

常州大学

2022 年硕士研究生入学考试初试试题 (A 卷)

科目代码: 828 科目名称: 制药工艺学 满分: 150 分

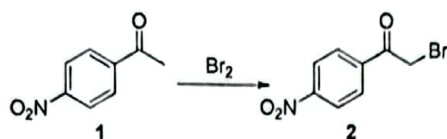
注意: ①认真阅读答题纸上的注意事项; ②所有答案必须写在答题纸上, 写在本试题纸或草稿纸上均无效; ③本试题纸须随答题纸一起装入试题袋中交回!

一、名词解释 (共 10 题, 每题 3 分, 共 30 分)

1. 全合成制药
2. 重磅炸弹 (blockbuster) 药物
3. ee 值
4. 物料衡算
5. 比移值 (R_f 值)
6. IND
7. 放大效应
8. 质子泵抑制剂
9. DVS
10. PTC

二、简答题 (共 9 题, 每题 5 分, 共 45 分)

1. 简述国际国内制药工业尤其是原料药工业的发展现状与趋势。
2. 如下式所示, 氯霉素中间体 2 是通过硝基苯乙酮与溴反应合成的, 请问:



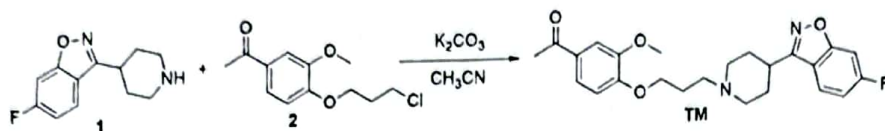
- ① 如何通过简单方法判断对硝基苯乙酮已完全发生反应? (1 分)
- ② 如果除去过量的溴? (1 分)
- ③ 溴的污染较重, 可采用什么试剂代替? (2 分)
- ④ 试采用方程式的方式解释该反应为啥有自引发过程 (即引发慢, 一经引发, 反应加快) (1 分)
3. 制药工业中, 原料药的分离纯化手段通常有哪些? 原料药对于主含量及其中的杂质含量一般要求是多少?
4. 如下式所示, 奥美拉唑的合成是以 MCPBA 氧化中间体 2 得到,



- ① 请写出 MCPBA 的结构式, 并说明该反应中为什么 MCPBA 与底物的摩尔比采用 1:1, 过量和不足会导致什么问题? (3 分)
- ② 奥美拉唑原料药的储存需要特别注意什么, 并解释原因。(2 分)
5. 同一原料药, 文献往往报道多种合成路线 (工艺), 如何比较不同的工艺路线优劣?
6. 简述重结晶溶剂的选择标准。



7. 伊潘立酮最后一步反应的方程式如下:



王同学需要开发伊潘立酮的合成工艺, 他采用原料 1 和 2 在乙腈、碳酸钾体系中进行回流反应, 反应需 24h 以上才能完成, 且只得到 50%左右的收率, 请你根据所学的关于工艺研究方面的知识, 给王同学提一些具有可操作性的建议。

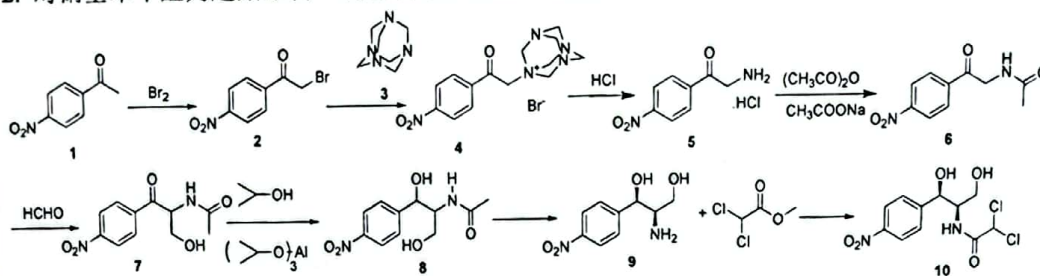
8. 结合实例, 简述制药工业中常用的废水处理方法。

9. 制药工业中所用的溶剂根据其毒性一共分为几大类? (1分) 每一类请列举出一种溶剂, 药监局对于每一类溶剂规定的使用原则是什么? (4分)

三、论述与计算题 (共 5 题, 每题 15 分, 共 75 分)

1. 请从药物合成的目的、规模、总体原则、原辅材料、设备、物理状态、反应条件、辅助过程等方面分析药物小试合成和工业化生产的异同。

2. 对硝基苯甲醛为起始原料, 制备氯霉素工艺路线如下:



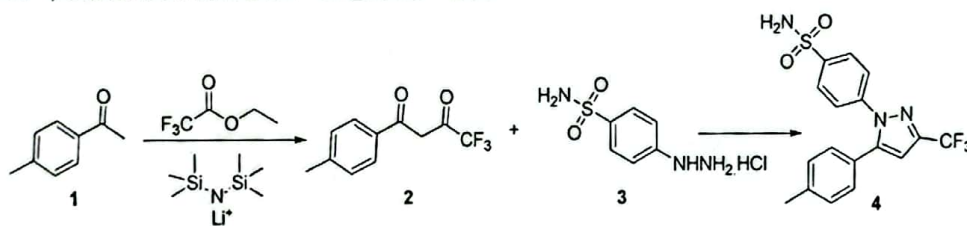
①、由 7 制备 8 反应过程中, 为什么必须用惰性气体保护? (2分)

②、由中间体 7 制备 8 的过程中, 使用的还原体系相比硼氢化钠还原有什么优势? (5分)

③、从化合物由化合物 5 制备化合物 6 的过程中, 某同学操作不当, 结果反应液出现紫色现象, 请分析出现这种情况的原因, 并写出产生紫色物质的方程式。(8分)

3、一个原料药从研发到上市过程中, 在哪些阶段需要进行工艺研究? (4分) 原料药的工艺研究包含哪三个步骤? (3分) 分别在哪三类场地进行? (3分) 原料药与普通化学品相比, 在质量标准、质量控制方面有哪些特殊的要求? (5分)

4、下式所示是赛莱克西生产工艺原理, 请问:



① 第一步反应使用高位阻碱有什么好处? (2分) 还可以用哪些高位阻碱代替? (举一例即可) (2分)

② 第二步反应在酸性、中性还是碱性条件下反应收率较高? (2分) 请详细解释肼的末端氨基为何优先进攻与三氟甲基相连的羰基? (5分)

③ 赛莱克西原料药中的主要杂质是什么? (2分) 需要控制其含量在什么范围内才能达标? (2分)

5、请结合当今世界节能环保的主题, 列举制药行业通过改进工艺技术, 降低成本、提高收率、废弃物资源化综合利用、节能减排的例子 (需详细解释改进前的缺陷和改进后的优势之处, 至少两例)

