

基于传质数学模型研究丹参-枳实复方中成分存在状态与纳滤分离机制

李存玉^{1,2,3}, 蒋佳丽¹, 邹雨岑¹, 许启龙¹, 支兴蕾¹, 彭国平^{1,2,3*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: **目的** 基于传质数学模型, 探索丹参-枳实复方中成分存在状态与纳滤分离机制。**方法** 以原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B、辛弗林为指标, 进行单体成分溶液及丹参-枳实复方溶液纳滤分离, 收集膜通量与指标成分截留率, 基于传质模型中传质系数与溶质浓度的幂值相关性, 以单一成分为参照, 拟合复方溶液中成分存在状态, 探讨纳滤分离机制。**结果** 分离压力与膜通量呈正性相关, 指标成分在单体溶液和复方溶液中传质系数与浓度幂值相关性高, 回归系数均大于 0.98, 纳滤传质模型成立。通过单一成分传质特征构建复方溶液中成分状态解析模式, 丹参-枳实复方溶液中指标成分以复合态存在的比例为原儿茶醛 26.17%、迷迭香酸 79.87%、丹酚酸 B 89.15%, 辛弗林 96.92%。**结论** 构建了复方溶液的成分存在状态解析模式, 阐明了丹参-枳实复方提取液纳滤分离机制, 为中药成分分离精制提供技术支撑。

关键词: 传质数学模型; 丹参; 枳实; 存在状态; 分离机制; 纳滤; 原儿茶醛; 迷迭香酸; 丹酚酸 B; 辛弗林; 膜通量; 截留率; 传质系数

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)15-4544-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.15.012

Exploration of molecular state and nanofiltration separation mechanism of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Aurantii Fructus Immaturus* complex solution by mass transfer mathematical model

LI Cun-yu^{1,2,3}, JIANG Jia-li¹, ZOU Yu-cen¹, XU Qi-long¹, ZHI Xing-lei¹, PENG Guo-ping^{1,2,3}

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

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

3. State Key Laboratory of New-Tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To explore the molecular state and nanofiltration separation mechanism of Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, SMRR)-Zhishi (*Aurantii Fructus Immaturus*, AFI) complex solution by mass transfer mathematical model.

Methods In the experiment, protocatechuic aldehyde, rosmarinic acid, salvianolic acid B, synephrine were selected as indexes to analyze membrane flux and rejection in single component solution and SMRR-AFI complex solution. Based on the power correlation between mass transfer coefficient and solute concentration, the molecular state of components in the complex solution was fitted with single component. And then, the mechanism of nanofiltration separation was discussed with the molecular state in complex solution.

Results The separation pressure was positively correlated with membrane flux. The mass transfer coefficients and solute concentration had high power correlation in single component solution and complex solution, and the nanofiltration mass transfer model was established successfully with the regression coefficients ($R^2 > 0.98$). The composite state proportion of index components in the complex solution was protocatechuic aldehyde of 26.17%, rosmarinic acid of 79.87%, salvianolic acid B of 89.15% and synephrine of 96.92%. **Conclusion** The analytical model of molecular state is established to clarify the nanofiltration separation

收稿日期: 2021-03-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074006); 中药制药过程新技术国家重点实验室开放基金项目 (SKL2020Z0101); 2020 年国家级大学生创新创业训练计划项目 (202010315037)

作者简介: 李存玉 (1985—), 男, 博士, 副教授, 研究方向为中药制药。Tel/Fax: (025)86798186 E-mail: 300632@njucm.edu.cn

*通信作者: 彭国平 (1963—), 男, 博士, 教授, 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: 320787@njucm.edu.cn

mechanism in SMRR-AFI complex solution, which provides technical support for the separation and refining of Chinese medicinal ingredients.

Key words: mass transfer mathematical model; *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; *Aurantii Fructus Immaturus*; molecular state; separation mechanism; nanofiltration; protocatechuic aldehyde; rosmarinic acid; salvianolic acid B; synephrine; membrane flux; rejection; mass transfer coefficient

中药制药过程中成分存在状态与其传递规律息息相关,包括提取、分离、制剂成型等关键环节。中药复方是分子、离子、缔合物、复合物等多状态共存的溶液体系,不同存在状态间的作用力差异,导致在制药关键环节,如醇沉、树脂吸附、澄清化过滤等,难以取得一致的成分传递规律,影响制剂中间体及产品质量均一性^[1-2]。

目前,中药成分存在状态解析多通过红外光谱、核磁共振技术综合分析^[3-4],但是成分脱离原溶液环境,引起存在状态比例或官能团结合位点变化,难以进行准确评价,且仅能对存在状态进行定性分析,无法解读复杂溶液体系中成分存在状态比例。纳滤作为常温化分离的技术手段,截留相对分子质量为 100~1000,适用于荷电中药成分精制^[5-6]。前期研究发现^[7-8],溶质存在状态决定纳滤分离行为,且分离过程中传质系数与溶质浓度呈幂值相关,沟通“存在状态-传质系数-溶质浓度”的内在联系,提出传质系数是溶质多种存在状态分离综合的假说,以期对中药复杂溶液体系中成分状态拟合分析提供理论基础。

本实验以酸碱共存溶液体系丹参-枳实复方为研究对象,选择丹酚酸及枳实生物碱为指标,计算膜通量、成分截留率,拟合传质数学模型,以单体成分为参照,计算丹参-枳实复方药液中原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B、辛弗林的存在状态比例,阐明多状态共存的复方溶液纳滤分离机制,为中药复方成分分离精制提供技术支撑。

1 仪器与材料

Fog-machine 中压纳滤泵、TNZ-1 型纳滤分离组件,南京拓鈺医药科技有限公司;Waters e2695 高效液相色谱仪、PDA 检测器,美国 Waters 公司;PB-10 型 pH 计,德国 Sartorius 公司;MS105DU 型十万分之一电子天平,瑞士 Mettler Toledo 集团;KH-250B 型超声波清洗器,昆山禾创超声仪器有限公司;CS-60 型电热型蒸煮炉,山东启信厨业有限公司。

1812 型卷式膜,纳滤膜截留相对分子质量 800、微滤膜孔径 0.45 μm ,有效过滤面积 0.30 m^2 ,星达

(泰州)膜科技有限公司;丹参、枳实饮片购于安徽普仁中药饮片有限公司,经南京中医药大学中药鉴定教研室严辉副教授鉴定,分别为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎、芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 的干燥幼果,符合《中国药典》2020 年版相关项下要求;对照品丹酚酸 B(批号 111562-201716,质量分数 94.1%)、原儿茶醛(批号 110810-201608,质量分数 99.3%)、迷迭香酸(批号 111871-201706,质量分数 90.5%)、辛弗林(批号 110727-201809,质量分数 99.5%),中国食品药品检定研究院;提取物丹酚酸 B(批号 jbz0501,质量分数 98.0%)、原儿茶醛(批号 jbz1001,质量分数 98.0%)、迷迭香酸(批号 jbz0810,质量分数 98.0%)、辛弗林(批号 jbz0101,质量分数 99.0%),南京金益柏生物科技有限公司;乙腈、甲醇、甲酸为色谱纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 溶液制备

2.1.1 丹参-枳壳复方溶液 称取丹参饮片 3.0 kg、枳壳饮片 2.0 kg 置于电热型蒸煮炉中常压煎煮,加入 10 倍纯化水常压煎煮 2 次,每次为 1.0 h,滤液采用 0.45 μm 卷式微滤膜滤过,制得复方溶液。

2.1.2 单体成分溶液 根据复方溶液中原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B、辛弗林质量浓度,分别称取原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B、辛弗林提取物,采用纯化水分别配制质量浓度为 85.20 $\mu\text{g/mL}$ 的原儿茶醛单体溶液、42.50 $\mu\text{g/mL}$ 迷迭香酸单体溶液、6.43 mg/mL 丹酚酸 B 单体溶液、103.5 $\mu\text{g/mL}$ 辛弗林单体溶液,根据复方溶液 pH 值,分别调节单体成分溶液 pH 值为 5.40,超声 10 min,即得 4 种单体成分溶液。

2.1.3 混合对照品溶液 分别精密称取干燥至恒定质量的丹酚酸 B、迷迭香酸、原儿茶醛对照品 6.50、1.82、2.55 mg,置于 25 mL 棕色量瓶中,加入甲醇稀释至刻度,得含 3 种成分质量浓度分别为 260.0、84.0、102.0 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。

2.1.4 辛弗林对照品溶液 精密称取干燥至恒定质量的辛弗林对照品 10.2 mg,置于 10 mL 量瓶中,

50%甲醇水溶液稀释至刻度, 得质量浓度为 1.02 mg/mL 辛弗林对照品溶液。

2.2 纳滤分离

根据图 1 所示, 组装纳滤分离设备, 采用管路依次连接储液罐、中压泵、压力表、纳滤膜、截留阀, 以及进液、截留液、纳滤液。供试品溶液置于储液罐中, 分离过程中通过中压泵转速以及截留阀调节分离压力, 进行纳滤分离, 待储液罐中溶质质量浓度趋于平稳后, 取样平衡液, 检测纳滤膜通量 (J_v , m/s), 进而收集纳滤液, 高效液相检测平衡液、纳滤液中溶质质量浓度, 计算截留率 (R)。

$$R = (C_1 - C_2) / C_1$$

C_1 、 C_2 分别为溶质在平衡液、纳滤液中的质量浓度

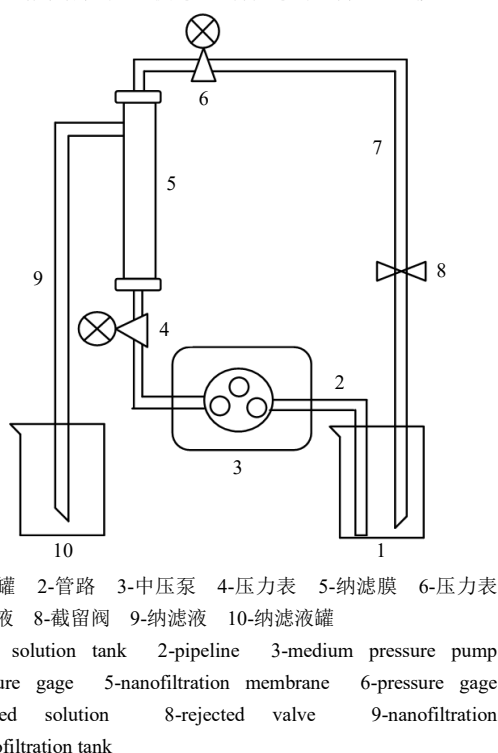


图 1 纳滤分离设备

Fig. 1 Nanofiltration separation equipment

2.3 纳滤传质数学模型

前期研究发现^[9-10], 中药成分的纳滤传质系数 (k) 与成分质量浓度呈幂值相关, 调节溶液环境以保障单体成分溶液中分子态与离子态比例与复杂溶液的一致性。基于“传质系数可以表征成分通过纳滤膜孔的难易程度, 且是多种存在状态的综合分离的表现”理论, 拟合单体目标成分传质系数, 计算复杂溶液中目标成分在达到相同传质系数时对应的成分浓度, 二者的浓差值, 即为除了分子态、离子态的其他存在状态。

取单体成分供试品溶液, 采用纯化水稀释, 分别稀释 1.25、2.5、5.0 倍, 调节溶液 pH 值为 5.40, 将供试品溶液置于纳滤储液罐中, 调节纳滤分离压力分别为 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 MPa, 收集系列质量浓度单体溶液不同操作压力下的 J_v 、 R 。

$$\ln[J_v(1-R)/R] = \ln(DK/\delta) + J_v/k \quad (1)$$

根据式 (1) 拟合 $\ln[J_v(1-R)/R]$ 与 J_v 的线性方程, 斜率为 $1/k$, 截距为 $\ln(DK/\delta)$; δ 为膜厚度 (cm); DK/δ 用于表征膜传质性能 (cm/s)。根据线性方程斜率计算 k , 通过式 (2) 计算 k 与溶质初始质量浓度 C_0 的相关性, 其中 a 为相关系数, n 为幂值。

$$k = aC_0^n \quad (2)$$

根据单体成分传质数学模型中 k 与 C_0 的相关性, 进行丹参-枳实复方溶液纳滤分离, 采用纯化水稀释分别稀释 1.25、2.5、5.0 倍, 调节溶液 pH 值为 5.40, 将复方溶液供试品溶液置于纳滤储液罐中收集系列浓度相应条件下的 J_v 、 R , 根据式 (1) 计算 k , 根据式 (2) 拟合 k 与 C_0 的相关性, 方程回归系数大于 0.98, 说明二者相关性强, 传质数学模型成立。基于成分存在状态决定纳滤传质行为的纳滤分离理论, 通过复方溶液中溶质 k 值, 计算单体溶液中 C_0 , 进而对比相同溶质在复方溶液和单体溶液中质量浓度差异, 计算溶质发生复合反应的比例。

2.4 样品检测

2.4.1 辛弗林 参考文献中色谱条件^[11], 分别精密吸取辛弗林对照品溶液 0.1、0.5、1.0、2.0、5.0 mL 置于 10 mL 量瓶中, 50%甲醇水溶液稀释至刻度, 高效液相色谱仪检测, 以峰面积为纵坐标 (Y_1), 对照品质量浓度为横坐标 (X_1), 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得回归方程为 $Y_1 = 1340.2 X_1 + 26711$, $R^2 = 0.9993$, 结果表明辛弗林在 10.2~510.0 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.4.2 丹参酚酸 参考文献中色谱条件^[7], 分别精密吸取混合对照品溶液 0.1、0.2、0.4、0.6、1.0 mL 置于 1 mL 棕色量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 高效液相色谱仪检测, 以峰面积为纵坐标 (Y), 对照品质量浓度为横坐标 (X), 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得回归方程: 原儿茶醛 $Y = 1068.8 X + 641.53$, $R^2 = 0.9991$; 迷迭香酸 $Y = 6248.2 X - 8873.7$, $R^2 = 0.9994$; 丹酚酸 B $Y = 3363.1 X - 9776.9$, $R^2 = 0.9993$; 结果表明原儿茶醛在 10.2~102.0 $\mu\text{g/mL}$ 、迷迭香酸在 7.28~72.8 $\mu\text{g/mL}$ 、丹酚酸 B 在 26.0~260.0 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

精密度 RSD 为原儿茶醛 0.76%、迷迭香酸 0.85%、丹酚酸 B 1.13%；重复性 RSD 为原儿茶醛 1.12%、迷迭香酸 1.40%、丹酚酸 B 1.78%；加样回收率分别为原儿茶醛 100.75%、迷迭香酸 97.40%、丹酚酸 B 102.20%，RSD 分别为 1.82%、2.11%、2.32%；该方法精密度、重复性和加样回收率均符合要求，供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.5 操作压力与膜通量的相关性

不同成分在系列操作压力下的膜通量如图 2 所示，随着纳滤压力增加，驱动力增加，膜通量呈现出升高趋势，其中原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B、辛弗林水溶液的相关性散点图分布相对集中，计算压力 (P) 和膜通量的相关性，结果如表 1 所示，二者线性关系良好，4 种成分的线性方程回归系数 R^2 均大于 0.96。丹参-枳实复方溶液出现通量增加进而平缓的趋势，压力和膜通量的相关性方程回归系数为 0.940 6，提示在复方溶液纳滤分离时，随着压力升高，纳滤膜表面因出现浓差极化，膜通量趋于稳定。

2.6 压力对成分截留率的影响

2.6.1 单体成分 分析图 3-a 中操作压力对成分分离行为的影响，其中随着压力升高，成分均呈现出截留率轻微下降的趋势，且压力越高，此趋势越明

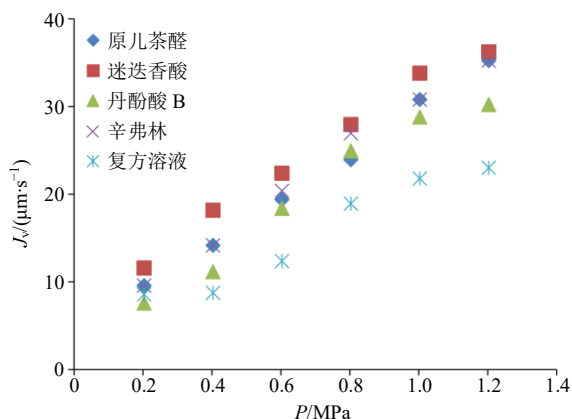


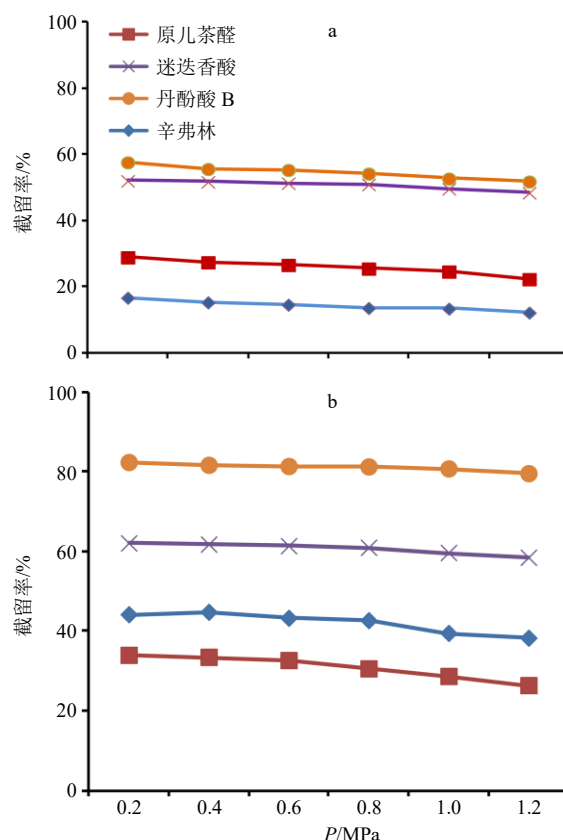
图 2 压力对纳滤膜通量的影响

Fig. 2 Effect of pressure on nanofiltration flux

表 1 压力与纳滤膜通量的线性方程

Table 1 Linear equation of pressure and nanofiltration flux

成分	线性方程	R^2
原儿茶醛	$J_v = 26.05 P + 3.94$	0.996 6
迷迭香酸	$J_v = 25.05 P + 7.47$	0.989 2
丹酚酸 B	$J_v = 24.62 P + 2.94$	0.965 7
辛弗林	$J_v = 26.33 P + 4.40$	0.993 1
丹参-枳实	$J_v = 16.80 P + 3.81$	0.940 6



a-单体溶液 b-复方溶液，图 4、6、8、10 同

a-single component solution b-complex solution, same as figures 4, 6, 8, 10

图 3 压力对成分截留率的影响

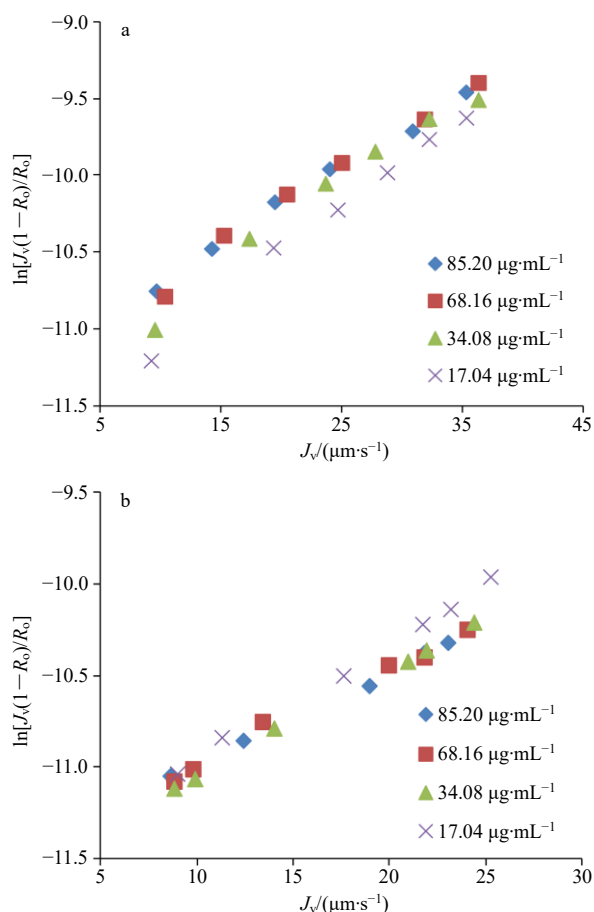
Fig. 3 Effect of pressure on component rejection

显，说明高压环境下的纳滤分离过程，出现浓差极化^[12]，致使膜表面成分浓度高于溶液环境，在道南效应和溶解-扩散效应的协同下^[13-14]，成分透过纳滤膜。此外，原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B 分离符合孔径筛分模型，而辛弗林在 pH 值为 5.4 时，多以离子态形式存在，虽相对分子质量与原儿茶醛相近，在道南效应作用下，截留率稍高于原儿茶醛。

2.6.2 丹参-枳实复方溶液 对比图 3-a 和图 3-b，相较于单体溶液，复方溶液中 4 种指标性成分截留率均明显升高，结合成分的物化性质，推测丹参、枳实提取时，发生酸碱复合反应^[15]，成分空间尺寸增加，基于纳滤孔道位阻效应，复合态形式存在的成分难以通过纳滤膜，出现截留率升高的现象。根据截留率变化可以初步判断成分存在状态变化规律，但是对于阐明存在状态比例存在局限性。

2.7 成分存在状态拟合

2.7.1 原儿茶醛 对不同质量浓度、溶液条件下的原儿茶醛的 $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 和 J_v 进行相关性拟合，结果见图 4，根据相关性散点分布图，可以看出，

图4 原儿茶醛 $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 对 J_v 的相关性Fig. 4 Correlation between $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ and J_v of protocatechuic aldehyde

$\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 和 J_v 呈现线性相关性, 对比原儿茶醛单体溶液和复方溶液, 散点分布存在差异, 说明不同溶液环境影响原儿茶醛的纳滤传质行为。进而对传质系数 k 与原儿茶醛质量浓度 C 进行幂相关拟合, 结果见图 5, 二者呈现较高的幂值相关, 回归系数均大于 0.99, 纳滤传质数学模型成立。

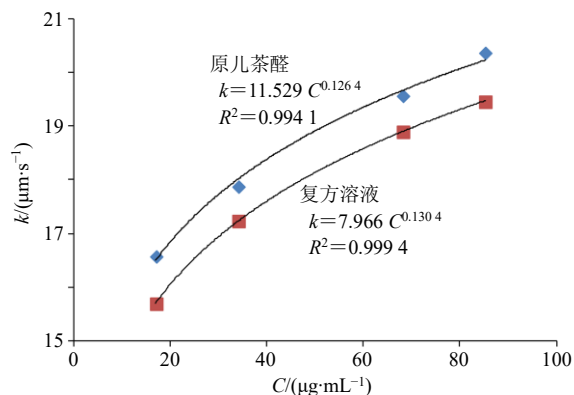


图5 原儿茶醛纳滤传质系数与质量浓度的相关性曲线

Fig. 5 Correlation curve between k and C of protocatechuic aldehyde

纳滤分离时溶质存在状态决定了纳滤传质行为, pH 值为 5.4 时, 原儿茶醛主要以分子态形式存在, 以原儿茶醛单体溶液为参照, 根据传质系数与浓度的相关性方程, 计算复方提取液中以复合态形式存在的原儿茶醛质量浓度, 结果见表 2, 随着复方提取液的逐步稀释, 溶液中以原儿茶醛存在状态相对稳定, 大部分以分子态形式存在, 丹参、枳实提取液原液中以复合态形式存在的比例为 26.17%。

表2 复方溶液中原儿茶醛复合态比例

Table 2 Composite state proportion of protocatechuic aldehyde in complex solution

质量浓度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	传质系数/($\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)		复合态比例/%
	原儿茶醛	复方溶液	
17.04	16.58	15.70	32.47
34.08	17.88	17.24	29.21
68.16	19.57	18.90	26.75
85.20	20.37	19.46	26.17

2.7.2 迷迭香酸 拟合迷迭香酸 $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 和 J_v 的相关性, 结果见图 6, $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 与 J_v 呈现线性相关性, 回归系数均大于 0.98。根据线性方程斜率计算传质系数, 进而与质量浓度进行幂相关拟合, 结果见图 7, 二者呈现良好的幂值相关, 回归系数均大于 0.99, 纳滤传质数学模型成立。

迷迭香酸解离常数为 4.10, 在 pH 值为 5.4 时, 主要以单分子形式的离子态存在, 根据迷迭香酸单体成分传质系数与质量浓度的相关性方程, 计算复方溶液中相应传质系数下的对应质量浓度, 进而计算复方提取液中迷迭香酸复合态存在的比例, 结果见表 3, 其中复方提取液中占比为 79.87%。同时, 在相同溶质质量浓度环境下, 复方提取液中传质系数同比下降, 说明迷迭香酸因酸碱复合引起的成分存在状态变化。同时, 随着复方提取液的稀释, 迷迭香酸存在状态相对稳定。

2.7.3 丹酚酸 B 拟合丹酚酸 B $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 和 J_v 的相关性, 结果见图 8, $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 与 J_v 呈现线性相关性, 回归系数均大于 0.98。进而拟合传质系数与质量浓度的相关性, 结果见图 9, 二者呈现良好的幂值相关, 回归系数均大于 0.99, 纳滤传质数学模型成立。

丹酚酸 B 解离常数为 2.77, 在 pH 5.4 时, 主要以离子态形式存在, 其中复方溶液中丹酚酸 B 截留率高于单体溶液, 提示复方提取液中存在复合反应引起成分存在状态变化, 根据丹酚酸 B 单体成分传

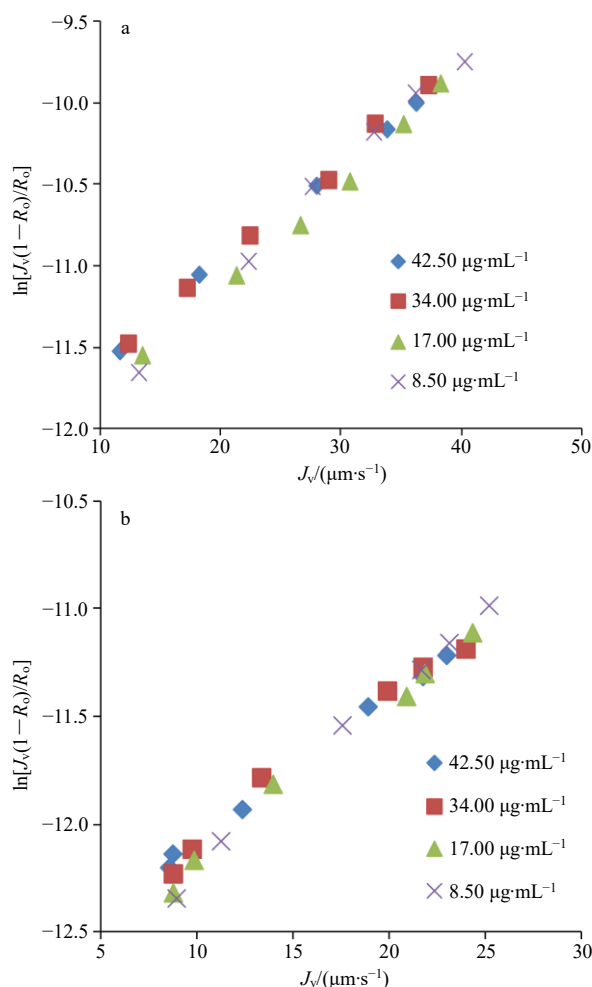


图 6 迷迭香酸 $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 对 J_v 的相关性

Fig. 6 Correlation between $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ and J_v of rosmarinic acid

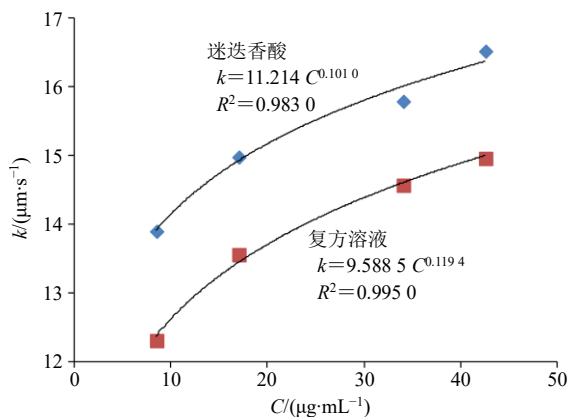


图 7 迷迭香酸纳滤传质系数与质量浓度的相关性曲线

Fig. 7 Correlation curve between k and C_0 of rosmarinic acid

质系数与浓度的相关性方程, 计算复方溶液中相应传质系数下的发生复合反应的丹酚酸 B 质量浓度, 结果见表 4, 复方提取液中占比为 89.15%。结合表 2、3 中数据, 丹参、枳实复方提取过程中, 酚酸和

表 3 复方溶液中迷迭香酸复合态比例

Table 3 Composite state proportion of rosmarinic acid in complex solution

质量浓度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	传质系数/($\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)		复合态比例/%
	迷迭香酸	复方溶液	
8.50	13.91	12.32	76.71
17.00	14.99	13.57	76.50
34.00	15.80	14.58	79.22
42.50	16.53	14.97	79.87

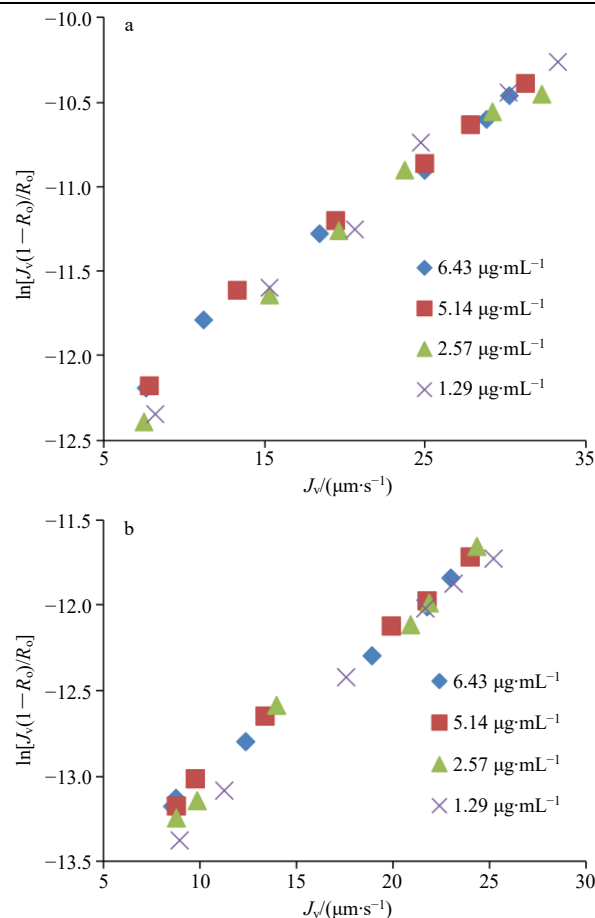


图 8 丹酚酸 B $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 对 J_v 的相关性

Fig. 8 Correlation between $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ and J_v of salvianolic acid B

生物碱之间存在复合反应, 其中反应发生的程度为丹酚酸 B>迷迭香酸>原儿茶醛, 其中丹酚酸 B 和迷迭香酸主要以复合态形式存在与复方提取液中, 而原儿茶醛主要以分子态形式存在。

2.7.4 辛弗林 从图 10 可知, $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 与 J_v 呈现线性正相关, 拟合传质系数与辛弗林浓度的相关性, 结果见图 11, 在单体溶液和提取液中均呈幂值相关, 且回归系数大于 0.98, 纳滤传质模型成立。辛弗林解离常数在 8.57 左右, 在 pH 值为 5.4 溶液

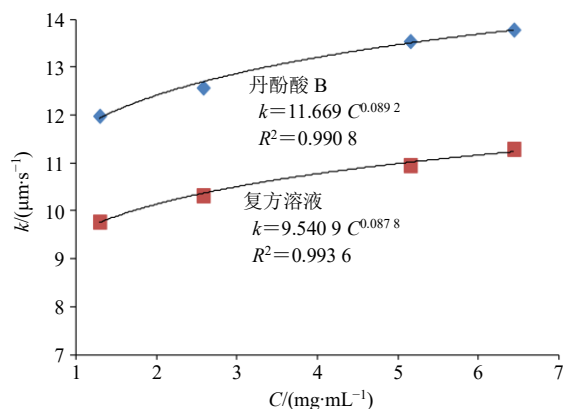


图9 丹酚酸B纳滤传质系数与质量浓度的相关性曲线

Fig. 9 Correlation curve between k and C of salvianolic acid B

表4 复方溶液中丹酚酸B复合态比例

Table 4 Composite state proportion of salvianolic acid B in complex solution

质量浓度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	传质系数/($\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)		复合态比例/%
	丹酚酸B	复方溶液	
1.28	11.99	9.78	89.26
2.57	12.58	10.33	90.08
5.14	13.55	10.96	90.37
6.43	13.79	11.30	89.15

环境下,主要以离子态形式存在,经过拟合计算辛弗林存在状态(表5),复方提取液中辛弗林以复合态形式存在,其传质系数较单体溶液明显下降。

综合对比表2~5,经过丹参、枳实配伍提取,结合成分存在状态与传质系数的相关性,复方提取液中生物碱主要与迷迭香酸、丹酚酸B发生复合反应。相较于单体成分,复方提取液中原儿茶醛截留率升高5%左右,但仍有26.17%的原儿茶醛与枳实中生物碱发生复合反应,改变其纳滤传质行为。

3 讨论

成分存在状态决定了物化性质,影响中药制药过程中的成分传递规律和制剂质量均一性。中药复杂溶液体系,成分间作用行为复杂,难以借助检测手段予以表征,目前采用核磁共振、红外扫描、X衍射技术需要改变成分所在溶液环境,或采取固体状态进行分析,仅能对可能存在的分子间作用行为进行定性评估,难以定量评价。本实验研究丹参-枳实复方,是基于丹参中水溶性酚酸类成分呈现出分子量、解离常数呈现梯度差异,在考察酸碱复合反应对纳滤分离的影响时,枳实中代表性生物碱辛弗林与丹参酚酸类成分发生酸碱复合反应,引起成分存在状态改变和分离行为变化,但分离机制不清

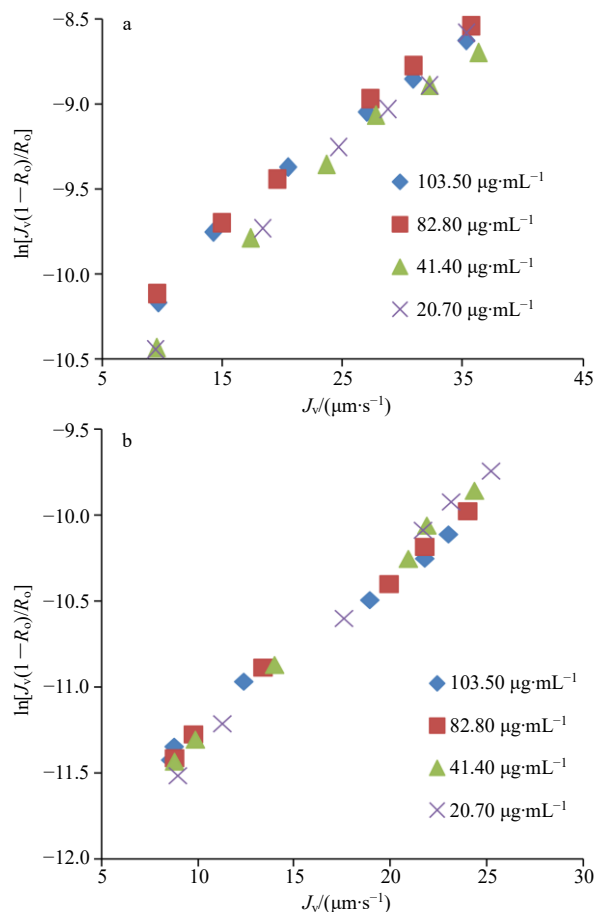
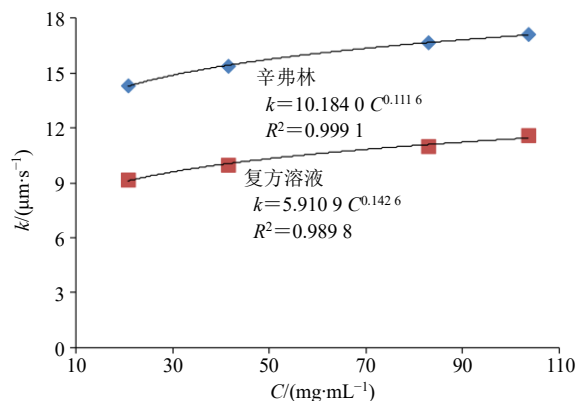
图10 辛弗林 $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 对 J_v 的相关性Fig. 10 Correlation between $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ and J_v of synephrine

图11 辛弗林纳滤传质系数与质量浓度的相关性曲线

Fig. 11 Correlation curve between k and C of synephrine

晰,因此探索复杂溶液体系中成分存在状态定量计算方法。

基于纳滤传质数学模型中成分状态与传质行为的相关性,在相同质量浓度、pH值质量条件下,选择单体成分为参照,拟合浓度与传质系数的幂值方程,构建复方溶液中成分状态解析模式。丹参-枳实复方溶液中以复合态形式存在的比例为原儿茶醛

表5 复方溶液中辛弗林复合态比例

Table 5 Composite state proportion of synephrine in complex solution

质量浓度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	传质系数/($\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)		复合态比例/%
	辛弗林	复方溶液	
20.70	14.31	9.16	98.13
41.40	15.38	9.97	98.00
82.80	16.67	10.99	97.61
103.50	17.12	11.59	96.92

26.17%，迷迭香酸 79.87%，丹酚酸 B 89.15%，辛弗林 96.92%，成分的纳滤分离效果是多种存在状态协同的体现，其中迷迭香酸、丹酚酸 B、辛弗林主要以复合态形式分离，而原儿茶醛主要以分子态形式分离。中药复方配伍衍生出多成分、多状态共存的复杂溶液环境，如枳实理中汤加丹参饮，方中除了丹参、枳实外还包括干姜、炙甘草、砂仁等中药，存在酸碱复合反应、皂苷-挥发油缔合反应等，通过微滤预处理降低不溶性微粒引起的膜组件污染，保障膜通量，理论上适用于复杂溶液中成分存在状态解析。

中药成分结构多样，分子量分布广泛，而所构建的复方溶液中成分状态解析模式是基于水溶液环境，同时纳滤膜截留相对分子质量在 100~1000，针对有机溶液环境，以及相对分子质量超出纳滤分离范围的中药成分存在状态解析应用中存在局限性。因此，围绕有机溶液环境下的纳滤分离机制，超滤传质行为与溶质浓度的相关性研究拓展成分状态解析模式应用范围的关键^[16-18]。基于传质数学模型研究中药复方中成分存在状态，进而阐明纳滤分离机制，对于指导制药过程中的成分精制分离、提升纳滤技术的适用性提供了技术支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 王永洁, 陈桢, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的红花颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4123-4130.

[2] 彭国平. 中药制药化学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 233-242.

[3] Mai N N S, Otsuka Y, Goto S, *et al.* Effects of polymer molecular weight on curcumin amorphous solid dispersion; at-line monitoring system based on attenuated total reflectance mid-infrared and near-infrared spectroscopy [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 61:

102278.

[4] Kwon B, Mandal T, Elkins M R, *et al.* Cholesterol interaction with the trimeric HIV fusion protein gp41 in lipid bilayers investigated by solid-state NMR spectroscopy and molecular dynamics simulations [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(16): 4705-4721.

[5] 李存玉, 牛学玉, 刘桓姪, 等. 多指标评价有机相中纳滤分离丹酚酸 B 的适用性 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1328-1333.

[6] Li C Y, Ma Y, Gu J M, *et al.* A green separation mode of synephrine from *Citrus aurantium* L. (Rutaceae) by nanofiltration technology [J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(12): 4014-4020.

[7] 李存玉, 吴鑫, 顾佳美, 等. 丹参中酚酸类成分相对分子质量大小与纳滤传质系数的相关性 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1453-1458.

[8] 李存玉, 邹雨岑, 马莉, 等. 超声辅助膜组合技术探索绞股蓝总皂苷部位的分离机制与精制模式 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 91-98.

[9] 李存玉, 马赞, 刘莉成, 等. 紫苏叶中咖啡酸存在状态与其纳滤传质过程的相关性 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 3986-3991.

[10] Li C Y, Ma Y, Li H Y, *et al.* Exploring the nanofiltration mass transfer characteristic and concentrate process of procyanidins from grape juice [J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(5): 1884-1890.

[11] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 258.

[12] Shang W T, Li X Y, Liu W J, *et al.* Effective suppression of concentration polarization by nanofiltration membrane surface pattern manipulation: Numerical modeling based on LIF visualization [J]. *J Membr Sci*, 2021, 622: 119021.

[13] Léniz-Pizarro F, Liu C Q, Colburn A, *et al.* Positively charged nanofiltration membrane synthesis, transport models, and lanthanides separation [J]. *J Membr Sci*, 2021, 620: 118973.

[14] 李存玉, 刘莉成, 金立阳, 等. 基于道南效应和溶解-扩散效应分析低浓度乙醇中绿原酸的纳滤分离规律 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(14): 2670-2675.

[15] 吴鑫, 左雯雯, 金立阳, 等. 没食子酸-生物碱配伍存在状态的分析 [J]. 中成药, 2020, 42(6): 1416-1420.

[16] Xu Y Q, Yu S Y, Peng G B, *et al.* Novel crosslinked brominated polyphenylene oxide composite nanofiltration membranes with organic solvent permeability and swelling property [J]. *J Membr Sci*, 2021, 620: 118784.

[17] 李存玉, 伍清萍, 郑雨君, 等. 有机溶液环境下地黄中梓醇的纳滤分离机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(2): 241-245.

[18] Chau J, Sirkar K K. Organic solvent mixture separation during reverse osmosis and nanofiltration by a perfluorodioxole copolymer membrane [J]. *J Membr Sci*, 2021, 618: 118663.

[责任编辑 郑礼胜]