

新型分离纯化技术在药用蔗糖制备工艺中的应用

王刚^{1,2}, 刘鲁杰¹, 秦建国², 赵黎明^{*1}

(1. 华东理工大学 生物工程学院, 生物反应器工程国家重点实验室, 上海 200237;

2. 国药集团化学试剂有限公司, 上海 200002)

摘要:药用蔗糖是一种重要的药用辅料,是关系到国计民生的重要物资。目前国内药用蔗糖的制备工艺发展相对滞后,品种单一,高端品种严重不足。药用蔗糖制备的关键在于分离纯化工艺,随着我国对药用蔗糖的需求逐步提高,开发新型的分离纯化技术并应用到药用蔗糖制备已迫在眉睫。综述了目前国内外药用蔗糖的分离纯化工艺及相关分离纯化技术,阐述了新型分离纯化技术在药用蔗糖制备过程中的研究进展,并对未来药用蔗糖纯化工艺的开发提出建议。

关键词:药用蔗糖;药用辅料;高纯;分离纯化技术;生产工艺

中图分类号: TQ028 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)07-0010-07

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0160

Application of Novel Separation and Purification Technology for the Preparation of Medicinal Sucrose WANG Gang^{1,2}, LIU Lu-jie¹, QIN Jian-guo², ZHAO Li-ming^{*1} (1. State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, School of Biotechnology, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2. Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., Shanghai 200002, China)

Abstract: Medicinal sucrose is one of the important pharmaceutical excipients in pharmaceutical industry of our country. It is an important material related to national economy and people's livelihood. The key step in the preparation of medicinal sucrose lies in the separation and purification process. With the increasing demand of medicinal sucrose in our country, the preparation of domestic medicinal sucrose faces some challenges, such as the slow development of preparation technology, single variety, and the insufficient output of high-quality products. It is urgent to develop novel separation and purification techniques and to apply them to the preparation of medicinal sucrose. Herein, the preparation process, separation and purification methods of medicinal sucrose domestic and abroad are reviewed, and the future development of medicinal sucrose purification technology is also discussed.

Key words: medicinal sucrose; pharmaceutical excipients; high purity; separation and purification techniques; production process

蔗糖的使用和发展可以追溯到几千年前,唐宋期间形成的手工业制糖技术使得糖的品种和质量都达到相当高的水平,此后随着制糖技术的传播,蔗糖的加工制备方法不断发展和演变。尤其是分离纯化技术的广泛应用,使得蔗糖的工业化生产得到快速发展,进而提升了蔗糖的生产效率、产品品质以及产品种类。蔗糖,由一分子葡萄糖的半缩醛羟基和一分子果糖的半缩醛羟基脱水缩合而成。蔗糖味甜,是食品中有营养的甜味剂,且由于其具有渗透作用,可抑菌,常用来保藏食品。药用蔗糖,是制药工业中重要的药用辅料之一,作为矫味剂、赋形剂、键合剂、保湿剂和稳定剂,被广泛应用于药品特别是中成药的口服制剂中^[1],在单克隆抗体配方中,蔗糖作为张力调节剂,在注射或滴注药物时通过平衡渗透压可以减小患者的疼痛感^[2]。

相较于食品级蔗糖,药用级蔗糖更加注重其安全性,重点关注重金属、钙盐、硫酸盐、还原糖、

内毒素等的含量等指标。这些杂质会影响药品的质量,给用药安全带来隐患^[3]。蔗糖来源于天然植物,蔗糖中的重金属可能来源于土壤中,钙盐和硫酸盐来源于蔗糖精炼过程,这些盐的存在对后续的蒸发煮糖结晶和成品蔗糖的质量都有不良影响^[4]。同时,跟蔗糖性质接近的葡萄糖、果糖、麦芽糖等还原糖掺杂在蔗糖中,在制备或存储过程中,还原糖易导致蔗糖产品颜色加深^[5]。植物来源的蔗糖在制备过程中,革兰氏阴性菌细胞坏死或者破坏之后释放出内毒素。内毒素是革兰氏阴

收稿日期:2023-03-07;网络首发日期:2023-04-13

作者简介:王刚(1977-),男,浙江镇海人,博士,高级工程师,主要研究方向为生物医药用高端试剂的研发与产业化及企业战略管理、公司治理等。

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

引用本文: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。

性菌细胞壁的一种成分,由 O-抗原、核心寡糖和脂质 A 组成,具有耐热性和稳定性^[6]。人体对细菌内毒素极为敏感,可产生各种生理反应,注射 2 ng/kg 剂量的内毒素即可导致发热,较高剂量可引发血液循环问题、内毒素休克甚至死亡^[7]。因此,使用低内毒素的药用蔗糖代替食品级蔗糖用于医药生产势在必行,开发纯度高、杂质少的药用蔗糖,可以保证药品质量和用药安全。

现阶段,我国医药制剂每年使用药用蔗糖约 50~60 万 t,且随着我国医药行业的发展,药用蔗糖的使用范围和用量将继续逐年增加^[1]。国内药用蔗糖行业起步较晚,规范化程度不断提高,行业格局分散,先进分离纯化技术应用不足,导致品种单一,市场竞争激烈,工艺复杂、技术要求高的高端品种依赖进口,比如疫苗用蔗糖。近些年我国生物医药发展迅速,然而该行业却面临着药用辅料被“卡脖子”的挑战。对此,国家《“十四五”医药发展规划》支持国内药用辅料行业高质量发展,满足制剂国际化要求。目前国内进行药用蔗糖的制备工艺和分离纯化技术研究较少,因此开发新型的分离纯化技术应用于药用蔗糖的制备工艺中已迫在眉睫。本文将对目前国内外的药用蔗糖的分离纯化工艺及相关分离纯化技术进行详细阐述,结合不同分离纯化技术的特点,探讨其在药用蔗糖制备过程中的应用,并对未来药用蔗糖制备工艺的发展提出展望。

1 药用蔗糖和普通蔗糖质量指标对比

近年来,我国在医疗用药及药事管理方面对制剂的质量标准渐趋严格,《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》和《“十四五”医药工业发展规划》等政策的出台,强调药用辅料标准要紧跟国际标准,促进药品有效满足仿制药一致性评价、制剂国际化等要求。药用蔗糖作为医药工业中重要的药用辅料之一,其质量标准严格按照《中国药典》执行。《中国药典》分别从产品性状、比旋度、硫酸盐含量、还原糖含量、钙盐含量、重金属含量和炽灼残渣的角度对药用蔗糖的质量标准进行了严格的要求,并且记载了详细的检测分析方法。将药用级蔗糖质量标准《中国药典》2020 版^[8]与食品级蔗糖质量标准 GB 317—2018 相对比(表 1),发现药用级蔗糖对蔗糖分和还原糖的要求比精制白砂糖的要求稍低,更加注重的是诸如硫酸盐、钙盐、重金属、炽灼残渣等安

全性指标。医药级蔗糖产品与分析级(AR)蔗糖相比,其它指标基本没什么变化,但是增加了对细菌内毒素的检测(表 2)。药品作为用于治疗救人的特殊商品,产品的安全性应是首要的。因此,使用药用蔗糖是我国制药工业依法生产药品的重要环节。

表 1 药用蔗糖(《中国药典》2020 版)与白砂糖(GB 317—2018)质量指标对比表

Tab.1 Contrast of quality indexes of medicinal sucrose in Chinese Pharmacopoeia (2020 Edition) and white granulated sugar (GB 317—2018)

项目	精制白砂糖	优级白砂糖	一级白砂糖	药用蔗糖
蔗糖分/(g·100 g ⁻¹) ≥	99.8	99.7	99.6	99.6 (按比旋度折算)
还原糖分/(g·100 g ⁻¹) ≤	0.03	0.04	0.10	0.10
电导灰分/(g·100 g ⁻¹) ≤	0.02	0.04	0.10	—
干燥失重/(g·100 g ⁻¹) ≤	0.05	0.06	0.07	—
色值(IU) ≤	25	60	150	—
混浊度(MAU) ≤	30	80	160	—
不溶于水杂质/(mg·kg ⁻¹) ≤	10	20	40	—
二氧化硫/(g·kg ⁻¹) ≤	0.1	0.1	0.1	—
硫酸盐/% <	—	—	—	0.05
炽灼残渣/% <	—	—	—	0.10
钙盐/% <	—	—	—	0.05
重金属/(mg·L ⁻¹) <	—	—	—	5

表 2 医药级蔗糖和分析级蔗糖质量指标对比表

Tab.2 Contrast of quality indexes of medicinal sucrose and analytical sucrose

检验项目	医药级	分析级
含量/%	98.5	98.5
比旋光	+66.3~+67.0	+66.2~+67.0
干燥失重	≤0.03	≤0.03
澄清度试验	≤4	≤4
水不溶物	≤0.002	≤0.002
灼烧残渣(以硫酸盐计)	≤0.01	≤0.01
氯化物(Cl), %	≤0.000 5	≤0.000 5
酸度(以 H 计)/(mmol·g ⁻¹)	≤0.000 8	≤0.000 8
硫酸盐(SO ₄)/%	≤0.002	≤0.002
铁(Fe)/%	≤0.000 05	≤0.000 05
重金属(以 Pb 计)/%	≤0.000 05	≤0.000 1
还原糖	合格	合格
细菌内毒素/(EU·mg ⁻¹)	≤0.5	—

2 国内外药用蔗糖分离纯化工艺研究进展

药用蔗糖的分离纯化工艺根据所采用的分离

纯化技术可分为:沉淀法、结晶法、膜分离法、色谱分离法和离子交换法。

2.1 沉淀法纯化蔗糖生产工艺

沉淀法纯化蔗糖生产工艺根据添加澄清剂的不同,分为碳酸法和亚硫酸法。

2.1.1 碳酸法

碳酸法通过在糖汁中加入大量的生石灰和 CO_2 ,生成碳酸钙作为澄清剂和助滤剂,澄清效率高,产品质量好。如图 1 所示,首先原糖与热浓缩糖浆混合以软化外层晶体,晶体通过离心从糖浆

中分离出来,然后该晶体溶解在热水中形成糖液。溶化的糖液通过碳酸法和磷浮法进行纯化,该纯化过程将悬浮的杂质困在更大的颗粒中,更容易从糖液中沉淀分离出来。向溶化的糖中加入二氧化碳和石灰,石灰与二氧化碳生成大量碳酸钙沉淀粒子,它起着吸附杂质和助滤作用。接着将其过滤,过滤设备大都采用压力式叶滤机,过滤介质为合成纤维布。该过程经过两次 CO_2 饱充和过滤、清汁硫漂、浓缩等工序,使蔗汁快速处理,最终达到高效纯净的目的^[9,10]。

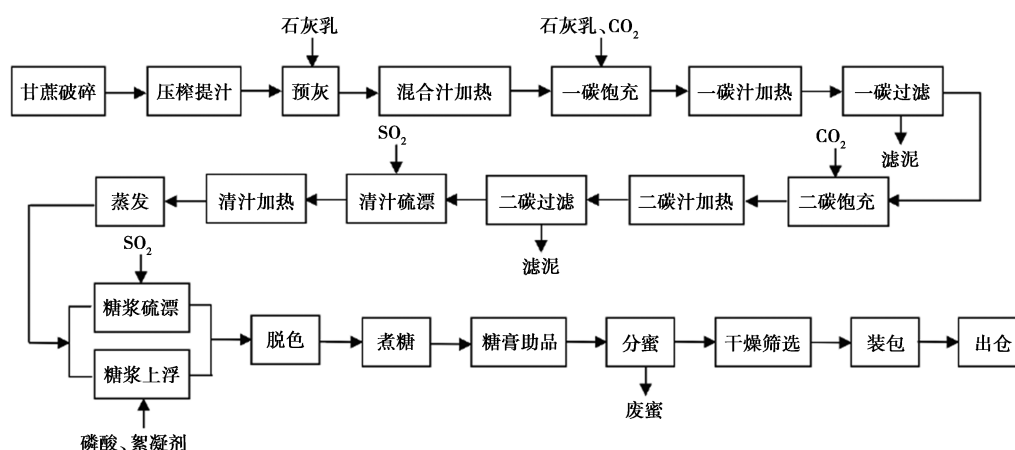


图 1 碳酸法制糖生产工艺流程

Fig.1 Process flow diagram of the preparation of sucrose by carbonate precipitation method

滤出的清糖浆加入磷酸或可溶性磷酸盐和石灰乳,磷酸用量(以五氧化二磷计算)为溶糖量的 0.01%~0.02%,调节糖浆的 pH 为 7.0~7.3,并充入压缩空气及加入絮凝剂,再把糖浆送入上浮清净器。磷酸钙粒子吸附了糖浆的杂质和气泡上浮至液面,形成浮渣从上部排出,清糖浆则从清净器底部排出。用水将浮渣稀释后再经一次上浮清净或过滤以收回浮渣内的糖分。收集清糖浆,通过脱色柱脱色,随后经过高温煮沸浓缩得到清液,

最后进行结晶,离心分离,二次蒸煮结晶和离心得到高纯的蔗糖产品^[11]。

2.1.2 亚硫酸法

亚硫酸法是用生石灰和 SO_2 为澄清剂的蔗汁澄清方法。虽然该方法较碳酸法生产的蔗糖在色泽和浊度上有些差距,但工艺流程短,如图 2 所示。提高蔗糖质量的关键是要改进蔗汁清净系统。其工艺包括压榨提汁、预加灰、硫熏中和、中和汁沉降、蒸发浓缩、糖浆硫熏、煮糖结晶、分蜜、

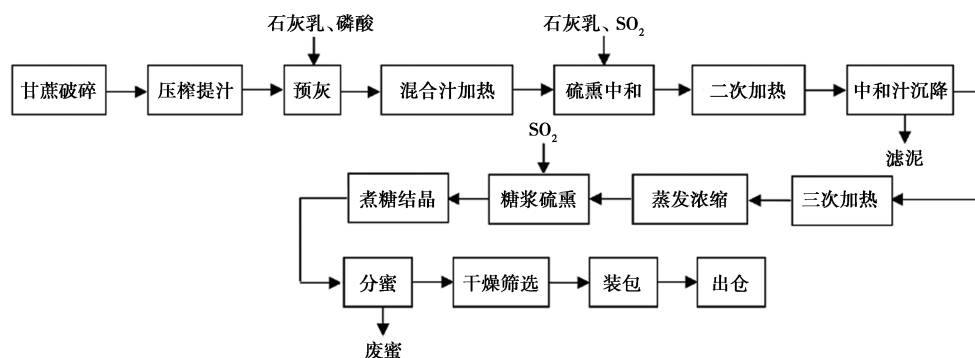


图 2 亚硫酸法制糖生产工艺流程

Fig.2 Process flow diagram of the preparation of sucrose with sulfitation process

干燥冷却、分筛、包装。通过采用中和值自动控制系统并改进燃硫炉设备,以保证有足够的硫熏强度以及稳定的中和反应状态。同时石灰乳有消毒作用,可抑制细菌繁殖,因此采用预加石灰能有效地提高净化效果,采用快速沉降器使蔗汁达到快速处理的目的^[12]。为了提高蔗糖品质,仿效碳酸法,将过滤得到的清糖浆,通过磷浮法过程进行纯化,得到高纯的蔗糖产品。

2.2 结晶法纯化蔗糖生产工艺

结晶法是重要的固体产品分离和纯化技术之一,通过重结晶,特别是在不同溶剂中反复结晶,

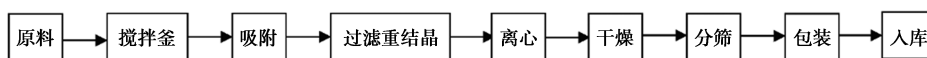


图 3 结晶法制糖生产工艺流程

Fig.3 Process flow diagram of the preparation of sucrose by crystallization method

2.3 膜分离法纯化蔗糖生产工艺

膜分离技术具有低能耗、无相变、操作方便、应用广泛等优点^[19]。与其它分离方法相比,膜过滤技术适用于分离热敏性物质,是现代分离技术中一种高效分离手段。常用的膜分离过程有微滤、超滤、纳滤、反渗透,在蔗糖纯化工艺中可应用于糖浆的澄清、脱色、除还原糖、脱盐、浓缩等方面。另外通过膜过滤可以去除试剂中的内毒素和病毒、微生物,保证试剂可用于食品和医药中。目前,膜分离法在蔗糖制备过程中应用的研究工作已经取得了一定的进展。膜分离法结合化学处理、活性炭吸附或树脂吸附等方法,可以用来为蔗糖糖浆脱色^[20-22],脱色率达到 99.5%。Luo 等^[23]利用超滤膜结合纳滤膜组成的纯化工艺澄清蔗糖糖浆、脱色,并除去葡萄糖、果糖和盐等小分子物质。为了进一步去除小分子还原糖、提高糖浆中蔗糖分, Luo 等^[24]开发了纳滤膜渗滤-浓缩的级联生产工艺,通过优化工艺参数使蔗糖的截留率提高到了 95%,还原糖截留率降到了 5%,糖浆中蔗糖含量由 76.1% 提高到 87.9%。Sjölin 等^[25]利用不同膜组合的方式纯化糖浆,陶瓷膜可以除去糖浆中的悬浮粒子或聚集体等大粒径物质以澄清糖浆,纳滤膜可以去除小分子化合物如葡萄糖、盐及灰分。Qiang 等^[26]开发了由陶瓷膜、非极性树脂、纳滤膜组成的集成工艺从糖蜜中回收蔗糖,提高了蔗糖回收率,去除了糖浆中的色素。除去糖浆中的焦糖色素,可以减轻纳滤膜污染,提高纳滤分离过程中的膜通量^[27]。膜分离技术在药用蔗糖分离纯化工艺中的应用,为药用蔗糖生产提供一

种清洁、可持续的纯化方式,节省能源利用,减少废水排放。

能使产品纯度提高^[13]。以食品级蔗糖为原料,采用活性炭脱色、乙醇-水重结晶法制备药用蔗糖^[3],工艺流程简图如图 3 所示。相比于沉淀法,该方法操作流程相对简单,具有较强的可操作性^[14,15]。对于糖液,活性炭具有优异的脱色效果,能够有效吸附影响蔗糖色值的类黑精、美拉德色素等成分^[16,17]。结晶法可以去除蔗糖中的有机非糖组分,同时可以脱盐。连续结晶技术具有结晶率高、运行效率高、节能、操作简便等优点,可以提高药用蔗糖制备过程中的结晶效率、实现连续化生产^[18]。

种清洁、可持续的纯化方式,节省能源利用,减少废水排放。

2.4 色谱分离法纯化蔗糖生产工艺

色谱法是一种依据不同组分在固定相和流动相中的作用差异从而将混合物分离成单个组分的分离方法。离子交换树脂与吸附树脂等色谱介质可以通过与待分离组分的离子交换与吸附,达到分离、提纯、浓缩和富集等功能,且分离效率高,使用周期长,不会产生二次污染。近年来,色谱分离技术在我国制糖行业逐步得到广泛应用,用来分离蔗糖组分与非蔗糖组分。模拟移动床是一种连续色谱系统,具有连续进样、分离度高、处理量大、色谱介质和流动相利用率高等特性。Schoenrock 等^[28]将模拟移动床技术应用到原糖糖浆的分离纯化过程。在该工艺中,原液为纯度较低的蔗糖溶液,洗脱液为水,提取液为高纯蔗糖溶液,残余液为非蔗糖组分的水溶液。通过这种连续分离的方法不断得到高纯度的蔗糖溶液,该蔗糖溶液经过进一步浓缩结晶就可以得到高纯蔗糖产品。随着模拟移动床技术的进步,利用模拟移动床技术从原糖糖浆中分离得到的蔗糖纯度可以达到 92%,收率 93%^[29,30]。色谱法是非常重要且常用的一种分离方法。新型色谱分离介质的开发以及新型色谱分离技术(如模拟移动床等)的应用,将进一步提升药用蔗糖质量,提高生产效率。

2.5 离子交换法纯化蔗糖生产工艺

离子交换法是利用离子交换介质和极性组分之间的化学亲和力的差异进行选择分离的方法。离子交换法在制糖过程中主要用于糖浆的脱

色、脱盐和除去重金属离子等。糖液中的大多数有色物质为弱酸性有机物,在中性范围内带负电荷,可采用阴离子交换树脂去除带负电荷以及不带电的有色物质^[5,31]。糖液中的盐类主要有 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 等,在实际生产中常用阳离子交换树脂和阴离子交换树脂联用,同时脱除盐类和色素,提高糖浆纯度^[1]。中粮辽宁糖业在蔗糖生产工艺中过滤脱色环节利用离子交换技术,使蔗糖产品质量得到很大提升。新型离子交换介质的开发,为药用蔗糖制备过程中利用离子交换技术脱色、脱盐和除去重金属离子提供了新的选项。王立升等^[32] 基于离子交换树脂原理开发的 ZB-1 强酸性阳离子交换纤维柱,可以有效去除蔗糖中重金属杂质,并使蔗糖比旋光度符合药典质量标准。罗永恒^[33] 将改性豆浆与白砂糖共热煮沸,利用豆浆蛋白在高温下发生热变性后与糖液里的非糖物质结合,不吸附蔗糖,从而达到降低糖液浊度、去除灰分的作用,然后利用壳聚糖/海藻酸钠水滑石吸附柱进行吸附得到粗滤液,壳聚糖/海藻酸钠水滑石吸附柱对糖类物质吸附性小,但能吸附带电荷有色物质、盐类、重金属离子等杂质,最后将粗滤液经过超滤膜过滤,浓缩、结晶,即可得到药用蔗糖。该发明制备的药用蔗糖纯度高,不添加化学原料参与工艺制备,原料利用率高,具有很好的经济效益。

在药用蔗糖制备过程中,不同的分离纯化方法具有不同的优缺点,如表 3 所示。沉淀法技术成熟、纯度高,但纯化工艺效率低,严重限制了药用蔗糖的产量,且实际生产过程中色值和灰分指标不稳定。结晶法虽然操作流程简单,但产品质量不稳定,除杂不彻底,同时糖分转化损失较大。近年来,膜和色谱等新型分离纯化技术的广泛应用,为药用蔗糖制备新工艺的开发提供了更多的选项。膜分离法操作简单,可连续性生产,在杂质分子与目标分子分子量相差较大时分离效果显著,但膜分离技术在药用蔗糖制备过程中的应用存在膜孔不均一、膜易污染等问题,出现蔗糖分子与分子量接近的杂质分子分离效果不好、膜通量下降较快等现象,因此,需要对膜材料的选择、膜分离的传质过程等方面进行深入研究。色谱分离法与离子交换法在我国制糖行业得到了逐步的应用,用于糖浆的脱色、脱盐、脱钙和还原糖及其它非蔗糖组分的分离。其核心分离介质根据是否含有活性功能基团以及含有活性功能基团的种类,

分别适用于不同物质的分离、提纯、浓缩和富集等。分离介质(如离子交换树脂和吸附树脂等)具有吸附特异性好、吸附效率高、性质稳定的特点,结构上易于设计,使用范围广,再生简便,使用周期长,这些优势使得色谱分离与离子交换技术应用越来越广泛。但色谱分离法纯化工艺一次性投入成本较高,离子交换法的分离介质需要周期性再生。因此如何将新型的分离纯化方法应用于药用蔗糖的分离纯化工艺中,实现药用蔗糖低成本、高效地制备是我们亟待解决的课题。

表 3 药用蔗糖不同分离纯化方法对比

Tab.3 Comparison of different separation and purification methods for medicinal sucrose

分离纯化方法	应用	优点	缺点
沉淀法(包括碳酸法和亚硫酸法)	糖浆澄清,去除非糖组分	工艺成熟,纯度高,澄清剂可抑菌	流程长,效率低,对仪器设备要求高,产品色值和灰分指标不稳定
结晶法	去除非糖组分	操作流程简单,杂质去除率高	除杂不彻底,产品质量不稳定
膜分离法	脱盐,脱色,去除葡萄糖和果糖等小分子物质	低能耗,操作方便,收率高	对于分子量接近的杂质分子分离效果不好,膜通量下降较快
色谱分离法	分离蔗糖组分和非蔗糖组分	纯度高,收率高	对料液品质要求高,一次性投入成本高
离子交换法	脱盐,脱色	脱盐、脱色效果显著,收率高	分离介质需要周期性再生,废水量大

3 药用蔗糖制备过程中分离纯化技术的应用

目前,以甘蔗或甜菜为原料,通过沉淀法(亚硫酸法和碳酸法)对粗糖汁进行澄清、纯化等工序,可以得到纯度 96% 以上的蔗糖晶体。药用蔗糖是在原糖或普通蔗糖的基础上进一步精制所得的高纯蔗糖产品。相比于普通蔗糖,药用蔗糖的分离纯化工艺更加关注重金属、钙盐、硫酸盐、还原糖和内毒素的含量等指标。

沉淀法和结晶法普遍应用于目前的蔗糖分离纯化工艺。沉淀法纯化工艺成熟,添加的澄清剂可有效抑菌,有利于保持制备过程中蔗糖的稳定。采用沉淀法结合磷浮法的分离纯化工艺可以制备高纯的药用蔗糖,纯度高达 99.7%^[11]。该工艺流程长,效率低,仪器设备要求高,易出现产品质量波动(色值和灰分指标),在实际生产中需要严格

控制工艺指标。离子交换法脱盐脱色效果显著,在沉淀法(碳酸法)纯化过程中(图 1),饱充后的糖浆会存在一定含量的钙盐,通过引入离子交换系统可实现对糖浆的脱钙处理,同时可以对糖浆进行脱色^[4]。膜过滤技术是近年来重要的提纯蔗糖的方法之一。膜分离法是基于筛分原理对不同分子量大小的物质进行分离或浓缩的方法。将膜分离法与沉淀法联用澄清糖浆,可实现浊度降低 99.60%,同时缩短了沉淀法的纯化工艺流程,提升了糖浆的色泽,降低了灰分,取得了良好的澄清效果^[34]。利用重结晶法对原糖或普通蔗糖进行精制,可以很大程度提高蔗糖纯度。如图 3 所示,活性炭吸附和重结晶组成的分离纯化工艺制备药用蔗糖,操作流程简单,可以极大降低杂质含量,尤其是细菌内毒素含量。但糖分损失较大,收率在 80%左右^[3],而且根据我们的研究发现该分离纯化工艺对于去除还原糖效果不好。连续色谱技术可以高效分离蔗糖组分和非蔗糖组分,刘颖慰等^[35]利用连续色谱技术替代传统回收糖重结晶环节,配合传统的结晶工艺,可以完全回收糖蜜中的蔗糖,获得的蔗糖溶液纯度高达 99.5%,避免了糖分损失。而且利用连续色谱技术还可以去除蔗糖溶液中的还原糖。连续色谱技术的应用,提高了分离效率、减少了结晶后糖蜜的排放。

基于不同分离纯化技术的特点,以膜和色谱等为代表的新型分离纯化技术与传统分离纯化工艺可以实现有效地互补,且在药用蔗糖的分离纯化工艺中已经进行了尝试,但尚未应用到大规模的药用蔗糖的制备中。因此如何集成不同的分离纯化技术以开发低成本、高效的药用蔗糖纯化工艺是我们下一步的重要研究方向。

4 总结与展望

药用辅料是药物制剂的重要成分,影响药品质量、安全性和有效性。作为一种重要的药用辅料,药用蔗糖在中成药制剂、生物药制剂等品类都得到了广泛的应用。然而,我国药用蔗糖生产面临分离纯化水平不高、质量相对粗糙、高端品种产能不足的问题,不能满足先进医药制剂的需求,有被“卡脖子”的风险。尽管现有药用蔗糖的生产工艺已经取得了进步,但使用的沉淀法纯化工艺对仪器设备要求较高,流程较长,严重限制了药用蔗糖的产量,结晶法虽然相对操作简单,但质量不够稳定,收率较低。现有膜和色谱等新型分离纯

化技术在蔗糖分离纯化中的应用,看起来更具有“实验性”而缺少“实践性”。针对这些问题,在药用蔗糖生产过程中,加强膜和色谱等新型分离纯化技术的实际应用研究,如离子交换系统脱色脱盐,膜分离除去小分子还原糖等;开发集成技术工艺,如将膜分离、色谱分离和连续结晶工艺相结合,利用膜分离将糖浆澄清,提高后续色谱分离的处理量,将色谱分离得到的高纯糖浆通过连续结晶工艺高效获得药用蔗糖产品;提升设备自动化、智能化水平,提高产品质量、保障产品生产过程稳定性。药用蔗糖分离纯化工艺水平的提升,可以拓展药用蔗糖产品种类,避免单一产品激烈竞争,有助于实现我国药用蔗糖产业结构的优化升级和行业的健康持续发展。

参考文献:

- [1] 王健,陈花山,王宝,等.我国精炼糖厂发展现状、问题及对策[J].中国糖料,2020,42:73-80.
- [2] 齐建华,韩君,徐寒梅.PD-1/PD-L1 免疫检查点抗体药物制剂稳定性开发[J].中国生物工程杂志,2020,40(10):35-42.
- [3] 王立升,郭鑫,刘力恒,等.医药级蔗糖制备工艺研究[J].食品科技,2008,33(7):148-150.
- [4] 赵亚红,刘琳,杨丽,等.精炼糖厂糖浆脱色与脱钙系统的树脂耦合再生应用研究[J].甘蔗糖业,2022,51(1):23-28.
- [5] 龙为,张新林,朱思明,等.糖用树脂对美拉德色素的吸附性能分析[J].食品与发酵工业,2015,41(12):172-175.
- [6] CALABRESE V, CIGHETTI R, PERI F. Molecular simplification of lipid a structure: tLR4-modulating cationic and anionic amphiphiles [J]. *Mol. Immunol.*, 2015, 63: 153-161.
- [7] ZHANG G, WANG T, ZHOU J, et al. Intrinsic mechanisms underlying the highly efficient removal of bacterial endotoxin and related risks in tailwater by dielectric barrier discharge plasma[J]. *Water Res.*, 2022, 226: 119 214.
- [8] 国家药典委员会.中国药典(2020 版四部)[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [9] 肖凌,岑跃,傅其军,等.碳酸法糖厂药用辅料蔗糖生产实践探索[J].甘蔗糖业,2015,3:66-72.
- [10] 肖凌,周宣茂,梁拱云,等.一种碳酸法工艺生产药用辅料蔗糖的方法:CN201 410 797 420.7[P].2015-05-13.
- [11] 郑晓云.精炼糖最佳清净工艺研究[D].北京:中国农业大学,2005.

- [12] 黄健, 韦奇象. 新型高效亚硫酸法制糖工艺: CN110 229 934A [P]. 2019-09-13.
- [13] 胡祥正, 王玲. 鹅去氧胆酸重结晶纯化及溶剂对其结晶形态影响研究 [J]. 化学试剂, 2020, **42**(11): 1 361-1 365.
- [14] 刘孟亚. 一种药用蔗糖的生产工艺: CN105 153 245A [P]. 2015-12-16.
- [15] 刘群, 谭宗华, 幸慧, 等. 一种药用蔗糖的制备方法: CN108 085 424A [P]. 2018-05-29.
- [16] 廖炳权. 活性炭在制糖清净工艺中的试验研究 [D]. 南宁: 广西大学, 2015.
- [17] 盘艳梅, 吴海铃, 韦巧艳, 等. 磁性壳聚糖改性对高岭土吸附蔗糖溶液中咖啡酸性能的影响 [J]. 食品与机械, 2021, **37**(8): 7.
- [18] 周锡文, 梁裕, 孙小鹏. 连续结晶技术在甘蔗糖厂的应用 [J]. 甘蔗糖业, 2014, **5**: 50-53.
- [19] 赵黎明. 膜分离技术在食品发酵工业中的应用 [M]. 北京: 中国纺织出版社, 2011.
- [20] BERNAL M, RUIZ M O, GEANTA R M, et al. Colour removal from beet molasses by ultrafiltration with activated charcoal [J]. *Chem. Eng. J.*, 2016, **283**: 313-322.
- [21] SUSANTO H, ROIHATIN A, WIDIASA I N. Production of colorless liquid sugar by ultrafiltration coupled with ion exchange [J]. *Food Bioprod. Process.*, 2016, **98**: 11-20.
- [22] ZHU Z, MHEMDI H, ZHANG W, et al. Rotating disk-assisted cross-flow ultrafiltration of sugar beet juice [J]. *Food Bioprocess Tech.*, 2016, **9**(3): 493-500.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] SJÖLIN M, THUVANDER J, WALLBERG O, et al. Purification of sucrose in sugar beet molasses by utilizing ceramic nanofiltration and ultrafiltration membranes [J]. *Membranes*, 2020, **10**(5): 2-17.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] SCHOENROCK K W R, KEARNEY M M, REARICK E. Method and apparatus for the sorption and separation of dissolved constituents: US4 412 866 [P]. 1981-03-26.
- [29] GIACOBELLO S, STORTI G, TOLA G. Design of a simulated moving bed unit for sucrose-betaine separations [J]. *J. Chromatogr. A*, 2000, **872**(1): 23-35.
- [30] SUZUK K, KAWAJIRI Y, MATSUURA N, et al. Sucrose recovery from affination syrup by chromatographic separation [J]. *Int. Sugar J.*, 2002, **104**(1 241): 221-227.
- [31] 邓子成, 韦贤爱, 李淑贞. 离子交换树脂在制糖生产中的应用与研究综述 [J]. 广西糖业, 2011, **2**: 35-38.
- [32] 王立升, 张阳, 李婉媚, 等. 离子交换纤维制备医药级蔗糖工艺研究 [J]. 安徽农业科学, 2011, **39**(12): 7 113-7 115.
- [33] 罗永恒. 一种医药级蔗糖的制备方法: CN109 438 529A [P]. 2019-03-08.
- [34] LI W, LING G Q, HUANG P, et al. Performance of ceramic microfiltration membranes for treating carbonated and filtered remelt syrup in sugar refinery [J]. *J. Food Eng.*, 2016, **170**: 41-49.
- [35] 刘颖慰, 田博, 温惠宇, 等. 一种甘蔗制糖精炼工艺: CN113 881 815 [P]. 2022-02-19.