

高职高专制药技术类专业教学改革系列教材

药物合成技术

李丽娟 主编

刘 崧 温志刚 副主编

刘 东 主审



化学工业出版社

· 北京 ·

高职高专制药技术专业规划教材

编审委员会

主任委员 程桂花

副主任委员 杨永杰 张健泓 乔德阳 于文国 鞠加学

委员 (按姓名汉语拼音排列)

陈文华 陈学棣 程桂花 崔文彬 崔一强

丁敬敏 冯 利 关荐伊 韩忠霄 郝艳霞

黄一石 鞠加学 雷和稳 冷士良 李丽娟

李 莉 李晓华 厉明蓉 刘 兵 刘 军

刘 崧 陆 敏 乔德阳 任丽静 申玉双

苏建智 孙安荣 孙乃有 孙祎敏 孙玉泉

王炳强 王玉亭 韦平和 魏怀生 温志刚

吴晓明 吴英绵 辛述元 薛叙明 闫志谦

杨瑞虹 杨永杰 叶昌伦 于淑萍 于文国

张宏丽 张健泓 张素萍 张文雯 张雪荣

张正兢 张志华 赵 靖 周长丽 邹玉繁

前 言

根据高职教育的培养目标、全国化工高等职业教育教学指导委员会制药类专业委员会工作会议暨教材建设会议纪要、制药技术类专业的教学计划，考虑相关课程内容的衔接，以及目前高职学生的实际知识水平编写。

本教材是在对化学原料药生产过程进行了全面分析的基础上，以完成化学原料药合成各工段生产任务为主线，按照原辅材料准备与预处理、反应条件的确定及控制、反应设备及操作方法、合成单元反应、产物后处理与“三废”治理等几个方面编写，分别阐述各阶段的生产任务、理论和实际应用。教材突出学生能力培养，每项技术均配有能力训练项目、课后总结与练习等，以巩固专业知识，培养学生职业能力。教材力求突出以下特点。

(1) 加强内容的实用性 在对化学原料药生产过程进行分析的基础上，从完成各工段的工作任务出发，重点阐述岗位工作必需的实用性内容。

(2) 创新教材体系 打破其他教材以反应类型为主线的思路，以药物合成的工作过程为主线安排教学内容，使教学内容与岗位所需“对接”。

(3) 加强职业能力培养 在每个学习单元之后，完成相应的能力训练项目以利于学生能力培养。

本教材是理论实践一体化教材，共十一章。其中，课程概述、第四~七章由河北化工医药职业技术学院的李丽娟编写；第八~十一章由河北化工医药职业技术学院的社会茹编写；第一~二章由华北制药集团倍达有限公司的刘崧编写；第三章由华北制药集团倍达有限公司的温志刚编写；第五~六章、第七章的操作规程以及规程中的设备简图由河北浩诺化工有限公司的马东来编写。全书由李丽娟统稿。

本书由华北制药股份有限公司的教授级高级工程师刘东主审。刘东教授对本书进行了认真详细的审阅，并提出了许多宝贵的修改意见，在此表示衷心的感谢。

书稿在编写过程中始终得到编者所在学院以及相关企业的大力支持。河北化工医药职业技术学院的崔京华老师做了大量的绘图工作，在此一并表示感谢！

由于编者水平所限，书中定有不妥之处，欢迎广大读者批评指正，以便今后进一步充实和修改。

编 者
2010年4月

参 考 文 献

- [1] 朱淬砺主编. 药物合成反应. 北京: 化学工业出版社, 1982.
- [2] 何敬文主编. 药物合成反应. 北京: 中国医药科技出版社, 1995.
- [3] 薛叙明主编. 精细有机合成技术. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [4] 陈金龙主编. 精细有机合成原理与工艺. 北京: 中国轻工业出版社, 1992.
- [5] 薛永强等编著. 现代有机合成方法与技术. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [6] 王葆仁著. 有机合成反应: 上册. 北京: 科学出版社, 1981.
- [7] 金寄春编. 重排反应. 北京: 高等教育出版社, 1990.
- [8] 唐培堃主编. 精细有机合成化学及工艺学. 天津: 天津大学出版社, 1993.
- [9] 蒋登高等主编. 精细有机合成反应及工艺. 北京: 化学工业出版社, 2001.
- [10] 黄宪等编著. 新编有机合成化学. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [11] 闻韧主编. 药物合成反应. 第2版. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [12] 李丽娟主编. 化工实验及开发技术. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [13] 姚蒙正等编著. 精细化工产品合成工艺. 北京: 中国石化出版社, 2000.
- [14] 刘振梅主编. 药物化学. 第2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2001.
- [15] 赵临襄主编. 化学制药工艺学. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.
- [16] 顾可权编著. 重要有机化学反应. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 1984.
- [17] 苏为科编著. 医药中间体制备方法. 北京: 化学工业出版社, 2001.
- [18] 陈芬儿主编. 有机药物合成法. 北京: 中国医药科技出版社, 1999.
- [19] 朱宝泉等主编. 新编药物合成手册. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [20] 孔荣祖等编. 化学制药工艺学. 南京: 中国药科大学, 1996.
- [21] 花文廷等译. 现代合成反应. 北京: 北京大学出版社, 1985.
- [22] 陈立功等编著. 药物中间体合成工艺. 北京: 化学工业出版社, 2001.
- [23] 李在国主编. 有机中间体制备. 第2版. 北京: 化学工业出版社, 1997.
- [24] 程偈柏等编译. 精细化工产品的合成及应用. 大连: 大连工学院出版社, 1987.
- [25] 潘春跃主编. 合成化学. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [26] 张招贵编著. 精细有机合成与设计. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [27] 元英进主编. 制药工艺学. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [28] 李淑芬主编. 高等制药分离工程. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [29] 王志祥主编. 制药工程学. 北京: 化学工业出版社, 2008.
- [30] 元英进主编. 现代制药工艺学. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [31] 尤启冬主编. 手性药物研究与应用. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [32] 魏荣宝主编. 高等有机化学. 北京: 高等教育出版社, 2008.
- [33] 国家医药管理局科教司主编. 制药工艺操作与技术改进. 上海: 上海科学普及出版社, 1998.
- [34] 朱保佺主编. 新编药物合成反应路线图设计与制备工艺新技术实务全书. 天津: 天津电子出版社, 2008.
- [35] 王葆仁著. 有机合成反应: 下册. 北京: 科学出版社, 1985.

目 录

课程概述	1	二、压力的影响、选择与控制方法	35
一、本课程的性质、学习内容与方法	1	三、酸碱度的影响与控制方法	36
二、药物合成反应主要特点	1	第三节 反应时间与反应终点的控制	38
三、药物合成试剂的分类	3	一、反应时间的确定与终点控制	38
四、原料药生产过程 GMP 知识与要求	3	二、常用仪器分析方法	39
五、药物合成的发展趋势与新技术	5	第四节 能力训练项目——阿司匹林的合	
课后总结与练习	6	成与精制	41
第一章 物料的准备与预处理技术	7	一、实训目的	41
第一节 原辅材料的要求与选择	7	二、实训原理	41
一、药物合成所用原料及特点	7	三、实训主要试剂用量及规格	41
二、原辅材料的质量要求	8	四、实训操作过程	41
三、试剂的等级与预处理	9	五、注意事项	42
四、危险原辅材料的性质与安全防护		六、探索与思考	42
技术	10	课后总结与练习	42
第二节 溶剂的选择与使用	12	第三章 反应设备及操作	43
一、常用溶剂的性质与分类	12	第一节 反应器基础	43
二、溶剂的作用与选择方法	13	一、反应器的分类	43
三、重结晶溶剂的选择	15	二、反应器的基本形式	44
四、水和水的选用	16	三、设备选型	46
五、药物中残留溶剂的限制	17	第二节 搅拌釜式反应器	48
第三节 催化剂的使用	19	一、搅拌釜式反应器的结构、特点、材质	
一、催化剂的评价	19	及应用	48
二、催化剂活性的影响因素	20	二、搅拌釜式反应器的传热装置	50
三、固体催化剂的选择与要求	20	三、搅拌釜式反应器的操作规程及使用	
四、酸、碱催化剂的应用	21	维护	51
五、相转移催化反应及催化剂	22	第三节 搅拌器	53
六、酶催化剂	25	一、搅拌的目的与分类	53
第四节 能力训练项目——维生素 C 的		二、常用的搅拌器类型	53
精制	26	三、提高搅拌效果的措施	56
一、实训目的	26	四、搅拌装置选型	57
二、实训原理	26	五、搅拌器的安装与操作	59
三、主要试剂	27	第四节 其他类型反应器	60
四、实训步骤	27	一、管式反应器	60
五、注意事项	27	二、气固相催化反应器	61
六、探索与思考	27	三、鼓泡塔反应器	61
课后总结与练习	28	第五节 能力训练项目——10L 玻璃反应釜	
第二章 反应条件的确定及控制	29	操作实训	62
第一节 配料比及加料次序	29	一、实训目的	62
一、配料比的确定	29	二、工作原理	62
二、加料次序的确定	31	三、产品特性及附件	62
第二节 合成过程需控制的参数	32	四、操作过程	63
一、温度的影响、选择与控制方法	32	五、反应釜保养	63

六、故障排除方法	64	第二节 相转移催化技术在烷基化反应中 的应用	124
课后总结与练习	64	一、影响因素及原料、条件的选择	124
第四章 氧化技术	65	二、应用	125
第一节 催化氧化	65	第三节 生产实例及典型产品操作规程	127
一、液相催化氧化	66	一、生产实例——氯霉素中间体（对 硝基- α -氨基苯乙酰酸盐，A3） 的生产	127
二、气相催化氧化	67	二、典型产品操作规程—— β -萘甲醚 生产操作规程	128
三、应用实例	67	第四节 能力训练项目	131
第二节 化学氧化	71	项目 1 对硝基- α -氨基苯乙酰酸盐的 制备（氯霉素中间体 A3）	131
一、锰化合物氧化剂	71	项目 2 烯丙基丙二酸的制备	133
二、铬化合物氧化剂	72	项目 3 相转移催化法制备 <i>dl</i> -扁桃酸	134
三、过氧化物氧化剂	74	课后总结与练习	136
四、含卤氧化剂	76	第七章 酰化技术	138
五、其他氧化剂	77	第一节 酯化反应	138
六、应用实例	78	一、羧酸法	139
第三节 生物氧化	80	二、酯交换法	141
一、生物氧化概述	80	三、酸酐法	142
二、生物氧化的特点	80	四、酰氯法	142
三、生物氧化过程与影响因素	81	五、应用实例	143
四、生物氧化在药物合成中的应用	82	第二节 <i>N</i> -酰化及 <i>C</i> -酰化	144
第四节 能力训练项目	83	一、 <i>N</i> -酰化技术	144
项目 1 对硝基苯乙酮的制备（氯霉素 中间体 A1）	83	二、芳烃的 <i>C</i> -酰化	149
项目 2 苯妥英钠的制备与定性鉴别	84	三、活性亚甲基化合物 α 位 <i>C</i> -酰化	151
课后总结与练习	86	四、应用实例	152
第五章 卤化技术	87	第三节 典型产品生产操作规程——乙酸丁 酯生产操作规程	153
第一节 卤化反应	87	一、车间防火防爆等级 甲级	153
一、加成卤化	87	二、岗位任务职责及安全生产职责	153
二、取代卤化	90	三、物料性质	154
三、置换卤化	94	四、工艺原理	155
第二节 生产应用与典型产品操作规程	99	五、工艺流程	155
一、应用实例	99	六、原、辅材料及消耗指标	156
二、典型产品操作过程——对甲氧基苄氯 生产操作规程	102	七、工艺参数及生产操作	157
第三节 能力训练项目	107	第四节 能力训练项目	159
项目 1 对硝基- α -溴代苯乙酮的制备 （氯霉素中间体 A2）	107	项目 1 离子交换树脂作为催化剂的酯化 反应——苜醇酯化反应	159
项目 2 氯代环己烷的制备	108	项目 2 扑炎痛的制备	161
课后总结与练习	109	项目 3 对氯苯甲酰苯甲酸的制备	163
第六章 烷基化技术	111	课后总结与练习	164
第一节 烷基化反应	111	第八章 缩合技术	167
一、卤代烃为烷基化剂	111	第一节 醛、酮及其与羧酸衍生物的 缩合	167
二、酯类为烷基化剂	118	一、羟醛缩合	167
三、环氧乙烷类为烷基化剂	119		
四、醛、酮为烷基化剂	120		
五、甲醛、氯化氢为烷基化试剂—— 芳烃的 <i>C</i> -氯甲基化	121		
六、应用实例	122		

二、胺甲基化反应	170	鉴别	207
三、活性亚甲基化合物的亚甲基化 反应 (Knoevenagel 反应)	171	课后总结与练习	210
四、柏琴反应 (Perkin 反应)	172	第十章 手性药物制备技术	212
五、雷福尔马茨基反应 (Reformatsky 反应)	173	第一节 概述	212
六、 α, β -环氧烷基化反应 (Darzens 反应)	175	一、手性的意义	212
第二节 酯缩合及其他缩合反应	176	二、基本概念	212
一、酯缩合	176	第二节 手性药物的拆分	214
二、其他缩合反应	177	一、外消旋体的有关性质	214
第三节 生产实例及典型产品操作规程	179	二、手性药物的结晶拆分方法	214
一、生产实例 (羟醛缩合)	179	第三节 生产应用——合成氯霉素原 料药	217
二、典型产品操作过程——4,6-二羟 基嘧啶生产操作规程	180	一、DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基- 1,3-丙二醇的拆分	217
第四节 能力训练项目	183	二、氯霉素原料药的制备	219
项目 1 亚苄基丙酮的合成	183	第四节 能力训练项目——合成氯霉素原 料药	220
项目 2 盐酸苯海索的制备	184	一、实训目的	220
课后总结与练习	186	二、合成各步中间体及终产品	221
第九章 还原技术	187	课后总结与练习	225
第一节 化学还原	187	第十一章 药物后处理、“三废”治理 及资源综合利用	226
一、金属复氢化物还原剂	187	第一节 药物的后处理技术	226
二、活泼金属还原剂	189	一、溶剂萃取	226
三、硫化物还原剂	192	二、吸附	227
四、醇铝为还原剂	193	三、过滤	229
第二节 催化加氢	196	四、浓缩过程	229
一、催化加氢类型及特点	196	五、蒸馏	230
二、常用催化剂	197	六、结晶	231
三、催化氢化操作要点及注意事项	198	七、色谱分离	233
四、生产实例——金刚烷胺中间体的 合成	200	第二节 资源的综合利用及“三废” 处理技术	234
第三节 催化氢化设备及操作规程	200	一、资源的回收与循环利用	234
一、催化氢化设备	200	二、废水处理	237
二、高压釜的安装	201	三、废气处理	238
三、高压釜催化氢化操作规程	202	四、废渣处理	239
四、高压催化氢化注意事项	203	五、“三废”处理生产实例	240
五、高压催化氢化反应的安全防护 措施	203	课后总结与练习	241
第四节 能力训练项目	204	附录一 药物合成反应中常用的缩略语	243
项目 1 扑热息痛的制备与定性鉴别	204	附录二 常用溶剂性质表 (极性顺序 小→大)	246
项目 2 苯佐卡因的制备	206	参考文献	247
项目 3 盐酸普鲁卡因的制备与定性			

课程概述

凡具有预防、治疗、缓解、诊断疾病以及调节机体功能的化学物质均称为化学药物。按照来源，化学药物可分为天然药物和合成药物两大类。天然药物是指从动物、植物、矿物中提取的有效成分或经微生物发酵产生的化学物质；合成药物是指采用化学合成手段，按全合成、半合成或者消旋体拆分等方法研制和生产的有机药物。化学药物是临床用药的主力军，而有机合成药物是化学药物的主体。

全合成法是指由结构简单的化工原料经一系列单元反应制得药物的方法，是基础而传统的化学制药方法，在药物发展史上发挥了重大的作用。半合成法是指对已具有一定基本结构的产物（天然提取物、生物合成物等）经化学改造或结构修饰，从而获得一种新药的方法，其目的是提高疗效、减少毒副作用或弥补其他缺陷，满足临床用药及发展的需要，如各种抗生素、维生素等的深加工及紫杉醇的半合成等。该法在药物研发生产中具有广泛的应用前景。

一、本课程的性质、学习内容与方法

本课程是化学制药技术、生化制药技术专业的核心课程，是在整合了原《药物合成反应》、《化学制药工艺与反应器》、《制药综合实训》等课程的基础上建设的一门集药物合成理论与实践操作为一体化的课程。主要学习化学法合成药物的基本理论与操作技术，常用药物合成单元反应的原理，合成过程各工段的生产任务，影响因素，工艺控制方法及措施，药物合成过程中常见问题分析及其处理手段，合成操作的安全措施，合成反应器的结构、功能与日常维护要点，药物合成过程中“三废”防治等岗位技能与知识。

本教材以完成化学原料药合成工段生产任务为主线，按照原辅材料的准备与预处理、反应设备及操作方法、反应条件的确定及控制、合成单元反应、产物后处理与“三废”治理等生产过程，分别阐述各阶段的生产任务、理论依据和实际应用。药物合成单元反应的顺序按照氯霉素合成所涉及的单元过程进行安排，每章的“应用实例”与“能力训练项目”也以氯霉素的生产过程为主线安排，便于实施项目教学。

学习本课程应该做到以下几点：第一，学会由个别到一般，由具体到普遍，总结规律，避免死记硬背，学会举一反三。第二，理论联系实际，开拓思路。既抓好理论知识的学习，又要重视实践能力的培养。在实训过程中，不能仅限于验证和重复，要善于发现问题，分析和解决实际问题，并了解所学知识在制药生产中的应用。第三，培养自学能力，查阅文献获取知识的能力。通过查阅科技文献可以扩大和丰富专业知识，了解本行业新成果、新技术和发展方向。只有这样，才能适应医药行业发展需要，成为出色的高级技术应用性专门人才。

二、药物合成反应主要特点

1. 具有较高的选择性

在药物合成过程中经常遇到这样的情况：需要在反应物特定的位置上发生特定的转化以达到合成目标分子的目的。这时，首先要考虑采取选择性反应。

化学选择性是一种区别基团的反应选择性，是指反应试剂对不同官能团或处于不同化学环境的相同官能团的选择性反应。不同官能团对同一试剂所表现出的活性相差越大，反应越易于控制。通常只有两个官能团的反应速率相差 10 倍以上时，才能使试剂与一个基团作用，而对另一个基团影响很小。否则，就需要采取引入导向基的方法。立体选择性是指在给定的

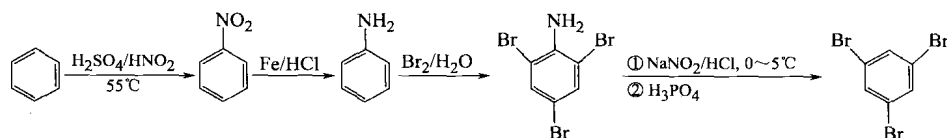
条件下,产物为唯一的立体异构体或某种占优势的立体异构体为主。在立体性反应中,往往产生两种或两种以上的异构体,而对于具体的药物,其药理活性部位常常是单一的,如何控制产物的立体构型是药物合成中需要重点考虑的问题,所以,应采取特殊的方法和试剂,尽量提高单一立体异构产物的比例。

2. 导向基的应用广泛

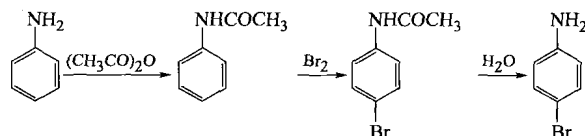
为了让某一结构单元引入到原料分子的特定位置上,除了利用原料分子不同官能团的活性差异进行选择反应外,对一些无法进行直接选择的官能团,常常在反应前引入某种控制基团来促使选择性反应的进行,待反应结束后再将它除去。这种预先引入的控制基团叫做导向基,它的作用是用来引导反应按需要选择性地进行的。

(1) 活化导向基 由于导向基的引入,使分子的某一部分变得比其他部位更容易发生反应,即此时导向基所起的作用是活化和定位导向双重作用。

例如,1,3,5-三溴苯的合成。由于卤原子是致钝的邻对位定位基,当芳环上被一个溴原子取代后,第二个溴原子不能进入它的间位,且由于它的致钝作用,第2、第3个溴代就变得困难,此时应使用活化导向基。合成过程如下。



(2) 钝化导向基 与活化导向基相反,钝化导向基起钝化官能团的作用,使反应停留在某一阶段。例如,对溴苯胺的合成。由于氨基是强的邻对位定位基,如果用苯胺直接溴代,将会有邻、对位的多溴代产物生成,因此,需将强定位基钝化,同时不能改变其定位规律。如果把氨基转变成乙酰氨基再进行溴代,由于后者是比前者活性低的邻对位定位基,此时溴代产物主要是对溴乙酰苯胺,水解除去乙酰基即可得目标产物。合成过程如下。



(3) 阻断基 阻断基的引入可以使反应物分子中某一可能优先反应的活性部位被封闭,目的是让分子中其他活性低的部位发生反应并能顺利引入所需的基团,等目的达到后再除去阻断基。例如,邻硝基苯胺的合成。氨基是强的邻对位定位基,要想获得邻位取代的硝基苯胺需将对位封闭,完成邻位硝化后再除去阻断基。

(4) 保护基 保护基是药物合成过程中应用最为广泛的导向基。保护的涵义是:当一个化合物有多个官能团时,假如想在官能团A处进行转换反应,而不希望影响到分子中其他官能团B、C等时,常先使官能团B、C等与某些试剂反应,生成其相应的衍生物,待达到目的之后再恢复为原来的官能团,此衍生物在下一步官能团A的转换时是稳定的。这些引入的基团叫保护基,可达到在下一步反应中保护B、C等官能团的目的。

3. 所用原料、试剂种类多

药物合成中所用原料、试剂众多。所用原料常常结构复杂、官能团多,需要正确辨别和区分;所用试剂常常结构特殊,活性要求高、选择性强、种类繁多。就试剂而言,根据物质本身属性,可分为有机物试剂、无机物试剂;根据其功能又可分为卤化试剂、烃化试剂、酰化试剂、氧化试剂、还原试剂等。为了达到合成目标分子的目的,还较多地使用到金属(锂、钠、锌、镁、过渡金属等)与非金属有机化合物及其新型试剂。这些试剂具有反应活

性高、选择性强等优点，可以产生许多条件温和、易于操作、选择性高、收率高的优良反应。

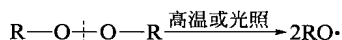
三、药物合成试剂的分类

在工业生产中，凡是参与反应的物质均可称为反应物或原料。但在学习过程中，为便于分析和掌握具体问题，常将某一具体药物合成单元反应中的反应物分为作用物和试剂两大类。通常将化学活性相对较高、分子量较小、在反应过程中起主导作用的那种反应物称为试剂，而另一种则被称为作用物。例如，由醇与酰氯反应生成羧酸酯的反应中，酰氯由于其活性高而被称为试剂，醇被称为作用物。按反应机理，试剂可分为亲电试剂、亲核试剂和自由基试剂。由于按反应机理分类概括性强，便于总结，归纳如下。

(1) 亲电试剂 在反应过程中，具有较高的活性，能从作用物得到电子而形成共价键的试剂称为亲电试剂。亲电试剂反应中心的电子云密度较小或具有空轨道，在反应中将进攻作用物分子中高电子云密度中心。常见的亲电试剂有四类：①正离子，如 H^+ 、 R^+ 、 C^+ 、 Br^+ 、 I^+ 、 NO_2^+ 等；②可接收孤对电子的分子，如 Lewis 酸；③羰基碳原子；④卤代烷中的烷基等。

(2) 亲核试剂 在反应过程中，提供电子与作用物形成共价键的试剂称为亲核试剂。亲核试剂反应中心的电子云密度较大或有孤对电子，在反应中将进攻作用物分子中低电子云密度中心。常见的亲核试剂有四类：①负离子，如 Cl^- 、 OH^- 、 RO^- 、 ArO^- 等；②具有孤对电子的分子，如 H_2O 、 ROH 、 RNH_2 等；③具有 π 电子的烯键、芳烃等；④有机金属化合物中的烷基，如 $RMgX$ 、 $RC \equiv CM$ 等。

(3) 自由基试剂 由共价键均裂所产生的带有独电子的中性基团称为自由基。如：



由于自由基带有未共用电子，所以性质活泼，可引发自由基型反应。常用的自由基引发剂有过氧化物、偶氮化合物等；高温、光照等条件也可引发自由基反应。

四、原料药生产过程 GMP 知识与要求

药品是关系到人生死存亡的特殊商品。生产化学合成药品，是非常复杂的过程，从原料进厂到制造出合格产品，会涉及原料检验、生产加工、成品检验、包装仓储等很多环节，任何一个环节出现问题，都可能增加用药风险，甚至对药品的使用者造成致命的后果。人们对药品的有效性和安全性的不断追求，催生了制药工业的普遍规则——GMP。

1. GMP 的内容和基本要求

GMP 的基本内容涉及机构与人员、厂房与设施、设备、物料和仓储、卫生、验证、文件、生产管理、质量管理、产品销售与收回、投诉与不良反应报告、自检等方面。

从硬件和软件系统的角度，GMP 可分为硬件系统和软件系统。硬件系统主要包括对人员、厂房、设施、设备等的目标要求，可以概括为以资本为主的投入产出。软件系统主要包括组织机构、组织工作、生产技术、卫生、制度、文件、教育等方面内容，可以概括为以智力为主的投入产出。

GMP 是质量保证的一部分，它是确保药品生产持续稳定符合预定的用途，符合药品注册批准或规定的要求和质量标准的一系列活动。其基本要求如下。

(1) 明确规定所有的药品生产工艺，并能通过系统回顾历史情况证明所有的生产工艺能持续稳定地生产出符合注册批准或规定的要求、质量标准和预定用途的药品。

(2) 关键生产工艺及其重大变更均经过验证。

(3) 已配备 GMP 必需的所有资源，包括：①具有适当资质并经培训合格的人员；②足够的厂房和场所；③适当的设备和维修保障；④正确的原辅料、包装材料和标签；⑤经批准

的工艺流程和操作规程；⑥适当的贮运条件。

(4) 使用清晰准确的文字，制订相关设施的操作说明和操作规程。

(5) 操作人员经过培训，能按操作规程正确操作。

(6) 生产全过程有手工或仪器的记录，工艺流程和操作规程所要求的所有步骤均已完成，产品数量和质量符合预期要求，重大偏差经过调查并有完整记录。

(7) 药品生产、发放的所有记录妥善保存，查阅方便，可追溯每一批药品的全过程。

(8) 尽可能降低药品发放的质量风险。

(9) 具有有效的药品召回系统，可召回任何一批已发放销售的产品。

(10) 审查上市药品的投诉，调查导致质量缺陷的原因，并采取措施，防止再次发生类似的质量缺陷。

我国目前的 GMP 制定于 2005 年，已不能完全适应当前药品生产质量管理的要求，需要更新。为了加强监管，预防严重的药害事故，2008 年 1 月 1 日实施了新一版的《药品 GMP 检查评定标准》。从新版的《药品 GMP 检查评定标准》来看，提高了判定合格的标准。检查项目的分布见表 0-1。

表 0-1 药品 GMP 检查项目分布

项目名称	机构与人员	厂房与设施	设备	物料	卫生	验证	文件	生产管理	质量管理	产品销售与收回	投诉与不良反应报告	自检	合计
总项目	17	72	24	34	25	6	14	39	19	4	3	2	259
关键项目	8	33	6	11	3	5	4	13	7	1	1	0	92
一般项目	9	39	18	23	22	1	10	26	12	3	2	2	167

总检查项目比以前的试行版增加了 34 项，关键项目比试行版增加了 36 项，一般项目比试行版减少了 2 项。除自检外，其余章节均有关键项目分布。新版提高了检查标准，考虑了国内制药企业的现状，对提高国内企业的 GMP 水平有实际意义。

2. GMP 的特点

GMP 具有五个特点，即原则性、时效性、基础性、多样性、层次性。

(1) 原则性 是指 GMP 规定了要求的目标，但不规定达到这些目标的解决办法。企业可以自主选择，不同制药企业可根据自身情况，选择最适宜的方式实施 GMP 改造和建设。

(2) 时效性 GMP 条款具有时效性，有法定效力或约束力的现行的 GMP 条款只能根据该国、该地区现有一般药品生产水平来制定，随着制药技术和经济实力的提高，GMP 条款需要不断补充、修订。新版 GMP 颁布后，以前版本的 GMP 即废止。我国 GMP 的现行版本为 1998 年版，随着近 10 年制药行业的发展和用药水平的提高，现行版本已有更新的迫切需要。

(3) 基础性 是指 GMP 是保证药品生产质量的起码标准，是制药企业合法生产的最低门槛，而不是最严的、最好的。

(4) 多样性 GMP 还具有多样性的特点。尽管各国 GMP 在规定内容上基本相同，但在同样的内容上所要求的精度和严格程度却是不一样的。各国的 GMP 有法规性强制执行的，也有指导自愿的，但一般来说，要求的严格程度均是建立在 WHO 的 GMP 之上，再依据市场环境和需要，进行发展和完善。例如，按法国 GMP 生产的片剂，出口日本就必须增加一道原来没有的工序——挑选药片的圆度、洁度和亮度。因为日本人要求药片每个都要一般圆，而且要洁净明亮。

(5) 层次性 提高 GMP 水平意味着更多的投入，这使得多数企业都不可能领跑 GMP 的创造和发展。由于市场环境和经济实力不同，在各国、各企业的 GMP 条文中也表现出了

一定水平差异和各自特色，GMP 的水平必然处于不同的层次。

3. GMP 的发展趋势

(1) 强制性趋势 GMP 是确保药品质量，防止药品在生产过程中发生差错、混淆、污染的必要手段。越来越多的国家把 GMP 看成是药品质量的保障和准入条件。GMP 的推行和实施已趋向强制性，国家用法律的形式颁布 GMP，强制实施的情况越来越普遍。

(2) 国际化趋势 各种 GMP 在基本原则和实施方法上大同小异，尽管各国的 GMP 条款各有特色，但对 GMP 的认识和研究是趋向一致的。居于领先地位的世界制药工业大国（美国、日本、德国、法国、意大利、英国和瑞士）GMP 的部分内容，甚至已经成为许多国家制定 GMP 的依据。随着跨国制药企业的出现，生产越来越变得全球化（如在国外设厂），药品的法规管理要求趋于一体化。为了减少贸易摩擦，国家之间也在积极探讨 GMP 和准入制度的相容性。GMP 已成为国际医药贸易对药品生产质量的普遍要求，成为国际上药品生产和质量管理的通则。

(3) GMP 要求更严格、内容更丰富和科学的趋势 人们对药品质量和安全性的要求越来越高，对药品的要求越来越高。近些年出现的一些药害事故以及市场竞争的加剧，迫使政府管理部门和制药企业对药品的监管和生产控制日趋严格，GMP 的水平也随之不断提高，内容越来越丰富，越来越科学，这是人类文明进步的一种体现。

五、药物合成的发展趋势与新技术

随着科学技术的进步与人民生活水平的提高，对药品质量以及生产过程对环境的影响提出了更高的要求，药物合成的目的已不仅仅限于合成什么，更重要的是如何合成；如何更快、更多地与生物、波谱、质谱等新技术渗透，实现仿生合成、半合成、不对称合成、天然有机物的化学转化等技术，从而制得性能更加优良的药品，实现清洁生产。具体体现在以下几个方面。

(1) 药物合成实现绿色化生产 研究新的合成方法，提高原子利用率；选择反应专一性强、收率高、“三废”排放少、污染低的合成路线，实现原料、化学反应、催化剂与溶剂的绿色化，是化学制药工业的发展方向，且目前已取得了一定的进展。如非甾体抗炎镇痛药布洛芬（Ibuprofen）的生产。以丁苯为原料，旧工艺采用经过 Friedel-Crafts 反应、Darzen 反应、水解、肟化、重排、水解的六步法，原子利用率只有 40.04%；新工艺采用乙酰化、加氢和碳化三步法，原子利用率达到 77.44%，减少了 37% 的废物排放，且收率高、副产物少，实现了清洁生产。

(2) 微生物转化应用于药物合成，使得许多难以用化学方法实现的反应得以顺利进行。固相酶（或固定化菌体细胞）新技术的兴起，使有生命现象的酶象化学合成一样完全由人来驾驭，使整个过程实现连续化和自动化。

(3) 半合成药物技术得到广泛的应用 以天然产物中提取或通过微生物发酵提取的化合物为母体，经化学改造制得的新药，可以治疗疑难病症，提高原有疗效，扩大抗菌谱，减少毒副作用或弥补其他不足等优点，如紫杉醇、抗生素、维生素等的深加工是非常重要的活跃的领域。

(4) 利用不对称合成、区域控制和立体选择性控制等技术制备手性药物 据统计，在临床常用的 1850 种药中，有 1045 种是手性药物。由于高纯度的手性药物具有副作用小、使用剂量低和疗效高等特点，使得其研究和开发成为当今药物发展的重要战略方向之一。我国新颁布的新药审批办法中把通过拆分、合成的方法首次得到的某药物中的光学异构体及其制剂当作二类新药审批，加大了对研究、开发手性药物的重视。

(5) 药物合成技术与生物技术相结合实现仿生合成 模拟天然产物的生物合成过程，在

温和、无污染的条件下合成了许多具有良好生理活性的天然产物，如甾体激素、萜类、抗生素、氨基酸等。

自 20 世纪中期有机合成技术诞生以来，药物合成技术始终是一个非常活跃的研究领域，药物合成技术、生命科学技术、分离测试技术等有机结合与相互渗透，促进了医药工业的迅速发展。展望 21 世纪，许多更精确的活性物质将被合成，许多重大疾病将被攻克。

课后总结与练习

- 一、本课程的学习内容和任务是什么？学好本课程对从事药物及其中间体合成工作有何意义？
- 二、药物合成反应有哪些特点？应如何学习和掌握？
- 三、什么是导向基？具体包括哪些类型？举例说明。
- 四、原料药生产过程 GMP 基本知识及要求有哪些？
- 五、药物合成反应所用试剂有哪些分类方法？举例说明。
- 六、查资料写一篇 500 字左右的短文，报道药物合成领域的新技术及发展动态。

第一章 物料的准备与预处理技术

岗位工作任务

1. 按工艺要求准备好各种原辅材料，并进行准确计量，做好开机、投料的准备工作。
2. 按照工艺规程操作要点，检查设备的状态。
3. 随时监控工作区域内的跑冒滴漏，并能够清除有害的洒出物。
4. 做好安全防护，保证正常生产。

知识、能力、素质要求

1. 具备团队意识，服从企业的管理，重视在合成生产中集体协作的重要性。
2. 能够正确使用有关个人防护和工厂安全的设备，包括个人防护装备、灭火器等，保证生产正常进行。
3. 熟悉所用原辅材料的理化性质、质量要求等。
4. 能够根据生产要求正确选择、称取各种原辅材料，能够根据本岗位生产中间控制参数做出正确处置。
5. 了解上下工序的大致情况，能够和上下工序的人员协调一致，共同完成生产任务。

第一节 原辅材料的要求与选择

药品是生产出来的，药品质量自然也是在生产中形成的。为确保药品质量，必须对原料至成品到销售的全过程中的各个环节进行严格的管理和控制。原料、辅料是药品生产的基础物质，是药品生产过程的第一关，其质量状况将会直接影响药品的质量，没有稳定的原辅材料供应就不能组织正常的生产。因此，选择合适的原辅材料对于药物合成工艺路线的确定十分关键。而原辅材料的选择要考虑到来源、规格和供应情况以及毒性、安全性等指标。

一、药物合成所用原料及特点

1. 原料及特点

原料一般指用来加工生产的物质，在药品生产中，是指药品生产过程中使用的所有投入物。这就是说，原料不仅包括生产产品所需要的骨架和功能基的物质，还应包括生产过程中的挥发性液体、溶剂、过滤用的助剂以及其他不作为最后产品成分的中间过程用原料等。

合成中对原辅材料或试剂的基本要求是利用率高、价廉易得。利用率是指包括化学结构中骨架和功能基的利用程度，它取决于原辅材料的化学结构、性质以及所进行的反应。

药物合成中所需要的原料种类多，结构复杂，有的危险性较大。为此，必须对所需原辅材料及试剂进行全面了解，包括理化性质、相类似反应的收率、操作的难易程度、危险性以及市场来源和价格因素等。有些原辅材料一时得不到供应，则需要考虑自行生产以及替代的问题；同时还要考虑到原辅材料的质量规格以及运输等。此外，还要考虑综合利用问题，有些产品的副产品，经过适当处理，有可能成为其他产品的主要原材料。选择原辅材料还要考虑原辅材料经过使用后产生的废物处理的问题。

2. 辅料、包装材料及要求

药品被加工成各种类型的制剂时,绝大多数都要加入一些无药理作用的辅助物质,这些辅助物质被称为辅料。如片剂生产中加入的淀粉、糊精,注射剂生产中加入调节 pH 值的酸、碱等。辅料在制剂生产中有相当大的作用,它不但赋予药物适于临床用药的一定形式,而且还可以影响药物的稳定性、药物作用的发挥以及药品质量等。

药物合成用原料主要包括参与主反应物料、参与保护物料、催化剂以及溶剂等。

药品包装材料指内、外包装物料、标签和使用说明书。药品的生产运输、贮存、销售过程中离不开包装,包装材料在保护药品免受光线、空气、温度、湿度等影响而变质或外观改变等方面起着决定性作用。

二、原辅材料的质量要求

1. 质量标准

《药品生产质量管理规范》(1998 年修订版)第三十九条中明确规定:药品生产所需的物料,应符合药品标准、包装材料标准、生物制品规程或其他有关标准,不得对药品的质量产生不良影响。这就意味着药品生产所需的原辅材料和包装材料等必须有质量标准。质量标准可以分为法定标准、行业标准、企业标准。

(1) 法定标准 法定标准是国家颁布的对产品质量最基本的要求,是药品生产中必须达到的质量标准。药品生产中执行的法定标准包括以下几方面。

① 中华人民共和国药典。目前执行的是 2005 年版药典。

② 卫生部药品标准。简称部标,它是对暂时收载于药典尚不够完善,或新药典未出版的优良产品制定颁发的药品标准。随着机构改革,这部分药品正在调整。

③ 地方药品标准。只对本地区范围内的药品生产等具有指导意义和约束力,我国正逐步取消地方药品标准。

另外,许多辅料及包装材料的质量标准可以采用其他相应的国家标准。

(2) 行业标准 行业标准是药品生产企业系统内部制定的,一般情况下高于法定标准,多用于开展同品种评比、考核,或考察各企业间的质量、生产水平等。

(3) 企业标准 企业标准是企业根据法定标准、行业标准和企业的生产技术水平、用户要求等制定的高于法定标准、行业标准的内控标准,目的是保证药品成品质量,并对无法定标准的物料进行质量控制。

2. 供应商质量审核制度

要保证使用质量合格稳定的原辅材料,还必须选择稳定的供应商。《药品生产质量管理规范》(1998 年修订版)第七十六条中明确规定,质量管理部门应同有关部门对主要物料供应商质量体系进行评估。这就是要实行供应商质量审核制度。

供应商审核是对现有供应商进行表现考评及年度质量体系审核,是供应商管理过程中的重要内容。它是在完成供应市场调研分析,对潜在的供应商已做初步筛选的基础上,对可能发展的供应商进行的。

对于公司主要原辅料、包装材料以及对产品质量、收率影响较大的原辅料的各供应厂家应进行质量审核,以达到以下目的:①评估现有的或可能供应厂家;②促使供应商不断改善内部质量情况,提供高产品质量;③检查供应商的各项实施操作是否符合书面程序;④及时提出纠正和预防措施等。

(1) 供应商审核的层次 供应商审核的层次根据采购供应来进行控制,可分为以下四层。

① 产品层次。主要是确认、改进供应商的产品质量。实施办法有正式供应前的产品或样品认可检验,以及供货过程中的来料质量检查。

② 工艺过程层次。主要针对那些质量对生产工艺有很强依赖性的产品。要保证供货质量的可靠性,往往必须深入到供应商的生产现场了解其工艺过程,确认其工艺水平、质量控制体系及相应的设备设施能够满足产品的质量要求。这一层次的审核包括工艺过程的评审,也包括供应过程中因质量不稳定而进行的供应商现场工艺确认与调整。

③ 质量保证体系层次。就供应商的整个质量体系和过程,参照 ISO 9000 标准或其他质量体系标准而进行的审核。

④ 公司层次。是对供应商进行审核的最高层次,不仅要考察供应商的质量体系,还要审核供应商经营管理水平、财务与成本控制、计划制造系统、信息系统和设计工程能力等主要企业管理过程。

(2) 供应商审核的方法 供应商审核方法可以分为主观判断法和客观判断法。主观判断法是指依据个人的印象和经验对供应商进行的判断,这种评判缺乏科学标准,评判的依据十分笼统、模糊;客观判断法是指依据事先制定的标准或准则对供应商进行量化的考核和审定,包括调查法、现场打分评比法、供应商绩效考评、供应商综合审核、总体成本法等方法。

(3) 供应商审核的程序 供应商审核一般按以下步骤进行,也可根据实际情况进行调整。

首先,通过对供应商的一般声誉、企业概况、国家质量认证情况等进行初步考察,按照企业《物料采购过程质量管理规定》中有关要求对供应商产品进行检验、验证和试用,结果完全合格的供应商可确定为预审计供应商。供应商质量审计程序包括以下几方面。

① 首次会议。由供应商派相关人员与我方质量审计人员共同参加。我方质量审计人员应解释审计的目的、要求等,并根据实际情况,征求供应商的意见,研究审计的时间、内容、顺序等。

② 审计步骤。通过检查现场和查看文件制度生产记录等,对下列内容进行详细评价并记录:a. 原材料的控制情况;b. 生产工艺流程及工艺过程质量控制情况;c. 文件管理有关内容;d. 质量管理有关内容;e. 质量检验、仪表、保管、交付过程质量控制情况;f. 包装搬运、储存、保管、交付过程质量控制情况;g. 人员培训情况;h. 售前、售后服务情况(客户投诉等);i. 现场管理情况;j. 厂房环境,生产及有关设施。

③ 末次会议。由双方共同参加进行总结。我方审计人员应按审计标准公正地评价供应商的优点和缺陷,准确提出需整改的各类问题,并要求限期整改。

④ 审计报告。由审计小组严格对供应商现场审计的实际情况写出详细明确的审计报告,并注明小组的最后结论,及时上交公司质量管理领导小组进行复核和评价。

⑤ 审计复核、评价及签发证书。由公司质量管理领导小组组织评审会议,根据供应商质量审计报告,供应商的有关资料、产品质量状况、稳定性报告,以及供应商的改进措施等进行综合复核与评价。通过评审会鉴定合格的供应商,由物资供应部签发“合格供应商”证书。

(4) 供应商质量审计标准依据 对于生产化工产品的供应商按化工产品生产质量管理规定进行质量审计。对于生产药用包装材料的供应商应按药用包装材料生产质量管理规定进行质量审计。对于生产原料药、药用辅料的供应商应按 GMP 标准进行质量审计。参照 ISO 9000 系列标准中有关质量管理和质量保证标准。

三、试剂的等级与预处理

1. 试剂的等级

试剂又称化学试剂。主要是实现化学反应、分析化验、研究试验、教学实验使用的纯净

化学品。一般按用途分为通用试剂、高纯试剂、分析试剂、仪器分析试剂、临床诊断试剂、生化试剂、无机离子显色剂试剂等。试剂的品级与规格应根据具体要求和使用情况加以选择。

在中国国家标准(GB)中,将一般试剂划分为3个等级:一级试剂为优级纯,二级试剂为分析纯,三级试剂为化学纯。定级的根据是试剂的纯度(即含量)、杂质含量、提纯的难易,以及各项物理性质。有时也根据用途来定级,例如光谱纯试剂、色谱纯试剂,以及pH标准试剂等。化学纯是指一般化学试验所用,有较少的杂质,不妨碍实验要求。分析纯是指做分析测定用的试剂,杂质更少,不妨碍分析测定。色谱纯是指进行色谱分析时使用的标准试剂,在色谱条件下只出现指定化合物的峰,不出现杂质峰。对于化学纯、分析纯、优级纯,不同的药品其要求也不完全相同。

2. 试剂的预处理

在实际工作中,有时不可能得到所需纯度的试剂,需要提纯,应针对不同的试剂,选择合适的提纯方法。常用的提纯方法有:①蒸馏。对于易挥发的试剂,如常用的无机酸,有机溶剂等是最常用的提纯方法。根据沸点的高低选用常压或减压蒸馏法。②升华。对于某些易升华的试剂,如碘、萘等,此法最简便。③重结晶。适用于大多数固体试剂的提纯,其关键是选择好合适的溶剂。④溶剂萃取。无论将母体或杂质萃取到有机溶剂相中,均可达到提纯的目的。⑤离子交换色谱分离。是一种新型的高效提纯方法,例如,用阴离子交换树脂吸附清除盐酸中的铁。此外,还有薄层色谱、电渗析、区域熔融、离子交换膜等特殊手段来分离提纯化学试剂。

四、危险原辅材料的性质与安全防护技术

合成药物的原料一般都是有机化学品。大多数有机化学品都有一定的危险性,可能造成火灾、爆炸、中毒和环境污染等恶性事故。特别是挥发性的化学品,其蒸气的毒性、易燃易爆性更不可忽视。另外,一些原料有可能在加工和储存过程中形成十分危险的过氧化物,必须在使用过程中做特殊处理。例如,乙醚与四氢呋喃(THF)在接触氧气及光线时,会形成高爆炸性的过氧化物。这些过氧化物因为沸点高,会在蒸馏时浓缩。醚类必须在稳定剂(如2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚,BHT)或氢氧化钠的存在下储存在封闭容器内,并置于阴暗处。

无机溶剂中,液氨、液氮、液态二氧化碳等属于高压液化气体,还存在窒息、冻伤、高压爆炸等危险。

在使用化学品前必须关注其物料安全数据表(material safety data sheet, MSDS),常用的化学品的卫生和安全数据,可以从《化学试剂手册》和官方的网站检索。

1. 物料安全数据表(MSDS)

物料安全数据表简称MSDS评估认证报告。其中说明了对应化学品对人类健康和环境的危害性并提供如何安全搬运、储存和使用该化学品的信息。物料安全数据表是关于危险化学品的燃、爆性能,毒性和环境危害,以及安全使用、泄漏应急救护处置、主要理化参数、法律法规等方面信息的综合性文件;是阐明化学品的理化特性(如pH值、闪点、易燃度、反应活性等)以及对使用者的健康(如致癌、致畸等)可能产生的危害的文件;是关于传递化学品危害信息的重要报告。

2. 火灾、爆炸危险及防护技术

一般而言,化学操作人员面对的最主要的危险是火灾和爆炸。发生燃烧的基本条件是火源(能量)、可燃物、助燃物(比如氧气),三者缺一不可。避免和消灭火灾的方法,就是切断一个或几个燃烧的要素。预防火灾爆炸危险的具体措施包括以下几方面。