

普通高等教育国家级精品教材



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

(高 职 高 专 教 材)

化学制药工艺与反应器

第二版

● 陆 敏 主编

● 陈文华 薛叙明 主审



化学工业出版社

普通高等教育国家级精品教材
普通高等教育“十一五”国家级规划教材
(高职高专教材)

化学制药工艺与反应器

第二版

陆 敏 主编

陈文华 薛叙明 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书是按照制药技术类专业的课程基本要求编写的。全书共分九章,系统介绍了化学制药的基本内容、基本技术和生产工艺,以及制药反应设备和环保、安全知识。在阐述制药基本理论知识的同时,结合工业生产实例,选择氯霉素、半合成青霉素、维生素C等典型药物,对其生产技术进行了具体讨论,加深对工艺路线及生产原理的理解,以期培养学生分析和解决问题的能力。在反应器部分增加运行和操作内容,增强学生实践技能的培训。另增加手性药物的制备技术,以期拓宽学生的知识面。

本书涉及面广、深入浅出、实用性强,本书可作为高职高专制药技术类专业的教材,也可供相关专业及有关生产、技术、管理人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

化学制药工艺与反应器/陆敏主编. —2版. —北京:化学工业出版社, 2010.12

普通高等教育国家级精品教材 普通高等教育“十一五”
国家级规划教材. 高职高专教材

ISBN 978-7-122-09878-8

I. 化… II. 陆… III. ①药物-生产工艺-高等学校:技术
学院-教材②药物-制造-反应器-高等学校:技术学院-教材
IV. TQ460.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第216990号

责任编辑:于卉

文字编辑:周倜

责任校对:蒋宇

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)

印装:三河市延风印装厂

787mm×1092mm 1/16 印张10 $\frac{1}{4}$ 字数249千字 2011年5月北京第2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:22.00元

版权所有 违者必究

高职高专制药技术类专业规划教材 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

第一版前言

本教材是在全国化工高职教学指导委员会制药专业委员会的指导下，根据教育部有关高职高专教材建设的文件精神，以高职高专制药技术类专业学生的培养目标为依据编写的。教材在编写过程中广泛征求了制药企业专家的意见，具有较强的实用性。随着科技的进步和经济增长，社会对应用型人才需求快速增长，中国的职业技术教育特别是高等职业技术教育的发展非常迅猛，迫切需要与之相应的教材。

本书在编写过程中，从培养生产、服务、管理一线的高级应用型技术人才的目标出发，注意贯彻“基础理论教学要以应用为目的，以必需、够用为度，以掌握概念、强化应用、培养技能为教学重点”的原则，突出应用能力和综合素质的培养，反映高职高专特色。力求少而精，加强实用性，注重基本知识的阐述和应用。

本书涉及面广，有化学制药理论、制药反应器、环保和安全知识、药物生产技术。在阐述基本化学制药理论知识的同时，对制药反应器的选择、操作结合生产实际作了介绍，增加实用性；并选择了几种典型化学药物的生产技术进行具体阐述，使学生从中认识工艺路线的选择和生产工艺原理，从而使学生走上岗位后能更快地适应实际操作和技术应用工作，为今后从事制药事业打下坚实基础。

本书由陆敏主编，陈文华和薛叙明主审。第一章、第二章、第三章、第七章由陆敏编写；第四章由朱银惠编写；第五章、第八章由王树勇编写；第六章、第九章由蒋翠岚编写。编写过程中得到了化学工业出版社及各编者所在单位的大力支持，在此对他们的帮助表示衷心感谢。

限于编者水平有限，不妥之处在所难免，恳请广大读者批评指正，以使教材更加丰富完善，更适合高等职业教育。

编者

前 言

《化学制药工艺与反应器》自 2005 年出版以来, 由于我国的高等职业教育发展迅速, 化学制药类专业开办学校数和在校生都有大幅度增加, 本教材被许多化学制药专业教师及学生选用, 出版量较大。

为适应化学制药行业的发展, 及时反映制药行业的新变化、新趋势、新工艺, 对本教材作了一定的修订。

本次再版是根据“教育部关于加强高职高专教育人才培养工作的意见”的文件以及教材建设的有关精神, 由我国高等职业教育制药技术类专业教学指导委员会和化学工业出版社组织, 按照高职高专制药技术类专业的培养目标和教学计划要求而编写的。从培养生产、服务、管理一线的高级应用性技术人才的目标出发, 注意贯彻“基础理论教学要以应用为目的, 以必需、够用为度, 以掌握概念、强化应用、培养技能为教学重点”的原则, 突出应用能力和综合素质的培养, 反映高职高专特色。力求少而精, 加强实用性, 注重基本知识的阐述和应用。

本书涉及面广, 有化学制药理论、制药反应器、环保和安全知识、药物生产技术。在阐述基本化学制药理论知识的同时, 对制药反应器的选择、操作结合生产实际作了介绍, 增加实用性; 并选择了几个典型的化学药物的生产技术进行具体阐述, 使学生从中认识工艺路线的选择和生产工艺原理, 从而使学生走上岗位后能更快地适应实际操作和技术应用工作, 为今后从事制药事业打下坚实基础。

本书由常州工程职业技术学院陆敏主编, 常州工程职业技术学院陈文华和薛叙明主审。第一章、第二章、第三章、第五章第一节、第七章由陆敏编写; 第四章由河北工业职业技术学院朱银惠编写; 第五章第二节至第四节、第八章由太原科技大学王树勇编写; 第六章、第九章由河北化工医药职业技术学院蒋翠岚编写。编写过程中得到了常州工程职业技术学院刘承先老师、化学工业出版社及各编者所在单位的大力支持, 在此对他们的无私帮助表示衷心感谢。

限于编者水平有限, 不妥之处在所难免, 恳请广大读者批评指正。

编者

2010 年 9 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 化学制药工业的发展概况	1
一、化学制药工业的特点和地位	1
二、全球化学制药工业发展现状	2
三、我国化学制药工业发展和前景	3
第二节 本课程的研究对象和内容	4
一、化学制药工艺的研究对象	4
二、反应器的重要作用	5
三、本课程的内容	5
四、学习本课程的要求和方法	5
复习与思考题	5
第二章 化学制药工艺路线的选择	7
第一节 工艺路线的设计方法	7
一、追溯求源法	8
二、分子对称法	10
三、类型反应法	12
四、模拟类推法	13
五、文献归纳法	15
第二节 工艺路线选择依据	16
一、原辅材料的来源	16
二、反应条件和操作方式	17
三、单元反应的次序安排	18
四、技术条件和设备要求	19
五、安全生产和环境保护	20
第三节 工艺路线的改造途径	20
一、更换原辅料, 改善工艺条件	20
二、修改合成路线, 缩短反应步骤	21
三、改进操作方法, 减少产品损失	23
四、采用新技术、新反应	23
复习与思考题	24
第三章 化学制药生产工艺条件的探索	25
第一节 影响化学反应及产品质量的工艺条件	25
一、反应物的配料比和浓度	25
二、加料次序	28
三、反应时间与终点控制	29

四、反应温度和压强	30
五、溶剂	31
六、催化剂	34
七、pH (酸碱度)	38
八、搅拌	38
第二节 通过实验室小试探索工艺条件	38
一、小试应完成的内容	38
二、小试的基本方法	39
第三节 中试放大研究工艺条件	39
一、中试放大的重要性和基本方法	39
二、中试放大的研究任务	41
三、中试放大试验中应注意的问题	43
第四节 药品生产中工艺条件的确定	44
一、合成药物产品技术经济指标的计算	44
二、原辅材料、中间体的质量监控	45
三、实验室条件与工业生产条件的异同	46
四、由实验室放大到大批量生产时可能发生的问题和解决方法	46
第五节 生产工艺规程和岗位操作法	47
一、生产工艺规程	47
二、原料药岗位操作法	51
三、工艺规程与岗位操作的区别	53
四、工艺规程与岗位操作的编制	54
复习与思考题	55
第四章 化学制药反应器	56
第一节 反应器基础	56
一、反应器类型	56
二、反应器计算的基本方程式	58
第二节 间歇操作釜式反应器	59
一、间歇操作釜式反应器的特点、结构和应用	60
二、间歇操作釜式反应器的大小和数量	62
三、设备之间的平衡	65
第三节 连续操作釜式反应器和半间歇操作釜式反应器	67
一、单个连续操作釜式反应器	67
二、半间歇操作的几种形式	68
第四节 釜式反应器的搅拌器	69
一、概述	69
二、常用搅拌器的型式及性能特征	70
三、搅拌器的选型	73
第五节 搅拌釜式反应器的传热	74
一、反应釜的传热装置	74

二、常用的加热剂和冷却剂	76
第六节 反应器的选型、操作与维护	78
一、反应器的选型	78
二、反应器的操作	79
三、反应器的维护	82
复习与思考题	83
第五章 安全生产和“三废”防治	85
第一节 安全生产	85
一、化学制药工业安全生产的重要性和基本要求	85
二、火灾爆炸危险及安全措施	85
三、毒害危害及安全措施	89
四、其他危害及防护	90
第二节 “三废”防治概述	90
一、环境保护的重要性	90
二、“三废”防治的方针政策	91
第三节 防治“三废”的主要措施	91
一、革新工艺	92
二、循环使用和合理套用	93
三、回收利用和综合利用	93
四、改进生产设备、加强设备管理	93
第四节 药厂“三废”的处理	94
一、废水的处理	94
二、废气的处理	100
三、废渣的处理	102
复习与思考题	102
第六章 氯霉素的生产工艺	104
第一节 概述	104
第二节 合成路线及其选择	105
一、对硝基苯乙酮法	105
二、苯乙烯法	106
三、肉桂醇法	107
第三节 生产工艺原理及其过程	107
一、对硝基乙苯的制备(硝化)	107
二、对硝基苯乙酮的制备(氧化)	108
三、对硝基- α -溴代苯乙酮(简称溴化物)的制备(溴化)	110
四、对硝基- α -溴代苯乙酮六次甲基四胺盐(简称成盐物)的制备(成盐)	110
五、对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐(简称水解物)的制备(水解)	111
六、对硝基- α -乙酰氨基苯乙酮(简称乙酰化物)的制备(乙酰化)	111
七、对硝基- α -乙酰氨基- β -羟基苯丙酮(简称缩合物)的制备(缩合)	112
八、DL-苏型-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)	113

九、D-(一)-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇的制备(拆分)	114
十、氯霉素的制备	114
第四节 综合利用与“三废”处理	115
一、邻硝基乙苯的利用	115
二、L-(+)-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(L-氨基物)的利用	115
三、氯霉素生产废水的处理和氯苯的回收	115
复习与思考题	115
第七章 维生素C的生产工艺	117
第一节 概述	117
第二节 合成路线	118
一、莱氏法	118
二、两步发酵法	119
三、全化学合成法	120
四、其他方法	120
第三节 生产工艺原理和过程	120
一、莱氏法生产维生素C的工艺原理和过程	120
二、两步发酵法生产维生素C的工艺原理及过程	124
三、莱氏法和两步发酵法的工艺比较	128
复习与思考题	129
第八章 半合成青霉素和头孢菌素的制备	130
第一节 概述	130
第二节 半合成青霉素的制备	131
一、6-氨基青霉烷酸(6-APA)的制备	131
二、半合成青霉素的制备方法	133
第三节 半合成头孢菌素的制备	133
一、头孢菌素C的制备	134
二、7-氨基头孢霉烷酸(7-ACA)的制备	135
三、头孢菌素IV的制备	136
四、头孢菌素VI的合成路线简述	140
五、“三废”的治理措施	141
复习与思考题	141
第九章 手性药物的制备技术	143
第一节 手性药物简介	143
第二节 手性药物的制备	144
一、天然提取	144
二、外消旋体的拆分	145
三、不对称合成	148
四、生物酶合成	151
五、手性库方法	151
第三节 紫杉醇的合成	152

一、紫杉醇的提取..... 153

二、紫杉醇的半合成法..... 153

复习与思考题..... 155

参考文献..... 157

第一章 绪 论

【学习目标】

- 了解化学制药工业的特点、国内外化学制药工业发展概况。
- 理解和掌握本课程的研究对象和内容。

第一节 化学制药工业的发展概况

一、化学制药工业的特点和地位

药物是对疾病具有预防、治疗、缓解和诊断作用或用以调节机体生理机能的化学物质，是直接关系到人民健康、生命安危的特殊产品，包括化学合成药物、生物工程药物和中药。制药工业以药物的研究与开发为基础、以药物的生产和销售为核心，包括原料药和制剂的生产，是永远的朝阳产业。

制药工业是一个特殊行业，其特殊性主要表现在：①药品质量要求特别严格，尽管其他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；⑤医药产业是高技术、高投入、高风险、高效益的产业。

化学制药工业属技术密集型的精细化学工业的门类，主要包括化学合成、微生物发酵、生物化学、植物化学的应用和制剂生产。目前世界原料药的生产中心已转向亚洲，世界原料药向发展中国家全面转移的产业格局已经形成，发展化学原料药将是我国医药产业的重大发展战略之一。尽管化学原料药生产是技术密集型产业，但是传统的化学原料药生产过程对环境污染非常严重，如何协调成本优势与环保难题日益成为一个必须正视的问题。解决这一矛盾的出路在于使药物的生产清洁化，以达到绿色工艺的要求。

化学合成药物自 20 世纪 30 年代磺胺药物问世以来发展迅速，20 世纪是化学药物飞速发展的时代，在此期间发现及发明了现在所使用的许多重要的药物，为人类健康作出了贡献。进入 21 世纪，生物医药的兴起、中药现代化的巨大吸引力为人们带来了美好的前景，引起了包括政府、企业的关注，将之作为重点给予支持与鼓励，这是值得赞赏的，但若因此而形成的对化学合成药物的忽视局面，甚至更多地渲染它的毒副作用，或者贬低化学合成药物的重要性和实用性，这是不全面的。当今世界大制药公司新药研究的主题仍是化学合成药物，化学合成药物仍然是最有效、最常用、最大量及最重要的治疗药物。据报道，现今全球常用的化学药物约为 1850 种，其中 523 种是天然或半合成药物，另外的 1327 种为全合成药

物,全球效益显著的药品均为全合成药物。在全球排名前 50 位的畅销药中 80% 为化学合成药物,化学合成药物占世界医药产品销售额的 75% 以上。

制药工业从 20 世纪中后期开始持续高速增长,全球医药行业总产值年增长速度达到同期全球 GDP 增长率的 2 倍以上,而且世界上制药工业产品销售额已占化学工业各类产品的第二位或第三位,并已成为许多经济发达国家的大产业。在国际上,医药产品是国际交换量最大的十五类产品之一,也是世界出口总值增长最快的五类产品之一。

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。

二、全球化学制药工业发展现状

全球医药行业近十年来持续增长,是唯一的无拐点增长行业,且增长速度高于全球经济增长速度。2009 年的金融危机,使世界各国的经济都受到不同程度的影响,但世界医药市场并没有受到金融危机的影响,而是呈现出蓬勃的发展态势。专家预测,到 2013 年,世界医药市场销售额将突破 9750 亿美元,年复合增长率在 4%~7%。2009 年全球医药市场总销售额为 8150 亿美元。2008 年全球原料药(API)市场价值总共为 910 亿美元,其中,专属原料药(制药公司自用的原料药)市场规模为 550 亿美元,占了全球市场的 60%;而外购原料药市场为 360 亿美元,占了 40% 的份额。北美占据了外购原料药市场的大部分份额(包括创新和仿制原料药)。2008 年,北美占据了全球外购原料药市场 44.7% 的份额,仅美国就占据了 41.9%。到 2013 年,美国仍将是全球最大的原料药消费国(包括创新和仿制原料药),其市场份额将达到 36.6%;而中国将会成为最大的仿制原料药消费国,到 2013 年,会占到全球仿制原料药外购市场的 26%,而紧随其后的美国为 20.5%。

全球医药市场的特点是发展不平衡,少数国家、少数跨国公司控制世界医药市场的大部份份额,占世界人口 20% 的经济发达国家享有世界医药产品消费总额的 80%。医药市场的支撑点是近年开发成功的、可获得巨额利润的新药,一些重磅炸弹药物(年销售额在 10 亿美元以上的品牌药)已经成为企业利润来源,如辉瑞公司的 Lipitor(阿托伐他汀)于 2004 年成为首个年度销售额过百亿美元的品牌药,达 108.6 亿美元,这都是专利保护的功劳,一旦专利到期对于企业的收益会产生较大波动。

新药研发具有高投入、高收益、高风险、长周期的特点,新药主要包括新化学实体、新剂型、新组方、新用途,其中新活性物质(NAS)与新化学实体(NCEs)作为药品研发的风向标,备受制药企业及研究人员的关注。随着药物潜在新颖化学结构发现数量的快速增长,传统药物化学观点认为,当前新药研发难度越来越大。1996 年到 2000 年,平均每年产生约 50 个新药;而进入 21 世纪,数量基本维持在每年 30 个左右,2008 年批准上市新药 27 个,其中新化学实体 22 个,新生物药品 7 个,新药创制的难度正在不断加大。尽管如此,目前全球新药的投资力度持续增长,药物创新投资主要来自欧洲、美国、日本等发达国家,一些原创型制药公司新药研发投入甚至超过公司销售额的 20%。

新药研制难度加大、费用剧增、时间延长,而且失败率上升,新药上市后也并不意味着从此无忧,如 2004 年默克公司宣布自愿在全球市场召回其畅销药物罗非考昔[rofecoxib,商品名万络(Vioxx)],原因是该药可能增加心脏病或脑卒中的风险。

目前世界制药工业发展趋势的突出特点是企业的兼并。为提高研究开发实力,实现规模生产,降低生产、管理和销售成本,提高市场占有率,从 20 世纪 90 年代以来,世界排名前 10

位的跨国医药公司进行了不同规模的联合、重组、兼并，形成了葛兰素史克（葛兰素-史克必成）、辉瑞（辉瑞-华纳兰伯特-法玛西亚）、赫斯特-罗纳等超大规模的制药公司，这些跨国公司凭借强大的资本实力、技术开发实力和覆盖世界主要市场的代理配送体系，占有明显优势。兼并的方式有两种，一种是强强联合，优势互补，通过企业并购形成的大公司，可以优化资产结构，拓展核心业务，降低成本，药品市场重新调整、瓜分和垄断给各公司带来巨额效益，药品市场的开拓给各公司带来了可观的效益。市场的重新调整越来越显示出垄断性。到 2003 年前十位制药大公司的销售收入达到了全球药品市场的 57%。另一种是突出主业，轻装上阵，在兼并重组的同时，不少企业内部进行机构重组，突出重点，剥离非主营业务，增强核心竞争力。百时美施贵宝公司出售护发业务，全额收购杜邦公司医药部，重点发展制药业；默克公司剥离药品分销业务公司 Medco，专注于医药与疫苗；罗氏公司专注于处方药业务，出售了维生素和精细化工部门及 OTC 业务，以集中资金和人力资源于核心产业，达到做强的目标。

三、我国化学制药工业发展和前景

新中国成立以来，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。2007 年我国化学制药企业共有 2206 家，大中型企业 554 家。近年来，中国原料药发展迅速，中国已经成为世界制药原料药第一大生产和出口国。2008 年化学原料药工业总产值 1853.9 亿元，销售产值 1756 亿元。截至 2006 年底，已批准上市的原料药 1750 种左右，其中化学药 1600 多种，中药提取物类 90 多种，其他类 50 多种，单品种年产量超过千吨以上的品种共 80 多种。2008 年中国原料药出口额为 175.8 亿美元，在金融危机影响下，2009 年为 165.6 亿美元，随着发达国家逐步走出金融危机的阴影、世界经济的复苏，2010 年的国际医药贸易将可能逐步恢复高速增长的态势。鉴于市场恢复预期和药品的刚性消费需求，预计 2010 年我国原料药出口在保持数量增长的同时，出口价格将呈稳定增长的态势，并最终实现原料药出口 10% 以上的正增长。

新中国成立以来，化学制药工业开发了大批新品种、新剂型和新工艺技术。20 世纪 50 年代开展了抗生素、磺胺药、解热镇痛药、维生素、抗结核、抗寄生虫等防病治病急需的基本药物的研究；60~70 年代开展了技术要求较高的如甾体激素类药、抗肿瘤药、心血管病药、计划生育药的研究；80 年代集中力量开展了对半合成抗生素、氨基酸、酶制剂及其他生物技术产品的研究，先后研制新合成药和抗生素 60 余个，蒿甲醚和青蒿琥酯等独创的新药在国际上受到高度评价。一批控释、缓释制剂、高生物利用度制剂、靶向药品、单克隆抗体药物及相关的辅料先后研制成功。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，化学制药的生产工艺通过不断革新，取得可喜的成果，对发展医药生产、提高产品质量、降低成本、增加效益等均起到了重要作用。我国首创的维生素 C 二步发酵、黄连素合成工艺、扑热息痛中间体等新工艺均达到了世界先进水平。

虽然我国医药制造能力和技术水平近几年提升很快，但是我国药品生产企业存在“一小二多三低”的现象。“一小”指大多数生产企业规模小，据统计，目前我国医药生产企业中几乎 90% 为小型企业，我国年销售额过 50 亿元的医药企业只有 2 家，而世界排名前 10 位制药公司的年销售额均在 100 亿美元以上。“二多”指企业数量多，产品重复多。大部分企业名牌产品少，品种雷同现象普遍。如克拉霉素、罗红霉素、阿奇霉素和左氧氟沙星等，重复生产、盲目扩大现象十分突出，生产企业都在 50 家以上，以致这些新产品供大于求。而像维生素 C 等老产品也出现盲目扩大生产规模的问题，导致产品价格一降再降，甚至处

于亏损边缘。“三低”指大部分生产企业产品技术含量低、新药研究开发能力低、管理能力及经济效益低。我国每年用于新品开发的费用仅占药品产值的1%~2%，新药研制投入严重不足，直接导致新药的创新研制能力及制剂水平低下，创新药物很少。我国生产的化学药品97%都是仿制药，我国自主开发获得国际承认的创新药物只有2个——青蒿素和二巯基丁二酸钠。目前，我国仍主要以引进仿制为主。这种状况导致了市场竞争进一步恶化，使企业无法步入良性发展的轨道，从而限制了我国医药工业的发展。

作为医药原料药和中间体全球最大的供应商——中国具有一定的传统优势，如相对较低的生产成本和劳动力成本，品类齐全的成熟制造技术和生产能力，以及充足的科技人才资源。但是，中国大多数企业和品种都是依靠大规模生产，依靠低廉的生产成本，才得以在原料药生产方面享有优势，缺少创新产品和领先技术，缺少全球性战略眼光，缺少对欧美国家政策法规的理解力，这些都是中国制药企业的短板。在国内环保政策收紧、劳动力成本增加的大背景下，中国企业要想维持并巩固自身在国际原料药行业的地位，必须及时补上存在的短板。尽管全球医药市场的增长速度放缓，以中国、巴西、俄罗斯、印度为代表的新兴市场却保持着高速发展的势头。IMS Health预测，从现在起到2013年，在中国、巴西、俄罗斯、墨西哥、印度、土耳其和韩国七大新兴市场，药品销售额的年平均增长率将达到13%~16%，远高于全球医药市场的增速。“新兴市场”的快速崛起正在成为全球医药市场增长的最大动力。IMS最新报告预测，2011年中国药品销售额将超过法国和德国，成为继美国和日本之后的全球第三大药品市场，而在4年前，中国在全球医药市场上仅仅位居第10名。从现在起到2013年，中国将为全球药品销售增长贡献五分之一的份额，中国医药市场每年将以超过20%的速度增长。随着中国医疗改革的深入开展，以及大力改善其医疗保健基础设施，力争实现全民医疗保险，预计到2013年，中国药品市场的规模将在2009年的基础上增加一倍。

21世纪的世界经济正处于深刻转变之中，以消耗原料、能源和资本为主的工业经济，正在向以知识和信息的生产、分配、使用的知识经济转变，这也为我国医药产业的发展提供了良好的机遇和巨大的空间。

我国医药行业的发展方向是：依靠创新，提高竞争力，加快由医药大国向医药强国的目标迈进。

运用自然科学基础研究的最新成就和世界技术革命丰硕成果，实施技术创新工程，支持自主创新药物的研发，发展医药高新技术及其产业，开拓医药经济发展的新的增长点，加强医药产业关键技术开发和应用，使一批重点医药产品生产技术接近或达到世界先进水平，参与国际药业竞争。

随着我国社会主义市场经济新体制的逐步建立，知识产权监管力度的加强，随着药品管理和审批的法律法规的完善，随着国家基本医疗保险制度、卫生体制和医药流通体制改革的不断深化，我国医药经济将进一步与国际市场全面接轨和融合，我国医药行业面临着前所未有的严峻挑战和千载难逢的发展机遇。

第二节 本课程的研究对象和内容

一、化学制药工艺的研究对象

化学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,是化学制药专业的最重要的专业课程之一。

化学制药工艺学是药物研究和开发中的重要组成部分;它是研究、设计和选用最安全、最经济和最简捷的化学合成药物工业生产途径的一门科学;是研究、选用适宜的中间体和确定优质、高产的合成路线、工艺原理和工业生产过程,实现制药生产过程最优化的一门科学。

二、反应器的重要作用

化学制药工业产品繁多,涉及的化学反应很多,而且一个产品的生产就存在多步化学反应。如盐酸洛美沙星生产就有还原、酯化、缩合、环合、乙基化、取代、水解、成盐等主要反应。完成每一步反应都必须有相应的反应器。所以生产过程中化学反应器往往是生产的关键设备,反应器设计选型是否合理关系到产品生产的成败。由于单元反应特点各异,所以对反应器的要求就各不相同,要做到反应器的正确选型、合理设计、有效放大和最佳控制,必须了解掌握不同化学反应的特点及其对反应器的要求。

三、本课程的内容

本课程主要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;介绍常用制药反应器;简要介绍药物的安全生产和“三废”防治以及工艺规程的制定原则;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。

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,掌握常用制药反应器的结构、工作原理和基本操作方法,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。

四、学习本课程的要求和方法

学习本课程的基本要求如下。

- ① 了解化学药品的特殊性和化学制药工业的特点。
- ② 掌握合成、半合成药物的合成路线、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,理解反应条件的选择和控制方法。
- ③ 掌握化学制药生产中常用反应器的结构特点、工作原理和基本操作方法,初步掌握工艺计算的基本方法。
- ④ 了解药物生产工艺规程的制定原则、安全生产和“三废”防治基本知识。
- ⑤ 掌握重要化学药成品或中间体、原料药的生产工艺技术。

为学好这门课程,要注重培养分析和解决问题的能力,要注意理论联系生产实际和树立工程、安全、绿色生产等概念,去生产现场进行学习,加深感性认识,强化学习效果。

复习与思考题

1. 化学制药工业的特点是什么?

2. 化学制药工艺的研究对象及内容是什么？
3. 本课程的基本内容是什么？

【阅读材料】

我国新药的分类和研发战略

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：我国创制的原料药品及其制剂（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品及其制剂。

第二类：国外已批准生产，但未列入一国药典的原料药品及其制剂；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：增加适应证的药品。

现阶段我国新药研发战略定位包含三个层次：化学药与国外先进水平差距很大，基本以仿制为主；生物药与国外发展同步，要迎头赶上、力求创新；中医药具有传承与创新优势，要做到引领世界。