

经典化工高等教育译丛

制药工程 — 药物的工业生产和研发

PHARMAZEUTISCHE
TECHNOLOGIE:
INDUSTRIELLE
HERSTELLUNG
UND ENTWICKLUNG
VON ARZNEIMITTELN

[德] Ingfried Zimmermann 著 齐鸣斋 译



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

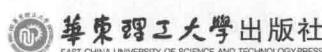
上海市重点图书
经典化工高等教育译丛

制 药 工 程

——药物的工业生产和研发

[德] Ingfried Zimmermann 著

齐鸣斋 译



华东理工大学出版社

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

图书在版编目(CIP)数据

制药工程:药物的工业生产和研发 / (德)齐默尔曼
(Zimmermann, I.)著;齐鸣斋译. —上海:华东理工大学
出版社, 2014.10

ISBN 978-7-5628-3918-7

I. ①制… II. ①齐… ②齐… III. ①制药工业—化学
工程 IV. ①TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 100977 号

著作权合同登记号:“图字 09-2014-772 号”

上海市重点图书
经典化工高等教育译丛
制药工程——药物的工业生产和研发

原 著 / Ingfried Zimmermann [德]
译 者 / 齐鸣斋
责任编辑 / 焦婧茹
责任校对 / 金慧娟
封面设计 / 方 雷
出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地 址: 上海市梅陇路 130 号, 200237
电 话: (021)64250306(营销部)
(021)64252344(编辑室)
传 真: (021)64252707
网 址: press.ecust.edu.cn

印 刷 / 上海中华商务联合印刷有限公司
开 本 / 710 mm×1000 mm 1/16
印 张 / 28
字 数 / 546 千字
版 次 / 2014 年 10 月第 1 版
印 次 / 2014 年 10 月第 1 次
书 号 / ISBN 978-7-5628-3918-7
定 价 / 98.00 元

联系我们: 电子邮箱 press@ecust.edu.cn

官方微博 e.weibo.com/ecustpress

淘宝官网 <http://shop61951206.taobao.com>



中文版序

制药工程是一个社会关注的朝阳产业,是一个受人欢迎的专业,是救死扶伤、保人安康的现代“炼丹术”。全国拥有制药工程专业或者学科的大学,可以说,数不胜数!然后,从教书育人的角度,如何避免该专业的教科书太像化学工程、有机化学或者药物学三者中的某一种,如何让更好的、独具特色的、系统的该专业教材和参考书与学生见面,则是大家需要共同努力的。华东理工大学的制药工程,可能是历史上国内最早建立的制药工程专业,然而对高质量教科书的需求,同样迫切。

自 21 世纪以来,教学内容、课程体系的改革,也要求我们关注和引进国外的优秀教材。20 世纪 90 年代初,我作为洪堡基金博士后曾经在西德维尔茨堡大学工作,这所学校不仅仅以近 600 年的悠久历史、伦琴教授在此发现 X 射线而闻名,更由于其拥有很强的物理、医学、化学、制药等学科而引人注目。Zimmermann 教授是该校的制药工程方面的专家、制药工程研究所所长,曾经长期从事制药方面的科研工作,具有丰富的药物开发和工业实施的经验,发表了许多与制药工程相关的科研论文。

2007 年当我以华东理工大学校长身份再次访问维尔茨堡大学时,Zimmermann 教授向我赠送了他的经典之作《Pharmazeutische Technologie》一书。该书讲述了制药工程的基础知识,固体制剂、液体药剂、分散型制剂基础知识及相关的工程技术,书中的许多内容为国内教材所鲜见,尤其是本书中有关各种制剂的经验数据、颗粒间作用力、液体对颗粒间作用力的影响、乳化特性图等在国内同类教材中尚不曾见。该书对于促进国内相关专业教学内容的改革很有参考价值。为此,华东理工大学出版社引进了该书的版权,并特别委托我国著名化工专家、德国化工博士、我校的齐鸣斋教授翻译成了中文版《制药工程——药物的工业生产和研发》专著。

《制药工程——药物的工业生产和研发》一书所涉及的内容既有一定的广度,重要之处又很有深度,不失为一本优秀的参考书,可供理工院校制药工程类、化工类及相关专业师生,化工及其他过程工业的科技人员、设计和生产技术人员参考。



2014 年 9 月 11 日于华东理工大学

译者的话

制药工程是制药工业生产和相关行业(如药物制剂、保健品等)生产的重要基础。制药工程涉及许多单元操作,这些单元操作对于化工生产也有重要的借鉴作用。随着专业技术的发展和过程工业的发展,制药工程的单元操作已有了很大的提高。自进入21世纪以来,国内高等院校正在不断地进行着教学内容、课程体系等方面改革。跟踪学科发展、引进国外优秀教材已成为教学内容改革和课程建设工作的重要内容之一。为了促进国内相关专业教学内容的改革,华东理工大学出版社引进了这本Zimmermann教授经典之作,我们有幸为本书的翻译推广尽自己的微薄之力。

本书第一部分讲述了制药工程的基础知识,包括生物药剂学的药物动力学、药物作用部位,药物质量规划,热力学基础,尺度放大等内容。第二部分叙述了固体制剂的基础知识,包括粉体、制粒、药片、胶囊、颗粒特性、颗粒层、粉碎、分离,以及制粒过程技术、干燥、制片剂。第三部分叙述了液体药剂的基础知识,包括液体流动和表面张力、过滤、搅拌、杀菌动力学和方法。第四部分叙述了分散型制剂的基础知识,包括悬浮液特性、表面剂、乳化剂特性、分散系统的稳定性、聚结和聚并的动力学、乳化和均匀化。尤其是本书中有关各种制剂的经验数据、颗粒间作用力、液体对颗粒间作用力的影响、乳化特性图等,在国内同类教材中并不多见。本书所涉及的内容既有一定的广度,重要之处又很有深度,不失为一本优秀的参考书,可供理工院校制药工程类、化工类及相关专业师生,化工及其他过程工业的科技人员、设计和生产技术人员参考。

全书各章由齐鸣斋翻译,最后由任福正和唐赟对译稿的有关专业术语作了修改。由于本书涉及内容范围很广,既涉及传统的制药工程领域,又有生物化学、医学、生物药剂学等领域的内容,而译者对这些领域的工作未必都熟悉,书中难免会有翻译不确切甚至错误之处,恳请同行不吝指正。

译者

2014年2月于华东理工大学

前　　言

近十年来,药物的研发和工业生产已经发生了深刻的变革。药物由在药店里进行处方式的配药生产几乎完全被工业生产制备所替代。取代按处方配制药剂的正是制药工程。

30 年前,在药物生产部门里有药剂师,他们膜拜自己的药剂艺术,并仔细检验自己的相关知识。按处方配制药剂这一至今仍然在使用的技术,现已被广泛地应用于自动化生产装置中。剂型过去被看作不受关注的药物外“包装”,它保证了药物的稳定性并使得药物使用更方便。首先,近二十五年让人印象深刻发展起来的生物药剂学能够说明,鉴于药物的作用,剂型的哪些重要作用适合该药物,因为剂型的特性决定了一种强有力的药物能否真正起到它的作用。制药工程的一个任务就是,考虑到临床研发而得到的知识及药物释放的范围和速度,这是要达到最佳治疗效果所要求的(软件),转换成剂型(硬件)可再现的特性。

药剂的研发如今形成了一个激烈竞争的领域。此外,这意味着,一个剂型的研发及其生产所需要的过程开发的时间在技术上可行的条件下必须限制在最短时间内。如果具有可靠的物理和物理化学的基础数据和基础知识,能够熟悉、分析和解决在剂型的方案和研发中出现的问题,只有制药工程能够满足上述这个要求。人们必须熟悉和掌握生产中可替代的技术,为了可靠起见,首先能开发可再现的和成本合理的生产过程。研究者必须具有关键知识,如此计划和实施他的实验,以最小的花费而获得最多的重要信息。在剂型的研发过程中,科学取代了艺术的位置。本书尽管还不完整,但是,它应该为加速和强化这个过程作出贡献。

在这里,我要感谢 Silke Decker 博士对本书的校对,以及所提出的大量的不错的建议。我还从 Hermann Walz 博士、药剂师 Ulrike Sindel 这里得到了许多专业方面的建议,对此我同样表示衷心的感谢。与学生们的讨论对我意识到教学方面的难点也很有帮助,我也要感谢他们。最后但并不是最不重要的,我要感谢我的家人,没有她们的理解就不可能为这本书奉献出这么多的时间。

这里,还要感谢 Springer 出版社和合作愉快的工作人员。

Ingfried Zimmermann 博士、教授

1998 年 3 月于维尔茨堡

目 录

第一部分 制药工程基础

第1章 生物药剂学基础	3
1.1 LADME-方案	3
1.2 药物动力学基础	4
1.2.1 隔室模型	5
1.2.2 剂量的面积定律	9
1.2.3 作用时间和治疗范围	10
1.2.4 多次给药和积累	10
1.2.5 首过效应	11
1.3 药物应用部位的选择	11
1.3.1 口腔	12
1.3.2 胃肠道	12
1.3.3 皮肤	13
1.3.4 呼吸道	13
1.3.5 阴道	14
1.3.6 肠胃外的应用	14
参考文献	14
第2章 药物质量的规划	15
2.1 药物选择中的医药-工艺观点	15
2.2 药剂的质量-实用的规范	16
第3章 实验的设计和数据处理	19
3.1 科学工作的一般进行方式	19
3.2 实验的设计	21
3.2.1 实验设计的基本原理	21

3.2.2 数据分析	22
3.3 统计的基础知识	22
3.3.1 概率计算的基本概念	23
3.3.2 实用的数学统计学	41
3.3.3 方差分析	50
3.3.4 优化的应答曲面技术	58
3.3.5 误差计算	71
参考文献	78

第4章 热力学基础	79
4.1 广度性质和强度性质	79
4.2 热力学的基本概念	80
4.2.1 温度和热力学第零定律	80
4.2.2 温度测量和绝对零点	80
4.2.3 热量和比热容	81
4.2.4 热量单位	82
4.3 理想气体和真实气体	82
4.3.1 理想气体定律	83
4.3.2 理想气体的特性	84
4.3.3 真实气体的修正	84
4.3.4 温度和压力的分子解释	85
4.4 热力学第一定律	88
4.4.1 内能和热量	88
4.4.2 恒压下的热量交换和焓	90
4.4.3 系统的分类	91
4.4.4 热力学第一定律的表达	91
4.5 作为状态量的内能和焓	92
4.6 多变量函数的微分	93
4.6.1 状态函数的特性	94
4.6.2 多变量函数的积分	95
4.6.3 内能和焓的含义和应用	97
4.6.4 热力学第二定律	102
4.6.5 Helmholtz 能(自由能)	106
4.6.6 Gibbs 能(自由焓)	107

1.1	4.6.7 相变化的推动力	108
1.1	4.6.8 物质的化学势	111
1.1	4.7 质量作用定律	112
1.1	4.7.1 溶剂蒸气压与溶液组成的关系	114
1.1	4.7.2 渗透	116
1.1	4.7.3 溶质的化学势	118
1.1	4.7.4 非均相系统的质量作用定律	119
1.1	4.8 熵	120
1.1	4.8.1 推动力的分子原因	120
1.1	4.8.2 作为状态函数的熵	122
1.1	4.8.3 熵的实验测量	123
1.1	4.8.4 相变化时的熵变化	123
1.1	4.8.5 熵和热力学第二定律	123
1.1	4.8.6 熵计算的总结	125
1.1	4.8.7 熵和第三定律	126
1.1	4.8.8 熵零点的确定	127
1.1	4.9 Gibbs 基本方程	128
1.1	4.10 汽液相平衡	129
1.1	参考文献	130
第 5 章	量纲分析和尺度放大	131
5.1	单位制——基本单位	131
5.1.1	导出单位和有关单位制	131
5.1.2	换算成其他尺度单位制	132
5.1.3	公式的量纲为一表示	132
5.2	压力的高度公式	133
5.3	垂直管内稳定流动的压降	134
5.4	量纲分析	137
5.5	用公式进行量纲分析	137
5.5.1	借助已知特性进行量纲分析	137
5.5.2	一般化的量纲分析	138
5.5.3	π 定律的表达	140
5.6	量纲分析在“垂直管流动压降实例”中的应用	140
5.7	量纲分析的讨论	143

5.8 尺度放大	144
5.8.1 相似性和模型理论	145
5.8.2 模型和两个系统相似性的判据	146
5.8.3 应用实例	146
参考文献	149

第二部分 固体制剂:一般质量指标和基本操作

第6章 固体制剂的一般质量指标	153
6.1 通用的固体药剂种类	153
6.1.1 粉体	153
6.1.2 制粒	155
6.1.3 片剂	156
6.1.4 硬胶囊和软胶囊	158
6.1.5 生产固体制剂的基本操作	161
6.2 固体制剂的一般质量指标——药典的要求	161
参考文献	162
第7章 颗粒大小分析	163
7.1 单颗粒的表征	163
7.1.1 尺度	163
7.1.2 当量直径	166
7.1.3 比表面积	168
7.1.4 形状因子	169
7.2 颗粒堆的表征	172
7.2.1 装填结构、空隙率和堆积密度	172
7.2.2 颗粒大小分布的计算	174
7.2.3 颗粒大小分布的描述	182
7.2.4 Coulter计数器的测量原理	186
7.2.5 用不同分布表示的颗粒的混合	187
7.2.6 在同样的量形式内换算成其他的粒度指标	189
7.2.7 细颗粒堆积物表面积的测定	194
参考文献	201

第 8 章 颗粒堆的特征性质	202
8.1 力和应力	202
8.2 颗粒堆的特殊位置	205
8.2.1 Janssen 公式	206
8.2.2 颗粒堆的流动性	209
8.2.3 莫尔应力圆	212
8.3 干颗粒堆中的黏附力	215
8.4 颗粒分布的强度	218
参考文献	220
第 9 章 粉碎	221
9.1 折断力学/材料性质	221
9.1.1 折断特性	224
9.1.2 粉碎技术的特征值	229
9.1.3 制药常用的磨具	231
参考文献	237
第 10 章 分离方法	238
10.1 实际的分离	240
10.1.1 错误分送和正常分送	242
10.1.2 分离清晰度	242
10.1.3 分离函数的实际计算	243
10.2 分级器	244
10.2.1 筛分塔	244
10.2.2 空气射流筛	246
10.2.3 风力分离器	247
参考文献	248
第 11 章 混合	249
11.1 混合的基本过程和基本概念	249
11.2 混合的统计描述	250
11.2.1 理想混合中颗粒分布密度与概率之间的关系	250
11.2.2 小抽样的概率分布	250
11.2.3 大抽样规模的概率分布	254

11.3 实际混合的概率分布	255
11.3.1 混合组分的颗粒具有同样的体积	256
11.3.2 混合组分的颗粒具有不同的体积	257
11.4 混合质量的测量和判断	258
11.4.1 混合质量	258
11.4.2 理论混合质量的置信区间	259
11.4.3 确定混合质量的最小抽样数	260
11.4.4 要求的抽样大小	261
11.4.5 混合质量的时间曲线和混合时间的确定	262
11.5 制药的常用混合器	263
参考文献	264
第 12 章 制粒过程技术基础	
12.1 制粒的基本特性	265
12.1.1 空隙率	265
12.1.2 强度	266
12.2 颗粒之间的力	266
12.2.1 干燥状态下的作用力	266
12.2.2 潮湿状态下的作用力	268
12.3 基础制粒设备	278
12.3.1 制粒盘的工作原理	278
12.3.2 制粒转鼓的工作原理	279
12.3.3 流化床制粒方法的工作原理	280
参考文献	280
第 13 章 干燥	
13.1 基本概念	283
13.1.1 空气-水混合物的相图	284
13.1.2 空气中水汽含量的测定	285
13.1.3 干燥过程的能量	286
13.1.4 Mollier 图的建立和应用	287
13.1.5 对流干燥中的传热和传质	289
13.2 干燥曲线	290
13.2.1 第一干燥阶段	291

13.2.2 第二干燥阶段	291
13.2.3 第三干燥阶段	292
13.3 干燥方式	292
13.3.1 射线干燥	292
13.3.2 介电干燥(微波)	292
13.3.3 喷雾干燥(喷洒干燥)	292
13.3.4 流化床干燥器	293
13.3.5 冷冻干燥	296
参考文献	299
第 14 章 制片剂	300
14.1 模压制片	300
14.2 药片压制	301
14.2.1 偏心压制	301
14.2.2 转盘压制	301
14.3 压制力-位移图	303
14.4 粉体压缩理论	304
14.4.1 模压制片的压缩特性/可压缩性	304
14.4.2 可压制性——洛伊恩贝格尔定律	305
14.4.3 辅料选择的提示	308
参考文献	308
第三部分 液体药剂——一般质量指标和基本操作	
第 15 章 液体药剂	313
15.1 液体药剂的一般质量要求	313
15.2 生产液体药剂的基本操作	313
15.3 液体的特性	313
15.3.1 拉应力的作用/表面张力	314
15.3.2 剪应力的作用/黏度系数和黏性	314
15.3.3 极限厚度	315
15.3.4 流动速度分布,层流和湍流	316

第 16 章 过滤	320
16.1 过滤方法	320
16.1.1 形成滤饼的过滤	320
16.1.2 深层过滤	321
16.2 过滤的进行方式	321
16.2.1 重力场中液位降低的过滤	321
16.2.2 恒速过滤	323
16.2.3 经验确定 Δp =常数下的过滤常数	327
第 17 章 搅拌	329
17.1 搅拌器类型	330
17.2 搅拌器形状和使用范围	330
17.3 搅拌器的功率消耗	333
17.4 搅拌器转速和混合时间的确定	337
17.5 搅拌器的选择	339
第 18 章 动力学和杀菌方法	342
18.1 动力学的基本公式	342
18.1.1 速率常数的确定	345
18.1.2 速率常数与温度的关系	346
18.2 动力学的基本公式在杀菌过程中的应用	347
18.2.1 十余一时间	348
18.2.2 z 值	348
18.2.3 在水蒸气中杀菌与干燥加热杀菌的比较	350
18.2.4 射线杀菌	352
参考文献	352

第四部分 分散型制剂

第 19 章 制药常用的分散型制剂	355
19.1 半固体的制剂	355
19.2 混悬剂	356

第 20 章 分散系统的组分性质	357
20.1 液体组分的性质	357
20.1.1 表面张力	357
20.1.2 界面张力	359
20.1.3 铺展	360
20.2 表面剂	361
20.2.1 混合相的界面张力和吸附	361
20.3 乳化剂性质的讨论	366
20.3.1 Traube 规则	367
20.3.2 Bancroft 规则	367
20.3.3 HLB 值系统	368
20.3.4 相倒转温度方法	372
20.3.5 乳化剂性质的热力学基础的讨论	373
20.3.6 不同乳化剂的效率	377
20.4 表面活性剂分子的缔合	378
20.4.1 三角相图	382
参考文献	383
第 21 章 分散系统的稳定	385
21.1 不同势曲线下分散系统的稳定性	385
21.2 相吸的相互作用	386
21.2.1 两个孤立分子间的相互作用	386
21.2.2 范德瓦尔斯引力	388
21.3 颗粒间的相互作用	390
21.3.1 宏观颗粒之间的相互作用	391
21.3.2 连续相对分散颗粒之间范德瓦尔斯引力的影响	394
21.4 相斥的相互作用	397
21.4.1 双电层	397
21.4.2 Coulomb 定律, 电场和电势	399
21.4.3 电场中的物质	403
21.4.4 扩散双层	407
21.4.5 重叠双电层的颗粒间的相互排斥	413
21.5 分散系统的总势和 DLVO 理论	417
21.6 位阻的稳定	418

21.6.1 通过吸附分子产生的位阻稳定	418
21.6.2 通过非吸附分子产生的位阻稳定	419
参考文献	419

第 22 章 聚结和聚并的动力学 421

22.1 很快聚结的动力学	421
22.2 因势能而缓慢聚结的动力学	423
参考文献	426

第23章 乳化 427

23.1 乳化和均匀化机械	427
23.2 液滴破碎	429
参考文献	431

第一部分

制药工程基础