

• 药剂与工艺 •

响应面分析法耦合调节 Donnan 效应优化苦参提取液的纳滤浓缩工艺

李存玉^{1,2}, 马 赟¹, 龚柔佳¹, 李红阳¹, 彭国平^{1,2*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

摘要: 目的 利用响应面分析和增强 Donnan 效应耦合技术对苦参碱的纳滤浓缩工艺进行优化。方法 以苦参碱及总生物碱截留率为指标, 在明确操作压力、温度、平衡体积等因素影响的基础上, 采用 Box-Behnken 中心组合设计建立数学模型, 考察截留相对分子质量、指标成分质量浓度、pH 值, 得出各因素对截留率的影响程度, 设定溶液 pH 值 6~7, 以乙醇体积分数调节苦参碱与纳滤膜间的 Donnan 效应, 优选纳滤浓缩参数。结果 乙醇体积分数与生物碱截留率呈正相关, 优选出纳滤浓缩参数为纳滤膜截留相对分子质量 150, pH 值 6.19, 苦参碱质量浓度 204.3 $\mu\text{g/mL}$, 总生物碱质量浓度 603.1 $\mu\text{g/mL}$, 乙醇体积分数 10%, 苦参碱截留率为 94.41%, 总生物碱截留率 97.63%。结论 以乙醇溶液调节 Donnan 效应与响应面法相结合, 可用于优选中药纳滤浓缩的参数, 为热敏性中药成分的纳滤浓缩提供基础。

关键词: 苦参; 生物碱; 纳滤; 浓缩; 响应面分析法; Donnan 效应; 苦参碱; 截留率

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)19-3395-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.19.008

Optimization of nanofiltration concentration process of *Sophora flavescens* extract by coupling technology of response surface methodology and regulating Donnan effect

LI Cun-yu^{1,2}, MA Yun¹, GONG Rou-jia¹, LI Hong-yang¹, PENG Guo-ping^{1,2}

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective Response surface analysis and regulating Donnan effect methodology were used to optimize the matrine concentration by nanofiltration technology. **Methods** On the basis of single factor experiment results, molecular weight cut-off (MWCO) of nanofiltration membrane, concentration and pH were selected as influencing factors to evaluate the retention rate of matrine and total alkaloids with Box-Behnken central composite experiment design, and then, the optimal concentration parameters were calculated in the conditions of pH 6—7 to regulate Donnan effect between alkaloids and nanofiltration membrane. **Results** The retention rate of matrine was of positive relevance with the ethanol concentration. The optimal concentration parameters were as follows: cutting off molecular weight of 150, pH of 6.19, concentration of 204.3 $\mu\text{g/mL}$, ethanol concentration of 15%, the retention rate of matrine and total alkaloids were 94.41% and 97.63%, respectively. **Conclusion** The combination of ethanol regulation Donnan effect and response surface analysis can well optimize the concentration process of *S. flavescens* extract by nanofiltration, and the results provide the references for nanofiltration concentration for heat-sensitive Chinese materia medica.

Key words: *Sophora flavescens* Ait.; alkaloid; nanofiltration; concentration; response surface analysis; Donnan effect; matrine; retention rate

收稿日期: 2016-04-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503258); 江苏省自然科学基金青年基金资助项目 (BK20151005); 江苏省中医药局科技项目 (YB2015009)

作者简介: 李存玉 (1985—), 男, 博士, 讲师, 研究方向为中药制药。Tel/Fax: (025)86798186 E-mail: licunyuok@163.com

*通信作者 彭国平 (1963—), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药制剂精制及新药研究。

Tel/Fax: (025)86798186 E-mail: guopingpeng@126.com

纳滤是膜分离技术中的一种, 截留相对分子质量在 100~1 000, 具有分离过程可常温操作、无热效应、能耗低、不产生二次污染等优点^[1]。Donnan 效应是将荷电基团的膜置于含盐溶剂中时, 溶液中的反离子(所带电荷与膜内固定电荷相反的离子)在膜内质量浓度大于其在主体溶液中的质量浓度, 而同名离子在膜内的质量浓度则低于其在主体溶液中的质量浓度^[2-3]。纳滤膜表面荷负电, 通过 Donnan 效应实现目的性分离, 多用于蛋白富集、离子去除, 目前在中药产业中的应用尚处于初步阶段, 尤其是中药成分的纳滤浓缩研究较少。

苦参碱是豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根, 具有清热燥湿、杀虫、利尿等功效, 在临床应用广泛^[4], 如复方苦参注射液、当归苦参丸等。其中苦参碱是其指标性成分, 经研究发现, 在药材提取浓缩过程中需长时间加热, 加热温度 ≥ 80 °C, 或长时间受热苦参碱发生降解转化^[5], 因此在相关制剂生产中多通过低温减压、避光等方式降低其分解。

本实验结合纳滤分离的技术优势, 在单因素考察的基础上, 以纳滤截留相对分子质量、指标成分质量浓度及 pH 值为影响因子^[6-7], 应用 Box-Behnken 中心组合设计建立数学模型^[8], 以苦参碱截留率作为响应值, 利用响应面分析软件分析, 优选苦参提取液纳滤浓缩工艺参数, 同时加入乙醇改变苦参碱与纳滤膜之间的 Donnan 效应, 提升苦参碱截留效率, 建立纳滤浓缩方法, 从而为含有热敏性成分的中药进行纳滤浓缩提供数据基础。

1 仪器与材料

TNZ-1 型纳滤分离设备, 南京拓鈺医药科技有限公司; Agilent 1100 高效液相色谱仪, VWD 检测器, Agilent 色谱工作站, 美国安捷伦公司; T6 紫外可见分光光度计, 北京普析通用仪器有限责任公司; KH-250B 型超声波清洗器, 昆山禾创超声仪器有限公司; PB-10 型 pH 计, 德国 Sartorius 公司。

纳滤膜, 聚酰胺复合膜, 截留相对分子质量 150、475、800, 南京拓鈺医药科技有限公司; 苦参药材购自安徽亳州, 批号 20150628, 经南京中医药大学陈建伟教授鉴定为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根, 符合《中国药典》2015 年版一部相关项下要求; 苦参碱对照品, 批号 110753-200413, 质量分数 $\geq 98\%$, 购自中国食品药品检定研究院; 乙腈为色谱纯, 乙醇为分析纯, 水

为纯化水, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 苦参提取液 称取苦参药材 10 kg, 分别加入 8、6 倍纯化水提取 2 次, 每次 1 h, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 合并滤液, 得苦参提取液, 其中苦参碱质量浓度为 0.509 mg/mL, 总生物碱质量浓度为 1.501 mg/mL。

2.1.2 苦参碱对照品溶液 精密称取苦参碱对照品 36.40 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得 3.64 mg/mL 苦参碱对照品溶液。

2.1.3 溴麝香草酚蓝溶液 称取溴麝香草酚蓝 0.025 g 溶于 pH 值为 7.0 的磷酸盐缓冲液 200 mL 中, 配成质量浓度 0.2 mmol/L 的酸性染料。

2.2 纳滤操作

按照试验设计要求, 采用高效液相色谱仪检测苦参提取液中苦参碱质量浓度, 进而采用纯化水稀释药液调节质量浓度达到实验需求。调节溶液 pH 值、选择纳滤膜, 组装纳滤系统, 将药液置于纳滤系统中进行循环平衡, 待苦参碱在纳滤膜中的吸附-解吸达到平衡时, 取样苦参平衡液, 进而将溶液进行纳滤, 待纳滤完成后, 取样纳滤液。

2.3 指标检测及截留率计算

2.3.1 苦参碱测定

(1) 色谱条件^[9]: 色谱柱为 Agilent NH₂ 柱 (150 mm \times 4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-无水乙醇-3% 磷酸溶液 (80 : 10 : 10); 检测波长 220 nm; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μL ; 柱温 25 °C。

(2) 线性关系考察: 精密吸取苦参碱对照品溶液 0.10、0.20、0.50、1.00、2.00 mL 分别置于 10 mL 量瓶中, 甲醇定容至刻度, 进样检测, 以峰面积为纵坐标 (Y), 对照品溶液质量浓度为横坐标 (X), 得线性回归方程 $Y=6.77X+112.11$, $r=0.9992$, 苦参碱在 36.4~728.0 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

(3) 样品测定: 取苦参平衡液、纳滤液按“2.3.1 (1)”项下的色谱条件, 进样量 10 μL , 测定峰面积, 将测得的峰面积代入回归方程计算待测溶液中苦参碱的质量浓度。

2.3.2 总生物碱测定

(1) 线性关系考察: 用移液管准确量取苦参碱对照品溶液 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL 置于干燥的具塞三角瓶中, 各加蒸馏水至 10 mL, 分取 5 mL, 分别加入 pH 值 7.0 磷酸盐缓冲液 5 mL, 再

依次精密加入 0.025% 溴麝香草酚蓝溶液 2.0 mL, 氯仿 10.0 mL, 振摇 1 min, 转移至 50 mL 分液漏斗放置分层, 静置 1 h, 分取氯仿层, 在 417 nm 波长处测定吸光度 (A) 值, 以 A 值为纵坐标, 质量浓度 (C) 为横坐标, 得线性回归方程 $A=0.001\ 9\ C+0.068\ 9$, $r=0.999\ 0$, 苦参碱在 36.4~364.0 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

(2) 总生物碱定量测定: 苦参平衡液、纳滤液采用纯化水稀释一定倍数, 进而分别精密量取 5.0 mL 置分液漏斗中, 依次加入 pH 值 7.0 磷酸盐缓冲溶液 5 mL、0.025% 溴麝香草酚蓝溶液 2.0 mL, 氯仿 10.0 mL, 振摇 1 min, 静置 1 h, 分取氯仿层。置于紫外可见分光光度计中, 在检测波长 417 nm 处测定 A 值。将测得的 A 值代入回归方程计算待测溶液中总生物碱的量。

2.3.3 截留率计算 分别精密吸取平衡液、纳滤液, 采用 HPLC 法测定样品中苦参碱峰面积或按分光光度法检测总生物碱质量浓度, 按下式计算苦参碱或总生物碱的截留率。

$$R=1-A_N/A_P$$

R 为成分的截留率, A_N 为纳滤液中苦参碱的峰面积或纳滤液中总生物碱质量浓度, A_P 为平衡液中苦参碱的峰面积或平衡液中总生物碱质量浓度

2.4 单因素考察

取苦参提取液适量 (约 4 L), 选择药液平衡体积、温度、压力对苦参提取液的纳滤浓缩效果进行单因素考察。

2.4.1 药液平衡体积对苦参碱和总生物碱截留率的影响 固定生药质量浓度 40.0 mg/mL (其中苦参碱质量浓度 0.240 $\mu\text{g/mL}$, 总生物碱质量浓度 0.710 $\mu\text{g/mL}$), 温度 20 $^{\circ}\text{C}$, 压力 1.0 MPa, 纳滤膜截留相对分子质量 475, pH 值 8.0, 考察药液平衡体积 1、2、4、8、16、32 L 对苦参碱和总生物碱截留率的影响。结果苦参碱在系列平衡体积下截留率分别为 81.78%、73.05%、74.29%、74.52%、75.02%、75.21%, 由结果可知药液平衡体积对苦参碱截留率的影响呈现出先下降后上升再趋于稳定的规律, 当平衡体积达到 16 L 时, 苦参碱的截留率逐步稳定。同时, 总生物碱截留率分别为 81.01%、78.61%、79.46%、79.88%、79.46%、79.74%, 截留率变化规律与苦参碱相似, 为了保障分离效果的稳定性, 选择平衡体积 16 L 为纳滤平衡体积。

2.4.2 温度对苦参碱和总生物碱截留率的影响 固

定生药质量浓度 40.0 mg/mL (其中苦参碱质量浓度 0.240 $\mu\text{g/mL}$, 总生物碱质量浓度 0.710 $\mu\text{g/mL}$), 压力 1.0 MPa, 纳滤膜截留相对分子质量 475, 药液平衡体积 32 L, pH 值 8.0, 考察温度 5、20、40 $^{\circ}\text{C}$ 对苦参碱和总生物碱截留率的影响。结果苦参碱截留率分别为 79.40%、75.02%、71.65%, 总生物碱截留率分别为 82.06%、79.46%、79.32%。由结果可知, 在固定截留相对分子质量纳滤膜条件下, 随着操作温度的升高, 苦参碱和总生物碱截留率均呈下降趋势, 且总生物碱的截留率高于苦参碱。在实验操作过程中, 提高操作温度可以提升膜通量从而提高分离效率, 但是结合常温操作易实现, 且温度对截留率影响并不明显, 故选择 20 $^{\circ}\text{C}$ (常温) 为纳滤操作温度。

2.4.3 操作压力对苦参碱和总生物碱截留率的影响 固定生药质量浓度 40.0 mg/mL (其中苦参碱质量浓度 0.240 $\mu\text{g/mL}$, 总生物碱质量浓度 0.710 $\mu\text{g/mL}$), 温度 20 $^{\circ}\text{C}$, 纳滤膜截留相对分子质量 475, 药液平衡体积 32 L, pH 值 8.0, 考察操作压力 0.5、1.0、1.5 MPa 对苦参碱和总生物碱截留率的影响。结果苦参碱截留率分别为 74.95%、76.43%、77.04%, 总生物碱截留率分别为 79.37%、79.70%、80.47%。由结果可知, 纳滤操作压力对苦参提取液中的生物碱类成分的截留率影响较小, 但是升高纳滤压力可以增加膜通量, 提升浓缩效率, 因此选择 1.5 MPa 为纳滤操作压力。

2.5 响应面试验设计与结果

在明确药液平衡体积、温度、操作压力因素影响的基础上, 利用 Design-Expert 8.06 软件为辅助手段设计响应面试验。根据中心组合设计原理, 以纳滤膜截留相对分子质量 (A)、药液质量浓度 (B)、溶液 pH 值 (C) 作为变量, 以 -1、0、1 代表变量水平, 设计 3 因素 3 水平实验方案, 具体因素水平见表 1, 试验结果见表 2。

2.5.1 模型方程建立与显著性检验

表 1 纳滤浓缩因素与水平

Table 1 Factors and levels of nanofiltration concentration

编码水平	A	B($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		C
		苦参碱	总生物碱	
-1	150	50	147.6	5.0
0	475	275	811.8	7.5
+1	800	500	1 476.0	10.0

(1) 苦参碱: 根据 Box-Behnken 中心组合设计原理, 综合单因素试验考察结果, 为保障试验结果的准确性和稳定性, 选定温度 20 ℃, 操作压力 1.5 MPa, 平衡体积 16 L 为纳滤浓缩条件。利用 Design-Expert 8.06 软件对试验结果进行回归拟合, 得到苦参碱截留率对截留相对分子质量、质量浓度、pH 值 3 个因素的二次多项回归模型: 苦参碱截留率

$$Y = 75.91 - 37.21 A + 1.98 B - 10.83 C - 0.10 AB + 2.28 AC + 1.29 BC - 23.11 A^2 - 1.08 B^2 - 2.57 C^2。$$

2.28 AC+1.29 BC-23.11 A²-1.08 B²-2.57 C²。对该模型进行方差分析, 结果见表 3。回归 F 值为 271.20, 在所考察的试验范围内, 3 个因素对苦参碱截留率影响的排序为 A>C>B。多元相关系数 R²=0.997 1, 预测 R²=0.969 1, 调整 R²=0.993 5, 说明模型对试验实际情况拟合较好; P<0.000 1 说明该模型高度显著, 可用来进行响应值的预测, 试验设计方案正确。

表 2 响应面分析试验结果

Table 2 Results of response surface methodology experiment

试验号	A	B	C	截留率/%		试验号	A	B	C	截留率/%		试验号	A	B	C	截留率/%	
				苦参碱	总生物碱					苦参碱	总生物碱					苦参碱	总生物碱
1	0	0	0	77.01	79.93	7	+1	+1	0	15.15	18.27	13	0	0	0	72.82	79.52
2	0	+1	+1	63.40	70.14	8	-1	0	+1	74.62	89.62	14	+1	0	-1	21.29	36.41
3	+1	-1	0	11.61	27.45	9	0	-1	-1	83.71	84.06	15	-1	-1	0	88.10	94.34
4	0	0	0	76.42	81.44	10	+1	0	+1	7.02	15.53	16	-1	0	-1	98.00	98.85
5	-1	+1	0	92.04	98.21	11	0	0	0	77.82	79.75	17	0	+1	-1	85.31	90.67
6	0	0	0	75.46	82.07	12	0	-1	1	56.63	72.81						

表 3 苦参碱和总生物碱的响应曲面二次回归模型的方差分析

Table 3 Analysis on variance to response surface quadratic model of matrine and total alkaloids

方差来源	自由度	苦参碱				总生物碱			
		平方和	均方	F 值	P 值 (Pr>F)	平方和	均方	F 值	P 值 (Pr>F)
模型	9	14 409.42	1 601.05	271.20	<0.000 1**	12 352.16	1 372.46	325.430	<0.000 1**
A	1	11 077.42	11 077.42	1 876.38	<0.000 1**	10 043.70	10 043.70	2 381.520	<0.000 1**
B	1	31.40	31.40	5.32	0.054 5	0.20	0.20	0.048	0.833 2
C	1	938.31	938.31	158.94	<0.000 1**	478.80	478.80	113.530	<0.000 1**
AB	1	0.040	0.040	6.776×10 ⁻³	0.936 7	43.23	43.23	10.250	0.015 0*
AC	1	20.75	20.75	3.51	0.103 0	33.93	33.93	8.050	0.025 2*
BC	1	6.68	6.68	1.13	0.322 7	21.53	21.53	5.110	0.058 4
A ²	1	2 247.85	2 247.85	380.76	<0.000 1**	1 706.77	1 706.77	404.700	<0.000 1**
B ²	1	4.87	4.87	0.82	0.393 9	2.80	2.80	0.660	0.441 7
C ²	1	27.77	27.77	4.70	0.066 7	0.39	4.22	0.093	0.768 7
残差	7	41.33	5.90			29.52	5.90		
失拟项	3	26.46	8.82	2.37	0.211 3	24.33	8.11	6.250	0.054 4
纯误差	4	14.87	3.72			5.19	1.30		
总离差	16	14 450.74				12 381.68			

**P<0.001 高度显著; *P<0.05 显著

**P<0.001 highly significant; *P<0.05 significant

(2) 总生物碱: 利用 Design-Expert 8.06 软件对试验结果进行回归拟合, 得到总生物碱截留率对截留相对分子质量、质量浓度、pH 值 3 个因素的 2 次多项回归模型: 总生物碱截留率 Y=80.54-35.43

$$A - 0.16 B - 7.743 C - 3.29 AB - 2.91 AC - 2.32 BC - 20.13 A^2 - 0.82 B^2 - 0.31 C^2。$$

20.13 A²-0.82 B²-0.31 C²。对该模型进行方差分析, 结果见表 3。回归 F 值为 325.43, 在所考察的试验范围内, 3 个因素对

苦参碱截留率影响的排序为 $A > C > B$ 。多元相关系数 $R^2 = 0.9976$, 预测 $R^2 = 0.9679$, 调整 $R^2 = 0.9946$, 说明模型对试验实际情况拟合较好; $P < 0.0001$ 说明该模型高度显著, 可用来进行响应值的预测, 试验设计方案正确。

2.5.2 响应曲面分析及条件优化 多元回归方程式所做的响应曲面图, 见图 1。可以看出, 所考察因素对苦参中苦参碱和总生物碱的截留率均有不同程度的影响, 其中纳滤膜的截留相对分子质量的影响显著, 随着截留相对分子质量减小, 苦参碱截留率随之增大, 表现出曲面斜率大, 说明纳滤分离中孔径截留占有主导地位; pH 值影响也相对显著, 随着

溶液环境由碱到酸, 生物碱逐步离子化成盐, 根据纳滤膜分离的电荷效应^[10-11], 以离子形式存在的生物碱与荷负电的纳滤膜之间的 Donnan 效应要强于游离态, 从而引起成分截留率升高。

药液质量浓度影响较小, 曲面表现平缓, 随着苦参碱质量浓度升高, 成分扩散系数增加, 从而出现轻微的截留率下降的现象, 而苦参总生物碱影响较小。苦参碱的截留率数据中 A、B、C 3 因素之间交互作用不显著, 它们对截留率的影响并不会随着另一因素的改变而发生明显变化, 而总生物碱的截留率数据中 AB、AC 之间存在较显著的交互作用, 在二者的共同作用下调节总生物碱的截留率。

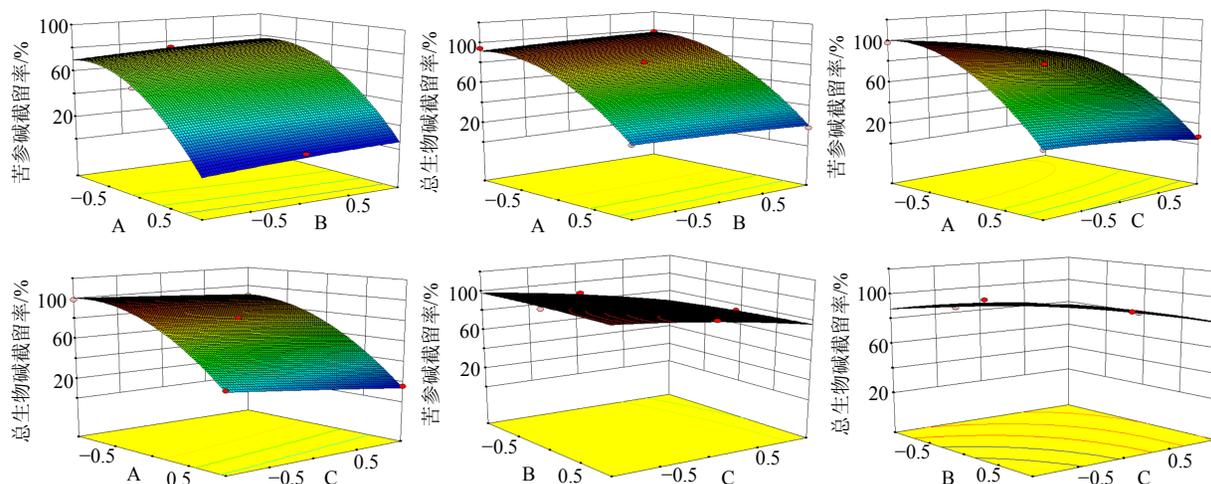


图 1 截留相对分子质量 (A)、质量浓度 (B) 和 pH 值 (C) 对截留率交互影响的三维曲面图

Fig. 1 3D kyrtograph of effects of MWCO (A), concentration (B), and pH value (C) on retention rate

采用 Design-Expert 8.06 软件的响应优化功能对试验结果进行优化, 以根据提高截留率和膜分离效率为目的, 得到苦参提取液的最佳浓缩工艺为截留相对分子质量 150, 药液中苦参碱质量浓度 204.3 $\mu\text{g/mL}$, 总生物碱质量浓度 603.1 $\mu\text{g/mL}$, pH 值 6.19, 理论计算苦参碱的截留率为 85.01%, 总生物碱截留率 91.40%。

2.6 乙醇溶液调节 Donnan 效应

苦参中生物碱成盐比例越高, 越影响其在溶液中的稳定性, 因此在响应曲面法优化苦参碱纳滤浓缩参数的基础上, 设定 pH 值在 6~7, 加入乙醇改变溶液环境调节纳滤膜的 Donnan 效应, 使得苦参提取液中乙醇体积分数分别为 5%、10%、15%、20%, 考察苦参生物碱截留率与乙醇体积分数的相关性。

2.7 乙醇体积分数对苦参碱截留率的影响

在截留相对分子质量 150, 苦参碱质量浓度

204.3 $\mu\text{g/mL}$, pH 值 6.19 的纳滤浓缩条件下, 不同体积分数 (0、5%、10%、15%、20%) 乙醇时的苦参碱截留率分别为 84.57%、89.31%、95.63%、97.20%、97.53%。改变溶液中乙醇体积分数对苦参碱截留率具有明显影响, 且呈现一定的正相关。当乙醇体积分数增加至 10% 时, 相较于水溶液中苦参碱截留率升高 11.06%, 截留率大于 95%。

由于有机溶剂对膜材质有一定的破坏性, 因此选择 10% 乙醇溶液作为溶剂, 同时以截留相对分子质量 150, 苦参碱质量浓度 204.3 $\mu\text{g/mL}$, 总生物碱质量浓度 603.1 $\mu\text{g/mL}$, pH 值 6.19 作为相应纳滤参数进行验证试验, 结果 3 批验证试验中苦参碱截留率分别为 95.45%、92.30%、95.49%, 均值为 94.41%, RSD 为 1.94%; 总生物碱截留率分别为 97.90%、96.45%、98.53%, 均值为 97.63%, RSD 为 1.09%; 说明通过响应曲面法筛选浓缩参数, 进而调节成分

与纳滤膜间的 Donnan 效应可以调节其分离行为, 该模型适用于苦参提取液的纳滤浓缩条件优化。

3 讨论

苦参碱在酸性条件下解离, 借助荷负电纳滤膜的 Donnan 效应和空间效应实现目的性截留, 但是随着酸性增强, 苦参碱稳定性逐步下降。溶液中加入乙醇等有机溶剂, 将直接改变荷电膜表面与溶质之间由 Donnan 效应而形成的界面层组成。根据“2.7”项结果推测, 复合聚酰胺膜为有机材质, 从膜表面的界面层到溶液内部, 乙醇体积分数呈现出从高到低过渡, 而解离态生物碱根据溶解-扩散理论呈现出相反趋势, 与水溶液相比膜表面质量浓度偏低, 呈现出“增强”Donnan 效应的趋势, 导致生物碱透膜性能下降^[12-13]。同时纳滤膜在含乙醇的水溶液中发生溶胀, 膜孔半径缩小, 因此在增强 Donnan 效应和膜孔截留的复合效应下, 在接近中性条件下的溶液环境中, 实现苦参碱高截留率纳滤浓缩。

在进行纳滤浓缩验证时, 苦参提取液在 0.3 m²、截留相对分子质量 150 的纳滤膜中通量在 2.1~2.9 L/h, 4 L 提取液浓缩至 400 mL 耗时 1.5 h, 总生物碱保留率大于 97%; 相同条件下采用常压浓缩, 电磁炉加热温度 200 °C, 浓缩至 400 mL 耗时 3 h, 总生物碱保留率为 83.63%; 旋转蒸发器在 80 °C、-0.1 MPa 条件下进行减压浓缩, 相同原液体积浓缩至 400 mL 耗时 8 h, 总生物碱保留率为 93.41%, 常温纳滤浓缩效率及有效成分保留率均高于常压和减压加热浓缩, 具有一定技术优势, 但是纳滤分离时对原液的澄明度要求较高, 需要进行微滤预处理, 才能有效提升分离效率、降低膜污染。

基于 Donnan 效应和相应曲面法, 优选出苦参提取液的浓缩工艺截留相对分子质量 150, 苦参碱质量浓度 204.3 μg/mL, 总生物碱质量浓度 603.1 μg/mL, pH 值 6.19, 乙醇体积分数 10%, 此条件下苦参碱的截留率为 94.41%, 总生物碱截留率为 97.63%。回归分析和验证试验结果表明, 模型可目的性选择纳滤浓缩参数。苦参碱作为中药热敏性成分中的一类, 通过采用无热效应的纳滤分离技术进行浓缩, 可以有效地提升中药制药水平。

参考文献

- [1] 李存玉, 钱 祥, 杨泽秋, 等. 基于纳滤技术的消癌平注射液中的钾离子去除工艺优化 [J]. 中成药, 2015, 37(2): 294-297.
- [2] Shiran R, David H, Hilla S, *et al.* Simple modeling of Donnan separation processes [J]. *J Membrane Sci*, 2015, 476: 348-355.
- [3] Jacek W, Agnieszka R, Tomasz W. Removal of troublesome anions from water by means of Donnan dialysis [J]. *Desalination*, 2005, 182(1/3): 339-346.
- [4] 苗抗立, 张建中, 董 颖, 等. 苦参的化学成分及药理的研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2001, 13(2): 69-73.
- [5] 邹姝姝. 苦参碱的分离纯化及其初步药效学实验研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2007.
- [6] Yaroshchuk A, Bruening M L, Bernal E E L. Solution-Diffusion-Electro-Migration model and its uses for analysis of nanofiltration, pressure-retarded osmosis and forward osmosis in multi-ionic solutions [J]. *J Membrane Sci*, 2013, 447: 463-467.
- [7] Yan F, Chen H, Lü Y. Improving the water permeability and antifouling property of thin-film composite polyamide nanofiltration membrane by modifying the active layer with triethanolamine [J]. *J Membrane Sci*, 2016, 513: 108-116.
- [8] 郝吉福, 房信胜, 王建筑, 等. 应用 Box-Behnken 实验设计优化水飞蓟素固体脂质纳米粒处方研究 [J]. 中草药, 2011, 42(11): 2221-2225.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [10] Zhao Y Y, Yuan Q P. Effect of concentration, molecular charge and solvents on solute rejection with solvent-resistance nanofiltration membrane in non-aqueous system [J]. *Membrane Sci Technol*, 2006, 26(5): 31-36.
- [11] Andriy E Y. Non-steric mechanisms of nanofiltration: superposition of Donnan and dielectric exclusion [J]. *Sep Purif Technol*, 2001, 22 (1/3): 143-158.
- [12] Fang J, Deng B L. Rejection and modeling of arsenate by nanofiltration: Contributions of convection, diffusion and electromigration to arsenic transport [J]. *Membrane Sci Technol*, 2014, 453: 42-51.
- [13] 邱 实, 吴礼光, 张 林, 等. 纳滤分离机理 [J]. 水处理技术, 2009, 35(1): 15-19.