

高职高专“十二五”规划教材

化学合成原料药开发

● 张文雯 主编 ● 丁敬敏 主审



化学工业出版社

高职高专“十二五”规划教材

化学合成原料药开发

张文雯 主编

丁敬敏 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书以化学合成原料药开发的工作内容为主线,教材前6章按照化学合成原料药开发工作简述、化学合成原料药的开发策略、原料药开发的可行性论证、原料药合成路线及试验方案确定、化学原料药合成反应、化学原料药合成技术几方面内容进行编写,集中阐述了化学原料药开发项目实施过程中所需的法规原则、方法过程及理论实践知识。教材的最后一章按照原料药开发的不同策略设置了不同层次的项目实例,按工作过程设置项目任务,结合职业情境给出了项目实施的具体流程,为项目化教学提供参考。

本书为项目化课程实施教材,可供高职高专制药技术类专业使用,也可供相关专业的成人教育、中职教学、职业培训以及从事化学原料药及中间体开发的技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

化学合成原料药开发/张文雯主编. —北京:化学工业出版社, 2011.8

高职高专“十二五”规划教材

ISBN 978-7-122-11637-6

I. 化… II. 张… III. 化学合成-原料-药物-开发-高等职业教育-教材 IV. TQ460.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第123546号

责任编辑:陈有华 丁 卉 蔡洪伟
责任校对:郑 捷

文字编辑:刘志茹
装帧设计:关 飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷:北京市振南印刷有限责任公司

装 订:三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张9½ 字数235千字 2011年8月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:25.00元

版权所有 违者必究

前 言

本教材根据高职教育人才培养目标,结合项目化课程的需要,围绕化学合成原料药开发的工作过程及工作内容,采取校企合作的形式编写而成。力求为化学合成原料药开发工作提供思路、方法及理论依据。教材具有以下特点。

1. 教材突出了工作内容 教材以培养化学合成原料药开发高技能应用型人才为目的,在体例编排上以原料药开发的工作内容为主线,兼容了药物合成反应、化学实验技术、文献检索、药事法规等多学科知识,打破了常规的学科体系,强调内容的实用性。

2. 教材符合项目化教学要求 教材在“第七章项目实例”中以真实可行的项目模拟化学原料药小试开发的“仿”、“改”、“创”3种开发策略。并按照学生的认知规律,将项目设计为入门项目、主导项目和自主项目3个层次,项目设置由易到难,由一步反应向多步反应逐步过渡,由基本操作训练向综合技能训练逐步提升,使学习过程循序渐进,并为在教学中过程性知识的学习提供方法。

3. 教材显现了对学生职业能力的培养 无论是理论分析还是实例选择,教材注重化学原料药开发试验员的职业核心能力的培养,并能不断地将安全、环保等职业关键能力的要求贯穿始终。

教材共分7章,由常州工程职业技术学院张文雯主编、常州工程职业技术学院丁敬敏教授主审。其中,第一章、第二章、第五章前三节及第七章由张文雯编写;第三章、第四章、第六章由常州工程职业技术学院陈绘如编写;第五章的第四~九节由常州工程职业技术学院秦海芳编写;常州康普药业有限公司周文天工程师为本书提供了工作实例及岗位工作过程要求。编写过程中得到了化学工业出版社及编者所在学院的大力支持,在此表示感谢。

由于编者水平有限,书中不妥之处在所难免,欢迎广大读者批评指正,以便今后不断充实修改。

编者

2011年4月

目 录

第一章 化学合成原料药开发工作简述	1
第一节 原料药开发工作的基本流程	1
一、调研目标化合物	1
二、可行性论证	2
三、确定合成路线	2
四、确定小试方案	4
五、明确合成路线	4
六、原料药及中间体结构确证	4
七、合成路线优化	4
第二节 原料药开发实验室要求	4
一、实验室建设中的设施和环境要求	4
二、仪器设备要求	5
三、试剂要求	5
四、实验室 EHS 管理要求	5
课后总结与思考	6
第二章 化学合成原料药的开发策略	7
第一节 化学合成原料药的仿制开发	7
一、国内化学原料药的生产特点	7
二、仿制药的地位	8
三、仿制药研究的基本原则	8
四、仿制药研究应注意的问题	9
第二节 化学合成原料药的工艺改进开发	10
一、工艺改进的原因	10
二、工艺改进的内容	11
三、工艺改进的原则	12
四、工艺改进的主要途径	12
第三节 化学合成原料药的创新开发	16
一、化学合成原料药创新开发的意义	16
二、原料药创新开发需注意的问题	16
课后总结与思考	19
第三章 原料药开发的可行性论证	20
第一节 市场调研	20
一、市场供给状况	20
二、市场需求状况	20
三、市场前景	21
第二节 查阅法规资料	21

一、药品注册管理法	21
二、中国药典	22
第三节 查阅文献资料	22
一、专利	22
二、期刊	23
三、美国化学文摘	24
四、工具书	26
第四节 撰写原料药开发可行性研究报告	27
一、报告内容及撰写注意事项	27
二、报告提纲	28
课后总结与思考	29
第四章 原料药合成路线及试验方案确定	30
第一节 合成路线的选择原则	30
一、可行性原则	30
二、经济性原则	31
三、安全环保性原则	32
第二节 试验方案的确定	33
一、反应原料配比	33
二、反应溶剂	34
三、反应条件	35
四、反应仪器及装置	37
第三节 工艺路线的优化	39
一、单因素试验优化法	39
二、正交试验优化法	42
第四节 工艺路线的评价	49
课后总结与思考	51
第五章 化学原料药合成反应	53
第一节 卤化反应	53
一、卤取代反应	53
二、卤加成反应	55
三、卤置换反应	56
第二节 烃化反应	57
一、O-烃化反应	58
二、N-烃化反应	59
三、C-烃化反应	62
第三节 酰化反应	65
一、C-酰化反应	65
二、N-酰化反应	67
三、O-酰化反应	69
第四节 缩合反应	72
一、活泼亚甲基化合物的缩合反应	72
二、醛醇缩合反应	73

三、醛酮间的缩合反应	74
四、羧酸及其衍生物的缩合	76
第五节 磺化反应	78
一、磺化剂	79
二、影响磺化反应的因素	80
第六节 硝化反应	81
一、硝化剂	82
二、影响硝化反应的因素	83
三、硝化反应副产物	85
第七节 氧化反应	85
一、过氧化氢	86
二、锰化合物	86
三、铬化合物	87
四、硝酸	88
五、含卤氧化剂	89
第八节 还原反应	89
一、催化氢化还原	89
二、化学还原	92
第九节 外消旋体的拆分	95
一、机械拆分法	95
二、选择性吸附法	95
三、化学拆分法	95
课后总结与思考	96
第六章 化学原料药合成技术	101
第一节 原料药合成实验技术概述	101
一、合成技术	101
二、分离纯化技术	103
第二节 原料药合成中的薄层色谱技术	108
一、薄层色谱技术的应用	108
二、薄色谱的制作	109
三、薄层色谱法操作步骤	110
第三节 原料药合成中的柱色谱技术	111
一、吸附剂的选择	112
二、洗脱剂的选择	113
三、柱色谱的操作步骤	113
课后总结与思考	114
第七章 项目实例	116
【学习情境一】 化学合成原料药仿制开发	116
【入门项目】 抗胆碱药溴化丁基东莨菪碱原料正溴丁烷的制备	116
任务一 撰写调研报告	116
任务二 选择仿制路线	117
任务三 确定小试方案	119

任务四 明确合成路线	120
任务五 优化小试方案	121
任务六 确定最终工艺	122
【学习情境二】 化学合成原料药仿制开发	123
【主导项目】 抗菌药左旋氧氟沙星原料(S)-(+)-2-氨基丙醇的制备	123
任务一 撰写调研报告	123
任务二 选择合成路线	124
任务三 确定小试方案	125
任务四 明确合成路线	126
任务五 优化小试方案	127
任务六 确定最终工艺	128
【学习情境三】 化学合成原料药工艺改进开发	129
【主导项目】 解热镇痛类药阿司匹林的合成工艺改进	129
任务一 撰写立项书	129
任务二 确定旧工艺的改进方案	130
任务三 拟定小试优化方案	131
任务四 摸索小试优化条件	132
任务五 实施小试最优方案	132
任务六 评价优化新工艺	133
【学习情境四】 化学合成原料药创新开发	134
【自主项目】 局部麻醉药原料苯佐卡因的制备	134
附录	136
附录1 常用正交表	136
附录2 常见液体有机物与水形成的二元共沸体系	139
附录3 常用有机溶剂的介电常数及物理性质	139
参考文献	143

第一章 化学合成原料药开发工作简述

根据《中华人民共和国药品管理法》的定义，“药品，是用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。”原料药是药品的重要组成部分，在疾病的诊断、治疗、症状缓解、处理或疾病的预防中有药理活性或其他直接作用，或者能影响机体的功能或结构。但病人无法直接服用。

化学合成原料药开发是指运用药物合成理论及相关化学知识，由基本化工原料经一系列有机化学反应合成新的或具有实质性改进的药品制造中的活性化合物的过程。化学合成原料药根据合成方法的不同，分为全合成和半合成。全合成是以化学结构简单的化工产品为起始原料，经过一系列化学反应和物理处理过程制得复杂化合物的过程。半合成是以全合成产物、天然产物或天然降解产物等较复杂的分子为起始原料，经化学结构改造和物理处理过程制得复杂化合物的过程。

新药开发具有高难度、高投入、长周期、高风险、高回报等特点。以美国为例，上市一种新药平均要花费5亿~8亿美元，耗时11~15年时间，而一旦研制成功，专利药品可垄断市场，获取高额的经济效益。

新药研发大致分为四个阶段：新药发现、临床前研究、临床试验及上市审批。化学合成原料药的开发是新药发现的重要组成部分，是药物生产的基础，其主要目的是为药物研发过程中药理毒理、制剂、临床等研究提供合格的原料药，为质量研究提供信息，通过对工艺全过程的控制保证生产工艺的稳定、可行，为上市药品的生产提供符合要求的原料药。

第一节 原料药开发工作的基本流程

药品的特殊性决定其开发是一个复杂的过程，原料药开发要求工艺可行、稳定，能够工业化生产出质量合格的产品。一个完整的原料药开发过程包括确定目标化合物、设计合成路线、制备目标化合物、结构确证、工艺优化、中试研究和工业化生产6个过程。本书结合化学合成原料药开发试验员的岗位需求，将开发工作的基本流程具体为以下7个阶段。

一、调研目标化合物

目标化合物的调研就其广度可分为概况调研和分项调研。

1. 概况调研

概况调研是对目标化合物有一个基本的认识，主要调研内容是：名称、化学结构、基本性质、原料药用途、与同类药比较的优缺点、开发状态、治疗适应证、市场预测、国内外同类药的市场容量、国内外开发此药的动态等。

2. 分项调研

分项调研是对与目标化合物开发工作相关的各项内容进行较详细的调研，主要包括：专利保护情况、化药注册分类情况、工艺合成路线、分步合成方法、市场容量、生产成本等。

二、可行性论证

项目可行性论证是项目决策的主要依据,是在充分的市场调研及文献资料查阅的基础上完成的。根据项目的大小与类型的不同,可行性论证的深度与广度均有所不同,大体上包括以下内容。

1. 立项依据

立项依据的描述基于国内外产品现状、水平及发展趋势,分析项目在技术、市场等方面存在的问题,提出项目的研究目的、意义及达到的技术水平。

2. 项目的技术可行性

技术可行性包含了项目的基本技术、创新点、技术来源、合作单位(或个人)情况,以及知识产权的归属等情况,是项目可行性论证的重要组成部分。

3. 项目的成熟性及可靠性

项目的成熟性及可靠性是在小试、中试或生产的基础上,对技术可行性的进一步阐述,涵盖了项目目前研究进展、技术成熟程度、产品质量的稳定性、收率、成品率以及产品在实际使用条件下的可靠性、耐久性、安全性等内容。

4. 项目的市场竞争力预测

市场竞争力直接决定了产品的价值,化学合成原料药开发试验员,不仅要熟悉原料药的合成技术,还应了解产品的市场情况。如产品的主要治疗领域、市场需求量、经济寿命期、国内主要研制单位及主要生产厂家、与同类产品比较存在的优缺点、产品市场占有份额等内容。

5. 项目实施计划

项目实施计划通常包括开发计划、技术方案及生产方案三个部分,需详细描述生产、技术、设备、人力、物力方面的优势及需要解决的问题。

6. 资金预算及投入周期

这部分内容是从经济角度说明项目已投入和还需投入的资金、投入阶段以及经济效益产出情况。

三、确定合成路线

合成路线是原料药合成的技术核心。根据目标化合物的结构特性,结合国内外对该化合物或类似化合物的文献报道,可以获得一个化学原料药或中间体的多条合成路线。合成路线的确定,须综合考虑起始原料获得的难易程度、合成步骤的长短、收率的高低以及反应条件、反应的后处理、环保要求等因素。

在确定合成路线时,起始原料和试剂的质量是原料药合成的基础,直接关系到终产品和工艺的的稳定,以及劳动保护和安全生产问题,因此,起始原料和试剂应满足一定的要求。

1. 起始原料的选择原则

合成路线中的起始原料和试剂应当具备明确的分子式、化学结构和化学名称,质量稳定、可控。对起始原料的理化性质有公开发表的文献作为参考。杂质和异构体有限度标准,必要时提供质量控制方法,并对起始原料在制备过程中可能引入的杂质有一定的了解。

2. 试剂和溶剂的选择原则

有机反应中的溶剂能使反应分子分布均匀,增加分子间碰撞和接触的机会,有利于传热和散热,是原料药及中间体的合成中常用的化学试剂之一。但溶剂通常较惰性,不参加化学反应,随产物一起残留在药物中,对人体和环境造成影响,因此,溶剂的选择必须是安全的。按照国家《化学药物残留溶剂研究技术指导原则》,为保障药物的质量和用药安全,以及保护环境,需要对药物中残留溶剂进行控制,控制的源头在于原料药合成。该指导原则对

有机溶剂进行了分类。

第一类溶剂是指人体致癌物、疑为人体致癌物或环境危害物的有机溶剂。因其具有不可接受的毒性或对环境造成公害，在原料药、辅料以及制剂生产中应该避免使用。第二类溶剂是指有非遗传毒性致癌（动物实验）、或可能导致其他不可逆毒性（如神经毒性或致畸性）、或可能具有其他严重的但可逆毒性的有机溶剂。此类溶剂具有一定的毒性，但和第一类溶剂相比毒性较小，建议限制使用，以防止对病人潜在的不良影响。第三类溶剂是GMP（药品生产质量管理规范）或其他质量要求限制使用，对人体低毒的溶剂。除上述三类溶剂外，还有一些溶剂尚无足够毒性资料，如需使用，须证明其合理性。表1-1收录了药物中常见溶剂残留及其限度。

表 1-1 药物中常见残留溶剂及其限度

溶剂名称	PDE 值 /(mg/d)	限度 /%	溶剂名称	PDE 值 /(mg/d)	限度 /%
第一类溶剂(应避免使用)			第三类溶剂(GMP 或其他质量要求限制使用)		
苯	0.02	0.0002	乙酸	50.0	0.5
四氯化碳	0.04	0.0004	丙酮	50.0	0.5
1,2-二氯乙烷	0.05	0.0005	甲氧基苯	50.0	0.5
1,1-二氯乙烯	0.08	0.0008	正丁醇	50.0	0.5
1,1,1-三氯乙烷	15.0	0.15	仲丁醇	50.0	0.5
第二类溶剂(应该限制使用)			乙酸丁酯	50.0	0.5
乙腈	4.1	0.041	叔丁基甲基醚	50.0	0.5
氯苯	3.6	0.036	异丙基苯	50.0	0.5
氯仿	0.6	0.006	二甲基亚砷	50.0	0.5
环己烷	38.8	0.388	乙醇	50.0	0.5
1,2-二氯乙烯	18.7	0.187	乙酸乙酯	50.0	0.5
二氯甲烷	6.0	0.06	乙醚	50.0	0.5
1,2-二甲氧基乙烷	1.0	0.01	甲酸乙酯	50.0	0.5
N,N-二甲氧基乙酰胺	10.9	0.109	甲酸	50.0	0.5
N,N-二甲氧基甲酰胺	8.8	0.088	正庚烷	50.0	0.5
1,4-二氧六环	3.8	0.038	乙酸异丁酯	50.0	0.5
2-乙氧基乙醇	1.6	0.016	乙酸异丙酯	50.0	0.5
乙二醇	6.2	0.062	乙酸甲酯	50.0	0.5
甲酰胺	2.2	0.022	3-甲基-1-丁醇	50.0	0.5
正己烷	2.9	0.029	丁酮	50.0	0.5
甲醇	30.0	0.3	甲基异丁基酮	50.0	0.5
2-甲氧基乙醇	0.5	0.005	异丁醇	50.0	0.5
甲基丁基酮	0.5	0.005	正戊烷	50.0	0.5
甲基环己烷	11.8	0.118	正戊醇	50.0	0.5
N-甲基吡咯烷酮	5.3	0.053	正丙醇	50.0	0.5
硝基甲烷	0.5	0.005	异丙醇	50.0	0.5
吡啶	2.0	0.02	乙酸丙酯	50.0	0.5
四氢噻吩	1.6	0.016	尚无足够毒性资料的溶剂		
四氢化萘	1.0	0.01	1,1-二乙氧基丙烷		
四氢呋喃	7.2	0.072	1,1-二甲氧基甲烷		
甲苯	8.9	0.089	2,2-二甲氧基丙烷		
1,1,2-三氯乙烯	0.8	0.008	异辛烷		
二甲苯(通常含有 60%间二甲苯,14% 对二甲苯,9%邻二甲苯和 17%乙苯)	21.7	0.217	异丙醚		
			甲基异丙基酮		
			甲基四氢呋喃		
			石油醚		
			三氯乙酸		
			三氟乙酸		

注：PDE 值，即 permitted daily exposure，允许日暴露量。指某一有机溶剂被摄入而不产生毒性的日平均最大剂量，单位为 mg/d。

四、确定小试方案

小试方案是实验的依据,根据已确定的合成路线,从合成反应基本原理入手,确定化学反应的合成工艺条件和分离纯化方法。具体包括:原料辅料名称及用量、催化剂的选择、反应仪器类型及规格、反应装置、工艺指标、试验步骤。

合成过程中应考虑的工艺指标主要有:原料比、溶剂、反应时间、反应温度、反应压力、酸碱度等,各工艺指标的确定因反应情况而异。

五、明确合成路线

通过化学反应,运用加热、冷却、回流、无水操作、过滤、萃取、蒸馏、重结晶、柱色谱等基本合成技术和物质分离纯化技术,赋予产品质量属性,制备出符合要求的化学原料药。

六、原料药及中间体结构确证

结构确证的主要任务是确认所制备原料药的结构是否正确,是保证后序制药工作能否顺利进行的决定性因素。确证结构的方法,主要采用波谱分析,同时结合经典的理化分析和元素分析。波谱分析法包括红外光谱法(IR)、紫外光谱法(UV)、核磁共振波谱法(NMR)和有机质谱法(MS)。

原料药及中间体在分析检测前,应采用原料药制备工艺中产品的精制方法对样品进行精制,并采用质量标准中的方法测其纯度和杂质,当纯度应大于99.0%,杂质含量应小于0.5%时,方可作为供试样品进行分析。

七、合成路线优化

根据小试情况及产品的检测分析结果,围绕产品的质量及收率,综合考虑原材料成本、工艺路线的反应条件、环保和安全、产品的纯化等各方面因素,对原料药合成路线及合成工艺进行优化。好的合成路线及合成工艺,往往需要经多次反复试验、评价和优化,以最终达到“优质、高产、低耗、环保”的要求。

第二节 原料药开发实验室要求

为满足原料药开发试验的要求,保证开发试验的安全进行,原料药开发试验对实验室的硬件设施及使用过程均有具体要求。

一、实验室建设中的设施和环境要求

原料药开发实验室在设计时,就应充分考虑其功能性和安全性,对建设过程提出具体要求。

1. 实验室设施要求

(1) 水 实验室水源充足,水池设置合理;地面下有排水暗沟,具备排污设备设施和处理措施。

(2) 电 电气设备的安装和使用管理,须符合安全用电管理规定,实验室所在的建筑(或实验室内部)必须安装符合使用要求的地线。大功率实验设备用电必须使用专线,严禁与照明线共用。用电容量的确定应留有一定余量。熔断装置所用的熔丝必须与线路允许的容量相匹配,严禁用其他导线替代。每一实验台上都要设置一定数量的电源插座,至少要有三个三相插座,单相插座则可以设2~4个,这些插座应有开关控制和保险设备。采光及照明良好。具备双路供电系统(或备用电源)。

(3) 门窗 实验室门窗应向外开。

(4) 防火 实验室内应有消防水龙头,以便发生火灾时用。走廊的消防备用软水管长度,必须足够控制各实验室。室内及贮存室都应备有足量灭火器、灭火毯,及专用灭火器材。贮存易燃物的实验室电开关设在室外。

(5) 防爆 有条件的实验室应安装防爆灯、自动灭火器、电磁开关等。使用的电机应防爆密封。普通实验室也应考虑到易燃物操作场所问题。

(6) 通风 实验室应具有数量足够的通风橱及排风设施,确保通风排毒安全有效。

(7) 防腐 实验台面应防酸碱腐蚀,耐洗涤。

2. 实验室环境要求

实验室远离易燃、易爆物品和仓库。操作危险物、一级易燃物的实验室最好远离主要建筑物,如果没有条件,也考虑设在较低层,并且能将火隔绝于室内。各类实验设施保持清洁卫生。

二、仪器设备要求

1. 仪器设备配置

化学合成原料药开发实验室需配备与研究工作相适应的仪器设备,能满足合成过程中的传热、传质要求,具有良好的机械强度和耐腐蚀性能。仪器设备放置地点合理。

2. 仪器设备管理

实验室仪器设备需由专人管理。仪器设备有状态标识和编号,并具有购置、安装、验收、使用、保养、校正、维修的详细记录并存档。实验室内备有本实验室仪器、设备的使用、保养和校正的标准作业流程(SOP)。定期进行检查、维护、保养,根据仪器性能的要求定期进行验证,包括安装验证(IQ)、操作验证(OQ)和性能验证(PQ),数据和记录应存档。

三、试剂要求

实验室应有存放易燃、易爆及有毒化学试剂的专用仓库。实验室的试剂和溶液均贴有标签,标明品名、浓度、贮存条件、配制人、配制日期及有效期等。试验中不能使用变质或过期的试剂和溶液。

四、实验室 EHS 管理要求

化学原料药开发试验,会不断地接触危险的反应条件,使用有毒、有腐蚀的化学药品及各类仪器和设备,若缺乏必要的安全防护知识,会造成生命和财产的巨大损失。因此实验室必须按环保(environment)、健康(health)及安全(safety)的要求,即通常所说的 EHS 要求,加强管理。

1. 环保要求

实验室须注重环境卫生,保持环境整洁。对试验过程中产生的“三废”应按要求进行处理。

(1) 废气 产生有毒气体的试验应在通风橱内进行,并安装尾气吸收或处理装置。试验中应尽量避免产生大量有毒气体。

(2) 废渣 试验产生的废渣应送交环保部门集中处理。

(3) 废液 试验产生的废酸、废碱液,需经中和处理后方可排放。剧毒废液、有机溶剂、金属离子等应倒入回收桶中加盖密封,定期交给环保部门处理。

2. 健康保护

(1) 着装 进入实验室,必须按规定穿戴工作服。需将长发及松散衣服妥善固定,禁止

穿凉鞋或者脚部暴露的鞋子进行实验操作,以防滑、防静电和防止实验溶液溅伤。进行危险物质、挥发性有机溶剂、特定化学物质或其他毒性化学物质的操作实验或研究时,必须要穿戴防护器具(防护口罩、防护手套、防护眼镜)。

(2) 饮食 严禁在实验室吃东西、喝饮料、抽烟、嚼口香糖、化妆、吃药。使用化学药品后需先洗净双手方能进食。禁止在实验室的冰箱或冰柜中储藏食品。

(3) 伤害处理 遇到伤害时,普通伤口以生理盐水清洗,以胶布包扎;烧烫伤或化学药物灼伤时,先以大量冷水冲洗,散热止痛,随即送往医院进行处理。

3. 安全要求

(1) 防火 实验室内尽量避免使用明火,严禁抽烟,保持通风良好。必须使用明火实验的场所,须经批准后,才能使用。

(2) 防电 手上有水或潮湿时请勿接触电气设备。

(3) 安全使用气瓶 气瓶应牢靠地存放在阴凉、干燥、远离热源的地方。易燃气体气瓶与明火距离不小于5m,氢气瓶尽量隔离。气瓶应专瓶专用,不能随意改装其他种类的气体,各种气压表一般不得混用。气瓶内气体不可用尽,以防倒灌。开启气门时应站在气压表的一侧,不准将头或身体对准气瓶总阀,以防万一阀门或气压表冲出伤人。

课后总结与思考

1. 简述化学合成原料药开发的基本工作过程。
2. 结合实例说明原料药在药物生产中的作用。
3. 简述化学合成原料药开发实验室建设的基本要求。
4. 简述实验室的EHS管理及其主要内容。

第二章 化学合成原料药的开发策略

化学合成原料药的开发策略是根据疾病流行趋势、临床和市场需求，以及研发机构和制药企业的具体情况而定的研制原料药新产品的办法。开发的方法可以是研制全新产品，也可以是在老产品的基础上进行改进，具体可分为仿制开发、改进开发和创新开发3类，本章就这3类开发策略作基本阐述。

第一节 化学合成原料药的仿制开发

仿制药是按照《药品注册管理办法》，仿制国内已批准上市的已有国家标准的药品（即注册分类6的药品），广义的仿制药还包括仿制国外已上市但国内尚未上市的药品（即注册分类3的药品）。化学合成原料药的仿制开发是我国原料药开发的主要策略。

一、国内化学原料药的生产特点

1. 中国是化学原料药生产大国

我国人口众多，有着庞大的药品消费市场。20世纪90年代以来，中国原料药工艺技术水平不断提高，生产经营规模不断扩大，原料药市场竞争力不断提高，不但快速实现了进口替代，而且大量出口到欧美等发达国家和地区。随着近年来全球制药工业结构调整的推进，跨国制药企业将化学原料药进行大规模的外包加工，化学原料药制造出现了从发达国家向发展中国家尤其是亚洲地区转移的明显趋势。化学原料药制造中心的转移，使中国成为全世界的一个重要加工中心，成为全球医药产业链上关键的一环。尤其是近年来我国对原料药产品质量要求及生产水平的提升，中国原料药在国际市场上的认可度越来越高，已成为世界原料药生产及出口大国，化学原料药产值约占整个医药工业的1/3。

我国化学原料药制造业存在若干优势。一是规模优势，中国已是世界上第二大原料药生产国和出口国，尤其是在技术成熟的品种（如抗生素及抗菌素、维生素、解热镇痛类等传统产品）领域，均以大规模生产及出口占领全球市场。其次是生产成本低，这主要得益于我国的劳动力成本和环保成本比较低廉。再者是资源丰富，原料来源广泛。

2. 中国不是化学原料药生产强国

中国不是化学原料药生产强国。究其原因，首先是自主创新产品少，中国医药市场的产品结构中，非专利药占67%左右，在已获批准生产的新药中，97%为仿制药物。其次是市场占有率低，中国的药品市场容量仅占世界药品市场的4%，中国的药品销售仅占跨国企业全球销售的1%~2%。再者是企业规模小，中国制药企业数量多，但其中销售额在10亿~20亿元的大型企业不到2%，从全球化角度看，与国际医药巨头的差距还很大，多数中小企业规模小，市场集中度低，构成中国医药产业发展的一大障碍。再从研发投入看，中国制药企业的研发费占销售额的比例不到5%，而跨国公司的研发投入大多在10%以上，甚至超过15%。

3. 中国的化学原料药生产以仿制为主

中国是仿制药大国，仿制药是我国化学原料药企业的传统领地。过去几十年，我国制药

行业一直建立在仿制基础之上,制药企业形成了一套完整的以仿制为主的科研开发体系,能够生产 24 个大类 1500 多种原料药,依据过期专利药物治疗疾病谱,涵盖溃疡病用药、降压药、降脂药、抗菌药、抗肿瘤药等多种,仿制产品占到 97% 以上,市场巨大,用药人群数量长期保持稳定。

我国多数仿制药生产企业的实力较好,其基础设施、劳动力成本均具有相对优势。人力资源方面,中国目前有几十万科研人员从事化学制药科技的工作,上马仿制药生产可以减少很多前期准备工作,大大缩短产品开发时间。

中国药品生产企业现阶段的特点也决定了必须走以仿制为主要发展方向的道路。目前我国药品生产企业普遍存在资金投入量小、科研实力不强的特点。发达国家的强大药企每项原料药的独立开发费用约为 0.3 亿~1.6 亿美元,而国内企业的实力与他们比较还有较大的差距,因此,就现阶段而言,仿制是我国制药业的主流。但创新才是我国制药品生产兴旺发达的不竭动力,做好、做足仿制药市场,不断强化研发力量,为药品创新奠定基础。

二、仿制药的地位

药品受专利保护,不能随意仿制生产,但药品的专利权是有时间性的,在法定保护期内,专利权人享有独占权,一旦保护期满,任何人都可以无偿利用其发明创造。有相当数量即将到期的重要商标名药品疗效好、副作用小,仍具有很强的生命力,因而成为一项巨大的公共社会财富。

意大利仿制化工医药协会(CPA)公布的数据显示,全球化学原料药市场规模在 2008 年已经超过 900 亿美元,其中 2008 年全球仿制药销售额达到 780 亿美元,比上一年增长 4%。仿制药之所以为全球追捧,是因为创新药不仅开发成本高,市场化周期长,而且研发成功率仅为万分之一。面对这样的高门槛,能跨入者凤毛麟角。而包括仿制药在内的非专利药能够满足如今大多数疾病的需要,价格却仅为创新药的 10% 左右。

另外,世界范围内均面临着降低卫生费用的压力,这也使得仿制药备受青睐。目前世界各国都在持续降低医药费用,如法国药品被强制降价 40%,美国在许多治疗领域降低了药品价格,我国许多药品也已经被列入了最高限价目录。所有这些都使得全球制药工业在寻找新的更具成本优势的仿制药市场。

统计数据显示,2008 年全球有年销售额约 200 亿美元的药品专利过期,而 2011~2015 年间又有销售额达 770 亿美元的药品专利过期。随着这些重磅级专利产品在这个世界上独占期的结束,仿制药市场可望以 14% 左右的速度增长。而大批专利药的到期,也意味着仿制药领域竞争的加剧。

三、仿制药研究的基本原则

按照国家《已有国家标准化学药品研究技术指导原则》,药品及原料药在仿制过程中,应遵循有关原则。

1. 安全、有效和质量可控原则

无论新药还是仿制药,对其安全性、有效性和质量可控性的要求是一致的,研发的根本原则都应围绕安全、有效和质量可控进行充分的研究。如果研制的仿制药与被仿制药的药学基础相同,即原料药的合成路线、工艺条件以及所用原材料、试剂和溶剂的来源、规格等均一致;制剂的处方工艺相同,包括其中所用原料药、辅料的来源、规格等一致;并经验证仿制药与被仿制药质量一致、生物等效,则仿制药可以桥接被仿制药的安全性、有效性以及质量控制信息。对于原料药合成工艺与被仿制药不完全一致的情况,由于其中的一些差异可能导致药品安全性、有效性以及质量控制方面的不同,应通过深入系统的研究工作对产品质量

以及安全性、有效性进行充分验证之后,才能采用被仿制药的安全性、有效性以及质量控制信息。

2. 等同性原则

被仿制药的安全性、有效性已经得到验证,其安全性、有效性与质量控制指标之间的联系也较为明晰。因此,被仿制药是研制仿制药的重要参考。在研究思路,首先要求证仿制药与被仿制药在质量上的“一致性”或“等同性”,在此基础上再进行必要的安全性和有效性的研究和验证。

如果仿制药在原料药生产工艺、制剂的处方工艺等方面均与被仿制药一致、各项质量指标特别是有关产品安全性和有效性的质量指标均达到被仿制药的质量要求,可以认为仿制药与被仿制药“质量一致”。

如果仿制药的原料药生产工艺、制剂处方工艺等与被仿制药不完全一致,但存在的差异仅可能导致药品质量无实质的改变,则可以认为仿制药与被仿制药“质量等同”。

3. 仿品种而不是仿标准原则

仿制药的研究目标是要达到安全性、有效性上与被仿制药一致,即仿制药的疗效与被仿制药相当、安全性不低于上市药品。不同生产单位实现这一目标的药学基础可能不同,即可能会采用不同的原料药生产工艺、制剂的处方工艺,这可能导致产品质量控制方法的不同。因此,在仿制药的研究中,不能机械地套用已有的国家标准,需要遵循“仿品种而不是仿标准原则”。

四、仿制药研究应注意的问题

在化学原料药的仿制过程中,除了掌握基本原则外,还必须熟悉仿制的方法与规律,只有这样,才能确保仿制产品的正常流通。

1. 熟悉仿制药的法律环境

我国的医药市场正在高速发展,相关的法律也在不断完善。仿制首先要保证其合法性,其次要努力寻求对自身有利的法律环境,运用相关法律保护自己的仿制行为。

2. 努力获取无效专利信息

在过期专利药品的仿制前,必须充分检索专利文献,获得无效专利的信息,这些无效专利包括没有被批准的专利申请、虽已批准但因没有及时交足年费而提前终止的专利、过期专利、被宣告无效的专利等,进而合法利用这些无效专利进行仿制或创新。另外,没有获得中国专利权的外国专利在我国不受保护,也属可仿制的范畴。

3. 瞄准首仿药

国内制药企业在仿制过程中,往往出现一哄而上去拼抢在华专利到期的某一个品种,造成了严重的资源浪费和恶性竞争。如若把精力投向已在国外上市却未进入中国市场的“首仿药”市场,可有效避开竞争,获得高额回报。

4. 跟踪药品研发新领域

跟踪药品研发领域的新技术、新产品、新工艺,并能够不断思考其在研发实践中的应用。国外上市药中疗效好、副作用小、生命力强的药,往往是耗巨资,经长期的、细致的研发而获得的,国内目前投资周期和强度还难以做到,因此有必要对这类药品进行跟踪研究,以便在专利到期时抢占市场。

5. 注重仿创结合

要提高仿制药水平,简单的仿制不利于化学原料药企业乃至整个医药产业的发展,在仿制过程中,值得借鉴同样是仿制药生产大国印度的经验:以仿为主,仿中有创,仿创结合。