

高等学校规划教材

HUAXUE ZHIYAO GONGYIXUE

化学制药工艺学

孙国香 汪艺宁 主编

非外借

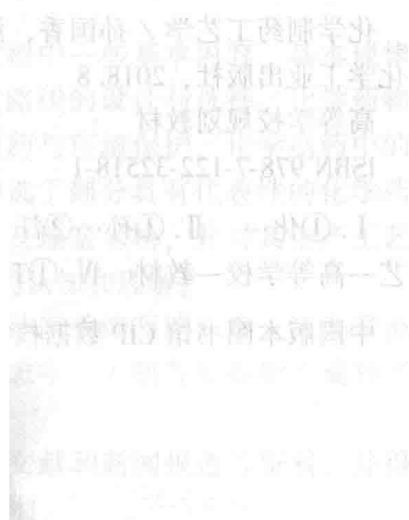


化学工业出版社

高等学校规划教材

化学制药工艺学

孙国香 汪艺宁 主编



ISBN 978-7-122-32218-1

化学工业出版社

787mm × 1092mm 1/16

0928174

01-6718898 (传)



化学工业出版社

北京

《化学制药工艺学》以化学制药为教学内容，以有机合成化学为基础，结合了与制药工业相关的法律法规和行业发展的新理论、新实例，对化学制药工艺进行了较为详细和全面的阐述。

全书共分十三章。第一章为绪论，主要介绍了世界医药行业和我国医药行业的发展概况，以及化学制药工艺学的相关研究内容和法律法规；第二章至第五章主要针对化学制药工艺研究时需要注意和掌握的一些基本概念、规律和要点进行了阐述；第六章介绍了化学制药工艺中的部分“危险工艺”，以加强读者对安全的重视和在发生事故时能正确应对；第七章介绍了作为化学药物中一类重要和特殊的药物——手性药物及其相应的工艺开发方法；第八章结合制药工业理念的发展，导入了“质量源于设计”这一新兴理念。第九章至第十三章摘选了氯霉素、奥美拉唑、紫杉醇、头孢菌素类抗生素以及地塞米松五类具有代表性的化学药物，并对其生产工艺的开发进行了详细的描述，以进一步加深读者对前八章内容的认知和理解。

《化学制药工艺学》可作为高等院校制药工程、化学工程与工艺专业本科生教材，也可作为医药科研、生产等相关领域技术人员的参考资料。

学艺工药味学外

图书在版编目 (CIP) 数据

化学制药工艺学 / 孙国香, 汪艺宁主编. —北京:

化学工业出版社, 2018. 8

高等学校规划教材

ISBN 978-7-122-32518-1

I. ①化… II. ①孙…②汪 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 (2018) 第 136784 号

责任编辑: 杜进祥 马泽林

责任校对: 边涛

装帧设计: 韩飞

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)

印装: 三河市双峰印刷装订有限公司

787mm × 1092mm 1/16 印张 15 $\frac{3}{4}$ 字数 403 千字 2018 年 9 月北京第 1 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: 39.00 元

版权所有 违者必究

▶ 前言

制药工程是化学、药学、生物学和工程学等交叉融合的一门新兴学科，制药工艺是其中一个重要的研究方向，旨在解决如何按照相关法律法规对药品的生产进行工艺开发、控制、实施以及相应“三废”处理等规范化操作。

当前，化学制药仍是世界制药工业的主要领域。为适应我国高等工科类院校制药工程、化学工程等专业的教学需求，同时为进一步满足我国制药行业对高层次人才的需求，特编写了《化学制药工艺学》一书。本书以化学制药为教学内容，以有机合成化学为基础，结合了与制药工业相关的法律法规和行业发展的新理论、新实例，对化学制药工艺进行了较详细、全面的阐述。

本书共分十三章，前八章主要针对化学制药工艺研究过程中一些基本内容、基本规律以及注意要点进行了阐述，分别为绪论、化学药物合成工艺路线的设计与选择、化学药物工艺路线的研究与优化、中试放大与生产工艺规程、化学制药与环境保护、化学制药中的“危险工艺”、化学手性制药工艺和质量源于设计；后五章摘选了部分具有代表性的化学药物，包括氯霉素、奥美拉唑、紫杉醇、头孢菌素类抗生素以及地塞米松，并对其生产工艺的开发进行了详细的描述，以加深读者对前八章的基本内容的认知和理解。

本书由盐城工学院孙国香、汪艺宁主编，具体分工为：孙国香编写第一章、第九章至第十三章，汪艺宁编写第二章至第八章。蔡照胜、祁刚、鞠志宇、王鹏等也参加了编写工作。全书由孙国香负责制订编写大纲、统稿和定稿。

在编写过程中，编者参考了有关书籍、政府文件、期刊文献和新闻报道等资料，并得到了盐城工学院教材出版基金的资助，在此一并表示衷心感谢！

由于编者水平有限，书中难免存在疏漏之处，敬请专家、同行和读者批评指正。

编者

2018年3月于盐城

目 录

第一章 绪论 1

第一节 世界医药行业的现状及发展趋势	1
一、世界医药行业的现状	1
二、世界医药行业的发展趋势	3
第二节 我国医药行业的现状及发展趋势	4
一、我国医药行业的现状	4
二、我国医药行业的发展趋势	6
第三节 化学制药工艺学的研究内容及过程	8
一、化学制药工艺学的研究内容	8
二、化学制药工艺学的研究途径	9
第四节 化学制药工艺研究中相关法律法规	9
一、药品研究管理规定	10
二、药品注册管理规定	10
三、药品生产管理规定	11
四、药品质量管理规定	12
思考题	12
参考文献	12

第二章 化学药物合成工艺路线的设计与选择 13

第一节 概述	13
一、化学药物合成工艺路线研究的目的	13
二、化学药物合成工艺路线研究的过程	14
第二节 化学药物合成工艺路线的设计	14
一、逆合成分析法	15
二、模拟类推法	23
三、网络数据库软件辅助设计	26
第三节 化学药物合成工艺路线的评价与选择	28
一、化学药物合成工艺路线的评价标准	28
二、化学药物合成工艺路线的选择	32

思考题	36
参考文献	36

第三章 化学药物合成工艺路线的研究与优化 37

第一节 概述	37
第二节 反应物的配料比	38
第三节 反应和重结晶溶剂	40
一、常用溶剂的分类和性质	40
二、反应溶剂的作用与选择	42
三、重结晶溶剂的选择	45
第四节 反应温度和压力	46
一、反应温度	46
二、反应压力	48
第五节 催化剂	49
一、催化剂的作用	49
二、影响催化剂的因素	50
三、常见催化剂的种类	51
第六节 反应时间和过程控制	56
第七节 产品的分离纯化与检验	57
一、产品的分离纯化	58
二、产品的检验	60
第八节 安全和“三废”考虑	62
一、工艺研究中的安全考虑	62
二、工艺研究中的“三废”考虑	62
思考题	63
参考文献	63

第四章 中试放大与生产工艺规程 64

第一节 概述	64
一、中试放大的概念	64
二、中试放大的重要性	64
三、中试放大的主要任务	65
四、影响中试放大的因素	65
第二节 中试放大的研究内容	66
一、合成工艺路线的验证和进一步优化	66
二、设备的考查与选型	67
三、工艺流程与操作方法的确定	68
四、物料衡算	68
五、确定工艺过程控制	69

六、安全和“三废”处理的考虑	70
第三节 中试放大的研究方法	71
一、逐级经验放大	71
二、相似模拟放大	72
三、数学模拟放大	72
第四节 中试放大的工艺问题与故障排除	73
一、工艺问题的物理及化学原因	73
二、故障排除的步骤	74
第五节 生产规程	76
一、生产工艺规程	77
二、标准操作规程	79
思考题	80
参考文献	80

第五章 化学制药与环境保护 81

第一节 概述	81
一、环境保护的重要性	81
二、我国防治环境污染的方针政策	81
三、化学制药污染的特点与现状	82
第二节 防治污染的主要措施	82
一、清洁生产工艺的研究与开发	83
二、提高资源的综合利用水平	84
第三节 废水的处理	86
一、废水处理的基本概念	86
二、废水处理的控制指标	87
三、废水处理的基本方法	90
四、废水处理的常用工艺	91
第四节 废气的处理	96
一、含尘废气的处理	97
二、含无机污染物废气的处理	97
三、含有机污染物废气的处理	98
第五节 废渣的处理	99
思考题	100
参考文献	100

第六章 化学制药中的“危险工艺” 101

第一节 概述	101
一、“危险工艺”的危险性	101
二、“危险工艺”的应对措施	101

第二节 化学制药中常见的“危险工艺”	105
一、光气及光气化工艺	105
二、硝化工艺	108
三、加氢工艺	110
四、重氮化工艺	112
五、氟化工艺	113
第三节 连续流反应技术及其在“危险工艺”中的应用	115
一、连续流反应技术	115
二、连续流反应技术在“危险工艺”中的应用	116
思考题	120
参考文献	120

第七章 化学手性制药工艺 121

第一节 概述	121
一、手性与手性药物	121
二、手性药物的药理作用	123
三、手性药物的制备方法	124
四、手性药物合成工艺研究的技术指导原则	125
第二节 外消旋体拆分	127
一、结晶拆分法	127
二、化学拆分法	127
三、动力学拆分法	129
第三节 不对称合成反应	130
一、手性底物控制的不对称反应	131
二、手性辅助试剂控制的不对称反应	131
三、手性催化剂控制的不对称反应	133
思考题	134
参考文献	134

第八章 质量源于设计 135

第一节 概述	135
一、“质量源于设计”的概念	136
二、“质量源于设计”的基本内容	137
三、“质量源于设计”的实施流程	139
第二节 “质量源于设计”的核心策略	141
一、风险评估	142
二、控制策略	143
三、试验设计	144

201	第三节 “质量源于设计”与化学制药工艺研发	146
201	一、工艺设计阶段	146
201	二、工艺确认阶段	148
211	三、工艺验证阶段	149
211	思考题	150
211	参考文献	150

第九章 氯霉素生产工艺 151

211	第一节 概述	151
251	第二节 氯霉素的工艺路线的设计与评价	152
251	一、分子结构的逆合成分析	152
251	二、合成路线的设计与选择	153
251	第三节 氯霉素的生产工艺原理及其过程	157
251	一、对硝基乙苯的制备	157
251	二、对硝基苯乙酮的制备	159
251	三、对硝基- α -溴代苯乙酮的制备	161
251	四、对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐的制备	162
251	五、对硝基- α -乙酰氨基苯乙酮的制备	163
251	六、对硝基- α -乙酰氨基- β -羟基苯丙酮的制备	164
251	七、DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇的制备	166
251	八、DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇的拆分	168
251	九、氯霉素的制备	169
251	十、反应过程副产物的综合利用与废水处理	170
251	思考题	171
251	参考文献	172

第十章 奥美拉唑生产工艺 173

251	第一节 概述	173
251	第二节 奥美拉唑的工艺路线的设计与评价	174
251	一、分子结构的逆合成分析	174
251	二、合成路线的设计与选择	175
251	第三节 奥美拉唑的生产工艺原理及其过程	179
251	一、5-甲氧基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-硫醇的制备	179
251	二、2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶的制备	183
251	三、奥美拉唑的制备	187
251	四、反应过程废弃物的处理	189
251	思考题	189
251	参考文献	189

第十一章 紫杉醇生产工艺	190
第一节 概述	190
一、紫杉烷类化合物	190
二、紫杉醇的制备工艺	193
第二节 紫杉醇侧链工艺路线的设计与评价	194
一、直链型侧链	195
二、环状型侧链	196
第三节 紫杉醇半合成生产工艺原理及其过程	199
一、母环羟基的选择性保护	199
二、 β -内酰胺型侧链的制备	201
三、紫杉醇的制备	204
思考题	205
参考文献	206

第十二章 头孢菌素类抗生素生产工艺	207
第一节 概述	207
一、发展历史	207
二、构效关系	209
第二节 头孢菌素类药物及7-氨基头孢烷酸的生产工艺	209
一、头孢菌素类药物的生产工艺	209
二、7-氨基头孢烷酸的生产工艺	212
第三节 头孢噻肟钠生产工艺原理及其过程	214
一、理化性质	214
二、相关生产工艺路线	215
三、“三废”处理	218
思考题	218
参考文献	218

第十三章 地塞米松生产工艺	219
第一节 甾体药物概述	219
一、甾体药物的结构及其临床应用	219
二、甾体药物的生产工艺路线	220
第二节 地塞米松的生产工艺设计	223
一、地塞米松的理化性质及其临床应用	223
二、地塞米松的工艺路线的设计与评价	224
第三节 地塞米松的生产工艺原理及其过程	232
一、 11β -羟基- 16α , 17α -环氧-孕甾-4-烯-3, 20-二酮的制备	232

二、11 β -羟基-16 α , 17 α -环氧-孕甾-1, 4-二烯-3, 20-二酮 的制备	233
三、16 α , 17 α -环氧-孕甾-1, 4, 9 (11) -三烯-3, 20-二酮 的制备	234
四、孕甾-1, 4, 9 (11), 16-四烯-3, 20-二酮的制备	235
五、17 α -羟基-16 α -甲基孕甾-1, 4, 9 (11) -三烯-3, 20- 二酮的制备	236
六、9 β , 11 β -环氧-17 α -羟基-16 α -甲基孕甾-1, 4-二烯-3, 20- 二酮的制备	237
七、9 α -氟-11 β , 17 α -二羟基-16 α -甲基孕甾-1, 4-二烯-3, 20- 二酮的制备	238
八、醋酸地塞米松的制备	239
九、地塞米松的制备	240
十、地塞米松制备过程中的污染物治理	241
思考题	241
参考文献	241

第一章

绪论

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一种物质，是一种关系到人类生命与健康的特殊商品。按照药物的来源，可分为化学药、植物药（如我国中药）和生物药。制药工业则是以药物的研究与开发为基础，以包括原料药和制剂在内的药物生产和销售为核心的制造业，其中以化学制药工业为主体。随着人们物质文化和生活水平的不断提高，人们对于生命和健康越来越重视，对于生活质量的追求也愈加迫切。目前，诸如肿瘤、心血管疾病等直接威胁人类寿命的严重疾病尚未找到有显著疗效的治疗药物；糖尿病、关节炎等虽不直接威胁人类寿命但严重影响生活质量的常见病，虽有药物可减轻症状却无法治愈；一些新出现的疾病尚无治疗药物。因此，人们对药物的需求是目前的新药研发能力所远远无法满足的，新药的研发在可预测的未来仍将处于高速发展阶段，潜力巨大。

第一节 世界医药行业的现状及发展趋势

一、世界医药行业的现状

作为全球最具发展前景的高新技术行业之一，医药行业一直保持着较快的增长态势。随着世界经济的发展、人口总量的增加、社会老龄化程度的提高以及居民保健意识的增强，全球对药品的需求旺盛，尤其是新兴市场的快速增长带动了全球医药市场的持续增长。根据国际权威医药咨询机构艾美仕市场研究公司（IMS Health）统计，近年来全球医药产业销售额增速超过全球 GDP 增速。IMS 统计数据显示：2002 年世界医药工业销售额首次突破 4000 亿美元，达 4006 亿美元，其中药品销售额达 2700 亿美元。2006~2013 年间，全球医药市场规模由 6910 亿美元上升至 9676 亿美元，年平均增长率 4.93%。抗肿瘤药自从 2007 年超越降血脂药后，一直是全球医药市场的领头羊。美、欧、日等发达国家市场仍居全球药品消费的主导地位；新兴医药市场预计将以 8%~11% 的速度增长，成为拉动全球药品消费增长的主要力量。

经过多年的快速增长，世界医药行业呈现如下特征。

1. 与其他行业相比，医药行业受世界经济的影响较小

近年来世界 GDP 的增长在 1% ~ 2% 左右，而医药市场远远高于此增长速度。由于药品需求弹性较小，因此受宏观经济的影响较小。

2. 美、欧、日等国家和地区控制全球市场，新兴国家市场快速增长

北美、欧盟、日本是全球最大的 3 个药品市场，根据 IMS 统计数据显示，2006 ~ 2011 年间，全球医药市场规模由 7020 亿美元增长到 9420 亿美元，年平均增长率为 6.06%。虽然全球药品销售在 2011 年继续增长，但增长率已经从 2003 年的 9.1% 减慢到 5.1%。其中发达国家医药市场的增幅仅为 2% ~ 5% 左右，新兴医药市场的增幅在 12% ~ 13% 之间，中国医药市场的销售额在新兴国家中名列前茅。

3. 产品更新换代速度较快

由于长期使用一种药品会产生抗性，从而要求药品不断更新换代。另外，随着科学技术水平的提高，新的疾病不断被诊断和发现，也要求新的治疗药品的发展跟上步伐，如 1981 年首次报道艾滋病，从 20 世纪 90 年代至今，艾滋病药物的开发和研究工作仍然方兴未艾。

4. 新药的研发费用大，研发成功与否对医药企业影响巨大

目前，开发一个新药品种所需费用已从 20 世纪 90 年代的 2 亿美元左右，上升到 10 亿美元。从开始研发一个药品到临床研究结束，一般需要 10 ~ 15 年时间。因此，医药行业的准入门槛非常高。虽然新药开发费用高，但一旦开发成功一种有特效的药物，即所谓的“重磅炸弹”药物，会极大地改变企业发展前景。如瑞典阿斯特拉 (Astra) 公司开发出具有里程碑意义的治疗消化性胃溃疡药物——奥美拉唑 (Omeprazole) 后，从一家小型公司迅速成长为国际知名医药企业。

5. 行业研发费用大，利润率高

医药属于知识和技术密集型行业，其行业的研发费用占行业总销售额的 10% ~ 20%，比其他行业都高。对于患者使用的药物本身而言，通常其所含的药物活性成分 (Active Pharmaceutical Ingredient, API) 含量较低，且药用辅料等材料的成本也非常有限，但一个药物的成功上市凝结着科研人员的智慧结晶和企业的大量投入。

如前所述，一个新药品种的研发费用高、周期长，且存在巨大的风险，不少新药品种的研发进展到 III 期临床时由于难以克服的毒副作用而宣告失败，导致所花费的人力、物力、财力和时间付诸东流，给企业造成巨大的损失。但是，一旦新药品种的研制获得成功，其不仅可以享有专利保护期内所带来的巨大收益，在一些国家还会享有新药的行政保护，以确保企业的收益和鼓励企业、个人等对于新药的研制。

除了新药品种的研制，许多医药企业也会对一些已上市的药物品种进行仿制，并进行大量的投入，其原因主要在于：首先，规避已上市的药物品种的专利保护；其次，确保所仿制的药物与原研药物具有一致的疗效；第三，争取时间，抢在其他仿制企业之前完成仿制药品注册所需的一切材料。因此，虽然对已上市药物品种进行仿制所需的时间、费用等不如研制新药高昂，但仍需投入相当的人力、物力、财力成本，而一旦企业仿制的药物品种能够先于其他仿制企业上市，将极大有利于企业占领该药物品种的市场，并持续获得稳定的回报。

6. 医药行业受各国医药政策影响很大

美国和加拿大一直是世界最大的医药市场，而且保持较高的增长率。国家对药品限制的相关政策少，企业可以自由定价，广告促销。在欧洲，特别是西欧和北欧等一些发达国家，由于是福利国家，其医药费用由国家支付，因此，国家对医疗保健和保险方面的支出严格控制，市场增长率下降。在日本，国家强制药品价格每两年比原来价格有所下降，也抑制了医药销售额的增长。在我国，由于现行制度包括公费医疗和医疗保险制度，对进口药和昂贵药品也有限制，从某种程度上抑制了医药市场的增长和国外药品进入国内市场的步伐。

综合以上特征，世界医药行业将保持快速增长，没有周期性，受宏观经济影响较小，为高投入高回报的产业，产业集中度较高，准入门槛高。

二、世界医药行业的发展趋势

医药行业是按国际标准划分的 15 类国际化产业之一，被称为“永不衰落的朝阳产业”。

1. 医药行业成为国际竞争的战略制高点之一

药品关系着人类的生活及生命的存续，加速制药产业的发展已成为各国的战略需求。随着世界各国经济的发展，特别是新兴市场经济的发展以及人民生活水平的提高，全球医疗支出不断增加，有力地促进了制药产业的发展。新的医疗技术、医疗器械、医药产品层出不穷，医药行业市场规模日益扩大。

2. 化学药物仍是市场主体，但生物技术药物发展迅猛

以基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程为代表的现代生物技术近 20 年来发展迅猛，并日益影响和改变着人们的生产和生活方式。从美国食品药品监督管理局（FDA）审批的新药技术分类来看，新化学实体（New Chemical Entities, NCE）代表的化学药历年占比都在 50% 以上，依然占据主体地位。但近年来，生物制品的占比节节攀升。艾美仕市场研究公司统计表明，2014 年全球生物制药市场规模已达到 2140 亿美金，市场占有率也从 2001 年的 10.5% 增长至 2014 年的 21.3%，以高于全球制药市场增长的良好态势蓬勃发展。近几年来，技术方面的突破也会加速生物技术在制药领域的应用和新药的研发。在这样的背景下，全球制药巨头都瞄准了生物制药这一新兴的领域，争相开发生物医药市场。

3. 仿制药行业快速发展，原研药专利集中到期

由于仿制药的品质不逊于原研药，但价格低廉，故在第三世界国家备受推崇，发达国家也通过各种形式扶持仿制药产业，以提高药品的可及性并降低公众医疗和社保体系的支出。2014~2020 年七年内，有近 2590 亿美元销售额的原研药专利到期，随着专利药的大量到期，尤其是许多“重磅炸弹”专利药物的到期，全球仿制药市场将迎来快速发展。2005 年，全球医药市场中仿制药的市场份额仅为 20%；2014 年，这一数字已经提高到 39%，并且将继续保持增长的趋势。仿制药行业的快速增长将增加相关特色原料药和医药中间体的市场需求，并对原料药企业的研发、创新能力提出更高的要求。

4. 国际化分工协作的外包市场正在形成与发展

越来越多的国际医药集团在经济全球化发展的前提下，充分利用外部的优势资源，重新定位、配置企业的内部资源。为了节省药品研发支出，提高效率，降低风险，推动本土

化发展，跨国制药企业将研发网络进一步扩大到临床资源丰富、科研基础较好的发展中国家，研发外包（Contract Research Organization, CRO）比重不断提高。由于发达国家环保费用高，传统的原料药已无生产优势，导致跨国制药企业逐步退出一些成熟的原料药领域，转移到环保要求较低的发展中国家。而中国、印度等发展中国家由于具有较好原料药和中间体的技术基础，成为承接全球原料药转移的重点地区。在过去的15年间，CRO服务扩展到了涉及药品开发过程的各个方面。合作研发外包在全部医药研发中占有较高的比重，而且研发外包的规模保持了高速增长。

5. 技术创新日新月异、合作研发蓬勃发展

制药企业的扩张和活动以及产业的演变和升级都将越来越多地体现出全球化的特点，合作研发也将越来越普遍。随着研发领域的不断细分，即使是大型制药企业也很难独立完成全部的研发工作。尽管大型制药企业的组织性较好，人力和财力也较充足，但其灵活性要相对差一些，因此经营成本较高，适合大兵团运作，如大规模进行药物的后期临床开发等；而小型制药企业虽然具有较好的灵活性，却往往苦于资金不足，因此适合做早期的研究。基于此，借助强强联合或研发外包等形式，不但能够分散研发风险，而且能迅速提高创新能力。

6. 并购浪潮风起云涌、资源整合加速推进

通过上百年的发展，发达国家的巨型制药企业逐渐增多，它们通过兼并，壮大其经济实力和开发研究能力，占领市场，力求进入最佳规模。如美国的医药巨头辉瑞公司（Pfizer）在其发展历史中，不断上演着大型的企业并购。20世纪末，辉瑞（Pfizer）斥资近十亿美元收购华纳-兰博特（Warner-Lambert），第一次成为全球最大的制药企业。在随后的10年内，它又分别以600亿美元和680亿美元收购了法玛西亚（Pharmacia）和惠氏（Wyeth），巩固了它在行业中的头名状元地位。在收购和兼并的同时，大企业也通过剥离一些非核心产业，以集中资金和人力资源于核心业务。如2012年，辉瑞公司（Pfizer）将旗下营养品业务出售给雀巢（Nestlé），2013年又将原动物保健业务部门独立成为一家新公司，名为Zoetis，这也成为辉瑞（Pfizer）专注于其核心生物制药优势的长期战略的重要一步。

7. 药品知识产权保护日趋全球化和严密化

制药企业的发展更多地依靠发明创造和专利保护，这是制药工业突出的课题，加强药品的知识产权保护是制药企业获取市场利益的关键措施和手段。因此，各大制药企业都非常重视对自身研发产品的知识产权保护，其保护范围不仅局限于本国，而且面向世界范围，以期其产品能覆盖国际市场。不仅如此，各大制药企业通过申请化合物、晶型、工艺、制剂等一系列相关专利形成专利延伸，从而拓展专利内容覆盖范围来延长和扩大产品的保护时间和范围，以期获得更多的利润。

第二节 我国医药行业的现状及发展趋势

一、我国医药行业的现状

在我国，医药行业是指七大子行业的总和，其中包括：化学原料药制造、化学药品制

剂制造、中药饮片加工、中成药制造、生物药品制造、卫生材料及医药用品制造、医疗仪器设备及器械制造。改革开放以来,随着我国生活水平的不断提高,国内老龄化的不断加重,人们对医疗保健的需求不断增长,医药行业越来越受到公众和政府的关注。目前,我国的医药行业已形成比较完备的医药工业体系和医药流通网络,根据国家食品药品监督管理总局(CFDA)的统计,截至2016年11月底,全国共有原料药和制剂生产企业4176家,共有《药品经营许可证》持证企业46万余家,零售连锁企业5609家,零售连锁企业门店22万余家,零售单体药店22.6万余家,基本满足了13亿人民防病、治病、康复保健以及应对抗洪、抗震、突发疫情的需要。

作为关系国计民生的战略型产业,医药行业在我国国民经济中所占比重逐年上升,成为国民经济发展中的重要组成部分。2001年,我国医药工业总产值为2千亿元人民币左右,仅约占当年国内生产总值(GDP)1.7%;2014年,我国医药工业总产值已达2.58万亿元人民币,占当年国内生产总值4%。同时,相比于其他行业,我国的医药行业发展快速。从1984~2004年,整个医药行业生产年均增长速度为17.7%,高于同期全国工业年均增长速度(4.4%),同时比世界发达国家中主要制药国家近30年来的平均发展速度高出13.8%,成为当今世界上发展最快的医药市场之一。特别是进入20世纪90年代,制药产业的增长速度更是高达20%左右。近年来,随着世界及中国经济发展速度的减缓,我国医药工业的整体发展速度也有所回落(表1-1),但仍以两位数继续增长,远高于同期我国国内生产总值的增长速度。

表 1-1 2010~2014 年全国医药工业总产值及比上年增幅

年份	2010	2011	2012	2013	2014
工业总产值/亿元	12350	15624	18770	22297	25798
比上年增幅/%	24.16	26.50	20.10	18.79	15.70

目前,我国医药行业形成了以化学制药为主、中药制药为辅、生物制药为补充的产业结构,化学制药是我国医药工业的重要组成部分,其产值约占我国医药工业总产值的50%,化学制药能否长远可持续发展关系到整个医药行业的发展。在药品生产方面,我国是全球最大的化学原料药生产国和出口国之一,可生产1500多种化学原料药产品,产能在200万~300万吨,大约占世界产量的20%,抗生素、维生素、解热镇痛药物等传统优势品种市场份额较大,他汀类、普利类、沙坦类等特色原料药已成为新的出口优势产品,具有国际市场主导权的品种日益增多。在药品注册申请方面,根据国家食品药品监督管理总局药品审评中心的数据,2016年完成审评的注册申请共1.2万余件,接收新注册申请3779件。完成审评的注册申请中,化学药注册申请为10060件,约占全部完成量的83%(图1-1)。

目前,我国医药行业面临的主要问题如下。

1. 我国药品生产企业存在“一小二多三低”的现象

“一小”指大多数生产企业规模小。根据2015年度中国医药工业百强榜,2014年百强企业整体主营业务收入首次突破6000亿元,达到6131亿元,同比增长5.3%。其中,规模超过百亿的百强企业达到了16个,与2014年相比增加了5个;规模在30亿~100亿元的百强企业数量减少2个,百强企业的最低门槛达到了21亿元。居于榜单首位的扬子江药业集团有限公司2015年累计实现产值502亿元、销售额501亿元。虽然通过快速发展,我国

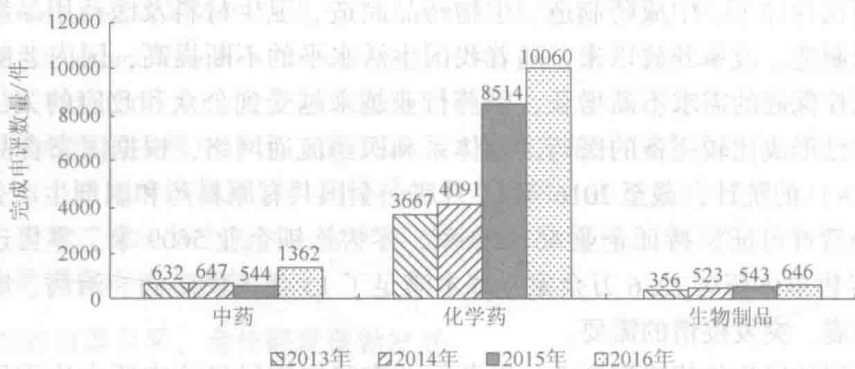


图 1-1 2013 ~ 2016 年药品注册申请完成审评数量情况

医药企业的规模在不断壮大，但与跨国制药企业相比，无论是规模还是利润仍然存在非常大的差距。根据福布斯全球企业排名，美国强生以 2757 亿美元的市值领跑医药行业，其 2014 年销售额达到 742 亿美元，利润 163 亿美元。“二多”指企业数量多，产品重复多。2016 年，我国原料药和制剂生产企业虽然较往年有所减少，但这是因为生产企业许可证换证期间，一些企业由于未通过 GMP 认证，暂不具备换证条件而暂缓换证。在我国 4700 多家医药生产企业中，大部分企业名牌产品少，品种雷同现象普遍。“三低”指大部分生产企业产品技术含量低，新药研究开发能力低，管理能力及经济效益低。

2. 我国医药企业研发投入少，创新能力不足

我国医药企业与国际跨国药企规模的巨大差距同样体现在研发投入和新药开发能力上。2016 年度，全球制药 50 强企业继续维持高额地投入研发。其中，默沙东 (MSD) 虽然年销售额以 355.6 亿美元仅排名全球第四，但以 97.60 亿美元的研发支出跃居研发投入榜首。瑞士的罗氏制药 (Roche) 与诺华制药 (Novartis) 以 87.17 亿美元和 79.16 亿美元位居研发投入的第二、三位；辉瑞 (Pfizer) 的研发投入继续回升，以 78.41 亿美元排名第四；强生 (Johnson & Johnson) 以 69.67 亿美元排名第五；赛诺非 (Sanofi)、阿斯利康 (AstraZeneca) 的研发投入均超过 50 亿美元；礼来 (Eli Lilly)、百时美施贵宝 (Bristol-Myers Squibb)、葛兰素史克 (GSK)、艾伯维 (AbbVie) 超过 40 亿美元。反观国内，50 家上市药企 2015 年研发费用总额为 113.2 亿元，江苏恒瑞以 8.9 亿元人民币的研发投入排名全国第一。巨大的研发投入差距也影响着企业的创新能力。目前，我国制剂企业主要生产仿制药，国内市场以仿制药为主。出口的主要是原料药和低价低档仿制药，在国际市场中处于低端领域。“仿创结合、以仿为主”是我国医药企业目前主要的药品开发方式。

3. 我国医药企业的制剂开发能力亟待提高

我国已是国际上的原料药生产大国，但对药物制剂技术开发研究不够，制剂水平低、质量不高，难以进入国际市场。2014 年中国医药产品实现出口 550 亿美元，其中原料药出口 258.57 亿美元，制剂出口 29.4 亿美元；制剂进口 127.8 亿美元。由此可见，我国医药行业主要通过出口高污染、附加值低的原料药参与国际分工，而在医药附加值比较高的制剂产业，进口远大于出口。

二、我国医药行业的发展趋势

我国人口基数大，随着我国人均寿命的不断延长、人口老龄化的不断加剧，人口的自