

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材
供制药工程、药物制剂专业用

制药工艺学

主 编 赵临襄 赵广荣

副主编 方 浩 王 凯 尚振华

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材
供制药工程、药物制剂专业用

制药工艺学

主 编 赵临襄 赵广荣

副主编 方 浩 王 凯 尚振华

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 凯 (武汉大学化工与制药学院)

王 欣 (辽宁大学药学院)

方 浩 (山东大学药学院)

刘 丹 (沈阳药科大学)

沈广志 (牡丹江医学院)

张 静 (郑州大学化工与能源学院)

张为革 (沈阳药科大学)

张业旺 (江苏大学药学院)

尚振华 (河北科技大学化学与制药工程学院)

赵广荣 (天津大学化工学院)

赵临襄 (沈阳药科大学)

曹正宇 (南京制药厂有限公司)



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目(CIP)数据

制药工艺学/赵临襄,赵广荣主编. —北京:人民卫生出版社,
2014

ISBN 978-7-117-18703-9

I. ①制… II. ①赵… ②赵… III. ①制药工业-工艺学-
高等学校-教材 IV. ①TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 031630 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

制药工艺学

主 编: 赵临襄 赵广荣

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 保定市中国画美凯印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 25

字 数: 624 千字

版 次: 2014 年 5 月第 1 版 2014 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18703-9/R · 18704

定 价: 40.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材 全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材

出版说明

《国家中长期教育改革和发展规划纲要(2010-2020年)》和《国家中长期人才发展规划纲要(2010-2020年)》中强调要培养造就一大批创新能力强、适应经济社会发展需要的高质量各类型工程技术人才,为国家走新型工业化发展道路、建设创新型国家和人才强国战略服务。制药工程、药物制剂专业正是以培养高级工程化和复合型人才为目标,分别于1998年、1987年列入《普通高等学校本科专业目录》,但一直以来都没有专门针对这两个专业本科层次的全国规划性教材。为顺应我国高等教育教学改革与发展的趋势,紧紧围绕专业教学和人才培养目标的要求,做好教材建设工作,更好地满足教学的需要,我社于2011年即开始对这两个专业本科层次的办学情况进行了全面系统的调研工作。在广泛调研和充分论证的基础上,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社于2013年1月正式启动了全国高等学校制药工程、药物制剂专业国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材的组织编写与出版工作。

本套教材主要涵盖了制药工程、药物制剂专业所需的基础课程和专业课程,特别是与药专业教学要求差别较大的核心课程,共计17种(详见附录)。

作为全国首套制药工程、药物制剂专业本科层次的全国规划性教材,具有如下特点:

一、立足培养目标,体现鲜明专业特色

本套教材定位于普通高等学校制药工程专业、药物制剂专业,既确保学生掌握基本理论、基本知识和基本技能,满足本科教学的基本要求,同时又突出专业特色,区别于本科药学专业教材,紧紧围绕专业培养目标,以制药技术和工程应用为背景,通过理论与实践相结合,创建具有鲜明专业特色的本科教材,满足高级科学技术人才和高级工程技术人才培养的需求。

二、对接课程体系,构建合理教材体系

本套教材秉承“精化基础理论、优化专业知识、强化实践能力、深化素质教育、突出专业特色”的原则,构建合理的教材体系。对于制药工程专业,注重体现具有药物特色的工程技术性要求,将药物和工程两方面有机结合、相互渗透、交叉融合;对于药物制剂专业,则强调不单纯以学科型为主,兼顾能力的培养和社会的需要。

三、顺应岗位需求,精心设计教材内容

本套教材的主体框架的制定以技术应用为主线,以“应用”为主旨甄选教材内容,注重学生实践技能的培养,不过分追求知识的“新”与“深”。同时,对于适用于不同专业的同一

课程的教材,既突出专业共性,又根据具体专业的教学目标确定内容深浅度和侧重点;对于适用于同一专业的相关教材,既避免重要知识点的遗漏,又去掉了不必要的交叉重复。

四、注重案例引入,理论密切联系实践

本套教材特别强调对于实际案例的运用,通过从药品科研、生产、流通、应用等各环节引入的实际案例,活化基础理论,使教材编写更贴近现实,将理论知识与岗位实践有机结合。既有用实际案例引出相关知识点的介绍,把解决实际问题的过程凝练至理性的维度,使学生对于理论知识的掌握从感性到理性;也有在介绍理论知识后用典型案例进行实证,使学生对于理论内容的理解不再停留在凭空想象,而源于实践。

五、优化编写团队,确保内容贴近岗位

为避免当前教材编写存在学术化倾向严重、实践环节相对薄弱、与岗位需求存在一定程度脱节的弊端,本套教材的编写团队不但有来自全国各高等学校具有丰富教学和科研经验的一线优秀教师作为编写的骨干力量,同时还吸纳了一批来自医药行业企业的具有丰富实践经验的专家参与教材的编写和审定,保障了一线工作岗位上先进技术、技能和实际案例作为教材的内容,确保教材内容贴近岗位实际。

本套教材的编写,得到了全国高等学校制药工程、药物制剂专业教材评审委员会的专家和全国各有关院校和企事业单位的骨干教师和一线专家的支持和参与,在此对有关单位和个人表示衷心的感谢!更期待通过各校的教学使用获得更多的宝贵意见,以便及时更正和修订完善。

全国高等医药教材建设研究会

人民卫生出版社

2014年2月

附：国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材 全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材目录

序号	教材名称	主编	适用专业
1	药物化学*	孙铁民	制药工程、药物制剂
2	药剂学	杨丽	制药工程
3	药物分析	孙立新	制药工程、药物制剂
4	制药工程导论	宋航	制药工程
5	化工制图	韩静	制药工程、药物制剂
5-1	化工制图习题集	韩静	制药工程、药物制剂
6	化工原理	王志祥	制药工程、药物制剂
7	制药工艺学	赵临襄 赵广荣	制药工程、药物制剂
8	制药设备与车间设计	王沛	制药工程、药物制剂
9	制药分离工程	郭立玮	制药工程、药物制剂
10	药品生产质量管理	谢明 杨悦	制药工程、药物制剂
11	药物合成反应	郭春	制药工程
12	药物制剂工程	柯学	制药工程、药物制剂
13	药物剂型与递药系统	方亮 龙晓英	药物制剂
14	制药辅料与药品包装	程怡 傅超美	制药工程、药物制剂、药学
15	工业药剂学	周建平 唐星	药物制剂
16	中药炮制工程学*	蔡宝昌 张振凌	制药工程、药物制剂
17	中药提取工艺学	李小芳	制药工程、药物制剂

注：*教材有配套光盘。

全国高等学校制药工程、药物制剂专业 教材评审委员会名单

主任委员

尤启冬 中国药科大学

副主任委员

赵临襄 沈阳药科大学

蔡宝昌 南京中医药大学

委员 (以姓氏笔画为序)

于奕峰 河北科技大学化学与制药工程学院

元英进 天津大学化工学院

方 浩 山东大学药学院

张 珩 武汉工程大学化工与制药学院

李永吉 黑龙江中医药大学

杨 帆 广东药学院

林桂涛 山东中医药大学

章亚东 郑州大学化工与能源学院

程 怡 广州中医药大学

虞心红 华东理工大学药学院

前 言

为适应全国高等学校制药工程、药物制剂专业的教学需求,更好地满足制药工业对高质量工程型人才的需求,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社组织编写了国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材《制药工艺学》。

制药工艺学课程是制药工程、药物制剂专业的专业核心课程,课程内容涉及化学制药工艺学、生物制药工艺学、中药和天然药物制药工艺学和药物制剂工艺学的研究内容。通过对该课程的学习,学生应在掌握基本理论的基础上,理论联系实际,对原料药和制剂的生产工艺进行深入了解和剖析,培养分析和解决制药工业生产中实际问题的能力。

本教材紧密结合国内外制药工业的发展现状和发展趋势,以阐述原料药及其制剂研发与生产中的制药工艺学问题为主线,分别介绍了化学药物、生物制品、中药和天然药物等原料药制药工艺学的研究内容和方法,并对原料药及其制剂研发与生产中涉及的中试放大与物料平衡、药品生产质量管理与控制以及安全生产与环境保护等共性问题进行了综合性总结。

本教材具有以下特点:

1. 系统阐述原料药及其制剂研发与生产中的工艺研究内容和研究方法,反映制药工艺学的发展水平,力求一定的广度和深度。

2. 反映了制药工艺学的新概念和新进展,例如化学合成工艺路线的设计和选择中的绿色度和原子经济性,化学合成工艺优化研究中的工艺过程控制和实验设计;又如在介绍发酵工程制药工艺的基础上,重点总结基因工程制药和动物细胞制药工艺。使学生能及时更新知识,拓宽知识面,了解并跟上制药工艺学的前沿发展。

3. 增加药品注册管理和药品生产管理方面的法律法规,有关新药注册方面的要点,如晶型研究、杂质研究、溶剂残留,GMP 厂房设计要点等,使教材内容更加贴近岗位实际。

本教材编写委员会由教学一线的教师和制药企业的行业专家组成。第一章由沈阳药科大学赵临襄编写,第二章由沈阳药科大学张为革编写,第三章由辽宁大学王欣编写,第四章由沈阳药科大学赵临襄和南京制药厂有限公司曹正宇编写,第五章由沈阳药科大学刘丹编写,第六章和第七章由天津大学赵广荣编写,第八章由郑州大学张静编写,第九章由牡丹江医学院沈广志编写,第十章由江苏大学张业旺编写,第十一章由山东大学方浩编写,第十二

章由武汉工程大学王凯编写,第十三章由河北科技大学尚振华编写。全书由赵临襄和赵广荣任主编。

本教材作为高等院校制药工程专业和药物制剂专业的专业课教材,有助于推动专业课程建设,建立和提升与市场经济接轨的人才培养体制,培养应用型、创新型和复合型专门人才。本教材也可供从事制药工程和药物制剂及相关学科领域的科研人员、大专院校教学人员、研究生以及高年级本科生阅读。

由于我们学识有限,编写制药工艺学教材方面经验不足,资料选材上有一定的局限性,教材内容与工业生产也有一定的差距,恳请各校同仁使用时提出宝贵意见和建议,以备进一步完善。

编 者

2014年2月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 概述.....	1
一、制药工艺学的研究内容与研究方法	1
二、学习本课程的要求和方法	2
第二节 世界制药工业的现状和发展趋势.....	3
一、世界制药工业的现状和特点	3
二、世界制药工业的发展趋势	7
第三节 我国医药工业的现状和发展前景.....	9
一、我国医药工业的现状	9
二、我国医药工业的发展前景	12
第四节 药品管理与质量控制法律法规	15
一、药品管理法律法规	16
二、药品注册管理和生产管理法律法规	19
第二章 药物合成工艺路线的设计与选择	22
第一节 概述	22
一、权宜路线与优化路线	22
二、优化路线的研究对象	23
第二节 工艺路线的设计	23
一、逆合成分析法	24
二、模拟类推法	39
第三节 工艺路线的评价与选择	47
一、工艺路线的评价标准	48
二、工艺路线的选择	53
第三章 影响化学反应的因素	60
第一节 概述	60
第二节 反应物的浓度与配料比	61

一、化学反应过程	61
二、反应物浓度与配料比的确定	64
第三节 溶剂的选择	66
一、常用溶剂的性质和分类	66
二、反应溶剂的作用与选择	69
三、后处理溶剂的选择	74
第四节 催化剂	75
一、催化剂与催化作用	75
二、酸碱催化剂	77
三、金属催化剂	79
四、生物催化剂	81
五、相转移催化剂	84
第四章 化学合成工艺优化研究	86
第一节 概述	86
一、工艺优化的前提条件	86
二、工艺优化的基本思路	87
第二节 反应条件优化	87
一、加料顺序与投料方法	87
二、反应温度	89
三、反应压力	90
四、搅拌与搅拌方式	91
五、反应时间	92
第三节 催化反应工艺的优化	93
一、催化剂的选择	93
二、催化剂活化与分解	99
三、催化剂后处理	101
第四节 工艺过程控制	101
一、工艺过程控制的研究内容	101
二、工艺过程控制方法	103
三、在线分析	104
第五节 利用实验设计优化工艺	105
一、均匀设计及优选方法	105
二、析因设计及其应用	107
第五章 化学反应后处理及产物纯化方法	110
第一节 概述	110
一、反应后处理与产物纯化的基本思路	110
二、药物的纯度与杂质	111
第二节 反应后处理的基本方法	111

一、淬灭	112
二、萃取	114
三、除去金属和金属离子	116
四、其他后处理操作	116
第三节 产物纯化方法	117
一、蒸馏	117
二、重结晶	118
三、柱层析	121
四、打浆纯化	122
五、干燥	123
第四节 终产物的稳定性与纯度	125
一、终产物的稳定性	125
二、终产物的晶型	126
三、终产物的纯度与杂质	129
第六章 微生物发酵制药工艺	135
第一节 概述	135
一、微生物制药简史	135
二、微生物制药类型	136
三、微生物发酵制药的基本过程	138
第二节 制药微生物菌种与培养技术	139
一、制药微生物的形态与产物合成特征	139
二、制药生产菌的选育	144
三、制药生产菌种保存方法	147
四、制药微生物培养技术	148
第三节 微生物发酵的培养基与灭菌工艺	148
一、微生物培养基的成分与作用	149
二、微生物培养基的种类	151
三、微生物发酵培养基优化	151
四、微生物培养基的灭菌	152
五、培养基的质量控制	154
六、空气的过滤灭菌	155
第四节 微生物发酵的操作方式与动力学	156
一、微生物发酵的操作方式	156
二、微生物的生长动力学	158
三、基质消耗动力学	159
四、产物生成动力学	161
第五节 微生物发酵过程的工艺控制	162
一、发酵主要工艺参数与自动化控制	162
二、生产菌形态与菌体浓度控制	166

三、发酵温度的控制	167
四、溶解氧的控制	168
五、发酵 pH 的控制	170
六、补料与发酵终点控制	171
第六节 发酵药物的分离纯化工艺	172
一、发酵药物分离纯化的基本过程	172
二、发酵液的预处理工艺	173
三、初级分离工艺	174
四、纯化精制工艺	175
五、发酵原料药物质量控制	176

第七章 基因工程制药工艺

第一节 概述	178
一、基因工程制药类型	178
二、合成生物学制药	179
三、基因工程制药的基本过程	181
第二节 基因工程菌的构建	182
一、基因工程制药的表达系统	182
二、目标基因的设计	185
三、目标基因的合成	186
四、表达载体的构建	190
五、重组蛋白质的表达	194
六、工程菌建库与保存	196
第三节 基因工程菌发酵工艺控制	197
一、培养基	197
二、发酵工艺控制	198
三、发酵培养的材料管理	199
四、基因工程大肠埃希菌的发酵工艺	200
五、基因工程酵母发酵工艺	200
第四节 重组蛋白质药物的分离纯化工艺	201
一、重组蛋白质药物的分离纯化工艺设计	201
二、菌体的破碎	202
三、初级分离工艺	203
四、纯化精制工艺	204
五、包涵体重组蛋白质的复性技术	205
六、重组蛋白质药物的质量控制	208

第八章 动物细胞工程制药工艺

第一节 概述	212
一、动物细胞工程制药简史	212

二、动物细胞的生物学特征与生理特点	214
三、动物细胞工程制药的基本过程	216
第二节 动物细胞的培养技术	219
一、动物细胞的培养条件	219
二、动物细胞培养基的组成与配制	220
三、动物细胞培养基本技术	223
四、动物细胞大规模培养的技术	226
五、动物细胞培养的操作方式	227
第三节 制药用动物细胞系的构建	228
一、制药对动物细胞系的要求	228
二、杂交瘤的建立	229
三、基因工程细胞系的构建	234
四、常用生产用细胞系的特性	236
第四节 动物细胞培养过程的工艺控制	237
一、细胞活性与污染控制	237
二、搅拌与溶解氧控制	239
三、温度与 pH 控制	240
四、基质利用与流加控制	241
第五节 抗体药物的分离纯化与质量控制	242
一、抗体药物的分离工艺	243
二、抗体药物的纯化工艺	244
三、抗体药物的质量控制	245
第九章 中药和天然药物制药工艺	248
第一节 概述	248
一、中药和天然药物制药工艺研究的内容	248
二、中药和天然药物制药现代化	249
第二节 原药材预处理工艺	250
一、药材的净制	250
二、药材的软化	251
三、药材的切制	252
四、药材的干燥	252
第三节 提取工艺	253
一、提取原理	253
二、浸提工艺与方法	255
第四节 分离纯化工艺	261
一、分离工艺与方法	261
二、纯化工艺与方法	262
第五节 浓缩与干燥工艺	266
一、浓缩工艺与方法	266

二、干燥工艺与方法	269
第十章 药物制剂工艺	271
第一节 概述	271
一、药物制剂的性质与任务	271
二、药物制剂的重要性	271
三、现代药物制剂分类	272
第二节 制剂处方设计与辅料筛选	273
一、药物制剂设计依据	273
二、辅料的筛选与优化	274
第三节 制剂工艺研究	276
一、固体制剂生产工艺	276
二、半固体及其他制剂生产工艺	281
三、液体制剂生产工艺	284
四、灭菌与无菌制剂生产工艺	287
第十一章 中试放大与物料平衡	293
第一节 概述	293
一、中试放大的作用	293
二、反应器与物料平衡	293
第二节 中试放大	294
一、中试放大的研究方法	294
二、中试放大的研究内容	295
第三节 反应器与反应过程	302
一、反应器的分类	302
二、常见反应器的结构形式与应用	303
第四节 物料平衡	306
一、物料平衡的理论基础	306
二、物料平衡的基本类型	307
三、物料平衡计算的基本方法和步骤	308
四、计算数据	310
五、物料平衡计算举例	312
第十二章 药品生产质量管理与控制	314
第一节 概述	314
一、药品质量管理	314
二、药品质量控制	315
第二节 工艺说明书	316
一、工艺说明书的基本内容	316
二、工艺流程设计	319

第三节 药品生产质量管理与控制	324
一、GMP 简介	324
二、原料药 GMP 规定	325
三、制剂 GMP 规定	334
第四节 GMP 与空气洁净技术	339
一、空气洁净级别	339
二、设计保证	339
三、设计参数	340
四、典型药品车间	341
第十三章 安全生产与环境保护	347
第一节 概述	347
一、安全生产的重要性	347
二、环境保护的重要性	348
三、我国安全生产和防治污染的方针政策	348
第二节 安全生产的主要措施	349
一、危险化学品的安全措施	349
二、规范化生产及安全生产管理	349
第三节 防治污染的主要措施	352
一、采用绿色生产工艺	352
二、循环套用	355
三、综合利用	355
四、改进生产设备,加强设备管理	356
第四节 废水的处理	356
一、废水的污染控制指标	356
二、废水处理的基本方法	359
三、废水的生物处理法	360
四、各类制药废水的处理	366
第五节 废气的处理	370
一、含尘废气的处理	370
二、含无机物废气的处理	372
三、含有机物废气的处理	374
第六节 废渣的处理	378
一、回收和综合利用	378
二、废渣的处理方法	378
三、各类制药废渣的处理	380
参考文献	382

第一章 绪 论

制药工艺学(pharmaceutical process)是在药物研发和生产过程中,对原料药及其制剂的制备工艺进行设计和研究,实现制备工艺过程经济、安全、高效的一门科学;也是研究工艺原理和工业生产过程,制订生产工艺规程,实现制药生产过程最优化的一门科学。本章以世界制药工业的发展现状和发展趋势为基础,总结我国医药工业的现状和发展前景,介绍药品管理与质量控制法律法规。

第一节 概 述

药物是对失调的机体呈现有益作用的化学物质,包括有预防、治疗和诊断作用的物质;药品是防病治病、保护健康必不可少的重要物品,也是一种特殊商品。制药工艺学涵盖化学制药工艺学、生物制药工艺学、中药和天然药物制药工艺学和药物制剂工艺学等内容,本节在总结制药工艺学的研究内容和研究方法的基础上,提出学习本课程的要求和方法。

一、制药工艺学的研究内容与研究方法

制药工业是一个知识密集型的高技术产业。研究开发新药和不断改进生产工艺是当今世界各国制药企业在竞争中求生存与发展的基本条件。制药工艺学一方面要为新研发的药物品种积极研究和开发易于组织生产、成本低廉、操作安全和环境友好的生产工艺;另一方面要为已投产的药物不断改进工艺,特别是对于产量大、应用面广的品种,研究和开发更先进的新技术路线和生产工艺。

(一) 制药工艺学的研究内容

制药工艺学涵盖化学制药工艺学、生物制药工艺学、中药和天然药物制药工艺学和药物制剂工艺学等内容。

1. 化学制药工艺学 是综合应用有机化学、药物化学、分析化学、物理化学、制药化工过程及设备课程的专门知识,设计和研究经济、安全、高效的化学药物合成工艺的一门科学,与生物技术、精细化工等学科相互渗透。在化学药物研究、开发和生产过程中,设计和研究经济、安全、高效的化学合成工艺路线,研究工艺原理和工业生产过程,制订生产工艺规程,实现化学制药生产过程最优化。

2. 生物制药工艺学 融合现代生物技术与制药学等课程的专门知识,是生物药物研究、开发和生产的一门综合性应用技术科学。生物制药工艺学的研究对象为生物药物,主要是蛋白质、多糖、酶等大分子;随着生物科学和工程技术的快速发展以及人类疾病的发生对药品研究、开发和生产的迫切需求,生物药物的种类、数量日趋丰富,凸显出巨大的社会效益和经济效益,已成为高风险、高投入和高收益的行业。同时,生物制药对新药的研制与开发、