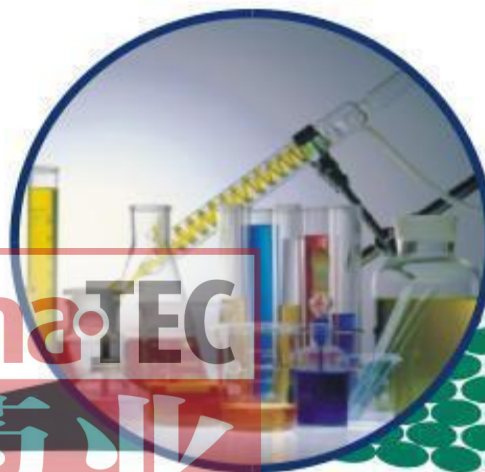
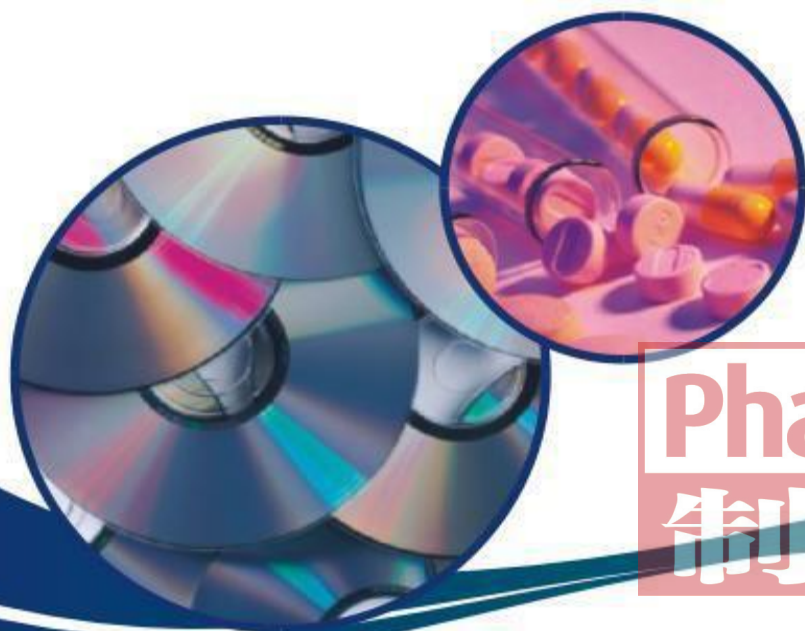
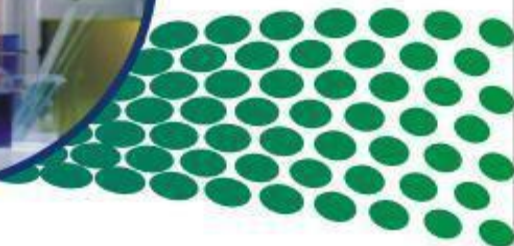


超滤工艺的优化及控制

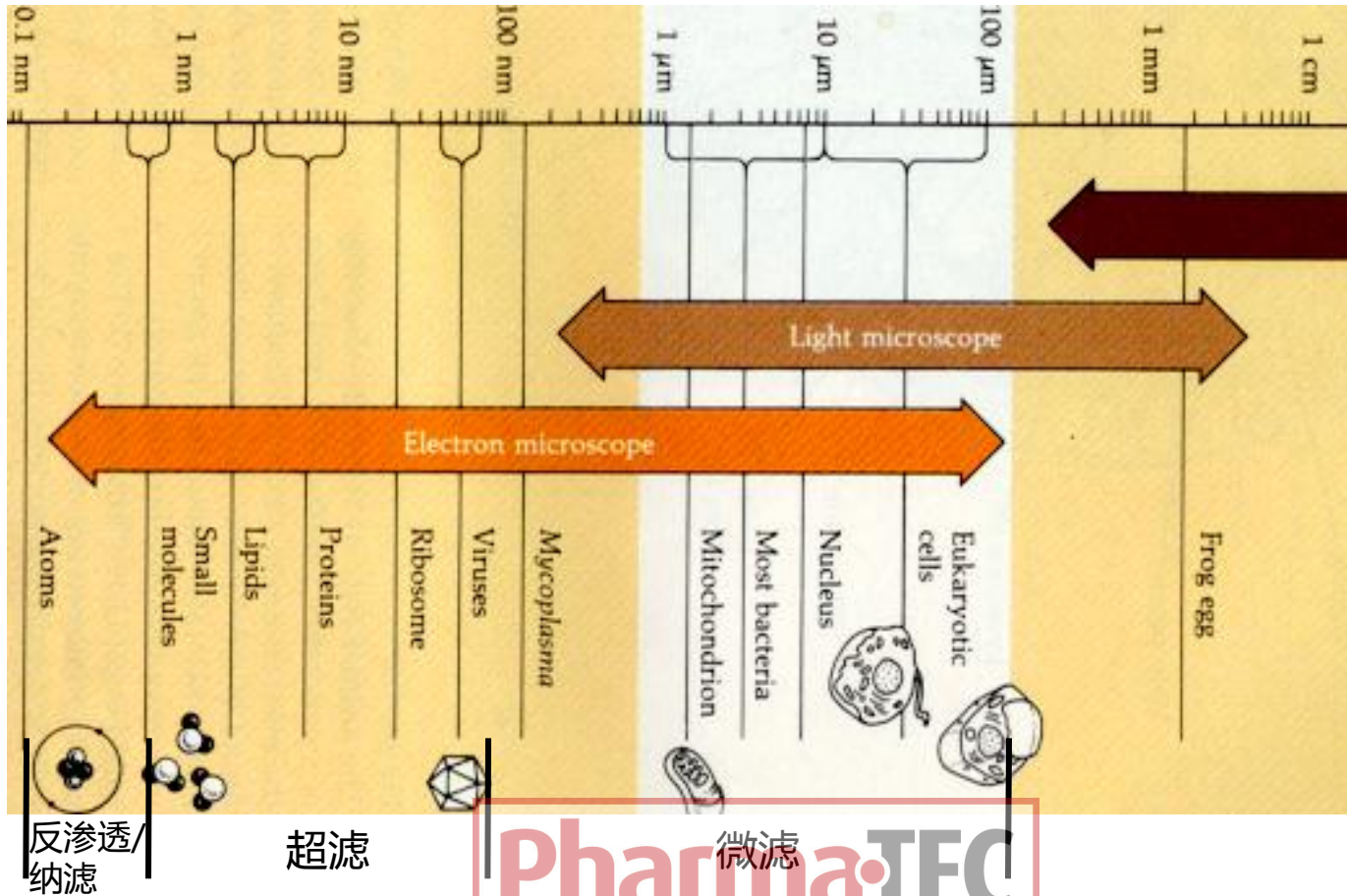
杭州科百特过滤器材有限公司
杨凯



Pharma·TEC
制 药 业



超滤分离范畴

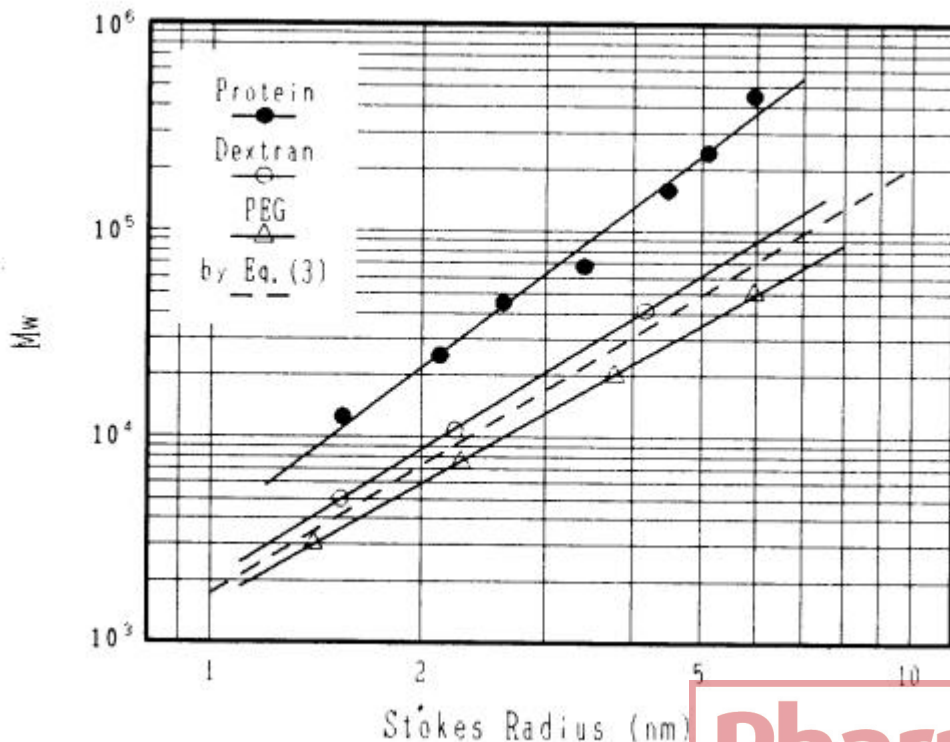


大部分生物分子尺寸在超滤的分离范畴内，因此在超滤在生物制品中被广泛应用。

应用	内容
除热原	缓冲液/动物细胞培养基除热原 生物样品分离纯化终产物除热原 中药注射剂除热原
浓缩	提高蛋白产品浓度 提高疫苗效价
透析	去除小分子 缓冲液置换
细胞回收 (Micro TFF)	从发酵液中分离目标细胞
细胞和细胞碎片的澄清 (Micro TFF)	从细胞、细胞碎片料液中分离目标分子

超滤膜的孔径

超滤组件通常以切割分子量表征孔径大小，但不同结构分子即使在相同的分子量下，其分子粒径也有较大的差异。因此，不同厂家用不同类型的标准物质标定的切割分子量会有较大的差异。

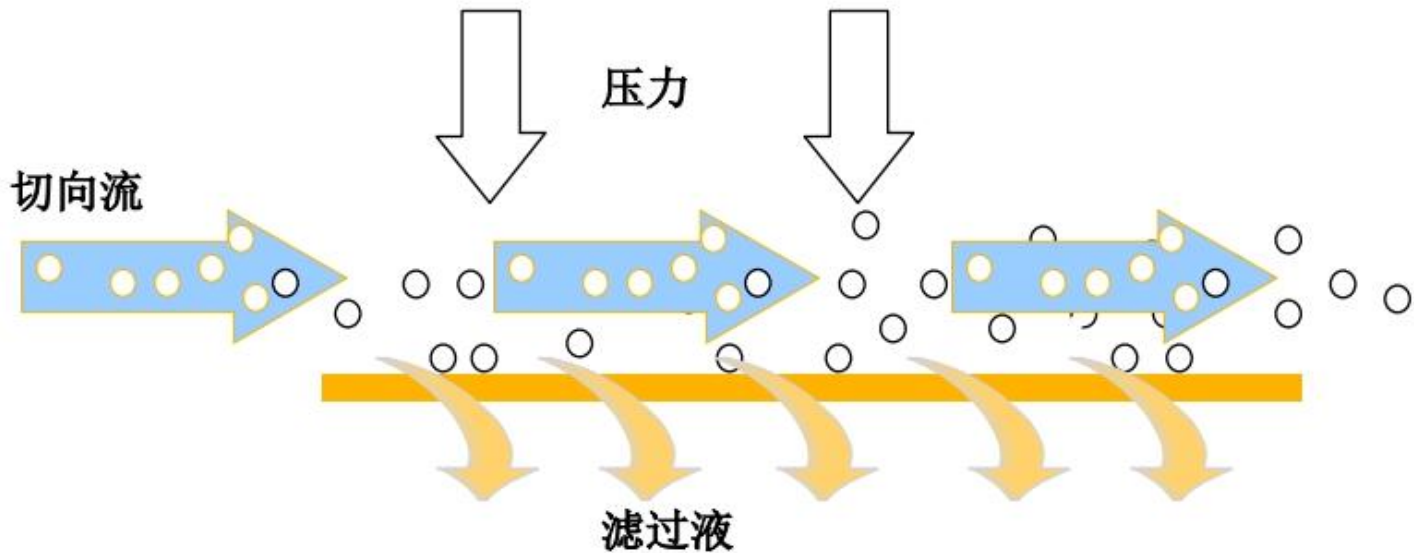


蛋白质	分子量 kD	粒径 nm
Cytochrome C	13.4	1.65
Albumin	67	3.55
IgG	150	约4.6nm

TFF (切向流过滤)	Dead-End (死端过滤)
高分子膜 (PES\RC\PVDF\CA)	高分子膜、滤纸、助滤剂等
平行于过滤介质	垂直于过滤介质
部分液体透过过滤介质	所有液体全部透过过滤介质
被截留的颗粒由于冲刷作用不会在滤膜表面过多的淤积	颗粒被截留在滤膜内部或表面

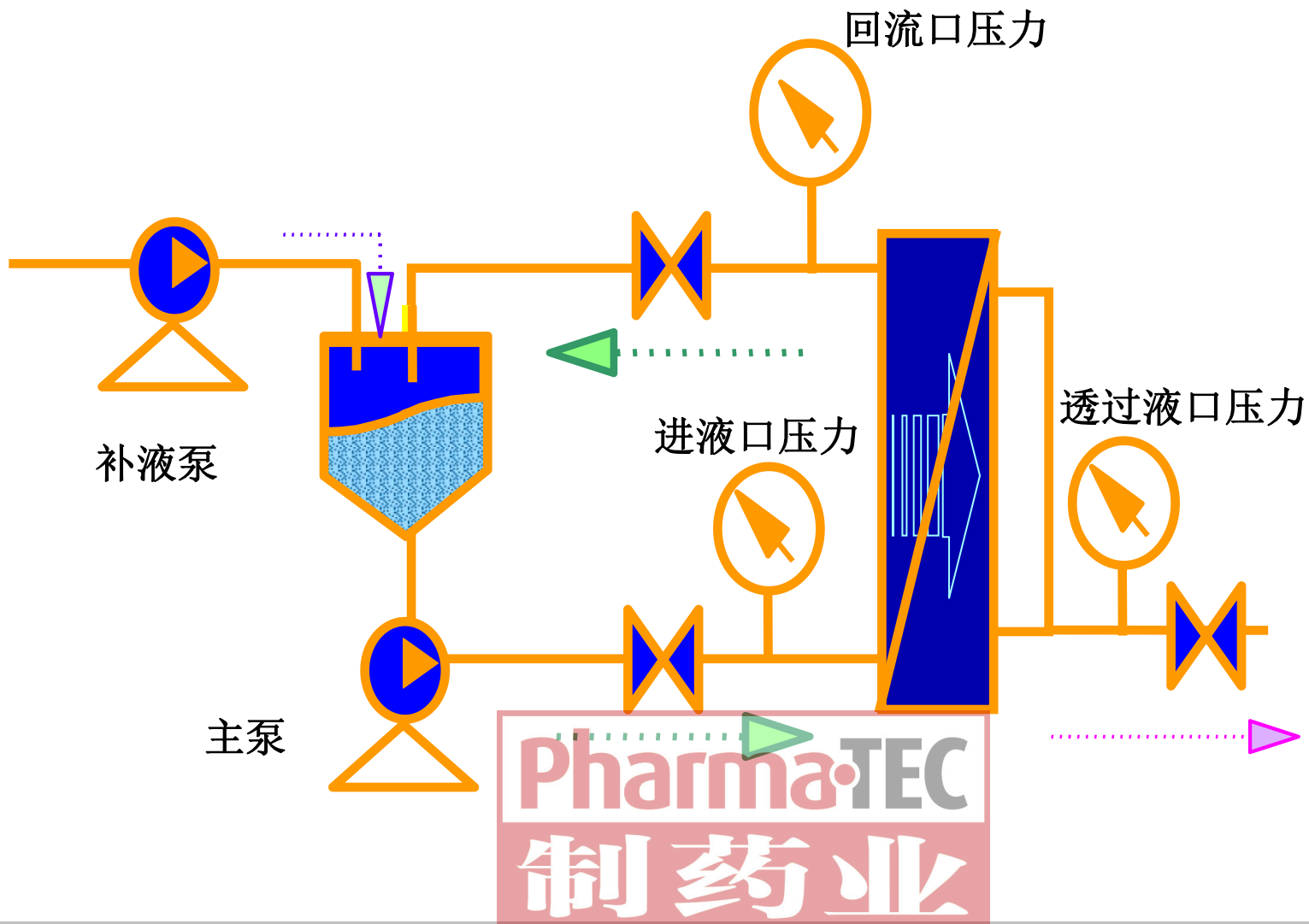
超滤通常选择TFF过滤方式，以避免滤膜被快速堵塞。

TFF过滤方式的特点



- 压力是驱动力
- 利用多孔滤膜作为过滤介质的分离过程
- 平行滤膜表面的切向流产生剪切力
- 剪切力可以抑制凝胶层的形成，减缓浓差极化
- 颗粒、分子从料液中分离出来

典型超滤系统示意图



进液口

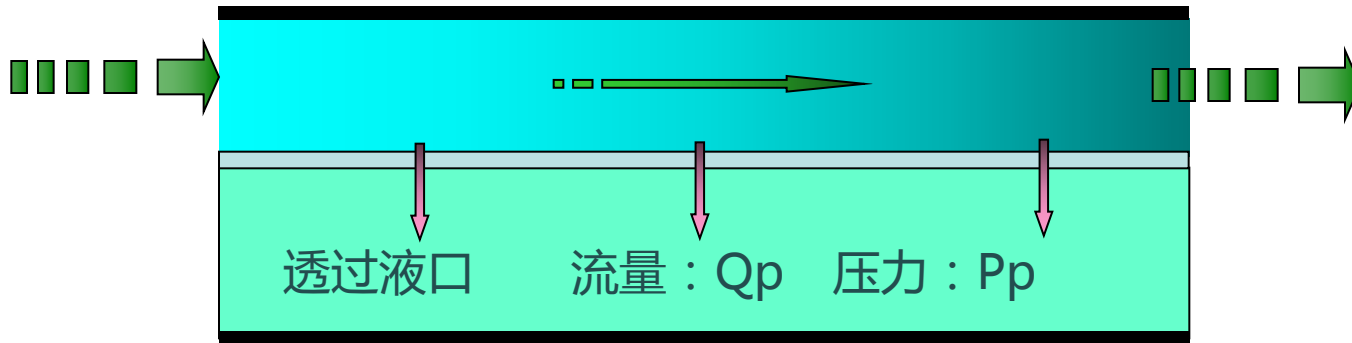
流速： Q_f

压力： P_f

回流口

流速： Q_r

压力： P_r



压降： $\Delta P = P_f - P_r$

进液流速： $Q_f = Q_r + Q_p$

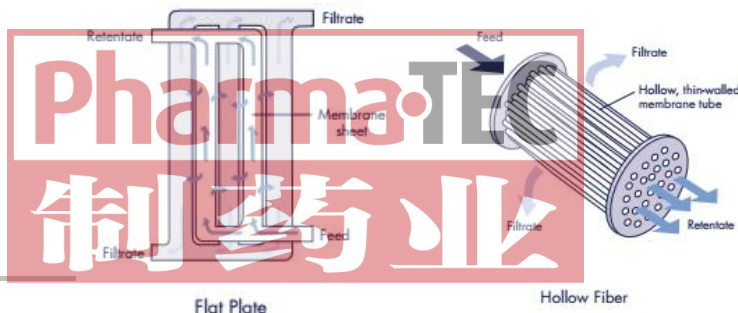
跨膜压差： $TMP = \frac{(P_f + P_r)}{2} - P_p$

切向流流量： $J_r = Q_r / \text{膜面积}$



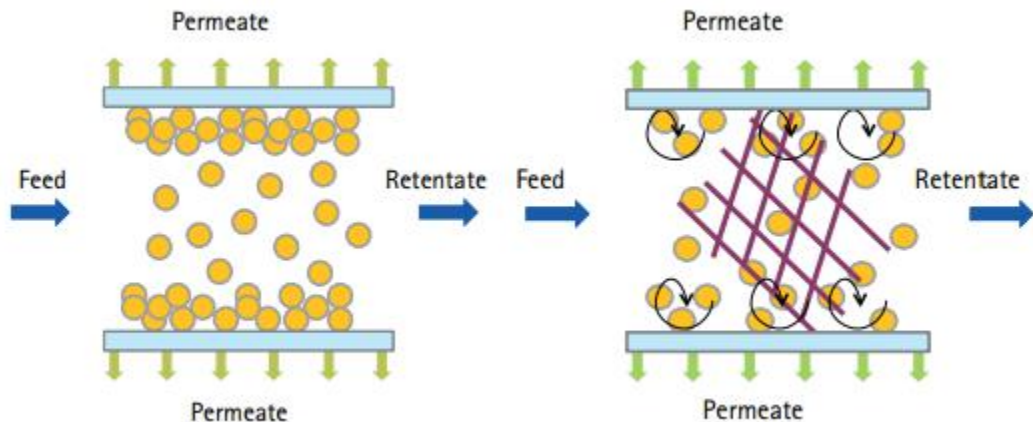
平板膜包和中空纤维被广泛应用在生物制药行业中。

	平板膜包	中空纤维
膜面积	中	大
浓缩液回收率	大	大
清洗难度	中	容易
机械强度	强	弱
适用范围	大	小
所需动力	低	低
固含量高的溶液	适用	适用



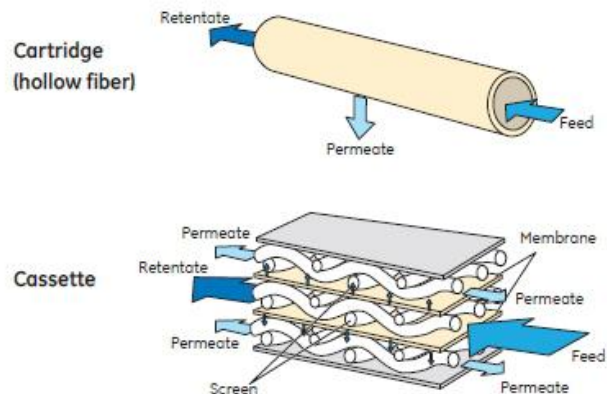
PharmaTEC
制药业

进液流道

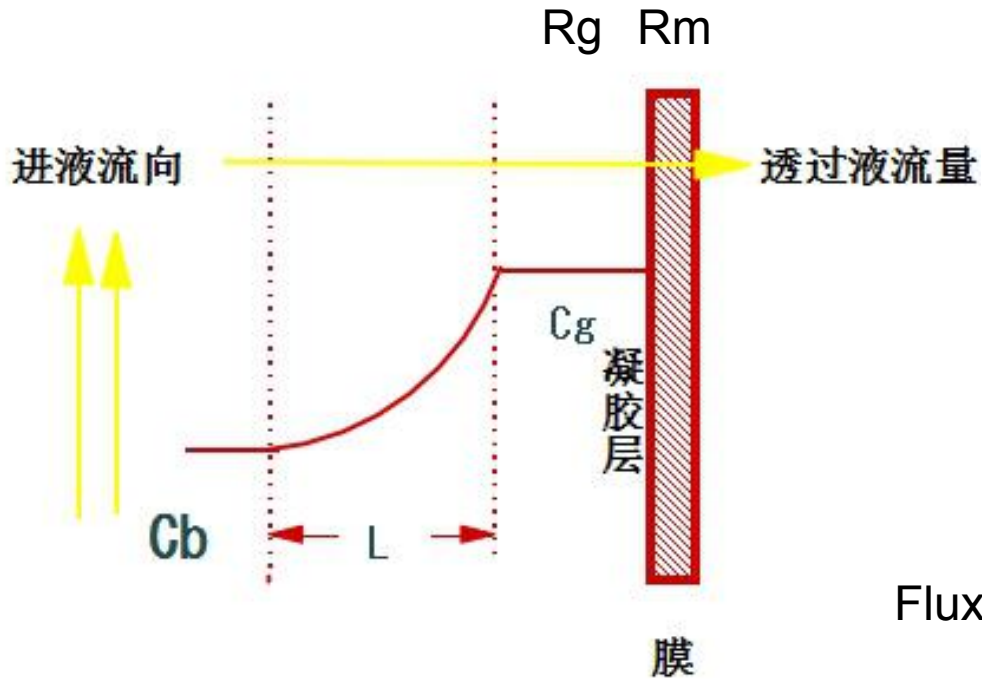


中空纤维的
开放式流道

平板膜包的
筛网式流道

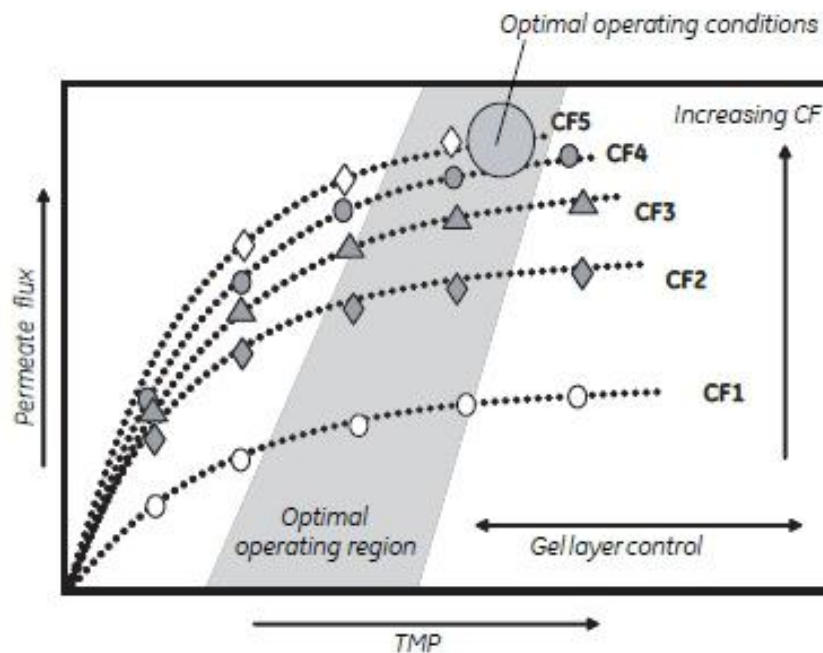
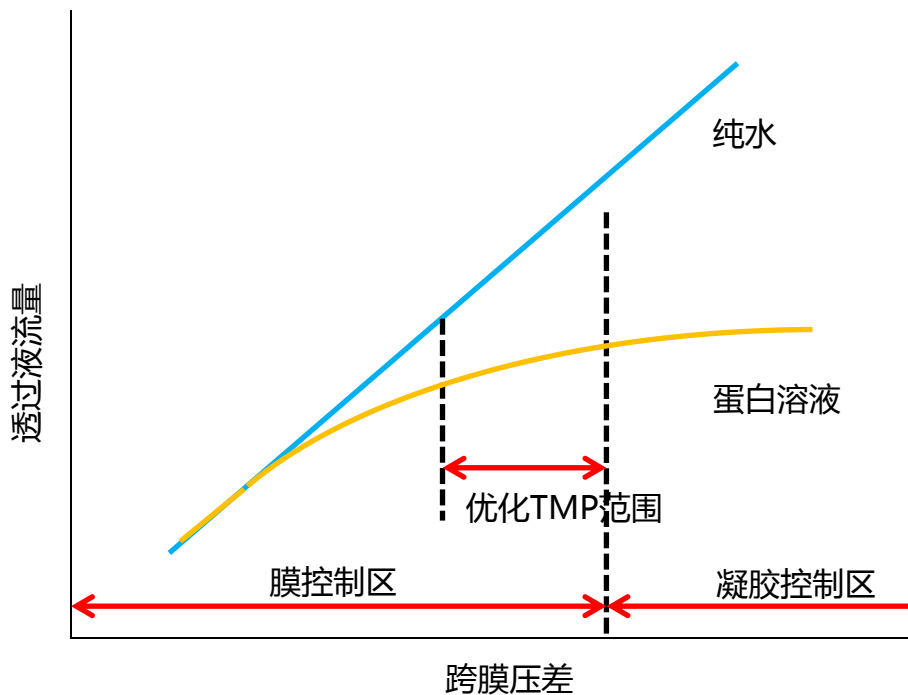


浓差极化现象



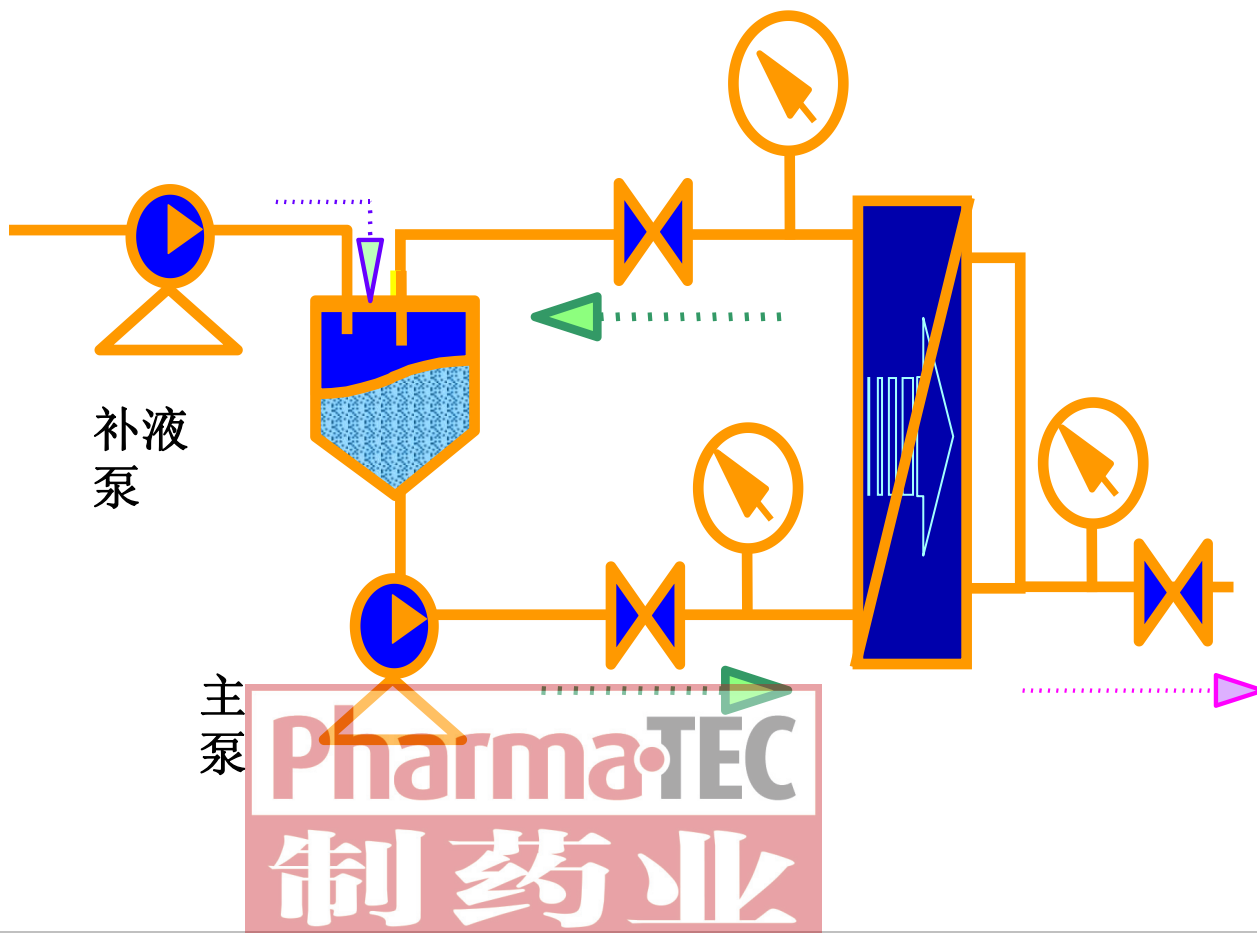
$$\text{Flux} \propto \text{TMP}/(R_m+R_g)$$

切向流量CF和TMP的优化选择



超滤的包括以下几个操作步骤

1. 冲洗
2. 完整性测试
3. 缓冲液平衡
4. 浓缩
5. 透析
6. 回收产品
7. CIP
8. 保存



1. 冲洗

2. 完整性测试
3. 缓冲液平衡
4. 浓缩
5. 透析
6. 回收产品
7. CIP
8. 水通量
9. 保存

冲洗是为了将保存液和清洗剂去除，同时将超滤组件完全润湿。

- 使用干净的水（RO水/纯水）
- 将回流液和透过液直接排放，冲洗效果更好
- 温水冲洗效果更佳（水温不要超过45℃）

1. 冲洗
- 2. 完整性测试**
3. 缓冲液平衡
4. 浓缩
5. 透析
6. 回收产品
7. CIP
8. 水通量
9. 保存

完整性测试为了确认超滤设备的密封性和超滤组件无缺陷结构，保证料液的分离效果和回收率。

采用扩散流测试方法。

- 冲洗，使超滤组件达到完全润湿的状态。
- 将超滤组件中多余的水排掉。
- 在进口/回流口通入压缩空气并调节压力至2.0bar。
- 测量透过液口排出的空气流量，可以采用气体流量计和手动排水集气法测定。

1. 冲洗
2. 完整性测试
- 3. 缓冲液平衡**
4. 浓缩
5. 透析
6. 回收产品
7. CIP
8. 水通量
9. 保存

缓冲液平衡为了使得超滤设备、组件中的溶液环境与料液中的溶液环境一致，防止产品在不同的溶液环境中产生沉淀和变性。

在一定的压力下，使用合适的缓冲溶液在超滤系统中循环。

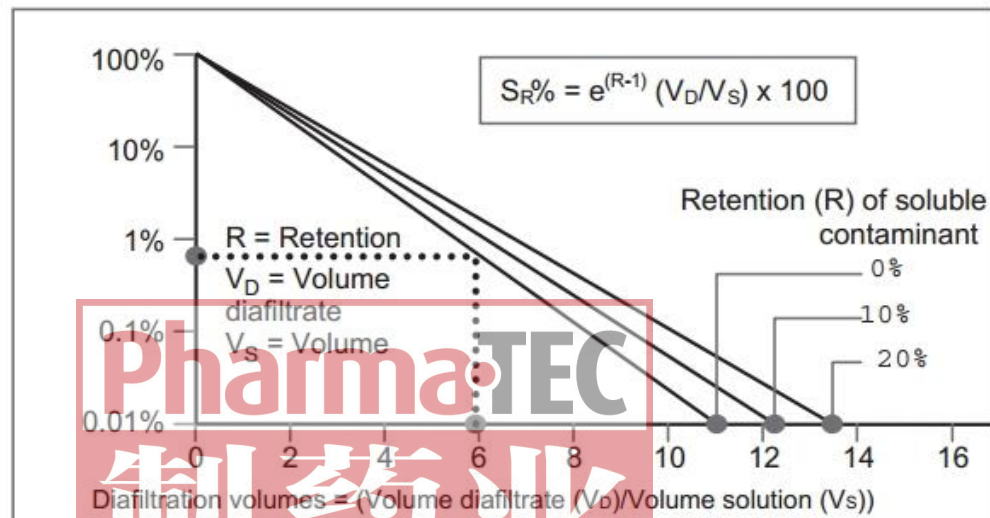
1. 冲洗
2. 完整性测试
3. 缓冲液平衡
- 4. 浓缩**
5. 透析
6. 回收产品
7. CIP
8. 水通量
9. 保存

- 计算到达浓缩倍数时透过液的体积， $V_p = V_0 - V_0/X$ 。
- 开泵，调整转速达到合适的循环流量。
- 调节回流口的阀门，使得TMP达到合适值。
- 开始浓缩后，记录时间、温度、压力和透过液重量/体积。
- 随着浓缩的进行，料液粘度会增大，TMP会逐渐增大。当进口压力达到较高值后，缓慢打开回流阀，保证进口压力维持在初始值附近。
- 当达到浓缩倍数后，回流阀全开，关泵，关闭透过液阀。



1. 冲洗
2. 完整性测试
3. 缓冲液平衡
4. 浓缩
- 5. 透析**
6. 回收产品
7. CIP
8. 水通量
9. 保存

- 确定透析倍数，透析过程中，小分子的去除率与截留率相关。
- 缓冲液通过泵进入循环罐，调整泵速，保持循环罐液位基本保持一致。
- 有条件的话，在循环罐中加入搅拌器，使得浓缩料液与新补进来的缓冲液充分混合
- 最优化开始透析对应的浓缩倍数 = X_g/e



1. 冲洗
 2. 完整性测试
 3. 缓冲液平衡
 4. 浓缩
 5. 透析
 - 6. 回收产品**
 7. CIP
 8. 水通量
 9. 保存
- 若产品在透过液中，可以用透析的方法回收浓缩液中残留的产品，以提高产品收率。
 - 若产品在浓缩液中，
自重排放；
用一定压力的空气吹出来；
用缓冲液将浓缩液顶出来；
排干后，再用缓冲液循环，尽可能的将残留在系统中的产品会收起来。

1. 冲洗
2. 完整性测试
3. 缓冲液平衡
4. 浓缩
5. 透析
6. 回收产品
- 7. CIP**
8. 水通量
9. 保存

清洗的作用：

去除系统中残留的产品，防止批次间的交叉污染；

杀死细菌，降低生物负荷；

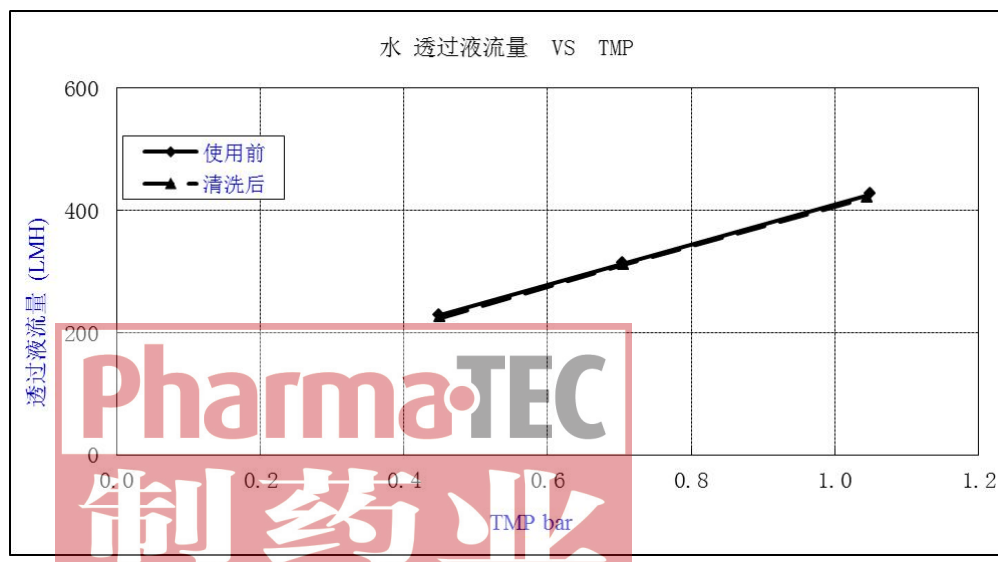
去除内毒素；

恢复超滤组件的通量，确保每次运行后可重复使用；

1. 冲洗
2. 完整性测试
3. 缓冲液平衡
4. 浓缩
5. 透析
6. 回收产品
7. CIP
- 8. 水通量**
9. 保存

水通量表征水透过膜的能力，用于评估超滤组件是否已经清洗干净。

通常，新的超滤组件第一次使用清洗后，水通量会有略微的下降。但接下来使用后得到有效的清洗后，水通量基本都能达到初始值左右。



图表中直线的斜率即表示水通量。

1. 冲洗
2. 完整性测试
3. 缓冲液平衡
4. 浓缩
5. 透析
6. 回收产品
7. CIP
8. 水通量
- 9. 保存**

清洗后的超滤组件需要保存在保存液中：

使膜保持湿润；
抑制微生物生长；

常见的保存液：0.1N NaOH，20%乙醇；

保存液通过超滤系统循环10min，将膜组件充满保存液。

操作参数：

循环流量

跨膜压差

温度

处理量

浓缩倍数

透析倍数

Pharma·TEC

制 药 业

恒定循环流量控制

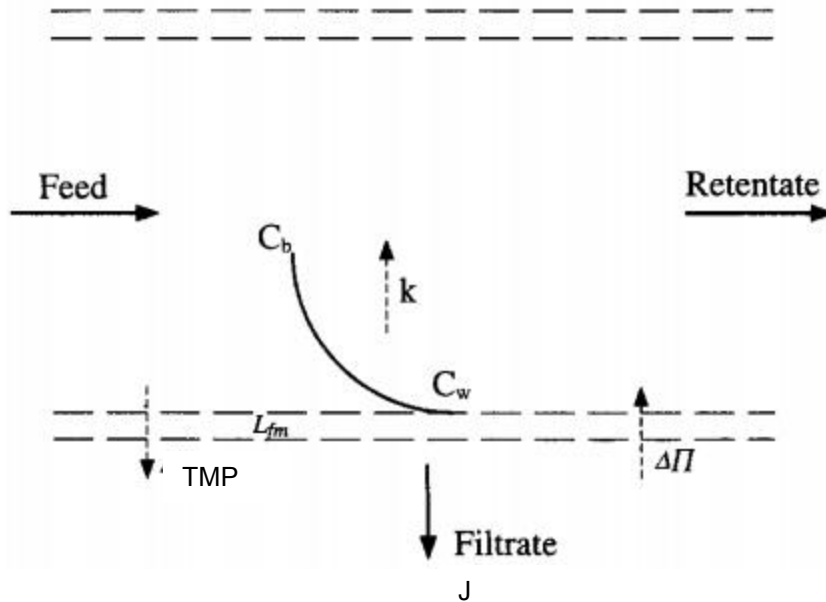
1. 循环流量由系统中的流量计测得，将信号反馈给泵的变频器，调整输送泵的转速，使得实际测得的循环流量与设定值一致。
2. 恒定压降控制，在整个超滤过程中通过调整泵速，保持压降恒定。

TMP控制

1. 恒定回流压力，通过回流阀调节控制。
2. 恒定TMP，通过进口、回流口、透过液口三个压力传感器测量值计算TMP，调节回流阀的开度，保持实际TMP与设定值一致。
3. 恒定透过液流量，通过调节透过液口的阀门开度或者在透过液口安装泵，保持恒定的透过液流量。
4. Cwall控制，在超滤工艺中保持膜表面的凝胶层浓度稳定，不让浓差极化现象随着工艺的进行而极度恶化，提高产品收率和降低膜出现堵塞的风险。

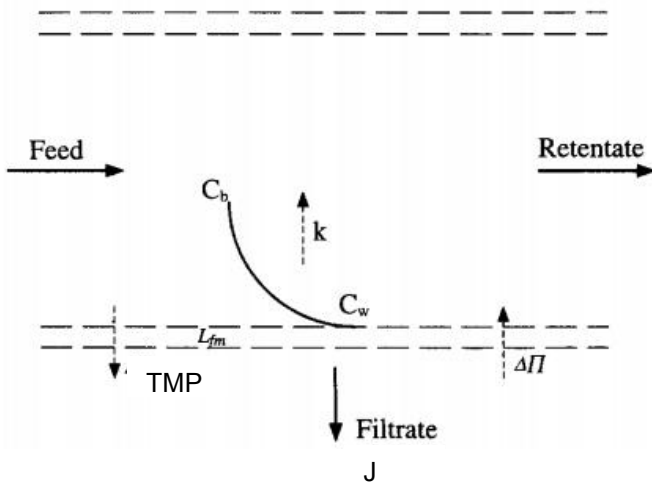
Cwall控制简述

Cwall控制的核心在于通过TMP控制，消除超滤过程中浓差极化恶化的趋势，保持膜表面的凝胶层浓度相对稳定。



C_w : 凝胶层产品浓度, g/L
 C_b : 主体流体中的产品浓度, g/L
 k : 传质系数, LMH
 L_m : 堵塞膜的渗透率, LMH/bar
 $\Delta\Pi$: 渗透压, bar
 J , 透过液流量, LMH

Cwall控制算法



C_w : 凝胶层产品浓度, g/L
 C_b : 主体流体中的产品浓度, g/L
 k : 传质系数, LMH
 L_{fm} : 堵塞膜的渗透率, LMH/bar
 $\Delta\Pi$: 渗透压, bar
 J , 透过液流量, LMH

$$TMP = \left(\frac{J}{L_{fm}} \right) + \Delta\Pi$$

$$J = k \ln \left(\frac{C_w}{C_b} \right)$$

$$\Delta\Pi = \alpha C_w + \beta C_w^2$$

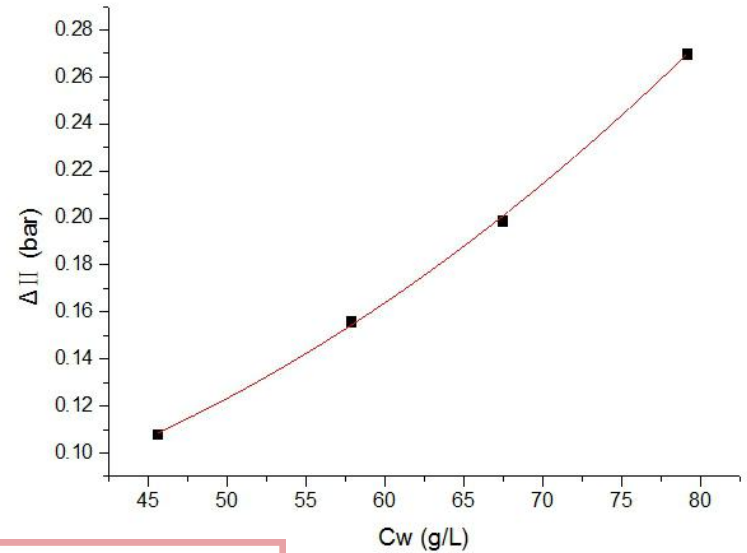
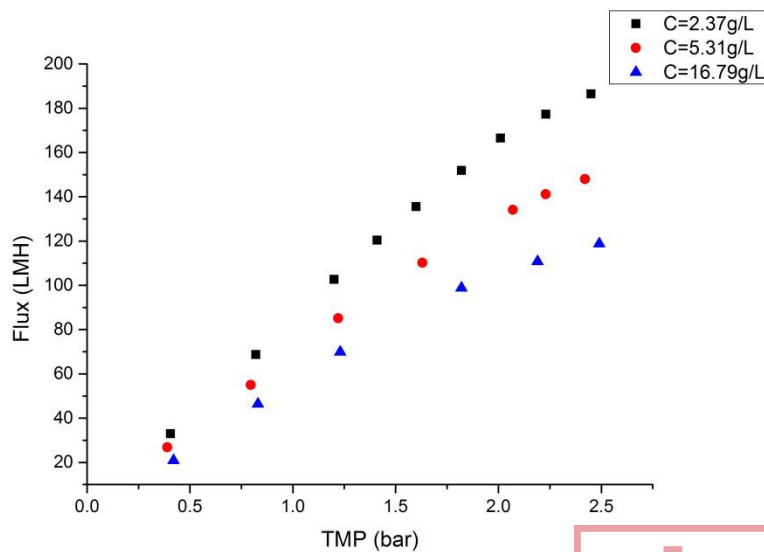
$$C_b = \frac{C_0 V_0}{V}$$

$$TMP = \left(\frac{J}{L_{fm}} \right) + \alpha C_w + \beta C_w^2$$

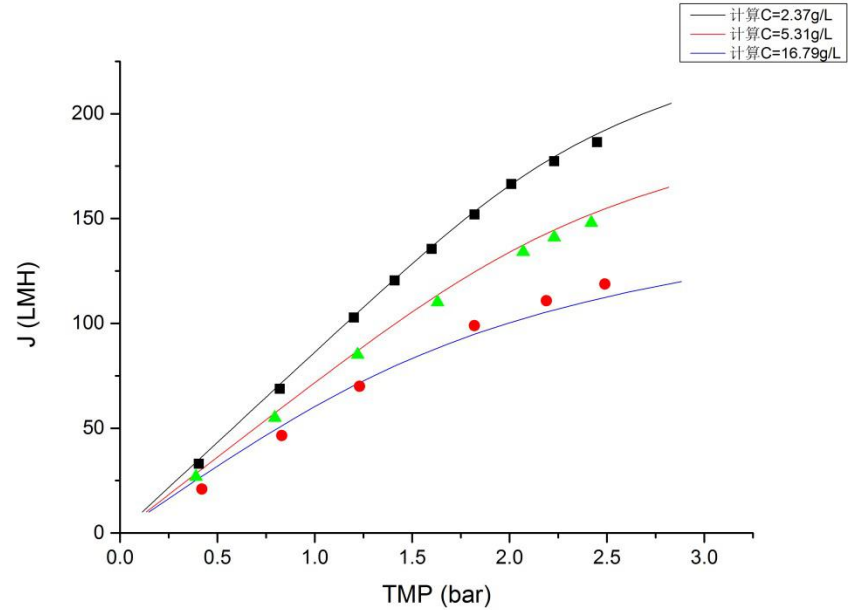
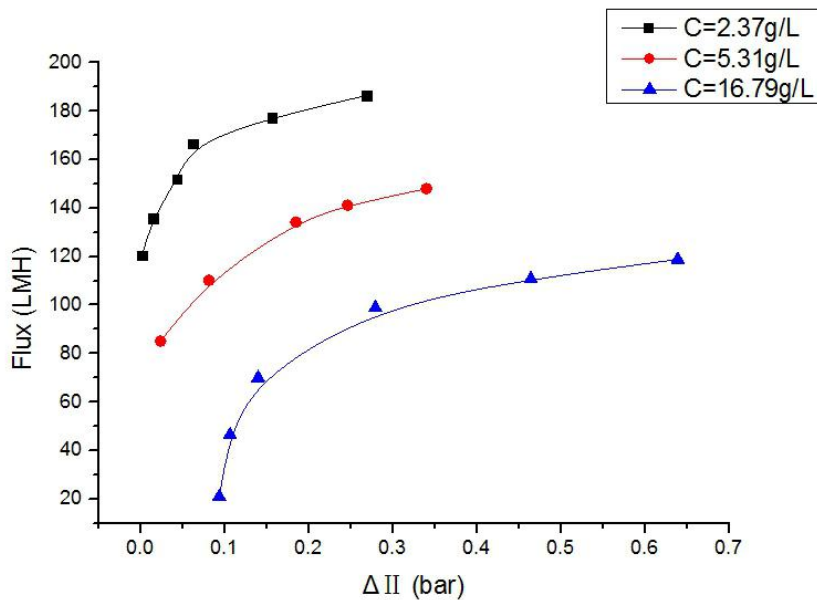
$$J = k \ln \left(\frac{C_w V}{C_0 V_0} \right)$$

$$TMP = \left(\frac{k}{L_{fm}} \right) \ln \left(\frac{C_w V}{C_0 V_0} \right) + \alpha C_w + \beta C_w^2$$

实验材料：
Cobetter 0.1m²超滤膜包，10kD PES
牛血清白蛋白，纯度>99%
磷酸缓冲液，0.05M，pH7.2~7.4



Cwall控制参数确认



$k=53.63\text{LMH}$

$L_{fm}=71.14\text{LMH/bar}$

$\alpha=5.0017 \times 10^{-5}$

$\beta=-0.00143$

$$\text{TMP} = J/71.14 - 0.00143 \cdot C_b \cdot e^{(J/53.63)} + 5.0017 \times 10^{-5} \cdot [C_b \cdot e^{(J/53.63)}]^2$$

