

• 专 论 •

以“材料化学工程”理念构建“基于膜过程的中药绿色制造工程理论、技术体系”的探索

钟文蔚^{1,2}, 郭立玮^{1,3,4*}, 袁海¹, 陈顺权¹

1. 广州中国科学院先进技术研究所 广东省膜材料与膜分离重点实验室, 广东 广州 511458

2. 广州南沙资讯科技园有限公司博士后科研工作站, 广东 广州 511458

3. 南京中医药大学 植物药深加工工程研究中心, 江苏 南京 210023

4. 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

摘要: 中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。中药制药技术主要来源于化学工程领域, 其分离技术的提升与产业的升级主要依赖于化学工程的发展。在紧密围绕膜技术在中药制药工业的产业化应用所开展的中药绿色制造关键技术研究工作基础上, 结合成功申报“中医药现代化研究”重点专项 2019 年度项目的若干认知, 引入新兴的“材料化学工程”理念, 提出“基于膜过程的中药绿色制造工程设计”的理论框架: 针对实际应用体系的性质和需求, 以实现高通量和高分离因子的统一为目标, 根据中药物料复杂体系的化学多元性和药效物质整体观, 建立中药水提液“溶液环境”检测技术, 基于安全性、有效性对膜技术进行系统考察, 开展膜过程优化、工艺集成等工艺设计。在多尺度范围内, 特别是在介观尺度揭示中药物料与膜分离介质的“结构、性能与制备”的关系, 并对过程设计、生产加工的流程进行模拟, 构建中药绿色制造工程的理论基础。致力解决制约我国中药制药工业可持续发展的能源、资源 and 环境等瓶颈问题, 构建中药制药学与材料化学工程交叉研究的学科新增长点。

关键词: 中药绿色制造; 膜科技; 材料化学工程; 分离; 多尺度

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)14-3609-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.14.001

Exploratory research into theories and system for membrane technology based on green manufacturing of Chinese materia medica-An emerging concept construction based on material-chemical engineering

ZHONG Wen-wei^{1,2}, GUO Li-wei^{1,3,4}, YUAN Hai¹, CHEN Shun-quan¹

1. Guangdong Key Laboratory of Membrane Materials and Membrane Separation, Guangzhou Institute of Advanced Technology, Guangzhou 511458, China

2. Guangzhou Nansha Information Technology Park Post-doctoral Scientific Research Station, Guangzhou 511458, China

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

4. National and Local Joint Engineering Research Center of Inorganic Membrane, Jiangsu Jiuyu Hi-Tech Co., Ltd., Nanjing 211808, China

Abstract: The implementation of membrane technology in the manufacturing of Chinese materia medica (CMM) plays a critical role in the strategic plan and demand from the perspective of national science and technology, and it is a new and high technology that needs

收稿日期: 2020-01-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30572374); 国家自然科学基金资助项目 (30171161); 国家自然科学基金资助项目 (30873449); 国家自然科学基金资助项目 (81274096); 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); 国家科技部重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项 (2019YFC1711300); 2017 中国工程院咨询项目 (2017-XZ-08); 广州市科技项目 (201904010054)

作者简介: 钟文蔚, 博士, 助理研究员, 主要研究方向为膜蒸馏浓缩、中药制药工程。E-mail: ww.zhong@giat.ac.cn

***通信作者** 郭立玮, 教授, 研究员, 从事以膜技术为核心的中药复方分离工程研究。E-mail: guoliwei815@126.com

to be popularized in Chinese medicine pharmaceutical industry. The manufacturing technology of CMM is primarily based on the theory and practices of chemical engineering in which the upgrade of its separation technology mainly relies on the advancement in chemical engineering. Our authors have been exploring and implementing membrane technology in the green manufacturing process of CMM in the past decade. Recently, we were granted funding in the topic of “The Modernization of Traditional Chinese Medicine” from The National Key Research and Development Program of China. In the research proposal, we introduced the emerging concept of “material-chemistry engineering”, and suggested the concept of theoretical framework for “the process design and engineering of membrane-based green manufacturing of CMM”. The framework included the establishment of analytical testing approach for precise analysis in aqueous CMM environment, a systematic testing and inspection method for the membrane and membrane process to guarantee the safety and effectiveness of the CMM products, as well as the integrated membrane process design and optimization for the CMM manufacturing process. The ultimate goal of the proposal is to achieve high flux and decent separation efficiency for CMM production in multi-scale range, in particular to understand the correlation between the aqueous CMM environment and the structure, property and preparation of the membrane. Furthermore, with the aid of computational modeling in process design and manufacturing, the theoretical foundation of membrane-based CMM green manufacturing can be assured. The innovation in the interdisciplinary of CMM production and material-chemistry engineering will help overcoming the current bottleneck encountered in the CMM manufacturing industry in China, resolving the urgent issues of energy, resources and environment, and providing a feasible solution to sustainable development.

Key words: green manufacturing of Chinese materia medica; membrane technology; materials science and chemical engineering; separation; multi-scale

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、无污染等鲜明的“绿色制造”特征。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^[1]。2019 年 7 月，科技部以“国科发资 [2019] 239 文件”发布的“中医药现代化研究”重点专项 2019 年度项目申报指南中的第 4.1.2 项为“基于特种膜的中药绿色制造技术与专属装备研究”。同年 12 月 23 日，科技部公示了国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项 2019 年度项目。广州中国科学院先进技术研究所以作为牵头单位负责的题为“质量评价导向的特种膜中药绿色制造技术及其专属装备集成研究”项目成功入选。本文拟在作者团队多年紧密围绕膜技术在中药制药工业的产业化应用所开展的中药绿色制造关键技术研究工作上，结合成功申报“中医药现代化研究”重点专项 2019 年度项目的若干认知，系统论述“材料化学工程”学科对创新中药制药分离工程理论、技术体系的作用与意义。

1 “材料化学工程”学科对中药制药学科的启示及“基于膜过程的中药绿色制造工程理论体系框架”的创建

中药制药产业发展的核心问题是确保中药产品的质量和疗效，而建立和完善中药生产技术与过程

控制技术标准体系就是其首要任务。中药制药生产过程可以分为药材预处理、中间制品（浸膏）与中药制剂 3 个部分，因中药（含复方）来源丰富、化学组成多元化，作为一类特殊的物料，分离操作贯穿整个工艺流程，并且是整个生产过程的主体部分。由于中药制药技术主要来源于化学工程领域，其分离技术的提升与产业的升级主要依赖于化学工程的发展。

化学工程学科历经百年的发展，已从“单元操作”和“传递过程与反应工程”2 个重要阶段进入到“材料化学工程”的第 3 阶段。材料化学工程的诞生，既是化学工程学科内涵的拓展和应用领域的外延，又是学科间的交叉渗透，是社会需求和学科发展的必然规律。化学工程学科的学术内涵和研究目标发生了深刻的变化，其主要特征是：（1）从传统的化学加工过程转向为化学产品工程，尤其是涉及材料和生物产品生产中的化工过程以及新装备的研究；（2）从过去的整体性质测量和关联，转向在分子尺度和介观尺度上的现象观察、测量和模拟；（3）从常规的在现有方法上的附加值改进研究，转向对新概念和新体系的探索性研究和开拓；（4）从忽视环境问题，转向关注、对环境友好和循环经济技术的研究；（5）从单纯的科学问题研究，转向学术界与工业界的联合研究与开发；（6）从单一领域的研究，转向多学科的综合与集成，其典型特征是学科交叉。通过学科交叉，可以为新产业形成更

好地服务，同时在服务中不断发展本学科的理论^[2]。

膜技术以其优良的分离性能在众多领域得到广泛的应用。就目前状况而言，面对膜科技需要解决的中药分离问题，首先要对物料体系进行详细分析并初步提出可能的解决方案，然后进行系列实验室小试（膜的选择和操作条件的优化等）和中试实验，最后完成工业放大和工程的安装调试。中药膜科技领域发展最大的问题在于能否达到相关的分离要求，经济技术指标是否占有优势。带着上述问题，本课题组在“材料化学工程”诞生与发展进程的启示下，紧密围绕中药工业对新技术、新材料的产业化需求，历经十余年，聚焦膜技术对中药工业的适宜性，以中药液体物料与分离工艺相关的理化性质的科学表征为突破口，创建了具有自主知识产权、基于“中药溶液环境”的膜分离及其集成共性关键技术，实现了中药膜分离工艺在工业化生产中的高效、环保、稳定与智能控制，为现代分离技术在中药制药领域的推广和应用提供了示范。并由此而创建了“基于膜过程的中药绿色制造工程理论体系框架”，该理论体系的主要框架包括：“中药绿色制造”是一项系统工程；中药绿色制造的效益特征与集成特征；以及“绿色制造资源主线论”“绿色制造的物

流闭环特性”“绿色制造的时间维特性”“绿色制造的决策特性”等，其主要内涵详见文献^[3]。根据该理论体系，本课题组在实际工程应用中提出了“基于膜过程的中药绿色制造工程设计理念”。

2 基于膜过程的中药绿色制造工程设计理念的提出

“基于膜过程的中药绿色制造工程设计”的核心是建立最优膜的概念，其关键在于根据处理对象的实际情况来选择甚至设计膜材料，同时进行工艺条件的优化。事实上，膜滤过性能是膜材料性质和工艺操作条件贡献的叠加，膜的材料性质主要包括膜微结构（孔径、孔径分布、孔隙率、厚度等）以及材料表面性质。而操作条件是指操作压差、膜面流速、温度、外加场等。如何协同优化膜的材料性能和工艺操作参数是膜技术领域需要探讨的问题，也是推进膜技术应用发展的关键所在。针对这一问题，徐南平院士团队提出“面向应用过程的陶瓷膜材料设计与制备的构思”^[4]，通过理论与实验相结合的研究，建立依据应用过程的需要进行膜材料设计的理论框架，将陶瓷膜过程的设计从工艺操作条件的优化设计推进到膜材料微结构的优化设计。受到该思路的启发，作者团队提出了“基于膜过程的中药绿色制造工程设计理论框架”，见图 1。

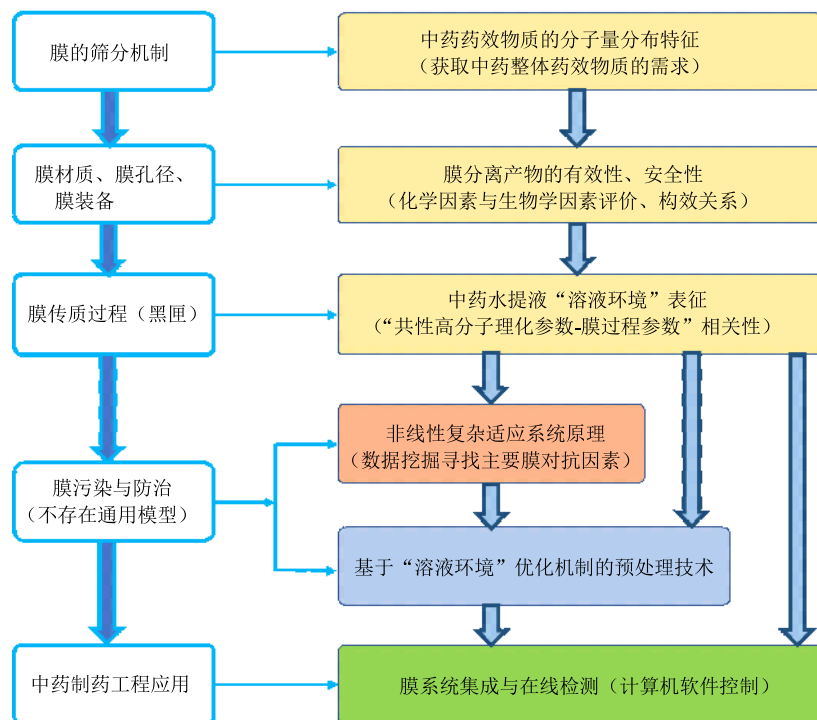


图 1 基于膜过程的中药绿色制造工程设计理论框架（以“精制”工序的特种膜为例）

Fig. 1 Theoretical frameworks for membrane-based green manufacture engineering of TCM (example given as refining process)

“基于膜过程的中药绿色制造工程设计理论”的基本设想是针对实际应用体系的性质和需求,以实现高通量和高分离因子的统一为目标,根据中药物料复杂体系的化学多元性和药效物质整体观,建立中药水提液“溶液环境”检测技术,基于安全性、有效性对膜技术进行系统考察,开展膜过程优化、工艺集成等工艺设计。

依据“材料化学工程”的理念,“基于膜过程的中药绿色制造工程设计理论”至少应包括如下内涵。

2.1 分离技术观念的更新

传统评价分离方法仅从宏观效果,如有关物质的回收率、分离度等指标进行评估。而“材料化学工程”则更加注重对与环境友好和循环经济密切相关的“中药绿色制造技术”的研究,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、开发和采用低物料耗、低能耗、高效率的“三废”治理技术。

2.2 引进以现代信息技术为代表的高新技术

信息技术和先进测试技术的高速发展为分离科学多层次、多尺度的研究提供了条件,其运用涉及到热力学和传递性质,多相流、多组分传质,分离过程和设备的强化和优化设计等。分子模拟、化工模拟软件等技术为中药制药分离工程设计转向在分子尺度和介观尺度上的现象观察、测量和模拟提供了可能与便利。为此,本课题组构建了基于中药制药流程和工业以太网的膜技术平台设备耦合与智能调度算法及动态监控技术,结合中药生产批次生产特点,借助本项目组前期形成的多个中药膜过程控制软件,通过关键工艺参数的精准控制实现中药生产差异化高效分离;并实现“微滤-超滤-纳滤”耦合连续生产与工艺过程精准检测、互联互通与自动控制。

2.3 吸纳新型先进材料、先进成膜工艺技术

如何将现代科技中最先进的材料应用于分离技术,是“基于膜过程的中药绿色制造工程设计”关注的重要热点。如超滤技术在中药中的应用日益广泛,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含量很高,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。再如,通过膜材料的选择与修饰、利用重离子辐照+化学蚀刻工艺,调控膜孔/膜表面微结构与物理化学性质,形成新型膜材料,实现膜过程的低压、高通量、抗污染。

2.4 突出“绿色制造的集成特性”

“集成”是构成“绿色制造”理论体系的重要特性之一。在“基于膜过程的中药绿色制造理论与技术体系”整体框架设计与运行实施过程中,遵循“绿色制造”的基本规律,在选择技术路线时注重“多种膜技术”的集成;在组织实施中注重“学科”与“产业”的集成。

2.4.1 膜集成技术构成技术路线的主线 针对中药提取、分离、浓缩等关键过程,基于膜材料微结构与分离性能的构效关系,研发特种膜系列、专属装备及膜一体化新工艺;形成针对中药提取液精制、浓缩和灭菌、溶剂循环利用、挥发油富集、废水废气高效治理等中药绿色制造关键工序的6种特种膜系列,研制相关“绿色技术标准”,完成基于特种膜的中药制造技术与装备智能化系统集成,为中药绿色制造提供技术支撑。

根据上述设计,在系统优化理论指导下,中药绿色制药生产工艺主要以多项膜分离技术为支撑,某一膜分离单元的出料成为另一膜分离单元的处理对象,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。其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。在此基础上可组成若干区域性的兼顾社会整体节能、降低社会环境负荷、协同优化的中药生产体系,诸如中药厂与建筑材料厂的结合,中药厂与化工厂的结合,中药厂与家畜饲料工厂的结合等。在某些特定条件下,有可能形成以中药制药为核心的工业生态链、生态区。

2.4.2 注重学科及产业的“综合与集成” 学科及产业的“综合与集成”包括学术界之间及学术界与工业界的联合研究与开发,所涉及学科有化学工程、纳米材料、离子辐射、中药化学、药理毒理等,跨学科致力于采用膜分离技术改造传统中药产业,其内容既包括中药制药学科与化学工程学科之间的学科交叉,又涉及工业化技术与设备、中药新产品的

联合开发,将实验室理论和实践成果与工业实际体系的具体分离要求相结合,形成了以产学研为纽带的中药产业转化链。

3 中药膜科技领域的“材料化学工程”科学问题

中药制药工业作为过程工业,是我国工业的重要组成部分,过程工业对资源、能源的过渡消耗和对环境的污染已经成为制约我国可持续发展的瓶颈问题。李洪钟院士指出,在化学工程向过程工程扩展的过程中,往往涉及同时发生在很宽的时间和空间尺度上的现象,而分子尺度到宏观过程尺度的多尺度关联势在必行^[5]。中药制药生产过程即是分子尺度的复杂药效组分的传递和再分布过程,反映在宏观过程尺度即是物料,如植物的药用部位在“场-流”条件下的能量交换或物质转运过程。

李静海院士认为结构量化已经成为化学工程由经验科学向量化科学过渡的关键,需要使用“多尺度”的方法,从微观、介观、宏观上来考查物质的物理和化学加工工艺中的变化^[4]。值得注意的是,随着对介观体系中“个体”粒子特殊的物理化学性质的深刻认识,它们之间由于相互作用而导致的各种“整体”结构和功能的复杂性和非线性问题,给制药分离工程学科带来了新的机遇和挑战。因而,以分离目标为引领的中药复方分离过程多尺度研究势在必行。

从20世纪90年代起,我国中药制药行业逐渐将新型分离材料及其相关技术,如膜分离技术、大孔吸附树脂技术等用于工业生产。上述新型技术的产业化对于中药行业的整体提升起到了至关重要的作用。

然而,这些新型工业材料与技术用于中药(含复方)分离所面临的问题是先进材料的一个鲜明特点是具有介观尺度的结构^[5]。膜分离技术因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,已应用于制药领域。但当膜材料的空间尺度处在纳米级别时,如纳滤和反渗透过程,流体在膜孔道中的传质机制已经不能用常规的“筛分”原理来解释,尺寸小的分子有可能受到孔口材料化学性质的影响无法进入比其尺寸大许多倍的膜孔道内。而中药及其复方所含有的药效物质组(相对分子质量在1 000以下小分子化合物),其膜透过率与其相对分子质量和分子结构参数的相关性,正是介观体系中“个体”粒子特殊的物理化学性质的表现。

因此,如何基于特定结构材料,构建介观尺度的中药药效成分与新型分离材料及其微结构之间的传递关系正是基于膜技术的中药制药过程急需解决

的关键科学问题。

鉴于中药物料体系化学组成的复杂性,上述关键科学问题又可以分解为2个问题需要解决:其一是中药成分的化学性质及分子量分布特征与膜材质、膜孔径的关系,这关系到膜的分离功能,是分离产物安全、有效的基本保障;二是中药水提液组成复杂,难于建立常规传质模型预报、监控待分离组分在膜滤中的运行状态,极易造成膜污染和堵塞,成为膜技术及其产业化瓶颈。

膜的功能主要包括膜的机械强度与分离功能参数,膜的机械强度决定了膜的使用寿命,而分离功能则决定了膜的使用效果和运行成本。特别要强调的是这些功能参数是膜在变化的应用环境中所表现出来的性能,不仅取决于膜材料的固有性质,也与应用环境密切相关。膜的分离功能与膜材料微结构关系的基础是膜的传递机制。依据膜的性质,其科学内涵表现在纳米、微米尺度孔结构中的传递理论、致密膜材料的传递理论、促进传递膜材料的传递理论,以及膜材料微结构的表征。膜的渗透分离性能(离系数和渗透通量)、操作条件(温度、压力、膜面流速等)和膜材料微结构的关系是膜传递机制研究的主要内容^[6]。

中药水提液体系中的高分子物质组成、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存在大量非线性、高噪声、多因子的复杂关系,难以建立通用传质模型问题,笔者课题组在提出“中药溶液环境”学术思想的基础上,通过现代分离理论推导,从数万个中药膜分离工艺参数组成的数据库中筛选可客观反映中药水提液膜滤过程的理化参数集,建立与先进材料分离性能接轨、可用于工艺设计的“中药溶液环境”检测系统;并引入计算机化学方法创建中药膜过程研究模式,通过揭示“理化参数-高分子组成-膜工艺参数”复杂关系,采用精确、易测的“中药溶液环境”指标动态评判膜滤过程,以攻克中药物料建立传质模型行业难题^[7]。

4 基于现代信息学手段的跨学科研究方法

在研究方法上,以“材料化学工程”理念引领基于膜过程的中药绿色制造工程理论、技术体系的探索,着重采用现代信息学手段,通过“模拟体系机理模型、定量构效关系模型、分子动力学仿真”与“实际体系膜工程数据”“计算机数据挖掘所获取的半经验模型”三者之间的相关分析,以数据库与计算机控制软件的形式,实现膜材料与膜结构优选及膜操作条件的优化(图2)。

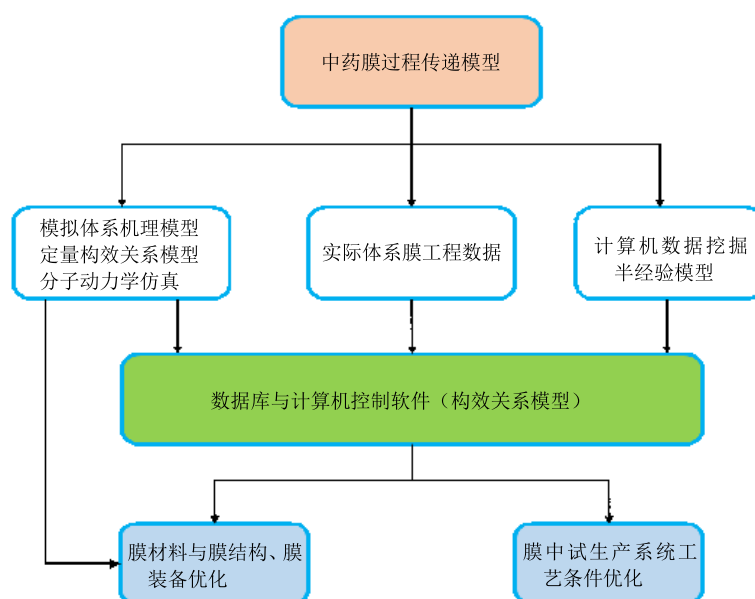


图 2 基于“数据驱动”策略的中药膜技术与专属装备研究方法

Fig. 2 Methodology for membrane technology and equipment in CMM manufacturing by data-driven strategies

4.1 将复杂系统原理引入中药制药分离领域，建立中药膜过程计算机化学研究模式

针对中药体系膜过程所具有的复杂数据特征，结合多种算法，形成一整套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的信息处理流程。并以此开展了“基于计算机化学方法的中药膜过程研究”，为破解中药膜过程“黑闸”提供了新的研究模式^[8]：(1) 一定样本量中药体系的选择；(2) 与研究对象相关的表征参数的筛选；(3) 数据库设计与构建；(4) 多种数据挖掘算法的相互印证；(5) 潜在规律的发现与验证。该研究方法可迅速、有效锁定中药膜过程复杂环境中的主要影响因素，使研究工作取得突破性进展^[9]。

4.1.1 综合应用多种算法有效解决中药体系膜过程复杂数据特征问题 应用异常数据预测和不确定数据流预测等相关算法分析，克服了传统数据挖掘算法分离不明显、性能差，对不确定数据不能识别等缺陷，有效识别影响膜分离性能和使用寿命的关键参数^[10]。

引入支持向量机理论对中药水提液的膜污染度进行主要影响因素的筛选和预测，从而发现各主要影响因素与膜污染度间的数值影响关系，此工程化的方法可通用于研究分析中药复杂系统的其他类似问题；通过对作用函数的多次复合，利用神经网络成功实现中药体系膜过程参数输入与输出之间的高

度非线性映射，为中药复杂系统的研究提供了一个有效的途径和方法^[11]。

4.1.2 构建“陶瓷膜精制中药的膜污染预报与防治系统” 本课题组针对中药物料组成复杂难以建立膜污染模型问题，完成“陶瓷膜精制中药的膜污染预报与防治系统”软件编制，针对不同中药体系实现“表征参数检测-膜污染预报-提供优化治理方案”的个体化膜污染控制模式，为类似复杂体系的膜过程及其机理研究提供了一种全新的模式。

本软件编制涉及的算法超过 20 种，具有优良性能：(1) 运行稳定，界面友好；(2) 应用简单，帮助功能完善，文档完备，便于使用；(3) 适应性、移植性好，可应用该软件对类似的样本数据进行分析；(4) 特别适用于处理复杂数据，既可作定量分析，又可做半定量和定性分析。软件的菜单功能则超过 100 项。

4.2 以定量构效关系 (QSAR) 模型优选超滤膜孔径

针对中药成分因较大的立体结构而产生的分子量与膜孔径不兼容及不同成分的膜竞争透过问题，通过建立中药模拟体系，将 QSAR 模型引入中药超滤膜分离技术机制研究，首创以 QSAR 技术优选超滤膜孔径。构建相对可靠和准确的中药药效物质超滤膜透过/截留率的定量构效关系传质模型，开展动力学分析，从中药药效物质分子结构的角度探索其截留机理，将中药超滤膜分离技术的研究提高到分

子水平。所构建的小檗碱、栀子苷等 8 种中药成分的 3 种不同超滤膜透过率与其分子结构参数的 QSAR 模型, 预测值与实验值误差均小于 $\pm 6\%$ ^[12-13]。

4.3 以分子模拟方法探索中药体系大小分子的动态表现及其对膜过程的影响

针对膜材料微孔体系的空间限制, 其中流体的行为与性质难以通过实验观察和测定, 而相关研究又具有重要理论意义, 将分子模拟技术引入中药制药工程领域, 利用计算机以原子水平的分子模型来模拟中药分子的结构与行为、分子体系的各种物理化学性质, 包括分子体系的动态行为, 如氢键的缔合与解缔、吸附、扩散等。通过采用探索多尺度复杂现象的有效方法, 借助原子力显微镜等手段发现中药复方及其模拟体系中多种成分具不同的三维结构与粒径分布; 并对果胶、淀粉高分子与小檗碱的聚集体进行了分子模拟^[14]。

5 主要研究内容及对创新中药制药分离工程理论与技术体系的作用和意义

本研究主要涉及中药制药分离工程领域中的下述内容: (1) 中药传统精制工艺的改造 (以微/超滤工艺替代水提醇沉工艺除杂); (2) 制药工业能耗的调控 (膜集成浓缩工艺); (3) 中药注射液的安全保障 (超滤膜终端处理); (4) 制药含油水体的净化处理 (膜技术富集回收中药挥发油)^[15]。

就目前中药制药行业最常见的中药水提液来说, 它既是数千年中医传统用药习性的沿袭, 又是中药制药工艺过程最基本的中间产物。从物理化学角度出发, 中药水提液可被视为一种由混悬液、乳浊液与真溶液共组而成的十分复杂的混合分散体系。按尺度大小, 该分散体系可由分子 (离子) 分散系统 (粒子的尺度 $< 10^{-9}$ m)、胶体分散系统 (粒子的尺度为 $10^{-9} \sim 10^{-7}$ m) 以及粗分散系统 (粒子尺度 $> 10^{-7}$ m) 所组成。其中, 分子 (离子) 分散系统由水溶性小分子有机物质与无机离子微量元素所组成, 亦包含一定电解质; 胶体分散系统由亲水胶体和疏水胶体组成, 具有高度的分散性和热力学不稳定性, 但中药水提液中某些天然高分子成分 (如蛋白质、淀粉等) 又可形成均相稳定的真溶液而成为热力学稳定体系。

而各种常用分离介质及其工艺过程, 都与多尺度密切相关。如大孔树脂是一类多孔结构的分离介质, 孔径多在 $100 \sim 1\,000$ nm; 膜科技中的微滤、超滤、纳滤等则横跨微米至纳米等众多尺度。醇沉

法与絮凝法在分离过程中更是借助了颗粒形成与沉降的基本原理, 其微粒大小、形状等性质是影响分离效率的重要因素。如相对分子量相近, 而呈现球状、纤维状及棒状的蛋白质, 其沉降系数可有很大的差异。

面对上述中药制药分离工程的实际问题, 借助以“材料化学工程”理念构建的基于膜过程的中药绿色制造工程理论和技术手段, 通过分子模拟手段和必要的实验研究, 在多尺度范围内, 特别是在介观尺度揭示中药物料与膜分离介质的“结构、性能与制备”的关系, 并对过程设计、生产加工的流程进行模拟, 构建中药分离化学工程的理论基础。其主要内容包括以下 2 个方面。

(1) 基于分子尺度的中药分离性质研究: 分离之所以能够进行, 是由于混合物待分离的组分之间, 其在物理、化学、生物学等方面的性质, 至少有一个存在着差异。除了空间尺寸、相对密度、熔点、凝点、折射率, 比旋度等常见的理化常数可供分离性质外, 中药体系还有一些重要的性质正日益引起人们重视而被用于高新分离技术, 如化学成分的对分子质量的差异, 电导率、介电常数、磁化率等。其中, 中药化合物的分子“结构表征”性质应是面向中药制药分离膜过程的“材料化学工程”重点研究对象。

化合物的性质取决于化合物的结构, 即化合物的结构与其性质/活性具有相关性, 因而 QSAR 在药理学研究与药物设计领域发挥着非常重要的作用。化合物的结构是非数学量, 要想建立某化合物结构与其性质/活性的相关性, 需要由结构图提取特征, 并运用这些特征 (作为变量) 去构造数学模型, 进而运用所构造的数学模型去预测预报化合物的性质^[7]。

(2) 分离材料界面中药分子传递现象研究: 针对影响膜分离技术完整保留“小分子药效物质组”的主要问题的科学本质: 中药体系中小分子与高分子物质的微观结构及其对膜分离功能、膜材料微结构的影响, 以“中药整体观”科学问题的揭示和膜法获取中药复方中相对分子量在 1 000 以下的小分子药效物质组关键技术突破为目标, 探索中药成分“溶液结构” (即溶液中溶剂化物质的微观结构及性质) 与膜功能、膜结构的复杂关系^[16]。

通过与国内多家膜研制、医药企业长达十几年的产学研合作, 上述研究已取得一批重要成果^[1]。

6 结语与展望

材料化学工程领域的核心目标的定位在于：(1) 应用化学工程的理论和方法对材料生产与加工过程进行系统的研究，其目的是在材料高性能化的同时最大程度地降低材料生产对资源与能源的消耗和环境的污染，实现材料制备的高质量、低成本、环境友好和可循环再生；(2) 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及理论，特别是新的过程工程技术，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^[2]。

中药（含复方）由植物、动物和矿物等天然产物构成，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，而寻找耗能小、成本低的分离工艺是中药制药企业所面临的共性关键技术问题。以“材料化学工程”理念构建的基于膜过程的中药绿色制造工程理论、技术体系，为攻克上述共性关键技术问题提供了开阔的视野与可靠的方法。

不容置疑，目前仍存在一些严重制约中药膜技术发展的的问题。如因中药成分分子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，难于以常规数学模型预报、优化与监控膜过程^[17]；中药物料组成高度复杂，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等。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领域。膜技术问题的攻克与材料化学工程学科密切相关。因而根本解决上述问题的办法莫过于将“材料化学工程”理论与技术引入中药制药工程领域。

而本研究的最终目标是：面向国家中药制药领域重大需求和国际学术前沿，以开展基于膜过程的中药制药分离与产品工程领域高水平的科学研究、人才培养和学术交流为目标，围绕“以材料化学工程的理论与方法指导中药制药原理创新与PAT（过程分析）优化”“发展以膜分离高新分离技术为基础的制药单元技术与理论”的学术思路，开展创新性应用基础研究，致力于解决制约我国中药制药工业可持续发展的能源、资源和环境等瓶颈问题，构建中药制药学与材料化学工程交叉研究的学科新生长点。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 金万勤, 陆小华, 徐南平. 材料化学工程进展 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [3] 郭立玮, 党建兵, 朱华旭, 等. 关于“构建中药绿色制造理论与技术体系”的思考和实践 [J]. 中草药, 2019, 50(8): 1745-1758.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 郭立玮. 中药分离原理与技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [8] 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.
- [9] 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]. 世界科学与技术—中医药现代化, 2005, 7(3): 42-47.
- [10] 徐雪松, 李玲娟, 郭立玮. 基于稀疏表示的数据流异常数据预测方法 [J]. 计算机应用, 2010, 30(11): 2956-2958.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 董洁, 郭立玮, 李玲娟, 等. 截留相对分子量1000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.
- [14] 李博, 郭立玮, 吴勉华, 等. 小分子药效物质与Al₂O₃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.
- [15] Li B, Han Z F, Cao G P, et al. Enrichment of *Citrus reticulata* Blanco essential oil from oily wastewater by ultrafiltration membranes [J]. *Desalin Water Treat*, 2013, 51(19/21): 3768-3775.
- [16] 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.
- [17] 钟文蔚, 纪超, 郭立玮, 等. 基于数据科学的中药膜过程研究的思考与实践 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 1-8.