



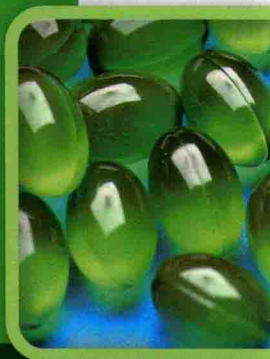
“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

普通高等教育国家级精品教材

化学制药工艺与反应器

第三版

- 陆敏 蒋翠岚 主编
- 陈文华 陈尧 主审



化学工业出版社



“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

普通高等教育国家级精品教材

化学制药工艺与反应器

第三版

陆敏 蒋翠岚 主编

陈文华 陈尧 主审



化学工业出版社

· 北京 ·

本书是按照制药技术类专业的课程基本要求编写的。全书共分八章,系统介绍了化学制药的基本内容、基本技术和生产工艺,以及制药反应设备和环保、安全知识。在阐述制药基本理论知识的同时,结合工业生产实例,选择氯霉素、维生素 C、半合成青霉素等典型药物,对其生产技术进行了具体讨论,加深对工艺路线及生产原理的理解,以期培养学生分析和解决问题的能力。本书还介绍了手性药物的制备技术,以期拓宽学生的知识面。还提供了化学制药工艺综合实训,以增强对学生实践技能和职业能力的培养。

本书涉及面广、深入浅出、实用性强。本书可作为高职高专制药技术类专业的教材,也可供相关专业及有关生产、技术、管理人员参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

化学制药工艺与反应器/陆敏,蒋翠岚主编.—3版.—北京:化学工业出版社,2014.11

“十二五”职业教育国家规划教材
普通高等教育国家级精品教材
ISBN 978-7-122-21805-6

I. ①化… II. ①陆…②蒋… III. ①药物-生产工艺-高等职业教育-教材②药物-制造-反应器-高等职业教育-教材 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 208180 号

责任编辑:于卉
责任校对:吴静

文字编辑:周侗
装帧设计:关飞

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:北京市振南印刷有限责任公司

装订:三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张13 $\frac{1}{4}$ 字数328千字 2015年2月北京第3版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 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:27.00元

版权所有 违者必究

高职高专制药技术类专业规划教材 编审委员会

主任委员 程桂花

副主任委员 杨永杰 张建泓 乔德阳 于文国 鞠加学

委 员 (按姓名汉语拼音排列)

陈文华 陈学棣 程桂花 崔文彬 崔一强

丁敬敏 冯 利 关荐伊 韩忠霄 郝艳霞

黄一石 鞠加学 雷和稳 冷士良 李丽娟

李 莉 李晓华 厉明蓉 刘 兵 刘 军

刘 崧 陆 敏 乔德阳 任丽静 申玉双

苏建智 孙安荣 孙乃有 孙祎敏 孙玉泉

王炳强 王玉亭 韦平和 魏怀生 温志刚

吴晓明 吴英绵 辛述元 薛叙明 闫志谦

杨瑞虹 杨永杰 叶昌伦 于淑萍 于文国

张宏丽 张建泓 张素萍 张文雯 张雪荣

张正兢 张志华 赵 靖 周长丽 邹玉繁

前言

《化学制药工艺与反应器》自 2005 年出版以来,我国的高等职业教育发展迅速,化学制药类专业开办学校数和在校生都有大幅度增加,本教材被许多化学制药专业教师选用,出版量较大,并于 2010 年进行修订,出版了第二版。本教材第二版被评为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,普通高等教育国家级精品教材。

第三版是根据教育部 16 号文件精神和教育部精品课程、精品教材建设的相关文件要求,按照高职高专制药技术类专业的培养目标和教学计划要求而编写的。修订过程中聘请了企业一线工程技术人员参与教材的编审工作,力求克服高职教材中理论偏多、实用性内容偏少的缺点。根据生产实际增减更为典型的化学制药工艺案例,并增加工艺流程图,将实际工作中所需的技能与知识引入到教材中,以更贴近生产实际,增强本教材的实用性、先进性。本次修订还增加了化学制药工艺综合实训,以利于学生学习知识、掌握技能、养成素质,从而培养较强的职业能力。

本书由常州工程职业技术学院陆敏、河北化工医药职业技术学院蒋翠岚主编,常州工程职业技术学院陈文华和石家庄制药集团陈尧主审。第一章、第二章由陆敏编写;第三章由陆敏和总后卫生部药品仪器检验所巩芳共同编写;第四章、第五章由常州工程职业技术学院文艺编写;第六章项目一、第七章由蒋翠岚编写;第六章项目二、项目三、项目四、项目五及项目一~五的工艺流程图由河北化工医药职业技术学院闫林林编写;第六章项目六由常州制药厂有限公司李泽标编写;第八章由河北化工医药职业技术学院黄文杰编写。编写过程中得到了常州工程职业技术学院薛叙明老师、刘承先老师、蒋涛老师以及化学工业出版社及各编者所在单位的大力支持,在此对他们的无私帮助表示衷心感谢。

限于编者水平有限,疏漏及不妥之处在所难免,恳请广大读者批评指正。

编者

2014 年 12 月

第一版前言

本教材是在全国化工高职教学指导委员会制药专业委员会的指导下，根据教育部有关高职高专教材建设的文件精神，以高职高专制药技术专业学生的培养目标为依据编写的。教材在编写过程中广泛征求了制药企业专家的意见，具有较强的实用性。随着科技的进步和经济增长，社会对应用型人才需求快速增长，中国的职业技术教育特别是高等职业技术教育的发展非常迅猛，迫切需要与之相应的教材。

本书在编写过程中，从培养生产、服务、管理一线的高级应用型技术人才的目标出发，注意贯彻“基础理论教学要以应用为目的，以必需、够用为度，以掌握概念、强化应用、培养技能为教学重点”的原则，突出应用能力和综合素质的培养，反映高职高专特色。力求少而精，加强实用性，注重基本知识的阐述和应用。

本书涉及面广，有化学制药理论、制药反应器、环保和安全知识、药物生产技术。在阐述基本化学制药理论知识的同时，对制药反应器的选择、操作结合生产实际作了介绍，增加实用性；并选择了几种典型化学药物的生产技术进行具体阐述，使学生从中认识工艺路线的选择和生产工艺原理，从而使学生走上岗位后能更快地适应实际操作和技术应用工作，为今后从事制药事业打下坚实基础。

本书由陆敏主编，陈文华和薛叙明主审。第一章、第二章、第三章、第七章由陆敏编写；第四章由朱银惠编写；第五章、第八章由王树勇编写；第六章、第九章由蒋翠岚编写。编写过程中得到了化学工业出版社及各编者所在单位的大力支持，在此对他们的帮助表示衷心感谢。

限于编者水平有限，不妥之处在所难免，恳请广大读者批评指正，以使教材更加丰富完善，更适合高等职业教育。

编者

第二版前言

《化学制药工艺与反应器》自2005年出版以来,由于我国的高等职业教育发展迅速,化学制药类专业开办学校数和在校生都有大幅度增加,本教材被许多化学制药专业教师及学生选用,出版量较大。

为适应化学制药行业的发展,及时反映制药行业的新变化、新趋势、新工艺,对本教材作了一定的修订。

本次再版是根据“教育部关于加强高职高专教育人才培养工作的意见”的文件以及教材建设的有关精神,由我国高等职业教育制药技术专业教学指导委员会和化学工业出版社组织,按照高职高专制药技术类专业的培养目标和教学计划要求而编写的。从培养生产、服务、管理一线的高级应用性技术人才的目标出发,注意贯彻“基础理论教学要以应用为目的,以必需、够用为度,以掌握概念、强化应用、培养技能为教学重点”的原则,突出应用能力和综合素质的培养,反映高职高专特色。力求少而精,加强实用性,注重基本知识的阐述和应用。

本书涉及面广,有化学制药理论、制药反应器、环保和安全知识、药物生产技术。在阐述基本化学制药理论知识的同时,对制药反应器的选择、操作结合生产实际作了介绍,增加实用性;并选择了几个典型的化学药物的生产技术进行具体阐述,使学生从中认识工艺路线的选择和生产工艺原理,从而使学生走上岗位后能更快地适应实际操作和技术应用工作,为今后从事制药事业打下坚实基础。

本书由常州工程职业技术学院陆敏主编,常州工程职业技术学院陈文华和薛叙明主审。第一章、第二章、第三章、第五章第一节、第七章由陆敏编写;第四章由河北工业职业技术学院朱银惠编写;第五章第二节至第四节、第八章由太原科技大学王树勇编写;第六章、第九章由河北化工医药职业技术学院蒋翠岚编写。编写过程中得到了常州工程职业技术学院刘承先老师、化学工业出版社及各编者所在单位的大力支持,在此对他们的无私帮助表示衷心感谢。

限于编者水平有限,不妥之处在所难免,恳请广大读者批评指正。

编者

2010年9月

▶ 第一章 绪 论

第一节 化学制药工业的发展概况	1
一、化学制药工业的特点和地位	1
二、全球化学制药工业发展现状	2
三、我国化学制药工业发展和前景	3
第二节 本课程的研究对象和内容	5
一、化学制药工艺的研究对象	5
二、反应器的重要作用	5
三、本课程的内容	5
四、学习本课程的要求和方法	6
复习与思考题	6
阅读材料	6

▶ 第二章 化学制药工艺路线的选择

第一节 工艺路线的设计方法	9
一、追溯求源法	9
二、分子对称法	11
三、类型反应法	13
四、模拟类推法	14
五、文献归纳法	16
第二节 工艺路线选择依据	17
一、原辅材料的来源	17
二、反应条件和操作方式	18
三、单元反应的次序安排	19
四、技术条件和设备要求	20
五、安全生产和环境保护	20
第三节 工艺路线的改造途径	21
一、更换原辅料, 改善工艺条件	21
二、修改合成路线, 缩短反应步骤	21
三、改进操作方法, 减少产品损失	23
四、采用新技术、新反应	24
复习与思考题	24

▶ 第三章 化学制药生产工艺条件的探索

第一节 影响化学反应及产品质量的工艺条件	26
一、反应物的配料比和浓度	26
二、加料次序	29
三、反应时间与终点控制	30
四、反应温度和压强	30
五、溶剂	32
六、催化剂	35
七、pH 值(酸碱度)	38
八、搅拌	39
第二节 通过实验室小试探索工艺条件	39
一、小试应完成的内容	39
二、小试的基本方法	39
第三节 中试放大研究工艺条件	40
一、中试放大的重要性和基本方法	40
二、中试放大的研究任务	41
三、中试放大试验中应注意的问题	44
第四节 药品生产中工艺条件的确定	45
一、合成药物产品技术经济指标的计算	45
二、原辅材料、中间体的质量监控	46
三、实验室条件与工业生产条件的异同	47
四、由实验室放大到大批量生产时可能发生的问题和处理方法	47
第五节 生产工艺规程和岗位操作法	48
一、生产工艺规程	48
二、原料药岗位操作法	52
三、工艺规程与岗位操作的区别	54
四、工艺规程与岗位操作的编制	54
复习与思考题	55
阅读材料	56

▶ 第四章 化学制药反应器

第一节 反应器类型及应用	57
一、反应器类型	57
二、反应器在制药工业中的应用	59
第二节 釜式反应器的分类及结构	60
一、釜式反应器的分类	60
二、釜式反应器的结构	61
第三节 釜式反应器选型实例	74

一、对硝基乙苯的制备(硝化)	74
二、对硝基苯乙酮的制备(氧化)	74
三、对硝基- α -溴代苯乙酮(简称溴化物)的制备(溴化)	74
四、对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐(简称水解物)的制备(水解)	75
五、DL-苏型-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(简称混旋氨基物)的制备(还原)	75
第四节 釜式反应器容积数量计算	75
一、间歇操作釜式反应器的容积和数量计算	75
二、间歇操作釜式反应器直径和高度的计算	77
三、设备之间的平衡	78
第五节 釜式反应器的操作与维护	80
一、釜式反应器的操作	80
二、釜式反应器的维护	83
第六节 鼓泡塔反应器	84
一、鼓泡塔反应器的特点	84
二、鼓泡塔反应器的分类及应用	85
三、鼓泡塔反应器的结构	86
复习与思考题	87
阅读材料	88

► 第五章 安全生产和“三废”防治

第一节 安全生产	89
一、化学制药工业安全生产的重要性和基本要求	89
二、火灾爆炸危险及安全措施	89
三、毒害危害及安全措施	93
四、其他危害及防护	94
第二节 药厂“三废”防治	94
一、药厂“三废”的特点	94
二、防治“三废”的主要措施	95
第三节 药厂废水的处理	97
一、废水来源和水质控制指标	97
二、废水处理级数	98
三、废水处理的基本方法	99
四、各类制药废水的处理	100
五、化学制药废水处理实例	101
第四节 药厂废气和废渣的处理	102
一、废气的处理	102
二、废渣的处理	103
复习与思考题	103
阅读材料	104

▶ 第六章 典型药物生产工艺

项目一 氯霉素的生产工艺	105
第一节 概述	105
第二节 合成路线及其选择	106
一、对硝基苯乙酰法	106
二、苯乙烯法	107
三、肉桂醇法	108
第三节 生产工艺原理及其过程	109
一、对硝基乙苯的制备(硝化)	109
二、对硝基苯乙酰的制备(氧化)	110
三、对硝基- α -溴代苯乙酰(简称溴化物)的制备(溴化)	111
四、对硝基- α -溴代苯乙酰六亚甲基四胺盐(简称成盐物)的制备(成盐)	112
五、对硝基- α -氨基苯乙酰盐酸盐(简称水解物)的制备(水解)	112
六、对硝基- α -乙酰氨基苯乙酰(简称乙酰化物)的制备(乙酰化)	113
七、对硝基- α -乙酰氨基- β -羟基苯丙酮(简称缩合物)的制备(缩合)	113
八、DL-苏型-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(简称混旋氨基物)的制备(还原)	114
九、D(-)-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇的制备(拆分)	115
十、氯霉素的制备	116
第四节 综合利用与“三废”处理	116
一、邻硝基乙苯的利用	116
二、L-(+)-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(L-氨基物)的利用	116
三、氯霉素生产废水的处理和氯苯的回收	116
复习与思考题	117
阅读材料	117
项目二 维生素C的生产工艺	117
第一节 概述	117
第二节 合成路线	118
一、以L-苏力糖为原料	119
二、以半乳糖醛酸为原料	119
三、以D-葡萄糖为原料	119
第三节 两步发酵法生产维生素C的工艺原理及过程	121
一、D-山梨醇的制备	121
二、2-酮基-L-古龙酸的制备(两步发酵法)	122
三、维生素C粗品的制备	125
四、维生素C的精制	126
复习与思考题	126
阅读材料	126
项目三 半合成青霉素与半合成头孢菌素的生产工艺	127
第一节 半合成青霉素生产工艺	127

一、天然青霉素的制备	127
二、6-氨基青霉烷酸(6-APA)的制备	128
三、半合成青霉素制备方法	130
四、半合成青霉素生产实例——氨苄西林的制备	131
第二节 半合成头孢菌素类抗生素生产工艺	131
一、天然头孢菌素	132
二、7-氨基头孢霉烷酸(7-ACA)的制备	132
三、半合成头孢菌素合成方法	133
四、半合成头孢菌素生产实例——头孢氨苄的制备	133
复习与思考题	137
阅读材料	137
项目四 布洛芬的生产工艺	137
第一节 概述	137
第二节 合成路线及其选择	138
一、以乙苯为原料的合成法	138
二、以对异丁基苯乙酮为原料的合成方法	138
三、以异丁苯为原料的合成方法	138
四、目前国内采用的合成路线	140
第三节 生产工艺原理及其过程	140
一、4-异丁基苯乙酮的合成	140
二、2-(4-异丁苯基)丙醛的合成	141
三、布洛芬的合成	141
复习与思考题	142
项目五 氢化可的松生产工艺	142
第一节 概述	142
第二节 合成路线及其选择	143
第三节 生产工艺原理及其过程	145
一、 $\Delta^{5,16}$ -孕甾二烯-3 β -醇-20-酮-3-醋酸酯($\Delta^{5,16}$ -孕甾双烯-3 β -乙酰氧基-20-酮)的制备	145
二、16 α -17 α -环氧黄体酮的制备	146
三、17 α -羟基黄体酮的制备	147
四、 Δ^4 孕甾烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮醋酸酯的制备	148
五、氢化可的松的制备	148
第四节 综合利用与“三废”处理	149
一、副产物的综合利用	149
二、“三废”的治理	150
复习与思考题	151
阅读材料	151
项目六 卡托普利的生产工艺	151
第一节 概述	151
第二节 合成路线及其选择	152
一、先形成酰胺碳-氮键,后进行手性拆分的路线	153

二、先制备手性侧链,再形成酰胺碳-氮键的路线	155
第三节 生产工艺原理及过程	156
一、3-乙酰巯基-2-甲基丙酸的制备	156
二、3-乙酰巯基-2-甲基-丙酰氯的制备	157
三、1-[3-乙酰巯基-2(S)-甲基丙酰基]-L-脯氨酸与 1-[3-乙酰巯基-2(R)-甲 基丙酰基]-L-脯氨酸混合物的制备	158
四、1-[3-乙酰巯基-2(S)-甲基丙酰基]-L-脯氨酸二环己基铵盐的制备	159
五、1-[3-乙酰巯基-2(S)-甲基丙酰基]-L-脯氨酸的制备	160
六、卡托普利的制备	161
第四节 “三废” 处理及综合利用	162
复习与思考题	163
阅读材料	163

▶ 第七章 手性药物的制备技术

第一节 手性药物简介	164
第二节 手性药物的制备	165
一、天然提取	166
二、外消旋体的拆分	166
三、不对称合成	169
四、生物酶合成	172
五、手性库方法	172
第三节 紫杉醇的合成	173
一、紫杉醇的提取	174
二、紫杉醇的半合成法	174
复习与思考题	176
阅读材料	177

▶ 第八章 化学制药工艺综合实训

项目一 苯妥英钠制备工艺	178
一、目的要求	178
二、工艺原理	178
三、主要试剂	179
四、工艺步骤	179
五、研究与探讨	180
六、知识拓展——二苯乙二酮的合成工艺方法介绍	180
项目二 维生素 C 的精制	182
一、目的与要求	182
二、实训原理	182
三、主要试剂	182
四、实验步骤	182

五、注意事项	183
六、思考题	183
七、知识拓展	183
项目三 头孢噻肟钠的制备工艺	184
一、目的与要求	184
二、工艺原理	184
三、主要试剂	185
四、工艺操作	186
五、注意事项	186
六、问题研究讨论	186
项目四 青霉素钾盐的酸化萃取与共沸结晶工艺	186
一、目的与要求	186
二、工艺原理	187
三、主要试剂	187
四、工艺步骤	187
五、注意事项	188
六、思考题	188
项目五 醋酸苄酯的离子交换树脂催化法制备工艺	188
一、目的与要求	188
二、工艺原理	188
三、主要试剂	189
四、工艺步骤	190
五、注意事项	191
六、研究与探讨	191
七、知识拓展	191

► 参考文献

第一章 绪论

【知识目标】

1. 了解化学制药工业的特点、国内外化学制药工业发展概况。
2. 理解和掌握本课程的研究对象和内容。

【能力目标】

1. 能建立对化学制药工业地位、作用、发展的基本观念。
2. 能树立对本课程的基本认识。

第一节 化学制药工业的发展概况

一、化学制药工业的特点和地位

药物是对疾病具有预防、治疗、缓解和诊断作用或用以调节机体生理机能的化学物质，是直接关系到人民健康、生命安危的特殊产品，包括化学合成药物、生物工程药物和中药。制药工业以药物的研究与开发为基础、以药物的生产和销售为核心，包括原料药和制剂的生产，是永远的朝阳产业。

制药工业从 20 世纪中后期开始持续高速增长，全球医药行业总产值年增长速度达到同期全球 GDP 增长率的两倍以上，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大产业。在国际上，医药产品是国际交换量最大的十五类产品之一，也是世界出口总值增长最快的五类产品之一。

制药工业是一个特殊行业，其特殊性主要表现在如下几点。①高度的科学性、技术性。随着科学技术的不断发展，制药生产中现代化的仪器、仪表、电子技术和自控设备得到了广泛应用，无论是产品设计、工艺流程的确定，还是操作方法的选择，都有严格的要求，必须依据科学技术知识，否则就难以保证正常生产，甚至出现事故，只有系统运用科学技术知识，采用现代化的设备，才能合理地组织生产，促进药品生产的发展。②药品质量要求特别严格。尽管其他产品也都要求质量符合标准，但很难与药品相比，药品质量必须符合中华人民共和国药典规定的标准和 GMP 要求。我国政府颁布了《药品管理法》，药品生产企业还必须严格遵守《药品生产质量管理规范》的要求组织生产、研制新药，需遵守《药品非临床研究质量管理规范》和《药品临床试验管理规范》。③生产技术复杂，生产过程要求高。在药品生产过程中，所用的原料、辅料的种类繁多。每个药品的制造过程大致可由回流、蒸发、干燥、蒸馏和分离等几个单元操作串联组合，但由于一般有机化合物合成均包含较多的化学单元反应，其中往往又伴随着许多副反应，整个操作变得复杂化。在药品生产中，经常遇到易燃、易爆及有毒、有害的溶剂、原料和中间体，因此，对于防火、防爆、安全生产、

劳动保护、操作方法、工艺流程设备等均有特殊要求。④品种多、更新快。⑤医药产业是高技术、高投入、高风险、高效益的产业。

化学制药工业属技术密集型的精细化学工业的门类，主要包括化学合成、微生物发酵、生物化学、植物化学的应用和制剂生产。

化学合成药物自 20 世纪 30 年代磺胺药物问世以来发展迅速，20 世纪是化学药物飞速发展的时代，在此期间发现及发明了现在所使用的许多重要的药物，为人类健康作出了贡献。进入 21 世纪，生物医药的兴起、中药现代化的巨大吸引力为人们带来了美好的前景，引起了包括政府、企业的关注，将之作为重点给予支持与鼓励，这是值得赞赏的，但若因此而形成的对化学合成药物的忽视局面，甚至更多地渲染它的毒副作用，或者贬低化学合成药物的重要性和实用性，这是不全面的。当今世界大制药公司新药研究的主题仍是化学合成药物，化学合成药物仍然是最有效、最常用、最大量及最重要的治疗药物。据报道，现今全球常用的化学药物约为 2000 多种，其中 500 多种是天然或半合成药物，其他的均为全合成药物，全球效益显著的药品均为全合成药物。在全球排名前 50 位的畅销药中 80% 为化学合成药物，化学合成药物占世界医药产品销售额的 75% 以上。

目前世界原料药的生产中心已转向亚洲，世界原料药向发展中国家全面转移的产业格局已经形成，发展化学原料药将是我国医药产业的重大发展战略之一。尽管化学原料药生产是技术密集型产业，但是传统的化学原料药生产过程对环境污染非常严重，如何协调成本优势与环保难题日益成为一个必须正视的问题。解决这一矛盾的出路在于使药物的生产清洁化，以达到绿色工艺的要求。

随着社会经济的进步和生活水平的提高，人们对康复保健也不断提出更多更新更高的要求，这就要求制药技术不断进步，不断开发出更多更好的新药，以满足人们的需求。

二、全球化学制药工业发展现状

全球医药行业近十年来持续增长，是唯一的无拐点增长行业，且增长速度高于全球经济增长速度。过去 5 年中，在需求的拉动下，全球药品销售平均增长 6.7%，远高于全球经济增长平均增速。2009 年全球药品销售 8370 亿美元，成为金融危机背景下的一个亮点。尽管世界经济复苏前景仍不明朗，但由于药品发达国家市场需求刚性较强，新兴市场快速增长，预计到 2015 年全球药品销售将保持每年 5%~8% 的增长速度。美国仍是全球最大的原料药消费国（包括创新和仿制原料药），其市场份额达 36.6%；而中国已成为全球最大的原料药生产国与出口国。以中国、印度、巴西为代表的七大新兴市场发展迅速，2009 年，全球医药市场增量达 37% 来自这七大新兴市场，到 2015 年，这一比例将达到 50%。

全球医药市场的特点是发展不平衡，少数国家、少数跨国公司控制世界医药市场的大部份，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%。医药市场的支撑点是近年开发成功的、可获得巨额利润的新药，一些重磅炸弹药物（年销售额在 10 亿美元以上的品牌药）已经成为企业利润来源，如辉瑞公司的 Lipitor（阿托伐他汀）于 2004 年成为首个年度销售额过百亿美元的品牌药，达 108.6 亿美元，这都是专利保护的功劳，一旦专利到期对于企业的收益会产生较大波动。

新药研发具有高投入、高收益、高风险、长周期的特点，新药主要包括新化学实体、新剂型、新组方、新用途，其中新活性物质（NAS）与新化学实体（NCEs）作为药品研发的风向标，备受制药企业及研究人员的关注。随着药物潜在新颖化学结构发现数量的快速增多，传统药物化学观点认为，当前新药研发难度越来越大。1961 年到 1990 年，全球共开发出 2097 个新化学实体（NCEs），年均 70 个。进入 20 世纪 90 年代以来，由于研发费用日益

膨胀、传统的“普筛”技术穷途末路和新药审批制度越来越严格，新药的开发速度明显减缓，年均为 31 个。2000 年到 2009 年，年均数量降为 21 个。新药上市数量日益减少，产出投入比不断恶化，尤其是缺乏重磅炸弹药物替代专利到期药品，新药创制的难度正在不断加大。尽管如此，目前全球新药的投资力度仍持续增长，药物创新投资主要来自欧洲、美国、日本等发达国家，一些原创型制药公司新药研发投入甚至超过公司销售额的 20%。

新药研制难度加大、费用剧增、时间延长，而且失败率上升，新药上市后也并不意味着从此无忧，如 2004 年默克公司宣布自愿在全球市场召回其畅销药物罗非考昔 [Rofecoxib, 商品名万络 (Vioxx)]，原因是该药可能增加心脏病或脑卒中的风险。

新药研制难度的增加和失败风险的上升给仿制药的发展带来了机遇。2009 年，全球前十位制药公司的销售额占全球药品销售的 42%，销售额超过 50 亿美元的 11 个单一品牌产品（均为专利药）占全球药品销售额的 9.5%。全球范围内，专利药仍主导国际市场，但是一大批市场领先的专利药正陆续面临专利到期，这些品种的临床应用短期内难以替代，对药品安全性的更严格要求，新药研发投入增加、周期延长、风险加大，使一些跨国药企对新药研发持慎重态度，新专利药持续减少。加之发达国家为控制医疗费用，鼓励使用仿制药，世界仿制药市场呈现出快速增长的势头，专利药公司亦纷纷宣布加强仿制药市场的开发，仿制药发展进入了黄金时期。2010 年到 2015 年仿制药将迎来快速发展期，将有 2350 亿美元的专利药失去专利保护，这些药品涉及抗肿瘤、心血管、消化系统、血管及造血系统、神经系统等各大类用药，市场需求巨大，其中很多药品都是国际原研药企业的支柱产品，销售额占企业药品总体销售收入 10% 以上，包括立普妥、波立维、舒利迭等重磅炸弹药物。大量药品专利到期势必吸引大量仿制药上市，给原研药企业带来巨大冲击。

目前世界制药工业发展趋势的突出特点是企业的重组并购频繁。大型跨国公司为应对药物专利到期、来自仿制药物的竞争、新药研发效率下降等带来的挑战，通过大规模并购整合资源、降低成本、丰富产品组合、开拓新兴市场以巩固并维持其在国际市场的地位。2008 年至 2009 年全球医药行业最大的 20 起并购共涉及金额 2000 亿美元以上，其中辉瑞收购惠氏、罗氏收购基因泰克、默克收购先灵葆雅的交易金额均超过 400 亿美元。中小规模医药公司的并购重组也非常活跃。

三、我国化学制药工业发展和前景

医药工业是关系国计民生的重要产业，是培育发展战略性新兴产业的重点领域。中国的医药行业一直是国民经济发展最快的行业之一，有相关数据显示，从 1978 年到 2008 年 30 年间，中国的医药产业年均递增 16.8%；而 2008 年到 2010 年每年的增长率都超过 20%；2010 年我国医药行业产值已超万亿；到 2015 年产业规模预计会超过 3 万亿，年均增长 20%。据 IMS（艾美仕市场研究公司）预测，2010~2014 年，全球医药市场容量将增长 3000 亿美元，至 2014 年达 11000 亿美元，年均增长率为 5%~8%。目前，中国已成为全球第三大医药市场。未来十年，中国医药市场将继续保持快速增长，至 2020 年，中国预计将超过日本，成为全球医药行业仅次于美国的第二大市场。

新中国成立后，中国化学原料药行业大致经历了 3 个发展阶段。第一阶段：“一五”期间（1953~1957 年）重点发展原料药，建立医药工业雏形，打破中国原料药完全进口的局面。第二阶段：“托拉斯”阶段，在计划经济体制下，医药“托拉斯”通过产、供、销一体化，缓解了因当时国内医药工业发展不均衡所导致的缺医少药局面，使原料药在产量、产值、利润上获得了成倍增长，同时在改进原料药生产工艺方面取得了长足的发展。第三阶段：1978 年改革开放后，化学原料药在满足国内需求的同时，开始走出国门，参与全球竞