

化学制药专业高级技术培训教材

制药工艺操作 与技术改进

国家医药管理局科教司 组编

上海科学普及出版社

化学制药专业高级技术培训教材

制药工艺操作与技术改进

国家医药管理局科教司 组编

上海科学普及出版社

(沪)新登字第305号

责任编辑 朱先权 章志钧

化学制药专业高级技术培训教材

制药工艺操作与技术改进

国家医药管理局科教司 组编

上海科学普及出版社出版

(上海曹杨路500号 邮政编码200063)

新华书店上海发行所发行 上海长鹰印刷厂印刷

开本787×1092 1/16 印张7.75 字数179000

1994年3月第1版 1994年3月第1次印刷

ISBN 7-5427-0808-2/TQ·7 定价: 10.00元

《制药工艺操作与技术改进》

主 编：孙智勇

编写人员：施美相

蒋忠元

前 言

高级技术工人是体力劳动与脑力劳动融为一体的新型专门人才，是增强企业活力以及国家“四化”建设中的重要技术力量。目前，全国各地培训高级工的工作正在逐步展开，为了使之制度化、正规化，推动培训工作的全面展开，尽快改变企业高级工短缺的严重局面，建成一支以中级工为主体，高级工为骨干的技术工人队伍，以适应医药行业上品种、上质量、上水平和提高经济效益的需要。我们继制定颁发《医药工人高级技术业务培训教学计划、教学大纲》之后，又组织沈阳第一制药厂、华北制药厂、上海医药局教育培训中心、上海市医药公司等单位牵头编写了药物制剂、化学制药、抗生素、药品(医药商业)四个主修专业的教材，作为医药行业开展高级工培训的教材，这四套教材既作为医药行业开展高级工培训的依据，也是考评、聘任工人技师的基础。

教材的编写基本依据了《医药工人高级技术业务培训教学计划、教学大纲》，参加编写和审定的人员均是医药行业从事生产和教学多年的专家、学者、工程技术人员。我司曾于1991年底分别在石家庄、上海召开了全国范围的教材审定会，得到了与会专家的肯定，通过了终审论证。有几本教材曾在部分企业试讲，普遍反映效果良好，对各专业技能教材我司今后要组织力量尽快编写出来，以满足培训的需要。

各单位在使用过程中如出现教材存在的问题与错误请及时与我司联系。

国家医药管理局科教司

1992年1月

目 录

第一章 产品工艺规程和岗位技术安全操作法	1
第一节 产品工艺规程	1
一、定义	1
二、原料药工艺规程的内容	1
第二节 岗位技术安全操作法	5
一、定义	5
二、原料药岗位操作的内容及制订方法与要求	5
第三节 工艺规程与岗位操作的区别	7
第二章 氧化反应	9
第一节 概述	9
一、定义	9
二、氧化反应的类型	9
第二节 氧化反应方法、氧化剂及应用	10
一、氧化反应的方法及影响反应的主要因素	10
二、常用氧化剂及其作用	11
三、氧化反应在制药工业中的应用	17
第三章 还原反应	20
第一节 概述	20
一、定义	20
二、还原反应的类型	20
第二节 常用还原剂及应用	21
一、活泼金属还原剂	21
二、氢作还原剂	24
三、含硫还原剂	26
四、铝、硼还原剂	27
第四章 卤化反应	28
第一节 概述	23
一、定义	23
二、卤化反应的类型	23
第二节 卤化剂、卤化反应方法及应用	28
一、卤化剂	28
二、催化剂和引发剂	29
三、溶剂	29
四、卤化反应的简要机理	29

五、卤化反应的方法	31
六、卤化反应在制药工业中的应用	34
第五章 酯化反应	35
第一节 概述	35
第二节 酯化反应方法及其应用	35
一、羧酸和醇	35
二、非羧酸和醇之间及其它特殊酯化法	37
三、酯化反应在制药工业中的用途	39
第六章 酰化反应	40
第一节 概述	40
一、定义	40
二、酰化反应的类型	40
第二节 酰化剂、酰化反应的催化剂及其应用	40
一、酰化剂	40
二、催化剂	41
三、酰化反应的方法	41
四、酰化反应的应用	44
第七章 烃化反应	46
第一节 概述	46
一、定义	46
二、烃化反应的类型	46
第二节 烃化剂、烃化反应方法及应用	48
一、烃化剂	48
二、催化剂	48
三、烃化反应的方法及应用	48
四、烃化反应的应用	52
第八章 缩合反应	54
第一节 概述	54
一、定义	54
二、缩合反应的分类	54
三、缩合反应的特性	56
第二节 缩合剂、缩合反应的方法及其应用	57
一、缩合剂	57
二、缩合反应的方法	57
三、缩合反应要点及操作注意事项	61
第九章 硝化反应	63
第一节 概述	63
第二节 硝化剂、硝化反应的方法及其应用	63
一、硝化剂	63

二、硝化反应的方法	64
三、影响反应的因素与操作注意事项	64
四、硝化反应的应用	66
第十章 磺化反应	67
第一节 概述	67
一、定义	67
二、磺化反应的特点	67
第二节 磺化剂及磺化反应方法及应用	68
一、磺化剂	68
二、磺化反应的方法	68
三、磺化反应的要点与操作注意事项	70
四、磺化反应的应用	73
第十一章 重氮化反应	75
第一节 概述	75
一、定义	75
二、重氮化反应的类型	75
三、重氮化化合物的特性	76
第二节 重氮化剂及重氮化反应方法及应用	77
一、重氮化剂	77
二、重氮化反应的方法	77
三、重氮化反应的要点与操作注意事项	80
四、重氮化反应的应用	82
第十二章 水解反应	83
第一节 概述	83
一、定义	83
二、水解反应的类型	83
第二节 水解剂及水解反应方法	84
一、水解剂	84
二、水解反应的方法	84
三、水解反应要点及操作注意事项	87
第十三章 环合反应	89
第一节 概述	89
一、定义	89
二、环合反应的类型	90
三、环合反应的特性	90
第二节 环合剂、环合反应的方法及其应用	91
一、环合剂	91
二、催化剂	91
三、典型主环化合物的合成举例	91

四、环合反应的方法·····	93
第十四章 合成药物产品的生产工艺条件探索·····	99
第一节 概述·····	99
一、定义·····	99
二、合成药物产品的生产工艺设计简介·····	99
第二节 合成药物生产工艺条件的探索·····	100
一、对现行工艺进行再评价·····	100
二、现行工艺的研究方法与改进方案·····	101
三、合成药物产品的生产工艺条件的探索·····	101
四、由实验室反应条件转变为批量生产, 工艺条件上应注意的几点主要问题··	103
第三节 工艺流程图简介·····	104
一、定义·····	104
二、表示形式·····	104
三、作用·····	104
四、实例·····	105
第十五章 合成药的产品生产计划安排及有关技术经济指标的计算·····	106
第一节 概述·····	106
一、产品生产周期和生产能力·····	106
二、影响生产周期和生产能力的因素·····	107
第二节 产品生产计划的安排·····	107
一、企业计划安排的原则·····	107
二、计划安排的基本要求·····	108
三、计划安排的基础·····	108
四、企业编制年度计划的内容·····	108
五、生产进度安排·····	108
六、车间计划任务的安排方法·····	109
七、合成药产品生产计划的安排原则和一般方法·····	109
第三节 合成药物产品技术经济指标的计算·····	110
一、合成药物产品技术经济指标的内容·····	110
二、计算方法·····	110

第一章 产品工艺规程和岗位 技术安全操作法

第一节 产品工艺规程

一、定义

产品工艺规程是产品技术指导性文件,凡正式生产的产品均须制订,否则不准生产。其内容是规定该产品的制造(工艺过程及条件、原料、设备、人员、工时、周期及环境等),包装质量监控等各个方面,并作为“岗位操作”编制的技术依据。

二、原料药工艺规程的内容

其内容叙述工艺沿革、技术依据、投产日期、采用过的各种合成路线及各路线的简要比较、收率和质量配比及各种反应条件、投产后的重大改进摘录等等。

(一) 名称、化学结构、理化性质

1. 产品名称

(1) 法定名称(相应的拉丁名称与英文名称)

①法定药名:即药典名称。如:

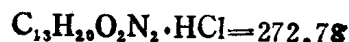
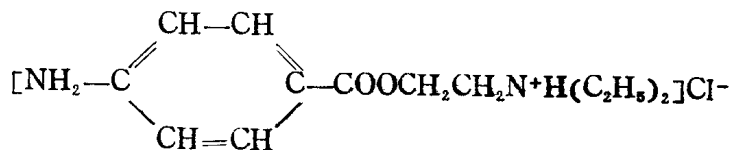
盐酸普鲁卡因(《中国药典》书名)相应的拉丁名为PROCAINI HYDROCHLORIDUM, 英文名为Procaine Hydrochloride。

② 法定化工原料名:即国家标准及部颁标准中的名称。

③ 法定化学名:按国家规定化学命名法书写,如盐酸普鲁卡因的化学名是:对氨基苯甲酸-2-二乙氨基乙酯盐酸盐,相应的英文名是:P-Aminobenzoyldiethyl-aminoethanol-Hydrochloride。

(2) 其他名称:指国内外商品名、俗名、别名。如盐酸普鲁卡因也可称为奴佛卡因(别名);Neocaine(Fougera公司商品名,美国);Novocaine (Hoechst公司商品名,德国);Sevicaine(Glaxo公司商品名,英国)。

2. 化学结构式 以最新版药典、国标、部标为准,标明形态、结晶水、盐等。如盐酸普鲁卡因的结构式为:



3. 理化性质 即药典中的“性状”项下内容。

(二) 质量标准、临床用途和包装规格要求及贮藏

1. 质量标准

1107097

(1) 卫生部、局批准的标准(法定标准):

① 质量标准的版本:××药典××版。

② 质量标准及药政批准文号,如:

标准编号:沪Q/WS—1—××××—××(Q——质量,WS——上海卫生局)。

批准文号:沪卫药准字(19××)第××号-(厂名)

(2) 厂定标准(企业标准):

① 内控标准:高于药典的控制标准。

② 等级品标准:指确定优级品、合格品等的标准。

③ 出口标准。

2. 临床用途 按药典或临床鉴定的用途定。

3. 包装规格要求及贮藏 指成品包装规格,包皮层次、密闭、防潮、防热、避光等方面的贮藏要求。

(三) 原辅料、包装材料质量标准及规格(包括水质)

1. 质量标准 指本厂现行的质量标准,要列出具体控制项目和控制指标。

2. 规格 包括包装材料、说明书、装箱单等的材质规格、形状等。

3. 制订原辅料的质量标准 对特殊要求的个别原辅料应注明化验方法及产地等。

(四) 化学反应过程及生产流程图(工艺及设备流程图)

1. 化学反应式

(1) 化学反应式要平衡

(2) 主反应式

(3) 副反应式和辅助反应式

(4) 在反应式下标出名称,产物注明分子量(以最新国际原子量表为准)

2. 工艺流程图——以符号表示

符号:“○”表示物料名称,如:水、用  表示;“□”表示过程名称,如:中和

用  表示;“→”表示走向连接,如: .

3. 设备流程图要求

(1) 设备相互之间的相对比例应接近实际;

(2) 设备相互之间的垂直位置应接近实际;

(3) 走向“→”以实线表示;

(4) 个别设备需表示内部结构的可在轮廓图上作部份剖视;

(5) 并列的设备只画一个即可。

(五) 工艺过程

1. 原料配比 摩尔比和重量比。

2. 工艺过程

(1) 写出所有工序的工艺过程;

(2) 写出涉及到的主要工艺条件和工艺参数终点控制;

(3) 写出波动范围(允许比岗操大些);

(4) 要有定量概念(必须要标出数字);

(5) 要涉及到所有物料(包括副产物、回收品)的走向;

(6) 有中间体及成品的返工方法;

(7) 注意事项。

3. 重点工艺控制点

(1) 要用表格叙述;

(2) 指工艺过程中的关键的控制点;

(3) 处理方法:只要标明名称、具体方法,见岗操。

(六) 中间体、半成品的质量标准和检验方法

1. 写出所有中间体(半成品即粗品)的检验标准和检验方法。

2. 检验方法只说明具体的名称,如酸碱滴定法、气相等。

(七) 技术安全与防火(包括劳动保护、环境卫生)

1. 防中毒

(1) 毒物的毒性介绍;

(2) 防护措施;

(3) 中毒及化学灼伤的现场救护;

(4) 了解毒物的最高允许浓度、辐射波的最高允许强度及中毒症状等;

(5) 有毒物料泄漏的现场处理法;

(6) 其他必须说明的防中毒、防化学灼伤、防化学刺激及防辐射危害的事项。

2. 防火、防爆

(1) 了解易燃、易爆物品的级别、分类、沸点、自燃点、闪点、爆炸极限。

(2) 易燃易爆物料所要求的防火、防爆措施及制度,包括安全防火距离等。

(3) 各种物料、电器设备及静电着火的灭火方法和必备的灭火器材。

(4) 容器、设备要专用,以防混装后发生意外。

(5) 其他必须说明的防火、防爆事项。

(八) 综合利用(包括副产品、回收品的处理)与三废治理(包括“三废”排放标准)

1. 列表说明副产物及废物的名称、岗位、排放量主要成份、主要有害物含量、处理方法、处理后的排放量及其中有害物质的含量、副产品的回收量、回收率、岗位排放标准等。

2. 凡有综合利用及回收、处理装置的车间或岗位、必须另编写回收处理操作规程。其回收率要与物料平衡相一致。

(九) 操作工时与生产周期

1. 操作工时 指完成各步单元操作所需的时间,包括工艺时间和辅助时间。

2. 生产周期 指本产品第一个岗位备料开始到入库的各单元操作工时的总和。

3. 要求列表表示

(1) 操作工时表(各步反应的操作时间)

操作名称	设备名称	操作单元	操 作 时 间		
			工艺时间	核定时间	全部时间

(2) 生产周期(整个产品的生产时间)

工 段	操作时间	干燥时间	化验时间	生产周期
-----	------	------	------	------

(十) 劳动组织与岗位定员

1. 劳动组织 包括岗位班次、车间组织和辅助班组(试验、化验和检修)
2. 岗位定员 指直接生产人员、备员、辅助人员(化验、试验、检修)及该产品的直接管理人员数。

3. 要列表说明

车间人员	工艺员	操 作 人 员				化验员	检 修	其 他	合 计
		工段	人/班	班次	人数				

(十一) 设备一览表及主要设备生产能力, 包括仪表的规格、型号

1. 设备一览表的内容列表

设备编号	设备名称	材 质	规 格	型 号	台 数	备 注
------	------	-----	-----	-----	-----	-----

2. 主要设备生产能力

主要设备生产的中间体折算到成品的年生产能力。

$$\text{日生产能力} = \frac{\text{投料量} \times \text{收率} \times \text{每批操作时间(小时)}}{24\text{小时}}$$

$$\text{年生产能力} = \frac{\text{投料量} \times \text{收率} \times \text{每批操作时间(小时)}}{24\text{小时}} \times (365 - \text{停产日})$$

岗 位	设备名称	容 量	充满系数	单批作业 时 间	批 产 量 中间体成品	年产量
-----	------	-----	------	-------------	----------------	-----

3. 反应锅的体积计算

- (1) 高度——以夹套高度为准。
- (2) 体积——液体与液体的体积可以相加, 固体加入液体要实测。
- (3) 装料——不得超过设备的负荷。

(十二) 原材料、能源消耗定额和技术经济指标

1. 原材料能源消耗定额的确定原则 根据工艺过程中的收率、回收率, 按企业前期的生产水平, 参考企业历史平均先进水平计算消耗定额。

2. 技术经济指标的确定原则 根据分步收率、总收率、回收率、原料成本的计算和原料相同, 制订出技术经济指标的上下限。

3. 计算公式

$$(1) \text{收率} = \frac{\text{反应物分子量} \times \text{生成物纯量}}{\text{生成物分子量} \times \text{反应物纯量}} \times 100\%$$

(2) 总收率计算

①由起始原料直接算到成品(不考虑分步收率)。

②各分步收率连乘。

(十三) 物料平衡(包括原料利用率的计算)

1. 按单元工艺进行物料平衡计算 写出:

(1) 反应或工段名称;

(2) 反应方程式: 标出投入物及生成物的分子量、投料量、理论得量、实际得量、理论收率、实际收率;

(3) 副反应方程式;

(4) 母液回收平衡。

2. 原料利用率 折纯计算:

$$\text{原料利用率} = \frac{\text{产品产量} + \text{回收品量} + \text{副产品量}}{\text{原料投入量}} \times 100\%$$

(十四)附录: 有关理化常数、曲线、图表、计算公式、换算表等。

(十五) 附页: 供修改时登记批准日期、文号和内容用。

第二节 岗位技术安全操作法

一、定义

岗位技术安全操作法是工人上岗操作的法规。它为现场操作提供直接依据, 并把产品岗位的生产工艺、原料、设备等每一关键点具体化。

二、原料药岗位操作的内容及制订方法与要求

(一) 岗位名称

一般以工序名称定名, 如缩合、环合等反应或蒸馏、干燥工段等。在岗位前冠以产品名称定名, 如“××产品××岗位技术安全操作法”, 岗位的定名要和工艺规程中的岗位名称相一致。

(二) 原材料标准、规格、性能

1. 书写要求 以表格形式表示。内容包括: 原料名称、理化常数、工业用途、安全事项、防毒、防火、急救措施办法。

2. 实例

名 称	规 格	外 观	理化常数	用 途	安全事项	防毒防火	急救办法
-----	-----	-----	------	-----	------	------	------

(三) 生产操作方法与要点(包括停、开车注意事项)

1. 书写要求 按照本岗位的操作程序写出每一步骤的具体操作方法, 并列出注意事项。在时间、速度等方面要有量的概念。

2. 写出反应方程式。

3. 写出原料投料配比。

4. 操作方法书写程序

(1) 投料过程;

(2) 反应条件控制及终点控制;

- (3) 后处理操作;
- (4) 设备正确使用方法;
- (5) 收率计算法:

$$\text{①理论得量} = \frac{\text{反应物} \times \text{含量} \times \text{生成物分子量}}{\text{反应物分子量}}$$

$$\text{②实际收率}\% = \frac{\text{实际所得生成物} \times \text{含量}}{\text{理论得量}} \times 100\%$$

操作要点与注意事项书写:

- (1) 写出本反应的操作关键地方;
- (2) 加料程序方面应注意的问题;
- (3) 观察反应情况的方法和要点;
- (4) 影响反应好坏的各种因素;
- (5) 操作过程中的条件控制要点及突发事件的处理规定与方法。

(四) 安全防火和劳动保护

1. 书写要求 参照工艺规程中有关岗位的说明书写。

2. 书写程序与内容

- (1) 有毒物及易燃、易爆原料的正确使用及防护措施。
- (2) 正确使用设备及安全操作的要点。
- (3) 劳防用品的正确使用及配套。
- (4) 事故的急救方法及紧急措施等。

(五) 重点操作的复核制度

1. 书写要求 重点操作,包括计算、称量、投料、安全控制、测pH等各步骤,都必须要进行复核。

2. 书写内容 对上述重点操作的步骤要明确规定复核制度、检查方法和程序,并要求双方签字,以明确责任。

(六) 异常现象处理

1. 书写要求 记录在工艺过程中,如水、电、气突然中断及操作失误等情况下所引起的不正常现象的应急措施。

2. 书写内容

- (1) 在突然停电、水、气等情况下采取的措施;
- (2) 在设备突然损坏的情况下采取的处理措施;
- (3) 对投错料或配比称错的处理措施;
- (4) 对反应不正常、冲料等异常情况的处理措施。

(七) 中间体(本岗位的制成品)的管理及质量标准

1. 书写要求 中间体的批号、标签等应正确填写,中间体应规定存数,并制订中间体质

量标准(包括合格品、优级品的标准)。

2. 书写内容 根据下工序的要求制订标准,并规定管理内容程序及方法。

(八) 主要设备的维护使用与清洗

1. 书写要求 设备及容器的清洗方法及定期保养的规定。

2. 书写内容

(1) 主要设备的正确使用规定；

(2) 主要设备的定期检修规定及日常保养(加油、清洁、调整、更换零件等)的程序及规定；

(3) 设备及容器的清洗规定、要求与方法等。

(九) 度量衡器、仪表的检查与校正

1. 书写要求 写出一般衡器、仪表及计量部门控制的衡器、仪表的调试与要求。

2. 书写内容

(1) 衡器的名称、型号、规格、检查与调试的步骤及要求；

(2) 列出计量部门控制的衡器、仪表的检查与校正的规定及允许的误差范围。

(十) 综合利用与“三废”治理

1. 书写要求 参照工艺规程的内容,并制订更详细、具体的“三废”处理操作方法。

2. 书写内容

(1) 写出本岗位“三废”处理措施(自行处理或统一处理)。

(2) 本岗位“三废”排放标准(按厂部要求)。

(3) 自行处理的要写明操作方法及分析测定方法。

(十一) 工艺卫生和环境卫生

1. 书写要求 按照三区(一般生产区、控制区、清洁区)的不同要求,结合本岗位实际,按程序编写。

2. 书写内容

(1) 原材料、中间体的贮藏及运输等条件决定其使用设备的清洁和卫生标准；

(2) 三区的卫生要求及清洁卫生包干范围及时间；

(3) 环境绿化要求与规定；

(4) 废物堆放规定及对随意乱放的处理等；

(5) 本岗位对个人卫生的要求。

第三节 工艺规程与岗位操作的区别

现列表说明如下：

项 目	工 艺 规 程	岗 位 操 作
1. 定义	产品指导文件	工人上岗操作法规
2. 组织编写	车间技术主任	车间工艺员
3. 专业审查	总工程师	—
4. 定稿	技术科	—
5. 批准	总工程师	车间技术主任
6. 执行(颁布)	厂部	车间技术主任(同时报技术科备案)

续表

项 目	工 艺 规 程	岗 位 操 作
7. 签字生效	车间技术主任、技术科长、总工签字	车间工艺员、车间技术主任签字
8. 修订期限	2~3年	1~2年
9. 内容	有关整个产品的原则规定,共14条, 有工艺、设备流程图、工时、定员、设备一览表、技术经济指标、消耗定额等 整个产品的综合项目	有关一个岗位的具体操作,共12条,无综合性 项目,增加复核及设备清洗、异常情况处理等具体 操作内容
10. 编写范围	整个产品(包括岗操)	只是产品中的一个岗位的操作法,是工艺规程 的一部分