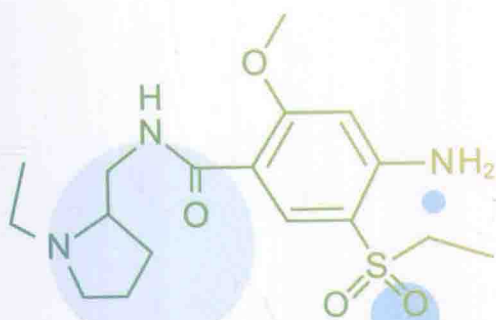




精细化工产品生产技术丛书

药物生产技术

宋小平 主编



科学出版社

精细化工产品生产技术丛书

药物生产技术

宋小平 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书主要介绍有机合成药物、生化药物、复方医药膏剂和药物中间体的生产技术,全面系统地介绍药物的品种、产品性能、生产原理、工艺流程、技术配方、生产工艺、产品标准、产品用途等内容,是一本内容新颖丰富、资料文献翔实、生产技术实用、操作工艺具体的专业技术工具书。

本书对于从事药物合成研究与开发、有机合成研究和精细化工品研制开发的科研人员、生产人员,以及高等院校制药工程、应用化学、精细化工等专业的师生都具有参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

药物生产技术 / 李小平主编. — 北京:科学出版社,2014

(精细化工产品生产技术丛书)

ISBN 978-7-03-121668-1

I. ①药… II. ①李… III. ①药物-生产工艺 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第191736号

责任编辑:贾超 / 责任校对:林青梅
责任印制:赵德静 / 封面设计:迷底书装

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014年9月第 一 版 开本:720×1000 1/16

2014年9月第一次印刷 印张:29

字数:580 000

定价:98.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

“精细化工产品生产技术丛书”是一系列有关精细化学品的技术性图书。它包括有机化学品、无机化学品和复配型化学品。按照精细化工产品应用的对象,将以《颜料生产技术》《染料生产技术》《精细无机化学品生产技术》《药物生产技术》《精细有机中间体生产技术》《食品添加剂生产技术》《橡塑材料助剂生产技术》《皮革与造纸化学助剂生产技术》《纺织印染助剂生产技术》《电子工业用化学品生产技术》《农用化学品生产技术》《胶黏剂生产技术》《洗涤剂生产技术》和《涂料生产技术》等分册出版。这套丛书对促进我国精细化工产品的技术发展,推动精细化工产品技术进步,加快我国精细化工产品的技术创新和提升精细化工产品的国际竞争力都具有重要意义。

本书为《药物生产技术》分册,介绍了有机合成药物、生化药物、复方医药膏剂和药物中间体的生产技术,全面系统地介绍了药物的品种、产品性能、生产原理、工艺流程、技术配方、生产工艺、产品标准、产品用途等内容,是一本内容新颖丰富、资料文献翔实、生产技术实用、操作工艺具体的专业技术工具书。本书对于从事药物合成研究与开发、有机合成研究和精细化工品研制开发的科研人员、生产人员,以及高等院校制药工程、应用化学、精细化工等专业的师生都具有参考价值。

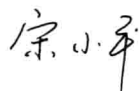
在编写过程中,编者参阅和引用了大量国内外最新专利及技术资料,书末列出了一些主要参考文献,在每个产品介绍后也都列出了相应的原始研究文献(文献截至 2013 年),以便读者进一步查阅。

应当指出的是,在进行药物产品的开发生产时,应当遵循先小试,再中试,然后进行工业性试产的原则,以便掌握足够的工业规模生产经验。同时,要特别注意化工生产过程中的防火、防爆、防毒、防腐以及环境保护等相关问题,并采取相应有效的防范措施,以确保安全顺利的生产。

本书由宋小平教授主编,参加本书编写的还有吴禄勇、韩立志、李小宝、聂长明、纪明慧。全书由韩长日教授审定。

本书的出版,得到了国家自然科学基金项目(21166009、81160391、21362009、81360478)、科学出版社、海南师范大学、上海工程技术大学和海南科技职业学院的资助和支持,许多高等院校、研究院所的同仁提供了大量的国内外参考资料,贾超编辑对全书的组稿进行了精心策划,在此一并表示衷心的感谢。

限于编者水平,疏漏和不妥之处在所难免,恳请广大读者和同仁提出批评与建议。



2014年6月16日

目 录

前言

第 1 章 有机合成药物	1
1.1 乙哌立松盐酸盐	1
1.2 乙吗噻嗪	3
1.3 乙胺碘呋酮	6
1.4 安非他酮	9
1.5 曲美托嗪	11
1.6 天麻素	13
1.7 扑炎痛	15
1.8 烯丙洛尔	16
1.9 氧烯洛尔	17
1.10 硝苯地平	18
1.11 心康宁	19
1.12 双呋啶	22
1.13 双氯灭痛	23
1.14 水杨酸双异丙胺	26
1.15 去甲安定酸双钾	28
1.16 去氧安定	30
1.17 丙谷胺	33
1.18 丙基硫氧嘧啶	35
1.19 丙缬草酰胺	37
1.20 甘珀酸钠	39
1.21 布比卡因	41
1.22 平痛新	44
1.23 灭吐灵	47
1.24 扑尔敏	48
1.25 卡马西平	50
1.26 卡马西泮	52
1.27 卡托普利	54
1.28 卡他灵	57

1.29	甲灭酸	61
1.30	甲孕酮	62
1.31	甲苯咪唑	64
1.32	甲噻安定	68
1.33	甲磺酸酚妥拉明	70
1.34	白消安	75
1.35	白霉唑	76
1.36	乐可安	78
1.37	尼群地平	81
1.38	加贝酯甲磺酸盐	83
1.39	多巴酚丁胺	85
1.40	色甘酸钠	86
1.41	安乃近	88
1.42	安定	90
1.43	安脉生	94
1.44	红古豆醇酯	96
1.45	克冠草	98
1.46	抗癫灵	100
1.47	卤噻安定	103
1.48	别嘌醇	105
1.49	利多卡因	107
1.50	利尿酸	108
1.51	利胆酚	110
1.52	利福平	112
1.53	妥拉唑啉	114
1.54	忧虑定	116
1.55	L-谷酰胺	120
1.56	阿米替林盐酸盐	122
1.57	环丙沙星	125
1.58	青光安	128
1.59	苯甲曲嗪	129
1.60	苯氧布洛芬	131
1.61	苯氧胺	134
1.62	苯溴马隆	136
1.63	苯磺唑酮	137

1.64	非诺贝特	140
1.65	罗通定	142
1.66	咪唑心安	145
1.67	依那普利	146
1.68	依诺沙星	148
1.69	胍屈嗪	151
1.70	美多心安	153
1.71	法莫替丁	155
1.72	炎痛喜康	157
1.73	泼尼氮芥	160
1.74	泰舒	162
1.75	哌仑西平	164
1.76	咯萘啶磷酸盐	166
1.77	必嗽平	170
1.78	氟安定盐酸盐	171
1.79	氟哌利多	173
1.80	5-氟胞嘧啶	176
1.81	保泰松	179
1.82	室安卡因	181
1.83	扁桃酸	182
1.84	盐酸氟奋乃静	184
1.85	氨力农	186
1.86	氨苯砜	188
1.87	脑脉宁	191
1.88	脑益嗪	192
1.89	烟浪丁	195
1.90	益康唑	196
1.91	消炎痛	198
1.92	诺氟沙星	200
1.93	萘氧啶	202
1.94	萘普生	206
1.95	萘磺酸左丙氧芬	210
1.96	敏喘宁	213
1.97	羟甲基烟酰胺	216
1.98	维生素 A	218

1.99	维生素 M	220
1.100	葡萄糖酸锌	222
1.101	联苯丁酮酸	224
1.102	硝基安定	226
1.103	硫唑嘌呤	229
1.104	喘速宁	231
1.105	舒必利	232
1.106	舒胆灵	248
1.107	5-氮杂胞苷	250
1.108	氯贝丁酯	252
1.109	氯灭酸	254
1.110	氯苯二氯乙烷	256
1.111	氯硝安定	259
1.112	氯氟安定	261
1.113	氯羟去甲安定	265
1.114	氯噻酮	268
1.115	普罗吗酯	270
1.116	痢特灵	272
1.117	酮基布洛芬	275
1.118	酪胺盐酸盐	278
1.119	催醒安	280
1.120	腺苷-5'-三磷酸二钠盐	282
1.121	溴米索伐	283
1.122	磺胺嘧啶	284
1.123	凝血酸	287
1.124	羧甲司坦	288
1.125	霉康唑	289
1.126	新诺明	291
第2章	生化药物	294
2.1	肝素	294
2.2	冠心舒	297
2.3	血管舒缓素	299
2.4	碱性氨基酸	301
2.5	胃膜素	304
2.6	胃蛋白酶	306

2.7	胆红素	308
2.8	胆固醇	311
2.9	胱氨酸	312
2.10	水解蛋白粉	315
2.11	胸腺素	316
2.12	胰岛素	318
2.13	胆酸钠	322
2.14	猪脱氧胆酸	323
2.15	胆酸	325
2.16	血红素	327
2.17	原卟啉钠	328
2.18	血卟啉	330
2.19	唾液酸	331
2.20	胰酶	332
2.21	弹性蛋白酶	335
2.22	溶菌酶	338
2.23	玻璃酸酶	341
2.24	辅酶 Q ₁₀	343
2.25	细胞色素 c	346
2.26	硫酸软骨素	349
2.27	缩宫素	352
2.28	人尿促性腺激素	354
2.29	人尿胰蛋白酶抑制剂	357
2.30	人绒毛膜促性腺激素	358
第3章 复方医药膏剂		363
3.1	泼尼松乳膏	363
3.2	酮康唑乳膏	364
3.3	痤疮软膏	365
3.4	樟脑霜	366
3.5	碘杀菌剂	367
3.6	皮炎霜	368
3.7	足癣粉	368
3.8	肝素冻疮膏	369
3.9	炉甘石洗剂	370
3.10	氢化可的松洗剂	371

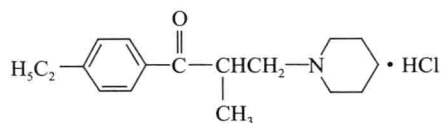
3.11	甲硝唑膏·····	371
3.12	甲硝唑搽剂·····	372
3.13	咪康唑乳膏·····	373
3.14	祛痰膏·····	374
3.15	烧伤软膏·····	375
3.16	冻疮搽膏·····	375
3.17	氟尿嘧啶乳膏·····	376
3.18	酞丁安酊·····	377
3.19	酞丁安乳膏·····	378
3.20	土槿皮酊剂·····	379
3.21	艾油气雾剂·····	379
3.22	祛炎舒松乳膏·····	380
3.23	白癣消除剂·····	381
3.24	复方氮芥酊·····	382
第4章	其他药物及药物中间体·····	383
4.1	甘氨酸·····	383
4.2	芦丁·····	385
4.3	豆腐果苷·····	386
4.4	肌醇·····	388
4.5	谷维素·····	390
4.6	岩白菜素·····	392
4.7	利凡诺盐基·····	393
4.8	过氧乙酸·····	395
4.9	丙二酸·····	413
4.10	氨甲苯甲酸·····	414
4.11	甘油单硬脂酸酯·····	416
4.12	DL-苹果酸·····	418
4.13	咪唑·····	419
4.14	D-甘露醇·····	421
4.15	对氯苯硫酚·····	424
4.16	氨基胍碳酸氢盐·····	425
4.17	氨基硫脲·····	427
4.18	2-氨基-5-二乙氨基戊烷·····	428
4.19	L-赖氨酸·····	430
4.20	D-氨基物·····	431

4.21	烟酸·····	433
4.22	烟酸生育酚酯·····	435
4.23	巴豆酸乙酯·····	437
4.24	硝酸胍·····	438
4.25	硝化甘油·····	439
4.26	氯甲醚·····	441
4.27	5-磺基水杨酸·····	442
4.28	糠胺·····	444
4.29	2-噻吩乙酸·····	445
主要参考文献·····		448

第 1 章 有机合成药物

1.1 乙哌立松盐酸盐

乙哌立松盐酸盐(eperisone hydrochloride) 的商品名为妙纳(Myonal), 化学名称为 2-甲基-3-(1-哌啶基)-4'-乙基苯丙酮盐酸盐。分子式 $C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$, 相对分子质量 295.85。结构式为

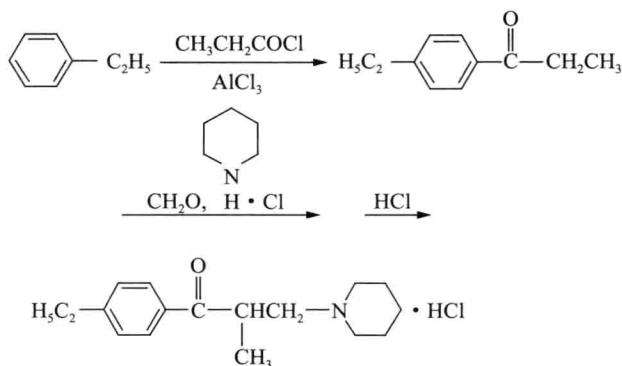


1. 产品性能

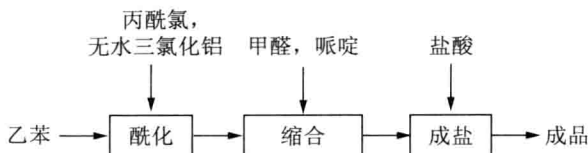
本品为无色结晶。熔点 $170 \sim 172^{\circ}\text{C}$ 。本品为 β -氨基酮类中枢性肌肉松弛剂, 作用于中枢神经系统及血管平滑肌, 可扩张血管、改善血液循环。

2. 生产原理

乙苯在无水三氯化铝催化下与丙酰氯发生酰化反应, 然后发生 Mannich 缩合得乙哌立松盐酸盐。



3. 工艺流程



4. 技术配方

乙苯	89.0
丙酰氯	51.8
无水三氯化铝	150.0
哌啶	50.5
甲醛(36%)	105.0

5. 生产工艺

1) 酰化

将溶剂石油醚、乙苯和无水三氯化铝投入反应瓶,搅拌、加热下滴加丙酰氯,滴加完毕后,继续回流反应 2h,反应液倾入冰盐酸中,油相经回收石油醚及多余乙苯后,减压蒸馏收集 112~114℃/1.33kPa 馏分,得对乙基苯丙酮,收率 89.3%。

2) 缩合

取新蒸馏的哌啶 50.5g,加入无水乙醇 50mL,于低温下滴加浓盐酸至 pH 4~5,减压蒸去乙醇后加入无水乙醇 75mL、对乙基苯丙酮 81.0g、36%甲醛溶液 105g 及浓盐酸 2.5mL,搅拌回流 8h,蒸去溶剂,残留物溶于 10%氢氧化钠溶液,乙醚提取,提取液水洗,干燥,于冰水浴下通入氯化氢至 pH 2~3。滤出生成的固体,用乙醇-丙酮重结晶,得乙哌立松盐酸盐无色结晶 111.0g,熔点 170~172℃,收率 65.7%。

6. 产品用途

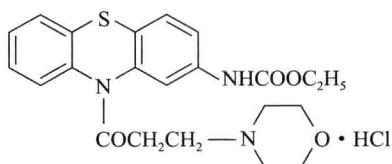
本品为中枢性肌肉松弛药,具有扩张血管、改善血液循环的作用。

7. 参考文献

- [1] 李科. 盐酸乙哌立松的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1994, 09: 392-393.
- [2] 李刚, 张义, 罗亨勤. 乙哌立松联合川芎茶调颗粒治疗紧张性头痛临床观察[J]. 解放军医药杂志, 2013, 02: 48-50.
- [3] 章泽. 乙哌立松——妙纳[J]. 江苏药学与临床研究, 2003, 02: 60.

1.2 乙吗噻嗪

乙吗噻嗪(ethmozine, aetmozine, moracizine)又称莫雷西嗪,化学名称为 10-(β -吗啉丙酰基)吩噻嗪-2-氨基甲酸乙酯盐酸盐[10-(β -morpholinylallyl)phenothiazine-2-aminoformic acid ethyl ester hydrochloride]。分子式 $C_{22}H_{25}N_3O_4S \cdot HCl$, 相对分子质量 463.99。结构式为

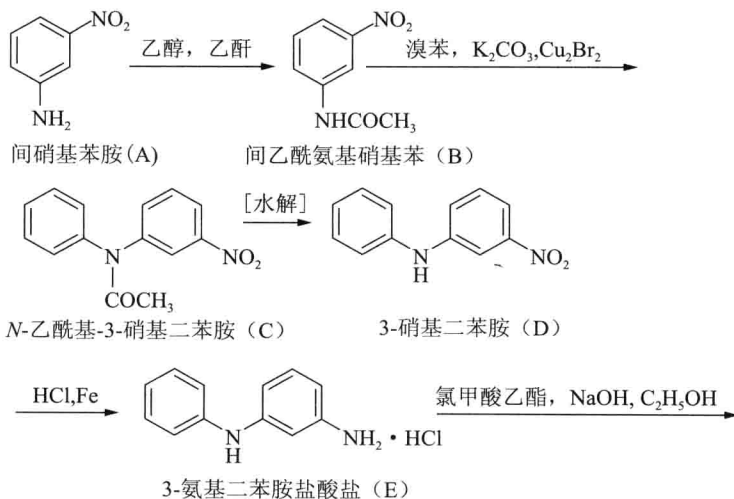


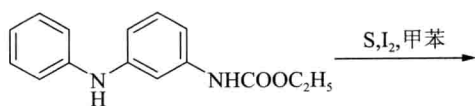
1. 产品性能

本品为白色或乳白色结晶性粉末。溶于水,难溶于乙醇。遇光变深色。熔点 190°C 。具有显著的抗心律失常作用。

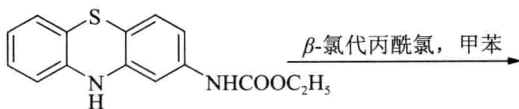
2. 生产原理

以间硝基苯胺为原料,与乙酐发生乙酰化保护氨基,再与溴苯缩合,经水解脱去保护基,用铁粉还原硝基,然后用氯甲酸乙酯甲酰化,在碘存在下与硫环合,环化产物氯丙酰化、胺化后成盐得乙吗噻嗪。

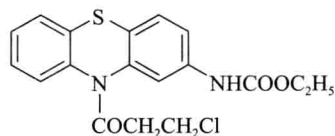




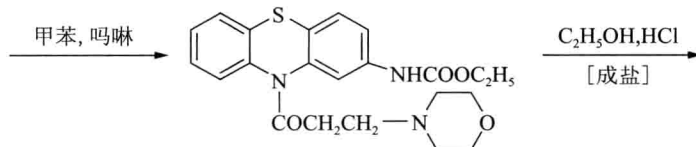
3-氨基二苯胺甲酸乙酯 (F)



吩噻嗪-2-氨基甲酸乙酯 (G)



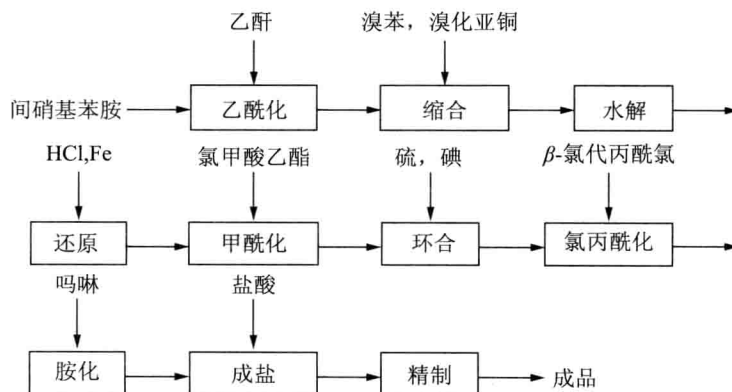
10-(β-氯丙酰基) 吩噻嗪-2-氨基甲酸乙酯 (H)



10-(β-吗啉丙酰基) 吩噻嗪-2-氨基甲酸乙酯 (I)



3. 工艺流程



4. 生产工艺

1) 乙酰化

将间硝基苯胺 138g 和乙醇 276mL 混合,于 30~35℃滴加乙酰 123g。搅拌反应 3h,冷却,过滤,得淡黄色固体(B)168g,收率 93.3%,熔点 151~153℃。

2) 缩合、水解

将(B)72g、溴苯 126g、碳酸钾 62g、溴化亚铜 1.9g 混合,加热回流 8h,缓缓蒸出生成的水分。回收过量的溴苯,加水 150mL 回流 0.5h。用氯仿提取。将提取液蒸去氯仿后,在剩余物中,加入乙醇 150mL 和盐酸 120mL,加热回流 5h,得红色结晶(D) 77g,收率 90%,熔点 104~106℃。用水、乙醇精制后,熔点 109~110℃。

3) 还原

将水 768g、盐酸 12.6mL、铁粉 84g 在搅拌下加热升温至 85℃,保持 5min,然后降至 60℃,加入(D) 64.2g 与乙醇 500mL 的悬浮液。搅拌回流 4h,过滤,用少量温水冲洗残渣,将洗液并入滤液中用氯仿提取。提取液蒸出氯仿后,在剩余物中加入稀盐酸,放置过夜,经处理得(E) 58.5g,收率 88.5%,熔点 226~228℃。用水精制后,熔点 232~234℃。

4) 甲酰化

将氢氧化钠 10g、水 20mL、(E) 55g 及乙醇 250mL 混合,搅拌 1h,于 5℃滴加氯甲酸乙酯 43.3g,滴加至一半时,同时滴加 50%碳酸钾溶液 90g,搅拌反应 1h 后,加水 50mL,滤出结晶,再精制,得(F) 58g,收率 90.4%。熔点 78~80℃。

5) 环合

将(F) 41g、升华硫 10.4g、碘 0.79g 及甲苯 82mL 混合,在搅拌下,加热回流 6h。经处理得(G) 32g,收率 70%。产物用异丙醇精制后,熔点 192~193℃。

6) 氯丙酰化、胺化

将(G) 40g、 β -氯代丙酰氯 21.2g、甲苯 130mL 混合,在搅拌下,加热回流 4h。经处理得(H) 42g,收率 79.3%,熔点 166~168℃。用乙酸乙酯重结晶后,熔点 169~170℃。

将(H) 56.5g、吗啉 26.2g、甲苯 280mL 混合,在搅拌下,加热回流 3h,滤去吗啉盐酸盐,将滤液倾入 500mL 水中。经处理得(I) 的结晶 58g,收率 90.7%,熔点 160~162℃。

7) 成盐

将(I) 57g 溶于无水乙醇中,滴加氯化氢进行酸化,得结晶 59.5g,精制后得白色结晶乙吗噻嗪 58g,收率 93.8%,熔点 202℃(分解)。