

中药膜技术的“绿色制造”特征、国家战略需求及其关键科学问题与应对策略

郭立玮^{1,2}, 邢卫红^{3#}, 朱华旭^{1,2}, 高从堦^{4*}, 唐志书⁵, 丁菲⁶, 杨积衡⁷, 孙静⁵, 李博^{1,2,8}

1. 南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023
2. 南京中医药大学 江苏省植物药深加工工程研究中心, 江苏 南京 210023
3. 南京工业大学 特种分离膜国家工程研究中心, 江苏 南京 210009
4. 浙江工业大学, 浙江 杭州 310014
5. 陕西中医药大学 陕西省中药资源产业化过程协同创新中心, 陕西 咸阳 712046
6. 扬子江药业集团 南京海陵中药制药工艺技术国家工程研究中心, 江苏 南京 210023
7. 江苏久吾高科技股份有限公司 无机膜国家地方联合工程研究中心, 江苏 南京 211808
8. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023

摘要: 中医药是我国具有原创优势的科技领域, 中医药继承创新研究已被提升为国家科技战略。膜技术适应中药药效物质整体、多元特征的优势, 可充分实现中药资源的核心价值; 并具高效、节能、无污染等特点。中医药膜科技具有重大国家科技战略需求, 是我国中药制药工业亟需推广的高新技术。紧密围绕膜技术在中药制药工业的产业化应用, 对所开展的中药绿色制造关键技术研究——“基于膜过程的中药制药分离工程技术体系与应用”进行概述, 针对中药工业生产中制剂前处理环节存在的生产效率低、药材利用率低、能耗大、污染高、灭菌效率低等共性问题, 基于中成药生产过程特点、工程原理和规律, 以膜科学技术为核心, 通过构建“中药溶液环境”科学假说, 引进复杂系统科学原理, 建立基于计算机化学方法的中药膜传质过程研究方法; 针对中药膜技术工程化应用瓶颈, 构建面向中药物料的“膜过程优化”技术集成等策略, 开展中成药生产中节能、降耗、减排、工艺优化等关键技术与装备的研发, 形成基于膜过程的具有自主知识产权的中药绿色制造系列关键共性技术, 建立符合中药特点的环境友好生产线, 实现了中药工业生产中制剂前处理“提取、精制、浓缩”等环节的高效、环保、稳定与智能控制。中药膜技术以水为基本溶剂, 可保留中医传统用药特色, 所研制的膜技术及其成套设备已推广至全国29个省市, 产生了显著的社会和经济效益。膜技术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, 是名副其实的中药绿色制造关键技术, 对推动我国中药制药行业的技术进步, 提升劳动生产率和资源利用率具有重要作用, 具有广阔的推广应用前景。

关键词: 中医药; 国家科技战略; 绿色制造; 膜科技; 产业升级

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)16-3267-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.003

“Green manufacture” characteristics and national strategic demand of Chinese materia medica membrane technology and its key scientific problems and countermeasures

GUO Li-wei^{1,2}, XING Wei-hong³, ZHU Hua-xu^{1,2}, GAO Cong-jie⁴, TANG Zhi-shu⁵, DING Fei⁶, YANG Ji-heng⁷, SUN Jing⁵, LI Bo^{1,2,8}

1. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. Key Laboratory of Separation Engineering for Chinese Medicine Compound, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

收稿日期: 2017-07-20

基金项目: 2017 中国工程院咨询项目 (2017-XZ-08); 国家自然科学基金资助项目 (30572374, 30171161, 30873449); 国家科技部“十五”科技攻关计划项目 (2004BA721A42); 国家科技部“十一五”科技支撑计划项目 (2006BAI09B07-03)

作者简介: 郭立玮, 教授, 主要研究方向为基于膜科技的中药制药工程。E-mail: guoliwei815@126.com

*通信作者 高从堦, 教授, 中国工程院院士, 主要研究方向为膜科学技术。E-mail: gaocj@zjut.edu.cn

#并列第一作者 邢卫红, 教授, 博士, 主要研究方向为膜材料及膜应用开发等方面。E-mail: xingwh@njtech.edu.cn

3. Nantional Engineering Research Center For Special Separation Membrane, Nanjing 210009, China
4. Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China
5. Shanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China
6. Nanjing Hailing traditional Chinese Medicine Manufacturing Technology National Engineering Research Centerm, Yangtze River Pharmaceutical Group, Nanjing 210023, China
7. Jiangsu Long HiTech Co., Ltd., National & Local Joint Engineering Research Center for Inorganic Membranes, Nanjing 211808, China
8. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) is China's original advantages of the field of science and technology. TCM inheritance innovation research has been promoted to national science and technology strategy. Membrane technology is adapt to the efficacy and advantages of multiple features of Chinise materia medica (CMM) substance, which can fully realize the core value of CMM resources, and it has high efficiency, energy saving, pollution-free features. The use of membrane technology in TCM is the high-tech that needs to be promoted. This paper summarized the authors' study for more than 10 years, focusing on "CMM pharmaceutical separation engineering technology system and application based on membrane process". In order to solve the problems of low production efficiency, high energy consumption, high pollution and low sterilization efficiency, membrane technology is taken as the core. Through the construction of "CMM solution environment" scientific hypothesis, computer chemistry established based on CMM film mass transfer process research methods; According to the bottleneck of engineering application of membrane technology in CMM, CMM green manufacture series of key common technology was established. The establishment of characteristics of CMM in line with the characteristics of environmentally friendly production lines to achieve the CMM production in the preparation of "extraction, refining, enrichment" and other aspects of efficient, environmentally friendly, stable and intelligent control. CMM's membrane technology takes water as the basic solvent, which can retain the CMM's characteristics; The membrane technology and its sets of equipment have been extended to 29 provinces nationwide, resulting in significant social and economic benefits. Of which the production cycle of the product unit is shortened, the energy consumption is reduced, the resource utilization rate is increased, the labor productivity is increased, the retention rate of the main indicator component is more than 95%; And achieved great economic benefits at the same time. Membrane technology is fully consistent with the construction of resource-saving and environment-friendly society, which is worthy of the key technology of CMM green manufacture, to promote China's pharmaceutical industry, technological progress, improve labor productivity and resource utilization has an important role. Membrane technology has a broad application prospects.

Key words: traditional Chinese medicine; national science and technology strategy; green manufacture; membrane technology; industrial upgrading

2016 年 2 月, 习近平总书记致信祝贺中国中医科学院成立 60 周年时强调, 中医药学是中国古代科学的瑰宝, 也是打开中华文明宝库的钥匙。同年同月, 李克强总理主持召开国务院常务会议称, 屠呦呦获得诺贝尔生理学或医学奖, 是中国科技繁荣进步的体现, 是中医药对人类健康事业作出巨大贡献的体现, 充分展现了我国综合国力和国际影响力的不断提升。

国务院日前印发的《中医药发展战略规划纲要(2016—2030 年)》, 把中医药继承创新研究作为国家科技战略的重要方面。明确指出, 中医药是我国为数不多具有原创优势的科技领域, 是我国医药卫生领域科技竞争力的重要体现。

1 中医药继承创新研究已被提升为国家科技战略

1.1 中医药资源的科学属性、物质基础与核心价值

中药资源作为中医药资源的重要组成部分, 是国家战略资源, 是集生态资源、医疗资源、经济资源、科技资源以及文化资源为一体的特殊资源。中药资源是全球竞争中中国优势的体现, 具有国家战略意义。

根据中医配伍理论, 将多味中药组成复方用于治病救人, 是中药临床使用的一个重要特征。其科学属性的内涵基本包括以下 2 方面: 1) 体现中医辨证论治, 因人、因时、因地制宜, 个体化给药方案特色; 2) 反映中药药效物质基础的复杂性及其整体作用机制的综合性。现代研究表明, 生物碱、黄酮、

蒽醌、有机酸、酚类、苷类等化学物质,其相对分子质量一般小于 1 000,它们是被称为“天然组合化学库(natureal combinnatorial chemical libraries, NCCL)”的中药中的有效成分,可通过“多靶作用机制”对机体起到治疗作用^[1]。问题在于,尽管一个仅由四五味中药组成的小复方,其中所含有的可被现代分析技术检测、确认的化学成分即可达几百种之多,那么在制药过程中应如何正确辨认、筛选分离复方中的有效成分?显然,鉴于中药药效物质的复杂性与不确定性,为从中药(含复方)中获取尽可能完整的“天然组合化合库”,科学的中药制药分离目标应是具有各种活性成分的化学组合体,这是中药资源的核心价值所在。

1.2 中医药是我国具有原创优势的科技领域

2015 年 10 月 5 日,中国中医科学院屠呦呦教授,因发现青蒿素创制抗疟新药而成为首位获得诺贝尔奖科学类奖项的中国人。这一事实充分表明,中医药学是我国有能力、有可能跻身国际科学前沿的重要领域。

屠呦呦在以《青蒿素——中医药给世界的一份礼物》为题所作的获奖演讲中说:“中国医药学是一个伟大宝库,应当努力发掘,加以提高。青蒿素正是从这一宝库中发掘出来的……”

越是民族性的东西,越具有生命力。中医药是我国具有自主知识产权的主要领域,蕴含着巨大的原创性科技资源,与现代科技结合,就有可能产生许多原创性的重大科研成果,造福人类。

1.3 中医药产业转型升级的机遇与挑战

中成药产业至今已成为我国医药工业的重要支柱。中药产业是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。2015 年中药工业总产值约 7 866 亿元,占医药产业规模的 28.55%^[2]。

统计数据显示,2001 年,我国中药出口额仅占国际市场总额的 3.6%。2015 年,这个比例已经降到 2%。而日本在国际中药市场占的份额则超过 80%,其主要原因与日本早在 20 世纪 80 年代即把膜分离等高新技术成功用于中药生产不无关系。如日本最大的汉方制剂生产企业津村顺天堂采用超滤法除去生药提取液中的高分子杂质,由此可将葛根汤片的剂量由每付 18 片减少至 4 片^[3]。其产品完全符合联合国 WHO 关于传统药物“安全、有效、稳定、经济”的原则,深受市场欢迎。

为此,《中医药发展战略规划纲要(2016—2030

年)》制定了重点任务:促进中药工业转型升级。实施中药绿色制造工程,形成门类丰富的新兴绿色产业体系,逐步减少重金属及其化合物等物质的使用量,严格执行《中药类制药工业水污染物排放标准》(GB 21906-2008),建立中药绿色制造体系。

2 膜技术的“绿色”特征及其在中成药生产流程中的地位和作用

2.1 “绿色制造关键技术”与膜技术

2.1.1 “绿色制造”的概念、特点 绿色制造^[4]是在环境问题成为各国关注的热点,世界上掀起一股“绿色浪潮”的背景下产生的现代化制造模式。它又称环境意识制造(environmentally conscious manufacturing)、面向环境的制造(manufacturing for environment)等。其特征是在产品制造全程综合考虑环境影响和资源效益,确保“环境影响”和“资源效益”实现协调优化。“绿色制造”要求每个产品,在自设计、制造、包装,到运输、存储、使用,以至报废处理的整个生命周期中,实现“节能减排”的目标。即从“环境影响”的角度,不产生环境污染或环境污染最小化,对生态环境无害或危害极少;从“资源效益”的角度,努力节约资源和能源,使资源利用率最高,能源消耗最低。

方兴未艾的现代化制造模式“绿色制造”,是人类可持续发展战略在现代制造业中的体现。绿色制造技术不能以牺牲产品的功能、质量、成本为代价,而必须在确保产品功能优越、质量合格、成本低廉的前提下,实现生产过程对环境的影响(负作用)最小,资源利用率最高,并使企业经济效益和社会效益协调优化。

“绿色制造”技术具有以下特点:1)全球化。近年来许多国家对进口产品要求“绿色性认定”“绿色标志”,从而形成“绿色贸易壁垒”,成为绿色制造的研究和应用愈来愈体现全球化的特征和趋势的重要标志。为提高中药产品绿色性,促进中药产品进入国际市场,我国企业应尽早实施“中药绿色制造”战略及相关技术手段。2)社会化。以“立法和行政规定”的形式形成绿色制造的社会支撑系统。3)集成化。绿色制造是一个复杂的系统工程,因涉及到产品生命周期全过程与企业生产经营活动的各方面,绿色制造更加注重系统技术和集成技术的研究。4)并行化。“绿色并行工程”将成为一种新的产品设计和开发模式,它是绿色制造中的关键技术“绿色设计”与并行工程的结合,并将成为绿

色产品开发的有效模式。5) 智能化。“绿色并行工程”实施所需要的协同组织模式、协同支撑平台、绿色设计的数据库和知识库、设计过程的评价技术和方法、绿色并行设计的决策支持系统等一系列关键技术, 均有赖于人工智能和智能制造技术。6) 产业化。一批新兴产业的形成是“绿色制造”实施的必然结果。除了目前已问世的“废弃物回收处理装备”制造业和“废弃物回收处理”服务产业外, 还有两大类产业更值得关注: 绿色产品制造业和实施绿色制造的软件产业。

2.1.2 “中药绿色制造”的概念、特点 中药制药工业是工业污染的大户。中药制药生产所造成的污染主要来源于: ①未回收的原料(植物类中药的传统非药用部位等); ②未回收的产品; ③固态废弃物药渣、半固体废弃物药材经水提、醇沉、醋酸乙酯精制等多步工艺后的半固体废弃物及液态废弃物制药废水; ④原料中的杂质; ⑤工艺的物料损耗。就中药制药工业而言, 绿色制造的本质即是合理利用资源, 减少甚至消除废料的产生^[5]。中药绿色制造技术应综合考虑合理的原料选择, 物料提取、分离(纯化)、浓缩技术的选择以及确定合理的流程和工艺参数等。所以, 废物最小化问题必须考虑将分离、再循环系统, 换热器网络和公用工程等有机结合起来, 作为整个系统予以解决。

“中药绿色制造技术”的内涵很丰富, 其中, 与制药分离过程密切相关的有①降低原材料和能源的消耗, 提高有效利用率、回收利用率和循环利用率; ②开发和采用新技术、新工艺, 改善生产操作条件, 以控制和消除污染; ③采用生产工艺装置系统的闭路循环技术; ④处理生产中的副产物和废物, 使之减少或消除对环境的危害; ⑤研究、开发和采用低物耗、低能耗、高效率的“三废”治理技术。因此, 中药绿色制造技术的开发和采用离不开传统分离技术的改进, 新分离技术的研究、开发和工业应用, 以及分离过程之间、反应和分离过程之间的集成化。

2.1.3 膜技术的“绿色制造”特征 膜科学技术源于材料科学与过程工程科学等诸多学科交叉结合、相互渗透, 也是化学工程学科新的增长点。膜技术以先进分离材料为载体, 是一种新型分离技术, 它是利用经特殊制造的具有选择透过性的薄膜, 在外力(如膜两侧的压力差、浓度差、电位差等)推动下对混合物进行分离、分级、提纯、浓缩而获得目标产品的过程。膜技术的分离机制主要有 2 类: 1) 机械过筛分离机

制。依靠分离膜上的微孔, 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方面的差异, 用过筛的方法使大于微孔的组分很难通过, 而小于微孔的组分容易通过, 从而达到分离的目的, 如微滤、超滤、纳滤和渗析。而膜分离法精制中药的原理则是借助膜孔过筛筛分作用, 依分子大小将物质进行分离, 以除去高分子物质。因其纯属物理过程, 不必使用化学分离剂, 在防止药效成分结构变化及环境保护等方面, 相对其他精制方法具有独特的优势。2) 膜扩散机制。利用待分离混合物各组分对膜亲和性的差异, 用扩散的方法使那些与膜亲和性大的成分, 溶解于膜中并从膜的一侧扩散到另一侧, 而与膜亲和性小的成分实现分离, 包括反渗透、气体分离、液膜分离、渗透蒸发。借助膜的扩散机制, 可利用水与中药成分或者不同中药成分间在膜中的扩散速度差异, 进行浓缩(反渗透、渗透蒸发等)或者纯化(凝胶电泳、电渗析等)操作。

不同分离机制的膜分离过程适用于不同的分离体系和分离条件。但是总的来说, 膜分离过程具有: 1) 高效、节能、无二次污染、操作方便、便于集成和放大等优点; 2) 多数膜分离过程无相变、能耗低、常温操作, 适于热敏性物质分离; 3) 分离选择性高, 适用于共沸物、沸点相近物、大分子分级、去离子、电解质与非电解质等许多特殊体系分离; 4) 具筛分机制的膜以膜孔径特征将物质进行分离, 分离产物可以是单一成分, 也可以是某一相对分子质量区段的多种成分; 5) 工艺简单、生产周期短、组装方便、占空间小, 可实现连续和自动化操作, 易与其他过程耦合等。正因为具有节能、环保、高效等特点, 膜技术是被国际公认的“绿色制造关键技术”。

在制药工业的发展过程中, 精馏、吸收、萃取、吸附、离子交换、结晶等技术的理论基础与工程计算方法等不断成熟, 相关单元操作已广泛应用。近年来, 随着生物技术的发展以及人们对天然产品的青睐, 在传统分离技术基础上也不断派生出膜分离、超临界流体萃取、双水相萃取等新技术, 以适应生物加工或天然产物加工的特殊需求。此类新型分离技术, 在制药工业, 尤其在天然药物的分离、纯化中发挥着独特的作用, 在提高产品分离质量、节约能耗和环保等方面已显示出传统分离方法无法比拟的优越性和广阔的应用前景。但不同分离过程的技术成熟度和应用成熟度是有差异的, 对此, Zuideweg 通过分析各单元操作目前的技术成熟度

(横坐标)与工业应用度(纵坐标)之间的近似关系,对各分离过程的现状进行了概括(图 1)^[6]。值得注意的是,曲线中间涉及的膜分离等操作属于迅速发展中的新兴单元操作或分离技术,具有不断提高其理论深度、扩展其应用广度的潜在开阔空间。因此,膜技术也是国际公认的最有发展前途的高新技术。

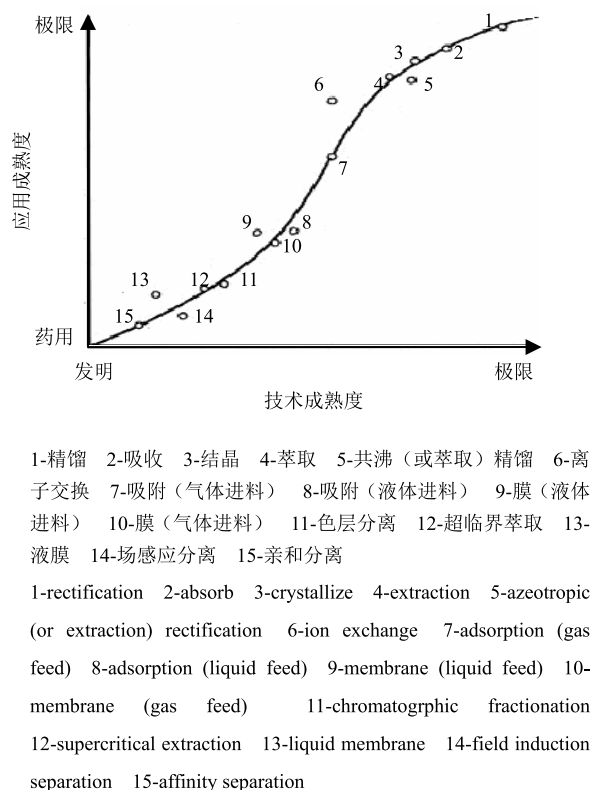


图 1 各分离过程的现状

Fig. 1 Current situation of different separation processes

2.2 膜技术在国家支柱产业发展中扮演的战略角色

当今世界,资源匮乏、能源短缺、环境污染以及由此而引发的人类健康问题,成为制约全球经济社会可持续发展的瓶颈。而先进的膜科学技术作为解决这些难题、促进循环经济发展、保护人类健康的最有效手段之一,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。自 20 世纪 60 年代开始,膜技术在实现工业化之后发展十分迅速,在水处理、石油化工、生物工程、冶金、制药、食品等领域的应用日益广泛。21 世纪,欧洲、美国和日本等发达国家和地区则将膜技术提升到“工业生产战略角色”的地位,均投巨资加以优先发展。

因为膜领域面临的国家重大需求^[7]日益彰显,从国家“六五”到“十二五”以及“863”“973”计

划都将膜技术列为重点项目,给以大力支持。而“十三五”期间,膜产业已被定位为国家战略产业。近年来,膜技术亦被视为我国中药制药工业亟需推广的高新技术之一^[8]。

近年来,因率先采用了膜技术,我国一批中药制药企业获得了巨大的经济效益与社会效益。比较典型的,如河北某药业自 2004 年以来,已累计新增产值 14 亿元以上,同时创造了多个年销售收入过亿元的市场大品种(清开灵注射液、参麦注射液、舒血宁注射液等)。其主要原因在于该企业以膜技术为核心完成的“中药制剂先进工艺单元集成与生产过程自动控制”项目发挥了重大作用;而吉林某药业当初年销售额不足 10 万元的小品种“安神补脑液”,则因引进膜技术,发展成为大品牌,如今年销售额达 4 亿元,销售总额突破 26 亿元^[9-10]。

与此同时,分布在华东、华中、西南等地区的一批大中型医药企业,如江苏扬子江药业、江苏康缘药业、湖北劲酒、云南白药集团、太极集团等将膜分离技术引入中药提取、分离、纯化等工序,已取得一批重要成果。2011 年,南京中医药大学植物药深加工工程研究中心通过与江苏扬子江药业集团南京海陵中药制药工艺技术国家工程研究中心共建中药复方分离工程重点实验室,在一系列中药膜科技成果的有力支撑下,获批“国家工程中心创新能力建设”项目,经过几年建设,已成为推广中药膜技术的重要窗口。2004 年,连云港康缘制药有限公司与南京中医药大学联合申请并承担国家“十五”重大科技专项(2004BA721A42):中药高分子膜生产技术的标准化研究。通过开展基于膜过程的中药分离技术在热毒宁注射液和痛安注射液等产品生产过程中的应用研究,建立中药生产有机膜技术标准操作规范,解决了高分子膜材料的优选、药液的前处理、膜污染的防治、膜过程优化等问题。采用有机膜分离技术对热毒宁、痛安、活血通络等注射液原有工艺进行了完善与改进,大大提高了产品质量和稳定性、安全性,获得中药注射液新药证书 2 项。再如,云南白药集团股份有限公司的“宫血宁胶囊”成为首个采用陶瓷膜技术的中药产品,入选《中国药典》2010 年版^[11],该品种生产周期由 7 d 缩短为 0.5 d,能耗降低 20%,资源利用率提高 50%,劳动生产率提高 70%。其中,非常典型的一个范例:2007 年以来,中国最大的保健酒生产企业劲牌有限公司与南京中医药大学、南京工业大学、江苏久吾公司

就如何将膜技术与保健酒的生产衔接,提高产品质量及稳定性,及膜设备在应用中的污染防治等技术问题开展了较深入、系统的交流与合作。突破传统中药精制分离方法,以微滤进行固液分离、超滤进行精制、纳滤进行浓缩,以“微滤-超滤-纳滤”膜一体化集成技术改造中药行业“固液分离、纯化、浓缩”多种设备混杂的通用生产流程,实现了中药产业升级:以 $0.05\ \mu\text{m}\ \text{Al}_2\text{O}_3$ 陶瓷膜处理中药,其有效成分转移率比传统醇沉工艺提高 20%,大于 95%;以截留相对分子质量 $1\times 10^4\sim 5\times 10^4$ 有机膜处理多糖、总黄酮等成分,截留率大于 95%;纳滤浓缩比达 10~15 倍;生产周期由 12 d 缩短为 2 d,能耗降低 10%,资源利用率提高 15%,劳动生产率提高 30%。

上述事实传递出非常丰富而具启示性的信息:

1) 膜技术作为一种“绿色制造技术”,高效、节能、无二次污染,符合循环经济的发展思路,对建设资源节约型和环境友好型社会具有战略作用,是中药制药工业实践“科学发展观”的重要选择。2) 当前,因为材料科学、化学工程和环境科学的快速发展以及环境友好战略的实施,膜技术的发展进入快车道,从而为膜一体化集成技术(图 2)改造中药行业传统“固液分离、纯化、浓缩”生产线提供了契机与保障。3) 与中药物料特性接近的天然产物的分离、浓缩和纯化工工艺采用膜分离技术的众多成功案例说明,中药膜技术的大生产效率,应当同样值得期盼。

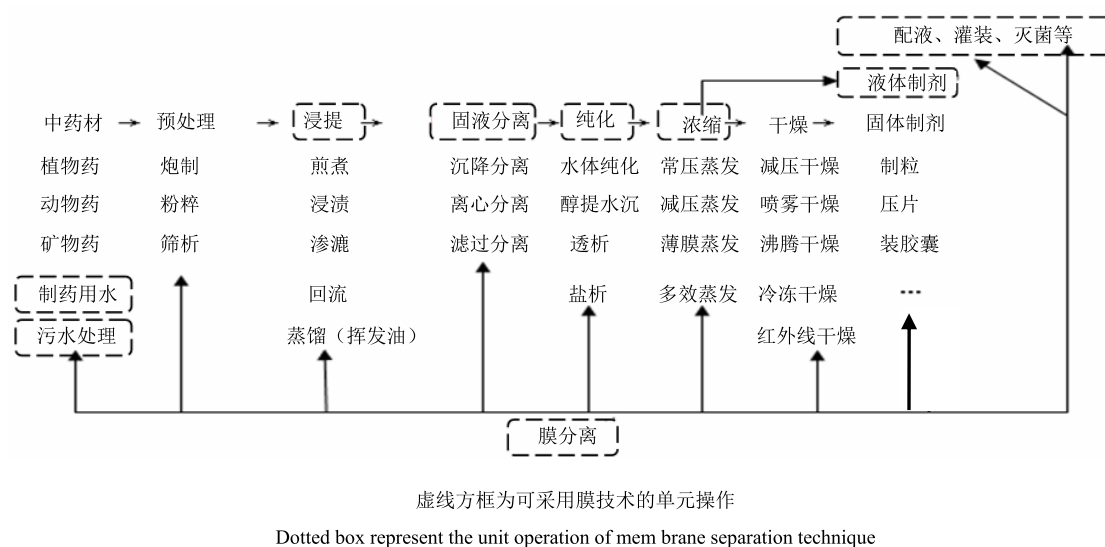


图 2 “膜一体化”集成技术改造中药行业传统“固液分离、纯化、浓缩”生产线示意图

Fig. 2 Diagram of “membrane integrated” integration technology reforming traditional “solid-liquid separation, purification, concentration” line of CMM industry

2.3 膜技术与中成药生产过程的全面兼容

2.3.1 “分离” 是中药制药过程的基本特征、共性关键技术 中药制药的原料由植物、动物和矿物等天然产物构成,为了从原料中获取药效物质,中药制药流程的每一工序都包括一个或若干个混合物的分离操作(图 2),该流程先后为“提取”“过滤”“澄清”“浓缩”和“干燥”,其技术原理/作用依次为将药效物质从构成药材的动、植物组织器官中分离出来;将药液与药渣颗粒、碎片进行分离;将细微粒子及某些大分子非药效物质与溶解于水或乙醇等溶剂中的其他成分分离(该操作通常被称为“精制”);实现溶剂与溶质的分离等。此类分离操作可被称为“制剂分离”。“分离”是中药制药过程的基本特征与

共性关键技术,其目的是最大限度地保留有效物质,去除无效和有害物质。

2.3.2 中药制药过程中的“精制” 工程原理和规律 人类数千年临床实践的积累表明:以煎服的汤剂为主的中药剂型用于疾病防治具有安全性与有效性,同时也提示中药水提液应是研究中药药效物质的基本载体,当然也是生产现代中成药的基础。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。如何从水提液中科学、经济地获取药效物质,是中药行业目前急待解决的关键技术问题。

如上所述,能否使中药(单味或复方)制药加工的产物成为化学成分多样性的“天然组合化仓库”,以力求其产生“多靶点作用”效果,应是中药

“精制”工艺，即中成药制药分离工艺选择与确认分离目标的基本原则。

目前，用于中药水提液“精制”的方法主要有醇沉、絮凝澄清、大孔树脂吸附及膜分离等技术手段，其目的都是除去非药效高分子物质。其中醇沉法的主要机制是利用大、小分子物质在乙醇中溶解度不同，而使高分子物质沉淀、析出除去；大孔吸附树脂法则综合利用树脂对不同分子的筛分作用和范德华力大小的差异，而除去大分子物质；絮凝澄清法是通过加入澄清剂，以吸附架桥和电中和方式，除去溶液中的粗粒子；膜法则借助膜孔筛分作用，依相对分子质量大小将物质进行分离，以除去高分子物质，对中药进行精制。膜法纯属物理过程，不使用化学分离剂，其独特优势主要体现在可防止药效成分结构变化及工艺简便、环境保护等方面。

上述方法虽然可使中药水提液达到不同程度的精制效果，但都无一例外的存在药效成分损失、精制程度不高等共性问题，且还有着各自的缺陷。如醇沉法工艺周期长、因耗时及回收乙醇而增加经济成本、对后续工艺与临床疗效有不良影响；絮凝法、大孔树脂法因采用化学分离介质，可能存在产品中残留絮凝剂或树脂微粒的风险；膜法存在膜污染、通量衰减等问题。总而言之，上述目前中药制药生产所应用的精制技术均存在不同程度的安全、有效及技术经济指标等方面的缺陷^[12]，远未达到“绿色制造”的要求。其根本原因在于这些技术都是从化工分离领域“直接拿来用”的，由于对中药水提液物料体系缺乏深入系统的基础研究，至今未能开发出可切实满足中药制药工程需求的专用分离技术。来自化工领域的分离技术主要是依据目标产物为单一成分的原理设计的，从而与中药制药技术面临的多元、整体目标产物复杂体系不能密切“兼容”。在实际的精制应用过程中，难于达到最优工作状态。而依据上述的讨论，选择与确认中药制药分离技术的基本思路和必须遵循的原则与规律是力求使中药制药工程的产物成为化学成分多样性的“天然组合化合库”，以产生“多靶点作用”效果。

2.3.3 “集群筛选” 中药药效物质是膜技术对于中药制药工业最重要的优势与特色 中药“天然组合化学库”中的化学组成非常复杂，通常含有无机盐、微量元素等无机物质；酚类、酮类、皂苷类、甾族和生物碱、萜类化合物等小分子物质；多糖、淀粉、果胶、纤维素、蛋白质等大分子物质，其相对分子

质量从几十到几百万（表 1）。现代研究表明，中药有效成分的相对分子质量大多数不超过 1 000，它们是构成“天然组合化学库”中药效物质基础的主体；而淀粉、果胶、纤维素无效成分则属于相对分子质量在 5×10^4 以上的高分子物质。这些物质需设法去除（当然以具有活性的高分子物质为目标产物的品种应另作考虑），因为它们的存在，使中药产品有效物质的量低，服用剂量大，稳定性下降，易吸潮变质。因而，基于中药药效物质的整体观，适宜的中药制药分离技术应使目标产物成为具有各种活性成分的化学组合体，即尽量完整保留原处方中相对分子质量小于 1 000 的各类化学成分。这就是说，由于中药药效成分的多元化，适宜的中药制药分离技术应使产物具有某一相对分子质量区段的多种成分（有效组分或有效部位）。

表 1 部分中药主要成分的相对分子质量

Table 1 Relative molecular mass of part of CMM ingredients

成分	相对分子质量	成分	相对分子质量
淀粉	$5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^5$	乌头碱	646
多糖	$5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^5$	麦芽碱	165
树脂、果胶	$1.5 \times 10^4 \sim 3 \times 10^5$	喜树碱	348
蛋白质	$5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^5$	苦参碱	248
葡萄糖	198	咖啡碱	194
麦芽糖	360	可可豆碱	180
蔗糖	342	茶碱	180
芦丁	64	麻黄碱	165
胡萝卜苷	577	鞣酸	170
大黄素	270	大叶菜酸	156
大黄酚	254	熊果酸	457
川芎嗪	136	胆酸	409
天麻素	286	大黄酸	284
丹参酮	276	甘草酸	413~822
梓醇	362	阿魏酸	194
补骨脂素	186	氨基酸	75~211
青蒿素	282	白果酸	346
柴胡皂苷	780		

根据上述分析，亟待中药制药分离技术思路的创新：在以水为基本溶媒进行提取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（单、复方）进行“集群筛选”，以获取作为“天然组合化合库”的一组特殊药物整体^[13]。

膜的“筛分效应”机制表明，可以根据膜孔径

尺度对混合物体系内大小不同分子实施分离,这就意味着,膜分离产物可以是某一相对分子质量区段的多种成分,选择与某一中药物料体系药效成分的相对分子质量分布特征吻合的膜,可以获取相对分子质量在某一范围(如 1 000 以下)、具有不同母核的多元小分子药效物质。从而使膜技术用于中药体系,且具有得天独厚的优势:基本保持水提取传统工艺,依据中药有效成分的相对分子质量分布特征,将中药(单、复方)作为一组特殊的化学药物整体进行“集群筛选”。既符合中医药传统理论,切合中药药效物质多元性、整体性的特点,又与当前国际上方兴未艾的“绿色制造”思路不谋而合。

而中成药生产过程中分离固态药渣的“过滤”工序、实现溶剂与溶质分离的“浓缩”工序则可由“微滤”“纳滤”“反渗透”等膜过程替代。

2.3.4 膜技术在中成药生产中的节能、降耗、减排、工艺优化作用

(1) 膜技术是改造中药传统工艺、推进技术进步的高新技术:一定截留值的微/超滤膜可替代水提醇沉工艺除去高分子杂质,在提高中药口服液澄明度与有效成分量^[14]的同时,可克服醇沉法生产周期长、因回收乙醇等耗费而致生产成本低、影响后续工艺与临床疗效等问题,实现中成药生产过程的节能、降耗、工艺优化。同理,微/超滤工艺也可用于制备固体浸膏制剂,与常规方法制得的浸膏相比,在有效成分含量基本相同的前提下,可使服用量减小 1/5~1/3,并可使片、丸等剂型的崩解速度加快。半个多世纪以来,“水醇法”在中药制药“精制”工序舞台上占据着绝对的地位,因此也可为膜分离技术改造中药传统工艺提供巨大的用武之地。

采用膜技术从植物中获取某些大类成分,作为一种新颖的工业模式,为制备医药工业中间体/原料药提供了一种全新的选择。如从麻黄中提取麻黄素的工艺,可先后采用膜法脱色、膜法浓缩分别取代传统的活性炭脱色、苯提或减压蒸馏 2 个工序。与传统工艺相比,膜法质量好、收率高,生产安全可靠,成本显著降低,且可避免对环境的污染^[15],充分体现了绿色制造技术的优越性。

(2) 膜技术对中药工业降低能耗将发挥关键性作用:中药制药工业能耗惊人,而浓缩工序约占总耗汽量 60%左右,甚至更多。反渗透、膜蒸馏、超滤、纳滤等因具有能耗小、成本低等优点^[16],成为一类高效膜浓缩技术。与真空减压浓缩工艺相比,

上述各类膜技术均已在多种中药浓缩工艺中显示了效率高、耗能少、操作方便等重大优势^[17-22]。

膜分离法还是一种净化回收有机蒸汽的新型高效技术,与传统的吸附法、冷凝法相比,具有高效、节能、操作简单和无二次污染,并能回收有机溶剂等优点^[23]。在中药制药过程中可用于回收甲醇、乙醇,丙酮、醋酸乙酯等有机溶剂。

(3) 膜技术可阻截热原、细菌,对制药用水与中药注射液等中药液体制剂具有安全保障作用:膜法生产制药用水是时代发展的必然趋势。采用膜分离法结合常规处理工艺,可缓冲因原水、树脂交换能力变化等因素而引起的产品水质量的变化,改善常规处理工艺。大幅度降低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。

据报道^[24-25],超滤技术用于去除川参通注射液、冠舒注射液及大输液中对人体危害很大的热原(又称内毒素,相对分子质量介于几千至几十万之间的一种脂多糖物质),截除率达到药典的规定;超滤法较目前常规除热原的高温消毒法与吸附法,大大降低能耗,简化工艺,提高注射液的安全性、澄明度和稳定性。

(4) 膜技术是先进的中药制药污水处理技术^[26]:中药制药企业的工艺用水量占总用水量的 70%左右。制药生产各环节产生的中药制药废水量大,且具有下述主要特征:1) 水质成分复杂、有机污染物种类多、浓度高;2) 化学需氧量(COD)浓度高;生化需氧量(BOD)/COD 一般在 0.5 以上,适宜进行生物处理;3) 悬浮物(SS)浓度高,色度深;4) 氨氮(NH₃-N)浓度高、pH 值波动较大。除了上述常规综合性控制指标,于 2010 年实施的《中药制药工业污染物排放标准》还将总氰化物与急性毒性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法与膜过程相组合,将活性污泥和已净化的水分离。与常规二沉池相比,MBR 可通过活性污泥回用,使反应器中微生物浓度高达 20 g/L(常规二沉池工艺为 3~6 g/L)。因此,COD 脱除率可大于 98%,SS 脱除率达 100%,且 MBR 装置紧凑,水资源可回收利用,总用水量大大减少。

(5) 膜技术富集回收中药挥发油,实现制药含油水体的净化处理:中药挥发油组成及性质(如极

性、沸点、蒸气压等),因品种不同而存在很大的差异。某些挥发油,因其与水的某些物化性质很接近,在水蒸气提取挥发油生产过程中常常生成油水混合物,挥发油与水极难分离,一般需用有机溶剂萃取,成为中成药工业化生产的瓶颈。根据中药挥发油的表面张力小于水,常以细微颗粒状分散于水相的原理,利用油相的粒径,可以用一定截留相对分子质量的膜使油与水分离。由此创新了中药挥发油工业化生产模式^[27],有效解决工业生产中收油率低、环境污染等问题。

3 中药膜科技领域面临的关键科学问题与应对策略

不容置疑,目前仍存在问题严重制约着中药膜技术发展。如因中药成分相对分子质量与膜孔径不兼容及不同成分的膜竞争透过作用而限制了膜获取整体药效物质技术优势的发挥;中药膜分离目的产物高维多元,难以常规数学模型预报、优化与监控膜过程;中药物料组成高度复杂,而因缺乏系统的面向中药膜过程的理论研究,至今尚无理想的膜污染控制方法等。

为此,笔者认为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。

3.1 面向膜技术工程化需求,提出可与现代制药工程接轨的“中药溶液环境”学术思想,建立基于计算机化学的中药膜过程研究模式

新型工业材料与技术用于中药物料分离所面临的问题:具有介观尺度结构是先进材料的一个鲜明特点,而目前因中药物性数据缺乏所导致的传质过程与机制不明,使中药生产工艺设计难以适应新型分离技术原理。为此,本文提出相关策略:中药水提液的系统研究是寻找膜分离过程共性规律的前提和关键因素,通过构筑“中药溶液环境”学术思想和研究手段,引入复杂系统适应原理与方法,在阐明中药膜过程传质机制的基础上,形成多尺度、多指标的中药膜工艺优化设计等共性关键技术。

3.1.1 提出“中药溶液环境”学术思想,构建可用于分离过程的表征技术系统^[28-31] “溶液环境”是指溶液体系所具有的黏度、pH、离子强度等特征性

质。这些性质对膜的表面性质有直接影响,还会改变物料中待分离微粒或大分子溶质的性质,从而影响膜的分离性能。鉴于膜过程与溶液环境密切相关,不同领域的膜科学家针对相关物料体系,建立了各种数学模型对膜传质过程和污染机制进行阐述。而关于中药水提液的膜传质与污染模型国内外未见文献报道。同时,由于中药水提液组成极其复杂,长期以来因为缺乏其密度、黏度、表面张力等基本物性数据,导致中药生产工艺选择或设计“失真”,甚至失败。

针对上述问题,在对中药水提液进行深入、系统研究的基础上,本课题组提出基于“中药溶液环境”学术思想的膜过程研究模式^[28]:中药水提液体系的宏观性质可用多种物理化学参数描述。此类表征参数,既源于体系中各种物质的化学组成,又是其中各种物质不同理化性质的综合反馈,必定与体系中影响膜过程的因素密切相关。其中,高分子物质组成、物理化学参数、膜分离工程特征量等最重要的几个数据集之间虽存在大量非线性、高噪声、多因子的复杂关系,但借助人工智能技术,从大量已知数据和实验事实中挖掘规律性,可有效解决中药物料难以建立通用膜传质模型问题。

通过“场-流”分离科学理论推导及大样本(218种中药单、复方膜过程数万工艺参数)中药体系膜过程数据挖掘,建立“中药溶液环境”表征方法,形成类似“体检指标系统”及可用现代仪器对不同中药液体物料进行检测、评估的技术系统。

该研究填补了对中药水提液微观世界的认知空白,具有突破性:1)为中药膜技术及其他分离工艺设计与过程控制提供可与现代分离科学兼容的评判、分析手段;2)可通过测定、识别膜对抗物质,开展膜污染程度评估与预警;3)为中药生产过程实现在线检测提供依据。

3.1.2 构建“陶瓷膜精制中药的膜污染预报与防治系统”,建立中药膜传质过程研究方法 根据“中药溶液环境”学术思想,首次引入计算机化学方法,构建传质模型和静态吸附模型,以118种单方、100种复方为模型药物,开展“理化参数-高分子组成-膜过程特征”相关性研究,针对中药物料组成复杂,难以建立膜污染模型问题,引入异常数据预测和不确定数据流预测等20种相关算法,完成“陶瓷膜精制中药的膜污染预报与防治系统”,可对不同中药物料实现“表征参数检测-膜污染预报-提供优化治理方案”的个体

化污染控制模式。通过模拟中药水提液“溶液环境”，建立了淀粉、果胶、蛋白质等不同膜过程（多种膜物质、膜孔径）的传质模型和静态吸附模型。

该研究揭示了中药水提液在宏观与微观尺度膜分离过程的共性特征，使中药膜过程研究取得突破性进展。

3.1.3 基于中药水溶液多元组分的膜筛分机制研究，开辟中药“溶液结构”新研究领域 根据“中药溶液环境”学术思想，首次引入定量构效关系模型（QSAR），阐明膜分离机制，针对中药成分相对分子质量与膜孔径不兼容及不同成分的膜竞争透过问题，首次以 QSAR 技术从中药药效物质分子结构角度探索膜筛分机制^[32-34]。进而，借助原子力显微镜、计算机分子模拟等先进手段，发现中药水提液中的淀粉、蛋白质、果胶等高分子与小分子的存在形态（胶体和/或水合物形态），而形成基于定向筛选与分离的中药水溶液多元化学组分的“溶液结构”研究。

该研究揭示了中药膜过程的化学工程科学问题，开辟了中药“溶液结构”研究的新领域。

3.2 针对中药膜技术工程化应用瓶颈，构建面向中药物料的“膜过程优化”技术集成^[35-37]

通过以下 4 项技术创新与集成，解决了中药“微滤-超滤-纳滤集成”各单元工艺耦合技术瓶颈，实现了高渗透通量和高分离因子的统一，为膜分离技术用于中药工业化生产提供了可靠保障。

3.2.1 基于“中药溶液环境”优化机制，建立物料预处理技术 通过建立相关传递模型，形成可调控中药水提液中不同共性高分子物质的多种预处理技术组合，大大提高膜效率。该技术作为国家“十五”重大科技专项“中药高分子膜生产技术的标准化研究”（2004BA721A42）所建立的“中药生产有机膜分离技术标准操作规范”中的重要内容，应用于江苏康缘药业热毒宁等中药注射液品种，解决了药液前处理、膜污染防治等技术问题。该技术并可解决中药提取工序中得膏率波动大等难题，可用于中药新药研发。

3.2.2 基于外加场强化原理，建立超声（微波）-膜耦合中药分离技术 通过有效减少膜污染，大幅提高生产效率，将超声波（微波）作用引入陶瓷膜过程，通过强化膜传质而控制膜表面污染、降低膜污染总阻力；采用外加超声场，可增加 0.2 μm ZrO_2 微滤对增液口服液、痹通药酒的膜通量，通量提高率分别为 33.2%、31.6%。

3.2.3 基于节能高效设计，研制新型陶瓷膜组件

1) 针对提高回收率与浓缩倍数的工艺需求，通过特殊设计，研制膜组件，使管路变得更加简单，减少膜过程的管路损失，降低能耗。2) 进行膜优化与设计，大幅减少膜材料用量，降低膜组件在生产中的运行成本。

3.2.4 基于“中药溶液环境”优化机制，建立中药膜污染防治技术 建立针对中药物料的特种膜处理方法，提升产业应用水平，通过中药膜过程临界通量测定及专用膜清洗方法（清洗流程、清洗剂）的研发，解决膜工艺各单元集成操作技术瓶颈，成功应用于劲牌生物公司提取车间工程设计。

3.3 建立新型中药膜过程精制技术，提出并实现中药生产“固液分离、纯化（精制）、浓缩”一体化膜工程设计理念

针对常规中药生产“水醇法”工艺能耗高、乙醇消耗大、生产周期长、质量不稳定等问题，耦合膜筛分机制与中药成分的相对分子质量分布特征，将中药药效成分作为一组特殊的化学组分进行集群筛选，利用膜孔的筛分作用除去中药大分子杂质，建立以膜分离为核心手段的新型中药精制工艺。与常用中药提取分离技术比较，膜工艺过程以水为基本溶剂，保留了中医传统用药特色，无有机溶媒污染，装置设备和工艺操作简单，易放大，可实现连续和自动化操作；产品后续成型性好，普遍适用于中药及天然药物。

3.3.1 建立以膜过程为核心分离手段的中药精制分离技术 系统开展了膜适用性、膜设备选型、膜工艺过程优化等产业化关键环节的研究：1) 根据国家中药新药注册技术规范，将产品指标（主要指标成分与得膏率、HPLC 特征图谱、主要药效学指标等）与传统水醇精制法进行比较，并系统评估产品的临床安全性、有效性。2) 耦合膜筛分机制与中药成分的相对分子质量分布特征，将膜与树脂等分离技术集成，形成中药精制的一种基本方法。所得制药工艺中间体产物纯度高、临床服用量小、便于制成现代剂型。采用该技术研制的中药新药“糖渴清”和“银香颗粒”，分别获得新药临床批件与新药证书。其中，按照随机双盲、阳性药、平行对照、多中心临床研究总结的临床研究技术要求，银香颗粒通过了 II（232 例）、III 期（437 病例）临床安全性与有效性评价。

近年来，随着中药制药工业的发展，膜分离等现代化提取分离技术越来越多地进入生产过程，在中药与天然产物开发、生产中起着重要作用。但是原药品

注册过程中未采用的新技术、新设备、新方法应用于药品生产,需要按照法规的要求申报和变更。2017 年 3 月 6 日,国家新药审评中心(CDE)发布关于《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》征求意见的通知。该举措为完善和规范药品生产工艺管理,为生产厂家开展已上市中药生产工艺信息登记后的工艺变更研究工作提供了难得的机会。

3.3.2 建立以“微滤-超滤-纳滤”膜技术集成为核心的中药提取、精制、浓缩生产线 以膜技术集成改造中药行业“固液分离、纯化(精制)、浓缩”多种设备混杂的通用生产流程,形成了以“微滤-超滤-纳滤”一体化膜工程设计为核心的中药“绿色制造”应用流程,劲牌生物公司引入 PAT(process analytical technology)技术,采用密度、pH、温度等中药物料主要物理化学参数传感器,设立在线检测点 384 个,控制点 1 800 多个;并引入近红外光谱在线检测,通过数字化控制和信息化管理对生产实施自动化操作,实现中药制药生产的高效、环保、稳定与智能控制。

3.3.3 面向清洁工艺国家战略需求,建立中药挥发油新型膜分离技术 以 12 个科 50 种常用中药及其含油水体为实验样本,在系统考察油水混合体系理化性质、膜种类及其操作工艺参数对油水分离过程影响的基础上,建立中药挥发油油水分离过程工艺数据库和膜过程传质模型,研制中药挥发油富集膜装置。并通过系统研究不同挥发油对多种膜的污染机制与防治方法,研究、制定出面向中药挥发油物料体系的专用膜清洗剂和清洗流程,从硬、软件两方面建立了膜富集挥发油流程与集成技术^[38-40]。该研究创新了中药挥发油工业化生产模式,可成功解决工业生产中收油率低、环境污染等问题。

4 结语

分离科学是以“分离、浓集和纯化物质”作为宗旨的一门学科,近年来,由于精细化工、生命科学和材料科学等新兴学科的发展,加之计算机和现代分离手段的广泛应用,促使分离科学的基础理论日臻完善,技术水平不断提高,使其逐渐发展成为一门相对独立的学科。膜科学技术作为分离科学的一个新兴分支,有其独特的学术内涵和瓶颈。面临当前中药膜技术存在的问题,应当遵循膜科学技术的发展规律,采取科学策略,开展相关研究。

4.1 不断更新技术观念

传统膜工程的工艺设计是以特定的膜材料为基

础的,但是膜工程的运行效果不仅与工艺条件相关,也与膜材料的性能有直接的联系。因此,目前普遍通过实验为应用过程筛选合适膜材料的方法显然存在局限性。为此,徐南平院士^[41]提出了一个崭新的概念:面向应用过程的膜材料设计与制备,通过学科的交叉研究,建立面向应用过程的膜材料设计与制备研究的基本框架,将膜工程的设计从工艺设计为主推进到工艺与材料微结构同时设计,实现依据应用过程的需要进行膜材料的设计、制备和膜过程操作条件的优化。该概念在中药制药膜技术领域的实践已取得一系列可喜的成果。

4.2 吸纳先进技术和新型材料

如何将现代科技中最先进的技术和材料应用于分离技术,是现代分离科学关注的重要热点。本团队近年致力于将现代信息引入中药膜技术领域,采用数据挖掘、分子模拟等计算机技术,创建了基于“中药溶液环境”学说的中药膜过程计算机化学研究模式^[32,42],取得重要成果。再如,超滤技术在中药制药工艺中的应用日益广泛,很重要的一点是得益于高分子材料的发展。常用的膜材料主要有聚丙烯腈、聚醚酮、聚砜、聚酰胺、聚偏氟乙烯等,因为中药物料中高分子物质的量很高,膜的污染较为严重,对膜的抗污染性能有较高的要求,而聚丙烯腈、磺化聚砜膜等膜材料的问世为此提供了良好的条件。

4.3 将各种分离方法联用,研究最优化的分离条件

近年来,耦合分离技术^[43]得到了长足的发展,并成功地应用于生产。其综合了 2 种或者 2 种以上分离技术的优点,具有简化流程、提高收率和降低消耗的缺点。耦合分离技术还可以完成许多传统的分离技术难以完成的任务,因而在生物工程、制药和新材料等高新技术领域有着广阔的应用前景。如大孔吸附树脂与超滤法联用对六味地黄丸进行精制,实验结果表明,其提取物质量为原药材的 4.6%,且有 98% 的丹皮酚与 86% 的马钱素被保留^[44]。制备菖蒲益智口服液采用了吸附澄清-高速离心-微滤法,其实验结果表明该纯化工艺能够提高制剂的稳定性,实现了中药口服液的连续无醇化生产^[45]。一些具有复杂结构的天然产物的分纯化工艺流程,更是集成多种分离方法。如笔者课题组将湿法超微粉碎系统、膜分离系统、分子排阻系统三者耦合,获得了 3 组高纯度纤溶活性地龙蛋白,为动物类中药资源的精制、纯化提供了一条新途径^[46]。

通过以上策略,以中药制药共性关键技术突破为目标,实现中药膜技术性能优化与升级,构筑化学工程学科与生命科学相互融合新增长点,在推动我国中医药领域化学工程基础研究走向国际前沿的同时,创新中药制药工程理论和技术。

自 20 世纪 70 年代至今,回顾 40 多年来膜科学技术在中药制药工程领域发展的轨迹,不难发现中药膜技术研发的深度与广度不断提升,已取得一批重要成果。尤其令人欣慰的是,中药膜技术应用规模已从当年数得过来的几个高校、科研院所实验室、制剂室发展到遍及国内不计其数的中药制药厂家,其中不乏中药制药行业的领军企业,产生了显著的社会效益与巨大的经济效益,成为中药制药现代化大业中的一支劲旅。可以预料,随着中药绿色制造技术理念的不断深入人心,膜技术关键科学问题的持续揭示、攻克,中药膜技术的国家科技战略需求必将日益彰显,膜技术必然在中药制药工业中扮演越来越重要的角色。

参考文献

- [1] 周俊. 中药复方-天然组合化学库与多靶作用机理 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(2): 67.
- [2] 桑滨生. 《中医药发展战略规划纲要 (2016—2030 年)》解读 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016 18(7): 1088-1091.
- [3] 潘桂娟, 樊正伦. 日本汉方医学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1994.
- [4] 刘飞, 曾华军, 张华, 等. 绿色制造的理论与技术 [M]. 北京: 科学出版社, 2007.
- [5] 张海波, 申俊龙, 申远. 中药产业化过程中废弃物资源化政策机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 3143-3148.
- [6] 吴燕生. 技术成熟度及其评价方法 [M]. 北京: 国防工业出版社, 2012.
- [7] 徐南平, 高从塔, 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.
- [8] 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.
- [9] 郭立玮. 中药制药工业对膜科学技术的重大需求与关键问题 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 1849-1855.
- [10] 郭立玮. 中药制药工业战略转型升级的重大技术及关键问题与对策 [A] // 第五届全国医药行业膜分离技术应用研讨会论文集 [C]. 南京: 中国膜工业协会, 2012.
- [11] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [12] 冯青然, 王之喻, 马振山, 等. 中药水煎液分离、纯化工艺的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(1): 28-30.
- [13] 郭立玮. 中药分离原理与技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [14] 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.
- [15] 刘莱娥, 蔡邦肖, 陈益棠. 膜技术在污水处理及回用中的应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [16] 杨祖金, 袁雨婕, 葛发欢, 等. 纳滤技术在中药浓缩中的应用 [J]. 中药材, 2008, 31(6): 910-912.
- [17] 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.
- [18] 周静, 张关永. 电渗析法分离提纯 *N*-乙酰-*L*-半胱氨酸研究 [J]. 氨基酸和生物资源, 1999, 21(2): 1-3.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 纪晓声, 楼永通, 高从塔. 膜分离技术在中药制备中的应用 [J]. 水处理技术, 2006, 32(3): 11-14.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 楼福乐, 毛伟钢, 陆晓峰, 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.
- [26] 朱华旭, 段金彪, 郭立玮, 等. 基于膜科学技术的中药废弃物资源化原理及其应用实践 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(9): 34-38.
- [27] 郭立玮. 制药分离工程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [28] 朱华旭, 郭立玮, 李博, 等. 基于“中药溶液环境”学术思想的膜过程研究模式及其优化策略与方法 [J]. 膜科学与技术, 2015, 35(5): 127-133.
- [29] 郭立玮, 陆文聪, 董洁, 等. 数据挖掘用于中药水提液膜过程优化的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2005, 7(3): 42-47.
- [30] 李玲娟, 郭立玮. 基于特征提取的中药水提液膜分离预测系统 [J]. 计算机工程与设计, 2010, 31(9): 2023-2026.
- [31] 李玲娟, 翟双灿, 郭立玮, 等. 用支持向量机测中药水提液膜分离过程 [J]. 计算机与应用化学, 2010, 27(2):

- 149-154.
- [32] 董洁, 郭立玮. 截留相对分子质量 1 000 的超滤膜对生物碱和环烯醚萜类物质的透过率及其定量构效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 127-131.
- [33] 郭立玮, 陆敏, 付廷明, 等. 基于中药复方小分子药效物质组“溶液结构”特征的膜分离技术优化原理与方法初探 [J]. 膜科学与技术, 2012, 32(1): 1-11.
- [34] 李博, 郭立玮, 朱华旭, 等. 小分子药效物质与 Al_2O_3 陶瓷膜之间相互作用的分子动力学仿真分析——以黄连解毒汤为例 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 45-49.
- [35] 刘红波, 李博, 郭立玮, 等. 亚临界通量操作对黄连解毒汤超滤过程的影响 [J]. 膜科学与技术, 2013, 33(3): 81-87.
- [36] 潘林梅, 郭立玮, 黄敏燕, 等. 内置超声器的陶瓷膜分离设备: 中国, ZL200920255525.4 [P]. 2010-09-01.
- [37] 潘林梅, 郭立玮, 黄敏燕, 等. 陶瓷膜清洗剂及其制备方法和应用: 中国, ZL200910027181.6 [P]. 2011-03-01.
- [38] Li B, Han Z F, Cao G P, *et al.* Enrichment of citrus reticulate blanco essential oil from oily wastewater by ultrafiltration membranes [J]. *Desalin Water Treat*, 2013, 51(19/21): 3768-3775.
- [39] 李博, 曹桂萍, 郭立玮, 等. 用于中药含油水体分离的超滤膜化学清洗研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(3): 165-169.
- [40] 郭立玮, 李博, 付廷明, 等. 一种用于油水分离的离心膜分离耦合装置: 中国, 200920043447.1 [P]. 2010-05-01.
- [41] 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.
- [42] 郭立玮, 李玲娟, 董洁. 基于计算机化学方法的中药膜过程研究 [J]. 膜科学与技术, 2011, 31(3): 196-204.
- [43] 费维扬, 王德华, 尹晔东. 化工分离技术的若干新进展 [J]. 化学工程, 2007, 30(1): 63-66.
- [44] 郭立玮, 彭国平, 徐南平, 等. 大孔树脂吸附与超滤联用对六味地黄丸中丹皮酚和马钱素含量的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 1999, 15(2): 86-87.
- [45] 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, 1999, 30(10): 742-744.
- [46] 杨丰云. 地龙湿法超微提取及膜与凝胶耦合纯化地龙纤溶活性蛋白的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.