

不同超滤膜组件处理热毒宁注射液脱炭液的效果比较

朱明岩, 凌娅, 范庆龙, 时云龙, 金子翔, 萧伟*

(江苏康缘药业股份有限公司 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001)

[摘要] **目的:**以热毒宁注射液脱炭液为研究对象,比较3种膜组件对热毒宁注射液膜过滤的适用性。**方法:**选取中空纤维、板式、卷式3种膜组件进行超滤,以膜通量、超滤前后指标性成分(栀子苷、绿原酸)转移率、指纹图谱相似度、固含物减少率、蛋白质、药液色泽、草酸盐、树脂为评价指标,比较3种膜组件对热毒宁注射液脱炭液的膜过滤效果。**结果:**3种膜组件对同一药液体系适用性存在差异,板式膜组件膜通量最大,中空纤维膜组件膜通量最小。中空纤维、板式、卷式膜组件的栀子苷透过率分别为87.53%,91.76%,89.41%,绿原酸透过率分别为86.46%,91.23%,89.47%,指纹图谱相似度分别为0.992,0.995,0.999,固含物减少率分别为21.35%,18.64%,17.53%,药液色泽由超滤前的8号分别变为3,4,5号。**结论:**中空纤维、板式膜在固含物减少率及提高澄明度方面较卷式膜有优势。3种膜组件均适合热毒宁注射液脱炭液的超滤,其中以板式膜为最佳。

[关键词] 热毒宁注射液; 中空纤维; 膜组件; 栀子苷; 绿原酸

[中图分类号] R283.6;R284.1;R944.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)11-0020-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015110020

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150414.1124.008.html>

[网络出版时间] 2015-04-14 11:24

Comparison of Effects of Different Ultrafiltration Membrane Modules on Decarburization Fluid of Reduning Injection ZHU Ming-yan, LING Ya, FAN Qing-long, SHI Yun-long, JIN Zi-xiang, XIAO Wei*
(State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., Lianyungang 222001, China)

[Abstract] **Objective:** Taking decarburization fluid of Reduning injection as research object, to compare applicability of three kinds of membrane modules for membrane filtration of Reduning injection. **Method:** Hollow fibre, plate and roll type of membrane module was selected for ultrafiltration, taking membrane flux, transfer rates of index ingredients (gardenoside and chlorogenic acid) before and after ultrafiltration, fingerprint similarity, solid content decrement, protein, color comparison, oxalic acid salt and resin as indexes, membrane filtration effect of 3 kinds of membrane modules on Reduning injection was compared. **Result:** Three kinds of membrane modules existed differences on applicability of the same liquid system, membrane flux of plate type of membrane module was maximum, hollow fiber membrane module was minimum. Transmittances of gardenoside with hollow fiber, plate, roll type of membrane module were 87.53%, 91.76% and 89.41%, transmittances of chlorogenic acid were 86.46%, 91.23% and 89.47%, fingerprint similarity were 0.992, 0.995 and 0.999, reduction rates of solid content were 21.35%, 18.64% and 17.53%, liquid color from 8 into 3, 4 and 5, respectively. **Conclusion:** In reduction rates of solid content and degree of clarity improvement, hollow fiber and plate type of membranes have advantages by comparing with roll type of membrane. Three types of membrane modules are suitable for ultrafiltration of decarburization fluid of Reduning injection, which best plate type of membrane.

[Key words] Reduning injection; hollow fiber; membrane module; gardenoside; chlorogenic acid

[收稿日期] 20140819(017)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大项目(2013ZX09402203)

[第一作者] 朱明岩,工程师,从事注射剂生产及过程控制研究,Tel:0518-81152007,E-mail:zhumingyan12345@163.com

[通讯作者] *萧伟,博士,研究员级高级工程师,从事中药新药的开发与研究,Tel:0518-81152337,E-mail:wzhzh-nj@163.net

膜分离技术是一种基于筛分原理(膜孔尺寸的大小)对不同大小的物质进行分离或浓缩的新型化工单元,具有常温操作、能耗低、分离效果好等优点^[1-3]。常用的膜分离技术主要有反渗透、纳滤、超滤、微滤、电渗析。其中超滤技术在我国发展十分迅速,板式、管式、中空纤维、卷式等构型的超滤组件相继被开发出来^[4-5]。膜组件的应用情况直接关系到膜分离技术的合理性和成本。因不同目的的膜分离过程采用不同形式的组件及装置,在过程设计和实际应用方面将会有很大差异^[6]。

目前,超滤技术的应用研究多偏重于膜材质、膜孔径的选择及操作条件的优化^[7],对于复方注射剂的复杂溶液环境,研究不同形式膜组件超滤处理工艺过程的相关文献较少。本实验选择热毒宁注射液脱炭液为研究对象,以超滤前后指标性成分转移率,超滤膜通量为一级指标,结合王永香等^[8]关于聚砜超滤膜对热毒宁注射液脱炭液的纯化工艺研究结果,设计了截留相对分子质量均为 10×10^3 的中空纤维、板式、卷式3种膜组件的纯化工艺(3种超滤膜组件流体均为切向流过滤形式),以确定适用于本品的超滤膜组件,为中药注射剂超滤工艺的开发及优化提供实验依据。

1 材料

Pellicon 2 max 型板式超滤膜组件, Helicon UF50 型卷式超滤膜组件和 PBCC 型蠕动泵均购自默克化工技术上海有限公司; CLW(N)-05 型中空纤维超滤膜组件(北京旭邦膜设备有限公司), 1100 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司), BP221S 型电子天平(北京赛多利斯天平有限公司), GZX-9070MEB 型电热恒温鼓风干燥箱(上海博讯实业有限公司), FE20 型实验室 pH 计(瑞士梅特勒-托利多公司)。

梔子、青蒿、金银花购自连云港康缘生态农业发展有限公司,经江苏康缘药业股份有限公司吴舟执业药师鉴定分别为茜草科植物梔子 *Gardenia jasminoides* 的干燥成熟果实,菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* 的干燥地上部分,忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* 的干燥花蕾或带初开的花;热毒宁注射液脱炭液(江苏康缘药业股份有限公司,小容量注射剂车间按热毒宁注射液生产工艺要求制得,中间体批号 Z1306-04)。绿原酸、梔子苷对照品(中国食品药品检定研究所,批号分别为 110753-200413, 110749-201115),甲醇为色谱纯,

水为纯化水或去离子水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 超滤处理 取热毒宁注射液脱炭液 30 L,平均分成 3 份,每份 10 L,分别用中空纤维、板式、卷式超滤膜组件超滤,超滤过程中控制超滤膜进口压力、回流压力分别为 0.15, 0.05 MPa,使二者压力差稳定在 0.1 MPa,超滤温度 25 ℃,待超滤至透过端基本无超滤液时,停止超滤,收集透过液和截留液,记录体积。

2.2 梔子苷的含量测定^[8]

2.2.1 色谱条件 Phenomenex C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相 0.05 mol·L⁻¹磷酸氢二钠(用磷酸调 pH 6.0)-乙腈(88:12),检测波长 237 nm。理论塔板数按梔子苷峰计算不低于 2 500。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取梔子苷对照品适量,加甲醇-水(1:1)溶解,制成梔子苷质量浓度约 0.06 g·L⁻¹的溶液,摇匀,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密吸取供试品 1 mL 置 100 mL 量瓶中,加 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀,精密量取 5 mL 置 10 mL 量瓶中,加 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

2.3 绿原酸的含量测定^[8]

2.3.1 色谱条件 Phenomenex C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相 1% 乙酸水溶液-甲醇(80:20),检测波长 327 nm。理论塔板数按绿原酸峰计算不低于 3 000。

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取绿原酸对照品 6 mg,置 100 mL 量瓶中,加 1% 乙酸水溶液-甲醇(1:1)混合液溶解并定容至刻度,摇匀,即得。

2.3.3 供试品溶液的制备 精密量取供试品 1 mL 置 100 mL 量瓶中,加 1% 乙酸水溶液-甲醇(1:1)混合液溶解并定容至刻度,摇匀,即得。

2.4 HPLC 指纹图谱检测^[8] Phenomenex luna C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇(A)-0.1% 磷酸水溶液(B)梯度洗脱(0~20 min, 12%~30% A; 20~60 min, 30%~50% A),柱温 30 ℃,流速 1 mL·min⁻¹,进样量 10 μL,检测波长 225 nm。指纹图谱相似度计算方法采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”2004 A 版软件。

2.5 固含物测定^[8] 精密量取药液 50 mL 放入干燥至恒定质量的蒸发皿中,于 105 ℃ 恒定 3 h,精密称定质量,计算药液的总固含物含量。

2.6 蛋白质检测^[8] 取药液 1 mL,加新鲜配制的 30% 磺基水杨酸试液 1 mL,混合放置 5 min 不得出现混浊。

2.7 溶液颜色检查^[8] 照溶液颜色检查法(《中国药典》2010 年版一部附录 XI A)。取本品 2 mL,加水稀释至 100 mL,与黄色标准比色液比较,应符合该注射液质量标准,即药液色泽 3~5 号。

2.8 草酸盐检测^[8] 取药液 2 mL,加入 3% 氯化钙试液 2~3 滴,放置 10 min 后不得出现混浊或沉淀。

2.9 树脂检测^[8] 取超滤液 5 mL,加 1 滴盐酸,放置 30 min,应无明显的混浊或沉淀。

2.10 超滤膜组件效果比较

2.10.1 超滤过程膜通量的测定 超滤热毒宁注射液脱炭液前,先用水清洗膜组件为中性,测定超滤前膜通量;超滤过程中每隔 30 min 测定 1 次膜通量,计算超滤过程中平均膜通量。超滤结束后将膜内超滤残液通过排放阀彻底排掉,透过端、回流端出口阀门全部打开,用水冲洗超滤膜膜面 10 min,调节回流端回流压,控制进口压力 0.15 MPa,回流压力 0.05 MPa,冲洗膜孔 10 min。每个膜组件分别采用 3 倍量膜体积的 0.4% 氢氧化钠循环 0.5 h,循环清洗 3 次,用 0.4% 氢氧化钠于 40 °C 清洗 1 h,用水冲洗超滤膜至 pH 呈中性,测定膜通量的恢复率,见表 1。结果表明卷式、板式膜组件通量恢复率均优于中空纤维膜组件,主要是因为中空纤维膜为外压式,该膜膜丝管道直径细(0.2 mm),流道宽度窄,流道深度大,使污染物不易通过流道,易在流道外堆积,影响膜通量,同时延长了超滤时间。

表 1 不同类型超滤膜组件对热毒宁注射液脱炭液的膜通量效果比较

Table 1 Membrane flux effects of different ultrafiltration membrane modules on decarburization fluid of Reduning injection

超滤膜类型	超滤前膜通量 /L·m ⁻² ·h ⁻¹	平均膜通量 /L·m ⁻² ·h ⁻¹	清洗后膜通量 /L·m ⁻² ·h ⁻¹	膜通量恢复率 /%
中空纤维	5.87	2.96	4.97	84.67
板式	10.46	7.98	9.80	93.69
卷式	7.13	4.56	6.43	90.18

注:膜通量 = 透过体积/(超滤时间 × 膜面积);膜通量恢复率 = 清洗后膜通量/超滤前膜通量。

2.10.2 膜组件对指标性成分的影响 取 3 种膜组件超滤后的透过液(每种膜组件每个批次脱炭液平

行 3 份),分别按 2.2 和 2.3 项下方法测定,按透过率 = (C₂V₂)/(C₁V₁) × 100% 计算,式中 C₁ 为超滤前药液的质量浓度,C₂ 为透过液中指标成分质量浓度,V₁ 为超滤前药液体积,V₂ 为透过液体积。结果中空纤维、板式、卷式膜组件的栀子苷透过率分别为 87.53%,91.76%,89.41%,绿原酸透过率依次为 86.46%,91.23%,89.47%。表明板式、卷式膜组件超滤后栀子苷、绿原酸的透过率较高,中空纤维膜组件透过率相对较低,这可能是由于中空纤维膜在超滤过程中受到污染较大,大分子物质在膜表面形成了浓差极化现象阻碍了指标成分的透过,而板式、卷式膜组件膜污染相对较小。

2.10.3 膜组件对药液理化性质的影响 每种膜组件超滤前后药液进行指纹图谱相似度、色泽、蛋白质、草酸盐、固含物、树脂检查。结果中空纤维、板式、卷式膜组件超滤后,指纹图谱相似度分别为 0.992,0.995,0.999;固含物减少率分别为 21.35%,18.64%,17.53%;药液的颜色均变浅,色泽由超滤前的 8 号分别变为 3,4,5 号;澄明度提高,在草酸盐、树脂的去除方面均较为理想,除杂效果好,3 种膜组件在药液理化性质上均符合相关质量标准。

2.11 不同膜组件超滤效果验证 取 3 批热毒宁注射液脱炭液(Z1307-01,Z1307-02,Z1307-03),标记为 I,每批脱炭液均分为 3 份,分别用板式、卷式、中空纤维进行超滤,得板式膜透过液(Ⅱ板)、卷式膜透过液(Ⅱ卷)、中空纤维膜透过液(Ⅱ中),对超滤前后主要指标进行检测,见表 2。结果表明 3 种膜组件超滤热毒宁注射液脱炭液是可行的,超滤效果排序为板式 > 卷式 > 中空纤维。

3 讨论

超滤膜组件作为超滤分离纯化过程的核心,其结构决定了整个工艺性能,通过不同角度比较了 3 种超滤膜组件的膜过滤过程和效果,结果显示板式超滤膜组件较其他 2 种膜组件在膜通量恢复率、有效成分转移率、指纹图谱相似度等方面均具有较强优势。利用该超滤膜组件对热毒宁注射液脱炭液进行超滤,超滤时间短、有效成分透过率高,清洗剂耗用少,克服了中空纤维膜超滤通量下降快,有效成分截留率高的弊端,具有很好的应用价值。通过研究不同膜组件处理热毒宁注射液脱炭液效果,结果表明 3 种膜组件对同一药液体系超滤过程均适应,应用不同组件对同一药液体系按比例进行超滤,可使不同指标达最优化。

表 2 热毒宁注射液脱炭液超滤效果工艺验证试验

Table 2 Verification test of ultrafiltration process of decarburization fluid of Reduning injection

批号	样品	栀子苷 /g·L ⁻¹	绿原酸 /g·L ⁻¹	指纹图谱 相似度	固含物 /g·L ⁻¹	色泽 /号	草酸盐	树脂
Z1307-01	I	14.60	8.60	1.000	92.15	8	轻微浑浊	浑浊
	II 板	13.42	7.92	0.992	75.58	5	-	-
	II 卷	13.01	7.71	0.995	76.91	5	-	-
	II 中	12.72	7.51	0.990	73.57	4	-	-
Z1307-02	I	14.15	8.45	1.000	93.46	7	浑浊振后消失	产生沉淀
	II 板	12.98	7.65	0.990	76.66	5	-	-
	II 卷	12.60	7.52	0.990	78.00	5	-	-
	II 中	12.09	7.33	0.982	74.62	4	-	-
Z1307-03	I	14.54	8.74	1.000	90.76	8	轻微浑浊	浑浊
	II 板	13.20	7.87	0.995	74.44	5	-	-
	II 卷	12.90	7.71	0.985	75.75	5	-	-
	II 中	12.60	7.50	0.980	72.46	3	-	-

注:蛋白质检测均未出现浑浊;“-”表示未出现浑浊。

[参考文献]

[1] 谢宇梅,濮德林,欧阳庆.超滤技术在中药领域中的应用[J].成都中医药大学学报,2001,24(2):50-54.

[2] 郭立玮.中药制药工业对膜科学技术的重大需求与关键问题[J].中草药,2009,40(12):1849-1855.

[3] 朱华旭,段金殿,郭立玮,等.基于膜科学技术的中药废弃物资源化原理及其应用实践[J].中国中药杂志,2014,39(9):1728-1732.

[4] 张玉忠.液体分离膜技术及应用[M].北京:化学工业出版社,2004:126-158.

[5] 梁万秋,何建勇,陈晓强.连续板式超滤系统在头孢菌素 C 发酵液过滤提纯中的应用[J].沈阳药科大学学报,2007,24(12):780-785.

[6] 刘红波,李博,郭立玮,等.4 种膜组件对黄连解毒汤膜过滤过程的比较研究[J].中国中药杂志,2013,38(4):553-558.

[7] 祝倩倩,萧伟,刘俊超,等.不同材质超滤膜对细菌内毒素与有效成分的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(11):1-4.

[8] 王永香,张卫平,张庆芬,等.聚砜超滤膜对热毒宁注射液脱炭液的纯化工艺研究[J].中草药,2013,44(14):1905-1910.

[责任编辑 刘德文]