

· 工艺与制剂 ·

超滤-反渗透集成工艺浓缩黄芩水提液的可行性

张刘红, 钱余义, 刘静, 郭立玮*, 朱华旭*, 李博
(南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心,
江苏省植物药深加工工程研究中心, 南京 210023)

[摘要] 目的:探讨超滤-反渗透浓缩黄芩水提液的可行性。方法:黄芩水提液经离心、超滤及反渗透处理,通过 HPLC 特征图谱考察处理前后黄芩水提液中主要化学组成的变化,流动相甲醇(A)-0.05%磷酸水溶液(B)梯度洗脱(0~35 min,40% A; 35~75 min,60% A),检测波长 280 nm。考察反渗透膜的清洗液(碱液、酸液、十二烷基苯磺酸钠溶液及纯水)。结果:浓缩 4 h 后,经预处理的药液浓缩倍数为 3.2 倍,通量衰减了 67.64%;未经预处理的药液浓缩倍数为 1.6 倍,通量衰减了 85.35%。浓缩后药液中黄芩苷质量浓度由 $1.03 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 增至 $8.87 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。各试液相似度均 >0.99 ,说明浓缩前后样品的相似性良好。采用不同清洗液清洗时,反渗透膜的通量恢复率依次为 87.73%,81.50%,67.65%,93.35%,选择纯水清洗反渗透膜。结论:超滤-反渗透集成工艺化学成分保留率、浓缩效率高,适用于黄芩水提液的有效浓缩。

[关键词] 黄芩水提液;超滤;反渗透;浓缩;特征图谱;黄芩苷

[中图分类号] R282.71;R284.2;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230001

Feasibility Analysis for Integrated Technology of Ultrafiltration and Reverse Osmosis for Concentration of Scutellariae Radix Decoctions

ZHANG Liu-hong, QIAN Yu-yi, LIU Jing, GUO Li-wei*, ZHU Hua-xu*, LI Bo

(Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Jiangsu Refinement Engineering Research Center of Plant Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate feasibility of concentration of Scutellariae Radix decoctions by integrated technology of ultrafiltration and reverse osmosis. **Method:** Scutellariae Radix decoctions was treated in turn by centrifuging, ultrafiltration, reverse osmosis. HPLC was adopted to compare main chemical composition of samples before and after treatment, mobile phase was methanol (A) -0.05% phosphoric acid (B) for gradient elution (0-35 min, 40% A; 35-75 min, 60% A), detection wavelength was set at 280 nm. In addition, NaOH solution, HCl solution, sodium dodecyl benzene sulfonate solution and pure water are respectively used to clean membrane fouling. **Result:** After concentrated 4 hours, concentration ratio of pretreated decoctions was 3.2 times and flux attenuation was 67.64%; concentration ratio of decoctions without pretreatment was 1.6 times and flux attenuation was 85.35%. Contents of baicalin before and after being concentrated were $1.03 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ and $8.87 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. Similarities of all test solutions were more than 0.99, it showed that samples before and after concentration had good similarity. After cleaned by different cleaning fluids, flux recovery rates of reverse

[收稿日期] 20140702(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81274096);江苏省科技厅自然科学基金项目(BK 2012855);江苏省科技厅产学研联合创新前瞻性研究项目(BY 2012036);江苏省中药资源产业化过程协同创新中心项目(ZDXM);江苏省高校优势学科建设工程项目

[第一作者] 张刘红,在读硕士,从事中药制药分离工程研究,Tel:15951830942,E-mail:mjine90@163.com

[通讯作者] *郭立玮,博士,研究员,从事以膜技术为主体的中药复方分离工程研究,Tel:025-86798188,E-mail:guoliwei815@126.com;

*朱华旭,博士,研究员,从事中药制药工程研究,Tel:025-86798188,E-mail:huaxu72@126.com

osmosis were 87.73%, 81.50%, 67.65%, 93.35%, so taking pure water to clean membrane fouling. **Conclusion:** Integrated technology of ultrafiltration and reverse osmosis has advantages of high retention rate of chemical ingredients and high concentration efficiency, which can be used to concentrate *Scutellariae Radix* decoctions.

[Key words] *Scutellariae Radix*; ultrafiltration; reverse osmosis; concentration; fingerprint; baicalin

目前中药生产普遍使用蒸发浓缩方式,药液需较长时间加热,热敏性有效成分可能会被破坏,产品质量亦会产生不同程度的影响。因此,避免或减少浓缩过程中有效成分的损失已成为中药生产和质量控制的关键问题^[1]。膜分离技术已被逐渐用于医药中间体、食品等的工业生产。该技术具有如下特点^[2]:①可选择范围广,适用性强,为各种中药生产的需求提供了广阔的选择空间;②富集产物或滤除杂质效率高,根据药效物质或杂质相对分子质量的分布情况,有目的地选择一定孔径范围的滤膜,过程简单,操作方便,分离效率高;③无需加热浓缩,药效成分不被破坏。宋晓燕等^[3]以肾石通颗粒提取液为研究对象,对比反渗透膜浓缩与蒸发浓缩,结果发现反渗透膜浓缩品质量良好,其丹酚酸 B 的保留量是蒸发浓缩品的 1 倍以上,并且比后者节省了一半能耗和 30% 的时间。严滨等^[4]以中药鼻炎康提取液、复方珍珠暗疮提取液和 VC 银翘提取液为研究对象,结果表明反渗透工艺能有效脱水 >60%,中药的主要有效成分保留率达 90%,膜通量稳定在 $14 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,清洗后膜通量恢复至 >80%。

不同膜过程因技术原理而造成的缺陷可影响其优势的发挥。膜集成工艺以超滤-反渗透为核心,是浓缩技术领域的新生长点,已被广泛用于果汁浓缩方面,由于药液体系的复杂性、膜材质等因素,该技术在中药水提液浓缩方面的应用受到一定限制。陈莹等^[5]将麻黄草进行液态发酵,采用纳滤-反渗透膜富集纯化麻黄碱,第一级膜为纳滤膜,其作用是除杂,结果麻黄碱透过率高达 98%,杂质截留率达 25%,纳滤膜滤液过二级膜(反渗透膜)浓缩分离,麻黄碱被完全截留,滤液无颜色,电导接近生活用水,可循环利用于水提部分。

超滤的目的是去除中药水提液中高分子物质,改善药液的澄清度,之后超滤膜滤过液进入反渗透系统进行浓缩分离。由于反渗透膜孔径 < 1 nm,药液化学成分可完全截留,所得渗透液可用来清洗反渗透膜,使水提液中水得以再利用。本实验选择黄芩水提液为研究对象,采用超滤和反渗透技术集成浓缩该水提液,为相关技术在中药水提液膜浓缩工

艺中的应用提供参考。

1 材料

LNG-HFM-101 型超滤膜装置(上海朗极化工科技有限公司),HPLM-1812 型反渗透装置(吉林海普科技发展有限公司),TW30-1812-50 型反渗透膜(美国陶氏,截盐率 98%,有效膜面积 0.35 m^2),LXJ-IIB 型低速大容量多管式离心机(上海安亭科学仪器厂),2695 型高效液相色谱分析仪(2998 型紫外检测器,美国 Waters 公司),BL4100 型电子天平(德国赛多利斯公司),雷磁 PHSJ-4A 型实验室 pH 计、雷磁 DDSJ-308A 型电导率仪(上海仪电科学仪器股份有限公司),SZD-II 型智能化散射光浊度仪(上海自来水给水设备工程公司),DV-II + Pro 型旋转黏度计(美国 Brookfield 仪器有限公司)。

黄芩购自安徽福春堂中药饮片有限公司,产地山西,批号 131002,经南京中医药大学药学院刘训红教授鉴定为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* 的根。中空纤维超滤膜(天津膜天膜科技股份有限公司,外径 0.4 mm,内径 0.25 mm,有效膜面积 0.3 m^2),黄芩苷对照品(纯度 93.3%,批号 110715-201318,中国食品药品检定研究院),甲醇为色谱纯,水为娃哈哈纯净水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 黄芩水提液的制备^[6] 称取黄芩饮片 625 g,分别加 10,8 倍量水煎煮 2 次,煎煮时间分别为 2, 1.5 h,趁热过滤,合并滤液,加水至 25 L,即得。

2.2 黄芩水提液预处理 取 2.1 项下水提液以 $5000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,得离心液。取离心液 2 L,共 4 份,分别过不同相对截留分子质量的超滤膜,得超滤液。操作压力 0.1 MPa,药液恒温 30 ℃,错流速度 $0.1 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ 。在 30 ℃ 条件下,分别测试离心液及各超滤膜过滤所得渗透液的电导率、浊度、黏度、溶解性总固体质量浓度(TDS)及 pH。淀粉含量采用酶解法测定^[7],蛋白质含量采用考马斯亮蓝染料比色法测定^[7],果胶含量选用质量法测定^[7],鞣质含量测定参照 2010 年版《中国药典》附录 X B 项下方法。

截留相对分子质量 10, 20 ~ 50, 60 ~ 80, 80 ~

100 kDa 超滤膜的渗透液分别标注为 A, B, C, D, 理化参数与高分子截留率分别见表 1, 2。不同截留相对分子质量的超滤膜处理过后, 与离心液相比, 除了 pH 外, 其他指标值均有所降低。反渗透进水要求浊度 ≤ 1 NTU, 经截留相对分子质量 10 kDa 与 20 ~ 50 kDa 的超滤膜处理所得超滤液可认为符合这个要求; 同时截留相对分子质量 10 kDa 和 20 ~

50 kDa 的超滤膜对黄芩水提液中存在的 4 种高分子物质均具有较高的截留率; 超滤液中高分子物质含量高低会对反渗透膜过程通量有一定影响, 但指标成分保留率是评价预处理手段的重要参数, 20 ~ 50 kDa 的超滤膜处理所得超滤液中黄芩苷保留率最高, 故选择 20 ~ 50 kDa 的超滤膜作为反渗透预处理用膜。

表 1 黄芩水提液处理后各试液的理化性质

样品	电导率 $/\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	TDS $/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	浊度 $/\text{NTU}$	黏度 $/\text{mPa}\cdot\text{s}$	密度 $/\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	pH	浸出物 $/\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	黄芩苷保留率 $/\%$
离心液	1 499	749	123.00	1.23	1.007	5.02	10.136	99.35
A	1 421	711	0.00	1.09	0.990	5.43	7.324	80.24
B	1 448	724	1.08	1.08	0.990	5.31	7.744	85.65
C	1 451	725	36.73	1.11	1.005	5.09	8.056	73.75
D	1 466	733	82.65	1.15	1.007	5.04	9.296	84.99

注: TDS 为溶解性总固体质量浓度。

表 2 黄芩水提液处理后各试液中高分子截留率 %

样品	淀粉	蛋白质	果胶	鞣质
A	90.99	84.21	97.69	62.50
B	85.78	82.28	97.24	44.37
C	54.97	22.29	52.46	38.12
D	0.47	23.35	44.30	40.00

2.3 黄芩水提液反渗透膜过程

2.3.1 膜过程通量及通量衰减率的变化 取 2.2 项下离心液与经 20 ~ 50 kDa 超滤膜处理所得超滤液各 20 L, 分别进入反渗透系统, 经前期研究确定最佳操作条件为压力 0.45 MPa, 药液恒温 30 $^{\circ}\text{C}$, 泵流量 25 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ 。试验过程中每间隔 5 min 取样 1 次, 分析膜通量及通量衰减率随时间的变化趋势。

$$J = V/St$$

$$\text{通量衰减率} = (\text{干净膜纯水通量} - \text{膜过程通量}) / \text{干净膜纯水通量} \times 100\%$$

式中 J 为膜过程通量, V 为单位时间内渗透液的体积, S 为反渗透膜的有效膜面积, t 为运行时间。反渗透膜过程中通量及通量衰减率的变化见图 1。结果显示超滤液的反渗透初始通量 20.7 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$, 膜通量在初始阶段急速下降, 当降至 8.5 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 时趋于稳定; 膜通量衰减率随着运行时间逐渐变大, 当浓缩结束时, 通量衰减率 67.64%。离心液反渗透初始通量 17.1 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$, 当降至 4.7 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 时, 通量趋于稳定; 当浓缩完成后, 通量衰减率 85.35%, 说明此时膜污染已较严重。试验表明在试验初始阶段, 药液在膜表面产生浓差极化, 造成膜污

染, 使得通量急速下降; 当溶质在膜表面形成一层疏松的滤饼层后, 通量不再降低, 趋于稳定。同时, 在运行 4 h 时, 超滤液的体积浓缩倍数为 3.2 倍, 药液密度从 0.992 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 浓缩至 1.008 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$; 而离心液的体积浓缩倍数 1.6 倍, 药液密度从 1.007 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 浓缩至 1.013 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。以上数据均说明了预处理对反渗透膜过程具有显著影响, 在进入反渗透系统前, 有必要对药液进行适当预处理。

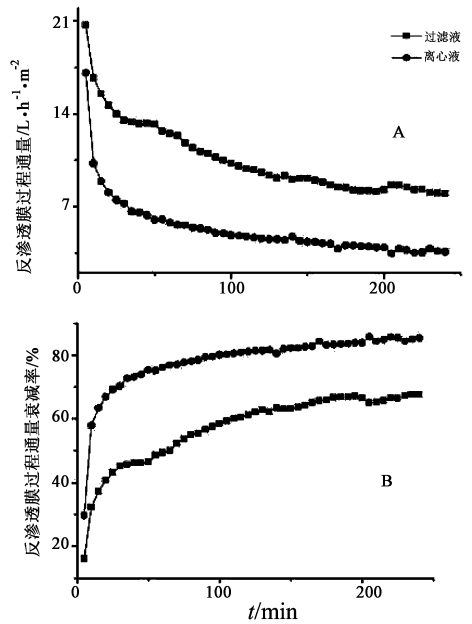


图 1 黄芩水提液膜过程中通量(A)和通量衰减率(B)的变化

2.3.2 浓缩液与渗透液中黄芩苷质量浓度的变化^[8] 由图 2 可知, 使用上述浓缩方法, 浓缩液中黄

芩苷质量浓度随着浓缩倍数的变化具有显著变化,质量浓度逐渐增加,但增加速度逐渐降低,这是因为膜过程通量随着运行时间的延长而降低造成的。黄芩苷保留率有 2 种计算方法^[4],①以黄芩苷总量减去渗透液中黄芩苷含量,渗透液中黄芩苷质量浓度 $0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,不随运行时间的变化而变化,计算黄芩苷保留率 100.0%,说明黄芩苷未渗透到渗透液中;②浓缩液中黄芩苷质量与超滤液中黄芩苷质量之比计算黄芩苷保留率 47.4%,黄芩苷质量浓度从 $1.03 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓缩至 $8.78 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。产生上述现象的原因可能是由于装置死体积的存在导致数值比例偏小^[4],同时由于部分黄芩苷在膜表面及膜孔内产生吸附。

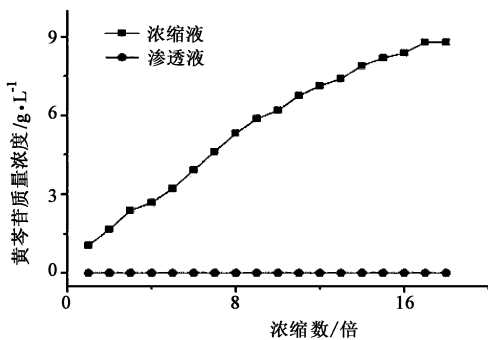


图 2 黄芩水提浓缩液与渗透液中黄芩苷质量浓度变化

2.4 黄芩水提液特征图谱

2.4.1 色谱条件^[9] Hedera ODS-2 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相甲醇 (A)-0.05% 磷酸水溶液 (B) 梯度洗脱 (0 ~ 35 min, 40% A; 35 ~ 75 min, 60% A), 检测波长 280 nm, 柱温 30 °C, 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 进样量 10 μL。

2.4.2 对照品溶液的制备 精密称取减压干燥至恒重的黄芩苷对照品适量, 加甲醇制成 $0.4012 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照品溶液。

2.4.3 供试品溶液的制备 取黄芩离心液、超滤液、浓缩液及反渗透渗透液各 1 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 即得。

2.4.4 精密度试验 取离心液供试品溶液, 按 2.4.1 项下方法连续进样 6 次, 计算各共有峰相对峰面积的 RSD < 4.6%, 相对保留时间的 RSD < 0.5%, 表明仪器精密度良好。

2.4.5 稳定性试验 取离心液供试品溶液适量, 分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 按 2.4.1 项下方法进样, 结果各共有峰相对峰面积的 RSD < 2.2%, 相对保留时间的 RSD < 0.5%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4.6 重复性试验 取黄芩水提液离心液适量, 按

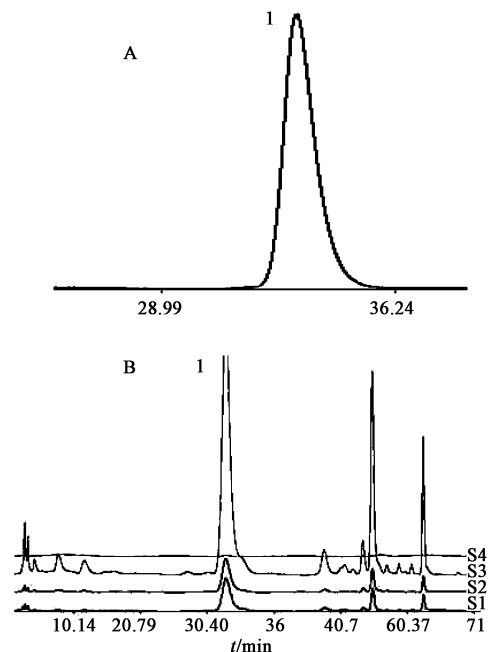
2.4.3 项下方法 平行制备 6 份供试品溶液, 按 2.4.1 项下方法进样, 结果各共有峰相对峰面积的 RSD < 4.6%, 相对保留时间的 RSD < 0.5%, 表明该方法重复性良好。

2.4.7 线性关系考察 精密量取黄芩苷对照品溶液 5, 10, 15, 20, 25, 30 μL 按 2.4.1 项下方法进样分析, 以峰面积对质量浓度进行线性回归, 得回归方程 $Y = 3.3 \times 10^7 X - 3.7 \times 10^5$ ($R^2 = 0.9999$), 线性范围 2.006 ~ 12.036 μg。

2.4.8 特征图谱相似度分析 采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统软件》2004 A 版, 以黄芩离心液 S1 为参照图谱, 对黄芩超滤液 (S2)、反渗透浓缩液 (S3) 进行匹配, 见表 3, 结果显示各试液相似度均 > 0.99, 说明浓缩前后样品的相似性良好。在浓缩过程结束后, 渗透液的主要成分为水和极少量的无机盐, 未检测出指标成分, 见图 3。

表 3 黄芩水提液处理后各试液的指纹图谱相似度比较

样品	S1	S2	S3	对照指纹谱
S1	1.000	1.000	0.994	0.996
S2	1.000	1.000	0.995	0.997
S3	0.994	0.995	1.000	1.000
对照指纹谱	0.996	0.997	1.000	1.000



A. 对照品; B. 供试品; S1. 离心液; S2. 超滤液; S3. 浓缩液; S4. 渗透液; 1. 黄芩苷

图 3 黄芩水提液各试液 HPLC

2.5 反渗透膜清洗 反渗透过程结束后, 分别用

0.1% 氢氧化钠 + 水, 0.1% 盐酸 + 水, 0.025% 十二烷基苯磺酸钠 (Na-DSS) 溶液 + 水^[10] 及纯水共 4 个组合清洗反渗透膜, 选择适宜的膜清洗方式。清洗过程包括 4 个步骤: 冲洗, 浸泡, 循环, 冲洗。各化学试剂冲洗 30 min, 浸泡 30 min, 循环 30 min, 加纯水清洗 30 min, 结果反渗透膜的通量恢复率依次为 87.73%, 81.50%, 67.65%, 93.35%, 表明纯水清洗效果较各类化学试剂组合的效果好。原因可能为 ① 与反渗透膜本身的性质有关系, 反渗透膜可截留无机盐类物质, 在清洗过程中, 只有水分子透过膜, 水分子带走吸附在膜孔内的溶质; ② 可能化学洗剂与污染物反应致使溶质溶解, 部分分子随水分子渗透进入膜孔内, 而产生二次吸附。

$$\text{通量恢复率} = (\text{清洗后膜清水通量} - \text{膜污染后清水通量}) / (\text{干净膜清水通量} - \text{膜污染后清水通量}) \times 100\%$$

3 讨论

本文以黄芩水提液为研究对象, 探究超滤-反渗透膜集成技术在中药水提液浓缩方面的应用。目前, 生产中黄芩水提液主要采用加热蒸发浓缩的方式, 该法存在药液焦化、有效成分损失大、能耗高、设备维护困难等问题^[12]。而采用膜浓缩技术浓缩黄芩水提液, 操作简便、浓缩效率高、节约了能耗并降低了生产成本。黄芩中主要成分黄芩苷受热易分解^[11], 而反渗过程在常温下进行, 无相变过程, 使黄芩苷免于热分解, 提高了黄芩苷的保留率。另外, 反渗透污染膜再生性强, 经清洗后膜通量几乎可以恢复至使用前通量水平。

采用卷式反渗透膜浓缩药液存在的难题之一就是膜污染问题。为了减轻浓缩过程中的膜污染, 依据不同膜对中药水提液中各化学成分选择透过性的差异, 设计了超滤-反渗透膜集成工艺, 以解决浓缩黄芩水提液膜过程中膜污染问题。中药水提液膜过

程中产生的膜污染主要由高分子物质产生引起, 由于高分子物质的药效不显著, 将其去除即可达到减轻膜污染的目的, 同时也不会影响药效。因为高分子物质的相对分子质量均 > 10 kDa, 故选择超滤膜进行预处理, 可有效去除高分子物质, 减轻膜污染。

[参考文献]

- [1] 夏昌林. 中药浓缩方式的应用[J]. 机电信息, 2011(14):4.
- [2] 郭维图. 膜分离技术在中药提取液浓缩中的应用[J]. 机电信息, 2007(23):8.
- [3] 宋晓燕, 罗爱勤, 刘洁瑜, 等. 肾石通颗粒提取浓缩工艺和节能性研究[J]. 中国执业药师, 2013, 10(7):28.
- [4] 严滨, 林丽华, 叶茜, 等. 反渗透技术在鼻炎康等中药提取液浓缩中的应用[J]. 膜科学与技术, 2012, 32(4):70.
- [5] 陈莹, 万端极. 麻黄碱提取方法的研究[J]. 应用化工, 2008, 37(8):964.
- [6] 刘红波, 李博, 郭立玮, 等. 4 种膜组件对黄连解毒汤膜过程的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(4):553.
- [7] 潘永兰. 中药水提液无机陶瓷膜膜污染基础数据库的建立及数据的关联分析[D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [8] 施立钦. 反渗透浓缩法提取乳糖的工艺参数研究[J]. 无锡职业技术学院学报, 2011, 10(6):80.
- [9] 薛黎明, 秦雪梅, 张丽增. 不同产地黄芩药材的黄芩苷含量测定及指纹图谱研究[J]. 中成药, 2008, 30(1):10.
- [10] Koo C H, Mohammad A W, Suja'F, et al. Use and development of fouling index in predicting membrane fouling[J]. Sep Purif Rev, 2013, 42(4):296.
- [11] 袁亮, 周显宏, 肖凯军, 等. 多级膜浓缩黄芩苷提取液的研究[J]. 现代食品科技, 2008, 24(3):237.

[责任编辑 刘德文]