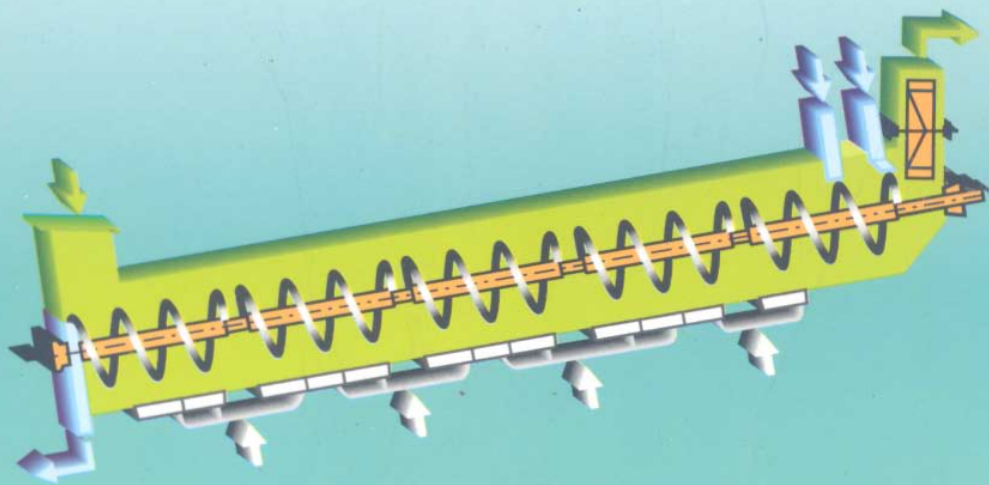


BỘ Y TẾ

KỸ THUẬT SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SỸ ĐẠI HỌC



TẬP 1

Kỹ thuật sản xuất thuốc bằng phương pháp
tổng hợp hóa dược và chiết xuất dược liệu



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỘ Y TẾ

KỸ THUẬT SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

TẬP I

KỸ THUẬT SẢN XUẤT THUỐC BẰNG PHƯƠNG PHÁP
TỔNG HỢP HÓA DƯỢC VÀ CHIẾT XUẤT DƯỢC LIỆU

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SỸ ĐẠI HỌC

MÃ SỐ: Đ.20.Z.09

Chủ biên: PGS.TS. TỪ MINH KOÓNG

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2007

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục và Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo đối tượng là Dược sỹ Đại học. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy – học các môn cơ sở, chuyên môn và cơ bản chuyên ngành theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn về chuyên môn để đảm bảo chất lượng đào tạo nhân lực y tế.

Sách ***“Kỹ thuật sản xuất dược phẩm, tập I”*** được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Dược Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách ***“Kỹ thuật sản xuất dược phẩm, tập I”*** đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy – học chuyên ngành Dược sỹ Đại học của Bộ Y tế thẩm định vào năm 2006. Bộ Y tế ban hành làm tài liệu dạy – học đạt chuẩn chuyên môn của ngành y tế trong giai đoạn 2006-2010. Trong quá trình sử dụng, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các cán bộ giảng dạy ở Bộ môn Công nghiệp Dược của Trường Đại học Dược Hà Nội đã giành nhiều công sức hoàn thành cuốn sách này, cảm ơn GS. Lê Quang Toàn và PGS. TS. Hoàng Minh Châu đã đọc, phản biện để cuốn sách được hoàn chỉnh, kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Vì lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO
BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Cuốn giáo trình "*Kỹ thuật sản xuất dược phẩm*" được biên soạn để giảng cho sinh viên Đại học Dược vào học kỳ 8 đã được xuất bản lần thứ nhất năm 2001, gồm 2 tập. Theo chương trình cũ, thời lượng giảng dạy môn học này là quá ít so với những kiến thức chung của Dược sỹ Đại học. Đặc biệt trong tình hình hiện nay, sau khi có nghị quyết của Bộ Chính trị (NQ-46/BCT-2005) về phát triển nền Công nghiệp Dược của đất nước trong tình hình mới, phải ưu tiên phát triển công nghiệp sản xuất nguyên liệu làm thuốc, trong đó chú trọng Công nghiệp Hóa dược và Công nghệ Sinh học. Ban chương trình nhà trường quyết định tăng thêm một đơn vị học trình cho học phần "Sản xuất thuốc bằng Công nghệ sinh học".

Bộ môn đã biên soạn lại để xuất bản cuốn giáo trình mới gồm 3 tập. Cả ba tập đều có tên chung của giáo trình: "**KỸ THUẬT SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM**".

Giáo trình được biên soạn theo hai nội dung:

1. Kỹ thuật sản xuất các nguyên liệu làm thuốc.
2. Kỹ thuật sản xuất các dạng thuốc thành phẩm.

Trong đó:

Nội dung thứ nhất gồm 2 tập là:

- * **Tập 1.** Kỹ thuật sản xuất thuốc bằng phương pháp tổng hợp hóa dược và chiết xuất dược liệu.
- * **Tập 2.** Kỹ thuật sản xuất thuốc bằng phương pháp sinh tổng hợp.

Nội dung thứ hai gồm 1 tập là:

- * **Tập 3.** Kỹ thuật sản xuất các dạng thuốc.

So với lần xuất bản trước, các tác giả biên soạn đã cố gắng chất lọc những kiến thức chủ yếu nhất để cung cấp cho người học hiểu được ngành khoa học vừa hấp dẫn vừa quan trọng này. Tuy nhiên, với nội dung phong phú, đa dạng và thời lượng hạn chế nên không thể đi sâu hơn được. Vì vậy cuốn giáo trình không tránh khỏi những thiếu sót. Các tác giả mong nhận được sự góp ý của độc giả để chỉnh sửa cho lần xuất bản sau được hoàn chỉnh hơn. Xin chân thành cảm ơn.

Bộ môn Công nghiệp Dược
Trường Đại học Dược Hà Nội

MỤC LỤC

Lời giới thiệu	3
Lời nói đầu	5
PHẦN I. KỸ THUẬT TỔNG HỢP HÓA DƯỢC	11
Chương 1. Một số kiến thức chung về công nghiệp hoá dược	11
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	11
2. Đặc điểm của công nghiệp hoá dược	12
3. Phương pháp nghiên cứu sản xuất thuốc mới	14
4. Nguồn nguyên liệu của công nghiệp hoá dược	17
Chương 2. Nitro hoá	24
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	24
2. Cơ chế phản ứng nitro hoá	24
3. Tác nhân nitro hoá	26
4. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng	27
5. Cách tiến hành phản ứng	28
6. Nitrozo hóa	29
7. Thiết bị phản ứng và an toàn lao động	29
8. Một số ví dụ	29
Chương 3. Sulfo hóa	32
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	32
2. Cơ chế phản ứng	33
3. Tác nhân sulfo hóa	34
4. Điều kiện của quá trình sulfo hóa	37
5. Khả năng ứng dụng của phản ứng	38
6. Cách tiến hành phản ứng	39
7. Tách các acid sulfonic từ hỗn hợp phản ứng	40
8. Một số ví dụ	40
Chương 4. Halogen hóa	42
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	42
2. Cơ chế phản ứng	43

3. Tác nhân halogen hóa	45
4. Một số ví dụ	47
Chương 5. Alkyl hóa	49
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	49
2. Các tác nhân alkyl hóa	50
3. Các loại alkyl hóa	51
4. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình alkyl hóa	53
5. Cách tiến hành phản ứng	54
6. Một số ví dụ	54
Chương 6. Acyl hóa	56
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	56
2. Tác nhân acyl hoá	58
3. Cơ chế phản ứng	59
4. Một số yếu tố cần chú ý trong quá trình acyl hoá	60
5. Một số ví dụ	61
Chương 7. Ester hoá	63
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	63
2. Cơ chế phản ứng	65
3. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình ester hoá	66
4. Các phương pháp chuyển dịch cân bằng cho phản ứng ester hoá	69
5. Một số ví dụ	70
Chương 8. Phản ứng thuỷ phân	72
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	72
2. Cơ chế của phản ứng thuỷ phân	72
3. Các tác nhân thuỷ phân	73
4. Các phản ứng thuỷ phân và cơ chế phản ứng	74
5. Thiết bị của phản ứng thuỷ phân	80
6. Kỹ thuật an toàn lao động	81
7. Một số ví dụ	81

Chương 9. Oxy hoá	83
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	83
2. Cơ chế phản ứng oxy hoá	84
3. Các tác nhân oxy hoá	86
4. Các phản ứng oxy hoá	89
5. Thiết bị của phản ứng oxy hoá	92
6. Kỹ thuật an toàn trong quá trình oxy hóa	92
7. Một số ví dụ	92
Chương 10. Khử hoá	95
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	95
2. Tác nhân khử hoá	96
3. Ứng dụng của phản ứng khử hoá	104
4. Hydro phân	109
5. Một số ví dụ	109
Chương 11. Diazo hoá	112
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	112
2. Đặc điểm của muối diazoni	113
3. Cơ chế của phản ứng diazo hoá	113
4. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình diazo hoá	115
5. Nguyên tắc tiến hành diazo hoá	116
6. Các phản ứng của muối diazoni	117
7. Thiết bị và an toàn lao động	119
8. Ví dụ	120
Chương 12. Phản ứng ngưng tụ	121
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	121
2. Các loại phản ứng ngưng tụ	122
Chương 13. Phản ứng chuyển vị	128
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	128
2. Cơ chế phản ứng chuyển vị anion -1,2	129
3. Các loại phản ứng chuyển vị	129

PHẦN II. KỸ THUẬT CHIẾT XUẤT DƯỢC LIỆU	145
Chương 14. Một số kiến thức cơ bản về chiết xuất dược liệu	145
<i>KS. Nguyễn Việt Hương</i>	
1. Nguyên liệu chiết xuất	146
2. Một số quá trình xảy ra trong chiết xuất dược liệu	148
3. Những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình chiết xuất dược liệu	151
4. Các phương pháp chiết xuất	157
5. Thiết bị chiết xuất	161
Chương 15. Một số quá trình thường gặp ở giai đoạn tinh chế	177
<i>KS. Nguyễn Việt Hương</i>	
1. Lắng	177
2. Lọc	181
3. Kết tinh	187
4. Hấp phụ	192
Chương 16. Kỹ thuật sản xuất một số nguyên liệu dưới dạng cao thuốc	199
<i>ThS. Nguyễn Văn Hân</i>	
1. Khái niệm cao thuốc	199
2. Phân loại cao thuốc	200
3. Kỹ thuật điều chế	200
4. Các chỉ tiêu chất lượng cao thuốc	206
5. Bảo quản, ghi nhãn	206
6. Một số ví dụ cao thuốc	207
Chương 17. Chiết xuất alcaloid	208
<i>PGS. TS. Đỗ Hữu Nghị</i>	
1. Đại cương về alcaloid	208
2. Tính chất chung của alcaloid	209
3. Các phương pháp chung chiết alcaloid	210
4. Các phương pháp tách alcaloid dưới dạng tinh khiết	213
5. Chiết xuất một số alcaloid	215
Chương 18. Chiết xuất các hoạt chất có nguồn gốc tự nhiên khác	242
<i>PGS. TS. Đỗ Hữu Nghị</i>	
1. Chiết xuất artemisinin và acid artemisinic từ cây thanh hao hoa vàng	242
2. Chiết xuất rutin từ hoa hòe	249
Tài liệu tham khảo	251

PHẦN I. KỸ THUẬT TỔNG HỢP HOÁ DƯỢC

Chương 1

MỘT SỐ KIẾN THỨC CHUNG VỀ CÔNG NGHIỆP HOÁ DƯỢC

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

- 1. Bốn đặc điểm của công nghiệp Hoá dược.*
- 2. Nội dung của phương pháp nghiên cứu sản xuất thuốc mới trong kỹ thuật tổng hợp Hoá dược.*
- 3. Các nguồn nguyên liệu vô cơ và hữu cơ của công nghiệp Hoá dược.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Kỹ thuật tổng hợp Hoá dược hình thành và phát triển dựa trên cơ sở của Kỹ thuật tổng hợp Hữu cơ. Ngày nay nó đã trở thành một ngành khoa học riêng biệt với một tiềm năng vô cùng to lớn. Một mặt do nhu cầu điều trị ngày càng tăng, mặt khác do lợi ích về kinh tế rất lớn đã thúc đẩy các hãng Dược phẩm lớn trên thế giới đầu tư mạnh mẽ vào lĩnh vực này.

Hiện nay, do sự cạnh tranh khốc liệt trên thị trường, nên độc quyền trong sản xuất một sản phẩm thuốc càng trở nên rất quan trọng đối với sự tồn tại của một hãng Dược phẩm. Chính vì vậy, việc sản xuất ra nguyên liệu làm thuốc với giá rẻ và nghiên cứu tìm kiếm thuốc mới là hai nhiệm vụ chính của ngành Công nghiệp Hoá dược hiện nay.

Các chất hữu cơ dùng làm thuốc thường có phân tử lượng không lớn (không quá 500 đơn vị C) và có cấu trúc khá phức tạp, nhiều chất dễ bị phân huỷ bởi ánh sáng, nhiệt độ và độ ẩm. Chúng được điều chế bằng nhiều phản ứng hoá học khác nhau. Chính vì vậy, các nhà nghiên cứu, các dược sỹ và kỹ sư làm việc trong lĩnh vực này phải có sự am hiểu sâu sắc về các quá trình hoá học cơ bản (nitro hoá, sulfo hoá, halogen hoá, oxy hoá, khử hoá...) hoặc những quá trình hoá học đặc biệt khác. Phải có sự hiểu biết cơ bản về các nhóm thuốc

và phương pháp tổng hợp chúng. Ngoài ra cần phải có kiến thức về thiết bị, vật liệu chế tạo thiết bị dùng trong công nghiệp Hoá dược và vấn đề ăn mòn thiết bị... để tránh đưa tạp chất vào thuốc.

Kỹ thuật tổng hợp Hoá dược là môn học nhằm đáp ứng những yêu cầu trên, nội dung gồm hai phần chính:

A. Các quá trình hoá học cơ bản của kỹ thuật tổng hợp Hoá dược.

B. Kỹ thuật tổng hợp Hoá dược.

Phần các quá trình hoá học cơ bản giới thiệu các phản ứng được sử dụng nhiều trong tổng hợp Hữu cơ, Hoá dược. Các phản ứng này đã được kỹ thuật hoá với việc sử dụng các tác nhân và điều kiện phản ứng tối ưu để thu được các sản phẩm mong muốn đạt tiêu chuẩn. Phần Kỹ thuật tổng hợp Hoá dược giới thiệu các phương pháp tổng hợp các nhóm thuốc cụ thể như: Thuốc hạ nhiệt giảm đau, Thuốc sốt rét, Thuốc chữa lỵ, Thuốc trị giun sán...

Vì số giờ giảng trong đại học có hạn, nên phần B được trình bày trong giáo trình Cao học của chuyên ngành Công nghệ Dược phẩm và Bào chế.

2. ĐẶC ĐIỂM CỦA CÔNG NGHIỆP HOÁ DƯỢC

Tuy là một trong những ngành của công nghiệp hóa học, nhưng mục đích của công nghiệp Hóa dược là sản xuất ra các hoạt chất nhằm điều trị bệnh cho người. Cho nên nó có những đặc điểm riêng, rất cần chú ý trong quá trình tổ chức và phát triển sản xuất.

- ***Đặc điểm quan trọng nhất là chất lượng thành phẩm phải đạt tiêu chuẩn Dược điển quốc gia***

Mục đích sử dụng thuốc là để điều trị bệnh, thuốc không chỉ được đưa vào cơ thể bằng đường uống mà còn bằng đường tiêm, đặt hoặc phân phối trực tiếp qua da... Có nghĩa là có nhiều con đường đưa thuốc trực tiếp vào máu của một cơ thể bệnh. Do đó hoạt chất dùng làm thuốc phải tinh khiết, không được chứa tạp chất hay bất kỳ một tác nhân nào bất lợi cho sức khỏe.

Từ yêu cầu trên, trước khi xuất xưởng, thành phẩm phải được kiểm nghiệm rất chặt chẽ về mặt hóa học và sinh học theo các tiêu chuẩn của Dược điển. Việc qui định hàm lượng tạp chất có trong thuốc hết sức chặt chẽ nhằm tránh các tác dụng độc hại do tích lũy khi sử dụng dài ngày, để loại những tạp chất khác không thể phát hiện được trong sản xuất, để tránh những tương kỵ không giải thích được khi bào chế hoặc để kéo dài tuổi thọ của thuốc...

Đặc điểm này đòi hỏi nhà máy Hóa dược phải đạt các yêu cầu sau:

- Phải đảm bảo các tiêu chuẩn về vệ sinh công nghiệp. Người lao động phải có hiểu biết về nguyên tắc vệ sinh và vô trùng trong sản xuất.
- Thiết bị sản xuất phải chống ăn mòn tốt để không đưa thêm tạp chất vào thuốc.