

全国高等医药院校药学类教材  
教育部普通高等教育“十五”国家级规划教材

# 化学制药工艺学

Huaxue Zhiyao Gongyi Xue

赵临襄 主编



中国医药科技出版社

教育部普通高等教育“十五”国家级规划教材

全国高等医药院校药学类教材

# 化学制药工艺学

主 编 赵临襄

副主编 王志祥

主 审 计志忠

编写人员(按姓氏笔画为序)

计志忠 (沈阳药科大学)

王松青 (沈阳药科大学)

王志祥 (中国药科大学)

任其龙 (浙江大学)

刘鹰翔 (广东药学院)

张为革 (沈阳药科大学)

赵临襄 (沈阳药科大学)

管春生 (武汉化工学院)

虞心红 (华东理工大学)

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

### 内 容 提 要

本书是全国高等医药院校药学类教材，又是教育部普通高等教育“十五”国家级规划教材。

化学制药工艺学作为一门工程性学科，本教材从工艺路线设计、合成工艺研究、中试放大工艺规程等理论方面，对这门课程进行了深入浅出的描述。通过这些描述阐明了该门课程的特点和基本规律。

同时本着兼顾药品类别不同，具体品种有各自特点的原则，本书选择了8种典型药物进行具体剖析，将理论联系实际的意图进一步深化。

本书作为相关专业教材，也可供相关专业人员参考用书。

### 图书在版编目 (C I P) 数据

化学制药工艺学/赵临襄主编. —北京：中国医药科技出版社，2003.1

教育部普通高等教育“十五”国家级规划教材. 全国高等医药院校药学类教材

ISBN 7 - 5067 - 2676 - 9

I. 化... II. 赵... III. 药物 - 制造 - 工艺学 - 医学院校 - 教材 IV. TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 109257 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)

保定时代印刷厂 印刷

全国各地新华书店 经销

\*

开本 787 × 1092mm<sup>1</sup>/<sub>16</sub> 印张 24<sup>1</sup>/<sub>2</sub>

字数 565 千字 印数 1—5000

2003 年 1 月第 1 版 2003 年 1 月第 1 次印刷

定价：43.00 元

本社图书如存在印装质量问题，请与本社联系调换 (电话：62244206)

## 全国高等医药院校药学类教材编委会（第一届）

- 名誉主任委员 吴阶平 蒋正华 **卢嘉锡**  
名誉副主任委员 郑筱萸 林蕙青  
主任委员 吴晓明（中国药科大学校长）  
副主任委员 吴春福（沈阳药科大学校长）  
黄泰康（中国医药科技出版社社长兼总编）  
彭师奇（北京大学药学院院长）  
叶德泳（复旦大学药学院副院长）  
张志荣（四川大学华西药学院院长）
- 委 员（按姓氏笔画排列）  
丁 红（山西医科大学药学院院长）  
王广基（中国药科大学副校长）  
史录文（北京大学医学部副主任）  
朱景申（华中科技大学同济药学院教授）  
朱家勇（广东药学院院长）  
刘永琼（武汉化工学院药学系副主任）  
吴继洲（华中科技大学同济药学院院长）  
杨世民（西安交通大学药学院院长）  
罗向红（沈阳药科大学教务处副处长）  
梁 仁（广东药学院教授）  
娄红祥（山东大学药学院院长）  
姜远英（第二军医大学药学院院长）  
姚文兵（中国药科大学教务处处长）  
曾 苏（浙江大学药学院院长）

### 全国高等医药院校药学类教材编写办公室

- 主 任 姚文兵（中国药科大学教务处处长）  
副 主 任 罗向红（沈阳药科大学教务处副处长）  
程牛亮（山西医科大学教务处处长）  
连建华（广东药学院教务处副处长）

# 编写说明

为适应我国高等医药教育的改革和发展、满足市场竞争和医药管理体制对药学教育的要求，全国高等医药院校药学类教材编委会组织编写了“全国高等医药院校药学类教材”。

本套教材是在充分向各医药院校调研、总结归纳当前药学教育迫切需要补充一些教学内容的基础上提出编写宗旨的。本套教材的编写宗旨是：编写一套成体系、药学特色鲜明、具有前瞻性、能体现现代医药科技水平的高质量的药学教材。也希望通过教材的编写帮助各院校培养和推出一批优秀的中青年业务骨干，促进药学院校之间的校际间的业务交流。

参加本套教材的编写单位有：中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、广东药学院、华西医科大学药学院、山西医科大学、同济医科大学药学院、复旦大学药学院、西安交通大学药学院、山东大学药学院等数十所药学院校。

教材的编写尚存在一些不足，请各院校师生提出指正。

全国高等医药院校药学类  
教材编写办公室

2001.9.3

# 前 言

本书在《化学制药工艺学》第一版（1980年）、第二版（1998年）教材的基础上，结合二十年来教学工作实践，同时编者注重新版本的内容充实和选材新颖，努力使得本教材体现21世纪初中国及世界化学制药工业的特点和发展趋势。

本书分第一篇总论和第二篇各论两部分。

总论由绪论、药物合成工艺路线的设计和选择、合成药物的工艺研究、手性药物的制备技术、中试放大与生产工艺规程和化学制药企业污染物的防治与清洁化生产等章节组成，突出新技术和新工艺，深入浅出地阐述化学制药工艺的特点和基本规律。

本着兼顾药物类别、具体品种的合成工艺特点以及作用地位的原则，本教材选取奥美拉唑、塞来克西、 $\alpha$ -生育酚、左氟沙星、萘普生、卡托普利、氢化可的松和氯霉素等8个典型药物作为实例，进行具体剖析，前后呼应，完成从一般到个别的过渡，重点在于应用基本理论知识，深入探讨药物合成工艺。

本书为高等院校药学类和化工类相关专业教材，并可供相关专业教师、研究生、新药研究开发人员和制药企业专业人员参考用书。

# 目 录

第一章 绪论	( 1 )
第一节 世界制药业的发展现状	( 1 )
一、世界制药工业的现状和特点	( 1 )
二、化学制药工业的发展趋势	( 5 )
第二节 我国医药工业的现状和发展前景	( 8 )
一、我国医药工业的现状	( 8 )
二、我国医药工业的发展前景	( 10 )
第三节 化学制药工艺学及其研究内容	( 10 )
一、化学制药工艺学及其研究内容	( 10 )
二、学习本课程的要求和方法	( 11 )
第二章 药物合成工艺路线的设计和选择	( 13 )
第一节 概述	( 13 )
第二节 药物合成工艺路线的设计	( 14 )
一、类型反应法	( 15 )
二、分子对称法	( 18 )
三、追溯求源法	( 21 )
四、模拟类推法	( 28 )
第三节 药物合成工艺路线的评价与选择	( 34 )
一、药物合成工艺路线的评价标准	( 34 )
二、药物合成工艺路线的选择	( 37 )
第三章 化学合成药物的工艺研究	( 49 )
第一节 概述	( 49 )
第二节 反应物的浓度与配料比	( 50 )
一、化学反应过程	( 51 )
二、反应物浓度与配料比的确定	( 54 )
第三节 反应溶剂和重结晶溶剂	( 56 )
一、常用溶剂的性质和分类	( 56 )
二、反应溶剂的作用和选择	( 58 )
三、重结晶溶剂的选择	( 63 )
第四节 反应温度和压力	( 64 )
一、反应温度	( 64 )
二、反应压力	( 68 )

第五节 催化剂	(69)
一、催化剂与催化作用	(69)
二、酸碱催化剂	(71)
三、生物酶催化剂	(74)
四、相转移催化剂	(83)
第六节 药品质量管理和工艺研究中的特殊试验	(91)
一、药品质量管理	(91)
二、工艺研究中的特殊试验	(93)
第四章 手性药物的制备技术	(96)
第一节 概述	(96)
一、手性药物与生物活性	(96)
二、手性药物的制备技术	(101)
三、影响手性药物生产成本的主要因素	(102)
第二节 外消旋体拆分	(105)
一、结晶法拆分外消旋混合物	(105)
二、结晶法拆分非对映异构体	(108)
三、对映异构体的动力学拆分	(115)
四、色谱分离与拆分新技术	(118)
第三节 利用前手性原料制备手性药物	(121)
一、不对称合成的定义和发展	(121)
二、常见的不对称合成反应及其在手性药物合成中的应用	(127)
第四节 利用手性源制备手性药物	(135)
一、手性合成子与手性辅剂	(135)
二、手性源的组成和应用	(136)
三、手性药物合成实例	(140)
第五章 中试放大与生产工艺规程	(146)
第一节 中试放大	(146)
一、中试放大的研究方法	(146)
二、中试放大的研究内容	(149)
第二节 物料平衡	(154)
一、物料平衡的理论基础	(154)
二、确定物料平衡的计算基准及每年设备操作时间	(155)
三、收集有关计算数据	(155)
四、物料平衡的计算步骤	(157)
第三节 生产工艺规程	(158)
一、生产工艺规程的主要作用	(158)
二、制定生产工艺规程的原始资料和基本内容	(159)



三、生产工艺规程的制定和修订	(163)
第六章 化学制药与环境保护	(165)
第一节 概述	(165)
一、环境保护的重要性	(165)
二、我国防治污染的方针政策	(165)
三、化学制药厂污染的特点和现状	(166)
第二节 防治污染的主要措施	(167)
一、采用绿色生产工艺	(167)
二、循环套用	(171)
三、综合利用	(173)
四、改进生产设备, 加强设备管理	(173)
第三节 废水的处理	(174)
一、废水的污染控制指标	(174)
二、废水处理的基本方法	(177)
三、废水的生物处理法	(177)
四、各类制药废水的处理	(189)
第四节 废气的处理	(190)
一、含尘废气的处理	(190)
二、含无机物废气	(193)
三、含有机物废气	(195)
第五节 废渣的处理	(199)
一、回收和综合利用	(199)
二、废渣的处理	(200)
第七章 奥美拉唑的生产工艺原理	(203)
第一节 概述	(203)
第二节 合成路线及其选择	(204)
一、5-甲氧基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-硫醇(7-6)与2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶盐酸盐(7-7)反应	(205)
二、2-氯-5-甲氧基-1 <i>H</i> -苯并咪唑与3,5-二甲基-4-甲氧基-2-吡啶甲硫醇反应	(208)
三、4-甲氧基邻苯二胺和2-[(3,5-二甲基-4-甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]甲酸反应	(208)
四、5-甲氧基-2-甲基亚磺酰基-1 <i>H</i> -苯并咪唑碱金属盐与1,4-二甲氧基-3,5-二甲基吡啶鎓盐反应	(208)
第三节 5-甲氧基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-硫醇的生产工艺原理及其过程	(209)
一、4-甲氧基-2-硝基苯胺的制备	(209)
二、5-甲氧基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-硫醇的制备	(211)

第四节 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶盐酸盐的生产工艺原理及其过程	(212)
一、4-甲氧基-2,3,5-三甲基吡啶-N-氧化物的制备	(213)
二、2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶盐酸盐的制备	(215)
第五节 奥美拉唑的生产工艺原理及其过程	(217)
一、5-甲氧基-2-[ (3,5-二甲基-4-甲氧基-2-吡啶基) 甲硫基] -1H-苯并咪唑的制备	(217)
二、奥美拉唑的制备	(218)
第六节 原辅材料的制备与污染治理	(219)
一、2,3,5-三甲基吡啶的制备方法	(219)
二、溶剂的回收和套用	(220)
第八章 塞来克西的生产工艺原理	(223)
第一节 概述	(223)
第二节 合成路线及其选择	(224)
一、1-(4-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮(8-3)的合成	(225)
二、4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1-氢-吡啶-1-基]苯磺酰胺(塞来克西, 8-1)的合成	(225)
第三节 生产工艺原理及其过程	(228)
一、对甲苯乙酮(8-5)的制备	(228)
二、1-(4-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮(8-3)的制备	(229)
三、4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1-氢-吡啶-1-基]苯磺酰胺(塞来克西, 8-1)的制备	(230)
第四节 原辅材料的制备、综合利用与“三废”处理	(232)
一、三氟乙酸乙酯(8-6)的制备	(232)
二、综合利用	(233)
三、“三废”治理	(233)
第九章 d- $\alpha$ -生育酚的生产工艺原理	(235)
第一节 概述	(235)
第二节 混合生育酚的提取工艺	(237)
一、提取方法与工艺	(237)
二、混合生育酚提取方法的综合评价与比较	(241)
第三节 非 $\alpha$ -生育酚的转型反应工艺原理及其过程	(241)
一、转型方法及其选择	(241)
二、工艺过程	(244)
第四节 精制工艺	(245)
一、液固制备色谱体系的理论基础	(245)
二、固定相和流动相的选择	(247)

三、精制工艺参数及其优化	(249)
第五节 副产物的综合利用与溶剂的回收	(253)
第十章 芦氟沙星的生产工艺原理	(256)
第一节 概述	(256)
第二节 合成路线及其选择	(258)
一、先合成苯并噻嗪环,再环合成喹诺酮酸环,然后引入哌嗪基的合成路线	(258)
二、先引入哌嗪环,再合成喹诺酮酸环和噻嗪环的合成路线	(262)
第三节 主要原辅材料的生产工艺原理及其过程	(263)
一、2,3,4-三氟硝基苯的制备	(263)
二、原甲酸三乙酯的制备	(266)
三、丙二酸二乙酯的制备	(269)
四、乙氧亚甲基丙二酸二乙酯的制备	(270)
第四节 芦氟沙星的生产工艺原理及其过程	(271)
一、3,4-二氟-2-(2-羟乙基)巯基硝基苯的制备	(271)
二、3,4-二氟-2-(2-羟乙基)巯基苯胺的制备	(272)
三、7,8-二氟-2,3-二氢-1,4-苯并噻嗪的制备	(274)
四、9,10-二氟-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de]-1,4-苯并噻嗪-6-羧酸乙酯的制备	(275)
五、9,10-二氟-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de]-1,4-苯并噻嗪-6-羧酸氟硼酸酯的制备	(277)
六、盐酸芦氟沙星的制备	(278)
第五节 进一步提高芦氟沙星的产品质量	(279)
第十一章 萘普生的生产工艺原理	(282)
第一节 概述	(282)
第二节 合成路线及其选择	(283)
一、(±)-萘普生的合成路线	(283)
二、(±)-萘普生的拆分	(289)
三、萘普生的不对称合成	(290)
第三节 生产工艺原理及其过程	(292)
一、1-氯-2-甲氧基萘的制备	(292)
二、1-(5-氯-6-甲氧基-2-萘基)丙-1-酮的制备	(293)
三、2-溴-1-(5-氯-6-甲氧基-2-萘基)丙-1-酮的制备	(295)
四、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	(296)
五、(±)-萘普生的制备	(296)
六、萘普生的制备	(300)

第四节 原辅材料的制备、综合利用与“三废”治理	(301)
一、拆分剂葡辛胺的制备	(301)
二、综合利用与“三废”治理	(301)
第十二章 卡托普利的生产工艺原理	(304)
第一节 概述	(304)
第二节 合成工艺路线及其选择	(305)
一、先形成酰胺碳-氮键,后完成2 <i>S</i> 与2 <i>R</i> 构型化合物分离的路线	(306)
二、先制备2 <i>S</i> 构型的侧链,后形成酰胺碳-氮键的路线	(309)
第三节 生产工艺原理及其过程	(310)
一、3-乙酰巯基-2-甲基丙酸的制备	(310)
二、3-乙酰巯基-2-甲基-丙酰氯的制备	(311)
三、1-(3-乙酰巯基-2( <i>S</i> )-甲基丙酰基)- <i>L</i> -脯氨酸与1-(3-乙酰巯基-2( <i>R</i> )-甲基丙酰基)- <i>L</i> -脯氨酸混合物的制备	(312)
四、1-[3-乙酰巯基-2( <i>S</i> )-甲基丙酰基]- <i>L</i> -脯氨酸二环己基胺盐的制备	(313)
五、1-[3-乙酰巯基-2( <i>S</i> )-甲基丙酰基]- <i>L</i> -脯氨酸的制备	(315)
六、卡托普利的制备	(315)
第四节 原辅材料的制备、综合利用与“三废”治理	(317)
一、原料硫代乙酸的制备	(317)
二、综合利用与“三废”治理	(318)
三、卡托普利氧化物杂质的还原	(320)
第十三章 氢化可的松的生产工艺原理	(322)
第一节 概述	(322)
第二节 合成路线及其选择	(323)
一、经可的松乙酸酯(17 $\alpha$ ,21-二羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮-21-乙酸酯)的合成路线	(325)
二、经化合物S(17 $\alpha$ ,21-二羟基孕甾-4-烯-3,20-二酮-21-乙酸酯)的合成路线	(326)
第三节 生产工艺原理及其过程	(329)
一、 $\Delta^{5,16}$ -孕甾二烯-3 $\beta$ -醇-20-酮-3-乙酸酯的制备	(330)
二、16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -环氧黄体酮的制备	(333)
三、17 $\alpha$ -羟基黄体酮的制备	(336)
四、四、 $\Delta^4$ -孕甾烯-17 $\alpha$ ,21-二醇-3,20-二酮的制备	(337)
五、氢化可的松的制备	(339)
第四节 原辅材料的制备、综合利用与污染物治理	(341)
一、原辅材料的制备	(341)
二、副产物的综合利用	(343)

三、污染物治理·····	(344)
第十四章 氯霉素的生产工艺·····	(348)
第一节 概述·····	(348)
第二节 合成路线及其选择·····	(349)
一、以具有苯甲基结构的化合物为原料的合成路线·····	(350)
二、以具有苯乙基结构的化合物为原料的合成路线·····	(352)
第三节 对硝基苯乙酮的生产工艺原理及其过程·····	(355)
一、对硝基乙苯的制备·····	(355)
二、对硝基苯乙酮的制备·····	(357)
第四节 对硝基- $\alpha$ -乙酰氨基- $\beta$ -羟基苯丙酮的生产工艺原理及其过程·····	(360)
一、对硝基- $\alpha$ -溴代苯乙酮的制备·····	(360)
二、对硝基- $\alpha$ -氨基苯乙酮盐酸盐的制备·····	(362)
三、对硝基- $\alpha$ -乙酰胺基苯乙酮的制备·····	(364)
四、对硝基- $\alpha$ -乙酰氨基- $\beta$ -羟基苯丙酮的制备·····	(365)
第五节 氯霉素的生产工艺原理及其过程·····	(366)
一、DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇的制备·····	(366)
二、DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇的拆分·····	(369)
三、氯霉素的制备·····	(372)
第六节 综合利用与“三废”处理·····	(372)
一、邻硝基乙苯的利用·····	(373)
二、L-(+)-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(右旋“氨基醇”)的 利用·····	(373)
三、氯霉素生产废水的处理和氯苯的回收·····	(374)

# 第一章

## 绪 论

### 第一节 世界制药业的发展现状

#### 一、世界制药工业的现状和特点

##### (一) 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。预计2001~2010年全世界医药产品市场将以8%的速度递增，预计2002年销售额将达到4060亿美元，2010年将增长到6800亿美元<sup>[1]</sup>。世界医药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, NCE）。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），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<sup>[2-4]</sup>。

制药工业是一个以新药研究与开发为基础的朝阳产业。多年来，许多国家的制药工业发展速度一直高于其他传统工业的发展速度。据报道，2000年地区制药工业综合增长率均高于该地区的工业发展速度，如表1-1所示。

表1-1 2000年制药工业综合增长率和估计的2002年销售额

地区	2000年综合增长率 (%)	估计2002年销售额 (10亿美元)
北美	9.8	169.1
欧洲	5.8	100.8
日本	4.9	45.8
拉丁美洲/加勒比	8.4	30.5
东南亚/中国	11.0	20.1
东欧	8.6	7.4

续表

地区	2000年综合增长率(%)	估计2002年销售额(10亿美元)
中东	10.6	10.6
非洲	3.3	5.3
印度洋大陆	8.6	7.3
澳大利亚	9.8	5.4
俄罗斯	6.7	3.2

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<sup>[5,6]</sup>。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。

## (二) 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<sup>[7]</sup>。

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它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。

与其它工业产品开发相比,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(DNA-gyrase)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。具有抗菌谱广,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(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)所替代。1978年以后又出现氟喹诺酮类药物,如环丙沙星

(ciprofloxacin)、诺氟沙星 (norfloxacin)、氧氟沙星 (ofloxacin)、洛美沙星 (lomefloxacin) 等。90 年代后, 又逐渐被左氟沙星 (levofloxacin)、氟罗沙星 (floxacin) 和芦氟沙星 (rufloxacin) 替代。近年来又有加替沙星 (gatifloxacin)、吉米沙星 (gemifloxacin) 和莫喜沙星 (moxifloxacin) 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<sup>[8-9]</sup>。

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 (nutritional supplement) 与功能性食品 (functional food) 的兴起, 搭建起连接制药工业与食品工业的战略性桥梁。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<sup>[10]</sup>。

## 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品种到数量由医生指定, 而不是由消费者自由选择的。20 世纪 90 年代以来, 随着分子生物学、分子药理学和生物技术, 特别是临床药学的进步, 创新药物研究和制药工业已发展进入一个崭新的阶段。近年来我国药品注册制度和生产管理制度的完善过程, 充分显示了创新药物研究和制药工业发展的现状与特点。1998 年国家药品监督管理局成立后, 全面整理了有关药品注册的法规和规章, 并于 1999 年 5 月 1 日起实施新修订的《新药审批办法》等法规, 2001 年 2 月 8 日第九届全国人民代表大会常务委员会第 20 次会议修订通过《中华人民共和国药品管理法》, 并于 12 月 1 日起实施, 药品注册管理制度更加完善。《药品生产质量管理规范》(good manufacture practice, GMP) 是全世界对药品生产全过程监督管理普遍采用的法定技术规范, 1998 年修订的《药品生产质量管理规范》于 1999 年 8 月 1 日起施行。《药物非临床研究质量管理规范》(good laboratory practice, GLP) 是关于药品非临床研究中实验设计、操作、记录、报告、监督等一系列行为和实验室条件的规范。《药物临床试验管理规范》(good clinical practice, GCP) 是临床试验全过程的标准规定, 包括方案设计、组织、实施、监察、稽查、记录、分析总结和报告修改和颁布。《药品经营质量管理规范》(good supply practice, GSP) 用于控制药品在流通环节所有可能发生事故的因素。以上一系列法规和规章严格规范了新药研究、开发、生产和流通的全过程。

近几年, 年平均上市新化学实体 (NCE) 35 个左右。1980~1984 年间全世界批准投入临床研究的 NCE 能为厂家收回成本的不到 30%, 能够成为年销售额 5 亿美元以上的“重磅炸弹”药物仅占 4%。上市后出现严重的毒副作用撤出市场的, 如华纳-兰伯特公司的治疗糖尿病药物曲格列酮, 研究开发公司将蒙受巨大的损失。



### 3. 新药研究开发需要高投入和高技术

国际化的制药公司可分为研究开发型制药公司和普通型制药公司两大类，研究开发型制药公司是 NCE 的主要创造者，是新技术和专利的发明者和拥有者；普通型制药公司依靠技术优势或原料优势，生产非专利药物（generic drugs），一般市场占有率低。

医药行业的竞争是高科技领域的竞争，需要巨额资金的支持。国外制药企业的研究开发费用在销售额中所占比例普遍高于其它行业（见表 1-2）。

表 1-2 各行业研究开发费用在销售额中所占的比例

行业	比例	行业	比例
研究开发型制药公司（美国）	20.3%	电报电话企业	5.7%
研究开发型制药公司（全球）	17.3%	休闲产业	5.1%
制药企业	12.0%	汽车工业	4.1%
计算机软件及服务企业	9.3%	航天国防企业	3.7%
办公用品及服务企业	7.6%	造纸工业和森林产业	0.9%
金属冶炼企业	6.5%	平均	4.1%
电子电气企业	6.4%		

以美国制药公司为例，1999 年的研究开发费用为 240 亿美元，2000 年为 264 亿美元，增长 10%。国家的投资比例逐年减少，企业投资逐年增加。在 1985 年国家投资与企业投资的比例为 35:34，而 2000 年该比例调整到 29:43。GMP、GLP、GCP 的要求使新药的研究开发时间延长。在 20 世纪 60 年代和 20 世纪 70 年代新药研究开发时间分别为 8.1 年和 11.6 年，到了 20 世纪 80 年代延长到 14.2 年，而在 1990~1996 年期间，研究开发一个新药需 15 年，耗资约 3~5 亿美元。

制药工业是一个高新技术行业，创新药物研究需要高知识含量和结构合理的研究队伍，需要化学、药学、医学、计算机、经济管理和商业销售等多学科合作。各国制药公司都在不断加强其研究开发队伍，确保一流的创新思想和研究条件。只有不断推出新药，才能提高市场竞争能力<sup>[11]</sup>。

### （三）制药工业的发展趋势

20 世纪 80 年代以来，世界制药公司一直处于兼并的热潮之中，兼并的目的和形式各不相同。1998 年世界上最大的制药公司的市场占有率不过 4%；前 10 位的制药公司加在一起，世界市场占有率大约在 30% 以上。当时曾有人预测 2010 年以后，世界前 10 位的制药公司的市场占有率会达到 50%。但经过两年的兼并和收购，世界前 10 位的制药企业销售额已接近 50%，兼并的进程比专家估计提前了 10 年。现在大企业的垄断性和国际化越来越强，世界最大的制药公司葛兰素史克必成公司的市场占有率在 1999 年已经达到 7.3%<sup>[12]</sup>。

制药工业是一个知识产权垄断性行业，不断提高市场占有率是所有企业追求的目标。然而新医药产品研究开发难度增大，开发费用不断上升，世界各国政府对医疗费用的控制加大，制药企业为了生存和发展，不得不进行兼并和收购。兼并和收购是产品、