

基于“绿色设计”理念的中药制药膜分离工艺选择原则与方法

丁 菲¹, 李除夕¹, 周 颖¹, 莫冬萍¹, 郭立玮^{2*}

1. 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, 江苏 南京 210000

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

摘 要: 面向绿色制造的中药制药工艺路线设计, 亦称“绿色设计”, 其目的是极小化产品全生命周期过程的资源消耗和环境影响, 协调优化经济效益和环境效益。以膜技术为核心的制药分离工艺技术与药物绿色制造息息相关, “环境、性能和成本”三大要求和成熟度、分离技术原理是制药分离工艺绿色设计的基本要素, “清洁工艺”可降低原料及能源损耗, 切合“预防优于治理”的理念, 也可提高企业的经济效益, 对生态保护和经济建设的和谐发展具有重要保障作用。以构建膜与树脂技术系统集成为例, 介绍中药制药工艺绿色设计具体实施方案, 对中药制药分离工艺设计的技术经济问题开展分析和讨论。

关键词: 绿色制造; 中药制药; 膜分离; 工艺设计; 集成

中图分类号: R28303 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)08-1759-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.08.002

Principles and methods for selecting membrane separation process of Chinese materia medica based on “green manufacturing” concept

DING Fei¹, LI Chu-xi¹, ZHOU Ying¹, MO Dong-ping¹, GUO Li-wei²

1. Nanjing Hailing Traditional Chinese Medicine Manufacturing Technology National Engineering Research Center, Yangtze River Pharmaceutical Group, Nanjing 210000, China

2. Key Laboratory of Refinement Engineering for Chinese Medicine Compound, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: The Chinese materia medica pharmaceutical process route designed for green manufacturing, also known as “green design”, aims to minimize the resource consumption and environmental effect of the life cycle of products process, coordinate and optimize economic and environmental efficiency. With membrane technology at the core of the pharmaceutical separation process technology closely related to green manufacturing of drugs. The three major requirements and maturity of “environment, performance, and cost” and separation technology principle are the basic elements of the pharmaceutical separation process green design. The development and adoption of clean technology not only conforms to the “principle of precautionary superior to governance”, but also reduces the consumption of raw materials and energy, and at the same time improves the economic efficiency of the enterprises. It is the best way to protect the coordinated development of the ecological environment and economic construction. In this paper, taking the construction of “membrane and resin technology system integration” as an example, the specific implementation plan for the green design of Chinese materia medica pharmaceutical process is introduced, and the technical economical problems in the design of pharmaceutical separation process are analyzed and discussed.

Key words: green manufacture; pharmaceutical industry of Chinese materia medica; membrane separation; process design; integration

绿色制造是一个系统工程, “绿色设计”作为绿色制造技术体系中绿色制造的总体技术的一个重要分支, 在绿色制造全过程中占有独特的地位。鉴于膜技术被国际上公认为21世纪最具有发展前途的1

收稿日期: 2018-12-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81773912); 国家自然科学基金面上项目(81873015); 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(81274096); 国家自然科学基金资助项目(81303230); 国家自然科学基金资助项目(81673610); 国家发改委“国家工程研究中心”创新能力建设项目(发改办高技 2011-1896); 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心分离平台建设项目(ZDXM-1-6, ZDXM-1-8)

作者简介: 丁 菲, 硕士, 工程师, 主要从事药物研发工作。E-mail: dingfei@yangzijiang.com

***通信作者** 郭立玮, 研究员, 博士生导师, 从事以膜技术为主体的中药复方分离工程研究。E-mail: guoliwei815@126.com

项重大高新技术,也被认为是我国中药制药工业中亟需推广的高新技术之一,陶瓷膜分离技术用于中药煎煮液的精制在我国的中药行业中具有普遍的适用性^[1-2],本文依据“绿色设计”理念,结合笔者的有关实践,就中药制药膜分离工艺选择原则与方法进行讨论。

1 中药绿色制造分离工艺路线设计及其技术要求

中药来源于天然产物,主要构成为动、植物及矿物等,“去伪存真,去粗取精”是中药制造必须遵循的原则,所以分离成为中药制药行业的共性关键技术^[3]。中药绿色制造工艺路线设计亦称中药“绿色设计”“生态设计”,其目的是极小化产品全生命周期过程的资源消耗和环境影响,协调优化经济效益和环境效益。其主要包括2方面的涵义:从保护环境角度考虑,减少资源消耗,实现可持续发展战略;从商业角度考虑,降低成本,减少潜在的责任风险,以提高竞争能力。

绿色设计策略具有丰富的内涵,包括产品概念创新、产品功能和结构优化、优化利用原材料、产品生产过程优化等。本文主要讨论“产品生产过程优化”,其目标是选择对环境影响小的生产工艺,尽可能减少生产工艺环节,减少生产过程能耗或使用清洁能源,减少生产废弃物,减少生产过程中的消耗品使用或者采用清洁消耗品,确保无毒无害。

绿色设计的要求与控制要素如下^[4]:(1)性能要求,工艺技术能满足产品性能需要。(2)环境要求,最大限度减少资源和能源消耗,减少废弃物产生,减少健康和安全风险。一般而言,设计优于现行法规的环境标准是有益的,如果由法规强制进行工艺调整,不但耗时费钱,而且常常会与公司规划不一致,不可避免地产生一系列的后续问题。(3)成本要求,保证生产成本经济上的优势,建立完整的可反映环境成本与经济效益相关性的会计核算,可使环境影响低的设计显示出经济上的优势。

分离是中药制药生产的共性关键技术,常用的制药分离技术多种多样,在实际科研、生产中需进行分离操作时,应该怎样加以选择,并对所选技术进行优化设计和组合?分离流程是制药行业的一种操作单元,其目的是将原料混合物区分为2个或2个以上组成各异的新产物(目标产物及废弃物),物理、化学或物理化学等自然科学原理与方法则是构成分离技术的基本依据与手段。因此,分离工艺的选择,首先应明确分离目标,即选择分离工艺的第一步是从确定产品纯度和回收率开始的,而确定产

品纯度的依据是该产品的用途。复方精提(制)物、有效部位(群)及单体成分是中药制药行业工艺设计最常见、最基本的分离目标,其中,绝大多数厂家又以复方精提(制)物为主。

1.1 分离工艺的选择要素

借助一定的分离剂,实现混合物中组分分级、浓缩、富集、纯化、精制与隔离等的过程称为分离过程。在包括提取和纯化在内的商业规模的生物医药技术产品的分离过程的工艺设计中,传统工艺要求所关注的主要指标是生产总成本的降低、样品处理体积的减少、稳定性的提升、生产周期的缩短、生产率的提高、高收率、高可靠性和高重现性等。对于绿色设计而言,如上所述,还必须加上环境要求,即最大限度减少资源和能源消耗,减少废弃物产生,减少健康和安全风险。这些指标是选择分离工艺技术的重要考虑因素。

1.1.1 分离工艺的成熟度 根据 Zuideweg 拟制的精馏、吸收、萃取、吸附、离子交换、结晶等各分离单元操作目前的技术成熟度(横坐标)与工业应用度(纵坐标)之间的近似关系曲线^[5],膜分离工艺属于迅速发展中的新兴单元操作,具有不断提高其理论深度、扩展其应用广度的潜在空间。无疑,这是膜技术在制药分离工艺选择中胜出的重要因素。

1.1.2 分离技术基本原理对选择分离工艺的影响

(1) 分离技术基本原理:分离技术原理对制药分离工艺的选择具有重要意义。这是因为组成混合物的各组分所具有的化学性质、物理性质及生物学性质等各种性质之间,至少有一种性质存在差异,是分离得以进行的必要条件。将这些差异,按其物理、化学及生物学性质进行分类,所构筑成的可以操作的技术手段就是分离工艺。而工艺设计所追求的最优分离效果,则必须建立在深刻认识分离的科学本质的基础上,即只有通过认识、破解与消化现有各种制药分离技术的原理,才有可能针对中药制造过程的具体产物(即不同分离目标),设计、制定科学合理的分离技术路线与切实可行的工艺方案。

混合是2种或多种物质自发形成的过程,而对混合物实施分离,则需采用某些分离手段,并消耗一定数量的分离剂。分离过程的分离剂主要有2类:一是加到分离装置中使工艺过程得以实现的能量,如蒸馏工艺过程中的热量;二是加到分离装置中使工艺过程得以实现的物质,如萃取工艺过程中的溶剂、吸附工艺过程中的吸附剂、膜分离中的滤膜等;

或者两者并用^[6]。鉴于中药药效物质的整体性，中药制药过程中的精制工艺设计原则和技术机制是采用多种分离手段去除非药效高分子物质，力求使中药制药工程的产物成为化学成分多样性的“天然组化库”，以产生多靶点作用的效果^[7]。

为优选复方骨痹颗粒的精制工艺，笔者课题组曾以小鼠足趾肿胀、耳廓肿胀及软骨细胞实验评价骨痹颗粒的陶瓷微滤膜、醇沉、树脂 3 种不同精制液在高、中、低剂量下的药效学指标。结果表明^[8-9]，3 种精制产物均对小鼠足趾肿胀和耳廓肿胀有不同程度的抑制效果，总的来说，陶瓷膜组的抗炎效果在高、中、低剂量下，对小鼠足趾肿胀和耳廓肿胀 2 种模型都呈现出较好的抗炎效果；3 种精制产物对软骨细胞的促增殖率存在显著性差异，其中陶瓷膜组优于醇沉组、树脂组。表明陶瓷膜组产物总体抗炎效果较好；各种工艺技术的不同分离机制可能是不同组间药理学效应出现差异的重要因素。

其中，醇沉工艺是利用中药中大多数有效组分和杂质成分在不同浓度乙醇溶液中溶解度不同，用一定量的乙醇选择性沉淀去除杂质成分。因不同化学成分在某一浓度乙醇中的溶解性能不同，而工艺优选的首要考虑因素是作为考察指标的指标性成分的转移率，那么指标性成分之外的药效成分因具有不同的溶解性能，就无法得到有效保留，其后果就不可避免地影响、破坏了中药复方药效物质的整体性。大孔吸附树脂法则是利用大孔树脂对不同分子的筛孔性和范德华力的差异，将混合物中的不同成分实施分离。不同极性和含不同官能团的树脂对各类化合物的吸附能力不同。同时，大孔吸附树脂的孔径分布范围比较宽，孔径大小很不均匀，因而无法对分子尺寸相近的吸附质进行筛分。结果发现虽可去除某些杂质，但也造成部分有效物质的损失。用于中药精制的陶瓷膜微滤技术采用的主要是机械过筛分离机制，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的差异，借助膜的筛分、截留效应，去除亚微米以上的各种非药效性颗粒物及大分子杂质。

该研究采用的陶瓷膜具有 0.2 μm 的孔径，可有效截留复方水提液中的大分子杂质，而基本保留相对分子质量小于 1 000 的药效物质，较理想地保留了复方中生物碱、黄酮等小分子药效物质的完整性，从而避免了原方中对软骨细胞具促增殖作用的药效成分的损失。

(2) 待分离原料体系的物理化学性质：一般而言，生物与中药制药分离工艺都是基于天然物质的性质差异来实施分离的，可以将目标产物和杂质之间如尺寸、静电荷、疏水性、溶解性和特殊化学基团或者化学官能团的特定排列等多种性质差异用于物质的分离、纯化过程，从而成为选择分离工艺的影响因素。

就一般分离工艺过程而言，被分离物质宏观性质的差异可用分离因子反映，这些宏观性质可用仪器进行检测。如蒸气压是选择精馏分离技术的宏观性质；溶解度是选择萃取技术的宏观性质。对具有筛分效应的膜工艺，宏观性质则是分子大小及其空间结构。这些宏观性质的差异归根结底反映了组分本身性质的差异。混合物中各组分微观分子性质及其宏观体系性质的差异，是对任一给定的待分离体系选择分离工艺的基本依据。例如，精馏过程适于所含组分极性相差较大的混合物；而以极性吸附剂进行吸附分离，则可选择混合物中具有极低浓度的极性大分子的分离工艺；如果原料中所含药物组分的分子尺寸分布很宽（图 1）^[10]，则产品的分离过程设计可以基于分子大小差异来进行，可以选择离心和过滤技术。离心操作能够从原料液中分离细胞，高速离心操作还可用于从水溶液中分离不同大小的生物物质。过滤技术的选择比较宽泛，包括微滤、超滤和反渗透等膜分离技术的过滤工艺正受到广泛关注，在这些技术应用的过程中，还可选择配合在外加力场作用的过滤工艺过程，如电渗析技术就是结合电场与过滤工艺过程，选择性地除去特定组分。

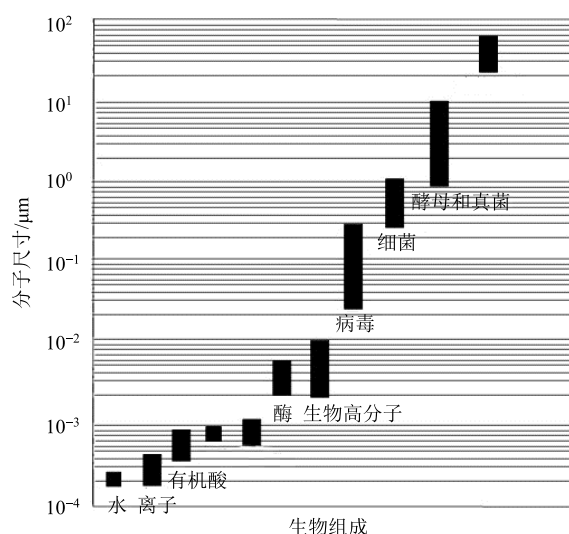


图 1 生物组分的大小比较

Fig. 1 Comparison of size on biological components

以从黄芪中同时获取多糖和皂苷 2 种主要成分为例, 比较 3 种工艺设计^[11]。

①膜分离(超滤)与树脂吸附技术的集成: 选择截留相对分子质量为 6 000 的超滤膜, 将黄芪水提液分离成透过液(皂苷富集部分)和截留液(多糖富集部分), 再让透过液流经 AB-8 型树脂柱, 以 95%乙醇洗脱, 减压回收乙醇洗脱液中乙醇至无醇味后, 真空干燥, 得皂苷粗品; 同时, 将截留液直接烘干。该工艺路线的设计依据是黄芪水提液中主要含黄芪多糖和黄芪皂苷, 前者的相对分子质量多在 10 000 以上, 而后的相对分子质量在 1 000 以下。

②水提醇沉工艺: 减压状态下, 浓缩黄芪水提液, 加入一定浓度乙醇, 静置冷藏 12 h, 取沉淀部分直接干燥, 干膏为多糖粗品; 再取上清液减压浓缩回收其中乙醇, 浸膏加入 4 倍量水, 溶解、滤过, 滤液流经 AB-8 树脂柱, 以 95%乙醇洗脱, 减压回收洗脱液中乙醇至无醇味, 真空干燥, 干膏为皂苷粗品。

③醇提水提工艺: 黄芪以一定浓度乙醇提取, 药渣挥去溶剂(备用); 醇提液静置 12 h, 析出晶状物, 析晶后母液中乙醇真空浓缩回收, 浸膏加水(4 倍量)溶解, 滤过, 滤液流经 AB-8 树脂柱, 以 95%乙醇洗脱, 真空浓缩回收洗脱液中乙醇, 浸膏真空干燥, 粉碎至 80 目以上, 粗制黄芪皂苷。上述药渣水提取, 水提液真空浓缩至 1:1, 浸膏加 70%乙醇醇沉后静置 12 h, 真空干燥, 干膏粉碎为 80 目, 得粗品多糖。

由图 2 可见: ①超滤与树脂吸附技术联用法所得多糖、皂苷的得率和含量都较高。这是因为该工艺分别针对多糖与皂苷的相对分子质量及其他性质上的差异进行设计, 有效地保留了目标成分。②水提醇沉法工艺, 黄芪皂苷多位于上清液中, 得率和含量较低; 黄芪多糖留于沉淀部位, 得到比较充分的提取。③醇提水提工艺得到的皂苷, 具有较高得率和含量; 但多糖的得率降低, 其原因在于部分多糖在醇提过程中被夹带损失。此例较好地体现了待分离原料体系的物理化学性质与分离工艺的密切相关性。

1.2 分离过程与清洁工艺

1.2.1 清洁工艺及其研究内容 清洁工艺从治本的角度提出解决工业污染问题的根本方法。其设计思想是统筹兼顾生产工艺和污染防治, 将减少或消灭

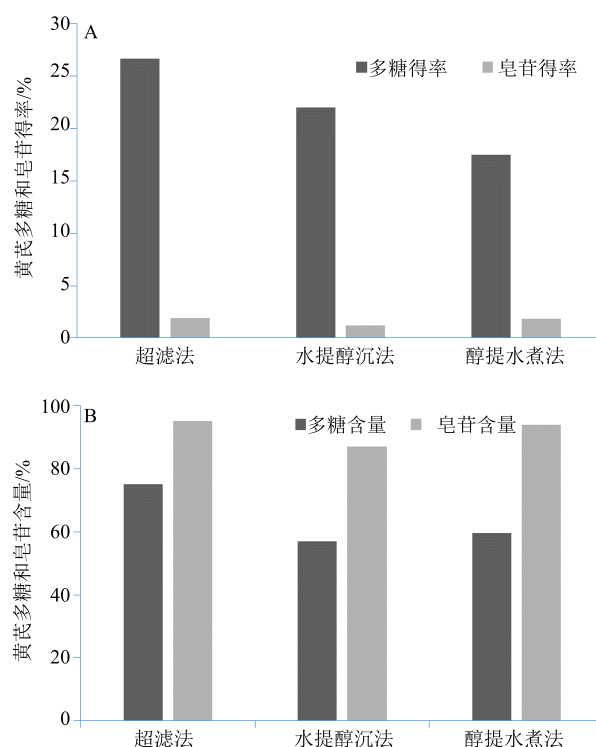


图 2 提取分离方法对黄芪多糖和皂苷得率 (A) 和含量 (B) 的影响

Fig. 2 Effect of extraction and separation methods on yield (A) and content (B) of *Astragalus Radix* polysaccharides and saponins

污染物的措施寓于工艺过程中, 采用合理的技术路线和生产设备。清洁工艺是保护生态环境和经济建设协调发展的最佳途径, 其作用可谓“一石三鸟”, 即符合“防优于治”的环保方针; 降低原料和能源消耗; 提高企业经济效益。

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) 原料中杂质, 植物类中药的传统非药用部位等; (2) 固态废弃物药渣, 经水提、醇沉、醋酸乙酯精制等多步工艺后的半固体废弃物, 以及液态废弃物制药废水; (3) 工艺的物料损耗, 如中药物料在提取、精制(纯化)、浓缩、干燥及成型工艺过程中被提取罐、精制(纯化)介质(膜材料、大孔吸附树脂等)、浓缩设备、干燥装置等吸附、黏附, 此类设备的清洗或介质的再生过程即为“物料损耗导致污染”之源。就制药工业而言, 清洁工艺的任务即是合理利用资源, 减少甚至消除废料的产生。制药清洁工艺应综合考虑合理的原料选择, 反应路径的洁净化, 物料提取、分离工艺技术的选择以及确定合理的流程和工艺参数等。

闭路循环系统是实施清洁工艺的重要举措，其核心作用和意义是最大限度地回收和循环使用生产废弃物，大大减少生产废弃物的排放量。

在系统优化理论指导下，中药制药生产工艺可主要以多项膜分离技术为支撑，如中药提取液经过微滤膜分离单元的出料成为另一膜分离单元超滤的处理对象，超滤的滤过液成为膜操作单元纳滤或反渗透的处理对象。如此，中药物料经过膜集成工艺系统后得到有效的分离，获得终端产品和可资源化利用的物流。本课题组以复方川芎胶囊为实验体系^[12]，该中药复方中，当归、川芎挥发油是重要药效物质，对疗效发挥具有关键作用。但常规的挥发油提取工艺所能获取的一般只是“油水混合体”(I)，而不能直接得到挥发油。采用膜集成工艺，如超滤与反渗透等组合的技术路线(图 3)，可在得到高浓度挥发油(截留液，III)的同时，得到阿魏酸等多元挥发性成分(截留液，V)，反渗透技术对阿魏酸的截留率可达到 90%左右。

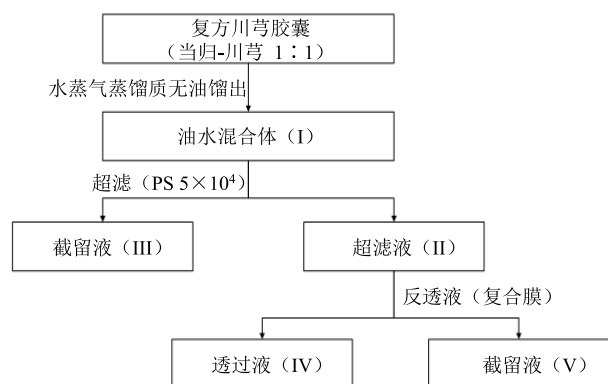


图 3 超滤与反渗透集成工艺富集挥发油和小分子挥发性成分技术路线

Fig. 3 Ultrafiltration and reverse osmosis integrated enrichment technology of volatile oil and small molecule volatile components

再如，蛋白质的尺寸为 5~10 nm，相对分子质量可高达几万至几十万，属大分子物质。因此，要从粗蛋白中提纯一种目标蛋白质，可以选用孔径不同的多种膜，逐级筛选，从而获得较高纯度的蛋白质。笔者课题组开展了全蝎不同提取工艺及其多级超滤对小分子核酸类物质的影响研究^[13]，使样品溶液依次通过截留相对分子质量 1×10^6 、 5×10^4 、 1×10^4 和 5×10^3 的超滤平板膜，把具有筛分效应的多级膜集成技术应用于全蝎蛋白的浓缩与初步纯化，取得满意的效果，分离纯化出了包括一组

耐高温的含 16 种成分的多肽组分，首次发现了其与纤溶酶作用类似的机制，既能直接降解纤维蛋白原，又能降解纤维蛋白。

又如，湖北劲牌生物医药公司以微滤-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：以 $0.05 \mu\text{m}$ Al_2O_3 陶瓷膜处理中药，其有效成分淫羊藿苷转移率比传统醇沉工艺提高 20%，达到 95% 以上；以有机膜 ($1 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$) 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^[14]。

上述工艺设计的重要特点是从流程整体优化的高度出发，达到产品获得率最大化、能源效率最佳化和生产制造时间最小化的综合效果，原材料和动力成本显著下降，环境污染有效降低，甚至实现零排放，形成绿色制造生产模式。

1.2.2 使中药制药生产废弃物最小化途径 如果工艺中的分离系统能够有效地进行分离和再循环，那么该工艺产生的废弃物就最少。借助分离与再循环系统，可实现废弃物最小化的若干技术方案^[15]。

(1) 废弃物直接再循环：在大多数情况下，能直接再循环的废弃物常常是废水，虽然其已被污染，但仍然能经过膜技术等处理后代替部分新鲜水作为进料使用。

(2) 进料提纯：如果进料中的杂质参与反应，那么就会使部分原料或产品转变为废弃物。避免这类废弃物产生的最直接方法是将进料净化或提纯。如果原料中目标成分浓度不高，则需提高浓度，如许多氧化反应首选空气为氧气来源，而用富氧代替空气可提高反应转化率，减少再循环量，在这种情况下可选用气体膜分离制造富氧空气。

(3) 除去分离工艺过程中加入的附加物质：尽量使这些附加物质能够有效地循环利用。

(4) 附加分离与再循环系统：废弃物一旦被丢弃，其中含有的任何有用组分也将变为废弃物。为此，需认真考察废弃物中有用组分回收率的大小和对环境构成的污染程度，寻找比较经济的将废弃物中有用组分再循环的方法。

上述分析表明，清洁工艺除应避免在工艺过程中生成污染物，即从源头减少三废之外，生成废弃物的分离、再循环利用和废弃物的后处理也是极其重要的。

1.3 绿色制造的“集成特性”在工艺设计中的体现 绿色制造是一个复杂的系统工程，集成是绿色

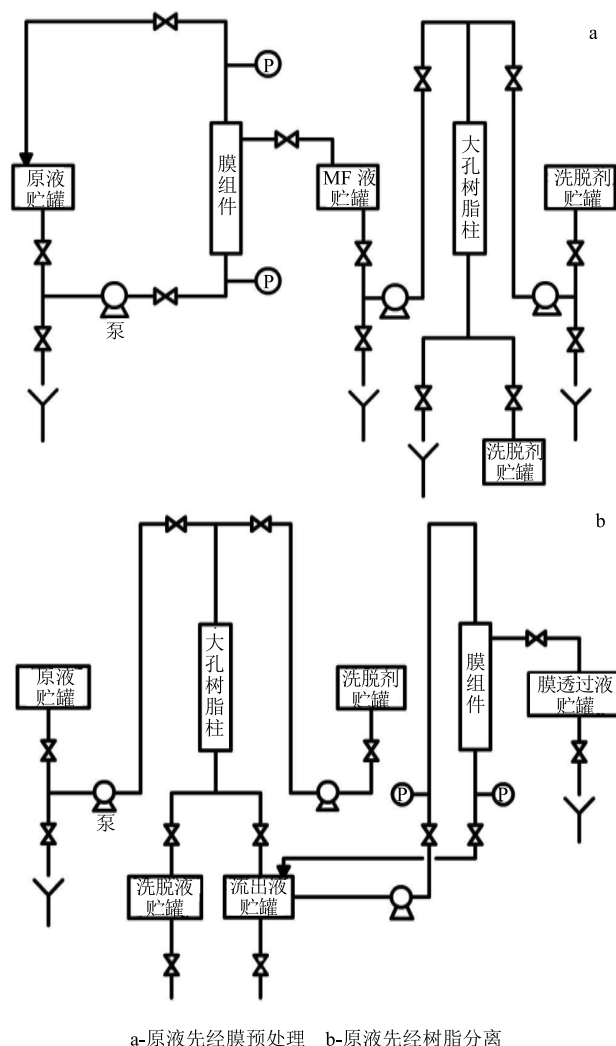
制造的关键特性,由此所提出的“绿色集成制造系统”由 8 个子系统构成(管理信息系统、绿色设计系统、制造过程系统、质量保证系统、物能资源系统、环境影响评估系统、计算机通讯网络系统、数据库/知识库系统)^[4],具有丰富的内涵。其中制造过程子系统是重点。具体实施方案重点之一是构建中药制药工艺的“膜与树脂技术系统集成”。

该研究针对中药制药行业“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”的时代需求^[3],追踪现代分离科学理论与技术发展前沿,瞄准提高产品选择性和收率,实现工艺过程优化这一目标,着重发展 3 类分离过程的集成:(1)多种膜过程的集成;(2)膜与树脂吸附分离过程的集成;(3)多种树脂吸附分离工艺过程的集成。面向企业实际,通过突破工艺产业化的技术瓶颈,建立工业生产应用模式。主要研究内容包括:(1)多种膜技术系统集成的工艺流程与设备匹配;(2)膜与树脂技术系统集成的工艺流程与设备匹配(图 4);(3)针对不同分离对象的树脂柱的串、并联技术关键研究。

1.3.1 面向中药精制的膜分离与树脂吸附技术集成工艺设计 现代膜分离技术以先进分离材料为载体,借助膜孔径大小及其分布特征,以物理手段对化合物体系中大小不同的分子实施分离。大孔吸附树脂是依据吸附性和筛选性 2 种原理耦合实施分离的技术,各种液态物料中的化学组分可根据其吸附力及相对分子质量的大小不同,流经相应树脂后,由某种溶剂洗脱而实施分离,达到保留目标物质,清除杂质的精制目的。但大孔树脂吸附技术对中药中的多糖类及多肽类物质具有一定局限性。将膜技术与树脂吸附技术组合起来,则可取长补短,适应中药药效成分的复杂性质。

膜技术与树脂法联用的手段,可成为中药复方精制的一种基本方法。膜与树脂集成技术应用流程设计可参考图 4。图 4-a 流程是将原液先经过膜预处理,预处理得到的膜透过液再经树脂柱吸附分离,从而获得含量较高的有效成分。图 4-b 流程则是将原液先经树脂柱分离,流出液再经膜分离得到相应的有效成分。

1.3.2 膜技术防治树脂残留物的工艺设计 该工艺设计采用图 4-b 所示流程进行。吸附树脂是柱分离工艺的核心材料,它是一种由多种高分子材料构成的交联共聚体,具有孔穴结构。其原料组成一般包



a-原液先经膜预处理 b-原液先经树脂分离
a-solution is first pretreated by membrane b-solution is first separated by resin

图 4 膜与树脂集成技术应用流程

Fig. 4 Application processes of membrane and resin integration technology

括单体(常为苯乙烯)、交联剂(常为二乙烯苯)、添加剂,如致孔剂(常为烃类化合物)、分散剂(常为明胶)等。在使用过程中,因为树脂被多次再生处理,往往可导致其中某些未完全反应的单体、交联剂、添加剂及原料本身不纯引入的杂质成微粒状态由树脂主体脱落,而成为影响药品安全性的细微异物残留。如二乙苯烯、苯乙烯、脂肪烃、芳烃(烷基苯、乙苯、茚、萘等)、酯类等均可见于 AB-8 树脂残留物。本工艺设计方案依据原国家食品药品监督管理局药品评审中心的有关技术要求,以膜工艺作为终端处理,截留各种树脂残留物,可确保最终产品的安全性。

1.3.3 膜分离作为预处理技术防治树脂毒化的工艺设计 吸附量是标志树脂吸附能力的主要指标。所

谓“树脂毒化”系指因吸附树脂本身具有立体结构的多孔性海绵状结构,在使用过程中被某些物质污染,在树脂表面沉积,形成微粒,从而导致树脂吸附能力下降的现象。一般的洗涤方法难于使被毒化的树脂恢复原态。中药水提液复杂体系因含有大量高分子物质(如淀粉、鞣质、蛋白质等)及众多微粒、亚微粒和絮状物等,极易引起树脂“中毒”。其防治措施一般采用高速离心、水提醇沉或醇提对待上柱的中药水提液进行预处理。但高速离心难以达到理想效果;后 2 种方法则存在严重损失有效成分、大量消耗乙醇、安全性差、生产周期长等问题。

如图 4-a 所示,膜与树脂集成技术应用流程设计采用陶瓷膜微滤技术作为预处理措施,直接对中药水提取液进行澄清,可大大降低悬浮于液态物料中的杂质“毒化”树脂的作用,提高树脂的吸附能力。陶瓷膜微滤工艺操作简单,周期短,无需乙醇,可免去后续工艺过程蒸发浓缩乙醇所需的大量能耗,适用于工业生产。

与此同时,为使污染膜再生的清洗技术更加体现节能减排的原则,将减少膜再生过程中洗膜所产生的废水对环境的污染也纳入“绿色集成制造系统”的研究内容,研发了针对中药体系膜污染物质的专属清洗方法(专门流程与清洗剂)^[16]。

1.3.4 膜集成技术浓缩工艺 中药工业的能耗非常惊人,对大多数厂家来说,能耗(蒸汽)的重头在浓缩工段,一般情况下,其蒸汽耗量约占全厂的 60% 左右,甚至更高。相对于国内厂家普遍采用的“三效”或“双效”真空浓缩工艺,膜浓缩具有能耗小、成本低等优点^[17-18]。

不容回避的是,尽管能耗小、成本低成为膜浓缩技术的重要优势,但该优势却因不同膜过程本身技术原理所造成的各自缺陷而受到制约。然而,放眼世界,膜浓缩技术被成功用于工业化生产的范例比比皆是,如反渗透/纳滤膜系统^[19]、Freshnote 系统^[20]、超滤/反渗透/渗透蒸馏集成^[21-22]、反渗透(RO)/膜蒸馏(OD)集成^[23]等,均取得了明显的效益。其原因在于,针对单一膜技术各有不足,采取了下述基本策略:通过系统、全面掌握待浓缩物料系统的多种流变学特征,深入探讨各自膜过程的传质机制,在构建相关数学模型的基础上,对集成工艺进行优化设计^[24-25]。借鉴上述思路,通过实验研究与计算流体力学软件(FCD)模拟,开展了基于“物料流变特征-膜传质过程”动态分析的中药

膜集成^[26-30]浓缩技术优化原理与方法研究,已取得重要进展。针对 5 个示范性中药新药(蓝芩口服液、银杏内酯 B 注射液、童喘清颗粒、银曲胶囊等),采用上述膜集成技术,开展了中试规模的工程化研究,部分产品已产业化,进入市场。

2 制药分离工艺设计的技术经济问题

工艺过程的技术经济问题包括技术与经济两方面的指标,既体现出技术的先进性,又体现出经济方面的合理性。如评价某项目技术经济指标的先进程度,即指与国内外最先进技术相比,其总体技术水平、主要技术(性能、性状、工艺参数等)、经济(投入产出比、性能价格比、成本、规模等)、环境、生态等指标所处的位置。包括中药分离在内的生物分离过程开发,受到经济效益因素与社会效益因素的引导,其中经济因素的引导更为直接,因而工艺过程技术经济问题的评估日益受到重视。

关于中药制药膜技术的技术经济研究尚处于起步阶段。如真空浓缩与纳滤浓缩 16 倍的水,能耗成本各约为 360 元/t、33 元/t,前、后相差 12 倍;膜法(超滤、反渗透、电渗析等)分离 1 000 kg 水的成本仅为其他工艺的 30%~1.25%^[17-18]。再如,浓缩中药乙醇提液(12 m³/d)及水提液(24 m³/d),纳滤技术与原三效蒸馏相比,节约乙醇约 1.5 t/d,价值 1 万元/d,浓缩过程无相变,产品质量稳定性提升,目标成分三七皂苷截留率高达 99.5%,且显著降低能耗、大大缩短生产周期,仅为原来的 1/3~1/5^[31]。又如,以微滤-超滤-纳滤膜一体化集成技术改造“固液分离、纯化、浓缩”中药生产流程,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%^[14]。年产万吨中药口服液的陶瓷微滤膜成套工艺生产线,长期运行考核表明,该装置的膜通量稳定在 70 L/(m²·h) 以上,由原 15 d 的生产周期缩短为 9 d,仅乙醇消耗一项每年节约费用高达 180 万元^[29]。采用膜集成工艺制备麻黄素,先后以膜分离置换传统活性炭脱色工艺、膜浓缩代替传统苯提取、减压蒸馏 2 道工序,经该膜集成工艺处理,一次性即可达到麻黄碱提取率 98.1%、色素去除率 96.7% 以上的效果。相比传统工艺,产品质量好、收率高,生产流程安全、稳定,经济成本显著降低,环境污染大大减轻。经核算,生产麻黄碱规模为 30 t/年的一个工厂,采用膜工艺技术生产麻黄碱,至少可增加产量 5 t/年,并能有效减少污水排放^[11]。

由于工艺路线决策本身具有复杂性,尚未见面向绿色制造过程中的工艺路线决策中综合考虑加工时间、加工成本、加工质量、资源优化和环境污染的通用模型,而关于建模的相关思路和方法可参考文献方法^[32]。

目前,国际上已形成专门的生物加工过程经济学,借助该学科有关的理论与软件资源,可以精确估算运行成本和设备投资对于加工过程的影响及预估产品价格,从而利用利润模型来进行详细的经济分析^[10]。Bio Aspen 和 SuperPro Designer 为目前世界上著名的生物分离过程设计和经济分析软件,使用的必要条件是掌握加工过程相关化合物的物理化学性质。与其他类似的许多软件包一样,上述软件可以用于各种工业生产过程中的建模、评估和优化,具体地说,可以完成以下重要任务:(1)简化过程流程图的创建;(2)追踪各组分通过相关设备的流动,确认最终产品物流的组成和数量;(3)追踪过程中能量和化学物质的消耗;(4)协助确定合适的设备尺寸;(5)协助估算投资和操作费用;(6)提供经济分析。

经济决策模型是生物加工过程经济学的另一重要工具,利用经济决策模型可以开展生物分离过程的内部收益率、包含利润的投资回收期、净现在值、投资回报率等估算,从而为选择项目与投资方式作出决策。

3 结语

以膜技术为核心的制药分离工艺技术与药物绿色制造息息相关,本文依据“绿色设计”,主要就中药制药膜分离工艺选择原则与方法开展相关讨论。环境、性能和成本三大要求和成熟度、分离技术原理是制药分离工艺绿色设计的基本要素,清洁工艺的开发、采用,兼顾生态保护和经济建设,可大幅度降低原材料和能源的消耗,提升企业的经济效益和社会效益。

本文并以构建“膜与树脂技术系统集成”为例,介绍中药制药工艺绿色设计具体实施方案,对制药分离工艺设计的技术经济问题开展分析、讨论,内容涉及膜分离与吸附树脂技术系统集成的基础与应用研究。该研究事关膜及树脂等中药行业共性、关键技术的产业化进程,此类新型分离技术与目前中药生产线相关单元操作兼容,广泛适用于中药、天然药物生产企业。既可作为现有产品升级换代的技改手段,又可用于中药6类新药的研发,配以相关技术还可在1类

和2类创新药物领域大有用武之地。特别是膜技术纯属物理过程,对原国家食品药品监督管理局制定的“经典名方”的研制开发必须“以物理方法固液分离”的技术要求具有独特的兼容性;因而研究成果普遍适用于中药制药行业,对中药制药产业升级换代,实现可持续发展目标具有重要保障作用。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 韩立炜,王昌恩,刘屏,等.国家自然科学基金中药制剂学5年来受理与资助情况分析[J].中国中药杂志,2004,29(1):4-6.
- [3] 郭立玮.中药分离原理与技术[M].北京:人民卫生出版社,2010.
- [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] 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.
- [6] 耿信笃.现代分离科学理论导引[M].北京:高等教育出版社,2001.
- [7] Wang M, Lamers R A, Korthout H A, et al. Metabolomics in the context of systems biology: Bridging traditional Chinese medicine and molecular pharmacology [J]. *Phytother Res*, 2005, 19(3): 173-182.
- [8] 宗杰.不同精制工艺条件对骨痹颗粒喷干粉吸湿性能的影响及吸湿性物质基础的初步研究[D].南京:南京中医药大学,2014.
- [9] 宗杰,朱华旭,龙观洪,等.陶瓷膜与醇沉等方法精制骨痹颗粒的药效学比较及其作用[J].膜科学与技术,2016,36(4):110-118.
- [10] Garcia A A.生物分离过程科学[M].刘铮,詹劲,译.北京:清华大学出版社,2004.
- [11] 韩鲁佳,阎巧娟,江正强,等.黄芪多糖及皂苷提取工艺研究[J].农业工程学报,2000,16(增刊):116-118.
- [12] 徐萍.基于膜集成技术的中药挥发性小分子物质的富集研究——基于工业化生产的中药挥发油提取过程[D].南京:南京中医院大学,2009.
- [13] 田晓然.全蝎湿法超微粉碎-超滤法提取分离与凝胶耦合纯化抗凝血、抗血栓活性物质的研究[D].南京:南京中医院大学,2013.
- [14] 郭立玮,邢卫红,高从堦,等.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[J].中草药,2017,48(16):3267-3279.
- [15] 郭立玮.制药分离工程[M].北京:人民卫生出版社,2014.
- [16] 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]. 2009-05-22.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 李全宏, 蔡同一, 倪元颖. 膜分离技术在果蔬汁浓缩中应用研究进展 [J]. 莱阳农学院学报, 2002, 19(1): 44-48.
- [20] Nabetani H. Development of a membrane system for highly concentrated fruit juice [J]. *Membrane*, 1996, 21(2): 102-108.
- [21] Cassano A, Jiao B, Drioli E, *et al.* Production of concentrated kiwifruit juice by integrated membrane process [J]. *Food Res Int*, 2004, 37(2): 139-148.
- [22] Casson A, Drioli E, Galaverna G. Clarification and concentration of citrus and carrot juices by integrated membrane processes [J]. *J Food Eng*, 2003, 57(2): 153-163.
- [23] Lagana F, Barbieri G, Drioli E. Direct contact membrane distillation: Modeling and concentration experiments [J]. *J Membrane Sci*, 2000, 166(1): 1-11.
- [24] Kelly S T, Zydney A L. Protein fouling during microfiltration: Comparative behavior of different model proteins [J]. *Bio Eng*, 1997, 55(1): 91-100.
- [25] Blancom M, Bañó R G, Bertran E. Monitoring powder blending in pharmaceutical processes by use of near infrared spectroscopy [J]. *Talanta*, 2002, 56(1): 203-212.
- [26] 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(3): 303-324.
- [27] Tomaszewska M, Gryta M, Morawski A W. Mass transfer of HCl and H₂O across the hydrophobic membrane during membrane distillation [J]. *J Membrane Sci*, 2000, 166(2): 149-157.
- [28] Tan P N, Steinbach M, Kumar V. 数据挖掘导论 [M]. 范明, 范宏建, 译. 北京: 人民邮电出版社, 2006.
- [29] 徐南平. 面向应用过程的陶瓷膜设计、制造与应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2005.
- [30] Dal-Cin M M, McLellan F, Striez C N, *et al.* Membrane performance with a pulp mill effluent: Relative contributions of fouling mechanisms [J]. *J Membrane Sci*, 1996, 120(2): 273-285.
- [31] 纪晓声, 楼永通, 高从堦. 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.
- [32] 谭显春, 刘华飞, 曹华军. 绿色制造的一种工艺路线决策模型及其求解算法 [J]. 机械工程学报, 2004, 40(4): 154-159.