

# 天津天药药业股份有限公司

## 首次公开发行股票招股说明书必备附件 附录

- 一、 拟投资项目的可行性研究报告
- 二、 资产评估报告
- 三、 法律意见书
- 四、 审计报告（见招股说明书附录一）

## 拟投资项目的可行性研究报告

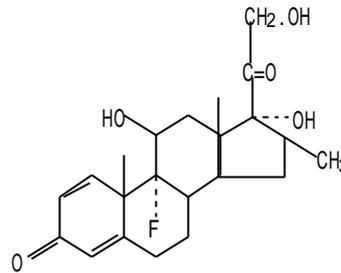
若本次股票发行成功，本公司预计此次募集资金 472,500,000—517,500,000 元，扣除本次发行费用 13,983,750—14,141,250 元，实际筹集资金 458,516,250—503,358,750 元，将用于皮质激素新产品产业化项目：包括产品原材料新资源的开发、原料药以及制剂新产品的产业化、以及综合利用项目（分为三大类 10 个子项目实施）；

募集资金拟投资项目简表

项 目	投资额 (万元)	预计年利润 (万元)	投资回收期 (年)	内部投资 收益率
<b>一、皮质激素新产品产业化项目</b>				
<b>(一)皮质激素类药物投产项目</b>				
(1) 新建年产 5 吨倍他米松原料药投产项目	4940	1920	3.6	54.13%
(2) 新产品曲安西龙原料药技改项目	2976	1150	3.5	39.80%
(3) 丁酸氢化可的松原料药项目	2618	900	3.6	37.78%
(4) 年产 10 吨醋酸氢化可的松原料药技改项目	2876	490	6.3	17.52%
(5) 新建年产 10 吨地塞米松系列原料药投产项目	2980	1895	2.3	79.01%
(6) 新建年产 20 吨氢化可的松原料药投产项目	2950	500	6.1	18.39%
(7) 6 甲基泼尼松龙原料药投产项目	2990	856	4.3	30.31%
(8) 6 甲泼尼松龙琥珀酸钠冻干粉针剂技改项目	2980	600	5.6	20.77%
(9) 新产品布地奈德投产技改项目	2785	1200	3.1	47.03%
<b>(二)甾体药物和避孕药物新资源皂素投产项目</b>				
(1) 年产 300 吨葫芦巴皂素技改项目	2982	763	4.5	27.89%
(2) 年产 12000 吨果胶生产车间技改项目	2895	642	5.0	23.99%
(3) 24000 吨饲料蛋白生产车间技改项目	2150	400	5.7	19.93%
<b>(三)新建化工原料回收投资项目</b>				
补充流动资金	8000			
<b>合 计</b>	<b>47022</b>	<b>12382</b>		

## 新建年产 5 吨倍他米松原料药投产项目可行性方案

### 一、产品名称及化学结构式



倍他米松

### 二、项目概要

倍他米松属高效含卤皮质激素类药物，其疗效高、副作用小，在国际临床被广泛应用。

倍他米松属皮质激素类药物中的“倍他”系列产品。“倍他”系列载入英、美药典的有十余个品种，倍他米松是其中重要的一个品种。我公司于八十年代初对其进行了开发研制，生产工艺技术不断进行改进，尤其近几年随着我公司在皮质激素类药物的生产工艺技术上的重大突破，使倍他米松的各项经济技术指标大幅度提高，生产成本大幅度下降，使产品在国际市场上具备了竞争力。

由于倍他米松新工艺改进的成功，亦为倍他系列产品的生产也提供了条件。目前公司研制开发的系列产品包括（1）倍他米松（2）倍他米松磷酸钠（3）倍氯米松双丙酸酯（4）特美肤等新品种。这些产品在国际市场极为热销。目前我公司生产能力只有一吨左右。不能满足市场的需求，我公司将应用新工艺技术扩大生产倍他米松及其系列产品。

### 三、市场分析

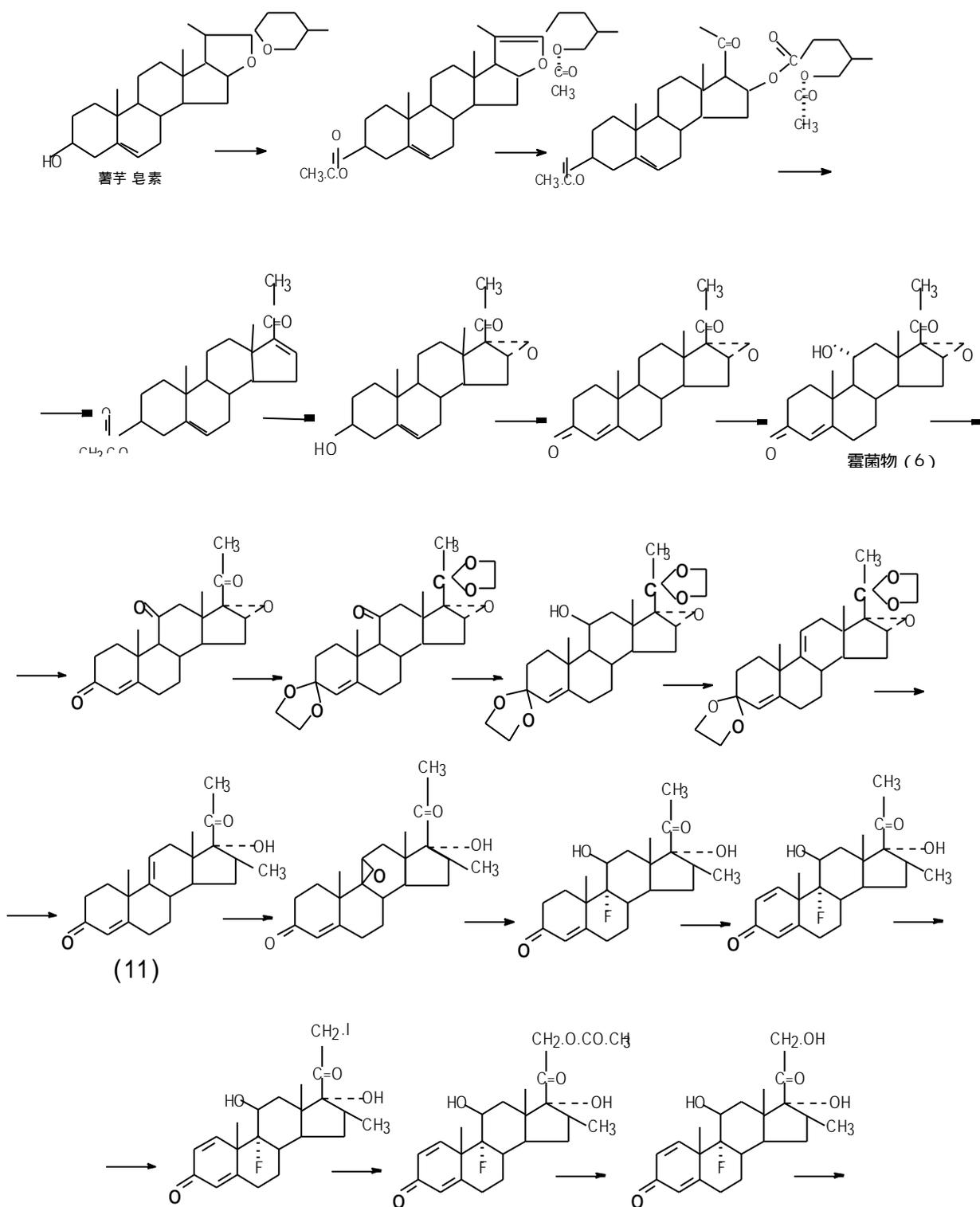
在我国临床应用倍他米松系列药品很少，主要有倍氯米松双丙酸酯和特美肤。而在国际市场上却需求很大，每年需求量大约在 20 吨左右。我公司目前的生产量和生产的品种远远满足不了出口的需要。所以我公司将应用新工艺技术对倍他米松进行改造，扩大生产规模，出口创汇。所以新建年产 5 吨倍他米松系列原料药的生产车间是可行

的。

#### 四、 工艺技术水平

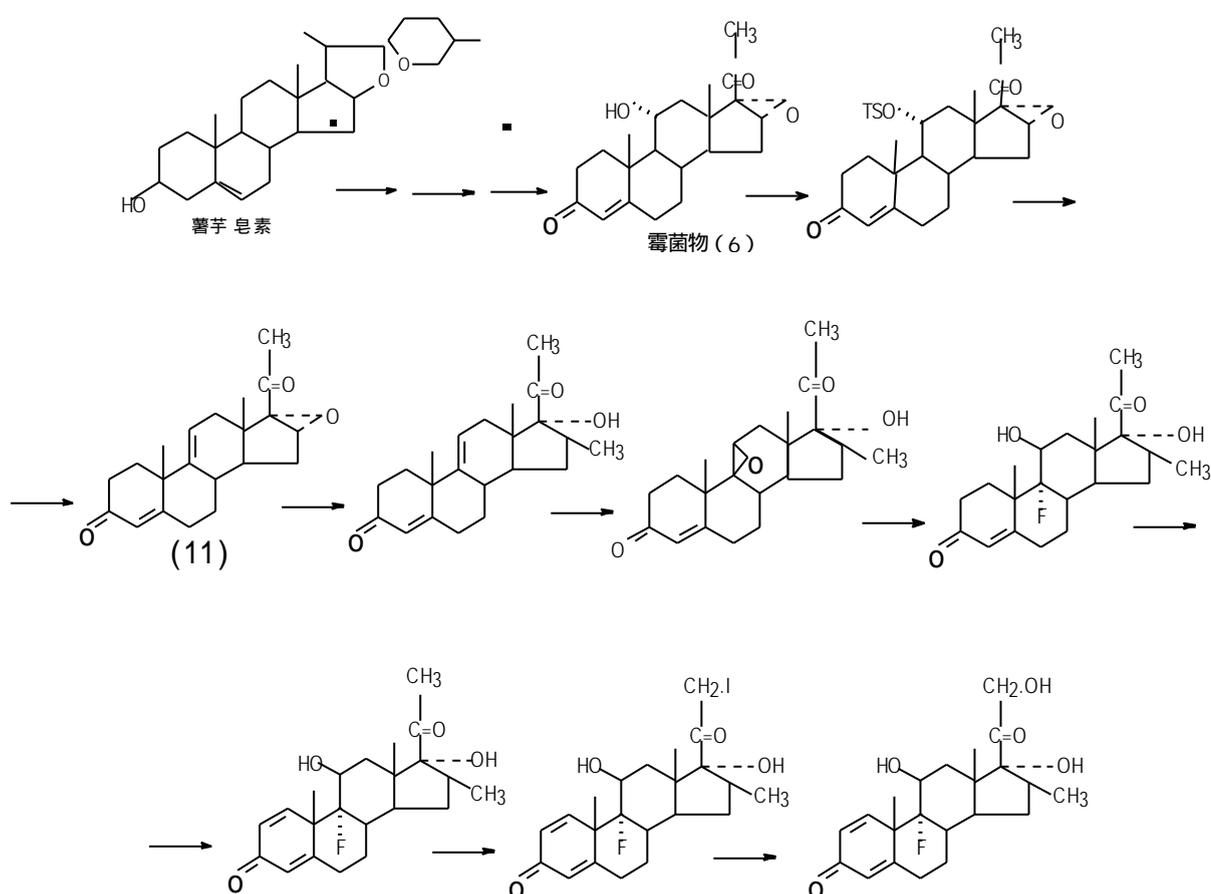
##### 1、 工艺路线的改造

##### (1) 老工艺路线



老工艺路线，反应步骤冗长，由起始原料薯蓣皂素开始至成品要经过十七步化学反应。而且工艺路线设计不合理，多走弯路，如由中间体（6）霉菌物，制备 9（11）位双键的中间体（11）经过了氧化，将 11 -羟基反应成为酮，然后将 3 位酮基和 20 位酮基改造成缩酮保护，再将 11 位酮还原成 -羟基，最后经过脱水反应，制造成 9（11）位双键，再除去缩酮保护，要经过五步反应。从而使得工艺路线陈旧整体技术水平落后。

新工艺路线：



新工艺路线应用新工艺技术减少了化学反应步骤，由薯蓣皂素为起始原料至成品经过十四步化学反应，比老工艺减少了三步化学反应，缩短了生产周期，使产品的整体技术水平大幅度提高，成本比老工艺下降 25%。

①、由中间体霉菌物（6）制备中间体（11）由原四步化学反应减至二步化学反应。

②、引入 A 环 1(2) 位双键的反应，采用了我公司的生物脱氢的技术成果，使收率指标比老工艺提高 50%。

③、最后一步引入 21 位，老工艺是经过上碘反应，置换反应，水解反应，需三步化学反应。我们采用了新工艺技术，使置换、水解两步反应一步完成，减少了一步化学反应。

2、 倍他米松质量符合 CP、USP、BP 版标准。

## 五、 项目主要内容

- 1、 生产规模：年产 5 吨倍他米松系列原料药。
- 2、 土建：一幢 4 层厂房，建筑面积 4000 m<sup>2</sup>。
- 3、 建设一条倍他米松合成生产线。
- 4、 建设年产 5 吨倍他米松系列原料药，达到美国 F.D.A 及国家 GMP 标准的精烘包生产车间。
- 5、 建设车间消防系统、自动灭火系统、烟尘排除系统。
- 6、 溶媒储存装置。
- 7、 职工更衣、休息、活动设施。
- 8、 车间化验室、实验室。

## 六、 投资估算

项目总投资 4940 万元。

其中建筑工程投资 960 万元（拟建一幢四层厂房，建筑面积 4000 平方米）；

设备购置、加工、安装工程投资 3240 万元；

铺底流动资金 740 万元。

## 七、 预计经济效益及投资回收期

预计年创效益 1920 万元；

年出口创汇 1500 万美元；

内部收益率 54.13%；

投资回收期 3.6 年。

## 八、 倍他米松主要生产设备表

- 1、 反应罐 50 台套  
    其中搪玻璃罐 16 台套  
        不锈钢罐 34 台套
- 2、 溶媒接收（贮）罐 50 台  
    其中搪玻璃罐 6 台套  
        不锈钢罐 44 台套
- 3、 螺旋板式不锈钢冷凝器 27 台
- 4、 密闭式过滤器 13 台
- 5、 三足式不锈钢离心机 20 台套
- 6、 热风循环式干燥箱 15 台
- 7、 汽液分离器一套
- 8、 真空泵 6 台套  
    其中 1401 型 2 台套  
        W4 型 4 台套
- 9、 液体（溶媒）输送泵 8 台套
- 10、 无声蒸汽加热器 2 台
- 11、 筛粉机一台
- 12、 微粉碎机一台
- 13、 电子秤一台
- 14、 热合封口机一台
- 15、 压盖机一台
- 16、 提升机一台

## 九、 配套公用工程

### 1、 给水、排水

#### (1) 给水

我公司现今有水源为自来水，程林庄道新水管径 Dg200，红星路新水管径 300，现生产、生活、消防等用水量 104T/H。每月用水指标 15 万吨，可以满足增产后的用水量。

#### (2) 排水

基本达到了污水、雨水分流。

生活污水、生产污水的排放，设暗管收集后排入城市污水管道。

雨水系统设有雨水管网，暗管排入城市雨水管道。

### 2、 供电、电源

我公司为双电源供电单位。现由 311、312 两条 35KV 线路供电（一主一副）。并有 10KV（142 线路）一条保安电源。

供电方式为树干式。

现有的供电设施能满足本项目的生产需求。

### 3、 供热、供气、制冷

#### (1) 供热：热网供热

现用汽 1.5 万吨/月（折合 45225GJ/月）

（542700GJ/年）

扩产后现热电供汽 Dg300 管径能够满足。

(2) 供气：目前设有两台 E2 型 420 立方米/分的离心式空压机（开一备一），三台 80 立方米/分空压机。开 420 立方米/分一台即可基本满足目前生产需要。故供气能力能满足。

(3) 制冷：制冷问题经“八五”技改项目，现已经基本解决。能满足本项目的生产需求。

标准

## 十、 环境与保护

- 1、在投产项目中，凡在药物结构 A 环 1、2 位引入双键的反应，均应用我公司的生物法脱氢新工艺技术，以减少化学脱氢的污染。
- 2、在投产项目中，产生的大量废溶媒不得随意排放污染环境。建立回收车间按品种进行回收，再用于生产循环使用。
- 3、在投产项目中产生的废气，经收集吸附专用装置处理，使排放浓度控制在标准以内。
- 4、投产项目产生的工艺废水流入污水处理池，经初级处理进行除油，中和、沉降后达到国家污水综合排放标准（GB8978—1996）三级，输送至我市东丽区污水处理厂再进行专业集中处理。
- 5、根据国务院《关于加强防尘毒工作规定》国发（1984）97 号文和天津市劳动保护条例进行设计实施。

（1）鉴于对皮质激素类药物生产中的各种中间体、产成品的毒物危害程度及药尘的允许浓度均无国家标准，现仅根据试用标准就安全卫生方面说明如下：

- A、在卫生设计中按“工业企业设计卫生标准”（TJ36-79）
- B、在采光设计中按“工业企业采光设计标准”（TJ33-79）
- C、在照明设计中按“工业企业照明设计标准”（TJ34-79）
- D、在防噪声中按“工业企业噪声卫生设计标准”（79 试行）
- E、在采暖通风和空气调节设计中按“工业企业采暖通风和空气调节设计规范”（TJ19-75 试行）；
- F、在建筑设计中按“建筑设计防火规范”（TJ16-74 试行）；
- G、在道路设计中按“厂矿企业道路设计规范”（TJ22-77）；
- H、过滤式防毒面具按 GB2890-82；
- I、固定式钢直梯设计按 GB40535-83；
- J、固定式钢斜梯设计按 GB40535-83；
- K、固定式工业防护栏杆设计按 GB40535-83；
- L、固定式工业钢平台设计按 GB5044-85；

M、有关“劳动场所”、“机械电气设备”、“易燃易爆和尘毒作业”及“建设工程”等内容均按《天津市劳动保护条例》中第三章、第四章、第五章、第七章的有关条款。

(2) 原料药生产使用的多种有机溶媒，属易燃易爆物质，生产过程存在着不安全因素。粉尘、噪声都会对操作者产生危害。因此在设计上要遵循有关标准和规范，依据公司皮质激素原料药生产多年来已积累的职业安全和卫生方面的经验，采用目前生产上、技术上可行、符合实际的安全和工业卫生防护措施，使作业环境、劳动条件符合国家有关标准的要求。保证作业环境，满足职业卫生，安全生产，劳动保护的要求。

- A、从工艺操作上，有毒岗位均采用隔离操作。凡使用有毒有害原料的岗点密闭操作，以防止有害气体影响工人健康。
- B、在离心机甩料或有可能散发有害气体的部位，安装通风、排毒管道系统。并另备有特殊情况下的排风装置。
- C、液体进料时，采取真空吸入或空压的方法，以减少工人接触的时间和量。
- D、为了改善劳动条件和保证产品质量，各产品的精烘包部分单独设置并设有空调系统。对于成品粉碎或粉尘量较大的生产环境，将对粉尘源采取隔离式抽吸排风等措施。
- E、对风机等噪声源点加装消音器或设置、配备单体防噪声用品，以防止噪声危害。
- F、职工休息室、更衣室设在生产操作岗位以外的房间。
- G、为消除静电危害，在设备总体方面采用接地装置，在管路、节门、兰盘等连接处使用金属“过桥”。厂房顶设避雷保护装置。
- H、对带压设备、真空和其它压力容器均按有关规范进行设计。
- I、厂房顶设天窗，加强自然通风，厂房内的泄压轻质顶要装设金属保护网，实施整体保护。
- J、对局部要害易燃易爆部位，除隔离密闭操作外，采取自动控制及远传遥控仪表。
- K、生产操作平台、传动设备、转动部位液面计、坑沟壕池应设安全护栏、护罩、护套、护板等并设置安全色、安全警示等标志。

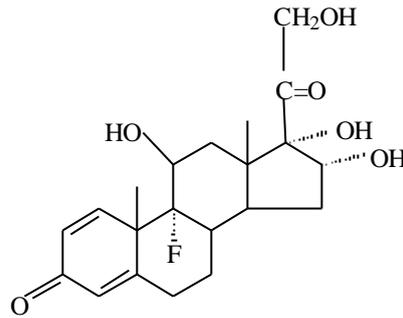
## 6、预期的效果

激素类药物的生产在我公司已近三十年的历史，此项工程的建设会明显改善职

工的劳动条件和作业环境，减轻工人的劳动强度，提高激素类药品劳动生产工程中的安全卫生系数，使职业安全卫生的整体水平登上一个新的台阶，从而为我国的激素类药物生产上一个新的水平、以跻身于世界的前列。

## 新产品曲安西龙原料药投产技改项目建议书

### 一、产品名称及分子式



曲安西龙

### 二、项目概要

曲安西龙是供临床口服的中效含氟皮质激素类药物，于 1957 年由美国氰氨公司立达实验室研制成功。由于该药物疗效显著，副作用小，在国际临床得到广泛应用。本品一直被英、美、日等发达国家收入药典中。

在国内，有关专家和医务工作者曾多次呼吁开发曲安西龙药物。由于该药生产工艺复杂，技术难度较高，所以国内一直无法生产。我公司于八十年代初开始研制，积累了大量的实践经验。1992 年在含氟皮质激素药物生物脱氢及其化学合成新工艺方面取得了重大工艺技术突破，才使得曲安西龙研制成功。1996 年投产成功为国内独家生产。该药品投放国内市场，供临床应用取得了良好的效果，并有一定量的出口。目前生产工艺趋于成熟，具备了扩大生产的条件和基础。

### 三、市场分析

国内供临床应用的皮质激素药物，其口服片剂品种很少，由于历史原因醋酸泼尼松片成了临床口服的基本药物。由于临床大量应用，从而也刺激了国内的生产，使醋酸泼尼松原料药的产量每年达 50 吨，制成口服片剂可达 100 亿片。成为皮质激素类药

物中产量最大的品种。醋酸泼尼松属中效皮质激素药物，但其副作用却不可忽视。它在人体内可产生保钠排钾的作用，会使人体内钠潴留引起水肿。易产生满月脸、水牛背等症状，再由于钾的流失还会引起其他病症。

而曲安西龙在临床的表现，在体内可产生排钠保钾的作用，与醋酸泼尼松的作用相反。曲安西龙由于排钠，没有钠潴留，所以也就不会引起类似醋酸泼尼松的副作用。在相当药效上，醋酸泼尼松 5mg/片，而曲安西龙只需 4mg/片。故疗效要优于醋酸泼尼松，特别是临床表现在中期疗效更为突出。我公司研制的曲安西龙，为我国临床增加了新品种，同时也提高了我国临床用药水平。因此曲安西龙在我国有着十分广阔的市场前景。

#### 四、工艺技术水平

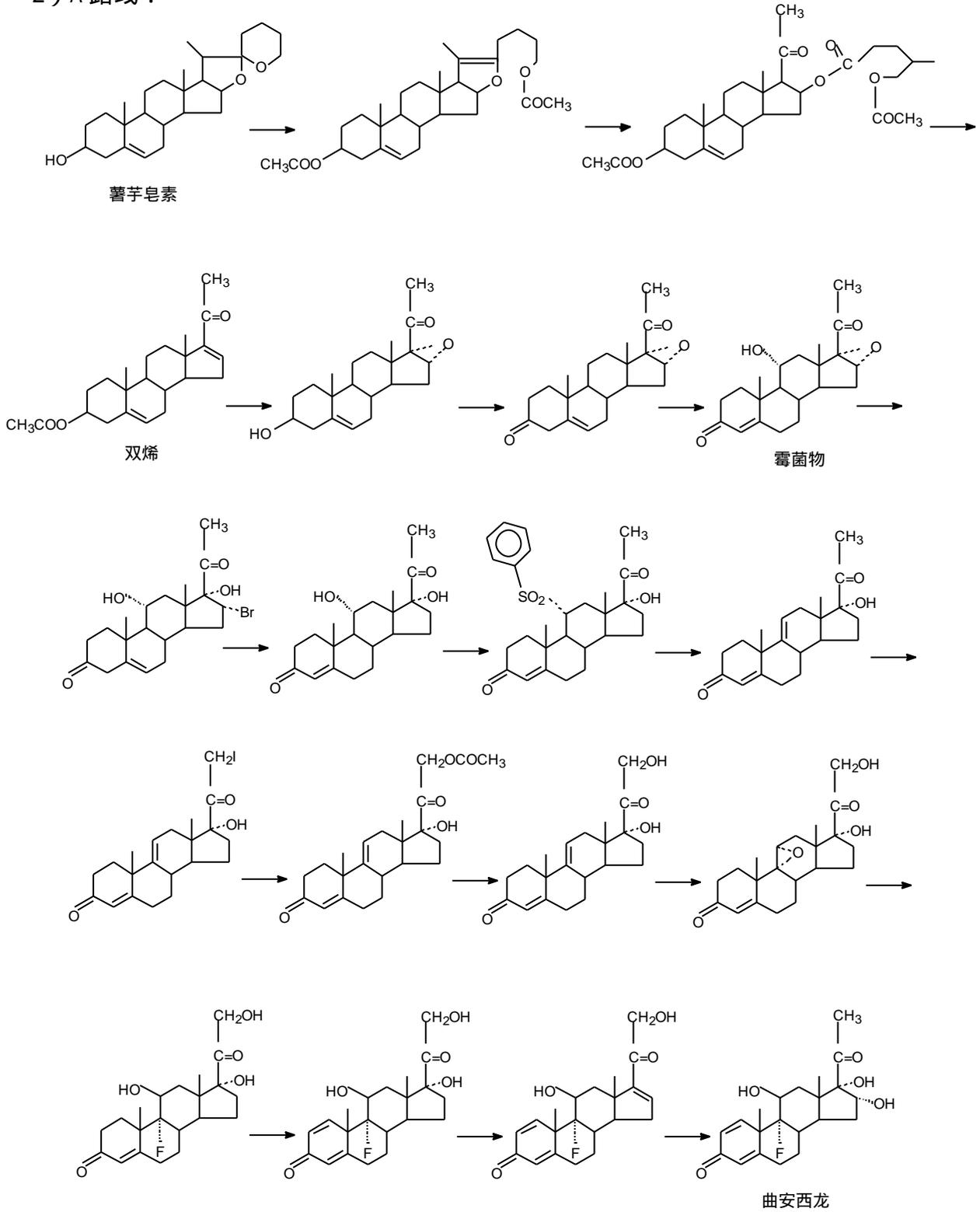
生产合成皮质激素药物的工艺路线是非常复杂的，技术难度是很高的，产品质量要求也是很严格的。这是由于其药物的复杂结构所决定的。这类药物的化学结构是由三个六元环一个五元环稠合在一起，形成了一个由二十一个碳原子组成的特殊分子结构，具有特殊分子构型的立体效应和空间障碍的位阻作用。药物结构上的官能集团互相干扰，所以使得化学反应非常复杂。表现在合成工艺路线复杂，化学反应步骤多，生产周期长，副反应多。各项经济技术指标低，成本高等方面。

国外的生产工艺是严格保密的。所以我们为了取得药物生产的低成本，就不断地研制、开发和应用新工艺新技术，选择合理的合成工艺路线，减少化学反应步骤，缩短反应周期，避免副反应，千方百计提高产品的各项经济技术指标，生产出高质价廉的产品，去占领市场。

我们在研制曲安西龙这个药物时，首先在合成工艺路线上进行对比选择。现在生产所使用的就是在原来设计的三条合成工艺路线筛选出来的。其合成工艺路线如下：

1) 曲安西龙合成工艺路线的选择：

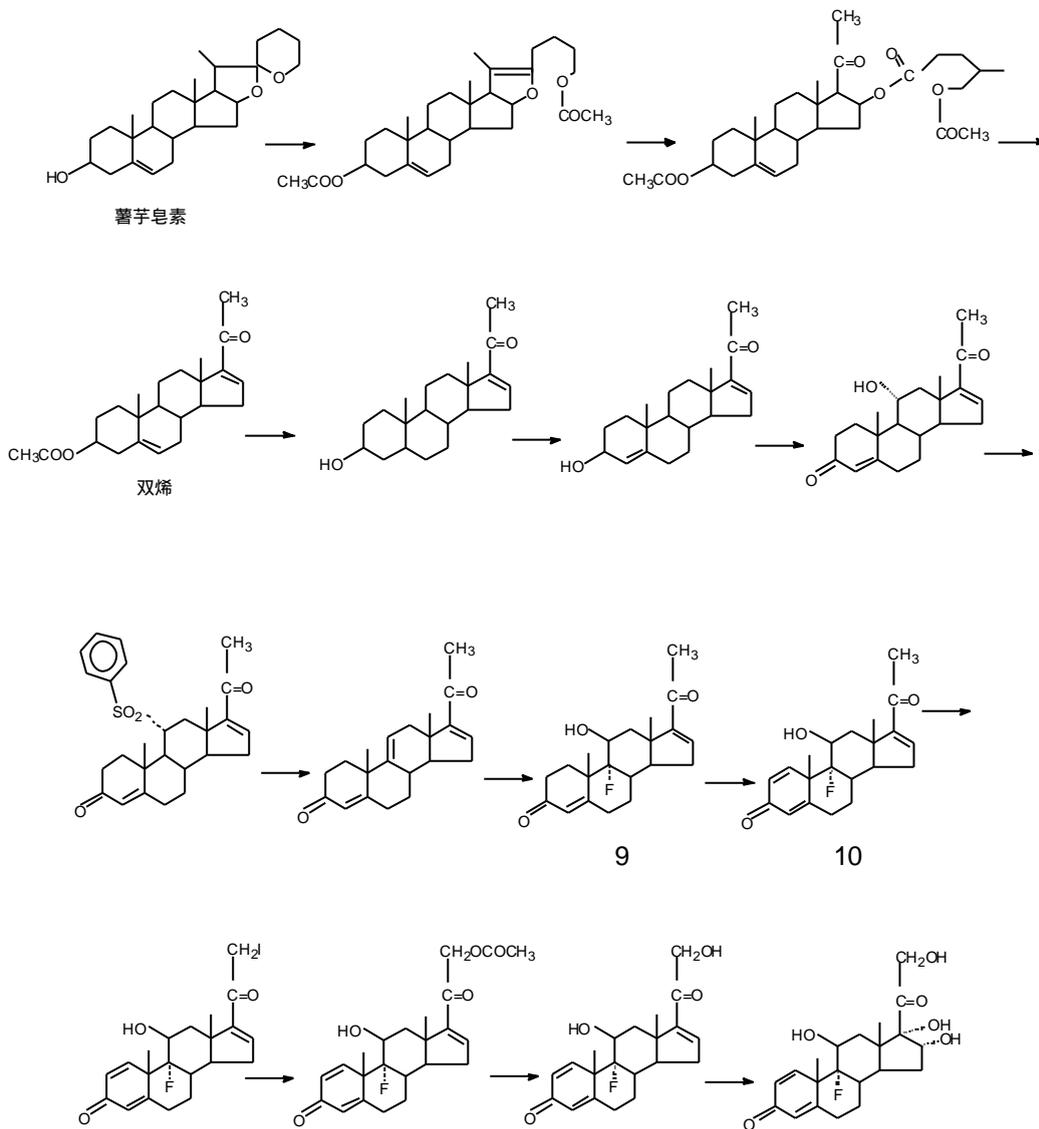
2) A 路线：



A 路线反应步骤多，化学反应繁琐，有十八步化学反应之多，经济技术总收率指标低。

B 路线从略，但仍没有摆脱 A 路线的弊端。

C 路线



C 路线：

在 16、17 位引入双羟基的反应，A 路线经过了环氧、开环、脱溴、脱脂四步化学反应。本路线，在 16、17 双键直接引入双羟。从而减少了化学反应步骤。

尤其自化合物（9）~（10）的 1、2 位脱氢反应。过去我国一直沿用传统的二氧化硒高温氧化的方法。本路线抛弃了化学法应用了我公司的生物脱氢新工艺技术，使用生物脱氢法克服了原化学法生产的不足，如：使用的原材料品种多、生产成本低、原材料消耗大；使用的有毒有害物料二氧化硒、醋酸汞、硫化钠在反应过程中产生的不安全因素和生产的有毒有害物质对大气和周围环境的污染。以及在反应过程中由于二氧化硒除不净，而带入成品中影响了药品质量等弊端。

2) 本路线减少了化学反应步骤，由 A 路线的十八步反应减少到十四步反应，缩短了反应周期。应用生物脱氢降低了消耗，降低了成本，提高了药品质量，减少了污染。本项新工艺技术荣获国家科技进步二等奖。本路线的经济技术总收率指标比 A 路线提高 40%，在取得了经济效益的同时，也提高了社会效益。本产品达到了国外同类产品的水平。公司内现已小批量生产。

3) 曲安西龙质量符合 CP、USP、BP 版标准。

## 五、项目主要内容

- 1、生产规模：曲安西龙 2 吨/年
- 2、土建：二~四层厂房一幢，建筑面积 2880 m<sup>2</sup>。
- 3、建设曲安西龙合成生产线。
- 4、建设曲安西龙符合美国 F.D.A、国家 GMP 标准的精烘包车间。
- 5、建设车间消防系统、自动灭火系统、烟尘处理排除系统。
- 6、溶媒储存装置。
- 7、职工更衣、休息、活动设施。
- 8、车间化验室、实验室。

## 六、投资估算

项目总投资 2976 万元，

其中：土建投资 835 万元；设备购置、加工、安装工程投资 1791 万元，

不可预见费 350 万元。

## 七、预计经济效益和投资回收期

预计年创效益 1150 万元人民币；

投资回收期 3.5 年

内部收益率 39.80%

## 八、主要生产设备

### 1. 反应罐 50 台套

其中搪玻璃反应罐 20 台套

不锈钢反应罐 30 台套

### 2. 溶媒接收（贮）罐 30 台

其中搪玻璃反应罐 10 台

不锈钢反应罐 20 台

### 3. 螺旋板式不锈钢冷凝器 20 台

### 4. 密闭式不锈钢过滤器 6 台

### 5. 三足式不锈钢离心机 15 台套

### 6. 热风循环式干燥箱 9 台

### 7. 间歇式蒸馏塔一套

### 8. 液氮（瓶）车一~四辆，液氮贮罐一台

### 9. 真空泵 8 台套：其中 1401 型 4 台套，W4 型 4 台套

### 10. 冷冻机 2 台套，空压机 2 台套

### 11. 热合封口机 3 台

- 12. 压盖机 3 台
- 13. 提升机一台套

## 九、配套公用工程

### 1、给水、排水

#### 1) 给水

我公司现今有水源为自来水，程林庄道新水管径 Dg200，红星路新水管径 300，现生产、生活、消防等用水量 104T/H。每月用水指标 15 万吨，可以满足增产后的用水量。

#### 2) 排水

基本达到了污水、雨水分流。

生活污水、生产污水的排放，设暗管收集后排入城市污水管道。

雨水系统设有雨水管网，暗管排入城市雨水管道。

### 2、供电、电源

我公司为双电源供电单位。现由 311、312 两条 35KV 线路供电（一主一副）。并有 10KV（142 线路）一条保安电源。

供电方式为树干式。

现有的供电设施能满足本项目的生产需求。

### 3、供热、供气、制冷

#### （1）供热：热网供热

现用汽 1.5 万吨/月（折合 45225GJ/月）

（542700GJ/年）

扩产后现热电供汽 Dg300 管径能够满足。

#### （2）供气：项目用气设独立空压系统

#### （3）制冷：项目用冷设独立制冷系统

## 十、环境与保护

1、在投产项目中，凡在药物结构 A 环 1、2 位引入双键的反应，均应用我公司的生物法脱氢新工艺技术，以减少化学脱氢的污染。

2、在投产项目中，产生的大量废溶媒不得随意排放污染环境。由回收车间按品种进行回收，再用于生产循环使用。

3、在投产项目中产生的废气，经收集吸附专用装置处理，使排放浓度控制在标准以内。

4、投产项目产生的工艺废水流入污水处理池，经初级处理进行除油，中和、沉降后达到国家污水综合排放标准（GB8978—1996）三级，输送至我市东丽区污水处理厂再进行专业集中处理。

5、根据国务院《关于加强防尘毒工作规定》国发（1984）97 号文和天津市劳动保护条例进行设计实施。

（1）鉴于对皮质激素类药物生产中的各种中间体、产成品的毒物危害程度及药尘的允许浓度均无国家标准，现仅根据试用标准就安全卫生方面说明如下：

- A、 在卫生设计中按“工业企业设计卫生标准”（TJ36-79）
- B、 在采光设计中按“工业企业采光设计标准”（TJ33-79）
- C、 在照明设计中按“工业企业照明设计标准”（TJ34-79）
- D、 在防噪声中按“工业企业噪声卫生设计标准”（79 试行）
- E、 在采暖通风和空气调节设计中按“工业企业采暖通风和空气调节设计规范”（TJ19-75 试行）；
- F、 在建筑设计中按“建筑设计防火规范”（TJ16-74 试行）；
- G、 在道路设计中按“厂矿企业道路设计规范”（TJ22-77）；
- H、 过滤式防毒面具按 GB2890-82；
- I、 固定式钢直梯设计按 GB40535-83；
- J、 固定式钢斜梯设计按 GB40535-83；
- K、 固定式工业防护栏杆设计按 GB40535-83；
- L、 固定式工业钢平台设计按 GB5044-85；
- M、 有关“劳动场所”、“机械电气设备”、“易燃易爆和尘毒作业”及“基建工程”等内容均按《天津市劳动保护条例》中第三章、第四章、第五章、第七章的有关

条款。

(2) 原料药生产使用的多种有机溶媒，属易燃易爆物质，生产过程存在着不安全因素。粉尘、噪声都会对操作者产生危害。因此在设计上要遵循有关标准和规范，依据我公司皮质激素原料药生产多年来已积累的职业安全和卫生方面的经验，采用目前生产上、技术上可行、符合实际的安全和工业卫生防护措施，使作业环境、劳动条件符合国家有关标准的要求。保证作业环境，满足职业卫生，安全生产，劳动保护的要求。

A、从工艺操作上，有毒岗位均采用隔离操作。凡使用有毒有害原料的岗点密闭操作，以防止有害气体影响工人健康。

B、在离心机甩料或有可能散发有害气体的部位，安装通风、排毒管道系统。并另备有特殊情况下的排风装置。

C、液体进料时，采取真空吸入或空压的方法，以减少工人接触的时间和量。

D、为了改善劳动条件和保证产品质量，各产品的精烘包部分单独设置并设有空调系统。对于成品粉碎或粉尘量较大的生产环境，将对粉尘源采取隔离式抽吸排风等措施。

E、对风机等噪声源点加装消音器或设置、配备单体防噪声用品，以防止噪声危害。

F、职工休息室、更衣室设在生产操作岗位以外的房间。

G、为消除静电危害，在设备总体方面采用接地装置，在管路、节门、兰盘等连接处使用金属“过桥”。厂房顶设避雷保护装置。

H、对带压设备、真空和其它压力容器均按有关规范进行设计。

I、厂房顶设天窗，加强自然通风，厂房内的泄压轻质顶要装设金属保护网，实施整体保护。

J、对局部要害易燃易爆部位，除隔离密闭操作外，采取自动控制及远传遥控仪表。

K、生产操作平台、传动设备、转动部位液面计、坑沟壕池应设安全护栏、护罩、护套、护板等并设置安全色、安全警示等标志。

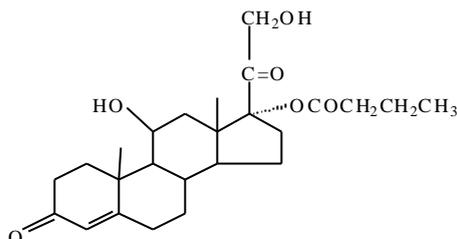
## 6、预期的效果

激素类药物的生产在我公司已近三十年的历史，此项工程的建设会明显改善职

工的劳动条件和作业环境，减轻工人的劳动强度，提高激素类药品劳动生产工程中的安全卫生系数。

## 新产品丁酸氢化可的松原料药项目建议书

### 一、产品名称及分子式



丁酸氢化可的松

### 二、项目概要

皮质激素类药物在治疗皮肤病的外用疗法，具有非常重要的临床价值和地位。为了提高药物的抗炎活性和治疗效果，往往在药物的结构中引入卤族元素。这样虽然提高了抗炎作用，随之副作用也增强，因而限制了它们的使用范围。为了保留药物的高抗炎作用，降低其副作用，在药物的结构中不引入卤素，改造药物结构上的侧链，而取得成功。其中丁酸氢化可的松就是典型的药物之一。国际上荷兰率先生产了该药。

丁酸氢化可的松与醋酸曲安奈德相比，醋酸曲安奈德其抗炎活性属中效含卤素激素类药物。丁酸氢化可地松的抗炎活性与醋酸曲安奈德相同，而副作用却小于醋酸曲安奈德。

用我公司研制的丁酸氢化可的松原料药，生产的外用药膏“尤卓尔”经中国科学院皮肤病研究所、南京和天津的各大医院皮肤科临床验证与醋酸曲安奈德软膏对照在治疗神经性皮炎、湿疹等皮肤病症，其结果表明丁酸氢化可地松（尤卓尔）治疗总有效率高于醋酸曲安奈德，并且与荷兰生产的丁酸氢化可地松软膏（LOC01D）所得出的结果一致。更重要的是临床对婴幼儿的湿疹也进行了对比观察。其结果表明疗效迅速，无副作用，这一结果有利证明，不含卤素的丁酸氢化可地松（尤卓尔）避免或减

少了含卤素药物所引起的不良反应。为此日本已将该药列入婴幼儿可以使用的外用皮质激素类药品。在美国也将氢化可的松系列药物列为非处方药物。

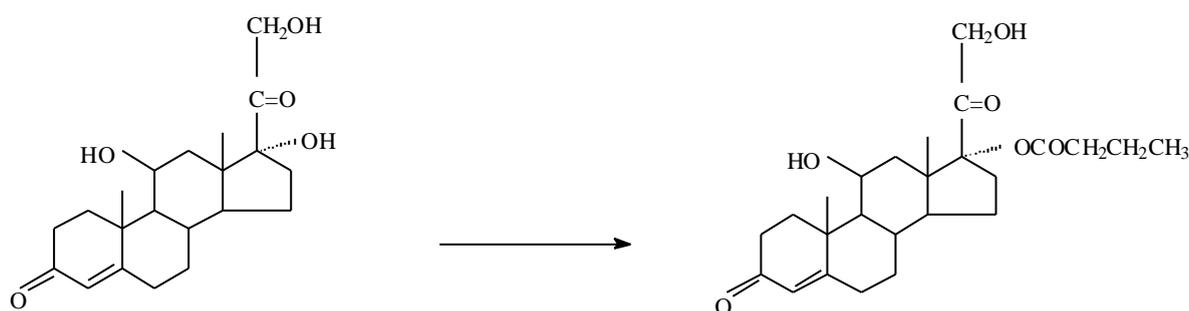
我公司生产的丁酸氢化可地松经过了临床与市场的考验，具备了扩大生产的条件。为国内独家生产的产品。

### 三、市场分析

在我国市场上销售的皮质激素类外用药有八个品种，全年产量大约在 5 亿支，是我国临床皮肤科外用药的基本药物，临床使用量很大。但是在八个品种中，有七个品种是含卤素皮质激素类药物。只有我公司生产的丁酸氢化可的松（尤卓尔）是唯一不含卤素的皮质激素类药物。由于含卤素皮质激素类药物品种都具有一定的副作用，所以在临床应用上受到了“使用范围”的限制。而丁酸氢化可的松（尤卓尔）临床证明几乎无副作用，最突出的特点可用于婴幼儿，由此可见该药的安全性是很大的。

由天津药业集团有限公司生产的丁酸氢化可的松制剂产品（尤卓尔）小批量生产上市后，由于副作用小，深受广大患者的欢迎和好评。并获得了医务界的高度评价。作为我国唯一的非含卤素皮质激素类药，在国内市场上有着广阔的前景。

### 四、工艺技术水平



丁酸氢化可的松是氢化可的松的衍生物，它是以氢化可的松为母体在第 17 位引入一个含四个碳原子的脂链后，增强了药理作用，突出表现在使药物亲脂性、疏水性增强，更能穿透人体皮肤，增加了对受体的亲合力，从而提高了药物的抗炎活性。

由于丁酸氢化可的松的突出特点，引起了专家学者和医务工作者的高度重视，希

望能大量生产，供应临床。国际上虽由荷兰率先生产，但在我国却一直不能生产，其原因是工艺技术难度大，不宜工业化生产。

本反应看上去很简单，只有一步丁酸酯化反应。其实该反应却很难进行。其原因 17 位上的羟基是在叔碳原子上，由于氢化可的松药物结构上其他官能基团林立，形成了拥挤的空间，迫使 17 位上的羟基处于 位置上，又由于丁酸酯链较长，要避开空间位阻，给酯化反应都带来一定的困难。在酯化反应时，还有 11 羟基和 21 羟基都会成酯化反应，这三个羟基根据他们在药物结构上处于的空间位置和立体障碍的影响，在酯化时，21 位羟基最先酯化，17 羟基次之，11 羟基处于第三位。在酯化反应时，互相干扰，所以在酯化反应时会出现极其复杂的情况。

我公司在研制丁酸氢化可的松过程中，首先研究了对酯化剂的选择。因为本反应，酯化剂是关键，如果酯化剂反应性能增强会使三个羟基都被酯化，若酯化剂反应性能弱，17 羟基不会被酯化，所以要选择只会使 17 羟基被酯化，而其他位置上的羟基不会被酯化的酯化剂和反应条件是极其重要的，我们曾选择过酰氯类、酸酐类和酸类。其反应结果均不理想，产生的副反应多，产品成分复杂，很难分离纯化。最后我们选择了比较缓和的大环反应法，再经破坏水解使 21 位恢复到原来的羟基，得到相应的 17 酯。

大环反应利用了药物结构中 17 位 21 位上两个羟基，选用相应的原酸酯，生成一个大环化合物，其收率可接近理论水平。但是在破坏水解时会产生 17 酯与 21 酯两种混合物。他们的比例为 17 酯：21 酯=7：3 或 6：4，由于他们药物结构相近似，很难分离提纯，给工业生产带来很大困难。在水解时我们希望得到单一的 17 酯，这个条件是很苛刻的。我们在实验过程中，为了寻找只产生 17 酯的保护性催化剂，做了大量的工作。通过不断的选择，终于筛选出了一个理想的催化剂，该催化剂选择性很强，在水解时他可以保证生成 17 酯，只产生微量的 21 酯，其比例可以达到 9.5：0.5 或 9.7：0.3，这样的比例通过精制的方法，很容易将 21 酯除掉，而得到单一的 17 酯。应用该法生产的 17 酯丁酸氢化可的松成品质量，达到了荷兰同类产品的水平。

我们为了取得药物生产的低成本，产品的高质量就得不断地开发、研制和应用新工艺、新技术，选择经济合理的药物合成工艺路线，减少化学反应步骤，缩短反应周

期，避免副反应，千方百计提高产品的各项经济技术指标，生产出高质价廉的产品，去占领市场。

由于我们通过艰苦的工作，选择出了理想的酯化反应方式，解决了反应中的关键，为本产品的生产提供了技术上的保证，并通过了小试、中试和试投产，证明了工艺技术成熟、可靠，为工业化生产奠定了基础。

丁酸氢化可的松质量符合 CP、USP、BP 版标准。

## 五、项目主要内容

1. 生产规模：丁酸氢化可的松 1 吨/年
2. 土建：二~四层厂房一幢，建筑面积 2880 m<sup>2</sup>。
3. 建设丁酸氢化可的松合成生产线。
4. 建设丁酸氢化可的松符合美国 F.D.A、国家 GMP 标准的精烘包车间。
5. 建设车间消防系统、自动灭火系统、烟尘处理排除系统。
6. 溶媒储存装置。
7. 职工更衣、休息、活动设施。
8. 车间化验室、实验室。

## 六、投资估算

项目总投资 2618 万元，

其中：土建投资 835 万元；设备购置、加工、安装工程投资 1433 万元

不可预见费 350 万元。

## 七、预计经济效益和投资回收期

预计年创效益 900 万元人民币；

投资回收期 3.6 年

内部收益率 37.78%

## 八、主要生产设备

1. 反应罐 50 台套  
    其中搪玻璃反应罐 20 台套  
    不锈钢反应罐 30 台套
2. 溶媒接收（贮）罐 30 台  
    其中搪玻璃反应罐 10 台  
    不锈钢反应罐 20 台
3. 螺旋板式不锈钢冷凝器 20 台
4. 密闭式不锈钢过滤器 6 台
5. 三足式不锈钢离心机 15 台套
6. 热风循环式干燥箱 9 台
7. 间歇式蒸馏塔一套
8. 液氮（瓶）车一~四辆，液氮贮罐一台
9. 真空泵 8 台套：其中 1401 型 4 台套，W4 型 4 台套
10. 冷冻机 2 台套，空压机 2 台套
11. 热合封口机 3 台
12. 压盖机 3 台
13. 提升机一台套-

## 九、配套公用工程

### 1、给水、排水

#### 1) 给水

我公司现今有水源为自来水，程林庄道新水管径 Dg200，红星路新水管径 300，现生产、生活、消防等用水量 104T/H。每月用水指标 15 万吨，可以满足增产后的用水量。

## 2) 排水

基本达到了污水、雨水分流。

生活污水、生产污水的排放，设暗管收集后排入城市污水管道。

雨水系统设有雨水管网，暗管排入城市雨水管道。

## 2、供电、电源

我公司为双电源供电单位。现由 311、312 两条 35KV 线路供电（一主一副）。并有 10KV（142 线路）一条保安电源。

供电方式为树干式。

现有的供电设施能满足本项目的生产需求。

## 3、供热、供气、制冷

### （1）供热：热网供热

现用汽 1.5 万吨/月（折合 45225GJ/月）

（542700GJ/年）

扩产后现热电供汽 Dg300 管径能够满足。

### （2）供气：项目用气设独立空压系统

### （3）制冷：项目用冷设独立制冷系统

## 十、环境与保护

1. 在投产项目中，凡在药物结构 A 环 1、2 位引入双键的反应，均应用我公司的生物法脱氢新工艺技术，以减少化学脱氢的污染。
2. 在投产项目中，产生的大量废溶剂不得随意排放污染环境。由回收车间按品种进行回收，再用于生产循环使用。
3. 在投产项目中产生的废气，经收集吸附专用装置处理，使排放浓度控制在标准以内。
4. 投产项目产生的工艺废水流入污水处理池，经初级处理进行除油，中和、沉降后达到国家污水综合排放标准（GB8978—1996）三级，输送至我市东丽区污水处理厂再进行专业集中处理。

5、根据国务院《关于加强防尘毒工作规定》国发（1984）97号文和天津市劳动保护条例进行设计实施。

（1）鉴于对皮质激素类药物生产中的各种中间体、产成品的毒物危害程度及药尘的允许浓度均无国家标准，现仅根据试用标准就安全卫生方面说明如下：

- A、 在卫生设计中按“工业企业设计卫生标准”（TJ36-79）
- B、 在采光设计中按“工业企业采光设计标准”（TJ33-79）
- C、 在照明设计中按“工业企业照明设计标准”（TJ34-79）
- D、 在防噪声中按“工业企业噪声卫生设计标准”（79 试行）
- E、 在采暖通风和空气调节设计中按“工业企业采暖通风和空气调节设计规范”（TJ19-75 试行）；
- F、 在建筑设计中按“建筑设计防火规范”（TJ16-74 试行）；
- G、 在道路设计中按“厂矿企业道路设计规范”（TJ22-77）；
- H、 过滤式防毒面具按 GB2890-82；
- I、 固定式钢直梯设计按 GB40535-83；
- J、 固定式钢斜梯设计按 GB40535-83；
- K、 固定式工业防护栏杆设计按 GB40535-83；
- L、 固定式工业钢平台设计按 GB5044-85；
- M、 有关“劳动场所”、“机械电气设备”、“易燃易爆和尘毒作业”及“基建工程”等内容均按《天津市劳动保护条例》中第三章、第四章、第五章、第七章的有关条款。

（2）原料药生产使用的多种有机溶媒，属易燃易爆物质，生产过程存在着不安全因素。粉尘、噪声都会对操作者产生危害。因此在设计上要遵循有关标准和规范，依据我公司皮质激素原料药生产多年来已积累的职业安全和卫生方面的经验，采用目前生产上、技术上可行、符合实际的安全和工业卫生防护措施，使作业环境、劳动条件符合国家有关标准的要求。保证作业环境，满足职业卫生，安全生产，劳动保护的要求。

- A、 从工艺操作上，有毒岗位均采取隔离操作。凡使用有毒有害原料的岗点密闭操作，以防止有害气体影响工人健康。

- B、在离心机甩料或有可能散发有害气体的部位，安装通风、排毒管道系统。并另备有特殊情况下的排风装置。
- C、液体进料时，采取真空吸入或空压的方法，以减少工人接触的时间和量。
- D、为了改善劳动条件和保证产品质量，各产品的精烘包部分单独设置并设有空调系统。对于成品粉碎或粉尘量较大的生产环境，将对粉尘源采取隔离式抽吸排风等措施。
- E、对风机等噪声源点加装消音器或设置、配备单体防噪声用品，以防止噪声危害。
- F、职工休息室、更衣室设在生产操作岗位以外的房间。
- G、为消除静电危害，在设备总体方面采用接地装置，在管路、节门、兰盘等连接处使用金属“过桥”。厂房顶设避雷保护装置。
- H、对带压设备、真空和其它压力容器均按有关规范进行设计。
- I、厂房顶设天窗，加强自然通风，厂房内的泄压轻质顶要装设金属保护网，实施整体保护。
- J、对局部要害易燃易爆部位，除隔离密闭操作外，采取自动控制及远传遥控仪表。
- K、生产操作平台、传动设备、转动部位液面计、坑沟壕池应设安全护栏、护罩、护套、护板等并设置安全色、安全警示等标志。

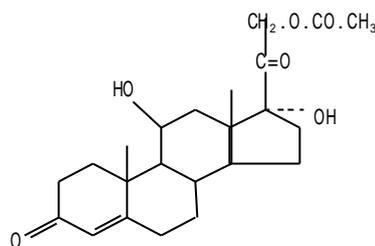
#### 6、预期的效果

激素类药物的生产在我公司已近三十年的历史，此项工程的建设会明显改善职工的劳动条件和作业环境，减轻工人的劳动强度，提高激素类药物劳动生产工程中的安全卫生系数。

# 新建年产 10 吨醋酸氢化可的松原料药

## 生产车间技改项目建议书

### 一、产品名称及化学结构式



醋酸氢化可的松

### 二、项目概况

皮质激素类药物是药物中的一个重要门类，因其具有抗炎、抗过敏、抑制免疫、增强应激反应、抗毒素和抗休克等药理作用，在临床上被广泛应用。目前世界各国批准临床应用的皮质激素类原料药有 40 多个，其制剂多达数百种。80 年代，该类药品在世界上的销售额以 15% 的年增长率而迅速发展，列在国际医药行业发展速度的第二位。我国皮质激素类药品的生产已有几十年的历史，生产品种达 20 个，亦有一定的规模。

醋酸氢化可的松药物属短效非含卤素的皮质激素类药物，它具有皮质激素类药物的通性，也是皮质激素类药物的基础药物。

我公司对该产品开发较早，是我公司的传统出口产品。由于生产工艺技术老化，我们的产品在市场上几经沉浮。于 1995 年我公司对该类产品的生产工艺技术进行了大胆地改革和创新。推向生产后，工艺技术稳定可靠，产品质量达到国际标准增补版的要求，并取得了良好的经济效益。目前的生产规模较小，满足不了国际市场上需求量，为了扩大出口，我们将应用新工艺技术扩大生产规模，使醋酸氢化可的松药物达到 10 吨。

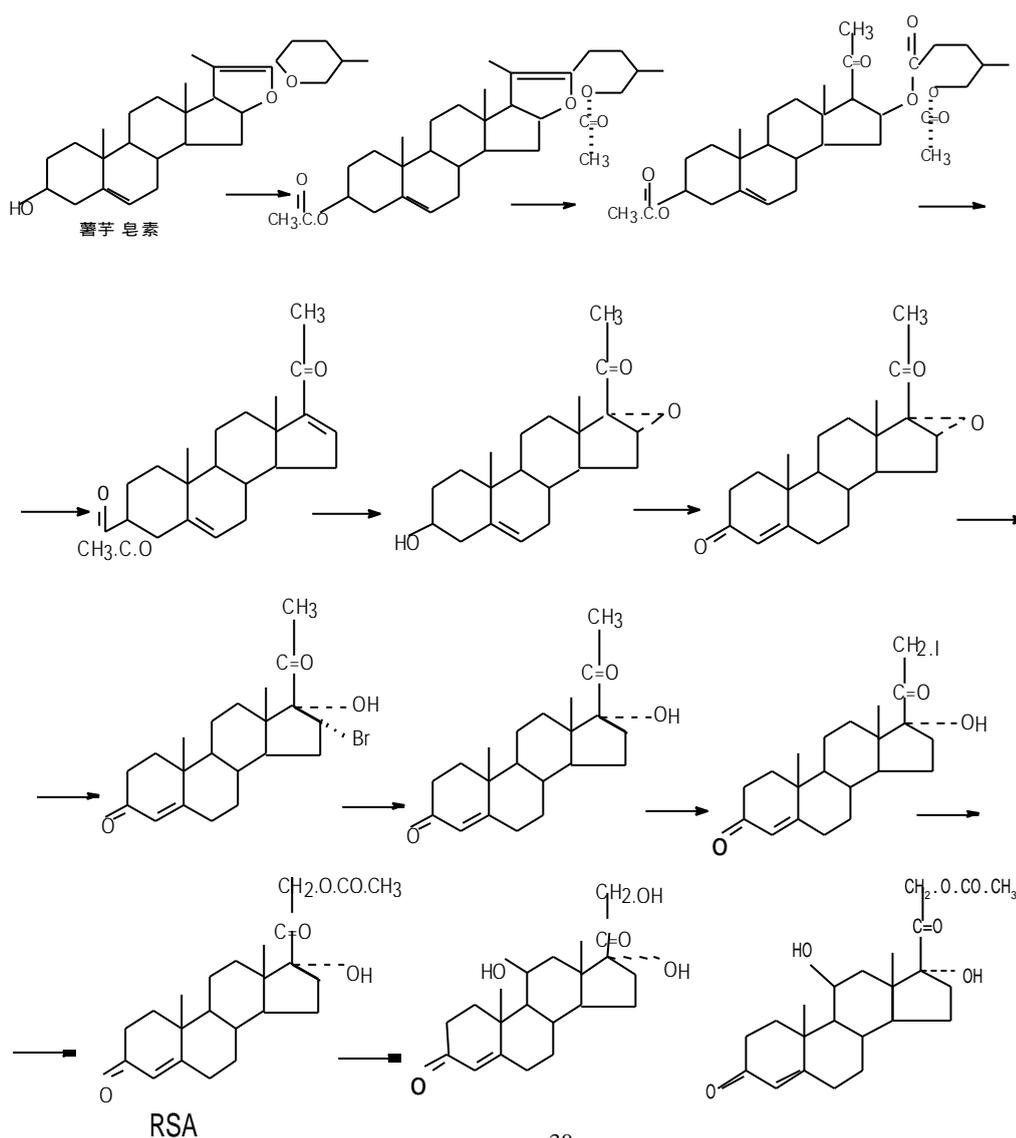
### 三、市场分析

醋酸氢化可的松产品在我国市场很小。在国际市场上需求量很大，醋酸氢化可的

松除供临床应用之外，还可用来生产中效、高效的含卤皮质激素类药物。由于用途广泛，副作用小，许多发达国家将氢化可的松系列药品列入了非处方药物，所以在国际市场上需求量不断增长，目前每年需求量在 40 吨左右，市场很大，但是国外客商对其质量要求也越来越高，除了国际标准的英、美药典欧洲药典之外，又制定了高于以上标准的“增补版质量标准”，使得国内一些生产厂家由于达不到新的质量标准而减产或停产。从而为我公司的产品出口创造了有利条件。所以我公司的醋酸氢化可的松药物在国际市场上有广阔的前景。新建年产 10 吨氢化可的松原料药的生产车间是可行的。

#### 四、 工艺技术水平

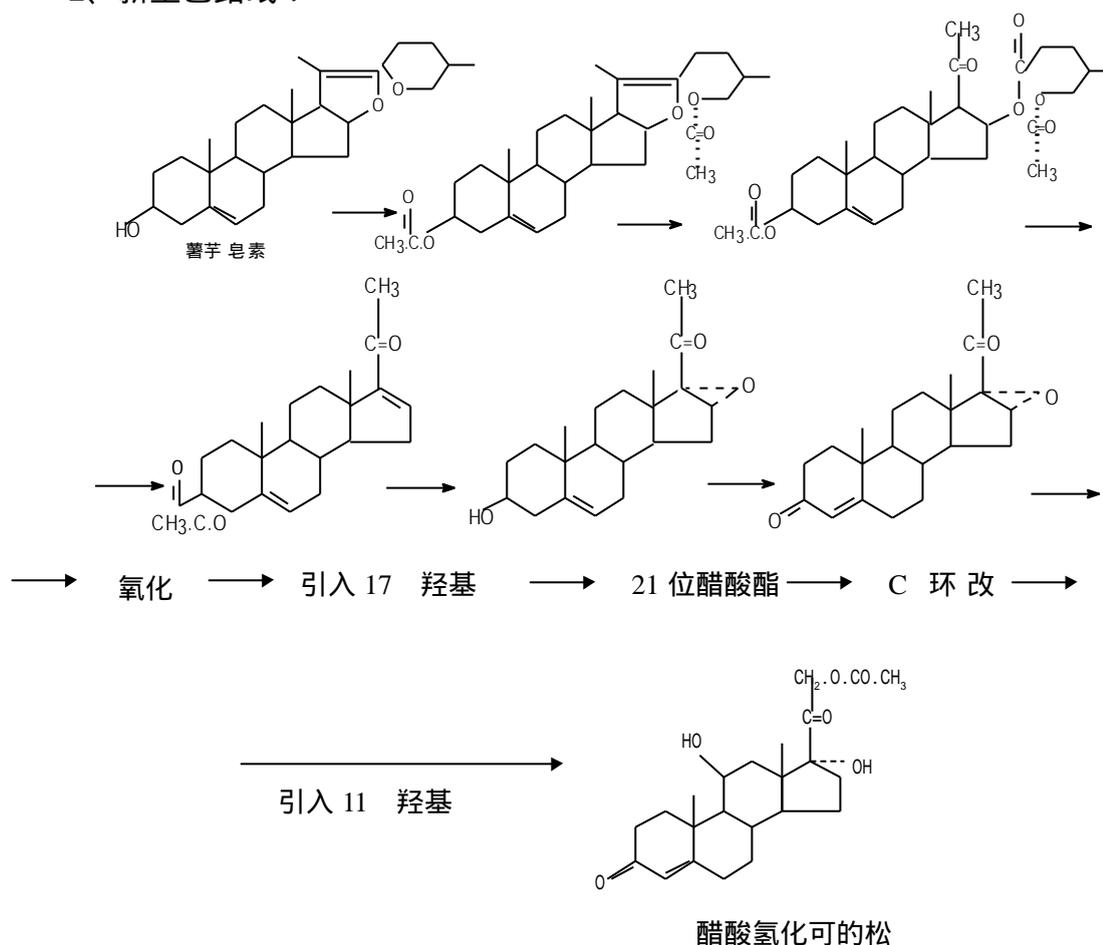
1、我国生产醋酸氢化可的松类药物自开发生产以来至今有三十余年，生产工艺技术却少有变化，一直沿用老的合成工艺路线。



醋酸氢化可的松

老工艺路线由薯蓣皂素制备醋酸氢化可的松，要经过十一步化学反应，工艺路线冗长，不经济。

2、新工艺路线：



新工艺路线是我公司于 1995 年在生产工艺技术上进行了大胆改革和创新，应用新工艺技术以化学合成十步法，由薯蓣皂素制备醋酸氢化可的松，比原工艺路线减少了一步化学反应，降低了原材料与能源的消耗，降低了成本同时提高了质量，形成了国内独树一帜的工艺技术。产品质量达到了国际标准。

醋酸氢化可的松质量符合 CP、USP、BP、EP 版标准。

五、 项目主要内容

1. 生产规模：年产醋酸氢化可的松 10 吨。

2. 土建：2400 m<sup>2</sup>。
3. 建设醋酸氢化可的松生产线一条。
4. 建设年年年产 10 吨醋酸氢化可的松，达到美国 F.D.A、国家 GMP 标准的精烘包生产车间。
5. 库内设立体货架高 1 米。危险品及液体原料库搬迁。
6. 建设车间消防系统、自动灭火系统、烟尘处理排除系统。
7. 溶媒储存装置。
8. 职工更衣、休息、活动设施。
9. 车间化验室、实验室。

## 六、 投资估算

项目总投资 2876 万元

其中土建投资	432 万元
设备	748 万元
安装工程投资	1004 万元
液体库搬迁	392 万元
不可预见费	300 万元

## 七、 预计经济效益和投资回收期

预计年出口创汇 500 万美元

预计年实现利润 490 万元人民币

投资回收期 6.3 年

内部收益率 17.52%。

## 八、 主要生产设备表

(1) 反应罐 30 台套

    其中搪玻璃罐 10 台套

    不锈钢罐 20 台套

- (2) 溶媒接受(贮)罐 45 台
  - 其中搪玻璃罐 5 台
  - 不锈钢罐 40 台
- (3) 螺旋板式不锈钢冷凝器 15 台
- (4) 密闭式不锈钢过滤器 5 台
- (5) 三足式不锈钢离心机 12 台套
- (6) 热风循环式干燥箱 6 台
- (7) 真空干燥箱 6 台
- (8) 真空泵 4 台套
  - 其中 1401 型 2 台套
  - W4 型 2 台套
- (9) 酸液输送泵一台套
- (10) 液体(溶媒)输送泵 7 台
- (11) 摇摆颗粒机 2 台
- (12) 气流粉碎机 1 台
- (13) 混粉机 1 台
- (14) 电子秤 2 台
- (15) 热合封口机 2 台
- (16) 压盖机 1 台

## 九、 配套公用工程

### 1、 给水、排水

#### (1) 给水

我公司现今有水源为自来水，程林庄道新水管径 Dg200，红星路新水管径 300，现生产、生活、消防等用水量 104T/H。每月用水指标 15 万吨，可以满足增产后的用水量。

#### (2) 排水

基本达到了污水、雨水分流。

生活污水、生产污水的排放，设暗管收集后排入城市污水管道。

雨水系统设有雨水管网，暗管排入城市雨水管道。

## 2、供电、电源

我公司为双电源供电单位。现由 311、312 两条 35KV 线路供电（一主一副），并有 10KV（142 线路）一条保安电源。

供电方式为树干式。

现有的供电设施能满足本项目的生产需求。

## 3、供热、供气、制冷

### （1）供热：热网供热

现用汽 1.5 万吨/月（折合 45225GJ/月）

（542700GJ/年）

扩产后现热电供汽 Dg300 管径能够满足。

（2）供气：目前设有两台 E2 型 420 立方米/分的离心式空压机（开一备一），三台 80 立方米/分空压机。开 420 立方米/分一台即可基本满足目前生产需要。故供气能力能满足。

（3）制冷：制冷问题经“八五”技改项目，现已经基本解决。能满足本项目的生产需求。

## 十、环境与保护

1. 在投产项目中，产生的大量废溶剂不得随意排放污染环境。建立回收车间按品种进行回收，再用于生产循环使用。

2. 在投产项目中产生的废气，经收集吸附专用装置处理，使排放浓度控制在标准以内。

3. 投产项目产生的工艺废水流入污水处理池，经初级处理进行除油，中和、沉降后达到国家污水综合排放标准（GB8978—1996）三级，输送至我市东丽污水处理厂再进行专业集中处理。

4. 根据国务院《关于加强防尘毒工作规定》国发（1984）97 号文和天津市劳动保护条例进行设计实施。

（1）鉴于对皮质激素类药物生产中的各种中间体、产成品的毒物危害程度及药尘的允许浓度均无国家标准，现仅根据试用标准就安全卫生方面说明如下：

- A、 在卫生设计中按“工业企业设计卫生标准”(TJ36-79)
- B、 在采光设计中按“工业企业采光设计标准”(TJ33-79)
- C、 在照明设计中按“工业企业照明设计标准”(TJ34-79)
- D、 在防噪声中按“工业企业噪声卫生设计标准”(79 试行)
- E、 在采暖通风和空气调节设计中按“工业企业采暖通风和空气调节设计规范”(TJ19-75 试行);
- F、 在建筑设计中按“建筑设计防火规范”(TJ16-74 试行);
- G、 在道路设计中按“厂矿企业道路设计规范”(TJ22-77);
- H、 过滤式防毒面具按 GB2890-82 ;
- I、 固定式钢直梯设计按 GB40535-83 ;
- J、 固定式钢斜梯设计按 GB40535-83 ;
- K、 固定式工业防护栏杆设计按 GB40535-83 ;
- L、 固定式工业钢平台设计按 GB5044-85 ;
- M、 有关“劳动场所”、“机械电气设备”、“易燃易爆和尘毒作业”及“建设工程”等内容均按《天津市劳动保护条例》中第三章、第四章、第五章、第七章的有关条款。

(2) 原料药生产使用的多种有机溶媒,属易燃易爆物质,生产过程存在着不安全因素。粉尘、噪声都会对操作者产生危害。因此在设计上要遵循有关标准和规范,依据我公司皮质激素原料药生产多年来已积累的职业安全和卫生方面的经验,采用目前生产上、技术上可行、符合实际的安全和工业卫生防护措施,使作业环境、劳动条件符合国家有关标准的要求。保证作业环境,满足职业卫生,安全生产,劳动保护的要求。

- A、 从工艺操作上,有毒岗位均采取隔离操作。凡使用有毒有害原料的岗点密闭操作,以防止有害气体影响工人健康。
- B、 在离心机甩料或有可能散发有害气体的部位,安装通风、排毒管道系统。并另备有特殊情况下的排风装置。
- C、 液体进料时,采取真空吸入或空压的方法,以减少工人接触的时间和量。
- D、 为了改善劳动条件和保证产品质量,各产品的精烘包部分单独设置并设有空调系统。对于成品粉碎或粉尘量较大的生产环境,将对粉尘源采取隔离式抽吸排风等措施。
- E、 对风机等噪声源点加装消音器或设置、配备单体防噪声用品,以防止噪声危害。

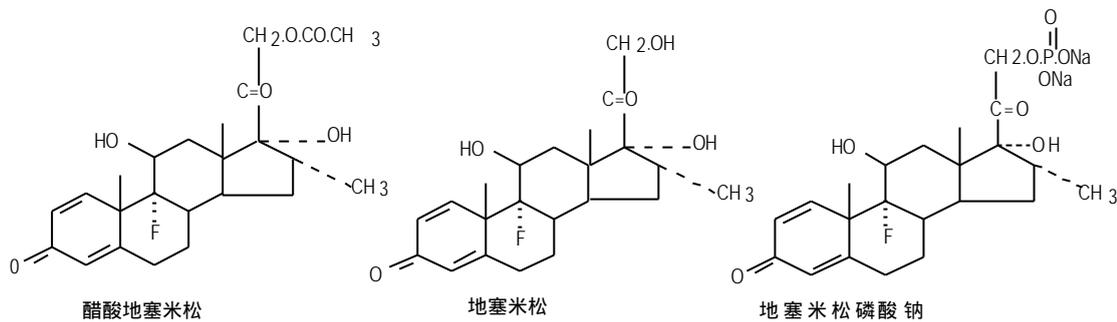
- F、职工休息室、更衣室设在生产操作岗位以外的房间。
  - G、为消除静电危害，在设备总体方面采用接地装置，在管路、节门、兰盘等连接处使用金属“过桥”。厂房顶设避雷保护装置。
  - H、对带压设备、真空和其它压力容器均按有关规范进行设计。
  - I、厂房顶设天窗，加强自然通风，厂房内的泄压轻质顶要装设金属保护网，实施整体保护。
  - J、对局部要害易燃易爆部位，除隔离密闭操作外，采取自动控制及远传遥控仪表。
  - K、生产操作平台、传动设备、转动部位液面计、坑沟壕池应设安全护栏、护罩、护套、护板等并设置安全色、安全警示等标志。
- 5、预期的效果

激素类药物的生产在我公司已近三十年的历史，此项工程的建设会明显改善职工的劳动条件和作业环境，减轻工人的劳动强度，提高激素类药品劳动生产工程中的安全卫生系数，使职业安全卫生的整体水平登上一个新的台阶。

## 新建年产 10 吨地塞米松系列原料药

### 生产车间技改项目建议书

#### 一、产品名称及分子式



#### 二、项目概要

地塞米松类药物是皮质激素类药物中的一个系列产品，它包括醋酸地塞米松、地塞米松和地塞米松磷酸钠三个药物，可以制成临床注射用针剂和口服片剂以及外用制剂。

地塞米松类药物具有抗炎、抗毒素、抗过敏、抗休克等药理作用，广泛应用于临床内科、皮肤科、血液科、免疫科、眼科、耳鼻喉科以及妇产科。治疗胶原性疾病、红斑狼疮、风湿类风湿性疾病、过敏性疾病、哮喘、皮肤病等疾病疾患。特别是地塞米松磷酸钠是抢救垂危病人不可缺少的急救药品，所以在临床上具有非常重要的地位，也正因为地塞米松类药物具有疗效高、副作用小、临床用途广泛等特点，在七十年代被誉为“皮质激素药物之王”。

由于地塞米松类药物生产工艺技术非常复杂，生产周期长，属技术密集型产品，在六十年代初，我国尚不能生产，完全依赖进口，于 1966 年我公司在国内率先生产。后来上海华联制药有限公司在我公司帮助下移植生产。

进入八十年代后，国外的地塞米松类原料药大量涌入了我国市场。以法国罗素公司的地塞米松磷酸钠质量为国际王牌，在我国市场处于垄断地位。由于我们的产品生产技术落后，成本高、质量差，而法国的产品价格比我们成本还低得多，于 1982 年迫使我和上海国内二个厂家全部停产。为了尽快赶上国际水平，早日恢复生产，我公司于 1985 年引进了国外先进技术，花费了五年时间，经过艰苦的努力，使地塞米松药物的技术指标超过了引进水平，于 1991 年恢复生产，此时的法国罗素公司和美国的普强公司为了保住中国这个大市场，他们又将销售价格降到了我们的成本之下，又由于当时国内原材料和能源大幅度涨价，使我公司当年亏损了 100 多万元，企业陷入了困境，为此迫使我公司再度停产。国家只得每年花费 2500-3000 万美元进口地塞米松类药物，此种情况一直延续到 1993 年。

1993 年，我公司科技人员研制成功具有世界先进水平，获得国家技术进步二等奖的“生物脱氢代替化学脱氢合成含氟皮质激素新工艺”，当年投入生产，这条新工艺使地塞米松三个产品质量大幅度提高，11 项质量指标全部赶上和超过美国及意大利产品，10 项指标赶上世界王牌法国罗素公司的产品，只有外观色泽不及罗素公司的产品，新工艺还使地塞米松原料药三个产品成本降低 30%-40%，从此产品具有了较强的竞争能力，我公司抓住机遇，迅速将生产能力扩大至年产 10 吨，94 年即迫使美国普强公司及意大利公司退出中国市场。我们在中国市场的对手只有法国罗素公司，我们同罗素公司在中国市场的殊死拼搏又持续三年，95 年我公司生产的地塞米松三个原料药开始出口亚洲，少量出口欧洲，1996 年我们地塞米松中国市场占有率达到了 60%。1997 年以我公司年轻的总工程师卢彦昌同志为主的课题组研制成功了具有世界先进水平、获得“天津市科技兴市突出贡献奖”的“地塞米松系列产品新工艺”，并投入了生产，这条新工艺以其更高的水平使地塞米松三个原料药质量指标全部赶上法国罗素公司的产品，成本又降低了 40%-50%，1998 年中国市场占有率达到 90%以上，一举收复了曾停产 10 年与洋货拼搏 15 年的中国市场。停产 10 年使企业步入困境，搞技术进步，两次重大工艺改进，使产品的质量与成本达到世界先进水平，1998 年我们又不失时机地将地塞米松系列原料药的能力扩大到了 20 吨，1999 年全年生产并销售了 22 吨，超过生产能力 10%，目前国内市场占有率 90%以上，亚洲 50%（除中国以外），我们正在全

力开发欧洲市场、美国市场及非洲市场，为此，我们计划再新建一个年产 10 吨的地塞米松系列原料药车间。

### 三、 市场分析

由于我公司的地塞米松类药物的质量达到了国际领先水平，而销售价格又是市场上最低的，法国罗素公司的产品退出了垄断经营十多年的我国市场。从而使我公司的产品供不应求，国内老客户需求量继续增长，一些一直依赖进口的客户和厂家都投向我公司。我公司的产品不仅供应国内市场，还大量出口，现已占据东南亚市场的 25%，目前正在开拓欧美市场。

由于地塞米松类药物在临床上有其重要的地位和应用广泛，该类产品在我国市场的需求量也急剧上升。由六十年代的 400KG、七十年代的 800KG 发展到八十年代的 8 – 10 吨、九十年代达 12 吨。我国市场还有很大潜力，临床需求量在不断扩大，预计 2001 年国内市场可达到 14 吨。

国外市场每年需求量在 36 吨左右。其中：

印度市场            10 吨

巴基斯坦市场      7 吨

欧洲市场            8 吨

美国市场            6 吨

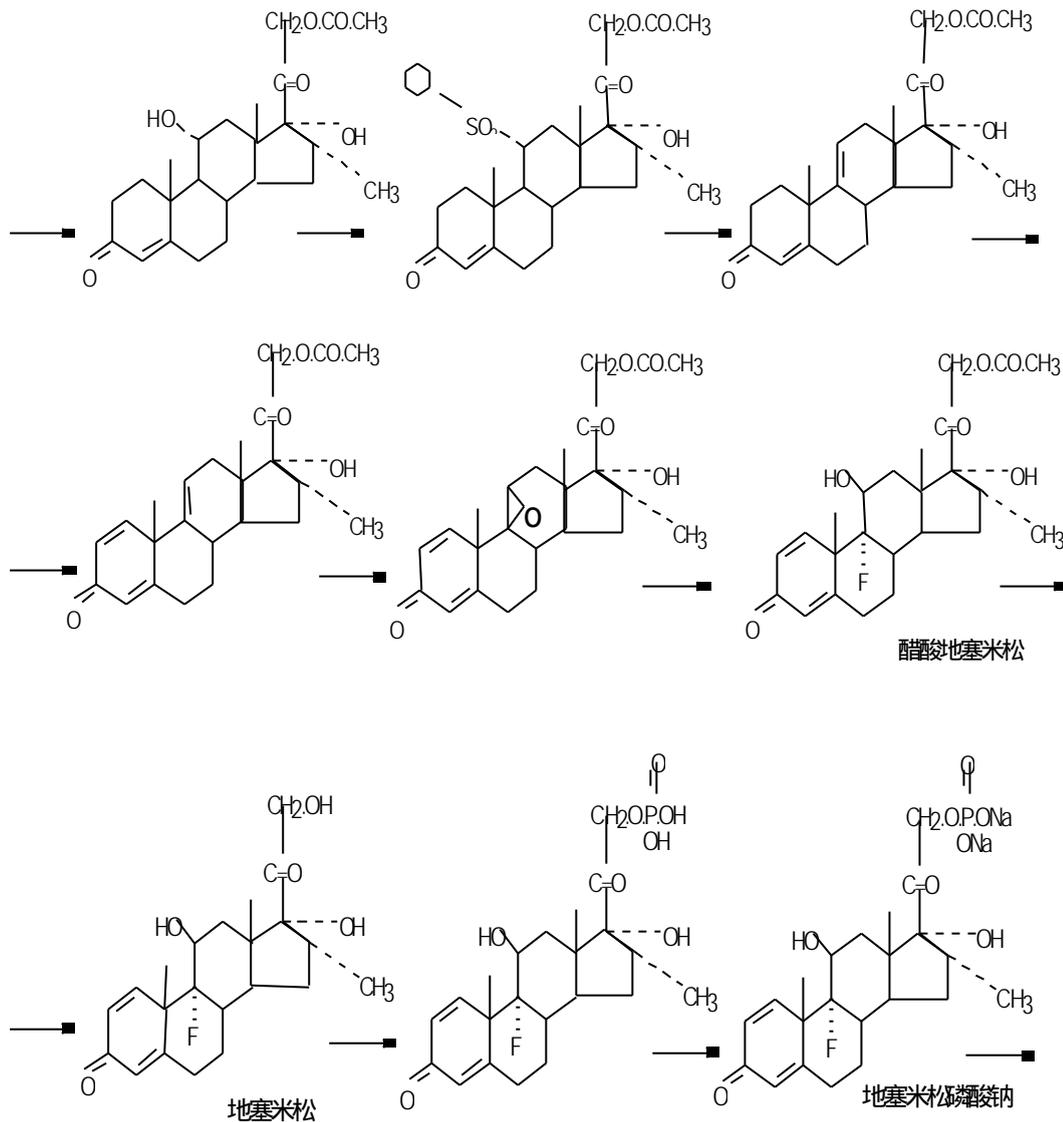
日本、南非及其他地区 5 吨

国内外市场需求量每年达 50 吨。

地塞米松同其他药品一样竞争将越来越剧烈，为了适应竞争的需要我公司又开发出 2-3 项新工艺，成本还将降低 2000-3000 元/kg，目前本公司地塞米松全球市场占有率达到 40%，预计 1-2 年后可达到 60%，所以再新建一个年产 10 吨的地塞米松系列原料药车间是可行的。

### 四、 工艺技术水平



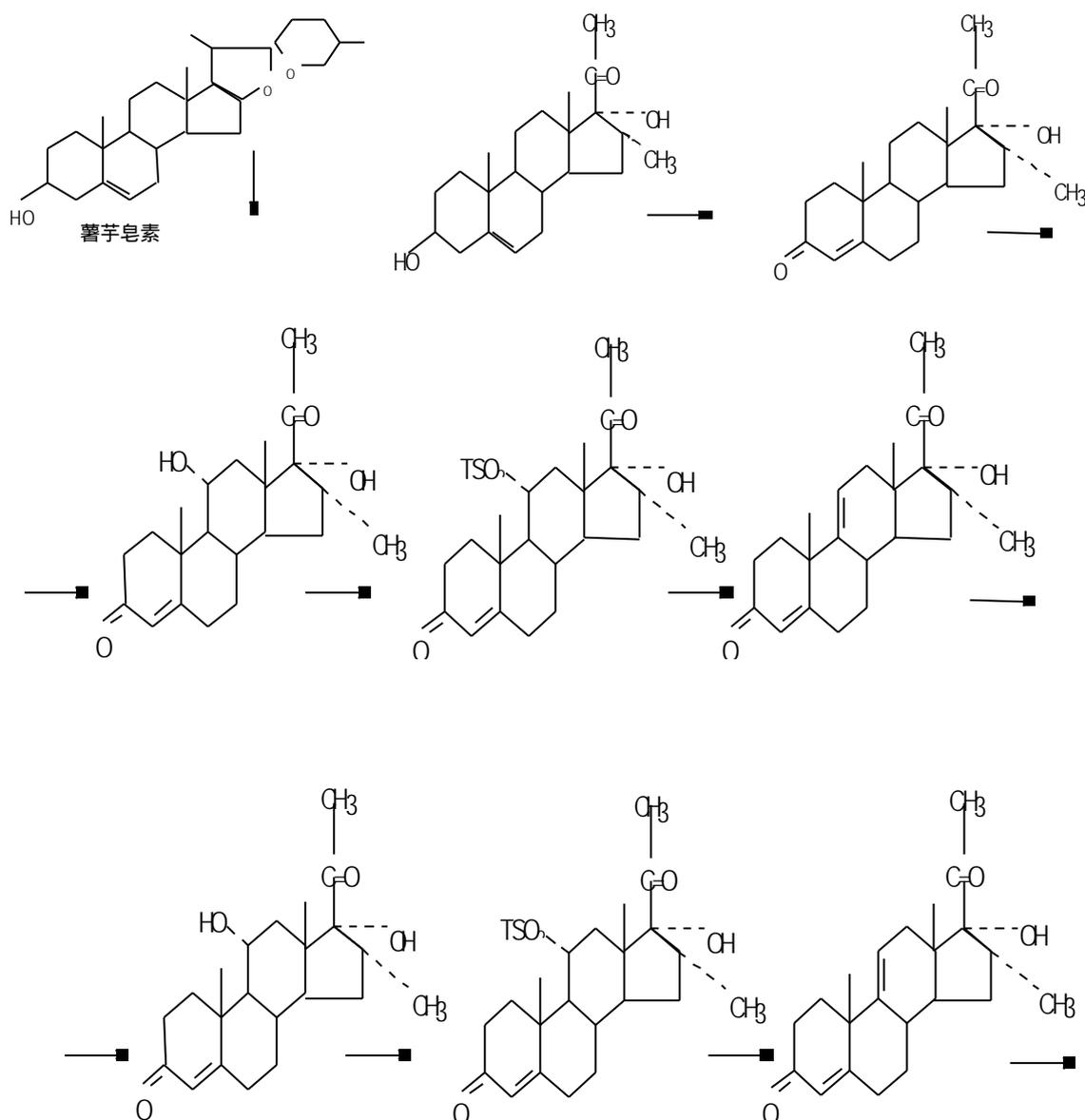


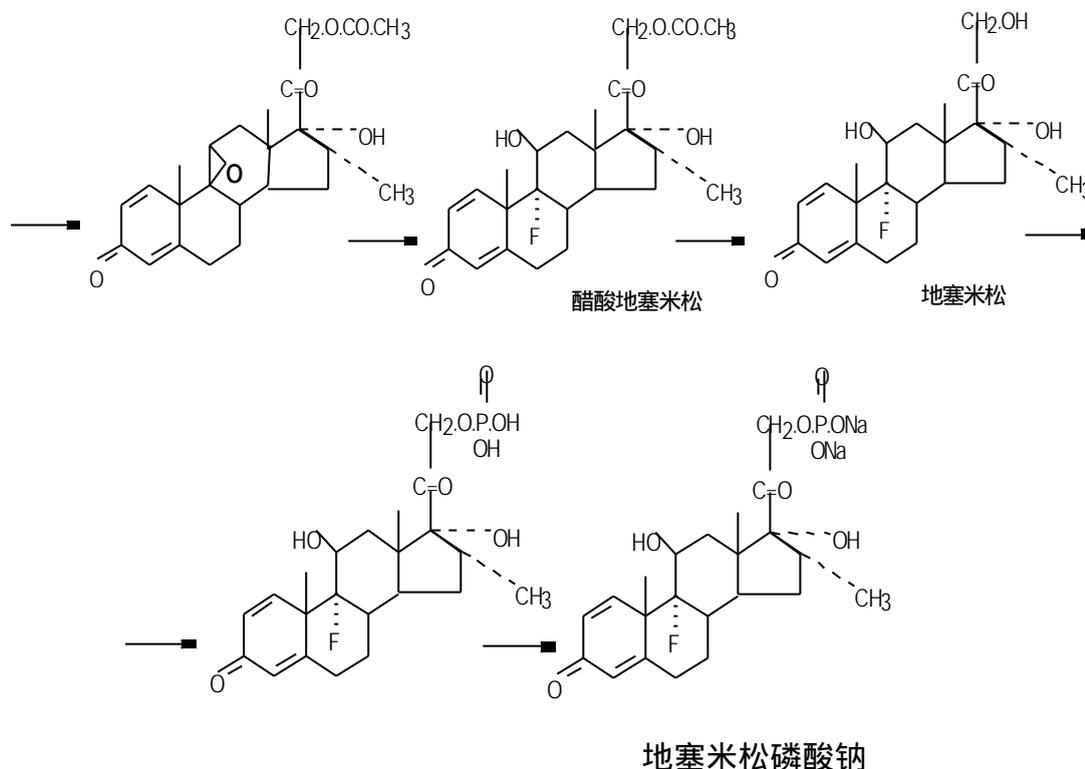
本工艺合成路线，由薯蓣皂素制备醋酸地塞米松，在我国工业生产上应用了二十余年。本工艺路线在引入 16 甲基的化学反应，是以重氮甲烷法。本反应单纯、无副反应，收率指标可达 100%，有其优越性。但是有些化学反应却重复出现，如对 3 位羟基保护的乙酰化反应。在 16、17 开环氧时，使用了盐酸，反应后形成 17 羟基，16 次甲基，需要进行局部氢化，然后成 16 -甲基，但本反应不易掌握，否则会将 5、6 位双键饱和。在进行 3 位氧化时，由于中间体物料在溶剂中溶解度很小，需要一千倍的溶剂才能溶解，所以严重地影响了工业化生产的规模。

本工艺合成路线，由起始原料薯蓣皂素制备醋酸地塞米松，需要 20 步化学反应，制备地塞米松需要 21 步化学反应，制备地塞米松磷酸钠需要 23 步化学反应。生产周

期长达半年之久。工艺路线冗长、复杂、繁琐、设计不合理、技术落后，所以原材料消耗大、成本高。另外在引入 1、2 位双键时，采用的是传统的二氧化硒高温氧化法，使用多种有毒有害物质，如二氧化硒、醋酸汞、硫化钠等，这些有毒有害物质不但给生产上带来不安全因素，还污染环境。而且反应后的“硒”由于除不净，而带入成品中，严重影响了药品质量，不仅如此，还影响了该产品的工业化生产。

## 2. 新工艺路线





本工艺合成路线应用了我公司二项重大技术成果，(1) 含氟皮质激素类药物的生物脱氢代替化学脱氢及其化学合成新工艺；(获得国家技术进步二等奖)(2) 地塞米松系列药物新工艺的研究与应用。(获得国家技术进步二等奖)

这二项技术成果贯穿了整个新的工艺路线。由于薯蓣皂素开始制备醋酸地塞米松，只经过了 13 步化学反应，比老工艺路线减少了 7 步。

其中最大工艺突破有二点：

#### A、引入 16 -甲基反应

引入 16 -甲基反应是新工艺路线中的核心反应。以双烯物 (3) 为中间体，利用 D 环上双键的有利条件，应用格氏反应，在 16 位上引入 -甲基，在 17 位上引入 -羟基，本反应的关键是要选择好催化剂。我们在格氏反应中由于应用了新工艺技术，又选择了新型催化剂，使得格氏反应进行得很顺利，并减少了许多化学反应，新工艺路线比老工艺路线减少了 7 步化学反应，缩短了反应周期，降低了成本，使产品的各项经济技术指标大幅度提高，产品成本大幅度降低。

## B、应用生物脱氢代替化学脱氢

在药物结构的 1、2 位引入双键的反应，是制备地塞米松类药物中的一个重要反应。此反应过去一直沿用传统的工艺方法，二氧化硒、醋酸汞、硫化钠等化学试剂，在高温下进行氧化。该工艺方法自 1966 年研制投产以来，一直没能有大的突破，本法弊端很多，使用原材料品种多、消耗大、成本高，给生产和环境带来危害，以及对药品质量的影响，使得该类药物不能形成大型工业化生产。同时也因质量问题而不能出口。所以几十年来一直困扰着我们。应用生物脱氢是解决问题的出路，但不是简单的事。在此之前以生物法脱氢的工艺技术在以薯蓣皂素为起始原料生产含氟皮质激素类药物还没有产生。我们经过艰苦的研究，终于以生物法解决了化学法脱氢，生产含氟皮质激素类药物上是个重大突破。此项新工艺技术不仅解决了生产安全与环境污染而且降低了成本，提高了药品质量达到了国际王牌质量标准，解决了出口质量问题。而且可以不受影响地进行工业化生产，应用新工艺技术生产的地塞米松类药物目前已达到国际先进水平。

醋酸地塞米松、地塞米松、地塞米松磷酸钠质量符合 CP、USP、BP、EP 版标准。

## 五、项目主要内容

1、生产规模：年产 10 吨地塞米松系列原料药，其中：

地塞米松 5 吨，地塞米松磷酸钠 4 吨，醋酸地塞米松 1 吨。

2、土建 4000 m<sup>2</sup>。

3、建设一条合成生产线。

4、建设年产醋酸地塞米松 1 吨，年产地塞米松磷酸钠 4 吨，年产地塞米松 5 吨的达到美国 F.D.A 和国家 GMP 的精烘包生产车间。

5、建设车间消防系统，自动灭火系统，烟尘处理排除系统。

6、溶媒储存装置。

7、职工更衣、休息、活动设施。

8、车间检验室、实验室。

## 六、投资估算

项目总投资 2980 万元人民币

其中建筑工程投资 980 万元

进口检测仪器投资 300 万元

设备及安装工程投资 1300 万元

不可预见费 400 万元

## 七、预期经济效益及投资回收期

预计年创效益 1895 万元

年出口创汇 1700 万美元

内部收益率 79.01%

投资回收期 2.3 年

## 八、地塞米松系列产品主要生产设备

(1) 反应罐 55 台套

其中搪玻璃罐 15 台套

不锈钢罐 40 台套

(2) 溶媒接受(贮)罐 60 台

其中搪玻璃罐 10 台

不锈钢罐 50 台

(3) 螺旋板式不锈钢冷凝器 25 台

(4) 密闭式不锈钢过滤器 15 台

(5) 三足式不锈钢离心机 20 台套

(6) 热风循环式干燥箱 16 台

(7) 薄膜蒸发器一套

(8) 汽液分离器一套

- (9) 真空泵 8 台套
  - 其中 1401 型 4 台套
    - W4 型 2 台套
    - W4-1 型 2 台套
- (10) 液体（溶媒）输送泵 8 台套
- (11) 无声蒸汽加热器 3 台
- (12) 微粉碎机 3 台
- (13) 筛粉机 3 台
- (14) 混粉机 3 台
- (15) 去离子水设备一套
- (16) 电子秤 3 台
- (17) 热合封口机 3 台
- (18) 压盖机 3 台
- (19) 提升机一台套

## 九、配套公用工程

本项目拟在我公司厂区内建设，该区内的生产公用设施、基础配备完善。各种动力管线，如自来水、蒸汽、电、排水管道等。基础公用设施不需投资建设。

本项目所需的水、汽、电用量：

- 1、自来水：自来水的用途包括：生产用水（需净化处理）、冷却用水、生活用水和消防用水，每月大约 8000M<sup>3</sup>。（消防用水量除外）
- 2、供热蒸汽：热蒸汽用于生产使用，每月大约需 2400 百万千焦
- 3、供电：生产用电每月大约需 10 万度。

## 十、环境与保护

1. 在投产项目中，凡在药物结构 A 环 1、2 位引入双键的反应，均应用我公司的生物

法脱氢新工艺技术，以减少化学脱氢的污染。

2. 在投产项目中，产生的大量废溶媒不得随意排放污染环境。交由回收车间按品种进行回收，再用于生产循环使用。
3. 在投产项目中产生的废气，经收集吸附专用装置处理，使排放浓度控制在标准以内。
4. 投产项目产生的工艺废水流入污水处理池，经初级处理进行除油，中和、沉降后达到国家污水综合排放标准（GB8978—1996）三级，输送至我市东丽区污水处理厂再进行专业集中处理。
5. 根据国务院《关于加强防尘毒工作规定》国发（1984）97号文和天津市劳动保护条例进行设计实施。

（1）鉴于对皮质激素类药物生产中的各种中间体、产成品的毒物危害程度及药尘的允许浓度均无国家标准，现仅根据试用标准就安全卫生方面说明如下：

- A、 在卫生设计中按“工业企业设计卫生标准”（TJ36-79）
- B、 在采光设计中按“工业企业采光设计标准”（TJ33-79）
- C、 在照明设计中按“工业企业照明设计标准”（TJ34-79）
- D、 在防噪声中按“工业企业噪声卫生设计标准”（79 试行）
- E、 在采暖通风和空气调节设计中按“工业企业采暖通风和空气调节设计规范”（TJ19-75 试行）；
- F、 在建筑设计中按“建筑设计防火规范”（TJ16-74 试行）；
- G、 在道路设计中按“厂矿企业道路设计规范”（TJ22-77）；
- H、 过滤式防毒面具按 GB2890-82；
- I、 固定式钢直梯设计按 GB40535-83；
- J、 固定式钢斜梯设计按 GB40535-83；
- K、 固定式工业防护栏杆设计按 GB40535-83；
- L、 固定式工业钢平台设计按 GB5044-85；
- M、 有关“劳动场所”、“机械电气设备”、“易燃易爆和尘毒作业”及“基建工程”等内容均按《天津市劳动保护条例》中第三章、第四章、第五章、第七章的有关条款。

(2) 原料药生产使用的多种有机溶媒，属易燃易爆物质，生产过程存在着不安全因素。粉尘、噪声都会对操作者产生危害。因此在设计上要遵循有关标准和规范，依据我公司皮质激素原料药生产多年来已积累的职业安全和卫生方面的经验，采用目前生产上、技术上可行、符合实际的安全和工业卫生防护措施，使作业环境、劳动条件符合国家有关标准的要求。保证作业环境，满足职业卫生，安全生产，劳动保护的要求。

- A、从工艺操作上，有毒岗位均采用隔离操作。凡使用有毒有害原料的岗点密闭操作，以防止有害气体影响工人健康。
- B、在离心机甩料或有可能散发有害气体的部位，安装通风、排毒管道系统。并另备有特殊情况下的排风装置。
- C、液体进料时，采取真空吸入或空压的方法，以减少工人接触的时间和量。
- D、为了改善劳动条件和保证产品质量，各产品的精烘包部分单独设置并设有空调系统。对于成品粉碎或粉尘量较大的生产环境，将对粉尘源采取隔离式抽吸排风等措施。
- E、对风机等噪声源点加装消音器或设置、配备单体防噪声用品，以防止噪声危害。
- F、职工休息室、更衣室设在生产操作岗位以外的房间。
- G、为消除静电危害，在设备总体方面采用接地装置，在管路、节门、兰盘等连接处使用金属“过桥”。厂房顶设避雷保护装置。
- H、对带压设备、真空和其它压力容器均按有关规范进行设计。
- I、厂房顶设天窗，加强自然通风，厂房内的泄压轻质顶要装设金属保护网，实施整体保护。
- J、对局部要害易燃易爆部位，除隔离密闭操作外，采取自动控制及远传遥控仪表。
- K、生产操作平台、传动设备、转动部位液面计、坑沟壕池应设安全护栏、护罩、护套、护板等并设置安全色、安全警示等标志。

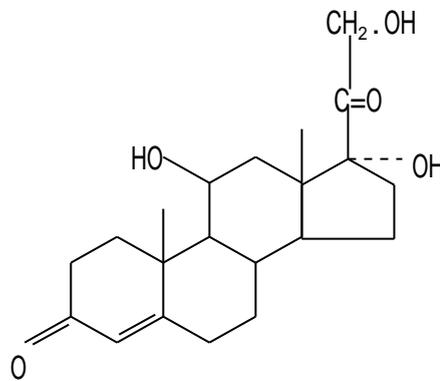
## 6、预期的效果

激素类药物的生产在我公司已近三十年的历史，此项工程的建设会明显改善职工的劳动条件和作业环境，减轻工人的劳动强度，提高激素类药品劳动生产工程中的安全卫生系数，使职业安全卫生的整体水平登上一个新的台阶，从而为我国的激素类药物生产上一个新的水平、以跻身于世界的前列。

## 新建年产 20 吨氢化可的松原料药

### 投产项目建议书

#### 一、产品名称及化学结构式



氢化可的松

#### 二、项目概况

皮质激素类药物是药物中的一个重要门类，因其具有抗炎、抗过敏、抑制免疫、增强应激反应、抗毒素和抗休克等药理作用，在临床上被广泛应用。目前世界各国批准临床应用的皮质激素类原料药有 40 多个，其制剂多达数百种。80 年代，该类药品在世界上的销售额以 15% 的年增长率而迅速发展，列在国际医药行业发展速度的第二位。我国皮质激素类药品的生产已有几十年的历史，亦有一定的规模，但生产品种只有 20 个，有许多疗效高、副作用低、应用广的品种仍依赖于进口，国家因此付出大笔外汇，而患者则须支付高昂的药费。目前我国皮质激素类药品的生产急需增加品种和扩大产量，以适应日益增长的需要。

氢化可的松药物属短效非含卤素的皮质激素类药物，它具有皮质激素类药物的通

性，也是皮质激素类药物的基础药物。

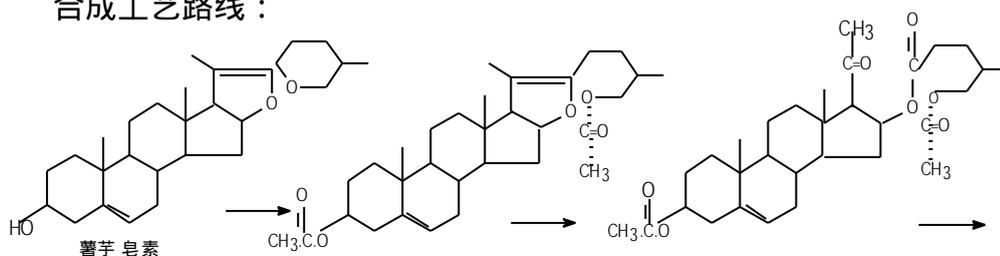
我公司对该产品开发较早，是我公司的传统出口产品。由于生产工艺技术老化，我们的产品在市场上几经沉浮。于 1994 年我公司对该类产品的生产工艺技术进行了大胆地改革和创新。推向生产后，工艺技术稳定可靠，产品质量达到国际标准增补版的要求，并取得了良好的经济效益。目前的生产规模较小，除了留有一些自用之外，其余满足不了国际市场上需求量，为了扩大出口，我们将应用新工艺技术扩大生产规模，使氢化可的松药物的生产规模达到 20 吨。

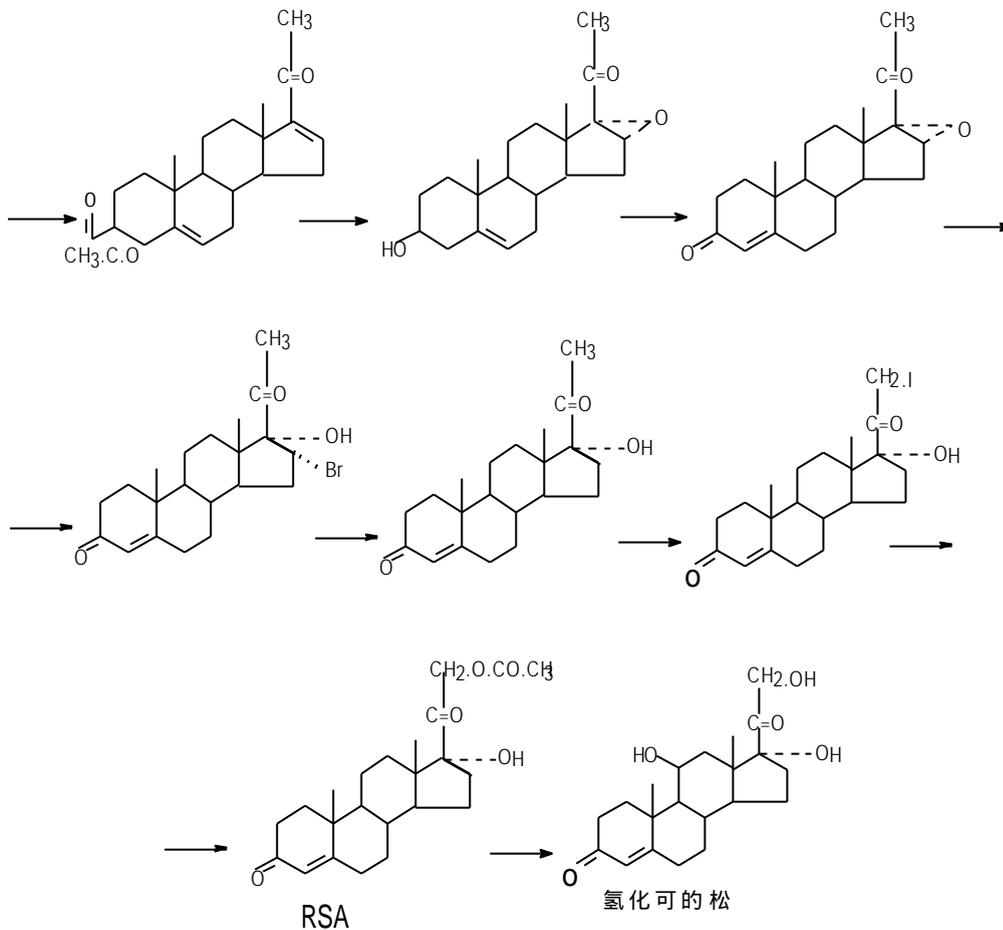
### 三、 市场分析

氢化可的松在我国市场很小。在国际市场上需求量很大，由于氢化可的松可以制成氢化可的松琥珀酸钠、丁酸氢化可的松等系列产品。除供临床应用之外，还可用来生产中效、高效的含卤皮质激素类药物。由于用途广泛，副作用小，许多发达国家将氢化可的松系列药品列入了非处方药物，所以在国际市场上需求量不断增长，目前每年需求量在 50 吨左右，市场很大，但是国外客商对其质量要求也越来越高，除了国际标准的英、美药典欧洲药典之外，又制定了高于以上标准的“增补版质量标准”，使得国内一些生产厂家由于达不到新的质量标准而减产或停产。从而为我公司的产品出口创造了有力条件。所以我公司的氢化可的松药物在国际市场上有广阔的前景。改建年产 20 吨氢化可的松原料药的生产车间是可行的。

### 四、 工艺技术水平

合成工艺路线：





由薯蓣皂素制备 R.S.A，再由 R.S.A 制备氢化可的松，是经过发酵完成的，其过程是将“梨头霉”经过发酵培养，产生氧化酶，定向在 11 位引入 -羟基。

发酵是生产氢化可的松的技术难点，“菌种梨头霉”是技术难点的关键。由于我国的梨头霉氧化能力较弱，所以发酵投料浓度很低，只有千分之一。虽然经几十年的努力发酵投料浓度也只有千分之二左右。由于发酵浓度低、能量消耗大，生产工艺技术落后，严重影响了产品的工业化生产。

我公司对制约生产的发酵进行了多项工艺改进，特别是对“菌种梨头霉”进行了筛选和选育。在近年取得了进展，获得了氧化能力强的新菌株。可使发酵投料浓度由原来的千分之一提高到千分之三——四。从而提高了生产设备利用率，同时，能源消耗也大幅度下降，产品质量达到了国际质量标准，可进行大规模工业化生产。

氢化可的松质量符合 CP、USP、BP 版标准。

## 五、 项目主要内容

1. 生产规模：年产氢化可的松原料药 20 吨。
2. 土建：厂房改造 1200 m<sup>2</sup>。
3. 调整氢化可的松生产设备设施。
4. 改造年产 20 吨氢化可的松，达到美国 F.D.A、国家 GMP 标准的精烘包生产车间。
5. 原材料及成品库 1200 m<sup>2</sup> 翻建，库内设立体货架高 10 米。采用计算机控制和管理。
6. 建设车间消防系统、自动灭火系统、烟尘处理排除系统。
7. 职工更衣、休息、活动设施。
8. 车间化验室、实验室。

## 六、 投资估算

项目总投资 2950 万元

其中老生产厂房改造土建投资	395 万元
设备填平补齐	350 万元
安装工程投资	907 万元
新建配套仓储设施投资	998 万元
不可预见费	300 万元

## 七、 预计经济效益和投资回收期

预计年出口创汇 960 万美元

预计年实现利润 500 万元人民币

投资回收期 6.1 年

内部收益率 18.39%

## 八、 主要生产设备表

- (1) 发酵反应罐 20 台套 ,( 利旧 4 台套 )
- (2) 溶媒接受 ( 贮 ) 罐 25 台
- (3) 其中搪玻璃罐 5 台
- (4) 不锈钢罐 20 台 ,( 利旧 9 台 )
- (5) 螺旋板式不锈钢冷凝器 15 台 ,( 利旧 6 台 )
- (6) 反应罐 13 台套 ,( 利旧 6 台套 )
- (7) 三足式不锈钢离心机 12 台套
- (8) 热风循环式干燥箱 6 台
- (9) 真空干燥箱 6 台
- (10) 真空泵 4 台套
- (11) 其中 1401 型 2 台套 ,( 利旧 )
- (12) W4 型 2 台套
- (13) 酸液输送泵一台套
- (14) 液体 ( 溶媒 ) 输送泵 7 台
- (15) 摇摆颗粒机 2 台
- (16) 气流粉碎机 1 台
- (17) 混粉机 1 台
- (18) 电子秤 2 台
- (19) 热合封口机 2 台
- (20) 压盖机 1 台

## 九、 配套公用工程

### 1、 给水、排水

#### (1) 给水

我公司现今有水源为自来水，程林庄道新水管径 Dg200，红星路新水管径 300，

现生产、生活、消防等用水量 104T/H。每月用水指标 15 万吨，可以满足增产后的用水量。

## (2) 排水

基本达到了污水、雨水分流。

生活污水、生产污水的排放，设暗管收集后排入城市污水管道。

雨水系统设有雨水管网，暗管排入城市雨水管道。

## 2、供电、电源

我公司为双电源供电单位。现由 311、312 两条 35KV 线路供电（一主一副）。并有 10KV（142 线路）一条保安电源。

供电方式为树干式。

现有的供电设施能满足本项目的生产需求。

## 3、供热、供气、制冷

### (1) 供热：热网供热

现用汽 1.5 万吨/月（折合 45225GJ/月）

（542700GJ/年）

扩产后现热电供汽 Dg300 管径能够满足。

(2) 供气：目前设有两台 E2 型 420 立方米/分的离心式空压机（开一备一），三台 80 立方米/分空压机。开 420 立方米/分一台即可基本满足目前生产需要。故供气能力能满足。

(3) 制冷：制冷问题经“八五”技改项目，现已经基本解决。能满足本项目的生产需求。

## 十、 环境与保护

1.在投产项目中，产生的大量废溶剂不得随意排放污染环境。建立回收车间按品种进行回收，再用于生产循环使用。

2.在投产项目中产生的废气，经收集吸附专用装置处理，使排放浓度控制在标准以内。

3.投产项目产生的工艺废水流入污水处理池，经初级处理进行除油，中和、沉降后达到国家污水综合排放标准（GB8978—1996）三级，输送至我市东丽区污水处理厂再进行专业集中处理。

4、根据国务院《关于加强防尘毒工作规定》国发（1984）97号文和天津市劳动保护条例进行设计实施。

（1）鉴于对皮质激素类药物生产中的各种中间体、产成品的毒物危害程度及粉尘的允许浓度均无国家标准，现仅根据试用标准就安全卫生方面说明如下：

- A、 在卫生设计中按“工业企业设计卫生标准”（TJ36-79）
- B、 在采光设计中按“工业企业采光设计标准”（TJ33-79）
- C、 在照明设计中按“工业企业照明设计标准”（TJ34-79）
- D、 在防噪声中按“工业企业噪声卫生设计标准”（79 试行）
- E、 在采暖通风和空气调节设计中按“工业企业采暖通风和空气调节设计规范”（TJ19-75 试行）；
- F、 在建筑设计中按“建筑设计防火规范”（TJ16-74 试行）；
- G、 在道路设计中按“厂矿企业道路设计规范”（TJ22-77）；
- H、 过滤式防毒面具按 GB2890-82 ；
- I、 固定式钢直梯设计按 GB40535-83 ；
- J、 固定式钢斜梯设计按 GB40535-83 ；
- K、 固定式工业防护栏杆设计按 GB40535-83 ；
- L、 固定式工业钢平台设计按 GB5044-85 ；
- M、 有关“劳动场所”、“机械电气设备”、“易燃易爆和尘毒作业”及“基建工程”等内容均按《天津市劳动保护条例》中第三章、第四章、第五章、第七章的有关条款。

（2）原料药生产使用的多种有机溶媒，属易燃易爆物质，生产过程存在着不安全因素。粉尘、噪声都会对操作者产生危害。因此在设计上要遵循有关标准和规范，依据我公司皮质激素原料药生产多年来已积累的职业安全和卫生方面的经验，采用目前生产上、技术上可行、符合实际的安全和工业卫生防护措施，使作业环境、劳动条

件符合国家有关标准的要求。保证作业环境，满足职业卫生，安全生产，劳动保护的要求。

- A、从工艺操作上，有毒岗位均采用隔离操作。凡使用有毒有害原料的岗点密闭操作，以防止有害气体影响工人健康。
- B、在离心机甩料或有可能散发有害气体的部位，安装通风、排毒管道系统。并另备有特殊情况下的排风装置。
- C、液体进料时，采取真空吸入或空压的方法，以减少工人接触的时间和量。
- D、为了改善劳动条件和保证产品质量，各产品的精烘包部分单独设置并设有空调系统。对于成品粉碎或粉尘量较大的生产环境，将对粉尘源采取隔离式抽吸排风等措施。
- E、对风机等噪声源点加装消音器或设置、配备单体防噪声用品，以防止噪声危害。
- F、职工休息室、更衣室设在生产操作岗位以外的房间。
- G、为消除静电危害，在设备总体方面采用接地装置，在管路、节门、兰盘等连接处使用金属“过桥”。厂房顶设避雷保护装置。
- H、对带压设备、真空和其它压力容器均按有关规范进行设计。
- I、厂房顶设天窗，加强自然通风，厂房内的泄压轻质顶要装设金属保护网，实施整体保护。
- J、对局部要害易燃易爆部位，除隔离密闭操作外，采取自动控制及远传遥控仪表。
- K、生产操作平台、传动设备、转动部位液面计、坑沟壕池应设安全护栏、护罩、护套、护板等并设置安全色、安全警示等标志。

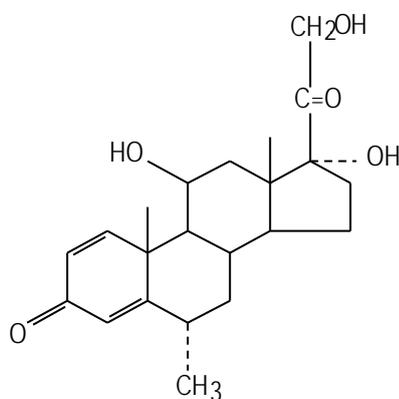
#### 5、预期的效果

激素类药物的生产在我公司已近三十年的历史，此项工程的建设会明显改善职工的劳动条件和作业环境，减轻工人的劳动强度，提高激素类药品劳动生产工程中的安全卫生系数，使职业安全卫生的整体水平登上一个新的台阶，从而为我国的激素类药物生产上一个新的水平、以跻身于世界的前列。

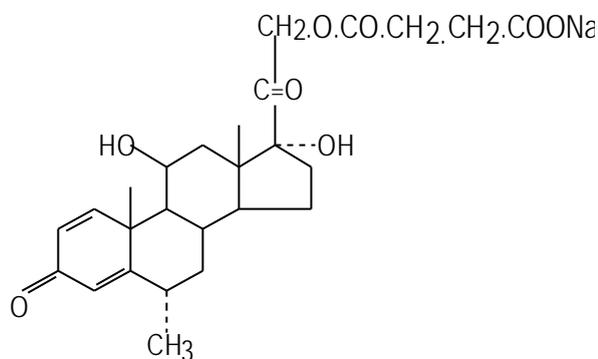
## 6 甲基泼尼松龙系列原料药

### 投产项目建议书

#### 一、产品名称及化学结构式



6 甲基泼尼松龙



6 甲基泼尼松龙琥珀酸钠

#### 二、项目概要

皮质激素类药物是药物中的一个重要门类，因其具有抗炎、抗过敏、抑制免疫、增强应激反应、抗毒素和抗休克等药理作用，在临床上被广泛应用。目前世界各国批准临床应用的皮质激素类原料药有 40 多个，其制剂多达数百种。80 年代，该类药物在世界上的销售额以 15% 的年增长率而迅速发展，列在国际医药行业发展速度的第二位。我国皮质激素类药物的生产已有几十年的历史，亦有一定的规模，但生产品种只有 20 个，有许多疗效高、副作用低、应用广的品种仍依赖于进口，国家因此付出大笔外汇，而患者则须支付高昂的药费。目前我国皮质激素类药物的生产急需增加品种和扩大产量，以适应日益增长的需要。

我公司自五十年代开始研制并生产皮质激素类原料药，历经几十年的发展，

已是国内皮质激素类原料药的主要生产企业之一。公司拥有一批具有坚实的专业理论知识、丰富的生产实践经验、严格的科学态度和高度责任感的科技人才和管理人才；并开创了多项处于国内领先或国际领先的生产技术。

6 甲基泼尼松龙是美国 Upjohn 公司研制成功的皮质激素类药物，在国际临床广泛应用，是美国、英国、日本、欧洲等发达国家药典连续收载的品种。我国自八十年代开始进口用于临床。该药疗效可靠，安全度大，国家卫生部已将其列为国家基本药物，许多省市也将其收录于“公费医疗药品目录”之中。

6 甲基泼尼松龙国内尚无生产，主要工艺技术难度高。在“九五”期间该系列药物的研制开发已被原国家医药管理局列为皮质激素类药物中急需突破的品种，我公司于 1995 年开始致力于这一产品的开发，目前已完成了工艺技术路线的研究，并试生产出了合格的产品，达到了国外同类产品的技术水平，各项质量标准均符合现行 BP、USP 质量标准。

### 三、 市场分析

6 甲基泼尼松龙包括其系列产品 6 甲基泼尼松龙琥珀酸钠，我国每年从国外进口，付出外汇达 600 多万美元。现在国际每年产量达 15~20 吨。

6 甲基泼尼松龙系列药品临床可作为危重疾病的急救和日常的维持治疗，如人体内分泌失调、胶原性疾病、过敏性疾病、脑水肿、人体内脏器官移植后的排异反应以及用于供肿瘤的姑息治疗、癌症化疗引起的恶心呕吐的治疗等临床应用广泛。

该类药物具有其他皮质激素类药所不具有的优点，该品可以在短时间内大剂量使用冲击治疗，而不会产生皮质激素类药物所引起的各种副作用。所以深受国内患者的欢迎和医务界的高度评价，但是由于进口价格昂贵，在临床使用上受到了限制，只用于器官移植排异反应，所以患者和医务工作者都呼吁国产的药品早日上市。

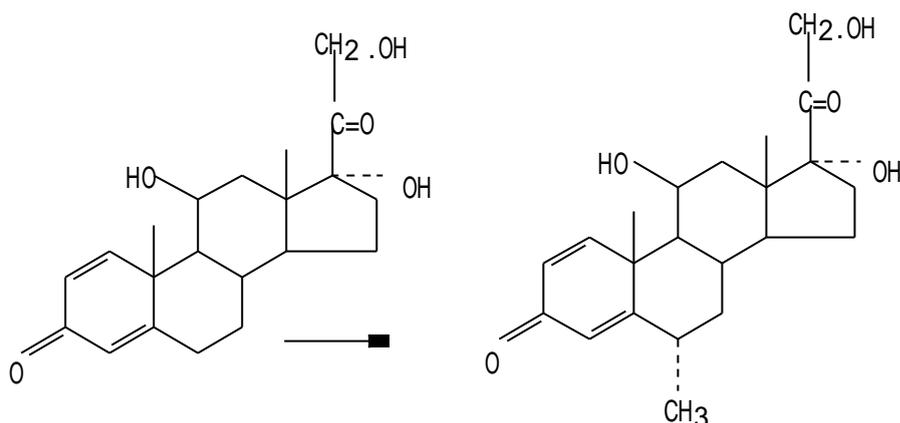
我公司的产品上市后，价格只有进口的 35%，此时临床应用可进一步扩大使用范围，而不必为价格担忧，在减轻患者经济负担的同时，也为国家节约了大量外汇。

该药在我国有潜在的市场。所以，新建年产 5 吨 6 甲基泼尼松龙系列原料药生产车间是可行的。

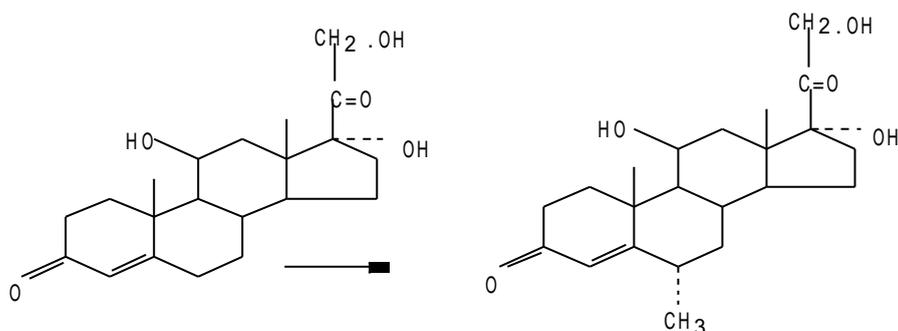
## 四、 工艺技术水平

### 1、 工艺路线的选择

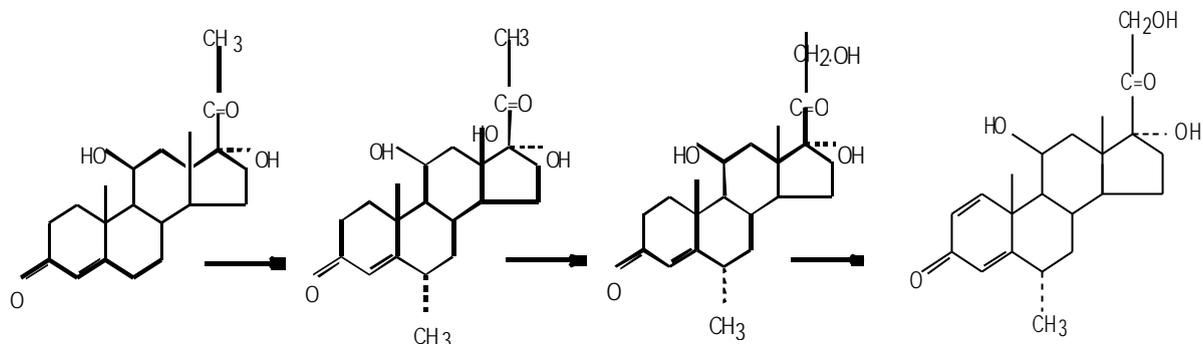
6 甲基泼尼松龙是泼尼松龙的衍生物。制取本品的最简单的方法就是以泼尼松龙为母体，在 6 位上引入 -甲基。



但是本反应却无法进行。主要是由于作为母体的泼尼松龙在药物结构 A 环由 1 (2) 4 (5) 双键与 3 位酮基形成了一个共轭体系，使 6 位钝化，难以进行化学反应。经过推导，我们选用了氢化可的松。



氢化可的松的结构由于 A 环共轭效应的下降，使 6 位活化，在引入 6 甲基时，又遇到了药物结构的空主体障碍的影响，从结构平面上看 6 位受到 A 环的影响，从主体结构上看 6 位受到其他官能基团的空间位置的影响，特别是 21 位上的基团对其影响最大。经过推导我们选用了适当的中间体，由此设计了一个较为合理的合成工艺路线。



## 2、应用新工艺技术

合成 6 甲基泼尼松龙在引入 6 -甲基，和 1、2 位脱氢，这 2 点是合成皮质激素类药物过程中的技术难点。

### (1) 引入 6 甲基工艺技术

在引入 6 甲基我们曾选择过：

- A. 重氮甲烷法
- B. 格氏法
- C. Mannich 法

最后选定了 C 法，虽然此法较 A、B 法效果好，但仍有不少的问题，主要反映在质量和中间体的收率上。为了提高中间体的质量和收率，我们选择一种催化剂，本催化剂的应用使甲基化反应顺利进行，而且中间体的质量与收率也大幅度提高。

### (2) 1、2 位脱氢工艺技术

脱氢反应，我们曾应用过传统的二氧化硒高温氧化法。本法能获得较好的收率，但是却会影响药品的质量以及给生产和周围环境带来的污染问题。

最终我们还是选择了生物法脱氢。生物法脱氢是应用了我公司的技术成果。在菌种的培育工作上由做了大量的工作，最后筛选出适合于本品脱氢发酵的菌种。由于生物法脱氢的应用提高了药品质量，减少了环境污染，为工业化生产提供了有利条件。

我公司生产的 6 甲基泼尼松龙达到了美国 Upjohn 公司产品的水平。

3、6 甲基泼尼松龙质量符合 USP、BP 质量标准。

## 五、项目主要内容

1. 生产规模：年产 6 甲基泼尼松龙系列原料药 5 吨。
2. 土建：一幢两层厂房，建筑面积 2000 m<sup>2</sup>。
3. 建设一条 6 甲基泼尼松龙合成生产线。
4. 建设年产 5 吨 6 甲基泼尼松龙系列原料药，达到美国 F.D.A、国家 GMP 标准的精烘包生产车间。
5. 建设车间消防系统、自动灭火系统、烟尘处理排除系统。
6. 溶媒储存装置。
7. 职工更衣、休息、活动设施。
8. 车间化验室、实验室。

## 六、投资估算

项目总投资 2990 万元

其中建筑工程投资 540 万元（拟建一幢两层厂房，建筑面积 2000 m<sup>2</sup>）

设备购置、加工、安装工程投资 2050 万元

不可预见费 400 万元

## 七、预计经济效益和投资回收期

预计年创效益 856 万元人民币

投资回收期 4.3 年

内部收益率 30.31%。

## 八、生产设备

- （1）反应罐 35 台套

其中搪玻璃罐 6 台套

不锈钢罐 29 台套

(2) 溶媒接收(贮)罐 45 台

其中搪玻璃罐 5 台

不锈钢罐 40 台

(3) 螺旋板式不锈钢冷凝器 20 台

(4) 密闭式不锈钢过滤器 6 台

(5) 三足式不锈钢离心机 19 台套

(6) 热风循环式干燥箱 14 台

(7) 真空泵 6 台

其中 1401 型 3 台套

W4 型 3 台套

(8) 液体(溶媒)输送泵 4 台套

(9) 管道泵 2 台套

(10) 无声蒸汽加热器 2 台

(11) 摇摆颗粒机 2 台

(12) 筛粉机 2 台

(13) 气流粉碎机 1 台

(14) 电子秤 2 台

(15) 热合封口机 2 台

(16) 压盖机 1 台

(17) 提升机 1 台

(18) 真空干燥箱 1 台

## 九、配套公用工程

### 1、给水、排水

#### (1) 给水

我公司现今有水源为自来水，程林庄道新水管径 Dg200，红星路新水管径 300，现生产、生活、消防等用水量 104T/H。每月用水指标 15 万吨，可以满足增产后的用水量。

## (2) 排水

基本达到了污水、雨水分流。

生活污水、生产污水的排放，设暗管收集后排入城市污水管道。

雨水系统设有雨水管网，暗管排入城市雨水管道。

## 2、供电、电源

我公司为双电源供电单位。现由 311、312 两条 35KV 线路供电（一主一副）。

并有 10KV（142 线路）一条保安电源。

供电方式为树干式。

现有的供电设施能满足本项目的生产需求。

## 3、供热、供气、制冷

### (1) 供热：热网供热

现用汽 1.5 万吨/月（折合 45225GJ/月）

（542700GJ/年）

扩产后现热电供汽 Dg300 管径能够满足。

### (2) 供气：目前设有两台 E2 型 420 立方米/分的离心式空压机（开一备一），三台 80 立方米/分空压机。

开 420 立方米/分一台即可基本满足目前生产需要。故供气能力能满足。

### (3) 制冷：制冷问题经“八五”技改项目，现已经基本解决。能满足本项目的生产需求。

## 十、环境与保护

1. 在投产项目中，凡在药物结构 A 环 1、2 位引入双键的反应，均应用我公司的生物法脱氢新工艺技术，以减少化学脱氢的污染。

2. 在投产项目中，产生的大量废溶媒不得随意排放污染环境。交由回收车间按品

种进行回收，再用于生产循环使用。

3. 在投产项目中产生的废气，经收集吸附专用装置处理，使排放浓度控制在标准以内。

4. 投产项目产生的工艺废水流入污水处理池，经初级处理进行除油，中和、沉降后达到国家污水综合排放标准（GB8978—1996）三级，输送至我市东丽区污水处理厂再进行专业集中处理。

5. 根据国务院《关于加强防尘毒工作规定》国发（1984）97号文和天津市劳动保护条例进行设计实施。

（1）鉴于对皮质激素类药物生产中的各种中间体、产成品的毒物危害程度及药尘的允许浓度均无国家标准，现仅根据试用标准就安全卫生方面说明如下：

- A、 在卫生设计中按“工业企业设计卫生标准”（TJ36-79）
- B、 在采光设计中按“工业企业采光设计标准”（TJ33-79）
- C、 在照明设计中按“工业企业照明设计标准”（TJ34-79）
- D、 在防噪声中按“工业企业噪声卫生设计标准”（79 试行）
- E、 在采暖通风和空气调节设计中按“工业企业采暖通风和空气调节设计规范”（TJ19-75 试行）；
- F、 在建筑设计中按“建筑设计防火规范”（TJ16-74 试行）；
- G、 在道路设计中按“厂矿企业道路设计规范”（TJ22-77）；
- H、 过滤式防毒面具按 GB2890-82 ；
- I、 固定式钢直梯设计按 GB40535-83 ；
- J、 固定式钢斜梯设计按 GB40535-83 ；
- K、 固定式工业防护栏杆设计按 GB40535-83 ；
- L、 固定式工业钢平台设计按 GB5044-85 ；
- M、 有关“劳动场所”、“机械电气设备”、“易燃易爆和尘毒作业”及“基建工程”等内容均按《天津市劳动保护条例》中第三章、第四章、第五章、第七章的有关条款。

（2）原料药生产使用的多种有机溶媒，属易燃易爆物质，生产过程存在着不安

全因素。粉尘、噪声都会对操作者产生危害。因此在设计上要遵循有关标准和规范，依据我公司皮质激素原料药生产多年来已积累的职业安全和卫生方面的经验，采用目前生产上、技术上可行、符合实际的安全和工业卫生防护措施，使作业环境、劳动条件符合国家有关标准的要求。保证作业环境，满足职业卫生，安全生产，劳动保护的要求。

- A、从工艺操作上，有毒岗位均采用隔离操作。凡使用有毒有害原料的岗点密闭操作，以防止有害气体影响工人健康。
- B、在离心机甩料或有可能散发有害气体的部位，安装通风、排毒管道系统。并另备有特殊情况下的排风装置。
- C、液体进料时，采取真空吸入或空压的方法，以减少工人接触的时间和量。
- D、为了改善劳动条件和保证产品质量，各产品的精烘包部分单独设置并设有空调系统。对于成品粉碎或粉尘量较大的生产环境，将对粉尘源采取隔离式抽吸排风等措施。
- E、对风机等噪声源点加装消音器或设置、配备单体防噪声用品，以防止噪声危害。
- F、职工休息室、更衣室设在生产操作岗位以外的房间。
- G、为消除静电危害，在设备总体方面采用接地装置，在管路、节门、兰盘等连接处使用金属“过桥”。厂房顶设避雷保护装置。
- H、对带压设备、真空和其它压力容器均按有关规范进行设计。
- I、厂房顶设天窗，加强自然通风，厂房内的泄压轻质顶要装设金属保护网，实施整体保护。
- J、对局部要害易燃易爆部位，除隔离密闭操作外，采取自动控制及远传遥控仪表。
- K、生产操作平台、传动设备、转动部位液面计、坑沟壕池应设安全护栏、护罩、护套、护板等并设置安全色、安全警示等标志。

## 6、预期的效果

激素类药物的生产在我公司已近三十年的历史，此项工程的建设会明显改善职工的劳动条件和作业环境，减轻工人的劳动强度，提高激素类药物劳动生产工程中的安全卫生系数，使职业安全卫生的整体水平登上一个新的台阶，从而为我国的激素类药物生产上一个新的水平、以跻身于世界的前列。

## 6 甲基泼尼松龙琥珀酸钠粉针制剂

### 技改项目建议书

#### 一、产品介绍及项目背景

##### 1、产品介绍

6 甲基泼尼松龙琥珀酸钠 (Methyl prednisolone), 又名 6 甲基强的松龙琥珀酸钠, 是一中效的糖皮质激素。该品及其系列衍生物是由美国 Upjohn 公司于五十年代末首先研制成功的。该系列产品在国外临床上有着广泛的应用, 是美国、英国、日本等发达国家药典持续收载的品种。该药具有抗炎、免疫抑制、抗过敏、抗休克等药理作用, 并有其它激素所不具备的特点, 即可以在短时间内大剂量使用, 通称“冲击疗法”而不会产生此类药物所引起的副作用。临床上可作为危重疾病的急救及维持治疗。如内分泌失调、风湿性疾病、胶原性疾病、皮肤病、过敏反应、眼科疾病、肠道疾病、血液疾病、白血病、休克、脑水肿、多发性神经炎、骨髓炎等, 该药具有抗排异作用, 临床上亦多用于脏器移植。

##### 2、项目背景及投资的必要性

我国的皮质激素类药物开发于 1958 年, 经过 40 余年的努力, 品种以由过去的一、两个发展到现在的数十个。这类药物按结构可分为几大系列: 氢化可的松系列、泼尼松系列、地塞米松系列、倍他米松系列、曲安缩松系列等, 和国外相比, 主要系列唯独还缺 6 甲基泼尼松系列。多年来, 国内的一些甾体药物生产厂家一直致力于这一产品的开发。“九五”期间, 该系列药物的研制已被国家医药管理局列为激素药物中急需突破的品种。

进口的制剂产品在八十年代初已在国内由上海、北京等几大医院开始临床应用。由于药效确切, 副作用小, 其后该品种在其他医院也逐渐得到了推广, 其中可见于报导临床应用, 涉及到的病症有: 难治性肾病综合症、狼疮肾炎、急性哮喘发作、系统

性红斑狼疮、血小板减少性紫癜、再生性障碍性贫血等疾病。由于国内没有生产该品种的能力，故而卫生部批准一些国外制剂产品进口，以满足临床需要，目前国内市场为进口药品垄断，且价格昂贵。使临床上应用受到了很大的限制。仅限于一些大城市的大医院使用，没有被更广大的医务工作者及患者了解。即使这样，从国家医药管理局信息网上查询，不完全统计，我国每年均需进口近 600 万美元的该类药品，且仍有上升趋势。目前该药品已被收录为国家基本药物。

若我公司生产此产品，可替代进口产品。既可为国家节约大量外汇，又可提高国内制药工业的技术水平。因此研制该产品已迫在眉睫，成为必须。

### 3、本企业实施该项目的优势

我公司是国内目前最大的激素类药物生产基地。近年来，我公司在“高科技加规模经济”的发展方针指导下，在老产品的技术改造及新产品的开发研制方面取得了较大的进展。首先在国内成功地研制了这一品种。目前，6 甲基泼尼松龙琥珀酸钠和制剂的工艺路线已实验成功，并具备了生产能力，产品符合美国药典质量标准。原料药及制剂均属国家级四类新药为国内首家生产。

我公司拥有相当数量的科研、生产、管理的专业技术人员。从新品的开发到各产品的生产，各个关键工序均由有高级技术职称的人员进行把关负责，并建立了产品质量保证体系。为了能更好地生产该制剂产品，我公司已对管理、技术、生产等人员方面进行了全面培训，为该产品的生产做好了“软件”准备。

## 二、 市场分析

该药品目前国内没有生产厂家，国内市场完全被进口产品垄断，从国家医药管理局信息网上查询，不完全统计，我国每年均需进口近 600 万美元的该类药品，其中 40mg/瓶约 120 万瓶，500mg/瓶约 6 万瓶。我公司生产该产品后，在价格上将具有较强竞争力，只有进口价格的 35%，可取代进口产品。随着市场的开发，该产品也将被广大的医务工作者及患者所了解。市场销售前景非常乐观，市场潜力巨大，发展速度很快，每年以 30% 的速度增长。

### 三、 项目主要内容

- 1、 生产规模：年产 1000 万支。其中：40mg/瓶 800 万支，500mg/瓶 200 万支。
- 2、 按照国家 GMP 的要求，改造原制剂生产闲置厂房，用于冷干粉针生产，改造面积约 1200 平方米。
- 3、 引进一条冷冻干燥生产线。
- 4、 符合注射用水质量标准的水处理系统。
- 5、 车间检验室。
- 6、 冷却水、洗涤水的循环使用系统。
- 7、 职工更衣、休息、活动设施。

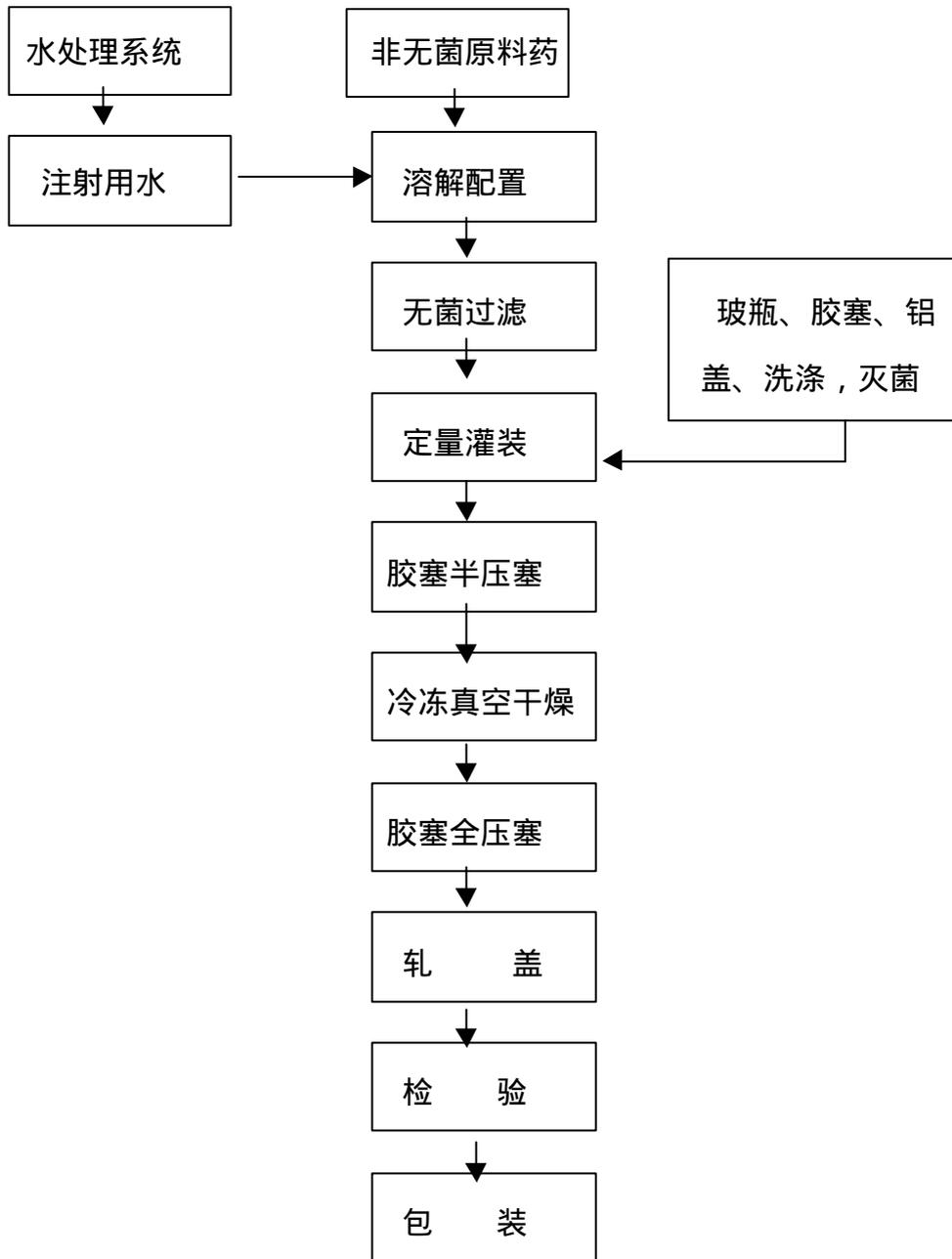
### 四、 生产工艺

#### 1、“冻干”工艺简介

注射用 6 甲基泼尼松龙琥珀酸钠是采用先进的冷冻干燥法制成的。冷冻干燥是将需要干燥的药物溶液预先冻结成固体，然后低温低压下，从冻结状态不经过液态而直接升华除去水分的一种干燥方法。凡是对热敏感或在水溶液中不稳定的药物，可采取此法制备。冷冻干燥法的优点是：① 可避免药品因高热而分解变质；② 所得产品质地疏松，加水后迅速溶解，恢复药液原有特性；③ 含水量低，一般在 1-3% 范围内。同时干燥在真空中进行，故不易氧化，有利于长期储存；④ 该产品中的微粉物质，比用其他方法生产者少，因此污染机会相对减少；⑤ 药剂为液体，定量分装比粉剂、片剂精度高。因此，本方法近年来有了较大发展，生产品种越来越多。但是，该生产工艺要求生产环境洁净度高（万级或百级洁净度），生产工艺复杂，设备（尤其冻干机）先进且价格昂贵。

6 甲基泼尼松龙琥珀酸钠的水溶液极不稳定，故不宜作成水针剂，只能采用“冻干”工艺。

#### 2、“冻干”工艺流程



## 五、 原材料、中间体及成品执行标准

### 1、 原辅料的来源及执行标准

原辅料名称	来源	执行标准
6 甲基泼尼松龙琥珀酸酯	自制	符合美国药典 23 版 1006 页
碳酸氢钠	国产原料	符合中国药典 95 版 1047 页
磷酸二氢钠	国产试剂	符合中国药典 95 版 1131 页

磷酸氢二钠	国产试剂	符合美国药典 23 版 1428 页
注射用水	自制	符合中国药典 95 版

## 2、中间体的检测及内控标准

中间体名称：6 甲基泼尼松龙琥珀酸钠水溶液

检测内容及内控标准

澄明度	符合中国药典 95 版
PH 值	7-8
含量	93%-107%

## 3、成品执行标准

符合美国药典 23 版 1007 页

# 六、生产环境

6 甲基泼尼松龙琥珀酸钠冻干粉针是注射用无菌粉末，其生产必须在无菌室进行，特别是一些关键工序，更应严格要求应采用层流洁净装置，保证无菌无尘。

## 1、车间组成

整个车间按生产工艺及产品质量要求可分为一般生产区、控制区和洁净区。各生产工序所在区域如下：

一般生产区：理瓶、灯检、包装、水处理等。

控制区（十万级洁净区）：玻瓶、胶塞、铝盖的洗涤灭菌；无菌服的洗涤灭菌；缓冲间等。

洁净区（万级、百级）：药液配制在万级洁净区；无菌过滤、定量罐装、半压塞等工序在百级洁净区。

## 2、车间布置原则

房间设计布局合理，人流物流严格分开。通往洁净区人流的走向应有更衣室和卫生设施，还应有足够的缓冲间，保证进入洁净区内的人员清洁卫生，物流的走向可设计机械传送线，也可人工传送。洁净室要有联索装置的传递橱，所有传入洁净室的物品必须要经过酒精消毒和紫外线照射灭菌。洁净室设在控制区的中心，周围是十万级

洁净标准，并有安全出入口及火警消防设施。

洁净室内墙壁要平直，无缝隙、无死角、无颗粒性物质脱落，易清洗、易消毒。天棚呈弧型，墙壁与天棚及地板连接处也应砌成弧型，便于清洗。100级洁净室不宜设置地漏，门要求光滑，关闭严密，开启方向朝洁净度高的房间，门框应无门槛。

### 3、空调净化系统

控制区可采用常规的紊流空调净化系统。洁净区应采用层流净化系统，以保证生产环境能达到无菌操作的要求。

## 七、设备及仪器

水处理设备	1套
理瓶机	1台
超声波洗瓶机	1台
过滤泵组（与洗瓶机配套）	1套
隧道烘箱	1台
双门烘箱	2台
配制罐及过滤装置	1套
液体灌装及半压塞机	2台
冷冻干燥机	10M <sup>2</sup> × 2台
轧盖机	2台
贴签机	1台
纸箱捆扎机	1台
冷冻机	2台
冷凝器（立式）	2台
油分离器	1台
膨胀器	1台
高压液相分析仪	1台
电子分析天平	1台

空气净化及空调系统 1 套

## 八、动力消耗（日耗量）

自来水	1530 吨
电	6580 KW
汽	25m <sup>3</sup>

## 九、劳动保护

- 1、除了配备的工作服外，清洗组的人员另配备胶靴、手套，用于防湿及防划伤。
- 2、灯检组规定休息时间，上、下午各一次，每次 0.5 小时，防止眼睛疲劳过度。
- 3、休息室（兼饭厅）安装空调。

## 十、环境保护及废水利用

该项目没有污水、废气等排放，不会对环境造成污染。

冻干机及空调冷却水可循环使用。西林瓶洗涤废水可回收作为冷冻机及空调系统的补充用水。

## 十一、人员编制

清洗组：	11 人
包括：理瓶 2 人	洗瓶 4 人
	洗胶塞、铝盖 4 人
	无菌室接瓶 1 人
无菌室：	18 人
包括：配置 4 人	灌装 8 人
	轧盖 4 人
	检测 1 人
	管理 1 人
冻干箱操作	8 人
化验室	3 人

灯检组	8 人	
辅助组	4 人	
包括：洗衣房 2 人		无菌室外辅助 2 人
包装组	12 人	
保全组	6 人	（其中电工 2 人）
办公室	7 人	
合计	77 人	

## 十二、投资估算和效益

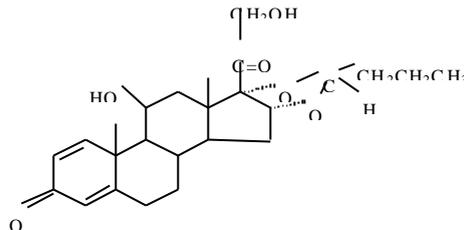
经测算，我公司计划生产的 6 甲基泼尼松龙琥珀酸钠冻干粉针剂的市场销售定价为 500 mg 为 63 元/瓶，40mg 为 10 元/瓶，是进口价格的 35%。同类进口冻干粉针剂为 166 元和 32 元，销售价格相比有巨大的价格竞争优势。

该项目总投资 2980 万元，设备及安装工程总投资 2280 万元，含引进国外的冷冻干燥生产线。建筑工程投资 350 万元，不可预见费 350 万元。

项目设计能力为 1000 万支/年。预计年效益达 600 万元，投资回收期 5.6 年，内部收益率 20.77%。

## 新产品布地奈德原料药投产技改项目建议书

### 一、产品名称及分子式



布地奈德

### 二、项目概要

布地奈德是高效的非含卤皮质激素类药物，是九十年代国际水平的新药。临床实验证明，本品具有很大的抗炎活性，是氢化可的松的 1000 倍，却很少产生皮质激素类药物的全身性副作用，是临床治疗严重性哮喘和过敏性鼻炎的首选药。本品最大的特点是剂量小，疗效高，副作用小，更为突出的是可用于儿童，这是在皮质激素类药物中难能可贵的优良品质。国际上临床专家对该药评价很高。该产品由瑞典阿斯特拉公司（ASTRA）率先生产。

布地奈德已列为我国的临床急需药品。我公司在国内率先研制成功，即将投入生产面市。

### 三、市场分析

国外市场情况。瑞典阿斯特拉公司（ASTRA）生产的布地奈德于 97 年销售额达 7 亿美元，预计到 2000 年可达 10 亿美元。销售额增长率之高，说明市场的需求量在不断增大。

目前我国市场尚没有这个药物品种，但却有着潜在的广阔的市场。在我国哮喘，是一种顽固的慢性病，是临床表现的多发病和常见病。据有关部门统计，在我国农村地区呼吸系统疾病的死亡率居首位，在城市患者中居第三位。我国人口众多，而患病率又如此之高，这也意味着哮喘药物在我国有着巨大的市场。

布地奈德临床研究证明，可减少患者对皮质激素药物的依赖性，长期使用该药治疗哮喘，在控制病症的同时，可以明显减少肺部炎症，改善肺功能。

此外在我国患有过敏性鼻炎病人也不少见，特别是每年的春天是此病症患者的高发期。

本品不仅供于成年人，还可用于儿童。我国儿童用药本来用药品种就不多，特别是皮质激素类药物用于儿童内科疾病，除了用于抢救外，根本就没有。本品为儿童用药增加了新的品种。临床研究证明使用本品未发现对儿童的生长构成不良影响。为儿童用药开辟了新的途径。

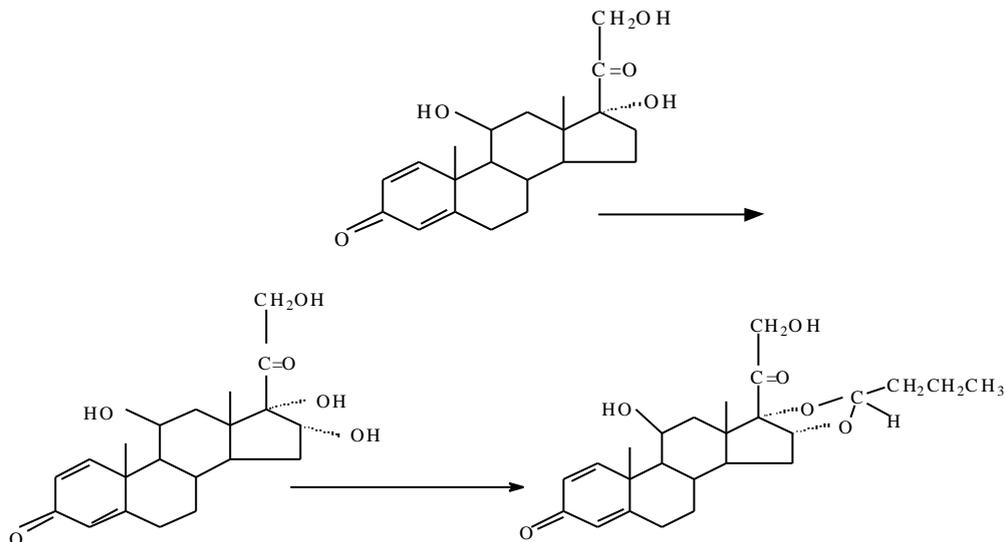
所以布地奈德在我国有着潜在的巨大市场。

#### 四. 工艺技术水平

1) 布地奈德是氢化泼尼松的衍生物，它在药物结构的 D 环 16、17 位上引入一个缩丙醛，为了研制布地奈德，我们对工艺技术进行了研究。

我们选择的起始原料是氢化泼尼松

只要在药物结构的 D 环引入 16 羟基，在与丙醛缩合，就制成了布地奈德

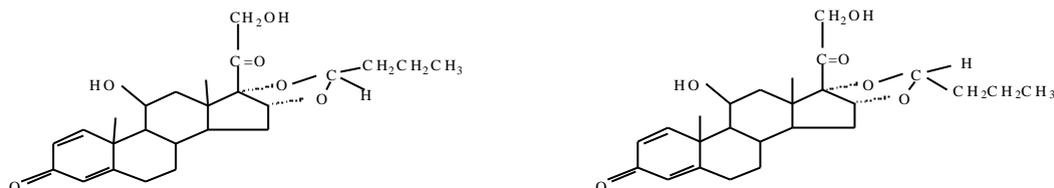


但是如何引入 16 羟基是我们研制的关键，曾使用过化学方法，可化学反应很复杂，产物质量不单纯，收率很低，不经济，不宜工业化生产。经过艰苦努力的研究，找到了以生物法直接引入 16 羟基获得成功，使收率比化学法提高了 2 倍以上，使成本

大幅度下降为工业化生产打下了良好基础。

## 2) 应用新工艺提高药物质量

布地奈德的成品具有两种构型为 R 型与 S 型，合理的比例应为 (45:55) 或 (55:45) 之间，否则影响药品的治疗效果。



R 型与 S 型是在最后一步缩丙醛时产生的，我们在研制过程中，应用文献的方法根本达不到 (45:55) 或 (55:45) 的比例。通过试验，打破了旧框框，跳出了原工艺的方法，研制新工艺方法，终于获得了产品中的 R 型与 S 型的比例达到合理的上品质量，而且质量稳定。

我公司研制的布地奈德，由于合成工艺路线合理，应用了新工艺技术使得产品质量上乘，成本较低。为工业化生产提供了保障。项目投产后为国内独家生产。

## 3) 布地奈德质量符合 U.S.P.、B.P. 标准

## 五、项目主要内容

- 1、生产规模：布地奈德 1 吨/年
- 2、土建：二—四层厂房一幢，建筑面积 2880 m<sup>2</sup>。
- 3、建设布地奈德合成生产线。
- 4、建设布地奈德符合美国 F.D.A、国家 GMP 标准的精烘包车间。
- 5、建设车间消防系统、自动灭火系统、烟尘处理排除系统。
- 6、溶媒储存装置。
- 7、职工更衣、休息、活动设施。
- 8、车间化验室、实验室。

## 六、投资估算

项目总投资 2785 万元，  
其中：土建投资 835 万元；设备购置、加工、安装工程投资 1600 万元  
不可预见费 350 万元。

## 七、预计经济效益和投资回收期

预计年创效益 1200 万元人民币；  
投资回收期 3.1 年  
内部收益率 47.03%

## 八、主要生产设备

1. 反应罐 50 台套  
其中搪玻璃反应罐 20 台套  
不锈钢反应罐 30 台套
2. 溶媒接收（贮）罐 30 台  
其中搪玻璃反应罐 10 台  
不锈钢反应罐 20 台
3. 螺旋板式不锈钢冷凝器 20 台
4. 密闭式不锈钢过滤器 6 台
5. 三足式不锈钢离心机 15 台套
6. 热风循环式干燥箱 9 台
7. 间歇式蒸馏塔一套
8. 液氮（瓶）车一~四辆，液氮贮罐一台
9. 真空泵 8 台套：其中 1401 型 4 台套，W4 型 4 台套
10. 电子秤 3 台，冷冻机组两台套，空压机两台套
11. 热合封口机 3 台
12. 压盖机 3 台

13. 提升机一台套

## 九、配套公用工程

### 1、给水、排水

#### 1) 给水

我公司现今有水源为自来水，程林庄道新水管径 Dg200，红星路新水管径 300，现生产、生活、消防等用水量 104T/H。每月用水指标 15 万吨，可以满足增产后的用水量。

#### 2) 排水

基本达到了污水、雨水分流。

生活污水、生产污水的排放，设暗管收集后排入城市污水管道。

雨水系统设有雨水管网，暗管排入城市雨水管道。

### 2、供电、电源

我公司为双电源供电单位。现由 311、312 两条 35KV 线路供电（一主一副）。并有 10KV（142 线路）一条保安电源。

供电方式为树干式。

现有的供电设施能满足本项目的生产需求。

### 3、供热、供气、制冷

#### （1）供热：热网供热

现用汽 1.5 万吨/月（折合 45225GJ/月）

（542700GJ/年）

扩产后现热电供汽 Dg300 管径能够满足。

#### （2）供气：项目用气设独立空压系统。

#### （3）制冷：项目用冷设独立制冷系统。

## 十、环境与保护

1. 在投产项目中，凡在药物结构 A 环 1、2 位引入双键的反应，均应用我公司的生物

法脱氢新工艺技术，以减少化学脱氢的污染。

2. 在投产项目中，产生的大量废溶媒不得随意排放污染环境。由回收车间按品种进行回收，再用于生产循环使用。
3. 在投产项目中产生的废气，经收集吸附专用装置处理，使排放浓度控制在标准以内。
4. 投产项目产生的工艺废水流入污水处理池，经初级处理进行除油，中和、沉降后达到国家污水综合排放标准（GB8978—1996）三级，输送至我市东丽区污水处理厂再进行专业集中处理。
5. 根据国务院《关于加强防尘毒工作规定》国发（1984）97号文和天津市劳动保护条例进行设计实施。

（1）鉴于对皮质激素类药物生产中的各种中间体、产成品的毒物危害程度及药尘的允许浓度均无国家标准，现仅根据试用标准就安全卫生方面说明如下：

- A、 在卫生设计中按“工业企业设计卫生标准”（TJ36-79）
- B、 在采光设计中按“工业企业采光设计标准”（TJ33-79）
- C、 在照明设计中按“工业企业照明设计标准”（TJ34-79）
- D、 在防噪声中按“工业企业噪声卫生设计标准”（79 试行）
- E、 在采暖通风和空气调节设计中按“工业企业采暖通风和空气调节设计规范”（TJ19-75 试行）；
- F、 在建筑设计中按“建筑设计防火规范”（TJ16-74 试行）；
- G、 在道路设计中按“厂矿企业道路设计规范”（TJ22-77）；
- H、 过滤式防毒面具按 GB2890-82；
- I、 固定式钢直梯设计按 GB40535-83；
- J、 固定式钢斜梯设计按 GB40535-83；
- K、 固定式工业防护栏杆设计按 GB40535-83；
- L、 固定式工业钢平台设计按 GB5044-85；
- M、 有关“劳动场所”、“机械电气设备”、“易燃易爆和尘毒作业”及“基建工程”等内容均按《天津市劳动保护条例》中第三章、第四章、第五章、第七章的有关条

款。

(2) 原料药生产使用的多种有机溶媒，属易燃易爆物质，生产过程存在着不安全因素。粉尘、噪声都会对操作者产生危害。因此在设计上要遵循有关标准和规范，依据我公司皮质激素原料药生产多年来已积累的职业安全和卫生方面的经验，采用目前生产上、技术上可行、符合实际的安全和工业卫生防护措施，使作业环境、劳动条件符合国家有关标准的要求。保证作业环境，满足职业卫生，安全生产，劳动保护的要求。

- A、从工艺操作上，有毒岗位均采用隔离操作。凡使用有毒有害原料的岗点密闭操作，以防止有害气体影响工人健康。
- B、在离心机甩料或有可能散发有害气体的部位，安装通风、排毒管道系统。并另备有特殊情况下的排风装置。
- C、液体进料时，采取真空吸入或空压的方法，以减少工人接触的时间和量。
- D、为了改善劳动条件和保证产品质量，各产品的精烘包部分单独设置并设有空调系统。对于成品粉碎或粉尘量较大的生产环境，将对粉尘源采取隔离式抽吸排风等措施。
- E、对风机等噪声源点加装消音器或设置、配备单体防噪声用品，以防止噪声危害。
- F、职工休息室、更衣室设在生产操作岗位以外的房间。
- G、为消除静电危害，在设备总体方面采用接地装置，在管路、节门、兰盘等连接处使用金属“过桥”。厂房顶设避雷保护装置。
- H、对带压设备、真空和其它压力容器均按有关规范进行设计。
- I、厂房顶设天窗，加强自然通风，厂房内的泄压轻质顶要装设金属保护网，实施整体保护。
- J、对局部要害易燃易爆部位，除隔离密闭操作外，采取自动控制及远传遥控仪表。
- K、生产操作平台、传动设备、转动部位液面计、坑沟壕池应设安全护栏、护罩、护套、护板等并设置安全色、安全警示等标志。

## 6、预期的效果

激素类药物的生产在我公司已近三十年的历史，此项工程的建设会明显改善职工的劳动条件和作业环境，减轻工人的劳动强度，提高激素类药品劳动生产工程中的安全卫生系数。

## 年产 300 吨葫芦巴皂素技改项目建议书

### 一、产品简介

#### 1、产品名称及性状

1.1：化学名称： $5$ -异螺甾烯- $3$ -醇

1.2：分子式： $C_{27}H_{42}O_3$

1.3：分子量：414.63

#### 2、产品质量标准：

2.1 熔点： $195 \sim 205.5$

2.2 旋光度： $[d]^{25}_D -115^\circ$

2.3 醇溶度：1%乙醇液澄明、无油、不混浊。

2.4 水份： $< 0.5\%$

### 二、项目概要

皂素是生产皮质激素类原料药、性激素药、避孕药的起始原料，具有不可替代性。长期以来使用的是由野生药物“穿地龙”“黄姜”等提取的“薯芋皂素”，国内外自然资源日趋枯竭，严重威胁甾体药物等生产行业的生存和发展。

从 50 年代开始，化工部、国家医药管理局就多次立项，寻求可大规模人工种植的皂素新资源，始终未获成功。从而，使皂素资源日趋紧张，价格暴涨，从八十年代初每吨 8 万元到目前的每吨 46.5 万元。目前，国家经贸委《1999-2000 年企业技术进步纲要》中又将“皂素”列入药品生产的紧缺重要中间体，为医药工业技术进步发展的重点。

我公司与中科院西北植物研究所密切合作，成功开发出利用人工种植葫芦巴提取皂素的新技术，一举解决了长期以来未解决的可大规模人工生产的皂素新资源的问题。

拟建年产 300 吨葫芦巴皂素生产线。将为我国甾体药物、避孕药物生产可持续发展的原料得以保证。

#### 1、可大面积种植的原料

本项目的基础是中科院西北植物研究所 10 余年艰苦寻找、努力攻关的成果。97

年，我公司从该所购得葫芦巴皂素小试成果，合作建立了中试车间，并获得中试成功。证明了该项目完全可行。

葫芦巴原分布于我国西北、内蒙地区，生理习性与小麦相似。目前，其大面积种植的育种、播种、田间管理、收割等农业技术已完全成熟，并已在我国西北、内蒙和安徽等省区大面积种植，成为这些地区“扶贫脱困”的好项目。粗略统计，99 年种植面积约 8 万亩。

## 2. 可观的经济效益

葫芦巴籽中的皂素含量约为 1%，但它还含有丰富的果胶（约占 20%）和蛋白（约占 40%）。果胶是石油开采、纺织工业、食品工业等行业的重要原料，具有良好的经济价值。而蛋白则以其绿色、天然的特点成为饲料生产的抢手原料。因此，该项目在利用葫芦巴籽提取皂素的同时，其副产品收益可观，项目综合经济效益突出。

## 3. 成熟的制备工艺

由于葫芦巴皂素的结构略不同于穿地龙、黄姜类皂素，我公司与中科院西北植物研究所合作攻关，已解决其制备的技术、工艺问题，并投资 1000 万元建立了试验车间，规模生产效果良好。

## 4. 便利的交通

拟建的葫芦巴皂素生产线位于天津市东丽区程林庄化学工业区内，其公路、铁路、机场近在咫尺，为今后的葫芦巴籽原料运输提供了优良的运输条件。

# 三、市场分析

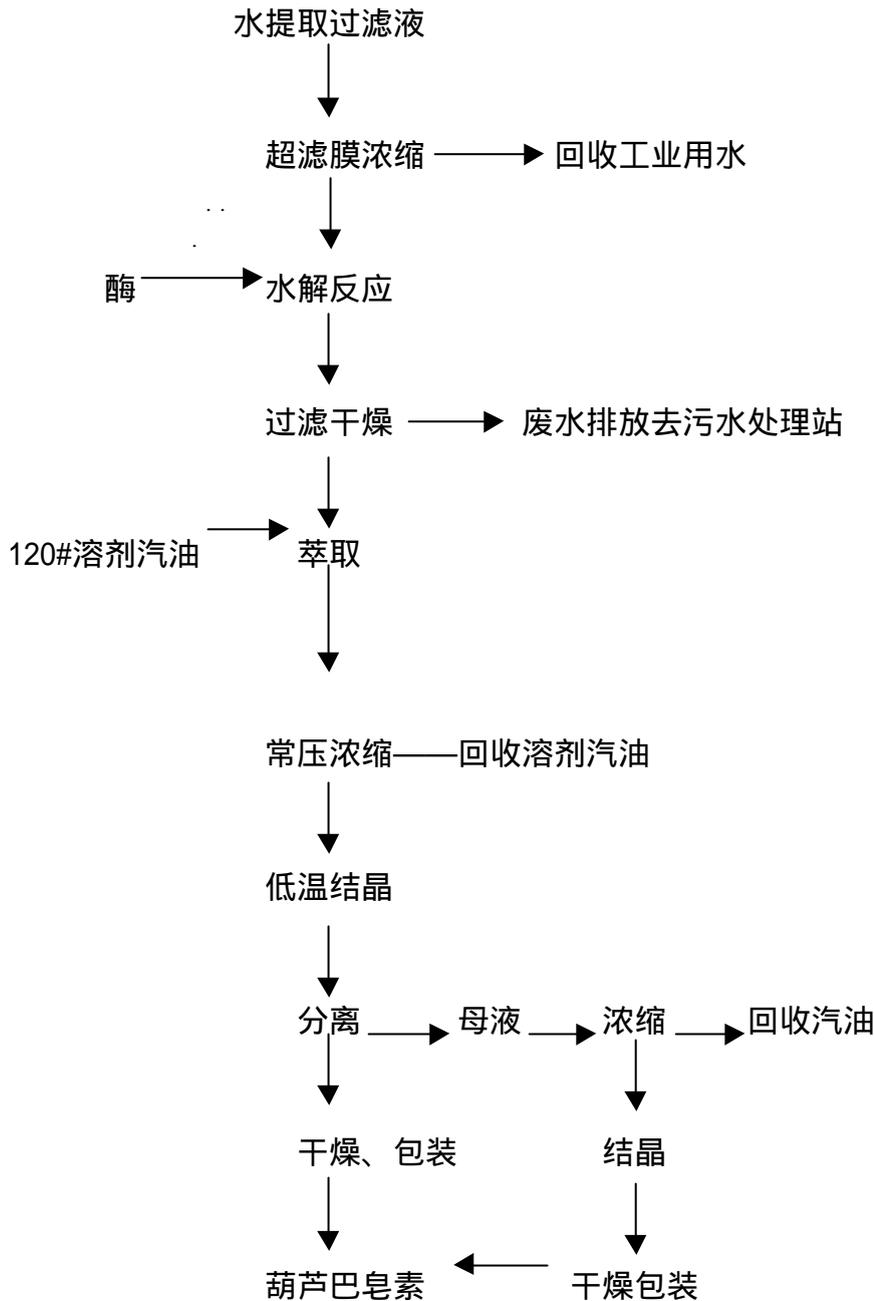
近年来，甾体类药物激素市场不断扩大，对皂素需求量也随之加大，由于野生资源的日益匮乏，国家环保力度的不断加大，皂素资源日趋紧张，价格暴涨，从八十年代初每吨 8 万元到目前的每吨 46.5 万元，企业承受了资源紧张和成本上涨的压力。据国家医药管理局和外贸部门的信息资料显示，皂素在国内年需求量 1500 吨—2000 吨，外贸出口量每年在 600 吨以上，而国内皂素总产量仅在 1300 吨左右。且今后相当长时间内，对皂素的需求量将以年 8%—10% 速度递增。

皂素的紧缺和价格的暴涨，已经严重制约了激素产品的生产稳定和规模扩大。我公司皂素全年用量 98 年在 400 吨以上，拟建年产 300 吨葫芦巴皂素生产线达产后，除

保证公司一定的皂素用量外，还降低了原料成本，经测算，仅 300 吨葫芦巴皂素可降低原料成本约 800 万元，所以，该项目是可行的。

#### 四、工艺流程及技术水平

##### 1. 工艺流程



##### 2. 技术先进性：

50 年代末，我国开始大量采挖野生穿地龙、黄姜，进行薯蓣皂素生产。50、60 年代，皂素是重要的出口资源。60 年代中期，我国开始利用皂素生产甾体激素类药物，并使之成为此类生产不可替代的起始原料。尽管，其重要性早已为人们所认识，并投入大量人、财、物力来寻求新资源。但 50 年来，皂素的生产一直停留在掠夺式采挖天然资源的基础上，工艺技术落后、厂房设备简陋、环境污染和破坏严重、产品质量不稳定、产品供应没有保证，已严重制约了甾体药物生产行业的生存和发展。

本项目投产后，可使我国皂素生产跃居国际先进水平，其技术先进性体现在：

1. 皂素原料——葫芦巴籽可完全通过人工种植获得，农业生产技术成熟，资源供应渠道可靠，产品质量稳定。

2. 采用独特的“酶法水解”工艺克服了传统的盐酸加压水解工艺的收率低、纯度差、环境污染严重的缺点。该工艺通过生物工程技术遴选出一种“独特的酶促发酵条件”，能使葫芦巴籽原料中的天然皂甙专属的，较为完全的水解为葫芦巴皂甙元。从而提高了收率，提高了质量，降低了成本，解决了由于盐酸水解带来的环境污染问题。

3. 在皂素分离提取过程中，应用膜技术。众所周知，膜分离技术是当今物质分离提纯技术的最高境界。本项目应用超滤膜浓缩技术，能有效、快速地改变滤液体积，而且能除去水中的微粒、胶体、细菌和有机物。因此，该技术使皂素生产的收率和纯度大幅提高，同时还缩短了产品生产周期、节约了生产用水，大大降低了生产成本。不仅为原料药生产质量提供了可靠的保证，而且为我国皂素生产上规模、上水平提供了有力的保证。

## 五、项目主要内容

生产规模：年产 300 吨葫芦巴皂素生产线，拟建水解、干燥车间，萃取车间，成品包装车间共三幢生产厂房，其辅助生产班组所需厂房，如真空站、空压站、车间化验室、实验室等，均分设在以上生产厂房内，萃取车间安装自动报警灭火系统装置，建设 2000 吨污水处理站一座。

## 六、投资概算

单位：万元

### 1、土建工程

1.1 水解、干燥车间	1080 M <sup>2</sup>	162.00
1.2 萃取车间	5184 M <sup>2</sup>	777.60
1.3 包装车间	270 M <sup>2</sup>	40.50
2、工艺设备		
2.1 定型设备	233 台（套）	632.00
2.2 非标设备	248 台（套）	314.30
2.3 安装费、材料费、运输费		288.60
3、公用工程		
3.1 电气系统		
3.1.1 水解干燥车间（普通供电要求）		18.00
3.1.2 萃取车间（防爆 Q-1 要求）		54.00
3.1.3 成品包装车间（防爆 Q-1 要求）		7.00
3.2 真空系统	22 台（套）	37.00
3.3 空压系统	3 台（套）	21.00
3.4 给排水系统		54.00
4、环保、工业卫生、消防系统		
4.1 污水处理站		164.00
4.2 通风排毒系统		92.00
4.3 自动报警灭火系统		120 .00
5、不可预见费		200.00
6、概算总额		2982 万元

## 七、预计经济效益及投资回收期

### （一）经济效益：

皂素市场价格目前 46.5 万/吨，其年最低价格为 38 万/吨，取平均价 39.21 万/吨计算。

$$39.21 \text{ 万/吨} \times 300 \text{ 吨/年} = 11763 \text{ 万元}$$

1、原料成本：

2.1 葫芦巴籽 3800 万/年

2.2 120#溶剂汽油 1500 万/年

2、动力费用：

3.1 水费 500 万/年

3.2 电费 2000 万/年

3.3 蒸气（热网供）1000 万/年

3、人工费用：

200 人（按人均 2 万/年） 400 万/年

4、其它费用：

如销售费用、企管费等 1800 万/年

5、年利润：

投资总额：2982 万元

年利润：763 万元

6、内部投资收益率：27.89%

7、投资回收期：资回收期（含建设期）4.5 年

## 八、主要生产设备

主要设备一览表

序号	名称	规格	材质	数量	备注
1	水解反应罐	V=12M <sup>3</sup>	不锈钢	24	
2	水解液贮罐	V=10M <sup>3</sup>	不锈钢	24	
3	输液泵		不锈钢	24	
4	板框压滤机	F=260M <sup>2</sup>	聚丙烯	12	
5	摇摆颗粒机	YK-160	不锈钢	6	
6	热风循环干燥箱	CT-	碳钢/内铝	12	
7	汽油贮罐	V=60M <sup>3</sup>	碳钢	4	

8	隔膜泵		不锈钢	38	
9	萃取罐	V=6 M <sup>3</sup>	不锈钢	12	
10	换热器	F=15M <sup>2</sup>	不锈钢	12	
11	浓缩罐	V= 6M <sup>3</sup>	不锈钢	12	
12	结晶罐	V=10M <sup>3</sup>	不锈钢	12	含传动系统
13	分离机	1000	不锈钢	12	
14	母液浓缩罐	V=3M <sup>3</sup>	不锈钢	6	
15	换热器	F=210M <sup>3</sup>	不锈钢	6	
16	母液结晶罐	V=6M <sup>3</sup>	不锈钢	6	含传动系统
17	分离机	800	不锈钢	6	
序号	名称	规格	材质	数量	备注
18	热风循环干燥箱	CT-	碳钢/内铝	6	
19	超滤膜浓缩装置			4台(套)	
	浓缩罐	V=16M <sup>3</sup>	不锈钢	8	
	处理罐	V=16M <sup>3</sup>	不锈钢	4	
	清水罐	V=16M <sup>3</sup>	不锈钢	4	
	膜袋			4套	
20	各类规格的贮罐、计量罐等			211台	

## 九、配套公用工程

本项目拟建设在天津药业集团有限公司三隆制药厂区内，该区内的生产公用设施、基础配备完善，不需新投资建设。

## 十、环境与保护

1、拟建的生产厂房，将完全按“药品生产和质量管理规范”和环境保护相关要求

设计。1、废水经初级处理进行除油、中和、沉降处理后达到国家污水综合排放标准（GB8978—1996）三级，输送至天津市东丽区污水处理厂，施行有偿集中处理。

2、废气将经过处理装置排放。

3、鉴于葫芦巴皂素生产环境属甲类防火设计中有关“劳动场所”、“机械电气设备”、“易燃易爆和尘毒作业”及“基建工程及内容均按国家规定的相关标准执行。

4、葫芦巴皂素生产应用酶法水解工艺技术革除了传统的盐酸水解法，减少了环境污染。

## 年产 12000 吨果胶生产车间技改项目建议书

### 一、项目概要

果胶是以葫芦巴籽为原料的一种重要工业原料，分为粗品果胶和精品果胶两大类。粗品果胶称作果胶，用在石油开采上，而粗品果胶经过深加工后称作食用果胶，可广泛用于食品、纺织、印染、轻工、军工等行业，因其应用广泛，市场前景十分广阔。

我公司 97 年与南京野生植物研究所合作，开发出葫芦巴籽果胶生产技术，此项技术为国内独有的生产果胶的技术。使得用葫芦巴籽生产果胶成为一种高技术含量，高附加值的真正绿色精细产品，填补市场上的空白，芦巴胶做为真正绿色食品添加剂已通过了卫生部初审，目前复审正在积极准备中。为满足市场上的要求，我公司拟采用先进技术设备，建设年产 12000T 的果胶生产线。

### 二、市场分析

#### 1、石油开发用：5000T/年

面粉添加剂用：一个中型面粉厂 720T/年

据统计，全国大中型城市用在面粉添加剂中的用量为 3 万吨。

#### 2、果胶市场需求

所需品种：	市场需求量	缺口
果胶：	3.5 万吨	2.3 万吨

### 三、生产方法及工艺过程

葫芦巴籽	清渣	浸泡	过筛
脱水	去湿	开片	一次筛选
选片	香豆粉	去皂素车间	

二次筛选

选片      细香豆粉      去配制湿品饲料

精选      干燥      果胶产品

工艺过程：

本车间共分五个生产工序：清渣、浸泡、开片、选片、干燥工序

#### 四、生产规模及产品方案

产品名称：果胶

生产规模：12000 吨 年

副产品名称：香豆粉

副产品产量：33600 吨 年（其中普通香豆粉 24000 吨 年，提取完毕后与细香豆粉混合，细香豆粉 9600 吨 年）

副产品用途：香豆粉用作提炼皂素，提出皂素的渣子为饲料蛋白，再与细香豆粉混合后制备饲料蛋白。

#### 五、投资估算

本项目分为三部分： 建 12000T / 年的果胶生产线

建 1.2 万 T 的仓储

建 10KV 电站一座

总投资 2895 万，其中建筑工程投资 1307 万元，设备及安装工程投资 1018 万元，电增容贴费 270 万元，不可预见费 300 万元，分项如下：

建 12000 T / 年的果胶生产线

设备安装费： 615 万元

土建费：400 万元，建筑面积 2800 平方米

建 1.2 万吨的机械化仓库一座

地磅房设备费：3 万元

风力输送设备：100 万元

地磅房土建费：4 万元，建筑面积 50 m<sup>2</sup>

料仓土建费：70 万元，建筑面积 1000 m<sup>2</sup>

桶仓 10 个( 10×20) ×80 万=800 万元

建 10KV 电站一座

设备费 300 万元

土建费 33 万元，建筑面积 200 平方米

增容费(2000KWA) 270 万元

## 六. 预期经济效益和投资回收期

序号	指标名称	单位	指标
1	生产规模		
1.1	果胶	T/年	12000
2	产品方案		
	粗品果胶	T/年	3000
	食用果胶	T/年	9000
3	工程总投资	万元	2895
	不可预见工程费	万元	300
4	本项目定员	人	88
	管理人员	人	10
	工人	人	78
5	工作制度		
	年工作日	天	300
	生产班制		三班四运转

	生产方式		连续性生产
6	主要原料燃料动力		
	葫芦巴籽	T/年	48000
	水	T/日	2400
	电	万 KWH/年	5832
	蒸汽	T/年	$1.8 \times 10^4$
7	建筑面积		4050m <sup>2</sup>
	果胶厂房		2800m <sup>2</sup>
	仓储		1000m <sup>2</sup>
	地磅房		50 m <sup>2</sup>
	电站		200 m <sup>2</sup>
8	年销售收入	万元	13200
9	利润	万元	642
10	投资回收期	年	5.0
11	收益率	%	23.99

## 七、主要生产设备

主要设备一览

序号	设备名称	规格型号	数量	材质	备注
1	高压风机	9-19No4.5A	60		
2	送料器		48		
3	旋风分离器	55型 700	168		
4	种子精选机	5XF-1.3A	24		
5	送料器	180 × 800	24	镀锌板	
6	浸泡桶	800 × 1400	48	4/A3	
7	振动筛		36		
8	去湿塔	1200 × 5400	24	-2 黑铁板	
9	开片机	KPJ600	84		

10	筛选机	GCP112 × 3	72		
11	选片机	XPJ600	48		
12	精筛选机	GCP112 × 3-1	12		
13	干燥箱	CT-	24		

## 八、配套公用工程

本项目拟建设在天津药业集团有限公司三隆制药厂区内，该区内除供电及仓储外，其它的生产公用设施、基础配备完善，不需新投资建设。

## 九、环境与保护

1、果胶生产中，分离工序使用卧式螺旋卸料沉降离心机及蝶式分离机有噪声产生，开片工序的开片机及造片机也有噪声产生。本车间无废渣废气。

### 2、噪声一览表

序号	噪声源名称	数量	工作情况		P 压级 dB (A)
			连续	断续	
1	卧螺沉降机	24			80
2	蝶式离心机	12			80
3	开片机	48			75

### 3、设计中采用的环保措施及简要处理工艺流程

噪声在厂房内基本不超标，但采用集中安装，操作人员控制室建成隔离室的办法，使操作者除巡视外，一般不在噪声间工作。

### 4、车间两端，马路两侧设绿化面积 850m<sup>2</sup>，绿化系数为 15%。

绿化方法根据企业性质应搞草坪绿化。

## 24000 吨年饲料蛋白生产车间技改项目建议书

### 一、项目概要

饲料蛋白是饲料中的主要营养源，家畜家禽饲养和水产品养殖中被大量使用，随着国民经济的发展，人民生活水平的日益提高和人们膳食结构的改善，蛋、肉、水产品的需求量均在迅速增长，这些都大幅度地刺激了家禽饲养业和水产品养殖业的飞速发展，而饲料蛋白作为饲料的主体成分的需求量有着广泛的发展前途和巨大的潜在市场。

作为葫芦巴皂素的副产品的饲料蛋白刚好填补了这块空白，建设年产葫芦巴皂素 300 吨的皂素厂，其饲料蛋白的年产出能力为 24000 吨，经干燥包装出厂即为合格产品饲料蛋白，饲料蛋白既可以包装出厂外销，又可和饲料厂联合生产各种不同品种的动物饲料。

饲料蛋白生产车间是消化葫芦巴皂素前期生产过程中水提取后葫芦巴粉渣（亦称香豆粉渣），而滤液是提取葫芦巴皂素的原料（内含皂甙），所以饲料蛋白生产车间是一个为皂素生产配套的消化皂素前期生产中的副产品的车间，皂素产品是国家经贸委《1999-2000 年企业技术进步纲要》中已列入的药品生产的紧缺重要的中间体，为医药工业技术进步发展的重点，而利用葫芦巴籽生产皂素又为此紧缺重要的医药中间体开辟了新的原料资源，为降低产品成本，对皂素生产中的各种副产品进行综合利用中饲料蛋白即是重要的一项。

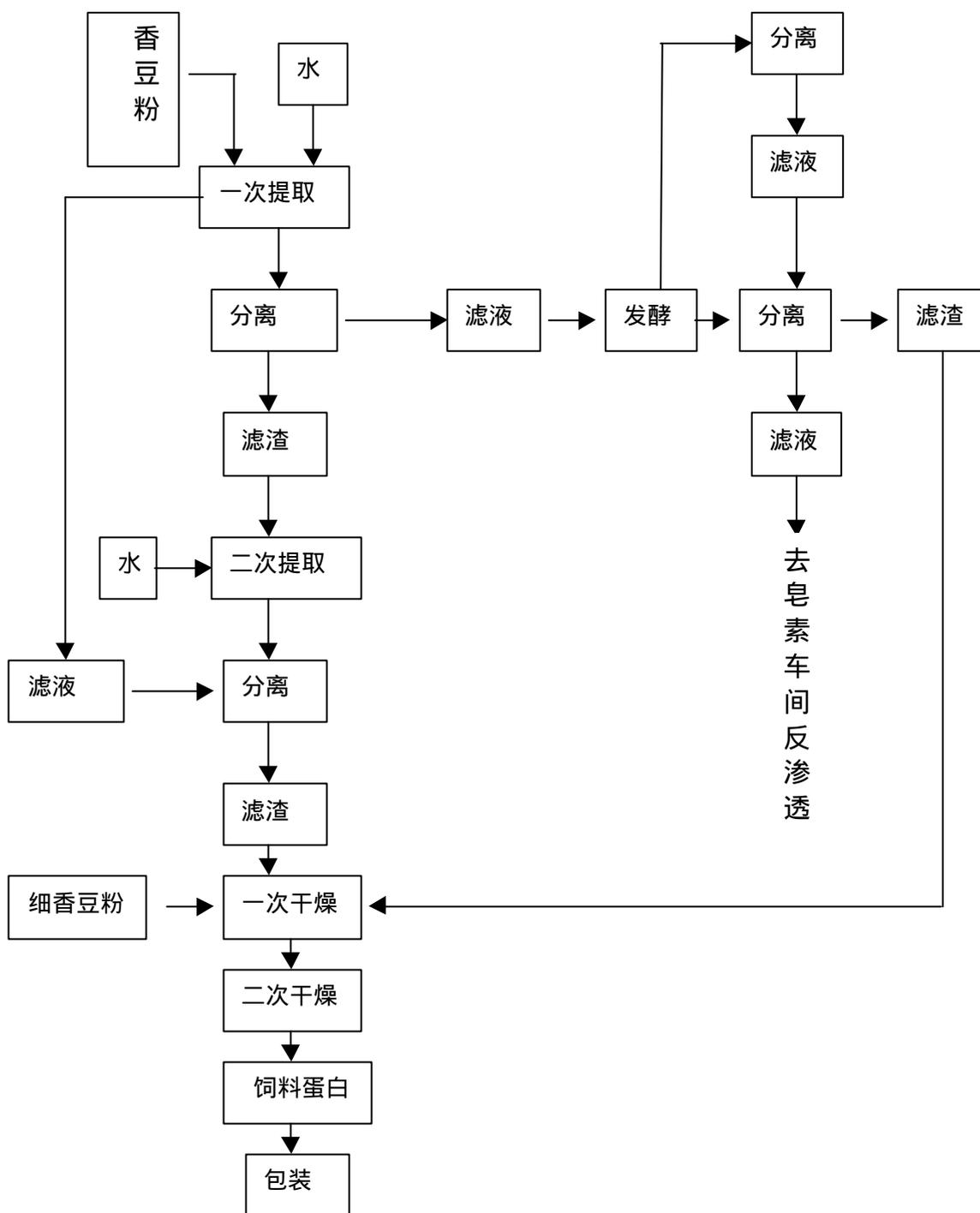
### 二、市场分析

据统计我国国内蛋白饲料的最近需求量（不完全统计）约为 8.66 万吨，其中猪饲料业约为 5 万吨，鸡鸭饲养业约为 2.5 万吨，牛羊饲料约为 1.16 万吨，（水产养殖业尚未计入在内）随着时间的推移，此需求量将进一步直线上升和拓展。葫芦巴粉渣中蛋白含量高，成本较低，作为饲料蛋白有着广泛的发展前景。

### 三、生产工艺

见下面工艺路线图

饲料蛋白生产工艺流程图



#### 四、项目主要内容

生产规模：饲料蛋白（含蛋白大于 40%）24000 吨/年生产线

拟建生产厂房 4800 m<sup>2</sup>

其中：生产车间 3 栋，每栋 1500 m<sup>2</sup>，均单层跨度 20 米，高度 12 米。

辅助厂房 300 m<sup>2</sup>

上述厂房均为钢彩板厂房

拟建贮运设施中转库一个，库内允许暂存量 1000 吨。

配运输车辆 4 部，（平板电瓶车）

#### 五、投资估算

项目总投资	2150 万元
其中 土建工程费	500 万元
安装工程费	300 万元
设备费	900 万元
仓储及运输	230 万元
预备费	220 万元

#### 六、预计经济效益及投资回收期

年利润	400 万元
投资回收期	5.7 年
内部收益率	19.93%

## 七、主要生产设备

主要设备一览表

	设备名称	型 号	规 格	数 量	材 质
1	水提取罐	V=56 立方米		24 台	碳钢
2	卧螺沉降机	LWB-40		12 台	不锈钢
3	蝶片式离心机	DBP500/38-22-30		6 台	不锈钢
4	三足式沉降离心机	CSS-1250		6 台	不锈钢
5	气流干燥机	IG1200		3 套	碳钢
6	各种水平及提升机			20 台	碳钢
7	各种输液泵			90 台	碳钢
8	各种容积贮罐	0.5-50 立方米		85 台	碳钢
9	包装机器			3 台	碳钢
10	通风机			30 台	碳钢
11	各种容积贮液池	10-60 立方米		40 个	

## 八、配套公用工程

本项目拟建设在天津药业集团有限公司三隆制药厂区内，该区内的生产公用设施、基础配备完善，不需新投资建设。

## 九、环境保护

本产品就是对废料进行综合利用，从而消灭了废渣的排放，使废渣成为饲料蛋白产品，因此没有污染物的废气、废液、废渣排放。

## 新建化工原料回收项目建议书

### 一、总论

天津天药药业股份有限公司是全国最大的皮质激素原料药生产基地，按目前国内外市场需求该公司生产的皮质激素原料药产品两三年内可达到 120 吨的规模，该项目在此背景下编制。

皮质激素原料药生产使用上百种化工原料和大量有机溶剂为使其得以充分利用，拟采用先进的工艺技术从极低含量的废吡啶水、废四氢呋喃水、废碘水中回收合格产品用到生产中并对甲醇、乙醇、氯仿、二甲基甲酰胺、丙酮进行回收套用，这样给企业带来极大效益，可控制流失减少环境污染使排放达到标准。

为皮质激素原料药扩大生产配套回收，拟新建回收车间地点在天津药业集团有限公司三隆制药厂区内建设。对吡啶、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、甲醇、丙酮、乙醇、氯仿七种废溶剂建造粗、精蒸馏装置及附属的分洗萃取，除杂设备和存贮设备，对废碘水回收建蒸馏、氧化、成碘、精制设备一套，建二甲基甲酰胺回收后废渣提取碘化钾设备一套，总建九个产品的回收设备，将皮质激素生产中的上述废液回收成供生产使用的吡啶、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、甲醇、丙酮、乙醇、氯仿、碘、碘化钾九种化工原料。

在新拟建回收车间中，其中碘、吡啶、四氢呋喃回收提取采用新工艺技术将在本项目中应用，与之配套的“废气吸收装置”，“废水处理设施”同步实施，以解决环境污染。

该项目建成投产后，解决了部分化工原料的回收套用，全部产品用于皮质激素生产，大大降低皮质激素原料药成本，给企业增加很大效益，所以，该项目配套建设是必要的，也是可行的。

二、废液来量及消耗原材料量（年）

（一）废溶剂来料量（T）

废液量 产品名称	吡啶 水	四氢味 喃废水	甲醇 废液	乙醇 废液	碘水 废液	氯仿 废液	二甲基 甲酰胺 废液	丙酮 废液
醋酸地塞米松	660	650						500
地塞米松磷酸钠	3500	1500	300					1200
地塞米松	1900	900						700
醋酸氟轻松	140				15	30	10	
氟轻松	20				2		1.5	
哈西奈德	290							
曲安奈德	6				2	6	1.5	
醋酸曲安奈德					13	10	8.5	
系列品种			580					
醋酸氢化可的松	800			210	80	70	50	
氢化可的松					160	140	100	
泼尼松				240	100	56	46	
泼尼松龙			520	440	280	124	84	
醋酸泼尼松				280	120	65	54	
曲安西龙	800							
总计	8150	3050	1400	1170	772	501	355	2400

(二) 原料消耗量 (年)

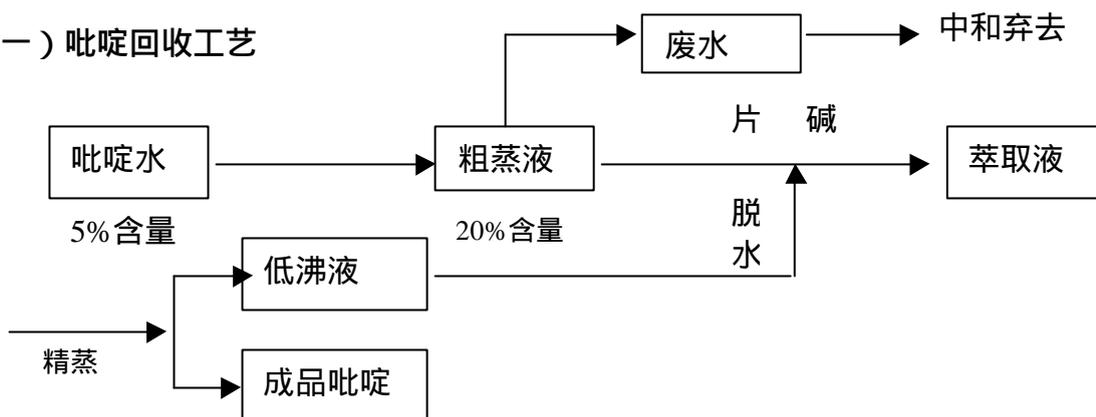
1、吡啶		收率 5.00%		
名称	消耗	年消耗量	规格	来源
吡啶水	20.00	8150000KG		废液
片碱	0.459	24042.5KG	工业	
2、四氢呋喃		收率 3.50%		
名称	消耗	年消耗量	规格	来源
四氢呋喃废水	28.5714	3050000KG		废液
氧化亚铜	0.0034	362.95KG	化学试剂	
片碱	0.6149	65640.64KG	工业	
甲苯	0.1802	19236.37KG	工业	
对苯二酚	0.0008	85.4KG	化学试剂	
3、碘		收率 2.10%		
名称	消耗	年消耗量	规格	来源
废碘水	47.6190	772000KG		废液
氯酸钠	0.6259	10147.1KG	工业	
盐酸	4.8571	78743.38KG	工业	
浓硫酸	0.542	8801.50KG	工业	
4、碘化钾		收率 35.00%		
名称	消耗	年消耗量	规格	来源
碘化钾灰	2.8570	20570KG	二甲基甲酰废渣灰	
乙醇	0.9842	7680.10KG	工业	
活性炭	0.0400	287.99KG	工业	

### 三、产品方案及生产规模：依据公司扩产后废液来量确定产量

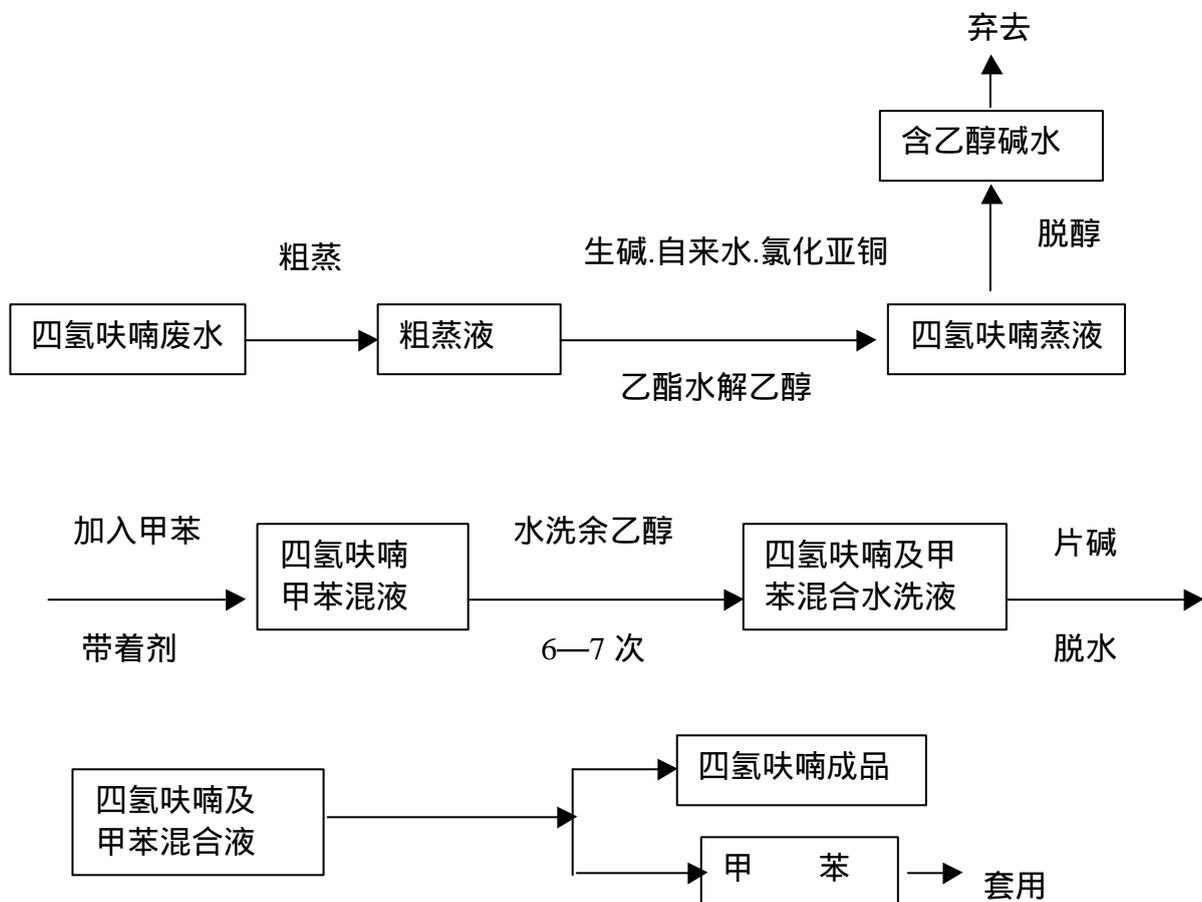
产品名称	废液（渣）量	收率	产量（年）	规格
吡啶	8150000KG	5.00%	407500KG	工业
四氢呋喃	3050000KG	3.50%	106750KG	乙醇含量 0.30%以下
甲醇	1400000KG	82.00%	1148000KG	工业
乙醇	1170000KG	82.00%	959400KG	含量 90%以上
碘	772000KG	2.10%	16212KG	工业
氯仿	501000KG	72.00%	360720KG	工业
二甲基甲酰胺	355000KG	38.00%	134900KG	工业
丙酮	2400000KG	84.00%	2016000KG	工业
碘化钾	20570KG	35.00%	7199.5KG	按含量销售

### 四、工艺技术方案

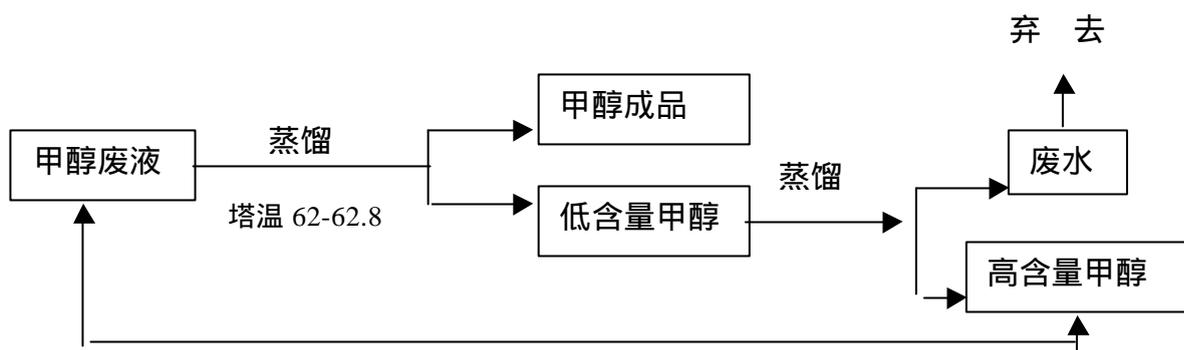
#### （一）吡啶回收工艺



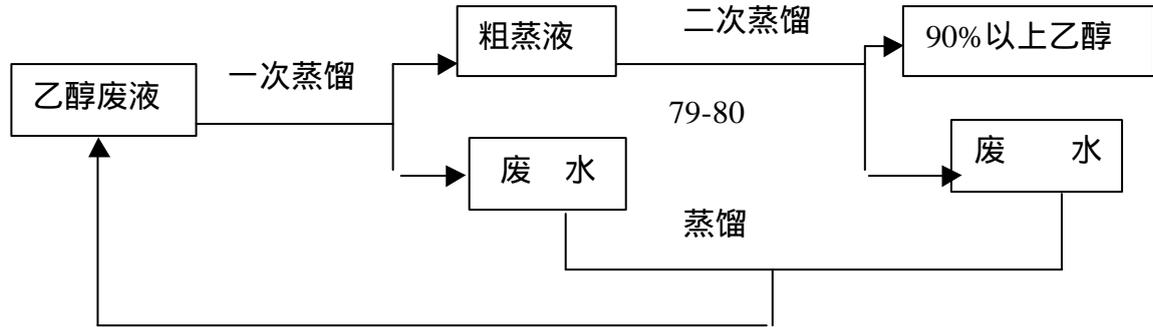
(二) 四氢呋喃回收工艺



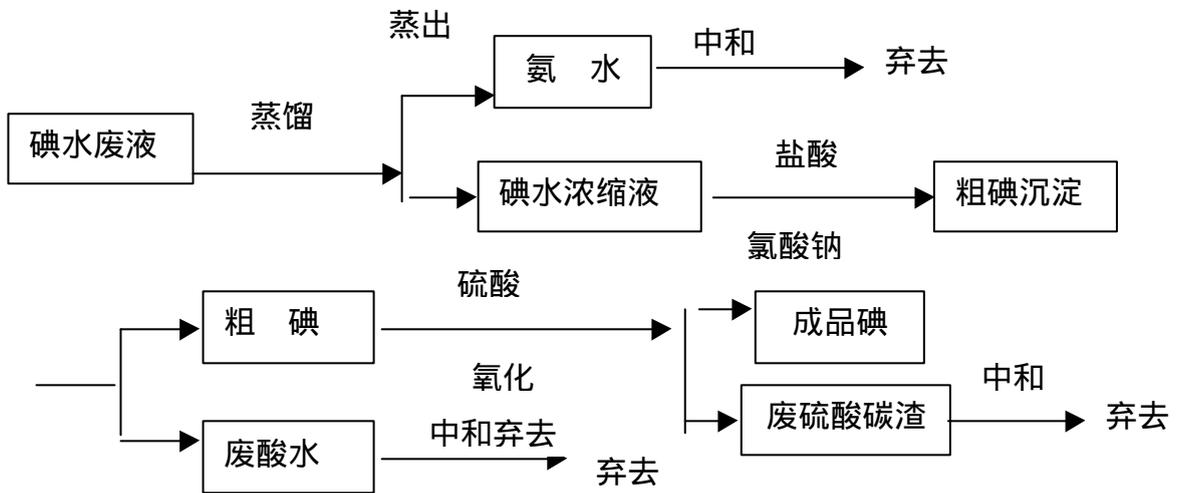
(三) 甲醇回收工艺



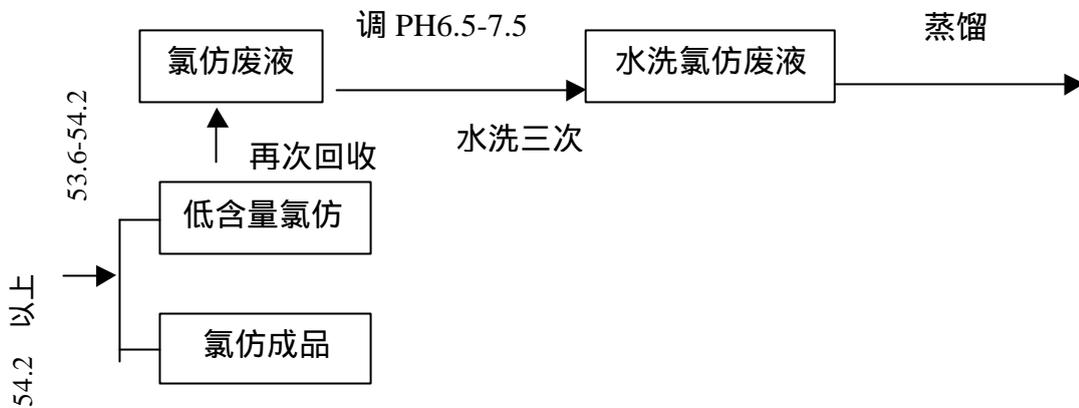
(四) 乙醇



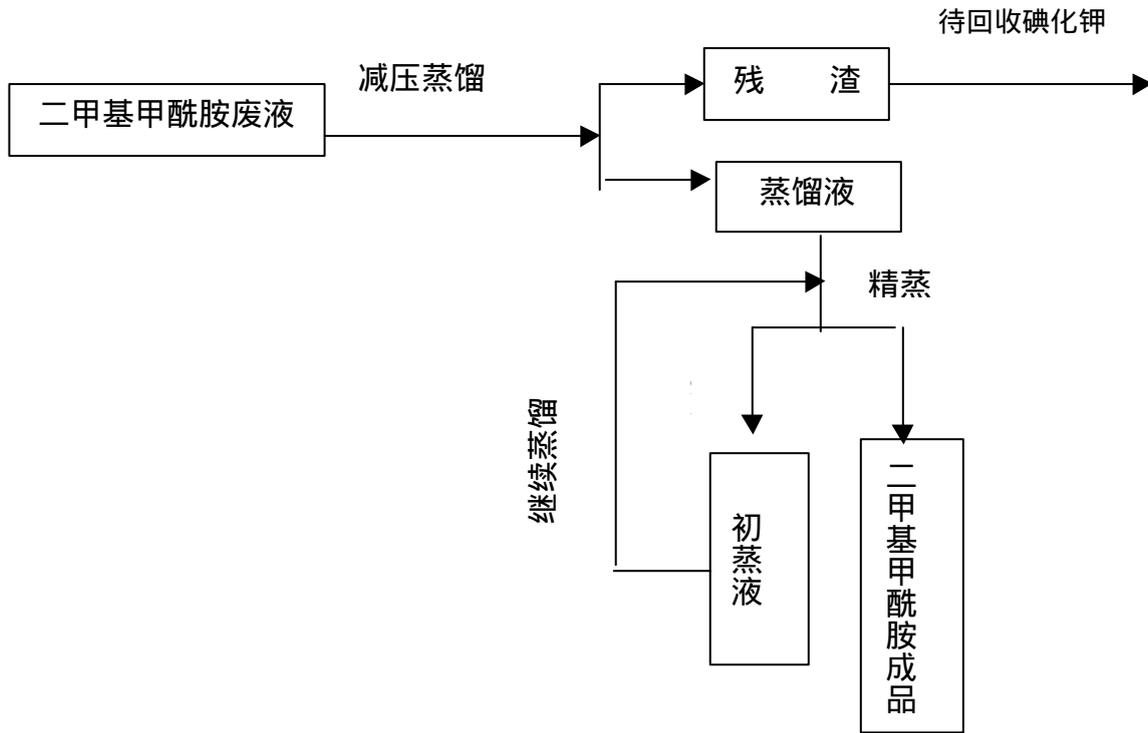
(五) 碘回收工艺



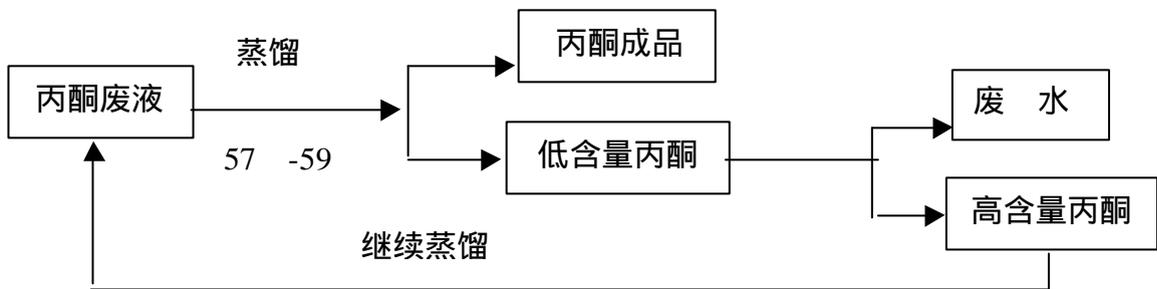
(六) 氯仿回收工艺



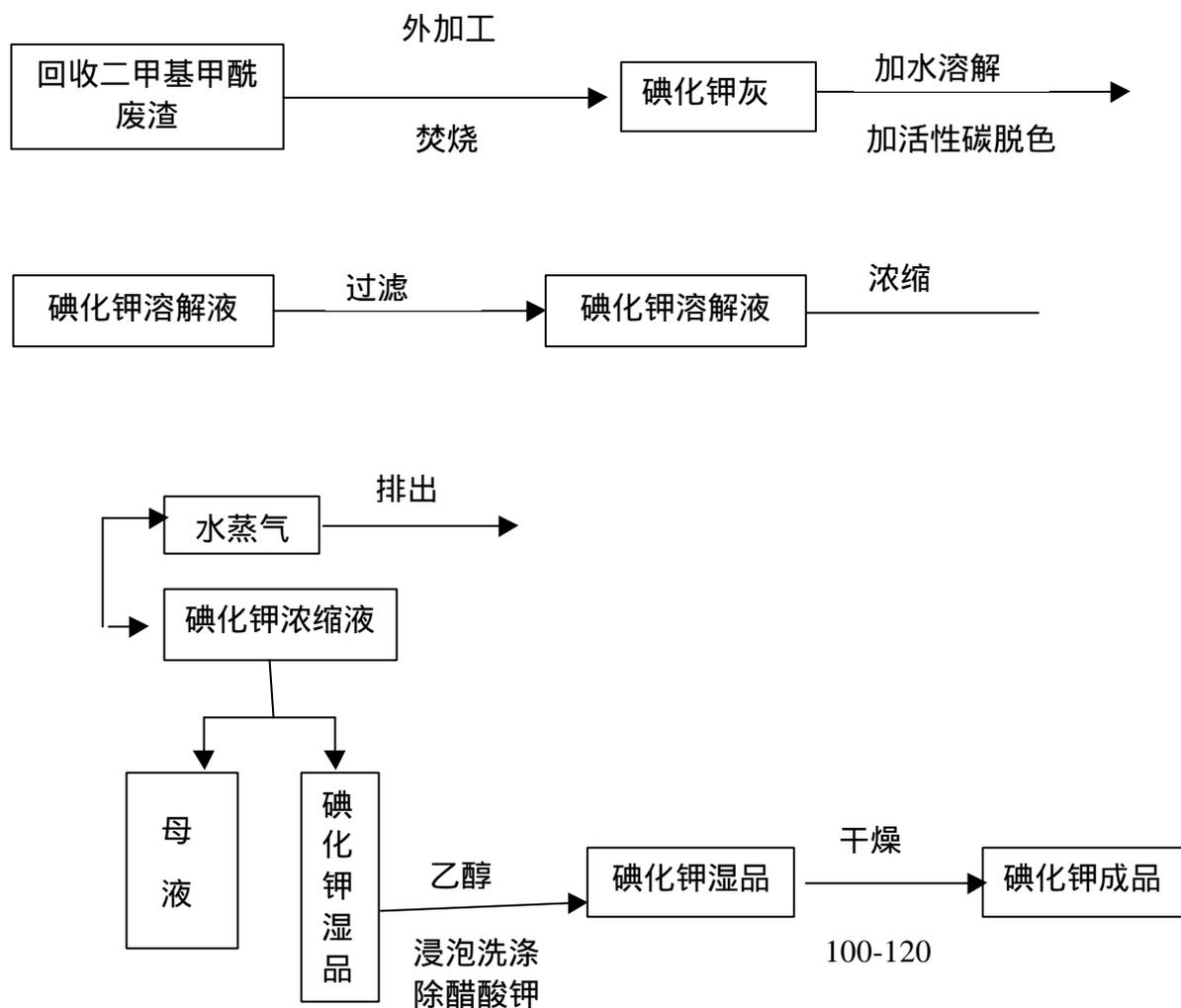
(七) 二甲基甲酰胺回收工艺



(八) 丙酮回收工艺



(九) 碘化钾回收工艺



五、回收设备方案

(一) 吡啶回收设备

编号	设备名称	规格	材质	台数	备注
1	粗蒸釜	10m <sup>3</sup>	Fe	2	V型管加热器
2	蒸馏塔	500x2000x5	Fe	2	不锈钢波纹填料
3	萃取罐	10m <sup>3</sup>	Fe	2	电机 10KW 搅拌
4	精蒸釜	10m <sup>3</sup>	Fe	1	V型管加热器
5	蒸馏塔	400 x2000 x5	Fe	1	SS 波纹填料

6	冷凝器	20 m <sup>2</sup>	Fe	6	列管
7	回流罐	0.3m <sup>3</sup>	Fe	3	
8	中间体罐	4m <sup>3</sup>	Fe	2	
9	共沸罐	4m <sup>3</sup>	Fe	1	
10	低沸罐	3m <sup>3</sup>	Fe	1	
11	成品罐	5m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
12	粗蒸尾液罐	0.2m <sup>3</sup>	Fe	2	
13	废吡啶水贮罐	20m <sup>3</sup>	Fe	3	
14	轴流风机			1	

(二) 四氢呋喃回收设备

编号	设备名称	规格	材质	台数	备注
1	粗蒸釜	10m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
2	粗蒸塔	500x2000x5	Fe	1套	SS 波纹填料
3	粗蒸中间体罐	5m <sup>3</sup>	Fe	1	
4	粗蒸贮水罐	5m <sup>3</sup>	Fe	1	
5	萃取罐	8m <sup>3</sup>	SS	1	搅拌 10KW 电机夹层
6	精蒸釜	5m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
7	精蒸塔	400x2000 x5	Fe	1	SS 波纹填料
8	回流冷凝器	5 m <sup>2</sup>	Fe	1	列管
9	冷却器	20 m <sup>2</sup>	Fe	4	列管
10	甲苯罐	3m <sup>3</sup>	Fe	1	
11	水洗液贮罐	5m <sup>3</sup>	Fe	1	
12	甲苯接受罐	3m <sup>3</sup>	Fe	1	夹套
13	四氢呋喃接受罐	2m <sup>3</sup>	Fe	1	

14	四氢呋喃成品罐	5m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
15	乳化液地罐	4m <sup>3</sup>	Fe	1	
16	粗蒸尾液罐	0.5m <sup>3</sup>	SS	1	
17	精蒸低沸罐	2m <sup>3</sup>	Fe	1	
18	萃取回流冷凝器	10 m <sup>2</sup>		1	列管
19	四氢呋喃废液罐	15m <sup>3</sup>	Fe	2	
20	萃取液贮罐	5m <sup>3</sup>	Fe	1	

(三) 碘回收设备

编号	设备名称	规格	材质	台数	备注
1	碘水蒸馏罐	5m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
2	碘水加酸罐	5m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
3	碘水贮罐	5m <sup>3</sup>	搪玻璃	2	
4	氯酸钠溶解罐	0.5m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
5	精碘罐	0.2m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
6	氯酸钠计量罐	0.2m <sup>3</sup>	SS	2	
7	硫酸计量罐	0.3m <sup>3</sup>	玻璃钢	1	
8	盐酸计量罐	0.5m <sup>3</sup>	玻璃钢	1	
9	抽滤罐	0.5m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
10	抽滤罐	1000x800	陶瓷	2	定做 2-5 台
11	中合池	1000x2000x1000	防酸瓷砖	1 个	
12	抽毒柜	1500x800x2000	木制	1 座	
13	轴流风机			1	防爆
14	轴流风机			1	
15	精碘罩棚	双层	砖木结构	1 座	

(四) 二甲基甲酰胺回收设备

编号	设备名称	规格	材质	台数	备注
1	粗蒸釜	5m <sup>3</sup>	SS	1	
2	粗蒸塔	400x2000x2		2套	
3	精蒸釜	5m <sup>3</sup>	SS	2	
4	精蒸塔	400x2000x5		1	
5	冷却器	10m <sup>3</sup>	Fe	3	列管
6	回流冷凝器	5 m <sup>2</sup>	Fe	1	列管
7	粗蒸液贮罐	5m <sup>3</sup>	Fe	1	
8	低沸罐	5m <sup>3</sup>	Fe	2	
9	成品接受罐	2 m <sup>2</sup>	SS	1	
10	成品罐	5m <sup>3</sup>	SS	1	
11	残液罐	5m <sup>3</sup>	Fe	1	
12	甲酰胺来料罐	10m <sup>3</sup>	Fe	1	

(五) 碘化钾回收设备

编号	设备名称	规格	材质	台数	备注
1	溶解罐	1m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	搅拌 3.5KW4P
2	浓缩罐	1m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	搅拌 3KW
3	抽滤罐	1000x400	SS	2	
4	母液罐	1m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
5	酒精储罐	1m <sup>3</sup>	Fe	1	
6	烤箱	2 m <sup>2</sup>	Fe	1	范群

(六) 甲醇回收设备

编号	设备名称	规格	材质	台数	备注
1	蒸馏釜	10m <sup>3</sup>	搪玻璃	2	
2	蒸馏塔	500x2000x8	Fe	16 节	
3	回流冷凝器	500x1200 6m <sup>2</sup>	Fe	2	列管
4	成品罐	10m <sup>3</sup>	Fe	2	
5	待回收贮罐	10m <sup>3</sup>	Fe	1	
6	废甲醇	20 m <sup>2</sup>	Fe	2	
7	冷凝器	20 m <sup>2</sup>	Fe	4	列管

(七) 乙醇回收设备

编号	设备名称	规格	材质	台数	备注
1	粗精蒸馏釜	10m <sup>3</sup>	搪玻璃	4	
2	粗蒸冷凝器	20 m <sup>2</sup>	Fe	2	列管
3	精蒸塔	500x2000x8	Fe	16 节	陶瓷波纹板
4	精蒸冷凝器	20 m <sup>2</sup>	Fe	6	列管
5	成品罐	20m <sup>3</sup>	Fe	2	
6	待回收罐	10m <sup>3</sup>	Fe	1	
7	废液罐	20m <sup>3</sup>	Fe	2	

(八) 丙酮回收设备

编号	设备名称	规格	材质	台数	备注
1	蒸馏釜	10m <sup>3</sup>	搪玻璃	2	

2	蒸馏塔	500x2000x1	Fe	22 节	
3	冷凝器	20 m <sup>2</sup>	Fe	4	列管
4	回流冷凝器	10 m <sup>2</sup>	Fe	2	列管
5	成品罐	20m <sup>3</sup>	Fe	2	
6	废液罐	20m <sup>3</sup>	Fe	3	
7	待回收罐	10m <sup>3</sup>	Fe	1	

(九) 氯仿回收设备

编号	设备名称	规格	材质	台数	备注
1	蒸馏釜	3m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
2	蒸馏塔	400x2000x3		3 节	SS 波纹板
3	水洗罐	5m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	搅拌 75KW
4	水洗接受罐	5m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
5	成品罐	3m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
6	废氯仿罐	5m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
7	低含量罐	2m <sup>3</sup>	搪玻璃	1	
8	水计量罐	3m <sup>3</sup>	Fe	1	
9	冷凝器	15 m <sup>2</sup>	列管	1	

(十) 真空及输送设备

编号	设备名称	规格	材质	台数	备注
1	真空泵	W4—1	Fe	5	
2	输送泵	2BA—6 清水泵	Fe	5	
3	输送泵	40W—40 旋涡泵	Fe	10	
4	轴流风机	YBTG52		4	

(十一) 仪表电器

1、 电器开关柜	10 台
2、 仪表控制柜	9 台
3、 气动阀数显表手抄器	数台

六、 建筑方案

(一) 建回收车间一座 1200 m<sup>2</sup>

1、 仪表室	100 m <sup>2</sup>
2、 配电室	50 m <sup>2</sup>
3、 泵房	50 m <sup>2</sup>
4、 碘化钾厂房	150 m <sup>2</sup>
5、 萃取厂房	200 m <sup>2</sup>
6、 化试验	100 m <sup>2</sup>
7、 更衣休息室	200 m <sup>2</sup>
8、 办公室	200 m <sup>2</sup>
9、 电工室	50 m <sup>2</sup>
10、 保全室	100 m <sup>2</sup>

(二) 建框架半露天生产厂房一座 6800 m<sup>2</sup>

三层：1、 底层	蒸馏釜
2、 二层	回流
3、 上层	冷凝器装置

- (三) 安装避雷装置
- (四) 安装通风排毒装置
- (五) 建 500m<sup>3</sup> 分级中和池一座

## 七、动力需求

- |         |           |              |
|---------|-----------|--------------|
| (一) 蒸汽  | 150 吨/日   | 年：54750 吨    |
| (二) 循环水 | 10000 吨/日 | 年：3650000 吨  |
| (三) 耗电  | 6400 千瓦/日 | 年：2336000 千瓦 |
| (四) 自来水 | 50 吨/日    | 年：18250 吨    |

建设厂区可满足以上动力能源的供应，不需再进行配套公用工程的建设。

## 八、车间定员

- |          |        |         |
|----------|--------|---------|
| (一) 办公室： | 主任 1 人 | 副主任 1 人 |
|          | 书记 1 人 | 办事员 4 人 |
|          | 合计     | 7 人。    |

### (二) 生产班组：

- |        |      |
|--------|------|
| 吡啶     | 10 人 |
| 四氢呋喃   | 10 人 |
| 甲醇     | 5 人  |
| 乙醇     | 5 人  |
| 碘      | 8 人  |
| 氯仿     | 5 人  |
| 二甲基甲酰胺 | 5 人  |

	丙酮	6 人
	碘化钾	4 人
	合计	53 人
(三)	泵房组：	4 人
(四)	化验组	6 人
(五)	保全组	8 人
(六)	电工组	2 人
(七)	缝纫组	2 人
总 计		82 人

## 九、劳保环保

- (一) 此次新建回收车间尾液均回收套用，排放废水中无溶剂。
- (二) 二甲基甲酰胺废渣回收碘化钾。
- (三) 排放废水均在中和后排入地池。
- (四) 精碘制作中，硫酸气进入水吸收中。
- (五) 安装排毒系统以保护工人健康。
- (六) 仪表室安装空调装置。

## 十、投资估算

项目总投资：2900 万元

其中：建筑工程投资：780 万元

设备及安装工程投资：1900 万元

不可预见费：220 万元

## 十一、建设周期

本项资金到位后拟订：基础建设半年

设备安装半年

生产试车壹个月

## 十二、经济效益

产品名称	单价 (元/KG)	生产成本 (元/KG)	年产量 (KG)	效益 (万元)
吡啶	36.34	2.37	407500	1384.2775
四氢呋喃	17.52	7.16	106750	110.5930
甲醇	1.27	0.63	1148000	73.4720
乙醇	3.75	0.79	959400	283.9824
碘	200.51	29.25	16212	277.6467
氯仿	6.16	0.55	360720	200.5603
二甲基甲酰胺	6.52	3.16	134900	45.3264
丙酮	3.59	0.55	2016000	612.8640
碘化钾	117.98	33.70	7199.5	60.6774
合计				3049.3997

说明：上述效益为毛利扣除来料成本，实际效益为 1066 万元。

该项目建成投产后，解决了化工原料回收套用，降低皮质激素原料药制造成本，可创效益 1066 万元，投资回收期 3.5 年，内部收益率 39.28%。



地 址：天津市和平区南京路 305 号经联大厦 16 层  
Address: 16/F, No.305, Nanjing Road, Heping District, Tianjin  
Post Code 邮政编码：300052 Tel 电话：86-22-27311498  
E-mail: hxcpa@public.tpt.tj.cn Fax 传真：86-22-27313824

---

天津天药药业股份有限公司（筹）

# 资产评估报告书

津华夏评字(1999)第 27 号

评估机构：天津华夏会计师事务所

报告日期：一九九九年八月二十一日



# 资产评估报告书

## 目 录

第一部分 资产评估报告书摘要.....	( 2 )
第二部分 资产评估报告书.....	( 4 )
一、委托方与资产占有方简介.....	( 4 )
二、评估目的.....	( 5 )
三、评估范围和对象.....	( 5 )
四、评估基准日.....	( 6 )
五、评估原则.....	( 6 )
六、评估依据.....	( 6 )
七、评估方法.....	( 8 )
八、评估过程.....	( 8 )
(一) 财产清查及评估.....	( 9 )
(二) 评定估算、综合分析.....	( 13 )
(三) 报告的编写.....	( 13 )
九、评估结论.....	( 14 )
十、特别事项说明.....	( 14 )
十一、评估基准日期后重大事项.....	( 15 )
十二、评估报告法律效力.....	( 15 )
十三、评估报告提出日期.....	( 16 )
十四、备查文件.....	( 16 )



地 址：天津市和平区南京路 305 号经联大厦 16 层  
 Address: 16/F, No.305, Nanjing Road, Heping District, Tianjin  
 Post Code 邮政编码: 300052 Tel 电话: 86-22-27311498  
 E-mail: hxcpa@public.tpt.tj.cn Fax 传真: 86-22-27313824

## 第一部分

### 资产评估报告书摘要

本资产评估报告书摘要的目的仅为报告的使用者迅速了解该评估报告书所提供的主要信息,方便使用者使用。以下内容摘自资产评估报告书,欲了解本评估项目的全面情况,应认真阅读资产评估报告书全文。

天津华夏会计师事务所接受天津药业有限公司的委托,对其申报的资产及负债进行评估。为了使评估基准日接近于该公司评估目的的实现日,有利于公开发行股票,我所商得天津药业有限公司的同意,确定一九九九年五月三十一日作为资产作价时点,即评估基准日。我所根据国家有关资产评估的规定,本着客观、独立、公正、科学的原则,采用符合实际的标准和重置成本方法等,对发起设立天津天药药业股份有限公司而涉及的全部资产和负债进行了评估。本所评估人员按照必要的评估程序对委托评估的资产和负债实施了财产清查、产权验证、实地查勘、市场调查、评定估算,对委托评估的资产和负债在一九九九年五月三十一日所表现的市场价值作出了公允反映。

经评估,天津药业有限公司拟投入天津天药药业股份有限公司的全部资产为 40,433.63 万元,全部负债为 26,553.15 万元,净资产为 13,880.48 万元。

金额单位:万元

项 目	帐面净值	调整后帐面值	评估价值	增减值	增值率%
	A	B	C	D = C - B	E=D/B×100%
流动资产	20,685.94	20,854.90	19,793.45	-1,061.45	-5.09
固定资产	13,636.55	13,898.82	18,238.18	4,339.36	31.22
其中:房屋及建筑物	4,685.25	4,755.25	6,626.96	1,871.71	39.36
机器设备	7,333.09	7,538.90	9,822.78	2,283.88	30.29
在建工程	1,618.21	1,604.67	1,788.44	183.77	11.45
递延资产	121.44	0.00	0.00	0.00	0.00
无形资产	0.00	0.00	2,402.00	2,402.00	100.00
资产总计	34,443.93	34,753.72	40,433.63	5,679.91	16.34
流动负债	17,706.23	18,016.02	18,123.15	107.13	0.59
长期负债	8,430.00	8,430.00	8,430.00	0.00	0.00
负债总计	26,136.23	26,446.02	26,553.15	107.13	0.41
净 资 产	8,307.70	8,307.70	13,880.48	5,572.78	67.08



地 址：天津市和平区南京路 305 号经联大厦 16 层  
Address: 16/F, No.305, Nanjing Road, Heping District, Tianjin  
Post Code 邮政编码：300052 Tel 电话：86-22-27311498  
E-mail: hxcpa@public.tpt.tj.cn Fax 传真：86-22-27313824

---

上述资产评估结论自评估基准日起在不改变评估目的的前提条件下一年内有效。

评估机构法人代表：

注 册 评 估 师：

注 册 评 估 师：

天津华夏会计师事务所  
一九九九年八月二十一日



地 址：天津市和平区南京路 305 号经联大厦 16 层  
Address: 16/F, No.305, Nanjing Road, Heping District, Tianjin  
Post Code 邮政编码：300052 Tel 电话：86-22-27311498  
E-mail: hxcpa@public.tpt.tj.cn Fax 传真：86-22-27313824

## 第二部分

### 资产评估报告书

津华夏评字（1999）第 27 号

天津华夏会计师事务所接受天津药业有限公司的委托，根据国家有关资产评估的规定，本着客观、独立、公正、科学的原则，按照公认的资产评估方法，对天津药业有限公司拟投入天津天药药业股份有限公司的资产及负债进行了评估。评估人员按照规定的评估程序对委托评估的资产及负债实施了资产核查、实地勘察、市场调查及询证等必要的工作，对被评估资产和负债在一九九九年五月三十一日所表现的市场价值作出了公允反映，现将资产评估情况及评估结果报告如下：

#### 一、委托方与资产占有方简介

委托方和资产占有方系天津药业有限公司，注册地座落于天津市河东区程林庄道九十一号，隶属于天津市医药集团有限公司，是一家国有大型企业，国家经贸委确定的五百一十二家重点企业之一，也是国家火炬计划重点高新技术企业。该公司注册资金 9,877 万元，法定代表人师春生。

天津药业有限公司前身为天津制药厂，始建于一九三九年，早年是日商开设的若素药厂；一九四五年国民政府接收改为华北实验总厂；一九四九年天津解放后曾先后由华北军区卫生部、中央军委卫生部、轻工业部、化学工业部主管，一九五八年转交地方，由天津市化学工业局主管，一九七九年划归天津市医药管理局主管；一九八八年为了使企业向规模化发展，由原天津制药厂、天津健民制药厂和天津中津制药厂联合组建了天津药业公司；一九九五年该公司按照我国公司法的规定，改制成为天津药业有限公司，企业性质为国有独资公司。

天津药业有限公司主要经营本企业自产产品；相关技术的出口和本企业生产、科研所需的原材料、辅助材料；抗菌素、皮质激素等。该公司是中国生产皮质激素类药



地 址：天津市和平区南京路 305 号经联大厦 16 层  
Address: 16/F, No.305, Nanjing Road, Heping District, Tianjin  
Post Code 邮政编码: 300052 Tel 电话: 86-22-27311498  
E-mail: hxcpa@public.tpt.tj.cn Fax 传真: 86-22-27313824

物的开拓者，国内约 80% 的皮质激素原料药是由天津药业有限公司研制生产，该公司设有博士后科研工作流动站和市级技术开发中心，并拥有国家级药品质量检测中心和皮质激素类药物研究所及一支技术力量雄厚的专业技术队伍，是国家定点皮质激素类药物生产、科研和出口基地，其皮质激素类药物被列为天津市“九五”重大科技产业化工程。

近几年天津药业有限公司实现了持续、快速、稳定的发展。一九九八年完成工业总产值 52,371 万元，是一九九二年的 4.2 倍；实现利润 3,010 万元，是一九九二年的十倍；实现利税 4,690 万元，是一九九二年的 6.4 倍；自营出口创汇 1,867 万美元；净资产比一九九二年增长了近三倍。一九九九年一月至五月该公司实现销售收入 27,496 万元，实现利税 6,752 万元，比去年同期增长 380%；实现利润 4,506 万元，自营出口创汇 1,519 万美元，目前该公司的皮质激素产品已取得欧洲市场 720 万美元的订单，表现出良好的市场前景。

## 二、评估目的

为了加快国有企业改革步伐，加大资本运营力度，合理调整公司资本结构，进行企业改制，天津药业有限公司作为主发起人拟发起设立天津天药药业股份有限公司，天津市政府一九九九年五月二十四日津政函[1999]34号《关于推荐天津药业股份有限公司（筹）申报高新技术企业并公开发行股票的公告》，天津市企业上市工作办公室津上市办（1999）6号《关于同意办理设立天津药业股份有限公司并申报上市有关事宜的通知》、天津市医药集团有限公司（99）津药集团资字第30号《关于天津药业有限公司发起设立股份公司并争取公开发行的请示》等文件，同意天津药业有限公司的改制行为。据此该公司提出了评估立项申请，财政部亦以财函字[1999]422号文件予以批准。本次评估目的是对天津药业有限公司拟投入股份有限公司的相关资产和负债在评估基准日的市场公允价值进行评定估算，提供价值参考。

## 三、评估范围和对象

根据天津药业有限公司资产评估申报表及资产评估委托协议书，本次资产评估的范围为天津药业有限公司全部原料药的生产经营性资产（包括 101、102、103、105、



地 址：天津市和平区南京路 305 号经联大厦 16 层  
Address: 16/F, No.305, Nanjing Road, Heping District, Tianjin  
Post Code 邮政编码: 300052 Tel 电话: 86-22-27311498  
E-mail: hxcpa@public.tpt.tj.cn Fax 传真: 86-22-27313824

106、107 六个生产车间，201、202 两个辅助生产车间、技术开发中心、质控部及相关的供应、销售和管理部门)，其中含有流动资产、固定资产、无形资产、递延资产及负债等，申报的资产帐面净值为 34,443.93 元，全部负债为 26,136.23 万元。该公司资产申报范围与委托评估协议书及天津市国有资产管理局津国资（1999）150 号《关于呈报天津药业有限公司资产评估立项申请的报告》文件一致。

#### 四、评估基准日

天津市人民政府、天津市企业上市工作办公室把天津药业有限公司作为高新技术企业推荐到中国证监会，该公司已于今年五月二十四日将申报高新技术企业并公开发行的方案报送中国证监会。天津市人民政府及上市办公室要求该企业一方面接受中科院和科技部的认证，一方面抓紧发起设立“天津天药药业股份有限公司”，基于上述情况，我评估人员认真翻阅了该公司改制方案，根据改制方案的进度要求，与委托方协商选取一九九九年五月三十一日作为评估基准日，评估所采用的价格为评估基准日的价格标准。

#### 五、评估原则

评估机构及评估人员在评估操作全过程中，遵循资产评估的独立性、客观性、科学性的工作原则及遵循资产评估产权利益主体变动原则、资产持续经营原则、替代原则和公开市场原则等操作原则，从实际出发，认真进行调查研究，在掌握翔实、可靠资料的基础上，采用符合实际的标准方法，得出合理、可信、公正的评估结论。

#### 六、评估依据

本次评估采用的行为依据、法规依据、产权依据和取价依据主要有：

- 1、 1991 年 11 月 16 日国务院第 91 号令《国有资产评估管理办法》
- 2、 原国家国有资产管理局国资办发(1992)36 号《国有资产评估管理办法施行细则》
- 3、 国资办发 [ 1996 ] 23 号关于转发《资产评估操作规范意见（试行）》的通知
- 4、 财政部财评字 [ 1999 ] 91 号《关于印发〈资产评估报告基本内容与格式的暂行



地 址：天津市和平区南京路 305 号经联大厦 16 层  
Address: 16/F, No.305, Nanjing Road, Heping District, Tianjin  
Post Code 邮政编码：300052 Tel 电话：86-22-27311498  
E-mail: hxcpa@public.tpt.tj.cn Fax 传真：86-22-27313824

规定>的通知》

5、(92)财工字第 574 号《工业企业财务制度》

6、中华人民共和国财政部财评函字[1999]422 号《关于同意组建天津天药股份有限公司资产评估项目的函》

7、天津市国有资产管理局津国(1999)第 173 号[关于转发财政部《关于同意组建天津天药股份有限公司资产评估项目立项的函》

8、天津市人民政府津政函[1999]34 号《关于推荐天津药业股份有限公司筹申报高新技术企业并公开发行股票的公告》

9、天津市企业上市工作办公室津上市办(1999)6 号《关于同意办理设立天津药业股份有限公司并申请上市有关事宜的通知》

10、天津药业有限公司《房屋所有权证》

11、天津市国有资产管理局津国资(1999)150 号《关于呈报天津药业有限公司资产评估立项申请的报告》

12、天津药业有限公司(99)津药业董字第 13 号《为设立天津天药股份有限公司申请资产评估立项报告》

13、中华人民共和国国有资产产权登记证

14、天津药业有限公司一九九九年五月三十一日会计报表、财务帐簿及有关问题的说明材料

15、天津药业有限公司一九九九年五月三十一日资产、负债评估申报表

16、一九九六年天津市城乡建设委员会《天津市建筑工程预算定额》、《全国统一安装工程预算定额》天津地区单位估价表、《天津市建筑装饰工程预算》、《天津市建筑安装工程费用定额》及一九九九年五月三十一日天津市定额站调价文件

17、国家物价局、建设部[1992]价费字 375 号《关于发布工程勘察和工程设计收费标准的通知》

18、天津市物价局[1993]建企字 121 号《关于发布工程建设监理费有关规定的



## 通知》

19、中华人民共和国国务院第 82 号令《中华人民共和国固定资产投资方向调节税暂行条例》

20、原城乡建设环境保护部 1984 年 11 月 8 日颁发的《房屋完损等级评定标准》、天津市房管局（85）房产字第 107 号《关于开展房产估价工作的通知》

21、资产评估委托协议书

22、一九九八年机械工业部《机电产品报价手册》、一九九九年五月《全国资产评估价格信息》、《天津市汽车销售（集团）公司汽车价格》、《慧聪商情》、生产厂家价格

23、机械工业部机械计（1995）1041 号关于发布《机械工业建设项目概算编制办法及各项概算指标》的通知

24、天津药业有限公司各种工程图纸及相关资料

25、天津药业有限公司的实物资产

## 七、评估方法

根据天津药业有限公司的委托要求，考虑其特定的评估目的及被评估企业仍维持原有生产经营模式，且资产在今后生产经营中仍维持其原有用途并继续使用的前提下，评估主要采用重置成本法；其次对无形资产中的专有技术采用收益现值法。

## 八、评估过程

我所与天津药业有限公司于一九九九年六月二十六日签定了资产评估委托协议书，依据被评企业的委托要求，对其申报资产、负债进行评估。该公司申报工作是一九九九年六月至八月按照我所资产评估工作的要求对其资产逐一进行盘点，往来帐款有重点的进行发函，经盘点核查后利用计算机软件进行填制资产评估申报表。评估工作人员在了解企业及资产基本情况的前提下拟订了评估实施计划，经反复研究后定稿付诸实施。由准备工作至评估结束，经过了财产清查、产权验证、实地勘察、评价估算、分析确定评估结果及汇总整理，编写资产评估报告书等阶段。评估时间从一九九九年六月二十九日至八月十日。



## （一）财产清查及评估

评估工作人员对天津药业有限公司申报的各项资产、负债分各评估小组对其进行现场查勘、资产清查、帐簿审核和技术鉴定。

### 1、流动资产

评估操作人员依据天津药业有限公司资产评估申报表，对该公司财务帐簿、评估基准日会计报表及有关证明产权的资料进行查阅，以此了解公司资产现状及确定资产所有权；一九九九年六月企业对申报的资产进行了盘点和清查，在此基础上我们对有实物形态的流动资产进行了抽查，抽查采用 A、B、C 分类法，抽查比例 66.18%，在抽查盘点过程中向有关人员了解库存物资的购进、领用及销售等情况，核查分析该公司在产品、产成品成本的构成，并查阅有关的购货合同等资料作为资产作价的参考依据。

（1）货币资金为库存现金、银行存款和其他货币资金。评估时根据企业申报核查财务帐簿、清点现金、核实银行存款日记帐与银行存款对帐单及调节表是否一致、对外币银行存款以核实后的外币结存额乘以评估基准日的国家外汇牌价进行折算，在核查无误的基础上确定评估值。

（2）应收帐款、预付帐款、应收票据、其他应收款在核对帐簿的基础上，具体分析欠款的时间、金额、经济内容、款项收回情况，欠款人资金、信用等情况，并履行发函的程序，经核查，企业部分应收款项因诸原因在应收帐款挂帐多年经查有确凿证据表明无法收回的，按零值计算；其余应收款项，根据评估人员核查分析及职业判断来确定资产的价值。

（3）存货中的原材料、辅料、包装物、委托加工材料和在库低值易耗品。评估人员在核对财务帐簿及相关资料的基础上，进行了有重点的抽查盘点，以实际核实数量为准，以评估基准日的购置价格加上合理费用确定其评估值。

对在用低值易耗品的资产状况进行分析，选取重置成本的方法进行评估，并按清查盘点结果分类，以同类低值易耗品的现行购置价格加上合理的费用计算出重置全价，



工程技术人员按资产类别进行勘察，综合考虑其磨损情况予以确定成新率，经计算确定低值易耗品的评估值。

对在产品评估人员在核对财务帐表及相关资料的基础上，抽查了成本结转单，评估时考虑其行业特点，在产品不再折成完工产品，按其在产品的实际成本作价。

(4) 待摊费用在核查会计帐簿的基础上，了解其经济内容的合法性、合理性、真实性和准确性，了解费用支出和摊余情况，了解其形成新的资产和权利及尚存情况。对于评估基准日后仍尚存资产或权利的待摊费用，按其资产受益额作为评估值。对已没有尚存的资产和权利的费用不再予以作价。

## 2、房屋建筑物

申报被评估的房屋建筑物座落于天津市河东区程林庄道九十一号院内，该公司房屋主要有厂房、办公楼、实验楼、泵房、锅炉房、传达室等。房屋竣工时间为六十、七十、八十、九十年代陆续建造的，建筑结构分别为砖混、框架、砖木混合。构筑物主要包括蓄水池、厂区上下水管网、罩棚、围墙、道路、化粪池、烟筒等设施。

根据资产评估申报表与房屋所有权证进行核对，确定其资产所有权。工程技术人员通过对房屋建筑物的清查和逐项实勘，了解建筑物的结构及其竣工、使用时间、维修、改建、扩建情况、建筑物设计、施工质量及现状等作为确定房屋建筑物成新率的依据。根据房屋建筑物实际构造及施工图纸、结算件等资料按天津市建筑工程预算定额、安装工程预算定额确定工程造价；按合理工期计算资金成本及其它各种费用，综合考虑确定出房屋建筑物重置价值；工程技术人员依据建筑物使用年限，结合实地勘察情况，考虑使用环境、结构功能、受力状况、施工质量、维修状况，采用定量、定性分析的方法，综合计算确定成新率；再以重置价值乘以成新率，计算出房屋建筑物评估值。

## 3、机器设备

天津药业有限公司主要生产医药用的原料药和成品药，按医药工业设备分类其设备有锅炉、冷冻机、冷动应用设备、气体压缩机、真空泵、风机、离心清水泵、变压



地 址：天津市和平区南京路 305 号经联大厦 16 层  
Address: 16/F, No.305, Nanjing Road, Heping District, Tianjin  
Post Code 邮政编码: 300052 Tel 电话: 86-22-27311498  
E-mail: hxcpa@public.tpt.tj.cn Fax 传真: 86-22-27313824

器、配电设备、原料药专用罐、反应设备、过滤分离设备、干燥设备、粉碎设备、换热设备、空气过滤及净化设备、仪器仪表、运输及办公等设备，评估时将申报评估设备分为专用设备、通用设备、仪器仪表、运输设备、办公设备、其他设备。

专用设备分布在 101 车间、102 车间、103 车间、105 车间、106 车间，这些车间的设备用于制造原料药的各种制剂罐、贮罐各种化工设备。该院内设有 35KV 电站、第一分变电站、第二分变电站、第三分变电站，各车间均有配电站；105 车间后工序、103 车间、102 车间内设有通风空调系统及通风排毒净化系统。该公司的仪器仪表主要分布在各个车间及车间实验室，其包括光度计、色谱仪、液位剂、分析仪、粘度仪、流量计等。运输设备有轿车、货车、化工抽吸车、叉车、电瓶车、消防车，用于公司生产及外出办公。另外动力部门管辖的有溶媒物料管道系统、压缩空气系统、盐水管道路系统、循环水管道系统、蒸气管道系统。行政部门及车间办公室使用计算机、打印机等办公设备。

根据资产评估申报表，审查核实其资产名称、规格、型号、数量，对各类设备逐项实地勘察，并向有关设备管理人员、操作人员了解通用设备、各工序的专用设备、运输设备和其他设备的使用、维修、保养、改造、利用等情况，并查阅有关设备购置合同、设备系统工程施工图、工程结算件等资料；工程技术人员到现场对不同类型设备逐项查勘，并综合考虑设备的来源、维护保养、开工班次、设备完好率、利用率及设备的工作环境条件、外观、精度等进行了技术鉴定，结合使用年限法综合确定其成新率；运输车辆采用行驶里程数、技术鉴定、使用年限三项孰低法确定成新率，并写出具体鉴定报告。

通用设备、办公设备、其他设备以评估基准日的市场价格或生产厂家的价格加上合理的运杂费、安装调试费作为重置全价，其价格来源为天津市机电设备公司价格目录、中国机电信息、全国资产评估价格信息、机械工业部机电产品报价手册等价格信息。

通风空调系统、变配电系统、各种管网系统等项工程，其各类设备按照生产厂家评估基准日的出厂价格，依照全国统一安装工程预算定额计算出人工费、材料费、



机械费及其他费用，对工期较长的考虑其工程的资金成本等费用，综合计算出各项工程的重置全价。

专用设备工程技术人员是按照每一道工序的设备及辅助设备（含设备管道、阀门、保温材料等）进行作价，对工序中的定型设备按照生产厂家评估基准日的价格，非标设备考虑其规格材质计算出所用吨位，按市场价格计算每一吨的材料价格，按天津市城乡建设委员会《全国统一安装定额》天津地区单位估价表进行取费，计算出人工费、机械费、安装调试费、运杂费、各种间接费用，较大工程考虑了项目的资金成本，计算出评估基准日的重置全价。

仪器仪表、工程技术人员按照各车间工艺、工序配置情况，以各生产厂家的仪器仪表评估基准日的价格考虑所用电缆等辅助材料费、安装费、调试费、运杂费、其他费用和资本成本，计算出整个车间仪器仪表的全新价格。评估人员用每台设备价格加上应分摊的费用，计算并填入资产评估明细表作为单台仪器仪表的重置全价。

运输设备以评估基准日的天津市机电设备价格、全国汽车行情、天津市汽车销售公司的价格考虑附加费等费用作为重置全价。

对评估过程中暂时闲置的各种罐体设备、待修及报废罐体设备，工程技术人员在进行技术鉴定的基础上，对设备尚可以修复的可能性进行评估，对于修复费用较高，接近或超过设备购置价格的，视同于无修复价值设备，评估时按残值作价；对于评估中报废设备，工程技术人员现场勘察，经技术鉴定已无法使用的设备，按残值予以作价；对放置到闲置库和各车间拆除的旧设备（即各种罐体设备），因其本身未丧失功能，故只考虑其设备的自身价值及运杂费确定重置全价。

各类设备的评估值均以确定的设备重置全价乘以综合成新率得出评估值。

#### 4、在建工程

申报的在建工程为未安装使用的机器设备。评估人员首先核查企业填报工程项目的完整性、真实性、准确性和合理性，现场核实每台设备，查验有关设备合同、发票及其他有关资料，对设备已到尚未安装使用的设备，评估按评估基准日设备价格考虑



运杂费作为评估值；对设备已到正在安装的设备，按设备的购置价加上运杂费及部分安装费，并考虑形象进度予以作价，将工程欠款部分在应付帐款中反映；经核实对申报已无实物形态的资产不予以作价。

#### 5、递延资产

企业申报被评的递延资产，评估人员对其经济内容、发生时间及真实性、合规性、帐表是否一致进行了认真的核查，核查结果总帐、会计报表、明细帐、资产评估申报表相一致。经帐目审查发现该公司递延资产中含低值设备并已安装在各车间各设备工序中，本次评估将其调整到固定资产专用设备中予以评估；同时将递延资产中的生产领用工具调整到低值易耗品；调整后的递延资产帐面值为零。

#### 6、无形资产

无形资产为该公司“含氟皮质激素类药物生物脱氢及其化学合成新工艺”的专有技术。评估人员根据该公司提供的资料，首先判断其能否带来新增经济效益及其时效性，然后采用收益现值法计算得出资产的评估值。

#### 7、负债

天津药业有限公司申报的负债包括短期借款、应付帐款、预收帐款、未交税金、其他应交款、预提费用、长期借款。评估小组逐项核实债务人、债务额、债务时间、经济内容、贷款合同及有关会计凭证及原始凭证，以确定企业实际需要承担的债务额作为评估值。对不应承担的负债项目不予以作价。

### （二）评定估算，综合分析

一九九九年七月十六日至一九九九年八月十八日各评估小组对资产的帐面核实、现场勘察与鉴定、查阅及收集资料等情况进行综合分析，按照资产的实际情况分别采用不同的评估方法和计价标准进行计算、汇总。

### （三）报告的编写

各项目小组评估计算后，分别撰写分类资产评估结果报告书，并整理出具将报送中华人民共和国财政部及天津市国有资产管理局的评估说明资料，项目总负责人撰写



整体项目资产评估报告书。

九、评估结论

经评估，天津药业有限公司拟投入天津天药药业股份有限公司的全部资产为 40,433.63 万元，全部负债为 26,553.15 万元，净资产为 13,880.48 万元，评估结论详细情况见下表。

金额单位：万元

项 目	帐面净值	调整后帐面值	评估价值	增减值	增值率%
	A	B	C	D = C - B	E = D/B × 100%
流动资产	20,685.94	20,854.90	19,793.45	-1,061.45	-5.09
固定资产	13,636.55	13,898.82	18,238.18	4,339.36	31.22
其中：房屋及建筑物	4,685.25	4,755.25	6,626.96	1,871.71	39.36
机器设备	7,333.09	7,538.90	9,822.78	2,283.88	30.29
在建工程	1,618.21	1,604.67	1,788.44	183.77	11.45
递延资产	121.44	0.00	0.00	0.00	0.00
无形资产	0.00	0.00	2,402.00	2,402.00	100.00
资产总计	34,443.93	34,753.72	40,433.63	5,679.91	16.34
流动负债	17,706.23	18,016.02	18,123.15	107.13	0.59
长期负债	8,430.00	8,430.00	8,430.00	0.00	0.00
负债总计	26,136.23	26,446.02	26,553.15	107.13	0.41
净 资 产	8,307.70	8,307.70	13,880.48	5,572.78	67.08

对评估中对已查明盘盈、盘亏、报废、毁损、呆坏帐等原因造成资产值的减少，请该公司按照有关规定程序予以报批后再进行处理。

十、特别事项说明

1、该公司向银行贷款 12,810 万元，已用房屋建筑物和机器设备予以抵押。截止到本评估报告书提交日，资产抵押对评估结果未产生影响。银行同意在天津天药药业股份有限公司成立后，将抵押权转移给该公司。

2、本报告书在很大程度上依赖于该公司提供的会计报表、资产评估申报表、房屋建筑物产权证、图纸、有关证明资料和相关资料，该公司应对其提供资料的真实性、合法性、合规性、完整性负责。

3、本次资产评估范围是天津药业有限公司按股份公司组建方案进行剥离的资产，评估机构未考虑该公司与拟设立的天津天药药业股份有限公司关联交易对资产价值的影响。



4、一九九九年六月天津药业有限公司向天津市土地管理局交纳了土地出让金，并取得了土地使用权。按照该公司改制方案，天津天药药业股份有限公司成立后，将租用该地块，我评估人员依据天津市地价评估事务所土地使用权报告对土地租赁费进行了评估。

#### 十一、评估报告评估基准日期后重大事项

1、该公司评估基准日至一九九九年七月二日对供应库、闲置库房、四环素提取厂房正在进行局部改造、部分设备进行了改造，工程技术人员根据领勘人介绍评估基准日的资产现状予以作价，未考虑改造所支付的费用。

2、一九九九年六月十日中国人民银行对存贷款利率进行了调整，存款利率平均下降 1 个百分点，贷款利率平均下降 0.75 个百分点。评估人员进行了分析，认为贷款利率的下调对评估时点的价值影响不大。

3、该公司在评估基准日后对 105 车间、106 车间进行了设备调整和部分改造，但评估作价是按改造前的设备状况予以作价的。

4、预付帐款中有预付给加工单位河北强丰化学药业有限公司的加工费、电费 157.25 万元，评估基准日盘点委托加工材料盘亏 89.8 万元，二项之和 247.05 万元。其原因系加工单位设备生产能力和技术水平有限，造成原材料消耗超标，经双方协议，在完成质量的前提下，对超耗原材料（含加工费、电费）由委托方承担，依据该公司提供的双方协议，将这部分资产作价为零，但评估时未考虑期后该公司对资产处理上的偏差而造成评估结果的差异。

#### 十二、评估报告法律效力

1、本评估报告出具的是天津药业有限公司被评资产在现有用途不变且持续使用假设前提下之现值。

2、本资产评估报告的使用依照法律法规的有关规定发生法律效力。

3、资产评估报告结果在评估基准日起不改变评估目的的前提条件下一年内有效（一九九九年五月三十一日至二〇〇〇年五月三十一日）。

4、本报告结论仅供委托方为本次评估目的使用和送交有关政府部门审查使用。资产评估报告书的使用权归委托方所有，未经委托方许可，我所不可随意向他人提供或



公开。

### 十三、评估报告提出日期

评估报告提出日期为一九九九年八月二十一日。本报告原则上委托方在收到报告后一个月内向中华人民共和国财政部申请确认。

### 十四、备查文件

- 1、天津天药药业股份有限公司资产评估汇总表及资产评估明细表
- 2、天津天药药业股份有限公司资产评估立项文件
- 3、天津药业有限公司一九九九年五月三十一日、一九九八年十二月三十一日、一九九七年十二月三十一日的资产负债表
- 4、天津药业有限公司营业执照
- 5、天津药业有限公司房屋产权证、土地使用证
- 6、委托方和资产占有方的承诺函
- 7、资产评估人员和评估机构的承诺函
- 8、资产评估机构资格证书复印件
- 9、评估机构营业执照复印件
- 10、资产评估委托协议书
- 11、其他文件

评估机构法人代表：

注 册 评 估 师：

注 册 评 估 师：

复 核 人：

天津华夏会计师事务所  
一九九九年八月二十一日

**北京市观韬律师事务所**  
**关于天津天药药业股份有限公司**  
**2000年度A股发行、上市的**  
**法律意见书**

观证意字第(2000)21号

致：天津天药药业股份有限公司

北京市观韬律师事务所（以下简称“本所”）根据与天津天药药业股份有限公司（以下简称“股份公司”或“发行人”）签订的《聘请专项法律顾问协议》，本所律师作为发行人本次发行、上市特聘的专项法律顾问，根据《中华人民共和国证券法》（以下简称“证券法”）、《中华人民共和国公司法》（以下简称“公司法”）及国务院证券管理部门的有关规定，为发行人本次发行及上市出具法律意见书。

本所律师是依据本法律意见书出具日以前已经发生或存在的事实和我国现行的法律、法规和规范性文件，发表法律意见。

本所律师已经对与出具法律意见书有关的所有文件资料及证言进行审查判断，并据此出具法律意见书。

本所律师已经得到发行人的保证，即：发行人已经向本所律师提供了律师认为作为出具法律意见书所必需的、真实的、完整的、有效的原始书面材料、副本材料或者口头证言，并无隐瞒、虚假或重大遗漏之处，其中提供的材料为副本或复印件的，保证正本与副本、原件与复印件一致。

对于出具本法律意见书至关重要而又无法得到独立的证据支持的事实，本所律师依赖于有关政府部门、发行人或者其它有关单位出具的证明文件出具本法律意见书。

本所律师已经按照《公开发行股票公司信息披露的内容与格式准则第六号》的要求对本次发行上市的合法性及对本次发行上市有重大影响的法律问题发表法律意见，法律意见书中不存在虚假、严重误导性陈述及重大遗漏，否则愿承担相应的法律责任。

本法律意见书仅供发行人为本次股票发行、上市之目的使用，不得用作任何其它目的。

本所律师同意将本法律意见书作为发行人申请公开发行股票所必备的法定文件，随其它申报材料一起上报，并依法对出具的法律意见承担责任。

本所律师根据《证券法》第十三条的要求，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对天津天药药业股份有限公司提供的有关文件和事实进行了核查和验证，现出具法律意见如下：

## 一、发行人发行股票的主体资格

### （一）发行人是依照法律程序设立的股份有限公司

1、发行人是经天津市人民政府津股批〔1999〕9号文《关于同意设立天津天药药业股份有限公司的批复》的批准，由天津药业有限公司（现已变更为天津药业集团有限公司，以下简称“天津药业”）、天津新技术产业园区科技发展有限公司、天津市中央药业有限公司、天津达仁堂制药厂以及天津市药品包装印刷厂以发起方式设立的股份有限公司，设立时的股本总额为104,008,883元。

2、上述发起人的出资经天津津源会计师事务所有限公司津源会字（1999）第665号《验资报告》验证，均已投入股份公司。股份公司于1999年12月1日取得由天津市工商行政管理局核发的企业法人营业执照。股份公司的设立符合现行法律、法规、规章和其它规范性文件的要求。

3、上述发起人作为一方当事人的合同、协议及其它使其财产或者行为受约束的文件，不存在使设立行为存在潜在纠纷的法律障碍。

4、股份公司已经取得《药品生产企业合格证》和《药品生产企业许可证》，具备药品生产企业的法定资格。

5、股份公司设立所引起的应由发起人转移至股份公司的有关所有权、使用权的变更手续，除“天药”牌商标权的变更手续正在办理之中，其它均已办理完毕，不存在影响股份公司设立的法律障碍。

## （二）发行人已具备本次发行上市的主体资格

1、根据现行法律、法规的规定及发行人的章程，经本所律师审查，证实发行人 2000 年已办理企业法人年检手续，为依法有效存续的股份公司，未发现有需要终止的情形出现。

2、根据发行人的营业执照的规定，发行人主要从事化学原料药、中西制剂药品的制造和经营。其目前从事的业务活动与其法定行为能力相一致。

3、发行人本次申请公开发行股票，是股份公司增资扩股发行。发行人作为一方当事人的合同、协议及其它使其财产或者行为受约束的文件不存在导致发行人无法增资扩股的法律障碍。

4、本所律师认为，发行人已具备本次发行上市的主体资格。

## 二、本次发行、上市的授权和批准

（一）2000 年 4 月 6 日，股份公司第二次股东大会依照法定程序作出同意股份公司申请公开发行社会公众股（A 股）的决议，并授权公司董事会全权负责办理申请股票发行及上市中的具体事宜。

（二）本所律师经审查后认为，根据我国现行法律、法规及股份公司章程的规定，上述股东大会决议的内容、形式及股东大会对董事会的授权是合法有效的。

（三）股份公司本次发行上市尚待中国证监会的审核批准。

## 三、本次股票发行、上市的实质条件

股份公司本次发行、上市符合《证券法》、《公司法》及其它规范性文件规定的如下条件：

1、股份公司主要从事化学原料药、中西制剂药品的制造经营，中药材及中成药的加工，保健食品、医药中间体、化工原料、食品及食品添加剂、饲料及饲料添加剂、化妆品及相关技术和原料的加工，其生产经营符合国家产业政策；

2、股份公司发行的普通股只限于一种，同股同权；

3、股份公司拟向社会公开发行 4500 万股，占股份公司发行后股本总额的 30.20%；

4、根据有关部门出具的证明及发行人的承诺，股份公司成立至今没有重大违法行为；

5、根据天津津源会计师事务所有限公司出具的津源会字（2000）第 3-0213 号《审计报告》，截止至 2000 年 9 月 30 日，股份公司的总资产中净资产的比例高于 30%；

6、根据津源会字（2000）第 3-0213 号《审计报告》，股份公司连续三年盈利，可以向股东支付股利；

7、本所律师已得到发行人的保证，并且根据天津津源会计师事务所有限公司出具的《审计报告》，股份公司最近三年的财务会计报表无虚假记载；

9、根据天津津源会计师事务所有限公司出具的津源会字[2000]3-0214 号《盈利预测审核报告》，股份公司 2000 年的预期利润率超过同期银行储蓄存款利率。

#### 四、发行人的章程（修订案）

2000 年 8 月 8 日，股份公司 2000 年第一次临时股东大会依照法定程序审议通过由股份公司董事会根据《上市公司章程指引》修订的《天津天药药业股份有限公司章程》（修订案）（以下简称“《章程》（修订案）”）。待股份公司股票正式发行、上市后，将对《章程》（修订案）的有关内容作出相应的补充修改，经股东大会审议通过后报天津市工商行政管理局登记备案。

本所律师对股份公司的《章程》（修订案）进行审查后认为，股份公司的《章程》（修订案）的内容符合《公司法》等现行法律、法规的规定，并已按《上市公司章程指引》进行修订，未对《上市公司章程指引》的内容进行删除或修改。该章程（修订案）中没有对股东（特别是小股东）行使权利的限制性规定，充分保护了股东（特别是小股东）的权利

#### 五、关联交易及同业竞争

##### （一）关联企业及关联交易

1、天津药业集团有限公司：现持有股份公司 100,008,883 股股份，占公司总股本的 96.154%，是股份公司的第一大股东。

股份公司与天津药业存在如下关联交易：

(1) 1999年12月8日，天津药业与股份公司签订《综合服务协议》，约定股份公司为天津药业有偿提供动力（包括水、电、汽）、办公楼等综合服务，天津药业每年向股份公司支付的动力费按实际用量计算，天津药业向股份公司租赁办公楼1400平方米，租金按每天每平方米1元计算、按月结算，每年共计511,000元；天津药业为股份公司提供单身宿舍、食堂、浴室、存车处、保健站及职工俱乐部等综合服务，股份公司每年向天津药业支付单身宿舍的租金按每年每平方米100元计算，每年共计49,850元，股份公司每年向天津药业支付食堂、浴室、存车处、保健站及职工俱乐部等综合服务费均按月结算，每年共计1,764,000元。

(2) 1999年12月9日，天津药业与股份公司签订《土地使用权租赁协议》，约定天津药业将其以出让方式取得国有土地使用权的2宗土地租与股份公司使用，总面积为96531.90平方米。股份公司每年按每平方米30元向天津药业支付租金。

(3) 1999年12月8日，天津药业与股份公司签订《原料药购销协议书》，约定天津药业向股份公司购买原料药，价格按实际发生时的市场价格由双方协商确定。

(4) 1999年12月8日，天津药业与股份公司签订《废渣废料购销协议书》，约定天津药业购买股份公司在生产过程中产生的废渣废料，价格按实际发生时的市场价格由双方协商确定。

(5) 2000年4月12日，天津药业与股份公司签订《出资协议书》，约定双方共同出资组建天津天发药业进出口有限公司。天津天发药业进出口有限公司的注册资本为500万元，其中天津药业出资300万元，占天津天发药业进出口有限公司注册资本的60%，股份公司出资200万元，占天津天发药业进出口有限公司注册资本的40%。天津天发药业进出口有限公司的经营范围是：经营天津药业或其集团内部成员自产产品、相关技术及与天津药业自产产品配套的相关或同类的商品（仅限医药品）的出口；天津药业生产、科研所需的原辅材料、机械设备、仪器仪表、零部件商品及相关技术的进口等。

(6) 2000年7月10日，天津药业与股份公司签订《注册商标转让协议书》，约定天津药业将所有的商标注册号为119347号“天药牌”商标所有权无

偿的、完全的转让给股份公司。

2、天津药业焦作有限公司：天津药业持有其 51%的股东权益，是天津药业的控股子公司。

股份公司与天津药业焦作有限公司存在如下关联交易：

1999 年 12 月 8 日，股份公司与天津药业焦作有限公司的控股股东天津药业签订《原料药购销协议书》，约定天津药业焦作有限公司向股份公司购买原料药，价格按实际发生时的市场价格由双方协商确定。

3、天津药业涟水有限公司：天津药业持有其 51%的股东权益，是天津药业的控股子公司。

股份公司与天津药业涟水有限公司存在如下关联交易：

1999 年 12 月 8 日，股份公司与天津药业涟水有限公司的控股股东天津药业签订《原料药购销协议书》，约定天津药业涟水有限公司向股份公司购买原料药，价格按实际发生时的市场价格由双方协商确定。

4、郑州市新郑制药股份有限公司：天津药业持有其 51%的股东权益，是天津药业的控股子公司。

股份公司与郑州市新郑制药股份有限公司存在如下关联交易：

1999 年 12 月 8 日，股份公司与郑州市新郑制药股份有限公司的控股股东天津药业签订《原料药购销协议书》，约定郑州市新郑制药股份有限公司向股份公司购买原料药，价格按实际发生时的市场价格由双方协商确定。

5、天津万宁国际贸易有限公司：天津药业持有其 51%的股东权益，是天津药业的控股子公司。

股份公司与天津万宁国际贸易有限公司目前不存在关联交易。

6、天津港保税区麦迪逊国际贸易有限公司：是天津药业的全资子公司。

股份公司与天津港保税区麦迪逊国际贸易有限公司目前不存在关联交易。

7、天津港保税区双燕国际贸易有限公司：是天津药业的全资子公司。

股份公司与天津港保税区双燕国际贸易有限公司存在如下关联交易：

1999 年 12 月 8 日，股份公司与天津港保税区双燕国际贸易有限公司的控股股东天津药业签订《原料药购销协议书》，约定天津港保税区双燕国际贸易有限公司向股份公司购买原料药，价格按实际发生时的市场价格由双方协商确定。

8、天津市双燕宾馆有限公司：是天津药业的全资子公司。

股份公司与天津市双燕宾馆有限公司目前不存在关联交易。

9、天津市氨基酸公司：是天津药业的全资子公司。

股份公司与天津市氨基酸公司目前不存在关联交易。

10、美国大圣国际贸易经济技术开发公司：是天津药业的全资子公司。

股份公司与美国大圣国际贸易经济技术开发公司目前不存在关联交易。

11、天津市天发药业进出口有限公司：是天津药业与股份公司共同出资设立的有限责任公司，其中天津药业持有其 60%的股东权益，股份公司持有 40%的股东权益。

股份公司与天津市天发药业进出口有限公司存在如下关联交易：

2000年4月30日双方签订《协议书》，约定股份公司委托天津天发药业进出口有限公司进口化工原料和出口原料药，价格依据公平合理的市场原则确定。

12、本所律师经审查，未发现上述关联交易存在损害发行人及其股东利益的内容。上述关联交易受到股份公司《章程》及有关合同等法律文件的约束，是合法有效的。

13、发行人承诺，上述关联交易在股份公司股票发行、上市后将在关联企业股东不参加表决的前提下，经股东大会审议通过，以确保中小股东的利益。

## （二）同业竞争

天津药业已将皮质激素原料药全部经营性资产投入股份公司，不存在与股份公司同业竞争的问题；天津新技术产业园区科技发展有限公司、天津市中央药业有限公司、天津达仁堂制药厂、天津市药品包装厂、天津药业焦作有限公司、天津药业涟水有限公司、郑州市新郑制药股份有限公司、天津万宁国际贸易有限公司、天津港保税区麦迪逊国际贸易有限公司、天津港保税区双燕国际贸易有限公司、天津市双燕宾馆有限公司、天津市氨基酸公司、美国大圣国际贸易经济技术开发公司、美国大圣国际贸易经济技术开发公司及天津市天发药业进出口有限公司不生产与股份公司相同的产品，不与股份公司发生同业竞争。

天津药业、天津新技术产业园区科技发展有限公司、天津市中央药业有限公司、天津达仁堂制药厂及天津市药品包装厂均已作出承诺，在作为股份公司股东期间，将在项目的选择和投资方向的确定方面，避免与股份公司已进行建

设和拟投资兴建项目相同或相近，不与股份公司发生同业竞争的情形。

天津药业焦作有限公司、天津药业涟水有限公司、郑州市新郑制药股份有限公司、天津万宁国际贸易有限公司、天津港保税区麦迪逊国际贸易有限公司、天津港保税区双燕国际贸易有限公司、天津市双燕宾馆有限公司、天津市氨基酸公司、美国大圣国际贸易经济技术开发公司、美国大圣国际贸易经济技术开发公司及天津市天发药业进出口有限公司均已作出承诺，在作为天津药业的控股子公司及全资子公司期间，将在项目的选择和投资方向的确定方面，避免与股份公司已进行建设和拟投资兴建项目相同或相近，不与股份公司发生同业竞争的情形。

## 六、股份公司的主要财产

### （一）土地使用权

股份公司采用租赁国有土地使用权的方式使用国有土地。1999年12月8日股份公司与天津药业签订《土地使用权租赁协议》，承租使用所需国有土地。股份公司向天津药业租用土地2宗，分别位于天津市河东区程林庄道91号地块和天津市东丽区雪莲路地块，面积共计96531.90平方米。该等土地使用权由天津药业以出让方式取得，分别持有东单国用（1999）字第035号、东丽单国用（99）字第007号《国有土地使用证》。

股份公司租赁使用国有土地使用权经天津市土地管理局地籍字（1999）第285号文批准，是合法有效的。

### （二）房产

股份公司拥有的房产为天津药业折股投入。该等房产的所有权均已由股份公司持有，并办理了相应的《房屋所有权证》变更手续。

### （三）知识产权

#### 商标

根据股份公司与天津药业签订的《注册商标转让协议书》，天津药业将持有的“天药”牌（商标注册证第119347号）商标无偿转让给股份公司，天津药业在将商标权转让给股份公司后不再使用“天药”牌商标。股份公司已向国家工商行政管理局商标局申请办理商标权转让手续，国家工商行政管理局商标局与2000年7月17日受理了股份公司的申请。

#### （四）机器设备及交通工具

股份公司的机器设备及运输工具系股东作为出资投入或股份公司自行购入。

经本所律师核查及股份公司承诺，未发现股份公司经营、使用的主要财产存在产权纠纷和争议。

### 七、股份公司的重大债权、债务关系

#### 1、重要合同

##### （1）借款合同

股份公司正在履行的借款合同，其借款余额为 23,450 万元，其中长期借款 3,450 万元(其中一年内到期的长期借款 460 万元)，短期借款 20,000 万元。

##### （2）原料药购销协议书

1999 年 12 月 8 日，股份公司与天津药业签订《原料药购销协议书》，约定天津药业向股份公司购买原料药，价格按实际发生时的市场价格由双方协商确定。

##### （3）废渣废料购销协议书

1999 年 12 月 8 日，股份公司与天津药业签订《废渣废料购销协议书》，约定天津药业购买股份公司在生产过程中产生的废渣废料，价格按实际发生时的市场价格由双方协商确定。

##### （4）土地使用权租赁合同

1999 年 12 月 8 日股份公司与天津药业签订《土地使用权租协议》，租用天津药业以出让方式取得的国有土地使用权 租用期限为 1999 年 12 月 1 日至 2000 年 12 月 31 日，期满可以续租，租金为每年每平方米 30 元。

##### （5）综合服务协议

1999 年 12 月 8 日，股份公司与天津药业签订《综合服务协议》，股份公司为天津药业有偿提供动力（包括水、电、汽和办公楼）和办公楼等综合服务，天津药业为股份公司提供职工单身宿舍、食堂、浴室、存车处、保健站及职工俱乐部等综合服务。天津药业每年向股份公司支付的动力费按实际用量计算，天津药业每年向股份公司支付办公楼租金 511,000 元，股份公司每年向天津药

业支付职工单身宿舍租金 49,850 元,支付食堂、浴室、存车处、保健站及职工俱乐部等综合服务费共计 1,764,000 元。

#### (6) 组建天津天发药业进出口有限公司协议

2000 年 4 月 12 日,股份公司与天津药业签订《出资协议书》,约定双方共同出资组建天津天发药业进出口有限公司。天津天发药业进出口有限公司的注册资本为 500 万元,其中天津药业出资 300 万元,占天津天发药业进出口有限公司注册资本的 60%,股份公司出资 200 万元,占天津天发药业进出口有限公司注册资本的 40%。天津天发药业进出口有限公司的经营范围是:经营天津药业或其集团内部成员自产产品、相关技术及与天津药业自产产品配套的相关或同类的商品(仅限医药品)的出口;天津药业生产、科研所需的原辅材料、机械设备、仪器仪表、零部件商品及相关技术的进口等。

#### (7) 注册商标转让协议书

2000 年 7 月 10 日,股份公司与天津药业签订《注册商标转让协议书》,股份公司无偿取得天津药业持有的“天药”牌(商标注册证第 119347 号)商标,天津药业在将商标权转让给股份公司后不再使用该商标。

2、本所律师经审查后认为,上述合同与协议的内容与形式均合法有效,未发现股份公司在上述合同项下的任何义务与其依据其它合同或者法律文件承担的义务相冲突。

3、根据本所律师的调查及发行人的保证,股份公司不存在因环境保护、产品质量、劳动安全、知识产权和人身权等原因而产生的侵权之债。

4、根据审计报告,发行人与股东之间不存在重大债权、债务关系及相互提供担保的情况。

5、根据审计报告及发行人保证,股份公司金额较大的其它应收、应付款均是因股份公司正常的业务活动发生的,其法律关系明确,合法有效。

## 八、股份公司的环境保护和产品技术标准

### (一) 股份公司的环境保护

根据天津市环境保护局出据的证明,股份公司的生产经营符合国家有关环境保护的法律、法规的要求,未发现因违反国家环境保护的法律、法规的行为而受到环保部门处罚的情形。

## （二）股份公司的产品技术标准

根据天津市医药集团有限公司以及天津市卫生局的证明，股份公司执行的药品质量标准符合现行法律、法规和规范性文件的要求，股份公司自成立以来不存在因违反药品质量和药品监督管理方面的法律、法规而被处罚的情形。

## 九、董事、监事等高级管理人员

股份公司的董事会由师春生先生（任期 1999/12-2002/12）、刘登岗先生（任期 1999/12-2002/12）、郝于田先生（任期 1999/12-2002/12）、杨风翱先生（任期 1999/12-2002/12）、卢彦昌先生（任期 1999/12-2002/12）、陈钊女士（任期 1999/12-2002/12）及刘幼芝女士（任期 1999/12-2002/12）等七名董事组成，董事长由师春生先生担任，董事会秘书由王喆先生（任期 1999/12-2002/12）担任。

股份公司董事会聘任刘登岗先生为股份公司的总经理，杨风翱先生、张鹏先生为副总经理。

股份公司的监事会由李立群先生（任期 1999/12-2002/12）、高宝燕女士（任期 1999/12-2002/12）、高如艳女士（任期 1999/12-2002/12）、王晓东先生（任期 1999/12-2002/12）及胡其志先生（任期 1999/12-2002/12）等五名监事组成，李立群先生任监事会主席。

股份公司的财务总监由陈钊女士（任期 2000/12-2002/12）担任。

上述高级管理人员的任职符合法律、法规及公司章程的规定。股份公司承诺公司的总经理、副总经理、董事会秘书及财务总监等高级管理人员在公司任职期间不出现法律、法规和其它规范性文件所禁止的双重任职情形。

## 十、股份公司的涉诉情况

本所律师经调查并得到发行人的承诺，股份公司目前没有尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁或者行政处罚案件。

## 十一、股份公司的税务问题

1、根据天津市财政局、天津市科委财企一[1997]40号《关于对我市重

大科技产业化工程项目企业所得税优惠政策问题的通知》，股份公司作为天津市首批高科技产业化项目企业之一，自成立起至 1999 年 12 月 31 日享受按适用税率征收后返还 18% 的优惠政策，即企业所得税实际税负为 15%。

2、根据国发 [ 2000 ] 2 号《国务院关于纠正地方自行制定税收先征后返政策的通知》，股份公司自 2000 年 1 月 1 日起按 33% 的税率缴纳所得税，按 17% 的税率缴纳增值税。

3、根据国发 [ 1991 ] 12 号《国务院关于批准国家高新技术产业开发区和有关政策规定的通知》、财政部、国家税务总局财税字 ( 94 ) 001 号《关于企业所得税若干优惠政策的通知》、天津市科学技术委员会津科发工字 ( 2000 ) 第 008 号《关于批准天津天药药业股份有限公司为高新技术企业的通知》，股份公司自 2000 年 8 月 1 日起按 15% 的税率缴纳所得税。

4、根据股份公司纳税地税务部门出具的证明，股份公司自成立以来，认真执行国家及地方有关税收的法律、法规，依法纳税，所执行的税率符合国家法律、法规的规定，不存在被税务部门处罚的情形。

## 十二、发行人募集资金的运用

股份公司本次公开发行股票所募集的资金主要用于以下项目：

1、采用新工艺改造倍他米松生产线，增加系列产品项目：经国家经济贸易委员会国经贸投资 [ 2000 ] 271 号文批准立项，总投资 49,400,000 元。

2、年产 10 吨地塞米松系列原料药计改项目：经天津市经济委员会津经计改 [ 2000 ] 68 号文批准，总投资 29,800,000 元。

3、年产 5 吨 6 甲基泼尼松龙原料药计改项目：经天津市经济委员会津经计改 [ 2000 ] 69 号文批准，总投资 29,900,000 万元。

4、年产 10 吨醋酸氢化可的松原料药计改项目：经天津市经济委员会津经计改 [ 2000 ] 70 号文批准，总投资 28,760,000 元。

5、年产 300 吨葫芦巴皂素计改项目：经天津市经济委员会津经计改 [ 2000 ] 71 号文批准，总投资 29,820,000 元。

6、年产 20 吨氢化可的松原料药计改项目：经天津市经济委员会津经计改 [ 2000 ] 72 号文批准，总投资 29,500,000 元。

7、年产 1 吨丁酸氢化可的松原料药项目：经天津市经济委员会津经计改

[ 2000 ] 73 号文批准，总投资 26，180，000 元。

8、年产 12000 吨果胶生产车间计改项目：经天津市经济委员会津经计改

[ 2000 ] 74 号文批准，总投资 28，950，000 元。

9、年产 24000 吨饲料蛋白生产车间计改项目：经天津市经济委员会津经计改 [ 2000 ] 75 号文批准，总投资 21，500，000 元。

10、新建化工原料回收车间计改项目：经天津市经济委员会津经计改

[ 2000 ] 76 号文批准，总投资 29，000，000 元。

11、年产 2 吨曲安西龙原料药计改项目：经天津市经济委员会津经计改

[ 2000 ] 77 号文批准，总投资 29，760，000 元。

12、年产 1000 万支（其中：40mg/瓶 800 万支，500mg/瓶 200 万支）6 甲基泼尼松琥珀酸钠粉针剂计改项目：经天津市经济委员会津经计改 [ 2000 ] 78 号文批准，总投资 29，800，000 元。

13、年产 1 吨布地奈德投产计改项目：经天津市经济委员会津经计改 [ 2000 ] 79 号文批准，总投资 27，850，000 元。

14、募集资金 80，000，000 元用于补充流动资金。

经本所律师审查，上述项目已获有关部门的立项批准，上述募集资金的用途是合法的，并且上述项目均已由股份公司股东大会审议通过。

### 十三、发行人的收购兼并

股份公司的本次发行、上市不涉及收购兼并其他企业事项。

### 十四、股份公司本次发行上市所涉及的中介机构

1、本次发行上市的主承销商为南方证券有限公司，副主承销商为天津证券有限责任公司。

2、本次发行上市的审计机构为天津津源会计师事务所有限公司。

3、本次发行上市的上市推荐人为南方证券有限公司和山东证券有限责任公司。

4、本次发行上市的发行人律师为本所。

5、本次发行上市的主承销商律师为北京市中银律师事务所。

6、本次发行上市的分销商为联合证券有限责任公司、西南证券有限责任公

司、长城证券有限责任公司、广州证券有限责任公司、长江证券有限责任公司、华夏证券有限公司和广发证券有限责任公司。

经本所律师审查，上述中介机构均具有证券业从业资格。

## 十五、其它事项

1、股份公司的主要发起人天津药业有限公司原是天津市医药集团有限公司的全资子公司，2000年8月8日根据天津市经济委员会津经企[2000]26号《关于组建天津药业集团的批复》天津市医药集团有限公司对天津药业有限公司进行改制，由上海复星实业股份有限公司和天津开发区泛亚太有限公司对天津药业有限公司以现金的方式进行增资，并同时天津药业有限公司更名为天津药业集团有限公司。天津药业有限公司的权利义务全部由天津药业集团有限公司承继。

2、股份公司的发起人天津市药品包装印刷厂是天津市药材集团公司的下属企业，根据(97)津药集团资字第22号《关于对药材集团公司追加投资的通知》及津药集团资字第30号《关于转发天津市体改委关于同意将原天津中药集团非上市公司企业资产划出重组的批复的通知》，天津市药品包装印刷厂于2000年5月24日将企业性质由股份独资企业变更为国有企业；将注册资本由900,000元变更为12,390,000元，新增的11,490,000元原为天津市药材集团公司对天津市药品包装印刷厂的计改项目借款；将法定代表人由张宝桐变更为周棣。

## 十六、结论意见

本所律师对股份公司提供的材料及有关事实进行审查后认为，股份公司申报材料合法、完整、规范，股份公司已经具备了本次发行、上市的实质性条件和程序性条件。现有待于中国证监会审核通过。

本法律意见书正本四份，副本六份。

(此页无正文，为本法律意见书的签字盖章页)

北京市观韬律师事务所

经办律师：

崔利国

杨光

二 年十月十日

**北京市观韬律师事务所**  
**关于天津天药药业股份有限公司**  
**2000 年度 A 股发行、上市的法律意见书的**  
**补充意见**

观证意字第（2000）21-1 号

致：天津天药药业股份有限公司

观韬律师事务所（以下简称“本所”）根据本所与天津天药药业股份有限公司（以下简称“股份公司”）签订的《特聘专项法律顾问协议》，本所律师作为股份公司本次公开发行股票并上市的专项法律顾问，已为股份公司公开发行股票并上市出具了法律意见书[观证意字第（2000）21 号]，现本所律师就中国证监会证发反馈函[2000]187 号中的有关问题发表补充意见如下：

**一、 关于股份公司设立时的无形资产入资问题**

股份公司设立时，天津药业有限公司投入股份公司的资产经评估后的净资产数额为 13880.483479 万元人民币，其中包含经评估后的无形资产 2402 万元人民币。

天津药业有限公司向股份公司投入的上述资产按 72.05%的比例，折为 10000.8883 万股，作为天津药业有限公司向股份公司的出资额。其中无形资产 2402 万元人民币，按 72.05%的比例折为 1730.641 万股，作为无形资产的出资额。

股份公司的注册资本为 10400.8883 万元人民币，其中无形资产作价出资的金额为 1730.641 万元人民币，未超过股份公司注册资本的 20%，符合《公司法》第八十条“发起人以工业产权、非专利技术作价出资的金额不得超过股份有限

公司注册资本的 20% ” 的规定。

## 二、 关于股份公司纳税依据

(一) 根据天津市科学技术委员会津科发工字(2000)第 008 号《关于批准天津天药药业股份有限公司为高新技术企业的通知》、天津市财政局、天津市科委财企[1997]40 号《关于对我市重大科技产业化工程项目企业所得税优惠政策问题的通知》以及天津市财政局 2000 年 2 月出具的证明,股份公司 1999 年所得税按适用税率征收后返还 18%的优惠政策,即企业所得税实际税负为 15%。

(二) 根据国发[1991]12 号《国务院关于批准国家高新技术产业开发区和有关政策规定的通知》、财政部、国家税务总局财税字(94)001 号《关于企业所得税若干优惠政策的通知》、天津市科学技术委员会津发工字(2000)第 008 号《关于批准天津天药药业股份有限公司为高新技术企业的通知》2000 年 8 月以后按 15%所得税率交纳所得税。

## 三、 关于股份公司发起人天津达仁堂制药厂的主体资格问题

股份公司的发起人天津达仁堂制药厂系天津市医药集团有限公司的全资子企业,在 2000 年 9 月 30 日前具备法人资格,1999 年股份公司设立时具备发起人资格。

天津市调整工业办公室于 1999 年 9 月 10 日下发津调办[1999]88 号《关于天津中新药业集团股份有限公司兼并天津市达仁堂制药厂的批复》,天津市医药集团有限公司与天津中新药业集团股份有限公司于 2000 年 6 月 12 日签订《天津达仁堂制药厂收购协议》,于 2000 年 8 月 23 日签订《(天津达仁堂制药厂收购协议)之补充协议》。2000 年 12 月 12 日,天津中新药业集团股份有限公司向股份公司作出说明:天津中新药业集团股份有限公司已与天津市医药集团有限公司办理了天津达仁堂制药厂的资产交割手续,天津中新药业集团股份有限公司接收了天津达仁堂制药厂的全部资产,天津达仁堂制药厂的法人资格于 2000 年 9 月 30 日被注销,天津中新药业集团股份有限公司承继天津达仁堂制

药厂的股权，成为股份公司的股东。

本所律师经审查后认为，上述股份公司的股权变更对股份公司本次发行上市不存在法律障碍。

#### 四、其他问题

（一）经本所律师审查，股份公司设立引起的债务处理已征得了大额债权人同意，不存在金额较大的潜在债务纠纷。

（二）经本所律师审查，股份公司股东所持有的股份公司的股份不存在质押以及潜在纠纷的情况。

（三）经本所律师审查，股份公司的母公司、子公司、并行子公司、控股公司以及股份公司的董事、监事、总经理、其他高级管理人员及其他主要股东不涉及重大诉讼、仲裁及行政处罚事项。

（四）经本所律师审查，至本法律意见书出具之日，股份公司不存在未披露的抵押、担保、诉讼和仲裁事项。

（五）经本所律师审查，股份公司已对关联交易和同业竞争进行了充分的披露。

（六）经本所律师审查，股份公司的无形资产为专有技术，因此无权属证书，为以“含氟皮质激素类药物生物脱氢及其化学合成新工艺”为主的一系列生产皮质激素类药物新工艺。股份公司的无形资产不存在产权纠纷。

（七）经本所律师审查，股份公司的主要财产所有权或使用权的行使不存在限制，不存在担保或者其他债务关系。

（八）经本所律师审查，股份公司不存在对外提供担保的情况。

（九）经本所律师审查，股份公司及其发起人不存在尚未了结的或者可预见的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

北京市观韬律师事务所

经办律师：

崔利国

杨光

2000年12月12日

**北京观韬律师事务所**  
**关于天津天药药业股份有限公司 2000 年度 A 股发行、上市的**  
**补充法律意见书**

观意字（2001）第 003 号

致：天津天药药业股份有限公司

观韬律师事务所（以下简称“本所”）根据本所与天津天药药业股份有限公司（以下简称“股份公司”）签订的《特聘专项法律顾问协议》，本所律师作为股份公司本次公开发行股票并上市的专项法律顾问，已为股份公司上市出具了法律意见书（观证意字第[2000]21号），现本所律师就股份公司公开发行股票并上市的有关事宜出具本补充法律意见书。

本法律意见书仅供股份公司本次公开发行股票并上市之目的使用，不得用作任何其他目的。

本所律师根据有关法律、法规的规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对股份公司提供的有关文件和事实进行了核查和验证，现出具补充法律意见如下：

1、根据天津五洲联合合伙会计师事务所出具的五洲会字（2000）3-0005号《盈利预测审核报告》，股份公司 2001 年的预期利润率超过同期银行存款利率。

2、股份公司注册在天津市新技术产业园区华苑产业区中济科园 B 座 414 号，但其生产地不在天津市新技术产业园区。

天津市科学技术委员会津科发工字（2000）第 008 号《关于批准天津天药

药业股份有限公司为高新技术企业的通知》，批准股份公司为天津市高新技术企业。

因此，根据财政部、国家税务总局《关于企业所得税若干优惠政策的通知》关于“国务院批准的高新技术产业开发区内的高新技术企业，减按 15%的税率征收所得税”的规定，股份公司减按 15%的税率缴纳所得税，不违反上述法规的规定，不存在法律障碍。

本补充法律意见书正本二份，副本二份。

北京市观韬律师事务所

经办律师：

崔利国

杨 光

二 一年一月十七日

**北京市观韬律师事务所**  
**关于天津天药药业股份有限公司 2000 年度 A 股发行、上市的**  
**补充法律意见书**

观意字（2001）第 010

号

致：天津天药药业股份有限公司

观韬律师事务所（以下简称“本所”）根据本所与天津天药药业股份有限公司（以下简称“股份公司”）签订的《特聘专项法律顾问协议》，本所律师作为股份公司本次公开发行股票并上市的专项法律顾问，现本所律师就股份公司公开发行股票并上市的有关事宜出具本补充法律意见书。

本法律意见书仅供股份公司本次公开发行股票并上市之目的使用，不得用作任何其他目的。

本所律师根据有关法律、法规的规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对股份公司提供的有关文件和事实进行了核查和验证，现出具补充法律意见如下：

股份公司原股东天津市达仁达堂制药厂被天津中新药业集团股份有限公司兼并，天津中新药业集团股份有限公司成为股份公司的股东。

天津中新药业集团股份有限公司主要从事中药材、中成药、中药饮片的生产等经营活动，目前与股份公司不存在同业竞争。

本补充法律意见书正本二份，副本二份。

(此页无正文,为本法律意见书签字、盖章页)

北京市观韬律师事务所

经办律师:

崔利国

杨光

二〇一一年二月二十三日

**北京市观韬律师事务所**  
**关于天津天药药业股份有限公司股票发行、上市的**  
**补充法律意见书**

观意字(2001)第015号

致：天津天药药业股份有限公司

观韬律师事务所（以下简称“本所”）根据本所与天津天药药业股份有限公司（以下简称“股份公司”）签订的《特聘专项法律顾问协议》，本所律师作为股份公司本次公开发行股票并上市的专项法律顾问，现本所律师就股份公司公开发行股票并上市的有关事宜出具本补充法律意见书。

本法律意见书仅供股份公司本次公开发行股票并上市之目的使用，不得用作任何其他目的。

本所律师根据有关法律、法规的规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对股份公司提供的有关文件和事实进行了核查和验证，现出具补充法律意见如下：

1、根据天津五洲联合合伙会计师事务所出具的五洲会字[2001]3-0020号审计报告，截止至2000年12月31日，股份公司的总资产中净资产的比例高于30%。

2、根据天津五洲联合合伙会计师事务所出具的五洲会字[2001]3-0020号审计报告，股份公司连续三年盈利，可以向股东支付股利。

3、本所律师已得到股份公司的保证，并且根据天津五洲联合合伙会计师事务所出具的五洲会字[2001]3-0020号审计报告，股份公司最近三年的财务会计报表无虚假记载。

本补充法律意见书正本二份，副本二份。

(此页无正文，为本法律意见书签字、盖章页)

北京市观韬律师事务所

经办律师：

崔利国

杨 光

二 一年三月十三日

**北京市观韬律师事务所**  
**关于天津天药药业股份有限公司股票发行、上市的**  
**补充法律意见书**

观意字（2001）第 019

号

致：天津天药药业股份有限公司

观韬律师事务所（以下简称“本所”）根据本所与天津天药药业股份有限公司（以下简称“股份公司”）签订的《特聘专项法律顾问协议》，本所律师作为股份公司本次公开发行股票并上市的专项法律顾问，现本所律师就股份公司公开发行股票并上市的有关事宜出具本补充法律意见书。

本法律意见书仅供股份公司本次公开发行股票并上市之目的使用，不得用作任何其他目的。

本所律师根据有关法律、法规的规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对股份公司提供的有关文件和事实进行了核查和验证，现出具补充法律意见如下：

1、天津药业集团有限公司与股份公司共同出资，于 2000 年 11 月 1 日成立了天津市天药运输有限公司（以下简称“运输公司”），运输公司注册资本 188.7 万元人民币，其中天津药业集团有限公司的出资占注册资金的 80%，股份公司的出资占注册资金的 20%。

2、本所律师经审查后认为，运输公司经营范围为汽车运输，目前与股份公司不存在同业竞争。

3、2000 年 11 月 1 日天津药业集团有限公司、股份公司与运输公司签定了《运输协议》，约定天津药业集团有限公司与股份公司分别委托运输公司为其运输货物。天津药业集团有限公司与股份公司每月按当期实际发生的业务量给付

运输公司运费。

本所律师经审查后认为，上述关联交易合法有效，定价公平合理，不存在损害股份公司及小股东利益的情况。

本补充法律意见书正本二份，副本二份。

北京市观韬律师事务所

经办律师：

崔利国

杨 光

二 一年三月二十六日

**北京市观韬律师事务所  
关于天津天药药业股份有限公司股票发行、上市的  
补充法律意见书**

观意字（2001）第 020

号

致：天津天药药业股份有限公司

观韬律师事务所（以下简称“本所”）根据本所与天津天药药业股份有限公司（以下简称“发行人”或“股份公司”）签订的《特聘专项法律顾问协议》，本所律师作为股份公司本次公开发行股票并上市的专项法律顾问，已为股份公司出具了法律意见书（观证意字第[2000]21号）及五份补充法律意见书（观证意字第[2000]33号、观意字[2001]第003号、观意字[2001]第010号、观意字[2001]第015号、观意字[2001]第019号），根据《公开发行证券公司信息披露的编报规则第12号》，现本所律师就股份公司公开发行股票并上市的有关事宜出具本补充法律意见书。

本所律师已经得到股份公司的保证，即：股份公司已经向本所律师提供了律师认为作为出具法律意见书所必需的、真实的、完整的、有效的原始书面材料、副本材料或者口头证言，并无隐瞒、虚假或重大遗漏之处，其中提供的材料为副本或复印件的，保证正本与副本、原件与复印件一致。本所律师已经证实股份公司提供的材料的正本与副本、原件与复印件是一致的。

对于本法律意见书至关重要的而又无法得到独立的证据支持的事实，本所律师依赖于有关政府部门、股份公司或者其他有关单位出具的证明文件出具本法律意见书。

本所律师已对与出具法律意见书有关的所有文件资料及证言进行审查判断，并据此出具法律意见，法律意见书中不存在虚假、严重误导性陈述及重大遗漏，否则愿承担相应的法律责任。

本所律师同意将本法律意见书作为发行人申请公开发行股票所必备的法定文件，随其他申报材料一起上报，并依法对出具的法律意见承担责任。本所律师同意发行人部分或全部在招股说明书中自行引用或按中国证监会审核要求引用法律意见书。

本法律意见书仅供股份公司本次公开发行股票并上市之目的使用，不得用作任何其他目的。

本所律师根据有关法律、法规的规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对股份公司提供的有关文件和事实进行了核查和验证，现出具补充法律意见如下：

### 一、发行人的设立

1、股份公司于 1999 年 11 月 29 日召开了创立大会，创立大会审议通过了天津天药药业股份有限公司筹办情况的报告、天津天药药业股份有限公司章程、关于发起人用于抵作股款财产作价的报告、设立天津天药药业股份有限公司等决议，并选举了股份公司董事会及监事会成员。

本所律师经审查后认为，股份公司创立大会的程序、所议事项及大会决议符合法律、法规和规范性文件的规定。

2、天津华夏会计师事务所对天津药业集团有限公司拟投入股份公司的资产进行了评估，并出具了津华夏评字（1999）第 27 号《资产评估报告》，该《资产评估报告》经财政部财评字[1999]530 号文件确认。

### 二、发起人和股东（追溯至发行人的实际控制人）

经本所律师审查，股份公司的发起人和实际控制人情况如下：

1、天津药业集团有限公司（以下简称“天津药业”）位于天津市河东区程林庄道 91 号，是合法设立并有效存续的有限责任公司，持有股份公司 100,008,883 股，占公司总股本的 96.154%股份，是股份公司的第一大股东。

2、天津市医药集团有限公司位于天津市和平区兰州道畅达里 1 号，是合法设立并有效存续的国有独资有限责任公司。天津市医药集团有限公司持有天津药业 74%的股份，是天津药业的第一大股东；持有天津市中央药业有限公司 49%的股份；持有天津中新药业集团股份有限公司 59%的股份。

3、天津新技术产业园区海泰投资科技管理有限公司（原天津新技术产业园区科技发展有限公司）位于天津市华苑产业区 A 区一号路，是合法设立并有效存续的有限责任公司，持有股份公司 1,000,000 股，占股份公司总股本的 0.9615%。

4、天津市中央药业有限公司位于天津新技术产业园区北辰科技工业园宜中路 10 号 416，是合法设立并有效存续的有限责任公司，持有股份公司 1,000,000 股，占股份公司总股本的 0.9615%。

5、天津中新药业集团股份有限公司位于天津市南开区百堤路 119 号，是合法设立并有效存续的股份有限公司，持有股份公司 1,000,000 股，占股份公司总股本的 0.9615%。

6、天津市药品包装印刷厂位于天津市南开区北门里户部街 63 号，是合法设立并有效存续的股份独资企业，持有股份公司 1,000,000 股，占股份公司总股本的 0.9615%。

本所律师经审查后认为，股份公司的股东具有法律、法规和规范性文件规定担任发起人或进行出资的资格。股份公司的股东人数、住所、出资比例符合有关法律、法规和规范性文件的规定。发起人已投入股份公司的资产的产权关系清晰，将上述资产投入股份公司不存在法律障碍。

### 三、发行人的业务

本所律师经审查后认为，股份公司的经营范围和经营方式符合有关法律、法规和规范性文件的规定。

本所律师经审查，股份公司不在中国大陆以外经营。股份公司自设立以来业务未进行过变更。

股份公司已经取得《药品生产企业合格证》和《药品生产企业许可证》，具备药品生产企业的法定资格。

本所律师经审查后认为，股份公司的主营业务突出，不存在持续经营的法律障碍。

### 四、关联企业及关联交易

除本所律师已在法律意见书（观证意字第[2000]21号）及补充法律意见书（观证意字第[2000]33号、观意字[2001]第003号、观意字[2001]第010号、观意字[2001]第015号、观意字[2001]第019号）中已发表了法律意见的关联企业及关联交易外，股份公司还存在如下关联企业及关联交易，现本所律师发表补充法律意见如下：

1、天津药业：现持有股份公司100,008,883股，占公司总股本的96.154%股份，是股份公司的第一大股东。

股份公司与天津药业存在如下关联交易：

（1）1999年12月8日，双方签订《综合服务协议》，约定股份公司为天津药业有偿提供动力（包括水、电、汽）、办公楼等综合服务。2001年1月1日双方续签了本协议，协议内容不变，有效期自2001年1月1日至2005年12月31日。

（2）1999年12月9日，双方签订《土地使用权租赁协议》，约定天津药业将其以出让方式取得国有土地使用权的2宗土地租与股份公司使用。2000年10月9日双方续签了本协议，协议内容不变，有效期自2001年1月1日至2005年12月31日。

（3）1999年12月8日，双方签订《原料药购销协议书》，约定天津药业向股份公司购买原料药。该协议经双方续签，有效期自2001年1月1日至2002年12月31日。

（4）1999年12月8日，双方签订《废渣废料购销协议书》，约定天津药业购买股份公司在生产过程中产生的废渣废料。该协议经双方续签，有效期自2001年1月1日至2002年12月31日。

（5）2000年7月10日，双方签订《注册商标转让协议书》，约定天津药业将所有的商标注册号为119347号“天药牌”商标所有权无偿的、完全的转让给股份公司，经国家商标局核准已完成转让手续。

(6) 2000年11月1日,天津药业与股份公司签订《出资协议书》,约定双方共同出资组建天津天药运输有限公司。天津天药运输有限公司的注册资本为188.7万元,其中股份公司占天津天药运输有限公司注册资本的20%,天津药业占天津天药运输有限公司注册资本的80%。天津市天药运输有限公司的经营范围是从事货物运输业务。

(7) 1999年12月1日,天津药业与股份公司签订《协议书》,约定股份公司委托天津药业进口原料和出口原料药产品。天津市天发药业进出口有限公司成立后,该协议于2000年5月底终止。

2、天津市医药集团有限公司:是天津药业的控股公司,与股份公司无关联交易,不存在同业竞争。

3、天津新技术产业园区海泰投资科技管理有限公司(原天津新技术产业园区科技发展有限公司):持有股份公司1,000,000股,占股份公司总股本的0.9615%,与股份公司无关联交易。

4、天津市中央药业有限公司:持有股份公司1,000,000股,占股份公司总股本的0.9615%,与股份公司无关联交易。

5、天津中新药业集团股份有限公司:持有股份公司1,000,000股,占股份公司总股本的0.9615%,与股份公司无关联交易。

6、天津市药品包装印刷厂:持有股份公司1,000,000股,占股份公司总股本的0.9615%,与股份公司无关联交易。

7、天津市天药运输有限公司:是天津药业与股份公司共同出资设立的有限责任公司,其中天津药业持有其80%的股权,股份公司持有20%的股权。

股份公司与天津市天药运输有限公司存在如下关联交易:

2000年11月1日,双方签订《运输协议》,约定股份公司委托天津市天药运输有限公司进行货物运输,双方按月进行结算,其中市内短途运输按所有参加运输车辆工作的累计天数计算,双方每包一天支付200元,大货每包一天支付300元,危险品大货每包一天支付350元;长途运输按累计载货量和运输里程计算,平均每公里每吨货物的运费为0.6元(以上运价可根据市场价格变化,共同协商调整)。

8、天津市天发药业进出口有限公司:是天津药业与股份公司共同出资设立的有限责任公司,其中天津药业持有其60%的股权,股份公司持有40%的股权。

股份公司与天津市天发药业进出口有限公司存在如下关联交易:

(1) 2000年4月30日双方签订《协议书》,约定股份公司委托天津天发药业进出口有限公司进口化工原料和出口原料药,协议有效期为3年。

(2) 2000年4月30日双方签订《房屋租赁协议》,约定天津市天发药业进出口有限公司租用股份公司办公楼105、106、107和108号办公室四间,共140平方米,租金为1元/每平方米每天,全年为51100元整,每月25日结算一次。有效期自2000年7月1日至2001年12月31日。

本所律师经审查,未发现上述关联交易存在损害股份公司及其股东利益的内容,上述关联交易受到股份公司《章程》及有关合同等法律文件的约束,是合法有效的。股份公司在《章程》中明确规定了关联交易公允决策的程序。

## 五、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

经本所律师审查认为，股份公司设有股东大会、董事会及监事会，具有健全的组织机构。

经本所律师审查认为，股份公司具有健全的股东大会、董事会、监事会议事规则，该议事规则符合相关法律、法规和规范性文件的规定。

股份公司历次股东大会、董事会、监事会的召开程序、决议内容及签署是合法、合规、真实、有效的。

股东大会、董事会历次授权和重大决策等行为是合法、合规、真实、有效的。

## 六、发行人董事、监事和高级管理人员及其变化

经本所律师审查，股份公司的董事、监事和高级管理人员自股份公司设立以来未发生过变化，股份公司未设立独立董事。

## 七、发行人的税务

经本所律师审查后认为，股份公司的控股子公司执行的税种、税率符合现行法律、法规和规范性文件的要求。

## 八、发行人业务发展目标

经本所律师审查后认为，股份公司业务发展目标与主营业务是一致的。股份公司业务发展目标符合国家法律、法规和规范性文件的规定，不存在潜在的法律风险。

## 九、诉讼、仲裁或行政处罚

本所律师经调查并得到股份公司的承诺，股份公司的主要股东（包括主要股东的实际控制人）及股份公司的控股子公司目前不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁或者行政处罚案件。

本所律师经调查并得到股份公司的承诺，股份公司的董事长、总经理不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

## 十、发行人招股说明书法律风险的评价

本所律师已审阅招股说明书，并已审阅了招股说明书中引用法律意见书的相关内容。

经本所律师审查后认为，股份公司招股说明书及其摘要不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏引致的法律风险。

本补充法律意见书正本二份，副本二份。

( 此页无正文，为本法律意见书签字、盖章页 )

北京市观韬律师事务所

经办律师：

崔利国

杨 光

二 一年三月二十八日

**北京市观韬律师事务所**  
**关于天津天药药业股份有限公司股票发行、上市的**  
**补充法律意见书**

观意字（2001）第 025

号

致：天津天药药业股份有限公司

观韬律师事务所（以下简称“本所”）根据本所与天津天药药业股份有限公司（以下简称“股份公司”）签订的《特聘专项法律顾问协议》，本所律师作为股份公司本次公开发行股票并上市的专项法律顾问，已为股份公司出具了法律意见书（观证意字第[2000]21号）及六份补充法律意见书（观证意字第[2000]33号、观意字[2001]第003号、观意字[2001]第010号、观意字[2001]第015号、观意字[2001]第019号及观意字[2001]第020号），现本所律师就股份公司其他应收款的有关事宜出具本补充法律意见书。法律意见书（观证意字第[2000]21号）中所列示的声明事项，适用于本补充法律意见书。

天津市天发药业进出口有限公司（以下简称“天发公司”）系于2000年4月28日由股份公司与天津药业集团有限公司（股份公司的控股股东）共同出资设立的有限公司，股份公司持有天发公司40%的股份。

2000年4月30日股份公司与天发公司签定了《协议书》，约定股份公司通过天发公司进口化工原料和出口原料药，双方参照市场上的同种购销活动，依据公平合理的原则，协商确定价款。

根据股份公司及天津五洲联合合伙会计师事务所出具的《天津天药药业股份有限公司关于其他应收款的说明》，天发公司进口化工原料时需要开立信用证。因此截止至2000年12月股份公司共计支付给天发公司5000万元人民币，天发公司用于为股份公司原料进口的结算，从未挪作他用。

本所律师审查后认为，上述《协议书》的形式与内容均合法、有效，未损害股份公司中小股东的合法权益。股份公司支付给天发公司5000万元人民币所形成的应收款，受法律保护。

本补充法律意见书正本二份，副本二份。

(此页无正文，为本法律意见书签字、盖章页)

北京市观韬律师事务所

经办律师：

崔利国

杨 光

二 一年四月二十日

**北京市观韬律师事务所**  
**关于天津天药药业股份有限公司股票发行、上市的**  
**补充法律意见书**

观意字（2001）第 028 号

致：天津天药药业股份有限公司

观韬律师事务所（以下简称“本所”）根据本所与天津天药药业股份有限公司（以下简称“股份公司”）签订的《特聘专项法律顾问协议》，本所律师作为股份公司本次公开发行股票并上市的专项法律顾问，已为股份公司出具了法律意见书（观证意字第[2000]21号）及七份补充法律意见书（观证意字第[2000]33号、观意字[2001]第003号、观意字[2001]第010号、观意字[2001]第015号、观意字[2001]第019号、观意字[2001]第020号及观意字[2001]第025号），现本所律师就股份公司所得税的有关事宜出具本补充法律意见书。法律意见书（观证意字第[2000]21号）中所列示的声明事项，适用于本补充法律意见书。

1、根据国发[2000]2号《国务院关于纠正地方自行制定税收先征后返政策的通知》，股份公司自2000年1月1日起按33%的税率缴纳所得税，按17%的税率缴纳增值税。

2、2000年5月23日，股份公司向天津市财政局提出申请并递交了《高新技术企业享受所得税优惠政策申请表》，2000年6月9日，天津市财政局财税管理处经审核，批准返还股份公司所得税款225万元并出具了《预算拨款凭证》（收款通知）；2000年8月2日，股份公司向天津市财政局提出申请并递交了《高新技术企业享受所得税优惠政策申请表》，2000年9月1日，天津市财政局财税管理处经审核，批准返还股份公司所得税款260万元并出具了《预算拨款凭证》（收款通知）；2000年9月21日，股份公司于向天津市财政局提出申请并递交了《高新技术企业享受所得税优惠政策申请表》，2000年10月23日，天津市财政局财税管理处经审核，批准返还股份公司所得税款3490096.47元并出具《预算拨款凭证》（收款通知）。以上经天津市财政局批准，返还股份公司的所得税款共计：8340096.47元整。

3、根据天津五洲联合合伙会计师事务所五洲会字[2001]3-0020号审计报告，2000年7月31日以前，股份公司按33%交纳所得税，财政返还18%，实际税负为15%。

综上，自2000年1月1日至2000年7月31日，股份公司按33%交纳所得税，财政返还所得税款共计8340096.47元整，股份公司实际税负为15%。

本补充法律意见书正本二份，副本二份。

(此页无正文，为本法律意见书签字、盖章页)

北京市观韬律师事务所

经办律师：

崔利国

杨 光

二 一年四月二十四日