

# 膜分离技术在医药、食品工业中的应用

薛德明

(国家海洋局第二海洋研究所, 杭州 310012)

**提要** 本文较系统地介绍了膜分离技术在医药、食品工业中的应用进展情况。业已表明,采用膜分离技术取代传统旧工艺正在医药用水净化及制备、原料药生产、生化制药过程、精制及浓缩中草药制剂、保健滋补品和饮料食品工业领域发生一场深刻的技术变革,显示出较大的优越性,取得了很好的社会效益和经济效益。可以相信,随着这项高新科学技术进一步地迅速发展和普及,在各行各业日新月异的技术进步和激烈的市场竞争形势下,今后,膜分离技术将在我国医药和食品、饮料工业中发挥更大作用。

**关键词** 膜分离技术;电渗析;反渗透;超滤;微孔过滤;海洋药物。

用天然或人工合成的高分子薄膜以外界能量或化学位差为推动力对双组分或多组分的溶质和溶剂进行分离、分级、提纯和浓缩的过程称之为膜分离技术。

膜分离过程具有在常温、无相变的条件下实现物质分离和可利用低品位原料以及不产生污染的特点,因此,是一项高效、节能的新技术。

随着各种性能优良的分离膜及其器件的研制成功,膜分离技术的应用范围逐渐扩大。现在已发展成一门高新技术产业,在国民经济和国防建设中发挥着重要作用。其中在医药、饮料和食品科学中得到了广泛的应用,在海洋药物的提取和研制中也开始发挥作用。

膜分离技术在医药、饮料、食品领域的应用不仅依据其膜类型的不同而多样化,而且可利用多种膜类型组成的不同组合工艺集中发挥膜过程的优势而显示其颇具吸引力的效益。

本文仅列举数例简单介绍膜分离方法在该领域几个方面的应用。

## 制药及医疗用水的制备

众所周知,医药及医疗用水质量直接关系到人的健康甚至生命。使用质量不合格的水往往是造成医疗事故的重要原因之一。

制药和医疗用水分为4类。普通水,一般指自来水或井水,不能用于制剂。将普通水经过除盐和软化得到精制水,可用于制剂和配制试剂,但不能作注射用水。将精制水进行灭菌得到无菌精制水,可用于外用制剂或眼药水的配制,但因其含热源,故亦不能作注射用

水。注射用水除了必须符合精制水的标准外,还需进一步除热源。

传统的无菌精制水的制备方法是蒸馏法。为了确保和提高无菌精制水的水质以及稳妥而经济的运行,实践经验表明,对于进入蒸馏水机的原水质,都要求预先除盐,使其电阻率达到0.5兆欧以上,否则产品水质难以保障,蒸馏水机的效率和使用寿命也将受到严重影响。这就需要采用膜分离技术。

### 1. 精制水制备

迄今常用工艺流程主要的有:

1)原水→预处理→电渗析除盐→复床→混床→精制水;2)原水→预处理→反渗透除盐→复床→混床→精制水。

这些流程的优点是:

a、由于电渗析或反渗透装置的除盐率一般稳定保持在90%以上,因而其后的离子交换树脂的负荷减轻到原来的1/10,从而延长树脂再生周期10倍以上,或者增加树脂的产水量10倍以上。这样可使相应的设备小型化,节省投资和树脂的再生费用;

b、产品水质稳定;

c、设备运行稳妥,操作简便;

d、减轻环境污染。

这种工艺流程已在很多制药厂和医院药剂科推广应用,受到用户欢迎。

### 2. 无菌精制水的制备

目前制备无菌精制水的工艺流程大体上有:

(1)原水→预处理→电渗析→离子交换→蒸馏水机→产品水;(2)原水预处理→离子交换→微孔过滤或超滤→产品水;(3)

原水 → 预处理 → 反渗透 → 产品水。

采用反渗透技术不仅能除去可溶性的金属盐,而且能除去有机物、细菌、胶体微粒和热源。

目前许多国家公认用反渗透法生产的精制水可以用于医药容器、器具的清洗,注射用容器的首次洗净以及临床检查用水。美国在1975年的药典中进一步确认反渗透法生产的精制水可以用作注射用水。

我国现行药典沿未确认这种方法,但国内已有不少单位开始试用反渗透法制备大输液配制用水和注射用水。

### 3、人工肾透析用水的制备

采用原水预处理 → 电渗析或反渗透除盐工艺,除盐率在95%以上。反渗透还可除去胶体、有机物、细菌、病毒和微粒,产品水可直接进入血液。经上海、杭州及全国近千家医院临床使用,疗效显著。该机已经定型并商品化。

### 4、滋补保健药品用水制备

杭州中药二厂生产的双宝素口服液的配制用水采用如下流程制备:

原水(自来水) → 预处理 → 电渗析 → 离子交换 → 超滤 → 用水点

该流程一次达到除盐、除微粒、除胶体、除细菌的目的。水质符合口服液水质标准。制水成本较蒸馏法大幅度降低。

矿泉水的净化亦可采用膜分离过程。

### 在制药工艺过程中的应用

#### 1、去除微粒

微粒对人体的危害已越来越引起人们的重视。根据不断增长的临床资料,认为微粒具有化学活性,进入血管内至少会造成微血管阻塞、刺激局部发炎、变态反应、过敏反应、热源反应或无菌溃疡等病理变化。石棉微粒被认为是严重的致癌物质。而多种药物由于配伍关系又会增加药液中的微粒数。例如,据统计,在一升葡萄糖注射液中大于 $5\mu$ 的粒子为67—229个,加入KCl后则增加到500个左右,再加多种维生素后,粒子数可增加到

1490—2909个。随着这些不溶性粒子的增加,会增大栓塞的几率,损害心肌、肝、肾等器官。

为了保证药物的内在质量,许多国家在药典中规定了微粒物质的限度。如1973年版的英国药典中规定,注射液每毫克药液中大于 $2\mu\text{m}$ 的粒子不得超过100个,美国药典(第19卷)第一部增刊(1975年7月发表)中规定,每毫升中等于或大于 $10\mu\text{m}$ 的微粒不得超过50个,等于或大于 $25\mu\text{m}$ 的颗粒不得超过5个。要达到如此高的要求,通常的过滤技术是难以实现的,必须采用微孔滤膜过滤技术。

在制剂中微孔滤膜可用于两个方面:

(1)在生产过程中对药物本身及冲洗用水进行过滤;(2)对输液进行终端过滤,即在药液输入人体之前再进行过滤;

#### 2、除菌

采用微孔滤膜对药液除菌过滤其优点是:

(1)不改变药物的原有性质,特别适用于热敏性药物过滤,例如,ATP、辅酶A、细胞色素C、胰岛素、人体转移因子、激素、血清蛋白、丙种球蛋白等贵重血液制品及组织培养用的培养基等,这些药物不能用热压法灭菌;(2)可截留菌体和热源;(3)易于机械化和自动化生产。

微孔滤膜还广泛应用于临床诊断和化验方面。

#### 3、在生物制药工业中的应用

由于膜分离过程无相变、能保持滤液pH值等,因而在生物制药工业中逐渐取代原有的传统工艺,已广泛应用于酶制剂、疫苗、药物、基因生物制品的分离、纯化和浓缩。迄今进行生产或研究的已有诸多报道。例如,提取人体生长激素<sup>[1]</sup>、浓缩人血清蛋白、浓缩钩端螺旋体菌苗<sup>[2]</sup>、精制霍乱外毒素<sup>[3]</sup>、浓缩尿激酶、纯化人 $\alpha$ -干扰素和胸腺素等。其中一个较典型的流程是用超滤法提取人体生长激素(HGH),如图1所示。

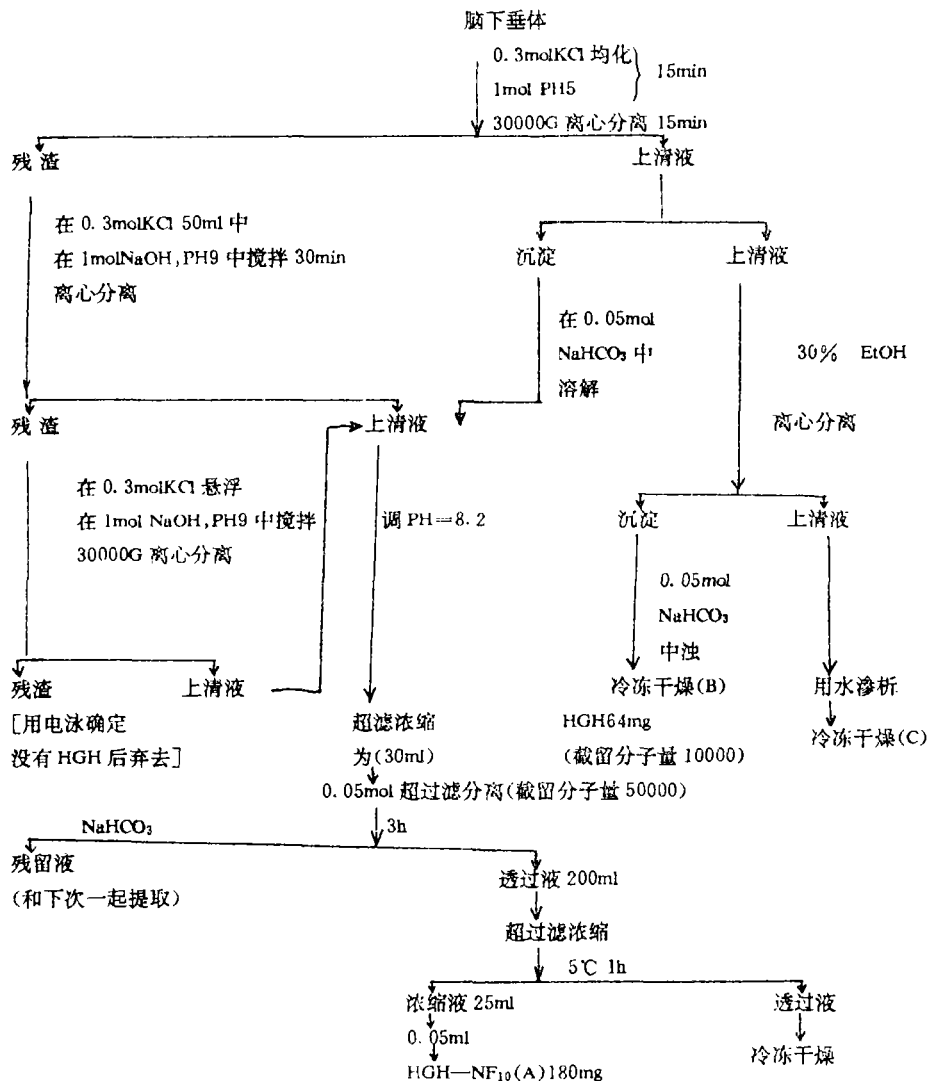


图 1. 膜法提取 GHG 工艺流程

#### 4. 精制、浓缩中草药制剂

研究表明,中草药的有效成分主要是分子量 1000 以下的物质。但在中草药的煎煮液中存在大量的鞣质、蛋白、淀粉等大分子物以及许多微粒、亚微粒及絮状杂质。它们无药效作用。而煎煮液基本上是胶体溶液,粘度大,难于用一般的沉降、过滤方法将这些无用的物质去除。现在可用微孔滤膜有效地去除煎煮液中微细杂质获得透明度好的产品。

制取中草药针剂目前国内大都采用水醇法、石硫法、改良明胶法和渗析法等传统工艺。存在的问题是药液经反复浓缩转溶受热

破坏了大量的有效成份,增加了杂质,有的甚至超过了国家药典标准,澄清度和稳定度也未解决。而且生产周期长,增加了细菌污染的机会。

采用超滤或反渗透技术可解决上述问题。其基本流程是:煮提→预处理→超滤或反渗透→灌装灭菌。

其主要技术特点是:

(1)由于去除了鞣质等杂质,明显地提高了针剂的澄清度和稳定性。有的产品可存放 5yr;

(2)由于提取和分离浓缩时不发生相变化,在常温下操作,因而有利于保留原配方

中的有效成分,有利于保存中药的生物活性和理化稳定性;

(3)简化了工艺流程,缩短了生产周期;

(4)由于制剂有效成份的可测含量较传统方法高,故节省原料和溶剂,降低能耗。例如,对复方丹参注射液采用两种不同生产工艺,对其比较见表1:

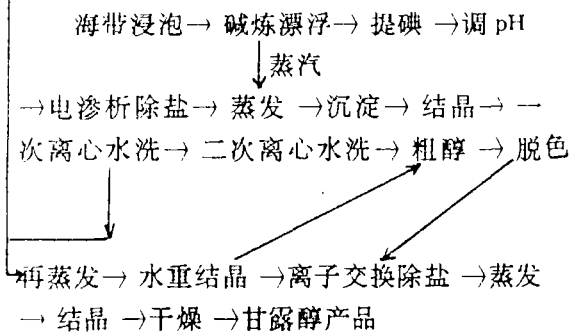
表1 两种复方丹参注射液生产工艺比较

工艺	生产周期 (天)	乙醇耗量 乙醚耗量	有效成份含量 (紫外光密度值)
水解法	12-30	5-6倍配剂量	0.8-1.2
超滤法	2-3	不用	1.8-2.4

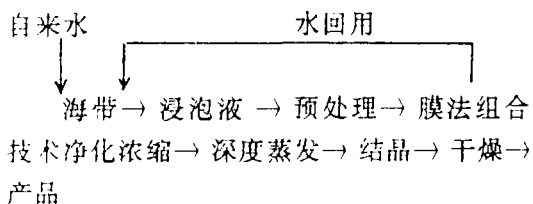
### 5、制取海洋药物甘露醇

从海带中提取甘露醇的传统工艺流程

是:



该流程工艺不仅复杂,而且耗能大。由于该工艺是靠蒸发浓缩得到产品。海带浸泡液中的甘露醇浓度在1%左右,必须浓缩到15%以上才能使甘露醇结晶析出。据统计,每生产1吨甘露醇大约需耗蒸汽60吨。现在每吨蒸汽价格在50-60元左右,故甘露醇生产成本高。另一方面,该工艺得率也较低。采用膜法工艺制取甘露醇可以克服上述弊端。其基本工艺流程是:



在该工艺流程中,海带浸泡液的净化是

关键和前提。采用净化专利技术<sup>[5]</sup>成功地解决了这一技术难关,经净化处理后海带浸泡液FI≤4,这比自来水洁净得多。

该膜法组合新工艺已经通过了中试鉴定,运行结果表明,它具有如下突出优越性:

(1)节省水、电和蒸汽耗量。降低生产成本。水的重复利用率可达90%,降低电耗三分之一,降低蒸汽耗量三分之二以上;

(2)提高产品得率1%以上;

(3)经济效益显著。对于一个年产500吨甘露醇规模的企业,年纯增经济收入200万元以上,一年内可回收技术改造费用;

(4)减轻劳动强度,改善生产环境。

### 在保健滋补药物及饮料食品方面的应用

#### 1、制备人参蜂王浆

人参蜂王浆是我国重要的出口创汇滋补药物。传统上一直采用冷冻静置过滤工艺,生产周期长、效率低、成本高。例如传统工艺由人参渗滤液制备人参酞剂需冷冻静置19d。采用超滤膜处理仅需几个小时。超滤的作用是除去渗滤液中引起浑浊的胶体物,其透过液就是符合生产要求的人参酞剂。人参蜂王浆的主要营养成分是人参皂甙,对超滤酞剂,人参渗滤液和原工艺制取的酞剂中人参拒甙含量的测定结果进行统计检验表明无显著性差异(置信系数0.05)。但是新工艺省去了19d的冷冻静置过滤过程,提高了生产效率,节约了能源,降低了生产成本。

#### 2、制造速溶茶及速溶茶食品

茶叶被誉为世界三大饮料之一。我国是茶叶的故乡,饮茶文化的发源地和摇篮。我国有记载的饮茶历史已有千年。现代医药研究表明,茶叶有抗衰老、抗癌、抗辅射及降低脂肪、胆固醇、助消化增食欲、抑制痢疾、伤寒等病菌,预防糖尿病、白内障等多种保健功能。为适应现代化高节奏、高消费的需要,国外某些工业发达国家先后开发了罐装茶和速溶茶。国内六十年代曾试生产过速溶茶。但由于当时采用减压浓缩工艺或薄膜蒸发等技术对茶叶进行加热浓缩,不仅耗能大,而且茶

《中国海洋药物》杂志1994年第1期(总第49期)

叶中的有效成份几乎损失殆尽。

采用膜法分离技术生产速溶茶及其系列

产品可以获得满意效果,其工艺流程如图 2 所示。

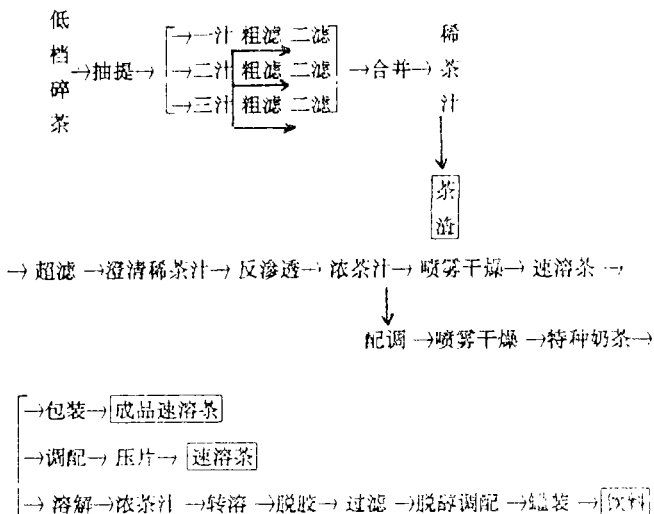


图 2.膜法生产速溶茶及其系列产品工艺流程图

产品质量检测表明,其常规成份及挥发性芳香物质得到了较好保留;对产品进行理化卫

生试验结果表明,均达到国家规定指标要求。采用膜分离法经济效益显著,如表 2 所示:

表 2: 用膜分离技术提取速溶茶成本效益览表

项目	原料用速溶茶	冲饮速浓茶
包装	1Kg/袋	5 克/瓶 50 克/瓶
出厂价	100 元	1.5 元 15 元
耗原料茶叶	1Kg	25g 250g
合费用	20 元	0.25 元 2.5 元
包装水电工资商标等费用*	20 元	0.55 元 4.10 元
单位毛利	60 元/Kg	0.70 元/瓶 8.40 元/瓶
每班八小时投茶叶 20—30Kg 得速溶粉 6Kg		
合毛利	360 元	840 元 1000 元

\* 按出厂价 20% 计。

另外,还可以用速溶茶开发其系列产品,例如,冲饮速溶茶、速溶奶茶、奶茶片及汽水等速溶茶食品。

### 3. 提取甜菊甙

提取甜菊甙传统的工艺是:干叶浸泡→板框压滤→絮凝→板框压滤→树脂吸附→乙醇解吸→离子交换→除盐脱色

↓  
减压蒸馏回收乙醇  
→过滤→薄膜蒸发→薄膜蒸发→喷雾干燥

《中国海洋药物》杂志 1994 年第 1 期(总第 49 期)

→ 产品

该工艺存在的主要问题是树脂再生烦琐,耗能大,成本高,且产品色泽差,有时易焦化。

甜菊甙系由配基甜菊醇和 3 个分子的葡萄糖组成的配糖体,为大分子化合物,可采用膜法组合工艺进行提取生产,其基本工艺流程是:

水回用干叶浸泡→预处理→超滤→电渗析加离子交换除盐→超滤→反渗透浓缩→

喷雾干燥→成品

该流程的优点是：

(1) 节能、降低生产成本，例如某年产 300 吨规模的厂运行 1yr 后，其经济效益对比见表 3：

表 3. 薄膜蒸发和反渗透浓缩生产成本对比

项目	薄膜蒸发	反渗透浓缩
耗煤(元/d)	210	60
耗电(元/d)	7.2	4.4
反渗透膜折旧(元/d)		5
总成本(元/d)	217.2	69.4
(元/d)	65160	20820

由表可见，膜法组合工艺生产成本不到常规工艺的三分之一。

(2) 克服了热蒸发引起的色度加深和焦化现象，避免了某些营养成分的热分解，除去了胶体和微粒，保持了产品的香、味、鲜度，提高了产品纯度和质量；

(3) 提高了水的重复利用率；

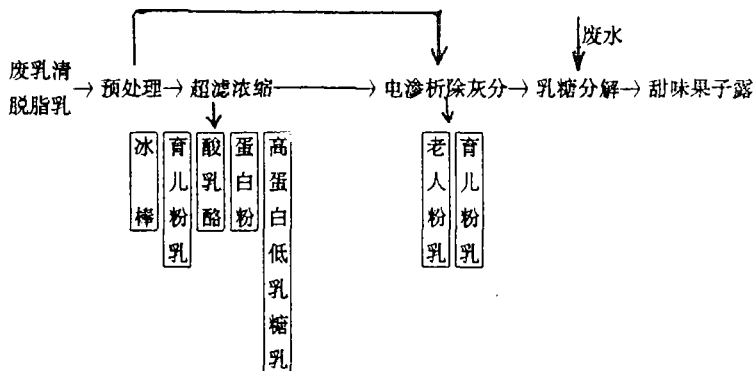
(4) 改善了劳动条件。

#### 4、净化果汁(酒)

用膜分离技术可以对果汁、果酒命名如猕猴桃汁(酒)、梨汁(酒)、葡萄汁(酒)、苹果汁及不同香型低度白酒进行净化，以除去果汁饮料或饮料酒中的果胶、细菌、蛋白、高级棕榈酸脂絮凝物等，引起沉淀的物质。试验结果表明，经合适截留分子量的正如滤膜处理后的果汁(酒)色泽自然、清亮透明、果香和酒香保持完好。对若其中的营养物质 Vc、可溶性固形物、酸度、矿物质和糖份保留 90% 以上。其中氨基酸基本无损失。超滤处理后的不同香型的低度白酒经冷冻存放考核无失光现象，而且还有一定程度的催陈作用，口感更加醇厚。

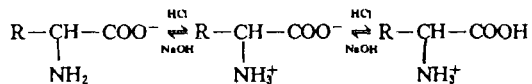
#### 5、乳清及脱脂乳除盐<sup>[6]</sup>

采用超滤—电渗析法可制取多种产品。其基本工艺流程是：



#### 6、分离氨基酸

氨基酸在不同的 pH 环境呈不同存在形式：



将含氨基酸溶液的 pH 值调到该氨基酸的等电点，利用离子交换膜电渗析技术可除去其中的无机电解质离子，达到净化的目标。

另外，还可以利用不同氨基酸等电点的差异，采用膜分离技术进行多种氨基酸的彼此分离。

总之，膜分离技术在医药、饮料、食品工业中的应用是相当广泛的，不少已达到工业化生产。我国已

将膜分离技术在医药中的应用列为“八五”重点科技改善项目。我们深信这项高新技术在促进我国海洋药物科研和生产中必定会产生深远影响。

#### 参考文献

[1] Lewis, U. J et al, Endocrinology, 1969, 84, 325  
 [2] 杨耀, 等 水处理技术 1984, 10(5), 50  
 [3] Ohtomo, N, et al, Proc. 9th Joint Conference, US Japan Co-operative Medical Science Program, cholera panel (1973).  
 [4] Xue Dening, et al, Proceedings of Sino-Japanese Symposium on ion exchange & adsorption & electrodiatysis 229-233 (1990)  
 [5] 薛德明, 等. 中国发明专利 90100214.3 (1991)  
 [6] 平冈康伸. 日本海水学会志 1988, 42, (4)