

制药工程基础

Pharmaceutical Engineering Basic

主讲教师：台万一

武汉大学药学院



第一章 绪论

第一节 课程内容和考评

第二节 制药工程的历史演变

第三节 制药工程现状与未来



武汉大学
Wuhan University

第一节 课程内容和考评

制药工程的研究内容



武汉大学
Wuhan University

制药工程：药物的生产制造

- 多学科交叉
- 机械
 - 化学
 - 生物学
 - 药学
 - 管理学

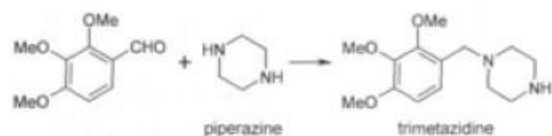
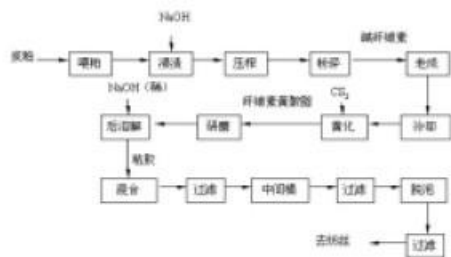
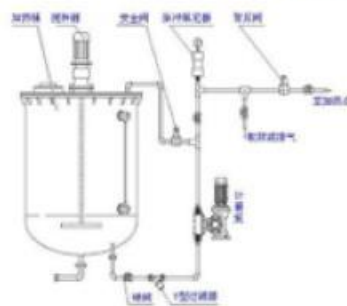


图 1 曲美他嗪合成反应式

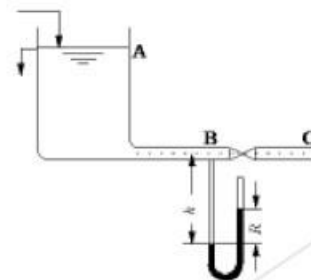
化学合成路线设计



工艺开发



设备原理



管路设计



管理控制





本课程内容体现行业特色

课程内容：工程基础和行业特色

制药生产过程中的工艺技术、设备性能以及质量管理体系。

制药工艺

制药设备

生产管理规范、质量标准

- ❑ 化学合成药
- ❑ 中药和天然药物
- ❑ 微生物发酵制药
- ❑ 生物大分子药物
- ❑ 质控和生产管理规范



章序号	章名称	学时数
1	绪论	2
2	化学制药工程	2
3	化学制药工程续	2
4	中药与天然药物制药工程	2
5	中药与天然药物制药工程续	2
6	生物制药工程技术	2
7	生物技术药物的制造	2
8	药物制剂工程与工艺	2
9	药物制剂工程与工艺续	2
10	药品生产过程中的质控	2
11	药品生产质量管理体系	2
12	药物研发与新药申报	2
13	制药工业中的安全问题	2
14	工程制图基础	2
15	复习课	2
16	考试	2

药物种类
和
相关工艺

工艺基础
通用制药设备

质控
管理
申报



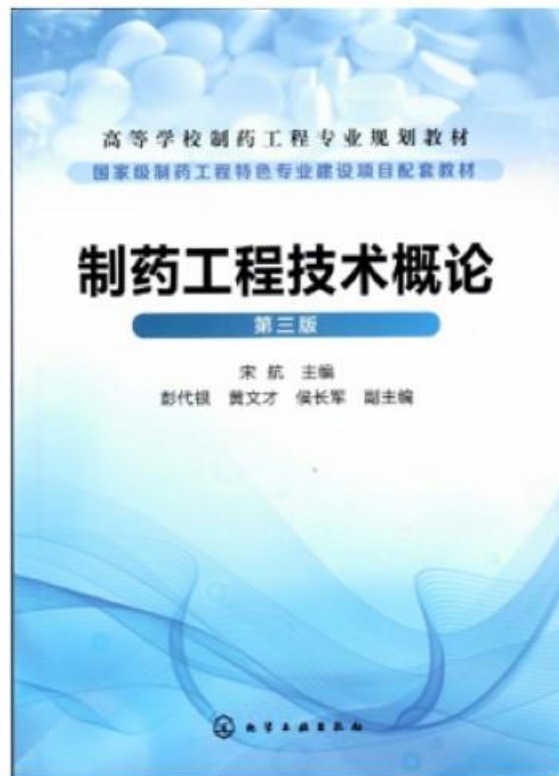
武汉大学
Wuhan University

教材与教学计划



课 件

重点



教 材：制药工程技术概论（第3版），化学工业出版社，宋航主编，2018。
参考教材：制药工程基础（第1版），武汉大学出版社，郑穹，段建利主编，2007。



课程成绩评定

课程代码：3350630011036	课程名称：制药工程基础
开课院系：药学院	授课对象：药学专业本科生
课程学分：2	课程学时：32 (其中，理论课程学时 32 ，实践课程学时 0)

评定标准：期末考试成绩 + 平时成绩

考试内容：

1. 课件（主要考察内容）
2. 教材
3. 参考教材（仅做1和2之外的补充和参考）

考试题型：单选题，多选题，简单题，分析题，综合题

总分：100分，2小时考试时间 (也可能1.5小时)

教学网站：<https://wytai.whu.edu.cn/lab-resource>

课件下载指南



武汉大学
Wuhan University

1



当前位置: 首页 >> 师资队伍 >> 教授

2

教授

药物工程系

郭锋彪 郭 强 洪 英 洪学伟 黎 威 刘天罡 台万一 陶慧
田 阔 赵昌明

硕士
教授
副教授
讲师及助教
实验教师
外聘教师

当前位置: 首页 >> 师资队伍 >> 教授

台万一

来源: 信息资源 浏览量: 5130 更新时间: 2018-11-06 10:09:56



办公地址: 武汉大学医学部8号楼905室

办公电话:

电子邮件: wanyi-tai@whu.edu.cn

课题组网址: <http://wytai.whu.edu.cn>

3



研究领域

新内容

4



课件下载

制药工程基础 — 本科选修课



《制药工程技术概论》是药学院本科生的学科选修课。制药工程专业是为适应我国21世纪社会主义现代化建设的实际需要,培养具备扎实的制药工程基础知识,能在医药、农药、精细化工和生物化工等部门从事医药产品的生产、科技开发、应用研究和经营管理等方面的复合型高级工程技术人才。课程介绍制药工程专业的培养目标、培养要求、课程设置、主干学科及课程、专业方向等;国内制药工程专业的基本情况以及药剂学研究、药物化学及天然药物化学研究、药物分析研究、中药现代化生产关键技术、新药研究等新进展,了解我国制药工业的发展现状,树立正确地专业观念,对本专业的学生在今后的公共基础课、专业基础课及专业课的学习过程中提供一定的指导作用。

课件下载链接

2019课程教学大纲 第一讲 绪论 第二讲 化学制药工程

http://wytai.whu.edu.cn/?page_id=273



武汉大学
Wuhan University

第二节 制药工程的历史演变

药物起源于大自然



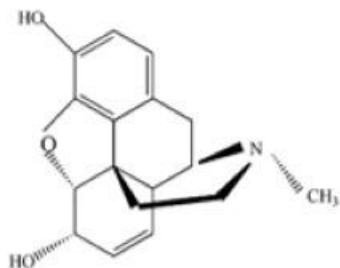
武汉大学
Wuhan University

天然药物时期 植物是人类的制药工厂

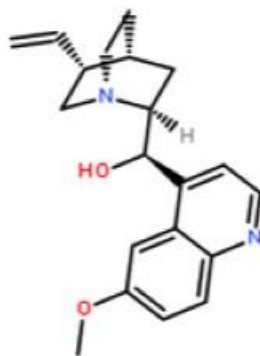
- 人们对化学药物的研究最初是从植物开始的。
- 19世纪初，人们从植物中分离出了一些有效成分，如从鸦片中分离出了吗啡，从金鸡纳树皮分离得到了奎宁，从颠茄中分离出了阿托品，从茶叶中分离得到了咖啡因等。



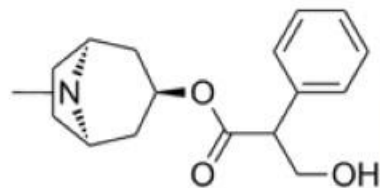
植物药



吗啡



奎宁



阿托品

制药工程的启蒙时代



武汉大学
Wuhan University



药包



瓦罐



乌头植物



乌头母根与子根



乌头炮制后



碾药船

制药工程之前时代



武汉大学
Wuhan University



18世纪美国药店



18世纪的美国药瓶
(Daffy's Elixir)

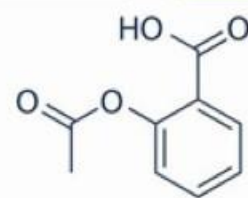


Pharmacist mortar made of solid
bronze

制药工程初期以小作坊为主



主要从事植物药提取和简单化合物合成



Aspirin (阿司匹林)

Novartis 药厂 1914



胰岛素的提取

选肉

绞肉



过滤&纯化



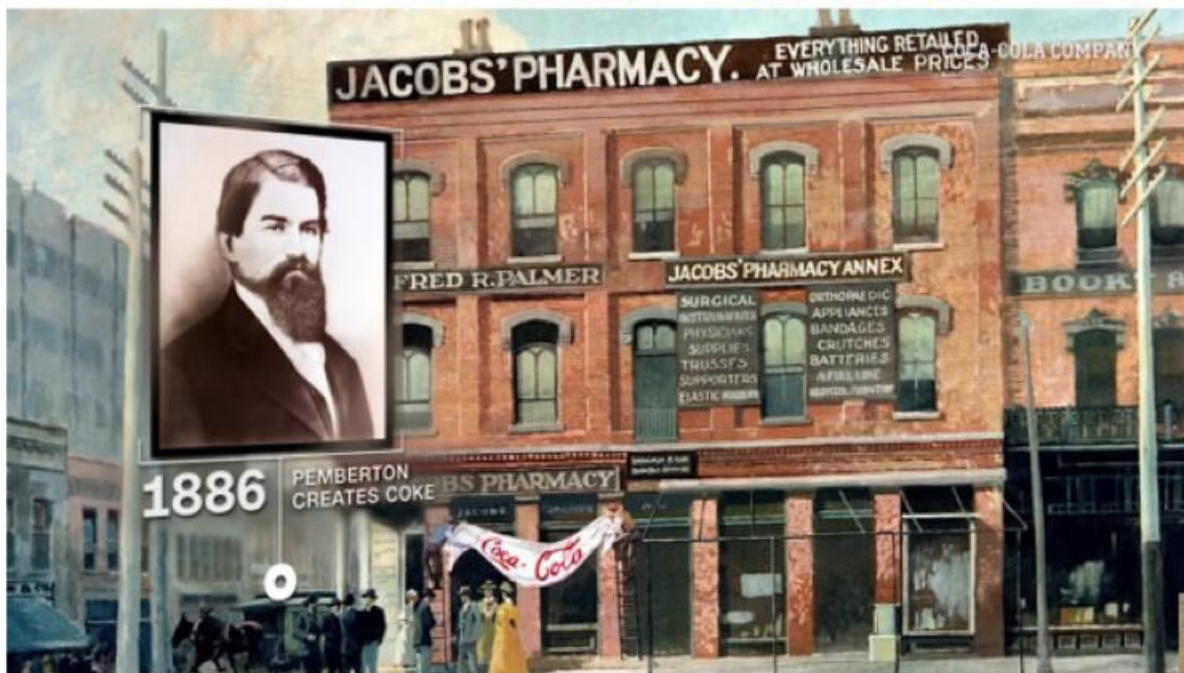
制剂&包材



1922年，礼来公司开始生产猪胰腺提取物（胰岛素），用于糖尿病治疗

Eli Lilly & co. 美国礼来制药

可口可乐与制药



John Pemberton (美国亚特兰大)

coca-leaf extract
+
cola-nut extract
+
sugar syrup
+
CO₂

古柯叶
Coca



可卡因

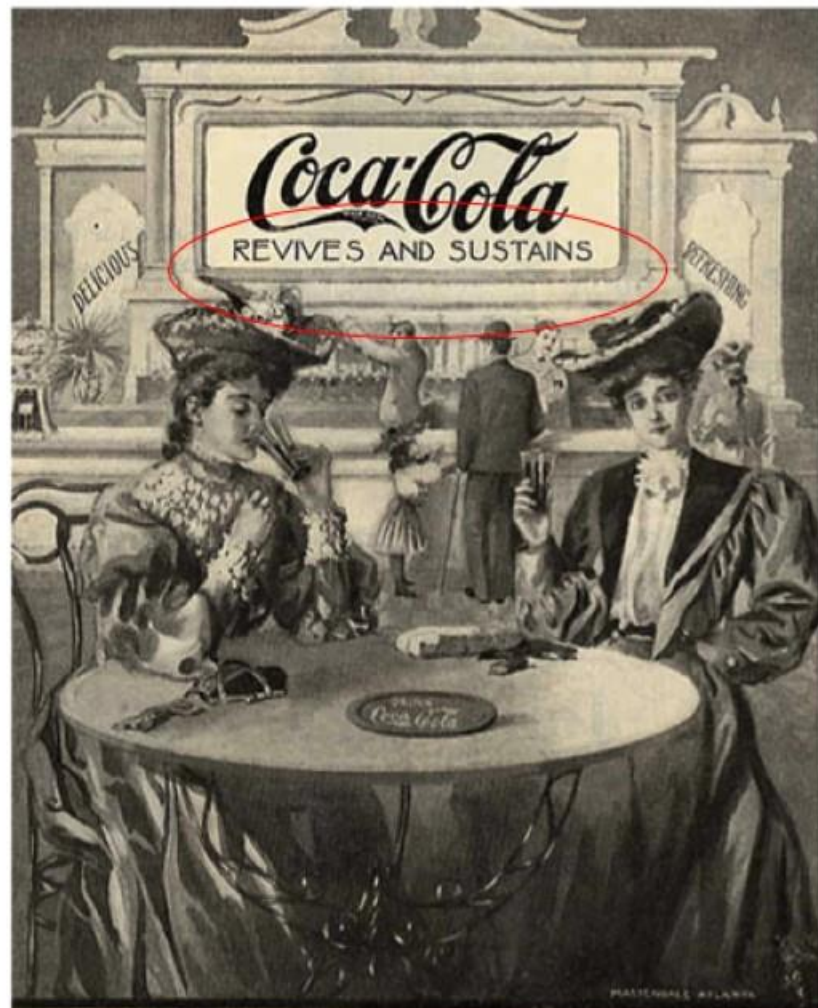
可乐果
Cola



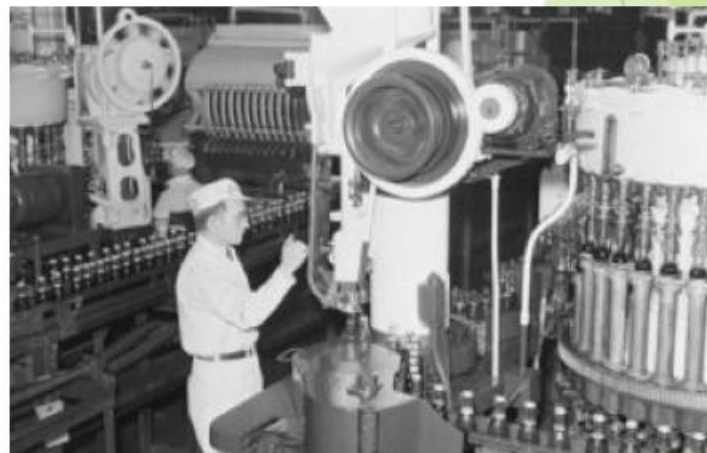
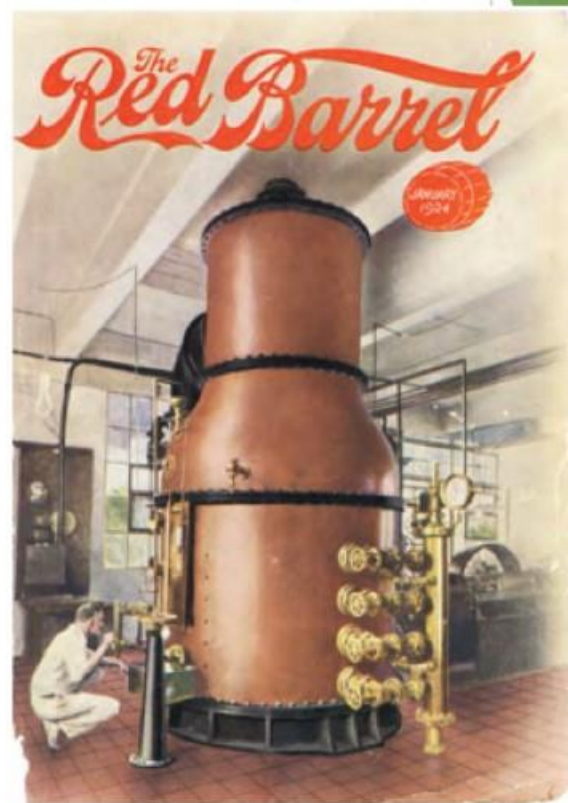
咖啡因



可口可乐与制药



Rx Take one glass of Coca Cola
when weary with shopping
It imparts energy and vigor



药片制备工程演变

In 1843, English inventor William Brockedon was granted a patent for a device capable of “shaping pills, lozenges and black lead by pressure in dies.”

最原始的片剂是有面筋和药物混合压片组成，主要目的是为了精确药物定量

数十
片每
分钟



1860年喹啉压片机



数千片每分钟



旋转压片机



Pill



Tablet



现代片剂



武汉大学
Wuhan University

大小与剂量



植入片可用针头注射



鱼肝油House pill

形状与颜色



现代片剂需要专业性制药设备



武汉大学
Wuhan University

现代片剂的发展催生了专业性制药设备

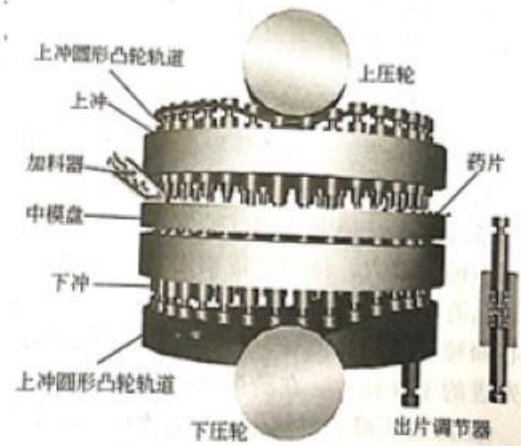


图 5-22 旋转式压片机示意图



专门性生产车间（符合无菌标准的GMP车间）

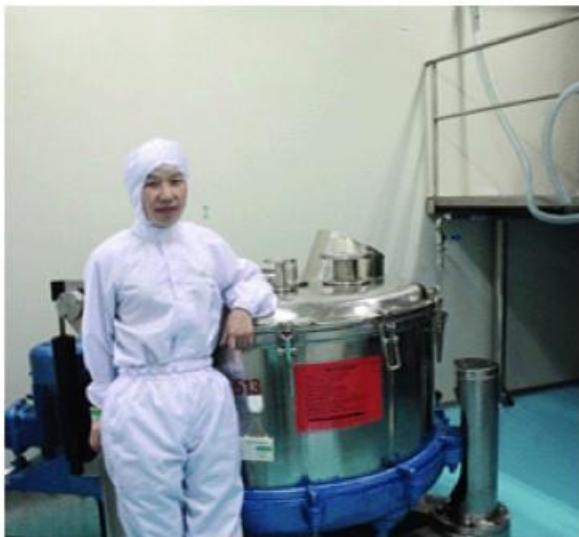


武汉大学
Wuhan University

精烘包GMP车间生产区：



原料药粉碎



原料药离心



药品灌装



药品灌装



净化门廊

严格审批的生产工艺



武汉大学
Wuhan University

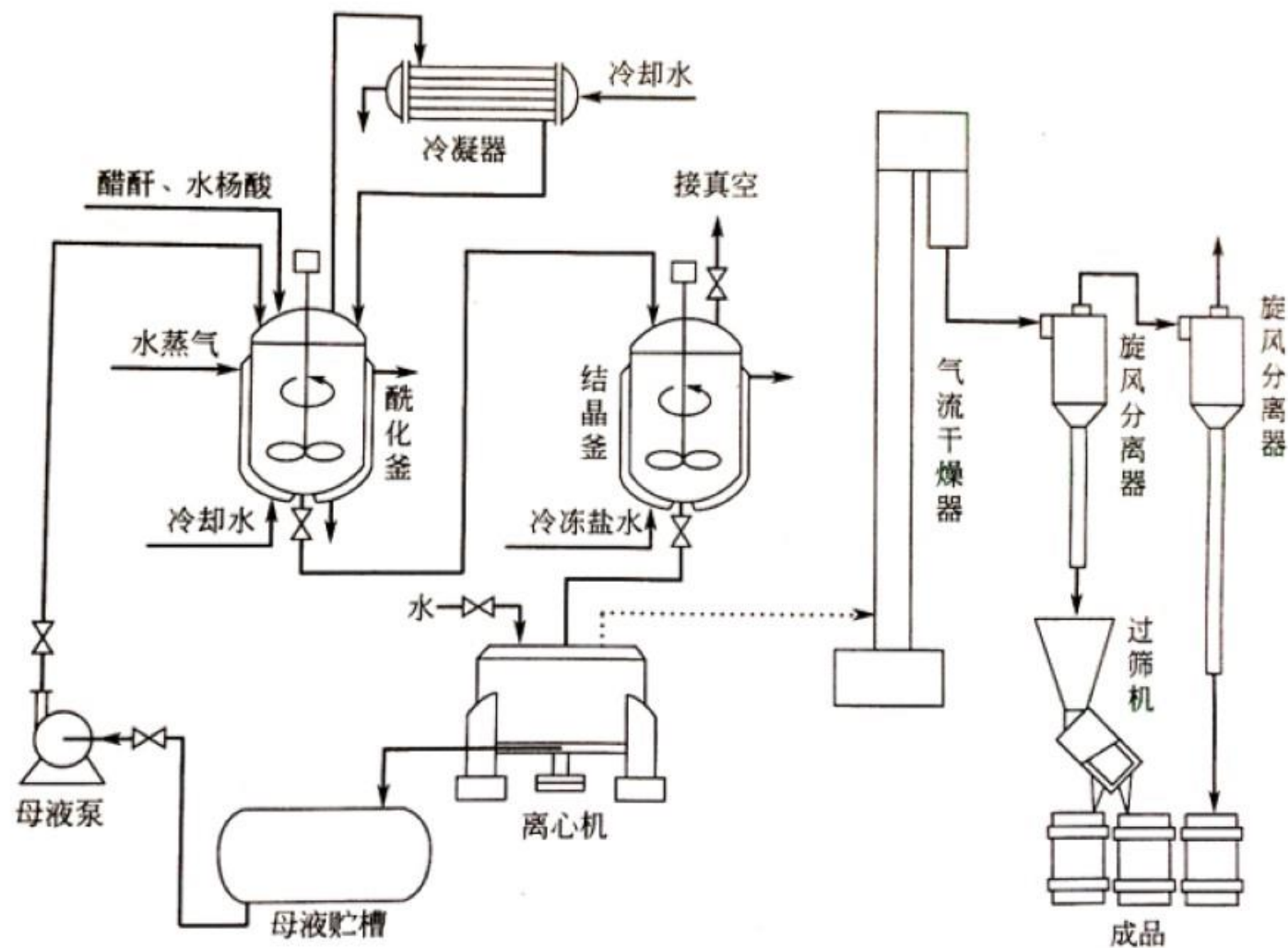


图 2-7 阿司匹林生产工艺设备流程图



严格审批的生产工艺

工艺开发：小试、中试和大试

	发现	早期开发	全面开发	启动上市
化合物的量/批次	10mg~10g	10g~10kg	10~100kg	100kg 以上
合成类型	快速	实用	高效	优化
制备场所	实验室	公斤级实验室	中试车间	工厂
批次数量	1~5	1~10	10~100	10~1000



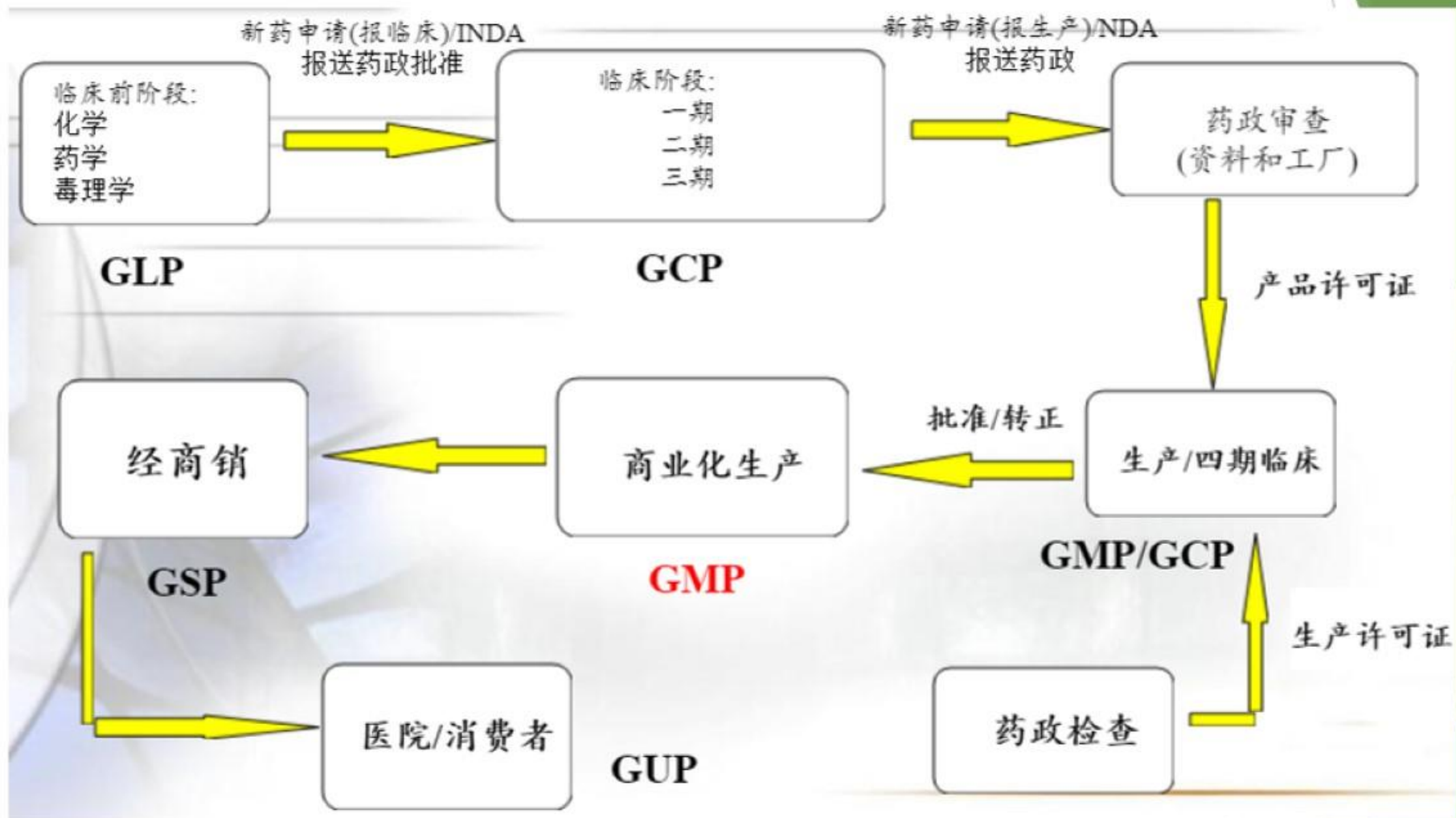
重要环节：

- (1) 实验室工艺 (小试)
- (2) 中试放大工艺 (中试)
- (3) 在车间生产若干批号后，制定生产工艺规程

高标准质量管理体系



武汉大学
Wuhan University



GLP-药物非临床研究质量管理规范

GCP-药物临床试验质量管理规范

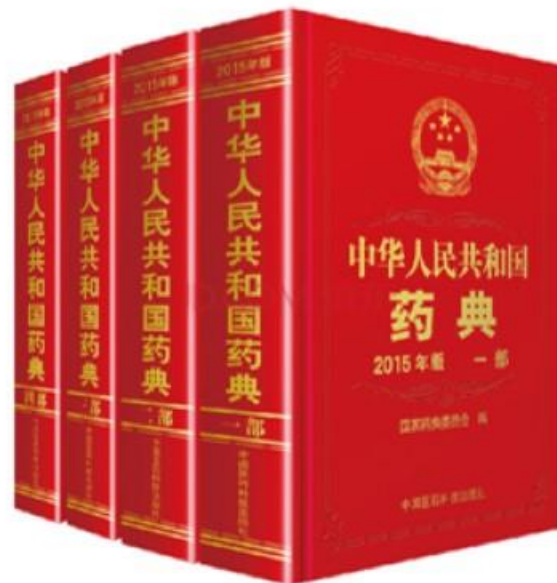
GMP-药品生产质量管理规范

GSP: 是药品经营质量管理规范

GUP: 药品使用质量管理规范

高标准质量管理体系

质控标准



生产规范



专利和注册制度



新药注册
制药工艺申报





武汉大学
Wuhan University

制药工程与新剂型

制药工程需适应药物新剂型的发展



武汉大学
Wuhan University

现代制药工程是伴随着药剂学剂型的发展而产生的。

The WHO Model List of Essential Medicines (EML)

1977 : 212 medications

2005: 306 medications

2015: 410 medications

2017: 433 medications

常规制剂
缓释制剂
控释制剂
给药器具

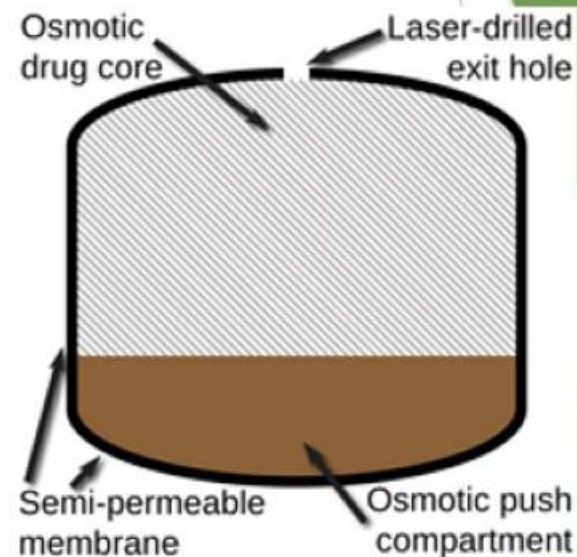
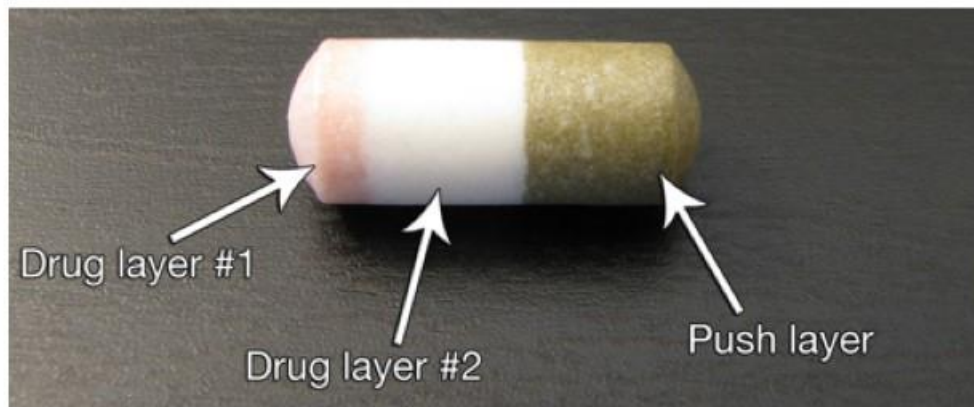




Push-Stick Osmotic Pump (PSOP) 控释系统



Alza Corporation

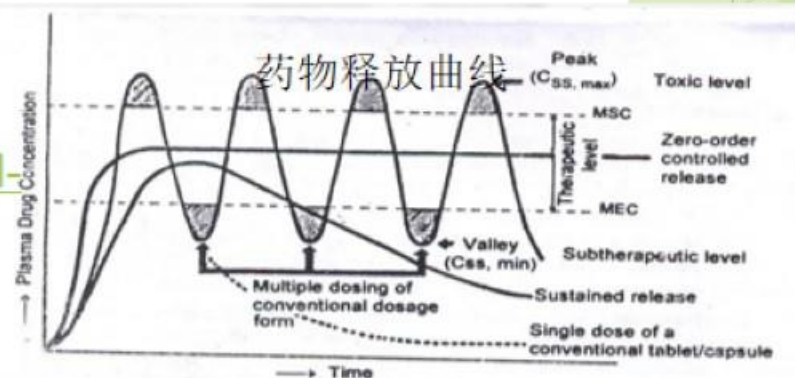


控释泵剂型

视频:

<https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/polymers-controlled-release/osmotics>

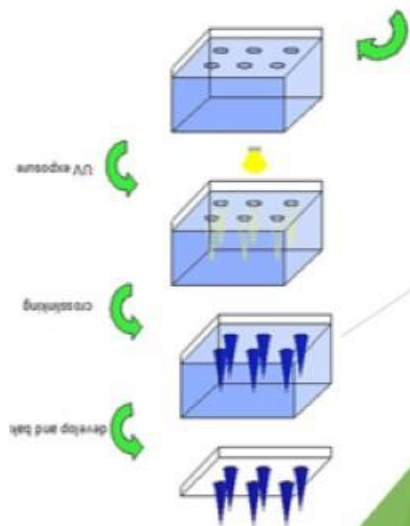
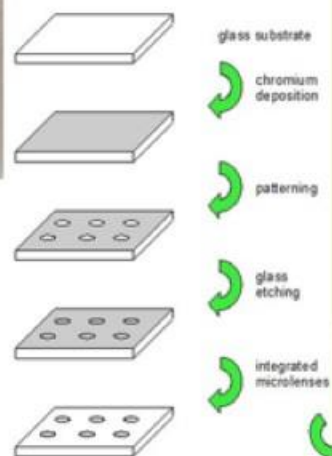
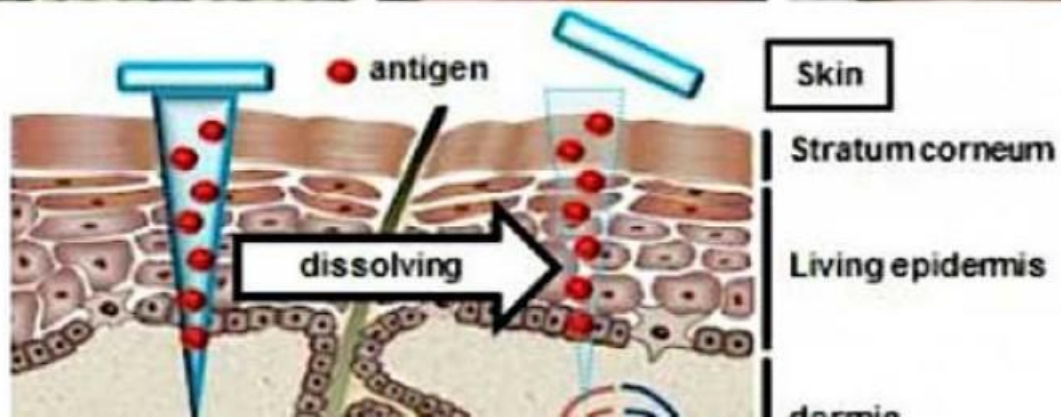
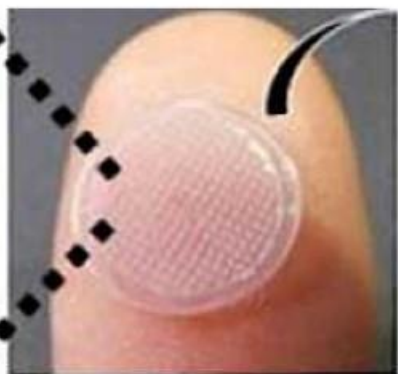
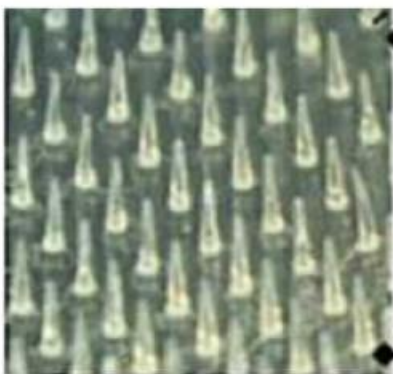
该剂型不能通过压片机制备



微针给药剂型



武汉大学
Wuhan University



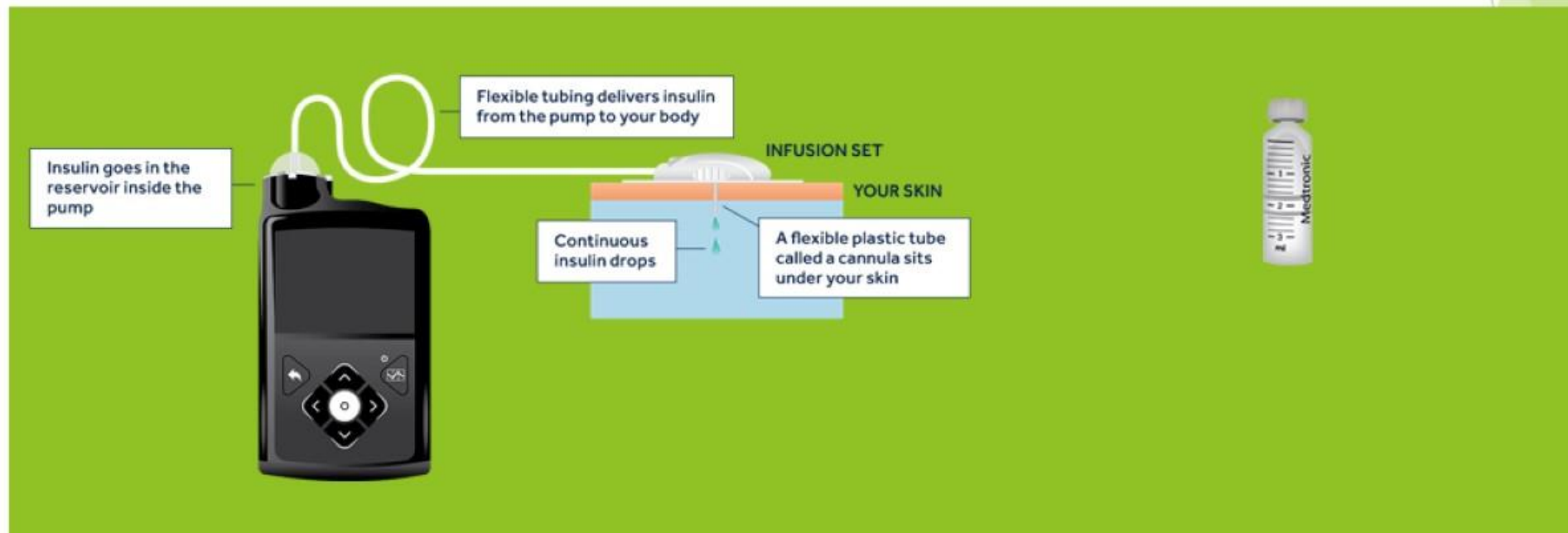
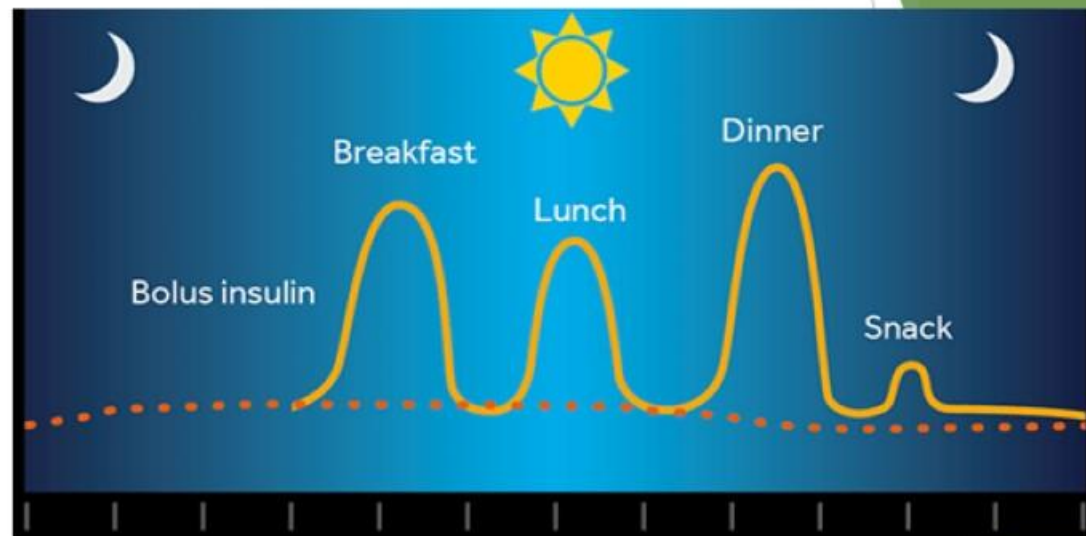
微针
制造
工艺

胰岛素电子泵



武汉大学
Wuhan University

胰岛素泵





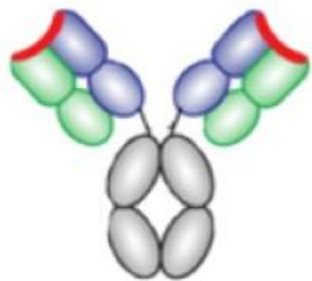
武汉大学
Wuhan University

制药工程与生物药时代



新形势下的制药工程发展

进入21世纪，药物的形式出现多样化和复杂化的特点



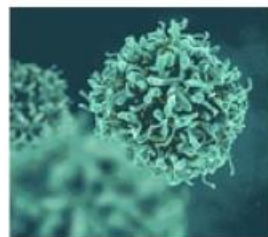
抗体药物



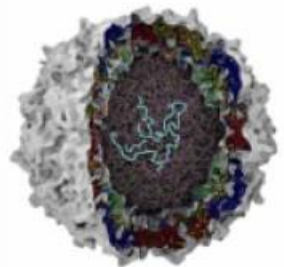
小核酸类



mRNA疫苗



T细胞疗法



溶瘤病毒疗法

新的制药工程模式

生物技术药物的市场地位



武汉大学
Wuhan University

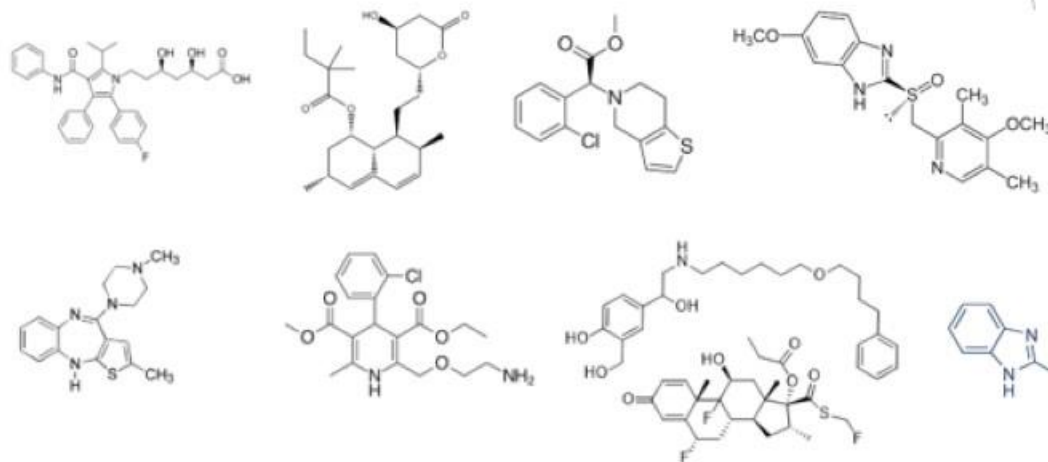
● 20年前，化学药为主

The blockbusters

Top ten brands, global sales, 2004, \$bn

Lipitor (cholesterol-lowering)	12.0
Zocor (cholesterol-lowering)	5.9
Plavix (anti-clotting)	5.0
Nexium (anti-ulcerant)	4.8
Zyprexa (anti-psychotic)	4.8
Norvasc (anti-hypertensive)	4.8
Seretide/Advair (anti-asthma)	4.7
Erypo (blood-cell booster)	4.0
Prevacid (anti-ulcerant)	3.8
Effexor (anti-depressant)	3.7

Source: IMS Health



● 现在，生物药为主

排名	药品	中文名	公司	2019预测销售额 (亿美元)
1	Humira	修美乐	艾伯维	196.04
2	Revlimid	瑞复美	新基	109.18
3	Keytruda	可瑞达	默沙东	98.01
4	Eliquis	艾乐妥	BMS	76.66
5	Opdivo	欧狄沃	BMS	73.41
6	Avastin	安维汀	罗氏	61.51
7	Stelara	喜达诺	强生	58.74
8	Prevnar 13	沛儿13	辉瑞	58.06
9	Herceptin	赫赛汀	罗氏	55.99
10	Rituxan	美罗华	罗氏	53.58

← Fc融合抗体药

← PD-1抗体药

← 抗体药

← 抗体药

← 抗体药

← 抗体-药物偶联

← 抗体药

← 抗体药

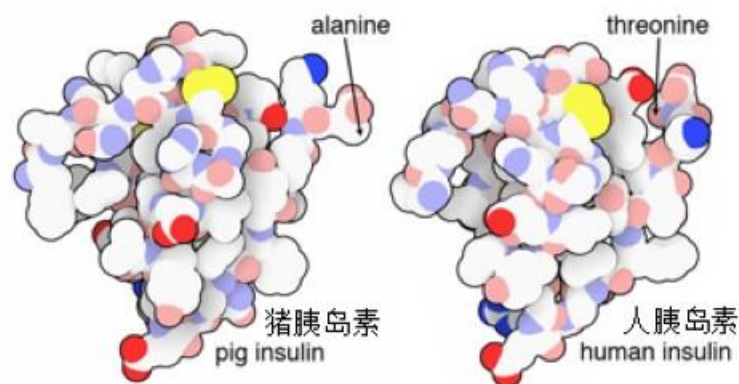
新制备方法和工程



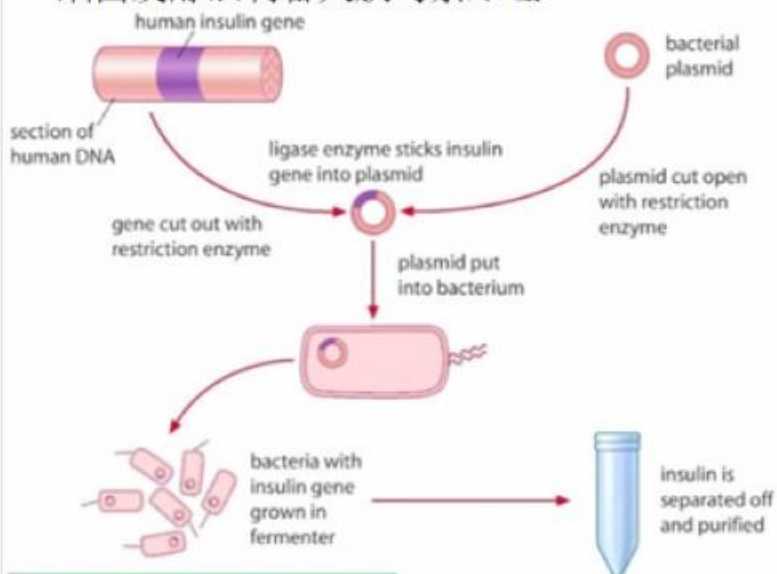
武汉大学
Wuhan University

发酵法是通过人工培养微生物（细菌、放线菌、真菌）生产各种生物药物的方法。它是从发酵液中，获取微生物产生的代谢产物或多余的营养物质，或破坏菌体细胞，分离出生物药物，或利用菌体中的酶体系，加入前体物质进行药物的生物合成。

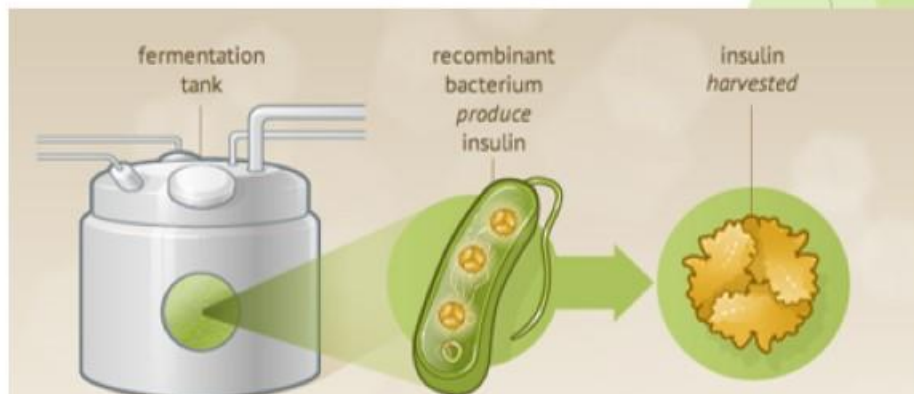
- 猪胰岛素和人胰岛素结构略有不同，活性不同



- 细菌发酵法制备人胰岛素原理



B Making genetically engineered insulin.



细菌发酵生产胰岛素原理



细胞工程制药技术

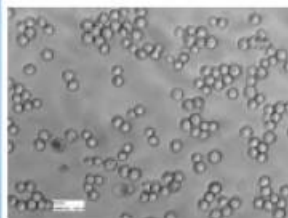
细胞工程制药是细胞水平上的生物学方法，将其应用于药物的工业生产。

主要用于重组蛋白质药物，抗体药物的生产。

主要产品有干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子、红细胞生成素、碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）、人胰岛素、人生长激素（hGH）和细胞集落刺激因子（CSF）、各种疫苗、单克隆抗体等。



生物反应器



悬浮细胞



生物反应器



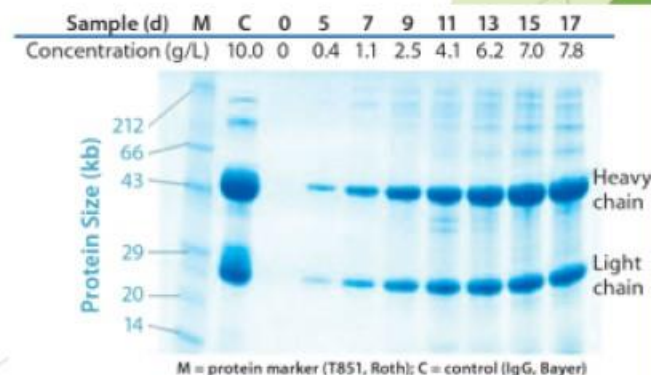
生物技术药物的分离纯化

在生物技术药物的生产中，其分离纯化的费用占整个生产费用很大一部分，因此分离纯化是生物技术药物生产中极其重要的一环。

分离柱的填料非常昂贵。工业生产需要很大的分离柱来完成大规模分离。

由于工程菌经过大规模培养后，产生的有效成分含量很低（1~100g/L），杂质含量和种类却很高和很多；另外由于生物技术药物是从转化细胞，而不是从正常细胞生产的，所以对产品的纯度要求也高于传统产品。分离纯化要比传统产品困难得多。

培养基还有数百中化学成分，细胞可分泌数百种其他蛋白质，虽然抗体占主要成分。





抗体药的生产 - 类似苹果手机的代工模式

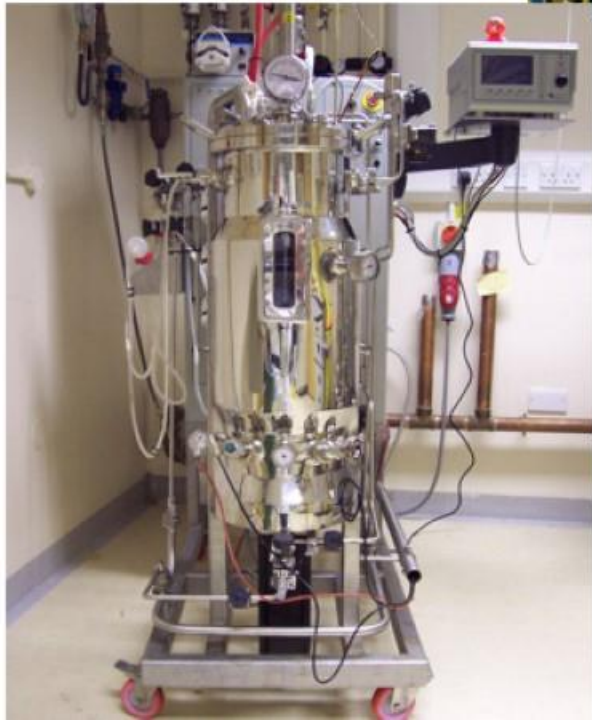
抗体药代工生产车间（韩国三星集团、中国药明生物）



复杂的设备用于工程控制

生物反应器

无菌空气入口
酸碱调节剂入口
无菌密封





制药工程技术越来越复杂和昂贵

未来的制药工程是什么样的呢？



农业是制药的未来之一



现在农业让人人吃饱饭，未来农业让人人吃得起药！



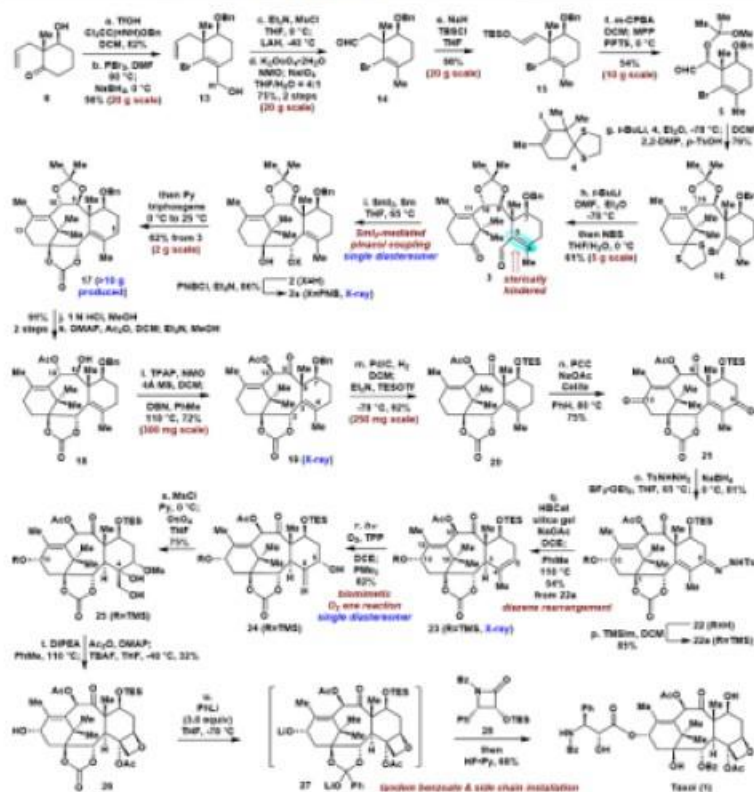
武汉大学
Wuhan University

农业和制药工程的紧密结合

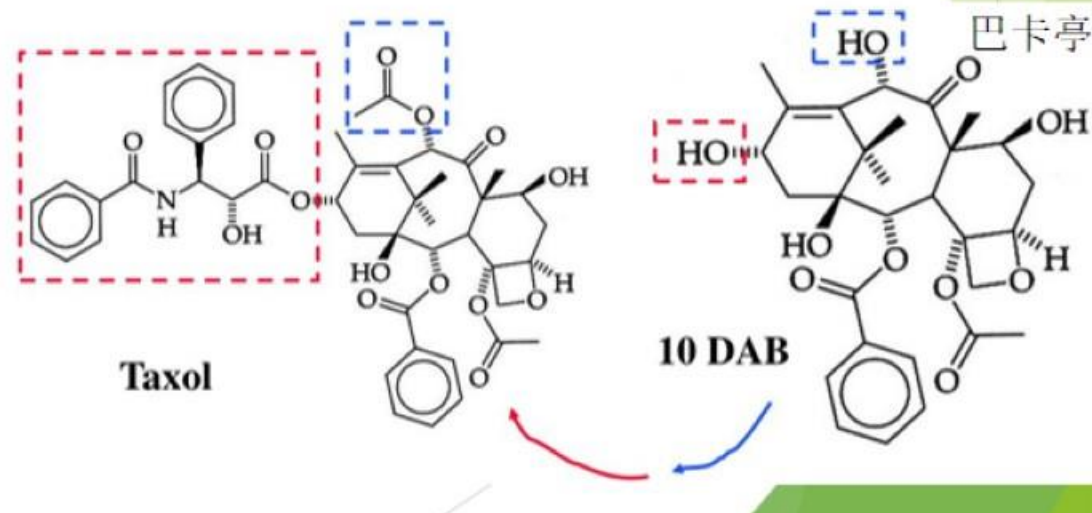


紫杉醇

紫杉醇的化学全合成路径



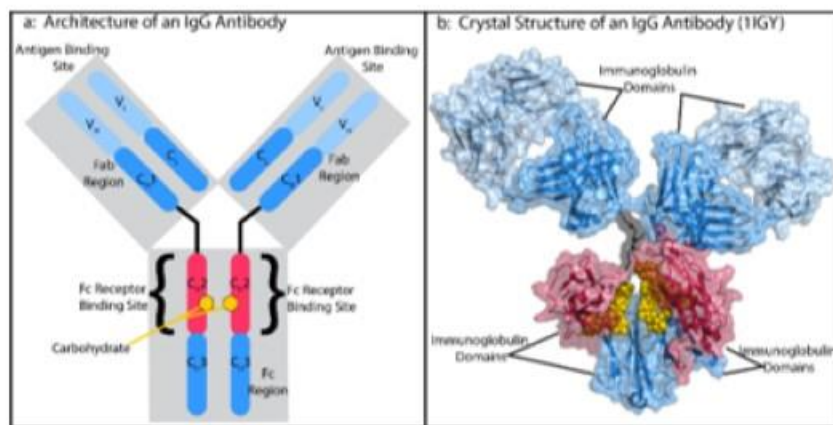
利用红豆杉叶生产紫杉醇中间体



利用植物生产药物



武汉大学
Wuhan University



抗体生物药结构非常复杂，成本高



病毒感染的
烟草叶片

10/17/06/21/Axis-to-make-Humira-biosimilar-in-tobacco-plant-based-bioreactors

Subscribe to our FREE newsletter

Your e-mail address

Subscribe

Brazilian plant to make Humira biosimilar in 'tobacco-based bioreactors'

By Dan Stanton

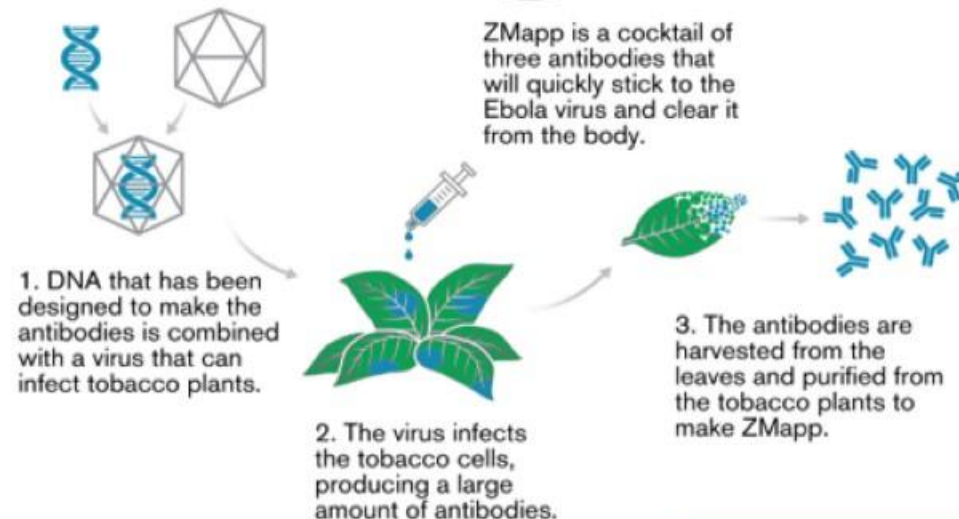
20 Jun 2017 | Last updated on 21 Jun 2017 at 10:52 GMT



RELATED TAGS: Monoclonal antibodies, Biotechnology

A tobacco plant-based platform could make monoclonal antibodies up to 90% cheaper than mammalian systems, says Axis Biotech which is building a pilot plant in Brazil.

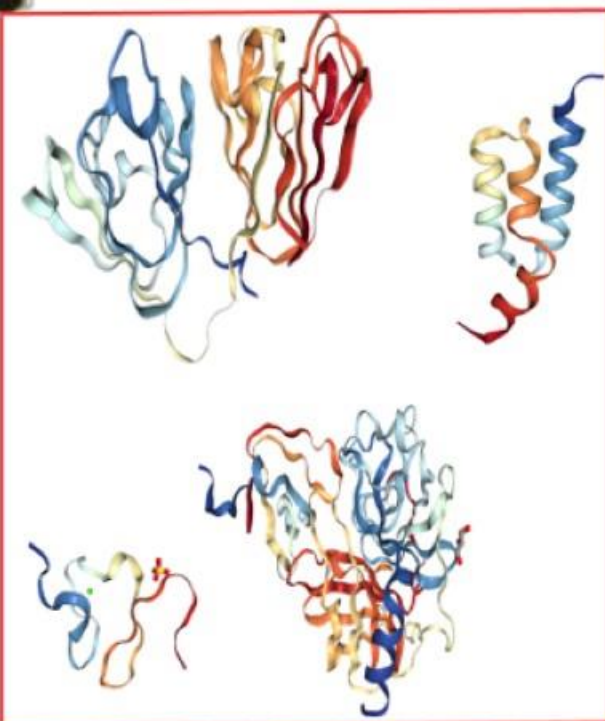
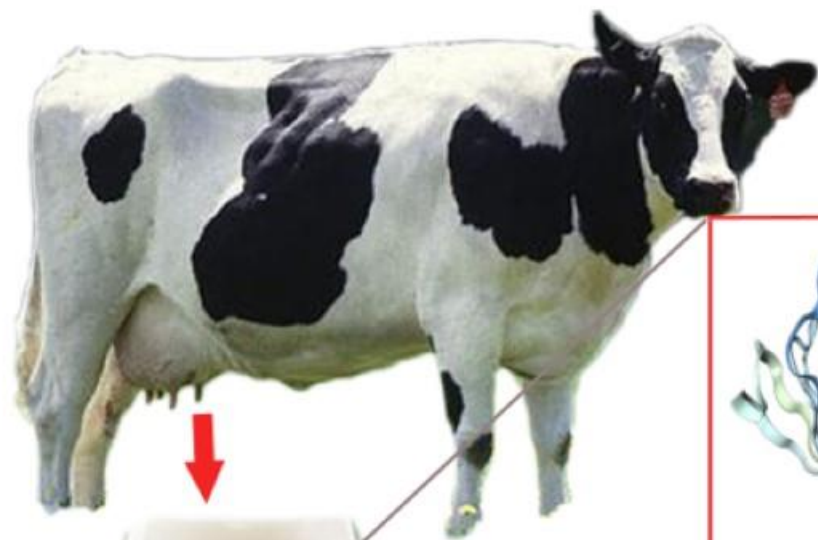
HOW TO BE A PHARMER



饲养动物来生产药品



武汉大学



转基因动物生产抗体和蛋白质药物





武汉大学
Wuhan University

第三节 制药行业中外现状



世界制药行业现状

全球

- 90年 1752亿USD
- 13年 9890亿USD
- 18年 13240亿USD
- 2780亿USD (18年, 生物制药, 年均增长15%~18%)

中国

- 11122亿元, 2012年
- 29826亿元, 2017年 (年均增长约18%)
- 制药业集中度较低
- 原料药生产大国
- 制药技术和装备整体水平低



中国制药工业发展情况

在2000-2010年，中国医药行业总销售额以20%的复合增长率快速增长。在2008年超过1000亿美元。

中国医药行业销售收入预计（2008-2010）





中国医药行业现状

- 我国大中小规模的化学制药厂：4000余家
- 原料药范围：24大类原料药1783个
- 药剂品种范围：约4000种
- 排名世界前列的产品：青霉素、维生素C、维生素B各占世界总产量的20%—30%。



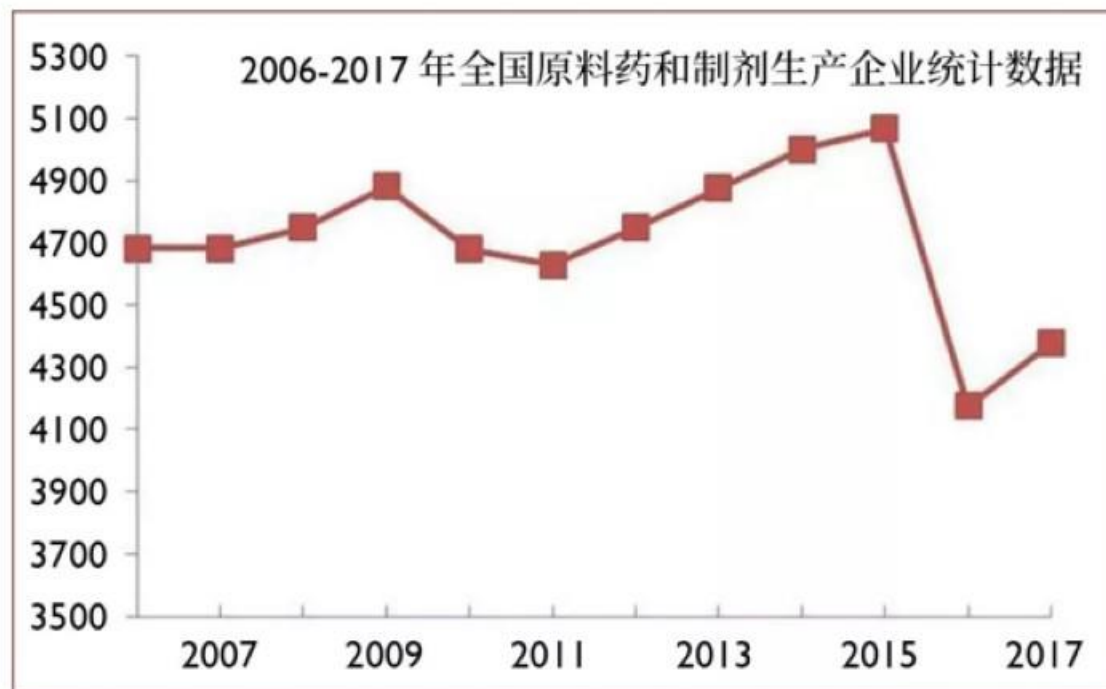
- ▶ 世界卫生组织(WHO)颁布的230个基本药物中，约有90%的品种已在中国生产



中国医药行业现状

药企多，水平低，利润低，市场份额低；

优点：市场大、增长快、潜力大、有特色





中国医药行业主要特点

❑ 原料药生产大国

维生素E，紫杉醇等

❑ 医药研发外包（CRO）业务

药明康德，

❑ 具有特色的中药产业



原料药和制剂的区别

原料药、中间体和制剂的区别

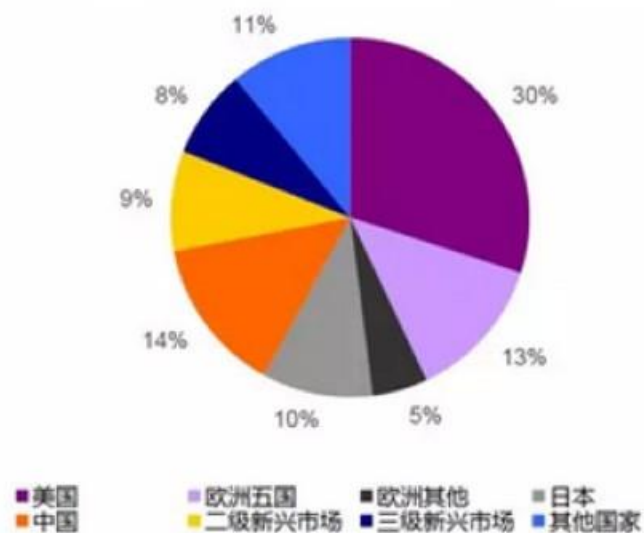
资料来源：中金研究部





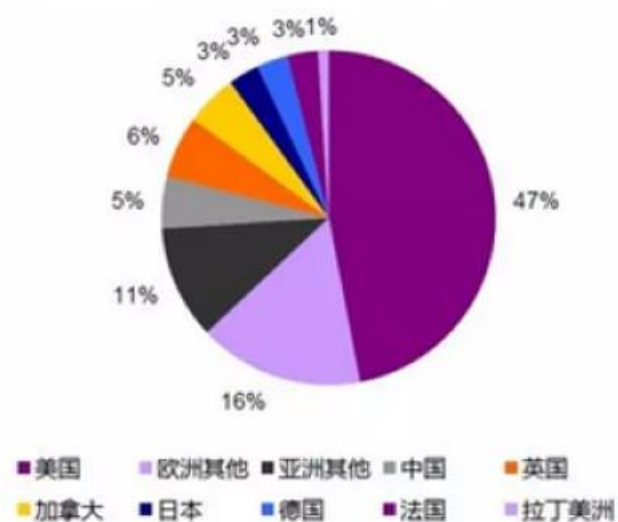
制药业的销售与研发

图 1: 全球主要医药市场销售额地区分布 (2016)



资料来源: IMS Market Prognosis

图 2: 研发型药企全球地区分布 (2017)



资料来源: Pharma projects 2017

@格隆汇



行业趋势

行业门槛高，新药研发难度大，新药利润高，资本参与度高。

全球医药市场集中度提高的趋势有所加强，企业并购愈演愈烈。近几年，世界前**20**家制药企业的市场集中度达到**60%**，**2017**年，全球制药企业百强的市场集中度达到**80%**，其中美国三大医药商业公司占据了美国超过**90%**的市场占比。



制药业发展与挑战

-药物开发的费用评估

开发成本 (平均)	3.5~5 亿美元
开发时间 (平均)	12~15 年
每小时开发成本	2660~4750 美元 (研发期的每小时)
专利允许的独家市场营销期	根据国家而异 (20 年美国专利)
实际独家营销的销售期	专利寿命减少开发时间
拖延一天进入市场的成本 (预期出售 4 亿美元的药物)	大约 100 万/天

^a C. M. Cimarusti, contributed talk at The Third International Conference on Process Development Chemistry, Amelia Island, FL, March 26, 1997.

^b C. Littlehales, "The Price of a Pill," *Modern Drug Discovery* **1999**, 2 (1), 21.



制药业发展模式：高风险高利润

- 专利期垄断和回本

创新药超高的药品价格



- 中国药品集采

打破过去销售为王的思想，将药企的重心赶回创新

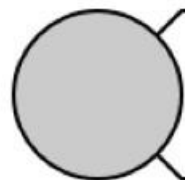
国家医疗保障局医药价格和招标采购指导中心

一致性评价 + 带量集采

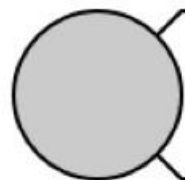
中国药企以仿制药为主



药企的类型

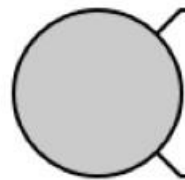


原料药企业



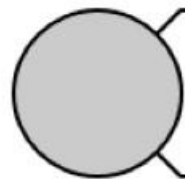
仿制药企业

仿制药



研发创新企业

专利药



服务外包企业

contract research organization (CRO)

中外药企名录

Johnson & Johnson
强生



葛兰素史克

Pfizer
辉瑞



拜耳

GILEAD
吉利德

AMGEN
安进

teva
梯瓦制药

恒瑞
恒瑞医药

BeiGene
百济神州有限公司

2018Q2排名	公司名
1	强生 (J&J)
2	辉瑞 (Pfizer)
3	罗氏 (Roche)
4	诺华 (Novartis)
5	默沙东 (MSD)
6	艾伯维 (AbbVie)
7	安进 (Amgen)
8	诺和诺德 (Novo Nordisk)
9	雅培 (Abbott)
10	拜耳 (Bayer)
11	葛兰素史克 (GSK)
12	赛诺菲 (Sanofi)
13	礼来 (Eli Lilly)
14	吉利德科学 (Gilead Sciences)
15	百时美施贵宝 (BMS)
16	阿斯利康 (AstraZeneca)
17	CSL
18	百健 (Biogen)
19	新基 (Celgene)
20	艾尔建 (Allergan)
21	夏尔 (Shire)
22	Vertex Pharmaceuticals
23	德国默克 (Merck KGaA)
24	江苏恒瑞医药 (Jiangsu Hengrui Medicine)
25	再生元 (Regeneron)

数据来源: GlobalData

制图: 药明康德



全球最佳畅销药

The blockbusters
Top ten brands, global sales, 2004, \$bn

Lipitor (cholesterol-lowering)	12.0
Zocor (cholesterol-lowering)	5.9
Plavix (anti-clotting)	5.0
Nexium (anti-ulcerant)	4.8
Zyprexa (anti-psychotic)	4.8
Norvasc (anti-hypertensive)	4.8
Seretide/Advair (anti-asthma)	4.7
Erypo (blood-cell booster)	4.0
Prevacid (anti-ulcerant)	3.8
Effexor (anti-depressant)	3.7

Source: IMS Health

立普妥

15年前以化学药为主

2019药王名录

现在以生物大分子药为主

排名	药品	中文名	公司	适应证	2019预测销售额 (亿美元)
1	Humira	修美乐	艾伯维	类风湿关节炎、银屑病等	196.04
2	Revlimid	瑞复美	新基	多发性骨髓瘤等	109.18
3	Keytruda	可瑞达	默沙东	多种癌症	98.01
4	Eliquis	艾乐妥	BMS	心血管疾病	76.66
5	Opdivo	欧狄沃	BMS	多种癌症	73.41
6	Avastin	安维汀	罗氏	转移性结直肠癌	61.51
7	Stelara	喜达诺	强生	银屑病	58.74
8	Prevnar 13	沛儿13	辉瑞	肺炎疫苗	58.06
9	Herceptin	赫赛汀	罗氏	转移性乳腺癌	55.99
10	Rituxan	美罗华	罗氏	滤泡性中央型淋巴瘤	53.58



中国畅销药现状

2018年中国医院用药十大药品			
排名	药品名	公司	适应症
1	立普妥 (百亿人民币)	辉瑞	高胆固醇血症
2	波立维	赛诺菲	预防动脉粥样硬化血栓
3	加罗宁	扬子江药业	镇痛药
4	普米克令舒	阿斯利康	支气管哮喘
5	倍通	山东丹红制药	活血化瘀、通脉舒络
6	血栓通	广西梧州制药	活血化瘀、通脉舒络
7	申捷	齐鲁制药	中枢神经系统损伤
8	舒普深	辉瑞	广谱抗菌药
9	注射用丹参多酚酸盐	上海绿谷制药	活血化瘀、通脉舒络
10	头孢他啶	海南海灵	抗菌药

图表10：2017年中国十大畅销药物（不包含中药）

品牌名称	通用名称	制造商	药物类别	治疗领域	销售收入（人民币十亿元）
立普妥	阿托伐他汀	辉瑞	化学药物	心血管疾病	6.0
Plavix	氯吡格雷	赛诺菲	化学药物	心血管疾病	5.6
加罗宁	地佐辛	扬子江	化学药物	麻醉	5.0
Glucobay	阿卡波糖	拜耳	化学药物	抗糖尿病药	4.7
Pulmicort Res	布地奈德	阿斯利康	化学药物	呼吸系统	4.7
Novorapid 30	胰岛素 Aspart	诺和诺德	生物药物	抗糖尿病药	4.2
Lantus	胰岛素 Glargine	赛诺菲	生物药物	抗糖尿病药	3.9
申捷	单唾液酸四乙酰神经氨酸	齐鲁	化学药物	中枢神经系统	3.9
舒普深	头孢哌酮/舒巴坦	辉瑞	化学药物	抗感染	3.8
润众	恩替卡韦	正大天晴	化学药物	抗感染	3.2

中国医药市场发展的关键驱动因素



武汉大学
Wuhan University

医药行业永远是朝阳行业

