

第二版

高等学校规划教材

Pharmaceutical
Technology

制药工艺学

霍 清 主编

+++++



化学工业出版社

制药工艺学

第二版

霍 清 主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

制药工艺学/霍清主编. —2 版. —北京: 化学工业出版社, 2016.2
ISBN 978-7-122-25915-8

I. ①制… II. ①霍… III. ①制药工业-工艺学-高等学校-教材 IV. ①TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 307392 号

责任编辑: 傅四周 余晓捷
责任校对: 王 静

装帧设计: 史利平

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 13 $\frac{1}{4}$ 字数 344 千字 2016 年 3 月北京第 2 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888(传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 34.00 元

版权所有 违者必究



制药工程专业是建立在化学、药学、工程学及生物技术基础上的新兴交叉学科。制药工艺学是制药工程专业的主干专业课程,是研究、设计、放大、选用、确定制备工艺和工业化过程,实现制药生产过程最优化的一门学科。制药工艺学是综合应用有机化学、分析化学、物理化学、药物化学、生物化学、药物分离技术及化工原理等课程的专门知识,形成结合生产实际的综合性专业课程,具有显著的应用性特征。

医药工业是一个知识密集型的高技术产业,各种新技术、新产品不断被开发,生产工艺不断改进。对于创新药物,要研究开发易于组织生产、成本低、操作简单、环境污染小、安全的生产工艺;对已经投产的药物,尤其是产量大、应用面广的品种,要研究开发更为先进的新技术路线和生产工艺。这就要求制药工程专业学生全面了解目前制药企业采用最多的新技术和工艺,了解药品从小试到生产放大的整个过程,熟悉药厂的三废处理方法,树立绿色生产的理念。

制药工艺学发展很快,目前,除了化学制药外,生物制药、手性药物拆分、天然药物分离等均采用了很多新技术。虽然,近年来国内外高校编写了多种版本的《制药工艺学》教材,但大多侧重于化学制药,而且,采用的实例大多比较陈旧,不能全面反映目前制药工业的新技术和新工艺。本教材以目前制药工业生产实例和新技术为基础,分别对生物技术制药、化学制药、现代中药制药等领域的研究内容和方法进行了详细和全面的阐述和介绍,包括工艺原理、设计放大、三废处理和绿色化学、技术参数要求等;采用大量当前制药企业实际生产实例,力求使学生在实例中掌握制药工艺原理,更好地把理论与生产实践相结合,培养学生分析和解决制药生产中实际问题的能力。

本教材是2010年7月出版的《制药工艺学》教材的修订版。在这次修订中,我们根据当前制药工业发展现状和新技术、新工艺的技术要求,结合初版的使用情况和读者的许多宝贵建议,调整和充实了部分章节:在化学制药工艺篇中,删去足叶乙苷生产工艺原理一章;在生物制药工艺学中,添加脂肪酶酯化儿茶素的生产工艺原理、L-乳酸发酵车间的工艺设计两章。

参与本教材编写工作的,都是具有丰富教学经验,并在该领域从事多年科研工作的人员,包括林强(第一、二、十二章)、霍清(第二~七、十二~十五章)、冯淑华(第八章)、葛喜珍(第一章)、权奇哲(第七、十三章)、冀颐之(第九、十、十一章)、张元(第十二章)。

本书可以作为制药工程专业本科生教材,也可供制药工业有关技术人员参考。编者进行了广泛的取材,也得到部分制药企业的大力支持,再次表示感谢。由于现代制药工艺学涉及的范围广,新技术、新工艺和新设备更新比较快,加之编者自身业务水平所限,书中难免有不足之处,望读者在使用过程中提出宝贵意见和建议。

编者

2015年12月于北京



上篇 化学制药工艺篇

◎ 第一章	化学制药工艺概述	2
第一节	化学药物概述	2
一、	化学药物的概念	2
二、	化学药物的发展	2
第二节	化学制药工艺学	3
一、	化学制药工艺学的研究内容	3
二、	化学制药研究的发展趋势	3
第三节	新药工艺研究与开发	3
一、	新药工艺研究的地位	4
二、	新药(含化学合成药、仿制药)工艺研究	4
三、	中药新药工艺研究	6
	参考文献	7
◎ 第二章	药物工艺路线的设计与选择	8
第一节	药物工艺路线的设计	8
一、	工艺路线的设计方法	8
二、	工艺路线设计的基本内容	10
第二节	药物合成工艺路线的设计	13
一、	利用类型反应法	14
二、	利用倒推法	18
三、	分子对称法	20
四、	模拟类推法	20
第三节	工艺路线的选择	22
一、	原辅材料的供应	22
二、	原辅材料更换和合成步骤改变	22
三、	合成步骤、操作方法与收率	23
四、	单元反应的次序安排	24
五、	技术条件与设备要求	25
	参考文献	25
◎ 第三章	工艺研究和中试放大	26
第一节	反应条件与影响因素	26

一、反应物的浓度与配料比	26
二、反应温度	29
三、压力	31
四、溶剂	31
五、催化剂	35
六、原料、中间体的质量控制	36
七、反应终点的控制	36
第二节 试验设计方法	37
一、概述	37
二、单因素优选法	38
三、正交设计法	41
四、均匀设计法	46
五、方差分析	52
第三节 中试放大与生产工艺	56
一、中试放大的研究内容和方法	57
二、工艺计算	59
三、车间布置设计	66
四、生产工艺规程	73
参考文献	74

◎ 第四章 手性制药技术

75

第一节 概述	75
一、命名规则	75
二、外消旋体的一般性质	76
三、外消旋体的拆分	78
第二节 手性药物的不对称合成	78
一、不对称合成的概念	78
二、手性合成的方法	79
参考文献	85

◎ 第五章 药厂的“三废”防治

86

第一节 概述	86
第二节 绿色化学	87
一、绿色化学概念	87
二、绿色化学原理	88
三、绿色化学的研究领域	93
第三节 废水的处理	98
一、基本概念	98
二、废水的由来及污染控制指标	98
三、废水处理的基本方法	99
四、废水的生化法处理	99
五、污泥的处理	102

第四节 废气和废渣的处理	102
一、废气的处理	102
二、废渣的处理	103
参考文献	103

◎ 第六章 托品酰胺的生产工艺原理 104

第一节 合成路线及其选择	104
一、以异烟酸为原料的合成路线	104
二、以皮考林为原料的合成路线	104
三、乙酰托品酰氯（侧链）的合成路线	105
第二节 托品酰胺的生产工艺原理及其过程	105
一、异烟酸乙酯的制备	105
二、4-甲基吡啶醇盐酸盐的制备	106
三、4-氯甲基吡啶盐酸盐的制备	108
四、N-乙基-N-（ γ -吡啶甲基）胺的制备	108
五、乙酰托品酰氯的制备	109
六、托品酰胺的制备	110
七、精制成品工艺	112
参考文献	112

◎ 第七章 头孢类抗生素粉针的生产工艺及车间设计 113

第一节 概述	113
一、抗生素的发展	113
二、抗生素的分类	115
三、抗生素的应用	115
第二节 头孢吡肟原料生产工艺原理及其过程	116
一、概述	116
二、头孢吡肟的生产工艺	116
三、头孢吡肟盐酸盐的包装	118
四、工艺流程	119
第三节 头孢类抗生素粉针的生产车间设计	120
一、头孢类粉针的生产工艺简介	120
二、无菌分装粉针和冻干粉针的生产特点与设计的要求	120
参考文献	121

下篇 生物制药工艺学

◎ 第八章 生物制药工艺学概述 124

第一节 生物药物概述	124
一、生物药物的概念	124
二、生物药物的性质	124
三、生物药物的分类	125

第二节 生物制药工艺学	126
一、生物制药工艺学的研究内容	126
二、生物制药研究的发展趋势	127
参考文献	130

◎ 第九章 多肽、蛋白类药物 131

第一节 多肽、蛋白类药物概述	131
一、多肽类药物	131
二、蛋白质类药物	132
第二节 多肽、蛋白质类药物的生产方法	133
一、多肽、蛋白质类药物的提取	133
二、多肽、蛋白质类药物的分离与纯化	134
三、蛋白质溶液的浓缩方法	135
第三节 多肽、蛋白类药物工艺实例	136
一、胸腺激素的生产工艺	136
二、干扰素的生产工艺	138
参考文献	140

◎ 第十章 酶类药物 141

第一节 酶类药物概述	141
第二节 酶类药物的生产方法	144
一、生化制备法	144
二、微生物发酵法	149
第三节 酶类药物工艺实例——超氧化物歧化酶的生产工艺	150
一、猪血超氧化物歧化酶的生产工艺	150
二、茶叶超氧化物歧化酶(SOD)的生产工艺	151
参考文献	152

◎ 第十一章 脂类药物 153

第一节 脂类药物概述	153
第二节 脂类药物的生产方法	155
一、直接抽取法	155
二、纯化法	155
三、化学合成或半合成法	157
四、生化转化法	157
第三节 脂类药物工艺实例	157
一、胆固醇的生产工艺	157
二、卵磷脂的生产工艺	158
参考文献	162

◎ 第十二章 银杏叶提取物的提取生产工艺

163

第一节 概述	163
一、银杏叶的化学成分	163
二、银杏叶提取物的药理及药用价值	164
三、银杏叶活性成分黄酮类化合物和银杏内酯类的提取方法	164
第二节 银杏叶提取物的提取生产工艺	165
一、GBE 小试提取工艺的研究	166
二、GBE 生产中试工艺的设计与实施	168
三、GBE 工业化生产的设计与实施	170
四、“三废”处理	172
参考文献	173

◎ 第十三章 葛根素颗粒剂的生产工艺及车间设计

174

第一节 概述	174
一、葛根的种植和采集	174
二、化学成分	174
三、葛根的国内外种植与利用情况	175
四、葛根素的临床应用	175
第二节 葛根素的提取生产工艺	176
一、提取工艺概述	176
二、提取车间工艺流程	176
三、主要设备	177
第三节 葛根素颗粒剂的车间设计	177
一、口服固体制剂的车间设计要点	177
二、颗粒剂的车间设计	177
参考文献	179

◎ 第十四章 脂肪酶酯化儿茶素的生产工艺原理

180

第一节 概述	180
一、儿茶素理化性质及其药理作用	180
二、儿茶素酯化反应原理	181
三、脂肪酶	182
第二节 脂肪酶酯化儿茶素的工艺研究	185
一、不同反应时间加入 4Å 分子筛对儿茶素转化率的影响	185
二、儿茶素与硬脂酸配比变化对儿茶素转化率的影响	186
三、不同反应温度对儿茶素转化率的影响	186
四、不同脂肪酸对儿茶素的转化率的影响	186
五、不同溶剂对儿茶素转化率的影响	188
六、油脂中儿茶素酯化产物抗氧化性研究	188
参考文献	189

第一节 概述	190
一、L-乳酸的用途及功能	190
二、国内外生产情况	191
第二节 600 吨/年 L-乳酸发酵车间设计	193
一、原材料、产品的主要技术规格及工艺流程图	193
二、工艺计算	194
三、主要设备的计算	197
参考文献	200

上篇 ▶▶

化学制药工艺篇

- 第一章 化学制药工艺概述
- 第二章 药物工艺路线的设计与选择
- 第三章 工艺研究和中试放大
- 第四章 手性制药技术
- 第五章 药厂的“三废”防治
- 第六章 托品酰胺的生产工艺原理
- 第七章 头孢类抗生素粉针的生产工艺及车间设计

第一章

化学制药工艺概述

化学制药工艺学是以有机合成设计和方法学为基础,结合制药工艺研究的新技术、新方法和绿色化学原理,阐述化学制药工艺的特点和规律,探讨化学合成药物的工艺。化学制药工艺学作为一门工程性学科,从工艺路线设计、合成工艺研究、中试放大工艺规程等理论方面,阐明化学制药的特点和基本规律。其着眼点是解决药品生产过程中的工程技术问题及产品质量的检控规范化,以求得最大的社会效益和经济效益;研究药品生产过程中的共同规律及理论基础;研究通过化学或生物反应及分离等单元操作制取药品的基本原理及实现工业化生产的工程技术,包括新产品、新工艺的研究、开发、放大、设计、质控与优化。

第一节 化学药物概述

一、化学药物的概念

化学合成药(synthetic drug)指以结构较简单的化合物或具有一定基本结构的天然产物为原料,经过一系列化学反应制得的对人体具有预防、治疗及诊断作用的药物。这些药物都是具有单一的化学结构的纯物质。化学合成药的发展已有100多年历史。19世纪40年代,氯仿等麻醉剂在外科和牙科手术中的成功应用,标志着化学合成药在医疗史上的出现。随着有机化学、药理学等学科的发展,化学合成药发展迅速,品种、产量、产值等均在其中占首要地位。世界上临床使用的化学合成药物品种已多达数千种。

二、化学药物的发展

21世纪化学合成药物仍然占有最大的比重,它的发展将呈现出十大趋势。

① 植物药是人们最早使用的药物,从植物药水煎剂到植物提取物再到植物有效成分的使用是药物使用上的进步,而用合成方法制备有效成分进行结构修饰,开发更多合成新药则是更重要的发展,21世纪这一过程将会延续。人们会从更多更广的范围包括海洋生物、特殊环境下的生物中去寻找有效活性成分,开发新药。

② 新结构类型抗生素的发现已经越来越困难,微生物对抗生素的耐药性的增加,及不合理地使用抗生素,使得一种抗生素的使用寿命愈来愈短。这种情况促使半合成及全合成抗生素在21世纪会继续发展。

③ 化学药物会紧密地推动药理学科的发展,药理学的进展又会促进化学合成药物向更加具有专一性的方向发展,不但具有更好的药效,毒副作用也会相应减少。

④ 一批带有高级计算机的仪器的发明,以及分离、分析手段的不断提高,特别是分析方法进一步的微量化和“分子生物化”,将使化学合成药物的质量进一步提高,开发速度进

一步加快。

⑤ 组合化学技术应用到获得新化合物分子上,是仿生学的一种发展,它将一些基本小分子装配成不同的组合,从而建立起具有大量化合物的化学分子库,结合高通量筛选,21世纪会寻找到具有活性的先导化合物。

⑥ 有机化合物仍是21世纪合成药物最重要的大量来源。

⑦ 酶、受体、蛋白质的三维空间结构会一个一个地被阐明,这对利用已阐明这些“生物靶点”进行合理药物设计,从而开发出新的化学合成药物是坚实的基础,也是最有前景的工作。

⑧ 进入21世纪手性药物会逐步占有相当大的比重。

⑨ 防治心脑血管疾病、癌症、病毒病及艾滋病、老年性疾病、免疫遗传疾病等重要疾病的合成药物是21世纪重点开发的新药。

⑩ 分子生物学技术、基因组学的研究成果,不但会发展出一类新型药物,也为化学合成药物的研究提供了重要的基础。

第二节 化学制药工艺学

一、化学制药工艺学的研究内容

化学制药工艺学主要研究以经济合理、安全可靠的方式实现药物的化学合成过程的方法,是合成药物、半合成药物及全合成药物实现工业生产过程中不可或缺的。化学制药工艺学的研究内容是合成药物的生产工艺原理,以及工艺路线设计、选择与创新,包括生产工艺路线的设计与选择、工艺研究、工艺放大及三废治理等。

化学合成药的生产绝大多数采用间歇法,大致分为三种:①全化学合成,大多数化学合成药是用基本化工原料和化工产品经各种不同的化学反应制得,如各种解热镇痛药;②半合成,部分化学合成药是以具有一定基本结构的天然产物作为中间体进行化学加工,制得如甾体激素类、半合成抗生素(如维生素A、维生素E等);③化学合成结合微生物(酶催化)合成,此法可使许多药品的生产过程更为经济合理,例如维生素C、甾体激素和氨基酸等的合成。化学合成药的生产,正朝着两个方向发展,对于产量很大的产品,陆续出现一些大型的高度机械化、自动化的生产车间;对于产量较小的品种,多采用灵活性很高的中、小型多性能生产设备(或称通用车间),按照市场需要,有计划地安排生产。

二、化学制药研究的发展趋势

化学制药工业是高速发展的高投入、高利润,品种多,更新快,竞争激烈的产业。很多制药公司都重视对新药的研究和开发,研究经费占药品销售额的8%~10%。研究内容包括:新的化学药物的合成,动物筛选,动物治疗试验,毒性试验和毒理学研究,药物代谢与动力学研究,分析研究和质量标准的制定,健康人的药理试验、临床试验、制剂研究、合成工艺研究等。

第三节 新药工艺研究与开发

新药研究包括两大部分,即新药临床前研究和新药临床研究。临床前研究属于新药的基

基础研究，主要包括制备工艺、质量标准、稳定性、药理、毒理等，制备工艺是整个研究的核心，是联结处方与临床的桥梁。

一、新药工艺研究的地位

新药是研制出来的，不是想象出来的。在处方决定以后，首先要做的是工艺研究，工艺研究是新药研究的基础，在工艺决定后，才能产生出一个充分发挥疗效、质量稳定的样品。在新药申报资料中，药效学试验、一般药理研究、急性和长期毒性试验、临床研究、质量标准以及稳定性等所有的研究资料都只能针对这个通过特定工艺研究后制备出来的样品来说明问题，如果离开了这个特定的样品，即使后续的研究水平再高、材料再详尽，也无法说明此新药。有些新药在审批前的临床试验中疗效很好，但审批上市后，发现疗效不佳，有可能是生产工艺和制备临床样品的工艺不完全一致所造成的。新药工艺有着非常重要的作用，是新药中不可缺少的一环。

二、新药（含化学合成药、仿制药）工艺研究

新药工艺研究是在科学合理筛选处方的基础上，在《药品生产质量管理规范（good manufacture practice, GMP）》要求下，对新药进行小试、中试以及放大生产，确定生产过程中的关键参数，并对这些关键参数进行在线控制，使产品在此生产工艺条件下具有较好的重现性、稳定性和质量均匀性。新药工艺研究的基本思路是通过工艺参数的优化，确定达到产品质量要求的生产参数范围。也就是说，在参数范围内生产，产品的质量才能达到均一性和稳定性，为生产工艺的实施（操作）提供可靠的试验依据。同时在产品的注册申报资料中对生产过程中的关键环节和关键参数也能进行充分的验证。其研究可分为三阶段实施，包括制备工艺的选择、工艺参数的确定和工艺验证等。首先在样品的小试阶段，通过对工艺参数的评价，到处方的合理性进行验证，筛选制备工艺，确定影响药品质量的关键参数；其次通过中试样品或生产样品的生产，确定工艺的耐用性，为生产工艺建立操作范围，并通过过程控制得到符合质量要求的产品；再次，在建立以上研究参数后最后对工艺进行验证。

1. 小试规模的工艺研究和优化

小试规模样品的工艺研究主要包含以下内容：确认最佳的处方组成，在处方筛选和优化过程中，通过药物与辅料相容性的研究以及处方的优化，基本得到有试验数据支持的处方组成。但由于在处方筛选中使用的设备和条件不一定适合生产，所以这种处方组成是否能在制备过程中制得符合要求的样品，需要在小试生产中得到确认。例如在小试样品的生产中，如果颗粒的流动性存在问题，就可能导致在胶囊灌装或压片时样品的片重或含量均匀性欠佳，则需要根据具体的工艺和设备，通过添加润滑剂或助流剂改善颗粒的流动性等，到处方进行调整，进而确定最佳的处方组成。

确定影响药品质量的关键参数，并对工艺参数做出评价，例如对口服固体制剂的生产，一般包括物料的粉碎、混合，及湿颗粒的制备、干燥、整粒、颗粒与润滑剂/助流剂的混合、压片、包衣、包装。如果将每一步骤作为一个生产单元，则应该对每一生产单元的参数进行评价，以保证下一道工序质量。例如，在片剂包衣工艺中，片芯的预热温度、预热时间、泵的型号、喷枪数量、喷枪的分布、喷射速度、喷枪孔径、喷枪与包衣锅的角度、喷枪与片芯的距离等均影响片剂的包衣，在此阶段需要对这些影响产品质量的参数进行研究和评价。确定主要参数后，通过对每一步骤生产单元工艺参数的研究，选择和确定对产品质量影响最大的一些参数作为制备过程中必须监控的参数，即所谓的关键工艺参数。通过关键工艺参数的控制，在规范的生产流程中，产品的质量才可以得到保证。如对于胶囊剂的生产，若采用高速制粒后灌装，则主辅料的粉碎时间、混合时间、黏合剂加入方式、黏合剂加入量、制粒温

度和湿度等均可视为工艺的关键参数。通过小试样品工艺研究、优化及工艺参数的评估,确定生产规模的处方组成,并为规模生产提供相关工艺参数范围。

2. 中试规模以及生产规模工艺的确认

中试是新药工艺研究的一个组成部分,也是一项具体的工作。中试是以实验室制备方法为依据,从生产角度来考虑,采用何种工艺路线和设备,使生产规模所制备的产品能与实验室规模所制备的样品达到质量上的一致性。实验室的制备方法只是中试条件的准备和选择,中试不是老药生产工艺的翻版,通过中试才能比较和考察在各单元操作中影响制剂质量的因素,才能研究控制质量的各项技术参数。

中试放大研究的目的是通过中试制定产品的生产工艺规程(草案)。通过中试,修订、完善小试的制备工艺及工艺参数范围,保证工艺达到生产稳定性、可操作性。所以,中试研究是实验室向大生产过渡的“桥梁”。中试研究一般需经过多批次试验,以达到工艺稳定;中试研究的规模不一定必须是10倍处方量,而是根据设备、工艺及品种的具体情况,做到中试规模的样品能够充分代表生产规模样品并模仿生产实际情况生产。其投料量越接近生产规模越能达到中试的目的,通过中试使工艺固定。中试使用的设备在性能上应和生产设备相一致,有些生产设备有专为中试用的,如一步制粒机、喷雾干燥机、冷冻干燥机等。如果中试的数量与生产数量有差距,中试时就不容易发现在大生产时所产生的问题,从中试过渡到大生产就有困难。例如煎煮液的固液分离的工艺,如果煎煮液量是10L,用一般的过滤方法很快就能完成,但如果放大到2000L,则用一般的过滤方法就要很长时间才能完成,还没有过滤完,药液就要长菌变质。这种情况下,就必须改变固液分离的方法,采用与生产量相适应的设备。

通过中试放大或生产规模的工艺,主要对工艺参数建立操作范围、确定工艺的可行性、耐用性以及确定足够的过程控制点等,也就是在关键参数控制范围内,均能较好地重现生产,有效保证批间产品质量的稳定性,为产品的生产奠定基础。工艺的耐用性研究又进一步验证工艺的可行性。例如对压片力的控制在3~5kg之间,能有效保证片剂在规定的时间崩解或溶出。

过程控制点一般包含关键工艺参数、制剂中间体的质量控制以及生产过程中的环境控制。工艺参数可以保证产品在此工艺条件下具有较好的工艺重现性,而制剂中间体的质量控制就是在工艺参数控制的条件下,对制剂中间体的质量进行定量的控制,以此保证终产品的质量。例如,在遇水分不稳定药物的片剂或胶囊剂生产过程中,在原辅料的粉碎设备、粉碎时间以及混合设备、混合时间等关键工艺参数确定后,原辅料的混合均匀性以及混合后中间体的水分控制也是作为过程控制点需要对每批样品进行定量检查的。制备过程中的环境控制主要是对片剂生产中环境温度、湿度、洁净度的要求,及注射剂生产过程中洁净度、无菌环境、温度等的控制,以保证片剂/胶囊或注射剂的微生物限度或无菌保障水平符合要求。环境控制参数对于制剂的生产非常重要。

3. 新药工艺验证

确定生产工艺后,需要对确定后的工艺进行工艺验证。工艺验证是在符合GMP车间内,按照中试规模或生产规模对工艺的关键参数、工艺的耐用性以及过程控制点全面地检验,通过样品生产的过程控制和样品的质量检验,全面评价工艺是否具有较好的重现性以及产品质量的稳定性。工艺验证的规模应该是生产规模,工艺验证的批次一般要求按照工艺研究的研究结果至少连续生产三批符合质量要求的样品。经过工艺验证和数据的积累,确定生产过程关键控制参数以及过程控制点,并建立生产过程的标准作业程序(standard operation procedure, SOP),至此制备工艺研究以及工艺的验证基本完成。

三、中药新药工艺研究

中药工艺过程对质量控制有至关重要的意义。传统工艺一般采用净选、粉碎、水煎、酒泡等工艺。现代中药来源于传统中药的经验和临床,依靠现代先进科学技术手段,遵守严格的规范标准,研究出优质、高效、安全、稳定、质量可控、服用方便,并具有现代剂型的新一代中药,符合并达到国际主流市场标准,可在国际上广泛流通。中药的工艺研究一般涉及药材前处理(包括炮制)、工艺合理性选择、提取、分离、纯化工艺研究、浓缩、干燥工艺研究、制剂成型工艺研究、中试工艺研究、工艺验证等环节。

1. 中药工艺研究的内容

工艺设计原则是小剂量、有效成分比例高、制剂生物利用度高、符合临床使用的要求,包括吸收快慢、作用时间长短、全身或局部、使用方便等。

要对方药进行分析。按中医治则,根据处方的君臣佐使,结合临床要求参考中药理化性质的研究成果及其药理作用,确定其有效部位,然后按其性质及剂型的需要进行工艺路线的设计。例如,有些处方中某些药味如陈皮需要先提取挥发油,有些药味需要以乙醇回流提取成浸膏,有些药味宜以细粉加入制剂中。

根据临床使用的要求和药物的稳定程度选择合适的剂型,临床常用剂型有注射剂、合剂、口服液、糖浆剂、酒剂、丸剂、散剂、煎膏剂、胶囊、滴丸、片剂、流浸膏、浸膏、乳剂、冲剂、混悬剂、软膏剂、膏药、橡胶膏剂、胶剂、栓剂、气雾剂、膜剂、缓释剂等。

在原药材的整理炮制过程中按中药饮片炮制规范的要求加工,有些制剂对药味有特殊的整理炮制要求,则应详细研究炮制的工艺全过程以及炮制品的质量标准。影响提取效果的主要因素有溶剂种类、药材的粒径、加水量、提取温度、提取时间、提取次数。在研究提取工艺中各项因素对提取效果的评价时,可用浸膏的总固体量及处方中某味药材的指标成分或有效成分量作为评价的指标。在决定煎煮次数时应考虑工时、能耗、环境保护等因素,选择合适的煎煮次数。筛选最佳的固液分离、浓缩和干燥方法。

2. 制备工艺的报审资料内容

- ① 处方。
- ② 工艺流程图。
- ③ 介绍工艺的全过程,说明每一步骤的意义。
- ④ 工艺优选的详细数据及对比。
- ⑤ 工艺的技术控制条件(方法、时间、温度、压力)及理由。
- ⑥ 工艺分工序中间体的质量检测要求、密度、含量、指标成分量、光谱吸收度等。
- ⑦ 应有3批以上的结果说明工艺的稳定性。

在质量标准中制法项必须详细写明制剂工艺的全过程,对质量有影响的关键工艺应列出控制的技术条件,并列出的关键半成品的质量标准。

3. 中药制药工艺应注意的问题

(1) 药材源头控制 中药材为中药制剂的主要原料,源头控制至关重要,我国中药材品种繁多,约有7000余种,其中常用中药材约500余种。工艺研究首先应从源头明确药材的基源、产地、规格等。药材的前处理包括炮制与加工、鉴定,成型工艺是在药材的炮制、浸出、纯化、浓缩或干燥等系列工艺研究后,获得半成品(也可称为原料)的基础上,根据半成品特性和医疗要求,将其制成能直接供临床应用剂型的工艺过程。

(2) 保留与疗效有关的成分 工艺的合理与否,首先考虑其是否能最大限度地保留与疗效有关的成分(即所谓的有效成分),采用何种工艺才能最大限度地发挥药效等问题,需进行大量文献的系统查阅及研究,明确各种中药材的化学成分、功效、药理、毒理等,从而设

计工艺路线。若处方中大多数中药的活性成分(或部位)为挥发油,那么工艺设计可以挥发油的提取为主或分别提取。有些中药材中的主要有效成分遇热不稳定,若采用较长时间的提取、浓缩,会使有效成分遭到破坏,如斑蝥中的斑蝥素。中药材的有效成分在醇中不溶,采用水煎醇沉的工艺可造成有效成分的大量沉淀而损失,如多糖类。有些药味中的有效成分溶出较慢,用常规的煎煮时间提取不完全,有效成分仍有较多量存在于残渣中,如人参。若处方中各药味的活性成分不明确,应根据药物适应证选择有代表性的药理指标进行工艺路线的筛选。即使是来源于临床的公认处方,在进行工艺设计及剂型选择时,也要注重文献资料的查阅和研究。

(3) 工艺设计时注意环境保护 中药新药工艺研究选择时要特别注意工艺的合理性,特别是在研究选择提取纯化工艺时注意尽可能避免造成药材、溶剂资源的浪费和注意保护环境,谨慎使用有机溶剂,特别要考虑有机溶剂的残留。如有些工艺采用乙醚脱脂或乙醚提取,进行大生产时就会碰到困难;有些工艺中采用了毒性大、成本高的有机溶剂提取或洗涤,无法进行大生产。工艺中应避免使用高毒性(如苯、四氯化碳)和应限制的第二类溶剂(如氯仿、甲醇),对于低毒溶剂如乙醇、丙酮、乙酸乙酯、正丁醇等,应对有机溶剂残留量进行限量控制,同时尽量做到回收利用。

(4) 加强工艺研究及工艺验证 工艺研究一般要经过实验室小试、中试放大、大生产,工艺验证贯穿其中。一般在小试阶段要考察完成影响产品质量的关键工艺及影响因素,优化工艺条件,确定基本合理的工艺参数范围。工艺验证是确保生产工艺能在其规定的设计参数内始终如一地生产出符合其预先规定的质量的产品并提供书面证据。工艺验证方法以关键工艺变量的控制为手段,连续测试3次或以上,将工艺参数研究确定并控制在正常范围内。所以,工艺验证不等于最优化,强调的是工艺的可靠、可重复,及产品质量的稳定均一。



参考文献 ▶▶

- [1] 计志忠. 化学制药工艺学. 北京: 化学工业出版社, 1980.
- [2] 王效山. 制药工艺学. 北京: 北京科学技术出版社, 2004.
- [3] 魏农农. 仿制药品处方与工艺研究. 中国新药杂志, 2009, 18 (2): 105-107.
- [4] 马秀璟, 张永文, 周刚. 浅谈中药新药工艺研究及其对质量控制的意义. 解放军药学学报, 2008, 24 (6): 557-559.
- [5] 黄晓龙. 新药(化学药品)申报资料中原料药制备工艺存在的问题. 中国新药杂志, 2000, 9 (4): 282-284.
- [6] 倪艳. 中药新药工艺设计及研制过程中的几点体会. 山西中医学院学报, 2004, 5 (3): 59-61.
- [7] 朱承伟. 新药的工艺研究. 中药新药与临床药理, 1992, 3 (3): 51-55.