

- [8] 程青, 卢文庆, 聂素云. 硫酸庆大霉素聚乳酸微球的制备及其体外缓释度的测定[J]. 南京师大学报: 自然科学版, 2006, 29(2): 55-58
- [9] Veronica L, Lujan F M. sPLLA nano and microparticles for drug delivery: An overview of the methods of preparation [J]. *Macromol Biosci*, 2007, 7(6): 767-783
- [10] McGinity J W, Donnell P B. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique [J]. *Ad Drug Deliv Rev*, 1997, 28(1): 25-42
- [11] 符旭东, 高永良. 缓释微球的释放度试验及体内外相关研究进展[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(8): 608-611
- [12] Ritger R L, Peppas N A. A simple equation for description of solute release I Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs [J]. *J Controlled Release*, 1987, 5(1): 23-26
- [13] Lin Y L, Zhang A Q. Synthesis and characterization of star-shaped poly(D, L-lactide)-block poly(ethylene glycol) copolymers [J]. *Polym Bull*. 2010 (Published Online, DOI 10.1007/s00289-010-0252-7)
- [14] Salaam L E, Dean D, Bray T L. *In vitro* degradation behavior of biodegradable 4-star micelles [J]. *Polymer*, 2006, 47: 310-318

无机陶瓷膜微滤耦合超声澄清痹通药酒提取液的研究

潘林梅, 黄敏燕, 郭立玮*

(南京中医药大学 复方分离工程实验室, 江苏 南京 210029)

摘要:目的 研究无机陶瓷膜微滤耦合超声技术在痹通药酒澄清过滤中的应用。方法 以膜渗透通量、膜污染阻力分布等为指标, 考察间歇超声、连续超声与未耦合超声在痹通药酒澄清滤过中的差异, 进而对操作条件进行优化研究。结果 连续超声可显著增强膜的渗透性能, 渗透通量高达 $173 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$, 通量提高率 31.6% , 同时还能有效降低膜污染阻力, 尤其对膜表面沉积层, 降幅达 50% 以上。一定范围内, 超声对膜过程的强化与操作压力呈正比, 与操作温度呈反比。结论 陶瓷膜微滤过程耦合超声技术是一种安全有效的膜分离手段。

关键词: 痹通药酒; 无机陶瓷膜微滤; 超声; 耦合

中图分类号: R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)10-1631-04

Inorganic ceramic membrane microfiltration process coupled with ultrasonic clarification in extracting solution of Bitong medicinal liquor

PAN Lin mei, HUANG Min yan, GUO Li wei

(Laboratory of Separation Engineering for Chinese Medicine Compound, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract: Objective To study the application of inorganic ceramic membrane microfiltration coupled with ultrasonic in the process of refining Bitong medicinal liquor. **Methods** Using flux and membrane fouling resistance distribution as index, the differences of intermittent ultrasound, continuous ultrasound, and non-coupled ultrasound in the clarify with Bitong liquor were studied. **Results** Continuous ultrasound could significantly enhance the membrane permeability, permeation flux as high as $173 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$, increase the rate of flux 31.6% , reduce membrane fouling resistance effectively, particularly, deposition on the membrane surface layer, and decrease more than 50% . Within a certain range, the enhance effect of ultrasound on the membrane process had a positive correlation against operating pressure and a negative correlation against the operating temperature. **Conclusion** Ceramic membrane microfiltration with on-line coupling with ultrasonic technique is a safe and effective mean of membrane separation

Key words: Bitong medicinal liquor; ceramic membrane microfiltration; ultrasound; coupling

痹通药酒为收载于《部颁标准》中药成方制剂第十九册的品种, 由制草乌、当归、丁香、高良姜 4 味药

①收稿日期: 2010-01-18

基金项目: 国家科技部“十一五”支撑项目(2006BAI06A04-04)

作者简介: 潘林梅(1971-), 女, 江苏扬州人, 副研究员, 博士, 研究方向: 药剂学、中药制备高新技术。

Tel: (025) 86798188 E-mail: linmeip@yahoo.com.cn

组成^[1],具有通痹清络之功效。采用传统的低温静置、加澄清剂等手段精制澄清药酒不仅效率很低,而且澄清剂易吸附凝聚有效成分,从而造成不同程度的损失。无机陶瓷膜分离技术是根据有效成分分子量进行“集群筛选”^[2-3],它属于纯物理分离,无相变,有利于保留生物活性物质,因而其对中药药酒的澄清精制具有显著的实用价值。然而,将无机陶瓷膜用于痹通药酒澄清精制时应重点考虑如何有效解决膜的污染堵塞。超声波作为一种强化过程的手段,其产生的超声空化效应在陶瓷膜微滤过程中既促进液流与颗粒的宏观运动,又克服了物质与膜之间的作用力,从而有效地减缓浓差极化现象、滤饼层的形成,以及溶质的吸附和膜孔的堵塞^[4-5]。为此,本实验考察了超声强化陶瓷膜微滤痹通药酒的过程,优化超声方案,确定最佳超声方式以及最佳操作条件,为该工艺的在药酒生产中的应用提供参考。

1 仪器与试剂

膜及膜组件:内压管式陶瓷微滤膜(南京工业大学膜科学技术研究所),膜孔径 0.2 μm,膜材质 ZrO₂。膜组件为不锈钢材质。Shimadzu AEL-40SM 电子天平(十万分之一)。YPSH285010L 超声发生器(杭州成功超声设备有限公司)。

痹通药酒提取液:本实验室自制(0.049 9 g 生药/mL),为棕红色液体,味微甜,微有麻舌感,有酒香气,含醇量 51%,其余各定性定量指标符合部颁制剂标准要求。

2 方法与结果

2.1 痹通药酒提取液用量:结合本实验膜组件性能和取样均一性要求,对痹通药酒提取液的单次微滤用量进行了预实验,以下各微滤实验均取 6 500 mL 提取液进行考察。

2.2 微滤及耦合超声操作:取痹通药酒提取液置于无机陶瓷膜微滤机以错流方式进行循环微滤。具体操作为将提取液加入原液罐中,经循环泵循环打入膜组件中错流过滤,渗透液由膜组件侧面出口流出,截留液流回储槽,控制操作压力,连续循环直到微滤结束。实验考察间歇超声、在线连续超声与未耦合超声的差异,测定相应的膜通量,依法操作 3 次取均值。

2.3 滤过阻力的测定:采用 Darcy Poiseuille 滤过模型的修正式,将总阻力 $D_{\text{总}}$ 分为膜阻力 D_m 、堵孔阻力 D_i 、浓差极化阻力 D_p 和表面沉积层阻力 D_e ^[6-7],依法分别测定计算。

2.4 超声方式对渗透性能的影响:根据预实验结果,膜微滤参数为:平均操作压力 0.15 MPa,膜表面

速度为 3 m/s,温度 30 ℃。超声功率恒定为 20 W。

2.4.1 不同超声方式对渗透通量的影响:分别考察间歇超声、连续超声与未耦合超声 3 种方式对膜渗透能量的影响,结果见图 1。可知连续超声强化能显著提高微滤通量,其最终稳定通量达 173 L/(m²·h),通量提高率为 31.6%。

通量提高率 = (反冲后的稳定通量 - 未反冲的稳定通量) / 未反冲的稳定通量

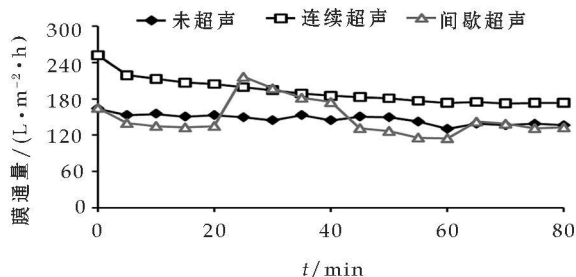


图 1 超声方式对痹通药酒微滤通量的影响

Fig 1 Influence of ultrasonic method on Bitong Medicinal Liquor permeating flux

间歇超声:开始微滤的 20 min 内不加入超声,之后每 20 min 打开或关闭超声,实验发现在微滤前 20 min 膜通量衰减较为平缓,当加入超声时其瞬间通量高达 216 L/(m²·h),而之后通量有所下降。在 60 min 后继续加入超声,此时膜通量的提高并不显著。

这些不同超声方式对微滤效果的差异可能与超声空化效应的双重作用有关,空化作用形成的强烈冲击波和微射流一方面加强涡流扩散,冲击、剥离、侵蚀液-固界面,强化膜微滤过程;另一方面该作用力轻微扰动微孔内固体物质,使微孔内物质扩散得到加强^[8]。对于本实验,当加入超声时,尽管产生了一些微小颗粒,但由于超声波的扰动,使小颗粒不易进入膜孔,而当超声停止时,这些微小颗粒极易被压入膜孔造成膜孔堵塞,此时若再加入超声作用效果却并不显著。因此连续超声相比间歇超声更适用于痹通药酒提取液的澄清滤过。

2.4.2 不同超声方式对膜污染阻力分布的影响:对以上实验过程中的膜污染阻力分布情况分别进行测定计算,结果见表 1。

总之,超声作用对于控制膜表面污染效果比较显著。但在超声场作用下,膜孔不同程度的被堵塞,尤其间歇超声最为严重,这更证实了间歇超声对渗透通量影响的差异。因此,认为间歇超声不适合用于本药酒实验研究体系。

2.5 微滤过程工艺参数优化

表 1 微滤痹通药酒的膜污染阻力分布

Table 1 Fouling resistance distribution of microfiltration for Bitong Medicinal Liquor

阻力	未超声		连续超声		间歇超声	
	10^{12} m^{-1}	$D/D_{\text{总}}$	10^{12} m^{-1}	$D/D_{\text{总}}$	10^{12} m^{-1}	$D/D_{\text{总}}$
D_{m}	0.371	13%	0.472	21%	0.405	15%
D_{e}	1.55	55%	0.742	33%	0.759	28%
D_{i}	0.831	30%	0.966	43%	1.40	51%
D_{p}	0.043 2	2%	0.043 1	2%	0.185	7%
$D_{\text{总}}$	2.79	100%	2.22	100%	2.75	100%

2.5.1 操作压力的影响: 为进一步优化连续超声时的操作条件, 在考察操作压力时, 膜微滤参数为: 温度为 30℃。超声功率恒定为 20 W, 结果见图 2。可知在一定范围内, 超声波对通量的强化作用与压力呈正比。在 0.10、0.15、0.20 MPa 3 个操作压力下, 超声作用对膜通量的提高率分别为 18.6%、30.2%、34.2%。但过高的压力会增加空化泡周围的压缩力, 从而使得超声波形成的空化泡数量减少, 不利于超声强化膜微滤过程。因此对于本体系 0.20 MPa 较为适宜。

2.5.2 操作温度的影响: 考察操作温度时膜微滤参数为, 操作压力 0.15 MPa。超声功率恒定为 20 W, 结果见图 3。可知 30、35、40℃三个操作温度下, 超声作用对膜通量的提高率分别为 26%、23%、16%。由此可见, 升高温度不利于超声强化膜过程。这是由于超声空化是超声波强化膜分离的主要原因, 但温度较高时, 空泡内的饱和蒸汽压明显增大, 从而使超声空化效果减弱。因此, 认为 30℃为本试验体系的适宜温度。

表 2 最佳工艺条件验证结果

Table 2 Verification under optimum conditions

超声方式	压力/MPa	温度/℃	通量/ ($\text{L} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$)	污染阻力/(10^{12} m^{-1})				
				D_{m}	D_{e}	D_{i}	D_{p}	$D_{\text{总}}$
连续超声	0.2	30	172.6	0.425	0.746	0.912	0.043 1	2.13
连续超声	0.2	30	173.3	0.471	0.799	0.892	0.039 9	2.20
连续超声	0.2	30	172.9	0.419	0.758	0.909	0.042 6	2.16

3 讨论

研究发现, 一定范围内, 超声波对膜渗透过程的强化作用与操作压力呈正比、与操作温度呈反比。对于本研究体系, 较适宜的操作压力为 0.20 MPa, 温度为 30℃左右。

采用在线耦合连续超声技术, 系以物理的方法在错流过滤同时改善无机膜表面的流体学条件, 结果显示, 该技术能显著强化陶瓷膜超滤痹通药酒提取液的膜过程: 其最终的稳定通量高达 173 L/($\text{m}^2 \cdot \text{h}$), 通量提高率达 31.6%。膜污染总阻力呈下降趋势, 其中

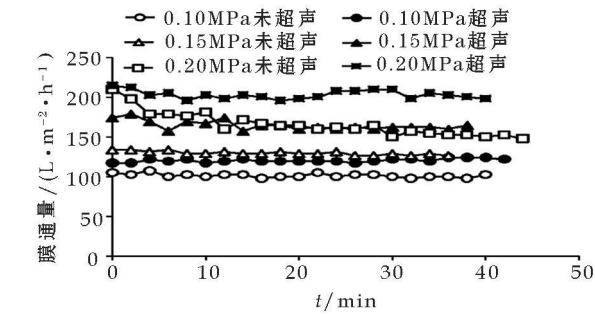


图 2 不同压力下膜通量随时间的变化曲线

Fig 2 Changing curve of different operating pressures on Bitong Medicinal Liquor permeating flux over time

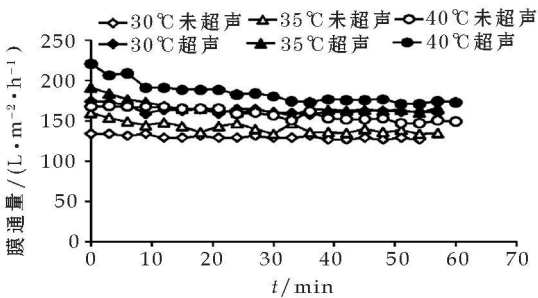


图 3 不同操作温度下膜通量随时间的变化曲线

Fig 3 Changing curve of different operating temperatures on Bitong Medicinal Liquor permeating flux over time

2.6 最优工艺验证: 依据上述工艺筛选结果, 各取痹通药酒提取液 6 500 mL, 置膜件进行微滤, 平均操作压力 0.2 MPa, 膜表面速度为 3 m/s, 温度 30℃。超声功率恒定为 20 W, 进行 3 批工艺验证试验, 结果见表 2。

表面沉积层阻力下降最为显著, 降幅达 50% 以上, 有效减少了滤饼沉积层, 降低了膜污染。

参考文献:

[1] 卫生部药品标准中药成方制剂[S]. 第 19 册. 1998
[2] 郭立玮. 中药膜分离领域的科学与技术问题[J]. 膜科学与技术, 2003, 23(4): 209-213
[3] 曹云台, 郭立玮, 施栋磊, 等. 陶瓷膜应用于中药精制的研究进展[J]. 中草药, 2010, 41(2): 314-317
[4] 刘丽英, 丁忠伟, 常李静, 等. 超声波技术强化膜分离过程的研究进展[J]. 化工进展, 2008, 27(1): 32-37
[5] 陈占立, 孙爱平, 魏学君, 等. 陶瓷膜超滤精制制首乌颗粒药材提取液的工艺研究[J]. 中草药, 2009, 40(10): 1566-1569
[6] DaFcin M M, Mclellan F, Striez C N, et al. Membrane performance with a pulp mill effluent: relative contributions of fouling mechanisms [J]. J Membr Sci, 1996, 120: 272-285

- [7] Qusmail M, Bennear M. Determination of various hydraulic resistances during cross flow filtration of starch grain suspension throw in organic membranes [J]. *J Membr Sci*, 1995, 105:

1-21.

- [8] 赵之平, 陈澄华. 超声传质过程机理[J]. 化工设计, 1997, 6: 30-33.

微柱离心-HPLC法测定鬼臼毒素醇质体的包封率研究

于燕燕, 赵继会, 冯年平*, 翁海挺, 张永太

(上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

摘要:目的 建立鬼臼毒素醇质体包封率的测定方法。方法 采用葡聚糖凝胶微柱离心法分离醇质体与游离药物; 用HPLC法测定醇质体中鬼臼毒素, 计算包封率。结果 在本法选择的色谱条件下, 鬼臼毒素得到良好的分离, 辅料不干扰测定, 鬼臼毒素在2.5~101.1 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9999$) 线性关系良好。微柱离心法能有效的将鬼臼毒素醇质体与游离药物分离, 用该方法测得鬼臼毒素醇质体的包封率为51.03%, RSD为1.24% ($n=3$)。结论 建立了微柱离心-HPLC法, 该方法便捷, 准确, 重现性好, 可用于测定鬼臼毒素醇质体的包封率。

关键词: 鬼臼毒素; 醇质体; 微柱离心; 包封率

中图分类号: R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)10-1634-04

Entrapment efficiency of podophyllotoxin encapsulated ethosome by minicolumn centrifugation HPLC

YU Yanyan, ZHAO Jihui, FENG Niarping, WENG Haiting, ZHANG Yongtai

(College of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: **Objective** To establish a method for determining the entrapment efficiency of podophyllotoxin in ethosomes. **Methods** Glucose gel minicolumn centrifugation was employed to separate the free drug from the ethosomes. The content of podophyllotoxin was quantified by HPLC. **Results** In the current chromatograph condition, the excipient had no influence on the determination of podophyllotoxin. The assay was linear during the podophyllotoxin concentration range of 2.5–101.1 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9999$). The ethosomes were well separated using the method of minicolumn centrifugation. The entrapment efficiency of podophyllotoxin encapsulated ethosomes was 51.03%, with RSD 1.24% ($n=3$). **Conclusion** The established minicolumn centrifugation HPLC method is simple, accurate, reproducible, and applicable for the determination of entrapment efficiency of podophyllotoxin encapsulated ethosomes.

Key words: podophyllotoxin; ethosomes; minicolumn centrifugation; entrapment efficiency

鬼臼毒素是从小檗科植物桃儿七、八角莲或六角莲的根及根茎中提取分离得到的木脂素类化合物^[1], 它是世界卫生组织(WHO)推荐使用治疗尖锐湿疣(CA)的一线药物, 主要作用机制是通过其细胞毒作用使受人类乳头瘤(HPV)感染的细胞死亡, 常用的是0.5%鬼臼毒素酊剂。鬼臼毒素酊剂虽然能去除肉眼可见的病变, 但过量大面积的使用会产生严重的毒副作用, 因此寻找低毒的鬼臼毒素衍生物已成为现代抗肿瘤药物研究的热点^[2]。通过脂质

体包封虽然能够减少不良反应, 但是其作用也仅限于皮肤表层, 所以难以消除皮肤深部的HPV潜伏感染而导致其复发^[3-4]。醇质体(ethosomes)与普通脂质体相比, 显著提高了透皮速率、皮肤滞留量, 且具有良好的生物相容性^[5]。包封率是评价醇质体质量的重要指标^[6-7]。目前常用于测定包封率的方法有柱色谱法、渗析法、离心法等, 本实验采用微柱离心法测定鬼臼毒素醇质体的包封率, 取得了较好的效果。

①收稿日期: 2010-04-12

基金项目: 教育部新世纪优秀人才支持计划项目(NECT08-0898); 上海市教委重点学科建设项目(J50302)

作者简介: 于燕燕(1982—), 女, 江苏滨海人, 讲师, 博士, 2007—2010年就读于上海中医药大学, 现工作于上海应用技术学院, 从事中药新型给药系统研究。E-mail: sshnhyy@163.com

* 通讯作者 冯年平 Tel/Fax: (021) 51322198 E-mail: npfeng@hotmail.com