


制 药 工 艺 学

主编 王效山 王键

主审 彭师奇

 北京科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

制药工艺学/王效山, 王键主编. —北京: 北京科学技术出版社,
2003.7

ISBN 7-5304-2691-5

I. 制… II. 王… III. 制药工业-工艺学 IV. TQ460.1

中国版本图书馆 CIP数据核字 (2002) 第 070690 号

制药工艺学

作者: 王效山 王 键

责任编辑: 李金莉 章 健

责任校对: 黄立辉

责任印制: 臧桂芬

封面设计: 李 辉

出版人: 张敬德

出版发行: 北京科学技术出版社

社 址: 北京西直门南大街 16 号

邮政编码: 100035

电话传真: 0086-10-66161951 (总编室)

0086-10-66113227 0086-10-66161952 (发行部)

电子信箱: bkjpress@95777.com

网 址: www.bkjpress.com

经 销: 新华书店

印 刷: 保定市印刷厂

开 本: 787mm × 1092mm 1/16

字 数: 599 千

印 张: 24

版 次: 2003 年 7 月第 1 版

印 次: 2003 年 7 月第 1 次印刷

印 数: 1—4000

ISBN 7-5304-2691-5/R·628

定 价: 45.00 元



京科版图书, 版权所有, 侵权必究。

京科版图书, 印装差错, 负责退换。

编写人员

主编 王效山 王键

编委（以姓氏笔画为序）

王效山 王 键 李家明

胡海霞 胡容峰 秦瑛

夏伦祝

序

在经济发展和 社会进步中，民族制药工业为维护我国人民的健康做出了重大贡献。受医药市场全球化的制约，我国民族制药工业的发展直接影响到国计民生。提高我国民族制药工业的素质不仅已成为国家需求，而且体现了国家利益。

高等药学教育在推动我国药学事业发展的同时，也为民族制药工业提供了人才支持、技术支持和产品支持。50 多年前 按计划经济要求形成的我国药学院系的布局适应于我国制药工业的格局。时至今日，这种布局体现的合理性仍然鲜明之至。由布局与格局相匹配而导致的国家重点药学院系与地方普通药学院系的分工明确性，逐渐成为我国药学教育体系的鲜明特色。例如地方药学院系适应区域医药经济发展的需要，把培养目标锁定在培养应用型人才，把研究力量集中于完成应用项目。毫无疑问，显示地方特色的药学教育作为我国药学教育的组成部分，在区域医药经济的发展中将扮演更重要的角色。于是，显示地区色彩的教学理念已成为地方药学院系教学改革的主要出发点之一。虽然药学教学改革内容广泛，层面众多，但是教材更新的重要性与迫切性总是至关重要的。呈现在广大药学教育、科研及生产工作者面前的这部《制药工艺学》应当属于教学改革的尝试之一。

教学的终极目标是为社会输送优秀人才。通过教材更新，改造教学内容 革新教学方法 是提高学生能力与素质的第一要素 是实现教学目标的基本条件。《制药工艺学》为此而作的“努力必定会在提高教学质量中充分体现出来。

学科融合和学科重组已成为药学学科发展的重要标志。《制药工艺学》把化学制药工艺和中药制药工艺加以组合，通过组合使学生保留充分的思维空间，尤其是为学生保留与中药制药工艺现代化相关问题的思维空间。具备这类思维能力与技巧，对提高药学院系学生的素

质与能力不无益处。

从实际出发改革教育，已经成为各药学院系发展特色教学的基本点。依赖统编教材的时代已经结束。与我见到的许多特色教材一样，这本《制药工艺学》一定会成长为药学院系的特色教材。

中国科学院院士 王夔 教授

2003年3月于北京

前 言

随着我国制药工业的飞速发展，在药学院系应运而生了一个新兴的专业——制药工程专业，但近几年来，具有该专业特色的统编教材一直没有问世。制药工艺学是该专业一门重要的专业课程，各药学院系采用的教材各异。本书的编写就是针对制药工程专业的特点，结合笔者对制药工艺研究的实际经验，并参考了国内外新近出版的相关专著和教材，以及有关的文献资料来进行的。本书包括绪论、化学制药工艺篇、中药制药工艺篇、制剂工艺篇等四大部分，内容充实、新颖，对制药工艺研究进行了比较全面地阐述，对广大医药工作者的实际工作有重要的参考价值。作为教材使用，理论和实践密切结合，具有较好的系统性，在国内属于首创，可更好地帮助制药工程等专业的学生深入、全面地掌握制药工艺的全面知识。

本书初稿完成后，承蒙中国科学院院士、北京大学王夔教授审评并作序，承蒙北京大学药学院院长彭师奇教授进行了细心地审阅，提出了许多宝贵意见，在此表示衷心感谢！

由于我们水平有限，本书一定有不少缺点和疏漏之处，诚挚希望医药界专家和读者批评指正。

编 者

2003年4月于合肥

目 录

绪 论	(1)
第一节 制药工艺学的研究对象和内容	(1)
一、化学制药工艺学的研究内容	(1)
二、制剂工艺学的研究内容	(2)
三、中药制药工艺学研究的内容	(2)
第二节 现代制药工业的基本特点	(3)
一、高度的科学性、技术性	(3)
二、生产分工细致、质量要求严格.....	(3)
三、生产技术复杂、品种多、剂型多	(4)
四、生产的比例性、连续性	(4)
五、高投入、高产出、高效益	(5)
第三节 现代制药工业的发展状况	(5)
第四节 我国现代制药工业的发展状况	(6)
第五节 我国制药工业的发展方向	(7)
一、化学制药工业应向创制新药和改进生产工艺方向发展	(7)
二、开发新剂型,改造老剂型	(8)
三、实现中药现代化	(8)
第六节 新药研究与开发	(10)
一、新药的定义与分类	(10)
二、新药研究与开发的主要内容	(11)
三、新药研究与开发的程序	(11)
四、新药研究与开发的现状	(12)
五、药品专利与新药开发	(14)
六、中药新药的研究与开发	(17)
七、药物新制剂的研究	(19)
第七节 GMP 的基本知识	(20)
一、实行 GMP 的意义和目的	(20)
二、GMP 的分类	(21)
三、GMP主要内容	(21)

第一篇 化学制药工艺篇

第一章 药物工艺路线的设计和选择	(27)
第一节 概述	(27)
第二节 药物工艺路线设计	(28)
一、类型反应法	(30)
二、分子对称法	(31)
三、倒推法(追溯求源法).....	(35)
第三节 分子结构的拆开	(37)
一、醇的拆开	(40)
二、 β -羟基羰基化合物和 α,β -不饱和羰基化合物的拆开	(44)
三、1,3-二羰基化合物的拆开	(51)
四、1,5-二羰基化合物的拆开	(59)
五、 α -羟基羰基化合物的拆开	(64)
六、1,4-和 1,6-二羰基化合物的拆开	(67)
第二章 药物工艺路线的评价与选择	(78)
一、化学反应类型的选择	(78)
二、合成步骤和总收率	(80)
三、原辅材料供应	(81)
四、原辅材料更换和合成步骤改变	(82)
第三章 制药工艺的研究与优化	(88)
第一节 概述	(88)
第二节 配料比和反应物浓度	(89)
一、反应物浓度	(89)
二、反应配料比	(92)
第三节 溶剂的选择和溶剂化效应	(93)
一、溶剂的分类	(94)
二、溶剂对反应速度、反应方向、产品构型的影响	(94)
三、重结晶溶剂的选择	(99)
第四节 反应温度和压力	(101)
一、反应温度	(101)
二、反应压力	(105)
第五节 催化剂	(106)
一、催化剂的基本特征	(106)
二、固体催化剂的性质及组成	(107)
三、催化剂的活性及其影响因素	(108)

四、酸碱催化	(109)
第六节 搅拌	(110)
一、制药工业中常用的搅拌器	(111)
二、搅拌器的应用	(111)
第七节 反应时间与反应终点控制	(113)
第八节 原料、中间体的质量控制	(114)
第九节 制药工艺的优化	(115)
一、单因素平行试验优选法	(116)
二、正交设计及优选法	(122)
三、均匀设计及优选法	(127)
四、单纯形优化法	(136)
第四章 化学制药工艺的放大	(138)
第一节 实验室研究与工业化生产的区别	(138)
第二节 放大试验的基本概念和方法	(141)
一、逐级经验放大	(141)
二、相似模拟放大	(142)
三、化学反应工程理论指导放大	(143)
四、数学模型放大	(145)
第三节 制药工艺放大的基本方法	(147)
一、概述	(147)
二、放大阶段的研究内容	(148)
第四节 中型试制中若干问题	(152)
一、原辅材料规格的过渡试验	(152)
二、设备材质和腐蚀试验	(153)
三、反应条件限度试验	(153)
四、原辅材料、中间体及新产品质量的分析方法研究	(153)
五、反应后处理方法的研究	(153)
第五节 生产工艺规程	(154)
一、生产工艺规程的主要作用	(154)
二、制定生产工艺规程的原始资料和基本内容	(155)
三、生产工艺规程的制定和修订	(156)
第五章 化学制药工艺实例	(158)
第一节 磺胺嘧啶生产工艺	(158)
一、概述	(158)
二、SD 合成路线剖析	(159)
三、EVE 路线制造 SD 的生产工艺及原理	(161)
第二节 7-ACA 和头孢氨苄的生产工艺	(165)
一、概述	(165)
二、头孢菌素 C 的制备	(166)

三、7-氨基头孢烷酸 7-ACA 的制备	(166)
四、头孢氨苄的制备	(167)
第三节 卡莫氟生产工艺	(172)
一、概述	(172)
二、5-氟尿嘧啶(5-FU)的制备	(173)
三、正己基异氰酸酯的制备	(178)
四、卡莫氟的制备	(178)
第四节 贝诺酯	(180)
一、概述	(180)
二、阿司匹林生产工艺	(180)
三、对乙酰氨基酚生产工艺	(182)
四、贝诺酯生产工艺	(185)
第五节 美沙拉嗪生产工艺	(187)
一、概述	(187)
二、美沙拉嗪的合成路线	(188)
三、国内美沙拉嗪生产工艺	(189)
四、生产工艺流程	(190)

第二篇 中药制药工艺学

第六章 概述	(193)
第一节 工艺研究的目的和原则	(194)
第二节 工艺与药物疗效的关系	(195)
一、取舍有效成分的种类、数量以及存在形式	(195)
二、控制有效成分的释放速度	(195)
三、影响药物吸收速度	(195)
第三节 构成制剂工艺的主要因素	(196)
一、前处理部分	(196)
二、制剂剂型部分	(199)
第七章 提取	(201)
第一节 提取原理	(201)
一、中药材的组织结构	(201)
二、浸润	(203)
三、溶解	(203)
四、扩散	(204)
第二节 提取方法	(206)
一、溶剂浸出法	(206)

二、挥发油的水蒸气蒸馏法	(212)
三、压榨法	(217)
第八章 纯化	(223)
一、沉淀剂方法	(223)
二、吸附剂方法	(224)
三、改变杂质环境条件方法	(227)
四、萃取法	(228)
五、透析法	(229)
六、盐析法	(229)
七、过滤法	(230)
第九章 浓缩	(234)
第一节 煎煮浓缩	(234)
一、常压浓缩	(235)
二、减压浓缩	(235)
第二节 薄膜浓缩	(235)
一、升膜式蒸发器	(236)
二、降膜式蒸发器	(237)
三、刮板式薄膜蒸发器	(238)
四、离心薄膜蒸发器	(239)
第三节 多效浓缩	(240)
一、顺流并流加料流程	(240)
二、逆流加料流程	(241)
三、平流加料流程	(241)
第十章 干燥	(243)
第一节 箱式干燥	(244)
一、平行流箱式干燥器	(244)
三、穿流式箱式干燥器	(244)
第二节 气流干燥	(245)
一、气流干燥装置	(245)
二、气流干燥器的特点	(246)
三、气流干燥器的改进	(247)
第三节 流化干燥	(249)
一、固体流态化原理	(249)
二、流化干燥的特点	(249)
三、流化干燥装置	(249)
第四节 喷雾干燥	(253)
喷雾干燥的装置	(253)
第五节 其他干燥方法	(255)
一、真空干燥	(255)

二、冷冻干燥	(255)
三、辐射干燥	(255)
四、微波干燥器	(256)
第十一章 剂型和工艺选择	(257)
第一节 剂型的选择	(257)
第二节 工艺的选择	(257)
一、临床治疗的要求	(258)
二、选用合适的溶媒	(258)
三、采用新技术、新设备	(258)
四、新赋形剂的应用	(258)
五、质量标准的制定	(258)
六、符合 GMP 要求	(259)

第三篇 药物制剂工艺学

第十二章 概述	(265)
一、药物制剂工艺学的内容	(265)
二、药物制剂工艺学的发展	(266)
三、药物制剂工艺学的任务	(268)
第十三章 片剂的生产工艺	(269)
第一节 概述	(269)
一、片剂的特点	(269)
二、片剂的分类与质量要求	(270)
第二节 片剂的辅料	(270)
一、填充剂	(270)
二、吸收剂	(270)
三、润湿剂	(271)
四、黏合剂	(271)
五、崩解剂	(271)
六、润滑剂	(272)
七、其他辅料	(273)
第三节 片剂的制备工艺	(274)
一、湿法制粒压片	(274)
二、干法制粒压片	(279)
三、直接压片法	(279)
第四节 片剂的包衣	(281)
一、包衣的种类和质量要求	(281)

二、包衣方法及设备	(281)
三、包衣材料及包衣过程	(282)
第五节 片剂的试制	(285)
一、处方设计前的工作	(285)
二、片剂处方设计的一种系统方法	(286)
三、拟定处方,确定生产工艺	(290)
第十四章 注射剂的生产工艺	(291)
第一节 概述	(291)
一、注射剂的定义和特点	(291)
二、注射剂的给药途径	(292)
三、注射剂的质量要求	(292)
第二节 注射剂的溶剂与附加剂	(292)
一、注射用水	(292)
二、注射用油	(296)
三、其他注射用溶剂	(297)
四、注射剂的附加剂	(297)
第三节 注射剂的制备工艺	(298)
一、注射剂车间的设计与生产管理	(298)
二、注射剂的容器和处理方法	(300)
三、注射液的配制与滤过	(302)
第四节 输液	(306)
一、概述	(306)
二、输液的生产工艺	(306)
三、输液存在的问题及解决方法	(308)
四、输液举例	(310)
第五节 注射剂新产品试制和质量研究	(310)
一、注射剂新产品试制和质量研究的程序及范围	(311)
二、注射剂处方设计的一般考虑	(311)
第十五章 软膏剂、外用凝胶剂的制备工艺	(316)
第一节 软膏剂	(316)
第二节 外用凝胶剂	(320)
一、水性凝胶基质	(320)
二、水凝胶剂的制备及处方例	(321)
第十六章 制剂新技术	(322)
第一节 包合技术	(322)
一、概述	(322)
二、包合材料	(323)
三、包合作用的特点	(324)
四、常用的包合技术	(325)

五、包合物的验证	(326)
第二节 固体分散技术	(326)
一、概述	(326)
二、载体材料	(326)
三、常用的固体分散技术	(328)
四、固体分散体的类型	(329)
五、固体分散体的物相鉴定	(330)
六、固体分散体的速效与缓效原理	(330)
第三节 微型包囊技术	(331)
一、概述	(331)
二、微囊化方法	(334)
第十七章 缓释和控释制剂的工艺研究	(339)
第一节 概述	(339)
一、缓释、控释制剂的定义	(339)
二、缓释和控释制剂的类型及设计要求	(339)
第二节 缓释、控释制剂的设计	(341)
一、一级吸收速度的缓释制剂	(341)
二、缓释制剂的药动学设计	(342)
第三节 常用的缓释材料	(344)
一、膜缓释(控释)型材料	(344)
二、骨架型控释材料	(345)
第四节 缓释、控释制剂的处方和制备工艺	(346)
一、包衣缓释制剂	(346)
二、骨架型缓释、控释制剂	(348)
三、渗透泵控释片剂	(350)
四、胃内漂浮缓释片剂	(353)
五、药树脂缓释片剂	(354)
六、磁性缓释片剂	(355)
七、多层缓释片剂	(355)
第五节 缓释片剂的试验方法	(355)
一、体外试验法	(355)
二、体内试验法	(356)
第十八章 典型产品试制分析	(358)
参考文献	(363)

绪 论

第一节 制药工艺学的研究对象和内容

制药工艺学是药物研究、开发和生产中的重要组成部分，它是研究、设计和选择最安全、最经济、最简便和先进的药物工业生产途径和方法的一门学科；也是研究、选择适宜的原料、中间体和辅料，确定优质、高产的制备路线、工艺原理和工业生产过程，实现制药工业生产过程最优化的一门学科。

制药工业是一个知识密集型的高技术产业，研究开发医药新产品和不断改进制药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。它一方面要为创新的药物积极研究和开发易于组织生产、成本低廉、操作安全、不污染环境的生产工艺；另一方面要为已投产的药物，特别是产量大、应用范围广的品种，研究和开发更先进的新技术路线和生产工艺。

制药工艺学的研究内容包括：化学制药工艺学、制剂工艺学、中药制药工艺学、生物制药工艺学（生物制药的内容见《生物制药工艺学》）。

一、化学制药工艺学的研究内容

化学制药工艺学综合应用理论涉及有机化学、分析化学、物理化学、药物化学、有机合成化学、化工原理和设备等学科的理论 and 知识，研究药物的合成路线、合成原理、工业生产过程及实现生产最优化的一般途径和方法。

化学合成药物生产的特点是：品种多、更新快、生产工艺复杂，需要原辅材料繁多，而产量一般不太大；产品质量要求严格；基本采用间歇生产方式；其原辅材料和中间体不少是易

燃、易爆、有毒性的“三废”（废渣、废水、废气）多且成分复杂，严重危害环境。

化学合成药物生产工艺的研究可分为实验室工艺研究和中试放大研究两个先后相互联系阶段。如果是仿制已知的、不受专利保护的药物，必须要对所遴选的药物进行周密地调查研究。其目的是选择适合国情、经济合理的药物及其工艺路线；对该药的药理作用、临床疗效、剂型、剂量，已有的合成路线和市场需求预测等写出调研报告。如果是创新药物的开发研究，则应对药性研究、临床评价、潜在市场等做出有分析的总结。在详尽占有资料的基础上进行认真地论证后，才能进行化学制药工艺路线的设计、选择或革新，以及对工艺条件研究等各种方案的审议。

实验室工艺研究（习称小试工艺研究或小试）包括考察工艺技术条件、设备的要求、劳动保护、安全生产技术、“三废”治理、综合利用以及对原辅材料消耗、成本等初步估算。在实验室工艺研究中，要求初步弄清各步化学反应规律并不断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，为中试放大研究做好技术准备。

中试放大研究（习称中试放大或中试）是确定药物生产工艺的最后一个环节：即把实验室工艺研究中所确定的工艺路线和工艺条件，进行工业化生产的考察、优化，为生产车间的设计、施工安装，“三废”处理、中间体监控、制订各步产物的质量要求和工艺操作规程等提供数据和资料，并在车间试生产若干批号后，制订出生产工艺规程。

二、制剂工艺学的研究内容

制剂工艺学是综合应用化学、物理、生物学等学科的知识，研究药物剂型的生产工艺、设备及质量控制，按照不同的临床医疗要求，设计、制造不同的药物剂型。任何药物都必须制成适合于医疗或预防应用的制剂形式，才能用于人体。药物的质量、疗效、安全性和稳定性无一不与药物剂型、制剂处方及制剂工艺有着密切的关系，由原料药加工成制剂，其产生的经济效益要比原料药提高很多倍，所以药物制剂的开发、生产在医药工业中显得非常重要。

制剂的中试研究是对实验室工艺合理性研究的验证与完善，是保证制剂的制法达到生产可操作性的必经环节。供质量标准、稳定性、药理、毒理、临床研究用样品应是经中试研究的成熟工艺制备的产品。中试规模应为制剂处方量的10倍以上。中试过程应考察工艺、设备及其性能的适应性，加强制备工艺关键技术参数考核，修订、完善适应生产的制备工艺。应提供至少三批中试生产数据，包括投料量、半成品量、质量指标、辅料用量、成品量及成品率等。提供制剂通则要求的一般质量检查、微生物限度检查及含量测定结果。

三、中药制药工艺学研究的内容

中药制药工艺学研究的内容：以中医药理论为指导，对方剂中药物进行方药分析，综合应用现代科学技术和方法，进行中药剂型选择、工艺路线设计、工艺技术条件筛选，使制备做到科学、合理、先进、可行，使研制的新药达到安全、有效、可控和稳定。利用现代化学方法提取中药中的有效成分。制备工艺研究应尽可能采用新技术、新工艺、新辅料、新设备，以提高中药制剂研究水平。

中药制剂和西药制剂不同，有它的特殊性。药材经炮制加工成饮片，再依处方制成制

剂。中药处方是以中医理论为指导，按“理、法、方、药”总原则对症拟方。中药处方分为经方、古方、时方、验方与医师处方。当某一张处方制成一定剂型，证明有效并予定型后则称“成方”。中药方剂从古至今估计出现过100 000个以上，有相当数量已被淘汰，现在仍应用的约有数千个。

中药制剂原料绝大多数来自植物、动物及矿物，经采集加工成药材。植物药材有根、茎、叶、花、果实、种子不同药用部位，动物药料有皮、骨、角、甲、心、脑、肺、肝甚至“全体”，矿物药料有矿种、晶格等区别。再加工炮制包括挑拣、浸泡、切制、蒸、炒、炙、煨等工艺步骤，将药材制成适于入药，主要为汤剂、的“饮片”。饮片分为传统饮片及现代饮片。中药现代饮片含义广，凡在中医理论指导下，符合中医处方入药要求，将药材经过炮制（主要是切制）提取出的含有效成分的浸膏、有效部位或单体均属之。中药饮片的现代化是中药制剂发展的方向。

中药制剂制备工艺由主治病证、处方组成及药物剂型三个方面决定。中医对证组方依据药的主要“药性”，即有效成分。加工炮制的目的是保留或增强“药性”，除掉或减弱非“药性”成分。药材与饮片的种类和规格繁多，质地及性质差别很大。中药制剂的制备工艺复杂，标准化存在相当难度。

中药制剂的制备工艺由三个前提和三个后果决定。三个前提是主治病症、处方组成与选择剂型；三个后果是质量标准、药效标准与疗效标准。研制中药制剂时，大多数情况下可以依症随方确认有效成分，再按剂型种类设计该中药制剂的制备工艺。制备工艺路线是决定产品质量的主要因素，因此工艺路线应正确，工艺步骤应简捷，工艺条件应准确。需经小试、中试确定合理的工艺路线，优选出最佳的工艺步骤与工艺条件，以保证质量标准，毒理、药理实验顺利进行，保证临床验证的疗效及大批量生产的产品质量。

第二节 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。

一、高度的科学性、技术性

早期的制药生产是手工作坊和工场手工业。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，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、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。在医药生产系统中