

一种适用于制药领域的纳滤膜有效截留相对分子质量计算方法

徐骄阳¹, 章莲¹, 沈欣¹, 支兴蕾¹, 李存玉^{1,2,3,4*}, 彭国平^{1,2,3,4}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023
2. 江苏省经典名方工程研究中心, 江苏 南京 210023
3. 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023
4. 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 基于传质系数(k)-孔道占位的内在相关性, 建立纳滤膜有效截留相对分子质量(M)的计算方法。方法 测量0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 MPa压力下、不同体积分数甲醇和乙醇的膜通量, 计算相应条件下的 k , 拟合标准纳滤膜下 k 与膜孔半径(r_s)的幂函数方程, 以水为参照, 计算甲醇和乙醇溶液环境下的有效膜孔半径(r_s)和有效 M , 根据孔道占位比例(P)= $(M_{水}-M_{膜})/M_{水}$, 计算不同体积分数甲醇、乙醇的 P , 并结合不同存在状态辛弗林的截留行为, 构建有效 M 、孔径评价曲线和辛弗林分离行为综合评价方法, 分析待测纳滤膜质量。**结果** 发现 k 与 r_s 的幂函数成立, 相关性系数大于0.98, 随着甲醇、乙醇体积分数的升高, P 增加, 纳滤膜有效 M 下降。待测纳滤膜因长时间使用, 其有效 M 、 P 及辛弗林截留率均发生改变。**结论** 建立了纳滤膜有效 M 的计算方法, 可以对纳滤膜质量进行系统评价, 为制药企业的纳滤膜标准化应用提供了技术支持。

关键词: 纳滤膜; 孔道占位效应; 传质系数; 膜通量; 有效截留相对分子质量; 孔径评价曲线; 辛弗林

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)01-0077-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.01.010

A method for calculating effective interception relative molecular mass of nanofiltration membranes suitable for pharmaceutical industry

XU Yangyang¹, ZHANG Lian¹, SHEN Xin¹, ZHI Xinglei¹, LI Cunyu^{1,2,3,4}, PENG Guoping^{1,2,3,4}

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. Jiangsu Engineering Research Center of Classical Prescriptions, Nanjing 210023, China
3. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resource Industrialization, Nanjing 210023, China
4. State Key Laboratory of New-Tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To explore the calculation method of effective molecular weight cut-off (M) of nanofiltration membranes based on the intrinsic correlation between the mass transfer coefficient (k) and the aperture occupying effect. **Methods** Measure The membrane flux of different volume fractions of methanol and ethanol in water at pressures of 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2 MPa was measured, the k under corresponding conditions was calculated. The power function equation of k and membrane pore radius (r_s) under standard nanofiltration membranes was fitted, and the effective membrane pore radius (r_s) and effective M under methanol and ethanol solution environments was calculated using water as a reference. The aperture occupying proportion (P) of methanol and ethanol with different concentrations was calculated based on $P = (M_{water} - M_{methanol or ethanol})/M_{water}$ and effective M of nanofiltration membrane, aperture evaluation curve and synephrine separation behavior was determined comprehensively with the interception behavior of synephrine in different states to analyze the quality of nanofiltration membrane. **Results** The power function correlation coefficient of k and r_s was greater than 0.98. With the increase of methanol and ethanol concentration, P increased, and effective M of nanofiltration

收稿日期: 2023-07-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82274106); 江苏省自然科学基金面上项目(BK20211303); 2023年江苏省研究生科研与实践创新项目(KYCX23_2047); 2022年国家级大学生创新创业训练计划项目(103152022105)

作者简介: 徐骄阳(2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向为纳滤分离在中药制药产业中的应用。

*通信作者: 李存玉(1985—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事膜分离机制及产业化研究。

Tel: (025)86798186 E-mail: 300632@njucm.edu.cn

membrane decreased. The effective M , P and synephrine rejection rate of the nanofiltration membrane changed due to long-term use.

Conclusion This article establishes a calculation method for effective M of nanofiltration membranes, which can systematically evaluate the quality of nanofiltration membranes and provide technical support for the standardized application of nanofiltration membranes in pharmaceutical enterprises.

Key words: nanofiltration membrane; aperture occupying effect; mass transfer coefficient; membrane flux; effective interception of relative molecular weight; aperture evaluation curve; synephrine

纳滤截留相对分子质量 (M) 在 200~1 000, 孔径为 1~2 nm, 具有绿色高效的分离特点, 依靠孔径筛分效应和电荷效应等分离原理^[1-3], 在制药行业多用于热敏性成分的精制处理^[4-5]。 M 是纳滤膜质量评价的关键参数, 使用者多根据无机盐在膜表面的电荷排斥呈现出的差异性分离行为进行表征, 但无法获得有效 M 。这导致不同生产厂家、批次、使用周期的纳滤膜难以量化对比, 限制了纳滤技术在制药行业中的应用^[6-7]。 M 常用的测定方法包括基准物质截留、电镜扫描、泡点法、液-液置换法、压汞法等^[8-10], 实际生产应用中主要依据膜制造厂家提供的标示 M 作为参数, 选择性地指导分离应用。随着使用周期的增加, 纳滤孔径发生变化, 导致“有效”与“标示” M 存在差异, 出现波动性的分离行为, 会直接影响分离效率。有效 M 评价方法的缺乏是制药行业迫切需要解决的共性技术难题。

中药成分多具有荷电特征, 无法避免与纳滤膜分离层发生电荷排斥效应, 难以真正反映纳滤膜的真实分离孔径, 所以前期建立的孔径检测方法存在一定的局限性^[11]。纳滤分离过程中, 由于溶剂存在孔道占位效应, 且该效应与溶剂相对分子质量、膜孔径直接相关, 因此选择相对分子质量呈梯度变化的甲醇、乙醇为基准物质, 调节有机溶剂在纳滤膜孔中的占位比例, 分析溶剂传质系数 (k)-孔道占位的内在相关性, 以期构建一种适用于制药企业的纳滤膜有效 M 计算方法, 为中药制剂的标准化生产提供了技术支撑。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Fog-machine 中压纳滤泵、TNZ-1 型纳滤分离组件, 南京拓鈺医药科技有限公司; KH-250B 型超声波清洗器, 昆山禾创超声仪器有限公司; EPED-Z1-10T 型实验室级纯水机, 南京易普易达科技发展有限公司; Waters e2695 高效液相色谱仪, PDA 检测器, 美国 Waters 公司。

1.2 材料

1812 型卷式膜, 标准纳滤膜 M 150~300、200~

300、300~500 和 600~800, 有效滤过面积 0.30 m², 南京拓鈺医药科技有限公司; 1812 型卷式膜, 待纳滤膜 M 150~300、200~300、300~500 和 600~800, 有效滤过面积 0.30 m², 南京拓鈺医药科技有限公司; 辛弗林对照品, 批号 110727-201809, 质量分数 99.5%, 中国食品药品检定研究院; 辛弗林提取物, 批号 jbz0101, 质量分数 99.0%, 南京金益柏生物科技有限公司; 甲醇、乙醇为色谱纯, 无锡市亚盛化工有限公司; 水为纯化水, 由 EPED-Z1-10T 型实验室级纯水机纯化得。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 甲醇水溶液 精密量取 100% 甲醇溶液 200、500、700 mL, 分别采用纯化水稀释至总体积 1 L, 即得体积分数为 20%、50%、70% 甲醇水溶液。

2.1.2 乙醇水溶液 精密量取 95% 乙醇溶液 210、526、737 mL, 分别采用纯化水稀释至总体积 1 L, 即得体积分数为 20%、50%、70% 乙醇水溶液。

2.1.3 辛弗林对照品溶液 精密称取干燥至恒定质量的辛弗林对照品 5.50 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇水溶液稀释至刻度, 得质量浓度为 0.57 mg/mL 的辛弗林对照品溶液。

2.1.4 辛弗林提取物溶液 精密称取辛弗林提取物适量, 纯化水超声溶解, 配制含辛弗林质量浓度为 0.12 mg/mL 的辛弗林提取物溶液。

2.2 纳滤分离操作

采用耐高压管路依次连接 Fog-machine 中压纳滤泵、TNZ-1 型纳滤分离组件, 将系列 M 的纳滤膜分别置于纳滤分离设备的膜管中, 采用纯化水清洗, 通过转速和截留阀调节跨膜压力差为 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 MPa, 测量纳滤膜膜通量 (J_v , m/s), 待不同跨膜压力差下系列纳滤膜 J_v 趋于稳定性后, 排空纳滤膜组件及管路中残留的水溶液, 更换供试品溶液进行纳滤分离。采用甲醇水溶液、乙醇水溶液及辛弗林溶液分离时, 不同溶液环境之间需要采用纯化水清洗至 J_v 恢复至 95%~105%, 每组操作平行 3 次, 取平均值。

2.3 样品检测

2.3.1 色谱条件^[12] 色谱柱为 Hanbon C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-磷酸二氢钾水溶液 (取磷酸二氢钾 0.6 g, 十二烷基硫酸钠 1.0 g, 冰醋酸 1 mL, 加水溶解并稀释至 1 000 mL) (50 : 50); 检测波长 275 nm; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μL。

2.3.2 线性关系考察 分别精密移取辛弗林对照品溶液 0.10、0.20、0.50、1.00、2.00 mL 置于 5 mL 量瓶中, 50% 甲醇水溶液定容至刻度, 高效液相色谱仪检测, 以峰面积为纵坐标 (Y), 辛弗林质量浓度为横坐标 (X), 得线性回归方程 $Y=655.7X-1309.5$, $r^2=0.9992$, 线性范围 11.40~228.00 μg/mL。

2.4 纳滤有效膜孔径评价方法相关数据拟合

分别收集溶剂体系为水、甲醇水溶液、乙醇水溶液环境时, 系列跨膜压力差 (0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 MPa) 下的 J_v , 根据式 (1)^[13] 计算水、甲醇水溶液、乙醇水溶液不同溶剂的 k , 其中成分表观截留率 (R) 按 99% 计算。根据式 (1) 拟合 $\ln[(1-R) \cdot J_v/R]$ 与 J_v 的线性方程, 斜率为 $1/k$, 截距为 $\ln[DK/\delta]$; R 为截留率; δ 为膜厚度 (cm); DK/δ 用于表征膜传质性能 (m/s)。

$$\ln[(1-R) \cdot J_v/R] = \ln(DK/\delta) + J_v/k \quad (1)$$

根据式 (2) 纳滤膜 M 与纳滤膜等效细孔半径的相关方程计算膜孔半径 (r_s)^[14], 其中 M 是纳滤膜截留相对分子质量; r_s 为膜孔半径 (nm)。

$$M = 1798.3 r_s^{2.3168} \quad (2)$$

进而拟合 k 与 r_s 的内在相关性, 其中 k 可以表征溶质或溶剂的传质速度, 且纳滤膜孔半径与传质速度直接相关, 参考 Gouy-Chapman-Stern 模型^[15], 超微孔界面的流动速度与膜孔半径呈幂函数相关, 计算溶剂为水时的 k 与 r_s 的幂函数方程, 即式 (3), 并以该方程作为标准参考方程, 其中要求相关性系数 (R^2) > 0.95, a 为常数。

$$k = ar_s^n \quad (3)$$

由于纯水属于去离子水, 纯度较高, 分子质量相对很小, 在纳滤膜中直接透过, 且纳滤膜的清洗常常使用纯水。所以, 水对纳滤膜有效 M 的影响可以忽略不计。

以水溶液为参照, 将不同体积分数甲醇溶液、乙醇溶液 k 带入所求式 (3) 中, 计算标准纳滤膜在不同体积分数甲醇、乙醇环境下的实际有效 r_s 和 M , 再根据式 (4) 计算溶剂的孔道占位比例 (P)。

$$P = (M_{水} - M_{醇}) / M_{水} \quad (4)$$

根据式 (1) ~ (4) 计算待测膜的膜孔径在不同体积分数甲醇溶液、乙醇溶液 (有机溶剂) 下, 相对于标准膜以纯水为溶剂时的占位比例, 并与标准膜的有机溶剂占位比例进行对比, 判定待测纳滤膜的孔径变化。

2.5 k 与纳滤膜孔半径的相关性

2.5.1 $\ln[(1-R) \cdot J_v/R]$ 与 J_v 的相关性 对系列水、甲醇水溶液、乙醇水溶液体系下的 $\ln[(1-R) \cdot J_v/R]$ 与 J_v 进行相关性拟合, 结果见图 1, 根据式 (1), 进而得到斜率 $1/k$, 求得 k 。表 1 为 $M450$ 纳滤膜在 0.2 MPa 时不同体积分数甲醇溶液、乙醇溶液的 J_v 。可以发现在相同孔径的纳滤膜中, 随着乙醇、甲醇体积分数的升高, J_v 均呈现下降趋势, 乙醇溶液的孔道占位效应大于甲醇溶液^[19]。

2.5.2 水 水分子在纳滤膜的孔道占位效应较弱, 选择水溶剂下 k 与膜孔半径的相关性为标准参数。将纳滤膜 $M150 \sim 300$ 、 $200 \sim 300$ 、 $300 \sim 500$ 和 $600 \sim 800$ 取均值, 根据式 (2) 计算纳滤膜孔半径 r_s , 进而与溶剂水的 k 进行幂函数拟合, 得式 (3), 结果见图 2, 二者的幂函数方程为 $k = 134.49 r_s^{2.926}$, $r = 0.9939$, 该方程作为 k 与 r_s 关系的标准方程。

2.5.3 乙醇 收集 $M150 \sim 300$ 、 $200 \sim 300$ 、 $300 \sim 500$ 和 $600 \sim 800$ 标准纳滤膜在 20%、50%、70% 乙醇下的 J_v , 并对 $\ln[(1-R) \cdot J_v/R]$ 与 J_v 进行线性拟合得到 k , 结果见表 2。 k 与纳滤膜 M 呈正相关, 与乙醇体积分数呈负相关。

根据“2.5.2”项中拟合的纯水下 k 与 r_s 的标准幂函数关系, 计算得到系列乙醇体积分数下的真实有效 r_s 。从表 3 中数据可以看出, 乙醇的孔道占位效应, 随着体积分数增加而升高, 其中在 M 偏低的纳滤膜中更为明显。

根据纳滤膜 M 与膜孔半径 r_s 的相关性^[14], 代入有效孔径 r_s , 计算得到纳滤膜有效平均 M , 以水获得的有效平均 M 为参照, 计算乙醇溶液的 P , 结果见表 4。标示 M 为 150~300 和 200~300 的有效 M 相近, 乙醇溶液的 P 与乙醇体积分数呈正相关, 与纳滤膜 M 呈负相关。

2.5.4 甲醇 拟合系列甲醇溶液环境下 $\ln[(1-R) \cdot J_v/R]$ 与 J_v 的相关性, 计算传质系数, 结果见表 5。相较于乙醇溶液环境下的纳滤分离规律, 甲醇在同等条件下的传质系数明显大于乙醇, 且随着甲醇浓度升高, 传质系数下降程度也低于乙醇。

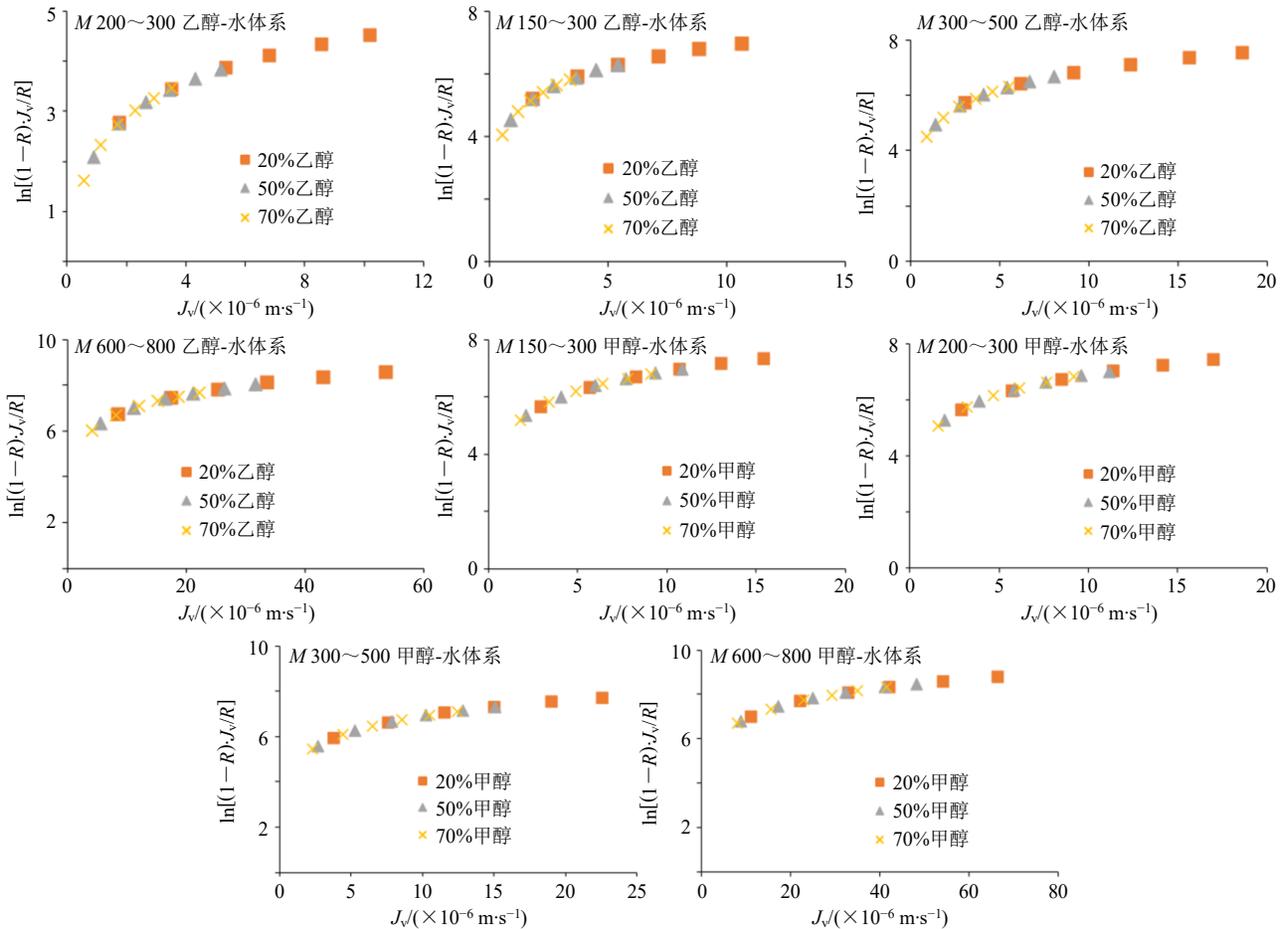


图 1 不同 M 时乙醇-水体系和甲醇-水体系下 $\ln[(1-R) \cdot J_v/R]$ 与 J_v 相关性拟合

Fig. 1 Correlation fitting between $\ln[(1-R) \cdot J_v/R]$ and J_v under different M conditions in ethanol water system and methanol water system

表 1 有机溶剂下纳滤的 J_v

Table 1 J_v of nanofiltration under organic solvents

体积分数/%	$J_v/(\times 10^{-6} \text{ m}\cdot\text{s}^{-1})$	
	乙醇	甲醇
20	3.072	3.810
50	1.415	2.679
70	0.928	2.306

根据纯水下 k 与 r_s 的标准幂函数关系, 计算得到系列甲醇体积分数下的真实有效 r_s 。对比表 3 和表 6 中数据, 甲醇和乙醇的孔道占位效应, 均随着有机溶剂的体积分数增加而升高, 其中因为乙醇的分子质量大于甲醇, 孔道占位效应更加明显。

对比表 4 和表 7 中数据, 甲醇溶液的孔道占位效应低于乙醇溶液。随着甲醇体积分数的升高, 纳滤膜有效 M 出现下降趋势, P 升高。以 P 与溶剂体积分数进行相关性分析, 相较于乙醇溶液, 甲醇在纳滤膜中的 P 变化更为灵敏。

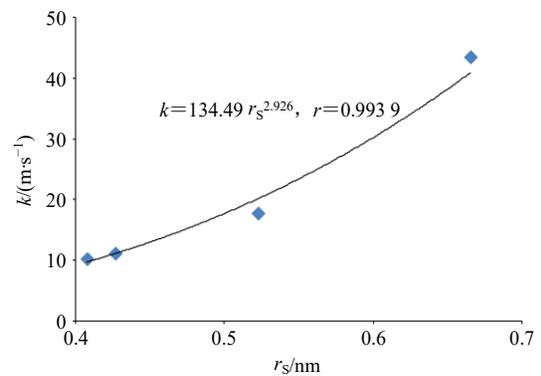


图 2 水的传质系数与膜孔径的幂函数方程

Fig. 2 Power function equation between water mass transfer coefficient and membrane pore radius

2.6 纳滤膜孔径评价方法

将系列标准纳滤膜的 P 与溶剂体积分数的相关性数据点做折线图, 虚线连接相同溶剂体积分数的数据点, 获得具有分布区域的孔径评价分布曲线, 结果见图 3、4。将待测纳滤膜分别采用 20%~70%

表 2 乙醇体积分数对 k 的影响

Table 2 Effects of ethanol volume fraction on k

乙醇/ %	k			
	M 150~300	M 200~300	M 300~500	M 600~800
0	10.30	11.20	17.79	43.48
20	3.21	3.86	9.05	25.71
50	2.23	2.45	3.97	15.65
70	1.50	1.66	2.70	11.22

表 3 不同乙醇体积分数环境下的纳滤有效孔径

Table 3 Effective pore size of nanofiltration under different ethanol volume fractions

乙醇/ %	r_s/nm			
	M 150~300	M 200~300	M 300~500	M 600~800
0	0.42	0.43	0.50	0.68
20	0.28	0.29	0.40	0.57
50	0.19	0.20	0.30	0.48
70	0.11	0.12	0.26	0.43

表 4 乙醇溶液的 P

Table 4 P of ethanol solution

乙醇/ %	M 150~300		M 200~300		M 300~500		M 600~800	
	M	$P/\%$	M	$P/\%$	M	$P/\%$	M	$P/\%$
0	235.12	-	251.24	-	362.52	-	735.45	-
20	127.55	45.75	138.95	44.42	222.24	38.70	485.12	34.04
50	70.32	70.09	81.47	67.41	140.53	61.23	327.47	55.47
70	45.48	80.66	56.48	77.41	105.36	70.94	251.68	65.78

表 5 甲醇体积分数对 k 的影响

Table 5 Effects of methanol volume fraction on k

甲醇/ %	k			
	M 150~300	M 200~300	M 300~500	M 600~800
0	10.30	11.20	17.79	43.48
20	6.90	7.33	13.03	32.36
50	3.24	4.04	9.90	24.21
70	2.46	3.20	7.26	21.10

表 6 不同甲醇体积分数环境下的纳滤有效孔径

Table 6 Effective pore size of nanofiltration under different methanol volume fractions

甲醇/ %	r_s/nm			
	M 150~300	M 200~300	M 300~500	M 600~800
0	0.42	0.43	0.50	0.68
20	0.33	0.35	0.46	0.60
50	0.27	0.30	0.41	0.55
70	0.24	0.27	0.36	0.51

表 7 甲醇溶液的 P

Table 7 P of methanol solution

甲醇/ %	M 150~300		M 200~300		M 300~500		M 600~800	
	M	$P/\%$	M	$P/\%$	M	$P/\%$	M	$P/\%$
0	235.12	-	251.24	-	362.52	-	735.45	-
20	158.68	32.51	178.69	28.87	278.16	23.27	582.13	20.85
50	113.91	51.55	143.85	42.75	232.84	35.77	502.66	31.65
70	95.90	59.21	122.86	51.10	188.48	48.01	454.85	38.15

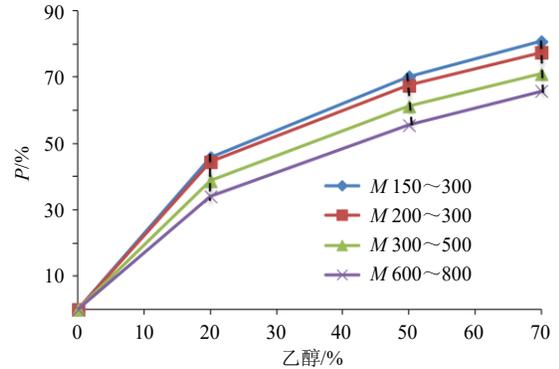


图 3 乙醇-水体系下标准纳滤膜孔径评价曲线

Fig. 3 Evaluation curve of standard nanofiltration membrane pore size under ethanol water system

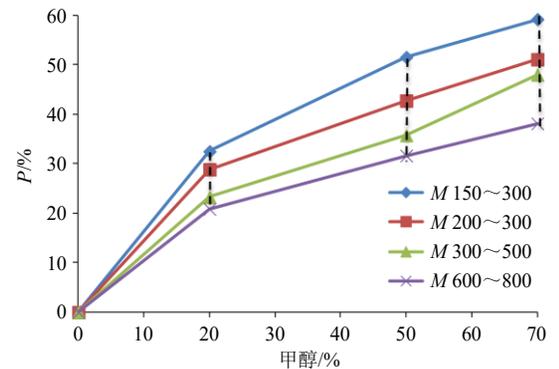


图 4 甲醇-水体系下标准纳滤膜孔径评价曲线

Fig. 4 Evaluation curve of standard nanofiltration membrane pore size under methanol water system

甲醇、乙醇溶液进行分离，分别收集并计算 k ，有效 r_s 、有效 M ，拟合相应的 P ，根据 P 落入区间，综合判断待测纳滤膜的孔径分布特征。

2.7 待测纳滤膜孔径测定结果

测量使用周期 3~5 年，标示 M 分别为 150~300、200~300、300~500、600~800 的纳滤膜在纯化水，20%、50%、70% 甲醇，20%、50%、70% 乙醇溶液环境下的 k ，根据 k 与有效 r_s 的幂函数方程，计算有效 M 和 P ，结果见表 8。通过纯水测定的纳滤膜有效 M 可知，长时间使用的纳滤膜的 M 均会发生改变，其中 M 150~300、 M 600~800 有效 M

表 8 待测膜不同溶液环境的有效 M 及 P

Table 8 Effective M and P in different solution environments of membranes to be tested

溶剂体积 分数/%	M 150~300		M 200~300		M 300~500		M 600~800		
	M	P /%							
水	0	166.01	25.95	450.62	-79.36	741.60	-104.57	337.11	49.00
乙醇	20	83.05	59.27	287.77	36.14	510.88	31.11	211.49	65.90
	50	42.30	77.25	81.47	59.26	368.65	50.29	132.37	77.25
	70	30.14	83.03	56.48	68.09	293.97	60.36	108.49	80.84
甲醇	20	117.89	44.90	338.12	24.97	577.57	22.12	280.21	56.52
	50	80.64	60.30	292.05	35.19	493.04	33.52	214.09	65.54
	70	70.66	64.58	224.96	50.07	422.71	43.00	188.11	69.18

出现下降的现象,推测与膜污染等因素有关,经乙醇及甲醇进行孔径校正时,有效 M 并未随着有机溶剂的清洗恢复通量和有效 M ,说明污染物为不溶性微粒引起的机械堵塞。 M 200~300 和 M 300~500 的有效 M 均出现增加的现象,水的 P 均为负值,结合乙醇及甲醇溶液测定的有效 M ,推测长时间高压分离引起了纳滤膜完整性发生改变。同时,结合扫描电镜图进行分析,图 5-a、b 分别为 M 600~800 待测膜和标准膜的扫描电镜图,二图对比可以发现待测膜表面覆盖着一层污染物。图 5-c 中可以看出 M 300~500 待测膜表面更粗糙,存在部分膜材质层

脱落的情况,膜的完整性存在问题。

图 6、7 待测纳滤膜孔径评价曲线与图 3、4 标准纳滤膜孔径评价曲线进行对比,相同截留 M 的纳滤膜曲线发生了明显变化,其中待测纳滤膜中 M 150~300、600~800 的占位比例曲线均高于标准膜。虽然通过纯水校正后待测纳滤膜 M 600~800 的有效 M 与标准膜 M 300~500 的相近,但是其孔道占位比例差异,说明因膜污染改变了纳滤孔道的物化性质,改变了两相接触产生的界面层厚度。因此,当纳滤膜因污染导致分离行为改变时,需要采用 J_v 及 P 为指标评价膜的清洗效果,从而保障纳滤膜的

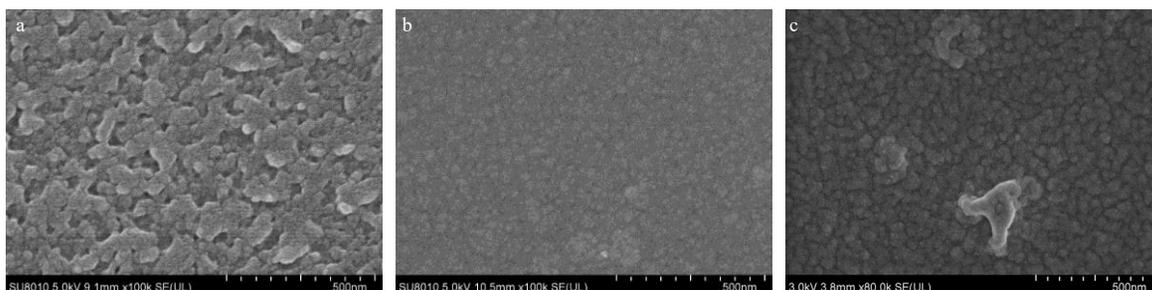


图 5 M 600~800 待测膜 (a)、 M 600~800 标准膜 (b)、 M 300~500 待测膜 (c) 的 SEM 图

Fig. 5 SEM of M 600—800 membrane to be tested (a), M 600—800 standard membrane (b), M 300—500 membrane to be tested (c)

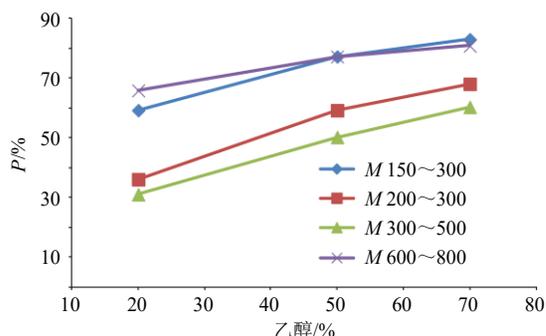


图 6 乙醇-水体系下待测纳滤膜孔径评价曲线

Fig. 6 Evaluation curve of nanofiltration membrane pore size under ethanol water system

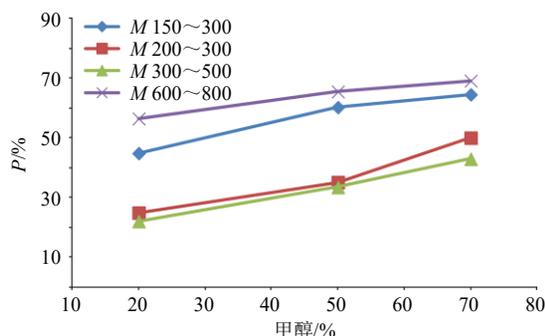


图 7 甲醇-水体系下待测纳滤膜孔径评价曲线

Fig. 7 Evaluation curve of nanofiltration membrane pore size under methanol water system

分离性能。

待测纳滤膜中 $M\ 200\sim 300$ 、 $300\sim 500$ 纳滤膜的占位比例曲线均低于标准膜，其中待测纳滤膜 $M\ 200\sim 300$ 与标准膜 $M\ 300\sim 500$ 的孔径评价曲线相似，而有效 M 存在差异，说明待测纳滤膜 $M\ 200\sim 300$ 在使用过程中分离层脱落，增大了有效 M ，也引起了界面层厚度的变化。因此，在评价膜纳滤膜质量均一性时需要采用有效 M 和 P 为指标进行综合评价。

2.8 辛弗林分离佐证

目前，纳滤膜孔径截留情况检测没有统一标准的基准物质。但总体应基本满足^[16]纯度高、分子结构明确，对膜材料吸附较小、浓度分析容易、廉价易得。辛弗林具有酸碱两性、分子式 $C_9H_{13}NO_2$ ，相对分子质量 (167.21) 相对较小，在 $M\ 150\sim 800$ 纳滤膜中截留率变化适中。辛弗林在质量浓度 $10\sim 200\ \text{mg/L}$ 时，其相应 pK_a 在 $8.25\sim 8.84$ ，分别调节辛弗林提取物水溶液环境至 $pH\ 4.0$ 使其以解离态形式存在、 $pH\ 10$ 使其以游离态形式存在、 $pH\ 8.5$ 使其以解离-游离态形式共存^[17]。不同存在状态的辛弗林所带电荷量不同，离子态占比越多，其所带电荷量越多。在纳滤分离时根据辛弗林的解离常数 pK_a 、不同存在状态，结合孔径筛分和道南效应进行分析，其表现出差异性分离特征^[18]，可用于纳滤 M 的定性评价。通过调节辛弗林提取物溶液 pH 为 4.0 、 8.5 、 10.0 ，在跨膜压力差为 $1.0\ \text{MPa}$ 时，分别采用标准

纳滤膜及待测纳滤膜进行分离，待辛弗林与纳滤膜之间吸附-解吸附趋于稳定时，分别收集平衡液及纳滤液，液相检测平衡液及纳滤液中辛弗林质量浓度 ($C_{\text{平衡}}$ 、 $C_{\text{纳滤}}$)，计算截留率 (R ， $R=1-C_{\text{纳滤}}/C_{\text{平衡}}$)，对比不同孔径及不同使用年限纳滤膜的辛弗林截留率差异，对纳滤膜孔径进行评价。

2.9 辛弗林佐证结果

由表 9 可知，标准纳滤膜在 $pH\ 4.0$ 时，以离子态形式存在的辛弗林，在电荷效应的作用下，截留率均高于 90% ，随着 pH 值升高，辛弗林从离子态逐步向分子态形式过渡^[17]，在电荷效应和孔径筛分效应的协同作用下，辛弗林截留率随着离子态减少而下降，随着纳滤膜 M 的升高而逐渐降低。

表 9 中，待测纳滤膜中 $M\ 200\sim 300$ 、 $300\sim 500$ 的辛弗林截留率与标准膜相比明显下降。结合图 5-c 的电镜扫描图，推测因待测膜发生破损，其膜分离层材质脱落，膜孔“增大”，膜面电荷效应下降，离子态形式存在的辛弗林也难以维持较高的截留率。待测纳滤膜中 $M\ 150\sim 300$ 、 $600\sim 800$ 的辛弗林截留率均高于标准膜，根据 $pH\ 10.0$ 时游离态形式的辛弗林的截留行为差异，说明纳滤膜受到污染堵塞，有效 M 均出现下降的趋势。通过调节辛弗林存在状态改变纳滤分离行为，可以初步判断纳滤膜孔径的变化趋势，进而结合有机溶剂孔道占位引起的有效 M 及 P 的变化，可以综合评价纳滤膜的 M 、污染情况以及完整性特征。

表 9 标准纳滤膜和待测纳滤膜对辛弗林纳滤截留率

Table 9 Synephrine nanofiltration rejection rate of standard nanofiltration membrane and nanofiltration membrane to be tested

pH 值	标准纳滤膜 R/%				待测纳滤膜 R/%			
	$M\ 150\sim 300$	$M\ 200\sim 300$	$M\ 300\sim 500$	$M\ 600\sim 800$	$M\ 150\sim 300$	$M\ 200\sim 300$	$M\ 300\sim 500$	$M\ 600\sim 800$
4.0	99.03	97.15	95.24	90.45	98.02	90.16	63.20	92.05
8.5	97.22	96.33	87.44	68.23	97.13	61.51	39.15	83.29
10.0	92.14	89.07	72.18	40.31	95.06	28.17	12.06	68.10

3 讨论

以纯水环境下 k 与膜孔半径的相关幂函数关系为参数，计算不同体积分数甲醇、乙醇的 P ，其中，有机溶剂的孔道占位效应随有效 M 的减小而增大；有机溶剂分子越大，孔道占位效应越大。并结合不同存在状态辛弗林的截留行为，构建有效 M 、孔径评价曲线和辛弗林分离行为三者综合的评价方法，对待测纳滤膜的质量进行评价。

有效 M 是衡量纳滤膜分离性能的重要参数，生产厂家根据制膜工艺在出厂时提供了标示 M ，但对于技术应用企业如何判定不同生产批次、不同使用周期的纳滤膜的 M 、组件完整性，是目前行业中尚不能解决的技术难题。通过借助中性溶剂水、甲醇、乙醇在纳滤膜中的孔道占位效应，提供一种纳滤膜有效 M 的计算方法，解决因膜污染、组件破损引起的孔径变化，而无法判断纳滤膜 M 的生产现状^[20]，

为制药企业的标准化生产提供了技术支撑。

超滤膜 M 可以采用标准相对分子质量的球蛋白或多糖校准, 纳滤膜的孔径尺寸远小于超滤膜, 通常采用无机盐及寡糖进行判断^[21], 但这是一种单点式的判断方法对纳滤膜孔径变化进行定性分析, 而根据纳滤膜 M 与膜孔半径 r_s 的相关性, 结合 k 与有效孔径的幂函数方程, 推算得到有效 M 和 P , 结合孔径评价曲线变化趋势, 这种多方法结合的判断法可以更全面的评价纳滤膜的有效 M , 并能够判断膜完整性和污染情况。

由于膜材质与有机溶剂的兼容性问题, 所建立的方法是基于复合聚酰胺对 80% 以下甲醇和乙醇溶剂具有较好耐受性这一条件。但在通量恢复过程中, 复合聚酰胺材质因溶胀在碱性溶液环境下易分解, 因此需要采用纯水浸泡、清洗后更换溶剂系统进行孔道占位实验分析。纳滤膜材质具有多样性, 本方法目前适用于聚酰胺类材质, 而其他常见纤维素、磺化聚砜、聚丙烯腈等材质的有效 M 计算方法, 需要明确溶剂兼容性的前提下, 再建立有效 M 计算方法^[22]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王晓琳, 涂丛慧, 方彦彦, 等. 纳滤膜孔结构、荷电性质、分离机理及动电性质研究进展 [J]. 膜科学与技术, 2011, 31(3): 127-134.
- [2] Zheng H, Mou Z H, Lim Y J, *et al.* Incorporating ionic carbon dots in polyamide nanofiltration membranes for high perm-selectivity and antifouling performance [J]. *J Membrane Sci*, 2023, 672: 121401.
- [3] 李存玉, 马赟, 龚柔佳, 等. 响应面分析法耦合调节 Donnan 效应优化苦参提取液的纳滤浓缩工艺 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3395-3400.
- [4] 李存玉, 蒋佳丽, 张永拓, 等. Box-Behnken 设计结合通量衰减探索热毒宁注射液醇沉中间体的纳滤分离规律 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1881-1887.
- [5] 吴警涛, 田亚平. 超声纳滤及多酶水解集成制备酵母高 F 值寡肽 [J]. 食品工业科技, 2019, 40(18): 194-200.
- [6] Weng A J, Emile R C, Wiebe M V. Hollow fiber nanofiltration: From lab-scale research to full-scale applications [J]. *J Membrane Sci*, 2023, 669: 121234.

- [7] 吴鑫, 李存玉, 顾佳美, 等. 纳滤技术在中药制药行业应用中的研究进展 [J]. 中成药, 2018, 40(2): 420-424.
- [8] 李婧, 王宁, 帅树乙, 等. 氧化铝陶瓷膜孔径检测方法研究进展 [J]. 中国陶瓷, 2022, 58(9): 9-14.
- [9] Meltzer T H, Meyers T R. The bubble point in membrane characterization [J]. *Bull Parenter Drug Assoc*, 1971, 25(4): 165-73.
- [10] Shen R, Zhang X, Ke Y, *et al.* An integrated pore size distribution measurement method of small angle neutron scattering and mercury intrusion capillary pressure [J] *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17458.
- [11] 李存玉, 马赟, 陈涛, 等. 一种适用于制药行业中快速评价超滤膜孔径的方法 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1603-1608.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 258.
- [13] 吴芳, 封莉, 张立秋. 纳滤去除水中中性药物的预测模型 [J]. 膜科学与技术, 2016, 36(4): 97-102.
- [14] 张显球, 张林生, 吕锡武, 等. 一种求得纳滤膜截留分子量的方法 [J]. 东南大学学报: 自然科学版, 2007(5): 883-886.
- [15] Luo G M, Malkova S, Yoon J, *et al.* Ion distributions near a liquid-liquid interface [J]. *Science*, 2006, 311(5758): 216-218.
- [16] 潘献辉, 王晓楠, 张艳萍, 等. 超滤膜截留性能检测用基准物质研究与应用进展 [J]. 膜科学与技术, 2013, 33(2): 104-108.
- [17] 李存玉, 马赟, 刘莉成, 等. 中药枳实中辛弗林存在状态与其纳滤传质过程的相关性 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4598-4603.
- [18] 李存玉, 牛学玉, 刘桓姪, 等. 多指标评价有机相中纳滤分离丹酚酸 B 的适用性 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1328-1333.
- [19] Wu Y Z, Xu J P, Li H X, *et al.* Enhanced steric effect and desolvation process on organic solvent nanofiltration: A mechanism study for removing anionic dyes [J]. *Chem Eng J*, 2022, 446(4): 137360.
- [20] 党安虎. 基于欧姆定律的中空纤维膜完整性在线检测方法研究 [D]. 天津: 天津工业大学, 2016.
- [21] 张显球, 张林生, 吕锡武, 等. 纳滤分离中性溶质的截留分子量参数细孔模型 [J]. 化工学报, 2007(8): 2033-2037.
- [22] 吴鑫. 基于复合—缔合行为的中药酸碱类成分膜分离规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.

[责任编辑 郑礼胜]