

• 制剂与质量 •

超滤精制热毒宁处方水提液的预处理方法及其工艺研究

樊文玲^{1*}, 郭立玮^{1*}, 李磊², 林瑛¹, 王晴¹

(1 南京中医药大学药学院, 江苏南京 210029; 2 南京大学化工系, 江苏南京 210093)

摘要:目的 超滤精制热毒宁处方水提液的最佳预处理方法探索及工艺研究。方法 考察离心、初滤、活性炭吸附、壳聚糖絮凝等不同预处理方法对处方水提液的除杂情况以及对截留相对分子质量为 $3 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 的聚砜膜超滤精制效果的影响。结果 离心、减压抽滤对降低膜污染、提高栀子苷保留率的效果不佳。活性炭吸附严重降低了栀子苷的保留率。采用壳聚糖絮凝与微滤法处理后药液的栀子苷保留率高, 固合物低; 采用壳聚糖絮凝比微滤法处理后续膜过程中通量大, 污染度小。结论 壳聚糖絮凝法是热毒宁处方水提液的最佳预处理方法, 且最佳工艺为药液温度 70°C , pH 6, 1% 壳聚糖用量 70 mL/L 。

关键词: 热毒宁水提液; 预处理; 超滤膜精制

中图分类号: R284.2; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)11-1793-04

Best pre-treatment method and its technology before ultrafiltration refination of Reduning water extract

FAN Wenling¹, GUO Liwei¹, LI Lei², LIN Ying¹, WANG Qing¹

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Department of Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract: Objective To study the best pre-treatment method and its technology before ultrafiltration of Reduning water extract. **Methods** To investigate such pre-treatment methods as chitosan flocculation on the impurity of prescription water extract, as well as polysulfone ultrafiltration membrane refination effect with molecular weight cut-off three to five million. **Results** The centrifugation and decompress filtration were not benefit to promote the geniposide reservation and reduce fouling degree of membrane. Absorption of active carbon could make the geniposide reservation deeply lower. The geniposide was reserved mostly and the total extracts reduced mostly for chitosan flocculation and microfiltration. But the flux was higher and the membrane fouling is smaller after chitosan flocculation. **Conclusion** Chitosan flocculation is the best pre-treatment method. The operating conditions are that temperature of Reduning water extract is 70°C , pH value 6, and the dosage of 1% chitosan is 70 mL/L .

Key words: Reduning water extract; pre-treatment; ultrafiltration membrane refination

20世纪90年代以来,不断有采用超滤技术制备中药注射剂的研究报道^[1,2],这些研究充分肯定了超滤技术在中药注射剂制备领域的优越性和发展前景。超滤膜分离前药液的预处理是指在原药液过超滤膜前向其中加入适当的药剂,以改变料液或溶质的性质,或对其进行絮凝、初滤以去除一些较大的悬浮粒子或胶状物质,还可以改变溶液的pH值以脱离一些能与膜互相作用的溶质,在一定程度上减轻

膜污染的程度。在中药分离过程中,由于中药煎煮液中含有较多的固体杂质和高相对分子质量的胶体等,直接采用超滤法、絮凝法、初滤法、离心法、氧化法、生物法等^[3,12],难以达到较好的分离效果。生物法和氧化法在废水超滤预处理工程中被广泛应用,但由于中药水提液杂质中含微生物及有机物质较少,因而在中药制药领域中的运用还鲜有报道。热毒宁是由栀子、青蒿、金银花组成的复方制剂,具

①收稿日期: 2010-02-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30801552; 30873449); 江苏省中管局课题(LZ09006)

作者简介: 樊文玲(1976—),女,山东聊城人,博士,助理研究员,主要从事中药高新技术的应用基础理论与开发研究。

Tel: (025) 86798393 E-mail: fanwl_happy@163.com

* 通讯作者 樊文玲

有清热、解毒的功效,适用于外感风热所致的高热、微恶风寒、头身痛、痰黄等症。本实验以热毒宁处方药材水提液为实验体系,考察离心、初滤、活性炭吸附、絮凝剂絮凝等不同预处理方法对方水提液的除杂情况以及对截留相对分子质量为 $3 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 的聚砜膜超滤精制效果的影响,以各处方中有效成分的保留率和分离过程的膜污染度为指标,对方水提液的超滤前预处理方法作出评价,得到最佳工艺。为开拓超滤技术在精制中药制剂领域的应用提供一定的理论和实验指导。

1 材料与仪器

热毒宁处方药材购自安徽亳州市中药饮片厂,符合《中国药典》2010年版一部规定。栀子苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号110749-200511);壳聚糖(上海伯奥生物科技有限公司,批号040727);甲醇、乙腈为色谱纯,其他所用试剂均为分析纯。

Agilent 1100液相色谱仪、二极管阵列检测器(美国安捷伦公司);Waters 515/2487 HPLC 色谱系统(美国 Waters 公司);Libror AEL-40SM 精密光电分析天平(日本岛津);MG-500 电子天平;雷磁 PHSJ-4A 实验室 pH 计(上海精密科学仪器有限公司);SZD-2 型智能化散射光浊度仪(上海自来水给水设备工程公司);Brookfield DV-II+ VISCOMETER 黏度计(美国 Brookfield 公司);平均孔径为 $0.2 \mu\text{m}$ 的聚偏氟乙烯(PVDF)膜(上海新亚净化器件厂);中空纤维超滤膜管聚砜膜,分子截留值(MWCO) $3 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ (天津膜天膜工程技术有限公司)。

2 实验方法

2.1 水提液的制备:取热毒宁处方药材加 15 倍量水,煎煮两次,每次 1.5 h,合并煎煮液,即得热毒宁水提液。

2.2 处理后药液的超滤过程膜通量及膜污染度的测定:取各预处理后样品(起始体积为 5 000 mL)于常温条件下,过截留相对分子质量为 $3 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 聚砜膜,膜压差为 0.03 MPa,进料体积流量 0.8 L/min,收集 1.2 倍进料样品体积的渗透液,记录过膜时间,计算药液平均膜通量。其中膜污染度采用膜通量下降率 J_d 来表示。

$$J_d = [1 - J_p/J_w] \times 100\%$$

J_w 为膜污染前纯水通量($\text{L} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$), J_p 为膜污染后纯水通量($\text{L} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$)

2.3 固含物的测定:按《中国药典》2010年版附录 XA 规定的浸出物测定方法进行测定,称定质量并

计算。

2.4 HPLC 法测定热毒宁水提液中栀子苷:参照《中国药典》2010年版栀子项下方法,采用高效液相色谱法测定药液中的栀子苷。

2.4.1 色谱条件与系统适应性试验:色谱柱为 Li-chrosphere C₁₈(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈水(15:85);体积流量为 1.0 mL/min;检测波长为 238 nm;进样量为 10 μL 。理论塔板数以栀子苷峰计不低于 1 500。

2.4.2 对照品溶液的制备:精密称取栀子苷对照品适量,用甲醇制成 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 栀子苷的溶液。

2.4.3 供试品溶液的制备:精密量取药液各 1 mL,分别用甲醇稀释至 2 mL,用 0.45 μm 微孔膜滤过,即得。

2.4.4 衡量指标的确定:采用栀子苷转移率作为考察对象。

$$\text{栀子苷转移率} = (C_1 V_1) / (C_0 V_0) \times 100\%$$

C_1 为处理后样品液中栀子苷质量浓度, C_0 为热毒宁原液中栀子苷质量浓度, V_1 为处理后样品液体积, V_0 为热毒宁原液体积

3 结果与分析

3.1 最佳预处理方法比较:取复方水提液,分别进行预处理,分别为 ①减压抽滤法:两层滤纸抽滤,真空度 0.09 MPa,取滤液(样品 1)。②低速离心法:转速 3 000 r/min,离心 30 min,取上清液(样品 2);③转速 5 000 r/min,离心 30 min,取上清液(样品 3)。④高速离心法:转速 10 000 r/min,离心 30 min,取上清液(样品 4);⑤转速 30 000 r/min,离心 30 min,取上清液(样品 5)。⑥絮凝剂絮凝:1 L 药液在常温下加入 1% 醋酸壳聚糖溶液 80 mL,搅拌 15 min,静置 4 h 后取上清液(样品 6);⑦1 L 药液在常温下加入 5% 明胶溶液 60 mL,搅拌 15 min,静置 4 h 后取上清液(样品 7)。⑧活性炭吸附:加入 0.1% 活性炭,加热煮沸 10 min,趁热抽滤后取冷却的滤液(样品 8)。⑨微滤膜微滤:常温条件下,膜压差为 0.05 MPa,进料体积流量 0.8 L/min 过 0.2 μm PVDF 膜,收集渗透液(样品 9)。结果见表 1。可见采用 1% 醋酸壳聚糖溶液作为絮凝剂絮凝的预处理方法,栀子苷保留率高于其他预处理方法,且处理后药液固含物最小,5% 明胶溶液作为絮凝剂及 0.2 μm PVDF 膜微滤法对药液栀子苷保留率也较好。随着离心转速的增大对栀子苷转移率影响不大,固含物降低。活性炭吸附栀子苷损失严重,不适用于该体系。

表 1 不同预处理后各指标的比较

Table 1 Comparison of indexes after different pre treatments

样品	预处理方法	栀子苷转 移率/ %	固含物/ (mg · mL ⁻¹)
样品 1	减压抽滤	76.7	11.12
样品 2	低速离心: 转速 3 000 r/min	76.0	10.18
样品 3	低速离心: 转速 5 000 r/min	75.8	10.12
样品 4	高速离心: 转速 10 000 r/min	75.7	9.47
样品 5	高速离心: 转速 20 000 r/min	75.7	9.28
样品 6	1% 醋酸壳聚糖溶液絮凝法	82.2	8.49
样品 7	5% 明胶溶液絮凝法	78.3	11.31
样品 8	0.1% 活性炭吸附	30.1	9.28
样品 9	0.2 μm PVDF 膜微滤	80.6	8.58

3.2 预处理方法对超滤膜过程的影响: 结果见表 2。结果显示壳聚糖絮凝后药液对有机膜的污染度最小, 通量最大。采用明胶作为絮凝剂的药液膜污染最严重, 膜通量较小。抽滤对膜污染也较大。随着离心转速增加对膜污染度有所降低, 膜通量增大。

表 2 处理后药液的超滤膜通量及膜污染度

Table 2 Membrane flux and fouling degree after treatment of Reduning water extract

样品	药液平均膜通量/ (m ² · L ⁻¹ · h ⁻¹)	膜污染 度/ %	药液过膜后固含物/ (mg · mL ⁻¹)
样品 1	13.87	54.4	5.94
样品 2	15.21	41.6	5.80
样品 3	15.93	38.6	5.78
样品 4	17.18	36.1	5.72
样品 5	18.12	34.5	5.67
样品 6	21.17	13.9	5.42
样品 7	13.90	59.1	5.78
样品 8	19.32	45.6	5.77
样品 9	18.62	37.6	5.53

3.3 预处理方法对药液部分理化参数的影响: 测定各预处理方法处理后药液的浊度和黏度, 结果见表 3。可以看出采用壳聚糖絮凝后的药液浊度最低, 黏度也较低。微滤法对药液黏度降低也有较好作用。离心法和吸附法对药液浊度有所改善。减压抽滤对药液浊度和黏度无明显改善。明胶絮凝法使药液黏度增大。由以上结果可知, 0.2 μm PVDF 膜微滤法对水提液浊度和黏度的降低也较显著, 栀子苷转移率较高。低速离心、高速离心对药液具有一定除杂效果, 改善了水提液的浊度。虽然采用明胶絮凝法栀子苷保留率较高, 但处理后药液的黏度较大对膜污染度也较大, 对后续超滤过程产生了不利影响, 活性炭吸附法使有效成分栀子苷保留率严重下降, 故均不适用于该体系。综合不同预处理方法对有效成分栀子苷转移率的影响, 对超滤膜过程中膜通量和膜污染度的影响以及对药液的浊度和黏度的改善情况来分析, 采用壳聚糖絮凝法对栀子苷转移率最高,

表 3 各水提液的浊度和黏度

Table 3 Turbidity and viscosity of extract solution

样品	浊度(NTU)	黏度/(mPa · s)
水提原液	247	1.03
样品 1	207	1.03
样品 2	211	1.03
样品 3	205	1.03
样品 4	170	1.02
样品 5	130	1.02
样品 6	30.4	1.01
样品 7	189	1.03
样品 8	114	1.03
样品 9	167	1.00

对后续膜过程污染度最小, 膜通量最大, 且对药液浊度的改善最显著, 是热毒宁水提液较为适宜的预处理方法。

3.4 最佳预处理方法(壳聚糖絮凝)的工艺研究: 实验的药液 pH 值、温度、絮凝剂用量作为因素, 对 1% 醋酸壳聚糖溶液对药液的絮凝效果进行考察, 因素水平见表 4。结果见表 5 和表 6。

结果显示, 以栀子苷的转移率为考察指标时, 分析因素的主次: 药液温度 > 药液 pH 值 > 壳聚糖用量, 且药液絮凝温度对药液絮凝后指标成分栀子苷的转移率有显著影响。壳聚糖絮凝的最佳条件为药液温度 70 °C, pH 6, 1% 壳聚糖用量 70 mL/L, 验证试验见表 7, 结果显示该方法具有良好的稳定性和重复性。

壳聚糖絮凝热毒宁药液的能力受药液 pH 值、

表 4 因素与水平

Table 4 Factors and levels

因素	水平		
	A pH 值	B 温度/ °C	C 1% 壳聚糖用量/(mL · L ⁻¹)
1	4	30	50
2	5	50	70
3	6	70	90

表 5 正交试验结果

Table 5 Results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D(误差项)	转移率/ %
1	1	1	1	1	73.3
2	1	2	2	2	79.2
3	1	3	3	3	84.4
4	2	1	2	3	79.6
5	2	2	3	1	81.2
6	2	3	1	2	85.2
7	3	1	3	2	80.0
8	3	2	1	3	85.8
9	3	3	2	1	90.1
K ₁	236.9	232.9	244.3	244.7	
K ₂	245.9	246.2	248.8	244.4	
K ₃	255.9	259.6	245.6	249.7	
R	6.4	8.9	1.5	1.8	

表 6 方差分析

Table 6 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	P 值(显著性)
A	60.68	2	30.30	10.10	0.090
B	119.0	2	59.50	19.80	0.048
C	3.640	2	1.82	0.60	0.624
误差	6.030	2	3.01	1.00	0.500

表 7 验证试验

Table 7 Test of verification

次数	药液温度/℃	pH 值	1%壳聚糖用量/(mL·L ⁻¹)	栀子苷的转移率/%
1	70	6	70	90.2
2	70	6	70	91.0
3	70	6	70	90.0

温度、絮凝剂用量等因素的影响,且药液温度对絮凝结果有显著性影响。随温度的升高,絮凝效果有所改善,絮凝物为细颗粒状,易于沉降和滤过。但温度过高则会出现絮凝恶化的现象,这可能是高温使溶液黏度降低,从而降低了絮凝效果,因此一般选用 50~70℃为宜。

4 结论

在减压抽滤、低速离心、高速离心、絮凝剂絮凝、活性炭吸附、微滤这几种预处理方法中,采用壳聚糖絮凝法处理后,热毒宁水提液中栀子苷转移率最高,后续膜过程污染度最小,膜通量最大,且药液浓度的改善最显著,因此壳聚糖絮凝法是最佳预处理方法,且最佳絮凝条件为药液温度 70℃,pH 6,1%壳聚糖用量 70 mL/L。预处理技术不仅能显著减轻膜污染、减缓膜通量的降低、提高杂质的去除率,还能

弥补膜分离技术的不足,有效地去除部分天然有机物以及无机离子。它是影响膜分离技术经济性的最关键因素之一,先进的预处理技术不仅可以拓展膜分离技术应用领域,而且可以降低其运行成本。随着各种预处理技术的发展,以及它们之间组合的优化,预处理技术将会在膜污染问题的逐步解决和膜处理成本的下降等方面发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] 全山丛. 超滤法和水醇法制备补骨脂注射液的实验研究[J]. 中成药, 1990, 12(1): 3-4
- [2] 贺立中. 用两步超滤法制备伸筋草注射液的实验研究[J]. 中草药, 1996, 27(12): 719-721
- [3] 刘转年, 金奇庭, 周安宇. 废水的吸附法处理[J]. 水处理技术, 2003, 29(6): 318-322
- [4] Benefield L D, Judkin J F, Weand B L. *Process Chemistry for Water and Wastewater Treatment* [M]. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall, 1982
- [5] 王琳, 王宝贞, 王欣泽, 等. 活性炭与超滤组合工艺深度处理饮用水[J]. 中国给水排水, 2002, 18(2): 1-4
- [6] Shon H K, Vigneswaran S, Kim I S, et al. Effect of pre-treatment on the fouling of membranes: application in biologically treated sewage effluent [J]. *J Membrane Sci*, 2004, 234(1-2): 111-120
- [7] 彭智聪, 张少文. 壳聚糖用于清热解暑口服液澄清工艺的探讨[J]. 中成药, 2000, 22(4): 299-300
- [8] 陈章荣, 吴洪元. 壳聚糖对黄芩煎煮液的絮凝作用[J]. 中国药科大学学报, 1999, 30(3): 227-230
- [9] 张彤, 唐青华. 壳聚糖用于大青叶等中药浸提液澄清效果的研究[J]. 中成药, 1998, 20(10): 7-10
- [10] 张彤, 徐莲英, 陶建生, 等. 壳聚糖用于部分单味中药浸提液澄清效果的研究[J]. 中草药, 1999, 30(10): 744-747
- [11] 朱才庆, 余华, 魏东芝. 金钱通淋口服液不同预处理方法及对膜分离效果的影响[J]. 中成药, 2005, 27(9): 1011-1012
- [12] 赵苏, 杨合. 高级氧化技术机理及在水处理中的应用进展[J]. 能源环境保护, 2004, 18(3): 5-8

川芎超微粉的粉体学性质研究

张琴, 刘莉*

(南方医科大学中医药学院, 广东 广州 510515)

摘要:目的 研究超微粉碎前后川芎的粉体学性质, 为超微粉碎对含挥发油类药材的影响提供依据。方法 采用激光粒度分析仪测定粉末粒径及粒度分布; 生物显微镜进行显微学研究; 测定粉体休止角和堆密度, 测定 25℃相对湿度为 75% 条件下粉体的吸湿性。结果 川芎超微粉和普通粉的 D_{50} 分别为 14.58、58.54 μm , 且超微粉粒度分布均匀性较好; 显微镜下可见超微粉和普通粉在显微特征上都有较大的区别, 油滴显著减小; 超微粉碎对川芎粉体的流动性、堆密度和吸湿性没有显著的影响。结论 超微粉碎后细胞破壁率显著增大, 均匀度得到改善, 其中油滴的显著减小为挥发油类药材超微粉碎形成“乳化结构”的证实提供了初步的依据和借鉴。流动性、堆密度和吸湿性无显著变化, 说明富含挥发油的川芎在粉体学性质上有其特殊性。

①收稿日期: 2010-02-25

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(8451051501000166)

作者简介: 张琴(1987-), 女, 山西省长治市人, 南方医科大学中医药学院中药学专业本科。

Tel: 15201927141 E-mail: sysLL@fimmu.com

* 通讯作者 刘莉 Tel: 13430359298 E-mail: shyshLL@163.com