

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

陆 敏 主编

陈文华 薛叙明 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书是教育部高职高专规划教材,根据制药技术类专业的课程基本要求编写。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. —北京:化学工业出版社, 2005.5

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
(高职高专教材)

ISBN 7-5025-6579-5

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 (2005) 第 037158 号

责任编辑:于 卉 张双进

文字编辑:蔡洪伟

责任校对:战河红

装帧设计:于 兵

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 10 $\frac{3}{4}$ 字数 250 千字 2007 年 2 月北京第 1 版第 2 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:19.00 元

版权所有 违者必究

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的增长，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，以必须、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，缺乏经验，错误及不妥之处在所难免，恳请广大读者提出批评指正，以使教材更加丰富完善，更适合高等职业教育。

编者

目 录

第一章 绪论	1
第一节 化学制药工业的特点及地位	1
一、化学制药工业的特点	1
二、化学制药工业在化学工业中的地位	1
第二节 国内外化学制药工业发展概况	2
一、国外化学制药工业发展的特征和趋向	2
二、中国化学制药工业的发展和前景	3
第三节 本课程的研究对象和内容	5
一、化学制药工艺的研究对象	5
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	6
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、常用搅拌器的形式及性能特征	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	80
复习与思考题	80
第五章 安全生产和“三废”防治	82
第一节 安全生产	82
一、安全生产的重要性和原则	82
二、原材料的危险性及安全措施	82
三、安全生产的几种防护措施	83
四、压力容器的安全装置	85
第二节 “三废”防治概述	89
一、环境保护的重要性	89
二、“三废”防治的方针政策	90
第三节 防治“三废”的主要措施	90
一、革新工艺	91
二、循环使用和合理套用	92
三、回收利用和综合利用	92
四、改进生产设备、加强设备管理	92
第四节 药厂“三废”的处理	93
一、废水的处理	93
二、废气的处理	99
三、废渣的处理	101
复习与思考题	101
第六章 氯霉素的生产工艺	103
第一节 概述	103
第二节 合成路线及其选择	104
一、对硝基苯乙酮法	104
二、苯乙烯法	105
三、肉桂醇法	106
第三节 生产工艺原理及其过程	106
一、对硝基乙苯的制备（硝化）	106
二、对硝基苯乙酮的制备（氧化）	107
三、对硝基- α -溴代苯乙酮（简称溴化物）的制备（溴化）	109
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）	109
五、对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐（简称水解物）的制备（水解）	110
六、对硝基- α -乙酰氨基苯乙酮（简称酰化物）的制备（乙酰化）	110

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）	111
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）	112
九、D-(一)-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇的制备（拆分）	113
十、氯霉素的制备	113
第四节 综合利用与“三废”处理	114
一、邻硝基乙苯的利用	114
二、L-(+)-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇（L-氨基物）的利用	114
三、氯霉素生产废水的处理和氯苯的回收	114
复习与思考题	114
第七章 维生素 C 的生产工艺	116
第一节 概述	116
第二节 合成路线	117
一、莱氏法	117
二、两步发酵法	118
三、全化学合成法	119
四、其他方法	119
第三节 生产工艺原理和过程	119
一、莱氏法生产维生素 C 的工艺原理和过程	119
二、两步发酵法生产维生素 C 的工艺原理及过程	123
三、莱氏法和两步发酵法的工艺比较	127
复习与思考题	128
第八章 半合成青霉素和头孢菌素的制备	129
第一节 概述	129
第二节 半合成青霉素的制备	130
一、6-氨基青霉烷酸（6-APA）的制备	130
二、半合成青霉素的制备方法	132
第三节 半合成头孢菌素的制备	133
一、头孢菌素 C 的制备	133
二、7-氨基头孢霉烷酸（7-ACA）的制备	134
三、头孢菌素 IV 的制备	135
四、头孢菌素 VI 的合成路线简述	139
五、“三废”的治理措施	140
复习与思考题	140
第九章 手性药物的制备技术	142
第一节 手性药物简介	142
第二节 手性药物的制备	143
一、天然提取	143
二、外消旋体的拆分	144
三、不对称合成	147

四、生物酶合成.....	150
五、手性库方法.....	150
第三节 紫杉醇的合成.....	151
一、紫杉醇的提取.....	152
二、紫杉醇的半合成法.....	152
复习与思考题.....	154
参考文献.....	156

第一章 绪 论

【学习目标】

- 了解化学制药工业的特点及地位、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 化学制药工业的特点及地位

一、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以下几方面。

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。

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，中国政府正式将医药产业列为高科技产业。其高科技的特点体现在以下几方面。

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他行业。

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。销售额排名在世界前五名的公司普遍将研发费提高到销售额的 10%~15%，以强化新药开发力度。

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、更新和更高的要求。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、化学制药工业在化学工业中的地位

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，各类化学治疗药物不断涌现。40 年代抗生素的出现；进入 50 年代后，发现了氯丙嗪，使得神经疾病的治疗取得突破性进展、甾体类药物、维生素类药物实现工业化生产；60 年代新型半合成抗生素工业崛起；

70 年代, 钙拮抗剂, 血管紧张素转化酶抑制剂和羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂的出现, 为临床治疗心血管疾病提供了许多有效药物; 80 年代初诺氟沙星用于临床后, 迅速掀起喹诺酮类药物的研究热潮; 90 年代, 新试剂、新技术, 新理论的应用, 特别是生物技术的应用, 使创新药物向疗效高、毒副作用小、剂量少方向发展, 对化学制药工业发展有着深远的影响。据报道, 2002 年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。

随着人类社会的进步和人们对医疗保健日益增长的需求, 促使制药工业不断发展。特别是第二次世界大战以后, 世界医药市场的形成和发展, 使制药工业生机勃勃, 药品已成为当今世界贸易增长最快的产业之一。20 世纪 70 年代中期以来, 世界医药产业从传统依附的化学工业中迅速独立成为一个强劲的产业体系, 已经成为全球经济的一大支柱。据统计, 2000 年全球药品销售收入达到了 3680 亿美元。进入 21 世纪医药产业将继续保持高速发展势头, 预计到 2010 年将高达 8000 亿美元。制药工业发展速度不仅高于化学工业的发展速度, 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。在美国最有发展前途的十大产业中, 制药工业名列第三位。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。

第二节 国内外化学制药工业发展概况

一、国外化学制药工业发展的特征和趋向

化学制药工业是受经济衰退因素影响较小的工业之一; 它的发展水平是经济发展程度和社会文明程度的重要标志之一。目前占世界人口 20% 的经济发达国家, 享有世界药品消费总额的 80%。

今后世界制药工业的发展动向可以概括为: 高技术、高要求、高速度、高集中, 其中主要特征是高技术。

1. 新药研究开发竞争加剧

新药层出不穷, 品种更新加快。如喹诺酮类抗菌素药, 自 20 世纪 70 年代以后, 已化学合成了 20000 多个化合物并进行抗菌筛选, 通过更新换代, 它们的抗菌谱广, 活性更强, 疗效可以与第三代或第四代头孢菌素相媲美。

新药开发难度越来越高。目前一个有临床价值的一类新药约需筛选 4000~5000 个化合物, 历时 12~16 年, 研制费用 4 亿~5 亿美元, 是 20 世纪 80 年代初的 4 倍。开发各阶段费用比例大致为: 药物合成 10%~15%、临床前研究 10%~15%、临床研究及注册 70%。在经济发达国家, 研究开发费用占销售额的比例, 超过了销售利润率。各大公司普遍将研发费用提高到销售额的 10%~15%, 强化新药开发力度。

制药工业作为一个高技术行业, 需要高知识含量, 各国制药工业企业都在不断加强其研究队伍的实力。

2. 大型企业增多

当前, 药品市场竞争加剧, 药品价格迅速上涨, 各国政府都在设法抑制巨额药费开支; 艾滋病、O-157 大肠杆菌感染、非洲埃波拉出血热等疑难病症迅速扩散蔓延; 新药研制难度加大、费用剧增、时间延长。面对如此复杂而严峻的形势, 制药业开始了重组、兼并和内部

改革。通过重组兼并，各发达国家的制药企业致力于内部机构、职能及产品结构的调整，使之更符合当前市场竞争的需要，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经济收入。市场的重新调整越来越显示出垄断性。据预测，到 2010 年，前十位制药大公司将占领世界药品市场 50% 以上。目前占领先地位的制药大国是美国、日本、德国。

3. 重视科技信息，开展预测及新药评价工作

国外制药工业企业的发展更多地依靠发明创造和专利保护，要研究开发出好品种或先进的生产工艺，才能振兴企业。因此，信息成为制药工业企业的中心环节，无论在创制新药和药品工业生产期间，都要重视医药信息、科技预测和远景规划。同时，还要不断地加强制药生产企业技术管理和新药评价，使医药品生产向着安全、有效和规范化的方向发展。

二、中国化学制药工业的发展和前景

20 世纪 80 年代以来，在改革开放和发展市场经济的推动下，在制药技术不断取得新突破的推动下，中国医药工业步入了一个快速发展阶段，已经成为国民经济中发展最快的行业之一，医药产业规模不断扩大。目前，中国化学制药企业生产的化学原料药品种达 1783 个，产量达到 32.54 万吨。在世界卫生组织（WHO）颁布的 230 个基本药物中，约有 90% 的品种已在中国生产。中国 2000 年医药生产总值首次突破 2000 亿元人民币，达 2332 亿元，工业增加值达 578 亿元，同比增长 22%，高于全国平均水平近 11 个百分点。到 2001 年医药工业总产值已达到 2767 亿元。中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在国际上受到高度评价。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，药物的生产工艺在吸取国外先进经验的基础上，尽量采用国产原料，应用新技术、新工艺，研究开发适合国情的合成路线。使药品的生产技术、药品的产量和质量不断提高，生产成本不断下降，某些药品的生产技术和质量达到了世界先进水平，如维生素 C、维生素 B₆，卡托普利等在合成方法上均有其独特之处，显示了中国制药工业强大的科研和生产实力。目前，中国的化学原料药和医药中间体生产已经接近国际先进水平，成为全世界最大的化学原料药出口国，其中青霉素产量占全球产量的 30% 以上，维生素 C 的产量占全球总产量的 50% 左右且 90% 以上出口。

但必须指出的是，中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，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。

中国卫生部颁布的《新药审批办法》中规定，新药指中国未生产过的药品，或虽有生产，但增加了新的适应证，改变了给药途径和改变了剂型的药品。

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技术的提高，也就不会有医疗保健事业的不断进步。

长期以来，中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，中国新药创制

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，中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，争取早日建立起中国自主研究开发新药的完整体系。

世界上有些国家对新药采取分类管理的方法。在中国，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新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，中国将新药分成中药、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：中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。

因此为赶超国外先进企业，中国制药企业要做很多工作。针对当前中国化学药品生产所面临的新形势，首先在战略上要把化学药品研究从仿制为主转变到以创新为主的轨道上来。创制新药的指导思想是以创制新药为重点，以与国际规范接轨为导向，以国际市场为目标，坚持高起点、高技术、高效益，实现药品系列化、规范化、产业化和国际化。

改革科研体制，调整充实现有的科研机构。加大科研投入、加快新药的研究，远期战略目标应瞄准国际医药市场，提供一批高效、低毒的一类新药，参与国际药业竞争。当前可以重点研制一批药效好、经济效益高且专利即将到期的药品，这样可以多、快、好、省地缩短与国外差距。

中国现有条件下，新药研究与开发难与一些跨国公司抗衡，但在非专利化学药品生产方面则可与之竞争。目前非专利化学原料药国际市场竞争日趋剧烈，要在这一市场上取得一席之地，我们必须提高劳动生产率，拥有创新的先进技术路线、生产工艺和高效率的生产线，具备经济合理的生产规模，才能立于不败之地。要加快资产重组兼并，提高生产规模，降低生产成本。中国制药厂总体情况是制剂厂多、规模小、产品无序分散、重复严重、管理水平低、效益差。要想改变目前状况，需加快资产重组，强强联合、优胜劣汰、抓大放小，并在此基础上，调整产品的结构，扩大主导产品的规模，降低成本，全面实施 ISO9000、ISO14000，提高质量，夺回国内市场，并进入国际市场、参与世界竞争。

第三节 本课程的研究对象和内容

一、化学制药工艺的研究对象

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。

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、成盐等九步主要反应。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订原则；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】

中国化学药品原料药的比较优势

从 1997 年开始，中国成为世界上最大的化学药品原料药出口国，除具有一定的技术和规模优势外，还有一些潜在的比较优势。主要表现在以下几方面。

① 由于涉及到环保和利润不高等因素，大型跨国制药公司都不生产附加值低的原料药，他们所需的许多原料药都依赖进口。

② 中国的劳动力素质较高，但劳动力成本比起发达国家要低得多，在这方面，无论同发达国家还是发展中国家相比均有优势。

③ 中国的药品生产能力严重过剩，增产潜力很大。

④ 中国医药企业的生产成本仍然过高，在药品的生产环节上，中国原料药企业还有许多潜力可挖。

⑤ 入世为中国原料药出口贸易创造了平等竞争的机会。

因此，就世界原料药的生产格局和发展趋势看，中国生产原料药所拥有的相对优势，将会使中国继续保持最大原料药出口国地位。

第二章 化学制药工艺路线的选择

【学习目标】

- 了解工艺路线设计中的追溯求源法、分子对称法、类型反应法、模拟类推法、文献归纳法的基本概念，理解其中的具体实例。
- 理解工艺路线的选择依据和改造途径。
- 了解工艺路线设计、选择、改造的意义和一般过程。

化学合成药物分为全合成药物和半合成药物。全合成药物一般由化学结构比较简单的化工原料经一系列化学合成和物理处理过程制得；半合成药物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。

在多数情况下，一个化学合成药物往往有多种合成途径，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。合成药物要进行工业生产时，首先是工艺路线的设计和选择，以确定一条最经济、最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，是决定产品质量的关键。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。理想的药物生产工艺路线应该具备以下几点：

- ① 化学合成路线简短；
- ② 原辅材料品种少、易得；
- ③ 中间体纯化、分离容易、质量易达标；
- ④ 操作条件易于控制、安全、无毒；
- ⑤ 设备要求不苛刻；
- ⑥ “三废”少并且易于治理；
- ⑦ 操作简便，易于分离、纯化；
- ⑧ 收率佳、成本低、效益好。

药物品种多、结构复杂、产品更新快，新品研制时需合成大量化合物供筛选，老产品工艺路线也在不断技术革新，原辅材料、设备等变换而发生变化，所以工艺路线设计与选择、改造、新技术采用总是存在的。

工艺路线的设计和选择，必须先对类似化合物进行国内外文献资料的调查研究和论证工作。优选一条或若干条技术先进、操作条件切实可行、设备条件容易解决、原辅材料易得的技术路线。

第一节 工艺路线的设计方法

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。

药物工艺路线设计的基本内容,是研究如何应用化学合成的理论和方法,对已经确定化学结构的药物设计出适合其生产的工艺路线。它有以下几方面的意义:

① 具有生物活性和医疗价值的天然药物,由于它们在动植物体内含量甚微,不能满足需求,因此需要进行全合成或半合成;

② 据现代医药科学理论找出具有临床应用价值的药物,必须及时申请专利和进行化学合成与工艺路线设计研究,以便经新药审批获得新药证书后,尽快进入规模生产;

③ 正在生产的药物,由于生产条件或原辅材料变换或要提高药品质量,需要在工艺路线上改进与革新。

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,设计思路如下。

① 对药物的化学结构进行整体或部位剖析,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骨架连接。

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和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可以分别考虑主环和侧链的合成。也可以把二者结合起来考虑,因为有的取代基可以在主环构成前引入,也有的取代基或侧链是在主环形成以后再引入的。如果有两个以上的取代基或侧链,则需考虑引入的先后次序。对功能基的保护和消除亦不容忽视。若其为手征性药物时还必须同时考虑其立体构型的要求与不对称合成的问题。当然这些问题不是孤立存在的,故应针对药物化学结构的不同特点将它们综合起来加以考虑,这是十分必要的。

③ 当药物的化学结构极为复杂,按一般结构剖析的方法难以设计出较合理的合成路线时,则可参照与其结构类似的已知物质的合成方法或类似的有关化学反应,设计出所需要的合成路线。

④ 利用电子计算机合成子法来设计合成路线。

根据对药物化学结构的剖析,药物合成路线设计方法与有机合成设计方法相似,如追溯求源法、分子对称法、类型反应法、模拟类推法、文献归纳法等。下面就药物工艺路线设计方法结合具体实例分别讨论如下。

一、追溯求源法

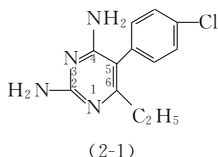
追溯求源法又称倒推法。所谓“倒推法”,就是从靶分子(Target Molecule)的化学结构出发,将合成过程一步一步地向前推导进行追溯寻源,即首先从药物化学结构的最后一个结合点考虑它的前一个中间体是什么和经过什么反应得到最终产物的;其次再从这个中间体结构中的结合点考虑它的前一个中间体是什么和用什么反应得到。如此继续追溯求源直到最后是可得到的化工原料、中间体或其他易得的天然化合物为止。

分子结构以反合成的方向进行变化叫作转化(Transformation),而以合成方向进行变化则是合成反应。用双线箭头($\Longrightarrow$)表示转化过程,以示有别于用单线箭头标明的合成反应方向($\longrightarrow$)。

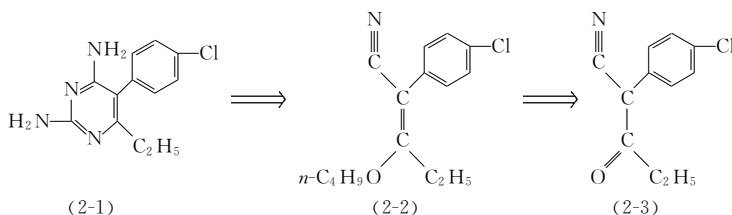
在化合物分子中具有C—N、C—S、C—O等碳—杂原子键的部位,乃是该分子的拆键部位,亦即合成时的连接部位。因此追溯求源法对于具有这些拆键部位的化合物合成设计是极为有用的。

例如抗癌药乙胺嘧啶(2-1)的合成,根据嘧啶的合成规律,嘧啶环中有易形成的C—N

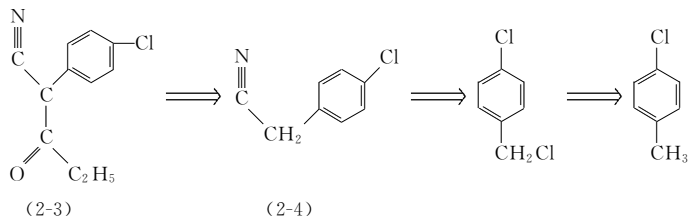
键，故可采用 N—C—N(1-2-3) 与 C—C—C(4-5-6) 两部分通过缩合反应而得。



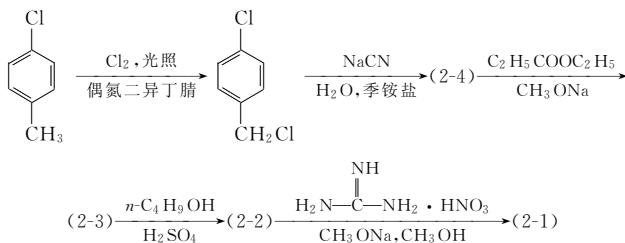
由于 2-位上有氨基，故 N—C—N 可用硝酸胍为原料，4-位的氨基可以通过—C≡N 与胍分子上的氨基加成而得，而 5-位上的对氯苯基和 6-位上的乙基则必须事先准备好。根据这样考虑，合成乙胺嘧啶的最后一步反应应是生成嘧啶环的缩合反应。其所用的原料及中间体是可以购得的硝酸胍和 α -丙酰基-对氯苯乙腈 (2-3) [实际上是用它的烯醇式丁醚 (2-2)]，在醇钠存在下缩合而得。



α -丙酰基-对氯苯乙腈 (2-3) 可以通过克莱森 (Claisen) 缩合反应在对氯苯乙腈 (2-4) 的 α 碳原子上引入丙酰基而得到。对氯苯乙腈的氰基可以通过卤素原子与氰化钠进行亲核取代反应而得到，而卤素原子则可以通过芳香族化合物的侧链卤化而得。根据这样一步一步地往前倒推，直至推至容易得到的原料对氯甲苯止。



这就形成了乙胺嘧啶 (2-1) 的合成路线：



在应用倒推法设计工艺路线时，若出现两个或两个以上连接部位的形成顺序，即各接合点的单元反应顺序可以有不同的安排顺序时，不仅要从理论上合理安排，而且必要时还须通过实验研究加以比较选定。

例如：非甾体抗炎药双氯芬酸 (Diclofenac sodium, 2-5) 的 C—N 拆键部位，共有 a、b 两种拆键方法，如下式：

