



制药工艺基础

主编

董金霞

副主编

刘 峰

参编（按姓氏拼音排序）

程玉刚 仇 欢 高 华 何立欢 纪攀英
梁 贝 杨 娜 袁东洁 袁炳强 赵鹏虹

责任编辑

白 晨

编写单位

石家庄财经商贸学校

制作

北京智启蓝墨信息技术有限公司

出版发行

线装书局有限公司

地址

北京市丰台区方庄日月天地大厦B座17层 (100078)

电话

010-58077126 (发行部)

010-58076938 (总编室)

网址

<http://www.zgxzsj.com>

ISBN

978-7-89536-135-5

版次

2022年10月第1版

定价

36.80元

内容简介

本书在注重学科知识的系统性、规范性和准确性的同时，充分考虑符合中职学生的思维特点，采用由易到难，循序渐进的设计思路，通过对制药企业的调研，梳理总结出四个项目模块。包含了制药技术的基础知识（制药行业、规范条例、安全、急救）、化学原料药生产技术、生物原料药生产技术、制剂生产技术等理论知识，还包含了原料药及药物制剂生产实训等实操知识。

本书由校企合作开发编写，由行业专家、一线教师组成的编写团队通过对行业企业、岗位、职责进行分析，形成对于应用型人才的可行性的培养内容，致力于提高学生的专业素养，打好专业基础。并通过任务式课程设计，强化专业知识在实践中学习、增强，专注人才的就业发展。

本书可作为中等职业学校制药技术应用、生物制药工艺、制药设备维修等专业的书籍，同时也可以作为制药企业技术人员和维修人员的参考读物。

非常感谢石家庄四药集团袁炳强老师对于本书编写的指导!



项目一

制药技术基础知识

任务一

认识制药行业



任务目标

1. 了解制药行业。
2. 了解世界医药行业的现状及发展趋势。
3. 了解我国医药行业的现状与趋势。

一、制药行业简介

制药工业开始于19世纪中叶，是现代社会经济的重要支柱之一，与社会民生息息相关。其主要门类包括化学原料药及制剂、中药材、中药饮片、中成药、抗生素、生物制品、生化药品、放射性药品、医疗器械、卫生材料、制药机械、药用包装材料及医药商业。医药行业对于保护和增进人民健康、提高生活质量，为计划生育、救灾防疫、军需战备以及促进经济发展和社会进步均具有十分重要的作用。

制药工业的特点包括如下几个方面。

- (1) 生产流程长、工艺复杂。
- (2) 每一个产品所需的原辅料种类繁多，且很多时候原料和中间体有易燃、易爆、有毒、腐蚀性强的特点，对安全和工艺及设备的要求极高。
- (3) 产品质量标准高，对原、辅料、中间体等要严格控制其质量。
- (4) 副产品多，“三废”多。
- (5) 新药开发难度大、时间长、代价高、周期长。



二、世界制药行业发展现状及趋势

(一) 世界医药行业简介

化学制药工业发源于西欧。19世纪初至60年代，科学家先后从传统的药用植物中分离得到纯的化学成分，如那可丁（1803年）、吗啡（1805年）、吐根碱（1817年）、番木鳖碱（1818年）、奎宁（1820年）、烟碱（1828年）、阿托品（1831年）、可卡因（1855年）和毒扁豆碱（1867年）等。这些有效成分的分离为化学药品的发展奠定了基础，同时在1880年，当时的染料企业和化工厂开始建立实验室研究和开发新的药物；在19世纪末，有的染料工业和化学工业合并成为制药工业。有的现今的制药企业过去是化工厂和染料厂，如德国的阿克发公司、拜尔公司、赫斯特公司；瑞士的汽巴制药公司、嘉基制药公司和山道士制药公司；英国的卜内门公司，以及美国的辉瑞制药公司。

19世纪还先后出现了一批化学合成药，如麻醉药乙醚（1842年）和氯仿（1847年），外科消毒药石炭酸（1865年），催眠药水合氯醛（1869年）、索佛那（1888年）和巴比妥类，血管扩张剂有机亚硝酸酯（1874年），解热镇痛药退热冰（1886年）、非那西丁（1887年）、阿司匹林（1889年）等。与此同时，制剂学也逐步发展成为一门独立的学科。合成化学和药理学的应用，特别是对化合物适应证的研究，使得制药行业得到了长足的发展。到19世纪末，化学制药工业已初具雏形。

20世纪30年代，一系列磺胺药的发明是化学治疗又一新的里程碑，从此人类有了对付细菌感染的有效武器。过去年年夺走数以万计生命的许多细菌性传染病，如产褥热、流行性脑膜炎、肝炎等都得到了有效地控制。之后，青霉素的发现（1928年）和分离提纯（1941年）以及不久实现的深层发酵生产，使人类有了对付细菌性感染更为有效的武器。接着许多其他抗生素，如链霉素、土霉素、氯霉素、四环素等相继出现，并投入生产和应用，

更丰富了人类对细菌性疾病作战的武器库。1959年6-氨基青霉烷酸（6APA）的分离成功，为一系列半合成青霉素的开发创造了有利条件。头孢菌素C的发现（1961年）推动了头孢菌素类药物的开发。

对于化学制药工业曾作出贡献的还包括如下几点。

- (1) 胰岛素（1921年）和其他生物化学药的提取和精制。
- (2) 抗疟药的研究和生产始于20年代，于第二次世界大战中达到高峰。
- (3) 维生素的人工合成始于30年代，其产量在整个化学制药工业中一直占有重要的份额。
- (4) 激素（包括性激素和皮质激素）的人工合成和生产也始于30年代，最后发展到计划生育药物的生产和应用。

其后，各种抗结核药、降血压药、抗心绞痛药、抗精神失常药、合成降血糖药、安定药、抗肿瘤药、抗病毒药和非甾体消炎药等相继出现，进一步推动了制药工业的发展。

（二）世界制药行业的现状

近30年来，随着生物药剂学的发展，人们认识到，许多药物的疗效不仅与其所含有效成分的化学结构和剂量有关，而且也与其晶型、粒度和药物制剂的剂型、所用的辅料和生产工艺密切相关。现在，对于药品的有效性要求也提高了，对于固体剂型，提出了溶出速率、释放度、生物利用度和生物等效性等问题。各国制药企业非常重视研究开发新的剂型和新型给药系统，先后推出多种缓释制剂，可控释放制剂、定位释放制剂、前体药物制剂和透皮制剂等。



药物剂型的发展



（三）世界制药行业发展趋势

随着科技的进一步发展，世界制药行业未来发展具有以下特点。

1. 医药行业市场规模保持持续增长

目前，国际金融形势不稳定，加之政局动荡，全球经济复苏未见明显好转。但随着全球经济一体化的发展、世界人口总量的增长及全球范围内的人口老龄化程度的进一步提高，全球医药产品市场一直保持较快的增长速度。据统计，2020年全球医药产品市场达1.39万亿美元，预计2021年全球医药产品市场将达1.45万亿美元，行业稳定增长（图1-1-1）。

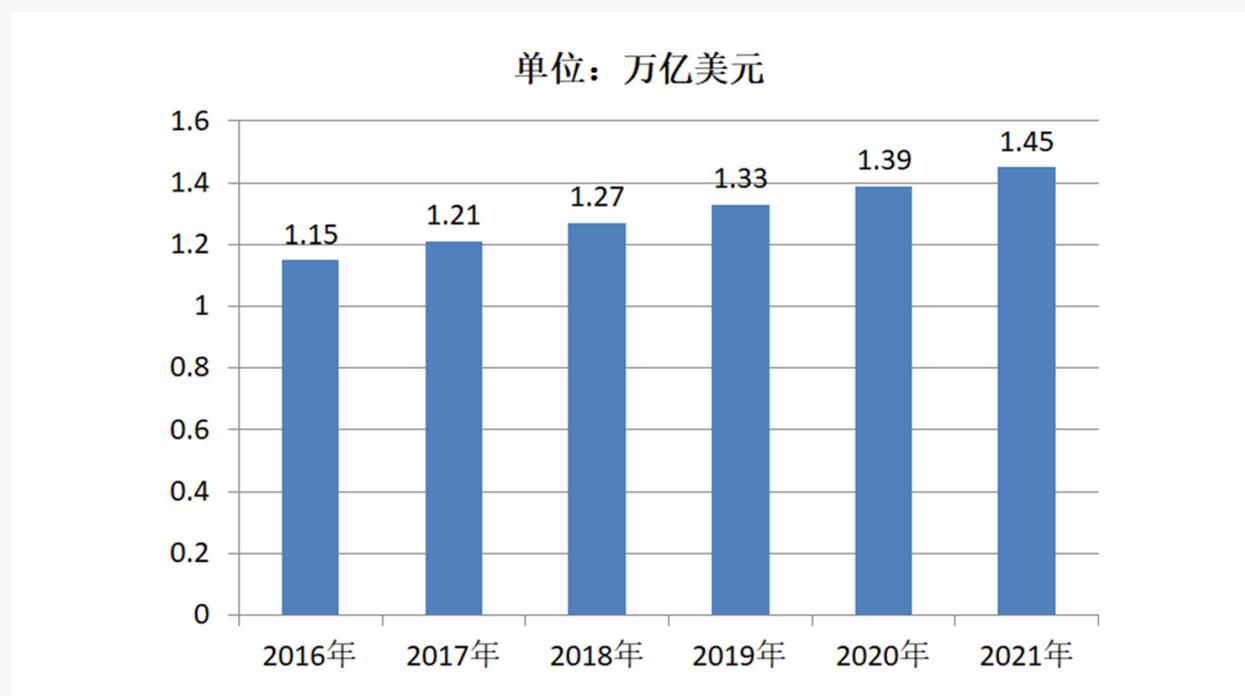


图1-1-1 2016—2021年全球医药产品市场规模预测趋势图

2. 化学药物仍是市场主体，但生物技术药物发展迅猛

化学药行业经历了长期发展，由于上市时间长，结构相对简单，生产、仿制及纯化难度也相对更低，技术趋于稳定、成熟，已占领各适应证中的主流地位。在现代科学技术飞速发展的今天，化学药正发挥着越来越重要的作用，它的发展在一定程度上标志着一个国家的经济和科技发展水平。

生物技术药物是指采用DNA重组技术或其他创新生物技术生产的治疗药物。如：细胞因子、纤溶酶原激活剂、重组血浆因子、生长因子、融合蛋白、受体、疫苗和单抗、干细胞治疗技术等，综合利用微生物学、化学、生物化学、生物技术、药学等科学的原理和方法制造的一类用于预防、治疗和诊断疾病的药品。生物制药产业自1953年发现DNA双螺旋结构开始，历经29年的研发，于1982年成功在美国上市了第一个重组胰岛素，从此拉开了生物制药产业快速发展的序幕。近年来，人类重大疾病如恶性肿瘤、心脑血管疾病等重大疾病的治疗面临着严峻的挑战。随着生物治疗技术取得的重大突破，其在治疗领域发挥着举足轻重的作用。根据最近的统计资料，近年上

市的新药中超过30%是生物技术产品，在开发中的新药项目有50%是生物技术产品。

3. 新兴国家需求增长空间大

全球医药市场地区发展不平衡，以美国、日本、欧洲等为代表的发达国家和地区占比较大。目前，包括北美、欧洲和日本在内的发达国家医药支出规模约占全球市场总规模的66.40%。美国为目前全球最大的药品消费市场，其规模占全球市场总规模40.25%左右。与发达国家或地区医药市场相比，目前新兴市场在全球医药市场规模中占比较小，但保持较快增长速度。

4. 全球医药行业研发投入将继续加大

对于医药行业来说，研发投入是影响医药研发产出的主要影响因素之一。特别近几年随着基础前沿学科不断取得进展、针对新型药物及新型治疗技术各大制药公司纷纷加大研发投入。另外，由于已有药品专利陆续到期以及研发产品线的后期成果稀缺，全球各大制药公司为避免未来业务发展的困境，一直在药品研发中投入大量的资金。2020年医药研发支出达2048亿美元，预计2025年将达到2954亿美元。

5. 仿制药行业快速发展，原研药专利集中到期

2000年起，很多所谓重磅炸弹式的产品专利到期，仿制药制药企业开始乘机发展，其中包括跨国制药企业，如诺华制药公司，它在大规模收购仿制药企业；包括印度的制药企业，已经走向世界，虽然道路并不平坦。2005—2008年还有350亿美元商品名市场将换手，因为专利到期。美国2004年版桔皮书中收录的医药产品有10375个，其中7602个有仿制药。

三、我国制药行业发展现状及趋势

（一）我国制药工业发展史

中国传统医药源远流长。初时采用新鲜植物捣碎使用，商代开始应用汤剂，公元前中国最早的医药经典著作《黄帝内经》已有方剂、丸、散、膏、丹、药酒以及药材加工的记载。

汉代张仲景  (150—219年) 的《伤寒论》记载方剂加工技术甚详，为中药方剂和中成药发展奠定了基础。

晋代葛洪  (281—341年) 的《肘后方》第一次提出成药剂的概念，主张成批生产，加以贮备，供急时之需。

唐代孙思邈  (581—682年) 的《千金方》中，有制药总论专章，叙述了制药理论、工艺和质量问题。659年唐朝颁布第一部国家药典《新修本草》，共载录844种药物。宋熙宁九年(1076年)设立太医局专卖所(即太平惠民药局)，制备丸、散、膏、丹等成药出售，这是商业性成药的开始。1080年又编印和颁发了《太平惠民和剂局方》，使药剂制造有了统一的规范和准则，对中成药的生产和发展有深远的影响。

明代李时珍  (1518—1593年) 于1578年著成的《本草纲目》总结了明代以前的医药实践经验，共收载1892种药材和近40种成药剂型。

中华人民共和国成立以来，特别是改革开放以来，中国的医药行业发展迅速，从简单的准备和处理，以医药中间体的研发和生产。从简单的手工作坊到新工艺，新设备，机械化的现代化厂房，医药行业发展迅速。

(二) 我国医药行业的发展现状

改革开放以来，随着人民生活水平的提高和对医疗保健需求的不断增长，医药工业一直保持着较快的发展速度，1978年至2000年，医药工业产值年均递增16.6%，成为国民经济中发展最快的行业之一。

我国现有医药工业企业3613家，可以生产化学原料药近1500种，总产量43万吨，位居世界第二。医药行业与人民群众的日常生活息息相关，是为人民防病治病、康复保健、提高民族素质的特殊产业。我国现已成为全球化学原料药的生产和出口大国，也是全球最大的化学药制剂生产国。但是，医药行业属于技术密集型产业，我国医药产业起步晚、基础差，整体技术水平与国际成熟市场有较大差距。中国是全球第二大医药市场，中国已有的药品批准文号总数中95%以上为仿制药，仿制药仍是国内医药消费市场的主体，但主体仿制药行业竞争力不高。

自新型冠状病毒疫情发生以来，不少企业开始跨界转产口罩。医药生物行业也是疫情短期受益主题之一。2020年春节疫情的爆发促进了我国互联

网医疗短期需求，加速推进了行业的发展，而医药行业也随之井喷。医药行业的发展似乎正契合了中国经济新常态的特征：增长进入换挡期，由高速增长转为中高速增长，而行业发展要依靠改革、调整和创新驱动发展。2018年全球医药总支出规模达到了1.2万亿美元，预计至2023年，市场仍将保持5%的增长水平，全球医药总支出规模将超过1.5万亿美元，增长的动力来自创新药在发达市场的应用、新兴市场药品市场准入和使用扩大等。在发达国家市场中，美国市场依旧是规模最大的，其医药总支出占比约为全球市场的三分之一，预计到2023年，美国的医药总支出规模将达到6000亿美元。数据显示：近十余年来，随着我国经济的快速发展，我国居民生活水平不断提高，叠加国内医疗体制改革、人口老龄化现象逐步明显等因素的影响，利好国内医药市场的高速发展，2014年中国医药市场规模突破1.1万亿元，2019年已达到1.64万亿元左右。中国医药市场将会继续保持与往年相当的增长速度，并于2023年达到2.13万亿元左右。2011年—2018年我国药品终端销售市场规模高速增长，由2011年的8097亿元迅速增长至2018年的17131亿元，年复合增长率达到11.30%。综上所述，我国医药行业过去的十余年取得了显著的进步，并正处于快速发展的阶段，未来我国医药行业的市场空间广阔。2020年中国医药制造业营业收入为24857.3亿元，同比增长4%；2021年中国医药制造业营业收入为29288.5亿元，同比增涨17.83%。

（三）发展趋势预测

1. 拥有特色药品的品牌企业更具竞争力

国内制药类企业一般拥有一定数量的基药品种、医保品种或者独家品种，在其所处细分领域的竞争力较强，并能通过独家品种、中药保护、品牌优势、行业标准等独特性等构筑起较高的壁垒，从而获得一个相对较好的发展空间。

2. 中药现代化趋势不可逆转

前景光明中药现代化就是以中医药理论和经验为基础，借鉴国际通行的医药标准和规范，运用现代科学技术进行研究、开发、生产、经营、使用和监督管理中药。通过现代化，中药可在国际主流市场申请新药认证并打入主流医药市场，西医体系在基因组、蛋白质组等方面的前沿研究已越来越确认中医整体观的正确性，在诸多慢性疾病以及疑难杂症等用药领域，中药都能

充分发挥其多靶点的治疗作用。未来，中医药可望形成一个更高层次的医药学体系。

3. 仿制药将迎来发展契机

目前我国90%的市场仍然是以化学仿制药为主导的仿制药市场，国内药企未来仍然会以仿制药为主要发展方向。现阶段我国药企普遍存在企业规模小、资金投入小、科研实力弱的特点。国内药品市场竞争激烈，药品价格稳中有降，因而广大药企普遍很难在药品研发方面投入太多资金，国家推进仿制药一致性评价，因此仿制药在今后相当长的时期内仍将是我国医药卫生体系的支撑和基本保障。

4. 生物制药进入黄金时代

伴随着科学进步和技术创新，一些高新技术在药品研发过程中将得到越来越多的应用，如高通量快速筛选技术和现代生物技术等等。人类基因组计划和生物信息学的发展为制药工业创造新药奠定了基础，一批生物制药公司已经迅速成长起来，未来必将成为世界制药工业的一支重要力量。近几年国内生物制药研发异常火爆，2018年诸多国产重磅生物药已逐步开启上市之路，国内生物制药进入黄金时代。

5. 零售药店分类分级管理行业集中度提升

2017年中国零售药店45.4万家，连锁化率50.4%。零售药店“小、散、乱”问题突出，行业标准化、信息化等水平参差不齐，不利于开展大规模信息化建设及集中管理。2018年出台的《全国零售药店分类分级管理指导意见》，未来零售药店行业面临内部大洗牌的风险，兼并重组、大鱼吃小鱼是必经之路。且一旦零售药店分类分级管理落实到位，相关配套政策及资源向优质药店倾斜，“二八分化”会更严重，马太效应也会更明显，从而带来零售药店信息化和集中度的提升，呈现出强者恒强的格局，使全国性龙头与区域性药店连锁龙头胜出。

项目检测 >



任务二

药品生产质量管理规范



任务目标

1. 了解药品生产及其特点。
2. 了解药品生产管理相关规定。
3. 熟悉GMP基本概念。
4. 了解GMP的由来。
5. 熟悉GMP的有关规定。

一、药品生产及药品生产管理

(一) 药品生产

药品生产指将原料加工制备成能供医疗用的药品的过程，包括原料药生产和药物制剂的生产（图1-2-1）。



生产车间



药品生产

图1-2-1 药品生产

药品生产的特点：药品生产属于工业生产，具有一般工业生产的共性，同时，由于药品的特殊性，法律控制严格，其生产更关注质量管理。

- (1) 药品生产质量要求严格，要求产品标准化、管理规范。
- (2) 药品生产对象的复杂性和多样性，对设备设施往往有特殊要求，对可能有影响药品质量的因素都应有预防和控制的技术手段，生产技术水平要求高。
- (3) 对生产药品的环境卫生、工艺卫生、人员卫生均有严格的要求。

药品与人们的健康和生命息息相关，在药品的生产过程中，必须进行全方面质量管理，保证药品安全有效。

(二) 药品生产管理

药品生产管理是指药品监督管理部门依法对药品生产条件和生产过程进行审查、许可、监督检查等管理活动。药品生产过程对药品的安全、有效具有直接的、重要的影响，要求药品生产过程实行管理，要按国家药品监督管理部门批准的基本生产工艺进行，并严格按《药品生产质量管理规范》组织药品的生产。

药品生产管理就是全过程的质量管理，通过对人员、制药环境、厂房设施和设备、物料（原料、辅料、包装材料）、介质（空气、气体、制药用水）、制药过程的标准化生产操作和质量控制、定期对整个生产过程进行验证、产品有效期内进行稳定性考察和上市后不良反应监测等涉及药品质量的每一个环节都作出规定，从而保证药品的质量。

二、药品生产质量管理规范（GMP）

《药品生产质量管理规范》（简称GMP）。GMP是世界各国对药品生产全过程监督管理普遍采用的法定技术规范，是国内外公认的确保证药品安全、有效的根本性制度。GMP的规定要求都是为了保证质量，最大限度地降低药品生产过程中的污染、交叉污染、混淆和差错等风险；体现了药品的质量是生产出来的，不是检验出来的。



（一）GMP的由来及我国的GMP制度

20世纪60年代，欧洲“反应停”药难事件发生后，美国FDA专家在对事件进行调查的过程中发现，造成药难的原因是多方面的，其中，作为制药企业，缺乏有效的质量保证体系是非常重要的一个原因，由此提出了药品生产必须有质量管理规范。1963年，美国国会将《药品生产质量管理规范》颁布为法令，从此产生了世界上第一部GMP。1969年世界卫生组织（WHO）也颁布了GMP，向各成员国推荐，经过几次修订，成为国际性GMP基础。欧共同体是在1972年颁布了GMP，日本在1974年颁布了GMP。

我国提出在制药企业中推行GMP是在20世纪80年代初。

1982年，中国医药工业公司参照一些先进国家的GMP制订了《药品生产管理规范》（试行稿），并开始在一些制药企业试行。

1988年，根据《药品管理法》，卫计委颁布了我国第一部《药品生产质量管理规范》（1988年版），作为正式法规执行。

1992年，卫计委又对《药品生产质量管理规范》（1988年版）进行修订，颁布了《药品生产质量管理规范》（1992年修订）。

1999年，国家药品监督管理局颁布了《药品生产质量管理规范》（1998年修订），1999年8月1日起施行。

2011年，SFDA颁布了《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（卫计委令第79号），自2011年3月1日起施行。

通过实施药品GMP，我国药品生产企业生产环境和生产条件发生了根本性转变，制药工业总体水平显著提高，规范了生产秩序，保证了人民群众的用药安全有效。

（二）GMP的有关规定

《GMP》共十四章三百一十三条，正文内容包括几点。

1. 总 则

规定了GMP制定的依据是《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》，规定企业应当建立药品质量管理体系。明确了GMP作为质量管理体系的一部分，是药品生产管理和质量控制的基本要求，旨在最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。企业应当严格执行，坚持诚实守信，禁止任何虚假、欺骗行为。

2. 质量管理

规定了原则、质量保证、质量控制、质量风险管理的要求。

3. 机构与人员

对机构与人员的设置原则、关键人员素质求、培训、人员卫生做出明确要求。

4. 厂房与设施

- (1) 规定了厂房设施的原则，对生产区、仓储区、质量控制区、辅助区分别作出明确要求。
- (2) 规定了给排水、空调、管道、照明灯设施的要求。

5. 设备

明确规定了设备的原则要求、设计安装、维护和维修、使用和清洁、校准、制药用水等方面。

6. 物料与产品

对原辅料、中间产品和待包装产品、包装材料、成品、特殊管理的物料和产品、其他物料作出明确要求。

7. 确认与验证

要求企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制。确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定。企业的厂房、设施、设备和检验仪器应当经过确认，验证的是生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验，建立确认与验证的文件和记录，并能以文件和记录证明达到以下预定的目标。

- (1) 设计确认应当证明厂房、设施、设备的设计符合预定用途和本规范要求。
- (2) 安装确认应当证明厂房、设施、设备的建造和安装符合设计标准。
- (3) 运行确认应当证明厂房、设施、设备的运行符合设计标准。
- (4) 性能确认应当证明厂房、设施、设备在正常操作方法和工艺条件下能够持续符合标准。
- (5) 工艺验证应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品。

8. 文件管理

文件是质量保证系统的基本要素。企业必须有内容正确的书面质量标准、生产处方和工艺规程、操作规程以及记录等文件。企业应当建立文件管理的操作规程，系统地设计、制定、审核、批准和发放文件。

9. 生产管理

本章对生产管理的原则、防止生产过程中的污染和交叉污染、生产操作、包装操作作出明确规定，核心是为了保证药品的质量。

10. 质量控制与质量保证

对质量管理部门的职责、配置进行了要求，对质量控制实验室的基本条件、负责人进行了规定，并规定了质量管理部门的职责。

11. 委托生产与委托检验

对委托方、受委托方、合同要求进行了规定。

12. 产品发运与召回

规定了产品发运和召回的具体要求。

13. 自 检

规定了质量管理部门应当定期组织对企业进行自检。

14. 附 则

解释了GMP中相关的名词的定义。

项目检测 >



任务三

安全及急救



任务目标

1. 明确化工企业生产特点。
2. 学习我国药品生产的现状与安全生产方针。
3. 学习安全生产八大基本原则。
4. 学习造成生产事故的原因。
5. 学习安全生产教育。
6. 认识和学习安全标志。

安全知识

一、化工企业生产的主要特点

化工企业的生产具有易燃、易爆、易中毒、高温、高压、易腐蚀等特点，与其他行业相比，生产过程中潜在的不安全因素更多，危险性和危害性更大，因此对安全生产的要求也更加严格。目前，随着化工生产技术和生产规模的扩大，企业安全已经不再局限于企业自身，因为一旦发生有毒有害物质泄漏，不但会造成生产人员中毒伤害事故，进而导致生产停顿、设备损坏，并且还有可能波及社会，造成其他人员中毒伤亡，产生无法估量的财产损失和难以挽回的社会不良影响。

(一) 生产原料具有特殊性

化工企业生产使用的原材料、半成品和成品，种类繁多，并且绝大部分是易燃易爆、有毒有害、有腐蚀的危险化学品。这不仅对生产过程中原材料、燃料的使用、储存和运输提出较高的要求，而且对中间产品和成品的使用、储存和运输都提出了较高的要求。

(二) 生产过程具有危险性

在化工企业的生产过程中，所要求的工艺条件严格甚至苛刻，有些化学反应在高温，高压下进行，有的要在低温、真空条件下进行。在生产过程中稍有不慎，就容易发生有毒有害气体泄漏、爆炸、火灾等事故，酿成巨大的灾难。



伤员晕倒



运送伤员

图1-3-1 安全演练

(三) 生产设备、设施具有复杂性

化工企业的另一个显著特点，就是各种各样的管道纵横交错，大大小小的压力容器遍布全厂，生产过程中需要经过各种装置、设备的化合、聚合、高温、高压等程序，生产过程复杂，生产设备、设施也复杂。大量设备设施的应用，减轻了操作人员的劳动强度，提高了生产效率，但是设备设施一旦失控，就会造成各种衍生事故。

(四) 生产方式具有严密性

目前的化工生产方式，已经从过去落后的坛坛罐罐的手工操作、间断生产，转变为高度自动化、连续化生产；生产设备由敞开式变为密闭式；生产装置从室内走向露天；生产操作由分散控制变为集中控制，同时也由人工手

动操作变为仪表自动操作，进而发展为计算机控制。这就进一步要求严格周密，不能有丝毫的马虎大意，否则就会导致事故的发生。

随着化学工业的发展，其生产的特点不仅不会改变，反而会由于科学技术的进步使这些特点进一步强化。因此，化工企业在生产和其他相关过程中，必须有针对性地采取积极有效的措施，加强安全生产管理，防范各类事故的发生，保证安全生产。

二、药品安全生产概念

药品安全生产是指采取一定的行政、法律、经济、科学、技术等方面措施，预知并控制药品生产危险减少和预防事故发生，实现生产过程正常运转，避免经济损失和人员伤亡的过程。

药品安全生产目的：保护劳动者的生命安全、保障劳动者的身体健康、减少企业的经济损失。

（一）药品安全生产的现状

- （1）药品生产从业人员素质较低。
- （2）药品安全生产法律法规不完善。
- （3）制药企业重视生产效益，忽视安全生产。

（二）药品安全生产重要性

- （1）是我们进行生产劳动的基础。
- （2）是我们在劳动过程中必须要遵守的劳动规程。
- （3）是我们劳动者在生产劳动中的安全保障。

（三）我国的安全生产方针“安全第一，预防为主，综合治理”的内涵

1. 坚持安全第一

安全第一是指在生产过程中把安全放在第一重要的位置上，切实保护劳动者的生命安全和身体健康。这是我们党长期以来一直坚持的安全生产工作方针，充分表明了我们对安全生产工作的高度重视、对人民群众根本利益的高度重视。

2. 坚持预防为主

预防为主是指安全生产工作的关口前移，超前防范，建立预教、预测、预报、预警、预防的递进式、立体化事故隐患预防体系，改善安全状况，预防安全事故。现代安全管理的理念就是事先预防时期，预防为主的方针又有了新的内涵，即通过建设安全文化、健全安全法制、提高安全科技水平、落实安全责任、加大安全投入，构筑坚固的安全防线。

3. 坚持综合治理

综合治理是指适应我国安全生产形势的要求，自觉遵循安全生产规律，正视安全生产工作的长期性、艰巨性和复杂性，抓住安全生产工作中的主要矛盾和关键环节，综合运用经济、法律、行政等手段，人管、法治、技防多管齐下，并充分发挥社会、职工、舆论的监督作用，有效解决安全生产领域的问题。

“安全第一、预防为主、综合治理”的安全生产方针是一个有机统一的整体。

三、安全生产八大基本原则

- (1) “安全生产基本”原则：“加强劳动保护，改善劳动条件。”
- (2) “管生产必须管安全”原则：企业的主要负责人在抓经营管理的同时必须抓安全生产。
- (3) “全员安全生产教育培训”原则：对企业全体员工（包括临时工）进行安全生产法律法规和安全专业知识以及安全生产技能等方面的教育和培训。
- (4) “三同时”原则：生产性基本建设项目中的劳动安全卫生设施必须符合国家标准，必须与主体工程同时设计、同时施工、同时投入生产和使用，保障劳动者在生产过程中的安全与健康。
- (5) “三同步”原则：企业在考虑经济发展，进行机构改革，技术改造时，将安全生产与之同时规划、同时组织实施、同时运作投产。
- (6) “四不伤害”原则：教育职工做到不伤害自己、不伤害他人、不被他人伤害、保护他人不受伤害。

- (7) “四不放过”原则：发生安全事故后事故原因分析不清不放过，事故责任者和群众没有受到教育不放过，没有防范措施不放过，有关领导和责任者没有追究责任不放过。
- (8) “五同时”原则：企业生产组织及领导者在计划、布置、检查、总结、评比经营工作的时候，要同时计划、布置、检查、总结、评比安全工作。

四、造成生产事故的原因

人的不安全行为、物的不安全状态、环境和管理上的缺陷都是造成安全事故的直接主要原因。

（一）人（操作员工、管理人员、其他有关人员）的不安全行为是事故的重要原因

人（操作员工、管理人员、其他有关人员）的不安全行为是事故的重要原因主要包括以下几种。

- (1) 未经许可进行操作，忽视安全，忽视警告。
- (2) 冒险作业或违规操作。
- (3) 人为地使安全装置失效。
- (4) 使用不安全设备，用手代替工具进行操作或违章作业。
- (5) 不安全地装载、堆放、组合物体。
- (6) 采取不安全的作业姿势或方位。
- (7) 在有危险的运转设备装置上或在移动的设备上进行工作；不停机，边工作边检修。
- (8) 注意力分散，嬉闹、恐吓等。

（二）物的原因

物包括原料、燃料、动力、设备、工具、成品、半成品等。物的不安全状态有以下几种。

- (1) 设备和装置的结构不良，材料强度不够，零部件磨损和老化。
- (2) 存在危险物和有害物。
- (3) 工作场所的面积狭小或有其他缺陷。

- (4) 安全防护装置失灵。
- (5) 缺乏防护用具和服装或防护用具存在缺陷。
- (6) 物质的堆放、整理有缺陷。
- (7) 工艺过程不合理，作业方法不安全。

物的不安全状态是构成事故的物质基础。没有物的不安全状态，就不可能发生事故。物的不安全状态构成生产中的隐患和危险源，当它满足一定条件时，就会转化为事故。

(三) 环境的原因

不安全的环境是引起事故的物质基础。它是事故的直接原因，通常指的是：

- (1) 自然环境的异常，即岩石、地质、水文、气象等的恶劣变异。
- (2) 生产环境不良，即照明、温度、湿度、通风、采光、噪声、振动、空气质量、颜色等方面的存在缺陷。

以上人的不安全行为、物的不安全状态以及环境的恶劣状态都是导致事故发生的直接原因。

(四) 管理的缺陷主要有

- (1) 技术缺陷指工业建、构筑物及机械设备、仪器仪表等的设计、选材、安装、布置、维护维修有缺陷，或工艺流程、操作方法方面存在问题。
- (2) 劳动组织不合理。
- (3) 对现场工作缺乏检查指导，或检查指导失误。
- (4) 没有安全操作规程或不健全，挪用安全措施费用，不认真实施事故防范措施，对安全隐患整改不力。
- (5) 教育培训不够，工作人员不懂操作技术知识或经验不足，缺乏安全知识。
- (6) 人员选择和使用不当，生理或身体有缺陷，如有疾病，听力、视力不良等。

管理上的缺陷是事故的间接原因，是事故的直接原因得以存在的条件。

五、认真接受安全生产教育

三级安全教育是指新入厂职员和工人的厂级安全教育（公司级）、车间级安全教育（部门级）和岗位（班组级）安全教育。三级安全教育制度是企业安全教育的基本教育制度。企业必须对新工人进行安全生产的入厂教育、车间教育、班组教育；对调换新工种、复工、采取新技术、新工艺、新设备、新材料的工人，必须进行新岗位、新操作方法的安全卫生教育，受教育者，经考试合格后，方可上岗操作。

（一）厂级教育内容（公司级）

- （1）讲解劳动保护的意义、任务、内容和其重要性，使新入厂的职工树立起“安全第一”和“安全生产人人有责”的思想。
- （2）介绍企业的安全概况，包括企业安全工作发展史，企业生产特点，工厂设备分布情况（重点介绍接近要害部位、特殊设备的注意事项），工厂安全生产的组织架构。
- （3）介绍国务院颁发的《全国职工守则》和《中华人民共和国劳动法》《中华人民共和国合同法》以及企业内设置的各种警告标志和信号装置等。
- （4）介绍企业典型事故案例和教训，抢险、救灾、救人常识以及工伤事故报告程序等。

厂级安全教育一般由企业安全保障部门负责进行，时间为4~16课时。讲解应和看图片、参观劳动保护教育室结合起来，并应发放一本浅显易懂的规定手册。

（二）车间级教育内容（部门级）

- （1）介绍车间的概况。如车间生产的产品、工艺流程及其特点，车间人员结构、安全生产组织状况及活动情况，车间危险区域、有毒有害工种情况，车间劳动保护方面的规章制度和对劳动保护用品的穿戴要求和注意事项，车间事故多发部位、原因、有什么特殊规定和安全要求，介绍车间常见事故和对典型事故案例的剖析，介绍车间安全生产中的好人好事，车间文明生产方面的具体做法和要求。

- (2) 根据车间的特点介绍安全技术基础知识。如冷加工车间的特点是金属切削机床多、电气设备多、起重设备多、运输车辆多、各种油类多、生产人员多和生产场地比较拥挤等。机床旋转速度快、力矩大，要教育工人遵守劳动纪律，穿戴好防护用品，小心衣服，发辫被卷进机器，手被旋转的刀具擦伤。要告诉工人在装夹、检查、拆卸、搬运工件特别是大件时，要防止碰伤、压伤、割伤；调整工夹刀具、测量工件、加油以及调整机床速度均须停车进行；擦车时要切断电源，并悬挂警告牌，清扫铁屑时不能用手拉，要用钩子钩；工作场地应保持整洁，道路畅通；装砂轮要恰当，附件要符合要求规格，砂轮表面和托架之间的空隙不可过大，操作时不要用力过猛，站立的位置应与砂轮保持一定的距离和角度，并戴好防护眼镜；加工超长、超高产品，应有安全防护措施等。其他如铸造、锻造和热处理车间、锅炉房、变配电站、危险品仓库、油库等，均应根据各自的特点，对新工人进行安全技术知识教育。
- (3) 介绍车间防火知识，包括防火的方针，车间易燃易爆品的情况，防火的要害部位及防火的特殊需要，消防用品放置地点，灭火器的性能、使用方法，车间消防组织情况，遇到火险如何处理等。
- (4) 组织新工人学习安全生产文件和安全操作规程制度，并应教育新工人尊敬师傅，听从指挥，安全生产。车间安全教育由车间主任或安全技术人员负责，授课时间一般需要4~8课时。

(三) 岗位教育内容（班组级）

- (1) 本班组的生特点、作业环境、危险区域、设备状况、消防设施等。重点介绍高温、高压、易燃易爆、有毒有害、腐蚀、高空作业等方面可能导致发生事故的危险因素，交代本岗位容易出事故的部位和典型事故案例的剖析。
- (2) 讲解本工种的安全操作规程和岗位责任，重点讲思想上应时刻重视安全生产，自觉遵守安全操作规程，不违章作业；爱护和正确使用机器设备和工具；介绍各种安全活动以及作业环境的安全检查和交接班制度。告诉新工人出了事故或发现了事故隐患，应及时报告领导，采取措施。
- (3) 讲解如何正确使用爱护劳动保护用品和文明生产的要求。要强调机床转动时不准戴手套操作，高速切削要戴保护眼镜，女工进入车间戴好

工帽，进入施工现场和登高作业，必须戴好安全帽、系好安全带，工作场地要整洁，道路要畅通，物件堆放要整齐等。

- (4) 实行安全操作示范。组织重视安全、技术熟练、富有经验的老工人进行安全操作示范，边示范、边讲解，重点讲安全操作要领，说明怎样操作是危险的，怎样操作是安全的，不遵守操作规程将会造成的严重后果。



六、安全标志

安全标志用以表达特定安全信息的标志，由图形符号、安全色、几何形状（边框）或文字构成。

安全标志是向工作人员警示工作场所或周围环境的危险状况，指导人们采取合理行为的标志。安全标志能够提醒工作人员预防危险，从而避免事故发生；当危险发生时，能够指示人们尽快逃离，或者指示人们采取正确、有效、得力的措施，对危害加以遏制。安全标志不仅类型要与所警示的内容相吻合，而且设置位置要正确合理，否则就难以真正充分发挥其警示作用。

安全标志的分类为禁止标志、警告标志、指令标志、提示标志四类，还有补充标志。

（一）禁止标志

禁止标志的含义是不准或制止人们的某些行动。

禁止标志的几何图形是带斜杠的圆环，其中圆环与斜杠相连，用红色；图形符号用黑色，背景用白色。

我国规定的禁止标志共有40个，如：禁放易燃物、禁止吸烟、禁止通行、禁止烟火、禁止用水灭火、禁带火种、禁止启机修理时转动、运转时禁止加油、禁止跨越、禁止乘车、禁止攀登等（图1-3-2）。



图1-3-2 禁止标志

(二) 警告标志

警告标志的含义是警告人们可能发生的危险。

警告标志的几何图形是黑色的正三角形、黑色符号和黄色背景。

我国规定的警告标志共有39个，如：注意安全、当心触电、当心爆炸、当心火灾、当心腐蚀、当心中毒、当心机械伤人、当心伤手、当心吊物、当心扎脚、当心落物、当心坠落、当心车辆、当心弧光、当心冒顶、当心瓦斯、当心塌方、当心坑洞、当心电离辐射、当心裂变物质、当心激光、当心微波、当心滑跌等（图1-3-3）。

* · 警告标志 ·

Alert Sign

规格 (厘米)

30 × 40cm

40 × 50cm



图1-3-3 警告标志

(三) 指令标志

指令标志的含义是必须遵守。

指令标志的几何图形是圆形，蓝色背景，白色图形符号。

指令标志共有16个，如：必须戴安全帽、必须穿防护鞋、必须系安全带、必须戴防护眼镜、必须戴防毒面具、必须戴护耳器、必须戴防护手套、必须穿防护服等（图1-3-4）。



图1-3-4 指令标志

（四）提示标志

提示标志的含义是示意目标的方向。

提示标志的几何图形是方形，绿色背景，白色图形符号及文字。

提示标志共有8个，如紧急出口、避险处、应急避难场所、可动火区、击碎板面、急救点、应急电话、紧急医疗站（图1-3-5）。



图1-3-5 提示标志

(五) 补充标志

补充标志是对前述四种标志的补充说明，以防误解。

补充标志分为横写和竖写两种。横写的为长方形，写在标志的下方，可以和标志连在一起，也可以分开；竖写的写在标志杆上部。

补充标志的颜色：竖写的，均为白底黑字，横写的，用于禁止标志的用红底白字，用于警告标志的用白底黑字，用带指令标志的用蓝底白字。

急救知识

任务目标

1. 学习紧急急救方法。
2. 会处理简单伤情。
3. 会进行单人心肺复苏。

急救即紧急救治的意思，是指当有任何意外或急病发生时，施救者在医护人员到达前，按医学护理的原则，利用现场适用物资临时及适当地为伤病者进行的初步救援及护理，然后从速送往医院。

一、头部创伤

目标：观察伤者，并送院诊治。

- (1) 如有不省人事、伤口流血，参看伤口的处理可压迫相应区域供血动脉止血；如有呕吐，摆复苏体位。
- (2) 头伤后48h，若有以下现象，应速往医院检查。
 - 1) 头晕及呕吐。
 - 2) 头痛。
 - 3) 颈痛及僵硬。
 - 4) 神志不清、语无伦次或部分身体失控。
 - 5) 昏睡。

二、休 克

目标：检定和救治休克，送院治疗。

- (1) 皮肤苍白、出冷汗、脉搏加快，如每分钟超过一百次，都是休克的象征。
- (2) 处理休克的一个方法是将伤者双足提高，增加心脏和脑部的血液供应。
- (3) 保持伤者温暖。
- (4) 立刻通知医生或送往急症室诊治。

三、骨 折

目标：固定伤肢，以减轻疼痛；尽速送院。

- (1) 观察骨折部位：①无法正常活动，疼痛会随活动或触动而增加，伤处肿起，随后出现淤血为闭合性骨折。②无法活动，可见断骨端，为开放性骨折。
- (2) 若有休克或呼吸受阻症状，应先处理。
- (3) 除非处境对生命构成危险，否则不应随便移动伤者。

- (4) 如有伤口，可用清洁纱布或敷料覆盖及包扎。
- (5) 固定折骨：稳定及扶持折骨之上下位置，用木板或竹竿固定断骨位，长度以超过上下两关节为原则，再用绷带包扎，将伤肢与躯体绑住。
- (6) 立即送院治疗。

四、流鼻血

目标：止血；减少血液倒流。

- (1) 让伤者坐下或站着，切勿躺下，头稍向前倾。
- (2) 劝他用口呼吸，以手稍为用力捏住鼻部软骨。
- (3) 要他吐出口中的血液，因为吞血可能引起恶心、呕吐等。
- (4) 若大量流血，应立刻送院诊治。
- (5) 如小量流血，10min后放松压力，若仍然出血，再压10min。暂时不要让伤者抬起头来。
- (6) 如果30min后，仍不止血，应送医院治疗。

五、触 电

目标：脱离电源；尽快送院。

- (1) 迅速截断电流，才可接触伤者。
- (2) 如不能切断电流，可用竹、木或木椅等绝缘物件把伤者与电源分开。
- (3) 检查伤者状况，若心跳和呼吸停止，应立刻施行心肺复苏法。
- (4) 迅速通知救伤车送院救治。

六、中 毒

目标：稀释毒物；尽快送院。

(一) 误服药物或化学品

症状：呕吐、腹痛、抽筋、神志不清、昏迷、呼吸困难、口角留有玷污痕迹。

- (1) 若伤者清醒，误服物确定为腐蚀性物品，禁止洗胃，可让他喝鲜牛奶或蛋清等润滑剂，防止吸收。
- (2) 若伤者失去知觉，切勿给他任何食物或饮品，以免食物或液体流入呼吸道。
- (3) 连同致毒物质和呕吐物样本一同带去医院，为进一步治疗提供方向。
- (4) 若12h后才呕吐或腹泻，仍要多饮水，并从速求医。

(二) 煤气或石油气中毒

- (1) 用手帕掩盖自己的口和鼻，或忍住呼吸。
- (2) 打开所有门、窗，切勿开关电器或燃起火种。
- (3) 把燃气供应关闭。
- (4) 将伤者移至新鲜空气流通的地方。
- (5) 到安全地通知救护车。
- (6) 若伤者呼吸停止，应立刻施行人工呼吸。

七、窒息

目标：设法清除阻塞物；尽快送院治疗。

症状：呼吸困难、面部充血或变为紫蓝色、咳嗽。

- (1) 除去伤者口中物，如食物碎屑、假牙等，鼓励他咳嗽。
- (2) 伤者或站或坐，协助其弯腰使头部低于肺部，用手掌大力拍他的肩胛骨之间，可连续做四次，使堵塞物自行排出。
- (3) 如果已见到堵塞物在口腔内，但又咳不出来，可以用手指将之挖出。
- (4) 必要时施行人工呼吸。

八、不省人事

目标：保持呼吸道畅通；赶快送院治疗。

- (1) 将伤者以复原卧姿躺下，以防止舌头阻塞喉部，亦可令呕吐物容易流出。
- (2) 保持空气流通，解松伤者的紧身衣物，如颈喉纽扣等。
- (3) 保持呼吸道畅通，清除口中物体，如食物、呕吐物、容易松脱的假牙等。

- (4) 检查呼吸、脉搏、清醒程度及受伤情况。若呼吸及心跳停止，即施行心肺复苏法。
- (5) 处理严重的伤口。
- (6) 安排送院。
- (7) 不可给予饮食。
- (8) 继续观察清醒程度的变化。

九、肌肉抽筋

目标：使肌肉松弛，减少抽筋。

(一) 手抽筋

- (1) 慢慢拉直患者的手指。
- (2) 然后轻轻按摩。

(二) 大腿抽筋

- (1) 将膝部拉直。
- (2) 一手放在脚跟下，抬高腿部。
- (3) 另一手按压膝部，轻轻按摩抽筋的肌肉。

(三) 小腿抽筋

- (1) 小心伸直膝盖。
- (2) 轻轻抬起腿部，将脚掌向上屈，慢慢压向小腿。
- (3) 轻轻按摩抽筋的肌肉。

(四) 脚抽筋

- (1) 将脚趾拉直。
- (2) 轻轻按摩脚部肌肉。

十、烧伤烫伤

小面积烧伤抹上少许牙膏。

常见的处理办法有如下几点。

- (1) 如果烧伤的部位是头和颈部，则不用包扎，应采用暴露疗法，只在创面涂以烧伤药膏即可，但不可让鼻涕、眼泪、唾液污染创面。一旦创面遭到严重污染，必要时，应到医院注射破伤风抗毒素和抗生素，以控制感染。
- (2) 如果烧伤后，水泡已破，且局部被脏物污染，则应用生理盐水冲洗，周围也应清洁消毒，然后在创面盖凡士林纱布和无菌纱布包扎，每2~3日换药一次。
- (3) 如果烧伤后有水泡形成，最好不要刺破水泡，以免感染，如水泡较大需要到医院请医生处理。
- (4) 对于小面积轻度烧伤，可用冷水及时冲洗局部，以降低温度，减轻痛感与肿胀。如果烧伤的局部很脏，可用肥皂水冲洗，但不可用力擦洗；蘸干水后，再涂上烫伤膏、红花油等药品。

十一、溺水

现场急救：对现场抢救来说，原则是一样的，都要尽快地恢复呼吸与心跳。

（一）拨打120

在急救的第一步就是通知120，而伤者都必须以颈椎受伤者处理，以避免急救完伤者已成植物人，在国外文献报告中，有人反映不当急救造成脊椎受损。

（二）排除异物

救上来只是工作的一半，使溺水者复苏是另一半，而且对挽救生命来说是同等重要的。首先清理溺水者口鼻内污泥、痰涕，有假牙取下假牙，救护人员单腿屈膝，将溺水者俯卧于救护者的大腿上，借体位使溺水者体内水由气管口腔中排出，将溺水者头部转向侧面，以便让水从其口鼻中流出，保持上呼吸道的通畅。再将头转回正面。

（三）出水后的救护

如果你有资格并经过训练可以做心肺复苏术（CPR）（民众最好能学习 CPR（心肺复苏术）技巧，救人又救己。）但是如果不知道心肺复苏术时立即寻求援助。当你在等待时可试做口对口复苏术，这能拯救生命。如果溺水者呼吸心跳已停止，立即进行口对口人工呼吸，同时进行胸外心脏按压。

- (1) 确定一下这位失去知觉的人到底是否在呼吸，看看他或她的胸部，看是否可以见到呼吸的样子。
- (2) 使溺水者仰卧。
- (3) 为了采取通用安全措施，尽可能戴上乳胶手套，弄开他的嘴，用你的手指除掉咽部或气道里的任何阻塞物。
- (4) 为了避免艾滋病毒或其他致命病毒通过唾液传播，把你的一次性导气管袋放在你的口和他的口上（显然，如果此人是你亲密的家庭成员，你可以不必这样做）。
- (5) 把一只手放在溺水者的下颌，另一只手放在他的前额。翘起他的头直至你能使他的气道通畅，溺水者的口应该是张开的。
- (6) 捏鼻孔使鼻孔关闭。
- (7) 你做深呼吸。
- (8) 用你的嘴完全把他的嘴罩住。
- (9) 正常吹气进入溺水者的嘴里，连续做2次。
- (10) 如果你是给一个成年人做，此时停5s然后再重复做第6到第9步，如果你给一个儿童，或婴儿做，此时停止3s，然后再重复第（6）到第（9）步。
- (11) 重复这一过程。

(四) 送往医院

当溺水者开始呼吸和气哽时，此时还没有脱离困境。实际上，溺水后的48h是最危险的。因溺水而发生的并发症肺炎、心衰等，都能在这一时期发生，因此你应尽早将溺水者送往医院。

项目检测 >





项目二

化学原料药生产技术

任务一

合成路线的选择



任务目标

1. 了解药物工艺路线的概念、研究对象和特征。
2. 了解工艺路线设计的三种常见方法。

一、概 述

(一) 药物的工艺路线

一种化学合成药物往往是可以多种不同的合成途径制备的，通常将具有工业生产价值的合成途径称为药物的工艺路线。

药物合成工艺路线是药物生产技术的基础和依据。它的技术先进性、经济合理性是衡量生产技术高低的尺度。因此，在化学合成药物的工艺研究中，首先是工艺路线的设计和选择，以确定一条经济而有效的生产工艺路线。

权宜路线：小量制备，较短时间得到合格样品。

优化路线：具有明确的工业化价值。

(二) 优化路线的研究对象

1. 临上市的新药

新药研究的初期、中期阶段，对合成路线成本的考虑较小，研究工作一般在实验室小规模实施。在新药研究后期临床试验中显示出新药优异性后，

就要进入生产工艺路线设计阶段。此时须把药物工艺路线的工业化、最优化和降低生产成本放在重要的位置。

2. 即将过专利期的药物

药品过了专利期后，制药企业可以进行大规模仿制生产，药品价格也必然大幅度下降，此时更低的成本，更适宜的工艺路线设计显得尤为重要。

3. 需求量大的传统药物

一些面世时间较长、疗效确切、社会认可度高、需求量大的传统药物，如果可以设计更加适宜的工艺路线，降低成本、减少污染、简化程序，也可为制药企业带来巨大的经济效益、社会效益。

(三) 优化路线的特征

- (1) 质量可靠、经济有效、过程安全、环境友好。
- (2) 药品质量要求：有效性、安全性、稳定性、均一性。

(四) 确定药物的生产工艺路线的步骤

- (1) 必须先对目标化合物或类似的化合物进行国内外文献资料的调查和研究工作。
- (2) 如果没有合成路线的报道，则只能自行设计。如果有，则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，原辅材料有可靠来源的技术路线。
- (3) 写出文献总结和生产研究方案（包括多条技术路线的对比）。
- (4) 必要的时候通过具体的实验来确定和验证优化的路线。

二、工艺路线设计方法

药物活性成分（API），从本质上讲都是具有不同结构的化合物分子，其中绝大多数属于有机化合物。

有机化合物的制备方法包括如下两方面。

- (1) 半合成：由已知具有一定基本结构的天然产物经化学结构改造和物理处理过程制得。如半合成青霉素，降血脂药中的普伐他汀等。

(2) 全合成：由结构比较简单的化工原料经过一系列化学反应和物理处理过程制得。如降血脂药中的阿托伐他汀等，在化学药物中占比例很大。

不管是全合成还是半合成，都离不开有机化学及相关知识，这是学好本课程及从事本行业最重要的理论基础。

合成路线设计的基本方法，是逆合成分析法，在此基础上还有分子对称性法、模拟类推法、类型反应法等。

(一) 逆合成分析法

逆合成分析法的基本概念：从剖析目标分子的化学结构入手，根据分子中各原子间连接方式（化学键）的特征，综合运用有机化学反应方法和反应机制的知识，选择合适的化学键进行切断，将目标分子转化为一些稍小的中间体再以这些中间体作为新的目标分子，将其切断成更小的中间体直到找到可以方便购得的起始原料为止。这与化学合成的实际过程刚好相反，因此被称为“逆”合成。

逆合成分析过程：



化学合成过程：



☑ 例

沙丁胺醇（图2-1-1、图2-1-2）。

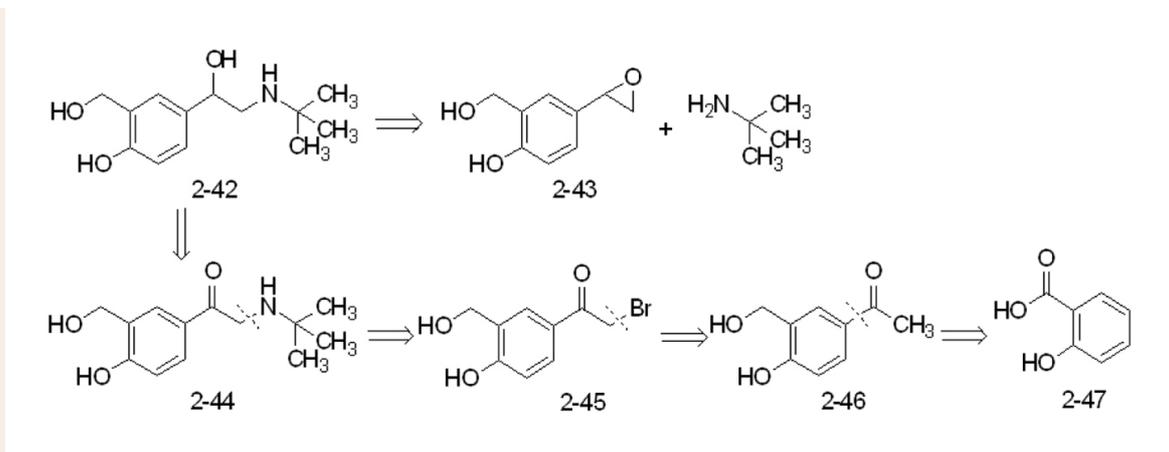


图2-1-1 逆合成分析过程

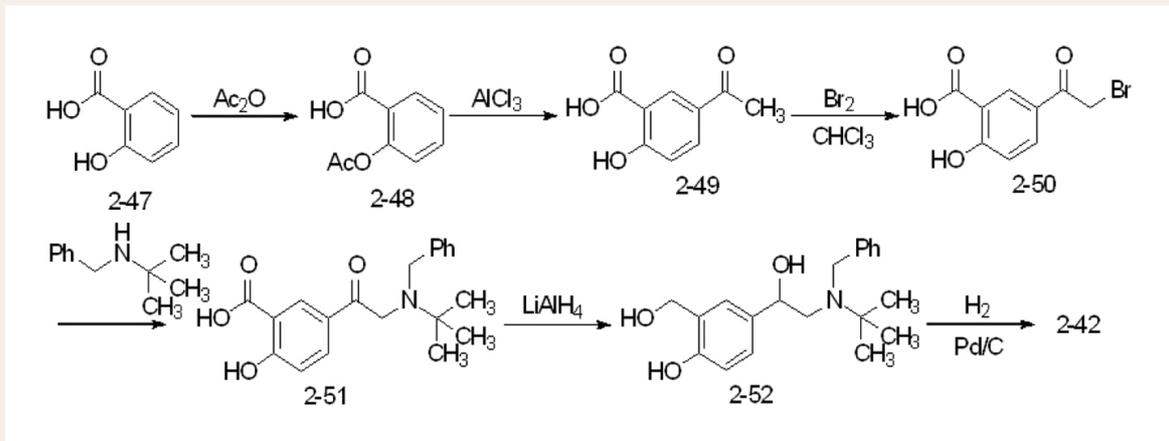


图2-1-2 合成路线

(二) 分子对称法

分子对称法概念：对某些药物或者中间体进行结构剖析时，常发现存在分子对称性，具有分子对称性的化合物往往可由两个相同的分子经化学合成反应制得，或可以在同一步反应中将分子的不同部分同时构建起来。分子对称法也是药物合成工艺路线设计中可采用的方法。

分子对称法的切断部位：沿对称中心、对称轴、对称面切断。

例

骨骼肌松弛药肌安松（图2-1-3）。

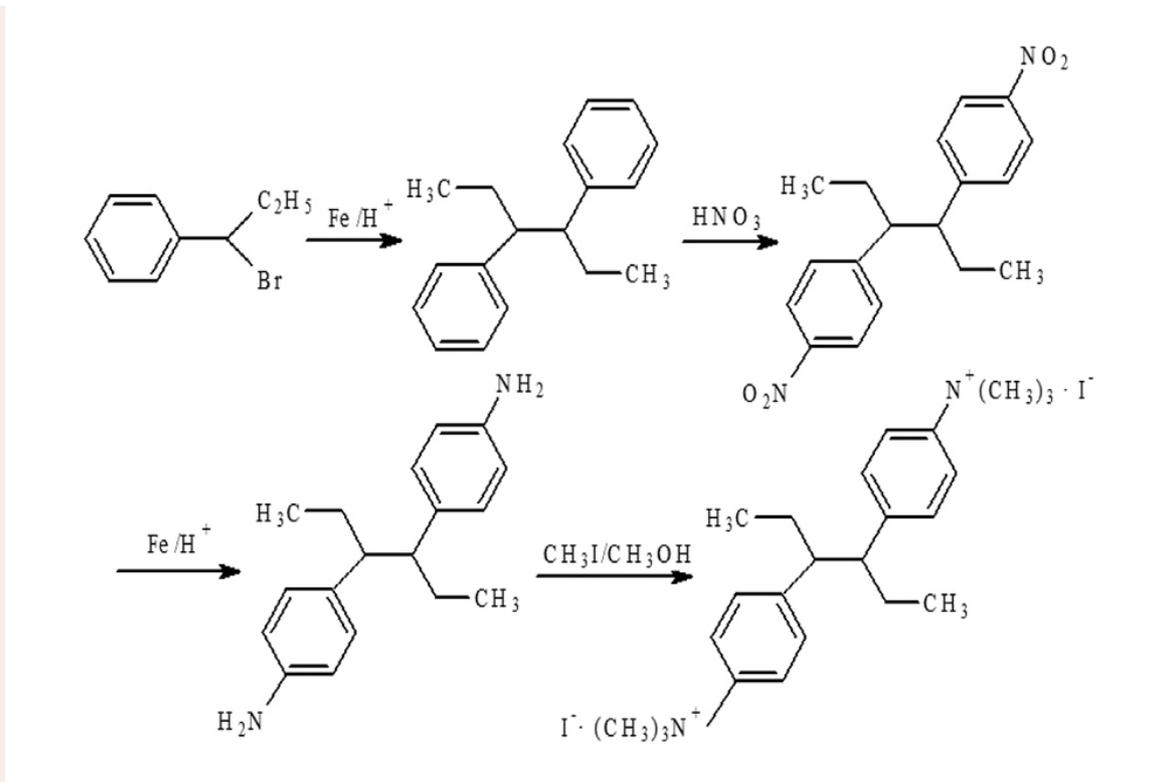


图2-1-3 骨骼肌松弛药肌安松分子

(三) 模拟类推法

模拟类推法概念：对化学结构复杂、合成路线设计困难的药物，可模拟类似化合物的合成方法进行合成路线设计。从初步的设想开始，通过文献调研，改进他人尚不完善的概念和方法来进行药物工艺路线设计。

★注意事项

在应用模拟类推法设计药物合成工艺路线时，还必须与已有方法对比，注意比较类似化学结构、化学活性的差异。模拟类推法的要点在于适当的类比和对有关化学反应的了解。

项目检测01 >



项目检测02 >



任务二

工艺条件与影响因素



任务目标

1. 了解理想工艺路线的特点、评价标准。
2. 了解工艺路线选择的基本思路与主要方法。

一、工艺路线评价标准

(一) 理想工艺路线的特点

- (1) 化学合成途径简洁，即原辅材料转化为药物的路线要简短。
- (2) 所需的原辅材料品种少且易得，并有足够数量的供应。
- (3) 中间体容易提纯，质量符合要求，最好是多步反应连续操作。
- (4) 反应在易于控制的条件下进行，如安全、无毒。
- (5) 设备条件要求不苛刻。
- (6) “三废”少且易于治理。
- (7) 操作简便，经分离、纯化易达到药用标准。
- (8) 收率最佳、成本最低、经济效益最好。

★注意事项

在此需要特别指出的是：最终路线的确定受到经济因素的显著制约。在考察上述技术指标的基础上，必须对工艺路线的综合成本做出比较准确的估算，挑选出高产出、低消耗的路线作为应用于工业生产的实用工艺路线。

二、药物合成工艺路线的选择

(一) 工艺路线评价标准

具有良好工业化前景的优化合成工艺路线必须具备质量可靠、经济有效、过程安全、环境友好等基本特征。从技术的角度分析，优化合成工艺路线的主要特点可概括如下。

1. 汇聚式合成策略

分别合成目标分子的主要部分，并使这些部分在接近合成结束时再连接到一起，完成目标物构建。

2. 反应步骤最少化

在其他因素相差不大的前提下，反应步骤较少的合成路线往往呈现总收率较高、周期较短、成本较低等优点，合成路线的简捷性是评价工艺路线的最为简单、最为直观的指标。

3. 原料来源稳定

在评价合成路线时，应了解每一条合成路线所用的各种原辅材料的来源、规格和供应情况，同时要考虑到原辅材料的贮存和运输等问题。

4. 化学技术可行

各步反应都应稳定可靠，发生意外事件的概率极低，产品的收率和质量均有良好的重现性。各步骤的反应条件比较温和，易于达到、易于控制，尽量避免高温、高压或超低温等极端条件。

5. 生产设备可靠

尽量使用常规设备，最大限度地避免使用特殊种类、特殊材质、特殊型号的设备。

6. 后处理过程简单化

减少后处理的次数或简化后处理的过程能有效地减少物料的损失、降低污染物的排放、节省工时、节约设备投资、降低操作者劳动强度并减少了他们暴露在可能具有毒性的化学物质中的时间。

7. 环境影响最小化

解决化学制药工业污染问题的关键，是采用绿色工艺，使其对环境的影响趋于最小化，从源头上减少甚至避免污染物的产生。

以上特征，是评价化学制药工艺路线的主要技术指标。

(二) 工艺路线选择的基本思路与主要方法

首先，要以上节讨论的评价路线的主要技术指标为准绳，对每条路线的优势和不足做出客观、准确的评价。

随后，要对各路线的优劣、利弊进行反复的比较和权衡，挑选出具有明确工业化前景的备选工艺路线。

再经过系统、严格的研究、论证，最后确定最优路线，用于中试或工业化生产。

工艺路线的选择必须以技术分析为基础，以市场分析为导向，将技术分析和市场分析紧密结合起来，以求获得综合成本最低的优化工艺路线。

只有这样，才能使企业以较少的资源投入换取较多的利润回报，带来可观的经济效益；同时，为社会提供质优、价廉的医药产品，从而产生良好的社会效益。

(三) 工艺路线选择中的专利问题

专利是受法律规范保护的发明创造，一项发明创造向国家审批机关提出专利申请，经依法审查合格后向专利申请人授予的在规定的时间内对该项发明创造享有的专有权。专利权是一种专有权，这种权利具有独占的排他性。非专利权人要想使用他人的专利技术，必须依法征得专利权人的同意或许可。一个国家依照其专利法授予的专利权，仅在该国法律的管辖范围内有效。专利权的法律保护具有时间性，专利权仅在特定的时间范围内有效。目前执行的《专利法》是根据2020年10月17日第十三届全国人民代表大会常

务委员会第二十二次会议《关于修改〈中华人民共和国专利法〉的决定》第四次修正版。

我国专利法将专利分为三种，即发明、实用新型和外观设计。发明是指对产品、方法或者其改进所提出的新的技术方案，主要体现在新颖性、创造性和实用性。

在化学制药工艺研究过程中，如果发现了明显不同于他人专利所描述的工艺路线或工艺方法，具备新颖性、创造性和实用性等特征，可以考虑申报新工艺发明专利，保护自己的发明创造，形成自主知识产权，力争产生经济效益。

在某些情况下，为了规避他人专利的保护范围，企业可能被迫去开发新的工艺路线。开发最优工艺需要多年的时间和大量的资金投入，为了避免帮助竞争对手，几乎所有的企业皆不愿透露最优工艺相关的任何细节。

而专利法规定申请者需要描述专利的优化条件，使专利在申请时具体化，专利中必须包含相当多的工艺细节。企业会在专利申请过程中做巧妙的技术处理，适当扩大保护范围，覆盖却不暴露最优条件，既能拥有自主知识产权、防止他人侵权，又能保护核心技术机密、避免他人竞争。

项目检测 >



任务三

工艺规程与工艺流程图



任务目标

1. 了解工艺规程的作用。
2. 掌握工艺规程图的组成。
3. 会识读工艺流程图。

一、识读工艺规程

导入

我们都去饭店吃过饭，一个饭店要想经营得好，菜品味道应该相对稳定，那么如何保证菜品味道稳定呢？

应该有一个技术文件对，对菜品原料、制作过程有一个详细的规定。

那么，一种药品要想保证品质，也应该有一种技术文件，对药品原料、制作过程，技术参数有一个详细规定——生产工艺规程。

生产工艺规程是药品生产和质量控制中最重要文件，是规定生产所需要原料和包装材料等的数量、质量，以及工艺、加工说明、注意事项、生产过程控制的一个或一套文件，是企业组织和指导生产的重要依据，也是技术管理工作的基础。

一般原料药生产工艺规程包括①封面与首页；②目录；③正文；④补充部分（表2-3-1）。

表2-3-1 原料药生产工艺规程

封面与首页	封面上应明确本工艺规程是某一产品或某一剂型的生产工艺规程，生产文件编号，明确编制人、审核人、批准人签字及日期，明确批准执行日期和颁发部门
目录	生产工艺规程可分若干单元，每一单元可细分，因此，目录中应注明单元标题及所在页码
正文	正文是生产工艺规程的核心部分，应根据本企业的产品和药品GMP的要求来制定原料药生产工艺规程
补充部分	指附录和附页，一方面是对正文内容所作的补充；另一方面是用以帮助理解标准的内容，以便于正确掌握和使用

下面以某药品的工艺规程图为例，来熟悉一下工艺规程。

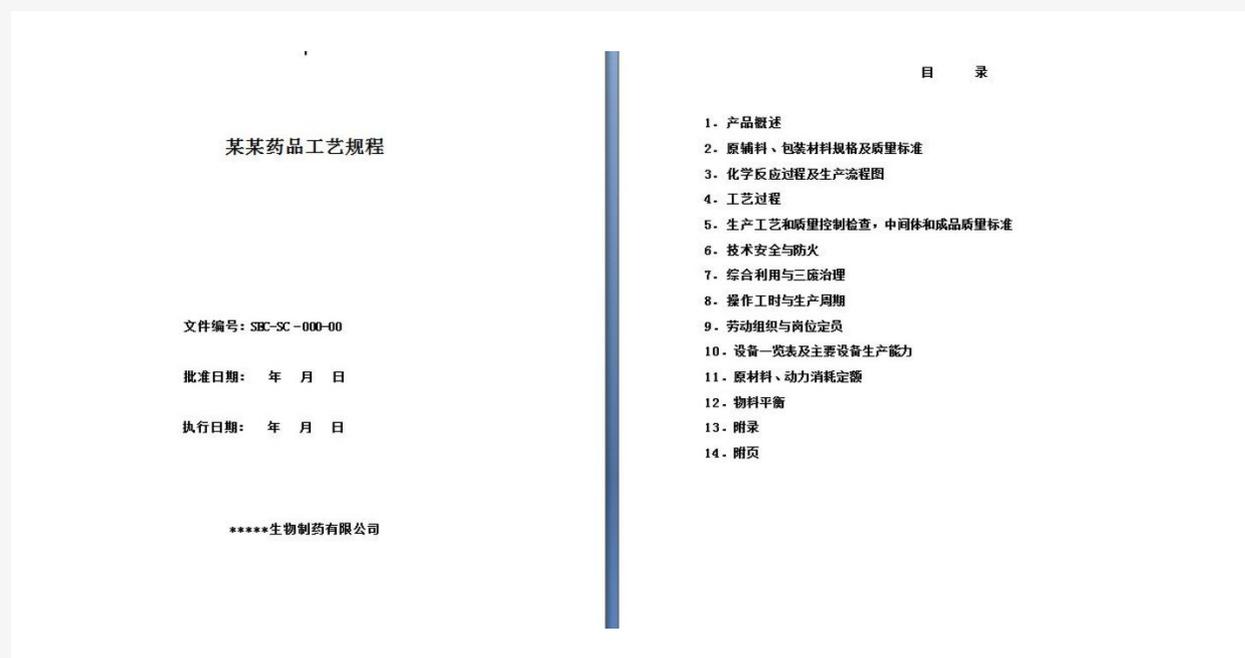
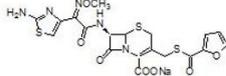


图2-3-1 封面与首页、目录

一、产品概述:

名称: ***头孢
汉语拼音: Joubaocefina
英文名称: Cefixime Sodium
结构式



分子式: C₁₆H₁₄N₄O₅·Na 分子量: 545.55

化学名称: [6R-[6a, 7B(2)]-7-[[[(2-氨基-4-噻唑基)(异氧基氧基)乙酰基]氨基]-3-[[[2-噻唑基]硫代]甲基]-9-噻吩-5-噻吩-1-噻吩基]四[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸钠盐

二、原辅料、包装材料规格及质量标准

序号	名称	单位	消耗定额/kg	质量标准	备注
一 原辅料					
1	头孢噻吩	kg	1.35	企业内控质量标准	无
2	二氧甲烷	kg	1.37	企业内控质量标准	无
3	异辛酸钠	kg	0.43	企业内控质量标准	无
4	四氢呋喃	kg	1.57	企业内控质量标准	无
5	乙醇	kg	1.18	企业内控质量标准	无
6	活性炭	kg	0.04	企业内控质量标准	无
二 包装材料					
1	原料药桶	只	0.04 或 0.1	企业内控质量标准	当地
2	标签说明书	张	0.04 或 0.1	企业内控质量标准	当地
3	内包装袋	个	0.04 或 0.1	企业内控质量标准	当地

三、化学反应过程(包括副反应)及生产流程图(工艺及设备流程,包括该工艺操作所需的净化级别)

3.1. 化学反应过程:



3.2. 生产流程图:

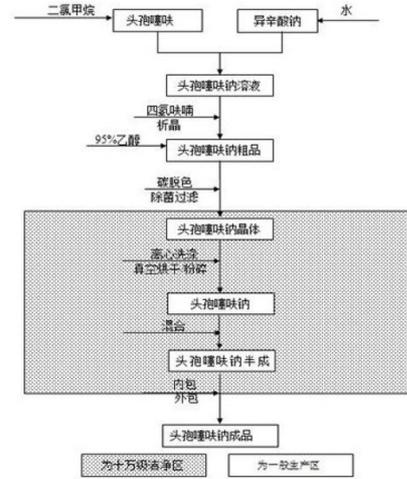


图2-3-2 正文

四、附页(在产品工艺过程中所需要的文件)

序号	SOP名称	编号
1	生产前检查管理规程	SOP-SC-001-00
2	物料领、发岗位操作规范	SOP-SC-002-00
3	称量投料岗位操作规范	SOP-SC-004-00
物料进入一般生产区脱外包、物净岗位操作规范		
4	物料进出洁净区清洁、消毒规程	SOP-WS-015-00
5	进出十万级洁净区更衣规程	SOP-WS-013-00
6	十万级洁净区容器具清洁、消毒规程	SOP-WS-006-00
7	物料平衡检查管理规程	SOP-SC-005-00
8	计量器具、衡器校验管理制度	SMP-SB-030-00
9	车间污物、废物处理制度	SMP-WS-019-00
10	剩余原料处理管理规程	SOP-WL-005-00
11	批生产记录的管理规程	SMP-WJ-010-00
12	清场管理规程	SOP-WS-002-00
13	包装材料备料管理规程	SOP-SC-009-00
14	剩余包装材料处理管理规程	SOP-WL-005-00
15	半成品交接管理规程	SOP-SC-013-00
16	纯化水系统操作规范	SOP-CF-026-00
17	合成岗位操作规范	SOP-SC-101-00
18	精制岗位操作规范	SOP-SC-102-00
19	干燥岗位操作规范	SOP-SC-103-00
20	粉碎过筛岗位操作规范	SOP-SC-104-00
21	混合岗位操作规范	SOP-SC-105-00
22	分装岗位操作规范	SOP-SC-106-00
岗位清洁规程		
23	十万级洁净区清场清洁规程	SOP-WS-002-00
24	十万级洁净区容器具清洁规程	SOP-WS-006-00

25	十万级洁净区设备清洁规程	SOP-WS-004-00
26	十万级洁净区洗衣岗位操作规范	SOP-WS-020-00
27	一般生产区清场清洁规程	SOP-WS-001-00
28	一般生产区容器具清洁规程	SOP-WS-005-00
29	一般生产区设备清洁规程	SOP-WS-003-00
30	一般生产区工作服清洗操作规范	SOP-WS-019-00
设备操作规范		
31	反应釜操作规范	SOP-SB-001-00
32	离心机操作规范	SOP-SB-004-00
33	方形真空烘箱操作规范	SOP-SB-007-00
34	粉碎机操作规范	SOP-SB-010-00
35	振荡筛操作规范	SOP-SB-013-00
36	固定料斗混合机操作规范	SOP-SB-016-00
37	打码机操作规范	SOP-SB-048-00
设备清洁规程		
38	反应釜清洁规程	SOP-SB-002-00
39	离心机清洁规程	SOP-SB-005-00
40	方形真空烘箱清洁规程	SOP-SB-008-00
41	粉碎机清洁规程	SOP-SB-011-00
42	振荡筛清洁规程	SOP-SB-014-00
43	固定料斗混合机清洁规程	SOP-SB-017-00
44	打码机清洁规程	SOP-SB-047-00

图2-3-3 补充部分

原料药生产工艺规程正文主要内容如下。

(一) 产品概述

对产品的名称、化学结构、理化性质，药品质量标准、临床用途和包装规格与要求等进行介绍。

例如：

名 称：头孢***

汉语拼音：Toubaosaifuna

英文名称：Ceftiofur Sodium

结 构 式：

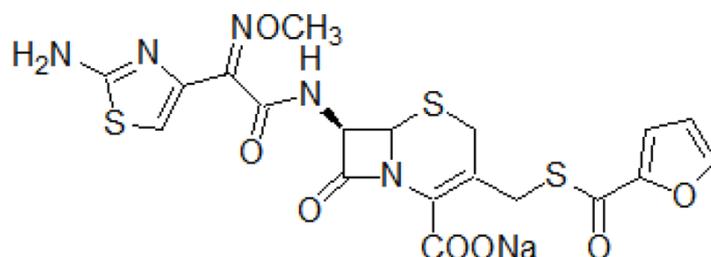


图2-3-4 结构式

分 子 式： $C_{19}H_{16}N_5O_7S_3 \cdot Na$

分 子 量：545.55

化学名称：[6R-[6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-氨基-4-噻唑基) (甲氧亚氨基) 乙酰基]氨基]-3-[[(2-咪喃羰基) 硫代]甲基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸钠盐

理化性质：白色至灰黄色粉末；无臭，有引湿性。

质量标准：符合企业内控质量标准。

临床用途：是头孢菌素类兽医临床专用抗生素，为广谱抗菌药。对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有较强的抗菌作用。头孢噻呋作用于转录肽酶而阻断粘肽的合成，使细菌细胞壁缺失而达到杀菌作用。主要用于菌毒重症感染和禽的大肠杆菌、沙门氏菌。①病毒、细菌全身或局部感染所致的高温高热、咳嗽、喘气、呼吸困难、皮肤发红发紫、耳根发紫、口蹄溃烂、流产死胎、转圈、后肢麻痹、不食、卧地不起、便秘和拉稀等；②传染性胸膜炎、放线杆菌、多杀性巴氏杆菌、易变形链球菌、仔猪黄白痢、沙门氏菌、副嗜血杆菌、萎缩性鼻炎、衣原体等；③家畜产前产后高热、子宫内膜炎、乳腺炎、无乳少乳综合征、蹄叶炎、腐蹄炎、牛羊巴氏杆菌、运输热、肺炎、鼻萎缩等。

(二) 原辅料、包装材料规格、质量标准

表2-3-2 原辅料、包装材料规格、质量标准

序号	名称	单位	消耗定额/kg	质量标准	备注
—	原辅料				
1	头孢噻吩	kg	1.35	企业内控质量标准	无
2	二氯甲烷	kg	1.37	企业内控质量标准	无
3	异辛酸钠	kg	0.43	企业内控质量标准	无
4	四氢呋喃	kg	1.57	企业内控质量标准	无
5	乙醇	kg	1.18	企业内控质量标准	无
6	活性炭	kg	0.04	企业内控质量标准	无
二	包装材料				
1	原料药桶	只	0.04 或0.1	企业内控质量标准	当地
2	标签说明书	张	0.04或0.1	企业内控质量标准	当地
3	内包装袋	个	0.04或0.1	企业内控质量标准	当地

(三) 化学反应过程（包括副反应）及生产流程图（工艺及设备流程）

1. 化学反应过程（图2-3-5）

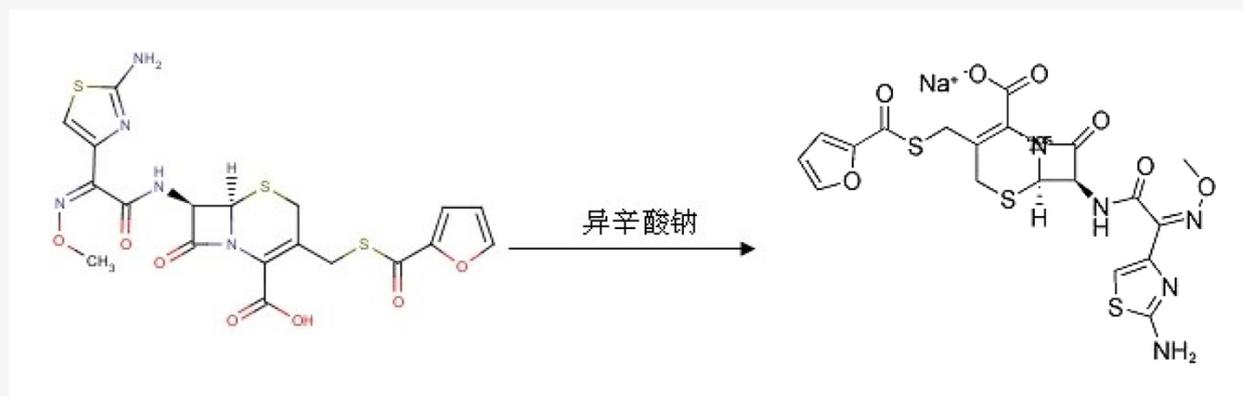


图2-3-5 化学反应过程

2. 工艺流程图 (图2-3-6)

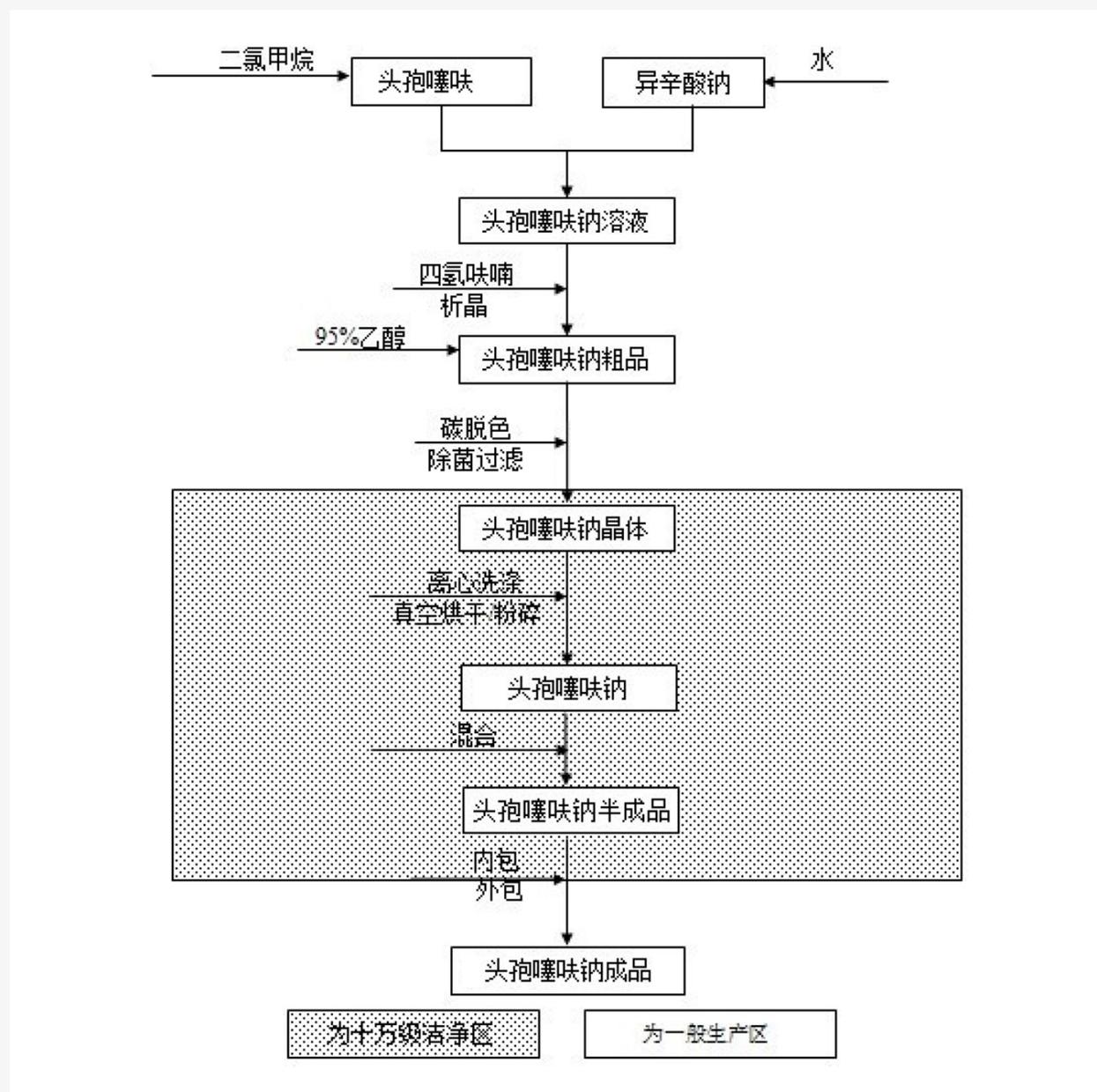


图2-3-6 工艺流程图

(四) 工艺过程 (包括需验证的工艺过程及说明)

1. 工艺简述

- (1) 头孢噻吩钠的制备。在反应釜中加入700L二氯甲烷，搅拌，降温至0℃~5℃。投入头孢噻吩138kg。将异辛酸钠44kg溶于550L水中，后滴加入反应釜中，控温0℃~5℃搅拌反应1h，静置分液，下层有机相用无水硫酸钠干燥回收溶剂重复利用。水相中加入800L四氢呋喃，晶体析出，0℃~5℃养晶2h，物料离心用四氢呋喃洗涤再甩干，离心母液送外厂溶剂回收。

- (2) 头孢噻唑钠的精制。离心固体再用乙醇600L加热溶解，加入4kg活性炭脱色过滤。降温析晶，离心甩干，真空干燥控温30℃~35℃得浅黄色粉末状结晶产物。经粉碎称量得头孢噻唑钠102kg。总收率70%。离心母液送精馏溶剂回收乙醇。精馏废渣和过滤的活性炭送危废处理。
- (3) 干燥。将待烘干头孢噻唑钠装入方形真空烘箱中，关闭进料门，开启自动装置电源，设定烘干温度为30℃；开启抽真空系统，当真空度 $\leq 0.06\text{MPa}$ ，开启循环热水（30℃~35℃）进出阀门，烘干时间为3h。
- (4) 过筛粉碎。将已烘干的物料转移至粉碎过筛室，对头孢噻唑钠放入粉碎机粉碎，粉碎机加80目筛，粉碎后，用80目筛进行过筛，应能全部通过，质检员检验合格后，方能转入混合室进行混合。
- (5) 混合。将已粉碎好的头孢噻唑钠转移至混合室，加入混合机混合15min后，质检员检验合格后，转入内包工序。
- (6) 包装。接到品管部的半成品检验合格报告单后，可下达批包装指令，对半成品进行包装，质检员对内包重量进行复核，重量应在24.95~25.05kg之间，且总平均装量不得少于25kg。内包完成后，转入外包间装入纸桶，密封严实，贴上标签，转入成品待检区，品管部检验合格，下达成品检验合格报告单后，办理入库手续，入库。
- (7) 需要验证的工艺及说明（表2-3-3）。

表2-3-3 需要验证的工艺及说明

工艺需验证项目	工艺说明
离心时间	达到减失重量<20%所需最佳离心时间
烘干时间	达到水分2.8%。所需最佳烘干时间
粉碎过筛	应能全部通过五号筛
混合时间	色泽均匀，无花纹色斑
包装	装量应在24.95~25.05kg之间，封口应严密，无泄漏

(五) 生产工艺和质量控制检查（包括中间体检查），中间体和成品质量标准

例如：头孢噻吩钠的生产操作法。

(1) 头孢噻吩钠的制备。

生产前的准备及检查：检查真空泵、高位槽、阀门、电器开关、搪玻璃反应罐、过滤器是否正常。校正衡器、检查灵敏度。检查核对原材料名称、规格、数量并进行复核。

生产中的操作及检查：用泵输送二氯甲烷700 L至1号高位槽，然后打开出料口把二氯甲烷放入1号反应釜中。关闭出料口，开启搅拌，开启冷媒水进出阀门，观察温度显示达到20℃，打开投料口，投入头孢噻吩138kg，搅拌至溶解，备用。投料完毕。

(2) 精制。

(3) 烘干。

(4) 粉碎、过筛。

(5) 混合。

(6) 内包装。

(7) 外包装。

(8) 原辅材料（表2-3-4）、中间体（表2-3-5）、成品的质量标准（表2-3-6）。

表2-3-4 原辅料标准

头孢噻吩	TEC-ZL-504-00
异辛酸钠	TEC-ZL-011-00
四氢呋喃	TEC-ZL-028-00
二氯甲烷	TEC-ZL-035-00
乙醇	TEC-ZL-001-00
活性炭	TEC-ZL-039-00

表2-3-5 中间体质量标准

头孢噻吩钠中间体内控质量标准	TEC-ZL-404-00
----------------	---------------

表2-3-6 成品质量标准

头孢噻吩钠内控质量标准	TEC-ZL-504-00
-------------	---------------

(9) 生产过程的质量标准及控制检查。

(六) 技术安全与防火（包括劳动保护环境卫生）

(1) 技术安全及劳动保护。

(2) 工艺卫生。

人净化程序

第一次换鞋→脱外衣→洗手→烘干→第二次换鞋→穿洁净工作服→手消毒→缓冲室→十万级洁净区

表2-3-7 工作服清洗频次

区域	清洗频次
十万级洁净区	每2天1次
一般生产区	≥2次/周

表2-3-8 工作服区域标准

区域	衣.裤.帽	鞋	手套
十万级洁净区	浅蓝色	白色	乳胶
一般生产区	深蓝色	白色	乳胶

人净化程序

物料→除外包装灰尘→脱外包→一般生产区

物料→除外包装灰尘→脱外包→75%乙醇擦拭消毒→紫外线消毒
30min→十万级洁净区

十万级洁净区利用臭氧对空气进行消毒（每两周一次）；75%乙醇溶液及0.1%新洁尔灭溶液（每月轮换1次）对地面、工作台、墙壁、设备外壁、地漏等进行消毒（每周一次）。

(七) 综合利用（包括副产品回收品的处理）与三废治理（包括三废排放标准）

例如：乙醇离心母液回收再利用，精馏废水排入污水处理站处理后达标排放（图2-3-7）。

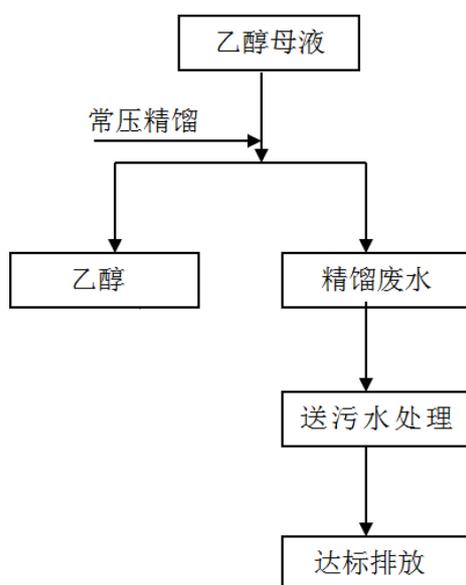


图2-3-7 乙醇母液回收

废二氯甲烷用无水硫酸钠干燥后重复利用。硫酸钠经烘干后重复利用。

四氢呋喃离心母液送外厂回收再利用。

精制使用过的活性炭送危废处理。

出水水质达到《污水综合排放标准》（GB8978-1996）三级排放标准（表2-3-9）。

表2-3-9 出水水质达到《污水综合排放标准》（GB8978-1996）三级排放标准

序号	项目	出水水质
1	CODcr	≤500mg/L
2	BOD5	≤300mg/L
3	NH ₃ -N	≤35mg/L
4	pH 值	6~9

项目检测 >



任务四

中试放大



任务目标

1. 了解正交试验的定义。
2. 掌握正交设计的基本方法和步骤。
3. 对正交试验结果进行正确的统计分析。
4. 了解生产工艺规程的基本要求。
5. 熟悉中试放大的基本方法，掌握中试放大的任务和解决的问题。

一、正交实验

生产中工艺路线每一个单元反应的条件都需要进一步优化，都需要进一步做大量实验。为了减少实验量，并且能达到最好的实验结果，这就需要用一定的方法来安排实验的关键点，对实验进行设计。而正交实验是以实践为基础，利用一套规格化的表来安排实验的方案以及分析实验的结果，以较少的实验次数较小的代价而获得较正确的结论和较好的实验结果。

正交试验是研究多因素多水平的又一种设计方法，它是根据正交性从全面试验中挑选出部分有代表性的点进行试验，这些有代表性的点具备了“均匀分散，齐整可比”的特点，正交试验设计是分式析因设计的主要方法，是一种高效率、快速、经济的实验设计方法。正交试验设计就是利用已经造好的表格（正交表）来安排实验并进行数据分析的一种方法。

正交表常采用如下形式表示。

$$L_n (t^q)$$

其中：L——正交表代号。

n——正交表行的数目（试验次数）。

t——水平数。

q——正交表列的数目（因子数）。

示例：

$$L_8 (2^7)$$

其中：8——此表行的数目（试验次数）。

2——水平数。

7——此表列的数目（最多可安排的因子数）。

正交试验设计步骤如下。

- (1) 根据问题要求和条件控制因素水平。
- (2) 根据因子和水平数选取合适的正交表。
- (3) 根据正交表给出实验方案，进行实验。
- (4) 对实验结果进行分析。

☑ 例

某公司需要提高产品收率，选择了六个相关因素进行试验，分别是溶液pH、反应时间，反应压力，酸，滴加的温度，催化剂，并选择了需要实验的参数水平：pH (6.0, 7.0)，反应时间 (2h, 2.5h)，反应压力 (10Pa, 15Pa)，酸 (HCl, H₂SO₄) 滴加的温度 (68℃, 72℃) 催化剂 (不加, 加4%) 请找到最适合的反应条件。

解



二、中试放大的基本方法

在化学反应中反应的本质不会变化，但化学反应的最佳工艺条件则有可能随实验大小和设备大小的不同而发生改变。在生产过程中，如果将实验室阶段的最佳工艺条件不发生改变的任何变动的搬到生产中去，有可能因为传热搅拌投料量等的变化发生溢料或是爆炸，造成副反应增多，产量达不到等不良生产后果。中试放大就是在实验室小规模生产工艺路线打通后，在模拟工业化生产的条件下，采用该工艺，以验证放大生产后原工艺的可行性。从而保证研发与生产时工艺的一致。中试放大是实验室研究和工业化生产的桥梁，它是药品研发到生产的必由之路，也是降低产业化实施风险的有效措施。

（一）中试放大的基本方法

在实际生产中使用的中试放大方法：经验放大法、相似放大法、数学模拟放大法。

1. 经验放大法

经验放大法主要是凭借经验通过逐级放大（小试装置—中间装置—中型装置—大型装置）来摸索反应器的特征。它也是目前药物合成中采用的主要方法。

★注意事项

经验放大法需要注意：

- (1) 反应装置与提供经验数据的装置，保持完全相同的操作条件。
- (2) 一般每级放大10~30倍，放大倍数不宜过大。

经验放大法是根据空时得率相等的原则，即虽然反应规模不同，但单位时间、单位体积反应器所生产的产品量或处理的原料量是相同的，通过物料平衡，求出未完成规定的生产任务所需处理的原料药后，得到空时得率的经验数据，即可求得放大反应所需反应器的容积。

2. 相似放大法

相似放大法主要是应用相似理论的原理，按照相似数相等的原则进行设备及工艺条件放大的方法。此法具有一定的局限性，它一般只适用于物理过程的放大，例如药品生产中的产品分离与精制，以及药品的后处理过程，经常采用此方法，而对于化学反应过程的放大，一般不采用此法。

3. 数学模拟放大法

数学模拟放大法主要是通过建立数学模型，通过计算机来进行模拟计算的放大方法。此方法是在掌握了对象规律的基础之后，通过合理简化，运用数学对其进行描述，利用计算机，以等效为标准，对其进行建立设计模型，以小试、中试的实验结果对数据模型进行修正，最终形成对应的设计软件。费用省、建设快是数学模拟放大法最大的特点，也是今后放大技术的发展方向。

4. 关键环节放大法

中试放大时，有时不必做全工艺流程放大，只需要对流程中某几个关键环节的进行放大。中试放大采用的装置，可以利用反应条件和操作方法等内容对中试放大进行选择或设计，并按照工艺流程进行安装，中试放大也可以在适应性很强的拥有各种规格的中小型反应罐和后处理设备的多功能车间进行。

此外，微型中间装置的发展也很迅速，即采用微型中间装置替代大型中间装置，为工业化装置提供精确的设计数据。

(二) 中试放大的基本条件

实验进行到什么阶段时才能进行中试放大呢？理论上讲，中试是小试工艺与药品设备的结合问题，需要具备下列条件：

- (1) 实验室小试要求：进行小试试验时小试收率稳定，产品质量可靠并且产品收率稳定。
- (2) 工艺条件的要求：工艺条件已经确定，产品、中间体和原料的分析方法已经制定。
- (3) 已进行了设备、管道等材料耐腐蚀实验。
- (4) 物料衡算：进行了物料衡算并且三废问题已有初步的处理方法。
- (5) 原料的要求：原料的规格、单耗数量基本确定。

(6) 安全生产：对安全生产的基本要求已经确定。

中试放大在多功能车间进行，多功能车间又称综合车间，它是为了适应医药工业产品品种多产量差别大，品种的发展和淘汰较快等特点而发展起来的，可实行多品种生产的特定车间。其拥有各种规格配套齐全的中小型反应罐和废液处理设备，此外配备一些通用设备，包括高压反应、加氢反应、消化反应、烃化反应、有机溶剂的回收装置、混合液体的精馏装置等。这种多功能车间可以进行中试放大，还可以进行小批量药物的生产。

三、中试放大的任务和需要解决的问题

(一) 中试放大工作步骤

中试生产的原料药一般需要供临床试验，因此中试生产的一切活动要符合《药品生产质量管理规范》（GMP），产品的质量和纯度要达到药用标准，美国FDA规定，在新药申请（NDA）时要提交原料药中试生产（或今后大规模生产）的资料。原料药和中间体中试放大的工作步骤按以下程序进行。

- (1) 依据小试操作步骤和配料比进行小试物料衡算，物料衡算要包括原材料消耗（包括回收溶剂的回收估算）和生产成本估算。确定中试工艺流程、配料比、操作步骤、反应影响因素、设备选型、安全防护等。
- (2) 依据流程图和中试工艺进行中试工艺装置的设计，依据工艺设计图进行设备布置，按工艺流程进行设备安装和调试。
- (3) 在设备完备的情况下，依据小试操作步骤和流程来编制中试工艺规程（试行）和岗位操作规程（试行）。
- (4) 配合车间人员的操作培训，进行试车。试车的一般原则是先分步进行，考察每步操作和试车情况，然后再综合试车。
- (5) 开始正式试验。正式试验过程中要考察的项目主要有：验证工艺，稳定收率；验证小试所用操作；确定产品精制方法；验证溶剂回收套用等方案；验证工业化特殊操作过程；详细观察各步反应热效应；确定安全性措施。
- (6) 提出工业化生产工艺方案，并确定大生产工艺流程。依据中试提供的数据，可进行工艺过程和设备选型，进行工业化生产设计、安装、试车，正式投入生产。

(二) 中试放大的任务

在药品生产实践中，以下十点是中试放大阶段的主要任务。

(1) 工艺路线和单元反应操作方法的确定。

在一般情况下，药品工艺路线和单元操作方法在小试阶段已确定，如果在放大阶段暴露出工艺路线难以解决的问题或操作方法时，应重新选择和进行中试放大。

例如：对乙酰氨基酚中间体对氨基苯酚的制备，小试研究证实，硝基苯电解还原苯胺一步制备对氨基苯酚，收率高，产品质量好，环境污染小，是最适宜工业化生产的方法。但在中试放大的工艺复审中，发现该工艺中铅电极腐蚀严重，电解过程中产生的大量硝基苯蒸气难以排除，电解过程中产生的黑色黏稠状副产物附着在铜网上致使电解电压升高，必须经常拆洗电解槽等，严重影响产品质量、收率，因此目前工业化生产不得不改用催化氢化工艺路线。

(2) 设备材质与形式的选择。

对于设备的材质和形式，在中试放大阶段需要考虑，如果物料是具有腐蚀性，那设备材质选择尤为重要。

例如：二甲基亚砜是一种含硫有机化合物，具有消炎，抗水肿和局部止痛的作用，在药品生产工艺中发现含水1%以下二甲基亚砜对钢板的腐蚀作用很小，当其含水量达5%时，对钢板腐蚀作用强烈，后经多次实验，发现它对铝板的腐蚀作用比钢板小，所以含水5%的二甲基亚砜的反应容器应使用铝板制造。

(3) 搅拌器的形状和搅拌速度的考察。

药物合成中的反应多属于非均相反应，反应的热效应也比较大。在小试中，因为物料体积较小，传热传质问题不明显，一般的搅拌器就能解决所有

问题，但进行到了中试放大阶段后，随着物料的体积增大，对于搅拌器的形状和搅拌速度要求就高，因此它们就显得非常重要，一旦选择不当，就会造成局部浓度和温度过高，不但发生副反应，影响收率和质量，而且可能导致不安全事故的发生。

例如：儿茶酚与二氯甲烷在固体氢氧化钠和含有少量水的二甲基亚砷的存在下。制备黄连素中间体胡椒环的中试放大时，初始采用182r/min的搅拌速度，因搅拌速度过快，其反应过于激烈，会经常发生溢料现象。之后，经过多次尝试，将搅拌速度下降到56r/min，反应温度控制在90℃~100℃，通过这些操作，使收率达到了90%以上。

(4) 反应条件的进一步研究。

中试放大的基本条件不一定是小试阶段获得的最佳反应条件，因此，必须对影响反应的主要因素进行深入的有针对性的研究，掌握主要因素变化规律，从而确定中试放大阶段的最佳工艺条件。工艺中放热反应的加料速度、搅拌速度、换热器的传热面积，加热剂用量，冷却剂用量、反应温度、溶剂，催化等是中试放大阶段重点研究和考察的工艺条件。

(5) 工艺流程和操作方法的确定。

因为中试放大阶段物料较小试阶段增加，在制药工艺中，中试阶段发生的反应与后处理的操作方法不完全同于小试，中试放大着重考虑：工艺上缩短工序，简化操作，使用新技术新工艺。劳动强度上要考虑加料方法和物料的输送等环节。

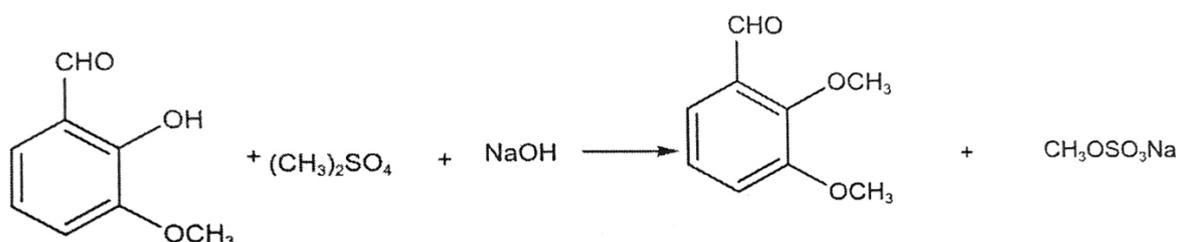


图2-4-1 硫酸二甲酯制备甲基香草醛

开始，中试放大应用小试时的操作方法，将邻位香兰醛与水一起加入反应罐，升温至回流，而后加入硫酸二甲酯和氢氧化钠溶液，反应完成后，降温、冷却、结晶、过滤、水洗，将滤饼自然干燥，然后将其加入精馏罐内，减压蒸出甲基香兰醛，这种操作方法复杂，而且精馏时容易爆炸，小试收率83%，中试收率78%。

为了进一步简化工艺，提高了收率，利用新技术相转移催化反应。在反应罐内一次性全部加入邻位香兰醛、水、硫酸二甲酯，再加入苯使反应物分为两相，加入相转移催化剂在搅拌下温度升至65℃~75℃，慢慢滴入氢氧化钠溶液，碱与邻位先生成钠盐，再与硫酸二甲酯反应产物立即转入苯层，而甲基硫酸钠留在水层反应完毕，分出本层蒸馏即得甲基香兰醛收率在95%以上。

(6) 进行物料衡算。

物料衡算是指在恒算范围内，单位时间带进系统的总物料量=单位时间带出系统的物料量+损失的物料量。

当各步工艺条件和操作方法确定以后，将对中试放大中一些收率低，副产物和三废较多的工序进行物料衡算，明确反应中生成的气体液体或固体的种类组成含量，解决薄弱环节，提高效率，回收副产物并综合利用防治三废。

(7) 安全生产与三废防治的研究。

小试阶段时所用物料少，因安全及三废的问题没有那么突出，针对这些，我们只是从理论上提出建议。到了中试阶段，随着物料处理量的增大，安全生产和三废问题变得很重要，在放大阶段对于反应中使用的易燃、易爆、有毒的原料和溶剂的安全生产与劳动保护等问题进行深入分析，制定切实可行的安全技术措施和三废防治方案。

(8) 原辅材料中间体的物理性质和化工常数的测定。

在放大阶段，安全生产前提是查找和测定生产中使用的原辅材料，中间体的物理性质以及化工常数，并根据这些物理性质和化工常数制定操作规范和安全措施保障生产安全。比热、黏度、熔点、闪点、沸点、爆炸极限等是常常需要查找和测定的物理性质和化工常数。

(9) 原材料中间体质量标准的制订。

原材料、中间体的质量，对反应和产品的质量关系很大，它将影响反应的进行、收率、药品的质量和药效。

(10) 消耗定额、原料成本、操作工时、生产周期的计算。

消耗定额是指生产1kg成品所消耗各种原料的kg数。消耗定额越大，生产成本越高，三废越多。

原料成本是指生产1kg成品所消耗各种物料价值的总和，若想达到较高的经济效益，生产成本需要降低。

操作工时指每一操作工序从开始到终了所需要的实际时间（以小时计）。生产中安排操作工人的人数和操作是以操作工时为基础的。

生产周期指从合成的第1步反应开始，到最后一步获得成品为止，生产一个批号的成品所需要的时间总和（以工作天数计）。

(三) 中试放大中需要解决的问题

中试放大重点解决以下问题。

(1) 原辅材料规格的过渡实验。

为了保证小试阶段实验结果的稳定性和准确性，此阶段所使用的原辅材料的试剂规格，纯度较高，杂质少。到了中试和工业化工生产中，为了降低成本大多改用工业规格的原辅料。因原辅料规格改变了，则需要考察它对反应收率和产品质量的影响。

(2) 设备材质和腐蚀实验。

在小试阶段进行的反应和后处理过程，都是在玻璃仪器中进行。到了工业化生产中反应和后处理过程，都要在各设备内进行。一些腐蚀性原辅料和溶剂，对设备的材质有特殊的要求。利用腐蚀实验观察物料对设备的腐蚀情况，从而解决设备材质问题。在工艺进程中有时某些设备的材质对合成反应有极大的影响，严重时会导致反应的失败。例如，冰乙酸或乙酸酐对钢板有强的腐蚀作用，经中试设备材料腐蚀性实验发现冰乙酸或乙酸酐对铝的作用极微弱，因此生产中可采用铝质材料制作，回流蒸馏管、冷凝器和生产容

器。一般来说反应在酸性介质中进行，应采用防酸材料的搪玻璃反应釜，如果反应在碱性介质中进行，则采用不锈钢反应釜；储存浓盐酸，采用玻璃钢储槽，储存浓硝酸采用铝制储槽，储存浓硫酸采用铸铁储槽。

(3) 反应条件限制试验。

工艺研究中得到的最适宜工艺条件，例如：温度、压强、pH等，是一个许可范围。为了确保安全生产和正常生产，有时需要对工艺条件的限度进行实验，有意安排一些破坏性实验。尤其针对反应条件要求苛刻，超过一定限度就可能造成反应失败，或是有可能发生安全事故，产品收率降低，质量不合格等现象，更要进行此项实验。

(4) 反应后处理方法的研究。

反应后处理过程一般都是物理过程，指从化学反应结束到得到产品的全过程，包括分离母液回收物料干燥等后处理过程对提高反应的收率，保证药品的质量，减轻劳动强度，提高劳动生产率都非常重要。

四、生产工艺规程

(一) 制定生产工艺规程

工艺规程是生产技术管理工作的指导性文件，是企业各部门都必须共同遵守的技术指南和准则，是组织与指导生产的主要依据，各部门必须严格依照工艺规程的要求，搞好人、机、物、法和环境等几个方面的关系，加强质量安全环境保护的监督监测工艺规程要严格编制严格执行，并根据技术改进。结合科研成果的应用，适时进行修订，实行动态管理。

(二) 编制工艺规程的原则

已实施GMP为指导原则，编制时要有充分的科学依据，采用先进的技术和装备，做到指标先进，优质高效低耗和安全编制工艺规程，要规范化和标准化。

(三) 编制工艺规范的范围

(1) 常年生产的产品（包括中间转产的）要编制工艺规程。

(2) 新产品在投产前一般先制定临时工艺规程，因为在试车阶段有时难免要做些设备上的调整，在生产达到稳定后再制定正式的工艺流程。

(四) 工艺规程的内容

- (1) 产品概述：产品名称、化学结构、理化性质、质量标准、临床用途、包装规格与要求储藏条件等。
- (2) 标准及规格：原辅材料包装材料的质量标准及规格（包括水质）。
- (3) 流程：查询反应过程及生产流程，工艺流程及设备流程。
- (4) 工艺过程：配料比、工艺过程、主要工艺、控制点、异常现象及处理方法。
- (5) 质量标准和检验方法：原料中间体，半成品的质量标准和检验方法。
- (6) 安全和环境：技术安全与防火劳动保护和环境卫生。
- (7) 综合利用与三废治理：副产品回收品的处理及三废排放标准。
- (8) 操作工时与生产周期：操作工时记述了各工序的操作时间，并计算各工序的生产周期及生产总周期。
- (9) 劳动组织及岗位定员。
- (10) 设备一览表及主要设备生产能力计算表：设备一览表列举生产本产品所需要的全部设备，包括名称、数量、材质、容积、性能、仪表的规格型号，所附电机功率以及主要设备能力计算表是根据各台主要设备的单位实际负荷量及昼夜使用时间计算得到的单个设备批号产量与各台主要设备的利用率。
- (11) 生产技术经济指标和原材料能耗消耗定额、各分布收率及总收率、收率计算方法。劳动生产率原料及中间体消耗定额成本。
- (12) 物料衡算及物料利用率的计算。
- (13) 物质的理化常数，曲线图表、计算公式、换算表。
- (14) 供修改时登记批准日期文号和内容等。

项目检测01 >



项目检测02 >



项目检测03 >



任务五

制药新技术



任务目标

1. 了解常用的制药新技术。
2. 制药工艺中为了使反应条件更温和，收率提高，操作更为便捷，工艺改革是大家着重研究的问题。
3. 常用的新技术有固相酶技术，相转移催化反应，微生物催化反应等。

一、固相酶技术

酶是一种催化剂，具有高度的选择性，在温和的条件下进行高效催化反应。固相酶是将酶或含酶细胞固定在某一固定载体上，成为具有酶活性的固体催化剂，它具有一定的机械强度，以柱的形式参与反应，让反应物通过该柱，使生产连续化、自动化、产品易分离，固相酶还可多次连续使用。

固相酶技术在半合成抗生素的生产中被广泛使用，用固相酶裂解青霉素G制备6-APA；用6-APA与D-苯甘氨酸乙酯缩合制备氨苄青霉素，均用到该技术。

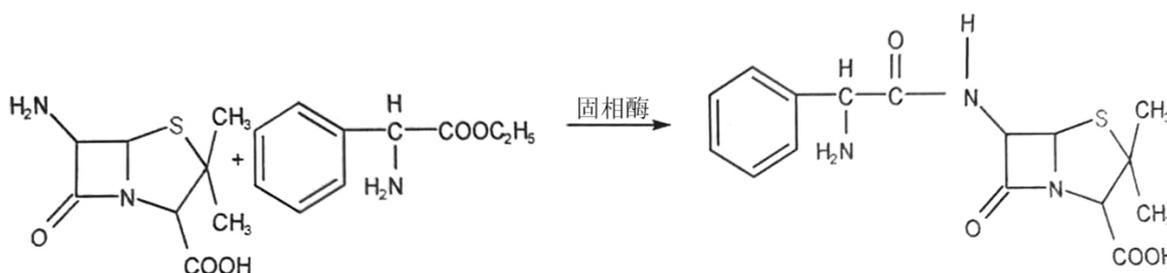


图2-5-1 氨苄青霉素反应

二、相转移反应

药物合成反应中经常遇到非均相反应，非均相反应的特点是速度慢效果差，有的甚至不反应，为解决此问题发展出一种新型试剂及相转移试剂。

相转移试剂是一种有机试剂，在非均相反应中，它将一相中的反应物转移到另一相中，增加两相的接触机会，改变反应物的浓度，加快反应速度常用的相转移试剂，有鏊盐和大环多醚类化合物。

相转移反应在烃化反应、缩合反应、消除反应、氧化还原反应中广泛被使用。

三、微生物催化反应

生物体内进行着许多化学变化，如氧化、还原、水解、酯化缩合等这些反应都是在室温下微生物（酶）的参与下，在体内进行着复杂、专一、高效率的反应，如果这些反应用化学试剂在体外进行，通常需要高温、强酸、强碱、强氧化剂等条件，所以生产中就利用微生物能催化复杂的反应且专一、收率高的特点应用到药物的合成中。

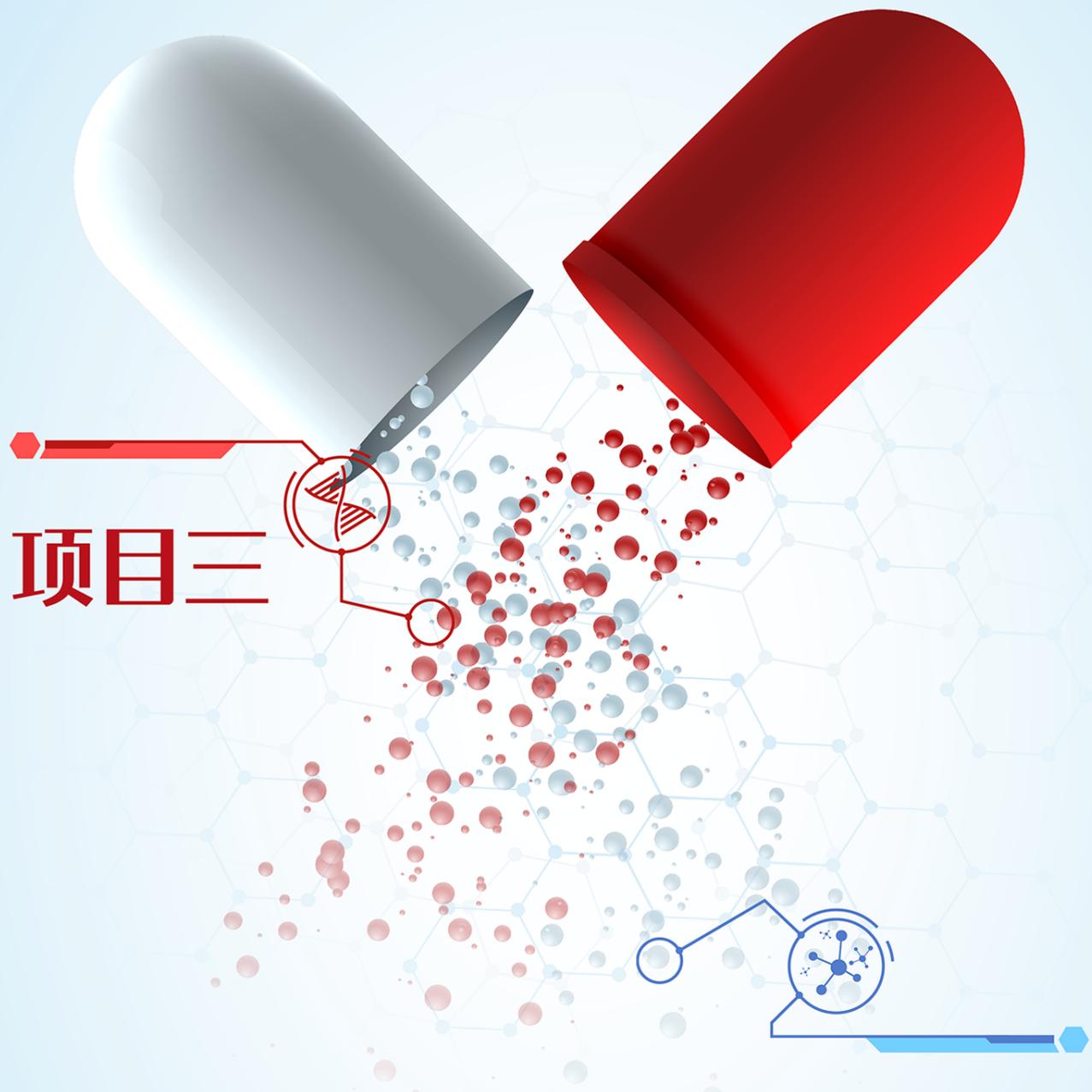
甾体药物合成中因空间位阻大，引进基团比较难，不仅步骤长收率低，成本高，而且易构体较多，用微生物酶做催化剂解决了所有问题。

项目检测01 >



项目检测02 >





项目三

生物原料药生产技术

任务一

认识生物制药



任务目标

1. 了解生物药物的概念、特点、种类。
2. 掌握微生物制药和生化药物的一般工艺过程。
3. 了解生物制药工业的发展方向。

以发酵工程为中心，以基因工程为主导，包括细胞工程、酶工程在内的现代生物体系发展迅猛，对人类揭示生命现象的奥秘有重大的理论意义，日益影响和改变着人们的生产和生活方式。目前全世界的医药品已有一半是生物合成的，特别是合成分子结构复杂的药物时，它不仅比化学合成法简便，而且有更高的经济效益，具有很大的发展前景。

一、生物制药的概念

生物制药是指利用生物体或生物过程在人为设定的条件下制备具有生理活性的药物。其主要研究内容包括发酵工程制药、基因工程制药、细胞工程制药和酶工程制药四大类。常见的生物药物有疫苗、抗生素、抗毒血清、胰岛素等，广泛应用于医学的各领域，在疾病治疗、预防、诊断等方面发挥着重要的作用。

二、生物药物的特点

- (1) 生物技术药物绝大多数是生物大分子内源性物质，即蛋白质或多肽类药物。

- (2) 临床使用剂量小，药理活性高，副作用少，很少有过敏反应。
- (3) 这类药物稳定性差，在酸碱环境或体内酶存在下极易失活。
- (4) 这类药物分子量大，时常以多聚体形式存在，很难透过胃肠道黏膜的上皮细胞层，所以吸收很少，不能口服给药，一般只有注射给药一种途径，这对于长期给药的病人而言，是很不方便的。
- (5) 很多此类药物的体内生物半衰期较短，从血中消除较快，因此在体内的作用时间较短，没有充分发挥其作用。

三、生物药物的分类

生物药物可按照其原料来源、生物的化学本质和化学特性，生理功能与临床用途等不同方法进行分类，由于生物药物的原料结构多样，功能广泛，因此任何一种分类方法都会有不完善之处。

(一) 按原料来源分类

该分类方法有利于对不同原料进行综合利用、开发研究。

- (1) 天然生物材料。生物药物原料以天然的生物材料为主，包括人体、动物、植物、微生物、海洋生物等。
- (2) 人工制得的生物原料。随着生物技术的发展，有目的人工制得的生物原料成为当前生物制药原料的主要来源。如用免疫法制得的动物原料、用基因工程制得的微生物或其他细胞原料等。

(二) 按生理功能与临床用途分类

生物药物广泛应用于医学的各领域，可分为治疗药物，预防药物，诊断药物和其他生物医药用品。按此法分类，有利于临床应用。

(三) 按药物的化学本质和化学特性分类

该分类方法有利于对同类药物的结构与功能的相互关系进行比较研究，有利于对制备方法、检测方法的研究。主要包括氨基酸类药物及其衍生物、多肽和蛋白质类药物、酶类药物、核酸及其降解物和衍生物、多糖类药物、脂类药物、维生素与辅酶等。

四、生物制药工艺过程

(一) 微生物制药工艺过程

微生物制药即工业微生物发酵制药过程，是指利用微生物体的生长代谢将物料加工成所需药品的工业化过程。选育遗传工程菌种，依赖于发酵工程技术，从微生物细胞内或其代谢产物中获得产品，因此发酵工程技术是微生物制药的基础。

1. 微生物制药的工艺过程

微生物制药工艺过程一般包括选育和培养菌种、菌体生长代谢的发酵、后期提取纯化。具体包括生产菌种的选育培养及扩大，培养基的制备，设备与培养基的灭菌，无菌空气的制备，发酵工艺控制，产物的分离、提取与精制，成品的检验与包装等（微生物制药工艺具体内容将在本项目任务三—任务八  详细介绍）。

2. 微生物制药工业的发酵类型

- (1) 微生物菌体发酵是以获得具有某种用途的菌体为目的的发酵，菌体发酵可用来生产一些药用真菌。
- (2) 微生物酶发酵是通过微生物发酵手段来实现酶的生产，用于医药生产和医疗检测，如用青霉素酰化酶生产半合成青霉素所用的中间体6-APA，胆固醇氧化酶用于检查血液中固醇含量等。
- (3) 微生物代谢产物发酵是利用微生物发酵获得不同的代谢产物，包括初级代谢产物和次级代谢产物。初级代谢产物是菌体在对数生长期产生的、生长繁殖必需的产物，如氨基酸、蛋白质、维生素、核酸等。次级代谢产物是菌体在生长静止期中合成的与菌体生长繁殖无明显关系的产物，如抗生素、细菌毒素等。
- (4) 微生物转化发酵是利用微生物细胞中的一种或多种酶，把化合物转变为结构相关、更有经济价值的产物。如甾类转化，从胆酸合成可的松需37步化学反应，用微生物转化减少到11步化学反应，故利用微生物转化法实现复杂药物的合成。
- (5) 生物工程细胞发酵是利用生物工程技术对获得的细胞进行培养的新型发酵过程，产物多种多样，如单克隆抗体。

（二）生化药物的工艺过程

传统的生化药物主要是来源动物器官、组织、血液经提取获得的一大类内源性生理活性物质。传统生化药品的制造包括以下工艺过程：

生物材料的选取→预处理→提取活性部分→有效成分的分离、纯化→制剂

五、生物药物发展过程

按照制品的纯度、工艺特点、临床疗效等，生物药物的发展分为三个阶段。

第一阶段的生物药物是利用生物材料加工制成的含有某些天然活性物质的粗制剂，产品产量少、纯度和效价低。如肾上腺提取物、混合血清等。

第二阶段的生物药物是应用生化分离技术从生物体中制取具有针对治疗作用的特异生化成分的生物药物。如猪、牛胰岛素、人丙种球蛋白、狂犬病免疫球蛋白等。抗生素生产也随着菌种生产能力的提高、发酵工艺和分离技术的进步及半合成技术的发展，降低成本，扩大产量，提高治疗效果，满足市场需求。

第三阶段的生物药物是应用生物技术生产的天然生物活性物质，通过蛋白质工程原理制造的具有比天然物质活性更高的类似物，或与天然物质结构不同的全新药理活性成分的生物药物，如口服的肽、甲丙脯酸等。同时各种免疫诊断制品和治疗用生物制品也迅速发展。

六、生物制药业的现状及发展方向

生物技术是全球发展最快的技术之一，而生物技术最活跃的应用领域是生物医药工业，生物制药被投资者作为成长性最高的产业之一。有关统计资料表明，全球生物技术药品市场每年保持12%甚至更高的增长速度，虽然生

物技术药品目前在全球1500亿美元的药品市场中仅占8%，但能弥补化学药品的缺陷，具有极强的生命力和成长性。

我国生物医药产业发展方向是紧密跟踪国外生物医药开发研制的最新动向，围绕生物技术新兴产业的建立和传统产业的改造发展我国的生物技术药品，加强我国具有科技和资源优势项目的研究，增强技术革新和产品的创新能力，逐步形成我国在生物医药领域的优势技术和产品，今后我国生物医药发展的方向分为以下几个方向。

- (1) 中草药及其有效生物活性成分的发酵生产。中草药经发酵、酶化，其有效成分被充分分离、提取，使具有生物活性，并含有大量的活性酶，服用后被人体组织细胞迅速吸收达到祛病、健体、双向免疫调节的功能，更好地发挥中草药这一天然药物的药效作用。因此应用现代生物技术规模化提取中草药的有效生物活性成分，发展具有中国特色的生物技术医药工业。
- (2) 改造抗生素工艺技术。采用基因工程与细胞工程技术和传统生产技术相结合的方法，选育优良菌种，研究并尽快使用到大规模生产中。加快应用现代生产技术，生产高效、低毒的广谱抗生素。
- (3) 大力开发疫苗与酶诊断试剂。我国重点开发乙肝基因疫苗与单克隆抗体诊断试剂。
- (4) 开发活性蛋白与多肽类药物。
- (5) 开发靶向药物，开发重点是肿瘤药物。
- (6) 发展氨基酸工业和开发甾体激素。应用微生物转化法与酶固定化技术发展氨基酸工业和甾体激素，并对现在传统生产工艺进行改造。
- (7) 人源化单克隆抗体的研究开发。
- (8) 血液替代品的研究与开发。血液制品是采用大批混合的人体血浆制成，由于人血难免被各种病原体污染，因此利用基因工程开发血液替代品引人注目。
- (9) 人体基因组的研究。21世纪从人体基因组中寻找开发各种新药是非常激动人心的壮举。

项目检测 >



任务二

生化药物制药技术



任务目标

1. 理解生化药物的概念、特性。
2. 掌握生化药物制备的工艺流程。

生化药物是利用生物体组织、器官等为原料，通过现代生物化学技术进行分离、纯化，制备用于预防、治疗和诊断疾病的具有活性的“生物物质”。包括：ATP、辅酶、维生素、激素、氨基酸等，如肝素钠、鱼肝油。



肝素钠



鱼肝油

图3-2-1 生化药物

一、生化药物的特性

生物材料的组成成分非常复杂，每一块组织中有数百种甚至更多化合物，各种化合物的形状、大小、相对分子质量和理化性质都各不相同，而且

这些化合物在分离时仍在不断的代谢变化中，所以分离得到目标药物的难度较大。

生物材料中，有些化合物含量很低或极微，甚至更少。制备生化药物时，原材料用量很大，得到产品很少，收率很低。

许多生物活性物质，一旦离开了生物体内环境，很易变性失去生理活性，应十分注意保护这些化合物的生物活性，故提取纯化时常选择温和的条件，尽可能在较低温度和洁净环境中，尽可能减少步骤快速地完成。许多大分子在分离过程中，在过酸、过碱、重金属离子、高温、剧烈的机械作用、强烈的辐射和机体内自身酶的作用下，其分子的结构或生理活性会不同程度地遭到破坏。

在提取纯化时需注意各种方法使用的先后顺序，有利于减少工序，提高效率，比如在提取蛋白质时先盐析后采取吸附法，会因盐析操作引入的金属离子而影响吸附效果，故后续需再增加透析除盐，使操作复杂、步骤增加、收率降低、成本增加。如调换操作顺序，先吸附后盐析就比较合理。



二、生化药物制备的工艺流程

生物材料的选取→原材料的预处理→提取活性部分→有效成分的纯化、精制→制剂

在此过程中生物活性物质需保持原来的结构和功能，所以是一个严格、细致、复杂的工艺过程。

（一）生物材料的选取

选取生物材料时需考虑来源、目的物含量、杂质的种类、价格、材料的种属特性等，其原则如下。

- (1) 有效成分含量高，原料新鲜。
- (2) 原料来源丰富、易得，原料成本低。
- (3) 原料中杂质含量较少，制作工艺简单。

生物材料采集后，就地去除不用的部分，将有用的部分保鲜处理。可以采取冷冻法预处理：有些材料要低温或冷冻保存，以便抑制微生物和酶活性；有机溶剂除去部分水分：用丙酮或乙醇进行脱水和脱脂，有利于贮存。

(二) 生物材料的预处理

在提取前需将大块的原料粉碎或绞碎成适度的颗粒，如果生物活性物质存在于细胞内，还需要将细胞粉碎，使其充分释放到溶液中，有利于下一步的提取。常用到的预处理方法包括如下几点。

1. 机械法

通过机械外力的作用，使组织粉碎。可用设备包括捣碎机、匀浆器、研钵、球磨机、万能粉碎机、绞肉机、击碎机、刨片机等。生物组织一般在冰冻状态绞碎、溶浆，可以消除机械能转化成的过多热能，防止生化药物失去活性。

2. 物理法

反复冻融法：把待破碎的样品冷至 $-20^{\circ}\text{C} \sim -15^{\circ}\text{C}$ ，使之凝固，然后缓慢的溶解，如此反复操作，大部分动物性细胞及细胞内的颗粒可以破碎。

冷热交替法：将材料投入沸水中维持数分钟后立即置于冰浴中，使之迅速冷却，绝大部分细胞被破坏。

超声波破碎法：超声波是一种强烈的振动波，通过引起共振使组织或者细胞破碎。对超声波敏感的核酸、酶等不建议使用。超声波震荡也容易引起温度的快速上升，所以破碎时需冰浴环境中进行冷却。

加压破碎法：增加气压或者水压到一定程度时，可使大部分细胞压碎。

3. 生物及化学法

自溶法：将新鲜的生物材料存放在一定的pH和适当温度下，细胞中的溶酶体膜破裂，溶酶体中的水解酶释放到细胞中，使细胞溶解，细胞内含物

释放出来的方法。自溶的温度，动物材料在0℃~4℃，微生物在室温下。自溶时，需加少量的防腐剂，甲苯、氯仿，以防止外界细菌的污染。由于自溶时间较长，不易控制，故提取活性蛋白和核酸时不常用此办法。

溶菌酶处理法：溶菌酶是能水解细菌细胞壁的黏多糖的一种酶，它专一地破坏细菌细胞壁，导致内容物逸出而使细菌溶解。

表面活性剂处理法：表面活性剂分子既具有亲脂性基团又有亲水性基团，故具有乳化、分散和增溶的作用。其增溶作用可以促使细胞某些组分溶解，有助于细胞的破碎。

常用的有：十二烷基苯磺酸钠、去氧胆酸钠等。

(三) 生物活性物质的提取

提取即从原材料中分离出有效成分制成粗品的过程。利用目的物的溶解特性，将目的物与细胞的固形成分或其他的结合成分分离，常用的方法为萃取，使目的物由固相转入液相为液-固萃取，目的物从细胞内的生理状态转入特定溶液环境为液-液萃取。其中用冷溶剂从固体物质中提取的过程称为浸渍法，用热溶剂提取的办法称为浸煮法。

萃取常用的无机溶剂为水、稀盐、稀酸、稀碱溶液，有机溶剂如乙醇、丙酮、氯仿、四氯化碳、丁醇等也很常用。提取时需注意的事项如下。

- (1) 一般生产上多用2~3次提取，溶剂用量为生物材料的2~5倍，少数情况也可用10~20倍量溶剂作一次性提取。目的是节省提取时间，降低有害酶的作用。
- (2) 为了提高提取的效率，通常对酸性物质的提取，在碱性条件下进行；对碱性物质的提取，常在酸性条件下进行；对两性物质的提取，则使水溶液的pH值在该两性物质的等电点附近为佳。
- (3) 操作时注意选择合适的pH和温度，一方面使其他杂蛋白变性凝固，目标药物的溶解度尽量大，有利于提取和纯化；另一方面对于酶、激素、核酸等对温度不耐受的物质要选择尽量温和的环境，增加其稳定性。

(四) 生物物质的纯化、精制

这一过程为将粗品经一系列的步骤达到精制，根据物质的分子形状、分子量大小、离子电荷性质和数量、溶解度等的不同，选择合适的方法和仪器得到纯净的目的物的过程。包括吸附法、沉淀法、离子交换法、溶剂萃取法、膜分离技术、色谱分离、结晶等技术方法。

为了保护目标药物的生理活性及结构上的完整性，生化药物制备中的纯化过程多采用温和的“多阶式”，即常说的“逐级分离”方法。为了纯化一种生化药物常常要联合几个甚至十几个步骤，并使用不同的分离方法，不断变换不同的仪器设备，才能达到目的。因此操作时间长，手续烦琐，成本较高。

(五) 制 剂

成品加工包括干燥、挤压、制丸、造粒、压片等制剂工艺，将半成品或原料药加工成供临床应用的各种剂型。

项目检测 >



任务三

培养基成分和制备



任务目标

1. 了解不同培养基的特点及用途。
2. 掌握不同类型培养基成分的具体要求。
3. 掌握培养基的制备方法。
4. 掌握培养基的灭菌方法。

一、培养基的用途和成分

培养基指人工配置而成的供抗生素产生菌生长、繁殖、代谢和合成产品所需要的，多种营养物质的混合物。培养基成分、配比、组合是否得当，对产生菌的生长发育、产品的产量、提取工艺的选择、成品的质量有很大的影响。所以认真选择培养基的原料成分和配比是搞好发酵生产的关键。按用途培养基分为孢子培养基、种子培养基、发酵培养基。下面以青霉素的生产为例介绍各个种类的培养基的用途及成分。



培养基的其他分类方法

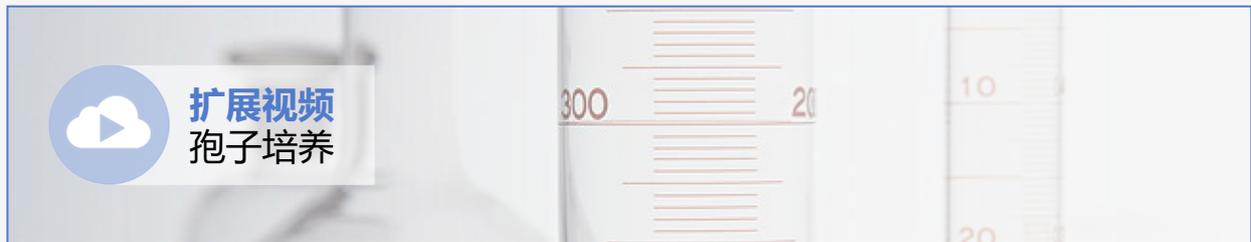


(一) 孢子培养基

供菌种繁殖孢子用的营养基质，它能使菌种快速、大量地产生优质孢子。且最大限度地不引起菌种变异。青霉素生产菌种产黄青霉菌保藏在砂土管或冷冻干燥管中，经无菌操作接入孢子培养基中，培养成熟后挑选菌落正常的孢子可再一次接入孢子斜面。孢子培养基的具体要求如下。

- (1) 营养成分不要太丰富，碳源和氮源的浓度要低，否则不易产生孢子。
- (2) 无机盐浓度要低，否则会影响孢子量和孢子颜色。
- (3) 培养基的pH和湿度要适宜，否则孢子的生长量会受到影响。

如产黄青霉菌米孢子培养基成分：大米、玉米浆、磷酸二氢钾、氯化钠、硫酸铜，pH控制在 6.0 ± 0.1 。此配方成本低，且米粒之间结构疏松，利于氧的传质，营养适当，有利于孢子的生长。



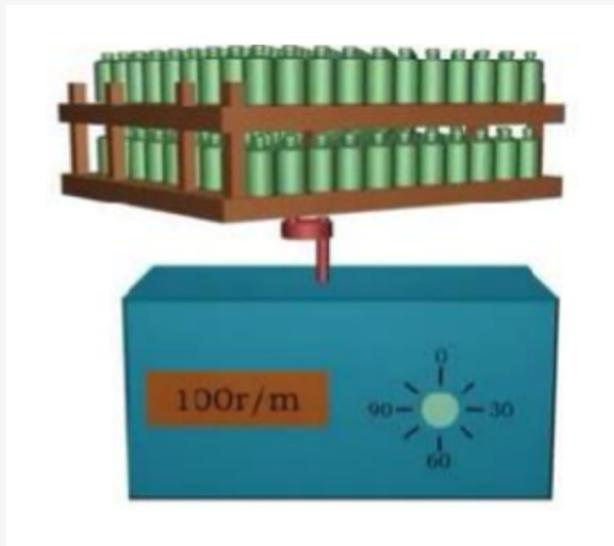
(二) 种子培养基

种子培养基是供孢子发芽、生长和菌体大量繁殖的营养基质。这种培养基含有容易被利用的营养物质，使孢子在其中能很快萌发、生长、繁殖出大量健壮的菌丝体，以便接种到发酵罐中去。种子培养基的具体要求如下（图3-3-1）。

- (1) 营养成分要比较丰富和完全，含容易被利用的碳源、氮源无机盐和维生素等。
- (2) 培养基的组成能维持pH在一定范围内，以保证菌体生长时的酶活力。
- (3) 营养物质的总浓度以略稀薄为宜，以保持一定溶氧水平，有利于大量菌体的生长繁殖。
- (4) 最后一级种子培养基的营养成分要尽可能接近发酵培养基的成分，使种子进入发酵培养基后能迅速适应，快速生长。

如产黄青霉菌种子培养基成分：玉米浆、白砂糖、硫酸铵、碳酸钙、消沫剂，pH控制在 6.0 ± 0.1 。

青霉素种子的制备一般为二级种子罐扩大培养。一级种子的培养通常用无菌水将孢子制成悬浮液接种到已灭菌的种子培养基中摇瓶培养，二级种子培养在种子罐中进行，种子罐大小根据发酵罐的容积配套确定。



一级种子培养



二级种子培养

图3-3-1 种子培养

(三) 发酵培养基

将上述培养成熟的种子培养液接种到发酵罐发酵培养基中，菌丝迅速生长繁殖并大量合成代谢产物，这类培养基营养丰富，主要成分是碳源、氮源、无机盐和微量元素、生长素、前体和水等。碳源和氮源的速效与迟效搭配合理，pH稳定，菌体生长所需的生长因子和产物合成所需的元素、前体、促进剂等充足。

1. 发酵培养基的要求

- (1) 营养物质的组成比较丰富，浓度恰当。
- (2) 在一定条件下，所采用的各种原材料彼此之间不能产生化学反应，理化性质相对稳定。
- (3) 黏度适中，具有适当的渗透压。
- (4) 要考虑所选用的原材料品种和浓度与代谢产物生物合成过程中的调节关系，要利于主要产物的生物合成并维持较长时间的最高生产速率，不需要的产物合成速率降至最低。
- (5) 生产过程中，既不影响通气与搅拌的效果，又不影响或稍影响产物的分离精制和废物处理。
- (6) 大生产中选用的原材料尽量做到因地制宜，质优价廉，成本低。

2. 发酵培养基的各营养成分介绍

(1) 碳源是为微生物菌种的生长繁殖提供能源和合成菌体所必需的碳成分，为合成目的产物提供所需的碳成分。常用的碳源物质有糖类、脂类、有机酸、低碳醇等。由于不同菌种的酶系统有特殊性，因此对碳源的利用是有选择的。葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、淀粉等糖类物质是细菌、放线菌、霉菌、酵母容易利用的碳源，其中葡萄糖是最易利用的。在糖类贫乏时，放线菌和霉菌也可用脂肪作为碳源。常用的脂类有豆油、菜油、猪油、玉米油等。有机酸或盐及醇类也可作为微生物碳源，如乳酸、柠檬酸等。生产中一般使用有机酸盐，有机酸盐被氧化后产生碱性物质可调节发酵过程中的pH。

青霉素发酵中常用乳酸或葡萄糖，也可采用葡萄糖母液、糖蜜等。其中乳糖最为便宜，但因货源较少，很多国家采用葡萄糖代替。但当葡萄糖浓度超过一定限度时，会过分加速菌体的呼吸，以至培养基中的溶解氧不能满足需要，使一些中间代谢物不能完全氧化而积累在菌体或培养基中，导致pH下降，影响某些酶的活性，从而抑制微生物的生长和产物的合成。

(2) 氮源是构成菌体细胞蛋白质、核酸及合成含氮代谢物的主要成分。分有机氮源和无机氮源两类。有机氮源大多是天然有机物，主要有黄豆饼粉、玉米浆、酵母粉、蛋白胨、废菌体等。无机氮源有尿素、铵盐和硝酸盐等。这些无机氮源通常还用来调节培养基的酸碱度，其中硝基氮被称为生理碱性物质，硫酸铵被称为生理酸性物质。

青霉素发酵中，氮源的作用是供应菌体合成氨基酸和三肽的原料，以进一步合成青霉素。主要有机氮源为玉米浆、棉籽饼粉、花生饼粉、酵母粉、蛋白胨等。玉米浆为较理想的氮源，含固体量少，有利于通气及氧的传递，因而利用率较高。有机氮源还可以提供一部分有机磷，供菌体生长。无机氮如硝酸盐、尿素、硫酸铵等可适量使用。

(3) 生长因子。广义地说，凡是微生物生长不可缺少的微量有机物质都称为生长因子或生长素，包括氨基酸、嘌呤、维生素等。这些维生素是各种酶活性基的组成部分。

(4) 无机盐和微量元素。微生物在生长繁殖和生物合成中需要各种无机盐和微量元素，包括磷、钙、镁、硫、铁、钾、钠、锌、钴、锰等。一般情况下，它们在各种培养基中已有足够的含量，不需添加。但由于菌种的不

同或同一菌种的不同生长阶段对这些物质需求量的不同，需要对其浓度进行控制。

青霉素发酵培养基中加入碳酸钙，用来中和发酵过程中产生的杂酸，并控制发酵液的pH值，为菌体提供营养的磷源一般采用磷酸二氢钾。另外加入硫代硫酸钠或硫酸钠以提供青霉素分子中所需的硫。由于现在一些工厂采用铁罐发酵，在发酵过程中铁离子便逐渐进入发酵液。发酵时间愈长，则铁离子愈多。铁离子在50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上便会影响青霉素的合成。所以青霉素的发酵罐采用不锈钢制造为宜，其他重金属离子如铜、汞、锌等能催化青霉素的分解反应。

(5) 前体指在产物的生物合成过程中，被菌体直接用于产物合成而自身结构无显著改变的物质。如青霉素G的侧链为苯乙酰基，添加苯乙酸或者苯乙酰胺，可以借酰基转移的作用，将苯乙酸转入青霉素分子，提高青霉素G的生产强度。如果不加前体，青霉素发酵过程合成的青霉素G仅占总量的20%~30%，若以苯乙酸或苯乙酰胺为前体加到培养基中，可使青霉素G的比例提高到99%以上，产量相应提高。因此前体的加入成为青霉素发酵的关键问题之一。但是由于对菌种有一定的毒性，前体要在发酵开始20h后加入，并在整个发酵过程中控制在50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 左右。

(6) 水分。水是细胞内化学反应和营养物质传递中的介质，对微生物的生长繁殖和产物合成极为重要，在培养基配制时，要注意水质。

另外，由于在发酵过程中二氧化碳的不断产生，加上培养基中有很多有机氮源含有蛋白质，因此在发酵罐内会产生大量泡沫，如不严加控制，就会产生发酵液逃液，导致染菌的后果。采用植物油消沫仍旧是个好方法，一方面作为消沫剂，另一方面还可以起到碳源作用，但现在已普遍采用合成消沫剂（如聚酯、聚醇类消沫剂）代替豆油。

实际生产中青霉素发酵培养基的具体成分如下（图3-3-2）。

发酵罐培养基：

玉米浆	4.8%
白沙糖	0.48%
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	0.32%
$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	0.38%
K_2HPO_4	0.48%
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0.48%
Na_2SO_4	0.32%
CaCO_3	0.22%
蛋白粉	0.16%
消沫剂	0.012%
$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	0.00032%
$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0.01%
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0.0064%
MnSO_4	0.008%
PH	(6.4-6.8)

图3-3-2 青霉素发酵培养基成分

项目检测 >



二、培养基的制备

大多数发酵培养基都是将各种原料按培养基配方的要求及一定的加料顺序，投入配料罐内，在搅拌作用下，用水调成溶液或悬浮液，并预热至一定温度后，送灭菌系统进行灭菌处理的过程。但是某些微生物不能直接利用淀粉，且淀粉难溶于水，高温灭菌时会膨胀形成胶状物。一般当淀粉含量大于3%时，最好将淀粉制成水解糖，然后再和其他营养成分混合、灭菌，避免淀粉结块。淀粉水解为葡萄糖的过程分别有液化和糖化两个阶段。

- (1) 液化。液化分为无机酸催化法，酶催化法。工业上常用的是酶法液化。淀粉颗粒在受热过程中吸水膨胀，晶体二级结构破坏，形成糊状的黏稠液体，这一过程成为糊化。经过糊化淀粉分子可直接暴露在酶

分子的作用下， α -淀粉酶切断淀粉分子链中的葡萄糖苷键，形成低分子量的糊精溶液，液体黏度随之降低。

(2) 糖化。液化后的低分子糊精在糖化酶的作用下继续水解为葡萄糖。



液化、糖化用酶



三、培养基的灭菌

配置好的培养基要尽快完成灭菌。生产上主要使用湿热灭菌法。在培养基灭菌过程中，除了杂菌死亡，还伴随着培养基成分的破坏。因此必须选择既能达到灭菌目的，又能使培养基的破坏降低至最低的工艺条件。通常采用分批灭菌和连续灭菌的方法。

(一) 分批灭菌

分批灭菌（实罐灭菌，简称实消）。所谓实消灭菌，即将饱和蒸汽直接通入装有制备好的培养基的发酵设备进行灭菌的方法。开始时蒸汽先通过夹套间接加热，以免过多的冷凝水稀释培养基，一般加热至罐温达到 $50^{\circ}\text{C} \sim 90^{\circ}\text{C}$ ，即可将蒸汽直接通入到罐中。然后将蒸汽直接通入到培养基中直至达到灭菌温度（一般为 121°C ，即表压达到 0.1MPa ）后，维持此温度 $20 \sim 30\text{min}$ 。此时排气阀门应适当开启，以使蒸汽流动顺畅，并同时附属管道灭菌。

此法不要另外的专用灭菌设备，具有投资少、操作简便，污染概率低、节约能源等优点，但是，必须快速加温和快速冷却，以减少营养物质的破坏。



扩展视频
实罐灭菌

300

20

10

20

(二) 连续灭菌

连续灭菌（连消）（图3-3-3）。所谓连续灭菌，即将培养基在发酵罐外，通过专用设备，连续不断地加热、保温，然后冷却，然后再进入发酵罐的灭菌方法。将配制好的并经预热（60℃~75℃）的培养基用泵连续输入由直接蒸汽加热的加热塔，使在短时间内达到灭菌温度（其温度一般以126℃~132℃为宜，总蒸汽压力要求达到0.044~0.049MPa以上）。然后进入维持罐（或维持管），在灭菌温度下维持5~7min后再进入冷却管，使其冷却至接种温度并直接进入已事先灭菌（空罐灭菌）过的发酵罐内。

优点是灭菌温度高，可减少培养基中营养物质的损失；操作条件恒定，灭菌质量稳定；易于实现管道化和自控操作；避免了反复的加热和冷却，提高了热的利用率；发酵设备利用率高。

缺点是对设备的要求高，需另外设置加热、冷却装置；操作较麻烦；染菌的机会较多；不适合于含大量固体物料的灭菌；对蒸汽的要求高。

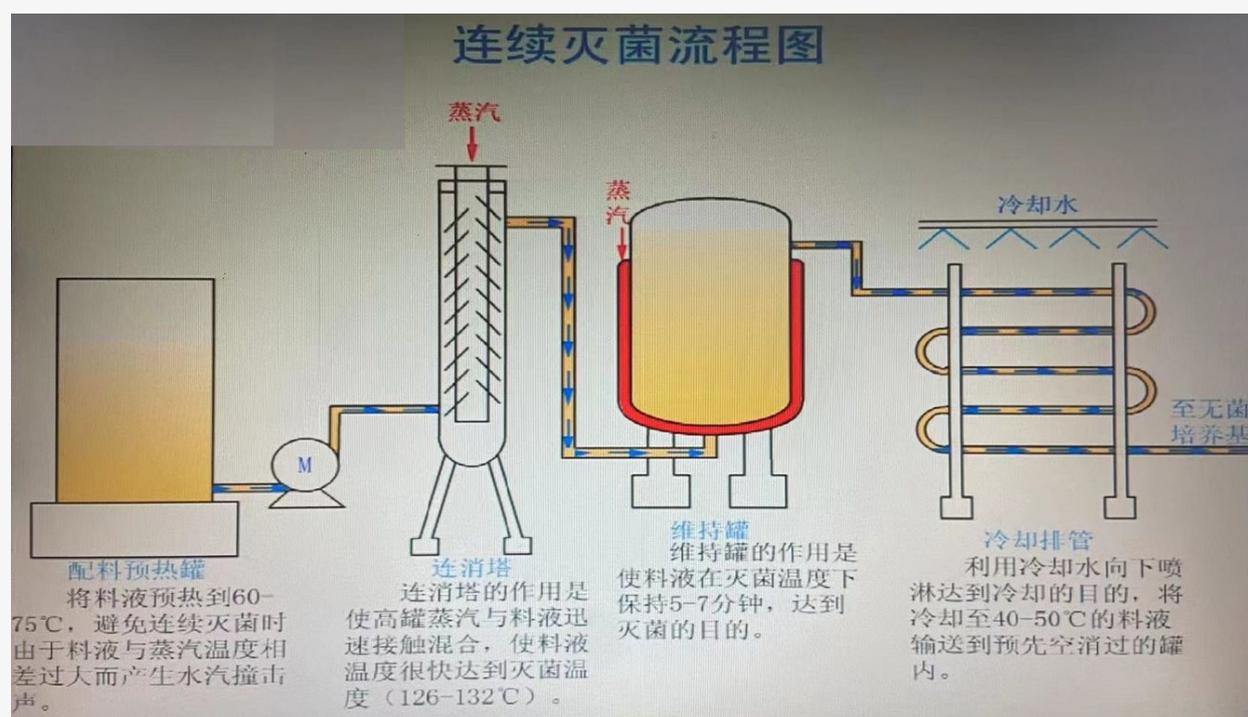


图3-3-3 连续灭菌

项目检测



任务四

种子扩大培养



任务目标

1. 掌握发酵种子扩大培养的制备过程及操作要点。
2. 熟悉种子的质量标准。
3. 理解影响种子质量的因素。
4. 会进行接种、操作种子罐制备车间种子。
5. 能够分析并处理种子培养过程中的异常现象。

案例：谷氨酸生产的种子制备



种子的扩大培养是发酵生产的第一道工序，又称种子制备。是将保存在砂土管或冷冻管中的生产菌种接入到试管斜面，活化后经扁瓶或摇瓶及种子罐逐级扩大培养，获得一定数量和质量纯种的过程。这些纯种培养物称为种子。

现在的发酵工业生产规模越来越大，每只发酵罐的容积有几十立方米、几百立方米甚至几千立方米，单靠试管和摇瓶里的少量种子直接进入发酵生产是不可能达到必需的种子数量要求的，也完成不了如此巨大的发酵过程来生产药用物质。因此，种子扩大培养是发酵生产的一个关键过程，其目的是使发酵罐在短时间内达到一定的菌体浓度，使菌种能够快速适应发酵环境，缩短发酵周期。

发酵工业优良种子应具备的条件如下。

- (1) 菌种活力强。菌种细胞生长活力强，移种到发酵罐后能够迅速生长，延滞期短。常采用对数生长期的细胞作为种子，这样有利于缩短发酵的周期，提高设备利用率。
- (2) 生理状态稳定。菌种的生理状态稳定，如菌丝的形态、菌丝的生长速率和种子培养液的特性等符合要求。
- (3) 接种量。菌体浓度及总量需能满足发酵罐接种量的要求。
- (4) 纯种发酵。无杂菌污染，保证纯种发酵。
- (5) 生产能力稳定。菌种适应性强，能保持稳定的生产能力。

一、种子的制备过程

种子制备的工艺流程（图3-4-1），其过程大致可分为两个阶段，即实验室种子制备阶段和生产车间种子制备阶段。

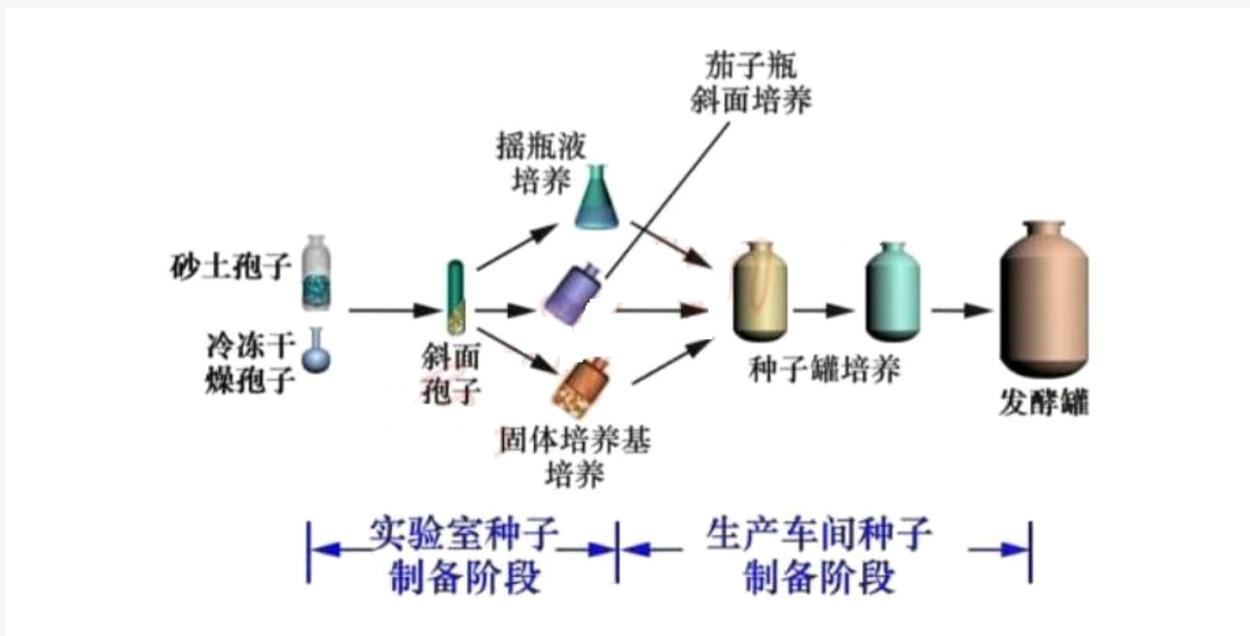


图3-4-1 种子的扩大培养流程图

（一）实验室种子制备

实验室种子制备阶段包括琼脂斜面、固体培养基扩大培养或摇瓶液体培养。将生长良好的斜面孢子或菌丝转接到扁瓶固体培养基或药瓶液体培养基中进行扩大培养，完成实验室种子制备。

实验室种子制备一般采用两种方式：对产孢子能力强的或孢子生长繁殖快的菌种，可以采用固体培养基培养孢子，将孢子直接进灌作为种子罐的种子；对于细菌、酵母菌、产孢子能力不强或孢子发芽慢的菌种可以采用液体摇瓶培养法。

1. 斜面活化

斜面活化是将保藏在砂土管或冷冻管中的种子经无菌操作接入斜面培养基中进行活化培养。



孢子的制备



2. 液体培养

经过活化后的斜面培养种子，将由固体培养转移为液体培养，以便种子罐的扩大培养。液体培养在培养基的使用上，逐渐向工业化状态过渡。

- (1) 液体试管培养：在无菌条件下，用接种针从斜面试管挑取适量菌体，接入液体试管摇匀后，置培养箱培养，待培养成熟后，接入三角瓶培养。
- (2) 三角瓶液体培养：在无菌条件下，将液体试管培养的成熟液全部接入三角瓶，在摇床上恒温振荡培养至成熟。摇瓶种子可以在摇瓶中传代，第一代俗称“母瓶”，第二代称为“子瓶”。

(二) 生产车间种子的制备

生产车间种子的制备阶段包括种子罐（图3-4-2）扩大培养。是将实验室制备的种子接入种子罐，在罐中培养繁殖成大量菌体的过程。



图3-4-2 种子罐

种子罐的作用主要是使孢子发芽、生长繁殖成菌丝体，接入发酵罐能迅速生长，达到一定的菌体量，以利于产物的合成。此外，种子罐的培养基接近发酵罐的培养基成分和培养条件，使菌体适应环境。

种子罐的级数是指制备种子需要逐级扩大培养的次数。

种子罐级数取决于如下几点。

- (1) 种子的性质（生长繁殖性能）。
- (2) 孢子瓶中孢子的密度（密度大则级数少）。
- (3) 孢子发芽及菌体繁殖速度。
- (4) 发酵罐中种子的最低接种量。
- (5) 种子罐与发酵罐的容积比。

★注意事项

确定种子罐级数需要注意以下问题：一方面，种子罐级数越少，越可以简化工艺和控制减少染菌机会；另一方面，种子罐级数太少，接种量小，发酵时间延长，降低发酵罐的生产率，增加染菌机会。因此，并非

种子罐级数越少越好，必须考虑能否在一定范围内获得优质、足量的种子，以满足发酵的需求。

二、影响种子质量的因素及其控制

种子的质量是发酵正常进行的重要因素之一。种子质量受很多因素的影响，概括起来主要有以下几个方面。

（一）培养基

种子培养基应满足下列要求：培养基的营养成分应适合种子培养的需要；选择有利于孢子发芽和菌丝生长的培养基；营养上易于被菌体直接吸收和利用；营养成分要适当地丰富和完全，氮源和维生素含量较高，这样可以使菌丝粗壮并具有较强的活力；培养基的营养成分要尽可能地和发酵培养基接近，这样的种子一旦移入发酵罐后就能比较容易地适应发酵罐的培养条件尽量缩短延滞期。

发酵的目的是获得尽可能多的发酵产物，其培养基一般比较浓，而种子培养基以稀薄为宜。种子培养基的pH要比较稳定，以适合菌的生长和发育。pH的变化会引起各种酶活力的改变，对菌丝形态和代谢途径影响很大。

（二）培养条件

种子培养应选择最适温度。温度对多数微生物的生长质量有显著影响。温度过低会导致菌种生长发育缓慢，温度过高会使菌丝体过早自溶，甚至死亡。生产中常在种子罐上装有热交换设备，如夹套、蛇管或排管等进行温度调节，以使种子罐的温度控制在一定范围内。

通气和搅拌在培养过程中很重要。不同微生物生长要求的通气量不同，即使是同一菌株，在各级种子罐或同级种子罐的各个不同时期的需氧量也不同，应区别控制。一般前期需氧量较少，后期需氧量较多，应适度增加供氧量。充足的通气量能保证菌种代谢正常，提高种子质量。而搅拌能使通气的效果更好。

生产过程中，有时会产生大量的泡沫而影响正常的通气搅拌。可通过化学方法和机械消泡。

(三) 种龄

种龄是指种子的培养时间。接种龄是指种子罐中培养的菌体移种到下一级种子罐或发酵罐前的培养时间。一般情况下，种龄以处于生命力旺盛的对数生长期的菌体最为合适，这时的种子能够很快适应环境，生长繁殖快，缩短在发酵罐中的调整期，提高发酵罐的利用率。过老的种子，虽然菌丝量多，但是菌体老化，接入发酵罐后菌体容易出现自溶，降低发酵产量；过于年轻的种子接入发酵罐后，往往会导致延滞期增长，使整个发酵周期延长，产物形成时间延迟，甚至会因菌丝量过少导致发酵异常。合适的接种龄要经过多次实验，根据发酵罐中产物的产量来确定。

表3-4-1 常见菌种的种龄和培养温度

菌种	培养温度 (°C)	种龄 (h)
细菌	37	7 ~ 24
霉菌	28	16 ~ 50
放线菌	23 ~ 37	21 ~ 64
酵母菌	25 ~ 30	2 ~ 20

(四) 接种量

接种量是指移入的种子液体积和接种后培养液体积之比。其大小取决于发酵罐中菌体的生长繁殖速度。增大接种量可以缩短发酵罐中菌丝繁殖到达高峰的时间，加快产物合成速度。

$$\text{接种量} = \frac{\text{移入的种子液体积}}{\text{接种后培养液体积}}$$

表3-4-2 工业上常用菌种和产物的接种量

培养基或产物	最适接种量
细菌	1% ~ 5%
酵母菌	5% ~ 10%
霉菌	7% ~ 15%，有时20% ~ 25%



三、种子质量标准

种子质量的考察指标是在发酵罐中表现出来的生产能力。要保证种子的质量，首先确保菌种的稳定性，定期考察和挑选菌种，得到有较高生产能力的高产菌株。其次要为种子提供适宜的生长环境，培养温度一般在25℃~30℃。在培养过程中，需要搅拌和通入无菌空气。为保证纯种发酵，确保种子无杂菌，在种子制备的过程中，每移种一步均要进行无菌检查，种子质量合格方可移种到发酵罐中。

四、种子异常分析与处理方法

在生产过程中，种子质量受各种因素的影响，种子异常的情况时有发生，会给发酵生产带来很大的困难。种子异常往往表现在以下几个方面。

（一）菌种生长发育过慢

种子生长缓慢与种子罐的培养条件有关，例如培养基原料的质量差、供氧不足、罐温低、pH偏高或偏低、培养基的灭菌质量差等，因此，生产中一旦出现这种情况，应立即对培养条件进行调整。

（二）菌丝结团

菌丝结团会影响菌的呼吸和对营养物质的吸收，使菌不能正常生长，原因是通气不良、搅拌效果差、培养基质量差、接种的孢子或菌丝保藏时间长而菌落数少、接种种龄短等。从培养液的外观看有白色的小颗粒，要适时调整通气量，改变培养基的质量或其他情况。

（三）菌丝黏壁

一般菌丝黏壁与搅拌速度快、泡沫多以及种子罐装料系数过小等原因有关。可降低搅拌速度，加入适量消泡剂。

(四) 种子代谢异常

代谢快将产生自溶或变稀。代谢慢，糖、氨基酸、氨氮的利用率差，种子代谢异常的原因复杂，可能与pH长时间偏高、培养基的配比和质量等因素有关。

(五) 生产菌株的衰退

由于变异而出现突变衰退，防止衰退的方法是定期进行自然分离、纯化和改进菌株冷藏管理，避免变异。

(六) 种子带菌或染菌

种子带菌或染菌对发酵危害很大，会严重影响产量。染菌的原因既有技术问题又有生产管理方面的问题，防止的关键是加强管理，针对各单元操作制定标准操作规程，做好应急预案。

(七) 种子质量差

菌丝质量差的种子液，不能接种发酵罐，可改用正常发酵液来倒种或混种，如果质量差的种子液已接进发酵罐，菌丝生长缓慢，可放掉部分发酵液，重新补些种子，延迟降温，加大空气流量，还可补入适量尿素及大苏打，促进菌丝生长。

项目检测01 >



项目检测02 >



任务五

发酵基本原理



任务目标

1. 掌握微生物发酵的基本原理。
2. 掌握发酵工艺控制的方法。
3. 熟悉发酵过程出现的常见问题及处理方法。

发酵过程是将已经扩大培养、繁殖旺盛的种子通过无菌操作接种到发酵罐中，通过控制适宜的条件使其继续生长繁殖并积累代谢产物，以获得大量产品的过程。

在这个过程中，需要随时监测培养液中相关参数以了解发酵进程，从而根据实际情况作出适当的调整，以满足菌种的营养需要、利于目的产物的积累。某些参数可通过发酵罐的在线监测装置实时读取，如通过发酵罐（图3-5-1）上的温度传感器进行温度监测；压力监测系统可以实时显示罐压；溶解氧探测器可以显示培养基中的氧气含量；pH计可以在线监测培养基的pH；生物传感器装置实时监测菌体浓度，并且可以通过计算机控制调节机构实现在线控制。另外通过取样管可以取出少量样品进行生化指标的监测，如糖含量、金属离子浓度、前体浓度等。发酵初始培养基营养不宜过于丰富，否则菌体浓度过大，且葡萄糖过多会引起产物合成抑制。随着发酵的进行，营养物质消耗造成了微生物营养缺乏使菌体过早衰老，所以需要在合适的时间进行中间补料，补料的内容一般为碳源、氮源、前体、无机盐或水。具体发酵过程需控制的主要参数如下所述。

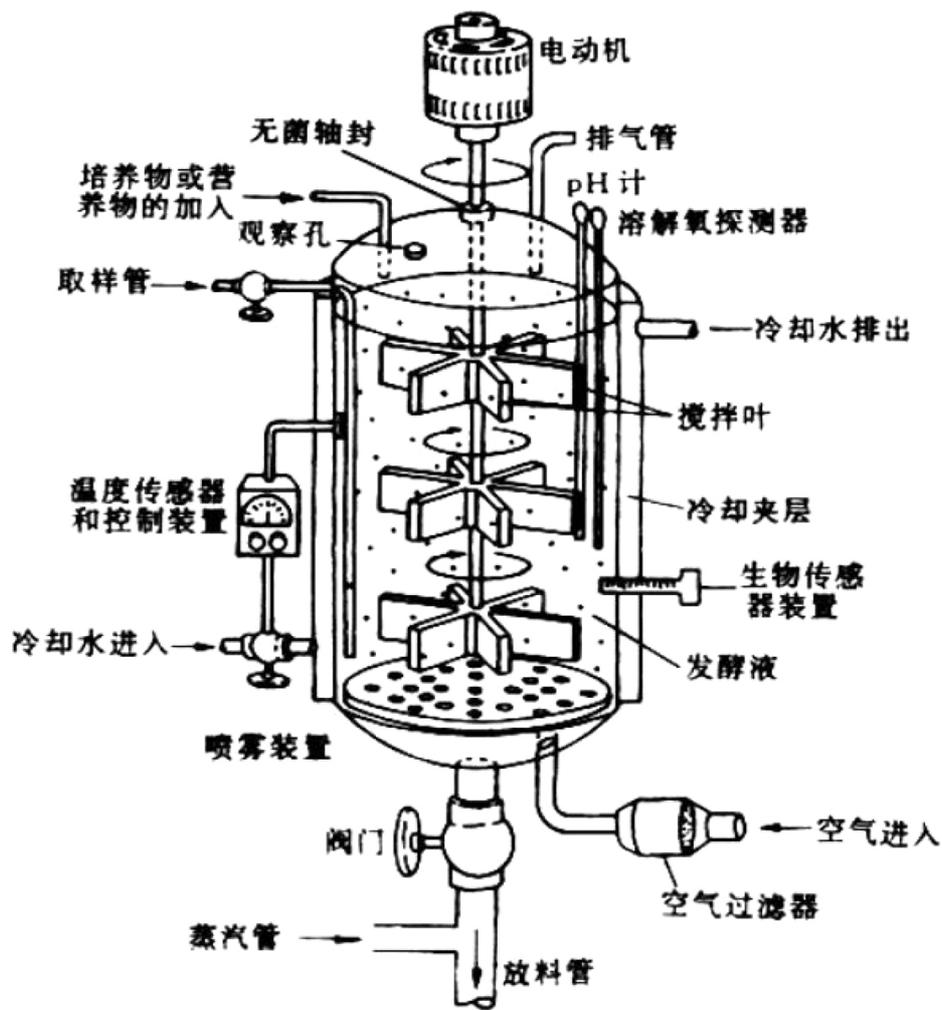


图3-5-1 发酵罐

一、温度的控制

(一) 温度对发酵过程的影响

发酵过程中的温度对微生物发酵的反应速度、发酵液的物理性质、产物的合成方向、产物形式等产生影响。

微生物的生长代谢和繁殖都是酶参加的，所以温度升高、反应速度加快、呼吸作用加强，最终细胞的生长繁殖加快，但是温度过高会引起酶的失活，使菌体提前衰老、发酵周期缩短，这对发酵生产是极为不利的。

温度影响发酵液的物理性质。温度的变化会改变发酵液的物理性质，如发酵液的黏度、基质溶氧浓度和氧的传递速度等，这些理化性质会间接影响微生物的生长繁殖和产物合成。溶氧浓度是发酵液中需实时监测的重要参

数，温度的升高会引起气体溶解度的降低，同时氧的传递速度也会发生变化。

温度影响产物的合成方向。例如在四环类抗生素发酵中，金色链霉菌能同时产生四环素和金霉素，在30℃时，它合成金霉素的能力较强。随着温度的升高，合成四环素的能力提高。当温度超过35℃时，金霉素的合成几乎停止，只生产四环素。

(二) 影响发酵温度的因素

1. 生物热

菌体在生长繁殖过程中，消耗培养基中的各种营养物质，合成自身所需化合物，供微生物完成代谢活动以及合成产物，其余部分则以热的形式散发出来。通常，培养基营养成分越丰富，产生的生物热也就越大。

2. 搅拌热

搅拌对发酵液的均匀度、发酵过程中氧气的传递非常重要，是不可缺少的。而搅拌的机械运动造成液体之间、液体与设备之间的摩擦而产生的热量称为搅拌热。

3. 蒸发热

为了维持发酵液中合适的溶氧浓度，发酵罐不断地在通气以及排气，所以就有了空气与发酵液的广泛接触。在空气的温度和湿度影响下，水分的蒸发所吸收的热量称为蒸发热。

4. 辐射热

由于发酵罐内外的温度差，发酵液中的部分能量通过罐壁向外辐射的热量成为辐射热。辐射热的大小取决于罐内外的温差，受环境温度变化的影响，冬天辐射热较大，夏天辐射热较小。

5. 显热

排出空气时所带走的热量。

所以，

$$\text{发酵热} = \text{生物热} + \text{搅拌热} - \text{蒸发热} - \text{辐射热} - \text{显热}$$

(三) 发酵温度的控制

综上，合理控制温度是必须的。最适宜的发酵温度与发酵过程的不同阶段、菌种的种类、培养基的成分等有关。发酵过程中，菌体的生长和产物的生产阶段，所需温度是不同，需变温控制。如产黄青霉素的菌丝生长速度在30℃时最快，而产生青霉素则在20℃~25℃时最快。

工业生产中，升、降温是通过发酵罐的夹套或换热蛇管（排管）中的蒸汽或制冷剂，与发酵液进行热交换实现的，因发酵中产生大量发酵热，故大型发酵罐一般不需要加热，常常降温冷却来控制发酵温度。

二、pH的控制

发酵过程中，pH的变化是酸和碱的综合结果。培养基的pH影响各种酶的活性，也影响菌体的生长繁殖及产物的合成。如在谷氨酸发酵过程中，当pH呈酸性时，谷氨酸棒状杆菌就会生成乙酰谷氨酰胺，故应根据菌种、培养基、产物、温度等确定不同的pH，达到最佳生产。

(一) 发酵液pH的影响因素

1. 菌体代谢

在培养基成分设计时，已经考虑并配制了合适pH的发酵液，但是随着菌体的代谢pH会发生一定范围的变化。如糖代谢中，某些快速利用的糖，分解成小分子酸、醇，使pH下降；在氮代谢中，氨基酸的氨基被利用后pH会降低，尿素被分解为NH₃，pH会上升；某些代谢产物本身呈酸性或者碱性，也会使发酵液的pH发生变化，如有机酸类的产生使pH下降，红霉素、螺旋霉素等抗生素呈碱性，使pH上升。总之，发酵过程中凡能导致酸性物质生成或碱性物质的消耗，都会引起pH的下降，凡是能导致碱性物质生成或酸性物质的消耗，都会引起pH的上升。

2. 菌体自溶

随着发酵的进行，微生物的生理阶段不断变化，而进入衰退期的微生物不可能全部离开发酵液，这就导致了发酵生产末期，一部分细胞出现菌体自溶的现象，自溶之后的细胞会释放各种酸碱性物质，引起pH的变化。总体来说，发酵后期发酵液的pH会上升。

3. 发酵工艺条件

发酵工艺条件的控制也会对pH产生一定的影响。如当通气量不足或者搅拌效果不好时，菌体对营养物质的氧化不完全，会生成大量的有机酸导致pH降低。反之，大量有机酸被氧化利用，则使pH升高。所以控制好发酵工艺条件对pH的稳定也很重要。

(二) pH的控制

控制和调节发酵过程的pH，首先发酵前，根据菌种特性和代谢产物性质，选择适当的培养基成分和配比，有些成分可在中间补料时补充添加。也可加入适量的缓冲剂如碳酸钙、缓冲液如磷酸缓冲液等控制培养基pH的变化。另外在发酵过程中出现pH过高或过低的情况时，可以直接加入酸或者碱性物质加以调节，使之恢复正常。pH过高时可加糖、油等降低pH，pH偏低时可加氨水、尿素等提高pH。

三、溶氧的控制

微生物药物的生物合成，多数是由好氧菌在深层培养液中进行。细胞内氧化还原反应及物质间的转化都需要氧的参与，适宜的溶氧量能保证菌体内氧化还原反应的正常进行，溶氧量不足，微生物将从有氧代谢转化为无氧代谢，无氧代谢一方面导致能量利用率低，另一方面碳源物质的不完全氧化产生乳酸、乙醇，短链脂肪酸等物质，这些物质的积累抑制了菌体的生长和生产。如在谷氨酸发酵过程中，当溶氧不足时，生成的代谢产物就会是乳酸或琥珀酸。但溶氧量偏高时可导致培养基过度氧化，不利于菌体生长。

适量供氧是菌体生命活动和药物合成所必须的条件。而由于氧气在水中的溶解度很低，加强通气是提高溶氧很重要的措施。现今常用的培养基大多营养成分丰富，使菌体代谢迅速，尤其处于对数生长期的菌种大量繁殖对溶解氧的需求迅速提升，所以发酵过程中要时刻控制好通气量以满足菌体的大量耗氧。

机械搅拌是深层培养中提高溶氧的重要装置。搅拌提高了传质效果，使发酵液固液气三相系统充分混合。同时将空气打成碎泡，增加气液接触面积，且在罐壁挡板的辅助下，液体形成湍流和折流运动，延长了停留时间，提高了氧在液体中的溶解和利用。



空气除菌



四、菌体质量与浓度控制

发酵过程中菌种生长的快慢和产物合成的多少在很大程度上取决于菌体的质量及浓度。

在生产中通过观察菌体的形态来断定菌体质量。丝状菌在生长繁殖和代谢过程中，菌体由准备期进入生长期，最后进入衰退期。在各个生理阶段，其菌丝形态都会发生相应的变化。因此，从菌丝形态的变化可以反映出菌体所处的生理阶段，同时也能反映出菌体内的代谢变化。因此，菌丝形态可以作为衡量种子质量、区分发酵阶段、制定发酵控制方案和决定发酵周期的依据之一。菌体形态的变化可以通过对发酵液的显微镜下观察得到。菌丝的形态描述包括菌丝形状，菌丝的粗细、染色的深浅，脂肪颗粒、空泡等。

菌体浓度对发酵产物的产率有重要影响，在适当的比生长速率下，发酵产物的产率与菌体浓度成正比。菌体浓度直接影响着补料、供氧等工艺参数的控制，同时还影响培养液的黏度，间接影响溶氧浓度。工业上定期测定发酵罐中菌体的浓度，并设法控制菌浓在合适的范围内。菌体的生长速率在一定程度上受营养基质浓度的影响，所以调节培养基的浓度可以控制菌体浓度。基础培养基配方中应有适当的配比，避免产生过浓或过稀的菌体量。另外，中间补料也可调控菌浓，如当菌体生长缓慢，菌浓太稀时，可添加一部分磷酸盐，促进生长，提高菌浓。但补加过量则会使菌体过分生长，超过最适菌体浓度，对产物合成产生抑制作用。



菌体浓度的测定方法



五、培养基浓度的控制和发酵方式的选择

（一）培养基浓度的控制

培养基的成分不能随意更改，一个菌种在同样的发酵培养基中，因为少了或多了某个成分，发酵的成品就完全不同。如金色链霉菌在含氯的培养基中可形成金霉素，而在没有氯化物或在培养基中加入抑制生成氯化物的物质时，就产生四环素。

培养基的浓度对工业发酵生产有很大的影响，培养基中过高的基质浓度会降低水活性而对微生物生长产生抑制作用，有些物质在较高的浓度下对呼吸酶系产生分解代谢物起阻遏作用，影响生长。还有些基质（如乙醇、氨、亚硝酸盐等）本身是有毒物质，只能在低浓度下使用。随着菌体的不断生长代谢，某些营养物质如糖浓度，氮浓度开始下降，此时可通过补料来补充。同样，补充数量应有所限制，使培养基各营养物质的浓度维持在一个适当的范围内，既不因为浓度过高而影响细胞呼吸，又不要因浓度过低出现营养贫乏，影响生长代谢。

（二）发酵方式的选择

根据加料方式的不同发酵可分为：分批式发酵、流加式发酵、连续式发酵。

分批式发酵是把培养液一次性装入发酵罐，灭菌后接入一定量的种子液，在最佳条件下进行发酵培养。此方法发酵周期短，不易污染杂菌，但是发酵体系开始时基质浓度高，到中后期营养物浓度很低，这对很多发酵反应的顺利进行是不利的。

流加式发酵，是在分批发酵的基础上，开始时投入一定量的基础培养基，到发酵过程的适当时期开始补加碳源、氮源或其他必需物质，但不取出培养液，直到发酵终点停止补料，最后将发酵液一次性全部取出。目前抗生素工业生产上广泛采用此种发酵方式，有效避免了高浓度的产物和底物抑制作用，也防止后期营养成分不足而限制菌体的生长代谢，缺点是增加了染菌机会，可能使产物品质下降。

连续式发酵是指菌体和培养液一起装入发酵罐，在菌体培养过程中不断补充新培养基，同时取出包括培养液和菌体在内的发酵液，保持发酵体积和菌体浓度不变，使群体处于恒定状态的发酵条件，促进菌体的生长和产物的积累。这种方法对高新技术，自动化设备的依赖性较高，有广阔的发展前景。

六、二氧化碳的控制

在发酵过程中，微生物吸入氧气的同时也呼出二氧化碳废气。它的生成与菌体的呼吸作用密切相关。在相同的压力下，二氧化碳在水中的溶解度是氧气溶解度的30倍。因而，发酵过程中，如不及时将发酵液中的积累的二氧化碳除去，必然影响菌体的呼吸，进而影响菌体的代谢活动和产物的生成。



二氧化碳中毒



(一) 影响二氧化碳浓度的因素

细胞的呼吸作用：菌体进入对数生长期之后，代谢非常旺盛，呼吸强度高，会消耗大量的氧气，同时也会产生较多的二氧化碳，发酵培养基中会很快积累二氧化碳。

通气与搅拌：通气与搅拌既可保持溶解氧在临界范围以上，又可随废气排出所产生的二氧化碳，降低发酵培养基中的二氧化碳浓度。因此，增加通气量和搅拌功率会降低发酵液中二氧化碳浓度。

罐压：二氧化碳在水中的溶解度比氧气大，所以随着发酵罐压力的增加，其含量比氧气增加得更快。罐压越高，二氧化碳的溶解度也随之升高，所以为了维持二氧化碳浓度不至过高，罐压也不宜过高。

(二) 二氧化碳浓度的控制

对二氧化碳浓度的控制，应随它对发酵的影响而定。如果二氧化碳对产物的合成有抑制作用，则应设法降低其浓度；若有促进作用，则应提高其浓度。具体办法如下。

控制通气量和搅拌速度：通过搅拌与通气控制二氧化碳浓度，通气量大，搅拌速度快，二氧化碳浓度会减小。反之，二氧化碳浓度会升高。

控制罐压：罐压升高，发酵液中的二氧化碳浓度会增加；罐压降低，二氧化碳浓度会随着下降。

补料调节：糖类物质被菌体利用之后会产生二氧化碳，所以对补糖速度和数量的控制，可以起到调节二氧化碳浓度的作用。

七、泡沫的控制

（一）泡沫的形成

在好氧微生物发酵过程中，发酵液需要通入大量的无菌空气，且代谢气体逸出，培养基中糖、蛋白质、代谢物等表面活性剂的存在，在强烈搅拌的作用下培养液中就形成了泡沫。泡沫的产生量与搅拌、通风、培养基性质都有关。其中培养基中蛋白质原料，如蛋白胨、玉米浆、黄豆粉、酵母粉等是主要的发泡剂，糖类物质也引起泡沫的形成。此外，当发酵感染杂菌和噬菌体时，泡沫会异常增多。

（二）泡沫对发酵的影响

一定数量的泡沫是正常现象，可以增加气液接触面积，促进氧传递速率增加，但是大量的泡沫会引起许多不良后果。

- （1）发酵罐的装料系数减少。发酵罐在设计时考虑到为促进传质、溶氧需进行的搅拌，发酵时泡沫所占的空间，发酵液不能装满发酵罐。发酵罐实际装量与总容量之比称为装料系数。大量的泡沫使得发酵罐在设计时必须留出较多的空余体积以防止逃液和渗漏，必然会降低发酵罐的装料系数，大大降低生产效率。
- （2）造成逃液损失和染菌。泡沫过多时造成大量逃液，发酵液从排气管路或轴封逃出而增加染菌机会。
- （3）氧传递速率减小。大量的泡沫降低搅拌的效果，减少气体在发酵液中的分布，降低了发酵液中的溶氧浓度，干扰菌体生长和产物合成。
- （4）造成菌丝黏壁。泡沫使菌丝黏附在发酵罐壁上，发酵液中的菌丝浓度减少，黏壁菌丝不能够继续生长和生成产物，对发酵来说也是一种损

失，降低了发酵效率。

(三) 泡沫的控制

控制泡沫主要通过以下两种方法。

- (1) 减少泡沫的产生。调整培养基中的成分，如少加或缓加易起泡的原料；改变某些物理化学参数，如pH、温度、通气和搅拌；改变发酵工艺，如采用分次投料来减少泡沫形成的机会；筛选不产生流态泡沫的菌种，消除起泡的内在因素。
- (2) 消除已经产生的泡沫。
 - ① 机械消泡，即利用机械强烈振动或压力变化而使泡沫破裂，属于物理消泡，其优点是节省原料，减少染菌机会；缺点是只能消除较大的泡沫，对于流态泡沫效果不佳，仅可作为消泡的辅助方法。
 - ② 消泡剂消泡，即利用表面活性物质降低泡沫的局部表面张力，达到破裂泡沫的目的，属于化学消泡。常用的消泡剂有四大类，分别是天然油脂类、脂肪酸和酯类、聚醚类、硅酮类。其中以天然油脂类如豆油、玉米油等、和聚醚类如聚氧丙烯甘油（GP）、聚氧乙烯氧丙烯甘油（GPE）等在生物发酵中最为常用。

八、压力的控制

发酵罐内的压力一般高于外界大气压，即罐内需要维持一定的正压。一般工业上常用的发酵罐压力为0.02 ~ 0.05MPa。控制罐压的方式为调节空气进口阀或出口阀的开启度，维持工艺所需的压力。

发酵罐维持正压的原因如下：

- (1) 保证无菌生产。防止外界空气进入，杜绝杂菌的干扰，以保证发酵纯培养。由于发酵罐在结构上有一些与外界连通的部件儿，比如搅拌轴与罐体之间的缝隙，接种口、取样口等，只有在发酵罐罐内维持一定的压力，才能够保证外界的空气不会进入发酵罐，达到隔绝杂菌的目的。



- (2) 增加溶氧浓度，维持一定的罐压，可以增加氧气在水中的溶解度，有利于氧气的传递。
- (3) 影响二氧化碳的溶解，二氧化碳的溶解度也会随着发酵罐压力的增加而增加，因此发酵罐的压力也不宜过高。

九、发酵时间的控制

发酵时间指菌种自接入发酵罐至发酵液从罐中放出的时间间隔。确定发酵时间既要考虑经济效益，也要考虑后序处理及产品质量。不同产品掌握不同的发酵时间，有的在菌丝开始自溶前放罐，有的在部分菌丝自溶后放罐，有的用残留糖/氮作为放罐标准。



十、放罐前的发酵控制

在接近放罐时，应根据不同的发酵特点进行具体控制。补糖、补料和加消泡剂都要考虑到残留量和对提炼工序的影响。

项目检测 >



任务六

发酵下游加工过程



任务目标

1. 掌握下游过程的特点及操作原则。
2. 掌握下游过程中提取、精制步骤。
3. 理解发酵过程与发酵下游过程是相互配合及制约的整体。

发酵过程中微生物大量繁殖并合成目标产物，但是无论目标产物存在于细胞内还是分泌到发酵液中，产物浓度都比较低，杂质含量却很高。将发酵目标产物从发酵液中分离、纯化、精制得到高纯度的生物制品的过程称为发酵下游加工过程。

一、发酵下游加工过程基本特点

发酵液体积很大、黏度大、成分复杂多样，目标产物的浓度很低，一般仅占发酵液体积的0.1%~3%，其余的都是需要除去的杂质，包括菌丝体本身、未消耗完的培养基，菌体的其他代谢产物、各种蛋白质胶状物和色素等，而多数的生物制品很不稳定，如温度改变、极端pH、有机溶剂等都会引起产品失活或分解。另外，因发酵液营养丰富易被杂菌污染，微生物自身的活性酶也可能分解产品。所以在整个提炼过程中要遵循以下原则。

- (1) 操作时间尽量短。
- (2) 操作要在低温环境进行。
- (3) 尽量选取温和的条件，如合适的pH范围，以降低生物制品的破坏程度。
- (4) 厂房设备、管路等勤清洗消毒。

基于以上所述，发酵下游加工过程往往需要控制合适的环境条件、经过较多步骤的才能获得质量合格的产品。下游加工过程一般分为三个阶段。

- (1) 发酵液的预处理。
- (2) 目标产物的初步纯化：提取。
- (3) 目标产物的高度纯化：精制。

二、发酵液的预处理

放罐后的发酵液体积很大、成分复杂多样，有些杂质是可溶的，有些是不可溶的，但是发酵液黏度很大，微生物细胞体积很小，如直接过滤，过滤速度很低，且滤液浑浊，不容易分离出发酵产物，所以为了有效地分离和提取目标产物必须对发酵进行预处理。采用物理或者化学的方法，增大悬浮液中固体颗粒的体积、降低液体黏度、絮凝蛋白质分子、沉淀高价无机离子，去除掉发酵液中大部分的杂质，便于发酵液的固液分离及后续的纯化精制。具体方法如下。

(一) 高价无机离子的去除

发酵液和菌体中最主要的金属离子为钙离子、镁离子、铁离子。生产中通常加入某些能与这些金属离子反应形成不溶性络合物的酸、碱、盐，使其生成沉淀从发酵液中分离出来。如草酸和磷酸因其酸性温和、腐蚀性小，在青霉素发酵液中颇多应用。草酸可与钙离子生成的草酸钙沉淀，同时还能促使蛋白质凝固以提高发酵滤液的质量。磷酸（或磷酸盐），既能降低钙离子浓度，也利于去除镁离子。铁离子的去除主要是使用黄血盐将铁沉淀析出。

(二) 杂蛋白的去除

利用蛋白质的特性可通过以下几种方法除去。

- (1) 热处理法。利用蛋白质在高温下变性凝固的特性，可以对发酵液进行加热处理，使蛋白质凝固析出，但是此种办法只能适用于对热稳定的目标产物的提取。
- (2) 等电点沉降法。蛋白质分子是一种两性化合物，当溶液的pH值等于蛋白质的等电点时，其分子净电荷为零，此时蛋白质分子在溶液中因没有相同电荷的相互排斥作用，分子极易碰撞、凝聚产生沉淀而析出。

(3) 重金属盐。重金属阳离子可以和蛋白质中游离的羧基形成不溶性的盐，使蛋白质变性而沉淀，常用于发酵液预处理的重金属盐为硫酸锌。

(三) 絮凝剂沉降其他胶状物质

发酵液最常用的预处理办法就是加入絮凝剂，在这些高分子絮凝剂的作用下，在悬浮粒子之间产生架桥作用而使胶粒形成粗大的絮凝团的作用，可有效聚集悬浮液中固体颗粒，加快蛋白质、微生物细胞和其他胶状物的沉降速度。

絮凝剂是水溶性的高分子聚合物，相对分子质量可达数万至一千万以上，它们具有长链结构，在长的链节上含有相当多的活性功能团，它们通过静电引力、范德华力或氢键的作用，强烈地吸附在胶粒表面，就形成了较大的絮凝团，从而产生絮凝作用。絮凝剂包括天然的聚合物和人工合成的聚合物。天然的有机高分子絮凝剂包括多糖类物质（如壳聚糖及其衍生物）、海藻酸钠、明胶和骨胶等，它们都是从天然动植物体内提取而得，无毒，使用安全，适用于医药和食品；人工合成的有机高分子絮凝剂包括聚丙烯酰胺类衍生物、聚苯乙烯类衍生物和聚丙烯酸类等。

(四) 固-液分离

此时可对发酵液进行离心或者过滤操作，达到固-液分离，滤液澄清透明，杂质大量减少，方便进行下一步的提取。如果发酵产物分泌于微生物细胞内，离心收集微生物细胞后需要进行细胞破碎以释放发酵产物。现阶段细胞破碎的方法（内容同本项目任务二中的生物材料预处理）主要有物理法（包括匀浆法、反复冻融法、超声波法等）；化学法（包括渗透法、脂溶法等）；生物法（包括酶溶法等）。

项目检测 >



三、目标产物的初步纯化——提取

发酵液经固-液分离后，生物活性物质主要存在于滤液中，通常来讲，滤液体积大，浓度较低，目标产物的初步纯化就是浓缩和纯化的过程，产品初步纯化常使用的技术包括溶剂萃取法、吸附法、离子交换法、沉淀法及超滤法等。下面介绍几种常用的初步纯化技术。

（一）吸附法

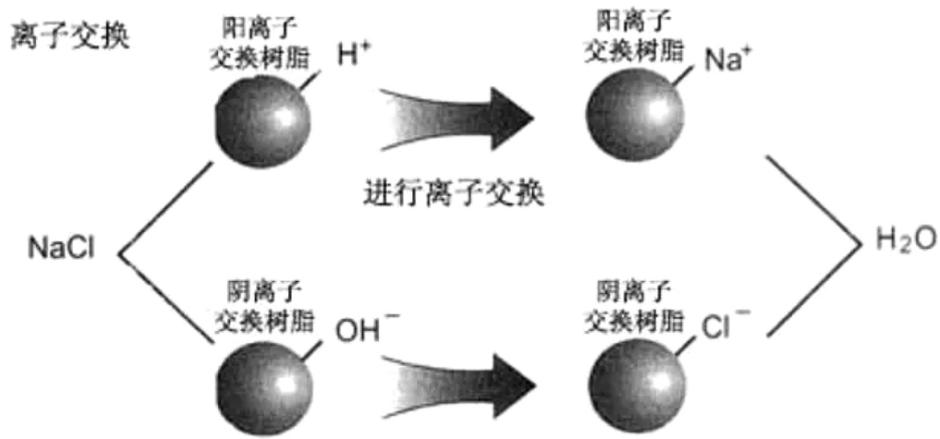
利用适当的吸附剂（如活性炭、白土、氧化铝等），在一定的pH条件下，使用吸附剂将发酵液中的生物活性物质吸附出来，之后改变pH，采用适当的洗脱剂（多数为有机溶剂）把生物活性物质从吸附剂上解吸下来收集，以达到浓缩和提纯的目的。

（二）沉淀法

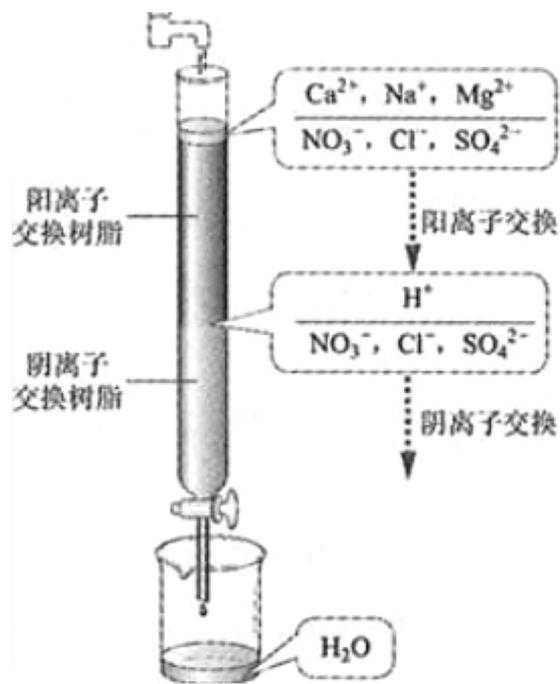
利用某些微生物药物具有两性的性质，使其在等电点时从溶液中游离沉淀出来，或在一定pH条件下，能与某些酸、碱或金属离子形成不溶性或溶解度较小的复盐，使发酵产物从发酵液滤液中沉淀析出，之后通过再次改变发酵液pH等条件，利用此种复盐又易分解或重新溶解的特性获取发酵产物。

（三）离子交换法

离子交换法是在离子交换柱（图3-6-1）内进行的，柱子中以键合有阳离子或者阴离子活性基团的树脂填料作为固定相，当待分离料液（即流动相）流经固定相时，流动相中与活性基团带有同种电荷的物质与活性基团上的阴阳离子进行离子交换（图3-6-2），所带电荷愈多的物质，它与树脂的结合愈紧密。故离子交换树脂分为阳离子交换树脂和阴离子交换树脂，分别能够吸附带正电荷和负电荷的物质，而把本身的电荷等摩尔量地交换到溶液中去。离子交换反应一般是可逆的，在一定条件下，如强酸、强碱或某些缓冲液洗脱时，被交换的离子可以先后解吸（逆交换）从而达到分离的效果，使离子交换剂恢复到原来的状态，即离子交换剂通过交换和再生可反复使用。

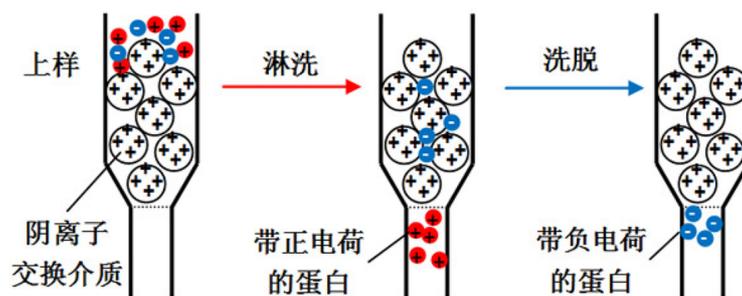


离子交换原理



离子交换法净化水

图3-6-1 离子交换柱



离子交换过程



生产用离子交换柱

图3-6-2 离子交换示意图

(四) 溶剂萃取法

利用发酵产物在不同的pH条件下以不同的化学状态（游离或成盐状态）存在时，在水或其他溶剂中溶解度不同的特性，使目标产物从一种溶液转移至另一种溶剂中，以达到浓缩和提纯的目的，此种提取方法称为溶剂萃取法。

(五) 超滤法

超滤法属于膜分离技术，是一种孔径为微米级的微孔过滤膜，在一定的压力下，使小分子物质和溶剂穿过一定孔径的超滤膜（图3-6-3），而大分子溶质不能透过，留在膜的另一边，从而使大分子物质得到了部分的纯化。超滤是以压力为推动力的膜分离技术之一，以分离大分子与小分子物质为目的。在抗生素生产中，超滤能有效地达到产物的浓缩，并去除钠、钾、氯等离子起到脱盐的作用。

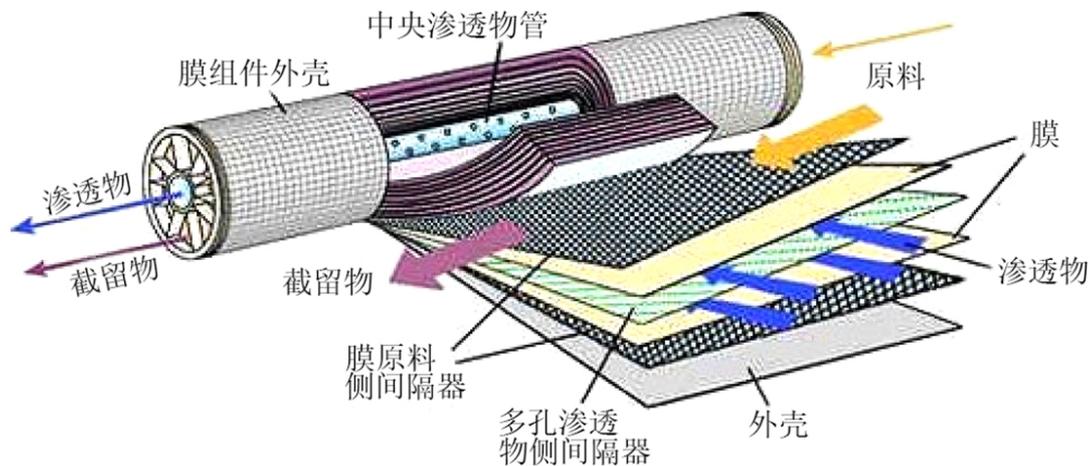


图3-6-3 超滤膜原理图



扩展视频

超滤：以压力为推动力的膜分离技术之一

四、目标产物的高度纯化——精制

经初步纯化后，发酵液体积得到大幅度缩小，但发酵产物纯度依旧很低，需要进行进一步的精制。常用的精制方法为结晶和重结晶、蒸发浓缩、膜分离技术、脱色和去热原、色谱分离法等。大分子物质的精制依赖于色谱分离法，而小分子物质的精制常常利用结晶操作。

结晶操作多数应用于小分子物质的精制纯化中，是指固体溶质从（过）饱和溶液中析出的过程。因其具有选择性，只有同类分子或离子才能结合成晶体，析出的晶体一般均较纯粹。重结晶是将晶体溶于溶剂以后，又重新从溶液中结晶的过程。重结晶可以使不纯净的物质获得纯化，或使混合在一起的物质彼此分离。

脱色和去热原质是精制抗生素过程中不可缺少的一个单元操作。这步操作关系到成品的色级及热原试验等质量指标。色素是本身有颜色并能使其他物质着色的高分子有机物质。它是发酵过程中菌体不可避免的代谢产物。热原是指注入机体后能引起人体体温异常升高的致热物质，严重的甚至会引起休克。它是细菌的一种内毒素，也是发酵过程中所产生的代谢产物。各种微

生物产生的热原毒性略有不同，革兰阴性菌产生的热原毒性一般比革兰阳性菌产生的强。一般是利用活性炭吸附来除去各种色素和热原。

色谱分离（图3-6-4）是一种能实现高度纯化的方法，由固定相和流动相组成。填充柱内为固定相，是分离装置的主体，柱内充填多孔性固体颗粒，如吸附剂，离子交换树脂，或浸渍于载体上的萃取剂或吸收剂，这些物质能与待分离的化合物进行可逆的吸附、溶解和交换。流过填充柱的多组分料液或混合气体，称为流动相。流动相流过填充柱时，物料中各组分因溶解度、吸附性等方面的差异，经历多次差别分配。易分配于固定相的组分，在柱中的移动速度慢，难分配于固定相的组分，移动速度快，从而使各组分逐步分开，最后可实现较完全的分离。

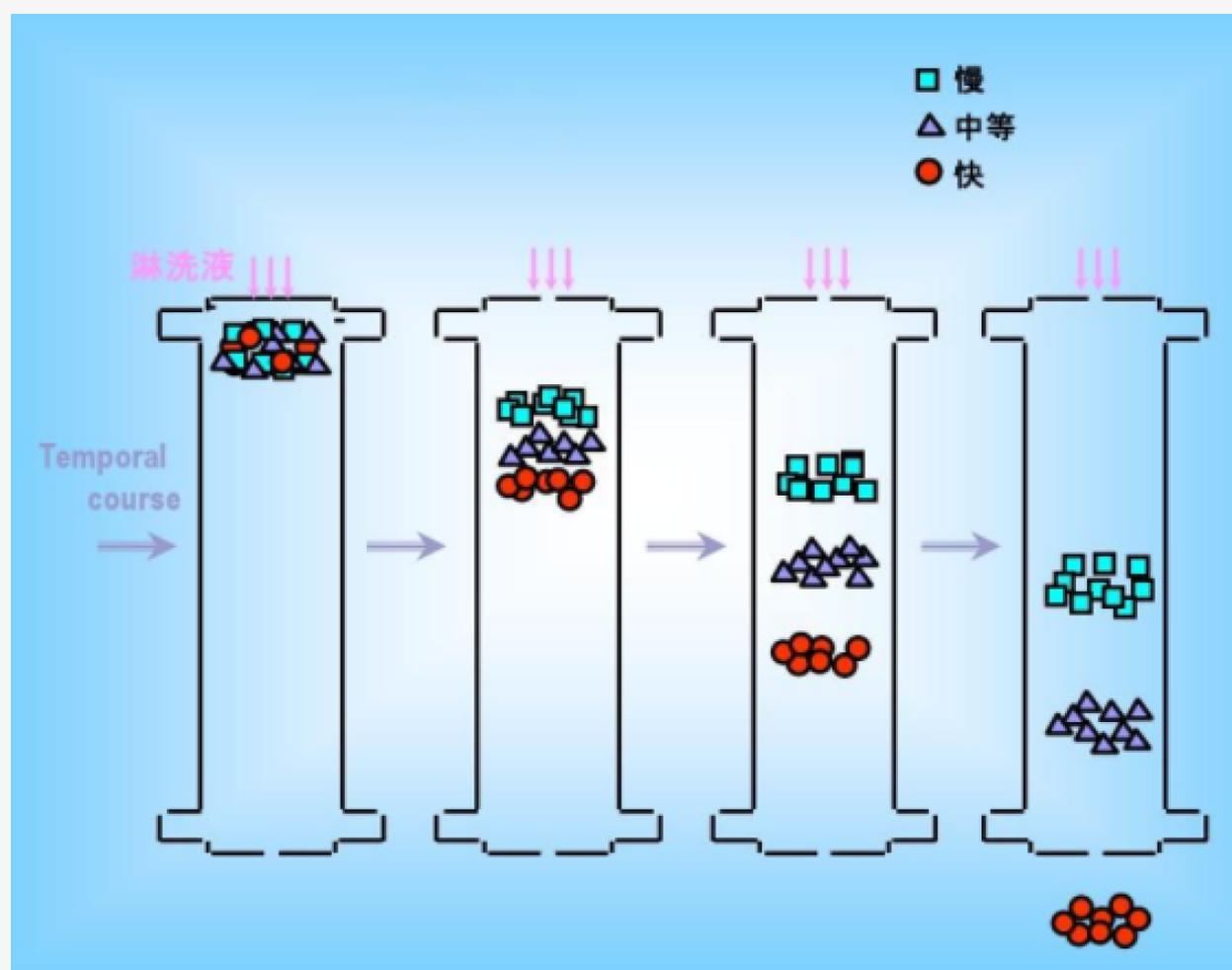


图3-6-4 色谱分离技术

发酵下游加工技术是保证发酵产物质量和产量的关键步骤，涉及多种材料、设备、技术等，随着新型的提取分离、精制纯化技术不断涌现，新材料的研制和推广、设备的推陈出新，下游加工技术发展迅速。发酵上游技术对下游加工的影响不可忽视，如改良培养基配方、改变发酵方式、控制好放罐时间、尽量降低发酵液的黏度及重金属离子的浓度，都会降低提取纯化环节

的难度和成本。故上、下游工程技术应相互配合，作为一个整体设计、实施。

项目检测 >



任务七

青霉素发酵生产实训



任务目标

1. 了解青霉素的发现过程。
2. 掌握青霉素的生产原理。
3. 熟悉青霉素的生产工艺。
4. 掌握青霉素的工艺控制要点。
5. 能制定青霉素发酵生产标准操作规程。
6. 能分析青霉素发酵过程中的工艺问题并进行处理。

实训目的

1. 掌握青霉素的发酵原理。
2. 掌握青霉素发酵生产流程。

实训器材

电脑、青霉素发酵生产仿真软件。

实训内容

(一) 正常发酵（过程）

- (1) 进料（基质），开备料泵。
- (2) 开备料阀。

- (3) 备料后 (罐重 1×10^5 kg) 关备料阀。
- (4) 关备料泵。
- (5) 开搅拌器。
- (6) 设置搅拌转速为200r/min。
- (7) 开通风阀。
- (8) 开排气阀。
- (9) 投加菌种。
- (10) 补糖, 开补糖阀。
- (11) 补氮, 开加硫铵阀。
- (12) 开冷却水, 维持温度在25°C。
- (13) pH值保持在一定范围内。
- (14) 前体超过 $1\text{kg}/\text{m}^3$ (扣分步骤, 出现则扣分)。

(二) 出 料

- (1) 停止进空气。
- (2) 停搅拌。
- (3) 关闭所有进料, 开阀出料。

(三) 发酵过程中pH值低

调节pH值: 开大氨水流量。

(四) 发酵过程中pH值高

关闭进氨水, 开大补糖阀, 调节pH值。

(五) 发酵过程中溶解氧低

开大进空气阀V02, 调节溶解氧大于30%。

(六) 残糖浓度低

开加糖阀补糖。

(七) 发酵过程中温度高

开通冷却水进水冷却, 达到温度指标。

(八) 泡沫高

添加消泡剂，泡沫高度降低到30cm。

主要操作画面

(一) 青霉素工艺流程界面 (图3-7-1)

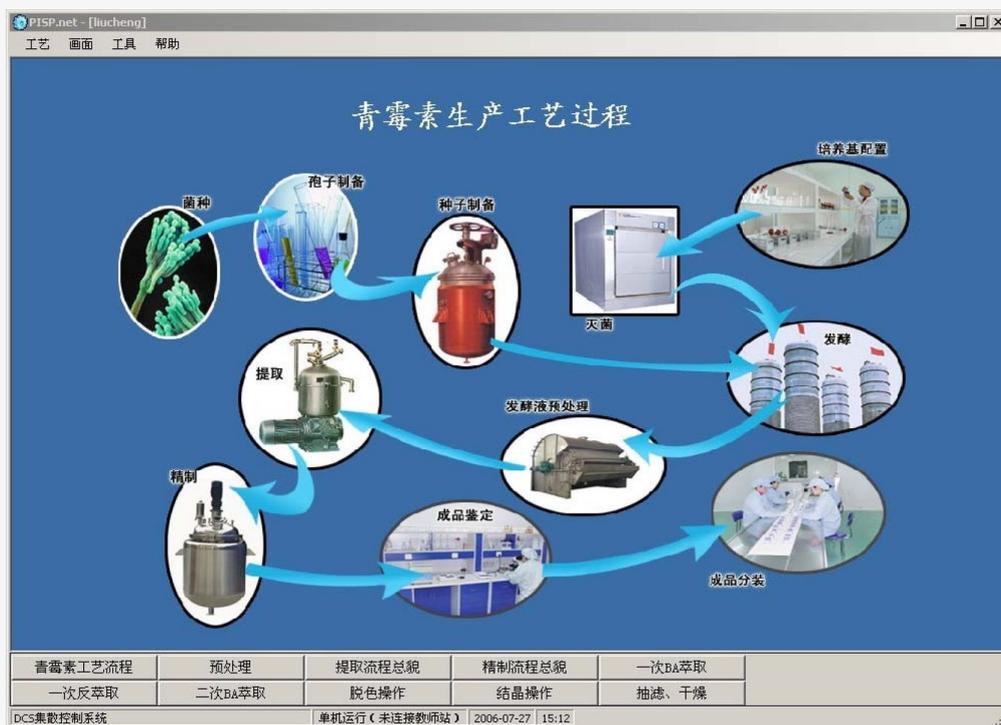


图3-7-1 青霉素生产工艺过程

(二) 菌种介绍界面 (图3-7-2)

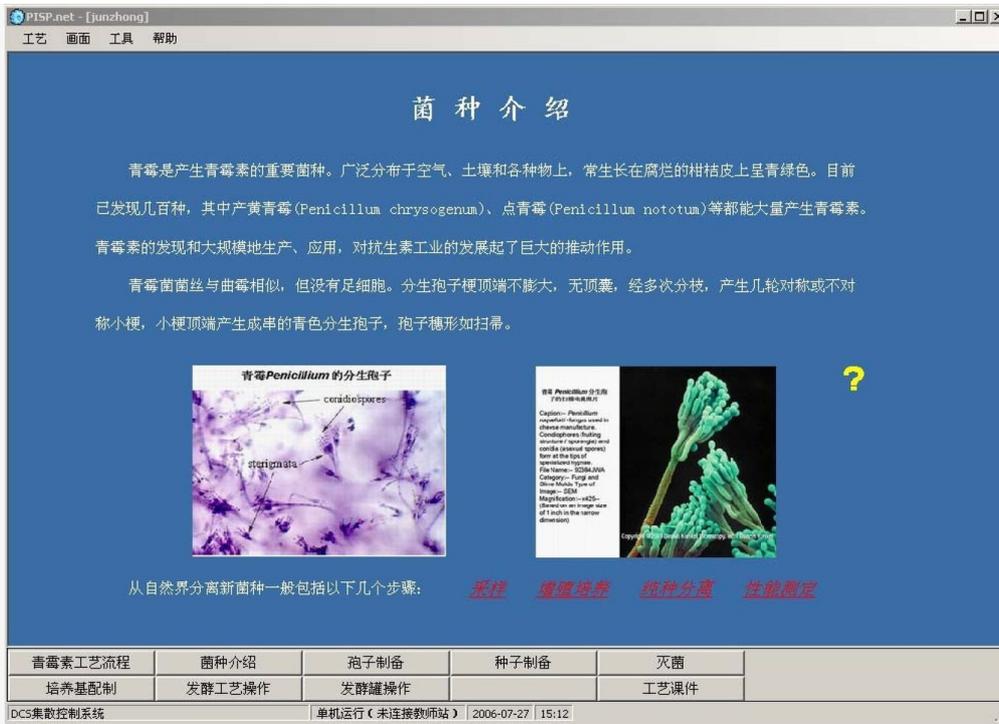


图3-7-2 菌种介绍

(三) 孢子制备界面 (图3-7-3)

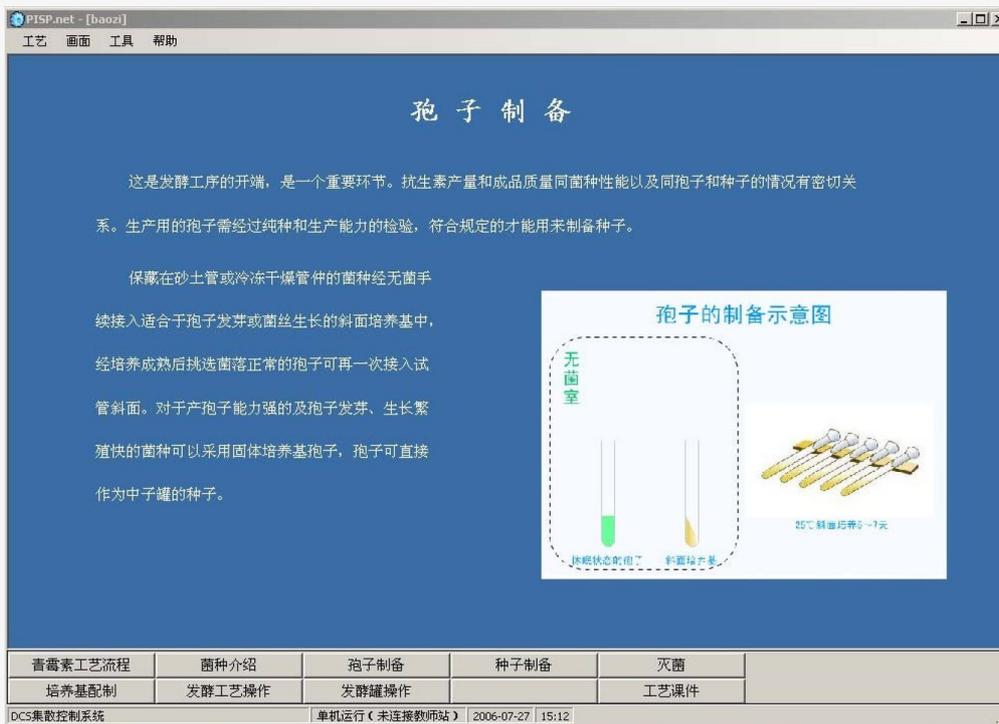


图3-7-3 孢子制备

(四) 种子制备界面 (图3-7-4)

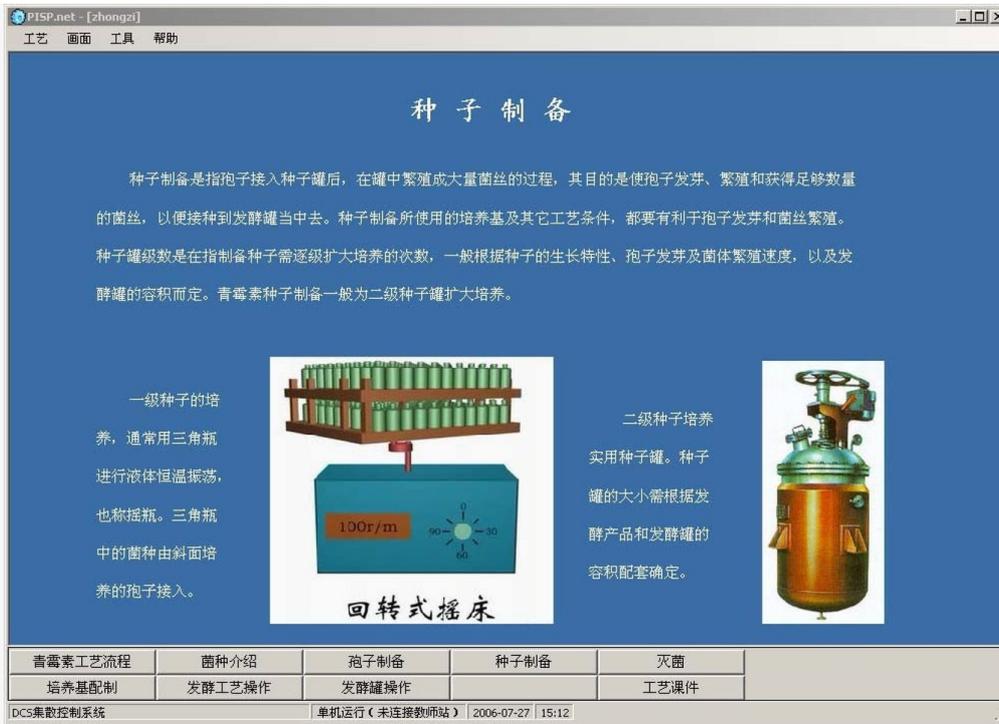


图3-7-4 种子制备

(五) 灭菌界面 (图3-7-5)

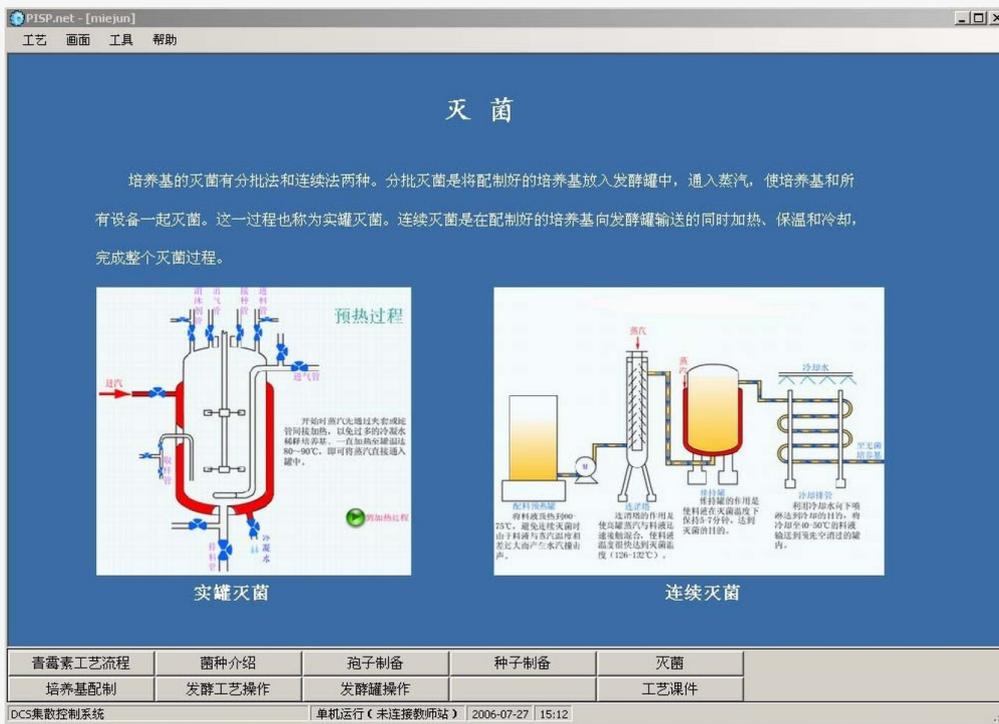


图3-7-5 灭菌

(六) 培养基制备界面 (图3-7-6)

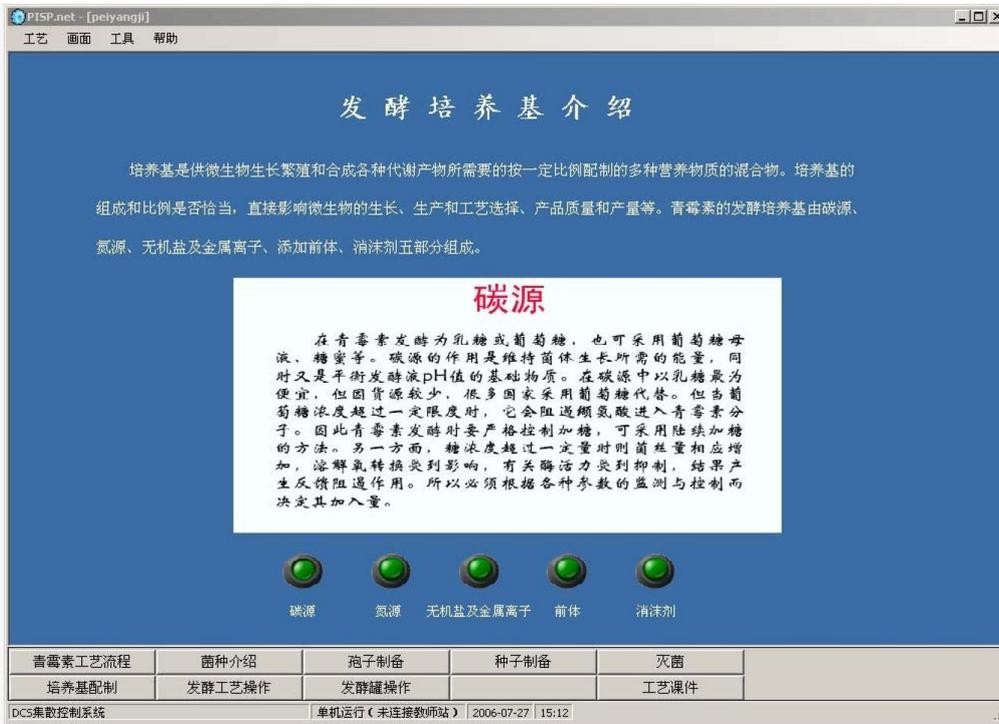


图3-7-6 发酵培养基介绍

(七) 发酵工艺操作界面 (图3-7-7)

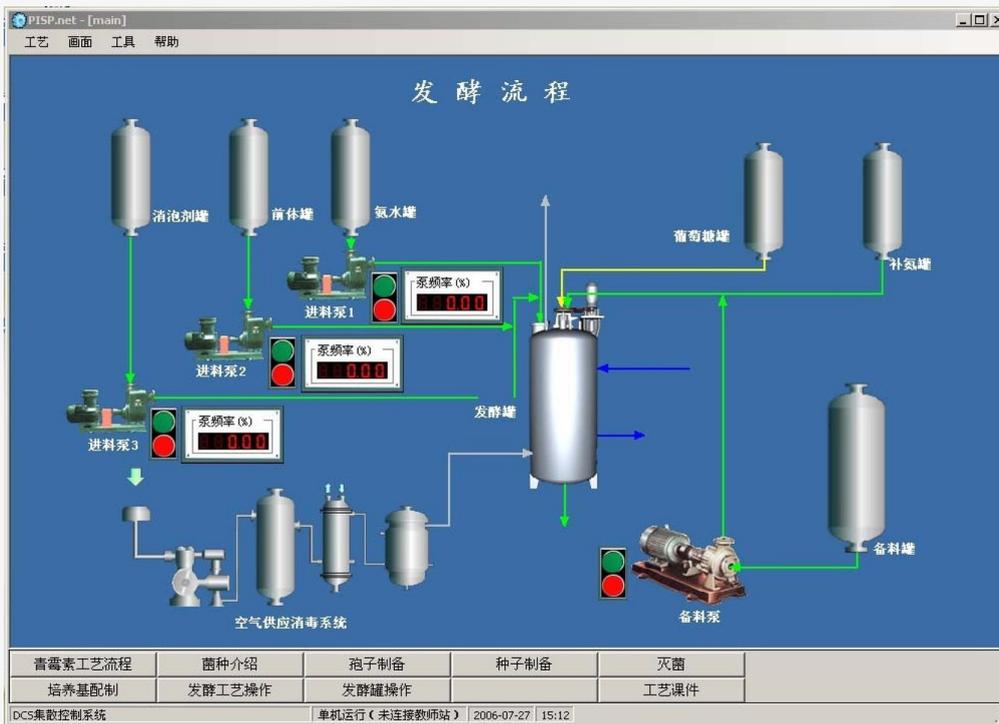


图3-7-7 发酵流程

(八) 发酵罐操作界面 (图3-7-8)

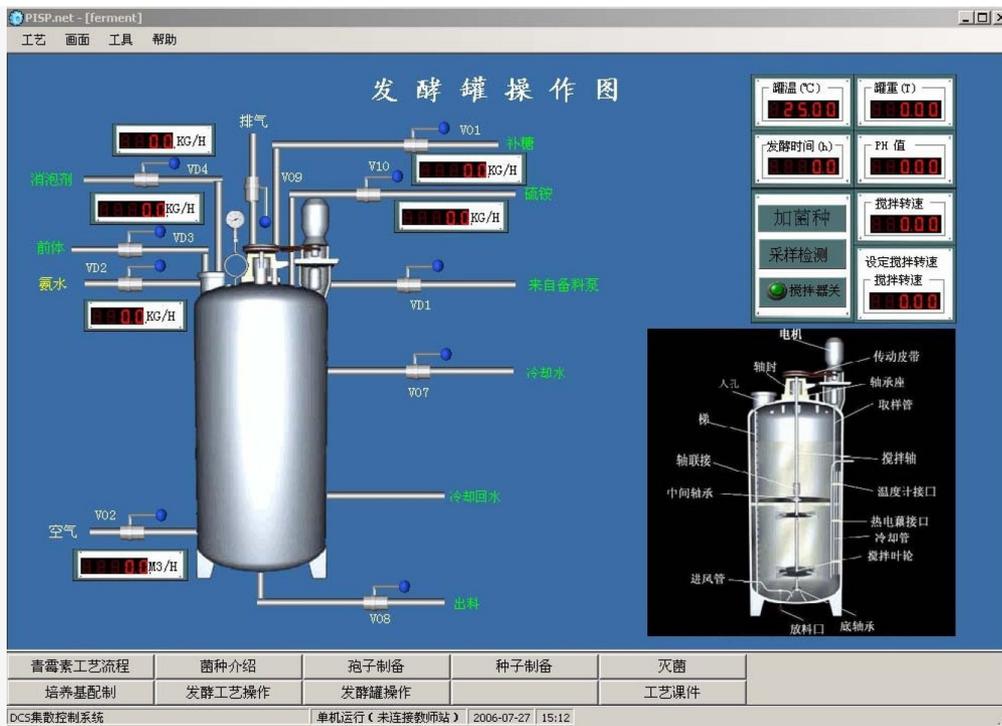


图3-7-8 发酵罐操作图

(九) 菌种曲线界面 (图3-7-9)

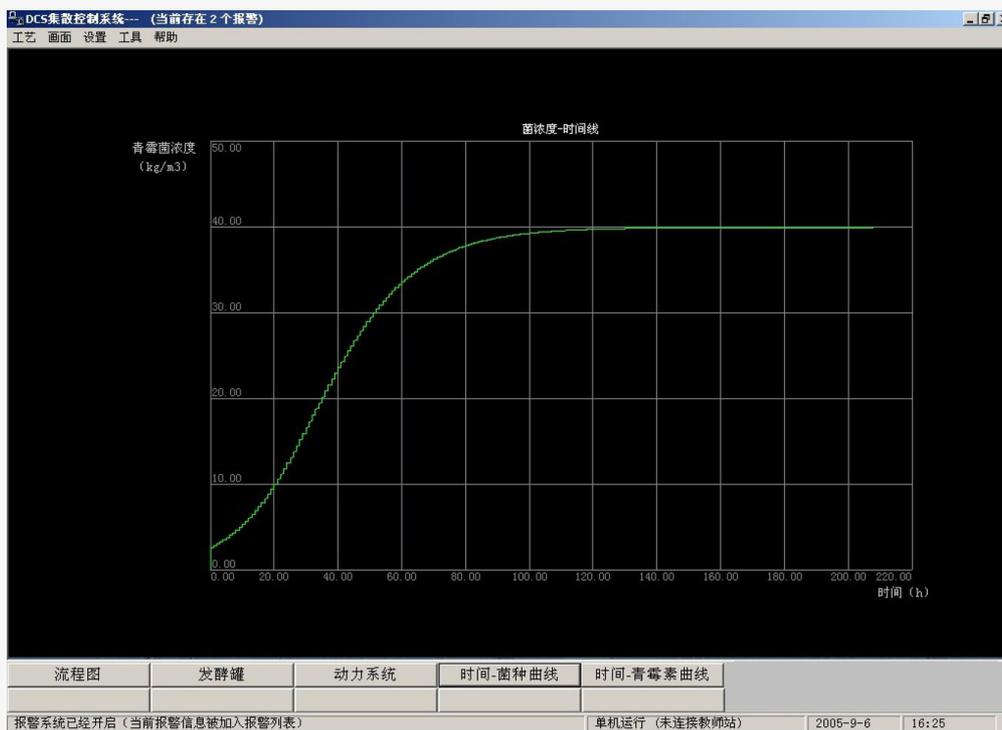


图3-7-9 菌种曲线

主要工艺指标

主要工艺指标如表3-7-1所示。

表3-7-1 主要工艺指标

发酵罐		
编号	指标	推荐值
1	糖浓度	~ 5kg/m ³
2	氨氮含量	0.25 ~ 0.3kg/m ³
3	pH值	6.8 ~ 7.2
4	温度	25℃
5	搅拌转速	150 ~ 250r/min
6	溶氧浓度	>30%
7	前体浓度	<1kg/m ³
8	发酵液中硫氨浓度	0.25kg/m ³
9	发酵罐压力	0.07MPa

项目检测 >



任务八

青霉素提炼生产实训



任务目标

1. 熟悉青霉素的提炼工艺。
2. 掌握青霉素的提炼工艺控制要点。
3. 能制定青霉素提炼工艺生产标准操作规程。
4. 能分析青霉素提炼过程中的工艺问题并进行处理。

实训目的

1. 掌握青霉素的提炼工艺原理。
2. 掌握青霉素提炼工艺过程。

实训器材

电脑、青霉素发酵生产仿真软件。

实训内容

(一) 预处理操作

- (1) 打开阀V14，加发酵液。
- (2) 待加料至5000kg时，关闭阀V14。
- (3) 打开预处理罐搅拌器。
- (4) 打开阀V13，加黄血盐，去除铁离子。

- (5) 观察铁离子浓度变化，待铁离子浓度为零时，关闭阀V13。
- (6) 打开阀V12，加磷酸盐，去除镁离子。
- (7) 观察镁离子浓度变化，镁离子浓度为零时，关闭阀V12。
- (8) 打开阀V11，加絮凝剂，去除蛋白质。
- (9) 观察蛋白质浓度变化，蛋白质浓度为零时，关闭阀V11。
- (10) 打开阀V16、V17 及泵P5，同时打开转筒过滤器开关及后阀V18。
- (11) 待发酵液经过滤排至混合罐B101后，关闭阀V16、V17、泵P5以及转筒过滤器开关及后阀V18。
- (12) 停止预处理罐搅拌器。

(二) 一次BA萃取操作

- (1) 打开混合罐B101搅拌器。
- (2) 打开阀V19，加BA（醋酸丁酯）质量为发酵液的1/4 ~ 1/3倍。
- (3) 关闭阀V19。
- (4) 打开阀V22，加稀硫酸调节pH值。
- (5) 待pH值调节至2 ~ 3时，关闭阀V22。
- (6) 打开阀V21，加破乳剂。
- (7) 加破乳剂量为100kg时，关闭阀V21。
- (8) 打开阀V23、V24及泵P6，向分离机注液。
- (9) 待分离机中有液位时，迅速打开A101开关。
- (10) 打开萃余相回收阀V26，调节V26阀门开度，控制重相液位在总液位的80%左右，使轻相液能充分的溢流至B102。
- (11) 待混合罐B101液体排空后，关闭阀V23、V24及泵P6。
- (12) 停止混合罐B101搅拌器。
- (13) 待分离机A101中液体排尽后，关闭阀V26。
- (14) 关闭分离机A101开关。

(三) 一次反萃取操作

- (1) 打开混合罐B102搅拌器。
- (2) 打开V28，加碳酸氢钠溶液，质量为青霉素溶液的3 ~ 4倍，并调节pH值为7 ~ 8。
- (3) 待pH值调节至7 ~ 8时，关闭阀V28。
- (4) 打开阀V29、V30及泵P7，向分离机A102注液。
- (5) 待分离机A102中有液位时，迅速打开A102开关。

- (6) 打开萃余相回收阀V32，调节V32阀门开度，控制重相液位在总液位的80%左右，轻相液能充分的溢流出。
- (7) 待混合罐B102液体排空后，关闭阀V29、V30及泵P7。
- (8) 停止混合罐B102搅拌器。
- (9) 待分离机中剩余少许重液时，关闭阀V32，防止轻液流入混合罐B103中。
- (10) 关闭分离机A102开关。

(四) 二次BA萃取操作

- (1) 打开混合罐B103搅拌器。
- (2) 打开阀V33，加BA（醋酸丁酯）质量为发酵液的1/4 ~ 1/3倍。
- (3) 关闭阀V33。
- (4) 打开阀V35，加稀硫酸调节pH值。
- (5) 待pH值调节至2 ~ 3时，关闭阀V35。
- (6) 打开阀V36、V37及泵P8。
- (7) 待分离机中有液位时，迅速打开A103开关。
- (8) 打开萃余相回收阀V39，调节V39阀门开度，控制重相液位在总液位的80%左右，使轻相液能充分的溢流至脱色罐中。
- (9) 待混合罐B103液体排空后，关闭阀V36、V37及泵P8。
- (10) 停止混合罐B103搅拌器。
- (11) 待分离机A103中液体排尽后，关闭阀V39。
- (12) 关闭分离机A103开关。

(五) 脱色罐操作

- (1) 打开活性炭进料阀。
- (2) 选择进料量，进料25kg。
- (3) 进料。
- (4) 关闭进料阀。
- (5) 打开脱色罐搅拌器，并设定搅拌时间：10min。
- (6) 搅拌10min后，打开阀V41、V42及泵P9，将青霉素溶液经过过滤器排至结晶罐。
- (7) 待脱色罐液体排空后，关闭阀V41、V42及泵P9。
- (8) 停止脱色罐搅拌器。

(六) 结晶罐及抽滤、干燥操作

- (1) 启动结晶罐搅拌器。
- (2) 打开阀V43，向结晶罐中加入醋酸钠-乙醇溶液。
- (3) 观察青霉素浓度，待青霉素刚好反应完时，关闭阀V43。
- (4) 打开冷却水阀V44及VD10，控制结晶罐温度为5℃以下，并输入保持时间，保持10min。
- (5) 打开阀V45、V46及泵P10，将结晶液排至真空抽滤机进行抽滤。
- (6) 待真空抽滤机中上层液位达到50%左右后，迅速打开真空阀V47，进行抽滤。
- (7) 同时打开V48，回收母液。
- (8) 待结晶罐中液体排空后，关闭阀V45、V46及泵P10。
- (9) 停止结晶罐搅拌器。
- (10) 抽滤完成后，关闭真空阀V47。
- (11) 待母液全部回收后，关闭阀V48。
- (12) 点击“移出晶体”按钮，将抽滤后的晶体移入洗涤罐。
- (13) 打开阀V49，加丁醇进行洗涤。
- (14) 待丁醇加入量为500kg时，关闭阀V49。
- (15) 启动洗涤罐搅拌器，并设定时间为8min。
- (16) 停止洗涤罐搅拌器。并设定时间，保持10min。
- (17) 打开阀V50，排出废洗液。
- (18) 待废洗液排尽后，关闭阀V50。
- (19) 点击“移出晶体”，将洗涤后的晶体移至真空干燥机。
- (20) 启动干燥机，进行干燥，并设定时间为20min。
- (21) 关闭干燥机开关，停止干燥。

主要操作画面

(一) 预处理界面 (图3-8-1)

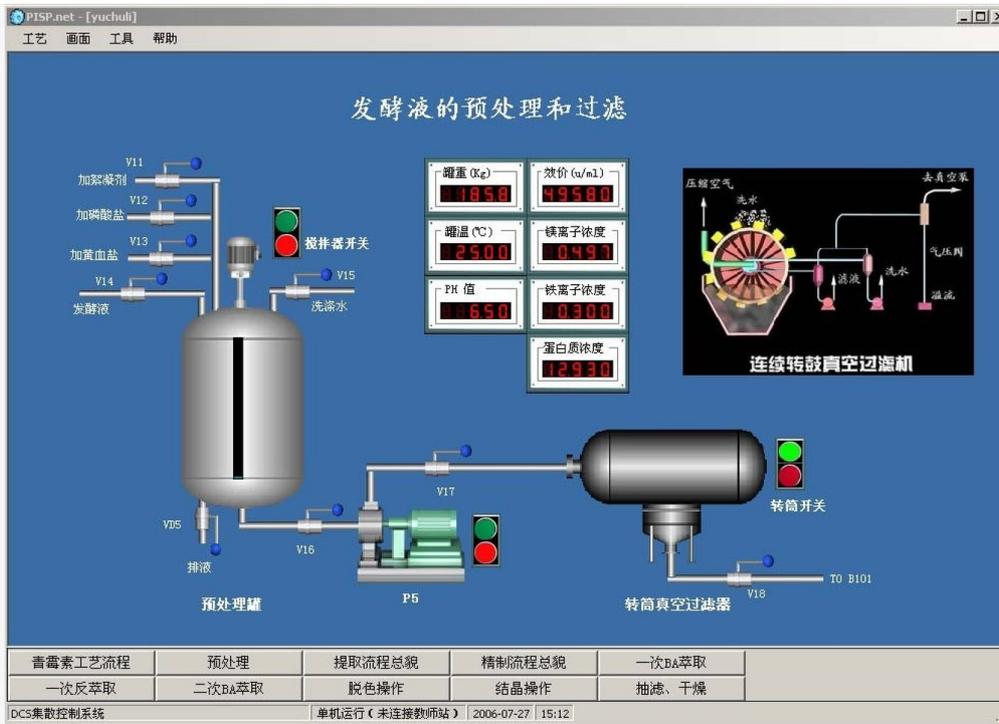


图3-8-1 发酵液的预处理和过滤

(二) 提取流程总貌 (图3-8-2)

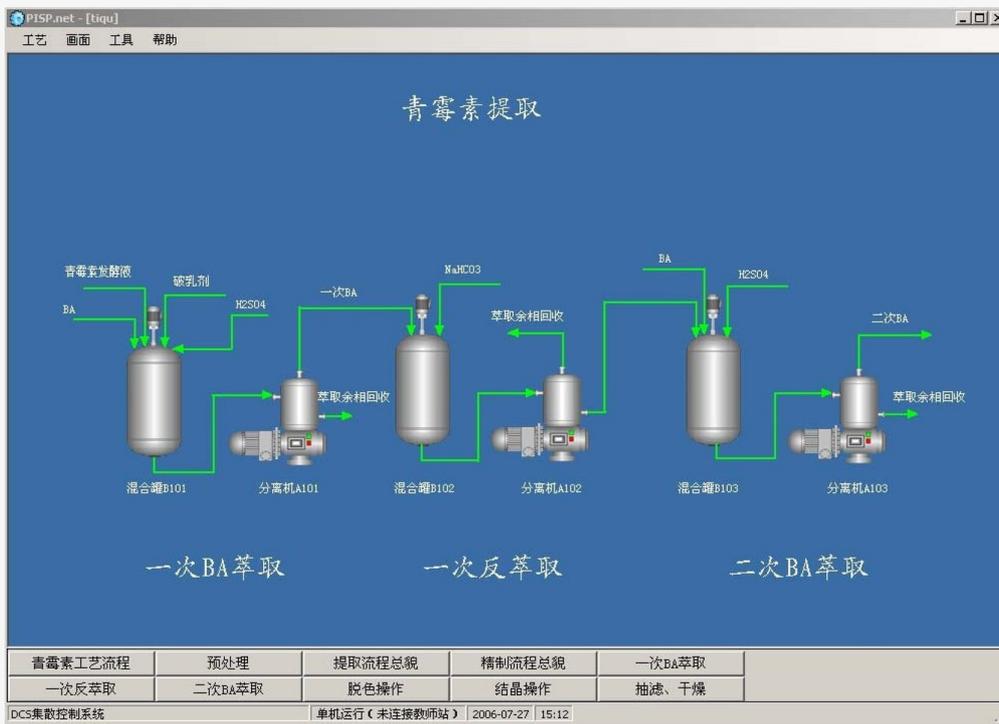


图3-8-2 青霉素提取

(三) 一次BA萃取界面 (图3-8-3)

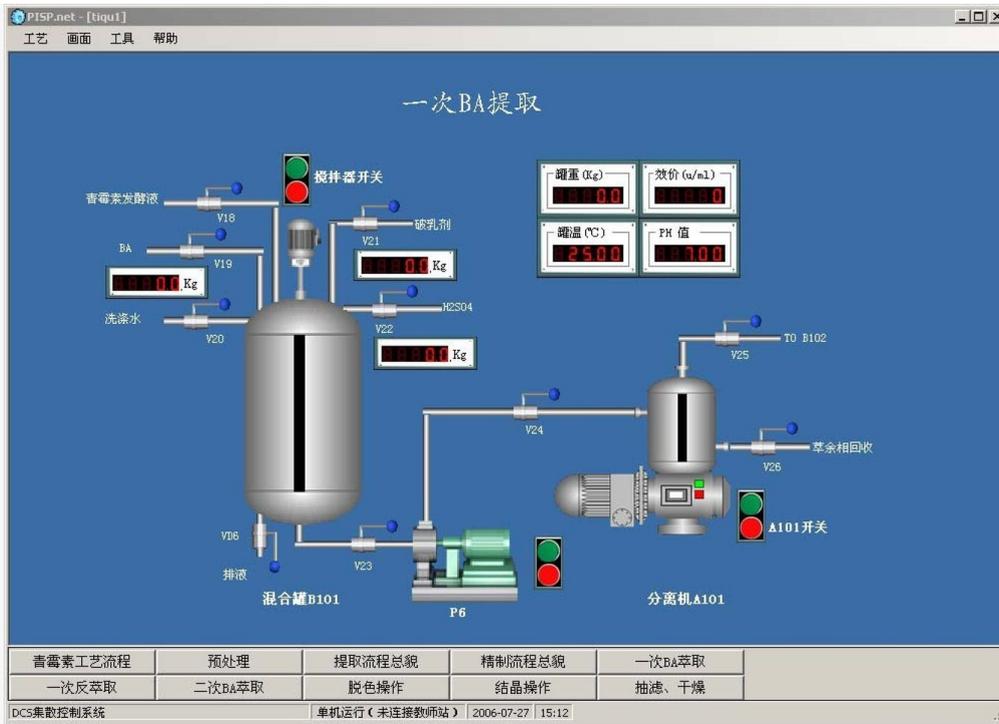


图3-8-3 一次BA提取

(四) 精制流程总貌 (图3-8-4)

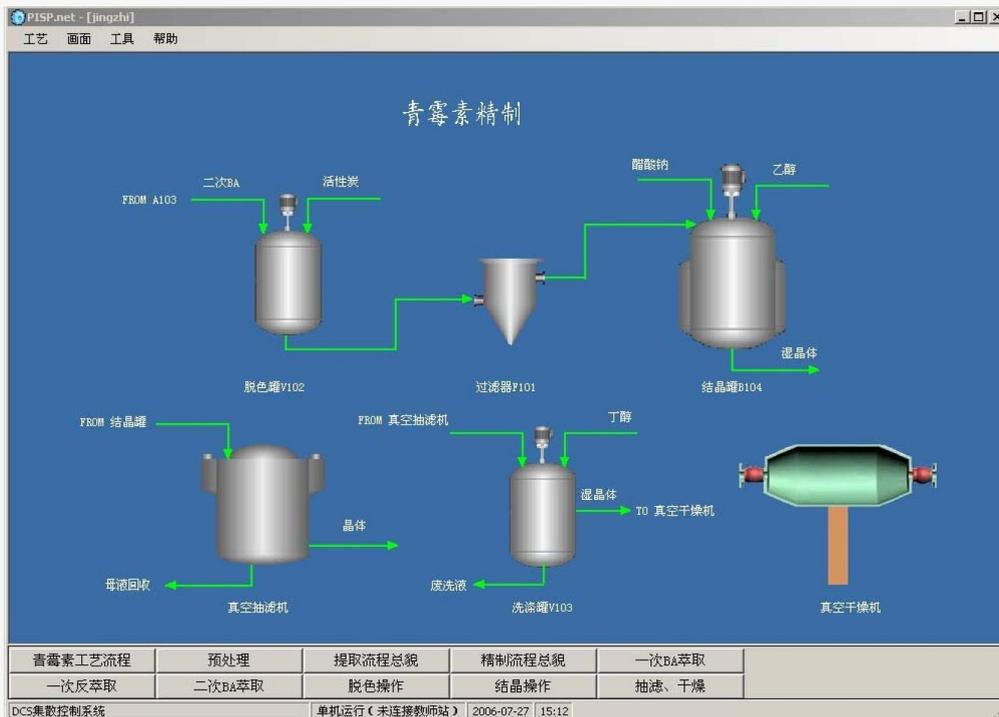


图3-8-4 青霉素精制

(五) 脱色操作界面 (图3-8-5)

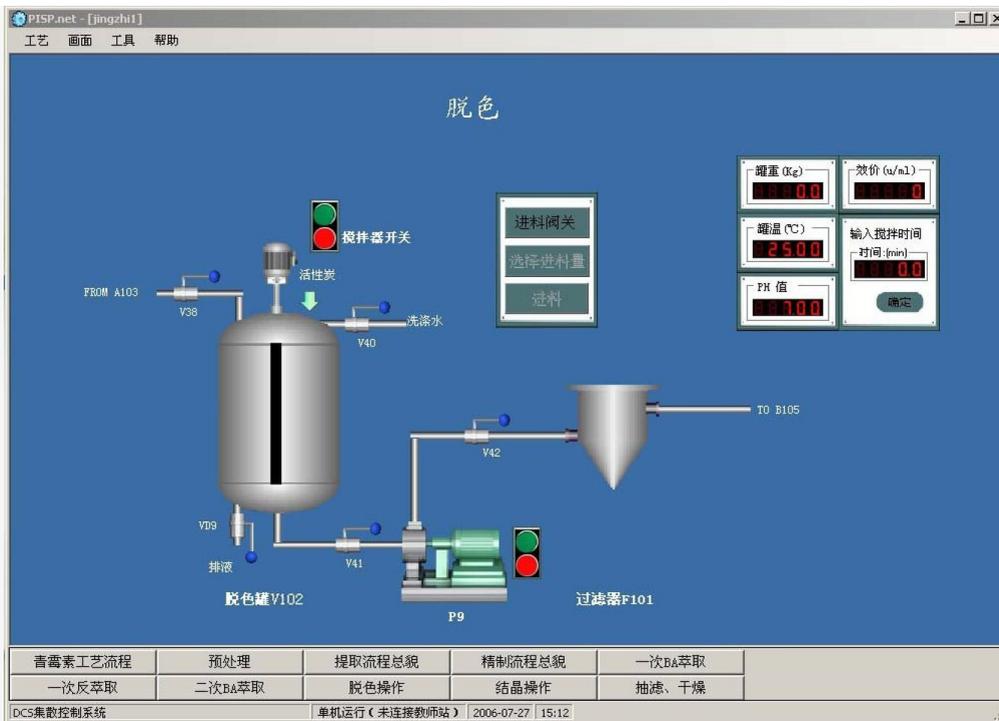


图3-8-5 脱色

(六) 结晶操作界面 (图3-8-6)

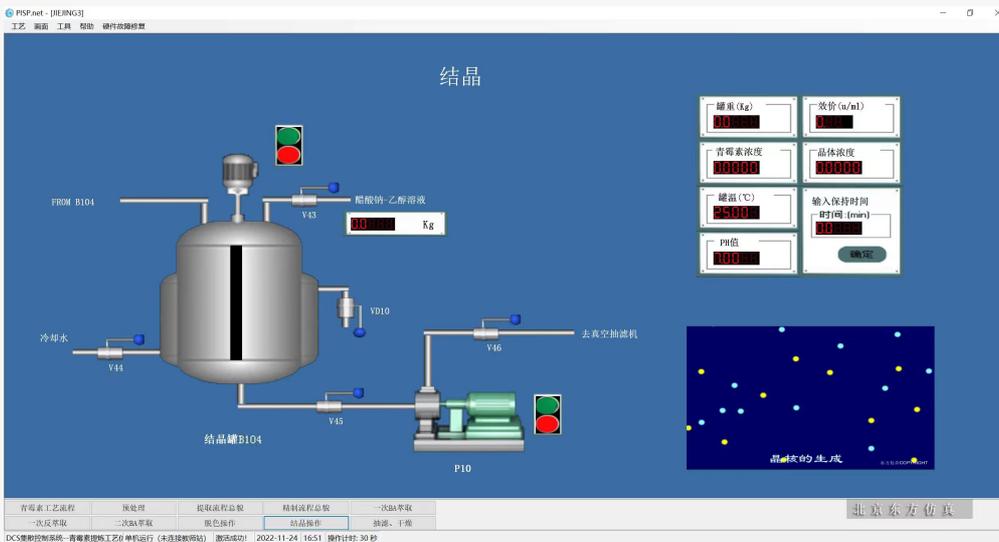


图3-8-6 结晶

(七) 抽滤、干燥操作界面 (图3-8-7)

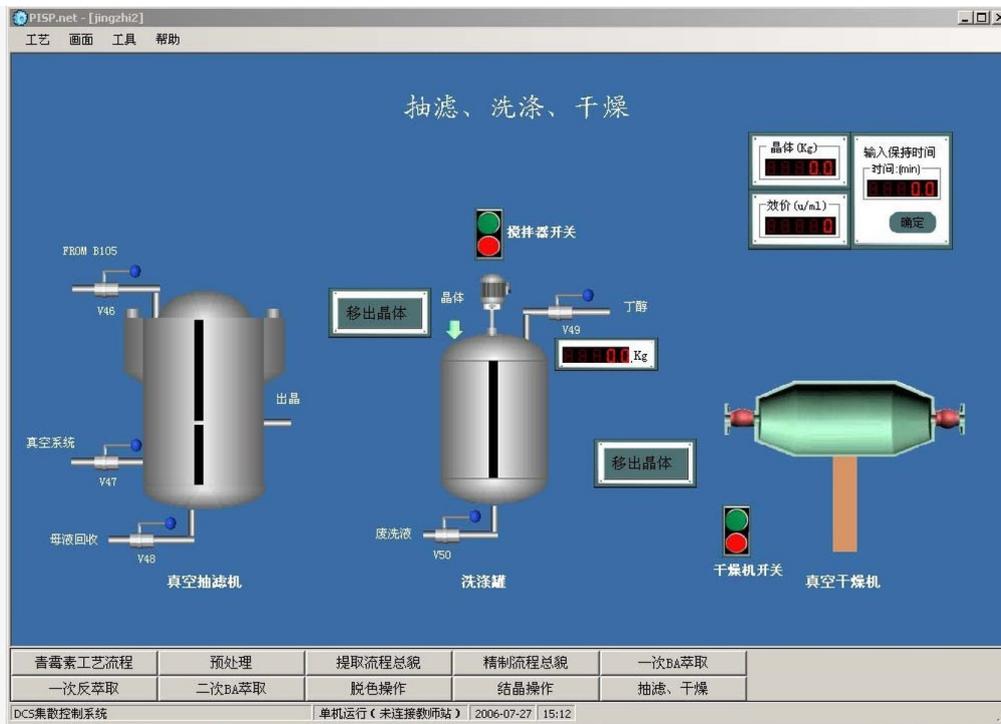


图3-8-7 抽滤、洗涤、干燥

(八) 成品鉴定界面 (图3-8-8)

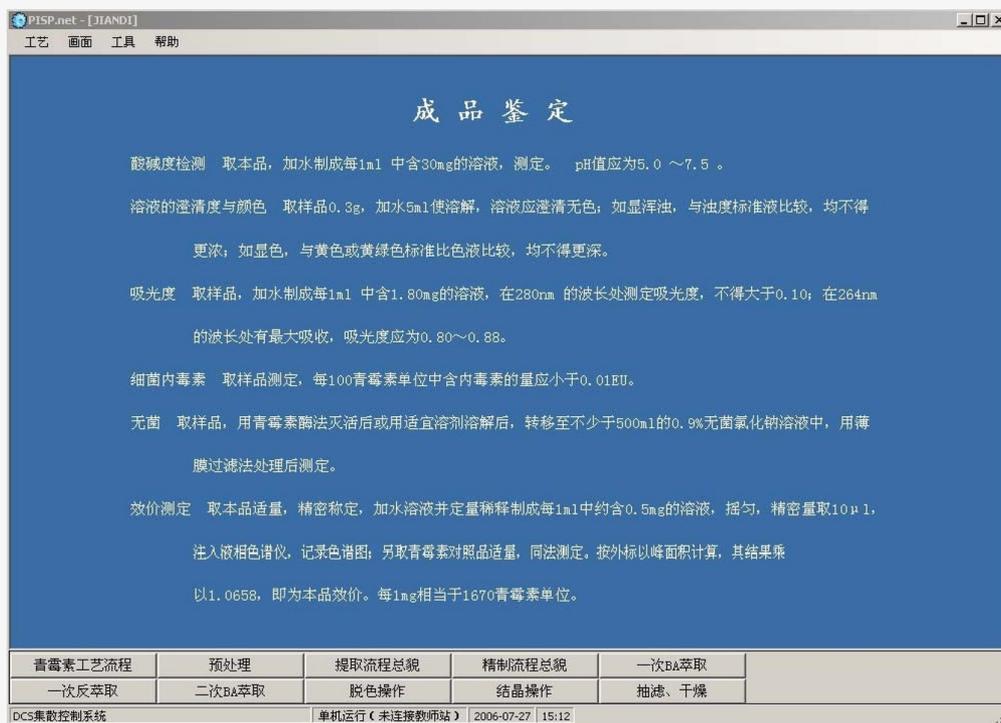


图3-8-8 成品鉴定

(九) 成品分装界面 (图3-8-9)



图3-8-9 成品分装

主要工艺指标

主要工艺指标如表3-8-1所示。

表3-8-1 主要工艺指标

编号	指标	推荐值
一次BA萃取		
1	醋酸丁酯（BA）用量	青霉素溶液的1/3
2	pH值	2.8 ~ 3.0
3	破乳剂用量	100kg
4	重相液位	80%
一次反萃取		
1	碳酸氢钠用量	青霉素溶液的2.5
2	pH值	6.8 ~ 7.2
3	重相液位	80%

二次BA萃取		
1	醋酸丁酯 (BA) 用量	青霉素溶液的1/3
2	pH值	2.8 ~ 3.0
3	重相液位	80%
脱色罐		
1	活性炭用量	25kg
结晶罐		
1	结晶温度	5°C
2	丁醇用量	500kg
3	青霉素钠盐晶体效价	1670u/ml

项目检测 >





项目四

制剂生产技术

任务一

认识制剂生产（洁净厂房GMP）



任务目标

1. 掌握空气洁净度的四个等级，以及旧版和新版GMP的对应级别。
2. 理解洁净区压差的设置。
3. 熟知洁净区房间的类型和房间门的开向。
4. 了解洁净区厂房的要求和管路布置。

一、洁净区

药品生产车间必定有一部分洁净区，以满足药品生产质量管理规范的要求。

一般非无菌原料药生产车间的生产工艺是用化学合成（或生物发酵、提取）方法制成粗品或浓缩液，然后进行精制、干燥、包装，得到合格的药品。

洁净区是指空气悬浮粒子浓度受控的限定空间。它的建造和使用应减少空间内诱入、产生及滞留粒子，空间内其他有关参数如温度、湿度、压力等按要求进行控制。

我国现行药品生产质量管理规范2010年版GMP附录对药品生产区域的净化度标准划分为四个级别及A级、B级、C级和D级。

A级是高风险操作区，如灌装区、放置胶塞桶、与无菌制剂直接接触的敞口包装容器的区域及无菌装配或连接操作的区域，应当用单向流操作台（罩）维持该区的环境状态。单向流系统在其工作区域必须均匀送风。

B级是指无菌配制和灌装等高风险操作A级洁净区所处的背景区域。

C级和D级是指无菌药品生产过程中重要程度较低操作步骤的洁净区。

按照GMP要求，除特殊要求外，洁净区控制温度为18℃~26℃，相对湿度为45%~65%。为了保证洁净区达到表4-1-1的要求，进入洁净区的空气须经净化处理。

表4-1-1 药品生产洁净室（区）的空气洁净度划分的四个级别（2010年）

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/cm ³			
	静态		动态	
	≥0.5μm	≥5μm	≥0.5μm	≥5μm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	352000	29000
D	3520000	29000	不做规定	不做规定

注：静态指所有生产设备均已安装就绪，但没有生产活动且无操作人员在场的状态。动态是指生产设备按预订的工艺模式运行并有规定数量的操作人员在现场操作的状态。

1998年版和2010年版新旧GMP的对应级别如表4-1-2所示。

表4-1-2 1998年版和2010年版新旧GMP的对应级别

98版	10版
100级	A、B
10000级	C
10000级	D
300000级	

二、压 差

为了保持洁净区的洁净度等级免受外界的干扰，对于不同等级的洁净室之间、洁净室与相邻的无洁净度级别的房间之间都必须维持一定的压差。新版GMP洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应不低于10Pa；相同洁净度级别不同功能的操作间之间应保持适当的压差梯度，以防止污染和交叉污染。压差控制是维持洁净车间洁净度等级、减少外部污染、防止交叉污染的最重要、最有效的手段。正压就是该房间比周围房间风压大，负压就是指该房间比周围房间风压小。

洁净级别低、产尘量大、生产高毒性/高致敏性药品的房间均应设计为负压。

三、洁净区房间的类型

人员所在的洁净区房间有更衣室（一更、二更、三更）、洗手消毒间、浴室、卫生间等；物品所在的洁净区房间有库房、清洗间、操作间、包装、中间站等；还有其他的房间例如，缓冲间、风淋、递物窗等。

四、房间门开向

门要向“干净”的一侧开。原因是风往洁净级别低的房间吹，如果门同向开则关不严；同时人从洁净级别低的房间到洁净级别高的房间行走时，手不应接触门，以免产生污染，只能用肘部撞开。

五、厂房要求

应有防止昆虫和其他动物进入的设施。厂房设计时应考虑使用时便于进行清洁工作，洁净区的内表面应平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落，并能耐受清洗和消毒。墙壁与地面交界处宜成弧形或采取其他措施，以减少灰尘积聚和便于清洁。洁净室（区）的窗户、天棚及进入室内的管路、风口、灯具与墙壁或天棚的连接部位均需要密封。洁净厂房的净高一般可采选在2.6m以下，但设备一般都带有搅拌器，设计精制室的房间高度时，要考虑搅拌轴的检修高度。

六、管路布置

管路是生产中必不可少的一部分，水、蒸气、各种气体和各种液体物料都要用管道输送，设备与设备间的连接也要使用管道。如果管道布置不当，易发生故障和事故，影响生产。

管路布置要考虑各方面的因素，首先考虑操作方便，同时又要便于维修和拆卸；压力管道设计、安装要符合国家有关规定；洁净区技术夹层内管路布置要与暖通、电气仪表等专业协调安排并要符合GMP的要求，做到安全可靠、经济合理。

项目检测 >



任务二

车间布局



任务目标

1. 掌握人员与物料的要求。
2. 熟知洁净工作服的管理。
3. 掌握人流和物流的流向。

一、人员与物料

人员与物料进入洁净区会把污物带入室内，特别是人员本身就是一个重要的污染源，所以，人员和物料进入洁净区前均需净化。

凡是物料进出洁净室，必须由洁净室的物料通道出入运行。为避免原辅料、包装材料的外包装上的尘埃和微生物污染操作环境，物料进入时，应在指定地点除去外包装，对于不能除去外包装的物料应除去表面尘埃，传递至缓冲间，按不同类别擦拭干净，再用75%乙醇进行仔细清洁（消毒）或紫外灯照射，经消毒灭菌处理后，由物料通道进入，原辅料须经传递口传入原辅料中间站与称量、配制工序进行交接，内包装材料在中间站暂存。

通过传递口传送时，必须严格执行传递口内、外门一开一闭的规定，即在内侧门闭时，才可开外侧门。将物料移至传递口内，关闭外侧门后，方可开内侧门将物料由传递口移至相关洁净中间站内，最后关闭传递口的内侧门。洁净室内的物料送出时，应先将物料通过传递口运送至相关物料中间站内或外包装室内，按物料进入时的相反程序移至配制间外。物料进出结束后，应及时清理各缓冲间或中间站的现场，关闭传递的内外通道，做好清洁（消毒）工作。

物料净化程序：

脱外包—外清—缓冲—洁净区

人员净化程序：

换鞋—一更—洗手消毒—二更—洗手消毒—三更—洗手消毒—气闸
(风淋) —C级

图4-2-1所示是东方仿真软件里的一个更衣区。

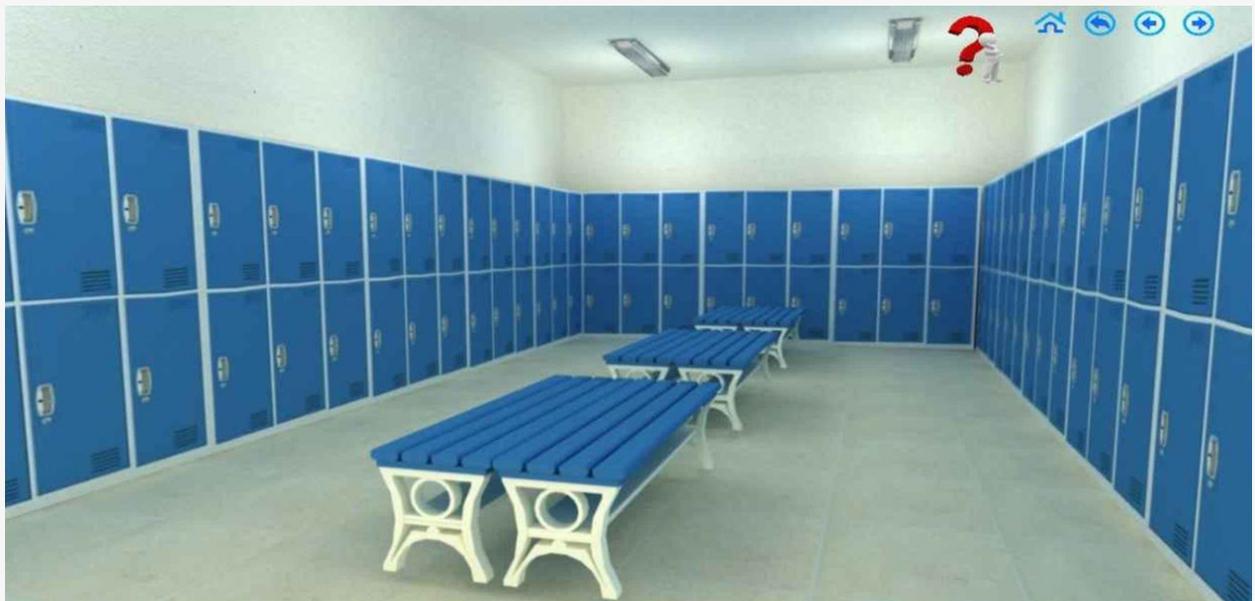


图4-2-1 更衣区

图4-2-2为东方仿真软件里的更衣室剖面图。

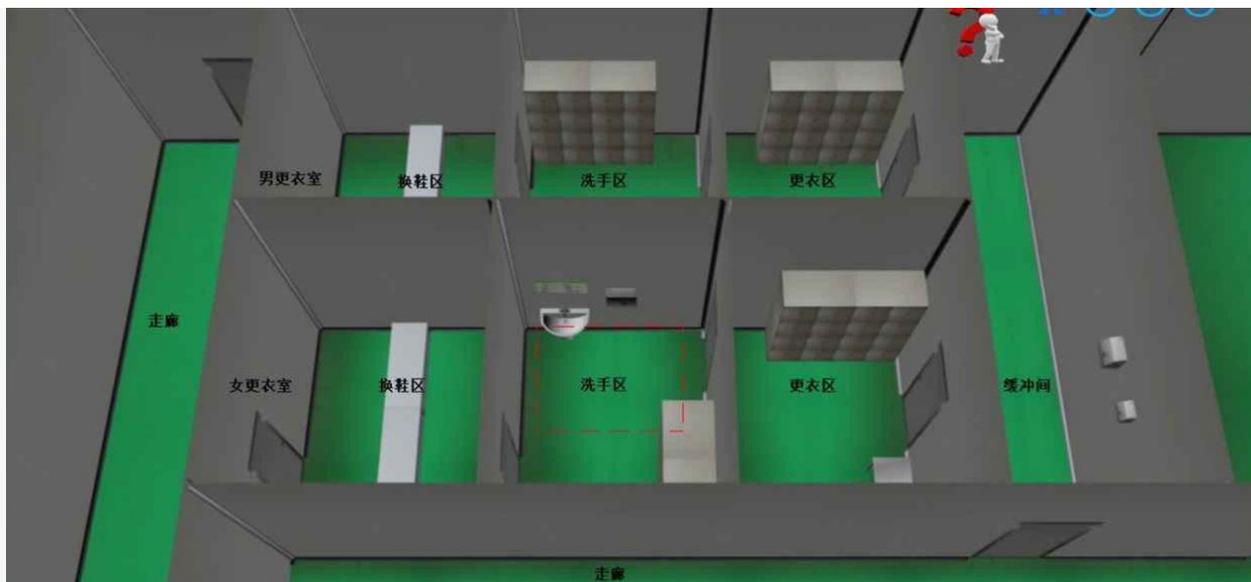


图4-2-2 更衣室剖面图

二、洁净工作服的管理

洁净工作服包括工作衣裤、帽子、口罩、手套，由制剂室制订工作服使用标准、清洗标准。

洁净工作服的要求，洁净工作服的选材、式样及穿戴方式与生产操作和洁净级别要求相适应，并不得混用。洁净工作服质地应以光滑、无静电、不脱落纤维和颗粒性物质、不发霉、耐清洗，穿着舒适，洗涤后不易皱褶，易加工缝制的布料为材质。服装式样应宽松合身，为长袖夹克衫与长裤套装，边缘应封缝，接缝应内封光洁，洁净区服装应无横褶腰带、无口袋、高领，袖口、脚口要收小。帽子能罩住全部头发，阻止脱落的毛发落下。口罩遮盖面大，能覆盖鼻子和胡须。

洁净室工作人员每班结束后，换下工作服放置专用的有盖容器内，由清洗人员统一收集，分类清洗灭菌。清洗人员按要求将洁净区域工作服（注：鞋需单独清洗），放至全自动洗衣机内，放入饮用水，按工作服每套10~25mL的比例放入液体皂清洗，再用纯化水重复清洗2次以上，用pH试纸测最后一次漂洗水，其pH值应和纯化水一致。用75%乙醇擦拭手部与整衣台面，取出衣物，逐件折叠整齐，按不同编号装入相应的洁净袋内，捆扎好袋口，放进灭菌锅，按121℃、30min进行湿热灭菌。

待灭菌结束后，由传递窗传入洁净室，清洁人员取出放置二更更衣室内。新购的洁净工作服在使用前，应按要求进行清洗，烘干，灭菌；放置时

间超过48h未使用的洁净区工作服，在使用前应按要求重新进行灭菌。洁净区使用拖鞋，清洁人员应用液体皂及纯化水用手洗的方式进行清洗，直到洗液无泡沫，再用75%乙醇进行擦拭，然后用洁净的无尘抹布擦干备用。清洗人员对工作服的清洗、灭菌、更换、保管应及时填写记录并签名。

三、人流物流流向

人流物流要分开，要分别设置人员净化用室、物料净化用室和设施。用下列三个实例来解释。

(一) 安 瓿 (图4-2-3)

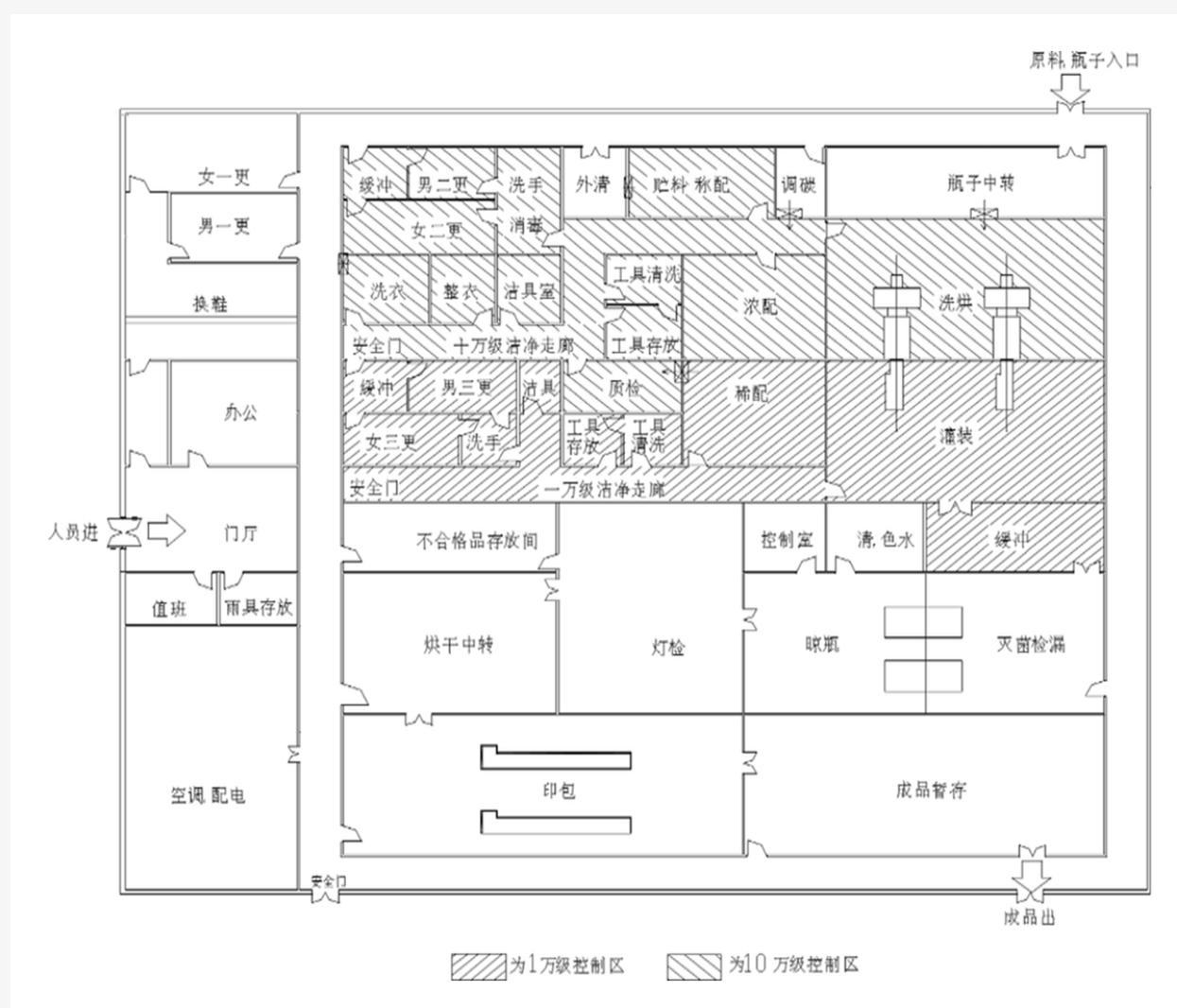


图4-2-3 安瓿车间布局图

人流路线是工人从门厅→换鞋区→男一更（或女一更）→缓冲 → 男二更（或女二更）→洗手消毒→贮料称配、浓配、工具清洗、质检等车间

→缓冲→男三更（或女三更）→洗手消毒→稀配、灌装等车间

物流路线是原料、瓶子从入口→瓶子中转→洗烘灌装→缓冲区 →灭菌
检漏、晾瓶、灯检、烘干中转、印包、成品暂存→成品出

(二) 输液剂 (图4-2-4)

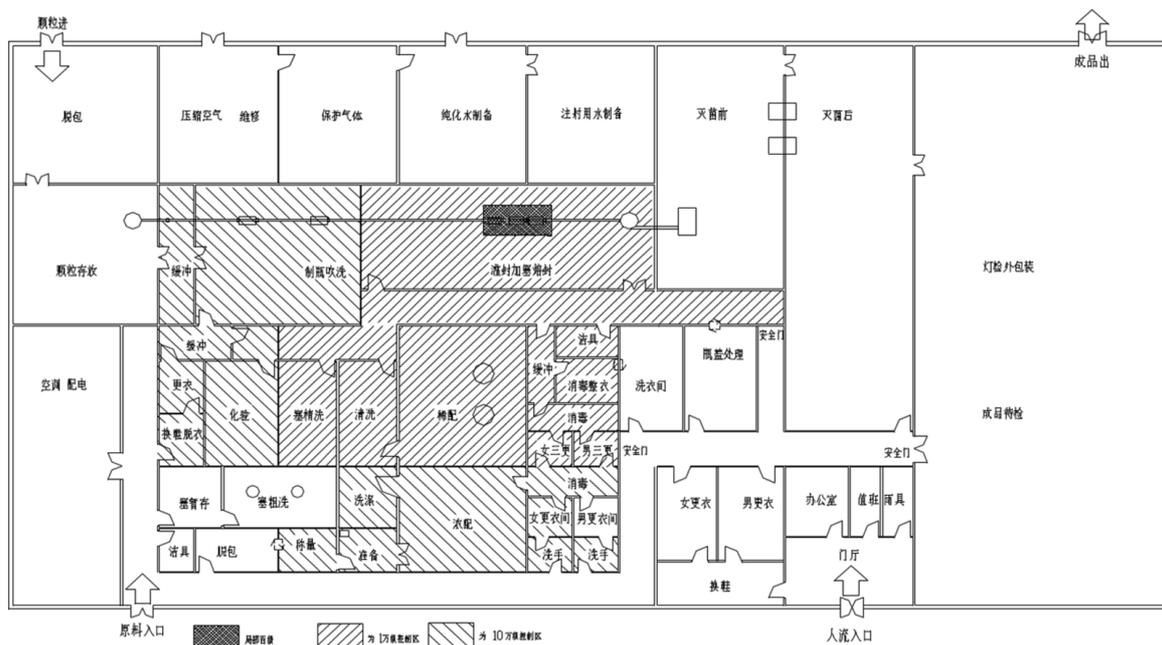


图4-2-4 输液剂车间布局图

人流路线是工人从入口→门厅→换鞋进入男更衣（或女更衣）→灯检外包装，或者→洗手→男更衣间（或女更衣间）→洗手消毒→浓配、称量、洗涤等车间或者→男三更（或女三更）→洗手消毒 →缓冲区→灌封加热熔封、清洗、稀配等车间

(三) 无菌原料药 (图4-2-5)

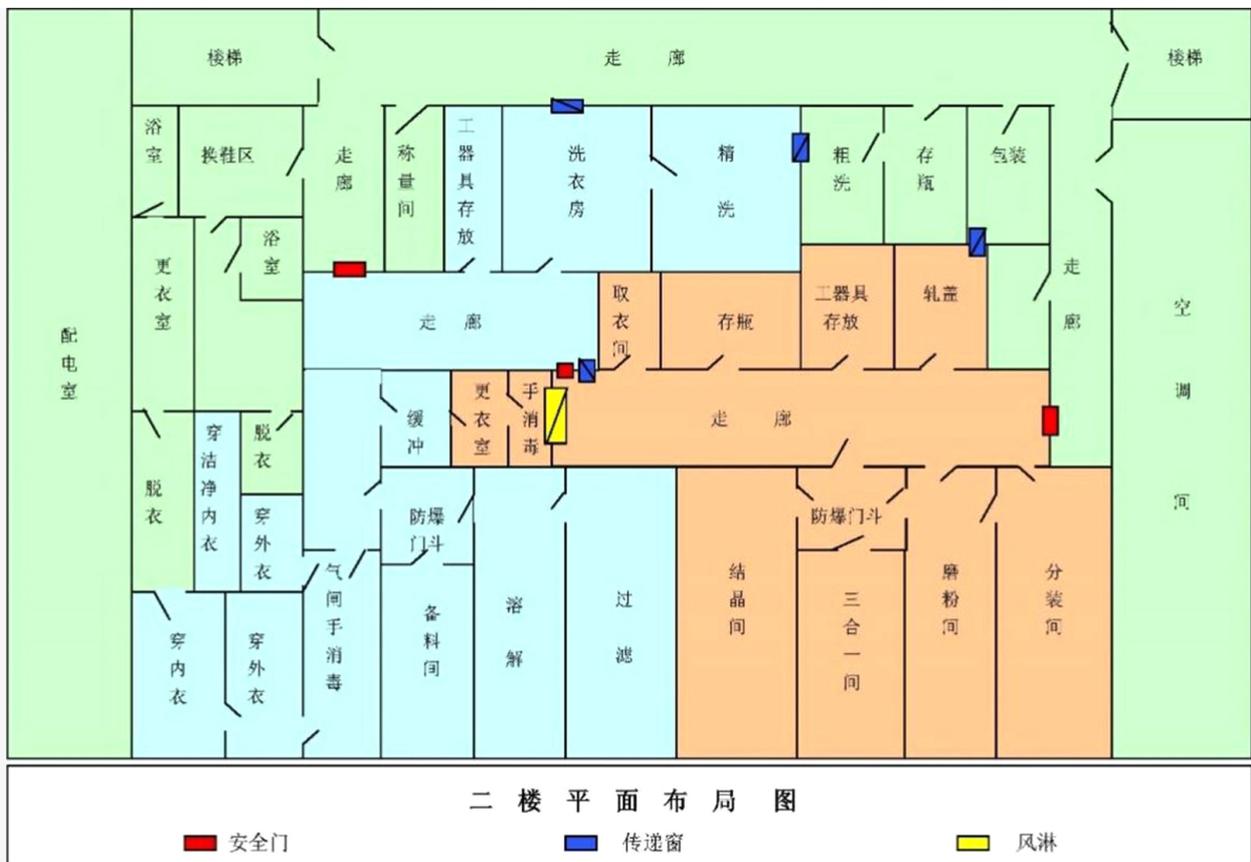


图4-2-5 无菌原料药车间布局图

人流路线是从楼梯→走廊→换鞋区→浴室，或者→更衣室→穿洁净内衣和外衣→洗手消毒→备料间、溶解、过滤、工器具存放、精洗等车间，或者→缓冲期→更衣→洗手消毒，通过走廊→工器具存放、轧盖、磨粉间、分装间等车间

物料一般不会走门，而是管道或者递物窗，如果平面图画得精细，递物窗可以显示出来，如果不精细图上就不显示了，管道一般都不画出来。上述三个图都是石家庄一个药企的真实布局，更贴近实际。

项目检测



任务三

灭菌方法



任务目标

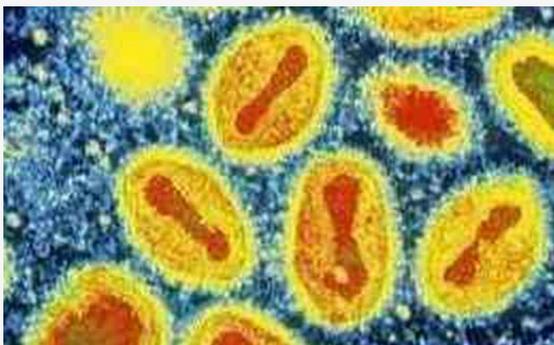
1. 了解灭菌和消毒。
2. 掌握灭菌方法的种类。
3. 会针对不同物品选择合适的灭菌方法。

一、了解灭菌和消毒

为了保证药品的质量，保障人们用药安全，防止微生物滋生对药品产生污染，需对原料、辅料、中间品、成品、包装材料、生产设备、用具及洁净区等进行必要的处理，通常采用的方法是灭菌或消毒。

灭菌法是指用适当的物理或化学手段将物品中活的微生物繁殖体或芽孢杀灭或除去的方法。消毒是指仅杀死物体表面或内部的一部分对人体有害病原微生物，使之不成为传染源的过程。

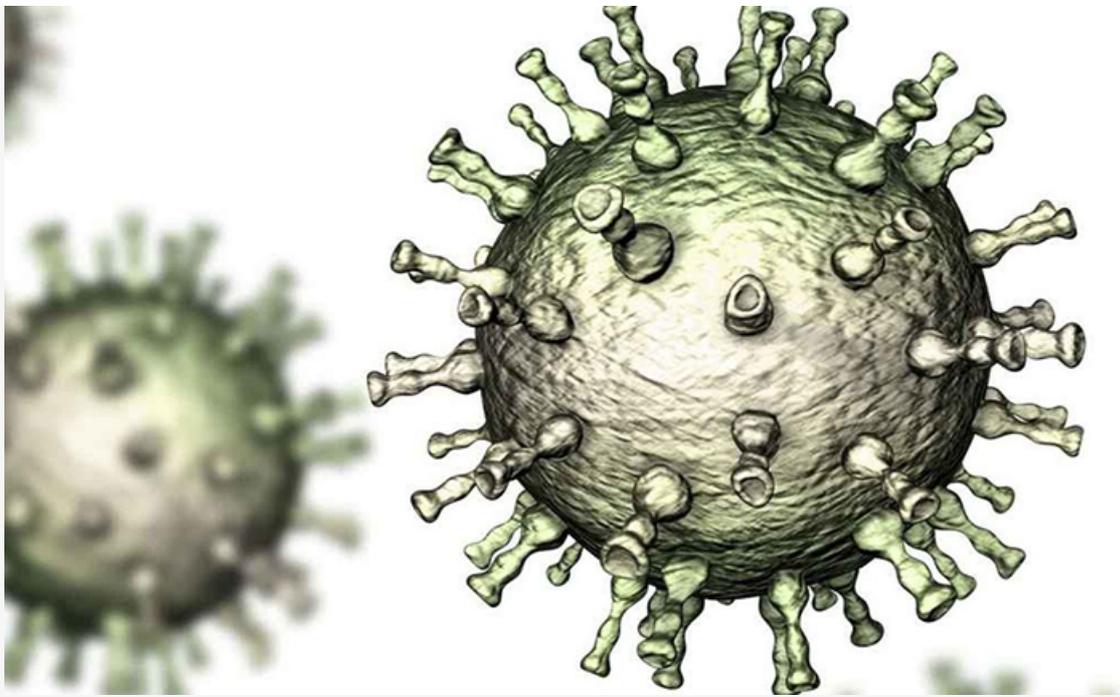
微生物包括细菌、真菌、病毒（图4-3-1）等。微生物及其种类不同，灭菌方法不同，灭菌效果也不同。



细菌



真菌



病毒

图4-3-1 细菌、真菌、病毒

细菌的芽孢（图4-3-2）具有较强的抗热能力，因此灭菌效果应以杀死芽孢为准。在无菌药品的生产中，防止内毒素污染、微生物污染一直是监管机构和生产企业关注的重点。无菌药品的灭菌要实现除去或杀灭药品中的芽孢以及微生物繁殖体，从而保证药物制剂本身的安全性，也必须同时保证药品的稳定性及其临床的治疗效果，所以这些无菌药品的生产企业采用适宜的灭菌方法，对药品质量的保证具有极其重要的意义。

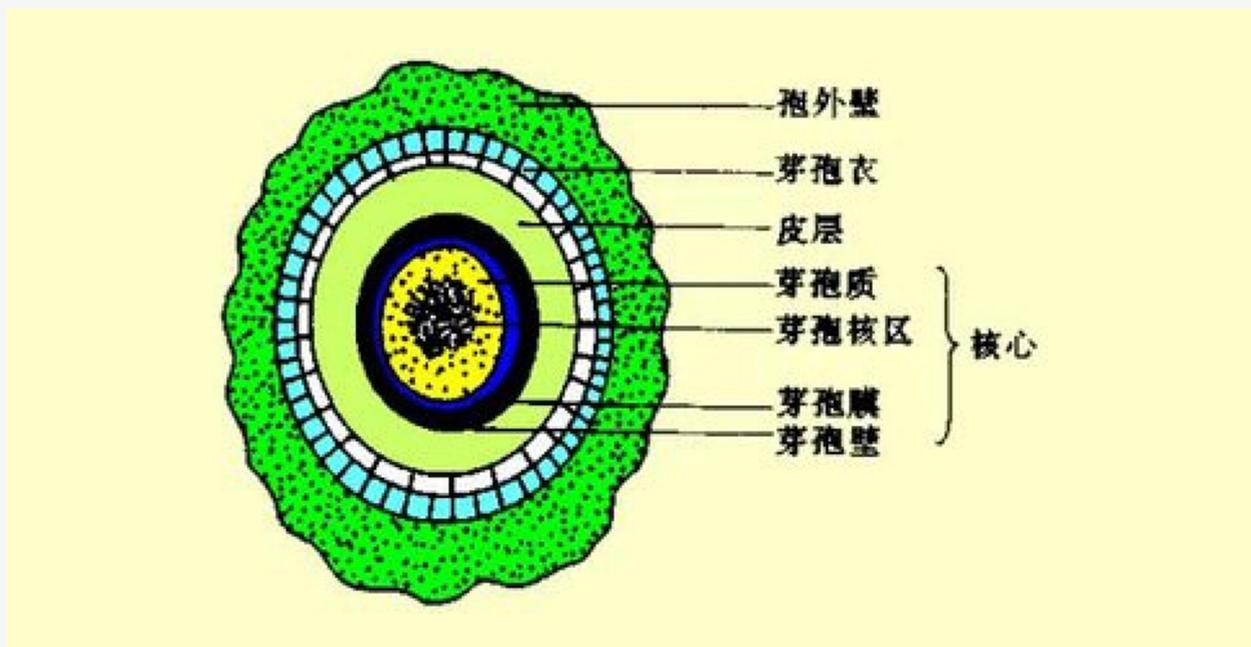


图4-3-2 细菌芽孢构造示意图

灭菌方法有物理灭菌法和化学灭菌法。

项目检测 >



二、认识灭菌方法

(一) 物理灭菌法

物理灭菌法指利用温度、声波、电磁波、辐射等物理因素，达到影响微生物的化学成分和新陈代谢的目的，起到灭菌作用的方法，物理灭菌法有以下几种。

1. 干热灭菌法

干热灭菌法有火焰灭菌法和干热空气灭菌法。

- (1) 火焰灭菌法指将被灭菌物品置于火焰上直接灼烧达到灭菌目的的方法。该法操作简便，灭菌效果可靠，适宜于不易被火焰损伤的瓷器、玻璃和金属制品的灭菌，如接种针、接种环、刀、剪等在火焰上烧灼即可达到彻底灭菌。将试管口、玻璃瓶口、硅氟塑料塞等在火焰旁进行无菌操作，利用火焰对管口等进行灭菌，防止管口污染，作为无菌操作过程中的辅助灭菌手段。
- (2) 干热空气灭菌法指在干热空气中加热以杀灭细菌的方法。一般在干热灭菌器或高温烘箱中进行。对细菌繁殖体可采用 100°C 以上，加热1h的干热空气灭菌。而耐热细菌的芽孢在 120°C 以下长时间加热也不会死亡，但在 140°C 前后灭菌效率急剧增加。干热灭菌法适用于耐高温的玻璃器具、金属材质容器、纤维制品、固体粉末及不允许湿气穿透的油脂类（如油脂性软膏基质、注射用油、液状石蜡等）的灭菌，不适用于橡胶、塑料及大部分药品的灭菌。

- 1) 灭菌设备：干热灭菌可使用干热灭菌柜、隧道灭菌器，通常热源为电炉丝或红外线发射灯管。有空气自然对流和空气强制对流两种类型，

后者装有鼓风机有利于热空气的对流，减少烘箱内各部位的温度差，缩短灭菌物品全部达到所需灭菌温度的时间。另外，热层流式干热灭菌机和辐射式干热灭菌机已广泛应用于针剂生产线安瓿的灭菌。

- 2) 灭菌条件：干热灭菌的条件通常为160℃ ~ 170℃，2h；170℃ ~ 180℃，1h以上；250℃，45min；250℃，45min。

干热灭菌可除去无菌产品的包装容器及生产用具中的热原物质。

2. 湿热灭菌法

湿热灭菌法指将物品置于灭菌柜内，利用高压蒸汽或其他手段进行灭菌的方法。由于蒸汽热力高，穿透力强，容易使细菌体蛋白质变性或凝固，灭菌能力强，因此湿热灭菌是制药生产中最有效、用途最广的灭菌方法，但对湿热敏感的药物不能使用本法。

湿热灭菌法包括热压灭菌法、流通蒸汽灭菌法、煮沸灭菌法和低温间歇灭菌法。

- (1) 热压灭菌法指在密闭的灭菌器内，利用高压的饱和水蒸气加热杀灭微生物的方法。该法能杀灭所有的细菌繁殖体和芽孢，灭菌效果可靠。本法适用于药品、药品的溶液、玻璃、培养基、无菌衣、敷料以及其他遇高温和湿热不发生变化或破坏的物质。

- 1) 灭菌设备：热压灭菌法常用的设备有手提式热压灭菌器，卧式热压灭菌器、水浴式热压灭菌器、回转水浴式灭菌器。热源以高压饱和蒸汽为主，通过夹层或直接通入到耐压室进行加热，也有在灭菌器加水，用电加热的方式。采用热压灭菌时，被灭菌的物品应有适当的装载方式，以保证灭菌的有效性和均一性。

- 2) 灭菌条件：通常采用121℃，15min（表压97kPa）；121℃，30min（表压97kPa）；116℃，40min（表压69kPa）。也可采用其他温度和时间参数，但必须保证物品灭菌后SAL $\leq 10^{-6}$ 。

- (2) 流通蒸汽灭菌法指在常压下，在不密闭的容器内，采用100℃流通蒸汽加热杀灭微生物的方法。灭菌时间为30 ~ 60min。该法适用于1 ~ 2mL的安瓿剂、口服液或不耐热的制剂。本法不能保证杀灭所有的芽孢。

- (3) 煮沸灭菌法指将待灭菌物品置沸水中加热灭菌的方法。煮沸时间通常为30~60min。该法灭菌效果差，常用于注射器、注射针头等器皿的灭菌。采用煮沸灭菌法的制剂必要时可加入适量的抑菌剂，以提高灭菌效果，在使用该法时应注意地理海拔高度的影响。
- (4) 低温间歇灭菌法指将待灭菌的物品先在60℃~80℃加热60min以杀死微生物繁殖体，然后在室温下放置24h，让待灭菌物中的芽孢发育成繁殖体，再次加热灭菌、放置，反复多次，直到杀灭所有以芽孢。该法适于必须采用加热灭菌而又不耐较高温度的物料和制剂的灭菌。缺点是灭菌操作时间长，杀灭芽孢不够完全，应用此法灭菌的制剂和药品，除本身具有抑菌作用外，还必须添加适量抑菌剂以增加灭菌效力。

3. 滤过除菌法

指用滤过方法除去活的或死的微生物的方法，是一种机械除菌的方法。利用细菌不能通过致密具孔滤材的原理以除去气体或液体中的微生物。适合于对热不稳定、黏度小的药物溶液水和相关气体物质的洁净除菌。

细菌的繁殖体大小一般约1μm，芽孢约为0.54μm或者更小。该法采用的滤器，其滤材由多种材料制成。具有网状微孔结构，通过毛细管阻留、筛孔阻留和静电吸附等方式，有效地除去液体或气体介质中的微生物及其他杂质颗粒。为保证过滤效果，可使用两个过滤器串联过滤，或在灌装前用过滤器进行再次过滤。过滤除菌应在无菌环境下进行，并注意防止过滤后的再污染。目前常用的滤过除菌器主要有微孔薄膜滤器、垂熔玻璃滤器和砂滤棒。

4. 紫外线灭菌法

指用紫外线照射杀灭微生物的方法。用于灭菌的紫外线波长为200~300nm，灭菌力最强的紫外线波长为254nm。紫外线主要使核酸蛋白变性，同时空气中的氧气在紫外线照射下，还可产生具有很强杀菌作用的臭氧，达到共同杀菌的作用。

由于紫外线辐照能量低，穿透力弱。该法仅适合于物体表面灭菌、无菌室空气灭菌，不适合于药液的灭菌及固体物料深部的灭菌。

★注意事项

紫外线灭菌注意事项：紫外线照射过久会发生结膜炎、红斑及皮肤烧灼等伤害，故一般在操作前开启1~2h，操作时关闭。如必须在操作过程中照射，对操作者的外露皮肤和眼睛应采用适当的防护措施。

5. 辐射灭菌法

辐射灭菌又称电离辐射灭菌，指将灭菌物品置于适宜放射源辐射的 γ 射线或 β -射线下以达到杀灭微生物的方法。本法最常用的为 ^{60}Co 或 ^{137}Cs 射线。

辐射灭菌法特点是温度变化小，穿透力强，灭菌效率高。适合于对湿然灭菌法、干热灭菌法、滤过灭菌法不适用的医疗器械、容器、生产辅助用品、不受辐射破坏的原料药及成品等的灭菌。辐射灭菌设备费用较高，某些药物经辐射灭后，有可能效力降低，产生毒性物质或发热物质，对液体药剂的稳定性也有一定的影响。使用时要注意防护。

6. 微波灭菌法

指采用300MHz~300kMHz的电磁波照射，由于极性水分子强烈地吸收微波而发热，从而杀灭微生物的方法。

微波灭菌的特点是微波可穿透到被灭菌物质的内部，产生热量，杀灭细菌；具有升温迅速、均匀、灭菌效果可靠、无残留毒性、灭菌时间短等特点。微波灭菌的热效应必须在有一定含水量的条件下才能显示，含水量越多，灭菌效果越好。目前微波灭菌机已广泛应用于食品、药品、中药饮片和中成药的灭菌和干燥中。

(二) 化学灭菌法

化学灭菌法就是使用化学药品直接作用于微生物而将其杀死且不损害药品质量，达到灭菌目的的方法。该法灭菌效果与化学药品的种类有很大的关系。化学灭菌法一般包括气体灭菌法和表面消毒法。

1. 气体灭菌法

气体灭菌法是通过使用化学药品的气体或蒸汽对灭菌的物品进行熏蒸杀死微生物的方法，又称冷灭菌法。适用于既不能加热灭菌，又不能滤过除菌的药物。常用的气体有环氧乙烷、 β -丙内酯、甲醛、丙二醇、乳酸、臭氧、乙酸、过氧乙酸、三甘醇等。

- (1) 环氧乙烷是将待灭菌物暴露在充有环氧乙烷气体的环境中，从而达到灭菌的目的。

环氧乙烷气体不损害灭菌的物品且穿透性强，可在常温下杀灭各种微生物，包括芽孢、结核杆菌、细菌、病毒、真菌等。适用于塑料容器、橡胶制品、注射器、注射针头等医用器械及对热敏感的固体药物的灭菌。

环氧乙烷易燃、易爆，且对人有毒，所以整个灭菌过程应在技术熟练的人员的监督下进行，灭菌完毕后应采取适当措施使残留的环氧乙烷消散除去，人与大量环氧乙烷接触，可发生急性中毒，并损害皮肤和眼黏膜，产生水疱或结膜炎，操作人员应注意防护。

- (2) 甲醛是杀菌力很强的广谱杀菌剂。纯的甲醛在室温下是气体，甲醛气体灭菌效果可靠，使用方便，对消毒、灭菌物品无损害，可用于对湿、热敏感，易腐蚀的医疗用品的灭菌，多用于空气的灭菌。



无菌室甲醛溶液加热熏蒸法灭菌方法



- (3) 臭氧是一种强氧化剂，杀菌彻底，无残留，杀菌广谱，可杀灭细菌繁殖体和芽孢、病毒、真菌等。

臭氧杀菌后还原成氧，无任何残留和二次污染，所以它被称为绿色环保元素。常用于空气消毒、水消毒、物体表面的消毒等。

2. 表面消毒法

消毒是杀死物体上病原微生物的方法。表面消毒法是用化学药品作为消毒剂，配成有效浓度的液体，用喷雾、涂抹或浸泡的方法达到消毒的目的。主要用于环境、设备、包装容器及一些原料药材的消毒灭菌。多数化学消毒剂仅对细菌繁殖体有效，对杀死芽孢效果不明显，所以应用消毒剂的目的在于减少微生物的数量。目前常用的消毒剂有以下几类。

- (1) 醇类。常用的是乙醇和异丙醇，最常用的是75%的乙醇。这类消毒剂能凝固蛋白质，导致微生物死亡，但杀菌力较弱，对细菌繁殖体效果明显，但对芽孢无效。常用于物体和皮肤表面的简单消毒。
- (2) 酚类。包括苯酚、甲酚、煤酚皂、氯甲酚溶液等。

苯酚杀菌力较强，有效浓度为0.5%，一般用2%~5%浓度。常用于浸泡消毒和皮肤黏膜的消毒，注意苯酚具有一定毒性和不良气味，不可作用于皮肤黏膜。可有效杀死真菌、细菌繁殖体，但不能杀死细菌芽孢。

煤酚皂又名来苏尔，可使用1%~5%的煤酚皂溶液，可采用浸泡、喷洒和擦拭的方法消毒物体表面，一般持续30~60min，可有效杀死真菌、细菌繁殖体，难杀死细菌芽孢。

项目检测 >



任务四

固体制剂生产实训



任务目标

1. 生产前检查

- (1) 能说出生产前需要检查的项目及各项目的标准。
- (2) 能正确领取物料。
- (3) 能说出生产所需的文件记录。
- (4) 能正确填写记录。

2. 生产过程

- (1) 能正确操作生产设备进行生产。
- (2) 及时填写相关记录。

3. 生产后清场

- (1) 能使用正确的流程进行清场。
- (2) 及时填写相关记录。

任务描述

任务名称	固体制剂仿真操作训练	建议学时	
学习方法	学生分组，每组选一名组长，组长负责安排组内学生的分工、讨论，归纳任务内容，老师巡回指导，集中讨论，归纳总结		
课前任务	分组、明确任务 绘制固体制剂生产流程、	准备工作	纸、笔

场地

岗位列表

序号	岗位名称	练习时间	评价标准
1	称量岗位		
2	粉碎过筛岗位		
3	制软材岗位		
4	切割制粒岗位		
5	流化床制粒岗位		
6	沸腾干燥岗位		
7	整粒岗位		
8	总混岗位		
9	颗粒包装岗位		
10	胶囊填充岗位		
11	压片岗位		

任务列表

序号	任务名称	考察重点	操作步骤
1	领取文件	能正确选择所需文件	领取生产相关文件
2	生产前检查	能说出正确清场步骤 洁净区温湿度要求 压差要求 能正确填写相关记录	检查地面有无上批次遗留物 检查桌面有无上批次遗留物 检查容器清洁合格证 检查温湿度是否符合要求

			检查静压差是否符合要求 检查岗位清场合格证 更换生产状态标志 检查设备状态标志 检查地漏
3	领取物料	明晰物料交接地点 能正确填写相关记录	获取物料
4	生产加工	能正确操作设备	视各岗位不同情况而定
5	岗位清场	能正确清理设备 能正确填写相关记录	更换生产状态标志 废料收集清出岗位 容器具送洁具间清洗 设备清理 清理生产环境
6	清场检查	能正确填写和更换清场合格证	QA清场检查 获取清场合格证 更换清场合格证
7	离开车间		

设备操作

(1) 粉碎机：空运转—停止空运转—倒料—打开下料挡板—运转—停止运转—物料转移。



扩展视频
固体制剂-粉碎-岗位设备操作

(2) 过筛机：空运转—停止空运转—倒料—运转—停止运转—物料转移。



扩展视频
固体制剂-过筛-岗位设备操作

(3) U型混合机：开机—空运转—停止空运转—粉料投料—粉料混合—停止搅拌—浆料投料—浆料搅拌—停止搅拌—卸料—关机—物料转移。



扩展视频

固体制剂-摇摆挤压-岗位设备操作

(4) 切割制粒机：开机—顶升—顶降—顶升—空运转—药粉吸料—1速混合—2速混合—喷浆—1速切割—2速切割—停止切割—1速混合—顶降—出料—停止混合—停机—物料转移。



扩展视频

固体制剂-快速搅拌切割-岗位设备操作

(5) 流化床制粒：开机—顶升—打开风机—打开加热—停止加热—关闭风机—真空泵吸料—打开风机—打开加热—打开喷雾—取样检测—左清灰—右清灰—关闭喷雾—停止加热—关闭风机—顶降—关机—出料—物料转移。



扩展视频

固体制剂-流化床制粒-岗位设备操作

(6) 沸腾干燥：开机—空运转—真空泵吸料—打开进风—打开排风—打开电加热—开搅拌—取样检测—停止加热—关闭搅拌—关闭进风—关闭排风—抖袋—关抖袋—关闭气封—出料—关机—物料转移。



扩展视频

固体制剂-沸腾干燥-岗位设备操作

(7) 整粒机：确定安全线内无容器—开机—空运转—停止空运转—倒料—运转—停止运转—关机—物料转移。



扩展视频
固体制剂-整粒-岗位设备操作

(8) 固定料斗混合机：开机—空运转—关机—提升机倒料—推入料斗—开机—夹紧—提升料斗—混合—下降—关机—料斗移出。



扩展视频
固体制剂-总混-岗位设备操作

(9) 颗粒包装机：开始加热—试运行—停止试运行—抽检气密性—提升机倒料—运行—出料—停止运行—抽检装量—运行—出料—抽检—停止加热—停止运行。



扩展视频
固体制剂-颗粒包装-岗位设备操作

(10) 胶囊填充机：空运转—停止运转—提升机倒料—打开吸尘机—运转—停止运转—物料转移。



扩展视频
固体制剂-胶囊填充-岗位设备操作

(11) 压片机：空运转—停止运转—上料—打开玻璃门—打开下料阀门—关闭玻璃门—运转—停止运转—抽检片重—调整填充—运转—停止

运转—抽检硬度—调整主压—运转—停止运行—抽检—运转—停止运转。



扩展视频
固体制剂-压片-岗位设备操作

项目检测 >



任务五

液体制剂生产实训



任务目标

1. 生产前检查

- (1) 能说出生产前需要检查的项目及各项目的标准。
- (2) 能正确领取物料。
- (3) 能说出生产所需的文件记录。
- (4) 能正确填写记录。

2. 生产过程

- (1) 能正确操作生产设备进行生产。
- (2) 及时填写相关记录。

3. 生产后清场

- (1) 能使用正确的流程进行清场。
- (2) 及时填写相关记录。

任务描述

任务名称	小容量注射剂仿真操作训练	建议学时	
学习方法	学生分组，每组选一名组长，组长负责安排组内学生的分工、讨论，归纳任务内容，老师巡回指导，集中讨论，归纳总结		
课前任务	分组、明确任务 绘制小容量注射剂生产流程	准备工作	纸、笔

场地

岗位列表

序号	岗位名称	练习时间	评价标准
1	称量岗位		
2	配液岗位		
3	洗瓶干燥岗位		
4	灌封岗位		
5	灭菌岗位		
6	灯检岗位		

任务列表

序号	任务名称	考察重点	操作步骤
1	领取文件	能正确选择所需文件	领取生产相关文件
2	生产前检查	能说出正确清场步骤 洁净区温湿度要求 压差要求 能正确填写相关记录	检查地面有无上批次遗留物 检查桌面有无上批次遗留物 检查物料标签 检查温湿度是否符合要求 检查静压差是否符合要求 检查岗位清场合格证 更换生产状态标志 检查设备状态标志 检查地漏
3	生产加工	能正确操作设备	视各岗位不同情况而定
4	物料周转		放置物料 核对物料

5	岗位清场	能正确清理设备 能正确填写相关记录	更换生产状态标志 废料收集清出岗位 容器具送洁具间清洗 设备清理 清理生产环境
6	清场检查	能正确填写和更换清场合格证	QA清场检查 获取清场合格证 更换清场合格证
7	离开车间		

设备操作

- (1) 浓配：打开注射用水阀—关闭注射用水—开始蒸汽加热—加入物料—开启搅拌—打开注射用水—关闭注射用水—开启循环过滤—抽检—关闭循环过滤—停止搅拌—开启药液输送—停止药液输送—停止蒸汽加热。
- (2) 稀配：开始蒸汽加热—打开注射用水—关闭注射用水—开启搅拌—开启循环过滤—抽检—关闭循环过滤—停止搅拌—开启药液输送—停止药液输送—停止蒸汽加热。



扩展视频

注射剂-配液-岗位设备操作

- (3) 滤芯起泡点测试：查看排气阀状态—取下压力表—倒入润湿液—安装压力表—打开排气阀—打开氮气总阀—关闭氮气总阀—关闭排气阀—打开排水阀—关闭排水阀。



扩展视频

注射剂-配液-岗位设备操作-滤膜起泡

(4) 灌封机：开机—调节火焰—打开药液阀—启动自动剔废—检查装量—关闭药液阀—关机。



扩展视频

注射剂-灌封-岗位设备操作

(5) 灭菌：将推车中物品放入灭菌柜—关前门—打开真空阀—关闭真空阀—色水注入—关闭色水—打开色水循环—关闭色水循环—注入纯化水—关闭纯化水—打开排放阀—关闭排放阀—打开蒸汽阀—打开排放阀—关闭排放阀—关闭蒸汽阀—打开真空阀—关闭真空阀—开后门—将物品放置在推车上。



扩展视频

注射剂-灭菌-岗位设备操作

(6) 洗瓶干燥：加入药瓶—加入纯化水—打开主机—打开注射水控制阀—打开压缩空气过滤网—启动灭菌柜—关主机—关闭压缩空气过滤阀—关闭注射水控制阀—关闭纯化水—关闭灭菌柜。



扩展视频

注射剂-洗瓶干燥-岗位设备操作

(7) 灯检：空运转—停止空运转—放置待检瓶—检查—停止运转—物料转移。



扩展视频

注射剂-灯检-岗位设备操作

项目检测 >



引用链接

本书中以下链接来源于互联网及其他出版物，仅供学习使用；如存在版权问题，请邮件联系 service@mosoink.com。

位置	学习点
项目二任务三	工艺规程与工艺流程图
项目四任务三	细菌
项目四任务三	真菌
项目四任务三	病毒

版权声明

本书中以下富媒体资源来源于互联网及其他出版物，仅供学习使用；如存在版权问题，请邮件联系 service@mosoink.com。

位置	学习点
封面配图 1	作者：atlascompany Freepik
封面配图 2	作者：freepik Freepik

位置	学习点
项目一任务三	伤员晕倒
项目一任务三	运送伤员
项目一任务三	禁止标志
项目一任务三	警告标志
项目一任务三	指令标志
项目一任务三	提示标志
项目二任务三	工艺规程与工艺流程图
项目二任务四	正交实验
项目二任务四	中试放大基本方法、中试放大的任务和需要解决的问题、生产工艺规程

项目二任务五	固相酶技术、相转移反应、微生物催化反应
项目三任务二	生化药物肝素钠
项目三任务二	生化药物鱼肝油
项目三任务三	孢子培养
项目三任务三	一级种子培养
项目三任务三	二级种子培养
项目三任务三	α -淀粉酶切断淀粉的 α -1,4-葡萄糖苷键
项目三任务三	青霉素发酵培养基成分
项目三任务三	实罐灭菌
项目三任务三	连续灭菌
项目三任务四	种子的扩大培养流程图
项目三任务四	种子罐
项目三任务五	发酵罐
项目三任务六	离子交换原理
项目三任务六	离子交换法净化水
项目三任务六	离子交换过程
项目三任务六	生产用离子交换柱
项目三任务六	超滤膜原理图
项目三任务六	超滤：以压力为推动力的膜分离技术之一
项目三任务六	色谱分离技术
项目三任务七	青霉素生产工艺过程
项目三任务七	菌种介绍
项目三任务七	孢子制备

项目三任务七	种子制备
项目三任务七	灭菌
项目三任务七	发酵培养基介绍
项目三任务七	发酵流程
项目三任务七	发酵罐操作图
项目三任务七	菌种曲线
项目三任务七	实训内容
项目三任务七	主要工艺指标
项目三任务八	发酵液的预处理和过滤
项目三任务八	青霉素提取
项目三任务八	一次BA提取
项目三任务八	青霉素精制
项目三任务八	脱色
项目三任务八	结晶
项目三任务八	抽滤、洗涤、干燥
项目三任务八	成品鉴定
项目三任务八	成品分装
项目三任务八	实训内容
项目三任务八	主要工艺指标
项目四任务二	更衣区
项目四任务二	更衣室剖面图
项目四任务二	安瓿车间布局图
项目四任务二	输液剂车间布局图

项目四任务二	无菌原料药车间布局图
项目四任务三	细菌
项目四任务三	真菌
项目四任务三	病毒
项目四任务三	芽孢
项目四任务四	固体制剂-粉碎-岗位设备操作
项目四任务四	固体制剂-过筛-岗位设备操作
项目四任务四	固体制剂-摇摆挤压-岗位设备操作
项目四任务四	固体制剂-快速搅拌切割-岗位设备操作
项目四任务四	固体制剂-流化床制粒-岗位设备操作
项目四任务四	固体制剂-沸腾干燥-岗位设备操作
项目四任务四	固体制剂-整粒-岗位设备操作
项目四任务四	固体制剂-颗粒包装-岗位设备操作
项目四任务四	固体制剂-胶囊填充-岗位设备操作
项目四任务四	固体制剂-压片-岗位设备操作
项目四任务五	注射剂-配液-岗位设备操作
项目四任务五	注射剂-配液-岗位设备操作-滤膜起泡
项目四任务五	注射剂-灌封-岗位设备操作
项目四任务五	注射剂-灭菌-岗位设备操作
项目四任务五	注射剂-洗瓶干燥-岗位设备操作
项目四任务五	注射剂-灯检-岗位设备操作