

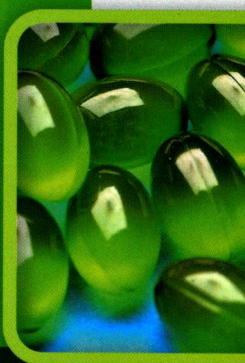


“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

药物分离与纯化技术

第三版

- 张雪荣 主编
- 卢义和 主审
- 社会茹 副主编



化学工业出版社



“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

药物分离与纯化技术

第三版

张雪荣 主编 社会茹 副主编

卢义和 主审



化学工业出版社

· 北京 ·

药物分离与纯化技术是药品生产中的关键技术之一。本书按照制药技术专业毕业生进入岗位工作的职业成长过程规律,创设教学情境;按照由简单到复杂、从单项到综合、先实验室小型仪器到工业化大中型装置进行教学设计。该教材的总体设计思路是通过能力培养三台阶,即实验能力、岗位能力、工艺能力,实现学生成长三部曲,即学生、岗位操作工、工艺技术员。该书是针对高职高专制药技术专业培养目标编写的主要教材之一。

全书共8个项目、30个任务,项目1药物分离与纯化技术概述,通过各类实例和社会实践来认识其在制药过程中的作用、一般工艺过程,并能分析混合物的来源和特性;项目2至项目6以青霉素钠的分离纯化生产过程为主线,通过任务驱动,使学生掌握药物分离纯化过程中常用的沉淀、固液分离、膜分离、萃取、结晶、干燥和离子交换技术;项目7柱色谱分离阿司匹林粗品,使学生能够认识和了解新的分离纯化技术;项目8综合训练,学生通过仿真或模拟系统,学会对各类分离与纯化技术的特性进行分析比较,并能探讨药物分离与纯化工艺的影响因素、一般规则及步骤。项目中的知识拓展、阅读材料模块,包含了药物分离纯化的相关技术、发展趋势等内容;项目中的能力拓展模块,不仅强化训练了学生的操作技能,还提高了学生操作方案的设计能力。

本书适用于化学制药技术、生化制药技术、生物制药技术等制药技术专业的高职高专院校作为必修专业课教材,也可作为化工、制药、生物等相关行业的职业培训之教材,也可供生物工程、精细化工等相关专业学生和从事生产、开发等有关技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物分离与纯化技术/张雪荣主编.—3版.—北京:
化学工业出版社,2014.12

“十二五”职业教育国家规划教材

ISBN 978-7-122-22008-0

I. ①药… II. ①张… III. ①药物-分离②药物-提
纯 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第233149号

责任编辑:于卉

文字编辑:周侗

责任校对:边涛

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)

印装:三河市延风印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张14 字数359千字 2015年8月北京第3版第1次印刷

图书咨询: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

本书第一版和第二版作为教育部高职高专规划教材，出版至今已重印多次，得到广大师生、读者的厚爱 and 同行的肯定。为全面落实国家高等职业教育有关文件的精神，适应学生职业能力培养的要求，我们在本书第一版和第二版的基础上进行了修订，并配有 PPT 课件。

高等职业教育以培养生产、建设、管理、服务第一线的高端技能型人才为根本任务。在修订过程中，我们依据专业培养目标要求，从职业岗位所需能力入手，以国家职业标准为准则，按照“做中学、练中会”的原则，根据药品生产领域的实际岗位（群）及任职要求，参照岗位任职资格标准，以药品生产车间的工作岗位设置及其工作任务和工作过程为依据，模拟在企业里为完成一项工作任务并获得工作成果而设计一个完整的工作程序；按照企业新员工上岗及成长过程进行教学设计（即认识车间、岗位操作、换岗操作、车间工艺技术员），根据岗位工作实际对教学内容进行了重组和优化。通过创造仿真的工作环境，让学生在教师设计的学习环境中进行学习，学生从专业技能、问题分析到现场管理等方面得到全方位的锻炼，突出了工作过程系统化在教学过程中的逻辑主线地位，为学生提供了体验完整工作过程的学习机会。

本教材编写具体分工为：张雪荣负责编写项目 1、5、8；杨志远、张雪荣、张之东负责编写项目 2；夏俊亭、张雪荣、张之东负责编写项目 3；杨志远、张雪荣、黄文杰负责编写项目 4；乔德阳、社会茹、黄文杰负责编写项目 6；张雪荣、卢楠、社会茹负责编写项目 7。全书由张雪荣统一修改定稿，由卢义和主审。

再版教材在编写过程中，得到了我们所在单位的大力支持和同事们的热情帮助，从而保证了编写出版工作的顺利进行，在此表示衷心的感谢。由于笔者水平和经验所限，书中难免有不妥之处，敬请同行与读者批评指正。

编 者

2015 年 4 月

第一版前言

本教材是在全国化工高职教学指导委员会制药专业委员会的指导下,根据教育部有关高职高专教材建设的文件精神,以高职高专制药技术专业学生的培养目标为依据编写的。教材在编写过程中广泛征求了制药企业专家的意见,具有较强的实用性。

近年来,我国制药行业迅猛发展,随着生物和化学合成技术的不断发展,对药物分离与纯化技术提出了更新、更高的要求。药物分离与纯化过程直接关系到药品质量、生产成本和新药品的工业化,因此药物分离与纯化技术越来越受到制药企业的重视。

药物分离与纯化技术涉及内容较多,本教材通过适宜的组合,按大类综合论述,使读者对此类分离纯化技术有一个较全面的了解。在内容的选取上,贯彻理论简明扼要、重点突出的原则,以应用为目的,以必需够用为度,整体上注重各部分内容之间的衔接与配合,减少同层次内容的重复,做到了主线清晰、重点明确,达到了指导读者快速掌握药物分离与纯化基础知识的目的。作为专业课,本书注重理论与实践相结合,增加了各类分离与纯化技术的操作实训内容,达到加强针对性和实用性训练的目的。为了增强学生的动脑、动手能力训练,提高学生分析问题、解决问题的能力,本教材提出了实训目标要求、实训方案设计与能力培养要点,以便各院校教师根据本校实际情况,自行拟定实训题目进行操作。

《药物分离与纯化技术》课程的主要任务是使学生掌握药品生产中常用分离与纯化技术的基本概念、分离原理,学会分析各种分离技术的影响因素,了解典型设备及应用。本书内容主要包括:分离纯化前的预处理技术,萃取技术(液-液萃取、固-液萃取、双水相萃取、超临界萃取),离子交换技术,膜分离技术,色谱分离技术,结晶技术,干燥技术(热干燥、冷冻干燥)和药物分离与纯化技术过程的分析及设计。为方便学习,每章前有学习目标,每章后有阅读材料和复习思考题。

本教材共九章,由张雪荣主编。第一、三、五、八、九章由张雪荣编写(河北化工医药职业技术学院),第二、七章由杨志远编写(湖南化工职业技术学院),第四章由乔德阳编写(徐州工业职业技术学院),第六章由张雪荣、卢楠编写(河北化工医药职业技术学院)。全书由河北科技大学化学与制药工程学院卢义和教授主审。

本书在编写过程中得到了我们所在单位的大力支持和同事们的热情帮助,三达公司提供了有关资料和图片,给予了极大的支持,并提出宝贵意见,从而保证了编写出版工作的顺利进行,在此表示衷心的感谢。

制药技术专业是一门比较新兴的专业,可供参考的信息资料较少,加之笔者水平和经验所限,本书难免存在不当之处,敬请广大读者批评指正。

编者

2005年3月

第二版前言

本书第一版作为教育部高职高专规划教材，2005年出版至今已重印多次，得到广大师生、读者的厚爱 and 同行的肯定。为全面落实国家高等职业教育有关文件的精神，适应学生职业能力培养的要求，我们在本书第一版的基础上进行了修订再版。

高等职业教育以培养生产、建设、管理、服务第一线的高素质技能型专门人才为根本任务。在修订过程中，我们依据专业培养目标要求，从职业岗位所需能力入手，以国家职业标准为准则，通过制药技术专业生产岗位工作任务分析，确定学习领域的知识、能力和素质等具体要求，使教学内容与实际工作岗位相对应；同时注重理论与实践相结合，不仅在相应的章节中提出实训目标要求、实训方案设计与能力培养要点，还在最后一章增加了典型的药物分离与纯化过程操作实训项目，以加强学生素质和技能训练，提高学生分析问题、解决问题的能力，突出职业教育的针对性和实用性。

本教材编写具体分工为：河北化工医药职业技术学院张雪荣负责编写第一、三、五、八、九章，长沙环境保护职业技术学院杨志远负责编写第二、七章，徐州工业职业技术学院乔德阳负责编写第四章，河北化工医药职业技术学院张雪荣、卢楠负责编写第六章，河北化工医药职业技术学院张雪荣、黄文杰负责编写第十章。全书由张雪荣统一修改定稿，由河北科技大学化学与制药学院卢义和主审。

再版教材在编写过程中，得到了我们所在单位的大力支持和同事们的热情帮助，从而保证了编写出版工作的顺利进行，在此表示衷心感谢。由于笔者水平和经验所限，书中难免有疏漏和不足，敬请同行与读者批评指正。

编者

2010年12月

目 录

项目 1 药物分离与纯化技术概述	1
任务 1.1 回顾药品制备工艺实例	1
任务 1.2 认识药物分离与纯化技术	2
一、分离与纯化技术在制药过程中的作用	2
二、分离与纯化技术基本原理	3
三、药物分离与纯化的一般工艺过程	4
任务 1.3 感知药物分离与纯化生产岗位	5
一、青霉素生产工艺与岗位设置	5
二、参观调研	8
【知识拓展】 药物分离与纯化技术的发展	9
一、传统分离技术的提高和完善	9
二、新型分离与纯化技术的研究和开发	9
【阅读材料】 药物分离与纯化前的准备工作	10
项目 2 青霉素发酵液的预处理	12
任务 2.1 明确预处理任务并认识青霉素发酵液	12
一、明确预处理任务	12
二、认识青霉素发酵液	13
三、青霉素滤液制备的生产要求	14
任务 2.2 搜集预处理相关知识和技术资料	14
一、除蛋白质的方法	14
二、凝聚和絮凝	17
三、固液分离	19
四、膜分离	21
任务 2.3 企业真空转鼓过滤器操作规程及解读	32
一、真空转鼓过滤器操作规程	32
二、真空转鼓过滤器操作规程解读	33
三、真空转鼓标准操作程序	34
任务 2.4 企业膜操作规程及解读	35
一、膜操作规程	35
二、膜操作规程解读	37
【知识拓展】	38
一、生物制药中的细胞破碎	38

二、纳滤技术	40
三、膜蒸馏技术	42
【能力拓展】	43
一、预处理技术应用实例与方案设计	43
二、膜分离操作方案设计	44
【阅读材料】 药品生产验证	45
项目 3 青霉素钾盐的酸化萃取	48
任务 3.1 明确萃取任务并认识青霉素滤液	48
一、明确萃取任务	48
二、认识青霉素滤液	48
三、青霉素萃取液制备的生产要求	49
任务 3.2 搜集萃取相关知识和技术资料	50
一、液-液萃取体系	50
二、液-液萃取过程的理论基础	51
三、萃取过程在三角形相图上的表示	55
四、液-液萃取工艺过程和基本计算	56
五、液-液萃取过程问题分析及处理	63
六、液-液萃取设备	66
任务 3.3 企业液-液萃取操作规程及解读	69
一、企业青霉素萃取操作规程	69
二、企业萃取操作规程解读	72
任务 3.4 液-液萃取技术应用实例与方案设计	73
任务 3.5 乳化与破乳	75
【知识拓展】	77
一、浸取技术	77
二、双水相萃取	83
三、超临界流体萃取	85
【阅读材料】 相图的测定	89
项目 4 青霉素钾盐的结晶	91
任务 4.1 熟悉结晶装置工艺流程	91
一、真空蒸发结晶工艺装置	91
二、真空蒸发结晶制备阿司匹林湿晶体操作规程	91
三、冷却结晶工艺装置	93
四、冷却结晶制备阿司匹林湿晶体操作规程	93
任务 4.2 搜集结晶相关知识和技术资料	94
一、结晶基本理论	95
二、结晶工艺过程	99
三、结晶操作及设备	105
任务 4.3 企业生产操作规程及解读	112
一、青霉素钾工业盐共沸结晶操作规程	112

二、青霉素钾工业盐共沸结晶操作规程解读	115
任务 4.4 青霉素钾盐的酸化萃取与共沸结晶	115
【知识拓展】 结晶新技术	117
【能力拓展】	117
一、真空蒸发结晶制备阿司匹林湿晶体	117
二、冷却结晶制备阿司匹林湿晶体	118
三、结晶技术应用实例与方案设计	119
项目 5 双锥真空干燥青霉素钾工业盐湿晶体	121
任务 5.1 熟悉双锥真空干燥装置工艺流程	121
一、双锥真空干燥工艺装置	121
二、双锥真空干燥操作规程	121
任务 5.2 搜集干燥相关知识和技术资料	122
一、干燥基本知识	123
二、热干燥工艺过程	124
三、热干燥过程分析	125
四、热干燥设备	126
任务 5.3 企业生产操作规程及解读	128
一、双锥真空干燥青霉素钾工业盐湿晶体操作规程	128
二、双锥真空干燥操作规程解读	129
三、双锥真空干燥标准操作 SOP 及解读	129
任务 5.4 双锥真空干燥青霉素钾工业盐湿晶体	130
【知识拓展】 冷冻干燥技术	131
一、冷冻干燥基本原理	131
二、冷冻干燥工艺过程	132
三、冷冻干燥过程分析	133
四、冷冻干燥设备	134
【能力拓展】 干燥方案设计	136
【阅读材料】 干燥造粒技术	137
项目 6 离子交换法进行青霉素钾盐-钠盐的转化	138
任务 6.1 熟悉现场离子交换装置工艺流程	138
一、离子交换工艺装置	138
二、离子交换法制备纯水操作规程	139
任务 6.2 搜集离子交换相关知识和技术资料	140
一、离子交换过程理论基础	141
二、离子交换树脂	144
三、离子交换工艺过程与设备	149
任务 6.3 企业生产操作规程及解读	156
一、离子交换法生产青霉素钠盐操作规程	156
二、离子交换法生产青霉素钠盐操作规程解读	159
三、离子交换法生产青霉素钠盐标准操作 SOP	160

任务 6.4 离子交换法进行青霉素钾盐-钠盐的转化	162
【知识拓展】 离子交换技术的应用与发展	164
一、离子交换技术的应用	164
二、离子交换技术的发展	166
【能力扩展】	169
一、离子交换法制备纯净水	169
二、离子交换技术应用实例与方案设计	170
【阅读材料】 离子交换树脂的处理及主要性能测定	172
项目 7 柱色谱分离阿司匹林粗品	176
任务 7.1 搜集色谱分离相关知识和技术资料	176
一、色谱分离理论基础	177
二、各种色谱分离的基本原理	182
任务 7.2 方案设计与讨论	185
一、色谱分离操作过程	185
二、色谱分离方案设计与讨论	190
任务 7.3 柱色谱分离阿司匹林粗品	190
【知识拓展】 典型制备色谱简介	192
一、模拟移动床色谱	192
二、高压液相色谱	192
【阅读材料】 色谱法的产生及发展	193
项目 8 综合训练	195
任务 8.1 搜集相关知识和技术资料	195
一、药物分离与纯化技术过程的分析与比较	195
二、药物分离与纯化过程的设计	197
三、药物分离与纯化技术案例分析——青霉素的分离纯化工艺分析	200
任务 8.2 青霉素提取精制仿真操作实训（选作）	201
一、绘制青霉素提取精制仿真工艺流程图	201
二、分析解读青霉素提取精制仿真工艺流程	204
三、青霉素提取精制岗位仿真操作	205
任务 8.3 青霉素提取精制模拟操作实训（选作）	206
一、绘制青霉素模拟提取精制各岗位平面布置图	206
二、分析解读青霉素模拟提取精制工艺流程	213
三、青霉素提取精制各岗位模拟操作	213
参考文献	214

项目 1 药物分离与纯化技术概述

【知识与能力目标】

掌握药物分离与纯化技术的基本概念；熟悉药物分离纯化过程的一般原则；了解药物分离与纯化技术的发展。

能通过各类实例和社会实践认识药物分离与纯化技术在制药过程中的作用、一般工艺流程，并能分析混合物的来源和特性。

任务 1.1 回顾药品制备工艺实例

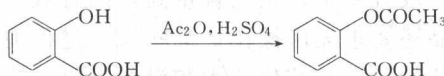
对于制药技术专业学生，前期已学习了有机化学、药物合成反应、制药工艺等课程，常见的药品制备实验实训项目有：阿司匹林的制备与精制、苯妥英钠的制备与精制、苯佐卡因的制备、维生素 C 的精制、扑热息痛的合成与精制、头孢噻肟钠的合成与精制、7-羟基-4-甲基香豆素（胆通）的合成与精制等。请同学们回顾本人完成的有关药品制备的实验实训项目名称。

其中典型的药品制备实验实训项目为阿司匹林的制备与精制、苯佐卡因的制备，其工艺流程简述如下。

1. 阿司匹林制备工艺过程

阿司匹林为非甾体解热镇痛药，临床上用于感冒发烧、头痛、牙痛、神经痛、肌肉痛和风湿痛等，还能抑制血小板聚集，用于预防和治疗缺血性心脏病、心绞痛、心肌梗死、脑血栓形成。

阿司匹林的合成以邻羟基苯甲酸（水杨酸）为原料，在浓硫酸的催化作用下与醋酐发生酯化反应，得到乙酰水杨酸（阿司匹林），反应式如下。



其生产工艺过程包括酯化反应和产品的重结晶两部分。

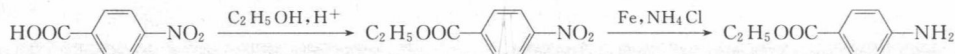
(1) 酯化反应操作 在干燥的装有搅拌、温度计和球形冷凝器的三口烧瓶中，依次加入水杨酸、醋酐，开动搅拌，加浓硫酸。打开冷却水，逐渐加热到 70℃，在 70~75℃ 反应 30min。取样测定，反应完成后，停止搅拌，然后将反应液倾入冷水中，继续缓缓搅拌，直至乙酰水杨酸全部析出，抽滤，用蒸馏水洗涤、压干，即得粗品。

(2) 重结晶操作 将上步所得粗品置于装有搅拌、温度计和球形冷凝器的三口烧瓶中，按质量体积比 1:1 加入乙醇，微热溶解，在搅拌下按乙醇:水=1:3 (体积比) 加入温度为 60~75℃ 热水，按 5% 质量比加活性炭脱色，脱色 5~10min。趁热过滤，搅拌下滤液自然冷至室温，冰浴下搅拌 10min。过滤，用冷水洗涤、压干，置红外烘箱内干燥（干燥温度不超过 60℃ 为宜），得白色粉末状产品。

2. 苯佐卡因制备工艺过程

苯佐卡因，化学名为对氨基苯甲酸乙酯。临床作为局部麻药，用于创面、溃疡面及痔疮的镇痛。

苯佐卡因的合成可用对硝基苯甲酸为原料，与乙醇发生酯化反应，随后与铁粉发生还原反应，得到产物。其反应式如下。



(1) 酯化反应操作 在干燥的圆底瓶中加入对硝基苯甲酸，无水乙醇，逐渐加入浓硫酸，振摇混合均匀，装上附有氯化钙干燥管的球型冷凝器，在油浴上加热回流 90min。稍冷，在搅拌下，将反应液倾入到蒸馏水中，抽滤，滤渣移至乳钵中，细研后，再加 5% 碳酸钠溶液，研磨 5min，测 pH 值（检查反应物是否呈碱性），抽滤，用稀乙醇洗涤，干燥，计算收率。

(2) 还原反应操作 在装有搅拌器、球型冷凝器的三口瓶中，加入水，氯化铵，加热至 95℃，加入铁粉，在 90~98℃ 活化 20min，慢慢加入对硝基苯甲酸乙酯，在 95~98℃ 反应 90min，冷却至 45℃ 左右，加入少量碳酸钠饱和溶液调 pH 至 7~8。加入氯仿，搅拌 3~5min，抽滤，用氯仿洗涤三口瓶及滤渣。抽滤，将滤液倾入分液漏斗中，静置分层。弃除水层，氯仿层用 5% 盐酸提取，合并提取液，用 40% 氢氧化钠调 pH 至 8，析出结晶，抽滤，得苯佐卡因粗品。

任务 1.2 认识药物分离与纯化技术

一、分离与纯化技术在制药过程中的作用

制药工业的技术发展水平主要包括生物或化学反应技术水平、分离与纯化技术水平和药物制剂技术水平。从含有目的药物成分的混合物中，经提取、精制并加工制成高纯度的、符合药典规定的各种药品的生产技术，称为药物分离与纯化技术，又称下游技术或下游加工过程。

药品生产，质量第一。药品质量的好坏直接关系到人民的身体健康和生命安危，同时也是衡量制药工业生产水平的重要标志之一。通过各种反应技术获得的含有目的药物成分的混合物是一个复杂的多相系统，成分复杂；杂质含量高，则有效成分浓度较低；许多生物活性药物通常很不稳定；有些药品还要求无菌操作；某些反应过程须分批进行，这就要求分离操作有一定的弹性，这些都对药物分离与纯化技术和设备提出了较高的要求。在药物的分离与纯化过程中，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，综合运用多种现代分离与纯化技术手段，保证药品的有效性、稳定性、均一性和纯净度，使药品质量符合国家药典标准要求。由此可以看出，药物分离与纯化技术对药品质量起着非常重要的作用。

在药品生产中，制药设备和制药工艺是两个重要的技术基础，其中制药设备是药品生产的物质基础和工具，而现代分离与纯化技术是制药工艺的重点。现代分离与纯化过程除具有多样性、普遍性、重要性等一般特性外，还具有重要的经济意义。据各种资料统计，分离纯化过程的成本在制药总成本中所占有的比例越来越高，如化学合成药物的分离成本是合成反应成本的 1~2 倍；抗生素类药物的分离纯化费用为发酵部分的 3~4 倍；对维生素和氨基酸等药物的分离纯化费用而言，为 1.5~2 倍；对于新开发的基因药物和各种生物药品，其分

离纯化费用可占整个生产费用的80%~90%。由此可以看出,药物分离与纯化技术直接影响着药品的成本,制约着药品生产工业化的进程,对实现药品的商品化生产起着决定性作用。

由于药品生产所用原料的多样性,反应过程的复杂性,药品质量要求的严格性,使药物分离与纯化技术发展迅速,许多新型分离与纯化技术应运而生,成为药品生产技术的重要组成部分之一。对于从事药品生产和科研开发的高等职业技术应用型人才来说,需要了解更多的现代药物分离与纯化技术,以针对不同的混合物、不同的分离要求,考虑采用适宜的药物分离与纯化方法,更好地为药品生产服务。

二、分离与纯化技术基本原理

在药品生产中所涉及的混合物是多种多样的,每一种混合物的特性又因其原料来源不同、反应条件的变化,使其产生的含有目的药物成分的混合物组成产生很大的差异;不同特性的混合物,往往需要采用不同的药物分离与纯化方法,选择不同的操作条件,有时还需要综合利用几种分离方法,才能更经济、更有效地达到预期的药物分离与纯化要求。因此,在进行药物分离与纯化之前,必须了解混合物的来源及一般特性。

1. 混合物的来源及一般特性

在药品生产中,混合物主要来源于三个方面。

(1) 天然物质 如水、空气、动植物体等,都含有多种成分。在药品生产中,还需向这些天然混合物中加入某些物质,如向动物的组织、药用植物中加入水或乙醇等溶剂进行浸取,以获得含有目的药物成分的混合物。一般情况下,天然物质混合物的成分比较复杂。

(2) 化学反应产物 经化学反应过程,获得含有目的药物成分的混合物,其主要包含目的产物、副产物和未转化的反应物,可能还有催化剂、溶剂等。

(3) 生物反应产物 经生物反应过程,获得含有目的药物成分的混合物,其主要成分为目的产物、生物代谢的副产物、生物体、未被利用的培养基及其他物质。该混合物是一个复杂的多相系统。

混合物的性质可从两方面看,一方面是混合物中各组分的性质;另一方面是混合物的总体性质。这里涉及的混合物总体性质主要有混合物的密度、黏度、熔点、沸点、两相密度差、表面张力、溶解度、分配系数、蒸气压、扩散系数等。

根据混合物内是否有相界面存在,混合物可分为均相混合物和非均相混合物两大类。均相混合物中,各组分均匀分布、相互溶解,形成单一相,如空气、溶液等。非均相混合物中,各组分之间互不相溶或部分互溶,物质以不同的形态、不同的相态混合在一起,如菌悬液、油水混合液等。

2. 分离与纯化技术基本原理

虽然药物分离与纯化过程是多种多样的,但一般情况下主要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,该过程的特点是相间不发生物质传递,如过滤、沉降、膜分离等分离过程。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(能量或质量),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,达到分离与纯化的目的,该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、萃取、结晶等分离纯化过程。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、电泳等分离纯化过程。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率和效果，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，才能获得符合药品质量要求、生产效率高的药物分离纯化工艺过程。

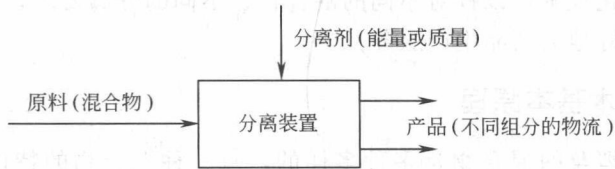


图 1-1 分离纯化过程的一般原则

如图 1-1 所示为分离纯化过程的一般原则。原料为某种混合物，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，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过程，其分离工艺和设备是多种多样的。

三、药物分离与纯化的一般工艺过程

1. 药物分离与纯化过程的特点

药品不同于一般的工业产品，其药品生产必须执行《药品生产质量管理规范》(GMP)。药品的特殊性使得药物分离与纯化过程与一般化工分离过程存在着明显的差异。

第一，药品种类繁多，性质差异较大，致使混合物复杂多样。目前世界上有药物 2 万余种，我国目前有中药制剂 5100 多种，西药制剂 4000 多种，共有各种药物制剂近万种，中药材 5000 余种。

第二，混合物中欲分离的目的药物成分含量低，常需多步分离，致使收率较低。例如发酵液中抗生素的质量分数为 1%~3%，酶为 0.1%~0.5%，维生素 B₁₂ 为 0.002%~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，并且杂质往往与目的药物成分有相似的结构，从而加大了分离的难度。

第三，药物成分的稳定性通常较差，使分离与纯化方法的选择受到很大限制，必须严格控制操作条件。如青霉素发酵液在整个分离纯化过程中，始终控制在 10℃ 以下；如生物活性药物对温度、酸碱度、某些有机溶剂等都十分敏感，易引起药物的失活或分解。

第四，某些药物在分离与纯化过程中，还要求无菌操作。对于基因工程产品，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。

第五，药品质量要求高，这就对分离与纯化技术提出了更高的要求。依据国家药品标准，药品只有合格品与不合格品之分，所有不合格药品不准出厂，不准销售，不准使用，这就是药品质量的严格性。因此，药品生产要求质量第一，确保药品的安全有效、稳定均一，才能保证达到防病治病、保护健康的目的。如果在质量上不严格要求，就会对患者造成危

害,形成各种药源性疾病。

传统化工分离单元操作如蒸馏、吸收、萃取、干燥等很难满足上述药物分离要求,许多新型分离与纯化技术如膜分离、离子交换、色谱分离、冷冻干燥等技术在药品生产中应用越来越广泛,它们在提高药品分离质量、节约能源和环境保护等方面显现出无可比拟的优越性。

2. 药物分离与纯化的一般工艺过程

由于药品的品种多,原料来源广泛,反应过程多种多样,使其生成的含有目的药物成分的混合物组成复杂,分离与纯化工艺及设备各不相同。按生产过程的性质划分,分离与纯化工艺过程可划分为四个阶段,即分离纯化前的预处理、提取、精制、成品加工。其一般工艺过程如图1-2所示。

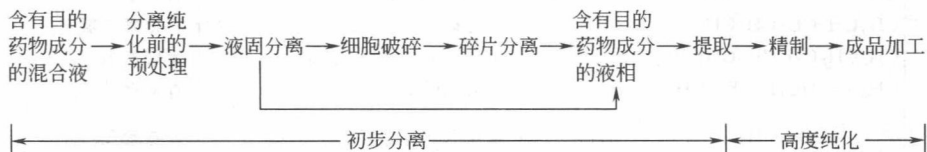


图1-2 药物分离与纯化的一般工艺过程

(1) 分离纯化前的预处理 此为分离纯化操作的第一步。利用凝聚、絮凝、沉淀等技术,除去部分杂质,改变流体特性,以利于固-液分离;经离心分离、膜分离等固-液分离操作后,分别获得固相和液相。若目的药物成分存在于固相(如胞内产物),则将收集的固相(如细胞)进行细胞破碎和细胞碎片的分离,最终使目的药物成分存在于液相中,便于下一步的提取分离操作。

(2) 提取 此为分离纯化操作的主要步骤。利用超滤、萃取、吸附、离子交换等分离技术进行提取操作,除去与产物性质差异较大的杂质,提高目的药物成分的浓度,为下一步的精制操作奠定基础。

(3) 精制 此为药物分离与纯化操作的关键步骤。采用结晶、色谱分离、冷冻干燥等对产物有较高选择性的纯化技术,除去与目的药物成分性质相近的杂质,达到精制的目的。

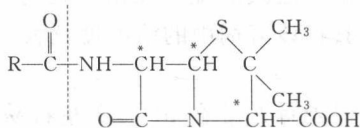
(4) 成品加工 根据药品应用的要求和国家药典的质量标准,精制后还需进行无菌过滤和去热原、干燥、造粒、分级过筛等成品加工操作,经检验合格后包装,完成生产过程。

上述药物分离与纯化工艺过程可划分为两部分,初步分离和高度纯化。其中包含多种分离纯化技术,其中一些分离纯化技术既可用于初步分离过程,又可用于高度纯化过程。随着药品生产中反应技术的发展,对药物分离与纯化技术提出了更高的要求,将会有许多新型分离与纯化技术被开发应用。

任务1.3 感知药物分离与纯化生产岗位

一、青霉素生产工艺与岗位设置

青霉素是一族抗生素的总称,其化学结构通式可用下式表示:



目前已知的天然青霉素（即通过发酵产生的青霉素）有 8 种，各种天然青霉素的命名和结构见表 1-1，它们具有共同的母核。其母核为 6-氨基青霉烷酸（简称 6-APA），它是由四氢噻唑环和 β -内酰胺环稠合而成。青霉素分子中含有 3 个手性碳原子（用 * 标记的碳原子），故具有旋光性；侧链 R 不同，青霉素不同。临床应用最广、疗效最好的是苄青霉素（也称为青霉素 G）。

表 1-1 各种天然青霉素的命名和结构

序号	侧链 R	学名	俗名
1		对羟基苄青霉素	青霉素 X
2		苄青霉素	青霉素 G
3	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	2-戊烯青霉素	青霉素 F
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	戊青霉素	青霉素二氢 F
5	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	庚青霉素	青霉素 K
6	CH ₂ =CHCH ₂ -S-CH ₂ -	丙烯硫甲基青霉素	青霉素 D
7		苯氧甲基青霉素	青霉素 V
8	HOOC-CH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NH ₂	4-氨基-4-羧基丁基青霉素	青霉素 N

通常医疗上应用的有青霉素 G 钠盐、钾盐、普鲁卡因盐和二苄基乙二胺盐。青霉素钠多制成粉针剂使用；青霉素钾又称青霉素工业盐，多作为原料药用于进一步加工，如生产钠盐或普鲁卡因盐等，大多用于生产半合成青霉素的原料（6-APA）。二苄基乙二胺盐作用时间长，因此又称为长效青霉素或苄星青霉素。青霉素 G 盐类的理化常数见表 1-2。

表 1-2 青霉素 G 盐类的理化常数

名称	分子式	相对分子质量	熔点或分解温度/°C	旋光度 $[\alpha]^{20}$	理论效价/(U/mg)	在水中的溶解性
青霉素 G 钠盐	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ N ₂ SNa	356.4	215	+298° (c=2, 水)	166	易溶
青霉素 G 钾盐	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ N ₂ SK	372.4	214~217	+285° (c=0.1, 水)	1593	易溶
普鲁卡因青霉素 G	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ N ₂ S· C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ ·H ₂ O	588.7	129~130	+176° (c=1, 水, 丙酮)	1010	0.5%
二苄基乙二胺二青霉素 G	2C ₁₆ H ₁₇ O ₄ N ₂ S· C ₁₆ H ₂₀ N ₂ ·4H ₂ O	981.2	110~117	+213° (c=0.5, 甲醇)	1310	0.014% (20°C)

(一) 青霉素的理化性质

青霉素类抗生素大多为白色或类白色结晶或无定形粉末。青霉素的分类、命名、特性和药理作用现已研究得非常深入，下面仅讨论其在分离纯化中所涉及的重要性质。

1. 溶解度

青霉素是一种有机酸，易溶于醇、酮、醚和酯类等有机溶剂，在水中的溶解度很小，且迅速丧失其抗菌能力。青霉素能与碱金属、碱土金属、有机胺等结合形成盐，其盐易溶于水、甲醇等，几乎不溶于乙醚、氯仿或乙酸戊酯，微溶于乙醇、丁醇、酮类或乙酸乙酯中，但如果此类溶剂中含有少量水分，其在该溶剂中的溶解度就大大增加。青霉素的有机胺盐则视其分子量的大小而溶解度不同。

从发酵滤液中提取青霉素是利用青霉素酸在 pH=2 左右易溶于乙酸丁酯溶剂中，而青

霉素盐在 $\text{pH}=7$ 左右易溶于水的特性, 通过改变 pH 值, 有选择性地使其溶解在相应的溶剂相中, 而达到分离、提纯和浓缩的目的。

2. 吸湿性

青霉素的吸湿性主要与其品种和纯度有关。青霉素钠盐的吸湿性较强, 其次为有机胺盐, 钾盐的吸湿性最弱, 因此青霉素工业盐均为钾盐, 其生产条件要求较低, 易于保存。另外, 青霉素盐类的纯度越高, 其吸湿性越小。一般情况下, 晶体的纯度较无定形粉末的纯度高, 因此青霉素多以结晶钾盐形式保存。

3. 稳定性

影响青霉素稳定性的因素很多, 内在因素有纯度和吸湿性等, 外界因素包括温度、湿度和酸碱度等。青霉素在水溶液中是非常不稳定的, 而晶体状态的青霉素比较稳定, 故一般均以固态晶体保存, 在使用前才用水溶解。另外, 不同青霉素的吸湿性不同, 其稳定性也不同, 而纯度增加, 其稳定性也增强, 因此药品质量标准必须严格执行, 不可随意降低标准。

青霉素游离酸的无定形粉末在绝对干燥的环境下能保存几小时, 由于其吸湿性较强, 即使在含微量水分的环境中, 也会很快失效, 故一般密闭保存。青霉素属热敏性药物, 温度升高, 稳定性较低, 可发生降解反应而失去药效。溶液的 pH 值对青霉素的稳定性影响也较大, 酸性(或碱性)越大, 稳定性越低。通过大量实验可知, 青霉素 G 水溶液在 $\text{pH}=6$ 时最稳定, 而温度一般控制在 10°C 以下。

4. 降解反应

青霉素是很不稳定的化合物, 遇酸、碱或加热都易分解而失去活性, 并且很易发生分子重排反应。分子中最不稳定的部位是 β -内酰胺环, 其破裂后, 青霉素即失去抗菌活性。

青霉素发生碱性水解反应生成青霉噻唑酸, 而青霉噻唑酸与碘的反应是碘量法测定青霉素含量的基本原理。青霉素在酸性条件下, 可发生不完全水解和完全水解反应。上述反应都使青霉素水解、开环而失去抗菌活性。

另外, 青霉素在青霉酰胺酶的作用下, 能裂解为 6-APA, 它是半合成抗生素的原料, 可与各种侧链酰化后, 生成青霉素的系列产品, 在改进青霉素抗菌谱方面获得很大成功, 高效药物相继出现。

(二) 青霉素生产工艺流程

青霉素生产工艺流程如图 1-3 所示, 主要包括发酵工艺、提取精制工艺和钾盐转钠盐工艺。菌种发酵培养得到青霉素发酵液, 发酵液经过滤、萃取、脱色、反萃、共沸结晶、干燥得到青霉素钾工业盐, 青霉素钾经离子交换反应转化为青霉素钠。

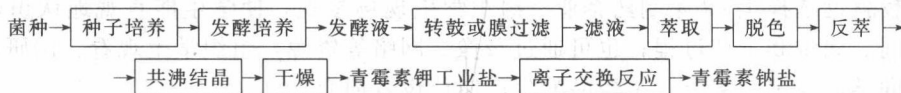


图 1-3 青霉素生产工艺流程

发酵工艺过程: 在生产前, 将冷冻管种子接入母瓶斜面上, 25°C 下培养 6~7 天, 制得大米孢子。按照规定接种量, 将孢子移入一级种子罐, 在 26°C 下培养 56h, 得一级种子培养液; 再按照一定接种量, 将一级种子培养液移入二级培养罐, 在 27°C 下培养 24h, 得二级种子培养液, 经检验合格后, 作为发酵罐种子, 按规定接种量移入发酵罐, 在 26°C 下发酵 7 天, 得青霉素发酵液。