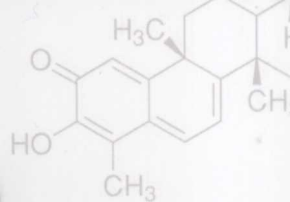
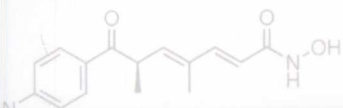


ZHIYAO GONGYIXUE



制药工艺学

林强 霍清 主编



化学工业出版社

ZHIYAO GONGYIXUE

制药工艺学

林强 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/林强, 霍清主编. —北京: 化学工业出版社, 2010.6
ISBN 978-7-122-08383-8

I. 制… II. ①林…②霍… III. 制药工业-工艺学
IV. TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 075627 号

责任编辑: 傅四周 余晓捷
责任校对: 边 涛

装帧设计: 杨 北

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 装: 化学工业出版社印刷厂

787mm×1092mm 1/16 印张 12 字数 319 千字 2010 年 7 月北京第 1 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: 29.80 元

版权所有 违者必究

前 言

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，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。本教材采用大量现在制药企业生产实例，力求使学生通过实例掌握制药工艺原理，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。

参与本教材编写工作的人员，都具有丰富教学经验，并在该领域从事多年科研工作，包括林强（第1、2、13章）、霍清（第2、3、4、5、6、7章）、冯淑华（第9章）、葛喜珍（第1章）、权奇哲（第8、14章）、冀颐之（第10、11、12章）、张元（第13章）。

本教材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。编者编写过程中广泛取材，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，限于编者自身业务水平，本教材内容中不免有不足之处，望读者在使用过程中提出宝贵意见和建议。

编者

2010年5月于北京

目 录

上篇 化学制药工艺篇

第一章 化学制药工艺概述	2	一、概述	37
第一节 化学药物概述	2	二、单因素优选法	38
一、化学药物的概念	2	三、正交设计法	41
二、化学药物的发展	2	四、均匀设计法	46
第二节 化学制药工艺学	3	五、方差分析	51
一、化学制药工艺学的研究内容	3	第三节 中试放大与生产工艺	56
二、化学制药研究的发展趋势	3	一、中试放大的研究内容和方法	57
第三节 新药工艺研究与开发	3	二、工艺计算	58
一、新药工艺研究的地位	3	三、车间布置设计	66
二、新药(含化学合成药、仿制药)工艺研究	4	四、生产工艺规程	73
三、中药新药工艺研究	5	参考文献	73
参考文献	7	第四章 手性制药技术	74
第二章 药物工艺路线的设计与选择	8	第一节 概述	74
第一节 药物工艺路线的设计	8	一、命名规则	74
一、工艺路线的设计方法	8	二、外消旋体的一般性质	75
二、工艺路线设计的基本内容	10	三、外消旋体的拆分	76
第二节 药物合成工艺路线的设计	13	第二节 手性药物的不对称合成	77
一、利用类型反应法	14	一、不对称合成的概念	77
二、利用倒推法	18	二、手性合成的方法	78
三、分子对称法	19	参考文献	84
四、模拟类推法	20	第五章 药厂的“三废”防治	85
第三节 工艺路线的选择	22	第一节 概述	85
一、原辅材料的供应	22	第二节 绿色化学	86
二、原辅材料更换和合成步骤改变	22	一、绿色化学概念	86
三、合成步骤、操作方法与收率	23	二、绿色化学原理	86
四、单元反应的次序安排	24	三、绿色化学的研究领域	92
五、技术条件与设备要求	25	第三节 废水的处理	97
参考文献	25	一、基本概念	97
第三章 工艺研究和中试放大	26	二、废水的由来及污染控制指标	97
第一节 反应条件与影响因素	26	三、废水处理的基本方法	98
一、反应物的浓度与配料比	26	四、废水的生化法处理	98
二、反应温度	29	五、污泥的处理	101
三、压力	31	第四节 废气和废渣的处理	101
四、溶剂	31	一、废气的处理	101
五、催化剂	35	二、废渣的处理	102
六、原料、中间体的质量控制	36	参考文献	102
七、反应终点的控制	36	第六章 托品酰胺的生产工艺原理	103
第二节 试验设计方法	36	第一节 合成路线及其选择	103
		一、以异烟酸为原料的合成路线	103

二、以皮考林为原料的合成路线	103	三、乙醛缩二甲醇的制备	120
三、乙酰托品酰胺(侧链)的合成路线 ..	104	第四节 以鬼臼毒素为原料新的	121
第二节 托品酰胺的生产工艺原理及其 ..		生产工艺原理及其过程	121
过程	104	一、4,6-O-亚乙基-D-葡萄糖吡喃糖的制备 ..	121
一、异烟酸乙酯的制备	104	二、4,6-O-亚乙基-1-O-苯甲氧酰基-2,3-	
二、4-甲基吡啶醇盐酸盐的制备	105	二-O-二氯乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖的	
三、4-氯甲基吡啶盐酸盐的制备	106	制备	121
四、N-乙基-N-(γ -吡啶甲基)胺的制备 ..	107	三、4,6-O-亚乙基-2,3-二-O-二氯乙酰基-	
五、乙酰托品酰胺的制备	108	β -D-葡萄糖吡喃糖的制备	121
六、托品酰胺的制备	109	四、4'-二氯乙酰基-4'-去甲表鬼臼	
七、精制成品工艺	110	毒素的制备	122
参考文献	111	五、4'-二氯乙酰基-4'-去甲表鬼臼毒素-4,6-	
第七章 足叶乙苷的生产工艺原理	112	O-亚乙基-2,3-二-O-二氯乙酰基- β -D-	
第一节 合成路线及其选择	112	葡萄糖吡喃糖苷(14)的制备	122
一、合成路线A	112	六、4'-去甲表鬼臼毒素-4,6-O-亚乙基- β -	
二、合成路线B	113	D-葡萄糖吡喃糖苷(VP16-213, 8)	
第二节 以鬼臼毒素为原料的		的制备	123
生产工艺原理及其过程	115	参考文献	123
一、制备1-溴-1-去氧-4'-去甲基表鬼 ..		第八章 头孢类抗生素粉针的生产工艺及 ..	
臼毒素	115	车间设计	124
二、制备4'-去甲基表鬼臼毒素	115	第一节 概述	124
三、制备4'-苄氧羰基-4'-去甲基 ..		一、抗生素的发展	124
表鬼臼毒素	116	二、抗生素的分类	126
四、制备2,3,4,6-四-O-乙酰基-4'- ..		三、抗生素的应用	126
苄氧羰基-4'-去甲基表鬼臼毒素-		第二节 头孢吡肟原料生产工艺原理及其 ..	
β -D-吡喃葡萄糖苷	117	过程	127
五、制备4'-苄氧羰基-4'-去甲基鬼臼毒 ..		一、概述	127
素- β -D-吡喃葡萄糖苷	117	二、头孢吡肟的生产工艺	127
六、制备4'-去甲基表鬼臼毒素- β -D-葡萄 ..		三、头孢吡肟盐酸盐的包装	129
糖苷	118	四、工艺流程	130
七、制备4'-去甲基表鬼臼毒素- β -D-亚乙 ..		第三节 头孢类抗生素粉针的生产车间 ..	
基吡喃葡萄糖苷	119	设计	131
第三节 侧链的生产工艺原理	119	一、头孢类粉针的生产工艺简介	131
一、由葡萄糖制备 α -溴代四乙酰基葡 ..		二、无菌分装粉针和冻干粉针的 ..	
萄糖	119	生产特点与设计要 求	131
二、由 α -溴代糖制备2,3,4,6-O-四乙酰基-		参考文献	132
β -D-吡喃葡萄糖	120		

下篇 生物制药工艺学

第九章 生物制药工艺学概述	134	第十章 多肽、蛋白类药物	140
第一节 生物药物概述	134	第一节 多肽、蛋白类药物概述	140
一、生物药物的概念	134	一、多肽类药物	140
二、生物药物的性质	134	二、蛋白质类药物	141
三、生物药物的分类	135	第二节 多肽、蛋白类药物的生产方法	142
第二节 生物制药工艺学	136	一、多肽、蛋白类药物的提取	142
一、生物制药工艺学的研究内容	136	二、多肽、蛋白类药物的分离与纯化	143
二、生物制药研究的发展趋势	137	三、蛋白质溶液的浓缩方法	144
参考文献	139	第三节 多肽、蛋白类药物工艺实例	145

一、胸腺激素的生产工艺	145	第一节 概述	170
二、干扰素的生产工艺	147	一、银杏叶的化学成分	170
参考文献	148	二、银杏叶提取物的药理及药用价值	170
第十一章 酶类药物	149	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	171
第一节 酶类药物概述	149	第二节 银杏叶提取物的提取生产工艺	172
第二节 酶类药物的生产方法	152	一、GBE 小试提取工艺的研究	173
一、生化制备法	152	二、GBE 生产中试工艺的设计与实施	175
二、微生物发酵法	156	三、GBE 工业化生产的设计与实施	177
第三节 酶类药物工艺实例——超氧化物歧化 酶的生产工艺	158	四、“三废”处理	179
一、猪血超氧化物歧化酶的生产工艺	158	参考文献	180
二、茶叶超氧化物歧化酶 (SOD) 的生产 工艺	159	第十四章 葛根素颗粒剂的生产工艺及车间 设计	181
参考文献	159	第一节 概述	181
第十二章 脂类药物	160	一、葛根的种植和采集	181
第一节 脂类药物概述	160	二、化学成分	181
第二节 脂类药物的生产方法	162	三、葛根的国内外种植与利用情况	182
一、直接抽取法	162	四、葛根素的临床应用	182
二、纯化法	162	第二节 葛根素的提取生产工艺	183
三、化学合成或半合成法	164	一、提取工艺概述	183
四、生化转化法	164	二、提取车间工艺流程	183
第三节 脂类药物工艺实例	164	三、主要设备	184
一、胆固醇的生产工艺	164	第三节 葛根素颗粒剂的车间设计	184
二、卵磷脂的生产工艺	165	一、口服固体制剂的车间设计要点	184
参考文献	169	二、颗粒剂的车间设计	184
第十三章 银杏叶提取物的提取生产工艺	170	参考文献	186

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 足叶乙苷的生产工艺原理
- 第八章 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、控制与优化。

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、病毒及艾滋病、老年性疾病、免疫遗传性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、小型高性能生产设备（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%。研究内容主要包括：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是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；第三，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，对处方进行调整，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内崩解或溶出。

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。

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，选择合理的煎煮次数。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，成型工艺的研究是在药材的炮制、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。工艺验证是可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.

第二章 药物工艺路线的设计与选择

药物的生产工艺路线是具有工业生产价值的合成途径，是药物生产的技术基础和依据，具有技术先进性和经济合理性，是衡量生产技术水平高低的尺寸。一个药物有多种合成途径，但不是每条都具备生产价值。工艺路线的设计和选择就是确定一条最经济、最有效、最绿色环保的生产工艺路线。

第一节 药物工艺路线的设计

化学合成药物一般是由化学结构比较简单的化工原料经过一系列化学合成和物理处理制备药物的过程（习惯称为全合成），或是由具有一定基本结构的天然产物经过结构改造和物理处理制备药物的过程（习惯称为半合成）。合成一种药物，由于采用的原料品质、来源不同，其合成的途径与化学反应不同，要求的技术条件和操作方法亦随之而变，最后得到的产物质量、收率和成本也就有所不同，甚至差别悬殊。因此，在化学合成药物生产领域采用先进的技术和经济合理的生产工艺路线是工艺研究中的重要课题。对于经过药理试验、临床试用已经确定疗效的新药来说，则须设计并选择一条适于工业化大生产要求的工艺路线。随着科学的发展和技术的进步，不断出现新材料、新反应、新技术以及新工艺，对于已经投产的原工艺路线和生产方法，则应进行革新、改造，以提高生产率，降低成本，减少生产过程中对环境的影响。

一、工艺路线的设计方法

工艺研究前要做的准备工作：首先必须查阅大量国内外相关文献资料，只有在占有第一手详细资料的基础上，才能开始工艺研究。国内外文献资料查阅的内容很多，需要进行系统查阅，分类整理，并写出该药物的文献综述。文献综述的内容大致有下列5个方面。

① 药理和临床试验的情况，包括药理作用、药物代谢及其特点和适应证，临床治疗效果、毒性和副作用，剂型、剂量和用法，以及与其他药物相比较的优缺点。

② 国内外已发表的各种合成路线和制备方法，包括有关原辅料的来源、制备等。

③ 有关各步化学反应的原理、技术条件、影响因素和操作方法。尤其对于有希望用于工业化生产的合成路线中的每一步化学反应和所需的重要设备，如耐高温、高压、高真空以及深度冷冻等特殊要求的设备问题等，更应详细查阅。

④ 原辅材料、中间体和产物的理化性质，包括光谱数据、化工常数以及各种有毒物质的毒性作用和防护方法等。

⑤ 原辅材料、中间体和产物的质量标准和分析方法。有些新药或新产品文献上尚无规定的质量标准时，应拟订分析研究项目。

在系统收集有关药物方面的文献资料时，可使用下列方法。

1. 《默克索引》(The Merck Index)

The Merck Index (《默克索引》) 是美国 Merck 公司出版的一本在国际上享有盛名的化学药品大全。第一版在 1889 年出版，该书最初只是 Merck 公司化学品、药品的目录，只有

170 页, 现已发展成为一本 2000 多页的化学药品、药物和生理性物质的综合性百科全书。它介绍了 10000 多种化合物的性质、制法以及用途, 注重对物质药理、临床、毒理与毒性研究情报的收集, 并汇总了这些物质的俗名、商品名、化学名、结构式, 以及商标和生产厂家名称等资料。

该索引目前有印刷版、光盘版和网络版三种出版形式。

光盘版《默克索引》只需做一下简单安装即可使用, 为快速查找相关信息提供了极大方便。光盘可做文本检索 (text search) 和结构式检索 (structure search), 结构式检索可用物质的全结构 (structures) 或者亚结构 (sub structures) 检索; 文本检索提供了快速检索 (quick search)、菜单检索 (menu search)、指令检索 (command search) 三种检索方式。还可以进行逻辑组配 (AND、OR、NOT) 和截词 (*、?) 检索。文本检索条目包括化合物的各种名称、商品代号、CA 登记号、来源、各种物理常数、性质、用途、毒性及参考文献等。

在检索条目中, 各种物质名称包括通用名 (generic name)、化学文摘名 (CA name)、商品名 (trade name)、俗名 (synonym name)、衍生物 (derivative type) 等, 名称可以是全称 (names) 或者部分名称 (partial names); 物理常数包括分子质量 (molecular weight)、密度 (density)、沸点 (boiling point)、熔点 (melting point)、折射率 (refractive index)、旋光性 (optical rotation values)、紫外吸收值 (UV absorption values)、毒性 (toxicity) 等; 其他还包括结构式 (structure)、分子式 (molecular formula)、药品代码 (drug code)、Chemical Abstracts 登记号 (CAS registry number)、生产厂家名称 (manufacturer name) 等《默克索引》光盘提供的检索条目。

另外,《默克索引》还有一个命名反应库 (name reactions), 收集了 400 多个有机化学反应。在“Tables”下面提供了 5 个数据表: amino acid abbreviations (氨基酸缩写表)、cancer chemotherapy regimens (癌症化学疗法)、company code letters (公司代码字母)、company register (公司注册号) 和 glossary (术语表)。

默克索引主题范围: 农业化学 (包括农药和除莠剂)、生物制品、具有环境意义的化合物、人类药物、天然产品、商业和研究用的有机物与无机物。

2. 美国化学文摘 (CA)

美国化学文摘是涉及学科领域最广、收集文献类型最全、提供检索途径最多、部卷最为庞大的一部著名的世界性检索工具。报道了世界上 150 多个国家、56 种文字出版的 16000 种科技期刊、科技报告、会议论文、学位论文、资料汇编、技术报告、新书及视听资料, 还报道 30 多个国家和 2 个国际组织的专利文献。CA 收录的文献占世界化学化工文献总量的 98%, 文献量 50 万/年。CA 每年出版两卷, 半年一卷, 每卷 26 期, 每周一期, 分为 5 大类 80 小类。生物化学 (1~20), 有机化学 (21~34), 高分子化学 (35~46), 应用化学和化学工程 (47~64), 物理化学、无机化学和分析化学 (65~80)。CA 的收录范围广, 有期刊论文、会议录、技术报告、专利、视听资料等, 在文摘里没有混排, 而是分开排列, 以便读者查找。CA 完整的检索体系为用户从不同角度进行检索提供了方便, CA 的索引可以分为以下几类。

期索引: 关键词索引、专利索引、著者索引。

卷索引: 化学物质索引、普通主题索引、著者索引、分子式索引和专利索引。

卷辅助索引: 环系索引和杂原子索引。

累积索引: 化学物质索引、普通主题索引、著者索引、分子式索引、专利索引。

指导性索引: 索引指南和登记号索引。

在工艺研究阶段, 美国化学文摘是非常实用的资料来源。

3. 网站

下面是一些常用的有关有机合成的网站：

www.orgsyn.org;

http://www.organic-chemistry.org/synthesis/;

http://www.knovel.com/web/portal/browse/display? _EXT _KNOVEL _DIS-PLAY_bookid=2195;

http://www.chempensoftware.com/organicreactions.htm;

http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/;

http://www.organicworldwide.net/;

http://pubs.acs.org;

http://www.drugfuture.com/Index.html (中文)。

二、工艺路线设计的基本内容

1. 工艺路线设计的意义

药物工艺路线设计的基本内容，主要是针对已经确定化学结构的药物或潜在药物，研究如何应用化学合成的理论和方法，设计出适合其生产的工艺路线。其意义表现为：

① 具有生物活性和医疗价值的天然药物，由于它们在动植物体内含量太少，不能满足需求，因此需要全合成或半合成；

② 根据现代医药科学理论找出具有临床应用价值的药物后，必须及时申请专利和进行化学合成与工艺设计研究，以便经新药审批获得新药证书后，尽快进入规模生产。

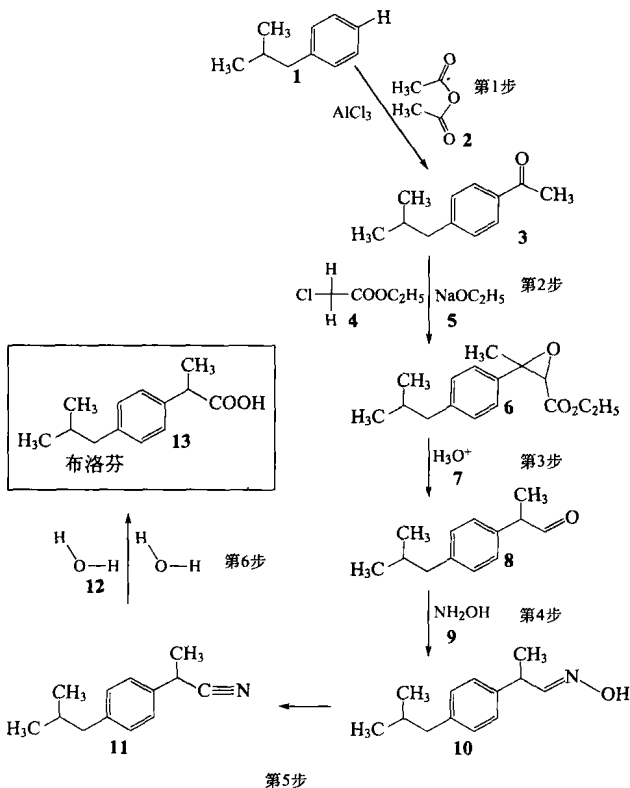


图 2-1 Boots 公司的 Brown 方法

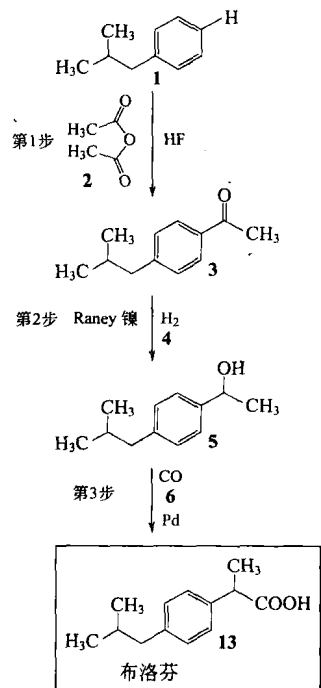


图 2-2 BHC 公司发明的绿色方法