

中等专业学校教材

# 化学制药工艺学

陈建茹 主编 段永熙 主审

中国医药科技出版社

中等专业学校教材

# 化学制药工艺学

**主 编** 陈建茹 (湖北省制药工业学校)  
**主 审** 段永熙 (华东理工大学)  
**参编人员** 林锦兴 (山东省医药工业学校)

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

### 内 容 提 要

本书是由国家医药管理局组织编写的全国医药中等专业学校教材。为突出科学性、实用性，总论部分偏重于工艺研究和安全生产的基本理论，而各论中则具体讲授了 10 余种药物生产的工艺路线和条件，介绍了必要的工艺计算、技术（数据）分析及工艺流程框图设计等。为扩大学生视野，除适当介绍新的制药技术外，还对某些药物的现有生产路线进行了综合评价，并对革新工艺作了说明。

本书内容充实，富有中专特色。除可供医药中等专业学校的化学制药专业使用外，还可作为医药技工学校学生及制药厂初、中级工人岗位培训的教材。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

化学制药工艺学/陈建茹主编. - 北京: 中国医药科技出版社, 1995

中等专业学校教材

ISBN 7-5067-1475-2

I. 化… II. 陈… III. 药物-制造-化学-理论-专业学校-教材 IV. TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 16451 号

\*

中国医药科技出版社 出版  
(北京西直门外北礼士路甲 38 号)  
(邮政编码: 100810)

北京中煤新大印刷厂 排版  
河北省昌黎县印刷厂 印刷  
全国各地新华书店 经销

\*

开本 787×1092mm<sup>1</sup>/16 印张 18  
字数 420 千字 印数 1-15000  
1996 年 1 月第 1 版 1996 年 1 月第 1 次印刷  
**定价: 14.00 元**

## 前 言

本书为国家医药管理局组织编写的全国医药中等专业学校教材，供化学制药专业使用，也可作为相关专业的学生用书及医药、化工职工的培训教材。

本书包括总论4章、各论11章和实验5个，每章开始有概述，章末附有思考题。总论各章包括工艺路线的设计、选择和改革（以选择和改革为主），新技术、新工艺的应用及有关文献资料的使用方法和途径，工艺研究和中试试验的基本方法，安全生产及“三废”防治，必要的工艺计算等。各论部分根据近年来国内外各类药物生产发展状况、作用机制及反应类型的不同，选择了10余个典型药物，除主要介绍工艺路线、工艺条件和过程外，还增加了工艺流程框图设计和工艺规程的制订，以适应本行业GMP管理的要求。

本书具有科学性、实用性和新颖性，简明扼要，富有中专特色。各校在使用时应根据实际教学情况，选取有关章节和实验。

本书由湖北省制药工业学校陈建茹老师（主编）和山东省医药工业学校林锦兴校长编写。初稿完成后，由华东理工大学段永熙先生主审，并在武汉召开了审稿会议。山东省医药工业学校何敬文老师参与了本书部分章节的定稿工作，并给予了极大的帮助。

本书在编写过程中自始至终得到有关领导及编者所在学校的大力支持。沈阳药科大学姚庆祥教授、上海医药学校吴欣冠老师等均对本书编写大纲和初稿提出了宝贵意见并提供了资料，特在此表示衷心感谢！

由于编者水平有限，编写时间仓促，疏漏之处在所难免，恳请批评指正。

编 者

1995年12月



# 目 录

## 总 论

<b>第一章 绪论</b> .....	1
一、基本内容和任务.....	1
二、国内外制药工业发展概况.....	1
三、化学制药工业的特点.....	2
四、新药开发基本知识.....	3
五、药品的专利保护.....	4
六、GMP 管理基本知识 .....	4
思考题.....	5
<b>第二章 工艺路线的设计、选择和改革</b> .....	6
第一节 概述.....	6
第二节 工艺路线的设计.....	6
一、药物的结构剖析.....	6
二、追溯求源法（倒推法） .....	7
三、类型反应法 .....	11
四、分子对称法 .....	12
五、逐步综合法 .....	14
六、文献归纳法 .....	22
七、工艺流程框图设计 .....	23
第三节 工艺路线的选择 .....	25
一、原辅材料的来源 .....	25
二、合成步骤、操作方法与收率计算 .....	25
三、单元反应的次序安排 .....	27
四、技术条件与设备要求 .....	28
五、安全生产和环境保护 .....	29
第四节 工艺路线的改革和新反应、新技术的应用 .....	30
一、工艺路线的改革 .....	30
二、微生物催化（酶催化）反应 .....	34
三、固相酶和固定化细胞技术 .....	35
四、相转移催化反应（PTC 反应） .....	39
五、计算机的应用 .....	40
思考题 .....	40
<b>第三章 工艺研究和中试放大</b> .....	41

第一节 反应条件和影响因素 .....	42
一、反应物的配料比与浓度 .....	42
二、加料次序 .....	46
三、反应时间与终点控制 .....	47
四、反应温度与压强 .....	47
五、溶剂 .....	51
六、催化剂 .....	54
七、酸碱度 (pH 值) .....	58
八、搅拌 .....	59
九、正交试验设计法在工艺研究中的应用 .....	60
十、提高生产水平的途径 .....	64
第二节 中试放大 .....	64
一、试验的基本方法 .....	65
二、中试放大阶段的研究任务 .....	65
三、中型试制中的若干问题 .....	67
四、生产工艺规程 .....	68
思考题 .....	70
<b>第四章 安全生产和“三废”的防治</b> .....	<b>71</b>
第一节 安全生产 .....	71
第二节 “三废”防治的概况 .....	71
一、概述 .....	71
二、我国环境保护和“三废”防治的方针政策 .....	72
三、污染的控制标准与监测 .....	72
四、药厂的“三废”来源及污染途径 .....	75
五、药厂“三废”的特点与处理 .....	76
第三节 防治“三废”的途径 .....	76
一、革新工艺 .....	76
二、循环使用和合理套用 .....	77
三、回收利用和综合利用 .....	78
四、加强设备管理 .....	78
第四节 药厂“三废”的无害化处理 .....	78
一、废水处理 .....	78
二、废气处理 .....	80
三、废渣处理和利用 .....	81
第五节 生物治理法 .....	82
一、活性污泥法 .....	82
二、好气生物膜法 .....	83
三、厌氧消化法 .....	84
四、厌氧-好氧两级生物处理方法 .....	85

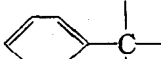
思考题 .....	86
-----------	----

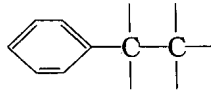
## 各 论

<b>第五章 对乙酰氨基酚（扑热息痛）的生产工艺原理 .....</b>	<b>87</b>
第一节 概述 .....	87
第二节 合成路线 .....	88
一、以对硝基苯酚钠为原料的路线 .....	88
二、以苯酚为原料的路线 .....	89
三、以硝基苯为原料的路线 .....	90
四、总结 .....	91
第三节 对氨基苯酚的生产工艺原理及过程 .....	92
一、以对亚硝基苯酚为原料的路线 .....	92
二、以硝基苯为原料的路线 .....	95
三、以对硝基苯酚钠为原料的路线 .....	97
第四节 扑热息痛的生产工艺原理及其过程 .....	97
第五节 工艺流程框图 .....	100
思考题 .....	101
<b>第六章 咖啡因的生产工艺原理 .....</b>	<b>102</b>
第一节 概述 .....	102
第二节 合成路线 .....	103
一、尿素路线 .....	103
二、二甲脲路线 .....	105
第三节 生产工艺原理及其过程 .....	106
一、二甲脲的制备 .....	106
二、二甲基氰乙酰脲的制备 .....	108
三、二甲 NAU 的制备 .....	110
四、二甲 FAU 的制备 .....	111
五、咖啡因的制备 .....	113
第四节 “三废”治理及综合利用 .....	114
一、含氰化物废水的处理 .....	114
二、氧化氮废气的处理 .....	115
三、甲基化原母液、氯仿提取液的综合利用 .....	115
第五节 工艺流程框图 .....	115
思考题 .....	117
<b>第七章 布洛芬的生产工艺原理 .....</b>	<b>118</b>
第一节 概述 .....	118
第二节 合成路线 .....	118
一、以异丁苯为原料的合成方法 .....	118
二、以乙苯为原料的合成方法 .....	119

三、以异丁基苯乙酮为原料的合成方法	120
四、目前国内采用的合成路线	120
第三节 生产工艺原理及其过程	121
一、4-异丁基苯乙酮的合成	121
二、2-(4-异丁苯基)丙醛的合成	122
三、布洛芬的合成	123
第四节 工艺流程框图	125
思考题	128
<b>第八章 氢化可的松的生产工艺原理</b>	<b>129</b>
第一节 概述	129
第二节 合成路线	129
一、经醋酸可的松的合成路线	130
二、经醋酸化合物 S (17 $\alpha$ , 21-二羟基孕甾-4-烯-3, 20-二酮-21-醋酸酯) 的合成路线	131
第三节 生产工艺原理及其过程	132
一、孕甾双烯醇酮醋酸酯 (简称双烯) 的合成	134
二、16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -环氧黄体酮 (沃氏氧化物) 的合成	137
三、17 $\alpha$ -羟基黄体酮的合成	139
四、醋酸化合物 S 的合成	141
五、氢化可的松的合成	143
第四节 工艺流程框图	144
思考题	147
<b>第九章 氟尿嘧啶的生产工艺原理</b>	<b>149</b>
第一节 概述	149
一、抗癌药物概述	149
二、氟尿嘧啶概述	149
第二节 合成路线	150
一、国外合成路线简述	150
二、目前国内采用路线	153
第三节 生产工艺原理及其过程	154
一、以氟乙酸钠为原料经 5-氟乳清酸脱羧的路线	154
二、以氯代乙酸酯为原料经 2-甲氧基-4-羟基氟尿嘧啶的合成路线	156
第四节 工艺流程框图	158
思考题	160
<b>第十章 利多卡因的生产工艺原理</b>	<b>161</b>
第一节 概述	161
第二节 合成路线	162
第三节 生产工艺原理及其过程	162
一、2, 6-二甲基硝基苯的制备 (硝化)	162



二、2, 6-二甲基苯胺的制备 (还原)	163
三、2, 6-二甲基氯代乙酰苯胺的制备 (酰化)	163
四、利多卡因碱的制备 (胺化)	163
五、利多卡因盐酸盐的制备 (成盐)	164
第四节 工艺改革及综合利用	165
一、工艺改革	165
二、综合利用	165
第五节 工艺流程框图	166
思考题	169
<b>第十一章 西咪替丁的生产工艺原理</b>	170
第一节 概述	170
第二节 合成路线及其选择	171
一、直线顺序法	171
二、会聚法	173
三、后环合法	174
第三节 生产工艺原理及其过程	175
一、经由咪唑酯、咪唑醇的合成工艺路线	175
二、经由 5-甲基咪唑、咪唑醇的合成工艺路线	179
第四节 工艺流程框图	181
思考题	183
<b>第十二章 吡哌酸的生产工艺原理</b>	184
第一节 概述	184
第二节 合成路线	185
一、合成路线简述	185
二、国内合成路线	188
第三节 生产工艺原理及其过程	189
一、2, 4-二羟基嘧啶-5-羧酸甲酯 (嘧啶酯) 的合成	189
二、2, 4-二氯嘧啶-5-羧酸甲酯 (氯酯) 的合成	190
三、2-氯-5, 8-二氢-5-氧-8-乙基吡啶并 [2, 3-d] 嘧啶-6-羧酸甲酯 (脱氢酯) 的合成	192
四、8-乙基-5, 8-二氢-5-氧-2-(1-哌嗪基) 吡啶并 [2, 3-d] 嘧啶-6-羧酸三水合物 (吡哌酸) 的合成	195
第四节 工艺流程框图	198
思考题	200
<b>第十三章 氟霉素的生产和工艺原理</b>	201
第一节 概述	201
第二节 合成路线	202
一、以具有  结构的化合物为原料的路线	203

二、以具有  结构的化合物为原料的路线	205
第三节 生产工艺原理及其过程	207
一、对硝基乙苯的制备(硝化)	207
二、对硝基苯乙酮的制备(氧化)	208
三、对硝基- $\alpha$ -溴代苯乙酮(简称溴化物)的制备(溴化)	210
四、对硝基- $\alpha$ -溴代苯乙酮六次甲基四胺盐(简称成盐物)的制备(成盐)	211
五、对硝基- $\alpha$ -氨基苯乙酮盐酸盐(简称水解物)的制备(水解)	211
六、对硝基- $\alpha$ -乙酰氨基苯乙酮(简称酰化物)的制备(乙酰化)	212
七、对硝基- $\alpha$ -乙酰氨基- $\beta$ -羟基苯丙酮(简称缩合物)的制备(缩合)	213
八、DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(简称混旋氨基物)的制备(还原)	214
九、D-(-)-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇的制备(拆分)	217
十、氯霉素的制备	218
第四节 工艺流程框图	220
思考题	223
<b>第十四章 维生素C的生产工艺原理</b>	225
第一节 概述	225
第二节 合成路线	227
一、莱氏法	227
二、两步发酵法	228
三、全化学合成法	229
四、其它方法	229
第三节 生产工艺原理及其过程	229
一、莱氏法生产原理及其过程	229
二、两步发酵法生产原理及其过程	233
三、莱氏法和两步发酵法的工艺比较	237
四、生产中维生素C收率的计算	238
第四节 两步发酵法工艺流程框图	238
思考题	241
<b>第十五章 半合成青霉素和头孢菌素的制备</b>	242
第一节 概述	242
第二节 半合成青霉素的制备	243
一、6-氨基青霉烷酸(6-APA)的制备	243
二、半合成青霉素的制备方法	246
第三节 半合成头孢菌素的制备	246
一、头孢菌素C的制备	247
二、7-氨基头孢霉烷酸(7-ACA)的制备	248

三、头孢菌素Ⅳ的制备·····	249
四、头孢菌素Ⅵ的合成路线简述·····	254
五、“三废”的治理措施·····	256
思考题·····	256

## 实 验

实验室安全技术知识简介·····	257
一、化学试剂的一般安全知识·····	257
二、防毒防尘器材·····	258
三、消防和急救基本措施·····	258
四、实验室安全防护技术·····	259
实验一 非那西丁的制备·····	260
实验二 扁桃酸的合成与拆分·····	263
实验三 2-甲基-4-甲氧甲基-5-氰基-6-羟基吡啶(维生素B <sub>6</sub> 中间体)的 制备·····	266
实验四 利多卡因的制备·····	267
实验五 消炎痛的制备·····	269
<b>主要参考书目</b> ·····	<b>273</b>

# 总 论

## 第一章 绪 论

### 一、基本内容和任务

制药工艺学是研究药物的合成路线、合成原理、工业生产过程及实现其最优化的一般途径和方法的一门学科，是化学制药专业最重要的专业课程之一。

本教材内容包括总论、各论和实验三部分。总论着重介绍工艺路线的设计、选择和改革，其中以选择和改革为主，定性讨论反应条件对化学反应影响的一般规律、药物的安全生产和“三废”防治以及工艺规程的制订原则，简要介绍 GMP 管理、专利保护和新药开发的基本知识。各论重点讨论典型药物的合成路线、原理及工艺过程，对药物生产工艺流程框图的设计和必要的工艺计算（单耗、收率等）给予一般性介绍。实验部分包括安全注意事项和几个典型药物制备的实际操作等。

总之，通过对本教材的学习，可以使学生熟悉药物合成路线的设计思路、选择方法及工艺改革途径，掌握药物生产的基本方法，培养学生观察、分析和解决生产过程中一般技术问题的能力，并且在高级技术人员指导下，能够从事生产改进及新产品的研究、试制等工作，为较快地适应社会生产的需求打下良好的基础。

### 二、国内外制药工业发展概况

建国 40 多年来，特别是改革开放以来，我国化学制药工业的发展已具备相当规模。目前我国有化学制药企业约 1100 余家，能够生产 24 大类原料药 1300 余种，其产量仅次于美国，居世界第二位，达到 26 万吨。1990 年，抗生素、磺胺产量居世界首位。1991 年，医药工业销售收入为 284 亿元，1992 年的医药工业总产值达 620 亿元，并改造了一批老企业，建成了一批技术设备先进、管理水平较高的新企业，实现了上百种医药产品的更新换代，收到了明显的经济效益。

进入 80 年代后，我国共开发新合成药和抗生素 60 余个，新发现中药有效成分 40 余个，蒿甲醚和青蒿琥酯等独创的新药，已在国际上受到高度评价，在第 15 届国际化疗会议上被认为“是世界医药史上的创举”。现在，蒿甲醚已逐步取代了奎宁，成为世界范围内的新型抗疟药。与此同时，一批新技术如维生素 C 二步发酵、黄连素合成工艺等也相继转化为生产力，显示了我国制药工业强大的科研和生产实力。

对外交流领域进一步扩大。自 1984 年建成了我国同日本的第一个合资企业——天津

大塚制药有限公司以来，目前我国医药行业共兴办“三资”企业 400 余家，利用外资约 5 亿美元，并通过“三资”企业引进了大批的新品种和新技术。医药产品出口额 1991 年相当于 1978 年的 5 倍，有三分之一的药品远销海外。1992 年医药产品出口创汇 15 亿美元。制药技术对外出口也有较大发展。在此期间，我国在美国、加拿大、德国等国家和地区相继开办了近 30 家医药企业。

但必须指出的是，我国制药工业与国外先进水平相比、与发达国家相比，总体水平还较低，医药人均产值不高，制药企业的规模不大，生产技术和装备较落后，是一个“小生产”的大国，在国际市场上缺乏竞争力，虽有一定数量的出口，但绝大部分是初级产品、是原料药，医药品种相对落后，创制新药能力薄弱。

对比国际上的著名制药企业，我们更可以感觉到方方面面的差距。联邦德国古德克（Gödecke, AG）制药厂是美国华纳公司（Warnar Ltd.）药品生产部所属厂家之一，在联邦德国居中等规模。该厂现有职工 700 余人，集生产、科研、经营于一体，能生产 54 种各类药品，90% 的研究开发部人员为专业科技人员，其中 30% 具有药学或医学博士学位。

生产和经营管理计算机化是该厂特点之一，全部原辅料、成品、半成品的验收、进仓、定位存放和发货等均由调度中心的电子计算机自动控制，被称之为“无票据提取”（Paperless Order Picking）。

再如日本的武田公司，在医药产品的研究、生产、质量管理和医药情报方面都达到了国际先进水平。该公司是生产维生素 C 的世界第二大基地，在抗生素、心血管系统、中枢神经系统、消化系统、消炎制剂以及生物制剂等几乎所有领域，也都研制出优异的药品，并通过自己的销售网畅销许多国家。该公司很重视同欧美、亚非及拉丁美洲许多外国企业进行共同开发、技术合作以及建立合资企业。

日本制药企业大多自动化水平较高，生产过程全部实现机械化或微机控制自动化，生产现场很少有人工操作，从而减少了人为污染；生产设备的造型、精度、材质、密封性能良好，杜绝了跑、冒、滴、漏，便于大规模生产，加上良好的空调净化设施，达到了在 GMP 标准下生产高质量产品的条件。甚至在劳动强度较大的工序，如运送、包装物料等，采用机器人操作，及时准确，大大提高了工作效率。

### 三、化学制药工业的特点

药品是直接关系到人民健康、生命安危的特殊产品，制药行业是一个特殊行业，其特殊性主要表现在：①药品质量要求特别严格。尽管其它产品也都要求质量符合标准，但很难与药品相比，药品质量必须符合中华人民共和国药典规定的标准和 GMP 要求。②生产过程要求高。在药品生产中，经常遇到易燃、易爆及有毒、有害的溶剂、原料和中间体，因此，对于防火、防爆、安全生产、劳动保护、操作方法、工艺流程设备等均有特殊要求。③药品供应时间性强。社会需求往往有突发性（如灾情、疫情和战争），这就决定了医药生产要具有超前性和必要的储备。④品种多、更新快。

此外，医药产业也是高技术、高投入、高产出、高效益的产业。1991 年 3 月，我国政府正式将医药产业列为高科技产业，其高科技的特点在于：①广泛使用高新技术。自第二次世界大战以来，制药工业技术进步迅速，高新技术往往在医药领域率先得到应用（如生物技术、太空制药技术等）。②科技资金投入比例大，制药行业研究开发费用往往高于

其它行业。③新药和新药开发企业在医药产业中具有极为重要的地位。药物的品种多、更新快，新药创制要求迫切，在发达国家，新药销售占药物总销售的 80% 左右。

随着社会经济的进步和生活水平的提高，人们对康复保健也不断提出更多更新更高的要求，这就要求制药技术不断进步，不断开发出更多更好的新药，以满足人们的需求。

#### 四、新药开发基本知识

1. 新药的概念 关于新药的概念，各国不尽相同，我国卫生部颁布的《新药审批办法》中作了这样的规定，即：新药指我国未生产过的药品，或虽有生产，但增加了新的适应症，改变了给药途径和改变了剂型的药品。

2. 新药开发的意义 现代的制药工业是一个以研究与开发为基础，并且日趋国际化的工业。它的发展主要靠投入了大量的研究开发费用所维持的新药研究开发工作来驱动。没有新药的研究开发，就没有制药工业的新发展和生产水平的提高，也就不会有医疗保健事业的不断进步。

长期以来，我国制药工业一直走仿制的路子，仿制的确省钱省事，但靠仿制过日子，结果是永远落后，也不可能进入世界先进行列。所以，只有创新才有出路。

在中美签署关于保护知识产权谅解备忘录及修改后的药品专利法实施时，我国新药创制面临着极其严峻的形势，今后仿制专利药品之路行不通了，必须加强自主研究开发工作。如果我们全靠从国际上购买生产许可证的话，每年买 30 个就需要 1.8 亿美元，而且好品种的生产许可证也买不到，能买到的品种一般比当代先进水平落后 20 年左右，为保障人民健康，我国将不得不每年再多花数亿美元去买国外药品。因此必须采取有力措施，争取早日建立起我国自主研究开发新药的完整体系。

3. 新药的分类 世界上有些国家对新药采取分类管理的方法。在我国，新药审批按照类别不同实行分级管理，如对一、二、三类新药的临床研究和生物制品的人体观察均统一由卫生部审批，四、五类新药的临床研究由省、自治区、直辖市卫生行政部门批准。这样既有利于对新药的监督管理，在可能的情况下又节约了人力、物力和财力，以加快新药开发的进展，同时还有利于对新药的安全与药效进行全面了解。

目前，我国将新药分成中药、西药、生物制品和药用辅料等系列，再按照每个系列各自不同的成熟程度而分类。以下主要介绍西药的分类。

第一类：我国创制的原料药及其制剂（包括从天然药物中提取的及合成的有效单体及其制剂）；国外未批准生产，仅有文献报道的原料药及其制剂。

第二类：国外已批准生产，但未列入一国药典的原料药及其制剂；按照现代医学理论体系研究的从天然药物中提取的有效部位及其制剂。

第三类：西药复方制剂、中西药复方制剂。

第四类：天然药物中的有效单体用合成或半合成方法制取者；国外已批准生产，并已列入一国药典的原料药及其制剂（包括复方制剂中所含成分）；盐类药物，为改变其溶解度、提高稳定性等而改变其酸根或碱基者，或改变金属元素形成的金属化合物，但不改变其治疗作用的药物；已批准的药物、属光学结构改变的（如消旋体改变为光学活性体），或由多组分提纯为较少的组分，以提高疗效、降低毒性，但都不改变原始治疗作用的药物。



第五类：增加适应症的药品。

## 五、药品的专利保护

世界药品市场上的竞争，主要是一些受专利保护的专利名药品的竞争，而附加值最多、利润率最高的也正是这些专利名药品。新药是以新化学本体（NCE）为基础，以制剂的形式在市场上销售与竞争的。

国际上保护新药的专利法是一种很全面的法律保护。在专利期内，别人无论采用何种技术路线或生产工艺都不可以进行仿制，也不允许在此专利的基础上创制新型或新的复方制剂产品。

正是由于国际上制药企业能从受专利保护的创新药物的各种制剂产品的生产经营中获得巨额利润，所以它们才有强大的经济实力，才能极有力地支持和加强新药研究开发工作，从而促进整个制药工业的技术进步和药品生产与市场的繁荣、发展。

1984年3月12日，我国通过了《中华人民共和国专利法》，并从1985年4月1日起对发明创造实行专利保护。但该法第25条第5款中规定对药品和用化学方法获得的物质不授予专利权。也就是说我国的专利法对药品的专利保护当时是只保护生产方法的专利，而不保护药品本身的专利。

1992年1月17日，中美双方在华盛顿签署了《中美关于保护知识产权谅解备忘录》，其中涉及药品专利的内容有：我国对现行的专利法进行修改，修改后的专利法将授予化学发明，包括药品和农业化学物质的产品和生产方法以专利权，专利保护期为20年，行政保护于1993年1月1日开始实施。

实施药品专利将使我国医药科技向国际规范靠拢，有利于参与国际交流与合作，从长远看对我国医药科技的发展将起到促进作用。

## 六、GMP管理基本知识

鉴于医药产品是特殊商品，医药行业是特殊行业，世界卫生组织（WHO）和许多国家及地区，对药品从研究开发、临床试验、新药审批、质量批准到生产管理、流通销售和临床使用等，均制订了严格的特殊管理办法。除各国都有国家法典——药典和标准典，对药品标准、检验方法、剂量与用法等做出严格规定外，主要还有GMP等法律性规定。

GMP（Good Manufacturing Practice，药品生产质量管理规范）是涉及人员、厂房、设备、原辅料、成品贮存直至出厂等一系列过程的严格管理制度，以保证生产出符合标准的药品。美国于1963年制定了GMP标准。WHO于1969年向全世界推荐GMP，并于1975年作了修订，以指导世界各国实施GMP。日本从1979年9月起将GMP作为法律实施。目前世界大多数国家和地区包括许多发展中国家，都制订了各自的GMP或采用WHO的GMP。未达到GMP标准的制药企业不准生产药品，未达到GMP标准的医药产品不能进入国际市场。

我国的GMP标准于1988年3月由卫生部发布并施行，并于1992年作了修订。修订后的GMP标准共14章，78条，包括总则、人员、厂房、设备、卫生、原料、生产操作、包装和贴签、生产管理和质量管理文件、质量管理部门、自检、销售记录、用户意见和不良反应报告及附则等。

GMP 已纳入《药品管理法》及其实施办法的条款中，这标志着我国从法律上对实行 GMP 制度予以了确定。因此，企业应当重视质量，并按照 GMP 标准的要求，制订和执行保障药品质量的规章制度和卫生要求，并逐步有计划地达到 GMP 的规定。

### 思 考 题

- 一、学习本课程的目的和任务是什么？
- 二、简述化学制药工业的特点。
- 三、何谓 GMP？为什么要实行 GMP 管理制度？

(陈建茹)

## 第二章 工艺路线的设计、选择和改革

### 第一节 概 述

合成药物临床试用成功后要进行工业生产时，或是天然药物要采用化学合成的方法进行制备时，首先遇到的问题就是如何设计、选择合成路线。具体说，准备选用哪些原料和试剂，经过哪几步反应和操作过程，才能制得所需要的产品。

药物的品种多、结构复杂，产品更新较快，尤其是研制开发新药时需要合成大量化合物以供筛选；即使是老产品，它的工艺路线也要随着生产发展、技术革新、原辅料供应及设备更新换代等条件的变化而改变，所以工艺路线的设计与选择问题是无法回避的。工艺路线的设计与选择，两者的概念虽不相同，但它们之间是不能截然分开的，有着密切的联系。

同时，生产过程的简化，不仅可使生产更为方便，还可提高收率及生产能力。技术革新的目的是提高生产技术水平，也就是提高收率、降低生产成本和消耗。依我国的国情，尤其要重视工艺和技术改革，尽快提高生产技术水平，以生产更多更好的合格药品。

本章分别对工艺路线的设计、选择、改革以及新反应、新试剂、新技术的应用等加以讨论。

### 第二节 工艺路线的设计

具有工业生产价值的合成路线称为药物的工艺路线或技术路线。工艺路线是药物生产的技术基础和依据，是决定产品质量的关键。

一个药物可以由许多种原料经过不同的工艺路线合成，而原料不同，合成路线也不同，所得产品的收率、质量亦各异。这就需要设计出合理的符合工业生产要求的工艺路线。

#### 一、药物的结构剖析

在设计药物的合成路线时，首先应从剖析药物的化学结构入手，然后根据其结构特点，采取相应的设计方法。

(1) 对药物的化学结构进行整体及部位剖析时，应首先分清主环与侧链、基本骨架与功能基团，进而弄清这些功能基以何种方式和位置同主环或基本骨架连接。有的药物结构比较简单，如芳香族或杂环化合物，具有一个或几个取代基，其合成途径就相应简单。有的药物结构复杂，其合成途径一般也比较繁琐，需根据不同的情况区别对待。

(2) 研究分子中各部位的结合情况，找出易拆键部位。键拆开的部位也就是设计合成路线时的连接点以及与杂原子或极性功能基的连接部位。在考虑拆开部位的结合方式时，