

基于膜及其集成过程的中药“绿色浓缩”技术研究进展、关键科学问题与对策

潘林梅, 李 博[#], 郭立玮*, 张刘红, 石飞燕, 杨 晨, 金唐慧

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: 中药工业能耗惊人, 能耗的重头浓缩工段的蒸汽耗量约占全厂的 60% 左右, 甚至更高。膜浓缩技术具有“能耗小、成本低”的重要优势, 但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。引进国际先进的膜集成设计策略与方法, 针对有望适用于中药物料浓缩需求的“反渗透与膜蒸馏集成”的技术关键——浓缩过程对中药物料流变性的劣化及其对膜传质作用的拮抗, 以代表性中药复方为实验体系, 借鉴流变学理论与计算流体力学 (CFD) 手段, 通过工艺过程动态精密分析, 建立“时间-物料流变学特征-膜传质过程”三维模型; 融合多学科手段, 探索中药物料流变学规律及其对膜浓缩过程的影响, 阐述膜浓缩过程对中药物料的传质作用及机制, 寻找临界渗透压 (反渗透过程) 与临界通量 (膜蒸馏过程) 2 个关键工艺参数的平衡点, 探索“反渗透”与“膜蒸馏”2 种膜过程的优化组合方案。破解膜浓缩工艺中药行业产业化的技术瓶颈, 为其成套技术设备研制及工艺设计提供支撑, 促进中药制药工程理论和技术创新。

关键词: 中药制药工业; 浓缩; 膜集成; 流变学; 计算流体力学

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)08-1768-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.08.003

Research progress, key scientific problems and countermeasures of “green concentration” technology based on membrane and its integration process

PAN Lin-mei, LI Bo, GUO Li-wei, ZHANG Liu-hong, SHI Fei-yan, YANG Chen, JIN Tang-hui

Jiangsu Botanical Medicine Refinement Engineering Research Center, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: The energy consumption of Chinese materia medica industry is astonishing. The steam consumption of the heavy concentrating section accounts for about 60% of the whole plant, or even higher. Membrane concentration technology has the important advantages of “low energy consumption and low cost”, but it is restricted by the respective defects caused by the technical principles of different membrane processes. Our research group introduces the international advanced integrated design strategy and method in view of the key technology of “reverse osmosis and membrane distillation integration” which is expected to suitable for the concentrated demand of Chinese medicine pharmaceutical industry. Taking the representative Chinese herbal compound prescription as the experimental system, a three-dimensional model of “time-material rheological characteristics-membrane mass transfer process” was established by using rheological theory and computational fluid dynamics (CFD) as experimental system and dynamic and precise analysis of technological process. The rheological law of traditional Chinese medicine materials and its influence on membrane concentration process were explored by means of multi-disciplinary methods. The mass transfer effect and mechanism of membrane concentration process on traditional Chinese medicine materials were elaborated. The equilibrium points of critical osmotic pressure (RO process) and critical flux (membrane distillation process) were found. The optimal combination schemes of reverse osmosis (RO) and membrane distillation (MD) were explored. In short, we solved the key technical problems of the membrane concentration process,

收稿日期: 2018-12-20

基金项目: 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); 国家自然科学基金资助项目 (81773912); 2017 中国工程院咨询项目 (2017-XZ-08); 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); 江苏省高校优势学科建设工程资助项目; 南京中医药大学校级创新团队资助

作者简介: 潘林梅, 博士, 副教授, 主要研究方向为中药制药工程。

***通信作者** 郭立玮, 研究员, 主要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

#并列第一作者 李 博, 博士, 副教授, 主要研究方向为中药膜分离应用基础及中药制药工程。

which provided support for the complete set of technical equipment and the technological design, and promoted the theoretical and technological innovation of TCM pharmaceutical engineering.

Key words: Chinese materia medica pharmaceutical engineering; concentration; membrane and integration process; rheology; computational fluid dynamics

近几年,中药制药工业经济保持比较稳健的发展态势。2015年,中药制药工业总产值接近8 000亿元,约占全国医药产业总产值的28.55%^[1]。中药产业发展迅速、优势明显、市场前景广阔,已成为我国国民经济中的朝阳产业,但伴随而来的是急剧提升的中药制造工业成本。2017年医药制造业成本总额19 248亿元,不可否认,其中能耗占有很大的比例。

浓缩工段对大多数中药制药厂家来说是能耗(蒸汽)的重头。目前中药厂家普遍采用的“三效”或“双效”真空浓缩工艺,因加热温度高达75~95℃,具有明显的缺陷:(1)易使有效成分分解;(2)因固形物易黏附于加热管壁,使垢层炭化造成滤液污染;(3)传热速度慢、浪费能源;(4)须耗费巨大数量的蒸汽、水去冷凝、冷却第3效或第2效后蒸出的水蒸汽。按照能耗统计,水蒸出的能耗为1.2吨蒸汽/吨,冷凝冷却水蒸汽及其热水的水耗为3~4吨水/吨^[2]。

膜浓缩的基本技术原理是膜材料对溶剂的选择透过性,即在一定的压力、温度等操作条件下,膜表面只允许某种溶剂(如水)及小分子物质通过,而成为膜“渗透液”;而待分离料液中与膜材料不具亲和性的溶剂(物质)、体积大于膜孔径的物质则被截留在膜的进液侧,成为“截留液”(即浓缩液),从而实现对原料液的分离、浓缩目的。与传统的蒸发浓缩相比,在中药制药浓缩工艺中得到应用的超滤(ultrafiltration)^[3-10]、反渗透(reverse osmosis)^[11-13]、纳滤(nanofiltration)^[14-16]、膜蒸馏(membrane distillation)^[17-20]等膜浓缩过程中无相变,可以在常温及低压下进行,因而能耗低;物质在浓缩分离过程中不发生质的变化,适合热敏物质的处理;能将不同相对分子质量的物质分级分离;在使用过程中膜无杂质脱落,保证料液的纯净,并且整个膜浓缩过程操作简便、成本低廉^[21],适用于工业化生产。

膜蒸馏是将膜与蒸馏过程相结合的一种新型膜分离技术。该技术利用疏水性微孔膜将两种不同温度的溶液分开,较高温度侧溶液中易挥发的物质呈气态透过膜进入另一侧并冷凝的分离过程。膜蒸馏

与传统蒸馏相比,其不需要复杂的蒸馏系统,且能得到更纯净的馏出液;与一般的蒸发过程相比,其单位体积的蒸发面积大;与反渗透比较,其对设备的要求低且过程中溶液浓度变化的影响小。另外,膜蒸馏过程能在常压和较低温度下操作,被认为是一种节能高效的分离技术,迄今膜蒸馏技术在中药领域研究也非常广泛。

近20年来,膜技术在我国得到快速的发展,其原因主要得益于高分子材料科学的进展及环境友好战略的实施,一批大中型医药企业,如吉林敖东、湖北劲酒、江苏康缘、江苏扬子江等将膜分离技术用于中药提取、分离、纯化等流程,已取得一批重要的成果。与此同时,也应看到膜分离科技在中药浓缩领域的潜力还远未发挥。虽然医药中间体、食品等工业生产采用超滤、纳滤、反渗透、膜蒸馏等膜分离过程作为浓缩技术日益趋多^[22],中药制药行业,如纳滤技术用于中药醇提、水提工艺技术改造^[14];膜蒸馏工艺浓缩鲜益母草汁^[17];丹芍复方采用反渗透膜浓缩^[23];反渗透膜从胡芦巴中浓缩4-羟基异亮氨酸^[24]等也已取得令人鼓舞的进展,但远未达到满足工业应用的要求。

1 制约中药膜浓缩技术优化的主要问题及解决方案——集成膜过程

1.1 集成膜浓缩技术

膜污染导致膜过程效率的下降是制约中药膜浓缩技术产业化的主要因素,除了这一膜技术领域的共性问题外,各种膜浓缩过程因其技术原理而造成的缺陷,也影响到其优势的发挥。如反渗过程透水速率比较高,但浓缩倍数较小。其原因在于:物料自身的渗透压随浓缩倍数的增加而提高,由此造成的物料高密度、高渗透压使反渗过程无法进行。再如,膜蒸馏充分结合了“膜分离”与“蒸馏”2个过程的优势,可将物料浓缩至较高的浓度,但膜蒸馏过程也存在严重的缺陷:(1)运行过程中膜通量波动较大;(2)料液达到较高浓缩倍数时,可因膜面蒸气压下降而出现通量衰减状态^[18]。

由于膜过程各有利弊,同时在实际的工业应用中又易受多种复杂因素的影响,一般而言,任一膜

过程都无法适应复杂的工业生产局面。为适应不同应用体系,优化生产过程,需采用膜过程集成的策略,即科学组合多种膜过程,通过取长补短,以“技术集成”的形式,即以“膜分离系统”,而并非某种单一的膜分离过程,用于工业生产。该系统的组成单元可是多种不同的膜过程,也可是膜过程与非膜过程,称其为“集成膜过程”。21 世纪以来,膜集成工艺在中药浓缩技术领域的受接纳程度日益增加,如大蒜素超滤/纳滤集成纯化工艺^[25];茶黄素的陶瓷膜微滤/卷式超滤膜/纳滤膜集成制备工艺^[26];活性多糖的超滤/纳滤集成浓缩法^[27];黄芩苷的微滤/超滤/纳滤集成浓缩、纯化^[28];山楂的反渗透/超滤集成浓缩^[29-30]等研究报道层出不穷。

由于反渗透与膜蒸馏分别在高透水速率与高浓度物料浓缩方面具有独到优势,反渗透与膜蒸馏这 2 种技术的组合,如反渗透/膜蒸馏(OD)集成、超滤/反渗透/OD 已成为膜集成浓缩工艺的成功典范^[31-32]。

国际上成功地将膜集成浓缩技术用于实际生产,并产生了明显效益,主要得益于采取了科学的基本策略:实验研究与计算流体力学(CFD)模拟相结合,准确、系统掌握待浓缩物料的流变学特征,深入开展膜传质机制研究、通过数学模型的构建,开展工艺优化设计。近年来,笔者课题组在国家自然科学基金资助下,比较深入、系统地开展了相关研究,目前已取得一批成果^[33-35]。如优选了真空膜蒸馏法浓缩黄芩提取液的工艺、确认了超滤-反渗透集成工艺浓缩黄芩水提液的可行性、成功采用陶瓷微滤与反渗透集成工艺为西安金花集团制药有限公司的中药开展了中试规模的浓缩实验,氨基酸的回收率达到 98%,工艺过程稳定、可控。

1.2 面向中药物料浓缩过程的膜材料与膜过程研究

膜材料是发展膜技术的核心课题。以膜蒸馏技术为例,加以阐述。用于膜蒸馏的膜材料应该满足疏水性和多孔性 2 个要求,以保证水不会渗入到微孔内和具有较大的通量。另外,足够的机械强度、好的热稳定性、对酸碱及有机溶剂的高耐受性,以及低的导热系数也是必需的。近年来,用于膜蒸馏过程的膜材料研究开发主要集中在聚四氟乙烯(PTFE)、聚偏氟乙烯(PVDF)、聚丙烯(PP),它们的疏水性能都比较好,PTFE、PVDF、PP 的表面张力依次为 25~33、23~34、0.04 mN/m,说明 PTFE 的疏水性最强。从耐氧化性质和化学稳定性来看,

PTFE 也优于其他几种膜材料。这使得 PTFE 膜应用的物系非常广泛,PVDF 膜次之。虽然 PP 膜耐氧化性质和化学稳定性相对较差,但因为价格低廉,市场应用广阔^[36]。鉴于中药制药行业所面对的基本物料——中药水提液的复杂性而导致的膜通量衰减及其成因:膜污染的特殊性,面向中药物料浓缩过程的膜材料与膜过程研究成为攻克中药膜浓缩技术瓶颈的重要一环。

膜过程与溶液环境密切相关。中药水提液的溶液环境系指溶液体系所具有的电导率、pH、离子强度、黏度等物理化学特性。这些理化特征可直接影响膜的表面性质,还可改变物料中待分离微粒或大分子溶质的理化性质,导致膜的分离性能发生改变。为有效的监控膜过程,各膜应用领域的科学家建立了面向相关物料体系的各种数学模型,以阐述膜传质过程及膜污染机制。但国内外未见有关中药水提液的膜传质与污染模型的文献报道。此外,由于长期以来中药基础研究的缺乏,对组成极其复杂的水提液的“溶液环境”表征研究,如对密度、黏度、表面张力等基础物性数据的检测、分析,基本处于空白状态,其结果是中药生产工艺选择或设计实质上仍处于“粗放、估算”的层面,远未达到“精准”水平。

目前教科书中仅有从宏观的角度对中药水提液的定义:一种由包含有真溶液、混悬液和乳浊液的复杂混合体系。该体系的主要化学组成是什么、有何特点,其热力学、动力学性质又有何特征等一系列理论与技术问题未见有具体、深入的研究报道。自 2001 年以来,在国家自然科学基金等项目资助下,笔者课题组以数百种单味中药及复方为实验对象,结合膜通量测试,对相关中药品种的水提液做了浊度、黏度、pH、导电率、粒径分布等表征分析。与此同时,对其中淀粉、蛋白质、果胶等非药效共性高分子物质组成进行了检测,继而对通量、表征与物质组成做了初步的相关性研究。结果发现各水提液样品固含物中,这几类高分子组成均占很大比例,且是影响水提液的物理化学表征参数及膜通量变化的主要因素^[37-38]。

2 集成膜浓缩过程需解决的关键科学问题、对策及成效

2.1 关于解决中药制药膜浓缩技术瓶颈的研究思路

在大量文献研究及上述有关前期工作的基础上,提出下述解决中药制药膜浓缩技术瓶颈的基本思路。

因处方与提取工艺不同,各中药物料体系具有不同的化学组成,也具有不同的流变学参数。根据流变学与膜科学原理,对膜过程产生影响的参数有密度、黏度、渗透压等。这些参数共同构成的集合可科学表征中药物料对膜浓缩过程产生的影响;它们可通过理论计算获得,或由仪器直接测定。考虑到实际可行性,从中选取若干参数作为研究对象。

反渗透、膜蒸馏等技术属于不同的膜过程,因而具有不同的膜传质机制、各自的膜污染及能耗规律,亦各自兼容于物料的不同流变学性能。对于传统认识方式很难揭示内部机制的中药复杂体系膜过程,可借鉴 CFD 手段,计算预估其特性,数学建模,提炼膜过程原型的部分信息构成原型替代物等方法,对技术系统进行优化设计。

在膜器固定的条件下,膜浓缩功能与物料流变学特征具有相关性。为使膜过程与物料的流变学性能相互适应,可采用化学分析与膜工程手段对传质过程进行精密分析,跟踪物料体系流变学参数动态变化,根据临界通量、临界渗透压呈现点,及时将膜过程切换为与其适应的传质状态,以解决膜污染与能耗最小化问题,实现集成工艺优化。

2.2 中药膜浓缩技术优化面临的科学问题

对于中药物料这一复杂体系而言,由于化学组成的多元性及物料种类的多样性,如何探讨膜浓缩工艺优化规律?显然必须改变粗放的方式,以现代科学概念与相关实验数据表述物料体系的流变学特征、与膜过程的相互作用,体系理化参数动态演化过程及其作用机制,从而促使中药膜浓缩研究由“描述科学”向“精密科学”的转变。

由上述分析可知,反渗透与膜蒸馏集成工艺是中药膜浓缩技术切实可行的重要选项。就该集成过程而言,由此需面对的工艺设计问题:(1)能否预测反渗透过程因物料密度升高所产生的最高渗透压(临界渗透压),并将其控制在膜设备额定压力可承受的范围;(2)如何预测并控制膜蒸馏过程因物料密度升高、水蒸气压下降而导致的最低膜通量(临界通量);(3)怎样寻找临界渗透压(反渗透过程)及临界通量(膜蒸馏过程)平衡点,实现反渗透与膜蒸馏这2种膜过程的优化组合。上述3个问题的科学本质是浓缩过程对中药物料流变性的劣化及其对膜传质作用的拮抗。

综上所述,中药物料的流变学规律及其与膜传质过程的相关性是优化中药膜浓缩工艺的关键科学

问题。为此,解决该关键科学问题的对策:(1)探索中药物料的流变学规律及其与膜浓缩过程的相互影响;(2)确认反渗透与膜蒸馏等不同膜过程的临界渗透压、临界通量;(3)阐述膜浓缩过程对中药物料的传质作用及机制,寻找可与其匹配的膜技术组合方案。

2.3 针对集成膜浓缩过程关键科学问题的解决对策及其成效

针对集成膜浓缩过程关键科学问题,从本课题组已建立的“中药水提液膜基础数据库”中选择了清热灵、四逆汤、玄麦甘桔颗粒等复方及黄芩、甘草、栀子等单味药材为实验体系(兼顾物料初始黏度、入药部位及所含主要指标性成分具有代表性等),开展相关对策的研究。

2.3.1 探索中药物料体系的流变学特征及其与膜过程的相互影响

(1)建立、完善流变学特征参数表征体系:首次在中药膜科技领域提出临界渗透压的概念,根据分离科学的原理,能影响膜过程的流变学参数主要有黏度、雷诺数(Re)等。此外,物料的渗透压与蒸气压^[39]可分别反映反渗透过程对操作压力的影响及膜蒸馏过程膜通量衰减程度,亦为表征物料体系流变特性的基本参数。

在笔者课题组已建成的“中药水提液膜基础数据库”(拥有200多种中药体系的黏度、密度、pH等参数)基础上,进一步建立、完善可科学、有效表征与反渗透及膜蒸馏工艺过程有关的中药物料流变学特征参数体系,对该数据库补充了与浓缩工艺相关的流变学数据,如渗透压、蒸气压等,并从中挖掘各流变学参数的相关性规律^[40-44]。

药液的渗透压限制着反渗透浓缩倍数,因此在设计反渗透膜过程时,必须掌控溶液的渗透压数据。能否预测反渗透过程因物料密度升高所产生的临界渗透压,对于设计或选择反渗透膜及其设备额定压力可承受的范围具有指导作用。

为此,以白蒺藜、牛蒡子、山楂3种果实类中药水提液体系为研究对象,首次提出临界渗透压的概念,当药液渗透压不随反渗透膜浓缩时间的推移而改变时所对应的渗透压称之为临界渗透压。根据范特霍夫规则可知,当温度一定时,渗透压的大小与溶液的溶质浓度和溶质分子的相对分子质量相关。因此,根据渗透压在膜过程中的变化可以推测药液浓度的变化。当渗透压趋于稳定后,即可知道

此时药液浓度亦趋于稳定,浓缩过程难以继续进行。将临界渗透压的概念引入中药水提液反渗透过程研究,通过不同中药水提液膜过程阻力分布和污染模型的拟合,分析渗透压与膜通量衰减率的关系,揭示了测定临界渗透压值对于反渗透膜浓缩过程的作用。研究结果揭示,反渗透膜过程通量衰减率与渗透压呈正相关。在药液渗透压小于临界渗透压时,膜污染较轻,便于清洗。

(2) 寻找各流变学数据之间的相关性规律:发现中药水提液的盐度、电导、总溶解固体(total dissolved solids, TDS)三者之间呈显著线性相关。通过系统考察根类、叶子类、果实类和全草类及相关复方中药水提液的反渗透膜过程理化参数的变化规律,发现电导率与渗透压之间普遍存在相关性,相关系数达到 0.928 9 (银杏叶)、0.996 2 (栀子)。因此可推测,电导率在某种程度上可以替代渗透压,用以在线监测反渗透膜过程。同时,发现样品药液的盐度-电导、TDS-电导、TDS-盐度的线性方程及其相关系数分别为 $Y=18\,873\,X+33.871$, $r^2=0.987\,7$; $Y=0.508\,8\,X-4.748\,0$, $r^2=0.996\,1$; $Y=9\,618.6\,X+11.614$, $r^2=0.987\,5$ 。表明尽管化学组成复杂,但中药提取液体系盐度、电导、TDS 三者之间仍具有显著的线性相关性,为采用物理化学手段建立在线检测、控制中药膜工艺过程的新方法提供了依据。

(3) 发现“临界通量”与中药物料体系流变学特征的关系:“临界通量”的概念由流体力学、表面化学、质量传输和过滤理论有机结合而成(其值可由实验或计算得出)^[45],系指一种无污染理想状态下膜设备运行的现象,也是膜过程优化的重要标志^[46]。影响临界通量的主要因素为料液密度与流动类型(层流、湍流等)。料液密度高时,迁移率降低,膜表面沉积因溶质颗粒覆盖而增厚,致使临界通量下降^[47-48]。湍流可通过减少或延缓溶质颗粒在膜表面的沉积而提高膜通量。由于 Re 可判断料液的流动性质($Re>4\,000$ 时发生湍流)^[49],而雷诺数与黏度、密度等密切相关,因而可通过改变物料流变学性质的方法来提高临界通量^[50]。

2.3.2 探讨膜浓缩过程中中药物料的传质作用及其机制

(1) 通过计算流体力学方法和计算机化学研究模式研究中药膜过程及其机制:计算流体动力学(computational fluid dynamics, CFD)是一种新型的计算机化学手段,它可通过数值方法求解流体力学

控制方程,并对流体运动规律进行预测。CFD 技术具有成本低、速度快、资料完备、风险小等优点,已成为流体科技领域与实验研究、理论分析同等重要的手段。CFD 方程的通用形式^[51]如下。

$$\frac{\partial (\rho\phi)}{\partial t} + \text{div} (\rho U\phi) = \text{div} (\Gamma \text{grad}\phi) + S$$

ρ 为密度, U 为速度, t 为时间变量, ϕ 为通用变量, Γ 为广义扩散系数, S 为广义源项

其中处在 τ 与 S 位置的变量不必为原物理意义的量,而是数值计算模型方程中的一种定义。因此 CFD 用于具有暂无公认定义表达的某些特征的复杂体系。

影响膜过程的因素相当复杂,其中膜组件中的流场分布是主要因素之一,因此将 CFD 技术引进膜过程分析正成为膜科技领域研究的热点,且已在增加优化可信度等方面取得显著效果。本课题组正借鉴国内外 CFD 先进成果^[52-56],在吸收、消化 CFD 技术的基础上加以创新,以形成具有中医药特色的软件系统。

研究者对膜传质作用开展了大量研究,从宏观或微观角度建立了各种模型^[43-44]。但是,由于膜过程中传质作用涉及的因素极其复杂,模型的构建又涉及众多学科,建立普遍适用的膜过程模型难度较大。因此,采用计算机化学预测膜过程的研究模式应运而生。近年来,笔者课题组针对中药体系所具有的复杂数据特征,结合不确定数据流预测、异常数据预测等 20 种相关算法,形成一整套信息处理流程,其内容包括样本可靠性评估、最佳变量组合优选、定性和定量数学建模。并以此技术手段进行了基于计算机化学方法的中药膜过程研究^[57-62]。

(2) 中药水提液的反渗透膜污染过程基本符合完全堵塞模型:以完全堵塞模型、半堵塞模型、标准堵塞模型、滤饼过滤模型 4 种经典的膜过滤堵塞模型拟合白蒺藜等药液反渗透过程,结果发现,各样品的反渗透膜污染过程实验数据基本符合完全堵塞模型,与各样品的反渗过程阻力分布数据不谋而合。完全堵塞模型的基本假设是物料体系中所有分子到达膜表面后完全堵住膜孔,但不能进入膜孔,且分子之间不相互叠加,均匀平铺在膜表面。中药水提液中高分子杂质占很大比例,反渗透膜的平均膜孔径 $<1.0\text{ nm}$,导致高分子物质被截留下来,从而在膜表面堆积,一方面,堵住膜孔,减小渗透通量;另一方面,增强浓差极化阻力。上述两因素

是产生临界渗透压的主要原因。

(3) 反渗透、膜蒸馏过程的 Fluent 模拟: 采用实验室自行组装的计算处理服务站及 ANSYS 15、AUTO CAD 2014 软件。为尽可能接近实际情况, 本课题所使用中空纤维膜为外径 0.4 mm, 内径 0.25 mm 的 PVDF 膜, 建立相同尺度的模型。模拟结果显示, 不同的孔道、不同的流速有着不同的流体力学, 流体力学会对膜过程产生重要的影响, 如膜蒸馏过程中介质两侧存在明显的压差且随着膜蒸馏过程的进行压差逐渐增加, 污染物在进料的冲刷作用下在膜中心结集; 反渗过程中压力、污染状况并非平均分布, 而是随着膜过程的进行, 出现明显的“高压区”和“高污染区”。

通过对比数值模拟结果和实验观察到的现象, 实测数据与模拟数据趋于相近, 表明建立的数值模拟方法切实、可行, 为后续中药水提液浓缩的反渗透-膜蒸馏耦合一体化装置的优化设计提供了研究依据和方法。

2.3.3 面向膜蒸馏、反渗透膜浓缩过程的中药物料预处理研究

(1) 药液预处理方法对膜蒸馏过程的影响: 药液未经预处理时含有的大量悬浮物等可导致膜孔堵塞, 膜润湿现象发生于 1 h 左右, 通量急速衰减。预处理选择离心或离心后采用不同截留相对分子质量 ($6 \times 10^4 \sim 8 \times 10^4$ 、 $3 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$) 的膜超滤等方法, 通过预处理前后药液的理化性质对比、膜蒸馏过程的变化等因素优选预处理方法。结果表明, 离心和超滤可除去膜污染物, 有效缓解膜污染。其中, 离心和超滤均不同程度降低果胶等高分子含量, 且 $3 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 超滤较 $6 \times 10^4 \sim 8 \times 10^4$ 超滤去除率更高。研究发现, 未离心、离心、离心+超滤后药液的平均粒径分别为 2 276、274.4、274.9 nm, 从而提示, 去除大颗粒物质可能是预处理缓解膜污染的主要作用之一。

(2) 确定适用于中药物料反渗透预处理的方法: 中药水提液是由无机盐、胶体等悬浮物和溶解性有机物质所组成的复杂体系。在反渗透浓缩过程中, 浓液侧体积逐渐减小, 悬浮颗粒和溶质浓度不断增大。膜表面产生的悬浮颗粒沉积, 使膜孔发生堵塞, 摩擦阻力增加, 反渗透膜通量降低, 严重影响反渗透过程的运行。

研究发现, 浊度小于 1 NTU 的进料液对反渗透膜造成污染的概率几乎为零。通过考察截留分子质

量 1×10^4 、 $2 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 、 $6 \times 10^4 \sim 8 \times 10^4$ 、 $8 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ 的超滤膜作为预处理手段对根、果实、花、叶、全草等各类药材及复方 (一清颗粒、六味地黄丸、八正合剂) 等的适用性, 确认截留相对分子质量 $2 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 的超滤膜最适合作为反渗透预处理用的超滤膜。经以黄芩水提液为研究对象, 发现在实验的初始阶段, 药液在反渗透膜表面产生浓差极化, 造成膜污染, 使得通量急速下降。当渗透通量下降至一定水平后, 由于渗透压阻滞的作用, 膜表面达到平衡状态, 此时膜通量不再降低, 趋于稳定。同时, 运行 4 h 时, 超滤预处理的药液体积浓缩倍数达到 3.2 倍, 药液密度由 0.992 g/cm^3 增大至 1.008 g/cm^3 。而未经预处理的药液体积浓缩倍数仅 1.6 倍, 药液密度由 1.007 g/cm^3 升至 1.013 g/cm^3 。以上数据说明预处理可对反渗透膜过程产生显著影响, 并提示进入反渗透系统前的药液, 以 $2 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 超滤膜进行预处理是可行、有效的。

2.3.4 真空膜蒸馏过程中膜污染及膜清洗方法研究以复方二丁颗粒及单味药黄芩、白芍的水提液为实验体系, 分别开展浓缩及恒浓实验, 定时记录料液主体和膜进出口两端的温度, 检测浓度变化对膜通量的影响, 计算膜浓缩过程中的温度极化系数 (τ)。结果发现 τ 值均大于 0.98, 真空膜蒸馏 (VMD) 过程中温差极化效应可忽略; 而 VMD 过程中浓差极化效应可导致膜通量下降。

为提高浓缩效率、延长膜使用寿命, 分别考察了碱液分次清洗、碱+酸液清洗、超声+碱液清洗等不同膜清洗方法对膜通量恢复率及膜表面结构 (电镜扫描) 的影响。结果发现, 中药提取液膜蒸馏过程中较合适的清洗方法是碱+酸液清洗, 但清洗时间过长会对疏水膜的接触角产生影响, 甚至可破坏疏水性。文献报道, 超声可有效提高超滤膜清洗效率, 但本实验对 PVDF 疏水膜采用超声技术清洗的研究发现, 超声对疏水膜结构具破坏作用, 影响程度可能与膜材质及清洗条件有关, 尚需进一步研究。

3 结语

在多年工作的基础上, 笔者课题组借鉴国际先进的膜集成工艺设计策略与方法, 以突破中药生产共性关键技术为目标, 针对有望适应中药物料浓缩需求的“反渗透与膜蒸馏集成”技术关键——浓缩过程对中药物料流变性的劣化及其对膜传质作用的拮抗, 在膜科学原理指导下, 以若干代表性中药复方为实验体系, 借鉴流变学方法与 CFD 手段, 获取

中药体系物料流变学、膜动力学等特征量,进一步丰富和完善中药工程学物性数据库,通过中药学与现代分离科学、计算机化学等多学科交叉研究,探索中药体系物料流变学特征与膜传质过程的相关性,为实现中药膜浓缩技术优化提供依据,深化中药制药工程理论研究,促进中药膜技术创新。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国务院. 中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)[EB/OL]. [2016-02-26]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-02/26/content_5046727.html.
- [2] 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(5): 8-15.
- [3] 彭银仙, 蔡国兴, 顾玉香, 等. 膜分离浓缩芦荟原汁[J]. 生物技术, 2003, 13(5): 35-37.
- [4] 周显宏, 袁亮, 王静, 等. 应用膜技术浓缩黄芩苷提取液的研究[J]. 东莞理工学院学报, 2008, 15(1): 46-51.
- [5] 顾春雷, 于奕峰. 膜法提纯浓缩茶皂素[J]. 日用化学工业, 2007, 37(1): 58-60.
- [6] 左勇, 罗惠波, 吴华昌, 等. 超滤浓缩银耳多糖的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(12): 718-720.
- [7] 韩永萍, 何江川, 缪刚. 超滤提纯姬松茸多糖的研究[J]. 中国食用菌, 2004, 24(2): 44-47.
- [8] 钟蕾, 赵汉臣, 闫荟, 等. 膜分离技术与传统工艺对六味地黄活性多糖富集效果的比较[J]. 药学实践杂志, 2007, 25(6): 386-390.
- [9] 祝新德, 陈灵. 中空纤维超滤技术在提纯人参多糖中的研究[J]. 实验室研究与探索, 1997, 2(2): 46-49.
- [10] 张钰, 章克昌. 灵芝发酵液的超滤提取及其抗氧化活性的研究[J]. 食品研究与开发, 2005, 26(5): 60-63.
- [11] 陈莹, 万端极. 麻黄碱膜提取的方法研究[J]. 应用化工, 2008, 37(8): 964-966.
- [12] 张凌晶, 翁凌, 曹敏杰, 等. 膜分离法纯化天然牛磺酸的研究[J]. 集美大学学报, 2009, 14(2): 141-144.
- [13] 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: 南京中医药大学, 2009.
- [14] 崔朝亮, 凌秀菊, 李祝, 等. 甘草酸提取液膜除杂浓缩对酸沉工序的影响[J]. 中草药, 2006, 37(12): 1817-1819.
- [15] 周锦珂, 黄裕, 葛发欢, 等. 纳滤技术在丹酚酸B提取液浓缩的应用研究[J]. 今日药学, 2009, 19(9): 26-28.
- [16] 王士勇, 都丽红, 许莉. 纳滤分离技术在银杏叶提取物生产中的试验研究[J]. 化工装备技术, 2008, 29(3): 15-18.
- [17] 蔡宇, 高增梁, 陈冰冰, 等. 益母草提取液真空膜蒸馏浓缩实验研究[J]. 浙江工业大学学报, 2003, 31(6): 658-669.
- [18] 于健飞, 丁忠伟, 龙秉文, 等. 用直接接触式膜蒸馏浓缩中药提取液[J]. 北京化工大学学报, 2008, 35(2): 10-13.
- [19] 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.
- [20] 黄荣荣, 贾琰, 周全生, 等. 真空膜蒸馏浓缩枇杷叶提取液的可行性研究[J]. 江苏工业学院学报, 2007, 19(4): 25-28.
- [21] 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.
- [22] 罗菊芬, 王寿根, 蔡惠如, 等. 纳滤膜在医药中间体浓缩中的应用[J]. 医药工程设计杂志, 2001, 22(3): 18-21.
- [23] 叶勇, 张永波. 复方中药膜分离工艺和节能性研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(8): 1884-1885.
- [24] 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.
- [25] 熊涛, 吴刘健, 熊伟, 等. 大蒜素纳滤纯化工艺研究[J]. 食品与发酵工业, 2006, 32(6): 143-146.
- [26] 肖文军, 刘仲华, 邓欣. 膜过程集成提纯茶黄素的研 究[J]. 膜科学与技术, 2005, 25(4): 79-84.
- [27] 钟蕾, 赵汉臣, 闫荟, 等. 膜分离技术与传统工艺对六味地黄活性多糖富集效果的比较[J]. 药学实践杂志, 2007, 25(6): 386-390.
- [28] 袁亮, 周显宏, 肖凯军, 等. 多级膜浓缩黄芩苷提取液的研究[J]. 现代食品科技, 2008, 24(3): 237-240.
- [29] 孙平. 反渗透技术在果蔬汁浓缩中的应用研究[J]. 饮料工业, 1999, 2(5): 18-20.
- [30] 钟海雁, 袁列江, 李忠海, 等. 柑桔汁反渗透浓缩的研究[J]. 食品科技, 2002, 9(9): 52-55.
- [31] 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.
- [32] Lagana F, Barbieri G, Drioli E. Direct contact membrane distillation: Modeling and concentration experiments [J]. *J Membrane Sci*, 2000, 166(1): 1-11.
- [33] 潘林梅, 石飞燕, 郭立玮. 基于膜蒸馏的中药水提液浓缩技术应用前景及问题探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(1): 97-100.
- [34] 石飞燕, 李博, 潘林梅, 等. 真空膜蒸馏法浓缩黄芩提取液的工艺研究[J]. 中成药, 2015, 37(1): 95-99.
- [35] 张刘红, 钱余义, 刘静, 等. 超滤-反渗透集成工艺浓缩黄芩水提液的可行性[J]. 中国实验方剂学杂志,

- 2014, 20(23): 1-5.
- [36] 唐 娜, 刘家骐, 马敬怀. 用于膜蒸馏的膜材料现状 [J]. 化工进展, 2003, 22(8): 808-810.
- [37] 陈丹丹, 郭立玮, 刘爱国, 等. 0.2 μm 无机陶瓷膜微滤枳实、陈皮水提液理化参数与通量变化关系的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(3): 151-153.
- [38] 姚薇薇, 朱华旭, 郭立玮. 1 万 PS 膜对黄连解毒汤不同药物组合物理化学参数影响的初步研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(6): 359-361.
- [39] Ding Z, Liu L, Yu J, *et al.* Concentrating the extract of traditional Chinese medicine by direct contact membrane distillation [J]. *J Membrane Sci*, 2008, 310(1/2): 539-549.
- [40] 金唐慧, 张刘红, 朱华旭, 等. 反渗透浓缩对四逆汤物料体系理化参数的影响及其相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1421-1425.
- [41] 张刘红, 钱余义, 朱华旭, 等. 果实类中药水提液在反渗透过程中的临界渗透压及膜污染状况 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(6): 581-585.
- [42] 张刘红, 钱余义, 王筱剑, 等. 中药水提液在反渗透膜过程中渗透压与电导率相关性模型的构建 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 1-4.
- [43] 杨 晨, 石飞燕, 潘林梅, 等. 中药水提液真空膜蒸馏过程中膜通量衰减及清洗方法 [J]. 中成药, 2016, 38(8): 1722-1726.
- [44] 潘林梅, 石飞燕, 杨 晨, 等. 预处理技术优化黄芩水提液“溶液环境”及其对膜蒸馏浓缩过程的影响 [J]. 膜科学与技术, 2017, 37(2): 104-108.
- [45] Neal P R, Li H, Fane A G, *et al.* The effect of filament orientation on critical flux and particle deposition in spacer-filled channels [J]. *J Membrane Sci*, 2003, 214(2): 165-178.
- [46] Defrance L, Jaffrin M Y. Comparison between filtrations at fixed transmembrane pressure and fixed permeate flux: Application to a membrane bioreactor used for wastewater treatment [J]. *J Membrane Sci*, 1999, 152(2): 203-210.
- [47] Metsamuuronen S, Howell J, Nyström M. Critical flux in ultrafiltration of myoglobin and baker's yeast [J]. *J Membrane Sci*, 2002, 196(1): 13-25.
- [48] Gésan-Guizieu G, Wakeman R J, Daufin G. Stability of latex crossflow filtration: Cake properties and critical conditions of deposition [J]. *Chem Eng J*, 2002, 85(1): 27-34.
- [49] 屠锡德, 张钧寿, 朱家璧. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [50] Chiu T Y, James A E. Critical flux determination of non-circular multi-channel ceramic membranes using TiO_2 suspensions [J]. *J Membrane Sci*, 2005, 254(1/2): 295-301.
- [51] 王福军. 计算流体动力学分析-CFD 软件原理与应用 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2004.
- [52] Wardeh S, Morvan H P. CFD simulations of flow and concentration polarization in spacer filled channels for application to water desalination [J]. *Chem Eng Res Des*, 2008, 86(10): 1107-1116.
- [53] Rahimi M, Madaeni S S, Abolhasani M, *et al.* CFD and experimental studies of fouling of a microfiltration membrane [J]. *Chem Eng Proc*, 2018, 86(10): 1405-1413.
- [54] Ahmad A L, Lau K K, Abu Bakar M Z, *et al.* Intergrated CFD simulation of concentration polarization in narrow membrane channel [J]. *Comput Chem Eng*, 2005, 29(10): 2087-2095.
- [55] Bacehin P, Espinasse B, Bessiere Y, *et al.* Numerical simulation of colloidal dispersion filtration: Description of critical flux and comparison with experimental results [J]. *Desalination*, 2006, 192(1): 74-81.
- [56] 侯立安, 尹洪波. 计算流体力学在纳滤膜分离技术研究中的应用 [J]. 膜科学与技术, 2011, 31(3): 5-10.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] 李玲娟, 李 刚. BP 神经网络在中药水提液膜过滤中的应用 [J]. 计算机仿真, 2009, 26(6): 195-199.
- [61] 董 洁. 基于模拟体系定量构效 (QSAR) 与传质模型和动力学分析的黄连解毒汤超滤机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [62] 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.