

陶瓷膜超滤精制制首乌颗粒药材提取液的工艺研究

陈占立, 孙爱平, 魏学君, 李知遥, 石润波*

(石家庄以岭药业股份有限公司, 河北 石家庄 050038)

摘要:目的 考察无机陶瓷膜在制首乌颗粒水提液精制过程中, 不同孔径的膜对该体系的适用性, 并进行膜过程优化设计。方法 以制首乌水提液为研究对象, 测定了 3 种不同孔径膜及不同操作参数下膜渗透通量及有效成分的变化等。结果 50 nm 膜的膜渗透通量和二苯乙烯苷转移率均明显高于其他两种膜, 应以操作压差 0.8~1.2 MPa, 温度 50~60 °C、膜面流速 3.0 m/s 作为大生产合适的滤过条件, 当滤过液浓缩到原液体积 1/10 时, 加入相同体积的去离子水, 其有效成分转移率达 80% 以上, 即可结束滤过, 本系统采用强酸、强碱交替清洗的方法, 可使膜通量恢复 90% 以上。结论 采用无机陶瓷膜超滤技术精制制首乌颗粒是可行的适用技术, 为陶瓷膜分离技术应用与中药水提液的精制提供了工艺技术参数及依据。

关键词: 制首乌颗粒; 陶瓷膜超滤; 精制

中图分类号: R284.2 R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)10-1566-04

Refining processing of *Radix Polygoni Multiflori* Granula with ceramic membranes

CHEN Zhan-li, SUN Ai-ping, WEI Xue-jun, LI Zhi-yao, SHI Run-bo

(Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Company Limited, Shijiazhuang 050038, China)

Abstract: Objective To observe the effect of the different bore diameter membranes on technological parameters of *Radix Polygoni Multiflori* Granula and to optimize the process of membrane filtration.

Methods Three different membranes were tested under different parameters of operation to observe the changes in membrane flux and the content of effective components by *Radix Polygoni Multiflori* Granula. **Results** The membrane (50 nm) had the great flux, the transferring rate of stilbene glucoside was the highest; The optimum conditions: the operation differential pressure was 0.8—1.2 MPa; The operation temperature was 50—60 °C; the membrane surface flow rate was 3.0 m/s. When the volume of filtration solution was condensed to 1/10 of former, entering the same volume deionized water into it, and when the effective components transferring rate reached 80%, the filtration was finished. Using the strong acid and strong alkali to wash it in turn, the flux could revive above 90%.

Conclusion It can be obtained a good result that adopts the technology of ceramic membranes microfiltration to refine *Radix Polygoni Multiflori* Granula. This can provide the foundation for the application of ceramic membrane microfiltration in the refinement of water extraction of other Chinese materia medica.

Key words: *Radix Polygoni Multiflori* Granula; ceramic membrane microfiltration; refinement

制首乌颗粒由制何首乌制成的颗粒, 具有补肝肾、益精血、延年益寿之功效, 用于治疗血虚萎黄, 眩晕耳鸣, 须发早白, 腰膝酸软, 肢体麻木, 崩漏带下, 久疟体虚和高血脂等证。原制备工艺为取水提醇沉上清液, 回收乙醇, 浓缩得浸膏, 加蔗糖制成颗粒, 生产过程消耗大量乙醇和能耗, 增大产品成本。而目前陶瓷膜超滤技术在中药提取分离应用日益增多, 陶瓷膜超滤是根据膜孔径大小特征对中药提取液中

各药效组方依分子大小进行分离过程^[1], 可减少能耗, 不需要乙醇, 节约成本。本实验采用陶瓷膜分离技术对制首乌颗粒精制工艺进行研究, 其以膜通量、有效成分透过率为指标, 综合考察不同孔径的无机陶瓷膜对制首乌颗粒精制的适用性, 药液浓度、流速、操作压力及时间等工艺参数在陶瓷膜超滤精制过程的影响, 研究合理可行的精制工艺, 探讨无机陶瓷膜超滤技术在中药提取液精制产业化生产领域的

* 收稿日期: 2008-11-27

基金项目: 国家科技支撑项目(2006BA09B07-07)

作者简介: 陈占立(1964—), 男, 河北武安人, 高级工程师, 主要从事中药生产工艺和新产品开发工作。

Tel: (010) 59705149 E-mail: chenzhanli2004@163.com

应用前景。

1 仪器与试剂

陶瓷膜超滤装置采用法国 TAMI 公司提供的陶瓷膜试验装置,膜元件材质: Al_2O_3 , 孔径: 0.2 μm 、0.8 μm 、30 nm、50 nm, 管长 1 000 mm, 通道内径: 205 nm, 单只管面积 0.2 m^2 。Agilent 110 型 HPLC。

制何首乌药材(批号:050912, 安国以岭饮片有限公司), 经河北省药品检验所宋宝惠主任药师鉴别为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根的炮制加工品, 符合《中国药典》2005 年版一部项下规定; 二苯乙烯苷对照品购自中国药品生物制品检定所(批号: 110844-200404); 所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 二苯乙烯苷的 HPLC 测定方法: 参照《中国药典》2005 年版一部何首乌项下测定方法。其中色谱条件与系统适用性试验和对照品溶液的制备基本相同, 超滤供试品溶液为直接取 10 mL 超滤液, 滤过即得; 水提醇沉供试品为精密称取醇沉后没回收乙醇的上清液 3.5 mL, 加稀乙醇用微孔滤膜(0.45 μm)滤过后, 稀释 10 mL, 即得。测定时分别精密称取对照品溶液与供试品溶液各 10 μL , 注入液相色谱仪, 测定、计算即得。

2.2 原药液的制备: 称取制首乌药材 200 kg, 分别加 8 倍量水提取 2 次, 每次提取 2 h, 收集提取液, 滤过, 即得滤液约 2 850 L, 作为原药液。

2.3 超滤单项试验操作流程: 以下各单项试验操作均为一次性取原药液 200 L 左右, 连续地对物料进行澄清、滤过、浓缩, 定时对滤液进行取样, 当料液浓缩至只剩 20 L 左右时, 加入 20 L 左右纯水, 将无效成分从料液中透析出, 转移到滤过液中, 从而提高有效成分的收率, 最后至料液浓缩至 20 L 时停止滤过。将滤液和截留液分别称定质量, 取样检验。每批料液滤过完成后, 使用碱和酸等清洗剂进行膜的再生, 以便下次再用。

2.4 膜孔径对膜通量和截留性能的影响: 制首乌水提液在温度 50 $^{\circ}\text{C}$, 压差 0.1 MPa 条件下, 分别经孔径为 0.2 μm 、50 nm、30 nm Al_2O_3 无机陶瓷膜处理, 以膜渗透通量、固形物去除率[固形物去除率=(原药液固形物总量-过滤液固形物总量)/原药液固形物总量 $\times 100\%$]和二苯乙烯苷转移率[二苯乙烯苷转移率=处理液中有效成分的质量/原药液中有效成分的质量 $\times 100\%$]为指标, 确定适用膜型号,

并考察无机陶瓷膜对该体系的适用性, 结果见表 1。可以看出, 0.2 μm 、30 nm 膜没有明显区别, 50 nm 膜的膜渗透通量和二苯乙烯苷转移率均明显高于其他两种。因此对于本体系, 3 种孔径的 Al_2O_3 膜中, 50 nm 最适用。

表 1 膜孔径对渗透性能的影响

Table 1 Effects of membrane bore diameter on permeability

孔径	膜渗透通量 ($\text{L} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{h}^{-1}$)	固形物去除 率/%	二苯乙烯苷 转移率/%
0.2 μm	124	56.7	62.7
50 nm	138	61.9	78.6
30 nm	113	46.4	68.8

2.5 提取液温度对膜通量及截留性能的影响: 在压差 0.1 MPa, 经孔径 50 nm Al_2O_3 无机陶瓷膜滤过条件下, 制何首乌水提液膜渗透通量与温度之间的关系见图 1。结果显示, 温度在低于 20 $^{\circ}\text{C}$ 时, 不易滤过, 膜渗透通量较低, 随着温度的升高, 膜渗透通量显著提高, 在温度过高时滤液经冷却后易出现浑浊现象, 过高温度也导致能耗高, 增加生产成本, 所以应以 50~60 $^{\circ}\text{C}$ 作为合适的大生产滤过温度。

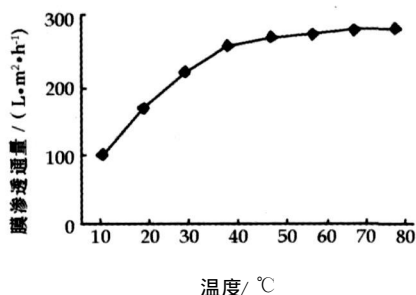


图 1 温度对膜渗透通量的影响

Fig 1 Effects of temperature on membrane flux

2.6 操作压差对膜通量和截留性能的影响: 操作压差为影响膜渗透通量的因素之一。50 nm Al_2O_3 膜, 60 $^{\circ}\text{C}$, 膜面流速为 3 m/s 条件下不同操作压差下的膜渗透通量见图 2。结果表明, 在压差低于 0.12 MPa 时, 膜渗透通量随着压差增大而增大, 压差超过 0.12 MPa, 膜渗透通量随着压差增大会减少, 鉴于压力太大会对膜组件以及管道造成较大损耗, 因此确定本体系的适合的操作压差为 0.08~0.12 MPa。

2.7 超滤时间对膜渗透通量的影响: 50 nm Al_2O_3 膜, 50 $^{\circ}\text{C}$, 压差 0.1 MPa 条件下膜渗透通量随滤过时间的变化见图 3。从图中看出, 随着滤过时间的增加, 膜渗透通量在不断减少, 在开始滤过的前 30 min 内, 膜渗透通量衰减的速率较大, 随后膜渗透通量衰减的速率较缓慢; 这主要是由于在开始滤过前 30 min 内, 在膜表面形成沉积层以及膜孔径堵塞,

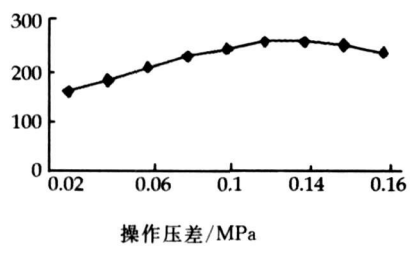


图 2 操作压差对膜渗透通量的影响

Fig. 2 Effects of operation differential pressure on membrane flux

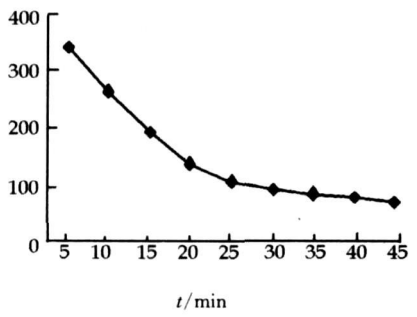


图 3 膜渗透通量随时间的变化

Fig. 3 Changes of membrane flux accompanied by time changing

而导致过滤阻力急剧增加,膜渗透通量衰减的速率较大,随着膜表面沉积层和膜的堵塞趋于稳定,膜渗透通量衰减的速率也趋于缓慢。

2 8 膜面流速对膜渗透通量的影响:适宜的流速能降低浓差极化,能降低膜面沉积层厚度,可提高膜渗透通量。在 50 nm Al₂O₃ 膜, 50 ℃, 压差 0.1 MPa 条件下,考察了膜面流速分别为 2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5 m/s 时的平均膜渗透通量变化曲线,见图 4。结果显示随膜面流速的增加,稳定通量逐渐增加,但增大幅度很小;当流速达到 3.5 m/s 后,通量增大已不明显,基本保持不变,而当流速为 4.5 m/s 时滤液产生了大量泡沫,不利于操作,同时在实际生产过程中,过高的流速会使能耗增大,因此在本体系中选用 3.0 m/s 的膜面流速,即可提高膜渗透通量又可节约能耗。

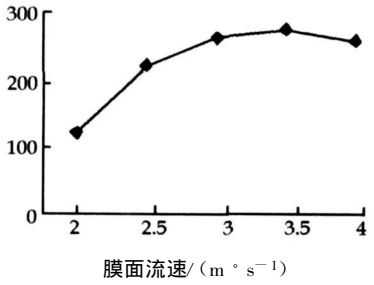


图 4 膜面流速对膜渗透通量的影响

Fig 4 Effects of membrane surface flow rate on membrane flux

2 9 超滤终点的判定:膜分离操作终点需依据膜通量大小、截留液中有效成分和药液收率作为指标综合判定超滤终点。采用在 50 nm Al₂O₃ 膜, 50 ℃, 压差 0.1 MPa 条件下,一次性取液 200 L 左右,进行澄清滤过。当料液浓缩至只剩 20 L 左右时,在截留液内加入 20 L 左右去离子水,接着滤过,当料液再次浓缩至 20 L 时得第一次加水滤液;再加入 20 L 左右去离子水,继续浓缩至只剩 20 L 左右时停止滤过,得第二次加水滤液,结果见表 2。结果表明,从大生产和经济角度考虑,当料液浓缩至只剩原滤液 10% 体积左右时,加入一次相同体积的去离子水,就可提高滤液中有效成分。

表 2 洗水用量对制首乌中有效成分的影响

Table 2 Effects of water volume on active components in *Radix Polygoni Multiflori*

溶 液	滤 液		二 苯 乙 烯 苷	
	体积/L	收率/%	质量/g	收率/%
原液	200		3.46	
初始渗透液	186	93	2.28	65.9
第一次加水滤液	201	100.5	2.66	76.9
第二次加水滤液	220 L	110	2.71	78.3

2 10 陶瓷膜的清洗与再生:实际生产中,膜渗透通量会不断降低,系统中膜污染主要是由于膜吸附截留污染物粒子从而在膜表面形成一层污染物造成的,即形成表面沉积层,并且,这一阻力是控制膜的微滤性能和污染情况的主要阻力之一。这就需要定时对膜进行清洗,以延长膜的寿命,降低生产成本,提高产品收率。本系统采用强酸、强碱交替清洗的方法,在滤过停止后马上对设备进行清洗。清洗时先用无离子水洗 2 次,再用去离子水配制 2.0% NaOH 对膜清洗,并加热控制温度不超过 85 ℃,清洗 40 min 后,用去离子水冲洗 2 次,再用 1.0% HNO₃ 对膜清洗,控制温度不超过 55 ℃,清洗 30 min 后将酸液排尽,用去离子水冲洗 2 次,将设备冲成中性,测定膜通量恢复率[膜通量恢复率=水通量/初始水通量(870 L·m⁻²·h⁻¹)×100%],结果见表 3。结果表明经清洗后膜通量得到很好的恢复。

2 11 超滤前后及与水提醇沉工艺有效成分的比

表 3 膜的清洗效果

Table 3 Washing results of membrane

步骤	清洗剂	清洗时间/min	水通量/(L·m ⁻² ·h ⁻¹)	膜通量恢复率/%
1	去离子水	20	439.4	50.5
2	2.0% NaOH	40		
3	去离子水	20	794.0	91.3
4	1.0% HNO ₃	30		
5	去离子水	20	843.1	96.9

较:取水提液300 L浓缩至50 L时,加等体积85%乙醇沉淀,取上清液回收乙醇,得水提醇沉浸膏72 L,利用高效液相分别测定了超滤前后滤液和水提醇沉浸膏中二苯乙烯苷,将超滤前后药液和水提醇沉浸液浓缩干燥干膏,称定质量,计算固形物去除率和二苯乙烯苷转移率,结果见表4。

表4 超滤前后有效成分的比较

Table 4 Comparison on active components before and after microfiltration

样品	体积/L	性状	固形物 总量/kg	固形物去 除率/%	二苯乙烯 苷总量/g	二苯乙烯苷 转移率/%
原药液	300	浑浊	4.80		3.75	
滤过液	303	澄清	2.44	55.9	2.98	79.47
醇沉后浸膏	72	浑浊	2.78	42.1	2.41	64.30

3 讨论

比较了3种孔径氧化铝膜的分选性能,孔径为50 nm 陶瓷膜对制首乌水提液具有较好的分离效

果,渗透通量大,有效成分转移率比较高。本体系合适的滤过操作参数为操作压差0.8~1.2 MPa,滤过温度50~60℃,膜面流速3.0 m/s

微滤过程中,药液浓缩到一定程度时,一次加入原药液10%的去离子水,当微滤液收率达到原药液的100%左右时,有效成分保留率达82%,即可结束微滤。采用强酸、强碱交替清洗的方法,膜通量的恢复率可达到90%以上。

实验结果表明陶瓷膜超滤与水提醇沉相比,除杂率较相近,但二苯乙烯苷的量明显高于水提醇沉工艺。陶瓷膜超滤精制制何首乌水提液工艺是可行的,其优点为杂质去除比较彻底,料液处理简单,产品质量得到保证,膜清洗方便,并可反复再生。

参考文献:

- [1] 黄仲海. 无机膜技术及其应用[M]. 北京:中国石化出版社, 1999

循环高速逆流色谱从曼地亚红豆杉枝叶提取物中分离紫杉醇和三尖杉宁碱

苏 静, 谈 锋*, 谢 峻, 冯 巍, 陈 斌

(西南大学生命科学学院, 三峡库区生态环境教育部重点实验室, 重庆市三峡库区

植物生态与资源重点实验室, 重庆 400715)

摘要: 目的 研究曼地亚红豆杉枝叶提取物中分离紫杉醇及其类似物三尖杉宁碱的方法, 提高紫杉醇的回收率及质量分数。方法 曼地亚红豆杉枝叶提取物先经 Al_2O_3 柱纯化后, 再以正己烷-醋酸乙酯-甲醇-乙醇-水(5:7:5:1:6:5)为溶剂系统, 利用循环高速逆流色谱分离紫杉醇和三尖杉宁碱。结果 经循环高速逆流色谱循环一次后, 三尖杉宁碱与紫杉醇即达到基线分离, 紫杉醇质量分数达98.2%以上, 回收率83.0%。结论 循环HSCCC法为分离紫杉醇和三尖杉宁碱提供了一条简便、快速的方法, 使制备高质量分数、高回收率的紫杉醇成为可能。

关键词: 曼地亚红豆杉枝叶; 紫杉醇; 三尖杉宁碱; 循环高速逆流色谱

中图分类号: R284.2; R286.02 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2009)10-1569-04

Separation of paclitaxel and cephalomanine from extracts in *Taxus media* branches and leaves by recycling high-speed counter-current chromatography

SU Jing, TAN Feng, XIE Jun, FENG Wei, CHEN Bin

(Key Laboratory of Eco-environments in Three Gorges Reservoir Region, Ministry of Education, Key Laboratory of Plant Ecology and Resources in Three Gorges Reservoir Region, School of Life Sciences, Southwest China University, Chongqing 400715, China)

Abstract: Objective To study the method for separating paclitaxel from the extracts in *Taxus media* branches and leaves and cephalomanine, and to increase recovery rate and content of paclitaxel. **Methods**

* 收稿日期: 2009-01-27

基金项目: 国家“863”课题资助项目(2002AA212191)

作者简介: 苏 静(1985-), 女, 山东济南人, 在读硕士研究生, 研究方向为药用植物生物技术与生化工程。

Tel: (023)68367091 E-mail: sujing07@swu.edu.cn

* 通讯作者: 谈 锋 Tel: (023)68252698 E-mail: tanfeng@swu.edu.cn