

• 综述 •

膜分离技术及其在医药生产和研究中的应用

施东魁^{1*}, 胡春梅²

(1. 北京大学 化学与分子工程学院, 北京 100871; 2. 军事医学科学院 毒物药物研究所, 北京 100850)

[摘要] 膜分离技术是一项重大高新生产技术, 应用领域广泛。作者介绍了膜分离的发展过程、技术原理及特点、膜组件应用形式及其适用范围, 分析了膜分离技术存在的问题及解决方法, 综述了膜分离技术在医药生产和研究中的应用价值, 并对其发展趋势进行了展望。

[关键词] 膜分离技术; 医药生产; 应用

[中图分类号] TB43 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5302(2006)15-1221-04

膜分离技术(membrane separation technique)是一项新兴的高效分离技术, 已经被国际公认为 20 世纪末到 21 世纪中期最有发展前途的一项重大高新生产技术, 成为世界各国研究的热点, 目前已被广泛应用于医药、食品、化工、环保等各个领域。作者就膜分离的发展、技术原理及特点、膜组件应用形式及其适用范围、膜分离技术存在的问题及解决方法及其在医药生产和研究中的应用进行阐述, 并对其发展趋势进行了展望, 以期为更充分运用膜分离技术, 使其发挥更大地效益提供参考。

1 膜分离技术的发展

对膜的研究源于 1784 年, Abbe N 发现水会自发的扩散穿过猪膀胱而进入酒精中, 但长期以来这种现象并未引起人们的重视。随着化学科学技术的进步, 经过多年对膜化学研究的深入, 1864 年 Traube 成功制造了历史上第一张人造膜——亚铁氰化铜膜, 从而结束了采用动物膜的时代^[1]。

膜分离技术的快速发展和工业应用是在 20 世纪 60 年代以后。近 30 年来, 作为一门新型的高效分离、浓缩、提纯及净化技术, 新的膜分离技术和过程不断地得到开发研究, 如渗透汽化膜、膜蒸馏、支撑液膜、膜萃取、膜生物反应器、控制释放膜、仿生膜及生物膜等过程的研究工作不断深入。这些合成膜技术的主要应用集中在以下 4 个方面: 分离(微滤、超滤、纳滤、反渗透、电渗析、气体分离、渗透气化、渗析等); 控制释放(治疗装置、药物释放装置); 膜反应器(酶和催化剂反应器、生物反应传感装置); 能量转换(电池隔膜、电解器隔膜)等^[2]。

2 膜分离技术原理及特点

膜分离是利用具有一定选择透过特性的过虑介质, 以外

界能量或化学位差为推动力, 对多组分混合物进行物理的分离、纯化和富集。各种膜分离法的原理和基本特征如表 1 所示。

虽然各种膜分离过程具有不同的原理和特征, 即使用的膜不同, 推动力、截流组分不同, 适用的对象和要求也不同, 但其共同点为过程简单、经济、节能、高效, 无两次污染。大多数膜分离过程中物质不发生相变, 分离系数较大, 操作温度可为常温, 可直接放大, 可专一配膜等。相对与传统工艺, 膜分离具有以下优点: 工艺简化, 一次性投资少, 方便维护、操作简便, 运行费用低, 节省资源; 运行无相变, 不破坏产品结构, 分离效率高, 提高产品的收率和质量; 不需用溶剂或溶剂用量大大减少, 因而废水处理也变得更加容易^[4]。

3 膜的分离机理

根据截留组分的不同, 可以将膜分离过程分为微滤、超滤、纳滤、反渗透、渗透蒸发、渗析、电渗析、气体分离等。用于发酵液后处理的膜技术主要是超滤, 其次是纳滤、微滤、反渗透等。

3.1 微滤膜的分离机理

微滤膜(MF)的分离机理为筛分机理, 膜的物理结构起决定性作用。此外, 吸附和电性能等因素对截流也有影响。微滤膜的截流机理因其结构上的差异而不同。通过电镜观察微滤膜截流大体分为: 膜表面层截流和膜内部截流。其中膜表面层截流主要是靠机械作用、物理作用或吸附作用、桥架作用进行分离; 膜内部截流主要是靠膜的网络内部作用, 将微粒截留在膜内部而不是在膜的表面^[5]。

3.2 超滤膜的分离机理

超滤膜(UF)的分离机理为筛孔分离过程, 但膜表面的化学性质也是影响超滤分离的重要因素。即超滤过程中溶质的截留有在膜表面的机械截留(筛分)、在膜孔中停留而被除去(阻塞)、在膜表面及膜孔内的吸附(1次吸附)3种方式。

3.3 纳滤膜的分离机理

[收稿日期] 2006-03-16

[通讯作者] * 施东魁, Tel: (010) 66355841

纳滤膜(NF)为无孔膜,通常认为其传质机理为溶解—扩散方式。但NF膜大多为荷电膜,其对无机电解质的截留原理和基本特征^[3]

过程	膜类型	驱动力	截流组分
微滤(MF)	多孔膜	压差~ 0.1 MPa	0.02~ 10 μm 粒子
超滤(UF)	非对称膜	压差 0.1~ 1 MPa	10~ 100 μm
粒子纳滤(NF)	非对称膜、复合膜	压差 0.5~ 1.5 MPa	1 nm 以上溶质
反渗透(RO)	非对称膜、复合膜	压差 1~ 10 MPa	1~ 10 小分子溶质
渗析(DS)	非对称膜、离子交换膜	浓差	0.02 μm 截流电
渗析(ED)	离子交换膜	电位差	同名离子、大离子、水
渗透气化(PV)	均质膜、多孔膜、复合膜	压差、温差	难溶组分、难挥发物

不仅由化学势梯度的影响,同时也受到电势梯度的影响,即NF膜的行为与荷电性能以及溶质荷电状态和相互作用都有关系。

3.4 反渗透膜的分离机理

反渗透膜(RO)的选择透过性与组分在膜中的溶解、吸附和扩散有关,因而除与膜孔大小、结构有关外,还与膜的化

学、物理性质有密切关系,即与组分和膜之间的相互作用密切相关。由此可见,反渗透分离过程中化学因素起主导作用。

4 膜组件应用形式及其适用范围

工业上常用的膜组件有管式膜组件、中空纤维膜组件、板框式膜组件、卷式膜组件,其性能比较如表2所示。

表2 膜组件主要性能比较^[9]

组件类型	管式	板框式	中空纤维式	卷式
流动形态	湍流	层流	层流	湍流
抗污染性	非常好	好	差	中
膜清洗难易度	易	易	难	难
膜更换方式	膜或组件	膜	组件	组件
膜更换成本	低	中	较高	较高
对水质要求	低	较低	高	较高
预处理成本	低	低	高	高
能耗/通量	高	中	中	低
工程放大	易	难	中	中
料液预处理	不需要	需要	需要	需要
相对价格	高	高	低	低
优点	易清洗,无死角,适宜处理含固体较多的料液	保留体积小,能量消耗界与管式和螺旋式中间	保留体积小,单位体积中所含过滤面大,操作压力低	单位体积中所含过滤面积大,换新膜容易
缺点	保留体积大,单位体积中所含过滤面积较小,压力降大	死体积较大	料液需要处理,单根纤维坏时需要更换整个模块	料液需要处理,压力大,易污染,清洗困难

板式和管式膜多用于小批量生产,卷式和中空纤维组件由于填充密度高,易规模化生产,造价低,可大规模应用。

超滤系统可以采用间歇操作或连续操作。连续操作的优点是产品在系统中停留时间短,这对热敏或剪切力敏感的产品有利,主要用于大规模生产。主要缺点是在较高浓度下操作,故通量较低。间歇操作均通量较高,所需膜面积较小,装置简单,成本也较低,主要缺点是需要较大的贮槽。

5 膜分离技术存在的问题及解决方法^[7]

5.1 面临的问题

5.1.1 浓差极化 浓差极化是指分离过程中,料液在压力驱动下透过膜,溶质被截留,于是在膜与本体溶液界面或膜界面区域浓度越来越高,引起渗透压增大,在膜表面形成沉积或凝聚层,增加透过阻力,改变膜的分离特性,使膜发生溶胀或恶

化膜的性能,导致结晶析出,阻塞流道。这是一种可逆污染,可通过降低料液浓度或改善膜面附近料液侧的流体力学条件,如提高流速、采取湍流促进器和设计合理的流速结构等方法,来减少浓差极化的影响。^[8]

5.1.2 膜污染 膜污染是指处理物料中的微粒、胶体离子或溶质分子与膜发生物理化学相互作用或因浓度极化使某些溶质在膜表面或膜孔内吸附、沉积造成膜孔径变小或堵塞,使膜产生透过通量与分离特性的不可逆变化现象。由于膜污染是不可逆的,只有靠改进膜组件结构、性能或优化膜系统设计来减轻。

浓差极化和膜污染都能引起膜性能改变,使膜的实用性变坏,而膜污染是膜通量和分离性能下降的主要原因。两者密不可分,在很多情况下正是浓差极化才导致了膜污染。由

于浓差极化和膜污染是不可避免的,那么在膜分离过程中进行原位检测显得尤为重要,Jim C Chen^[9]等详细介绍了膜分离过程中进行原位检测技术,并介绍了在膜污染过程中相关的处理技术。

5.2 解决方法

5.2.1 使用复合膜 在膜上可涂一层聚乙烯醇,改善亲水性和膜表面的光滑度,提高产物渗透性,同时还可以避免膜污染。Zhang^[10]等用 piperazine 和 trimethylchloride 界面聚合的复合膜用于抗生素的分离,其分离效率可与商用纳滤膜媲美。

5.2.2 改变膜的表面极性 在膜制备时,改变膜的表面极性和电荷,常可减轻污染,也可将膜先用吸附力较强的溶质吸附。有报道采用 γ 射线辐射、嫁接的方法使膜表面改性^[11]。

5.2.3 应用无机材料膜 近几年开发的新型制膜材料,主要有陶瓷、玻璃和金属。目前国内处于试验阶段。无机材料膜突出优点是耐高温,耐溶剂性能好,不易老化,可再生性强,耐细菌和强度高。有报道制备了 γ -氧化铝复合膜,并在其表面形成硅烷层,改进了膜的截留性能。

5.2.4 过程处理 为提高膜分离的质量和效果,同时为工艺条件的选择和技术参数的确定提供合理、可靠的依据,应从以下几个方面考虑和分析影响分离效果的因素,包括对膜孔径的选择、pH 值的控制、操作条件的选择、操作方式的控制和对操作温度的选择等。

6 膜分离技术在医药生产中的应用^[12, 13]

目前膜技术日臻成熟,已开始应用于医药领域。如临床用于血透、血液净化、亲和过滤、肾透析等。在生物制药领域,该技术可用于抗生素和氨基酸的生产、发酵液和培养液的澄清、生物制品的灭菌与除热源等;也可用于多肽、蛋白质、酶、细胞、病毒等大分子的富集、浓缩和纯化。此外,该技术还可用于制备医药生产过程中的工艺用水、洗瓶水、口服液、注射液用水、纯水、超纯水、中药制剂等。随着国内膜技术的日臻成熟,为医药生产的提取、分离、浓缩、纯化一体化工程技术的解决提供了保证,对于提高医药生产企业的整体水平奠定了基础^[14]。

6.1 微滤的应用

微滤是目前应用得最广的一种膜滤技术,主要用于从液相或气相中截留微粒、细菌、污染物等以达到净化除菌目的^[14]。微滤膜具有材质薄、滤速快、吸附少、无介质脱落、不参与化学反应等特点。孔径为 0.6~0.8 μm 的微滤膜可用于气体的除菌和过滤,其中 0.45 μm 的微滤膜用的最多,常用于料液、水的净化处理,0.2 μm 的微滤膜可用于药液的除菌过滤。目前应用于微滤技术生产的西药品种有葡萄糖大输液、右旋糖酐注射液、维生素类注射液、硫酸庆大霉素注射液等。

6.2 超滤的应用

超滤是一种具有分子水平的薄膜过滤手段,它用特殊的超滤膜为分离介质,以膜两侧的压力差为推动力,将不同分子量的溶质进行选择分离。在生物合成药物中主要用于大分

子物质的分级分离和脱盐浓缩、小分子物质的纯化、医药生化制剂的去热原处理等^[14, 15]。

6.3 纳滤的应用

纳滤是近年发展起来的一种介于超滤与反渗透之间的膜过滤方法,可截流能通过超滤的溶质,而让不能通过反渗透膜的溶质通过,填补了由超滤与反渗透留下的空白^[16]。在制药行业中,纳滤膜可应用于抗生素、维生素、氨基酸、酶等发酵液的澄清除菌过滤、蛋白剔除、分离与纯化;6-APA、7-APA、7-ADCA 及其他半合成抗生素的脱盐浓缩;中成药、保健品口服液的澄清除菌过滤,从母液中回收有效成分^[17]。

6.4 反渗透应用

反渗透也是一种以压力差为动力的膜过滤过程,其功能是截流离子物质而仅通过溶剂。在医药方面主要用于药品的浓缩、脱盐、工艺用水、制剂用水、洗涤用水、注射用水、无菌水之制备^[18]。

随着膜分离技术的发展,还出现了一些新技术,如高效剪切流过滤(HPIFF)。HPIFF^[19, 20]是一种纯化蛋白质和核苷酸的新技术。其充分利用了生物分子间尺寸和电荷差异的二维纯化技术。因此,高效剪切流过滤可以分离相同分子量的生物分子,甚至可能截留分子量小的生物分子,而让分子量大的生物分子透过膜。由于膜所固有的特点——结合能力不受流速的影响,膜色谱法也得到了很好的发展^[19]。

7 结语和展望

膜分离已经成为生物技术工程中不可缺少的一部分。发酵培养基的灭菌过滤、缓冲剂的纯化和蛋白质产品的制备都经常应用膜分离技术^[20]。膜分离技术已成为确保现代生物制品纯度、安全和效用的基本技术^[21]。在提高产品纯度、收率、减低能耗和处理时间、工艺改进等方面已表现出巨大的潜力和应用价值。

膜分离技术是对传统分离技术的一次革命,得到了世界各国的普遍重视并已发展成为重要的产业。目前,世界上膜分离技术产品的年销售额约为 50 亿美元,年增长率为 8%~15%。国内膜技术产品的年销售额约为 10~15 亿人民币,年均增长率约 15%,远远超过世界和国内 GDP 的增长速度,因此,膜分离技术具有巨大的发展潜力和应用空间^[22],随着医药生产和研究的不断深入,膜分离技术必将为社会带来巨大的经济效益和社会效益。

[参考文献]

- [1] 严希廉.膜分离技术及其在生物工程中的应用.中国医药工业杂志,1995,26(10):472.
- [2] 郝常明,黄雪菊.膜分离技术及其在医药生产中的应用.医药工程设计杂志,2004,25(2):1.
- [3] 陆宇照,傅悦,扬祖荣.膜分离技术在中药提取分离中的应用.云南中医中药杂志,2004,25(2):46.
- [4] 丛竹风,高新贞,何伟.膜分离技术及其在中药现代研究中的应用.齐鲁药事,2004,23(10):31.
- [5] 徐波,王丽萍.膜分离技术及其在现代中药制剂中的应用研

- 究. 天津药学, 2005, 17(3): 64.
- [6] 李杰妹, 周培艳, 王亚卿. 应用膜分离技术改进林可霉素提炼工艺. 化工学报, 2005, 56(4): 738.
- [7] 谢全灵, 何旭敏, 夏海平. 膜分离技术在制药工业中的应用. 膜科学与技术, 2003, 23(4): 180.
- [8] Bacchin P, Amiar P, Sanchez V. Model for colloidal fouling of membrane. Alch E J, 1995, 41(2): 363.
- [9] Jim C Chen, Qilin Li. Menachem Elimelech Insitu monitoring techniques for concentration polarization and fouling phenomena in membrane filtration. Adv Colloid Interface Sci, 2004, 107: 83.
- [10] Zhang W, He G, Gao P, et al. Development and characterization of composite nanofiltration membranes and their application in concentration of antibiotics. Sep Purif Technol, 2003, 30: 27.
- [11] Shim J K, Na H S, Lee Y M, et al. Surface modification of polypropylene membranes by ray induced graft copolymerization and their solute permeation characteristics. J Membr Sci, 2001, 190(2): 215.
- [12] 顾觉奋. 膜分离技术在微生物制药中的应用. 中国抗生素杂志, 2005, 30(1): 26.
- [13] 彭银仙, 蔡国兴, 顾香玉. 膜分离浓缩芦荟原汁. 生物技术, 2003, 13(5): 35.
- [14] Van Reis R, Zydney A. Membrane separations in biotechnology. Curr Opin Biotechnol, 2001, 12: 208.
- [15] 乔向利, 陈士明, 平郑骅, 等. 超滤膜分离技术在中药生产中的应用. 上海化工, 2000, 16: 13.
- [16] 何毅, 李光明, 苏鹤祥, 等. 纳滤膜分离技术的研究进展. 过滤与分离, 2003, 13(3): 5.
- [17] 王晓琳, 张澄洪, 赵杰. 纳滤膜的分离机理及其在食品和医药行业中的应用. 膜科学与技术, 2000, 20(1): 29.
- [18] Christy C, Vermant S. The state of the art of filtration in recovery processes for biopharmaceutical production. Desalination, 2000, 147: 1.
- [19] Van Reis R, Brake JM, Charkoudian J, et al. High performance tangential flow filtration using charged membranes. J Membr Sci, 1999, 159: 133.
- [20] Zydney A L, Van Reis R. High performance tangential flow filtration. In Membrane Separations in Biotechnology, 2nd ed. Wang W K. New York: Marcel Dekker, 2001: 277.
- [21] Zeng X, Ruckenstein E. Membrane chromatography: preparation and applications to protein separation. Biotechnol Prog, 2000, 15: 1003.
- [22] 郭立玮, 金万勤, 彭国平, 等. 21 世纪的植物药深加工现代技术—膜分离. 南京中医药大学学报, 2000, 16(2): 65.

Membrane separation technique and its application in research and medicine production

SHI Dong-kui¹, HU Chun-mei²

(1. College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100101, China;

2. Institute of Pharmacology & Toxicology, Academy of military of medical, Beijing 100850, China)

[Abstract] The membrane separation is a new practical technique with wide applications. This paper introduces the course of its development, theorem and feature, and the usage of its module. Its application in the research and production is reviewed. Its existent questions in the applications presently are analyzed and the relevant resolvents are brought forward.

[Key words] Membrane separation; medicine production; application

[责任编辑 鲍雷]

封面图片简介

茄科植物莨菪 *Hyoscyamus niger* L.。一年或二年生草本,高可达1米,全体被有黏性腺毛和柔毛;基生叶常丛生成莲座状,茎生叶互生,基部半抱茎,叶片长圆形,边缘羽状深裂或浅裂;花单生叶腋,常于茎端密集,花冠漏斗状,黄绿色,具紫色脉纹,雄蕊5,不等长,花药深紫色;蒴果藏于宿萼内,卵球形,成熟时盖裂;种子细小,扁卵形或扁肾形,表面具细密隆起的网状纹理。花期6~7月,果期8~9月。莨菪常生于林边、田野、路旁等处,有少量栽培。主要分布于河北、河南、内蒙古及东北、西北诸省区。

莨菪种子入药为中药天仙子,始载于《神农本草经》,原名莨菪子,列入下品。李时珍释其名谓:“其子服之,令人狂狼放宕,故名”。天仙子味苦、辛,性温,有大毒。功能解痉止痛、安神定喘,用于胃痉挛疼痛、喘咳、癲狂。天仙子主要含莨菪碱和东莨菪碱,均系抗胆碱药。

(北京大学药学院 陈虎彪)