


普通高等学校教材



HUAXUE ZHIYAO GONGYIXUE
化学制药工艺学

主编 刘凤华

 东北大学出版社
Northeastern University Press

化学制药工艺学

主 编：刘风华 (佳木斯大学)

副主编：张秀梅 (佳木斯大学)

周 实 (佳木斯大学)

娜米拉 (内蒙古师范大学)

主 审：梁 静 (中国矿业大学)

东北大学出版社

· 沈 阳 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

化学制药工艺学 / 刘凤华 主编. —沈阳: 东北大学出版社, 2014.3
ISBN 978-7-5517-0553-0

I. ①化… II. ①刘… III. ①药物—生产工艺—高等学校—教材
IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 038827 号

出版者: 东北大学出版社

地址: 沈阳市和平区文化路 3 号巷 11 号

邮编: 110004

电话: 024—83687331 (市场部) 83680267 (社务室)

传真: 024—83680180 (市场部) 83680265 (社务室)

E-mail: neuph@neupress.com

Web: <http://www.neupress.com>

印刷者: 沈阳航空发动机研究所印刷厂

发行者: 东北大学出版社

幅面尺寸: 185mm×260mm

印 张: 13.25

字 数: 322 千字

出版时间: 2014 年 3 月第 1 版

印刷时间: 2014 年 3 月第 1 次印刷

组稿编辑: 郭爱民

责任编辑: 潘佳宁

责任校对: 叶子

封面设计: 刘江旻

责任出版: 唐敏智

ISBN 978-7-5517-0553-0

定 价: 35.00 元

前言

近年来，制药工业发展很快。本书的编写，就是为了适应当前医药行业新形势的要求。根据化学制药工业生产的特点，本教材的编写原则是：既要体现化学制药中成熟的知识内容，也要渗透最新的制药研究成果；既要考虑知识的系统性，也要遵循教学的基本规律性；既保持本课程的相对独立，也兼顾与相关课程的衔接联系；既注重理论知识的阐述，也突出本课程具有的强应用性特点。

本教材分“总论篇”和“各论篇”两大部分。由于计志忠老师的《化学制药工艺学》一书涵盖内容全面，所以将其作为本书部分章节框架的主要参考书。其中“总论篇”包括绪论、药物工艺路线的设计和选择、合成药物工艺研究、中试放大与生产工艺规程、化学制药厂“三废”的防治等内容，阐述化学制药工业生产的共性规律。为了便于学生掌握制药工艺的本质，大部分章节按照基础理论进行分类研究，并引入最新研究成果。“各论篇”包括磺胺甲基异噁唑的生产工艺原理、氯霉素的生产工艺原理、氢化可的松的生产工艺原理、诺氟沙星的生产工艺原理、维生素C(L-抗坏血酸)的生产工艺原理等典型药物的生产工艺原理，进行具体探讨，使总论与各论相结合，以加深认识。本教材着重于使学生学会应用在基础课和专业基础课中所学的理论知识，剖析不同药物的化学结构，探讨工艺路线的设计和选择，对药物每步反应的工艺原理、反应条件和影响因素、工艺过程进行全面阐述。该部分可根据学生数和学生专业素质自主选用以供课内讲授，也可供课时数偏少的院校，尤其是独立学院的学生作为课外自学内容阅读。

本教材在编写中，注意了以下几个方面。

① 采用“总论篇—各论篇”的编写框架，便于因材施教。本着因材施教的原则，总论篇内容为化学制药基本知识结构。各论篇内容不仅综合运用总论篇

中的各章内容，还可使学生了解典型药物的生产工艺原理。这样编排，更有利于不同院校根据该门课程的教学课时数不同、学生基础不同等进行因材施教。该书的编写框架，除了适合独立学院学生使用外，还可供其他不同层次的学生选择使用。

② 体例骨架搭建合理，凸显教材特征。本教材每章主要体例框架由章前的“本章要点”、正文、章后的“思考与练习”和参考文献等部分构成。在每章前增加本章要点，每章后加适量思考题。这样设计，使本书的教材特征更加明显。如此编写，便于师生的教与学。

③ 提炼制药工艺的共性知识，增强条理性。学习的难点在于繁杂的知识点不便于记忆，所以，必须注意将零散知识通过找出共性而进行归类研究，便于学习掌握。

④ 理论与应用相结合。讨论典型药物的生产工艺原理时，简述了该类药物的发展历史，并列出了大量的同类药物实例，以提高学生的学习兴趣。工艺过程详细阐述，也为其他专业课程的学习奠定了基础。

⑤ 注重术语表达，前修后续课程统一。注意名词术语的表达方式与主要相关教材的衔接。该书中的概念、名词与药学和制药专业的重要相关课程教材中涉及的专业概念保持一致，避免学生学习过程中遇到不必要的学习障碍。

本书既可作为高等院校药学、制药工程、中药学、应用化学等专业及相关专业的教学用书，也可以作为有关科研、制药企业技术人员的学习参考书。

本书由刘凤华（佳木斯大学）任主编，张秀梅（佳木斯大学）、周实（佳木斯大学）、娜米拉（内蒙古师范大学）任副主编；李进京（佳木斯大学）、张杰（佳木斯大学）参加了资料收集、部分内容的编写和书稿校对等工作；梁静（中国矿业大学）老师任主审，最后由刘凤华老师统审并定稿。本书在编写过程中，参考了大量科研成果和相关文献，在本书文献中未能一一列出，在此对文献作者表示深深的谢意。

本书在编写过程中得到了各位编者和相关人员的鼎力支持，但限于编者水平和实际经验，书中不当之处在所难免，恳请读者提出宝贵意见，以便再版时修正。

编者

2013年11月10日

目 录

总论篇

第一章 绪论	3
【本章要点】	3
第一节 化学制药工艺学的研究对象及内容	3
第二节 化学制药工业的特点及化学制药技术的发展	5
第三节 国内外化学制药工业的发展和现状	7
【思考与练习】	11
本章参考文献	12
第二章 药物工艺路线的设计和选择	13
【本章要点】	13
第一节 概述	13
第二节 药物工艺路线的设计	15
第三节 药物工艺路线的评价与选择	20
【思考与练习】	25
本章参考文献	25
第三章 合成药物工艺研究	27
【本章要点】	27
第一节 概述	27
第二节 反应物的浓度与配料比	28
第三节 溶剂的选择和溶剂化效应	31
第四节 反应温度和压力	35
第五节 催化剂	37
第六节 药品质量监控和工艺研究中的过渡试验	43

第七节 试验设计及优选方法	46
【思考与练习】	47
本章参考文献	48

第四章 中试放大与生产工艺规程	49
------------------------	-----------

【本章要点】	49
第一节 中试放大	49
第二节 物料衡算	54
第三节 生产工艺规程	57
【思考与练习】	61
本章参考文献	61

第五章 化学制药厂“三废”的防治	62
-------------------------	-----------

【本章要点】	62
第一节 概述	62
第二节 防治污染的主要措施	64
第三节 废水的处理	68
第四节 废气和废渣的处理	81
【思考与练习】	85
本章参考文献	85

各论篇

第六章 磺胺甲基异噁唑的生产工艺原理	89
---------------------------	-----------

【本章要点】	89
第一节 概述	89
第二节 合成路线设计及其选择	90
第三节 3-氨基-5-甲基异噁唑的生产工艺原理	99
第四节 磺胺甲基异噁唑的生产工艺原理及其过程	105
第五节 “三废”治理与综合利用	109
【思考与练习】	110
本章参考文献	110

第七章 氯霉素的生产工艺原理	111
-----------------------	------------

【本章要点】	111
第一节 概述	111
第二节 合成路线设计及其选择	112
第三节 对硝基苯乙酮的生产工艺原理及其过程	119
第四节 对硝基- α -乙酰胺基- β -羟基苯丙酮的生产工艺原理及其过程	124
第五节 氯霉素的生产工艺原理	132
第六节 “三废”治理与综合利用	139
【思考与练习】	142

本章参考文献	142
第八章 氢化可的松的生产工艺原理	143
【本章要点】	143
第一节 概述	143
第二节 合成路线及其选择	144
第三节 生产工艺原理及其过程	146
第四节 原辅材料的制备、综合利用与“三废”治理	157
【思考与练习】	161
本章参考文献	161
第九章 诺氟沙星的生产工艺原理	162
【本章要点】	162
第一节 概述	162
第二节 合成路线设计及其选择	163
第三节 3-氯-4-氟苯胺与 EMME 的生产工艺原理及其过程	170
第四节 诺氟沙星的生产工艺原理及其过程	175
第五节 进一步改革诺氟沙星的生产工艺的途径	178
【思考与练习】	180
本章参考文献	181
第十章 维生素 C(L-抗坏血酸)的生产工艺原理	182
【本章要点】	182
第一节 概述	183
第二节 合成路线及其选择	183
第三节 用山梨醇两步发酵法生产维生素 C 的工艺原理及其过程	189
第四节 用山梨醇双酮糖法生产维生素 C 的工艺原理及其过程	198
第五节 “三废”治理及综合利用	200
【思考与练习】	201
本章参考文献	201

总 论 篇

第一节 化学制药工艺学的研究对象及内容

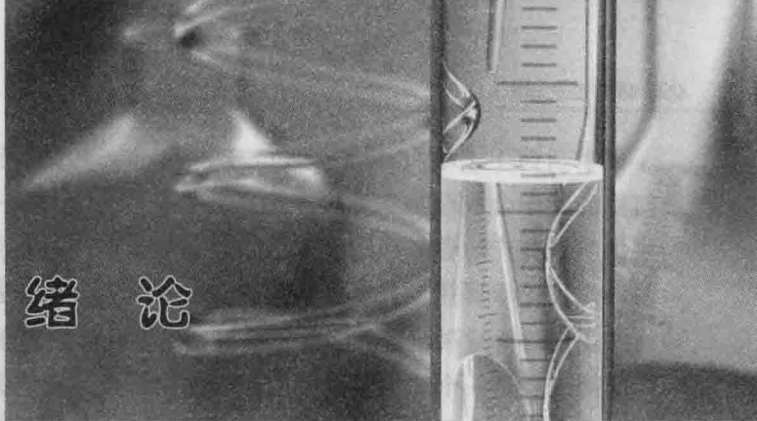
第一章 绪 论

第二章 药物工艺路线的设计和选择

第三章 合成药物工艺研究

第四章 中试放大与生产工艺规程

第五章 化学制药厂“三废”的防治



第一章 绪论

【本章要点】

本章主要介绍了化学制药工艺学的研究对象及内容、化学制药工业的特点和化学制药技术的发展，还简述了国内外化学制药工业的现状，并对其发展方向进行了客观的分析。

第一节 化学制药工艺学的研究对象及内容

一、化学制药工艺学的研究对象

化学制药工艺学是药物研究与开发中的重要组成部分。药物的分类方法有多种，可以针对不同疾病类型按照生理功能和临床用途进行分类，如呼吸系统药物、消化系统药物、中枢神经系统药物、内分泌系统药物、心血管系统药物、抗病毒药物、抗肿瘤药物、抗生素等。还可以按照来源和制造技术把药物分为化学合成药物 (synthetic drug)、生物合成药物 (biosynthetic drug) 和中药 (traditional Chinese medicine) 三大类。中药又称为中草药，是传统中医学上使用的药物，因为成分中植物类所占比例很大，所以称为中草药。生物合成药物是采用生物技术生产制造的药物，制造方法包括微生物发酵制药、酶工程技术制药、细胞培养技术制药和基因工程技术制药。化学合成药物是采用化学方法合成的化学结构明确的化学物质，根据合成方法不同又可分为全合成药物、半合成药物和手性制药。按照原料来源结合制造方法对药物进行分类，更能体现药物制造的工艺特点。

根据典型药物的生产过程，可把制药工艺过程分为化学制药工艺、生物技术制药工艺、中药制药工艺和制剂工艺。化学制药工艺是化学合成药物的生产工艺原理，工艺路线的设计、选择和改进，在反应器内进行化学反应合成药物的过程。因为常常有易燃、易爆、有毒的原料及中间体，所以对生产安全要求较高。如果反应步骤多，合成路线长，则不容易组织生产，因此，要求工艺路线简短，易于组织生产。化学制药工艺可分为全合成 (total synthesis) 工艺和半合成 (semisynthesis) 工艺。全合成工艺是指由简单的化工原料经过一系列的化学合成和物理处理而生产药物的过程。由化学全合成工艺生产的药物称为全合成药物，如氯霉素。半合成工艺是由已知的具有一定基本结构的天然产物经过化学结构改造和物理处理而生产药物的过程。所需要的天然产物可以从天然原料中直接提取或通过生物合成途径制备，如巴卡亭Ⅲ、头孢菌素 C 等。由化学半合成工艺生产的药物称为半合成药物，如氢化可的松、紫杉醇等。

化学制药工艺学 (pharmaceutical technology) 是研究、设计和选用最安全、最经济、最简短的化学合成药物工业生产途径的一门科学; 也是研究、选用合适的原料和中间体, 确定优质、高产的合成路线、工艺原理和工业生产过程, 实现化学制药生产过程最优化的一门科学。化学制药工艺学研究化学合成药物工业生产过程的共性规律及其应用, 是合成药物产业化的桥梁和纽带。因此, 学习和掌握化学制药工艺学, 具有非常重要的意义。

医药工业是一个知识密集型的高新技术产业。研究开发医药新产品和不断改进现有医药产品的生产工艺是当今世界各国制药企业在竞争中求生存、谋发展的基本途径。化学制药工艺学一方面要为新药积极研究和开发成本低廉、操作安全、易于组织生产、不污染环境的生产工艺; 另一方面要为已投产的药物, 特别是市场需求量大、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。

二、化学制药工艺学的研究内容

化学制药工艺学是综合应用有机化学、分析化学、物理化学、药物合成反应、药物化学、有机合成、制药设备与设计等课程理论知识, 掌握化学合成药物生产工艺原理、工艺路线的设计和选择、工艺条件的研究、工艺放大与质量控制, 从而分析和解决药物生产过程的实际问题。从工业生产的角度, 根据原辅材料的来源情况和技术设备条件, 因地制宜地改造、设计和开发药物的生产工艺, 包括小试 (实验室) 研究、中试放大研究, 制订出相应的生产操作规程, 指导制药生产。

化学合成药物生产工艺的研究可分为小试工艺研究、中试放大研究和工业化生产研究三个先后相互联系阶段, 分别在实验室、中试车间和生产车间中进行。

小试研究是在实验室规模的条件下进行的, 又称实验室工艺研究, 包括研究配料比、反应溶剂、温度、压力、催化剂、时间等对反应过程和生产率等的影响, 各反应步骤相关的分离纯化技术及其单元组合对收率的影响, 以及对原辅材料消耗、成本等的初步估算。小试研究还要考查工艺技术条件、设备与材质的要求、劳动保护、安全生产技术、“三废”防治、综合利用等, 同时研究建立成品、半成品、中间品、原料的检验分析与质量控制方法, 最后设计出合理的工艺路线, 确定出收率稳定、质量可靠的操作条件。小试研究中要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、整理, 写出实验室工艺研究总结, 为中试放大研究提供技术资料。

中试研究是在中试车间的条件下进行的, 又称中试放大研究, 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和优化, 研究放大方法及其影响因素, 确定最佳工艺操作条件和工艺操作规程。中试放大研究还要进行物料衡算、能量衡算, 对工艺路线的可行性进行评价, 并在车间试生产若干批号后, 制订出生产工艺规程。为工业生产提供数据和资料, 为车间工程设计和工业化生产奠定基础。

工业化生产工艺研究是在生产车间进行的, 即在中试研究结果的基础上, 制订出符合车间生产的生产工艺规程, 在生产车间进行试生产。从而对工艺进行验证, 在各项指标达到预期要求后, 再进行正式生产。在生产过程中, 还要根据科学技术的进步, 不断完善和改进生产工艺, 修订生产工艺规程, 以提高企业的经济效益和市场竞争能力。

三、学习方法和要求

本课程是培养从事化学药物的研制、生产及工艺设计的专门人才的主干课程，是在学习有关专业基础课程的基础上，综合运用所学的理论知识掌握化学原料药、生产工艺和试验设计的基本原理和技能。学习本课程的要求如下：

其一，了解化学制药工业的特点和医药产业的发展趋势；

其二，掌握化学制药工艺路线的设计、选择及其评价方法；

其三，掌握化学合成药物的工艺研究技术、反应条件与影响因素，这是药物工艺研究的主要任务；

其四，掌握中试放大研究，掌握生产工艺规程和安全生产技术的内容和重要意义；

其五，熟悉制药厂“三废”的防治。

为了更好地把理论知识与生产实践密切结合起来，培养学生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，可根据地域条件和特点，选择本教材中典型药物的生产工艺原理深入讲授，并与现场教学穿插进行。通过典型药物的学习，深入了解：①工艺路线的设计和选择方法及国内外合成工艺路线的比较；②工艺路线的安排及影响因素（包括工艺流程、车间工艺设计）；③原料、中间体的选择，质量控制和“三废”的综合治理等。

第二节 化学制药工业的特点及化学制药技术的发展

一、化学制药工业的特点

化学制药工业是与人类生活休戚相关的，是长盛不衰、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。医疗保险制度在全世界的普遍实行，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不断发展。这既促进了本国医药产品生产的发展，也扩大了国际药品贸易市场。国际药品贸易额占世界药品市场容量的份额加大，无论是发达国家还是发展中国家，都要依赖药品的出口创汇。

虽然许多国家的制药工业发展速度多年来都远远高于其他工业的发展速度，但随着人们生活水平的提高，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。

近年来，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和流通的要求也越来越高；因而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）、《药品临床试验管理规范》（GCP）和《药品经营质量管理规范》（GSP）等。GMP提供了药品生产和质量管理的基本准则，药品生产必须符合GMP的要求，药品质量必须符合法定标准。相应的，GLP是研制新药的实验室

试验所应达到的最低标准，GCP 是药物临床试验全过程的标准规定，GSP 是药品经营企业统一的质量管理准则。由此可见，药品的生产受到严格的控制，在生产过程中，药典 (pharmacopoeia) 和 GMP 对药品的安全性和有效性起到指导性的作用。

化学制药工业是一个以新药研究与开发为基础的工业。新药研究与开发主要包括以下几个方面。

一是全新 (“me-new”) 新药创制，包括创制新颖的化学结构的先导化合物，即通过突破性新药研究开发获得全新的化学药物，也包括发现已有新药的新适应症或新给药途径。

二是优化 (“me-better”) 类新药创制，即在不侵犯别人专利权的情况下，对新出现的、很成功的新靶点的新药进行较大的化学结构改造，寻找作用机理相同或相似，并具有某些优点的新化合物实体 (NCEs)，这也属于一类新药开发研究。

三是模仿 (“me-too”) 类创新活动，即仿制药，亦即非专利药，就是运用一些公知的、成熟的理论和技术，以及已有的装备和材料等去研发出“价廉质优”的已有产品。因此，仿制药表现更多的是一种集成创新。

四是已知药物的化学结构修饰以及单一对映体或异构体的研究和开发 (延伸性研究开发)。

五是现有药物的药剂学研究开发，主要是应用药剂学方法开发新药，即应用新辅料或制剂新技术，提高制剂质量，研究开发新剂型、新的给药系统和复方制剂等，属于三类新药开发研究。

六是新技术路线和新工艺的研究开发，为制药工艺研究开发的范围。在审批新药 (NCEs) 时，原料药的生产工艺、质量标准、稳定性等都是重要的内容。

现代化学制药工业是利润高、技术含量高、智力密集，而且专利保护周密、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；不仅对创新药物 (NCEs) 进行专利保护，而且对药物生产工艺、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，一些用量大的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，也会极大地增强其在国际市场上的竞争力。

化学合成药物生产的特点是：品种多、更新快；生产工艺复杂，需要原辅材料多，其原辅材料和中间体不少是易燃、易爆、有毒性的物质；“三废” (废气、废水、废渣) 多，且成分复杂，严重危害环境；产量一般不大，基本采用间歇式生产方式；产品质量要求严格。所以，现代制药工业的发展方向是全封闭自动化、全程质量控制、在线可视化分析监测、大规模反应器生产和新型分离技术的综合应用。

二、化学制药技术的发展

19 世纪末，随着自然科学和技术的发展，特别是染料化学工业的发展和化学治疗学说的创立，人们对大量的化工中间体和副产物进行了药理活性研究，药物合成突破了改造天然药物的范围，转向了人工合成药物。20 世纪初期，化学药品研究大多是在德国进行的。

Ehrlich 于 1907 年合成了用来治疗梅毒的 606。1932 年, Domagk 合成了百浪多息 (prontosil), 有很强的抑菌活性并首次将其用于临床治疗细菌感染。随后, 合成了大量的磺胺类化合物, 并由此开发出了数十个临床应用的磺胺类药物。磺胺类药物的问世在化学合成药及其临床治疗史上具有里程碑式的意义, 极大地推进了现代制药工业的发展。磺胺类药物问世以后, 其他化学治疗药物也相继被发现, 如: 20 世纪 40 年代抗生素的出现, 并且大规模生产青霉素; 50 年代激素类药物和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 年代初期, 诺氟沙星正式用于临床后, 引发了对喹诺酮类抗菌药物的研究热潮, 开发出了环丙沙星、芦氟沙星、氧氟沙星等一系列抗菌药物。

20 世纪 60 年代的“反应停事件”, 又引发了人们对手性制药的认识, 即以消旋体形式上市销售的沙利度胺 (Thalidomide, 反应停), 只有 R-对映体是安全有效的, 而 S-对映体代谢的产物具有很强的胚胎毒性和致畸作用。20 世纪 90 年代以前, 世界各国生产的化学合成药物绝大多数是外消旋体药物。之后, 随着数理科学、化学科学、生物科学、计算机科学和技术的飞速发展和相互交叉及渗透, 人们能够采用更多、更先进的手段来设计和合成新的化学药物, 手性药物因其疗效高、毒副作用小、剂量少而在全世界迅猛兴起, 其市场一直保持快速增长的态势。在世界最畅销的药物中, 手性药物占有很大的比例。手性药物只有一种对映体有效, 另一对映体没有活性, 甚至具有毒副作用。因此, 生产手性药物单一异构体成为现代制药工业的一项紧迫任务。

随着化学药物的发展, 创新药物也向疗效高、毒副作用小、剂量少的方向发展, 这对化学制药工业发展有着深远的影响。

第三节 国内外化学制药工业的发展和现状

一、世界化学制药工业发展的特征和趋向

制药工业的历史较短, 但发展速度很快。目前全世界制药企业超过 1 万家, 生产制造 5000 多种药物, 其中跨国公司上百家。19 世纪末, 随着有机化学和生物学的发展, 能人工合成化学结构简单的药物 (如阿司匹林), 从而诞生了化学制药公司, 成立了拜耳和赫克斯特公司。尽管如此, 直到 20 世纪 30 年代发现并能化学合成磺胺类药物以后, 制药工业才开始大规模发展。目前, 世界制药业具有以下特征。

1. 企业并购与重组加剧

制药企业通过兼并、重组形成更大的集团, 壮大其经济实力和研发能力, 尤其是强强联合, 可优势互补。并购数量增加, 制药的集中度不断提高, 制药企业的地位发生变化, 有利于参加国际竞争。20 个世界级制药公司包括 10 个美国公司、8 个欧洲公司、1 个日本公司和 1 个以色列公司 (Teva 是世界上最大的通用药物制造公司)。全球药物销售年增长 25% 左右, 主要集中在北美 (约占一半), 其次是欧, 见表 1-1。

表 1-1

2013 年全球制药企业排名

排名	公司名称	国家 (地区)	销售额 /亿美元	利润 /亿美元	资产 /亿美元	市值 /亿美元
1	辉瑞制药/Pfizer	美国	590	146	1858	2014
2	诺华/Novartis	瑞士	567	95	1242	1693
3	赛诺非/Sanofi	法国	461	66	1324	1316
4	默克公司/Merck & Co	美国	473	62	1061	1333
5	罗氏控股/Roche Holding	瑞士	497	104	655	1989
6	葛兰素史克/Glaxo Smith Kline	英国	430	74	635	1111
7	拜耳/Bayer	德国	525	32	656	849
8	雅培/Abbott Laboratories	美国	399	60	672	536
9	阿斯利康/Astra Zeneca	英国	286	64	524	580
10	安进/Amgen	美国	173	43	543	687
11	沃尔格林/Walgreen	美国	708	21	356	402
12	礼来/Eli Lilly & Co	美国	226	41	344	625
13	梯瓦制药/Teva Pharmaceutical Inds	以色列	209	20	505	355
14	麦克森公司/McKesson	美国	1235	16	334	257
15	雅培生命/Abb Vie	美国	180	53	270	609
16	百时美施贵宝/Bristol-Myers Squibb	美国	176	20	359	638
17	武田制药/Takeda Pharmaceutical	日本	182	15	432	436
18	吉利德科学/Gilead Sciences	美国	97	26	212	684
19	诺和诺德/Novo Nordisk	丹麦	138	38	112	950
20	德国默克/Merck	德国	138	7	286	320

2. 新药研发竞争加剧

新药研发是长期的、连续性的，而且有极大的风险性。在新药研发过程中，创新程度愈高，其不能获得经济效益的风险就愈大；新药的创新程度与经济效益并不具有正相关性。同时，对药品的疗效和安全性的要求越来越高，新药研发的难度也越来越大。所以，研发不仅需要高技术、高知识含量，而且需要不断加强研发队伍的实力，研发费用也持续上升。目前，一个新药的研发费用约 8 亿~12 亿美元，要适应在高技术领域的竞争，就需要耗费巨额资金研发新品种。国际十大制药公司的年均研发经费占销售额的 18% 左右，见表 1-2。

3. 重磅炸弹药物利润可观

重磅炸弹 (blockbuster) 药物是指年销售收入达到一定标准，对医药产业具有特殊贡献的一类药物。20 世纪 80 年代，国际上重磅炸弹药物的衡量标准是指年销售额在 5 亿美元以上的药物。重磅炸弹药物总计有 8~9 种，包括头孢克洛、罗氏芬、卡托普利、依那普利、沙美特罗等。目前，国际上重磅炸弹药物的标准是指年销售额在 10 亿美元以上的药品；年销售收入超过 100 亿美元，是超级重磅炸弹。重磅炸弹药物不断出现，成为跨国制药公司的主要利润来源。表 1-2 也显示，2012 年位居全球制药业收入前 10 名的制药企业

中,重磅炸弹药物占其销售收入的50%以上。

4. 生物技术药物发展迅速

20世纪80年代以前是治疗性药物占领市场;20世纪90年代是改善生命质量的药物占领市场;而进入21世纪,将是靶向的蛋白质、多肽和核酸类治疗性药物占领市场。目前,全世界生物技术公司有4000多家,主要集中在欧美,其中美国1444家,欧洲1815家,加拿大472家,亚太地区685家。年产值超过10亿美元的生物技术公司有20多家。美国是应用现代生物技术研制新型药物的第一个国家,美国70%的生物技术产品集中在生物药品。

表 1-2 世界前十位制药企业的研发投入与畅销药销售额

2012年 排名	公司 所在地 [网址]	2011年销售收 入/亿美元	2011年R&D花 费/亿美元	2011年销量最大药品 /亿美元
1	辉瑞 纽约[pfizer.com]	577	91.12	Lipitor [96] Lyrica [37] Enbrel [37]
2	诺华 巴塞尔[novartis.com]	540	91.00	Diovan/Co-Diovan [57] Gleevec/Glivec [47] Lucentis [21]
3	默克 Whitehouse Station,NJ[merck.com]	413	84.67	Singulair [55] Januvia [33] Remicade [27]
4	赛诺菲 巴黎[sanofi.com]	370	60.07	Lantus [50] Lovenox [27] Plavix [26]
5	罗氏 巴塞尔[roche.com]	349	78.62	Mab Thera/Rituxan [64] Avastin [56] Herceptin [56]
6	布伦特福德[gsk.com]	344	58.22	Seretide/Advair [78] Fixotide/Flovent [13] Advodart [12]
7	阿斯利康 伦敦[astrazeneca.com]	336	50.33	Crestor [66] Seroquel [58] Nexium [44]
8	强生 新不伦瑞克[jnj.com]	244	51.38	Remicade [55] Procrit/Eporex [16] Risperdal [16]
9	雅培 伊利诺伊[abbott.com]	224	41.29	Humira [79] Trilipix/TriCor [14] Kaletra [12]
10	礼来 印第安那波利斯[lilly.com]	219	50.20	Zyprexa [46] Cymbalta [42] Alimta [25]