

全国医药中等职业技术学校教材

化 学 制 药 工 艺

全国医药职业技术教育研究会 组织编写
金学平 主编 张 珩 主审



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

化学制药工艺/金学平主编. —北京: 化学工业出版社, 2005.12

全国医药中等职业技术学校教材

ISBN 7-5025-7978-8

I. 化… II. 金… III. 药物-生产工艺-专业学校-教材 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 145962 号

全国医药中等职业技术学校教材

化学制药工艺

全国医药职业技术教育研究会 组织编写

金学平 主编 张 珩 主审

责任编辑: 余晓捷 孙小芳 陈燕杰

文字编辑: 向 东

责任校对: 顾淑云

封面设计: 关 飞

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印装

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 10 $\frac{3}{4}$ 字数 250 千字

2006 年 1 月第 1 版 2006 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7978-8

定 价: 18.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《化学制药工艺》编审人员

主 编 金学平（湖北省医药学校）

主 审 张 珩（武汉工程大学）

参编人员 （以姓氏笔画为序）

 王文静（河南省医药学校）

 张道明（上海市医药学校）

 金学平（湖北省医药学校）

 陶 杰（天津市药科中等专业学校）

编写说明

本书是由全国医药职业技术教育研究会组织编写的全国医药中等职业技术学校教材，供化学制药专业学生使用，也可作为生物化工、中药提取、精细化工工艺等相关专业的学生用书及医药化工企业职工的培训教材。

本书共分 12 章，由总论 6 章、各论 6 章和 4 个实验组成。总论包括实验室工艺研究、中试放大、安全生产与劳动保护、“三废”防治、新技术新工艺的应用；各论包括相转移催化技术、柱层析分离技术的介绍以及 4 个典型药物的合成路线和生产工艺的介绍；本书还简要地介绍了工艺流程图识读、工艺规程的内容、原料药 GMP 生产的特点等。

本书由湖北省医药学校金学平担任主编并编写第一章、第四章、第十一章和实验二、实验四；河南省医药学校王文静编写第三章、第六章、第十二章和实验三；上海市医药学校张道明编写第七章、第八章、第十章和实验一；天津市药科中等专业学校陶杰编写第二章、第五章、第九章。本书由武汉工程大学化工与制药学院张珩教授主审。

在本书编写的过程中得到了有关领导、专家及编者所在学校的大力支持，特在此表示感谢！

本书虽然经编写人员认真编写，但因时间仓促，仍然可能存在不妥和疏漏之处，请广大读者不吝指正。

编者

2006 年 1 月

目 录

第一章 绪论	1
一、化学制药工艺的基本内容及任务	1
二、医药工业的现状 & 化学制药工业的特点	2
思考题	3
第二章 化学制药工艺路线的选择及工艺研究	4
第一节 药物工艺路线的评价与选择技术	4
一、药物合成路线评价的基本原则	4
二、原辅材料的选取	4
三、合成反应选择方法与收率	5
四、单元反应的次序安排	6
五、技术条件与设备要求	7
六、安全生产和“三废”防治	8
第二节 化学制药工艺研究	8
一、反应物的浓度、配料比及加料次序	9
二、反应温度和压力	13
三、催化剂	16
四、溶剂对化学反应的影响	22
五、搅拌	25
六、反应时间与反应终点控制以及后处理	26
七、原料、中间体的质量控制	28
第三节 试验设计方法	28
一、二分法	29
二、黄金分割法	29
思考题	30
第三章 化学制药工艺中试放大、工艺规程及工艺设计基础	31
第一节 化学制药工艺中试放大	31
一、化学制药工艺中试放大的概念、方法及意义	31
二、化学制药工艺研究的过渡性试验	32
三、物料衡算方法和原料成本核算	33
第二节 化学制药工艺生产规程	36
一、工艺流程图的识读	36
二、化学制药工艺规程基本内容	37
三、生产工艺规程的制订与修改	39
第三节 化学制药工艺设计基础	40
一、化学制药车间工艺设计的基本步骤	40

二、化学制药车间设备布置的基本要求	40
三、化学制药车间管道布置的基本要求	42
思考题	44
第四章 安全生产、劳动防护和原料药 GMP 生产	45
第一节 化学制药车间的安全生产	45
一、化学危险品基本知识	45
二、生产的火灾危险性分类	47
三、操作岗位化学品安全标签	48
四、化学危险品的防火防爆措施	49
第二节 化学制药车间的劳动防护	54
一、劳动防护用品选用原则和配备标准	54
二、个人防护基础知识	55
第三节 化学原料药 GMP 生产	57
一、原料药生产的特点	57
二、原料药生产 GMP 管理	58
思考题	59
第五章 化学制药厂“三废”的防治	60
第一节 概述	60
一、化学制药厂“三废”的特点	60
二、关于防治“三废”的方针政策	61
第二节 废水的处理	61
一、基本概念	61
二、废水来源及污染控制指标	62
三、废水处理的基本方法	63
四、各类废水的处理	63
五、废水的生化处理法	65
第三节 废气和废渣的处理	70
一、废气的处理	70
二、废渣的处理	72
第四节 预防污染的主要措施	73
一、研究少污染或无污染的生产工艺	73
二、循环使用与无害化工艺	75
三、回收利用与资源化	75
四、加强设备管理	76
思考题	77
第六章 化学制药工艺改进及新工艺、新方法的应用	78
第一节 化学制药工艺改进的目的和方法	78
一、化学制药工艺改进的目的	78
二、化学制药工艺改进的基本方法	78
第二节 化学制药合成反应方面的新工艺、新技术	81

一、不对称合成和光学拆分技术	81
二、酶促反应技术	84
三、微波反应技术	86
第三节 化学制药分离纯化方面的新工艺、新技术	91
一、超临界提取技术	91
二、膜分离技术	92
三、离子交换树脂技术	94
四、双水相萃取技术	97
思考题	98
第七章 相转移催化技术	99
第一节 相转移催化剂的种类和制备	99
一、相转移催化剂的种类	99
二、相转移催化剂的制备	100
第二节 相转移催化反应的基本原理和影响因素	100
一、相转移催化反应的基本原理	100
二、相转移催化反应的影响因素	100
第三节 相转移催化技术在化学制药方面的应用	101
一、烃化反应	101
二、酰化反应	102
三、氧化反应	102
四、缩合反应	103
思考题	103
第八章 柱层析分离技术	104
第一节 层析柱种类及简介	104
一、硅胶柱	104
二、氧化铝柱	104
三、聚酰胺柱	104
四、离子交换柱	104
五、凝胶柱	105
第二节 柱层析分离技术的基本原理和影响因素	105
一、柱层析分离技术的基本原理	105
二、柱层析的影响因素	106
第三节 柱层析技术的基本操作方法及在化学制药中的应用	106
一、柱层析的基本操作方法	106
二、柱层析技术在化学制药中的应用	107
思考题	108
第九章 氢化可的松的合成路线和工艺过程	109
一、概述	109
二、合成路线	109
三、化学反应工艺过程	111

四、“三废”防治技术	114
五、工艺流程框图	115
思考题	117
第十章 洛索洛芬钠的合成路线和工艺过程	118
一、洛索洛芬钠的合成路线	118
二、洛索洛芬钠的生产工艺流程图	123
三、洛索洛芬钠的生产工艺过程	126
思考题	128
第十一章 氯霉素的合成路线和工艺过程	129
一、氯霉素合成工艺路线简介	129
二、氯霉素的合成工艺路线选择和工艺流程图	130
三、氯霉素生产工艺过程	132
思考题	134
第十二章 贝诺酯的合成路线和工艺过程	135
第一节 概述	135
第二节 阿司匹林生产工艺	135
一、水杨酸的制备	135
二、乙酰水杨酸的制备	136
第三节 对乙酰氨基酚生产工艺	137
一、概述	137
二、合成路线及其选择	138
三、对氨基苯酚的生产工艺原理及工艺过程	140
四、对乙酰氨基酚的生产工艺原理及过程	144
第四节 贝诺酯生产工艺过程	146
一、贝诺酯合成路线	146
二、贝诺酯生产工艺	147
思考题	147
实验部分	148
实验一 扑热息痛(对乙酰氨基酚)的制备	148
一、实验目的	148
二、化学反应原理	148
三、主要试剂及仪器	148
四、操作步骤	148
五、注意事项	149
实验二 利多卡因的制备	149
一、实验目的	149
二、实验原理	149
三、操作步骤	149
四、注意事项	151
实验三 贝诺酯(benorilate)的合成	151

一、实验目的	151
二、实验原理	151
三、原料规格及用量	151
四、实验操作	152
五、注意事项	152
实验四 维生素 B 的中间体 (2-甲基-4-甲氧甲基-5-氰基-6-羟基吡啶) 的制备	152
一、实验目的	152
二、化学合成路线	152
三、操作步骤	153
四、注意事项	154
参考文献	155

第一章 绪 论

一、化学制药工艺的基本内容及任务

药物的研究开发包括药物作用靶点的发现及药物筛选、临床前研究、临床研究、药物生产制造、上市销售及售后监管等阶段。化学制药工艺在药物研究开发过程中担当着非常重要的角色。在药物临床前研究阶段，化学制药工艺是对创新药物的合成路线进行设计，对其工艺路线进行实验室研究、中试放大研究，为药效、药理、毒理研究和临床研究提供质量稳定可靠的药物，同时还要考虑为药物生产制造提供生产成本低、操作安全简便、环境污染小的生产工艺路线。另外，对于一些已上市销售的药物，尤其是某些非专利药物，化学制药工艺也要为这些品种开发出经济更合理、技术更先进、污染更少的生产工艺路线，以利于提高市场竞争力。

化学制药工艺是综合应用有机化学、药物化学、分析化学、制药过程及设备、化学反应工程等诸多学科知识，研究、设计、选用一条安全、经济、简便的工业生产合成工艺路线，同时研究药物工艺原理、工艺过程，实现药物生产最优化的一门学科。随着科学的发展和技术的进步，化学制药工艺与染料、农药、兽药及饲料添加剂、香料及化妆品等其他相关领域相互渗透，同时还与生物、医学、计算机技术、设备制造技术等密切相关，相互促进。

药物工艺研究是根据研究的对象来决定其研究的步骤和方法。对于非专利药物的仿制，应该对该药物进行全面的文献和市场调研，对药物的药理作用、临床疗效、不良反应、剂量剂型、已有合成路线及市场需求等进行深入细致的分析，选择一条适合工业化生产的工艺路线，若不能完全达到工业化要求，还需要对其合成路线进行重新设计或改革。对于创新药物，应该对其药物性质、药效毒性、市场潜力等方面进行分析判断，经认真研究论证后，对该药物进行合成工艺路线设计、选择，再进行药物合成工艺具体的研究工作。

化学制药工艺研究通常包括药物实验室工艺研究、中试放大工艺研究、药物工业生产工艺数据积累 3 个方面，它们相互之间既有密切的联系，也有各自的特点。

药物实验室工艺研究（也称小试）内容包括合成工艺技术条件考察、设备材质要求、劳动安全技术、环境保护措施、综合利用等方面确定，对各步化学反应原理和规律进行深入的研究，对实验室研究所获得的数据进行分析、整理，写出实验室研究小结，为中试放大研究做好准备。

药物中试放大工艺研究（也称中试）内容包括各工艺条件的工业化考察、物料衡算、热量衡算、原材料消耗定额、成本初步估算等，为车间工艺设计、设备选型、污染治理、中间体及产品质量控制、工艺规程编写等提供依据，为药物工业化生产做好充分的技术准备。

药物工业生产数据积累（也称工业生产）内容包括严格按照《药品生产质量管理规范》（GMP）的要求，认真按工艺规程组织生产，加强生产过程的监控和记录、对工艺异常情况的分析和记录、对产品质量和收率波动情况进行分析和记录等，为进一步改进药物的生产工艺提供准确、详细的第一手资料。

二、医药工业的现状与化学制药工业的特点

(一) 医药工业的现状

1. 医药工业是朝阳产业

医药工业与人类生存和发展休戚相关。医药工业直接为人类防病、治病提供药品保证,保护人类的生命健康。全球医药的发展呈现快速增长的态势,医药产业的发展速度在许多国家都超过国民生产总值的增长速度。

2. 医药产业是高风险、高投入、高回报的技术密集型产业

该产业迅速发展的动力来自于受专利保护的创新药物的生产上市,这些创新药物不断地满足人类日益增长的医疗保健需要。创新药物的研究开发耗资大、周期长、风险高。目前世界上新药开发平均周期为 10~15 年,平均一种新药开发成本为 2.5 亿美元。国外制药企业的研究开发费用在销售额中所占比例通常为 15% 左右,普遍高于其他行业。

3. 医药产业规模化程度和集中度稳步提高

20 世纪 90 年代全球医药产业掀起的一场重组、兼并之风,不仅使各公司规模有了一定程度的提高,同时也加剧了医药市场的垄断性。

中国现有中外医药合资企业 1800 家,世界排名前 25 位的制药公司有 21 家均抢滩中国建立了合资企业,这些外资企业所生产的药品和进口的药品已占中国大城市医院药品销售额的 60%~65%,占全国整个药品销售额的 1/4。

4. 医药产品质量要求严,工业生产技术含量高

药品的质量直接关系到人们的身体健康和生命安危。药品的质量比其他产品显得尤其重要,故从药品的工艺研制、药效毒性评价、临床评价试验到药品上市销售等环节均要严把质量关。随着各种药害事件的发生,人们已逐步认识到药品的质量必须从源头抓起,药品质量的控制不应该只是在事后把关,而应该是贯穿药品研究、生产、销售、临床使用的全过程。

世界上第一个药品生产质量管理规范(GMP)1962 年在美国诞生。GMP 的观念和理论经过了近 6 年的考验,得到了发展,并逐渐为各国政府所接受。

我国在 1999 年公布了修订后的《药品生产质量管理规范》(1998 年修订),2004 年完成了所有药品生产企业的 GMP 认证工作。随后我国相继公布并实施了《药品经营质量管理规范》(GSP)、《药品非临床研究质量管理规范》(GLP)、《药品临床研究质量管理规范》(GCP)、《中药材生产质量管理规范》(GAP),药品生产质量管理逐步延伸到药用辅料、药品包装等环节。

医药行业的技术含量较高,科学研究中有很多技术成果都是首先应用于医药领域,新药研究投入大、风险高,其中应用了大量的新技术、新工艺、新材料。除此之外,对从事药品生产、销售、使用人员的素质要求也比较高。

(二) 化学制药工业的特点

化学制药工业的特点是药品种多、更新速度快;药品生产工艺复杂、技术含量高、生产规模小,所需要的原辅材料繁多,配套供应困难;产品质量要求严格,检测技术先进,严格按 GMP 要求监控生产全过程;药品的生产多采用间歇式生产方式,岗位工序之间的衔接要好,要合理简便地安排生产流程,生产日常管理要科学高效;所采用的原辅料多为易燃、易爆、毒害物品,操作岗位危险性大、危害性强,安全防范措施必须严密;生产过程中所排放的废气、废液、废渣对环境污染严重,废物中所含成分复杂,治理难度大。

思 考 题

1. 化学制药工艺的基本内容是什么？
2. 化学制药工艺研究主要分为哪几个阶段？各个研究阶段主要内容是什么？
3. 化学制药工业的特点有哪些？

第二章 化学制药工艺路线的选择及工艺研究

第一节 药物工艺路线的评价与选择技术

从理论上讲，一个化学合成药物往往有多种合成途径，它们各有特点。通常将具有工业生产价值的合成途径称为该药物的工艺路线。至于哪条路线更适合当地的情况，进而可以开发成为工业生产上的工艺路线，则必须通过深入细致的综合比较和论证，以选择出最为合理的合成路线，并制订出具体的实验室工艺研究方案。在化学制药工业生产中，必须把药物工艺路线的工业化、最优化和降低生产成本放在首位，通过工艺路线的设计和选择，以确定一条经济、有效的生产工艺路线。

药物生产工艺路线是药物生产技术的基础和依据。它的技术先进性和经济合理性，是衡量生产技术水平高低的尺度。特别是对分子结构复杂、化学合成步骤较多的药物，它的工艺路线设计和选择尤其重要。必须探索工艺路线的理论和策略，寻找化学合成药物的最佳途径，使它适合于工业生产；同时，还必须认真地考虑经济问题。合成一种药物，由于采用的原料不同，其合成途径与工艺操作方法、“三废”治理等亦随之而异；最后所得产品质量、收率和成本也有所不同，甚至差别悬殊。

一、药物合成路线评价的基本原则

药物合成路线评价的基本原则概括起来有以下几个方面。

- ① 化学合成途径简易，即原辅材料转化为药物的路线要简短；
- ② 需用的原辅材料少且易得，并有足够数量的供应；
- ③ 中间体容易分离纯化，质量合乎标准要求，最好能几步反应连续操作；
- ④ 制备条件易于控制，如安全、无毒；
- ⑤ 设备条件要求不苛刻，如不需要耐压容器；
- ⑥ “三废”少，且易于治理；
- ⑦ 操作简便，经分离、纯化易达到药用标准；
- ⑧ 收率最佳、成本最低、经济效益最好。

二、原辅材料的选取

原辅材料是药物生产的物质基础之一，没有稳定的原辅材料供应就不能组织正常的生产。因此，选择工艺路线，首先应考虑每一合成路线所用的各种原辅材料的来源、规格和供应情况以及是否有毒、易燃、易爆等。

合成中对原辅材料或试剂的基本要求是利用率高、价廉、易得。所谓利用率，包括化学结构中骨架和功能基的利用程度，它取决于原辅材料的化学结构、性质以及所进行的反应。为此，必须对不同合成路线所需的原料和试剂进行全面了解，包括理化性质、相类似反应的

收率、操作难易以及市场来源和价格等。有些原辅材料一时得不到供应，则需要考虑自行生产的问题；同时要考虑到原辅材料的质量、规格以及运输等问题。此外，还要考虑综合利用问题，有些产品的“下脚废料”经过适当处理后，可以成为其他产品的宝贵原料。

对于准备选用的那些合成路线，应根据已找到的操作方法，列出各种原辅材料的名称、规格、单价，算出单耗（是指生产 1kg 产品所需各种原料的质量），进而算出所需各种原辅材料的成本和原辅材料的总成本（将前者各项相加所得），以供比较。如生产抗结核病药异烟肼需用 4-甲基吡啶，后者既可用乙炔和氨合成制得；又可用乙醛和氨合成而得。某制药厂因位于生产电石的化工厂邻近，乙炔可以从化工厂直接用管道输送过来，则可采用乙炔为起始原料。若邻近没有乙炔供应的制药厂，则适宜选用乙醛为起始原料，因为乙醛是液体，更便于运输和存放。

有些药物结构较为复杂，如甾体激素，若用简单原料进行全合成来生产，则反应步骤过多，总收率很低，不符合工业生产要求，所以甾体化合物应尽量寻找可供利用的天然原辅材料进行半合成，如薯蓣中的薯蓣皂素就可作为某些甾体药物的半合成原料。目前除充分利用已有的薯蓣皂素外，还在寻找更多的其他代用品。不断寻找新的半合成天然原料也是制药工业一个重要课题。

三、合成反应选择方法与收率

1. 合成步骤

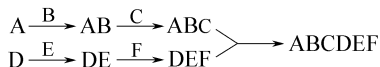
所选择的药物工艺路线最理想的是合成步骤少、操作简便、设备要求低，各步收率比较高。总收率是各步收率的连乘积，假如各步反应收率一样，反应步骤越多，总收率也就越低。对合成路线中反应步骤和反应总收率的计算是衡量各条合成路线效率的最直接的方法。

一般来说，药物或有机化合物的合成方式主要有两种，即直线型合成和汇聚型合成。若将 A、B、C、D、E 和 F 连结成化合物 ABCDEF，采用直线型合成，那么至少需要经过下列 5 步反应。



总收率是各步反应收率的乘积。假设每步反应收率为 90%，则总收率是 $(0.9)^5 \times 100\% = 59\%$ 。

如果采用汇聚型方式合成，一个可能的方法是先合成单元 ABC 和 DEF，再将它们结合成 ABCDEF。



假设每步收率仍为 90%，则总收率是 $(0.9)^3 \times 100\% = 73\%$ 。

因此，要提高总收率，就要减少直线型反应，采用汇聚型方式，先单独制成大致相等的两个部分，然后再把这两个部分连结起来。而且，在汇聚型合成中，如果偶然损失一个批号的中间体，也不至于影响整个合成过程的进展。总之，短路线的合成可使用直线型方式，而长路线合成则以汇聚型方式与直线型方式结合使用为佳。

2. 工业生产对反应类型的选择

在理论上，衡量某化学反应的重要标准之一是收率。但在工业上，收率可能放在第二位甚至第三位考虑。例如，一个能以 80% 收率把原料 A 转化成产物 B 的工艺，如果中间试验

结果易于波动，则在工业上可能不会采用，相比之下却愿意采用另一个收率虽然只有 50% 但在大规模工业生产中却是简单易行的方法。图 2-1 是合成反应中两种极端的反应类型，即“平顶型”和“尖顶型”反应。

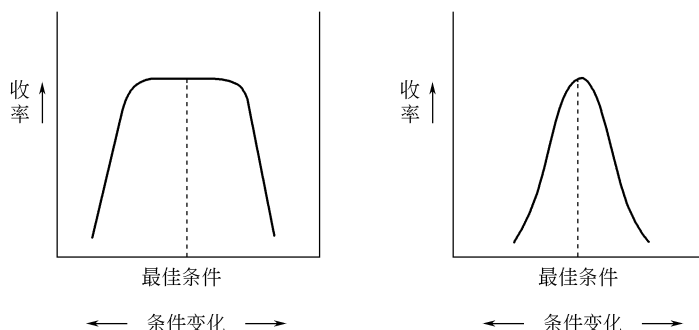


图 2-1 “平顶型”和“尖顶型”反应

在尖顶型中，副反应多、反应条件苛刻，稍有出入就会使收率下降；这里还关系到安全生产技术、“三废”治理、设备条件等。许多实验室工艺（小试）的操作多属“尖顶型”反应，要求对操作细节极其注意。工业生产上往往采用“平顶型”反应，工艺操作条件稍有差异也不至于严重影响收率，可减轻操作工人劳动强度。因此，在初步确定合成路线后，制订化学制药工艺实验研究方案时，还必须作必要的考察，阐明所组成的化学反应类型到底是“平顶型”还是“尖顶型”，甚至还需要设计有极端性或破坏性的实验，探讨属于哪一种反应类型，这也为化工设备设计寻找出必要的条件和数据。但这个原则也不是一成不变的，尖顶型反应类型在工业生产上还可利用工业生产的有利条件，通过精密自动控制予以实现。氯霉素的生产中对硝基乙苯催化氧化制备对硝基苯乙酮时的反应就属于尖顶型反应类型，都已成功地用于工业生产。

3. 收率

在药物生产中，往往要进行物料衡算。通过物料核算，可以帮助人们正确选择生产流程，考虑原料用量的多寡，以及产生的废气、废料是否可以利用等问题，同时还可以揭示实际生产中物料浪费情况，以作为减少废料、提高产品质量、降低成本及选用回收设备等的有力依据。

物料计算通常以单位时间内处理多少物料，或者在单位时间内生成多少成品或半成品来表示。在具体的物料计算过程中，常常要用到转化率、阶段收率和总收率的数据。

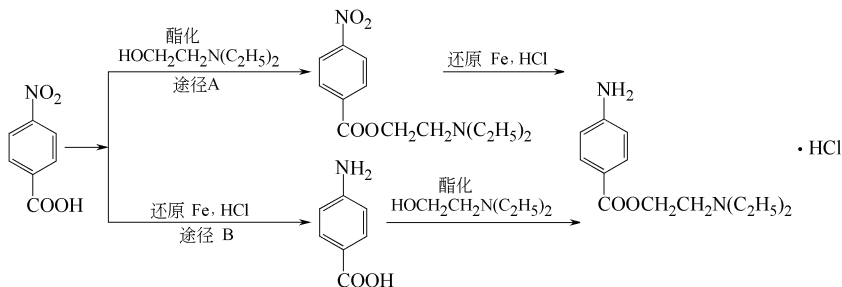
转化率是指某一物料参与包括主反应和副反应在内的化学转化过程的百分率。阶段收率是产品的实际得量与理论得量的比例百分率。在阶段反应中，理论得量是一定的，只要测出实际得量即能算出阶段收率。必须指出，引起实际得量与理论得量差值的原因是原料的副反应、产物的进一步反应或分解，以及包括一切物理效应和机械损耗在内的消耗。无论转化率或收率，一般是对主要物料而言，即转化率是指主要物料；收率是对目的产物而言。转化率和收率是评价药物合成工艺路线的重要参数。

四、单元反应的次序安排

在同一条合成路线中，有时其中某些单元反应的先后顺序可以颠倒，而最后都得到同样的产物。这时，就需研究单元反应的次序如何安排最为有利。安排不同，所得中间体就不

同，反应条件和要求以及收率也不同。从收率角度看，应把收率低的单元反应放在前头，把收率高的放在后头。在考虑合理安排工序次序的问题时，应尽可能把价格较贵的原料放在最后使用，这样可降低贵重原料的单耗，有利于降低生产成本。最佳的安排要通过实验和生产实践的验证。

例如，用对硝基苯甲酸为起始原料合成局部麻醉药盐酸普鲁卡因时，把硝基的还原和羧基的酯化这两个化学反应单元的先后顺序颠倒，都同样可得到普鲁卡因。



若采用途径 B，即先还原后酯化的顺序时，不仅使还原产物分离困难（主要是应用铁-酸还原时，由于羧基与铁离子形成不溶性沉淀，混于铁泥中不易分离），而且途径 B 对氨基苯甲酸的化学活性较途径 A 中对硝基苯甲酸的活性为低，因而途径 B 的酯化收率不如途径 A 高。故生产上采用先酯化后还原的反应顺序，即途径 A。

需要注意，并不是所有单元反应的合成次序都可以交换，有的单元反应经前后交换后，反而较原工艺路线的情况更差，甚至改变了产品的结构。对某些有立体异构体的药物，经交换工序后，有可能得不到原有构型的异构体。所以要根据具体情况安排操作工序。

五、技术条件与设备要求

药物的生产条件很复杂，从低温到高温，从真空到超高压，从易燃、易爆到剧毒、强腐蚀性物料等，千差万别。不同的生产条件对设备及设备材质有不同的要求，而先进的生产设备是产品质量的重要保证。因此，考虑设备及设备材质的来源、加工以及投资问题在设计工艺路线时是必不可少的。同时，反应条件与设备条件之间是相互关联又相互影响的，只有使反应条件与设备因素有机地统一起来，才能有效地进行药物的工业生产。

例如，在多相反应中搅拌设备的好坏是至关重要的，当应用兰尼镍 (Raney Ni) 等固体金属催化剂进行氢化反应时，若搅拌效果不佳，密度大的兰尼镍沉在釜底，就起不到催化作用。再如，苯胺重氮化还原制备苯胍时，若用一般间歇反应锅，需在 0~5℃ 进行，如温度过高，生成的重氮盐分解，导致发生其他副反应。假如将重氮化反应改在管道化连续反应器中，使生成的重氮盐来不及分解即迅速转入下一步还原反应，就可以在常温下生产，并提高收率。

在选择药物合成工艺路线时，对能显著提高收率，能实现机械化、连续化、自动化生产，有利于劳动防护和环境保护的反应，即使设备要求高、技术条件复杂，也应尽可能根据条件予以选择。

此外，对于文献资料报道的某些需要高温、高压的反应，通过技术改进采取适当措施使之在较低温度或较低压强下进行，也能达到同样效果，这样就避免了使用耐高温、高压的设备，使操作更加安全。例如，在避孕药 18-甲基炔诺酮的合成中，由 β-萘甲醚氢化制备四氢

萘甲醚时, 据文献资料报道, 需在 8MPa 压强条件下进行, 但经试验摸索改进, 把压强降至 0.5MPa, 也取得了同样的效果。

考虑设备要求的同时还要与环境保护相联系, 采用的设备要尽量不造成污染或减少污染。采用间接接触设备代替直接接触设备, 可使污染物不与排水水直接接触, 或减少它们的接触机会, 从而达到控制污染的目的。还可以用燃烧器代替洗涤器处理废气, 由于使用气体燃烧器不需要进行生物处理, 可节约投资 20%~60%。

六、安全生产和“三废”防治

在设计和选择工艺路线时, 除要考虑合理性外, 还要考虑生产的安全问题。安全为生产, 生产要安全。对于生产工艺中必须使用的有毒、有害原材料, 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, 有些操作必须在专用的隔离室内进行。对于劳动强度大、危险性大的岗位, 可逐步采用电脑控制操作, 甚至机器人操作, 以加强安全性, 并达到最优化控制。

保证安全生产应从两方面入手: 一是尽量避免使用易燃、易爆或具有较强毒性的原辅材料, 从根本上清除安全隐患; 二是当生产中必须用易燃、易爆或毒性原辅材料时, 应采取安全措施以保证安全。可以通过不断改进工艺, 并加强安全管理制度, 来确保安全生产和操作人员健康。

化学制药厂都有大量的废气、废水和废渣, 不能随意排放, 要严格遵守环境保护制度和“三废”排放标准, 以免造成环境污染、人畜中毒。对于“三废”, 除要进行综合利用和治理外, 还应在设计和选择工艺路线时予以考虑, 将“三废”消灭在生产过程中。安全生产和“三废”防治的详细内容参见相关章节。

第二节 化学制药工艺研究

在设计和选择了较为合理的合成路线后, 接下来的工作就是进行生产工艺条件研究。药物的生产工艺是各种化学单元反应与化工单元操作的有机组合和综合应用。因此, 工艺路线中各个化学单元反应的优劣直接影响工艺路线的先进性与可行性。制药工艺要求原料价廉、易得, 反应时间短, 操作简便, 收率高, 产品纯度高, “三废”污染少, 污染物易综合利用或无害化处理等。

工艺研究一般要经过实验室小试阶段、中试放大阶段、大生产阶段的研究。它要对每一步反应条件进行探索和优化以获得最佳反应条件, 同时也为制药工程设计提供有力的实验数据。要获得最佳反应条件, 需要研究反应物分子到生成物分子的变化过程, 既要弄清化学反应可以发生的内因, 又要搞清楚影响化学反应过程的外因。药物工艺研究就是要探索化学反应条件对化学反应所起作用的规律。只有对化学反应的内因和外因以及它们之间的相互关系深入了解后, 才能将两者统一起来考虑, 获得最佳工艺路线。

化学反应的内因, 主要是指参与化学反应的反应物分子中原子的结合状态、键的性质、立体结构、功能基活性, 各种原子和功能基之间的相互影响及理化性质等。它是设计和选择药物工艺路线的理论依据。

化学反应的外因即反应条件, 也就是各种化学单元反应的外部影响因素。在实际生产中表现出了一些共同点, 包括配料比、反应物的浓度与纯度、加料次序、反应时间、反应温度