

◇制剂与炮制◇

膜类型和操作参数对中药口服液膜分离效果的影响

朱才庆^{1,2}, 余 华¹, 熊胜泉¹, 范其坤¹, 徐丽璞¹, 魏东芝²

(1. 江西省药物研究所天然药物研究室, 江西 南昌 330029;

2. 华东理工大学生物反应器工程国家重点实验室, 上海 200237)

摘要:目的:探讨膜分离金钱通淋口服液时不同膜组件及操作参数对膜分离效果的影响。方法:采用不同截留分子量的膜组件、操作参数的正交设计,以与总黄酮相关的各种指标考察不同膜组件及操作参数对膜分离效果的影响。结果:截留分子量为 20 KD 的 PS 膜具有较好的膜分离效果,选择压力 0.08 MPa、料液温度 40 C、进料流速 2.8 L/min 的操作参数工作效率更高,但对于膏中总黄酮含量没有显著性影响。结论:膜类型和操作参数对金钱通淋口服液膜分离效果有影响,新工艺制备的口服液色泽好、澄清度大为改善,且具有良好的药效作用。

关键词:金钱通淋口服液; 膜分离; 药效

中图分类号:R283.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1008-0805(2005)04-0273-03

Effect of Different Membrane and Operation Parameters on Separation Efficiency of Chinese Medicinal Oral Liquid

ZHU Cai-qing^{1,2}, YU Hua¹, XIONG Sheng-quan¹, FAN Qi-kun¹, XU Li-ying¹, WEI Dong-zhi²

(1. Laboratory of Natural Drug, Institute of Materia Medica of Jiangxi Province, Nanchang, 330029, China; 2. State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: Objective: To evaluate the different membranes and its selection of operation parameter on membrane separation efficiency of Jinqian Tonglin Oral Liquid. **Methods:** Basing on the indexes related to the total flavonoids reserved in liquid, to investigate the effect of the different aperture membrane and operation parameters of orthogonal test on membrane separation efficiency of Jinqian Tonglin Oral Liquid. **Results:** The PS membrane with 20KD interception molecular weight had better separation efficiency, and the preferred operation parameters were 0.08 MPa of pressure and 40 C of liquid temperature and 2.8 L/min of liquid speed, but they had no significant effect on the total flavonoids in dissoluble material. **Conclusion:** Jinqian Tonglin Oral Liquid prepared by new membrane separation technology has better clarity and colour. It also has good effect.

Key words: Jinqian Tonglin Oral Liquid; Membrane Separation; Drug Function

金钱通淋口服液是由金钱草、海金沙等 5 味药组成的中药复方制剂,它具有清热祛湿、利尿通淋等功效,在临床上可用于急性膀胱炎、急性肾盂肾炎及慢性肾盂肾炎急性发作等疾病的治疗^[1,2]。传统水提醇沉法除了存在流程长、成本高、产品粘度大、色泽深等不足外,在长期放置过程中会产生絮凝物,影响产品质量和安全性。因此,利用现代分离技术改造传统工艺具有十分重要的实际应用价值。

膜技术是 20 世纪 60 年代发展起来的新型分离手段,目前已广泛应用于食品、制药、纺织、化工等领域^[3],在中药制药行业中,随着我国中药现代化战略的提出,关于膜分离技术的报道也较多^[4-8],但是成功地应用于实际生产的不多,主要问题是中药成分复杂,易造成膜堵塞、通量低、有效成分损失大、使用寿命短等。因此,在膜分离之前对中药药液进行预处理是很重要的一步。本文报道预处理后膜类型和操作参数对膜分离金钱通淋口服液的效果影响和药效作用的研究。

1 材料和方法

1.1 实验仪器 中空纤维超滤装置及膜组件(天津膜天膜工程技术有限公司 TP 10-20 型);百万分之一电子天平(瑞士 Mettler 公司 M₃ 型);高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂 GL-20B

型);紫外可见分光光度计(美国 Perkin-Elmer 公司 Lambda 12 型);中试超滤-纳滤膜设备(南京凯米科技有限公司 JXXS 型)。

1.2 试剂 芦丁(中国药品生物制品检定所)。

1.3 实验方法

1.3.1 金钱通淋口服液药液的提取 按照《中国药典》规定的配方投料及步骤进行提取、浓缩后用纱布滤过即可获得。

1.3.2 膜类型的选择 预处理后的金钱通淋口服液药液,在配有不同类型膜组件的中空纤维超滤膜装置中进行超滤,操作参数为:压力 0.08 MPa,温度 25 C,进料流速 2.8 L/min,获得膜透过液,取样分析。

1.3.3 操作参数的选择 以压力、温度、进料流速为考察因素,通过正交设计试验,获得较为理想的膜分离金钱通淋口服液的操作参数,具体见结果部分。

1.3.4 膜分离中试 药液体积约为 100 L,截留分子量为 20KD 螺旋卷式 PS 膜组件(美国 Koch 公司),操作参数为:电机转速 48Hz,压力为 0.5 MPa,料液温度为 40 C。

1.3.5 药效学实验 取 SD 大鼠 45 只(♂,180~220 g,购自中科院上海实验动物中心),按体重分为 5 组,每组 9 只,分别为生理盐水组、水提醇沉工艺组、膜分离工艺组(各设 13.5、27.0 g 生药/kg 两个剂量组)。实验前禁食 18 h,实验开始时轻压大鼠下腹,排尽余尿,给大鼠灌胃以生理盐水配制的药液 5 ml/100 g(水负荷),立即放入代谢笼内代谢,空白对照组给予等量的生理盐水,收集 6 h 内尿量。

1.4 分析方法 以芦丁为对照品,金钱通淋口服液中的总黄酮含量(以芦丁计)采用比色法测定。

收稿日期:2004-10-08; 修订日期:2005-02-21

基金项目:国家“十五”攻关项目(No. 2001BA701A05)

作者简介:朱才庆(1973-),男(汉族),江西信丰人,现为华东理工大学与江西省药物研究所联合培养博士后,工学博士学位,主要从事天然药物有效成分的分离纯化研究工作。

2 实验结果

2.1 膜类型的选择 金钱通淋口服液质量控制指标之一是总黄酮含量,因此在本研究中主要监测与总黄酮相关的一些指标。系统研究表明高速离心是金钱通淋口服液较好的预处理方法。在本研究中分别对不同截留分子量的膜对金钱通淋口服液的分离效果进行了考察,结果见表 1。由表可知,膜截留分子量为 6KD 时,总黄酮透过率很低,只有膜前的 38.7%,而截留分子量增加 20KD 时,总黄酮膜透过率增加,达到 62%,同时透过液干膏中总黄酮含量也增加;进一步增加膜的截留分子量,总黄酮膜透过率继续增加,但增加的幅度降低,然而干膏中的总黄酮含量下降,透过液颜色也加深了许多,主要是由于膜孔径的增大,大分子物质的透过率增加的缘故,而这些物质往往被不认为是有效成分,也是造成药液色泽深的物质基础,另外一方面,这些大分子物质是导致药物制剂在长期放置过程中产生絮凝沉淀的主要因素。所以考虑到金钱通淋口服液膜透过液的色泽、单位干膏中含有的总黄酮量及制剂的稳定性,选择截留分子量为 20KD 的 PS 膜分离金钱通淋口服液。

表 1 不同截留分子量的膜对金钱通淋口服液膜分离效果的影响

指标	UEOS503		UPIS503		UWIA503		MOF-503	
	1	2	1	2	1	2	1	2
膜材质	PS(聚砜)		PS(聚砜)		PAN(聚酰胺)		PVDF(聚偏氟乙烯)	
膜面积 S/m ²	1.5		0.3		0.3		1.2	
截留分子量/KD	6		20		60~80		100	
生药浓度 C/mg·ml ⁻¹	0.5		0.5		0.5		1.0	
膜 体积 V/ml	1860		1860		1860		4000	
前 总黄酮 C/mg·ml ⁻¹	0.930	1.007	1.074	1.118	1.023	1.089	1.957	
透 体积 V/ml	1600	1640	1640	1655	1640	1650	3470	
过 总黄酮 C/mg·ml ⁻¹	0.413	0.436	0.825	0.787	0.793	0.818	1.656	
液 总黄酮 /干膏 C/mg·g ⁻¹	14.12	13.63	22.30	17.95	15.78	16.14	16.32	
色泽	橙黄		棕黄		褐色		深褐色	
运行时间 t/min	29	33	35	42	13	14	25	
平均膜通量 V/ml·min ⁻¹ ·(m ²) ⁻¹	27.0	31.5	183.9	165.7	420.5	392.8	115.7	
总黄酮透过率(%)	38.2	38.2	66.7	62.6	68.3	66.6	73.4	

2.2 膜分离的正交设计 除了膜组件的材料和截留分子量外,操作参数也是影响膜分离的效果。在本研究中,就操作压力、进料流速、药液温度对膜分离效果进行了考察,正交设计的因素水平见表 2,其中膜分离前药液体积为 2 000 ml,生药浓度为 0.5 g/L,总黄酮浓度为 1.050 mg/ml,总黄酮/干膏为 7.90 mg/g,膜组件为截留分子量 20 KD 的 PS 中空纤维膜。

以透过液中每克干膏含有总黄酮量为考察指标的实验结果直观分析及方差分析分别见表 3 和表 4。由表可知,透过液干膏中的总黄酮含量与膜前相比大为增加,影响透过液因素的主次关系依次为:温度、进料速度和压力,但都没有显著性的影响。因此,考虑到提高膜设备的工作效率,选择较好的膜分离操作参数为:压力 0.08 MPa,料液温度 40 C,进料流速 2.8 L/min。

2.3 膜分离中试 根据小试验的结果,对膜分离金钱通淋口服液进行了中试放大研究,考虑中药口服液成分的复杂性,而中空纤维膜组件易污染,中试时采用螺旋卷式膜组件,3 次中试放大的结果见表 5。由表可知,3 次重复实验的结果有一定的规律性,与小试相比,干膏中的总黄酮含量基本相同,另外单位时间单位膜面积的平均膜通量大为提高,达 0.311 L/(min·m²),比小试提高了 1.5 倍。

2.4 药效学实验 与传统的水提醇沉工艺相比,膜分离工艺已明显不同,但新工艺制备的药液药效如何不得而知,尚需进一步考察。由于金钱通淋口服液具有清热祛湿、利水通淋的作用,因此本研究中以大白鼠的排尿量为指标考察新工艺制得药液的功效作用,并且与传统水提醇沉工艺进行比较,结果见表 6。结果显示,与生理盐水组比较,水提醇沉工艺制备的药液 13.5,27.0 g 生药/kg 两个剂量组均能使大鼠尿量显著增加(P<0.05, P<0.01),后者能使大鼠尿量有特别显著的增加;膜分离工艺的较高剂量 27.0 g 生药/kg 组也能使大鼠尿量显著增加(P<0.05),而较低剂量组的也增加,虽然统计学上没有显著性,但仍有明显趋势,均值与高剂量时相当。本实验结果也表明,大鼠的排尿量与药液的使用量并没有很好的量效关系。

3 讨论

鉴于传统制备工艺的不足,利用现代分离技术替代传统工艺是改变过去中药制剂“粗、大、黑”的关键。超滤是以浓度差和压力差为驱动力的分离手段,当采用相同浓度的药液和操作参数时,分离效果完全取决于膜组件的性能。膜截留分子量的增加,透过液中固形物含量也增加(得到的干膏更多),然而总黄酮的透过率并没有相应幅度的增加,结果透过液干膏中的含量降低,这也表明小于截留分子量的其它物质膜透过速率快于黄酮类物质。虽然 60~100 KD 截留分子量的膜分离金钱通淋口服液时通量较大、耗时短、黄酮类物质的透过率增加,然而由于大分子类物质也会透过,造成透过液颜色深,放置时也有絮凝沉淀产生。因此选择截留分子量为 20 KD 的膜组件较为合适,此时干膏中的总黄酮含量最高,尽管总黄酮透过率不是很高。不过,

需要指出的是,目前针对金钱通淋口服液的基础研究很薄弱,有效成分仍然不清楚,总黄酮含量只作为一个监测指标而已。因此,虽然膜透过液的总黄酮含量低于传统工艺的,但动物实验表明,灌用相同的生药量时,前者药效与后者仍然相当,并没有明显下降,这也说明起药效作用的还有其它成分。初步急性毒性实验表明,膜分离新工艺制备的药液安全性与传统工艺也相当(数据未显示)。中试时的总黄酮透过率低于小试时的,主要与采用中试膜的设备有关,浓缩液滞留的体积大,而随着超滤的进行,浓缩液的总黄酮含量是逐渐增加的。另外,膜设备导管及膜组件总是会滞留一部分水,超滤时也起到稀释药液的作用。

表 2 膜分离金钱通淋口服液药液正交设计因素水平

水平	因素		
	流速 A/L·min ⁻¹	操作压力 B/MPa	温度 C/C
1	2.8	0.08	25
2	2.4	0.06	10
3	1.8	0.04	40

在进行膜分离操作参数的选择时,也以其它不同的考察指标对正交实验结果进行了分析。结果表明,除膜通量外,进料流速、操作压力、料液温度 3 因素对每克生药保留的总黄酮量及总黄酮膜透过率都没有显著影响,这也表明要通过膜设备操作参数的改变来提高后 2 项指标及干膏中的总黄酮含量并不能取得很好效果。因此,为了提高膜的工作效率,金钱通淋口服液的膜分离在选择膜设备的操作参数时,应主要考虑对膜通量的影响。在选择进料流速时,进料速度应尽量快一些,这样可以减小膜表面浓差极化或沉淀物的形成,提高药液透膜速率。适当提高压力也可增加药液的透膜速率,但是同时也使膜表面的浓差极化及膜污染加重,达到临界压力后便会形成“凝胶层”,透膜速率不再增加,因此,选择操作压力时不要超过临界压力^[3]。温度对透过速率的影响主要是通过改变药液的粘度,膜组件最高耐受温度一般不超过 50 C,因此本研究中选择的药液温度为 40 C。

与传统工艺相比,采用膜分离新工艺制得的药液在外观上大为改善,色泽为红棕色,且很澄清。TLC 实验结果显示,膜分离工艺与传统工艺的斑点颜色及位置相同,表明含有的成分基本相似。

表 3 以每克干膏中总黄酮含量为考察指标时膜分离金钱通淋口服液药液实验结果

实验号	因素				总黄酮透过率 (%)
	A	B	C	D(空白)	
1	1	1	1	1	15.51
2	1	2	2	2	15.85
3	1	3	3	3	15.51
4	2	1	2	3	17.57
5	2	2	3	1	16.75
6	2	3	1	2	15.96
7	3	1	3	2	17.54
8	3	2	1	3	14.92
9	3	3	2	1	16.37
均值 1	15.62	16.87	15.46	16.21	
均值 2	16.76	15.80	16.59	16.45	
均值 3	16.28	15.95	16.60	16.00	
极差	1.137	1.033	1.137	0.450	

表 4 以每克干膏中总黄酮含量为考察指标时膜分离金钱通淋口服液药液结果方差分析

方差来源	A	B	C	D
偏差平方和	18.29	48.01	64.82	7.007
自由度	2	2	2	2
方差	9.145	24.01	32.41	3.504
F 临界值	19.00	19.00	19.00	19.00
F 值	6.421	6.375	8.474	1.000
显著性	—	—	—	—

对新工艺产品更系统的质量标准、药理药效及安全性有待于进一步进行。

表 5 膜分离金钱通淋口服液的中试结果

实验号	膜前药液		透过液		运行时间 t/min	平均膜通量 V/L · min ⁻¹	膜分离时总黄 酮透过率 (%)
	总黄酮 C/mg · ml ⁻¹	体积 V/L	总黄酮 C/mg · ml ⁻¹	总黄酮/干膏 C/mg · g ⁻¹			
1	1.419	54.26	0.746	19.819	36	1.51	28.53
2	1.184	57.90	0.575	15.005	35	1.65	28.12
3	1.287	54.30	0.709	18.254	35	1.55	29.91
均值	1.297±0.118	55.49±2.09	0.677±0.088	17.69±2.46	35.3±0.6	1.57±0.07	28.85±0.94

表 6 膜技术工艺与传统工艺制备的金钱通淋口服液药液对大鼠尿量的影响

组别	剂量 C/g 生药 · kg ⁻¹	大鼠	6 h 内尿量	
			C/ml · (100 g) ⁻¹	
生理盐水组	—	9	3.094±0.376	
水提醇沉工艺	13.5	9	3.687±0.726*	
	27.0	9	3.572±0.305**	
膜分离工艺	13.5	9	3.364±0.323	
	27.0	9	3.487±0.310*	

与生理盐水组比较: *P<0.05, **P<0.01

参考文献:

[1] 金亚明, 胡仲仪, 沈玲妹, 等. 金钱通淋口服液治疗泌尿系感染[J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(2):30-31.

- [2] 寒勋衍, 万阜昌. 金钱通淋口服液治疗急性泌尿系统感染的临床研究[J]. 中国药事, 1999, 13(增刊):152-153.
- [3] 时钧, 袁权, 高从皓. 膜技术手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2001:14-16.
- [4] 冯年平. 膜分离技术在中药研究中的应用[J]. 中成药, 1996, 18(2):47-47.
- [5] 刘洪谦, 屈凌波, 贾金付. 生脉饮口服液超滤技术研究[J]. 中草药, 1996, 27(4):209-211.
- [6] 罗国安, 王义民, 饶毅. 中药中成药现代化进程[J]. 中成药, 2000, 22(1):71-79.
- [7] 楼福乐, 梁国明, 刘忠英, 等. 大孔径超滤膜在中药生产中的应用探讨[J]. 中成药, 2001, 23(8):556-559.
- [8] 黄罗生, 郭健新. 不同超滤条件对四逆汤中乌头总碱、甘草酸及固含量的影响[J]. 中成药, 2002, 24(3):165-167.

启 事

为了方便广大作者查询与本刊有关事宜, 特将本社各办公室电话及功能告知如下。

1. 编辑室: 0714-6232246, 6225102 (可供查询稿件的收到与否及审稿情况)
2. 微机室: 0714-6239873 (可供查询文章刊登于何期、于何时出版)
3. 财务室: 0714-6232466 (可供查询文章的版面费、发票、稿酬的收发情况)

《时珍国医国药》杂志社