

普通高等教育制药类专业规划教材

制药分离工程

主 编 ○ 宋 航

副主编 ○ 李 华 宋锡瑾

普通高等教育制药类专业规划教材

制药分离工程

宋 航 主 编

李 华 宋锡瑾 副主编

图书在版编目(CIP)数据

制药分离工程/宋航主编. —上海: 华东理工大学出版社, 2011. 8

普通高等教育制药类专业规划教材

ISBN 978-7-5628-3066-5

I. ①制… II. ①宋… III. ①药物-化学成分-分离-生产工艺-高等学校-教材 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 115668 号

普通高等教育制药类专业规划教材

制药分离工程

主 编/宋 航

副 主 编/李 华 宋锡瑾

责任编辑/焦婧茹

责任校对/张 波

封面设计/陆丽君 裘幼华

出版发行/华东理工大学出版社有限公司

社址: 上海市梅陇路 130 号, 200237

电话: (021)64250306(营销部) 64252344(编辑室)

传真: (021)64252707

网址: press.ecust.edu.cn

印 刷/上海崇明裕安印刷厂

开 本/787mm×1092mm 1/16

印 张/21.75

字 数/624 千字

版 次/2011 年 8 月第 1 版

印 次/2011 年 8 月第 1 次

书 号/ISBN 978-7-5628-3066-5/TQ·160

定 价/58.00 元

(本书如有印装质量问题,请到出版社营销部调换。)

前 言

制药分离过程主要是利用待分离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。因所用分离方法、设备和投入能量方式不同,使得分离产品的纯度、消耗能量的大小以及过程的绿色化程度有很大差别。制药工程学科涵盖了化学制药、微生物和现代生物技术制药、天然产物制药以及中药制药等方向,涉及制药过程的性质各有其特点。而且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。

迄今全国已有约 200 所各类院校相继设立了“制药工程”专业。在教育部本科教学指导委员会制药工程专业分指导委员会制定的“制药工程专业规范”中,明确将《制药分离工程》作为重要的专业课之一,其中一些院校将其作为必修课教学。

现有的分离类教材各有侧重。有的主要涉及生物类过程或一般的化工过程,也有的主要考虑中药制药过程或天然药物过程,或者内容体系尚待完整。而实际上,制药工程专业涵盖了化学制药、微生物和现代生物技术制药、天然产物制药以及中药制药等各专业方向。尽管各院校争取有各自的专业特色,但大多数院校的教学多涉及以上多个专业方向。因而,已有的教材尚难以满足教学需要。

本书在汲取《生物分离》、《化工分离》、《中药分离》等教材的优点和与制药工业分离纯化密切相关的其他内容基础上,在试用讲义过程中积累经验,不断修改和提高,并进行了教材内容和编排方式的多次研讨,从而使本书的编写和出版具有以下基本特色:

(1) 着眼于培养制药工程专业全面的知识、素质和能力考虑,本书所涉及的内容包括绪论、制药原料的预处理、固-液初步分离、一般分离纯化、高度纯化、进一步的成品加工,以及溶剂的回收循环使用等方面的内容,更为完整和系统化。各有关高校可以依据自身专业特色选学部分内容。

(2) 在有关章节编排中,经过多年研讨,采用了既考虑基本沿着制药过程从原料到产品的顺序,也将其中有关内容分别按固-液分离和液-液分离,有固体介质的分离和无固体介质的分离,初步的分离和高度纯化等不同类别,有规律地分类顺序编排,有利于学习和教学中能更好地掌握同类别和相近分离原理和方法的特点。

(3) 凭借多年从事制药分离工程教学和研究的丰富经验,引入了一些具有化学制药、生物制药,以及中药制药典型特点的应用实例,更有利于理解和掌握有关分离纯化的原理和方法。

(4) 各章均给出相关的思考题和习题,有利于课堂教学以外的自主学习,发挥学生主动性、巩固课堂内容,具有鲜明特色。

(5) 编写该书的主要作者有四川大学、浙江大学、郑州大学及西南科技大学等高校的教师。编写过程中参照了教育部制药工程本科教学指导委员会拟定的专业规范等文献,有利于较好地把握内容的深度和广度,更好地符合制药工程专业的规范和要求。

全书共有 17 章,由四川大学宋航任主编,李华、宋锡瑾任副主编。各章撰写人员情况如下。第 1 章:宋航;第 2 章:宋航,姚舜;第 3 章:宋航,张义文;第 4 章:黄毅,宋航;第 5 章:宋航,黄毅;第 6 章:胡国勤,李华;第 7 章:李华,胡国勤;第 8 章和第 9 章:宋锡瑾;第 10 章:张林,陈

欢林;第11章:张义文,宋航;第12章:宋航,张义文;第13章:宋航,姚舜;第14章:胡国勤,李华;第15章:李华,胡国勤;第16章:姚舜,宋航;第17章:汪全义,宋航。本书在编写中引用了一些文献,由于篇幅有限,仅列出其中的主要部分,在此谨向所有著作权者表示诚挚的感谢。

制药工程专业是建立时间尚不够长的制药领域的工程技术专业,制药工程技术领域发展快速,一些问题还有待于进一步研究和探讨。加之作者的经验尚不够丰富、知识和水平有限,书中难免存在一些错误和不当之处,敬请读者提出宝贵意见。

编者
2011年春



Contents

- 1 绪论 / 1
 - 1.1 制药分离纯化过程的特点及重要性 / 1
 - 1.1.1 制药分离对象的特点 / 1
 - 1.1.2 制药分离过程的工艺流程和设备特点 / 2
 - 1.1.3 制药分离工程的主要研究内容 / 3
 - 1.1.4 制药分离纯化的一般工艺过程及相关技术 / 3
 - 1.2 制药分离工艺技术的选择 / 5
 - 1.2.1 选择工艺技术的总体原则 / 5
 - 1.2.2 选择工艺时应考虑的主要工业生产参数 / 6
 - 1.2.3 分离纯化技术路线的选择原则 / 8
 - 1.3 分离纯化方法的综合运用与工艺优化 / 8
 - 1.3.1 各工序间的合理配置和优化 / 8
 - 1.3.2 收率与纯度之间的平衡 / 9
 - 1.3.3 技术经济性考虑 / 9
 - 1.3.4 工艺放大与中试 / 9
 - 1.3.5 纯化过程中对产品的检测 / 10
 - 1.4 制药分离过程技术的发展趋势 / 10
 - 1.4.1 基础理论研究 / 10
 - 1.4.2 完善、研究、开发新型和经济高效的制药分离纯化技术 / 11
 - 思考题 / 13
 - 参考文献 / 13
- 2 制药原料的预处理 / 14
 - 2.1 概述 / 14
 - 2.2 中药及天然药物原料的净选、清洗及软化 / 15
 - 2.2.1 原料的净选 / 15
 - 2.2.2 原料的清洗 / 15
 - 2.2.3 原料的软化 / 15
 - 2.3 中药及天然药物原料的切片/粉碎 / 16
 - 2.3.1 切片/粉碎的基本要求 / 16
 - 2.3.2 切片/粉碎的基本方法和工艺 / 16
 - 2.3.3 切片/粉碎的主要设备 / 18
 - 2.4 动植物细胞的破碎 / 18
 - 2.4.1 细胞壁的结构及成分 / 18
 - 2.4.2 细胞破碎方法分类 / 20
 - 2.4.3 高压匀浆法 / 21
 - 2.4.4 高速珠磨法 / 22
 - 2.4.5 超声波法 / 23
 - 2.4.6 其他方法 / 23
 - 2.4.7 细胞破碎评价及其技术的选择 / 24
 - 2.5 化学原料药的预处理 / 25
 - 2.5.1 固体原料药 / 25
 - 2.5.2 液体原料药 / 26
 - 2.6 原料的干燥 / 26
 - 2.6.1 植物原料的干燥 / 26
 - 2.6.2 化学原料药的干燥 / 27
 - 2.7 原料的保存 / 28
 - 2.7.1 原料保存的基本要求 / 28
 - 2.7.2 原料的保鲜 / 29
 - 2.7.3 原料的灭菌 / 29
 - 思考题 / 30
 - 参考文献 / 30
- 3 固-液萃取 / 31
 - 3.1 概述 / 31
 - 3.2 浸取原理与影响因素 / 31
 - 3.2.1 浸取原理 / 31
 - 3.2.2 浸取过程的影响因素 / 32
 - 3.3 浸取过程的基本理论 / 33

- 3.3.1 浸取速率方程 / 33
- 3.3.2 扩散系数 / 34
- 3.3.3 总传质系数 / 35
- 3.4 几种常见的浸取方法 / 36
 - 3.4.1 浸泡法 / 36
 - 3.4.2 渗漉法 / 36
 - 3.4.3 溶剂回流法 / 36
 - 3.4.4 压榨法 / 36
 - 3.4.5 几种浸取过程的特点和适用对象 / 37
- 3.5 浸取工艺设备 / 37
 - 3.5.1 浸取工艺 / 37
 - 3.5.2 浸取设备 / 39
- 3.6 天然药物及中药制药过程中的新型浸取技术 / 43
 - 3.6.1 超声波辅助浸取 / 43
 - 3.6.2 微波辅助浸取 / 43
 - 3.6.3 加酶辅助浸取 / 44
 - 3.6.4 其他新型浸取技术 / 45
- 思考题 / 46
- 参考文献 / 46
- 4 过滤、沉降及离心分离 / 47**
 - 4.1 物料的性质 / 47
 - 4.1.1 固体颗粒性质 / 47
 - 4.1.2 液体的性质 / 49
 - 4.1.3 悬浮液的特性 / 49
 - 4.2 过滤 / 50
 - 4.2.1 过滤基本理论 / 51
 - 4.2.2 过滤介质 / 54
 - 4.2.3 过滤设备 / 55
 - 4.2.4 助滤剂 / 56
 - 4.2.5 过滤分离的应用 / 57
 - 4.2.6 制药生产中过滤分离技术的发展 / 58
 - 4.3 重力沉降分离 / 58
 - 4.3.1 沉降分离原理及基本方程 / 59
 - 4.3.2 影响沉降分离的因素 / 59
 - 4.3.3 沉降分离设备 / 60
 - 4.4 离心分离 / 61
 - 4.4.1 离心分离原理 / 61
 - 4.4.2 离心分离设备 / 62
 - 4.4.3 离心分离工艺计算 / 65
 - 4.4.4 离心分离设备选型 / 67
- 4.5 制药生产中固-液分离需要关注的问题 / 68
- 思考题和习题 / 68
- 参考文献 / 69
- 5 沉淀分离 / 70**
 - 5.1 盐析法 / 70
 - 5.1.1 两性电解质表面特性 / 70
 - 5.1.2 盐析原理 / 71
 - 5.1.3 影响盐析的因素 / 72
 - 5.1.4 盐析操作 / 74
 - 5.1.5 盐析的应用 / 77
 - 5.2 有机溶剂沉淀法 / 77
 - 5.2.1 原理 / 77
 - 5.2.2 影响因素 / 78
 - 5.2.3 溶剂的选择 / 79
 - 5.2.4 有机溶剂沉淀技术的应用 / 80
 - 5.3 等电点沉淀法 / 81
 - 5.3.1 原理 / 81
 - 5.3.2 影响因素 / 82
 - 5.3.3 等电点沉淀的应用 / 82
 - 5.4 高聚物沉淀法 / 83
 - 5.4.1 原理 / 83
 - 5.4.2 高聚物种类 / 85
 - 5.4.3 聚合物沉淀影响因素 / 86
 - 5.4.4 高聚物沉淀的应用 / 87
 - 5.5 其他沉淀方法 / 88
 - 5.5.1 成盐沉淀 / 88
 - 5.5.2 选择变性沉淀 / 90
- 思考题和习题 / 90
- 参考文献 / 90
- 6 液-液萃取 / 92**
 - 6.1 概述 / 92
 - 6.1.1 液-液萃取的基本概念及原理 / 92
 - 6.1.2 液-液萃取相平衡 / 93
 - 6.2 液-液萃取机理 / 95
 - 6.2.1 物理萃取 / 95
 - 6.2.2 化学萃取 / 98
 - 6.3 液-液萃取过程及理论计算 / 100
 - 6.3.1 逐级萃取 / 101
 - 6.3.2 微分逆流萃取过程 / 103

- 6.4 制药工业常用萃取设备 / 104
- 6.4.1 液-液萃取设备的分类与选择 / 104
- 6.4.2 常用萃取设备 / 105
- 6.4.3 萃取设备中液-液两相的流动和传质特性 / 110
- 思考题和习题 / 112
- 参考文献 / 112
- 7 反胶束萃取与双水相萃取 / 114**
- 7.1 反胶束萃取 / 114
- 7.1.1 概述 / 114
- 7.1.2 反胶束的形成及其基本性质 / 114
- 7.1.3 反胶束萃取蛋白质的基本原理 / 116
- 7.1.4 反胶束萃取的过程和工艺开发 / 119
- 7.1.5 反胶束萃取技术在药物制造过程中的应用 / 120
- 7.2 双水相萃取 / 121
- 7.2.1 双水相的分离理论 / 122
- 7.2.2 双水相萃取技术在药物制造过程中的应用 / 125
- 7.2.3 双水相萃取技术的发展 / 127
- 思考题 / 129
- 参考文献 / 130
- 8 超临界流体萃取 / 131**
- 8.1 概述 / 131
- 8.1.1 超临界流体萃取的基本原理 / 132
- 8.1.2 超临界流体萃取的技术特点 / 133
- 8.1.3 常用萃取剂 / 133
- 8.1.4 超临界流体 CO₂ 的性质 / 134
- 8.1.5 萃取夹带剂 / 137
- 8.2 超临界流体萃取过程的热力学 / 138
- 8.2.1 相平衡行为 / 138
- 8.2.2 溶解度 / 141
- 8.3 超临界流体萃取过程的传质 / 146
- 8.3.1 传质过程 / 146
- 8.3.2 传质模型 / 146
- 8.4 超临界流体萃取过程的流程与设备 / 147
- 8.4.1 超临界流体萃取的工艺流程 / 147
- 8.4.2 超临界流体萃取的设备 / 150
- 8.4.3 超临界萃取过程的影响因素 / 152
- 8.5 超临界流体萃取技术的应用实例 / 153
- 8.5.1 超临界流体萃取咖啡因的工艺 / 153
- 8.5.2 超临界流体萃取在鱼油中萃取 EPA 和 DHA 的生产工艺 / 155
- 8.5.3 超临界流体萃取银杏叶黄酮 / 156
- 思考题和习题 / 156
- 参考文献 / 157
- 9 水蒸气蒸馏及分子蒸馏 / 158**
- 9.1 水蒸气蒸馏 / 158
- 9.1.1 水蒸气蒸馏的原理 / 158
- 9.1.2 水蒸气用量的计算 / 159
- 9.1.3 水蒸气蒸馏的工艺和应用 / 161
- 9.2 分子蒸馏 / 163
- 9.2.1 分子蒸馏的基本原理和特点 / 164
- 9.2.2 分子蒸馏的流程与设备 / 167
- 9.2.3 分子蒸馏的应用 / 169
- 思考题和习题 / 171
- 参考文献 / 172
- 10 膜分离 / 173**
- 10.1 概述 / 173
- 10.1.1 膜分离过程的特点与分类 / 173
- 10.1.2 膜材料、膜组件和操作流程 / 174
- 10.2 微滤 / 179
- 10.2.1 微滤的基本原理 / 179
- 10.2.2 微滤的操作方式 / 179
- 10.2.3 微滤的应用 / 180
- 10.3 超滤 / 181
- 10.3.1 超滤的基本原理与特点 / 181
- 10.3.2 浓差极化与凝胶层阻力

- 模型 / 182
- 10.3.3 超滤过程传质 / 183
- 10.3.4 超滤浓缩比与洗滤工艺 / 184
- 10.3.5 超滤在制药工业中的应用 / 187
- 10.4 反渗透与纳滤 / 187
 - 10.4.1 反渗透与纳滤的基本原理 / 187
 - 10.4.2 反渗透、纳滤膜的特性及膜污染控制 / 189
 - 10.4.3 反渗透与纳滤的操作特性参数计算 / 191
 - 10.4.4 反渗透与纳滤在医药工业中的应用 / 194
- 10.5 渗透汽化与蒸气渗透 / 194
 - 10.5.1 渗透汽化及蒸气渗透过程 / 194
 - 10.5.2 过程参数的计算 / 196
 - 10.5.3 渗透汽化的应用 / 198
- 10.6 电渗析 / 199
 - 10.6.1 电渗析过程原理 / 199
 - 10.6.2 膜的道南平衡 / 200
 - 10.6.3 电渗析过程中的传递现象 / 200
 - 10.6.4 电渗析器工艺参数计算 / 201
 - 10.6.5 电渗析的应用 / 203
- 思考题和习题 / 204
- 参考文献 / 204
- 11 吸附与离子交换 / 205**
 - 11.1 吸附 / 205
 - 11.1.1 概述 / 205
 - 11.1.2 吸附分离技术的理论基础 / 205
 - 11.1.3 吸附分离介质 / 207
 - 11.1.4 吸附操作与计算 / 209
 - 11.1.5 吸附分离设备 / 210
 - 11.1.6 吸附分离技术的应用 / 215
 - 11.2 离子交换 / 215
 - 11.2.1 基本概念 / 216
 - 11.2.2 离子交换剂 / 216
 - 11.2.3 离子交换平衡 / 218
 - 11.2.4 离子交换速度 / 220
 - 11.2.5 离子交换设备与操作方式 / 220
 - 11.2.6 离子交换在制药工业中的应用 / 224
- 思考题 / 226
- 参考文献 / 226
- 12 色谱分离技术 / 227**
 - 12.1 概述 / 227
 - 12.2 色谱法的类型及适用对象 / 228
 - 12.2.1 色谱法的分类 / 228
 - 12.2.2 几种常用色谱法的比较 / 229
 - 12.3 色谱法的基本原理 / 230
 - 12.3.1 分离原理 / 230
 - 12.3.2 固定相 / 230
 - 12.3.3 色谱柱及柱技术 / 232
 - 12.3.4 色谱的主要检测器 / 232
 - 12.4 色谱分离过程的理论基础 / 233
 - 12.4.1 色谱分离基本术语 / 233
 - 12.4.2 色谱法基本理论 / 235
 - 12.4.3 高效液相色谱法 / 238
 - 12.5 放大策略与注意事项 / 238
 - 12.5.1 放大方法 1: 固定相颗粒尺寸不变 / 239
 - 12.5.2 放大方法 2: 增大固定相颗粒尺寸 / 239
 - 12.5.3 放大方法 3: 凝胶渗透与开关循环方法 / 240
 - 12.6 常用制备色谱工艺及应用 / 240
 - 12.6.1 常压液相色谱 / 240
 - 12.6.2 加压液相色谱(含高压液相色谱) / 241
 - 12.6.3 扩展床吸附色谱 / 243
 - 12.6.4 液-液高速色谱 / 245
 - 12.6.5 气相色谱及其应用 / 247
 - 12.7 制备色谱技术新进展 / 248
 - 12.7.1 模拟移动床色谱 / 248
 - 12.7.2 制备型超临界流体色谱 / 252
- 思考题 / 254
- 参考文献 / 254

- 13 电泳技术 / 256**
- 13.1 概述 / 256
- 13.2 电泳的理论基础 / 256
- 13.2.1 自由溶液中的电泳过程 / 256
- 13.2.2 凝胶中的电泳过程 / 257
- 13.3 电泳技术分类 / 258
- 13.3.1 常用电泳分类 / 258
- 13.3.2 影响电泳迁移率的因素 / 261
- 13.4 常用的电泳方法 / 262
- 13.4.1 化学药品与中药分离纯化上应用的电泳技术 / 262
- 13.4.2 生物产品分离纯化上应用的电泳技术 / 263
- 13.5 主要装置与设备 / 264
- 13.5.1 制备凝胶电泳槽 / 264
- 13.5.2 制备型电洗脱槽 / 265
- 13.5.3 多腔式等电聚焦电泳槽 / 265
- 13.5.4 制备等电聚焦电泳仪 / 265
- 思考题 / 267
- 参考文献 / 267
- 14 结晶分离 / 268**
- 14.1 概述 / 268
- 14.1.1 结晶的基本概念及原理 / 268
- 14.1.2 制药工业常用结晶方法及晶型分析 / 270
- 14.1.3 药物晶型对其生物利用度及药效的影响 / 272
- 14.2 结晶过程的理论基础 / 272
- 14.2.1 晶体成核过程热力学 / 272
- 14.2.3 制药工业结晶过程晶体生长动力学 / 274
- 14.2.4 制药工业结晶过程设计理论 / 275
- 14.3 结晶过程对药物粒度及分布的控制 / 278
- 14.3.1 溶析结晶过程 / 279
- 14.3.2 蒸发结晶过程 / 280
- 14.3.3 冷却结晶过程 / 280
- 14.4 制药工业常用结晶设备操作原理及其验证 / 280
- 14.4.1 冷却结晶器 / 281
- 14.4.2 蒸发结晶器 / 282
- 14.4.3 真空式结晶器 / 283
- 14.4.4 结晶设备验证 / 284
- 14.5 药物结晶技术及设备的发展 / 285
- 14.5.1 新型结晶技术 / 285
- 14.5.2 结晶分离装置及工艺 / 286
- 思考题和习题 / 286
- 参考文献 / 287
- 15 干燥 / 288**
- 15.1 概述 / 288
- 15.2 药品生产质量管理规范对干燥过程及干燥装置的要求 / 288
- 15.2.1 药品生产质量管理规范中涉及设备的有关内容 / 288
- 15.2.2 制药行业干燥装置的主要结构特点 / 290
- 15.3 料液的干燥 / 290
- 15.3.1 喷雾干燥 / 291
- 15.3.2 冷冻干燥 / 292
- 15.4 结晶状或粉状原料药的干燥 / 297
- 15.4.1 双锥回转真空干燥 / 297
- 15.4.2 流化干燥 / 298
- 15.4.3 三合一干燥 / 299
- 15.5 制剂过程中的干燥 / 300
- 15.5.1 制剂过程的制粒干燥 / 300
- 15.5.2 包装材料的干燥 / 303
- 15.6 干燥技术的发展 / 305
- 思考题 / 306
- 参考文献 / 306
- 16 其他新型分离技术 / 308**
- 16.1 手性分离 / 308
- 16.1.1 概况 / 308
- 16.1.2 手性药物的制备方法 / 308
- 16.1.3 手性药物的色谱分离法 / 311
- 16.1.4 手性药物的膜技术拆分 / 315
- 16.2 分子印迹技术 / 317
- 16.2.1 概况 / 317

- 16.2.2 分子印迹技术分离的基本原理 / 317
- 16.2.3 分子印迹技术模板制备方法 / 318
- 16.2.4 分子印迹技术在药物提取分离上的应用 / 319
- 16.3 固相萃取技术 / 319
 - 16.3.1 概况 / 319
 - 16.3.2 分离原理及常见固相材料 / 320
 - 16.3.3 固相萃取技术在药物提取分离上的应用 / 321
- 思考题 / 322
- 参考文献 / 322
- 17 溶剂回收技术 / 323**
 - 17.1 概述 / 323
 - 17.2 料液浓缩过程中的溶剂回收 / 324
 - 17.2.1 溶剂回收过程基本特征及原则 / 324
 - 17.2.2 溶剂回收处理的主要技术 / 324
 - 17.3 液-液萃取分离过程中的溶剂回收 / 325
 - 17.3.1 溶剂回收的必要性及需要考虑的因素 / 325
 - 17.3.2 萃取溶剂回收处理的技术 / 325
 - 17.4 结晶分离过程中的溶剂回收 / 326
 - 17.4.1 溶剂回收的基本目的及特点 / 326
 - 17.4.2 溶剂回收处理的技术 / 326
 - 17.5 固体物料干燥过程中的溶剂回收 / 327
 - 17.5.1 溶剂回收基本目的及特点 / 327
 - 17.5.2 溶剂回收处理的技术 / 327
 - 17.6 溶剂回收处理的设备 / 328
 - 17.6.1 蒸馏冷凝设备介绍 / 329
 - 17.6.2 吸附设备介绍 / 331
 - 17.6.3 吸收设备介绍 / 332
 - 17.6.4 膜分离设备 / 333
- 思考题 / 335
- 参考文献 / 335



1 绪 论

制药分离工程是制药工程的一个重要组成部分。它是描述回收生物产品分离过程原理和方法的一个术语,指从制药化学合成液、生物发酵液或酶催化反应液、动植物原料提取液中分离、纯化医药目标产物以及制成产成品的过程,是制药科学技术转化为生产力不可缺少的重要环节。

制药工程的主要目标是医药产品的高效生产,分离和纯化是最终获得商业产品的重要环节,是各种新医药产品实现产业化的必经之路,在整个医药行业中具有举足轻重的地位,因而一直受到广泛的重视。制药分离过程与很多医药技术产品质量的优劣、成本的高低、竞争力的大小密切相关,还与许多新产品的开发以及环境保护相关。近 20 年来,制药分离技术取得了长足的发展,出现了许多新概念和新技术,有些技术已经在工业上得到了应用,有的虽然还在研究中,但已经显示出良好的应用前景。医药技术产业在 21 世纪是发展最快的产业之一,必将成为本世纪的支柱产业,而制药分离工程技术的研究和发展是医药技术产业实现生存、进步和可持续发展的重要保证。

1.1 制药分离纯化过程的特点及重要性

医药产品具有很高的质量标准以及生产过程质量控制的法规严格约束。医药产品的生产,尤其是分离纯化过程,不同于一般的精细化工产品和生物产品的生产,具有其自身的特点。

1.1.1 制药分离对象的特点

1. 生物制药发酵液或培养液是产物浓度很低的水溶液

除了少数特定的生物制药体系,如酶在有机相中的催化反应外,在其他大多数生物制药过程中,溶剂全部是水。产物(溶质和悬浮物)在水溶液中的浓度很低,主要是受到物理和生产条件的限制。产物的浓度还会因微生物细胞受其反馈抑制作用而变化,如柠檬酸的发酵。可以通过 DNA 重组技术使蛋白质高效表达,但总体上产物在水溶液中的浓度是很低的,如青霉素仅为 4.2%,庆大霉素为 0.2%,而动物细胞培养液中的产物含量大多在 5~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间。

2. 药物原料液是多组分的混合物

制药过程包括多种类型的过程。药物化学合成结束后不少是待进一步处理的液体混合物,天然药物提取液和生物发酵液更是成分复杂的混合物。例如不同的发酵液中的细胞组成差异较大,这类发酵液混合物不仅含有大相对分子质量物质如核酸、蛋白质、多糖、类脂、磷脂和脂多糖,还包含了小相对分子质量物质,即大量存在于代谢途径的中间产物如氨基酸、有机酸和碱;混合物不仅包括可溶性物质,还包括以胶体悬浮物和粒子形态存在的组分如细胞、细胞碎片、培养基残余组分,沉淀物等。总之,生物制药培养液中组分的总数较大,也难以进行精确地测定,而且各组分的含量还会随着细胞所处环境的变化而变化。

3. 一些药物成分活性的稳定性差

无论是大相对分子质量还是小相对分子质量的生化制药产物都可能存在产物活性的稳定性问题。产物失活的原因主要是化学或微生物引起的降解。产物只能在窄的 pH 值和温度变化范围内

才可能不出现化学降解的情况；蛋白质一般稳定性范围很窄，超过此范围，将发生功能的变性和失活；对于小分子生化产物，它们结构上的特性可能会变，例如青霉素的 β -内酰胺环，在极端的pH值条件下会受损；具有手性核的分子可能由于pH值、温度和溶液中存在的某些物质所催化而被外消旋化，导致产物的大量损失。

微生物的降解作用是因为所有细胞中存在不同的降解酶，如蛋白酶、脂酶等，都能使活性分子被破坏成失活分子。由于升温能够加速这些降解酶的作用，因此在制备蛋白质、酶或相似产品时，应在尽可能低的温度和高的速度下操作。另外还应防止发酵产物染菌，否则可能产生毒素和降解酶，从而引入新的杂质或导致产品的损失。

4. 对最终产品的质量要求很高

作为临床药品或试剂，必须达到药典、试剂标准和规范的要求。如青霉素产品对其中一种杂质强过敏原——青霉噻唑蛋白类就必须放射免疫分析值(RIA值)小于100(相当于 1.5×10^{-6})，对于蛋白类药物，一般规定杂蛋白含量小于2%，而生长激素(protopin)和重组胰岛素(recombinin)中杂蛋白含量应小于0.01%，不少产品还要求呈稳定的无色晶体。

实际上，各种制药过程的悬浮液或溶液原料中一般总是有或多或少的各种杂质，唯有经过分离和纯化等过程才能制得符合使用要求的高纯度药品，因此制药分离工程是各类医药产品工业化中的必要手段，具有不可取代的地位。制药分离工程的实施在不少情况下需要付出很大的代价，这是由生物制药过程中特别稀的水溶液原料和高纯度产品之间的巨大差异造成的，加上产物的稳定性差，导致其回收率不高，如抗生素产品一般都要损失20%左右。分离、纯化的方法也是十分复杂和昂贵的。从现有的资料可知，在大多数生物产品的开发研究中，分离纯化过程的研究费用占全部研究费用的50%以上；产品的成本构成中，分离和纯化部分占总成本的40%~80%，某些药用产品的比例则更高；生产过程中，仅分离纯化过程的人力、物力就可占全部过程的70%~90%。显然，开发新的制药分离技术和设备是提高经济效益或减少投资的重要途径。

1.1.2 制药分离过程的工艺流程和设备特点

1. 高标准的工艺设计和设备

为保证目标产物的生物活性和功能，必须设计合理的分离过程、优化单元操作条件，实现目标产物的快速分离纯化，获得高活性目标产物。为实现性质相似生物制药产物的分离，需利用具有高度选择性的分子识别技术或高效液相色谱技术纯化目标产物，并且采用多种分离技术和多个分离步骤完成一种目标产物的分离纯化。为提高产品回收率，必须优化设计分离过程和各个单元操作，并努力开发和应用新型高效的分离纯化技术。为与生物制药工程上游技术相衔接，要求分离纯化过程有一定的弹性，能够处理各种条件下的原料液。

2. 严格的生产管理和质量控制

以严格的工艺流程和高质量设备为物质基础所构成的制药生产过程，必须符合严格的药品生产管理规范(GMP)。该规范以国家法规的形式予以颁布和实施，而其他化学品、生物制品以及很多类产品生产则无此类法规约束；另一个特点在于医药产品的生产不仅要求最终产品质量符合高标准的质量要求，还要求在生产各个环节或过程中对物料、半成品、制成品以及包装材料等进行有效监测即在线检测和控制，使各环节可能出现的问题能及时发现和处理，持续确保产品质量的稳定。

因为制药产品的种类和性质呈多样性，所用到的单元操作也多种多样。例如，同一单元操作可以在不同的工艺阶段使用；为获得最佳的分离效率，不同的单元操作可以组合等。

总之，制药产品的特点给分离纯化过程提出了特殊的要求。制药产业没有下游的分离纯化过程的配套就不可能有工业化的结果。没有制药分离纯化过程的进步，就不可能有更好的工业经济效益和社会效益。

1.1.3 制药分离工程的主要研究内容

制药工程技术的主要目标是医药产品的高效生产,其中制药分离工程是完成医药产品分离纯化,得到高质量产品的重要环节。因而,制药分离工程的研究内容至少包括两方面:一是研究目标产品及其基质的性质;二是研究根据产品及基质选择适宜的分离纯化技术,包括对基本技术原理、基本方法、基本设备的研究。其主要内容可以概括为以下几点。

1. 制药分离工程主要目标产品类型

制药分离过程主要针对两方面的产品:一是直接产物,即由化学合成、动植物提取以及生物发酵直接生产,分离过程中从相应的物料开始;二是间接产物,即由发酵过程得到的细胞或酶,再经转化和修饰得到产品。这些产品可按相对分子质量大小分类,也可按产品所处位置分类。相对分子质量小于1 000的,如抗生素、有机酸、氨基酸等;相对分子质量大于1 000的,如酶、多肽、蛋白质等;不被细胞分泌到胞外的胞内产品,如胰岛素、干扰素等;在胞内产生又分泌到胞外的胞外产品,如某些抗生素和酶等。不同类型的产品对分离纯化的要求不同,所采用的分离纯化技术也不同,对这些产品性质的深入了解,有助于有效选择分离纯化技术。

2. 制药分离工程技术原理的研发

分离是利用混合物中各组分在物理或化学性质上的差异,通过适当的装置和方法,使各组分分配至不同的空间区域或者不同的时间,然后依次分配至同一空间区域的过程。分离只是一个相对的概念,我们不可能将一种物质从混合物中完全分离出来,但追求尽可能高纯度、高效率的分离纯化是制药分离工程研究的重要内容。对分离技术原理的研究和不同分离原理的组合研究,是开发高效率分离纯化新技术、新介质的基础。

3. 制药分离工程设备的研究

制药分离工程设备是实现制药分离工程产品的高效率分离和纯化的基本保障,对分离设备性能、选择原则的研究有利于开发新设备。

4. 生化分离操作过程的设备和优化

研究设计、优化分离操作过程对医药产品的生产十分重要,合理的、完善的分离操作过程是充分利用所采用分离技术原理的特点、充分发挥分离设备的技术性能的前提,有利于达到提高分离效率、减少分离步骤、获得高质量产品、降低生产成本、提高企业经济效益的目的。

1.1.4 制药分离纯化的一般工艺过程及相关技术

制药分离工程的设计不仅取决于产品所处的位置(胞内或胞外)、分子大小、电荷多少、产品的溶解度、产品的价值和过程本身的规模,还与产品的类型、用途和质量(纯度)要求有关,所以分离和纯化步骤有不同的组合,提取和精制的方法也有不同的选择。但生物工业下游加工过程有一个基本框架,即常常按生产过程的顺序分为四个不同作用的阶段(图1-1)。

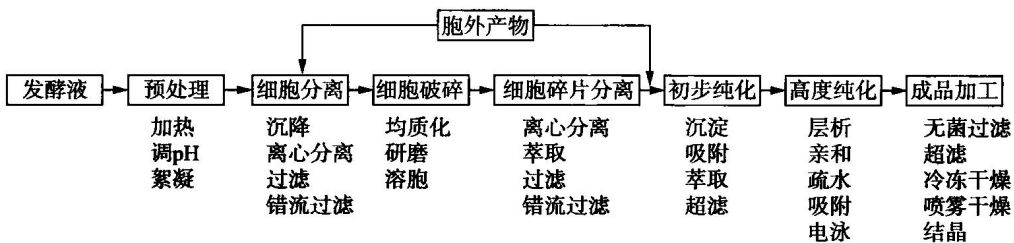


图1-1 生物工业下游加工过程及相关的主要工艺技术

1. 发酵液的预处理与固-液分离(或称不溶物的去除)

由于技术和经济原因,在这一步骤中能选用的单元操作相当有限,过滤和离心是基本的单元操

作。为了加速固-液两相的分离,可同时采用凝聚和絮凝技术;为了减少过滤介质的阻力,可采用错流膜过滤技术,但这一步对产物浓缩和产物质量的改善作用不大。一般希望以低投资和低成本来换取高的回收率及去杂率,但是这些要求往往是相互矛盾的。如果产物在细胞内,没有分泌到体外,如 β -半乳糖苷酶以及由重组大肠杆菌产生的重组蛋白质等产品,通过分离收集细胞后,还需要进行细胞碎片的分离。

2. 初步纯化(或称产物的提取)

这一步骤的主要任务是提高产品浓度,以提高纯度为辅。通过这一步骤,可除去与产品性质有较大差异的物质。沉淀、萃取和吸附等是在这一步骤中使用的典型操作。

3. 高度纯化(或称产品的精制)

该步骤与初步纯化类似,仅有限的一些单元操作可供选用,但这些技术对产品有高度的选择性,可用于除去有类似化学功能和物理性质的杂质,典型的单元操作有层析、电泳和沉淀等。

4. 成品加工

产品的最终用途和要求,决定了最终的加工方法,浓缩和结晶常常是操作的关键,大多数产品还必须经过干燥处理。

由上可知,各步骤都有若干单元操作可供选择,其中包括许多常用的化工单元操作和若干因生物过程需要而发展起来的单元操作,应根据具体情况进行设计。为便于读者了解技术的选择,现将各种主要单元操作的原理和特点列于表 1-1 中。

表 1-1 制药过程及常用单元操作

过程	单元操作	分离类型	选择性	生产能力	应用	
原料预处理	预整理 切片 粉碎	机械杂质	低	高	中药材、动植物药原料	
		形状变化	低	高	中药材、植物药原料	
		形状变化	低	高	动植物原料、中药材、化学药物固料	
	预调理 调节 pH 值 絮凝和凝聚	固-液形成	低	高	生物发酵液	
		固-液形成	低-中	高	生物发酵液、天然和化学药物物料液	
		固-液形成	低-中	高	生物发酵液、天然药物物料液	
	细胞破壁	机械法	释放成分	低	中-高	动植物细胞内产品提取
		酶法	释放成分	低-中	中	动植物细胞内产品提取
		化学法	释放成分	低	中	(实验型)动植物细胞内产品提取
固-液初步分离	过滤	加压		高	动植物原料提取碎渣、菌体和细胞、晶体和沉淀	
		减压	固-液分离	低-中	中	菌体、细胞碎片
		微滤		中	中	菌体、细胞碎片
	离心	沉降		低	高	生物菌体和细胞、晶体和沉淀、液-液悬浊液
		过滤	固-液分离	低-中	高	动植物原料提取碎渣、生物菌体和细胞、晶体和沉淀
		超离心		中-高	低	蛋白质、细胞
	液-液萃取	液-液	分离、纯化	中	高	蛋白质、抗生素、天然和化学药物
		双水相	分离、纯化	中-高	高	蛋白质、抗生素、天然药物
		超临界	分离	中-高	中	蛋白质、抗生素、天然药物
		反胶束萃取	分离、纯化	中-高	中	蛋白质、抗生素、天然药物
	沉淀	盐析	分离	低-中	高	蛋白质
		溶剂	分离	低-中	高	蛋白质、天然药物
金属配合物		分离	低-中	高	蛋白质、天然药物	
结晶		析出	中-高	高	蛋白质、天然药物、合成药物	

过程	单元操作	分离类型	选择性	生产能力	应用	
料液浓缩及溶剂回收	吸附	非活性基	分离	中-高	高	抗生素、蛋白质、天然药物
		特殊活性基	纯化	中-高	高	蛋白质、天然药物
		混合活性基	分离	中-高	高	抗生素、蛋白质、天然药物
	膜技术	微滤	分离、浓缩	低-中	高	细胞碎片、蛋白质、抗生素
		超滤	分离、浓缩	中	高	蛋白质、抗生素、脱盐和除热原
		纳滤	纯化	高	中-高	蛋白质、抗生素
		渗透蒸发	分离、浓缩	中-高	中-高	蛋白质、抗生素、生物碱、手性化合物
		电渗析	分离、浓缩	中-高	中-高	蛋白质溶液脱盐、纯化水
	色谱	高压液相	纯化	高	低	蛋白质和多肽、天然和化学药物
		低、中压层析	纯化	中-高	低-中	蛋白质和多肽、天然和化学药物
		凝胶	纯化	高	低-中	(实验型)蛋白质、多肽
		离子交换	纯化	中-高	中-高	血制品、天然和化学药物
		亲和	纯化	高	低	(实验型)蛋白质、多肽
		液-液逆流	纯化	中-高	中-高	蛋白质、抗生素、天然和化学药物
	其他	电泳、等电聚焦	纯化	高	低	蛋白质、多肽
		手性分离	纯化	高	低-中	蛋白质、手性天然和合成药物
料液浓缩及溶剂回收	浓缩	蒸发	浓缩	低	高	抗生素、天然和化学药物
		微滤/超滤	浓缩	低-中	中	蛋白质、抗生素、天然和化学药物
		冷冻浓缩	浓缩	低	低-中	蛋白质、抗生素、天然药物
	蒸馏	闪蒸	分离	低-中	高	天然和化学药物浓缩及溶剂回收
		单效、多效蒸发	分离	低-中	高	天然和化学药物浓缩及溶剂回收
		精馏	纯化	高	高	溶剂提纯
成品加工	干燥	喷雾干燥	干燥、造粒	低	高	α -淀粉酶、单细胞蛋白、天然和合成药物
		箱式/滚筒干燥	干燥	低	中	天然和合成药物
		冷冻干燥	干燥	中	低-中	生物活性药物、热敏性药物
	成型	喷雾、包衣		低	高	固体药物
		灌装		低	中	液体药物

1.2 制药分离工艺技术的选择

1.2.1 选择工艺技术的总体原则

当设计一个制药产品分离纯化加工过程时,不仅要在高产率、低成本等总体目标上有所要求,还应做到以下两点。

1. 采用步骤数量少

不仅生物过程,对于所有的分离纯化流程,都是多步骤组合完成的,但应尽可能采用最少步骤。几个步骤组合的策略,不仅影响到产品的回收率,而且会影响到投资大小与操作成本。假设每一步骤的回收率为95% ($\varphi=0.95$),则 n 个步骤的总回收率的期望值为 $\varphi^n=0.95^n$,如果现用10个步骤进行分离纯化,那么总回收率是 $0.95^{10} \approx 0.60$,即60%被回收。因此,为了改善总回收率,可以从两个方面进行,提高各个步骤的回收率或减少回收流程所需的步骤。若有某种特殊产品,原来的纯化

路线为吸附上加上三步结晶和重结晶,现在改用高效液相色谱(HPLC)和结晶来替代,假定两条路线的各步回收率都为0.9,则总回收率就能提高37%($\varphi^{n-3}/\varphi^n=0.9^{-3}=1.37$)。

虽然,高效液相色谱(HPLC)比它所替代的单元操作步骤的成本要高,但由于其提高了产品的回收率而得到的效益,将大大抵消并超过其增加的成本。所以对于一个下游加工过程,不应将每一步骤割裂开来考虑,而应从各个步骤发生数变化带来的影响进行综合考虑。

2. 采用步骤的顺序要相对合理

在制药分离过程的四大步骤中,固-液分离、高度纯化和成品加工选用的技术范围窄,所以顺序不是问题,而在初步纯化时,对于不同特性的产品,具有不同的纯化步骤,表面上看没有明显的单元操作顺序,实际上却还是存在一些确定的顺序被生产和科研上广泛采用。

也可以通过每种方法在纯化阶段中所起的作用来确定其顺序的先后。以微生物制药为例,可得到如下顺序:匀质化(或细胞破碎)、沉淀、离子交换、亲和吸附、凝胶过滤。关于这个顺序(匀质化后)的说明为:沉淀能处理大量的物质,并且它受干扰物质影响的程度比吸附或色层分离小;离子交换用来除去对后续分离产生影响的化合物;亲和技术常在流程的后阶段使用,以避免因非专一性作用而引起亲和系统性能降低;凝胶过滤用于蛋白质聚集体的分离和脱盐,由于凝胶过滤介质的容量比较小,故分离过程的处理量小,一般常在纯化过程的最后一道处理工序中被使用。

1.2.2 选择工艺时应考虑的主要工业生产参数

除上述几点外,制药产品分离纯化加工过程的选择还应考虑实际工业加工过程中的各种因素。

1. 产品的规格

产品的规格(或称技术规范)是用产品中主要成分和杂质的含量来表示,是确定纯化要求的程度以及由此而产生的制药分离纯化加工过程方案选择的主要依据。如果对产物纯度要求不高,则一个简单的分离流程就足以达到纯化的目的;但是对于注射类药物,产品的纯度要求很高。在原料液中杂质的量及类型却很多,例如存在于微生物细胞壁中的组分能够引起抗原反应,从这点来说,热原是一组不定化合物蛋白质、脂质、脂多糖等的总称,在纯化步骤中必须将它们尽量除去,以满足注射药品规格的要求。

小分子产物纯化的共同特征是存在具有与目标产物结构相类似的代谢产物,但是缺少活性的功能团,像这种有若干功能团的变化分子,虽然在化合物的活性方面有显著的差异,但仅靠分离过程上做小小的改变来达到有效的纯化是困难的。这种分离过程必须能区别物料的活性和非活性形式以及部分降解形式。物料的物理形式也是产品技术规格要求的重要组成部分,它包括干燥物料的粒子大小和结晶产品的晶形,这些可能对产品的有效使用是必需的,但与最佳分离过程可能是相矛盾的。

2. 生产规模

物料的生产规模在某种程度上决定了所能采用的工艺过程和设备类型。在使用离心、过滤等方法时由于这些方法自身能够适应很宽的规模范围,技术方法的选择与生产规模无关。但是在后续步骤中,技术方法的选择与生产规模则有关。例如,细胞破碎的机械方法——珠磨机或匀浆器,就比前面所说的固-液分离方法在生产能力上小几个数量级。如果某一生产规模超过了细胞破碎机械设备的生产能力,则要同时使用多台设备,或另选其他方法解决。酶法细胞破碎时,如果所用的酶比较昂贵或者必须大量使用时,则可能成本过高。此外,可能影响制药产品分离纯化加工过程在规模上变化的其他因素还表现在层析和吸附过程中。用于生物分离过程中的层析载体是由柔软的多糖类凝胶制成的,例如琼脂糖。用这类凝胶组成的系统,只能按比例放大到一定的规模,超过这个规模,凝胶的自重将会压塌凝胶的结构,来自液流的压降也会使凝胶颗粒破碎。这种情况在吸附过程中也会发生,克服这一缺陷的方法是提高凝胶的交联程度或用无机载体替代多糖类载体。另外一种情况,是在工艺过程的最后阶段。当产品需要干燥时,采用冷冻干燥难以适合较大的生产