

膜分离技术在制药工业中的应用

罗丹

(湖南长沙金驰生物科技有限公司, 湖南 长沙 410023)

摘要: 膜分离技术具有可以在室温条件下操作、不存在相变、支持分子级分离、分离系数维持在较高水平的主要特征, 在制药中的应用优势明显, 因此在当前的制药工业中较为常用。基于此, 文章对制药工业中常用的膜分离技术以及基于不同技术的制药生产中的膜分离过程进行了简单分析, 并结合长沙金驰生物科技有限公司的生产实践, 从生物发酵制药、现代生物制药、生物提取这几方面入手, 着重阐述了制药工业中膜分离技术的具体应用, 丰富相关研究, 以期与同类生产实践提供参考。

关键词: 膜分离技术 制药工业 生物制药 生物提取

中图分类号: Q-33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-9082(2023)01-0257-03

引言

膜分离技术在制药实践中能够发挥出较高的应用优势, 能耗成本低、投放设备与操作工艺简单、最终获得的分离效果理想, 因此在当前的制药工业领域得到广泛性应用。

一、制药工业中常用的膜分离技术要点分析

1. 制药工业中常用的膜分离技术

第一, 微滤技术。设定合适的膜孔以及压力差, 以此完成对不同孔径微粒的筛孔分离、浓度不溶物, 可以实现对存在于液体或气体内不溶物质(微粒、胶团、细菌等)的截留剔除。

第二, 超滤技术。对于超滤技术而言, 其应用原理与微滤技术基本保持一致, 主要完成对存在于液体或气体内的高分子与大分子化合物、病毒、热原等粒径在0.02微米左右的微粒的剔除。

第三, 纳滤技术。相比于微滤技术以及超滤技术而言, 纳滤技术的开发应用时间相对较短, 其应用原理与上述两项技术基本保持一致, 最大的区别在于投放的滤膜不同。在当前的实践中, 纳滤技术更多被应用于对粒径在300-1000D之间的微粒的截留操作中, 且可以实现有机质浓缩处理以及脱盐处理, 提升药物中有效成分的纯度。

第四, 反渗透技术。在压力差与化学势的动力支持下, 投放膜孔直径低于0.1纳米的滤膜, 可以实现对溶液中存在的溶解盐等成分的剔除。

2. 基于不同技术的制药生产中的膜分离过程

在使用微滤技术进行制药生产时, 膜分离过程为微滤, 投放的膜类型为多孔膜, 设定的膜孔径维持在不低于0.1微米的水平, 推动力为压力差-0.1兆帕, 传递机理为筛分, 主要被应用于无菌过滤、细胞收集、去除细菌与病毒等方面;

在使用超滤技术进行制药生产时, 膜分离过程为超滤, 投放的膜类型为非对称膜, 设定的膜孔径维持在10-100纳米的水平, 推动力为压力差0.1-1兆帕, 传递机理为筛分, 主要被应用于分离、浓缩、纯化、回收大分子溶液以及去除热源、菌丝与病毒等方面; 在使用纳滤技术进行制药生产时, 膜分离过程为纳滤, 投放的膜类型为非对称膜或是复合膜, 设定的膜孔径维持在1-10纳米的水平, 推动力为压力差0.5-1.5兆帕, 传递机理为筛分、Donna效应, 主要被应用于药物的纯化、浓缩脱盐与回收等方面; 在使用反渗透技术进行制药生产时, 膜分离过程为反渗透, 投放的膜类型为非对称膜或是复合膜, 设定的膜孔径维持在不超过1纳米的水平, 推动力为压力差1-10兆帕, 传递机理为溶解扩散, 主要被应用于无菌水的制备以及药物的纯化、浓缩与回收等方面。

二、制药工业中膜分离技术的具体应用探究

1. 在生物制药领域中的应用

1.1 在生物发酵制药中的应用

在当前的生物制药实践中, 抗生素、酶类、氨基酸等药物的生产与提炼, 更常用的方式为生物发酵制药方法, 此时所投放的主要原材料为粮食。在发酵液中, 实际包含着的目标产物浓度维持在偏低水平, 其包含杂质种类较多、含量较大^[1]。同时, 部分目标产物实际所具备的耐热性、耐酸碱性、耐有机溶剂性保持在较低状态, 所以在生物发酵制药实践中, 最重要的操作为剔除发酵液中的杂质, 即在发酵液内提纯目标产物。此时, 膜分离技术能够发挥出较为理想的应用优势, 不仅可以获得较好的目标产物回收率, 还能够为在发酵液内剔除出的杂质进行回收利用提供支持。例如, 膜分离过滤出的蛋白、菌丝体等杂质可以应

用于干燥饲料的制作中。

对于膜分离技术而言，可以在室温条件下操作、不存在相变、支持分子级分离、分离系数维持在较高水平为该技术的主要特征，在生物发酵制药中的应用优势明显，因此在当前的制药工业中较为常用。现阶段，针对生物发酵液实施膜分离处理期间，所使用的普遍方法为对发酵液落实直接性的超滤处理，剔除发酵液内所包含着的如菌丝、蛋白质、病毒、热原等等大分子物质，同时，以目标产物为主的小分子代谢物质、盐、水可以顺利通过超滤膜，最终获取到高纯度目标产物^[2]。由于不同目标产物对于实际生产工艺有着差异性的要求，所以需要结合目标产物的不同落实对膜处理工艺的微调。存在部分发酵液需要在完成超滤后再次实施超滤脱色除杂处理。在本研究中，主要选取基于膜分离技术的常见药物产物的生物发酵制药工艺为例进行说明，膜分离技术应用于抗生素、酶类、氨基酸等提炼方面更多使用生物发酵的方式，主要应用过程与提炼结果如下所示：

第一，在使用膜分离技术提炼青霉素时，投放的膜一般为超滤膜；分离方式设定为管式陶瓷膜，压力差为每平方厘米0.35千克，温度稳定在室温条件下即可，速度为每秒3.8米，错流速率，12个循环；能够得到提炼结果为回收率保持在98%左右，分离时间保持在较短水平。

第二，在使用膜分离技术提炼头孢菌素时，投放的膜一般为超滤膜；分离方式设定为MWCO24000，平板式超滤器；能够得到提炼结果为回收率保持在98%左右，整个制药过程中所需要投放的成本费用有所下降。

第三，在使用膜分离技术提炼红霉素时，投放的膜一般为超滤膜；分离方式设定为0.2微米微滤膜预处理，中空纤维超滤膜，MWCO20000；能够得到的提炼结果表明可以实现对蛋白膜的有效剔除。同时，也可以使用反渗透膜的投放完成对红霉素的提炼，此时设定为分离方式为卷式反渗透膜，板框型装置，膜面积设定为0.72平方米，控制反应压力为4兆帕；能够得到的提炼结果表明可以实现5倍浓缩。另外，还使用乳状液膜的投放完成对红霉素的提炼，此时设定为分离方式为Span-80溶于庚烷中做膜相并控制温度为25℃，料液pH设定在8.5-9.5之间，抽提相pH设定在5.5-6.5之间，料液和抽提相为硼酸g磷酸钠缓冲溶液；能够得到的提炼结果表明浓缩比能够达到3.4，且在实际分离过程中透过系数始终保持一致（恒定）。

第四，在使用膜分离技术提炼链霉素时，投放的膜一般为反渗透膜；分离方式设定为板式装置，pH保持在3-4的范

围内，温度设定在20-25℃之间；能够得到的提炼结果表明回收率保持在99%左右，可以实现6.6倍浓缩，且不存在相变。

第五，在使用膜分离技术提炼土霉素时，投放的膜一般为反渗透膜；分离方式设定为卷式反渗透膜，pH控制在2.15左右，控制反应压力为1.2-1.5兆帕；能够得到提炼结果表明可以实现10倍浓缩，且实际的污染物去除率保持在99%左右。

第六，在使用膜分离技术提炼6-APA时，投放的膜一般为纳滤膜；分离方式设定为管式，MWCO200，膜面积设定为1.2平方米，温度设定在6-12℃之间，进液压力控制在5兆帕水平，流量控制为每分钟38L升；能够得到提炼结果表明可以将透析损失控制在1%以内，且实际的截留率保持在99%左右。

第七，在使用膜分离技术提炼泰乐星时，投放的膜一般为纳滤膜；分离方式设定为卷式纳滤膜，截留分子量为250，膜面积设定为1.4平方米，ESNA20（膜组件）截留L-Asp，透过L-Phe；能够得到提炼结果为回收率保持在98.7%左右。

另外，在实际的生物发酵制药生产实践中，由于在发酵液中包含着的目标产物浓度相对较低，所以需要在提纯期间关注脱水浓缩处理的质量与效果。在以往的脱水处理期间，更多使用多效蒸发器完成浓缩，不仅实际投入的成本相对较高，还会在整个过程中产生较大的能耗^[3]。同时，由于蒸发中容易发生相变现象，所以会随之生成产品损失。如果目标产物为含糖量偏高的物质，那么蒸发期间的焦糖化还可能会引起堵塞结垢问题的发生。而应用膜分离技术就能够避免上述问题的发生，有效缓解传统蒸发脱水操作的缺陷与不足，避免相变问题的发生，获取更高的目标产物回收率，提升目标产物质量水平，且不需要投入过高成本，经济效益理想。

1.2在现代生物制药中的应用

在当前的生物制药实践中，制备蛋白质产品、纯化缓冲剂、针对发酵培养基进行灭菌过滤处理等过程均可以应用膜分离技术完成，且实际取得的处理效果理想。其中，病毒过滤在生物制药中占据着极为重要的地位，是保证目标产物安全性的重点分离操作。而对于一些病毒而言，其耐化学性质以及耐热性质均保持在较高水平，如果使用传统的加热处理法、化学失活法进行对这些病毒的处理，则无法保证最终成效达到预期。相对应的，使用微滤技术或是超滤技术就能够达到良好的病毒过滤效果，提升目标产物

的纯度与安全性。

现阶段,为更好满足疾病治疗期间对于重组DNA衍生抗体长期性使用以及高剂量使用的要求,需要应用膜分离技术完成生物制药的提纯与回收,并以此实现对生物制药成本的有效控制。对于膜分离技术而言,其在生物制药中产生的能耗与现实成本较低,因此能够作为电泳与色谱技术的替代技术应用于现代生物制药实践中。

在纯化蛋白质或是核苷酸期间,可以应用的新技术为高效剪切流过滤技术,该技术实现了对生物分子间尺寸以及电荷差异的充分性利用,包含在二维纯化技术的范畴内,可以实现对具有相同分子量的生物分子的分离,也能够实现对分子量相对较小的生物分子的截留,促使具备大分子量的生物分子顺利通过滤膜。相比于传统剪切流过滤技术、色谱法、超滤技术、离子交换技术等,将高效剪切流过滤技术应用于生物制药的纯化、浓缩以及缓冲剂交换操作中,能够促使所需成本下降,且实际处理效果也更加理想。

2. 在生物提取领域中的应用

2.1 微滤技术在生物提取中的运用

在进行颗粒粒径不低于5微米的微粒、杂质的剔除与截留处理期间,微滤膜能够发挥出较为理想的作用性与优势性,在当前应用膜分离技术展开生物提取生产实践中,微滤技术相对常用,投放的微滤膜一般为膜孔径保持在0.1-5微米范围内的对称微孔膜;在实际的过滤环节中,设定实际施加的压力保持在0.05-0.5兆帕的范围内。

2.2 超滤技术在生物提取中的应用

在应用膜分离技术进行生物提取实践中,还可以应用超滤技术,此时需要投放的膜为非对称膜,且要求将相应膜的孔径控制在不高于0.1微米的水平;在实际的过滤环节中,设定实际施加的压力保持在0.1-1兆帕的范围内。现阶段,生物肽类的产品开始慢慢的投放到市场中,化妆品类、保健品类、日化类、食品类都有涉及,如牡蛎肽,牛骨肽,大鲵肽等,此类肽的提取有用到超滤纳滤,动物性肽的分子量一般在300D-3500D之间,所以超滤纳滤恰恰可以截留此区间的肽。超滤膜截留大分子量,截留10000D以下的生物肽,纳滤膜选用200d的膜,除水脱盐,超滤纳滤配合使用的话,就可以提取200-10000D分子量的肽类,最终获取到的目标产物纯度以及回收率均能够保持在较为理想的水平,相比于传统提纯方法,超滤技术的应用所得到的目标产物纯度以及回收率更高^[4]。

大鲵肽是当前市场中的一种新型生物肽,这种寡肽分子量大部分集中在800-1500D之间,在实际的生物提纯实践

中,可以投放超滤纳滤,并通过截留后得到相应产物。在此过程中,将原料液投放至原料罐内,并在泵的支持下,使得原料液转移至过滤器内;利用膜系统实现生物提纯,所得到的目标产物(以大鲵肽为例)以透过液的形式流出,剩余液体再次返回原料罐,进行下一次过滤以及生物提纯,保证原料液中的目标产物能够得到最大程度的提取。实践中,应用的膜系统主要包括无机陶瓷膜系统以及有机卷式膜系统。其中,无机陶瓷膜系统为陶瓷微滤膜系统,在此处的目的是过滤去除悬浮物及大分子蛋白、色素等杂质,实际的大鲵肽产物提纯期间所选用的型号为50nm^[5]。有机卷式膜系统内含卷式有机膜,其投放目的在于进一步去除大分子蛋白,同时浓缩、脱盐;实际的大鲵肽产物提取期间,选用5KD的超滤膜,进一步去除大分子蛋白及多糖;选用200D卷式有机膜用于浓缩。另外,为确保整个生物提取过程的绿色环保性,投放的所有膜元件均为抗污染型物料膜,该类膜的引入可以在膜元件与膜组件之间实现有效通道冲洗,整个系统无过滤及清洗死角,达到卫生清洁无残留的效果^[6]。

结语

综上所述,膜分离技术能够在制药生产及生物提取中发挥出较为理想的应用优势,不仅可以获得较好的目标产物回收率,还能够为提取出的杂质进行回收利用提供支持。在当前的制药工业及生物提取生产实践中,常用的膜分离技术较为多样,而由于不同目标产物对于实际生产工艺有着差异性的要求,所以需要结合目标产物的不同落实对膜处理工艺的微调,以此确保膜分离技术在制药工业及生物提取中的价值性与作用性得到最大程度的发挥。

参考文献

- [1]王奎,仇萍,彭晓珊等.集成膜技术在中药制药工业中的应用研究进展[J].中国药学杂志,2020,55(22):1836-1841.
- [2]王晋东,周伟,刘锦明.膜分离技术在制药领域中的运用初探[J].现代盐化工,2020,47(01):3-4.
- [3]汪子涵.膜分离技术在制药工业中的应用[J].科技创新导报,2020,17(01):69-70.
- [4]王龙耀,王岚.生物转化过程中的膜分离技术[J].化工进展,2008,27(6):804-808.
- [5]于洋,王东方,王欣等.大鲵胶原蛋白肽制备工艺的优化[J].食品安全导刊,2021(34):131-133.
- [6]李伟.大鲵活性肽:制备、功能及应用(生物活性物质功能与技术丛书)[M].北京:中国轻工业出版社,2022.