

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^[1]。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^[2-4]。

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^[5,6]。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^[7]。

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 (frefloxacin) 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^[8-9]。

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、失眠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^[10]。

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质量事故的因素。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^[11]。

（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%^[12]。

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、

成本费用（特别是人员费用和管理费用）、治疗领域的垄断地位等综合因素的集合。兼并的目的在于实现规模生产，降低生产、管理和销售成本；强化其核心产业，提高研究开发实力；提高市场占有率，进行市场的再分配。

大企业在兼并和收购的同时，也把一些非核心的产业剥离出去，以集中资金和人力资源于核心产业。如调整后 Aventis 公司的生命科学产品占 67%，默克公司的保健部门占 58%。兼并生物技术企业也是制药企业兼并中的普遍现象，然而目前真正形成拳头的生物技术产品还不多，生物技术行业是一个有更多风险的产业。但总的说来，生物技术在新药研究中的应用和发展打破了化学合成药物医药工业中长期独占鳌头的局面。

二、化学制药工业的发展趋势

（一）化学制药工业的特点

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，占 76.4%。目前临床应用的化学合成药物总数达 2000 多种，在全球排名前 50 位的畅销药中 80% 为化学合成药物 [3]。

化学制药工业的特点有：品种多，更新速度快；生产工艺复杂，需用原辅料繁多，而产量一般不大；产品质量要求严格；大多采用间歇式生产方式；原辅材料和中间体不少是易燃、易爆、有毒性的；⑥“三废”（废渣、废气、废液）多，且成分复杂，严重危害环境。

（二）化学制药工业与清洁化生产

清洁化生产不是简单地保持生产车间环境的清洁，减少“跑、冒、滴、漏”，而是应用清洁技术（clean technology），即从产品的源头削减或消除对环境有害的污染物。清洁技术的目标是分离和再利用本来要排放的污染物，实现“零排放”的循环利用策略。清洁技术是一种预防性的环境战略，也称为“绿色工艺”（green process）或“环境友好的工艺”（echo-friendly 或 environmentally benign process），属于绿色化学（green chemistry）的范畴。清洁技术可以在产品的设计阶段引进，也可以在现有工艺中引进，使产品生产工艺发生根本改变。

化学制药工业中的清洁技术就是用化学原理和工程技术来减少或消除造成环境污染的有害原辅材料、催化剂、溶剂、副产物；设计并采用更有效、更安全、对环境无害的生产工艺和技术。当前的主要研究内容有：

1. 原料的绿色化

用无毒、无害的化工原料或生物原料替代剧毒、严重污染环境的原料，生产特定的医药产品和中间体是清洁技术的重要组成部分。如碳酸二甲酯已被国际化学品机构认定是毒性极低的绿色化学品，它可以取代剧毒的光气和硫酸二甲酯，作为羧基化试剂、甲基化试剂和甲氧羰基化试剂参加化学反应^[13]。又如催化氢化替代化学还原反应，用空气或氧气替代有毒、有害的化学氧化剂等。

2. 化学反应绿色化

Trost 在 1991 年首先提出了原子经济性的概念，理想的原子经济反应是原料分子中的原子全部转化成产物，最大限度地利用资源，从源头不生成或少生成副产物或废物，

争取实现废物的“零排放”。在原子经济性理论上，设计高效利用原子的化学合成反应，称为化学反应绿色化。据报道，采用钛硅分子筛作催化剂、 H_2O_2 氧化法进行环己酮的肟化，反应条件温和，氧源安全易得；选择性高，副反应少，副产物为 O_2 和 H_2O ；环己酮的转化率达99.9%，基本实现了原子经济反应^[14]。目前，可利用的原子经济反应类型不多，尚需深入开发研究。在手性药物合成中，不对称合成反应使手性药物或手性中间体的生产从根本上消除了无效或有害的副产物（参见第四章手性药物的制备技术）

3. 催化剂或溶剂的绿色化

实现化学反应的催化剂和溶剂的绿色化也是化学制药工业中清洁技术的重要内容。

酶是生物细胞所产生的有机催化剂，利用酶催化反应来制备医药产品和中间体是清洁技术的重要领域。酶催化反应在化学制药工业中已屡见不鲜，例如淀粉双酶法制造葡萄糖，甾体激素的A环芳构化和 C_{10} 位上引入 β -羟基，维生素C的两步微生物氧化等等。近年来酶催化反应在改进氨基酸、半合成抗生素的生产工艺以及酶动力学拆分等方面取得显著进展^[15]

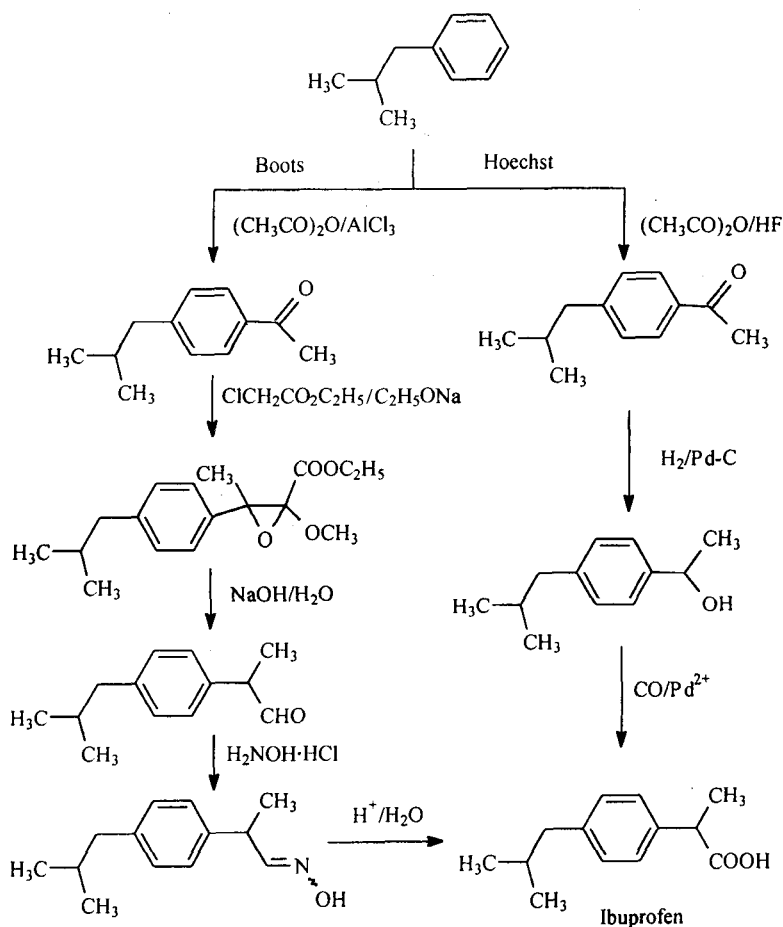
大量的化学反应都是在溶剂化状态下进行的，使用安全、无毒溶剂，实现溶剂的循环使用是发展方向。例如Friedel-Crafts反应，三氟乙酸酐与酰化剂羧酸生成混合酸酐，提高酰化剂的活性，三氟乙酸酐既做反应溶剂，又参加反应。在磷酸的催化下，芳香族化合物在60进行Friedel-Crafts反应，边反应边蒸出三氟乙酸和三氟乙酸酐混合物。用五氧化二磷处理该混合物，生成三氟乙酸酐循环使用。这是一种减少Friedel-Crafts反应废弃物的新方法。

当前，溶剂绿色化最活跃的研究领域是超临界流体，用超临界状态下的二氧化碳或水做溶剂，替代在有机合成中经常使用的对环境有害的有机溶剂，已成为一种新型的化学制药工艺条件^[16]。近临界水（加热到250~300℃并加压到5~10MPa）中存在大量的氢氧离子，使它能够溶解有机化合物；这些离子还可充当催化剂。在近临界水中进行化学反应，具有副产物少、目的产物收率高、易于分离等特点。据报道，烷基取代的芳香族化合物在近临界水中可选择性地进行催化氧化反应，如二甲苯进行氧化反应时，可得到对苯二甲酸；乙苯氧化可得到苯乙酮，改变反应条件也可以生成苯乙醛。

4. 研究新合成方法和新工艺路线

化学合成药物品种繁多，工艺复杂，污染程度和污染物性质各不相同，而且频繁出现的新品种又不断带来新的污染物。因此，研究新合成方法和新工艺路线时，指导思想要从传统的寻求最高总收率转变到将排出废物减少到最低限度的清洁化技术上来^[17]。清洁化技术的核心科学问题是研究新的反应体系，选择反应专一性最强的技术路线。尽量减少非目标产物化学结构上所需的原辅材料，使每一步反应都尽可能地达到完全的程度，提高分子收率。例如，乙炔与甲醛发生雷贝（Reppé）反应得到重要中间体丁炔二醇，再经催化氢化、环合制得四氢呋喃。这条路线不仅“三废”多且安全操作要求高。新工艺路线以丁烷为原料，经催化氧化（氧化钼磷为催化剂，循环流动床系统）制成顺丁烯二酸酐，然后再经催化加氢得到四氢呋喃。不仅反应转化率高，而且其主要副产物顺丁烯二酸酐可作为商品出售或返回反应系统，其它气体类副产物可作为供热的燃料。

又如非甾体抗炎镇痛药布洛芬 (ibuprofen) 的新工艺路线是一个很好的范例。布洛芬的生产以异丁苯为起始原料, 原来 Boots 公司的工艺路线是经过 Friedel - Crafts 反应、Darzen 反应、水解、肟化、水解等步骤制得布洛芬。现在应用 Hoechst 公司的工艺路线, 经乙酰化、加氢和羰基化三个步骤便制得布洛芬。新工艺路线中三步反应都属于加成反应, “三废” 少, 没有难处理的副产物, 而且分子收率非常高, 是一条清洁化的工艺路线 [15]。



在化学制药工业中, 清洁技术或绿色工艺是促进化学制药工业清洁化生产的关键, 也是化学制药工业今后的发展方向。目前已开发成功的清洁技术非常有限, 大部分化学药品的生产工艺远没有达到“原子经济效应”和“三废零排放”的要求。化学制药工业生产一方面必须从技术上减少和消除对大气、土地和水域的污染, 即通过品种更替和工艺改革等途径解决环境污染和资源短缺问题; 另一方面要全面贯彻《环境保护法》和《药品生产质量管理规范》, 保证化学合成药物从原料、生产、加工、贮存到运输、销售、使用和废弃处理等各个环节的安全。新世纪的化学制药工业将是无污染的、可持续发展的产业 [18, 19]。

第二节 我国医药工业的现状和发展前景

一、我国医药工业的现状

医药行业是我国国民经济的重要组成部分，主要门类包括：化学原料药及制剂、中药材、中药饮片、中成药、抗生素、生物制品、生化药品、放射性药品、医疗器械、卫生材料、制药器械、药用包装材料及医药商业。医药行业对于保护和增进人民健康、提高生活质量，为计划生育、救灾防疫、军需战备以及促进经济发展和社会进步均具有十分重要的作用。

制药工业在旧中国基本上是空白，50~70年代主要是通过仿制，解决了一些常用的大宗药品的国产化问题，生产技术和工艺水平也不断提高。改革开放以来，随着人民生活水平的提高和对医疗保健需求的不断增长，医药工业一直保持着较快的发展速度，1978~2000年，医药工业产值以年均16.6%的速度持续增长，成为国民经济中发展最快的行业之一。“九五”期间，医药行业表现出良好的发展态势，2000年时医药工业总产值为2332亿元，年均增长17.5%，高于“九五”计划15%的目标，实现工业增加值578亿元，年均增长15.5%；医药商业销售总额完成1509亿元，比1995年增加705亿元，年均增长13.4%；医药商品进出口总额64亿美元，其中，出口总额为38亿美元，比1995年增长8亿美元，年均增长4.8%。医药外向型经济逐步形成。医药行业实现了效益增长快于总量增长的局面^[20]。截止1998年底我国自主创制的新药有65种，其中化学药27种，中药21种，生化、生物技术产品15种、诊断试剂2种^[7,21]。

（一）我国医药工业的辉煌成就

经过半个世纪的迅速发展，我国已成为世界瞩目的制药大国。（1）我国医药工业已基本形成以公有制经济为主体、多种所有制经济共同发展的工业体系。按产值计算，“九五”期间，股份制经济的比重从12%上升到33.2%，“三资”经济从15%上升到18.8%，国有经济从55%下降到36.1%；（2）我国可以生产化学原料药达1500余种24大类，总产量达43万吨，化学原料药产量仅次于美国占世界第二位；（3）医药制剂生产发展迅速，规格品种繁多，能生产34个剂型4000余个品种。新技术、新工艺、新设备的应用使一批重大医药产品的技术水平有了明显提高。（4）医药产品出口势头良好，1998年化学原料药供应出口量占产量的43.9%，即将近一半的化学原料药供应出口。2000年化学原料药出口额为22.5亿美元，比1999年增长18.7%占医药行业出口总额的59.2%。我国已成为国际上化学原料药的主要出口国。

（二）我国医药工业存在的主要问题

我国目前仅是制药大国，与制药强国相比差距不小。我国医药工业存在的主要问题表现为：

1. 医药生产企业存在“一小、二多、三低”现象

“一小”是大多数生产企业规模小；“二多”是企业数量多，产品重复多；“三低”是大部分生产企业科技含量低、管理水平低，生产能力利用率低。全国现有医药工业企

业 3613 家，其中大型企业 423 家，只占总数的 11.7%。大部分企业品种雷同、没有特色和名牌产品，低水平重复研究、重复生产、重复建设。我国医药工业总体竞争能力较低，实力不强。据不完全统计，全国曾有 828 家生产企业生产诺氟沙星，药厂的生产能力利用率约为 40%。又如甲氧苄啶（TMP）生产企业最多时达到 40 多家，年产量为 1141 吨^[2]。多数重大原料药生产技术水平不高，生产装备陈旧，劳动生产率低，产品质量和成本缺乏国际市场竞争力。出口的化学原料药实质上属于化学品范畴，它们或是由于采用大型化工生产方法，成本比较低；或是由于批量小，污染比较严重，在国外生产成本高。

2. 我国尚无国际型的制药公司

我国制药企业现存的主要问题是技术力量和科研力量薄弱，新药研究开发能力很低，几乎没有能进入国际市场的产品。据统计 2000 年我国医药行业的总产值不到全国工业总产值的 2%^[22]。在我国，最大的化学制药企业的年销售额仅为 50 亿元人民币，而世界排名前 10 位的制药公司的年销售额均在 100 亿美元以上。在生产规模不断扩大的同时，向少数企业集中是当前中国医药经济发展的必然^[23]。在现有大型企业集团的基础上，通过股票上市、兼并、联合、重组等方式，培养 10 个左右年销售额在 50 亿元以上的大型医药企业集团，是“十五”期间企业结构调整的目标之一。

3. 新药的创制体系有待进一步加强

新药创新基础薄弱，新药研究开发和产业化尚未形成良性循环，以企业为中心的技术创新体系尚未形成，创新药物研究与开发费用投入不足。近年来我国生产的 873 种化学原料药中 97.4% 的品种是“仿制”产品，缺少具有我国自主知识产权的新产品，产品更新慢、重复严重。加入世界贸易组织（world trade organization, WTO）后，形势将更为严峻^[24,25]。

4. 年人均药品消费很低

我国是拥有 12.95 亿人口的大国，年人均药品消费很低，还不到 10 美元。而美国等发达国家年人均药品消费已超过 300 美元，西欧年人均药品消费约为 160 美元，中等发达国家年人均药品消费也达到 40~50 美元。

5. 制剂品种单调，生产技术比较落后

我国已是原料药生产大国，但是对药物制剂技术开发研究不够，制剂水平低，大多数制剂产品质量低于国际同品种水平，难于进入国际市场。制剂技术落后，新产品开发缺乏工程化研究，产业化进程缓慢。我国的 GMP 改造、建立环境保护与经济发展并重的医药生产新秩序尚待完善。我国医药产品结构不能满足医药产业发展和临床的需要，特别是缺少具有自主知识产权、安全、有效、质量稳定、国际市场畅销的新产品、新制剂。

医药行业是我国最早对外开放的行业之一，也是利用外资比较成功的行业，医药行业一直在挑战和机遇中寻求发展。我国制药企业大多是产品型企业，投资大，新产品形成的周期长。要增大知识经济的分量，应着眼于现有药品生产过程的优化与改造，探索探索消耗少、污染少的新型制药工艺；不断提高企业的敏捷性和应变能力，以适应医药市场品种多、更新快的特点和需求；向小剂量、毒副作用少、小批量等精良方向发展，

适时推出新产品去引导市场^[24,25]。我国制药企业一定要依靠自身实力，通过自主创新制新药、降低成本等措施，强化自身素质，只有这样才能与国际化制药企业进行竞争，并在激烈竞争中快速壮大。

二、我国医药工业的发展前景

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、使用的知识经济转变。这也为医药产业的发展提供了良好的机遇和巨大的空间。“十五”是新世纪的第一个五年计划，今后的 15 年是国民经济和社会发展承前启后、继往开来的重要历史时期，是完成以产业结构、企业组织结构和产品结构调整为主要内容的医药经济结构调整的关键阶段。贯彻“科教兴药”的伟大战略，运用自然科学基础研究的最新成就和世界技术革命丰硕成果，实施技术创新工程，支持自主创新药物的研究开发，发展医药高新技术及其产业，开拓医药经济发展的新的增长点，加强医药产业关键技术开发和应用，使一批重点医药产品生产技术水平接近或达到世界先进水平。

总结改革开放 20 多年来的经验，我国医药行业在加入 WTO 后，将融入全球经济一体化，面临着严峻的挑战和发展机遇^[26,27]。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与开发及知识产权保护，有利于获得我国医药发展所需的国际资源，有利于我国比较具有优势的化学原料药、中药、常规医疗器械进一步扩大国际市场份额，也有利于我国医药企业转化经营机制与体制创新，总之，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方向是：依靠创新，提高竞争力。加快由医药大国向医药强国的目标迈进。“十五”期间的发展重点是着重于内涵发展，着眼于技术创新和提高水平，提高质量。投资的重点在于促进医药产品的结构升级 总体上不追求数量和扩增。“十五”发展与结构调整的指导思想是：以发展为主题，以结构调整为主线，以市场为导向，以企业为主体，以技术进步为支撑，以特色发展为原则，以保护和增进人民健康、提高生活质量为目的，加快医药行业的发展^[20]。

随着我国社会主义市场经济新体制的逐步建立，知识产权监管力度的加强，随着《药品管理法》和《新药审批办法》的完善，随着国家基本医疗保险制度改革、卫生体制的改革和医药流通体制的改革的不断深化，我国医药经济将进一步与国际市场全面接轨和融合，我国医药行业面临着前所未有的严峻挑战和千载难逢的发展机遇。

第三节 化学制药工艺学及其研究内容

一、化学制药工艺学及其研究内容

化学制药工艺学是药物开发和生产过程中，设计和研究经济、安全、高效的化学合成工艺路线的一门科学；也是研究工艺原理和工业生产过程，制订生产工艺规程，实现化学制药生产过程最优化的一门科学。

化学制药工业是一个知识密集型的高技术产业。研究开发新药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。化学制药工艺学一方面要创新药物积极研究和开发易于组织生产、成本低廉、操作安全和环境友好的生产工艺；另一方面要为已投产的药物不断改进工艺，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。

化学制药工艺学综合应用有机化学、分析化学、物理化学、药物化学、制药化工过程及设备课程的专门知识，研究和设计经济、安全、高效的药物合成工艺路线，与生物技术、精细化工等学科相互渗透。

化学合成药物的生产工艺研究可分为实验室工艺研究、中试放大研究和工业生产工艺研究三个相互联系的阶段。如果是创新药物的开发研究，应对药学和药理毒理学性质、临床评价和市场潜力等进行分析和总结，在此基础上，进行化学合成工艺路线的设计、选择或革新，对工艺条件研究的各种方案进行审议。如果是不受专利保护的药物，必须对所遴选的药物进行周密的调查研究，对该药已有的合成路线和市场需求预测等写出调研报告，选择适合国情、经济合理的药物合成工艺路线。

实验室工艺研究（小试工艺研究或小试）包括：考察工艺技术条件、设备及材质要求、劳动保护、安全生产技术、“三废”防治、综合利用，对原辅材料消耗、成本等初步估算。在实验室工艺研究阶段，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、优化和整理，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（中试放大或中试）是确定药物生产工艺的重要环节，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，中间体质量控制，制定中间体和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。

工业生产工艺研究是对已投产的药物特别是产量大、应用面广的品种，进行工艺路线和工艺条件的改进，研究和应用更先进的新技术路线和生产工艺。

二、学习本课程的要求和方法

化学制药工艺学是培养从事化学合成药物研制、工艺研究及工业生产的专门人才的主干课程。通过学习本课程，学生应掌握化学合成药物生产工艺研究的基本理论和方法。

学习本课程的基本要求有：

- (1) 了解制药工业的现状和化学制药工业的特点；
- (2) 熟悉化学合成药物工艺路线的设计方法及其选择与评价；
- (3) 熟练掌握化学合成药物工艺研究技术，反应条件与影响因素；
- (4) 了解手性药物的发展动向，掌握手性药物的制备技术；
- (5) 掌握中试放大的研究方法和研究内容，了解生产工艺规程的内容和作用；
- (6) 了解化学制药与环境保护的关系，掌握“三废”处理的常规方法。

为更好地把理论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，可根据各地区的条件和特

点,选择本教材中典型药物(奥美拉哇、塞来克西、 α -生育酚、芦氟沙星、萘普生、卡托普利、氢化可的松和氯霉素)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:国内外合成工艺路线的比较与选择;工艺原理和影响因素;原料、中间体的质量控制和“三废”综合治理等。

(计志忠沈阳药科大学)

参 考 文 献

1. 崔银珠译. 1998~2002年全球医药销售形势预测. 中国医药工业信息, 1999, 27(5): 1~2
2. 张伦. 甲氧苄氨嘧啶的生产和市场状况. 医药经济信息, 2001, (4): 14~15
3. 徐征奎. 化学合成药面临“第三次革命”. 山东医药工业, 2000, 19(5): 52~53
4. 张伦. 甲氧苄氨嘧啶的应用、生产和市场. 中国医药情报, 2001, 7(1): 35~38
5. 林建宁, 张丕德. 2001年中国医药市场预测医药经济信息, 2000, (23): 4~9
6. 杜海洲. 药海一浪更比一浪高——回眸2000年世界药品销售状况. 医药经济信息, 2000, (8): 24~26
7. 王兰明. 创新药物研究的专利策略. 中国医药工业杂志, 1998, 29(5): 229~231
8. 马培奇, 杜蕾. 喹诺酮类药物的发展. 中国医药情报, 2001, 7(1): 32~34
9. 李眉. 我国喹诺酮类抗感染药物的研究进展. 中国医药工业杂志, 1999, 30(6): 280~285
10. 武俊梅, 刘俊生. 世界维生素市场面面观医药经济信息, 2001, (4): 17~18
11. 李永杰, 卢作勇. 大制药公司正在开展新药研究开发竞赛. 中国医药情报, 2000, 6(2): 40~46
12. 袁松范. 国际制药界大型兼并基本形式. 中国医药情报, 2001, 7(2): 29~32
13. 肖翠玲, 王艳花, 董树生. 21世纪的绿色基础化学原料——碳酸二甲酯. 化工进展, 2000, (2): 40~42
14. 吴棣华. 几种值得注意的有机原料清洁工艺技术. 化学进展, 1998, 10(2): 131~136
15. 郭丰文. 环境保护呼唤“绿色化学制药工业”. 中国制药信息, 1999, 15(8): 1~3, 15(9): 3~13
16. 毛煜, 杨峰. 超临界流体技术应用进展. 化学研究与应用, 2001, 13(2): 111~116
17. 朱慎林, 赵毅红. 清洁技术是推动化学工业清洁生产的关键. 现代化工, 2001, 21(1): 7~10
18. 梁文平, 唐晋. 当代化学的一个重要前沿——绿色化学. 化学进展, 2000, 12(2): 228~230
19. 朱曾惠. 研究世界化工动态, 适应全球化发展潮流——谈发展战略中的观念转变. 现代化工, 2001, 21(5): 1~5
20. a. 王明学. 医药科技“十五”期间发展概要. 医药经济信息, 2000, (2): 1~5, b. 国家经贸委行业规划司. 医药行业“十五”规划. 医药经济信息, 2001, (14): 3~10
21. 经纬. 医药经济总量快速增长, 医药经济结构有所改善——我国“九五”医药市场回顾. 中国医药报 2001-7-12
22. 林建宁. 中国医药市场潜力巨大——2000~2010年中国药品市场预测. 医药经济信息, 2000, (6): 8~11
23. 郑筱萸. 我国将加速医药企业重组. 中国医药工业信息, 2000, 36: 3~4
24. 于明德. 依靠创新, 提高竞争力. 医药经济信息, 2000, (13): 3~5
25. 王琢成. 开拓创新, 扎实工作, 迎接新世纪. 医药经济信息, 2000, (24): 3~8
26. 干荣富. 合作是未来经济发展的必然途径. 医药经济信息, 2000, (5): 10~12
27. 俞观文. 加入世贸对化学制药工业的影响与措施对策. 医药经济信息, 2000, (3-4): 14~15

第二章

药物合成工艺路线的设计和选择

第一节 概 述

化学合成药物一般以化学结构简单的化工产品为起始原料，经过一系列化学反应和物理处理过程制得，这种途径被称为全合成（total synthesis）；或由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，称为半合成（semi synthesis）。一个化学合成药物往往可通过多种不同的合成途径制备，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。在化学合成药物的工艺研究中，首先是工艺路线的设计和选择，以确定一条经济而有效的生产工艺路线。

药物化学和药物合成反应等课程探讨了新药研究和合成反应方面的问题。在创新药物研究中，首先是确定药物作用靶标，通过筛选发现先导化合物，进而合成一系列目标化合物，优选出最佳的有效化合物。其次是对有开发前景的化合物进行系统的临床前研究，包括深入的质量研究、化学稳定性研究和药物制剂处方及工艺研究等药学研究，药效学、毒理学和药代动力学等药理毒理学研究，成为研究中新药（investigational drug, IND）。然后对 IND 进行 I、II、III 和 IV 期临床试验，以确定 IND 的有效性和安全性。最后申请生产。在研究阶段需要合成一定数量的有效化合物，以满足供多种试验的要求，所需数量通常较少；即使成为 IND，用量也不大。这个阶段，注重研究速度，注重产品质量、稳定性和药效学性质等，而对新药成本等经济问题考虑较少，化学合成工作一般以实验室规模进行。当 IND 在临床试验中显示出优异性质之后，便要加紧进行生产工艺研究，并根据社会的潜在需求量确定生产规模。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。工艺路线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。对于结构复杂，化学合成步骤较多的药物，其工艺路线设计与选择尤其重要。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和清洁化生产问题。一种化学合成药物，由于采用的原料不同，其合成途径与工艺操作方法不同，“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。

药物生产工艺路线的设计和选择，必须先对该药物或结构类似的化合物进行国内外文献资料的调查研究和论证。优选一条或若干条技术先进、操作条件切实可行、设备条

件容易解决和原辅材料有可靠来源的技术路线，写出文献综述报告和生产研究方案。新药的工艺研究还必须与国家药品监督管理局新药审评中心颁布执行的《新药审批办法》和国家环保法规相衔接，《新药审批办法》要求新药审批材料中要有新药的合成路线、反应条件、精制方法；确证其化学结构的数据和图谱数据；生产过程中可能产生或残留的杂质、质量标准；稳定性试验数据；“三废”治理试验资料等等。

在探讨药物生产工艺路线设计和选择时，必然会联想到生物体的合成能力，生物控制的化学反应的特点一是在室温或接近室温条件下就能发生反应，不需强酸、强碱，高温、高压等条件；二是产物为单一构型的立体异构体，而普通化学合成方法，获得的多为外消旋物。以基因工程、酶工程、细胞工程和发酵工程为主要内容的生物技术近年来在化学制药工业领域的应用得到迅速发展，已应用于抗生素、氨基酸、维生素和甾体药物的生产中。尽管目前生物技术还是一个辅助手段，但必须充分认识到它在药物生产中的巨大作用和潜力。

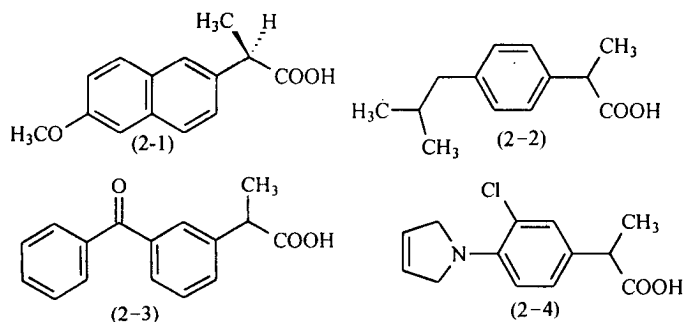
第二节 药物合成工艺路线的设计

药物合成工艺路线设计的基本内容，主要是针对已经上市的药物或 IND，研究如何应用化学合成的理论和方法，设计出适合生产的工艺路线。它的意义在于：

- (1) 具有生物活性和药用价值的天然药物，由于它们在动植物体内含量甚微，不能满足需求，在许多情况下需要进行全合成或半合成；
- (2) 根据现代医药科学理论开发的具有临床应用价值的药物，要及时申请专利和进行合成工艺路线设计研究，以便经新药审批获得新药证书后，尽快进入规模生产；
- (3) 引进的或正在生产的药物，由于生产条件或原辅材料变换，或者为了提高药品质量，需要在工艺路线上改进与革新。

药物合成工艺路线设计，应从剖析药物的化学结构入手，然后根据其化学结构特点采取相应的设计方法。对药物发现过程，包括确证化学结构数据和化学合成工作等资料作必要的调查研究，是进行药物合成工艺路线设计必不可少的步骤。

药物的化学结构剖析包括分清主要部分（主环）和次要部分（侧链），基本骨架与官能团；研究分子中各部分的结合情况，找出易拆键部位；考虑基本骨架的组合方式，形成方法；官能团的引入、转换和消除，官能团的保护与去保护等；若系手性药物，还必须考虑手性中心的构建方法和在整个工艺路线中的位置等问题（参见第四章）。当然，药物合成工艺路线设计应针对药物的化学结构和生产条件等各不相同的特点，将诸多因素结合起来综合考虑。例如，苯丙酸类非甾体抗炎镇痛药，常见品种有萘普生（naproxen, 2-1）、布洛芬（ibuprofen, 2-2）、酮洛芬（ketoprofen, 2-3）和吡洛芬（pirprofen, 2-4）等，它们共有的化学结构为 2 位芳香基取代丙酸，它们也是 α -甲基芳基乙酸类化合物，它们都含有手性碳原子，只有萘普生以单一 S （+）立体异构体注册成为药物，其它均为外消旋混合物。又如，酮洛芬（2-3）的合成若以二苯酮为原料，需在羰基的间位构建碳-碳键，应用 Friedel-Crafts 烷化反应，即由二氯甲基醚（ $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$ ）进行烷化反应，引入氯甲基得其关键中间体——3-氯甲基二苯酮。



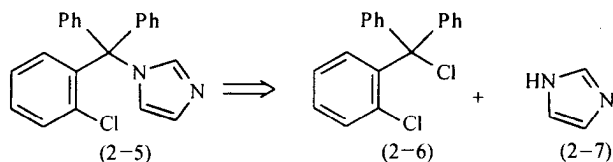
以合成子 (synthon) 和切断 (disconnection) 为手段的合成子法, 自 Corey 在 1964 年创立以来引起有机化学家的极大兴趣和高度重视。合成子法用于化合物的合成路线设计, 特别是天然有效成分的全合成或半合成路线设计, 在新药研究和有机合成化学中已取得了许多重大成就^[1,2]

药物合成工艺路线设计属于有机合成化学中的一个分支。因此, 设计方法与有机合成设计方法有许多类似之处, 诸如类型反应法、分子对称法、追溯求源法和模拟类推法等, 都在不断丰富和发展中^[3]。下面将结合实例讨论药物合成工艺路线设计方法^[4,5]。

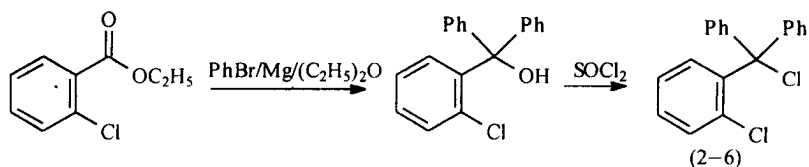
一、类型反应法

对于创新药物, 文献上往往没有现成的合成途径; 对于非专利药物, 虽有文献方法, 但可能不理想。对一些药物或者关键中间体, 可根据它们的化学结构类型和官能团性质, 采用类型反应法进行药物工艺路线设计。所谓类型反应法系指利用常见的典型有机化学反应与合成方法进行合成路线设计的方法。类型反应法既包括各类化学结构的有机合成通法, 又包括官能团的形成、转换或保护等合成反应。对于有明显结构特征和官能团的化合物, 可采用这种方法进行合成路线设计。

抗真菌药物克霉唑 (clotrimazole, 2-5) 的结构中, C—N 键是一个易拆键部位, 即可由卤代烷与咪唑经烷基化反应形成 (2-5)。通过确定易拆键部位而找到两个关键中间体——邻氯苯基二苯基氯甲烷 (2-6) 和咪唑 (2-7)。

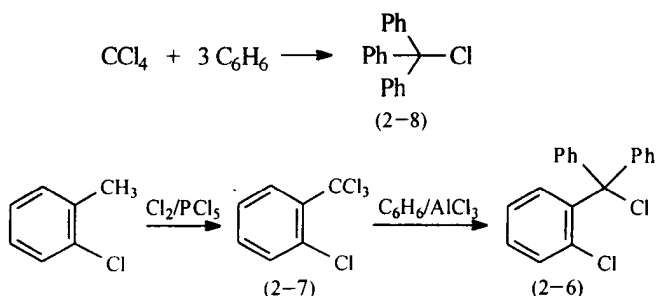


邻氯苯甲酸乙酯与溴苯进行 Grignard 反应, 先合成叔醇, 再氯化得到的关键中间体邻氯苯基二苯基氯甲烷 (2-6)。

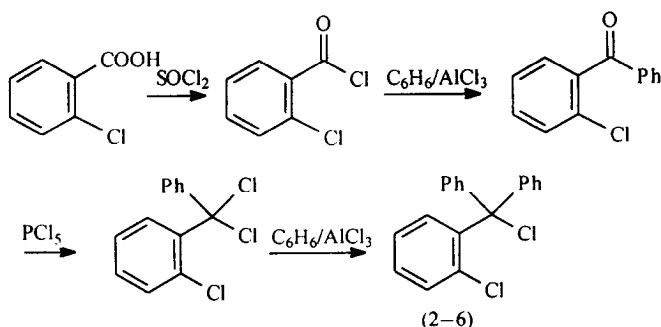


此法合成的邻氯苯基二苯基氯甲烷 (2-6) 质量较好, 但这条工艺路线中应用 Grignard 试剂, 要求严格的无水条件, 原辅材料质量要求严格, 且溶剂乙醚易燃、易爆, 反应设备上须有相应的安全措施, 而使生产受到限制。

鉴于上述情况, 参考四氯化碳与苯通过 Friedel - Crafts 反应可生成三苯基氯甲烷 (2-8) 的类型反应, 设计了以邻氯苯基三氯甲烷 (2-7) 为关键中间体的合成路线。此法合成路线较短, 原辅材料来源方便, 收率也较高, 曾为工业生产采用。但这条工艺路线也有一些缺点: 主要是由邻氯甲苯经氯化反应制备邻氯苯基三氯甲烷 (2-7) 的过程中, 一步反应要引入 3 个氯原子, 反应温度较高, 且反应时间长; 有未反应的氯气逸出, 不易吸收完全存在环境污染和设备腐蚀等问题。

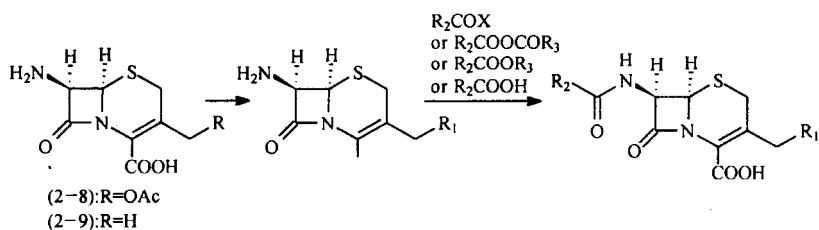


以邻氯苯甲酸为起始原料, 经两步氯化, 两步 Friedel - Crafts 反应来合成关键中间体邻氯苯基二苯基氯甲烷 (2-6)。这条工艺路线虽较上述工艺路线为长, 但实践证明: 不仅原辅材料易得, 反应条件温和, 各步反应产率较高, 成本也较低; 而且无上述氯化反应的缺点, 更适于工业生产。

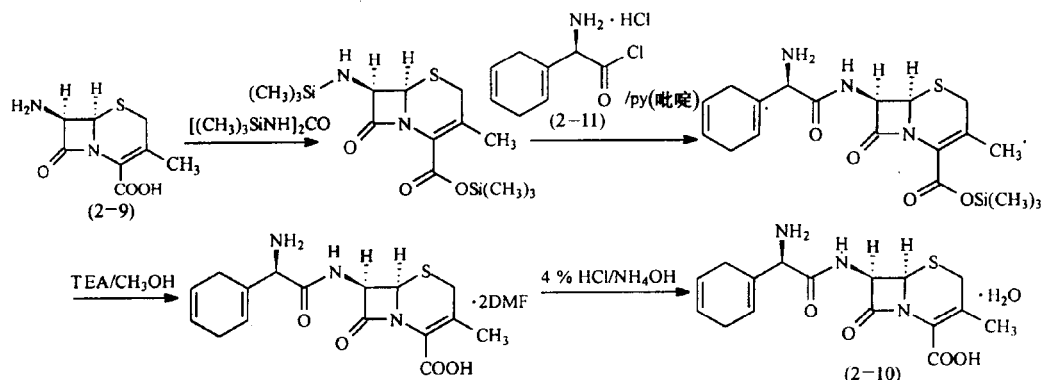


大多数头孢菌素类抗生素以 7-氨基头孢烷酸 (7-amincephalosporanic acid, 7-ACA, 2-8) 或 7-氨基去乙酰氧基头孢烷酸 (7-aminodeacetylcephalosporanic acid, 7-ADCA, 2-9) 为原料半合成法制备, 一般先构建 3 位侧链, 再经 *N*-酰化反应引入 7 位侧链。3 位侧链差异较大, 引入 3 位侧链的方法各有不同, 但是引入 7 位侧链的化学方法有一定的规律, 基于酰化剂种类的不同, 7 位酰化方法有酰卤法、混酐法、活性酯法或羧酸法等^[6]。

头孢拉定 (cephradine, 2-10) 的合成以 7-ADCA (2-9) 和 *D*-(-)- α -氨



基 - α - (环己-1, 4-二烯基) 乙酰氯 (2-11) 为原料, 硅烷化保护 2 位羧基和 7 位氨基; 以 DMF 为溶剂, 采用酰氯法引入 7 位侧链; 酸性条件下去保护, 去 DMF, 得到头孢拉定。这条工艺路线反应条件温和, 操作简便, 收率稳定^[7]。



头孢曲松 (ceftriaxone, 2-12) 是一个广谱长效的第三代头孢菌素, 剂量小、毒副作用轻微, 临床应用广泛。以 7-ACA 为原料, 先引入 3 位三嗪环, 形成化合物 (2-13), 再以丙酮和水为反应溶剂, 用碳酸钠游离 (2-13) 的氨基, 利于与活性酯 (2-14) 反应, 同时使其羧基和三嗪环上的羟基生成钠盐, 反应完毕再加入丙酮使头孢曲松钠盐析出, 缩合反应和析盐一步完成, 溶剂回收方便, 母液可套用, 反应条件温和, 收率高达 85%^[8]。

