

PE

高等院校药学与制药工程专业规划教材

天然药物提取分离工艺学

NATURAL DRUG EXTRACTION
AND ISOLATION TECHNOLOGY

主 编 金利泰

副主编 李校堃

叶发青

主 审 裴月湖

华会明

崔 健

ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

天然药物提取分离工艺学/金利泰主编. —杭州:
浙江大学出版社, 2011.10
ISBN 978-7-308-08814-5

I. ①天… II. ①金… III. ①植物药—提取—教材
②植物药—分离—教材 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 127861 号

天然药物提取分离工艺学

金利泰 主编

丛书策划 阮海潮 樊晓燕
责任编辑 阮海潮(ruanhc@zju.edu.cn)
封面设计 联合视务
出版发行 浙江大学出版社
(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)
(网址: <http://www.zjupress.com>)
排 版 杭州大漠照排印刷有限公司
印 刷 德清县第二印刷厂
开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 25
字 数 640 千
版 次 2011 年 10 月第 1 版 2011 年 10 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-308-08814-5
定 价 49.00 元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行部邮购电话 (0571) 88925591

内 容 简 介

随着化学药合成技术和生物制药技术的不断发展,我国的中药/天然药物的原料药(有效成分或有效部位)质量与数量备受关注,成为研究的热点。一是,当今临床应用药物的三分之一是由天然产物或以天然产物为先导化合物研制而来的;二是,2005年版及2010年版《中国药典》一部在提取物品种的数量上明显增加;三是,大量的洋中药返销国内占据了中成药的高价位市场。因此,我们感到迫切需要编写一本《天然药物提取分离工艺学》教材,力求为民族医药的振兴尽一份力。

天然药物提取分离工艺学是天然药物开发和生产过程中,研究和设计高效、安全、经济的天然药物提取分离工艺,研究提取分离工艺原理及设计提取分离工艺规程,实现天然药物制药生产过程优化的一门学科。天然药物制药工艺学主要研究提取分离工艺原理、操作过程、工艺条件等,解决天然药物在提取、分离与纯化、浓缩与干燥等工艺环节中,工艺路线的确定及工艺条件的优化等问题,为中药/天然药物规模化生产提供理论基础和应用技术。

本教材分两部分:总论部分介绍实用技术的基本概念、原理和特点,方法或设备的工艺过程及技术参数,深入浅出地简述了新技术、新方法在天然药物生产中的应用;各论部分选择糖类、苯丙素类、醌类、黄酮类、萜类与挥发油、三萜及其苷、甾体及其苷和生物碱类的典型有效成分(或部位)作为实例,系统阐述了基源、近代临床与药理、化学结构与理化性质、提取分离方法的原理、操作过程与工艺条件、工艺流程图以及工艺注释等内容。重在应用基础知识,探讨天然药物提取分离工艺,突出实用性、先进性,力求简洁明了,为天然药物的现代化研究奠定理论和实践基础。本书内容新颖、实用、深入、系统,在理论与实践的结合上,达到内容创新与形式创新的统一。

本书不仅可用作高等医药院校药学类相关专业的教材,也可供相关专业的科研工作者参考使用。

高等院校药学与制药工程专业规划教材

审稿专家委员会名单

(以姓氏拼音为序)

蔡宝昌(南京中医药大学)

樊 君(西北大学)

梁文权(浙江大学)

沈永嘉(华东理工大学)

孙铁民(沈阳药科大学)

徐文方(山东大学)

杨 悦(沈阳药科大学)

姚善涇(浙江大学)

于奕峰(河北科技大学)

张 珩(武汉工程大学)

赵桂森(山东大学)

周 慧(吉林大学)

宗敏华(华南理工大学)

程 怡(广州中医药大学)

傅 强(西安交通大学)

楼宜嘉(浙江大学)

宋 航(四川大学)

温鸿亮(北京理工大学)

徐 溢(重庆大学)

姚日生(合肥工业大学)

尤启冬(中国药科大学)

虞心红(华东理工大学)

章亚东(郑州大学)

郑旭煦(重庆工商大学)

朱世斌(中国医药教育协会)

高等院校药学与制药工程专业规划教材

《天然药物提取分离工艺学》编委会

主 编 金利泰
副 主 编 李校堃 华会明 叶发青 崔 健
主 审 裴月湖
编 委 (按姓氏笔画为序)
王颖莉(山西中医学院)
叶发青(温州医学院)
申允德(温州大学)
丛维涛(温州医学院)
华会明(沈阳药科大学)
关 枫(黑龙江中医药大学)
朱 英(浙江中医药大学)
刘岱琳(武警医学院)
李大伟(上海中医药大学)
李校堃(温州医学院)
杨 云(河南中医学院)
金利泰(温州医学院)
陈 新(长春中医药大学)
高晓霞(广东药学院)
陶正明(浙江省亚热带作物研究所)
崔 健(长春中医药大学)

序

我国制药产业的不断发展、新药的不断发现和临床治疗方法的巨大进步,促使医药工业发生了非常大的变化,对既具有制药知识,又具有其他相关知识的复合型人才的需求也日益旺盛,其中,较为突出的是对新型制药工程师的需求。

考虑到行业对新型制药工程师的强烈需求,教育部于 1998 年在本科专业目录上新增了“制药工程专业”。为规范国内制药工程专业教学,教育部委托教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会正在制订具有专业指导意义的制药工程专业规范,已经召开过多次研讨会,征求各方面的意见,以求客观把握制药工程专业的知识要点。

制药工程专业是一个化学、药学(中药学)和工程学交叉的工科专业,涵盖了化学制药、生物制药和现代中药制药等多个应用领域,以培养从事药品制造,新工艺、新设备、新品种的开发、放大和设计的人才为目标。这类人才必须掌握最新技术和交叉学科知识、具备制药过程和产品双向定位的知识及能力,同时了解密集的工业信息并熟悉全球和本国政策法规。

高等院校药学与制药工程专业发展很快,目前已经超过 200 所高等学校设置了制药工程专业,包括综合性大学、医药类院校、理工类院校、师范院校、农科院校等。专业建设是一个长期而艰巨的任务,尤其在强调培养复合型人才的情况下,既要符合专业规范要求,还必须体现各自的特色,其中教材建设是一项主要任务。由于制药工程专业还比较年轻,教材建设显得尤为重要,虽然经过近 10 年的努力已经出版了一些比较好的教材,但是与一些办学历史比较长的专业相比,无论在数量、质量,还是在系统性上都有比较大的差距。因此,编写一套既能紧扣专业知识要点、又能充分显示特色的教材,将会极大地丰富制药工程专业的教材库。

很欣慰,浙江大学出版社已经在做这方面的尝试。通过多次研讨,浙江大学出版社与国内多所理工类院校制药工程专业负责人及一线教师达成共识,编写了一套适合于理工类院校药学与制药工程专业学生的就业目标和培养模式的系列

教材,以知识性、应用性、实践性为切入点,重在培养学生的创新能力和实践能力。目前,这套由全国二十几所高校的一线教师共同研究和编写的、名为“高等院校药学与制药工程专业规划教材”正式出版,非常令人鼓舞。这套教材体现了以下几个特点:

1. 依照高等学校制药工程专业教学指导分委员会制订的《高等学校制药工程专业指导性专业规范》(征求意见稿)的要求,系列教材品种主要以该规范下的专业培养体系的核心课程为基本构成。

2. 突出基础理论、基本知识、基本技能的介绍,融科学性、先进性、启发性和应用性于一体,深入浅出、循序渐进,与相关实例有机结合,便于学生理解、掌握和应用,有助于学生打下坚实的制药工程基础知识。

3. 注重学科新理论、新技术、新产品、新动态、新知识的介绍,注意反映学科发展和教学改革成果,有利于培养学生的创新思维和实践能力、有利于培养学生的工程开发能力和综合能力。

相信这套精心策划、认真组织编写和出版的系列教材会得到从事制药工程专业教学的广大教师的认可,对于推动制药工程专业的教学发展和教材建设起到积极的作用。同时这套教材也有助于学生对新药开发、药物制造、药品管理、药物营销等知识的了解,对培养具有不断创新、勇于探索的精神,具有适应市场激励竞争的能力,能够接轨国际市场、适应社会发展需要的复合型制药工程人才做出应有的贡献。

姚善泾

浙江大学教授

教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会副主任

前 言

随着人类健康意识的提升,“回归自然,重视天然药物”正成为国际医药产业发展的趋势。天然药物防病治病的物质基础是有效成分,因此,对于天然药物有效成分提取分离方法的探讨是制备天然药物制剂的重要前提。

《天然药物提取分离工艺学》分两部分:总论部分介绍实用技术的基本概念、原理和特点,方法或设备的工艺过程及技术参数,深入浅出地简述了新技术、新方法在天然药物生产中的应用;各论部分选择糖类、苯丙素类、醌类、黄酮类、萜类与挥发油类、三萜及其苷类、甾体及其苷类和生物碱类中典型有效成分或有效部位作为实例,阐述了基源、近代临床与药理、化学结构与理化性质、提取分离方法的原理、操作过程与工艺条件、工艺流程图、工艺注释等内容。具体剖析生产实例,前后呼应,完成从通性到个例的过渡。重点在于应用基础知识,深入探讨天然药物提取分离工艺,突出实用性、先进性,力求简洁明了。

本教材共 15 章,编写任务分别由金利泰(温州医学院,第 1 章)、刘岱琳(武警医学院,第 2 章)、陶正明(浙江省亚热带作物研究所,第 3 章)、王颖莉(山西中医学院,第 4 章、第 15 章)、李校堃(温州医学院,第 5 章)、崔健(长春中医药大学,第 6 章)、申允德(温州大学,第 7 章)、李大伟(上海中医药大学,第 8 章)、丛维涛(温州医学院,第 3 章、第 9 章)、关枫(黑龙江中医药大学,第 10 章)、华会明(沈阳药科大学,第 11 章)、高晓霞(广东药学院,第 12 章)、朱英(浙江中医药大学,第 13 章)、陈新(长春中医药大学,第 14 章)、杨云(河南中医学院,第 15 章)合作完成。

本书编写过程中,得到了各兄弟院校同行的热情支持和鼓励,提出了很多宝贵意见,再次表示衷心感谢!

由于科研和教学任务繁重,时间紧迫,尽管我们做出了努力,但因编者的学术水平及编写能力有限,不当之处在所难免,敬请广大师生给予批评指正。

编著者

2011 年 9 月

目 录

第 1 章 绪 论	1
1.1 天然药物提取分离工艺学的内涵	1
1.2 天然药物提取分离工艺学的特点	2
1.2.1 多学科性	2
1.2.2 多层次性	2
1.2.3 复杂性	2
1.3 天然药物提取分离工艺设计思路	3
1.3.1 生物原料生产与天然药物提取技术相结合	3
1.3.2 根据生物组织结构设计提取工艺	4
1.3.3 根据天然药物的结构及理化性质设计提取工艺	4
1.3.4 根据不同分离技术耦合设计天然药物提取工艺	4
1.3.5 合理有效地组合应用提取分离方法	5
1.3.6 从天然药物提取分离体系改性和流体流动特性设计提取工艺	5
1.4 提取分离工艺设计具体方法	6
1.4.1 实验设计	6
1.4.2 工艺路线	6
1.4.3 工艺条件	7
1.4.4 评价指标	8
1.5 天然药物开发利用概况及技术发展	8
1.5.1 天然药物开发利用概况	8
1.5.2 天然药物提取分离技术发展现状	10

1.6 我国医药工业现状和发展前景	11
1.6.1 我国医药工业的现状	11
1.6.2 我国医药工业存在的主要问题	11
1.6.3 我国医药工业的发展前景	12
1.7 学习本课程的要求和方法	13
第 2 章 天然药物的传统提取分离方法	14
2.1 原料与提取工艺特性	14
2.1.1 原料细胞结构与天然药物提取工艺特性	14
2.1.2 原料细胞结构与天然药物成分的浸出	19
2.1.3 破坏细胞膜和细胞壁的方法	20
2.1.4 原料的前处理	24
2.2 提取方法	26
2.2.1 溶剂提取法	26
2.2.2 水蒸气提取法	31
2.2.3 升华法	32
2.3 分离纯化方法	33
2.3.1 结晶法	33
2.3.2 溶剂萃取法	35
2.3.3 沉淀法	39
2.3.4 色谱法	40
第 3 章 新技术在天然药物提取分离中的应用	47
3.1 提取新技术	47
3.1.1 超声波提取技术	47
3.1.2 微波提取技术	50
3.1.3 超临界流体萃取技术	54

3.2 分离纯化新技术	60	6.2 真空干燥	131
3.2.1 膜分离技术	60	6.3 沸腾干燥	132
3.2.2 吸附澄清技术	67	6.3.1 沸腾干燥的原理和过程	132
3.2.3 分子蒸馏技术	72	6.3.2 沸腾干燥的特点	133
3.2.4 色谱技术	80	6.3.3 沸腾干燥器	133
第4章 固液分离工艺	99	6.4 喷雾干燥	134
4.1 常用固液分离方法	99	6.4.1 喷雾干燥工艺流程	134
4.1.1 过滤法	99	6.4.2 干燥器总体结构	135
4.1.2 离心法	104	6.4.3 喷雾器的类型	137
4.1.3 沉降法	107	6.4.4 喷雾干燥技术的特点	138
4.1.4 固液分离在天然药物生产中的应用	108	6.4.5 影响喷雾干燥的主要因素	138
4.2 影响固液分离的因素	109	6.4.6 喷雾干燥黏壁现象的处理方法	139
4.2.1 药材的粉碎度	109	6.4.7 喷雾干燥法的应用	140
4.2.2 天然药物成分的理化性质	110	6.5 冷冻干燥技术	141
4.2.3 固液分离方法的选择	111	6.5.1 冷冻干燥的基本原理	141
第5章 浓缩	113	6.5.2 冷冻干燥的特点	142
5.1 概述	113	6.5.3 冷冻干燥设备及性能选择	142
5.2 影响浓缩的因素	114	6.5.4 冷冻干燥工艺过程及技术参数的选择	143
5.2.1 传热温差(Δt_m)的影响	114	6.5.5 冷冻干燥中常出现的问题、产生原因及解决办法	147
5.2.2 传热系数(K)的影响	114	6.5.6 冷冻干燥技术在天然药物生产中的应用	148
5.3 浓缩分类与设备	115	第7章 制剂生产环境与设计	153
5.3.1 根据蒸发器的操作压力分类	115	7.1 厂房总体规划设计	153
5.3.2 根据蒸发器中溶液循环的原理分类	117	7.1.1 厂址选择	153
5.3.3 根据蒸发器的效能分类	122	7.1.2 厂区划分	154
5.4 浓缩设备存在的问题及发展趋势	124	7.1.3 厂区总体设计	155
5.4.1 浓缩设备存在的主要问题	124	7.2 药物洁净室的设计	157
5.4.2 浓缩设备的发展趋势	125	7.2.1 洁净区(室)的工艺布局要求	157
5.4.3 浓缩新设备	125	7.2.2 洁净室形式分类	158
第6章 干燥	129	7.2.3 人员净化	158
6.1 概述	129	7.2.4 物料净化	159
6.1.1 干燥的基本原理	129	7.3 空调系统的设计	159
6.1.2 影响干燥的因素	131	7.3.1 空调设计的依据	159
		7.3.2 空调系统设计的主要内容	160

7.3.3 空气输导与分布装置的设计	161	9.3.2 结构特征及理化性质	201
7.3.4 洁净空调系统的节能措施	161	9.3.3 检识	203
7.4 工艺管道设计	167	9.3.4 提取分离方法	203
7.4.1 工艺管道设计内容	167	9.3.5 五味子中木脂素类成分的生产实例	203
7.4.2 公称压力和公称直径	168	9.3.6 厚朴中木脂素类成分的生产实例	205
7.4.3 管道	169		
7.4.4 阀门	171		
7.4.5 管件	172		
7.4.6 管道布置设计	172		
第8章 糖 类	176	第10章 醌类化合物	208
8.1 概 述	176	10.1 概 述	208
8.1.1 糖类的结构特征	176	10.1.1 结构特征	208
8.1.2 理化性质及检识	178	10.1.2 理化性质及检识	212
8.1.3 糖类的提取方法	179	10.1.3 常用的提取方法	213
8.1.4 糖类的分离纯化方法	180	10.1.4 分离和纯化方法	213
8.2 生产实例	183	10.2 生产实例	215
8.2.1 香菇多糖	183	10.2.1 紫草提取物的生产实例	215
8.2.2 茯苓多糖	185	10.2.2 丹参提取物的生产实例	217
8.2.3 透明质酸	187	10.2.3 大黄提取物的生产实例	218
8.2.4 甲壳素	189	10.2.4 番泻叶提取物的生产实例	220
第9章 苯丙素类化合物	192	10.2.5 芦荟提取物的生产实例	221
9.1 苯丙酸类化合物	192	第11章 黄酮类化合物	225
9.1.1 概述	192	11.1 概 述	225
9.1.2 结构特征及理化性质	192	11.2 黄酮的结构分类	225
9.1.3 检识	193	11.2.1 二氢黄酮和二氢黄酮醇类	227
9.1.4 提取与分离	193	11.2.2 黄酮和黄酮醇类	228
9.1.5 丹参提取物生产实例	193	11.2.3 异黄酮类	229
9.1.6 金银花提取物的生产实例	196	11.2.4 黄烷类和原花青素类	230
9.2 香豆素类化合物	197	11.2.5 花青素和花色苷类	230
9.2.1 概述	197	11.2.6 查耳酮类和二氢查耳酮类	231
9.2.2 结构特征及理化性质	197	11.2.7 橙酮类	231
9.2.3 检识	198	11.2.8 吡酮类	232
9.2.4 提取分离方法	199	11.2.9 双黄酮类	232
9.2.5 补骨脂提取物的生产实例	199	11.3 黄酮的理化性质	233
9.3 木脂素类化合物	201	11.3.1 性状	233
9.3.1 概述	201	11.3.2 溶解性	234
		11.3.3 酸性和碱性	234
		11.3.4 检识反应	235

11.4 常用的提取方法·····	236	12.4.2 薄荷素油和薄荷脑·····	280
11.4.1 溶剂提取法·····	236	第13章 三萜及其苷类 ·····	283
11.4.2 碱提取酸沉淀法·····	237	13.1 概述·····	283
11.4.3 超声波提取法·····	237	13.1.1 结构特征·····	283
11.4.4 超临界流体萃取法·····	237	13.1.2 理化性质及检识·····	285
11.5 分离和纯化方法·····	237	13.1.3 常用的提取方法·····	286
11.6 生产实例·····	239	13.1.4 分离和纯化方法·····	286
11.6.1 黄芩苷·····	239	13.2 生产实例·····	287
11.6.2 灯盏花素和灯盏乙素·····	242	13.2.1 人参皂苷·····	287
11.6.3 芦丁·····	244	13.2.2 黄芪皂苷·····	291
11.6.4 淫羊藿苷·····	247	13.2.3 甘草皂苷·····	294
11.6.5 葛根素·····	249	13.2.4 齐墩果酸·····	296
11.6.6 橙皮苷·····	253	第14章 甾体类化合物 ·····	300
11.6.7 水飞蓟素和水飞蓟宾·····	256	14.1 概述·····	300
11.6.8 银杏叶总黄酮·····	259	14.2 强心苷类化合物·····	301
第12章 萜类与挥发油 ·····	262	14.2.1 强心苷类化合物的结构分类·····	301
12.1 萜类化合物·····	262	14.2.2 强心苷类化合物的理化性质·····	302
12.1.1 概述·····	262	14.2.3 强心苷类化合物的提取分离·····	306
12.1.2 萜类的结构类型及典型化合物·····	262	14.2.4 强心苷类化合物的检识·····	306
12.1.3 萜类化合物的理化性质及检识·····	264	14.2.5 生产实例·····	307
12.1.4 萜类化合物常用的提取方法·····	265	14.3 甾体皂苷·····	314
12.1.5 萜类化合物的分离和纯化·····	266	14.3.1 概述·····	314
12.2 生产实例·····	266	14.3.2 结构与分类·····	314
12.2.1 芍药苷·····	266	14.3.3 理化性质及检识·····	316
12.2.2 龙胆苦苷·····	268	14.3.4 提取与分离·····	316
12.2.3 青蒿素·····	270	14.3.5 生产实例·····	317
12.2.4 紫杉醇·····	273	第15章 生物碱类 ·····	327
12.2.5 穿心莲内酯·····	274	15.1 概述·····	327
12.3 挥发油·····	275	15.2 生物碱的结构与分类·····	328
12.3.1 挥发油的组成和分类·····	276	15.2.1 鸟氨酸系生物碱·····	329
12.3.2 挥发油的理化性质及检识·····	276	15.2.2 赖氨酸系生物碱·····	330
12.3.3 挥发油的提取方法·····	277	15.2.3 苯丙氨酸和酪氨酸系生物碱·····	331
12.3.4 挥发油的分离与纯化·····	277	15.2.4 色氨酸系生物碱·····	332
12.4 生产实例·····	279	15.2.5 邻氨基苯甲酸系生物碱·····	333
12.4.1 莪术油·····	279	15.2.6 组氨酸系生物碱·····	334

15.2.7 萜类生物碱 334

15.2.8 甾体类生物碱 335

15.3 生物碱的理化性质..... 335

15.3.1 物理性质 335

15.3.2 化学性质 337

15.4 生物碱的提取方法..... 342

15.4.1 总生物碱的提取 342

15.4.2 总生物碱的纯化 345

15.5 生物碱的分离方法..... 346

15.5.1 生物碱的初步分离 346

15.5.2 生物碱的单体分离 346

15.5.3 水溶性生物碱的分离 349

15.6 生产实例..... 350

15.6.1 麻黄碱 350

15.6.2 苦参碱 355

15.6.3 小檗碱 359

15.6.4 利血平 362

15.6.5 石杉碱甲 365

15.6.6 秋水仙碱 366

15.6.7 咖啡碱 368

附录..... 372

一、英文名及化学成分索引 372

二、植物拉丁名索引 379

第 1 章

绪 论



本章要点

掌握天然药物提取分离工艺学的基本概念、主要研究内容以及本课程学习方法;熟悉天然药物提取分离工艺设计思路和方法;了解天然药物提取分离工业发展现状及趋势。

1.1 天然药物提取分离工艺学的内涵

天然药物提取分离工艺学是在天然药物开发和生产过程中研究和设计高效、安全、经济的天然药物提取分离工艺,研究提取分离工艺原理及设计提取分离工艺规程,实现天然药物提取分离生产过程最优化的一门学科。天然药物提取分离工艺学是一门综合性学科,是在天然药物化学的基础上衍生的分支学科。天然药物化学主要研究有效成分的结构、理化性质、提取分离方法及结构鉴定等内容。天然药物提取分离工艺学在此基础上主要研究天然药物有效成分的提取分离工艺原理、操作过程、工艺条件等内容,解决天然药物在提取、分离与纯化、浓缩与干燥等工艺环节中,工艺路线的确定以及工艺条件的优化等问题,为天然药物规模化生产提供理论基础和应用技术。

天然药物提取分离工艺学综合应用了有机化学、分析化学、天然药物化学,并结合制药化工原理、机械工程及设备课程的专门知识,研究设计天然药物合理的、高效的提取分离工艺路线。天然药物提取分离技术是否合理运用直接关系到药材资源能否充分利用,制剂疗效能否充分发挥。在天然药物提取、分离及纯化的工艺过程中,常需通过浓缩、干燥等工艺过程,以达到作为制剂原料或半成品的要求。由于天然药物成分复杂,作用多样,工艺方法与技术繁多,以及新方法与新技术的不断涌现,不同的方法与技术所应考虑的重点、需进行研究的难点、要确定的技术参数均有可能不同,因此欲达到实现天然药物产业化生产的目的,需要进行大量的研究工作,天然药物提取分离工艺学正是为这些研究奠定基础。

在药物研究方面,据不完全统计,临床用药的三分之一以上源自天然有机产物,它们直接来自天然产物或是以天然产物的有效成分为先导进一步发展的衍生物、类似物或全合成物,而

从天然产物中提取分离以获取天然药物是药物研究的第一步,因此解决提取分离过程的技术问题,尤其是药物研究和扩大生产的中间环节是规模化生产的关键。天然药物提取分离工艺研究可分为三个阶段,第一阶段为实验室工艺研究,第二阶段为中试放大研究,第三阶段为工业生产工艺研究。虽然每个阶段研究内容及解决的问题不同,但三个阶段是相互联系,缺一不可的:① 实验室工艺研究(小试工艺研究或小试)阶段,主要包括基本提取分离工艺路线的设计,同时选择合适的评价指标和方法,对影响因素进行考察,同时确定工艺参数并进行工艺验证;② 第二阶段的中试放大研究(中试放大或中试)是确定天然药物生产工艺的重要环节,即把实验室研究中所确定的工艺路线和工艺条件,进行工业化生产的考察、优化,为生产车间的设计、施工安装、“三废”处理、中间体质量控制、制定中间体和产物的质量要求和工艺操作规程等提供依据,并在车间试生产若干批号后,制定出生产工艺规程;③ 第三阶段的工业生产工艺研究是在中试研究基础上,进一步扩大生产规模。

1.2 天然药物提取分离工艺学的特点

1.2.1 多学科性

学科间的相互协作是科学技术发展的动力和源泉,天然药物提取分离工艺学由多学科交叉渗透,涉及的学科有:① 生物化学、分子生物学、植物学及细胞学等生物学科;② 有机化学、植物化学、天然药物化学等化学学科;③ 机械工程、化学工程及化工原理等工程学科。

天然药物提取分离是生物技术的一个重要领域。生物技术是目前最重要的高新技术领域之一,它是以生命科学(植物学、动物学、微生物学等)为基础,利用生物体(包括生物器官、组织、细胞)或其他组分(如遗传物质、酶、次生代谢产物或其他生物活性物质)的特征和功能,设计和构建具有预期性状的新物种和新品系以及利用与工程原理相结合的方法进行加工生产。生物技术是综合性技术体系,包括的主要技术范畴有发酵工程、酶工程、生化工程、基因工程、细胞工程、生物代谢及调控工程等。

1.2.2 多层次性

天然药物研究的多层次性包括:① 以提取优质高产提取物为主要目标的一级开发;② 以有效部位作为原料药进行加工为目的的二级开发;③ 以深度开发原料的单体有效成分为目的的三级开发。天然药物的多层次研究开发是相辅相成的,它们之间既相互促进,又相互制约。天然药物提取产业是生物技术与化学化工技术相互交叉而成的一个产业,它是以动物、植物、微生物为加工原料,采用化学化工技术及手段,通过提取、分离、纯化以及半合成得到天然药物,还选用现代生物技术如微生物发酵、酶工程、细胞工程、基因工程等对传统化学化工技术进行创新改造,获得与天然产物等同的天然药物。

1.2.3 复杂性

1. 生物材料组成复杂

生物材料种类繁多,一个生物材料常包括数百种甚至数千种化合物。各种化合物的分子

大小、相对分子质量和理化性质均不同,其中有不少化合物迄今还是未知物质,而且在这些化合物的提取分离过程中仍不断发生化学结构或功能活性的变化。

2. 天然产物具有不稳定性

许多具有生物活性的化合物一旦离开机体,很容易变性或被破坏。因此,在生产过程中要小心地保护化合物的生物活性,这是天然药物生产最困难的地方。故生产这类天然药物时常选择温和的条件,尽可能在较低温度、温和条件和洁净环境下进行。

天然药物产品的制备几乎都在溶液中进行,各种参数对溶液中各组分的综合影响常无法固定,以致许多生产工艺设计理论性不强,结果有很大的经验成分。

为了保护所提取物质的生物活性及结构上的完整,生产方法多采用温和的“多阶式”,一个生物分子的分离制备常常少至几个步骤,多至十几个步骤,并选择适合的分离方法,才能达到分离纯化目的。因此,操作时间长或步骤繁杂,会给生产带来许多影响。

生物体中存在的天然药物含量较低,而且生物体是由上千种有机物组成,这就决定了必须使用现代高新技术提取天然药物,并进行分离纯化使之达到最终产品的要求。其有关方法包括:

(1) 物理方法: 研磨、高压匀浆、超声波、过滤、离心、干燥等。

(2) 物理化学方法: 冻溶(用于细胞破碎)透析、超滤反渗透、絮凝、萃取、吸附、色谱(吸附色谱法、分配色谱法、凝胶色谱法等)、蒸馏、电泳、等电点沉淀、盐析、结晶等。

(3) 化学方法: 离子交换、化学沉淀、化学亲和、天然药物的结构修饰和化学合成等。

(4) 生物方法: 生物亲和色谱、免疫色谱等。

(5) 近年发展的新技术: 微波、超声波萃取、树脂吸附分离、微滤、超滤、纳滤、亲和膜分离、泡沫分离、超临界流体萃取、分子蒸馏、双水相分离、反胶束萃取等。

(6) 现代生物技术: 天然产物次生代谢物的调控和生产技术,微生物工程和生物细胞组织培养工程技术生产某些次生代谢产物,如酶工程技术、基因工程技术的应用等。

1.3 天然药物提取分离工艺设计思路

1.3.1 生物原料生产与天然药物提取技术相结合

生物原料的生产是天然药物提取生产的“第一工厂”。植物细胞的大规模培养历史早于动物细胞,利用植物细胞培养可以产生某些珍贵植物次生代谢产物,如生物碱、甾体等化合物,有些已经产业化生产,而且能够培养高含量的天然产物原料。对原料的生产应该从整体出发,除了达到上述目标外,还应设法利用生物催化剂增加产物的产量,减少非目的产物的分泌(如色素、毒素、降解酶及其他干扰杂质等),以及赋予菌种或产物某种有益的性质以改善产物的分离特性,从而简化下游加工过程。培养基和发酵条件直接决定着输送给下游的发酵液质量,如采用液体培养基,而不用酵母膏等有色物质和杂蛋白为原料,使下游加工过程更为方便、经济,从而提高总的回收率。

材料的选择要求原料中有效成分含量高。优质材料的破碎方法和程度、选择合适的溶剂与提取参数,可以减少工艺操作的次数。产物可被直接转移至气相、液相或固相继续进行分离

纯化。如挥发性成分的回收(产物转移到气相);萃取至液相的,如乳化液膜提取酶、有机酸和抗生素等;吸附至固相的,如吸附剂、离子交换树脂吸附生物碱、氨基酸、蛋白质,工业大孔树脂吸附剂直接选择性吸附酶和皂苷(如人参皂苷);搅拌吸附槽吸附易放大但分辨率低,而柱色谱难度大,但分辨率高,而高选择性吸附剂(如亲和吸附)以搅拌或流化床形式,操作仍有高的分辨率,有着工业化应用的潜力。

1.3.2 根据生物组织结构设计提取工艺

细胞是生物组成的基本结构单元,在天然药物提取中可利用细胞的结构组成设计天然药物提取分离工艺方法。生物化学成分也决定提取工艺的方法和参数,生物是一个统一的整体,组成的物质与成分之间互相影响,生物体中分子结构及分子间相互联系的作用力十分复杂,分子骨架各原子与基团之间都以共价键结合,分子间的连接主要通过非共价键,如氢键、盐键、金属键、范德华力、疏水力、碱基堆积力,键能较弱,性质差别较大,设计提取工艺时要采用不同的方法加以隔离。

1.3.3 根据天然药物的结构及理化性质设计提取工艺

天然产物的空间结构、官能团的种类、位置、数量、存在形式决定提取工艺所选用的方法,其中官能团的种类、位置、数量、存在形式是决定提取工艺的主要因素,天然产物分子是一个有机整体,所组成的各部分之间互相制约和影响,决定了提取工艺、方法、步骤。与提取工艺有关的性质主要有相对分子质量、溶解性、等电点、稳定性、相对密度、黏度、粒度、熔点、沸点等,还有官能团的解离性和化学反应的可能性。

1.3.4 根据不同分离技术耦合设计天然药物提取工艺

近年来,生物化学、分析化学、天然药物化学等学科的发展已促进了天然药物分离技术与生物特性的结合,天然药物研究生产过程由多种分离、纯化技术相结合,包括传统技术与新技术的相互交叉、渗透与融合,逐渐形成融合技术或子代技术。特别是亲和相互作用与其他分离技术的耦合,出现了亲和膜分离、亲和沉淀、亲和双水相萃取、亲和选择性絮凝沉淀及亲和吸附与亲和色谱等,例如亲和错流过滤或连续亲和循环提取系统,是在混合物(匀浆液)中加入大配体或吸附剂借微滤膜截留与大分子杂质分离,随后洗脱并微滤分离出大分子产物,配体再循环。这种耦合技术克服了传统亲和柱色谱间歇操作、进料需预纯化、难放大之缺点,也克服了现有切向流微滤分辨率不高的不足,不仅纯化倍数较高,可连续化,还适于处理含细胞、碎片及大分子杂质的材料。亲和沉淀是在提取液中加入双功能大配体,与活性蛋白质键合形成配体-产物沉淀,除去清液后洗脱产物,配体再循环。匀浆液在搅拌槽或流体床中迅速被吸附于选择性吸附剂上,利用排斥或空间位阻效应使降解酶与目的蛋白质迅速隔离并富集产物,从而把匀浆液分离转化为更简单的固-固分离。

萃取已与多种分离技术耦合衍生出新型的分离技术,如溶剂浸渍树脂、萃淋树脂、膜基萃取、微胶囊萃取、凝胶萃取、乳化液膜萃取、双水相分配色谱、胶团液相色谱等。类似的耦合分离技术尚有离子交换过滤、离子吸附沉淀、膜包裹吸附剂、碟片式离心萃取机、过滤干燥器、离心薄膜蒸发器、结晶-过滤-干燥处理机、中空纤维细胞培养装置及转子膜反应器等。

上述分离技术具有选择性好、分离效率高、使下游加工过程步骤简化、能耗低、生产过程水