

羧甲基纤维素钠溶液的制备对过滤除菌的影响

D. Sieber, F. El-Saleh, C. Muehlenfeld
Ashland Specialty Ingredients, Düsseldorf, GER

目的

含有增稠剂（如羧甲基纤维素钠CMC）的溶液进行过滤除菌操作时，前期的滤膜堵塞会导致工艺时间延长和产品损失^[1]，因此有必要优化CMC溶液的配制工艺。对过滤除菌有着显著影响的配制参数包括温度、搅拌时间、高机械剪切力的使用。本研究的目的是通过优化溶液配制工艺，以改善CMC溶液的可过滤性。

研究方法

物料

Blanose™ 7M31F PH 羧甲基纤维素钠 (Ashland Specialty Ingredients, USA)

Supor® EX grade ECV (Pall Corporation, Switzerland)

方法

使用实验室螺旋桨搅拌器，300RPM转速下，搅拌不同时间制备溶液。然后使用转子-定子高剪切搅拌器（ULTRA-TURRAX T50数字分散器, IKA, USA）对制的溶液进行额外的处理。对于可过滤性检测，47mm除菌规格滤芯安装于不锈钢过滤器中，在2bar的加压条件下溶液通过滤芯。实验采用面中心的中心复合设计，因素水平见表1。

因素水平	-1	0	1
配制温度 (Temp) (°C)	10	35	60
额外机械剪切(Shear)(min ⁻¹)	0	10,000	20,000
混合时间(Time) (min)	60	135	210

表1: 过滤操作DoE实验的因素与水平

结果

图1显示的是在配制溶液中加入额外剪切作用（定子-转子混合器，20,000 RPM）对过滤的影响。高速剪切能够提高过滤效率。然而，延长剪切时间会导致聚合物链段的断裂，表现为粘度（ η ）降低。根据文献^[2]，进一步分析了时间/通过量（min/g）相对时间（min）的关系，并绘制曲线。得到的直线表明，由于滤孔逐渐被堵，滤芯被堵塞（图2）。直线斜率的倒数表征了滤芯堵塞的程度（ V_m ，可过滤性）， V_m 值越高，越少滤芯堵塞，从而更易过滤。随着高剪切时间的延长， V_m 值增加，而 η 值降低。由于0和2min间的 η 值没有显著变化（ $\alpha=0.05$ ），选择2min额外的机械高速剪切进行研究，通过在 $\alpha=0.05$ 的多线性回归，评估三个因素对可过滤性的影响（表1）。选用向后回归分析来确认显著的影响因素。混合时间不是显著影响因素，而剪切和温度对过滤速率有着显著的影响。图3描述了DoE实验的结果，两个显著性影响因素在一个等值线图上。

羧甲基纤维素钠溶液的制备对过滤除菌的影响

D. Sieber, F. El-Saleh, C. Muehlenfeld
Ashland Specialty Ingredients, Düsseldorf, GER

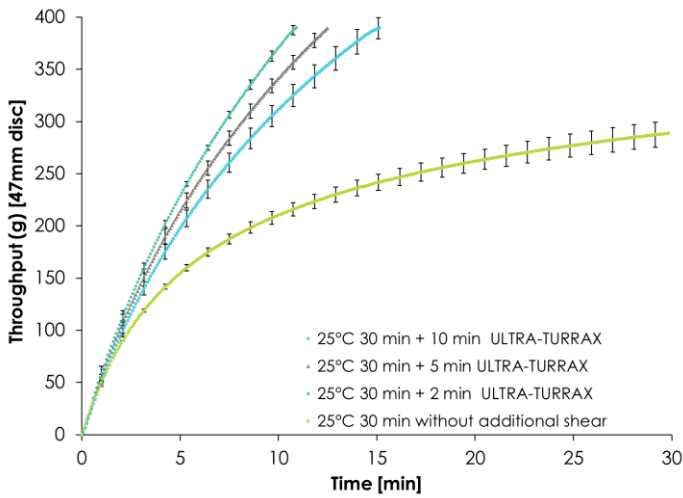


图1: 增加剪切时间对过滤的影响

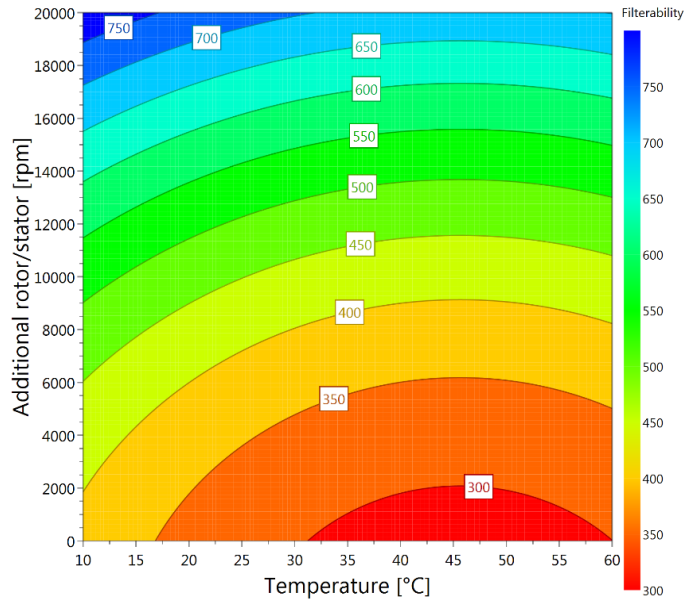


图3: DoE实验得到的显著影响因素剪切力和温度的等值线图

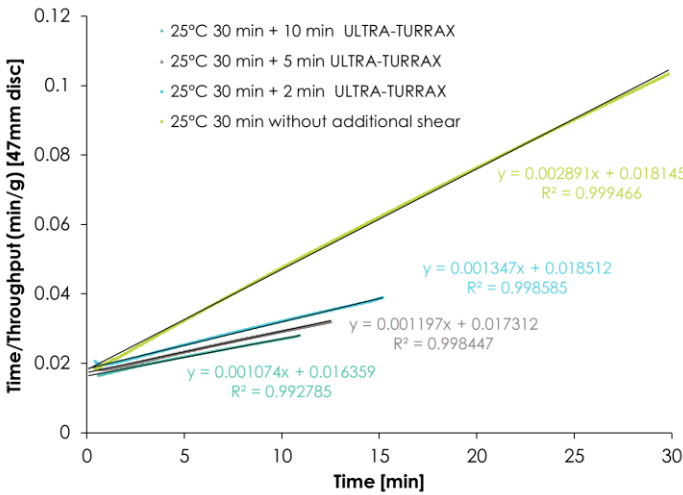


图2: 增加剪切时间的Vm值

结论

CMC溶液的过滤速率受到不同配制工艺的影响，主要是额外的机械剪切力。实验结果表明增加一段时间的高速剪切（2min）可使得过滤速率加倍。较低的配制温度也能带来更高的过滤速率。然而，本研究考察的混合时间对于过滤速率没有显著性影响。

羧甲基纤维素钠溶液的制备对过滤除菌的影响

D. Sieber, F. El-Saleh, C. Muehlenfeld
Ashland Specialty Ingredients, Düsseldorf, GER

参考文献

1. B. Frei-Rutishauser, et al. Factors Affecting Sterile Filtration of Sodium Carboxymethylcellulose Based Solutions. Biopress Int. 14 (3). 2016
2. Badmington, et al. Vmax testing for practical microfiltration train scale-up in biopharmaceutical processing. Pharm technol 19.9. 1995