

· 综 述 ·

膜分离技术及其在中药现代研究中的应用

丛竹凤, 高新贞¹, 何伟

(山东中医药大学 济南 250014; 1. 淄博市药品检验所 淄博 255040)

摘要:介绍了膜分离技术的原理及特点、类型,重点介绍了膜分离技术在中药现代研究中的应用,并分析了膜分离技术目前在应用中存在的问题以及相应的解决方法。

关键词:膜分离技术 微滤 超滤 纳滤 反渗透

中图分类号:R284.2 **文献标识码:**B **文章编号:**1672-7738(2004)09-0031-03

Membrane separation technology and its application in modern research of Traditional Chinese Medicine

Cong Zhu-feng, Gao Xia-zhen, He Wei

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan, 250014; 1. Zibo Institute for Drug control, Zibo, 255040)

Abstract: The membrane separation technology, as a kind of highly effective separation technology, is reviewed, including its principle, traits and types. Its application in the modern research of Traditional Chinese Medicine is reviewed as an emphasized portion. Its existent questions in the applications presently are analyzed and the relevant resolvents are brought forward.

Key words: membrane separation technology; microfiltration; ultrafiltration; nanofiltration; reverse osmosis

膜分离技术(Membrane Separation Technique)是一项新兴的高效分离技术,已被国际公认为20世纪末到21世纪中期最有发展前途的一项重大高新生产技术,成为世界各国研究的热点,目前已被广泛应用于医药、食品、化学、环保等各个领域^[1,2]。

1 膜分离技术的原理及特点

膜分离技术(MST)以选择性透过膜为分离介质,当膜两侧存在某种推动力(如压力差、浓度差、电位差等)时,原料侧组分选择性的透过膜,以达到分离、提纯的目的^[3]。该技术具有以下特点:①可常温操作,适于热敏感物质的分离、浓缩和纯化;②分离过程不发生相变化(除渗透汽化外);③能耗低;④分离系数较大。所以,膜分离技术是现代分离技术中一种效率较高的分离手段,可以部分取代传统的过滤、吸附、冷凝、重结晶、蒸馏和萃取等分离技术,在分离工程中具有重要作用。

2 分离膜的类型

在工业上,分离膜按分离功能可划分为微滤($\geq 0.1\mu\text{m}$)、超滤(10~100nm)、纳滤(1~10nm)、反渗透($\leq 1\text{nm}$)几类^[4]。

2.1 微滤膜 微滤是最早使用的膜技术,是以多孔薄膜为过滤介质,使不溶物浓缩过滤的操作^[5]。截留粒子的范围约为0.1~10 μm ,目前常用的微滤膜有金属膜、无机陶瓷膜、高分子膜等。在工业中,微滤膜主要应用于截留颗粒物,液体的澄清以及大部分细菌的去除,并作为超滤、反渗透过程的前处

理。金属膜、无机膜具有耐高温、耐酸碱、耐有机溶剂等特点,较高分子膜有更广的应用范围,且易于再生,并可重复使用,不足之处是其价格较高。

2.2 超滤膜 超滤是60、70年代发展起来的一种膜分离技术,以微孔滤膜为过滤介质,在常温下,依靠一定的压力和流速,使药液流经膜面,迫使低分子物质透膜,高分子杂质被截留。超滤膜能截留分子量在上千至数十万的大分子,除能完成微滤的除颗粒、除菌和澄清作用外,还能除去微滤膜不能除去的病菌和热原、胶体、蛋白等大分子化合物,主要用于物体的分离、提纯和浓缩。在医药行业中超滤膜是发展最快的膜分离技术^[6]。

2.3 纳滤膜 纳滤膜是近年来国外发展起来的另一滤膜系列——纳米过滤。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^[7]。纳滤膜集浓缩与透析为一体,可使溶质的损失达到最小。

2.4 反渗透膜 反渗透膜是从水溶液中除去无机盐及小分子物质的膜分离技术。反渗透膜所用的材料为有机膜,其分离特点是膜仅能透过水等小分子溶剂,而截留各种无机盐、金属离子和分子。反渗透膜在医药行业中的应用主要是制备各种高品质的医用水、注射用水和医用透析水,可代替离子交换树脂,主要用于水的脱盐纯化。

微滤、超滤、纳滤、反渗透各有特点,因而各有其特定的场合。微滤可单独使用,进行杀菌、除颗粒,也可作为其它膜

过程的前处理;超滤则主要用于截留包括病毒、热原及蛋白质、明胶等大分子,并将其浓缩,此前要使用微滤进行预处理;纳滤和反渗透主要用于处理分子级的物质,但反渗透过程前也需要用微滤进行预处理,以保证膜的寿命。在中药现代研究中,应用较多的是微滤及超滤技术,尤其是超滤技术,而且近年来超滤技术与其他分离技术(如大孔吸附树脂)的联合使用已越来越广泛的被应用。

3 膜分离技术在中药现代研究中的应用

中药现代研究主要是中药提取技术现代化、分析现代化和制剂现代化,而中药提取技术现代化的核心问题是提取分离,所以越来越多的先进分离技术(膜分离技术、大孔吸附树脂、超临界萃取技术)应用于中药现代研究中。

3.1 用于提取中药有效成分 中药有效成分的提取分离方法主要采用传统的水醇法、醇水法、石硫法、改良明胶法、水蒸气蒸馏法、透析法等,其中水醇法应用最普遍,但其存在生产周期长、工艺复杂、生产成本低、有效成分损失严重、成品稳定差、易产生环境污染等问题^[1]。近年来,超滤技术在中药现代研究中的应用可以部分的改变这些问题。

王世岑^[8]等人用超滤法对黄芩中有效成分黄芩苷的提取进行了初步考察,结果表明超滤法在收率、纯度及颜色方面均较常法为优,且一次超滤即可达到注射剂要求,不需再进行精制,工艺简单,生产周期缩短。王世岑^[9]等还进一步对超滤法提取黄芩苷的最佳工艺条件进行了研究,实验结果表明选用适宜孔径的超滤膜(截留分子量为6000~10000)是提高黄芩苷收率和质量的关键,同时升高药液温度或降低浓度,使药液粘度降低,严格控制pH值,可显著提高超滤速度,获得最佳提出效果。刘振丽^[10]等研究了超滤法及醇沉法对金银花中绿原酸的影响,实验结果表明,超滤体积为1.25倍时,绿原酸得率为95.37%,而70%醇沉法的绿原酸得率仅为67.82%,说明超滤法能更好的保留有效成分。郭立玮^[11]等比较研究了水醇法与超滤法澄清山茱萸制剂对其制剂所含成分的影响,结果证实超滤法对去除药液中糖类杂质更为有效。

3.2 用于制备中药注射剂及大输液 由于中药成分复杂,制剂时除了最大限度地保留有效成分外,还必须尽可能地除去杂质。在中药煎煮液中存在大量的鞣质、蛋白质、淀粉、树脂等大分子物质及许多微粒、亚微粒及絮凝物等^[3,12],它们一般不具药效作用,但影响产品的质量。采用超滤技术制备中药注射剂的质量优于传统的方法,其基本流程如下:中药(饮片)煎煮→预处理→超滤药液→灌封灭菌。其主要特点为①由于去除了鞣质等杂质,明显提高了针剂的澄明度和稳定性;②由于分离时无相变,因而有利于保持中药的生物活性和理化稳定性,易于保留原配方中的有效成分;③工艺流程及生产周期短,操作简便易行;④超滤制剂有效成分含量较常法高10%~100%,因而节约原料,同时节省大量溶剂。

全山丛^[13]等比较了超滤法和水醇法制备补骨脂注射剂两种工艺,结果表明:超滤法工艺流程短(1~2d),有效成分损失较少,成品色泽较深,且澄明度好。颜峰^[14]等采用超滤

法和水醇法分别制备五味消毒饮注射液,结果发现前者制备的有效成分绿原酸含量、产品澄明度等均优于水醇法。贺立中^[15]用两步超滤法制备伸筋草注射液,所得成品的收率有所提高,颜色较浅,长期放置仍保持澄明,质量比原工艺明显提高。此外,张玉忠^[16]等采用超滤法处理双黄连针剂药液,结果表明优于传统的水醇法。

王世岑^[17]等将超滤技术用于输液生产中的药液过滤,并用微孔滤器或垂熔玻璃滤球过滤作对照,结果表明,超滤法能有效地滤除药液中的细菌和热原,产品澄明度提高,微粒数下降,稳定性增加。超滤技术用于大输液生产中的过滤效果较常规法好,因此将越来越多地应用于大输液的制备生产中。

3.3 用于制备中药口服液 近年来,在制备各种中药口服液的实验研究中也采用膜分离技术的。胡其芬^[18]等用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,并以蒽酮法测定其总多糖含量,结果表明,超滤法的总多糖含量较水醇法为高;以不同浓度的乙醇处理后,随醇沉浓度增加,多糖损失也随之增多。刘洪谦^[19]等用超滤法精制生脉饮口服液,比较了传统工艺和超滤技术制备的成品制剂的质量,结果表明:超滤法不仅能更好地去除杂质,并能有效地保留原方配伍成分,且有效成分损失较少,成品稳定性好。李淑莉^[20]等分别应用超滤法和醇沉法对黄连解毒汤的水提取液进行纯化,并通过测定其主要成分小檗碱的回收率及残渣去除率,对两种方法进行了定量对比,结果表明:超滤法比醇沉法能更多地去掉料液中的杂质,保留有效成分,同时超滤法节省了乙醇,简化了工序,缩短了生产周期。此外,人参精等口服液^[21]的制备中也均采用超滤工艺。

3.4 用于制备药酒 膜分离技术用于药酒生产可提高药酒的澄明度。钱百炎^[22]等用超滤工艺纯化了虫草补酒等五种药酒,结果表明:①处理前后组成无明显变化;②除菌率达100%;③澄明度提高,且产品贮存一年后稳定;④能耗降低。史国富^[23]等采用膜分离技术进行制备中华鹿龟神酒的工艺研究,结果表明:采用膜分离技术制备中药勾兑酒,对提高成品酒的内在质量、稳定性和澄明度有良好效果,提高了中药保健酒的质量、营养及功能,增强了市场竞争力。

3.5 用于制备其它中药制剂 俞加林^[24]论述了用超滤法制备中药浸膏制剂(片剂、胶囊剂、浓缩丸等)的理论依据、生产工艺和产品的质量检查,该法能有效地除去有机杂质、大分子、胶体及细菌等,能提高药液澄明度、收率、纯度及产品质量,能较多地保留有效成分,克服崩解缓慢的缺点,缩小浸膏体积,使服用量减小。

胡小鹰^[25]等对膜分离技术制备的热度净颗粒的药理作用进行了研究,结果发现采用膜分离技术精制工艺制备的热度净颗粒,仍具有明显的抗菌、抗病毒及退热作用,证明膜分离技术不仅具有耗能低、无二次污染、分离效率高特点,而且仍能保持其原有的生物活性。刘振丽^[26]等比较了超滤和醇沉对艾司冲剂有效成分的影响,对超滤前后方中有效成分绿原酸、黄芩苷含量进行了测定,并与水提醇沉法进行了比

较, 实验结果表明用超滤法所得绿原酸和黄芩苷的回收率均较醇沉法高, 超滤法较水醇法能更多地保留有效成分。

4 膜分离技术存在的问题及解决方法^[27~29]

4.1 膜的污染问题 由于中药液大都含有蛋白、脂肪、纤维、鞣质及胶体物质, 膜在操作时极易被污染和阻塞, 造成膜通量锐减。而现有的清洗方法难以达到恢复通量的目的。所以料液的预处理及清洗成了膜技术应用的关键, 另外开发新型的不易被污染的膜材料及进行膜面改良也是控制膜污染的有效措施。

4.2 浓度极化现象 由于滤膜上筛孔极小, 沉积在膜面的物质易形成一层等高浓度的凝胶层, 使膜的通过速度和截流性能受到很大影响, 称为浓度极化现象。应采取相应措施, 如降低料液粘度; 在超滤各阶段合理的调节压力, 分别采用恒速和恒压滤过; 或与其他分离方法如澄清法、离心法联用等。

4.3 膜的性能有待提高 膜材料的品种少, 膜孔径分布宽, 性能欠稳定, 如常用的亲水性膜材料对溶质吸附少, 截留分子量较小, 但热稳定性差, 机械强度、抗化学药品性、抗细菌侵蚀能力通常不高, 疏水性膜材料机械强度高、耐高温、耐溶剂、耐生物降解, 但膜透水速度低、抗污染能力较低。另外, 由于滤膜本身的孔径不可能完全均匀一致, 滤过时部分微粒、热原从较大的滤孔滤出, 而导致初滤液不合要求。故应用时应采用多级超滤法来提高药液质量, 并应研究开发性能优良的滤膜, 克服其自身的缺点。

4.4 膜的应用受限 由于目前还没有商业化的膜成套设备适合于中药体系的分离, 影响了膜分离技术的推广, 另外, 膜分离技术在中药领域的应用缺乏系统的理论研究, 对存在的问题尚无深入了解和有效解决, 加之滤膜成本高, 故膜在中药现代研究中的应用尚待进一步研究推广。

5 展望

膜分离技术是对传统分离技术的一次革命, 得到了世界各国的普遍重视并已发展成为重要的产业。膜分离技术应用于中药现代研究中具有许多传统方法无法比拟的优点, 在提高中药制剂的质量, 减少服用剂量, 提高生产效率, 降低环境污染等方面起到了积极的作用, 具有良好的应用前景。虽然目前膜分离技术在中药领域的应用尚存在一些问题, 但随着药液预处理手段的不断改善及与其他先进分离方法的联合使用, 适用于中药特殊要求的膜材料及膜成套设备的研究开发, 存在的问题一定会得到解决。可以预见, 随着中药现代化研究的不断深入, 膜分离技术必将在 21 世纪推动中药工业的发展, 并为社会带来巨大的经济效益和社会效益。

参考文献

[1] 谢宇梅, 濮德林, 欧阳庆. 超滤技术在中药领域中的应用. 成都中医药大学学报, 2001, 24(2): 50~54.
 [2] 郭立玮. 关于“中药制备高新技术”的思考与实践. 南京中医药大学学报, 2002, 18(3): 129~132.
 [3] 郭立玮, 金万勤, 彭国平. 21 世纪的植物药深加工现代化技术—膜分离. 南京中医药大学学报, 2000, 16(2): 65~67.
 [4] 曹学君, 刘叶青. 膜分离技术在医药工业中的应用. 国外医药抗

生素分册, 2000, 21(5): 212~214.

[5] 张翠萍. 膜分离技术在医药和医院中的应用. 中国医学物理学杂志, 2000, 17(1): 44~47.
 [6] 严希康. 膜分离技术及其在生物工程中的应用. 中国医药工业杂志, 1995, 26(10): 472~478.
 [7] 严希康, 俞峰伟. 纳米过滤膜的应用. 中国医药工业杂志, 1997, 28(6): 280~285.
 [8] 王世岑, 郑殿宝. 超滤法提取黄芩苷的初步考察. 中成药研究, 1988, (3): 5.
 [9] 王世岑. 超滤法一次提取黄芩苷的工艺研究. 中成药, 1994, 16(3): 2.
 [10] 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, 1996, 18(2): 4.
 [11] 郭立玮, 彭国平, 潘扬, 等. 水醇法与膜分离法精制含山茱萸中药制剂的比较研究. 中成药, 1999, 21(2): 59.
 [12] 冯年平. 膜分离技术在中药研究中的应用. 中草药, 1996, 18(2): 47.
 [13] 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比较研究. 中成药, 1990, 12(1): 3.
 [14] 颜峰, 陈翠萍, 颜凯新. 超滤法在中药制剂中的应用体会. 中成药, 1989, 11(9): 8.
 [15] 贺立中. 用两步超滤法制备伸筋草注射液的实验研究. 中草药, 1996, 27(12): 719.
 [16] 张玉忠, 李然, 李泓, 等. 超滤法处理双黄连粉针药液. 水处理技术, 1997, 23(5): 254.
 [17] 王世岑. 超滤用于大输液过滤的实验研究. 中国药学杂志, 1989, 24(5): 298.
 [18] 胡其芬, 苏彦珍, 夏晓君, 等. 不同工艺对复方中药制剂中总多糖含量的影响. 中成药, 1990, 12(11): 6.
 [19] 刘洪谦, 屈凌波. 生脉饮口服液超滤技术研究. 中草药, 1996, 27(4): 209.
 [20] 李淑莉, 欧兴长, 毛德法, 等. 超滤与传统的醇沉法对黄连解毒汤醇化效果的比较研究. 水处理技术, 2000, 26(1): 21.
 [21] 杨张渭, 邓丽仪, 张善政, 等. 超滤用于人参精口服液生产的实验. 中成药, 1991, 13(2): 4.
 [22] 钱百炎, 陆晓峰. 超滤工艺纯化药酒实验研究. 中成药研究, 1988, (11): 4.
 [23] 史国富, 麻秀芳, 马兰花, 等. 膜分离技术制备中华鹿龟神酒工艺. 中国中药杂志, 2002, 27(3): 230~231.
 [24] 俞家林. 用超滤法制备中药浸膏制剂. 中药材, 1989, 12(5): 44.
 [25] 胡小鹰, 郭立玮, 陈汝炎, 等. 膜分离技术制备的热毒净颗粒药理作用研究. 南京中医药大学学报, 2002, 18(5): 280~282.
 [26] 刘振丽, 张玲, 张秋海, 等. 超滤和醇沉对艾可冲剂有效成分影响的对比实验. 中草药, 1998, 29(7): 451~453.
 [27] 张晓楠, 郭立安. 超滤在蛋白质纯化中的应用. 中国生化药物杂志, 1999, 20(2): 97~98.
 [28] 覃珑, 蒋玲. 超滤工艺在中药制剂中的应用概况. 时珍国药研究, 1997, 8(2): 175~176.
 [29] 胥新元, 向大雄. 中药水提取液常用精制方法及应用概述. 湖南中医杂志, 2001, 17(1): 58~59.