

# 化工制药工艺的改进路径研究

王雁 贺宇

国药集团威奇达药业有限公司 山西 大同 037000

**【摘要】**：化工制药工艺的技术水平直接关系到药品质量、安全性及生产成本。针对当前化工制药生产过程中存在的原料利用率偏低、反应选择性不足、杂质控制困难以及能耗和污染物排放较高等问题，围绕原料与配方优化、反应过程优化、分离与纯化改进以及节能减排与清洁生产等方面开展系统分析与研究。通过对原料质量控制与配比优化、反应条件与催化体系改进、分离纯化路线调整及能源综合利用技术的综合应用，可有效提高反应转化率与选择性，降低杂质生成量和资源消耗水平。

**【关键词】**：化工制药工艺；工艺改进；反应优化；分离纯化；清洁生产

DOI:10.12417/2705-098X.26.10.053

## 引言

药化生产行业是医药工业的关键环节，其制造技术水准紧密关乎药品品质稳定、制造安全以及机构收益。随着医药行业的迅速进步，环保安全规定愈发严苛，传统药化方法在资源使用效能、能源消耗管理及废弃物排出等方面逐步显现缺陷，某些生产途径存在原料耗用多、副产物多、杂质管理艰巨等问题，限制了产品品质的提高。因此，对药化制造方法优化途径开展全面探究具有关键实际价值，剖析典型制造环节的症结，从原材料、反应、分离提纯及节约能源环保等多个层面提出合理的优化方向，便可为达成药品制造流程的改进提供理论基础与技术支持。

## 1 典型化工制药工艺流程

### 1.1 原料处理

在化工制药生产中，原料处理是保证产品质量的首要工序。原料通常以固体粉末或液体形式进入生产系统，其纯度一般要求不低于99.0%。固体原料需经粉碎设备处理，将粒径控制在 $\leq 100\mu\text{m}$ ，并通过80目筛网进行筛分，以确保粒度分布均匀可控；液体原料则应采用孔径为 $0.45\mu\text{m}$ 的过滤装置进行过滤，去除其中的机械杂质。原料储存罐多选用316L不锈钢材质，有效容积一般为 $5\sim 20\text{m}^3$ ，并配备温度控制系统，将储存温度维持在 $15\sim 25^\circ\text{C}$ 范围内。投料前需进行称量操作，并将计量误差控制在 $\pm 0.1\%$ 以内，从而为后续反应过程提供稳定可靠的物料基础。

### 1.2 反应合成

反应合成是制药工艺核心步骤，通常是在密闭反应釜当中去完成，反应釜容积一般为 $1\sim 10\text{m}^3$ ，设计压力为 $0.6\text{MPa}$ ，耐温范围则为 $-20\sim 200^\circ\text{C}$ 。在反应进行过程当中，需要严格去控制温度时间以及搅拌速度，反应温度要被控制在 $60\pm 2^\circ\text{C}$ ，反应时间为 $3\sim 5\text{h}$ ，搅拌转速则为 $200\sim 400\text{r/min}$ ，要把反应物按照

摩尔比 $1:1.05$ 投加进去，以此保证反应充分进行，同时，还要借助在线pH计去实时监测体系酸碱度，把pH保持在 $6.5\sim 7.5$ 范围之内，以此提高目标产物收率以及反应选择性。

### 1.3 分离纯化

反应结束后，混合物中多含目标产品、未反应物及伴生品，这些需要实施分离纯化，常用过滤、萃取或离心进行初步分离，离心机速度多设定为 $3000\sim 5000\text{r/min}$ ，操作时间为 $10\sim 20\text{min}$ 。液体萃取时，萃取剂与液体比例常为 $1:1\sim 2:1$ ，并实施 $2\sim 3$ 级萃取，分离液随后利用精密过滤器（孔径 $0.22\mu\text{m}$ ）移除细小杂质，使溶液清晰度满足 $\leq 5\text{NTU}$ ，为下一步精制创造良好基础。

### 1.4 精制与干燥

提纯过程常用再结晶或吸附，提升产品纯净度，晶化温度一般维持在 $5\sim 10^\circ\text{C}$ ，降温速度为 $1\sim 2^\circ\text{C/min}$ ，获得规整晶体。晶化完毕后，真空过滤得湿物，水分含量多为 $20\%\sim 30\%$ ，干燥环节常用真空烘箱或流化干燥器，在 $-0.08\text{MPa}$ 状况下，干燥温度维持在 $50\sim 70^\circ\text{C}$ ，时间为 $6\sim 10\text{h}$ ，最终产品水分比率应 $\leq 0.5\%$ ，纯净度可满足 $\geq 99.5\%$ ，符合医药品质标准。

### 1.5 包装与储存

产品质量检验合格后步入包装环节，包材多用聚乙烯袋+纸桶或铝箔袋，单桶容量为 $25\text{kg}$ 或 $50\text{kg}$ ，包材环境需满足洁净D级标准。温度维持在 $18\sim 26^\circ\text{C}$ ，湿度 $\leq 60\%$ ，产品应存放于阴凉干燥通风的库房里，避开阳光直接照射，堆叠高度不超过 $2.0\text{m}$ ，依批号分类放置，一般状况下，产品有效期为 $24\sim 36$ 个月。

## 2 现有工艺存在的主要问题

### 2.1 原料利用率低

当前化工制药生产流程中，原料利用率偏低是普遍存在的突出问题。在不少工艺路线中，主要反应原料转化率仅为

75%~85%，仍有15%~25%的原料以未反应形式进入废液或副产物流中，造成较为明显的资源浪费。部分工艺采用过量投料策略，即过量系数设定在1.1~1.3之间，虽然能够在一定程度上提高反应完成度，但同时也会显著增加后续分离与回收负担。由于原料回收系统尚不完善，回收效率一般低于70%，从而导致单位产品原料消耗量明显升高。此外，原料纯度存在±0.5%的波动，也会对反应结果产生影响，使原料有效利用率进一步下降，进而推高整体生产成本。

## 2.2 反应选择性差

反应选择性差同样是影响产品收率与质量的关键因素之一。在多步合成反应过程中，主反应与副反应往往同时发生，主产物选择性仅为80%~88%，副产物比例可达到5%~12%。当反应温度波动超过±3℃或pH值偏离设定范围（6.5~7.5）时，副反应速率会明显加快，从而进一步降低目标产物的生成比例。除此之外，部分工艺仍采用传统催化体系，存在催化活性不足或选择性偏低的问题，使单位时间内有效反应比例持续偏低。反应选择性差不仅会直接降低产品收率，还会提高后续纯化难度与能耗水平。

## 2.3 杂质控制难度大

化工制药工艺里杂质来源十分复杂，囊括了原料杂质反应副产物以及降解产物等，部分杂质含量可以达到0.3%~1.0%，可是药品质量标准通常要求单一杂质要≤0.1%，现有工艺对于杂质形成机理研究还存在不足，缺乏具备针对性控制措施，这样就会导致杂质难以在反应阶段被有效抑制，分离纯化工序主要是依靠结晶或者萃取方式开展，对结构相近杂质去除效果十分有限，去除率一般处于60%~80%。当杂质出现累积情况时，就需要增加重复精制次数，从而造成溶剂消耗量提高20%~30%，同时还会把生产周期加以延长。

## 2.4 安全与环保压力大

化工制药生产过程会涉及大量易燃易爆以及有毒化学品，有机溶剂用量能够达到2~5 t/批次，这就会带来较高安全风险。部分反应还需要在80~150℃以及0.4~0.8 MPa条件下开展，如果温控或者压力控制出现失效情况，易引发安全事故。与此同时，生产过程当中所产生废水COD值通常处于3000~8000 mg/L区间，废气当中所含有VOCs浓度能够达到100~500 mg/m<sup>3</sup>，会对环境造成较大压力。随着环保法规变得日益严格，企业在废水处理和尾气治理以及固废处置这些方面投入还在持续增加，这也进一步加大了企业运营成本。

# 3 化工制药工艺的改进路径

## 3.1 原料与配方优化路径

原料与配方优化是提升化工制药工艺水平基础性措施，对提高反应效率降低成本以及稳定产品质量具有重要意义。要从原料源头加强质量控制工作，优先选用纯度≥99.5%高品质原

料，并且建立完善原料检验标准体系，把水分灰分以及主要杂质含量作为定量检测对象，以此将原料质量波动控制在±0.2%以内，借助减少杂质带入，就可以有效降低副反应发生概率，同时提高反应转化率。在配方设计方面，要基于物料衡算和能量衡算结果，对各组分比例进行系统优化，运用正交试验或者响应面分析方法，把反应物摩尔比溶剂用量以及助剂添加量当作优化对象开展组合优化，以此把原料过量系数从原有1.2降低到1.05左右，从而减少无效消耗。

与此同时，应当积极推动绿色原料以及环保溶剂替代应用，把低毒低挥发性溶剂当作替代品来使用，去替换传统有机溶剂，把苯类溶剂逐步替换为乙醇异丙醇等，将VOCs排放量降低30%以上。

同时，还应当加强对配方体系稳定性研究工作，借助添加适量稳定剂或者缓冲剂，把反应体系pH稳定在设定范围也就是6.5~7.0，减少体系波动对反应结果所带来影响。通过对上述原料以及配方开展综合优化工作，就可以把主要原料利用率从原有80%左右提升至90%以上，以此能够为后续反应过程优化以及整体工艺改进奠定良好基础<sup>[1]</sup>。

## 3.2 反应过程优化路径

反应过程优化是提升化工制药工艺水平的核心环节，其目标在于提高反应转化率与选择性、降低副反应发生概率，并实现过程稳定可控。应对关键反应参数开展系统化优化，包括温度、压力、反应时间以及搅拌速度等，通过单因素实验与多因素正交试验相结合的方法，确定最佳工艺窗口范围。将反应温度控制在60~70℃、压力保持在0.3~0.5 MPa、反应时间缩短至3~4 h，可使反应转化率由原有80%提高至90%以上。同时，通过优化搅拌方式与转速（200~400 r/min），改善物料混合均匀性和传质效率，避免局部过热或浓度不均而诱发副反应。

而且，应加强催化体系的改进与筛选，优先选用高活性、高选择性催化剂或复合催化剂，并将其用量控制在合理范围（一般为反应物质量的0.1%~1.0%）。通过催化剂体系优化，可将主反应选择性由约85%提升至92%以上，从而显著降低副产物生成量。此外，对催化剂回收与再生工艺进行优化，使其循环使用次数达到5~10次，还能进一步降低生产成本并提升工艺经济性。

在反应方式方面，应当逐步把传统间歇式操作向半连续或者连续化生产模式去转变，连续反应装置可以让物料停留时间更加均匀，反应条件也会更加稳定，这样有助于提高产品批次一致性，如果是放热反应，就可以选用分段加料或者连续进料方式，并且配置高效换热系统，把体系温度波动控制在±1℃以内，同时提升过程安全性<sup>[2]</sup>。

此外，还应加强反应机理以及动力学方面研究工作，明确主副反应路径以及速率控制步骤，为工艺参数设定提供理论方

面依据,借助建立数学模型来对反应过程开展模拟以及预测工作,则可实现参数精细化控制。综合运用上述措施,则可显著提升反应过程可控性与稳定性,为实现高效低耗绿色制药生产奠定基础<sup>[3]</sup>。

### 3.3 分离与纯化工艺改进路径

分离与纯化工艺是保证药品质量达标关键环节,它优化水平会直接影响到产品纯度收率以及生产成本,要对现有分离路线开展系统性评估工作,优先选用操作简单效率高且能耗较低分离方式。对于固液分离过程来说,可以把传统自然沉降方式改成离心或者加压过滤方式。同时把离心转速控制在3000~5000 r/min,把过滤压力控制在0.2~0.4 MPa,以此把固液分离时间从原来30~40 min缩短到10~15 min,从而提高生产效率。

在液液分离以及萃取工序当中,应借助优化萃取剂种类以及用量,来提高目标产物在有机相中分配系数。通常把萃取剂与料液体积比控制在1:1~1.5:1,并且选用2~3级逆流萃取操作,以此让目标产物回收率由原先85%左右提高到92%以上,同时,还要加强对溶剂回收系统设计工作,通过减压蒸馏或者精馏方式,把溶剂回收率提高到95%以上,从而降低单位产品溶剂消耗量。

在精细纯化方面,可以把单一结晶方式升级为“萃取+结晶”或者“吸附+结晶”组合工艺,来对结构相近杂质开展针对性去除工作。在结晶过程当中,借助控制冷却速率即1~2°C/min以及终点温度也就是5~10°C,就可以获得粒径均匀以及晶型稳定晶体产品。在必要时候引入膜分离或者色谱技术,来对高附加值产品开展深度纯化工作,以此把产品纯度稳定在≥99.5%<sup>[4]</sup>。

不仅如此应逐步推进分离纯化过程连续化以及自动化,借助在线浊度计在线浓度分析仪等设备来实时监测分离效果,并且及时调整操作参数<sup>[5]</sup>。

### 参考文献:

- [1] 顾真.探究化工制药工艺过程的新型优化方式[J].科技风,2024(13):95-97.
- [2] 陈智远.化工制药工艺中存在的问题及优化措施[J].科技创新与生产力,2024,45(12):31-33.
- [3] 王利兵.化工制药工艺过程的优化方法解析[J].石油石化物资采购,2024(10):224-226.
- [4] 刘晓艳.化工制药工艺优化方式与相关问题研究论述[J].汽车博览,2024(10):10-12.
- [5] 李小奎.基于化工制药工程工艺优化的探讨[J].机械与电子控制工程,2024,6(5).
- [6] 程宝建.化工企业安全管理中工艺对标的运用[J].化肥设计,2024,62(1):59-62.
- [7] 李嘉文.生物制药技术在化工合成制药工艺中的应用及其经济性[J].中国化工贸易,2024(30):43-45.

### 3.4 节能减排与清洁生产路径

节能减排以及清洁生产是化工制药工艺改进的重要方向,同时也是实现绿色制造以及可持续发展必然要求。在能源利用方面,需要把生产过程当中能量流当作对象来开展系统分析,借助能量衡算找出高能耗单元,并且实施针对性改造,在反应以及蒸馏工序当中配置高效换热器,实现冷热物料之间热量回收,以此让蒸汽消耗量降低15%~25%,对蒸汽管道以及反应釜开展保温处理,把表面热损失控制在≤5 W/m<sup>2</sup>·K,从而减少无效能量消耗。

在水资源利用方面,应该推广循环用水以及分级用水制度,把冷却水循环利用率提高到90%以上<sup>[6]</sup>。

在减排控制方面,应加强对废气废液以及固体废物综合治理工作,对含VOCs废气运用冷凝+活性炭吸附或者催化燃烧组合工艺,把排放浓度控制在≤50 mg/m<sup>3</sup>,对固体废物渣进行资源化利用或者安全处置,让填埋量减少20%以上。同时,在工艺设计阶段引入清洁生产理念,优先选用高转化率低副产物反应路线,从源头减少污染物产生<sup>[7]</sup>。

除此之外,应逐步建立清洁生产管理体系,把自动化监控平台借助起来,对能耗水耗以及排放指标开展实时统计与分析工作,及时发现异常并且马上进行优化调整。通过依靠实施上述节能减排以及清洁生产措施,则可以在保证产品质量同时,极大程度显著地降低环境负荷,以此能够实现经济效益与环境效益协调统一。

### 4 结语

药化制造方法的优化是一项整体性项目,需要从各个部分共同推进,推行原材料与配比优化、反应流程强化、分离提纯方法升级以及节约能源、减少排放与清洁生产方案,便能显著提高制造流程的稳定性和可控性,达成产品品质与机构收益的同时增长。相关实践与研究显示,科学合理的制造优化路径能够大幅减少资源耗用与环境压力,为药化行业向高效、环保与可持续方向进步奠定稳固根基。