



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

制药工程基础

郑穹 段建利 编著



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

制药工程基础

郑穹 段建利 编著



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

制药工程基础/郑穹,段建利编著. —武汉: 武汉大学出版社, 2007. 9
普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-307-05615-2

I. 制… I. ①郑… ②段… III. 制药工业—化学工程 IV. TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 069624 号

责任编辑: 黄汉平 责任校对: 王 建 版式设计: 詹锦玲

出版发行: 武汉大学出版社 (430072 武昌 珞珈山)

(电子邮件: wdp4@whu.edu.cn 网址: www.wdp.whu.edu.cn)

印刷: 湖北省通山县九宫印务有限公司

开本: 720×1000 1/16 印张: 32 字数: 626 千字 插页: 1

版次: 2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-307-05615-2/TQ·6 定价: 44.00 元

版权所有, 不得翻印; 凡购我社的图书, 如有缺页、倒页、脱页等质量问题, 请与当地图书销售部门联系调换。

前 言

20 世纪末是我国高等教育发展的重要时期。通过许多高等院校的强强联合、1998 年国家教育部对本科专业设置进行的调整、1999 年国务院批转教育部的“面向 21 世纪教育振兴行动计划”而开展的一系列工作,加强实践教学,注重创新意识,培养适应经济和社会发展的“厚基础、宽口径、高素质、强能力”人才,已经成为高等教育的共识,我国高校在办学规模和学科建设诸方面均有较大发展。

就本专业而言,据“普通高等院校药学类专业办学质量监控研讨会”资料介绍,2000 年底已有一百九十多所高校开办药学类(含药学、中药学、药物制剂、制药工程)本科专业,以适应社会、经济和科学技术的发展,满足广大人民对于防病治病、提高生活质量的殷切需求。其中,制药工程本科专业的设置,距 1995 年美国 The State University of New Jersey, Rutgers 首创世界制药工程研究生教育和 1998 年美国 The California State University, Fullerton 首办制药工程本科专业不过数年。

基于各个院校的情况不同,目前我国开办药学专业大体有如下三大模式:以药理学为基础的医学模式、以化学和生命科学为基础的理学模式和以精细化工为基础的工学模式。各个院校开办的药学类专业,培养人才的侧重点不同,在学科建设方面各有特色,课程建设工作均处在摸索阶段。

工科模式的制药工程专业多是从原工科院校的化工或精细化工专业改造而来,其课程基本为工科性质,分得很细,“制药工程”相关课程是其强项。医、理模式的药学专业是否开设制药工程相关课程,国内高校并不统一。

作者均兼受工科(本科)和理科(研究生)教育,体会到复合型知识结构的重要性。我们认为:现代药学是发展中的应用学科,药学和制药工业有密切的关系,制药工程是药学的组成部分。药学研究的成果必须通过制药工程制成合格的药品,才能体现其价值。而且传统的药学和制药工程的研究领域正在相互渗透,例如,中药现代化研究、纳米制剂的研究等,均离不开工程问题。因此,制药工程知识和能力的培养,在医、理模式药学教育中也是不可或缺的。保证学生的实践性教学、促进学生了解实验室研究与工业化生产之间的联系和差别、了解制药工程的基本知识和工业规模制药的特点,都是非常重要的。一位医药行业的领导人曾指出:“我国基础研究的工作与国际距离还不是很大,某些工作甚至可以说进入了研究前沿,但涉及工业化大生产的差距就很大了。新药的制剂研究与国外基本能够保持同步,但就是不能工业生产,

原因是存在很多工程问题。”从药学类专业学生的就业来看,企业更欢迎具有一定实践知识的人才。在当前参观实习等实践教学中,也发现相当多学生缺乏起码的工业知识,极大降低了实践教学的应有效果。也有不少人进入研究生学习阶段,在实际研究工作中,因为缺乏工程知识,对实际问题一筹莫展,不能很好地发挥个人才智。

如同在本书绪论中论述,从科学技术体系来看,制药工程是化学工程的深入发展和前沿分支;从生产过程来看制药工程是药物工业生产的实践活动。根据作者在武汉大学教务部立项进行的“制药工程基础课程结构体系研究与开设”教改项目研究,我们拟订本“制药工程基础”教材主要介绍与制药工业实践有关的基本知识,以加强学生工程概念和实际能力的培养,为学生深入实际和继续深造打下“基础”。

本书编写的指导思想是:充分反映药学专业特点,顺应化学工程和药学两学科的发展,按照药物生产的特殊性,以制药过程涉及的操作工序和设备为红线,将有关理论和实践融成与药物研发和工业生产密切相关的基本知识,做到概念准确、循序渐进、新颖、前瞻。

制药工程内容博大精深,涉及多个学科的知识。我们编著本书力求精练,包括如下五部分:

①第一章绪论,介绍有关概念,明确什么是制药工程,药学专业为什么要学习和了解制药工程以及如何学习制药工程有关知识。②第二~四章介绍制药化工基本理论和计算有关工程问题的基本方法。包括:第二章制药流体原料的输送和储存、第三章传热、第四章传质分离,为“化工原理”的基本内容。这一部分是本书的重点,难度较大,教学双方均需要高度重视、认真对待。③第五~七章介绍图纸的识别和绘制。图纸是工程界的语言,是进一步学习制药工程、了解制药设备的前提。第五章工程图初步,虽占一些篇幅,却为基础知识;通过第六章化工制图,介绍识别和绘制制药设备图、管道图和工艺流程图等有关知识;第七章计算机绘图,仅介绍使用 AutoCAD 软件的关键问题,便于学生通过实践学习。通过这一部分教学,使学生具备手工和计算机绘制图纸的基本技能,能在制药工程领域正确地表达自己的思想、方案和指令。④第八~九章介绍制药基本设备。其中,第八章反应器和化学反应工程学理论简介,根据药学专业的特点,结合制药化工反应器的若干实际知识来介绍比较深奥的化学反应工程理论,使学生了解化学反应工程学的全貌;第九章介绍药物制剂的主要设备。⑤第十章适当介绍药物生产中的 GMP 法规和实现等制药工程领域的特殊内容。

感谢武汉大学教务部、武汉大学药学院领导和工作人员对作者申请的武汉大学教务部“制药工程基础课程结构体系研究与开设”教改项目的支持,使得本书的编写思路在教改研究中形成。感谢武汉大学药学院近年学习本课程同学的许多具体意见,使得本书的编写内容在教学实践中得到完善。感谢武汉大学教务部、武汉大学出版社领导和工作人员的工作以及评审专家的慧眼,使本书纳入高等教育“十一五”国家级规划教材并正式出版。

我们的目的是奉献这样一本适于非制药工程专业的药学用“制药工程基础”课程的教材。希望在较短学时内使学生掌握必要的制药工程概念,循序渐进地对学生传授必要的工程知识,培育学生实事求是的科学态度、严谨的科学作风和解决实际制药工程问题的能力。通过本教材的学习,学生可掌握制药工程的最基本知识,增强解决问题的实践能力和再学习的能力,较顺利地从事药学领域的实际工作。

本书由郑穹编写一~八章,段建利编写九~十章,集体讨论定稿。虽然作者主观努力希望本书能较好地符合社会和教育的需要,但由于作者水平有限,部分内容的取舍、安排难免失当或者存在错误。除了自己在教学、科研实践、社会实践中更好地继续学习、自我完善以外,敬请使用本书的师生和药学工作者批评指正。

除所列参考书目外,本书还参考了若干零星素材,未能一一列出,特此说明并对有关作者深表谢意。

作 者

2007年3月

于武昌珞珈山

目 录

前 言	1
第一章 绪论	1
第一节 制药工程的概念	1
一、当代制药工业的快速发展促成制药工程学的产生	1
二、制药工程的内涵	2
三、制药工程与药学其他领域的关系	3
四、制药与化工的关系	3
第二节 化学工程发展的几个历史阶段和有关概念	4
一、“化学工程”的提出	4
二、化工“单元操作”的提出	5
三、“化工原理”的提出	5
四、“三传”的提出	5
五、“化学反应工程”的提出	5
六、“化工系统工程”的提出	6
七、化学工程的发展现状	6
第三节 制药工程基本知识的重要性和主要内容	7
一、制药工程基本知识的重要性	7
二、制药工业生产与实验室研究不同	7
三、“制药工程基础”课程的基本内容	9
第四节 学习“制药工程基础”理论知识应该注意的几个问题	10
一、经验公式	10
二、制药工程中的数据类型和特点	10
三、单位与单位制	11
四、几个常见物理量	15
五、制药工程中的物理量和数据表达形式	16
第二章 制药流体原料的输送和储存	18

第一节 流体的基本特征	19
第二节 流体静力学基本方程	20
一、描述流体的参数	20
二、重力场中的流体静力学基本方程	23
三、流体静力学基本方程式的应用	25
第三节 流体流动的基本方程	31
一、描述流体在管内流动的有关参数	31
二、流体在管道中的流动状态	32
三、流体流动的连续性方程式	34
四、流体流动的柏努利方程式	35
第四节 流体在管内的流动	46
一、流体的粘性	46
二、牛顿粘性定律	47
三、流体的粘度	48
四、流体流动的两种不同类型——层流和湍流	49
五、流体在管道中流动时的阻力损失	54
第五节 管路及其计算	64
一、管路的基本知识	64
二、简单管路计算实例	66
第六节 流体流量的测量和流体输送机械	74
一、流量的测量装置	74
二、流体输送机械	77
第三章 传热	92
第一节 概述	92
一、热量传递的三种机理	93
二、药物生产中的传热过程	93
三、换热器简介	95
第二节 热传导	99
一、有关热传导的基本概念	99
二、热传导过程的傅立叶定律	100
三、导热系数	101
四、通过平壁的稳定热传导	102
五、通过圆筒壁的稳定热传导	106
第三节 对流传热	110

一、传热边界层理论	110
二、牛顿冷却定律	112
三、不同流动类型下的传热系数经验公式	116
第四节 间壁换热器的传热问题	121
一、有关概念	121
二、总传热速率方程和总传热系数	122
三、换热器的热负荷计算	126
四、间壁传热平均温度差 Δt_m	127
五、强化间壁传热的有关措施	130
六、传热问题计算	133
第四章 传质分离	146
第一节 概述	146
一、分离过程在制药化工生产中的重要性	146
二、分离过程的基本方法	147
三、传质分离技术的成熟程度	148
四、传质分离过程的机理研究简介	148
第二节 精馏及其基本原理	152
一、蒸馏和精馏概述	152
二、双组分溶液的气液相平衡	153
三、挥发度、相对挥发度与气液平衡关系式	157
四、简单蒸馏及其过程中气液相组成变化分析	160
五、闪蒸	161
六、连续精馏	162
七、精馏塔简介	167
第三节 双组分连续精馏塔的计算	172
一、全塔物料衡算	172
二、精馏段物料衡算和精馏段操作线方程	175
三、提馏段物料衡算和提馏段操作线方程	177
四、加料板处的物料衡算、热量衡算和 q 线方程	178
五、理论塔板数 N_T 的计算和图解	183
六、回流比的影响及其选择	188
七、捷算法计算理论塔板数	193
八、塔板效率与实际塔板数的确定	196
九、塔高、塔径的计算	198

第四节 间歇精馏和特殊精馏	201
一、间歇精馏	201
二、恒沸精馏	208
三、萃取精馏	210
第五节 其他分离技术简介	211
一、液液萃取	211
二、液固萃取	218
三、超临界萃取	220
四、膜分离技术	221
第五章 工程图初步	230
第一节 有关工程图的基本知识	231
一、工程图的基本概念	231
二、投影	231
三、图样标准及主要内容	232
四、手工绘图工具	238
五、几何作图实例简介	239
第二节 点、线、面的正投影	241
一、三面投影体系和视图	241
二、点的三面投影	241
三、直线的投影	243
四、平面的投影	245
五、正投影的特征归纳	248
第三节 简单形体的投影	248
一、平面形体	249
二、回转体	250
第四节 轴测投影简介	253
一、轴测图和正等轴测图	253
二、正等轴测图的作图方法及其实例	254
第五节 组合体的视图	259
一、概述	259
二、不完整形体的视图	261
三、两形体相交的视图	266
四、组合体表达	269
五、组合体识图注意点	272

第六节 机件的表达方法	275
一、视图	275
二、剖视	276
三、断面	281
四、其他表达方法	282
第七节 零件图	284
一、零件图概述	284
二、尺寸	284
三、零件图上的重要技术说明	287
四、有关零件图的规定画法	289
五、零件图上的有关工艺结构细节	292
六、零件图识图步骤要点	292
第八节 装配图简介	295
一、装配图及其特点	295
二、装配图中的零件编号和明细栏	297
三、装配图识图步骤要点	298
第六章 制药化工图样	309
第一节 化工零部件图	309
一、概述	309
二、典型化工通用零部件	310
三、化工设备焊接画法	319
第二节 化工设备装配图	323
一、概述	323
二、化工设备图的绘制特点	323
三、化工设备图的尺寸标注	325
四、管口编号、接管表和管口方位图	325
五、设备图的其他表格和文字	327
六、化工设备图读图实例	328
第三节 制药化工工艺流程图	330
一、概述	330
二、设备工艺流程图	332
三、物料流程图	333
四、带控制点的工艺流程图	336
第四节 制药化工设备布置图	340

一、有关厂房建筑图简介	341
二、设备布置图	344
三、设备布置图的读图	344
第五节 管道图	346
一、管道布置平面图	346
二、管段图简介	350
第七章 计算机绘图简介	355
第一节 AutoCAD 绘图的基本功能和特点	356
一、人机对话和命令	356
二、AutoCAD 的几种工作模式	358
三、精确定位	359
四、图层	361
五、绘图单位和图形界限的设置	363
第二节 AutoCAD 绘图功能	364
一、图样中的线段及其绘制	364
二、绘制线段 AB 的三视图实例	365
第三节 AutoCAD 图形编辑功能	366
一、对象选择	366
二、修剪	367
三、打断	369
第四节 AutoCAD 高级功能要点	371
一、图形填充	371
二、块操作	372
三、注释文本	376
四、标注尺寸	378
第八章 反应器和化学反应工程学理论简介	382
第一节 反应器和化学反应工程学	382
一、反应器概述	382
二、反应器的分类	384
三、化学反应工程学及其若干重要概念	388
四、停留时间分布函数	392
第二节 理想均相反应器	395
一、间歇反应器	395

二、平推流反应器	396
三、全混流反应器	397
四、多级全混流反应器	399
第三节 基本反应器的有关计算	401
一、反应速率	401
二、理想间歇釜的计算	402
三、管式反应器	405
四、理想连续釜式反应器	407
五、多釜串联反应器	408
六、反应器选择的有关问题	410
第四节 几种典型的制药化工反应器	411
一、搅拌釜	411
二、中药提取罐	415
三、发酵罐	415
第九章 药物制剂设备简介	421
第一节 固体药物处理设备	421
一、粉碎设备	421
二、筛分设备	425
三、混合设备	429
第二节 片剂生产设备	432
一、制粒及其设备	432
二、压片及其设备	433
三、包衣及其设备	435
第三节 胶囊剂生产设备	436
一、硬胶囊剂及其生产设备	436
二、软胶囊剂及其生产设备	441
第四节 丸剂及其生产设备	442
一、概述	442
二、丸剂生产设备	442
第五节 栓剂及其生产设备	446
一、栓剂	446
二、栓剂生产设备	446
第六节 注射剂及其生产设备	447
一、注射液	447

二、注射用无菌粉末	455
第十章 药品生产中的有关特殊要求	456
第一节 制药工业不同于一般化工生产的特殊性	456
第二节 药品生产质量管理规范	457
一、GMP 的产生和发展	457
二、我国 GMP 的形成和发展	458
三、GMP 的类型	458
四、GMP 的中心指导思想和基本目标要素	458
五、我国 GMP 的内容	459
第三节 GMP 对药厂生产厂房和环境的特殊要求	459
一、洁净度及其分级	459
二、空气洁净措施	460
三、人员洁净措施	463
四、物料洁净措施	464
五、洁净室(区)的布局	465
第四节 GMP 对药厂生产设备和管道布置的特殊要求	466
一、GMP 对药厂生产设备的特殊要求	466
二、GMP 对药厂管道的特殊要求	467
第五节 制药用水	469
一、制药工艺用水的分类	470
二、工艺用水的制备	471
三、纯化水和注射用水的输送和储存	474
附 录	478
主要参考书目	500

第一章 绪 论

本章学习要求:

1. 了解制药工程的基本内涵及学习制药工程知识的重要性。
2. 了解制药工程与化学工程的关系,了解化学工程的发展过程和有关概念。
3. 了解本课程的学习方法。
4. 复习有关物理量及其单位,进一步熟悉 SI 单位制和常用物理量单位的换算。

第一节 制药工程的概念

从科学技术体系来看,制药工程是化学工程的深入发展和前沿分支;从生产过程来看,制药工程是药物工业生产的实践活动。

一、当代制药工业的快速发展促成制药工程学的产生

药物的研究和应用是人类防病治病的重要科学实践。从“神农尝百草”发展到现代的集研发、生产、营销为一身的跨国制药公司,经过了漫长的历程;但药学的发展速度越来越快、水平越来越高,始终与人类社会的发展、生产力的发展和科学技术的发展步伐保持一致。进入 21 世纪,随着人们生活水平的提高和社会老龄化以及疾病谱的变化,对医药提出了更高要求,也使得制药工业的发展达到一个欣欣向荣的新时期。这一点集中反映在医药行业的经济年增长率上。据统计,2001~2005 年全球医药行业的年均增长率为 10.2%,而同期全球经济年均增长率为 2.4%;我国 2000~2003 年制药工业的年均增长率为 18.9%,比同期全国国民生产总值的年增长率大致高出 10 个百分点。制药工业已成为国民经济各部门中增长最快的行业之一。

科学技术的发展从来就是与生产的发展息息相关的。现代制药工业是奠定在 19 世纪化学、医学、生物学等科学和工程技术发展的基础之上;20 世纪末制药工业的快速发展又必然促成药理学、化学、生命科学、工程学和管理学等科学和技术的相互渗透,形成制药工程学这一新兴边缘学科。1995 年在美国科学基金项目的资助下,美

国新泽西州立大学创建和开始实施世界上第一个制药工程研究生教育计划,被认为是制药工程学科产生的标志。

二、制药工程的内涵

1. 制药过程概述

总体来说,制药过程可概括为两方面内容:

①原料药生产。

②制剂生产。

(1) 原料药的生产

原料药的生产主要涉及①化学(合成)制药;②天然药物制药(中草药生产及其有效成分的提取);③生物技术制药三大领域。

原料药的生产又分两个阶段:

第一阶段为药物成分的获得阶段,即将基本的原材料通过化学合成、微生物发酵、酶催化反应或(中药)提取等过程,获得含有药物有效成分的粗品。

第二阶段为药物成分的分离纯化阶段,即将药物粗品经过精馏、萃取、结晶、离子交换、色谱分析等一系列过程,使药物成分的纯度提高,同时降低杂质含量,使其纯度和杂质含量符合制剂加工的要求。

可见,原料药的生产过程本质上是化工生产,属于物流型生产①。

(2) 制剂的生产

原料药并不能直接作为药品。因为根据临床使用的要求,必须利用专门的设备将原料药加工成便于患者使用的、符合标准的某种形式,即制剂(参见第九章)。由于药品是一种特殊的商品,它与人民的生命健康密切相关,因此,制剂的生产必须遵照《药品生产质量管理规范》(简称GMP,参见第十章)要求,在特定的环境条件下进行。制剂经过包装,出厂才成为药品。因此,制药是应用化学合成方法或生物技术等手段以及各种分离单元操作②,实现药品工业化生产和制备成制剂的过程,参见图1-1。

2. 制药工程及制药工程的 onion 模型

制药工程不仅涉及药学、化学、生命科学、工程学和管理学等相关学科的专业理

① 按照工艺学分类,生产过程中,原料只改变其外形或物性,称为工件型(job shop)生产方式;原料不仅改变其外形和物性,还改变了物质结构和化学性质,称为物流型(flow shop)生产方式。

② 化工单元操作指从各种化学生产过程中以物理为主的处理方法概括成具有共同物理变化特点的基本操作,如混合、蒸发、过滤、精馏等。与之相似,将以化学为主的处理方法概括成具有相同化学反应特点的基本过程,则称化工单元过程,如氢化、硝化、水解、聚合等。

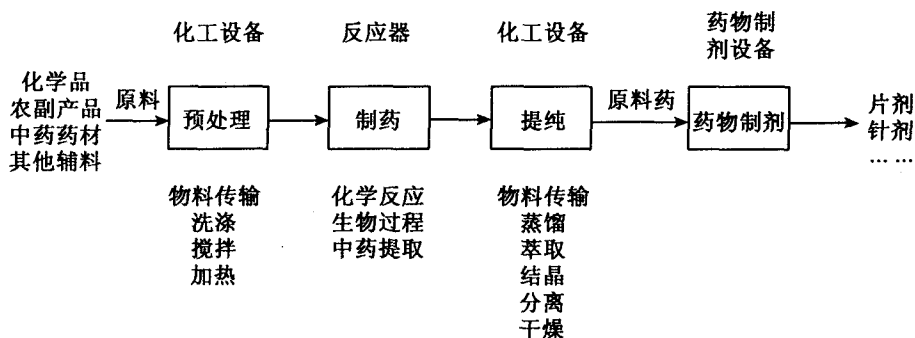


图 1-1 制药过程

论知识,而且涉及大量工程技术手段和实践经验,它研究和解决原料药和制剂规模化生产过程中的工程技术问题,同时还包括实施 GMP 等法规,进行规范化管理,确保药品质量。充分反映药品生产的全过程和特殊性。

制药工程涉及的面非常广,包括:制药工艺、中试放大和优化、制药设备、材料及腐蚀、分离单元操作、换热等公用工程、安全及环境、制剂工程、GMP 管理、技术经济等问题。它们大致形成以制药工艺为核心的、不断增长的关系,如图 1-2 制药工程的 onion 模型所示。

三、制药工程与药学其他领域的关系

通过以上论述可见,制药工程与药物化学、药效学、毒理学、药理学等药学分支的研究对象不同。后者研究的重点是药物药效、机理、质量、稳定性等问题;制药工程研究的重点是药品工业生产的实际问题。药学研究的成果必须通过制药工程制成合格的药品,才能体现其价值。当新药研究开始进入临床试用阶段,显示出一定疗效,并需要规模生产时,制药工程的问题就突出出来了。这时,必须考虑药物工业化生产的工艺路线,及其实现和优化等实际问题。

四、制药与化工的关系

制药与化工的关系源远流长,医药工业从来就是化学工业的重要组成部分。不仅国内现在的大型药厂或医药公司,历史上归口国家原化学工业部,国际上目前也公认医药产品属于精细化工产品,医药位于精细化工名目之首。

以下从化学工程发展的过程,进一步说明制药工程是化学工程的深入发展和前沿分支。