

但黄芪总皂苷损失亦相应增大,故考虑其他方法。由于树脂所吸附的杂质主要为黄酮类等酸性有色物质,而黄芪总皂苷为中性,所以考虑以稀碱溶液洗脱杂质,对黄芪总皂苷影响较小。因此分别取 50 g 黄芪粗粉,在以上工艺基础上,水洗后以不同浓度的氢氧化钠溶液进行洗脱,结果见图 3。

表 3 工艺条件验证结果

Table 3 Verification result of technological condition

上样量(生药)/g	收率/%	质量分数/%
50	1.213	45.7
50	1.198	44.9
50	1.276	44.6

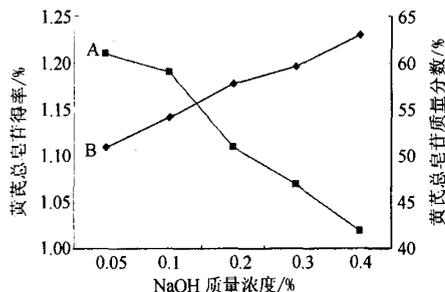


图 3 不同质量浓度的氢氧化钠溶液对黄芪总皂苷收率(A)和质量分数(B)的影响

Fig. 3 Influence of NaOH solution at different concentration on yield (A) and purity coefficient (B) of astragaloside

可以看出,随着 NaOH 溶液质量浓度的升高,所得黄芪总皂苷的收率逐渐下降,而质量分数却逐渐升高,综合考虑以 0.1% NaOH 溶液较为合适,既可以保证黄芪总皂苷的质量分数在 50% 以上,又不至于使黄芪总皂苷损失过多。

3 讨论

AB-8 树脂是一种球形弱极性聚合物吸附剂,该树脂对皂苷类成分有特殊的选择性,适合从水溶液中提取皂苷类成分和某些有机物质。吸附树脂粒可通过再生反复使用。本实验对用不同柱长的 AB-8

树脂柱,以及不同体积分数的乙醇洗脱和提取时对黄芪总皂苷得率和质量分数的影响等进行了研究,证实醇提后经过 AB-8 树脂的精制处理,可以使黄芪总皂苷的得率和质量分数均达到较高水平。

由于黄芪醇提取物中含有较多黄酮类物质,而 AB-8 树脂对黄酮类成分也有一定吸附能力,因此在精制过程中需要先用稀醇洗脱极性较大的黄酮类杂质。一般而言,酸性化合物在碱性溶液中易被解吸附,碱性化合物在酸性溶液中易被解吸附。黄芪总皂苷为中性化合物,而植物提取物中的色素成分多为酸性化合物。因此,本研究采用稀碱溶液对大孔树脂进行洗脱,可最大限度的将色素杂质洗脱,而黄芪总皂苷受影响较小,提高了产品的纯度。

综合以上研究结果,黄芪总皂苷的最终精制工艺为黄芪提取物加 10 倍量蒸馏水溶解,滤过,弃去沉淀,上清液过 AB-8 树脂柱,分别以蒸馏水、0.1% NaOH 溶液、20% 乙醇、80% 乙醇洗脱,收集富含黄芪总皂苷的 80% 乙醇洗脱部位,回收乙醇,浓缩物 60 °C 真空干燥得黄芪总皂苷提取物。

References:

- [1] Pan F, Feng L X, Zhang Y. Overview of *Astragalus mongholicus* study [J]. *World Phytomed* (国外医药:植物药分册), 1995, 10(3): 110-115.
- [2] Sun H, Liu Y B, Wang X J, et al. Assaying of total flavonoids and total saponins in overwintering deadwood of *Astragalus mongholicus* [J]. *Inf Tradit Chin Med* (中医药信息), 1996 (6): 36.
- [3] Xiang D X, Li H D, Zhu Y C, et al. Studies on separation and purification of total flavones from *Radix Puerariae* by macroporous adsorbents [J]. *Chin Pharm J* (中国药学报), 2003, 38 (1): 35-37.
- [4] Lin Q F, Wang L Y, Li Y L, et al. Study on the isolation ability of AB-8 macroporous adsorption resin for total flavonoids of *Trollius chinensis* Bunge [J]. *Jinan Univ: Nat Sci* (暨南大学学报:自然科学版), 2003, 24 (1): 55.
- [5] Cai Q, Liu T, Fu Y Q, et al. Research on the enrichment of secoiridoid glycoside in *Radix Gentiana* with macroporous resin [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2003, 25 (4): 271.

三相流化床蒸发浓缩更年期安提取物的研究

刘明言¹, 聂万达², 凌宁生²

(1. 天津大学化工学院, 天津, 300072; 2. 天津中新药业集团股份有限公司, 天津 300122)

摘要:目的 使用三相流化床蒸发浓缩中试装置用于更年期安提取物的浓缩,探索最佳浓缩工艺。方法 以浓缩器

收稿日期:2004-11-15

基金项目:天津市中药现代化专项基金资助(0131086112)

作者简介:刘明言(1966—),男,河南禹州人,博士,教授,研究方向为多相流及传热工程、多相反应器工程和中药现代化工程。

E-mail: myliu@tju.edu.cn

总传热系数、蒸发强度、浸膏的相对密度和最终产品中大黄素为指标,考察影响的主要因素:浓缩温度、分离室压力、加热蒸汽压力,并与普通的汽液两相外循环蒸发浓缩器进行比较。结果 三相流化床蒸发浓缩最佳工艺为:加热蒸汽压力为 0.15~0.25 MPa,浓缩温度小于 80 ℃,分离室压力为 0.04~0.08 MPa,颗粒直径 0~0.020 m。与普通外循环蒸发浓缩器相比,更年安醇提液的蒸发强度和总传热系数提高 0.6 倍,更年安水提液的蒸发强度和总传热系数提高 0.3 倍。三相流化床浓缩器连续运行 300 h,没有药物挂壁,而普通外循环浓缩器 100 h 左右即会结垢。三相流化床蒸发浓缩工艺可以使浓缩液相对密度在 1.35 以上时一次出膏,无需后续的真空球形浓缩罐再浓缩。更年安片中指标成分大黄素符合要求。结论 三相流化床蒸发浓缩器具有在线防止结垢、效率高、浓缩时间短、流程简单,适应范围广等优点,可应用于中药浓缩。

关键词:更年安提取物;三相流化床;浓缩

中图分类号:R286.02

文献标识码:B

文章编号:0253-2670(2005)09-1325-03

Inspissation of Gengnian'an extract by an evaporator with vapor-liquid-solid flow

LIU Ming-yan¹, NIE Wan-da², LING Ning-sheng²

(1. School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300122, China)

Key words: Gengnian'an extract; evaporator with vapor-liquid-solid flow; inspissation

更年安片由何首乌、首乌藤等多味中药组成,用于治疗更年期出现的各种症状。其所含的有效成分之一大黄素为片剂中的定量控制成分。更年安提取物(包括水提取液、醇提取液)在制剂之前需要进行蒸发浓缩。传统浓缩工艺存在着浓缩时间长、浓缩药液挂壁严重、操作步骤多等影响药品质量、导致大黄素的量不稳定的问题。将生理惰性固体颗粒加入中药浓缩器中,形成汽液固三相流,是解决上述问题的有效措施之一^[1]。三相流化床蒸发浓缩新工艺的小试研究证明了这一点^[2]。本实验采用三相流化床蒸发浓缩中试装置用于更年安提取物的浓缩,考察运行情况和影响因素,探寻最佳工艺条件,并与传统浓缩工艺进行比较。

1 设备、仪器与材料

自行设计的三相流化床蒸发浓缩中试装置系统,整体结构与普通外部自然循环蒸发浓缩器类似,由材质为 316 L 的不锈钢组成,浓缩器加热面积为 1.7 m²。

美国 Waters 公司 2695 型高效液相色谱仪,2487 紫外检测器、Empower 工作站。

更年安片醇提液和水提液由天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂提供。惰性颗粒种类根据提取液的物理化学性质选定。大黄素对照品(批号:0756-200110)购自中国药品生物制品检定所,乙腈为色谱纯,冰醋酸为分析纯,水为二次重蒸水。

2 方法与结果

2.1 大黄素的 HPLC 测定:依据《中国药典》2000 年版一部的规定进行测定。色谱柱用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,流动相为乙腈-水-冰醋酸,检测

波长为 437 nm。

2.2 设备操作要求:分离室压力、温度、液位,加热蒸汽压力等采用微机自动测试系统进行检测。加热蒸汽冷凝液的质量流量和温度分别由计量槽和温度计测量。为便于操作,参数也采用现场测量。蒸发浓缩产生的二次蒸汽由水冷凝器冷凝,收集于计量槽。总传热系数作为浓缩器最重要的设计参数,由传热方程式计算得到。实验过程中每 1 h 取 1 次数据,计算总传热系数。温度计、相对密度测定计和乙醇体积比测定计等分别用于测量温度、浓缩液相对密度和乙醇混合物中乙醇的体积分数。

2.3 三相流化床蒸发浓缩工艺影响因素研究及其最优化:三相流化床蒸发浓缩新工艺与传统的两相流浓缩工艺的主要区别是浓缩器内加入了惰性固体颗粒,在浓缩器内,颗粒的运动处于循环流态化状态。分离室维持一定的操作液位范围。

影响浓缩质量的关键因素有提取物浓缩温度或分离室内的压力(绝对压力,下同)、蒸发浓缩时间、加热蒸汽压力等。分离室操作压力和提取物浓缩温度是相互依赖的。从保证浓缩浸膏质量的角度考虑,降低分离室操作压力(即增加其真空度),可降低提取物的沸点,使浓缩过程在较低的温度下进行,这有利于保护提取物中的热敏性成分,防止有效成分的变性分解,从而使浓缩浸膏内在质量得以提高^[3],同时,负压浓缩有利于及时排出浓缩产生的二次蒸汽,加快浓缩速度。因此,分离室压力越低越好。但是,过低的分离室操作压力,会使浓缩液温度过低,使黏度增加,反而不利于传热。同时,维持高真空度需要消耗更多的能量。根据上述多方面的理论分析可知,

分离室操作压力宜维持在适中的范围。对于制药过程,各种考察的指标中,与质量有关的指标(即相对密度或指标成分)应起决定作用,应首先得以满足。即在满足与质量有关的指标的前提下,维持适当高的分离室压力,以利于三相传热和节能降耗。结合应用普通外循环浓缩器浓缩更年期提取物的工艺规程要求,并根据用新工艺浓缩后制得的更年期安片剂中指标成分大黄素的测定结果(表 1),确定最优的操作参数:提取物浓缩温度小于 80 ℃(依据为质量要求),分离室操作压力为 0.04~0.08 MPa(依据为浓缩温度要求),加热蒸汽压力为 0.15~0.25 MPa(依据为质量要求,与温度要求对应,压力不宜过高),提取物浓缩终了相对密度为 1.2~1.35(依据为制剂要求)。颗粒直径为 0~0.020 m,颗粒体积含率为 0~0.35(以浓缩体积为基准,依据为基础实验结果)。

表 1 更年期安提取液中大黄素测定结果 (n=3)

Table 1 Determination of emodin in Gengnian'an (n=3)

标准	大黄素/(mg·g ⁻¹)
中国药典	0.083
厂内控标准	0.096
普通浓缩工艺	0.100
三相流化床浓缩工艺	0.210

在操作时间内,总传热系数有波动。在浓缩液相对密度接近质量标准时,总传热系数减小,出膏时达到最低。这是因为此时浓缩液相对密度和黏度都很大,流动性差,传热系数有所下降。但是,在惰性颗粒的作用下,三相流浓缩器仍然能够维持正常操作,只是蒸发量下降。

2.4 三相流化床蒸发浓缩器与普通浓缩器特性的比较:更年期安水提液在工业生产中的浓缩采用传统的汽液两相流三效外循环蒸发浓缩器进行蒸发浓缩。更年期安醇提液则采用传统的汽液两相流单效外循环蒸发浓缩器进行浓缩。无论是水提液浓缩工艺,还是醇提液浓缩工艺,为了防止挂壁,生产中常在浓缩液相对密度较小时放出,再压入易清洗药垢的真空球型浓缩罐内进行第二次浓缩,达到高的相对密度下放出浓缩浸膏。总传热系数和蒸发强度是反映浓缩器蒸发能力的重要指标参数。

本实验将三相流化床浓缩工艺数据与同样或相近操作条件下普通汽液两相流浓缩器的数据进行比较,见表 2。为了方便,对于水提液浓缩,计算时假设提取物在三效外循环蒸发浓缩器内的相对密度 1 次达到质量要求。由表 2 可见,更年期安水提液的三相流

表 2 三相流化床浓缩工艺参数与普通外循环浓缩工艺参数比较

Table 2 Parameters comparison of inspissation technology between three-phase flow and two-phase flow

工 艺	总传热系数/ (W·m ⁻² ·K ⁻¹)		蒸发强度/ (kg·m ⁻² ·h ⁻¹)		挂壁 时间/h
	水提液	醇提液	水提液	醇提液	
三相流化床浓缩	1 230	726	63.9	76.6	>300

浓缩的蒸发强度和总传热系数比普通两相流浓缩的提高 0.3 倍。对于更年期安醇提液,三相流浓缩器蒸发强度和总传热系数较传统浓缩器提高 0.6 倍。蒸发强度和总传热系数的提高,意味着相同或相似条件下,蒸发时间的缩短,这对于保证浓缩药品的质量具有重要意义。结果表明,更年期安醇提液如果采用与传统浓缩器同样加热面积的浓缩装置,则浓缩时间较采用传统两相流浓缩工艺缩短 40% 以上。对于更年期安水提液,浓缩时间缩短 25% 以上。

为了考察浓缩工艺的防垢和除垢效果,实验时各批之间没有按《药品生产质量管理规范》(GMP)的要求进行设备清洗。每批最终浓缩浸膏放出后,不进行清洗,立即进行下批样品的浓缩。该三相流中试装置连续稳定运行 300 h,蒸发浓缩器内没有发生挂壁或结垢现象。打开浓缩器,加热管壁面上没有发现任何药垢,而原装置结垢时间为 100 h。在提取液温度为 80 ℃,相对密度为 1.35 以上时,出膏速度正常。由于三相流化床浓缩器可以实现一次性出膏,勿需用后续的真空球型浓缩罐作进一步浓缩,从而简化了传统的蒸发浓缩环节,避免了容易引起药品质量问题的繁琐操作步骤。

3 结论

三相流化床浓缩更年期安提取物具有浓缩时间短、在线防挂壁、浓缩步骤少等特点,可用于中药浓缩。由于是共性制药工艺技术和装置,因此,对于其他中药品种的浓缩也具有借鉴意义。

References:

[1] Yuan Y J, Liu M Y, Dong A J. Key Technologies for Modernizing Production of Traditional Chinese Medicine (中药现代化生产关键技术) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2002.

[2] Liu M Y, Nie W D, Jiang F. Natural circulating evaporation of extraction liquid of traditional Chinese medicine with vapor-liquid-solid flow [J]. J Chin Chem Ind Eng (化工学报), 2003, 54 (7): 1029.

[3] Bai H S, Ma J, Bai X X. Formulation technology effects on the drug actions [J]. Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2000, 11 (8): 690.