



武汉大学
Wuhan University

第二章 化学制药工艺与工程-续

主讲教师：台万一

武汉大学药学院

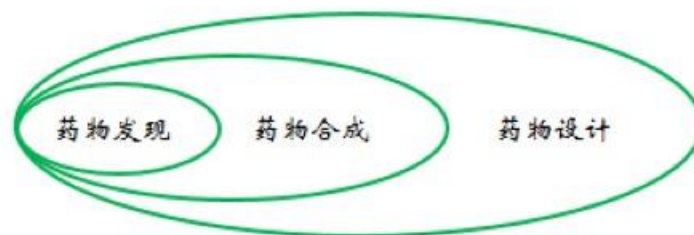


上节课内容回顾

药物活性成分 (API)

NCE, NME

化学合成药物的起源和反展



布洛芬的生产工艺与过程开发

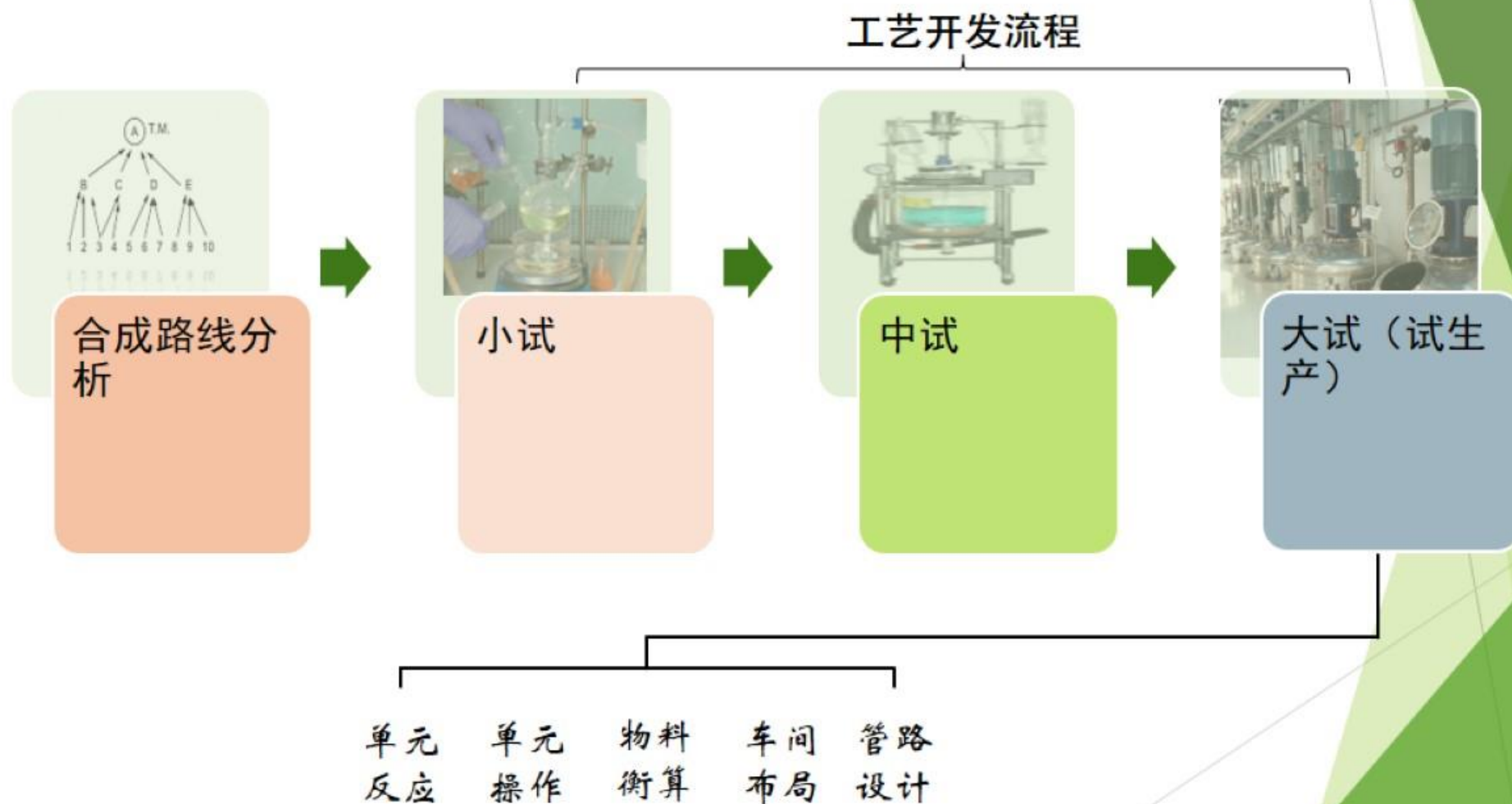
Boots工艺, Hoechst工艺

化学药物合成路线设计方法

逆合成分析法、分子对称法、类型反应法、立体选择性、手性催化合成、仿生合成设计方法、酶催化绿色合成

合成子, 合成子等价物, 合成树

化学制药工艺开发总流程





第一节 化学制药工艺研究

合成路线是工艺研究的基础和前提，也是工业生产过程研究的核心和基础。

工艺开发，所有的流程、设备、车间设计、岗位设置、生产工艺规程等都必须围绕药物合成路线来进行工艺研究。

具有工业生产价值的合成途径才能称为药物工艺路线。

技术先进性和经济合理性是衡量生产技术优劣的标准。

反应时间短、操作简便、收率高、产品纯度好、“三废”污染少。

工艺研究阶段



武汉大学
Wuhan University

化学合成药物的工艺研究一般可分为三个阶段：

- 实验室工艺研究（小试）、

在实验室的较小规模和设备条件下对合成路线进行验证、考察和初步的工艺条件及操作方式的优化，得到一个阶段性的工艺条件。



小试反应
1L

- 中试放大研究（中试）、

中试环节来起到承上启下的过渡作用，是关键



中试反应
50L

- 工业生产工艺研究（大试）。

传热和传质过程、反应设备及设备间的组合、生产者的安全、环境三废

最后根据工艺研究组织3-5次试生产，确定最终的工业化生产流程。



反应釜
3000L



化学制药工艺的小试研究

化学制药工艺的小试研究阶段要有工业化和工程化的概念。

普通合成路线与工艺路线的区别：

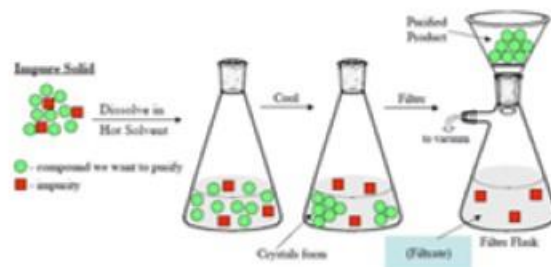
普通药物合成路线

快速地得到结构类型尽量多的化合物

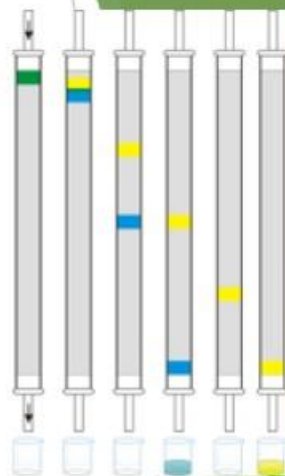
制药工艺小试路线

产品收率及规模化潜力，成本和效率

如柱色谱、低产率反应



往往采用重结晶、精馏等方法



制药工艺先进性的内因和外因：

内因：工艺中化学反应本身的反应性质和反应效率。 比如Hoesht工艺比boots工艺先进

改进比较困难

外因：外部条件对反应效率、产物纯度等的影响。 即局部优化

比如配料比、反应物的浓度与纯度、加料次序、反应时间、反应温度等。

是小试研究重点

小试重点考察的外部条件（外因）



（1）配料比与反应物浓度

投料的摩尔比。

（2）溶剂

反应原料在反应中的溶解情况。

（3）催化剂

是否加催化剂，催化剂价格的考虑、种类的选择。

（4）温度和压力

温度和压力对反应平衡的影响。

（5）反应时间及反应终点的监控

确定最佳的终止反应的时间。

（6）后处理

淬灭流程、粗产品分离方法（机械分离和传质分离）

（7）产品的纯化和检验

“精烘包”（精制、干燥和包装）

影响药物合成反应的外部因素很多，而且相互影响相互制约，所以在深入研究这些外部因素时，往往需要采用系统科学的试验方法。

结合科学统计原理来研究：

单因素平行试验优选法、多因素正交设计优选法、均匀设计优选法和单纯形优化法等

1) 单因素平行试验优选法

是在其他条件不变的情况下，考察某一因素对产品收率、纯度等的影响，最终通过设立不同的考察因素来优化反应条件，

无需数理统计知识，适宜于考察因素较少的情况。

适用于“微调”



(2) 多因素正交设计优选法

正交设计 (Orthogonal Design) : 挑选出最有代表性的点进行试验

“均匀分散” 和 “整齐可比”

正交表表示方法 $L_n(t^q)$

L表示正交设计；t表示水平数；q表示因子数；n表示试验次数。

↓	C1	C2	C3	C4	C5
	反应温度	反应时间	加碱量	误差列	
1	1	1	1	1	
2	1	2	2	2	
3	1	3	3	3	
4	2	1	2	3	
5	2	2	3	1	
6	2	3	1	2	
7	3	1	3	2	
8	3	2	1	3	
9	3	3	2	1	

4个考察因素

$L_9(3^4)$

正交表 $L_9(3^4)$

每个因素考察3个水平

9次实验

下标9表示做九次实验。

括号内3表示三水平数，

上标4表示四列（4因子实验）

正交表的设计和选择



统计学家设计的各种正交表可以让实验满足

“均匀分散”和“整齐可比”。

3水平3因子共有
 $3 \times 3 \times 3 = 27$ 种实验组合

3水平4因子共有
 $3 \times 3 \times 3 \times 3 = 81$ 种实验组合

正交表 $L_9(3^3)$

Test Runs	Control factors		
	A	B	C
1	1	1	1
2	1	2	2
3	1	3	3
4	2	1	2
5	2	2	3
6	2	3	1
7	3	1	3
8	3	2	1
9	3	3	2

正交表 $L_9(3^4)$

Experiment Number	Column			
	1	2	3	4
1	1	1	1	1
2	1	2	2	2
3	1	3	3	3
4	2	1	2	3
5	2	2	3	1
6	2	3	1	2
7	3	1	3	2
8	3	2	1	3
9	3	3	2	1

2水平的因子1个，3水平的因子为7个
共有

$2 \times 3 \times 3 \times 3 \times 3 \times 3 \times 3 = 4374$ 种实验组合

正交表 $L_{18}(3^8)$

Experiment Number	Column							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	2	2	2	2	2	2
3	1	1	3	3	3	3	3	3
4	1	2	1	1	2	2	3	3
5	1	2	2	2	3	3	1	1
6	1	2	3	3	1	1	2	2
7	1	3	1	2	1	3	2	3
8	1	3	2	3	2	1	3	1
9	1	3	3	1	3	2	1	2
10	2	1	1	3	3	2	2	1
11	2	1	2	1	1	3	3	2
12	2	1	3	2	2	1	1	3
13	2	2	1	2	3	1	3	2
14	2	2	2	3	1	2	1	3
15	2	2	3	1	2	3	2	1
16	2	3	1	3	2	3	1	2
17	2	3	2	1	3	1	2	3
18	2	3	3	2	1	2	3	1

正交设计案例分析



某厂生产一种化工产品，需要检验两下指标：核酸统一纯度和回收率，这两个指标都是越大越好。有影响的因素有4个，各有3个水平。试通过试验分析找出较好的方案

因素 水平	A	B	C	D
	时间/hr	加料中核酸含量	pH值	加水量
1	25	7.5	5.0	1:6
2	5	9.0	6.0	1:4
3	1	6.0	9.0	1:2

解：这是4因素3水平的试验，可以选用正交表 $L_9(3^4)$ 。试验结果如表。

正交设计案例分析-续



附表. 正交表与实验数据处理

试验号 \ 因素	1 A	2 B	3 C	4 D	各指标试验结果		综合评分
					纯度	回收率	
1	1	1	1	1	17.5	30.0	100.0
2	1	2	2	2	12.0	41.2	89.2
3	1	3	3	3	6.0	60.0	84.0
4	2	1	2	3	8.0	24.2	56.2
5	2	2	3	1	4.5	51.0	69.0
6	2	3	1	2	4.0	58.4	74.4
7	3	1	3	2	8.5	31.0	65.0
8	3	2	1	3	7.0	20.5	48.5
9	3	3	2	1	4.5	73.5	91.5
水平之和	K ₁	K ₂	K ₃				677.8
	273.2	221.2	222.9	260.5			
	196.6	206.7	236.9	228.6			
	205	249.9	218.9	188.7			
水平平均	k ₁ (=K ₁ /3)	k ₂ (=K ₂ /3)	k ₃ (=K ₃ /3)				
	91.1	73.7	74.3	86.8			
	65.5	68.9	79.0	76.2			
	68.3	83.3	73.0	62.9			
极差	25.5	14.4	6.0	23.9			
最优方案	A ₁	B ₃	C ₂	D ₁			

$$273.2 = 100.0 + 89.2 + 84.0$$

$$228.6 = 89.2 + 74.4 + 65.0$$

注释：数据分析

- 1) 根据综合评分的结果，直观上第1号试验的分数最高，应进一步分析它是不是最好的试验方案；
- 2) 通过直观分析法可以得知，最好的试验方案是A₁B₃C₂D₁。A、D两个因素的极差都很大，是对试验影响较大的两个因素；
- 3) 分析出来的最好方案，在已经做过的9个试验中是没有的。可以按这个方案再试验一次，看能不能得出比第一号试验更好的结果，从而确定出真正最好的试验方案；

评分标准：

$$\text{总分} = 4 \times \text{纯度} + 1 \times \text{回收率}$$

评分标准根据指标的重要性加权。



(3) 均匀设计优选法

均匀设计 (Uniform Design) 是由我国数学家方开泰将数论应用于试验设计而创造出的一种适应于多因素、多水平试验的试验设计方法。

特点：不考虑数据整齐可比性，而是试验点在试验范围内充分均衡分散

均匀设计与正交设计的不同之处：

- 正交设计优选法 **数据的均衡分布** 数据整齐可比，数据量大，实验工作量多
- 均匀设计优选法 **实验点的均衡分布** 不强调数据整齐可比，数据量可调少，实验工作量少
比如各个因素的水平数可根据情况不一致，减少不必要实验。



(4) 单纯形优化法

单纯形优化法，也叫改进单纯形法。

单纯形法的基本原理是在一个单纯形的各顶点的条件下安排试验，比较其试验结果，找到最坏的试验点，弃掉最坏点，并取其反射点构成新的单纯形，再按新试验点（反射点）条件进行试验，再经比较试验结果，找出最坏试验结果的试验点，弃掉最坏点，如此往复达到最优化条件。

特点：逐步优化

制药工艺的中试研究



武汉大学
Wuhan University

中试是从实验室工艺过渡到工业生产间的桥梁和纽带，是工艺开发的关键。

中试生产是小试的扩大，是工业化生产的缩影，应在工厂或专门的中试车间进行。



IKA中试车间与设备



中试研究的作用

中试的主要作用

(1) 验证、完善实验室工艺所确定的反应条件

比实验室规模大50-100倍，反应时间长度、加料速度等的调整

(2) 研究确定工业化生产所需设备的结构、材质、安装和车间布置

挑选工业生产所用的反应器类型、材质、以及车间布局

(3) 为临床前研究和临床试验提供一定量的样品

临床试验样品规模2-10kg，适用于中试生产



中试的主要方法

中试放大主要包括经验放大法、相似放大法和数学模拟放大法。

中试放大的研究内容：

- (1) 生产工艺路线的复审
- (2) 设备材质与型式的选择
- (3) 搅拌器型式与搅拌速度的考查
- (4) 反应条件的进一步研究
- (5) 工艺流程与操作方法的确定
- (6) 原辅材料和中间体的质量控制

GMP、药典标准

制药工业
应用多

单元操作
的放大

发展方向

需要考虑单元反应与单
元操作的概念

化学制药过程试剂是按预定路线从原料得到产品的一系列单元反应与单元操作的有机组合。

□化学**单元反应**，也叫单元反应或者单元过程，是总结各种化学工业生产过程得出的具有**共同化学变化**特点的基本过程。

单元反应主要包括氧化、还原、氢化、脱氢、水解、水合、脱水、卤化、硝化、磺化、胺化、烷基化、酯化、碱溶、脱烷基、聚合、缩聚、催化等。

单元反应具有**化学变化**的特点，其中反应速度起着非常重要的作用。

□化工**单元操作**是在化学工业生产中具有**共同的物理变化**特点的基本操作。

单元操作则主要包括离心、过滤、干燥、减压蒸馏、精馏、洗涤等，这些物理变化。

单元操作是具有共同的**物理变化**特点，主要包括三传（比如物料的转移和产物的分离纯化）。

单元操作分为以下几类：

- 流体输送过程：流体输送、过滤、固体流态化等
- 传热过程：换热、液化、冷冻等
- 传质过程：气体吸收、吸附、萃取、蒸馏、干燥等
- 机械操作：固体输送、破碎和粉碎、筛分等

■ 单元操作是设备设计的基础。

设计单元操作从三大守恒（质量守恒、热量守恒和能量守恒）开始，先写下各组分对应传递量的守恒方程，再解方程组得到需要的设计参数，通常会得到一个范围，然后从中选取最优的方案并设计设备。

单元反应和操作组成中试生产环节



武汉大学
Wuhan University

完整的化学药物生产过程包括了许多相互关联的环节,但总体是以药物的合成工艺路线为核心,由合成工艺路线设计若干单元反应及相关单元操作组成生产工艺流程,最后根据工艺流程框图挑选设备,设计设备流程图。

中试流程:

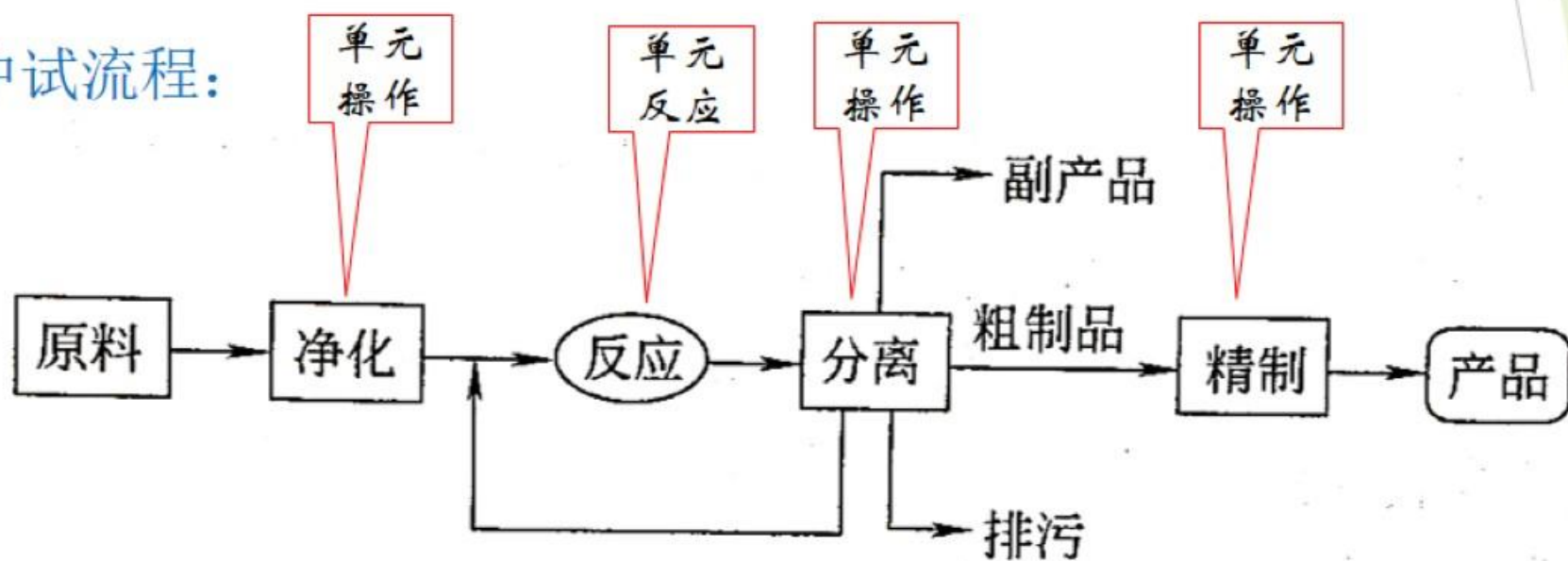


图 2-4 化学制药过程

所有单元操作过程都包括三传（质量动量热量）
（物料转移，热量传送、动能传递）



三传一反的化工概念

三传为动量传递、热量传递和质量传递，一反为化学反应过程。简称为三传一反。

- 动量传递指流体输送、过滤、沉降、固体流态化等，遵循流体动力学基本规律；
- 热量传递指加热、冷却、蒸发、冷凝等，遵循热量守恒基本规律；
- 质量传递指蒸馏、吸收、萃取、干燥等，遵循质量守恒基本规律。

传递过程是单元操作的理论基础；工艺化学反应是单元反应的基础。

阿司匹林中试-案例分析



武汉大学
Wuhan University

阿司匹林是一种传统的解热镇痛药，近年来发现其对血栓的形成也有一定的预防作用，因而也可用作抗血栓药。

阿司匹林的合成工艺路线：

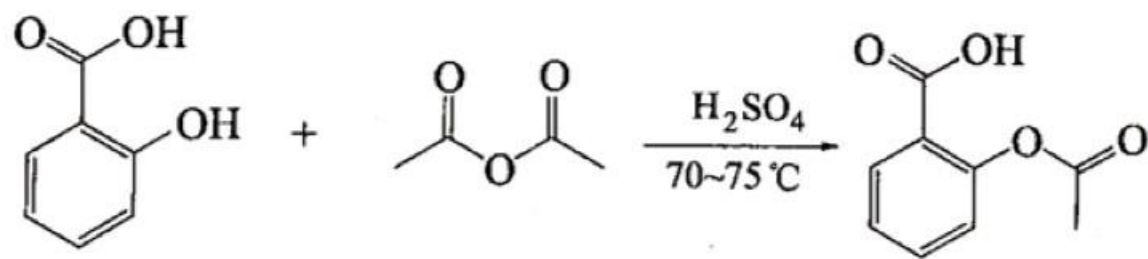


图 2-5 阿司匹林的合成路线

阿司匹林制备过程的化学反应较为简单，用醋酐作乙酰化试剂对水杨酸进行酰化反应即可得到产品。



阿司匹林的中试-案例分析

中试时的具体过程:

在反应罐中加入计量的醋酐、总量三分之二的水杨酸及催化剂浓硫酸，搅拌。



利用反应罐夹套内通入的水蒸气加热，使在70~75℃下反应40~60min。



向夹套内通入冷却水缓慢降温至55℃，加入剩余三分之一的水杨酸，再升温至70~75℃保温反应1h。



取样检查游离水杨酸含量 $\leq 0.15\%$ 后，可停止反应。



缓慢降温至50℃，将计量的阿司匹林结晶母液泵入反应罐，保温30min。



将混合料液转移入结晶釜，用冷冻盐水冷却使其缓慢降温至15~18℃，析出结晶。



将悬浊物料放入离心机进行甩滤，滤得的固体用水洗，甩干。



转移到气流干燥器中于65~70℃进行干燥。



从旋风分离器中收集得到的固体，再经过筛机筛分除去较大的颗粒。

如果未达终点可延长反应时间或补加醋酐使其达到终点。



固体经检验合格后按25kg/桶进行包装，得到阿司匹林原料药成品

实际的中试过程考虑因素:

- 核心反应过程
- 供热和冷却系统
- 产品的重结晶和干燥
- 母液的回收和利用
- 产品的包装
- 原料及成品的质量检验



阿司匹林的中试-案例分析

将以上这些过程用框图的形式进行简化，就可以得到一个完整的阿司匹林生产工艺流程框图。

工艺流程框图

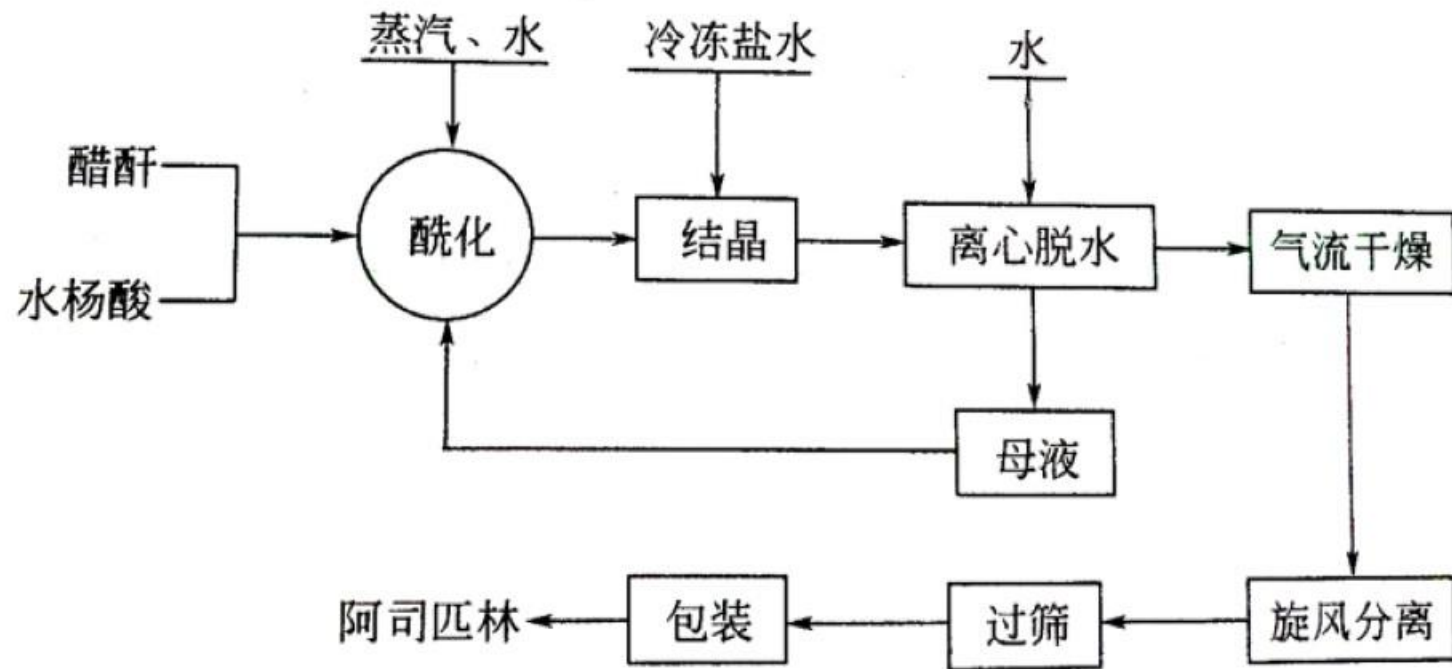


图 2-6 阿司匹林生产工艺流程框图

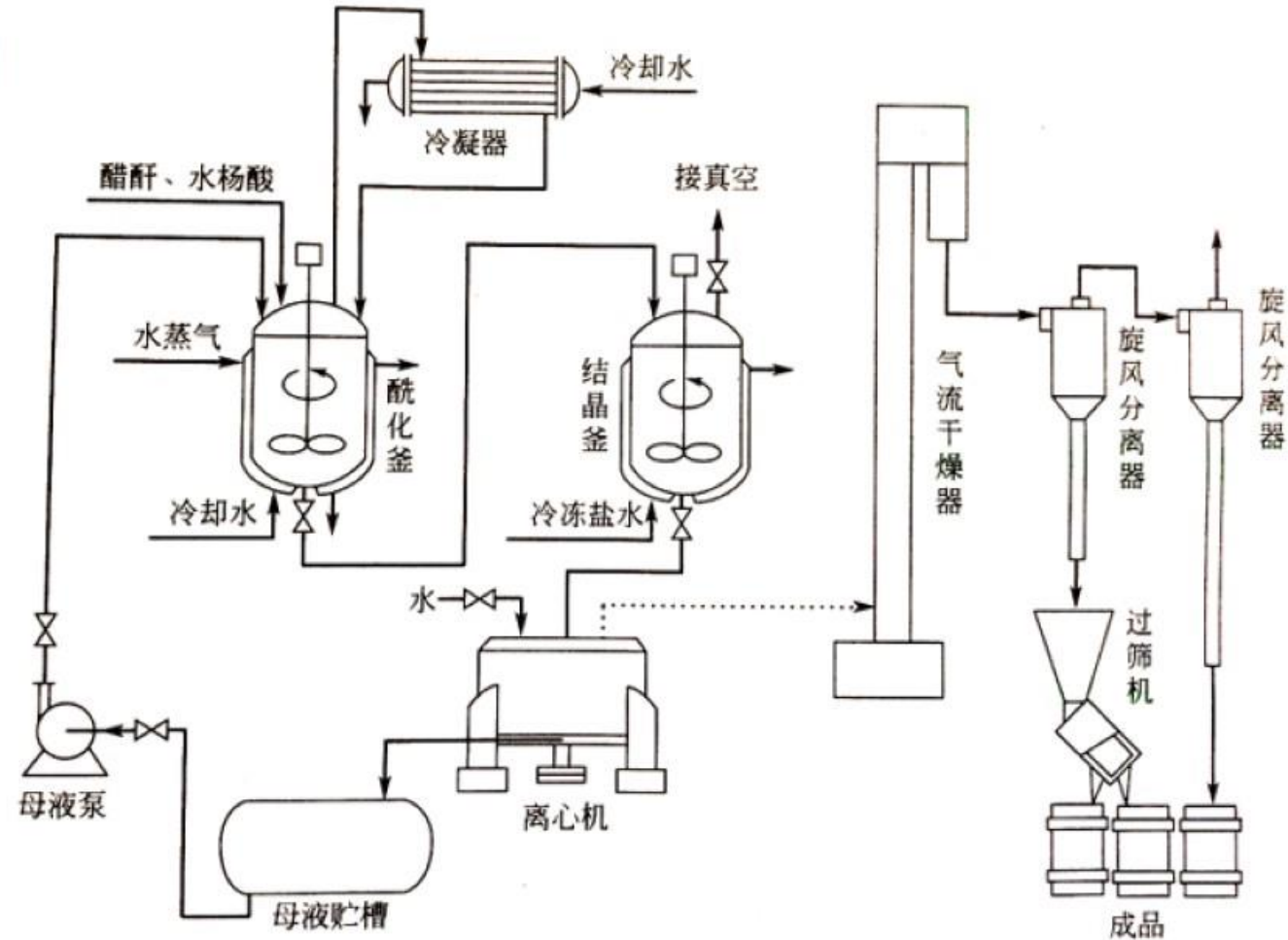
工艺流程图就是将合成工艺拆分为多个单元反应和单元操作。



阿司匹林的中试-案例分析

在工艺流程框图的基础上进行细化，将不同的反应设备和分离设备等用图例进行表示，并将设备间的物料流向完整地表示出来，就得到了阿司匹林的生产工艺设备流程图。

设备流程图



设备流程图
比工艺流程图更
接近大试和工业
生产布局。

图 2-7 阿司匹林生产工艺设备流程图

阿司匹林的中试-案例分析



武汉大学
Wuhan University

设备



中试到大试的过度工作

还需完成大量的计算和设计工作。

- 包括物料衡算、能量衡算、
- 工艺流程设计及优化、
- 反应器的选型及设计、
- 车间布置和管道设计、
- 非工艺设计等诸多环节

重点： 设备 和 传递过程

工艺、设备和传递的关系



化学药品的生产有赖于工艺与设备两方面的因素。

- 根据工艺的需要来设计和选取相应的反应设备，根据工艺选设备
- 在工业化的反应设备上优化，得到的最佳工艺条件。根据设备条件，改变工艺

工艺和设备是相互联系、相互制约的关系。

工业规模的化学反应过程可以看成是具有一定反应特性的物料在具有一定传递特性的**设备中进行化学转变**的过程。

产品收率和成本的高低：

取决于反应本身的特性 $\longrightarrow$ 工艺先进性

取决于反应设备的特性 $\longrightarrow$ 传递效率、节能性

传递过程包括了**质量、热量和动量**的传递（三传）。

第二节 中试与常用工艺设备

反应器



武汉大学
Wuhan University

化学反应器 (chemical reactor)，化学制药业主要是合成反应器。

常见合成方式与合成反应器：



0.3 升

反应容器

小试



30 升

简单的质传，热传

中试



3000 升

质传，热传，物料输送

工业生产



反应器的基本类型

按物料的聚集状态：

- 均相反应器
- 非均相反应器

按反应器结构：

- 釜式反应器、
- 管式反应器、
- 塔式反应器、
- 固定床反应器、
- 流化床反应器

按操作方式：

- 间歇操作反应器
- 连续操作反应器
 - 连续操作的管式反应器
 - 连续操作的搅拌釜

反应器结构



武汉大学
Wuhan University



釜式反应器



管式反应器



塔式反应器



气-固反应
固定床反应器



气-固反应
流化床反应器



综合结构和操作方式来分类：

间歇操作的搅拌釜

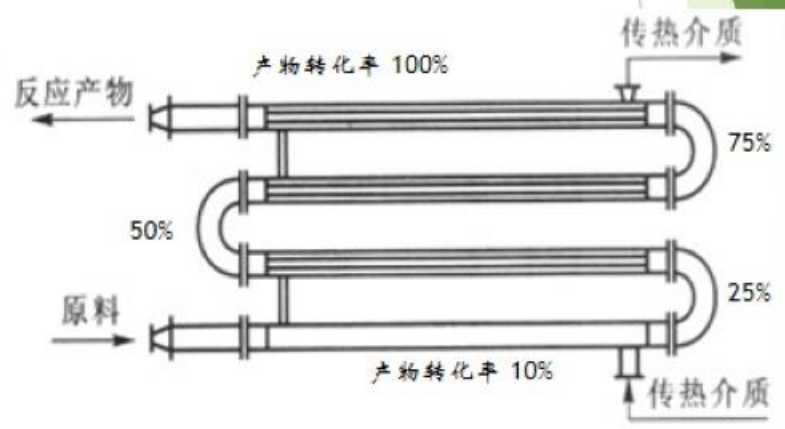
制药业最常见反应器

周期性操作，物料一次加入。 反应方式和操作方式类似实验室反应瓶

连续操作的管式反应器

从反应器的一端加入反应物，从另一端引出反应产物

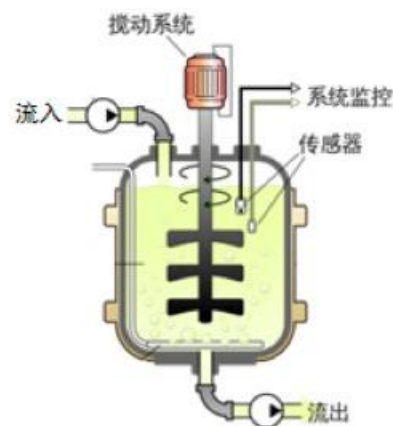
各个管段反应物和产物浓度不同。



连续操作的搅拌釜

物料连续加入，产物连续流出

釜内反应温度、浓度都恒定不变



这类反应釜一般容积非常大，反应物在釜内浓度低，但是釜中滞留时间长。

间歇搅拌釜式反应器



武汉大学
Wuhan University

釜式反应器的结构：

- 壳体、
- 搅拌装置、
- 轴封、
- 换热装置

实验室反应装置

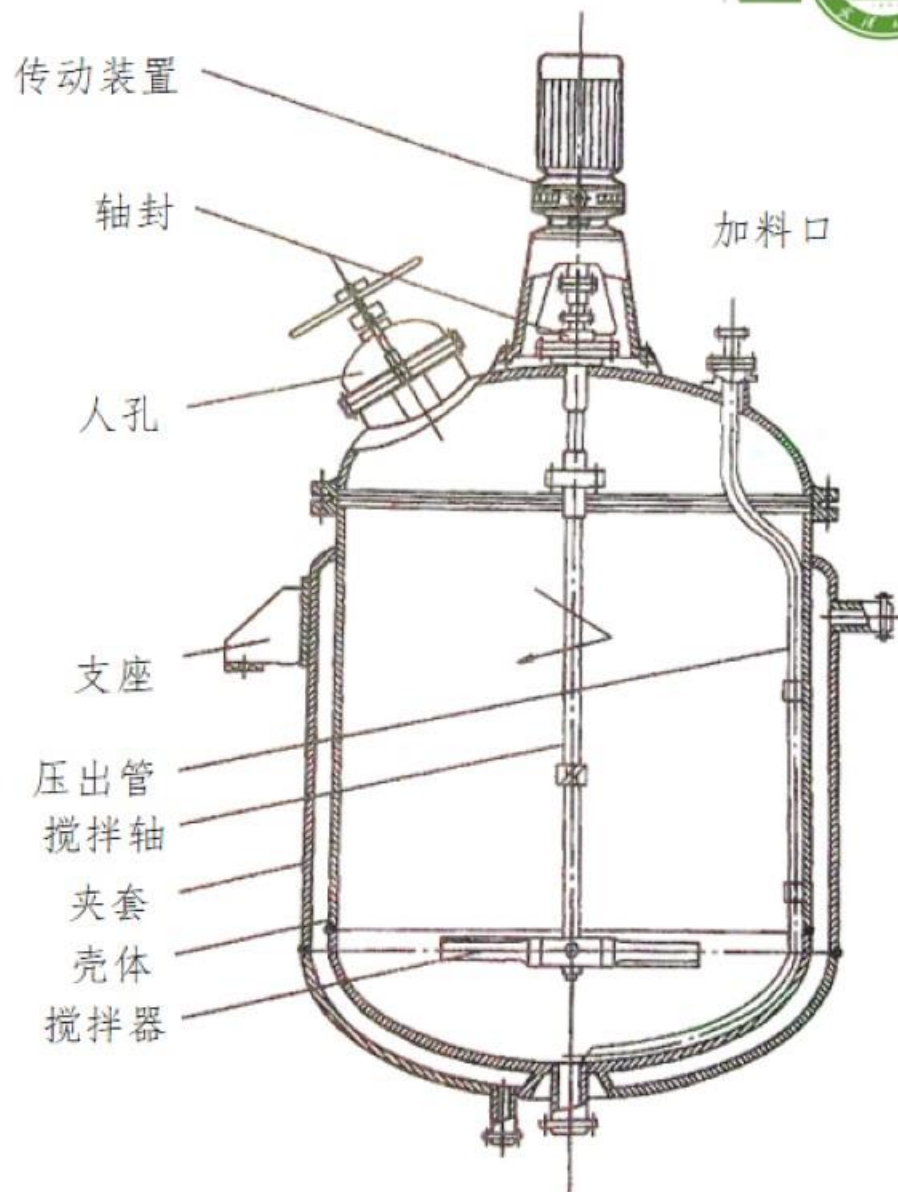


图 2-8 搅拌釜式反应器结构示意图

搅拌釜壳体



武汉大学
Wuhan University

材质：容器钢、铸铁、不锈钢、玻璃

内衬：橡胶、搪玻璃、聚四氟乙烯等耐腐蚀材料

容器钢：制造工艺简单，便宜，但不耐酸性介质腐蚀

铸铁：卤化反应、硝化反应、磺化反应等反应常用

不锈钢：比容器钢耐酸、可抛光

将常见于中试反应釜

玻璃或者搪玻璃：耐腐蚀，耐高温，不抗冲击力

常见



反应釜搅拌装置



武汉大学
Wuhan University



搅拌器直径仅占釜直径的 $1/3-1/2$



小直径高转速搅拌器

推进式搅拌器、
涡轮式搅拌器、

低黏度液体

大直径低转速搅拌器

桨式搅拌器、
锚式和框式搅拌器
螺带式搅拌器

高黏度液体或者结晶

搅拌器直径占釜直径的 $2/3$ 以上



常见的搅拌器



武汉大学
Wuhan University



桨式



齿片式



弯叶开启涡轮



锚式



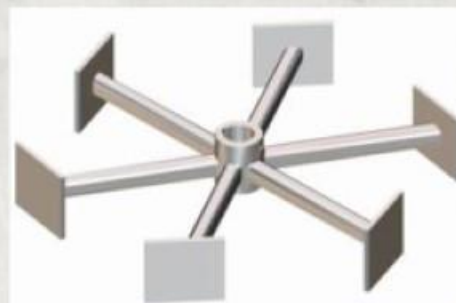
框式



螺带式



螺杆式



布鲁马金式



折叶开启涡轮



弯叶圆盘涡轮



推进式



平直叶圆盘涡轮

常见搅拌器的鉴别



武汉大学
Wuhan University

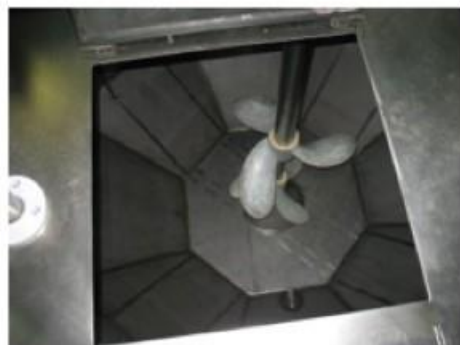
桨式搅拌器：浆状二叶片

推进式搅拌器：一般三叶片，形状类似船只的螺旋桨，圆形叶片

涡轮式搅拌器：一般四个叶片以上，类似飞机的涡轮发动机的多叶片结构，分为开启涡轮和圆盘涡轮。圆盘涡轮为气体反应而设计，圆盘结构可以逗留气体，有利于气体在溶液中反应。比如催化加氢反应。

螺带式搅拌器：特别适合固态颗粒较多的混合。

搅拌机



推进式



推进式



桨式



框式



框式



锚式



螺带式

不同的搅拌器具有不同的混合模式



武汉大学
Wuhan University

搅拌器的流体力学视频



各种搅拌器搅拌效果动画

优缺点:

轴封	• 填料密封	前者成本低、结构简单、使用方便，但需经常调解和更换；
	• 机械密封	摩擦面大、结构复杂、维护不便、成本不高，密封效果一般。
	• 磁力传动密封	将动密封转为静密封，实现零泄漏，造价高且维护不便。 以磁力代替弹性元件的弹性力设计得较小，（仅为普通弹簧加载端面密封的25%-50%），密封装置工作能力（温度、压差）较高，工作可靠，磨损低，寿命长。

适用条件:

轴封	• 填料密封	一般反应器，不能使用压力
	• 机械密封	适用于高转速、轴封泄漏要求较低，使用压力不高
	• 磁力传动密封	适用于轴封泄漏要求非常高，一般高压

高温高压反应需特殊反应器，投入成本高



填料密封、机械密封与磁力传动密封

- 填料密封



密封圈



alib888.com.cn

生料带



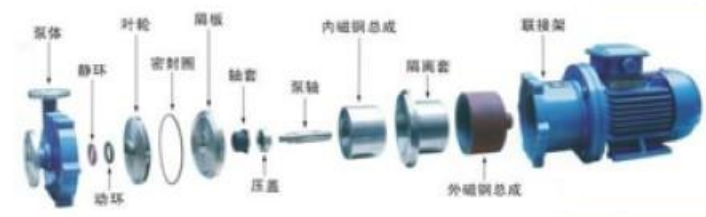
密封绳

- 机械密封



弹簧机械密封

- 磁力传动密封



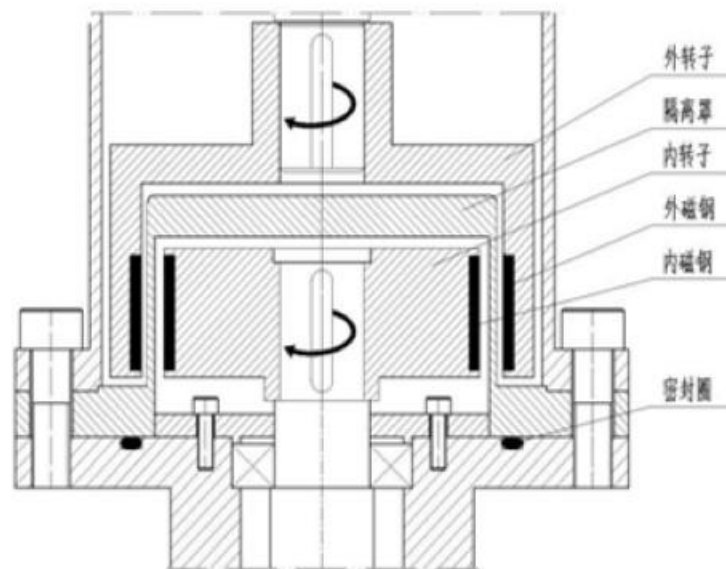
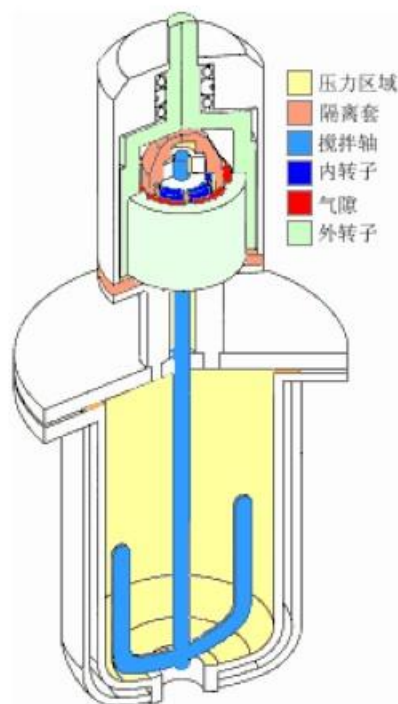
磁力密封配件图

磁力传动密封示意图

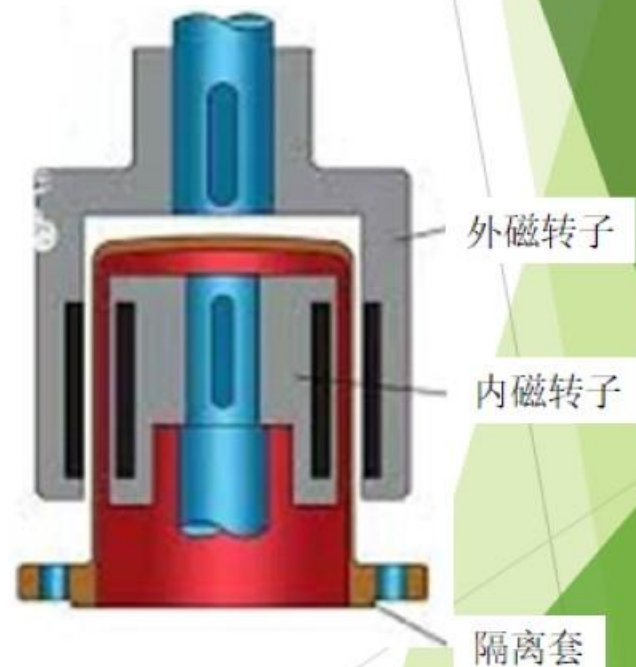


武汉大学
Wuhan University

磁力介导的非接触式传动



磁力传动结构示意和“静密封”结构原理

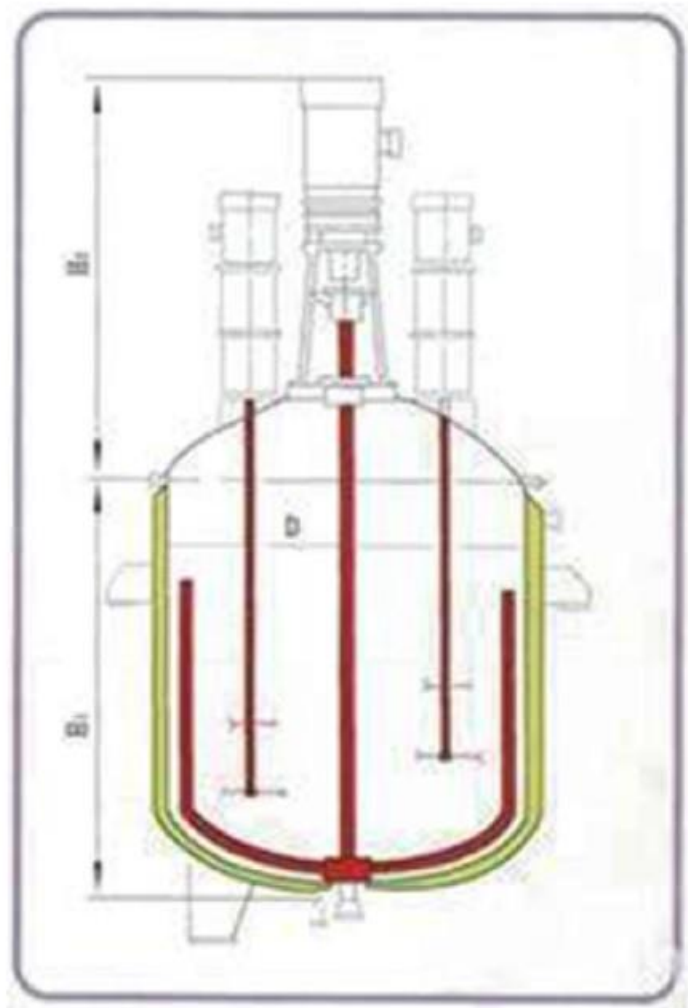


多轴反应釜



武汉大学
Wuhan University

超大容量反应釜，为实现反应溶液的充分搅拌，采用多轴搅拌



反应釜的换热装置

反应釜的换热装置是用来**加热**或**冷却**反应物料，使之符合工艺要求温度条件的设备。

结构型式主要有夹套式、蛇管式、列管式、外部循环式等，也可直接用火焰或电感加热。但是制药工艺生产中一般禁止接触明火或电流。

夹套式和**蛇管式**在化学制药工业中应用最为普遍。夹套换热装置成本低，所以一般的反应釜都带有夹套装置，可以采用**蒸汽加热**反应物料或**冷却液体**来给反应体系降温



夹套式和蛇管式反应釜

夹套式

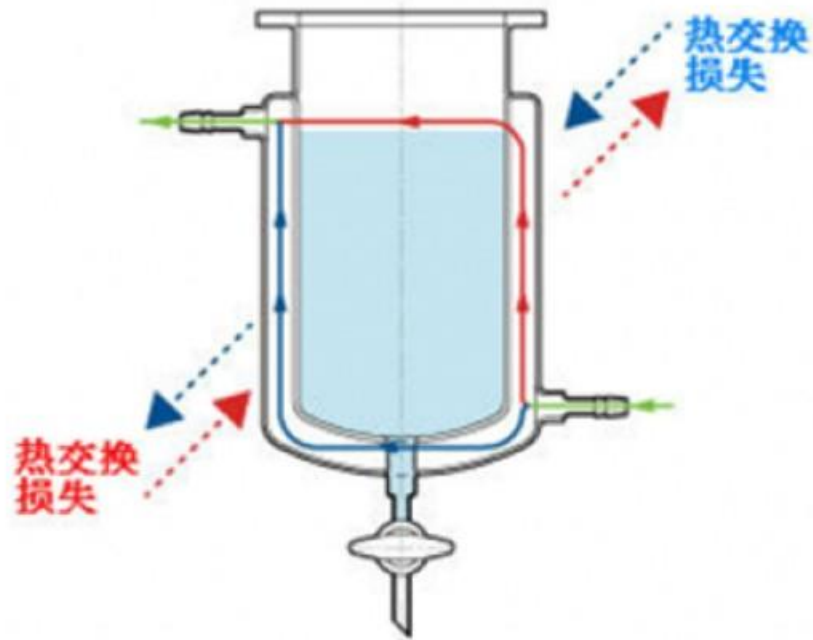


蛇管式



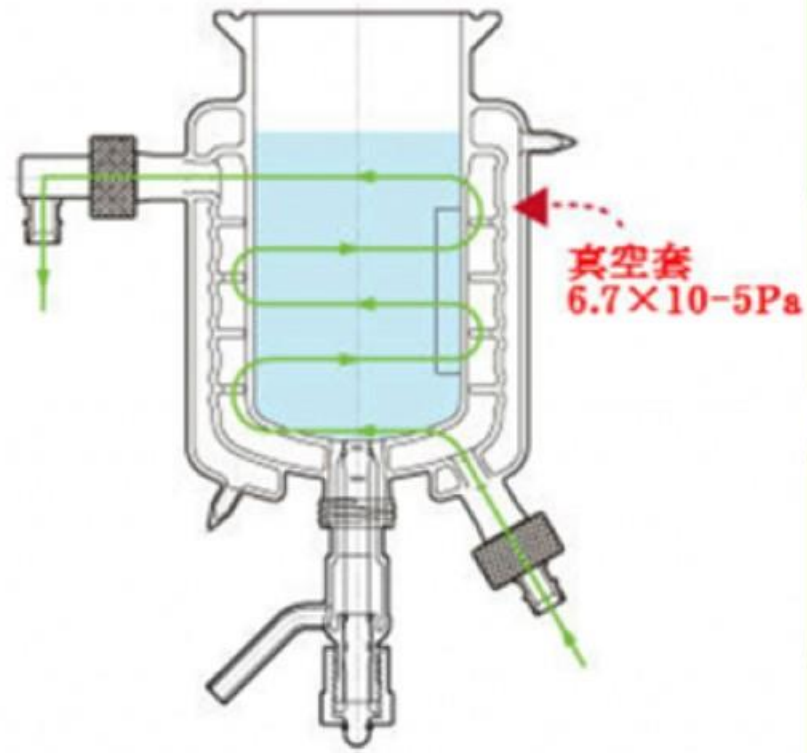


夹套式与蛇管式反应釜工作方式比较



夹套式

成本低
换热不均匀



蛇管式

成本高
换热易控

反应淬灭



武汉大学
Wuhan University

淬灭即向反应体系中加入某些物质，或者将反应液转移到另一体系中以中和体系中的活性成分，使反应终止，防止或者减少产物的分解、副产物的生成。

酸碱性的反应液	先中和到接近中性后再进行后续的操作，
金属钠、格氏试剂等的反应	先将未反应完的活性试剂灭活（禁止用水）
高温、高压反应	先降温、降压
光化学或者自由基反应	淬灭剂

工业生产中淬灭操作要缓慢，注意反应放热、排气



化学制药过程中的分离技术与设备

大多数有机反应有各种副产物产生，另外也很难进行彻底，因此药物合成反应结束时的反应混合物成分非常复杂。

从终止反应到从自反应体系中分离得到粗产物所进行的操作称为反应的后处理。

对粗产物进行提纯，得到质量合格的产物的过程称为纯化。

反应后处理方法有猝灭、萃取、除去金属和金属离子、活性炭处理、过滤、浓缩等。

分离技术分为机械分离和传质分离：

非均相分离，如
固液分离

前者包括过滤、重力沉降、离心沉降等，后者包括精馏、萃取、结晶、吸附、离子交换等。

均相分离，如从混合
溶液中分离产物

萃取操作



武汉大学
Wuhan University

萃取是常用的初步去除杂质的方法，它是利用化合物在两种互不相溶的溶剂中溶解度或分配系数的不同，使化合物从一种溶剂中转移到另一种溶剂中而提取出来的方法。

水相和有机相间进行萃取

萃取溶剂极性大小顺序如下：

石油醚、己烷 < 四氯化碳 < 苯 < 乙醚 < 三氯甲烷 < 乙酸乙酯 < 正丁醇



实验室萃取用分液漏斗



轻液

重液



萃取设备



武汉大学
Wuhan University

萃取设备有混合澄清槽、萃取塔、离心萃取器。

混合澄清槽



经典萃取设备，占地面积大

萃取塔

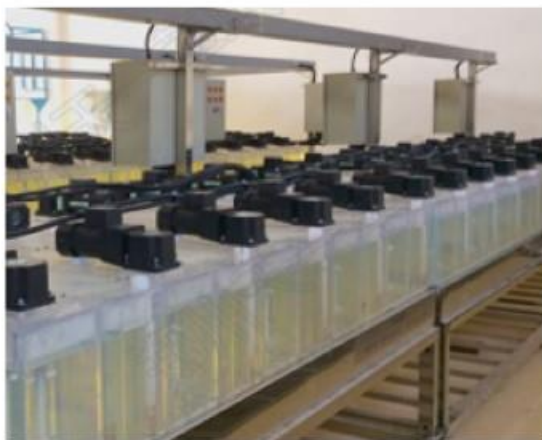


经济性高，高度高

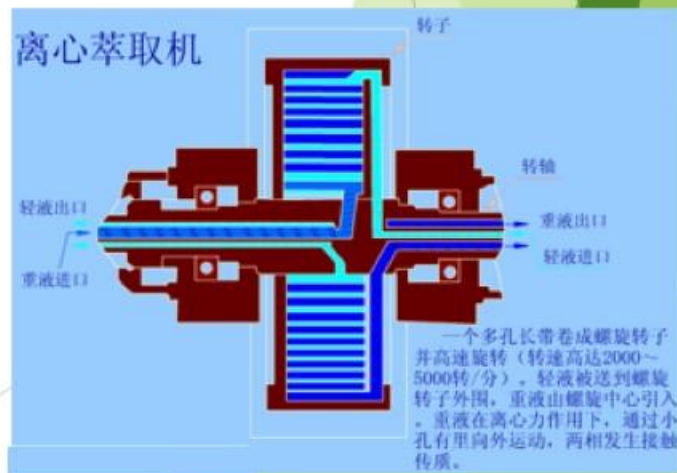
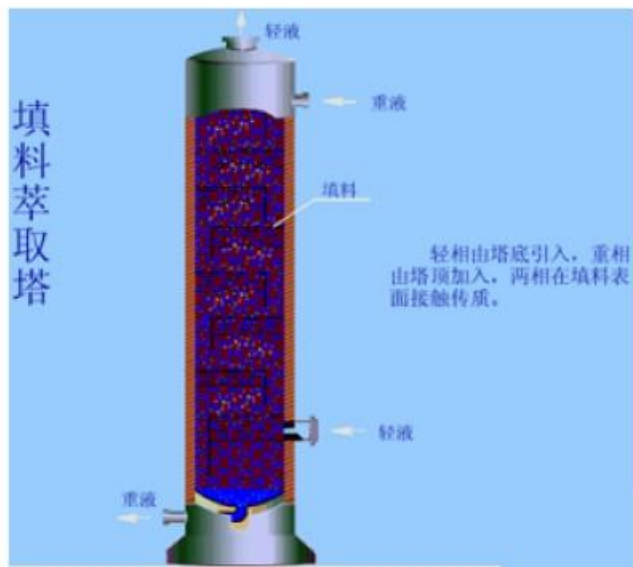
离心萃取器



新型高效分离技术、设备体积小，
自动化程度高



中试实验萃取槽



过滤操作



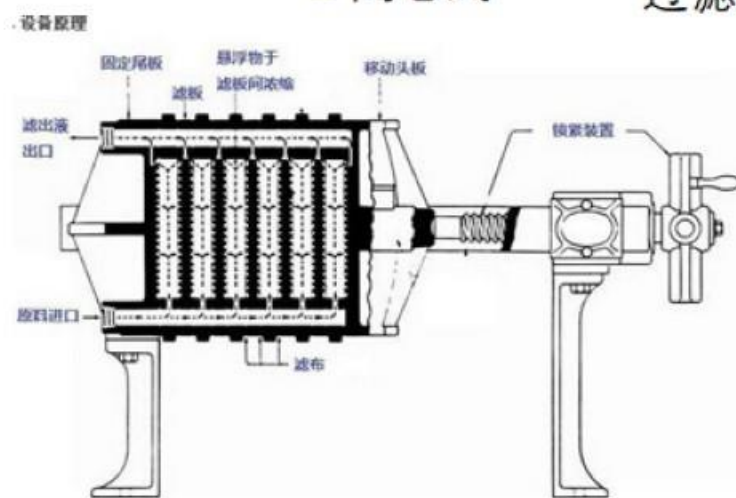
武汉大学
Wuhan University

过滤是实现固液分离的一种重要方法，是在推动力的作用下通过多孔介质的作用从流体中分离出固体颗粒的操作过程。

从溶液中除去不溶性的杂质
从溶液中收集得到固体的产品

过滤的推动力：重力、压力差、真空或离心力，

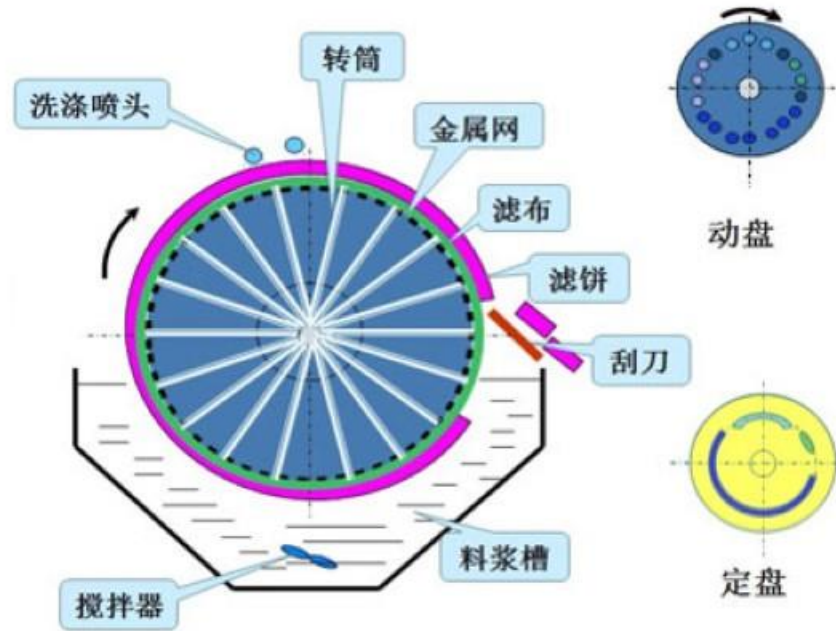
过滤设备	加压式	板框压滤机
	真空式	转筒真空过滤机
	离心式	过滤式离心机和沉降式离心机



板框压滤机



转筒真空过滤机



真空过滤机结构示意图



转筒真空过滤机



武汉大学
Wuhan University

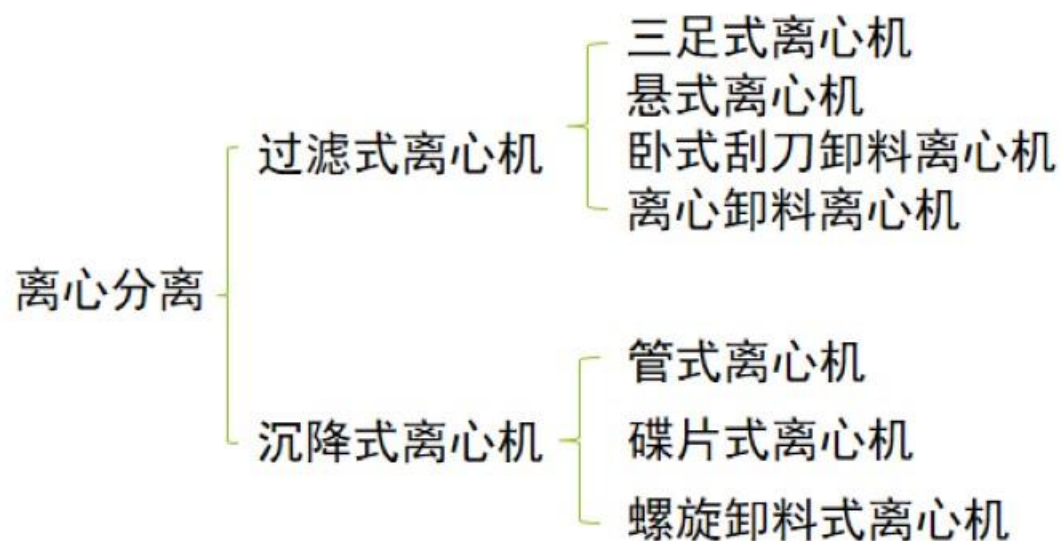
真空过滤机工作视频

<https://v.qq.com/x/page/l03294znsdx.html>

离心式分离



离心分离是通过离心机的高速运转，使离心加速度超过重力加速度的成百上千倍，从而使沉降速度增加，最终加速溶液中固体的沉淀并分离的一种方法。



三足式离心过滤机

三足式离心机属于滤网型、间歇转篮式，是制药工业中最常用的过滤式离心设备。

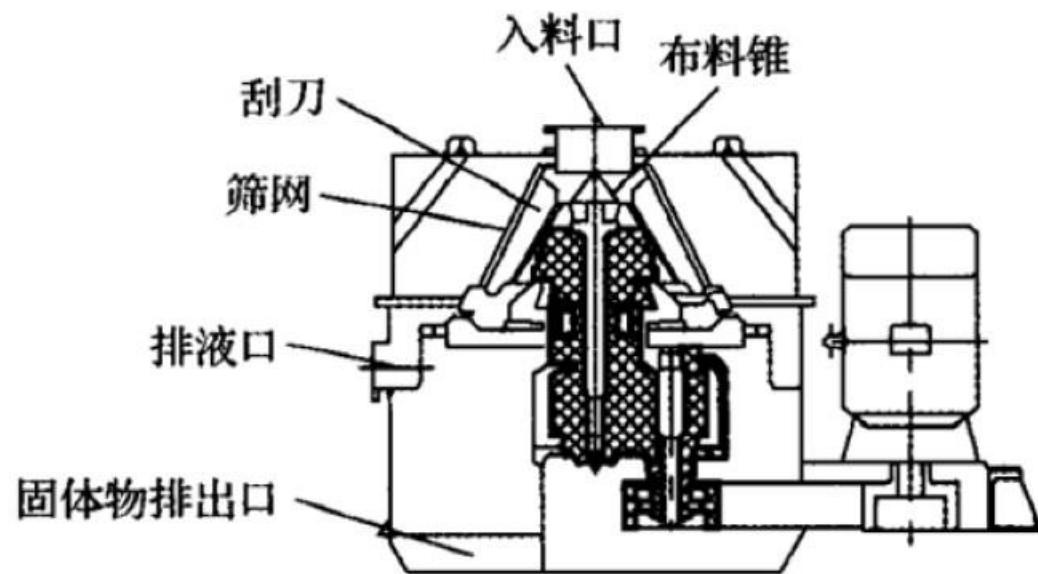
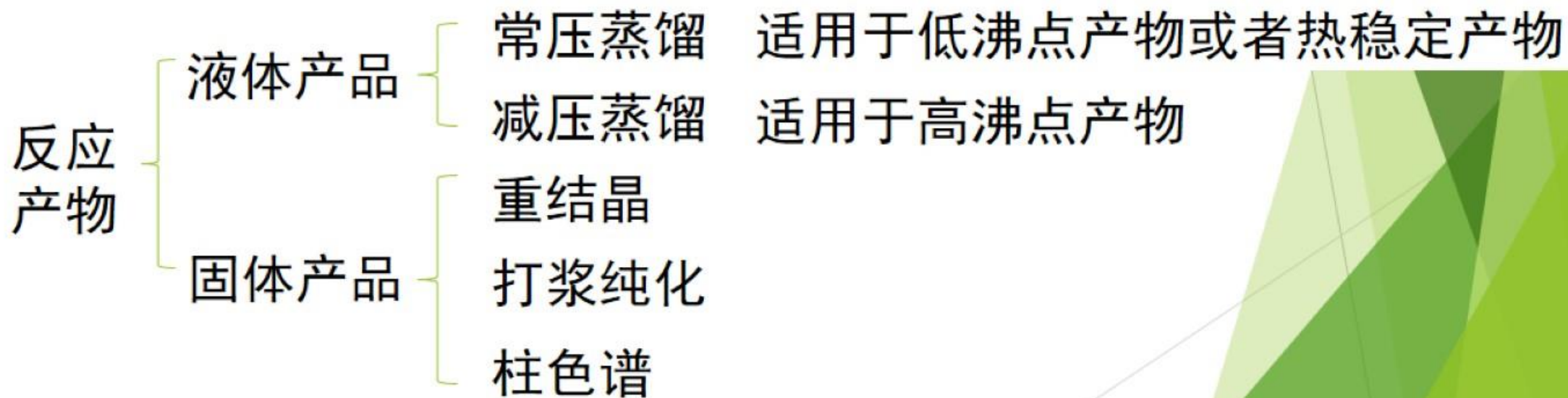


图2 立式离心机工作原理示意



纯化是从反应后处理后的粗产品得到达到相应的质量要求反应产物。

常用纯化工艺方法分蒸馏、结晶和柱色谱。



蒸馏操作



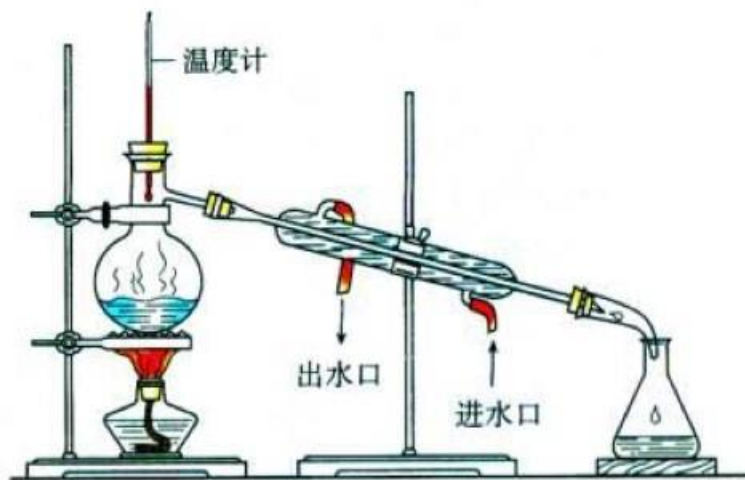
武汉大学
Wuhan University

蒸馏是分离液体混合物的典型单元操作。

这种操作是将液体混合物部分汽化，利用其中各组分挥发度不同的特性而达到分离的目的，这种分离是通过液相和汽相间的质量传递来实现的。

常压蒸馏所需温度较高、时间长，适合对热稳定的产物的分离纯化。

减压蒸馏是提纯高沸点液体或低熔点化合物的常用方法。



实验室搭建蒸馏装置

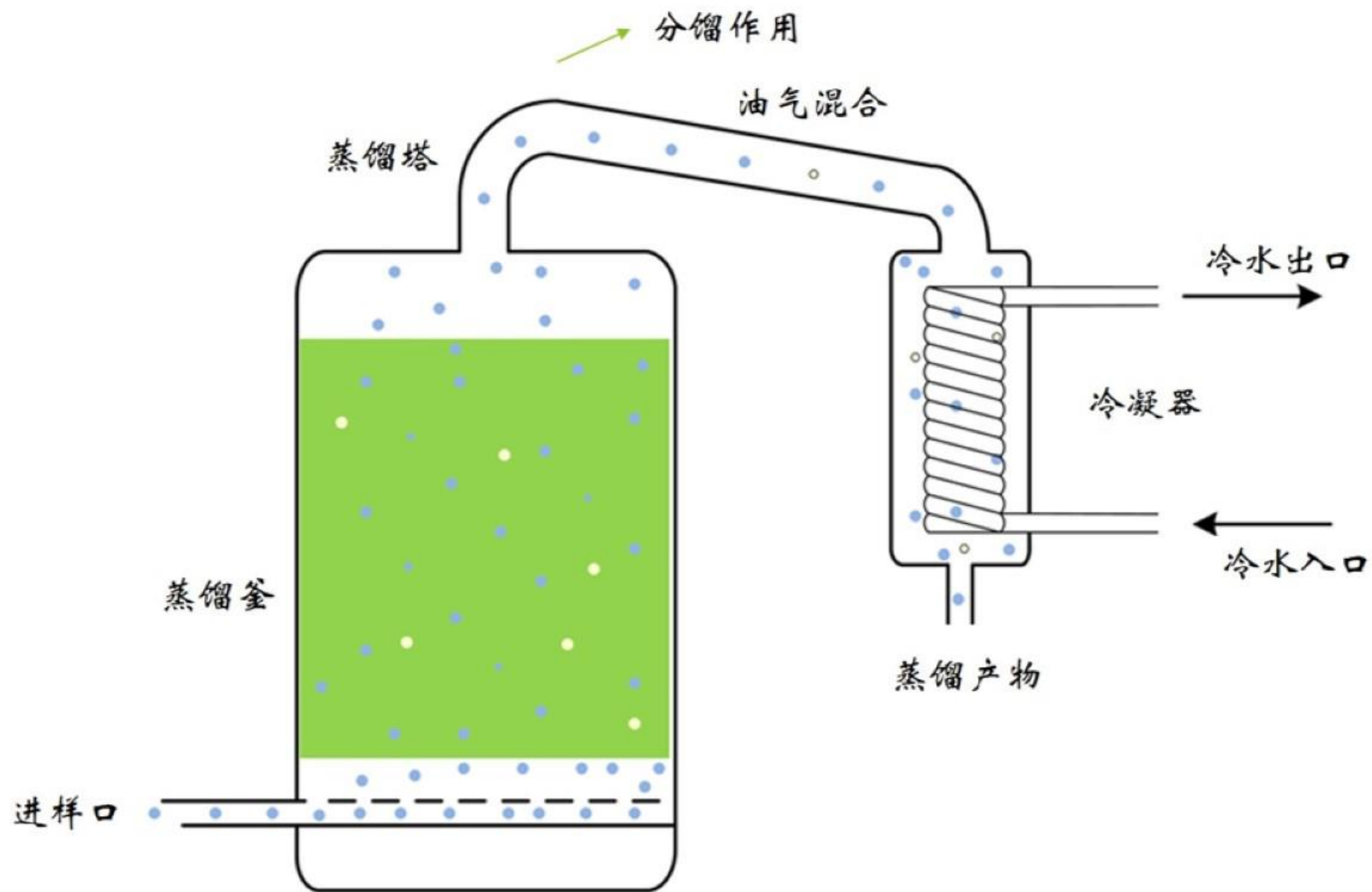


旋转蒸发仪

工业蒸馏装置



武汉大学
Wuhan University



工业蒸馏装置实图



武汉大学
Wuhan University



小型蒸馏装置



中型蒸馏装置



大型山崎蒸馏装置



分子蒸馏

分子蒸馏是一种在极高真空度下操作的蒸馏方法，它不是依靠成分的沸点差进行分离，而是利用不同种类分子逸出蒸发表面后的平均自由程不同的性质而实现分离。

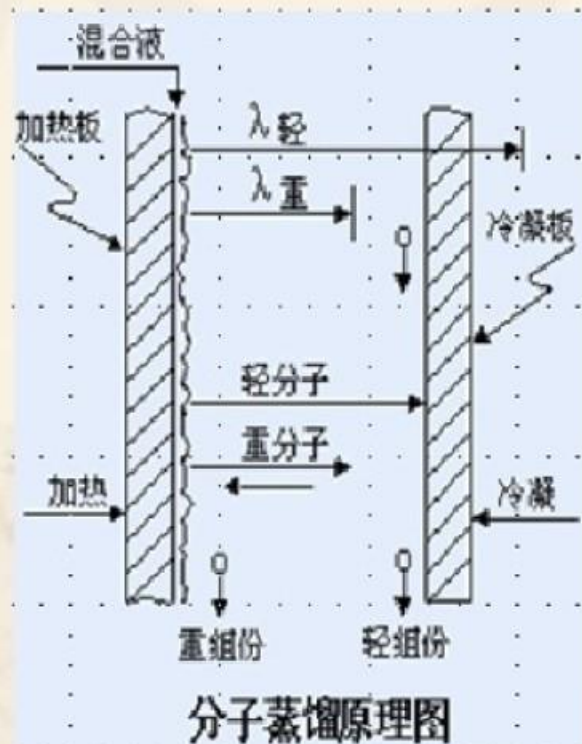
1. 液体混合物沿加热板流动并被加热

2. 轻、重分子会逸出液面而进入气相

3. 由于轻、重分子的自由程不同

4. 轻分子达到冷凝板被冷凝排出；
重分子达不到冷凝板沿混合液排出

分子运动自由程（用 λ 表示）：一个分子相邻两次碰撞之间所走的路程。

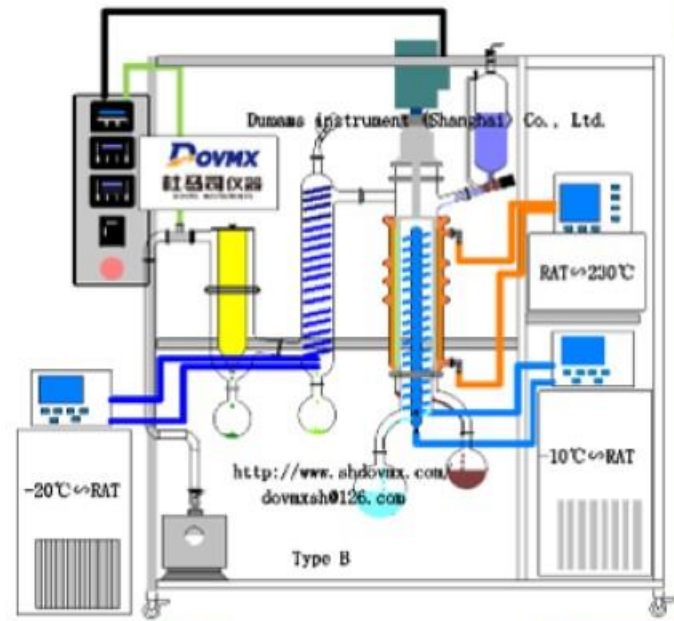


分子蒸馏器/短程蒸馏器

设备结构复杂，需要高真空，价格贵，适宜高附加值原料药工艺。



工业中型



示意图



实验室小型

易操作，
可大量。

重结晶是制药工业中最常用的固体产物纯化方法，它利用不同物质在某一种溶剂中的溶解度不同，且产物的溶解度随着温度的变化而变化的性质来达到产物与其他杂质分离的目的。

一般情况下是使被提纯物质从过饱和溶液中析出，而杂质全部或大部分仍留在溶液中。

“相似相溶”的原理：

极性物质易溶于极性溶剂，而非极性产品溶于非极性溶剂。

工业重结晶装置：

- 冷却结晶器、
- 蒸发结晶器、
- 真空结晶器、
- 盐析结晶器。

将待纯化产品加入某一溶剂中加热至溶清后再降温析晶的过程称为冷却结晶。

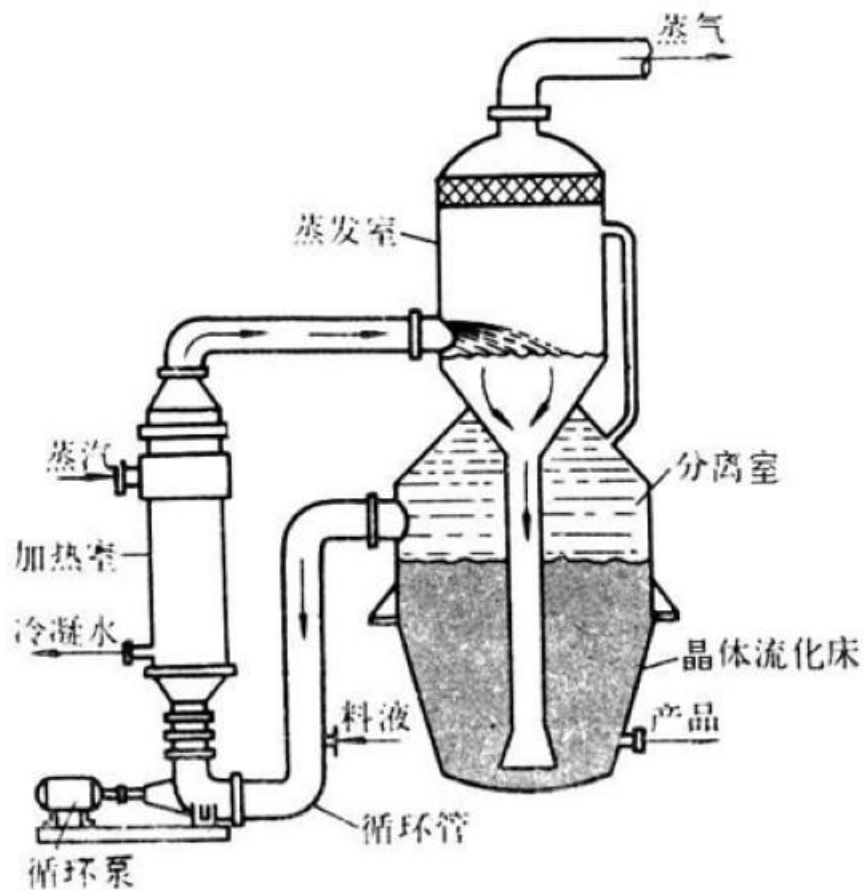
将待纯化产品溶解后自然挥发或蒸除大部分溶剂以析出产品的过程。

在真空下同时进行溶剂绝热蒸发和溶液冷却，使溶液过饱和并结晶。

将待纯化产品在溶解状态下成盐后再解离，或改变产品盐基用以去除大部分杂质的操作。

奥斯陆蒸发结晶器

奥斯陆蒸发结晶器也称OSLO型结晶器. 主要分为蒸发式OSLO结晶器和冷却式OSLO结晶器两大类, 广泛应用于食品、医药、化工行业对晶体粒度要求高的物料晶体的结晶。



奥斯陆 (OSLO) 型蒸发结晶器



打浆纯化

固体产品 { 重结晶
打浆纯化
柱色谱

打浆纯化指固体产物在没有完全溶解的状态下在溶剂里搅拌，然后过滤，除去杂质。

一般选择产品的不良溶剂，杂质的良溶剂。

作用

利用了固体在溶液中溶解-析出的动态平衡。

- 可以洗掉产物中的杂质，尤其是吸附在晶体表面的杂质；
- 可以除去固体样品中一些高沸点、难挥发的溶剂

总结

相对于重结晶，打浆只是个洗涤的过程，产品纯度不够高，工艺放大时重复性较差，但是劳动强度比重结晶低，有时可替代重结晶。

是实验室常用的分离纯化方法，在规模化生产中，如果常用的提纯方法不能达到质量要求而产品的附加值又比较高时，也可考虑用柱色谱进行产品的纯化。

利用吸附剂对混合物中各组分吸附能力的差异实现对组分的分离。

最常用吸附剂：硅胶、氧化铝和各种树脂。

柱色谱重要概念：

分离度：物质在色谱柱中分离效能情况。

长径比：色谱柱的长度和直径比例。

塔板数（简称柱效）：色谱的柱效参数之一。

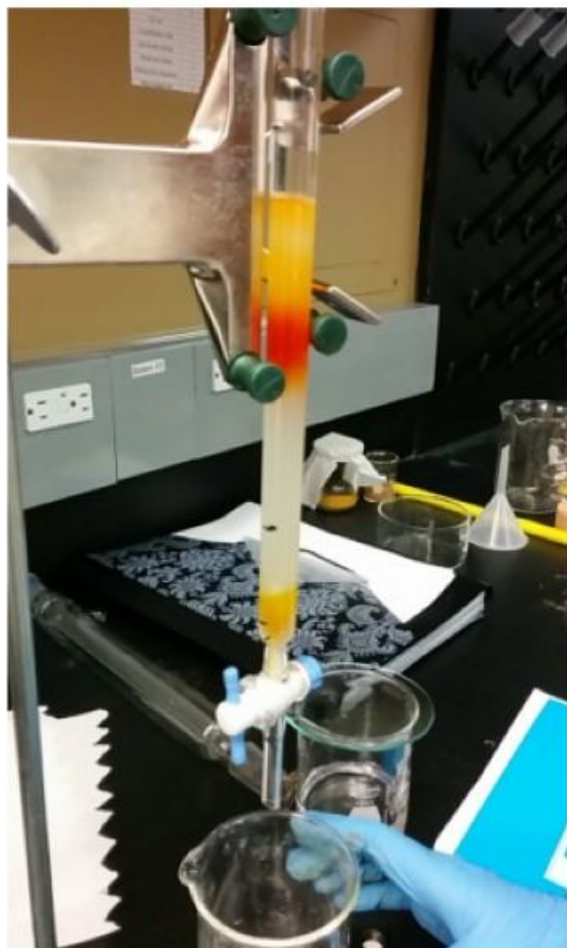
固定相的种类、粒度、柱长径比等色谱柱的参数决定。

工业色谱柱



武汉大学
Wuhan University

无论是硅胶、氧化铝还是树脂，工业色谱柱吸附剂用量巨大，设备投资大，成本高。



实验室柱色谱



工业硅胶色谱柱



工业蛋白质色谱柱

吸附剂填料价值数十万美元

粉碎设备



武汉大学
Wuhan University



第三节 大试与工业生产

阿司匹林的试生产-案例分析



将以上这些过程用框图的形式进行简化，就可以得到一个完整的阿司匹林生产工艺流程框图。

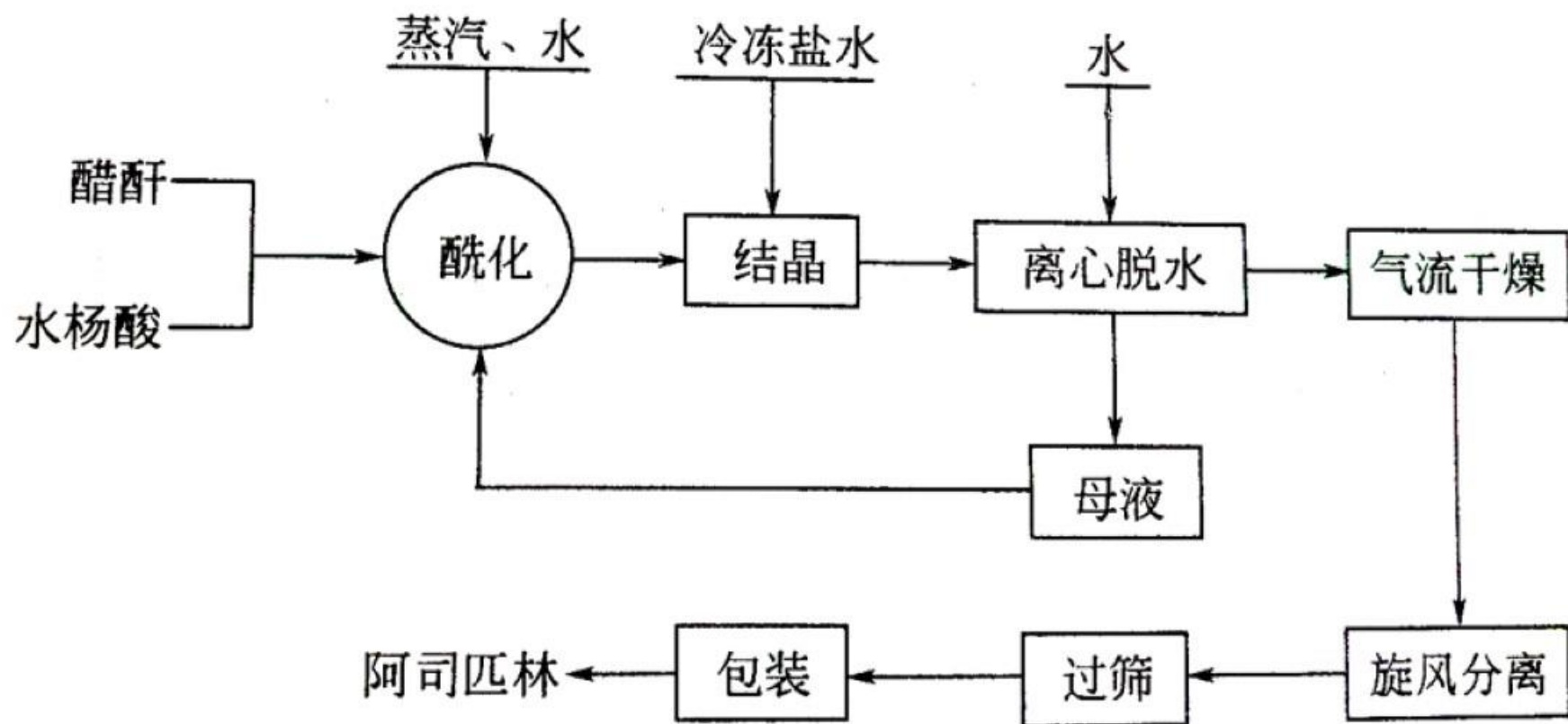


图 2-6 阿司匹林生产工艺流程框图

阿司匹林的大试-案例分析



在工艺流程框图的基础上进行细化，将不同的反应设备和分离设备等用图例进行表示，并将设备间的物料流向完整地表示出来，就得到了阿司匹林的生产工艺设备流程图。

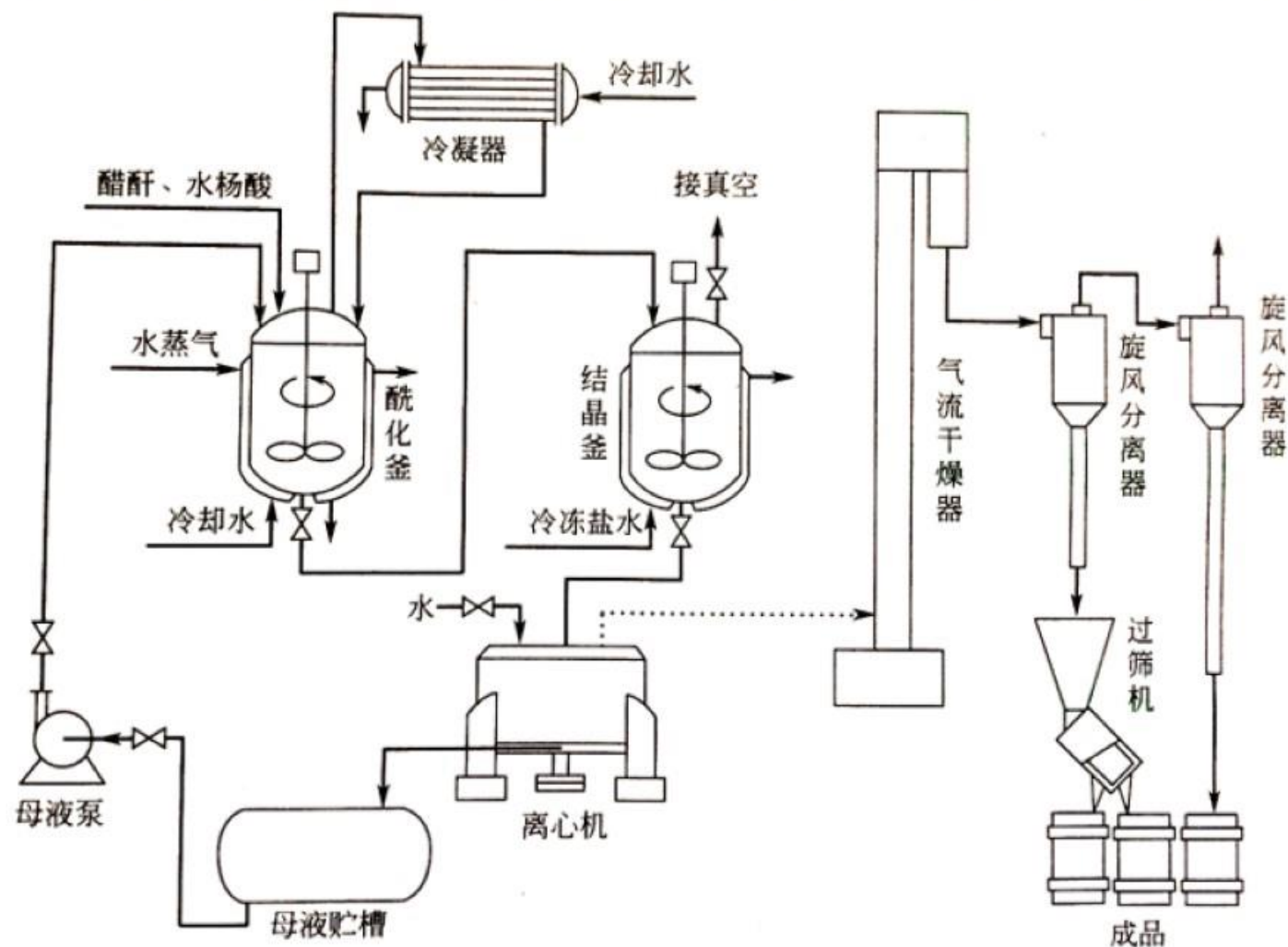


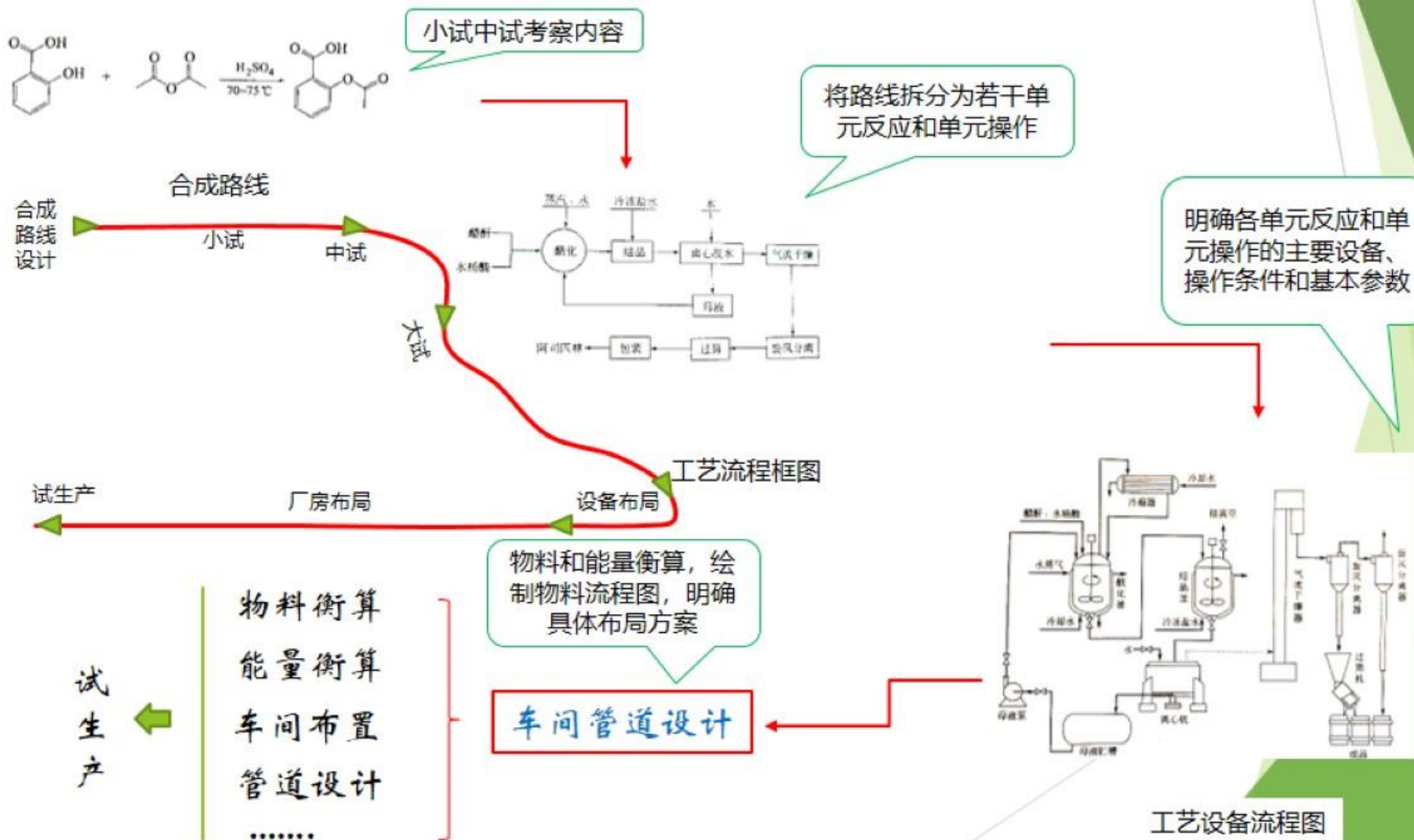
图 2-7 阿司匹林生产工艺设备流程图

化学制药车间工艺设计



武汉大学
Wuhan University

车间工艺设计是化学制药厂设计的重要组成部分，设计时必须遵守相关法令法规，充分重视经济效益，节省工程投资，保证最大的产出效益。



车间工艺设计是化学制药厂设计的重要组成部分，设计时必须遵守相关法令法规，充分重视经济效果，节省工程投资，保证最大的产出效益。

基本步骤：

- ①工艺流程设计；
- ②物料衡算；
- ③能量衡算；
- ④设备选型和计算；
- ⑤车间布置设计；
- ⑥管道设计；
- ⑦非工艺条件设计；
- ⑧工艺部分设计概算。

物料衡算

- 车间物料衡算是利用物料守恒定律计算进入与离开某一过程或反应器的各种物料的数量、组分以及组分的含量，即产品的质量、原辅材料的消耗量、副产物量、“三废”排放量等。
- **目的**是根据原料与产品之间的定量转化关系，计算原料的消耗量，各种中间产品、产品和副产品的产量，计算污染物排放量。
- 最先完成的一个计算项目。这也是后续的能量衡算、设备选型或工艺设计、车间布置设计、管道设计等各单项设计的依据。
- **遵守质量守恒定律**

物料衡算通式如式： $\sum G_{\text{投入}} = \sum G_{\text{产品}} + \sum G_{\text{回收}} + \sum G_{\text{流失}}$

$\sum G_{\text{投入}}$ —投入系统的物料总量；

$\sum G_{\text{产品}}$ —系统产出的产品和副产品总量；

$\sum G_{\text{流失}}$ —系统中流失的物料总量；

$\sum G_{\text{回收}}$ —系统中回收的物料总量。

提高产率、原子利用率和降低三废

能量衡算

- 进行化学反应过程的反应设备还是进行物理处理过程的设备，大都存在一定的热效应。为了更加合理地利用能源，必须对各设备进行能量衡算。
- 目的主要是为了确定设备或装置的热负荷。根据热负荷的大小及物料的性质和工艺要求，可再进一步确定传热设备的类型、数量和主要工艺尺寸。此外，热负荷也是确定加热剂或冷却剂用量的依据。
- 充分利用余热，提高能量利用率，降低能耗。
- **能量守恒定律**
- 在化学制药工业中，能量衡算在多数情况下可简化为**热量衡算**

厂房内的能量循环利用，降低能耗。

车间布置设计的任务：

- 第一是确定车间的火灾危险类别、爆炸与火灾危险性场所等级及卫生标准；
- 第二是确定车间建筑物和露天场所的主要尺寸，对生产、辅助及行政生活区域位置作出安排；
- 第三是确定全部工艺设备的固定位置。

主要内容：

(1) 车间的总体布置

(2) 设备和通道的布置

(3) GMP与“精烘包”工序设计

(4) 管道设计

“精烘包”是指原料药的精制、干燥和包装。

药品是一种特殊的商品，其生产过程必须符合GMP的要求。

- “精烘包”是原料药生产的最后工序，也是直接影响成品质量的关键步骤。
- 包括了粗品溶解、脱色过滤、重结晶、过滤、干燥、粉碎、筛分、包装或浓缩液无菌过滤、喷雾（或冷冻）干燥、筛分、包装等步骤。
- 按照GMP的规定，除粗品溶解、脱色过滤按一般生产区处理，其他过程均有洁净等级要求，洁净等级的高度视产品性质有所不同。

所以“精烘包”应与原料药生产区分隔并自成**一个独立的区域**，其设计过程中在环境洁净级别、工艺布局及土建要求、人员、物料净化和安全、室内装修、设备和管道、空调系统、电气设计等方面都有明确的原则和要求，必须严格遵守。

GMP车间与精烘干区域布局

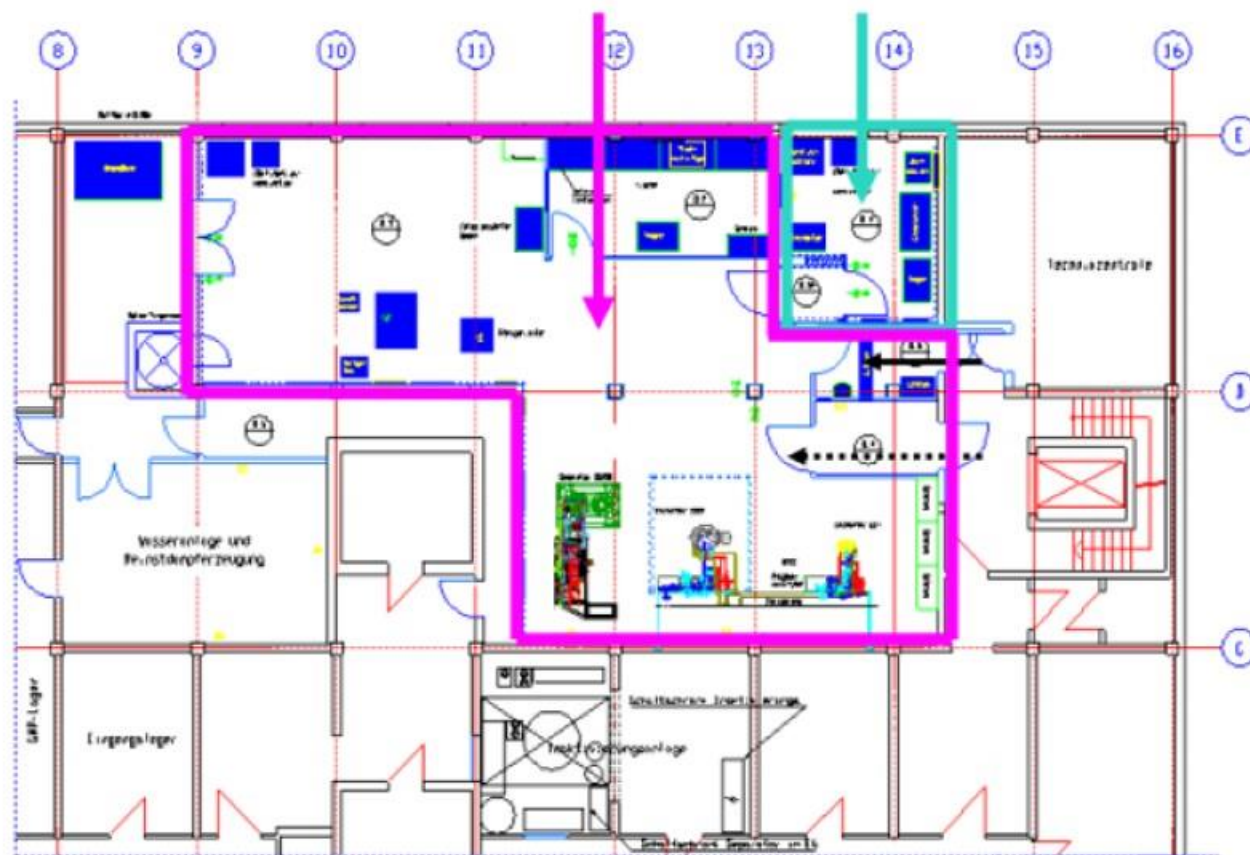


Facility GMP II in building Y (1)

Basement

BL2 / class D
(100 000)

BL2 / class C
(10 000)



558 m² total area
225 m² clean area

- Microbial Cultivation
- Cell Culture
- Primary Separation
(centrifugation,
homogenisation, micro- and
ultrafiltration, depth filtration)
- In-process control lab

精烘包车间



武汉大学
Wuhan University

精烘包GMP车间生产区：



原料药粉碎



原料药离心



药品灌装



药品灌装



净化门廊

化学制药过程的安全防护



- 化学制药过程中所涉及的易燃、易爆的溶剂和原材料较多
- 根据火灾危险性大小可将厂房分为不同等级，对甲类、乙类厂房必须采取相应的防火防爆措施
- 厂房一般采用框架防爆结构并设置泄压面积
- 对强放热反应，反应釜下部应设置事故贮槽。反应釜、蒸汽加热夹套等带压设备上须安装安全阀
- 在消防设备、管理制度、操作人员培训等方面也必须高度重视



绿色化学与绿色工艺



武汉大学
Wuhan University

- 绿色化学以“原子经济性”为原则，研究如何在产生目的产物的过程中充分利用原料及能源，减少有害物质的释放。
- 其核心是利用化学原理从源头上减少和消除工业生产对环境的污染，使反应物的原子全部转化为期望的最终产物。
- 绿色化学十二条原则

重要概念：

原子经济性：以化学反应中的“原子转化率”来衡量反应的经济程度

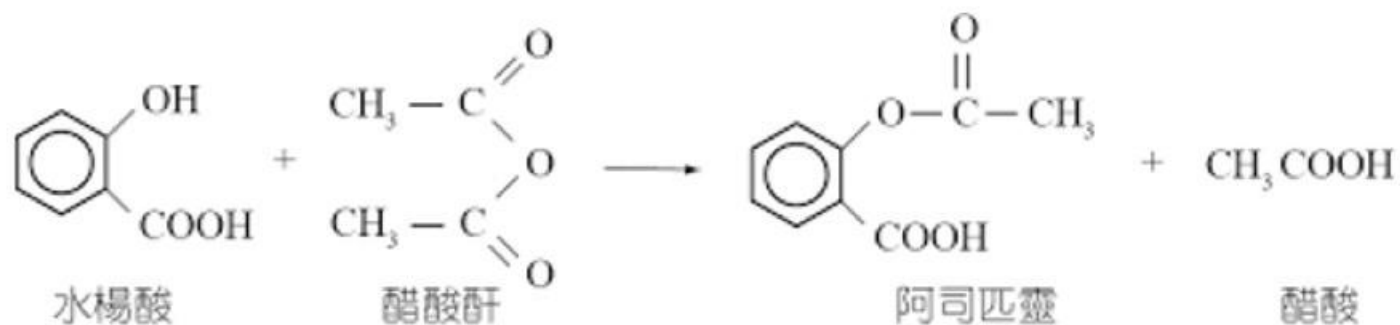
原子利用率 (原子转化率)：反应物的原子转化为产物的原子百分率产率。

$$\text{原子转化率} = \frac{\text{目标分子的相对分子质量}}{\text{所有原料分子的相对分子质量总和}} \times 100\%$$

反应产率 (反应收率或者反应转化率)：指在一个化学反应中，特定反应物转换成特定生成物的百分比。



原子利用率和反应产率计算



分子量 138.1

102.1

180.1

60.1

投料与产量 100g

200g

120g

n/a

$$\text{原子利用率} = \frac{180.1}{138.1 + 102.1} = 75.4\%$$

$$\text{反应产率} = \frac{120/180.1}{100/138.1} = 92.1\%$$