

膜分离技术 在中药制剂中的应用*

□杨 明** 刘小彬 (成都中医药大学 成都 610075)

摘 要:目前我国在中药制药领域中膜分离技术的应用处于起步阶段,主要应用于制备注射用水、中药注射液,从中药中提取活性物质及中药口服液的制备等。膜分离技术促进了中药传统分离技术的发展和革新,在中药生产科研领域有广阔应用空间。本文就该技术在工业应用中的问题进行了分析讨论。

关键词:膜分离 中药制剂 超滤 反渗透

膜分离技术是一项极具发展前途的生产技术,膜分离过程的实质是物质依据滤膜孔径的大小而通过或被截留于膜的过程,近似于筛分过程。因此按分离粒子的大小可将膜分离过程分为6种:透析、电渗析、微滤、超滤、反渗透和纳米过滤。其中微滤、超滤、反渗透和纳米过滤这4种过程互有联系,分离范围有所重叠^[1]。

由于膜分离技术在分离物质的过程中不涉及相变,无二次污染,具有浓缩功能,而且操作方

便,易于自动化,因而得以广泛应用。但在中药中的应用仅处于起步阶段。本文就膜技术在中药制剂中的应用现状、存在问题及前景展望作了叙述。

一、膜技术在中药制药工业中的应用现状

目前,膜技术在中药制剂中的应用大致包括以下方面:

1. 制备注射用水

顾纪龙^[2]采用超滤工艺制备注射用水,可有效滤除 $0.03\mu\text{m}$ 以上的微粒(包括微生物和热原)。丁绍敏^[3]等比较了超滤水与

去离子水的质量,发现在使用了超滤工艺后输液的澄明度有了明显的提高。王淑庆^[4]等采用源水预处理-反渗透-离子交换-蒸馏的路线制备高纯度注射用水,效果满意。邵卫栋^[5]运用反渗透膜制备注射用水,结果表明水质合格,能耗小。张翠莲^[6]采用反渗透法制备注射用水并试用于制剂,结果表明水质合格,制剂临床应用正常。张忠义^[7]等采用二级渗透法制备注射用水,水质合格,但其生物有效性需深入研究。

2. 制备中药注射液

空军北京医院^[8-9]将五味单

收稿日期 2003-04-02

修回日期 2003-09-05

* 四川省科技厅应用基础项目(9800023)新技术在中药制药中的应用,负责人:杨明。

** 联系人:杨明,教授,博士,从事中药新制剂新技术研究, Tel: 021-50272968, E-mail: yangming16@sina.com。

[World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 31

味中药经过超滤后制成注射液并与常用的水醇法、石硫法、改良明胶法、透析法、醇水法比较,认为超滤制品优于其它制品。而后,他们又以超滤法制备了三种复方中药注射液,发现其澄明度均合格,且鞣质去除效果好。黄伟文^[10]等用超滤法和原工艺制得的丹参、复方丹参注射液进行了质量研究,以澄明度、除杂效率、有效成分保留率等为指标,认为超滤工艺优于原工艺。颜锋^[11]等用超滤工艺和水醇法制备五味消毒饮注射液,测得水醇法制品中的绿原酸含量较超滤制品低,澄明度也较差。全山丛^[12]等对超滤法和水醇法制备的补骨脂注射液进行了比较研究,结果表明:超滤工艺流程短,有效成分损失少。王敏^[13]和刘少军^[14]等用一次性人工肾透析器,用超滤制备复方丹参注射液,并将其与水醇法制品相比较,发现超滤制品的澄明度、除杂效率、有效成分保留率均优于水醇法制品。李莹光^[15]等利用VF型超滤机对哈药六厂生产的双黄连、血塞通、维脑路三种注射液进行超滤,结果表明三种注射液超滤前后pH值无明显变化,超滤后颜色均变浅,但只有双黄连注射液的指标成分含量无明显改变,其余均明显下降。

3. 从中药中提取活性物质

用膜分离法提取中药中的活性物质,可克服常规方法提取率低,消耗大量有机溶媒,操作复杂的缺点。郑宗坤^[16]等用超滤法提取香菇多糖,方法简单可行,香菇

多糖回收率高,纯度好。王世岭^[17]用超滤法提取黄芩苷,发现其产率和纯度均优于常规方法。刘振丽^[18]等对金银花水提液进行超滤,测定绿原酸含量,并与水醇法进行定性定量比较,结果表明超滤法较水醇法更能保留有效成分。

4. 用于中药口服液的制备生产

胡奇芬^[19]等以超滤法和水醇法分别制备生脉饮和补阳还五汤两种口服液,测得总多糖含量超滤法较低水醇法高。杨张渭^[20-21]等用超滤工艺生产人参精口服液,该产品具有澄明度好,稳定性高和除菌效果好的优点,而且超滤前后料液的组分图谱一致,人参皂苷含量达到要求。张宇^[22]等将用超滤法和水醇法制得的四逆汤口服液进行比较,发现超滤制品中附子的有效成分并没有缺少,含量无明显变化,甘草酸单铵盐的含量有所增加,且澄明度和稳定性较水醇法好。马涵涛^[23]采用超滤法和水醇法分别制得麻杏止咳口服液,发现超滤制品优于水醇法制品。崔元璐^[24]等对菖蒲益智口服液分别采用醇沉、吸附澄清和吸附澄清-高速离心-微滤法3种工艺进行制备,发现第三条工艺能提高制剂有效成分的含量,增加制剂的稳定性。

5. 用于制备其它中药制剂

俞加林^[25]论述了用超滤法制备中药浸膏制剂的理论依据,认为超滤法能除去有机杂质、大分子、胶体及细菌等,能提高产品质

量,降低成本,增加效益,是一项值得推广的技术。郭立玮^[26]等将大孔树脂吸附与超滤联用来考察对六味地黄丸中丹皮酚和马钱素的影响。发现精制的提取物重量只有原药材的0.046倍,而0.98的丹皮酚和0.86的马钱素被保留。钱百炎^[27]采用超滤工艺纯化药酒,对影响药酒质量的膜类型、运行压力、温度等因素进行考察,检测超滤前后的药酒质量,认为超滤后药酒含菌量合格,组分无变化,澄明度提高。郁瑞昌^[28]等用超滤法制备中药复方植物多糖营养液,其质量优于常规方法。

二、膜分离技术存在的问题及解决措施

1. 选择适宜的膜及膜分离设备

膜分离首先要选择适宜的膜。膜质量决定了膜的分离效果。通常应选择化学惰性好,耐压,不易破损的膜。膜的再生性及寿命周期也应考虑。膜孔选择也是膜分离的关键,适宜的膜孔能有效截留杂质,保留有效成分。膜孔选择应根据所需成分而定。在需去除物分子量在 $10^3 \sim 10^6$ 之间时,通常选用超滤设备,小于 10^3 分子量时选用反渗透或纳滤,大于 10^6 分子量时选择微滤或其它方式。不同药物的有效成分不同,对膜孔的选择也不同。中药的有效成分的分子量大多在 10^3 以下,但一些大分子物质如蛋白质在一定条件下亦为活性成分。而且膜孔的选择并不完全取决于物

质分子量的大小,其分子的构形也有影响。若选择的膜孔过大,杂质去除则不完全;若膜孔过小,有效成分的损失就会增大,也极易堵膜孔。

2. 避免堵塞现象

在膜分离过程常会出现堵塞现象。所谓“堵塞”即不能透过膜的固体微粒或高分子物质积聚在膜表面,形成次生膜或造成膜微孔的堵塞,使药液流速减慢,甚至停止工作。遇到这种情况应首先确定所选膜孔是否过小。膜孔过小,大部分成分被截留于膜表面,微孔极易堵塞。亦可将药液处理后如粗滤去掉大部分杂质后再进行膜分离。若分离体系采用动态过滤,可有效防止或减少被截留物在膜表面的沉积,维持较高的滤液透过量。膜表面沉积物的去除与膜通过通量的恢复,可采用正向清洗与反向清洗两种方式,也可以在线清洗。清洗液一般是水或滤过液,也可添加化学药剂以提高清洗效果。定期更换滤膜,搅拌药液等方法亦能收到很好的效果。

3. 避免浓差极化现象

反渗透是渗透的一种反向的迁移运动,是一种在压力驱动下,借助于半透膜的选择截留作用,将溶液中的溶质与溶剂分开的分离方法。它已广泛应用于各种液体的提纯与浓缩,在中药制药中最常见用于制备高纯水或含热敏性成分药液的浓缩。反渗透的常见问题为浓差极化现象。浓差极化会使反渗透效率大为降低,主

要表现为:使溶质透过膜的可能性和流量增加,降低有效工作压力,在一定条件下析出结晶或形成胶状物,堵塞微孔。要解决浓差极化现象就需要降低膜表面溶质的浓度。因此,可用脉冲流动、磁力搅拌,提高进液温度及采用流化床的方法解决,亦可提高流速或装设湍流促进器。

4. 促进工业化生产

膜分离技术已广泛应用于各行业,但在中药制剂中的应用大多处于试验阶段,在工厂也仅限于中试,这主要是由于中药所具有的特点所决定的。中药成分复杂,杂质含量高,膜分离技术要在中药领域实现工业化大生产还需解决许多问题。

三、膜分离技术的应用前景

膜分离技术作为一项新兴技术,虽然存在上述缺点,它在中药制剂中的应用前景将十分广阔。

1. 滤除杂质,提高注射用水质量

药典收载的制药用水因使用范围不同而分为纯化水、注射用水及灭菌注射用水。制备制药用水的常规方法为蒸馏法、重蒸馏法和离子交换法,存在能耗高、制水速度慢、制得的水质差等缺点。膜分离技术(反渗透)可以运用于制备注射用水,它不仅可滤除有机杂质、大分子物质和胶体,选择适当的膜孔还可以滤除微生物。又因膜分离技术操作简单,成本低,它可广泛用于制备制药用水。

2. 改变传统中药精制工艺,提高成品质量

中药成分复杂,含有大量多糖、蛋白质等杂质。传统中药制剂在制作过程常采用水提醇沉或醇提水沉工艺以期达到去除杂质、减少服药体积的效果。这些工艺往往所需乙醇较多,回收困难,耗时长,成本高,且在大生产时存在安全隐患。近年来也有利用大孔吸附树脂分离除杂,但其生物安全性有待进一步考察。将膜分离技术用于中药制剂的精制,效率高,有效成分损失少(该过程为常温操作,特别适用于含热敏性成分的中药)。它成本低,周期短,不产生二次污染,安全可靠,而且易于自动化。故而认为膜分离技术有望代替传统中药精制方法。

3. 为筛选有效部位提供新模式和途径

中药制剂确定有效部位的传统方法为系统溶剂法结合药效学试验。因各有效部位的溶解范围有一定重叠,采用系统溶剂法分离所得的有效部位并不能真实反映有效部位的药效情况。膜分离技术是物质依据滤膜孔径的大小而通过或被截留于膜的过程。通过不同大小孔径的筛选并结合药效学试验,可以确定药液有效部位粒子的大小。利用膜分离技术筛选有效部位有别于依据物质极性大小的筛选模式,是一全新的筛选方法和理念,能更真实、有效地反映物质基础与药效的关系。

4. 改善中药液体制剂的澄明度与稳定性

中药液体制剂往往因为除杂不够而存在澄明度与稳定性差的缺点。即使为澄清液体,放置一段时间后会因为胶粒的陈化而析出沉淀。应用膜分离技术去除产生沉淀的大分子物质和胶体可有效提高制剂的澄明度和稳定性。

膜分离在中医药领域中却仅限于试验研究阶段,离产业化还有很长的距离,但由于其本身所具有的优点,决定了它在中药领域中有着广阔的应用空间。

参考文献

- 1 严希康.膜分离技术及其在生物工程中的应用.中国中医药工业杂志[J].1995,26(10):472.
- 2 顾纪龙.应用超滤技术制备注射用水的预处理.中国医院药学杂志[J].1994,14(1):17~18.
- 3 丁绍敏,张辉.超滤法在制备注射用水上的应用.黑龙江医药[J].2000,13(3):163~164.
- 4 王淑庆,严宝霞.运用反渗透技术制备高纯度注射用水.中国医院药学杂志[J].1995,15(12):562~563.
- 5 邵卫栋.反渗透设备制备注射用水可行性探索.中成药[J].1996,18(1):44~45.
- 6 张翠莲,张伟琪,姚秀荣等.用反渗透法制备注射用水.中国药学杂志[J].1998,33(4):225~226.
- 7 张忠义,郭正国,雷正杰.应用二级反渗透法制备注射用水.中国医院药学杂志[J].1998,18(1):34~35.
- 8 空军北京医院药局.超滤法制备中草药注射液的实验研究.中草药[J].1980,11(6):248~252.
- 9 空军北京医院药局.超滤法制备复方中药注射液的实验研究.中草药[J].1981,12(12):8~12.
- 10 黄伟文,梁芸,邵霞.超滤法制备中草药注射液的质量研究.中草药[J].1988,19(9):16~17,33.
- 11 颜锋,陈翠屏,颜凯新.超滤法在中药制剂中的应用体会.中成药[J].1989,11(9):8.
- 12 全山丛,钱俊,王金政.超滤法和水醇法制备补骨脂注射液的实验研究.中成药[J].1990,12(1):3~4.
- 13 王敏,隋书鹏,宫爱云等.应用人工肾透析器超滤制备中药注射液.中成药[J].1990,12(10):46.
- 14 刘少军,隋书鹏,王敏.应用人工肾透析器超滤制备中药注射液.药学情报通讯[J].1990,8(3):52~53.
- 15 李莹光,吴鹏翔,徐波等.超滤法对中药注射液的影响.黑龙江医药[J].1998,11(3):138~139.
- 16 郑宗坤,许贤华,陈志行等.超滤提取香菇多糖的研究.中国生化药物杂志.2000,21(2):73~75.
- 17 王世岭.超滤法一次提取黄芩甙的研究.中成药[J].1994,16(3):2~3.
- 18 刘振丽,张秋海,欧兴长等.超滤及醇沉对金银花中绿原酸的影响.中成药[J].1996,18(2):4~6.
- 19 胡奇芬,苏彦珍,夏晓君等.不同工艺对复方中药制剂中多糖含量的影响.中成药[J].1990,12(11):6~7.
- 20 杨张渭,邓丽仪,张善政等.超滤工艺用于人参精口服液生产的试验.中成药[J].1991,13(2):4~5.
- 21 杨张渭,张善政,邓丽仪等.人参精采用超滤工艺的中试研究.中成药[J].1994,16(1):4~5.
- 22 张宇,曹玉娥,李殿奎.应用超滤技术制备四逆汤口服液的研究.佳木斯医学院学报[J].1992,15(2):30~32.
- 23 马涵涛,麻杏止咳口服液生产工艺研究.时珍国医国药[J].2000,11(1):25.
- 24 崔元璐,沈锋,姚康德.吸附澄清—高速离心—微滤法制备菖蒲益智口服液.中草药[J].1999,30(10):742~744.
- 25 俞加林.用超滤法制备中药浸膏制剂.中药材[J].1989,12(5):44~46.
- 26 郭立玮,彭国平,王天山.大孔树脂吸附与超滤联用对六味地黄丸中丹皮酚和马钱素含量的影响.南京中医药大学学报[J].1999,15(2):86~87.
- 27 钱百炎,张菊红,唐道林等.超滤工艺纯化药酒试验研究.中成药[J].1988,(11):4~7.
- 28 郁瑞昌,朱立文.超滤法在中药复方植物多糖营养液制备中的应用.中成药研究[J].1987,9(1):4.

(责任编辑:柳莎 刘维杰)

德国“医药分业”制度完善

德国的医疗及制药水平居于世界领先地位,但德国的电视和报纸等大众媒体上,药品广告却寥寥无几。

究其原因,首先是德国法律对药品广告加以重重限制,其次是德国采用“医药分业”体系,面向大众的药品宣传多数无法收到直接利益的回报,这就挤掉了药品宣传中的“水分”。

据了解,德国1994年修订颁布了《医疗广告法》,规定处方药只允许在专业药店中出售,也只允许在专业杂志上做广告。法律对非处方药广告的描述方式也作了严格的限制。此外,法律还规定所有医药广告都必须清楚地注明药品的副作用及服用方法等所有相关要素,否则制药商和广告商将受到严厉处罚。

法律上的规定尽管严格,但真正从源头上挤掉德国药品广告的“水分”却是德国完善的“医药分业”制度。德国法律规定所有国民都必须参加医疗保险。通常情况下,投保者在政府许可的医疗保险诊所自由选择就医,只有在急诊或得到诊所医生的转诊证明后才能前往医院继续治疗。在此基础上,医生虽然具有给患者开具处方的权力,但病人究竟前往众多药店中的哪一家买药,却不受医生的约束,医疗与医药费用则交由保险公司核对报销。这一体制将整个社会医疗体系中的各个环节合理地衔接起来,保险公司在其中承担了一个监督者的角色。

(文摘)

method of literature metrology. In this study more attention is paid to experimental study, in which the main orientation is aimed to study method techniques and preparation chemistry and then preparation pharmacology, but the study in quality standards, preparation, and compound prescriptions of Chinese medicines is still deficient. In the study of literatures there exist such phenomena as repeating others' studies at low levels and lacking depth in theoretical exploration. Therefore there are the following principal problems in the study: the shortage of deeply comprehensive study, the lack of theoretical guidance from traditional Chinese medicine and materia medica, extreme deficiency in the study of the preparation of Chinese medicines from the point of compound prescriptions, failing to completely reveal the significance of preparation and the deficiency in the study of the historical evolution and the theories of preparation. Aiming at these problems tentative ideas of study in the coming years are suggested as follows: In the study of the literatures of preparation new ideas are to be put forward on the basis of making clear the original intentions of our forefathers and in combination with modern research results; in the study of preparation Chemistry attention is to be given to multicomponents; in the study of preparation pharmacology the principles of preparation are to be expounded in combination with the studies of the integration and systematics of the functions of Chinese medicines and the study of microbiology, immunology and biology is to be strengthened so as to expound these principles; in the study of preparation techniques an overall and systematic study of their traditional methods is to be combined with the study of their new technology; and in the study of quality standards the scope of the contents of components with many indexes is to be emphasized.

Key Words: literature metrology, preparation of Chinese medicines, technology, preparation chemistry, preparation pharmacology, quality standard, compound prescription, historical evolution

Application of Separation Technology for Membranes to Preparations of Chinese Drugs

*Yang Ming and Liu Xiaobin(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine,
Chengdu 610075, Sichuan Province, China)*

At present the application of separation technology for membranes in the area of the Chinese medicine is still in an initial stage, which is used, for example, in the preparation of waters for injection, the preparation of injecta made of Chinese herbal medicine and the extraction of active matters from Chinese medicinal herbs for the preparation of oral liquids. This technology has promoted the development and innovation of traditional separation technology used in the area of the Chinese medicine, which would possess vast space of application in the areas of production and scientific research of the Chinese medicine.

[*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*] 83

Key Words: membrane separation, preparation of Chinese drugs, ultrafiltration, reverse osmosis

Progress in Study of Curcuma Wenyujin

Li Min and Tang Yuan

(School of Materia Medica, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075)

Fu Fuyou(Department of Botany, School of Garden and Horticulture,

The Southwest University of Agriculture, Chongqing 400716)

Diao Shanqing(Xiansen Biological Science and Technology Corporation LTD, Chengdu 610041)

This article summarizes the studies on the investigation and examination of materia medica, the processing and preparation, the chemical elements and the pharmacological functions of Curcuma wenyujin as well as the prospects of its development in recent years.

Key Words: Curcuma wenyujin, investigation and examination of materia medica, collection and processing, Chemical element, pharmacological function

A New Act for Natural Health Products Issued in Canada and Its Influence on Entry of Chinese Medicines into That Country

Guo Zhixin, Zhao Libin and Wang Limin(Tianjin Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300402)

Yuan yinJin(School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072)

A new act for natural health products has been approved by the Canadian Ministry of Health, which will exert great influence on the importation of Chinese medicines into that country. From the sides of the history of legislation and management this article analyzes new difficulties and chances Chinese medicines would be faced with in Canada.

Key Words: natural health products, Canada, laws and regulations

Enzyme Technology and Modernization of Chinese Medicines

Jiang binhui, Hu Xiaomin and Zuo Xiaohong

(School of Resources and Civil Engineering, Northeast University, Shenyang 110004)

Zhao Yuqing(Liaoning College of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032)

The application of enzyme technology to the area of Chinese medicines is able to improve the extraction and separation and increase the content of the effective components of Chinese medicines and facilitate the transformation of
84 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]