



现代中药制药生产中的膜分离技术及其装备*

□ 苏薇薇** 王永刚 刘忠政

(中山大学广州现代中药质量研究开发中心 广州 510275)
(华南创新中药研究开发与技术服务中心 510091)

李振峰 孙洪贵 (厦门世达膜科技有限公司 厦门 361009)

摘要: 本文就近年来膜分离技术在中药制药中相关应用研究进行了综述, 简要介绍了微滤、超滤、纳滤与反渗透的特点以及在中药制药中的应用情况, 并结合两个具体实例, 具体介绍了就膜分离技术在中药制药中的具体应用。根据目前的应用研究情况, 总结了膜分离技术在中药应用中的优缺点, 就有关膜设备改进方面提出建议。

关键词: 膜分离技术 中药

随着科技进步和研究的深入, 人们对中药的使用与研究提出了越来越高的要求。中药现代化的推行, 促使研究者在中药研究中“除伪存真”, 即将中药中有害的或非有效成分尽可能除去, 或将有效成分或成分群(有效部位)富集, 以制备作用更好、副作用于更小、使用更方便、质量更稳定的药物。这一趋势, 也促进了许多原来仅在实验室中从事天然产物研究应用的技术, 如大孔树脂、聚酰胺以及各种吸附层析、膜分离技术从实验室走进车间。其中膜分离技术, 由于其环保、节能的特性所引起了越来越多的中药研究者与生产者的关注。

一、膜分离技术的分类及特点^[1-3]

膜分离技术是一项新兴的高效分离技术, 其原

理是利用一张具有选择性的薄膜, 在外力推动下对混合物进行分离、提纯、浓缩。目前, 已被广泛应用于医药、食品、化学、环保等各个领域。

分离膜是膜分离技术的核心, 它是一层特殊制造的、具有选择性透过性的薄膜。分离膜的分类方法主要有两种: 根据材料来源可分为有机膜和无机膜(包括陶瓷膜、金属膜)等; 根据膜的分离原理及使用范围可划分为微滤膜、超滤膜、纳滤膜、反渗透膜等, 相应地根据分离膜的分离功能和使用范围, 膜分离技术可划分为微滤、超滤、纳滤、反渗透等。

1. 微滤(Microporous Filtration, MF)

微滤是以多孔膜为过滤介质, 在 0.1~0.3MPa 压力的推动下, 截留溶液中的砂砾、淤泥、黏土等颗粒和隐孢子虫、藻类及一些细菌等, 而大量溶剂、小分子及少量大分子溶质都能透过膜的分离过程。微滤主要用于分离液体中尺寸超过 0.1 μ m 的物质。它具

收稿日期: 2009-11-27

修回日期: 2009-12-10

* 国家科技部等 14 个部委和广东省人民政府共同主办的“2009’传统医药国际科技大会暨博览会”同期活动五——“现代中药制药装备研究开发论坛”推荐论文; 科技部国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAI06A02): 岭南特色中药: “谱效学”质量控制新模式研究, 负责人: 苏薇薇; 广东省科技厅粤港关键领域重点突破项目(2009A030901009): 具有自主知识产权原创中药一类新药 YPG 的研制开发, 负责人: 苏薇薇。

** 联系人: 苏薇薇, 教授, 博士生导师, 主要研究方向: 新药研究开发, Tel: 020-84110808, E-mail: lssww@zsu.edu.cn.

有高效、方便和经济的优点,广泛用于各种工业用水的预处理和饮用水的处理,以及城市污水和各种工业废水的处理等。

2. 超滤(Ultra Filtration, UF)

超滤是以孔径为 0.005~1 μ m 的不对称多孔性半透膜-超滤膜作为过滤介质,一般在 0.1~1.0MPa 的静压力推动下,溶液中的溶剂、可溶性盐和小分子溶质透过膜,而各种大分子被截留,如:胶体、蛋白质、微生物等,以达到分离纯化目的。目前,国产膜及组件的性能接近国外同类产品水平,在环境工程、饮料食品、医药卫生以及各类纯水制备中得到广泛的应用。

3. 纳滤(Nano Filtration, NF)

纳滤,它介于反渗透与超滤之间,能分离除去分子量为 300~1000 的小分子物质,填补了由超滤和反渗透所留下的空白部分。纳滤膜集浓缩与透析为一体,可使溶质的损失达到最小。

4. 反渗透(Reverse Osmosis, RO)

反渗透是从动植物细胞膜的渗透现象中得到启发而开发出来的最早应用于水处理的技术。细胞膜对物质透过具有选择性,有许多人造或天然膜对物质的透过也有选择性。这类允许某些特定物质透过的膜称为半透膜,反渗透膜就是一种半透膜。采用反渗透膜来进行水与其他成分的分水过程叫反渗透。反渗透是从水溶液中除去无机盐及小分子物质的膜分离技术。在医药行业中的应用主要是制备各种高品质的医用注射用水、医用透析水,可代替离子交换树脂,主要用于水的脱盐纯化。

二、膜分离技术在中药制药中的应用

1. 在常规除杂中的应用

常规除杂采用膜分离技术可除去中药中的一些大分子杂质,如多糖、蛋白、鞣质以及热原等。黑龙江某药业有限责任公司应用膜分离技术生产的双黄连注射液与原工艺相比,药液颜色稍浅,成品检验各项指标均合格,能有效地除去热原,提高产品质量。经破坏性实验、留样观察和加速实验,证明比原工艺生产的产品更具稳定性^[4]。石卿等^[5]将超滤膜用于精制中药金芪降糖片原料药黄连、黄芪和金银花。

2. 在制备有效部位或有效成分中的应用

在进行中药有效部位或有效成分的分离时,膜分离技术的特点与中药的性质决定了要考虑两个因素:其一,膜分离是利用筛分原理,根据物质分子量

的大小或颗粒粒径的大小来进行分离;其二,中药是复杂体系,无论是单味还是复方中药提取液,其所含成分都非常复杂,很多成分分子量大小相同或相近。

从以上两个因素不难看出,利用膜分离技术制备以大分子物质(如多糖、蛋白)构成的中药有效部位时,膜分离可以起到很好的效果,具有其他方法没有的优势。王应平等^[6]已较详细地综述了膜技术在分离多糖中的应用。李路军等^[7]采用不同孔径的超滤膜对山麦冬多糖提取液进行超滤分离。周家容等^[8]采用超滤膜分离白术多糖并对其抗氧化活性进行了研究。樊文玲等^[9]采用超滤膜对地龙匀浆液中蛋白质进行了分离,并对操作条件进行了优化。

在利用膜分离技术制备以小分子物质构成的中药有效部位或有效成分时,以上两个因素决定了单纯采用膜分离技术很难将有效部位或有效成分从中药提取液中分离出来。吴正奇等^[10]组合应用微滤、超滤与纳滤,研究了热敏性的绿原酸提取液的分离纯化与浓缩,绿原酸的纯度由 2.8%上升到 27%,其中仍存在大量的与绿原酸结构相似、分子量相近、性质近似的黄酮、鞣质等物质,若进一步提高纯度亦需采用其他方法。

目前,膜分离技术应用于分离富集小分子物质构成的有效部位或有效成分研究,主要分为两种情况:

①将膜分离技术与传统的重结晶技术相结合应用于有效部位或有效成分的富集与分离。蒋明廉等^[11]选用截留分子量为 4000 的膜对虎杖经萃取后提取液进行超滤分离,滤液经减压浓缩,放置 24h,析出结晶,脱色,重结晶,得到纯度在 95%以上的白藜芦醇。

②将膜分离技术与色谱技术(比如大孔树脂层析、硅胶吸附层析等)应用于有效部位或有效成分的富集与分离。陈寅生等^[12]使用大孔树脂与超滤相结合的方法,提取、纯化赤芍总苷,提纯所得的赤芍总苷其各项指标符合制备注射剂原料的要求,赤芍提取液经大孔吸附树脂精制后,所得总苷中芍药苷的相对含量可达 60%以上,但仍然含有较多的杂质,又经超滤精制后,所得总苷中芍药苷的相对含量可达 85%以上,从其 HPLC 色谱图看,杂质明显减少。

另外,也有膜分离技术与其他技术联用的研究。徐朝辉等^[13]将超声技术、膜分离技术、超临界流体萃取技术进行耦合应用于青蒿素的提取生产,青蒿

素粗品的收率、纯度都有较大提高,分别为 0.48%、92%,工艺路线简化、资源利用率高、生产污染少。

3. 在中药提取液浓缩中的应用

通常中药提取液中的目标产物浓度很稀,经过过滤后,往往要大比例浓缩和干燥才能获取产品,所以经超滤后的提取液还要用纳滤或反渗透膜进一步处理,去除大量水及无机盐类,实现中药提取液的浓缩。

三、膜分离装备系统

中药提取使用的膜分离系统主要为无机陶瓷膜系统、中空纤维膜系统和有机卷式复合膜系统。

在除杂方面,膜分离系统主要为无机陶瓷膜系统和有机卷式复合膜分离系统。

1. 无机陶瓷膜系统

无机陶瓷膜是在大孔径的支撑体表面涂覆上 4~6 μm 的致密的微孔膜层复合而成,独特的膜层配方配以复杂严格的高温烧结工艺,使得膜层的孔径分布很窄,绝对精度很高,保证提取液中的各种杂质无法轻易透过膜层,对提取液中的大分子杂质去除率高。与有机高分子滤膜相比,由于高温烧结的陶瓷膜为刚性多孔结构,且与酸碱接触时提液经过粗滤后,进一步过滤以提高有效部位含量,或对水醇沉法的清液进行复滤,提高有效部位的含量。但由于单位膜面积的产能低、膜面流速相对较低、耐污染能力比较弱等缺点,在一定程度上限制了该类系统中中药提取中的应用(见图 2)。

中空膜分离系统具有如下特点:

- (1)分离精度高,通常分布在 4000Dal~0.2 μm 之间。
- (2)可反冲洗操作,降低膜污染累积,实现过滤的连续性运行。
- (3)膜系统低压运行,装机总功率小,运行能耗低。
- (4)PLC 上位机全自动化控制,操作简单,极大降低劳动强度,易于清洗和维护。

3. 有机卷式复合膜分离系统

有机卷式复合膜的应用主要集中在两点:一是有机卷式超滤系统-对来料中的可溶性的物质进一步分离、纯化;二是采用纳滤或反渗透系统对液料进行浓缩、脱小分子杂质(比如无机盐等)。有机卷式膜系统的分离精度更高,主要对提取澄清液中可溶性的有机分子,比如对澄清液中蛋白、多糖等进一步分离,以提高料液的纯度,便于后续工段的精制,该类系统的分离范围限于分子级别。该系统分离类别为深度纯化工段,其进料为提取经过前段的澄清之后的料液-真溶液状态(见图 3)。

纳滤或反渗透浓缩系统主要是去除来料中的水份,起预浓缩作用。该类系统相对传统的浓缩系统而言,最大的优势是运行很低,且在常温

呈惰性,避免了使用高分子滤膜时存在的膜孔易压缩变形、清洗再生困难、清洗剂昂贵、膜片不耐磨损易损坏、可靠性不高、浓缩倍数不高、收率不高、使用寿命短和膜更换费用高等致命缺点,目前,其分离精度一般在 20~1200nm 之间,对于不同的分离要求可以选择不同分离精度的陶瓷系统对提取液进行除杂等(见图 1)。

陶瓷膜分离系统具有如下特点:

- (1)分离精度高,透过液澄清透明,大大减轻后续处理难度。
- (2)膜元件耐酸碱极佳,膜使用寿命长。
- (3)膜元件强度高,耐磨性好。
- (4)PLC 上位机全自动化控制,操作简单,极大降低劳动强度,易于清洗和维护。
- (5)膜材料及辅助设备材料均为无污染材料,密封件选用硅胶或聚四氟乙烯,满足药厂生产需求。

陶瓷膜系统对中药提取液进行澄清除杂时,对其进料要求很低,仅需要过滤浸液体中的大渣即可。由于陶瓷膜系统分离精度均匀,其透过料液质量稳定。

2. 中空纤维膜系统

中空纤维膜通常用于料液的复滤除杂处理,浸



图 1 无机陶瓷膜系统



图 2 中空纤维膜系统

下运行。

卷式膜分离系统具有如下特点：

(1)分离精度高,涵盖微滤至反渗透,膜芯品种丰富。

(2)可实现常温或低温密闭操作,避免有效成分活性的热失活现象。

(3)PLC 上位机全自动化控制,操作简单,极大的降低劳动强度,易于清洗和维护。

(4)膜芯填装密度高,设备制作紧凑,占地面积小。

4. 自动控制设计

(1)系统控制要求。

膜系统控制的基本要求：

配备温度、压力、流量和 pH 计等,用以采集现场数据并提交给 PLC 系统;第二部分,指动作元件,主要有泵的开关动作、自动气动阀的开关(通过程序设定或操作者的指令)通过接受 PLC 下达的指令执行相应动作,当采集值处于系统设定值之外时,系统将执行报警,并停机保护。

第 2 层:PLC 控制,负责处理现场检测的数值,并与设定值进行比较与分析,并根据判断情况对动作元件发出控制指令。

PLC 用于接收、计算、汇总和发送控制信号,所有现场采集的数据信号均被送往 PLC 控制器,并通过 PLC 处理后送往显示屏上显示运行数据。同样所有的控制参数设定和现场控制指令亦通过相应接口输入后被送往 PLC 控制单元,并经 PLC 控制单元处理后发送至各控制点:泵电机。PLC 控制单元、弱电装置安装于一个现场控制柜内,与动力变频控制柜分开独立安装。

第 3 层:现场操作界面。系统配备现场显示屏作为控制系统的人机界面,接受操作人员的指令,并动态显示运行数据和设定数值。

第 4 层:为工控机远程控制,即各 PLC 与工控机可以时时通讯,监测现场操作参数,同时也可以对设备进行操作,并时时记录并保存现场操作参数于电脑硬盘中,便于厂家对设备运行情况进行监测和诊断(该类可以选配)。

四、实例分析

1. S₂ 的分离纯化

S₂ 是在研的一个新药,已经申请国际专利并于 2009 年 9 月初获得专利授权。我们采用图 5 所示工艺流程对其进行膜分离纯化研究。首先,选用 0.2μm 的陶瓷膜微滤,再以截留分子量 8000 道尔顿的超滤膜超滤,浓缩后结晶,得到了纯度在 60%以上的 S₂ 粗

①对工艺中压力、流量、温度等参数进行监控;并自动计算相关系统的产水比例。

②系统运行过程中出现参数异常,特别是温度、压力等超过设定值,危及膜系统的安全时,实时报警并停机保护。

③每个组件设计为全自动运行模式。

④对控制系统设备硬件实行实时监控及报警。

⑤高压泵及循环泵均采用变频控制。

(2)控制系统组成。

鉴于上述对控制系统的技术要求,该膜系统设计的自动控制系统配置如图 4 所示。简要地描述可以分为 4 层:

第 1 层:包括两部分:第一部分,各在线检测点



图 3 有机卷式复合膜分离系统

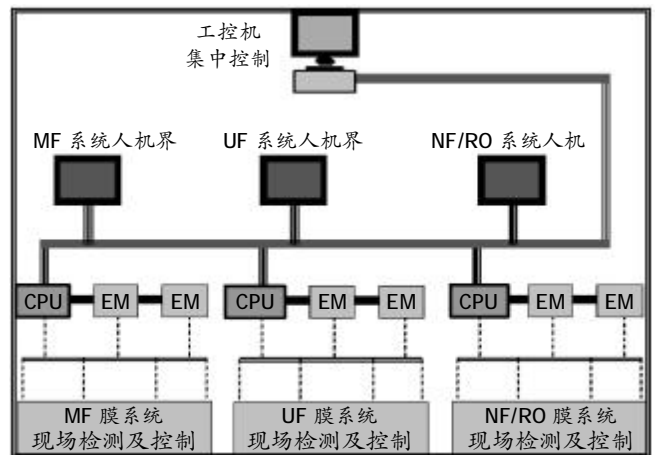


图 4 膜系统设计的自动控制系统配置系列图

提物,有利于后续进一步纯化。

2. KA 的膜分离及浓缩研究

KA 为在研的一个二次开发中药,我们先采用无机陶瓷膜微滤,再采用纳滤进行浓缩,并取得了较好的效果。结果见表 1。

按压力与消耗功率成正比估算,在 10bar 压力下,卷式膜设备(RNF-0460/厦门世达膜制造)功率消耗约 0.5KW,每小时可除去水份 12L,每除去 1 吨水消耗电能 42 度,按当前电价合 28 元(实验设备能耗相对较高,对工业系统而言,单位膜面积的能耗会降低许多,按工业系统的工程经验,每去除 1 吨水的总运行成本大约在 8~10 元,包括能耗、换膜、清洗等)。如采用三效浓缩,每蒸发 1 吨水需蒸气 0.7 吨,按蒸汽价格 180 元/吨计算,每除去 1 吨水能耗花费 126 元。故中药提取液采用膜浓缩,可

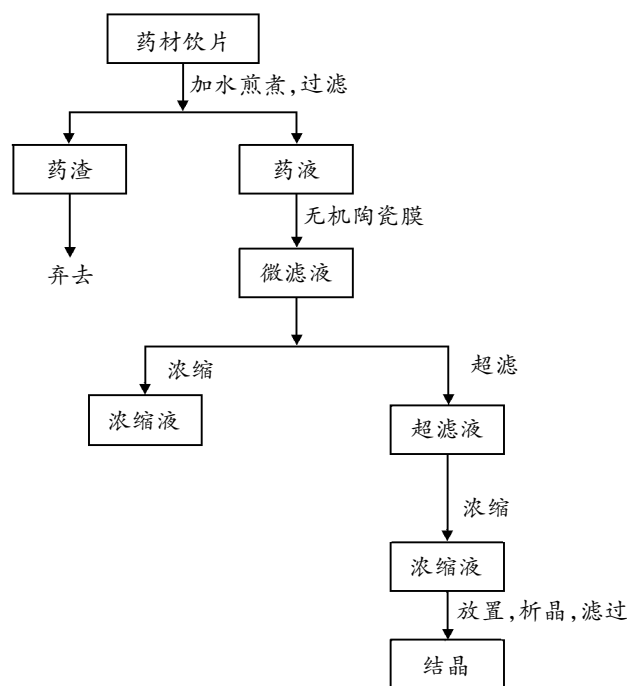


图 5 S₂ 的膜分离工艺流程图

表 1 KA 微滤与纳滤浓缩液中东莨菪素和槲皮苷测定结果

样品名称	体积 (L)	槲皮苷 (mg)	东莨菪素 (mg)	槲皮苷 (%)	东莨菪素 (%)
原水提液	10.0	350.6	73.4	100.0	100.0
微滤透过液	13.0	249.9	62.7	71.3	85.4
纳滤浓缩液	2.5	291.3	53.9	83.1	73.5
纳滤透过液	10.5	18.2	4.8	5.2	6.5

有效节约能源。

综上所述,膜分离技术在中药制药生产中可减少工序、降低成本、环保节能等优点,并可以提高有效成分含量,可用于中药有效成分的富集。与其他方法配合可用于制备中药有效部位或有效成分、去杂质、除热原、除菌等。在中药制药中,膜分离技术在液体类中药(口服液、注射液)的制备中具有天然的优势。但也存在制约其发展的一些问题:①膜材料的品种、膜孔径、性能方面,不同厂家生产的膜的技术标准、规范等差别较大;②膜的污染及相关膜洗涤造成的废液的后处理等;③长时间使用及设备死角,尤其是实验室小型设备,造成过滤时的死体积问题;④超滤技术在中药制药领域内的应用缺乏系统深入的研究,适合于中药体系超滤用的超滤设备及操作工艺,有待进一步研究和开发。实验室小试研究与中试及大生产之间的衔接研究基本是一片空白;⑤对于固体制剂,采用膜技术设备进行分离与浓缩之后,还需要采用其他方式进行干燥与浓缩。现有膜设备均是模块式的,缺乏与其他设备之间的连接,这方面的应用研究亦较少。

膜分离技术具有过程简单、无相变、节能、高效和环保等优点,随着新型膜材料的不断出现,膜技术标准的统一,膜分离技术基础研究与膜应用设备的研究不断深化,其在中药制药领域中的应用前景将更为广阔。

参考文献

- 1 周柏青主编. 全膜水处理技术. 北京:中国电力出版社,2005.
- 2 徐波,王丽萍. 膜分离技术及其在现代中药制剂中的应用研究. 天津药学,2005,17(3):64~67.
- 3 吴晓明. 膜分离技术在中药生产中的应用概况. 安徽医药,2009,13(6):679~681.
- 4 许桂艳,乔建军,张于. 膜分离技术应用于双黄连注射液的工艺探讨. 黑龙江医药科学,2006,29(3):128.
- 5 石卿,赵为,苏延磊,等. 抗污染超滤膜在金芪降糖片原料药精制中的应用. 中国科技论文在线,2009,4(3):218~222.
- 6 王应平,杨艳,王文正. 膜技术在多糖分离、浓缩中的应用研究进展. 甘肃科技,2009,25(4):63~66.
- 7 李路军,喻世涛,李宇,等. 超滤膜分离纯化山麦冬多糖的研究. 湖北大学学报(自然科学版),2006,28(3):299~301.
- 8 周家容,田允波,侯轩. 超滤膜分离白术多糖及其抗氧化活性的研究. 西南大学学报(自然科学版),2009,31(4):79~82.
- 9 樊文玲,詹秀琴,林瑛. 超滤膜分离地龙匀浆液中蛋白物质的操作条件优化研究. 中成药,2007,29(11):1598~1601.
- 10 吴正奇,凌秀菊,石勇,等. 膜技术分离纯化绿原酸提取液的研究.

- 2007,28(11):227-231.
- 11 蒋明廉,李植飞.膜分离法分离虎杖中白藜芦醇的工艺研究与含量测定.华夏医学,2008,21(4):628-629.
- 12 陈寅生,姚仲青.膜分离与大孔树脂吸附技术在赤芍总苷提取与分

- 离中的应用.南京中医药大学学报,2006,22(6):406.
- 13 徐朝辉,童晋荣,万端极.超声提取-膜过滤-超临界萃取联合技术提取青蒿素.化工进展,2006,25(12):1447-14501.

Application of the Membrane Separation Technique in Traditional Chinese Medicine (TCM) Manufacture

Su Weiwei¹, Wang Yonggang¹, Liu Zhongzheng¹, Li Zhenfeng², Sun Honggui²

(1.Guangzhou Quality and Development Center of Traditional Chinese Medicine, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;2. Xiamen Starmem Scitechnology Co., Ltd., Xiamen 361009, China)

Abstract: This paper reviews the recent research advances in the application of the membrane separation technique in Traditional Chinese Medicine (TCM) manufacture. The principles and characteristics of micro-filtration, ultra-filtration, Nano-filtration and reverse osmosis are introduced, and two practical examples are given to show the detailed procedure. The advantage and the disadvantage of this technique are analyzed. Some proposals are made to develop the equipment.

Keywords: Membrane Separation Technique; Traditional Chinese Medicine

(责任编辑:李沙沙,责任译审:张立巍)

冬令进补带热中药材市场

2009年,上海将有更多的市民加入膏方调理的队伍,预计在去年11万料的基础上再增加10%。来自上海市中药行业协会的最新消息显示,随着气温下降,上海冬令进补高峰拉开序幕,雷允上、蔡同德、童涵春等老字号药房纷纷推出膏方专题,药材销售量也节节攀升。

膏方价格将普涨

上海市民对冬令进补的重视程度很高,膏方价格可谓年年看涨。上海中药行业协会会长许锦柏介绍说,去年上海市场的膏方均价已经超过千元,今年价格还要往上涨,因为膏方中常见的金银花、阿胶等中草药原材料价格今年已成倍上涨,麦冬、山药等药材的价格也上涨了15%以上,所以膏方价格预计将普涨20%左右。但受供求关系影响,像冬虫夏草、野山参、鹿茸等贵重膏方的价格变化幅度不大,将基本与去年持平。

为了应对冬令进补高潮,沪上各中药企业和中药店也都早早备足了各种中药材。记者注意到,其中一些价格相对实惠的中药材销量较好。童涵春堂有关负责人介绍,近期前来购买生晒参的消费者不少。由于产量较为稳定,生晒参的价格波动不

大,根据大小等级每50克从十几元至几十元不等,可以泡茶、炖汤、研粉等,很受消费者欢迎。

中药饮片也热销

白莲百合糖水清心润肺、玫瑰蜜枣茶去脂减肥,还有各种中药配方的食谱、茶谱,也都受到追捧。近期,在不少网络论坛和网络商城中,很多年轻人都在讨论含有中药材的食谱、茶谱,并到中药房按图索骥后在家制作。

雷允上、蔡同德、童涵春等多家中药房表示,近期普通中药饮片的销量已经直逼处方配药,虽然每料的重量不过10克、20克,但积少成多,总量不小。这种火爆态势也催生了专营精品中药饮片的药店。记者在斜土路上就看到一家新开业的、名为熔仁堂的中药房。药店进门是放置数百味中药饮片的“百眼橱”,并提供帖帖分秤、临方炮制、研粉泛丸等传统服务。据药店药师介绍,该店主营精品中药饮片,平均售价要比普通中药饮片贵一倍多,但生意不错,顾客大多为附近写字楼的年轻人,甚至还有老外带着打印的网络帖子来买药片。从具体的销售情况看,菊花、玫瑰、黄芪、胖大海、川贝等中药饮片的销量最好。(文摘)