

# 化学合成制药的现状与发展前景

沈强玉 马庆文 杨本官 郑珊珊

鲁南制药集团股份有限公司 山东 临沂 276000

**摘要:** 化学合成制药是一种专业性强、过程繁琐的技术,是医药企业的核心竞争力,直接影响着药品的品质以及企业的经济效益。在我国经济快速发展的今天,人民群众越来越重视身体健康。制药是一个很有发展的产业,为此,应注重采用先进的技术与工艺,加强对制药工艺的监管,细致地进行分工,保证药品的整体质量,促进药品的不断推陈出新,适应市场的发展需要。通过对目前我国化学合成制药的研究状况进行分析,提出了切实可行的技术措施,对中国制药行业的发展进行了展望,为我国制药行业的可持续发展提供了新的思路。

**关键词:** 化学合成制药;发展前景;现状;措施

在医药企业的经营与生产过程中,药品的研发与企业的生存与发展密切相关。医药化学是一项非常繁琐的工作,成分种类繁多,任何一道工序出错都会对药品质量产生不利的后果。在药品的化学合成过程中,要确保精细的生产划分,注意到技术的先进性和合理性,根据不同的药物选择适当的生产工艺,优化生产过程,从而提高生产的效率和质量。目前,在全球一体化的背景下,医药化学所需的化工原料也越来越多,种类多达 2000 多种,随着世界范围内药品市场的不断扩大,制药产业的发展潜力越来越大,对国家和地区的经济起到了积极的推动作用。

## 1 化学制药工艺的三个阶段

### 1.1 实验室工艺阶段

实验室工艺阶段是新药研发的重要环节,其关键在于明确化学反应的基本规律,对实验结果进行分析,制定具体的研究方案,最后形成一套系统的研究报告。目前,在实验室工艺阶段中,由于实验规模及装置的限制,多采用小玻璃器皿进行化学反应实验,侧重于从化学的角度探讨制药的可行性,虽然在实验初期,制程批量还比较小,但此项研究却是量产的关键与基础。基于以上分析,确定了后续的实验及产业化生产阶段。本文拟在前期工作的基础上,采用实验与数据分析相结合的方法,对药品的制备路线进行设计与筛选,并对其进行深层次的过程优化,进一步明确其加工过程中的偏差,为实验室工艺阶段的实施奠定基础。

### 1.2 中试放大阶段

中试放大阶段通常指的是从实验室技术向工业生产的转变,在这一阶段,因为缺乏对加工装备进行充分的评估,所以在工业生产中需要花费很多的资金,且一个微小的失误都可能导致企业的重大损失。为此,本阶段着重探讨如何将化学可行性和制造设备有机地结合起来,对制药业过程走向产业化的可行性进行深入研究。并通过实验对“三传一反”

的放大效果进行评价,为过程安全性的规划与调控提供有力支撑。这个阶段一般是利用一个小的工业装置或者一组工业化的生产设备,在小范围内扩大实验研究的成果,中试放大生产阶段一般要考虑材料,设备和人工的结合,比如,采用工业原材料替代实验用药,按照实验流程雇用员工,使实验仪器运行标准化。在此阶段,仍需对运行中的各项参数,尤其是在实验室实验中未发现的参数,加以分析和完善,最终完成一项中试放大结算的实验,为药物的产业化提供理论依据和技术支撑。

### 1.3 工业化生产阶段

工业化生产时期,就是在实验室和中试放大阶段过程中,利用工业生产设备、技术、人员、资金等,将化工合成医药经过规模化的学术化生产过程,转化为高增值药品。在这个阶段,包括了原材料的购买与管理、生产速率的设定、整体的生产费用的控制等诸多内容,在此时期,企业通常基于实验的尺度,并将其与市场销售的预测联系起来,当工业生产的设备、人员、材料等具备一定的水平之后,企业通常会首先进行试生产,然后根据试生产的成果优化和调节生产过程,保证工业生产的正常开展。在实现了工业化生产之后,还要从质量,环境健康,成本等方面对企业的生产过程进行持续的改善<sup>[1]</sup>。

## 2 化学制药工艺中存在的问题

### 2.1 生产设备落后

设备是制药企业生产的根本,也是企业生产的第一保证,但中国医药企业的设备水平与发达国家还有很大差距,其原因在于中国产业基础比较薄弱,研发起步比较晚。中国在药品实验室制备方面已有一定的经验,但是药品制备的研发还处在起步阶段,严重制约着中国医药产业的总体发展,目前,国内很多医药企业仍依靠进口设备,以改善流程,达到生产需要。比如,在化学和医药领域中,微通道反应器能

能够在保证原料连续输送的前提下, 有效地减少了危险反应中的热量风险, 目前, 我国微通道反应器的生产厂家较多, 但在整体精度、操作性、耐用性等方面, 与国外厂商还有很大的差距。

### 2.2 药物原材料质量把控不严格

原料也应该得到更多的关注, 因为会直接影响到药品的稳定性和药品的质量, 只有选用最佳的原料, 才能使药品的品质更符合市场需求。但是, 有些企业并没有对原材料进行严格的质量管理, 仅仅把重点放在原材料的检验上, 对原材料供应商的资格、物料的生产流程不够重视, 对物料的管理与监控也不到位, 使制药企业难以达到所设定的生产效率。

### 2.3 药品制造环境达不到监管标准

在医药制造过程中, 制药环境是一个需要被重视的问题, 药品通过对机体产生影响, 从而降低机体对疾病的伤害。药品的疗效是治病的先决条件, 而药品的生产环境又直接关系到药品的疗效, 在制药过程中, 由于外界因素的影响, 药物的药效会下降或劣变, 不仅不能消除疾病, 而且还会产生不良反应, 所以, 药物的制造必须在一个合法的环境下进行, 在确保药品纯度的同时, 也能确保药品的疗效。但是, 中国的医药企业却没有足够的环境意识来制造药物, 中国目前还没有形成一套完善的医药环境管理制度和手段。这就使得医药公司不太注意环境, 另外, 受利润驱动, 部分中小型制药企业仍然停留在小规模生产经营模式, 这已成为制约我国制药工业发展的瓶颈。

## 3 化学合成制药的现状与解决措施

制药产业是中国经济发展的一个重要组成部分, 具有巨大的发展潜力, 根据新时代产业发展的相关需求, 积极推动化学合成医学的技术和过程的改进和优化, 强化相关设备的研究开发, 为高水平发展提供基础。

### 3.1 高投入、高收益

在药品研制过程中, 其核心要素是研制新药, 以推动医药工业的发展, 而新药研制既要有巨额的资本投资, 又要有较高的技术与工艺支撑。在西方发达国家, 药品研发的投入仅限于国防科研投入, 高投入造就高收益, 有些国家的制药业已跻身世界五大产业之列, 制药业靠新药获得专利保护而获利丰厚, 由于医药产业的高投入和高回报特征, 使得医药企业的数量越来越多, 这与国家宏观调控政策是分不开的<sup>[2]</sup>。

### 3.2 生产分工细致, 质量控制要求较高

根据医药企业在市面上的发展情况, 不断引进先进的技术和工艺, 根据设备的需求, 进行合作与共享, 优化整个生产流程, 在药品研发、工艺阶段、加工阶段以及人工制造等各方面, 并与机械设备相匹配, 确保药品的质量, 保障职

工的生命健康。

### 3.3 新药更新速度较快

新药研发是一项极为繁琐的工作, 但随着技术和流程的创新和相关的理论研究的日益丰富, 使得新药研发呈现出一种“群聚”的趋势, 科技的传播与模仿加速了药品的研发。目前已上市的抗菌消炎药种类很多, 其中喹诺酮类是一种能抑制细菌 DNA 解旋酶的抗生素。本文通过化学合成方法, 已成功合成 3 万余个活性成分, 该类化合物已有大量的研究结果, 并不局限于抗生素, 在抗肿瘤、抗病毒等方面都有独特的功效。药品市场日益扩大, 新的合成药品生产线也相继问世, 但是, 各方面的研究表明, 很多新药物的发展都在逐步减缓, 而研究费用也在成倍地增加, 近年发现的新型药物以中枢神经系统、心血管及抗感染类药物为主, 抗肿瘤药物是今后研究的热点。

### 3.4 加强制药生产设备的研发工作

要解决制药企业生产效率低下, 制药水平低下等问题, 必须加大对制药设备的研发力度, 通过新设备的研发与应用, 既能有效地改善中国医药产业的生产效率与质量, 又能有效地改变中国医疗器械长期依靠进口的现状, 从而推动中国医药企业的独立发展。专业的技术人才, 是制造设备技术发展的基础, 所以, 把更多的精力放在培训技术人员上, 科学合理地投入经费, 能使高科技的研发速度明显加快。鼓励企业重视自主研发知识产权, 有利于中国医疗设备的发展, 提升设备的科技含量, 同时, 应根据国内医药企业在设备、技术等方面存在的问题, 采取相应的对策, 如引入国外的先进设备, 加大与国外著名企业的合作, 增强中国医药企业的国际交流能力, 加速中国医药企业的科技进步, 在相互学习中开拓出一条国际化之路。

### 3.5 原材料质量与生产环境的控制

在医药过程的设计上, 企业应该在研究开发之前, 对药品的市场做深入的调查, 全面地了解原料供应、生产条件和过程使用情况, 以便对药品的费用进行科学的管理。药品的直接使用者就是患者, 而劣质药品必然会对患者的生命和身体造成巨大的伤害, 考虑到这种情况, 必须提高原料的质量, 同保证相应的材料成本, 在原料质量管理方面, 要由过去的实地抽查转变为对原料供货商的抽查。从理论上讲, 一个可靠的供应商管理机制能够有效地改善其原材料的供给能力, 从而保证原料药供应商与医药企业的长远利益。

### 3.6 加强专业技术人才的培养工作

中国科技在近几年有了长足的发展, 对社会的发展起到了巨大的推动作用。科技的运用要以为社会、为人们服务为重点, 尤其是在医药生产过程中, 要想更好地推动医药产业的发展, 就必须对药物的分析与管理给予足够的重视, 尤其要加强对相关人才的保护, 加强职业训练, 为开展药

物生产提供强有力的支持。在此基础上,应加大对医药行业的投入力度,加快医药产业化进程,在选用专业人才时,要对其水平、综合素质、能力等进行考核,从中挑选出一批技术较好的人才,使之能够胜任本岗位,这样才能更好地发挥化学生产过程的作用<sup>[3]</sup>。

#### 4 化学合成制药发展前景

4.1 发现具有新颖结构的新型先导化合物,并对其进行结构改造

加速创新药物在各个领域的研发,以及从中药中发现含铅化合物的新颖结构改造仍是今后制药行业的主流方向。传统的中药药效物质基础研究主要采用细胞及分子水平的筛选手段,实现了对中药有效成分的有效鉴定,同时,利用所建立的方法,对前期研究中发现的活性化合物进行深入研究,发现其潜在的应用价值,为新型药物的研发提供依据。

#### 4.2 有机化合物仍然是合成药物主要成分

在今后的一段时间里,将从微生物、动植物中分离出的有机小分子用于新药的研发与合成,仍将是今后化学合成药物发展的一个重要方向。合成药物,免疫与非专利药,老年病,肿瘤,病毒与艾滋病,心脑血管疾病等,都是合成药研究的重点。

#### 4.3 合成抗生素发展成为主流

半合成和全合成的药物仍是抗生素研究的热点,而从天然植物中发掘新颖结构的抗菌化合物非常困难,其应用前景也十分有限。随着抗生素的大量使用,细菌对抗生素的抗性越来越高,所以,一种新的抗生素,很有可能在短时间内被淘汰。所以,今后以半合成和全合成药物为主要方向的抗生素研究,必将在新的世纪里迅速发展起来。

#### 4.4 模仿性新药研究

模仿在任何一个产业中都会产生正面的作用,但是一味地照搬照抄就是一种退步,所以,在研发新药物的过程中,既要保证不侵权,又要合理地改造药物的分子结构,才能有所突破。寻找机理类似的化合物或药效显著的 NCE,发展新型药物。这种新型药物具有较低的投入成本、较短的研发周期和较快的回报,能够产生巨大的经济利益,从而提高医药企业的核心竞争优势<sup>[4]</sup>。

#### 4.5 化学合成药物有效药理表现更加特异

新药研发既包括工艺的革新与优化,也包括相应的理论研究,将在生物化学、分子药理学、受体药理学、免疫药理学等方面进行深入研究。不仅推动了化学合成药物的发展,而且推动了药学研究的深入,从而推动了以高效、降低毒副作用为目的的化学合成药物研发,对人民群众的健康起到了重要的作用。

#### 4.6 手性药物研发重视程度逐步提升

手性是生物体所必须具备的一种基本属性,如多糖,

蛋白,核酸等,均可归入手性,外消旋药物是一类重要的手性药物,它能与手性大分子形成良好的兼容性,从而实现其所期望的药效。另外一类手性异构体与大分子不相容,表现出不同的药理效应,会对人体造成一定的危害。

#### 4.7 分子生物学技术创新发展

近年来,以人体遗传学为代表的分子生物学研究取得了丰硕的成果,有力地促进了药物的临床应用,利用分子生物学手段,对机体内微量成分进行深度分析,为新型药物的研发提供依据。

#### 4.8 化学合成药物质量稳步提升

新药研发的首要目标是适应不同疾病的需要,同时也要注意持续改进,以往研制的一些药物在取得理想疗效的同时,也难免存在一定的毒副作用,对人体造成危害。尤其是伴随着与之相适应的仪器设备的改进与创新,逐步形成并逐步建立起了仪器分析学科,使化学合成药物的发展更加迅速,药品的质控水平也得到了明显的提高。进入 21 世纪,以计算机为代表的高科技药品层出不穷,并不断进行革新,使医药行业出现了大量的医疗器械,近年来,我国制药工业的快速发展,尤其是定量分析技术的发展,使化学合成制药的质量得到了极大的改善,在将来,新药的研发也会逐渐加速<sup>[5]</sup>。

#### 4.9 计算机技术辅助新药研发设计

计算机科技走在时代的前列,近年来,科技进步日新月异,将计算机技术用于化学合成制药的合成与设计,是一种很有发展的方法。本文基于受体、酶、蛋白三个层次的三维立体结构出发,以生物靶点为导向进行药物的设计与研发,为新型药物的研发提供理论依据。

### 5 结语

制药产业对中国的经济发展起着举足轻重的作用。在新的时代背景下,应大力推动新药的研究与研发,以加速新药的研发进程,为临床上广泛使用、高效低毒的抗肿瘤新药的研发提供新思路,为我国医药产业的高层次发展做出贡献。

#### 参考文献:

- [1] 谢培同. 化学制药工艺存在的问题与解决措施 [J]. 化学工程与设备, 2022, (03):31-32.
- [2] 王业节, 张夏平, 周益辉. 化学制药工艺优化方式与相关问题研究 [J]. 化学管理, 2022, (06):127-129.
- [3] 陈巧虹, 张继伟, 陈安. 化学制药工艺优化方式与相关问题研究 [J]. 清洗世界, 2021, 37(11):143-144.
- [4] 刘亮. 化学合成制药的现状与发展前景 [J]. 化学设计通讯, 2021, 47(08):185-186.
- [5] 刘翔宇, 朱丽丹, 卢鑫鑫. 化学制药工艺中存在的问题与解决措施 [J]. 化学管理, 2020, (30):173-174.