

制药工艺学

主 编 陈 平

副主编 赵静国 刘小平

编 者 (按姓氏笔画顺序)

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

内 容 提 要

《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。第一章绪论重点介绍了制药工艺学研究的对象,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;第八章到第十二章属中药制药工艺篇;第十三章到第十六章为生物技术制药工艺篇。

书中引用了本专业的最新科技文献及科研成果、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。

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

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,如细胞培养的发醇罐等,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

度高、稳定性好、有效期长、无毒、对身体无不良反应,这些要求,促进医药工业在发展中不断创新。随着经济的发展和人民生活水平的不断提高,对产品的更新换代,特别是对保健、抗衰老产品的要求越来越强烈,疗效差的老产品被淘汰,新产品不断产生,要满足市场和人民健康的需要,就要求每个医药工作者不仅要学习和掌握现代的文化知识,懂得现代化的生产技术和企业管理的要求,还要加紧研制新产品,改革老工艺和老设备,以适应制药工业的发展和市场需求。

四、生产过程的连续性

生产的比例性、连续性是现代化大生产的共同要求,但制药生产的比例性、连续性,有它自己的特点。制药生产的比例性,是由制药生产的工艺原理和工艺设施所决定的。制药企业各生产环节、各工序之间,在生产上保持一定的比例关系是很重要的。一般说来,医药工业的生产过程,各厂之间,各生产车间、各生产小组之间,都要按照一定的比例关系来进行生产,如果比例失调,不仅影响产品的产量和质量,甚至会造成事故,迫使停产。医药工业的生产,从原料到产品加工的各个环节,大多是通过管道输送,采取自动控制进行调节,各环节的联系相当紧密,这样的生产装置,连续性强,任何一个环节都不可随意停产。

五、高投入、高产出

制药工业是一个以新药研究与开发为基础的工业,而新药的开发需要投入大量的资金。一些发达国家在此领域中的资金投入仅次于国防科研,居其他各种民用行业之首。高投入带来了高产出、高效益,某些发达国家制药工业的总产值已跃居各行业的第五至第六位,仅次于军火、石油、汽车、化工等。它的巨额利润主要来自受专利保护的创新药物,制药工业也是一个专利保护周密、竞争非常激烈的工业。

第三节 我国现代制药工业的发展方向

20世纪80年代以来,在改革开放和发展市场经济的推动下,我国医药工业生产发展迅速,其工业生产增长速度和商业销售增长速度远远超过整个工业和商业的增长幅度。1978年医药工业总产值66亿元,“八五”期间则以年平均21%的速率递增,1998年医药工业总产值达1600亿元,到2001年医药工业总产值已达2767亿元。

目前,我国的化学原料药品种达1783个,产值736.99亿元,产量32.54t。青霉素、维生素C、维生素B各占世界总产量的20%~30%。在世界卫生组织(WHO)颁布的230个基本药物中,约有90%的品种已在中国生产。

药物的生产工艺在吸取国外先进经验的基础上,尽量采用国产原料,应用新技术、新工艺,研究开发适合国情的合成路线,使药品的生产技术、药品的产量和质量不断提高,生产成本不断下降,某些药品的生产技术和质量达到了世界先进水平,如维生素C、维生素B₆、卡托普利、依托泊苷(VP-16)等在合成方法上均有其独特之处。

我国的制剂企业占制药工业总数的70%左右,制剂工业总产值、实现利税均占化学制药工业的60%以上。一批大型制剂企业或车间基本实现了符合GMP要求的技术改造,出现了一批具有先进生产设备和设施的新型制剂生产厂。我国能生产50多个剂型、3500多种规格的药品。在辅料、生产工艺和设备等方面也有了较大改进。例如,在片剂辅料方面,采用了微

晶纤维素及薄膜包衣材料。在丸、片剂工艺方面,采用气流混合、流化床干燥、微波干燥和灭菌以及粉末直接压片、流化包衣等新工艺。在注射剂方面,非水溶剂的应用逐步增加,制成了微孔滤膜和聚碳酸酯滤器。其他如滴制胶丸、滴丸、膜剂及微型胶囊等新剂型都已经生产。在机械化与联动化方面,如超声波洗瓶机、大型薄膜浓缩器、注射剂洗、灌、封装联动机、半自动灯检机,以及装盒、贴签、包扎联动机,干燥、筛选联动机,片剂送瓶、数片、塞棉、盖瓶盖、贴签联合包装机,软膏灌装、包装联动机及自动化包衣机等,均已用于生产。

改革开放以来,我国在国际医药产业中最具优势的产业——中药产业有了长足的发展。我国中药企业产值占制药工业总产值的 21% 左右。据《全国医药产品大全》统计,有中成药剂型 43 种,产品 5 233 个,其中丸、散、膏等传统口服剂型 9 种,产品 2 101 个,占全部产品的 40.22%,常用的片剂、冲剂、胶囊剂、口服液等现代口服剂型 9 种,产品 2 020 个,占 48.25%,其他给药途径的制剂占 10% 左右。

运用现代科学方法,对传统中草药进行了大量的系统研究工作,从中草药中提取和发现了许多有效成分,如从青蒿提取得到了有抗疟作用的新成分青蒿素;从仙鹤草根芽中提得的鹤草酚,有很好的驱绦虫效果;从唐古拉山莨菪中提得一种新生物碱,具有较强的中枢抗胆碱作用,对血管性头痛、视网膜血管痉挛有良好疗效。

我国中药制剂的研究以改进和创新并举,如复方丹参滴丸是根据中医的传统理论基础与现代药理学相关技术研制而成的一种纯中药滴丸剂,用先进的制备工艺生产,用现代的分析技术,准确地控制质量标准,具有速效、高效、微量化、多途径给药等特点,便于贮藏、携带,达到了美国及俄罗斯等国关于药品的准入标准。

近年来,我国中药工业不同程度地运用了一些新辅料、新技术、新工业及新设备,如逆流萃取、微波浸取、超滤技术、喷雾干燥、冷冻干燥、无菌分装、微波灭菌、固体分散法、薄膜包衣等到工艺,对于推动中药工业的现代化起到了积极的作用。目前,我国制药工业总的发展方向应当包括以下几点。

一、化学制剂工业的发展方向

我国已加入世界贸易组织(WTO),1993 年我国个性的专利法已经制订初稿,这两件事对我国的医药工业将会产生很大影响,它促使我国医药工业改变长期以来化学药品仿制为主的局面,促使我国医药科技与国际接轨,促进医药工业的国际合作。引进先进生产技术及专利产品,对于迅速提高我国制药工业的生产技术水平既带来压力也带来动力。

针对当前我国化学药品生产所面临的新形势,首先在战略上要把化学药品研究从仿制为主转变到以创新为主的轨道上来。创制新药的指导思想是以创制新药为重点,以与国际规范接轨为导向,以国际市场为目标,坚持高起点、高技术、高效益,实现药品系列化、规范化、产业化和国际化。

我国现有条件下,新药研究与开发难与一些跨国公司抗衡,但在非专利化学药品生产方面则可与之竞争。目前非专利化学原料药国际市场竞争日趋剧烈,要在这一市场上取得一席之地,我们必须提高劳动生产率,拥有创新的先进技术路线、生产工艺和高效率的生产线,具备经济合理的生产规模,方能立于不败之地。

技术进步没有止境,一个产品只要有市场就应不间断地研究其生产技术。化学原料药特别是大宗化学原料药的生产技术需要合成化学、化学工程、化工设备、电子监控 and 环境保护诸学科通力合作才能实现。先进的化学合成方法是大规模化生产的前提。化学药品不同于其他

一些工业产品,虽然更新换代快,但其中一些产品生存期非常长。19世纪90年代问世的阿司匹林和扑热息痛仍保持旺盛的生命力,其他如维生素、甾体激素、青霉素亦无不如此。我们应不断地研究改善其生产技术,使之完善。这些品种量大,即使细小的技术进步,也会带来可观的经济效益。

企业的规模与其经济效益、研究开发能力、更新能力、生产条件和管理密切相关,我国应克服目前的过于分散的生产形式,重点发展几个能与国外大制药企业竞争的大企业或紧密的企业集团,形成规模生产效应,以增强企业的开发力量,改善经营管理,提高经济效益,形成国际竞争能力,我国的化学制药工业就将会出现一个新的飞跃。

二、药品剂型的改革创新

研制开发新制剂在制药工业中具有重要意义。一个新药在市面上,往往只有一到二种剂型,若能开发一些新的剂型和释药系统如透皮吸收制剂、口服缓控释制剂、靶向制剂,可使剂量减小,疗效更确切,毒副作用减小到最低限度。这些新制剂也属于创新药物,不仅开发费用少、周期短,而且可在制剂领域中率先突破。

我国目前的一些普通制剂质量不高。如一些普通的口服制剂的溶出度和生物利用度不高,药效低。为进一步改进提高,可以进行速溶片、分散片、微囊技术的研究。

药用辅料对制剂新品种的开发及制剂质量有重要影响。我国的药用新辅料品种少,质量不稳定,对新制剂的研究和生产都有很大影响。所以我们应加大开发辅料的力度,开发出具有安全性、功能性、适应性和高效性的新型辅料,以满足现代制剂的需要。

三、加快中药现代化的步伐

近几年来,植物药在国际市场上不断看好,国外特别是日本、欧洲、美国已出现多种采用新学科、新技术、新方法进行植物药开发的研究思路,并形成各有特点的方法,在制剂、质量控制等方面,有些已走到我们的前面。而我国的中药研究和中药生产技术落后,中药出口在国际市场上所占份额很低,并多为初级产品,以出口资源为主,而出口的中成药多为一些科技含量不高的丸、丹、膏等制剂,然而日本、韩国、德、法、英等国的一些产品已进入我国市场,甚至开始在我国申请专利。面对这种挑战,我们应积极吸取国外先进的科学技术和管理经验,使中药产业向科技型、现代化方向发展,提高产品的国际竞争能力,加快传统中药以合法地位进入国际医药主流市场。

1. 采用先进的制药技术和设备,实现中药生产现代化 中药生产技术现代化是我国中药产业面临的主要问题。先进的生产技术和设备是提高产品质量水平的重要基础条件。我国目前中药生产中相对落后的粉碎、提取、分离、精制等技术应进行改造,积极引进和吸收已经成熟的先进生产技术,如超临界 CO₂ 萃取、双水相萃取、超微粉碎、色谱分离等技术,运用西药制剂中的新辅料、新技术、新工艺和新设备,提高中药产品的质量。

目前,在发达国家药品生产过程中已广泛采用了适合现代化生产的设备和检测装置,实现了生产程控化、检测自动化、输送管道化、包装机电化。而我国现阶段使用的中药生产设备大多是企业自行研制的,达不到工艺工程化的水平,中药生产还处于从经验开发到工程化生产的过渡阶段,在工艺方法和生产技术上与先进国家还存在着很大差距。因此,需加强对适合中药生产特点,符合 GMP 要求的先进的、合理的工艺进行研究;对成熟的、先进的中药生产工艺进行推广;制定相关的工程化标准;明确企业工艺工程化的内涵,使中药生产技术及工艺逐渐标

准化,以提高中药生产工艺工程化水平。

2. 建立科学的中药质量标准及其控制体系,实现质量管理现代化 由于中药特别是复方中药成分复杂,以及作用的多靶点,完全确定有效成分尚有困难,因此,中药质量标准化需根据中药自身特点,提出质量控制指标,以保证中药质量的可靠性。最近,美国国家食品与药品管理局(FDA)对中药的要求不再是化学结构确定的单体纯品,可以是成分固定、疗效稳定的混合物,我国的复方丹参滴丸符合美国 FDA 的要求,有确切的质量控制标准,按美国的新药管理程序,已直接进入新药Ⅱ、Ⅲ期临床试验。它的成功为我国的中药现代化和中药走向世界提供了新的启示。

中药的质量标准包括中药材质量标准和中药制剂的质量标准。中药材的生产应按照《中药材生产质量管理规范》(Good Agriculture Practice,GAP)来进行,中成药的生产则应按照《药品生产质量管理规范》(Good Manufacture Practice,GMP)进行,这样生产的中药才能保证符合现代化中药的质量标准。

中药材是一种特殊的商品,在中药产业体系中,既是原料药,又是成品药。中药材生产规范化及质量标准化是中药产业的基础和关键。为了保证提供高质量、稳定可控的中药原料,应在地道药材研究的基础上,选择优良品种,并在最适宜生长条件的地域种植或饲养,研究并推行规范化种植养殖技术,建立科学合理的采收加工制度。现代中药必须严格保证所用的药材原料是无污染的,农药残留和重金属含量必须保证在十分安全的范围内,药效物质基础的含量稳定可靠并有严格的质量标准,如含量测定、指纹图谱、重金属质量标准。

中药制剂不同于西药制剂,西药制剂原料成分明确,易于建立质量标准。而中药制剂所含药材成分复杂,一味药常含多种性质各异的成分,一个复方制剂的成分可能多达几十、几百个,毋庸置疑,中成药中各成分是发挥中医方剂预期疗效的物质基础,恰恰是这些复杂成分的综合作用,体现了中药制剂有别于西药的独到之处。然而,与西药制剂相比,这些成分共处于一个制剂中,可能存在相互作用使结果可能更为复杂,由于复方成分的复杂性,不少方剂中各药材所含每一成分在该方剂中的中医治疗作用至今不太明确,加之测试方法和测试手段的限制,难以阐明其作用机制,这不仅给制备工艺、稳定性考察增加了难度,而且使制定质量标准更增加了难度。如何建立并制定具有评价性、先进性、实用性的质量标准,从含量、鉴别、检查的量化指标来说明疗效的有无、高低;制定出既符合中药特点,又能得到国际认可的中药质量控制标准,是中药制剂现代化的目标之一。

3. 加强现代中药新剂型的研究 传统中药剂型多以散、膏、丹为主。随着时代的发展,对中药剂型提出了更高的要求。中药制剂应在继承、发扬传统剂型特长的基础上,借鉴西药新剂型的成功经验,开发适宜的新中药剂型,使传统中药制剂向着“三效、三小、五方便”(高效、速效、长效;剂量小、毒性小、副作用小;便于服用、携带、生产、运输、贮藏)方向发展与提高。中成药新药在剂型方面应以现代较新的剂型为主,如粉针剂、颗粒剂、软胶囊、微丸、气雾剂、控释制剂等作为研究的重点,使中成药制剂符合现代中药的要求。

第四节 GMP 的基本知识

一、实施 GMP 的意义和目的

由于药品是一特殊的商品,医药工业是特殊的行业,WHO、许多国家和地区,对药品从研

究开发、临床试验、新药审批、质量标准到生产管理、流通销售和临床使用,均实行了严格的特殊管理。除各国都有国家法典——药典,对药品标准检验方法、剂量与用法等做出严格规定外,主要还有《药品生产质量管理规范》(GMP)等法律性规定。GMP是在药品生产过程中,保证生产出优质药品的管理制度,是药品生产企业管理生产和质量的基本准则。

随着医药科学领域的技术进步,药品质量要求也会更加严格,确保药品质量已成为制药生产中的重点,同时消费者的医药知识水平普遍提高,对药品的安全有效性有了新的认识,提高了对药品质量的要求,实施 GMP 就有了其必然性。如果仅靠事后把关进行成品检查来保证质量,有其局限性。这是因为药品成品的检验多属于破坏性检验,不可能检验每一支安瓿、每一粒药片,只能按批次进行抽样检验。而药品检验项目的确立,是以生产工业及保证药品安全有效为主要依据,也有其局限性。同时,进行药品检验的仪器和操作也会有误差。这都说明了仅靠成品检验把关是不够的。引进和实施 GMP 对服务于人类健康的制药企业来说,具有重要意义。

美国于 1963 年制定了 GMP 标准,WHO 于 1969 年向全世界推荐 GMP,并于 1975 年作了修订,我国药品监督管理局已规定:2004 年 6 月 30 日前,我国药品制剂和原料药的生产必须全部符合 GMP 要求并取得认证证书,2004 年 7 月 1 日起,凡未取得 GMP 认证书的药品制剂或原料药的生产企业,将可能被撤消《药品生产许可证》或其相应剂型的生产范围,同时撤消相应药品的生产批准文号,责令其停产。因为实施 GMP 是我国医药行业与国际接轨的重要措施,也是参加国际医药市场竞争的基本条件。推行 GMP 不仅是我国医药走向世界的需要,也是调整医药产业结构,引进新品种新技术的需要,更是净化医药市场,保证人民群众用药安全有效的需要。

GMP 在人员、厂房、设备、卫生、原料辅料及包装材料、生产管理、包装和贴标签、生产管理和质量管理文件、质量管理部门、自检、销售记录、用户意见和不良反应报告等方面都制订出了规范。通过执行这一系列的规范以保证达到一个共同的目的,即生产出安全有效、均一稳定的符合质量标准的药品。这些目的分述如下。

(1)防止不同药物或组分之间发生混杂。

(2)防止由其他药品或其他物质带来的交叉污染的情况发生,包括物理污染、化学污染、生物污染和微生物污染等。

(3)防止差错,防止计量传递和信息传递失真,把人为误差降低至最小限度。

(4)防止遗漏任何生产和检验步骤的事故。

(5)防止任意操作及不执行标准与低限投料等违章、违法事故发生,保证药品的高质量。

药品管理法规要求药品生产企业一切按 GMP 办事,一切有记录可查。实施 GMP 要以硬件为基本条件,以软件为基础,以人员素质为保证。只要切实按照 GMP 去做,就能防止任何事故的发生,就能始终生产出符合一定质量要求的药品。

二、GMP 的范围与分类

根据 GMP 的适用范围,现行的 GMP 可分为三类。

(1)具有国际性质的 GMP,如 WHO 的 GMP,北欧七国自由贸易联盟制订的 GMP(或 PIC,Pharmaceutical Inspection Convention),东南亚国家联盟的 GMP 等。

(2)国家权力机构颁布的 GMP,如中华人民共和国卫生部及后来的国家药品监督管理局、美国的 FDA、英国卫生和社会保险部、日本厚生省等政府机构制订的 GMP。

(3)工业组织制订的 GMP,如美国制药工业联合会制订的,标准不低于美国政府制订的 GMP,中国医药工业公司制订的 GMP 及其实施指南,甚至还包括药厂或公司自己制订的 GMP。

根据 GMP 制度的性质,现行的 GMP 又可分为两类。

(1)将 GMP 作为法规规定,如美国、日本、中国的 GMP。

(2)将 GMP 作为建议性的规定,有些 GMP 起到对药品生产和质量管理的指导作用,如 WHO 的 GMP。

三、GMP 的核心内容

GMP 的中心指导思想是:任何药品质量形成是设计和生产出来的,而不是检验出来的。因此必须强调预防为主,在生产过程中建立质量保证体系,实行全面质量保证,确保药品质量。

GMP 是药品生产质量全面管理控制的准则,它的内容可以概括为湿件、硬件和软件。湿件指人员;硬件指厂房与设施、设备等;软件指组织、制度、工艺、操作、卫生标准、记录、教育等管理规定。

第五节 现代制药工业中制药工程技术的作用

1. 制药工程技术的地位和作用 在我国国民经济的各个领域,医药工业也起着不可低估的作用和影响。而医药工业发展是与制药工程技术的水平紧密相关的。随着我国医药工业的发展,我国的制药工程技术也取得了可喜的进展。应该说医药工业的发展带动了制药工程技术的进步,制药工程技术的进步反过来又促进了医药工业的发展。制药工程技术在整个药物研究、制造及消费体系中的地位如图 1-1 所示。

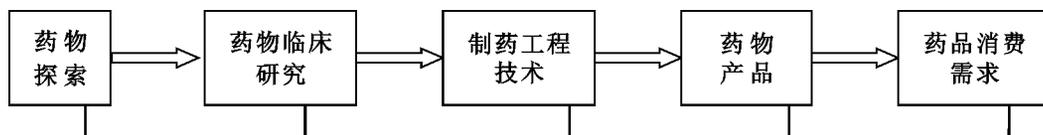


图 1-1 制药工程技术在药物体系中的地位

人类健康的要求,不断地促进新药的探索研究,可能成为新药的物质经临床研究筛选出具有一定药用价值的对象,作为新的药物。而要生产出符合消费需要的药物产品即药品,必须在药物生产过程中利用制药工程技术方能实现。可见,制药工程技术在药物研究开发的产业化、商品化的过程中,具有关键的作用和地位。药品不断增长的消费需求,又促进和推动药物探索研究、制药工程技术等的发展。任何药物的探索与研究成果,只有通过制药工程技术,将其制成符合规范的药品,才能实现其价值。

2. 药物科学、技术与工程学科的基本含义及相互关系 制药技术是研究、设计和选用最安全、最经济和最简捷的药物工业生产途径的一门学科,也是研究、选用适宜的中间体和确定优质、高产的药物生产路线工艺原理和工业生产过程,实现药物生产过程最优化的一门学科。制药工程是将制药技术研究的成果工程化、产业化的技术实践。

这里有必要解释一下药物科学、制药技术和工程的区别和联系。就一般而言,科学、技术和工程是三个不同的对象,三种不同的社会活动,它们有着密切的联系,同时也有本质的区别,主要表现如下。

(1)从活动的内容和性质来看,科学活动、技术活动和工程活动是三种不同的社会活动。科学活动是以发现为核心的活动,技术活动是以发明为核心的活动,工程活动是以建造为核心的活动。

(2)从“成果”的性质和类型来看,科学“成果”、技术“成果”和工程“成果”是三种不同性质和类型的成果。科学活动成果的主要形式是科学概念、科学定律、科学理论,是论文和著作,它是全人类的共同财富,是“共有的知识”而不是任何人可据为“私有”的知识;技术活动成果的主要形式是发明、专利、技术技巧,是专利文献、图纸、配方、诀窍(当然也可含技术文献和论文),它往往在一定时间内是“私有知识”,是有“产权”的知识(当然,人们也承认技术“成果”也有可能表现为物质形态的样品或样机);而工程活动成果的主要形式是物质产品、物质设施,一般来说,它就是直接的物质财富本身,除了公共工程的情况外,一般来说,作为工程活动的“成果”的“人工物品”不是“共有”的,而是“属于”某个特定的“主体”的。

(3)从“活动主体”、“社会角色”和“共同体构成”方面来看,科学活动、技术活动和工程活动的“活动主体”和“活动主角”是不同的。“科学活动的主角”(社会学意义的“角色”)是科学家,“技术活动的主角”是发明家,“工程活动的主角”是企业家、工程师和工人。在科学哲学中,库恩因对“科学共同体”的研究而闻名一时。在科学哲学中,科学共同体问题已经成为了一个重要的研究主题。相比之下,对于“技术共同体”和“工程共同体”的研究目前可以说基本上还处于起步前的阶段。很明显,研究“技术共同体”和“工程共同体”的意义是绝不在“科学共同体”之下的。陈昌曙教授提出:“我们不但应该重视对科学家和发明家的研究,而且应该重视对‘工程家’的研究”,人们完全赞成他的这个观点。

(4)从对象的特性和思维方式的特性来看,科学的对象是带有一定普遍性和可重复性的“规律”,技术的对象是带有一定普遍性和可重复性的“方法”,任何科学规律和技术方法都必须是带有一定的“可重复性”的,必须是“普遍”的,必须是“普遍”有效的,不可能存在什么“一次性”有效的科学规律或技术方法;可是在工程活动中,情况就完全不同了,任何工程项目(请注意,这里说的是“工程项目”,而不是“工程科学”和“工程技术”)都是一次性、个体性的项目,正如陈昌曙教授所指出的那样:“工程项目是‘唯一对象’或‘一次性’的,如青藏铁路工程、南京长江大桥建设工程。”

(5)从制度方面来看,科学制度、技术制度和工程制度是三种不同的社会“制度”(institutions),它们有不同的制度安排、制度环境、制度运行方式和活动规范,有不同的评价标准和演化路径,有不同的管理原则、发展模式和目标取向。

(6)由于科学、技术和工程是三类不同的社会活动,它们在社会生活中有不同的地位和作用,于是,从政策与战略的制定和研究方面来看,国家和政府就需要“分别”制定出内容和作用有所不同的科学政策、技术政策和工程政策。在这三种政策中,其中的任何一种政策都是不可缺少的,是不能被其他类型的政策所代替的。

(7)从文化学和传播学的角度来看,科学文化、技术文化和工程文化也各有不同的内涵和特点。“公众理解科学”、“公众理解技术”和“公众理解工程”也是不能互相“替代”的,三者各有自己特殊的内容、意义和社会作用。

(8)强调科学、技术、工程有本质的区别,绝不意味着否认它们之间有密切的联系。相反,正由于三者各有独特的本性,各有特殊的、不能被其他活动所取代的社会地位和作用,于是它们的“定位”、“地位”和“联系”的问题,特别是从科学向技术的“转化”和从技术向工程的“转化”的问题,也便都从理论上、实践上和政策上被突出出来了。

一般来说,“科学技术”一词的含义常常是指“科学和技术”,相应地“工程技术”一词的含义也可以是指“工程与技术”,但也有认为“工程技术”一词的含义却不是指“工程与技术”,而应是“工程化的技术”或“在工程中使用的技术”。其实,无论任何见解,均表明制药工程与制药技术具有不可分割的紧密联系。很大程度上讲,制药工程的实施有赖于制药技术。本书把制药工程与技术作为一个整体即制药工程技术来进行阐述,主要是突出二者之间的不可分割性。

制药工程技术在药物产业化过程中具有举足轻重的作用,它涉及到原料药以及药品生产的方方面面,直接关系到产品的生产技术方案的确定、设备选型、车间设计、环境保护,决定着产品是否能够投入市场,以怎样的价格投入市场等企业生存与发展的关键因素。具体而言,制药工程技术至少涉及以下内容:

- (1) 药物工艺路线设计、评价和选择。
- (2) 药物生产工艺优化。
- (3) 制药设备及工程设计。
- (4) 药物原料、中间产品和最终产品的质量分析检测与控制技术。
- (5) 药品生产质量管理体系工程。
- (6) 新药(包括新剂型)的研究与开发。

第六节 现代制药工业中的药剂学发展及相关技术

1. 药剂学的研究内容 药剂学是研究药物剂型及制剂的一门综合性学科,其主要研究包括:剂型的基础理论、制剂的生产技术、药品的质量控制以及合理的临床应用。研究、设计和开发药物新剂型、新制剂是其核心内容。随着科学技术的飞速进步,特别是数理科学、生命科学、高分子化学、材料学、电子和信息科学等领域的发展,药剂学的研究也得到了迅速的发展,使药剂学从经验探索阶段步入了科学研究阶段。现代药剂学的研究内容已经超越了已往单纯的药物剂型设计而发展到了研究剂型和机体相互作用的层次。

药物制剂学发展的目标始终是为了提高药物的疗效和降低治疗剂量下药物的毒性。药剂学发展的原因部分是源于临床治疗学的需要,同时也与其他学科向药剂学的渗透有关。在 20 世纪后 30 年的时间里,药剂学以前所未有的速度得到了发展,从传统意义上的药物剂型发展并形成了标志着现代药剂学特点的药物传递系统(drug delivery system, DDS)。在现代药剂学中,最受瞩目的传递系统有:缓释给药系统(sustained release drug delivery system, SR-DDS)、控释给药系统(controlled release drug delivery system, CR-DDS)、靶向药物传递系统(trageting drug delivery system, T-DDS)、透皮给药系统(transdermal drug delivery system)、黏膜给药系统(mucosa drug delivery system)以及植入给药系统(implantable drug delivery system)等。

2. 现代药物制剂的特点

(1) 快速起效的新剂型和新制剂 某些需要及时治疗的疾病如心绞痛等心脑血管疾病,尽管在临床首选的方案是采用注射给药,但该用药方案必须在医疗机构中实施,对处理远离医疗机构的突发性病例则显得无能为力。散剂、颗粒剂、泡腾制剂的冲服有快速起效的作用,但携带和使用极为不便,因此,通过现代药物制剂技术,研制具有快速起效、携带方便的药物制剂及剂型是现代药物制剂学的主要研究方向和内容,通过口腔、鼻腔和肺部给药成为了速释给药系统研究的热点。