



普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等院校规划教材

案例版™

制药分离工程

主编 宋 航 李 华



科学出版社

案例教学

培养高素质、创新型、实用型医药人才的有效途径

- 国际接轨、国内独创** 引进国外先进的教学模式，将真实、典型案例与理论教学相结合，引领医药教育教材发展趋势
- 理念先进、模式创新** 体现当代教育、教学和课程改革的精神和研究成果，强调学科间的联系，强调理论与实践的结合
- 突出实用、引导就业** 符合专业建设质量国家标准，接轨国际工程教育认证要求，紧跟研究生入学考试案例分析的命题方向，为未来职业生涯打下坚实基础
- 品质优良、价位适中** 设计精美、图文并茂、焕然一新的系列教材
- 定位明确、服务教学** 供高等院校制药工程、生物工程、化学工程与工艺、药学、中药学、生物技术等领域相关学科和专业使用
- 数字配套、立体教学** 实现数字化升级，服务教师教学和学生备考

制药工程专业导论

生理药理学

药物化学

工业药物分析

工业药剂学

化工原理

化学制药工艺学

药物合成反应

药品生产质量管理

★ 制药分离工程

制药过程安全与环保

制药工艺及设备设计

医药技术经济与项目管理

中药提取工艺学

中药炮制工程学



科学出版社互联网入口



科学EDU

科学出版社 高等医学教育出版分社
联系电话: 010-64033532 64033746
E-mail: sp-med@mail.sciencep.com

www.sciencep.com

ISBN 978-7-03-061551-0



定 价: 79.80 元

普通高等教育“十三五”规划教材

全国高等院校规划教材

案例版TM

制药分离工程

主 编 宋 航 李 华

副 主 编 张迎庆 杜开峰 王晶华 太志刚

编 委 (按姓氏拼音排序)

陈鹏飞 (西华大学)

宋 航 (四川大学)

杜开峰 (四川大学)

太志刚 (昆明理工大学)

黄 毅 (西南科技大学)

王晶华 (牡丹江医学院)

姜建芳 (遵义医科大学)

尹德明 (梧州学院)

李 华 (郑州大学)

袁小红 (西南科技大学)

李利红 (上海工程技术大学)

张迎庆 (湖北工业大学)

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书系统地介绍了与制药过程相关的工业分离纯化技术和工程的基本概念、原理、理论、方法、工艺及其应用。主要内容包括制药原料的预处理、固液初步分离、一般分离纯化、高度纯化、进一步的成品加工及溶剂的回收循环使用等方面。

本书可用作制药工程、应用药学、化工、生物工程与技术等领域相关学科和专业的教材,也适合相关领域其他人员系统学习制药分离技术与工程知识阅读和参考。

图书在版编目(CIP)数据

制药分离工程 / 宋航, 李华主编. — 北京: 科学出版社, 2020.2

普通高等教育“十三五”规划教材·全国高等院校规划教材

ISBN 978-7-03-061551-0

I. ①制… II. ①宋… ②李… 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(2019)第 112637 号

责任编辑: 王 超 / 责任校对: 郭瑞芝

责任印制: 李 彤 / 封面设计: 陈 敬

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

涿州市东南印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2020 年 2 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2020 年 2 月第一次印刷 印张: 19

字数: 513 000

定价: 79.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

全国高等院校制药工程专业案例版系列规划教材

编审委员会

主任委员 宋 航

副主任委员 张 珩 王志祥 赵临襄

委 员 (按姓氏笔画排序)

王世盛 大连理工大学

王志祥 中国药科大学

杨 波 昆明理工大学

宋 航 四川大学

张 珩 武汉工程大学

赵临襄 沈阳药科大学

姚日生 合肥工业大学

黄剑东 福州大学

前 言

制药分离过程主要是利用待分离物系中的有效药物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,分离产品的纯度、消耗能量的大小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、天然产物制药及中药制药等方向,涉及的制药过程其性质各有特点。而且由于药物的纯度和杂质含量与其药效、副作用、成本等密切相关,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 280 多所院校相继设立了“制药工程”专业,“制药分离工程”是该专业重要的专业课之一,不少院校将其作为必修课进行教学。

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分离过程,或者内容体系尚待完善。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、中药分离等相关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,博采多校专业教师的教学经验和研讨成果,以案例的特色方式编著而成,本书具有如下基本特点:

1. 着眼于培养制药工程专业学生全面的知识、素质和能力,本书所涉及的内容包括了绪论、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,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. 在各有关章节编排中,经过多年研讨,采用了既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、有规律地按顺序分类编排,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. 凭借编著者多年从事制药分离工程教学和科研工作的丰富经验,引入了一些具有化学制药、生物制药及中药制药典型特点的应用案例,并以案例为导引展开原理、工艺技术、设备等方面的讨论式、启发式教学,更有利于学生理解与掌握有关的分离纯化原理和方法。

4. 在各章开头均简要给出重点和难点,有利于指导学习者有的放矢地学习;各章后面也附有相关的思考题和习题,有利于学习者检验学习效果。此外,为拓展学生视野,各章还特别提供了一系列内容丰富、形式多样的拓展阅读材料,具有鲜明特色。

5. 编写本书的作者为四川大学、郑州大学、湖北工业大学、西南科技大学、昆明理工大学、西华大学、上海工程技术大学、遵义医科大学、牡丹江医学院及梧州学院 10 所高校的教师。本书在编写过程中参照了教育部颁布的《制药工程本科专业教学质量国家标准》和工程教育专业认证标准等文献的要求,有利于较好地把握本书内容的全面性和深浅程度,使本书更好地符合我国制药工程专业高水平建设和持续发展的要求。

全书由十六个章节构成,各章撰写人员分别为:第一章:宋航;第二章:袁小红;第三章:太志刚;第四章:姜建芳;第五章:尹德明;第六章:李华;第七章:张迎庆;第八章:李利红,宋航;第九章和第十章:王晶华;第十一章:姜建芳;第十二章:黄毅;第十三章:尹德明,李华;第十四章:太志刚;第十五章:杜开峰,宋航;第十六章:陈鹏飞,宋航。此外,罗英杰、李福林等也参与了部分工作。本书在编写过程中引用了一些文献,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太长的制药领域的工程技术专业,制药工程技术发展快速,一些问题还有待于进一步研究和探讨。加之作者的经验还不够多、知识和水平有限,书中难免存在一些不足或不当之处,敬请读者提出宝贵意见。

编 者

2018 年 8 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 制药分离纯化过程的特点和重要性	1
第二节 制药分离工艺技术的选择	4
第三节 分离纯化方法的综合运用和工艺优化	6
第四节 制药分离过程的环境保护、职业卫生及生产安全	8
第五节 制药分离过程技术发展趋势	9
第二章 原料的预处理	12
第一节 概述	12
第二节 中药及天然药物原料的预处理	12
第三节 动植物细胞的破碎	15
第四节 化学原料药的预处理	21
第五节 原料药的干燥	23
第六节 原料药的保存	25
第三章 固液提取	29
第一节 概述	29
第二节 固液提取的原理、方法及其影响因素	29
第三节 固液提取工艺、计算及其相关设备	38
第四节 固液强化提取技术及实际案例分析	42
第四章 固液分离	48
第一节 物料的性质	48
第二节 过滤	50
第三节 重力沉降分离	57
第四节 离心分离	59
第五章 沉淀分离	69
第一节 概述	69
第二节 盐析法	69
第三节 有机溶剂沉淀法	76
第四节 等电点沉淀法	79
第五节 其他沉淀技术	82
第六章 液液萃取	88
第一节 概述	88
第二节 有机溶剂液液萃取过程及工艺计算	90
第三节 反胶束萃取	98
第四节 双水相萃取	103
第五节 制药工业常用萃取设备及其验证	110
第七章 超临界流体萃取	113
第一节 概述	113
第二节 超临界流体萃取过程的基本工艺计算原理	119
第三节 超临界流体萃取工艺	127
第八章 膜分离	138
第一节 概述	138

第二节	膜组件、微滤与超滤膜分离工艺过程	141
第三节	浓差极化、膜污染及其清洗	148
第四节	其他膜分离技术和应用	151
第九章	吸附与离子交换	161
第一节	吸附	161
第二节	离子交换	170
第十章	色谱分离技术	181
第一节	概述	181
第二节	色谱法的基本原理	183
第三节	色谱分离过程的理论基础	186
第四节	放大策略、注意事项及案例分析	190
第五节	常用制备色谱工艺及其应用	194
第十一章	电泳分离技术	199
第一节	概述	199
第二节	电泳的理论基础	199
第三节	电泳技术类型	201
第四节	常用的电泳方法	204
第五节	主要装置与设备	206
第十二章	结晶分离	211
第一节	基本概念和原理	211
第二节	结晶过程热力学和动力学	214
第三节	晶体质量的提高	216
第四节	制药工业结晶过程设计理论	219
第五节	制药工业常用结晶方法及设备	219
第十三章	干燥	230
第一节	概述	230
第二节	料液的干燥	231
第三节	结晶状或粉状原料药的干燥	238
第四节	制剂过程中的干燥	241
第五节	干燥技术的发展	248
第十四章	水蒸气蒸馏及分子蒸馏	249
第一节	水蒸气蒸馏	249
第二节	分子蒸馏	257
第十五章	手性分离及分子印迹技术分离	266
第一节	手性分离	266
第二节	分子印迹技术	277
第十六章	溶剂回收技术	281
第一节	概述	281
第二节	料液浓缩过程中的溶剂回收	282
第三节	液液萃取分离过程中的溶剂回收	287
第四节	结晶分离过程中的溶剂回收	289
第五节	固体物料干燥过程中的溶剂回收	290
参考文献		294
索引		296

第一章 绪 论

1. 课程目标 对制药分离纯化过程在制药工业中的地位和作用有初步的认识,了解制药分离过程的基本构成及工艺技术的选择原则,意识到在选择和优化制药分离纯化工艺时,除了满足技术和经济要求外,还需要考虑其对生态环境及社会的影响,使学生对制药分离过程的内涵有基本的认识。

2. 重点和难点

重点: 制药分离纯化过程在制药工业中的重要地位和作用,制药分离纯化的一般工艺过程构成及其特点,为何要进行制药分离工艺综合运用和工艺优化?

难点: 制药分离工艺技术综合优化原则及途径。

作为制药工程中的重要组成部分,制药分离工程是对相关产品分离纯化的原理和方法进行描述的术语,主要指从制药化学合成液、动植物原料提取液、生物发酵液以及酶催化反应液中分离纯化医药目标产物,并进一步处理制成成品的过程。制药分离工程是上游制药科学技术迈向工业化生产的极其重要的环节,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。

制药工程的主要目标是医药产品的高效生产、分离和纯化。制药分离过程直接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及环境保护相关。近 20 年来,制药分离技术得到了长足的发展,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 21 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。

第一节 制药分离纯化过程的特点和重要性

医药产品具有很高的质量标准,且生产过程受到质量控制法规的严格约束。医药产品尤其是生物制药生产中的医药产品,因为其中的发酵液或培养液是一个十分复杂的多相系统,含有很多细胞、代谢产物等杂质,所以其分离纯化过程,不同于一般的精细化工产品 and 生物产品的生产,而具有其自身的特点。

一、制药分离对象的特点

医药产品的制药分离对象的特点主要是在最终获得的溶液中产物浓度低、杂质多、有效成分稳定性差及对最终产品的要求十分严格,具体表现如下:

1. 生物制药发酵液或培养液中产物浓度很低 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。受到物理和生产条件的限制,产物(溶质和悬浮物)在溶剂中的浓度很低,若一个产品含有 6 个分离步骤,即使每步操作的收率都达到 90%,这时候总收率也只有 54%。特别是基因工程产生的蛋白质常常含有大量性质相近的杂蛋白,收率普遍认为达到 30%~40%,就很好了。

2. 药物原料液是多组分的混合物,含有多种杂质 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须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分子量的物质如核酸、

蛋白质、多糖、类脂、磷脂和脂多糖，还包含了低分子量物质，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，也包括了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种类较多，也难以进行精确地测定，更何况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 无论是大分子量还是小分子量生物制药产物都可能存在着产物活性的稳定性问题。产物失活主要是化学或微生物引起的降解。产物只有在窄的 pH 和温度变化范围内才可能不出现化学降解的情况，如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。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，其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尽可能快的速度下操作。另外还应防止发酵产物染菌，因为这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 最终产品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。如对于蛋白类药物，一般规定杂蛋白含量小于 2%，而生长激素（protropin）和重组胰岛素（recombulin）中杂蛋白含量应小于 0.01%。有的药品对于杂蛋白含量要求更为苛刻，例如青霉素药品对其中的强过敏杂质即青霉噻唑蛋白类，就要求 RIA 值（放射免疫分析值）必须小于 100（相当于 1.5×10^{-6} ）。此外，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含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很大的代价，这是由于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，像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代价昂贵的。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；在产品的成本构成中，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；在生产过程中，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。

二、制药分离的工艺流程和设备的特点

制药分离工程的工艺流程和设备是高标准，必须遵循严格的生产管理和质量控制。为保证目标产物的生物活性和回收率，工艺流程和设备的要求必定要提高，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。且为了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。

而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，必须符合严格的以国家法规的形式予以颁布和实施的《药品生产质量管理规范》（GMP）。另一个特别之处，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，还要求在生产的各个环节或过程中对物料、半成品、制成品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被发现和处理，持续确保产品质量的稳定。

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。

三、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。因此,制药分离工程研究的内容就至少包括两方面: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。所以,其主要内容可以包括如下几点。

1. 制药分离工程主要目标产物的性质 制药分离工程主要针对两方面的产品:一是直接产物,即由化学合成、动植物提取及生物发酵直接生产,分离过程从相应的物料开始;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。这些产品按分子量大小分类,也可按产品所处位置分类。分子量小于 1000 的,如抗生素、有机酸、氨基酸等;分子量大于 1000 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性质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百分之百地分离出来,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. 制药分离操作过程的优化 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及充分发挥分离设备技术性能的前提,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。

四、制药分离纯化过程中的一般工艺过程和技术

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,且化学制药、中药提取和生物工业下游加工过程都有一个基本框架,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):①溶液的预处理与固-液分离(不溶物质的去除);②初步纯化(产物的提取);③高度纯化(产品的精制);④成品加工,见 EQ1-1 制药分离过程四个阶段介绍。其中化学制药纯化过程不似中药提取和生物工业下游加工过程那般烦琐,所以在此不做详细介绍。



EQ1-1 制药分离过程四个阶段介绍

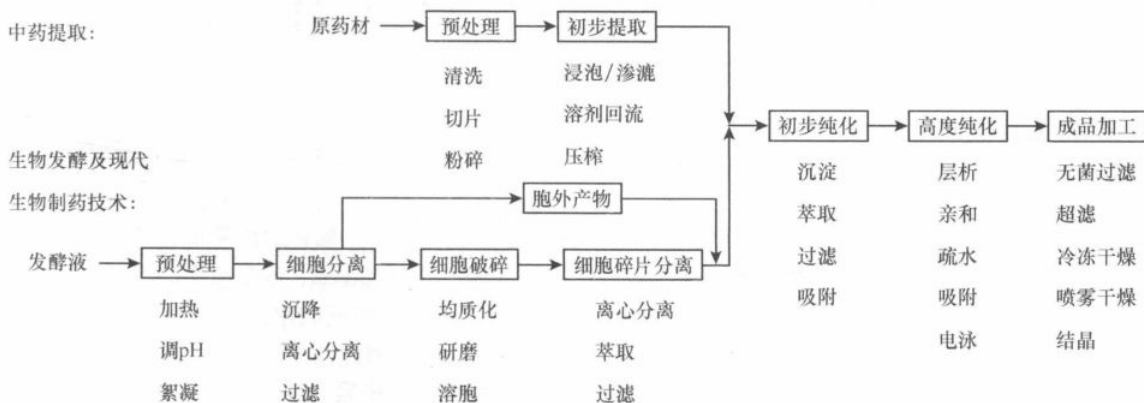


图 1-1 分离纯化阶段及相关的主要工艺技术

由此可知,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,部分内容见表1-1,应根据具体情况进行设计。更多的单元操作详细的原理和特点见 EQ1-2 制药分离过程单元操作。



EQ1-2

表 1-1 部分常用单元操作及其分离原理 制药分离过程单元操作

	单元操作	分离机制	应用
萃取	超声波协助浸取	固液相平衡	天然药物
	液液萃取	液液相平衡	蛋白质、抗生素、天然和化学药物
	双水相萃取	液液相平衡	蛋白质、抗生素、天然药物
	反胶束萃取	液液相平衡	蛋白质、抗生素、天然药物
	超临界流体萃取	超临界流体相平衡	蛋白质、抗生素、天然药物
过滤	加压过滤	压力差、筛分	动植物原料提取碎渣、菌体和细胞、晶体和沉淀
	减压过滤	压力差、筛分	菌体、细胞碎片
离心	离心过滤	离心力、筛分	动植物原料提取碎渣、生物菌体和细胞、晶体和沉淀
	离心沉降	离心力	生物菌体和细胞、晶体和沉淀、液液悬浊液
	超离心	离心力	蛋白质、细胞
膜分离	微滤	压力差、筛分	细胞碎片、蛋白质、抗生素
	超滤	压力差、筛分	蛋白质、抗生素、脱盐和除热原
	纳滤	压力差、筛分	蛋白质、抗生素
	渗透蒸发	气液相平衡、筛分	蛋白质、抗生素、生物碱、手性化合物
	电渗析	电荷、筛分	蛋白质溶液脱盐、纯化水
色谱技术	高压液相	液液平衡、固液平衡	蛋白质和多肽、天然和化学药物
	低、中压层析	固液平衡	蛋白质和多肽、天然和化学药物
	凝胶	筛分	(实验型)蛋白质、多肽
	离子交换	静电相互作用	血制品、天然和化学药物
	亲和	亲和作用	(实验型)蛋白质、多肽
	逆流液液	液液平衡	蛋白质、抗生素、天然和化学药物

第二节 制药分离工艺技术的选择

一、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 $0.95^{10}\approx 0.60$ 。因此,为了改善总回收率,可以从两个方面进行,即提高各个步骤的回收率及减少回收流程所需的步骤。

2. 采用步骤的次序要相对合理 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,所以次序不是问题,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次序,实际上却还是存在一些确定的次序被生产和科研广泛采用。

也可以通过每种方法在纯化阶段中所起的作用来确定其次序的先后。以微生物制药为例,可得到如下顺序:均质化(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(均质化后)的说明: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谱分离小;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中被使用。

二、选择工艺时应考察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)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及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,但是对于产品纯度要求很高的药物,则可能需要一系列的操作进行处理。

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。

3. 进料组成 产物的定位(胞内或胞外)及在进料中存在的产物是可溶性物质还是不溶性物质都是影响工艺条件的重要因素。在进料流中,一个高浓度的目标产物,意味着分离过程可能很简单,在进料中,若存在某些化合物与目标产物非常类似,则表明需要一个非常专一性的分离过程,才能制得符合规格要求的产品。

4. 产品的形式 最终产品的外形特征是一个重要的指标,必须与实际应用要求或规范相一致。固体产品要有一定的湿度范围;结晶产品要有特定的晶型;液体产品则可能涉及浓缩和过滤除菌等操作。

5. 产品的稳定性 通常用调节操作条件的办法,使由于加热、pH 或氧化所造成的产品降解减少到最低程度。一些化学药物、天然药物及蛋白质药物容易被氧化,因此必须排除空气并在必要时使用抗氧化剂,以便使氧化作用减小到最低程度。

6. 物性 物性表征产物的物理化学性质,是分离过程的设计和选择设备的一类重要参数。可能对分离有影响的主要物性包括:①溶解度如何受 pH、盐等影响,将指示沉淀过程或吸附过程怎样进行控制才最好;②分子电荷,随 pH 而变化,可以指示如何有效地进行离子交换和选择用阳离子交换树脂还是阴离子交换树脂,同样可以指示离子对萃取的可能性;③分子大小,对于蛋白质,分子大小可以指示凝胶过滤操作与膜过滤操作哪种可行;④官能团,为稳定条件、提取剂及亲和吸附剂的选择提供依据;⑤稳定性,适宜的 pH 范围、温度范围、半衰期(在保证目标产物稳定性的条件下,可用来降解或沉淀杂质);⑥挥发性,这仅是小分子物质选择分离过程的重要依据。

7. 危害性 产品本身、工艺条件、处理用溶剂等化学品、应用的微生物细胞都存在潜在的危害。

8. 废水 随着操作规模的扩大,废水处理变得更加困难,从而需要重新评估使用的过程。

9. 分批或连续过程 过程中采用分批或连续的操作最终会限制制药分离纯化技术的选择。某些单元操作如色谱分离,在分批操作上是可行的,但如果要与连续发酵过程相适应,则需要改进。

三、分离纯化技术路线的选择原则

制药分离纯化工作的最终目标是实现工艺便捷、加工容量适宜、可重复性和可靠性好,试剂

与设备等成本经济,目标产物高产、高纯度并保持药物活性。为此,以蛋白质纯化为例,一般在进行分离纯化工艺设计时,应考虑以下几条原则:①技术路线、工艺流程尽量简单化;②尽可能采用低成本的材料与设备;③将完整工艺流程划分为不同的工序;④注意时效性,应优选可缩短各工序纯化时间的加工条件;⑤采用成熟技术和可靠设备;⑥以适宜的方法检测纯化过程、产物产量和活性,对纯化过程进行监控等。

结合对最终产品纯度和活性的要求,工艺研发过程还要注意对各工序目的物纯度的要求应科学合理,对杂质的去除有针对性,应根据原材料来源确定目的物的特点及含量,明晰主要混杂物的性质及在分离步骤中的分布变化规律,以保护、浓缩目的物,破坏、稀释、去除混杂物为中心设计纯化方案。

第三节 分离纯化方法的综合运用和工艺优化

医药产品尤其是非化学合成的有效成分的分离纯化过程由一系列工艺过程构成连贯的工艺流程。到目前为止,尚没有一种单一分离纯化设备和技术可以经过一步加工处理就能获得纯度符合产品标准的医药产品,必须综合运用多种分离设备和技术对产品进行加工纯化。

一、各工序间的合理配置和优化

产品是按工序逐步分离加工出来的,产品和加工成本随工序而增加。对于每一个操作单元或工序本身各项影响加工效果的因素,如盐析或沉淀中沉淀剂种类、浓度或离子强度及 pH,超速离心中介质种类与梯度的设置,层析中吸附与洗脱液成分、离子强度及 pH、温度、吸附与洗脱时间和峰形等参数区间和操作条件都需要进行工艺优化。因工序间具有复杂的相互影响作用,前一工序加工产物的质量状况如 pH、盐浓度和颗粒杂质的存在等对后一工序的处理有直接影响。必须保证上一工序工艺处理条件和产物的质量适于下一工序的加工需要;后一工序对加工物料的专门要求决定前一工序加工产物必须符合一定的标准。如工艺流程中包括一组层析加工工序,则料液成分对下一工序的影响成为突出问题,其 pH 或离子强度出现任何差错都可能影响下一层析效果,造成产品损失或质量降低等不良后果,应尽量减少对工序间在制品的调整性处理,做好工序间的衔接工作,从加工产物质量、产物收率与纯度的平衡、时间与经济性等角度出发,对影响工艺流程整体纯化效果的加工条件进行优化。

二、收率和纯度之间的平衡

制药分离纯化过程中,有效成分的纯度与产率之间是一对矛盾的关系。产物有效成分的纯度是衡量其质量优劣的重要指标,尤其是非经肠道类药物,其纯度的高低直接关系用药的安全性。纯化产品产率的提高往往伴随着纯度的下降。反之,对纯度要求的提高则意味着纯化工艺成本的升高和产物收率的降低。如何在纯化产物符合标准的前提下实现高的纯化产率,是一项纯化工艺水平的体现。应结合对产品的质量要求、加工成本、技术上的可行性和可靠性、产品价值及市场需求等,找出纯化工艺加工产物纯度、生物活性和产量间的平衡点,实现工艺的最优化。

三、技术经济性考虑

纯化工艺总体成本与纯化产物的价值必然影响纯化工艺路线的设计。在纯化工艺流程中,产品的价值或纯化加工的成本是随工艺流程而递增的。从技术设备、配制工艺处理液的原材料到纯化用层析介质等成本伴随在制品沿工序流动而累加。

如在设计和整合全工艺流程时,即应将涉及在制品处理体积大、加工成本低的工序尽量前置;

而层析介质价格较为昂贵,层析精制纯化工序则宜放在工艺流程的后段,进入层析工序的在制品体积应尽可能小,以减少层析介质的使用量。事实上在制品沿工艺流程被加工过程中,其中杂质成分随工序递进而逐级减少,而有效成分纯度则越来越高,体积渐次缩小是合理的并在工艺上容易做到。随产物纯度的提高,对工艺流程下游加工所用的设备、试剂的要求亦提高,一定要选择质量优良、性能可靠的设备,使用高质量的试剂,确保所用工艺处理溶液是合格的。

四、工艺放大和中试

生物技术产品的分离纯化工艺的建立一般都经过从实验室研究、中间试验生产到形成工业规模生产线的放大过程,应遵循工艺创新研究、技术开发、成熟和完善的一般规律。小规模纯化工艺研究是放大到大规模纯化工艺的基础。尽管工艺放大过程中往往会有操作细节或条件的改变,但在小规模工艺开发中所做的工艺条件优化和工序综合效果研究可为放大设计及工艺定型积累数据和提供经验。

例如,疏水层析柱的长度在实验室研究中初步确定后,理论上在一定范围内可以采用加大层析柱直径而保持层析柱高度不变的方式进行工艺放大。但在实际生产中由于制备型层析柱直径的加大,势必增加层析介质装填过程中保持其均匀性的难度。如果介质装填不均匀,放大后的层析柱将不能达到实验室研究阶段的分离效果。尽管工艺放大前各工序及总体工艺流程已经过优化,放大后由于设备、物料体积、加工时间和具体工艺条件发生了改变,各工序内部各因素间以及各工序间的相互影响,既有加工量的增加,也有设备和方法等的变化,放大后无论是局部还是整体工艺条件均应进行重新优化。

不同规模纯化工艺加工物料的量如体积大小对设备规格型号、加工容量、加工周期有较大影响,亦与厂房设施、生产线规模、劳动力成本和工艺开发定型周期密切相关。工艺放大后一般会延长纯化时间,从而可能导致被纯化产物产率及活性的损失,所以工艺放大过程中应尽量采取缩短纯化时间工序。小规模纯化工序之间样品的加工如稀释、过滤和离心等操作较为容易和简单,但放大则会增加处理时间、处理量和成本,放大过程应减少工序间对在制品的稀释或浓缩等调整。

需要注意的是某些纯化工艺放大后不能重复放大前的处理效果,如从实验室水平离心沉淀处理放大到制备型离心沉淀加工规模可导致离心力有效值的下降,其后果可能是细胞碎片沉淀的牢固程度不如实验室中的效果,上清液含有更多的杂质。这种情况下有必要调整工序单元操作程序,如离心后增加过滤以除去细小颗粒的步骤,而这种调整与前述关于应减少工艺步骤的原则相悖,可见工艺放大工作的复杂性和难度。再例如,酵母细胞在实验室研究中可以采用玻璃珠振荡法或酶消化法破碎,而在大规模生产中如仍沿用实验室方法,则达不到生产目的,采用高压破碎器进行制备性的破碎可能更具有生产价值。

五、纯化过程中对产品的检测

对各工序在制品、半成品中杂质去除程度、残留物含量和目标产物的含量、纯度与活性等的检测是分离纯化工艺的重要组成部分。在实际生产中根据在工艺里所起作用可将其分为在线检测、数据检测和放行检测等几类。

在线检测是在工艺运行过程中通过对在制品取样并用适当仪器和方法测试样品相应指标,或通过安装在生产设备上的监测仪器(如传感器等)直接检测加工物料或设备的有关数据,以及及时了解工艺运行状况,并对其进行调整和控制。

纯化过程中往往在进一步加工之前需要测试在制品的某些指标的具体数值,根据测得的数据进行计算,确定下一道工序的工艺参数后才能继续加工,这种检测即为数据检测。如在制品进入层析工序前,可能需要测试其中有效成分的浓度,并根据测得的浓度和在制品体积计算出有效成

分的总量,按照层析柱的加工容量和性能,决定是否需要对在制品进行浓缩或稀释、合并或分批处理,推算应该进入层析柱的在制品体积或目标产物的数量及平衡、洗脱各工艺所需处理溶液的体积等。

在一道纯化工序结束后,其产物是否可以进入下一道工序继续分离处理,应根据加工工艺的要求,对工序间在制品设定质量标准,抽样检验在制品有关质量指标,其结果符合标准后方可允许在制品进入后一道工序继续加工,这种检测就是放行检测。

第四节 制药分离过程的环境保护、职业卫生及生产安全

一、相关法律法规

环境污染问题是人类社会现代化进程中必然出现但又必须妥善解决的问题。工业生产中排放的污物是环境污染的主要污染源。因此,有效控制污染,保护好环境,是现在所有工业技术必须考虑的重要内容。与制药行业环境保护相关的系列法律法规和规范见 EQ1-3 制药生产相关的污染物排放类标准简介。

劳动安全卫生,又称劳动保护或者职业安全卫生,是指劳动者在生产和工作过程中应得到的生命安全和身体健康基本保障的制度。我国有一系列关于保障职业卫生和生产安全的法律法规,如《中华人民共和国安全生产法》《工业企业设计卫生标准》(GBZ1-2010)等,相关主要内容简介可参见 EQ1-4 劳动安全卫生相关标准简介等。此外,还有由中国医药企业管理协会 EHS 专业技术委员会近年推荐的《中国制药工业 EHS 指南(2016 版)》等(有关主要内容简介可参见 EQ1-5 《中国制药工业 EHS 指南(2016 版)》)。制药生产涉及的设施及运行等,需要满足《建筑设计防火规范》(GB50016-2014)(EQ1-6 建筑设计防火规范简介)及其他安全生产法规的要求。

上述各类法律法规及与之配套的其他各种行政、经济法律法规结合,构成了一套环境保护、职业卫生及生产安全法律法规基本体系,对保障制药生产在造福于人类的同时尽可能减少不利的影响具有重要的作用。

二、制药分离过程的环境保护

由于公众对环境影响的关注日益增加,所以环境保护作为制药分离纯化过程选择的一个因素,其重要性也在不断增加。在制药分离过程中,因为对象的特殊性,要针对性地进行分离,常常会用到有机溶剂和酸碱等,所以往往会涉及溶剂回收、酸碱中和等操作。对于制药分离过程中的“三废”进行处理,废水中的生物量是生物需氧量(BOD)的主要来源,它将通过处理成本的大小来影响过程的经济性。固体可以在处理之前,从含水液流中分离出去,溶剂需要从含水液流中回收,盐浓度应设法限制,可将溶液稀释或在加工过程前预先处理。

此外,制药分离的下游技术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改进的同时,必须重视对高效、环保的绿色分离新技术的应用基础理论和工业化的研究。



EQ1-3 制药生产相关的
污染物排放类标准简介



EQ1-4 劳动安全卫生
相关标准简介



EQ1-5 《中国制药工业
EHS 指南》(2016 版)



EQ1-6 建筑设计防火规范
简介

三、制药分离过程职业卫生和生产安全

(一) 职业卫生

制药分离过程中的萃取、过滤沉降、有机溶剂沉降等操作经常会用到乙醇、丙酮,高效液相色谱流动相常用到甲醇和乙腈,在对溶剂进行处理的时候,应该佩戴手套和口罩。此外,产品本身可能发生的危害必须加以控制。例如,含类固醇或抗生素的治疗药品可能需要封闭式操作;如果使用离心操作,则可能产生气溶胶;如果使用重组 DNA 工程菌生产系统,则必须控制发酵产生的生物体的排放,发酵产生的气体必须过滤并用专门操作小心处理,直到生物体不能成活为止,即后期进行细胞破碎或专门的细胞致死操作。干燥过程的防护和粉尘及粒子排放的控制是必要的。对于固定化过程,可能会用到剧毒的化学药品,如 CNBr。在常温和常压条件下,出现在生物物质加工过程中的危害是较低的。

总之,在生产过程中要注意防止有毒有害物质的危害,并提供一定的个人防护产品,同时要有职工健康管理的相关规定。

(二) 生产安全

实现生产安全最基本的条件就是保证人和设备在生产中的安全,人是生产过程中的决定因素,机器则是生产的主要手段,在生产过程中要特别注意保护人员的安全,如果生产人员的安全得不到保障,生产就无法进行。在制药分离过程中始终要保证人员的安全为第一位,建立健全的安全生产制度,对职工进行安全教育,进行相关生产设备操作培训。

根据制药分离过程中可能涉及的不安全因素,应该注意:

1. 防火防爆 特别是在使用易燃易爆的有机溶剂进行液液萃取、沉降等操作时,要按照相关法律法规选购设备,设置防爆墙和泄爆墙,在生产区域预留出足够的防爆缓冲间。

2. 防静电 人体自身所携带的静电及有机溶剂在管道输送时所产生的静电,很容易引起易燃易爆溶剂的爆炸。最有效的控制静电的方法就是对容易产生静电的设备、管道等进行接地处理,并严格控制有机溶剂在管道输送时的流速,不能过快,甲醇在管道中的流速宜为 $2\sim 3\text{m/s}$ 。此外,不能用塑料管道输送有机溶剂,防止静电积蓄。

此外,生产过程中也应注意保障设备的安全,定期对设备进行维护,特别是色谱柱、超滤膜等很容易因为操作不当,从而出现色谱柱堵塞、膜污染等问题,影响生产。

第五节 制药分离过程技术发展趋势

20 世纪 80 年代以来,虽然新的分离与纯化方法不断出现,解决了不少生产实际问题,提供了一大批生物技术产品,但无论是高价生物技术产品,还是批量生产的传统产品,随着商业竞争的增多和生产规模的扩大,产品的竞争优势最终归结于低成本和高纯度,所以成本控制和质量控制将是生物工业下游加工过程发展的动力和方向。此外,有许多实验室技术需要逐步走向工业化,有些过程的理论问题还没有完全弄清楚,还需要探索新的高效分离、纯化技术,所以生物工业下游加工过程的研究与开发,正继续向新的高度进军。当前应该注重在以下几方面的研究和开发。

一、基础理论研究

1. 对分离技术共同规律的探索。制药分离工程技术的门类很多,但是这些技术的理论基础又有共性和交集。探索各种分离技术之间的共同理论规律,已经成为提升制药分离工程技术研究水平的重要途径之一。例如,蒸发、结晶和超滤这几种看起来毫无联系的分离方法为什么都可以用