

高锦明 杨 志◎主编

天然产品 加工工艺学

TIANRAN CHANPIN JIAGONG GONGYIXUE



西北农林科技大学出版社

高锦明 杨 志◎主编

第1版 (2017) 第1次印刷

天然产品 加工工艺学

TIANRAN CHANPIN JIAGONG GONGYIXUE



西北农林科技大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

天然产品加工工艺学 / 高锦明, 杨志主编. —杨凌 : 西北农林科技大学出版社, 2018. 3

ISBN 978 - 7 - 5683 - 0432 - 0

I. ①天… II. ①高… ②杨… III. ①天然有机化合物—生产工艺 IV. ①TQ28

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 047320 号

天然产品加工工艺学

高锦明 杨 志 主编

出版发行 西北农林科技大学出版社

地 址 陕西杨凌杨武路 3 号 邮 编: 712100

电 话 总编室: 029 - 87093105 发行部: 87093302

电子邮箱 press0809@163. com

印 刷 虎彩印艺股份有限公司

版 次 2018 年 3 月第 1 版

印 次 2018 年 3 月第 1 次

开 本 787 mm × 1092 mm 1/16

印 张 8.25

字 数 153 千字

ISBN 978 - 7 - 5683 - 0432 - 0

定价: 24.00 元

本书如有印装质量问题, 请与本社联系

天然产品加工工艺学

编委成员

主 编 高锦明（西北农林科技大学）

杨 志（西北农林科技大学）

副主编 邓尚勇（陕西嘉禾药业有限公司）

张秀云（西北农林科技大学）

成 员 （按姓氏笔画排序）

马剑锋（西安锐博生物科技有限公司）

杨胜祥（浙江农林大学）

秦建春（吉林大学）

麻兵继（河南农业大学）

傅玉龙（陕西健众生物科技有限公司）

前 言

为了加强学生对天然产品加工工艺学基本知识的理解,探究其中的理论知识在实际生产中的运用,组织学生深入校内外实习基地对天然产品加工的各环节和相关技术进行实际操作,实训内容涉及大规模提取、分离、纯化、精制、检验及成品包装等生产程序和生产单元操作技术,旨在提高学生天然产品加工全流程的实际操作能力,提高其综合运用天然产物化学基本理论、基本知识和基本技术的能力,将理论与实际生产紧密相连,让理论教学在生产车间落地生根,在此基础上,我们结合近年来的教学实践,编写了这本教材,希望能在推动“产教”融合及创新人才培养方面起到积极作用。

《天然产品加工工艺学》内容共九章,分成两部分:第一部分(1~3章)介绍了天然产物加工工艺学的研究内容及学科特点,重点对传统以及新型的天然产物的提取、分离等加工工艺进行了介绍;第二部分(4~9章)分别选取糖类、挥发油、生物碱、黄酮、皂苷等常见成分作为实例,阐述了其化学结构、理化性质以及提取分离时常采用的加工手段,并在第九章内容中选取银杏叶提取为例,以陕西嘉禾药业有限公司的具体生产为模板,对整个工业化生产过程进行了较为详细的介绍,包括原料的采集、提取、浓缩到产品的纯化、干燥、检测都进行一一介绍。

本书是在2007年首次开设的《天然产品加工》基础上,对其讲义不断修改、充实而形成的。经过十余年的教学实践检验,本书的实验内容也得到不断优化。本教材由西北农林科技大学、陕西嘉禾药业有限公司等单位合作编写。编写过程中得到了西北农林科技大学教务处、研究生院的有关领导的关心和大力支持,在此深表感谢。

由于教学科研任务重,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水平的限制,书中不当之处在所难免,敬请广大师生和读者予以批评指正。

编写组

2017年12月

目 录

第一章 绪论	1
一、天然产品加工工艺学及其特点	1
二、天然产品作为药物的应用前景	2
第二章 天然产品的提取方法和技术	4
第一节 研究对象和研究方案的确定	4
一、研究对象的确定	4
二、天然产品提取实验设计和工艺流程的选择	4
第二节 天然产品传统的分离纯化方法	6
一、提取法	6
二、萃取法	10
三、沉淀法	13
四、结晶法	14
第三章 新型提取分离方式在天然产品加工中的应用	17
第一节 超声波提取	17
一、影响超声提取的因素	18
二、超声波提取的特点	18
第二节 微波提取	19
一、微波提取的原理	19
二、影响微波提取的因素	20

三、微波提取的特点	21
第三节 高压提取	21
一、高压提取的原理	21
二、影响高压提取效率的因素	22
三、高压提取的特点	23
第四节 超临界流体萃取	23
一、超临界流体萃取的原理	23
二、超临界流体萃取的影响因素	24
三、超临界流体萃取的特点	26
第五节 膜分离技术	26
一、膜的分类	26
二、膜分离的原理	27
三、膜的分离技术特点	28
第六节 分子蒸馏技术	29
一、分子蒸馏技术的原理	29
二、分子蒸馏的装置	30
三、分子蒸馏的影响因素	32
四、分子蒸馏的技术特点	33
五、分子蒸馏的应用范围	34
第七节 色谱分离技术	34
一、液-固色谱	35
二、液-液色谱	39
第四章 糖类提取工艺	41
第一节 概述	41
第二节 糖类提取工艺特性	43
一、糖类的理化性质及其鉴别	43
二、糖类的提取方法	44
三、糖的分离	46

四、多糖的纯度检验和结构分析	54
第三节 糖类提取实例	55
一、单糖的提取实例	55
二、低聚糖的提取实例	57
三、多糖的提取实例	58
第五章 挥发油的提取工艺	59
第一节 精油的组成和理化性质	59
一、精油的组成	59
二、精油的理化性质	59
第二节 挥发油的提取工艺	60
一、原料的准备	60
二、精油的提取	61
三、精油的分离与纯化	62
第三节 挥发油的提取实例	62
一、水蒸气蒸馏法提取	63
二、发酵法蒸馏	63
第六章 生物碱提取工艺	65
第一节 生物碱的分类及其结构	66
一、有机胺类生物碱	67
二、吡咯类生物碱	68
三、吡啶类生物碱	70
四、异喹啉类生物碱	71
五、吲哚类生物碱	72
六、萜类生物碱	74
七、甾体类生物碱	75
第二节 生物碱的理化性质与鉴别	76
一、性状	76

二、旋光性	76
三、溶解性	77
四、碱性	77
五、检识	77
第三节 生物碱的提取与分离	78
一、生物碱的提取	78
二、生物碱的分离纯化	79
第四节 生物碱的提取分离实例	80
第七章 黄酮类化合物提取工艺	83
第一节 黄酮类化合物的分类	84
第二节 黄酮类化合物的理化性质及其检识	87
一、性状	87
二、溶解性	87
三、酸碱性	88
四、检识	88
第三节 黄酮类化合物的提取和分离	90
一、黄酮类化合物的提取	90
二、黄酮类化合物的分离	92
第四节 黄酮类化合物提取实例	93
第八章 皂苷提取工艺	95
第一节 皂苷的结构类型	96
一、甾体皂苷	96
二、三萜皂苷	99
第二节 皂苷的理化性质和检识	101
一、性状	101
二、溶解性	102
三、水解反应	102

四、表面活性作用	103
五、溶血作用	103
六、沉淀反应	104
七、皂苷的检识	104
第三节 皂苷的提取和分离纯化	105
一、皂苷的提取	105
二、皂苷的精制和分离	105
第四节 皂苷提取分离实例	107
第九章 银杏叶黄酮的工业化提取——陕西嘉禾药业有限公司生产实例	110
第一节 银杏叶中的化学成分及其生物活性	110
一、银杏叶中的化学成分	110
二、银杏叶的生物活性	112
第二节 银杏叶黄酮的提取工艺	113
一、原料的获取及处理	113
二、银杏叶黄酮的提取及浓缩	114
三、大孔树脂富集	114
四、银杏黄酮的精制	115
五、产品的干燥及检测	115
主要参考资料	120

第一章 绪 论

一、天然产品加工工艺学及其特点

天然产品是由动物、植物以及微生物通过代谢途径，主要是次级代谢途径产生的各类化学成分，而天然产品加工工艺学则是运用化学工程原理和方法对天然产品进行提取、分离纯化的一个过程。它包括天然药物、天然农药、天然保健品、天然食品添加剂、天然化妆品、天然香料、天然功能性材料、林化产品、生物能源等产品的加工与开发。它具有以下特点：

1. 多学科性

天然产品的加工是一个多学科的交叉科学，涉及植物学、动物学、微生物学，生物化学，分子生物学、细胞学等生物学科；有机化学、植物化学、精细化工等化学学科；化学工程、化工原理、机械工程等工程学科。

2. 多层次性

天然产品提取包括以发展优质高产原料为主要目标的一级开发，以发展原料加工为目的的二级开发，以深度开发原料的单体化学成分及其应用为目的的三级开发。天然产品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，它包括以动物、植物、微生物为加工原料，用化学化工技术，通过提取、分离纯化、合成、半合成得到天然产品，还包括运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，提高天然产品产量。

3. 复杂性

首先，生物材料的组成具有复杂性。生物材料不仅种类繁多，而且每种生物材

料中往往包含着成百数千结构各异、性质不同的各类化合物，给天然产品的提取分离带来了极大的挑战。再则，有些成分在生物材料中的含量非常低，给产物的富集以及材料的供应都带来了考验。比如紫杉醇是红豆杉属植物中的一种复杂的次生代谢产物，可以促进微管聚合和稳定，适用于卵巢癌和乳腺癌，对肺癌、大肠癌、黑色素瘤、头颈部癌、淋巴瘤、脑瘤也都有一定疗效，然而其在植物体内的含量仅在千分之一以下，又由于其全合成过程合成步骤多、产率低，现在依然主要通过天然和半合成的途径获得。

其次，天然产品具有不稳定性。许多具有生物活性的成分在脱离生物材料之后或者在逐级的分离纯化过程中容易发生失活，这就要求在这类成分的分离过程中需要严格控制提取分离的条件，尽量降低其失活的可能性。

二、天然产品作为药物的应用前景

不同动植物以及微生物产生的次级代谢产物种类繁多，结构复杂多变，这些庞大的化合物资源库成为天然产品研究的基础。并且从其功能与结构角度看，具有类药特性，这就决定了天然产品是新药研发的重要源泉。自远古时代，人类就已经开始利用各种天然的动植物等治疗和预防各种疾病。200 多年前，Friedrich Sertürmer 从鸦片中分离得到了首个具有药理活性的物质：吗啡。从此开启了药物研究的新纪元。二战之后，制药学得到了长足的发展，由于青霉素在二战中的成功应用，大量的微生物被用来筛选抗生素。截至 1990 年，约 80% 的药物是从天然产品中获取或者是由其衍生而来。

进入 21 世纪，尽管组合化学一度成为药物研发的热点，天然产品依然是新药研发的重要源泉，在 1981—2014 三十多年间，由 FDA 批准的用于治疗各类疾病的 1 562 种药物中，有 51% 以上是直接从天然产品中获取或由天然产品衍生或者基于天然产品骨架合成而来的。

图 1-1 通过来源划分的 1981—2014 年间所有的抗肿瘤药物。“B”代表生物制品，通常包括多肽（>45 个氨基酸残基）以及蛋白质；“N”代表天然产品；“NB”代表植物来源的天然产品；“ND”代表天然产品的衍生物；“S”代表全合成的药物；“S*”代表基于天然产品骨架全合成的药物；“V”代表疫苗；NM 代表仿

生天然产物。

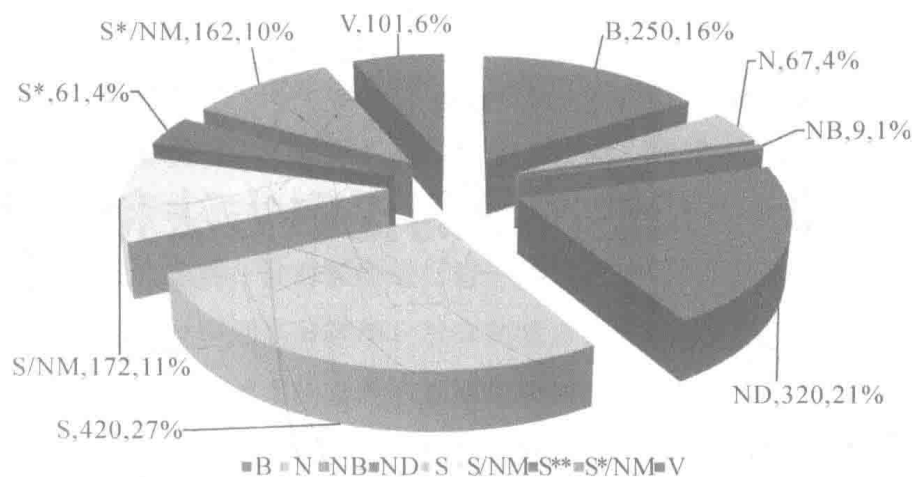


图 1-1 1981—2014 年间所有抗肿瘤药物来源划分

天然产品的开发一直以来面临两个问题：繁琐复杂的分离纯化以及工业制造原料的供给。近年来，随着各种提取、分析、分离技术（包括离子液提取技术、高通量的液相分析制备技术、逆流色谱技术以及各种色谱技术的联用等），合成生物学，生物合成途径的人工控制等的不断发展以及大量未被开发的生物资源的利用，为天然产品作为新药研发的资源库提供了广泛而光明的前景。

第二章 天然产品的提取方法和技术

第一节 研究对象和研究方案的确定

一、研究对象的确定

天然产品研究对象的选取是与社会发展和需求密切相关的,围绕天然产品研究的趋势和方向确定研究的天然产品。对象的选取根据研究的目的以文献资料、医学典籍、医学实践、民间经验等为依据进行选取。例如,冬凌草是河南济源市一带民间用于治疗食道癌、贲门癌的草药,研究发现它对Hela细胞以及人体食管瘤细胞具有明显的生长抑制作用,而且临床对食道癌、贲门癌以及食管上皮细胞重度增生等都具有显著地疗效,经进一步的研究从中发现了具有抗肿瘤活性成分冬凌草素(Rubescetin)。

研究对象确认之后,天然材料的明确鉴定对于进一步的分离有着至关重要的作用,材料的鉴定包括基本的形态学及结构学上的分析、指纹图谱的分析等。近年来,组学技术在生物材料的鉴定中正引起越来越多的重视,包括内部转录间隔区序列比较(Comparison Of Internal Transcribed Space Sequences, ITS),随机扩增多态性DNA标记(random amplified polymorphic DNA, RAPD, makers),特征序列扩增区域(Sequence Characterised Amplified Region, SCAR)标记技术以及高分辨溶解分析(High Resolution Melting Analysis)等。

二、天然产品提取实验设计和工艺流程的选择

天然产品的开发利用包括提取、浓缩、分离、干燥等多个过程,每个过程条件

及工艺的选取不仅要考虑每种材料特有的性质，还要考虑到收率、成本和经济效益等多方面的因素。

天然药物的提取应尽可能增加有效成分的提取率，根据目标成分的特点，包括极性、挥发性、溶解度、稳定性等，选取科学、合理、高效、经济的提取方法，并在尽可能多地富集有效成分的前提下去除无效成分。

在有效成分提取之后，针对需要进行进一步精制的天然药物，其分离纯化的基本原则应该是从低分辨率到高分辨率，从高装载量到低装载量。对于粗提取物，一般而言其成分复杂、含有较多的杂质。采用萃取、沉淀、吸附等一些分辨率较低的方法，不仅分离量大而且具有提纯和浓缩的作用。在对成分进行分离时，要科学合理的安排纯化方法的顺序，减少工序，如在盐析后采用吸附法，必然会因离子过多而影响吸附效果，如增加透析除盐，则会使操作复杂化，但如果将两者顺序颠倒，先吸附后盐析就可以简化工艺流程。

浓缩及干燥环节，根据物料的性质和浓缩、干燥的效果，选取相应的方法，控制物质的相对密度和含水量，便于制剂成型。同时在浓缩及干燥环节，也应根据物料的性质，对温度等因素进行合理优化，防止发生成分的失活和变性。

在生产的工艺流程选定之后，接下来就需要进入小型和放大生产阶段。这个阶段的主要任务是检查生产工艺流程的可行性和存在的问题，并为中间生产试验或者正式工业生产提供科学依据，其目的是用较小数量的投料解决正式生产问题。这个阶段可分为两部分工作，即小型和放大实验。小型实验的原料用量少，仪器以玻璃仪器为主，人力也较少；放大实验的投料量较大，设备以小型工业设备或者特制的模拟工业生产设备，组装生产流水线，人力投入也较大。在小型实验阶段应尽可能多摸索，对实验条件进行充分优化，这样可以节约放大实验所需要的时间、人力和物力的投入。如果在放大实验中得到了较好的实验结果，可以省去中间生产实验阶段，利用放大实验的结果进行工厂和车间的设计和生产的指导。

在放大生产实验中，生产设备和生产方式都要模拟工业生产的真实情况。例如在浸出工序要使用逆流浸出法，要严格控制浸出液的浓度和出液系数。又如在蒸发浓缩工序应该采用多效薄膜蒸发法，严格控制蒸发温度和能源消耗。又如在液—液萃取工序要用逆流萃取法，也要控制萃取的出液系数和萃取液的浓度。在放大实验中要根据小型实验的经验和数据，结合放大实验条件的研究，在每一步工序、每一

个操作上提高效率,缩短操作时间,降低成本。

在小型和放大实验之后,有时需要进行中试放大实验,这是由小试转入工业化生产的过渡性研究工作,对小试能否成功进入规模生产至关重要,围绕着如何提高收率、改进操作、提高质量、形成生产等方面进行。中试放大的方法有经验放大法、相似放大法和数学模型放大法。研究内容包括:工艺路线与各步反应方法的最后确定;设备材质与型号的选择;反应器的规模选择和反应搅拌器型式与搅拌速度的考察;生产反应条件的研究;工艺流程与操作方法的确定;物料衡算;安全生产与“三废”防治措施;原辅材料、中间体的物理性质和化工常数的测定;原辅材料、中间体质量标准的研究制定;消耗定额、原料成本、操作工时与生产周期等的计算。

中试放大完成后,根据中试总结报告与生产任务等可进行基建设计,制定定型设备选型,非标准设备的设计制造。然后按照施工图进行车间厂房等的建筑和设备安装。在生产设备和辅助设备安装完成之后,如试车合格、生产稳定即可制定生产工艺规范,交付生产。

第二节 天然产品传统的分离纯化方法

一、提取法

1. 提取溶剂的选择

提取法中应用最为广泛的是溶剂提取法,又称浸出、固液萃取,是利用适当的溶剂将固体原材料中的化学成分提取出来的方法。常用的溶剂包括水、有机溶剂、经酸碱调节的水和有机溶剂,利用提取法进行成分的提取时根据“相似相溶”的原理进行溶剂的选择,比如萜类、甾体等脂溶性的成分可采用石油醚、乙酸乙酯亲脂性溶剂进行提取,而多糖、氨基酸、蛋白质等水溶性的成分可直接利用水进行提取。对于生物碱、有机酸等具有酸碱性或两性的化合物,由于其溶解度随着 pH 的变化而改变,可以通过添加酸碱调节溶剂的酸碱性来进行提取,例如可以利用酸性溶液对生物碱等进行提取,同样利用碱性溶液可以增加有机酸、黄酮、蒽醌、香豆素以及酚酸类成分的溶解度,提高提取效率。常见溶剂的亲脂性或亲水性强弱如下所示:

亲水性强弱顺序：石油醚 < 苯 < 氯仿 < 乙醚 < 乙酸乙酯 < 丙酮 < 乙醇 < 甲醇 < 水

亲脂性强弱顺序：石油醚 > 苯 > 氯仿 > 乙醚 > 乙酸乙酯 > 丙酮 > 乙醇 > 甲醇 > 水

2. 影响提取的因素

除了选取合适的提取溶剂之外，原料的粉碎度、提取温度、浓度差、提取时间等因素对提取的成功与否以及提取的效率都有着重要的影响。

(1) 粉碎度

由于提取过程包括渗透、溶解、扩算等过程，一般而言，样品粉碎的越细，表面积越大，浸出的过程就越快。但粉碎过细，样品颗粒的比表面积就越大，吸附作用也越强，反而影响过滤速度。另外，含多糖类等成分样品如果粉碎过细，当用水溶液进行提取时，会使提取液的黏度增大，甚至形成胶体，影响其他成分的溶出。原料的粉碎要考虑提取原料的部分和所选用的提取液。当用水溶液提取时，可采用粗粉（20目）或薄片；用有机溶剂提取时，粉碎颗粒可以略细些，以过60目为宜。根与茎类可以切成薄片或粗粉，全草、叶类、花类、果实类以过20-40目为宜。

(2) 提取温度

一般来说，冷浸杂质少，但效率低；热提杂质多，效率高。随着温度的升高，分子运动加快，促使渗透、溶解、扩散速度提高，所以提取效果较好。但加热温度也不易过高，温度过高会使某些化学成分发生变化，并且杂质的含量也增加，为后续的分离精制增加难度，一般加热温度在60℃左右为宜，最高不宜超过100℃。

(3) 浓度差

溶剂穿过细胞壁和细胞膜进入细胞内，溶解成分之后，因细胞内外存在浓度差，成分就会向外扩散，进入提取液中，当内外浓度相等时，扩散达到相对平稳，溶液中的成分含量将不再增加。为了增加有效成分的提取率就需要反复多次地更换溶剂。为了达到良好的效果，一般多采用回流提取。

(4) 提取时间

随着提取时间的延长，各种成分的提取率相应增大，但杂质含量也会随之增加。一般而言，用水作溶剂时间以0.5~2 h为宜，用乙醇作溶剂以1~2 h为宜，其他溶剂可适当延长。

为了得到良好的提取效果，需要综合考虑各方面因素，通过正交试验等方法确定最优的参数。