

# 膜分离技术在生物制药中的应用

牟晓宇<sup>1</sup> 刘倩<sup>1</sup> 狄科<sup>2</sup>

1. 烟台科技学院, 智能工程学院; 2. 山东工业技师学院海洋生化系

**[摘要]**对于制药行业来说,膜分离技术的应用,充分发挥其高效分离、操作简单的优势,可以保证药品制造过程中的分离和浓缩效果,对提高药品性能起着至关重要的作用。膜分离技术通过分析膜孔径、规格、是否通过膜孔径等特性,从整体上达到药物科学分离的效果。本文主要多膜分离技术在生物制药中的应用进行了分析,仅供参考。

**[关键词]**膜分离技术; 生物制药; 应用

**【DOI】**10.12252/j.issn.2096-627X.2020.03.1208

## 引言

随着生物技术的发展,传统制药企业发生了巨大的变化。借助生物技术的便利,制药公司可以大幅降低药物的研发和制造成本,同时突破传统制药工艺的整体局限,从而创新成为一种新技术。生物制药技术有很多细分领域,通常横跨基因、细胞、酶、蛋白质等领域。可以根据不同的需求和使用环境,针对具体的疾病开发针对性的药物。因此,积极开展膜分离技术在生物制药中应用的研究对我国药物开发具有重要的现实意义。

## 1 膜分离技术分析

膜分离是利用一种特殊的渗透选择性膜,在外力(如浓度差、膜两侧压力差和电位差等)的作用下,对混合液进行分离、分级、净化和浓缩,使混合液按顺序分离、分级、净化和浓缩,获得目标产品。目前,在医药行业开发和应用的膜分离技术主要有以下四种:微滤膜是一种孔径为0.01~10 μm的多孔分离膜,常作为组合分离过程的第一级使用。液体上的细菌和胶体,以及不溶性和其他微小颗粒;超滤以分子量保留为指标,通常能保留90%以上分子量为1000~300000的物质,可用于去除大分子有机物(如蛋白质、细菌)、胶体、悬浮物、用于分离的纳滤介于超滤和反渗透之间,相对分子质量范围为80~1000,纳米孔径可以截留90%以上的分子量300以上的有机溶质,相对较小的分子量通过超滤膜的有机物和被反渗透膜截留的无机盐被透析,填补它们之间的空隙;截留离子物质或低分子物质的选择性渗透是由于膜两侧的静压实现液体混合物质的分离过程。与传统分离技术相比,膜技术具有以下优点:①不发生相变,操作温度低,适用于对温度敏感的物质,②不使用有机溶剂,减少了活性成分的损失,③物质可以根据孔径特征,可以是单个组分,也可以在给定截面中存在多个组分;④分离、分级、浓缩、富集可同时实现,分离比大,适用范围广;⑤装置及操作简单,周期短,易于扩展;它执行连续和自动的操作模式,并且很容易与其他工艺流程相结合。基于以上优势,膜技术在改进中药生产工艺、提高中药产品质量等方面具有巨大的发展潜力,必将在中药制药行业发挥更加重要的作用。

## 2 膜分离技术在生物制药中的应用

### 2.1 生物发酵制药中的应用

微生物药物的膜分离纯化,对于纳滤,可以采用以下两种方法改进原抗生素的提取工艺。一种是用溶剂提取抗生素,然后用疏水纳滤膜处理提取液浓缩抗生素。可以改善操作环境;二是用亲水性纳滤膜浓缩未提取的抗生素发酵滤液。除去水和无机盐,然后用萃取剂萃取,可以大大提高萃取过程的生产率,减少萃取剂的用量。在生物发酵和制药领域,应用膜分离技术,即一级超滤和一级微滤,实现大直径分子物质的粗过滤;两级超滤是对第一步产生的发酵液进行精滤,实现目标药物相关成分浓度的精滤。但在高浓度目标药物的制备中,为了达到预期的效果,需要经过反复的、多级的沉淀、结晶(物理)、萃取(溶剂)等组合应用。大多数抗生素以液体形式存在,因为它们的相对分子量在300到1200之间。提取维生素C所采用的膜分离工艺一般选用3kDa~10kDa的膜,可以完全截留大分子量,去除大部分蛋白质和部分大分子杂质。整个膜分离提取系统可在室温下进行,适合热敏性物质的分离浓缩,保留了维生素C中的有效成分,明显提高了维生素C的品质。与传统工艺相比,膜分离技术具有工艺设计简单、操作方便、操作稳定性好、产品收率高、废水排放量少、运行成本低等优点。膜分离技术已成功应用于维生素C的提取过程,有效提高了产品质量,满足了用户的生产需求,帮助企业提升了产品的市场竞争力。氨基酸纯化设备采用氨基酸浓缩设备-分离纯化-中药脱色设备,膜孔径为0.01-0.10微米,工作压力为150-700kPa。超滤可以分离污水中的细小颗粒(10微米)和乳化油,回收有用物质(如电镀涂装废液中的涂料,化纤行业中的聚乙烯醇)。用于污水深度处理时,可去除大分子和胶体有机物、病毒和细菌等。或作为反渗透设备的预处理,去除悬浮物、BOD和COD成分,降低反渗透的负荷,使其运行稳定。

### 2.2 中药生产领域

膜分离技术在中药生产中也有很好的应用效果。在中药材产地、制药工艺等诸多因素的影响下,中药材的化学成分与西药相比非常复杂,中药材中往往含有各种化合物,如无机盐、氨基酸、酚类等。此外,还有蛋白质、淀粉、多糖、纤维素等。在中药中,这些复杂的成分在一定程度上影响着

中药的疗效。在这种情况下,有必要采用膜分离的方法,在不破坏中药有效成分的前提下,分离中药中的杂质。首先通过微滤技术降低中药中的脂质,主要采用膜孔径为0.1~5m的对称微孔膜进行分离操作,最大限度地去除中药药液中的可溶性固体药物,从而提供中药的有效成分。其次,超滤技术在中药中的应用,不同于微滤技术,主要采用非对称膜进行提取,通常膜的孔径小于0.1mm,与中药提取方法相比,超滤技术在提取效率和纯度上具有明显的优势。

### 2.3 基因工程制药

该领域主要采用DNA重组技术进行药物研发,通过编码特定基因实现批量生产具有相应作用的药物。这类技术起源于20世纪70年代,其中基因工程的代表药物产品是糖尿病患者需要的胰岛素。目前,这一领域的药物研发正在逐步扩大。因此,基因工程在药物开发方面有着巨大的潜力。因此,在未来的生物制药领域,基因工程制药是主流发展方向之一。

### 2.4 细胞工程制药

细胞制药技术不同于传统制药技术,传统制药技术可分为植物和动物两类细胞制药方法。在实际应用中,大多数研究人员专注于动物细胞工程制药,即以某种动物细胞为底物研发人类药物。目前该领域技术具有良好的发展空间,技术可行性高,产品经济优势高,适用性广,可实现批量生产。目前国内主要的生物制药技术主要是细胞工程。

### 2.5 酶工程制药

利用酶工程药理学需要对微生物和酶的相关理论知识有清晰的了解,因为酶工程需要以这两部分为主体进行实践研究。在制药过程中,酶的催化作用主要用于研究其产生、分离、修饰和转化。酶工程具有应用方法简单、效果显著的特点,使其在未来具有广阔的发展前景。

## 3 膜分离技术在生物制药中的应用研究综述

膜分离技术作为一种新型的分离单元操作过程,目前水平较高。随着相关技术的进步,它在医药企业中发挥了关键作用。纳滤膜的分离机理主要包括静电排斥和空间效应。除了溶质大小和孔径的影响外,膜表面的电荷性质对溶质分离起着很大的作用。目前商用纳滤膜多用于镁和锂的分离,镁和锂一般带负电荷。由于镁和锂的离子水合半径非常接近,孔径筛选在膜分离过程中影响很小,镁和锂的膜分离主要是通过静电排斥实现的。在氨基酸发酵液的下流加工中,发酵和酶解氨基酸(异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、苏氨酸、L-茶氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸等)的膜过程;在-内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类和四环素类等抗生素以及氨基酸和酶分离纯化中,采用了微滤、超滤、纳滤、反渗透和液膜分离等五种方法。我国中药制药行业逐步将膜分离技术、大孔吸附树脂技术等新型分离材料及相关技术应用于工业生产。膜分离技术采用选择性膜,借助外部驱动力实现溶质与溶剂

或溶质与溶质之间的分离、纯化和浓缩。其优点是分离精度高,可达纳米级;分离能耗低;常温操作,无相变,无需添加化学品,无二次污染;设备可根据处理能力灵活配置,占地面积小。膜分离技术已在青岛污水回用中得到应用。随着膜材料的优化和设备成本的降低,膜分离技术在污水回用领域得到了极大的推动。在以往的研究中,当浓缩倍数为3.5倍时,半纤维素的提取率可达85%,半纤维素中木糖的质量分数可达79.2%。酶解的工艺参数为:pH5,酶解温度55,酶解时间7h,低聚木糖的得率可达36.2%。低聚木糖的主要成分是木糖、木三糖、木二糖和木糖,占90.7%。产品的性能指标符合饲料级低聚糖干粉国家标准的要求。以中药香精的膜分离纯化技术为例。应用膜分离技术后,过滤精度高,有效去除植物纤维、胶体、单宁等可溶性或半可溶性大分子杂质,滤液澄清度高,质量好。膜精制可以进一步纯化中药提取液,通过分子筛去除杂质;提取液中的大分子色素可在常温下物理去除,脱色后得到的最终产品外观质量好;浓缩是常温浓缩,只让水分子渗透以富集有效成分,能耗成本在15元/t~20元/t水;膜分离过程是物理常温过程,由电能驱动,能耗低。与传统死端过滤相比,膜系统错流运行,有效避免污染物堵塞,易于清洗和维护;该材料基本符合QS和GMP标准。这些研究都证实了膜分离技术在制药工业中的广阔前景和丰硕成果。

### 结束语

膜分离技术在生物制药中的应用,可以节约投资成本,提高浓缩药物成分的有效性,保证所制备药物的质量和性能符合临床要求,提高制药企业的经济效益。通过引入最先进的膜分离技术并开发其新的应用,进而最大限度地发挥在制药领域的优势,对于促进行业企业及其公众的健康具有重要的应用价值。

### 参考文献

- [1]徐作武,吕赛莲.膜分离技术在制药工业中的应用[J].生物技术世界,2013(10):82.
- [2]彭文博.膜分离技术在生物制药行业中的应用[C]//第五届全国医药行业膜分离技术应用研讨会论文集.,2012:79-85.
- [3]谢蕾.膜分离技术在微生物制药中的应用[J].魅力中国,2010(04):192+191.
- [4]顾觉奋.膜分离技术在微生物制药中的应用[J].中国抗生素杂志,2005(01):26-31.
- [5]陈坚.概论膜分离技术在生物制药生产中的应用[J].甘肃科技纵横,2003(06):47-48+53.
- [6]韩秋敏.膜分离技术在药物分离纯化中的应用[J].化工管理,2018(14):90.