高等学校教材

药物分离纯化技术

FENLI

CHUNHUA

冯淑华　林强 ◎ 主编

化学工业出版社

高等学校教材

药物分离纯化技术

冯淑华　林　强　主编

化学工业出版社
·北京·

内 容 提 要

本书介绍了药物研究、开发和生产中常用的分离纯化技术的原理、工艺、特点和应用，系统地介绍了药物的液液萃取技术、浸取分离技术、超临界流体萃取分离技术、双水相萃取技术、制备色谱分离技术、大孔吸附树脂分离技术、分子印迹技术、离子交换分离技术、分子蒸馏技术、膜分离技术、喷雾干燥和真空冷冻干燥技术等内容。内容全面、简练，层次清晰，涵盖了化学合成药、生物药、植物药的分离纯化。本书的特点是以大量实例说明各种分离技术在医药领域的应用，具有较强的专业性和实用性。

本书可供作高等院校药学、制药工程、药物制剂等相关专业的本科生和研究生的教材，也可供从事制药、生物、化工等相关领域工作的科技人员阅读和参考。

图书在版编目（CIP）数据

药物分离纯化技术/冯淑华，林强主编．—北京：化学工业出版社，2009．4

高等学校教材

ISBN 978-7-122-04968-1

Ⅰ．药…　Ⅱ．①冯…②林…　Ⅲ．①药物-分离-高等学校-教材②药物-提纯-高等学校-教材　Ⅳ．TQ460．6

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2009）第 030427 号

责任编辑：梁静丽　杨燕玲　李植峰　　文字编辑：周　倜
责任校对：顾淑云　　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：大厂聚鑫印刷有限责任公司
787mm×1092mm　1/16　印张 18½　字数 490 千字　2009 年 6 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：35.00 元

版权所有　违者必究

《药物分离纯化技术》编写人员名单

主　　编　冯淑华　林　强

副 主 编　周　晶

编写人员（按汉语拼音排序）

程艳玲　冯淑华　韩永萍　胡　荣　霍　清　李可意

林　强　刘红梅　乔　卫　尹寿玉　周　晶

前　言

药物是用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能的物质。药品是一种特殊的商品，只有合格产品，不允许有残次品。要求必须安全、有效，其保障条件是药品的质量。用于临床的药品达到一定的纯度是质量的基本要求。

药物成分或存在于化学反应产生的混合物中，或存在于植物、中药或生物体内的复杂体系中，而药物分离纯化技术就是利用存在于混合体系中的药物成分与共存的其他成分在理化性质和生物特性等方面的差异进行分离纯化，也就是说将某种或某类物质从复杂的混合物中分离出来，以相对纯的形式存在，以达到临床用药的要求。

在现代分离科学中，面临最困难的课题之一是对复杂体系样品的分析。可以说，没有一种方法能圆满地独立完成复杂体系的分离，必须采用多种分离方法，并对提供的各种数据、信息进行综合分析，才能获得样品中各组分的结构与成分信息。这种“复杂体系”，不仅是指样品组分的多样性，而且还可能包含完全不同体系的物质共存于一个样品中，如有机化合物与无机物共存一体，高分子、大分子与小分子化合物共存一体，生命物质与非生命物质共存一体，常量、微量与痕量组分共存一体等。而人们最感兴趣的组分又可能是共混体系中的微量、痕量组分，如长春花中的长春碱和长春新碱在原植物中含量分别为十万分之四和百万分之一，红豆杉中的紫杉醇其含量为十万分之一。不同含量、不同性质的组分，要求不同的分离方法和分离过程。

随着生产技术和科学技术的发展，处理的混合物种类日益增多，对分离技术提出了越来越高的要求（产品纯度高）。分离物料的量，有的越来越大（生产的大型化），有的越来越小（各种生化制品的发展），特别是随着各种天然资源被不断开采利用，人们的研究对象从有效物质含量较高的资源已越来越深入到从含量较少的资源中去分离、提取有用物质。所有这些，促进了分离技术的不断发展，旧的分离方法不断改进完善，新的分离方法不断出现。

药物分离是以广泛的物质为对象，依据不同原理而进行分离的技术，而且根据不同规模、不同目的，分离技术的实施也有所区别。因此要把涉及这样大范围的问题进行归纳分类是极为困难的。本书介绍的分离方法是根据药物来源特点，以实验室规模的分离技术为主，对其工艺过程与生产规模的分离技术不作重点介绍。本书主要介绍的分离技术包括药物的液液萃取与浸取、超临界流体萃取、双水相萃取、制备色谱分离、大孔吸附树脂分离、分子印迹、离子交换、分子蒸馏、膜分离、喷雾干燥及真空冷冻干燥技术等。在学习了如上分离技术的基础上，达到可根据被分离对象的性质从众多的分离方法中选择最佳的分离方案的目的。

本书由冯淑华教授、林强教授主编，周晶教授为副主编，全书由冯淑华统稿。第一、二、十章由冯淑华编写，第三章由周晶编写，第四章和第十二章由刘红梅编写，第五章由霍清编写，第六章由李可意编写，第七章由乔卫编写，第八章由程艳玲、冯淑华编写，第九章由尹寿玉、乔卫编写，第十一章由林强、韩永萍编写，胡荣教授参加了部分章节的编写。

本书各章介绍了分离技术原理、特点、影响因素和应用，并以大量实例说明各种分离技术在

试读结束：需要全本请在线购买： www.ertongbook.com

医药领域的应用，具有很强的实用性。

本书可供药学、制药工程、药物制剂等相关专业师生使用，也可作为研究生教材使用，还可作为从事医药相关领域的科技工作者的参考书。

本书在编写过程中，参考了专家学者的有关教材和文献资料，在此表示特别感谢。

尽管我们做了较大的努力，但是由于分离技术的不断发展，又由于编者知识和经验有限，书中疏漏和不足在所难免，敬请广大师生和读者批评指正，提出宝贵意见。

编者

2009 年 1 月　于北京

目 录

第一章 绪论 …… 1

第一节 药物分离纯化技术的研究内容及重要性 …… 1

一、分离纯化的研究内容和意义 …… 1

二、药物分离纯化的重要性 …… 1

第二节 分离纯化的原理与方法 …… 2

一、分离纯化的原理 …… 2

二、分离纯化方法的分类 …… 3

第三节 分离纯化方法选择的标准及其评价 …… 5

一、分离纯化方法选择的标准 …… 5

二、分离纯化方法的评价 …… 6

思考题 …… 6

参考文献 …… 6

第二章 药物的液液萃取技术 …… 7

第一节 基本概念 …… 7

一、萃取 …… 7

二、反萃取 …… 9

三、物理萃取 …… 9

四、化学萃取 …… 9

第二节 分子间作用力与溶剂特性 …… 11

一、分子间作用力 …… 11

二、溶质的溶解与溶剂极性 …… 14

第三节 分配平衡与分配定律 …… 15

一、分配定律及分配平衡常数 …… 15

二、分配比 …… 16

三、萃取率 …… 17

四、分离系数 …… 17

第四节 弱电解质分配平衡 …… 17

第五节 乳化和去乳化 …… 19

一、乳化及乳化形成的稳定条件 …… 20

二、乳状液的类型及其消除 …… 20

三、乳状液的消除 …… 21

第六节 化学萃取法 …… 22

一、溶质与萃取剂之间的化学作用 …… 22

二、萃取剂 …… 23

三、稀释剂 …… 24

四、影响化学萃取的因素 …… 24

五、化学萃取在医药领域中的应用 …… 25

第七节 萃取过程计算 …… 27

一、单级萃取 …… 27

二、多级萃取 …… 28

思考题 …… 30

参考文献 …… 30

第三章 浸取分离技术 …… 31

第一节 药材成分与浸取机理 …… 31

一、中药化学成分简介 …… 31

二、药材成分的浸取机理 …… 34

第二节 浸取的基本理论 …… 36

第三节 浸取溶剂与浸取方法 …… 38

一、浸取溶剂 …… 38

二、浸取方法 …… 39

第四节 影响浸取过程的因素 …… 42

一、药材的粉碎粒度 …… 42

二、浸取的温度 …… 43

三、浸取的时间 …… 43

四、浸取的压力 …… 44

五、浓度差 …… 44

六、浸取溶剂 …… 44

七、药物成分的影响 …… 45

第五节 浸出工艺与设备 …… 45

一、单级浸出工艺 …… 45

二、多级浸出工艺 …… 46

三、连续逆流浸出工艺 …… 47

第六节 浸取计算 …… 49

一、平衡状态下的浸出计算 …………………… 50
二、浸出时间的计算 ……………………………… 53
第七节 微波协助浸取技术 ……………………… 55
一、微波的特性 …………………………………… 55
二、微波协助浸取的原理与特点 ……………… 55
三、影响微波协助浸取的因素 ………………… 56
四、微波协助浸取在中药提取中的应用 …… 57
五、微波协助浸取中药成分的评价及存在问题 ………………………………………… 59
第八节 超声波协助浸取技术 ………………… 59
一、超声波提取的原理 ………………………… 59
二、超声波提取的特点 ………………………… 60
三、影响超声波提取的因素 …………………… 60
四、超声波技术在中药提取中的应用 ……… 62
第九节 半仿生提取法 ………………………… 63
一、半仿生提取法简介 ………………………… 64
二、半仿生提取在中药提取中的应用 ……… 65
思考题 ………………………………………………… 66
参考文献 ……………………………………………… 67

第四章 超临界流体萃取技术 ……………………………………………………… 68
第一节 概述 ………………………………………… 68
第二节 超临界流体萃取技术的基本原理 … 69
一、超临界流体的基本性质 …………………… 69
二、超临界流体萃取的萃取剂 ………………… 70
三、超临界流体萃取的基本过程 ……………… 71
第三节 超临界 CO_2 流体萃取 ……………… 71
一、超临界 CO_2 流体的特点 ………………… 72
二、超临界 CO_2 流体相图 …………………… 73
三、超临界 CO_2 流体的传递性质 …………… 73
四、超临界 CO_2 流体对溶质的溶解性能 … 74
五、影响超临界 CO_2 流体对溶质溶解能力的因素 ………………………………………… 76
六、不同溶质在超临界 CO_2 流体中的溶解度 ………………………………………………… 78
七、夹带剂对超临界 CO_2 流体溶解能力的影响 ………………………………………………… 79
第四节 超临界 CO_2 流体萃取的工艺流程与设备 ………………………………………… 83
一、超临界 CO_2 流体萃取的工艺流程 …… 83
二、超临界 CO_2 流体萃取的设备 ………… 86
第五节 超临界 CO_2 流体萃取的应用与实例 ………………………………………………… 89
一、萜类与挥发油的提取 ……………………… 89
二、香豆素和木脂素的提取 …………………… 90
三、黄酮类化合物的提取 ……………………… 91
四、醌及其衍生物的提取 ……………………… 92
五、生物碱的提取 ………………………………… 93
六、糖及苷类的提取 ……………………………… 93
思考题 ………………………………………………… 94
参考文献 ……………………………………………… 95

第五章 双水相萃取技术 ……………………………………………………………… 97
第一节 概述 ………………………………………… 97
一、双水相体系形成 ……………………………… 97
二、双水相萃取原理 ……………………………… 98
三、双水相体系的热力学模型 ………………… 100
第二节 双水相萃取的特点及影响因素 …… 100
一、双水相萃取的特性 ………………………… 100
二、影响双水相萃取的主要因素 …………… 101
第三节 双水相体系及其应用 ……………… 103
一、双水相体系 …………………………………… 103
二、双水相萃取的工艺流程 ………………… 103
三、PEG 双水相体系 …………………………… 104
第四节 伴有温度诱导效应的双水相系统及其应用 …………………………………………… 110
第五节 普通有机溶剂/盐体系及其应用 … 113
一、双水相体系中不同种类盐分相能力的差异 ………………………………………………… 113
二、不同种类盐对有机溶剂的分相 ………… 114
思考题 ………………………………………………… 116
参考文献 ……………………………………………… 116

第六章 制备色谱分离技术 ……………………………………………………………… 117
第一节 概述 ………………………………………… 117
一、制备色谱简介 ………………………………… 117
二、色谱分离原理及特点 ……………………… 118
三、色谱的分类 …………………………………… 118
四、色谱法中常用的术语和参数 …………… 121
五、色谱法的基本理论 ………………………… 124
第二节 凝胶色谱分离技术及其应用 ……… 127
一、凝胶色谱分离的原理和分类 …………… 127
二、凝胶的种类及性质 ………………………… 128
三、凝胶特性参数 ………………………………… 130
四、凝胶色谱分离的步骤 ……………………… 131
五、凝胶色谱分离技术的应用与实例 ……… 134
第三节 高速逆流色谱分离技术 …………… 134
一、简介 ……………………………………………… 134

二、高速逆流色谱的原理与特点 …… 135
三、高速逆流色谱溶剂系统的选择 …… 136
四、高速逆流色谱的操作过程及其应用实例 …… 137
第四节 制备薄层色谱分离技术 …… 139
一、薄层色谱条件 …… 139
二、制备薄层色谱操作技术 …… 141
三、离心薄层色谱和加压薄层色谱 …… 143
第五节 制备柱色谱分离技术 …… 144
一、常压柱色谱 …… 145
二、加压柱色谱 …… 147
三、减压柱色谱 …… 150
第六节 亲和色谱分离技术 …… 151
一、亲和色谱分离的原理 …… 151
二、载体的选择 …… 151
三、配基的选择 …… 152
四、亲和色谱分离的操作过程 …… 152
思考题 …… 153
参考文献 …… 153

第七章 大孔吸附树脂分离技术 …… 155
第一节 概述 …… 155
一、吸附与吸附作用 …… 155
二、大孔吸附树脂的吸附 …… 156
三、吸附树脂的分类 …… 157
四、国内外代表性树脂的型号和特性 …… 158
五、大孔吸附树脂的应用特点 …… 158
第二节 大孔吸附树脂柱色谱技术 …… 159
一、大孔吸附树脂柱色谱的操作步骤 …… 159
二、大孔吸附树脂柱色谱分离效果的影响因素 …… 160
三、大孔吸附树脂柱色谱分离工艺条件的确定 …… 162
四、大孔吸附树脂柱色谱分离技术应用中存在的问题及解决办法 …… 164
第三节 大孔吸附树脂分离技术的应用与实例 …… 165
一、在中药化学成分分离纯化中的应用 …… 165
二、在中药复方精制中的应用 …… 173
三、在海洋天然产物分离纯化中的应用 …… 175
四、在微生物药物分离纯化中的应用 …… 176
思考题 …… 180
参考文献 …… 180

第八章 分子印迹技术简介 …… 181
第一节 概述 …… 181
一、分子印迹技术的原理 …… 181
二、分子印迹技术的方法 …… 182
三、分子印迹技术的特点 …… 183
四、分子印迹聚合的反应物 …… 184
第二节 分子印迹聚合物的制备与合成 …… 186
一、分子印迹聚合物的制备过程 …… 186
二、分子印迹聚合物的合成方法 …… 186
第三节 分子印迹聚合物对模板分子的识别 …… 188
一、模板分子进入印迹聚合物空穴 …… 188
二、印迹聚合物对底物分子的结合 …… 189
三、印迹反应 …… 189
第四节 分子印迹技术的应用 …… 190
一、分子印迹技术的应用领域 …… 190
二、分子印迹技术的应用实例 …… 193
三、分子印迹技术及解决办法 …… 196
思考题 …… 196
参考文献 …… 196

第九章 离子交换分离技术 …… 198
第一节 离子交换基本原理 …… 198
第二节 离子交换剂的分类及命名 …… 200
一、离子交换剂的分类 …… 200
二、离子交换剂的命名 …… 203
第三节 离子交换动力学 …… 204
一、离子交换速度 …… 204
二、离子交换过程的动力学 …… 205
第四节 离子交换树脂的特性 …… 206
一、离子交换树脂的基本要求 …… 206
二、离子交换树脂的理化性能 …… 206
第五节 离子交换的选择性 …… 208
一、离子的化合价 …… 208
二、离子水合半径 …… 208
三、溶液的 pH …… 209
四、交联度、膨胀度和分子筛 …… 209
五、有机溶剂的影响 …… 210
第六节 离子交换操作过程 …… 210
一、树脂的选择与处理 …… 210
二、装柱 …… 211
三、通液 …… 211

四、洗涤与洗脱 …… 212
五、树脂的再生和毒化 …… 213
第七节 离子交换分离技术的应用与实例 …… 213
一、在中药分离纯化中的应用 …… 213
二、在抗生素提取分离中的应用 …… 217
三、在多肽、蛋白质和酶分离中的应用 …… 218
四、在氨基酸提取分离中的应用 …… 220
思考题 …… 221
参考文献 …… 221

第十章 分子蒸馏技术 …… 223
第一节 概述 …… 223
一、分子蒸馏的原理 …… 223
二、分子蒸馏技术的特点 …… 226
第二节 分子蒸馏技术和主要设备 …… 227
一、分子蒸馏装置的组成 …… 227
二、分子蒸馏装置 …… 228
第三节 分子蒸馏技术的应用与实例 …… 230
一、分子蒸馏的应用优势 …… 230
二、分子蒸馏技术的应用范围 …… 230
三、分子蒸馏技术应用实例 …… 231
思考题 …… 240
参考文献 …… 240

第十一章 膜分离技术 …… 242
第一节 膜分离技术与分离膜 …… 242
一、膜分离的特点及分类 …… 242
二、分离膜 …… 243
第二节 膜分离过程与分离机理 …… 245
一、压力驱动膜分离过程 …… 245
二、电力驱动膜分离过程 …… 249
三、浓度差驱动膜分离过程 …… 250
第三节 膜分离过程中的关键技术 …… 250
一、膜的性能参数 …… 250
二、膜的污染与清洗 …… 251
三、膜组件 …… 253
四、膜的操作方式和系统设计 …… 255
五、膜分离过程的影响因素 …… 256
第四节 膜分离技术的应用与实例 …… 257
一、在中药注射剂和口服液生产中的应用 …… 257
二、在浸膏剂生产中的应用 …… 258
三、在中药有效成分分离中的应用 …… 258
四、在生物制剂中的应用 …… 259
五、膜分离技术的应用实例 …… 259
第五节 新型膜分离技术简介 …… 262
一、渗透蒸馏 …… 262
二、液膜分离 …… 262
三、亲和膜分离 …… 263
思考题 …… 263
参考文献 …… 264

第十二章 干燥技术 …… 265
第一节 喷雾干燥技术 …… 265
一、喷雾干燥技术简介 …… 265
二、喷雾干燥的基本原理 …… 266
三、喷雾干燥过程 …… 266
四、喷雾干燥系统的分类 …… 268
五、喷雾干燥设备 …… 269
六、喷雾干燥技术的应用与实例 …… 271
第二节 真空冷冻干燥技术 …… 273
一、真空冷冻干燥技术简介 …… 273
二、冷冻干燥的基本原理 …… 273
三、冷冻真空干燥过程 …… 274
四、冻干制品的特点及冻干保护剂 …… 276
五、冻干曲线 …… 277
六、冷冻真空干燥设备 …… 279
七、冷冻干燥技术的应用与实例 …… 282
思考题 …… 283
参考文献 …… 284

第一章 绪 论

第一节 药物分离纯化技术的研究内容及重要性

一、分离纯化的研究内容和意义

分离纯化过程就是通过物理、化学或生物等手段，或将这些方法结合，将某混合物系分离纯化成两个或多个组成彼此不同的产物的过程。通俗地讲，就是将某种或某类物质从复杂的混合物中分离出来，通过提纯技术使其以相对纯的形式存在。实际上分离纯化只是一个相对的概念，人们不可能将一种物质百分之百地分离纯化。例如电子行业使用的高纯硅，纯度为99.9999%，尽管已经很纯了，但是仍然含有0.0001%的杂质。

被分离纯化的混合物可以是原料、反应产物、中间体、天然产物、生物下游产物或废物料等。如中药、生物活性物质、植物活性成分的分离纯化等，要将这些混合物分离，必须采用一定的手段。在工业中通过适当的技术手段与装备，耗费一定的能量来实现混合物的分离过程，研究实现这一分离纯化过程的科学技术称为分离纯化技术。通常，分离纯化过程贯穿在整个生产工艺过程中，是获得最终产品的重要手段，且分离纯化设备和分离费用在总费用中占有相当大的比重。所以，对于药物的研究和生产，分离纯化方法的选择和优化、新型分离设备的研制开发具有极重要的意义。

分离纯化技术在工业、农业、医药、食品等生产中具有重要作用，与人们的日常生活息息相关。例如从矿石中冶炼各种金属，从海水中提取食盐和制造淡水，工业废水的处理，中药有效成分及保健成分的提取，从发酵液中分离提取各种抗生素、食用酒精、味精等，都离不开分离纯化技术。同时，由于采用了有效的分离技术，能够提纯和分离较纯的物质，分离技术也在不断地促进其他学科的发展。如由于各种色谱技术、超离心技术和电泳技术的发展和应用，使生物化学等生命科学得到了迅猛的发展。同时由于人类成功分离、破译了生物的遗传密码，促进了遗传工程的发展。另外，随着现代工业和科学技术的发展，产品的质量要求不断提高，对分离技术的要求也越来越高，从而也促进了分离纯化技术的不断提高。产品质量的提高，主要借助于分离纯化技术的进步和应用范围的扩大，这就促使分离纯化过程的效率和选择性都得到了明显的提高。例如应用现代分离技术可以把人和水稻等生物的遗传物质提取出来，并且能将基因准确地定位。

随着现代工业趋向于大型化生产，对现有有限资源的大量消耗以及造成的日益严重的环境污染，使得全球都面临着资源的综合利用及废水、废气和废渣的治理问题。而解决这些问题，离不开有效的分离纯化技术。

二、药物分离纯化的重要性

药物是用于预防、治疗、诊断人类疾病，有目的地调节人的生理机能的物质，包括中药材及其制剂、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、生物制品等。药品是一种特殊的商品，只有合格产品，不允许有残次品，要求必须安全、有效，保证药品的质量。用于临床的

试读结束：需要全本请在线购买： www.ertongbook.com

药品达到一定的纯度要求是质量的基本保障。

自然界存在的天然活性成分、化学反应生产的药物、生物发酵和生物技术产品的原始产物，几乎都是混合物，通常需要应用分离纯化技术处理才能获得各种纯度的中间产品或终产品。因此，天然活性成分、药物、生物产品的分离、提取、精制是生物化学和制药工业的重要组成部分。

我国的中草药，每味药内含有多种成分，这些成分中发挥治疗作用的往往是其中的某些成分或某一类成分，而其他成分称为无效成分或有毒成分。例如从植物长春花中提取的化学成分长春碱（vinblastine，VLB）和长春新碱（vincristine）是抗癌的有效成分，目前在我国已经生产和临床使用。这两个生物碱在原植物中含量分别为十万分之四和百万分之一。其中长春新碱用来治疗小儿白血病，每周只注射 1mg 的剂量（即相当于 2kg 原植物）。若将 2kg 长春花原料做成粗制剂给病人注射是很困难的，并且毒性大而疗效差，现在提取有效成分后降低了毒性，提高了有效成分的浓度，增强了疗效。又如紫杉醇是红豆杉树皮中的成分，其含量为十万分之一，主要用于晚期或转移性乳腺癌、局部晚期或转移性非小细胞肺癌的治疗，每三周注射一次，剂量为 175mg/m^2 体表面积，需要进行提纯后才能以较小的剂量发挥更好的疗效。

在制药企业中，分离过程的装备和能量消耗占主要地位。例如在化学药品生产中，分离过程的投资占总投资的 50%～90%，各种生物药品分离纯化的费用占整个生产费用的80%～90%，化学合成药物分离成本是反应成本的 2～3 倍，抗生素类药物的分离纯化费用是发酵部分的 3～4 倍。可见药物分离技术直接影响着药品的成本，制约着药品工业化的进程。

药品实际生产中所用到的原料的多样化，使其在生产中遇到的混合物种类多种多样，其性质千差万别，分离的要求各不相同，这就需要采用不同的分离方法，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分离要求。因此，对于从事医药产品生产和科技开发的工程技术人员来说，需要了解更多的分离方法，以便对于不同的混合物，不同的分离要求，考虑采用适当的分离方法。除了对一些常规的分离技术，如蒸馏、吸收、萃取、结晶等过程不断地改进和发展，同时更需要各具特色的新分离技术的发展，如膜分离技术、超临界流体萃取技术、分子蒸馏技术、色谱技术等。

医药产品的大型化生产的发展，产生了大量的废气、废水和废渣，对这些“三废”的处理不但涉及物料的综合利用，还关系到环境污染和生态平衡，需要利用分离手段加以处理，符合国家对“三废”排放的要求。

总之在药品研究和生产过程中，从原料到下游产品，直至后续的过程都必须有分离技术作保证。

第二节　分离纯化的原理与方法

一、分离纯化的原理

1. 分离纯化系统的组成

原料、产物、分离剂、分离装置组成了分离纯化系统。分离纯化过程可以用图 1-1 表示。

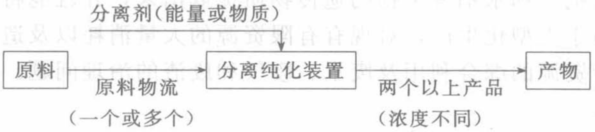

图 1-1　分离纯化过程示意

原料：即为待分离的混合物，可以是单相或多相体系，其中至少含有两个组分。

产物：分离纯化后的产物可以是一种或多种，彼此不同。

分离剂：加入到分离器中的使分离得以实现的能量或物质，也可以是两者并用，如蒸汽、冷

却水、吸收剂、萃取剂、机械功、电能等。如蒸发过程，原料是液体，分离剂是热能。

分离装置：使分离过程得以实施的必要的物质设备，可以是某个特定的装置，也可以指原料到产物的整个流程。

在分离纯化时，常利用物质的物化和生物学性质将其进行分离纯化，见表 1-1。

表 1-1　可用于分离纯化的性质[2]

性　质		参　　数
物理性质	力学性质	密度、表面张力、摩擦力、尺寸、质量
	热力学性质	熔点、沸点、临界点、转变点、蒸气压、溶解度、分配系数、吸附平衡
	电磁性质	电导率、介电常数、迁移率、电荷、磁化率
	输送性质	扩散系数、分子飞行速度
化学性质	热力学性质	反应平衡常数、化学吸附平衡常数、解离常数、电离电位
	反应速度性质	反应速度常数
生物学性质		生物学亲和性、生物学吸附平衡、生物学反应速率常数

2. 药物分离的特点[1]

① 药物的品种繁多，结构复杂，不同来源的药物性质差别较大，采用的分离技术原理和方法亦多种多样。

② 以天然形式存在的药物，或生物来源的药物通常含量较低，杂质的量远远大于有效成分的量。例如长春花中的抗肿瘤成分长春碱在植物中的含量为十万分之四。分离过程需要多种方法联合应用，使有效成分的含量不断提高。

③ 药物中很多品种特别是天然成分和生物活性物质具有稳定性差、易分解、易变性等特点，在选择分离方法时需考虑被分离物质的性质，采用适当的分离方法和条件，以保证产品的稳定性。

④ 从药物研究到药品生产，分离在量上的差别很大，小到以鉴定、含量测定的 10^{-6}g 级，大到生产的吨级的纯化。

⑤ 药品的质量要求高，必须达到国家标准，生产环境需要达到一定的洁净度，防止环境对产品的污染。

药物分离之所以能进行，是因为混合物中待分离的组分之间，其在物理、化学、生物学等方面的性质，至少有一个存在着差异。

二、分离纯化方法的分类

几乎所有的分离纯化技术都是以研究组分在两相之间的分布为基础的，因此状态（相）的变化常常用来达到分离的目的。例如沉淀分离就是利用欲分离物质从液相进入固相而进行分离的方法。溶剂萃取则是利用物质在两个不相混溶的液相之间的转移来达到分离纯化的目的。所以绝大多数分离方法都涉及第二相。而第二相可以是在分离过程中形成的，也可以是外加的。如蒸发、沉淀、结晶、包合物等，是在分离纯化过程中欲分离组分自身形成第二相；而另一些分离方法，如色谱法、溶剂萃取、电泳、电渗析等，第二相是在分离纯化过程中人为地加入的。因此可按下列分类法分类。

（一）按分离纯化过程中初始相与第二相的状态进行分类

见表 1-2。

（二）按分离纯化过程的原理分类

可以分为机械分离和传质分离两大类。

1. 机械分离

利用机械力，在分离装置中简单地将两相混合物相互分离的过程，分离对象为两相混合物，相间无物质传递。其目的只是简单地将各相加以分离纯化，例如，过滤、沉降、离心分离、旋风分离、中药材的风选、清洗除尘等（见表 1-3）。

表 1-2　按分离纯化过程中初始相与第二相的状态进行分类

初始相	第二相		
	气态	液态	固态
气态	热扩散	气液色谱	气固色谱
液态	蒸馏、挥发	溶剂萃取	液固色谱
	—	液液色谱	沉淀
	—	渗析	电解沉淀
	—	超滤	结晶
固态	升华	选择性溶解	—

表 1-3　机械分离过程

名称	原料	分离剂	产品	原理	实例
过滤	L+S	压力	L+S	颗粒尺寸＞过滤介质孔	中药材提取后过滤除渣
筛分	S+S	重力	S	颗粒尺寸＞过滤介质孔	中药材的筛分
沉降	L+S	重力	L+S	密度差	不溶性产品回收
离心分离	L+S	离心力	L+S	密度差	生物细胞碎片分离
旋风分离	G+S(L)	流动惯性	G+S(L)	密度差	喷雾干燥产品气固分离

注：L 表示液态；S 表示固态；G 表示气态。

2. 传质分离

传质分离的原料可以是均相体系，也可以是非均相体系，多数情况下为均相，第二相是由于分离剂的加入而产生的。其特点是有质量传递现象发生，如在萃取过程中，第二相即是加入的萃取剂。传质分离的特点是在相间有物质的传递现象产生。

工业上常用的传质分离过程又可分为两大类，即平衡分离过程和速率分离过程（见表 1-4）。

表 1-4　传质分离过程

类别	名称	原料	分离剂	产　品	原　理	实　例
平衡分离过程	蒸发	液体	热能	液体+气体	蒸气压不同	中药提取液浓缩成浸膏
	蒸馏	液体	热能	液体+气体	蒸气压不同	液体药物成分的分离
	吸收	气体	非挥发性液体	液体+气体	溶解度不同	从天然气中除去 CO_2 和 H_2S
	萃取	液体	不互溶液体	两种液体	溶解度不同	从发酵液中萃取抗生素
	结晶	液体	冷或热	固体+液体	溶解度不同	盐结晶的析出
	吸附	液体或气体	固体吸附剂	固体+液体或气体	吸附能力不同	从中药提取液中吸附分离有效成分
	离子交换	液体	固体树脂	液体+固体树脂	电荷差异和吸附差异	从发酵液中分离氨基酸，纯净水的制备
	干燥/冻干	含湿固体	热能	固体+蒸汽	蒸气压差异	冻干粉针剂的制备
	浸取	固体	液体	固体+液体	溶解度不同	从植物中提取有效成分
	凝胶	液体	固体凝胶	液体+固体凝胶	分子大小不同	不同分子量多糖分子的分离、蛋白质分离
速率分离过程	电渗析	液体	电场、离子交换膜	液体	电位差、膜孔差异	纯净水制备
	电泳	液体	电场	液体	胶体在电场作用下迁移速率差异	蛋白质分离
	反渗透	液体	压力和膜	液体	渗透压	海水脱盐
	超滤	液体（含高分子物质）	压力和膜	液体	压力差、分子大小差异	药液的除菌、除热原

(1) 平衡分离过程　该过程借助分离媒介（如热能、溶剂或吸附剂）使均相混合物系统变成两相系统，再以混合物中各组分在处于相平衡的两相中不等同的分配为依据而实现分离。如精馏、萃取（浸取、超临界液体萃取）、吸附、结晶、升华、离子交换等。

(2) 速率分离过程　速率分离过程是在某种推动力（浓度差、压力差、温度差、电位差等）的作用下，有时在选择性透过膜的配合下，利用各组分扩散速率的差异实现组分的分离。这类过程所处理的原料和产品通常属于同一相态，仅有组成上的差别。例如膜过滤（微滤、超滤、反渗透、渗析和电渗析等）。

在物理学领域中，力、电、磁、热等学科的理论都与分离科学密切相关，如利用重力和压力原理的沉降、离心、过滤等分离方法，利用电磁原理的电泳、电渗析、电解、磁选等分离方法，利用分子的热力学性质的汽化、升华、蒸馏等分离方法，利用分子的动力学性质的扩散分离、渗透与反渗透分离等方法。

在化学领域中，有利用分子的物性、分子量与分子体积、分子之间的相互作用原理等创建的萃取、溶解、沉淀、溶剂化、重结晶等分离方法，利用物质分子间相互作用力的热力学与动力学性质差异而创建的现代色谱技术等。色谱法集分离和分析于一体，且具有简便、快速、微量的特点，成为分离复杂混合物的理想方法之一，是分离科学中最活跃和最有成效的研究领域。如气固（吸附）色谱法、气液（分配）色谱法、液固（吸附）色谱法、液液（分配）色谱法、离子交换色谱法、凝胶色谱法，薄层色谱法、超临界流体色谱法及毛细管电泳等是构成现代色谱科学的主要形式。依据被分离物质的性质，选择合适的方法进行分离。

第三节　分离纯化方法选择的标准及其评价

一、分离纯化方法选择的标准[3,4]

一个分离纯化方法的选择与确定除了要考虑分离对象的性质外，还有很多因素需要考虑，如分析和制备条件、现有的实验条件（如仪器和设备）及操作者的经验等，因此是一项综合性的工作。

表 1-5 列出了医药研究和生产中常用的分离纯化方法，根据待分离纯化样品的特点、分析方法的要求，选择分离纯化方法的主要准则可分为六项，每一项准则分为 A、B 两类。其中前四项是与样品本身性质有关的，后两项是对分析方法的要求。X 表示该种分离纯化方法适用于 A、B 两类准则。

表 1-5　主要分离纯化方法的分类和六项准则

准则			分离纯化方法											
序号	A	B	LLE	D	GC	LSC	LLC	LEC	GPC	PC	E	DL	P	IC
第一项	亲水的	疏水的	X	B	B	B	B	A	X	X	A	A	A	X
第二项	离子的	非离子的	X	B	B	B	B	A	B	X	A	X	A	B
第三项	挥发的	非挥发的	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B	X
第四项	简单的	复杂的	A	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A
第五项	定量的	定性的	A	B	A	A	A	A	A	B	B	B	A	A
第六项	分析的	制备的	X	B	A	A	A	A	A	A	A	B	X	B

注：LLE—液液萃取；D—蒸馏；GC—气相色谱；LSC—液固色谱；LLC—液液色谱；LEC—离子交换色谱；GPC—凝胶渗透色谱；PC—平板色谱；E—电泳；DL—渗析；P—沉淀；IC—包合物。

表 1-5 中第一项和第二项准则对应于亲水/疏水和离子/非离子，这两项性质是相互关联的。

除少数分离纯化方法外（表中X项），多数方法只适用其中一类，或者适合于离子型、亲水型分离对象，或者适用于非离子型、疏水型分离对象，不能同时适用于两者。第三项对应的是挥发性，蒸馏和气相色谱较适合。第四项对应的是简单的和复杂的，对于复杂的样品，目前只有色谱法能将其分离成各自单一的组分。

总之，对象的性质是选择分离纯化方法的重要依据，这些性质与组分分子的化学结构和物理化学性质有关，包括相对分子质量、分子体积与形状、偶极矩与极化率、分子电荷与化学反应性等。应针对分子的不同性质，提出不同的分离纯化方法。例如，凝胶渗透、渗析以及色谱等分离纯化方法主要由孔穴大小决定目标物的分离纯化。在选择方法时主要考虑分子的形状和大小等性质，适当考虑其化学反应性。而离子交换、电泳、离子对缔合萃取等方法中，分子电荷起主导作用。对蒸馏法来说，则主要考虑分子间作用力，因与其偶极矩和极化率相关。

二、分离纯化方法的评价

分离效率是评估分离纯化技术的重要参数，所选用分离纯化方法的效果如何，是否达到了分离的目的，可以用一些参数来评价，其中有回收率、分离因子、富集倍数、准确性和重现性等。这里介绍其中常用的两个重要参数。

1. 回收率（R）

回收率是评价分离纯化效果的一个重要指标，反映了被分离组分在分离纯化过程中损失的量，代表了分离纯化方法的准确性（可靠性），将回收率R定义为

$$R=Q/Q_0\times100\%$$

式中，Q_0、Q分别为分离富集前和富集后欲分离组分的量，R通常小于100%。

因为在分离和富集过程中，由于挥发、分解或分离不完全，器皿和有关设备的吸附作用以及其他人为的因素会引起欲分离组分的损失。通常情况下对回收率的要求是，1%以上常量分析的回收率应大于99%；痕量组分的分离应大于90%或95%。

2. 分离因子

分离因子表示两种成分分离的程度，在A、B两种成分共存的情况下，A（目标分离组分）对B（共存组分）的分离因子$S_{A,B}$定义为

$$S_{A,B}=\frac{R_A}{R_B}=\frac{Q_A/Q_B}{Q_{0,A}/Q_{0,B}}$$

分离因子的数值越大，分离效果越好。

通常在根据上述准则和实际经验选定了分离方法之后，需要进行的工作是影响分离的因素的考察，通过按实验设计进行反复实验优化分离过程的条件，这一过程需用分离效果的指标（回收率、分离因子等）衡量分离方法和分离条件的优劣，最后确定用于生产的分离方法和条件。

思考题

1. 应用已学过的知识举例说明分离技术在药物研究和生产中的应用和重要性。
2. 简述药物分离技术研究的内容及重要性。
3. 分离方法的选择有哪些标准？
4. 评价分离效率的因素有哪些？简述回收率和分离因子的概念。

参考文献

[1] 张雪荣．药物分离与纯化技术．北京：化学工业出版社，2005.
[2] 胡小玲，管萍．化学分离原理与技术．北京：化学工业出版社，2006.
[3] 丁明玉．现代分离方法与技术．北京：化学工业出版社，2007
[4] 《化学分离富集方法及应用》编委会．化学分离富集方法及应用．长沙：中南大学出版社，1996.

第二章　药物的液液萃取技术

液液萃取是制药、化工、食品、生物产品等领域的基本分离方法，与其他分离过程相比，其特点是：具有处理能力大、分离效率高、回收率高、应用范围广、适应性强、经济性较好、易于实现连续操作和自动控制等一系列优点。这些优点使之特别适用于高纯产品生产和精细分离等领域。在药物的研究和生产中应用得相当普遍。不仅化学药物的生产，而且生物技术生产的药物如抗生素、有机酸、维生素、激素等发酵产物和中药的制备都离不开液液萃取法。所用萃取相为有机溶剂时的液液萃取称为溶剂萃取。近年来又开发了新型萃取方法，适用于不同类型物质的分离，主要有双水相萃取、液膜萃取和反胶团萃取等，均属于液液萃取范畴。例如不使酶等蛋白质失活的双水相萃取法，已成功地应用于甲酸脱氢酶、葡萄糖苷酶等的提取。本章重点介绍有机溶剂萃取法的理论与实践。

第一节　基本概念

一、萃取

萃取（extraction）是将样品中的目标化合物选择性地转移到另一相中或选择性地保留在原来的相中（转移非目标化合物），从而使目标化合物与原来的复杂基体相互分离的方法。萃取操作中至少有一相为流体，一般称该流体为萃取剂（extractant）。以液体为萃取剂时，如果含有目标产物的原料也为液体，则称此操作为液液萃取；如果含有目标产物的原料为固体，则称此操作为液固萃取或浸取（leaching）。以超临界流体为萃取剂时，含有目标产物的原料可以是液体，也可以是固体，此操作称为超临界流体萃取。

在混合物中被萃取的物质称为溶质。其余部分则为原溶液，而加入的第三组分称为溶剂或萃取剂。当溶剂与混合液混合后成为两相，其中一个以萃取剂为主（溶有溶质）的称为萃取相，另一个以原溶液为主的（即溶剂含量较低）称为萃余相。利用蒸馏、蒸发和结晶等方法除去萃取相中的溶剂后得到的液体称为萃取液，除去萃余相中的溶剂后的液体称为萃余液。

1. 液固萃取

如果被处理的物料是固体，则此过程称为液固萃取（也称为提取或浸取），就是应用溶液将固体原料中的可溶组分提出来的操作。在中药制药中就是利用中草药作提取原料，经过浸取过程提出有效成分。例如，从药材中提取生物碱、黄酮类、皂苷、香豆素等。在浸取操作中，凡用于药材浸出的液体称浸取溶剂（简称溶剂）。浸取药材后得到的液体称浸取液。浸取后的残留物称为药渣。在传统的液固萃取技术的基础上，20 世纪 60 年代以来又相继出现了一些新型萃取分离技术，如超声波协助浸取、微波协助浸取，每种方法都各具特点，它们已在生物药和中药的提取分离中展现了广阔的应用前景。

2. 液液萃取

若萃取的混合物料是液体，则此过程称为液液萃取。在液液萃取中，溶剂与被处理的溶液不能互

试读结束：需要全本请在线购买： www.ertongbook.com