

• 专论 •

中药制药工业对膜科学技术的重大需求与关键问题

郭立玮

(南京中医药大学 中药复方分离重点实验室, 江苏 南京 210029)

摘 要:论述了中药制药工业在获取中药整体药效物质、改造传统工艺、降低能耗、保障产品安全、污水处理、技术创新等方面对膜科学技术的重大需求。分析了制约中药膜分离技术产业化进程的关键问题,并提出相应对策。当前高分子科学和分析技术的进展以及环境友好战略的实施使膜技术步入了快速发展的新阶段,从而为中药生产的提取、分离、浓缩、纯化一体化工程技术的解决提供了保证。同时膜分离技术在与中药体系特性接近的生物大分子的分离、浓缩和纯化上所得到的广泛应用,也从一个侧面说明膜技术如果用于中药生产,应当同样会获得较高的效益。

关键词:膜科学技术;中药制药工业;需求;关键问题;未来优先研究课题

中图分类号:R283.3

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)12-1849-07

Significant demand and key problems of membrane science and technology applying to pharmaceutical industry of Chinese materia medica

GUO Li-wei

(Key Laboratory of Separation Engineering of Chinese Materia Medica Compound, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract: To discuss the significant application for the membrane science and technology in the development of pharmaceutical industry of Chinese materia medica (CMM) in such aspects as obtaination of integrated effective substances, transformation of traditional technology, reduction of power consumption, product safety, sewage treatment, and technological innovation. To analyze the major restrictions on the industrialization of CMM's membrane science and propose the corresponding measures. Currently, the development of macromolecule science and technology and the implementation of environmental-friendly strategy have advanced the technology of membrane to a new stage and thus offer the insurance to the integration of extraction, separation, concentration, and purification in traditional pharmaceutical production of CMM. Meanwhile, the technology of membrane separation has been widely used in the separation, concentration, and purification of macromolecule, which bears similar characteristics with traditional CMM. It is also a proof that the technology of membrane will improve the efficiency of traditional CMM production when it is used in the pharmaceutical industry of CMM.

Key words: membrane science and technology; pharmaceutical industry of Chinese materia medica; demand; key problem; future research priorities

中药工业有着漫长的发展历程,目前已成为相对独立和系统的制药行业。据国家食品药品监督管理局网站数据,截止 2009 年 5 月,我国中药制造企业共有 1 797 家,其中中成药企业 1 157 家,中药饮片企业 640 家。传统中药生产已逐步走上科学化、规范化的道路,能生产包括滴丸、气雾剂、注射剂在内

的现代中药剂型 40 多种,品种 8 000 余种,总产量已达 1.27×10^6 t。

近几年,中药工业经济保持比较稳健的发展态势。目前整个中药产业的年产值约 1 722 亿元,占整个医药工业总产值的 41.5%。其中中成药、保健品约 1 371 亿元,占 77.37%;中药材 112.8 亿元,占

收稿日期:2009-06-18

基金项目:国家自然科学基金项目(30171161,30572374,30873449);国家“十五”重大科技专项(2004BA721A42);国家“十一五”支撑项目(2006BAI09B07-03,2006BAI06A04-04);国家中医药管理局中医药科学技术研究专项(02-03ZP33);江苏省科技厅研究项目(BS2001049);江苏省高校高新技术产业化项目(JH01-04,JHB05-27)

作者简介:郭立玮(1948—),男,教授,博士生导师。Tel:(025)86798066 Fax:(025)86798188 E-mail:guoliwei815@yahoo.com.cn

6.37%; 中药饮片 288.2 亿元, 占 12.88%。中药 3 大支柱产业中, 中成药的发展势头比较好, 成为我国国民经济中优势明显、发展迅速、市场前景广阔的朝阳产业。

虽然中药产业发展优势明显, 但从总体上看, 中药产业仍存在厂家多、规模小、设备陈旧; 中药质量标准体系不够完善, 质量控制技术比较落后; 中药生产工艺技术水平较低; 中药研究开发技术平台不完善, 创新能力较弱; 中药企业管理水平普遍较低, 缺乏国际竞争力, 中药制品及提取物的出口仅占中药工业产值的 3% 等劣势。中药制药工业的上述状况为当代先进的科学技术提供了巨大的生存与发展空间。

1 膜科学技术是中药制药工业实践科学发展观的选择

膜科学技术是材料科学与过程工程科学等诸多学科交叉结合、相互渗透而产生的新兴领域。其中利用压力梯度场的膜分离技术主要指微滤(micro-filtration, MF)和超滤(ultra-filtration, UF), 系筛效应的一种, 即利用待分离混合物各组成成分在质量、体积大小和几何形态等方面的差异, 借助孔径不同的膜达到分离的目的; 而利用温度场、化学势梯度场及电位梯度场(电压)的膜分离技术, 则包括膜蒸馏(MD)、反渗透(RO)、气体膜分离(GS)以及电渗析(EDR)等, 依赖的是膜扩散机制, 即利用待分离混合物各组分对膜亲和性的差异, 使那些与膜亲和性大的成分, 能溶解于膜中并从膜的一侧扩散到另一侧, 而实现与其他成分的分离^[1]。与一般的分离技术比较, 膜技术具有以下优点: (1) 无相变, 操作温度低, 适用于热敏性物质; (2) 不耗用有机溶媒(尤其是乙醇), 降低有效成分的损失, 节约资源, 保护环境; (3) 以膜孔径大小特征将物质进行分离, 分离产物可以是单一成分, 也可以是某一分子量区段的多种成分; (4) 分离、分级、浓缩与富集可同时实现, 分离系数较大, 适用范围广; (5) 装置和操作简单, 周期短, 易放大; 可实现连续和自动化操作, 易与其他过程耦合。因此, 膜技术特别适合现代工业对节能、低品位原材料再利用和消除环境污染的需要, 成为推动国家支柱产业发展, 改善人类生存环境的共性技术。膜技术自 20 世纪 60 年代开始工业化应用之后发展十分迅速, 其品种和应用领域不断发展, 广泛应用于水处理、石油化工、制药、食品等领域。欧洲和日本明确提出“在 21 世纪的工业中, 膜分离技术扮演着战略角色”。

中药(含复方)来源广泛, 包括植物、动物和矿物

等天然产物, 不可避免的需要“去伪存真, 去粗取精”, 因而“分离”是中医药领域的共性关键技术。日本在中药国际市场称雄, 其汉方药生产早已应用膜分离技术^[2]。近年来, 我国中药行业的一批企业因率先采用了膜分离技术而获得了巨大的经济效益与社会效益。如神威药业“中药制剂先进工艺单元集成与生产过程自动控制”项目自 2004 年投产以来, 已累计新增产值 14 亿元以上, 同时创造了清开灵注射液、参麦注射液、舒血宁注射液等多个年销售收入过亿元的市场大品种。吉林敖东药业自主研发的安神补脑液已由当初年销售额不足 10 万元的小品种, 发展成为如今年销售额达 4 亿元、销售总额突破 26 亿元的大品牌。

环境、资源状况与经济矛盾的矛盾已经上升成为现阶段我国社会主义建设的主要矛盾之一。正如温家宝总理所说, “在这个问题上没有任何别的选择, 只有坚持节约发展、清洁发展、安全发展, 才是实现经济又好又快发展的正确道路”。而膜技术即全面体现了节约、清洁、安全的原则, 完全符合建设资源节约型和环境友好型社会, 以及循环经济的发展思路, 当然也是中药制药工业符合科学发展观, 实践科学发展观的选择。

正因为膜领域面临的国家重大需求^[3]日益彰显, 2008 年度膜科技领域荣获国家科技进步二等奖 3 项, 国家技术发明二等奖 1 项。与此同时, 膜科学领域的第 2 个国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目“面向应用过程的膜材料设计与制备基础研究”获得立项, 这是近几年膜科学领域获得的第 2 个“973”项目。近年来, 膜技术被视为我国中药制药工业亟需推广的高新技术之一^[4], 一直受到国家“863”、“973”项目与国家“十五”攻关、“十一五”支撑计划等的高度关注。

上述事实传递出一个重要的信息, 当前高分子科学和分析技术的进展以及环境友好战略的实施使膜技术步入了快速发展的新阶段, 从而为中药生产的提取、分离、浓缩、纯化一体化工程技术(图 1)的解决提供了保证。同时膜分离技术在与中药体系特性接近的生物大分子的分离、浓缩和纯化上所得到的广泛应用, 也从一个侧面说明膜技术如果用于中药生产, 应当同样会获得较高的效益。

2 中药制药工业对膜科学技术的重大需求

2.1 膜技术有望成为可获取中药整体药效物质的工业化生产技术; 中医药学是我国有能力且有可能跻身于国际科学前沿的重要领域。证候、方剂、针灸

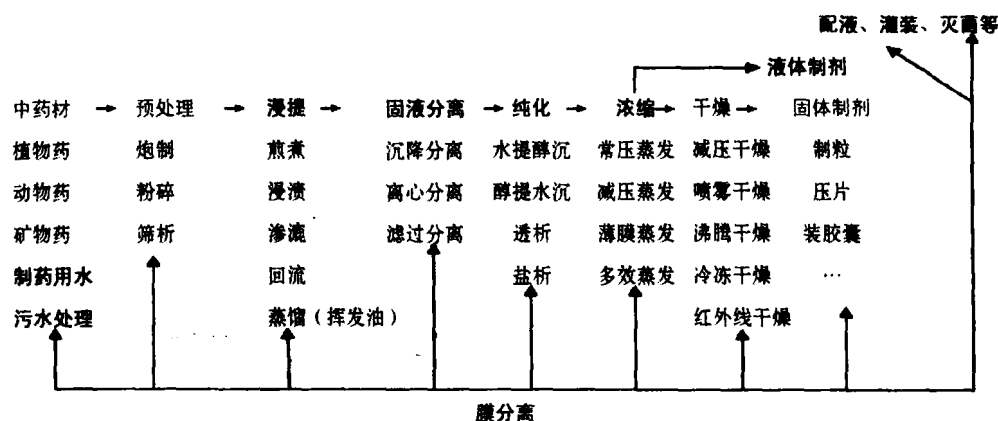


图 1 膜分离技术在中药生产中的作用(黑体字为可采用膜技术的单元操作)

Fig. 1 Effects of membrane separation technology in production of CMM (boldface shows unit operation using membrane technique)

原理被公认为中医药学的 3 个关键科学问题,抓住中医药学发展的关键科学问题,在继承和发掘的基础上,利用现代科学技术理论和方法,开展中医药学与生物学、数学、化学、物理学和信息科学等多学科交叉合作研究,有可能取得重大进展,并为解决生命科学面临的重大疑难问题做出贡献。

2.1.1 中药分离所面临的科学问题与科学的中药分离目标:中医药学的 3 个关键科学问题中,方剂是中医学辨证论治的主要手段,而且物质基础和作用机制及疗效评价标准是方剂研究的关键问题。中药的一个重要特点是组成复方使用,这一特征既体现了中医辨证论治,依时、依地、依人而定的个体化给药方案特色,又反映了药效物质基础的复杂性及其作用机制的综合性。而目前普遍存在的中药提取物越纯,药理及临床作用越不理想的现象说明单体成分不能完整体现中医药整体的治疗作用,已成为困惑着中医药界的严重问题,中药“分离”技术的滞后更是阻碍中药现代化的瓶颈之一。

中药药效物质的整体性是研究中药分离问题时必须遵循的一条原则。一个由 4~5 味中药组成的复方可能含有 300~500 种化学成分,因此可视其为“天然组合化学库”^[5]。如何从中筛选出有效成分,又如何将其进行有效分离,被分离产物能否代表中药的功用,能否在中医药理论指导下,在临床取得原有汤剂应有的疗效并有所提高,这实质上就是中药分离所面临的科学问题。

鉴于中药药效物质的复杂性与不确定性(至少就目前而言,用药理模型来筛选可代表中药复方整体作用的化学成分几乎是不可能的),为从中药及其复方中获取尽可能完整的“天然组合化合库”,科学的中药分离目标应是具有各种活性成分的化学组合体。由此可见,由于中药成分的多元化,适宜的分离

技术应使产物具有某一分子量区段的多种成分(有效组分或有效部位)。

2.1.2 如何从水提液中科学、经济地获取药效物质是中药行业急待解决的关键技术:中药本身是人类临床实践的积累,以煎服的汤剂为主的中药剂型,显示了从中药水提液中获取药效物质是最安全和最有效的。《中国药典》2005 年版(一部)收录的中成药中,采用热水提取工艺的占总数的 39.7%。卫生部《药品标准》(中药成方制剂,除 16、18 册为保护品种分册,未注明制法外)所收录的中药成方制剂中,采用热水提取工艺的占总数的 46.0%(1~9 册)和 51.6%(10~19 册)。事实上,目前国内绝大多数中药厂家以水煎煮为基本提取工艺。因而中药水提液应是研究开发现代中药的基础。中药水提液体系的化学成分非常复杂,其中中药有效成分的相对分子质量一般小于 1 000,它们是“天然组合化学库”的主体;而水提液中的高分子质量物质主要是淀粉、果胶、纤维素等非药效成分或药效较低的成分,需通过精制去除,当然某些有生理活性的高分子物质应当成特例另作考虑^[6]。

尽管目前用于精制中药水提液的方法多种多样,但这些分离技术均源于其他学科领域,因中药复杂体系不能与之密切“兼容”,而在安全性、有效性及技术经济指标等方面均不如人意。如何从水提液中科学、经济地获取药效物质,是中药行业目前亟待解决的关键技术。

鉴于中药提取液体系化学组成的上述特点,膜分离技术可在基本保持水提液这一传统工艺的基础上,依据中药有效成分的相对分子质量分布特征,将中药及其复方作为一组特殊的化学药物整体进行集群筛选^[7]。这是膜技术相对于其他分离技术的最重要的优势与特色,也是膜分离技术在中药制药工业

中的战略地位所在。

2.2 膜技术是改造中药传统工艺、推进技术进步的高新技术：口服液是中药制剂中品种广泛的一类，传统的水提醇沉制备工艺能耗高，乙醇消耗大，生产周期长，提取液中的鞣质、淀粉、树脂和蛋白等不易除尽，故成品黏度大、质量不稳定。一定截留值的微/超滤膜可替代水提醇沉工艺除去这些杂质，提高澄明度与有效成分的量。徐南平等^[8]在陶瓷膜结构优选和工艺优化的基础上，建成了年产万吨中药口服液的陶瓷膜成套装备，使产品的收率和品质得到了显著的提高。经过长期运行考核，该装备的膜渗透通量稳定在 70 L/(m²·h) 以上，生产周期由原来的 15 d 缩短为 9 d，仅乙醇消耗每年可节约达 180 万元。据统计，我国现有中药口服液品种约 2 000 多种，假使均采用该技术，仅乙醇消耗一项，一年可以节省 40 亿元。

微/超滤工艺也可用于固体浸膏制剂的制备，在有效分量基本相同的前提下，服用量比常规方法制得的浸膏减小 1/3~1/5，并可使片、丸等剂型的崩解速度加快。中药固体制剂是中成药的主体，可为膜分离技术提供巨大的用武之地。

膜分离技术为从植物中获取某些大类成分，制备医药工业中间体/原料药，提供了新的工业模式。利用中药的目标成分和非目标成分相对分子质量的差异，可用截留分子量适宜的超滤膜将两者分开。如从麻黄中提取麻黄碱，采用膜法脱色取代传统的活性炭脱色，利用膜法浓缩取代传统的苯提或减压蒸馏两个步骤；经一次处理就可得到 98.1% 麻黄碱，色素除去率达 96.7% 以上。与传统工艺相比，收率高、质量好、生产安全可靠、成本显著降低，且也避免了对环境的污染。对一个年产 30 t 麻黄碱厂，膜法可至少增加 5 t 麻黄碱产量，同时减少了污水排放^[9]。

2.3 膜技术对中药工业降低能耗将发挥关键性作用：中药工业能源的消耗是一个惊人的数字，浓缩工段对大多数厂家来说是能耗（蒸汽）的重头（一般，占全厂总蒸汽耗量的约 60% 甚至更多）。目前常用的三效或双效真空浓缩工艺，高达 75~95℃ 的加热温度易使有效成分分解；固形物易黏附于加热管壁，不但造成传热速度减慢、能源浪费，而且会使垢层炭化造成滤液污染；第 3 效或第 2 效后蒸出的水蒸汽还须冷凝。按照能耗统计，蒸出 1 t 水需要消耗 1.2 t 蒸汽，冷凝冷却 1 t 水蒸汽及其热水需要消耗 3~4 t 水，其能耗相当可观^[10]。

反渗透、超滤、电渗析及膜蒸馏都是可替代传统蒸发/浓缩过程的膜分离技术。近年来膜技术的研究成果逐渐在中药提取液、牛奶、果汁、咖啡等物料的浓缩中得到应用。由表 1 可知，分离 1 000 kg 物料用水的费用，反渗透、超滤、电渗析等膜分离技术仅为其他工艺的 30%~1.25%，且特别适于热敏性成分的浓缩。

表 1 几种常用浓缩技术的水费用比较^[11]

Table 1 Comparison on water cost of several common used concentrating techniques

分离技术	分离 1 000 kg 所需水费用/元
反渗透、超滤	0.44~11
真空蒸发	0.88~33
冷冻浓缩	0.99~99
凝胶过滤	440~880
离心分离	0.66~2.2
电渗析	0.44~11

据报道，采用反渗透膜技术从胡芦巴提取液中分离 4-羟基异亮氨酸^[12]，含固损失在 0.7% 以下，有效成分损失小于 0.2%，能耗低、浓缩效率高；电渗析法分离提纯 N-乙酰-L 半胱氨酸^[13]、处理苹果酸废水溶液^[14]、大豆低聚糖溶液脱盐^[15]等研究均具有重要的工业应用前景；膜蒸馏技术浓缩益母草与赤芍提取液等均具有效率高、耗能少、操作方便的优点，且有效成分水苏碱和芍药苷的截留率均达到 100%^[16]。

纳滤也是一种高效节能浓缩膜技术。纪晓声等^[17]采用纳滤技术浓缩中药乙醇提液（12 m³/d）及水提液（24 m³/d），与原三效蒸馏相比，每天节约酒精约 1.5 t，价值 1 万元，能耗显著降低；无相变运行，产品质量更加稳定，对三七皂苷截留率达到 99.5%，生产周期缩短到原来的 1/3~1/5。

中药生产工艺有时需使用大量的有机溶剂，如乙醇、丙酮、甲醇、醋酸乙酯等。膜分离法是一种净化回收有机蒸汽（VOC）的新型高效技术，对大多数间歇过程，因温度、压力、流量和 VOC 浓度会在一定范围内变化，所以要求回收设备有较强的适应性，膜系统可满足这一要求。与传统的吸附法和冷凝法相比，具有高效、节能、操作简单和不产生二次污染，并能回收有机溶剂等优点^[18,19]。

2.4 膜技术可为制药用水与中药注射液提供有力的安全保障：膜法生产制药用水是时代发展的必然趋势。自 1975 年起，美国药典（USP）已连续在 7 个版本中规定反渗透法为制取注射用水的法定方法，显示了人们对采用膜技术生产制药用水的信心。《中国药典》2005 年版开始将反渗透法作为制备纯

化水的方法,与世界先进国家的药典实现接轨,这是我国制药用水生产发展史上的一大进步。

膜技术与常规水处理工艺处理范围的相对对应关系为:反渗透对应于离子交换、吸附法和蒸馏法;超滤法对应于凝聚法、紫外线杀菌法;微滤法对应于固-液分离法。

采用膜技术结合常规处理工艺,可使常规处理工艺得以改善,缓冲因原水、树脂交换能力变化等因素而引起的产品水质量的变化。因树脂再生所消耗的药品费、人工费以及由于再生而造成的废水处理的费用均可大幅度下降。

热原又称内毒素,是一种脂多糖物质,相对分子质量介于几千至几十万,对人体的危害很大,严重影响中药注射剂的安全性。目前常规除热原的高温消毒法与吸附法成本都较高,且前者耗费能源,可造成中药成分的破坏;后者效能低,吸附剂的再生也较困难。膜分离法是近年发展起来的除热原新技术,一般可用 $5\,000\sim 1\times 10^4$ 相对分子质量的超滤膜去除有效成分为低相对分子质量物质的中药注射液中的热原。如果注射液中的热原形成较大相对分子质量缔合体,可采用切割相对分子质量较大的超滤膜;若药液中热原浓度很高,则应采用超滤加吸附法二级工艺。由于药物中热原存在的性状比较复杂,一般都应经过充分的优化筛选工作,以确定最为合适的超滤膜及其处理运行工艺。据报道^[20,21],超滤膜用于去除川参注射液、冠舒注射液、松梅乐注射液及大输液中的热原,截除率达到《中国药典》的规定;超滤加活性炭吸附处理黄芪注射液,使产品热原合格率从原来的波动性大到目前的100%合格。超滤在去除热原的同时,还可去除大于膜孔的致敏性物质及高分子物质,大大提高注射液的安全性、澄明度和稳定性。

2.5 膜技术是先进的中药制药工业污水处理技术:制药的工艺用水量占总水量的70%左右,所产生的工业废水因药物产品、生产工艺的不同而差异较大。中药制药工业废水水质成分复杂、有机污染物种类多、浓度高;化学需氧量(COD)浓度高,一般为14~100 g/L,有些浓渣水甚至更高;BOD(生化需氧量)/COD一般在0.5以上,适宜进行生物处理;悬浮物(SS)浓度高,色度深; $\text{NH}_3\text{-N}$ (氨氮)浓度高、pH值波动较大。即将于2010年实施的“中药制药工业污染物排放标准”除了常规综合性控制指标外,还将总氰化物与急性毒性96 h LC_{50} 值(半致死浓度)作为废水毒性控制指标。

膜生物反应器(MBR)技术可为实现上述排放标准提供有力的技术支撑。MBR由微滤、超滤或纳滤膜组件与生物反应器组成,在污水处理中用得比较多的是通过活性污泥(AS)法与膜过程相组合,将活性污泥与已净化的水分开。与常规二沉池相比,MBR不但装置紧凑,且可通过活性污泥回用,使反应器中微生物质量浓度高达20 g/L(常规AS工艺为3~6 g/L)。因此,COD脱除率可大于98%,SS脱除率达100%,并可回收水资源,大大减少总用水量。

图2为一体式膜生物反应器处理中药厂混合废水的工艺流程,经过前处理的废水中的有机物在MBR中被微生物分解,并通过微孔滤膜实现泥水分离。该系统废水处理规模为 $150\text{ m}^3/\text{d}$ 。MBR内设40片孔径为 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 的中空纤维微孔滤膜,总膜面积为 500 m^2 。系统运行费用为1.55元/ m^3 (包括1.04元/ m^3 的折旧)^[9]

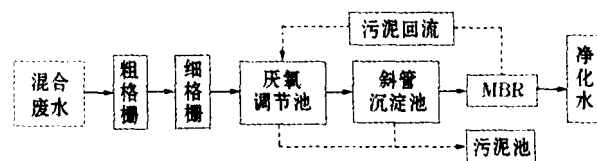


图2 一体式膜生物反应器处理中药厂混合废水工艺流程
Fig. 2 Process of one-piece MBR applying to treating waste water in pharmaceutical factory of CMM

2.6 膜科学技术为中药工业技术创新提供了宽阔的平台:中药现代化的进程使传统的分离方法面临着挑战和机遇。以中药药效物质精制为目标的分离体系原料液浓度低、组分复杂、回收率要求较高,现有的建立在化工分离技术基础上的中药精制分离方法,往往难以满足这类分离任务的要求。

膜科学技术为上述问题的解决提供了一个宽阔的平台,为使整个生产过程达到优化,可把各种不同的膜过程合理地集成在一个生产循环中,组成一个膜分离系统^[22]。该系统可以包括不同的膜过程,也可包括非膜过程,称其为“集成膜过程”^[23]。如郭立玮所承担的国家“十一五”支撑项目“基于膜集成技术的中药挥发油高效收集成套技术研究”,可用于中药含油水体中挥发油及其他小分子挥发性成分的富集。由膜过程和液液萃取过程耦合所构成的“膜萃取”技术,可避免萃取剂的夹带损失和二次污染,拓展了萃取剂的选择范围;使过程免受“返混”影响和“液泛”条件的限制,提高传质效率和过程的可操作性。该技术已用于从麻黄水提液中萃取分离麻黄碱和从北豆根中分离北豆根总碱,后者在优化条件下,平均萃取率达到86.0%^[24,25]。

膜技术在乳剂、现代给药系统等制剂领域也有着广泛的应用^[26~28]。膜乳化技术原理是利用加压方法使分散相液体通过孔径分布窄的多孔质膜,形成微细的液滴分散到分散介质(连续相)中,而成为微乳液。该法所制备的乳液粒径分布窄,具有单分散特征,体系乳稳定,通过将膜管阵列式组装到膜组件中,可以实现规模放大。

用膜乳化方法制备药用与食用乳状液、W/O/W 型抗癌药物复乳国外多有报道;用此法制备聚乳酸微球、乳酸-羟基乙酸共聚物微球、白蛋白微球、海藻酸钙微球,因具有良好的生物相容性在药物控释领域有着广泛的应用^[29,30]。

3 中药膜分离领域关键问题与对策

目前仍存在一些严重制约中药膜技术发展的问題,如分离膜抗污染能力差,通量衰减严重;分离过程中对操作参数的控制随意性太大;膜分离装置远未在优化的条件下使用。为此,应关注以下关键技术问题。

3.1 加速中药膜技术的标准化:依据“统一、简化、协调、最优化”4 项标准化原理,针对膜设备及膜分离技术用于中药行业的适应性、应用范围及技术关键问题,如膜过程优化设计、膜污染防治、膜系统完整性监测技术等,在实验室及中试、大生产规模开展中药膜分离技术的有效性、安全性、稳定性及可控性研究。从研究方法科学化、工艺流程规范化、生产设备系统化等角度开展中药膜分离技术标准化攻关研究。在上述研究基础上建立相应的标准操作规范(SOP)。当前迫切需要加快在分离膜领域标准制定以及标准的国际化等方面工作进程。“全国分离膜标准化技术委员会成立大会暨第一届委员会大会”已于 2008 年 6 月制定并通过了《分离膜领域国家标准体系框架》等技术文件,其中深刻体现了国家对分离膜新技术领域的高度重视。

3.2 引进复杂系统科学原理探讨中药膜污染机制及其防治手段:膜污染至今是制约膜分离技术实际应用的主要因素之一,而因缺乏系统的理论指导,特别是膜污染机制不明确,至今尚无理想的膜污染控制方法。

值得注意的是,目前国内外有关膜污染机制的研究,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^[31]。但对于中药水提液这一存在大量非线性、高噪音、多因子复杂体系的料液环境而言,由于各种影

响因素和物料体系多样性,可能不存在通用的模型。近年来,在连续 3 个国家自然科学基金项目的资助下,本课题组依据非线性复杂适应系统科学原理及研究思路,以大样本本中药及其复方为实验体系,初步建立起中药膜分离技术膜污染基础数据库,应用中药制剂学、物理化学、分析化学、计算机化学、化学工程学,跨学科交叉研究中药水提液膜分离过程的规律,开展膜污染及防治关键技术研究,已取得一定进展^[32]。

3.3 开发中药分离专用膜技术:中药药效物质化学组成多元化,而又具有多靶点作用机制,是一个非常特殊的复杂体系。由于中药物料的特殊性等诸多因素的制约,中药制药工程理论研究和工艺技术的应用还处于粗放式的初级阶段。

就膜技术而言,由于缺乏深入系统的基础研究,至今未能开发出专门针对中药体系的膜分离技术。对于实际的应用过程,只能从其他领域已具有的相关工艺中去选择,如果现有技术达不到所需的技术要求或技术经济比较不过关,则误认为这一技术不适用于中药体系。这一现实导致膜技术的应用受到限制,同时现有的膜分离技术不一定在最优状态下工作。这两点都是制约中药膜分离技术及其产业发展的重要障碍。

解决这一问题的根本方法是建立中药“最优分离”的概念,即对中药膜技术应用系统进行优化设计,徐南平院士提出的“面向应用过程的陶瓷膜材料设计、制造与应用”理论与方法^[33]为这一工作指明了正确的方向。而就中药膜分离领域未来优先研究的课题而言,在基础理论研究方面,应面向获取中药整体药效物质的重大需求,着力开展成膜材料与中药复杂体系多元性成分的兼容问题、中药大类成分的空间结构与膜微结构参数的相关性等研究;在工程化方面,应面向中药制药清洁生产的重大需求,积极开发针对精制、浓缩等关键单元操作的膜集成技术与创新流程。

4 结语

自 20 世纪 70 年代至今,中药膜分离技术已经走过了 30 多年的历程,其技术研发的深度与广度不断提升,应用规模也从当年寥若晨星的几个实验室、制剂室发展到遍及国内众多的高等学校、科研机构与制药厂家。除了上述提及的神威药业、敖东制药等企业外,还先后在云南白药集团、天津天士力集团、江苏康缘药业等大、中型中药企业得到推广应用。2007 年湖北中国劲牌有限公司更以巨资投入

中药膜集成技术领域。膜技术全面体现了节约、清洁、安全的原则,完全符合建设资源节约型和环境友好型社会,以及循环经济的发展思路,是中药制药工业符合科学发展观,实践科学发展观的选择。可以预料随着中药现代化进程的深入开展,膜技术必然在中药制药工业中发挥越来越重要的作用。

致谢:研究生李博同学协助检索部分资料。

参考文献:

- [1] 张谨译. 分离的科学与技术 [M]. 北京:中国轻工业出版社, 1999.
- [2] 孙嘉麟. 日本汉方制剂专利技术 [J]. 中成药研究, 1982 (8): 44.
- [3] 徐南平, 高从增, 时 钧. 我国膜领域的重大需求与关键问题 [J]. 中国有色金属学报, 2004, 14(S1): 327-331.
- [4] 王北婴, 王跃生, 王焕魁. 我国中药制药工业中亟需推广的高新技术 [J]. 世界科学技术, 2001, 2(2): 18-24.
- [5] 郭立玮, 朱华旭, 潘林梅. 基于复杂体系原理的中药复方药效物质“组合筛选”思路与方法 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 505-508.
- [6] 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): 209-213.
- [7] 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, 2002, 22(4): 46-49.
- [8] 徐南平著. 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.
- [9] 刘莱娥, 蔡邦肖, 陈益棠. 膜技术在污水处理及回收中的应用 [M]. 北京:化学工业出版社, 2005.
- [10] 郭维图. 膜分离技术在中药提取液浓缩中的应用 [J]. 机电信息, 2007(23): 8-15.
- [11] 包建华, 徐云升. 浓缩果汁生产过程中能耗的研究 [J]. 科技信息, 2007, 29: 36-37.
- [12] 洪宜斌, 曹礼群, 李五洲, 等. 反渗透膜过滤在胡芦巴提取中的应用 [J]. 现代中药研究与实践, 2003, 17(6): 41-43.
- [13] 周 静, 张关水. 电渗析法分离提纯 N-乙酰-L-胱氨酸研究 [J]. 氨基酸和生物资源, 1999, 21(2): 1-3.
- [14] 叶微微, 章樟红, 朱 江, 等. 电渗析法处理苹果酸废水溶液的研究 [J]. 西北农业学报, 2006, 15(3): 216-219.
- [15] 王秋霜, 应铁进, 赵超艺, 等. 电渗析技术在大豆低聚糖溶液脱盐上的应用 [J]. 农业工程学报, 2008(10): 243-247.
- [16] 李建梅, 王树源, 徐志康, 等. 真空膜蒸馏法浓缩益母草及赤芍提取液的实验研究 [J]. 中成药, 2004, 26(5): 423-424.
- [17] 纪晓声, 楼永通, 高从增. 膜分离技术在中药制备中的 [J]. 水处理技术, 2006, 32(3): 11-14.
- [18] 刘 鹏, 周湘梅. VOC 的回收与处理技术简介 [J]. 石油化工环境保护, 2001(3): 39-42.
- [19] 闫 勇. 有机废气中 VOC 的回收方法 [J]. 化工环保, 1997, 17(6): 332-335.
- [20] 姜翠莲, 郝素梅, 薄少英, 等. 超滤技术在中药注射液制备中应用的体会 [J]. 中国医药学报, 2005, 15(6): 64-65.
- [21] 楼福乐, 毛伟钢, 陈晓峰, 等. 超滤技术在制药工业中除热原的应用 [J]. 膜科学与技术, 1999, 19(3): 8-12.
- [22] 柳 扬, 郭立玮. 耦合技术及其在中药精制分离领域的应用 [J]. 中草药, 2006, 37(9): 1289-1292.
- [23] Jiao B, Cassano A, Drioli E. Recent advances on membrane processes for the concentration of fruit juices: A review [J]. J Food Eng, 2004, 63: 303-324.
- [24] 鲁传华, 贾 勇, 张菊生, 等. 麻黄及黄连生物碱膜提取方法的研究 [J]. 中成药, 2002, 24(4): 251-253.
- [25] 莫凤奎, 王 晶, 王焕青, 等. 乳状液膜法提取北豆根总碱 [J]. 沈阳药科大学学报, 1996, 13(4): 278-281.
- [26] 穆 锐, 邓爱民, 尾见信三. 用 SPG 膜乳化法合成单分散性高分子微粒子 [J]. 高分子材料科学与工程, 2003, 19(4): 83-88.
- [27] 谢 锐, 褚良银, 陈文梅, 等. SPG 膜乳化与界面聚合法制备单分散多孔微囊膜 [J]. 高校化学工程学报, 2003, 17(4): 400-405.
- [28] 包德才, 张琼钢, 刘袖洞. 含 VE 微胶囊的制备及其控制释放性能研究 [J]. 物理化学学报, 2004, 20(2): 178-181.
- [29] 郭东艳, 陈士林, 杨大坚. 葛根素衍生物 4ac 乳酸纳米粒体外释药规律的考察 [J]. 中草药, 2007, 38(4): 533-535.
- [30] 高盈娟, 李保国, 张武杰, 等. 龟板水提物缓释微球的制备及其特性 [J]. 药学进展, 2009, 33(4): 167-171.
- [31] 樊文玲, 林 瑛, 郭立玮. 陶瓷膜澄清糖酒清水提液的膜清洗研究 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 369-371.
- [32] 郭立玮, 付廷明, 李玲娟. 面向中药复杂体系的陶瓷膜污染机理研究思路与方法 [J]. 膜科学与技术, 2009, 29(1): 1-7.
- [33] 徐南平, 李卫星, 邢卫红. 陶瓷膜工程设计: 从工艺到微结构 [J]. 膜科学与技术, 2006, 26(2): 1-5.

欢迎订阅《中草药》杂志 1996—2009 年增刊

为了扩大学术交流,提高新药研究水平,经国家新闻出版主管部门批准,我部从 1996 年起,每年出版增刊一册。

1996~2009 年增刊 包括中药创新药物开发的思路和方法、中药现代化研究、中药知识产权保护、中药专利的申请及中药走向国际等热点内容。

以上各卷增刊选题广泛、内容新颖、学术水平高、科学性强,欢迎广大读者订阅。以上增刊为我部自办发行,邮局订阅《中草药》不含增刊,但能提供订阅凭证者,购买增刊 7 折优惠,款到寄刊。

地址:天津市南开区鞍山西道 308 号 邮编:300193

网 址:www.tjipr.com

电话:(022)27474913 23006821

传真:(022)23006821

E-mail:zcyzbjb@sina.com