



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

# 制药工艺学

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

# 制药工艺学

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。本书详细、全面地阐述了工艺原理及工艺过程,并介绍了典型产品应用实例。

绪论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、特点及所涵盖的内容等。化学制药工艺篇,按反应与合成关系进行内容设计,包括化学制药工艺路线的设计与选择、化学制药的工艺研究、手性制药技术,典型工艺包括氯霉素、紫杉醇、头孢氨苄、甾体激素等8个产品的生产应用举例。生物技术制药工艺篇,按上下游关系进行内容设计,包括微生物发酵制药、基因工程制药、动物细胞培养制药工艺等。典型产品工艺有青霉素、维生素C、谷氨酸,重组人干扰素、重组人生长激素和胰岛素,重组人红细胞生成素、单克隆抗体和疫苗等。共性技术篇,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,包括反应器、制药工艺计算、制药工艺放大研究和三废处理工艺等。

本书可作为制药工程专业本科教材,也可作为药物制剂、生物化工等专业本科生的选用教材或医药科研、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. —北京:化学工业出版社,  
2007.7

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-122-00328-7

I. 制… II. 元… III. 制药工业-工艺学-高等学校:  
技术学院-教材 IV. TQ460.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第060040号

---

责任编辑:何丽

文字编辑:丁建华

责任校对:郑捷

装帧设计:尹琳琳

---

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:大厂聚鑫印刷有限责任公司

装订:三河市延风装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张24¼ 字数642千字 2007年6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: 39.80 元

版权所有 违者必究

# 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（康永）。

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际。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**



<b>第五章 氯霉素生产工艺</b> .....	58	<b>参考文献</b> .....	90
5.1 概述 .....	58	<b>第七章 半合成抗生素生产工艺</b> .....	92
5.2 合成路线及其选择 .....	58	7.1 概述 .....	92
5.2.1 以具有苯甲基结构的化合物为原 料的合成路线 .....	59	7.1.1 头孢菌素的研究 .....	92
5.2.2 以具有苯乙基结构的化合物为原 料的合成路线 .....	60	7.1.2 头孢菌素类的生产工艺路线 .....	93
5.3 对硝基苯乙酮的生产工艺原理及其 过程 .....	62	7.2 头孢菌素 C 的发酵工艺 .....	95
5.3.1 对硝基乙苯的制备 .....	62	7.2.1 头孢菌素 C 的化学结构及理化 性质 .....	95
5.3.2 对硝基苯乙酮的制备 .....	64	7.2.2 工艺流程 .....	95
5.4 对硝基- $\alpha$ -乙酰氨基- $\beta$ -羟基苯丙酮的 生产工艺原理及其过程 .....	66	7.2.3 发酵工艺与控制 .....	95
5.4.1 对硝基- $\alpha$ -溴代苯乙酮的制备 .....	66	7.3 7-氨基头孢烷酸的生产工艺 .....	96
5.4.2 对硝基- $\alpha$ -氨基苯乙酮盐酸盐的 制备 .....	67	7.3.1 7-氨基头孢烷酸的合成路线 .....	96
5.4.3 对硝基- $\alpha$ -乙酰氨基苯乙酮的制备 .....	68	7.3.2 工艺流程 .....	97
5.4.4 对硝基- $\alpha$ -乙酰氨基- $\beta$ -羟基苯丙 酮的制备 .....	69	7.3.3 工艺过程与控制 .....	97
5.5 氯霉素的生产工艺原理及其过程 .....	70	7.4 头孢氨苄的生产工艺 .....	98
5.5.1 DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基- 1,3-丙二醇的制备 .....	70	7.4.1 化学结构与临床应用 .....	98
5.5.2 DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基- 1,3-丙二醇的拆分 .....	73	7.4.2 工艺路线的选择 .....	99
5.5.3 氯霉素的制备 .....	75	7.4.3 苯甘氨酸氯与 7-ADCA 缩合 路线的生产工艺 .....	99
5.6 综合利用与“三废”处理 .....	76	思考题 .....	101
5.6.1 邻硝基乙苯的利用 .....	76	参考文献 .....	101
5.6.2 L-(+)-对硝基苯基-2-氨基-1,3- 丙二醇的利用 .....	76	<b>第八章 甾体激素生产工艺</b> .....	103
5.6.3 氯霉素生产废水的处理和氯苯的 回收 .....	77	8.1 概述 .....	103
思考题 .....	77	8.1.1 甾体类药物的结构与临床应用 .....	103
参考文献 .....	77	8.1.2 甾体化合物的生产工艺路线 研究 .....	103
<b>第六章 紫杉醇生产工艺</b> .....	78	8.2 氢化可的松生产工艺 .....	104
6.1 概述 .....	78	8.2.1 氢化可的松的结构 .....	104
6.1.1 紫杉醇类药物 .....	78	8.2.2 原料的选择 .....	105
6.1.2 紫杉醇的生产工艺路线 .....	79	8.2.3 半合成路线研究 .....	105
6.2 紫杉醇的侧链原料制备工艺 .....	81	8.2.4 路线 1 的生产工艺与控制 .....	106
6.2.1 非手性侧链制备工艺 .....	81	8.2.5 路线 2 的生产工艺与控制 .....	108
6.2.2 手性侧链制备工艺 .....	81	思考题 .....	109
6.2.3 侧链前体物制备工艺 .....	82	参考文献 .....	109
6.3 紫杉醇半合成工艺过程与质量控制 .....	83	<b>第九章 其他典型合成药物生产工艺</b> .....	110
6.3.1 紫杉醇半合成工艺流程 .....	84	9.1 加替沙星的生产工艺 .....	110
6.3.2 $\beta$ -内酰胺型侧链前体的制备与质 量控制 .....	85	9.1.1 概述 .....	110
6.3.3 母环原料的保护与质量控制 .....	88	9.1.2 工艺原理与合成路线 .....	110
6.3.4 紫杉醇的制备工艺与质量控制 .....	89	9.1.3 工艺过程与控制 .....	111
思考题 .....	90	9.1.4 三废处理 .....	113
		9.1.5 生产工艺流程 .....	113
		9.2 苯磺酸氨氯地平的生产工艺 .....	113
		9.2.1 概述 .....	113
		9.2.2 工艺原理与合成路线 .....	114
		9.2.3 工艺过程与控制 .....	115
		9.2.4 三废处理 .....	116
		9.3 奥美拉唑的生产工艺 .....	116
		9.3.1 概述 .....	116

9.3.2 合成路线 .....	116	检测 .....	154
9.3.3 工艺过程与控制 .....	116	10.7.2 杂菌检测与污染控制 .....	156
9.3.4 三废处理 .....	117	10.7.3 菌体浓度的影响及其控制 .....	158
9.4 格列吡嗪的生产工艺 .....	118	10.7.4 发酵温度的影响及其控制 .....	159
9.4.1 概述 .....	118	10.7.5 发酵 pH 的影响及其控制 .....	160
9.4.2 工艺原理与合成路线 .....	118	10.7.6 溶解氧的影响与控制 .....	161
9.4.3 工艺过程与控制 .....	118	10.7.7 CO <sub>2</sub> 的影响及其控制 .....	163
9.4.4 三废处理 .....	119	10.7.8 补料的作用和控制 .....	164
9.5 伏立康唑的生产工艺 .....	119	10.7.9 泡沫的影响及其控制 .....	165
9.5.1 概述 .....	119	10.7.10 发酵终点与控制 .....	166
9.5.2 工艺原理与合成路线 .....	119	思考题 .....	167
9.5.3 工艺过程与控制 .....	120	参考文献 .....	167
9.5.4 三废处理 .....	121	<b>第十一章 抗生素发酵生产工艺</b> .....	168
思考题 .....	121	11.1 概述 .....	168
参考文献 .....	121	11.1.1 抗生素的定义与命名 .....	168
		11.1.2 抗生素的分类 .....	168
		11.1.3 抗生素的化学结构 .....	169
		11.1.4 抗生素生产的技术需求 .....	169
		11.2 青霉素的发酵生产工艺 .....	171
		11.2.1 青霉素的研究 .....	171
		11.2.2 青霉素生产菌的特性 .....	172
		11.2.3 青霉素的发酵工艺过程 .....	173
		11.2.4 青霉素的分离纯化工艺过程 .....	175
		11.3 链霉素的发酵生产工艺 .....	175
		11.3.1 链霉素的研究 .....	175
		11.3.2 链霉素的发酵工艺过程 .....	176
		11.3.3 链霉素的分离纯化工艺过程 .....	177
		11.4 红霉素的发酵生产工艺 .....	177
		11.4.1 红霉素的研究 .....	177
		11.4.2 红霉素的发酵工艺过程 .....	178
		11.4.3 红霉素的分离纯化工艺过程 .....	179
		11.5 四环素的发酵生产工艺 .....	180
		11.5.1 四环素的研究 .....	180
		11.5.2 四环素的发酵工艺过程 .....	180
		11.5.3 四环素的分离纯化工艺过程 .....	181
		思考题 .....	181
		参考文献 .....	182
		<b>第十二章 氨基酸发酵生产工艺</b> .....	183
		12.1 概述 .....	183
		12.1.1 氨基酸的种类与命名 .....	183
		12.1.2 氨基酸的物理化学性质 .....	184
		12.1.3 氨基酸生产工艺研究 .....	185
		12.1.4 氨基酸工业现状 .....	185
		12.2 谷氨酸的发酵生产工艺 .....	186
		12.2.1 谷氨酸生产菌的特性 .....	186
		12.2.2 谷氨酸的发酵工艺过程 .....	186
		12.2.3 谷氨酸的分离纯化工艺过程 .....	187
		12.3 赖氨酸的发酵生产工艺 .....	187
9.3.2 合成路线 .....	116		
9.3.3 工艺过程与控制 .....	116		
9.3.4 三废处理 .....	117		
9.4 格列吡嗪的生产工艺 .....	118		
9.4.1 概述 .....	118		
9.4.2 工艺原理与合成路线 .....	118		
9.4.3 工艺过程与控制 .....	118		
9.4.4 三废处理 .....	119		
9.5 伏立康唑的生产工艺 .....	119		
9.5.1 概述 .....	119		
9.5.2 工艺原理与合成路线 .....	119		
9.5.3 工艺过程与控制 .....	120		
9.5.4 三废处理 .....	121		
思考题 .....	121		
参考文献 .....	121		
<b>第二篇 生物技术制药工艺</b>			
<b>第十章 微生物发酵制药工艺</b> .....	125		
10.1 概述 .....	125		
10.1.1 微生物发酵制药 .....	125		
10.1.2 发酵制药的基本过程 .....	126		
10.2 制药微生物生长与生产的关系 .....	126		
10.2.1 制药微生物发酵的基本特征 .....	127		
10.2.2 制药微生物的生长动力学 .....	127		
10.2.3 基质利用的动力学 .....	129		
10.2.4 生长与产物的关系模型 .....	130		
10.2.5 代谢产物的生物合成 .....	131		
10.3 制药微生物菌种的建立 .....	134		
10.3.1 新药生产菌的选育 .....	134		
10.3.2 菌种保存 .....	137		
10.3.3 菌种库建立与质量控制 .....	138		
10.3.4 菌种保存机构 .....	139		
10.4 制药微生物培养基制备 .....	140		
10.4.1 微生物培养基的成分 .....	140		
10.4.2 微生物培养基的种类 .....	141		
10.4.3 影响培养基质量的因素 .....	142		
10.4.4 发酵培养基的配制 .....	143		
10.5 灭菌工艺 .....	144		
10.5.1 常用灭菌方法与原理 .....	144		
10.5.2 培养基的灭菌操作 .....	146		
10.5.3 空气过滤灭菌 .....	148		
10.6 制药微生物发酵培养技术 .....	150		
10.6.1 种子制备 .....	150		
10.6.2 种子质量控制 .....	151		
10.6.3 微生物培养技术 .....	152		
10.6.4 发酵培养的操作方式 .....	152		
10.7 发酵工艺过程的检测与控制 .....	154		
10.7.1 发酵过程的主要控制参数与			



12.3.1 赖氨酸生产菌的特性	187	参考文献	217
12.3.2 赖氨酸的发酵工艺过程	187	<b>第十五章 重组人干扰素生产工艺</b>	218
12.3.3 赖氨酸的分离纯化工艺过程	188	15.1 概述	218
思考题	188	15.1.1 干扰素的种类	218
参考文献	188	15.1.2 干扰素的生物学活性	219
<b>第十三章 维生素发酵生产工艺</b>	190	15.1.3 干扰素的临床应用	221
13.1 概述	190	15.1.4 干扰素的生产工艺研究	222
13.1.1 维生素的种类	190	15.2 基因工程假单胞杆菌的构建	222
13.1.2 维生素的生理功能	190	15.2.1 基因工程假单胞杆菌菌种建立	222
13.1.3 维生素的生产工艺研究	190	15.2.2 基因工程菌的特性	223
13.1.4 维生素生产现状	191	15.3 重组人干扰素- $\alpha 2b$ 的发酵工艺	224
13.2 维生素C的生产工艺	191	15.3.1 菌种库的建立及保存	224
13.2.1 维生素C的理化性质	191	15.3.2 工作菌种库的建立及保存	224
13.2.2 维生素C生产工艺路线的研究	192	15.3.3 重组人干扰素- $\alpha 2b$ 的发酵工艺过程	224
13.2.3 两步发酵生产工艺过程	194	15.3.4 重组人干扰素- $\alpha 2b$ 的发酵工艺控制	225
13.3 维生素B <sub>2</sub> 的发酵生产工艺	196	15.4 重组人干扰素- $\alpha 2b$ 的分离纯化工艺	226
13.3.1 维生素B <sub>2</sub> 的理化性质	196	15.4.1 重组人干扰素- $\alpha 2b$ 的分离工艺过程	226
13.3.2 维生素B <sub>2</sub> 生产工艺路线的研究	196	15.4.2 重组人干扰素- $\alpha 2b$ 分离工艺控制	226
13.3.3 维生素B <sub>2</sub> 的发酵工艺过程	196	15.4.3 重组人干扰素- $\alpha 2b$ 纯化工艺过程	227
13.3.4 维生素B <sub>2</sub> 的分离纯化工艺过程	197	15.4.4 重组人干扰素- $\alpha 2b$ 的纯化工艺控制	228
13.4 维生素B <sub>12</sub> 的发酵生产工艺	197	15.5 重组人干扰素- $\alpha 2b$ 的基因工程大肠杆菌发酵生产工艺	229
13.4.1 维生素B <sub>12</sub> 的理化性质	197	15.5.1 基因工程大肠杆菌的构建	229
13.4.2 维生素B <sub>12</sub> 生产工艺路线的研究	197	15.5.2 工程菌的发酵工艺过程与控制	229
13.4.3 维生素B <sub>12</sub> 的发酵工艺过程	197	15.5.3 分离工艺过程与控制	229
13.4.4 维生素B <sub>12</sub> 的分离纯化工艺过程	198	15.5.4 纯化工艺过程与控制	230
思考题	198	15.5.5 重组人干扰素- $\alpha 2b$ 的质量控制	231
参考文献	198	15.6 重组人干扰素- $\beta$ 和重组人干扰素- $\gamma$ 生产工艺	231
<b>第十四章 基因工程制药工艺</b>	199	15.6.1 重组人干扰素- $\beta$ 的生产工艺	231
14.1 基因工程制药微生物表达系统	199	15.6.2 重组人干扰素- $\gamma$ 生产工艺	232
14.1.1 大肠杆菌系统	199	15.7 干扰素制剂研究	232
14.1.2 酵母系统	202	15.7.1 干扰素的注射制剂	233
14.2 基因工程大肠杆菌的构建	205	15.7.2 长效干扰素制剂	233
14.2.1 构建的基本过程	205	15.7.3 鼻腔内给药系统	233
14.2.2 目标基因的克隆	206	15.7.4 其他上市制剂	234
14.2.3 表达载体构建	210	15.7.5 研发中的干扰素制剂	234
14.2.4 工程菌的筛选鉴定	212	思考题	235
14.2.5 工程菌构建的质量控制	214		
14.3 基因工程菌的发酵培养与控制	214		
14.3.1 基因工程菌发酵培养基组成	214		
14.3.2 基因工程菌发酵工艺与控制	215		
14.3.3 产物的表达诱导与发酵终点控制	216		
思考题	216		

参考文献	235	参考文献	269
<b>第十六章 重组人胰岛素和重组人生长激素</b>		<b>第十八章 重组人红细胞生成素生产工艺</b>	271
生产工艺	236	18.1 概述	271
16.1 重组人胰岛素	236	18.1.1 红细胞生成素的种类	271
16.1.1 胰岛素的生物合成	236	18.1.2 红细胞生成素的临床应用	272
16.1.2 重组人胰岛素的临床应用	236	18.1.3 红细胞生成素的理化性质	273
16.1.3 重组人胰岛素制剂	237	18.1.4 重组人红细胞生成素的表达	
16.2 重组人胰岛素的生产工艺	238	研究	275
16.2.1 大肠杆菌系统生产重组人胰岛素	238	18.2 重组人红细胞生成素表达细胞系的构建	275
16.2.2 酵母系统生产重组人胰岛素	239	18.2.1 重组人红细胞生成素表达载体的构建	275
16.2.3 重组人胰岛素质量控制	239	18.2.2 重组人红细胞生成素表达细胞系的建立	275
16.3 重组人生长激素	240	18.3 CHO 细胞培养过程与工艺控制	276
16.3.1 生长激素的生物合成	240	18.3.1 种子细胞制备	276
16.3.2 重组人生长激素的研究	241	18.3.2 连续培养工艺过程	276
16.3.3 重组人生长激素的临床应用	242	18.3.3 培养工艺控制要点	277
16.4 重组人生长激素的生产工艺	242	18.4 重组人红细胞生成素的分离纯化工艺过程与质量控制	277
思考题	243	18.4.1 重组人红细胞生成素的分离工艺	277
参考文献	243	18.4.2 重组人红细胞生成素的纯化工艺	277
<b>第十七章 动物细胞培养制药工艺</b>	244	18.4.3 重组人红细胞生成素的活性检测	278
17.1 制药动物细胞的表达系统与特征	244	18.4.4 重组人红细胞生成素的制剂	278
17.1.1 动物细胞的特征	244	思考题	278
17.1.2 昆虫细胞表达系统	247	参考文献	278
17.1.3 哺乳动物细胞表达系统	248	<b>第十九章 抗体药物制备工艺</b>	280
17.2 基因工程动物细胞系的构建	252	19.1 概述	280
17.2.1 表达载体的构建	252	19.1.1 抗体与抗原	280
17.2.2 转染与培养	253	19.1.2 抗体的结构	281
17.2.3 筛选与鉴定	254	19.1.3 抗体制备技术的发展	281
17.3 动物细胞培养基的制备	254	19.2 鼠源单克隆抗体的制备	282
17.3.1 动物细胞培养基的成分	254	19.2.1 杂交瘤细胞系的建立	283
17.3.2 动物细胞培养基的种类	255	19.2.2 杂交瘤细胞的培养工艺	284
17.3.3 动物细胞培养基的质量控制	259	19.2.3 单克隆抗体的分离纯化工艺	285
17.4 动物细胞的培养技术	260	19.3 基因工程抗体	285
17.4.1 动物细胞生长的基质依赖性	260	19.3.1 鼠源抗体的人源化	285
17.4.2 动物细胞的实验室培养技术	261	19.3.2 小分子抗体	286
17.4.3 动物细胞的大规模培养技术	262	19.3.3 融合抗体	287
17.4.4 动物细胞培养的操作方式	264	思考题	288
17.5 动物细胞培养过程的检测与工艺控制	264	参考文献	288
17.5.1 细胞生长状态的检测与控制	265	<b>第二十章 疫苗制备工艺</b>	290
17.5.2 微生物污染的检测与防止	265	20.1 概述	290
17.5.3 培养基成分检测与代谢控制	266	20.1.1 疫苗的发展历史	290
17.5.4 搅拌剪切的检测与控制	267	20.1.2 疫苗的分类	290
17.5.5 溶解氧的检测与控制	267		
17.5.6 温度的检测与控制	268		
17.5.7 pH 值的检测与控制	268		
17.5.8 目标产物的检测与控制	269		
思考题	269		

20.1.3	疫苗制备的基本过程	291	21.5.4	流化床生物反应器	322
20.1.4	疫苗的配伍与剂型	291	21.5.5	中空纤维生物反应器	323
20.2	疫苗菌毒株的建立	292	思考题		324
20.2.1	病原细菌的分离	292	参考文献		324
20.2.2	百日咳菌的分离	293	<b>第二十二章 制药工艺计算</b>		325
20.2.3	B群链球菌和肺炎球菌的 分离	293	22.1 制药工艺设计图		325
20.2.4	病毒的分离	294	22.1.1 制药工艺流程图		325
20.2.5	生产疫苗所用微生物和 细胞种子的保存	296	22.1.2 设备布置设计		329
20.3	细菌性疫苗制备工艺	296	22.1.3 管路布置图		329
20.3.1	菌体的培养方法	296	22.2 物料衡算		329
20.3.2	百日咳疫苗制备工艺	296	22.2.1 物料衡算的理论基础		330
20.3.3	破伤风类毒素制备工艺	299	22.2.2 计算基准及设备操作时间		330
20.3.4	卡介苗制备工艺	301	22.2.3 收集相关计算数据		330
20.4	病毒性疫苗制备工艺	302	22.2.4 计算步骤		331
20.4.1	流感病毒灭活疫苗制备工艺	302	22.3 能量衡算		333
20.4.2	流感病毒减毒活疫苗制备 工艺	303	22.3.1 能量衡算的理论基础		333
20.4.3	水痘减毒活疫苗制备工艺	304	22.3.2 计算过程		334
20.5	基因工程重组乙肝疫苗的制备 工艺	304	22.4 制药工艺经济性评价		336
20.5.1	抗原的表达载体与宿主细胞	304	22.4.1 产品成本的经济分析		337
20.5.2	酵母系统生产重组乙肝疫苗	305	22.4.2 基建投资费用的经济分析		337
20.5.3	CHO细胞生产重组乙肝疫苗	305	22.4.3 工艺经济效果综合分析		337
思考题		306	思考题		339
参考文献		306	参考文献		339

### 第三篇 共性技术

<b>第二十一章 反应器</b>	309	<b>第二十三章 制药工艺放大研究</b>	340
21.1 概述	309	23.1 概述	340
21.2 反应器的分类和结构特点	309	23.1.1 中试放大的概念	340
21.2.1 根据相态及催化剂分类	309	23.1.2 工业化制药对工艺的要求	340
21.2.2 根据流体流动或混合状况 分类	310	23.1.3 影响中试的因素	340
21.2.3 根据反应器结构特征及动力 输入方式分类	310	23.2 中试放大的研究方法	341
21.3 发酵罐设计与分析	312	23.2.1 逐级经验放大	341
21.3.1 通气搅拌罐的结构特征	312	23.2.2 相似模拟放大	342
21.3.2 搅拌功率	316	23.2.3 化学反应器的放大	343
21.4 搅拌釜的设计与分析	318	23.2.4 生物反应器的放大	343
21.4.1 结构特征	318	23.2.5 数学模拟放大	345
21.4.2 设计要点	318	23.3 中试的研究内容	345
21.4.3 过程分析	319	23.3.1 中试的前提条件	345
21.5 其他反应器	320	23.3.2 工艺路线和单元反应操作方 法的验证与复审	346
21.5.1 鼓泡塔生物反应器	320	23.3.3 设备材质与形式的选择	346
21.5.2 气升式生物反应器	320	23.3.4 搅拌器形式与搅拌速度	346
21.5.3 固定床生物反应器	322	23.3.5 反应条件的优化	346
		23.3.6 操作方法的确定	347
		23.3.7 原辅料和中间体质量控制	347
		23.3.8 分离纯化方法与工艺流程的 确定	347
		23.4 制定生产工艺规程	347
		23.4.1 生产工艺规程的概念	347
		23.4.2 生产工艺规程的主要作用	348

23.4.3 生产工艺规程的原始资料和基本内容 .....	348	24.3 废水处理工艺 .....	355
23.4.4 生产工艺规程的制定和修订 .....	350	24.3.1 生物技术制药的废水 .....	355
思考题 .....	351	24.3.2 化学制药的废水 .....	361
参考文献 .....	351	24.3.3 中成药制药的废水 .....	364
<b>第二十四章 三废处理工艺</b> .....	<b>352</b>	24.4 废气处理工艺 .....	<b>365</b>
24.1 制药工业的清洁生产 .....	352	24.4.1 含尘废气处理技术 .....	365
24.1.1 清洁生产的概念 .....	352	24.4.2 含无机物废气处理技术 .....	367
24.1.2 制药工业清洁生产的重要性 .....	353	24.4.3 含有机物废气处理技术 .....	368
24.2 制药企业末端污染的治理技术 .....	353	24.5 废渣处理工艺 .....	371
24.2.1 末端污染 .....	353	24.5.1 回收和综合利用 .....	371
24.2.2 末端污染物 .....	354	24.5.2 无害化处理 .....	372
24.2.3 末端污染的控制技术 .....	355	思考题 .....	373
		参考文献 .....	373

# 第一章 绪 论

## 1.1 制药工艺学概述

### 1.1.1 制药工艺学的研究对象

从药物的研发到上市销售,要经历很多环节和过程,这就构成了制药链(pharmaceutical pipeline)。在制造阶段,由若干个车间线,按一定的工艺流程进行药物生产。药物生产过程包括工艺过程和辅助过程。工艺过程是由直接关联单元操作的次序与操作条件组成,包括化学合成反应或生物合成反应(微生物发酵、细胞培养)过程(诸如配料比与培养基组成、温度与压力、催化剂与时间、通气与搅拌)、分离纯化过程(诸如离心、过滤、结晶、色谱)与质量控制(诸如原辅料、中间体与终端产品)。辅助过程包括基础设施的设计和布局、动力供应、原料供应、包装、储运、三废处理等。

药物的生产制造必须受到高度严格控制,在生产制造过程中,药典(pharmacopoeia)和“药品生产质量管理规范”(good manufacturing practices for drugs, GMP)几乎是指导性的中心,对药品安全和有效性起关键作用。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。

我国制药行业已完成了GMP改造,制药技术和装备已经有很大提升和改观。但工艺革新的空间仍然很大,特别是在新药产业化方面更显得尤为突出和迫切。制药工艺学的工程性和实用性较强,加之药品种类繁多,生产工艺流程多样,过程复杂。即使进行通用药物(generic drug)的生产,也必须避开已有专利保护,要有自主知识产权的工艺。制药工艺作为把药物产品化的一种技术过程,是现代医药行业的关键技术领域,在新药的产业化方面具有不可替代的作用。

制药工艺学(pharmaceutical technology)是研究药的工业生产过程的共性规律及其应用的一门学科,包括制备原理、工艺路线和质量控制。制药工艺是药物产业化的桥梁与瓶颈,对工艺的研究是加速产业化的一个重要方面。因此,学习掌握制药工艺学具有重要意义。

制药工艺学与其他基础课、专业课联系密切,而且与生产实践紧密相关。通过设计、研究药物大规模生产的工艺条件与设备选型,制定最安全、最经济、最可行的工艺路线与工艺过程。这门课程的目的是培养学生掌握药物制造的基本理论和基本知识及其相应的基本技能,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工艺的研究与开发等方面的工作。通过这门课程的学习,学生将获得应用基础知识来分析和解决药物生产中的实际工程问题的能力,强化制药过程信息的获取和分析计算的能力。从而培养学生的创新意识和创新能力,使之成为适应现代化制药企业和学科发展需要的制药工程师。

### 1.1.2 制药工艺学的研究内容

制药工艺学是综合应用化学、生物、机械设备与工程单元操作等课程的专门知识,深化理解并掌握工艺原理,充分考虑药品的特殊性,针对生产条件、所需环境等的具体要求,研究药物制造原理、生产技术、工艺路线与过程优化、工艺放大与质量控制,从而分析和解决

药物生产过程的实际问题。从工业生产角度，主要是改造、设计和开发药物的生产工艺，包括小试（实验室）研究、中试放大研究，最终制定出相应的生产操作规程，指导制药生产。

制药工艺的研究可分为小试、中试及工业化生产三个步骤，分别在实验室、中试车间和生产车间进行（图 1-1）。

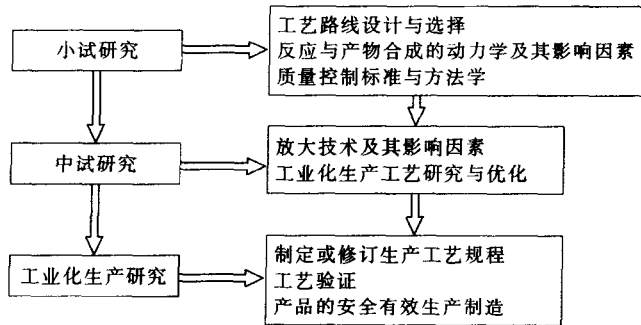


图 1-1 制药工艺研究的过程

(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步骤及其规律、工艺参数与原料，并估算成本。对于工艺路线研究，可选择的策略有天然原料的直接分离提取、全化学合成、半合成、微生物发酵、动植物细胞培养，甚至是动植物的种植与养殖，很大程度上基于经济可行性的考虑。对于化学制药，研究配料比、反应介质溶剂、温度、压力、催化剂、时间等对反应过程和产率等的影响。对于生物技术制药，研究菌种和细胞系的建立、pH、溶解氧、搅拌、培养基组成及其操作方式对细胞生长和产物合成及其产率的影响。工艺研究还包括各反应步骤相关的分离纯化技术及其单元组合对收率的影响。同时，研究建立成品、半成品、中间品、原料的检验分析与质量控制方法。最终设计出合理的工艺路线，确定出收率稳定、质量可靠的操作条件，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，进行工艺试验与工业化生产的考查和优化。研究放大方法及其影响因素，确定最佳操作条件。进行物料衡算、能量衡算，对工艺进行经济性评价。取得工业生产所需的资料和数据，为工程设计和工业化生产奠定基础。

(3) 工业化生产工艺研究 基于中试研究结果，制定出生产工艺规程，在生产车间进行试生产。对工艺进行验证，在各项指标达到预期要求后，进行正式生产。在生产过程中，还可根据科学技术的进步，不断完善和改进工艺，修订生产工艺规程，以提高企业的效益和市场竞争能力。

### 1.1.3 制药工艺的类型

#### 1.1.3.1 药物种类与制药工艺的关系

制药工艺的发展是与药物研究开发密切相关的。药物的分类方法有多种。可针对疾病类型，按照生理功能和临床用途进行分类，如呼吸系统药物、消化系统药物、抗病毒药物、抗肿瘤药物、血液和造血系统药物、中枢神经系统药物、内分泌系统药物、心血管系统药物、计划生育药物和生物制品等，通常为医生和药师所采用。按照来源可把药物分为微生物药物（microbial drug）、植物药物（plant drug）和动物（包括人）药物（animal drug）等。由于药物的有效成分明确，化学性质清楚，按照化学性质和特征分类是药物研发人员所采用的方法。任何一种方法都有其不足之处，通常几种方法并用。按照原料来源结合制造方法进行分类，更有利于阐明药物制造的工艺特点。

按照制造技术可分化学合成药物 (synthetic drug)、生物合成药物 (biosynthetic drug) 和中药 (traditional Chinese medicine) 三大类。一般地, 化学药物都是小分子量, 而重组生物药物都是高分子量聚合物。为此, 可根据典型的药物生产过程, 把制药工艺过程分为 4 类: 化学制药工艺、生物技术制药工艺、中药制药工艺和制剂工艺 (表 1-1)。

表 1-1 各类制药工艺过程及其特点

类 别	特 点
化学制药工艺	生产分子量较小的化学合成药物为主, 连续多步化学合成反应, 随即分离纯化过程
生物技术制药工艺	生产生物技术药物, 包括分子量较大的蛋白质、核酸等药物, 化学难以合成的或高成本的小分子量药物。生物合成反应(反应器, 一步)生成产物, 随后生物分离纯化过程
中药制药工艺	生产中药, 以化工分离提取单元操作组合(多步)为主
制剂工艺	制剂工程技术, 使原料药剂型化, 最终的临床使用剂型

### 1.1.3.2 化学制药工艺

化学制药工艺是化学合成药物的生产工艺原理、工艺路线的设计、选择和改造, 在反应器内进行反应合成药物的过程。因为有易燃易爆、有毒的原料与中间体, 对安全要求较高。反应步骤多, 合成路线往往较长。因此, 要求工艺路线最短, 最简, 易于组织生产。化学制药工艺涉及课程包括有机化学、分析化学、物理化学、药物化学、药物合成反应、有机合成、制药设备与设计等。

化学制药工艺可分为全合成 (total synthesis) 工艺和半合成 (semi synthesis) 工艺两种。化学全合成工艺是由简单的化工原料经过一系列的化学合成和物理处理, 生产药物的过程。由化学全合成工艺生产的药物称为全合成药物, 如氯霉素。化学半合成工艺是由已知的具有一定基本结构的天然产物经过化学结构改造和物理处理, 生产药物的过程。这些天然产物可以从天然原料中直接提取或通过生物合成途径制备, 如巴卡亭Ⅲ、头孢菌素 C 等。由化学半合成工艺生产的药物称为半合成药物, 如多烯紫杉醇、头孢氨苄。有些药物的生产工艺是由化学制药和生物技术制药相互衔接、有机组成的, 如两步法生产维生素 C, 首先是化学合成工艺, 然后是发酵工艺, 最后又是化学合成工艺。有些药物经过化学合成工艺, 最后是生物发酵工艺, 如氢化可的松。

### 1.1.3.3 生物技术制药工艺

生物技术制药工艺是以生物体和生物反应过程为基础, 依赖于生物机体或细胞的生长繁殖及其代谢过程, 在反应器内进行生物反应合成过程, 进而生产制造出商品化药物。细胞生长和药物生产与培养条件之间的相互关系是过程优化的理论基础。

生物技术制药工艺包括上游过程和下游过程。上游过程是以生物材料为核心, 目的在于获得药物, 包括药物研发 (涵盖菌种或细胞的选育)、培养基的特性与制备、无菌化操作、微生物发酵或细胞培养工艺的检测与控制等, 基因工程技术、发酵工程、细胞培养工程等是核心技术。下游过程是以目标药物后处理为核心, 包括产物提取、分离、纯化工艺, 产品的检测及质量保证等。

生物技术制药的学科基础是生物化学、微生物学、分子生物学、免疫学、酶学、细胞生物学等多门学科, 为药物表达和分离纯化提供方法和原理。合理设计生产工艺路线需要考虑, 高效表达的载体及宿主系统, 洁净室、水系统、空气等公用设施, 在线实时检测的设备与生物反应器, 才能有效地实现过程的控制与优化。

无论是化学制药, 还是生物技术制药, 对制药工艺的整体经济性要求是相同, 即路线最简捷, 成本最低, 最经济, 效益最大化。废水、废气、废渣等三废必须处理并减少到最低, 需要无污染、绿色环保清洁生产工艺。对于既可以通过化学合成, 又能生物技术制药的产

品，避开专利保护进行创新工艺的研究尤为重要。

## 1.2 天然提取制药技术发展

天然提取制药是指直接从天然原料中使用分离纯化等技术制备药物。现代药物最初来源于植物、动物和微生物，而且以提取分离技术为先导。早在1~2世纪《神农本草经》记载植物类药物252种，动物类67种，矿物类46种，共计365种。唐朝《新修本草》记载的药物，共有844种。明代李时珍编写的《本草纲目》记载药物1892种。这些药物最主要的制备方法是煎煮提取。

天然提取制药具有重要的地位。15~17世纪，欧洲使用金鸡纳、愈创木、药喇叭根、古柯果和可可等提取物。进入19世纪，掀起了天然提取分离药物的热潮，化学家已有能力从植物中分离出纯的有效化学物质。如从吐根中分离得活性成分——吐根碱；从金鸡纳树皮分离得到奎宁药物，用于治疗疟疾；从莨菪中提取阿托品；从古柯叶提取可卡因；从洋地黄叶子提取洋地黄苷、地高辛等，广泛地应用于临床。

来自动物脏器和血液的生化药物最初是分离提取制备的，即脏器制剂。1912年用脂溶性溶剂（乙醇、乙酯、丙酮）提取制备激素药物。早期的生化药物由简单加工制造，几乎没有规模，是以原料药为主。在20世纪50年代后，随着对动物脏器的有效成分和生理活性物质的全面了解，生产工艺技术提高，分离和纯化制剂技术也完善，改变了原来的混合制剂，成为高纯度单一特异性组分的生化药物制剂，如猪（牛）胰岛素、前列腺素及辅酶、激素、脂类、蛋白质和核酸及其降解产物等。生化药品种迅速增加，已成为一类重要的药物。《中华人民共和国药典》2005年版三部收录生物制品101种。

此外，由于合成工艺技术等因素的限制，有些氨基酸、维生素、核苷酸、酶、多糖、脂类等仍然不能合成生产，必须直接从天然原料中提取。还有一些手性药物和半合成药物的中间原料也必须从天然原料中直接提取（表1-2）。

表 1-2 部分天然原料提取制药

种 类	药 物 举 例
氨基酸	组氨酸,精氨酸,亮氨酸,丝氨酸,半胱氨酸,酪氨酸,羟脯氨酸
维生素	维生素 E,维生素 D <sub>3</sub>
酶	纤溶酶,尿酸酶,凝血酶,凝血因子,脲酶,胃蛋白酶,胃膜素,胰蛋白酶,胰凝乳酶,弹性蛋白酶,脱氧核糖核酸酶(DNase),溶菌酶,蛋白质 C,无花果蛋白酶,细胞色素 C,天门冬酰胺酶,过氧化物歧化酶(SOD),辅酶 Q
血液制品	血红素,血红蛋白,血浆,白蛋白,免疫球蛋白
激素	绒膜促性激素,促黄体激素,促卵泡激素,加压素,促皮质激素,胸腺肽
糖类	甘露醇,山梨醇,肌醇,植酸钙,透明质酸,肝素,硫酸软骨素,甲壳素
脂类	胆固醇,麦角固醇,脑磷脂,神经磷脂,卵磷脂,亚油酸,亚麻酸,花生四烯酸,前列腺素,胆红素,胆酸钠,脱氧胆酸
生物碱	奎宁,利血平,吐根碱,伪麻黄碱

## 1.3 化学合成制药技术发展

化学制药的起源可以追溯到中国古代的炼丹术。距今3000多年的周代就已经有了关于石胆（胆矾，硫酸铜）、丹砂（朱砂，硫化汞）、雄黄（硫化砷）、矾石（硫酸钾铝）、磁石（氧化铁）的制取方法和治病的记录。根据统计，中国古代炼丹术所涉及的化学药物有60余种，炼丹的方法大致有加热、升华、蒸馏、沐浴、溶液法等。



### 1.3.1 全合成制药

随着自然科学和技术的发展,19世纪末染料化学工业的发展和化学治疗学说的创立,人们对大量的化工中间体和副产物进行了药理活性研究,药物合成突破了仿制和改造天然药物的范围,转向合成与天然产物完全无关的人工合成药物,如对乙酰氨基酚(扑热息痛)、磺胺类药物,开创了化学合成制药。Bayer于1867年首先合成神经传导的药物乙酰胆碱。1892年,研究化学合成可卡因的代用品,1905年合成了普鲁卡因。1896年用多元醇通过硝化成酯制备硝酸甘油酯,用于临床。

20世纪初期,化学药品大多是在德国。Ehrlich于1907年人工合成606,用来治疗梅毒。1927年开始研究金黄色物质、吡啶类和偶氮染料的抗菌活性,开始了磺胺类药物的研究。1931年,将磺胺官能团引入到偶氮染料分子上,相继合成了大量的磺胺染料。1932年,Domagk合成百浪多息(Prontosil),有很强的抑菌活性并首次将其用于临床治疗细菌感染。随后,合成了大量的磺胺化合物,研发了磺胺醋酰、磺胺噻唑、磺胺嘧啶。总结了磺胺类药物的结构与抑菌活性的关系,并由此开发出了数十个临床应用的磺胺药。磺胺类药物的问世在化学合成药及其临床治疗上具有里程碑的意义,极大地推进了现代制药工业的发展。

### 1.3.2 半合成制药

20世纪60年代新型半合成抗生素工业崛起。1959年Batchelor获得了6-氨基青霉烷酸(6-APA)并研究了半合成青霉素和头孢菌素C,得到了耐酸、耐酶、对耐药菌株有效的广谱青霉素,进入了用化学方法对已有的抗生素进行化学结构改造的新时期,开辟了抗生素研制的新途径,也使大量的半合成青霉素在此期间进入临床应用。化学合成了代表性化合物氨苄青霉素、羟氨苄青霉素、苯咪唑青霉素。

20世纪70年代,随着新的有机合成试剂、新的合成技术、新的化学反应不断得到应用,促进了制药业的发展,使合成药物的品种和产量迅速增长,生产规模日益扩大。出现的一系列钙拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACE)和3-羟基-3-甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,用于治疗高血压和心血管疾病。20世纪80年代初期,诺氟沙星(氟哌酸)正式用于临床后,引发了对喹诺酮类抗菌药的研究热潮,开发出了环丙沙星、洛美沙星、氧氟沙星等一系列抗菌药物。

### 1.3.3 手性制药

20世纪50年代德国Chemie Gröden Thal公司生产的沙利度胺(Thalidomide,反应停),以消旋体形式上市销售,作为镇静剂用于缓解孕妇妊娠反应。1961年,发现服用此药的孕妇产下了四肢呈海豹状的畸形儿,即反应停事件。该药致畸案例多达17000例以上,在全世界引起震惊,成为20世纪国际医药界最大的药害事件。同时,该事件引发了对手性制药的认识:反应停的一对对映体中,只有S-对映体代谢的产物具有很强的胚胎毒性和致畸作用,而其R-对映体却是安全有效的。

20世纪90年代以前,世界各国生产的化学合成药物绝大多数是外消旋体药物。之后,由于数理科学、化学科学、生物科学、计算机科学及技术的飞速发展和相互交叉及渗透,使人们能够采用更多、更先进的手段来设计和合成新的药物,手性药物因其疗效高、毒副作用小、剂量小在全世界上迅猛兴起,其市场一直保持快速增长的态势。在世界最畅销的药物中,手性药物占有很大的比例(表1-3)。

受体或酶,或多或少会显示出对药物对映体的选择性,药物只有一种对映体有效,另一对映体或是活性较低或是没有活性,甚至具有毒副作用。因此,生产手性药物单一异构体成为现代制药工业的一项紧迫任务。