



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全/国/高/等/教/育/药/学/类/规/划/教/材

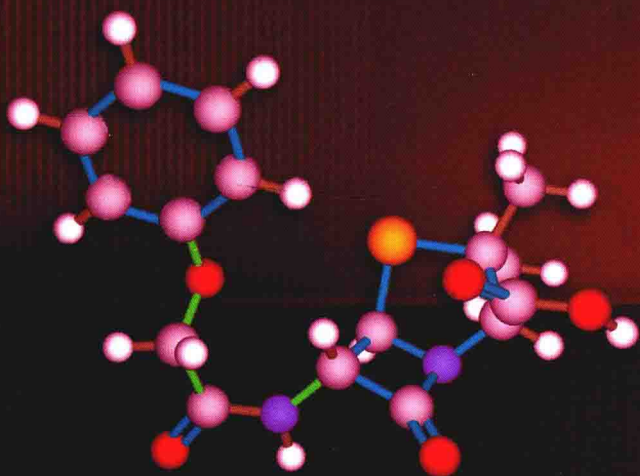
制药工艺学

Pharmaceutical Technology

第二版

元英进 主编

赵广荣 孙铁民 副主编



化学工业出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全/国/高/等/教/育/药/学/类/规/划/教/材

制药工艺学

Pharmaceutical Technology

第二版

元英进 主编

赵广荣 孙铁民 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

制药工艺是把药物产品化的一个技术过程,是现代医药行业的关键技术领域。《制药工艺学》(第二版)以制药技术特征和共性规律为基础,对生物制药、化学制药进行整体设计,把现代制药工艺、研发技术指导原则和药品生产质量管理规范有机地结合起来,设计了生物制药工艺、化学制药工艺和共性技术三篇,共 21 章,对其进行了详细全面的阐述。内容上充分突出核心知识单元,反映选修知识单元,明确知识点,包括工艺原理、工艺过程及设备、质量控制,并进行典型产品应用示范举例。

绪论介绍制药工艺在整个药品生产制造流程中的地位和重要性,制药工艺的种类、特点及所涵盖的内容。生物制药工艺篇,按技术类型进行内容设计,包括微生物制药、基因工程制药、动物细胞制药工艺等。典型产品包括青霉素、维生素 C、谷氨酸、重组人干扰素、重组人红细胞生成素等生产工艺。化学制药工艺篇,按反应与合成关系进行内容设计,包括制药工艺路线设计、化学工艺及其安全性、手性制药,典型产品包括奥美拉唑、紫杉醇、头孢菌类抗生素等生产工艺。共性技术篇,按原料药工艺的共性技术需求进行内容设计,包括质量源于设计与制药工艺优化、反应器与放大设计、工艺计算、中试工艺研究与验证、三废处理工艺等。

《制药工艺学》(第二版)反映了现代医药行业的发展方向,体现了各制药领域的发展前沿,基础理论知识丰富,应用参考价值高,适用范围广。本教材是普通高等教育“十一五”国家级规划教材,适用于本科制药工程专业可作为药物制剂、药学等专业本科生教材,也可作为医药科研、生产等相关技术人员的参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

制药工艺学/元英进主编. —2 版. —北京: 化学工业出版社, 2017. 8
普通高等教育“十一五”国家级规划教材 全国高等教育药学类规划教材

ISBN 978-7-122-30179-6

I. ①制… II. ①元… 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 (2017) 第 164146 号

责任编辑: 徐雅妮
责任校对: 王素芹

文字编辑: 刘志茹
装帧设计: 关 飞

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: 大厂聚鑫印刷有限责任公司
787mm×1092mm 1/16 印张 26 插页 1 字数 640 千字 2017 年 10 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。

《制药工艺学》编写人员

主 编 元英进

副主编 赵广荣 孙铁民

编写人员 (以姓氏笔画为序)

丁明珠	天津大学化工学院制药工程系
元英进	天津大学化工学院制药工程系
田 莉	天津华立达生物工程有限公司
冯 霞	天津大学理学院化学系
朱宏吉	天津大学化工学院制药工程系
孙铁民	沈阳药科大学制药学院
李 梅	天津华立达生物工程有限公司
李艳妮	天津大学化工学院制药工程系
李振华	浙江工业大学药学院
宋 航	四川大学化学工程学院
张 磊	原天津华立达生物工程有限公司
赵广荣	天津大学化工学院制药工程系
钟为慧	浙江工业大学药学院
徐建宽	天津天士力集团股份有限公司
郭 铭	天津药业集团有限公司
程景胜	天津大学化工学院制药工程系

前言

《制药工艺学》自 2007 年出版以来,经过了 10 年的教学实践和使用,取得了显著成效。2009 年制药工艺学课程教学团队被评为国家级教学团队,2015 年制药工艺学课程转型升级为国家精品资源共享课程,教学内容全部在爱课程网上线。

在过去的 10 年里,我国经济全面高速发展,制药企业进行了两轮 GMP 认证,制药行业得到前所未有的发展。我国已成为全球制药大国,制药产业对国民经济的贡献率不断提高。目前,我国正在全面建设创新型国家、实施《中国制造 2025》,进入经济转型和产业升级的新阶段。我国有望成为全球第二大医药市场,制药企业正在走向国门、全球化发展,制药行业正在转向创药与制药相结合、内涵式发展,全面提升药品质量,保障患者用药安全。为了适应我国制药行业发展对制药工程专业人才创新性和国际化的新要求,我们对《制药工艺学》教材进行了全面修订。

本次修订坚持以下基本原则:

第一,将药品研发和生产的法规要求与制药工艺相结合,体现本教材的实用性,服务于研发与生产型适用性人才的培养;

第二,将最新前沿科技成果与制药工艺相结合,体现本教材的先进性,服务于创新型人才培养;

第三,将质量源于设计引入制药工艺的研究中,体现本教材与国际接轨,服务于国际化人才培养;

第四,将增加新内容与精简相结合,体现本教材结构的科学性和教学内容的完整性,服务于教师的讲授和学生的自学。

为此,我们对教材的组织结构和知识体系进行了调整,删去了个别典型产品的生产工艺,精简了部分章节,增加了新的章节。把生物制药工艺调整为第 1 篇,删去“重组人胰岛素和重组人生长素生产工艺”、“抗体药物制备工艺”、“疫苗制备工艺”。把化学制药工艺调整为第 2 篇,删去“氯霉素生产工艺”、“甾体激素生产工艺”、“其他典型合成药物生产工艺”,增加“化学制药工艺安全性”。第 3 篇为共性技术,增加“质量源于设计与制药工艺优化”。

本教材的修订工作由教学、科研、生产一线工作者共同完成,具体分工如下:第 1 章绪论(元英进,赵广荣),第 2 章微生物制药工艺(赵广荣,元英进),第 3 章抗生素发酵生产工艺(程景胜,元英进),第 4 章氨基酸发酵生产工艺(赵广荣,元英进),第 5 章维生素发酵生产工艺(丁明珠,元英进),第 6 章基因工程制药工艺(赵广荣,元英进),第 7 章重组人干扰素生产工艺(张磊,李梅,田莉,徐建宽,赵广荣),第 8 章动物细胞制药工艺(赵广荣,元英进),第 9 章重组人红细胞生成素生产工艺(赵广荣,元英进),第 10 章化学制药工艺路线的设计方法(李艳妮,孙铁民),第 11 章化学制药工艺研究(李艳妮,孙铁民),

第 12 章化学制药工艺安全性 (李振华, 钟为慧), 第 13 章手性制药工艺 (宋航), 第 14 章奥美拉唑生产工艺 (李艳妮), 第 15 章紫杉醇生产工艺 (冯霞, 元英进), 第 16 章头孢菌类抗生素生产工艺 (钟为慧), 第 17 章质量源于设计与制药工艺优化 (赵广荣, 郭铭), 第 18 章反应器与放大设计 (朱宏吉), 第 19 章制药工艺计算 (朱宏吉), 第 20 章制药中试工艺研究与验证 (赵广荣), 第 21 章三废处理工艺 (朱宏吉)。

本教材第一版所有作者的原创性工作, 为本次修订奠定了坚实基础。受教育部高等学校药学类专业教学指导委员会的委托, 2016 年 7 月由天津大学承办了第一届全国高校制药工艺学骨干教师培训班, 授课专家和参会教师对制药工艺学教材修订提出了宝贵意见与有益建议。在问卷调查中, 先后收到多所兄弟院校教师对制药工艺学教材的编写建议。在修订过程中, 化学工业出版社给予了大力支持, 天津大学制药工程专业研究生马雅婷、宋倩倩、曹嘉誉、张雷、李士林、苑林晨、王恩旭、杨慧、田丽、宋顺意、刘金丛、孙晓翠等参与了部分资料收集、绘图和计算等工作。在此, 对他们们的热心帮助和鼎力支持一并致以衷心的感谢。

制药工艺学发展很快, 特别是新技术、新方法、新设备的应用。虽然编者进行了大量详细的取材和精心编写工作, 但由于时间紧迫, 加之编者自身的业务水平有限, 不足之处在所难免, 望读者在使用中提出宝贵的意见和建议, 以便进一步完善。

编 者

2017 年 6 月

第一版前言

制药工程是建立在化学、药学、生物技术和工程学基础上的新兴交叉学科，主要解决药品生产过程中的工程技术问题和实施“药品生产质量管理规范”(GMP)，实现药品的规模化生产和规范化管理。通过研究化学或生物反应及分离等单元操作，探索药物制造的基本原理及实现工业化生产的工程技术，包括新工艺、新设备、GMP改造等方面的研究、开发、放大、设计、质控与优化等。

1995年首先在美国科学基金的资助下，在新泽西州立大学 Rutgers 分校(The State University of New Jersey, Rutgers)诞生了制药工程研究生教育计划，标志着制药工程专业研究生教育的开端。现在美国、加拿大、英国、德国、日本和印度等国家高校都有制药工程专业本科生和研究生教育。我国教育部于1998年在化工与制药类下设置制药工程本科专业，授予工学学士学位，现已有百余所高校开办制药工程专业本科教育。1998年国务院学位办批准培养制药工程领域工程硕士研究生，2003年又批准培养制药工程工学研究生，基本形成了我国制药工程学科、专业教育体系。

为了适应现代制药行业对高层次人才的需求，作者在《现代制药工艺学(上册)》(化学工业出版社，2004年)使用的基础上，经过多次研讨和交流，对教材的结构、层次、内容等方面进行修改，编写了《制药工艺学》，作为普通高等教育“十一五”国家级规划教材，用于制药工程专业的学位课程教学用书。

本书以制药技术特征和共性规律为基础，对化学制药、生物技术制药进行整体设计与有机整合，结合现代制药企业的制药工艺要求和生产质量管理规范，设置化学制药、生物技术制药和共性技术三个领域，对制药工艺学进行了较详细、全面的阐述。内容上充分突出核心知识单元，扩展选修知识单元，明确知识点，包括工艺原理、工艺过程及设备、质量控制，并进行典型产品应用示范举例。

第一章绪论(元英进，赵广荣)，介绍制药工艺学在整个药品生产制造的流程工业中的地位和重要性，制药工艺的种类、其特点及所涵盖的内容；制药技术的发展历史、现状及其展望。

第一篇为化学制药工艺，按反应与合成关系进行核心单元设计，包括八章。第二章化学制药工艺路线的设计与选择(孙铁民)，第三章化学制药的工艺研究(孙铁民)，第四章手性制药技术(冯霞，元英进)，第五章氯霉素生产工艺(孙铁民)，第六章紫杉醇生产工艺(冯霞，元英进)，第七章半合成抗生素生产工艺(孟舒献)，第八章甾体激素生产工艺(孟舒献)，第九章其他典型合成药物生产工艺(罗振福)。

第二篇为生物技术制药工艺，按生物培养特征和制药特点进行编写，包括十一章。第十章微生物发酵制药工艺(赵广荣，元英进)，第十一章抗生素发酵生产工艺(赵广荣，元英进)，第十二章氨基酸发酵生产工艺(赵广荣，元英进)，第十三章维生素发酵生产工艺(赵

广荣，元英进)，第十四章基因工程制药工艺（赵广荣，元英进），第十五章重组人干扰素生产工艺（张磊，李梅，田莉，徐建宽），第十六章重组人胰岛素与重组人生长素生产工艺（李梅，张磊），第十七章动物细胞培养制药工艺（赵广荣，元英进），第十八章重组人红细胞生成素生产工艺（赵广荣，元英进），第十九章抗体药物制备工艺（赵广荣，元英进），第二十章疫苗制备工艺（刘建源，王宁）。

第三篇为共性技术，按生物技术制药和化学制药工艺的共性技术需求进行内容设计，包括四章。第二十一章反应器（朱宏吉，闻建平），第二十二章制药工艺计算（朱宏吉），第二十三章制药工艺放大研究（孙铁民，罗振福，赵广荣），第二十四章三废处理工艺（康勇）。

本书不仅有扎实的理论基础，而且结合典型产品的整个制造过程进行阐述，做到理论密切联系实践。力求反映现代医药行业的发展方向，努力体现生物技术制药和化学制药领域的发展前沿。通过对本书的学习，可以系统地掌握制药工艺技术的基本原理、理论和方法，掌握制药过程的主要工艺技术和关键操作要点，并能够运用所学知识进行制药工艺的创新，改革老产品生产工艺及开展新药的研制与开发等方面的工作，了解制药工艺学的最新方法及研究进展。

天津华立达生物工程有限公司为本书提供了基因工程菌生产干扰素的工艺应用，李小兵博士、乔建军副教授、程景胜博士、范秀媛高级工程师等参与了部分内容的资料收集和编写。在此，对他们热心鼎力支持一并致以衷心的感谢。

制药工艺学发展很快，特别是新技术和新方法、新设备的应用。虽然编者进行了大量详细的取材和精心编写工作，但由于时间紧迫，加之自身的业务水平，不妥之处在所难免，望读者在使用中提出宝贵的批评和建议。

编者

2006 年 12 月

目 录

第 1 章 绪论	1	1.4 制药工业的发展	9
1.1 概述	1	1.4.1 世界制药工业	9
1.1.1 制药工艺学	1	1.4.2 中国制药工业	12
1.1.2 制药工艺的类别	3	1.5 制药技术展望	15
1.1.3 原料药工艺的选择标准	5	1.5.1 创新化学制药技术	15
1.2 化学制药发展	5	1.5.2 创新生物制药技术	15
1.2.1 全合成制药	6	1.5.3 创新合成生物制药技术	16
1.2.2 半合成制药	6	1.5.4 创新清洁生产工艺	17
1.2.3 手性制药	6	1.6 教材的使用建议	17
1.3 生物制药发展	7	1.6.1 教材的组织结构	18
1.3.1 微生物发酵制药	7	1.6.2 教学方法	18
1.3.2 酶工程制药	8	1.6.3 学习方法	19
1.3.3 细胞培养制药	8	思考题	20
1.3.4 基因工程制药	8	参考文献	20

第 1 篇 生物制药工艺

第 2 章 微生物发酵制药工艺	22	2.3.2 菌种保存	34
2.1 概述	22	2.3.3 菌种库建立与质量控制	35
2.1.1 微生物发酵制药	23	2.3.4 菌种保存机构	36
2.1.2 发酵制药的基本过程	24	2.4 制药微生物培养基制备	37
2.2 制药微生物生长与生产的关系	24	2.4.1 微生物培养基的成分	37
2.2.1 制药微生物发酵的基本特征	25	2.4.2 微生物培养基的种类	39
2.2.2 制药微生物生长与产物合成	25	2.4.3 影响培养基质量的因素	40
2.2.3 制药微生物的生长动力学	26	2.4.4 发酵培养基的配制	40
2.2.4 培养基质利用的动力学	28	2.5 灭菌工艺	42
2.2.5 生长与产物的关系模型	29	2.5.1 常用灭菌方法与原理	42
2.3 制药微生物菌种的建立	30	2.5.2 培养基的灭菌操作	44
2.3.1 新药生产菌的选育	30	2.5.3 空气过滤灭菌	46
		2.6 制药微生物发酵培养技术	48

2.6.1	种子制备	48
2.6.2	种子质量控制	50
2.6.3	微生物培养技术	50
2.6.4	发酵培养的操作方式	51
2.7	发酵工艺过程的检测与控制	53
2.7.1	发酵过程的主要控制参数与检测	53
2.7.2	杂菌检测与污染控制	55
2.7.3	菌体浓度的影响与控制	57
2.7.4	发酵温度的影响与控制	58
2.7.5	发酵 pH 的影响与控制	59
2.7.6	溶解氧的影响与控制	60
2.7.7	二氧化碳的影响与控制	63
2.7.8	补料的作用和控制	63
2.7.9	泡沫的影响与控制	65
2.7.10	发酵终点与控制	66
思考题		66
参考文献		67

第 3 章 抗生素发酵生产工艺 68

3.1	概述	68
3.1.1	抗生素的命名	68
3.1.2	抗生素的分类	68
3.1.3	抗生素的化学结构	69
3.1.4	抗生素生产的工艺路线	70
3.2	青霉素的发酵生产工艺	70
3.2.1	天然青霉素及其工业盐	70
3.2.2	青霉素生物合成	72
3.2.3	青霉素生产菌种	72
3.2.4	青霉素的发酵工艺过程	73
3.2.5	青霉素的分离纯化工艺过程	75
3.2.6	青霉素工业生产过程系统解析	76
3.3	头孢菌素 C 的发酵生产工艺	77
3.3.1	头孢菌素 C 的理化性质	78
3.3.2	头孢菌素 C 的生产菌种	78
3.3.3	头孢菌素的生物合成	78
3.3.4	头孢菌素 C 发酵工艺与控制	78
3.3.5	头孢菌素的分离纯化工艺过程	80
3.4	红霉素的发酵生产工艺	81
3.4.1	红霉素的结构和理化性质	81
3.4.2	红霉素的生物合成	81

3.4.3	红霉素的发酵工艺过程	83
3.4.4	红霉素的分离纯化工艺过程	84
思考题		85
参考文献		85

第 4 章 氨基酸发酵生产工艺 86

4.1	概述	86
4.1.1	氨基酸的种类与命名	86
4.1.2	氨基酸的物理化学性质	88
4.1.3	氨基酸生产工艺研究	88
4.2	谷氨酸的发酵生产工艺	90
4.2.1	谷氨酸生产菌的特性	90
4.2.2	谷氨酸的发酵工艺过程	90
4.2.3	谷氨酸的分离纯化工艺过程	91
4.3	赖氨酸的发酵生产工艺	91
4.3.1	赖氨酸生产菌种的特性	91
4.3.2	赖氨酸的发酵工艺过程	92
4.3.3	赖氨酸的分离纯化工艺过程	92
思考题		93
参考文献		93

第 5 章 维生素发酵生产工艺 94

5.1	概述	94
5.1.1	维生素的种类	94
5.1.2	维生素的生理功能	95
5.1.3	维生素的生产工艺研究	95
5.1.4	维生素生产现状	96
5.2	维生素 C 的生产工艺路线	97
5.2.1	维生素 C 的理化性质	97
5.2.2	维生素 C 的化学合成工艺路线	98
5.2.3	微生物两步发酵工艺路线	99
5.2.4	微生物单菌一步发酵工艺路线	99
5.2.5	微生物混菌一步发酵工艺	100
5.3	两步发酵生产维生素 C 的工艺过程 与控制	100
5.3.1	维生素 C 生产菌种的研究	100
5.3.2	两步法发酵生产维生素 C 工艺流程	102
5.3.3	D-山梨醇的化学合成工艺	103
5.3.4	第一步发酵工艺	103
5.3.5	第二步发酵工艺	103

5.3.6	2-酮基-L-古龙酸的分离纯化工艺	104	7.1.2	干扰素的生产工艺路线研究	143
5.3.7	化学转化工艺	104	7.2	基因工程假单胞杆菌的构建	143
5.3.8	维生素C的精制	105	7.2.1	基因工程假单胞杆菌菌种的建立	144
5.3.9	维生素C的质量控制	105	7.2.2	基因工程菌的特性	145
思考题		105	7.3	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 的发酵工艺	145
参考文献		105	7.3.1	菌种库的建立及保存	145
第6章 基因工程制药工艺		106	7.3.2	工作菌种库的建立及保存	145
6.1	概述	106	7.3.3	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 的发酵工艺过程	146
6.1.1	基因工程制药的创新发展	106	7.3.4	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 的发酵工艺控制	147
6.1.2	基因工程制药的基本过程	108	7.4	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 的分离纯化工艺	147
6.1.3	基因工程制药工艺的研发	108	7.4.1	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 的分离纯化工艺设计	147
6.2	基因工程制药微生物表达系统	110	7.4.2	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 的分离工艺过程	148
6.2.1	大肠杆菌系统	110	7.4.3	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 分离工艺控制	148
6.2.2	酵母系统	115	7.4.4	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 纯化工艺过程	149
6.3	基因工程大肠杆菌的构建	118	7.4.5	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 的纯化工艺控制	150
6.3.1	工程菌构建的基本过程	118	7.5	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 的基因工程大肠杆菌发酵生产工艺	151
6.3.2	目标基因的克隆	118	7.5.1	基因工程大肠杆菌的构建	151
6.3.3	目标基因的设计	125	7.5.2	工程菌的发酵工艺过程与控制	151
6.3.4	目标基因的组装	126	7.5.3	分离工艺过程与控制	152
6.3.5	表达质粒构建	127	7.5.4	纯化工艺过程与控制	152
6.3.6	工程菌的筛选鉴定	130	7.5.5	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 的质量控制	153
6.3.7	工程菌构建的质量控制	131	7.6	重组人干扰素 β 和重组人干扰素 γ 的生产工艺	153
6.4	基因工程菌的遗传稳定性	132	7.6.1	重组人干扰素 β 的生产工艺	153
6.4.1	表达质粒稳定性	132	7.6.2	重组人干扰素 γ 生产工艺	154
6.4.2	质粒稳定性的检测	132	思考题		155
6.4.3	质粒稳定性动力学	133	参考文献		155
6.4.4	工程菌发酵动力学	133	第8章 动物细胞制药工艺		156
6.4.5	提高工程菌稳定性的策略	134	8.1	制药动物细胞的特征与表达系统	156
6.5	基因工程菌的发酵工艺建立与控制策略	135	8.1.1	动物细胞的特征	157
6.5.1	基因工程菌发酵培养基组成	135	8.1.2	制药用动物细胞研发的要求	160
6.5.2	基因工程菌发酵的工艺控制	136	8.1.3	制药用动物细胞的种类	162
6.5.3	产物的表达诱导与发酵终点控制	138	8.1.4	动物细胞表达系统	163
思考题		138	8.2	基因工程动物细胞系的构建	168
参考文献		139	8.2.1	表达载体设计与构建	169
第7章 重组人干扰素生产工艺		140	8.2.2	转染与培养	169
7.1	概述	140	8.2.3	动物细胞系的筛选与鉴定	170
7.1.1	干扰素的种类	140	8.3	动物细胞培养基的制备	172
			8.3.1	动物细胞培养基的成分	172

8.3.2 动物细胞培养基的种类	173	9.1.1 天然红细胞生成素	191
8.3.3 动物细胞培养基的质量控制	175	9.1.2 重组人红细胞生成素	193
8.4 动物细胞的培养技术	177	9.1.3 人红细胞生成素的理化性质	194
8.4.1 动物细胞生长的基质依赖性	177	9.1.4 重组人红细胞生成素的工艺 路线研究	195
8.4.2 动物细胞实验室培养的容器	178	9.2 重组人红细胞生成素表达细胞系的 构建	196
8.4.3 动物细胞的实验室培养技术	179	9.2.1 重组人红细胞生成素表达载体的 构建	196
8.4.4 动物细胞系的建库与保存	179	9.2.2 重组人红细胞生成素表达细胞系的 建立	196
8.4.5 动物细胞的大规模培养技术	180	9.3 工程 CHO 细胞培养过程与工艺 控制	197
8.4.6 动物细胞培养的灌流操作方式	182	9.3.1 种子细胞的制备	197
8.5 动物细胞培养的过程分析与参数 控制	183	9.3.2 连续培养工艺过程	197
8.5.1 细胞系的检测与质量控制	183	9.3.3 培养工艺控制要点	197
8.5.2 微生物污染的分析与控制	184	9.4 重组人红细胞生成素的分离纯化工艺 过程与质量控制	198
8.5.3 培养液分析与流加控制	186	9.4.1 重组人红细胞生成素的分离工艺	198
8.5.4 剪切分析与搅拌控制	186	9.4.2 重组人红细胞生成素的纯化工艺	198
8.5.5 溶解氧和二氧化碳的分析与控制	187	9.4.3 重组人红细胞生成素的活性检测	198
8.5.6 温度的分析与控制	188	9.4.4 重组人红细胞生成素的制剂	199
8.5.7 pH 的分析与控制	189	思考题	199
8.5.8 目标产物的分析与控制	189	参考文献	199
思考题	190		
参考文献	190		
第 9 章 重组人红细胞生成素 生产工艺	191		
9.1 概述	191		

第 2 篇 化学制药工艺

第 10 章 化学制药工艺路线的设计 方法	201	10.2.5 多个官能团的引入	207
10.1 类型反应法和分子对称法	201	10.2.6 官能团的转化	207
10.1.1 类型反应法	201	10.2.7 追溯求源法的设计实例	208
10.1.2 分子对称法	203	10.3 模拟类推法	209
10.2 追溯求源法	204	10.3.1 模拟类推法的基本概念	210
10.2.1 追溯求源法的基本概念	204	10.3.2 模拟类推法的设计思路	210
10.2.2 追溯求源法的设计思路	204	10.4 化学制药工艺路线的装配	210
10.2.3 官能团的定位	205	10.4.1 直线式工艺路线	210
10.2.4 官能团的活化	206	10.4.2 汇聚式工艺路线	211
		思考题	211
		参考文献	211

第 11 章 化学制药工艺研究	212	12.3.4 催化转移加氢工艺安全性	246
11.1 反应物浓度与配料比	212	12.4 重氮化工艺安全性	246
11.1.1 反应物浓度对化学反应的影响 ...	212	12.4.1 重氮化工艺反应物料的安全性 ...	246
11.1.2 简单反应动力学	213	12.4.2 重氮化工艺反应原理	246
11.1.3 复杂反应动力学	214	12.4.3 重氮化工艺危险性的分析及控制 ...	247
11.1.4 反应物浓度与配料比的确定	216	12.4.4 使用管式反应器	249
11.2 反应溶剂和重结晶溶剂	217	思考题	250
11.2.1 常用溶剂的性质和分类	218	参考文献	250
11.2.2 反应溶剂	219	第 13 章 手性制药工艺	251
11.2.3 重结晶溶剂	221	13.1 概述	251
11.2.4 溶剂使用的法规	221	13.1.1 手性概念及表示	251
11.3 反应温度和压力	222	13.1.2 手性药物的药理作用	253
11.3.1 反应温度	222	13.1.3 手性药物制备的主要方法	254
11.3.2 反应压力	223	13.1.4 手性药物合成工艺研究的技术指导 原则	255
11.4 催化剂	224	13.2 外消旋体的拆分工艺	257
11.4.1 催化剂与催化作用	224	13.2.1 结晶拆分工艺	257
11.4.2 酸碱催化剂	226	13.2.2 化学拆分工艺	257
11.4.3 相转移催化	228	13.2.3 动力学拆分工艺	259
11.5 化学反应的稳健性	232	13.3 不对称合成制药工艺	260
思考题	233	13.3.1 手性底物控制的合成工艺	260
参考文献	234	13.3.2 手性辅助剂控制的合成工艺	262
第 12 章 化学制药工艺安全性	235	13.3.3 手性试剂控制的合成工艺	263
12.1 光气化工艺安全性	235	13.3.4 手性催化剂控制的合成工艺	264
12.1.1 光气化工艺反应物质	235	13.4 生物酶催化手性制药工艺	265
12.1.2 光气化反应工艺原理	236	13.4.1 水解酶催化工艺	265
12.1.3 光气化工艺危险性分析及控制 ...	237	13.4.2 还原酶催化工艺	267
12.1.4 固体光气参与的光气化工艺原理 ...	238	13.4.3 氧化酶催化工艺	267
12.2 硝化工艺安全性	239	13.4.4 转氨酶催化工艺	268
12.2.1 硝化工艺反应物料的安全性	240	思考题	269
12.2.2 硝化工艺反应原理	240	参考文献	270
12.2.3 硝化工艺过程的危险性分析与 控制	241	第 14 章 奥美拉唑生产工艺	271
12.2.4 硝化工艺实例	242	14.1 概述	271
12.3 加氢工艺安全性	243	14.1.1 奥美拉唑理化性质	271
12.3.1 加氢工艺的原理及特点	243	14.1.2 奥美拉唑临床应用	272
12.3.2 加氢工艺的危险性分析与过程 控制	243	14.1.3 奥美拉唑研发历史	272
12.3.3 苯胺工艺危险性分析与过程控制 ...	244	14.2 奥美拉唑合成工艺路线的设计与 选择	272

14.2.1 奥美拉唑的结构拆分	272	15.3.1 紫杉醇半合成工艺流程	292
14.2.2 缩合反应路线	273	15.3.2 β -内酰胺型侧链前体的合成与质量控制	293
14.2.3 环合反应路线	275	15.3.3 母环的保护反应与质量控制	296
14.2.4 铀盐反应路线	275	15.3.4 紫杉醇的合成与质量控制	298
14.2.5 生产工艺路线的选择	276	思考题	299
14.3 奥美拉唑生产工艺原理及其过程	277	参考文献	299
14.3.1 5-甲氧基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-硫醇的生产工艺原理及过程	277	第 16 章 头孢菌类抗生素生产工艺 ...	301
14.3.2 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶盐酸盐的生产工艺原理及过程 ...	279	16.1 概述	301
14.3.3 奥美拉唑合成工艺原理及过程 ...	283	16.1.1 头孢菌素的研究	301
14.3.4 三废处理及综合利用	284	16.1.2 头孢菌素类生产工艺路线	304
思考题	284	16.2 7-氨基头孢烷酸生产工艺	306
参考文献	285	16.2.1 7-氨基头孢烷酸理化性质	307
第 15 章 紫杉醇生产工艺	286	16.2.2 化学裂解工艺	307
15.1 概述	286	16.2.3 一步酶催化合成工艺	309
15.1.1 紫杉醇类药物	286	16.2.4 两步酶催化合成工艺	310
15.1.2 紫杉醇的工艺路线研究	287	16.3 头孢噻肟钠生产工艺	312
15.2 紫杉醇侧链的合成工艺原理	289	16.3.1 头孢噻肟钠的理化性质与临床应用	312
15.2.1 非手性侧链合成工艺	289	16.3.2 头孢噻肟钠工艺路线的选择	312
15.2.2 手性侧链合成工艺	290	16.3.3 AE 活性酯法的工艺	314
15.2.3 侧链前体物合成工艺	291	16.3.4 头孢噻肟钠的合成	316
15.3 紫杉醇半合成工艺过程与质量控制	292	思考题	317
		参考文献	317

第 3 篇 共性技术

第 17 章 质量源于设计与制药工艺

优化	319
17.1 概述	319
17.1.1 质量源于设计的概念	320
17.1.2 质量源于设计的基本内容	320
17.1.3 质量源于设计的工作流程	321
17.2 制药工艺研发的工具	322
17.2.1 风险评估	323
17.2.2 过程分析技术	323
17.2.3 单因素实验设计	324
17.2.4 正交实验设计	325
17.2.5 均匀实验设计	326

17.3 原料药生产工艺优化	327
17.3.1 制定原料药质量标准	327
17.3.2 原料药起始物料的选择	329
17.3.3 工艺参数设计空间的开发	330
17.3.4 原料药生产工艺控制	333
17.3.5 工艺参数的生命周期管理	334
思考题	335
参考文献	335

第 18 章 反应器与放大设计

18.1 概述	336
18.1.1 反应器的分类	336
18.1.2 常见反应器	337

18.2 通气搅拌反应器	339
18.2.1 通气搅拌反应器的结构特征	339
18.2.2 机械搅拌系统	340
18.2.3 通气系统与消泡系统	341
18.2.4 检测与控制系统	342
18.3 生物反应器设计	345
18.3.1 通气搅拌反应器几何尺寸	346
18.3.2 机械搅拌系统设计	346
18.3.3 通气搅拌反应器设计举例	348
18.4 化学反应器设计	349
18.4.1 立式搅拌反应器的结构	349
18.4.2 化学反应器设计要点	352
18.5 反应器的放大	352
18.5.1 逐级经验放大	353
18.5.2 相似模拟放大	353
18.5.3 数学模拟放大	354
18.5.4 生物反应器放大策略的选择	355
18.5.5 发酵罐放大设计实例	356
18.5.6 动物细胞培养过程的放大	356
思考题	358
参考文献	358
第 19 章 制药工艺计算	359
19.1 制药工艺流程图	359
19.1.1 制药工艺流程示意图	359
19.1.2 工艺控制流程图	360
19.1.3 物料平衡图	361
19.1.4 物料流程图	361
19.2 物料衡算	363
19.2.1 物料衡算的理论基础	364
19.2.2 物料衡算的基准	364
19.2.3 物料衡算过程	366
19.2.4 化学制药工艺物料衡算	367
19.2.5 生物制药工艺物料衡算	368
19.3 能量衡算	369
19.3.1 能量衡算的理论基础	370
19.3.2 能量衡算过程	370
19.3.3 化学制药工艺中的能量衡算	371
19.3.4 生物制药工艺中的能量衡算	375
思考题	377
参考文献	377

第 20 章 制药中试工艺研究与验证 ... 378

20.1 制药中试工艺研究	378
20.1.1 工业化制药对工艺的要求	378
20.1.2 制药中试工艺的试验规模	379
20.1.3 制药中试工艺的试验装置	379
20.1.4 制药中试工艺的试验内容	380
20.2 生产工艺规程	380
20.2.1 生产工艺规程的概念	381
20.2.2 化学原料药生产工艺规程	381
20.2.3 生物制品生产工艺规程	382
20.2.4 制定和修改生产工艺规程	383
20.2.5 标准操作规程	384
20.3 原料药生产工艺验证	384
20.3.1 原料药生产新工艺的首次验证 ...	384
20.3.2 原料药生产工艺验证的前提条件 ...	385
20.3.3 原料药生产工艺验证方案	385
20.3.4 原料药生产工艺验证前准备	385
20.3.5 原料药生产工艺验证过程	386
思考题	386
参考文献	387

第 21 章 三废处理工艺

21.1 概述	388
21.1.1 清洁生产	389
21.1.2 污水防治	389
21.1.3 大气污染防治	390
21.1.4 固体废物处置和综合利用	390
21.1.5 生物安全性风险防范	391
21.2 废水处理工艺	391
21.2.1 水质控制参数	391
21.2.2 废水排放指标	392
21.2.3 废水处理过程	393
21.2.4 废水处理技术	394
21.2.5 制药废水的处理工艺	394
21.2.6 制药废水处理的工艺选择	395
21.3 废气处理工艺	396
21.3.1 含尘废气处理工艺	396
21.3.2 含无机物废气处理工艺	397
21.3.3 含有机物废气处理工艺	397
21.4 废渣处理工艺	398
思考题	399
参考文献	400

第1章

绪 论

学习目标

- ▶ 掌握制药工艺学的基本概念、制药工艺的主要类型及其区别；根据药物特点，合理选择制药工艺路线，并理解制药工艺的研究内容。
- ▶ 了解制药工艺在制药链中的地位，制药工艺研发和生产与制药法规的关系。
- ▶ 了解化学制药和生物制药技术、制药工业的发展历程与现状，理解制药技术的创新对产业升级的引领和推动作用。
- ▶ 了解本教材的全貌，制定适合自己的学习方法。

制药工艺是生产药物的工程技术，在制药链中占有重要地位，往往是药物产业化的桥梁与瓶颈。只有生产出一定数量和质量合格的药物，才能进行临床前和临床试验评价。也只有被药监部门批准的制药工艺，才能用于药物的工业生产。可见，制药工艺的研发既要接受药监部门发布的有关技术指导原则，同时也要遵守安全生产、环境保护等法规，其目的是建立工艺稳定、风险可控、药品质量保证的工业化生产工艺。本章对制药工艺的研究内容、制药技术和产业发展等进行概述，提出本教材的使用和主要学习方法。

1.1 概 述

药物研究开发、生产制造受到高度严格的法规监管，制药工艺及其路线要与不同药物类型相一致。现代制药的特点是技术含量高、智力密集，发展方向是全封闭自动化、全程质量控制、在线可视化分析监测、大规模反应器生产和新型分离技术的综合应用。这就要求制药工艺的研发和生产必须通过技术创新，才能达到工业化生产和临床应用。

1.1.1 制药工艺学

制药工艺学（pharmaceutical technology）是研究药物生产工艺原理及其控制的科学，包括工艺路线与原辅料选择、反应或分离或混合工艺参数与过程控制、中试放大与工艺验

证，从而建立稳定、可控的药物生产过程。

(1) 制药链

从药物发现、研究与开发、工业化生产到产品上市销售，要经历很多环节和过程，这就构成了制药链（pharmaceutical pipeline）。制药工艺的研发贯穿于整个制药链，在药物研发过程和生产不同阶段，制药工艺的研发深度也不尽相同（图 1-1）。

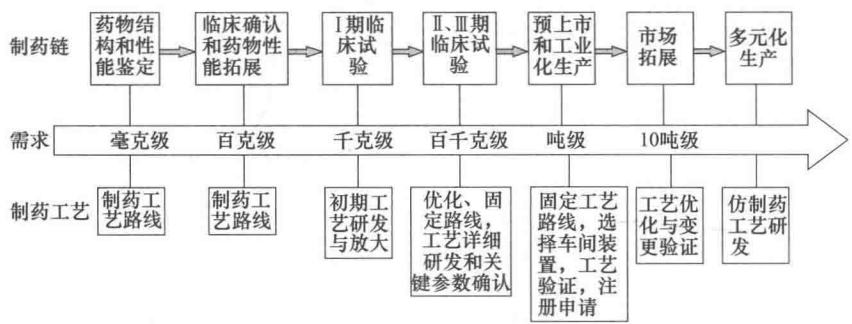


图 1-1 制药链与制药工艺（以化学原料药为例）

在活性药物分子确定之后，制药工艺的开发就开始了。在临床前，往往需要百克级化学原料药，这个阶段主要是工艺路线筛选和初期工艺开发，包括工艺确认、中间体和放大等问题。在临床阶段，需要千克级原料药，这个阶段主要是工艺路线的优化和确定关键参数的详细研发。完成临床试验后，需要固定工艺路线、选择生产装置和设备、车间建设、工艺验证，并进行上市注册申请。在工业化生产阶段，可能需要扩产、降低成本，进行工艺优化和变更验证。专利期结束后，可能有仿制药物工艺研发和生产。

(2) 制药过程规模

按制药工艺研究的规模，可分为小试、中试及工业化试验三个步骤，分别在实验室、中试车间和生产车间进行（图 1-2）。

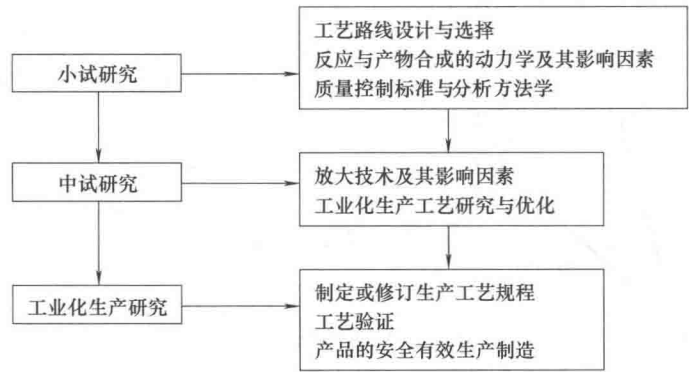


图 1-2 制药工艺研究的过程

① 小试研究 在实验室规模的条件下进行，研究化学或生物合成反应或剂型化步骤及其规律，工艺参数与原辅料对产率、收率、质量的影响，特别关注杂质的来源与去向，估算成本。研究建立成品、半成品、中间品、原辅料的检验分析与质量控制方法。最终选择合理的工艺路线，确定质量保证的工艺参数与操作条件，为中试放大研究提供技术资料。

② 中试研究 在中试车间的条件下，进行工艺试验。研究放大方法及其影响因素，确