

面向中药产业新型分离过程的特种膜材料与装备设计、集成及应用

朱华旭¹, 唐志书^{2#}, 潘林梅¹, 李 博¹, 郭立玮¹, 付廷明¹, 张启春¹, 潘永兰¹, 段金廛¹, 刘红波², 邢卫红^{3*}, 高从堦^{4*}

1. 南京中医药大学 中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心 江苏省植物药深加工工程研究中心, 江苏 南京 210023
2. 陕西中医药大学 陕西省中药资源产业化协同创新中心, 陕西 咸阳 712046
3. 南京工业大学 材料化学工程国家重点实验室 国家特种分离膜工程技术研究中心, 江苏 南京 211800
4. 浙江工业大学, 浙江 杭州 310014

摘 要:人类社会的发展历程是以材料为主要标志的。《学术引领系列·国家科学思想库·未来 10 年中国学科发展战略: 材料科学》指出: 材料科学已经成为现代科学技术赖以发展与深化的实质性环节, 对科学技术的发展起着基础和先导作用; 一类新材料的出现还可以带动一个产业领域的诞生。过程工业对资源、能源的过度消耗和对环境的污染已经成为制约人类社会可持续发展的瓶颈问题, 而化学工程一直是实现物质高效转化和能量有效利用的重要手段, 进入 21 世纪, 化学工程的目标已转化为: 依托性能优越、环境友好和功能齐备的新型结构功能材料发展新的过程工业技术, 形成新的工艺流程和集成技术, 以达到高效、低耗、无污染的目的。膜技术以先进分离材料为载体, 可在温和、低成本条件下实现物质分子水平的分离, 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, 已成为解决当代人类面临的能源、水资源、环境等领域重大问题的共性关键技术。膜材料与装备应用于中药产业可显著提升生产效率。通过分析膜材料与技术在国外医药产业和国内中医药产业的应用概况, 面向中药产业应用过程的产业升级与绿色发展, 提出将材料化学工程理论与方法引入中医药领域, 开展具有自主知识产权的原创研究, 构建以膜分离技术为核心的新型分离过程、分离流程及其专属装备, 实现中药生产过程的节能减排。通过阐述 20 年来本课题组在中药及其复方水提液体系、油水混合体系等复杂体系分离过程产业化基础研究探索与工程化应用实践, 为建立以特种膜技术为核心的中药新型分离过程的设计、集成与应用提供理论基础与应用示范。

关键词: 中药产业; 新型分离过程; 节能减排; 材料化学工程; 中药特种膜; 膜材料设计与装备创制; 应用实践

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)08-1776-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.08.004

Design, integration, and application of special membrane materials and equipment for new separation process in Chinese materia medica industry

ZHU Hua-xu¹, TANG Zhi-shu², PAN Lin-mei¹, LI Bo¹, GUO Li-wei¹, FU Ting-ming¹, ZHANG Qi-chun¹, PAN Yong-lan¹, DUAN Jin-ao¹, LIU Hong-bo², XING Wei-hong³, GAO Cong-jie⁴

1. Jiangsu Botanical Medicine Refinement Engineering Research Center, Jiangsu Provincial Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. Shaanxi Collaborative Innovation Center of Industrialization of Traditional Chinese Medicine Resources, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

收稿日期: 2018-11-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81873015); 国家自然科学基金资助项目 (81803744); 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 (81773919); 国家自然科学基金资助项目 (81773912); 国家科技支撑项目 (2006BAI09B07); 中国工程院重点咨询研究项目 (2017-XZ-08); 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2011ZX09401-308-037, 2011ZX09401-308-008)

作者简介: 朱华旭, 研究员, 博士生导师, 从事中药分离过程适宜技术与药用价值再发现研究。E-mail: Huaxu72@126.com

***通信作者** 邢卫红, 研究员, 博士生导师, 从事膜材料与装备创制研究。

高从堦, 中国工程院院士, 从事膜与膜过程研究。

#并列第一作者 唐志书, 二级教授, 博士生导师, 从事中药资源产品开发及其循环利用研究。E-mail: tzs6565@163.com

3. National Research Center for Special Separation Membrane Engineering Technology, State Key Laboratory of Materials-Oriented Chemical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211800, China

4. Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

Abstract: The development of human society is mainly marked by materials. “Academic Leadership Series, National Science Think Tank, Development Strategies of Chinese Disciplines in the Next 10 Years: Material Science” points out that: Material science has become the essential link for the development and deepening of modern science and technology, and plays a basic and leading role in the development of science and technology; The emergence of a new type of material can also drive the birth of an industry. The excessive consumption of resources and energy by process industry and the pollution of environment have become bottlenecks restricting the sustainable development of human society. Chemical engineering has always been important to achieve efficient transformation of materials and effective utilization of energy. In the 21st century, the objectives of chemical engineering have been transformed into: Relying on superior performance, friendly environment, and fully function, new structural and functional materials with good and complete functions to develop new process industrial technology and form new process flow and integration technology in order to achieve the goal of high efficiency, low consumption, and pollution-free. Membrane technology, with advanced separation materials as carriers, can achieve separation of substances and molecules at mild and low cost conditions. It is especially suitable for the needs of modern industry for energy saving, recycling of low-grade raw materials, and eliminating environmental pollution. It has become key technologies to solve the major problems in the fields of energy, water resources and environment. The application of membrane materials and equipment to the Chinese materia medica (CMM) industry can significantly improve the production efficiency. In this paper, through the analysis of the application of membrane materials and technology in foreign and domestic pharmaceutical industries, facing the industrial upgrading and green development of the application process of CMM industry, it is proposed to introduce the theory and method of material chemical engineering into the field of CMM, to carry out original research with independent intellectual property rights, and to construct a new membrane-based approach. The new separation procedure, separation process and exclusive equipment with separation technology as the core realize energy saving and emission reduction in the production process of CMM. Through expatiating on the basic research and engineering application of industrialization of separation process of CMM and its complex systems such as water extraction system and oil-water mixture system in the past 20 years, the project team provides theoretical basis and application demonstration for the design, integration, and application of new separation process of CMM based on special membrane technology.

Key words: Chinese materia medica industry; new separation process; energy saving and emission reduction; material chemical engineering; special membrane of Chinese materia medica; membrane material design and equipment creation; application practice

材料是人类用来制造机器、构件、器件和其他产品的物质。人类社会的发展历程是以材料为主要标志的。2011 年中国政府公布的促进经济转型的七大战略性新兴产业中就包括新材料,而其他 6 项中的 4 项——新能源、节能环保、新能源汽车、新一代信息技术,也都与材料密切相关。《学术引领系列·国家科学思想库·未来 10 年中国学科发展战略:材料科学》指出^[1]:“毋庸置疑,材料科学已经成为现代科学技术赖以发展与深化的实质性环节,对科学技术的发展起着基础和先导作用”。材料科学理论的每一次跨越都会促进材料技术、材料工程的革新,一种关键材料技术的突破可以推动其他若干科学技术领域的发展,一类新材料的出现还可以带动一个产业领域的诞生。

过程工业给人类带来了丰富的物质基础,但其对资源、能源的过度消耗和对环境的污染也已经成

为制约人类社会可持续发展的瓶颈问题,而化学工程一直是实现物质高效转化和能量有效利用的重要手段。化学工程在 20 世纪经历了“单元操作”和“传递原理和反应工程”2 个阶段,进入 21 世纪,化学工程的目标已转化为^[2]:依托性能优越、环境友好和功能齐备的新型结构功能材料发展新的过程工业技术,形成新的工艺流程和集成技术,以达到高效、低耗、无污染的目的。

膜技术是典型的以材料为基础的过程工程单元技术,膜的制备属于材料学科,膜的应用涉及过程工业。2010 年出台的《国务院关于加强培育和发展战略性新兴产业的决定》将高性能膜材料列入战略性新兴产业。2012 年科技部发布了《高性能膜材料科技发展“十二五”专项规划》,提出“十二五”期间膜材料的发展目标,即实现 5~8 种关键膜材料国产化,建成膜生产线 3~6 条,到 2015 年形成千亿元产业。

1 膜材料与技术在中医药行业的应用概况

千百年来,以水煎服为主的中药汤剂,是中医临床用药的主要方式,充分显示了自中药水提液中获取药效物质的安全性与有效性。中药水提液是创新药物研究的重要载体,通过对中药水提液的高效分离得到小剂量中间体是创制药物研究的关键环节,而中药膜技术以水为基本溶剂,可保留中医传统用药的优势和特色。研究表明^[3],微滤(microfiltration, MF)技术可部分取代传统的乙醇沉淀工艺, MF-超滤(ultrafiltration, UF)等双膜法集成工艺可实现中药水提液中有效部位的富集,如《中国药典》2015 年版记载的宫血宁胶囊的生产工艺,即通过 MF 技术实现有效部分的富集。可见,

膜分离及其集成技术有望成为创新药物研究的共性关键分离技术。

目前,国内外绝大多数中药生产厂家仍以由水煎煮而成的中药水提液作为生产过程的基本物料,采用膜材料与装备可以在不改变传统生产流程的基础上实现生产过程的有效控制,采用 MF-UF-纳滤(nanofiltration, NF)等膜集成工艺进行中药提取物生产的某企业车间见图 1。膜材料与装备的工程化应用还可显著提升生产效率,如某企业对比了水提醇沉工艺与膜滤工艺的生产流程,同一产品单元生产周期可由 7~12 d 缩短为 0.5~2.0 d,能耗降低 10%~25%,资源利用率提高 15%~50%,劳动生产率提高 30%~70%。



图 1 中药提取物生产的微滤-超滤-纳滤等膜集成工艺车间

Fig. 1 Microfiltration-ultrafiltration-nanofiltration and other membrane integrated process workshop for production of Chinese materia medica extracts

1.1 膜材料与技术在国外医药产业的应用现状分析

膜技术是当今分离科学中最重要的新型分离技术之一,但在国外医药产业的应用现状未见系统报道。以 NF 技术为例,根据 SCI 数据显示,在 1994—2011 年,有 68 个国家发表了 2 195 篇与 NF 膜技术相关的文献^[4];美国的论文发表数量最多,有 428 篇,排名前 10 的国家中有 5 个来自“七国集团”,而只有 2 个是新兴国家。美国研究 NF 膜技术的学科集中在工程、高分子科学、环境科学和生态学、水资源、化学、材料科学等领域。中国、美国和日本共占全球 NF 膜技术专利总量的 78%,在水处理和分离技术方面具有强大的技术优势^[5]。在 2007—2017 年,有 1 902 篇关于 NF 研究的文献在 Science Direct 上发表。在近 5 年中,关于有机溶剂纳滤,制药和生物应用,膜过程的设计、经济学核算的文献发表数量显著增长^[6]。由此看出,全球膜技术的基础性研究正逐渐受到关注。对技术的应用源自于基础研究水平的保障,从统计数据可以看出,美国等发达国家对 NF 膜技术研究学科分布广泛,科技成果转化能力强。

膜分离技术也是最有前景的清洁水生产技术之一^[7-9],如膜技术有效并广泛用于去除油脂。国外膜技术制造商致力于开发新型膜技术并实现产业化应用。如位于阿德莱德的烧结金属过滤器制造商 Advanced Material Solutions (AMS) 已经商业化推出了一种使用钛膜的过滤系统。钛的强度使得膜不受盐或化学物质(如氯)的影响,可以通过调节筛选出特定的材料。美国陶瓷制造商 Coors Tek 近年推出了 2 种新型工业陶瓷膜过滤技术,专门用于水溶液中微粒、超滤分子和颗粒。

在现有膜技术的基础上,国外膜技术研究领域不断实现关键技术突破。如膜生物反应器(MBR)工艺采用传统的活性污泥工艺和膜过滤,在减少有机物质、悬浮固体和病原体方面提供更高的处理效率。中药生产工艺过程需要使用大量的乙醇及其他有机溶剂,如丙酮、异丙醇、甲醇、醋酸乙酯等,因而制药过程产生的废水、废气中常常存在低浓度有机物(volatile organic compounds, VOCs)而引起污染问题,采用分子筛膜技术可以有效对上述废液、废气进行回收利用^[10],这对于减少 VOCs 对人和动

物的危害具有重要意义。

国外膜技术工程化应用是基于科学领域的研究和商业发展的需要^[11-12]。1960 年,洛布(Loeb)和索里拉金(Sourirajan)研制出第一张高通量和高脱盐率的醋酸纤维素反渗透膜,膜分离技术自此进入了装置研制阶段;1967 年,DuPont 公司研制成功了以尼龙-66 为主要组分的中空纤维反渗透膜组件。上述 20 世纪 60 年代在膜分离方面的 2 项突破标志着膜技术真正实现了工业化。目前已经成熟和不断研发出来的 MF、UF、反渗透(RO)、NF、电渗析(ED)、气体分离(GS)、渗透汽化(PV)、无机膜等技术逐渐实现设备与工艺过程优化,并随着信息技术的应用和计算流体力学的发展逐渐倾向于与工程有关的复杂流动进行模拟,进而实现高选择性、高渗透性相统一的高效分离。

2012 年全球膜产品销售额已超过 120 亿美元,并以每年 8%~10% 的增长率扩大,其中,用于制水和污水处理的 MF、UF 和 RO 占膜分离技术市场总额的 40% 左右。日本的汉方药在国际中药市场中所占份额超过 80%,其主要原因之一是日本早在 20 世纪 80 年代将膜技术成功应用于中药生产。如在 20 世纪 80 年代,日本在黄连解毒汤粉针剂的生产中就可以超滤去除相对分子质量大于 50 000 的杂质;其规模最大的汉方制剂生产企业津村顺天堂也采用 UF 技术去除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,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。

由此可见,通过高性能膜材料的研制与装备的应用,膜技术在国外医药产业的作用逐渐显现,为高效、清洁地利用能源和资源生产医药产品提供了可能。

1.2 膜材料与技术在我国中医药产业的应用现状分析

近 10 年来,材料科学的快速发展及环境友好战略的实施使膜技术步入了新阶段,膜技术在我国中药行业的应用也初步实现工业化,云南白药、扬子江海陵药业、敖东药业等一批大中型中医药企业在中药分离、纯化等流程采用膜分离技术取得了重要成果。

根据南京中医药大学图书馆情报中心检索数据显示,在 1970—2017 年,以“膜技术(过滤、微滤、超滤、纳滤、反渗透)”“中药”“中医”“资源利用”为关键词发表的中文文献共有 1 760 篇,主要应用

于中药复方注射液的 UF 工艺研究,如芪红脉通注射液、热毒宁注射液、活血通络注射液等 UF 工艺优化;中药(含复方)水提液的除杂工艺研究,如黄芪颗粒的陶瓷膜微滤技术精制、银黄方口服液的超滤和纳滤组合式膜分离精制、黄芪等 4 种药材提取液的无机陶瓷膜精制等。少量文献报道 UF、NF 等膜技术应用于总黄酮、多糖等部位的分离以及膜浓缩技术用于复方制剂水提液的浓缩工艺研究。然而,上述研究大多处于实验室工艺筛选和优化阶段。20 世纪 90 年代,徐南平院士^[13]率先将陶瓷膜微滤技术引入我国中药制药过程,取代传统的醇沉工艺,显著提升了生产效率和产品质量。目前,膜技术在中医药行业中的规模化应用主要体现在 2 个方面:中药制药生产过程、中药制药过程保障。在中药制药生产过程领域,可采用 MF、UF、RO 及 NF 等技术用于中药提取液精制与浓缩,膜工艺与大孔树脂工艺的比较分析见表 1。在中药制药过程保障领域,RO 技术已作为制药用水生产关键技术列入《中国药典》,如“RO+连续电除盐系统(EDI)”技术已在制药企业得到大规模推广应用。

随着中药现代化进程的深入开展,膜分离技术的战略转型升级作用日益彰显,越来越多的研究者尝试将膜技术应用于制药过程的各个环节。在工业化大生产中,湖南康麓生物、云南天士力帝泊洱等企业采用渗透汽化技术回收乙醇;在膜材料与装备的研发中,笔者项目组也尝试采用 UF 技术和渗透汽化技术用于中药挥发油分离富集^[14]、采用膜乳化

表 1 怀牛膝中提取齐墩果酸和总黄酮的工艺比较
Table 1 Comparison of extraction technology of oleanolic acid and total flavonoids from *Achyranthes bidentata*

大孔树脂分离工艺		超滤膜分离工艺	
工艺步骤	时间/h	工艺步骤	时间/h
提取	4.5	提取	4.5
板框过滤	6.0	固液分离(碟式离心机)	4.0
双效浓缩	10.0	陶瓷膜微滤	2.0
大孔树脂分离	16.0	超滤分离	2.0
时间共计	36.5	时间共计	12.5

技术制备新型纳米乳剂^[15]、采用 MBR 技术和分子筛技术处理中药废水/气^[16]等。上述研究为中药特种膜材料的研发与膜装备的创制提供了广阔的前景^[17-19]。

为进一步了解膜技术在我国中药企业中的应用情况,对来自 25 个省市的 73 家中药制药企业进行

了问卷调研。调研结果显示,从膜技术的认知与使用情况来看,目前,膜技术知识的普及度已经超过 80%,并且已经有超过 50%的客户在生产中应用了膜技术,客户对于国产化膜技术应用于新产品开发是大力支持的,但是由于政策壁垒、成本高的原因,有接近 70%的客户对于膜技术的普及表示担忧。如何准确找到政策切入口,高效兼容中药工艺开发与应用成为了膜行业在中药领域发展的关键点。在已使用膜进行中药生产的相关企业中,所用的大多为 UF、UF 及 RO 膜技术,而 NF 膜占极少部分。其中,大部分企业所使用的为进口膜,普遍对国产膜信心不足。

由此可见,膜技术由于“节能、降耗、减排”等特征,特别适用于解决中药产业中面临的生产效率低、能耗大、污染高等共性问题。但目前,运行成本较高仍成为制约膜技术在中药产业推广应用的制约因素。如何依据中药生产特性及应用需求开发专用膜产品是解决膜技术应用问题的关键,也是中药工业绿色生产的重要手段之一。

2 面向中药产业应用过程的特种膜材料与装备设计、集成策略

分离技术是中药生产过程的共性关键技术,也是决定中药工业医药资源利用率及生产工艺能耗的关键环节之一,其高效与否直接关系着中药生产水平。2016 年 11 月,国家工信部、国家发改委、国家科技部、商务部、国家卫生计生委和国家食品药品监督管理总局联合发布了《医药工业发展规划指南》,重点部署了“十三五”期间医药工业的发展目标,旨在加快医药工业由大变强的转变,并提出:“推动绿色改造升级作为‘十三五’时期医药工业的主要任务之一;要提升行业清洁生产水平,建设绿色工厂和绿色园区,提升全行业‘环境、职业健康和安全’(EHS)管理水平”。

膜材料是膜分离技术的关键。在国际上,膜材料的应用开发起步较早,技术较为成熟,已实现多种膜材料的系统化大规模生产及工程应用。我国膜材料的研究与开发起步较晚,主要膜材料长期依赖进口。笔者项目组在 20 年来的基础研究与应用开发中亦发现,由于中药水提液组成极其复杂,与膜系统的兼容性是困扰膜技术推广应用的主要问题之一。中药特种分离膜(针对特殊“中药溶液环境”^[20]而设计,能够在高温、溶剂和化学反应等苛刻环境下实现物质分离的薄膜材料)的缺失,使

得膜技术应用多年来仍然停留在以“试错法”为主的中药提取液澄清、除杂、除热源等低效分离,远未发挥其独特的技术性和经济性优势,高效拆分、超滤分离、膜蒸馏、催化反应等高性能分离的应用鲜见报道。

面向中药产业应用过程的产业升级与绿色发展,笔者项目组提出:将材料化学工程理论与方法引入中医药领域,开展具有自主知识产权的原创研究,构建以膜分离技术为核心的新型分离过程、分离流程及其专属装备,实现中药生产过程的节能减排。材料化学工程是材料科学和化学工程的交叉学科,要实现用化学工程的原理指导“做”材料和“用”材料,核心在于建立材料结构、性能(应用)与制备(生产)三者的关系。材料化学工程强调依托新材料(如新型分离材料、新型催化材料等)发展新的化工技术和理论,特别是新的过程工程技术形成新的流程工艺和集成技术,以达到高效率、低能耗和环境友好的目的。

膜技术应用实践证明,膜过程的传递特性调控与强化是高性能膜设计的关键和依据,也是膜运行成本控制的核心和依据。针对中药体系应用过程中存在的问题,笔者项目组率先提出“中药溶液环境”学术思想,并通过现代分离理论推导,从 218 种中药单、复方获得的数万膜分离工艺参数组成的数据库中,筛选出可客观反映中药水提液膜分离过程的理化参数集,创建与分离性能相吻合的“中药溶液环境”评价系统;旨在解析膜滤过程的动态变化,创建解析中药药效物质膜分离过程共性规律的研究方法,以精确、易测的“中药溶液环境”参数动态评判膜传质过程,解决膜污染、膜润湿等运行过程中存在的共性关键技术问题,针对性进行中药特种膜材料设计与装备选择性组装,实现中药物料膜分离过程的“量体裁衣”。

面向中药行业新型分离过程的特种膜材料与装备设计、集成研究,笔者项目组提出:应围绕科学问题的阐释和关键技术的突破,建立基于应用过程的膜材料的设计理论与方法,研究思路见图 2。基础研究重在阐明中药多组分分子结构与膜材料微结构的相互作用机制,诠释膜材料微结构与分离性能的构效关系。应用过程研究应基于化学工程基本原理和流场特性的膜成套装备设计与制造技术,以及膜法组合工艺与现有中药生产工艺的耦合集成技术。通过上述研究,实现技术集成与设备创制,建

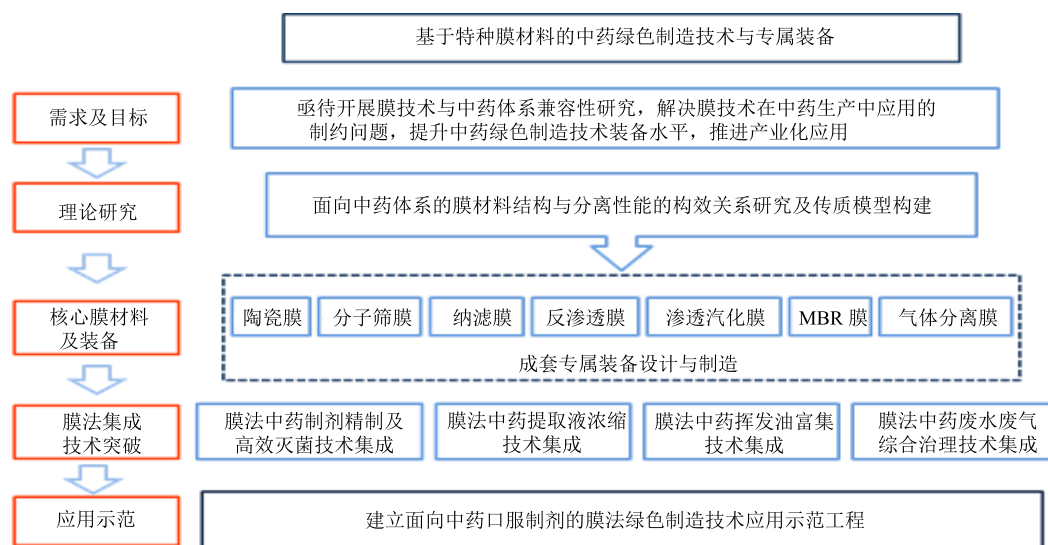


图 2 面向中药产业应用过程的特种膜材料与装备设计、集成研究思路

Fig. 2 Design and integration of special membrane materials and equipment for application process of Chinese materia medica industry

立符合中药特点的环境友好生产线，实现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。

3 面向中药行业应用过程的特种膜分离材料与装备应用实践

膜分离及其集成技术的核心是膜的性能，膜性能又与膜材料的性质密切相关。笔者项目组自 1997 年以来，以中药经典复方、临床有效验方为实验体系，围绕其水提液的高效分离与有效性、安全性评价，不断尝试将材料化学工程理论与方法引入中医药领域，开展具有自主知识产权的原创研究，构建以膜分离技术为核心的绿色分离技术及其专属装备。

3.1 中药复方水提液为“前体化学组成”的创新药物研究模式形成与应用

“中药溶液环境”研究中需要解决的核心问题是面向中药复杂体系的特种膜材料微结构与分离性能的构效关系。

中药水提液成分极其复杂，除了生物碱、黄酮、有机酸、苷类等小分子有效成分外还含有淀粉、果胶、蛋白质、多糖等高分子物质，其相对分子质量从几十到几百万。其中待分离物质的膜透过效率主要受两方面的影响：（1）膜孔径的机械筛除作用，主要与待分离物质的相对分子质量、体积和几何形态有关；（2）膜与待分离物质间的相互作用，主要与膜及待分离物质的电性有关。而上述两方面的作用都与待分离物质的结构参数有很大关系。中药水

提液中成分的物理性质和化学性质，如溶液黏度、浓度、离子强度、电解质成分、粒子或溶质大小、分子结构、形态、分散状态、表面张力等直接影响到与之接触的膜的表面性质，同时溶液性质的变化还会改变其中所含待分离的颗粒或大分子溶质的性质，进而造成了膜与溶剂、颗粒溶质等之间的作用发生变化，从而影响或改变膜的分离性能。

上述问题的本质是膜材料作为先进材料，一个鲜明特点是具有介观尺度的结构（MF、UF、NF 等膜材料孔径处于微米至纳米之间），从而展现出违反常规的物质运动特性^[21]。材料化学工程研究表明^[2]，传统的化学工程以宏观流体为对象，用宏观流体的热力学基础物性数据和模型实现了化学工程模拟，进而推动了过程的放大和强化；但是随着先进材料的应用，需要对传统的热力学方法和传递理论进行延拓，才能深入认识纳米尺度下流体的微结构和介观尺度下界面处的流体传递行为。笔者项目组以经典复方黄连解毒汤为模型药物，该方由黄连、黄柏、黄芩和栀子 4 味中药组成，主要药效成分包括生物碱、黄酮、环烯醚萜、苷类等成分，对于中药药效成分具有一定代表性，研究发现^[22-25]：（1）膜过滤过程，小分子药效物质的透过行为受到膜表面吸附和溶液中共性高分子物质的共同作用，其作用强度与高分子物质的种类、浓度密切相关；（2）计算机仿真技术分析表明，蛋白质、淀粉、果胶等共性高分子物质与小檗碱、巴马汀、黄芩苷、栀子苷等

小分子物质共存时的“溶液结构”具有显著差异，且与膜表面作用差异较大。上述实验结果在宏观上表现为：（1）中药水溶液中共性高分子物质（蛋白质、多糖、果胶等）是中药膜过程的主要污染物质；（2）经典的化学工程中的传质模型与中药体系不兼容，无法准确预测一定截留相对分子质量的膜与中药成分之间的透过率。

在“中药溶液环境”评价系统建立的基础上，笔者项目组初步建立以膜分离为核心的新型中药精制技术，对传统“水醇法”形成突破，逐步形成新型分离过程、分离流程与工艺：根据不同物料“中药溶液环境”所具有的相对分子质量分布特征，可选择一定孔径的 MF/UF 膜，替代水提醇沉工艺除去高分子杂质以对中药进行精制，并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。针对膜污染、运行成本高等严重制约膜技术在中药生产过程中大规模推广应用的瓶颈问题，创建技术应用^[3,26]：构建面向中药的“膜过程优化”系列共性关键技术——基于溶液环境优化机制的物料预处理技术；中药膜污染预报、防治技术；“超声-膜分离”耦合技术；创新节能高效膜组件制备，从膜过程前、中、后 3 环节入手，通过系统集成创新，实现高通量和高分离因子的统一，为膜技术用于中药生产提供可靠保障。

在上述基础研究的基础上，还进行了以下应用实践：（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）将膜分离与树脂吸附等分离技术集成，形成中药精制的一种基本方法。所得产物纯度高（有效部位或指标成分质量分数 70%左右）、临床服用量小（得膏率 6%左右），便于制成现代给药剂型。将该技术用于中药新药“糖渴清”和“银香颗粒”的研制，并已分别获得新药临床批件与新药证书。其中，“银香颗粒”经过 II、III 期各 232 例、437 例的临床安全性与有效性（随机双盲、阳性药、平行对照、多中心临床研究总结）的评价。

3.2 新型膜分离材料、装备设计与集成的应用实践

基于“中药溶液环境”的分离技术应用体系的形成与应用，创建以膜技术为核心的中药“清洁生产”应用流程，实现节能减排。

笔者项目组利用膜筛分机制精制中药水提液，

以“MF-UF-NF”一体化膜技术建立新型中药提取分离“固液分离、纯化、浓缩”流程，并创制“一体化特种膜装备”，形成了以膜集成技术为核心的中药“清洁生产”应用流程，实现中药提取分离的高效、环保与智能控制。引入过程分析技术（process analytical technology, PAT），以密度、pH、温度等物理化学参数评判生产过程物料的一致性，如劲酒集团中药提取生产线，以 0.05 μm Al_2O_3 陶瓷膜处理中药，以 $1 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 有机膜截留处理多糖、总黄酮等成分，以 NF 浓缩处理提取液，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%，其在线检测点 384 个、质量控制点 1 800 个，实现中药物料提取分离过程的节能减排。

创建中药挥发油膜富集流程与装置，替代溶剂萃取法，解决水蒸气蒸馏工艺收油率低、环境污染问题。根据挥发油在水中形成颗粒的“中药溶液环境”特征，利用膜分离技术截留微小油粒，从常规水蒸气提取挥发油生产工艺所产生的“油水混合”废水中回收挥发油^[27-30]：（1）以 12 个科 50 种常用中药及其含油水体为实验样本，系统考察膜种类、油水混合体系理化性质、操作工况和操作环境对油水分离过程的影响，建立了油水分离过程工艺参数数据库和数学模型，成功研制了膜富集挥发油装置。（2）通过系统研究挥发油对膜的污染机制与防治方法，研制出专用膜清洗剂，建立了膜富集挥发油应用流程与集成技术。该研究成功替代“挥发油溶剂萃取法”，解决工业生产中水蒸气蒸馏工艺收油率低、环境污染问题，属国内外首创的基于膜分离技术的中药挥发油工业生产模式。（3）采用水蒸气渗透膜技术系统采集了 27 种中药溶解态挥发油，收油率生产周期由 12 h 缩短为 6 h，收油率提高 50%，从而为设计创制中药挥发油整体、无损、快速分离的特种分离膜奠定基础。

3.3 膜技术在中药资源循环利用中的应用实践

近年来，随着中药资源循环经济模式的建立，笔者项目组采用膜分离及其集成技术对中药脉络宁注射液生产过程产生的废弃物进行资源化利用^[31-32]。中药脉络宁注射液由牛膝、玄参、石斛、银花 4 味中药组成，生产过程产生的废弃物主要有水提取后 4 味药的混合药渣、乙醇沉淀物、醋酸乙酯萃取后剩余物，及制药过程产生的大量废水。在前期研究中已发现：（1）混合药渣富含上述 4 味投料药材中的药效成分，

如石斛因质地坚硬,水提取后剩余石斛碱、多糖等有效物质;(2)混合药渣可用作饲料、菌类培养基、生物物质能源、造纸原料等;(3)废水中残留水溶性药效成分,如不进行资源化利用,不仅造成浪费,作为废水排放还会造成二次污染。在研究中首次采用不同孔径超滤膜对废弃乙醇沉淀物进行多糖部位的分离^[33];提出中药废水零排放的膜处理工艺,采用 PVDF 超滤膜自制药废水中富集青皮挥发油,提取率达 67.5%^[34];采用“MF-UF”膜集成技术富集脉络宁注射液废水中相对分子质量<1 000 的小分子药效组分的同时,以陶瓷膜反应器实现“二级处理-三级处理”的中水回用^[35]。上述探索性研究为中药特种分离膜的精准构筑奠定了实验基础。

4 结语

膜技术以先进分离材料为载体,可在温和、低成本条件下实现物质分子水平的分离,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,已成为当代解决人类面临的能源、水资源、环境等领域重大问题的共性关键技术,受到各国政府高度重视。膜分离过程为物理分离过程,膜过程与其他分离过程如与吸附树脂技术、萃取技术、蒸馏技术等集成,均是以提高目的产物的分离选择性系数并简化工艺流程为目标。因此,膜技术与现有分离技术的集成可以显著降低能耗、缩短生产周期和提高资源利用率。

中药绿色制造的技术关键是提高中药药效物质的分离效率。但目前由于药效物质分离效率不高,导致分离能耗高、药材利用率低、污染大等问题,制约了中药工业的可持续发展。笔者项目组 20 年来在中药及其复方水提液体系、油水混合体系等复杂体系分离过程产业化基础研究探索与工程化应用实践中,不断探索构建基于特种膜材料的“理论研究-关键集成技术及装备制造-应用示范”中药绿色制造技术创新链,为建立以特种膜技术为核心的中药新型分离过程的设计、集成与应用提供理论基础与应用示范。

参考文献

- [1] 国家自然科学基金委,中国科学院.《学术引领系列·国家科学思想库·未来 10 年中国学科发展战略:材料科学》[M].北京:科学出版社,2012.
- [2] 陆小华.材料化学工程中的热力学与分子模拟研究[M].北京:科学出版社,2011.
- [3] 郭立玮,邢卫红,朱华旭,等.中药膜技术“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.

- [4] Dai Y, Song Y, Gao H, et al. Bibliometric analysis of research progress in membrane water treatment technology from 1985 to 2013 [J]. *Scientometrics*, 2015, 105(1): 577-591.
- [5] Zhai L, Pan Y, Guo Y, et al. International comparative study on nanofiltration membrane technology based on relevant publications and patents [J]. *Scientometrics*, 2014, 101(2): 1361-1374.
- [6] Oatley-Radcliffe D L, Walters M, Ainscough T J, et al. Nanofiltration membranes and processes: A review of research trends over the past decade [J]. *J Water Process Eng*, 2017, 19: 164-171.
- [7] Mannina G, Capodici M, Cosenza A, et al. UCT-MBR vs IFAS-UCT-MBR for wastewater treatment: A comprehensive comparison including N₂O emission [J]. *Frontiers Wastewater Treatment Modelling*, 2017, doi: 10.1007/978-3-319-58421-8_89.
- [8] Abdelrasoul A, Doan H, Lohi A, et al. Aquaporin-based biomimetic and bioinspired membranes for new frontiers in sustainable water treatment technology: Approaches and challenges [J]. *Polym Sci Ser A+*, 2018, 60(4): 429-450.
- [9] Zhang Y, Wei S, Hu Y, et al. Membrane technology in wastewater treatment enhanced by functional nanomaterials [J]. *J Clean Prod*, 2018, 197: 339-348.
- [10] Garcia D T, Ozer L Y, Parrino F, et al. Photocatalytic ozonation under visible light for the remediation of water effluents and its integration with an electro-membrane bioreactor [J]. *Chemosphere*, 2018, 209: 534-541.
- [11] 大矢晴彦.分离的科学与技术[M].张 谨译.北京:中国轻工业出版社,1999.
- [12] 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(1):327-331.
- [13] 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.
- [14] 龙观洪,李 博,朱华旭,等.膜分离技术富集中药挥发油的可行性及其工艺过程初探——以中药青皮为例[J].膜科学与技术,2016,36(3):124-130.
- [15] 张 梦,潘林梅,朱华旭,等.膜乳化法制备丹参酮聚乳酸-羟基乙酸微球的工艺优化[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(5):7-11.
- [16] 朱华旭,唐志书,段金彪,等.面向清洁生产的中草药药过程废水资源化循环利用基本思路及其关键技术[J].中草药,2017,48(20):4133-4138.
- [17] 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.

- [18] 徐南平, 高从培, 金万勤. 中国膜科学技术的创新进展 [J]. 中国工程科学, 2014, 16(12): 4-9.
- [19] 邢卫红, 陈日志, 姜红, 等. 无机膜与膜反应器 [A] // 第五届中国膜科学与技术报告会论文集 [C]. 北京: 中国膜工业协会和中国膜学会, 2017.
- [20] 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.
- [21] 李静海, 胡英, 袁权. 探索介尺度科学: 从新角度审视老问题 [J]. 中国科学: 化学, 2014, 44(3): 277-281.
- [22] 董洁, 朱华旭, 郭立玮. 黄连解毒汤模拟体系的超滤膜过程研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(19): 2458-2462.
- [23] 李博, 郭立玮, 吴勉华, 等. 基于计算机仿真技术的中药水提液中中药效物质与共性高分子物质“溶液结构”及相互作用初探——以黄连解毒汤为例 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5): 1-6.
- [24] 李博, 张连军, 郭立玮, 等. 基于溶液环境调节理论黄连解毒汤陶瓷膜微滤过程的预处理研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 59-64.
- [25] 李博, 郭立玮, 吴勉华, 等. 面向膜过程的小檗碱溶液“溶液结构”及与水分子相互作用的分子动力学仿真与实验研究 [J]. 膜科学与技术, 2014, 34(3): 37-42.
- [26] 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, 23(20): 1-5.
- [27] 韩志峰. 微滤法用于中药挥发油含水体的油水分离研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [28] 龙观洪, 李博, 朱华旭, 等. 膜分离技术富集中药挥发油的可行性及其工艺过程初探——以中药青皮为例 [J]. 膜科学与技术, 2016, 36(3): 124-130.
- [29] 龙观洪. 中药挥发油的蒸汽渗透膜分离过程的初步研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [30] 张浅, 朱华旭, 唐志书, 等. 基于蒸汽渗透膜技术的中药连翘含油水体中挥发油分离工艺研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(8): 1642-1648.
- [31] 朱华旭, 段金廛, 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.
- [32] 段金廛. 中药资源化学——理论基础与资源循环利用 [M]. 北京: 科学出版社, 2015.
- [33] 刘双双, 刘丽芳, 朱华旭, 等. 超滤膜技术用于脉络宁注射液废弃物中多糖分离及其活性筛选研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2288-2293.
- [34] 李博, 李益群, 濮均文, 等. 基于资源化利用思路的陶瓷膜处理中药脉络宁生产废水的研究 [J]. 膜科学与技术, 2017, 37(6): 107-113.
- [35] 朱华旭, 唐志书, 段金廛, 等. 基于资源循环经济的中药脉络宁注射液废弃物资源化循环利用中的共性关键问题 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(12): 1672-1676.