



高等学校教材

高等制药分离工程

● 李淑芬 姜忠义 主编

 **化学工业出版社**
教材出版中心

高等学校教材

高等制药分离工程

李淑芬 姜忠义 主编



化学工业出版社

教材出版中心

·北京·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

高等制药分离工程/李淑芬, 姜忠义主编. —北京:
化学工业出版社, 2004. 3
高等学校教材
ISBN 7-5025-5028-3

I. 高… II. ①李…②姜… III. 药物-化学成分-
分离-高等学校-教材 IV. TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 013977 号

高等学校教材

高等制药分离工程

李淑芬 姜忠义 主编

责任编辑: 何 丽

文字编辑: 李 瑾

责任校对: 郑 捷

封面设计: 于 兵

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷厂印装

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 24 字数 590 千字

2004 年 5 月第 1 版 2004 年 5 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5028-3/G·1337

定 价: 35.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

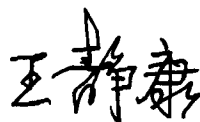
序

人类社会发展的永恒目标是不断地提高人类的健康水平与生活质量，20世纪以来，国际制药工业作为国民经济的支柱产业，一直持续蓬勃发展。为了加速提升我国制药工业的水平，1998年以来我国教育部在化学工程与技术一级学科中特别设立了制药工程本科专业，以及硕士和博士点。这个举措不但已受到学术界的热烈响应，而且已开始为我国制药产业的进步作出了可喜的贡献。制药生产属于广义的过程工程，既具有大化工过程工程的共性；又极具高新技术的个性特征，这不仅因为药物品种的多样性、药物分子空间结构的复杂性、功能新药不断递增性，而且因为人类对药物质量的要求愈来愈严格，也就是说药物合成与分离工程面临新世纪严峻的挑战，必须实现不断的技术创新。

制药分离工程是制药工程专业基础，其主要任务是研究药物提取、分离与纯化理论与技术，鉴于现代药物包括了化学合成药物、生物工程药物和天然药物，所以药物分离工程也涉及了化学与生物交叉的领域，它集成了化学分离与生物分离原理与技术。随着制药分离工程学理论与技术的发展，必将进一步提高新药开发成功率，提高临床治疗水平。对我国来说，制药分离工程学还肩负着中药提取，实现中药现代化的光荣使命。

我国社会主义建设现代化事业的发展，需要培养大批高级人才，其中包括制药分离工程教学与研究人才。在给本科生、研究生讲授分离工程的基础上，本书主编组织撰写了这本现代制药分离工程参考书，较系统地阐述了相关理论与技术，内容丰富新颖、学科交叉，侧重了工程性与实用性，对制药工程专业的教学与研究以及研究生、工程技术人员和其他从事制药的工作者，均是一本好的参考书，谨作序推荐。

中国工程院院士 天津大学教授



2004年4月于天津

前 言

制药分离过程主要是利用待分离的物系中的有效活性成分与共存杂质之间在物理、化学及生物学性质上的差异进行分离。根据热力学第二定律，混合过程属于自发过程，而分离则需要外界能量。因所用方法设备和投入能量方式的不同，使得分离产品的纯度以及消耗的能量出现很大差别。

国际上，制药工业同信息、生物技术、新材料、微电子等产业一道被誉为“朝阳产业”。制药工程涵盖化学制药、中药制药和生物制药，由于药物的纯度和杂质含量与其药效、毒副作用、价格等息息相关，使得分离过程在制药行业中的地位和作用非常重要。

制药工业和人类生活休戚相关，是一个知识密集型的高技术产业。20世纪中国的制药工业得到了空前的发展，特别是20世纪90年代以来每年以20%左右的速度增长，使得制药工业逐渐成为国民经济的一个支柱产业。21世纪，由于人口增长、人口老龄化、经济增长等原因，制药工业将继续保持稳定增长的势头。另外，随着宇宙空间技术的发展，利用太空的特殊环境分离、提纯贵重药物的技术将进一步得到发展。预计在不久的将来，太空制药将可能成为现实。

本书作者自2000年开始为制药工程专业的本科生、硕士生开设高等制药分离工程课程，其间，深感由于教学资料东拼西凑给教学过程带来的诸多不便。因此，从2002年初，作者结合科研工作，着手高等制药分离工程教材内容的整理和编写。2003年初，天津大学制药工程学科获得博士、硕士学位授权，为适应这种需要，我们又对内容进行了相应的调整充实，力求系统性、新颖性和完整性的统一。2003~2004年，书稿进行了试用，收到了较好的教学效果。

本书重点阐述与制药工程紧密相关的分离技术上，而对《化工分离工程》、《生物分离工程》等教材中与制药过程关系不大的内容仅一带而过或省略不提。

全书共分11章。第1章绪论中简要介绍制药工业发展历史、现状及其新进展，同时对分离技术在制药过程中的应用和分离过程的基本原理进行了概述。第2章主要介绍固液萃取（浸取）、液液萃取（溶剂萃取）两个传统分离过程的基本原理、特点、影响因素、过程计算、工艺和设备等，同时对几种新型萃取分离过程如超声波协助浸取、微波协助浸取、反胶团萃取和双水相萃取进行了介绍。第3章主要介绍超临界流体特性和萃取原理，重点阐述了超临界二氧化碳萃取特性、相行为与传质机理，并介绍了超临界二氧化碳萃取在天然产物与中药提取中的应用与进展。第4章主要介绍非均相物系的分离技术，包括过程基本原理和特点、过滤介质、常用的分离设备等，并介绍了非均相分离技术的新进展。第5章主要介绍膜分离过程的概念和分类、传递机理、分离膜、膜组件和膜系统，重点介绍了纳滤、超滤、微滤这三个在制药工业中应用较多的膜分离过程，包括分离用膜、传质机理和模型、膜污染、影响因素和应用等。第6章主要介绍吸附分离原理及其分类、常用吸附剂、吸附平衡、吸附动力学、吸附分离设备及其操作方式，同时介绍了离子交换基本原理、离子交换树脂、离子

交换平衡、离子交换动力学和质量传递、离子交换过程设备及其操作方式等。第7章主要介绍色谱分离的基本原理、基础理论及其应用,包括模拟移动床色谱、扩展床吸附色谱、制备型超临界色谱、制备型加压液相色谱等。第8章主要介绍电泳分离技术的基本原理、基础理论、研究开发进展及其应用实例等。第9章主要介绍干燥和造粒,重点阐述干燥过程的基本原理、干燥动力学、造粒机理、干燥方法和设备等。第10章主要介绍工业结晶过程与设备,重点阐述结晶过程的基本原理、结晶动力学、溶液结晶过程和设备、熔融结晶过程和设备,并同时介绍了一些其他结晶方法。第11章主要介绍蒸馏技术的原理、工艺流程和应用实例等,包括间歇精馏、水蒸气蒸馏、分子蒸馏等。

本书由李淑芬教授、姜忠义教授主编。李淑芬编写第1~3章,谭蔚编写第4章,姜忠义编写第5~6章,韩金玉、王华、常贺英、魏文英编写第7章,高瑞昶编写第8章,康仕芳编写第9章,尹秋响编写第10章,白鹏编写第11章。

天津大学王静康院士在百忙中审阅了本书稿,并为本书作序,充分体现了老一代科学家对我们工作的热情支持与鼓励,作者在此谨向王院士表示崇高的敬意和诚挚的感谢。作者还要特别感谢天津大学将此书作为重点教材予以立项支持,使其得以顺利出版。

本书在整理过程中,作者的一些研究生参与了部分书稿的文字、图表加工处理等工作,在此也向他们表示衷心的感谢。本书编写过程中,参考了相当的教材与文献,对同仁们的工作成果,作者在此一并表示感谢。作者还想借此机会向制药工程界的各位同仁给予的关心、支持和帮助表示感谢,同时也感谢化学工业出版社对本书的出版给予的大力支持。

制药工程是融化学、生命科学、药学、工程科学等多学科于一体的蓬勃发展的新学科,由于作者知识和经验有限,加之编写时间较为仓促,书中疏漏和不足之处在所难免,敬请广大读者批评指正。

编者

2003年12月于天津大学

内 容 提 要

本书主要介绍了制药工程领域常用分离技术及近年发展的新型分离技术的原理、理论、方法、工艺及其应用，重点系统地讲解了萃取、超临界流体萃取、液相非均相物系的分离、膜分离、吸附与离子交换、色谱分离过程、电泳分离技术、干燥和造粒、工业结晶过程与设备、蒸馏技术等内容。全书内容全面、层次清晰，具有较强的理论性、专业性、实用性。

本书可用作高等院校制药工程、药物制剂等及其相关专业本科生和研究生教材，也可供从事制药工程领域的科研人员、工程技术人员阅读、参考。

目 录

第1章 绪论	1
1.1 制药工业	1
1.1.1 生物制药	1
1.1.2 化学制药	2
1.1.3 中药制药	2
1.2 制药过程中的分离技术	3
1.2.1 分离技术在制药过程中的作用	3
1.2.2 分离过程的基本原理	4
参考文献	6
第2章 萃取	7
2.1 固液萃取(浸取)	8
2.1.1 药材有效成分的浸取	8
2.1.2 浸取速率方程——费克定律与浸取速率方程	10
2.1.3 浸取溶剂与浸取影响因素	13
2.1.4 浸取过程的计算	16
2.1.5 浸取方法、工艺及设备	23
2.1.6 浸取的强化——超声波与微波协助浸取	29
2.2 液液萃取	36
2.2.1 液液萃取的平衡关系	36
2.2.2 液液萃取的理论基础	38
2.2.3 萃取分离的影响因素	41
2.2.4 溶剂萃取过程动力学	44
2.2.5 萃取过程的计算	47
2.2.6 萃取设备	58
2.2.7 萃取设备内的流体传质特性	62
2.3 反胶团萃取	65
2.3.1 反胶团的形成及特性	65
2.3.2 反胶团萃取蛋白质的过程	67
2.3.3 反胶团萃取的过程及工艺开发	70
2.3.4 反胶团萃取的应用	72
2.4 双水相萃取	73
2.4.1 双水相体系	73
2.4.2 双水相萃取原理	76

2.4.3 双水相萃取的应用	79
2.4.4 双水相萃取技术的最新进展	80
思考题	81
参考文献	81
第3章 超临界流体萃取	83
3.1 概述	83
3.2 超临界流体萃取的基本原理	83
3.2.1 超临界流体的基本特性	83
3.2.2 超临界萃取的特点	85
3.2.3 超临界萃取使用的萃取剂	85
3.2.4 超临界流体萃取-分离过程的基本模式	87
3.3 超临界 CO ₂ 萃取的特性	89
3.3.1 超临界 CO ₂ 的溶剂功能	89
3.3.2 溶质在超临界 CO ₂ 的溶解度与选择性	90
3.3.3 使用夹带剂的超临界 CO ₂ 萃取	91
3.4 超临界流体的相平衡和溶质溶解度	93
3.4.1 超临界流体的相平衡	93
3.4.2 溶质在超临界流体中的溶解度	96
3.5 超临界萃取过程的质量传递	102
3.5.1 超临界流体萃取固体溶质中的传质	102
3.5.2 传质模型	103
3.6 超临界流体萃取技术的应用	105
3.6.1 超临界萃取工艺流程的设计与设备	105
3.6.2 超临界萃取在天然产物加工中的应用	105
3.6.3 超临界 CO ₂ 萃取技术在中药制剂中的应用	109
3.6.4 超临界 CO ₂ 萃取技术的应用展望	110
思考题	113
参考文献	113
第4章 液相非均相物系的分离技术	114
4.1 概述	114
4.2 物料的性质	114
4.2.1 固体颗粒特性	114
4.2.2 液体的特性	117
4.2.3 悬浮液的特性	118
4.3 过滤分离原理	119
4.3.1 滤饼过滤理论	119
4.3.2 深层过滤理论	124
4.3.3 现代过滤理论	127
4.3.4 非牛顿型流体的过滤理论	128
4.4 过滤介质	129

4.4.1	过滤介质的分类	129
4.4.2	过滤介质的特性	129
4.4.3	过滤介质的截留机理	131
4.4.4	液体流过滤介质的数学模型	132
4.4.5	新型过滤介质	134
4.4.6	过滤介质的选择及评估	137
4.5	沉降分离	137
4.5.1	重力沉降	137
4.5.2	离心沉降	138
4.6	制药生产中药液的固液分离应用	139
4.6.1	中药的过滤分离	139
4.6.2	发酵液的过滤分离	140
4.6.3	活性炭与脱色后药液的过滤	140
4.6.4	药液除菌过滤	140
4.6.5	结晶体的过滤	141
4.7	制药生产中过滤分离技术的发展	141
	思考题	142
	参考文献	142
第5章	膜分离	143
5.1	概述	143
5.1.1	膜分离过程的概念和分类	143
5.1.2	膜分离过程的传递机理	144
5.1.3	分离膜	149
5.1.4	膜组件和膜系统	159
5.2	纳滤	167
5.2.1	纳滤膜	167
5.2.2	纳滤膜的制备技术	167
5.2.3	纳滤膜传质机理和模型	169
5.2.4	纳滤膜污染	171
5.2.5	影响纳滤膜分离性能的因素	173
5.2.6	纳滤的应用	175
5.3	超滤	177
5.3.1	超滤的基本原理	177
5.3.2	超滤过程的传质机理与模型	178
5.3.3	洗滤	186
5.3.4	超滤膜组件	188
5.3.5	超滤膜的应用	189
5.3.6	超滤应用要点	191
5.4	微滤	194
5.4.1	微滤的基本原理	194

5.4.2	微滤传质机理及模型	196
5.4.3	微滤的应用	201
	参考文献	202
第6章	吸附与离子交换	203
6.1	吸附	203
6.1.1	吸附分离原理及其分类	203
6.1.2	常用吸附剂	205
6.1.3	吸附平衡	210
6.1.4	吸附分离设备与操作方式	218
6.2	离子交换	221
6.2.1	离子交换基本原理	221
6.2.2	离子交换树脂	222
6.2.3	离子交换平衡	229
6.2.4	离子交换动力学和质量传递	234
6.2.5	离子交换过程的设备与操作方式	240
6.2.6	离子交换技术的应用	242
	参考文献	246
第7章	色谱分离过程	247
7.1	概述	247
7.2	色谱分离过程的基本原理	248
7.2.1	分离原理	248
7.2.2	固定相(色谱柱填料)	249
7.2.3	色谱柱及柱技术	250
7.3	色谱的分类	251
7.4	色谱分离过程基础理论	252
7.4.1	保留值、分离度和柱效率	252
7.4.2	色谱理论模型	253
7.4.3	非线性色谱理论	254
7.4.4	普遍化速率模型	254
7.5	典型制备色谱工艺及应用	257
7.5.1	模拟移动床色谱	257
7.5.2	扩展床吸附色谱	263
7.5.3	制备型超临界流体色谱	267
7.5.4	制备型加压液相色谱	272
7.6	色谱分离技术展望	276
	思考题	276
	参考文献	276
第8章	电泳分离技术	278
8.1	概述	278
8.2	基本原理	278

8.3 电泳技术分类	279
8.3.1 影响电泳迁移率的因素	279
8.3.2 电泳分析常用方法及操作要点	280
8.4 电泳的技术问题和对策	284
8.5 在生物技术研究上应用的电泳技术	286
8.6 生物技术产品分离纯化上应用的电泳技术	287
8.6.1 平板电泳	287
8.6.2 连续凝胶电泳	289
8.6.3 等电聚焦电泳	289
8.6.4 连续流动电泳	291
8.6.5 无载体连续流动电泳	292
参考文献	294
第9章 干燥和造粒	295
9.1 干燥过程的基本原理	295
9.1.1 湿空气的基本性质	297
9.1.2 干燥平衡	297
9.1.3 干燥过程热量质量的衡算	297
9.2 干燥过程动力学	298
9.2.1 湿物料的性质	298
9.2.2 干燥曲线及干燥速率	299
9.2.3 单颗粒干燥动力学模型	300
9.2.4 干燥过程的模拟计算	302
9.3 干燥造粒技术	303
9.3.1 喷雾干燥造粒	303
9.3.2 流化床干燥造粒器	305
9.3.3 其他干燥造粒方法	311
9.3.4 干燥器选型时应考虑的因素	311
9.4 液相凝聚造粒法	312
9.5 干燥造粒技术的发展	313
参考文献	314
第10章 工业结晶过程与设备	315
10.1 概述	315
10.1.1 晶体结构与特性	315
10.1.2 晶体的粒度分布	316
10.1.3 结晶过程及其在制药中的重要性	316
10.2 结晶过程的相平衡及介稳区	318
10.2.1 溶解度	318
10.2.2 两组分物系的固液相图特征	318
10.2.3 沉淀过程的溶度积原理	320
10.2.4 溶液的过饱和与介稳区	321

10.3 结晶过程的动力学.....	321
10.3.1 结晶成核动力学.....	321
10.3.2 结晶生长动力学.....	323
10.3.3 结晶物理环境对晶体生长过程的影响.....	324
10.4 溶液结晶过程与设备.....	325
10.4.1 溶液结晶过程.....	325
10.4.2 典型的溶液结晶器.....	327
10.4.3 模型分析与计算.....	329
10.4.4 结晶器设计.....	335
10.4.5 溶液结晶过程的操作与控制.....	338
10.5 熔融结晶过程与设备.....	342
10.5.1 熔融结晶的基本操作模式.....	342
10.5.2 熔融结晶设备.....	342
10.6 其他结晶方法.....	344
参考文献.....	345
第 11 章 蒸馏技术	346
11.1 间歇精馏.....	346
11.1.1 间歇精馏的流程和操作.....	347
11.1.2 影响分离的主要因素.....	348
11.1.3 间歇精馏的计算.....	352
11.1.4 间歇精馏过程的模拟.....	355
11.1.5 特殊间歇精馏过程.....	357
11.2 水蒸气蒸馏.....	360
11.2.1 水蒸气蒸馏的原理.....	360
11.2.2 水蒸气量的计算.....	361
11.2.3 水蒸气蒸馏的应用举例.....	362
11.3 分子蒸馏.....	363
11.3.1 分子蒸馏过程及其特点.....	363
11.3.2 分子蒸馏流程和分子蒸发器.....	364
11.3.3 分子蒸馏的基本概念与计算.....	366
11.3.4 分子蒸馏在制药领域的应用.....	367
思考题.....	368
参考文献.....	369

第 1 章 绪 论

1.1 制药工业

制药工业包括生物制药、化学合成制药与中药制药。生物药物、化学药物与中药构成人类防病、治病的三大药源。

生物药物是利用生物体、生物组织或其成分，综合应用生物学、生物化学、微生物学、免疫学、物理化学和药理学等原理与方法进行加工、制造而成的一大类预防、诊断、治疗制品。广义的生物药物包括从动物、植物、微生物等生物体中制取的各种天然生物活性物质及其人工合成或半合成的天然物质类似物。

化学合成药物一般由化学结构比较简单的化工原料经过一系列化学合成和物理处理过程制得（称全合成），或由已知具有一定基本结构的天然产物经对化学结构进行改造和物理处理过程制得（称半合成）。

“中药”一词在中国传统医药典籍中并无记载，但由于在 20 世纪初西药传入中国，人们为了同传入的西医、西药相区分，于是将中国传统医药分别称为中医、中药。西药主要系指“人工合成药”或从“天然药物”提取得到的化合物；中药则以天然植物药、动物药和矿物药为主，但自古以来也有一部分中药来自人工合成（如无机合成中药汞、铅、铁，有机合成中药冰片等）和加工制成（如利用生物发酵生产的六神曲、豆豉、醋、酒等，近年来亦采用密环菌固体发酵、冬虫夏草菌丝体培养、灵芝和银耳发酵等）。显然，仅从药物来源来划分中药和西药，是不能完全符合中药历史和发展实际的。因为中药具有明显的特点，其形、色、气、味，寒、热、温、凉，升、降、沉、浮是中医几千年来解释中药药性的依据，并受阴阳五行学说的支配，形成独特的理论和实践体系，这和一般天然药物的概念是完全不同的。

由于制药工业生产的医药产品是直接保护人民健康和生命的特殊商品，许多国家的制药工业发展速度多年来都高于其他工业的发展速度。在中国也是如此，特别是 20 世纪 90 年代以来中国每年以 20% 左右的速度增长，使得制药工业逐渐成为国民经济的一个支柱产业。在 21 世纪，人类社会文明的进步和人们对健康需求的日益提高将会使制药工业取得更大发展。

1.1.1 生物制药

生物药物是一类既古老又年轻的新型药物。早期的生物药物多数来自动物脏器，有效成分也不明确，曾有脏器制剂之称。到了 20 世纪 20 年代，对动物脏器的有效成分逐渐有所了解。纯化胰岛素、甲状腺素、各种必需氨基酸、必需脂肪酸以及多种维生素开始用于临床或保健。20 世纪 40~50 年代相继发现和提纯了肾上腺皮质激素和脑垂体激素，使这类药物的品种日益增加。20 世纪 50 年代起开始应用发酵法生产氨基酸类药物，20 世纪 60 年代以来，从生物体分离、纯化酶制剂的技术日趋成熟，酶类药物很快获得应用。尿激酶、链激酶、溶

菌酶、天冬酰胺酶、激肽释放酶等已成为具有独特疗效的常规药物。近 20 年来,世界生物药物中的生化产品品种迅速增加,19 世纪 60 年代生化药物有 100 余种,到 19 世纪 80 年代已有 350 多种。到 19 世纪 90 年代初,已有生化药物 500 多种,还有 100 多种临床诊断试剂。我国生化药物近年来发展也十分迅速,已有产品 150 多种,其中出口产品 20 多种。

自 1982 年人胰岛素成为用 DNA 重组技术生产的第一个生物医药产品以来,以基因重组为核心的生物技术所开发研究的新药数目一直居首位。目前,应用酶工程技术、细胞工程技术和基因工程技术生产抗生素、氨基酸和植物次生代谢产物也已步入产业化阶段。世界各国纷纷把现代生物技术的研究开发目标瞄准医药和特殊化学品领域的产业化。生物制药工业正在发生另一次飞跃。世界生物技术药物的销售额将以年均 10%~15% 的速度增加。今后制药工业将更广泛地应用现代生物技术,促进产品结构更新换代的大发展和大规模实用化。在肿瘤防治、老年保健、免疫性疾病、心血管疾病和人口控制等疑难病的防治中,生物药物将起到独特作用。

1.1.2 化学制药

自 20 世纪 30 年代磺胺药物问世以来,化学合成药物发展迅速,各种类型的化学治疗药物不断涌现。如 20 世纪 40 年代抗生素的出现,50 年代激素类药物的应用,维生素类药物的工业化生产,60 年代新型半合成抗生素工业的崛起,70 年代新有机合成试剂、新技术的应用,80 年代生物技术兴起,使创新药物向疗效高、毒副作用小、剂量少方向发展,对化学制药工业发展有着深远的影响。1961~1990 年 30 年间,世界 20 个主要国家一共批准上市受专利保护的创新药物 2000 多种,其中大部分是化学合成药物。

在我国,20 世纪 50 年代的化学制药工业主要是通过仿制,解决一些常用的大宗药品的国产化问题。20 世纪 60 年代以后,化学制药工业的科研工作主要转向仿制国外近期出现的新药;同时,也开展新药创制工作。先后已试制和投产了约 1300 多种新化学原料药,基本上能够满足我国医疗保健事业发展的需要。化学合成原料药,如氯霉素、磺胺嘧啶、咖啡因、维生素 B₁、维生素 B₆ 等不断改进生产工艺,技术指标显著提高;萘普生、扑热息痛、诺氟沙星等新工艺均已接近国际先进水平。20 世纪 80 年代以来,我国化学制药工业以年平均 17.5% 的速度持续高速增长,化学制药工业企业逐步向大型化、专业化发展。一批跨国公司成立或正在筹建中,中国制药工业中原料生产在国际市场上已有了一定位置。但与经济发达国家存在一定的差距,还达不到国际同类产品水平。

国际上,化学制药工业是一个以新药研究与开发为基础的工业。它的发展速度不仅高于整个工业或化学工业的速度,而且世界上制药工业产品销售额已占化学工业各类产品的第二位或第三位,并已成为许多经济发达国家的大产业。

1.1.3 中药制药

中药是中华民族的瑰宝。在我国先秦时期(公元前 221 年)已有不少关于药物的文字记载。东汉末期(公元 2 世纪)的《神农本草经》简要而完备地记述了药学的理论基础,如四气五味、有毒无毒、配伍法度、服药方法及丸、散、膏、酒等多种剂型。在南北朝时期,发现适宜的炮制可以提高药效和减轻毒性或烈性,从而发展了药物加工技术。唐代已开始使用动物组织、器官及激素剂、酵母制剂。宋代在研究各种药物的修治和炮制技术方面有很大进展。元代记载了用蒸馏法的工艺制酒。明代我国伟大的医药学家李时珍(1518—1593 年)对古代本草学做了全面整理、总结、提高,并吸取了大量的民间药和外来药,写出了科学巨著——《本草纲目》。

我国中药资源丰富，种类繁多，已查明的现有中药资源种类达 12807 种，其中药用植物 11146 种，药用动物 1581 种，药用矿物 80 种。尽管中药为中华民族的繁衍昌盛做出了积极贡献，但由于现代医学的发展，近 200 年来传统医学在许多国家受到不同程度的排挤，中医药在中国也同样处于从属地位。新中国成立后，特别是 20 世纪 80 年代以后，随着中医药的发展取得的显著成绩，中医药的科学原理和地位得到充分肯定。1982 年“发展现代医药和我国传统医药”被写入我国宪法，1992 年全国卫生工作会议又提出“中西医并重”方针，为中医药事业的发展开创了新的局面。中药生产改变了“前堂后坊”的传统模式，具备了工业化规模。据 1996 年统计，全国中药工业企业达 1059 家。

中医药在我国得到迅速发展。我国科学家通过对中药的研究阐明了许多中药的有效成分，创制了一批我国特有的新药，如黄连素已成为常用的治疗肠胃道炎症良药，中药延胡索的有效成分延胡乙素（即四氢巴马汀）已成为止疼镇静药物上市应用。

在日本，流行的汉方医学来源于中国，已有 1000 多年的历史，并逐步形成了以张仲景《伤寒论》、《金匱要略》为核心的日本汉方医学。从 1976 年以来，日本政府已将 210 个汉方制剂纳入医疗保险，大大促进了以汉方药为主的天然药物的研究开发。

韩国长期以来现代医学与传统医学并存，其传统医药主要由中医药传入韩国后与当地传统医药结合后形成。韩国从 20 世纪 70 年代初开始建立中药工业，到 20 世纪 90 年代已建成中药厂 80 余家。

随着人们对化学药物的毒副作用的认识和了解，“回归自然”使人们更倾向于采用天然植物药物，从而为中医药发挥其特长提供了前所未有的机遇。然而，由于中药原料的地域性、组成的复杂性、复方配伍的多样性等，再加之生产工艺落后，缺乏科学的、严格的工艺操作参数及系统的量化指标，致使中药产品质量不稳定，产品仍多是传统的丸、散、膏、丹类剂型，很难满足国际市场的需求。目前中药在西方草药市场上仅能以食品名义进入，还不能以治疗药物为国际社会所接受。所有这些都对中药现代化提出了迫切要求。目前，中药现代化作为 21 世纪国家发展战略被明确提出，其战略目标就是要继承创新，跨越发展，生产出“安全、高效、稳定、可控”的现代中药，形成具有国际市场竞争优势的现代中药产业。

1.2 制药过程中的分离技术

1.2.1 分离技术在制药过程中的作用

无论生物制药、化学合成制药与中药制药，其制药过程均包括原料药的生产 and 制剂生产两个阶段。原料药属于制药工业的中间产品，而药物制剂是制药工业的终端产品。在工程学中，制药工程主要研究原料药的生产过程，而制剂工程主要研究制剂的生产过程。

原料药的生产一般包括两个阶段。第一阶段为将基本的原材料通过化学合成（合成制药）、微生物发酵或酶催化反应（生物制药）或提取（中药制药）而获得含有目标药物成分的混合物。在化学合成或生物合成制药中，该阶段以制药工艺学为理论基础，针对所需合成的药物成分的分子结构、光学构象等要求，制定合理的化学合成或生化合成工艺路线和步骤，确定出适当的反应条件，设计或选用适当的反应器，完成合成反应操作以获得含药物成分的反应产物。而对于中药制药，该阶段是根据中药提取工艺对中药材进行初步提取，获得含有药物成分的粗品。因此，第一阶段是原料药制造过程的开端和基础。

原料药生产的第二阶段常称为生产的下游加工过程。该过程主要是采用适当的分离技术，将反应产物或中草药粗品中的药物成分进行分离纯化，使其成为高纯度的、符合药品标

准的原料药。

原料药生产中的反应合成与化工生产、特别是精细化学品生产基本上没有差别。但是，就分离纯化而言，原料药生产（尤其生物制药和中药制药）与化工生产存在明显的三大差别：第一，制药合成产物或中草药粗品中的药物成分含量很低，例如抗生素质量百分含量为1%~3%，酶为0.1%~0.5%，维生素B₁₂为0.002%~0.003%，胰岛素不超过0.01%，单克隆抗体不超过0.0001%等，而杂质的含量却很高，并且杂质往往与目的产物有相似的结构，很难分离。第二，药物成分的稳定性通常较差，特别是生物活性物质对温度、酸碱度都十分敏感，遇热或使用某些化学试剂会造成失活或分解，使分离纯化方法的选择受到很大限制。第三，原料药的产品质量要求，特别是对产品所含杂质的种类及其含量要求比有机化工产品严格得多，因为它是直接涉及人类健康和生命的特殊商品。

由于在化学合成或生物合成后的产物中除药物成分外，常存在大量的杂质及未反应的原料，因此必须通过各种分离手段，将未反应的原料分离后重新利用，将无用或有害杂质去除，以确保药物成分的纯度和杂质含量符合制剂加工的要求。对于中药而言，第一阶段得到的粗提物多含有大量溶剂、无效成分或杂质，传统的工艺一般都需要通过浓缩、沉淀、萃取、离子交换、结晶、干燥等多个纯化步骤才能将溶剂和杂质分离出去，使最终获得的中药原料药产品的纯度和杂质含量符合制剂加工的要求。又如，对于生物发酵所得产品的下游加工过程，由于发酵液是非牛顿型流体，生物活性物质对温度、酸碱度的敏感性等这些特点形成生化分离过程的特殊性。

就原料药生产的成本而言，分离纯化处理步骤多、要求严，其费用占产品生产总成本的比例一般在50%~70%之间。化学合成药的分离纯化成本一般是合成反应成本费用的1~2倍；抗生素分离纯化的成本费用约为发酵部分的3~4倍；有机酸或氨基酸生产则约为1.5~2倍；特别是基因工程药物，其分离纯化费用可占总生产成本的80%~90%。由于分离纯化技术是生产获得合格原料药的重要保证，因此研究和开发分离纯化技术，对提高药品质量和降低生产成本具有举足轻重的作用。

1.2.2 分离过程的基本原理

分离操作通常可分机械分离和传质分离两大类。机械分离的对象是非均相物系，根据物质的大小、密度的差异进行分离，如过滤、重力沉降和离心沉降等。传质分离的对象主要是均相物系，其特点是有质量传递现象发生。传质分离又分输送分离和扩散分离两种。输送分离根据溶质在外力作用下产生的移动速度的差异实现分离，又称速度分离法，其传质推动力主要有压力差、电位梯度和磁场梯度等，如超滤、反渗透、电渗析、电泳和磁泳等。扩散分离根据溶质在两相中分配平衡状态的差异实现分离，又称平衡分离法。传质推动力为偏离平衡态的浓度差，如蒸馏、蒸发、吸收、萃取、结晶、吸附和离子交换等。

在原料药生产的下游加工过程中，将反应产物或中草药粗品中的药物成分纯化成为符合药品标准的原料药一般常需经过复杂的多级加工程序，即多个分离纯化技术的集成。例如，生物发酵液需经过初步纯化（或称产物的提取）、高度纯化（或称产物的精制）后还需根据产物的最终用途和要求采用浓缩、结晶、干燥等成品加工。由于制药分离技术必须适应原料药生产中原料含量低、药物成分稳定性差和产品质量要求高的特点，因此，药物分离纯化的技术往往需要对化工分离技术加以改进和发展，然后应用于制药生产。一般而言，化学合成制药的分离技术与精细化工分离技术基本相同；而生物制药和中草药的药物成分稳定性较差，其分离纯化技术相对特殊一些。近年来，一些先进新型分离技术受到高度重视，如微波