

膜分离技术在低分子糖类辅料制备中的应用

刘鲁杰^{1,2,3}, 王刚^{1,2}, 赵黎明^{*2}, 黄世慧³, 秦建国^{1,3}, 凌芳³

(1. 国药集团化学试剂有限公司, 上海 200002; 2. 华东理工大学 a. 生物工程学院,

b. 生物反应器工程国家重点实验室, 上海 200237; 3. 上海沃凯生物技术有限公司, 上海 201508)

摘要: 低分子糖类辅料在生物制药过程的全周期都有重要的应用, 其品质直接影响药物质量。其中分离纯化是提高低分子糖类辅料品质的关键环节。膜分离技术以其操作简单、低碳足迹、易放大和无相变的特点, 已广泛应用于糖类化合物的分离纯化过程。然而在低分子糖类辅料制备过程中, 膜分离技术存在膜污染、通量低和生产成本高的问题。因此, 通过综述膜分离技术在低分子糖类辅料提取、分离及精制纯化工艺中的应用进展, 阐述了膜孔径、膜材料和膜分离操作条件对低分子糖类辅料膜分离性能的影响, 探讨了新型膜分离技术在降低膜污染、提高膜分离效率方面取得的进展, 以推动高品质低分子糖类药用辅料的高质量发展。

关键词: 药用辅料; 低分子糖; 膜; 分离; 纯化

中图分类号: TQ028 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2024)09-0134-09

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0350

Separation and Purification of Low-molecular-weight Sugar Pharmaceutical Excipients by Membrane Separation Technology LIU Lu-jie^{1,2,3}, WANG Gang^{1,2}, ZHAO Li-ming^{*2}, HUANG Shi-hui³, QIN Jian-guo^{1,3}, LING Fang³ (1. Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., Shanghai 200002, China; 2a. School of Biotechnology, 2b. State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 3. Shanghai Ourchem Bio-Technology Co., Ltd., Shanghai 201508, China)

Abstract: Low-molecular-weight sugar pharmaceutical excipients have important applications in the entire cycle of the biopharmaceutical process. Their purity and safety directly influence the quality of the drug, and separation and purification process are the key to improving the purity of low-molecular-weight sugars. Membrane separation technology has been widely used in the preparation of sugar compounds due to its simple operation, low carbon footprint, easy amplification and no phase change. However, in the preparation process of low-molecular-weight sugars, membrane separation technology faces many challenges such as membrane fouling, low permeation flux and poor selectivity. Herein, the application progress of membrane separation technology in the extraction, separation and purification process of low-molecular-weight sugars was reviewed, and the effects of membrane pore size, membrane materials, and the operating conditions on the separation performance of low-molecular-weight sugars was discussed. The development of novel membrane separation technology in reducing membrane fouling and improving membrane filtration efficiency was discussed, so as to promote the high-quality development of high-quality low-molecular-weight sugar pharmaceutical excipients.

Key words: pharmaceutical excipients; low-molecular-weight sugar; membrane; separation; purification

在药物制剂生产过程中, 糖类药用辅料可用作甜味剂、填充剂、赋形剂、粘合剂、崩解剂、稳定剂、张力调节剂等。其中, 蔗糖、麦芽糖、乳糖、海藻糖、葡萄糖等低分子量(MW<400 Da)的糖类化合物是生物医药用糖类辅料中应用范围广、需求量大的种类(图 1)。这些糖类化合物在生物制药过程中也起着关键作用: (1) 细胞培养, 即作为细胞生长和控制糖基化的能量来源; (2) 分离纯化, 即作为缓冲液在纯化期间保护和稳定药物分子; (3) 制剂, 作为稳定剂和填充剂, 特别是用于注射制剂。随着生物医药产业从小分子疗法向生物大

分子转变, 关键性药物辅料的管控越来越严, 其质量标准也不断提升。因此, 提高糖类药用辅料纯度、减少杂质对药物品质的影响是亟需解决的问题。在糖类药用辅料生产过程中, 分离纯化是提高

收稿日期: 2024-06-25; 网络首发日期: 2024-08-21

作者简介: 刘鲁杰(1987-), 男, 山东菏泽人, 博士, 中级工程师, 主要研究方向为生物分离工程。

通讯作者: 赵黎明, E-mail: zhaoliming@ecust.edu.cn。

引用本文: 刘鲁杰, 王刚, 赵黎明, 等. 膜分离技术在低分子糖类辅料制备中的应用[J]. 化学试剂, 2024, 46(9): 134-142。

高其品质的关键环节。

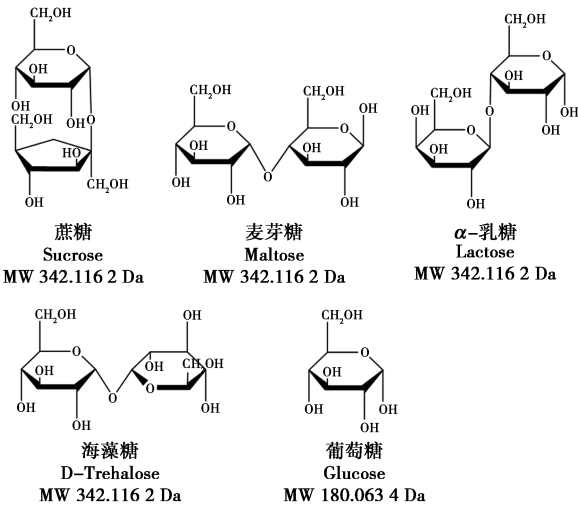


图 1 典型低分子糖类辅料结构式

Fig.1 Structural formula of typical low-molecular-weight sugar excipients

低分子糖类辅料中的杂质一般来源于原料和加工过程,主要有金属离子(包括重金属)、无机盐、还原糖、微生物、内毒素和颗粒等(表 1)^[1]。微生物、内毒素和颗粒的存在可引起患者的发热和其他不良反应^[2];金属离子和还原糖的存在导致药物分子糖化、聚集、氧化和水解,从而影响药物的稳定性,导致药品品质降低。目前我国高端低分子糖类辅料市场,国外品牌产品占据主导地位,因此开发高纯低分子糖类辅料是提升我国生物医药产业竞争力的必然要求。

表 1 低分子糖类辅料来源与杂质^[1]

Tab.1 Sources and impurities of low-molecular-weight sugar excipients^[1]

品类	来源	杂质
蔗糖	甘蔗与甜菜	还原糖、金属离子、钙盐、硫酸盐和内毒素
麦芽糖	酶降解淀粉	淀粉、酶、还原糖、金属离子、内毒素和副产物
乳糖	乳清中提取	蛋白、低致敏源(包括内毒素)、亚硝酸盐、硝酸盐、金属离子、无机盐
海藻糖	液化淀粉 多步酶解	淀粉、酶、还原糖、金属离子、无机盐、内毒素和副产物
葡萄糖	淀粉水解	淀粉、酶、金属离子、无机盐、内毒素和副产物

膜分离技术具有低碳足迹、无相变、操作方便和易放大规模等优点。与其他分离方法相比,膜分离技术适用于分离热敏性物质,是生物分离过程中常用的高效分离纯化手段。低分子糖类辅料

的制备包括两个阶段,即低分子糖的制备和低分子糖类辅料的精制。常用的膜分离过程有微滤(MF)、超滤(UF)、纳滤(NF),从预处理(MF)到分离纯化(UF、NF),这些工艺已在各种规模上得到应用。MF、UF 和 NF 在低分子糖分离纯化工艺中可用于糖液的提取、澄清、脱色、去除还原糖、脱盐、去除内毒素等方面。

本文综述了膜分离技术在低分子糖类辅料提取、分离及精制纯化工艺中的应用,强调了 MF、UF 和 NF 技术在其不同生产阶段的作用,分析了膜孔径、膜材料和膜分离操作条件对低分子糖膜分离性能的影响,探讨了其在膜分离过程中存在的膜污染、通量低、生产成本高等问题,讨论了开发新型膜材料以及优化和集成膜分离系统等措施在缓解膜污染、提高膜分离效率和降低生产成本方面取得的进展。

1 膜分离技术概述

膜分离是物理分离过程,孔径是 MF、UF 和 NF 膜的分离特征,在分离过程中起着关键作用。MF、UF 和 NF 膜分离过程如图 2 所示。MF 膜能够去除高分子化合物成分、悬浮颗粒、菌体以及 >100 nm 的分子^[3],主要应用于悬浮液的预过滤和澄清步骤。根据所使用的膜,MF 去除悬浮固体使料液澄清度提高,在透过液中高效富集低分子化合物^[4]。在实际生产过程中,基于 UF 的膜分离工艺比 MF 更有效,是最常用的膜分离方法,可从天然产物或发酵液中提取分离有价值的成分。截留分子量(MWCO)在 50~100 kDa 之间的 UF 膜可回收不同类型的大分子(如多糖、多肽和蛋白质);MWCO 在 4~30 kDa 之间的 UF 膜可有效去除高分子组分(如内毒素、色素和一些蛋白质成分);而 MWCO 在 1~3 kDa 之间的 UF 膜可高效浓缩低分子化合物(如低分子活性化合物、低分子糖和肽)^[5]。NF 膜是选择性分离和浓缩低分子化合物(如蔗糖、乳糖、葡萄糖、壳寡糖)的最佳膜工艺,使用 NF 膜可从糖浆或果汁中分离得到蔗糖、葡萄糖,从乳清中分离获取乳糖,对制备得到的壳寡糖进行浓缩脱盐^[6-8]。在低分子糖的制备过程中,应用膜分离技术,可以实现大分子物质、无机盐、金属离子等杂质含量皆可控制在《中国药典》质量要求范围之内^[1]。在低分子糖类辅料的精制阶段,UF 膜常用来去除低分子糖中的内毒素、微生物和颗粒杂质等^[9],满足医药企

业对糖类药用辅料的特殊需求。由此可以看出,低分子糖类辅料制备的两个阶段的侧重点不同,但面临的都是同样的挑战,即低分子糖制备过程中的膜分离性能。

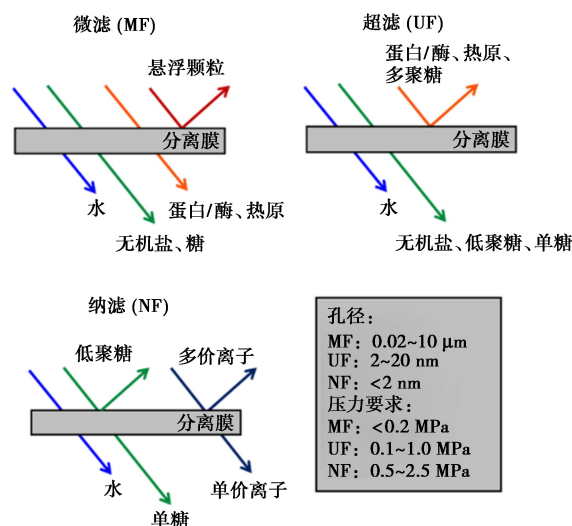
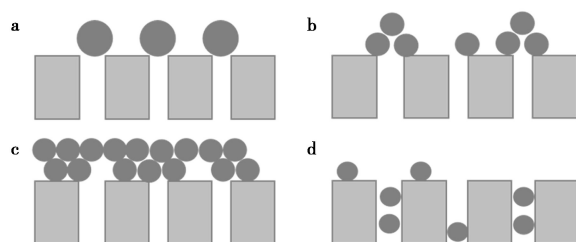


图 2 低分子糖类辅料制备过程中膜分离过程示意图

Fig.2 Schematic diagram of the membrane separation process in the preparation of low-molecular-weight sugar excipients

膜分离过程中膜污染导致通量下降,是限制膜分离技术使用的主要因素之一。膜污染直接受到进料液中溶质的物理化学性质的影响。使用 MF 膜分离提取多羟基类化合物(138~540 Da),考虑到此类化合物的分子量和膜的孔径,透过液中目标化合物的回收率预计约为 100%,然而实际回收率约 45%~100%^[10]。在这种情况下,目标化合物肯定以某种方式被膜截留。压力驱动膜分离过程中通常有 4 种类型的膜污染机制:(1)部分孔堵塞;(2)完全孔堵塞;(3)滤饼形成;(4)内部孔堵塞。图 3 清晰地展示了生物分离过程中可能发生的 4 类膜污染机制^[11]。膜污染的速率和程度通常是进料液流速和操作条件中溶质浓度的函数^[12]。数学模型可以用来模拟分析膜



a. 部分孔堵塞; b. 完全孔堵塞; c. 滤饼形成; d. 内部孔堵塞

图 3 膜污染机制示意图^[11]

Fig.3 Diagram of membrane fouling mechanism^[11]

污染机制,并为工艺放大提供一种预测工具。Panigrahi 等^[13]采用凝胶层膜污染模型模拟 MF 膜处理甘蔗汁过程中的膜通量变化情况,虽然孔隙阻塞可能在过滤的初始阶段发挥了重要作用,但膜表面凝胶层的形成是通量下降的主要原因。

2 膜分离技术在低分子糖制备过程中的应用

目前,膜分离技术在糖类辅料制备过程中已得到广泛的推广。麦芽糖、海藻糖和葡萄糖是由多糖(如淀粉)或寡糖通过酶促反应制备^[14-17]。因此,在麦芽糖、海藻糖和葡萄糖的实际生产过程中,反应液先利用陶瓷膜分离技术替代传统的板框分离法去除其中的未反应淀粉(表 1),再用 UF 膜去除游离酶,获得含有麦芽糖、海藻糖或葡萄糖的目标组分,最后通过小孔径的 UF/NF 膜进一步分离纯化,获得较高纯度的糖溶液。然而由于化学结构和极性相近,酶解反应产生的副产物(如麦芽糖副产物异麦芽糖、麦芽三糖)难以通过膜分离技术完全分离去除。高纯麦芽糖、海藻糖或葡萄糖往往通过色谱等分离手段精制获得。蔗糖是从甘蔗和甜菜中提取纯化而成,乳糖是从牛奶的乳清中分离提纯获得。复杂的原料成分组成为膜分离制备蔗糖和乳糖带来了挑战,而膜分离技术也为制备高纯蔗糖和乳糖提供了更加简便、低成本的制备工艺。接下来详细阐述膜分离技术在蔗糖和乳糖制备过程中的应用。

2.1 膜分离技术在蔗糖制备过程中的应用

目前,膜分离技术已广泛应用于蔗糖的制备,如甘蔗汁的澄清和浓缩^[18,19]、再溶原糖的精炼以及糖蜜的回收^[20,21]。MF 膜能够去除蔗糖料液中的悬浮颗粒、菌体等。Panigrahi 等^[13]使用孔径为 0.1 μm 的聚丙烯腈中空纤维膜处理甘蔗汁,总固体去除率 26%,澄清度提高 3 倍。利用色素化合物与蔗糖的分子量差异,UF 纯化工序可有效去除蔗糖溶液中的色素,取代了传统的二氧化硫或亚硫酸盐法脱色工艺,避免了引入杂质,简化了传统蔗糖的生产工艺流程。使用 UF 膜处理甘蔗糖溶液,多余的钙离子和多糖得到有效去除,提高了蔗糖晶体生长速率和糖色品质,大大节省了运营成本^[22]。Luo 等^[7]在中试试验中发现在蔗糖生产的澄清和脱色阶段应用 MF 和 UF 工艺,蔗糖回收率高达 98%,节约用水 50% 以上。MF 膜澄清甘蔗糖汁、UF 膜脱色、NF 膜预浓缩,这些技术手段已在蔗糖生产工艺中实现了工业规模应用,然而

连续生产导致膜组件严重污染,膜通量下降,膜组件的反复清洗减少整个膜组件的使用寿命。杂质还原糖在蔗糖储存以及药用蔗糖使用过程中对产品品质造成很大影响,比如褐变或与氨类药物分子反应。NF 膜可用来去除蔗糖中的还原糖,通过建立渗滤-浓缩的级联生产工艺,可使蔗糖的截留率提高到 95%,还原糖截留率降到 5%,蔗糖回收率为 97.6%(图 4)^[23]。然而由于蔗糖与还原糖(葡萄糖)分子量接近、水溶性强,利用 NF 膜分离的研究工作只是在实验室阶段。实际生产中采用将生甘蔗汁加热至 60℃、调节 pH 至中性使还原糖转化成其他物质的方式去除还原糖,或者采用还原糖含量少的甜菜制备蔗糖,蔗糖中还原糖含量控制在 0.10%。

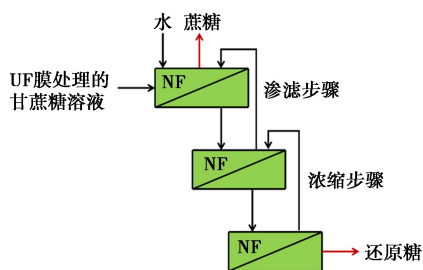


图 4 渗滤-浓缩级联工艺分离蔗糖与还原糖^[23]

Fig.4 Separation of sucrose and reducing sugar by integrated diafiltration-concentration process^[23]

2.2 膜分离技术在乳糖制备过程中的应用

乳清是从牛奶中去除酪蛋白后获得的,其成分主要是乳糖(含量 4.2%~4.9%)、乳酸(含量 0.6%~0.7%)、矿物质钙(含量 0.9%~1.4%)和蛋白质(含量 0.37%~0.65%)^[24]。工业上乳清经脱脂、加热、过滤等步骤处理,滤液直接浓缩结晶制备乳糖。然而乳糖结晶母液中含有蛋白质、脂肪、单糖、溶解盐和有机酸等杂质,其中无机盐离子和有机酸根离子抑制乳糖进一步结晶,从而降低了乳糖的收率^[25]。由于乳糖与杂质之间存在理化性质(如颗粒大小、荷电)差异,膜分离技术在乳糖分离纯化方面的研究成果不断涌现^[26,27]。乳清蛋白在膜表面沉积是引起膜污染的主要因素^[28],因此,利用膜分离技术从乳清中提取乳糖,首要工作是去除乳清中的蛋白,如图 5 所示。De Souza 等^[29]利用 MF(陶瓷膜,孔径 0.2 μm)和 UF(聚醚砜 PES, MWCO 为 5 kDa)耦合工艺处理乳清,蛋白截留率 92%,乳糖截留率 8.8%。MF 和 UF 的集成技术分离乳清蛋白和乳糖已在乳品分级加工工艺中广泛应用,可实现对

乳品的精准控制和定制化生产。然而在乳糖透过液中,乳糖和杂质乳酸分子量接近,难以进行物理分离。基于乳糖为中性化合物,乳酸为离子型化合物,Chandrapala 等^[30]使用带电荷的 NF 膜(GE Osmonics, HL, MWCO 为 150~300 Da)从预处理的乳清(pH 3.5~4.5)中回收乳糖,在 pH 3.0、40℃条件下,乳糖截留率为 95%,乳酸的透过率为 50%,通量为 60 L/(m²·h)。该 NF 膜处理后的乳糖溶液中乳酸含量仍比较高,Casado-Coterillo 等^[31]选择 AFC 30 复合 NF 膜(聚酰胺 PA, MWCO 为 350 Da)提纯乳糖,利用该膜材料高负电荷、低等电点的特点,在 pH 3.5 条件下,乳糖截留率提高到 98%和乳酸截留率降低至 37%。Roselli 等^[32]以渗滤模式操作 NF 分离,乳酸去除率可达 87%。工业上应用 NF 膜浓缩乳糖溶液的同时,可以部分去除乳酸和脱盐,但不能实现完全去除。在乳糖制备工艺中,引入离子交换技术辅助膜分离技术可完全脱除乳酸以及无机盐,获得高纯乳糖。膜分离技术在乳制品废水处理上也有重要应用,利用 UF 或 NF 膜处理乳清废水,乳糖回收率超过 90%^[33]。

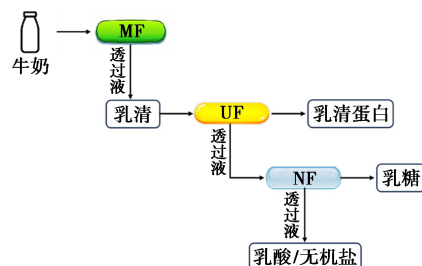


图 5 膜分离技术在乳糖制备过程中的应用

Fig.5 Various membrane separation occurring in the processing of lactose preparation

在蔗糖和乳糖制备过程中,将膜分离技术引入传统生产工艺,产品纯度和回收率可以得到很大提高。然而,实际应用中膜分离技术存在膜污染、通量低的问题。在麦芽糖、海藻糖和葡萄糖等带有反应性杂质的低分子糖的制备过程中,膜分离技术相对于色谱分离技术,具有成本低、易放大的优势,但无法突破分子量、极性相近的杂质难以分离的难题。这些问题的解决可加快膜分离技术在低分子糖规模化生产中的应用。

3 膜分离技术在低分子糖类辅料精制阶段的应用

依据《中国药典》(2020 版)质量标准^[34]和医

药企业对糖类药用辅料的特殊要求,工业规模制备的低分子糖需要精制,获得药用级糖类辅料。药用辅料的精制围绕安全性指标和功能性指标的实现而展开。目前,低分子糖的精制纯化目标主要聚焦于安全性指标,满足《中国药典》(2020 版)质量标准基础上,进一步去除微生物、内毒素等杂质。其中,内毒素为主要的热原物质,是亟需去除的关键杂质^[2]。在工业生产中,一般以食品级或工业级低分子糖作为原料,采用活性炭吸附的方法制备药用级糖类辅料,该方法可以降低低分子糖产品色值,有效去除可能存在的絮状物或微小颗粒,但内毒素去除率低于 80%。试验发现,国内精制白砂糖内毒素含量 8 EU/g 左右,使用活性炭处理后,内毒素含量为 2.5 EU/g,该规格药用蔗糖不能满足生物医药企业对低内毒素蔗糖(≤ 0.3 EU/g)的需求。制药企业一般利用 UF 膜去除药物分子中的内毒素^[35]。然而,膜分离技术在高纯低分子糖类辅料精制过程中应用的研究工作鲜有报道。由于低分子糖与内毒素分子量差距较大(低分子糖分子量 <400 Da,内毒素分子量 4~20 kDa),采用 5 000 Da UF 膜处理蔗糖溶液,实现了低内毒素蔗糖(≤ 0.3 EU/g)的制备,并已进行了多批次中试生产,产品质量可对标国际先进水平。然而,药用辅料生产过程对车间洁净等级要求高,糖溶液黏度大,膜分离去除内毒素面临膜通量低和生产成本高的问题。

4 影响低分子糖类辅料膜分离性能的关键因素

4.1 膜孔径对膜分离性能的影响

MF、UF 和 NF 过程中涉及的分离机制是基于“筛分效应”,允许化合物根据其分子量被截留。该分离过程在理论上看起来很简单,实际上膜的 MWCO 并不是决定性的影响因素,膜上的传质过程受到膜材料与待分离化合物之间相互作用的影响。膜制造过程产生的膜孔径并不总是反映真实的 MWCO 范围,尤其是存在膜污染现象时,膜的截留分子量明显降低^[8]。例如,膜分离含多羟基的亲水化合物时,该类化合物倾向与蛋白质和多糖以非共价键结合的形式发生相互作用^[36],使低分子糖按照高分子糖的结构特征富集在截留液中。

4.2 膜材料对膜分离性能的影响

膜材料的选择对于保持膜分离过程的稳定性极为重要。为了避免溶质吸附和污染,膜对溶质

应表现出低亲和力。另一方面,溶剂对膜的高亲和力确保了溶剂的高通量。一般来说,任何溶质-膜相互作用(如库仑、静电、疏水相互作用)都被认为是“吸附污染”,直接受到进料液中溶质浓度的影响,并且孔径较小的膜比孔径较大的膜更容易受到吸附污染。因在膜上产生传质阻力,膜污染有助于溶质截留,降低溶质的膜通量^[37]。糖类化合物能够吸附在由多种材料制成的膜表面上,例如 PA、PES、聚丙烯、聚氯乙烯、纤维素^[38]。在 PES 膜中,糖分子与膜材料之间的吸附作用通过糖分子上的羟基(作为供体)和膜材料上 SO_2 基团的氧原子(作为受体)之间的氢键发生,此外,苯环通过 π - π 堆积的相互作用也可能是吸附的驱动力^[39]。

Chen 等^[40]从材料化学、表面电荷、表面形貌、横截面形貌、粗糙度、亲水性和渗透性等方面研究了 9 种商用 NF 膜的理化性质与分离性能之间的相互关系。与半芳香聚酰胺膜相比,全芳香聚酰胺膜具有更粗糙、更厚、亲水性更低的聚酰胺层,而较高的粗糙度和接触角导致更严重的污染,这意味着在这种情况下主要膜污染机制是污物吸附膜表面而不是孔阻塞(受孔径影响)或滤饼形成(受跨膜压力影响)。因此在乳制品废水中,相对于全芳香聚酰胺膜,半芳香聚酰胺膜 NF270、DF30 和 NF40-I,具有较高乳糖截留、较低盐截留。Hofmann 等^[41]使用聚哌嗪薄膜、聚醚砜复合膜和聚酰胺复合膜 3 种膜材料的 10 种 NF 膜浓缩乳糖溶液,聚哌嗪纳滤膜分离的乳糖浓度高达约 200 g/L,可实现更高层次的脱盐,但同时造成更高的乳糖损失,而使用聚酰胺复合膜,乳糖浓缩损失 $<1\%$,产生的渗透液中几乎无乳糖。Zhu 等^[42]研究了 MWCO 为 30 kDa 的 PES 和再生纤维素(RC)膜对甜菜糖糖浆膜通量和透过液纯度的影响。结果表明,膜通量和选择性(杂质去除率)取决于膜聚合物,RC 膜的料液膜通量较好,而 PES 膜对杂质(色素分子、蛋白质和胶体)有着更好地截留。过滤前后的膜电阻测量表明,PES 膜的膜污染是不可逆的,而 RC 膜则是接近可逆的,污染系数计算表明,RC 膜比 PES 膜污染更少。

4.3 操作条件对低分子糖类辅料膜分离性能的影响

低分子糖类辅料膜分离过程受到一系列操作参数的影响,控制这些参数,不仅可以最大限度地

提高膜通量,还可以提高对目标化合物的选择性。

跨膜压力(TMP)在膜分离性能中起着重要作用,因为它对膜污染具有可逆或不可逆的直接影响^[43]。增加 TMP 会导致膜通量线性增加,然而,存在一个临界点,即为临界跨膜压力,在该点处上述线性关系消失。极限点是在某些操作条件下获得最大通量值的点,并且不能通过改变 TMP 来增加该值。因此,为了保持过程连续,所选的 TMP 必须低于临界值,这意味着膜分离过程在膜污染影响最小的临界区域下工作。TMP 提高,如果有通量提升导致溶剂对流作用增强的现象,则产生稀释效应,从而降低透过液中糖的浓度,提高截留率;但如果通量提升导致了浓差极化加剧,又可能会降低截留率。因此,膜分离操作时,建立数学模型,研究待分离组分的跨膜传质规律,定性定量分析浓差极化的程度,可以更好地调控指导实际操作^[44,45]。

对于糖类化合物,温度升高将导致进料液的黏度降低,利于膜通量的提高。有机膜分离工艺处理甘蔗汁,高温下通过减少孔壁上水化层的厚度来增加有效孔径,增加溶质跨膜的扩散,另外还通过增强溶质的反扩散来降低浓差极化,提高通量^[18]。然而实际操作时,高温加速美拉德反应,加深溶液颜色,尤其存在还原糖的情况下。因此操作温度应尽可能低,以避免糖类物质的损失。

膜面流速与雷诺数有关,进而与传质系数相关联^[5]。膜面流速增加将使雷诺数增加,膜附近流体的搅拌和混合冲去了沉积在膜表面上积累的溶质,减少了“饼”的水力阻力和边界层的厚度。在糖蜜废水处理过程中,将气泡注入进料流中(也称为“气体喷射”)用来增强 UF 和 MF 工艺^[46],浓差极化阻力和渗透压阻力均随膜面流速增加而减小,随进料浓度和操作压力增加而增大,但在气体喷射存在的情况下浓差极化阻力明显降低。

5 新型膜分离技术的应用进展

面对低分子糖类辅料分离纯化过程中膜分离技术存在的膜污染、通量低和生产成本高的问题,采取的解决方案着眼于开发新型膜材料、优化和集成膜分离系统等方面。

5.1 新型膜材料的开发

膜表面形貌和化学性质的调控对于提高膜的分离性能和抗污染性具有重要意义。针对糖类化

合物的理化特性,制备具有内在抗污染特性的膜材料已成为当前工业领域和学术研究的热点。

由于乳清中悬浮颗粒和乳清蛋白等杂质对膜表面的影响,乳制品行业需要有效抗有机污垢的乳糖分离膜。Esfandian 等^[47]对界面聚合(CAIP)膜加工工艺进行改进,在磺化聚醚砜(SPES)超滤载体的有机相中加入助溶剂丁酮,合成了一种高渗透性薄膜复合(TFC)NF 膜,乳清过滤后,通量可增加 35%。Morelos-Gomez 等^[48]制备了氧化石墨烯(GO)膜用于乳糖的分离,相较于商业 NF 膜($0.57 \text{ kg}/(\text{m}^2 \cdot \text{day})$)和 UF 膜($1.61 \text{ kg}/(\text{m}^2 \cdot \text{day})$),该膜表现出更高的乳糖膜通量($2.87 \text{ kg}/(\text{m}^2 \cdot \text{day})$),并在牛奶过滤后显示出优异的水通量回收率(0.89)。由于氧化石墨烯微观结构中的纳米通道以及氧化石墨烯与乳糖之间的弱范德华相互作用,乳糖通过氧化石墨烯膜的通量得到显著提高。

选择陶瓷膜等低污染膜可有效缓解膜污染问题。有机高分子膜与有机杂质分子间的疏水作用影响中性分子的截留率,而陶瓷膜的影响不明显^[49]。在过滤甜菜糖蜜时,陶瓷膜(MWCO 为 10 kDa,以二氧化钛作为活性层、 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ 作为载体材料)可以实现高通量过滤,也可以在被严重污染后经充分膜清洗恢复过滤能力^[50]。而且陶瓷膜分离后的糖液用小孔径 UF/NF 进一步纯化,该膜可保持较高的通量,提高了分离效率。然而,陶瓷膜存在分离精度差的问题,Xiong 等^[51]采用高温条件下动态沉积的方法制备了具有聚多巴胺涂层的陶瓷膜,相较于原陶瓷膜,该新膜在纯化红糖再溶糖浆时表现出更高的膜通量和更好的分离性能。因此,从制造成本和原料成本的工业角度来看,制备具有优良分离性能的低成本陶瓷膜仍然是亟需研究的方向。

5.2 新型膜分离系统的研制

近年来,研究人员开发了动态膜系统,如超频振动膜、旋转盘和旋转膜系统^[52],这些新型膜系统可应用在低分子糖的制备阶段,用来去除易导致膜污染的大分子物质或固体颗粒,即使在高粘度料液中也可以实现该类物质的去除,提高后续操作的分离效率。如图 6 所示,利用旋转膜系统处理高粘度料液,料液进入膜组件做高速旋转运动,液体以切线方式,在压力作用下穿过膜孔,透过液通过中空轴流出,而浓缩物返回原料罐,不在膜表面停留^[53]。Marke 等^[54]采用动态旋转膜分

离系统,使用 $0.06\ \mu\text{m}$ 碟片形陶瓷膜,在较低跨膜压力 $<0.3\ \text{MPa}$,转速 $1\ 000\ \text{r/min}$ 条件下处理蛋白质含量 $\geq 14.8\%$ 的料液,蛋白质质量分数降低到 0.5% ,获得含乳糖的透过液^[55]。将动态旋转膜系统与传统的错流系统进行比较表明,该振动系统可以防止进一步的膜污染,具有显著的系统性能和分离效率。

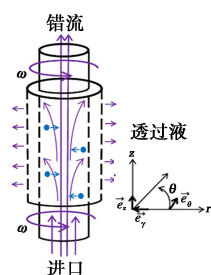


图 6 颗粒悬浮液通过旋转膜错流过滤图^[53]

Fig.6 Cross-flow filtration diagram of particle suspension through rotating membrane^[53]

5.3 膜分离工艺的集成设计

膜分离集成工艺用于低分子糖的制备过程具有广阔的应用前景,可避免引入其它杂质,简化生产工艺流程,提高低分子糖的纯度和收率。如图 7 所示,预处理的甘蔗汁或甜菜汁利用具有较大孔径的 MF 和 UF 膜澄清去除悬浮固体、胶体、细菌、蛋白质和高分子多糖^[7],这些物质可能会在后续步骤中产生操作问题(早期结垢),该步骤一般采用抗污染性能好、通量高的陶瓷膜组件进行分离操作。采用 MF 膜($0.1\ \mu\text{m}$)处理后的甘蔗汁透过液,经微生物学评价证实,总活板计数降低了 $5\ \log\ \text{CFU/mL}$,酵母和霉菌计数降低了 $4\ \log\ \text{CFU/mL}$ ^[13]。澄清的透过液利用小孔径的 UF/NF 膜进行脱色处理,进一步去除多酚类化合物和离子型色素。脱色后的透过液采用 NF 膜预浓缩,同时除去无机盐和还原糖。而且经过该多膜系统处理后,蔗糖中的内毒素、微生物和颗粒杂质

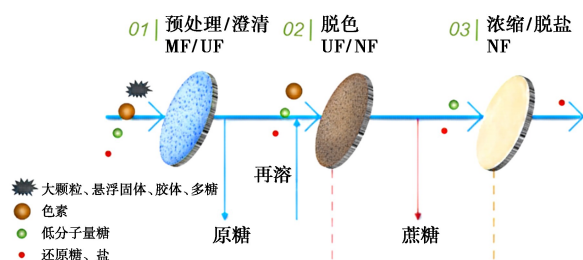


图 7 膜分离集成工艺用于蔗糖生产过程^[7]

Fig.7 Integrated membrane separation process for sucrose production process^[7]

得到了极大程度的去除,降低了药用蔗糖进一步精制的成本。

膜分离与其它分离方法相结合,可以高效去除低分子糖溶液中的杂质。近年来,随着膜分离技术、活性炭吸附、离子交换技术在蔗糖生产工艺中的应用,我国蔗糖产品产量和品质得到了极大提升^[1]。集成膜分离技术与其它分离技术,开发低成本、高效的蔗糖分离纯化工工艺是制备高纯药用蔗糖的重要研究方向。在乳糖制备工艺中,采用 MF-UF-离子交换技术组成的集成工艺处理乳清, MF(陶瓷膜,孔径 $0.2\ \mu\text{m}$)工艺和 UF(PES, MWCO $5\ \text{kDa}$)工艺去除蛋白质等大分子杂质,离子交换工艺(阳柱 Amberlite 252Na 和阴柱 Amberlite IRA96SB)去除钙离子和乳酸,获取乳糖的纯度为 99.8% ,总乳糖回收率为 74% ^[56]。该工艺流程简单,分离纯化效率高,便于工业规模生产。

6 结论

低分子糖类辅料的功能和附加值与其纯度紧密相关,往往只有高纯单体才能用于高端药物的制备。目前我国低分子糖类辅料产品的纯度处于较低水平,比如,《中国药典》(2020 版)中只对海藻糖和葡萄糖有内毒素要求,内毒素含量为 $50\ \text{EU/g}$,对其它低分子糖没有内毒素要求,而国外高端低分子糖类辅料如蔗糖、海藻糖的内毒素含量不超过 $0.3\ \text{EU/g}$ 。因此,加快膜分离技术等新型分离技术在低分子糖类辅料制备中的应用具有重要意义。

本文介绍了膜分离技术在低分子糖类辅料制备过程中的应用,阐述了膜孔径、膜材料和膜分离操作条件对低分子糖膜分离性能的影响,可以看出制约膜分离技术在低分子糖类辅料制备中应用的关键因素是膜分离过程中的膜污染、通量低和生产成本高的问题。围绕这些问题,应着力于开发新型膜材料,调控膜表面形貌和化学性质,降低膜孔的传质阻力,提高膜的分离性能和抗污染能力;利用数学建模和计算机辅助设计研究膜污染行为,阐明污染机理,优化分离过程,实现有效的污染控制和分离性能的提高;融合膜分离、色谱、吸附、结晶等分离手段,提升低分子糖类辅料纯度,提高分离效率,如开发膜色谱技术、膜结晶技术等;基于低分子糖类辅料生产过程不同阶段对洁净等级要求不同,建立模块化洁净室,实现低分子糖类辅料的连续化生产,降低生产成本。

为推动膜分离技术与高品质低分子糖类辅料产业的深度融合,还需以下工作:(1)开发具有自主知识产权的高性能 UF/NF 膜分离材料,增强膜材料的选择性,拓展膜分离技术在糖类辅料中的应用范围,如低分子糖与还原糖或反应性杂质的分离;(2)更加关注产业界需求,围绕产品具体质量指标要求,引入膜分离技术解决共性技术问题,强化产品质量提升,提高市场竞争力;(3)加强上下游产业链合作,从源头设计分离纯化工艺路线,加快膜分离技术在低分子糖生产过程中的应用,降低高纯糖类辅料的的生产成本,加速产品的大规模产业化应用和国产化替代。

参考文献:

- [1] 王刚,刘鲁杰,秦建国,等.新型分离纯化技术在药用蔗糖制备工艺中的应用[J].化学试剂,2023,45(7):10-16.
- [2] GORMAN A, GOLOVANOV A P. Lipopolysaccharide structure and the phenomenon of low endotoxin recovery[J].*Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2022, 180:289-307.
- [3] KRUSCHITZ A, NIDETZKY B. Downstream processing technologies in the biocatalytic production of oligosaccharides[J].*Biotechnol. Adv.*, 2020, 43:107-156.
- [4] KARKI S, HAZARIKA G, YADAV D, et al. Polymeric membranes for industrial applications: Recent progress, challenges and perspectives [J]. *Desalination*, 2023; 573(15):117-200.
- [5] GALANAKIS C M. Separation of functional macromolecules and micromolecules: From ultrafiltration to the border of nanofiltration [J]. *Trends Food Sci. Tech.*, 2015, 42(1):44-63.
- [6] 李允,秦臻,赵黎明,等.酶膜耦合法制备高聚合度壳寡糖[J].食品工业科技,2019,40(18):22-27.
- [7] ZHANG H, LUO J, LIU L, et al. Green production of sugar by membrane technology: How far is it from industrialization? [J]. *GreenChE*, 2021, 2(1):27-43.
- [8] PRUKSASRI S, LANNER B, NOVALIN S. Nanofiltration as a potential process for the reduction of sugar in apple juices on an industrial scale[J]. *Lwt*, 2020, 133:110-118.
- [9] DE MAS N, KIENTZLER D C, KLEINDIENST D. Endotoxin removal from a small-molecule aqueous drug substance using ultrafiltration: A case study [J]. *Org. Process Res. Dev.*, 2015, 19(9):1293-1298.
- [10] CASTRO-MUÑOZ R, FILA V. Membrane-based technologies as an emerging tool for separating high-added-value compounds from natural products [J]. *Trends Food Sci. Tech.*, 2018, 82:8-20.
- [11] LU C, BAO Y, HUANG J Y. Fouling in membrane filtration for juice processing[J]. *Curr. Opin. Food Sci.*, 2021, 42:76-85.
- [12] TANUDJAJA H J, ANANTHARAMAN A, NG A Q Q, et al. A review of membrane fouling by proteins in ultrafiltration and microfiltration [J]. *J. Water Process*, 2022, 50:103-294.
- [13] PANIGRAHI C, KARMAKAR S, MONDAL M, et al. Modeling of permeate flux decline and permeation of sucrose during microfiltration of sugarcane juice using a hollow-fiber membrane module [J]. *Innov. Food Sci. Emerg.*, 2018, 49:92-105.
- [14] 夏永军,沈哲胜,艾连中,等.两级酶解工艺制备超高麦芽糖浆的研究[J].食品与发酵科技,2015,51(2):70-73.
- [15] HEFNAWY T H, EL-MAGHRABY L M M, ABDRAHMAN M M, et al. A comparison of some commercial enzymes used in the production of glucose syrup from starch [J]. *Egypt. J. Chem.*, 2023, 66(13):1893-1902.
- [16] LIU H L, YANG S J, LIU Q, et al. A process for production of trehalose by recombinant trehalose synthase and its purification [J]. *Enzyme Microb. Tech.*, 2018, 113:83-90.
- [17] CAO Y, LI Y. Two enzyme transformation technologies for trehalose production [J]. *Food Ferment. Ind.*, 2021, 47(22):319-325.
- [18] LUO J, HANG X, ZHAI W, et al. Refining sugarcane juice by an integrated membrane process: Filtration behavior of polymeric membrane at high temperature [J]. *J. Membrane Sci.*, 2016, 509:105-115.
- [19] LUO J, GUO S, QIANG X, et al. Sustainable utilization of cane molasses by an integrated separation process: Interplay between adsorption and nanofiltration [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2019, 219:16-24.
- [20] GUO S, LUO J, WU Y, et al. Decoloration of sugarcane molasses by tight ultrafiltration: Filtration behavior and fouling control [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2018, 204:66-74.
- [21] QIANG X, LUO J, GUO S, et al. A novel process for molasses utilization by membrane filtration and resin adsorption [J]. *J. Clean. Prod.*, 2019, 207:432-443.
- [22] VU T, LEBLANC J, CHOU C C. Clarification of sugarcane juice by ultrafiltration membrane: Toward the direct production of refined cane sugar [J]. *J. Food Eng.*, 2020, 264:109-168.
- [23] LUO J, GUO S, WU Y, et al. Separation of sucrose and reducing sugar in cane molasses by nanofiltration [J]. *Food Bioprocess Tech.*, 2018, 11:913-925.
- [24] MCSWEENEY P L H, FOX P F. Advanced dairy chemistry [M]. Holland: Kluwer Academic, 2016:67-98.
- [25] HALFWERK R, YNTEMA D, VAN SPRONSEN J, et al. Crystallization kinetics of lactose recovered at sub-zero temperatures: A population balance model combining mutarotation, nucleation and crystal growth [J]. *J. Food Eng.*, 2023, 345:111-142.
- [26] QI T, YANG D, CHEN X, et al. Rapid removal of lactose for low-lactose milk by ceramic membranes [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2022, 289:120-161.
- [27] ZHANG H, TAO Y, HE Y, et al. Preparation of low-lactose milk powder by coupling membrane technology [J]. *ACS omega*, 2020, 5(15):8543-8550.

- [28] TARAPATA J, DYBOWSKA B E, ZULEWSKA J. Evaluation of fouling during ultrafiltration process of acid and sweet whey [J]. *J. Food Eng.*, 2022, **328**: 111-143.
- [29] DE SOUZA R R, BERGAMASCO R, DA COSTA S C, et al. Recovery and purification of lactose from whey [J]. *Chem. Eng. Process*, 2010, **49** (11): 137-143.
- [30] CHANDRAPALA J, DUKE M C, GRAY S R, et al. Nanofiltration and nanodiafiltration of acid whey as a function of pH and temperature [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2016, **160**: 18-27.
- [31] CASADO-COTERILLO C, DÍAZ-GURIDI P, OTERO J A, et al. Modeling of lactic acid rejection from lactose in acidified cheese whey by nanofiltration [J]. *J. Dairy Sci.*, 2023, **106** (7): 4533-4544.
- [32] ROSELLI M, ONESTI R, BOI C, et al. Recovery of lactose from acid whey by nanofiltration: An experimental study [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2025, **353**: 128-303.
- [33] YADAY D, KARKI S, INGOLE P G. Nanofiltration (NF) membrane processing in the food industry [J]. *Food Eng. Rev.*, 2022, **14** (4): 579-595.
- [34] 国家药典委员会. 中国药典 (2020 版) [M]. 四部, 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [35] SCHNEIER M, RAZDAN S, MILLER A M, et al. Current technologies to endotoxin detection and removal for biopharmaceutical purification [J]. *Biotechnol. Bioeng.*, 2020, **117** (8): 2588-2609.
- [36] SCHEFER S, OEST M, ROHN S. Interactions between phenolic acids, proteins, and carbohydrates—Influence on dough and bread properties [J]. *Foods*, 2021, **10** (11): 2798.
- [37] CASTRO-MUÑOZ R, GARCÍA-DEPRAECT O. Membrane-based harvesting processes for microalgae and their valuable-related molecules: A review [J]. *Membranes*, 2021, **11** (8): 585.
- [38] ULBRICHT M, ANSORGE W, DANIELZIK I, et al. Fouling in microfiltration of wine: The influence of the membrane polymer on adsorption of polyphenols and polysaccharides [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2009, **68** (3): 335-342.
- [39] LV Q, LIU L, HOU Y, et al. Insight of chitooligosaccharides diffusion within polymeric membranes using molecular dynamic simulation [J]. *J. Mol. Liq.*, 2023, **389**: 122-134.
- [40] CHEN Z, LUO J, HANG X, et al. Physicochemical characterization of tight nanofiltration membranes for dairy wastewater treatment [J]. *J. Membrane Sci.*, 2018, **547**: 51-63.
- [41] HOFMANN K, HAMEL C. Screening and scale-up of nanofiltration membranes for concentration of lactose and real whey permeate [J]. *Membranes*, 2023, **13** (2): 173.
- [42] ZHU Z, MHEMDI H. Dead end ultra-filtration of sugar beet juice expressed from cold electrically pre-treated slices: Effect of membrane polymer on fouling mechanism and permeate quality [J]. *Innov. Food Sci. Emerg.*, 2016, **36**: 75-82.
- [43] STEINHAUER T, LEEB E, BIRLE D, et al. Determination of a molecular fouling model for the micro-and ultrafiltration of whey: A recombination study from single whey proteins to complex mixtures [J]. *Int. Dairy J.*, 2016, **52**: 50-56.
- [44] ASTUDILLO-CASTRO C L. Limiting flux and critical transmembrane pressure determination using an exponential model: The effect of concentration factor, temperature, and cross-flow velocity during casein micelle concentration by microfiltration [J]. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2015, **54** (1): 414-425.
- [45] 郭佩, 赵黎明, 刘鲁杰, 等. 利用纳滤膜技术分离秸秆发酵液中糖和乳酸的研究 [J]. *膜科学与技术*, 2023, **43** (3): 104-115.
- [46] PATEL T M, NATH K. Modeling of permeate flux and mass transfer resistances in the reclamation of molasses wastewater by a novel gas-sparged nanofiltration [J]. *Korean J. Chem. Eng.*, 2014, **31**: 1865-1876.
- [47] ESFANDIAN F, PEYRAVI M, GHOREYSHI A A, et al. Fabrication of TFC nanofiltration membranes via co-solvent assisted interfacial polymerization for lactose recovery [J]. *Arab. J. Chem.*, 2019, **12** (8): 5325-5338.
- [48] MORELOS-GOMEZ A, TERASHIMA S, YAMANAKA A, et al. Graphene oxide membranes for lactose-free milk [J]. *Carbon*, 2021, **181**: 118-129.
- [49] FUJIOKA T, KHAN S J, MCDONALD J A, et al. Nanofiltration of trace organic chemicals: A comparison between ceramic and polymeric membranes [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2014, **136**: 258-264.
- [50] SJOLIN M, THUVANDER J, WALLBERG O, et al. Purification of sucrose in sugar beet molasses by utilizing ceramic nanofiltration and ultrafiltration membranes [J]. *Membranes*, 2019, **10** (5): 2-17.
- [51] XIONG Y S, LI W, LU H Q, et al. Polydopamine-modified ceramic membrane for filtering brown sugar redissolved syrup: Characterisation, experiments, and advanced modelling [J]. *J. Membrane Sci.*, 2022, **657**: 120-137.
- [52] CHENG M, XIE X, SCHMITZ P, et al. Extensive review about industrial and laboratory dynamic filtration modules: Scientific production, configurations and performances [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2021, **265**: 118-293.
- [53] JI P, MOTIN A, SHAN W, et al. Dynamic crossflow filtration with a rotating tubular membrane: Using centripetal force to decrease fouling by buoyant particles [J]. *Chem. Eng. Res. Des.*, 2016, **106**: 101-114.
- [54] MARKE H S, BREIL M P, HANSEN E B, et al. Cake resistance in rotational dynamic filtration: Determination and modeling [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2020, **250**: 117-130.
- [55] SCHÄFER J, BAST R, ATAMER Z, et al. Concentration of skim milk by means of dynamic filtration using overlapping rotating ceramic membrane disks [J]. *Int. Dairy J.*, 2018, **78**: 11-19.
- [56] DE S R R, BERGAMASCO R, DA COSTA S C, et al. Recovery and purification of lactose from whey [J]. *Chem. Eng. Process*, 2010, **49** (11): 137-143.