

绿色制药技术

张 珩 杨艺虹 主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

绿色制药技术/张珩, 杨艺虹主编. —北京: 化学工业出版社, 2005.12
ISBN 7-5025-8129-4

I. 绿… II. ①张…②杨… III. 药物-生产工艺-无污染技术 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 157912 号

绿色制药技术

张珩 杨艺虹 主编

责任编辑: 丁尚林

文字编辑: 陈曦

责任校对: 洪雅姝

封面设计: 潘虹

*

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
北京永鑫印刷有限责任公司印刷
三河市延风装订厂装订

开本 850mm×1168mm 1/32 印张 12½ 字数 332 千字

2006年3月第1版 2006年3月北京第1次印刷

ISBN 7-5025-8129-4

定 价: 29.00 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

内 容 提 要

绿色制药以研究和发展无害化清洁工艺为首要条件,通过发展高效、合理、无污染利用资源的绿色化学新原理,推行清洁生产。以环境和谐、发展经济为目标,创造出环境友好的先进生产工艺技术,实现制药工业的“生态”循环和“环境友善”及清洁生产的“绿色”结果。本书以有机化学、药学和工程学、设计学及相关科学理论和工程技术为基础,反映和阐述绿色的新技术、新工艺、新方法在制药工业中的应用和发展。全书共六章,主要包括绪论、化学制药的绿色化、天然药物制药的绿色化、生物制药的绿色化、绿色的制药技术和绿色制药工业设计技术等内容,从合成工艺和工程技术两大层面全面阐述和反映制药工业绿色理念、绿色工艺、绿色技术、绿色设计的基本理论与方法及其在制药工业中的应用、发展。

本书可作为制药工业领域科学研究、设计开发、技术管理的工程技术人员的必备参考书,也可供化工、生物工程、农药、精细化工等行业从事研究、设计、生产的工程技术人员参考。对高等院校制药工程专业、药物制剂专业及相关专业的广大师生也是一本很好的教学参考书。

编写人员名单

主 编 张 珩 杨艺虹

参编人员（以姓氏笔画为序）

王 凯（武汉工程大学）

杨艺虹（武汉工程大学）

李忠德（武汉医药设计院）

张 珩（武汉工程大学）

张秀兰（武汉工程大学）

庞 红（湖北中医学院）

夏 庆（武汉医药设计院）

前 言

绿色化学是一门从源头上阻止污染的化学，它要求对环境的治理，从治标转向治本，即从末端治理污染转向开发清洁工艺技术，减少污染源头，生产环境友好产品。它是 20 世纪 90 年代出现的具有明确的社会需求和科学目标的新兴交叉学科。制药工业是关系到人民健康的朝阳工业，它是化学工业的一个重要分支和不可分割的一部分，绿色制药是绿色化学的重要子项目。

所谓绿色制药，其特征是，它所考虑的药品生产路线与一般的传统的生产路线不同，它把治理污染作为设计、筛选药品生产工艺的首要条件，研究和发​​展无害化清洁工艺，推行清洁生产。即以低消耗（物耗和水、电、汽、冷的消耗及工耗），无污染（至少低污染），资源可再生，废物综合循环利用及分离降解等方式实现制药工业的“生态”循环和“环境友善”及清洁生产的“绿色”结果。理想的绿色制药技术应通过发展高效、合理、无污染利用资源的绿色化学新原理，以环境无害、发展经济为目标，创造出环境友好生产的先进工艺技术。如开展有机药物合成中原子经济性反应，在设计合成途径中，应考虑如何经济地利用原子，避免用保护基或离去基团，这样设计的合成方法就不会有废物；利用水溶性均相络合催化，不仅具有催化活性高、选择性好等优点，更重要的是反应以水作为溶剂，安全、方便、易于分离，还可避免生产过程中大量有机溶剂挥发对环境的污染。

本书以有机化学、药​​学和工程学、设计学及相关学科理论和工程技术为基础，反映和阐述绿色的新技术、新工艺、新方法在制药工业中的应用和发展。从化学制药的绿色化、天然药物制药的绿色化、生物制药的绿色化、绿色的制药技术、绿色制药工业设计技术

等方面全面阐述了制药工业绿色理念、绿色工艺、绿色技术、绿色设计的基本理论与方法及其在制药工业中的应用与发展。

本书由武汉工程大学（原武汉化工学院）、湖北中医学院和武汉医药设计院等单位的教师和工程技术人员编写，由张珩、杨艺虹担任主编。编写人员分工：第一章，张珩、张秀兰；第二章，杨艺虹、张秀兰；第三章，庞红；第四章，王凯、张珩；第五章，张珩、王凯；第六章，李忠德、夏庆；全书由张珩、杨艺虹统稿。

本书可作为制药工业领域科学研究、设计开发、技术管理的工程技术人员的参考书，也可供化工、生物工程、农药、精细化工等行业从事研究、设计、生产的工程技术人员参考。对高等院校制药工程专业、药物制剂专业及相关专业的广大师生也是一本很好的教学参考书。

绿色制药是一个新兴的多学科交叉的研究领域，涉及知识面广，在制药工业中新的技术层出不穷。由于篇幅所限，加之编者水平及时间所限，在内容取舍和文字编排方面的不妥和不尽如人意之处在所难免，热切希望专家和广大读者不吝赐教，批评指正。仅以本书抛砖引玉，以促进制药工业绿色技术的不断发展，使绿色化进程不断推进。

张珩 杨艺虹

2006年1月

于武汉工程大学

目 录

第一章 绪论	1
第一节 绿色制药的产生和发展	1
第二节 绿色制药的定义和内容	3
一、绿色制药的定义	3
二、绿色制药的内容	6
第三节 绿色化学原理及其在制药工业中的应用	10
一、催化化学	10
二、不对称催化技术	12
三、组合化学	14
四、环境友好介质中的合成	14
五、有机电化学合成	15
六、计算机辅助的绿色化学设计	16
七、酶化学	16
参考文献	18
第二章 化学制药的绿色化	19
第一节 概述	19
第二节 催化技术	19
一、催化剂	20
二、高效均相催化和多相催化	21
三、固体酸碱催化	22
四、催化还原	28
五、催化氧化	33
六、相转移催化	36
七、组合催化	48

八、绿色催化技术在化学制药中的应用	50
第三节 不对称合成技术	57
一、不对称合成的作用与研究进展	57
二、不对称合成的主要内容	61
三、绿色不对称合成技术在化学制药中的应用	74
第四节 微波技术	81
一、微波技术的内容	82
二、微波加快化学反应速度的理论解释	95
三、绿色微波技术在化学制药中的应用	95
第五节 组合合成技术	100
一、组合化学——绿色合成中通向分子多样性的捷径	100
二、固相合成	107
三、液相合成	114
四、绿色组合合成技术在化学制药中的应用	120
第六节 环境友好介质中的药物合成	125
一、以水为环境友好介质	126
二、以超临界流体为环境友好介质	127
三、以室温离子液体为环境友好介质	129
四、室温离子液体在化学制药中的应用	142
第七节 绿色拆分技术	150
一、酶法拆分技术	150
二、不对称转换拆分法	155
三、包结拆分法	159
参考文献	160
第三章 天然药物制药的绿色化	163
第一节 概述	163
一、“回归自然”热潮的兴起	163
二、天然药物制药面临良好机遇与挑战	164
三、天然药物制药的绿色化概念	165
第二节 超临界萃取技术	166

一、前言	166
二、超临界萃取的基本原理	168
三、超临界萃取的基本特点	170
四、超临界萃取使用的萃取剂	172
五、使用夹带剂的超临界萃取	174
六、超临界萃取-分离模式	176
七、超临界萃取工艺的设计	181
八、超临界萃取的相平衡与传质过程	182
九、超临界 CO ₂ 萃取天然产品的特性	184
十、超临界萃取在现代中药与天然产物加工中的应用	185
第三节 超声技术	194
一、概述	194
二、空腔的形成和影响因素	197
三、声化学效应的理论解释	198
四、绿色超声技术在天然药物制药中的应用	201
第四节 膜技术	205
一、膜技术与绿色制药工业	205
二、中药体系特性分析	209
三、膜分离技术	210
四、膜催化技术	231
参考文献	237
第四章 生物制药的绿色化	239
第一节 概述	239
第二节 生物技术与生物制药	241
一、生物技术及其发展	241
二、生物制药技术的分类和应用	247
三、生物催化和仿生催化	267
四、微生物与生物转化	272
第三节 绿色生物技术在生物制药中的应用	274
一、利用生物技术制备医药原料和中间体	275

二、利用生物技术制备医药产品	276
三、利用生物技术处理“三废”	285
参考文献	292
第五章 绿色的制药技术	294
第一节 概述	294
第二节 双水相萃取技术	295
一、引言	295
二、双水相萃取	295
三、双水相萃取的技术特征和工艺流程	302
四、双水相萃取技术在医药工业中的应用	307
第三节 分子蒸馏技术	312
一、概述	312
二、分子蒸馏	313
三、分子蒸馏的设备和流程	315
四、影响因素	319
五、分子蒸馏技术在医药工业中的应用	320
第四节 熔融结晶技术	325
一、概述	325
二、熔融结晶	326
三、熔融结晶的耦合技术	332
四、熔融结晶在医药工业中的应用	335
参考文献	336
第六章 绿色制药工业设计技术	338
第一节 绿色设计的概念	338
第二节 绿色设计方法	338
一、生命周期设计方法	339
二、并行工程设计方法	340
第三节 绿色制药工业设计技术	343
一、制药生产厂房	344
二、制药生产工艺及装备	345

三、土建	359
四、工艺用水及其流程设计与给排水	365
五、供电	370
六、热力	372
七、空调、通风、冷冻	376
八、计算机系统与自动控制	381
参考文献	382

第一章 绪 论

第一节 绿色制药的产生和发展

制药工业是关系到人民健康的朝阳工业，尤其是以有机合成为核心技术的化学制药工业，在国民经济的发展进程中有着突出的贡献。但是，不可否认的是，制药工业连同化学工业由于“三废”的大量排放和一些化学品的滥用，确实给整个人类生态环境造成了非常严重的危害。1983年，印度 Seveso 农药厂异氰酸甲酯的泄漏造成 2000 人死亡，30 万人中毒。这是继乌克兰切尔诺贝利核电站事故以后又一次由生产事故造成的震惊全球的大惨剧。除了这些偶然性的化学事故外，对社会和生态环境更严重的危害是制药工业与化学工业生产过程中长期积累性的废物排放以及一些有毒有害的化工产品对环境中的残留和对环境的破坏。现在，整个化学工业已经成为了仅次于核工业的污染大户。化学工业对环境有两方面的影响：一是化工生产过程中的“三废”；二是某些化工产品在使用中产生的二次污染。如含磷洗衣粉使江河湖泊富营养化，影响环境与水产品生产；使用农用薄膜和一次性餐具带来的白色污染；使用的化学农药只有 0.1% 击中靶标害虫，99.9% 都污染了环境。

从 20 世纪 60 年代化学污染的危害被提出来之后，经过 40 多年的努力，化学污染防治已取得了巨大的成绩。例如发展了新的灵敏的分析检测手段，用于测定环境中的污染物；发明了化学及生物方法处理废弃物；治理了一些十分危险的污染物；对一些全球化的化学污染物如燃油泄漏、燃煤烟尘、酸雨、汽车尾气、温室效应、有机氯农药、环境致癌物等的研究和控制以及治理已取得值得肯定

的进展。纵观过去 40 多年，解决这一问题的诸多办法基本上是以治理为主。然而实践证明，这些方法的效果不仅是极为有限的，而且所需的治理费用也十分昂贵且日益增长。因此，发达国家已经或正在将一些有毒有害化学品的生产转移到发展中国家。而发展中国家也已经或正在将这种生产从城市转移到农村，从沿海转移到内地。这样的结果会最终毁了人们赖以生存的地球。

为了真正从技术上、经济上解决这个由于生产和使用化学品所造成的对环境和人类健康的副作用，需要有新的思想理论、政策、计划、程序和基础设施。1984 年美国环保局提出的“废物最小化”是绿色化学的最初思想；1989 年美国环保局又提出了“污染预防”的概念，是绿色化学思想的初步形成。1990 年，美国国会通过了“污染预防法案”，将污染的防止确立为国策，明确提出了预防污染这一新概念。它详细说明了污染预防的体系和不同层次，其包括废弃物的消除、回收处理、减少污染源和杜绝污染源。最后一项杜绝污染源代表了污染预防这一新概念的最终目标。最优的防止有毒化学物质危害的途径就是一开始就不要生产有毒物质和形成有害废弃物。这个法案标志着控制化学品危害和保护环境的一个新时期的开始。于是清洁的化学、环境良性化学、原子经济学和绿色化学等名词应运而生。最后美国环保局采用了“绿色化学”这一名称。1995 年 3 月 16 日，美国科学基金会（NSF）和环保局提供专门基金，资助绿色化学研究，美国前总统克林顿宣布设立“总统绿色化学挑战奖”，奖励有重大突破的绿色化学成果，以推动从根本上减少乃至杜绝化学污染源。因此，防治环境污染不仅要治理已经形成的各种污染物（即治标），更重要的是治本，即开发生产的清洁工艺技术，减少污染源头，生产环境友好的产品，这也就印证了我国古代哲学观点“防患于未然”。

为了开创美好生活，既要加快化学、制药工业的发展，又不能让它生产过程和它的产品破坏环境，贻害子孙。这正是当前化学家和化学工程学家所共同面临的最大挑战和历史责任，化学家要为社会创造新的、安全的化学——绿色化学。

在我国，从政府到全社会从来没有像今天这样如此重视环境保护和防治污染，如此重视发展绿色化学、推动绿色工业。因此，现在的共识是，人类既要承认自然界对于人类的各种价值，也要承认自然界自身的存在价值，要真正做到天人合一，绝不能继续做危害大自然而最终危害人类自己的事情。21 世纪呼唤绿色产业、绿色消费和绿色文明，绿色化学为实现这些目标带来了希望。

制药工业特别是化学制药工业与其他化学工业一样，污染问题由来已久，而且相当严重，并有日趋加重的危险。由于制药工业产品繁多，所应用的原辅材料的品种繁杂，而且不少是易燃易爆或有毒有害物质；工艺复杂，总收率不高，往往是几吨、几十吨甚至成百吨的原辅材料才制造出 1t 成品。因此“三废”（废渣、废液、废气）多，成分复杂，常常严重污染环境。而且大量涌现的新产品又不断带来新的潜在污染源，有些发达国家由于对环境保护的要求日趋严格，逐渐放弃高污染的化学原料药生产，并将生产转向第三世界国家。我国是化学原料药出口大国，这固然为国家赚取了不少外汇，但同时也把大量的严重污染环境的“三废”留在了国内。长此下去，势必破坏我国的环境资源。因此，制药工业同样也呼唤绿色化，也要把绿色制药提升到战略高度来看待。

第二节 绿色制药的定义和内容

一、绿色制药的定义

制药工业是化学工业的一个重要分支和不可分割的一部分，绿色制药是绿色化学的重要子项目。所谓绿色制药，其特征是，它所考虑的药品生产路线与一般的传统的生产路线不同，它把治理污染作为设计、筛选药品生产工艺的首要条件，研究和发​​展无害化清洁工艺，推行清洁生产。即以低消耗（物耗和水、电、汽的消耗及工耗）、无污染（至少低污染）、资源再生、废物综合利用、分离降解等方式实现制药工业的“生态”循环和“环境友善”及清洁生产的“绿色”结果。

评价一条药物合成路线、反应途径或是生产工艺是否绿色化，需要了解绿色化学领域的几个技术术语。

(一) 环境因子

环境因子 (environment factor, E-因子) 就是指每生产 1kg 产品所生成的副 (废) 产物的数量。即生产每千克产品所产生的废弃物的量，以此来衡量化学合成工艺流程的排废量。

就此而言，除了产品之外的一切副 (废) 产物均可视为“废物” (waste)，副 (废) 产物多数是在提纯过程中由于中和酸、碱而产生的无机盐，如 NaCl、Na₂SO₄、(NH₄)₂SO₄ 等。

表 1-1 是不同化工行业的环境因子。由表 1-1 可以看出，制药工业每生产 1kg 目标产品所生成的副 (废) 产物的数量最大，远远高于其他化工行业。制药工业与精细化工的副 (废) 产物多，是由于它们是多步合成 (multistep synthesis) 的缘故。

表 1-1 各化工行业的环境因子

工业部门	产品吨位/t	副产物量(kg)/产品量(kg)
石油炼制	10 ⁶ ~10 ⁸	约 0.1
大宗化工产品	10 ⁴ ~10 ⁶	<1
精细化工产品	10 ² ~10 ⁴	>5~50
制药工业	10~10 ³	>20~100

(二) 环境负担因子

ICI 公司设计了一种衡量环境损害的指标，称为“环境负担因子” (environment load factor, ELF)。它表示每生产一个单位产品所需的原料、溶剂、催化剂等的总质量。

$$ELF = \frac{\text{投入量} - \text{得出量}}{\text{得出量}}$$

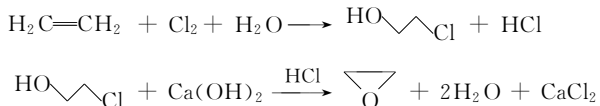
(三) 原子利用率

原子经济性可用原子利用率来衡量，原子利用率定义为：

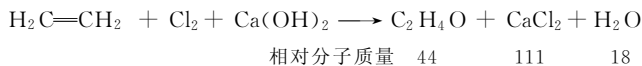
$$\text{原子利用率} = \frac{\text{所需产物的分子量}}{\text{所有反应产物的分子量之和}} \times 100\%$$

原子利用率 (atom utilization) 是一种很有用的量度。在理论

收率的基础上来比较原子利用率，是衡量用不同路线合成同一特定产品时，对环境影响的快速评估方法。如果准确的收率不清楚时，就以 100% 为基础，进行理论上的比较。例如制造环氧乙烷的方法，经典的氯乙酸路线其原子利用率为 25%。

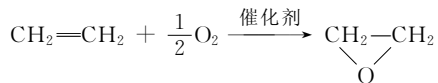


整个反应表示为：



$$\text{原子利用率} = \frac{44}{44 + 111 + 18} \times 100\% = 25\%$$

另一条制环氧乙烷的方法是催化氧化法：



$$\text{原子利用率} = 100\%$$

以上例子表明，催化法的原子利用率高，是清洁工艺的主要方法。原子经济性的反应有两个显著的优点：一是最大限度地利用原料；二是最大限度地减少废物的排放。减少环境污染，适应社会要求，是合成方法发展的趋势。

开发新的原子经济反应已成为绿色化学研究的热点之一，下面将常见的几类化学反应的原子经济性进行讨论。

1. 重整反应

将原子重新组合以形成新的分子，所有的反应物均转化至产物中，是 100% 的原子经济反应。

2. 加成反应

加成反应是将反应物的原子加到某一基质上，因此是原子经济性反应。

3. 取代反应

取代反应中被取代的基团不出现在产物中而成为废物，所以不

是原子经济性反应，其效益取决于所用试剂及基质。

4. 消除反应

未转化的试剂与被消除的原子均成为废弃物，因此，消除反应是原子经济性较差的合成方法。开发新的原子经济反应与符合绿色化学要求的有机合成结合起来，发展成为绿色化学中最活跃的合成方法。在选择合成的途径时，除了考虑理论产率外，还应考虑和比较不同途径的原子利用率，这是生产过程对环境效应的又一评价标准。在制药生产中要尽量减少化学反应的步骤，从原料到产品尽可能做到直达，在生产过程中尽可能不采用那些对产品的化学组成来说没有必要的物料。

（四）环境商

对原子利用率持批评态度的人，认为仅仅用副（废）产物的量来衡量不同的工艺路线过于简单，一种更为精确的评估应该同时计算副（废）产物的数量与性质，为达到此目的，Sheldon 提出了“环境商”（EQ）的概念，它是环境因子（E-因子）与任一指定的不利商 Q 的乘积。

$$EQ = E \times Q$$

例如无毒的盐 NaCl 与 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 的 Q 可定为 1，那么重金属盐则根据其毒性的不同而定为 100~1000。这些数字是有争议的，并且因不同的企业甚至不同的生产地而有所不同。尽管如此，还是可以用此数字来评估不同的生产方法。

以往，衡量一个药物合成工艺是否成功所遵循的基本原则是“以最廉价的原料、最短的路线、最高的收率来合成目标分子”。现在则增加上一条“最安全的生产环境”。一种理想的（最终是实效的）合成是指用简单的、安全的、环境友好的、资源有效的操作，快速、定量地把价廉、易得的起始原料转化为天然的或设计的目标分子。这些标准的提出实际上已在大方向上指出实现绿色合成的主要途径。

二、绿色制药的内容

（一）设计或重新设计对人类健康和环境更安全的化合物

要从源头上消除污染，首先必须保证所制造的药物是安全有效