

膜技术富集脉络宁注射液生产废水中小分子药效成分的工艺优化研究

聂林峰^{1,2}, 黄佳云², 何成华^{1,2*}, 朱华旭^{2*}, 段金成², 邢卫红³, 郭立玮², 李博², 潘永兰², 汤卫国⁴

1. 南京农业大学动物医学院, 江苏 南京 210095

2. 南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

3. 南京工业大学, 江苏 南京 211816

4. 金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂 研究所, 江苏 南京 210009

摘要: **目的** 利用聚醚砜中空纤维膜对脉络宁注射液生产废水的小分子药效物质进行富集。**方法** 以共性高分子(蛋白质、鞣质、淀粉、果胶)截留率和小分子药效物质绿原酸的渗透率为考察指标, 优选出超滤膜过程停止时间和膜型号, 进而采用 Box-Behnken 中心组合设计建立数学模型, 优化出超滤膜过程的最佳工艺参数。**结果** 在共性高分子截留率中, 影响因素 A(温度) > B(错流压差) > C(进料速率), 并且与温度呈负相关性; 在绿原酸透过率中, 影响因素 A(温度) > B(错流压差) > C(进料速率), 并且在温度与速率一定时, 绿原酸透过率与错流压差存在“∩”型关系。优化工艺结果为药液温度 35℃, 进料体积流量为 262 mL/min, 错流压差 15.0 psi (1 psi=6.895 kPa), 工艺验证绿原酸透过率为 (91.470±0.988)%, 高分子截留率为 (80.080±2.296)%, 综合评分为 (85.780±1.641)%, RSD 为 0.46%, 与预测工艺偏差较小。**结论** 中空纤维膜对于生产废水中的小分子药效物质有良好的渗透率, 并对共性大分子有优良的截留效果, 是一种可持续的、绿色资源化利用方式。

关键词: 绿原酸; 超滤工艺; 响应面分析法; 共性高分子; 生产废水; 截留率; 渗透率

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)08-1804-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.08.007

Membrane technology for optimizing process optimization of small bioactive compounds in Mailuoning Injection factory effluene

NIE Lin-feng^{1,2}, HUANG Jia-yun², HE Cheng-hua^{1,2}, ZHU Hua-xu², DUAN Jin-ao², XING Wei-hong³, GUO Li-wei², LI Bo², PAN Yong-lian², TANG Wei-guo⁴

1. College of Veterinary Medicine, Nanjing Agriculture University, Nanjing 210095, China

2. Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Resource Industrialization Process Collaborative Innovation Center, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China

4. Jinling Pharmaceutical Company Limited Nanjing Jinling Pharmaceutical Factory Research Institute, Nanjing 210009, China

Abstract: Objective To enrich small bioactive compounds from Mailuoning Injection factory effluene by polyether sulfoxide hollow fiber membrane. **Methods** The retention rate of the common polymer (protein, tannin, starch, and pectin) and the permeability of the small molecule pharmacodynamic substance chlorogenic acid were the indicators, and the stop time and membrane type in ultrafiltration process were optimized. The temperature, pressure, and feed rate were investigated to determine the influence degree of each factor on the permeability and retention rate, and then the optimum process parameters of the ultrafiltration membrane process were optimized by using Box-Behnken design-response surface method. **Results** The sequence of common polymer retention rate

收稿日期: 2018-06-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81673610); 国家自然科学基金面上项目 (81773912); 国家自然科学基金面上项目 (81873015); 中国科学院咨询研究项目 (2017-XZ-08); 江苏省科技厅重点研发计划——社会发展面上项目 (BE2016754); 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心重点项目 (ZDXM-6); 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心重点项目 (ZDXM-8); 江苏省优势学科资助 (PAPD)

作者简介: 聂林峰, 硕士, 研究方向为中药资源开发与综合利用研究。Tel: 18851176229 E-mail: 2016107092@njau.edu.cn

***通信作者** 何成华, 副教授, 研究方向为民族药物开发与应用。Tel: (025)84395227 E-mail: hechenghua@njau.edu.cn

朱华旭, 研究员, 研究方向为中药绿色分离技术及其产业化。Tel: (025)85811070 E-mail: huaxu72@126.com

from high to low is: the influencing factor A (temperature), B (pressure), C (feed rate), and there was a negative correlation with the temperature. For the chlorogenic acid transmission rate, the influencing factor A (temperature) was larger than B (pressure), and C (feed rate) was lowest. There was a “ $\cap$ ” relationship between chlorogenic acid permeability and pressure at a certain temperature and rate. The results of optimized process were as follows: liquid temperature was 35 °C, feed rate was 262 mL/min, and membrane pressure was 15.0 psi (1 psi = 6.895 kPa). The chlorogenic acid transmission rate was $(91.470 \pm 0.988)\%$, and polymer retention rate was $(80.080 \pm 2.296)\%$. The comprehensive score was $(85.780 \pm 1.641)\%$ and RSD was 0.46%. There was a small difference between the two processes. **Conclusion** Hollow fiber membrane, which is a sustainable and green resource utilization, has a good permeability for small bioactive compounds in wastewater, and has excellent retaining effect on common macromolecules.

Key words: chlorogenic acid; ultrafiltration technology; response surface analysis; common polymer; industrial wastewater; retention rate; permeability

脉络宁注射液由金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂生产, 由玄参、石斛、牛膝、金银花 4 味药材经水提、醇沉等工艺处理后而得, 是防治血栓性闭塞性血管病的中药复方注射液^[1-2], 为国家基本药物目录所保留的 8 个中药注射液品种之一, 已成为全国中医院急诊必备药品。在生产过程中, 药材存在着浸泡、洗药、蒸煮、提取、离心过滤等环节, 而这些环节主要以水作为载体, 因此, 必然会产生大量的液体废弃物, 对其进行处置与回收、利用其中的资源性物质, 对于保护生态环境和提高资源利用度都意义重大^[3-6]。实验室前期研究发现, 脉络宁注射液生产废水中含有以绿原酸为代表的资源性化学成分, 其中亦含有微量的咖啡酸、 β -蜕皮甾酮等小分子, 并伴有果胶、淀粉、鞣质、蛋白质等共性高分子的复杂混合体系, 具有浊度大、处理强度高的特点, 属于存在一定经济效益的“废弃物”。

膜科学技术是随着现代工业的发展和分离科学不断进步而演化出的一种新型的分离技术, 其基本原理是在外界给予能量 (包括压力差、浓度差、电位差等) 时对混合物中溶质进行分离、富集、浓缩、纯化。与传统分离技术相比, 膜分离技术具有过程简单、节能高效、适宜工业化生产的要求、对溶质的结构基本不改变等一系列优点^[7-9]。因而, 膜分离技术在石油化工、污水处理、食品加工、医药生产、海水淡化等行业均具有一定的适用性, 膜分离技术也被认为是 20 世纪末至 21 世纪中期最有发展前途的高新技术之一。

膜分离技术具有节约、清洁、安全的优势, 其在中药废弃物的复杂体系上的应用, 不仅是中药废弃物资源化的重要选择之一, 更是符合建设资源节约型与环境友好型社会的长期需求。本实验在前期实验的初步数据基础上, 以温度、错流压差、进料速率为影响因子, 应用 Box-Behnken 中心组合设计

建立数学模型, 以药效物质绿原酸的有效富集和无效成分的高效截留为考察指标, 建立绿原酸富集方法, 从而为脉络宁注射液生产废水资源化利用提供实验依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

聚醚砜中空纤维膜, 实验室定制, 天津爱生膜过滤技术有限公司, 相对分子质量 4 000、6 000、10 000, 膜面积 0.12 m²; 兰格 WT600-1F 恒流泵, 兰格恒流泵有限公司; Agilent 1260 高效液相色谱仪以及 Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱, 美国安捷伦科技有限公司; Thermo BioMate 3S 紫外-可见光分光光度计、Thermo Multiskan FC 酶标仪与 Thermo 低温高速离心机, 美国赛默飞世尔科技有限公司; 梅特勒-托利多 MS-105 电子天平, 美国梅特勒-托利多国际贸易有限公司; EPED 超纯水系统, 南京易普达易科技发展有限公司; Sartorius pH 计 PB-10, 德国赛多利斯贸易有限公司; SHB-III 型循环水式真空泵, 南京文尔仪器设备有限公司; DDSJ-308A 数显电导仪, 上海雷磁·创益仪器仪表有限公司; NDJ-8S 型数字黏度计, 上海衡平仪器仪表厂; SZD-2 型智能化散射光浊度仪, 上海棱谱仪表有限公司; Scientific Industries Vortex Genie 2 多用途旋涡混合器, 美国 Scientific Industries 公司; DHG-9140A 电热恒温鼓风干燥箱, 上海精宏实验设备有限公司; SKE200H 超声波清洗器, 南京科尔仪器设备有限公司; SHA-CA 恒温水浴振荡器, 金坛市盛兰仪器制造有限公司; HH-S 恒温水浴锅, 江苏国胜实验仪器厂。

1.2 材料

脉络宁生产废水, 金陵药业股份有限公司, 废水组成包括清洗、提取、醇沉等工艺的生产废水, 批次 20180117; 对照品绿原酸 (质量分数 99.3%, 批号 110753-201716)、没食子酸 (质量分数 89.9%,

批号 110831-201204), 中国食品药品检定研究院; 甲醇, 色谱级, 德国默克公司, 批号 1840507627; 甲酸、硫酸、盐酸、磷酸、氢氧化钠、碳酸钠、二水合钨酸钠、钼酸钠、硫酸锂、溴水均为分析纯; BCA 蛋白浓度测定试剂盒, 北京索莱宝科技有限公司, 批号 20180201; 淀粉含量检测试剂盒, 北京索莱宝科技有限公司; 果胶, 质量分数 74.0%, 上海麦克林生化科技有限公司, 批号 C10086849; 咔唑, 质量分数 96%, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号 38681; 干酪素, 上海源叶生物科技有限公司, 批号 H29A7A19998。

2 方法与结果

2.1 样品预处理

取金陵药业获得的脉络宁注射液生产废水在 10 000 r/min 条件下离心 5 min, 去除溶液中的固体微小颗粒, 备用。

2.2 超滤液制备

由于超滤系统会存在一定量的死体积, 因此, 超滤前需要对超滤系统进行平衡, 取上述“2.1”项中 3 份离心液 (每份 2 L), 根据本实验室前期预实验对工艺参数研究的结果, 用截留相对分子质量为 6 000 的中空纤维膜进行超滤, 超滤过程控制温度 35 ℃, 错流压差为 10 psi (1 psi=6.895 kPa), 进料体积流量为 200 mL/min。膜过滤 30 min 后开始收集渗滤液, 在超滤液体积为原体积的 1/4 ($V_{1/4}$)、1/2 ($V_{1/2}$)、3/4 ($V_{3/4}$) 3 个超滤点分别取样, 并测定超滤液中绿原酸和共性高分子的含量, 以确定超滤过程的合适停止时间。

2.3 膜型号优选工艺

依据“2.2”项下的条件, 分别采用截留相对分子质量为 4 000、6 000、10 000 的中空纤维膜对离心液进行超滤, 并测定超滤液中绿原酸与共性高分子的含量, 以确定超滤过程所使用的截留相对分子质量的中空纤维膜。

2.4 有效成分含量测定

脉络宁注射液为南京金陵制药厂的主要产品, 但主要为春秋两季生产, 本实验所取批次为 20180117, 处于其春季生产高峰期, 实验前随机抽取 5 批脉络宁注射液, 依据文献与现有标准^[10-13]进行考察, 结果显示脉络宁注射液中绿原酸、肉桂酸等 8 种主要成分含量稳定, 说明脉络宁注射液在生产过程中稳定性较好。

鉴于脉络宁注射液生产废水中小分子药效成分

以绿原酸为主, 其他小分子药效物质咖啡酸、 β -蜕皮甾酮等含量甚微, 本研究选择绿原酸为富集目标考察成分。

2.4.1 色谱条件 Zorbax SB-C₁₈ Agilent 色谱柱 (SUCL052884), 以甲醇-0.2%甲酸水溶液为流动相, 梯度洗脱: 0~10 min, 5%~15%甲醇; 10~20 min, 15%~32%甲醇; 20~35 min, 32%~50%甲醇; 35~45 min, 50%~70%甲醇; 45~65 min, 70%~90%甲醇; 65~66 min, 90%~5%甲醇; 检测波长 327 nm, 体积流量 1 mL/min, 进样体积 10 μ L, 柱温 30 ℃。色谱图见图 1。

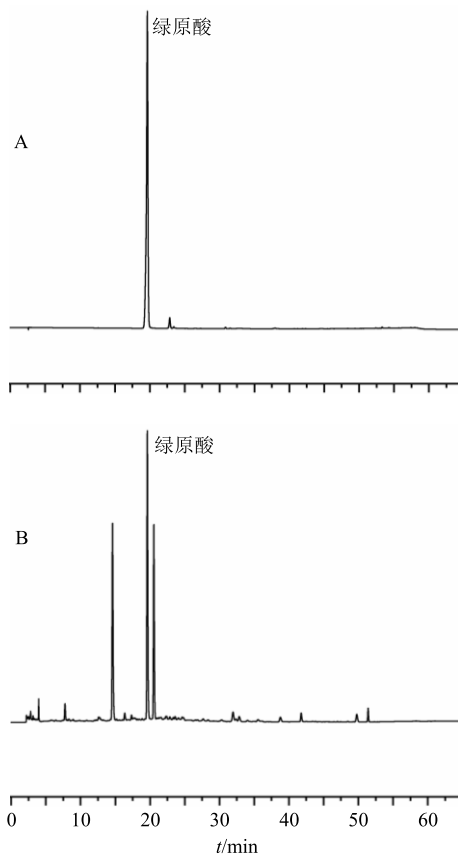


图 1 绿原酸对照品 (A) 与废水样品 (B) 的 HPLC 图
Fig. 1 HPLC of chlorogenic acid reference substance (A) and factory effluene sample (B)

2.4.2 对照品溶液的制备 精密称量绿原酸对照品 0.25、0.50、0.89、1.00、2.00、3.46 mg 置于 10 mL 量瓶中, 加 100%甲醇定容至刻度线, 摇匀, 配制绿原酸质量浓度分别为 25.0、50.0、89.0、100.0、200.0、346.0 μ g/mL 的对照品溶液, 过 0.22 μ m 滤膜, 即得。

2.4.3 线性关系考察 以“2.4.2”项中制备的系列对照品溶液, 按“2.4.1”项色谱条件进样分析, 以

峰面积积分值 (Y) 对质量浓度 (X) 进行线性回归, 得出绿原酸回归方程为 $Y=30\ 170 X-209.09$, $r^2=0.999\ 1$, 线性范围为 $25.0\sim 346.0\ \mu\text{g/mL}$ 。

2.4.4 样品测定 精密量取废水样品 (原液与渗透液) $1\ \text{mL}$ 过 $0.22\ \mu\text{m}$ 滤膜 (视样品测得浓度, 可进行适当比例稀释), 即得。

2.5 高分子物质定量测定

2.5.1 淀粉含量测定 参照文献报道^[14], 依据试剂盒的测试方法, 量取样品与葡萄糖对照品 $0.2\ \text{mL}$ [样品吸光度 (A) 值需在线性范围内进行测定, 依照情况进行稀释, 葡萄糖对照品以 $10\ \text{mg/mL}$ 的质量浓度稀释至 $0.01\sim 0.50\ \text{mg/mL}$], 按照蒽酮-硫酸比色法进行操作, 在 $620\ \text{nm}$ 波长下测定 A 值, 以 A 为纵坐标, 葡萄糖质量浓度 (C) 为横坐标, 绘制标准曲线。计算得回归方程 $A=8.731\ 4 C+0.006\ 7$, $r^2=0.997\ 1$, 线性范围为 $0.01\sim 0.50\ \text{mg/mL}$ 。

2.5.2 果胶含量的测定 参照文献报道^[15], 量取样品与果胶标准品各 $0.2\ \text{mL}$, 按照咔唑比色法进行操作, 最后在 $530\ \text{nm}$ 处以空白试剂作为参比, 测得 A 值, 以 A 为纵坐标, 果胶质量浓度 (C) 为横坐标, 绘制标准曲线。计算得回归方程为 $A=2.202\ 6 C+0.401\ 8$, $r^2=0.996\ 3$, 线性范围为 $0.126\sim 1.489\ \text{mg/mL}$ 。

2.5.3 蛋白质含量的测定 按照 BCA 蛋白浓度测定试剂盒说明书操作加入标准品, 并以二倍稀释法加入样品 $20\ \mu\text{L}$, 然后各孔加入 $200\ \mu\text{L}$ BCA 工作液, $37\ ^\circ\text{C}$ 放置 $15\sim 30\ \text{min}$, 在 $562\ \text{nm}$ 波长下用酶标仪测定 A 值, 并以 A 值为纵坐标, BSA 质量浓度 (C) 为横坐标, 绘制标准曲线。计算得回归方程 $A=0.762\ 6 C+0.094\ 4$, $r^2=0.999\ 7$, 线性范围为 $0.1\sim 0.5\ \text{mg/mL}$ 。

2.5.4 鞣质含量的测定 参照《中国药典》2015 年版四部^[16]鞣质含量测定方法, 以没食子酸的紫外吸收标准曲线分别测定总酚量与不被吸收的多酚量, 二者相减计算得出供试品中鞣质含量; 另取废水 $30\ \text{mL}$ 按照药典说明进行操作, 制备供试品溶液。由没食子酸对照品溶液测定得到回归方程为 $A=0.198\ 3 C+0.036\ 8$, $r^2=0.992\ 3$, 线性范围为 $2.08\sim 20.80\ \mu\text{g/mL}$ 。

2.6 膜优化工艺考察指标

计算超滤过程中绿原酸的透过率和共性高分子的平均截留率, 综合评价超滤效果, 综合透过率为超滤过程中相应的超滤点绿原酸整体透过率。

$$\text{透过率} = C_1/C_0$$

C_1 为渗透液中绿原酸质量浓度, C_0 为原液绿原酸质量浓度

$$\text{截留率} = 1 - C_1'/C_0'$$

C_1' 为渗透液高分子物质 (淀粉、果胶、蛋白质、鞣质) 质量浓度, C_0' 为原液高分子物质质量浓度

2.7 膜过滤停止时间考察

测定 3 个超滤点 ($V_{1/4}$ 、 $V_{1/2}$ 、 $V_{3/4}$) 的截留率和透过率。由表 1 可以看出, 膜分离技术对于脉络宁注射液的生产废水中的共性高分子物质存在良好的截留作用, 并且对于绿原酸有较好的富集作用, 同时可知在过滤原液体积为 $3/4$ 时有较为良好的结果, 即膜过滤反应进程需要在此时停止。

2.8 膜型号优选

测定经过不同截留相对分子质量中空纤维膜超滤后的截留率和透过率。由表 2 可以看出, 各截留相对分子质量的中空纤维膜对于共性高分子均具有良好的截留作用, 并且截留相对分子质量为 $4\ 000$ 的膜对于共性高分子物质的截留和绿原酸的透过更为优良, 即在实验过程中选用 $4\ 000$ 的膜更为恰当。

2.9 膜超滤工艺优化

2.9.1 响应面试验设计 根据影响中药水提液超滤效果的主要影响因素^[17-19], 本实验以过膜温度 (A)、

表 1 膜过滤停止时间对各样品高分子物质截留率和指标性成分透过率的影响

Table 1 Effect of stop time of membrane filtration on polymer retention rate and index component transmittance of each sample

膜过程停止体积	截留率/%				绿原酸透过率/%
	蛋白质	果胶	淀粉	鞣质	
$V_{1/4}$	60.94	72.41	55.68	77.85	78.23
$V_{1/2}$	63.69	80.38	63.27	85.86	85.64
$V_{3/4}$	72.54	81.69	75.84	89.02	89.23

表 2 膜截留相对分子质量对各样品高分子物质截留率和指标性成分透过率的影响

Table 2 Effect of cutting off molecular weight of membrane on polymer retention rate and index component penetration rate of each sample

膜截留相对分子质量	截留率/%				绿原酸透过率/%
	蛋白质	果胶	淀粉	鞣质	
4 000	80.13	81.78	84.68	89.95	89.93
6 000	72.54	81.69	75.84	89.02	89.23
10 000	68.69	80.57	86.35	78.69	86.69

错流压差 (B) 和过膜速率 (C) 为自变量, 以绿原酸透过率和高分子截留率为响应值, 采用综合评分 (Y) 评价超滤工艺。在膜过滤工艺评价的过程中, 考虑到绿原酸透过率与高分子截留率均为重要评价指标, 故予其相同的权重, 由此制定的评分标准为 $Y = \text{绿原酸透过率} \times 0.5 + \text{高分子截留率} \times 0.5$ (多种高分子的截留率以其平均值计算, 各物质权重相等)。星点设计的因素水平见表 3 (因素水平综合考虑中空纤维膜的操作条件, 其承受压力上限, 压力与进料速率呈相关性, 以及温度上限), 对各试验药

液按表 3 工艺条件进行膜超滤实验, 结果见表 3。

使用 ANOVA 分析响应面的回归参数, 由表 4 结果可知, 一次项 $A < C < B$, 各因素与 Y 的线性关系显著; 二次项 B^2 对曲线效应影响最大, 利用 Design-Expert 8.0.6 软件对表 3 数据进行多元回归拟合, 得到 Y 对于 A、B 和 C 的二次多元回归方程 $Y = 84.74 + 1.66 A + 2.39 B + 1.79 C - 2.42 AB - 2.64 AC - 1.78 BC - 3.57 A^2 - 7.69 B^2 - 1.37 C^2$, 该方程的相关系数 $r^2 = 0.958$ 。并且由表 4 方差分析结果可知, 实验所选用的模型差异显著 ($P < 0.05$), 表明

表 3 超滤膜分离工艺响应面优化实验设计与结果

Table 3 Response surface optimization experimental design and results of ultrafiltration membrane separation process

实验号	A/℃	B/psi	C/(mL·min ⁻¹)	高分子截留率/%	绿原酸透过率/%	Y/%
1	35 (0)	10 (-1)	300 (+1)	81.56	61.75	71.655
2	45 (+1)	10	200 (0)	73.32	75.28	74.300
3	35	15 (0)	200	81.76	75.46	78.610
4	35	15	200	76.84	84.02	80.430
5	35	20 (+1)	300	80.25	80.17	80.210
6	25(-1)	15	100 (-1)	79.67	55.44	67.555
7	25	20	200	76.05	76.31	76.180
8	35	10	100	79.90	57.82	68.860
9	45	15	100	73.35	83.01	78.180
10	35	15	200	80.65	93.43	87.040
11	25	10	200	83.10	58.64	70.870
12	35	20	100	77.81	75.78	76.795
13	25	15	300	80.51	76.23	78.370
14	45	15	300	75.64	88.98	82.310
15	35	15	200	82.16	95.34	88.750
16	45	20	200	75.53	71.02	73.275
17	35	15	200	82.81	88.34	85.575

参数范围为操作阈值条件下的数值, 本实验中, 超滤膜最大承受压力为 29 psi, 温度为 50 ℃

The operation condition of ultrafiltration membrane was under threshold value, pressure as the largest 29 psi and temperature as the largest 50 ℃, in this experiment

表 4 方差分析

Table 4 Analysis of variance

方差来源	平方和	自由度	F 值	P 值	显著性	方差来源	平方和	自由度	F 值	P 值	显著性
模型	490.18	9	6.68	0.010 2	$P < 0.05$	A^2	53.79	1	6.60	0.037 1	$P < 0.05$
A	22.16	1	2.72	0.143 3		B^2	248.86	1	30.52	0.000 9	$P < 0.01$
B	45.84	1	5.62	0.049 5	$P < 0.05$	C^2	7.95	1	0.98	0.356 3	
C	25.51	1	3.13	0.120 3		残差	57.09	7	8.16		
AB	23.45	1	2.88	0.133 8		失拟项	22.55	3	7.52	0.526 4	
AC	27.88	1	3.42	0.106 9		误差	34.54	4	8.63		
BC	12.69	1	1.56	0.252 3		总离差	547.27	16			

该二次多元方程比较显著,失拟项为 $0.526\ 4 > 0.05$,表明失拟不显著;拟合程度良好,拟合误差较小。此外,该模型的变异系数(CV)为 $3.62\% < 5\%$,属于可接受范围内。

2.9.2 膜超滤工艺的响应面分析与优化 采用 Design-Expert 软件,从 3 个变量中随机选出 2 个固定为中值,将因变量 Y 与另 2 个因素拟合成三维曲面图,以拟合目标函数为数学模型,绘制出因变量曲面图,见图 2。确定 4 000 的中空纤维膜对脉络宁注射液废水的最佳超滤工艺为过膜温度 $34.75\ ^\circ\text{C}$,进料速率为 $261.83\ \text{mL/min}$,错流压差为 $15.44\ \text{psi}$ 。

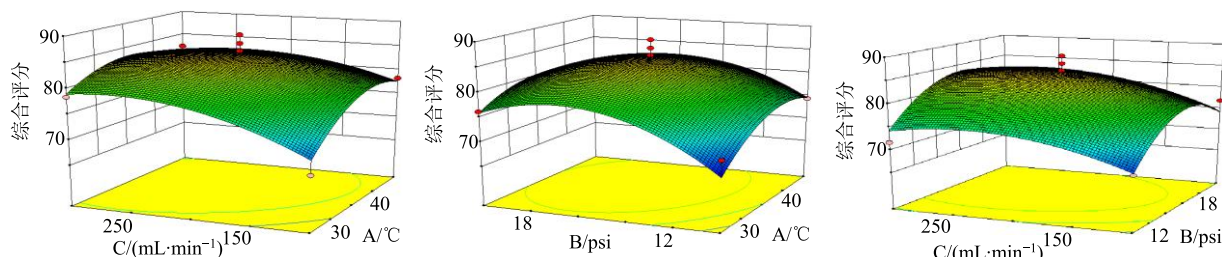


图 2 综合评分的各因素的相互影响

Fig. 2 Overview mutual influence among various factors

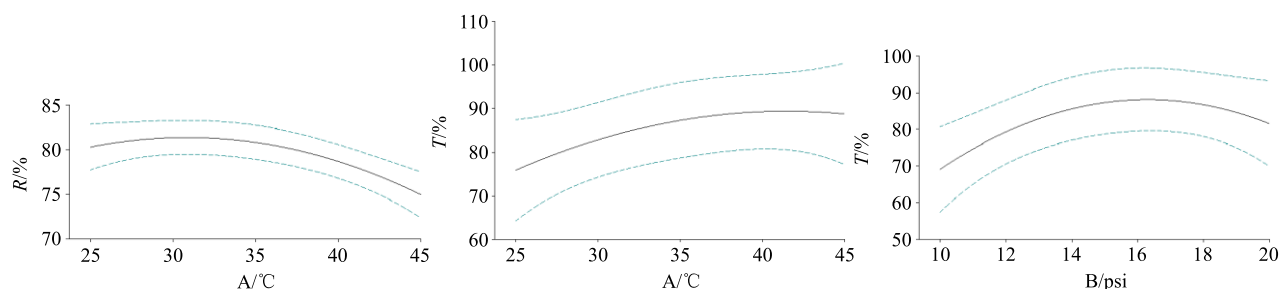


图 3 截留率、透过率与温度、错流压差的单因素关系图

Fig. 3 Single factor relationship diagram of retention rate, transmission rate and temperature and pressure

表 5 工艺验证实验结果

Table 5 Test results of process validation

实验号	绿原酸 透过率/%	高分子平均 截留率/%	综合评分/%
1	91.85	81.17	86.51
2	92.45	82.19	87.32
3	90.12	76.89	83.51

的绿原酸透过率为 $(91.470 \pm 0.988)\%$, 高分子截留率为 $(80.080 \pm 2.296)\%$, 综合评分为 $(85.780 \pm 1.641)\%$ (预测值为 85.320%), RSD 为 0.46% 。验证实验结果与理论值偏差较小,说明该实验所得到的数学模型可靠,其工艺参数准确可信,具有良好的预测性。

结合实际情况,将超滤工艺条件修正为过膜温度 $35.0\ ^\circ\text{C}$,进料速率为 $262\ \text{mL/min}$,错流压差为 $15.0\ \text{psi}$ 。在共性高分子截留率中,影响因素 $A > B > C$,并且与温度呈负相关性;在绿原酸透过率中,影响因素 $A > B > C$,在一定程度上,升高 A 、 B 、 C ,绿原酸透过率初始曲线存在上升趋势,并且在温度与速率一定时,绿原酸透过率与错流压差存在“ $\cap$ ”型关系(图 3)。

2.10 工艺验证

按照上述“2.9.2”项的修正结果进行工艺验证(实验 3 次),结果见表 5,脉络宁注射液生产废水

2.11 膜超滤前后废水物理化学参数的变化

考虑到废水液体的基本性质,对于废水过膜前后,分别取样 $50\ \text{mL}$ (重复 3 次)进行了一些物理化学参数的检测。由表 6 和图 4 可以看出,生产废水在经过超滤膜的精制作用后,溶液的浊度值得到大幅度的降低,表明液体的不溶解物质多数被中空纤维膜所截留;溶液的黏度、电导率、pH 值等物理

表 6 膜超滤前后废水物理化学参数变化

Table 6 Changes of physicochemical parameters of wastewater before and after membrane ultrafiltration

样品	浊度/NTU	黏度/ ($\text{mPa}\cdot\text{s}$)	电导率/ ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	pH 值
原液	104.20 ± 8.12	1.23 ± 0.25	$1\ 54 \pm 7.50$	4.23 ± 0.21
渗透液	0.47 ± 0.69	1.12 ± 0.33	$1\ 44 \pm 6.80$	3.94 ± 0.14

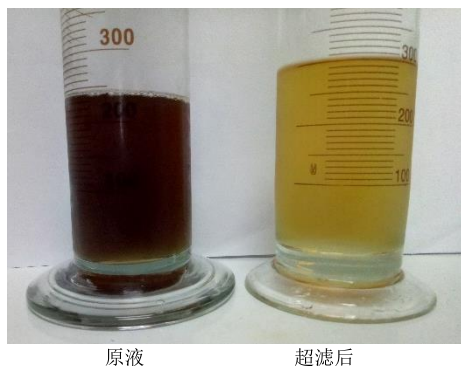


图4 膜超滤前后液体澄清度对比

Fig. 4 Comparison of liquid clarity before and after membrane ultrafiltration

性质降低幅度较小,表明物质溶液环境没有受到太大的影响。

3 讨论

本实验使用聚醚砜材质的截留相对分子质量为4 000、6 000、10 000的中空纤维膜对脉络宁注射液生产废水进行精制。以绿原酸透过率及共性高分子截留率为指标,实验表明截留相对分子质量为4 000的膜型号具有最佳的截留效果。植物中的共性高分子主要有蛋白质、果胶、鞣质、淀粉等组成,其相对分子质量一般大于5 000,是传统上认为的无效、致敏类成分,从实验结果中可以看出,膜超滤过程作用于共性高分子有着优良的截留作用。

在绿原酸的定量测定中,对其方法学进行了考察,线性关系为 $Y=30\,170X-209.09$, $r=0.999\,1$,精密度、稳定性、重复性及加样回收率的实验结果RSD均小于2.0%,确保了工艺研究结果的可靠性。

共性高分子截留率受温度影响最大,根据Darcy定律^[20],温度影响着共性高分子的黏度,黏度与截留率呈正相关性,因此温度越高,黏度越小,而共性高分子截留率越小;与之对应的,以绿原酸为代表的小分子物质在温度越高时,其透过率随之提高。其次,本实验中,随着错流压差的由小逐渐增大,其透过率由线性增大逐渐平缓,并且当超过临界压力时,由于膜污染速度加快,透过率反而呈现下降趋势,因此,实际操作过程中需要选取一定温度与临界之下来运行才能保证良好的截留率与透过率^[17]。

在本实验中,生产废水与超滤过程有着较好的适应性,同时发现随着膜使用时间延长,膜通量呈现出下降趋势,即膜污染问题较为突出,结合本课程组前期研究与本实验结果分析,膜污染的主要物

质为果胶与淀粉^[21-22],在经过清洗之后,膜通量能恢复98.23%以上^[23],能有效的提高与延长中空纤维膜的使用寿命。

目前,中药废弃物的综合利用开发尚处于起步发展阶段,当前研究利用范畴比较狭窄,主要围绕着农业、畜牧业等上游产业,本研究基于现代分离技术,以实现“变废为宝”的多途径、多层次综合利用为目的,探索成本可控的中药废弃物资源化循环利用经济模式,提升资源利用效率,促进中药资源产业化过程中由传统工艺向生态工艺转化,实现中药资源产业的可持续发展。后续将围绕探索如何来降低生产成本以及提高脉络宁注射液生产废弃物的资源利用度来展开实验,为实现“绿色制造”提供可行方案。

参考文献

- [1] 周林刚, 缪学建. 脉络宁注射液联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗高血压脑出血的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(7): 969-972.
- [2] 袁州. 脉络宁注射液联合脑苷肌肽治疗急性缺血性脑血管病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2363-2367.
- [3] 北京水环境技术与设备研究中心. 三废处理工程技术手册-废水卷 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2000.
- [4] 段金彪. 中药废弃物的资源化利用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.
- [5] 朱杰高, 于明强, 薛俊仁. 中药提取类制药废水处理工艺研究与工程实践 [J]. 北方环境, 2011(9): 110-112.
- [6] 刘双双, 刘丽芳, 朱华旭, 等. 超滤膜技术用于脉络宁注射液废弃物中多糖分离及其活性筛选研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2288-2293.
- [7] 郭立玮. 制药分离工程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [8] 伍利华, 黄英, 刘婷, 等. 陶瓷膜分离技术应用于中药口服液的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 184-187.
- [9] 汪荔, 王征, 张娇, 等. 传统工艺与膜分离技术联合对马齿苋多糖的提取分离与抗氧化活性研究 [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1676-1681.
- [10] 卫生部药品标准中药成方制剂第十八册 [S]. 2000.
- [11] 吴婷, 张军, 周玲, 等. HPLC同时测定脉络宁注射液中8种主要成分的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 101-105.
- [12] 王兴旺, 徐向阳, 万辉, 等. 一种用于治疗血栓闭塞

(下转第1817页)

- 剂学杂志, 2011, 17(11): 122-128.
- [12] 朱华旭, 张新龙, 曾明飞, 等. 黄连解毒汤中小檗碱在脑缺血模型大鼠体内药动学与药效学相关性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 546-551.
- [13] 董洁. 基于模拟体系定量构效 (QSAR) 与传质模型和动力学分析的黄连解毒汤超滤机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [14] 董洁, 郭立玮, 文红梅, 等. 中药水提液中鞣质含量测定方法研究 [J]. 江苏中医药, 2008, 40(11): 89-90.
- [15] 董洁, 朱华旭, 郭立玮. 黄连解毒汤模拟体系的超滤膜过程研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(19): 2458-2462.
- [16] Hermans P H, Bredée H L. Zur kenntnis der filtrationsgesetze [J]. *Recueil Trav Chim Pays-Bas*, 1935, 54(9): 680-700.
- [17] Hermia J. Constant pressure blocking filtration laws-application to power-law non-newtonian fluids [J]. *Trans Chem E*, 1982, 60(3): 18-37.
- [18] Bindon K A, Carew A L, Mierczynska-Vasilev A, *et al*. Characterization of macromolecular complexes in red wine: Composition, molecular mass distribution and particle size [J]. *Food Chem*, 2016, 199: 838-846.
- [19] Mondal M, De S. Enrichment of (-) epigallocatechin gallate (EGCG) from aqueous extract of green tea leaves by hollow fiber microfiltration: Modeling of flux decline and identification of optimum operating conditions [J]. *Sep Purif Technol*, 2018, 206: 107-117.
- [20] 郭立玮, 付廷明, 李玲娟. 面向中药复杂体系的陶瓷膜污染机理研究思路与方法 [J]. 膜科学与技术, 2009, 29(1): 1-7.
- [21] 徐南平. 面向应用过程的陶瓷膜材料的设计、制备与应用 [M]. 上海: 科学出版社, 2005.
- [22] Charfi A, Jang H, Kim J. Membrane fouling by sodium alginate in high salinity conditions to simulate biofouling during seawater desalination [J]. *Bioresour Technol*, 2017, 240: 106-114.
- [23] Duong H C, Xia L, Ma Z, *et al*. Assessing the performance of solar thermal driven membrane distillation for seawater desalination by computer simulation [J]. *J Membrane Sci*, 2017, 542: 133-142.

(上接第 1810 页)

- 性疾病的大输液的制备及质量控制方法: 中国, CN200410008734.0 [P]. 2005-09-21.
- [13] 王兴旺, 徐向阳, 万辉, 等. 一种治疗血栓闭塞性疾病的注射液的质量控制方法: 中国, CN200410008733.6 [P]. 2005-09-21.
- [14] 翁霞, 辛广, 李云霞. 蒽酮比色法测定马铃薯淀粉总糖的条件研究 [J]. 食品研究与开发, 2013, 34(17): 86-88.
- [15] 徐汶, 王光辉, 王存文, 等. 咔唑比色法测定豆腐柴叶果胶含量的研究 [J]. 食品与机械, 2006, 22(3): 133-135.
- [16] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [17] 刘红波. 不同膜组件对中药水提液膜过程的影响及其亚临界通量操作优化研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [18] 徐丽华, 彭国平. 山茱萸水煎醇沉工艺的正交实验研究 [J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2000, 19(5): 291-292.
- [19] 武婧, 唐志书, 宋忠兴, 等. 山茱萸水提液超滤工艺优化研究 [J]. 中草药, 2015, 46(22): 3338-3343.
- [20] 黄霞等. 水处理膜生物反应器原理与应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2012.
- [21] 刘静. 基于多尺度研究方法的中药水提液膜分离传质过程及其机理 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [22] 黄霞, 文湘华. 膜法水处理工艺膜污染机理与控制技术 [M]. 北京: 科学出版社, 2016.
- [23] 王永香, 刘涛, 王振中, 等. 活血通络注射液超滤工艺的膜污染及清洗研究 [J]. 中草药, 2011, 42(5): 913-915.