



膜分离技术在医药科研工作中的应用

杭州华东医药集团有限公司 王新华 胡凯 方国林 蒋芳萍

目前,膜分离技术(MST)是现代最新制备分离技术之一,已在制药行业,特别是生物工程领域有了广泛的应用,在除热原,无机盐,浓缩分离蛋白质,酶,多糖等方面有其独特的优势。膜分离在物质分离过程中不涉及相变化,无二次污染,操作方便,维修费用低,是现代分离技术中一种效率较高的分离手段。同样,膜分离在中药现代化研究中起非常重要的作用,我们课题组在新药研究与开发的过程中摸索利用膜分离技术作了许多尝试,如利用微滤、透析和超滤膜制备羟乙基淀粉,利用微滤和纳滤膜处理黄酮类中药提取物ZBF,利用微滤和超滤提取虫草多糖等,对其原理,性能以及应用上应注意的问题有了一些了解,与大家进行共同研究探讨。

膜分离过程实质上是物质被透过或被截留于膜的过程,近似于筛分过程。根据膜的孔径和功能,可大致分为:

1. 微滤 孔径 0.04 - 10 μ m, 低压(0.1 - 0.5MPa), 可分离胶体粒子和悬浮微粒;
2. 超滤 孔径 0.001 - 0.1 μ m, 切割分子量 1000 - 100000, 中压(0.2 - 1MPa), 又有平板式、管式、卷式和中空纤维式之分;
3. 纳滤 孔径 0.0001 - 0.001 μ m, 切割分子量 200 - 1000;
4. 透析 以浓度差为推动力, 在渗透中既有溶剂产生流动, 又有溶质产生流动的过程, 用于从溶液中除去低分子量物质;
5. 反渗透 以高分子透过性薄膜为分离介质, 压力在 1 - 10MPa, 在超过溶液渗透压

的情况下,同时使溶质和不溶物阻截在膜前。

在膜的选择上很重要,要根据分离物的性能

以下主要介绍微滤、超滤和透析在羟乙基淀粉制备,纳滤在黄酮类化合物精制方面的一些应用。

一、超滤在羟乙基淀粉纯化上的应用

羟乙基淀粉在医疗上可用作代血浆,合成过程中产生乙二醇、氯化钠等小分子,在制剂中则要除去这些小分子。应用超滤技术可以有效的完成这一要求。在脱色过程中有大量的微粒状态的活性炭要除去,我们采用 0.2 - 3 μ m 范围的微孔滤膜,0.3MPa 压力,选用筒式过滤器进行压滤,能有效地除去活性炭,效果比真空抽滤要提高 2 ~ 5 倍,而常规抽滤无法截留微粒活性炭。

根据物料的粘性、分子量的大小、设备清洗以及无菌的要求,我们采用合适截留分子量的内压中空纤维式膜。中空纤维膜可以切割物粒的分子量范围为 6000 ~ 100000, PH 要求在 2 ~ 13, 使用温度 5 ~ 45 $^{\circ}$ C, 压力小于 0.3MPa。经试验发现,以间歇加水方式洗涤的效果比连续加水方式洗涤的效果要好。加水的量控制在浓缩液体积的 6 ~ 10 倍左右。浓缩液中干物质含量一般为 14%。

GPC 高效液相色谱监控超滤后,小分子峰基本消失,并且,羟乙基淀粉分子量的分布系数减小,分子量更集中分布于级数较大的部分,重均分子量大幅度提高,与标准品基本接近。可见,超滤可以对分子量进行选择,截

留所需要的部分,除去小分子以得到大分子的羟乙基淀粉。

为得到纯净的羟乙基淀粉,对羟乙基淀粉制剂进行透析处理,可选用某种型号的进口透析膜,组装一套连续透析装置,一般经过 60 小时左右的透析,小分子可作全除去。

二、微滤、纳滤在分离黄酮类中药提取物 ZBF 上的应用

黄酮类化合物在治疗心脑血管疾病方面有较好的效果,如银杏黄酮、葛根黄酮等。由于粗提物中含有很多杂质要除去,使从某植物中提取出的有效成分总黄酮达到二类新药纯度要求,我们使用无机陶瓷膜分离设备,无机陶瓷膜耐酸耐碱耐热耐压,单根柱内有 19 个小通道,内表面积为 0.22 平方米,规格用 0.2 μ m,对物料要求低,使用范围广,操作方便,且容易清洗,主件陶瓷膜可以在高温下烘烤。以前我们用板框式压滤机过滤,操作比较复杂,特别是换膜更麻烦。相对比较而言,无机陶瓷膜分离设备比同面积的板框式压滤机效率至少要提高 3 倍以上。

为了除去提取时使用的大量乙醇,采用了纳滤的方法。纳滤膜采用美国 HYDROSEP 公司制造的产品 HS - BW - 2540F*,其最高耐温 50 $^{\circ}$ C,PH 范围在 1 - 11,最大耐压 0.6MPa,其设计处理量为 2.65 立方米/天。

三、超滤在提取虫草多糖的应用

我们对虫草菌粉水提取液,经处理后,用 DEAE sepharose fast flow 凝胶柱层析,得虫草多糖精品,产率 3.48%。采用硫酸-苯酚测定虫草多糖最大吸收波长 $\lambda_{\max} = 493\text{nm}$,凝胶过滤法测得其平均分子量。根据平均分子量,我们选择两种截留膜,对由虫草发酵滤液提取的粗多糖,可以提纯度虫草多糖,我们去年上半年在浙江大学进行了试验,达到了预期目的,虫草多糖纯度可由原来的 50% 提高到 90% 左右。据同行介绍,多糖一类在国际

市场上价格为 2 万元/公斤。因此,利用超滤技术从虫草发酵液中提取高纯度虫草多糖具有工业化的价值。

超滤是一种物理过程,不会改变产品的性能和活性,与离心和层析相比,有处理量大,时间短,容易线性放大,且样品残留小,收率高,对于分子量差别较大的产品,分离效果好,操作简便,容易掌握,通用性较强。但在使用膜分离设备以前应注意以下问题:

1. 超滤膜虽然可以根据分子量的大小分离浓缩多糖,蛋白质等大分子物质,但对各种型号的超滤膜,并不是低于其截留分子量的分子就可以完全透过,而大于其截留分子量的分子就全部被截留。不同牌号的膜切割分子量的敏锐性不同,要根据实际情况加以选择;

2. 如果要分离的两种产品的分子量相差不到 5 倍,则无法用超滤进行分离,应选择层析等其他方法;

3. 超滤过程是借助一定的压力实现的。压力的大小与膜的通量有直接的关系,压力越大,通量越大,反之越小。但由于超滤膜对压力的承受能力不是无限的,故不能为追求速度而使用过大的压力。一般超滤膜的压力适用范围在 0.1 ~ 1MPa,但不同厂家,不同型号的膜有不同的适压范围,要根据具体情况决定压力的大小;

对于如羟乙基淀粉这样的大分子物质,随液体浓度的增加,其粘性增加,膜通量会随之下降。加水后,膜通量会恢复;

5. 在超滤和纳滤设备中,往往会存在一些“死角”。这是一些空腔,液体贮留在其中,不进入回流,要注意及时清理这些死角,以免影响洗涤效果。在超滤或纳滤过程结束时,会有一部分液体残留在设备的管道中,其体积有时不可忽视的,应该用真空吸出或替代

(下转第 43 页)

认真开展大检查的同时,积极探索在新形势下药品市场监管新方法、新机制,努力使医疗机构用药管理步入制度化、规范化、科学化轨道,总结出许多值得借鉴的做法和经验。在规范药品供应渠道上,有“委托代购制”和“配送供应制”。莆田市药品监督管理局在华亭镇、忠门镇进行农村药品“二规一统”(即规范卫生院、卫生所药品管理,实行统一委托代购药品)管理试点。对没有设立药品经营批发网点的乡镇,农村卫生所、个体诊所所需的药品,由符合条件,经药品监督管理局审批同意的卫生院统一委托代购配送。他们将在试点取得成功经验的基础上,逐步在全市推广,以促进医疗机构药品质量管理上新台阶。永春县药品监管局始终将规范药品进货渠道作为该县药品监管的工作主线,积极协助当地医药公司推行农村市场配送供应营销制度,引导医药批发商业合法渠道送药下乡,抢占农村药品市场,探索出一条切实可行的企业营销新模拟,使该县合法医药商业供药占有率达 99%,保障了农民用药安全有效。在实施科学监管上,永定县药品监管局开发应用“药品监督管理系统”软件,在 39 家药品零售企业中推广使用,实现对监管对象药品流通全

过程的有效监督。屏南县药品监管局为切实解决农村药品的终端监管问题,在县政府及计生等有关部门的大力支持下,采取聘请计生人员为兼职药品监督员、联络员的办法,初步建立了县、乡、村三级药品监管网络,消除了边远地区监管空白点,为当地群众营造一片安全用药的净土。

据统计,此次大检查全省共出动检查人员 17235 人次,检查药品经营使用单位 17567 家,其中药品批发企业 146 家,零售企业 1659 家,基层医疗机构 15762 家;检查药品(医疗器械)249.75 万种次,抽验 4204 种次;立案查处违法案件 2127 件,案值 195.45 万元,移送公安机关案件 3 件;查出不合格药品 15777 种次,标值 34.9 万元,没收药品价值 88.56 万元,罚没款 196.62 万元。大检查促进了福建省农村药品市场监管新模式的形成,营造了药品监管的社会氛围,建立了部门联合打假机制,树立了药监队伍新形象,推动了药品市场整规工作向纵深发展。据悉,下一步,该局将结合《药品管理法实施条例》宣传活动,继续整顿和规范药品市场经济秩序,加强农村药品市场日常监管,坚决取缔医药贩,严厉打击无证经营、制售假劣药品等违法行为。

(上接第 45 页)

液顶出的办法将其收集起来,否则会影响收率。

超滤膜的材料为合成聚合物,如,聚砜类。应根据实际情况选择合适的保养方法:

1. 膜对弱酸、弱碱都有一定的耐受性,故可用弱酸、弱碱对设备进行清洗。清洗时,NaOH 溶液浓度应控制在 0.5% 以下,HCl 溶液浓度也应在 0.5% 以下。酸、碱处理后,要用纯水清洗至排出液 PH 值为 7 左右。这样可清除膜表面的残留物、细菌、胶体。若膜孔堵塞,通量下降,可用反冲的方式进行清洗,

即,用纯水由超滤液出口进入超滤组件,由浓液口排出,压力不超过 0.1MPa;

2. 设备长期不用时,可配 2% 戊二醛和 5% 甘油的水溶液注满超滤组件,一般情况下,可用纯水注满组件,但要注意定期换水。

膜的材料多种多样,以上只是聚砜类膜材适用的养护方法。在实际情况中,要根据具体情况来确定合适的适用和设备养护方法,以发挥膜分离的优势,延长设备的使用期。