



教育部 高职高专 规划教材

药物分离与纯化技术

第二版

张雪荣 主编

卢义和 主审



化学工业出版社

教育部高职高专规划教材

药物分离与纯化技术

第二版

张雪荣 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。本书按分离与纯化技术的类别,全面、系统地介绍了药品生产中常用分离与纯化技术的基本概念、分离原理、影响因素、典型设备及应用,并增加了各类分离与纯化技术的操作实训内容。本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。

全书共十章,第一章绪论中阐述了药物分离与纯化技术在制药过程中的作用与发展,分析了混合物的来源、药物分离与纯化技术的特点;第二章至第八章分别介绍了药物分离纯化前的预处理技术、萃取技术(液-液萃取、浸取、双水相萃取、超临界流体萃取)、离子交换技术、膜分离技术、色谱分离技术、结晶技术和干燥技术(热干燥、冷冻干燥),并拟定了各类分离与纯化技术的实训目标要求、实训方案设计与能力培养要点;第九章介绍了药物分离与纯化过程的不完全性,对各类分离与纯化技术的特性进行了分析比较,探讨了选择设计药物分离与纯化工艺的影响因素、一般规则及步骤,系统介绍和评述了典型的药物分离与纯化工艺过程;第十章内容为典型药物分离与纯化过程操作实训项目,旨在训练学生执行操作规程、实际动手操作的能力。

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. —2版. —北京:
化学工业出版社, 2011.2

教育部高职高专规划教材

ISBN 978-7-122-10266-9

I. 药… II. 张… III. ①药物-分离-高等学校:技
术学院-教材②药物-提纯-高等学校:技术学院-教材
IV. TQ460.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第259942号

责任编辑:于卉
责任校对:吴静

文字编辑:周侗
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:三河市延风印装厂

787mm×1092mm 1/16 印张12 字数283千字 2011年1月北京第2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: 22.00 元

版权所有 违者必究

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，得到了编者所在单位的大力支持和同事们热情帮助，从而保证了编写出版工作的顺利进行，在此表示衷心感谢。由于编者水平和经验所限，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

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编者所在单位的大力支持和同事们热情帮助，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，加之编者水平和经验所限，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

目 录

第一章 绪论	1
第一节 分离与纯化技术在制药过程中的作用	1
第二节 分离与纯化技术基本原理	2
一、混合物的来源及一般特性.....	2
二、分离与纯化技术基本原理.....	2
第三节 药物分离与纯化的一般工艺过程	3
一、药物分离与纯化过程的特点.....	3
二、药物分离与纯化的一般工艺过程.....	4
第四节 药物分离与纯化技术的发展	4
一、传统分离技术的提高和完善.....	5
二、新型分离与纯化技术的研究和开发.....	5
第二章 药物分离纯化前的预处理技术	7
第一节 概述	7
第二节 预处理技术	8
一、沉淀法去除杂质.....	8
二、凝聚和絮凝.....	12
三、流体特性的改变.....	13
四、固液分离.....	14
五、生物制药中的细胞破碎.....	16
第三节 预处理操作实训	18
一、预处理技术应用实例.....	18
二、预处理操作实训目标要求.....	19
三、预处理操作实训方案设计与能力培养.....	19
复习思考题	20
第三章 萃取技术	22
第一节 概述	22
第二节 液-液萃取技术	22
一、液-液萃取体系.....	23
二、液-液萃取过程的理论基础.....	24
三、萃取过程在三角形相图上的表示.....	28
四、液-液萃取工艺过程和基本计算.....	29
五、液-液萃取过程问题分析及处理.....	36

六、液-液萃取操作实训	39
七、液-液萃取设备	40
第三节 浸取技术	44
一、浸取基本知识和基本理论	44
二、影响浸取过程的因素	44
三、浸取方法	46
四、浸取工艺	47
五、浸取设备	49
第四节 其他萃取技术	50
一、双水相萃取	50
二、超临界流体萃取	52
复习思考题	56
第四章 离子交换技术	58
第一节 概述	58
第二节 离子交换过程理论基础	59
一、离子交换基本原理	59
二、离子交换速率	61
三、离子交换运动学	61
第三节 离子交换树脂	62
一、离子交换树脂的定义与分类	62
二、离子交换树脂的命名	62
三、离子交换树脂的理化性质	63
四、离子交换树脂的功能特性	64
五、离子交换树脂的选择性	66
第四节 离子交换工艺过程与设备	68
一、离子交换工艺过程	68
二、离子交换操作方式	71
三、离子交换装备	71
四、固定床离子交换装备的操作	74
第五节 离子交换操作实训	74
一、离子交换技术应用实例——应用离子交换技术从猪肠黏膜中提取肝素	74
二、离子交换操作实训目标要求	76
三、离子交换操作实训方案设计与能力培养	76
第六节 离子交换技术的应用与发展	76
一、离子交换技术的应用	76
二、离子交换技术的发展	79
复习思考题	82
第五章 膜分离技术	83
第一节 概述	83
第二节 膜分离机理	84

一、微滤与超滤	84
二、反渗透	85
第三节 膜及膜组件	86
一、膜的定义和分类	86
二、膜的性能	87
三、膜组件	88
第四节 膜分离操作方式与工艺	89
一、膜分离过程及应用	89
二、浓差极化	90
三、膜的污染、清洗、消毒与保存	91
四、超滤操作方式与工艺	93
五、影响膜分离的因素	94
第五节 其他膜分离技术	95
一、纳滤技术	95
二、膜蒸馏技术	97
第六节 膜分离操作实训	98
一、膜分离操作实训目标要求	98
二、膜分离操作实训方案设计与能力培养	98
复习思考题	100
第六章 色谱分离技术	101
第一节 概述	101
第二节 色谱分离理论基础	102
一、色谱分离的依据	102
二、色谱分离过程	102
三、阻滞因数或比移值 R_f	104
四、塔板理论	104
五、色谱图及基本概念	104
第三节 各种色谱分离的基本原理	107
一、吸附色谱	107
二、分配色谱	108
三、离子交换色谱	108
四、凝胶色谱	108
五、亲和色谱	109
第四节 色谱分离操作过程	111
一、纸色谱分离	111
二、柱色谱分离	112
三、薄层色谱分离	114
第五节 色谱分离操作实训	115
一、色谱分离操作实训目标要求	115
二、色谱分离操作实训方案设计与能力培养	116

第六节 典型制备色谱简介	116
一、模拟移动床色谱	116
二、高压液相色谱	116
复习思考题	117
第七章 结晶技术	118
第一节 概述	118
第二节 结晶基本理论	119
一、结晶过程的相平衡	119
二、结晶动力学	121
第三节 结晶工艺过程	124
一、过饱和溶液的形成	124
二、结晶条件的选择与控制	125
三、晶体的分离与洗涤	127
四、影响结晶产品质量的因素	128
第四节 结晶操作及设备	130
一、结晶操作方式	130
二、典型结晶设备	132
三、结晶操作的基本计算	135
第五节 结晶操作实训	137
一、结晶技术应用实例	137
二、结晶操作实训目标要求	138
三、结晶操作实训方案设计与能力培养	138
复习思考题	139
第八章 干燥技术	140
第一节 概述	140
第二节 干燥基本知识	141
一、湿物料的湿分含量	141
二、物料与湿分结合的性质	141
第三节 热干燥技术	142
一、热干燥工艺过程	142
二、热干燥过程分析	143
三、热干燥设备	144
第四节 冷冻干燥技术	146
一、冷冻干燥基本原理	146
二、冷冻干燥工艺过程	148
三、冷冻干燥过程分析	148
四、冷冻干燥设备	149
五、冻干机的操作程序	151
第五节 干燥操作实训	152
一、干燥操作实训目标要求	152

二、干燥操作实训方案设计与能力培养·····	152
复习思考题·····	153
第九章 药物分离与纯化技术过程的分析及设计·····	154
第一节 药物分离与纯化技术过程的分析与比较·····	154
一、分离纯化过程的不完全性·····	154
二、分离与纯化过程的分析比较·····	155
第二节 药物分离与纯化过程的设计·····	156
一、影响药物分离与纯化过程选择的因素·····	156
二、药物分离与纯化过程选择的一般规则及步骤·····	158
三、新过程的产生·····	158
四、分离过程的组合·····	159
第三节 药物分离与纯化技术应用举例——青霉素的分离纯化工艺·····	159
一、青霉素的理化性质·····	160
二、青霉素的分离纯化工艺·····	161
第十章 典型药物分离与纯化过程操作实训项目·····	164
项目一 离子交换过程操作实训·····	164
项目二 结晶过程操作实训·····	169
项目三 真空干燥过程操作实训·····	174
参考文献·····	177

第一章 绪论

【学习目标】

1. 掌握药物分离与纯化技术的基本概念；
2. 熟悉药物分离与纯化技术的特点及一般工艺过程；
3. 理解分离与纯化技术在制药过程中的重要作用；
4. 了解药物分离与纯化技术的发展。

第一节 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。

第二节 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。

一、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提取,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。

二、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。

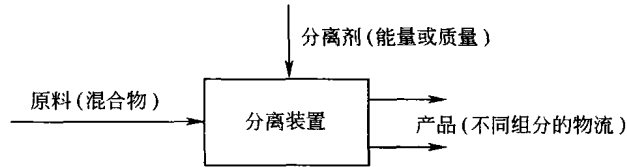


图 1-1 分离纯化过程的一般原则

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。

第三节 药物分离与纯化的一般工艺过程

一、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。

二、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。

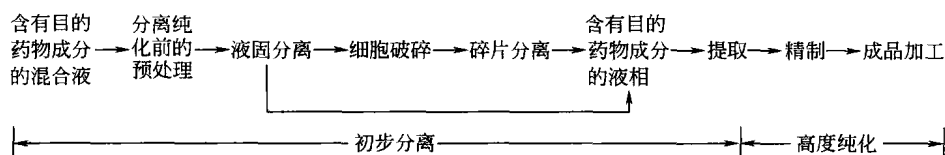


图 1-2 药物分离与纯化的一般工艺过程

(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。

第四节 药物分离与纯化技术的发展

随着药品生产中反应技术的不断创新和发展，反应生成的混合物成分越来越复杂，而药

品质量要求不断提高。另外，人们的环保和节能意识进一步增强，都对药物分离与纯化技术提出了愈来愈高的要求，从而促使传统分离技术的提高和完善，使其能从含量较少的混合物中分离、提取有价值的药用物质，并且不断开发多种新型分离技术，研究各种分离与纯化技术的相互交叉和渗透。未来的高等职业技术应用型人才要适应越来越大的物料处理量和生化药品的特殊分离纯化要求，要具有较广泛的知识面，要了解现代分离与纯化技术的发展动态。

一、传统分离技术的提高和完善

蒸馏、吸收、萃取、干燥等传统分离技术的理论研究比较透彻，但随着新材料的开发、加工制造手段的提高、各种分离技术的偶合，传统分离技术得到了不断的提高和完善，并赋予传统分离技术新的内涵。如精馏、吸收中采用新型材料制造填料，填料形状的改进，都使得精馏、吸收的效率有了较大的提高，如各种新型高效过滤机械和萃取机械的研制成功，提高了产品的收率和生产效率。因此，传统分离与纯化技术随着科技的进步将有更大的发展空间。

二、新型分离与纯化技术的研究和开发

1. 新型分离介质的研究开发

自人类认识膜的分离性能以来，差不多每 10 年就有一项新的膜分离过程得到研究和开发应用，如微滤、透析、电渗析、反渗透、超滤、气体分离膜、渗透蒸发（渗透气化）等。目前，膜分离技术已步入到拓展深化阶段，其中膜材料和膜制造工艺是技术关键，只有开发研制出性能良好、价格低廉的膜，才能不断提高已经工业化的膜分离技术的应用水平，拓展应用范围，才能有效实现实验室向工业化的转化，才能开拓一些新型的膜分离技术。

最早选用的离子交换剂是天然物质（如沸石），随着化学工业的发展，合成高分子离子交换树脂的工艺水平不断提高，新型离子交换树脂材料不断被开发应用，如大网格树脂、分离纯化蛋白质的离子交换剂等，离子交换分离技术在制药工业中已广泛应用于水处理、抗生素的分离、中药的提取分离、蛋白质的分离纯化等生产中。

近年来，色谱分离技术正逐渐从实验室走向工业规模，其关键是提高色谱介质的机械强度，研制适于分离规模的色谱介质，开发各种新型高选择性固定相；新型色谱分离技术成功放大应用，为制药工业提供了分离效率高、使用方便、用途广泛的分离技术。

2. 各种分离与纯化技术的融合

各种分离与纯化技术之间是可以相互结合、相互交叉、相互渗透的，并显示出良好的分离性能和发展前景。如将蒸馏技术与其他分离技术结合，形成膜蒸馏、萃取蒸馏等新型分离技术；将反应和精馏偶合，形成反应精馏技术；将亲和技术与其他分离技术结合，形成亲和色谱、亲和过滤、亲和膜分离等新型分离技术；这些融合了的分离技术具有较高的选择性和分离效率。

3. 其他新型分离与纯化技术

依据溶剂萃取技术的分离原理，从萃取剂选择和如何形成两相角度考虑，开发出多种萃取分离技术，如双水相萃取、超临界流体萃取、反胶团萃取等新型分离技术。它们在制药工业中应用较广泛，双水相萃取用于生物物质如酶、蛋白质、细胞器和菌体碎片的分离；超临界流体萃取在天然物质有效成分的提取方面应用较多；反胶团萃取分离技术已在溶菌酶、细胞色素 C 等药物的生产中应用。

电泳分离技术经过近半个多世纪的发展，特别是电泳技术原理的不断扩展，电泳仪器和

检测手段不断完善,使之成为实验室中强有力的分析、鉴定和分离技术,并从实验室应用逐渐扩大到制备规模,如胶体粒子、蛋白质、氨基酸、病毒等的分离。从电泳技术发展趋势来看,在未来几年内有可能达到制备水平,成为主要的药物分离与纯化技术;另外,将电泳原理与其他分离技术原理相结合,将开发研制出许多新型电泳分离技术。

总之,随着科学的发展和技术的进步,新型分离与纯化技术将不断发展。新药物的出现与新型分离方法的开发有关,新型分离方法在开发应用中又会出现新问题、提出新要求,它将推动着新原理的研究,促使新材料的开发,从而使药物分离与纯化技术不断发展。



阅读材料

药物分离与纯化前的准备工作

常规药品生产中,分离与纯化的目的在于为商业生产提供大量合格的目的药物成分,不仅需要软件条件的准备(必要的操作文件、人员培训等),还需要大量的硬件条件(如合格足量的原辅材料、工艺处理溶液、器皿、容器、设备及其管道和仓室等),另外,环境也需要经过消毒灭菌等处理。

软件条件的准备包括:生产文件的准备和生产人员的培训。生产文件的准备主要包括各种操作指令、标准操作程序及配方、记录等技术文件,指令性文件须经有关责任人员签署批准。各生产工序的操作人员必须经过培训,培训内容至少应包括药物分离纯化工艺涉及的基本原理、工艺流程、加工设备操作程序等,操作人员经考核合格后方允许参加药品生产工作。

硬件条件的准备主要有以下几个方面。

1. 生产设施、仪器设备与器皿等的准备

厂房与公用设施包括生产用水、蒸汽、压缩空气及其输送管线、生产环境的洁净程度、层流罩与超净台等。设备与器具不仅包括所使用的各种反应器、离心机、过滤器、容器、各种分离设备等主要设备,还包括各类管线、接头等辅助装置,检测用仪器、试剂、取样工具与样品瓶等。凡厂房、公用设施与设备,在生产开始前均应经过安装、运行与性能确认等验证程序,这些设施、设备与器具等在药物分离纯化工作开始前,都应处于良好的工作或备用状态。

2. 工艺处理液的准备

水及相应溶剂是药物分离纯化所需工艺处理溶液的基础,药品生产中对生产用水有着严格的要求,对于注射药物的原料用水要求更为严格。酸碱度在工艺处理溶液中的重要作用主要体现在它是药物分离提取工艺所需的条件和保证药效的条件。另外,在配制工艺处理液中,使用缓冲液及加入各种添加剂的目的主要是为了达到保护药物成型、保持药物成分的稳定性、增加药物溶出或释放等。

3. 工艺处理液的制备过程

常规生产时,应按照已确定的工艺处理溶液的配制工艺进行规范制备。配制工艺主要包括配方、配制程序或步骤、原料与配制品的质量检测方法与标准、贮藏条件等。制备的主要过程包括制备设备、器具的准备,原料的称量与溶解,除菌过滤与消毒灭菌,质量检测,贮存。

由上述论述可知,药物分离与纯化前的准备工作非常重要,它关系到整个分离与纯化过程的成败。

第二章

药物分离纯化前的预处理技术

【学习目标】

1. 了解预处理目的及在药物分离与纯化过程中的意义；
2. 掌握各种预处理技术的基本原理和方法；
3. 熟悉凝聚作用和絮凝作用的原理，了解制药生产中常用的絮凝剂；
4. 掌握改变流体特性的方法；
5. 了解固液分离的原理及影响因素，并能根据料液的特征，合理选择固液分离的方法。

第一节 概 述

在原料药生产的初始阶段，将基本的原材料通过化学合成（化学制药）、微生物发酵或酶催化反应（生物制药）以及提取（中药制药）等方法，从而获得含有目的药物成分的混合物。这些混合物组成往往很复杂，但从宏观相态看，均由固体微粒和液体构成，而目的产物可能存在于固体微粒内，也可能存在于液体中。预处理的目的是将目的产物转移到易于分离的相态中（一般是液相），同时除去大部分杂质，改变流体特性，以利于后提取工序的顺利进行。

混合物的液相中除含目的药物成分外，还含有很多杂质成分，有些杂质成分会对进一步的提取分离工艺或对产品质量构成危害。例如生物制药的发酵液和中药制药的浸取液中含有的阳离子和蛋白质，当采用离子交换法提取目的药物成分时，由于阳离子和蛋白质的存在，大大降低了离子交换树脂的吸附量；当用溶剂萃取法提取时，存在的蛋白质则会产生乳化现象，使水相和有机溶剂相不易分层，给液-液分离带来困难，同时影响产品的纯度和收率。因此，在预处理阶段就要根据目的药物成分的性质和分离纯化的要求，结合所含杂质的种类和特点，选用适当的方法将其除去。由于采用的原料和生化合成工艺的不同，混合物中含有的固体微粒和可溶性杂质不同，固体微粒主要包括细胞、细胞碎片及难溶性的颗粒杂质。常见的可溶性杂质见表 2-1。

表 2-1 常见的可溶性杂质

可溶性杂质类别	可溶性杂质来源
蛋白质/多肽类	包括宿主细胞中各种结构与功能蛋白、酶类等，多数可以通过沉淀、吸附、色谱、超滤及超速离心等方法去除
脂类/脂蛋白质	原材料或宿主细胞如质膜的磷脂分子、脂蛋白等具有亲水性，当提取液中存在有机溶剂时，源于发酵培养时添加的油性消泡剂也可溶解于提取液中，可用萃取法去除
多酚类	多为植物组织或细胞来源的色素类物质，发酵产物粗制提取液中亦存在，一般用沉淀或色谱法去除
核酸类	宿主细胞裂解过程中释放至提取液中，可使提取液黏稠度增大，可用离子交换色谱、硫酸鱼精蛋白沉淀或加入核酸酶消化等方法去除