

活血通络注射液超滤工艺的膜污染及清洗研究

王永香, 刘 涛, 王振中, 徐海娟, 萧 伟*

江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

摘 要:目的 考察活血通络提取液在超滤时不同药液性质对超滤膜污染程度的影响及不同清洗方法对恢复被污染超滤膜纯水通量的能力。方法 采用正交试验考察超滤时药液温度、超滤前药液质量浓度、药液 pH 值对膜污染程度的影响; 考察不同膜清洗方法(超声、0.1 mol/L NaOH 清洗、0.1 mol/L NaClO 清洗、0.1 mol/L HCl 清洗)对膜通量恢复情况的影响。结果 药液在稀释 1 倍且保持温度 60 ℃, pH 2 时膜污染程度较小, 且指标成分苦杏仁苷转移率高。膜清洗采用 0.1 mol/L NaOH、0.1 mol/L NaClO 循环后 1 h, 浸泡 2 h 再循环清洗 1 h 对膜纯水通量恢复作用最好, 0.1 mol/L HCl 能恢复至 80% 左右, 超声无明显恢复作用。结论 确定药液超滤方法和膜清洗方法能有效地提高活血通络注射液生产效率。

关键词:活血通络注射液; 超滤; 膜污染; 膜清洗; 膜纯水通量; 苦杏仁苷

中图分类号: R283.6 文献标识码: B 文章编号: 0253-2670(2011)05-0913-03

Fouling and cleaning of Huoxue Tongluo Injection with ultrafiltration

WANG Yong-xiang, LIU Tao, WANG Zhen-zhong, XU Hai-juan, XIAO Wei

Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., Lianyungang 222001, China

Key words: Huoxue Tongluo Injection; ultrafiltration; membrane fouling; membrane cleaning; membrane water flux; amygdalin

活血通络注射液是江苏康缘药业股份有限公司研制的一种治疗心脑血管疾病的药物, 处方由桃仁、赤芍等组成, 具有活血化瘀、行气通络的功能。制法中采用超滤工艺对其水提液进行精制。膜分离技术是 20 世纪 60 年代发展起来的一种基于筛分原理即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操作单元, 具有常温操作、能耗低、分离效果高等优点^[1-2]。目前, 膜技术在食品、化工等领域的应用非常广泛, 在中药制药生产中的应用也比较广泛^[3-6]。由于中药体系中存在多种杂质, 超滤运行中极易引起通量下降, 导致膜污染和堵塞, 造成组件清洗困难, 严重影响超滤生产效率, 也不利于膜分离技术的推广应用。因此, 在实际应用过程中, 除应注意对药液进行必要的预处理外, 也应及时对被污染的膜进行清洗处理。由于活血通络处方药材的药液中含有较多杂质, 致超滤膜易被污染、清洗困难, 严重影响了超滤效率。为提高生产效率, 本实验开展了对活血通络水提液超滤膜的污染及清

洗研究。

1 仪器与材料

Waters 2695 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司), 包括 Waters 2487 紫外-可见检测器, Rheodyne 进样器; WDL—95 色谱工作站(中国科学院大连化学物理研究所); PBCC 型蠕动泵(Milipore 公司); TDL—5—A 型低速台式大容量离心机(上海安亭科学仪器厂); 中空纤维超滤膜组件(9 个模组, 规格型号 005W, 截留相对分子质量为 1×10^4 , 聚砜材质, 北京旭邦膜设备有限公司)。

桃仁、赤芍等饮片购自连云港康缘大药房, 经江苏康缘药业股份有限公司执业药师吴舟鉴定均为合格药材。苦杏仁苷对照品(批号 820-200002, 中国药品生物制品检定所), 甲醇为色谱纯(南京化学试剂有限公司), 氢氧化钠、盐酸、次氯酸钠均为分析纯; 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 药液的制备

收稿日期: 2010-08-11

基金项目: 国家科技部重大新药创制项目(2009ZX09313-032)

作者简介: 王永香(1980—), 女, 江苏省连云港市人, 工程师, 主要从事中药制药新技术和工艺过程研究。

Tel: 13511569289 E-mail: xiaoyu99201@163.com

*通讯作者 萧 伟 Tel: (0518)85521933

按活血通络注射液处方取药材,加适量水,煎煮 2 次,合并煎煮液,即得水提液。以 5 000 r/min 离心 60 min,上清液即为离心后药液(pH 值为 5.2)。

2.2 苦杏仁苷的测定^[7]

2.2.1 色谱条件 Kromasil C₁₈ 色谱柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-水(27:73),检测波长 230 nm,体积流量 1.0 mL/min,柱温 30 ℃,进样量 10 μL,灵敏度 0.1 AUFS。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取苦杏仁苷对照品适量,用流动相配制成 0.2 mg/mL 的溶液,摇匀,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密称取离心后药液或超滤前液适量,定容至 10 mL 量瓶中,摇匀,0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

分别取各试验所得超滤液,0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.2.4 样品测定 分别精密吸取对照品溶液、供试品溶液各 10 μL,注入高效液相色谱仪,测定,外标法计算苦杏仁苷的量。

2.3 不同性质药液对超滤膜污染的影响

2.3.1 实验设计 根据预试验结果,采用正交试验设计考察对超滤膜污染有影响的 3 个因素:超滤时药液温度(A)、超滤前药液质量浓度(B,提取液离心后药液的质量浓度定为 1,使用纯化水稀释 1 倍后的药液质量浓度定为 0.5,离心后提取液减压浓缩至原体积的 1/2 时药液的质量浓度定为 2)、药液 pH 值(C)对膜污染程度的影响。

2.3.2 正交试验及结果 按 L₉(3⁴) 正交表(表 1)

安排试验,将每组药液分别采用中空纤维超滤膜组件超滤,超滤过程中均控制进料口压力 0.15 MPa,出料口压力 0.05 MPa,使进料口和超滤口压力差稳定在 0.1 MPa;待超滤液为原体积的 2/3 时,向浓缩液中加入 1/3 原体积的纯化水,继续超滤,收集原液体积量的超滤液。以膜纯水通量恢复率($\eta=J_1/J_0$, η 为膜通量恢复率, J_0 为超滤前膜纯水通量, J_1 为清洗后膜纯水通量)和指标成分苦杏仁苷转移率($V=C_1/C_0$, V 为转移率, C_0 为超滤前药液中苦杏仁苷总量, C_1 为超滤液中苦杏仁苷总量)为考察指标,按综合评分=膜纯水通量恢复率×0.6+苦杏仁苷转移率×0.4 计算相应得分,并以综合评分作为筛选指标,试验结果见表 1,方差分析见表 2。

方差分析结果表明,因素 A 有极显著影响,因素 B 有显著影响,因素 C 无显著影响,影响作用大小依次为 A>B>C。由正交试验结果可以得出按照 A₃B₁C₁ 条件超滤时膜污染最小。结果可得药液在稀释 1 倍且保持温度 60 ℃,pH 为 2 时膜污染程度较小,且指标成分转移率高。

2.4 不同清洗方法对超滤膜纯水通量的影响

取质量浓度为 1 的超滤前药液均分为 7 份,每份 5 L。取中空纤维超滤膜组件 7 组,按“2.3.2”项下方法进行超滤。超滤结束后,每个膜组件分别采用不同方法清洗^[8-10](表 3)。清洗时控制室温 20 ℃,进料口压力 0.15 MPa,出料口压力 0.05 MPa,观察不同清洗方法对膜纯水通量恢复情况的影响。结果见表 4。

在 7 组不同清洗方法中以第 2 种、第 4 种清洗

表 1 药液性质对膜污染的影响

Table 1 Effect of liquid properties on membrane fouling

试验号	A/℃	B	C	D(空白)	膜纯水通量恢复率/%	苦杏仁苷转移率/%	综合评分
1	4(1)	0.5(1)	2.0(1)	(1)	50.91	67.1	57.39
2	4(1)	1(2)	5.2(2)	(2)	44.56	58.7	50.22
3	4(1)	2(3)	7.0(3)	(3)	40.65	60.5	48.59
4	25(2)	0.5(1)	5.2(2)	(3)	68.73	80.7	73.52
5	25(2)	1(2)	7.0(3)	(1)	65.47	76.2	69.72
6	25(2)	2(3)	2.0(1)	(2)	61.98	80.1	69.23
7	60(3)	0.5(1)	7.0(3)	(2)	88.79	95.4	91.43
8	60(3)	1(2)	2.0(1)	(3)	83.94	91.7	87.04
9	60(3)	2(3)	5.2(2)	(1)	80.54	91.8	85.04
K ₁	156.26	222.34	213.66	212.15			
K ₂	212.47	206.98	208.78	210.88			
K ₃	363.51	202.86	209.74	209.15			
R	35.77	6.49	1.63	1.00			

表2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	显著性
A	1 920.76	2	960.38	1 270.55	$P < 0.01$
B	70.26	2	35.13	46.48	$P < 0.05$
C	4.46	2	2.23	2.95	
D (空白)	1.51	2	0.76	1.00	
$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$					

表3 超滤膜的清洗方法

Table 3 Membrane cleaning method

方法	清洗方法
1	纯水循环洗去残存料液, 0.1 mol/L NaOH 循环 1 h
2	纯水循环洗去残存料液, 0.1 mol/L NaOH 循环 1 h 后, 浸泡 2 h, 再用 0.1 mol/L NaOH 循环 1 h
3	纯水循环洗去残存料液, 0.1 mol/L NaClO 循环 1 h
4	纯水循环洗去残存料液, 0.1 mol/L NaClO 循环 1 h 后, 浸泡 2 h, 再用 0.1 mol/L NaClO 循环 1 h
5	纯水循环洗去残存料液, 0.1 mol/L HCl 循环 1 h
6	纯水循环洗去残存料液, 0.1 mol/L HCl 循环 1 h 后, 浸泡 2 h, 再用 0.1 mol/L HCl 循环 1 h
7	纯水循环洗去残存料液, 超声清洗 1 h

表4 不同清洗方法的清洗效果

Table 4 Cleaning effects by different cleaning methods

清洗方法	膜纯水通量/(mL·min ⁻¹)			膜纯水通量 恢复率/%
	超滤前	污染后	清洗后	
1	581	263	465	80.0
2	567	245	540	95.2
3	572	263	466	81.5
4	554	254	523	94.4
5	580	272	472	81.4
6	560	254	465	83.0
7	574	261	326	56.8

方法的膜纯水通量恢复效果最好, 其余只能恢复至80%左右, 超声无明显恢复作用。

3 讨论

在活血通络水提液超滤膜污染与清洗研究时,

药液的物理性质 pH 值、温度对膜污染程度有显著影响, 因此, 应在超滤工艺参数优选时充分考虑这些性质, 以保证超滤效果及减少超滤时间, 并减少膜污染。超滤温度 60 ℃ 是本实验设计温度的一个极端条件, 旨在说明温度对超滤污染的影响, 而生产操作时应依据膜说明书所标注的温度进行操作。

对相同污染情况的超滤膜进行清洗, 由实验结果可知, 首先采用纯化水将膜清洗至超滤液基本无色后, 再用 0.1 mol/L NaOH 循环清洗, 直至超滤液基本无色, 最后将膜用此碱液浸泡 2 h 后用纯化水清洗到超滤液为中性; 或用 0.1 mol/L NaClO 按上述方法清洗, 对膜纯水通量恢复作用均较好, 推荐采用此方法对膜进行清洗, 以恢复其通量。

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] 彭国平, 朱国元, 郭立玮, 等. 超滤与树脂吸附技术联用精制五种中药提取物的研究 [J]. 中成药, 2003, 25(1): 17-19.
- [4] 董 艳, 高瑞昶, 潘勤, 等. 超滤和纳滤分离技术提取纯化地黄低聚糖的研究 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 359-363.
- [5] 韩永萍, 何江川, 缪 刚. 超滤姬松茸多糖的膜污染与清洗研究 [J]. 膜科学与技术, 2006, 4(26): 57-60.
- [6] 熊胜泉, 朱才庆, 范其坤, 等. 中药口服液和注射液制备中膜清洗工艺的应用 [J]. 中成药, 2005, 6(27): 645-647.
- [7] 萧 伟, 彭国平, 文红梅, 等. HPLC 法测定醒脑通络粉针中苦杏仁苷与芍药苷的含量 [J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(2): 102-103.
- [8] 刘达玉, 刘清斌. 超滤柑桔汁的膜污染与清洗研究 [J]. 中国南方果树, 2001, 30(6): 3-5.
- [9] 金 江, 陈 悦, 吴 桢. 陶瓷膜处理餐饮废水的膜化学清洗再生 [J]. 南京化工大学学报: 自然科学版, 2000, 22(10): 67-70.
- [10] 贺立中. 药液超滤过程中的膜污染及其防治 [J]. 膜科学与技术, 2000, 20(5): 49-54.