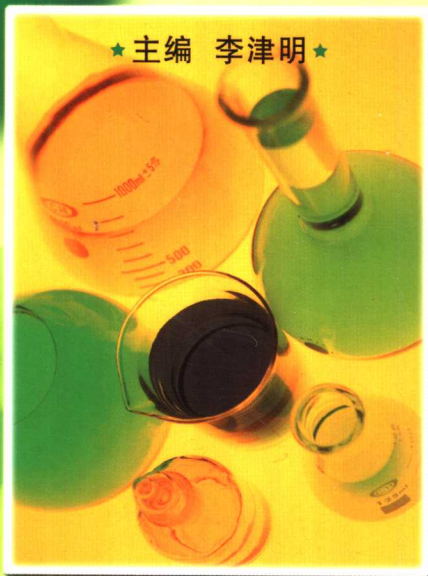


MODERN

# 现代制药技术

PHARMACY TECHNOLOGY

★主编 李津明★



中国医药科技出版社

# 现代制药技术

主 编	李 津 明	
副主编	乔 喜 芹	贾 绍 华
编 委	李 葵 立	刘 建 军
	王 爱 霞	陈 靖 婷
	孙 爱 霞	许 翠 茹
	李 鑫 鑫	葛 翠 茹

中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书以“现代制药技术”为主线,按制药工程单元操作的分类方法,将化学制药、生物制药和中药制药领域中的新方法、新技术,进行系统的整理。全书内容主要取材于国内外期刊和国内外专著,并结合编者在教学、科研中的经验编写而成。选材上尽量避免制药工程中经典的或已成熟的技术,着重论述和编辑在此基础上的前沿技术。

### 图书在版编目(CIP)数据

现代制药技术/李津明主编. —北京:中国医药科技出版社, 2005.4

ISBN 7-5067-3170-3

I. 现... II. 李... III. 药物—制造 IV. TQ46

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第010175号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 程明

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 [www.mpsky.com.cn](http://www.mpsky.com.cn)

规格 850×1168mm  $\frac{1}{32}$

印张 18

字数 426千字

印数 1—4000

版次 2005年4月第1版

印次 2005年4月第1次印刷

印刷 三河富华印刷包装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-3170-3/R·2648

定价 36.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

# 前 言

近十几年来制药工业取得了令人瞩目的发展，多学科理论及先进技术的相互结合使药物的研究、开发和生产已经从经验模式走上了科学化、现代化的道路。作为以应用物理学、物理化学、生物学、生物医学、高分子材料学、机械科学以及电子学等学科的理论和技术为基础的制药工程出现了很多新方法、新技术，而这些新方法、新技术都散见在各类文献报道和相关的专著中，目前缺少比较全面、系统及分类比较合理的专著。

本书是以“现代制药技术”为主线，按制药工程单元操作的分类方法，将化学制药、生物制药和中药制药领域中的新方法、新技术，进行系统的整理，以期填补这一领域的空白。

全书以新颖、实用、深入、系统为宗旨，内容主要取材于国内外期刊和国内外专著，并结合本人在教学、科研中的经验编写而成。有的内容和实例直接来源于本人的科研成果和教学体会，选材上尽量避免制药工程中经典的或已成熟的技术，着重论述和编辑在此基础上的前沿技术。

本书分为十四章，分别为：超微粉化技术、高效提取技术、膜分离纯化技术、纯化澄清技术、浓缩与干燥技术、乳化技术、固体分散技术、包合技术、微丸成型技术、薄膜包衣技术、基因操作技术、细胞融合技术、酶技术、发酵技术。

希望本书的出版对提高药物研究水平、开发新的药物制剂、提高药物制剂质量，帮助读者了解制药领域的发展前景和更新知识等有所裨益。本书也可以作为药学研究生的教学教材。

编者

2003年12月

# 目 录

第一章 超微粉化技术	( 1 )
第一节 概述	( 1 )
第二节 粉碎的含义	( 3 )
第三节 粉碎度	( 4 )
第四节 《中国药典》(2000 版) 药筛标准和粉末分等	( 4 )
第五节 中药有效成分在体内的吸收过程	( 6 )
第六节 细胞级微粉对体内吸收的影响	( 7 )
第七节 超细粉碎技术对片剂溶出度的影响	( 8 )
第八节 微粉的理化特性对制剂工艺的影响	( 10 )
第九节 微粉化工艺设备	( 11 )
一、球磨机	( 11 )
二、流能磨	( 12 )
三、胶体磨	( 12 )
四、超微粉碎机	( 13 )
五、深冷磨碎技术	( 13 )
第二章 高效浸提技术	( 15 )
第一节 浸提的含义	( 15 )
第二节 药材的浸取机理	( 16 )
一、动物性药材的浸取过程	( 16 )
二、植物性药材的浸提过程	( 16 )
第三节 影响浸取的因素	( 19 )
一、浸提溶剂	( 19 )
二、药材的粒度与表面积	( 23 )
三、浸提温度	( 24 )

四、浸提压力	( 26 )
五、浸提时间	( 27 )
六、浸提浓度差	( 27 )
七、固液两相的相对运动速度	( 28 )
第四节 强化浸提途径	( 28 )
一、流化床强化浸提	( 29 )
二、挤压强化浸提	( 29 )
三、电磁场强化浸提	( 29 )
四、电磁振动强化浸提	( 30 )
五、电场强化浸提	( 30 )
六、脉冲强化浸提	( 30 )
七、超声波强化浸提	( 32 )
第五节 酶浸提法	( 33 )
第六节 旋流提取法	( 33 )
第七节 半仿生提取法	( 33 )
一、“半仿生提取法”的理论根据	( 34 )
二、“半仿生提取法”的应用实例	( 36 )
三、“半仿生提取法”的应用前景	( 39 )
第八节 超临界流体提取法 (SFE 法)	( 40 )
一、超临界流体的性质	( 40 )
二、超临界浸提过程	( 40 )
三、超临界提取的特点	( 41 )
四、超临界流体提取在中药有效成分提取分离中的应用	( 41 )
五、超临界 CO <sub>2</sub> 萃取中各操作参数的影响	( 62 )
六、提携剂在中草药超临萃取中的作用	( 64 )
第三章 膜分离技术	( 68 )
第一节 概述	( 68 )
一、膜分离的基本原理	( 68 )
二、膜分离技术的特点	( 69 )

第二节	分离膜	( 71 )
第三节	膜材料	( 74 )
一、	高聚物膜材料	( 75 )
二、	高聚物分离膜的形态结构	( 81 )
三、	分离膜的形态与性能的关系	( 82 )
第四节	膜分离装置与工艺	( 83 )
一、	膜组件的主要形式与比较	( 84 )
二、	各种膜组件的比较	( 92 )
三、	膜分离装置的基本流程	( 94 )
四、	膜分离装置的操作工艺	( 95 )
第五节	膜过程应用	( 100 )
一、	反渗透	( 100 )
二、	纳滤	( 102 )
三、	超过滤	( 103 )
四、	微孔过滤	( 105 )
五、	透析	( 108 )
六、	电渗析	( 110 )
七、	气体分离	( 113 )
八、	渗透蒸发	( 117 )
九、	控制释放	( 122 )
十、	液膜	( 123 )
十一、	膜蒸馏	( 125 )
十二、	膜反应器	( 128 )
第六节	膜分离技术在医药工业的应用	( 131 )
一、	医疗、卫生用水	( 131 )
二、	药品生产	( 134 )
三、	控制释放药物	( 148 )
四、	中药提炼	( 148 )
五、	膜与生物技术	( 150 )
第四章	纯化澄清技术	( 157 )

第一节 大孔吸附树脂法·····	(157)
一、大孔吸附树脂吸附原理·····	(157)
二、大孔吸附树脂特性、结构·····	(158)
三、大孔吸附树脂的特点·····	(163)
四、影响大孔吸附树脂吸附的因素·····	(164)
五、大孔吸附树脂预处理、纯化、解吸及再生·····	(166)
六、大孔吸附树脂在中药有效成分纯化中的应用·····	(168)
第二节 吸附澄清技术·····	(173)
一、吸附澄清技术的特点·····	(174)
二、吸附澄清剂的作用原理·····	(175)
三、吸附澄清剂的分类和种类·····	(182)
四、影响絮凝作用的因素·····	(188)
五、澄清剂应用前的预处理·····	(192)
六、甲壳质与其衍生物在中药制剂中的应用·····	(194)
七、其他吸附澄清剂在中药制剂中的应用·····	(208)
<b>第五章 浓缩与干燥技术·····</b>	<b>(219)</b>
第一节 浓缩·····	(219)
第二节 干燥·····	(231)
一、干燥的基本原理和影响因素·····	(231)
二、喷雾干燥·····	(233)
三、冷冻干燥·····	(253)
<b>第六章 乳化技术·····</b>	<b>(268)</b>
第一节 概述·····	(268)
第二节 乳化作用·····	(268)
一、乳化理论·····	(268)
二、乳化剂·····	(273)
三、乳化设备·····	(275)
第三节 亚微乳·····	(277)
一、亚微乳的制备·····	(278)
二、影响成乳的因素·····	(278)



三、亚微乳的应用实例·····	(280)
第四节 复乳·····	(281)
一、复乳的制备·····	(282)
二、影响成乳的因素·····	(283)
三、复乳产率的测定·····	(288)
四、提高复乳稳定性的措施·····	(289)
五、复乳的应用实例·····	(290)
第五节 微乳·····	(292)
一、微乳的制备·····	(292)
二、影响成乳的因素·····	(294)
三、微乳中酶的活性·····	(298)
四、微乳的应用实例·····	(298)
第六节 乳剂的质量评价·····	(299)
一、物理稳定性评价·····	(299)
二、乳剂的表面电荷·····	(309)
三、化学测定法·····	(309)
四、药物释放特性和靶向性评价·····	(310)
<b>第七章 固体分散技术·····</b>	<b>(314)</b>
第一节 概述·····	(314)
第二节 固体分散药剂的特点·····	(314)
第三节 固体分散药剂类型·····	(315)
一、按药剂释放性能分·····	(315)
二、按药剂的分散状态分·····	(315)
第四节 载体材料·····	(319)
一、水溶性载体材料·····	(319)
二、难溶性载体材料·····	(320)
三、肠溶性材料·····	(321)
第五节 固体分散体的速效与缓释原理·····	(321)
一、速效原理·····	(321)
二、缓释原理·····	(322)

第六节 常用的固体分散技术与应用实例 .....	(323)
一、熔融法 .....	(323)
附：滴丸 .....	(324)
二、溶剂法 .....	(325)
三、溶剂-熔融法 .....	(327)
四、溶剂-喷雾(冷冻)干燥法 .....	(327)
五、研磨法 .....	(328)
第七节 固体分散体的质量检查与评价 .....	(328)
一、固体分散体的鉴别 .....	(328)
二、固体分散体的稳定性 .....	(339)
<b>第八章 包合技术 .....</b>	<b>(341)</b>
第一节 概述 .....	(341)
第二节 包合材料 .....	(341)
一、环糊精(简称 CD) .....	(341)
二、环糊精衍生物 .....	(344)
第三节 包合物的组成和分类 .....	(345)
一、按包合物的结构和性质分类 .....	(345)
二、按包合物的几何形状分类 .....	(345)
第四节 包合原理 .....	(346)
一、分子结构及大小 .....	(347)
二、包合物中主、客分子的比例 .....	(349)
三、客分子的极性 .....	(351)
四、其他特点 .....	(351)
第五节 包合作用的特点 .....	(351)
一、药物与环糊精的组成和包合作用 .....	(351)
二、包合时对药物的要求 .....	(352)
三、药物的极性或缔合作用可影响包合作用 .....	(352)
四、包合作用具有竞争性 .....	(352)
第六节 $\beta$ -环糊精包合物的应用 .....	(352)
一、增加药物的稳定性 .....	(352)

二、增加药物的溶解度 .....	(353)
三、液体药物粉末化 .....	(353)
四、减少刺激性,降低毒副作用,掩盖不适气味 .....	(353)
五、调节释药速度 .....	(353)
六、提高药物的生物利用度 .....	(354)
第七节 常用的包合技术及实例 .....	(354)
一、饱和溶液法 .....	(354)
二、溶液-搅拌法 .....	(356)
三、研磨法 .....	(357)
四、冷冻干燥法 .....	(357)
五、中和法 .....	(358)
六、其他方法 .....	(358)
第八节 包合物的验证 .....	(359)
一、显微镜法和电镜扫描 .....	(359)
二、相溶解度法 .....	(359)
三、薄层色谱法 .....	(360)
四、紫外可见分光光度法 .....	(361)
五、荧光光谱法 .....	(361)
六、圆二色谱法 .....	(363)
七、红外分光光度法 .....	(363)
八、热分析法 .....	(363)
九、X-射线衍射法 .....	(364)
十、核磁共振法 .....	(365)
第九章 微丸成型技术 .....	(366)
第一节 概述 .....	(366)
第二节 微丸的种类和特点 .....	(366)
一、微丸种类 .....	(366)
二、微丸特点 .....	(367)
第三节 微丸的辅料 .....	(368)
一、微丸稀释剂 .....	(368)

二、微丸黏合剂 .....	(369)
第四节 微丸成型的方式 .....	(371)
一、旋转式制丸 .....	(371)
二、层积式制丸 .....	(373)
三、压缩式制丸 .....	(374)
四、球形化制丸 .....	(375)
第五节 微丸制备设备和实例 .....	(376)
一、包衣锅制备微丸 .....	(376)
二、流化床制备微丸 .....	(384)
三、旋转离心技术制备微丸 .....	(385)
四、在液体介质中制备微丸 .....	(387)
第六节 影响微丸成型及质量的因素 .....	(395)
一、处方因素 .....	(395)
二、工艺因素 .....	(396)
第七节 微丸质量评价方法 .....	(398)
一、微丸粒度的测定 .....	(398)
二、微丸的圆整度 .....	(398)
三、堆密度 .....	(399)
四、脆碎度 .....	(399)
五、水分含量 .....	(399)
六、强度或硬度测定 .....	(399)
七、释放试验 .....	(399)
<b>第十章 薄膜包衣技术 .....</b>	<b>(401)</b>
第一节 概    述 .....	(401)
第二节 薄膜包衣的方法与设备 .....	(401)
一、埋管式包衣法 .....	(401)
二、空气悬浮包衣法 .....	(405)
第三节 包衣材料及类型 .....	(405)
一、薄膜衣 .....	(405)
二、半薄膜衣 .....	(407)

三、肠溶衣 .....	(407)
四、增塑剂 .....	(408)
五、溶剂 .....	(409)
六、着色剂与蔽光剂 .....	(409)
第四节 包衣工艺与包衣溶液处方举例 .....	(409)
第五节 薄膜包衣可能出现的问题及成因 .....	(417)
第六节 薄膜衣质量评价 .....	(417)
一、渗透性质检查 .....	(418)
二、机械性质试验 .....	(418)
三、黏附性质检查 .....	(419)
四、外观检查 .....	(419)
<b>第十一章 基因工程制药 .....</b>	<b>(420)</b>
第一节 概述 .....	(420)
第二节 基因工程药物生产的基本过程 .....	(422)
一、目的基因的获得 .....	(422)
二、DNA 重组体的组建 .....	(424)
三、构建工程菌 .....	(425)
四、工程菌(细胞)的培养 .....	(427)
五、基因工程药物的分离纯化 .....	(431)
第三节 基因工程药物的质量控制 .....	(443)
一、材料的质量控制 .....	(443)
二、培养过程的质量控制 .....	(444)
三、纯化工艺过程的质量控制 .....	(445)
四、最终产品的质量的控制 .....	(446)
第四节 基因工程药物的审批 .....	(447)
一、中试产品 .....	(448)
二、临床前安全性研究 .....	(449)
三、临床研究 .....	(450)
四、审批程序 .....	(451)
<b>第十二章 细胞工程制药 .....</b>	<b>(453)</b>

第一节	概述	(453)
第二节	植物细胞制药	(455)
	一、植物材料的准备	(456)
	二、培养基	(457)
	三、培养方式	(460)
	四、生物反应器(发酵罐)的设计	(461)
第三节	动物细胞制药	(461)
	一、生产用动物细胞的要求和获得	(463)
	二、动物细胞培养基的种类和组成	(465)
	三、动物细胞培养的方法和操作方式	(469)
	四、动物细胞生物反应器	(476)
第十三章	酶工程技术	(488)
第一节	概述	(488)
	一、酶	(488)
	二、酶工程	(492)
第二节	酶的生产	(492)
	一、菌种的分离筛选与遗传育种	(492)
	二、培养条件的选择	(497)
第三节	分离与纯化	(504)
	一、酶分离纯化前的预处理	(505)
	二、沉淀分离法	(509)
	三、层析分离法	(513)
	四、电泳分离	(521)
	五、喷雾干燥法	(524)
	六、液体酶制剂	(524)
	七、酶的结晶	(525)
	八、酶的纯度与回收率	(526)
第四节	酶的固定化	(528)
	一、吸附法	(529)
	二、包埋法	(530)

三、共价结合法 .....	( 533 )
四、共价交联法 .....	( 534 )
第五节 酶的化学修饰 .....	( 536 )
第六节 酶技术在医学方面的应用 .....	( 538 )
一、药用酶的生产技术在临床研究上的实例 .....	( 539 )
<b>第十四章 发酵工程制药 .....</b>	<b>( 546 )</b>
第一节 概述 .....	( 546 )
第二节 发酵工程的分类 .....	( 546 )
第三节 重组微生物培养的特殊要求 .....	( 547 )
第四节 培养方法的选择 .....	( 549 )
第五节 生物反应器 .....	( 551 )

# 第一章 超微粉化技术

## 第一节 概 述

中药有效成分的溶出速度与药物粉碎度有关，同时与药物在体内的生物利用度之间存在密切关系。三七不同粉碎度体外溶出度实验表明：三七药材 45 分钟溶出物含量和三七总皂苷溶出量大小顺序为：微粉 > 细粉 > 粗粉 > 颗粒。为了提高中药粉碎度，近年来，超微细粉化技术在中药粉碎中的应用日趋增多，应用超声粉碎、超低温粉碎等现代超微细加工技术，可将原生药从传统粉碎工艺得到的中心粒径 150 目 ~ 200 目（75 微米以下），提高到现在的中心粒径为 5 微米 ~ 10 微米，在该细度条件下，一般药材细胞的破壁率  $\geq 95\%$ 。这种新技术的采用，不仅适合于各种不同质地的药材，而且可使其中的有效成分直接暴露出来，从而使药材成分的溶出和起效更加迅速完全。由于粉碎过程中不产生局部过热，且在低温状态下进行，粉碎速度快，因而最大程度地保留了中药材中生物活性物质及各种营养成分，可提高药效。对某些特殊药材的粉碎，应以其特点选择恰当的方法。根据中药不同来源与性质，粉碎可采用单独粉碎、混合粉碎、干法粉碎和湿法粉碎等方法。对一些富含糖分、具有一定黏性的药材可采用传统方法如串料法；对含脂肪油较多的药材可用串油法；对珍珠、朱砂等可采用“水飞法”；对热可塑性的物料可采用低温粉碎等方法。

目前出现了“微粉中药”或“微米中药”的概念，研究超微粉碎技术在中药微粉化方面的规律，将植物类药材粉碎到细胞破壁即微米级，其意义就在于可以大大提高有效成分的提取率，缩



短提取时间，提高药物的生物利用度。现临床应用的中药饮片和中成药生产中应用的原料药材在煎煮提取时，溶媒需穿透细胞壁将有效成分通过浓度差而提取出来，可以想象，药物中的有效成分提取是不完全的，尽管煎煮 2~3 次，药物的提取利用率也是有限的。再如传统中成药以原药粉制成的丸剂和散剂，由于没有达到细胞破壁，也影响了药物有效成分在体内的释放，或者说，人体对药物的吸收利用度不够高。上述情况，实际上也是一种药材浪费的形式。

中药粉碎到细胞壁破壁级，一般在 5~30 微米之间，药物加工领域的专家也一直努力将药物粉碎到更小的量级，能否将药物加工至纳米量级？如果只从粉碎技术的角度出发，确实可以把中药加工到纳米级，纳米级粉末的粒度范围是 1 到 100 纳米之间。微米粉和纳米粉的主要区别是前者是在不改变药物本身的理化性质的前提下进行的，当物质粉碎到纳米级时，其性质有可能会发生根本性的改变。一种中药粉碎到纳米级时，它还能具有原来的药效？或者变为什么样的性质？甚至它是不是药物？都是不得而知的。而微米级引起药物性质发生巨大变化的可能性从理论上讲是极小的，当然，中药粉碎到微米级或细胞破壁级，到临床应用，这之间也需要一个研究过程，其间存在的科学问题或药物应用的实际问题也很多，需要进一步深入研究。

粉碎技术受制于两个方面制约：一是设备的技术水平，这一方面已经没什么问题；另一个是物料的选择，以现在的研究成果对于一般的材料也不成问题。虽然现在纳米中药的前途仍处于未卜状态，从这个角度，是可以提出纳米中药概念的。但是，当这一技术面对的是与人类健康直接相关的药物，尤其是与传统的中药相联系时，事情就没有那么简单了，医药对纳米技术的应用就更要谨慎。