



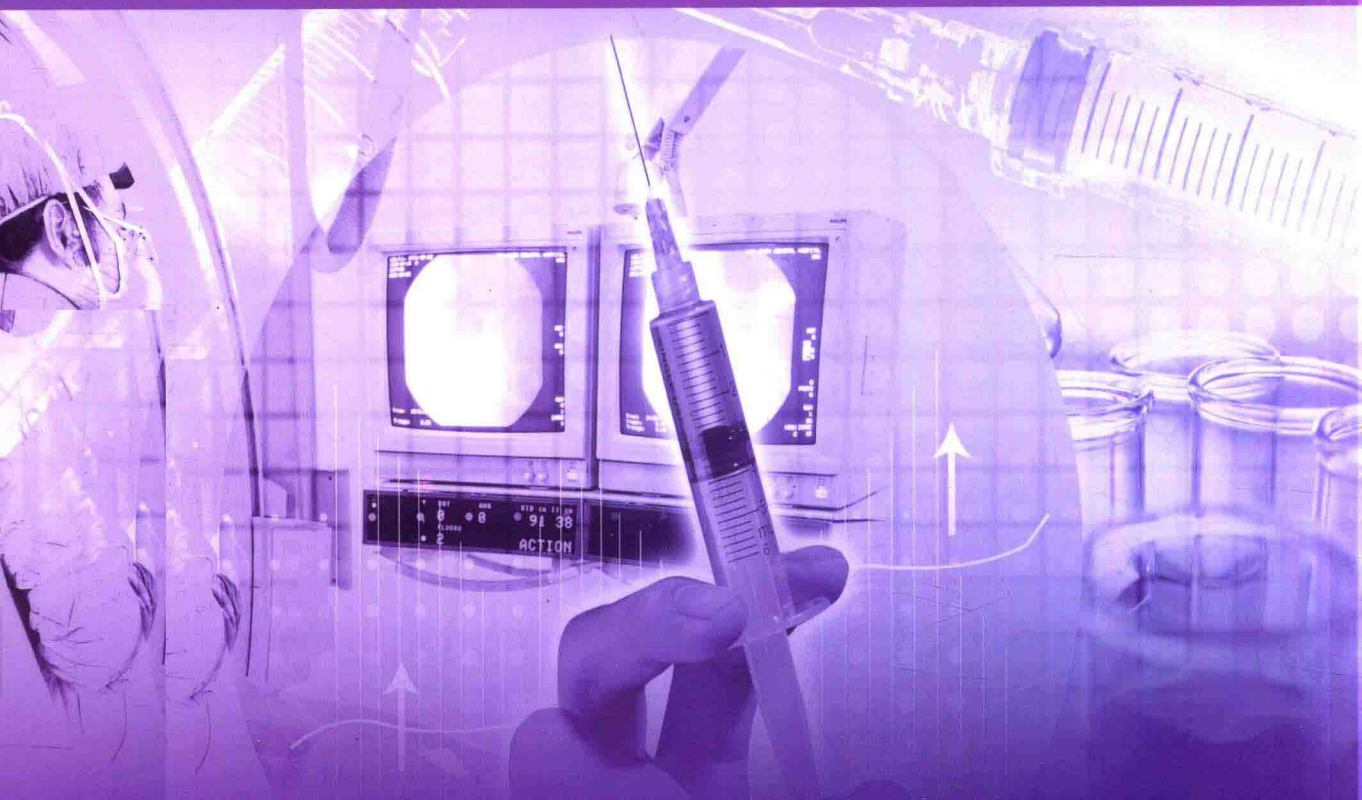
江苏省高等学校精品教材
江苏省高等学校重点教材

药物合成技术

YAOWU HECHENG JISHU

第二版

钱清华 张 萍 主编



化学工业出版社



江苏省高等学校精品教材
江苏省高等学校重点教材

药物合成技术

第二版

钱清华 张 萍 主编
金学平 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

药物合成技术是制药专业最重要的专业课之一。本教材是以全面提高学生素质为基础、以专业建设为核心、以能力为本位组织编写的,内容选编得当,并加强了实践环节。全书共分十一章,内容以典型药物合成过程为例,以点带面,系统介绍了药物制备的基本内容、基本实践技术和生产工艺,以及制药反应设备和环保、安全知识。全书结合阿司匹林、对乙酰氨基苯酚、诺氟沙星、磺胺甲噁唑、氯霉素、氢化可的松、半合成青霉素、半合成头孢菌素、紫杉醇、维生素 C 等典型药物,对药物合成涉及的酰化反应技术、还原反应技术、卤化反应技术、烃化反应技术、缩合反应技术、氧化反应技术、发酵制药技术、溶剂和催化剂应用技术、手性药物合成技术进行了具体讨论。在生产技术部分增加运行和操作内容,并结合实验室具体操作,加强学生的感性认识和实践技能的培训,做到实践教学融合于理论教学之中。

本书涉及面广、由浅入深、实用性强,既可作为高职院校药品生产技术专业教材,还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

药物合成技术/钱清华,张萍主编. —2 版. —北京:
化学工业出版社, 2015. 11
江苏省高等学校重点教材
ISBN 978-7-122-24999-9

I. ①药… II. ①钱… ②张… III. ①药物化学-
有机合成-高等职业教育-教材 IV. ①TQ460. 31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 191199 号

责任编辑:李植峰 迟 蕾
责任校对:宋 夏

装帧设计:刘亚婷

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:北京永鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 15 3/4 字数 398 千字 2016 年 11 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: 34.00 元

版权所有 违者必究

《药物合成技术》(第二版) 编写人员

主 编 钱清华

张 萍

副 主 编 汤立新

镇 磊

参编人员 (按姓名汉语拼音排列)

陈立波 (吉林工业职业技术学院)

贺绍杰 (正大天晴药业集团股份有限公司)

季锡平 (连云港杰瑞药业有限公司)

钱清华 (连云港职业技术学院)

汤立新 (南京化工职业技术学院)

王金香 (广东食品药品职业学院)

王学民 (荆楚理工学院)

易庆平 (荆楚理工学院)

张 萍 (连云港职业技术学院)

镇 磊 (荆州职业技术学院)

主 审 季锡平 (连云港杰瑞药业有限公司)

金学平 (武汉软件工程职业学院)

前 言

《药物合成技术》于 2008 年第一次出版。教材突出了高职教育课程体系和教学内容职业性的特点，在 2011 年被评为江苏省高等学校精品教材，2013 年被选为江苏省高等学校重点教材。

本教材在第一版的基础上，进一步强化理论实践一体、工学结合的理念，与企业技术人员共同修订，以能力培养为主线，按照实际工业生产过程操作来组织编写，能更好地满足培养技能型人才的需求。

与第一版《药物合成技术》相比，内容的取舍和体例结构都有比较大的变动，加强了校企合作的的教学内容，增加部分新药生产工艺，在内容中适当增加操作中常见异常现象的分析判断与对策、反应釜的单元操作、反应温度和传热操作及控制、搅拌机的使用及过程操作、发酵罐的操作技术、离子交换树脂塔设备及操作技术、设备维护、安全知识和具体的 GMP 知识与要求等，在每章内容后都增加了有机合成工职业技能考核复习题，突出了教学过程与生产过程的有效对接、学历与职业资格对接和职业教育与终身学习对接的要求。

全书共分十一章，章节之间渐进衔接，体现完整的工作过程，内容涵盖了药物生产岗位群所要求的能力和知识；按学习目标、能力目标、技术理论、生产工艺和实训操作技术、知识拓展、资料阅读展开，便于各种教学方法的实施；以典型药物的合成过程为案例，将基本的有机单元反应、具体应用和操作技术贯穿其中，以点带面，内容按照“由简单到复杂，由初级到高级，由单项到综合”能力递进的学习规律，并结合企业岗位安全、企业化管理理念和实验室具体操作。在“选做实验及生产实训部分”，按“一般操作、科研训练操作、生产实训”循序渐进，使学生在掌握基础知识的同时，积累职业经验，培养学生分析和解决问题的能力。

本书既可作为高职院校药品生产技术专业的教材，也可供从事化学制药相关工作的技术人员参考。

编者

2016 年 2 月

第一版前言

随着科学技术的发展以及社会对应用型人才需求的快速增长，我国的高等职业技术教育进展飞速。高等职业技术教育的课程体系和教学内容要突出职业技术特点，并注重实践技能，加强针对性和实用性，基础知识以必需、够用为度，以讲清概念、强化应用为教学重点。教材是教学活动中必须使用的基本材料，其内容的范围和深度必须与相应职业岗位群的要求紧密结合，实践性、应用性要强，要突破传统教材以理论知识为主的局限，突出职业技能特点，应按模块化组织教学体系，各个模块之间相互衔接，且具有一定的可裁减性和可拼接性。

药物合成技术是研究药物合成路线、合成原理、工业生产过程及实现过程最优化的一般途径和方法的一门学科，是制药专业最重要的专业课之一。本教材是按照教育部高职教育要求，以全面提高学生素质为基础、以专业建设为核心、以能力为本位组织编写的，内容选编得当，并加强了实践环节。例如，在有关具体药物合成实例上，将实际操作中的理论与实践适当结合，主次分明，理论少而精。全书共分十一章，以典型药物合成过程为例，以点带面，系统介绍了药物制备的基本内容、基本实践技术和生产工艺，以及制药反应设备和环保、安全知识。结合阿司匹林、对乙酰氨基苯酚、诺氟沙星、磺胺甲噁唑、氯霉素、半合成青霉素、氢化可的松、半合成头孢菌素、紫杉醇、维生素 C 等典型药物，对药物合成涉及的酰化反应技术、还原反应技术、卤化反应技术、烃化反应技术、缩合反应技术、氧化反应技术、发酵制药技术、溶剂和催化剂应用技术、手性药物合成技术进行了具体讨论，可加深学生对工艺路线及生产原理的理解，培养学生分析和解决问题的能力。在生产技术部分增加运行和操作内容，并结合实验室具体操作，加强学生的感性认识和实践技能的培训，做到实践教学融合于理论教学之中。

本书涉及面广、由浅入深、实用性强，既可作为高职院校化学制药专业教材，也可作为高职高专制药技术类专业的教材，还可供相关专业师生及有关生产、技术、管理人员参考。

编者

2008 年 6 月

目 录

第一章 制药基础知识	1	生产技术	38
第一节 药物合成技术的任务和内容	1	一、概述	38
一、药物合成技术的任务	1	二、对乙酰氨基苯酚的合成路线及其选择	39
二、药物合成技术的内容	1	三、对乙酰氨基苯酚的生产技术	41
三、本课程的学习内容和总目标	3	任务实施——对乙酰氨基苯酚的合成	45
第二节 制药工业的特点	3	一、实验主要药品及仪器	45
一、小批量、多品种、复配型居多、 药物更新换代快	3	二、操作步骤	45
二、新药研究和开发投资大、周期长	4	阅读资料一 压强对反应的影响	46
三、高技术密度、高质量、高利润、 高安全性	4	阅读资料二 高压反应釜操作	47
四、环保要求	4	阅读资料三 亚硝化反应	48
第三节 制药工业的现状与发展趋势	5	本章小结	49
一、国外制药工业的发展概况	5	复习题	49
二、我国医药行业发展	6	有机合成工职业技能考核习题(3)	50
阅读资料 原子经济性反应	7	第四章 卤化反应技术	52
本章小结	7	第一节 卤化反应技术理论	52
复习题	8	一、卤化反应的类型	52
有机合成工职业技能考核习题(1)	8	二、常用的卤化剂	53
第二章 酰化反应技术	12	第二节 生产实例——诺氟沙星的合成技术	55
第一节 酰化反应技术理论	12	一、概述	55
一、酰化反应类型及应用	12	二、诺氟沙星的合成技术	56
二、氧原子的酰化反应	14	知识扩展一 原甲酸三乙酯的合成	62
三、氮原子的酰化反应	17	任务实施——诺氟沙星的实验室合成	63
第二节 生产实例——阿司匹林的生产技术	19	知识扩展二 采用路线二进行诺氟沙星 的实验室合成	67
一、概述	19	阅读资料 硝化反应技术	68
二、阿司匹林的生产技术	20	本章小结	72
任务实施——阿司匹林的合成和精制	21	复习题	73
阅读资料一 药物生产技术条件与设备要求	22	有机合成工职业技能考核习题(4)	73
阅读资料二 反应温度的控制	23	第五章 烃化反应技术	76
阅读资料三 釜式反应器	24	第一节 烃化反应技术理论	76
本章小结	26	一、卤代烃类烃化剂	76
复习题	26	二、硫酸酯和芳磺酸酯类烃化剂	80
有机合成工职业技能考核习题(2)	27	三、环氧烷类烃化剂	81
第三章 还原反应技术	29	四、其他烃化方法	82
第一节 还原反应技术理论	29	第二节 生产实例——磺胺甲噁唑的合成 技术	82
一、化学还原	29	一、合成路线	82
二、催化氢化还原	37	二、合成技术	83
第二节 生产实例——对乙酰氨基苯酚的 生产技术	38	阅读资料 相转移催化技术	89

本章小结	90	有机合成工职业技能考核习题 (7)	145
复习题	90	第八章 发酵制药技术	147
有机合成工职业技能考核习题 (5)	91	第一节 微生物发酵制药技术理论	147
第六章 缩合反应技术	93	一、概述	147
第一节 缩合反应技术理论	93	二、制药微生物发酵的基本过程	148
一、醛酮化合物之间的缩合	93	三、培养基	150
二、酮与羧酸或其衍生物之间的缩合	94	四、微生物发酵培养技术	152
三、酯缩合反应	96	五、发酵罐操作技术	156
四、其他类型的缩合	97	第二节 维生素 C 概述	157
五、环合反应	99	第三节 生产实例——莱氏法生产维生素	
第二节 光学异构药物拆分的技术理论	101	C 工艺原理和过程	158
一、光学异构药物的分类	101	一、合成路线	158
二、光学异构药物的拆分方法	102	二、生产工艺过程	159
第三节 生产实例——氯霉素的合成技术	104	第四节 生产实例——两步发酵法生产维	
一、概述	104	生素 C 工艺过程	163
二、氯霉素的合成路线	105	一、合成路线	163
三、合成原理及其过程	106	二、工艺过程	163
第四节 氯霉素生产中的综合利用与“三废”		第五节 莱氏法和两步发酵法的比较及维	
处理	118	生素 C 收率的计算	168
一、邻硝基乙苯的利用	118	一、莱氏法和两步发酵法生产维生素 C	
二、L-(+)-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-		的比较	168
丙二醇(L-氨基醇)的利用	118	二、维生素 C 收率的计算	168
三、氯霉素生产废水的处理和氯苯的		第六节 维生素 C 生产中“三废”治理和	
回收	119	综合利用	168
四、乙酰化反应中母液套用	119	一、废气处理	168
任务实施——氯霉素的实验室合成	119	二、废渣处理	169
阅读资料 抗生素概述	125	三、维生素 C 生产中的“三废”处理	169
本章小结	126	阅读资料一 废水处理技术	170
复习题	127	阅读资料二 离子交换树脂的应用	171
有机合成工职业技能考核习题 (6)	127	本章小结	172
第七章 氧化反应技术	129	复习题	174
第一节 氧化反应技术理论及常用氧化剂	129	有机合成工职业技能考核习题 (8)	174
一、化学氧化反应	129	第九章 溶剂和催化剂应用技术	176
二、空气用作氧化剂的催化氧化	133	第一节 溶剂对化学反应的影响	176
第二节 消除反应技术理论	133	一、溶剂的定义和分类	176
第三节 生产实例——氢化可的松的合成		二、溶剂对均相化学反应的影响	177
技术	134	三、溶剂对反应方向的影响	177
一、概述	134	四、溶剂极性对互变异构体平衡的	
二、合成路线	135	影响	178
三、氢化可的松的合成技术	135	五、重结晶时溶剂的选择	178
四、氢化可的松生产中含铬废水的处理	141	第二节 催化剂对化学反应的影响	178
阅读资料 废水治理的基本方法	143	一、催化剂的作用与基本特征	179
本章小结	144	二、固体催化剂	179
复习题	144	三、工业生产对催化剂的要求	180
		第三节 半合成青霉素的合成技术	

(选学)	181
一、6-氨基青霉烷酸(6-APA)的制备	182
二、半合成青霉素的制备方法	184
第四节 半合成头孢菌素的制备技术	
(选学)	185
一、头孢菌素C的制备	186
二、7-氨基头孢霉烷酸(7-ACA)	
的制备	186
三、头孢氨苄的制备	188
四、“三废”治理	191
阅读资料 青霉素	192
本章小结	193
复习题	194
有机合成工职业技能考核习题(9)	194
第十章 手性药物的合成技术	196
第一节 手性药物制备技术理论	196
一、天然提取	196
二、不对称合成	196
三、生物酶合成	198
四、手性库方法	198
第二节 生产实例——紫杉醇的合成技术	
(选学)	198
一、概述	198

二、紫杉醇的半合成技术	200
阅读资料 紫杉醇的生产	207
本章小结	208
复习题	208
有机合成工职业技能考核习题(10)	209
第十一章 选做实验及生产实训	213
第一部分 一般实验操作	213
实验一 美沙拉秦的制备	213
实验二 磺胺醋酰钠的合成	214
实验三 联苯丁酮酸的合成	215
实验四 盐酸普鲁卡因的合成	216
实验五 巴比妥的合成	218
实验六 2,4-二氯乙酰苯胺的合成	220
实验七 安息香缩合	221
实验八 苯妥英锌(Phenytoin-Zn)	
的合成	222
第二部分 科研训练操作	224
实验实训一 那格列奈的合成	224
实验实训二 盐酸埃罗替尼的合成	227
第三部分 生产实训	229
阿折地平的生产工艺	229
有机合成工职业技能考核习题	240
参考答案	243

第一章 制药基础知识

知识目标	
	◇ 了解制药工业的特点、现状及发展趋势。 ◇ 掌握药物的全合成、半合成及先导化合物的概念。 ◇ 了解 GMP 理念。
能力目标	
	◇ 能从药物合成反应的转化率、收率、安全性和环保方面对合成方法进行综合评价。

第一节 药物合成技术的任务和内容

一、药物合成技术的任务

药物合成技术的任务是对药物的合成路线和合成原理进行研究，实现工业生产过程及过程最优化的途径和方法。药物合成技术是在综合有机化学、分析化学、物理化学、药物化学、化学反应过程及设备 etc 知识基础上，与化学工程学有着密切关系，与微生物学、生物化学等学科及生产工艺学相互渗透，与农药学、医学、天然药物化学等也有着不可分割联系的学科；是设计和选用安全、经济、简便的方法合成药物的一门科学；是药物研究和开发中的重要组成部分。

化学药物、生物药物以及中草药是人类防病、治病的三大药源，是药物合成技术的研究对象。所谓化学药物是指经过一系列的化学合成和物理处理过程制得的化学物质，而生物药物则泛指包括生物制品在内的生物体的代谢产物或生物体的某一组成部分，甚至是整个生物体用作诊断和治疗疾病的医药品，例如蛋白质、激素、疫苗等。

药物作用主要有两个方面：①对疾病预防、治疗和诊断；②调节抗体的生理功能及保健。因此按照药物的作用把药物分为预防药、治疗药、诊断药及保健药四大类，有些药物同时具有预防、治疗和保健作用，例如钙片、板蓝根等。

二、药物合成技术的内容

1. 开发新药

新药和新药开发企业在医药产业中具有极其重要的地位。药物品种多、更新快，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新的和更高的要求，这就要求制药技术不断进步，不断生产出品种更多、疗效更好的新药，以满足需求。

药物一般是由化学结构比较简单的化工原料经过一系列化学合成和物理处理过程制得（称为全合成）；或由已知具有一定基本结构的天然产物经化学结构改造和物理处理过程制得（称为半合成）。在新药创制中，首先是通过筛选，发现先导化合物（lead compound，具有一定生理活性、可作为结构改造的模型，从而获得预期药理作用的药物），然后合成一系列目标化合物，进而优选出最佳的有效化合物；其次是对被认为有开发前景的有效化合物进行深入的药效学、毒理学、药代动力学等药理学研究以及化学稳定性、药物剂型、生物利用度等药剂学研究。

2. 改进生产工艺

生产工艺改进是针对已投产的药物,主要是指产量大、应用面广的品种,对这些类型的药物生产要研究开发出更先进的新技术路线和生产工艺,主要集中在产品收率、三废治理和经济效益方面。

3. 合成方法的评价

合成一种药品常常可以有多种路线,即采用不同的原料,通过不同的工艺途径合成。那么如何确定最优合成路线?根据哪些原则对合成的路线进行评价和选择?这是在生产上必须解决的问题。一般要考虑原料的来源、成本、产物的产率、中间体的稳定性、分离的难易、设备条件、安全性及环境保护等因素。其中反应步数和反应总收率是评价合成方法优劣的最主要和最直接标准。生产上常用下列参数描述反应的进行程度。

① 转化率 对某一组分来说,如 A 组分,反应物所消耗掉的物料量与投入反应的物料量之比称为该组分 A 的转化率,一般以百分比例来表示:

$$\text{A 的转化率} = \frac{\text{反应消耗 A 组分的量}}{\text{投入反应 A 组分的量}} \times 100\% \quad (1-1)$$

② 收率 某主要产物实际收得的量与投入原料计算的理论产量之比值,也以百分比例表示:

$$\text{收率} = \frac{\text{产物实际得量}}{\text{按某一主要原料计算的理论产量}} \times 100\% \quad (1-2)$$

或

$$\text{收率} = \frac{\text{产物收得量折算成原料量}}{\text{原料投入量}} \times 100\% \quad (1-3)$$

收率一般要说明是按哪一种主要原料计算的。

③ 选择性 各种主、副产物中,主产物所占比例或百分率可用选择性表示,则有:

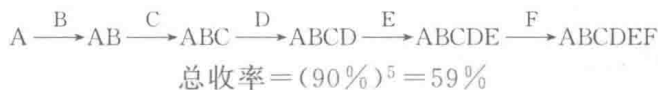
$$\text{选择性} = \frac{\text{主反应生成量折算成原料量}}{\text{反应消耗的原料量}} \times 100\% \quad (1-4)$$

或

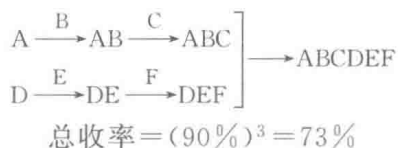
$$\text{收率} = \text{转化率} \times \text{选择性} \quad (1-5)$$

④ 总收率 从原料到目标产物所需的反应步数之和称为反应总步数,而总收率是各步收率的连乘积。另外,反应的排列方式也直接影响产物的总收率,通常采用线性法和收敛法。线性法是由原料经连续的几步反应获得产物的方法,又称连续法。收敛法或汇聚法是指原料经两个或两个以上的反应平行进行,分别获得的产物再进行进一步反应的方法,又称为平行法。一般说来,在反应步数相同的情况下,收敛法的总收率高于线性法。例如,某化合物 ABCDEF 采用两条路线合成,每步收率都是 90%,则总收率分别如下所述。

线性法:



收敛法:



4. 安全生产和“三废”防治

在药物的生产中,可以通过不断改进生产工艺,尽量避免使用易燃易爆或具有较强毒性

的原辅材料，如果必须使用有毒有害原料，一定要采取安全措施，如注意排气通风、配备必要的防护工具等。在生产过程中会产生大量的废水、废气和废渣即“三废”，并且具有数量少、成分复杂、变动性大、综合利用率低、间歇排放、化学耗氧量高等特点，如果不经处理直接排放，会造成严重的环境污染。因此，如何做好制药生产中的“三废”治理也是制药工艺中的重要部分。

三、本课程的学习内容和总目标

药物合成技术主要进行的是原料药生产，具有与其他化工生产不同的要求，包括精制、干燥、包装生产环境的要求。一种原料药的合成即是生产过程，或是工作过程，包括图 1-1 的几个方面。本课程的学习内容即是完成图 1-1 的工作任务，涉及的工作岗位主要有化学原料药和中间体生产的操作、调试、运行与设备维护、化工产品的质量监督与控制、GMP 培训、生产管理、医药产品的研发与销售等岗位。

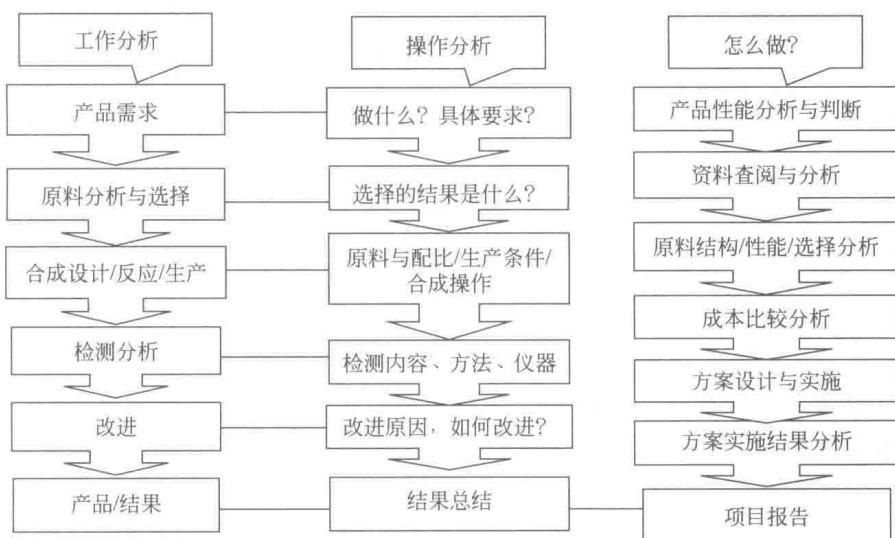


图 1-1 本课程的学习内容

通过本课程的学习，能掌握各种有机单元反应的基本特点、各单元反应所需要的相关试剂及其应用，初步掌握各单元反应在有机产品合成中的应用，能判断和排除合成过程中常见的不正常情况，能初步对反应过程进行优化，掌握常用药物的合成方法和生产操作技术、产品检测方法等。

第二节 制药工业的特点

医药制品是直接保护人民健康和生命的特殊商品，随着人们生活水平的提高，需要更多的治疗疑难杂症的药物和保健药品以及比现有药物疗效更高、耐受性更好的新药。

一、小批量、多品种、复配型居多、药物更新换代快

医药制品专用性强、效能高、用量不大，从原料到各种制剂成药，其品种数要翻数十倍。其中大部分是化学合成药物，并且其中的高效、低毒、特效和速效药物品种不断增长，同时，适合某些医疗需要的长效和短效药物也受到重视。这主要是由于：病人对各种药物的疗效反应不同，病人对某种药物过敏时，就要更换其他品种的药物；某些药物由于长期服用

而产生耐药性，更需要更换另一种药物；具有同一类型药理作用的药物，还有长效、中效、短效和速效的要求。有些老品牌药物，长期临床应用发现疗效差、毒副作用大、产生耐药性等问题，已逐渐被新品种所取代。

二、新药研究和开发投资大、周期长

新药品开发费用高而成功率低，所需时间较长，需要经过制定研究计划和实验设计、临床前研究、临床试验，新药上市后，还要继续经过收集有关疗效和毒副作用情况阶段。

据报道，每一种新药的开发成本需要 8 亿美元以上（某些人估计可高达 14 亿美元）。近几年，研发周期最长的为神经药理学治疗领域药物。抗癌药、糖尿病治疗药物和中枢神经系统药物等正成为制药巨头关注的研发重点。在企业的研发线上，这些治疗领域产品也普遍被寄予厚望。

环境保护对三废治理的要求日趋严格，也直接影响到新产品的开发投资和速度。

三、高技术密度、高质量、高利润、高安全性

现代制药企业是知识密集型高技术产业。药物的生产工艺流程长，单元反应多，中间过程需要严格控制，产品质量要求高而稳定等。从原料到商品，其中涉及许多领域的多学科的理论知识和专业技能，包括多步合成、分析测试、性能筛选、复配技术、新型研制、计算机信息处理等现代技术。

药品质量的好坏关系着人类的身体健康和生命安全，它是衡量国家医药工业生产水平的重要标志，因此要对药品质量严格要求，必须使其符合药典规定的标准。

药物生产工艺复杂，在药物的开发和生产中，高资金投入带来了高额利润，主要是由于新药专利保护周密，竞争激烈。

药品生产中，涉及原辅材料多，且有些材料或生产工艺过程易燃、易爆、毒性大，然而产量却不大。因此一定要采取安全措施，例如实现生产机械化、自动化或采用密封设备，防止有毒有害物质逸散；加强通风和吸收措施，以及加强对毒物的管理；操作人员应使用劳动保护用品等。以无毒、低毒的物料或生产工艺代替有毒、高毒的物料或生产工艺。

药品生产中，常用一些必须在无水条件下进行的反应，所以需要采用一些有机溶剂和有毒物质，如金属钠、氰化物、苯、双氧水、硝基化合物等易燃易爆溶剂或剧毒原料，在使用这些原料时，必须根据不同情况采取足够的安全措施。很多用来作为溶剂使用的有毒物质现在已改用环己烷、醇等无毒性物质。

四、环保要求

药厂排出的“三废”种类多，成分复杂，常具有毒性、刺激性、腐蚀性，化学需氧量（COD）高，处理困难。在治理“三废”过程中必须综合利用，也就是把原来认为无用甚至有害的工业“三废”变为有用的物质，充分合理使用资源，既可物尽其用，降低成本，增加生产，又可减少污染保护环境。“三废”是在生产过程中产生的，改革生产工艺才是消除或减少“三废”危害的根本措施，其中包括以下几方面。

1. 更换原辅材料，改善工艺条件，调整不合理的配料比，采用新技术

选择最适宜的原料和中间体，以无毒、低毒的原辅材料代替有毒、高毒的原辅材料。例如，氯霉素生产中异丙醇铝的制备，原来用 HgCl_2 作催化剂，后改用 AlCl_3 。

药物生产中，要使反应完全、提高收率，要考虑兼作溶剂，所以需经常使用某种过量的原料，这样会增加后处理和“三废”处理的负担。因此，要统筹兼顾，调整配比，减少污染。

采用新工艺、新技术不但能显著提高产品产量，而且也有利于防治“三废”。有时微生物转化技术比化学合成法具有更大优越性，可以大大简化工序，提高收率，减少“三废”处理费用。

例如维生素 C 采用两步发酵法生产工艺。此外,其他新技术如立体定向合成、固定化酶技术等都是药物生产中减轻“三废”后处理负担的重要方法,并且也是药物生产工艺改进的新方向。

2. 循环使用和合理套用;回收和综合利用

药物合成反应不可能十分完全,产物的分离过程也较难彻底,因而母液中常常含有一定数量的未反应的原辅材料和主副产物。在某些药物合成中,反应母液可直接套用或经适当处理后套用。这样既减少了“三废”,也降低了原辅材料的消耗。

回收利用所采用的方法包括蒸馏、结晶、吸收、吸附等。有些“三废”的回收利用有困难,可先进行适当的化学处理,如氧化、还原、中和等,然后再加以回收利用。

3. 加强管理

加强生产技术和设备管理,杜绝跑、冒、滴、漏现象,减少环境污染。

查一查

什么是药品生产质量管理规范(GMP)?质量保证的基本原则有哪些?

第三节 制药工业的现状与发展趋势

世界各国企业在竞争中求得生存与发展的基本条件是:新药开发、生产工艺不断改进,研究开发更先进的新技术路线和生产工艺。许多国家的制药工业发展速度多年来一直高于其他工业的发展速度。

一、国外制药工业的发展概况

1. 发展现状

发达国家控制着世界医药市场。由于制药业具有高投入、高技术、高风险的特征,世界医药市场被少数发达国家和跨国制药企业所垄断,前 100 家世界性医药企业供应着全球药品的 80%,前 25 家企业控制着 50% 市场。90% 药品生产由美国、日本、德国、法国、英国和瑞典 6 个发达国家完成。占世界人口 25% 的发达国家消费了 79% 的全球药品。随着未来几年世界人口的高速增长,药品的消费和需求将大幅度上升。

2. 发展趋势

在近年上市的新产品中,抗感染药物、心血管药物、中枢神经系统用药和抗癌药物占主导地位。由于发现药物新分子本体的难度越来越大,世界各大制药公司药物研究机构均加大投资力度,发展高新技术,寻找新的药物新分子本体,其发展趋势如下所述。

① 利用分子生物学、结构生物学、电子学、波谱学、化学、基因重组、分子克隆、计算机(图形,计算,检索和处理技术)等技术,研究治疗靶点的生物靶分子的结构和功能,并对现有某些药物小分子的结构进行修饰改造或设计新的药物小分子,研究生物靶分子与药物小分子之间的相互作用,对修饰的或创新的药物小分子进行筛选,从而发现新药,并对其进行系统研究。

② 利用组合化学方法发现新药。与传统的化学合成相比较,组合化学合成能够对化合物之间的每一种组合提供结合的可能,利用可靠的化学反应以及简单的纯化技术(如固相化反应技术)系统,反复、微量地制备出不同组合的化合物,建立具有多样性的化合物库,然后用灵敏、快捷的分子生物学检测技术,筛选出具有活性的化合物或化合物群,测定其结构,然后再批量合成,评价其药理活性。组合化学可以用较短的时间合成大量不同结构的化合物,克服了过去只依靠从动植物或微生物中分离提纯的天然产物作为药物先导结构的局限

性，为发现药物先导结构提供了一种快捷方法。

③ 从现有含有手性碳原子的未经拆分、以外消旋体出售的药物为出发点，进行消旋拆分，分别对两种对映体的活性进行研究，选择最具活性的对映体，再进行立体选择性合成或不对称合成或消旋拆分研究。

④ 继续对从动植物或微生物中提取分离的已确知化学结构的新化合物研究其化学合成方法，这仍是合成新药的任务之一。

⑤ 研究开发先进的合成技术，如声化学合成、微波化学合成、电化学合成、固相化反应、纳米技术、冲击波化学合成等先进的合成技术，选择新型催化剂，研究环境友好合成工艺技术以及新型高效分离技术，用这些新的技术改造现有合成药物的生产工艺也是合成药物研究的发展趋势之一。

二、我国医药行业发展

1. 发展现状

目前，我国生产的原料药品种约 900 种，制剂和中成药各约 3000 多种，一些主要药品不仅能满足国内需要，还可部分出口。例如甾类激素发展到工业生产的规模，维生素、半合成抗生素、抗生素、解热镇痛药、磺胺类药物、抗寄生虫病药、抗肿瘤药、心血管药、中枢神经系统药物、口服避孕药等的品种和产量都有很大的增加，对疗效确实的国外新品种，大多数国内都能投入生产。

随着对疾病的病因、发病机制、病理过程和药物作用机制的进一步了解，人们更加重视对天然生理调节因素的研究，如维持正常血压和肌肉紧张度、修复胃部损伤、调节神经系统、增强记忆和防止衰老等，一旦对健康、疾病、逆转的生物化学全过程获得进一步阐明，势必会导致又一代新药的产生。同时，随着饮食的改善和人类寿命的延长，许多疾病如肥胖病、心血管疾病、糖尿病等日益突出，这些疾病使得药品消耗结构逐渐发生了变化，例如心血管药物所占比重逐年增加；抗感染药物有下降的趋势；老年疾病及妇女儿童用药、预防药物、保健食品（也称功能性食品）的市场快速发展；天然药物（主要指植物药）发展潜力大，使我国的中药前景更为广阔；非处方药（OTC）销售市场增长速度加快；老年性痴呆、精神分裂症、高胆固醇、艾滋病及多种癌症等治疗药物的研制加快，市场前景广阔。

2. 发展趋势

我国医药行业已基本形成了原料药、中间体、制剂和医疗器械等比较配套且较为完善的制药工业体系，数量规模上已跻身世界前列，在发展中国家占有明显优势。预计到 2010 年，我国医药行业将发展成为高技术、外向型、具竞争能力的主导产业。即医药产业和产品结构更趋合理，资源配置优化；形成完善的新药研制创新体系；将培育一批现代化的大型医药企业；化学药制剂、中成药（习称中药）现代化、具有知识产权的生物技术药物等方面将有大的突破。将成为继美国、日本、德国和法国之后的世界第 5 大医药市场。

（1）化学原料药 化学原料药是制药增长的主要部分，我国将分层次发展化学原料药，在满足基本医疗用药需求的同时，一些具有我国自主知识产权的产品和目前国内短缺的产品将会出现，更多的高附加值出口品种将得到发展，东欧、非洲、亚洲、拉美等广阔的国际市场将得到一定程度的开拓。

（2）中成药现代化 随着国际上对天然药物需求的不断增加，我国中药现代化水平的不断提高，以及发达国家对我国中药的认同感加强，我国在中药国际化程度上有所深化，将有一定数量的中成药正式进入国际药品市场。

(3) 重点发展医药项目 我国将重点发展如下医药项目：①中草药及其有效生物活性成分的提取和发酵生产；②不断改进和提高抗生素的生产工艺技术；③开发各种疫苗与酶诊断试剂，重点是乙肝基因疫苗与单克隆抗体诊断试剂；④开发活性蛋白与多肽类药物、靶向药物，以治疗肿瘤药物为重点；⑤应用微生物转化法与酶固定化技术发展氨基酸工业，并开发甾体激素，对现有传统生产工艺进行改造。



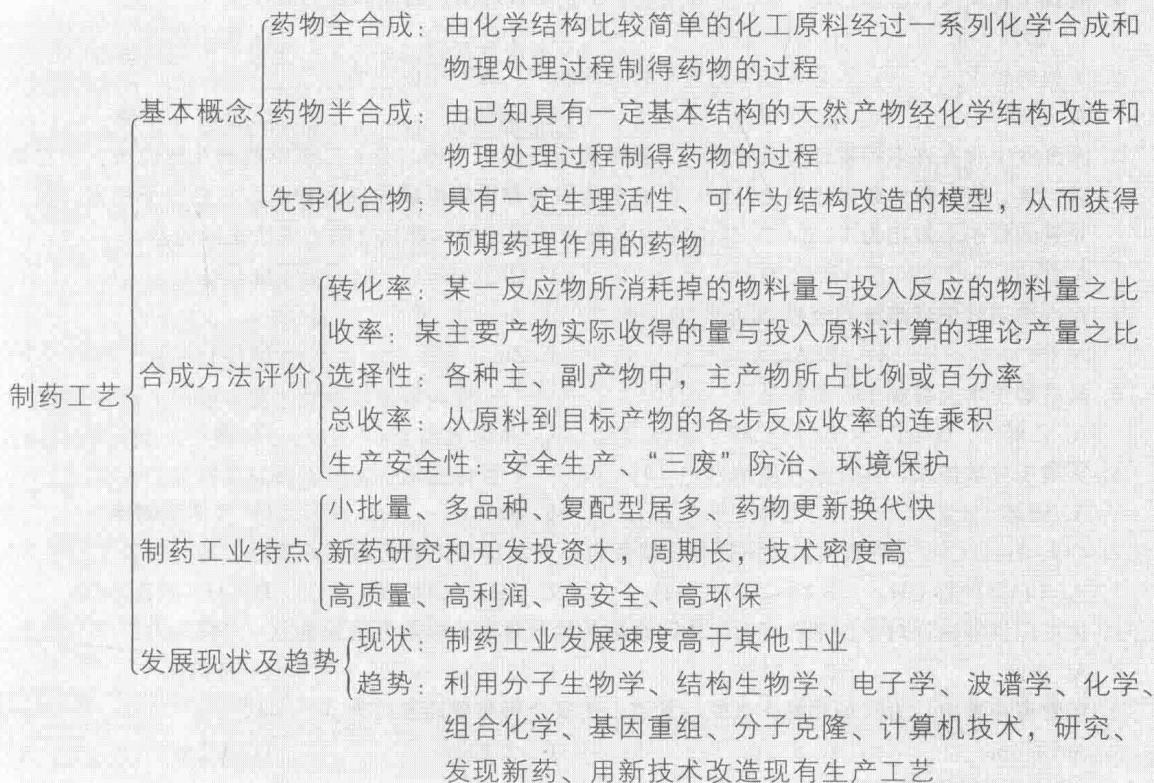
原子经济性反应

原子经济性反应是指在化学反应过程中原料分子中的原子进入最终所希望产品中的数量，在设计反应时，使原料分子中的原子更多或全部地变成最终希望的产品中的原子。例如：假设 C 是要合成的目标产物，若以 A 和 B 为起始原料，生成 C 和 D，D 是副产物，且许多情况下是对环境有害的，那么这一部分原子被浪费，形成的副产物对环境造成负荷。所谓原子经济性反应即是使用 E 和 F 为起始原料，整个反应结束后只生成 C，E 和 F 的原子得到了 100% 利用，即没有任何副产物生成。可以用下列式子表示：



只有通过实现原料分子中的原子百分之百地转变成目标产物，才能达到不产生副产物和实现“废物”“零排放”的要求。原子经济性反应在一些大宗化工产品生产中已得到了较好地应用。比如用于合成高分子材料的聚合反应；甲醇羰基化制乙酸；丁烯与 HCN 合成己二腈；乙烯一步法氧化生产环氧乙烷等均为原子经济性反应。在药物合成中，一些重排反应实现了原子经济性反应，而在其他类型的反应中还需要进行充分地研究探索。

本章小结



复 习 题

一、自测题

1. _____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。
2. 化学合成药物生产工艺的研究可分为_____和中试放大研究两个先后相互联系阶段。
3. 我国_____（习称中药）和现代药品并存，各有优势，相辅相成。
4. 制药企业都采用科研、生产（包括原料药与_____）、销售三位一体的经营方式和规模生产。
5. 今后世界制药工业的发展动向可以概括为_____、高要求、高速度、高集中。
6. 在新药创制中，首先是通过筛选，发现_____，合成一系列目标化合物，进而优选出最佳的有效化合物。
7. 对某一组分来说，反应产物所消耗掉的物料量与投入反应物料量之比简称该组分的_____。
8. 某主要产物实际收得的量与投入原料计算的理论产量之比值，称为_____。
9. 主产物生成量折算成原料量与反应消耗原料量之比称为_____。

二、思考题

1. 什么是汇聚型合成？什么是直线型合成？两种类型的反应对产物的收率影响如何？
2. 什么是药物的转化率？什么是药物的收率？

三、计算题

甲氧苄氨嘧啶生产中由没食子酸（名称：3,4,5-三羟基苯甲酸，分子式： $C_7H_6O_5$ ，摩尔质量：170g/mol）经甲基化反应制备三甲氧苯甲酸（ $C_{10}H_{12}O_5$ ，摩尔质量：212g/mol）工序，测得投料量没食子酸 25.0kg，未反应的没食子酸 2.0kg，生成三甲氧苯甲酸 24.0kg，试求转化率、选择性和收率。

有机合成工职业技能考核习题（1）

一、选择题

1. 烷烃①正庚烷、②正己烷、③2-甲基戊烷、④正癸烷的沸点由高到低的顺序是（ ）。
A. ①②③④ B. ③②①④ C. ④③②① D. ④①②③
2. 下列烯烃中（ ）不是最基本的有机合成原料“三烯”中的一个。
A. 乙烯 B. 丁烯 C. 丙烯 D. 1,3-丁二烯
3. 涂改液中含有许多挥发性有害物质，二氯甲烷就是其中一种。关于二氯甲烷的几种说法：①它是由碳、氢、氯三种元素组成的化合物；②它是由氯气和甲烷组成的混合物；③它的分子中碳、氢、氯元素的原子个数比为 1:2:2；④它是由多种原子构成的一种化合物。说法正确的是（ ）。
A. ①③ B. ②④ C. ②③ D. ①④
4. 在冷浓硝酸中最难溶的金属是（ ）。
A. Cu B. Ag C. Zn D. C
5. 既溶解于水又溶解于乙醚的是（ ）。
A. 乙醇 B. 丙三醇 C. 苯酚 D. 苯
6. 雾属于分散体系，其分散介质是（ ）。
A. 固体 B. 气体 C. 液体 D. 气体或固体
7. CO、H₂、CH₄三种物质，火灾爆炸危险性由小到大排列正确的是（ ）。
A. CO>H₂>CH₄ B. CO>CH₄>H₂ C. CH₄>CO>H₂ D. CH₄>H₂>CO
8. 化工厂供电设计对于正常运行时可能出现爆炸性气体混合物的环境定为（ ）。
A. 0 区 B. 1 区 C. 2 区 D. 危险区
9. 在管道布置中，为安装和操作方便，管道上的安全阀布置高度可为（ ）。
A. 0.8m B. 1.2m C. 2.2m D. 3.2m
10. 化工生产中防静电措施不包含（ ）。