

陶瓷膜分离技术应用于中药口服液的研究进展

伍利华¹, 黄英², 刘婷³, 徐玉玲⁴, 刘涛^{1,3*}

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530299

2. 四川新中方医药科技股份有限公司, 四川 广元 628000

3. 成都大学, 四川 成都 610106

4. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

摘要: 中药提取物的纯化工艺直接关系到中药口服液制剂的质量, 2010年版《中国药典》所记载口服液的醇沉除杂法存在生产工时长、有效成分损失大等缺点。陶瓷膜分离技术不仅有分离、浓缩、纯化和精制的功能, 同时具有生产时间短、有效成分损失小等特点, 已作为一项前景十分广阔的高新技术运用到中药制剂的生产过程中。陶瓷膜分离技术应用在中药口服液生产中可缩短生产流程、提高中药口服液的稳定性和安全性, 目前已采用多种方法解决膜污染问题, 以解决制约其应用的瓶颈问题。

关键词: 陶瓷膜; 中药口服液; 分离; 纯化; 膜污染

中图分类号: R943.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)02-0184-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.02.020

Research progress on ceramic membrane separation technology in application to oral liquid of Chinese materia medica

WU Li-hua¹, HUANG Ying², LIU Ting³, XU Yu-ling⁴, LIU Tao^{1,3}

1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530299, China

2. Sichuan Xinzhongfang Pharmaceutical Technologies Inc., Guangyuan 628000, China

3. Chengdu University, Chengdu 610106, China

4. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract: Purification process of herbal extracts is directly related to the quality of oral liquid of Chinese materia medica (CMM). Most of the CMM oral liquid collected in *Chinese Pharmacopoeia 2010* were made by the method of alcohol precipitation to remove impurities which has some shortcomings, i.e. long working hours and the massive loss of effective components, etc. The ceramic membrane separation technology not only has the functions like separation, concentration, purification, and refining function, but also has the characteristics such as short production time and the small loss of effective components etc. It will have a broad prospect for the application in the production process of Chinese drugs pharmaceuticals as a new technology. The ceramic membrane separation technology can shorten the production flow, improve the stability and safety of CMM oral liquid, but the membrane fouling is the main obstacle to restrict its application, which should be overcome in future.

Key words: ceramic membrane; oral liquid of Chinese materia medica; separation; purification; membrane fouling

中药口服液作为单剂量口服液体剂, 具有服用剂量小、计量准确、便于携带、贮存等优点, 越来越受到医药界的重视^[1]。尽管在2010年版《中国药典》中共收录了56个中药口服液品种, 生产工艺也在不断完善, 但《中国药典》里中药口服液的纯化工艺大多采用醇沉除杂法。虽然醇沉法可除去一

些大分子杂质而保留水溶性和醇溶性均较好的有效成分, 但是会造成蛋白质、多糖、微量元素、某些水溶性小的有效成分的损失以及乙醇的残留, 这些都直接影响到药效^[2]。另外, 醇沉工艺耗醇量大、生产工时长、成本高、效率低, 对设备要求高, 产品黏度较大, 且易吸潮、粘壁、产生乳光。这些都

收稿日期: 2013-11-19

基金项目: 四川省经信委创新能力提升专项(2013NL021)

作者简介: 伍利华(1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂学。Tel: 13257789769 E-mail: wulihua6368@sina.com

*通信作者 刘涛, 男, 研究员级高级工程师, 研究方向为中成药质量再评价研究。E-mail: liutao0578@sina.com

制约该技术的应用。

陶瓷膜分离技术兼有分离、浓缩、纯化和精制的功能,又有高效、节能、环保、分子级过滤及过滤过程简单、易于控制等特征,在中药制药领域具有独特的优势,是解决当代能源、资源和环境问题的重要高新技术^[3]。陶瓷膜是高性能膜材料的重要组成部分,属于国家重点大力发展的战略新兴产业,是新材料领域的重要组成部分^[4]。陶瓷膜主要是由 Al_2O_3 、 ZrO_2 、 TiO_2 和 SiO_2 等无机材料制备的具有高效分离功能的薄膜材料,其孔径 $1\sim 50\text{ nm}$ 。无机陶瓷膜具有化学稳定性好、机械强度大、抗微生物能力强、耐高温、孔径分布窄、分离效率高等特点,已在化学与石油化工、食品、生物、医药、环保等领域成功应用^[5-6]。

陶瓷膜的国际研究始于20世纪40年代,现在无机陶瓷膜分离技术已初步产业化。20世纪80年代初期成功地在法国的奶业和饮料(葡萄酒、啤酒、苹果酒)业推广应用后,其技术和产业地位逐步确立,应用已拓展至食品工业、生物工程、环境工程、化学工程、石油化工、冶金工业等领域,成为苛刻条件下精密过滤分离的重要新技术。

我国的陶瓷膜研究始于20世纪90年代初,在国家各部委的支持下,已开发出 Al_2O_3 、 ZrO_2 、 TiO_2 等3种材料20多种规格型号的陶瓷微滤膜及超滤膜产品。根据中国膜工业协会的统计,我国无机陶瓷膜市场占到整个膜市场的3%左右,远低于国际10%~20%的比例,但增长速度较快^[7]。为支持膜材料的快速发展,2012年9月,科技部印发了《高性能膜材料科技发展“十二五”专项规划》,从基础研究、前沿技术、集成与应用示范等全方位布局,设立863重大项目,以重点支持高性能膜材料。预期到2015年我国膜市场将达到千亿元规模,其中陶瓷膜、MBR专用膜材料等重要膜品种的国内市场占有率将显著提高^[8]。未来几年包括陶瓷膜在内的膜材料将迎来巨大的市场发展空间^[4]。陶瓷膜分离技术应用在中药口服液生产中可缩短生产流程、提高中药口服液的稳定性和安全性,弊端是因膜污染等原因引起的膜通量显著下降,现对其进行综述。

1 缩短中药口服液生产流程

对中药粗提取液进行纯化精制的过程,也就是除去杂质,把有效成分分离获取的过程^[9]。目前中药口服液精制工艺应用最广泛的方法是水提醇沉法,中药水提取物剂量大、易吸潮、较不稳定,是

中药制剂成型工艺中最难解决的问题^[10]。在除去杂质的同时,药物的有效成分如生物碱、苷类、有机酸等活性成分均有不同程度的损失,其中多糖和微量元素的损失尤为明显^[11]。陶瓷膜过滤技术可以最大限度地保留原提取液的有效成分,降低损失;同时简化工序,缩短生产周期,节省原料(尤其是乙醇),降低成本,并有利于工厂的安全生产^[12]。

徐南平等^[6]将陶瓷膜技术引入中药口服液的的生产,并将新工艺与原工艺进行比较。结果采用陶瓷膜直接处理中药水提液,有效地除去了药液中的大分子、鞣质及其他非药物物质,提高了药液有效成分的量,使得产品的收率和品质得到了显著的提高。

崔元璐等^[13]将中药水提液浓缩至适量,先后加入配制好的ZTCI+1天然澄清剂A组分和B组分,充分搅拌,60~80℃保温1h,16000 r/min离心分离清液,调整药液质量浓度为0.87 g/mL,加入山梨酸钾、甜菊糖,再通过孔径 $0.15\ \mu\text{m}$,水通量 $0.5\ \text{m}^3/\text{h}$,额定工作压力0.20 MPa的中空纤维滤器制备葛蒲益智口服液,并与醇沉法和吸附澄清法进行比较。结果表明,吸附澄清-高速离心-微滤法联用技术的制备口服液具有简化工艺、缩短生产周期、降低生产成本、提高制剂稳定性的优点,同时可以实现连续化生产。

李淑莉等^[14]采用小型超滤装置,超滤过程中控制压力0.1 MPa,温度 $(40\pm 1)\text{ }^\circ\text{C}$,考察了不同超滤膜截留相对分子质量对双黄连口服液超滤效果的影响,并与醇沉法进行了比较。发现金银花有效成分绿原酸保留率2种截留相对分子质量的膜相差不大,但超滤明显高于醇沉;去除多糖以2万膜最好,其次为7万膜,醇沉最差;去除鞣质无明显差异;干浸膏粉量7万膜与醇沉相差不大,均高于2万膜;两种膜通量衰减程度相差不大,但7万膜由于孔径大,使超滤等量药液所需时间缩短了1/2。

李十中等^[15]为了解决中药口服液沉淀问题,设计制作了超滤设备TUOL—1型口服液过滤装置,在操作压力 $\leq 0.1\ \text{MPa}$,温度 $5\sim 40\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下,利用新技术与设备生产的蜂乳精产品质量比原工艺有明显提高,制剂20个月后无沉淀,成品中人参皂苷、10-羟基-2-癸烯酸含量与配方一致。此工艺省去了传统工艺中药液调配冷冻静置的沉淀过程,节约了能源和乙醇,提高了生产效率,可实现连续化生产。

2 提高中药口服液的稳定性

中药口服液的稳定性是保证药物安全、有效的

前提。随着科学技术的发展, 中药制药对生产过程的可控性和稳定性的要求也越来越高^[16]。2010年版《中国药典》将口服液归于合剂项下, 没有单列要求; 同时规定除另有规定外, 合剂应澄清。在贮存期间不得有发霉、酸败、变色、异物、产生气体或其他变质现象, 允许有少量摇之即散的沉淀^[17]。另外, 口服液易受电解质、氧化剂、醇和温度的影响, 从而导致其稳定性发生变化, 影响疗效^[18]。因此, 澄清度以及稳定性是口服液制备过程中的重点。使用絮凝剂、澄清剂或沉淀剂虽对产品的澄清有所改善, 但外源物的加入对产品有一定的影响^[19]。中药口服液采用相应的截留相对分子质量的膜进行超滤后, 再进行灌装, 可保证产品外观透明鲜亮、保质期延长, 简化生产工艺, 节约成本^[20]。长期存储澄清度不变, 则口服液不再有沉淀和挂壁现象^[3]。

马涵涛^[21]采用 UF-1 型超滤器, 超滤压力 0.1~0.25 MPa 制备麻杏止咳口服液并与水醇法进行对比。结果采用超滤法制得的样品 II (棕黄色) 明显深于水醇法制得的样品 I (浅黄色), 并且成品放置 3 个月、6 个月后样品 I 和 II 均澄明, 无沉淀和混浊产生, 符合《中国药典》要求; 但放置 1 年后, 样品 I 有少量沉淀产生, 样品 II 无此现象。这就表明, 用膜分离技术制备的口服液稳定性较好。

3 提高中药口服液的安全性

中药口服液在设计时, 首先应考虑药物的安全性, 尽量减少毒副作用发生的几率。醇沉工艺常会引起醇沉产物的物理性质和化学性质变化, 同时也会引起中药有效性与安全性的改变^[22]。另外, 中药悬浮液中固体颗粒太细, 并且带有同种电荷^[23], 且悬浮液体系的黏度较大, 因此颗粒与液相、颗粒与颗粒之间的相互作用也必须引起重视^[24]。应用陶瓷膜分离技术除杂、除菌、除热原, 无需高温或其他化学方法, 避免了外源物对药物安全性的影响。制备的产品具有较高的安全性, 能达到药典要求^[3]。

李页瑞^[25]等以丹参、苦参和枳壳 3 种药材为研究对象, 采用紫外分光光度法分别测定 3 种药材提取液醇沉过程中有效成分的保留量, 同时测定了沉降颗粒含量、颗粒粒度和沉降速度等参数的差异。结果, 醇沉过程中不同化学成分有不同的沉降特性, 表明醇沉工艺常会引起醇沉产物物理性质的差异。

4 陶瓷膜在中药口服液制剂中的污染与清洗

虽然陶瓷膜分离技术较醇沉法存在多方面的优势, 适用于中药口服液生产, 但是仍存在一些制约

该技术产业化的关键问题, 最主要的就是因膜污染等原因引起的膜通量显著下降^[26]。污染严重时, 膜通量可下降 80%, 以致膜分离过程难以进行^[27], 生产效率降低, 成本上升, 膜的使用寿命也随之缩短。另外, 由于陶瓷膜分离技术应用于中药口服液的历史较短, 多数研究处于探索阶段, 膜组件的选择方法尚未建立起来, 膜过滤操作参数尚需优化, 因而需进一步对该技术进行系统深入的研究。同时中草药成分复杂, 特别是许多复方口服液制剂, 有效成分还未完全清楚, 因此广泛应用陶瓷膜分离技术制备中药口服液还需解决一系列问题^[28]。

陶瓷膜分离技术应用于中药口服液生产的实例还不多, 其中主要的制约因素之一就是膜的污染问题^[29]。膜污染是指由于被过滤液中的微粒、胶体粒子或溶质分子与膜存在物理化学作用而引起的各种粒子在膜表面或膜孔内吸附或沉积, 造成膜孔堵塞或变小并使膜的透过流量与分离特性产生不可逆变化的现象^[30]。膜污染度同膜材质、孔径、膜过程的操作压力及待分离实验体系中大分子溶质的浓度、性质、溶液的 pH、离子强度、电荷组成等有关^[31]。然而, 目前国内外有关膜污染机理的研究, 基本上都是采用单一或若干纯物质(实验体系)人工模拟污染的思路, 通过膜通量变化, 考察膜污染过程, 建立膜污染数学模型, 选用膜清洗方法^[32]。

尽管引起陶瓷膜污染的原因是多方面的, 但膜污染的物质大致可以分为 3 类: 第 1 类是溶解度较低的无机盐, 第 2 类是胶体和溶解性有机物, 第 3 类是微生物。防治膜污染的主要方法是完善预处理工序和严守操作规程^[33]。膜的污染是无法完全避免的, 必须定期对膜组件进行清洗, 清洗方法有: 1) 水洗(热水、脉冲、空-水混合冲洗), 2) 酸洗, 3) 碱洗, 4) 化学药剂清洗(EDTA、表面活性剂), 5) 酵母清洗剂, 6) 机械清洗; 针对不同污染物所采用的清洗方法, 有机悬浮物可用 1~6 法清洗, 软质垢 $\text{Al}(\text{OH})_3$ 可用 1、2 法, $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 、 $\text{Mn}(\text{OH})_3$ 可用 4、6 法, 硬质垢 CaSO_4 、 MnSO_4 可用 2、3 法, BaSO_4 、 CaSO_3 可用 4、6 法, 微生物可用 3、5 法^[34]。

5 结语

无机陶瓷膜具有耐高温, 适用于处理高温、高黏度流体; 机械强度高, 具有良好的耐磨、耐冲刷性能, 可以高压反冲使膜再生; 化学稳定性好, 耐酸碱、抗微生物降解; 使用寿命长, 一般可用 3~5 年, 甚至 8~10 年等优点^[35]。与有机高分子膜相比较, 使

其在许多方面有着潜在的应用优势,尤其适合于中药水提液的精制^[26]。在口服液的生产过程中,陶瓷膜分离技术可以代替传统的醇沉工艺,能在一定程度上提高口服液的稳定性与安全性。陶瓷滤膜分离技术作为一项前景十分广阔的高新技术,对解决我国资源短缺、环境污染等问题起十分重要的作用。

然而,陶瓷膜分离技术在中药口服液中的应用还比较少,这不仅与陶瓷膜的制备工艺还不成熟有关,更主要的是,陶瓷膜高昂的制备成本、膜污染、有限的机械强度等问题尚未得到解决。解决陶瓷膜污染问题已成了当前首要任务,由于中药是一个复杂的系统,如果采用国内目前所使用的单一或若干纯物质(实验体系)人工模拟污染的思路是难以实现的。中医药研究系统,其主要特征是表征被研究对象的各个指标不是成比例的变化,各指标之间呈非线性关系,不遵循线性系统的运动规律叠加原理,非线性复杂适应系统科学原理及研究思路^[32],可以表征膜污染物质及其形成过程,并从中寻找膜污染防治规律,为解决陶瓷膜污染问题开辟了一个新的途径,以推动陶瓷膜分离技术在中药口服液中的广泛应用。

参考文献

- [1] 崔福德. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [2] 韩桂茹, 陈太平, 徐韧柳, 等. 水提醇沉对各类有效成分的影响 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(5): 286.
- [3] 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 [J]. 天津药学, 2005, 17(3): 64-67.
- [4] 曹义鸣, 徐恒泳, 王金渠. 我国无机陶瓷膜发展现状及展望 [J]. 膜科学与技术, 2013, 33(2): 1-5.
- [5] 徐南平. 无机膜分离技术与应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003: 1-9.
- [6] 徐南平. 面向应用过程的陶瓷膜材料设计制备与应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2005: 1-6.
- [7] 中国膜工业协会. 中国膜工业协会分离膜行业“十二五”发展规划 [EB/OL]. (2012-11-30). <http://www.docin.com/p-541678584.html>.
- [8] 国家科技部. 高性能膜材料科技发展“十二五”专项规划 [EB/OL]. (2012-09-06). <http://www.most.gov.cn/tztg/201209/W020120905592520159319.pdf>.
- [9] 谢崇义, 李国忠, 夏明堂, 等. 中药提取液纯化精制新技术研究进展 [J]. 安徽医药, 2008, 12(12): 1225-1227.
- [10] 冯青然, 王元瑜, 马振山, 等. 中药水煎煮液分离、纯化工艺的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(1): 28-30.
- [11] 韩桂茹, 徐韧柳, 冯丽, 等. 水提醇沉对中药各类有效成分的影响 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(5): 285-287.
- [12] 杜松, 刘美凤. 中药水提液醇沉工艺的回顾与评价 [C]//2008年中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集. 石家庄: 2008年中国药学会学术年会. 2008.
- [13] 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 [J]. 中草药, 1990, 30(10): 742-744.
- [14] 李淑莉, 刘振丽, 宋志前. 超滤膜截留分子量对双黄连口服液超滤效果的影响及与醇沉法的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(5): 3.
- [15] 李十中, 吴丽莉, 陈炜. 中药口服液生产新工艺及其设备 [J]. 中草药, 2001, 32(2): 120-122.
- [16] 陈勇, 李页瑞, 金胤池, 等. 中药醇沉工艺及装备研究进展与思考 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2007, 9(5): 16-19.
- [17] 中国药典 [S]. 一部. 附录 I. 2010: 9.
- [18] 徐晓梅, 谭本仁, 卞益民. 中药口服制剂稳定性实验研究 [J]. 中国药事, 1998, 12(2): 99-101.
- [19] 冯敬文, 王四元, 龙晓英, 等. 膜分离技术应用于小儿清热利肺口服液的可行性评价 [J]. 中成药, 2011, 33(5): 898-902.
- [20] 郭有智. 用微孔滤膜去除肝复舒口服液中杂质的研究和设计 [J]. 膜科学与技术, 1994, 14(3): 63.
- [21] 马涵涛. 麻杏止咳口服液生产工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(1): 25.
- [22] 孙玉琦, 刘晓娟, 代春美, 等. 中药醇沉技术应用与评价 [J]. 中成药, 2010, 32(11): 1961-1963.
- [23] Zeidan A, Rohani S, Bassi A. Dynamic and steady-state sedimentation of polydisperse suspension and prediction of outlets partial-size distribution [J]. *Chem Eng Sci*, 2004, 59: 2619-2632.
- [24] Kuentz M, Rothlisberger D. Rapid assessment of sedimentation stability in dispersion using near infrared transmission measurements during centrifugation and oscillatory rheology [J]. *Eur J Pharm*, 2003, 56: 355-361.
- [25] 李页瑞, 刘雪松, 王龙虎, 等. 中药醇沉工艺颗粒沉降过程的初步研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(3): 664-666.
- [26] 曹云台, 郭立玮, 施栋磊, 等. 陶瓷膜应用于中药精制的研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 314-317.
- [27] 郭立玮. 中药膜分离领域的科学与技术问题 [J]. 膜科学与技术, 2003, 23(4): 209-212.
- [28] 陈二华. 陶瓷膜在中药水提液制备中的应用 [J]. 现代企业教育, 2011(20): 101.
- [29] 郑成. 膜的污染及其防治 [J]. 膜科学与技术, 1997, 17(2): 5-14.
- [30] 刘忠洲, 续曙光, 李锁定. 微滤、超滤过程中的膜污染与清洗 [J]. 水处理技术, 1997, 23(4): 187-193.
- [31] Bfinck J, Jonxson A S, Jonsson B. Influence of pH on the adsorptive fouling of ultrafiltration membranes by fatty acid [J]. *J Membr Sci*, 2000, 164: 187-194.
- [32] 郭立玮, 付延明, 李玲娟. 面向中药复杂体系的陶瓷膜污染机理研究思路方法 [J]. 膜科学与技术, 2009, 29(1): 1-7.
- [33] 李雅婕. 陶瓷膜分离技术研究现状与应用前景 [J]. 市政技术, 2008, 26(4): 326-328.
- [34] 王晓琳. 膜的污染和劣化及其防治对策 [J]. 工业水处理, 2001, 9(21): 1-5.
- [35] 郭立玮, 金万勤. 无机陶瓷膜分离技术对中药药效物质基础研究的意义 [J]. 膜科学与技术, 2003, 23(4): 209-213.