



普通高等教育本科教材

# 制药 工艺学



PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

叶 勇 主编



华南理工大学出版社  
SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY PRESS



普通高等教育本科教材

# 制药 工艺学

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

主 编 叶 勇

参编人员 李铭洋 邢海婷 陈雪兰 罗月婷 郭 亚



华南理工大学出版社  
SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY PRESS

· 广州 ·

### 图书在版编目(CIP)数据

制药工艺学/叶勇主编. —广州:华南理工大学出版社,2014. 2

ISBN 978-7-5623-4059-1

I. ①制… II. ①叶… III. ①制药工业-工艺学-高等学校-教材 IV. ①TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 224792 号

### 制药工艺学

叶 勇 主编

---

出 版 人: 韩中伟

出版发行: 华南理工大学出版社

(广州五山华南理工大学 17 号楼, 邮编 510640)

http://www.scutpress.com.cn E-mail: scutel3@scut.edu.cn

营销部电话: 020-87113487 87111048 (传真)

责任编辑: 张 媛 张 颖

印 刷 者: 广州市怡升印刷有限公司

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 26.25 字数: 623 千

版 次: 2014 年 2 月第 1 版 2014 年 2 月第 1 次印刷

印 数: 1~1000 册

定 价: 42.00 元

---

版权所有 盗版必究 印装差错 负责调换

# 前 言

制药工艺学是研究药物生产过程的一门学科,包括药物制备的原理、工艺过程和质量控制。制药工艺是药物生产的核心部分,也是药物成型化的关键生产过程,属现代医药发展的重要技术领域之一。该门课程是制药工程专业的必修课,对于与药学相关学科专业的学生都是非常重要的。

课程内容按阶段可分为小试、中试和工业化研究,按药物类型可分为化学制药工艺、生物制药工艺、中药制药工艺和制剂工艺。现有的教材要么侧重于化学制药工艺,要么侧重于生物制药,缺乏一定的系统性。

本教材采用了不同于现版教材的内容与编排,突出系统性、创新性和实用性。在内容上分为绪论、化学制药工艺、生物制药工艺、中药制药工艺、制剂工艺和共性技术六大部分。绪论通过系统介绍制药工艺学在整个药品生产制造过程中的重要地位,制药工艺的分类、特点以及所研究的对象和内容,制药工业的发展历史、现状及其展望,对制药工艺学有一个基本全面的了解。前四篇以药物生产过程中的关键技术为核心,结合现代制药行业的工艺和药品生产质量管理规范(GMP)的要求,分别对不同类型的制药工艺特点、基本原理以及工业化生产的工程技术进行了详细全面的阐述。在最后的共性技术篇中阐述工艺的优化、放大方法、制药工程设计及废物处理等,便于读者更好地把握制药工艺的共性规律。在编排上采用三阶段阐述,对小试、中试和工业化生产中的关键技术、设备和质量管理分别阐述,重点针对工艺的优化与设计的基本原则、基本工艺过程和技术参数要求、常用设备的分类和选择规律以及质量控制管理的基本要求,同时,列举典型产品的应用实例以及常用设备类型进行分章叙述,强调实用性。

本教材的使用对象是与制药相关专业的本科生和专科生,如制药工程专业、药学专业、应用化学专业、生物化工专业以及从事相关专业的研究生和研究人员。

由于编者水平所限,时间仓促,书中难免有缺点和错漏,诚挚地希望专家和广大读者批评指正。

编 者

2012年10月于广州

# 目 录

|                             |      |                                |      |
|-----------------------------|------|--------------------------------|------|
| 第1章 绪论 .....                | (1)  | 2.3.2 合成步骤与总收率 .....           | (27) |
| 1.1 制药工业的发展 .....           | (1)  | 2.3.3 单元反应的顺序 .....            | (28) |
| 1.1.1 国外制药工业 .....          | (1)  | 2.3.4 原辅材料的供应 .....            | (28) |
| 1.1.2 中国制药工业 .....          | (4)  | 2.3.5 原辅材料的更换和合成步骤<br>改变 ..... | (29) |
| 1.2 制药工艺学的学科任务 .....        | (7)  | 2.3.6 技术条件和设备要求 .....          | (29) |
| 1.3 制药工艺学的研究内容 .....        | (8)  | 第3章 药物合成工艺研究 .....             | (30) |
| 1.4 制药工艺学分类 .....           | (9)  | 3.1 概述 .....                   | (30) |
| 1.4.1 化学制药工艺 .....          | (9)  | 3.2 反应类型 .....                 | (31) |
| 1.4.2 生物技术制药工艺 .....        | (9)  | 3.2.1 基元反应 .....               | (31) |
| 1.4.3 中药制药工艺 .....          | (10) | 3.2.2 非基元反应 .....              | (32) |
| 1.4.4 制剂工艺 .....            | (10) | 3.3 化学反应动力学 .....              | (32) |
| 1.5 现代制药工业的特点 .....         | (10) | 3.3.1 单分子反应 .....              | (33) |
| 1.6 制药技术的发展 .....           | (12) | 3.3.2 双分子反应 .....              | (33) |
| 1.6.1 创新药物研究 .....          | (12) | 3.3.3 零级反应 .....               | (33) |
| 1.6.2 抗体工程制药技术 .....        | (12) | 3.3.4 可逆反应 .....               | (33) |
| 1.6.3 制药工艺的新技术及其改造<br>..... | (13) | 3.3.5 平行反应 .....               | (34) |
| 1.7 GMP 基本知识 .....          | (14) | 3.4 反应物浓度与配料比 .....            | (35) |
| 1.7.1 GMP 实施目的 .....        | (14) | 3.5 反应溶剂和重结晶溶剂 .....           | (37) |
| 1.7.2 GMP 的范围与分类 .....      | (15) | 3.5.1 常用溶剂的性质和分类 .....         | (37) |
| 1.7.3 GMP 核心内容 .....        | (15) | 3.5.2 反应溶剂的作用和选择 .....         | (40) |
|                             |      | 3.5.3 重结晶溶剂的选择 .....           | (44) |
| 第一篇 化学制药工艺                  |      | 3.6 反应温度和压力 .....              | (45) |
| 第2章 药物合成工艺路线的设计和选择<br>..... | (17) | 3.6.1 反应温度 .....               | (45) |
| 2.1 概述 .....                | (17) | 3.6.2 反应压力 .....               | (49) |
| 2.1.1 工艺路线 .....            | (17) | 3.7 药品质量控制 .....               | (50) |
| 2.1.2 研究对象 .....            | (17) | 3.7.1 原辅材料和中间体的质量监控<br>.....   | (50) |
| 2.1.3 药物工艺路线的设计 .....       | (18) | 3.7.2 反应终点的监控 .....            | (51) |
| 2.2 药物合成路线的设计方法 .....       | (19) | 3.7.3 化学原料药的质量管理 .....         | (52) |
| 2.2.1 文献归纳法 .....           | (19) | 第4章 催化剂 .....                  | (53) |
| 2.2.2 类型反应法 .....           | (20) | 4.1 催化剂的催化作用 .....             | (53) |
| 2.2.3 分子对称法 .....           | (21) | 4.1.1 催化作用的基本特征 .....          | (53) |
| 2.2.4 追溯溯源法 .....           | (23) | 4.1.2 催化剂的活性及其影响因素<br>.....    | (54) |
| 2.3 药物合成路线的选择和评价 .....      | (25) | 4.2 酸碱催化剂 .....                | (56) |
| 2.3.1 反应类型的选择 .....         | (26) |                                |      |

|                                                              |      |
|--------------------------------------------------------------|------|
| 4.3 生物酶催化剂 .....                                             | (58) |
| 4.3.1 酶催化反应的特点 .....                                         | (59) |
| 4.3.2 固定化酶和固定化细胞的制备<br>方法及性质 .....                           | (60) |
| 4.3.3 固定化酶和固定化细胞在医药<br>工业上的应用 .....                          | (62) |
| 4.4 相转移催化 .....                                              | (67) |
| 4.4.1 相转移催化剂 .....                                           | (68) |
| 4.4.2 相转移催化反应历程 .....                                        | (71) |
| 4.4.3 相转移催化的影响因素 .....                                       | (72) |
| 第5章 氯霉素的生产工艺 .....                                           | (76) |
| 5.1 概述 .....                                                 | (76) |
| 5.2 合成路线及其选择 .....                                           | (77) |
| 5.2.1 以对硝基苯甲醛为起始原料的<br>合成路线 .....                            | (78) |
| 5.2.2 以乙苯为起始原料经对硝基苯<br>乙酮的合成路线 .....                         | (79) |
| 5.2.3 以苯乙烯为起始原料的合成路<br>线 .....                               | (81) |
| 5.3 对硝基苯乙酮的生产工艺原理及其<br>过程 .....                              | (82) |
| 5.3.1 对硝基乙苯的制备 .....                                         | (82) |
| 5.3.2 对硝基苯乙酮的制备 .....                                        | (83) |
| 5.4 对硝基- $\alpha$ -乙酰胺基- $\beta$ -羟基苯丙<br>酮的生产工艺原理及其过程 ..... | (86) |
| 5.4.1 对硝基- $\alpha$ -溴代苯乙酮的制备<br>.....                       | (86) |
| 5.4.2 对硝基- $\alpha$ -氨基苯乙酮盐酸盐<br>的制备 .....                   | (87) |
| 5.4.3 对硝基- $\alpha$ -乙酰胺基苯乙酮的<br>制备 .....                    | (89) |
| 5.4.4 对硝基- $\alpha$ -乙酰胺基- $\beta$ -羟基<br>苯丙酮的制备 .....       | (90) |
| 5.4.5 氯霉素的生产工艺原理及其过<br>程 .....                               | (91) |
| 5.4.6 氯霉素的制备 .....                                           | (96) |
| 5.5 综合利用和“三废”处理 .....                                        | (97) |
| 5.5.1 邻硝基乙苯的利用 .....                                         | (97) |
| 5.5.2 $L-(+)-1$ -对硝基苯基-2-氨<br>基-1,3-丙二醇的利用 .....             | (98) |
| 5.5.3 硝基化合物废水的处理 .....                                       | (99) |
| 5.5.4 含氯废水的处理 .....                                          | (99) |

|                                                                  |       |
|------------------------------------------------------------------|-------|
| 第6章 氢化可的松的生产工艺 .....                                             | (100) |
| 6.1 概述 .....                                                     | (100) |
| 6.2 合成路线及其选择 .....                                               | (101) |
| 6.3 生产工艺原理及其过程 .....                                             | (104) |
| 6.3.1 $\Delta^5, 16$ -孕甾二烯- $3\beta$ -醇-<br>20-酮-3-醋酸酯的制备 .....  | (104) |
| 6.3.2 $16\alpha-17\alpha$ -环氧黄体酮的制备<br>.....                     | (107) |
| 6.3.3 $17\alpha$ -羟基黄体酮的制备 .....                                 | (110) |
| 6.3.4 $\Delta^4$ 孕甾烯- $17\alpha, 21$ -二醇-3,<br>20-二酮醋酸酯的制备 ..... | (111) |
| 6.3.5 氢化可的松的制备 .....                                             | (113) |
| 6.4 综合利用及“三废”处理 .....                                            | (114) |
| 6.4.1 副产物的综合利用 .....                                             | (114) |
| 6.4.2 “三废”处理 .....                                               | (115) |

## 第二篇 生物制药工艺

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| 第7章 微生物发酵技术 .....             | (118) |
| 7.1 概述 .....                  | (118) |
| 7.2 制药微生物的性质 .....            | (119) |
| 7.2.1 制药微生物的生长特性 .....        | (119) |
| 7.2.2 制药微生物的生长动力学 .....       | (120) |
| 7.2.3 基质利用动力学 .....           | (121) |
| 7.2.4 生长与产物的关系模型 .....        | (121) |
| 7.2.5 代谢产物的特征 .....           | (122) |
| 7.3 发酵制药过程 .....              | (124) |
| 7.3.1 菌种选育 .....              | (124) |
| 7.3.2 菌种保存 .....              | (126) |
| 7.3.3 微生物培养基的制备 .....         | (127) |
| 7.3.4 发酵技术 .....              | (130) |
| 7.3.5 发酵产物的分离纯化 .....         | (133) |
| 第8章 抗生素类药物 .....              | (136) |
| 8.1 抗生素种类及来源 .....            | (136) |
| 8.1.1 来源 .....                | (136) |
| 8.1.2 种类 .....                | (136) |
| 8.2 抗生素的工业生产工艺和质量<br>控制 ..... | (138) |
| 8.2.1 抗生素工艺特点 .....           | (138) |
| 8.2.2 一般生产过程 .....            | (138) |
| 8.2.3 抗生素的质量控制 .....          | (139) |
| 8.2.4 生物药物质量检验程序与<br>方法 ..... | (140) |

|                                |       |                               |       |
|--------------------------------|-------|-------------------------------|-------|
| 8.2.5 生物药物常用的定量分析法 .....       | (140) | 9.4.2 白蛋白及人血丙种球蛋白<br>制备 ..... | (166) |
| 8.3 $\beta$ -内酰胺类抗生素 .....     | (141) | 9.4.3 干扰素制备 .....             | (167) |
| 8.3.1 青霉素 .....                | (141) | 9.4.4 胰岛素制备 .....             | (168) |
| 8.3.2 头孢菌素 .....               | (144) | 9.5 酶类药物 .....                | (170) |
| 8.4 氨基糖苷类 .....                | (146) | 9.5.1 酶类药物分类 .....            | (170) |
| 8.4.1 链霉素的结构和性质 .....          | (147) | 9.5.2 提取和纯化 .....             | (170) |
| 8.4.2 链霉素的发酵工艺过程 .....         | (147) | 9.5.3 胃蛋白酶制备 .....            | (170) |
| 8.5 大环内酯类抗生素 .....             | (149) | 9.5.4 胰蛋白酶制备 .....            | (171) |
| 8.5.1 红霉素的结构与性质 .....          | (149) | 9.5.5 尿酸酶制备 .....             | (173) |
| 8.5.2 红霉素的发酵工艺过程 .....         | (150) | 9.5.6 溶菌酶制备 .....             | (174) |
| 8.5.3 红霉素的分离纯化工艺过程<br>.....    | (151) | 9.6 糖类药物 .....                | (175) |
| 8.6 四环类抗生素 .....               | (152) | 9.6.1 概述 .....                | (175) |
| 8.6.1 四环素抗生素的结构与性质<br>.....    | (152) | 9.6.2 甘露醇制备 .....             | (176) |
| 8.6.2 四环素的发酵工艺过程 .....         | (153) | 9.6.3 肝素制备 .....              | (177) |
| 8.6.3 四环素的分离纯化工艺过程<br>.....    | (154) | 9.6.4 硫酸软骨素制备 .....           | (179) |
| 8.7 现代生物技术在抗生素工业中的<br>应用 ..... | (154) | 9.7 脂类药物 .....                | (180) |
| 8.7.1 DNA 重组技术 .....           | (154) | 9.7.1 概述 .....                | (180) |
| 8.7.2 基因工程技术 .....             | (154) | 9.7.2 卵磷脂制备 .....             | (180) |
| 8.7.3 细胞工程 .....               | (154) | 9.7.3 胆红素制备 .....             | (181) |
| 第9章 生化药品 .....                 | (156) | 9.8 核酸类药物 .....               | (182) |
| 9.1 概述 .....                   | (156) | 9.8.1 生产方法 .....              | (182) |
| 9.1.1 生化药品分类 .....             | (156) | 9.8.2 RNA 的提取和制备 .....        | (183) |
| 9.1.2 生化药品特点 .....             | (156) | 9.8.3 DNA 的提取与制备 .....        | (183) |
| 9.1.3 传统生化制药的一般工艺 .....        | (156) | 9.9 其他生化药物 .....              | (184) |
| 9.2 氨基酸药物 .....                | (159) | 9.9.1 维生素类药物 .....            | (184) |
| 9.2.1 氨基酸的结构与性质 .....          | (159) | 9.9.2 甾体类激素 .....             | (184) |
| 9.2.2 氨基酸类药物作用 .....           | (160) | 第10章 生物制品 .....               | (185) |
| 9.2.3 生产方法 .....               | (160) | 10.1 概述 .....                 | (185) |
| 9.2.4 赖氨酸生产 .....              | (161) | 10.1.1 生物制品种类 .....           | (185) |
| 9.2.5 其他氨基酸水解法制备 .....         | (163) | 10.1.2 生物制品的免疫学基础 .....       | (185) |
| 9.3 多肽药物 .....                 | (164) | 10.1.3 生物制品的质量检定 .....        | (186) |
| 9.3.1 多肽种类 .....               | (164) | 10.2 疫苗 .....                 | (186) |
| 9.3.2 降钙素制备 .....              | (164) | 10.2.1 定义和分类 .....            | (186) |
| 9.3.3 胸腺肽制备 .....              | (165) | 10.2.2 制造方法 .....             | (187) |
| 9.3.4 促皮质激素制备 .....            | (165) | 10.3 乙肝疫苗的制备 .....            | (189) |
| 9.4 蛋白质类药物 .....               | (166) | 10.3.1 血源疫苗制备 .....           | (189) |
| 9.4.1 药物种类 .....               | (166) | 10.3.2 重组酵母表达系统制备 .....       | (190) |
|                                |       | 10.4 核酸疫苗制备 .....             | (190) |
|                                |       | 10.4.1 构建 .....               | (190) |
|                                |       | 10.4.2 制备 .....               | (191) |
|                                |       | 10.4.3 核酸疫苗的质量控制 .....        | (192) |

|                        |       |
|------------------------|-------|
| 10.5 单克隆抗体 .....       | (192) |
| 10.5.1 鼠源单克隆抗体制备 ..... | (193) |
| 10.5.2 基因工程抗体 .....    | (195) |

### 第三篇 中药制药工艺

#### 第11章 中药制药过程和分离技术 .....

|                        |       |
|------------------------|-------|
| 11.1 中药制药过程 .....      | (196) |
| 11.1.1 粉碎 .....        | (197) |
| 11.1.2 提取 .....        | (197) |
| 11.1.3 分离纯化 .....      | (197) |
| 11.1.4 浓缩干燥 .....      | (197) |
| 11.2 中药分离技术 .....      | (198) |
| 11.2.1 微波提取技术 .....    | (198) |
| 11.2.2 超声提取技术 .....    | (199) |
| 11.2.3 超临界流体萃取技术 ..... | (200) |
| 11.2.4 分子蒸馏技术 .....    | (200) |
| 11.2.5 膜分离技术 .....     | (200) |
| 11.2.6 大孔吸附树脂 .....    | (201) |

#### 第12章 提取 .....

|                      |       |
|----------------------|-------|
| 12.1 中药提取原理 .....    | (202) |
| 12.1.1 浸润 .....      | (202) |
| 12.1.2 溶解 .....      | (203) |
| 12.1.3 扩散 .....      | (203) |
| 12.1.4 提取的影响因素 ..... | (203) |
| 12.2 浸提方法 .....      | (208) |
| 12.2.1 溶剂浸出法 .....   | (208) |
| 12.2.2 水蒸气蒸馏法 .....  | (214) |
| 12.2.3 压榨法 .....     | (217) |
| 12.2.4 浸提新技术 .....   | (221) |

#### 第13章 分离纯化 .....

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| 13.1 分离方法 .....       | (224) |
| 13.1.1 过滤分离法 .....    | (224) |
| 13.1.2 沉降法 .....      | (227) |
| 13.2 纯化方法 .....       | (227) |
| 13.2.1 透析法 .....      | (227) |
| 13.2.2 盐析法 .....      | (228) |
| 13.2.3 离子交换法 .....    | (228) |
| 13.2.4 凝胶滤过法 .....    | (230) |
| 13.2.5 硅胶吸附柱色谱法 ..... | (233) |
| 13.2.6 聚酰胺吸附法 .....   | (235) |
| 13.3 分离纯化新技术 .....    | (236) |

#### 第14章 葛根浸提物的生产工艺设计 .....

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| 14.1 药材葛根所含的主要化学成分 .....       | (238) |
| 14.2 葛根所含成分的工艺学特性 .....        | (238) |
| 14.2.1 粗加工与炮制 .....            | (238) |
| 14.2.2 浸提溶剂与方法 .....           | (238) |
| 14.2.3 葛根总黄酮苷的分离与纯化 .....      | (239) |
| 14.3 各化学成分的浸提、分离、纯化的研究 .....   | (239) |
| 14.3.1 浸提方法的比较 .....           | (239) |
| 14.3.2 浸提溶剂的比较 .....           | (240) |
| 14.3.3 葛根的微波助浸提 .....          | (240) |
| 14.3.4 酶解法辅助浸提 .....           | (241) |
| 14.3.5 葛根总黄酮的大孔树脂吸附分离 .....    | (241) |
| 14.3.6 葛根、山楂叶的分别浸提与混合浸提 .....  | (242) |
| 14.4 国内主要葛根生产品种及其生产工艺举例 .....  | (243) |
| 14.4.1 葛根总黄酮 .....             | (243) |
| 14.4.2 葛根苓连丸 .....             | (243) |
| 14.4.3 国内葛根浸提物生产存在问题的分析 .....  | (243) |
| 14.5 葛根浸提物工业化生产工艺路线的考虑 .....   | (246) |
| 14.5.1 葛根中总黄酮的浸提 .....         | (246) |
| 14.5.2 葛根总黄酮粗浸提物 .....         | (246) |
| 14.5.3 葛根总黄酮、葛根素与大豆苷的精制品 ..... | (247) |

#### 第15章 黄芩浸提物的工艺设计 .....

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| 15.1 药材黄芩中所含主要化学成分 .....    | (249) |
| 15.2 黄芩各化学成分浸提、分离纯化研究 ..... | (249) |
| 15.2.1 浸提工艺学特性 .....        | (249) |
| 15.2.2 浸提方法 .....           | (250) |
| 15.2.3 微波等辅助浸提黄芩中的黄酮苷 ..... | (250) |
| 15.2.4 黄芩活性成分的分离提纯 .....    | (251) |

|                                    |       |                                   |       |
|------------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|
| 15.3 国内主要的黄芩生产品种生产工<br>艺举例 .....   | (252) | 黏合剂(adhesives) .....              | (269) |
| 15.3.1 黄芩提取物 .....                 | (252) | 17.2.3 崩解剂 .....                  | (270) |
| 15.3.2 双黄连口服液 .....                | (252) | 17.2.4 润滑剂 .....                  | (271) |
| 15.3.3 注射用双黄连(冻干) .....            | (253) | 17.2.5 吸附剂 .....                  | (272) |
| 15.3.4 国内黄芩浸提物生产存在问<br>题的分析 .....  | (253) | 17.3 片剂的制备工艺 .....                | (273) |
| 15.4 黄芩浸提物工业化生产工艺路线<br>的设计思想 ..... | (255) | 17.3.1 粉碎、过筛和混合 .....             | (273) |
| 15.4.1 基本的生产工艺路线 .....             | (255) | 17.3.2 制粒、干燥和压片 .....             | (277) |
| 15.4.2 浸提过程可以改进的地方<br>.....        | (255) | 17.3.3 片剂的常见问题及解决办法<br>.....      | (282) |
| 15.4.3 分离过程可以改进的地方<br>.....        | (255) | 17.3.4 中药片剂的制备 .....              | (285) |
| 15.4.4 建议的工艺路线 .....               | (256) | 17.3.5 片剂的分类与制备举例 ...             | (286) |
|                                    |       | 17.3.6 片剂的质量检查和包装 ...             | (292) |
|                                    |       | 17.3.7 片剂的处方设计及举例 ...             | (295) |
|                                    |       | 第18章 注射剂 .....                    | (298) |
|                                    |       | 18.1 注射剂的概念、特点及质量要求<br>.....      | (298) |
|                                    |       | 18.2 注射剂的溶剂 .....                 | (298) |
|                                    |       | 18.2.1 注射用水 .....                 | (298) |
|                                    |       | 18.2.2 注射用油 .....                 | (302) |
|                                    |       | 18.2.3 其他注射用溶剂 .....              | (303) |
|                                    |       | 18.3 注射剂的附加剂 .....                | (303) |
|                                    |       | 18.4 热原 .....                     | (304) |
|                                    |       | 18.4.1 热原的含义及组成 .....             | (304) |
|                                    |       | 18.4.2 热原的性质 .....                | (305) |
|                                    |       | 18.4.3 热原污染途径 .....               | (305) |
|                                    |       | 18.4.4 热原的除去方法 .....              | (305) |
|                                    |       | 18.4.5 热原的检查方法 .....              | (306) |
|                                    |       | 18.5 注射剂生产车间的设计要求及<br>生产管理 .....  | (306) |
|                                    |       | 18.5.1 注射剂生产车间的设计 ...             | (306) |
|                                    |       | 18.5.2 注射剂的生产管理 .....             | (306) |
|                                    |       | 18.5.3 空气净化技术 .....               | (307) |
|                                    |       | 18.6 注射剂的分类和制备 .....              | (310) |
|                                    |       | 18.6.1 小体积注射剂的生产工艺<br>.....       | (310) |
|                                    |       | 18.6.2 输液剂的生产工艺 .....             | (313) |
|                                    |       | 18.6.3 特殊类型的注射剂 .....             | (318) |
|                                    |       | 18.7 注射剂新的包装形式及近年国外<br>研究热点 ..... | (324) |
|                                    |       | 第19章 缓释和控释制剂的工艺研究<br>.....        | (326) |
|                                    |       | 19.1 概述 .....                     | (326) |
| 15.3 国内主要的黄芩生产品种生产工<br>艺举例 .....   | (252) |                                   |       |
| 15.3.1 黄芩提取物 .....                 | (252) |                                   |       |
| 15.3.2 双黄连口服液 .....                | (252) |                                   |       |
| 15.3.3 注射用双黄连(冻干) .....            | (253) |                                   |       |
| 15.3.4 国内黄芩浸提物生产存在问<br>题的分析 .....  | (253) |                                   |       |
| 15.4 黄芩浸提物工业化生产工艺路线<br>的设计思想 ..... | (255) |                                   |       |
| 15.4.1 基本的生产工艺路线 .....             | (255) |                                   |       |
| 15.4.2 浸提过程可以改进的地方<br>.....        | (255) |                                   |       |
| 15.4.3 分离过程可以改进的地方<br>.....        | (255) |                                   |       |
| 15.4.4 建议的工艺路线 .....               | (256) |                                   |       |
| 第四篇 制剂工艺                           |       |                                   |       |
| 第16章 制剂工艺学概论 .....                 | (257) |                                   |       |
| 16.1 药物制剂工艺学的研究内容 .....            | (258) |                                   |       |
| 16.1.1 常规药物剂型和制剂 .....             | (258) |                                   |       |
| 16.1.2 药物传递系统 .....                | (258) |                                   |       |
| 16.1.3 药用新辅料、新设备、新工<br>艺和新技术 ..... | (258) |                                   |       |
| 16.1.4 剂型与制剂设计理论与方法<br>.....       | (259) |                                   |       |
| 16.2 药物制剂工艺及剂型设计 .....             | (259) |                                   |       |
| 16.2.1 药物剂型和制剂工艺的意义<br>.....       | (259) |                                   |       |
| 16.2.2 剂型设计的基本原则 .....             | (260) |                                   |       |
| 16.2.3 合理的制剂工艺及剂型设计<br>.....       | (261) |                                   |       |
| 16.2.4 确定给药途径及制剂 .....             | (262) |                                   |       |
| 16.2.5 临床用药的顺应性 .....              | (263) |                                   |       |
| 16.3 处方设计及工艺优化 .....               | (263) |                                   |       |
| 16.3.1 处方设计 .....                  | (263) |                                   |       |
| 16.3.2 制剂工艺优化 .....                | (263) |                                   |       |
| 16.3.3 处方调整与确定 .....               | (265) |                                   |       |
| 第17章 片剂 .....                      | (266) |                                   |       |
| 17.1 片剂概念、特点和质量要求 .....            | (266) |                                   |       |
| 17.2 片剂常用辅料 .....                  | (266) |                                   |       |
| 17.2.1 填充剂 .....                   | (267) |                                   |       |
| 17.2.2 润湿剂(moistening agents)和     |       |                                   |       |

|                                |       |                               |       |
|--------------------------------|-------|-------------------------------|-------|
| 19.2 缓控释制剂的临床意义 .....          | (326) | 22.2 中试放大的基本概念 .....          | (367) |
| 19.3 缓控释制剂的处方设计 .....          | (326) | 22.3 中试放大的基本方法 .....          | (368) |
| 19.3.1 药物的选择 .....             | (326) | 22.3.1 逐级经验放大 .....           | (368) |
| 19.3.2 药物剂量的设计 .....           | (327) | 22.3.2 相似模拟放大 .....           | (368) |
| 19.3.3 安全性 .....               | (327) | 22.3.3 化学反应工程理论指导放大 .....     | (369) |
| 19.4 缓控释制剂的设计原理 .....          | (327) | 22.3.4 数学模型放大 .....           | (370) |
| 19.4.1 膜控型缓控释制剂 .....          | (327) | 22.4 中试放大的研究内容 .....          | (371) |
| 19.4.2 骨架型缓控释制剂 .....          | (330) | 22.4.1 中试前提 .....             | (371) |
| 19.4.3 渗透泵型缓释制剂 .....          | (334) | 22.4.2 中试放大的研究内容 .....        | (372) |
| 19.4.4 药树脂缓释片剂 .....           | (336) | 22.4.3 物料衡算 .....             | (374) |
| 19.4.5 磁性缓释片剂 .....            | (336) | 22.4.4 能量衡算 .....             | (376) |
| 19.4.6 多层缓释片剂 .....            | (336) | 22.5 生产工艺规程 .....             | (378) |
| 19.5 缓控释制剂的体内外评价方法 .....       | (336) | 22.5.1 生产工艺规程的概念 .....        | (378) |
| 19.5.1 体外释药行为评价——体外释放度试验 ..... | (336) | 22.5.2 生产工艺规程的主要作用 .....      | (378) |
| 19.5.2 体内过程评价 .....            | (338) | 22.5.3 生产工艺规程的原始资料和基本内容 ..... | (379) |
| 第20章 靶向给药制剂 .....              | (340) | 22.5.4 生产工艺规程的制定和修订 .....     | (381) |
| 20.1 靶向制剂的分类 .....             | (340) | 第23章 制药工程设计 .....             | (383) |
| 20.2 被动靶向制剂 .....              | (341) | 23.1 工程设计图 .....              | (383) |
| 20.2.1 脂质体 .....               | (341) | 23.2 工艺流程设计的任务 .....          | (384) |
| 20.2.2 靶向乳剂 .....              | (346) | 23.3 工艺流程设计的原则 .....          | (385) |
| 20.2.3 微球 .....                | (347) | 23.4 工艺流程设计的基本过程 .....        | (385) |
| 20.2.4 纳米粒 .....               | (348) | 23.5 制药工艺流程图 .....            | (386) |
| 20.3 主动靶向制剂 .....              | (349) | 23.6 设备和管路布置设计 .....          | (388) |
| 20.3.1 修饰的药物载体 .....           | (349) | 23.6.1 设备布置图 .....            | (388) |
| 20.3.2 前体靶向药物制剂 .....          | (350) | 23.6.2 管路布置图 .....            | (389) |
| 20.3.3 物理化学靶向制剂 .....          | (351) | 23.7 制药工艺经济性评价 .....          | (389) |
|                                |       | 23.7.1 产品成本的经济分析 .....        | (389) |
|                                |       | 23.7.2 基建投资费用的经济分析 .....      | (390) |
|                                |       | 23.7.3 工艺经济效果综合分析 .....       | (390) |
|                                |       | 第24章 制药三废处理工艺 .....           | (393) |
|                                |       | 24.1 清洁生产的概念 .....            | (393) |
|                                |       | 24.2 清洁生产的重要性 .....           | (394) |
|                                |       | 24.2.1 清洁生产对能耗的要求 .....       | (394) |
|                                |       | 24.2.2 清洁生产的意义 .....          | (395) |
|                                |       | 24.3 制药企业末端污染的治理技术 .....      | (395) |
|                                |       | 24.3.1 末端污染 .....             | (395) |
| 第21章 制药工艺的优化 .....             | (354) |                               |       |
| 21.1 单因素试验法 .....              | (355) |                               |       |
| 21.1.1 设计步骤 .....              | (355) |                               |       |
| 21.1.2 因素的取值方法 .....           | (355) |                               |       |
| 21.2 正交设计 .....                | (358) |                               |       |
| 21.2.1 正交表及表头设计 .....          | (358) |                               |       |
| 21.2.2 正交试验结果分析 .....          | (359) |                               |       |
| 21.3 均匀设计 .....                | (361) |                               |       |
| 21.3.1 均匀设计表 .....             | (362) |                               |       |
| 21.3.2 结果分析 .....              | (363) |                               |       |
| 第22章 制药工艺的放大 .....             | (365) |                               |       |
| 22.1 制药工艺研究三阶段的区别 .....        | (365) |                               |       |

|                             |       |                       |       |
|-----------------------------|-------|-----------------------|-------|
| 24.3.2 末端污染物 .....          | (395) | 24.5.1 含尘废气处理技术 ..... | (401) |
| 24.3.3 末端污染的控制技术 .....      | (396) | 24.5.2 含无机物废气处理技术 ... | (402) |
| 24.4 废水处理工艺 .....           | (397) | 24.5.3 含有机物废气处理技术 ... | (403) |
| 24.4.1 生物技术制药产生的废水<br>..... | (397) | 24.6 废渣处理工艺 .....     | (404) |
| 24.4.2 化学制药产生的废水 .....      | (400) | 24.6.1 回收和综合利用 .....  | (405) |
| 24.4.3 中成药制药产生的废水 ...       | (401) | 24.6.2 无害化处理 .....    | (405) |
| 24.5 废气处理工艺 .....           | (401) | 参考文献 .....            | (407) |

# 第 1 章 绪论

## 重点提示

本章是对制药工艺学这门课程内容、学习目的、学科任务等方面的概述。由于制药工艺学是为药品生产服务的，所以其研究内容强调工业化生产过程和相应的辅助过程。本章的重点是制药工艺学的研究内容、类型和现代制药工业的基本特点。需了解制药过程，包括小试、中试和工业化生产阶段的特点；了解四种类型的制药工艺学的不同点和制药工业的特殊性。GMP 作为药品生产必须遵守的文件，也应对其有一定认识。

### 1.1 制药工业的发展

#### 1.1.1 国外制药工业

制药工业（pharmaceutical industry）的历史较短，但发展迅速。现代制药工业起源于 19 世纪末和 20 世纪初，最初的药物只有洋地黄（治疗各种心血管疾病）、奎宁（治疗疟疾）、吐根属植物提取物（治疗痢疾）、水银（治疗梅毒）。随着生物学和有机化学的发展，出现了人工合成药物，如阿司匹林，从而诞生了化学制药公司，如 Bayer 和 Hoechst 公司。20 世纪 30 年代，由于磺胺类药物（用于治疗细菌性感染）的发现和化学合成，制药工业才开始大发展。20 世纪 40 年代青霉素大规模生产，催生了很多现代龙头制药企业，如 Eli Lilly、Wellcome、Glaxo、Roche 等。20 世纪 70 年代以后，出现了现代生物技术制药公司。目前全世界的制药企业超过 10000 家，生产制造 5000 多种药物，其中约 100 家为跨国公司。世界制药行业具有以下特征。

（1）药物针对性强。主要针对癌症、心血管、中枢神经系统、感染、内肠道等重大疾病。2003—2005 年销售额领先的前十大药品种类见表 1-1，主要是降低胆固醇和甘油三酯药物、抗溃疡药物、抗抑郁药物、抗癌药、非甾体固醇抗风湿药物、抗精神病药物、钙拮抗剂药物、红细胞生成素、ACE 抑制剂、口服抗糖尿病药、头孢菌素及其组合。

表 1-1 2003—2005 年销售额领先的前十大药品种类及其销售额  
(单位: 10 亿美元)

| 排<br>序 | 2003 年     |      | 2004 年     |      | 2005 年     |      |
|--------|------------|------|------------|------|------------|------|
|        | 药品类别       | 销售额  | 药品类别       | 销售额  | 药品类别       | 销售额  |
| 1      | 降胆固醇和甘油三酯药 | 26.1 | 降胆固醇和甘油三酯药 | 30.2 | 降胆固醇和甘油三酯药 | 31.6 |
| 2      | 抗溃疡药       | 24.3 | 抗溃疡药       | 25.5 | 抗癌药        | 26.6 |

续表 1-1

| 排<br>序 | 2003 年    |        | 2004 年      |        | 2005 年   |        |
|--------|-----------|--------|-------------|--------|----------|--------|
|        | 药品类别      | 销售额    | 药品类别        | 销售额    | 药品类别     | 销售额    |
| 3      | 抗抑郁药      | 19.5   | 抗癌药         | 23.8   | 抗溃疡药     | 26.3   |
| 4      | 非甾体类抗风湿药  | 12.4   | 抗抑郁药        | 20.3   | 抗抑郁药     | 20.1   |
| 5      | 抗精神病药     | 12.2   | 抗精神病药       | 14.1   | 抗精神病药    | 15.5   |
| 6      | 钙离子拮抗剂    | 10.8   | 非甾体类抗风湿药    | 13.1   | EPO      | 12.1   |
| 7      | EPO       | 10.1   | 血管紧张素-Ⅱ、抑制剂 | 12     | 钙离子拮抗剂   | 11.9   |
| 8      | 抗癫痫药      | 9.4    | 钙离子拮抗剂      | 11.6   | 抗癫痫药     | 11.7   |
| 9      | 口服糖尿病药    | 9      | EPO         | 11.4   | 非甾体类抗风湿药 | 11.4   |
| 10     | 头孢菌素与复合制剂 | 8.3    | 抗癫痫药        | 11.3   | 口服糖尿病药   | 10.4   |
|        | 总销售额      | 142.1  | 总销售额        | 173.3  | 总销售额     | 177.6  |
|        | 在全球市场的比重  | 28.89% | 在全球市场的比重    | 31.51% | 在全球市场的比重 | 30.47% |

(2) 研发费用加大。20 年前一个新药的研发费用约为 1 亿美元，而现在需要 8 亿~10 亿美元。研发费用持续上升，导致新药投入逐渐增大。国际十大制药公司的年均研发经费占销售额的 16%。尽管如此，上市的新药数目却在下降，新药开发的难度越来越大。2011 年世界排名前 10 的制药公司及其研发费用见表 1-2。

表 1-2 2011 年世界排名前 10 的制药企业销售额及研发费用 (单位: 亿美元)

| 排名 | 公司                      | 全球药物销售额 | 年研发费用 |
|----|-------------------------|---------|-------|
| 1  | 辉瑞 (Pfizer)             | 577     | 91.12 |
| 2  | 诺华 (Novartis)           | 540     | 91.00 |
| 3  | 默沙东 (Merck)             | 413     | 84.67 |
| 4  | 赛诺菲 (Sanofi)            | 370     | 78.62 |
| 5  | 罗氏 (Roche)              | 349     | 60.07 |
| 6  | 葛兰素史克 (GlaxoSmithKline) | 344     | 58.22 |
| 7  | 阿斯利康 (AstraZeneca)      | 336     | 51.38 |
| 8  | 强生 (Johnson & Johnson)  | 244     | 50.33 |
| 9  | 雅培 (Abbott)             | 224     | 50.20 |
| 10 | 礼来 (Eli Lilly)          | 219     | 41.29 |

(3) 企业并购与重组。企业通过重组，可以实现优势互补，提高制药公司的地位。近 10 年来，药企并购数量增加，制药的集中度不断提高，形成了世界级的制药公司。30 个世界级制药公司包括 12 个美国公司、12 个欧洲公司、5 个日本公司和 1 个以色列公司 (Teva 是世界上最大的通用药物制造公司)，其中有 2 个美国生物技术公司 Amgen 和 Genentech。全球药物销售额年增长 25% 左右，主要集中在北美，其次是欧洲。

(4) 重磅炸弹药物数量增加。重磅炸弹 (blockbuster) 药物是指年销售收入达到一定标准, 对医药产业具有特殊贡献的一类药物。重磅炸弹药物的衡量标准在 20 世纪 80 年代为年销售额 5 亿美元以上, 而目前已达 10 亿美元。如 Pfizer 的阿伐他汀钙 (立普妥, Lipitor) 年销售收入超过 100 亿美元, 是超级重磅炸弹药物。重磅炸弹药物不断出现, 成为跨国制药公司的主要利润来源。2002 年位居全球制药业收入前十名的制药企业中, Pfizer 的重磅药物占其销售收入的 77%, Merck 为 63%, AstraZeneca 为 61%。从 1995—2005 年, 重磅炸弹药物增长了近 5 倍。2010 年销售排名前 10 种药物见表 1-3, Lipitor 排名第一, 但到 2014 年预测抗癌药 Avastin 将成为销量第一的药物 (见表 1-4)。

表 1-3 2010 年全球销售额前 10 种药物

| 排序 | 商品名      | 适应症        | 公司名称                    | 销售额(亿美元) |
|----|----------|------------|-------------------------|----------|
| 1  | Lipitor  | 调节胆固醇药     | Pfizer                  | 117      |
| 2  | Plavix   | 抗凝血药       | Sanofi/Bristol( BMY. N) | 96       |
| 3  | Advair   | 哮喘/( COPD) | GlaxoSmithKline         | 90       |
| 4  | Remicade | 关节炎        | Merck/J&J               | 74       |
| 5  | Enbrel   | 关节炎        | Pfizer/Amgen            | 71       |
| 6  | Humira   | 关节炎        | Abbott                  | 68       |
| 7  | Avastin  | 癌症         | Roche                   | 67       |
| 8  | Rituxan  | 癌症         | Roche                   | 61       |
| 9  | Diovan   | 降压药        | Novartis                | 60       |
| 10 | Crestor  | 调节胆固醇药     | AstraZeneca             | 58       |

表 1-4 2014 年预计全球销售额前 10 种药物

| 排序 | 商品名       | 适应症        | 公司名称                            | 销售额(亿美元) |
|----|-----------|------------|---------------------------------|----------|
| 1  | Avastin   | 癌症         | Roche                           | 89       |
| 2  | Humira    | 关节炎        | Abbott( ABT. N)                 | 85       |
| 3  | Enbrel    | 关节炎        | Pfizer( PFE. N)/Amgen( AMGN. O) | 80       |
| 4  | Crestor   | 调节胆固醇药     | AstraZeneca( AZN. L)            | 77       |
| 5  | Remicade  | 关节炎        | Merck( MRK. N)/J&J( JNJ. N)     | 76       |
| 6  | Rituxan   | 癌症         | Roche                           | 74       |
| 7  | Lantus    | 糖尿病        | Sanofi-Aventis( SASY. PA)       | 71       |
| 8  | Advair    | 哮喘/( COPD) | GlaxoSmithKline( GSK. L)        | 68       |
| 9  | Herceptin | 癌症         | Roche                           | 64       |
| 10 | NovoLog   | 糖尿病        | Novo Nordisk( NOVOb. CO)        | 57       |

(5) 生物技术药物发展迅速。生物技术药物具有独特的药理学特性和优势, 使之成为药物研发的热点。21 世纪生物技术药物以靶向蛋白质、多肽和核酸类治疗性药物

为主导。目前，全世界生物技术公司有 4400 多家，主要集中在欧美，美国 1444 家、欧洲 1815 家、加拿大 472 家、亚太地区 685 家。年产值超过 10 亿美元的生物技术公司有 20 余家。全球排名前 10 的生物技术公司分别是 Amgen（安进）、Roche/Genentech（罗氏/基因泰克）、Johnson & Johnson（强生）、Novo Nordisk（诺瓦诺德）、Eli Lilly（礼来）、Sanofi-Aventis（赛诺菲）、Abbott（雅培）、Merck KGaA（默克）、Schering-Plough（先灵宝雅）、Wyeth（惠氏）。2008 年全球 10 大生物技术药物见表 1-5。

表 1-5 2008 年全球 10 大生物技术药物 (单位: 亿美元)

| 药品名称                 | 生产商               | 适应症                                                                      | 2008 年<br>销售额 | 2007 年<br>销售额 |
|----------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Enbrel               | Amgen             | 类风湿关节炎、关节银屑病、强直性脊柱炎、幼年型类风湿关节炎                                            | 61.91         | 52.73         |
| Rituxan              | Genetech          | 非霍奇金淋巴瘤、类风湿性关节炎                                                          | 54.80         | 46.04         |
| Remicade             | Johnson & Johnson | 克罗恩氏病、强直性脊柱炎、关节银屑病、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎                                        | 52.73         | 44.20         |
| Avastin              | Genetech          | 结直肠癌、非小细胞癌、乳腺癌、脑癌                                                        | 48.07         | 34.31         |
| Humira               | Abbott            | 类风湿关节炎、关节银屑病、克罗恩氏病、强直性脊柱炎、幼年型类风湿关节炎                                      | 42.51         | 30.64         |
| Gleevec              | Novartis          | 慢性粒细胞白血病、胃肠道间质瘤、急性淋巴细胞白血病、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症、隆突性皮肤纤维肉瘤、骨髓增生异常综合症、骨髓增生性疾病 | 37.00         | 30.50         |
| Lantus               | Sanofi-Aventis    | 1 型和 2 型糖尿病                                                              | 36.68         | 28.40         |
| Neulasta             | Amgen             | 化疗导致嗜中性白细胞减少症伴随感染                                                        | 33.18         | 30.00         |
| Aranesp              | Amgen             | 贫血症                                                                      | 31.37         | 36.14         |
| Prevnar 肺炎球菌 7 价佐剂疫苗 | Wyeth             | 预防肺炎链球菌感染性疾病                                                             | 27.16         | 24.39         |

1.1.2 中国制药工业

1.1.2.1 化学与生物制药工业

中国制药工业的发展经历了从药店到厂房，再到现代化企业和集团的过程。上海、广州是中国近代制药工业的发祥地。1902 年广州建立梁培基药厂，1912 年上海建立中华制药公司。以后逐渐扩展至其他城市，相继建立了一批制药公司、制药社和制药厂。1936 年上海有 58 家药厂，1938 年广州有 30 余家制剂药厂，产品种类有 100 多个。

新中国成立后，药品生产快速发展，尤其是抗生素。1951 年试制出第一批结晶青霉素，1958 年华北制药厂建成投产，以生产抗生素为主。1960 年建成太原制药厂投产磺胺药物。氯喹、伯喹、氯霉素等化学原料药和药胰岛素、胃蛋白酶等生化原料药相继

生产。到1959年,改造、扩建和新建了一批车间和厂房,化学制药工业兴起。

20世纪六七十年代,抗生素发展到一个新阶段,半合成抗生素尤其是 $\beta$ -内酰胺类抗生素的研究发展十分迅速,半合成的青霉素类品种增加到十几种。生物酶裂解青霉素G以制备6-APA,头孢菌素C裂解制备7-ACA,开始了半合成头孢菌素的研究和生产,投产链霉素、金霉素、土霉素等。其他类型药物,如地方病用药、抗肿瘤药物、维生素类、心血管类、神经系统药物的合成研究或结构改造上都得到了很大发展。我国首次在国际上全合成胰岛素,用于糖尿病治疗。甾体激素药物的工业发展相当迅速,解决了各部位取代基的引入方法,改进工艺、合成并投产去氢氢化可的松等高效抗炎甾体激素苯丙酸诺龙和炔诺酮等。另外,生化药品开始兴起,以脏器为来源的生化药物达到18种。

20世纪80年代,化学和生物制药得到迅猛发展。1982年采用乙炔、丙酮连续炔化法合成维生素E中间体——异植物醇的新工艺,使原料成本大幅度下降。1983年完成了青蒿素的全合成,全合成青蒿琥酯和蒿甲醚,并制成油剂、粉针剂及搽剂供临床使用,疗效比青蒿素更好而且毒性更低。在半合成抗生素方面, $\beta$ -内酰胺类抗生素继续发展,无论是化学合成还是酶法技术都有新的进步。增加了新品种,如氯呋苄青霉素、氨噻肟头孢菌素等。1989年重组人干扰素申报新药,1993年获得批准试生产。它是我国第一个拥有自主知识产权的上市基因工程药物。随后,p53基因药物、结合型灭活甲乙肝疫苗、流感疫苗、重组人血管内皮抑制素(恩度)注射液被国家食品药品监督管理局(SFDA)批准。目前SFDA批准上市30多种生物药物,生物技术制药的规模逐渐形成。

20世纪90年代以后,国家全面实施GMP,对厂房进行设计和改造,建成现代制药生产线。化学原料药是中国医药行业的优势品种,中国现已成为世界原料药第二大生产国,是青霉素及 $\beta$ -内酰胺类药物和维生素的最大生产国和出口国。中国医药工业总产值年增长率为20%左右(见表1-6、表1-7、表1-8、表1-9),在2004年医药行业工业总产值为3518亿元,其中化学制药占53.8%,中药制药占26.9%,生物制药占6.4%,医疗器械占8.3%,其他占4.6%。2011年,我国医药工业总产值为15707亿元,化学制药占46.6%,中药制药占28.0%,生物制药占10.1%,医疗器械占8.6%,其他占4.7%。由此可见,化学制药比重在下降,而生物制药比重明显增大。

表1-6 中国近10年医药工业总产值

| 年份      | 2002  | 2003  | 2004  | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | 2010  | 2011  |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 总产值/亿元  | 2419  | 3013  | 3518  | 4449  | 5340  | 6718  | 8381  | 9946  | 12349 | 15707 |
| 比上年增长/% | 15.77 | 24.56 | 16.76 | 26.47 | 20.02 | 25.79 | 24.76 | 18.68 | 24.15 | 27.19 |

表1-7 中国近10年化学原料药工业总产值

| 年份      | 2002  | 2003  | 2004  | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | 2010  | 2011  |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 总产值/亿元  | 637   | 713   | 841   | 1163  | 1289  | 1546  | 1782  | 1969  | 2432  | 3082  |
| 比上年增长/% | 10.23 | 11.91 | 18.04 | 38.24 | 10.84 | 19.95 | 15.27 | 11.62 | 19.15 | 25.00 |

表 1-8 中国近 10 年化学制剂工业总产值

| 年份      | 2002  | 2003  | 2004  | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | 2010  | 2011  |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 总产值/亿元  | 753   | 956   | 1088  | 1259  | 1501  | 1881  | 2406  | 2877  | 3474  | 4231  |
| 比上年增长/% | 18.07 | 26.98 | 13.81 | 15.69 | 19.25 | 25.29 | 27.92 | 20.81 | 20.79 | 24.10 |

表 1-9 中国近 10 年生物制药工业总产值

| 年份      | 2002  | 2003  | 2004  | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | 2010  | 2011  |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 总产值/亿元  | 158   | 246   | 272   | 337   | 422   | 601   | 870   | 1084  | 1346  | 1592  |
| 比上年增长/% | 30.64 | 55.79 | 10.25 | 24.09 | 25.37 | 42.26 | 44.75 | 25.98 | 18.39 | 23.50 |

1. 1. 2. 2 中药制药工业

中药来源于自然界，包括动物、植物和矿物，有中药饮片、中药材和中成药三种形式。中药制剂起源很早，在夏商时代就已创造并使用中药的酒剂和汤剂。在中药的发展史上，有许多成就不可忽视。最早的医学文献典籍出现在春秋战国时期，为收录了 13 个方剂的《黄帝内经》。此书不仅论述了汤液酒剂的用途和制法，还记载了其他剂型如散、丸、丹和膏的用法用量、制法和适应症。东汉末年的著名医药学家张仲景编著的传世巨著《伤寒杂病论》，熔理、法、方、药于一炉，收录了 269 个方剂，开辨证论治之先河，形成了独特的中国医学思想体系，为后世医药学的发展起了很大的作用。此书首次记载丸剂的赋形剂可使用动物胶汁、炼蜜和淀粉糊，这些材料至今仍在沿用。宋元时代设立了我国最早的商业性药房——太医院买药所（即太平惠民药局），制备成药出售。此时还出版了我国第一部中药制剂规范——《太平惠民和剂局方》。明代医药学家李时珍编著的药学著作《本草纲目》记载了 1892 种药物，收集了 11096 个医方，绘制了 1160 幅插图。这本书是具有世界性影响的博物学著作，也是我国本草学中享有世界声誉的巨著，在药剂学、方剂学、生物学、矿物学、化学等诸多科学领域中有重大贡献。

除了上述具有标志性的中药领域的成就，还有其他成就也对中药学的发展做出了重要贡献。晋朝的葛洪编著的《肘后备急方》，是我国第一部临床急救手册。此书记述了各种急性病症或某些慢性病急性发作的治疗方药、针灸和外治等方法。唐代的药王孙思邈编著的《千金药方》和《千金翼方》，对唐代以前的医学成就进行了系统的总结。孙思邈还是第一个提出复方治病理论的人。

新中国成立以后，由中国中医研究院中药研究所等编著的《中国中药成药处方集》，共收集了成药配方 2000 余种，大体反映了我国中成药生产和临床应用的基本情况。进入 21 世纪，我国已有中成药 8000 多种、剂型 50 多种，并有一批达到国家 GMP 标准的药厂，逐渐实现了中药制剂工艺的现代化。

中药是中国医药体系的重要组成部分，也是具有中国特色的医药品种。数千年来的临床使用，使得中药的应用十分成熟。至今，中药应用已取得硕果，中药已成为中华民族甚至外国民族预防、治疗和诊断疾病的重要药物。尤其是近年来推崇绿色药品，各国人民向往药品能回归自然，这给中药的发展带来了一个更大的契机。目前，中药研究已