

基于纳滤传质模型分析热毒宁注射液中绿原酸存在状态与浓缩工艺传递规律的相关性

丘燃云¹, 邢丹彤¹, 沈欣¹, 支兴蕾¹, 彭国平^{1, 2, 3, 4}, 肖伟^{4, 5}, 李存玉^{1, 2, 3, 4*}

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
3. 江苏省经典名方工程研究中心, 江苏 南京 210023
4. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 南京 210023
5. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 基于传质数学模型, 研究热毒宁注射液 (Reduning Injection, RI) 生产过程中绿原酸存在状态与传递规律。方法 以绿原酸为检测指标, 构建纳滤传质模型。选择单体分子态为参照, 计算 RI 中间体溶液中绿原酸的存在状态; 分析 RI 生产工艺过程绿原酸转移率变化与存在状态之间的相关性, 探索 RI 浓缩过程中引起酚酸类物质传递差异的内在原因。结果 绿原酸在提取物溶液和 RI 中间体溶液中传质系数与溶质浓度幂值的回归系数均大于 0.90, 纳滤传质模型成立。绿原酸在 RI 中间体水溶液与乙醇溶液环境中, 呈现分子态比例与浓缩转移率正相关性; 其在金银花、青蒿中间体溶液中亦呈现相同趋势, 表明成分存在状态为 RI 浓缩过程中引起酚酸类物质传递差异的内在原因。此外, 绿原酸在相同溶液体系中, 分子态稳定性高于离子态; 在不同溶剂体系中, 在乙醇溶液稳定性高于水溶液。结论 构建了 RI 中间体中绿原酸的分子状态定量计算方法, 初步阐明其存在状态与物质传递呈正相关性, 为制剂生产过程标准化控制提供支持。

关键词: 绿原酸; 热毒宁注射液; 纳滤; 传质模型; 存在状态; 物质传递规律

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)01-0086-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.01.010

Analysis of correlation between existence state and mass transfer principle of concentration process of chlorogenic acid in Reduning Injection based on nanofiltration mass transfer model

QIU Ranyun¹, XING Dantong¹, SHEN Xin¹, ZHI Xinglei¹, PENG Guoping^{1, 2, 3, 4}, XIAO Wei^{4, 5}, LI Cunyu^{1, 2, 3, 4}

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. Jiangsu Collaborative Innovation Center for Industrialization of Traditional Chinese Medicine Resources, Nanjing 210023, China
3. Jiangsu Engineering Research Center for Classic Prescriptions, Nanjing 210023, China
4. State Key Laboratory of New Technology for Traditional Chinese Medicine Manufacturing Process, Nanjing 210023, China
5. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective Based on the mathematical model of mass transfer, this study aimed to investigate the existence state and transfer principle of chlorogenic acid in the production process of Reduning Injection (RI, 热毒宁注射液) were investigated. **Methods** Using chlorogenic acid as the detection index, a nanofiltration mass transfer model was established., and choosing the monomer molecular state as the reference, calculated the existence state of chlorogenic acid in the intermediate solution of RI, analyzed the correlation between the change of chlorogenic acid transfer rate and the existence state of chlorogenic acid in the process of production of RI, and explored the intrinsic causes of the difference in the transfer of phenolic acids during the RI concentration process. **Results** The

收稿日期: 2025-09-04

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82274106); 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室创新项目 (NZYSKL240207); 南京中医药大学中药学一流学科科学研究培育项目 (ZYXPY2024-006)

作者简介: 丘燃云 (2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: qiuranyun@163.com

*通信作者: 李存玉 (1985—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为膜分离原理及产业应用。

Tel: (025)86798186 E-mail: licunyuok@njucm.edu.cn

regression coefficients between the mass transfer coefficients of chlorogenic acid and the power value of solute concentration in the extract solution and the RI intermediate solution were all greater than 0.90, and the nanofiltration mass transfer model was established. chlorogenic acid showed a positive correlation between the ratio of molecular states and the concentration transfer rate in aqueous and ethanol solutions of RI intermediates, and the same trend was observed in solutions of Jinyinhua (*Lonicerae Japonicae Flos*) and Qinghao (*Artemisiae Annuae Herba*) intermediates, suggesting that the state of existence of the constituents is the intrinsic cause of the differences in phenolic acid transfer during RI concentration process. In addition, chlorogenic acid was more stable in the molecular state than in the ionic state in the same solution system, and more stable in the ethanol solution than in the aqueous solution in different solvent systems. **Conclusion** A quantitative calculation method for the molecular state of chlorogenic acid in the intermediate of RI has been constructed, and the positive correlation between its existence state and mass transfer has been initially elucidated, which can provide support for the standardized control of the production process of the preparation.

Key words: chlorogenic acid; Reduning Injection; nanofiltration; mass transfer model; existence state; mass transfer principle

热毒宁注射液 (Reduning Injection, RI) 由金银花、青蒿、栀子提取精制而成, 临床用于外感风热所致感冒、咳嗽^[1], 其中抗菌、消炎类有效成分如绿原酸类酚酸、栀子苷类环烯醚萜苷等^[2-3], 在制剂生产过程中, 因热处理精制引起成分转变, 给制剂生产过程中的标准化控制带来挑战。制药参数的量化控制是保障制剂质量均一的关键^[4], 由于“生产参数-物质基础传递”的内在机制不清晰, 依靠经验化的制药参数调控引起物质传递偏差是中药生产的共性难题。前期研究发现, 制药过程涉及的中药复杂溶液体系中包含分子、离子、缔合物、复合物等存在状态, 而成分状态的多样性决定了物质传递的复杂性^[5], 明确复杂溶液环境中中药成分的存在状态, 将有助于揭示生产工艺参数调控物质传递内在机制。

成分存在状态与其化学结构、物化参数、溶液环境相关, 制药过程中涉及的水溶液和有机溶液, 仅靠成分解离常数 (pK_a) 难以准确判断成分的存在状态组成, 此外, 红外光谱、紫外光谱、差热分析、核磁分析则多用于定性分析化合物结构变化^[6-8], 纳米粒径、扫描电子显微镜用于分析微观的形态变化等^[9-10], 由于分析过程中药物成分脱离原溶液, 无法获知真实的分子态、离子态等的状态比例, 难以解读复杂溶液中成分状态与制药工序转移规律的相关性。因此, 构建 RI 涉及的复杂溶液环境下成分状态的定量分析方法是开展物质传递相关性分析的关键。

溶质的存在状态决定其纳滤分离行为, 在纳滤分离过程中传质系数与溶质浓度呈幂值相关^[11], 根据溶质存在状态对应的浓度和传质系数的相关性, 构建纳滤传质模型 (回归系数 >0.90), 可用于分析复杂溶液中目标成分的状态定量分析, 具有无需脱

离原溶液环境, 直接解析复杂多成分共存体系中目标成分的存在状态的应用特点。

以 RI 中绿原酸单体成分为参照, 基于纳滤传质数学方程, 收集膜通量与指标成分截留率, 拟合传质系数与溶质浓度的幂值相关性, 定量计算复杂溶液中目标成分的存在状态。进而收集 RI 生产过程中涉及的浓缩环节的绿原酸转移率, 分析绿原酸存在状态与转移、转变行为的相关性, 以期解明 RI 浓缩过程中引起酚酸类物质传递差异的内在原因。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Waters e2695 型高效液相色谱仪, PDA 检测器, 美国 Waters 公司; MS105 型十万分之一电子天平, 瑞士 Mettler Toledo 集团; TNZ-1 型纳滤分离设备、Fog-machine 型中压泵, 南京拓钰医药科技有限公司; PB-10 型 pH 计, 德国 Sartorius 公司; Millipore Direct-Q5 型超纯水机, 美国 Millipore 公司; Buchi R-300 型旋转蒸发仪, 瑞士 Buchi 公司。

1.2 材料

金银花饮片 (批号 230430) 和青蒿饮片 (批号 230801) 购自苏州市春晖堂药业有限公司, 经南京中医药大学严辉教授鉴定, 金银花为忍冬科忍冬属多年生半常绿藤本植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花, 青蒿为菊科蒿属植物黄花蒿 *Artemisia annua* L. 的干燥地上部分。

复合聚酰胺纳滤膜, 批号 31461, 截留相对分子质量 800, 膜面积 0.30 m^2 , 南京拓钰医药科技有限公司; 绿原酸对照品, 批号 110753-201817, 质量分数 96.8%, 购自中国食品药品检定研究院; 绿原酸提取物, 批号 JBZ-2019, 质量分数 99.0%, 购自南京金益柏生物科技有限公司; 甲醇、乙醇为色谱纯; 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 绿原酸对照品溶液 精密称取干燥至恒定质量的绿原酸对照品适量, 置 10 mL 棕色量瓶中, 加 50% 甲醇稀释至刻度, 即得质量浓度为 2.082 mg/mL 的绿原酸对照品溶液。

2.1.2 绿原酸单体溶液 精密称取干燥至恒定质量的绿原酸提取物适量, 根据热毒宁中间体溶液环境, 分别用纯化水和乙醇进行稀释, 调节 pH 值为 2.50, 超声 10 min (功率 240 W、频率 40 kHz), 配制成质量浓度为 0.601 mg/mL 的绿原酸单体溶液。

2.1.3 金银花提取液 参照 RI 制法, 称取一定量的金银花饮片, 浸润, 纯化水提取 2 次, 每次 1 h, 合并提取液, 静置, 抽滤, 过 0.2 μm 卷式微滤膜, 得金银花提取液。

2.1.4 青蒿提取液 参照 RI 制法, 称取一定量的青蒿饮片, 浸润, 纯化水提取 1.5 h, 静置, 抽滤, 过 0.2 μm 卷式微滤膜, 得青蒿提取液。

2.1.5 青蒿碱醇沉液 青蒿提取液减压浓缩至相对密度 (d) 1.11 g/mL, 得到青蒿浓缩浸膏, 加入 95% 乙醇使浸膏含醇量至 80%, 测得 pH 值 6.80, 加入 10% NaOH 溶液调节 pH 值至 8.00 左右, 静置, 滤过, 即得青蒿碱醇沉液。

2.1.6 青蒿碱醇沉回收浸膏 取青蒿碱醇沉上清液, 用 10% HCl 溶液调节 pH 值为 6.80 ± 0.10 , 减压回收乙醇并浓缩至 $d=1.11$ g/mL, 即得青蒿碱醇沉回收浸膏。

2.1.7 金银花和青蒿 (金青) 醇沉上清液 将金银花提取液浓缩至 $d=1.11$ g/mL, 得金银花浓缩浸膏。与青蒿碱醇沉回收浸膏合并, 加入 95% 乙醇使含醇量至 75%, 静置, 取上清液, 即得金青醇沉上清液。

2.1.8 金青醇沉回收浸膏 将金青醇沉上清液减压浓缩至 $d=1.11$ g/mL, 即得金青醇沉回收浸膏。

2.1.9 绿原酸提取物溶液 精密称取一定量绿原酸提取物, 加入纯化水, 根据金银花提取液与青蒿提取液 pH 值, 分别调节溶液 pH 值为 5.10 和 5.40, 超声 10 min (功率 240 W、频率 40 kHz), 使溶质质量浓度、pH 值与金银花提取液、青蒿提取液一致。参照“2.1.5”~“2.1.8”项下方法对提取物溶液进行减压浓缩、碱醇沉与二次醇沉等步骤, 使得浓缩时间、加热温度、醇沉 pH 值、乙醇体积分数与醇沉时间等条件与 RI 中间体溶液制剂过程一致, 即得 4 种绿原酸提取物溶液, 分别对应金银花水提

液、青蒿水提液、青蒿醇沉液与金青醇沉液环境。

2.2 纳滤分离

将蠕动泵 (中压泵)、卷式膜组件以及数字压力表组装, 连接管路。根据中间体溶液溶剂环境, 采用相应溶液环境进行纳滤前平衡, 待通量稳定后, 将中间体溶液分别置于储液罐中, 通过中压泵转速以及截留阀调节分离压力, 进行纳滤分离。收集单位时间 (t) 纳滤液端溶液体积 (V), 计算膜通量 (J_v), 收集纳滤端溶液。在纳滤分离前, 当溶质与纳滤膜之间达到吸附-解吸附平衡, 溶质质量浓度趋于平稳后, 取样平衡液, 计算平衡液、纳滤液中溶质质量浓度 (C_1 、 C_2)、截留率 (R_0)。

$$R_0 = 1 - C_2/C_1 \quad (1)$$

C_1 、 C_2 分别为溶质在平衡液、纳滤液中的质量浓度

2.3 传质数学模型

取绿原酸单体溶液, 根据 RI 中间体溶液环境, 分别采用纯化水和相应体积分数乙醇稀释至系列质量浓度, 调节溶液 pH 值为 2.50, 调节中压泵转速和截留阀, 使纳滤分离系统压力差分别为 0.20、0.40、0.60、0.80、1.00、1.20 MPa, 收集系列质量浓度单体溶液在不同操作压力下的纳滤液的 J_v 、 R_0 。根据式 (2) 拟合 $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 与 J_v 的线性方程^[12]。

$$\ln[J_v(1-R_0)/R_0] = \ln(DK/\delta) + J_v/k \quad (2)$$

斜率为 $1/k$, 截距为 $\ln(DK/\delta)$; δ 为膜厚度 (cm); DK/δ 为整体, 用于表征膜传质性能 (cm/s)。 k 为传质系数 (m/s), 通过式 (3) 计算 k 与溶质初始质量浓度 (C_0) 的相关性, 拟合幂函数方程。

$$k = aC_0^n \quad (3)$$

a 为相关系数, n 为幂值

对 RI 中间体溶液进行纳滤分离, 计算不同中间体溶液 J_v 、 R_0 , 根据式 (2) 计算 k , 根据绿原酸单体成分传质数学模型中 k 与 C_0 的相关性, 以单体成分传质数学模型为参考, 根据式 (3) 计算在相同 k 值时 RI 中间体溶液绿原酸质量浓度 (C), 根据式 (4) 计算中间体溶液绿原酸分子态比例。

$$\text{分子态比例} = C/C_0 \quad (4)$$

2.4 色谱条件^[13]

色谱柱为 Heder ODS-2 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-0.1% 甲酸水溶液, 梯度洗脱: 0~5 min, 5%~20% 甲醇; 5~25 min, 20%~25% 甲醇; 25~35 min, 25%~30% 甲醇; 35~40 min, 30%~33% 甲醇; 检测波长为 325 nm; 柱温 30 °C; 体积流量 0.8 mL/min; 进样量 10 μL。绿原酸对照

品及各中间体 HPLC 图见图 1。

2.5 方法学考察

2.5.1 线性关系考察 精密吸取绿原酸对照品溶液 0.05、0.10、0.20、0.50、1.00 mL，分别置于 10 mL

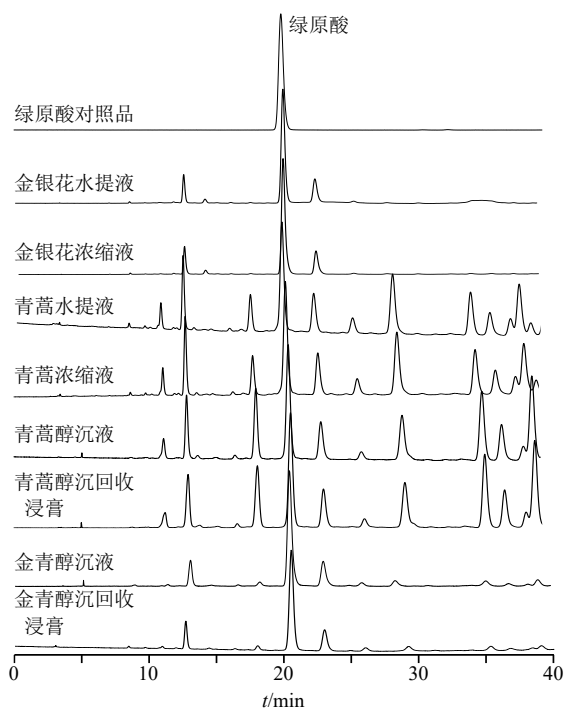


图 1 绿原酸对照品与热毒宁中间体溶液的 HPLC 图
Fig. 1 HPLC chromatograms of chlorogenic acid reference substance and Reduning intermediate solution

量瓶中，50%甲醇稀释至刻度，Waters e269 5 型高效液相色谱仪检测，以峰面积为纵坐标（Y），绿原酸质量浓度为横坐标（X），进行线性回归计算，得回归方程为绿原酸 $Y=26\,691X-54\,083$ ， $r=0.999\,3$ ，结果表明绿原酸在 10.41~208.20 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.5.2 精密度试验 精密吸取绿原酸对照品溶液 10 μL ，重复进样 6 次，按照“2.4”项下色谱条件进样检测，结果绿原酸峰面积的 RSD 为 1.93%。

2.5.3 稳定性试验 精密吸取按照“2.1.3”项下方法处理的 RI 中间体溶液 10 μL ，分别于处理后 0、1、2、4、8、12、24 h 进样测定，按照“2.4”项下色谱条件检测，结果绿原酸峰面积的 RSD 为 1.10%。

2.5.4 重复性试验 按照“2.1.3”项下方法平行制备 6 份 RI 中间体溶液，按照“2.4”项下色谱条件检测，结果绿原酸质量浓度的 RSD 为 2.52%。

2.5.5 加样回收率试验 精密吸取按照“2.1.3”项下方法处理的 RI 中间体溶液 6 份，分别精密加入中间体溶液中含量 100% 的绿原酸对照品，按照

“2.4”项下色谱条件进行定量测定，计算得绿原酸的平均加样回收率为 101.66%，其 RSD 为 2.18%。

2.6 拟合不同环境下绿原酸幂函数方程

2.6.1 金银花水提液环境 拟合水溶液环境下不同质量浓度绿原酸单体 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 和 J_v 相关，结果见表 1 和图 2，根据相关性散点分布图，可以看出 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 和 J_v 呈现线性相关，回归系数均大于 0.90。其中，在相关数据点中，599.90 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度溶液分布相对分散。拟合传质系数与绿原酸质量浓度呈幂函数关系，结果见图 3，二者呈现

表 1 金银花水提液环境下传质系数及幂函数方程

Table 1 Mass transfer coefficients and power function equations in environment of *Lonicerae Japonicae Flos* aqueous extract

绿原酸/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$k/(\times 10^{-6}\text{ m}\cdot\text{s}^{-1})$	幂函数方程
141.19	20.08	$k=1.663\,0\,C^{0.499\,7}$, $R^2=0.987\,3$
210.89	23.09	
420.02	35.34	
599.90	40.00	

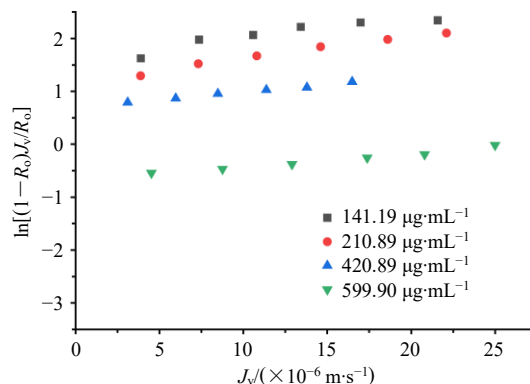


图 2 金银花水提液 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 对 J_v 的相关性
Fig. 2 Correlation between $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ and J_v of *Lonicerae Japonicae Flos* aqueous extract

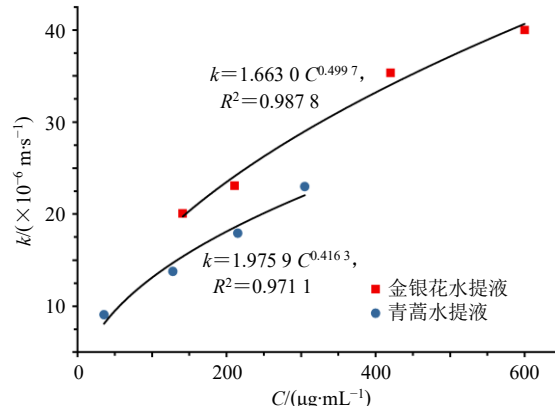


图 3 水溶液环境下绿原酸 k 与 C 的相关性曲线
Fig. 3 Correlation curve between k and C of chlorogenic acid in aqueous solution

较高的幂值相关, 回归系数大于 0.97, 纳滤传质数学模型成立。

2.6.2 青蒿水提液环境 结果如表 2 和图 4 所示, 拟合水溶液下不同质量浓度单体绿原酸 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 和 J_v 的相关性, 可以看出 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 与 J_v 呈现线性相关, 回归系数均大于 0.92。拟合传质系数与绿原酸浓度幂函数, 结果见图 3, 二者呈现较高的幂值相关, 回归系数大于 0.97, 纳滤传质数学模型成立。对比 2 个水溶液环境下传质系数与质量浓度散点分布, 结果见图 3, 水溶液环境下绿原酸传质系数与质量浓度呈现幂函数相关性, 且方程相关系数均大于 0.97, 绿原酸分子态定量分析数学模型成立。质量浓度较低时, 散点图相对集中, 当质量浓度升高, 散点图相对分散。结果说明溶质质量浓度会影响传质系数。

表 2 青蒿水提液环境下传质系数及幂函数方程

Table 2 Mass transfer coefficients and power function equations in environment of *Artemisiae Annuae Herba* aqueous extract

绿原酸/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	$k/(\times 10^{-6} \text{ m}\cdot\text{s}^{-1})$	幂函数方程
35.61	9.07	$k=1.9759 C^{0.4163}$,
127.92	13.77	$R^2=0.9711$
215.25	17.92	
305.08	22.99	

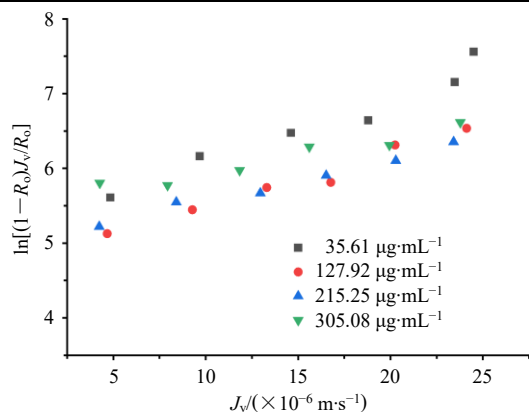


图 4 青蒿水提液 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 对 J_v 的相关性

Fig. 4 Correlation between $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ and J_v of *Artemisiae Annuae Herba* aqueous extract

2.6.3 青蒿醇沉液环境 拟合 80%乙醇溶液环境下单体绿原酸 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 和 J_v 的相关性, 结果见表 3 和图 5, 可以看出 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 与 J_v 呈现线性相关, 回归系数均大于 0.90。拟合传质系数与绿原酸质量浓度幂函数, 结果见图 6, 二者呈现较高的幂值相关, 回归系数大于 0.93, 纳滤传质数学模型成立。

表 3 青蒿醇沉液环境下传质系数及幂函数方程

Table 3 Mass transfer coefficients and power function equations in *Artemisiae Annuae Herba* ethanol precipitation solution

绿原酸/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	$k/(\times 10^{-6} \text{ m}\cdot\text{s}^{-1})$	幂函数方程
69.40	3.07	$k=0.9873 C^{0.2598}$,
140.33	3.37	$R^2=0.9348$
210.19	4.02	
280.79	4.12	
350.37	4.73	

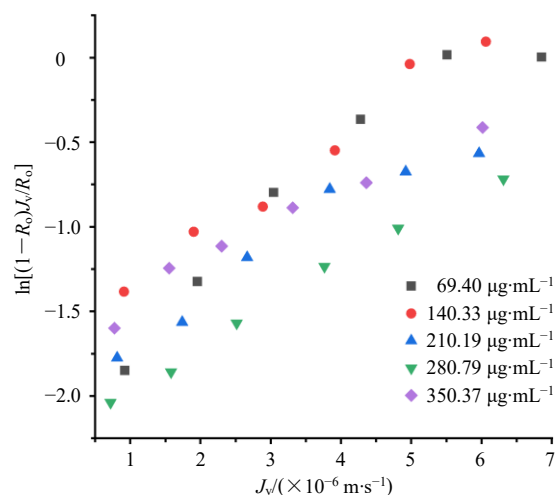


图 5 青蒿醇沉液 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 对 J_v 的相关性

Fig. 5 Correlation between $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ and J_v of *Artemisiae Annuae Herba* ethanol precipitation solution

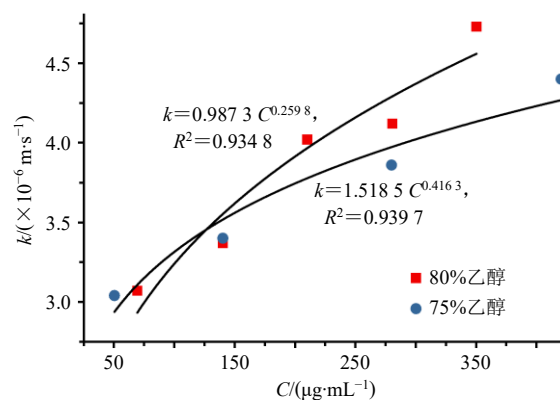


图 6 乙醇溶液环境下绿原酸 k 与 C 的相关性曲线

Fig. 6 Correlation curves between k and C of chlorogenic acid in ethanol solution

2.6.4 金青醇沉液环境 拟合 75%乙醇溶液环境下单体绿原酸 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 和 J_v 的相关性, 结果见表 4 和图 7, 可以看出, $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 与 J_v 呈现线性相关, 散点分布集中, 回归系数均大于 0.92。拟合传质系数与绿原酸浓度幂函数, 结果见图 6, 二者呈现较高的幂值相关, 回归系数大于 0.93, 纳滤

表 4 金青醇沉液环境下载质系数及幂函数方程
Table 4 Mass transfer coefficients and power function equations in Jinqing ethanol precipitation solution

绿原酸/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	$k/(\times 10^{-6} \text{ m}\cdot\text{s}^{-1})$	幂函数方程
50.43	3.04	$k=1.5185 C^{0.1709}$,
140.22	3.40	$R^2=0.9397$
280.00	3.86	
420.45	4.40	

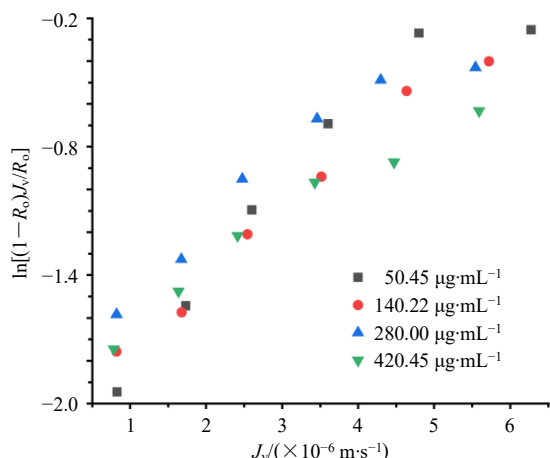


图 7 金青醇沉液 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 对 J_v 的相关性
Fig. 7 Correlation between $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ and J_v of Jinqing ethanol precipitation solution

传质数学模型成立。不同乙醇体积分数溶液环境下，绿原酸传质与质量浓度呈现幂函数相关，方程回归系数均大于 0.93，75%和 80%乙醇溶液中绿原酸存在状态定量计算数学模型成立。对比乙醇溶液环境下的散点分布，结果如图 6 所示，两者散点分布均匀，趋势相似。

2.7 热毒宁中间体溶液绿原酸存在状态与转移率

以水为溶剂，拟合中间体溶液在不同操作压力 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 和 J_v 的相关性曲线，以 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 为 Y 轴， J_v 为 X 轴，结果如图 8-A 所示，回归系数均大于 0.90，呈线性相关。

以不同乙醇体积为溶剂，中间体溶液在不同操作压力 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 和 J_v 的相关性曲线，结果如图 8-B 所示，回归系数均大于 0.91，呈线性相关。

以绿原酸单体溶液为参照，根据绿原酸单体成分传质系数与质量浓度的相关性方程，计算不同溶液环境中中间体溶液中绿原酸相应传质系数下的分子态存在的绿原酸质量浓度，进而计算分子态比例，结果如表 5 所示。为探究 RI 生产制剂工艺过程中绿原酸成分量值传递规律，检测并分析绿原酸在热毒宁中间体溶液浓缩过程中转移率。结果见表 5。

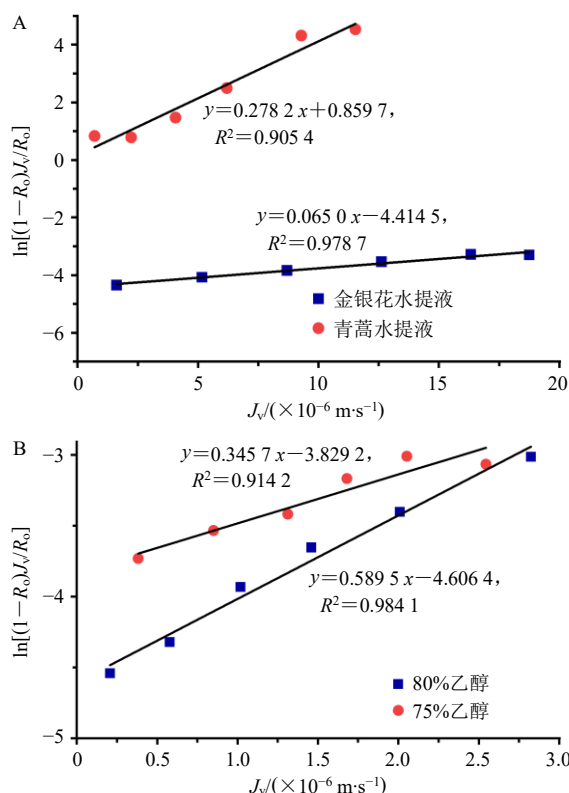


图 8 水溶液 (A) 和乙醇溶液 (B) 环境下 RI 中间体溶液 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 对 J_v 的相关性
Fig. 8 Correlation between $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ and J_v of RI intermediate solution under environment of aqueous solution (A) and ethanol solution (B)

表 5 RI 中间体溶液绿原酸分子态比例-转移率

Table 5 Chlorogenic acid molecular state ratio-transfer rate of RI intermediate solution

溶液	传质系数	分子态比例/%	浓缩转移率/%
金银花水提液	15.38	14.90	87.68
青蒿水提液	3.59	6.00	73.19
青蒿醇沉液	1.87	6.38	76.30
金青醇沉液	2.89	12.83	85.73

$$\text{转移率} = C_b V_b / C_a V_a \quad (5)$$

C_a 、 C_b 分别为浓缩前绿原酸质量浓度和浓缩后绿原酸质量浓度， V_a 、 V_b 分别为溶液浓缩前体积和浓缩后体积

金银花水提液与青蒿水提液的 pH 值相近，在 5.1~5.5 波动，金银花水提液中绿原酸分子态比例 (14.90%) 高于青蒿水提液 (6.00%)，传质系数也呈现相同趋势，说明在 RI 生产过程中，仅以溶液 pH 值和成分 pK_a 难以准确判断成分存在状态。

绿原酸在不同药材溶液体系中成分存在状态存在差异，金银花水提液中除绿原酸外，包含其他酚酸、糖和无机离子类成分，成分之间相互作用引起酚酸解离、缔合或者络合。青蒿水提液中绿原酸

分子态比例低于金银花水提液,说明多成分共存时,成分间的相互作用复杂,青蒿中萜类、黄酮类成分会影响绿原酸的解离和缔合,从而引起分子态比例下降。

对表 5 中金银花与青蒿提取至浓缩过程绿原酸成分转移率进行分析,两者浓缩 d 相同,均为 1.11 g/mL,金银花加热温度 70 °C 高于青蒿 40 °C,金银花水提液浓缩转移率(87.68%)大于青蒿水提液浓缩转移率(73.19%),加热温度越高,绿原酸类成分转化越明显^[14],说明绿原酸在金银花水提液中稳定性高于青蒿水提液,浓缩终点一致的情况下,对比 2 个水提取液转移率与分子态变化趋势可知,分子态绿原酸稳定性高于离子态,离子态绿原酸在热处理时更容易发生酯键断裂,因此,绿原酸分子态比例越高,提取-浓缩步骤中转移率也随之升高。

青蒿醇沉溶液与金青醇沉溶液中的乙醇体积分数相近,金青醇沉溶液绿原酸分子态比例(12.83%)大于青蒿醇沉溶液(6.38%),传质系数也呈现相同趋势。绿原酸 pK_a 为 3.91,当溶液 pH 值 $> pK_a + 2$ 时,绿原酸大部分以离子态形式存在,分子态比例会随溶液 pH 值增大而呈现逐渐减小的趋势。2 种醇沉溶液的 pH 值不同,青蒿醇沉溶液 pH 值为 6.8 左右,此时绿原酸几乎以离子态与其他形式存在,分子态占比仅为 4.38%;金青醇沉溶液 pH 值为 5.6 左右,此时溶液绝大部分都是离子态与其他状态,分子态占比为 12.83%。且两者涉及的溶液环境不同也是导致绿原酸分子态差异的可能原因。

对表 5 中醇沉-浓缩过程绿原酸转移率进行分析,金青醇沉溶液绿原酸转移率(81.73%)大于青蒿醇沉溶液绿原酸转移率(76.30%)。绿原酸结构不稳定,溶剂环境、pH 值和温度等均会对绿原酸产生影响,发生脱水、降解、水解和异构化,使得含量降低^[15]。且绿原酸在中性和碱性环境中,随着 pH 值的增大,更容易通过分子内酯基迁移的途径异构生成隐绿原酸,使绿原酸的稳定性降低^[14,16],故青蒿醇沉液中绿原酸可能发生异构化从而导致转移率较低。对比转移率与分子态变化规律时发现,乙醇溶液中,绿原酸分子态比例越大,成分稳定性更好,在醇沉-浓缩过程绿原酸转移率越高。

在水溶液环境中,绿原酸的分子态比例表现为金银花水提液 $>$ 青蒿水提液,其浓缩转移率也呈现相同趋势,即金银花水提液 $>$ 青蒿水提液,表明水提液中绿原酸的分子态比例越高,其在浓缩过程中

的转移率也越高。在乙醇溶液环境中,绿原酸的分子态比例为金青醇沉液 $>$ 青蒿醇沉液,浓缩转移率同样为金青醇沉液 $>$ 青蒿醇沉液,说明在醇沉溶液中,绿原酸的转移率随分子态比例增大而升高。

对比水溶液与乙醇溶液环境可知,热毒宁中间体溶液中绿原酸的分子态比例与浓缩转移率呈一致的正相关关系;且在相同溶液体系中,分子态绿原酸的稳定性高于离子态,浓缩过程中转化较少。然而,在相同药材的不同溶剂体系中,青蒿水提液的浓缩转移率低于青蒿醇沉液,尽管两者浓缩终点 d 均为 1.11 g/mL,但青蒿水提液中的分子态比例却高于青蒿醇沉液,该现象与前述分子态比例与转移率呈正相关的趋势不符,可能是绿原酸在乙醇溶液中更为稳定^[17],水溶液中的 H^+ 和 OH^- 可能参与其转化反应,促使绿原酸更易解离;而乙醇的存在则抑制绿原酸的解离,从而减少酚酸类成分之间的相互转化。

2.8 绿原酸提取物溶液存在状态与转移率

配制 4 种不同溶液环境的绿原酸提取物溶液,使溶液的溶剂、质量浓度和 pH 值与上述金银花水提液、青蒿水提液、青蒿醇沉液、金青醇沉液相对应,参照相同制剂过程中加热时间、加热温度、醇沉浓度、醇沉时间等条件不变,对制剂环节中的提取物溶液处理,并采用纳滤传质数学模型,计算 4 种绿原酸提取物溶液的传质系数与分子态比例。

水溶液体系中,拟合提取物溶液在不同操作压力 $\ln[(1-R_o)J_v/R_o]$ 和 J_v 的相关性曲线,结果如图 9-A 所示,回归系数均大于 0.94,呈线性相关。以不同乙醇体积为溶剂,提取物溶液在不同操作压力 $\ln[(1-R_o)J_v/R_o]$ 和 J_v 的相关性曲线,结果如图 9-B 所示,回归系数均大于 0.98,具有良好的线性相关性。以绿原酸单体溶液为参照,根据绿原酸单体成分传质系数与浓度的相关性方程,计算不同溶液环境中绿原酸提取物溶液相应传质系数下的以分子态存在的绿原酸浓度,进而计算分子态比例,结果见表 6。收集制剂过程中提取物溶液前后绿原酸质量浓度与体积,按照公式(5)计算分析对比提取物溶液在相同工艺下的转移规律,结果如表 6 所示。水为溶剂时,金银花水提液环境的提取物溶液 1 的分子态(22.00%)大于青蒿水提液环境的提取物溶液 2 的分子态(9.84%),传质系数也呈现相同趋势。结合表 6 中水溶液提取物浓缩转移率分析,金银花水提液环境提取物溶液(81.25%)大于青蒿水提液

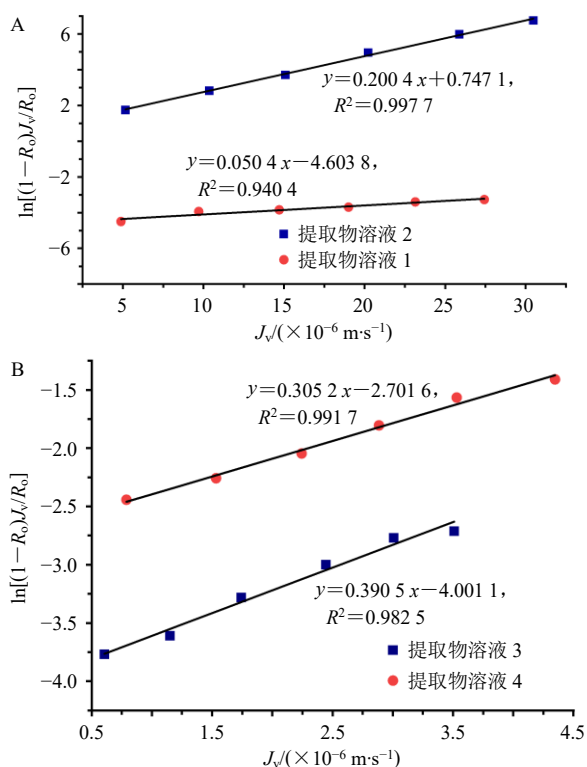


图 9 水溶液 (A) 和乙醇溶液 (B) 环境下绿原酸提取物溶液 $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ 对 J_v 的相关性

Fig. 9 Correlation between $\ln[(1-R_0)J_v/R_0]$ and J_v of chlorogenic acid extract solution under environment of aqueous solution (A) and ethanol solution (B)

表 6 绿原酸提取物溶液分子态比例和转移率

Table 6 Molecular state ratio and transfer rate of chlorogenic acid extract solution

溶液编号	溶液环境	传质系数	分子态比例/%	浓缩转移率/%
提取物溶液1	金银花水提液	19.85	22.00	81.25
提取物溶液2	青蒿水提液	4.47	9.84	68.70
提取物溶液3	青蒿醇沉液	2.15	10.81	72.92
提取物溶液4	金青醇沉液	3.18	21.58	81.11

环境提取物溶液 (68.70%)。分子态比例高, 转移率相对更大, 与 RI 中间体溶液一致。

乙醇溶剂中, 青蒿醇沉环境提取物溶液 3 以分子态形式存在的绿原酸比例为 (10.81%), 小于金青醇沉环境提取物溶液 4 绿原酸分子态比例 (21.58%), 传质系数提取物溶液 4 大于提取物溶液 3, 此时醇沉-浓缩过程转移率绿原酸金青醇沉提取物溶液 (81.11%) 大于青蒿醇沉环境提取物溶液 3 (72.92%), 这与 RI 中间体溶液趋势一致。

对比表 5 与表 6 中分子态比例, 在 pH 值、质量浓度和溶剂相同的条件下, 金银花提取液、青蒿

提取液、青蒿碱醇沉液和金青醇沉中间体溶液的分子态比例均小于对应的提取物溶液, 提示多成分共存的复杂溶液体系中, 成分间容易通过氢键、离子键等相互作用, 引起分子态比例下降。在提取物溶液中仅含有绿原酸成分, 排除酚酸类与其他物质对绿原酸的干扰, 因此, 提取物溶液中分子态比例高于复杂溶液。对比表 5 与表 6 中的转移率, 保证制剂过程中加热时间、加热温度、醇沉体积等条件不变, 提取-浓缩与醇沉-浓缩的制剂过程中绿原酸提取物溶液转移率均小于 RI 中间体溶液, 可能原因是提取物中的绿原酸在加热、醇沉等环境下发生分解转化, 生成新绿原酸与隐绿原酸等同分异构体, 在制剂过程中产生损失, 成分传递效率减少。而 RI 中间体溶液复杂体系中多种成分混合加热使得绿原酸与其异构体酚酸相互转化^[14], 多种成分共存抑制绿原酸解离转化, 因此 RI 中间体复杂溶液中绿原酸在浓缩过程的传递效率高于提取物溶液。

3 讨论

基于纳滤传质数学模型构建 RI 涉及的复杂溶液环境下成分状态的定量分析方法, 适用于复杂溶液中绿原酸成分存在状态解析。围绕成分存在状态-浓缩转移率发现, RI 中间体涉及的乙醇溶液、水溶液中, 绿原酸分子态比例与转移率呈现正相关。基于 RI 中间体制备工艺和溶液环境, 制备绿原酸提取物验证存在状态-转移率的相关性, 结果与 RI 中间体溶液基本一致, 说明绿原酸分子态比例与浓缩转移率存在正相关趋势, 存在状态是 RI 生产过程中引起酚酸类物质转移率差异的主要因素, 与前期研究中发现的丹参注射液醇沉精制过程影响成分传递原因一致^[18]。在水溶液体系中, 金银花水提液中绿原酸的分子态比例及转移率均高于青蒿水提液, 不同药材溶液体系环境使存在状态改变进而影响物质传递。乙醇溶液体系, pH 值及溶液体系环境差异使金青醇沉液中绿原酸的分子态比例与转移率均高于青蒿醇沉液。相同药材中因不同溶剂和 pH 值使青蒿水提液绿原酸分子态比例高于与青蒿醇沉液。揭示成分存在状态受溶剂性质、溶液体系环境及 pH 值等多方面因素共同调控^[2], 导致绿原酸在 4 种 RI 中间体溶液中呈现出不同的存在状态。

青蒿水提液与青蒿醇沉液在分子态比例与转移率的关系上出现“反转”, 水提液中分子态比例更高但转移率反而较低, 推测可能是水溶液中 H^+ 与 OH^- 对绿原酸酯键的催化水解作用, 加速其降解与

转化；而乙醇环境抑制解离与异构化路径，提升了制剂工艺中的成分保留率。

对比 4 种 RI 中间体与相应绿原酸提取物溶液发现：中间体中绿原酸的分子态比例较低，但浓缩转移率反而更高。分析可能是因为 RI 中间体溶液中多成分间因分子密度引起分子接触频率高，从而发生分子间缔合、络合，在加热浓缩过程中多成分间的相互作用，以及其他酚酸类成分的抗氧化效应，从而减缓了绿原酸转移率的下降。而绿原酸提取物溶液虽然分子态比例高于复杂溶液，但是在热处理等精制过程中，缺少了多成分间的抗氧化效应，虽然绿原酸提取物溶液分子态比例较高，但是转移率偏低。揭示成分存在状态与传递效率之间非单一线性，而是受溶剂极性、pH 值及成分相互作用等共同调控的过程。

中药制剂生产过程中成分往往会发生复杂的物理和化学变化^[19]，使制剂批次间有效成分的转移率出现偏差，量值传递难以控制。绿原酸是 RI 中解热抗病毒的主要成分，但其结构不稳定，在涉及热处理工艺下容易发生异构化，转化为绿原酸类衍生物^[13,20]，给制剂生产过程中的标准化控制带来挑战，因此明确不同溶液环境下绿原酸成分存在状态与转移率的相关性，将有利于提升 RI 的生产控制水平。基于纳滤传质数学模型，构建复杂溶液体系中目标成分存在状态的定量计算方法，进而围绕“成分状态-成分转移率”的相关性，为含有热敏性中药酚酸类成分的制药浓缩的精准化控制提供技术支持，从而提升制剂质量的均一性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yu J. Antibacterial antiviral drug—Reduning Injection [J]. *Cent South Pharm*, 2010, 8: 548-550.
- [2] 颜海燕, 王萌, 王辉强, 等. 热毒宁注射液抗流感病毒作用及机制研究 [J]. *药学报*, 2023, 58(6): 1596-1602.
- [3] Naveed M, Hejazi V, Abbas M, *et al.* Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 67-74.
- [4] 程翼宇, 瞿海斌, 张伯礼. 论中药制药工程科技创新方略及其工业转化 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(1): 3-5.
- [5] 彭国平. 中药制药化学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 233-235.
- [6] Han L Y, Ma F, He P, *et al.* Multi-spectroscopic characterization of organic salt components in medicinal plant [J]. *Food Chem*, 2024, 450: 139195.
- [7] Liu Q M, Xiao J J, Liu B T, *et al.* Study on the preparation and chemical structure characterization of melanin from *Boletus griseus* [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3736.
- [8] Wei X H, Cohen R, Barenholz Y. Insights into composition/structure/function relationships of Doxil® gained from “high-sensitivity” differential scanning calorimetry [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 104: 260-270.
- [9] Muradov M B, Gahramanli L R, Balayeva O O, *et al.* Formation mechanism of Cd_xZn_{1-x}S/PVA nanocomposites by SILAR method [J]. *Results Phys*, 2020, 18: 103280.
- [10] Ivan'kova E M, Dobrovolskaya I P, Popryadukhin P V, *et al.* In-situ cryo-SEM investigation of porous structure formation of chitosan sponges [J]. *Polym Test*, 2016, 52: 41-45.
- [11] 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.
- [12] Murthy Z V P, Gupta S K. Estimation of mass transfer coefficient using a combined nonlinear membrane transport and film theory model [J]. *Desalination*, 1997, 109(1): 39-49.
- [13] 高佩云, 杨晓芸, 王丽霞, 等. 炒制对牵牛子中酚酸类成分含量的影响 [J]. *中草药*, 2022, 53(24): 7721-7729.
- [14] 魏晓妍, 霍志鹏, 陈晓鹏, 等. 绿原酸类成分溶液中的异构化动力学和机制研究 [J]. *亚太传统医药*, 2025, 21(7): 41-50.
- [15] 吴娟娟, 王子璇, 连运河, 等. 基于 UPLC-QTOF MS/MS 技术研究甜叶菊绿原酸类成分的降解机制 [J]. *质谱学报*, 2025, 46(1): 65-77.
- [16] 朱鹏, 苗潇磊, 陈勇. 绿原酸、隐绿原酸和新绿原酸在中性和碱性 pH 条件下的降解动力学 [J]. *药学报*, 2016, 51(1): 122-126.
- [17] 陈钢, 侯世祥, 胡平, 等. 金银花提取物中绿原酸的稳定性研究 [J]. *中国中药杂志*, 2003, 28(3): 223-226.
- [18] 李存玉, 林亚娟, 李明明, 等. 基于存在状态定量计算模型研究丹参注射液的醇沉精制机制 [J]. *中草药*, 2022, 53(20): 6431-6442.
- [19] 熊皓舒. 中药质量及制药过程一致性评价方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [20] 赵振霞, 耿韞, 雷蓉, 等. 山菊降压胶囊多指标成分含量测定及量值传递分析菊花成分变化 [J]. *药物分析杂志*, 2024, 44(5): 796-805.

[责任编辑 郑礼胜]