



➤ 《制药工艺学》根据现代制药工业的特点，设置了化学制药工艺篇、中药制药工艺篇和生物技术制药篇。书中引用了本专业的最新科技文献科研成果、现代制药工业行业新工艺和关键技术，注重将国内外同行们的最新的科研成果和市场上常用的制药设备类型一一介绍给读者，对于拓展学生的专业知识面、培养学生的实践工作能力和突现制药工程专业的工科特色均具有较为重要的意义。

高等学校药学类、生物工程类规划教材

GAODENG XUOXIAO YAOXUELEI SHENGWU GONGCHENGLI GUIHUA JIAOCAI

制药工艺学

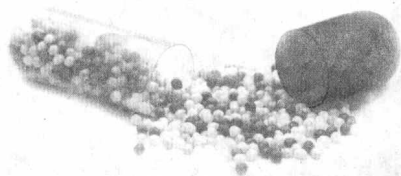
>>>>

ZHIYAO GONGYI XUE ZHIYAO GONGYI XUE

陈平 主编
赵静国 刘小平 副主编

湖北长江出版集团
湖北科学技术出版社

供药学、制药工程、生物制药、药品营销等专业用



高等学校药学类、生物工程类规划教材

GAODENG XUOXIAO YAOXUELEI SHENGWU GONGCHENGLI GUIHUA JIAOCAI

制药工艺学

>>>>

ZHIYAO GONGYI XUE ZHIYAO GONGYI XUE

主 编 陈 平

副主编 赵静国 刘小平

编 者 (按姓氏笔画排序)

付百玲 (湖北生物科技职业学院)

刘小平 (武汉理工大学)

李小莉 (湖北工业大学)

宋 昂 (武汉工业学院)

张 艳 (湖北生物科技职业学院)

张迎庆 (湖北工业大学)

陈 平 (武汉工业学院)

陈 新 (武汉工业学院)

陈秋实 (武汉生物工程学院)

郑卫平 (武汉工业学院)

赵静国 (武汉工业学院)

湖北长江出版集团

湖北科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

制药工艺学 / 陈平主编. — 武汉: 湖北科学技术出版社,
2008.3

高等学校药学类、生物工程类规划教材

ISBN 978-7-5352-3930-3

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 019896 号

制药工艺学

© 陈平 主编

责任编辑:冯友仁

封面设计:戴旻

出版发行:湖北科学技术出版社

电话:87679468

地 址:武汉市雄楚大街 268 号湖北出版文化城 B 座 12-13 层

邮编:430070

印 刷:荆州市翔羚印刷有限公司

邮编:434000

787 毫米 × 1092 毫米

16 开

25.25 印张

624 千字

2008 年 3 月第 1 版

2008 年 3 月第 1 次印刷

定价:45.00 元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

《高等学校药学类、生物工程类规划教材》组织编写委员会

主任委员 邓宗琦 曾开红

委 员 詹亚华 邹叶茂 郭 华
陈 平 赵静国 朱祖襄

学术秘书 汤文浩 吴 杰

策 划 冯友仁

前 言

制药工艺是药物生产的核心部分,也是药物成型化的关键生产过程,属现代医药发展的重要技术领域之一。本教材以药物生产过程中的核心技术和制药的共性规律为基础,结合现代制药行业的工艺和药品生产质量管理规范(GMP)要求,分别对化学制药、中药制药、生物制药技术等不同类型的制药工艺特点、基本原理,以及工业化生产的工程技术进行了详细全面的阐述,针对工艺的优化与设计的基本原则、基本工艺过程和技术参数要求、常用设备的分类及选择规律以及质量控制管理的基本要求进行了逐一的介绍,同时,列举了典型产品的应用实例以及常用设备类型的选择原则,通过系统介绍制药工艺学在整个药品生产制造过程中的重要地位,制药工艺的分类、特点以及所研究的对象和内容,制药工业的发展历史、现状及其展望,可对制药工艺学有一个基本全面的了解。

本教材根据现代制药工业的特点设置了化学制药工艺篇、中药制药工艺篇和生物技术制药篇,共分为十六章。第一章绪论,重点介绍了制药工艺学研究的对象以及在现代药物生产中的地位 and 重要性,制药工艺的种类、特点及其所涵盖的领域,现代制药工业的现状与发展趋势。第二章到第七章为化学制药工艺篇,按化学制药工艺的特点进行内容编排,分别介绍了化学药物工艺路线的设计与选择、工艺的评价与优化、中试工艺的放大与选择,其中包括了反应器、制药工艺计算和“三废”处理工艺等,典型药物工艺包括贝诺酯、诺氟沙星、头孢氨苄、氯霉素、奥美拉唑等5个产品的应用实例。第八章到第十二章属中药制药工艺篇,按中药制药的一般过程进行分述,重点介绍了中药的前处理工艺、中药的提取工艺、分离纯化工艺、浓缩及干燥工艺。第十三章到第十六章生物技术制药工艺篇,按上下游关系进行内容编排,包括微生物发酵制药、基因工程技术制药、动物细胞培养技术制药以及酶工程技术制药等。典型工艺包括青霉素、核苷酸、L-氨基酸、重组人干扰素、重组人生长素、重组人红细胞生成素、单克隆抗体和人工胰岛素等。

书中引用了本专业的最新科技文献科研成果、现代制药工业行业新工艺和关键技术,注重将国内外同行们的最新的科研成果和市场上常用的制药设备类型一一介绍给读者,对于拓展学生的专业知识面、培养学生的实践工作能力和突现制药工程专业的工科特色均具有较为重要的意义。

本教材是高等院校制药工程专业学生的教科书,也是药物制剂、生物化工等专业学生的选用教材,也可作为医药科研、生产等相关技术人员的参考书籍。

制药工艺学包括了化学、中药、生物技术制药三大部分,其中,每一类药物的制药过程和工艺均具有其各自的理论基础和技术特点,且涉及面广、内容复杂,给本教材的编写带来了较大的困难。编者通过广泛取材,精心编排,力求集三大类制药工艺的内容为一体,集中反映现代制药工艺发展的方向、特点和核心技术。由于时间仓促,编者水平所限,书中不足之处在所难免,不妥之处敬请各位同行专家和广大读者批评指正为盼。

编 者

2008年3月于武汉

目 录

第一章 绪论	1
第一节 制药工艺学研究的对象与内容	1
一、化学制药工艺学	1
二、中药制药工艺学	2
三、生物技术制药	2
第二节 现代制药工业的特点	3
一、高度的科学性、技术性	3
二、分工细致明确、质量标准规范	3
三、生产过程复杂、品种繁多	3
四、生产过程的连续性	4
五、高投入、高产出	4
第三节 我国现代制药工业的发展方向	4
一、化学制剂工业的发展方向	5
二、药品剂型的创新改革	6
三、加快中药现代化的步伐	6
第四节 GMP 的基本知识	7
一、实施 GMP 的意义和目的	7
二、GMP 的范围与分类	8
三、GMP 的核心内容	9
第五节 现代制药工业中制药工程技术的作用	9
第六节 现代制药工业中的药剂学发展及相关技术	11

第一篇 化学制药工艺

第二章 药物工艺路线的设计和选择	17
第一节 概述	17
第二节 药物工艺路线设计	18
一、类型反应法	19
二、分子对称法	21
三、倒推法(追溯求源法)	23
四、模拟类推法	25
第三节 立体化学控制与不对称合成	29
一、光学异构体的拆分	30

二、不对称转化	33
三、不对称诱导	35
四、不对称合成	37
第三章 药物工艺路线的评价与选择	42
第一节 药物工艺路线的评价	42
第二节 药物工艺路线选择	45
一、化学反应类型的选择	45
二、合成步骤和总收率	46
三、原辅材料供应	47
四、原辅材料更换和合成步骤改变	49
五、单元反应的次序安排	51
六、技术条件与设备要求	51
七、安全生产与环境保护	51
第三节 工艺路线的改革和新反应、新技术的应用	52
第四节 相转移催化反应	56
一、相转移催化剂	57
二、相转移催化反应历程	59
三、影响因素	59
四、相转移催化的应用	61
第四章 药物工艺的研究与优化	66
第一节 概述	66
第二节 影响反应速度的因素	67
一、反应物浓度	67
二、反应配料比	70
第三节 溶剂的选择和溶剂化效应	71
一、溶剂的分类	71
二、溶剂对反应速度、反应方向、产品构型的影响	72
第四节 反应温度和压力	77
一、反应温度	77
二、反应压力	79
第五节 催化剂	80
一、催化剂与催化作用	80
二、催化剂的活性及其影响因素	82
第六节 搅拌与设备因素	83
一、制药工业中常用的搅拌器	83
二、搅拌器的应用	84
三、设备因素	84

第七节 反应时间与反应终点控制	84
一、反应时间和反应终点对反应的影响	84
二、中间体的质量控制	85
第五章 化学制药工艺的放大	87
第一节 实验室研究与工业化生产的区别	87
一、实验室研究阶段	88
二、中试放大阶段	88
三、工业化生产阶段	88
第二节 放大试验的基本概念和方法	90
一、逐级经验放大	90
二、相似模拟放大	91
三、化学反应工程理论指导放大	92
第三节 制药工艺放大的基本方法	93
一、概述	93
二、放大阶段的研究内容	94
第四节 放大试验中常见问题	98
一、原辅材料规格	98
二、设备材质和腐蚀试验	98
三、反应条件限度试验	98
四、原辅材料、中间体及新产品质量的分析方法研究	99
五、反应后处理方法的研究	99
第五节 生产工艺规程	99
一、生产工艺规程的主要作用	100
二、制定生产工艺规程的原始资料和基本内容	101
三、生产工艺规程的制定和修订	102
第六章 化学制药厂“三废”的防治	104
第一节 概述	104
一、环境保护的重要性	104
二、我国“三废”防治的方针政策	104
三、污染物的排放标准	105
四、药厂“三废”的特点和来源	106
第二节 防治“三废”的主要措施	107
一、采用新工艺	108
二、循环套用	110
三、综合利用与资源化	110
四、改进生产设备并加强设备管理	110
第三节 废水的处理	111

一、基本概念	111
二、废水的处理方法	112
三、各类废水的处理	112
四、废水的生物处理法	113
第四节 废气的处理	122
一、基本概念	122
二、废气的处理方法	122
第五节 废渣的处理	124
一、基本概念	124
二、回收和综合利用	124
三、废渣的处理	125
第七章 典型药物生产工艺原理	126
第一节 贝诺酯	126
一、概述	126
二、阿司匹林生产工艺	126
三、对乙酰氨基酚生产工艺	128
四、贝诺酯生产工艺	131
第二节 头孢氨苄的生产工艺原理	133
一、概述	133
二、合成路线及选择	133
三、中间体及最终产物的生产工艺原理及过程	135
四、进一步改进生产工艺的途径	136
第三节 诺氟沙星的生产工艺原理	137
一、概述	137
二、合成路线及选择	137
三、中间体及最终产物的生产工艺原理及过程	142
四、进一步改进生产工艺的途径	146
第四节 氯霉素的生产工艺原理	147
一、概述	147
二、合成路线及其选择	147
三、氯霉素的生产工艺	150
四、综合利用与“三废”处理	162
第五节 奥美拉唑的生产工艺原理	163
一、概述	163
二、合成路线及其反应	165
三、5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-硫醇的生产工艺原理及过程	168
四、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其过程	171

五、奥美拉唑的生产工艺原理及其过程	175
六、原辅材料的制备和污染治理	176
第二篇 中药制药工艺	
第八章 前处理工艺	181
第一节 中药净制	181
一、分离不同的药用部位	182
二、除去非药用部位	183
三、清除杂质	185
四、净制药材的质量要求	186
第二节 中药切制	186
一、饮片类型及选择原则	186
二、切制工具	188
三、切制药材的质量要求	190
第三节 中药干燥	191
一、选择中药干燥方法的原则	191
二、传统干燥方法	192
三、现代干燥方法	195
第九章 提取工艺	198
第一节 提取原理	198
一、药材中各种有效成分的分类及其提取工艺学特征	
二、浸润	198
三、溶解	209
四、扩散	209
第二节 中药材有效成分的工业提取方法	209
一、溶剂浸出法	211
二、挥发油的水蒸气蒸馏法	211
三、压榨法	217
四、中药浸膏提取工艺的基本流程与装置	222
第十章 分离纯化工艺	227
第一节 概述	232
一、分离纯化过程的基本原理	232
二、中药分离纯化在制药过程中的作用	232
三、中药分离纯化在中药现代化生产中的意义	232
第二节 吸附分离工艺	233
一、吸附分离的原理	233
二、常用吸附剂及其主要吸附性能	234

三、变压吸附和变温吸附	238
第三节 离心分离工艺	240
一、离心沉降速度	240
二、离心设备	241
三、离心分离方法的应用及其评价	242
四、离心分离纯化技术应用前景	243
第四节 膜分离工艺	247
一、膜分离技术的主要用途	248
二、膜分离技术原理	249
三、膜分离纯化操作方式	249
四、中药膜分离技术的工艺设计	251
五、膜分离工艺在中药分离纯化中的应用	253
六、膜分离技术的应用前景	254
第五节 超临界流体分离纯化工艺	255
一、超临界流体萃取技术特点	255
二、超临界 CO ₂ 流体特性	255
三、超临界 CO ₂ 流体的溶解性能	256
四、超临界 CO ₂ 萃取工艺过程	257
五、超临界 CO ₂ 萃取过程中的影响因素	257
六、超临界 CO ₂ 萃取技术工艺参数的优选	260
七、超临界 CO ₂ 萃取技术的应用前景	264
第六节 其他分离纯化工艺	264
一、大孔吸附树脂分离纯化工艺	265
二、蒸馏分离纯化工艺	265
第十一章 浓缩工艺	267
第一节 概述	273
一、浓缩过程的原理	273
二、浓缩过程的分类	273
三、浓缩过程的特点	273
四、影响浓缩能力的因素	274
五、浓缩设备的选择原则	275
第二节 煎煮浓缩工艺	275
一、常压浓缩	277
二、减压浓缩	277
第三节 薄膜浓缩工艺	277
一、升膜式蒸发器	278
二、降膜式蒸发器	278

三、刮板式薄膜蒸发器	279
四、离心薄膜蒸发器	279
第四节 多效浓缩工艺	280
一、顺流(并流)加料流程	281
二、逆流加料流程	282
三、平流加料流程	283
第十二章 干燥工艺	283
第一节 箱式干燥	285
第二节 气流干燥	287
一、气流干燥装置	287
二、气流干燥器的特点	288
三、气流干燥器的改进	288
第三节 流化干燥	290
一、固体流态化原理	290
二、流化干燥的特点	290
三、流化干燥装置	291
第四节 喷雾干燥	294
第五节 其他干燥方法	296
一、真空干燥	296
二、冷冻干燥	297
三、辐射干燥	297
四、微波干燥器	298
五、干燥设备的选用	299

第三篇 生物技术制药

第十三章 微生物发酵技术制药	305
第一节 微生物制药工艺技术基础	305
一、微生物的菌种与选育	305
二、发酵工艺	308
三、发酵工艺控制	310
第二节 抗生素药物的生产工艺	311
一、抗生素的发展	312
二、抗生素的分类	313
三、 β -内酰胺类抗生素	314
四、半合成 β -内酰胺类抗生素	320
五、青霉素类药物研究进展与发展方向	322
六、半合成头孢菌素主要研究进展和动向	324

第十四章 酶工程制药	326
第一节 酶工程概述	326
一、酶工程	326
二、酶的来源和生产菌	326
三、酶的特性	327
第二节 酶的固定化技术	328
一、固定化酶及特点	328
二、固定化酶的制备技术	328
三、酶和细胞的固定化载体	328
四、固定化方法与载体的选择依据	329
五、酶的固定化方法	329
六、固定化细胞	330
七、固定化酶的形状与性质	331
八、固定化酶的反应器	332
九、酶反应器的选择和使用	335
十、酶反应器的设计	336
第三节 酶工程制药实用技术	336
一、应用酶工程制备生物代谢产物	337
二、固定化脲酶水解酶	337
三、应用酶工程生产抗生素	337
第十五章 动物细胞培养技术制药	340
第一节 概述	340
第二节 动物细胞的结构与功能	340
一、动物细胞的结构与基础代谢	340
二、动物细胞培养的代谢特征	341
三、蛋白质糖基化与分泌表达	342
第三节 制药动物细胞的种类	342
一、有限细胞系	342
二、无限细胞系	342
三、常见生产用动物细胞系	343
第四节 动物细胞的培养条件及培养基	344
一、动物细胞的培养条件	344
二、动物细胞培养基的种类和制备	346
第五节 动物细胞的培养技术	348
一、细胞生长的基质依赖性	348
二、动物细胞系的获得与保存	348
三、大规模培养方法	349

第六节 动物细胞培养过程的检测与工艺控制	351
一、细胞活性与形态检测	351
二、培养基成分检测与代谢控制	352
第七节 细胞工程药物制造实例	354
一、重组人红细胞生成素生产工艺	354
二、单克隆抗体生产工艺	358
第十六章 基因工程技术制药	361
第一节 概述	361
第二节 目的基因的获得	362
一、从生物基因组群体中分离目的基因	362
二、反转录法	363
三、反转录-聚合酶链反应法	364
四、mRNA 差异显示法获得目的基因	364
五、化学合成法	364
第三节 微生物表达体系	365
一、宿主菌的选择	365
二、大肠杆菌系统	366
三、酵母系统	370
第四节 基因工程菌的构建	373
第五节 基因工程菌的培养与控制	376
一、基因工程菌发酵培养基组成与控制	376
二、基因工程菌发酵环境条件与控制	376
三、基因工程菌的培养方式	378
第六节 基因工程药物的制造实例	379
一、重组人干扰素生产工艺	379
二、重组人生长素生产工艺	385
三、重组人胰岛素生产工艺	386
第七节 我国基因工程制药的现状存在的主要问题	386
一、产业现状	386
二、我国生物技术产业发展与国外对比	387
三、存在的主要问题	387
参考文献	389

第一章 绪 论

第一节 制药工艺学研究的对象与内容

制药工艺学是奠定在化学、药学(中药学)、生物技术、工程学以及药事管理学基础上的一门专业课程,它主要研究、设计和选择安全、经济、先进的药物工业化生产途径和方法,解决药物在生产和工业化过程中的工程技术问题和实施药品生产质量管理规范,同时根据原料药物的理化性质、产品的质量要求和设备的特点,确定高产、节能的工艺路线和工业化的生产过程,实现制药生产过程的最优化。制药工艺是药物研究开发和生产中一个极为重要的组成部分,属制药行业里的前沿学科领域。

现代制药工业的迅速发展对于我国的新药研究与开发、传统制药工艺的革新、技术的创新以及与国际接轨都提出了更高的要求。研究和开发出药物新产品、不断改进和创新制药工艺和技术水平是目前国内外制药企业在竞争中求生存与发展的基本条件。制药工艺学将以现代制药技术和手段为基础,结合制药工业企业在生产及管理过程中的各类工程技术问题、生产管理问题,探索各类药物的研制原理、单元操作技能、工艺和设备等制约药物生产的关键问题,同时对已上市销售的药物进行技术更新和生产工艺改造。

制药工艺学研究的主要内容包括:化学制药工艺、中药制药工艺和生物技术制药。

一、化学制药工艺学

化学制药工艺学研究的对象是化学类药物,其研究的内容主要包括化学药物的合成原理、工艺路线的设计、选择、评价与中试放大,化学制药工业化生产过程中的技术和管理问题以及实现生产过程最优化的一般途径和方法,同时还包括了化学制药厂“三废”(废渣、废水、废气)的防治。主要涉及有机化学、物理化学、化工原理、药物分析化学、药物合成反应和制药工程学等多学科的专业理论知识。目前我国化学制药工业的特点是化学药物生产的品种多、产品更新快、生产工艺复杂、原、辅料多,其中原、辅料和生产的中间体有不少具有易燃性、易爆性以及毒性,在化学药物的制药过程中一般会产生大量的“三废”物质,对环境可产生一定的危害性,需配合一定的治理措施,因此,化学制药厂“三废”的防治是化学制药工艺学中的一个重要组成部分。化学制药的生产工艺是根据新药研究开发和临床的需要来进行立项研究的,通过前期的设计选择与优化,将具有工业化生产价值的药物合成方法和途径确定为该药物的生产工艺及技术路线。研究的程序一般分为实验工艺研究和中试放大研究两个阶段。如果是仿制国外已经过了专利保护期的药物,首先必须要对所仿制的药物进行系统研究,分析该药物的临床疗效、药理作用、剂型用量和工业化生产的合成工艺路线及关键技术;如果是创新药物的开发研究,则应对所研制药物的临床应用、疗效和市场前景等做出详细系统的分析,经过进行反复论证后,方可进行化学制药工艺路线的设计以及对工艺条件的研究。实验室工艺研究(小试)工作包括:合成药物的工艺原理和方法研究、影响合成工艺的因素分析、药品质量控制方法的建立、小试药物合成工艺路线的设计与选择、工艺条件的优化,包括生产设备的初步选型、“三废”治理、综合利用、劳动保护、安全生产技术以及对原、辅材料消耗等初步的成本预算。在实

实验室研究工作中,应弄清药物各步的化学反应规律和最佳工艺路线和条件,对所获得的数据进行分析、优化、整理,最后写出实验室工艺研究总结,为中试放大研究提供工作基础。中试放大研究(中试)是确定药物成型生产工艺的最终环节,即将实验室工艺研究中所确定的工艺路线和工艺条件,进行进一步优化和工业化生产的考察,制订出各步反应产物、中间体产品的质量标准和岗位工艺操作规程等质量监控指标,提出生产车间的工艺管道的施工、设备安装的方案和“三废”物质防治的规划。

二、中药制药工艺学

现代中药制药工艺学研究的对象是中药及天然药物,主要研究内容包括中药及天然药物的前处理工艺、中药有效成分的提取工艺、分离纯化工艺、浓缩工艺、干燥工艺。主要涉及中药学、生药学、药用植物学、中药炮制学、天然药物化学、中药制药工程学等多门专业课程的综合理论知识。中药制药工艺学的特点是以中医药理论为核心,综合运用现代制药的技术和手段,对传统方剂、天然药物进行分析研究后,根据药物中活性成分的性质和临床需要确定药物的剂型,开展工艺筛选和优化,使制药工艺达到安全科学、合理可行,研制出的新药达到安全、有效、稳定和可控的最终目的。制药工艺决定了中药制药生产的工程技术和工业化生产的系列问题,也是传统中药行业走向世界与国际接轨的关键所在。制药工艺的创新和技术更新是中药制药行业发展的最终趋势所在,加大中药的创新研究及现代高新技术与手段在制药生产中的应用是中药制药工艺学研究的新内容之一。现代中药制药工艺研究应采用现代制药领域中的新技术、新工艺、新辅料和新设备,以进一步提升中药制药行业的技术水平。

中药制药工艺学的理论基础是传统的中医药理论,有着其独特的体系和应用形式,其制药的原料均来自于植物、动物及矿物,由于原料来源不同,质地有着本质的差异,加上原料中有效成分的含量不一,这些均给制药工艺的研制、产品工业化的生产与质量标准的控制带来了较大的困难,制约了中药制药工艺的现代化和与国际接轨。现代中药制药工艺的评价标准一般是由三个前提和三个结果来评定。三个前提为主治病症、处方组成及选择剂型,即围绕要研制药剂主要的治疗病证和处方中各类药物的理化性质,结合市场分析和调研,初步确定要研制药剂剂型,围绕剂型的要求,进行工艺路线的确定、工艺条件的评价和优化工作;三个结果是药品质量检验标准、药物的药理作用与临床应用疗效,即在确定了药品生产工艺和条件后,就要制定药品质量控制标准和检验方法、药理活性的评价指标来优选和选择最佳工艺,药品经过中试生产和制剂成型工艺的过程后,形成了成型产品,必须通过临床观察来最终评价药品的质量和工艺,为新药的工业化生产提供理论依据。

三、生物技术制药

现代生物技术制药研究的主要对象是指利用自然界的生物机体、组织、细胞,生产具有预防、治疗和诊断功能的药品,其中包括多肽、蛋白质、酶和核酸以及具有生物活性的初级代谢和次级代谢产物、天然活性化合物及其类似物,统称为生物技术药物(biotechnology medicine)。

生物技术制药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,利用工程学的原理和方法对实验室所取得的研究成果进行中试放大,在反应器内进行生物反应合成过程。生物技术制药既可以在生物体外的反应器中进行,如细胞培养的发酵罐等,也可以在生物体内进行,如动物的乳腺反应器和植物生物反应器。生物技术制药起源于20世纪20年代,以抗生素的工业化生产为开端,随着体细胞原生质体融合的出现产生了单

克隆的抗体药物,基因工程技术的出现标志着现代生物通过发酵工程、细胞培养工程、酶工程、转基因动植物等生物过程,生产合成药物,再分离纯化,制成商品化药物剂型。现代生物技术制药工艺包括上游、下游和制剂工艺过程,上游工艺以生物材料为核心,主要包括基因的分子操作与重组、高效正确的表达、细胞代谢与调控、固定化、细胞融合、生物个体的再生与培育、培养工艺研究等,目的在于获得生物技术药物。下游工艺以药物后处理为核心,包括大规模细胞培养与工艺放大、药物提取与分离纯化、精致工艺及产品质量的检测与保证等。

第二节 现代制药工业的特点

一、高度的科学性、技术性

制药生产早期采用的是手工作坊生产。随着科学技术的不断发展,制药生产中现代化的仪器、仪表、电子技术和自控设备得到广泛的应用,无论是产品设计、工艺流程的确定,还是操作方法的选择,都有严格的技术要求,都必须用专业技术指标来控制,否则就难以生产,甚至造成废品,出现事故。所以,只有系统地运用科学技术知识,采用现代化的设备,才能合理地组织生产,促进生产的发展。

二、分工细致明确、质量标准规范

制药工业也同其他工业一样,既有严格的分工,又有密切的配合。在医药生产系统中有原料药合成厂、制剂药厂、中成药厂,还有医疗器械设备厂等。这些厂虽然各自的生产任务不同,但必须密切配合,才能最终完成药品的生产任务。在现代化的制药企业里,根据机器设备的要求,合理地进行分工和组织协作,使企业生产的整个过程、各个工艺阶段、各个加工过程、各道工序以及每个人的生产活动,都能同机器运转协调一致,只有这样,企业的生产才能顺利进行。由于劳动分工细致,对产品的质量自然要严格要求,如果一个生产环节出了问题,质量不合格,就会影响整个产品的质量,更重要的是因为药品是直接提供给患者的,若产品质量不合格,就会危害到人民的健康和生命安全。所以,每个国家都有《药品管理法》和《药品生产质量管理规范》,用法律的形式将药品生产经营管理确定下来,这充分说明了医药企业确保产品质量的重要性。药品生产企业必须严格按照《药品生产质量管理规范》(GMP)的要求进行生产;厂房、设施和卫生环境必须符合现代化的生产要求;必须为药品的质量创造良好的生产条件;生产药品所需的原料、辅料以及直接接触药品的容器和包装材料必须符合药用要求;研制新药,必须按照《药品非临床研究质量管理规范》(GLP)和《药品临床试验管理规范》(GCP)进行;药品的经营流通必须按照《药品经营质量管理规范》(GSP)的要求进行。

三、生产过程复杂、品种繁多

在药品生产过程中,所用的原料、辅料和产品种类繁多。虽说每个制造过程大致可由回流、蒸发、结晶、干燥、蒸馏和分离等几个单元操作串联组合,但由于一般有机化合物合成均包含有较多的化学单元反应,其中往往又伴随着许多副反应,整个操作变得复杂化了,更何况在连续操作过程中,由于所用的原料不同,反应的条件不同,又经管道输送,原料和中间体中有很多易燃易爆、易腐蚀和有害物质,这就带来了操作技术的复杂性和多样性。

同时,随着科学技术的发展,医药品种不仅繁多,而且要求高效、特效、速效、长效的药品纯