

普通高等教育药学专业“十一五”规划教材

制药工艺学

ZHIYAO GONGYIXUE

主编 张秋荣
施秀芳

郑州大学出版社

普通高等教育药学专业“十一五”规划教材

制药工艺学

ZHIYAO GONGYIXUE

主编 张秋荣
施秀芳

郑州大学出版社



图书在版编目(CIP)数据

制药工艺学/张秋荣,施秀芳主编. —郑州:郑州大学出版社,2007.8

ISBN 978 - 7 - 81106 - 707 - 1

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 130388 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:邓世平

全国新华书店经销

新乡市凤泉印务有限公司印制

开本:787 mm × 1 092 mm

印张:22.25

字数:530 千字

版次:2007 年 8 月第 1 版

邮政编码:450052

发行部电话:0371 - 66966070

1/16

印次:2007 年 8 月第 1 次印刷

书号:ISBN 978 - 7 - 81106 - 707 - 1 定价:34.00 元

本书如有印装质量问题,请向本社调换



编写指导委员会

普通高等教育药学专业

“十一·五”规划教材

名誉主任 于德泉

主任委员 宋毛平 刘宏民

副主任委员 (以姓氏笔画为序)

马承严 马祥志 王 玮 王 锋

王学如 卢 奎 曲有乐 吕文戈

朱 华 闫福林 许启泰 李春来

吴基良 张振中 张晓丹 陈 旭

苗明三 金哲雄 黄胜堂 颜朝国

委 员 (以姓氏笔画为序)

马凤余 马承严 马祥志 王 玮

王 锋 王西芳 王学如 卢 奎

曲有乐 吕文戈 朱 华 朱 军

刘利萍 刘宏民 闫福林 许启泰

李春来 李喜强 吴 洁 吴基良

闵 清 张 宇 张永清 张振中

张晓丹 陈 旭 陈松林 苗明三

林桂涛 金哲雄 姜凤超 姚素梅

黄胜堂 韩 莹 谢晓梅 颜朝国

办 公 室 吕双喜 李同奎



参编院校

普通高等教育药学专业

“十一五”规划教材

(以笔画为序)

山东中医药大学
天津医科大学
长沙医学院
右江民族医学院
扬州大学
华中科技大学
安徽中医学院
佳木斯大学
河南工业大学
河南大学
河南中医学院
河南职工医学院
郑州大学
陕西中医学院
绍兴文理学院
咸宁学院
哈尔滨商业大学
重庆工商大学
济宁医学院
桂林医学院
莆田学院
浙江海洋学院
淮阴工学院
新乡医学院



总序

普通高等教育药学专业

“十一·五”规划教材

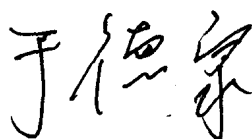
近年来,我国高等教育事业快速发展,取得了举世瞩目的成就。教育部实施了高等学校教学质量与教学改革工程,下发了《关于进一步加强高等学校本科教学工作的若干意见》和《教育部关于以就业为导向深化高等职业教育改革的若干意见》,提倡和鼓励学术水平高、教学经验丰富的教师,根据教学需要编写适应不同层次、不同类型院校,具有不同风格和特点的高质量教材。

当前,各类高校都相继开办了药学专业,高等院校的药学历教育发展迅速,办学规模和办学层次逐年增加,市场对药专业的学生需求逐年递增,学生就业率高,形成了高等院校一个新的亮点。然而,传统的高等院校药专业,其课程体系、教学内容与新的教学模式之间的矛盾也日益突出。为了解决这个问题,配合高等院校药专业建设的需要,更好地顺应社会发展对新一代药学人才的需求,进一步提高教学质量,加强药专业的学科建设和课程建设,加快教材改革,适应教学改革的需要,更好地发展药专业的本科教育,当是恭逢其时的事。2005年,在郑州大学出版社、郑州大学药学院的牵头组织下,部分参编院校对国内药专业的培养目标、培养模式、课程体系、教学内容和教学大纲等进行了广泛而深入的调研,分析了国内药专业相关教材的现状,此举得到了湖北、山东、安徽、陕西、江西、黑龙江、吉林、浙江、江苏、福建、河南、重庆、广西等省市、自治区三十多所院校的积极响应,也得到了国内一大批药教育专家的支持。为了集思广益,保证高规格、高质量地出炉这套教材,紧扣当前药专业本科教学的实际,组织召开了高等院校药专业教学研讨会暨教材编写会,无论是大的环节,还是小的细节,无不经过与会专家和教授的科学规划、认真研讨和商榷,最终确定了这套普通高等教育药专

业“十一五”规划教材编写的指导思想、体例和规范。每本教材的主编,都是学术水平高、教学经验丰富的一线教师,这就保证了这套新教材的编写质量。

可以说,这套教材的出版,为促进我国药学专业本、专科教育质量的不断提高,贡献了一份绵薄之力,很好地顺应了当前高等院校药学教育迅速发展的新趋势,也必将会对我国高等院校药学专业教育产生深远而积极的影响。同时也希望使用教材的师生多提意见和建议,以便及时修订、不断完善。

中国工程院院士
中国协和医科大学教授



2006年9月



作者名单

普通高等教育药学专业

“十五”规划教材

主 编 张秋荣 施秀芳

副主编 (以姓氏笔画为序)

吴春丽 周 婕 茹宗玲

编 委 (以姓氏笔画为序)

王亚莉 新乡医学院

王建刚 新乡医学院

刘 宇 郑州大学基础医学院

吴春丽 郑州大学药学院

宋 旭 郑州大学药学院

张秋荣 郑州大学药学院

杨启超 南阳师范学院

周 婕 郑州大学药学院

茹宗玲 安阳工学院

施秀芳 郑州大学药学院



内容提要

普通高等教育药学专业

“ 十 一 五 ” 规 划 教 材

制药工业是一个知识密集型的高技术产业,是以新药研究与开发为基础的朝阳行业。本书主要介绍了生产药物的基本原理和方法及工艺规程,从原料药和制剂研究的工艺路线设计、小试研究、中试放大、“三废”处理等理论进行了深入浅出的描述;选择了一些典型药物进行具体剖析,将理论联系我国制药工业的实际,加深对药物工业化生产的认识,推动药学领域中其他相关课程的发展。

本书既可作为药学专业本、专科学生的教学用书,也可供相关学科人员作为参考用书。



前言

普通高等教育药学专业

“十五”规划教材

随着我国医药工业的迅速发展,需要培养大批既懂得药物生产工艺、设备和车间设计等方面的知识,又具有药学专业理论知识的应用型人才,以满足医药企业生产和发展的需要,但是,目前缺乏相应的配套教材。依据国家教育部有关高等教育教材建设的文件精神,适应我国高等医药教育的改革和发展、满足市场竞争和医药管理体制对药学教育的要求,以培养实用型药学人才为目标编写了本册制药工艺学。

制药工艺学(Pharmaceutical Technology)是在药物化学、有机化学、药剂学、物理化学、化工原理、药物分析、生物化学等专业基础课的学习基础上,结合所学单元操作的基本技能,充分考虑药物生产条件,研究、设计和选用最安全、最经济、最简便、最先进的药物工业生产方法,也就是研究、选择适宜的原料、中间体和辅料,确定药物的生产原理和工艺路线,实现制药工业生产过程最优化的一门综合性学科。

本教材着重体现“基本理论、基本知识、基本技能”,突出“思想性、科学性、先进性、启发性、实用性”的编写思想,在编写过程中从培养生产、服务、管理的高级应用型技术人才的目标出发,贯彻“基础理论教学以应用为目的,掌握概念、培养技能为教学重点”的原则,突出应用能力和综合素质的培养;同时还广泛征求了制药专家的意见,使得理论与实践密切结合,具有较强的实用性。

本教材涉及面广,涵盖多门学科知识,如化学制药理论、药物制剂理论、环境保护及安全生产知识、中试放大和药物生产技术等内容。在阐明基本理论知识的同时,结合生产实际对制药反应设备的选择和操作做了介绍,增加了实用性;还选择了典型药物的生产技术进行具体分析,加深对工艺路线的设计、选择和对生产

工艺原理的认识,着重培养学生学会应用在基础课和专业基础课中所学的理论知识。剖析药物化学结构,探讨工艺路线设计、选择和改革;尽可能对生产方法和工艺体现科学性、先进性。

本书内容丰富、新颖,简明扼要,适用于本、专科药学专业的教学,还可作为药学相关专业师生及药品生产企业工作人员的参考用书。

由于编者水平有限,对于在资料选材、理论与实际结合等问题上,可能会存在一些不足之处,恳请使用本书的教师同仁和广大读者批评指正。

编者

2007年4月



目录

普通高等教育药学专业

“十一·五”规划教材

第一章 绪论	1
第一节 制药工艺学的研究对象和内容	1
一、制药工艺学的研究对象	1
二、化学制药工艺学研究内容	1
三、制剂工艺学研究内容	2
第二节 制药工业的现状	3
一、世界制药工业的现状	3
二、我国制药工业发展概况	3
三、我国制药工业的发展前景	4
第三节 制药工业的特点和发展趋势	4
一、制药工业的特点	5
二、制药工业的发展趋势	6

上篇 化学合成药的生产工艺

第二章 药物工艺路线的设计和选择	10
第一节 工艺路线设计的方法	11
一、追溯求源法	12
二、类型反应法	16
三、分子对称法	20
四、模拟类比法	24
五、文献归纳法	28
第二节 工艺路线的评价与选择	29
一、反应类型	29

2 制药工艺学

二、合成步骤和总收率	31
三、单元反应的次序安排	32
四、原辅材料的供应	33
五、安全生产和环境保护	35
第三节 工艺路线的改造途径	35
一、原辅料的更换及改善工艺条件	35
二、修改工艺路线及简化反应步骤	36
三、改进操作方法及提高反应收率	38
四、采用新技术和新反应	39
第三章 工艺路线的研究与优化	40
第一节 概述	40
第二节 反应物的浓度和配料比	40
一、反应物浓度	40
二、反应配料比	44
三、加料次序	45
第三节 溶剂的选择和溶剂化效应	46
一、溶剂的性质和分类	47
二、溶剂对化学反应的影响	47
三、重结晶溶剂的选择	52
第四节 反应温度和压力	54
一、反应温度	54
二、反应压力	58
第五节 搅拌	59
一、搅拌器的形式	59
二、搅拌器的应用	60
第六节 反应时间与反应终点的控制	60
一、反应终点的控制	60
二、反应后处理方法的研究	61
第七节 原料、中间体的质量控制	62
第八节 制药工艺的优化方法	63
一、单因素平行试验优选法	64
二、正交试验设计优选法	67
三、均匀设计优选法	72
四、单纯形优化法	79
第四章 催化反应	82
第一节 催化反应的概念	82
一、催化剂的性能	84
二、影响催化剂活性的因素	85

第二节 氢化催化剂	86
一、氢化催化剂的种类	86
二、催化剂对氢化反应的影响	88
三、加氢催化剂用量	88
第三节 酸碱催化剂	89
一、酸碱催化反应机理	89
二、酸碱催化反应速度常数与 pH 值的关系	91
三、固体酸碱催化剂	92
第四节 相转移催化反应	94
一、相转移催化剂	94
二、相转移催化反应历程	98
三、影响因素	99
第五节 酶催化反应	102
一、酶催化反应的特点	103
二、酶催化反应的影响因素	105
三、固定化酶和固定化细胞技术	106
四、固定化酶和固定化细胞在医药工业上的应用	108
第五章 中试放大和生产工艺规程	113
第一节 中试放大	113
一、制药工艺研究概述	113
二、中试放大的重要性和现状	115
三、中试放大的任务	116
四、中试放大的研究方法	117
五、中试放大的研究内容	122
第二节 中试研究中的过渡试验	126
一、药品质量管理	126
二、原辅材料规格的过渡试验	128
三、反应条件的极限试验	128
四、设备材质和腐蚀试验	128
五、原辅材料、中间体及新产品质量的分析方法研究	129
六、反应后处理方法的研究	129
第三节 物料平衡	129
一、物料衡算的作用和任务	129
二、物料衡算的理论基础	130
三、计算标准及每年设备操作时间	132
四、收集有关计算数据	133
五、车间总收率	134
六、物料平衡计算的步骤	135

4 制药工艺学

七、物料衡算举例	138
第四节 生产工艺规程	147
一、生产工艺规程的重要性	148
二、生产工艺规程的主要作用	148
三、制定生产工艺规程的基本内容	149
四、生产工艺规程的制定和修订	151
第六章 制药与环境保护	152
第一节 防治“三废”的主要措施	152
一、制药工业的“三废”特点	152
二、防治“三废”的主要措施	153
第二节 废水处理技术	158
一、基本概念	159
二、废水的污染控制指标	160
三、废水治理的基本方法	161
四、废水的生物处理法	162
五、各类废水的处理	176
第三节 废气和废渣的处理技术	178
一、废气的处理	179
二、废渣的处理	180
第七章 对乙酰氨基酚的生产工艺原理	183
第一节 合成路线及其选择	183
一、合成路线	183
二、路线选择	186
第二节 对氨基苯酚的生产工艺原理及过程	187
一、以对亚硝基苯酚为原料的路线	187
二、以硝基苯为原料的合成路线	191
三、以对硝基苯酚钠为原料的合成路线	193
第三节 对乙酰氨基酚的生产工艺原理及过程	195
一、工艺原理	195
二、工艺过程	196
三、工艺流程图	196
第八章 诺氟沙星的合成工艺原理	197
第一节 合成路线及其选择	197
一、先合成喹诺酮酸(或酯)环再引入乙基和哌嗪基的合成路线	197
二、先引入或先形成哌嗪环,再合成喹诺酮酸的合成路线	200
第二节 3-氯-4-氟苯胺和原甲酸三乙酯的生产工艺原理及其过程	201
一、以邻二氯苯为原料制备3-氯-4-氟苯胺	201
二、原甲酸三乙酯的制备	204

第三节 诺氟沙星的生产工艺原理及其过程	206
一、乙氧亚甲基丙二酸二乙酯的制备	206
二、3-氯-4-氟苯胺基亚甲基丙二酸二乙酯的制备	207
三、7-氯-6-氟-4-氧-3-喹啉甲酸乙酯的制备	208
四、1-乙基-7-氯-6-氟-4-氧-3-喹啉羧酸乙酯的制备	210
五、1-乙基-7-氯-6-氟-4-氧-3-喹啉甲酸的制备	212
六、诺氟沙星的制备	213
第四节 进一步改革诺氟沙星生产工艺的途径	214
一、诺氟沙星生产工艺中存在的问题	214
二、改革诺氟沙星生产工艺的途径	215
三、1-乙基-7-氯-6-氟-4-氧-3-喹啉羧酸硼酸双乙酯的制备	215
四、诺氟沙星的制备	217
第九章 氢化可的松的生产工艺原理	218
第一节 合成路线及其选择	218
第二节 生产工艺原理及其过程	222
一、 $\Delta^{5,16}$ -孕甾二烯-3 β -醇-20-酮-3-醋酸酯的制备	223
二、16 α -17 β -环氧黄体酮的制备	226
三、17 α -羟基黄体酮的制备	229
四、 Δ^4 孕甾烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮的制备	231
五、氢化可的松的制备	232
第三节 综合利用及“三废”治理	234
一、副产物的综合利用	234
二、“三废”治理	235

下篇 药物制剂工艺学

第十章 药物制剂工艺学与剂型设计	239
第一节 制剂制药工艺学内容与任务	239
一、药物制剂工艺学的内容	239
二、药物制剂工艺学的任务	241
第二节 药物制剂工艺及剂型设计	242
一、药物剂型和制剂工艺的重要性	242
二、剂型设计的基本原则	242
三、合理的工艺及剂型设计	243
第三节 GMP 和药物制剂工艺学	247
一、GMP 三大目标要素	247
二、GMP 与 ISO9000 的区别	248

6 制 药 工 艺 学

第十一章 片剂的生产工艺	249
第一节 片剂的制备工艺	249
一、湿法制粒压片	249
二、干法制粒压片	256
三、直接制粒压片	257
第二节 片剂的包衣工艺	258
一、包衣的种类和质量要求	258
二、包衣方法及设备	258
三、包衣材料及包衣过程	259
第三节 主要的几种片剂及制备举例	262
一、包衣片	262
二、分散片	263
三、口腔速崩片	263
四、口腔溶解片	266
第四节 片剂的工艺研制	268
一、处方设计前的工作	268
二、处方设计的方法	269
三、拟定处方,确定生产工艺	273
第五节 片剂的 GMP 的工艺设计	273
一、工艺流程及环境区域划分	273
二、车间要求	273
三、设备要求	273
四、生产工艺管理要点	274
五、质量控制要点	277
六、验证工作要点、记录 and 操作规程	278
七、片剂车间的 GMP 车间工艺设计	278
第十二章 注射剂的生产工艺	280
第一节 注射剂的生产工艺	280
一、小容量注射剂的生产工艺	280
二、注射用无菌粉末的生产工艺	285
三、输液剂的生产工艺	289
第二节 注射剂的 GMP 车间工艺设计及生产质量管理	292
一、注射剂生产工艺流程及环境区域划分	292
二、人员要求	296
三、场所要求	296
四、设备器具要求	296
五、生产管理要点	296
六、质量控制要点	299