

经典化工高等教育译丛

制药工艺开发

——目前的化学与工程挑战

PHARMACEUTICAL
PROCESS DEVELOPMENT:
CURRENT CHEMICAL AND
ENGINEERING
CHALLENGES

[英] A. John Blacker Michael T. Williams 著 朱维平 译



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

上海市重点图书
经典化工高等教育译丛

制药工艺开发

——目前的化学与工程挑战

[英] A. John Blacker, Michael T. Williams 著

朱维平 译



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

图书在版编目(CIP)数据

制药工艺开发: 目前的化学与工程挑战 / (英) 布莱克尔 (Blacker, A. J.), (英) 威廉 (Williams, T. W.) 著; 朱维平译. —上海: 华东理工大学出版社, 2016. 1

ISBN 978-7-5628-4438-9

I. ①制… II. ①布… ②威… ③朱… III. ①制药工业-工艺开发-高等学校-教材 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 265852 号

Pharmaceutical Process Development: Current Chemical and Engineering Challenges/A. John Blacker, Michael T. Williams

原著 ISBN:978-1-84973-146-1

Copyright © Royal Society of Chemistry 2011

Simplified Chinese translation arranged with RSC

著作权合同登记号:“图字 09-2015-127 号”

上海市重点图书

经典化工高等教育译丛

制药工艺开发——目前的化学与工程挑战

原 著 / A. John Blacker, Michael T. Williams[英]

译 者 / 朱维平

责任编辑 / 焦婧茹

责任校对 / 李 晔

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地 址: 上海市梅陇路 130 号, 200237

电 话: (021)64250306(营销部)

(021)64252344(编辑室)

传 真: (021)64252707

网 址: press.ecust.edu.cn

印 刷 / 山东鸿君杰文化发展有限公司

开 本 / 710 mm×1000 mm 1/16

印 张 / 20.25

字 数 / 396 千字

版 次 / 2016 年 1 月第 1 版

印 次 / 2016 年 1 月第 1 次

书 号 / ISBN 978-7-5628-4438-9

定 价 / 98.00 元

联系我们: 电子邮箱 press@ecust.edu.cn

官方微博 e.weibo.com/ecustpress

天猫旗舰店 <http://hdlgdxchs.tmall.com>



中文版序

当朱维平教授向我展示此书,并请我写序时,我真的大吃一惊!吃惊的原因有两条,一是朱老师一直很忙,有大量的科研任务和研究生指导及本科教学工作,哪来得空寻找并翻译用于制药工程专业本科生的教材;二吃惊的是,朱老师慧眼识珠,能挖掘、发现如此好的一本制药工艺教材或者参考书,并且中文翻译如此准确,恰到好处。此对如饥似渴的教授、学生,乃至产业界的技术人员而言,无疑是福音。

制药工程专业和学科,在国内如雨后春笋般地涌现,但“挂狗头卖羊肉”者不在少数。而国际上真正直接以制药工程为专业和学科名称的系科并不多,其多融合被包含于化学工程、生物工程、药物化学、材料科学等专业学科之中,其原因就是制药工程专业和学科的理论及知识尚没有完全系统化、尚未完全从其他专业学科中独立出来,成长发育尚不完全,因此需要理念上的提升与升华,而这对我们既是困境、挑战,又是机遇。

随着我国已经成为制药大国,进而将来成为制药强国,我们不可能坐等国外出现完整的制药工程教育专业学科体系让我们模仿、跟踪,只能自己摸索,进而建立起特色或者优势,吸引国外人员来学习模仿补充。全国众多的制药工程专业需要好的教材或者参考书,即使像华东理工大学这样的制药工程专业,尽管其可能是历史上国内最早建立的专业,同样缺乏或者亟需高质量的教材或者参考书。很显然,对这样一个专业或者学科而言,制药工程与制药工艺这两门课,是必不可少的,朱维平教授翻译的《Pharmaceutical Process Development: Current Chemical and Engineering Challenges》一书的出版,对全国的制药工程教育必定能起到重要的推动作用。

如果说,制药工程是重点讲述单元、单个过程或者装备的话,制药工艺则更关心合适的既体现技术经济价值,又与环境生态友好的生产路线。如果说,制药工程是珍珠,无数个不同色彩形状的珍珠,那么制药工艺就是有序、有重点地串起这些珍珠的红线,最终形成了独具特色的项链。通过文明每一个步骤、每一个过程,从而建立起有效而不是不择手段的过程文明,从而建立起新的药物制造业。

此书内容丰富而系统,从技术探索到技术转移、从关键细节到宏观趋势都有很好的涉及;目录内容独具匠心,明显不同于通常的基础专业学科的书籍,既

有鲜明的工程与产业特色,又不失教育的本色。

阅读本专业学科的经典,学习本专业学科名著,是为了引导师生自己立言立说,立自己的言、立自己的说,相信在翻译、传播、理解和把握此书的基础上,朱维平教授将带领感兴趣的师生在不远的将来,将著述有自己心得感受和发现的制药工艺教程,为中国成为制药强国助力,为生态环境的保护、为人类福祉的实现而加油。



中国工程院院士

2015年11月3日于华东理工大学,上海

译 者 的 话

制药工艺学是国内大多数高校制药工程专业的核心课程。在我校制药工程专业入选教育部首批“卓越工程师计划”试点专业之后,2012年年初,我有幸加入制药工程专业卓越工程师班教学团队,与华东理工大学药学院冀亚飞教授、上海医药集团新亚药业有限公司教授级高工郑玉林博士共同承担了“制药工艺学”课程的教学任务。在备课过程中,我一直希望能给学生们推荐一本比较好的化学制药工艺学学习指导书,帮助他们进一步拓宽制药工艺学研究开发的知识面,了解新药研究开发领域国际上最新的动态和前沿。非常幸运的是,我在 *Organic Process Research & Development* 上看到了英国皇家化学学会出版的《*Pharmaceutical Process Development: Current Chemical and Engineering Challenges*》新书介绍。在仔细阅读了它的内容介绍后,我发现本书与其他同类书籍的区别在于,首先,作者尝试让读者能够遵循药物开发过程的规律,逐步了解化学制药工艺研发的关键环节,在不同章节中详细讨论了小型历史案例以展现工艺开发的不同方面,而不是依赖于单独分开的历史案例章节。其次,与传统化学制药工艺学教材不同,本书包含了许多新的内容与概念,如快速有效的工艺开发的动力学方法、安全工艺路线的评价标准、工艺开发中的数据采集与反应器选择、制药工业中的液-液萃取、固体药物晶型控制、活性药物分子的技术转移等。最后,本书对目前全球制药工业的发展趋势及其如何影响工艺研发行为进行了展望和预测。总之,这是一本很有参考价值的学术著作。在华东理工大学图书馆的大力支持下,我很快拿到了这本刚刚出版不久的新书。此后,该书中的许多理念、案例成为了我在课堂教学中的内容。在此过程中,我逐渐萌发了要将此书译成中文,以飨国内读者的想法。本书适合制药工程、化学工程与工艺等专业的本科生及研究生阅读,并可供制药工艺开发、新药研究开发等专业技术及管理人员参考。

值此该书即将出版之际,我首先要感谢参与翻译的研究生陈孟杰、殷丽艳、蔡琪、黑明阳、唐尧等,他们为翻译本书的初稿付出了辛勤的劳动。作为制药工程或药学专业的研究生,阅读、翻译这些前沿内容将有助于他们加深对制药工艺研究和开发工作的理解。我相信这将是一次令他们难忘的学习经历。

特别感谢钱旭红院士对本书的翻译出版给予的大力支持,感谢他在百忙之

中为本书中文版作序。

感谢华东理工大学优秀科技学术著作出版基金、卓越工程师教育培养计划制药工程专业综合改革试点项目的资助。

由于编者水平有限,此书翻译中难免有不足之处,欢迎读者批评指正。

朱维平

2015年9月于华东理工大学

序

在持续而艰辛的工作中,注视着一件件作品由雏形到逐渐完美是令人愉悦的。

——塞缪尔·约翰逊,《漫步者》,1750年4月17日

在长达 45 年的化学学习和教学中我遇到了很多的学生和同事,他们的人生追求都是由相似的理想所激发的。有些人通过在知识前沿工作带来的智力刺激和奖励所驱动,另外一些人则为追求对已有信念更深入的理解所驱使,还有一些人是由学科的实用性,并留下慈善遗产的愿望所激励着。最近,随着政府对于非常可观的投资寻求有形的回报,实用性的问题已经愈发明显,包含高分子化学、纳米技术、材料科学及药物化学等内容的“标准”大学化学课程的丰富为实用性地位的增强提供了很好的说明。然而,这个短短的名单中明显缺少了工艺开发课程。因此,综合性、多学科大学的毕业生并不重视将一个或一系列的反应转化为工艺。工艺开发在学术领域内缺失的部分原因是工业中大部分的工艺开发过程都是保密的。然而,过去 20 年里发生的一些变化预示着较好的未来。首先,很多公司鼓励其雇员在公开的科学刊物上发表他们的工作,并大量展现那些能够巩固工艺研究的技能和创造力。其次,工艺化学家成为大学讲座课程的常客。再次,该领域专家撰写的高质量著作促进了工艺研究的传播。最后,学术界化学家现在也认识到工艺开发中的诸多挑战,他们能更好地理解这一领域探索所带来的好处。

在《Pharmaceutical Process Development: Current Chemical and Engineering Challenges》一书中,该领域的专家 A. John Blacker 和 Michael T. Williams 为广大读者呈现了当前工艺开发过程中的诸多方面,讨论了最新的有机合成化学、过程技术和化学工程进展如何影响药物的生产。本书主要供化学工程和药学专业的本科生、研究生以及相关专业领域内处于职业生涯早中期的专业人员使用。本书共 15 章,涵盖了不同的学科,包括路线选择和经济学,与药物化学的对接,绿色化学的影响,安全性,物理有机测量在深入了解化学特性中的重要作用,分析师的角色,反应器设计中新的工具与创新,纯化与分离,固相化学和在配方中的作用。本书最后以对全球制药工业未来发展趋势和挑战的评估结束。

Philip Kocienski

前 言

任何一个帮助设计工业合成的人都会对学术合成必须满足的标准的匮乏感到遗憾。

——John Cornforth, *Aust. J. Chem.*, 1993, 46; 157

任何合成工艺的工业化都是一项具有挑战性的任务,这对于相对复杂的药物来说更是如此。除了考虑有效性和原子经济性,用于大规模生产药物的反应需要满足严格的安全和环保标准,同时需要检查反应进行、分离和纯化过程中每一步的效率。工艺研究与开发(R&D)科学家的主要目标是确保其工艺的经济性。由于药物专利失效后其价格会急剧下降,因此,一个常见的错误观念是新药开发企业在专利有效期内对药品定价过高。然而,现实却完全不同:药物开发工艺成本极高、风险极大。没有经济学定律表明一个产品上市后一定能够盈利。据估计超过一半的药物上市后不能收回其发现和开发成本。因此,工艺研究与开发科学家被要求承担降低候选药物生产成本的重任,以确保其商业化可行性。

尽管药物工艺研究与开发是一项严格的、多学科的工作,但是它在化学课程中却在一定程度上被忽视了。鉴于此,我们非常高兴有这样的机会可以为英国皇家化学会药物发现系列丛书贡献我们的著述。本书的宗旨是用来与有志于从事原料药生产中各项工作相互关联的专业人员进行交流。与该领域内其他的书不同,本书在组织架构方面尝试带领读者有逻辑地经历化学研究与开发工艺的各个关键方面。本书的诸多章节主要由目前制药行业内的从业者完成,作者们利用此机会讨论了最新的技术进展及其对正在发生的市场中诸多变化的影响。希望读者能够理解每章节中的讨论,这些讨论经常被看作药物合成和工艺领域内生动的当代实例。

我们非常感谢所有的作者对于本书的支持,以及他们对本书高质量的贡献。我们也非常感谢英国皇家化学会的 Gwen Jones,她的耐心与支持使得本书最终能得以完成。由于行业的不景气,一些工厂被关闭,本书几位作者必须努力寻找新的就业机会,因此导致延期交稿。如果本书能够不断增强工艺研究和开发中的复杂性与挑战意识,为学术界和工业界的科学家与工程师们提供有用的资源,那么我们所有的努力就有了意义。

A. J. Blacker 和 M. T. Williams

目 录

第 1 章 引言	1
1.1 连贯的工艺研究与开发	1
1.2 本书宗旨和范围	3
1.3 内容提要	4
1.4 商品化药物开发工艺举例	7
参考文献	11
第 2 章 制药工业中的工艺研究及开发：起源、演变和发展	13
2.1 历史视角	13
2.2 现代药物的化学复杂性：工艺研发的启示	16
2.3 外包趋势	19
2.4 工艺安全评价的改进	20
2.5 环境、排放最小化和绿色化学	23
2.6 过去 20 年里工艺研发的显著变化	25
2.7 过程化学文献	27
2.8 展望	28
参考文献	29
第 3 章 活性药物成分：结构及其对合成的影响	33
3.1 引言：什么是活性药物成分？	33
3.2 物理化学的考虑	33
3.3 活性药物成分的共同特征	36
3.4 合成顺序	37
3.5 常用反应类型	42
3.5.1 引言	42
3.5.2 构筑与修饰	43
3.5.3 手性	43
3.5.4 取代的芳香原料	45
3.5.5 杂环的引入和形成	45

第 6 章 绿色化学在工艺研发中的重要性	99
6.1 引言	99
6.2 溶剂和溶剂选择	100
6.3 绿色化学度量	102
6.3.1 原子经济性	102
6.3.2 环境因子	103
6.3.3 反应质量效率	104
6.3.4 过程质量强度	104
6.4 生物催化在绿色化学中的重要性	104
6.5 历史案例	106
6.5.1 普瑞巴林	106
6.5.2 西他列汀	108
6.5.3 罗伐他汀中间体	111
6.6 未来的发展趋势	113
参考文献	114
第 7 章 快速有效的工艺开动力学方法	118
7.1 引言	118
7.2 基于动力学实验的试剂和工艺条件设计	119
7.3 从动力学趋势及速率分析认知工艺过程及其稳定性	122
7.3.1 剖析反应以了解工艺过程及其稳定性	122
7.3.2 热流量在速率分析和工艺开发中的作用	127
7.4 工艺开发中的反应进程动力学分析	130
7.5 工艺开发中理论动力学和反应器建模的应用	132
7.6 选择正确的实验工具开展动力学研究	133
7.7 动力学方法的框架	133
7.8 总结	134
参考文献	135
第 8 章 安全化学反应的设计：绝不是偶然	136
8.1 引言	136
8.2 背景	136
8.3 反应危害	137
8.3.1 失控的反应	137
8.3.2 热稳定性问题	138
8.3.3 气体逸出	139

8.4	评价工艺安全的生命周期方法	139
8.4.1	初始路线评估	140
8.4.2	化学路径鉴别	143
8.4.3	工艺开发与优化	144
8.4.4	工艺放大	146
8.5	工艺开发的协同效应	147
8.6	总结	148
	参考文献	148
第9章	精细化工过程设计中物化数据的采集和应用	150
9.1	引言	150
9.2	鉴别数据需求的策略	151
9.2.1	相态特征	151
9.2.2	化学复杂性	151
9.2.3	物理变量	152
9.3	文献	152
9.4	高效的数据采集:反应分析	153
9.4.1	设备	153
9.4.2	分析方法	154
9.5	反应动力学	154
9.5.1	零级反应	154
9.5.2	一级反应	155
9.5.3	二级反应	156
9.5.4	更复杂的动力学	156
9.5.5	工艺设计中动力学信息的应用	156
9.6	预反应平衡	157
9.7	竞争反应:反应图	158
9.8	拟均相系统中的混合效应	159
9.8.1	混合效果的判断	159
9.8.2	混合问题的解决	160
9.9	多相系统	161
9.9.1	体相内的反应	162
9.9.2	扩散膜中的反应	163
9.9.3	气-液反应:催化加氢	164
9.9.4	气-液传质速率常数的测定	166
9.10	放大试验	167

9.10.1 处理时间	168
9.10.2 传热	168
9.10.3 拟均相系统中进行工艺放大时混合效率的维持	169
9.10.4 传质	171
9.10.5 确认对工艺放大方案的了解	171
9.11 总结	173
参考文献	173
第 10 章 制药工艺开发中的液-液萃取	176
10.1 引言	176
10.1.1 什么是液-液萃取?	177
10.1.2 ICH 溶剂分类和使用指南	178
10.1.3 杂质	179
10.1.4 制药工业中的常见反应	180
10.2 液-液萃取的理论解释	180
10.2.1 相平衡	181
10.2.2 多组分体系	183
10.2.3 相间传质	185
10.2.4 相分散与相分离	187
10.3 液-液萃取工艺的开发	187
10.3.1 过程化学	187
10.3.2 工艺探索	188
10.3.3 溶剂的预筛选	189
10.3.4 单元操作设计与实验室测试	191
10.4 液-液萃取的实例研究	193
10.4.1 液-液萃取及工艺安全性	193
10.4.2 苯甲酸生产过程中甲苯/水的分离	194
10.4.3 对 Suzuki-Miyauri 反应的分析	196
10.5 总结	198
参考文献	199
第 11 章 开发使能技术	201
11.1 引言	201
11.2 平行实验技术的应用:2000 年前	202
11.3 自 2000 年以来的发展	203
11.3.1 在 API 开发阶段路线侦察/筛选的实用技术	203

11.3.2	在 API 开发阶段路线优化的使能技术	208
11.3.3	在 API 开发的工艺验证阶段的设计空间和实用技术	210
11.3.4	氢化/羰基化的优化工具:跨尺度	211
11.4	工艺强化	211
11.4.1	连续化工艺	211
11.4.2	微波加热	213
11.4.3	过程分析技术在工艺开发中的应用	213
11.5	总结	215
	参考文献	215

第 12 章	分析技术及其对制药工艺开发的影响	220
12.1	引言	220
12.2	分析技术的发展	220
12.3	HPLC 理论和范氏方程	221
12.3.1	涡流扩散	221
12.3.2	纵向扩散	221
12.3.3	传质	222
12.4	快速 HPLC 分析	222
12.4.1	粒径的影响	222
12.4.2	UHPLC 色谱柱	223
12.4.3	半渗透 HPLC 固定相	223
12.5	气相色谱技术	224
12.6	色谱方法的开发	225
12.6.1	HPLC 柱的筛选	225
12.6.2	非手性 HPLC 筛选	226
12.6.3	手性 HPLC 筛选	226
12.6.4	多通道柱筛选	227
12.6.5	使用超临界流体色谱筛选	228
12.6.6	GC 柱筛选	228
12.7	制备色谱	229
12.8	在线/串联分析技术	230
12.8.1	在线 HPLC	230
12.8.2	串联近/中红外光谱	232
12.9	分析方法的验证	233
12.9.1	准确度	234
12.9.2	线性与范围	234

12.9.3 精密度	234
12.9.4 检测限与定量限	234
12.9.5 特异性	235
12.9.6 稳健性	236
12.10 基因毒性评估	236
12.11 质谱检测	237
12.12 总结	239
参考文献	239

第 13 章 材料科学：固体形态设计和结晶工艺开发 241

13.1 引言	241
13.2 晶体	242
13.2.1 结晶学	242
13.2.2 晶体化学和药物分子晶体堆积	242
13.2.3 多晶型、热力学稳定性和溶解度	244
13.2.4 颗粒形态和表面结构	245
13.2.5 粒径	246
13.3 晶体的形成	247
13.3.1 溶解度、过饱和溶液和介稳态区域	247
13.3.2 成核过程	249
13.3.3 晶体生长过程	249
13.3.4 生长稳定性和界面粗化	251
13.3.5 成核与生长控制	251
13.4 工业实践	252
13.4.1 盐的筛选和选择	252
13.4.2 多晶型的筛选	254
13.4.3 水合物的筛选	256
13.4.4 结晶工艺设计	257
13.4.5 颗粒缩小技术	260
13.5 展望	260
13.5.1 改变药物产品设计模式	260
13.5.2 共晶体	260
13.5.3 固体形态设计	261
13.5.4 基于计算机模拟的颗粒设计	262
13.5.5 过程分析技术	262
13.6 总结	262

参考文献	263
第 14 章 活性药物成分的技术转移	267
14.1 引言	267
14.2 技术转移流程	268
14.2.1 开始:转移的触发器	268
14.2.2 开始:项目范围	269
14.2.3 开始:团队组建	270
14.2.4 规划:先学再做	271
14.2.5 规划:风险评估	272
14.2.6 规划:技术转移方案	272
14.2.7 实施:场地准备	273
14.2.8 实施:进行生产	274
14.2.9 实施:监控进度	274
14.2.10 结束:回顾成功标准	275
14.2.11 结束:事后回顾	276
14.2.12 结束:所有权转移	276
14.3 总结	277
参考文献	277
第 15 章 未来的趋势和挑战	278
15.1 处于转型期的产业	278
15.2 工艺研发实施方式的改变带来的影响	280
15.2.1 降低早期开发的成本	280
15.2.2 业务外包以控制成本的增长	281
15.2.3 技术救援	282
15.2.4 远离对“重磅炸弹”的依赖	283
15.2.5 “制药巨头”之外的药物发现和开发	284
15.2.6 大分子药物的崛起	285
15.2.7 监管部门期望的升高	285
15.3 总结	285
参考文献	286
主题词索引	288

第 1 章

引 言

1^①

1.1 连贯的工艺研究与开发

制药工艺研究与开发(R&D)是一项复杂、充满挑战性并令人激动的工作,它涵盖有机合成化学、过程技术和化学工程三个学科。本书将探究并综合考虑小分子化合物制造工艺研究及开发的各个方面:在提供足量的质量可靠、有成本效益的药物的同时,确保生产过程对环境影响较小;在为公司带来可观利润的同时,也为社会提供安全、实惠、可持续生产的药品。

自早期药物如阿司匹林、青霉素被发现及成功开发以来,制药工业已经取得了不可思议的增长。这种增长首先是在战后北美、西欧及日本等地医疗保健需求急剧增加的刺激下产生的。毋庸置疑的是,药物的广泛使用已经使得人类的平均寿命提高一倍,并将继续增加¹。亚洲及南美经济体日益增长的人口正受益于越来越多的廉价药物,特别是亚洲地区正在负责生产更多的药物。传统的贫困经济体如非洲等,也已经开始在更广泛的范围内使用廉价的药物来帮助减轻痛苦、降低死亡率。近年来为了更好地维持生活,西方经济体对治疗诸如Ⅱ型糖尿病、胆固醇贫血病、不孕症药物的需求逐渐增加,并且这些需求会持续增长²。

2

通过药物化学发现新候选药物是通往市场的漫长过程的第一步,而大部分候选药物都在半途被淘汰。图 1.1 和图 1.2 展示了整体药物发现和开发过程的生命周期和高淘汰率。随着临床试验的不断推进,对原料药的需求相应增加^{1,2}。不仅临床试验需要原料药,药物分析、稳定性试验、剂型开发、体外试验等也需要原料药。尽管活性药物的需求总量取决于其活性、效果和物理性质,但通常Ⅰ期临床需求量为 1 kg,Ⅱ期临床需求量为 50~100 kg,Ⅲ期临床需求量则高达 1 t。当药物按既定开发路线推进时,项目团队需要估测可能的商业需求概况并确保保留相当大的应急储备以防供不应求。一旦成功上市,药物的使用量急剧增长,例如对于大剂量药物(g/d)来说可能超过每年 1 000 t,而对于小剂量药物来说每年可达 100 kg。一旦主要专利即将到期,药物供应量则会发生

① 边栏数字为原版图书页码,与索引中的页码对应。