



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

制药工程 原理与设备

第二版

袁其朋 梁 浩 主编

ZHIYAO GONGCHENG
YUANLI YU SHEBEI



化学工业出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

制药工程 原理与设备

第二版

袁其朋 梁 浩 主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

《制药工程原理与设备》(第二版)是普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

本书共九章,全面系统地介绍了制药工程的原理与设备。本书内容涉及制药工业的各个环节,包括化学制药、生物制药、中药和天然药、制药分离工程、制剂工程、连续制药技术工程、药品包装工程和药品车间设计工程。在介绍各项制药工程原理的同时,还对制药设备和生产工艺予以介绍,以增强实用性。

《制药工程原理与设备》(第二版)适合全国高等学校药学、制药工程、药物制剂及相关专业师生使用,也可供制药行业从事研究、设计和生产的工程技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

制药工程原理与设备/袁其朋,梁浩主编. —2版.

北京:化学工业出版社,2017.9

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-122-30045-4

I. ①制… II. ①袁… ②梁… III. ①制药工业-化工原理-中医学院-教材②制药工业-化工设备-中医学院-教材 IV. ①TQ460

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第149351号

责任编辑:杜进祥 何 丽

责任校对:王素芹

文字编辑:孙凤英

装帧设计:关 飞

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:高教社(天津)印务有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张18½ 字数491千字 2018年5月北京第2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:45.00元

版权所有 违者必究

前 言

制药工业与人类的健康密切相关,是当今国际公认的发展最快、经济潜力巨大、前景广阔的高新技术产业之一。世界各国均将制药工业列为未来优先发展的优势产业,在全球化背景下成为世界各国经济实力竞争的关键。制药工业与人们生活息息相关,是一种知识密集型的高技术产业,被誉为“朝阳产业”之一。目前,作为国民经济发展的重要推动力,我国制药工业正加速驶入发展快车道。《制药工程原理与设备》自2009年出版以来,已受到许多兄弟院校及相关行业读者的支持与肯定。纵观全球制药行业的发展态势,新技术、新工艺和新设备层出不穷,对制药人才的专业素质也提出了更高的要求。为此,我们对该书进行了修订和更新,以体现教材的先进性、时代性和制药领域的发展前沿。

在本书结构安排方面仍保持原有特点,着重介绍了制药工业所涉及的各个环节和关键设备。为了突出教材的先进性,对第2章、第3章和第4章中的新进展和展望内容进行了更新和补充,并在第3章中新增了基因工程制药和合成生物学制药等相关内容。由于制药技术发展迅速,本书还新增了连续制药技术原理与设备作为第7章内容,以体现教材的前瞻性。为保证教材主体内容的完整性和系统性,第二版教材删除了制药工程中的质量管理与控制章节,新增了药厂车间工艺设计的内容。此外,为便于学生更好地掌握教学内容,新版教材各章节均增加了本章导读、进展与技术、本章小结和思考题,并对各章节的参考文献进行了更新。

本书第二版由北京化工大学袁其朋、梁浩担任主编,郑国钧、赵会英和周延担任副主编。参与各章编写人员如下:第1章,袁其朋、程春会;第2章,郑国钧;第3章,袁其朋、李妍;第4章,梁浩、张育眉、韦永琴;第5章,程立、梁浩;第6章,赵会英;第7章,袁其朋、陈振娅;第8章,谢瑞、邓炳华;第9章,周延、孙姗姗。全书由袁其朋、梁浩拟订编写大纲和框架,确定编写思路。书稿编写完成后,由袁其朋、梁浩统稿、定稿。另外,丁润生、刘泽勋、林菲菲、姜淑慧(按姓氏笔画排列)参与了本书的文字编辑和材料整理等工作。

虽然作者精心撰写,但是由于水平所限,不免有一些局限性和不足,恳请相关各校师生以及科技工作者在使用过程中提出批评意见,以供进一步修改。

编 者

2017年10月

第一版前言

制药工业是我国国民经济和人民健康事业的重要支柱产业，具有广阔的发展前景。加快发展制药工业，创建具有自主知识产权的制药创新体系，对促进国民经济又好又快的发展，具有十分重要的战略意义。近年来，我国制药工业取得了长足的进步，但与发达国家相比，在新药创制、制药工艺与工程等领域仍有一定差距。

制药工程是建立在化学、药学、生物技术和工程学基础上的新兴交叉学科，主要解决药品生产过程中的工艺、工程问题和实施“药品生产质量管理规范”(GMP)，实现药品的规模化生产和规范化管理。通过研究化学或生物反应及分离等单元操作工艺及设备，探索药物制造的基本原理及实现工业化生产的工艺、工程技术，包括新工艺、新设备、GMP改造等方面的研究、开发、放大、设计、质控与优化等。

本书全面介绍了制药工业所涉及的各个环节，包括化学制药、生物制药、中药和天然药、制药分离工程、制剂工程、药品包装工程、药品质量控制工程等。不仅有扎实的理论基础，而且结合典型产品的整个制造过程进行阐述，做到理论密切联系实践。力求反映现代医药行业的发展方向，努力体现生物技术制药、化学制药、中药制药领域的发展前沿。通过对本书的学习，可以系统地掌握制药工艺技术的基本原理、理论和方法，掌握制药过程的主要设备、主要工艺技术和关键操作要点，并能够运用所学知识进行制药工程的创新。

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材，主要供全国高等学校药学专业、制药工程专业、药物制剂专业及相关专业教学使用，也可作为制药行业从事研究、设计和生产的工程技术人员参考用书。

本书各章编写人员如下：第1章，袁其朋、程冰；第2章，郑国钧；第3章，袁其朋、李晔；第4章，梁浩、刘宏；第5章，袁其朋、陆晶晶、杜雪岭；第6章，赵会英；第7章，梁浩、侯晓丹；第8章，李文进、邵波。

本书虽竭力全面介绍制药工程的原理与设备，但由于制药工业的发展日新月异，因此书中疏漏之处在所难免，敬请读者批评指正。

编 者

2009年7月

目 录

第1章 绪 论 1

本章导读 1

1.1 制药工程概念 1

1.2 制药工业的特点及发展 3

1.2.1 现代制药工业的基本特点 3

1.2.2 国内外发展概况 4

1.2.3 现代制药工业的发展 5

1.2.4 制药工业与环境保护 6

1.3 制药工程技术的作用和创新 7

1.4 制药设备的分类及发展 7

1.4.1 制药设备的分类 7

1.4.2 制药设备的现状及发展趋势 8

本章小结 9

思考题 9

参考文献 9

第2章 化学制药原理与设备 10

本章导读 10

2.1 化学药物概述 10

2.2 化学药物合成及工艺基本原理 11

2.2.1 化学反应类型的选择 11

2.2.2 单元反应的顺序安排 12

2.3 药物合成工艺的优化 17

2.3.1 反应物的浓度与配料比 17

2.3.2 化学反应过程 18

2.3.3 反应物浓度与配料比的确定 19

2.3.4 反应溶剂和重结晶溶剂 20

2.3.5 反应温度 22

2.3.6 催化剂 23

2.4 化学制药设备 26

2.4.1 设备材质及其防腐 26

2.4.2 化学制药设备 28

2.4.3 间歇操作釜式反应器 31

2.5 化学制药技术的新进展与展望 35

2.5.1 概述 35

2.5.2 自动化技术在化学制药生产中的应用	35
本章小结	36
思考题	37
参考文献	37

第3章 生物制药工程原理与设备 38

本章导读	38
3.1 生物制药概述	38
3.1.1 生物制药定义	38
3.1.2 生物制药发展史	38
3.1.3 现行生物制药产业的特点	39
3.1.4 生物制药设备	39
3.2 微生物发酵制药的原理与设备	40
3.2.1 微生物发酵制药概述	40
3.2.2 微生物发酵制药原理	40
3.2.3 微生物发酵制药的相关设备	43
3.2.4 发酵过程的影响因素及调控	45
3.2.5 微生物发酵制药的应用实例	47
3.3 动植物细胞制药的原理与设备	53
3.3.1 动植物细胞制药概述	53
3.3.2 动植物细胞制药原理	55
3.3.3 动植物细胞制药的相关设备	55
3.3.4 动植物细胞制药的应用实例	59
3.4 酶工程制药的原理及设备	64
3.4.1 酶工程制药概述	64
3.4.2 酶工程制药的原理	65
3.4.3 酶工程制药的相关设备	65
3.5 基因工程制药	67
3.5.1 基因工程制药概述	67
3.5.2 基因工程制药的原理	68
3.5.3 外源基因表达系统	68
3.5.4 基因工程菌株的构建	69
3.6 合成生物学制药	69
3.6.1 合成生物学制药概述	69
3.6.2 合成生物学制药原理	70
3.6.3 合成生物学调控方法	70
3.6.4 常用的基因组编辑技术	72
3.6.5 合成生物学制药的应用实例	75
3.7 生物制药技术的新进展与展望	80
本章小结	81
思考题	81
参考文献	81

第4章 中药与天然药物制药技术与工程..... 83

本章导读 83

4.1 中药与天然药物概述 83

4.1.1 古代药物知识的起源和积累 83

4.1.2 现代中药科学的发展和概况 84

4.1.3 关于中药和天然药物的基本知识 85

4.2 中药与天然药物原材料质量控制 87

4.2.1 中药材料质量控制 87

4.2.2 中药饮片质量控制 87

4.3 中药与天然药物制药的工业生产及设备 88

4.3.1 概述 88

4.3.2 粉碎 89

4.3.3 浸提 89

4.3.4 分离和纯化 89

4.3.5 制剂 89

4.3.6 原料药设备 90

4.4 中药与天然药物研制的现状与发展前景 102

4.4.1 世界传统医药发展概况 102

4.4.2 我国中药与天然药物研制的现状 103

4.4.3 中药与天然药物研制的发展前景 104

本章小结 104

思考题 104

参考文献 105

第5章 制药分离原理与设备 106

本章导读 106

5.1 制药分离工程概述 106

5.1.1 背景 106

5.1.2 制药分离工程简介 106

5.1.3 制药工程分离设备 106

5.2 萃取过程及设备 107

5.2.1 萃取的概念和基本理论 107

5.2.2 不同萃取体系及方法 108

5.2.3 萃取设备及应用实例 113

5.2.4 浸取设备及应用实例 122

5.2.5 超临界萃取设备及应用实例 124

5.3 过滤和离心过程及设备 127

5.3.1 过滤 127

5.3.2 离心 130

5.4 膜分离过程及设备 133

5.4.1	膜分离的概念和基本理论	134
5.4.2	常用膜组件	135
5.4.3	膜设备及应用实例	138
5.5	色谱分离	143
5.5.1	概述	143
5.5.2	色谱理论基础	148
5.5.3	色谱分离应用	148
5.6	电泳分离技术	149
5.6.1	电泳概述	149
5.6.2	电泳理论基础	150
5.6.3	电泳分类与相关应用	150
5.7	干燥技术	155
5.7.1	干燥概述	155
5.7.2	干燥理论基础	155
5.7.3	干燥技术分类与相关设备	155
5.7.4	干燥技术应用实例	157
5.8	结晶分离	158
5.8.1	结晶概述	158
5.8.2	结晶理论基础	158
5.8.3	结晶相关设备与应用实例	159
5.9	蒸馏技术	160
5.9.1	蒸馏概述	160
5.9.2	蒸馏理论基础	160
5.9.3	制药行业中相关蒸馏技术与设备	161
5.9.4	分子蒸馏技术在医药行业中的应用	164
本章小结		165
思考题		166
参考文献		166

第6章 药物制剂工艺与设备 168

本章导读		168
6.1	药物制剂生产原理和工艺简介	168
6.1.1	液体制剂	168
6.1.2	气雾剂、喷雾剂与粉雾剂	169
6.1.3	半固体制剂	170
6.1.4	固体制剂	170
6.1.5	注射剂	176
6.1.6	口服缓释、控释制剂	178
6.1.7	靶向给药系统	180
6.1.8	微球与微囊	181
6.1.9	纳米粒	183
6.1.10	纳米/亚纳米乳	184

6.1.11 脂质体	185
6.1.12 经皮给药系统	186
6.1.13 固体分散、包合与 3D 打印技术	189
6.2 药物制剂生产设备	191
6.2.1 液体灭菌制剂生产设备	191
6.2.2 半固体制剂生产设备	203
6.2.3 固体制剂生产设备	204
6.2.4 3D 打印设备	221
本章小结	222
思考题	222
参考文献	222

第 7 章 连续制造技术及设备 224

本章导读	224
7.1 连续制造技术概述	224
7.2 连续制造技术研究进展	224
7.3 连续制造技术常用设备及原理	226
7.4 连续制造技术应用及发展前景	227
本章小结	230
思考题	231
参考文献	231

第 8 章 药品包装设备 232

本章导读	232
8.1 药品包装概述	232
8.1.1 药品包装分类及作用	232
8.1.2 药品包装材料	232
8.1.3 药品包装设备分类及组成	234
8.1.4 药品包装设备的发展趋势	234
8.2 固体制剂包装设备	235
8.2.1 自动制袋装填包装机	235
8.2.2 瓶装包装机	236
8.2.3 铝塑泡罩包装机	238
8.3 注射剂包装设备	246
8.3.1 开盒机	246
8.3.2 印字机	247
8.3.3 贴标签机	248
8.3.4 喷码机	249
本章小结	249
思考题	249
参考文献	250

第9章 药厂车间工艺设计 251

本章导读..... 251

9.1 车间工艺设计 GMP 基础 252

9.1.1 GMP 初识 252

9.1.2 暖通空调系统 254

9.1.3 制药用水 259

9.1.4 车间中的人与物 260

9.2 药厂车间工艺设计 264

9.2.1 工艺流程设计 264

9.2.2 物料衡算与能量衡算 266

9.2.3 制药设备选型 272

9.2.4 车间布置 275

9.3 制药车间布置实例解析 279

9.3.1 固体制剂综合车间 279

9.3.2 最终灭菌小容量注射剂车间 GMP 设计 280

9.3.3 最终灭菌大容量注射剂（大输液）车间 281

9.3.4 无菌分装粉针剂车间 GMP 设计 283

9.3.5 生物疫苗车间 GMP 设计 284

本章小结..... 285

思考题..... 285

参考文献..... 286

第1章 绪论

【本章导读】 本章阐述了制药工程和制药设备的基本概念。简要阐述了制药工程和制药设备的概况，着重阐述了制药工业的特点以及发展趋势，并将制药工业和环境保护联系在一起进行阐述，简单介绍了制药工程在人们生活中的地位、作用和制药设备的分类、特点。

制药工程原理与设备是一门建立在化学、药学、生命科学与生物技术以及工程学基础上的综合性工程学科，主要研究制药工程技术及 GMP 工程设计的原理与方法，并介绍了制药工艺生产设备的基本构造、工作原理及应用。

制药工程是应用生化反应或化学合成以及各种分离操作，实现药物工业化生产的工程技术，该工程探索和研究制药的基本原理、制药新工艺和新设备，以及在药品生产全过程中如何符合 GMP（药品生产质量管理规范）要求进行研究、开发、设计、放大与优化。

制药设备是进行原料药和药物制剂生产操作的关键因素，制药设备的密闭性、先进性、自动化程度的高低直接影响药品的质量及 GMP 制度的执行。不同剂型制剂的生产操作及制药设备大多不同，同一操作单元的设备选择也往往是多类型、多规格的。按照不同的剂型及其工艺流程掌握各种相应类型的制药设备的工作原理和结构特点，是确保生产优质药品的重要条件。

医药产业是经济增长较快的产业之一，随着国内人民生活水平的提高和对医疗保健需求的不断增加，我国医药行业越来越受到公众及政府的关注，在国民经济中占据着越来越重要的位置。为了更好地满足医药企、事业单位对于人才的需求，1998 年教育部在大量缩减专业设置的情况下，在药学教育和化学与化学工程学科中增设了制药工程专业。制药工程专业是一个化学、药学（中药学）和工程学交叉的工科类专业，旨在培养具有良好的创新意识、创业精神和职业道德，具备分析、解决复杂工程问题的能力以及创新、创业能力，能够在制药及相关领域从事科学研究、技术开发、工艺与工程设计、生产、管理与服务等工作的高素质专业人才。

1.1 制药工程概念

制药工程是研究、解决制药工业的生产工艺和工业化过程中所涉及的工程技术的一门应用科学，是人类应用药学、工程学、管理、工程经济和工程技术等相关科学理论和技术手段来具体制造药物的实践过程，是将药学、管理、工程经济和工程技术学科融为一体，交叉发展形成的一套科学体系。制药工程是工程技术的一个分支，也是药学的一个组成部分，它既具有与药学、管理、工程经济和工程技术学科共有的特性，又与制药工厂的生产实际密不可分，具有其自身的特性。离开了制药工厂，就没有制药工程的发展，制药工程是在制药工业的发展中诞生和发展起来的。制药工厂生产实践的特殊性决定了制药工程面临的任务是重点研究制药工业的生产工艺、单元操作、生产装置、产品质量控制和工程设计等方面的工程技术，提出解决办法，指导工业生产。制药工程包括新工艺、新设备、GMP 改造等方面的研究、开发、放大、设计、检控与优化^[1]。

一般来说，药品的工业化生产是由两种完全不同的过程完成的。首先，要把各种原材料

放进特制的设备中,经过一系列复杂的过程生产出原料药。生产原料药是以过程为主的一些化学反应或单元操作。如:氧化、还原、提取、浓缩、结晶等。在这个过程中,物质结构和形态不断变化,称为过程工业。其次,在特定的环境下(GMP),利用专门的设备把原料药加工成制剂,经过包装就成了药品。生产制剂是以工序为主,包括配料、混合、灌装、压片、包衣等。在这个过程中,药品物质结构不变,称为制剂工程,属于加工工业,其产品包括注射剂、片剂、胶囊剂等几十种。

由上可见,制药工程既包括原料药生产技术,又包括制剂生产技术。其中,原料药生产包括化学药、生化药、生物工程药、抗生素和中药,而制剂工程则是把上述原料制成供人使用的药品。制药工程研究的目的就是如何生产、制造出安全有效的原料药和药物制剂^[2]。常见的几种制药技术包括:①制药过程分析技术,制药过程分析的过程中需要涉及化学、物理、生物、数学等领域的相关分析技术,以便于对影响制药质量的综合因素进行研究分析,找出可能引起药品之间发生不良反应的一些关键因素,从而采取措施避免这些问题的发生。②制药工程优化技术,是对制药工艺的各个技术进行深入剖析,解析制药工程中各个流程的具体操作步骤,在产品工艺上做到优化、精准,确保每一个环节都满足检测的要求,使制药工艺有所提升。③质量控制技术,药品质量是药品企业生产管理的主要内容,必须要建立一套健全的质量控制体系,确保药品质量符合国家规定的合格要求。

另外,制药工程是工程技术的一个分支,也是药学的一个组成部分,是两个学科交叉之后产生的新兴学科。制药工程本身又包括很多分支,如制药工艺、制剂工程、化学制药工程、中药制药工程、生物制药工程、工程设计、制药装置和设备以及药品质量管理工程等。制药工程主要包含以下过程:

(1) 选型 制药工程要为药品的工业生产选择最适宜的工业反应器形式。在选型时要考虑多种因素,如:生产技术指标要求、设备投资、能源消耗、操作费用、设备制造、材料、环保、安全、操作、控制、人员素质等。

(2) 放大 根据所选定的反应器形式,通过实验、计算或其他可以利用的一切手段在最短的时间内,用最少的投资进行设备的放大,最后提供工业反应器的设计。放大的方法有逐级放大、数学模拟放大、以“实验方法论”为基础的放大。

(3) 过程优化 过程优化是指对一定的目标函数进行优化,如产量、纯度、收率、能耗等。

工艺研究是过程优化的重要内容。工艺路线的缩短、收率的提高、操作的简化、质量的改进以及成本的降低都将创造出巨大的经济效益。

(4) 制药过程和设备 探讨原料药、中药、生物药、生化药、药物制剂等各类药品的生产过程与设备的规律,实现药品工业化大规模生产。

(5) 工程设计 工程设计是指工程师在一定工程目标的指导下,运用相应的科学原理及知识设计出对人类社会有用的产品。具体来说工程设计是根据对拟建工程的要求,采用科学方法统筹规划,制订方案,对拟建工程(如:建筑工程、水利工程、路桥工程、化工厂、化肥厂、钢铁厂、食品厂、制药厂、汽车装配厂等)或对原有工程进行扩建与技术改造时,工程师从事的一种创造性工作。他们要从科研、中试等多方面的成果出发,根据国家有关的法律、政策、法规与标准、规范,综合考虑所需原材料及能源的供给情况、生产过程的组织,质量控制、设备或装置的性能和价格、劳动资源,环境保护及三废处理、安全等多种因素,把很多想法加以综合,提出多个可行的实施方案,经过反复比较,论证,最后确定一个最佳的设计方案,绘制相应的工程图纸,编制出设计文件,通过施工、安装与调试,将项目付诸实施,实现要达到的目的。工程设计是科技成果转化成为生产力进程中的一个再创造环节,在

生产和研究开发之间起重要的桥梁作用,其设计思想与目标能否得到良好的体现,取决于设计者的这种再创造水平,取决于设计思想与客观实际的吻合程度。

1.2 制药工业的特点及发展

1.2.1 现代制药工业的基本特点

现代制药工业绝大部分是现代化生产,同其他工业有许多共性,但又有自己的基本特点,主要表现在以下几个方面:

(1) 高度的科学性、技术性 早期的制药生产是手工作坊和工场手工业。随着科学技术的不断发展,制药生产中现代化的仪器、仪表、电子技术和自控设备得到广泛的应用,无论是产品设计、工艺流程的确定,还是操作方法的选择,都有严格的科学要求,都必须用科学技术知识来解释,否则就难以生产,甚至产出废品,出现事故。所以,应该系统地运用科学技术知识,采用现代化的设备,才能合理组织生产,促进生产发展。

(2) 生产分工细致、质量要求严格 制药工业也同其他工业一样,既有严格的分工,又有密切的配合。原料药合成厂、制剂药厂、医疗器械设备厂等,这些厂虽然各自的生产任务不同,但必须密切配合,才能最终完成药品的生产任务。在现代化的制药企业里,根据机器设备的要求,合理地进行分工和组织协作,使企业生产的整个过程、各个工艺阶段、各个加工过程、各道工序以及每个人的生产活动,都能同机器运转协调一致,只有这样,企业的生产才能进行。由于劳动分工细致,对产品的质量自然要严格要求,如果某个生产环节出了问题,质量不合格,就会影响整个产品的质量,更重要的是药品是直接提供给患者的,必须确保其质量安全。

(3) 生产技术复杂、品种多、剂型多 在药品生产过程中,所用的原料、辅料和产品种类繁多。虽然每个制造过程大致可由回流、蒸发、结晶、干燥、蒸馏和分离等几个单元操作串联组合,但由于一般有机化合物的合成均包含较多的化学单元反应,其中往往又伴随着许多副反应,就会使整个操作变得复杂化。同时由于在连续操作过程中,因所用的原料不同,反应的条件不同,又多是管道输送,原料和中间体中有很多易燃易爆、易腐蚀和有害物质,这就带来了操作技术的复杂性和多样性。同时,随着科学技术的发展,药物品种不仅繁多,而且要求高效、特效、速效、长效的药品纯度高、稳定性好、有效期长、无毒、对身体无不良反应,这些要求促进医药工业在发展中不断创新。随着经济的发展和人们生活水平的不断提高,对产品的更新换代,特别是对保健、抗衰老产品的要求越来越强烈,疗效差的老产品被淘汰,新产品的不断产生,要满足市场和人民健康的需要,要求每个医药工作者不仅要学习和掌握现代化的文化知识,懂得现代化的生产技术和企业管理的要求,而且要加紧研制新产品,改革老工艺和老设备,以适应制药工业的发展和市场需求。

(4) 生产的比例性、连续性 生产的比例性、连续性是现代化大生产的共同要求,但制药生产的比例性、连续性有它自己的特点。制药生产的比例性是由制药生产的工艺原理和工艺设施所决定的。制药企业各生产环节、各工序之间在生产上保持一定的比例关系是很重要的。一般来说,医药工业的生产过程中,各厂之间、各生产车间、各生产小组之间,都要按照一定的比例关系来进行生产,如果比例失调,不仅影响产品的产量和质量,甚至会造成事故,迫使停产。医药工业的生产从原料到产品加工的各个环节,大多是通过管道输送,采取自动控制进行调节,各环节的联系相当紧密,这样的生产装置连续性强,任何一个环节都不可随意停产。

(5) 高投入、高产出、高效益 制药工业是一个以新药研究与开发为基础的工业,而新药的开发需要投入大量的资金。一些发达国家在此领域的资金投入仅次于国防科研,居其他

各种民用行业之首。高投入带来了高产出、高效益,某些发达国家制药工业的总产值已经跃居各行业的第五至第六位,仅次于军工、石油、汽车、化工。它的巨额利润主要来自受专利保护的创新药物,制药工业也是一个专利保护周密、竞争非常激烈的工业。

1.2.2 国内外发展概况

我国药物的生产工艺在吸取国外先进经验的基础上,尽量采用国产原料,应用新技术、新工艺,研究开发适合国情的合成路线。经过多年的发展,中国医药产业进入了较为成熟的发展阶段,是现阶段中国增长较快的产业之一。未来一段时期,随着全球医药产业发展的市场容量和需求空间进一步拓展,国内医疗体制改革逐步推进,中国医药产业将迎来难得的发展机遇。

中国医药工业组成包括:化学药(化学原药、制剂)占46%;中药(中成药、饮片)占30%;生物药(疫苗、生物制品)占10%;医疗器材(医疗器械、卫生材料)占10%;制药设备(制药机械、包装材料)占4%。目前,中国能生产化学原料药1500余种,产量达200万吨,年产量超万吨的品种有青霉素、阿莫西林、维生素C、维生素E、安乃近、咖啡因、注射葡萄糖等。以青霉素、维生素C为代表的20余种化学原料药生产和出口量均居世界第一。他汀类、普利类、沙坦类特色原料药已成为新的出口优势产品,具有国际市场主导权的品种日益增多。目前,中国生产化学药品、制剂4000余种,基本能满足国家防病治病需要。中国医药企业目前共拥有产品批准文号18.7万个,其中化学药品批准文号为12.1万个,绝大部分为仿制药。2014年,中国医药工业实现主营业务收入2.45万亿元,同比增长13.1%;实现利润总额2460亿元,同比增长12.3%;实现出口交货值1741亿元,同比增长6.6%。其中,化学制药工业实现主营业务收入1.1万亿元,同比增长11.8%;实现利润总额1046亿元,同比增长14.9%;实现出口交货值752亿元,同比增长2.5%。2015年1~9月,中国医药工业实现主营业务收入1.9万亿元,同比增长8.9%;实现利润总额1880亿元,同比增长12.8%;实现出口交货值1259亿元,同比增长2.7%。其中,化学制药工业实现主营业务收入8245亿元,同比增长9.3%;实现利润总额807亿元,同比增长12%;实现出口交货值531亿元,与上年同期持平。2014年,中国批准上市药物507个,其中化药466个,占91.9%。化药批准上市品种中:仿制药220个,占47%;新药127个,占27%;进口药63个,占14%。批准上市的前三治疗领域是:抗感染用药,占16.3%;神经系统用药,占11.0%;心血管系统用药,占11.0%。2014年国际原料药市场总销售额高达1340亿美元,中国原料药出口总金额160亿美元,进口总金额85亿美元。“小剂量、高效价”是今后原料药的发展方向。中国化学药制剂出口额为29.4亿美元,同比增长8.4%;进口额为127.8亿美元,同比增长15.6%。中国制剂企业通过欧美日认证的超过50家,通过WHO认证的也有7家,近50个制剂产品获得美国ANDA文号。中国化学药制剂对美国、欧盟高端市场出口实现增长,尤其对美国出口增幅高达24%;对东盟、巴西和俄罗斯新兴市场出口分别增长20%、21.6%和16.5%;对多个中非和东非国家的出口增幅超过40%^[3]。

改革开放以来,我国制药业有了迅速的发展。国内医药经济年均增长18%左右,医药行业成为国内高速增长的行业,这一速度也高于世界发达国家中主要制药国家的发展速度。尤其是20世纪90年代,制药产业的增长速度更是高达20%左右。

另一方面,近十年来,全球医药产业销售总规模不断扩大,但是增速逐步放缓。2002年,全球药品销售总额为4330亿美元,之后十年,全球药品销售的年增长率在6.6%左右,2011年达到8945亿美元,较之2002年增长了1倍以上。应该说,医药行业年增长率6.6%,大大高于此期间世界经济规模(总产出)的年均增长速度(2.6%)。但是,相较于

其他行业,这个速度只能处于中等偏下的位置,增长速度大大落后于IT、电子等行业。同时,相比于1970~2000年全球药品销售8.5%的增速以及1990~2000年近10%的增速来说,医药行业的销售规模增速正在逐步放缓。2011年,全球药品销售额增长速度为4.5%,创自1990年以来的最低水平。从企业销售情况来看,排前十五位公司的销售额在全球药品销售额的占比也在逐步增加,医药产业集中度不断提升。近年来,包括辉瑞、诺华、赛诺菲和兰素史克等在内的国际医药龙头企业的销售额不断增长,其整体销售额占全球药品销售额的比例也稳步上升。2005年,前十五大医药企业占全球销售额的比例不到60%,2010年则达到了66.8%。从药品销售区域增长速度看,近年来,欧美医药市场药品销售额的增长速度正在放慢,而新兴市场国家医药市场的规模正在高速扩张。2010年,北美和欧洲国家药品市场销售额增长率分别下跌到1.9%和2.4%的较低水平,而新兴市场国家的增速却保持16%的较高水平。

近年来,新药研发竞争加剧。新药层出不穷,产品更新快。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、恶喹酸吡咯酸等。1970~1977年间被氟甲喹和吡哌酸所取代。新药创制的难度越来越大,管理部门对药品的疗效和安全性的要求越来越高,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,具有极大的风险性。新药研究开发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,研究开发费用约占营业额的6.3%,超过营业额利润率约5.2%。

全球制药企业在世界范围内出现大规模结构调整和转移生产的趋势,这对我国医药产业发展的影响正在逐步显现。如美国默克公司曾是阿维菌素的专利发明人,现在转向我国采购阿维菌素。美国通用电气公司也计划把GE(梯度回波)在世界各地的X射线机、CT和B超三大类普通医疗产品生产转移到中国来。跨国制药公司“转移生产”的趋势,有可能使我国医药产业成为世界制药产业的加工中心,带来新一轮世界范围内的医药产销格局和利益的变化。

1.2.3 现代制药工业的发展

制药工程技术发展包括以下几个方向:

(1) **生物技术方向** 生物技术是新世纪的新型发展的关键领域,在医药行业占据着非常重要的地位,对未来制药业的发展起方向指引的作用,其中基因工程、细胞工程和微生物工程都是比较前沿的科学技术领域。

(2) **材料技术方向** 材料技术是制药工程中最关键的技术,科学的进步为现代制药业提供了丰富的材料基础,让制药工程有更多选择的机会,从而也产生了更多的研究方向,目前最常见的有复合材料、生物材料、药用高分子材料、新型药用包装材料等。

(3) **自动控制** 与石油、化工的自动化相比,制药业的自动化存在更多内容,之前的工艺流程的运用方法和策略有大量人工参与的环节,这就需要大量的人力资源来满足企业的发展,因此,自动化控制的研究方向是制药工业的一项重要工程。

(4) **信息化技术** 自进入21世纪以来,我国的制药工业取得了很大的进步和发展,在逐渐重视企业自动化过程和信心化建设的道路上,做出了不小的贡献。建立一条高新技术的制药企业链是现在大多数制药企业发展的方向,通过对国外技术的学习和借鉴来实现我国制药工业自动化、信息化的建设,推动我国整体制药工业的进步和发展。

21世纪的世界经济形态正处于深刻转变之中,以消耗原料、能源和资本为主的工业经济,正在向以知识和信息的生产、分配、使用的信息经济转变。这也为制药行业的发展提供了良好的机遇和巨大的空间。“十五”新世纪的第一个五年计划,此后的十五年是我国国民

经济和社会发展承前启后、继往开来的重要历史时期,是以完成产业结构、企业组织结构和产品结构调整为主要内容的制药经济结构调整的关键阶段。

我国制药行业进入 WTO 以后,将融入全球经济一体化,面临着严重的挑战与发展机遇。从长远来看,加入 WTO,有利于我国医药管理体制与国际接轨,有利于医药新产品的研究开发及知识产权的保护,有利于获得医药发展所需的国际资源,有利于我国比较优势的化学原料药、中药、常规医疗器械进一步扩大市场份额,同时有利于我国医药企业转化经营机制与体制创新,总之,制药行业加入 WTO 有利于提高医药行业的整体素质和国际竞争力。综观当前世界制药业发展的新形势,我国医药行业的发展趋势是依靠创新提高竞争力,加快速度由医药大国向医药强国的目标迈进。

1.2.4 制药工业与环境保护

制药工业属于精细化工,具有品种多、工艺复杂、原材料利用率低、排放物量大、排放物危害性高等特点。在制药工业中,从原料药的生产到制剂的成品包装,整个生产过程都存在造成环境污染的因素,其中,原料药的生产是制药工业中对环境影响最为严重的部分。在原料药的合成、分离和纯化等生产工艺中,以及药品生产和清洁过程中均会产生大量的废水,由于这些废水中含有各种化学溶剂、未反应物料、中间体、残留药物,可污染河流、小溪和地下水。同时,制药工业还会产生大量的反应残渣、天然产物被提取后的残渣、废弃过滤器、发酵废物、粉尘、废弃包装以及生产药物过程中产生的不合格片剂和胶囊等制剂,这些废弃物如果处理不当,都会对周围的环境和人产生影响^[4]。

多年来,许多制药企业往往重视增加品种和产量,只注重粗放式的增长指标,致使我国制药工业一直存在着“高污染、高能耗”的特点,严重制约该行业的持续发展。国家环境保护部出台的《环境保护“十二五”科技发展规划》已将环境保护看作制药工业转型升级成功与否的关键指标之一。在国家环保“十二五”规划中,已经将化学需氧量、二氧化硫、氨氮和氮氧化物 4 种主要污染物纳入约束性指标,其中新增的氨氮和氮氧化物指标都是制药工业污染物中的主要控制物质,这一要求对制药工业产生了直接的约束。同时,随着《制药工业水污染物排放标准》(以下简称“标准”,2008 年 8 月发布,两年过渡期)这一与世界接轨的环保新标准全面实施,政府监管力度将会进一步加强。因此,制药企业除了关注产品质量、经济效益外,对企业周围生态环境的关注度必将越来越高。促进制药工业加强环境保护的措施包括以下几个方面:

(1) 制定完善的监管制度和推行积极性的政策引导 从广义讲,制药工业中的环境保护不只是制药企业一个主体的事情,制药工业的健康发展离不开与环境保护有关的完善的监管制度和积极性的政策引导,需要政府监管部门的切实参与。

(2) 新建项目引入环境监理体系 制药工业是一个对专业知识和技术水平要求很高的行业,尤其是针对品种多、工艺复杂、危险性高及污染性大的原料药项目,仅靠环保部门的监察部门有限的定期或不定期的现场监管抽查,已难以适应当前的环境管理现状。因此,有必要强制性推行环境监理制度,借助社会中的第三方中介机构力量对项目建设过程中的环境保护及“三同时”措施的落实实施全程监理。

(3) 提高制药企业的环境保护意识和社会责任 在环境保护为主题的经济时代,制药企业需认清自己的社会责任,树立科学发展观,不断提高企业全体员工的环保意识,使企业走上经济效益与环境效益协调的发展道路。

(4) 发展绿色制药与创新工艺技术 制药工业是化学工业的一个重要分支和不可分割的一部分,绿色制药是绿色化学的重要子项目。所谓“绿色制药”,其特征是考虑药品的生产路线与一般的传统生产路线不同,它把治理污染作为设计、筛选药品生产工艺的首要条件,