

中等职业学校教材

制药技术

● 刘 斌 主编



化学工业出版社

职业教育教材出版中心

中等职业学校教材

制 药 技 术

刘 斌 主编



化学工业出版社
职业教育教材出版中心

· 北 京 ·

本书系统介绍了化学制药、生物制药、中药制药、制剂技术的基本内容和基本技术。主要内容包括：工艺路线的设计和选择、化学制药基本技术、盐酸氯丙嗪的生产工艺、生物化学基础知识、微生物基础知识、抗生素的生产技术、中药炮制技术、药物制剂技术等，共计九章，并附有习题和参考文献。

本书涉及面广，实用性强，适用于中高级职业技术学校制药专业及相关专业作教材，也可作为相关企业职工的培训教材或参考用书。

图书在版编目 (CIP) 数据

制药技术/刘斌主编. —北京：化学工业出版社，
2006.6
中等职业学校教材
ISBN 7-5025-8851-5

I. 制… II. 刘… III. 药物-生产工艺-专业学
校-教材 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 064757 号

中等职业学校教材

制 药 技 术

刘 斌 主编

责任编辑：于 卉 何 丽

文字编辑：李 瑾

责任校对：陈 静

封面设计：于 兵

*

化 学 工 业 出 版 社
职业教育教材出版中心 出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询：(010)64982530

(010)64918013

购书传真：(010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印装

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 13½ 字数 337 千字

2006 年 8 月第 1 版 2006 年 8 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8851-5

定 价：21.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者，本社发行部负责退换

前 言

随着科学技术的进步和我国经济持续不断的发展，社会对应用型、技能型、实用型、复合型人才的需求不断增加，为了适应新形势下市场对人才的要求，急需编写一些与之相适应的教材。本书就是在这种情况下编写的。本书主要作为中高级职业技术学校制药技术专业的教材及相关专业的选修教材，也可作为相关企业职工的培训教材或参考用书。

本书在编写中，注重基本知识的阐述和应用，注重理论联系实际，力求做到理论少而精，突出操作过程，增强实用性。

本书由四部分构成，第一部分为化学制药，主要讲述工艺路线的设计和选择，化学制药基本技术和盐酸氯丙嗪的生产工艺；第二部分为生物制药，主要介绍了生物化学和微生物基础知识以及抗生素的生产；第三部分为中药制药，主要介绍药材的炮制方法；第四部分为药物制剂技术，主要介绍常见制剂的生产工艺。

《制药技术》课程的主要任务是使学生学习并掌握原料药生产的基本原理和工艺过程以及制剂及其制备过程，了解制药过程的全貌。通过对典型产品的生产技术进行具体讨论，让学生熟悉药物生产的基本原理和基本过程，从而培养学生分析问题和解决问题的能力，为学生将来从事医药化学品生产打下良好的基础。

本书由刘斌主编。第一、第二、第三、第四章由刘斌编写，第五、第六、第七章由曹彬编写，第八、第九章由王玲编写。全书由郭养安主审。

本书在编写过程中，得到了编者所在单位的大力支持，从而保证了编写工作的顺利进行，在此表示衷心的感谢。

由于编者水平有限，书中疏漏之处在所难免，敬请广大读者给予批评指正，以使本教材不断得以完善。

编 者
2006 年 5 月

目 录

第一章 绪论	1	一、浓度和配料比对反应的影响	29
第一节 概述	1	二、温度对反应的影响	32
一、制药技术的含义	1	三、压力对反应的影响	33
二、制药技术的构成	2	四、催化剂对反应的影响	34
三、制药分离技术	3	五、溶剂对反应的影响	38
第二节 制药技术的范围	3	六、原料、中间体的质量对反应的 影响	41
第三节 制药工业的特点及地位	5	七、反应终点的控制对反应的影响	42
第四节 制药工业的现状和发展	6	八、设备对反应的影响	42
一、国外制药工业的发展趋势	6	九、工艺中的几个问题	44
二、我国制药工业的现状和发展前景	6	第二节 中试放大	45
思考题	7	一、中试放大含义及其目的	45
第二章 药物合成工艺路线的设计、选 择与改造	8	二、中试放大的方法	45
第一节 工艺路线的设计	8	三、中试放大的装置	46
一、追溯源法	9	四、中试放大的研究任务	46
二、类型反应法	10	第三节 生产工艺规程和岗位操作法	48
三、分部合成法	11	一、原料药生产工艺规程的内容	49
四、模拟类推法	12	二、原料药岗位操作法	53
五、光学异构的拆分	13	三、制订与修改	54
第二节 工艺路线的选择	16	思考题	55
一、原辅料的供应	16	第四章 盐酸氯丙嗪的生产工艺	56
二、化学反应类型的选择	16	第一节 合成路线及其选择	56
三、单元反应的次序安排	17	一、先合成主环再逐步引入侧链的 路线	57
四、合成步骤、收率及操作方法	17	二、先引入侧链再进行环合的路线	57
五、技术条件与设备要求	18	三、分别合成主环 2-氯吩噻嗪和侧链的 路线	58
六、安全生产和环境保护	18	四、工艺路线的选择	61
第三节 工艺路线的改造	19	第二节 2-氯吩噻嗪的生产工艺原理及 过程	62
一、更换原料和催化剂使工艺更趋 完善	19	一、3-氯-2'-羧基二苯胺的制备	62
二、修改合成路线, 缩短反应步骤	20	二、3-氯二苯胺的制备	63
三、采用新技术	21	三、2-氯吩噻嗪的制备	64
思考题	27	第三节 N,N-二甲氨基-3-氯丙烷的生产 工艺及过程	66
第三章 化学制药基本技术	28		
第一节 反应条件与影响因素	29		

一、 <i>N,N</i> -二甲氨基丙醇的制备	66
二、 <i>N,N</i> -二甲氨基-3-氯丙烷的制备	66
第四节 盐酸氯丙嗪的生产工艺及过程	68
一、氯丙嗪的制备	68
二、盐酸氯丙嗪的制备	69
思考题	70
第五章 微生物基础知识	71
第一节 微生物的概念和分类	71
一、微生物的概念和分类	71
二、微生物的特点	72
第二节 微生物的结构与繁殖	73
一、细菌的结构与繁殖	73
二、放线菌的结构和繁殖	77
三、真菌的分类和繁殖	77
四、病毒的结构和繁殖	78
第三节 微生物的基本营养和培养基	80
一、细菌的基本营养和培养基	80
二、放线菌的培养和菌落特征	82
三、真菌的培养和菌落特征	82
四、病毒的人工培养方法	82
第四节 微生物的生长规律、用途及致病性	84
一、细菌的生长规律	84
二、放线菌的应用	84
三、真菌的分类及致病性	85
四、病毒的干扰现象和致病性	86
思考题	88
第六章 生物化学基础知识	90
第一节 生物氧化	90
一、线粒体氧化体系	90
二、ATP 的生成与能量的利用和转移	91
三、非线粒体氧化体系	92
四、二氧化碳的生成	92
第二节 糖类、脂类、蛋白质代谢及相互转化关系	93
一、糖代谢	93
二、脂类代谢	97
三、蛋白质分解代谢	101
第三节 核酸代谢和蛋白质的生物合成	105
一、核酸的代谢	105
二、蛋白质的生物合成	105
思考题	107

第七章 抗生素的生产技术	108
第一节 抗生素的概念及分类	108
一、抗生素的概念	108
二、抗生素的分类	109
三、抗生素的作用	110
第二节 抗生素的生物合成	111
一、抗生素的生产方法和生产特点	111
二、抗生素生物合成的一般过程	112
三、菌种选育	114
四、种子制备和菌种保藏	115
第三节 抗生素的发酵工艺控制	120
一、培养基	120
二、灭菌	121
三、发酵条件控制	123
四、发酵过程中的代谢与控制	125
五、菌丝形态与观察控制	126
六、不正常发酵的处理	126
第四节 抗生素的常用提取和精制方法	127
一、抗生素提取精制的目的	127
二、抗生素提取基本方法	127
三、发酵液的预处理与过滤	128
四、抗生素的精制方法	130
第五节 典型抗生素的生产技术	130
一、青霉素类抗生素	130
二、四环素类抗生素	134
三、大环内酯类抗生素	138
思考题	139
第八章 药材炮制技术	140
第一节 概述	140
一、中药炮制的起源和发展	140
二、炮制目的	141
三、毒性中药的炮制方法	142
四、炮制所用物料	143
五、炮制品的质量要求与贮藏保管	144
第二节 净选与加工	145
一、清除杂质	146
二、分离和除去非药用部位	147
三、其他加工	149
第三节 饮片切制	149
一、切制前的水处理	150
二、饮片类型及切制方法	150
三、饮片的干燥	151
第四节 炮制	152
一、炒	152

二、烫	158	二、注射剂的溶剂	189
三、煨	160	三、注射剂的附加剂	190
四、制炭	161	四、液体安瓿注射剂的制备	191
五、蒸	164	五、输液剂	192
六、煮	167	六、注射用无菌粉末	193
七、炖	168	七、中草药注射剂	193
八、焯	168	八、滴眼剂	193
九、酒制	169	第四节 片剂	194
十、醋制	171	一、片剂的分类	194
十一、盐制	173	二、片剂的赋形剂	195
十二、姜汁炙	176	三、片剂的制备	195
十三、蜜炙	177	四、片剂的包衣	197
十四、油炙	179	五、片剂的质量要求	198
十五、制霜（去油成霜）	180	六、片剂的包装与贮存	199
十六、水飞	181	第五节 散剂、胶囊剂	199
十七、煨	181	一、散剂	199
十八、药物的特殊制法	182	二、胶囊剂	200
思考题	183	第六节 丸剂	202
第九章 药物制剂技术	184	一、丸剂的含义及分类	202
第一节 概述	184	二、水丸	203
一、常用术语	184	三、蜜丸	203
二、剂型的分类	185	四、浓缩丸	204
三、药典与药品标准	185	五、糊丸和蜡丸	204
四、制剂生产中常用的灭菌方法	186	六、滴丸	205
第二节 液体制剂	186	七、丸剂的包衣	205
一、液体制剂的分类和溶剂	187	八、丸剂的质量检查	205
二、增加药物溶解度的方法	187	第七节 其他剂型	206
三、液体制剂的防腐、矫味与着色	187	一、气雾剂	206
四、各类液体制剂	188	二、软膏剂	207
第三节 注射剂	189	三、药物新剂型与新技术	208
一、概述	189	思考题	208
		参考文献	210

第一章 绪 论

学习目标

1. 掌握制药技术的含义及其过程，制药技术的构成，制药分离技术与普通有机化工生产过程分离技术的区别。
2. 掌握化学制药的含义及生产特点，生物制药的含义，抗生素的定义，中药炮制的概念及其制剂的概念。
3. 理解制药工业的特点及地位。
4. 了解生物制药的分类，抗生素的分类，中药炮制的方法。
5. 了解制药工业的发展概况及今后的发展方向。

制药技术是应用化学合成或生化反应以及各种分离单元操作，实现药物工业化的工程技术，它包括化学制药、生物制药和中药制药。它是探索和研究制造药物的基本原理和制药新工艺、新设备，以及在药品生产全过程中如何按《药品生产质量管理规范》（GMP）要求进行研究、开发、设计、放大与优化。

制药技术与人类生命健康密切相关，它是一门交叉学科，它综合运用了有机化学、分析化学、物理化学、药物化学、药物合成反应、制药化工过程及设备课程的专门知识。同时，它又与医学、药学、生物技术有密不可分的联系。

第一节 概 述

一、制药技术的含义

笼统地说，制药技术指工业生产上制造药物的全过程所应用的技术。制药全过程又分为原料药生产和制剂生产两个阶段。原料药属于制药工业的中间品，而药物制剂才是制药工业的终端产品，方可用于疾病的治疗。因此，从制药过程来看制药技术应有广义和狭义之分。从广义上看，利用原料进行批量生产，制造出可用于治疗疾病的药品的过程就是制药过程，其所应用的技术都可归入制药技术的范围。制药过程可更准确地概括为以下两步。

① 将各种原材料放入特制的设备中，在一定条件下，经过一系列复杂的过程，生产出原料药。

② 遵照 GMP 要求，在特定环境条件下，利用专门的设备将原料药加工成各种制剂，经过包装，成为医用品。

上述过程应用的技术及其实施过程就是“广义的制药技术”。

从上述制药过程来看，第一步是生产原料药，以过程为主，如氧化、磺化、发酵、提

取、萃取、结晶等单元操作。第二步是生产制剂，以工序为主，如配料、混合、灌装、压片、包衣等。在这一过程中物质的结构和形态不变，称为制剂技术。狭义上的制药技术侧重于原料药的生产过程，即第一步原料药的生产。原料药生产和制剂生产的比较见表 1-1。

表 1-1 原料药生产和制剂生产的比较

比较项目	原料药生产	制剂生产
物质的结构和形态	变化	不变化
实现方法	各种反应及分离过程	不同的加工工序
采用设备	釜、罐、塔、泵	适当设备
产品计量	质量或体积(千克、吨、升等)	件数(片、支、粒等)

二、制药技术的构成

原料药的生产分为两个阶段：第一阶段为药物成分的获得；第二阶段为药物成分的分离提纯，见图 1-1 所示。其第一阶段为药物成分的获得，是将基本的原材料通过化学合成（化学制药）、微生物发酵或酶催化反应（生物制药）或提取（中药制药）而获得产物，其中含有目标药成分，也含有大量的杂质及未反应的原料，需要进行分离提纯。第二阶段为药物成分的分离纯化阶段，是将第一阶段的产物经过萃取、离子交换、色谱分析、结晶等一系列分离过程的处理，使药物成分的纯度提高，同时降低杂质含量，最终获得原料药产品，使其纯度和杂质含量符合制剂加工要求。

原料→药物成分的获得→药物成分的分离纯化→原料药
 （反应、发酵、提取等）（萃取、离子交换、结晶等）

图 1-1 原料药生产的阶段划分

原料药生产过程的第一阶段是生产的上游过程。它以制药工艺学为理论基础，针对所需合成的药物成分的分子结构、光学构象等要求，制订合理的化学合成工艺路线和步骤，确定出适当的反应条件，设计或选用适当的反应器，完成合成反应操作以获得含药物成分的反应产物。中药制药过程的这一阶段，则是根据中药提取工艺对中药材进行初步提取，获得含有药物成分的粗品。制药技术涵盖的化学制药、生物制药以及中药制药中，获得药物成分的化学反应、微生物发酵、酶催化合成及中草药粗提取的工艺、方法和技术是原料药制造过程的开端和基础。

原料药生产过程的第二阶段是生产的下游过程。其目的是采用适当的分离技术，将反应产物或中草药粗品中的药物成分分离纯化，使其成为高纯度的、符合药品标准的原料药。药物成分的分离纯化技术是以传质分离工程学为理论基础，针对药物成分与杂质在物理和化学性质方面的差异，如溶解度、分子范德华力、化学亲和力等的差别，选择合适的分离方法（如萃取、离子交换、色谱分析等），制订合理的工艺流程和操作条件，设计或选用适当的设备，完成分离纯化操作，获得合格的原料药产品。制药分离技术涵盖了化学制药、生物制药以及中药制药中药物成分分离纯化技术的原理和方法，是获得合格原料药的重要保证。

就原料药生产的成本而言，分离纯化处理步骤多、要求严，其费用占产品生产总成本的比例一般在 50%~70% 之间。化学合成药的分离纯化成本一般是合成反应成本费用 1~2 倍，抗生素分离纯化的成本费用约为发酵部分的 3~4 倍，有机酸或氨基酸生产则约为 1.5~2 倍，特别是基因工程药物，其分离纯化费用可占生产总成本的 80%~90%。因此，研究和开发分离纯化技术，对提高药品质量和降低生产成本具有举足轻重的作用。

三、制药分离技术

原料药生产中的反应合成与化工生产，特别是精细化学品生产基本上没有差别。但就分离纯化而言，原料药生产与化工生产的差别却非常明显。因此，制药分离技术在制药技术中具有特殊的地位。

与普通有机化工生产过程中的分离纯化相比，制药分离纯化具有三方面的特殊性。第一，制药合成产物或中草药粗产品中的药物成分含量很低，例如抗生素质量百分含量为1%~3%，酶为0.1%~0.5%，胰岛素不超过0.01%，维生素B₁₂为0.002%~0.003%，而杂质的含量却很高，并且杂质往往与目的产物有相似的结构；第二，药物成分的稳定性通常较差，特别是生物活性物质对温度、酸碱度都十分敏感，遇热或某些化学试剂会失活或分解，使分离纯化方法的选择受到很大限制，例如蒸馏、升华等加热方法应用较少；第三，原料药的产品质量要求，特别是对产品所含杂质的种类及其含量要求比有机化工产品严格得多。

由于制药分离技术必须适应原料药生产中原料含量低、药物稳定性差和产品质量要求高的特点，因此，药物分离纯化技术往往需要对化工分离技术加以改进和发展，然后应用于制药生产。化学合成制药的分离技术与精细化工分离技术基本相同，生物制药和中草药的药物成分稳定性较差，其分离纯化技术相对特殊一些。制药技术中常用的分离技术见表1-2。药物的分离纯化技术请参阅相关书籍，本书不做详细介绍。

表 1-2 制药技术中常用的分离技术

分离技术种类	应 用 范 围
过滤、离心分离、萃取、吸附、超滤、精馏 色谱分析、离子交换、结晶、超滤	药物(合成产物、发酵液、中药)的分离提取和初步纯化 药品的精制和高度纯化

第二节 制药技术的范围

从药物的生产过程和使用上看，制药技术包括化学制药、生物制药、中药制药和制剂技术。近些年来，随着生化药物在临床上越来越多地应用，化学合成药物的生物改造、抗生素药物的化学修饰、制药技术的涵盖内容也越来越丰富，各类药物之间关联越来越大。它们的制备技术可以自成体系，但相互又有无法分割的联系。

1. 化学制药的含义和生产特点

化学制药是研究化学合成药物的合成路线、工艺原理和工业生产过程，实现生产过程的最优化的一门科学。

化学制药的生产特点是：品种多，更新快，生产工艺复杂；需用原辅材料繁多，而产量一般不太大；产品质量要求严格；基本采用间歇生产方式；其原辅材料和中间体不少是易燃、易爆、有毒性的；“三废”（废渣、废气、废水）多，且成分复杂，严重危害环境。

2. 生物制药的含义及其分类

生物制药是指利用生物体或生物过程生产药物的技术。生物制药技术是介绍生物药物，尤其是生物工程相关药物的研制原理、生产工艺及分离纯化技术的应用学科。

生物药物的有效成分在生物材料中浓度很低，杂质的含量相对较高，如胰腺中脱氧核

糖核酸酶的含量为 0.004%，胰岛素的含量为 0.002%。生物药物的相对分子质量较大，如酶类药物的相对分子质量介于 1 万~50 万之间。多糖类药物的相对分子质量小的上千，大的可上百万。这类生物药物功能的发挥需要保持其特定的生理活性结构，故它们对酸、碱、重金属、热等理化因素的变化比较敏感。因此，在生产和使用的各个环节中必须全面严格控制。

现代生物制药是由医学、生物化学、分子生物学、细胞生物学、有机化学和重组 DNA 技术、单克隆抗体技术综合而成的。近代随着对疾病机理的理解，发明了抗生素。抗生素的工业化生产是现代生物制药工业化的开端。特别是进入 20 世纪 50 年代，DNA 双螺旋结构的发现、分子生物学的诞生及重组 DNA 技术的应用，不仅改造了生物制药的旧领域，而且还开创了许多新领域，给生物制药带来了变革性的影响。生物制药按生物工程学科范围分为以下 4 类。

(1) 发酵工程制药 发酵工程制药是指利用微生物代谢过程生产药物的技术。此类药物有抗生素、维生素、氨基酸等。主要研究微生物菌种筛选和改良，发酵工艺的研究，产品的分离纯化等问题。

(2) 基因工程制药 基因工程制药是指利用重组 DNA 技术生产蛋白质或多肽类药物。这些药物有干扰素、胰岛素等。主要研究相应的基因鉴定、克隆、基因载体的构建与导入、目的产物的表达及分离纯化等问题。

(3) 细胞工程制药 细胞工程制药是利用动、植物细胞培养生产药物的技术，利用动物细胞培养可以生产人类生理活性因子；利用植物细胞培养可以大量生产经济价值较大的植物有效成分。

(4) 酶工程制药 酶工程制药是将酶或活细胞固定化后用于药品生产的技术。它不仅合成药物分子，还能用于药物转化。它主要研究酶的来源、酶（或活细胞）固定化、酶反应器及其相应操作条件等。酶工程是发酵工程的替代品，应用前景广阔。

3. 抗生素的定义及其分类

抗生素是微生物、植物、动物在其生命过程中产生的一类天然有机化合物，具有能在低浓度下选择性地抑制或杀灭他种微生物或肿瘤细胞的能力。抗生素的生产主要用微生物发酵进行生物合成，也可用化学合成方法生产。按化学结构，习惯将抗生素分为 β -内酰胺类抗生素、氨基糖苷类抗生素、大环内酯类抗生素、四环素类抗生素和多肽类抗生素等种类，具体见本书第七章。

4. 中药炮制的含义及其方法

我国历来把具有能预防、治疗或诊断疾病所使用的物质统称为药物。19 世纪西医、西药传入中国后，人们为便于区别，才有中药、西药之分。把在传统中医理论指导下应用的药物，称为中药。一般把可供药用的植物、动物、矿物及其制成的各种药物称为中药材；采集后未经加工或初步加工的药物，称为原药材；将完整的原药材切制加工成片、段、块、丝等形状以及经水、火炮制或特殊加工后的中药材，称为饮片；根据中医用药理论，以中药材为原料加工配制而成，可供内服或外用的药物，称为中成药。现代所称的我国传统药一般指中药。

在中药的加工过程中，炮制是中药应用的第一道重要工序。中药炮制是根据中医中药理论，按照医疗、调剂、制剂的不同要求，以及药物自身性质，所采取的一项制药技术。炮制的任务是按照有关规范，应用科学的传统工艺以及现代先进工艺加工出形、色、气、味俱佳的中药饮片，确保用药安全、有效。中药材在切制、炮制或调配制剂前，先要净选

与加工,选取规定的药用部位,除去非药用部分和杂质,使之符合用药要求。

饮片切制是重要的炮制工艺之一。它是将净选后的药物进行软化,切成一定规格的片、段、块、丝等的炮制工艺。药物经切制,则便于有效成分的煎出,也利于调配、炮制和制剂,此外,还利于组织鉴别。

经过净制与切制后的药物还需进一步炮制,以改变其性味和功效。常见的炮制方法有炒、烫、煅、制炭、蒸、煮、炖、焯、酒制、醋制、盐制、姜汁炙、蜜炙、制霜、水飞等。

5. 制剂的含义及其分类

药物在供临床使用之前,都必须制成适合于患者应用的最佳给药形式,即药物剂型,如口服液、片剂、胶囊剂、注射剂等。同一药物可以制成多种剂型,应用于多种给药途径。根据药典标准,将药物制成适合临床需要并符合一定质量标准的药剂称为制剂。制剂主要在药厂生产,也可在医院制剂室制备。常用的药物剂型有 40 余种,分为如下几类。

(1) 按形态分类 分为液体剂型、固体剂型、半固体剂型、气体剂型。

(2) 按分散系统分类 分为溶液型、胶体溶液型、乳剂型、混悬型、气体分散型、微粒分散型、固体分散型。

(3) 按给药途径分类 分为经胃肠道给药剂型(即口服给药)、非经胃肠道给药剂型(除口服以外的全部给药途径,如注射给药、呼吸道给药、皮肤给药等)。

第三节 制药工业的特点及地位

1. 制药工业的特点

制药工业是和人类生活休戚相关的、长盛不衰、长期高速发展的工业。20 世纪 60 年代以后,随着化学工业和分析化学、药理学及医学,特别是临床药学的发展、诊断方法的进步,制药工业已发展到了一个新的阶段。因为制药工业生产的医药商品是直接保护人民健康和生命的特殊商品,所以药政部门对药品生产的要求也越来越高,故各工业发达国家和我国先后颁布了《药品生产质量管理规范》(GMP)、《药品非临床研究质量管理规范》(GLP)。GMP 是药品生产质量管理所应达到的最低标准;相应的 GLP 是研制新药的实验室试验所应达到的最低标准。近年来,又提出新药临床研究中的《药品临床试验质量管理规范》(GCP)和医药商品流通全过程的《药品经营质量管理规范》(GSP)等。

制药工业是利润比较高,专利保护周密,竞争激烈的工业。它的巨额利润主要来自受专利保护的创新药物。欧美各国很早就实行了专利制度,只要是创新的都给予一定时期的专利保护,如对创新药物、新的药物生产工艺、新剂型、新配方等。此外,一些大宗药品由于采用最新合成技术和自动化技术,并发挥规模生产效益,有时还实现原料药与其他化工原料或中间体一体化联合生产方式,从而大幅度降低了生产成本,扩大了市场和应用领域,极大地增强了其在国际市场上的竞争实力。

2. 制药工业的地位

制药工业发展速度不仅高于整个工业或化学工业的速度,而且世界上制药工业产品销售额已占化学工业各类产品的第 2 位或第 3 位,并已成为许多经济发达国家的重要产业。在美国最有发展前途的 10 大产业中,制药工业名列第 3。在国际上,医药产品是国际交换量最大的 15 类产品之一,也是世界出口总值增长最快的 5 类产品之一。

第四节 制药工业的现状和发展

一、国外制药工业的发展趋势

世界制药工业今后的发展动向可以概括为：高技术、高要求、高速度、高集中，其中主要特征是高技术。

1. 新药研究开发竞争加剧

① 新药品种更新加快。如喹诺酮酸类抗菌药，近 30 年来已化学合成了 20000 多个化合物并进行了抗菌筛选。1962~1969 年间研究开发成功的有：萘啶酸、吡咯酸等。1970~1977 年间便被氟甲喹和吡哌酸所取代。1978 年以来出现氟喹诺酮酸类，成为第三代喹诺酮类抗菌药，如环丙沙星（环丙氟哌酸）、洛美沙星（洛美氟哌酸，Ny-198）和氧氟沙星（氟嗟酸）等。它们的抗菌谱广，活性更强，疗效可以与第三代或第四代头孢菌素相媲美。

② 新药创制的难度增大，管理部门对药品的疗效和安全性的要求提高，使研究开发的投资剧增。新药研究开发具有长期性、连续性和极大的风险性。要适应在高技术领域竞争，就需要耗费巨额资金。

③ 制药工业作为一个高技术行业，需要高知识含量，各国制药工业企业都在不断加强其研究队伍的实力。如美国制药企业中科研人员占从业人员的 15%，其中获得博士、硕士学位的占科研人员总数的 26.7%。

2. 大型企业增多

发达国家的制药企业不仅采取科研、生产（包括原料药与制剂）、销售三位一体的经营方式和规模生产，还通过兼并壮大其经济实力和开发研究能力，以占领市场，力求进入最佳规模。同时对于有希望成为大宗品种的药品，如萘普生哌嗪盐、雷尼替丁等，在其专利保护期将满之前，竞相寻找合作者，开发新技术路线和新生产工艺，发展生产、降低成本、扩大销售，以更有利于参加国际竞争。

目前，全世界大约有 20 个国家约 100 家制药企业具有较大规模的药品生产。占领先地位的制药大国是美国、日本和德国，他们的产值约占世界药品总产值的 59%，其次是法国、意大利、英国、西班牙、比利时、荷兰等国。

3. 重视科技信息，开展预测及新药评价工作

国外制药工业企业的发展更多地依靠发明创造和专利保护，这与科技信息密切相关，因此，信息成为制药工业企业的中心环节，无论是在创制新药还是在药品工业生产期间，都要重视医药信息、科技预测和远景规划。同时，还要不断地加强制药生产企业的技术管理和新药评价，使医药产品生产循着安全、有效和规范化的方向发展。

二、我国制药工业的现状和发展前景

我国的化学制药工业在 20 世纪 50 年代主要是通过仿制解决了一些常用的大宗药品的国产化问题。60 年代以后，化学制药工业的科研工作主要转向仿制国外近期出现的新药，同时也开展新药创制工作。我国先后试制和投产了 1300 种新化学原料药，基本上能够满足我国医疗保健事业发展的需要，而且生产技术和工艺水平也不断提高。如萘普生、对乙酰氨基酚、诺氟沙星等新工艺均已接近国际先进水平。

生物制药目前已形成规模，氨基酸、维生素、酶、脂类、多肽和蛋白质、核酸及其衍

生物、多糖等生化药物国内都能进行工业生产，有些已达到国际领先水平。临床上应用的主要抗生素国内基本都能生产，如青霉素、头孢菌素类等。同时，生产抗生素的技术和质量不断提高，生产成本不断降低。

在药物创新方面，我国研究开发了维生素 C 二步发酵法、高纯度尿激酶、黄连素合成等有代表性的新工艺。创新的化学合成药和抗生素共有 60 余种，中药有效成分 40 余种。目前，我国已拥有一批以蒿甲醚、青蒿琥酯、异靛甲、利福喷丁、卡前列甲酯、榄香烯等为代表的自主创新品种。

我国制药工业虽有很大的发展，但还不能完全满足医疗卫生事业的需要，特别是有些产品的质量与经济发达国家相比还存在一定差距，表现为产品更新换代的周期长，药品制剂技术比较落后，生产规模小，经济效应未能充分发挥。

我国传统药品（习称中药）和现代药品（习称西药或以化学合成药为主）并存，互为竞争对手，各有优势，相辅相成。据近 20 年来的统计，现代药品（以化学合成药品为主及其制剂）在医药品消费中的比例从 66.7% 下降到 60% 左右，并有继续下降的趋势，而中成药（即传统药品）从 33.3% 上升到 40% 以上。表明我们需要进一步实行中西药结合，走有中国特色的发展制药工业的新路。

思 考 题

1. 制药技术的含义是什么？“广义”和“狭义”的制药技术有何区别？
2. 原料药的生产分为哪两个阶段？各有何作用？
3. 与普通有机化工生产过程相比，制药分离纯化具有哪些特点？
4. 制药技术的范围包括哪些内容？
5. 世界制药工业的发展趋势是什么？我国制药工业的发展应走什么样的道路？

第二章 药物合成工艺路线的设计、选择与改造

学习目标

1. 掌握工艺路线的设计方法，工艺路线的选择依据，工艺路线的改造内容。
2. 理解光学异构拆分法的基本原理。
3. 了解“一锅煮”技术、相转移催化技术、酶催化技术的基本概念。

化学药物合成通常分为全合成和半合成两种。全合成药物一般是由结构较简单的化工原料经过一系列化学合成和物理处理过程制得。半合成药物是由已具有一定基本结构的天然产物经过结构改造和物理处理过程制得。在多数情况下，一个合成药物往往有多种合成路线，在化学制药工艺上，通常将具有工业生产价值的合成途径称为该药物的工艺路线或技术路线。

药物的工艺路线是药物生产的技术基础和依据，其技术先进性和经济合理性是衡量生产技术水平高低的尺度。合成一种药物，由于采用的原材料不同，其合成途径与化学反应即不一样，要求的技术条件与操作方法亦随之不同，最后得到的产品质量以及产品的收率和成本也不相同，甚至差别很大。技术先进而又经济合理的化学药物工艺路线应该具备以下几点：

- ① 合成路线简短、总收率高、生产成本低、经济效益好；
- ② 原辅材料品种少、易得；
- ③ 反应易于控制，操作简单，设备要求低；
- ④ 中间体的分离纯化容易，易达质量标准；
- ⑤ 生产过程安全、无毒，产生的“三废”少且易于治理。

工艺路线的设计和选择是指在一个合成药物进行生产前，必须先对与其类似的化合物进行国内外文献资料的调查研究和论证，优选出一条或若干条技术先进、操作条件切实可行、设备容易解决、原辅材料易得的技术路线。

随着科学技术的进步和发展，大量的新材料、新反应、新技术以及新工艺不断地运用于药物生产，老产品的原辅材料、反应和设备也随之发生变化，所以必须对原有的工艺路线进行革新来提高劳动生产率，降低成本和消耗，这就是工艺路线的改造。

工艺路线的设计、选择与改造通常与新技术的采用是密不可分的。

第一节 工艺路线的设计

本书所指的化学药物工艺路线设计主要是针对药理和疗效已经过一系列实验研究以及

临床所肯定的药物的生产，而不是指新药的开发和寻找。其基本内容是研究如何应用化学合成的理论和方法，对已经确定化学结构的化学药物设计出适合其生产的工艺路线。在设计药物生产的工艺路线时，不仅要考虑化学合成的可能性，更重要的是还必须符合工业生产的要求。只有树立生产的观点和经济观点，综合考虑多种因素，才能设计出一条技术先进、经济合理的工艺路线。最后通过实验室研究加以肯定、修改和完善。工艺路线设计的好坏直接影响到产品的工业化生产的可能性及原料成本、劳动强度、产品质量、环境影响。

工艺路线设计的意义在于：对于生产条件改变或原辅材料发生变化以及要提高药品质量等，可通过工艺路线的设计对原有路线进行改进与革新；对于具有临床应用价值的药物，除及时申请专利外还需进行化学合成与工艺路线的设计研究，以便通过新药审批后，尽快投产；对于具有生物活性和医疗价值的天然药物，由于它们在动植物体内含量甚微，不能满足需求，因此可以通过工艺路线的设计找到生产方法。

药物工艺路线的设计一般采取有机合成设计的方法，即从剖析药物的化学结构入手，然后根据其特点，采取相应的设计方法。药物的结构剖析应首先分清主环与侧链、基本骨架与官能团，进而了解这些官能团以何种方式和位置同主环或骨架连接；其次是研究分子中各部位的结合情况，找出容易断键的部位，这些易断键的部位也就是设计合成路线时的连接点以及与杂原子或极性官能团的连接部位。在考虑主环形成的同时还要考虑官能团和侧链的形成方法，如果有两个以上的取代基或侧链就需要考虑引入的先后次序，对官能团的保护和消除也要考虑。若系手性药物还必须同时考虑其立体构型的要求与不对称合成的问题。在药物合成过程中上述问题不是单一存在而是相互联系的，所以针对药物化学结构的不同特点应将它们综合考虑，运用有机合成、化学反应以及立体化学知识，并考虑新材料、新技术、新反应的应用，设计出药物的工艺路线。

如果当药物的化学结构极为复杂，按一般结构剖析的方法设计不出或难以设计出较合理的合成路线时，可查阅相关的文献资料，参照与其结构类似的已知物质的合成方法或类似的有关化学反应，设计出所需要的合成路线，也可利用计算机合成法来设计合成路线。

化学药物工艺路线设计方法与有机合成设计方法相类似，常见的有追溯求源法、类型反应法、分部合成法、模拟类推法、光学异构药物的拆分法等。

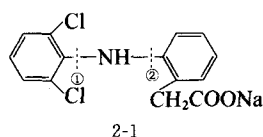
一、追溯求源法

追溯求源法，又称倒推法，是从最终产品的化学结构出发，将合成过程一步一步地向前进行推导和演绎，即首先从药物化学结构的最后一个结合点考虑它的前一个中间体是什么，并经过什么反应得到最终产物的；接着再从这个中间体结构中的结合点考虑其前一个中间体是什么和用什么反应得到。如此继续追溯求源直到最初一步是易得的化工原料、中间体或其他的天然化合物为止。

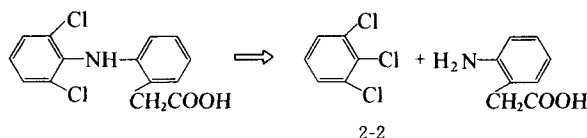
在有机化合物分子中常具有碳-杂原子键（如 C—N、C—S、C—O 键等）的结构，这一类化学键的形成与拆开均较 C—C 键容易，故可以从这些易拆键入手，选择连接的部位作为该分子的拆键部位，即合成时的结合点。对于化合物中有明显此类结合点的药物可采用追溯求源法。

分子结构以反合成方向进行变化叫做变换，用双线箭头（ $\rightleftharpoons$ ）表示变换过程，用单箭头标明合成反应的方向。

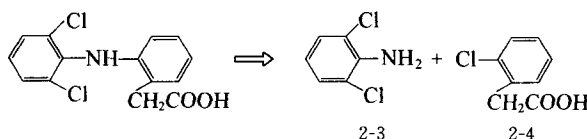
例如，非甾体抗炎镇痛药双氯芬酸钠（Diclofenac Sodium, 2-1）的分子中有 C—N 键，有①、②两种拆键方法，拆键部位如下所示：



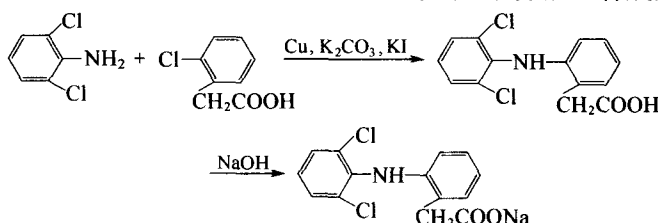
按第一种拆键方式考虑, 倒推为:



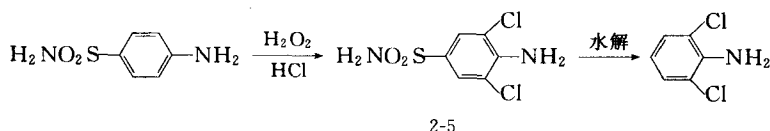
按第二种拆键方式考虑, 倒推为:



两种方式比较, 由于第一种路线的原料 1,2,3-三氯甲苯 (2-2) 上的三个氯原子都可参与反应, 所以在反应过程中易生成大量副产物, 故不可取。而第二种路线则由价廉易得的 2,6-二氯苯胺 (2-3) 与邻氯苯乙酸 (2-4) 反应, 邻氯苯乙酸中乙酸基的存在有利于邻位的氯原子起反应, 因此, 常采用第二种方式拆键合成双氯芬酸。合成路线如下:

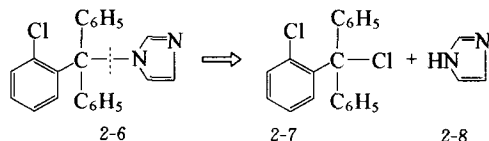


2,6-二氯苯胺 (2-3) 的合成, 可由 3,5-二氯对氨基苯磺酰胺 (2-5) 水解制得。



二、类型反应法

类型反应法是利用常见的典型有机化学反应与合成方法进行的合成设计。这里包括各类有机化合物的通用合成方法、官能团的形成与转化的单元反应、人名反应等。对于有明显类型结构特点以及官能团特点的化合物或它的关键中间体, 可采用此种方法进行设计。例如, 抗真菌药物克霉唑 (Clotrimazole, 2-6) 分子中有一个的易拆 C—N 键, 通过易拆键部位的分析, 可以把克霉唑看做是由邻氯苯基二苯基氯甲烷 (2-7) 与咪唑 (2-8) 的亚氨基通过脱氯化氢缩合制得。



化合物 (2-7) 由邻氯苯甲酸乙酯与溴苯进行格氏 (Grignard) 反应得叔醇 (2-9), 然后再用二氯亚砷进行氯化得到。此法优点是克霉唑的质量好, 缺点是邻氯苯甲酸乙酯对人体有时产生不良的副反应, 同时进行格氏 (Grignard) 反应时要求绝对无水操作和使用易