



教育部高职高专规划教材

制药技术

● 陈文华 郭丽梅 主编



教育部高职高专规划教材

制 药 技 术

陈文华 主编
郭丽梅

化 学 工 业 出 版 社
教 材 出 版 中 心
· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

制药技术/陈文华, 郭丽梅主编. —北京: 化学工业出版社, 2003.1

教育部高职高专规划教材
ISBN 7-5025-3933-6

I. 制… II. ①陈… ②郭… III. 药物-制造-高等学校-教材 IV. TQ460

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 090437 号

教育部高职高专规划教材

制 药 技 术

陈文华 主编
郭丽梅

责任编辑: 何曙霓
责任校对: 蒋 宇
封面设计: 郑小红

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010)64982530

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

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷厂印刷

北京市彩桥印刷厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 16¼ 字数 392 千字

2003 年 1 月第 1 版 2003 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-3933-6/G·1084

定 价: 28.00 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

出版说明

高职高专教材建设工作是整个高职高专教学工作中的重要组成部分。改革开放以来,在各级教育行政部门、有关学校和出版社的共同努力下,各地先后出版了一些高职高专教育教材。但从整体上看,具有高职高专教育特色的教材极其匮乏,不少院校尚在借用本科或中专教材,教材建设落后于高职高专教育的发展需要。为此,1999年教育部组织制定了《高职高专教育专门课程基本要求》(以下简称《基本要求》)和《高职高专教育专业人才培养目标及规格》(以下简称《培养规格》),通过推荐、招标及遴选,组织了一批学术水平高、教学经验丰富、实践能力强的教师,成立了“教育部高职高专规划教材”编写队伍,并在有关出版社的积极配合下,推出一批“教育部高职高专规划教材”。

“教育部高职高专规划教材”计划出版500种,用5年左右时间完成。这500种教材中,专门课(专业基础课、专业理论与专业能力课)教材将占很高的比例。专门课教材建设在很大程度上影响着高职高专教学质量。专门课教材是按照《培养规格》的要求,在对有关专业的人才培养模式和教学内容体系改革进行充分调查研究和论证的基础上,充分吸取高职、高专和成人高等学校在探索培养技术应用性专门人才方面取得的成功经验和教学成果编写而成的。这套教材充分体现了高等职业教育的应用特色和能力本位,调整了新世纪人才必须具备的文化基础和技术基础,突出了人才的创新素质和创新能力的培养。在有关课程开发委员会组织下,专门课教材建设得到了举办高职高专教育的广大院校的积极支持。我们计划先用2~3年的时间,在继承原有高职高专和成人高等学校教材建设成果的基础上,充分吸取近几年来各类学校在探索培养技术应用性专门人才方面取得的成功经验,解决新形势下高职高专教育教材的有无问题;然后再用2~3年的时间,在《新世纪高职高专教育人才培养模式和教学内容体系改革与建设项目计划》立项研究的基础上,通过研究、改革和建设,推出一大批教育部高职高专规划教材,从而形成优化配套的高职高专教育教材体系。

本套教材适用于各级各类举办高职高专教育的院校使用。希望各用书学校积极选用这批经过系统论证、严格审查、正式出版的规划教材,并组织本校教师以对事业的责任感对教材教学开展研究工作,不断推动规划教材建设工作的发展与提高。

教育部高等教育司

2001年4月3日

前 言

随着 21 世纪科技发展和社会对应用型人才需求的快速增长, 高等职业教育蓬勃发展, 需要一些与之相适应的教材。全国高等职业教育化工工艺专业教材编审委员会和化工出版社根据“教育部关于加强高职高专人才培养工作的意见”的文件精神, 按照教育部高教司高职高专处的要求, 制订了全国高等职业技术教育化工工艺专业教学计划, 并在化工工艺专业中增设制药方向, 本书是在这种特定环境中编写的。本书既可作为高职院校化学化工、制药专业的教材, 也可作为专科层次相关专业的教材或参考书。

在编写中, 从培养应用型人才的目的出发, 力争做到理论和实际相结合, 理论从“必需”和“够用”为度, 力求少而精, 加强实用性, 注重基本知识的阐述和应用。

本书面广, 涉及化学制药、生化制药和抗生素技术。在阐述制药理论知识的同时, 选择盐酸氯丙嗪、对乙酰氨基酚、盐酸洛美沙星、维生素 C 的 4 个药物的生产技术进行具体阐述, 从中认识工艺路线的选择和生产工艺原理。从而培养学生的科学研究和创造能力, 为以后从事制药打下坚实的基础。

本书由常州工程职业技术学院陈文华和承德石油高等专科学校郭丽梅共同主编。第二、三、四、五、六章由陈文华编写, 第一、七、八、九、十、十一章由郭丽梅编写。全书由北京联合大学生化工学院林强主审。

限于编者水平有限, 缺乏经验, 错误及不妥之处在所难免, 恳切希望使用本书的各校师生和读者提出批评、指正, 以便使教材更丰富和完善, 更适合高等职业教育的特点。

编 者
2002 年 10 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 制药技术含义及范围.....	1
第二节 制药技术的内容.....	3
第三节 制药工业的特点及地位.....	4
第四节 制药工业的现状和发展.....	4
一、国外制药工业发展的特征和趋向.....	4
二、我国制药工业发展和前景.....	5
思考题.....	7
第二章 工艺路线的选择	8
第一节 工艺路线的设计.....	8
一、追溯求源法.....	9
二、分子对称法.....	12
三、类型反应法.....	14
四、模拟类推法.....	15
五、文献归纳法.....	17
六、光学异构的拆分.....	17
第二节 工艺路线的选择.....	19
一、化学反应类型的选择.....	20
二、原辅料的供应及来源.....	20
三、合成步骤及收率计算.....	21
四、安全生产和环境保护.....	21
五、设备.....	21
第三节 工艺路线改造.....	22
一、更换原料使工艺更趋完善.....	22
二、修改合成路线, 缩短反应步骤.....	23
三、采用新技术.....	25
思考题.....	31
第三章 化学制药基本技术	32
第一节 合成药工艺研究.....	32
一、浓度对反应的影响.....	32
二、温度对反应的影响.....	35
三、催化剂对反应的影响.....	36
四、溶剂效应.....	40
五、反应器的搅拌.....	46
第二节 中试放大.....	46

一、开发基本方法	47
二、小试应完成的内容	47
三、中试放大的研究任务	48
第三节 生产工艺规程和岗位操作法	49
一、原料药生产工艺规程	50
二、原料药岗位操作法	53
三、编制	55
思考题	56
第四章 盐酸氯丙嗪的生产工艺	57
第一节 合成路线的选择	57
一、先引入侧链再环合成主环的合成路线	57
二、先合成主环再引入侧链的路线	59
三、分别合成主环 2-氯吩噻嗪和侧链的路线	59
四、路线选择	62
第二节 2-氯吩噻嗪的生产工艺原理及过程	63
一、3-氯-2'-羧基二苯胺的制备	63
二、3-氯二苯胺的制备	64
三、2-氯吩噻嗪的制备	65
第三节 <i>N,N</i> -二甲氨基-3-氯丙烷的生产工艺及过程	66
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	67
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	68
思考题	69
第五章 对乙酰氨基酚的生产工艺	70
第一节 合成路线和路线选择	70
一、合成路线	70
二、路线选择	73
第二节 对氨基苯酚的生产工艺原理及过程	73
一、以对亚硝基苯酚为原料的路线	73
二、以硝基苯为原料的合成路线催化加氢法	76
三、以对硝基苯酚钠为原料的合成路线	78
第三节 扑热息痛的生产工艺原理及过程	79
思考题	80
第六章 盐酸洛美沙星的生产工艺	81
第一节 合成路线及其选择	82
一、先合成喹诺酮酯（或酸）再引入乙基和 2-甲基哌嗪的合成路线	82
二、先引入乙基，其次环合成喹诺酮酯，再引入 2-甲基哌嗪的合成路线	83
三、路线选择	84

第二节 盐酸洛美沙星生产工艺原理及其过程	85
一、2,3,4-三氟苯胺的制备	85
二、原甲酸三乙酯的制备	86
三、乙氧亚甲基丙二酸二乙酯的制备	87
四、2,3,4-三氟苯胺亚甲基丙二酸二乙酯的制备	88
五、6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧-3-喹啉羧酸乙酯的制备	89
六、1-乙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧-3-喹啉羧酸乙酯的制备	89
七、1-乙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧-3-喹啉羧酸硼酸双乙酯的制备	91
八、洛美沙星粗品的制备	92
九、盐酸洛美沙星的制备	92
思考题	93
第七章 生化药物制备基本技术	94
第一节 原料选择和预处理	94
第二节 原料的粉碎	95
一、机械法	95
二、物理法	96
三、生化及化学法	97
第三节 提取	97
一、提取及其意义	98
二、提取条件的选择	99
三、影响提取的因素	99
四、几种新的萃取技术	100
第四节 分离纯化	103
一、沉淀法	103
二、有机溶剂沉淀法	106
三、等电点沉淀法	106
四、膜分离法	107
五、离子交换色谱法	111
六、凝胶色谱法	113
第五节 浓缩	115
一、薄膜蒸发浓缩	116
二、减压蒸发浓缩	116
三、吸收浓缩	117
第六节 结晶与重结晶	117
一、结晶的基本原理	117
二、结晶过程的步骤	118
三、重结晶	119
第七节 干燥	120
一、常压干燥	120
二、减压干燥	120

三、喷雾干燥·····	121
四、冷冻干燥·····	122
五、气流干燥·····	122
六、改进的干燥设备·····	123
第八节 灭菌·····	123
一、干热空气灭菌·····	124
二、湿热灭菌·····	124
三、紫外线灭菌·····	124
四、过滤灭菌·····	124
五、化学灭菌·····	125
思考题·····	125
第八章 典型生化药物制造工艺·····	126
第一节 氨基酸药物·····	126
一、氨基酸药物的作用与用途·····	126
二、氨基酸药物的制造方法·····	127
三、典型氨基酸药物的制造技术·····	128
第二节 多肽及蛋白质类药物·····	136
一、多肽及蛋白质类药物的作用与用途·····	136
二、多肽及蛋白质类药物的制造方法·····	137
三、典型药物的制造技术·····	141
第三节 核酸类药物·····	147
一、核酸的性质·····	147
二、核酸的作用与用途·····	148
三、核酸分析样品的预处理·····	149
四、RNA 及核苷酸的制备·····	150
五、核酸类典型药物的制造技术·····	152
第四节 糖类药物·····	156
一、糖类药物的作用与用途·····	156
二、糖类药物的制造方法·····	157
三、糖类典型药物的制造技术·····	158
第五节 脂质类药物·····	163
一、脂质类药物的作用与用途·····	163
二、脂质类药物一般制备方法·····	163
三、脂类典型药物的制造工艺·····	164
第六节 酶类药物·····	167
一、酶在制药工业上的应用·····	168
二、酶的一般制法和注意事项·····	170
三、酶类典型药物制造工艺·····	171
思考题·····	174
第九章 维生素 C 生产技术·····	175

第一节 合成路线及其选择	176
一、以半乳糖醛酸为原料	177
二、以 L-苏力糖酸为原料	177
三、以 D-葡萄糖为原料	177
第二节 用山梨醇两步发酵法生产维生素 C 的技术	181
一、D-山梨醇的制备	181
二、2-酮基-L-古龙酸的制备 (两步发酵法)	182
三、维生素 C 粗品的制备	187
四、维生素 C 的精制	188
第三节 三废治理及综合利用	189
思考题	190
第十章 抗生素生产技术	191
第一节 抗生素的生物合成	191
一、菌种选育	191
二、抗生素生物合成的一般过程	193
三、种子制备和菌种保藏	194
第二节 影响发酵过程的因素	199
一、培养基及其成分	199
二、灭菌	201
三、氧的供需及其对发酵的影响	202
四、发酵过程中温度和 pH 值的影响及控制	203
第三节 抗生素的化学提取	206
一、各种提取方法	206
二、各种精制方法	210
三、发酵液的过滤和预处理	211
第四节 抗生素工业的综合利用与环境保护	213
一、抗生素工业三废的性质	213
二、抗生素工业废渣和废水的利用	213
三、抗生素工业废水的处理技术	214
思考题	217
第十一章 典型抗生素的生产技术	218
第一节 β -内酰胺类抗生素	218
一、青霉素的基本性质	219
二、青霉素生产菌种及发酵	220
第二节 四环类抗生素	225
一、四环类抗生素的理化性质	225
二、四环类抗生素的发酵工艺	226
三、四环类抗生素的提取和精制	229
第三节 红霉素的生产技术	232
第四节 半合成抗生素	235

一、半合成青霉素·····	237
二、6-氨基青霉烷酸 (6-APA) ·····	237
三、几类重要的半合成青霉素·····	239
四、半合成青霉素的制法·····	240
第五节 半合成头孢菌素·····	242
一、头孢菌素的化学结构与改造部位·····	242
二、半合成头孢菌素的制法·····	242
思考题·····	244
主要参考文献·····	245

第一章 绪 论

本章要求:

- 掌握现代制药工业的特点及包含的主要方面, 课程的主要内容;
- 理解制药工业在国民经济中的地位与作用, 制药工业的分类;
- 了解制药工业的现状与发展。

第一节 制药技术含义及范围

从药物使用和制备技术发展上看, 制药技术应包括化学合成药物、生化药物和中药药物三个方面。近些年来, 随着生化药物在临床上越来越多的应用, 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, 各类药物之间的关联越来越大。所以从大的方面讲, 制药技术包括以上三方面内容。由于新技术、新方法的使用, 各类新药也不断涌现, 三方面药物的制备技术可以自成体系, 但相互又有无法分割的联系。

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. 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%。生长激素抑制剂在十万只山羊的下丘脑中才含 1mg。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一万到五十万之间, 抗体蛋白的相对分子质量为五万到九十五万。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较敏感。因此, 生产中必须全面严格控制, 包括从原料选择和预处理、生产工艺、制剂成型、保藏、运输及使用各个环节。

现代生物制药是医学、生物化学、分子生物学、细胞生物学、有机化学和重组 DNA 技术、单克隆抗体技术等综合而形成的。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化生物制药工业化的开端。特别是进入 20 世纪 50 年代, DNA 双螺旋结构的发现及随之而来的分子生物学的诞生, 重组 DNA 技术的应用, 不仅改造了生物制药旧领域, 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。生物制药的研究内容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、核酸有关物质、有机酸、辅酶、酶抑制剂、激素、免疫调节物质以及其他生理活性物质。主要研究微生物菌种筛选和改良, 发酵工艺的研究, 产品后处理即分离纯化等问题。当今重组 DNA 技术在微生物菌种改良中起着越来越重要的作用。

(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。这些药物常是一些人体活性因子, 如干扰素、胰岛素、白细胞介素-2、EPO 等。主要研究相应基因的鉴定、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, 现在正在兴起的基因治疗是这一技术的新领域。

(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、免疫单克隆抗体等产品; 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, 也可以生产人类生理活性因子、疫苗等重组 DNA 产品。

(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, 它除了能全程合成药物分子外, 还能用于药物转化, 如我国成功地利用微生物两步转化法生产维生素 C。它主要研究酶的来源、酶(或细胞)固定化、酶反应器及相应操作条件等。酶工程生产药物具有生产工艺结构紧凑, 目的产物产量高, 产物回收容易, 可重复生产等优点。酶工程作为发酵工程的替代技术, 具有应用广阔的前景。

3. 抗生素的定义及分类

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, 具有能在低微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, 目前主要用微生物发酵法进行生物合成。少数抗生素如氯霉素等, 也可用化学合成方法生产。此外, 还可以将生物合成法制得的抗生素用化学、生物或生化方法进行分子结构改造而制成各种衍生物, 称为半合成抗生素, 如氨苄青霉素就是半合成青霉素的一种。那些虽在低浓度下有效, 但只能用化学方法合成的化疗药物, 如抗真菌的克霉唑等抗菌类药物, 则不属于抗生素范围。

抗生素在低微浓度下对其他微生物及肿瘤细胞具有选择性的抑制或杀灭作用, 主要是由于各种抗生素的化学结构不同, 对微生物细胞具有不同的生化作用。

目前从自然界中获得的抗生素有 4 000 多种, 随着新抗生素的不断涌现, 需将抗生素进行分类, 但不同领域科学家提出了不同的分类方法。如微生物学家习惯按来源分类; 药理学家按作用机理分类; 生物化学家按生物合成途径分类; 化学家按化学结构分类; 而医学家则常按用途(抗菌谱)分类。各种分类方法有一定优点和适用范围。这里介绍按化学结构分类, 根据化学结构, 能将一种抗生素和另一种抗生素清楚的区别开来。化学结构决定抗生素可以有相应的理化性质、作用机制和疗效, 例如对于水溶性碱性氨基糖苷类或多肽类抗生素, 含氨基愈多, 碱性愈强, 抗菌谱逐渐移向革兰氏阴性菌; 大环内酯类抗生素对革兰氏阳性、革兰氏阴性球菌和分枝杆菌有活性; 多烯大环内酯类抗生素对真菌有广谱活性, 而对细菌一般无活性; 四环素类抗生素对细菌有广谱活性。以下根据习惯的分类方法, 将抗生素分为下

列五类。

(1) β -内酰胺类抗生素 这类抗生素都包含一个四元内酰胺环，其中有青霉素、头孢菌素和最近发现的几个抗生素。

(2) 氨基糖苷类抗生素 目前属于本类而实际应用的共有 13 种抗生素，其中包括链霉素、双氢链霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素、春日霉素和有效霉素等。它们既含有氨基糖苷，也含有氨基环醇结构，称为氨基糖苷-氨基环醇类抗生素。但由于具有氨基糖苷结构的抗生素数目很多，这一名称沿用已久，故仍用此名。

(3) 大环内酯类抗生素 这类抗生素含有一个大环内酯作为配糖体，以苷键和 1~3 个分子的糖相连。其中在医疗上比较重要的有红霉素、竹桃霉素、麦迪加霉素、制霉菌素、两性霉素等。

(4) 四环类抗生素 这类抗生素是以四并苯为母核，包括金霉素、土霉素和四环素等。由于含四个稠合的环，也称为稠环类抗生素。

(5) 多肽类抗生素 这类抗生素多由细菌，特别由产生孢子的杆菌产生。它们含有多种氨基酸，经肽键缩合成线状、环状或带侧链的环状多肽类化合物。其中较重要的有多粘菌素、放线菌素和杆菌肽等。

第二节 制药技术的内容

制药技术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。它与化学工程有着密切的关系，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，又与医学、生物学等也有不可分割的联系。

通过学习，学生应掌握合成药物生产技术原理、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。

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，则应对药理研究、临床评价、潜在市场等作出分析总结。在详尽占有资料的基础上进行认真地论证后，才能进行制药工艺路线的设计、选择或革新，以及技术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和成本等初步估算。在实验室工艺研究中，要求初步了解各步化学反应（生理生化）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）是确定药物生产技术的最后一个环节；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，制定出生产工艺规程。

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。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。

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。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，对创新药物（创制新颖的化学结构类型的新化学本体 NCEs）、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。

2. 制药工业在化学工业中的地位

化学合成药物自上一世纪 30 年代磺胺类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，剂量少的方向发展。

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重要产业。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。

第四节 制药工业的现状和发展

一、国外制药工业发展的特征和趋向

化学制药工业是受经济衰退因素影响较小的工业之一；它的发展水平是经济发展程度与社会文明程度的重要标志之一。1994 年世界药品市场销售额约 2 561 亿美元，比 1989 年增长 43%，预计到 2002 年世界药品销售额将增加到 3 900 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的 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 20 000 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、噁嗪酸和吡咯酸等。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（氟嗪酸）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，研究开发费用约占营业额的 6.3%，超过了营业额利润率约 5.2%。

(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、硕士学位的占科研人员的 26.7%。

2. 大型企业增多

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 1 960 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。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、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；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。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、我国制药工业发展和前景

20 世纪 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 1 300 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;蔡普生、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,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。

生化药物目前已形成一定的规模,下面的几个类别国内都有工业生产。

(1) **氨基酸类** 主要生产品种有谷氨酸、蛋氨酸、精氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸和色氨酸。谷氨酸产量最大,占氨基酸总产量的 80%。

(2) **有机酸、醇酮类** 用发酵法生产的有机酸有乙酸、葡萄糖酸、D-抗坏血酸,水杨酸、丙酮酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、丁二酸及苹果酸等。

(3) **维生素** 维生素 B₂、维生素 B₁₂、胡萝卜素和维生素 D。

(4) **酶及辅酶类** 有胃蛋白酶、胰酶、胰蛋白酶、胶原蛋白酶、激肽释放酶等。

(5) **脂类** 磷脂类、脑磷脂、亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸等。

(6) **多肽和蛋白质类** 激素、免疫蛋白和细胞生长因子。应用于临床的蛋白质和多肽药物已有 19 种。

此外还有核酸类及其衍生物、多糖等。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有生产,如青霉素、头孢菌素类、链霉素、四环素类、氯霉素,红霉素、卡那霉素、庆大霉素、制霉菌素、灰黄霉素等,并研制出国外没有的抗生素——创新霉素等,共计有 60 多种。抗生素的质量不断提高,生产成本不断降低,产品的销售价格多次大幅度地降低。

在抗生素生产技术方面,国内进行了多方面的研究和改进,达到了一定的水平。如在菌种选育方面,利用各种强力因素与自然选育相结合的方法,选出了产生青霉素、链霉素、土霉素、四环素、金霉素、红霉素等抗生素的优良高产菌株;由金霉素生产菌种的基因重组和灰黄霉素生产菌种的杂交育种等所得的新菌株产量比原来的菌种提高不少。对发酵过程各项参数的自动测定、自动记录及自动控制所作的研究,有些已用于工业生产。由于提炼工艺的不断改进,大部分抗生素产品的质量在纯度、效价等方面都有很大提高,如四环素盐酸盐等产品在国际市场上得到好评。此外,如以合成消沫剂代替食用油,以菌丝体代替蛋白胨等,用新型过滤介质代替棉花、活性炭净化空气等都取得了一定成效,由于改进了空气预处理工艺使染菌率也有所降低。在综合利用方面,对利用菌丝废渣和废液的一些途径进行了积极的探索,如从链霉素和庆大霉素的发酵废液中提取维生素 B₁₂,从青霉菌菌丝体中提取核苷酸等。

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。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,经济效益未能充分发挥。

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。