

临界渗透压结合亚临界通量操作对四季抗病毒合剂膜浓缩过程的影响

刘文豪¹, 赵鑫¹, 陈亚¹, 崔春利^{1*}, 刘红波^{2,3}, 陈美佳¹, 王奕婷¹

1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西中医药大学/陕西中药资源产业化省部共建协同创新中心, 陕西 咸阳 712000

3. 秦药特色资源研究与开发国家重点实验室(培育)/陕西中药产业研究院, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 以四季抗病毒合剂为研究对象, 探究临界渗透压结合亚临界通量操作对四季抗病毒合剂反渗透膜浓缩过程的影响。**方法** 采用冰点渗透压测定仪测定四季抗病毒合剂反渗透膜过程的临界渗透压, 并检测其膜通量及有效成分含量变化。采用压力阶梯法测定四季抗病毒合剂反渗透膜过程临界通量。将临界渗透压引入亚临界通量操作进行反渗透膜浓缩, 分析不同操作方式对膜污染的影响。**结果** 四季抗病毒合剂反渗透膜过程的临界渗透压为 89.8 mOsm/kg, 当低于临界渗透压操作时, 膜污染明显下降。四季抗病毒合剂反渗透膜过程的临界通量为 15.61 L/(m²·h), 在超临界通量、临界通量、亚临界通量操作下膜通量分别衰减了 13.9%、12.3%、6.1%。在亚临界通量操作时膜阻力增长最为缓慢。将临界渗透压结合亚临界通量操作可有效降低膜污染, 提高膜浓缩效率。**结论** 临界渗透压结合亚临界通量操作可改善四季抗病毒合剂反渗透膜浓缩过程, 降低膜污染程度, 为中药膜技术的高效应用提供了参考借鉴。

关键词: 临界渗透压; 亚临界通量; 反渗透; 中药水提液; 膜污染; 绿原酸; 甘草苷; 橙皮苷; 连翘苷

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)04-1184-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.04.007

Effect of critical osmotic pressure combined with subcritical flux operation on membrane concentration process of Four-season Antiviral Mixture

LIU Wenhao¹, ZHAO Xin¹, CHEN Ya¹, CUI Chunli¹, LIU Hongbo^{2,3}, CHEN Meijia¹, WANG Yiting¹

1. School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Provincial-Ministerial Collaborative Innovation Center of Shaanxi Traditional Chinese Medicine Resource Industrialization, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

3. State Key Laboratory of Qin Medicine Characteristic Resource Research and Development (Cultivation)/Shaanxi Institute of Traditional Chinese Medicine Industry Research, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective The effect of critical osmotic pressure combined with subcritical flux operation on the reverse osmosis membrane concentration process of Four-season Antiviral Mixture (四季抗病毒合剂) was investigated. **Methods** The critical osmotic pressure of the reverse osmosis membrane process of Four-season Antiviral Mixture was determined by freezing osmolality tester, and the changes of the membrane flux and the content of active ingredients were detected. The pressure step method was used to determine the critical flux of the reverse osmosis membrane process of Four-season Antiviral Mixture. The critical osmotic pressure was introduced into the subcritical flux operation for reverse osmosis membrane concentration, and the effects of different operation methods on membrane contamination were analysed. **Results** The critical osmotic pressure of Four-season Antiviral Mixture reverse osmosis membrane process was 89.8 mOsm/kg, and the membrane contamination decreased significantly when operated below the critical osmotic pressure. The critical flux of the Four-season Antiviral Mixture reverse osmosis membrane process was 15.61 L/m²·h, and the membrane flux decayed by 13.9%, 12.3%, and 6.1% under supercritical flux, critical flux, and subcritical flux operations, respectively. Membrane resistance grew the most slowly during subcritical flux operation. Combining critical osmotic pressure with

收稿日期: 2024-10-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(81803744); 陕西省科技厅重点研发计划一般项目(2023-YBSF-376); 陕西省中医药管理局中药制药工程重点学科资助项目

作者简介: 刘文豪(2002—), 男, 陕西省合阳县人, 硕士研究生, 主要从事中药药剂研究。Tel: 18992316476 E-mail: 1308751289@qq.com

*通信作者: 崔春利(1977—), 男, 硕士, 高级实验师, 从事中药制药新工艺与新技术研究。Tel: 13571058939 E-mail: ccl906@163.com

subcritical flux operation can effectively reduce membrane contamination and improve membrane concentration efficiency.

Conclusion The combination of critical osmotic pressure and subcritical flux operation has been demonstrated to enhance the reverse osmosis membrane concentration process, thereby reducing the degree of membrane contamination of Four-season Antiviral Mixture, which provides a valuable reference point for the efficient application of traditional Chinese medicine membrane technology.

Key words: critical osmotic pressure; subcritical flux; reverse osmosis; aqueous extract of traditional Chinese medicine; membrane contamination; chlorogenic acid; glycyrrhizin; hesperidin; phillyrine

相较于蒸发浓缩及醇沉工艺,膜分离技术展现出许多优势,例如操作过程无相变现象、所需操作温度较低、无需消耗大量的有机溶媒尤其是乙醇,这使得膜分离技术在资源利用和环境保护方面具备显著的节约效益。然而,膜污染问题在一定程度上制约了膜浓缩的效率,成为该技术推广与应用过程中亟待解决的挑战。Field 等^[1]首次提出了“临界通量”的概念,即当操作通量低于此值时,通量稳定,系统运行平稳;而高于此值时,膜污染迅速出现。随后,Howell^[2]进行了广泛的实验验证,结果证实“亚临界通量”操作理念的确存在。在亚临界通量下,膜通量长时间稳定且无严重膜污染,保障了膜的使用寿命与性能,为实际应用提供支持。在膜设备运行中,无膜污染状态对应的通量定义为“临界通量”,此概念综合了表面化学、流体力学、质量传输和过滤理论的概念,作为重要的膜过程优化指标^[3-4]对膜技术应用和优化意义重大。实际应用中,应准确确定临界通量。常见方法是将压力-通量曲线开始偏离线性的通量点定义为临界通量;也可将出现不可逆污染的渗透通量作为临界通量;此外,还能利用压降递增法、水流速递增法以及时间延迟法等确定临界通量^[5]。张刘红^[6]基于临界通量研究,提出了“临界渗透压(critical osmotic pressure, COP)”概念。即药液渗透压低于临界值时,膜污染较轻,阻力增长慢,系统运行稳定;超过临界值,药液浓度增大,膜污染严重,膜通量甚至降至 0,膜分离无法进行。通过改变反渗透过程中压力、温度、溶液浓度等参数研究渗透压对 COP 的影响,为优化膜分离提供理论依据。

四季抗病毒合剂(国药准字 20027669)收载于国家药品标准,主要用于预防和治疗病毒性感染^[7]。其药理作用包括抗病毒、免疫调节和清热解毒。一方面,它能够抑制病毒复制和传播,减少对机体的侵害;另一方面,通过增强免疫功能,提高机体对病毒的抵抗力。此外,该药还具有清热解毒的功效,有助于缓解因病毒感染引起的发热等症状。目前,四季抗病毒合剂主要用于治疗上呼吸道感染、流感

等病毒性疾病,还治疗了众多病毒性疾病的患者,如流感、手足口病、乙肝等。四季抗病毒合剂制备流程主要是将鱼腥草、荆芥、薄荷等药材用水煎煮,先浓缩为清膏,随后进行醇沉操作,最后浓缩至规定剂量。

作为中药复方水提液,其组成极为复杂。目前尚未有研究将“亚临界通量”操作及“COP”结合起来应用,并且在采用亚临界通量操作时,对于浓缩终点的判定也未有相关成果报道。如果过早停止浓缩会导致效率过低;但膜浓缩时间过长又会导致膜表面出现不可逆污染。基于以上现状,本实验以四季抗病毒合剂为研究体系,将 COP 的概念引入到亚临界通量操作,旨在通过这种方式来判定中药膜浓缩终点,从而达到减小膜污染,降低膜损耗的目的,为四季抗病毒合剂的制备工艺优化提供新的思路和方法。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1260 Infinity II 型液相色谱仪,美国安捷伦公司;BSM-NFZ-01 型超/纳滤分离设备、BSM-HFMZ-01 型中空纤维膜装置,均购自上海碧欣生物设备工程有限公司;雷磁 pHs-3C 型 pH 计、雷磁 DDS-307A 型电导率仪,均购自上海仪电科学仪器股份有限公司;Brookfield DV-I Prime 型粘度计,美国博勒飞公司;WGZ-3P 型浊度计,上海昕瑞仪器仪表有限公司;101 型电热鼓风干燥箱、HH-2A 型电热恒温水浴锅,北京科伟永鑫实验仪器设备厂;KQ-400KDE 型高功率数控超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司;YZN50 型超高速真空低温(浓缩)抽出机,北京东华原医疗设备有限责任公司;CP4102 型电子天平,奥豪斯仪器有限公司;AP224W 型电子天平,岛津菲律宾工厂;BT25S 型电子天平,北京赛多利斯仪器系统有限公司;朗极 S-RO/1812 反渗透膜、H-UF30/5 中空纤维膜(PVDF 材料,膜面积为 0.3 m²),均购自上海朗极膜分离设备工程有限公司;GQ-76 型管式分离机,上海市离心机械研究所有限公司。

1.2 药材

鱼腥草、桔梗、桑叶、连翘、荆芥、薄荷、紫苏叶、苦杏仁、芦根、菊花、甘草 11 味中药饮片，批号分别为 230201、220901、230201、221201、230301、230301、221201、230301、210101、221201、221201，均购自陕西康超康健药业有限公司，经陕西中医药大学中化教研室王薇教授鉴定，鱼腥草为三白草科蕺菜属植物蕺菜 *Houttuynia cordata* Thunb. 的干燥地上部分，桔梗为桔梗科桔梗属植物桔梗 *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC. 的干燥根，桑叶为桑科桑属植物桑 *Morus alba* L. 的干燥叶，薄荷为唇形科薄荷属植物薄荷 *Mentha haplocalyx* Briq. 的干燥地上部分，连翘为木犀科连翘属植物连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl. 的干燥果实，荆芥为唇形科荆芥属植物荆芥 *Schizonepeta tenuifolia* Briq. 的干燥地上部分，紫苏叶为唇形科紫苏属植物紫苏 *Perilla frutescens* (L.) Britt. 的干燥叶，苦杏仁为蔷薇科李属植物杏 *Prunus armeniaca* L. 的干燥成熟种子，芦根为禾本科芦苇属植物芦苇 *Phragmites communis* Trin. 的干燥根茎，菊花为菊科菊属植物菊 *Chrysanthemum morifolium* Ramat. 的干燥头状花序，甘草为豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎，所有药材均符合《中国药典》2020 年版一部规定。

1.3 试药

对照品绿原酸（批号 110753-202018，质量分数 96.1%）、橙皮苷（批号 110721-201316，质量分数

95.3%）均购自中国食品药品检定研究院；对照品甘草苷（批号 P25J7F18328，质量分数 $\geq 98.0\%$ ）、连翘苷（批号 Z27A9X59731，质量分数 $\geq 98.0\%$ ）均购自上海源叶生物科技有限公司；实验用水为娃哈哈纯净水；甲醇和乙腈为色谱纯，购自安徽天地高纯溶剂有限公司；NaCl、NaOH、磷酸等试剂为分析纯，均购自天津市天力化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 初始药液的制备

以四季抗病毒合剂 5 倍处方量（总投药量为 4.850 kg），按四季抗病毒合剂原生产工艺（工艺保密）进行提取，合并提取液，并采用管式分离机以 20 000 r/min 进行高速离心处理提取液。使用 BSM-HFMZ-01 中空纤维膜装置，在温度为 25 ℃，控制压力 0.15 MPa（1.5 bar），以 H-UF30/5 型超滤膜元件，将所有离心液进行超滤纯化处理，得到超滤液，作为初始药液^[8]。

2.2 反渗透膜性能测定

将反渗透膜安装好后，用纯净水冲洗 15 min，先测定自来水通量，收集渗透水；随后测定盐水（0.2% NaCl 溶液）通量，并收集渗透淡水检测膜性能参数（包括通量及除盐率），测定结果见表 1。

测定完成后反复冲洗至恢复初始通量。按公式（1）计算除盐率。最终测定该反渗透膜的除盐率为 98.22%（ $>98\%$ ），性能符合要求^[9]。

除盐率 = (反渗透处理进水中含盐量 - 反渗透处理出水中含盐量) / 反渗透处理进水中含盐量 (1)

表 1 反渗透膜性能参数

Table 1 Performance parameters of reverse osmosis membranes

样品	溶解性总固体/(mg·L ⁻¹)		电导率/(μS·cm ⁻¹)		盐度/PSU		通量/ (L·m ⁻² ·h ⁻¹)	除盐率/ %
	过膜前截留液	过膜后截留液	过膜前截留液	过膜后截留液	过膜前截留液	过膜后截留液		
自来水	12.1	21.0	24.2	42.0	15.5	26.9	39.6	—
盐水	12.5	42.4	25.1	84.7	16.1	54.2	28.3	98.22

2.3 反渗透过程中 COP 的测定及分析

2.3.1 COP 的测定 将反渗透装置进膜压力设定为 0.45 MPa（4.5 bar），药液置于 25 ℃ 恒温槽中，流量调整至 580 L/h。以 15 L 药液进行反渗透浓缩操作，连续浓缩 3 h，在此过程中，每隔 10 min 取截留液 50 mL，保存待用。随后使用冰点渗透压测定仪对截留液渗透压（ π ）进行测定，每个样品平行测定 3 次，取均值。按照公式（2）计算膜通量衰减率（Y），结果见表 2。

$Y = (\text{干净膜清水通量} - \text{膜过程通量}) / \text{干净膜清水通量}$

(2)

反渗透过程中 π 与 Y 的关系通过作图，得出其回归方程为 $Y = 0.4211\pi + 57.9289$ ， $r = 0.9656$ ，所以 Y 随 π 值增加而增加，具有正相关性。随着溶液不断凝缩，液体的浓度增加，浓差极化现象越来越明显，导致膜通量降低，相应地，Y 逐渐上升。

在反渗透浓缩过程中运用 COP 时，采用低于 COP 的操作将更有效地提升浓缩效率。表 2 中测定结果表明，随着反渗透时间的推移，药液 π 值逐渐增大，但增大到 150 min 后波动幅度变小，基本趋

于稳定, 则该时间点对应的 π 值 (89.8 mOsm/kg) 可被认定为 COP^[5] (图 1)。

表 2 截留液 π 测定与 Y 计算结果
Table 2 π determination and Y calculation results of retained liquid

t/min	$\pi/(\text{mOsm}\cdot\text{kg}^{-1})$	$Y/\%$	t/min	$\pi/(\text{mOsm}\cdot\text{kg}^{-1})$	$Y/\%$
10	70.1	85.87	100	79.2	90.60
20	72.0	88.17	110	82.6	91.30
30	71.6	89.45	120	82.1	92.88
40	72.0	89.26	130	84.0	94.37
50	74.4	89.37	140	87.6	94.92
60	74.9	90.04	150	89.8	95.40
70	75.6	90.04	160	89.8	95.74
80	77.8	90.14	170	90.2	96.09
90	79.2	90.43	180	89.9	96.29

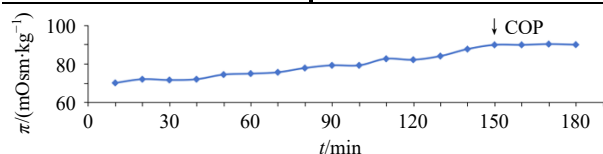


图 1 COP 示意图

Fig. 1 Schematic diagram of COP

2.3.2 π 与药液其他理化参数的相关性研究 量取 100 mL 反渗透截留液, 使用 pH 计测定药液的 pH 值; 量取 50 mL 反渗透截留液加入黏度计中测定其黏度; 将反渗透截留液加入浊度计玻璃瓶中, 测定药液的浊度; 量取约 0.5 mL 反渗透截留液放入电导率测试管中测定电导率; 先将蒸发皿放入烘箱中 105 °C 干燥 2 h, 冷却后精密称定其质量, 随后精密量取 25 mL 截留液置于蒸发皿中水浴蒸发, 随后放入烘箱中 105 °C 干燥 2 h, 随后计算药液的固含物。以线性回归分析方法考察药液 π 与其他 5 种理化参数的相关性^[10-11], 结果见表 3。可以看出, 液体药物的 π 与电导率具有良好的线性关系 ($r=0.9804$)。溶质粒子数量是影响溶液 π 的关键因素; 由于 pH 值只与溶液中 H^+ 浓度有关, 但 H^+ 浓度并不是影响 π 的重要因素; 流体的黏度取决于溶液的特性和温度, 与 π 几乎没有关系; 浊度可被视为水样中不溶性悬浮物对光线透过的阻碍程度; 故 π 与 pH 值、黏度、浊度之间的线性关系相对较弱。离子解离度直接反映了溶液中离子的释放程度, 与电导率密切相关; 固含物的浓度主要表征药液中的固体含量, 与 π 关系也不密切^[12]。

2.3.3 反渗透膜过程通量与各理化参数的相关性研究 通过反渗透试验发现, 反渗透系统运行时间

表 3 反渗透过程中 π 与其他 5 种理化参数的线性回归分析结果

Table 3 Linear analysis of π and various physical and chemical parameters in reverse osmosis process

理化参数	回归方程	r
π -pH 值	$\pi=0.0073X+4.0481$	0.8638
π -黏度	$\pi=-0.0023X+1.9903$	0.2054
π -浊度	$\pi=8.5916X-562.01$	0.7601
π -电导率	$\pi=0.0238X+0.958$	0.9804
π -固含物	$\pi=0.01665X-0.1797$	0.6245

越久, 膜通量降低越多 (图 2)。经过分析, 发现主要有 2 个影响因素: 其一是操作条件, 其二是药液体系性质。当操作过程稳定时, 药液自身的性质则是影响膜通量的主要因素。为进一步探究二者关系, 运用 IBM SPSS Statistics 27.0.1 软件对不同时间段药液的理化性质与膜通量进行相关性分析, 结果如表 4 所示。相关性分析结果 (表 4) 显示, 在膜过程中, 电导率和 π 分别对膜通量产生了显著性负面影响 ($P<0.01$), 表明 π 增大时, 膜通量会相应减小。“2.3.2” 项研究结果表明, 在一定范围内, 电导率和 π 之间存在显著相关性 ($r=0.9804$)。因此, 在进行反渗透膜过程时, 只需检查电导率和 π 其中的任一指标, 就能对整体情况做出有效判断^[6]。

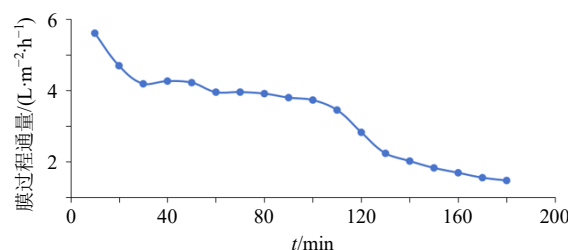


图 2 反渗透膜过程通量变化

Fig. 2 Flux change of reverse osmosis membrane process

2.3.4 不同膜过程阻力计算 实验中分别设置 $<\text{COP}$ 、 COP 、 $>\text{COP}$ 3 个点位, 探究膜系统分别处在这 3 个点位时的膜阻力分布情况, 既能比较 COP 前后反渗透系统的运行状况, 又能反应出 COP 对反渗透过程的意义, 为全面理解和优化反渗透过程提供关键依据。在反渗透滤过过程中, 膜的阻力、溶质在膜上的吸附、滤饼层的堆积以及浓差极化等因素都可能发挥作用。已知渗透膜通量 (J) 的表达, 参见公式 (3)。

$$J=P/(R_m+R_g+R_c+R_a)\mu \quad (3)$$

P 为跨膜压差, μ 为渗透液黏度, R_m 为膜自身阻力, R_g 为滤饼阻力, R_c 为浓差极化阻力, R_a 为吸附阻力

表 4 膜过程通量及理化参数相关性分析结果

Table 4 Correlation of membrane process flux and physicochemical parameters

参数	pH 值		黏度		浊度		电导率		固含物		π		膜过程通量	
	皮尔逊相关性 (双尾)	显著性	皮尔逊相关性 (双尾)	显著性	皮尔逊相关性 (双尾)	显著性	皮尔逊相关性 (双尾)	显著性	皮尔逊相关性 (双尾)	显著性	皮尔逊相关性 (双尾)	显著性	皮尔逊相关性 (双尾)	显著性
pH 值	1.000	—	-0.233	0.351	0.534*	0.023	0.876**	0	0.670**	0.002	0.864**	0	-0.891**	0
黏度	-0.233	0.351	1.000	—	-0.276	0.267	-0.263	0.292	-0.210	0.403	-0.205	0.414	0.199	0.429
浊度	0.534*	0.023	-0.276	0.267	1.000	—	0.737**	0	0.599**	0.009	0.760**	0	-0.710**	0.001
电导率	0.876**	0	-0.263	0.292	0.737**	0	1.000	—	0.702**	0.001	0.980**	0	-0.976**	0
固含物	0.670**	0.002	-0.210	0.403	0.599**	0.009	0.702**	0.001	1.000	—	0.626**	0.005	-0.688**	0.002
π	0.864**	0	-0.205	0.414	0.760**	0	0.980**	0	0.626**	0.005	1.000	—	-0.966**	0
膜过程通量	-0.891**	0	0.199	0.429	-0.710**	0.001	-0.976**	0	-0.688**	0.002	-0.966**	0	1.000	—

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 表示在 0.05、0.01 水平 (双尾), 相关性显著。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ means at levels of 0.05 and 0.01 (two tails), and the correlation is significant.

根据公式 (4), 计算 R_m 。

$$R_m = \Delta P / \mu J_{mem} \quad (4)$$

J_{mem} 为纯水通量

首先测量初始药液膜通量, 然后根据公式 (3) 求得膜过程的总阻力, 接着以纯水代替中药液测定其渗透通量 (J_{pore}), 假设 R_c 为 0, 根据公式 (5) 计算膜滤饼的阻力 (R_g)。

$$R_g = \Delta P / \mu J_{pore} - R_m - R_a \quad (5)$$

最终, 进行纯水冲洗后, 测定纯水膜通量 (J_{irr}), 再根据公式 (6) 计算膜 R_a 。假设 R_c 和 R_g 为 0。

$$R_a = \Delta P / \mu J_{irr} - R_m \quad (6)$$

表 5 记录了药液在反渗透过程中 3 个时间点的阻力分布情况 (阻力分布 = 各阻力值/总阻力值)。其中, 阻力分布点 1 和点 3 分别对应于 140 min 和 180 min 时的情况, 而阻力分布点 2 对应于达到 COP 的时间点。随着时间的推移, 由于膜污染导致的总阻力逐渐增加, 药液的 π 也相应增加。在反渗透过程中, 4 种阻力均发生变化: R_c 随溶液浓度的增加而增加, 而 R_m 、 R_g 和 R_a 由于膜表面溶液向溶液体扩散而略有下降, 但波动不明显。在阻力的变化中, R_c 的增加最为明显, 说明浓差极化是膜污染的主要导火索。当药液通过反渗透膜时, 溶解在溶剂中的溶质部分或全部停留在膜表面形成附面层, 在膜表

面浓度逐渐增加的情况下, 膜表面溶质浓度最终超过原液浓度, 导致溶质从膜表面扩散。当浓度发生极化时, 浓度差加剧, 导致膜通量降低。由此可见, 当溶液浓度未达到 COP 时, 进行浓缩处理有助于减少膜的污染, 延长膜的使用寿命, 缩短清洗周期, 提升浓缩效率, 并节约成本^[13]。

2.4 反渗透过程中药液有效成分的定量测定

2.4.1 对照品溶液的制备 精密称取绿原酸、甘草苷、橙皮苷、连翘苷对照品适量, 分别放置于不同量瓶中, 加甲醇制成含绿原酸 17.28 $\mu\text{g/mL}$ 、甘草苷 164.00 $\mu\text{g/mL}$ 、橙皮苷 304.00 $\mu\text{g/mL}$ 、连翘苷 368.00 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 放于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。

2.4.2 供试品溶液的制备 精密移取不同时间截留液 5 mL, 分别置于不同的 25 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 超声处理 5 min, 使其充分混匀, 滤过, 即得供试品溶液。

2.4.3 阴性对照溶液的制备 去掉桔梗、桑叶、菊花、荆芥、薄荷、紫苏叶, 其余药材按照工艺煎煮, 即得绿原酸阴性对照药液; 去掉甘草, 其余药材按照工艺煎煮, 即得甘草苷阴性对照药液; 去掉连翘和薄荷, 其余药材按照工艺煎煮, 即得橙皮苷阴性对照药液; 去掉连翘, 其余药材按照工艺煎煮, 即得连翘苷阴性对照药液。随后按照“2.4.2”项下方法制得 4 种阴性对照溶液。

2.4.4 测定波长的选择 参考王丽丽等^[14]以 HPLC 法采用 277 nm 检测波长同时检测四季抗病毒合剂中 17 种成分, 结合预试验, 277 nm 波长色谱峰响应灵敏度最高, 故选择将 277 nm 作为本研究 HPLC 检测波长。

2.4.5 色谱条件 高效液相色谱仪为 Agilent 1260

表 5 反渗透过程膜阻力分布

Table 5 Membrane resistance distribution in reverse osmosis process

阻力分布点	R_m/R %	R_g/R %	R_c/R %	R_a/R %
1	5.08	16.86	76.56	1.49
2	4.60	15.26	78.79	1.35
3	3.71	12.29	82.90	1.09

Infinity II 液相色谱仪; 色谱柱为 Agilent TC-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm) 柱; 流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液, 梯度洗脱: 0~15 min, 5%~10%乙腈; 15~30 min, 10%~15%乙腈; 30~43 min, 15%~19%乙腈; 43~50 min, 19%~20%乙腈; 50~60 min, 20%~22%乙腈; 60~70 min, 22%~25%乙腈; 70~80 min, 25%~45%乙腈; 80~100 min, 45%~55%乙腈; 体积流量 0.8 mL/min; 柱温 30 ℃; 检测波长 277 nm^[14]; 进样体积 10 μL。

2.4.6 专属性考察 分别取甘草苷对照品溶液和橙皮苷对照品溶液各 2.5 mL, 定容至 10 mL 量瓶中, 从中精密移取 1 mL, 再分别取绿原酸对照品溶液 1 mL 及连翘苷对照品溶液 0.1 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 制成混合对照品溶液。取混合对照品溶液、150 min 的供试品溶液和阴性对照溶液适量, 根据“2.4.5”项下色谱条件进样测定, 结果见图 3。供试品溶液色谱在与混合对照品溶液色谱相应的保留时间处有相同的色谱峰, 各色谱峰分离度良好, 且阴性样品溶液无干扰, 表明该方法专属性良好。

2.4.7 线性关系考察 取混合对照品溶液, 以甲醇逐级稀释, 配制成不同质量浓度的系列混合对照品溶液, 按照“2.4.5”项下色谱条件进样测定, 以对照品溶液的质量浓度为横坐标 (X), 对应的峰面积值为纵坐标 (Y), 进行线性回归, 得到各组分的线性回归方程分别为绿原酸 $Y=11.179X-4.7194$, $r=0.9995$, 线性范围 0.72~14.40 μg/mL; 甘草苷 $Y=23.439X+0.5203$, $r=0.9997$, 线性范围 0.21~4.10 μg/mL; 橙皮苷 $Y=12.135X+0.5039$, $r=0.9997$, 线性范围 0.38~7.60 μg/mL; 连翘苷 $Y=11.179X-0.1150$, $r=0.9995$, 线性范围 0.18~3.68 μg/mL。

2.4.8 精密度考察 精密吸取“2.4.6”项下制备的混合对照品溶液 1.5 mL, 在“2.4.5”项色谱条件下, 连续进样测定 6 次, 记录峰面积, 结果绿原酸、甘草苷、橙皮苷、连翘苷峰面积的 RSD 分别为 1.60%、2.17%、1.53%、1.49%, 表明该仪器精密度良好。

2.4.9 稳定性考察 取供试品溶液, 分别与制备后 0、3、6、12、24、48 h, 按照“2.4.5”项下色谱条件进行测定, 记录峰面积, 计算其 RSD 值。结果绿原酸、甘草苷、橙皮苷和连翘苷峰面积的 RSD 分别为 1.26%、1.32%、1.60%、2.32%, 结果表明供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.4.10 重复性考察 精密吸取 5 mL 相同的药液,

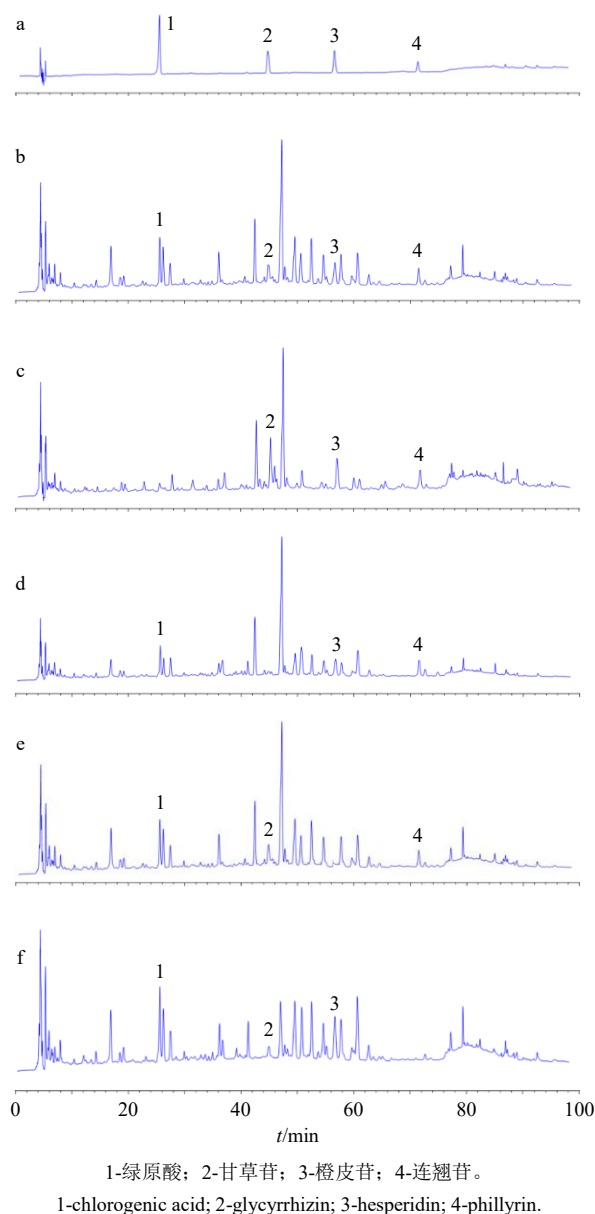


图 3 混合对照品 (a)、供试品 (b)、缺绿原酸阴性对照 (c)、缺甘草苷阴性对照 (d)、缺橙皮苷阴性对照 (e)、缺连翘苷阴性对照品 (f) 的 HPLC 图

Fig. 3 HPLC of mixed control (a), test sample (b), chlorogenic acid negative control (c), glycyrrhizin negative control (d), hesperidin negative control (e), and phillyrin glycoside negative control (f)

按照“2.4.2”项下方法制备 6 份供试品溶液, 按照“2.4.5”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 计算各成分的含量及其 RSD 值。结果绿原酸、甘草苷、橙皮苷、连翘苷的质量浓度的 RSD 分别为 1.77%、1.73%、2.80%、3.15%, 表明该实验重复性良好^[15]。

2.4.11 加样回收率考察 精密量取 6 份已测定 4 种指标成分含量的样品, 每份 2.5 mL, 置于量瓶中,

每个量瓶精密移取与样品中等量的绿原酸对照品溶液、甘草苷对照品溶液、橙皮苷对照品溶液和连翘苷对照品溶液, 摇匀后超声 5 min, 制备成供试品溶液, 按照“2.4.5”项下色谱条件进行测定, 计算得绿原酸、甘草苷、橙皮苷、连翘苷的平均加样回收率分别为 101.00%、101.00%、101.00%、102.00%, RSD 分别为 1.79%、2.11%、2.02%、1.45%, 表明该方法准确度良好。

2.4.12 反渗透过程中截留液有效成分质量浓度的变化 从图 4 中可以看出随时间延长, 有效成分含量总体呈现上升趋势, 这是因为药液中水分子透过反渗透膜, 使得药液质量浓度升高。但发现膜浓缩前连翘苷质量浓度略高于橙皮苷, 但膜浓缩后截留液中橙皮苷质量浓度却稍高于连翘苷含, 这可能是由于膜材料对二者吸附性不同造成的。

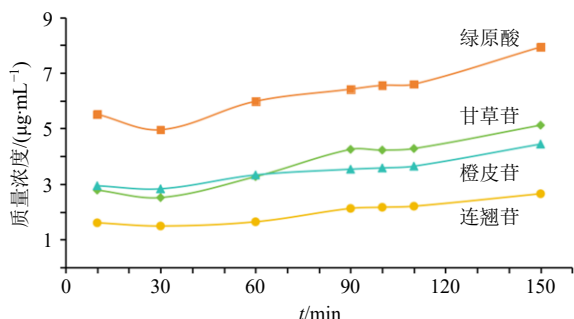


图 4 不同时间截留液中有效成分含量变化

Fig. 4 Changes in content of active ingredients in retentate at different time

2.5 反渗透过程中临界通量的测定及膜过程分析

2.5.1 临界通量的测定 采用压力阶梯法测定临界通量, 设定体积流量为 580 L/h, 每组取 6 L 初始药液, 取 11 组, 将反渗透装置进膜压力设定 0.30 MPa (3.0 bar), 保持 30 min, 随后清洗膜元件至通量恢复, 再以 0.10 MPa (1.0 bar) 为幅度逐步增大压力, 等待稳定通量后记录数据。以压力为横坐标, 通量为纵坐标绘图, 将拐点所对应的通量称为临界通量。结果见图 5。可以看出, 压力上升时, 初始阶段通量随之增加, 呈线性关系。然而, 当压力增至特定点时, 通量与压力关系偏离线性, 通量逐渐趋于稳定^[16], 形成所谓的“临界通量点”。超过此点, 微粒和高分子物质在膜表面大量沉积导致严重污染^[5]。由实验结果可知, 在上述条件下, 临界压力为 1.2 MPa (12 bar), 临界通量为 15.61 L/(m²·h)。

2.5.2 亚临界通量操作下膜系统运行状态 在膜系统运行过程中, 随着压力上升, 膜系统发生不可逆

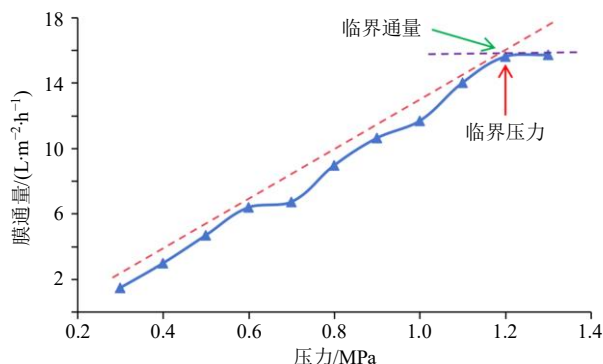


图 5 膜通量-压力变化曲线

Fig. 5 Membrane flux-pressure curve

污染。压力越大, 污染越大。基于这一实验现象, “亚临界通量操作”策略也被提出。该策略倡导在进行膜滤过时, 采用低于临界通量的方式。实践证明, 这种方式可以有效减少膜的污染, 保障膜的通量能够持久稳定。通过防止严重膜污染的发生, 不仅降低了生产成本, 还显著提高了浓缩效率^[5]。

根据“2.5.1”项中的实验结果可知, 当体积流量为 580 L/h 时, 反渗透膜系统的临界通量达到了 15.61 L/(m²·h)。为了全面了解反渗透膜系统在亚临界通量操作条件下的表现, 本研究选择了 3 个实验点进行观察, 压力分别设置为 0.9 MPa (9 bar, 亚临界通量状态)、1.2 MPa (12 bar, 临界通量状态)、1.3 MPa (13 bar, 超临界通量状态), 对应的通量分别为 11.5、16.2、16.5 L/(m²·h)。

图 6 展示了 3 个操作状态下膜通量随时间变化的情况。在超临界通量操作下, 相同时间内膜通量由 16.5 L/(m²·h)下降至 14.2 L/(m²·h), 降幅为 13.9%; 在临界通量操作下, 相同时间内膜通量由 16.2 L/(m²·h)降低到 14.4 L/(m²·h), 衰减了 12.3%; 在亚临界通量操作下, 相同时间内膜通量由 11.5 L/(m²·h)降低到 10.8 L/(m²·h), 衰减了 6.1%, 通量几乎恒定。在超临界操作状态下, 膜系统表现出更为显著的污染情况, 而在亚临界通量操作下, 膜系统仅受到轻微污染。

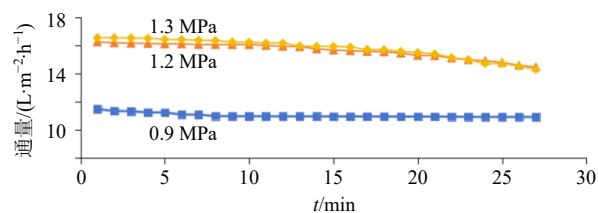


图 6 不同压力下膜渗透通量-*t* 变化曲线

Fig. 6 Membrane permeation flux curves with time under different pressures

2.5.3 膜滤过过程中阻力变化分析 图 7 为不同时间下 R_m 的变化情况,在亚临界压力操作条件下, R_m 只有微弱的波动,运行状态相对稳定^[17];当在临界压力操作下, R_m 会随着时间延长而逐渐增大,但该阻力低于超临界压力操作下的阻力数值。值得注意的是,在亚临界操作状态下, R_m 远远小于临界压力操作和超临界压力操作时的 R_m ^[18-20]。

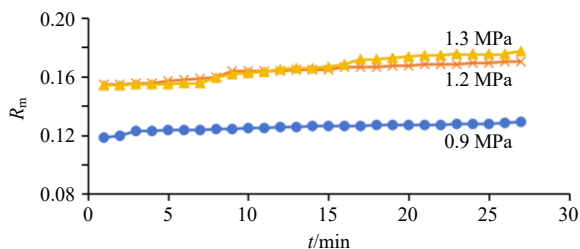


图 7 不同压力下 R_m - t 变化曲线

Fig. 7 R_m - t change curves under different pressures

根据图 8 中的膜通量-时间变化曲线分析,高压条件下,高分子物质和微粒向膜表面的传质速率加快。与亚临界通量相比,膜遭受的污染程度更严重,导致膜表面的污染物堆积更为致密,进而造成渗透通量以更快的速度下降。

2.6 COP 引入亚临界通量操作对反渗透过程膜系统的影响分析

2.6.1 膜通量及阻力分析 根据试验结果,确定了四季抗病毒合剂反渗透系统的 COP 和亚临界通量操作条件。取 4 L 药液,分别在 1.0 MPa (10 bar) 的亚临界通量和 1.3 MPa (13 bar) 的超临界通量条件下监测药液电导率来实时监控 π 的变化,当电导率稳定时停止浓缩,绘制膜通量和 R_m 的变化曲线图,结果见图 8、9。由图 8 可知,在 54 min 及以后超临界通量操作下膜通量变化较为缓慢,在 58 min 停止浓缩;而亚临界通量操作下反渗透系统稳定运行, R_m 缓慢增长,不会出现超临界压力操作下 R_m 快速增长的情况 (图 9)^[21]。

2.6.2 不同通量对浓缩效率的影响 分别取 3 L 药

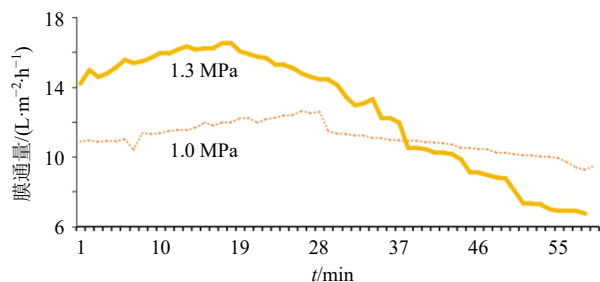


图 8 膜通量- t 变化曲线

Fig. 8 Membrane flux- t curves

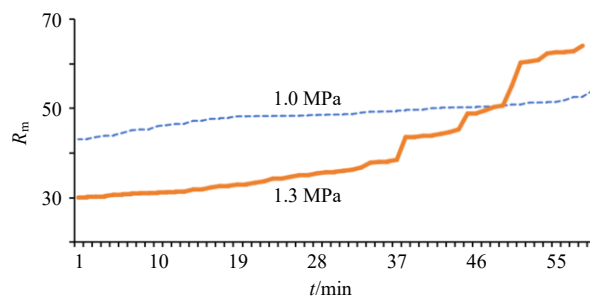


图 9 R_m - t 变化曲线

Fig. 9 R_m - t change curves

液,使用“2.6.1”项下的 2 种不同压力下的通量进行膜浓缩,测定所得药液 π ,并比较其到达 COP 所需时间 (图 10)。在亚临界通量操作下,由于膜污染较为缓慢,使得药液到达 COP 时间更短。而超临界通量操作下,在浓缩初期膜通量较大,系统污染还不是非常严重,药液 π 上升较快,但随着时间推移,膜污染加重,使得膜阻力快速增加,药液到达 COP 时间延长,同时膜清洗较为艰难且时间长,形成的滤饼层较厚,对膜本身造成不好的影响,甚至损坏膜。

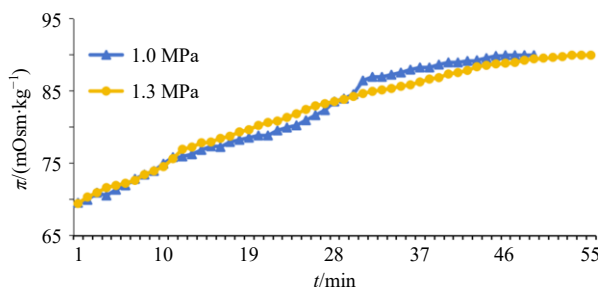


图 10 浓缩过程 π 变化曲线

Fig. 10 π change diagram of concentration process

综上所述,在亚临界通量操作模式下,将 COP 作为膜浓缩终点判定依据,不仅能够延长膜的使用寿命,还避免了因严重的膜污染造成的产品质量波动以及反复化学清洗作业,进而降低了生产成本,提高了浓缩效率。

2.6.3 反渗透过程中 π 、通量、电导率的相关性研究 将相同时间内,反渗透过程中测得的 π 、通量、电导率做图,从图 11 中可看出,在浓缩过程中, π 及电导率均随着反渗透的进行而增大,且在前期实验中已证实二者呈显著正相关。鉴于此,因 COP 是渗透终点,可通过监测药液电导率判断其是否到达 COP。而通量与之相反,在浓缩过程中不断降低,与 π 及电导率呈负相关,当 π 和电导率增长变缓,通量降低到最低,此时浓缩即可停止。此时膜的清洗较为容易,且大幅提高了浓缩效率,实现了降本增效。

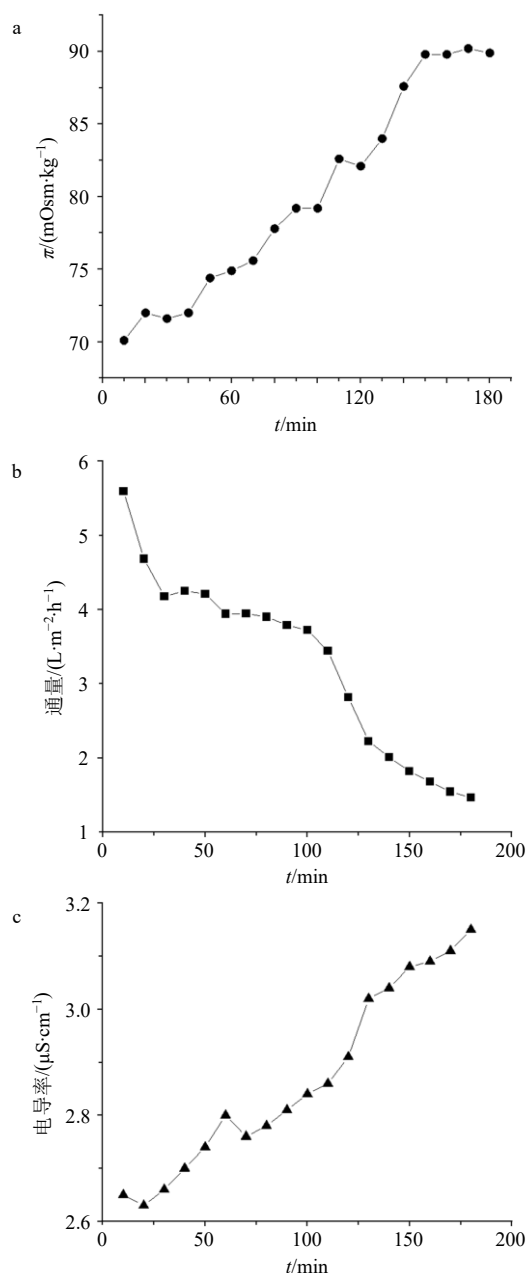


图 11 π (a)、通量 (b) 和电导率 (c) 随时间变化关系
Fig. 11 π (a), flux (b) and conductivity (c) as a function of time

3 讨论

本实验以四季抗病毒合剂为研究对象, 考察了反渗透膜浓缩过程中, π 、膜通量与膜污染的相互关系。研究发现, 在反渗透膜浓缩过程中, 当溶液达到 COP 时, 膜渗透过程难以继续进行, 故 COP 可作为判定反渗透膜浓缩终点的指标。同时, 经深入分析发现, 溶液的电导率与 π 呈显著的正相关, 因此为便于实际工业操作, 可通过测定电导率来判断反渗透膜浓缩终点。此外, 膜通量大小对膜污染程度具有重要影响。在亚临界通量操作模式下, 膜系

统的污染程度明显降低, 可保持良好的运行状态, 进而有效提高膜过程的整体效率。将 COP 与亚临界通量操作策略相结合, 一方面有利于实现对反渗透膜浓缩终点的准确判断; 另一方面可降低膜污染程度, 大幅提高膜浓缩效率^[22]。

亚临界通量操作在实际应用中展现出显著优势, 不仅可降低能耗, 还能减少清洗膜时化学试剂的消耗, 是一种兼顾环保与节能的方式。然而, 刘红波等^[5]在文献中已阐明该方式具有一定局限性。在特定情形下, 其通量较低, 无法满足工业生产需求, 导致滤过时间延长。需要注意的是, 膜性能、溶液性质和操作条件等都会对亚临界通量操作产生影响。因此, 生产中应进一步关注和研究各条件的优化策略, 力求通过最合适的操作方式来提高临界通量。此外, 张刘红^[6]探究 COP 时提出, 在膜浓缩过程中, 不仅要寻找影响因素间的平衡点, 还要兼顾浓缩效率和膜污染问题。本实验创新地将亚临界通量与 COP 联合应用于渗透膜浓缩过程, 这一措施, 改善了中药反渗透膜浓缩过程, 降低了膜污染程度, 为中药膜技术的高效应用提供了极具价值的参考与借鉴^[23-24]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Field R W, Wu D, Howell J A, *et al.* Critical flux concept for microfiltration fouling [J]. *J Membr Sci*, 1995, 100(3): 259-272.
- [2] Howell J A. Sub-critical flux operation of microfiltration [J]. *J Membr Sci*, 1995, 107(1/2): 165-171.
- [3] 孟子怡, 叶亚晗, 余浩卫, 等. 膜孔径对陶瓷膜净化生物发酵液性能的影响研究 [J]. *膜科学与技术*, 2021, 41(6): 95-102.
- [4] Defrance L, Jaffrin M Y. Comparison between filtrations at fixed transmembrane pressure and fixed permeate flux: Application to a membrane bioreactor used for wastewater treatment [J]. *J Membr Sci*, 1999, 152(2): 203-210.
- [5] 刘红波, 李博, 郭立玮. 亚临界通量操作对黄连解毒汤超滤过程的影响 [J]. *膜科学与技术*, 2013, 33(3): 81-87.
- [6] 张刘红. 中药水提液渗透压及其与反渗透动力学过程的相关性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [7] 唐君, 胡梦娟. 四季抗病毒合剂联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液治疗小儿上呼吸道感染的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(5): 608-610.
- [8] 李舒艺, 伍振峰, 岳鹏飞, 等. 中药提取液浓缩工艺和设备现状及问题分析 [J]. *世界科学技术—中医药现代*

- 化, 2016, 18(10): 1782-1787.
- [9] 李菁杨, 靖大为, 韩力伟. 反渗透膜元件的动态性能参数检测方法 [J]. 供水技术, 2011, 5(6): 22-25.
- [10] 金唐慧, 张刘红, 朱华旭, 等. 反渗透浓缩对四逆汤物料体系理化参数的影响及其相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1421-1425.
- [11] 张刘红, 钱余义, 王筱剑, 等. 中药水提液在反渗透膜过程中渗透压与电导率相关性模型的构建 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 1-4.
- [12] 金唐慧. 反渗透浓缩对中药物料体系渗透压等理化参数的影响及其膜动力学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [13] 张刘红, 钱余义, 朱华旭, 等. 果实类中药水提液在反渗透过程中的临界渗透压及膜污染状况 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(6): 581-585.
- [14] 王丽丽, 赵荣, 何悦, 等. HPLC 法同时测定四季抗病毒合剂中 17 种成分的含量 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(6): 23-29.
- [15] 张立军, 张新玥, 李鹏, 等. 基于 HPLC 指纹图谱结合一测多评法的葛花质量控制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(2): 233-242.
- [16] 王继龙, 刘晓霞, 魏舒畅, 等. 基于 BP 神经网络的纤维性根茎药材酶解提取-超滤纯化的临界通量与压力预测 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(4): 586-590, 546.
- [17] 邹家龙. SiO₂ 介孔膜和 γ -Al₂O₃ 纳滤膜处理难降解有机废水的应用基础研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2006.
- [18] Bacchin P, Aimar P, Field R. Critical and sustainable fluxes: Theory, experiments and applications [J]. *J Membr Sci*, 2006, 281(1/2): 42-69.
- [19] 杨晨, 石飞燕, 潘林梅, 等. 中药水提液真空膜蒸馏过程中膜通量衰减及清洗方法 [J]. 中成药, 2016, 38(8): 1722-1726.
- [20] 刘明言, 余根, 王红. 中药提取液浓缩新工艺和新技术进展 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(3): 184-187.
- [21] 潘林梅, 李博, 郭立玮, 等. 基于膜及其集成过程的中药“绿色浓缩”技术研究进展、关键科学问题与对策 [J]. 中草药, 2019, 50(8): 1768-1775.
- [22] 李兴奎, 王春梅. 浅析膜分离技术在中药制剂中的应用 (综述) [C] // 2010 年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集 (2010 年版) [C]. 吉林: 吉林敖东药业集团股份有限公司, 2010: 5.
- [23] Patel R V P, Raval H. Comparative assessment of treatment technologies for minimizing reverse osmosis concentrate volume for industrial applications: A review [J]. *Water Sci Technol*, 2024, 90(1): 314-343.
- [24] Ranjan P, Li Z, Ansari A, *et al.* 2D materials for potable water application: Basic nanoarchitectonics and recent progresses [J]. *Small*, 2024, 20(51): e2407160.

[责任编辑 郑礼胜]