

原料药化学合成工艺优化与市场前景分析

邵光魁 张海勇 付景龙 刘敬松 (齐鲁安替制药有限公司, 山东 济南 250100)

摘要: 化学制药在制药工业中有重要优势和地位, 原料药化学合成工艺优化对提高收率、降低成本、提升产品质量、缩短产品周期及实现绿色低碳生产有至重要意义。随着全球医疗行业的发展, 原料药市场日益受到关注, 在未来发展潜力巨大。本文重点探讨原料药化学合成工艺优化的方向与策略, 并对其未来发展前景作简要分析。

关键词: 原料药; 制药工业; 化学合成; 工艺优化; 市场前景

0 引言

制药工业是一个高精尖的产业。当今世界制药工业主要分为化学制药、生物制药以及传统药物三个方向。虽然生物制药近年来蓬勃发展, 但化学制药仍然是制药工业的三大主力手段之一, 有着不可或缺的优势与地位。

化学制药是综合化学基础理论以及设备基础理论等各专业的综合性行业。制药工艺主要分为实验室小试研究、中试放大研究、工业化生产三个阶段^[1]。本文对原料药化学合成工艺优化方向与策略进行初步探讨并对其市场前景进行简要分析。

1 原料药化学合成工艺优化目标

工艺优化是原料药化学合成过程中的重要过程, 伴随着产品的整个生产周期。原料药化学合成工艺优化的目标主要是降低成本、提高收率、提升质量、提高生产效率及实现绿色环保生产。开展工艺优化前应考虑反应存在的风险, 把安全生产放在首位, 如研究反应的反应热、减少易燃易爆物料、剧毒物料的使用等。本文将原料药化学合成工艺过程中的反应条件、后处理步骤的工艺优化进行初步探究。

2 原料药化学合成工艺优化的内容

2.1 反应条件优化

药物合成需要多个步骤, 从每一小步反应到最终产物的合成均需要大量的人力、物力, 需要根据具体情况制定实验计划、进行进程评价, 并根据实时实验结果对实验计划进行调整。需要查找文献, 寻找转化率高、反应条件温和、副反应少的反应条件, 并根据实际需要对比反应条件进行工艺优化。以下从投料顺序与方法、反应温度与压力、搅拌方式、反应时间四个方面进行探讨:

2.1.1 投料顺序与方法

投料顺序指溶剂、反应原料、催化剂等加入顺序,

它可以决定主反应的进程、影响收率以及副反应的发生。确定加料顺序, 一般从反应物的反应性出发, 同时考虑方便性、安全性以及环保性。如: 有毒物质一般提前加入、抽料管线的冲洗需要用毒性小的溶剂; 对于放热反应, 需要考虑原料的热稳定性, 温度降到合适的范围之后再加入原料, 同时保证冷媒的降温效率; 易燃有机溶剂需要在氮气保护环境下最后加入, 但需要考虑搅拌的难易程度及物料的溶解或分散效果。

投料方法包括直接投入固体, 还是将其配置成一定浓度的溶液后投入; 液体物料是一次性加入, 还是采用滴加的方式。在大规模工业生成过程中, 液体物料的加入比固体物料的加入更加安全、简便。对投料方法进行优化有重要的意义, 如 β -内酰胺类抗生素合成或后处理过程中^[2], 碱的加入一般采用滴加方式, 这样可以使反应温度更加稳定、可以减少产品降解、减少杂质的产生, 对提升收率以及质量有重要意义。

2.1.2 反应温度与压力

实际工业化生产过程中, 反应温度和压力是调控反应条件的重要因素。通过合理调节这两个参数, 可以优化反应条件, 提高反应速率和选择性。每升高 10℃ 反应速率会增加 1-4 倍, 虽然反应温度的升高会提升反应速率, 但也会降低反应的选择性及增加产品的降解。最佳的反应温度是在合适的温度范围内使产品得到最优的质量及最高的收率。一般来说较低的温度可以获得更高的选择性和较少的副反应, 这点对于含有手型异构或对映异构的药物来说影响更加明显。从设备能耗、杂质产生和收率控制等方面来说, 选择合适的反应温度非常重要。压力对反应速率的影响主要体现在有气体参加的反应中。在保障设备安全性的条件下, 密封反应釜中保持一定的压力, 对于有气体参与的反应尤为重要, 如有 H_2 、 NH_3 、 HCl 等参与的反应。未来的研究应进一步探索温度和压力对不同类

型反应的影响, 以实现更精确的反应控制。

2.1.3 搅拌方式

目前工业生产过程中搅拌器主要有锚式搅拌器、桨式搅拌器、旋桨式搅拌器、涡轮式搅拌器和螺带式搅拌器^[3]。搅拌方式对化学反应的影响主要体现在以下方面: 增加反应速率, 搅拌可以增加反应物的接触面积和混合均匀性, 从而提高反应速率、加速反应过程; 提高反应物的传质效率, 在许多化学反应中, 特别是涉及不同相的反应(如气体和液体反应), 搅拌可以促进传质过程; 控制反应温度, 搅拌有助于均匀分布反应混合物中的热量, 从而保持反应温度的稳定; 减少副反应和聚集物形成, 搅拌可以防止反应物或产物的沉积和聚集, 减少副反应的发生。搅拌方式对化学反应的影响广泛而复杂, 因此在设计和优化化学反应时, 需要考虑搅拌方式对反应过程的具体影响, 以实现最佳的反应效果。

2.1.4 反应时间

反应时间对化学反应的影响主要体现在以下几个方面: 反应转化率, 有些反应随着时间的增加, 转化率逐渐升高。但对于可逆反应, 达到平衡后, 反应物和产物的浓度将保持不变。在转化率没有明显提升的情况下, 需要寻找转化率与反应时间之间的平衡关系; 副反应和选择性, 随着反应时间的延长, 可能会发生副反应或产物的降解, 影响产物的纯度和选择性。在实际生产中, 反应时间需要根据设备能耗、设备占用时间和目标需求进行控制, 以确保反应达到预期的效果或收率。

2.2 后处理优化

化学反应后处理的总体指导思想与目标是: 操作步骤少、操作安全、操作简便; 最大限度提升收率以及质量; 绿色环保, 减少三废产生, 原料、产品及催化剂的回收套用。以下从反应淬灭、反应后处理、产物纯化三个方面进行探讨:

2.2.1 反应淬灭

化学反应中的“淬灭”通常指的是通过某种方法迅速停止或减缓反应的过程。这一过程在实验室和工业中都非常重要, 尤其在控制化学反应速率和防止不必要的副反应方面。淬灭操作分为两大类: 淬灭和逆淬灭。淬灭操作的加料顺序是将淬灭剂加入到反应料液中, 而逆淬灭操作是指反应料液加入到淬灭剂中。在淬灭过程中需要注意反应体系放热、产品稳定性等问题。如, 产品易析出、乳化、放热, 可以考虑对反

应进行逆淬灭操作, 适当对淬灭剂进行降温处理, 可以较容易的控制温度上升。当淬灭反应结束后应该快速进行其他后处理的操作。

2.2.2 反应后处理

化学反应的后处理操作主要分为: 萃取、活性炭脱色、过滤、溶剂的浓缩与替换等操作。萃取是利用产物和杂质在不同溶剂中溶解性的不同, 对产物进行提取的一种操作。萃取过程中一般采用少量多次原则, 但是在实际工业化生产过程中要综合考虑生产效率的问题。在萃取操作中容易遇到乳化析出问题, 优化方向主要是: 优化静置时间、优化两溶剂密度差、优化搅拌转速、优化萃取温度、加入部分电解质等; 在活性炭脱色去除杂质过程中, 主要考虑活性炭加入量对收率的影响、对杂质的去除能力。为了增加收率, 一般对活性炭进行洗涤, 在此过程中需要研究杂质是否进入洗液; 过滤操作中, 一般会加入硅藻土等助滤剂以缩短过滤时间, 提高生产效率; 溶剂浓缩过程需要注意溶剂的替换, 如将高沸点溶剂通过浓缩过程替换为低沸点溶剂、将高毒性溶剂通过浓缩替换为低毒性溶剂。浓缩过程是否充分, 对最终产品的溶剂残留影响尤为重要。

2.2.3 产物纯化

产物纯化是指从混合物中分离出目标产物的过程, 以提高其纯度。这个过程在化学合成、药物研发、材料科学等领域都非常重要。纯化步骤直接影响到终产品的纯度、含量以及收率, 对其操作优化非常重要。产物纯化常用的方法主要包括: 蒸馏、重结晶、打浆纯化、洗涤、色谱及干燥等方法。蒸馏包括常压蒸馏、减压蒸馏、分子蒸馏等, 需要关注设备能耗及产物的热稳定性; 重结晶包括成盐结晶、析出结晶等, 在此过程中溶剂的选择是值得研究的重要方面, 关系到产品的降解程度、产品的溶剂残留以及溶剂回收处理的难易程度等。优先选择对产品友好、沸点适中、易水洗去除的溶剂; 洗涤过程需要注意洗涤溶剂的温度、流量、洗涤是否充分等; 色谱分离是利用物质在不同流动相中迁移速率差异来分离和纯化物质, 常见的有层析、柱色谱和气相色谱; 干燥过程中, 温度的高低、真空度的大小、产品的粒度等对干燥过程影响明显。随着科学技术的进步, 各种新的纯化技术不断涌现, 为制药行业带来更多的机遇和挑战。

3 原料药化学合成工艺中其他优化

3.1 催化反应优化

在原料药化学合成工艺中, 70%以上的反应是催

化反应。催化反应是以低能耗获得高收率、高选择性、高纯度产品的过程。优化催化反应的关键在于提升转化率和催化效率。催化反应种类分为酸碱催化、金属催化、酶催化、相转移催化等，其应用过程主要包括：催化剂的选择、催化剂的活化与分解、催化剂的后处理。

在这里，我们针对酶催化进行简单探讨。与化学合成相比，酶催化具有高特异性、专一性、高立体选择性等优点。在酶催化反应中，固定化酶是非常重要的类型^[4]，影响酶催化活性、转化率的因素主要有：溶剂的选择、温度、pH值、底物浓度与配比、酶固定化方式、搅拌转速等，对其进行优化主要从以上方面去思考。

3.2 药物稳定性

药物稳定性是药物开发与生产过程中的关键因素之一，直接影响药物的安全性、有效性和质量。药物的稳定性通常包括化学稳定性、物理稳定性和微生物稳定性三方面。药物稳定性数据是制定有效期的重要参数，其测试条件主要有高温试验、高湿度实验、强光照射实验、加速试验以及长期试验等^[5]。药物稳定性与药物本身的理化性质、晶型、剂型等因素有关。晶型不仅影响口服药物溶出度，还会影响药物稳定性。药物稳定性是药物开发和生产中的关键问题，直接影响药物的质量和安全性。了解影响药物稳定性的各种因素，并进行系统的稳定性评估，对于保障药物的有效性和安全性至关重要。

3.3 药物杂质控制

原料药对杂质的要求很高，最大非特定杂质一般要小于0.1%^[6]，同时还有总杂的要求，难以去除的杂质不仅会导致工艺操作繁琐，操作难度增加，同时会降低最终产品收率。药物中的杂质可以分为一般杂质、有关杂质、溶剂残留杂质等。根据工艺流程，杂质引入的方向为：起始原料引入、生产过程引入、运输储存过程引入、外源性污染引入。

优化某一步的反应条件是比较容易进行的操作且对其他步骤影响较小，需要考虑是否生成新的杂质，并且需要考虑新产生的杂质在整个工艺流程中的传递性。对于中间体进行质量的提升，使杂质去除在前面步骤完成，而不是靠最终产品的脱色、结晶等步骤，对增加产品收率尤为重要。另外，根据杂质结构，可以分析其产生机理，从根本上减少杂质产生是工艺优化的主要内容。

4 原料药市场前景分析

随着全球医药行业的发展，原料药市场前景也日益受到关注。目前全世界有五大原料药生产产地：欧洲西部、北美、中国、印度和日本^[7]。以下是影响原料药市场前景的一些关键因素：市场需求增长，随着全球人口老龄化和慢性病患者数量的增加，对各种药物的需求不断上升，直接推动了原料药的市场需求；创新药物的发展，制药企业持续进行研发创新，新药上市频率加快，从而带动各类原料药的需求增长；全球化趋势，原料药的生产已逐渐向全球化发展，很多制药公司将生产外包给成本较低的国家，这有助于降低生产成本并提高市场竞争力；技术进步，随着化学制药、生物制药等技术的进步，使得新原料药的开发和生产变得更加高效和经济；市场竞争加剧，虽然市场前景乐观，但随着新企业的进入和技术壁垒的降低，市场竞争也将日益激烈，企业需要不断提升技术和服务，以维持市场竞争力。

综上所述，原料药市场在未来很长一段时间内有望实现稳步增长，但企业需要关注市场动向、技术革新及政策变化，以便调整策略，抓住市场机遇。

5 结束语

原料药化学合成工艺优化旨在提升生产效率、提高收率、提升药品质量、增加产品竞争力。本文从反应条件、反应后处理方向对原料药化学合成工艺进行初步探讨，并对原料药市场前景进行了简要分析。总体来说，原料药化学合成工艺优化过程中要有一定的方向与策略，这样才可以对合成工艺进行针对性优化，促进国内原料药行业技术进步。

参考文献：

- [1] 孙成磊. 小试、放大试验与中试的联系与区分 [J]. 现代医学与健康研究, 2018, 2(2): 147.
- [2] 田克情, 胡亚伟, 何晓云, 孙娜. β -内酰胺类抗生素的合成方法研究 [J]. 化学工程与装备, 2009(5): 130-131.
- [3] 张荣, 王小玲. 搅拌器的类型及其应用 [J]. 西南民族学院学报, 1996, 22(2): 224-227.
- [4] 韩佳旭, 王莉. 新型固定化酶技术的研究进展 [J]. 江西化工, 2024(2): 5-8.
- [5] 余艳, 杨丹. 影响药物制剂稳定性因素及其解决方法 [J]. 科技资讯, 2020(17): 207-208.
- [6] 冯旌, 于辉, 付重敏, 沈飞. 化学药品杂质控制的现状与展望 [J]. 行业动态, 2020(23): 9-10.
- [7] 李建军. 医药企业原料药出口市场分析 [J]. 商业 2.0, 2023(21): 62-64.