



高职高专“十二五”规划教材

化学制药工艺技术

刘郁 马彦琴 主编

周立雪 主审

HUAXUE ZHIYAO GONGYI JISHU



化学工业出版社

高职高专“十二五”规划教材

化学制药工艺技术

刘 郁 马彦琴 主编
周立雪 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

内 容 提 要

本书从化学制药、精细化工以及其他相关专业的岗位要求出发,注重实际能力的培养,内容涉及化学制药生产的药物合成路线设计,影响化学制药生产过程的因素,中试技术,生产操作规程及岗位操作方法,环境保护及安全知识,典型生产工艺案例包括对乙酰氨基酚的制备、布洛芬的制备、萘普生的制备、赛来克西的制备、氯霉素的制备、维生素 C 的制备、半合成青霉素和头孢菌素的制备等。以有机化合物及药物的合成及生产过程为主线,从原料的处理、合成路线的选择、合成过程的控制、安全生产与“三废”处理等方面,培养学生实际操作、分析与解决问题的能力 and 综合素质。

本书涵盖的知识面广、内容丰富、紧跟行业的发展,可作高职高专职业院校化学制药、精细化工等相关专业教材,也可供相关领域技术人员、科研人员、管理人员阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

化学制药工艺技术/刘郁,马彦琴主编. —北京:化学工业出版社,2014.3
高职高专“十二五”规划教材
ISBN 978-7-122-19631-6

I. ①化… II. ①刘…②马… III. ①制药工业-生产工艺-高等职业教育-教材 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 016878 号

责任编辑:窦 臻

文字编辑:糜家铃

责任校对:顾淑云 李 爽

装帧设计:王晓宇

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装:三河市延风印装厂

787mm×1092mm 1/16 印张 15 $\frac{3}{4}$ 字数 409 千字 2014 年 4 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686)

售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:36.00 元

版权所有 违者必究

化学制药技术专业系列教材编委会

主任委员：周立雪

副主任委员：季剑波 冷士良

委 员：周立雪 季剑波 冷士良 丁敬敏 朱伟军

李素婷 刘 兵 刘 郁 陈效义 葛 岩



本书是根据教育部有关高等职业教育培养目标的要求，以全面提高学生技能素质为基础、专业能力为核心，适应高职教育改革与发展的要求，力求体现高职教育特色而编写的。遵循“必需为准、实用为主、够用为度、技能优先”的原则，设计和编写教材内容，使学生学有所长，学则会用。为充分体现高职教育特色，本教学内容与行业、企业、国际标准的相关规定紧密结合。

本书在编写过程中注重以学生为主体，提倡互动学习，为充分调动学生对本课程的学习兴趣及对化学制药共性规律的掌握，征求了化学制药企业专家的意见，在尊重职业教育自身规律、学生认知规律和实用的前提下，内容涵盖了化学制药路线的选择、化学制药过程中的影响因素、中试技术、化学制药生产工艺流程及岗位操作法、化学制药过程中的安全与“三废”处理以及典型药物的生产工艺过程，其中包含了化学制药、生物制药与化学制药的结合。通过学习化学制药工艺路线及生产工艺原理，使学生掌握化学制药相关的理论知识与技能，进入企业后能更快地适应生产岗位的操作，为今后从事化学制药生产与管理奠定基础。

本书由徐州工业职业技术学院刘郁及江苏恩华药业股份有限公司马彦琴担任主编并统稿，徐州工业职业技术学院周立雪主审。刘郁编写了第1~5章、第13章及第14章；马彦琴编写了第6~8章；徐州工业职业技术学院燕传勇编写了第9章及第10章；徐州工业职业技术学院时光霞编写了第11章及第12章。

本教材在编写过程中得到了化学工业出版社、徐州工业职业技术学院以及徐州恩华制药股份有限公司的大力支持与帮助，在此特向他们致以衷心的感谢。

本教材所编写内容及其组合方式涵盖了化学制药生产过程的相关内容，尽管我们做了很大的努力，力求做到新颖、全面、易懂及实用，但限于编者水平，不当和疏漏之处在所难免，恳请广大读者和相关院校在使用中提出宝贵意见。

编者

2013年11月



目 录 CONTENTS

第1章 ▶ 绪论

1

- 1.1 化学制药工艺学的研究对象和内容 /1
 - 1.1.1 化学制药技术的含义及特点 /1
 - 1.1.2 化学制药工艺技术的内容 /1
 - 1.1.3 学习本课程的要求和方法 /2
- 1.2 化学制药工业的特点及其在化学工业中的地位 /2
 - 1.2.1 化学制药工业的特点 /2
 - 1.2.2 化学制药工业在化学工业中的地位 /3
- 1.3 世界制药业的发展现状 /3
 - 1.3.1 世界制药工业的现状和特点 /3
 - 1.3.2 化学制药工业的发展趋势 /6
 - 1.3.3 我国化学制药工业的发展前景 /8
- 课后练习 /9
- 知识拓展 世界著名的化学制药企业 /9

第2章 ▶ 药物合成工艺路线的设计

11

- 2.1 药物合成工艺路线的设计 /11
- 2.2 追溯求源法 /12
- 2.3 分子对称法 /14
- 2.4 类型反应法 /15
- 2.5 模拟类推法 /16
- 2.6 文献归纳法 /19
- 2.7 光学异构药物的拆分法 /19
- 课后练习 /20
- 知识拓展 世界合成新药研究的现状与发展趋势 /22

第3章 ▶ 药物合成工艺路线的优化

23

- 3.1 工艺路线的选择 /23
 - 3.1.1 化学反应类型的选择 /23
 - 3.1.2 原辅料的供应及来源 /24
 - 3.1.3 合成步骤及收率计算 /25

3.1.4	单元反应的次序安排	/25
3.1.5	安全生产和环境保护	/26
3.1.6	反应条件与设备	/27
3.2	工艺路线的改造和新反应、新技术的应用	/27
3.2.1	工艺路线的改革	/27
3.2.2	修改合成路线, 缩短反应步骤	/29
3.2.3	新技术的应用	/29
	课后练习	/32
	知识拓展 确定化学药物残留溶剂时需要考虑的问题	/33

第4章 ▶ 影响化学药物合成的因素

34

4.1	反应物的浓度与配料比	/34
4.1.1	基元反应	/34
4.1.2	二级反应	/34
4.1.3	零级反应	/35
4.1.4	可逆反应	/35
4.1.5	平行反应	/36
4.1.6	合适配料比的选择	/37
4.2	反应温度	/38
4.3	压力	/39
4.4	溶剂	/40
4.4.1	溶剂的分类	/40
4.4.2	溶剂对药物合成反应的影响	/40
4.4.3	重结晶用溶剂	/42
4.5	催化剂	/44
4.5.1	催化作用的基本特征	/44
4.5.2	催化剂的活性与影响活性的因素	/45
4.5.3	药物合成中常用的酸碱催化剂	/46
4.6	搅拌	/46
4.6.1	搅拌的目的	/47
4.6.2	搅拌的要求	/47
4.6.3	搅拌器的类型	/47
4.6.4	搅拌器的选择	/48
4.7	原料、中间体的质量控制	/49
4.8	反应终点的控制	/49
4.9	设备因素	/50
4.10	工艺研究中的几个问题	/50
	课后练习	/51
	知识拓展 离子液体	/52

第5章 ▶ 中试技术与岗位操作法

54

5.1	中试开发基本方法	/54
-----	----------	-----

5.1.1	逐级经验放大法	/54
5.1.2	数学模型方法	/54
5.2	小试应该完成的内容	/55
5.3	中试试验应具备的条件	/55
5.4	中试放大的研究任务	/55
5.5	中试和试生产的准备工作及应注意的问题	/57
5.5.1	设备的选择和工艺管路的改造	/57
5.5.2	中试或试生产投料前的准备	/57
5.5.3	生产过程的注意事项	/57
5.5.4	安全问题	/58
5.5.5	中试及试生产与正常生产的区别	/58
5.6	生产工艺规程和岗位操作法	/59
5.6.1	原料药生产工艺规程	/59
5.6.2	原料药岗位操作法	/62
5.6.3	编制	/64
课后练习		/64
知识拓展	原料药质量研究的一般内容	/65

第6章 ▶ 化学制药与安全生产

68

6.1	化学制药生产工艺过程安全的基本要求	/68
6.2	物料性质及安全设计的要求和措施	/69
6.2.1	化学物质的分类	/69
6.2.2	安全设计的要求和措施	/70
6.2.3	防止生产工艺危害一般措施	/70
6.2.4	泄压装置与稳定装置	/73
6.2.5	压力容器分类	/73
6.2.6	压力容器上的安全装置	/74
6.3	典型化学制药反应过程安全技术	/76
6.3.1	氧化反应	/76
6.3.2	还原反应	/77
6.3.3	硝化反应	/78
6.3.4	磺化反应	/78
6.3.5	氯化反应	/79
6.3.6	裂解反应	/79
6.3.7	聚合反应	/80
6.4	制药过程单元运行安全技术	/80
6.4.1	加热过程	/80
6.4.2	冷却过程	/81
6.4.3	加压过程	/81
6.4.4	负压操作	/81
6.4.5	冷冻过程	/81
6.4.6	物料输送	/82
6.4.7	熔融过程	/82

6.4.8	干燥过程	/82
6.4.9	蒸发与蒸馏过程	/82
6.5	化学制药工艺参数安全控制	/83
6.6	化学制药的装置运转安全设计	/85
6.6.1	操作运行安全	/85
6.6.2	运转检查	/85
6.7	装置停车安全	/86
6.7.1	正常停车	/86
6.7.2	紧急停车	/86
6.7.3	紧急停车训练	/87
6.7.4	紧急停车处理	/87
6.8	化学制药装置停车及停车后的安全处理	/87
6.9	安全生产的几种防护措施	/88
6.9.1	防毒	/88
6.9.2	防火防爆	/89
	课后练习	/89
	知识拓展 识别危险化学品的标志 (数字代表危险化学品的分类)	/90

第7章 化学制药与环境保护

92

7.1	环境保护的重要性	/92
7.2	防治污染的方针政策	/92
7.3	化学制药厂污染的特点和现状	/93
7.4	防治污染的主要措施	/94
7.4.1	开发和采用绿色生产工艺	/94
7.4.2	循环套用	/97
7.4.3	综合利用	/98
7.4.4	改进生产设备, 加强设备管理	/98
7.5	废水的处理	/99
7.5.1	废水的污染控制指标	/99
7.5.2	废水处理的基本方法	/101
7.5.3	废水的生物处理法	/101
7.5.4	好氧生物处理法	/103
7.6	各类制药废水的处理	/111
7.6.1	含悬浮物或脂体的废水	/111
7.6.2	酸碱性废水	/111
7.6.3	含无机物废水	/112
7.6.4	含有机物废水	/112
7.7	废气的处理	/112
7.7.1	含尘废气的处理	/113
7.7.2	含无机物废气的处理	/115
7.7.3	含有机物废气的处理	/117
7.8	废渣的处理	/120
7.8.1	回收和综合利用	/120

7.8.2 废渣的处理	/120
课后练习	/122
知识拓展 微波合成	/124

第8章 ▶ 对乙酰氨基酚的制备

125

8.1 对乙酰氨基酚合成路线设计	/126
8.1.1 以对硝基苯酚钠为原料的合成路线设计	/126
8.1.2 以苯酚为原料的合成路线设计	/126
8.1.3 以硝基苯为原料的合成路线设计	/127
8.2 合成路线比较	/128
8.3 对硝基苯酚为原料制备工艺	/129
8.3.1 对亚硝基苯酚的制备	/129
8.3.2 对氨基苯酚的制备	/130
8.4 硝基苯为原料的制备工艺	/131
8.4.1 加氢还原制备工艺	/131
8.4.2 电解还原制备工艺	/132
8.5 对硝基苯酚钠为原料的制备工艺	/133
8.5.1 对硝基苯酚的制备	/133
8.5.2 对氨基苯酚的制备	/133
8.6 对乙酰氨基酚的制备过程	/134
8.6.1 制备工艺原理	/134
8.6.2 制备工艺过程	/135
8.6.3 对乙酰氨基酚的收率计算	/135
课后练习	/137
知识拓展 对乙酰氨基酚的发展历史	/137

第9章 ▶ 布洛芬的制备

138

9.1 布洛芬合成工艺设计	/138
9.1.1 以异丁苯为原料的合成工艺路线设计	/138
9.1.2 以乙苯为原料的合成路线设计	/139
9.1.3 以异丁基苯乙酮为原料的合成方法	/139
9.1.4 目前国内采用的合成路线	/140
9.2 布洛芬制备工艺过程	/140
9.2.1 4-异丁基苯乙酮的合成	/140
9.2.2 2-(4-异丁基)丙醛的合成	/142
9.2.3 布洛芬的合成	/144
课后练习	/146
知识拓展 药物贮存的要求	/146

第10章 ▶ 萘普生的制备

148

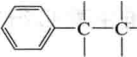
10.1 萘普生合成路线选择	/149
----------------	------

10.1.1	以 6-甲氧基-2-乙酰萘为原料的合成路线设计	/149
10.1.2	以 6-甲氧基-2-丙酰萘为原料的合成路线设计	/151
10.1.3	以 6-甲氧基-2-溴萘为原料的合成路线设计	/152
10.1.4	以 2-甲氧基萘为原料的合成路线设计	/152
10.2	(±)-萘普生的拆分	/153
10.2.1	有择结晶法	/153
10.2.2	生物酶法	/154
10.2.3	色谱分离法	/154
10.2.4	非对映异构体结晶拆分法	/154
10.3	萘普生的不对称合成	/154
10.3.1	分子内的不对称诱导合成	/154
10.3.2	不对称催化合成	/155
10.4	萘普生制备工艺过程	/156
10.4.1	1-氯-2-甲氧基萘的制备	/156
10.4.2	1-(5-氯-6-甲氧基-2-萘基)丙-1-酮的制备	/157
10.4.3	2-溴-1-(5-氯-6-甲氧基-2-萘基)丙-1-酮的制备	/158
10.4.4	5,5-二甲基-2-(1-溴乙基)-2-(5-氯-6-甲氧基-2-萘基)-1,3-二氧己环的制备	/159
10.4.5	(±)-萘普生的制备	/160
10.4.6	萘普生的制备	/162
10.5	原辅材料的制备、综合利用与“三废”治理	/163
10.5.1	拆分剂葡辛胺的制备	/163
10.5.2	综合利用与“三废”治理	/163
课后练习		/163
知识拓展 药品的不良反应		/164

第11章 赛莱克西的制备

165

11.1	合成路线设计与选择	/166
11.1.1	1-(4-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮的合成	/166
11.1.2	4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]苯磺酰胺的合成	/166
11.2	赛莱克西制备工艺	/168
11.2.1	对甲基苯乙酮的制备	/168
11.2.2	1-(4-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮的制备	/169
11.2.3	4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]苯磺酰胺的制备	/170
11.3	原辅材料的制备、综合利用与“三废”处理	/171
11.3.1	三氟乙酸乙酯的制备	/171
11.3.2	综合利用	/171
11.3.3	“三废”治理	/171
课后练习		/171
知识拓展 新药的研发过程		/172

- 12.1 合成路线设计与选择 /174
- 12.1.1 以具有结构的化合物为原料的合成路线 /174
- 12.1.2 以具有结构的化合物为原料的路线 /176
- 12.2 对硝基苯乙酮法制备氯霉素 /178
- 12.2.1 对硝基乙苯的制备(硝化) /178
- 12.2.2 对硝基苯乙酮的制备(氧化) /179
- 12.2.3 对硝基- α -溴代苯乙酮(简称溴化物)的制备(溴化) /180
- 12.2.4 对硝基- α -溴代苯乙酮六亚甲基四胺盐(简称成盐物)的制备(成盐) /181
- 12.2.5 对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐(简称水解物)的制备(水解) /182
- 12.2.6 对硝基- α -乙酰胺苯乙酮(简称酰化物)的制备(乙酰化) /183
- 12.2.7 对硝基- α -乙酰氨基- β -羟基苯丙酮(简称缩合物)的制备(缩合) /183
- 12.2.8 DL-苏式-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(简称混旋氨基物)的制备(还原) /184
- 12.2.9 D-(+)-苏式-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇的制备(拆分) /187
- 12.2.10 氯霉素的制备 /188
- 课后练习 /191
- 知识拓展 手性药物的拆分 /191

- 13.1 维生素的分类 /192
- 13.2 维生素 C /192
- 13.3 维生素 C 的合成路线设计与选择 /193
- 13.3.1 莱氏法 /193
- 13.3.2 两步发酵法 /194
- 13.3.3 全化学合成法 /195
- 13.3.4 其他方法 /195
- 13.4 莱氏法制备维生素 C /195
- 13.4.1 D-山梨醇的制备 /195
- 13.4.2 L-山梨糖的制备 /195
- 13.4.3 2,3,4,6-双丙酮基-L-山梨糖(双丙酮糖)的制备 /196
- 13.4.4 2,3,4,6-双丙酮基-L-2-酮基-古龙酸的制备 /197
- 13.4.5 粗品维生素 C 的制备 /197
- 13.4.6 粗品维生素 C 的精制 /198
- 13.5 两步发酵法生产维生素 C /198
- 13.5.1 D-山梨醇的制备(同上) /198
- 13.5.2 2-酮基-L-古龙酸微生物发酵液的制备 /198
- 13.5.3 2-酮基-L-古龙酸的制备 /199

13.5.4	粗品维生素 C 的制备	/200
13.5.5	粗品维生素 C 的精制	/201
13.6	莱氏法和两步发酵法的工艺比较	/202
13.7	生产中维生素 C 收率的计算	/203
	课后练习	/203
	知识拓展 维生素 C 系列产品的开发现状及维生素 C 衍生物的研究概况	/204

第14章 半合成青霉素和头孢菌素的制备

206

14.1	半合成青霉素	/206
14.1.1	半合成青霉素的分类	/206
14.1.2	半合成青霉素的制备方法	/206
14.2	半合成青霉素的制备	/207
14.2.1	6-氨基青霉烷酸的制备	/207
14.2.2	半合成青霉素的制备方法	/209
14.3	半合成头孢菌素的制备	/209
14.3.1	7-氨基头孢霉烷酸的制备	/210
14.3.2	头孢菌素Ⅳ的制备	/211
14.4	“三废”的治理措施	/215
	课后练习	/215
	知识拓展 生物制品与生化药物	/216

附录

217

附录 1	常用溶剂沸点、溶解性以及毒性	/217
附录 2	气体适用的干燥剂	/220
附录 3	液体适用的干燥剂	/221
附录 4	药物合成过程中常用干燥剂	/221
附录 5	常用有机溶剂的纯化方法	/222
附录 6	常用有机溶剂的性质及回收精制	/227
附录 7	化学原料药常用仪器检测方法	/229

参考文献

238

第1章 绪 论

1.1 化学制药工艺学的研究对象和内容

1.1.1 化学制药技术的含义及特点

化学制药技术是研究、设计和选用最安全、最经济和最简捷的化学合成药物工业生产途径的一门科学；也是研究、选用适宜的中间体和确定优质、高产的合成路线、工艺原理和工业生产过程，实现制药生产过程最优化的一门科学。

化学合成药物生产的特点有：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；基本上采用间歇生产方式；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。

医药工业是一个知识密集型的高技术产业。研究开发医药新产品和不断改进生产工艺是当今世界各国制药企业在竞争中求生存与发展的基本条件。它一方面要为创新的药物积极研究和开发易于组织生产、成本低廉、操作安全、不污染环境的生产工艺；另一方面要为已投产的药物，特别是产量大、应用面广的品种，研究和开发更先进的新技术路线和生产工艺。

1.1.2 化学制药工艺技术的内容

化学制药工艺技术是综合应用有机化学、分析化学、物理化学、药物化学、有机合成化学、制药工艺原理及设备课程的专门知识；且与化学工程学有着密切的关系，特别是与其他学科分支，如染料、农药、香料的化学及生产工艺学相互渗透；同时，它与医学、生物学等也有不可分割的联系。

通过本课程的学习，学生应掌握化学合成药物生产工艺原理，工艺路线的设计、选择和革新。根据原辅材料的来源情况和技术设备条件，从工业生产的角度出发，因地制宜地设计和选择工艺路线并掌握中试放大和生产工艺规程的基本要求。

化学合成药物生产工艺的研究可分为实验室工艺研究和中试放大研究两个先后相互联系阶段。如果是仿制已知的、不受专利保护的药物，必须要对所遴选的药物进行周密的调查研究。其目的是选择适合国情、经济合理的药物及其工艺路线；对该药的药理作用、临床疗

效、药物剂型、剂量，已有的合成路线和市场需求预测等写出调研报告。如果是创新药物的开发研究，则应对药性研究、临床评价、潜在市场等做出有分析的总结。在详尽占有资料的基础上进行认真的论证后，才能进行化学制药工艺路线的设计、选择或革新，以及工艺条件研究等各种方案的审议。

实验室工艺研究（小试工艺研究或小试）包括：考察工艺技术条件、设备与材质的要求，劳动保护、安全生产技术、“三废”防治、综合利用，以及对原辅材料消耗、成本等初步估算。在实验室工艺研究中，要求初步弄清各步化学反应规律并不断对所获得的数据进行分析、优化、整理。最后写出实验室工艺研究总结，为中试放大研究做好技术准备。

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

1.1.3 学习本课程的要求和方法

本课程是培养从事化学药物研制、生产及工艺设计的专门人才的主干课程。在学习有关专业基础课程的基础上、综合运用所学理论知识；掌握化学药物的有机合成、生产工艺和实验设计的基本理论和技能。学习本课程的基本要求：

- (1) 了解化学药品的特殊性和化学制药工业的特点；
- (2) 掌握化学制药工艺路线的设计与选择及其评价方法；
- (3) 掌握化学合成药物的工艺研究技术，反应条件与影响因素的考察是药物工艺研究的主要任务；
- (4) 熟悉中试放大、生产工艺规程和安全生产技术的内容和重要意义；
- (5) 熟悉药厂“三废”的防治。

为更好地把理论知识与生产实践密切结合起来，培养分析和解决化学制药工业生产中实际问题的能力，在学习本课程基本理论和基础知识的基础上，选择本教材中典型药物（如对乙酰氨基酚、布洛芬、氯霉素、维生素 C、半合成青霉素和头孢菌素等）的生产工艺过程及原理，深入讲授、讨论、查阅相关资料并与现场教学相结合。通过具体典型药物生产过程的学习，深入了解和掌握：

- ① 内外合成工艺路线的比较；
- ② 工艺路线的安排及影响因素（包括工艺流程、车间工艺设计）；
- ③ 药物生产中的原料、中间体、质量管理和产生的“三废”综合治理等。



1.2 化学制药工业的特点及其在化学工业中的地位

1.2.1 化学制药工业的特点

药品是直接关系到人们健康、生命安危的特殊产品，制药行业是一个特殊行业，其特殊性主要表现在：

(1) 药品质量要求特别严格。尽管其他产品也都要求质量符合标准，但很难与药品相比，药品质量必须符合《中华人民共和国药典》规定的标准和药品生产质量管理规范的要求。

(2) 生产过程要求高。在药品生产中，经常遇到易燃、易爆及有毒、有害的溶剂、原料和中间体，因此，对于防火、防爆、安全生产、劳动保护、操作方法、工艺流程设备等均有

特殊要求。

(3) 药品供应时间性强。社会需求往往有突发性(如灾情、疫情和战争),这就决定了医药生产要具有超前性和必要的储备。

(4) 品种多、更新快。

此外,医药产业也是高技术、高投入、高产出、高效益的产业。1991年3月,我国政府正式将医药产业列为高科技产业,其高科技的特点在于:

(1) 广泛使用高新技术。自第二次世界大战以来,制药工业技术进步迅速,高新技术往往在医药领域率先得到应用(如生物技术、太空制药技术等)。

(2) 科技资金投入比例大,制药行业研究开发费用往往高于其他行业。新药和新药开发企业在医药产业中具有极为重要的地位,药物的品种多、更新快,新药创制要求迫切,在发达国家,新药销售占药物总销售的80%左右,随着社会经济的进步和生活水平的提高,人们对康复保健也不断提出更多、更新、更高的要求,这就要求制药技术不断进步,不断开发出更多、更好的新药,以满足人们的需求。

1.2.2 化学制药工业在化学工业中的地位

化学合成药物自20世纪30年代磺胺药物问世以来,发展迅速,各种类型的化学治疗药物不断涌现;40年代抗生素的出现;50年代激素类药物的应用,维生素类药物的工业化生产;60年代新型半合成抗生素工业的崛起;70年代新有机合成试剂、新技术的应用;80年代生物技术兴起,使创新药物向疗效高、毒副作用小、剂量小等方向发展,对化学制药工业发展有着深远的影响。据报道,现今全球常用的化学药物约为1850种。其中523种是天然或半合成药物,另外的1327种为全合成药物。1961~1990年30年间,世界20个主要国家一共批准上市的新化学本体,即受专利保护的创新药物2071种,其中大部分是化学合成药物。

化学制药工业的发展速度不仅高于整个工业或化学工业的发展速度,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二位或第三位,并已成为许多经济发达国家的大产业。在美国最有发展前途的十大产业中,制药工业名列第三。

1.3 世界制药业的发展现状

1.3.1 世界制药工业的现状和特点

1.3.1.1 世界制药工业的现状

药品是广大人民群众防病治病、保护健康必不可少的重要物品,也是一种特殊商品。制药工业是与人类生活休戚相关的、长盛不衰的、长期高速发展的工业。2000年全世界医药产品销售总额为3680亿美元,其中化学合成药物2810亿美元,生物工程药物200亿美元,中药140亿美元。由于新药开发的加快、人口老龄化及人们对健康期望的提高,医药产品市场的增长速度高于经济综合增长速度。2001~2010年全世界医药产品市场以8%的速度递增,2010年已经超过7000亿美元。世界药品市场的大部分份额被少数国家、少数跨国制药公司所控制和垄断,其主要支撑点是近年开发成功的、可获得巨额利润的新药(new chemical entities, NCEs)。目前占世界人口20%的经济发达国家享有世界医药产品消费总额的80%,在不同国家之间医药品消费层次有显著差异。如甲氧苄啶(trimethoprim, TMP, 磺胺增效剂),全世界年用量达万吨,在广大发展中国家仍将其作为重要的抗感染药物而大量使用,而在经济发达国家主要作为牲畜用药。

经济发达国家普遍实行医疗保险制度,各国医疗保健事业随着国民经济的发展和人口老龄化而发展。这既促进医药产品的研制和生产的发展,又扩大了国际医药品贸易。国际医药品贸易额相当于世界医药品市场容量的30%~40%。无论是经济发达国家还是发展中国家,医药品的外贸依赖度都比较高。如我国在2001年上半年共使用进口药品504种,占总品种数的27.9%,进口总额达5.82亿美元。在国际上,医药产品是国际交换最大的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。世界制药工业的发展动向可概括为:高技术、高要求、高速度、高集中。

1.3.1.2 新药研究与开发的特点

创新药物研究是耗资大、周期长、风险高的系统工程,是一个必须由分子生物学、生物化学、有机化学、计算机化学、药理毒理学和临床医学等多学科合作完成的“集体项目”。新药研究的步骤主要包括:作用靶点的确认、先导化合物的发现和优化、临床前药效与药理学研究、临床研究、生产注册和商业化六个阶段。自始至终,需注重创新药物研究的专利策略。

以化学制药工业为主的制药工业是利润率高、专利保护周密、竞争激烈的工业。它的巨额利润主要来自于专利保护的创新药物。因为研究开发的风险和利润并存,如何运用最小的风险获取最高的利润是制药行业最关心的问题。世界很多国家都实行了专利制度,对创新药物、药物生产工艺、新剂型、新配方等创新内容给予一定时期的专利保护。此外,一些大宗药品由于采用最新合成技术和自动化技术,发挥规模生产效益;有的品种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,极大地增强了产品在国际市场上的竞争力。

与其他工业产品开发相比,新药研究与开发具有以下显著特点。

(1) 新药层出不穷,品种更新迅速 创新药物研究具有明显的群集现象,即一个重要技术突破及其市场成功性示范作用,迅速促进了技术扩散和模仿,而广泛的技术扩散与模仿造就了成群的、相互关联的技术进步成果。例如喹诺酮类抗菌药物,它们对细菌的DNA螺旋酶具有选择性抑制作用,通过抑制细菌的DNA合成发挥抗菌作用,具有抗菌广谱、抗菌活性强、不良反应少等优点。近40年来已化学合成了三万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、噁喹酸和吡咯酸等。1970~1977年间便被氟甲喹和吡哌酸所替代。1978年以后又出现氟喹诺酮类药物,如环丙沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、洛美沙星等。20世纪90年代后,又逐渐被左氟沙星、氟罗沙星和芦氟沙星替代。近年来又有加替沙星、吉米沙星和莫喜沙星等新品种出现。据报道这类品种已突破传统的抗菌作用领域,在抗病毒、抗肿瘤活性方面有新的作用。

新药研究开发是医药行业生生不息的源泉。随着社会的发展,生活水平的提高,药品市场的需求处于不断变化之中。直到不久前,新药研究的重点集中在医治那些对生命造成威胁或使患者日趋衰弱的疑难疾病,但现在人们已逐渐把注意力延伸到肥胖病、焦虑症、健忘症、抑郁症、失禁和关节炎等疾病的安全有效的治疗药物和疗法;要彻底治愈这些疾病似乎还是遥远的事,但是正在研制一些长期服用就能控制上述疾病的药物。另一方面是营养补剂与功能性食品的兴起,搭建起连接制药工业与食品工业的战略性桥梁。例如当前医药工业生产的维生素C和维生素E不仅是药品和营养保健品,而且大量用于各种食品饮料、化妆品及饲料中。

(2) 新药创制难度大、要求高、风险大 新药创制的难度愈来愈大,同时管理部门对药品的疗效和安全性的要求也愈来愈高,使得研究开发投资剧增。随着生活水平的提高,人们不仅要求有更多治疗疑难疾病的药物和保健药品,而且需要比现有药物疗效更高、耐受性更好的新药。同时,作为特殊商品,医药产品的消费方式多为被动消费,病患者购买的药品从