

· 中药现代化论坛 ·

中药生产关键共性新技术研究进展

潘五九, 肖小河, 袁海龙, 赵艳玲

(解放军第 302 医院 药学部, 北京 100039)

摘要: 为中药生产技术创新与中药现代化提供参考。归纳总结国内外相关文献报道, 对 2000 年以来的中药生产关键共性新技术在中药生产中的应用进展进行了综述。2000 年以来, 中药生产关键共性新技术有超临界流体萃取技术、大孔树脂吸附分离技术、机械分离技术、膜分离技术、高速离心分离技术、超声提取技术、微波技术、酶工程技术、超细粉碎技术、薄膜包衣技术、冷冻干燥、高速逆流色谱等。新技术在中药工业化生产中存在一些问题和难点, 有待进一步完善, 但随着研究的不断深入以及国家和有关部门日益重视, 必将在中药制剂的制备和生产中广泛应用, 为中药现代化研究注入新的活力。

关键词: 中药生产; 关键技术; 中药现代化

中图分类号: R28

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2004)04-0361-07

Review on study of key technologies in manufacture of Chinese materia medica

PAN Wu-jiu, XIAO Xiao-he, YUAN Hai-long, ZHAO Yan-ling

(Department of Pharmacy, No. 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Abstract: To be a reference to industrial production of Chinese materia medica (CMM) and modernization of CMM and to summarize several relevant articles and consulte some publications about common key technologies in CMM production. Since 2000, some new technologies have been applied to CMM industrial production, such as SFE, macroporous resin extraction, MST, high-speed centrifugal, ultrasonic extraction, microwave extraction, HSCCC, etc. There are still some problems and difficulties lying in its application to industry. But with the innovation and further research of these new technologies, the application of these technologies to CMM preparation and production may help to expedite the modernization and industrial production of CMM. These technologies will be applied to CMM industrial production with making it more and more vigorous.

Key words: manufacture of CMM; key technologies; modernization of CMM

中药现代化是一个复杂而艰巨的系统工程, 涉及许多行业和研究。采用现代科学技术和手段, 开展中药生产技术的现代化、工艺工程化和产业化研究, 以达到多目标优化的指标——优化与稳定产品质量, 降低成本, 满足生态化园区需求, 这是中药现代化的主要研究内容之一。本文概述了几种目前有待推广的中药生产关键新技术的主要特点及其应用难点和前景。

1 超临界流体萃取技术

超临界流体萃取技术(SFE)是以接近临界状态下的流体作为萃取溶剂, 利用其兼有液体和气体的双重性质, 通过控制温度和压力进行选择性的提取的高效新型提取技术。可作为超临界流体的物质有二

氧化碳、水、乙烷、二氧化氮等, 目前研究较多的为二氧化碳, 因其性质稳定, 有较低的临界温度, 适用于热敏性成分的提取。早在 1879 年, Hannay 和 Hogarth 首次报道了超临界流体可显著改善固体物质溶解性能。与传统的中药提取方法相比, SFE 节省溶剂, 无溶剂残留问题, 渗透力强, 提取效率高, 能实现选择性提取, 其萃取能力取决于流体的密度, 通过等温降压或等压升温, 被萃取物质就可与溶剂分离。

近年来, SFE 研究仍主要集中于单味药的研究。陈振德等^[1]采用 SFE 提取花椒挥发油, 得到 58 个化学组份, 而水蒸气蒸馏只得到 22 个化学组份。张虹等^[2]采用 SFE 提取川芎中的阿魏酸含量达 0.04%, 而溶媒法提取阿魏酸含量仅为 0.02%。苏

子仁等^[3]比较了厚朴的水提、醇提、碱提、碱提大孔树脂精制、超临界 CO₂ 萃取等工艺路线, 并进行中试放大生产, 认为采用超临界 CO₂ 萃取能实现对厚朴高效提取分离。杨素荣等^[4]考察了工业规模上超临界 CO₂ 萃取丹参有效成分的性能, 得到最佳萃取条件为萃取压力 25 MPa、萃取温度 40 ℃、物料粒度 40 目、萃取时间 6 h, 在优化条件下, 丹参酮 II_A 萃取率达 90%, 为稳定的工业化生产提供了依据。而复方的研究仅有少量报道, 郁威等^[5]通过对单味当归、川芎及复方当归和川芎分别萃取进行比较, 结果复方产物的提取率明显高于单味产物提取率之和。

目前为实现对中药中生物碱、黄酮、皂苷类等极性大的有效部位的提取, 添加夹带剂及增加压力而改善流体溶解性质的研究亦受到重视。葛发欢等^[6]实验确定了超临界 CO₂ 萃取柴胡挥发油和柴胡皂苷的最佳条件, 实验表明加入乙醇等夹带剂并升高压力和温度, 才能提出柴胡皂苷。王诗宏等^[7]考察了萃取温度、压力、时间和改性剂对雷公藤甲素得率和质量的影响, 结果优化的工艺条件为以乙醇作改性剂, 萃取温度 50 ℃, 压力 30 MPa, 时间 120 min。曾琦华等^[8]在超临界 CO₂ 流体萃取银杏叶有效成分的过程中, 使用乙醇和丙酮为夹带剂, 结果表明: 乙醇作为夹带剂能够较大提高萃取效率, 而丙酮作为夹带剂对萃取效率的影响则相对较小, 并由此对夹带剂的作用机制、夹带剂的选择原则做了探讨。

利用 SFE 提取和分离中药有效成分, 已被国家中医药管理局作为“十五”新药研究开发技术项目, 应用超临界 CO₂ 技术已成功的从中药中提得挥发油、生物碱、苯丙素、黄酮类、有机酚酸、萜类以及天然色素等成分。SFE 提取技术大大提高了产物的收率和质量, 符合中药现代化的要求, 因此该技术在中药产业化发展中具有较大的推广应用价值。但由于超临界萃取剂二氧化碳的非极性和相对分子质量小的特点, 对许多强极性和大分子物质的提取应用受到一定限制, 虽然可以通过添加夹带剂来改善提取效果, 但与传统提取方法相比, 其优势就不再明显, 甚至不如传统方法。而且 SFE 设备属高压设备, 一次性投资较大, 运行成本高, 普及较难。因此, 对新技术的应用应根据其适合的条件综合考虑, 不要盲目求新。

2 大孔树脂吸附分离技术

大孔树脂吸附分离技术是采用特殊的吸附剂, 从中药或复方煎液中有选择地吸附其中的有效成分, 除去无效部分的一种提取精制的新工艺, 其吸附

作用主要是通过表面吸附、表面电性或形成氢键等来实现。该技术于 20 世纪 70 年代末逐步应用到中草药有效成分提取中, 具有缩小给药剂量、减少产品吸潮性和黏性、有效去除重金属、再生简单等优点。

近年来, 在中药有效成分的分方法中, 树脂法受到了特别的重视。刘中秋等^[9]通过大孔树脂富集与纯化三七总皂苷, 50% 乙醇洗脱率达 80% 以上, 洗脱液干燥后总固物中三七总皂苷纯度可达 71.1%。蔡雄等^[10]通过大孔树脂纯化人参总皂苷, 50% 乙醇洗脱率在 90% 以上, 人参总皂苷纯度可达 60.1%。刘荣华等^[11]采用正交试验法对 CDA-40 大孔树脂吸附剂提取猪胆汁中胆红素的工艺进行了筛选, 胆红素的提取率达 85% 以上, 纯度可达 93%。杜江等^[12]采用 D 3520 型大孔吸附树脂用于黄褐毛忍冬总皂苷的提取分离, 能明显提高皂苷的收率和纯度。不少研究人员将大孔树脂用于中药复方中成分的纯化。张春艳等^[13]采用大孔树脂法精制脑康口服液, 结果经大孔树脂法精制的脑康口服液澄明度明显提高, 而且可缩短生产周期。晏亦林等^[14]用 D-101 大孔吸附树脂精制四逆汤, 结果四逆汤精制物薄层色谱图谱及 HPLC 图谱与四逆汤基本一致, 并且能显著升高间羟胺处理小鼠血清 NO 含量, 说明大孔树脂能有效地保留四逆汤中的有效成分。

该技术在工业化过程中, 尚存在一些实际问题, 如应用于复方中药的等效性、技术评价的科学性; 国产大孔树脂致孔剂等合成原料及溶剂残留问题; 树脂的收缩溶胀系数较大, 在制药业还没有公认统一的药用标准; 大孔树脂吸附效果易受流速和上样浓度的影响, 其纯化条件的规范化、重现性问题还需进一步研究。目前, 我国申报的新药中采用该技术的不占少数, 这势必为该技术在实际应用中的规范化和产业化创造了有利条件。该技术已在国内广泛用于纯化苷类、黄酮类、生物碱类成分并大规模生产。随着有关基础研究的进一步深入, 以及相关标准、法规的进一步完善, 大孔树脂精制纯化技术必将成为推动中药现代化的重要手段。

3 机械分离技术

3.1 膜分离技术: 膜分离技术(membrane separation technology, MST) 是近几十年来发展起来的分离技术, 膜分离过程的实质是物质被透过或被截留于膜的过程, 近似于筛分过程, 依据滤膜孔径的大小而达到物质分离的目的。以超滤为代表的 MST 是现代分离技术领域先进的技术之一, 具有明显的优越性: 可以在原生物体系环境下实现物质分离, 有

效膜面积大, 滤速快, 无二次污染; 富集产物或滤除杂质效率高; 无需加热浓缩, 适用于热敏性成分。

近年来, MST 日臻成熟, 赵宜江等^[15]提出以微滤、超滤两级精制替代醇沉淀, 即以微滤去除提取液中的悬浮物, 再以超滤去除大分子杂质。通过与传统的醇沉工艺比较, 认为采用 MST 工艺具有显著的优点。李淑莉等^[16]用截流值 1×10^4 的聚丙烯腈膜研究了 7 种中药体系的超滤情况, 发现各种体系的相对通量有大致相同的变化趋势, 有效成分的回收率都在 60% 以上, 明显高于醇沉后的回收率。维生素 C 生产工艺中, 用 MST 代替传统工艺中的加热除蛋白, 收率提高近 4%, 而且超滤法对已染菌的维生素 C 发酵液仍可保证最终成品质量, 而其他工艺却难以实现^[17]。

MST 在日本已应用到汉方药的生产中, 国内同仁堂的药酒生产和某些中药注射剂的研究开发也采用了该技术, 取得了良好的效果。这是一项值得推广的新技术, 亦属中药产业改造的内容之一。但影响 MST 效果的因素众多, 如膜材料的选择, 膜分离时的压力、温度、药液浓度、流速等, 如何选择适宜型号及膜材的滤膜, 实现 MST 工艺及其产品的规范化和标准化是亟待解决的关键问题。此外, 膜的污染和劣化严重, 有待于进一步研究以找到解决办法。

3.2 高速离心分离技术: 高速离心法是借助离心机的高速旋转, 使药液中的固体和液体或两种不相混溶的液体产生大小不同的离心力, 从而达到分离目的。高速离心法属于物理分离过程, 不会破坏中药有效成分; 工艺流程短, 操作简单; 无污染, 节省溶剂。高速离心法在液体制剂中常用于将大分子的杂质从小分子的有效成分中分离出来。但对于小分子杂质或与有效成分相对分子质量相差不大的杂质, 单纯靠高速离心法难以实现分离; 高速离心法需增加高速离心机设备, 一次性投入较大。

高速离心技术已广泛应用于水提液澄清分离, 能明显改善口服液外观; 注射液生产中用于预滤, 可大大提高滤速和效果, 提高注射液的澄明度。为更好的将这种方法运用于中药的现代化大生产, 应重视对其影响因素的分析, 加强其技术参数的考察, 使其得到合理、科学、有效的应用。

4 超声提取技术

超声提取技术是以超声波辐射压强产生的骚动效应、空化效应和热效应引起机械搅拌、加速扩散溶解的一种新型提取方法, 能够加速所提取成分的扩散并与溶剂充分混合, 大大提高了有效部位提取率;

瞬间稳定升高温度, 对热不稳定成分影响较小, 且提取时间短。

目前超声提取主要应用于单味药的提取。黄东亮等^[18]采用超声技术及渗漉提取颠茄草中莨菪碱, 结果两法所得莨菪碱得率相当, 但超声法提取时间比渗漉法大大缩短。郭孝武以浸泡 24 h 为对照, 采用超声法对黄柏中小檗碱的提取进行考察, 结果两种方法所得小檗碱的吸收氢谱、红外光谱基本一致, 说明超声提取不改变其结构。赵文彬等^[19]用冷浸法与超声法分别提取苦杏仁油, 试验结果表明, 两种方法所得提取物的密度、碘值、皂化值、折光率等无明显差异, 但超声法与冷浸法相比, 提取时间从 36 h 缩至 1.5 h, 且提出率由 41.67% 提高至 47.08%。王航宇等^[20]采用常规方法(80% 醇提)和超声方法提取新疆甘草多糖, 结果超声提取时间比常规方法缩短 3 倍以上, 收率提高 36% 以上。刘金荣等^[21]也采用常规方法(80% 醇提)和超声方法提取独尾草多糖, 结果超声提取时间大为缩短, 且提取率提高。

但超声提取技术对容器壁的厚薄及容器位置要求较高, 否则会影响药材浸出效果。超声发生器工作噪音较大, 需注意防护。目前实验研究都还处于很小规模, 且主要应用在单味药的提取, 对于含多种成分的中药复方来说, 应用单一频率可能达不到很好的分离效果, 双频和可调频超声技术在中药复方的提取中将有一定的应用潜力。

5 微波技术

微波技术在医药行业中的研究主要在中药提取、微波干燥、微波灭菌等方面。微波提取、干燥技术主要基于微波的热特性, 一是通过“介电损耗”, 使分子超高速旋转, 平均动能增加, 温度升高; 二是通过离子传导, 离子化的物质在超高频电磁场中以超高速运动, 因摩擦而产生热效应。微波萃取与传统萃取法相比具有溶剂用量少; 低耗能, 节省投资; 反应萃取快, 产率高; 对萃取物具有高选择性; 后处理方便, 安全; 无污染, 属于绿色工程等优点。而微波灭菌基于微波的生物效应, 微生物体内的水分在微波交变电场的作用下引起强烈的极性振荡, 导致电容性细胞膜结构破裂或细胞分子间氢键松弛, 使细胞的生存环境遭到严重破坏, 以至细胞死亡。微波的非热特异性改变了医药领域传统的高温消毒灭菌方式, 实现了低温灭菌。

近年来, 微波干燥作为一种新技术, 在医药行业获得较广泛的应用。王莉等^[22]应用微波技术用水提醇沉法制备板蓝根多糖, 结果板蓝根多糖提取率由

原来的 0.81% 提高到 3.47%，反应时间缩短了 12 倍。张梦军等^[23]采用微波辅助提取法和水提法提取甘草黄酮，并用均匀设计考察及优化微波提取甘草黄酮的实验条件，发现微波提取法(24.6 mg/g)明显优于水提法(11.4 mg/g)。郭振库等^[24]采用国产具有压力控制附件的 M SP—100D 专用微波制样系统，对黄芩中黄芩苷进行微波提取，提取率比超声波提高近 10%。

微波技术应用于生物细胞内耐热物质的分离提取，在实际生产中具有安全、节能的潜力。但是这种方法也有一定的局限性^[25]，一是只适用于对热稳定的产物，如寡糖、黄酮、苷类等成分，对于热敏性成分，如蛋白质、酶类微波加热而导致它们变性失活；二是要求被处理的物料具有良好的吸水性或待分离产物所处的位置容易吸水。否则细胞难以吸收足够的微波能将自身击破，产物也就难以迅速释放出来。

微波萃取技术用于中药提取还刚刚起步，用于工业化提取，有许多问题尚待进一步研究；微波干燥灭菌技术，灭菌效果好，可以进行连续化、自动化生产，符合 GMP 标准，值得推广应用。相信随着相关的微波技术和新型萃取技术的发展，无疑会给微波萃取技术注入新的活力，并提出新的研究课题。

6 酶工程技术

酶工程技术是近几年来用于中药工业的一项生物工程技术。酶提取的原理是利用酶反应的高度专一性，将细胞壁的组成成分水解或降解，破坏细胞壁，从而提高有效成分的提取率。选用恰当的酶，无需高温既可将影响液体制剂的杂质和淀粉、蛋白质、果胶等分解去除，较温和的将植物组织分解，加速有效成分的释放提取，也可促进某些极性低的脂溶性成分转化为糖苷类等易溶于水的成分而有利于提取，生物催化活性专一。

近年来，酶提取在中药提取中的应用尚处于实验室研究阶段。邢秀芳等^[26]从葛根中提取总黄酮，在纤维素酶的作用下，葛根总黄酮的收率提高了 13%，薄层色谱结果显示，加酶与不加酶提取出的成分一致，认为纤维素酶可以用于葛根总黄酮的提取。刘佳佳等^[27]将金银花乙醇回流前，用纤维素酶和果胶酶分别或联合处理，结果表明纤维素酶处理能显著提高金银花提取物得率和绿原酸得率，纤维素酶和果胶酶的联合处理对绿原酸的得率影响不明显，但能显著提高提取物得率。杨军宣等通过实验发现在三七提取过程中，用纤维素酶酶解作用破坏细胞壁，提取液固形物含量提高 10%，三七总皂苷提取

率提高 23.5%，与传统工艺比较差异有显著性，且薄层色谱结果表明，两种方法所提取的成分一致。张彩霞等将纤维素酶用于穿山龙的提取，结果在纤维素酶的作用下，提高了薯蓣皂苷元的收率。

酶解技术应用的关键问题是反应条件的筛选，这是酶反应技术的特点决定的，酶的种类、酶解温度、酸碱度等对酶的催化能力影响较大。因此，针对具体药物，研究酶反应的最佳条件非常重要。另外，酶提取对复方有效成分、疗效影响及酶残留问题等尚需进一步深入研究。这项新技术，对设备无特殊要求，适用于工业化大生产。国外已有不少厂家开始利用这项新技术，产生了很好的效益，然而我国的工业化用酶仍不普遍，尚处于研究阶段。

7 中药絮凝技术

将絮凝剂加到中药的水提液中，通过絮凝剂的吸附、架桥、絮凝作用以及无机盐电解质微粒和表面电荷产生凝聚作用，使许多不稳定的微粒如蛋白质、黏液质、树脂、鞣质等连接成絮团沉降，经滤过达到分离、纯化的目的。目前使用的 101 果汁澄清剂、絮凝净、壳聚糖、甲壳素等都属于絮凝法使用的絮凝剂，使用絮凝剂具有在较大程度上保留有效成分，不残留于提取液中；安全无毒，操作简便，勿需增加设备投资；其提取液不吸潮，便于制剂的优点。

絮凝技术近年来在中药制剂的分离精制方面得到日益推广和应用。吕定刚^[28]比较了乙醇沉淀法和壳聚糖澄清剂对玉屏风口口服液的澄清效果，结果两种澄清工艺的澄清效果、制剂稳定性相似；壳聚糖澄清剂对黄芪甲苷和多糖含量基本无影响；乙醇沉淀在使制剂总固体物含量明显减少的同时，也使多糖含量显著降低。欧宁等研究了壳聚糖用于眠尔康口服液的澄清效果，发现体系的 pH 值不仅影响澄清剂的絮凝效果，甚至还影响到药液中有效成分、微量元素等的含量。

近 10 年来，医药工作者用蛋清、101 果汁澄清剂、明胶-鞣质、壳聚糖等吸附澄清剂用于中药制剂的纯化研究，取得了一些成效，预示了絮凝技术可在一定程度上替代传统的醇沉工艺。但目前对絮凝剂尚缺乏系统全面的研究，沉淀为何物，对有效成分有无影响都是需要研究的问题，同时应对吸附澄清工艺如药液浓度选择，吸附澄清剂用量及 pH 值选择等做深入的研究。

8 超细粉碎技术

超细粉碎是近 20 年来迅速发展起来的一项高新技术，能把原材料加工成微米甚至纳米级的微粉。

超细粉碎以剪切为主,得到超细粉体,尤适用于纤维多的植物类中药材的粉碎。设备采用超音速气流粉碎,冷浆粉碎等方法,把机构粉碎和气流粉碎两者原理结合起来,达到微米、亚微米级的粉碎程度,从而提高药物吸收率、生物利用度,增强靶向性。苏瑞强等^[29]比较了普通粉碎和超微粉碎对愈风宁心片溶出度的影响,结果两种方法差异有显著性,采用细胞级粉碎技术粉碎生药可提高制剂质量。

近年来,超微粉碎主要应用于一些贵重药材及稀有药材的粉碎,如人参、珍珠、三七、天麻、全蝎、羚羊角等。但药物粒度减小时,溶解度与溶解速度不会无限增大,在一定程度下,表面能的因素会暴露出来,且过细的粒子表面会更易吸附空气和带有电荷,影响其吸收,增加存放的难度。因此,应针对具体品种,确定其最适粒度,才能更好地发挥超微粉碎的作用。有些药材则不适合用超微粉碎,如含淀粉、黏液质较多的药材,这些无效成分会因超微粉碎大量暴露而被释放出来,影响有效成分的释放与吸收。

尽管超细粉碎技术尤其纳米技术才刚起步,存在许多问题需解决,但其工业化前景仍无可估量。最近,我国首项将纳米技术应用于中草药加工领域的中药微囊生产技术在西安国家高新技术产业开发区诞生,并通过了产品技术鉴定。

9 薄膜包衣技术

薄膜包衣技术指在片心之外包一层薄的高分子聚合物衣,形成薄膜,与包糖衣比较,薄膜衣有以下优点:用料少,片重仅增加 2%~4%,节约包装材料;品种繁多,可通过设计不同的包衣处方,使其在一定的 pH 范围内溶解,达到定时、定位释放药物;对崩解及药物溶出的不良影响较包糖衣小;衣层机械强度高,具有良好的成膜性,防潮性好。

近年来,随着各种新型高分子聚合物的出现及高效包衣锅的研制成功,薄膜包衣技术迅速发展,有逐渐取代糖衣工艺的趋势。王开疆^[30]采用自配薄膜包衣液及两种市售薄膜包衣材料对普乐安片进行薄膜包衣,发现随着薄膜包衣液用量的增加,衣膜的防潮性能也逐渐加强,膜越薄,起始阶段吸湿增重较快,而后逐渐变慢;膜越厚,起始阶段吸湿增重较慢,而后逐渐加快。包衣增重 3% 与增重 2% 的片子防潮性能有较大差异,而增重 3% 与 4% 的片子防潮性能差别不大,且能保护有效期内的产品质量。于文佩认为因中药口含片易吸潮、霉变、变色等,国内主要薄膜包衣材料丙烯酸树脂 II 号或 III 号对中药口含片效果不好,因此采用进口欧巴代,可大大提高中药口含

片的质量。

传统薄膜包衣材料主要有胃溶和肠溶型,随着新的 pH 敏感包衣材料的合成也使大肠和结肠定位给药成为可能。通过选择包衣材料和设计包衣处方,可使形成的包衣膜在一定的 pH 范围内溶解,也可控制膜的渗透性使药物在体内释放出来,达到速释、缓释、长效的目的,或者将药物制成在作用点释放的定位片,亦可制成将药物确切送入靶组织的靶向制剂。刘晓军等^[31]将治疗慢性结肠炎的中药组方,提纯后制成微丸,选用果胶作为结肠包衣材料,其有效成分在消化道不被破坏,到达结肠被该处的细菌产生的果胶水解酶降解,释放药物。宋洪涛等^[32]分别以 HPM C, Eudragit L-30D-55 和 Eudragit L 100-Eudragit S100(1-5) 为包衣材料制备 pH 依赖型梯度释药微丸,并进行体外释放度、胃肠道转运和体内药动学研究。结果 3 种包衣微丸分别在胃、十二指肠和空回肠部崩解,由 3 种微丸组成的缓释胶囊中冰片的 T_{max} 与原丸剂相近,而 C_{max} 明显降低,相对生物利用度为 96%,缓释胶囊中的冰片和人参总皂苷在体外可同步缓释,在体内具有 pH 依赖性崩解溶解的特征,冰片作为指标性成分具有梯度缓释的药动学特点。

10 冷冻干燥法

冷冻干燥是将被干燥液体物料冷冻成固体,在低温减压条件下利用冰的升华性能,使物料低温脱水而达到干燥目的的一种方法。冷冻干燥技术早在 20 世纪 50 年代应用于食品方面就引起人们的重视。作为一种新的药物干燥方法,冷冻干燥技术是在低温及低压状态下进行的,适用于热敏性药物的干燥;成品疏松、呈海绵状,易于溶解,适用于一些蛋白类药物与生物制品,以及粉针剂等需呈固体而临用前溶解的药物的制备。

陈宝等用冷冻干燥法加工带血鹿茸,每批仅需 2~3 d,缩短了加工时间,且干燥后成品质量好,符合外贸出口的要求。武华丽^[33]指出冷冻干燥是一个伴随有热质转换发生的非常复杂的物理化学变化,在冻干过程中冷冻浓集引起的高盐浓度、pH 变化和干燥失水引起的表面作用都会对药物结构稳定性产生影响。除此之外,对制剂稳定性有重要影响因素还有制剂中水分含量、辅料结晶等,特别是蛋白质多肽类药物的二、三级结构易受破坏,失去活性而影响药效。人们对冻干生产工艺和辅料进行了研究,其中冻干保护剂的选取对提高其稳定性尤为重要。

冻干制品常存在含水量偏高、喷瓶、成品萎缩

有些生物活性物质失活等问题, 所以, 应针对问题产生的不同原因, 采取相应的解决方法; 另外, 冷冻干燥设备较复杂, 冷冻干燥时间长, 耗能高, 使它的应用受到限制, 因此研究开发高效、低耗的适合工业化的生产设备是该技术推广应用的关键。

冷冻干燥在国际上已成为工程技术的一门分支, 并建立了专门的研究中心, 冻干设备日趋完善。计算机可自动控制加热、真空等, 使干燥室内的蒸气压力控制在最佳状态, 冷冻干燥的速度达到最快。

11 高速逆流色谱

高速逆流色谱(HSCCC)技术是一种不用任何固态载体或支撑体的液-液色谱技术, 其原理是基于组份在旋转螺旋管内的相对移动而互不溶解的两相溶剂间分布不同而获得分离, 其分离效率和分离速度可以与HPLC相媲美。它具有分离效率高, 产品纯度高; 不存在载体对样品的吸附和污染; 制备量大和溶剂消耗少的特点。

目前, 高速逆流色谱仪已成功地开发出分析型、生产型两大类, 用于中草药成分的分离制备和定量分析。进样量可以从毫克级到克级, 进样体积可从毫升到几百毫升; 不仅适用于非极性化合物的分离, 也适用于极性化合物的分离; 还可用于中药粗提物中各组份的分离, 及进一步精制。1994年HSCCC技术创始人 Ito 博士又发明了PH-Zone-refining CCC, 使HSCCC的进样量大大增加, 能方便快速的分离克量级样品, 更有利于中草药的分离制备。该技术有望成为中药有效成分质量标准研究、分析的一种新方法, 及中药生产的一种新型分离技术。

12 其他

12.1 分子蒸馏(MD): 是一种在高真空度下进行分离精制的连续蒸馏过程, 不同物质分子由于运动平均自由能的差别而在液-液状态下得到分离。在制药行业已广泛应用于芳香油的精制, 天然维生素E的提纯, 分离鱼油中DHA, EPA等。

12.2 动态循环阶段连续逆流提取技术: 是将多个提取单元科学组合, 单元之间的浓度梯度合理排列并进行相应的流程配置, 采用液体湍流式浸提、动态提取、连接逆流提取、阶段连续提取(常温或加温)等, 最大限度地提取物料中的有效成分、缩短提取时间和降低溶剂用量的全封闭提取方法。

12.3 中药指纹图谱技术: 是借用DNA指纹图谱发展而来, 最先发展起来的是中药化学成分色谱, 特别是高效液相色谱指纹图谱。中药指纹图谱可用于中药制剂生产过程的各个阶段, 对控制中药材质

量、规范生产工艺流程、稳定产品质量具有非常直接的现实意义。

13 结语

当前我国的中医药事业正面临前所未有的发展机遇, 国家和有关部门十分重视中医药事业的发展, 提出实现中药现代化的宏伟目标。近年来, 国内中药研究人员注意吸收现代的新技术和方法, 并将其应用到中药制剂的制备和生产中。运用高新技术发展现代中药, 是提高中药市场竞争力、中药现代化的重要途径, 必将为中药现代化研究注入新的活力。

References

- [1] Cheng Z D, Xun Z Y, Xie L. Study of extraction of *Z. bungeanum* Maxim. chemical component by supercritical CO₂ [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 26(10): 687-688.
- [2] Zhang H, Liu Z L, Wang H Q. Studies on the effective component of Chuanxiong distilled by supercritical CO₂ fluid extraction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(12): 1077-1079.
- [3] Su Z R, Lei Z J, Zen J Q, et al. Study of application of *Magnolia officinalis* Rehd distilling techniques by SFE-CO₂ [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 26(1): 31-33.
- [4] Yang S R, Hou F, Hu Y C, et al. Industrial study on extraction of active ingredients of *Salvia miltiorrhiza* in supercritical carbon dioxide system [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(Suppl): 75-76.
- [5] Yu W, Zhang F, Su K M. Study of extraction of *Angelica* and *Ligusticum* by supercritical CO₂ [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2002, 24(6): 411-415.
- [6] Ge F H, Li Y, Xie J M, et al. Studies on technology of supercritical-CO₂ fluid extraction for volatile oils and saikosaponins in *Bupleurum chinense* DC. [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2000, 35(3): 192.
- [7] Wang S H, Yang X L, Han D X, et al. A study on effective components from *Tripertium wilfordi* Hook. f. by supercritical CO₂ extraction [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2002, 13(11): 641-642.
- [8] Zeng Q H, Huang S L. Applied researches of cosolvents upon extraction of active compounds from *Ginkgo biloba* leaves in supercritical CO₂ [J]. *Guangdong Pham J* (广东药学), 2001, 11(6): 7-10.
- [9] Liu Z Q, Chai X, Nai X P, et al. Studies on purification of *Panax notoginseng* saponins (PNS) with macroporous resin [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2001, 7(3): 4-6.
- [10] Chai X, Liu Z Q, Wang P X, et al. Studies on purification of *Panax ginseng* saponins with macroporous resin [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23(9): 631-634.
- [11] Liu R H, Wang Y, Cheng L Y. Study on extraction process of bilirubin with CDA-40 macroporous resin [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2000, 22(3): 187-190.
- [12] Du J, Ding L, Jia X S. Studies on application of *Lonicera*

- fulvotomentosa* saponins extraction with macroporous resin [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 26(10): 685-686.
- [13] Zhang C Y, Guo H S. Improvement of preparing technique of Naokang Oral Liquid [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2001, 12(7): 602-603.
- [14] Yan Y L, Zhou L L, Li R, et al. Study on purification of Sini Decoction with macroporous resin D-101 [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23(7): 478-481.
- [15] Zhao Y J, Zhang Y, Xing W H, et al. Membrane separation technology used in traditional Chinese medicine extract [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2000, 31(3): 98-101.
- [16] Li S L, Ou X C, Song Z Q, et al. Elementary studies on the ultrafiltration of 7 kinds of decoction from traditional Chinese herbs [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2000, 11(2): 112-113.
- [17] Li C Y, Xia H P, Lan W G, et al. Progress in vitamin C production process [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2001, 32(1): 38-41.
- [18] Huang D L, Huang X L. Technique of ultrasonic wave extraction of hyoscyamine from *Belladonna* herbs [J]. *China Pharm* (中国药业), 2002, 11(10): 58-59.
- [19] Zhao W B, Liu J R, Dan J M, et al. Ultrasonic extraction on oil in *Senecioideae Amarum* [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2002, 13(5): 321.
- [20] Wang H Y, Liu J R, Jiang F S, et al. Ultrasonic extraction and determination of polysaccharide of *Glycyrrhiza inflata* Bat. [J]. *Prin J Chin Mater Med* (基层中药杂志), 2002, 16(1): 7-8.
- [21] Liu J R, Jiang F S, Dan J M, et al. Ultrasonic extraction and determination of *Evenurus indriensis* Regd. [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(4): 322-323.
- [22] Wang L. Application of extraction and determination of polysaccharide of *Radix Isatidis* [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2001, 24(3): 180-181.
- [23] Zhang M J, Jin J D, Li B Y, et al. Study on microwave-assisted extraction of *Glycyrrhizae* flavone [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2002, 27(5): 63-65.
- [24] Guo Z K, Jin Q H, Fan G Q. Experimental studies on microwave-assisted extraction of baicalin from root of *Scutellariae baicalensis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(11): 985-987.
- [25] Zhang D J, Liu C B, Xiu Z L, et al. Application of microwave-assisted technology on the extraction of effective component in the herb drugs [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(9): s-v.
- [26] Xin X F, Ma J Y, Yu H F, et al. Application to extraction of total flavones from *Radix Puerariae* by fibrin enzyme [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(1): 37-38.
- [27] Liu J J, Zhao G L, Zhang X H, et al. Study on extraction process of chlorogenic acid in *Flos Loniceræ* by enzymic treatment [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2002, 24(6): 416-418.
- [28] Lü D G. Experimental studies on the clarifying techniques of Yupingfeng Oral Liquid [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2002, 8(3): 1-3.
- [29] Su R Q, He Y, Lin J. Study on improvement of dissolution rate of Yufengningxin Tablets by technique of super fine crushing [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2002, 24(3): 167-170.
- [30] Wang K J. Film coating technology of Pulean Tablets [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2002, 33(10): 489-490.
- [31] Liu X J, Zhang J S, Li C Q, et al. Study of colon orientation targeted herb drug delivery system [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2001, 23(12): 850-852.
- [32] Song H T, Guo T, Zhang R H, et al. Studies on heart-protecting musk pH-dependent gradient release pellets [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2002, 37(10): 812-817.
- [33] Wu H L, Hu Y Q. Advanced research on the stability of lyophilized product [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2001, 36(7): 436-438.

敬告读者

《中草药》杂志编辑部尚存部分过刊合订本, 包括: 1974-1975年, 1976年, 1979年, 1985~1994年(80元/年); 1995~1997年(110元/年), 1998年(120元), 1999年(135元), 2000年(180元), 2001年(200元); 2002年(200元); 1996年增刊(50元), 1997年增刊(45元), 1998年增刊(55元), 1999年增刊(70元), 2000年增刊(70元), 2001年增刊(70元), 2002年增刊(65元), 2003年增刊(65元)。欢迎订购, 电话: 022-27474913; 022-23006821(传真)。