

高职高专 制药技术类专业 教学改革系列教材

制药单元操作技术

(下)

● 于文国 程桂花 主编 ● 鞠加学 主审



化学工业出版社

高职高专 **制药技术类专业** 教学改革系列教材

制药单元操作技术

(下)

于文国 程桂花 主编

鞠加学 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书主要介绍固体物料的输送与破碎、固体物料的筛分与混合、液体的混合、发酵液的预处理、蛋白质的沉淀、溶质的萃取、离子交换、吸附、色谱、膜分离、结晶、干燥、粉体物料处理等单元技术。各单元技术主要介绍单元操作的主要任务、基本原理、工艺计算、主要设备结构与操作、生产工艺及其操作过程、影响因素及其控制手段、常见问题分析及主要处理方法等。

教材内容适合于高等职业院校生化制药技术、生物制药技术、化学制药技术、生物化工工艺、药物制剂技术等工艺类专业的教学及制药生产企业职工培训,也可供从事生产、科研开发等工作的有关技术人员阅读、学习和参考。

图书在版编目(CIP)数据

制药单元操作技术(下)/于文国,程桂花主编. —北京:化学工业出版社,2010.9

(高职高专制药技术类专业教学改革系列教材)

ISBN 978-7-122-09128-4

I. 制… II. ①于…②程… III. 制药工业-化工单元操作-高等学校:技术学院-教材 IV. TQ460.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第134554号

责任编辑:蔡洪伟 陈有华 于 卉

文字编辑:林 媛 颜克俭

责任校对:周梦华

装帧设计:关 飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷:北京云浩印刷有限责任公司

装 订:三河市前程装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张18 字数486千字 2010年9月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:30.00元

版权所有 违者必究

前言

近年来,随着经济的不断向前发展,生产技术领域发生了显著变化——新技术不断出现,老技术也在不断更新优化。制药产业作为应用技术的集成产业,正呈现良好的发展态势:生产能力逐步提升,生产规模不断扩大,产品种类也不断增加。随着制药产业的稳步发展,生产企业也正经历着前所未有的技术变革——节能减排,绿色生产,应用新技术、新工艺与新设备,实现低成本高效益。如何适应制药产业技术变革的需要,必须提高生产一线人员的技术水平与职业素质。高等职业技术学院肩负着培养面向生产、建设、服务和管理第一线需要的高技能人才的使命。只有培养掌握生产技术,并能应用技术解决具体问题的高素质技能人才,才能促进产业发展,适应社会经济发展的需要。

教材作为推广技术的一种载体,必须紧跟技术发展,瞄准技术领域现状,突出应用性、实用性内容,才能更好地辅助教学,适应培养一线岗位工作人员业务能力的需要。《制药单元操作技术》分为上下两册,上册主要介绍药物制备过程中除产物合成技术之外的相关工程技术,涉及物料的输送、传热、传质、分离、成品或半成品加工等所应用的各项单元操作技术。下册内容从制药生产岗位一线工作出发,以制药产业所应用的单元操作技术为对象,以任务为载体,以工作过程为导向,以完成岗位工作任务所需的知识、技能与素质为要素,设计适当理论知识,突出实践性知识,在加强介绍普遍应用的操作技术同时,也注重新技术的介绍,旨在使学生学习后能做、会做、做好,并具备一定的创新能力。

为了更好地跟踪生产单元操作技术应用现状,编者深入了多家具有代表性的大中型药物生产企业进行调研,并请多名企业技术人员给予指导和帮助。在企业通过与技术人员及生产操作人员进行深入的交流与研讨,掌握了大量的生产一线技术资料,为编写教材内容积累了丰富的素材,使得教材内容更加实用,生产实践知识得以加强。希望这本教材有助于培养学生从事生产一线工作的能力。

本书主要阐述产物分离纯化与产品初加工技术,共分十二章。其中,绪论、第六、第九章由于文国编写,第三、第五、第七章及第十一章部分内容 by 程桂花编写,第一、第四、第十一章部分内容 by 张之东编写,第二、第八、第十章 by 郑永丽编写。全书由于文国、程桂花统稿修正,由华北制药集团华胜有限公司高级工程师鞠加学主审。

限于编者业务水平,以及编写时间仓促,疏漏之处敬请广大读者批评指正。

编者

2010年5月

高职高专制药技术类专业规划教材 编审委员会

主任委员 程桂花

副主任委员 杨永杰 张健泓 乔德阳 于文国 鞠加学

委员 (按姓名汉语拼音排列)

陈文华	陈学棣	程桂花	崔文彬	崔一强	丁敬敏
冯利	关荐伊	韩忠霄	郝艳霞	黄一石	鞠加学
雷和稳	冷士良	李莉	李丽娟	李晓华	厉明蓉
刘兵	刘军	刘崧	陆敏	乔德阳	任丽静
申玉双	苏建智	孙安荣	孙乃有	孙祎敏	孙玉泉
王炳强	王玉亭	韦平和	魏怀生	温志刚	吴晓明
吴英绵	辛述元	薛叙明	闫志谦	杨瑞虹	杨永杰
叶昌伦	于淑萍	于文国	张宏丽	张健泓	张素萍
张文雯	张雪荣	张正兢	张志华	赵靖	周长丽
邹玉繁					

目 录

绪论	1
第一节 生物技术产品与药物分离精制过程	1
一、生物技术产品特性	1
二、药物分离精制过程的重要性及其特点	2
三、药物分离精制的基本原理	3
四、药物分离精制过程的选择与设计	4
第二节 药物分离精制及成品加工	5
一、药物分离精制及成品加工的一般工艺过程	5
二、发酵液的预处理和固液分离	5
三、细胞破碎和其碎片的分离	5
四、初步纯化（提取）	6
五、高度纯化（精制）	8
六、成品加工	8
第三节 药物分离精制技术的发展	9
思考题	9
第一章 固体物料的处理技术	10
第一节 粉碎技术	10
一、粉碎单元的主要任务	11
二、粉碎的基本原理	11
三、粉碎设备	12
四、粉碎技术实施	17
五、粉碎中常见问题及其处理	18
第二节 筛分技术	19
一、筛分单元的主要任务	20
二、筛分的基本原理	20
三、筛分设备	21
四、筛分技术实施	23
第三节 混合技术	24
一、混合单元的主要任务	24
二、混合的基本原理	24
三、混合设备	26
四、混合技术实施	28
第四节 输送技术	30
一、输送单元的主要任务	30
二、输送的基本原理	30
三、输送设备	30

四、输送技术实施	36
思考题	37
第二章 液体处理技术	38
第一节 液体的混合技术	38
一、混合单元的主要任务	38
二、混合的基本原理	38
三、混合设备	39
四、混合技术实施	42
第二节 发酵液预处理技术	42
一、预处理单元的主要任务	42
二、预处理的基本原理	43
三、预处理工艺及操作	46
第三节 沉淀技术	47
一、沉淀单元的主要任务	47
二、沉淀的基本原理	47
三、沉淀的基本方法	48
四、沉淀工艺及操作	53
思考题	55
第三章 细胞破碎技术	56
第一节 细胞壁的结构与组成	56
一、细菌	56
二、霉菌和酵母	56
三、藻类	56
四、植物细胞	57
第二节 细胞破碎技术实施	57
一、细胞破碎方法	57
二、细胞破碎中工艺问题及处理	62
第三节 包涵体	62
一、包涵体的形成、分离及洗涤	62
二、包涵体的变性溶解	63
三、蛋白质的复性	63
思考题	66
第四章 萃取和浸取技术	67
第一节 溶剂萃取单元的主要任务	67
一、萃取的目的	67
二、萃取单元的主要任务	67
第二节 溶剂萃取原理	68
一、基本概念	68
二、萃取基本原理	69
三、溶剂萃取方式及有关计算	74
第三节 溶剂萃取技术实施	80
一、萃取单元工艺构成	80

二、萃取设备	80
三、萃取操作	84
第四节 萃取中常见问题及其处理	86
一、乳化现象	86
二、破乳及常见的破乳剂	87
第五节 浸取	87
一、浸取单元的主要任务	87
二、浸取理论	88
三、浸取设备	92
四、浸取工艺及操作	94
五、浸取工艺问题及其处理	95
第六节 新型萃取技术	97
一、双水相萃取	97
二、超临界流体萃取	102
三、反胶团萃取	109
思考题	114
第五章 吸附及离子交换技术	116
第一节 吸附技术	116
一、吸附单元的主要任务	116
二、吸附的基本原理	116
三、吸附技术应用	121
四、吸附设备	122
五、吸附工艺及操作	123
六、吸附工艺问题及其处理	127
第二节 离子交换单元的主要任务	128
第三节 离子交换基本原理	129
一、离子交换平衡	129
二、离子交换选择性	129
三、离子交换过程和速度	130
四、影响离子交换的因素	131
第四节 离子交换树脂及离子交换设备	133
一、离子交换树脂的分类	133
二、离子交换树脂的命名	134
三、离子交换树脂的理化性质	134
四、离子交换树脂的功能特性	136
五、离子交换树脂的选择	138
六、有关计算	139
七、离子交换设备	139
第五节 离子交换技术实施	143
一、离子交换工艺及操作	143
二、离子交换工艺问题及其处理	148
第六节 离子交换技术的工业应用	149
一、离子交换技术在水处理上的应用	149

二、离子交换在药物生产上的应用·····	151
第七节 离子交换技术的发展·····	152
一、新型离子交换树脂的开发及应用·····	152
二、离子交换技术与其他分离技术的结合·····	153
思考题·····	153
第六章 膜分离技术 ·····	155
第一节 膜分离单元的主要任务·····	155
一、膜的分类及性能·····	155
二、膜组件·····	156
三、膜分离过程的类型·····	158
四、膜分离单元的主要任务·····	160
第二节 膜分离的基本原理·····	161
一、膜分离过程的传质形式·····	161
二、膜分离过程机理·····	161
三、影响膜分离的因素·····	162
第三节 膜分离技术实施·····	163
一、微滤·····	163
二、超滤·····	167
三、反渗透·····	168
四、纳滤·····	171
五、透析·····	172
六、电渗析·····	173
第四节 膜分离过程中的问题及其处理·····	177
一、压密作用·····	177
二、膜的水解作用·····	178
三、浓差极化·····	178
四、膜的污染·····	179
第五节 液膜分离技术·····	180
一、液膜类型及膜相组成·····	181
二、乳化液膜的分离机制·····	182
三、乳化液膜分离技术实施·····	183
思考题·····	184
第七章 色谱技术 ·····	186
第一节 色谱单元的主要任务·····	186
一、色谱的主要任务·····	186
二、色谱的类型·····	186
第二节 色谱的基本原理·····	187
一、基本概念·····	187
二、色谱分离的原理·····	190
第三节 色谱技术实施·····	190
一、色谱工艺构成·····	190
二、色谱操作·····	191

思考题	200
第八章 电泳技术	201
第一节 电泳的基本原理	201
一、电泳的理论基础	201
二、影响电泳迁移速率的因素	202
第二节 电泳及其应用	203
一、电泳的分类	203
二、几种典型的电泳技术	204
三、电泳的应用及操作	205
四、电泳应用实例	208
思考题	209
第九章 结晶技术	210
第一节 结晶单元的主要任务	210
第二节 结晶基本原理	211
一、饱和和过饱和溶液的形成	211
二、成核	213
三、晶体生长	215
四、晶习及产品处理	215
第三节 结晶的类型	217
一、分批结晶	217
二、连续结晶	218
三、重结晶	219
四、分级重结晶	220
第四节 结晶操作控制	220
一、溶液的浓度及纯度	220
二、过饱和度	220
三、温度	221
四、晶浆浓度	221
五、流速	221
六、结晶时间	221
七、溶剂与 pH	222
八、晶种	222
九、搅拌与混合	222
十、操作压力	222
第五节 结晶技术的实施	222
一、结晶工艺	222
二、结晶设备	226
三、结晶操作	231
第六节 结晶工艺问题及其处理	232
思考题	234
第十章 干燥技术	235
第一节 干燥单元的主要任务	235

第二节 干燥原理·····	235
一、基本概念·····	236
二、干燥的理论基础·····	242
三、基本计算·····	245
第三节 干燥技术实施·····	248
一、干燥单元工艺构成·····	248
二、干燥设备·····	249
三、干燥操作·····	254
第四节 干燥中常见问题及其处理·····	255
第五节 新型干燥技术·····	256
一、冷冻干燥的特点及应用·····	256
二、冷冻干燥原理·····	256
三、冷冻干燥工艺及操作·····	257
四、冷冻干燥设备·····	258
思考题·····	258
第十一章 粉体物料的处理技术·····	259
第一节 粉体物料处理单元的主要任务·····	259
一、粉体的基本性质·····	259
二、粉体物料处理单元的主要任务·····	262
第二节 制粒技术·····	263
一、制粒单元的主要任务·····	263
二、制粒的基本原理·····	263
三、制粒设备·····	266
四、制粒技术实施·····	270
五、制粒中常见问题及其处理·····	271
思考题·····	273
附录一 25℃硫酸铵水溶液达到所需要的饱和度时每升硫酸铵水溶液应加入 固体硫酸铵的质量·····	274
附录二 0℃硫酸铵水溶液达到所需要的饱和度时每 100mL 硫酸铵水溶液应加入 固体硫酸铵的质量·····	275
参考文献·····	276

绪 论

【学习目标】

- ① 了解生物技术产品特点，以及药物分离精制过程的基本特点及技术发展趋势。
- ② 理解药物分离精制过程的基本原理。
- ③ 掌握药物分离精制过程选择与设计基本方法。
- ④ 熟悉药物分离精制与成品加工的一般工艺过程。

药物生产中，合成单元及以前的物料加工单元构成的生产过程称为上游加工过程，合成单元之后的物料加工单元所构成的生产过程称为下游加工过程。上下游加工过程涉及许多单元操作技术，主要包括：破碎、筛分、混合、制粒、输送、合成、凝聚或絮凝、沉降或沉淀、浸取与萃取、常规过滤、膜过滤、压缩、换热、制冷、吸收、精馏、蒸发、吸附与离子交换、电泳、色谱、结晶、干燥、制粒等。这些单元技术依据各自特点及产品加工的需要，通过组合可实现特定药物产品的生产加工过程。

《制药单元操作技术》分上、下两册，主要介绍除药物合成技术之外的单元操作技术，上册侧重于单元操作基础知识的学习及应用，下册主要介绍下游加工过程中药物的分离精制及产品的初加工技术。在药物的分离精制技术中，尤以生物技术产品的分离精制更为复杂。本书主要介绍生物技术产品分离精制技术，当然这些分离精制技术也适用于化学药物。

第一节 生物技术产品与药物分离精制过程

一、生物技术产品特性

生物技术产品是指在生产过程应用微生物发酵技术、酶反应技术、动植物细胞培养技术等生物技术制得的产品。它包括常规的生物技术产品（如用发酵生产的有机溶剂、氨基酸、有机酸、蛋白质、酶、多糖、核酸、维生素和抗生素等）和现代生物技术产品（如用基因工程技术生产的医疗性多肽和蛋白质等）。它们的生产不同于一般化学品生产，而产品本身又具有许多特殊性。有的是胞内产物，如胰岛素、干扰素等；有的是胞外产物，如抗生素、胞外酶等；有的是分子量较小的物质，如抗生素、有机酸、氨基酸等；有的是分子量很大的物质，如酶、多肽、重组蛋白等。概括起来生物技术产品主要有以下几方面特性。

(1) 生物技术产品具有不同的生理功能，其中有些是生物活性物质，如蛋白质、酶、核酸等。这些生物活性物质都有复杂的空间结构，而维系这种特定的三维结构主要是靠氢键、盐键、二硫键、疏水作用和范德华力等。这些生物活性物质对外界条件非常敏感，酸、碱、高温、重金属、剧烈的振荡和搅拌、空气和日光等都可能導致生物活性喪失。

(2) 生物技术产品有些是胞内产品，有些是胞外产物。胞外产物直接由细胞产生，直接分泌至培养液中。而胞内产物较为复杂，有些是游离在胞浆中，有些结合于质膜上或存在于细胞器内。对于胞内的物质的提取要先破碎细胞，对于膜上的物质则要选择适当的溶剂使其从膜上溶解下来。

(3) 生物技术产品通常是由产物浓度很低的发酵液或培养液中提取的，除少数特定的生化

反应系统,如酶在有机相中的催化反应外,在其他大多数生化反应过程中,溶剂全部是水。产物(溶质和悬浮物)在溶剂水中的浓度很低,原因主要受到细胞本身代谢活动限制及外在条件对传质传热的影响。而杂质的浓度很高,并且这些杂质有很多与目标产物的性质很相近,有的还是同分异构体,如手性药物的制备过程。

(4) 发酵液或培养液是多组分的混合物,且是复杂的多相系统,固液分离很困难。由于各种细胞代谢活动是非常复杂的网络体系,导致在生产过程中会产生一系列复杂的产品混合物。另外,细胞本身组成成分也非常复杂,不同的细胞具有不同的细胞组成,细胞在培养过程中由于衰老和死亡,使细胞本身自溶而将相应组成成分释放到培养液中。这些混合物不仅包含了大分子量物质,如核酸、蛋白质、多糖、类脂、磷脂和脂多糖等,而且还包含了低分子量物质,即大量存在于代谢途径的中间产物,如氨基酸、有机酸和碱。另外,混合物不仅包括可溶性物质,而且也包括了以胶体悬浮液和粒子形态存在的组分,如细胞和细胞碎片、培养基残余组分、沉淀物等。总之,组分的总数相当大,即使是一个特定的体系,也不可能对它们进行精确的测定,何况各组分的含量还会随着细胞所处环境的变化而变化。

在下游加工过程中,由于对发酵液进行预处理,还会由于添加化学品或其他物理、化学和生物方面的原因而引起培养液组分的变化及发酵液流体力学特性的改变。分散在培养液中的固体和胶状物质,具有可压缩性,其密度又与液体接近,加上黏度很大,属于非牛顿型液体,使从培养液中分离固体很困难。

(5) 生物技术产品的稳定性差,易随时间变化,如易受空气氧化、微生物污染、蛋白质水解、自身水解等。无论是大分子量产物还是小分子量产物都存在着产物的稳定性问题。产物失活的主要机制是化学降解或因微生物引起的降解。在化学降解的情况下,产物只能在一定的温度和 pH 范围内保持稳定。蛋白质一般稳定性很窄,超过此范围,将发生功能的变性和失活;对于小分子生物技术产物,可能它们结构上的特性,例如青霉素的 β -内酰胺环,在极端 pH 条件下会受损;对于手性分子的产物可能由于 pH、温度和溶液中存在某些物质所催化而被外消旋,导致有活性的产物大量损失。微生物降解是由于产品被自身的代谢酶所破坏;或由于污染杂菌而被其他微生物的代谢活动所分解。

(6) 生物技术产品的生产多为分批操作,生物变异性大,各批发酵液或培养液不尽相同。另外由于生物技术产品多数是医药、生物试剂或食品等精细产品,必须达到药典、试剂标准和食品规范的要求,因此对最终的产品质量要求很高。

二、药物分离精制过程的重要性及其特点

要想从各种杂质的总含量大大多于目标产物的悬浮液中制得最终所需的产品,必须经过一系列必要的分离精制过程才能实现。因此,药物分离精制技术是生物技术产品制备过程中的必要技术手段,具有十分重要的地位。由于生物技术产品的特点导致药物分离精制过程实施十分艰难且需付出昂贵的代价。据各种资料统计,分离精制过程的成本在产品总成本中占有的比例越来越高,如化学合成药的分离精制成本是合成反应成本的 1~2 倍;抗生素类药物的分离精制费用约为发酵部分的 3~4 倍;对维生素和氨基酸等药物的分离精制费用而言,约为 1.5~2 倍;对于新开发的基因药物和各种生物药品,其分离精制费用可占整个生产费用的 80%~90%。由此可以看出,分离精制技术直接影响着产品的总成本,制约着产品生产工业化的进程。没有下游加工过程的配套就不可能有工业化结果,没有下游加工过程的进步就不可能有工业化的经济效益。开发和研究新的先进的适合于不同产品的分离精制技术和过程是提高经济效益,顺利实现产品工业化的重要途径。

在分离精制过程中,要克服分离步骤多、加工周期长、影响因素复杂、控制条件严格、生产过程中不确定性较大、收率低且重复性差的弊端,就必须综合运用多种现代分离精制技术手

段,才能保证产品的有效性、稳定性、均一性和纯净度,使产品质量符合标准要求。下游加工过程呈现如下几方面特点。

(1) 发酵液或细胞培养液中杂质复杂,它们的确切组分不十分清楚,这给药物分离精制过程设计造成很大困难。药物分离精制实际上是利用各种物质的性质差别进行的分离,对成分的数据的缺乏是现在下游加工过程共同的障碍。

(2) 产物的起始浓度低,最终产品要求纯度高,常需应用多种分离精制技术,进行多步分离,致使产物收率较低,加工成本增大。例如发酵液中抗生素的质量分数为 $1\% \sim 3\%$,酶为 $0.1\% \sim 0.5\%$,维生素 B_{12} 为 $0.002\% \sim 0.005\%$,胰岛素不超过 0.01% ,单克隆抗体不超过 0.0001% ,而杂质含量却很高,并且杂质往往与目标药物成分有相似的结构,从而加大了分离的难度。因此,对目标产物进行高度浓缩与纯化就必须应用多种分离精制技术,进行多步分离,这必将使产物最终收率降低,加工成本增大。如有的产品达到要求要9步分离才能完成,即使每步的收率达 90% ,最终的收率也只能达到 38% 。

(3) 药物分离精制过程通常在十分温和的条件下操作,以避免因强烈外界因子的作用而丧失产品的生物活性,同时生产要尽可能迅速,缩短加工时间。生物产物很不稳定,还有活性要求,从某种程度上来说,生物技术产品不是量的多少来衡量,而是生物活性的量化。遇热、极端pH、有机溶剂都会引起失活或分解,如蛋白质的生物活性与一些辅因子、金属离子的存在和分子的空间构型有关。剪切力会影响蛋白质的空间构型,促使其分子降解,从而影响蛋白质活性,这是分离精制过程中要考虑的。另外,料液中有效组分通常性质不稳定,在各种分离精制过程中会发生水解,使其生物活性丧失。因此,对药物分离精制过程的操作条件有严格限制,同时尽可能缩短加工时间,以满足生物物质活性的限制。

(4) 发酵和培养很多是分批操作,生物变异性大,各批发酵液不尽相同,这就要求下游加工设备有一定的操作弹性,特别是对染菌的批号,也要能处理。发酵液的放罐时间、发酵过程中消沫剂的加入都对提取有影响。另外,发酵液放罐后,由于条件改变,还会继续按另一条途径发酵,同时也容易感染杂菌,破坏产品,所以在防止染菌的同时,整个提取过程要尽量缩短发酵液存放的时间。另外发酵废液量大,BOD值较高,必须经过生物处理后才能排放。

(5) 某些产品在分离精制过程中,还要求无菌操作或除去对人体有害的物质。对基因工程产品,还应注意生物安全问题,即在密闭环境下操作,防止因生物体扩散对环境造成危害。生物产物一般用于医药、食品及化妆品,与人类生命息息相关。因此,要求分离精制过程必须除去原料液中含有的热原及具有免疫原性的异体蛋白等有害人类健康的物质,并且防止这些物质在操作过程中从外界混入,但可允许少量对人体无害的杂质的存在。

由于生物技术产品生产所用原料的多样性,反应过程的复杂性,产品质量要求的高标准性,药物分离过程应做到以下几点:迅速加工,缩短停留时间;控制好操作温度和pH;减少或避免与空气接触氧化和受污染的机会;设计好组分的分离顺序;选择合适的分离精制方法。

三、药物分离精制的基本原理

生物反应产物一般是由细胞、游离的细胞外代谢产物、细胞内代谢产物、残存底物及惰性组分组成的混合液。因此,要想从混合液中得到目标产物,必须利用混合液中目标产物与共存杂质之间在物理、化学以及生物学性质上的差异,选择合理的药物分离精制技术,使目标产物与杂质在分离操作中具有不同的传质速率或平衡状态,从而实现分离精制。物理性质包括:分子量、粒度、密度、相态、黏度、溶解度、电荷形式、极性、稳定性、沸点和蒸气压等;化学性质包括:等电点、化学平衡、反应速率、离子化程度、酸性、碱性、氧化性与还原性等;生物学性质主要包括:疏水性、亲和作用、生物学识别、酶反应等。

药物分离精制技术按其原理可分为机械分离与传质分离两大类。机械分离针对非均相混合

物, 根据物质的大小、密度的差异, 依靠外力作用, 将两相或多相分开, 此过程的特点是相间不发生物质传递, 如过滤、沉降、膜分离等。传质分离针对均相混合物, 也包括非均相混合物, 通过加入分离剂 (能量或物质), 使原混合物体系形成新相, 在推动力的作用下, 物质从一相转移到另一相, 达到分离精制的目的, 此过程的特点是相间发生了物质传递。

某些传质分离过程利用溶质在两相中的浓度与达到相平衡时的浓度之差为推动力进行分离, 称为平衡分离过程, 如蒸馏、蒸发、吸收、吸附、萃取、结晶、离子交换等。某些传质分离过程依据溶质在某种介质中移动速率的差异, 在压力、化学位、浓度、电势和磁场等梯度所造成的推动力下进行分离, 称为速率控制分离过程, 如超滤、反渗透、电渗析、电泳和磁泳等。有些传质分离过程还要经过机械分离才能实现物质的最终分离, 如萃取、结晶等传质分离精制过程都需经离心分离来实现液-液、固-液两相的分离。因此, 机械分离的好坏也会直接影响到传质分离速度和效果, 必须同时掌握传质分离和机械分离的原理和方法, 合理运用各种分离技术, 才能优化产品生产工艺过程。

图 0-1 表示了分离精制过程的一般原则。原料是某种混合物, 产品为不同组分或相的物流。分离剂是分离过程的辅助物质或推动力, 它可以是某种形式的能量, 也可以是某一种物质,

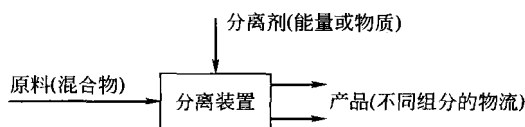


图 0-1 分离精制过程的一般原则

如蒸馏过程的分离剂是热能, 液-液萃取过程的分离剂是萃取剂, 离子交换过程的分离剂是离子交换树脂。分离装置主要提供分离场所或分离介质。

随着原料来源的不同, 对分离程度的要求不同, 所选用的分离剂不同, 分离装置将有很大差异。另外, 对于某一混合物的分离要求, 有时用一种分离方法就能完成, 但大多数情况下, 需要用两种、甚至多种分离方法才能实现分离; 有时分离技术上可行, 但经济上不一定可行, 需要将几种分离技术优化组合, 才能达到高效分离的目的。综上所述, 对于某一混合物的分离精制过程, 其分离工艺和设备是多种多样的。

四、药物分离精制过程的选择与设计

由于含有目标生物物质的原料液是一个多组分、多相态的混合料液。因此, 选择什么样的药物分离精制过程, 如何选择各过程的技术处理方法, 以得到所需的目标物质, 则要考虑以下很多因素。

- (1) 产物所存在的位置 (细胞内或细胞外)。
- (2) 原料中产物和主要杂质浓度。
- (3) 产物和主要杂质的物理、化学及生物学特性的差异。
- (4) 产品的用途和质量标准等。

(5) 药物分离精制过程自身规模和目标产物的商业价值也是选择分离精制技术的重要因素。如各种形式的色谱技术多用于价格昂贵的医药产品及生理活性物质 (如干扰素) 的分离精制, 但其分离过程成本较高, 并且规模放大困难, 不适用低价格生物产物的分离精制。

- (6) 工艺要求药物分离精制过程涉及许多问题, 但在工业生产中尤其要注重以下几点。

① 目标产物的纯度。这是分离的目标, 纯度越高, 分离过程难度越大。

② 提高每一步的收率。过程的总收率为 $\eta = \prod_{i=1}^N \eta_i$, 所以在保证统一计划的前提下, 要通过提高每一步的收率来提高总收率。

- ③ 缩短流程和简化工艺过程, 减少投资及运行成本。
- ④ 降低对环境的负担和原料的循环利用问题。

通过综合考虑上述相关因素，选择合理的分离精制方法，设计适宜的分离精制过程。一般分离精制过程设计原则是：①尽可能简单、低耗、快速、成熟；②分离精制步骤尽可能少；③避免相同原理的分离精制技术多次重复出现；④尽量减少新化合物进入待分离的溶液；⑤合理的分离步骤次序（原则：先低选择性，后高选择性；先高通量，后低通量；先粗分，后精分；先低成本，后高成本；先除去固体杂质，然后对液相物料进行处理，或者先使固体物料中的有效组分进入液相，再对液相进行后序分离操作）。

第二节 药物分离精制及成品加工

一、药物分离精制及成品加工的一般工艺过程

一般来说，药物分离精制及成品加工过程主要包括四个方面：①原料液的预处理和固液分离；②初步纯化（提取）；③高度纯化（精制）；④成品加工。其一般工艺过程如图 0-2 所示。但就具体产品的分离精制及加工工艺要根据原料液的特点和产品的要求来决定。如有的可以直接从发酵液中提取，可省去固液分离过程。

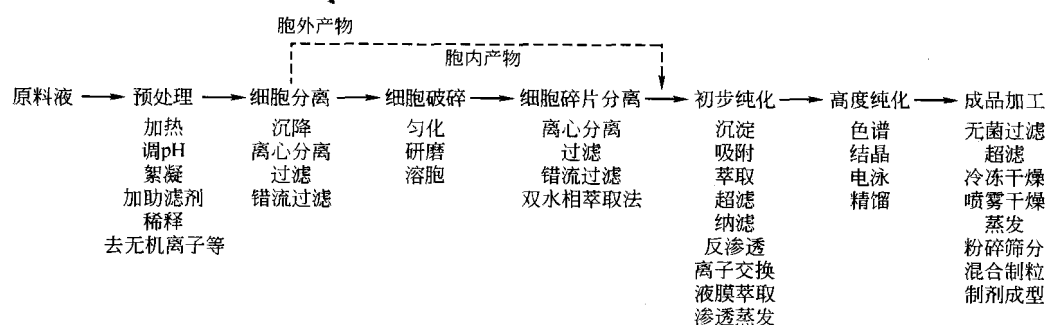


图 0-2 药物分离精制及成品加工的一般工艺过程

二、发酵液的预处理和固液分离

发酵液中含有菌（细胞）体、胞内外代谢产物、残余的培养基以及发酵过程中加入其他一些物质等。发酵液的预处理和固液分离过程是下游加工的第一步操作。常用的预处理方法有酸化、加热、加絮凝剂等。如在活性物质稳定的范围，通过酸化、加热以降低发酵液的黏度。对于杂蛋白的去除，常采用酸化、加热或在发酵液中加入絮凝剂的方法。有的产品预处理过程更复杂，还包括细胞的破碎、蛋白质变性等。

固液分离方法主要分为两大类：一类是限制液体流动，颗粒在外力场的作用下（如重力和离心力）自由运动。传统方法如浮选、重力沉降和离心沉降等。另外一类为颗粒受限，液体自由运动的分离方法，如过滤等。发酵液的分离过程中，当前较多使用的还是过滤和离心分离。随着新技术的发展，一种新的过滤方法引入固液分离领域，即错流过滤。这种分离方法采用了膜作为过滤介质，有过滤速度快、收率高、滤液质量好等优点。

三、细胞破碎和其碎片的分离

细胞破碎主要是用于提取细胞内的发酵产物。细胞破碎是指选用物理、化学、酶或机械的方法来破坏细胞壁或细胞膜，使产物从胞内释放到周围环境中的过程。在基因工程里，大肠杆菌是最常用的宿主，细胞破碎释放细胞内产物并恢复其生物活性显得尤为重要。细胞破碎的方法按照是否外加作用力可分为机械法和非机械法两大类。大规模生产中常用高压匀浆器和球磨机。其他方法像超声波破碎法、冻融法、干燥法以及化学渗透法等还停留在实验室基础上。这几年，一种新的方法——双水相萃取技术引起了广泛的关注，它可以通过选择适当的条件，使

细胞碎片集中于一相而达到分离。

四、初步纯化(提取)

发酵产物存在于发酵液中,要得到纯化的产物必须将其从发酵滤液中提取出来。这个过程为初步纯化的过程。初步纯化的方法有很多,常用的有吸附法、离子交换法、沉淀法、溶剂萃取法、双水相萃取法、超临界流体萃取、反胶团萃取、超滤、纳滤、反渗透、液膜萃取、渗透蒸发等。

(1) 吸附法 是指利用吸附剂与生物物质之间的分子引力而将目标产物吸附在吸附剂上,然后分离洗脱得到产物的过程,主要用于抗生素等小分子物质的提取。常用的吸附剂有活性炭、白土、氧化铝、各种离子交换树脂等。其中以活性炭应用最广,但由于其选择性不高、吸附性能不稳定、可逆性差、影响连续操作等,限制了它的使用。吸附法只有在新抗生素生产中或其他方法都不适用时才采用。例如维生素 B₁₂ 用弱酸 122 树脂吸附,丝裂霉素用活性炭吸附等。随着大网络聚合物吸附剂的合成和应用成功,吸附又呈现了新的广阔的应用前景。

(2) 离子交换法 是指利用离子交换树脂和生物物质之间的化学亲和力,有选择地将目的产物吸附,然后洗脱收集而纯化的过程,也主要用于小分子的提取。离子交换树脂是人工合成的不溶于酸、碱和有机溶剂的高分子聚合物,它的化学性质稳定,并具有离子交换能力。

采用离子交换法分离的生物物质必须是极性化合物,即能在溶液中形成离子的化合物。如生物物质为碱性则可用酸性离子交换树脂提取;如果生物物质为酸性,则可用碱性离子交换树脂来提取。例如链霉素是强碱性物质,可用弱酸性树脂来提取,这主要是从容易解吸的角度来考虑的,否则如果采用强酸性吸附树脂,则吸附容易,洗脱困难。

尽管发酵液中生物物质的浓度很低,但是只要选择合适的树脂和操作条件,也能选择性地目的产物吸附到树脂上,并采用有选择的洗脱来达到浓缩和提纯的目的。

(3) 沉淀法 是指通过改变条件或加入某种试剂,使发酵溶液中的溶质由液相转变为固相的过程。沉淀法广泛应用于蛋白质的提取中,主要起浓缩作用,而纯化的效果较差。根据加入的沉淀剂不同,沉淀法可以分为:盐析法、有机溶剂沉淀法、等电点沉淀法、非离子型聚合物沉淀法、聚电解质沉淀法、生成盐复合物沉淀法、选择性变性沉淀法等。

沉淀法也用于小分子物质的提取中,但具有不同的作用机理。在发酵液中加入一些无机酸、有机离子等,能和生物物质形成不溶解的盐或复合物沉淀,而沉淀在适宜的条件下,又很容易分解。例如四环类抗生素在碱性条件下能和钙、镁、钡等重金属离子或溴化十五烷吡啶形成沉淀,青霉素可与 N,N'-二苄基乙二胺形成沉淀,新霉素可以和强酸性表面活性剂形成沉淀。另外,对于两性抗生素(如四环素)可调节 pH 至等电点而沉淀,弱酸性抗生素如新生霉素,可调节 pH 至酸性而沉淀。

(4) 溶剂萃取 由于蛋白质遇有机溶剂会引起变性,所以溶剂萃取法一般仅用于抗生素等小分子生物物质的提取。其原理为:当抗生素以不同的化学状态(游离状态或成盐状态)存在时,在水及与水不互溶的溶剂中有不同的溶解度。例如青霉素在酸性环境下成游离酸状态,在乙酸丁酯中溶解度较大,所以能从水转移到乙酸丁酯中;而在中性环境下成盐状态,在水中溶解度较大,因而能从乙酸丁酯中转移到水中。

(5) 双水相萃取 双水相萃取技术又称水溶液两相分配技术,是通过在水溶液中加入两种亲水聚合物或者一种亲水性聚合物和盐,到一定浓度时,就会形成两相,利用目标生物物质在两相中分配不同的特性来完成浓缩和纯化的技术。双水相萃取技术可用于细胞碎片除去的固液分离,蛋白质和酶的分离提取。对于小分子的分离研究也不断深入,如用于抗生素的提取等。采用与其他分离技术集成进一步完善了双水相技术,如亲水配基的引入等。较典型的双水相分配系统有聚乙二醇(PEG)和葡聚糖(DEX),以及聚乙二醇和磷酸盐系统。该方法的萃取效果取决于目标物质在两相中的分配。影响分配系数的因素很多,如聚合物的种类、浓度、分子