

文章编号: 1007-8924(2003)04-0180-07

膜分离技术在制药工业中的应用

谢全灵¹ 何旭敏^{1*} 夏海平¹ 蓝伟光^{1,2*}

(1. 厦门大学化学化工学院, 厦门 361005; 2. 三达膜科技(厦门)有限公司, 厦门 361009)

摘要: 膜分离技术在制药工业中的应用包括生物发酵制药、中药生产和现代生物技术等。膜分离技术在抗生素、半合成抗生素、维生素和氨基酸生产中尤其常见。随着膜材料、膜组件和膜设备的不断改进,膜分离技术在制药工业中将扮演越来越重要角色。

关键词: 膜分离; 抗生素; 维生素; 氨基酸; 中药; 生物技术

中图分类号: TQ028.8 **文献标识码:** A

分离、纯化和浓缩部分在制药产品的总成本中占相当高的比例,应用现代分离、纯化和浓缩工艺是提高制药工业经济效益或减少投资的重要途径。膜分离过程通常在常温下操作无相变,能耗低,特别适用于处理制药工业的热敏性物质。选择适当的膜分离过程,可替代鼓式真空过滤、板框压滤、袋式过滤、

离心分离、静电除尘、絮凝、沉淀、离子交换、溶媒抽提、吸附/再生、蒸发、结晶等多种传统的分离与过滤方法。因此,制药工业正在越来越多地使用膜分离技术。不同的膜过程在制药生产中有不同的应用(见表1)。本文将从生物发酵制药、中药生产和现代生物制药3个方面阐述膜分离技术在制药工业中的应用情况。

表1 制药生产中的膜分离过程

过程	膜类型	膜孔径	推动力	传递机理	主要应用
微滤(MF)	多孔膜	$\geq 0.1\mu\text{m}$	压力差 $\sim 0.1\text{MPa}$	筛分	无菌过滤、细胞收集、去除细菌和病毒
超滤(UF)	非对称膜	10~100 nm	压力差 0.1~1 MPa	筛分	去除菌丝、病毒、热源;大分子溶液的分离、浓缩、纯化和回收,如蛋白质、酶和多肽等
纳滤(NF)	非对称膜或复合膜	1~10 nm	压力差 0.5~1.5 MPa	筛分、Donna效应	药物的纯化、浓缩脱盐和回收
反渗透(RO)	非对称膜或复合膜	$\leq 1\text{nm}$	压力差 1~10 MPa	溶解扩散	药物的纯化、浓缩和回收;无菌水的制备

1 在生物发酵制药工业中的应用

1.1 生物发酵液的特点

制药工业中抗生素、维生素和氨基酸的生产主要采用生物发酵法,而发酵液中目的产物浓度很低(一般在发酵液中的体积分数仅为0.1%~5%左右,有些更低),还含有大量的其他杂质,如菌丝体、残存可溶底物、中间代谢产物、发酵液预处理过程中加入的物质等。这些杂质在发酵液中的浓度往

往超过目的产物浓度的百倍、千倍、甚至万倍,而且其中很多代谢产物的物化性能和目的产物又非常接近,甚至化学组成和目的产物相同,仅立体构型不同。此外,目的产物的耐热、耐pH和耐有机溶剂性差,在机械剪切力作用易变性失活。因此要从发酵液中去掉这些杂质,制取高纯度的合乎药典规定的制药产品,发酵液的提取及精制是很重要的一个环节。

1.2 应用膜分离组合技术处理生物发酵液

应用膜分离技术处理生物发酵液时,通常直接

收稿日期: 2003-06-02

基金项目: 福建省科技重点项目、教育部科技重点项目、福建省青年科技人才创新项目资助课题

作者简介: 蓝伟光(1964-),男,福建武平人,博士,教授,董事长,从事膜分离技术与工程方面的研究。* 通讯联系人,电话: 0592-2184520。

采用一级微滤或一级超滤对发酵液进行固液分离来去除大分子物质,如菌丝、蛋白质、病毒、热原等,而小分子代谢产物(包括目的产物)、盐和水则 100% 透过微滤或超滤膜。由于微滤和超滤透过液的质量对后续操作至关重要,所以在一些工业应用中,有必要对一级微滤或超滤的透过液进行二级超滤。超滤过程一般都要加水进行透滤(diafiltration)来提高收率。根据具体的分离体系,透滤可以从间歇式、连续式或逆流式透滤操作中选择最佳的操作方式^[1]。由于经过透滤后所得的超滤透过液中目的产物的浓度较低,因此,为了节省后续工艺中所用的溶媒及能耗,同时提高收率和产品质量,在溶剂萃取或者蒸发干燥之前有必要采用一级或多级纳滤或反渗透进行浓缩。

生物发酵液是一种非常复杂的溶液体系,发酵液体系中的各种化合物对膜的分离性能都有影响^[2]。因此将膜分离技术进行工业应用时,进行小试和中试试验来选择合适的膜是非常关键的一步。

1.3 膜反应器

膜反应器是一种反应和分离的耦合装置。膜反应器在反应的同时,选择性地脱除产物,有效消除了产物抑制,提高反应的产率、转化率和选择性。膜反应器在生物制药发酵工业中已经广泛应用。因为膜反应器不仅可以克服常规间歇生产的缺点(比如底物不能及时补给、产物不能及时移出、产品质量不稳定等),还可以固定或回收生物催化剂,使反应连续进行;同时对反应液进行初步分离,减轻后处理工段的负担^[3]。

1.4 应用现状

膜分离技术在生物发酵制药工业的应用主要是抗生素、半合成抗生素、水溶性维生素和氨基酸的分离、浓缩、纯化和回收。目前国内外都有一些成功应用的生产实例。

1.4.1 抗生素及酸抑制剂、半合成抗生素

抗生素发酵液传统的分离方法一般为鼓式过滤、板框过滤和离心分离。与这些传统工艺相比,采用膜分离技术对发酵液进行处理具有产率高、质量好、成本低和废液少等优点。

Adikane 等^[4]使用管式氧化铝微滤膜从发酵液中回收青霉素 G,回收率可达 98%。当铸流速率提高 2.9 倍时,膜平均通量提高了 1.8 倍,从而缩短 41% 的处理时间,而回收率保持不变。Ruiz 等^[5]分别采用截留相对分子质量为 20 000 和 2 000 的聚砜

或聚醚砜超滤膜,对青霉素发酵液进行 2 级超滤,最终透过液中的青霉素浓度约 20 g/L,能够充分满足随后的酶裂解生成 6-APA 的工艺要求。

李春艳等^[6]使用截留相对分子质量 30 000 的 Ultra-flo 超滤膜一步截留间孢菌素 C 发酵液中残留的菌丝体、蛋白质和悬浮微粒等杂质,透过液中蛋白质含量由传统工艺的 2%~3% 降低到 0.2%~0.3%,不仅使滤液质量提高,而且后续工艺中的树脂收率由原工艺的 85% 提高到 90%。此外,由于 Ultra-flo 膜组件具有独特的内部结构,对于固含量较高的发酵液体系,能维持超乎寻常的膜通量。

棒酸是一种高效的 β -内酰胺酶抑制剂,能增强青霉素及头孢菌素对许多产 β -内酰胺酶微生物的抗菌活性。Alves 等^[7]对比了不同截留分子量的超滤膜分离棒酸发酵液的效果,实验表明,截留相对分子质量为 15 000 和 20 000 的超滤膜不仅能达到高通量和高收率的要求,而且透过液质量能够符合后续溶剂萃取工艺的要求,实现良好的相分离效果。

6-APA(6-氨基青霉烷酸)为青霉素母核,7-ACA(7-氨基头孢霉烷酸)是头孢菌素 C 的母核,它们与 7-ADCA(7-氨基-3-去乙酰氧头孢霉素烷酸)都是抗生素的重要中间体。这些抗生素中间体是先经发酵生成青霉素或头孢菌素 C,再经过酶裂解去除侧链得到的。因此,同样可以应用膜分离技术处理它们的发酵液,并对这些抗生素中间体进行浓缩、纯化和回收。

Schroen 等^[8]在 7-ADCA 的酶法新工艺中用纳滤膜从己二酰-7-ADCA 和 7-ADCA 混合物中分离出己二酸,透过液中的己二酸可以回到发酵工艺循环使用,而浓缩液中的己二酰-7-ADCA 和 7-ADCA 则进入水解反应器中。该工艺实现了底物和产物的损失最小化。

Danzig 等^[9]研究了在连续的酶催化反应制备 6-APA 过程中,采用反渗透膜分离法浓缩青霉素裂解液,随着浓缩倍数的增加,膜通量降低而对 6-APA 截留率基本能维持在 98.5% 以上。曹学君等^[10]将反渗透应用于回收结晶母液中残留的 6-APA,对 6-APA 截留率高达 99.6%,同样浓缩收率在 98% 以上。该工艺应用于实际生产中具有十分可观的经济效益。何旭敏等^[11]采用的超滤与纳滤组合技术改造 6-APA 的原有生产工艺,使 6-APA 的平均 mol 收率由 85% 提高到 90% 以上,采用纳滤浓缩裂解液来提高 6-APA 结晶浓度,不仅降低了

溶媒消耗,而且使结晶母液中的6-APA损失减少,从而提高了成品的收率(表2)。

表2 采用纳滤膜浓缩前后结晶收率比较

	溶媒用量 /(L·kg ⁻¹)	母液单位 /(t _g ·mL ⁻¹)	母液损失 率/%	结晶收率 /%
浓缩后	0.8	5 000	3.5	93.1
浓缩前	1.0	4 000	4.5	92

此外,膜分离技术还可以用来改造大环内酯抗生素(红霉素和螺旋霉素等)、林可霉素、土霉素、四环素、链霉素、金霉素和万古霉素等抗生素的传统生产工艺。

Davies等^[12]考察了不同培养基发酵液(可溶性和油性培养基)对孔径为0.2 μm Durapore亲水性微滤膜回收红霉素的影响。实验结果表明,虽然对于可溶性培养基发酵液体系的膜通量较高,为35.9 L/m²·h,但发酵过程所得的红霉素的效价较低,而油性培养基所得到的红霉素效价较高,但膜通量仅为12.8 L/m²·h,该实验对优化整体工艺有指导意义。Zhang等^[13]采用以聚砜为支撑层的复合膜NP-1,进行大环内酯抗生素浓缩中试,结果可将抗生素浓度从80 000 U/mL浓缩到340 000 U/mL。在NP-1表面涂覆上聚乙烯醇可改善膜的亲水性,从而减轻膜污染。

刘路等^[14]应用超滤和纳滤的组合分离技术对林可霉素发酵液进行分离和浓缩。实验结果表明,采用超滤进行预处理,能有效去除林可霉素发酵液的固体颗粒及蛋白质等大分子,减少了后续纳滤膜的污染。采用CA-NF-60纳滤膜对超滤透过液进行浓缩,可将4 000 μm/mL的林可霉素浓缩至40 000 μm/mL,透过液林可霉素的损失仅为10 μm/mL。

Hooper等^[15]用孔径为0.45 μm Durapore微滤膜从土霉素的模拟发酵液中分离细胞。与未经酸化处理发酵液微滤相比,对发酵液酸化处理不仅有利于土霉素的回收,而且可以在较低的跨膜压差下获取较高的稳定通量。

去甲氯四环素(DMCT)发酵液粘度大,传统的分离过程包括加水稀释、酸化、添加助滤剂、真空过滤等7个步骤,工艺繁杂,成本和能耗高,而且滤液的质量差。Morão等^[16]使用截留相对分子质量100 000的PVDF管式超滤膜代替传统去甲氯四环素(DMCT)发酵液的分离方法,不仅省去了添加和处理助滤剂的费用,降低成本和能耗,而且在回收

DMCT的同时,可以部分截留了DMCT的同分异构体,从而更有效地提高了滤液质量。

1.4.2 维生素

膜分离技术在维生素中的应用,主要是水溶性B族维生素和维生素C的分离和纯化。

目前,工业上主要是利用可大量合成VB₁₂的细菌或放线菌(如谢氏丙酸杆菌、菲氏丙酸杆菌和脱氮假单胞杆菌等)的培养液发酵生产VB₁₂。但由于丙酸杆菌在发酵过程中会生成胞外产物——丙酸,副产物丙酸反过来抑制细胞的生长,导致VB₁₂产率降低。膜反应器的应用能够及时有效地把丙酸从反应体系分离出去,实现发酵与分离一体化,推动生物合成反应的有效进行。国外已经有一些应用膜反应器生产VB₁₂的报道。葡萄牙的Crespo等^[17]在丙酸杆菌发酵制备VB₁₂的实验中应用了超滤膜反应器,一方面移走有抑制作用的产物,另一方面通过料液的循环流动,避免了反应罐中因细胞浓度剧增而导致料液的粘度变大和操作压力变大,对细胞的再生长和体系的操作带来的负面影响。实验结果表明,产物的体积产率比连续反应釜(CSTR)的体积产率大17倍。日本的Bainotti等^[18]采用一体式膜反应器——流式厌氧过滤反应器(UAFR)进行VB₁₂的生产。膜反应器既起到分离的作用,又兼具催化的性能。实验结果表明,最大VB₁₂的比浓度为5.1 mg/g, UAFR中流体的细胞生长率为0.20 g/L·h,是恒化器培养时细胞生长率(0.035 g/L·h)的6倍多。

东北制药总厂是国内较早应用超滤技术改进Vc生产工艺的制药厂^[19]。其成功应用进一步增强了我国在世界Vc市场上的竞争力,同时对改革传统制药生产工艺有重大影响。李春艳等^[20]采用三达膜科技有限公司提供的Ultra-flo超滤膜系统一步去除Vc发酵液中残留的菌丝体、蛋白质和悬浮微粒等杂质,省去了预处理、加热、离心等工序,既节约了能耗,又提高了古龙酸的收率。生产中结合对超滤的滤渣加水洗涤,古龙酸的收率可达99%,并且可达到高、恒定的膜通量。因此Ultra-flo超滤膜系统是目前处理Vc发酵液的最佳膜设备。

1.4.3 氨基酸

氨基酸的生产方法有5种:直接发酵法、添加前体发酵法、酶法、化学合成法、蛋白质水解提取法,通常将直接发酵法和添加前体发酵法统称为发酵法。多数氨基酸都采用发酵法生产。

曾碧榕等^[21]采用 Ultra-flo 超滤膜直接处理赖氨酸的发酵液. 实验结果表明, 所用的超滤系统能够一步截留未经任何处理的赖氨酸发酵液中的菌体蛋白、固体颗粒等杂质, 超滤收率可达 97% 以上. 采用超滤技术直接处理赖氨酸的发酵液有以下几个优点: 1) 截留发酵液中的菌体蛋白、悬浮固体等杂质, 有利于提高下一个工序离子交换中树脂的使用效率和寿命; 2) 截留住的滤渣含有丰富的菌体蛋白及少量的赖氨酸可以作为饲料的高级添加剂; 3) 减轻了后续工艺废水处理的压力.

L-苯丙氨酸发酵液的分离纯化, 传统上是采用复杂的高成本离子交换树脂分离法, 分离纯化成本为总成本的 80%~90%^[22], 加拿大的 Agarwal 和 Huang^[23]采用荷电的磺化聚苯醚复合超滤膜, 从模拟发酵液中分离出 *L*-苯丙氨酸. 其中, pH 对 *L*-苯丙氨酸的截留率有显著的影响. 依据 pH 值的不同, *L*-苯丙氨酸的截留率可在 -10%~90% 范围内变化. 等电点附近的 *L*-苯丙氨酸为中性分子, 不能被荷电膜所截留.

McGregor^[24]采用复合反渗透膜浓缩生物反应器的收集培养液. 收集培养液先经过离心与超滤的预处理之后, 再用反渗透膜浓缩超滤透过液. 在 pH 值和温度分别为 10±0.5 与 50 °C 条件下, 很容易就将 *L*-苯丙氨酸浓缩到 100 g/L.

Lin 等^[25]在谷氨酸盐生产中采用纳滤膜生物反应器对 NAD(辅酶 I) 进行部分固定化和浓缩, 实现对 NAD 的高再生, 从而获得高的谷氨酸盐产率.

采用蛋白质水解法或酶法制备氨基酸, 体系中往往有 2 种或 2 种以上的氨基酸及多肽, 其相对分子质量介于 100~1 000 之间. 所以, 可以采用纳滤膜来进行氨基酸与多肽混合物的分离. 应用纳滤膜来分离水溶液中带电和中性氨基酸和多肽时, 纳滤膜的电荷作用、同离子的排斥和抗衡离子的吸引对纳滤膜分离性能的影响比尺寸筛分更重要^[26]. 目前有许多关于利用纳滤膜分离氨基酸及多肽的研究报道^[26~29].

Grib 等^[28]考察了 γ -氧化铝纳滤膜对分子量相近的氨基酸分离效果, 证实了溶液环境和水力参数对氨基酸纳滤有重要影响. Wang 等^[29]研究了纳滤膜对 *L*-苯丙氨酸和 *L*-一天冬氨酸的分离行为. 在 pH 值为 4~9 范围内, 截留相对分子质量超过 1 000 的 ESNA2(磺化聚砜)纳滤膜对 *L*-苯丙氨酸和 *L*-一天冬氨酸的截留率分别为 0% 和 90%. 因此

ESNA2 纳滤膜能有效地分离 *L*-苯丙氨酸和 *L*-一天冬氨酸; 而相对分子质量小于 100 的 ES20(芳香聚酰胺)纳滤膜在任何 pH 值条件下都可以 100% 地截留 *L*-苯丙氨酸和 *L*-一天冬氨酸. 因此, ES20 纳滤膜可用于 *L*-苯丙氨酸和 *L*-一天冬氨酸的浓缩过程.

2 在中药生产中的应用

2.1 传统中药生产中亟需解决的问题

中药的化学成分非常复杂, 通常含有无机盐、生物碱、氨基酸、有机酸、酚类、酮类、皂苷、甾族和萜类化合物以及蛋白质、多糖、淀粉、纤维素等, 一般高分子量物质主要是胶体和纤维素等非药用性成分或药用性较差的成分, 药物有效部位的相对分子质量一般较小^[30].

目前我国中药普遍存在服用量大、质量不稳定的缺点, 其根本原因是中药生产过程中提取和分离技术落后, 表现为工艺繁杂, 成本高, 环境污染严重, 劳动强度大, 且药效成分提取率不高. 因此, 要把中药真正推向世界市场, 必须对传统中药工业进行一场革命性的高技术改造, 其中膜分离技术被认为我国中药制药工业中亟需推广的高新技术之一^[31].

2.2 应用现状及前景

超滤膜的截留相对分子质量范围 5 000~500 000, 而中药有效成分的分子量大多数不超过 1 000, 而无效成分如淀粉、蛋白质、树脂等属于相对分子质量在 50 000 以上的高分子物质. 因此, 选择一定截留分子量的超滤膜可以实现有效成分和杂质的分离, 还能够保留中药原有的复方特色, 最大程度上发挥药效. 目前有关超滤膜在中药生产应用中的报道较多^[32~34], 主要涉及以下几个方面: 1) 中药有效部位的提取; 2) 口服液的生产; 3) 浸膏制剂的制备; 4) 热源的去除; 5) 从制药废水中回收药物有效成分^[35].

由于中药成分中粘性物质的含量很高, 膜污染现象比较严重, 所以应选择合适的膜材质(比如抗污染的聚丙烯腈、磺化聚砜膜等)、料液条件、工艺参数及清洗方法来有效地控制和减轻膜污染.

与传统工艺相比, 超滤的技术优势显著, 比如简化工艺, 降低成本, 减少环境污染, 提高产品质量, 减少服用剂量等. 随着研究的深入和经验的积累, 膜分离技术将为推动中药走向世界市场作出应有贡献.

3 在现代生物技术中的应用

膜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^[36]。其中,病毒过滤是确保生物制品安全性最常见的单元分离过程。一些病毒具有强的耐热和耐化学性质,采用加热和化学失活的方法不能完全杀死这些病毒,而选择适当微滤或超滤膜则可以有效去除这些病毒。因此,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^[37]。

21世纪是生物技术的时代,基因治疗、转基因蛋白和单克隆抗体的生产,尤其要求大量生产重组DNA衍生抗体,来满足疾病治疗中长期使用及高剂量的需求。这些都对生物制品的纯化和回收工艺提出了新的挑战:要求分离过程同时具有高产出和高选择性的特点,从而降低生物制品的成本及增加产量。膜分离技术具有满足这些要求的潜力。目前国外的研发热点是生产同时具有高通量和高选择性的膜^[36]。

由于膜分离技术具有成本和能耗低的优势,因此有望将膜技术代替电泳和色谱技术来分离手性药物。比如,合成具有手性聚抗衡离子(如聚谷氨酸或葡聚糖磺酸)的聚吡咯膜,利用手性抗衡离子作为分子识别试剂来分离对映体^[38]。

高效剪切流过滤(HPTFF)是一种纯化蛋白质和核苷酸的新技术。传统的剪切流过滤只能分离尺寸相差10倍以上的物质(如分离细胞与蛋白质、病毒与蛋白质、蛋白质与缓冲剂)。高效剪切流过滤是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。当前工艺经常应用离子交换、色谱法、超滤及体积排阻色谱法的多步分离操作实现纯化、浓缩和缓冲剂交换,而采用高效剪切流过滤,则可在单个单元操作中就实现这些分离目的,从而降低成本。

由于高效剪切流过滤是建立在超滤技术基础之上,所以高效剪切流过滤在强调高选择性的同时,也保留了传统超滤高通量、高收率的特点。目前,高效剪切流过滤已经用于一些生物技术(如IgG和单克隆抗体)的实际生产中^[39]。

4 结束语

制药工业是国民经济的支柱产业之一,而膜分离技术是21世纪最为先进的分离技术之一。膜分离技术作为现代制药工业技术革新的重要手段,它在制药工业中的应用领域将不断深入和扩大。随着膜材料、膜组件和膜设备的不断改进,膜分离技术必将在制药工业中扮演越来越重要角色。

参 考 文 献

- [1] Lipnizki F, Boelsmand J, Madsen RF. Concepts of industrial-scale diafiltration systems [J]. *Desalination*, 2002, 144: 179~184.
- [2] Darnon E, Lafitte L, Belleville M P, et al. A global approach of ultrafiltration of complex biological solutions [J]. *Sep Pur Technol*, 2002, 26: 283~293.
- [3] 裴玉新, 徐又一. 聚合物膜反应器及其国外研究现状 [J]. *功能材料*, 2000, 31(2): 130~133.
- [4] Adikane H V, Singh R K, Nene S N. Recovery of penicillin G from fermentation broth by microfiltration [J]. *J Membr Sci*, 1999, 162: 199~123.
- [5] Ruiz O, Manuel, Yecora F, et al. Process for producing 6-aminopenicillanic acid and phenylacetic acid [P]. *US Pat*: 6110699, 2000-08-29.
- [6] 李春艳, 方富林, 何旭敏, 等. 超滤膜分离技术在头孢菌素C提纯中的应用 [J]. *中国医药工业杂志*, 2001, 32(11): 497~499.
- [7] Brites Alves A M, Morão A, Cardoso J P. Isolation of antibiotics from industrial fermentation broths using membrane technology [J]. *Desalination*, 2002, 148: 181~186.
- [8] Schroen CGPH, Nierstrasz VA, Bosma R, et al. Process design for enzymatic adipyl-7-ADCA hydrolysis [J]. *Biotechnol Process*, 2002, 18(4): 745~751.
- [9] Danzig J, Tischer W, Wandrey C. Continuous enzyme-catalyzed production of 6-aminopenicillanic acid and product concentration by reverse osmosis [J]. *Chem Eng Technol*, 1995, 18: 256~259.
- [10] 曹学君, 邬行彦, 吴 彤, 等. 反渗透法回收结晶母液中6-APA [J]. *生物工程学报*, 1998, 14(4): 468~471.
- [11] 何旭敏, 何国梅, 曾碧榕, 等. 膜分离技术的应用 [J]. *厦门大学学报*, 2001, 40(2): 495~502.
- [12] Davies JL, Baganz F, Ison AP, Lye GJ. Studies on the interaction of fermentation and microfiltration operations: Erythromycin recovery from *Saccharopolyspora erythraea* fermentation broths [J]. *Biotechnol Bioeng* 2000, 69(4): 429~439.

- [13] Zhang Wei, He Gao Hong, Gao Ping, *et al.* Development and characterization of composite nanofiltration membranes and their application in concentration of antibiotics [J]. *Sep Pur Technol*, 2003, 30; 27~35.
- [14] 刘路, 刘玉荣. 膜分离技术在林可霉素发酵液分离浓缩中的应用[J]. *水处理技术*, 2000, 26(3); 169~171.
- [15] Hooper L A, Hollein H C, Slater C S. Microfiltration of *Streptomyces rimosus*: Cell harvesting process studies[J]. *Sep Sci Technol*, 1998, 33(12); 1747~1765.
- [16] Morão A, Alves A M B, Cardoso J P. Ultrafiltration of demethylchlortetracycline industrial fermentation broths [J]. *Sep Purif Technol*, 2001, 22~23; 459~466.
- [17] Crespo J P S G, Moura M J, Almeida J S, *et al.* Ultrafiltration membrane cell recycle for continuous culture of *Propionibacterium* [J]. *J Membr Sci*, 1991, 61, 303~314.
- [18] Alberto E B, Belen E, Hisashi N, *et al.* Production of Vitamin B₁₂ in an upflow anaerobic filter continuous reactor using acetobacterium Sp [J]. *Biotechnol Lett*, 2000, 22; 503~508.
- [19] 张林茂, 高永涛, 李晶, 等. 应用超滤技术改进 Vc 生产工艺[J]. *膜科学与技术*, 2000, 20(3); 57~58.
- [20] 李春艳, 夏海平, 蓝伟光. 维生素 C 生产工艺进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2001, 31(1); 38~41.
- [21] 曾碧榕, 何旭敏, 丁马太, 等. 超滤技术在赖氨酸生产中的应用[J]. *福建化工*, 2002, 4; 1~25.
- [22] Thien M P, Hatton T A, Wang D I C. Liquid emulsion membranes and their applications in biochemical separations[A]. Asenjo J A, Hong J. *Separation, Recovery, and Purification in Biotechnology* (ACS Symposium Series 314 [C]). American Chemical Society, 1986. 67~77.
- [23] Agarwal A K, Huang RYM. Studies on a novel approach for the separation of L-phenylalanine amino acid from fermentation broth using a newly developed charged ultrafiltration membrane. I. single solute system [J]. *Sep Sci Technol*, 1994, 29(2); 171~192.
- [24] McGregor W C. Concentration of L-phenylalanine with a reverse osmosis membrane [J]. *J Biotechnol*, 1989, 10; 277~284.
- [25] Lin Shu-Su, Harada T, Hata C, *et al.* Nanofiltration membrane bioreactor for continuous asymmetric reduction of 2-ketoulutarate to produce L-glutamate with NADH regeneration[J]. *J Ferm Bioeng*, 1997, 83(1); 54~58.
- [26] Martin-Orue C, Bouhallab S, Garem A. Nanofiltration of amino acid and peptide solution: mechanisms of separation [J]. *J Membr Sci*, 1998, 142; 225~233.
- [27] Timmer J M K, Speelmans M P J, Vander Horst H C. Separation of amino acids by nanofiltration and ultrafiltration membranes [J]. *Sep Pur Technol*, 1998, 14; 133~144.
- [28] Grib H, Persin M, Gavach C, *et al.* Amino acid retention with alumina γ nanofiltration membrane [J]. *J Membr Sci*, 2000, 172; 9~17.
- [29] Wang Xiao-Lin, Ying Ai-Ling, Wang Wei-Ning. Nanofiltration of L-phenylalanine and L-aspartic acid aqueous solutions [J]. *J Membr Sci*, 2002, 196; 59~67.
- [30] 孙文基. 天然药物成分提取分离和制备 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999.
- [31] 王北婴, 王跃生, 王焕魁, 等. 我国中药制药工业中亟需推广的高新技术 [J]. *世界科学技术*, 2001, 2(2); 18~24.
- [32] 李淑莉, 陈斌, 欧兴长, 等. 药液种类和浓度对超滤影响的初步研究 [J]. *膜科学与技术*, 1999, 19(3); 41~43.
- [33] 张玉忠, 李然, 李泓, 等. 超滤法处理双黄连粉针药液 [J]. *水处理技术*, 1997, 23(5); 254~256.
- [34] 刘振丽, 欧兴长, 杜启云. 操作条件对中药四妙勇安汤超滤的影响 [J]. *膜科学与技术*, 1999, 19(2); 54~56.
- [35] 乔向利, 陈士明, 平邦骅, 等. 超滤膜分离技术在中药生产中的应用 [J]. *上海化工*, 2000, 16; 13~17.
- [36] van Reis R, Zydney A. Membrane separations in biotechnology [J]. *Current Opinion in Biotechnol*, 2001, 12; 208~211.
- [37] Christy C, Vermant S. The state-of-the-art of filtration in recovery processes for biopharmaceutical production [J]. *Desalination*, 2000, 147; 1~4.
- [38] Jirage K B, Martin C R. New development in membrane-based separation [J]. *TIBTEH*, 1999, 17(5); 197~200.
- [39] Christy C, Adams G, Kuriyel R, *et al.* High-performance tangential flow filtration: a highly selective membrane separation process [J]. *Desalination*, 2002, 144; 133~136.

(下转第 260 页)

- [12] Verberka J Q J C, Worma G I M, Futselaar H, *et al.* Combined air-water flush in dead-end ultrafiltration: water science and technology[J]. Water Supply, 2001, 1(5/6):393~402.
- [13] Bruce D, Andy W, Memcor USF, *et al.* Wirksworth, Derbyshire DE4 4BG, UK; Membrane pretreatment of reverse osmosis: Long-term experience on difficult waters[J]. Desalination, 1999, 122(2-3):157~170.
- [14] Adham S, Gagliardo P. Membrane bioreactors for water repurification-phase I Desalination Research and Development Program Report No. 34[R]. Bureau of Reclamation, San Diego; 1998.
- [15] James C, Lozier P E, Angela M, *et al.* Demonstration testing of zenogem and reverse osmosis for indirect potable reuse final technical report[R]. City of McAllen; TX Bureau of Reclamation, May 2002.

Integrated membrane systems for wastewater reclamation

ZHAI Jianwen

(China Blue-Star Membrane Technology Company, Beijing 100029, China)

Abstract: Integrated membrane systems (IMS) and their applications in depth treatment of wastewater were reviewed. IMS integrated ultrafiltration/microfiltration or MBR with reverse osmosis processes, which could be designed for different fields of wastewater reclamation. The membrane polymers for UF/MF should be chemically stable, antifouling, and strong in physics, PVDF, PP, PE and PES were chosen. The new generation of antifouling TFC RO membranes also have above advantage. The common configuration of UF/MF membranes for wastewater is hollow fiber, and the systems also related antifouling design, such as low pressure operation, air-flush, permeate back-flush, and compressed air back-flush, then the performance of the systems could keep high and stable flux, low cost for maintenance and operation, and high quality of products. Different IMS for secondary effluent has already commercialized. The IMS for raw wastewater, MBR+RO, needs more research on engineering for practical application.

Key words: integrated membrane systems; wastewater reclamation; ultrafiltration/microfiltration; antifouling membrane; membrane bioreactor (MBR); reverse osmosis (RO)

(上接第 185 页)

Application of membrane separation technology in pharmaceutical industry

XIE Quanling¹, HE Xumin¹, XIA Haiping¹, LAN Weiguang^{1,2}

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China;

2. Santar Membrane Scitechnology (Xiamen) Co. Ltd., Xiamen 361009, China)

Abstract: The application of membrane separation technology in pharmaceutical industry includes biofermentation pharmaceutical industry, the production of Chinese traditional medicine, the modern biotechnology etc. Membrane separation technology is especially common in the production of antibiotics, semisynthetic antibiotics, vitamin and amino acid. With the improvement of membrane material, membrane module and membrane plant, membrane separation technology will play a more and more important role in the pharmaceutical industry.

Key words: membrane separation; antibiotics; vitamin; amino acid; Chinese traditional medicine; biotechnology