



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

制药工程原理与设备

袁其朋 梁 浩 主 编
郑国钧 赵会英 副主编

0-43



化学工业出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

制药工程原理与设备

袁其朋 梁 浩 主编
郑国钧 赵会英 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书共分八章,全面系统地介绍了制药工程的原理与制药设备。本书内容涉及制药工业的各个环节,包括化学制药、生物制药、中药和天然药、制药分离、制剂工程、药品包装、药品质量控制等。在介绍各项制药工程原理的同时,还对制药设备和生产工艺予以介绍,以增强实用性。

本书适于全国高等院校药学专业、制药工程专业、药物制剂专业及相关专业本科生教学使用,也可作为制药行业从事研究、设计和生产的工程技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

制药工程原理与设备/袁其朋,梁浩主编. —北京:化学工业出版社,2009.8

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-122-05942-0

I. 制… II. ①袁…②梁… III. ①制药工业-化工原理-高等学校-教材②制药工业-化工设备-高等学校-教材
IV. TQ460

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第099600号

责任编辑:何丽

文字编辑:李瑾

责任校对:宋玮

装帧设计:张辉

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:化学工业出版社印刷厂

装订:三河市前程装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张18¼ 字数486千字 2009年9月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价: 32.00 元

版权所有 违者必究

《制药工程原理与设备》编写人员

主 编：袁其朋 梁 浩

副 主 编：郑国钧 赵会英

编写人员：程 冰 李 晔 刘 宏 陆晶晶

杜雪岭 侯晓丹 邵 波 李文进

前 言

制药工业是我国国民经济和人民健康事业的重要支柱产业，具有广阔的发展前景。加快发展制药工业，创建具有自主知识产权的制药创新体系，对促进国民经济又好又快的发展，具有十分重要的战略意义。近年来，我国制药工业取得了长足的进步，但与发达国家相比，在新药创制、制药工艺与工程等领域仍有一定差距。

制药工程是建立在化学、药学、生物技术和工程学基础上的新兴交叉学科，主要解决药品生产过程中的工艺、工程问题和实施“药品生产质量管理规范”(GMP)，实现药品的规模化生产和规范化管理。通过研究化学或生物反应及分离等单元操作工艺及设备，探索药物制造的基本原理及实现工业化生产的工艺、工程技术，包括新工艺、新设备、GMP改造等方面的研究、开发、放大、设计、质控与优化等。

本书全面介绍了制药工业所涉及的各个环节，包括化学制药、生物制药、中药和天然药、制药分离工程、制剂工程、药品包装工程、药品质量控制工程等。不仅有扎实的理论基础，而且结合典型产品的整个制造过程进行阐述，做到理论密切联系实践。力求反映现代医药行业的发展方向，努力体现生物技术制药、化学制药、中药制药领域的发展前沿。通过对本书的学习，可以系统地掌握制药工艺技术的基本原理、理论和方法，掌握制药过程的主要设备、主要工艺技术和关键操作要点，并能够运用所学知识进行制药工程的创新。

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材，主要供全国高等学校药学专业、制药工程专业、药物制剂专业及相关专业教学使用，也可作为制药行业从事研究、设计和生产的工程技术人员参考用书。

本书各章编写人员如下：第1章，袁其朋、程冰；第2章，郑国钧；第3章，袁其朋、李晔；第4章，梁浩、刘宏；第5章，袁其朋、陆晶晶、杜雪岭；第6章，赵会英；第7章，梁浩、侯晓丹；第8章，李文进、邵波。

本书虽竭力全面介绍制药工程的原理与设备，但由于制药工业的发展日新月异，因此书中疏漏之处在所难免，敬请读者批评指正。

编 者
2009年7月

目 录

第 1 章 绪论	1	3.3.2 动植物细胞制药的原理	50
1.1 制药工程概念	1	3.3.3 动植物细胞制药的相关设备	51
1.2 制药工业的发展及特点	2	3.3.4 动植物细胞制药的应用实例	56
1.2.1 现代制药工业的发展	2	3.4 酶工程制药的原理及设备	64
1.2.2 国内发展概况	3	3.4.1 酶工程制药概述	64
1.2.3 国际发展概况	4	3.4.2 酶工程制药的原理	65
1.2.4 现代制药工业的基本特点	5	3.4.3 酶工程制药的相关设备	65
1.3 制药工程技术的地位和作用	6	3.4.4 酶工程制药的应用实例	68
1.4 制药设备的分类及发展	7	3.5 生物制药技术的新进展与展望	72
1.4.1 制药设备的分类	7	参考文献	72
1.4.2 制药设备的发展趋势	8	第 4 章 中药与天然药物制药技术与工程	73
参考文献	8	4.1 中药与天然药物概述	73
第 2 章 化学制药原理与设备	9	4.1.1 古代药物知识的起源和积累	73
2.1 化学药物概述	9	4.1.2 现代中药科学的发展和概况	74
2.2 化学药物合成及工艺基本原理	10	4.1.3 关于中药和天然药物的基本知识	75
2.2.1 化学反应类型的选择	10	4.2 中药与天然药物原材料的质量控制	77
2.2.2 单元反应的次序安排	11	4.2.1 中药材质量控制	77
2.3 药物合成工艺的优化	16	4.2.2 中药饮片的质量控制	77
2.3.1 反应物的浓度与配料比	16	4.3 中药与天然药物制药的工业生产及设备	78
2.3.2 化学反应过程	17	4.3.1 概述	78
2.3.3 反应物浓度与配料比的确定	18	4.3.2 粉碎	78
2.3.4 反应溶剂和重结晶溶剂	19	4.3.3 浸提	78
2.3.5 反应温度	21	4.3.4 分离和纯化	79
2.3.6 催化剂	21	4.3.5 制剂	79
2.4 化学制药设备	25	4.3.6 高新技术在提取、分离、纯化中的应用	79
2.4.1 设备材质及其防腐	25	4.3.7 原料药设备	82
2.4.2 化学制药设备	27	4.4 中药与天然药物研制的现状与发展前景	96
2.4.3 间歇操作釜式反应器	29	4.4.1 世界传统医药发展简况	96
2.5 化学制药技术的新进展与展望	34	4.4.2 我国中药与天然药物研制的现状	97
2.5.1 我国化学药物研究的现状	34	4.4.3 中药与天然药物研制的发展前景	98
2.5.2 世界合成新药研究的现状与发展趋势	34	参考文献	99
2.5.3 当前我国合成新药研究的出路与任务	35	第 5 章 制药分离工程与设备	100
参考文献	36	5.1 制药分离工程概述	100
第 3 章 生物制药工程	37	5.1.1 背景	100
3.1 生物药物概述	37	5.1.2 制药分离工程简介	100
3.1.1 生物制药的定义	37	5.1.3 制药工程分离设备	100
3.1.2 生物制药设备	37	5.2 萃取过程及设备	101
3.2 微生物发酵制药的原理与设备	38	5.2.1 萃取的概念和基本理论	101
3.2.1 微生物发酵制药概述	38	5.2.2 不同萃取体系及方法	102
3.2.2 微生物发酵制药的原理	39		
3.2.3 微生物发酵制药的相关设备	42		
3.2.4 微生物发酵制药的应用实例	44		
3.3 动植物细胞制药的原理与设备	50		
3.3.1 动植物细胞制药概述	50		

5.2.3 萃取设备及应用实例	107	6.4.3 固体制剂生产设备	216
5.2.4 微波萃取设备及应用实例	114	6.5 制剂生产环境	231
5.3 过滤和离心过程及设备	124	6.5.1 空气净化技术	231
5.3.1 过滤	124	6.5.2 洁净室设计	232
5.3.2 离心	127	6.5.3 局部净化	235
5.4 膜分离过程及设备	131	6.6 新剂型与新技术	235
5.4.1 膜分离的概念和基本理论	132	6.6.1 缓释、控释制剂	235
5.4.2 常用膜组件	134	6.6.2 靶向给药系统	237
5.4.3 膜设备及应用实例	136	6.6.3 经皮给药系统	238
5.5 色谱分离	143	6.6.4 微球与微囊	239
5.5.1 色谱概述	143	6.6.5 纳米粒	241
5.5.2 色谱理论基础	150	6.6.6 纳米/亚纳米乳	243
5.5.3 色谱分类与相关设备	153	6.6.7 脂质体	244
5.5.4 色谱分离应用	155	6.6.8 固体分散技术	245
5.6 电泳分离技术	159	6.6.9 包合技术	248
5.6.1 电泳概述	159	参考文献	250
5.6.2 电泳理论基础	159	第7章 药品包装设备	251
5.6.3 电泳分类与相关应用	160	7.1 药品包装概述	251
5.7 干燥技术	166	7.1.1 药品包装分类及作用	251
5.7.1 干燥概述	166	7.1.2 药品包装材料	251
5.7.2 干燥理论基础	167	7.1.3 药品包装设备分类及组成	252
5.7.3 干燥技术分类与相关设备	167	7.1.4 药品包装设备发展趋势	253
5.7.4 干燥技术应用实例	169	7.2 固体制剂包装设备	254
5.8 结晶分离	170	7.2.1 自动制袋装填包装机	254
5.8.1 结晶概述	170	7.2.2 瓶装包装机	255
5.8.2 结晶理论基础	171	7.2.3 铝塑泡罩包装机	257
5.8.3 结晶相关设备与应用实例	172	7.3 注射剂包装设备	262
5.9 蒸馏技术	174	7.3.1 开盒机	262
5.9.1 蒸馏概述	174	7.3.2 印字机	264
5.9.2 蒸馏理论基础	174	7.3.3 贴标签机	264
5.9.3 制药行业中相关蒸馏技术 与设备	175	7.3.4 喷码机	265
5.9.4 蒸馏技术在医药行业中的应用	179	参考文献	266
参考文献	181	第8章 制药工程中的质量管理 与控制	267
第6章 药物制剂工程与设备	184	8.1 药品的质量管理	267
6.1 概述	184	8.1.1 质量管理	267
6.2 药物剂型与生产工艺简介	184	8.1.2 药品质量管理	270
6.2.1 液体制剂	184	8.1.3 药品生产检验	273
6.2.2 气雾剂	185	8.1.4 药品质量监督	274
6.2.3 半固体制剂	186	8.2 《药品生产质量管理规范》GMP	277
6.2.4 固体制剂	186	8.2.1 实行GMP的意义和目的	277
6.2.5 无菌和灭菌制剂	192	8.2.2 GMP的分类	278
6.3 制剂的辅料	195	8.2.3 GMP的主要内容	279
6.3.1 天然药用高分子材料及其 衍生物	195	8.3 药品制造过程的质量控制	280
6.3.2 药用合成高分子材料	201	8.3.1 质量保证体系和控制体系	280
6.4 制剂机械与设备	206	8.3.2 原料、中间体的质量控制	282
6.4.1 液体制剂及注射剂生产设备	206	参考文献	283
6.4.2 半固体制剂生产设备	215		

第 1 章 绪 论

制药工程原理与设备是一门建立在化学、药学、生命科学与生物技术和工程学基础上的综合性工程学科，主要研究制药工程技术及《药品生产质量管理规范》(GMP) 工程设计的原理与方法，介绍制药工艺生产设备的基本构造、工作原理及应用。

制药工程是应用生化反应或化学合成以及各种分离单元操作，实现药物工业化生产的工程技术，探索和研究制造药物的基本原理，制药新工艺、新设备，以及在药品生产全过程中如何符合 GMP 的要求进行研究、开发、设计、放大与优化。

制药设备是进行原料药和药物制剂生产操作的关键因素，制药设备的密闭性、先进性、自动化程度的高低直接影响到药品质量及 GMP 制度的执行。不同剂型制剂的生产操作及制药设备大多不同，同一操作单元的设备选择也往往是多类型多规格的。按照不同的剂型及其工艺流程掌握各种相应类型制药设备的工作原理和结构特点，是确保生产优质药品的重要条件。

医药产业是经济增长较快的产业之一，我国医药行业自改革开放以来，年均增长在 17.5% 左右。为了更好地满足医药企事业单位对于人才的需求，1998 年教育部在大量缩减专业设置的情况下，在药学教育和化学与化学工程学科中增设了制药工程专业，其基本涵盖化学制药、生物制药、中药制药和工科药物制剂，旨在培养既懂得工程技术（如 GMP 车间、设备等）又有药学专业知识，能在医药、农药、化工等领域从事新产品的研究开发、工程设计、生产管理等方面工作的复合型人才。

1.1 制药工程概念

制药工程是研究、解决制药工业生产工艺和工业化过程中所涉及的工程技术的一门应用科学，是人类应用药学、工程学、管理、工程经济和工程技术等相关科学理论和技术手段来具体制造药物的实践过程，是将药学、管理、工程经济和工程技术学科融为一体，交叉发展形成的一套科学体系。制药工程是工程技术的一个分支，也是药学的一个组成部分，它既有与药学、管理、工程经济和工程技术学科共有的特性，同时又与制药工厂的生产实际密不可分，具有其自身的特性。离开了制药工厂，就没有制药工程的发展，制药工程是在制药工业的发展中诞生和发展起来的。制药工厂生产实践的特殊性决定了制药工程面临的任务是重点研究制药工厂的生产工艺、单元操作、生产装置、产品质量控制和工程设计等方面的工程技术，提出解决办法，指导工业生产，包括新工艺、新设备、GMP 改造等方面的研究、开发、放大、设计、检控与优化。

一般来说，药品的工业化生产是由两种完全不同的过程完成的。首先，要把各种原材料放进特制的设备中，再经过一系列复杂的过程生产出原料药。生产原料药是以过程为主的一些化学反应或单元操作，如氧化、还原、提取、浓缩、结晶等。在这个过程中，物质结构、形态不断变化，称为过程工业。其次，在特定的环境下(GMP)，利用专门的设备把原料药加工成制剂，经过包装，就成了药品。生产制剂是以工序为主，如配料、混合、灌装、压片、包衣等。在这个过程中，物质结构不变，称为制剂工程，属于加工工业。其产品有注射剂、片剂、胶囊剂、软膏剂等几十种。

由上可见制药工程既包括原料药生产技术，又包括制剂生产技术。其中原料药生产包括

化学药、生化药、生物工程药、抗生素和中药。而制剂工程则是把上述原料制成供人使用的药品。制药工程研究的目的是如何生产、制造出安全有效的原料药和药物制剂。

另外，制药工程是工程技术的一个分支，也是药学的一个组成部分，是两个学科交叉之后产生的新兴学科。制药工程本身又包括很多分支，如制药工艺、制剂工程、化学制药工程、中药制药工程、生物制药工程、工程设计、制药装置和设备及药品质量管理工程等。制药工程主要包含以下过程。

(1) 选型 制药工程要为药品的工业生产选择最适宜的工业反应器形成。在选型时要考虑多种因素，如生产技术指标要求、设备投资、能源消耗、操作费用、设备制造、材料、环保、安全、操作、控制、人员素质等。

(2) 放大 根据所选定的反应器类型，通过实验、计算或其他可以利用的一切手段在最短的时间内，用最少的投资，进行设备的放大，最后提供工业反应器的设计。放大的方法有：逐级放大、数学模拟法放大、以“实验方法论”为基础的放大。

(3) 过程优化 过程优化是指对一定的目标函数进行优化，如产量、纯度、收率、能耗等。

过程优化的重要内容是工艺研究。工艺路线的缩短、收率的提高、操作的简化、质量的改进以及成本的降低都将创造出巨大的经济效益。

(4) 制药过程和设备 探讨原料药、中药、生物药、生化药、药物制剂等各类药品的生产过程与设备的规律，实现药品工业化的大规模生产。

(5) 工程设计 工程设计是指工程师在一定工程目标的指导下，运用相应的科学原理及知识设计出对人类社会有用的产品。具体地说工程设计是根据对拟建工程的要求，采用科学方法统筹规划，制订方案，对拟建工程（如建筑工程、水利工程、路桥工程、化工厂、化肥厂、钢铁厂、食品厂、制药厂、汽车装配厂等）或对其进行扩建与技术改造。工程师从事的是一种创造性的工作，他们要从科研、中试等多方面的成果出发，根据国家有关的法律、政策、法规与标准、规范，综合考虑所需原材料及能源的供给情况、生产过程的组织，质量控制、设备或装置的性能和价格，劳动资源、环境保护及三废处理、安全等多种因素，把很多想法加以综合，提出多个可行的实施方案，经过反复比较、论证，最后确定一个最佳的设计方案，绘制相应的工程图纸，编制出设计文件，通过施工、安装与调试，将项目付诸实施，实现要达到的目的。工程设计是科技成果转化成为生产力进程中的一个再创造环节，在生产和研究开发之间起着重要的桥梁作用，其设计思想与目标能否得到良好的体现，取决于设计者的这种再创造水平，取决于设计思想与客观实际的吻合程度。

1.2 制药工业的发展及特点

1.2.1 现代制药工业的发展

现代制药工业体系是随着 19 世纪中期后化学、生物学、医学等现代科学的发展而逐步形成的。人们对化学药物的研究最初是从植物开始的。19 世纪初，人们从植物中分离出了一些有效成分，如从鸦片中分离出吗啡，从金鸡纳树皮中分离得到奎宁，从颠茄中分离出阿托品，从茶叶中分离得到咖啡因等。在 20 世纪初由于植物化学和有机合成化学的发展，根据植物有效成分的结构以及构效关系合成了许多化合物，促进了药物合成的发展。例如，根据柳树叶中的水杨苷和某些植物挥发油中的水杨酸甲酯合成阿司匹林（乙酰水杨酸）和水杨酸苯酯；根据毒扁豆碱合成新斯的明；根据吗啡合成派替啶和美沙酮。在这种情况下，许多草药的有效成分成为合成化学药物的模型，即先导化合物。根据天然化合物的构效关系，对其进行结构的简化或修饰，合成出大量自然界不存在的人工合成药物。

这些合成药物成为近代药物的重要来源之一。另外,由于19世纪末,化学工业的发展和化学治疗学说的创立,药物合成突破了仿制和改造天然药物的范围,转向了合成与天然产物完全无关的人工合成药物,如扑热息痛、磺胺类药物等。自20世纪以来这类合成药物的发展非常迅速,在临床上已占有很大的比重。1940年,青霉素的疗效得到肯定, β -内酰胺类抗生素得到飞速发展,各种类型的抗生素不断涌现,化学药物治疗的范围日益扩大,已不限于细菌感染所致的疾病。1940年,Woods和Fides抗代谢学说的建立,不仅阐明了药效和药物的作用机制,也为寻找新药开拓了新的途径。例如,根据抗代谢学说发现了抗肿瘤药、利尿药和抗疟药等。

进入20世纪50年代后,发现了氯丙嗪,使得精神神经疾病的治疗取得了突破性进展;甾体类药物、维生素类药物实现了工业化生产。20世纪60年代,新型半合成抗生素工业崛起。20世纪70年代,钙拮抗剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂的出现,为临床治疗心血管疾病提供了许多有效药物。20世纪80年代初,诺氟沙星用于临床后,迅速掀起喹诺酮类抗菌药的研究热潮,相继合成了一系列的抗菌药物,这类抗菌药物的问世,被认为是合成抗菌药发展史上的重要里程碑。20世纪70~90年代,新试剂、新技术、新理论的应用,特别是生物技术的应用,使创新药物向疗效高、毒副作用小、剂量小的方向发展,对化学制药工业的发展有着深远的影响。

近几十年来,随着电子工业的发展,生产机械化、自动化的程度越来越高,制剂工业有了突飞猛进的发展。以西药为原料的制剂学经历了四个时期、四代制剂的发展进程。

第一代制剂为一般常规制剂,这个时期的特点是以工艺学为主,属技术工艺范畴,生产以手工为主,质量以定性评价为主。

第二代制剂为一般缓释长效制剂,其特点是制剂质量的优劣不仅要有体外的物理化学指标,而且还应有制剂体内的生物学指标,既要解决体外的成型、稳定、使用方便、质量可控等问题,又要解决体内的安全问题。

第四代制剂为靶向制剂,其特点是将有效药物通过制剂学方法导向病变部位(靶区),防止与正常细胞发生作用,以降低毒性,获得最佳治疗效果,这个时期是把临床药学的知识和理论落实到剂型的设计与用药方案的个体化上。

制剂的发展时期与分代不是绝对的,从药剂学和制剂的发展现状与趋势看,在一个相当长的时期内,不是后者完全代替、淘汰前者,而是利用近期的发展成果提高一代、二代的水平,以促进三代、四代的发展,以达到制剂研究的宗旨:安全、有效、稳定、方便,使得用药理想化、科学化,获得最佳治疗效果。

1.2.2 国内发展概况

我国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、依托泊甘(VPP-16)等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多种剂型、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的改进。例如在片剂辅料方面,采用了微晶纤维素及薄膜包衣材料;在丸剂、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。

改革开放以来,我国国际医药产业中最具优势的产业——中药产业有了长足发展,中

药企业产值占全国制药工业总产值的 21% 左右。据《全国医药产品大全》统计,有中成药剂型 43 种、产品 5223 个,其中丸、散、膏等传统口服剂型 9 种,产品 2101 个,占全部产品的 40.23%;常用的片剂、冲剂、胶囊剂、口服液等现代口服剂型 9 种,产品 2020 个,占 38.68%;其他给药途径的制剂占 21.1% 左右。截至 2007 年,国家批准上市的中成药共有 9000 余种,约计 5.8 万个批准文号,中药工业总产值达 1772 亿元人民币,占整个医药工业总产值的 26.53%。

20 世纪 80 年代以来,在改革开放和发展市场经济的推动下,医药工业生产发展相当迅速,医药工业总产值从 1978 年的 66 亿元增加到 1998 年的 1371 亿元,到 2002 年医药工业总产值达到 3300 亿元,2006 年已达到 5120 亿元,截至 2007 年已达到 6679 亿元。

自改革开放以来,我国医药工业发展速度加快,以每年约 20% 的发展速度递增。“八五”期间以平均 21% 的速度递增,“九五”期间,我国医药工业产值年均增长率为 17%。进入 21 世纪以来,制药工业的增长速度仍然保持良好的发展势头,2002 年增幅 18.8%,高出国民经济增幅 10.8%,占我国 GDP 的 3.2%。2006 年我国医药工业生产总产值达 5345.70 亿元,同比增长 17.88%。

制药工业是国民经济各行业增速最快的行业之一,其中工业生产增长速度和商业销售增长速度远远超过国家整个工业和商业的增长幅度。“十五”发展目标是医药工业总产值年平均递增 12%。据有关部门统计,2001~2004 年,我国年均国民生产总值的平均增长率为 8.6%,而 2000~2003 年制药工业的年均增长率为 18.9%,可见制药工业的发展显著高于其他大多数工业的发展速度。

截至 2007 年 6 月底,中国现有药品原料药和制剂生产企业 4682 家,其中原料药生产企业 915 家,制剂(包括中药、化学药品、生物制品)生产企业 3767 家。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% 的品种已在我国生产。我国的化学药物品种比较齐全,可满足临床需要,原料药出口在国际市场也占到了相当的比重,仅次于美国成为世界第二大原料药生产国,在第四届亚太地区医药产业会议上,专家预测,到 2010 年中国将成为继美国、日本、德国和法国之后的世界第五大医药市场。

1.2.3 国际发展概况

医药产业的发展与公众的生命健康息息相关,保障国民的生命健康是各国政府的重要职责。随着人们生活水平的不提高,对医疗健康的要求不断提高。社会逐渐走向老龄化以及疾病的不断扩展变化,也对医药的发展提出了新的更高的要求。另一方面,医药产业是一个朝阳产业,医药经济在国民经济中占有重要地位,多年来它以很高的速度发展。近 40 年来,世界制药工业一直以较快的速度持续稳定地发展。20 世纪 50 和 60 年代均增长 150% 以上;70 年代达到顶峰,为 260%;80 年代开始下降,但增长率仍达到 8.5%;90 年代保持了 8%~10% 的发展速度。1970 年全球医药工业产值为 217 亿美元,到 2002 年猛增至 4110 亿美元,2005 年全球医药市场规模达 6020 亿美元,增长率为 1998 年以来最低,仅为 7.00%;2006 年全球市场规模达 6398 亿美元,同比增长 6.28%;2007 年市场规模为 6750 亿美元,同比增长 5.50%。据美国权威医药咨询机构(IMS)2008 年最新发布的 2009 年全球医药市场发展预测称,2009 年全球医药市场的增速将与 2008 年相当,保持在 4.5%~5.5% 的水平,市场销售额将超过 8200 亿美元。从通常意义上讲,医药行业不属于周期性的行业,其应对经济变化的能力较强,展望 2009 年,在全世界经济剧烈动荡的大背景下,医药市场仍将可以维持上一年的增速。

为了更好地适应日益激烈的医药市场竞争,全球制药业皆将企业间的并购重组作为节省

费用、拓展市场、提高劳动生产率、合理使用和配置资源的重要措施。第一次并购浪潮发生于1989年,以BM公司和Squibb公司的合并为代表,前者拥有财力,后者有产品和市场优势,合并后的BMS公司成为美国第一大制药企业,世界第三大医药企业。第二次并购浪潮发生于1994~1996年,英国的Glaxo公司兼并美国Wellcome公司,仍为世界第一,瑞士的两家公司合并成了Novartis公司,为世界第二。2000年美国辉瑞制药与沃纳-兰伯特,并购金额850亿美元;同年英国葛兰素-威康与美国的史克-比彻姆,并购金额760亿美元,将辉瑞挤下宝座。2002年辉瑞以600亿美元收购法玛西亚药厂,成为全球第一大制药公司。2004年法国赛诺菲以638.1亿美元收购安万特,这次收购也缔造出全球第三大制药公司。2006年德国拜耳以213亿美元收购德国第三大制药厂先灵制药。2006年德国默克以133亿美元收购瑞士第一大生物科技公司雪兰诺,默克集团因此成为欧洲最大的制药企业。2006年强生以166亿美元收购辉瑞消费保健品部门。2007年英国阿斯利康以156亿美元收购美国生物制药公司Med Immune(MEDI)。目前全球药业市场集中度提高的趋势有所加强,并购愈演愈烈。2008年《财富》杂志500强中有11家是制药企业,其中排名第一的强生公司在其中位列第107名,销售额达611亿美元,前20家制药企业的市场集中度至少达50%以上。

全球制药企业在世界范围内出现大规模结构调整和转移生产的趋势,这对我国医药产业发展的影响正在逐步显现。如美国默克公司曾是阿维菌素的专利发明人,现在转向我国采购阿维菌素。美国通用电气公司也计划把GE(梯度回波)在世界各地的X光机、CT和B超三大类普通医疗产品生产转移到中国来。跨过制药公司“转移生产”的趋势,有可能使我国医药产业成为世界制药产业的加工中心,带来新一轮世界范围内的医药产销格局和利益的变化。

随着饮食的改善和人的寿命的延长,许多疾病如肥胖病、心血管疾病、糖尿病等日益突出。这些疾病使得药品消耗结构逐渐发生了变化。①心血管药物所占比重逐年增加,而抗感染药物有下降的趋势;②老年疾病及妇女儿童用药的市场发展速度高于20世纪80年代;③预防药物、保健食品(也称功能性食品)的发展持续升温;④天然药物(主要指植物药)发展潜力大,使得我国的中药前景更为广阔;⑤非处方药(OTC)销售市场增长速度加快。另外,老年性痴呆、精神分裂症、高胆固醇、艾滋病及多种癌症等的治疗药物的研制加快,市场前景广阔。

1.2.4 现代制药工业的基本特点

现代医药工业绝大部分是现代化生产,它同其他工业有许多共性,但又有它自己的基本特点,主要表现在以下几个方面。

(1) 高度的科学性、技术性 早期的制药生产是手工作坊和工厂手工业。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,都有严格的科学要求,都必须用科学技术知识来解释,否则就难以生产,甚至造成废品,出现事故。所以,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。

(2) 生产分工细致、质量要求严格 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。原料药合成厂、制剂药厂、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。

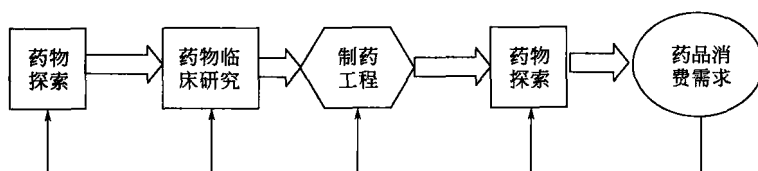
(3) 生产技术复杂、品种多、剂型多 在药品生产过程中,所用的原料、辅料和产品种类繁多。虽然每个制造过程大致可由回流、蒸发、结晶、干燥、蒸馏和分离等几个单元操作串联组合,但由于一般有机化合物合成均包含有较多的化学单元反应,其中往往又伴随着许多副反应,整个操作变得复杂化,更由于在连续操作过程中,因所用的原料不同,反应的条件不同,又多是管道输送,原料和中间体中有很多系易燃易爆、易腐蚀和有害物质,这就带来了操作技术的复杂性和多样性。同时,随着科学技术的发展,医药品种不仅繁多,而且要求高效、特效、速效、长效的药品纯度高、稳定性好、有效期长、无毒、对身体无不良反应,这些要求,促进医药工业在发展中不断创新。随着经济的发展和人们生产水平的不断提高,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,新产品的不断产生,要满足市场和人民健康的需要,要求每个医药工作者不仅要学习和掌握现代化的文化知识,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的需要。

(4) 生产的比例性、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。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。

(5) 高投入、高产出、高效益 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经跃居各行业的第5~6位,仅次于军工、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。

1.3 制药工程技术的地位和作用

医药作为按国际标准划分的15类国际化产品,是世界贸易增长最快的5类产品之一,同时也是高技术、高投入、高效益、高风险的产业。因此医药工业也成为世界医药经济强国激烈竞争的焦点,是社会发展的重点领域。在我国国民经济的各个领域,医药工业也都起着不可低估的作用和影响。而医药工业的发展与制药工程技术的水平是紧密相关的。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下图所示:



人类对健康的要求，促使不断地进行新药的探索研究，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。而要生产出消费者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、商品化过程中具有关键的作用和地位。药品不断增长地消费需求，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。

1.4 制药设备的分类及发展

1.4.1 制药设备的分类

制药设备是实施药物制剂生产操作的关键因素，制药设备的密闭性、先进性、自动化程度的高低直接影响药品质量及 GMP 制度的执行。不同剂型的生产操作其制药设备大多不同，同一操作单元的设备选择也往往是多类型多规格的。按照不同剂型及其工艺流程掌握各种相应类型的制药设备的工作原理和结构特点，是确保生产优质药品的重要条件。

主要用于制药工艺过程的机器设备为机械和制药设备。药品生产企业为进行生产所采用的各种机器设备统属于设备范畴，其中包括制药设备和非制药专用设备。制药机械设备的生产制造从属性上应属于机械工业的子行业之一，为区别制药机械设备的生产制造和其他机械的生产制造，从行业角度将完成制药工艺的生产设备统称为制药机械。广义上，制药设备和制药机械包含的内容是相近的，前者更广泛些。制药机械可按照 GB/T 15692 分为 8 类，包括 30000 多个品种规格。

(1) 原料药设备 实现生物、化学物质转化，利用动、植、矿物制取医药原料的工艺设备。包括摇瓶机、发酵罐、搪玻璃设备、结晶机、离心机、分离机、过滤设备、提取设备、蒸发器、回收设备、换热器、干燥器、筛分设备、淀粉设备等。

(2) 制剂设备 将药物制成各种剂型的设备。包括片剂设备、水针（小容量注射）剂设备、粉针剂设备、输液（大容量注射）剂设备、硬胶囊剂设备、软胶囊剂设备、丸剂设备、软膏剂设备、栓剂设备、口服液剂设备、滴眼剂设备、冲剂设备等。

(3) 药用粉碎设备 用于药物粉碎（含研磨）并符合药品生产要求的设备。包括万能粉碎机、超微粉碎机、锤式粉碎机、气流粉碎机、齿式粉碎机、超低温粉碎机、粗碎机、组合式粉碎机、针形磨、球磨机等。

(4) 饮片设备 对天然药用动、植物进行选、洗、润、切、烘等方法制取中药饮片的设备。包括选药机、洗药机、烘干机、切药机、润药机、炒药机等。

(5) 制药用水设备 采用各种方法制取药用纯水（含蒸馏水）的设备。包括多效蒸馏水机、热压式蒸馏水机、电渗析设备、反渗透设备、离子交换纯水设备、纯蒸汽发生器、水处理设备等。

(6) 药品包装设备 完成药品包装过程以及与包装相关的设备。包括小袋包装机、泡罩包装机、瓶装机、印字机、贴标签机、装盒机、捆扎机、拉管机、安瓿制造机、制瓶机、吹瓶机、铝管冲挤机、硬胶囊壳生产自动线。

(7) 药物检测设备 检测各种药物制品或半成品的设备。包括测定仪、崩解仪、溶出试

验仪、融变仪、脆碎度仪、冻力仪。

(8) 其他制药设备 辅助制药生产设备用的其他设备。包括空调净化设备、局部层流罩、送料传输设备、提升加料设备、管道弯头卡箍及阀门、不锈钢卫生泵、冲头冲模等。

1.4.2 制药设备的发展趋势

(1) 大型化、高速化 指设备的运转速度、运行速度、运算速度大大加快,从而使生产效率显著提高;设备的容量、规模、能力越来越大。比如,压片机原有设备产量为3万~5万片/h,现发展为20多万片/h;水丸分装机设备产量由50袋/min发展为200袋/min;粉碎设备产量由30kg/h发展为100kg/h。

(2) 精密化 指设备的工作精度越来越高。比如高速压片机每片偏差控制由机械控制改为每片电子测试自动微调保证每片精度。

(3) 电子化 由于微电子科学、自动控制与计算机科学的高度发展,已引起了机器设备的巨大变革,出现了以机电一体化为特色的崭新的一代设备,如触摸屏控制通过一键操作完成原有机械、电气、液压控制并能自动跟踪。

(4) 自动化 自动化不仅可以实现各生产线工序的自动顺序进行,还能实现对产品的自动控制、清理、包装,设备工作状态的实时监测、报警、反馈处理。现在片剂瓶装生产线能够实现片剂数粒、罐装、封口、旋盖、中包装、封箱等一系列操作并能跟踪控制设备运行情况及进行故障处理等。

以上情况表明,现代设备为了适应现代经济发展的需要,广泛地应用了现代科学技术成果,正在向着性能更高级、技术更综合、结构更复杂、作业更连续、工作更可靠的方向发展。

参 考 文 献

- [1] 张洪斌. 药物制剂工程技术与设备. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [2] 白鹏. 制药工程导论. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [3] 张长银. 制药工程面临的任务和发展. 湖北省药学会第十一届会员代表大会暨2007年学术年会论文汇编. 2007. 35~39.
- [4] 颜爱民, 吴浩生, 殷振林. 中国制药业发展趋势分析. 中国热带医学. 2007, 7(5): 801-803.
- [5] 宋航, 彭代银, 侯长军, 兰先秋. 制药工程技术概论. 北京: 化学工业出版社, 2006.

第2章 化学制药原理与设备

2.1 化学药物概述

药物按其制备生产方法可分为化学药物、中药和天然产物药物以及生物药物，化学药物在医药行业中占有重要地位。就利润而言，化学药物制药技术成熟性高于另外类型的药物，竞争也更为激烈，虽然如此，其利润总额仍然较为可观。尽管化学药物在医药市场总额的比重有所下降，但仍然占据市场80%的份额，市场主体地位没有动摇。

化学合成药物分为全合成药物和半合成药物。全合成药物一般由化学结构比较简单的化工原料经一系列化学合成和物理处理过程制得；半合成药物由已知具有一定基本结构的天然产物经化学结构改造制得。

在多数情况下，一个化学合成药物往往有多种合成途径，通常将具有工业生产价值的合成途径称为该药物的工艺路线。合成药物要进行工业生产时，首先是工艺路线的设计和选择，以确定一条最经济、最有效的生产工艺路线。

化学药品生产的一般特点是：①生产流程长、工艺复杂；②每一产品所需的原辅材料种类多，许多原料和生产过程中的中间体是易燃、易爆、有毒或腐蚀性很强的物质，对防火、防爆、劳动保护以及工艺和设备等方面有严格的要求；③产品质量标准高，对原料和中间体要严格控制其质量；④物料净收率很低，有的药物合成步骤长，往往几吨至上百吨的原料才生产1t产品，因而副产品多，三废也多；⑤药物品种多、更新快，新药开发工作的要求高、难度大、代价高、周期长，制剂生产则需要有适合条件的人员、厂房、设备、检验仪器和良好的卫生环境以及各种必需的制剂辅料和适用的内、外包装材料相配合。

药物生产工艺路线取决于两个方面——药物生产技术的基础和依据，这是决定产品质量的关键。其技术先进性和经济合理性是衡量生产技术水平高低的尺度。理想的药物生产工艺路线应该具备以下几点：

- ① 化学合成路线简短；
- ② 原辅材料品种少、易得；
- ③ 中间体纯化、分离容易、质量易达标；
- ④ 操作条件易于控制、安全、无毒；
- ⑤ 设备要求不苛刻；
- ⑥ “三废”少并且易于治理；
- ⑦ 操作简便，易于分离、纯化；
- ⑧ 收率佳、成本低、效益好。

药物品种多、结构复杂、产品更新快，新品研制时需合成大量的化合物供筛选，老产品工艺路线也在不断地进行技术革新，原辅材料、设备等经常发生变化，所以工艺路线的设计与选择、改造、新技术采用总是存在的。

药物合成工艺的改进包括合成路线的改进，以及反应条件的改进两个方面。工艺路线的设计和选择，必须先对类似化合物进行国内外文献资料的调查研究和论证工作。反应条件的改进包括反应温度、压力、催化剂等，要在对反应机理有清晰认识的基础上对药物合成条件

进行优化。优选一条或若干条技术先进、操作条件切实可行、设备条件容易解决、原辅材料易得的技术路线。

2.2 化学药物合成及工艺基本原理

2.2.1 化学反应类型的选择

药物化学合成中同一种化合物往往有很多种合成路线，每条合成路线由许多化学单元反应组成。不同反应的反应条件及收率、“三废”排放、安全因素都不同。有些反应是属于“平顶型”的，有些是属于“尖顶型”的，见图 2-1、图 2-2。所谓“尖顶型”反应是指难控制以及具有反应条件苛刻、副反应多等特点的反应，如需要超低温等苛刻条件的反应。所谓“平顶型”反应是指反应易于控制，反应条件易于实现，副反应少，工人劳动强度低，工艺操作条件较宽的反应。

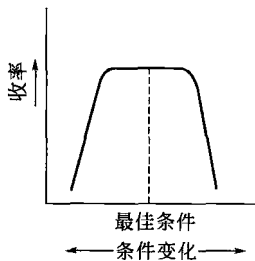


图 2-1 “平顶型”反应示意图

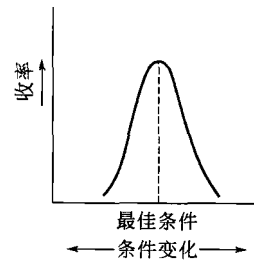


图 2-2 “尖顶型”反应示意图

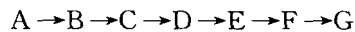
根据这两种类型的反应特点，在确定合成路线、制订工艺实验研究方案时，必须考察工艺路线中到底是由“平顶型”或“尖顶型”反应组成，为工业化生产寻找必要的生产条件及数据。在工艺路线设计时应尽量避免“尖顶型”类反应，因为化学制药行业以间歇生产为主。

但并不是说“尖顶型”类反应不能用于工业化生产，现在计算机的普及，为自动化控制创造了条件，可以实现“尖顶型”类反应。如在氯霉素的生产中，对硝基苯在催化剂下氧化为对硝基苯乙酮时的反应为“尖顶型”类反应，现已工业化生产。

被选择的工艺路线应当是合成步骤少、操作简便、各步收率高的。一般来说，药物或有机化合物的合成方式主要有两种，即直线型合成和汇聚型合成。

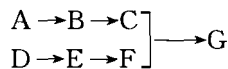
在直线方式的合成工艺路线中，一个由六步反应组成的反应步骤，是从原料 A 开始至最终产品 G。由于六步反应各步收率不可能为 100%，其总收率是六步反应的收率之积。

假如每步收率为 90%，直线方式总收率为 53.1%。



在汇聚方式合成的工艺路线中，先以直线方式分别构成几个单元，然后单元再反应成最终产品。

如有六步反应，一个单元为从 A 起始 $A \rightarrow B \rightarrow C$ ，另一个单元 $D \rightarrow E \rightarrow F$ ，假如每单元中各步反应收率为 90%，则两单元汇聚组装反应合成 G，汇聚方式总收率为 65.6%。



根据两种方式的比较，要提高总收率应尽量采用汇聚方式，减少直线方式的反应。而且汇聚方式装配的另一个优点是：如果偶然失误损失一个批号的中间体，比如 $A \rightarrow B \rightarrow C$ 单元，还不至于对整个路线造成影响。在路线长的合成中应尽量采用汇聚方式，也就是通常所