

普通高等教育药学类规划教材

化学制药工艺学

计志忠 主编

郭丰文 主审

6-43

中国医药科技出版社

普通高等教育药学类规划教材

化学制药工艺学

中国医药科技出版社

登记证号:(京)075号

内 容 提 要

本书是高等院校化学制药专业教材。一至六章为总论部分,内容包括制药工艺路线的设计和选择,化学合成药物的工艺研究,中试放大与生产工艺规程,以及药厂“三废”防治等。七至十一章为各论,以磺胺甲噁唑、氢化可的松、诺氟沙星、维生素C、氯霉素等5个药物为代表,介绍其生产工艺原理和生产工艺过程等。

本书可供化工类及药学类院校有关专业用作教材,也可供相关专业的教师、从事化学制药专业生产、科研及设计的技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

化学制药工艺学/计志忠等编著. —北京:
中国医药科技出版社, 1997. 11

ISBN 7-5067-1702-6

I. 化… I. 许… III. 药物-生产工艺; N. TQ460. 6

中国版本图书馆CIP数据核字(97)第12507号

中国医药科技出版社 出版

(北京市海淀区文慧园北路甲22号)

(邮政编码 100088)

本社激光照排室 排版

北京昌平精工印刷厂 印刷

全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm^{1/16} 印张 17^{1/2}

字数 407千字 印数 1—5000

1998年1月第1版 1998年1月第1次印刷

定价: 20.00元

前 言

本书是高等院校化学制药专业课教材。根据化学制药工业生产的特点，编者力图在1980年版《化学制药工艺学》教材和十多年来教学工作实践的基础上，按化学制药工艺路线的设计和选择、化学合成药物的工艺研究、催化和相转移催化、中试放大与生产工艺规程、药厂“三废”防治等章节组成总论，阐述化学制药工业生产的基本规律。

本书选择了磺胺甲噁唑、氢化可的松、诺氟沙星、维生素C、氯霉素等5个药物作为典型药物，进行具体探讨，使一般与个别相结合，以加深认识。着重于学生学会应用在基础课和专业基础课中所学的理论知识，剖析药物化学结构，探讨工艺路线设计、选择和研究；尽可能对生产方法和工艺体现其先进性。

考虑到化学制药专业的教学计划，把已广泛应用的实验设计方法作为一节，在教学时也可单独设课讲授；对某些内容，也可选择当地生产的典型药物深入讲解，并与现场教学等穿插进行。

本书第一到第五章由沈阳药科大学计志忠编写，其中第三章第六节实验设计方法由沈阳药科大学刘百里编写；第七章和第十章由华东理工大学王斐云编写；第六章和第十一章由沈阳药科大学刘仁涌编写；第八章由武汉化工学院汪树清编写；第九章由中国药科大学孔荣祖编写。全书由计志忠主编，国家医药局信息中心郭丰文研究员主审。

编者特别感谢郭丰文研究员对本书提供了有关资料，并给予具体指导及修改。

由于我们学识所限，编写工艺学教材缺乏经验，对于在资料选材和理论与实际问题的结合上，存在的缺点和错误，恳切希望各校使用时提出批评、指正；以俾进一步丰富和完善。

编 者

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 化学制药工艺学的研究对象和内容	(1)
一、化学制药工艺学的研究对象	(1)
二、化学制药工艺学的内容	(1)
三、学习本课程的要求和方法	(2)
第二节 化学制药工业的特点及其在化学工业中地位	(2)
一、化学制药工业的特点	(2)
二、化学制药工业在化学工业中地位	(3)
第三节 国内外化学制药工业的发展和现状	(4)
一、国外化学制药工业发展的特征和趋向	(4)
二、我国化学制药工业发展和前景	(5)
第二章 药物工艺路线的设计和选择	(7)
第一节 概述	(7)
第二节 药物工艺路线的设计	(8)
一、类型反应法	(10)
二、分子对称法	(15)
三、追溯求源法	(18)
四、模拟类推法	(21)
五、光学异构药物的拆分	(26)
第三节 药物工艺路线的评价与选择	(32)
一、化学反应类型的选择	(32)
二、合成步骤和总收率	(34)
三、原辅材料供应	(35)
四、原辅材料更换和合成步骤改变	(36)
第三章 合成药物工艺研究	(45)
第一节 概述	(45)
第二节 反应物的浓度与配料比	(46)
一、化学反应过程	(47)
二、反应配料比	(50)
第三节 溶剂的选择和溶剂化效应	(52)
一、反应时的溶剂和溶剂化效应	(52)
二、重结晶时溶剂的选择	(58)
三、关于溶剂的极性和分类	(59)

第四节	反应温度与压力	(6 1)
一、	反应温度	(6 1)
二、	反应压力	(6 4)
第五节	药品质量监控和工艺研究中的过渡试验	(6 5)
一、	原辅材料、中间体的质量监控	(6 5)
二、	反应终点的监控	(6 6)
三、	化学原料药质量的考察	(6 6)
四、	原辅材料规格的过渡试验	(6 7)
五、	反应条件极限试验	(6 7)
六、	设备因素和设备材质	(6 8)
第六节	试验设计及优选方法	(6 8)
一、	正交试验设计及优选方法	(6 9)
二、	均匀设计及优选方法	(7 1)
三、	单纯形优化法	(7 7)
第四章	催化和相转移催化	(8 0)
第一节	催化剂和酸碱催化	(8 0)
一、	催化作用的基本特征	(8 0)
二、	催化剂的活性及其影响因素	(8 1)
三、	酸碱催化	(8 2)
第二节	相转移催化	(8 5)
一、	相转移催化剂	(8 6)
二、	相转移催化反应历程	(8 9)
三、	溶剂	(9 1)
四、	烷基化反应	(9 2)
五、	其他应用相转移催化的反应	(1 0 1)
第三节	酶催化 (微生物催化)	(1 0 4)
一、	酶的特性	(1 0 4)
二、	酶催化反应的特点	(1 0 5)
三、	固定化酶及其性质	(1 0 6)
四、	固定化酶和固定化细胞在医药工业上的应用	(1 0 8)
第五章	中试放大与生产工艺规程	(1 1 5)
第一节	中试放大的研究内容	(1 1 5)
一、	概述	(1 1 5)
二、	中试放大的重要性和现状	(1 1 5)
三、	中试放大的研究	(1 1 6)
第二节	物料衡算	(1 2 0)
一、	物料衡算的理论基础	(1 2 1)
二、	确定物料衡算的计算基准及每年设备操作时间	(1 2 1)

三、收集有关计算数据和物料衡算步骤	(122)
四、车间总收率	(123)
五、物料计算的步骤	(123)
第三节 生产工艺规程	(124)
一、生产工艺规程的主要作用	(124)
二、制订生产工艺规程的原始资料和基本内容	(125)
三、生产工艺规程的制订和修订	(126)
第六章 化学制药厂“三废”的防治	(128)
第一节 概述	(128)
一、环境保护的重要性	(128)
二、关于防治“三废”的一些方针政策	(129)
三、化学制药厂“三废”的特点	(129)
第二节 防治污染的主要措施	(130)
一、研究少污染或无污染的生产工艺	(130)
二、循环使用与无害化工艺	(132)
三、回收利用与资源化	(133)
四、加强设备管理	(134)
第三节 废水的处理	(134)
一、基本概念	(134)
二、废水由来及污染控制指标	(135)
三、废水治理的基本方法	(136)
四、各类废水的处理	(137)
五、废水的生化处理法	(139)
第四节 废气和废渣的处理	(149)
一、废气的处理	(149)
二、废渣的处理	(151)
第七章 磺胺甲噁唑(磺胺甲基异噁唑)的生产工艺原理	(154)
第一节 概述	(154)
第二节 合成路线及其选择	(154)
一、氨苯磺胺钠(磺胺钠盐)与3-氯-5-甲基异噁唑的缩合	(155)
二、对氨基苯磺酰氯类化合物与3-氨基-5-甲基异噁唑的缩合	(155)
三、由腈氧化合物合成磺胺甲噁唑	(161)
第三节 3-氨基-5-甲基异噁唑的生产工艺原理及其过程	(163)
一、5-甲基异噁唑3-甲酰胺的制备	(163)
二、3-氨基-5-甲基异噁唑的制备	(167)
第四节 磺胺甲噁唑的生产工艺原理及其过程	(170)
一、对乙酰氨基苯磺酰氯的制备	(170)
二、3-(对乙酰氨基苯磺酰胺基)-5-甲基异噁唑的制备	(173)

三、磺胺甲噁唑的制备	(174)
第五节 “三废”治理及综合利用	(175)
一、甲醇、乙醇混合醇的处理	(175)
二、5-甲基异噁唑 3-甲酰胺母液废水的处理	(175)
三、3-氨基-5-甲基异噁唑碱性废水的处理	(175)
四、水解废水和精制废水的处理	(175)
五、废活性炭的处理	(175)
第八章 氢化可的松的生产工艺原理	(177)
第一节 概述	(177)
第二节 合成路线及其选择	(178)
第三节 生产工艺原理及其过程	(181)
一、 $\Delta^{5,16}$ -孕甾二烯-3 β -醇-20-酮-3-醋酸酯的制备	(182)
二、16 α 、17 α -环氧黄体酮的制备	(185)
三、17 α -羟基黄体酮的制备	(187)
四、 Δ^4 -孕甾烯-17 α 、21-二醇 3, 20-二酮的制备	(189)
五、氢化可的松的制备	(190)
第四节 原辅材料的制备, 综合利用与“三废”治理	(192)
一、原辅材料的制备	(192)
二、副产物的综合利用	(193)
三、“三废”治理	(194)
第九章 诺氟沙星(氟哌酸)的生产工艺原理	(197)
第一节 概述	(197)
第二节 合成路线及其选择	(198)
一、先合成喹诺酮酸环再引入哌嗪基的合成路线	(198)
二、先引入或形成哌嗪环再合成喹诺酮酸的合成路线	(202)
第三节 3-氯-4-氟苯胺和原甲酸三乙酯的生产工艺原理及其过程	(203)
一、以邻二氯苯为原料制备 3-氯-4-氟苯胺	(203)
二、原甲酸三乙酯的制备	(205)
第四节 诺氟沙星的生产工艺原理及其过程	(207)
一、乙氧亚甲基丙二酸二乙酯的制备	(207)
二、3-氯-4-氟苯胺基亚甲基丙二酸二乙酯的制备	(208)
三、7-氯-6-氟-4-氧-3-喹啉甲酸乙酯的制备	(208)
四、1-乙基-7-氯-6-氟-4-氧-3-喹啉甲酸的制备	(209)
五、诺氟沙星的制备	(211)
第五节 进一步改革诺氟沙星生产工艺的途径	(211)
一、诺氟沙星生产工艺中存在的问题	(211)
二、改革诺氟沙星生产工艺的途径	(212)
第十章 维生素 C(L-抗坏血酸)的生产工艺原理	(215)

第一节 概述	(215)
一、概况	(215)
二、维生素C的研究进展	(215)
第二节 合成路线及其选择	(216)
一、以半乳糖醛酸为原料	(217)
二、以L-苏力糖为原料	(217)
三、以D-葡萄糖为原料	(218)
第三节 用山梨醇两步发酵法生产维生素C的生产工艺原理及其过程	(223)
一、D-山梨醇的制备	(223)
二、2-酮基-L-古龙酸的制备(两步发酵法)	(225)
三、维生素C粗品的制备	(230)
四、维生素C的精制	(231)
第四节 用山梨醇双酮糖法生产维生素C的生产工艺原理及其过程	(232)
一、2, 3, 4, 6-二丙酮-L-山梨糖的制备	(232)
二、2, 3, 4, 6-二丙酮-L-古龙酸的制备	(233)
三、维生素C粗品的制备	(234)
四、维生素C的精制	(234)
第五节 “三废”治理及综合利用	(235)
一、提取工序“三废”处理	(235)
二、转化工序“三废”处理	(235)
三、精制工序“三废”处理	(235)
第十一章 氯霉素的生产工艺原理	(236)
第一节 概述	(236)
第二节 合成路线及其选择	(237)
一、以具有苯甲基结构的化合物为原料的合成路线	(238)
二、以具有苯乙基结构的化合物为原料的合成路线	(240)
第三节 对硝基苯乙酮的生产工艺原理及其过程	(243)
一、对硝基乙苯的制备	(243)
二、对硝基苯乙酮的制备	(246)
第四节 对硝基- α -乙酰氨基- β -羟基苯丙酮的生产工艺原理及其过程	(250)
一、对硝基- α -溴代苯乙酮的制备	(250)
二、对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐的制备	(251)
三、对硝基- α -乙酰氨基苯乙酮的制备	(253)
四、对硝基- α -乙酰氨基- β -羟基苯丙酮的制备	(255)
第五节 氯霉素的生产工艺原理及其过程	(256)
一、DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1, 3-丙二醇的制备	(256)
二、DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1, 3-丙二醇的拆分	(259)
三、二氯乙酸甲酯的制备	(261)

四、氯霉素的制备	(263)
第六节 综合利用与“三废”处理	(263)
一、邻硝基乙苯的利用	(264)
二、L-(+)-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(右旋“氨基醇”)的利用	(264)
三、异丙醇铝-异丙醇还原后水解母液的利用	(265)
四、硝基化合物废水的处理	(266)
五、含氰废水的处理	(266)

第一章 绪 论

第一节 化学制药工艺学的研究对象和内容

一、化学制药工艺学的研究对象

化学制药工艺学是药物研究和开发中的重要组成部分；它是研究、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。

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。

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。

二、化学制药工艺学的内容

化学制药工艺学是综合应用理论有机化学、分析化学、物理化学、药物化学、有机合成化学、制药化工过程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、潜在市场等作出有分析的总结。在详尽占有资料的基础上进行认真地论证后，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（习称小试工艺研究或小试）包括：考查工艺技术条件、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，为中试放大研究作好技术准备。

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，制订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，制订出生产工艺规程。

三、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、生产工艺和试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，可根据各地区条件和特点，选择本教材中典型药物（如磺胺甲噁唑、氯霉素、维生素C等）的生产工艺原理，深入讲授并与现场教学穿插进行。通过具体典型药物的学习，深入了解：①国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原料、中间体，质量管理和“三废”综合治理等。

第二节 化学制药工业的特点及其在化学工业中地位

一、化学制药工业的特点

化学制药工业是和人类生活休戚相关的，常盛不衰、长期高速发展的工业。化学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。许多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各国国民经济的发展和人口老龄化而发展；这既促进本国医药品生产的发展，也扩大了国际药品贸易。国际药品贸易额相当于世界药品市场容量的35~40%。无论是发达国家还是发展中国家，药品的外贸依赖度都比较高。

许多国家的制药工业发展速度多年来都高于其他工业的发展速度（表1-1）。

随着人们生活水平的提高，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，医药品作为商品的消费方式，绝大部

分是被动消费，病患者购买的药品从品种到数量是由医生指定，而不是消费者自由选择的。

表 1-1 制药工业与其他工业的发展速度对比^[1,2] (年平均递增率,%)

国家	1970~1975年			1975~1980年			1980~1985年			90年代
	制药工业	化学工业	整个工业	制药工业	化学工业	整个工业	制药工业	化学工业	整个工业	制药工业
美国	6.4	4.1	1.8	7.1	7.0	4.5	2.9	3.1	2.6	10
日本	7.3	2.9	1.9	12.6	7.6	7.2	4.5	4.0	4.0	9
前联邦德国	3.7	2.9	0.6	7.1	1.7	3.4	6.4	2.3	0.5	8 (德国)
中国	6.7	9.5	9.1	12.2	11.7	9.2	14.9	3.6	11.9	21

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。药政部门对药品生产的要求也越来越高；故而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)，《实验室试验规范》(GLP)。GMP是药品生产和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《临床试用规范》(GCP)和医药商品流通过程中的《医药商品质量管理规范》(GSP)等^[3]。

国际上，化学制药工业是一个以新药研究与开发为基础的工业。新药研究与开发主要包括以下几个方面：①创制新颖的化学结构类型的新化学本体(NCE_s) (突破性新药研究开发)；②模仿性(“me-too”)新药创制，即在不侵犯别人专利权的情况下，对新出现的、很成功的突破性新药进行较大的化学结构改造，寻找作用机理相同或相似，并具有某些优点的新化学本体；③已知药物的化学结构修饰以及单一对映体或异构体的研究和开发(延伸性研究开发)；④应用生物技术开发新的生化药品；⑤现有药物的药剂学研究开发(应用新辅料或制剂新技术，提高制剂质量、研究开发新剂型、新的给药系统和复方制剂等)；⑥新技术路线和新工艺的研究开发。上述①②③和④在我国《新药审批办法》^[4]中都属于一类新药开发研究；⑤属于三类新药开发研究，主要是应用药剂学方法开发新药；⑥则为制药工艺研究开发的范围。在审批新药(NCE_s)时，原料药的生产工艺、质量标准、稳定性等都是重要的内容。

化学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；对创新药物(NCE_s)、药物生产工艺、新剂型、新配方，只要是创新的都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，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，极大地增强其在国际市场上的竞争实力。

二、化学制药工业在化学工业中地位

化学合成药物自本世纪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，剂量少方向发展，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（NCEs），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。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。

第三节 国内外化学制药工业的发展和现状

一、国外化学制药工业发展的特征和趋向^[2,5,6]

化学制药工业是未受经济衰退因素影响的工业；它的发展水平是经济发展程度与文明程度的重要标志之一。1994年世界药品市场销售额约2561亿美元，比1989年增长43%，预计到2000年世界药品销售额将增加到3900亿美元。目前占世界人口20%的经济发达国家，享有世界药品消费总额之80%。

今后世界制药工业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) 新药层出不穷，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多个化合物并进行抗菌筛选。1962~1969年间研究开发成功的有：萘啶酸（Nalidixic acid）、噁唑酸（Oxalinic acid）和吡咯酸（Piromidic acid）等。1970~1977年间便被氟甲喹（Flumequine）和吡哌酸（Pipemidic acid）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，Ciprofloxacin），洛美沙星（洛美氟哌酸，Lomefloxacin, Ny-198）和氧氟沙星（氟嗪酸，Ofloxacin）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) 新药创制的难度愈来愈大，管理部门对药品的疗效和安全性的要求愈来愈高，使研究开发的投资剧增。同时，新药研究开发是长期的、连续性的；且有极大的风险性。要适应在高技术领域竞争，就需要耗费巨额资金。在经济发达的国家，研究开发费用占营业额的百分比（ $C/A \approx 6.3\%$ ， $C/B \approx 17.7\%$ ）超过了营业额利润率（ $D/A \approx 5.2\%$ ）^①。

(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达15%，其中获得博士、硕

① A—总营业额，B—医药品营业额，C—研究开发费，D—总利润额。

士学位的占科研人员的 26.7%。

2. 巨型企业增多

发达国家的制药企业通过兼并, 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。以法国为例, 1950 年有制药企业 1960 个, 1970 年有 880 个, 1980 年有 392 个, 1989 年减少到 358 个, 又如 1990 年的 10 个月内日本制药公司的兼并事件就发生 36 起。而 1979~1989 年的 10 年间总共只有 10 起⁽⁵⁾。他们都采取科研、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。他们还着眼于未来, 对于有希望成为大宗品种的药品, 如萘普生哌嗪盐(Piproxen)、雷尼替丁(Ranitidine)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; 它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。1991 年世界主要药品市场的规模依次是美国(占总销售额 30.27%)、日本(15.90%)、德国(7.21%)、法国(6.62%)、意大利(6.29%)、英国(3.21%)、西班牙(2.70%)、比利时(0.93%)、荷兰(0.79%)等。

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。这是制药工业突出的课题⁽⁶⁾。要研究开发出好品种或先进的生产工艺, 才能振兴企业。因此, 信息成为制药工业企业的中心环节; 无论在创制新药和药品工业生产期间, 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, 使医药品生产循着安全、有效和规范化发展。

二、我国化学制药工业发展和前景^(7,8)

我国化学原料药的工业生产在旧中国基本上是空白。新中国成立后, 化学制药工业迅速发展, 经 40 多年发展, 现已形成了从生产、经营、科研、教育、设计、质检等比较配套的工业体系。拥有大中型企业近 300 家, 医药职工达百余万人(不包括传统医药)。在列入全国大型企业的 77 家医药企业中有 68 家是化学制药厂。

在我国, 50 年代的化学制药工业主要是通过仿制, 解决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。先后已试制和投产了 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。生产技术和工艺水平也不断提高, 化学合成原料药, 如氯霉素、磺胺嘧啶、咖啡因、维生素 B₁、维生素 B₆ 等不断改进生产工艺, 技术指标显著提高; 萘普生、扑热息痛、诺氟沙星等新工艺均已接近国际先进水平, 还研究开发了维生素 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。创制新化学合成药和抗生素共 60 余种, 发现中药有效成分 40 余种。我国已拥有一批以蒿甲醚、青蒿琥酯、异喹甲、利福喷丁、卡前列甲酯、榄香烯等为代表的自主创新品种。

80 年代以来, 化学制药工业以年均 17.5% 的速度持续高速增长, 至 1992 年工业总产值在 1980 年基础上翻了 3 番。化学制药工业企业逐步向大型化、专业化发展。24 大类化学

原料药年产量达 26 万 t, 其中 1/3 供出口。外贸出口额增长 3.6 倍; 企业数增长 1 倍, 固定资产原值增长 3 倍(已达到 120 亿元)^[9]。我国已在国外兴办了近 20 个医药生产企业, 一批跨国公司正在筹建中, 可见我国化学制药工业中原料药生产在国际市场上已有了一定的位置。

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, 特别是有些产品质量与经济发达国家存在一定差距, 还达不到国际同类产品水平。产品更新换代的周期长, 特别是化学合成原料药仍处于仿制性开发为主的阶段; 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(习称西药或化学合成药为主)并存, 各有优势, 相辅相成; 但在市场经济中它们则又是竞争对手。据近 20 年来统计, 现代药品(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。这提示我们: 需要实行中西药结合; 走有中国特色的发展制药工业的新路子。

90 年代我国化学制药工业发展战略的根本任务: 为实现我国医药事业的现代化必须加强人才和技术准备, 通过人才培养、技术改造, 为制药事业的进一步发展和现代化奠定稳固的基础。这一时期应重点围绕提高产品质量, 开发新品种, 提高经济效益, 抓好医药科研、医药教育和医药经济总体素质。

参 考 文 献

- [1] 王明轩: 中国医药报, 1993 年 9 月 30 日第一版。
- [2] Scirip, 2094, 1996, p. 18. Ibid, 2096, 1996, p. 17.
- [3] 吴德政: 国外医学(药学分册) 3, 156, 1986.
- [4] 中华人民共和国卫生部制定发布《新药审批办法》(1985 年 7 月 1 日施行)
关于新药审批管理的若干补充规定(1988 年 1 月 20 日发布), 中华人民共和国卫生部。
关岳, 中国医药报, 1992 年 1 月 30 日第二版。
- [5] Scirip, 1609, 1991, p. 19.
李以欣: 中国医药工业杂志, 28(2) 1997, 96.
- [6] Scirip, 1416, 1989, p. 25.
国外药讯, 9, 13, 1989.
- [7] 中国医药报, 1991 年 1 月 17 日第一版, 卜绮成: 中国医药报, 1993 年 3 月 11 日第一版。
- [8] 俞正威: 药学进展, 13(4) 1989, 50 页。
- [9] 陈碧瑾: 中国药房, 2(2) 1991, 1 页。
Ibid, 2(3) 1991, 5 页。

(沈阳药科大学 计志忠)

第二章 药物工艺路线的设计和选择

第一节 概 述

化学合成药物一般由化学结构比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（习称全合成）；或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（习称半合成）。在多数情况下，一个化学合成药物往往可有多种合成途径；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。在化学制药工业生产中，首先是工艺路线的设计和选择，以确定一条最经济、最有效的生产工艺路线。

在药物化学和药物合成反应等课程中，已经探讨过新药研究和化学合成方法。在新药创制中，首先是通过筛选，发现先导化合物，合成一系列目标化合物，优选出最佳的有效化合物；其次是对被认为有开发前景的有效化合物，进行深入的药效学、毒理学、药代动力学等药理学研究，化学稳定性研究和药物剂型、生物利用度等药剂学研究。在后一阶段，要合成一定数量的有效化合物，供试验研究应用，所需数量通常较少；即使开始进入临床试用阶段（称研究性新药，IND），用量也不大。这个阶段，一般只注重产品质量、稳定性、药效等。化学合成也只是在实验室规模进行。这个阶段一般是讲究速度而不太讲究经济问题。当IND在临床试验显示出优异疗效和优良性质之后，便要加紧进行生产研究，并根据社会的潜在需要确定生产规模。这时必须把药物工艺路线的工业化、最优化和降低生产成本放在首位。

药物生产工艺路线是药物生产技术的基础和依据。它的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。特别是对分子结构复杂，化学合成步骤较多的药物，它的工艺路线设计和选择尤其重要。必须探索工艺路线的理论和策略，寻找化学合成药物的最佳途径，使它适合于工业生产；同时，还必须认真地考虑经济问题。合成一种药物，由于采用的原料不同，其合成途径与工艺操作方法、“三废”治理等亦随之而异；最后所得产品质量、收率和成本也有所不同，甚至差别悬殊。理想的药物工艺路线应该是：①化学合成途径简易，即原辅材料转化为药物的路线要简短；②需用的原辅材料少且易得，并有足够数量的供应；③中间体容易以较纯形式分离出来，质量合乎要求的标准，最好是多步反应连续操作；④可在易于控制的条件下进行制备，如安全、无毒；⑤设备条件要求不苛刻；⑥“三废”少并且易于治理；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。

药物生产工艺路线的设计和选择，必须先对类似的化合物进行国内外文献资料的调查研究和论证工作。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；写出文献总结和生产研究方案（包括多条技术路线的对比试验）。新药的生产研究还必须与我国卫生部制定发布的《新药审批办法》相衔接，该《办