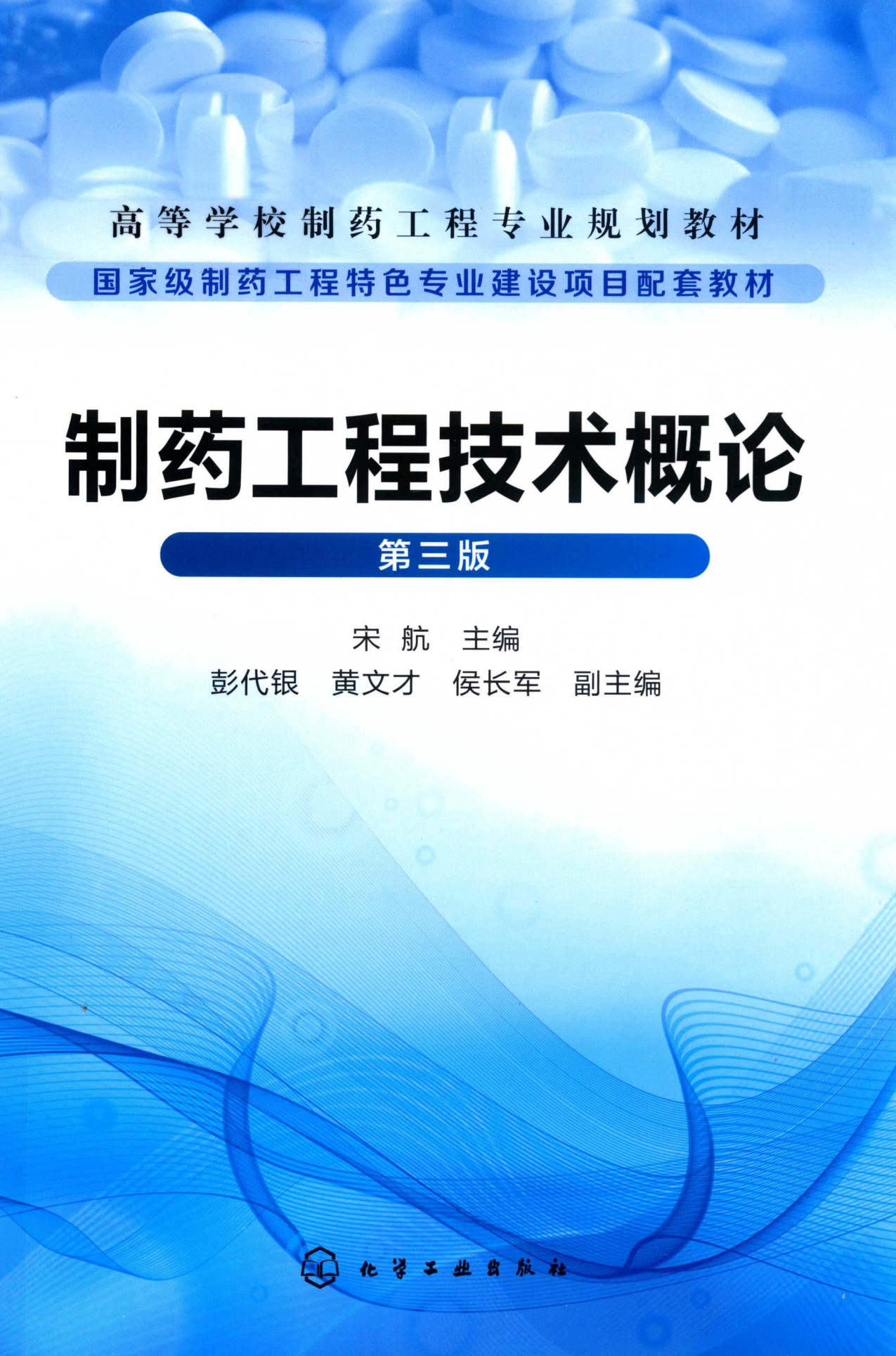




高等学校制药工程专业规划教材

国家级制药工程特色专业建设项目配套教材

制药工程技术概论

第三版

宋 航 主编

彭代银 黄文才 侯长军 副主编



化学工业出版社

高等学校制药工程专业规划教材

国家级制药工程特色专业建设项目配套教材

制药工程技术概论

第三版

宋 航 主编

彭代银 黄文才 侯长军 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

《制药工程技术概论》(第三版)介绍了制药工程技术学科的发展、现状和展望,重点对化学药物、中药与天然药物、生物药物、制剂技术、药物生产质量检测及管理、药物研发及制造工程、环境健康与安全(EHS)等制药产业中所涉及的各主要方向和内容进行了系统、简要的介绍。

《制药工程技术概论》(第三版)除了可作为高等院校药学、制药工程及有关专业师生的教学和参考用书外,也可供制药领域的技术和管理人员阅读参考。

制药工程技术概论

第三版

主编 宋航
主审 王学军 李文黄 尉升凌

图书在版编目(CIP)数据

制药工程技术概论 / 宋航主编. —3版. —北京:
化学工业出版社, 2019.1
高等学校制药工程专业规划教材 国家级制药工程特
色专业建设项目配套教材
ISBN 978-7-122-33374-2

I. ①制… II. ①宋… III. ①制药工业-化学工程-
高等学校-教材 IV. ①TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 279980 号

责任编辑: 杜进祥 马泽林 装帧设计: 关 飞
责任校对: 杜杏然

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 刷: 三河市航远印刷有限公司
装 订: 三河市宇新装订厂
787mm×1092mm 1/16 印张 14 1/4 字数 357 千字 2019 年 3 月北京第 3 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 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

前言

《制药工程技术概论》(第二版)(化学工业出版社,2013)是四川省和四川大学精品课程以及精品资源共享课程“制药工程导论”的配套使用教材,也是国家级特色专业建设项目配套教材,近年来在本校和兄弟院校间得到了广泛的使用。除作为制药工程、药学、化学与化工、生物工程及技术、轻工食品、医学等专业的选修课教材外,还被部分学校选作学校公共选修课的教材,在制药工程专业领域已建立了良好的声誉。

我国于2016年正式加入《华盛顿协议》,国际等效的工程教育认证已全面实施;教育部高等学校药学类专业教学指导委员会制定的《化工与制药类专业教学质量国家标准》(制药工程专业)于2018年正式颁布,以此为依据的制药工程专业认证也正式启动。这些变化对我国的制药工程高等教育提出了更高的要求,也促使该专业的课程体系需要不断改进和优化。

在制药工程领域,管理部门及企业对环境、健康与安全(EHS)的重视程度越来越高,相关的知识和技术体系也在逐步形成和完善,许多制药企业成立了专门的EHS部门,因此在本科生的教育中需要及时补充相应的知识内容。在政策层面,近年来随着国内制药行业的蓬勃发展和人们对药品质量的日益关注,管理部门对药品的开发、申报、生产、流通、安全环保等方面都出台了更严格的规章制度,比如药品的生物等效性评价、药品生产质量管理规范(GMP)飞行检查等制度的推行,对制药企业的药品质量管理也提出了更为严格的要求。此外,行业相关技术不断发展更新,一些新的技术、设备、方法也不断被引入到药品的生产过程中。因而《制药工程技术概论》第二版教材已经难以全面反映制药工程领域发展的最新现状和趋势,也难以满足工程教育认证及专业认证的学生培养要求,因此修订第二版教材并引入最新的知识内容势在必行。

为适应新形势下的“制药工程导论”课程的要求,在新版教材编写时主要在以下方面作了修订。

1. 增加“制药工业中的环境、健康与安全”一章,将最新的国内外EHS理论、技术及管理體系等知识引入到本教材的内容中。鉴于该部分内容的实践性较强,我们邀请了在该领域具有丰富实践和管理经验的企业专家进行编写。

2. 对第1章“绪论”部分进行重新编排和调整,体现出编写内容的先进性和前瞻性,及时补充并突出国内外制药行业中的新动态、新技术、新思维,让学生能了解行业的最新发展现状。

3. 鉴于目前国内外对环境保护的意识不断加强,而化学制药行业相对污染较大,因此第2章“化学制药技术与工程”中强化了“绿色化学”“绿色制药技术”方面的内

容，将从源头杜绝或减少污染的理念贯穿到整个教材和教学内容中。

4. 2015 年，屠呦呦因为青蒿素的开发而获得我国自然科学领域的第一个诺贝尔奖，因此，天然产物的研究、开发和生产在国内也得到了前所未有的重视，而相关的药物开发理念、方法、技术也有待重新认识，因此在第 3 章“中药与天然药物制药技术与工程”中将及时补充相应的内容，同时也介绍了“中药标准化”“中药质量控制”等热门领域的新发展。

5. 在第二版教材的第 7 章“药品生产质量管理与控制”中主要围绕 GMP 进行了介绍，但在新形势下药品的生产质量管理又被赋予了新的内涵，提出了更高的要求。2017 年 10 月，原国家食品与药品监督管理局（CFDA）发布了《〈中华人民共和国药品管理法〉修正案（草案征求意见稿）》，对药品生产质量管理和药品经营质量管理规范认证提出了新的实施办法。因此新版教材中将围绕如何以企业为主体执行更严格的主动质量管控这一方面进行介绍和说明。

6. 第 8 章“药物研发与制造工程”除了介绍第二版教材中的新药研发方面的基础知识外，还特意补充了制药工程设计、技术经济与项目管理的内容，这也体现了我国工程教育认证与专业认证的新要求和新内容。

对其他章节，也补充或更新了相应技术领域出现的新技术、新理论和新方法，同时根据将本教材作为专业选修课和校级公选课教材的教学过程中得到的反馈信息，对编写内容进行针对性的优化和调整。

总体来说，希望通过《制药工程技术概论》（第三版）教材的修订工作，能使其内容更加及时、全面地反映制药工程领域的技术发展现状和趋势，激发学生的学习兴趣，增加其学习的积极性和主动性，为后期的深入学习打下良好的基础。

全书共 9 章，由宋航主编，彭代银，黄文才和侯长军副主编。各章撰写人员为：第 1 章宋航；第 2 章黄文才，石开云，侯长军；第 3 章李延芳，宋航；第 4 章兰先秋，宋航；第 5 章马丽芳，张洪斌；第 6 章姚舜，梁冰；第 7 章聂久胜，马凤余；第 8 章彭代银，李子成，李子元；第 9 章林奉儒（成都新越医药有限公司）。

衷心感谢教育部制药工程特色专业（四川大学）建设项目、“制药工程导论”精品课程建设项目提供的资助与大力支持。由于作者水平有限，书中的疏漏在所难免，热忱欢迎广大读者指正。

编者

2019 年 1 月

第一版前言

医药作为国际化产品,是世界贸易增长最快的5类产品之一,同时也是高技术、高投入、高效益、高风险的产业。因此医药工业也成为世界医药经济强国激烈竞争的焦点,是社会发展的重要领域。而医药工业的发展是与制药工程的水平紧密相关的。随着我国医药工业的发展,我国的制药工程技术也取得了可喜的进展。应该说医药工业的发展带动了制药工程技术的进步,制药工程技术的进步反过来又促进了医药工业的发展。

制药工程技术在药物研究开发的产业化、商品化的过程中,具有关键的作用和地位。药品不断增长地消费需求,又促进和推动药物探索研究、制药工程技术等的发展。任何药物的探索与研究成果,只有通过制药工程技术,将其制成符合规范的药品,才能实现其价值。

制药工程技术是奠定在药学、生物技术、化学、工程学以及管理学等基础上的交叉学科,是化学工程和制药类的前沿学科领域,是应用化学、生物技术、药学、工程学、管理学及相关科学理论和技术手段解决制造药物的实践工程的一门综合性的新兴学科。而工程问题是制药领域人员最终面临的问题,涉及药物从开发到产品上市的全过程。制药工程技术是研究、设计和选用最安全、最经济和最简捷的药物工业生产途径的一门学科,也是研究、选用适宜的中间体和确定优质、高产的药物生产路线、工艺原理和工业生产过程,实现药物生产过程最优化的一门学科。制药工程是将制药技术研究的成果工程化、产业化的技术实践。

现代制药工业的发展要求制药工程学科的支撑,对制药工程学科发展提出了迫切的要求。而另一方面,原有的由药学、工程技术和管理等院系分别培养的、掌握单一学科门类知识的人才已不能适应现代制药业对制药人才的需求。现代制药业需要掌握制药过程和产品双向定位,具有多种能力和交叉学科知识,了解密集工业信息,熟悉全球和本国政策法规的复合型制药人才。他们将集成各种知识,有效地优化药物的开发和制造过程。在这样的背景下,制药工程技术专业人才成为当今社会的急需人才,制药工程技术专业的教育也由此应运而生。

为满足我国制药工程与技术领域专业人才培养的需要,以及使更多的读者能较全面、正确的认识制药工程与技术的作用和基本内容,我们编写了《制药工程技术概论》这本书,并力求使本书具有如下特点。

1. 强调基本原理和方法,拓宽知识面

药物的生产制造涉及化学制药、中药和天然药物制药、生物制药、药物制剂等不同的方向,也涉及药物研究开发、生产、品质检测和控制以及质量管理等一系列环节。为了满足培养“基础厚、专业宽、能力强、素质高”的制药工程技术专业人才的要求,本教材对于上述有关的方向尽可能做了全面的介绍,使侧重不同专业方向的读者也能对其有基本的认识,拓宽知识面,以适应社会对人才的需要。

2. 介绍学科的新发展,体现内容的先进性

制药工程技术是多学科相互渗透发展形成的一门交叉性应用学科,集中体现了当代

工程技术、药学、化学以及生物科学的新进展，是 21 世纪发展最快的领域之一。本书将力求将有关新进展在教材中反映出来，保持内容的新颖性和先进性。

3. 各章可相互独立，又具有内在联系

教材按制药工程技术的不同方向以及制药过程的不同环节编排各章节。例如，尽管第 2 章主要介绍化学制药工程技术，但其中涉及的小试研究、中试放大、分离纯化技术以及优化工艺技术的方法等，对于中药与天然药物制药、微生物制药和现代生物技术制药等方向均有共性。对于侧重于其中某个或某些制药方向的读者，建议也应选学其他制药方向章节的相关内容，以获得较为完整的认识。

4. 注重启发式教学，便于学生自学

教材的内容丰富，但课内学时可能较少。为了适合教学需要和便于自学，本书各章均附有思考题，便于启发思路、引导自学，供读者巩固和加深学习选用。

本书的主要内容已在国内几所高等院校教学中讲授。该书可作为高等院校制药类以及化工类、化学和生物类等与药物相关或相近专业的本科生、大专生的教材或教学参考书，也适合在制药领域从事经营管理、生产和质量管理、研究开发等人员作为参考书。

全书共由 8 个章节构成，宋航主编，彭代银，侯长军和兰先秋副主编。各章编写人员如下：第 1 章为宋航；第 2 章为侯长军，罗有福，石开云；第 3 章为李延芳，宋航；第 4 章为兰先秋，宋航；第 5 章为张洪斌，马丽芳；第 6 章为梁冰；第 7 章为聂久胜，马凤余；第 8 章为彭代银，李子成。本书在编写中引用了一些文献，由于篇幅有限，本书仅列出其中的一部分，在此谨向著作权者表示诚挚的感谢。

制药工程是我国新设立的制药领域的工程技术专业，制药工程技术属发展中的学科，还有待于进一步研究和探讨，加之作者的经验和水平有限，书中可能存在一些疏漏之处，敬请读者提出宝贵意见。

编 者
2006 年 2 月

第二版前言

本书在第一版的基础上修订。自 2006 年出版以来,被全国不少高等院校采用,基本满足了有关教学的需要。由于我国不同层次高等教育近年的快速发展,已有超过 200 所以上高等学校设立了制药工程专业。也有的高校将该课程作为全校各专业的公共基础课程之一,长期选修的包括制药及药学、化学及化工、生物技术及工程、轻工食品、医学等数十个学科类的学生,读者和使用对象的范围显著扩大。

在过去的 5 年多,世界尤其是我国医药行业有较大的发展变化。我国进一步修改和完善了与制药相关的主要规范,包括 2010 年新颁布的《药品生产质量管理规范》(GMP),对于制药生产过程中的工艺技术、设备性能以及质量管理等提出了更为科学和严格的要求。作为制药产业发展基础的制药工程技术学科也有新的发展。

这些变化发展,有必要在原教材基础上作相应的修改和补充,使之保持教材的系统性和先进性,同时具有更好的可读性。

基于上述考虑,我们对原教材进行了修订。本书保留了原书的整体编排和大部分适合的内容。对于部分章节作了较大的优化及文字图表方面的修订。主要做了如下工作:

1. 较大幅度修订了第一章绪论,使读者能够对于全球及我国医药行业的过去、现在及发展趋势有更为全面的概览。其中提供的统计数据对于医药行业的从业人员也会有积极的参考价值。

2. 第二章在结构和内容方面均作了全面优化调整和修改,使之更全面地反映化学制药行业及相关工程技术的发展,有利于读者了解其概貌。

3. 为适应我国新版 GMP 的实施,对于与药品生产质量相关的“第 6 章 药品生产的质量检验与控制”、“第七章 药品质量保证工程”作了系统的调整和完善。有利于读者全面了解药品生产质量检验和控制技术,并对重点包括生产过程在内的药品质量保障的全过程和体系能够有清晰的概貌。

4. 对于“第 5 章 药物制剂工程”和“第 8 章 药物研究与开发”的结构作了适当调整,在内容上进行优化和完善。

5. 教材的其余章节也作了不同程度的修改和完善。

全书除了整体结构优化和内容修改完善外,考虑到读者的领域较广,尽量减少过于专业化的内容和表述,增加更为易于理解的图表,注意尽可能用深入浅出的方式来表述。

参加本书编写的除了原作者外,由宋航主编,彭代银、马丽芳和侯长军副主编。各章撰写人员分别为:第一章,宋航;第二章,黄文才、石开云、侯长军;第三章,李延

芳、宋航；第四章，兰先秋、宋航；第五章，张洪斌、马丽芳；第六章，梁冰；第七章，聂久胜、马凤余；第八章，彭代银、李子成。本书在编写中引用了一些文献，由于篇幅有限，本书仅列出其中的一部分，在此谨向著作权者表示诚挚的感谢。

在本次编写工作中，尽可能总结和汲取了近 10 年来的教学经验，并听取和采纳了一些读者和教师的意见和建议，对此表示感谢。同时，作者衷心感谢教育部资助四川大学国家级制药工程特色专业建设项目、《制药工程导论》四川省精品课程建设项目提供的资助及化学工业出版社的大力支持。

希望本书能为读者提供更好的教材和参考书，但由于作者水平有限，难免尚有错误和疏漏，热忱欢迎指正。

作者

2012 年 10 月于成都

目 录

第 1 章 绪论 1

1.1 制药产业的发展及趋势 1	
1.1.1 药物的发现与使用 1	
1.1.2 现代制药工业的起源与发展 1	
1.1.3 全球医药市场及产业发展概况 2	
1.1.4 中国医药市场发展概况 3	
1.1.5 中国医药行业发展前景 5	
1.1.6 现代制药工业的分类和基本特点 7	

1.2 制药工程技术的作用及内容 9	
1.2.1 制药工程技术的地位和作用 9	
1.2.2 制药工程技术的概念及内容 9	

1.3 工程师与工程伦理 10	
1.3.1 工程师的职业特点及素养 10	
1.3.2 工程伦理概要 10	

1.4 制药工程专业教育的发展状况 12	
1.4.1 制药工程专业教育的产生 12	
1.4.2 国外的制药工程专业教育 13	
1.4.3 我国的制药工程专业教育 13	
1.4.4 我国目前制药工程专业教育的基本知识和体系结构 14	
1.4.5 制药工程专业的工程教育认证 16	

参考文献 17	
---------------	--

思考题 17	
--------------	--

第 2 章 化学制药技术与工程 18

2.1 概述 18	
-----------------	--

2.1.1 化学合成药物的起源和发展及与药物化学的关系 18	
--------------------------------------	--

2.1.2 化学制药技术概述 21	
-------------------------	--

2.2 化学药物合成基本原理及途径 23	
----------------------------	--

2.2.1 药物合成基本原理 23	
-------------------------	--

2.2.2 药物合成路线的选择与设计及评价原则 24	
----------------------------------	--

2.2.3 药物合成路线的优化 27	
--------------------------	--

2.3 化学制药工艺研究 29	
-----------------------	--

2.3.1 概述 29	
-------------------	--

2.3.2 化学制药工艺的小试研究 30	
----------------------------	--

2.3.3 化学制药工艺的中试研究 32	
----------------------------	--

2.4 化学药物制造的工业过程 34	
--------------------------	--

2.4.1 化学药物制造的一般工业过程 34	
------------------------------	--

2.4.2 化学制药反应设备 36	
-------------------------	--

2.4.3 化学制药过程中的分离技术与设备 37	
--------------------------------	--

2.4.4 化学制药车间工艺设计 39	
---------------------------	--

2.4.5 化学制药过程的安全防护 41	
----------------------------	--

2.4.6 绿色化学及其在化学制药过程中的应用 42	
----------------------------------	--

2.5 化学药物及其制造技术的发展趋势 43	
------------------------------	--

参考文献 44	
---------------	--

思考题 44	
--------------	--

第 3 章 中药与天然药物制药技术与工程 45

3.1 中药与天然药物概述 45	
------------------------	--

3.1.1 古代药物知识的起源和积累 46	
-----------------------------	--

3.1.2 现代中药科学的发展和概况 48	
-----------------------------	--

3.1.3 关于中药和天然药物的基本知识 49	
-------------------------------	--

3.2 中药与天然药物原材料质量控制 52	
-----------------------------	--

3.2.1 中药材质量控制 53	
------------------------	--

3.2.2 中药饮片的质量控制 55	
--------------------------	--

3.3 中药与天然药物制药的工业生产过程 56	
-------------------------------	--

3.3.1 粉碎 56	
-------------------	--

3.3.2 浸提 56	
-------------------	--

3.3.3 分离纯化 58	
---------------------	--

3.3.4 制剂 59	
-------------------	--

3.3.5 高新技术在提取、分离、纯化中的应用 60	
----------------------------------	--

3.4 中药和天然药物浸提、分离、纯化的工艺设计 67	
-----------------------------------	--

3.4.1 前处理工艺设计 67	
------------------------	--

3.4.2 浸提工艺设计 68	
-----------------------	--

3.4.3 分离纯化工艺的设计 69	
--------------------------	--

3.5 中药与天然药物新药研制的现状与发展前景 69	
----------------------------------	--

3.5.1 中药与天然药物新药研制的现状 70	
-------------------------------	--

3.5.2 中药与天然药物新药研制的 发展前景	70	5.1.1 药物剂型及重要性	109
参考文献	72	5.1.2 药物制剂的分类	110
思考题	73	5.1.3 药物制剂发展历程	110
第4章 生物制药技术与工程	74	5.1.4 药物制剂工程	111
4.1 概述	74	5.2 药物制剂的处方组成	111
4.1.1 生物制药技术与工程简介	74	5.2.1 概述	111
4.1.2 生物制药技术发展简况	74	5.2.2 药物制剂的辅料选用与配伍 简介	112
4.1.3 生物药物、生物技术药物及其发展 简史	77	5.2.3 常用药用辅料	113
4.1.4 生物药物的原料来源	79	5.3 药物制剂生产工艺简介	116
4.1.5 生物药物的特性	80	5.3.1 概述	116
4.1.6 生物药物主要制备方法	81	5.3.2 固体制剂生产工艺简介	116
4.1.7 生物药物的分类与作用	82	5.3.3 液体制剂生产工艺简介	118
4.2 动物来源生物药物及其制备工艺	84	5.3.4 灭菌制剂生产工艺简介	118
4.2.1 动物来源生物药物及其特点	84	5.3.5 半固体制剂生产工艺简介	119
4.2.2 动物来源生物药物的制备	84	5.3.6 气雾剂	119
4.3 微生物发酵制药的基本原理与工艺	86	5.4 制剂设备	121
4.3.1 微生物发酵制药的发展及药物 分类	86	5.4.1 制药设备的分类	121
4.3.2 微生物发酵制药的基础	88	5.4.2 口服固体制剂主要工艺设备	122
4.3.3 微生物发酵制药的基本工艺	91	5.4.3 注射剂主要工艺设备	127
4.4 现代生物技术制药的基本技术与工艺	95	5.5 新剂型与新技术	130
4.4.1 现代生物技术制药的技术与工程 体系	95	5.5.1 药物传输系统 (DDS)	130
4.4.2 基因工程在现代生物技术制药中的 地位和作用	96	5.5.2 制剂新技术	133
4.4.3 现代生物技术制药工艺过程	96	参考文献	134
4.5 生物技术制药工艺过程的质量 控制	100	思考题	134
4.5.1 生物技术药物的质量要求	100	第6章 药品生产过程质量 检测与控制	135
4.5.2 生物技术制药工艺过程的质量 控制	100	6.1 概述	135
4.6 生物制药技术的新进展与展望	103	6.1.1 药品生产过程质量检验的 重要性	135
4.6.1 生物制药技术的新进展	103	6.1.2 药品生产过程质量检验的 目的作用和分类	137
4.6.2 生物制药技术的展望	104	6.1.3 药品生产过程质量检验与药品 全面质量管理的关系	137
4.6.3 我国生物医药产业发展态势	105	6.2 药品质量检验的基本内容及程序	138
4.6.4 我国发展生物医药产业的 优势	106	6.2.1 药物质量检验的基本内容及 步骤	138
参考文献	107	6.2.2 取样	139
思考题	107	6.2.3 鉴别	139
第5章 药物制剂工程	109	6.2.4 检查	140
5.1 概述	109	6.2.5 含量测定	140
		6.3 药品生产的质量标准	140
		6.3.1 国家药品质量标准	141
		6.3.2 其他质量标准	141

6.4 药物质量检验的常用方法与技术	142
6.4.1 化学分析法	143
6.4.2 仪器分析法	143
6.4.3 其他分析方法	149
6.4.4 生物学及生化检验法	152
6.5 药物生产过程的在线分析及质量监测	152
6.5.1 药物生产过程分析技术的概念	152
6.5.2 制药过程分析的特点及对象	153
6.5.3 在线分析分类	155
6.5.4 常见的药品生产过程在线分析方法	156
参考文献	159
思考题	160

第7章 药品生产质量管理与控制

7.1 概述	161
7.1.1 药品质量内涵的深刻变化	161
7.1.2 药品质量管理体系	161
7.2 GMP 及发展	163
7.2.1 药品 GMP 的提出与发展	163
7.2.2 全面质量管理	165
7.2.3 药品质量管理体系	167
7.2.4 药品质量保证体系	168
7.3 GMP 实施概论	169
7.3.1 GMP 实施的要素	169
7.3.2 组织机构的设置	170
7.4 现状及发展趋势	173
7.4.1 我国的 GMP	173
7.4.2 GMP 发展展望	173
参考文献	174
思考题	174

第8章 药物研发与制造工程

8.1 国内外药物研究的现状	175
8.1.1 概况	175
8.1.2 各类药物的状况及发展趋势	176
8.1.3 我国的药物研究	177
8.2 新药的研究开发原理和方法	178
8.2.1 新药研发历程	178
8.2.2 新药开发的一般过程	180
8.2.3 新药设计的原理和方法	180

8.2.4 新药开发的途径	184
8.2.5 新药研发中的新技术与新方法	187
8.3 我国新药申报	191
8.3.1 新药分类	192
8.3.2 新药的申报与审批	192
8.4 药物制造的工艺与工程设计	192
8.4.1 设计前期阶段	192
8.4.2 设计阶段	193
8.4.3 设计后期阶段	194
8.5 制药技术经济与项目管理	197
8.5.1 制药技术经济	197
8.5.2 制药项目管理	199
参考文献	201
思考题	201

第9章 制药工业中的环境、健康与安全

9.1 概述	202
9.2 环境保护管理	203
9.2.1 废水管理	203
9.2.2 废气管理	204
9.2.3 废渣管理	205
9.2.4 噪声管理	205
9.2.5 其他环境保护管理	205
9.3 职业健康	206
9.3.1 风险评估	206
9.3.2 职业危害因素检测	206
9.3.3 原料药及其活性中间体职业暴露分级管理	206
9.3.4 职业卫生工程控制	207
9.3.5 劳动防护用品	207
9.3.6 噪声和听力管理	207
9.3.7 其他	208
9.3.8 职业健康监护	208
9.4 安全控制	209
9.4.1 工业安全	209
9.4.2 作业安全	209
9.4.3 防火防爆	210
9.4.4 消防管理	210
9.4.5 危险化学品管理	211
9.4.6 其他安全控制	212
9.5 EHS 管理	213
参考文献	213
思考题	213

第1章

绪论

1.1 制药产业的发展及趋势

1.1.1 药物的发现与使用

人们对化学药物的研究最初是从植物开始的。19 世纪初,人们从植物中分离出一些有效成分,如从鸦片中分离出吗啡,从金鸡纳树的皮分离得到奎宁,从颠茄中分离出阿托品,从茶叶中分离得到咖啡因等。在 20 世纪初前后,由于植物化学和有机合成化学的发展,根据植物有效成分的结构以及构效关系合成出许多化学药物,促进了药物合成的发展。例如,根据柳树叶中的水杨苷和某些植物的挥发油中的水杨酸甲酯合成了阿司匹林(乙酰水杨酸)和水杨酸苯酯;根据毒扁豆碱合成了新斯的明;根据吗啡合成了派替啶和美沙酮。在这种情况下,许多草药的有效成分成为合成化学药物的模型即先导化合物。根据天然化合物的构效关系,对其进行结构的简化或修饰,合成了大量自然界不存在的人工合成药物。

1.1.2 现代制药工业的起源与发展

医药作为按国际标准划分的 15 类国际化产品,是世界贸易增长最快的 5 类产品之一,同时也是高技术、高投入、高效益、高风险的产业。因此医药工业也成为世界医药经济强国激烈竞争的焦点,是社会发展的重要领域。

现代制药工业体系是随着 19 世纪中期以后化学、生物学、医学等现代科学的发展而逐步形成的。根据生产性质分为原料药生产和制剂生产两大类。在原料药生产中,又根据药物来源和生产技术的性质不同,分为化学合成制药、天然药物(包括中草药有效成分提取)生产、微生物发酵制药及生化和现代生物技术制药几大类。化学合成制药是由化工原料通过化学合成的方法制取各种药物;天然药物生产主要是从动植物中分离和提取有效成分;微生物发酵制药是通过微生物发酵的方法生产抗生素和其他药物;生化和现代生物技术制药是通过生物化学方法和现代生物工程技术生产药物,这是近年来迅速发展起来的一个新的制药领域,一些用化学合成方法难以制取的复杂结构药物,已能用现代生物技术方便地制取,具有广阔的前景。在制剂生产中,按药物的来源可分为西药制剂、中药制剂、中西药复方制剂。

这些合成药物成为近代药物的重要来源之一。另外,19 世纪末染料化学工业的发展和化学治疗学说的创立,药物合成突破了仿制和改造天然药物的范围,转向了合成与天然产物完全无关的人工合成药物,如对乙酰氨基酚、磺胺类药物等,这类合成药物在 20 世纪以来发展特别快,临床应用已占有很大比重。1940 年青霉素的疗效得到肯定, β -内酰胺类抗生素得到飞速发展。各种类型的抗生素不断涌现,化学药物治疗的范围日益扩大,已不限于细

菌感染所致的疾病。1940 年 Woods 和 Fides 抗代谢学说的建立, 不仅阐明了抗菌药物的作用机制, 也为寻找新药开拓了新的途径。例如, 根据抗代谢学说发现了抗肿瘤药、利尿药和抗疟药等。

进入 20 世纪 50 年代后, 发现了氯丙嗪, 使得精神神经疾病的治疗取得了突破性进展; 甾体类药物、维生素类药物实现工业化生产。20 世纪 60 年代新型半合成抗生素工业崛起。20 世纪 70 年代, 钙拮抗剂、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂和羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂的出现, 为临床治疗心血管疾病提供了许多有效药物。20 世纪 80 年代初诺氟沙星用于临床后, 迅速掀起喹诺酮类抗菌药的研究热潮, 相继合成了一系列抗菌药物, 这类抗菌药物的问世, 被认为是合成抗菌药物发展史上的重要里程碑。20 世纪 70~90 年代, 新试剂、新技术、新理论的应用, 特别是生物技术的应用, 使创新药物向疗效高、毒副作用小、剂量少的方向发展, 对化学制药工业发展有着深远的影响。

近几十年来, 随着电子工业的发展, 生产机械化、自动化的程度越来越高, 制剂工业也有了突飞猛进的发展。以西药为原料的制剂学经历了四个时期、四代制剂的发展进程:

第一代制剂为一般常规制剂, 这个时期的特点是以工艺学为主, 属技术工艺范畴, 生产以手工为主, 质量以定性评价为主。

第二代为一般缓释长效制剂, 这个时期将单纯工艺学提高到以物理化学为基础理论指导的水平, 生产机械化为主, 质量控制定量、定性结合。

第三代为控释制剂, 其特点是制剂质量优劣, 不仅要有体外的物理化学指标, 而且还应有制剂体内的生物学指标, 既要解决体外的成型、稳定、使用方便、质量可控问题, 又要解决体内的安全、有效问题。

第四代为靶向制剂, 其特点是将有效药物通过制剂学方法导向病变部位 (靶区), 防止与正常的细胞作用, 以降低毒性, 获得最佳治疗效果, 这个时期是把临床药学的知识和理论落实到剂型的设计与用药方案的个体化上。

制剂的发展时期与分代不是绝对的, 从药剂学和制剂的发展现状与趋势看, 在一个相当长的时期内, 不是后者完全代替、淘汰前者, 而是利用近期的发展成果提高一代、二代的水平, 促进三代、四代的发展, 以达到制剂研究的宗旨: 安全、有效、稳定、方便, 使用药理理想化、科学化, 获得最佳治疗效果。

1.1.3 全球医药市场及产业发展概况

医药产业的发展与公众的生命健康息息相关, 保障国民的生命健康是各国政府的重要职责。随着生活水平的不断改善, 人们对医药健康的要求也不断提高。社会逐渐走向老龄化以及疾病谱的不断发展变化, 也对医药的发展提出了新的更高要求。此外, 医药产业是一个朝阳产业, 医药经济在国民经济中占有重要地位。

1.1.3.1 全球医药市场发展趋势

多年来, 全球医药市场以很高的速度发展。1970 年世界医药工业产值仅为 217 亿美元, 到 2001 年猛增至 3930 亿美元, 2005 年为 6050 亿美元。2001~2005 年的年均增长率为 10.2%, 显著高于同期全球经济年均增长率。近年来, 全球医药市场仍然保持继续增长的发展趋势 (图 1-1), 例如 2008 年全球医药市场总销售额达到 7810 亿美元, 到 2014 年突破 10000 亿美元。2018 年已达到 11500 亿美元以上。

1.1.3.2 全球医药市场分布及发展增速

图 1-2 (a) 所示为 2016 年全球医药市场分布比例, 可见北美医药市场比例仍然最大,

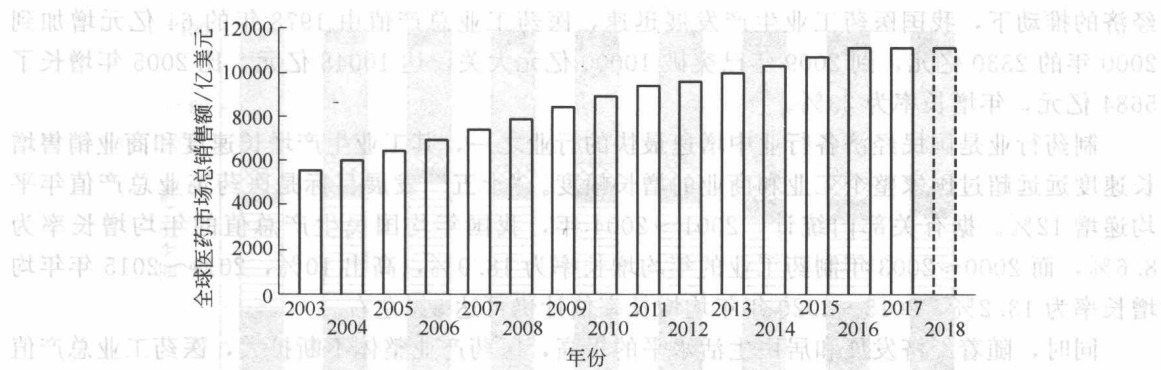
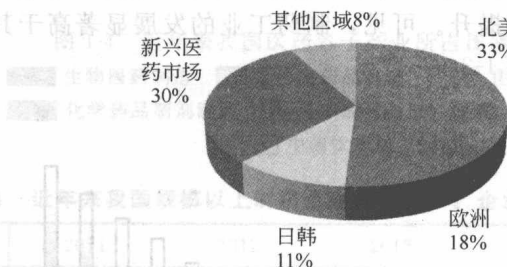
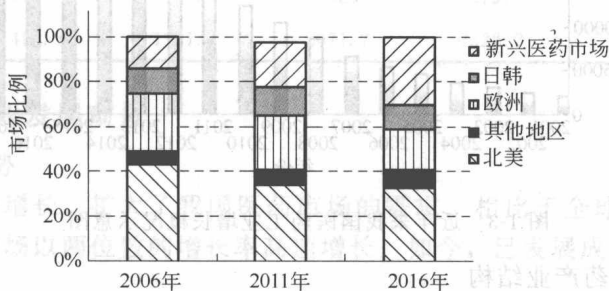


图 1-1 全球医药市场规模情况



(a) 2016年全球医药市场的分布比例



(b) 三个年份8个区域的医药市场比例变化

图 1-2 2016 年全球医药市场的分布比例 (a) 及三个年份 8 个区域的医药市场比例变化 (b)

约 33%，欧洲约 18%，日韩约 11%，而拥有很多人口的新兴医药市场全部所占比例才约 30%，远低于北美、欧洲和日韩等医药市场传统强势区域（约 62%）。然而，市场占比尚较低的区域，其增长的速度却显著高于市场占比较高的区域 [图 1-2 (b)]，例如新兴医药市场所占比例由 2006 年的 14% 提高到 2011 年的 20%，并在 2016 年达到 30%，而北美和欧洲分别由 2006 年的 43% 和 26% 下降到 2016 年的 33% 和 18%。可见，在全球医药市场持续增长过程中，人口众多的第三世界国家的发展趋势会更为突出。

近 10 年来，全球医药市场集中度提高的趋势有所加强，企业并购愈演愈烈。近几年，世界前 20 家制药企业的市场集中度达到 60%，2017 年，全球制药企业百强的市场集中度达到 80%，其中美国三大医药商业公司占据了美国超过 90% 的市场占比。

1.1.4 中国医药市场发展概况

1.1.4.1 总体发展趋势

1978 年我国医药工业总产值仅 66 亿元。20 世纪 80 年代以来，在改革开放和发展市场

经济的推动下，我国医药工业生产发展迅速，医药工业总产值由 1978 年的 64 亿元增加到 2000 年的 2330 亿元，到 2009 年已突破 10000 亿元大关，达 10048 亿元，比 2005 年增长了 5684 亿元，年增长率为 23%。

制药行业是国民经济各行业中增速最快的行业之一，其工业生产增长速度和商业销售增长速度远远超过国家整个工业和商业的增长幅度。“十五”发展目标是医药工业总产值年平均递增 12%。据有关部门统计，2001~2004 年，我国年均国民生产总值的年均增长率为 8.6%，而 2000~2003 年制药工业的年均增长率为 18.9%，高出 10%，2011~2015 年年均增长率为 13.2%，2015~2020 年年均增长率估计仍可达 8% 左右。

同时，随着经济发展和居民生活水平的提高，医药产业整体不断扩大，医药工业总产值占 GDP 的比重也不断上升，2007~2016 年，我国医药工业销售收入年复合增长率为 19.08%。由于国内和国际市场对药品市场的需求和消费将继续增加，医药行业将继续稳步发展，在国民经济中的地位将不断提升。可见，制药工业的发展显著高于其他大多数工业的发展速度。有关的数据和趋势见图 1-3。

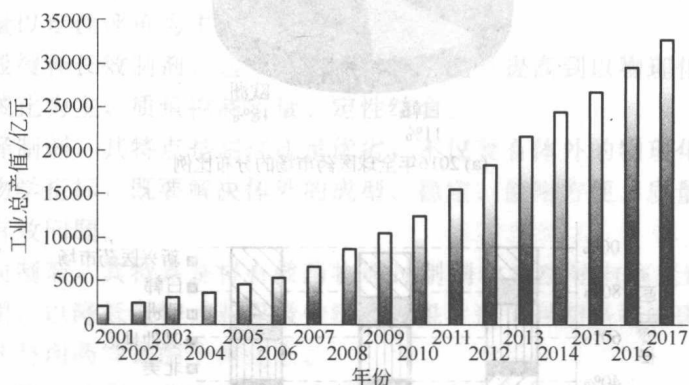


图 1-3 近年来我国医药工业增长概况示意图

1.1.4.2 我国医药产业结构

我国有各种规模的医药企业 6000 多家，能生产抗生素、激素、维生素、解热镇痛等 24 大类、1300 多种化学合成原料药，化学制剂 4500 多种。青霉素、维生素 C、维生素 B 各占世界总产量的 20%~30%。在世界卫生组织颁布的 230 个基本药物中，约有 90% 的品种已在我国生产。我国的化学药物品种比较齐全，可基本满足临床需要；原料药出口在国际市场也占到了相当的比重，成为世界上第二大原料药生产国。

图 1-4 表示近年来我国医药各子产业的所占比例以及增长趋势。其中，中药产业是我国医药行业特有的一部分，它与西药产业有着很大的不同，中药在我国有着悠久的历史，发挥着重要的作用，占市场份额近 1/3。化学药品制剂制造所占比例其次，近 5 年来保持增长趋势。兽用药品制造所占比例紧随其后，但增长率逐渐降低。其他子行业尽管所占比例不高，但增长趋势良好，例如卫生材料和医药制剂以及生物医药制剂制造子行业，近 10 年来一直保持增长的势头；受海外市场需求的推动，我国的原料药近期也保持一定的增长。

医药行业保持持续增长，是与制药行业的资产投入和从业人员增加密切相关。表 1-1 给出了自 2011 年以来我国规模以上制药企业的总资产、企业数量及利润总额的情况。总资产的增加幅度较大，企业数量有所增加，同时利润也明显增长，表明我国的各个医药企业规模正在做大，竞争实力增强。

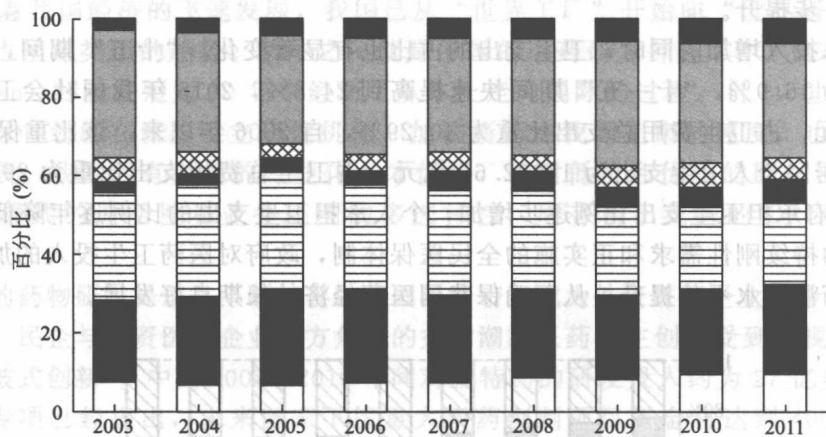


图 1-4 近年来我国医药各子产业所占比例及增长趋势

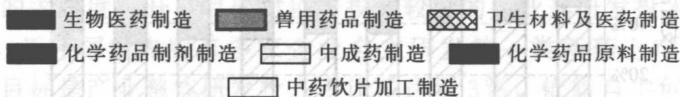


表 1-1 近年来我国规模以上制药企业的总资产、企业数量及利润总额概况

年 份	2011	2012	2013	2014	2015	2016
总资产/亿元	12963.6	15418.9	18479.8	21467.1	24545.4	28548.0
企业数量/家	5674	6075	6525	6797	7116	7449
利润总额/亿元	1494.3	1731.7	2071.7	2322.2	2627.3	3002.9

1.1.5 中国医药行业发展前景

1.1.5.1 总体趋势

国家和个人财富的增长，扩大了我国医药市场的需求。相比于全球医药市场 6%~7% 的增长率，中国医药市场以两位数的增长率高速增长。如今，已发展成为全球第二大医药市场，仅次于美国。

根据《中国卫生和计划生育统计年鉴》，我国的卫生总费用由 2010 年的 19980.4 亿元增长至 2015 年的 40587.7 亿元，年均复合增长率为 15.2%，我国的卫生总费用延续持续上升趋势。卫生总费用占我国 GDP 的比重也不断提升，从 2010 年的 4.98% 增长至 2015 年的 6.00%（图 1-5）。2015 年可谓是一个拐点，我国的年度卫生总费用首次突破四万亿元人民币大关，占 GDP 的比重也首次突破 6%。卫生总费用投入现状距离“健康中国 2020”战略研究报告提出的目标距离可谓十分接近，显示出未来我国医疗卫生投入在国民经济中的重要

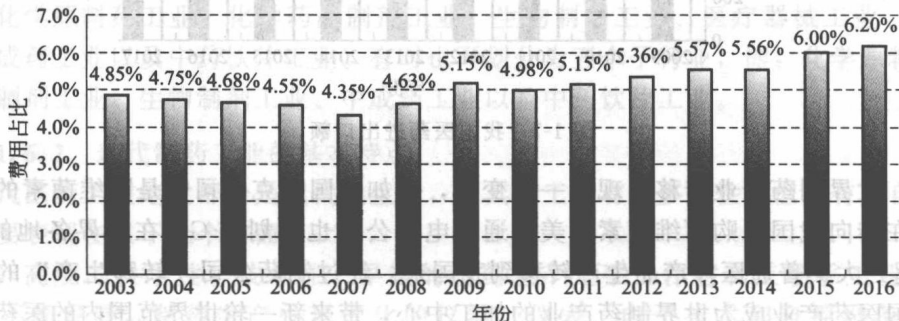


图 1-5 2003~2016 年我国卫生总费用占我国 GDP 的比例