



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

制药分离工程

李淑芬 白 鹏 主编



化学工业出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

制药分离工程

李淑芬 白 鹏 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书是教育部立项的普通高等教育“十一五”国家级规划教材。适用于制药工程专业本科教学。

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，是制药工业产品产业化的关键环节。本书主要介绍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、方法、工艺计算及其应用。本书共 15 章，主要包括：绪论，固液萃取（浸取），液液萃取，超临界流体萃取，反胶团萃取与双水相萃取，非均相分离，精馏技术，膜分离，吸附，离子交换，色谱分离过程，结晶过程，电泳技术，手性分离，干燥和造粒。书后列有习题供学生复习。

为方便教学，本书配有教学课件。

本书可作为各高等院校相关专业本科生教材，亦适用于从事制药工程领域的科研和工程技术人员阅读。

图书在版编目 (CIP) 数据

制药分离工程/李淑芬, 白鹏主编. —北京: 化学工业出版社, 2009. 8
普通高等教育“十一五”国家级规划教材
ISBN 978-7-122-06059-4

I. 制… II. ①李…②白… III. 药物-化学成分-分离-生产工艺-高等学校-教材 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 110144 号

责任编辑: 何 丽
责任校对: 宋 玮

文字编辑: 李 瑾
装帧设计: 刘丽华

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: 化学工业出版社印刷厂
787mm×1092mm 1/16 印张 18 $\frac{1}{4}$ 字数 483 千字 2009 年 8 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: 32.00 元

版权所有 违者必究

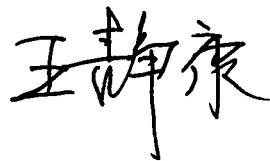
序

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。这个举措不但受到学术界的热烈响应，而且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。天津大学在给工程硕士研究生讲授分离工程的基础上，曾编写《高等制药分离工程》。为促进本科教学改革工作的深入开展和不断提高本科教学水平和教育质量，在国家教育部的支持下，又组织撰写了这本《制药分离工程》，并列为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。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相关理论与技术；传统分离技术与现代分离技术并重，内容丰富新颖、学科交叉，侧重了工程性和实用性，能帮助制药工程专业的学生对制药分离工程获得较为全面和系统的了解。同时，对制药工程专业的研究生、工程技术人员和其他从事制药的工作者，也均是一本好的参考书。谨作序推笃。

中国工程院院士 天津大学教授



2009年6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。

随着人类社会文明的不断进步和医疗保健需求的日益增长，制药工业得到了迅速的发展。国际上，制药工业同信息、生物技术、新材料、微电子等产业均被誉为“朝阳产业”。20世纪90年代以来，中国制药业每年以20%左右的速度增长，使得制药工业逐渐成为国民经济的支柱产业之一。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。

教育部1998年公布新专业目录以来，全国已有约180所各类理工科院校和医药院校相继设立了“制药工程”专业。面对21世纪世界范围内市场经济的激烈竞争和高科技飞速发展的激烈挑战，需要培养和造就高级制药工程专门人才。“制药分离工程”是专业主干课之一，多数院校将其作为必修课教学。为此，天津大学曾编写《高等制药分离工程》（李淑芬、姜忠义主编，化学工业出版社，2004年）教材。但该教材主要为工程硕士研究生编写，部分内容不适于本科生教学使用。为促进本科教学改革工作的深入开展和不断提高本科教学水平和教育质量，在教育部教材建设的支持下，《制药分离工程》获得立项，列为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

本书编写从章节确定到内容取舍均对原书进行了更新，并增加了新技术，如手性分离的介绍。另外，书后附有习题集以便于学生复习使用，本教材还将提供教学课件，力求使新编教材能更加适应制药工程专业的本科教学。

全书共分15章，主要介绍制药工程领域常用分离技术及近年来发展的新型分离技术的原理、方法、工艺计算及其应用。

第1章绪论，简要介绍了制药工业中生物制药、化学制药和中药制药三个分领域的发展史、现状及进展；同时概述了制药分离技术的作用、分离原理与分类、以及制药分离技术的进展。

第2章浸取，介绍了浸取过程的基本原理、影响因素、过程（包括单级浸取和多级错流浸取、多级逆流浸取）计算、浸取工艺及设备。还对浸取强化新技术中的超声波协助浸取和

微波协助浸取进行了介绍。

第3章液液萃取，主要介绍了液液萃取过程的基本原理、过程的影响因素、萃取过程（单级萃取、多级错流萃取、多级逆流萃取和微分接触萃取）计算、萃取设备的分类和典型萃取设备；并讨论了萃取设备内流体的传质特性。

第4章超临界流体萃取，主要介绍了该新型萃取技术的基本原理、特点、萃取剂、工艺类型及夹带剂作用；也介绍了溶质在超临界流体中溶解度及传质计算方法以及在中药和天然产物加工中的应用、局限性与发展前景。

第5章反胶团萃取与双水相萃取，对这两种新型分离技术的原理、特点、应用实例进行了介绍，阐述了它们的技术优势和应用前景。

第6章非均相物系的分离，主要介绍了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7章精馏技术，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。

第8章膜分离，重点介绍了以超滤为代表的膜分离技术，说明了膜分离的特点、优势及不足，分析了浓差极化产生的原因及对膜分离的影响。较详细介绍了膜污染的起因、清洗方法以及膜分离的应用状况。

第9章吸附，阐述了吸附过程原理、吸附的成因、吸附平衡。分析了吸附过程的主要影响因素、吸附操作与基本计算，并对固定床吸附等设备、操作以及相关的理论及吸附在制药工业中的应用进行了介绍。

第10章离子交换，阐述了 Donnan 理论、选择性、热力学平衡、动力学等基本理论与概念，详细讨论了离子交换过程进行的重要条件——树脂的分类、性能参数、选择等问题，以及间歇、连续式包括半连续移动床式等离子交换设备及其有关的计算等问题。并实例说明了离子交换在制药工业中的应用。

第11章色谱分离过程，介绍色谱分离过程的一些基本概念、色谱的模型理论，着重介绍了 van Deemter 方程中的3个阻力项；气相色谱和高效液相色谱的一些基本原理及装置的主要结构和分析分离特点，气相色谱和高效液相色谱的典型应用，还介绍了模拟移动床色谱等一些新型制备型色谱的应用现状。

第12章结晶过程，介绍了结晶技术的特点，结晶过程的基本原理、概念和晶体形成的机理。同时重点介绍了常用的结晶设备。

第13章电泳技术，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14章手性分离，阐述了手性药物的概念、制备方法。重点讨论了手性药物的色谱分离方法的类型、拆分原理、应用等。还介绍了手性药物的毛细管电泳分离、膜技术拆分法的研究进展。

目 录

第 1 章 绪论	1	3.3.3 多级逆流萃取	39
1.1 制药工业	1	3.3.4 微分接触萃取	43
1.1.1 生物制药	1	3.3.5 萃取剂最小用量	45
1.1.2 化学制药	2	3.4 液液萃取设备	46
1.1.3 中药制药	3	3.4.1 萃取设备的分类	46
1.2 制药分离技术	4	3.4.2 典型萃取设备简介	47
1.2.1 制药分离技术的作用	4	3.5 萃取设备内流体的传质特性	50
1.2.2 制药分离原理与分类	5	3.5.1 分散相的形成和凝聚	50
1.2.3 制药分离技术的进展	6	3.5.2 萃取设备内的传质	51
参考文献	8	3.5.3 萃取塔内的液泛	51
第 2 章 固液萃取 (浸取)	9	3.5.4 萃取塔内的返混	52
2.1 概述	9	3.5.5 萃取设备的效率	52
2.2 浸取过程的基本原理	9	参考文献	53
2.2.1 药材有效成分的浸取过程	9	第 4 章 超临界流体萃取	54
2.2.2 费克定律与浸取速率方程	10	4.1 概述	54
2.2.3 浸取过程的影响因素	13	4.2 超临界 (流体) 萃取的基本原理	54
2.3 浸取过程的计算	14	4.2.1 超临界流体的特性	54
2.3.1 单级浸取和多级错流浸取	15	4.2.2 超临界萃取的特点	56
2.3.2 多级逆流浸取	17	4.2.3 超临界萃取剂	56
2.3.3 浸出时间的计算	19	4.2.4 超临界萃取工艺类型	57
2.4 浸取工艺及设备	20	4.2.5 使用夹带剂的超临界 CO ₂ 萃取	58
2.4.1 浸取工艺	20	4.3 溶质在超临界流体中的溶解度	59
2.4.2 浸取设备	22	4.3.1 溶质在超临界 CO ₂ 中的溶解度	59
2.5 浸取强化技术简介	25	规则	59
2.5.1 超声波协助浸取	25	4.3.2 溶质在超临界流体中溶解度计算	60
2.5.2 微波协助浸取	27	方法	60
参考文献	30	4.4 超临界萃取过程的质量传递	64
第 3 章 液液萃取	31	4.4.1 影响超临界萃取过程传质的	64
3.1 概述	31	因素	64
3.2 液液萃取过程的基本原理	31	4.4.2 超临界萃取过程传质模型	65
3.2.1 液液萃取的平衡关系	31	4.5 超临界萃取技术的应用	66
3.2.2 液液萃取过程的影响因素	34	4.5.1 超临界萃取工艺的设计	66
3.3 萃取过程的计算	36	4.5.2 超临界萃取在天然产物加工中的	66
3.3.1 单级萃取的计算	36	应用	66
3.3.2 多级错流萃取	38	4.5.3 超临界萃取在中药制剂中的应用	68

4.5.4 超临界萃取技术的局限性与发展	参考文献	112
前景		70
参考文献		71
第5章 反胶团萃取与双水相萃取		72
5.1 反胶团萃取		72
5.1.1 概述		72
5.1.2 反胶团的形成及特性		72
5.1.3 反胶团萃取蛋白质的过程		73
5.1.4 反胶团萃取的过程及工艺开发		76
5.1.5 反胶团萃取的应用		78
5.2 双水相萃取		79
5.2.1 概述		79
5.2.2 双水相体系		79
5.2.3 双水相萃取原理		81
5.2.4 双水相萃取的应用		85
5.2.5 双水相萃取技术的进展		85
参考文献		87
第6章 非均相分离		88
6.1 概述		88
6.2 物料的性质		88
6.2.1 固体颗粒特性		88
6.2.2 液体的特性		91
6.2.3 悬浮液的特性		91
6.3 过滤		92
6.3.1 过滤的基本概念		92
6.3.2 过滤的基本理论		94
6.3.3 过滤的基本操作		96
6.3.4 过滤设备		99
6.4 离心分离		104
6.4.1 离心分离原理		104
6.4.2 离心分离的操作和基本计算		105
6.4.3 离心沉降设备		106
6.5 重力沉降分离		109
6.5.1 重力沉降原理		109
6.5.2 重力沉降设备		110
6.6 制药生产中药液的固液分离应用		110
6.6.1 中药的过滤分离特性		110
6.6.2 发酵液的过滤分离		111
6.6.3 活性炭与脱色后药液的过滤		112
6.6.4 药液除菌过滤		112
6.6.5 结晶体的过滤		112
第7章 精馏技术		113
7.1 概述		113
7.2 间歇精馏		114
7.2.1 间歇精馏操作方式		114
7.2.2 工艺流程		114
7.2.3 过程的操作		115
7.2.4 主要影响因素		116
7.2.5 间歇精馏的基本计算		119
7.2.6 特殊间歇精馏过程		121
7.3 水蒸气蒸馏		124
7.3.1 水蒸气蒸馏的原理		125
7.3.2 水蒸气量的计算		125
7.3.3 水蒸气蒸馏的应用举例		127
7.4 分子蒸馏		127
7.4.1 分子蒸馏过程及其特点		127
7.4.2 分子蒸馏流程和分子蒸发器		128
7.4.3 分子蒸馏的基本概念与计算		130
7.4.4 分子蒸馏在制药领域的应用		131
参考文献		133
第8章 膜分离		134
8.1 概述		134
8.2 超滤		135
8.2.1 超滤过程的基本特性		135
8.2.2 超滤膜的性能		137
8.2.3 膜性能参数		137
8.2.4 浓差极化——凝胶层		138
8.2.5 影响超滤速度的因素		139
8.2.6 超滤系统设计与应用		140
8.3 微滤、纳滤和反渗透简介		142
8.4 膜的污染与清洗		143
8.4.1 膜面与料液间分子作用		143
8.4.2 蛋白质类大溶质吸附		144
8.4.3 颗粒类大溶质沉积		144
8.4.4 无机化合物污染		144
8.4.5 蛋白质与生物污染		144
8.4.6 物理清洗与化学清洗		145
8.4.7 膜的清洗与杀菌		145
8.5 膜分离的应用与进展		146
8.5.1 应用举例		147
8.5.2 膜工艺进展		147

参考文献	148	11.2 色谱分离过程的基本原理	187
第9章 吸附	150	11.2.1 分离原理	187
9.1 概述	150	11.2.2 固定相(色谱柱填料)	188
9.2 吸附分离原理	150	11.2.3 色谱柱及柱技术	189
9.2.1 吸附分离过程分类	150	11.3 色谱的分类	190
9.2.2 常用吸附剂	152	11.3.1 按流动相状态分类	190
9.2.3 吸附平衡	154	11.3.2 按处理量分类	190
9.2.4 吸附传质	157	11.3.3 按分离机制分类	190
9.3 吸附操作与基本计算	158	11.3.4 按使用目的	191
9.3.1 搅拌槽吸附	158	11.4 色谱分离过程基础理论	191
9.3.2 固定床循环操作	159	11.4.1 保留值、分离度和柱效率	191
9.3.3 吸附剂的再生	160	11.4.2 色谱理论模型	193
9.4 吸附分离设备	160	11.5 气相色谱及其应用	195
9.4.1 固定床	160	11.5.1 气相色谱仪	195
9.4.2 流化床	161	11.5.2 气相色谱的应用	196
9.4.3 移动床和模拟移动床	161	11.6 高效液相色谱及其应用	197
9.5 吸附分离技术的应用	163	11.6.1 高效液相色谱仪	197
9.5.1 聚酰胺吸附色谱法	162	11.6.2 高效液相色谱的应用	198
9.5.2 大孔吸附树脂	163	11.7 典型制备色谱工艺及应用	199
参考文献	164	11.7.1 模拟移动床色谱	200
第10章 离子交换	165	11.7.2 扩展床吸附色谱	202
10.1 概述	165	11.7.3 制备型超临界流体色谱	203
10.2 离子交换剂	166	11.7.4 制备型加压液相色谱 (pre-PLC)	205
10.2.1 无机离子交换剂	166	11.8 色谱分离技术展望	205
10.2.2 合成无机离子交换剂	166	参考文献	206
10.2.3 离子交换树脂	166	第12章 结晶过程	207
10.2.4 性能指标	169	12.1 概述	207
10.3 分离原理	170	12.1.1 晶体结构与特性	207
10.3.1 道南(Donnan)理论	170	12.1.2 晶体的粒度分布	208
10.3.2 离子交换平衡	171	12.1.3 结晶过程及其在制药中的 重要性	208
10.3.3 离子交换动力学和质量传递	176	12.2 结晶过程的相平衡及介稳区	209
10.4 操作方式与设备	179	12.2.1 溶解度与溶解度曲线	209
10.4.1 搅拌槽间歇操作	179	12.2.2 两组分物系的固液相图特征	210
10.4.2 固定床离子交换设备	179	12.2.3 溶液的过饱和与介稳区	212
10.4.3 半连续移动床式离子交换 设备	181	12.3 结晶过程的动力学	213
10.4.4 连续式离子交换设备	182	12.3.1 结晶成核动力学	213
10.5 离子交换在制药工业中的应用	184	12.3.2 结晶生长动力学	214
参考文献	186	12.4 溶液结晶过程与设备	215
第11章 色谱分离过程	187	12.4.1 溶液结晶过程	215
11.1 概述	187		

12.4.2 典型的溶液结晶器·····	217	14.2 手性药物的制备方法·····	244
12.4.3 溶液结晶过程的操作与控制·····	219	14.2.1 手性药物的色谱分离法·····	245
12.5 熔融结晶过程与设备·····	222	14.2.2 手性药物的毛细管电泳分离 研究进展·····	250
12.5.1 熔融结晶的基本操作模式·····	222	14.2.3 膜技术拆分·····	252
12.5.2 熔融结晶设备·····	223	参考文献·····	254
12.6 其他结晶方法·····	224	第 15 章 干燥和造粒 ·····	255
参考文献·····	225	15.1 概述·····	255
第 13 章 电泳技术 ·····	226	15.2 干燥过程的基本原理·····	255
13.1 概述·····	226	15.2.1 湿空气的基本性质·····	255
13.2 基本原理·····	226	15.2.2 干燥平衡·····	257
13.3 电泳技术分类·····	227	15.2.3 干燥过程热量质量的衡算·····	257
13.3.1 影响电泳迁移率的因素·····	227	15.3 干燥过程动力学·····	258
13.3.2 电泳分析常用方法及操作 要点·····	228	15.3.1 湿物料的性质·····	258
13.4 电泳的技术问题和对策·····	232	15.3.2 干燥曲线及干燥速率·····	259
13.5 在生物技术研究上应用的电泳 技术·····	234	15.3.3 单颗粒干燥动力学模型·····	260
13.6 生物技术产品分离纯化上应用的 电泳技术·····	234	15.3.4 干燥过程的模拟计算·····	261
13.6.1 平板电泳·····	234	15.4 干燥造粒技术·····	262
13.6.2 连续凝胶电泳·····	236	15.4.1 喷雾干燥造粒·····	263
13.6.3 等电聚焦电泳·····	237	15.4.2 流化床干燥造粒·····	264
13.6.4 连续流动电泳·····	239	15.4.3 其他干燥造粒方法·····	270
13.6.5 无载体连续流动电泳·····	239	15.4.4 干燥器选型时应考虑的因素·····	270
参考文献·····	242	15.5 液相凝聚造粒法·····	271
第 14 章 手性分离 ·····	243	15.6 干燥造粒技术的发展·····	272
14.1 概况·····	243	参考文献·····	272
		思考题和练习题 ·····	273

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的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, 在我国传统医药典籍中并无记载, 而只有“药”。但由于在20世纪初西药传入我国, 人们为了同传入的西医、西药相区分, 于是将我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。

制药工业既是国民经济的一个部门, 又是一项治病、防病、保健、计划生育的社会福利事业。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, 世界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年代以来我国每年以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。50年代起开始应用发酵法生产氨基酸类药物; 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, 60年代生化药物有100余种, 到80年代已有350多种。到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 年人胰岛素成为用重组 DNA 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

化学制药工业发源于西欧。19 世纪初至 60 年代，科学家先后从传统的药用植物中分离得到纯的化学成分，如那可丁（1803 年）、吗啡（1805 年）、吐根碱（1817 年）、番木鳖碱（1818 年）、奎宁（1820 年）、烟碱（1828 年）、阿托品（1831 年）、可卡因（1855 年）和毒扁豆碱（1867 年）等。这些有效成分的分离为化学药品的发展奠定了基础，因为从此开始有准确剂量的药品用于治疗，并且使植物中的杂质所引起的毒副作用可以消除。更重要的是，在研究天然药物化学结构的基础上，通过人工合成和结构改造，可以得到新的化学药品。例如通过可卡因的化学结构改造的研究，发明了一系列结构简单的局部麻醉药（苯佐卡因、普鲁卡因、丁卡因等）。

在 19 世纪还先后出现了一批化学合成药，如麻醉药乙醚（1842 年）和氯仿（1847 年），外科消毒药石炭酸（1865 年），催眠药水合氯醛（1869 年）、索佛那（1888 年）和巴比妥类，血管扩张剂有机亚硝酸酯（1874 年），解热镇痛药退热冰（1886 年）、非那西丁（1887 年）、阿司匹林（1889 年）等。同时，制剂学也逐步发展成为一门独立的学科。到 19 世纪末，化学制药工业已初具雏形。

化学制药工业的发展可分为如下几个重要阶段。

(1) 有机砷制剂的发明 1910 年有机砷制剂胂凡纳明（即“606”）和 1912 年新胂凡纳明（“914”）的发明，开创了化学治疗的新纪元。从此人们认识到，药物治疗可以针对病因，药物可以做到专属性地对付某一种病原体，而化学结构的微小变化对于药物的疗效有重大的影响。

(2) 磺胺药的发明 20 世纪 30 年代一系列磺胺药的发明是化学治疗的又一新的里程碑，从此人类有了对付细菌感染的有效武器。在此之前每年夺走数以万计生命的许多细菌性传染病，如产褥热、流行性脑膜炎、肝炎等都得到了有效的控制。在第二次世界大战中，美国磺胺药的产量曾达到 4500t 的高峰。

(3) 青霉素的发现 青霉素的发现（1928 年）和分离提纯（1941 年）以及不久实现的深层发酵生产，使人类有了对付细菌性感染更为有效的武器。接着许多其他抗生素，如链霉素、土霉素、氯霉素、四环素等相继出现，并投入生产和应用，更丰富了人类对细菌性疾病作战的武库。1959 年 6-氨基青霉烷酸（6APA）的分离成功，为一系列半合成青霉素的开发创造了有利条件。头孢菌素 C 的发现（1961 年）推动了头孢菌素类药物的开发。

(4) 其他一些重要进展 对于化学制药工业曾作出贡献的还有：①胰岛素（1921 年）及其他生物化学药的提取和精制；②抗疟药的研究和生产始于 20 世纪 20 年代，于第二次世界大战中达到高峰；③维生素的人工合成始于 20 世纪 30 年代，其产量在整个化学制药工业中一直占有重要的份额；④激素（包括性激素和皮质激素）的人工合成和生产也始于 20 世

纪30年代,最后发展到计划生育药物的生产和应用。

其后,各种抗结核药、降血压药、抗心绞痛药、抗精神失常药、合成降血糖药、安定药、抗肿瘤药、抗病毒药和非甾体消炎药等相继出现,进一步推动了制药工业的发展。

自20世纪以来,上述化学合成药物发展迅速和各种类型的化学治疗药物不断涌现,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的受专利保护的创新药物有2000多种,其中大部分是化学合成药物,而80年代生物技术兴起,更促进了化学制药工业的发展,使有机创新药物向疗效高、毒副作用小、剂量小的方向发展。

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。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。一批跨国公司正在筹建中,我国化学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的水平。

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,中国传统医药源远流长。初时采用新鲜植物捣碎使用,商代开始应用汤剂,公元前中国最早的医药经典著作《黄帝内经》已有方剂、丸、散、膏、丹、药酒以及药材加工的记载。汉代张仲景(150—219年)的《伤寒论》记载方剂加工技术甚详,为中药方剂和中成药发展奠定了基础。晋代葛洪(281—341年)的《肘后方》第一次提出成药剂的概念,主张成批生产,加以贮备,供急时之需。唐代孙思邈(581—682年)的《千金方》中,有制药总论专章,叙述了制药理论、工艺和质量问题。659年唐朝颁布第一部国家药典《新修本草》,共载录844种药物。宋熙宁9年(1076年)设立太平惠民药局,制备丸、散、膏、丹等成药出售,是商业性成药的开始。1080年又编印和颁发了《太平惠民和济局方》,使药剂制造有了统一的规范和准则,对中成药的生产和发展有深远的影响。明代李时珍(1518—1593年)于1578年著成的《本草纲目》总结了明代以前的医药实践经验,共收录1892种药材和近40种成药剂型。

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作出了积极贡献,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”的方针,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,具1996年统计,全国中药工业企业达1059家。

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。自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90年代已建成中药厂80余家。

随着人类文明的发展和疾病谱的改变以及人们对化学药物毒副作用的认识和了解，在人类“回归自然”的潮流中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。为改变目前中药在西方草药市场上还不能以治疗药物为国际社会所接受的现状，目前，中药现代化作为国家发展战略被明确提出，其战略目标是继承创新、跨越发展、形成具有市场竞争优势的现代中药产业。

1.2 制药分离技术

1.2.1 制药分离技术的作用

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。

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，是药品生产的物质基础，但必须加工制成适合于服用的药物制剂，才能成为制药工业的终端产品。在制药分离工程中，将主要研究原料药生产过程中的分离技术。

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。

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。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的分离纯化技术相对特殊一些。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。例如，蛋白质只在很窄的温度和pH值变化范围内保持稳定，超过该范围将会发生功能的变性与失活，对其分离都有严格的工艺参数要求，并需要在较快的速度下操作。第三，由于药品是直接涉及人类健康和生命的特殊商品，原料药的产品质量必须达到药典要求，特别是对产品所含杂质的种类及其含量均有严格的规定。例如，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控制在RIA值（放射免疫分析值）小于100（相当于 1.5×10^{-6} ）。因此，对原料药的分离要求要

比一般有机化工产品严格得多。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。

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须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。对于中药制药工程而言,通常第一阶段多用浸取方法得到粗提物,然后一般都需要通过浓缩、沉淀、萃取、结晶、干燥等多个纯化步骤才能将粗提物中含有的大量溶剂、无效成分或杂质分离除去,使最终获得的中药原料药产品的纯度和杂质含量符合中药制剂加工的要求。

基于上述原因,原料药生产的下游加工过程一般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,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 制药分离原理与分类

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。因所用分离方法、设备和投入能量方式的不同,使得分离产品的纯度、消耗的能量的大小以及过程的绿色化程度有很大差别。

分离操作通常分为机械分离和传质分离两大类。机械分离过程的分离对象是非均相混合物,可根据物质的大小、密度的差异进行分离,例如,过滤、重力沉降、离心分离、旋风分离和静电除尘等。这类过程在工业上是重要的,本课程将在第四章中对其中制药工业常用的非均相物系的分离技术——过滤、沉降等进行介绍。另一大类为传质分离,主要用于各种均相混合物的分离,其特点是有质量传递现象发生。依据物理化学原理的不同,工业上常用的传质分离过程又分为平衡分离过程和速率分离过程。

(1) 平衡分离过程 该过程是借助分离媒介(如热能、溶剂或吸附剂)使均相混合物系变为两相系统,再以混合物中各组分在处于相平衡的两相中分配关系的差异为依据而实现分离。其传质推动力为偏离平衡态的浓度差。根据两相状态的不同,平衡分离可分为:①气体传质过程(如吸收、气体的增湿和减湿等);②气液传质过程(如精馏等);③液液传质过程(如液液萃取等);④液固传质过程(如浸取、结晶、吸附、离子交换、色谱分离等);⑤气固传质过程(如固体干燥、吸附等)。

上述固体干燥、气体的增湿和减湿、结晶等操作同时遵循热量传递和质量传递的规律,一般将其列入传质单元操作。

由于相际的传质过程都以其达到相平衡为极限,因此,需要研究相平衡以便决定物质传递过程进行的极限,为选择合适的分离方法提供依据。另一方面,由于两相的平衡需要经过相当长的接触时间后才能建立,而实际操作中,相际的接触时间一般是有限的,因此需要研究物质在一定接触时间内由一相迁移到另一相的量,即传质速率。传递速率与物系性质、操作条件等诸多因素有关。例如,精馏是利用各组分挥发度的差别实现分离目的,液-液萃取则利用萃取剂与被萃取物分子之间溶解度的差异将萃取组分从混合物中分开。

(2) 速率分离过程 该过程是在某种推动力(如浓度差、压力差、温度差、电位梯度和

磁场梯度等)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。这类过程的特点是所处理的物料和产品通常属于同一相态,仅有组成差别。速率分离过程可分为两大类:①膜分离(如超滤、反渗透、电渗析等);②场分离(如电泳、磁泳、高梯度磁力分离等)。

膜分离是利用流体中各组分对膜的渗透速率的差别而实现组分分离的单元操作。膜可以是固态或液态,所处理的流体可以是液体或气体,过程的推动力可以是压力差、浓度差或电位差。膜分离技术派生出的种类很多,如纳滤、超滤、微滤、反渗透、透析、电渗析、渗透气化等,其中在制药过程中纳滤、超滤与微滤等过程的应用最为广泛。它们之间没有明确的分界线,均属压力驱动型液相膜分离过程,是典型的膜过滤。膜分离技术与传统的分离过程相比,具有无相变、设备简单、操作容易、能耗低和对所处理物料无污染等优点,已在工业上得到广泛应用。其应用也不限于化工与制药工业。

电泳是指带电电荷的供试品(蛋白质、核苷酸等)在惰性支持介质中(如纸、醋酸纤维素、琼脂糖凝胶、聚丙烯酰胺凝胶等),于电场作用下向其对应的电极方向按各自的速度进行泳动,使组分分离成狭窄区带,用适宜的检测方法记录其电泳区带图谱或计算其百分含量的方法。近20年来,随着生物技术的发展,电泳技术在生物技术产品的检测、鉴定、分析和分离上的应用受到高度重视,在稀溶液、生化产品及热敏性物料分离方面有广阔的应用前景。

从上述可知,传质分离过程所含单元操作种类多,它们在化工领域应用广泛;而在制药工业领域的下游加工过程中,浸取、液液萃取、精馏、膜分离、吸附、离子交换、色谱分离、电泳、结晶、干燥与造粒等传质分离单元操作也会经常使用,是制药工程领域重要的分离技术。因此,本课程将分章节对上述分离单元操作的原理及应用进行介绍。

表1-1归纳了部分制药分离技术的分离机理。其中也包括萃取技术和近年来发展迅速的一些新技术。

表 1-1 制药分离技术及其分离机理

单元操作		分离机理	单元操作		分离机理
膜分离	微滤	压力差、筛分	萃取	反胶团萃取	液液相平衡
	超滤	压力差、筛分		双水相萃取	液液相平衡
	反渗透	压力差、筛分		超临界流体萃取	超临界流体相平衡
	透析	浓度差、筛分	电泳	凝胶电泳	筛分、电荷
	电渗析	电荷、筛分		等电点聚焦	筛分、电荷、浓度差
	渗透气化	气液相平衡、筛分		等速电泳	筛分、电荷、浓度差
萃取	浸取	固液相平衡	离心	区带电泳	筛分、电荷、浓度差
	超声波协助浸取	固液相平衡		离心过滤	离心力、筛分
	微波协助浸取	固液相平衡		离心沉降	离心力
	有机溶剂萃取	液液相平衡		超离心	离心力

1.2.3 制药分离技术的进展

在化工与制药工业的发展过程中,由于精馏、吸收、萃取、吸附、离子交换、结晶等一些具有较长历史的单元操作已经应用很广,对这些技术的理论基础与工程计算方法等不断成熟。近年来,随着生物技术的发展以及人们对天然产品的青睐,在传统分离技术基础上也派生出一些新技术以适应生物加工或天然产物加工的特殊需求。例如,萃取技术派生出了超临界流体萃取、反胶团萃取、双水相萃取等。

超临界流体萃取技术是利用超临界区溶剂的高溶解性和高选择性将溶质进行萃取,再通过调节压力或温度使溶剂的密度大大降低,从而降低其萃取能力,使溶剂与萃取物得到有效分离。超临界流体萃取技术被认为是萃取速度快、效率高、能耗少的先进工艺,其中超临界

二氧化碳萃取特别适合于分离热敏性物质，且能实现无溶剂残留，这一特点使超临界萃取技术用于天然产物、中草药的提取分离成为研究热点。

随着生物制药的发展，适用于分离提纯含量微小的生物活性物质的新型分离技术的反胶团萃取、双水相萃取也应运而生。反胶团萃取是利用表面活性剂在有机相中形成的反胶团进行萃取，即反胶团在有机相内形成一个亲水微环境，使蛋白质类生物活性物质溶解于其中，从而避免在有机相中发生不可逆变性的现象。而双水相萃取是由于亲水高聚物溶液之间或高聚物与无机盐溶液之间的不相容性，形成了双水相体系，依据待分离物质在两个水相中分配的差异，而实现分离提纯。

此外，在利用外场强化技术改善浸出效率的探索中，超声波与微波协助浸取由于快速、高效等优点在浸取单元操作中也受到重视。

精馏是石油和化工过程中应用最广、成熟度最高的一种分离技术。近年来，分子蒸馏技术在精馏技术基础上得到发展。分子蒸馏技术是在极高真空度（设备绝对压力一般低于1Pa）下进行的，从而使被分离混合物能在远低于常压沸点的温度下实现分离，因此适用于高沸点、热敏性药物和生物活性物质的提取和分离。

手性制药是国际医药行业的前沿领域。现代研究发现，手性药物在药物中占有很大的比例。据报道，天然或半合成药物几乎都有手性，其中98%以上为光学活性物质；全合成药物的40%为手性药物。深入探讨手性药物的两个对映异构体各自的生理和药理作用及临床应用，研究对映异构体的拆分和测定近年来已迅速发展为现代药学研究的重要领域。

上述新型分离技术，在制药工业，尤其在生物合成药和天然药物的分离、纯化中发挥着独特的作用，在提高产品分离质量、节约能耗和环保等方面已显示出传统分离方法无可比拟的优越性和广阔的应用前景。但不同分离过程的技术成熟度和应用成熟度是有差异的，对此，F. J. Zuiderweg 概括了各分离过程的现状（见图 1-1），可以看出各种单元操作目前的“技术成熟度”（横坐标）与“工业应用度”（纵坐标）之间的近似关系。值得注意的是，尽管精馏、吸收等操作已处于“S”形曲线的顶峰附近，但由于它们属于生产领域中量大面广的技术，它们的提高与改善将给生产带来极为可观的经济效益，所以不应忽视对它们做进一步的加深研究，使之更加完善。而曲线中间涉及的操作，如结晶、吸附、萃取、膜分离、离子交换等是分离过程发展历史上基于不同应用场合建立和发展起来的单元操作。它们属于迅速发展中的新兴单元操作或分离技术，需要不断地提高其理论深度并扩展其应用的广度。这些“新”、“老”分离技术的相互交叉、渗透与融合又会促进更新型的分离技术的产生与发展。

制药的下游加工过程还必须向减少对环境污染的清洁生产工艺转变，即在保证产品质量的同时还要符合环保要求，保证原材料、能源的高效利用，并尽可能确保未反应的原材料和水的循环利用。因此，在对“老”的分离技术进行深入研究的同时，应高度重视对高效、环境友好的绿色分离新技术的应用基础理论与工业化的研究。

制药分离技术是制药工程不可缺少的重要环节，因此需要掌握各种分离技术的分离原

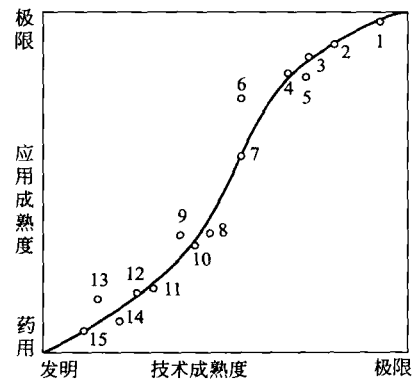


图 1-1 各分离过程的现状

- 1—精馏；2—吸收；3—结晶；4—萃取；
- 5—共沸（或萃取）精馏；6—离子交换；
- 7—吸附（气体进料）；8—吸附（液体进料）；
- 9—膜（液体进料）；10—膜（气体进料）；
- 11—色层分离；12—超临界萃取；
- 13—液膜；14—场感应分离；
- 15—亲和分离