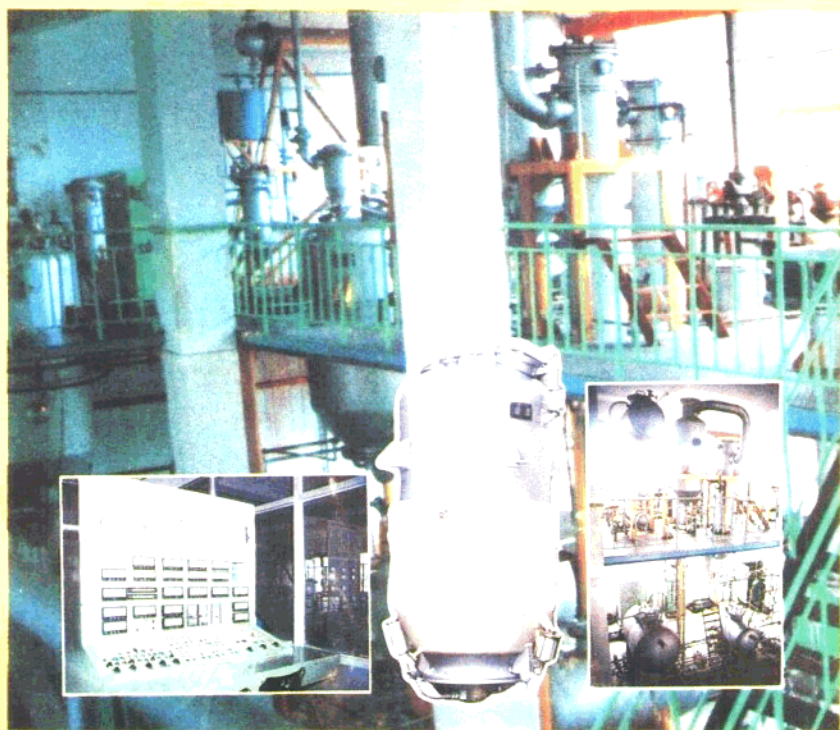


中药提取生产、科研和教学参考书

中药提取生产工艺学

(下卷)

陈玉昆 编著



沈阳出版社

目 录

第三部分 各 论(下卷)

第三十四章	单味药材中生物碱的提取	1
第三十五章	单味药材中黄酮化合物的提取	16
第三十六章	单味药材中皂甙的提取	33
第三十七章	单味药材中香豆素的提取	43
第三十八章	单味药材中醌类化合物的提取	55
第三十九章	单味药材中木脂素的提取	66
第四十章	单味药材中苦味素的提取	72
第四十一章	单味药材中游离三萜的提取	86
第四十二章	单味药材中强心甙的提取	94
第四十三章	单味药材中甾醇与甾甙的提取	103
第四十四章	单味药材中苯酚衍生物的提取	109
第四十五章	单味药材中天然色素的提取	122
第四十六章	单味药材中氨基酸与蛋白质的提取	131
第四十七章	单味药材中脂类的提取	136
第四十八章	单味药材中碳水化合物的提取	144
第四十九章	中药材的综合利用	147

第四部分 中药提取技术的实验研究 (从实验室到工厂)

第五十章	查阅资料和文献综述	151
第五十一章	研究计划与实验设计	155
第五十二章	中药提取工艺实验室	159
第五十三章	工艺流程和工艺条件的选择	162
第五十四章	中药提取生产工艺研究的小型实验和放大实验	165
第五十五章	中药提取的中间生产实验	168

第五部分 中药生产工厂和车间的设计

第五十六章	中药提取工厂或车间的设计概论	172
第五十七章	中药提取工厂的厂址选择	176
第五十八章	设计准备工作	177
第五十九章	中药提取厂平面图的设计	180
第六十章	物料衡算	182

第六十一章	中药提取生产流程的设计.....	184
第六十二章	中药提取的能量计算.....	189
第六十三章	中药提取设备的设计与选择.....	197
第六十四章	中药提取车间的布置设计.....	204
第六十五章	中药提取管道的设计.....	214
第六十六章	非工艺设计项目.....	244
第六十七章	设计说明书.....	249
第六十八章	概(预)算书.....	252
第六十九章	中药提取车间的设计经验.....	254
第七十章	计算机在中药提取工厂设计中的应用.....	262

第六部分 中药生产的技术管理

第七十一章	中药提取生产的化学管理.....	266
第七十二章	中药提取的物料投入产出管理.....	268
第七十三章	中药提取中的能量管理.....	271
第七十四章	中药提取的环境管理.....	273
第七十五章	中药提取生产的计算机管理问题.....	280
参考文献		286
主题索引		290

第三十四章 单味药材中生物碱的提取

34-1 概论

生物碱是植物体中的一类含氮的碱性有机化合物,除少数胺类化合物外在其结构中都含有氮杂环。含生物碱的药材约占传统中药材的 15% 左右,常用的乌头、附子、马钱子、贝母和洋金花等都是生物碱为主要有效成分的中药材。

大多数生物碱都有较强的药理作用或生物活性,常常是中药的主要有效成分之一。例如,黄连、黄柏和小檗中的小檗碱是这些药材清热、解毒或抗菌、消炎的有效成分,麻黄中的麻黄碱是平喘咳的成分,粉防己中的汉防己甲素是却风湿性关节疼痛的主要有效成分,苦参中的苦参碱是清热抗痢疾的有效成分等等。所以含生物碱的中药材在中药的治疗中有极重的意义。从中药材中提取的生物碱已有数十种已成为新药,并已应用于国内外的医疗实践。如麻黄素、黄连素、汉防己甲素、青藤碱、千金藤碱、苦参碱、小檗胺、延胡索乙素、山豆根碱和川芎嗪等,像麻黄素已应用于全世界所有的国家和地区。虽然从中药提取所得的生物碱已应用于现代药物,但它还没有应用于中医处方和中药调剂。

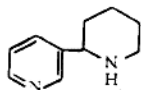
把从中药提取出来的生物碱广泛地应用于中医处方和中药调剂将是一个很有意义的问题。现在没被应用的原因有二个,一个是中医对用提取所得生物碱缺乏了解,二是一些中医认为某个生物碱不能代表中药材。第二个问题可以设法解决,解决的方法是提取总生物碱或某种中药材的包括总生物在内的总有效成分。

本章将介绍中药材中主要生物碱有效成分、总生物碱和包括总生物碱在内总有效成分的提取方法。

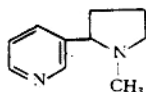
34-2 生物碱的性质、结构⁸⁸及其工艺学特性

生物碱的种类很多,已知结构式的到 1977 年为止已有 8000 多种⁸⁷,现在约有一万多种以上。虽然生物碱的种类如此繁多,但现在已能根据其结构和物理化学性质归纳出一些生物碱的基本共同性质。中药提取工作者可以根据这些生物碱的结构和性质,制定一些生物碱的生产工艺。

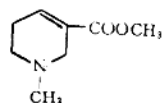
大多数生物碱都是结晶性固体,有一定的结晶形状,只有少数是非结晶性的无定形状的,如乌头中的乌头原碱(Aconine)。有少数在常温为液体。如从八角枫(Alangium Chinensis (Lour.) Rehd)须根中提取的毒莨碱(dl-anabasine)和烟叶中菸碱等,都是液体。液体生物碱除少数外,分子中多不含氧原子。如果分子中有氧原子存在多结合成酯键,如槟榔中的槟榔碱。这些液体生物碱在常压下具有一定的挥发性。少数分子较小的固体生物碱,如麻黄生物碱类也具有一定的挥发性。所以可用蒸馏法或水蒸汽蒸馏法得到,而在结构上不被破坏。这也是它们的工艺学特性之一。



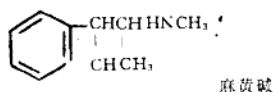
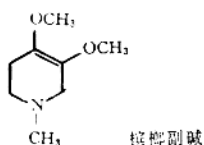
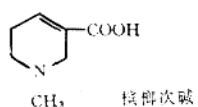
毒莨碱



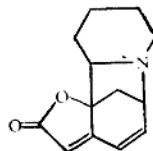
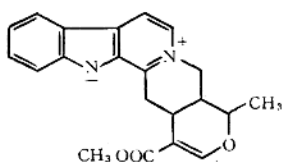
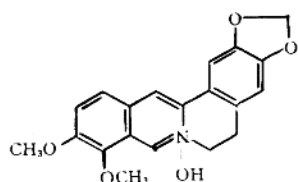
菸碱



槟榔碱

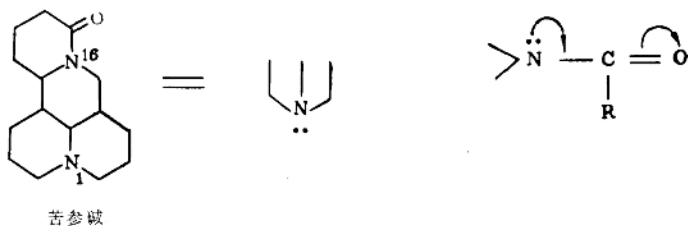


多数生物碱都是无色的或白色的化合物，只有少数有色。例如小檗碱和蛇根碱(*ser-pentine*)是黄色的。这可能是由于它们具有共轭双键的季铵碱的缘故。还有一些不是季铵碱的生物碱也具有黄色，如一叶萩碱(*securinine*)是淡黄色结晶体，但其盐类则无色。



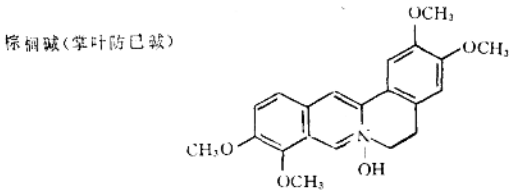
由于生物碱的大多数为氮杂环的衍生物，所以立体效应往往也是影响生物碱的碱性强弱的重要方面。例如苦参中主要生物碱的苦参碱(*matrine*)，具有比较强的碱性，它的分子中具有两个氮原子， N_{16} 呈酰胺状态几乎没有碱性， N_1 属叔胺碱，三价都结在环上，由于它的立体形象便于接受质子，减弱了立体效应的影响，所以碱性比较强。所以苦参碱类生物碱极性大、易溶于水，生产这类生物碱可用水或稀乙醇等极性较大的溶剂。

如果氮原子与羧基缩合成酰胺状态，则会几乎完全消失碱性，也不妨应用共轭效应来解释，例如：

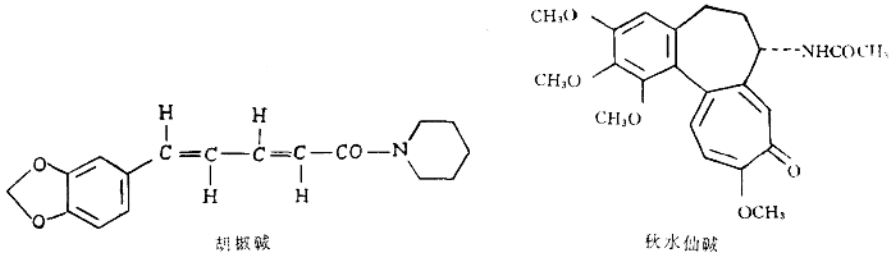


大多数生物碱都具有碱性反应，能使红色大蕊试纸变蓝色。生物碱的碱性强弱与其分子结构，特别是氮原子的结合状态和其化学环境有很大关系。例如黄连和黄柏中的小檗碱或称黄连素，由于它属于季铵衍生物，离子化程度大，使氮原子具有似金属性质，所以呈强碱性。呈强碱性的季铵碱因为它们的碱性强在游离状态即易溶于水，如小檗碱、棕榈碱(*Palmatine*)等因易

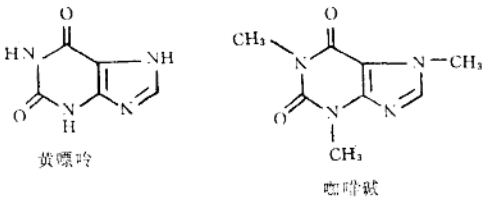
溶于水,在工业生产上浸出这些生物碱可用水或乙醇做浸出溶剂。而在延胡索中所存在的延胡索乙素或称四氢棕榈碱,则因只具有较小的碱性,在水中的溶解度很小,所以这类生物碱就不能用水做浸出溶剂进行浸出。有些生物碱的碱性很弱,如萝芙木中的利血平它含有两个氮原子,第一个氮原子是属于芳香性的吲哚,这个氮原子上的孤电子对参与了共轭体系,由于共轭效应的影响,第一个氮原子上的电子密度很小所以不易释放出电子,因此碱性很弱,甚至吸收电子,表现出弱酸性。在第四位上的氮原子也因受 $C_{20}-C_{19}$ 竖键障碍的影响,碱性也很弱。

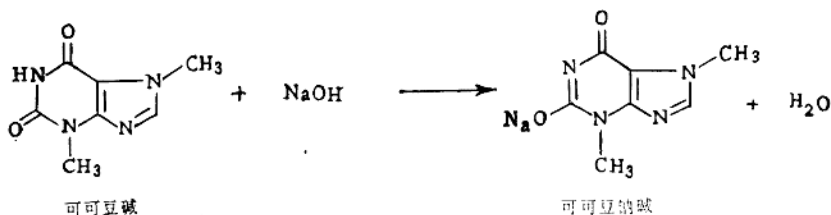


苦参碱分子中 N_{16} 就是这种状态。胡椒碱和秋水仙碱都近于中性,也是由于它们分子中的氮原子呈酰胺状态的原因。



又如咖啡碱(caffeine)、和茶碱(theophylline)和可可豆碱(theobromine)的结构中虽含有较多的氮原子,但由于都是黄嘌呤(Xanthine)的衍生物,分子中二个氮原子呈酰胺状态,两个氮原子在处在咪唑环上,其中一个呈弱碱性,另一个则不但碱性很弱,且更近于弱酸性,因此从整个分子来看,咖啡碱的碱性很弱,不易与酸结合成盐;结合后所成的盐亦极不稳定,溶于水和醇中,能立即分解,转为游离的咖啡碱和酸。茶碱和可可豆碱是二甲基黄嘌呤的衍生物,不但碱性很弱,还能溶解于氢氧化钠水溶液中,生成钠盐,表现为两性化合物的性质。这类生物碱可利用它们能与氢氧化钠反应生成盐的特性用水进行浸出或萃取。





乙路线。

小囊胺

去甲基檳榔次碱

不同的酸与不同的生物碱相结合产生具有不同溶解度的盐。例如多数生物碱与大分子有机酸结合成的盐,往往比小分子有机酸或无机酸所成的盐在水中的溶解度要小。生物碱的无机酸盐虽然易溶于水,但溶解度的大小也可能有区别,一般以含氧的酸如硫酸、磷酸等的盐,在水中的溶解度较大,少数化合物的盐酸盐、氢碘酸盐则可能难溶于水,盐酸小檗碱就是一个例子,较难溶于水。小檗碱及其各种盐在水中的溶解度见表 34-2-1。

表 34-2-1 小檗碱及其各种盐在各种溶剂中的溶解度

化合物	水	乙醇	乙醚	石油醚
小檗碱	1:20	1:100	不溶	不溶
硫酸小檗碱	1:100	微溶	不溶	不溶
盐酸小檗碱	1:500	几不溶	不溶	不溶
磷酸小檗碱	1:15	微溶	不溶	不溶
氢碘酸小檗碱	1:2130			
枸橼酸小檗碱	1:125			

从上表可知小檗碱与不同的无机酸所成的盐在水中的溶解度相差是很大的。磷酸和硫酸盐在水中的溶解度较高,所以浸出小檗碱常用硫酸。

碱性较弱的生物碱只能与强酸结合成盐,而且这种盐往往不稳定,还可能表现出游离碱的性质。例如弱碱性的利血平,溶解于醋酸水溶液中,生成的盐很不稳定,如果于这种醋酸的酸性水溶液中加氯仿萃取,游离的利血平就能从酸性水溶液中转溶于氯仿溶液中来,又分解为游离的生物碱和醋酸。

有一些生物碱由于特有的分子结构,能表现出特有的溶解度。例如麻黄碱属于苯丙胺类衍生物,分子比较小,故能溶于水,也能溶于有机溶剂。所有季铵类生物碱,由于碱性较强,离子化程度大,亲水性强,则比较易溶于水,一般称为水溶性生物碱多数是指季铵碱而言的。少数生物碱虽不属于季铵碱类,在水中也可能有较大的溶解度。例如苦参碱和氧化苦参碱均能易溶于水。但氧化苦参碱分子中的氧原子是通过半极性配位键与 N 原子共享一对电子的,与生物碱盐类有一定的相似性,极性较大,因此在水中溶解度更大于苦参碱,在有机溶剂中则溶解度比苦参碱小。

兼有酸碱两性的生物碱,则即能溶解于酸性水溶液,又能溶解于碱性水溶液,在常见的有机溶剂中的溶解度也可能与只有碱性的生物碱不同。例如游离的槟榔次碱,带有羧基亲水性比较强,易溶于水或稀乙醇,几乎不溶于亲脂性的有机溶剂,包括氯仿、乙醚和无水乙醇等。如果将其分子中的羧基甲酯化转变为槟榔碱,只呈碱性不显酸性,就能恢复只有碱性的生物碱的通性,易溶于无水乙醇、氯仿或乙醚中,可是槟榔碱也易溶于水,似乎与其分子中亲脂性基团酯状结构不相适应。所以现在多采用季铵式的结构来代表槟榔碱,借以解释在水中的溶解度。山豆根碱(Dauricine)和小檗胺也是酸碱两性生物碱,由于具有酚羟基而有酸性,酸性比较弱,亲水性小,加以分子比较复杂,所以游离的小檗胺或山豆根碱在水中的溶解度很小,在亲脂性的有机溶剂中,如氯仿、苯和乙醚中的溶解度比较大。如果将小檗胺的酚羟基甲基化,则转变为只有碱性的异粉防己碱而失去了它的酸性。利用具有酚羟基或羧基的生物碱的特点,使其转化为钠盐溶于水和其他生物碱相分离,又可利用它的钠盐加酸处理又可使其钠盐重新转化为游离碱又与某些水溶性的杂质相分离,以达到使这些生物碱进一步精制或纯化的目的。

另外有少数生物碱盐类却能溶解于氯仿中,如盐酸奎宁。在奎宁(quinine)分子中,有二个呈碱性的氮原子,是二价盐基,与酸结合能形成中性和酸性两大类型的盐。当一分子奎宁与二分子盐酸结合,奎宁分子中的二个氮原子均被盐酸中和,从结构上来看,似乎属于中性盐,但是由于盐酸是强酸,奎宁是比较弱的碱,当它们结合时,仍然表现微酸性反应,所以称为酸性盐酸奎宁或二盐酸奎宁。若一分子奎宁与一分子盐酸结合,仅喹核碱(Quinuclidine)部分的氮原子被中和,喹啉环部分的氮原子仍为游离的叔胺基,呈弱碱性。从结构式来看,应属于碱性盐。事实上由于盐酸的酸性强,不可能表现出碱性,而显近中性。所以称为中性盐酸奎宁或简称盐酸奎宁。此种盐酸奎宁在水中的溶解度(1:16)比二盐酸奎宁(1:0.6)小,在氯仿中的溶解度盐酸奎宁(1:1)却比二盐酸奎宁(微溶)大的多。这可能是因为盐酸奎宁分子中保留有游离的叔

胺基,仍然与游离生物碱相似的性质,因此表现在氯仿中有较大的溶解度。

某些含内酯的生物碱,于氢氧化钠溶液中,加热后才能使内酯环开环形成钠盐而溶于水,但也要注意个别特殊的例子。如喜树碱(Camptothecine)和去氧喜树碱(Deoxycamptothecine),系吲哚里啶的衍生物,结构中均有一个内酯环,喜树碱在室温条件下就能与氢氧化钠液反应,开环生成钠盐而溶于水,说明它们内酯环稳定性是有差别的,这可能是由于喜树碱分子中20位有一个羟基取代,可与内酯环上羰基产生分子内氢键,使内酯环稳定性降低,因而易于开环。这种含有内酯结构的生物碱的特性也和酚羟基或羧基一样可以用于分离或精制某一种生物碱,也可作为选择提取分离生产工艺路线的科学依据。

34-3 总生物碱有效成分的提取

生物碱类化合物大多数是与有机酸,如苹果酸、酒石酸等结合成盐存在于植物药材中,有些则与一些特殊的酸结合,如乌头碱与乌头酸(Aconitic acid)、吗啡与罂粟酸(Meonic acid)相结合。有少数生物碱如小檗碱与盐酸结合成盐,存在于黄连中。而延胡索中的某些生物碱则与盐酸、硝酸或氢溴酸结合成盐而存在。个别生物碱由于碱性弱或很弱,不易或不能和酸结合生成稳定的盐,从而可能为游离碱的形式存在于中药材中。还有少数生物碱分子中存在有酯键或甙键,为酯生物碱或甙生物碱等等。因此提取生物碱时,首先应该考虑到生物碱在药材组织中的各种存在状态、生物碱的工艺学特性、药材的工艺学特性等方面的问题,以便选择合适的浸出溶剂、分离方法、工艺条件和工艺路线等。

传统中医学认为某一种中药不是某一种有效成分起治疗作用,而是多种具有生物活性的物质共同发挥作用。中药提取应该按这种要求提取一些“总有效成分”,供中药制剂或中医处方之用。根据近代大量中药有效成分的大量研究报告来看,大部分传统中药材的有效成分的研究,已基本能阐明各种药材的有效成分了。因些制备总有效成分的条件已趋于成熟。作者根据各种资料认为黄连、黄柏、延胡索、贝母、百部、汉防己、木防己、乌头、附子、常山、马钱子、麻黄、藜芦、钩藤和益母草等,这些中药材中的生物碱经过药理和临床研究是它们的有效成分。因此应该提取这些中药材的总生物碱做为它们的总有效成分。兹将其中某些总生物碱的提取生产方法介绍如下:

1. 生物碱的浸出溶剂

在工业生产中,从药材中浸出总生物碱的溶剂最常用的有三类。一. 稀酸水:常用的有浓度为0.1—1%稀硫酸水和醋酸水,这类溶剂能使药材中的生物碱转化成为盐,能大幅度提高生物碱在水中的溶解度,使浸出进行地顺利一些。酸水浸出的缺点是浸出液中水溶性杂质较多,如蛋白质、糖、鞣质和水溶性色素,使精制和分离的进行较困难一些。二. 稀乙醇:这种浸出溶剂是亲水性的,容易透入药材组织。游离生物碱和其盐类都可以溶解在稀乙醇中,浸出液的杂质比酸水浸出液较少,在以后的精制分离方面比较顺利。三. 非极性有机溶剂:常用的有氯仿、二氯乙烷和苯等,浸出前先将药材用弱碱性水(常用石灰水和氨水)湿润,使药材中的生物碱的盐类转化为游离生物碱,然后略加风干就可以用这类有机溶剂浸出。用此法浸出的浸出物水溶性杂质少,纯度高容易精制。

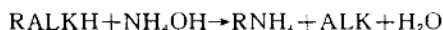
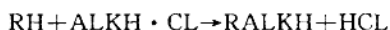
2. 总生物碱的分离方法

药材中的生物碱用酸水、稀乙醇和非极性有机溶剂被浸出后,水浸出液放置沉淀、过滤除去杂质。稀乙醇浸出液蒸馏回收乙醇,回收完乙醇后,向水溶液中加入稀硫酸,使浸出液呈弱酸性过滤除去不溶物。用非极性有机溶剂浸出,在浸出的浸出液中脂溶性杂质较多。回收有机溶剂

大部分后,加稀硫酸水或稀醋酸水将被浸出的生物碱转溶于水中,过滤除去脂溶性的不溶物,得生物碱的水溶液。上述方法所得含生物碱的水溶液,需要以不同的方法从水溶液中分离出生物碱来。从水中分离生物碱的常用方法有以下三种:

一、离子交换法:这种方法是基于生物碱与酸成盐在水中离解成离子,当生物碱的酸水溶液通过阳离子交换树脂柱时生物碱能被树脂所吸附。一些不能离子化的物质(杂质)则随溶液从离子交换柱中流出,起了除杂质的作用。被吸附于离子交换树脂上的生物碱,以弱碱液(氨水或碳酸钠)处理,使生物碱从离子交换树脂上解析下来,树脂经干燥或脱水后用非极性有机溶剂洗脱下来,收集洗脱的有机溶液,输入蒸发罐中蒸馏回收溶剂,得总生物碱。

离子交换时的反应如下:



R 代表树脂 ALK 代表生物碱

二、有机溶剂萃取法:取总生物碱的酸水溶液,加氨水或石灰水或碳酸钠水溶液,调 pH9,然后以非极性有机溶剂如氯仿、二氯甲烷和苯等用萃取机或离心萃取机萃取其中之生物碱,以逆流萃取法萃取到生物碱阴性反应为止。萃取液输入蒸发罐中蒸馏回收有机溶剂,回收有机溶剂结束时得总生物碱。

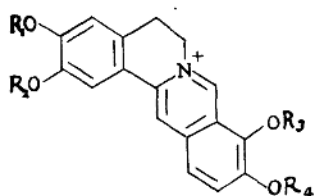
三、游离生物碱沉淀法:取总生物碱的酸水溶液,加氨水调 pH9,静置沉淀后以三足框式离心机,离心甩干沉淀物到泥状,低温真空干燥得总生物碱。

四、季铵碱的同离子效应析出法:取总生物碱的酸水溶液,先加氨水或氢氧化钙水溶液调 pH7 除杂,或调 pH9 析出总叔胺碱,离心过滤得总叔胺碱。再向滤液中加入稀盐酸调 pH3—4,放置 24 小时后析出总季铵碱,离心甩干过滤得总季铵碱,在过滤液中的剩余总季胺碱浓度如果超过 3 毫克,再经真空减压浓缩或冷冻浓缩到小体积再加盐可析出剩余的总生物碱。

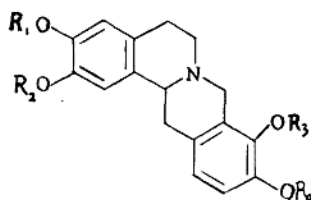
用上述的浸出方法和分离方法,可从含生物碱的中药材中分得各种总生物碱。在这里选择几个类型的总生物碱阐述如下:

1. 以原小檗碱型为主要有效成分的总生物碱提取方法

所谓原小檗碱(Protoberberine)型生物碱是异喹啉类生物碱中的一小类生物碱。这类生物碱还可分成季铵碱型和叔胺碱型,在中药中常见的约有数十种,其结构见表 34—3—1。



季铵型



叔胺碱型

表 34-3-1 原小檗碱型生物碱的结构

季铵碱	叔胺碱	2	3	9	10	13*
小檗碱	四氢小檗碱	O-CH ₂ -O	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	
棕榈碱	延胡索乙素	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	
药根碱	四氢药根碱	OCH ₃	OH	OCH ₃	OCH ₃	
非洲防己碱	四氢非洲防己碱	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	
黄连碱	四氢黄连碱	O-CH ₂ -O		O-CH ₂ -O		
紫堇碱	四氢紫堇碱	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	
甲基黄连碱		OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃
黄柏碱		OCH ₃	OH		OCH ₃	OH*

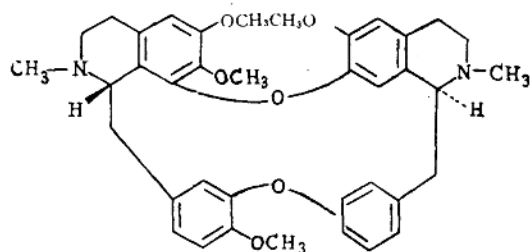
*这一行数字是表示取代基的位置

*这个取代基在 11 位上

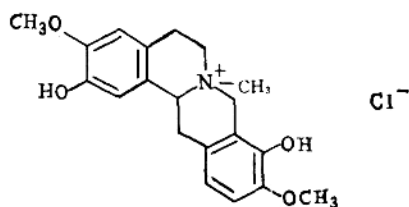
这些生物碱在中药中主要存在于黄连、黄柏、黄藤、延胡索、十大功劳木、小檗根等一些药材中。此类生物碱的硫酸盐较易溶于水,所以多以稀硫酸水浸出。如全国各地从小檗根(或称狗奶子根或三棵针)和十大功劳根中提取黄连素(盐酸小檗碱)都用稀硫酸做浸出溶剂,稀硫酸的浓度一般多在 0.2—0.8% 间。从黄藤(*Fibraurea tinctoria* Lour.) 根茎中用 0.5—1 的稀硫酸或 1% 稀醋酸煮沸浸出棕榈碱。从黄柏皮中提取小檗碱,因黄柏皮中含有大量的粘液质不能用酸水做浸出溶剂,可用 70% 稀乙醇做浸出溶剂。这类生物碱可用稀乙醇或稀硫酸水浸出。这类生物碱因为都是以季铵碱为主,碱性强、极性大、较易溶于水,所以常用稀硫酸水浸出。用逆流渗滤浸出法,出液系数应控制在 5 以下为好。用水浸出法加热可以提高浸出速度,但是加热会浸出较多杂质,使总季胺碱的分离增加困难。用 70% 稀乙醇浸出法,也要使用逆流渗滤法,使出液系数控制在 5 以下,乙醇浸出液输入减压浓缩罐中回收乙醇。浸出液蒸发浓缩到原体积的 1/3 左右,加石灰水调 pH 到 9,静置沉淀后,以框式三足离心机离心过滤除去水不溶物。过滤液加盐酸调 pH3—4,静置 24 小时后析出总季铵碱,析出总季铵碱以三足框式离心机过滤、甩干成干泥状,风干得总季铵碱。析出总季铵碱的母液如尚有少量季铵碱(如每毫升高于 3 毫克),可用薄膜蒸发法进一步浓缩到小体积,再放置还可析出部分季铵碱。

2. 粉防己总生物碱的提取

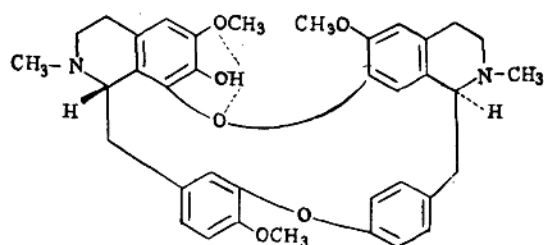
传统中药材粉防己或称汉防己(*Stephania tetrandra* S. Moore)。中医用为祛风湿药,主治风湿性关节疼痛,其有效成分为生物碱,总生物碱的含量可达 1.5—2.3%。其中有粉防己碱(Tetrandrine),又称汉防己甲素或汉防己碱。除此之外尚含去甲汉防己碱(Demethyl tetrandrine),又称防己诺林碱或汉防己乙素。尚含有一水溶性季铵原小檗型生物碱轮环藤酚碱(Cyclanoline)。



粉防己碱



轮环藤酚碱

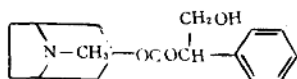


防己诺林碱

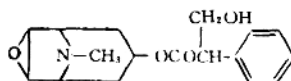
将粉防己根粉碎成粗粉加入到渗滤罐中,以 70%乙醇逆流罐组冷渗滤法进行浸出,出液系数控制在 5 以下,将浸出液输入到蒸发浓缩罐中,减压回收乙醇,回收乙醇后的水溶液过滤除去不溶物,调 pH9 析出总叔胺碱,以三足框式离心机离心过滤甩干到泥状,从离心机中取出低温干燥得总叔胺碱。离心后所得水溶液中含季铵碱轮环藤酚碱要分离此种季铵碱可用离子交换法,先向水溶液中加入酸使水溶液呈酸性,再使水溶液通过阳离子交换树脂柱,将轮环藤酚碱将换到树脂上,再以水洗除去杂质,洗去杂质后的树脂再加氨水使轮环藤碱游离,再以 70%稀乙醇洗脱,洗脱到生物碱阴性反应。将洗脱液输入到蒸发罐减压回收乙醇,回收乙醇后的水溶液加盐酸调 pH3—4,放置后析出轮环藤碱,过滤、干燥后得轮环藤碱。实质上粉防己的总叔胺碱中汉防己碱的抗炎、抗过敏、镇痛和对循环系统的药理作用,就已反应了中药汉防己的主治功能,不一定非要把轮环藤碱也提取出来加到总碱中去。

3. 热参总碱的提取

热参是茄科植物漏斗泡囊草(*Physoclaina infundibulalis kuag*)的干根,有效成分可能是莨菪碱和东莨菪碱。取热参根粉碎成粗粉,加 70%稀乙醇以逆流浸出法进行浸出,浸出液控制出液系数为 5 以下,浸出液输入蒸发浓缩罐,减压浓缩回收乙醇,回收完乙醇后从蒸发罐中放出水溶液,冷却后过滤除去水不溶物。向过滤液中加入氨水调 pH9,使叔胺游离出来。然后用氯仿以逆流萃取法萃取被游离出来的生物碱。被萃取后的母液加盐酸调 pH3,然后再以氯仿萃取到生物碱阴性反应。合并萃取液回收氯仿得热参总生物碱。



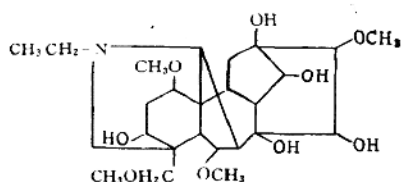
阿托品
莨菪碱



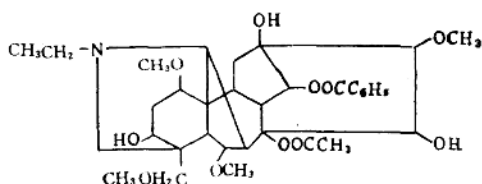
东莨菪碱

4. 草乌总生物碱的提取

草乌为毛茛科植物北草乌(*Aconitum Kuznezoffii* Reichb.)的干燥根块。主要有效成分为乌头碱、次乌头碱、新乌头碱、异乌头碱和去氧乌头碱等,是中医主治风湿关节痛和却风止痛的主要有效成分。现在用草乌总碱做注射剂治疗风湿性关节痛疼,单一性乌头碱也已应用于治疗恶性肿瘤做止痛药。取草乌粉碎成粗粉,装入渗滤罐加70%酸性乙醇(0.5%V/V)进行冷逆流渗滤,出液系数控制在5以下,浸出液输入到蒸发罐,减压回收乙醇。减压回收乙醇后,过滤除去水不溶物,再向滤液中加氨水调pH9游离生物碱,再以氯仿以逆流萃取法从水溶液中萃取游离的生物碱,回收萃取液中的氯仿,低温干燥得总草乌碱。这种总生物碱可供做注射剂用。



乌头原碱

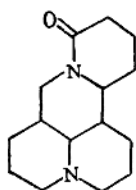


乌头碱

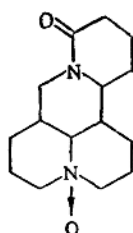
5. 苦参总生物碱的提取

苦参是豆科植物苦参(*Sophora flavescens* Ait.)的干根,主要的有效成分是苦参碱和氧化苦参碱,除此外还有苦参醇碱、苦参烯碱和黄酮化合物等,其中以氧化苦参碱含量最高,为最主要的有效成分之一。

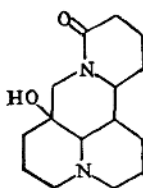
取参根粉碎成粗粉,装入逆流渗滤浸出罐中,以0.1%盐酸进行冷逆流渗滤浸出,出液系数控制在5以下,渗滤浸出液通过交联度为8%磺酸氢型聚苯乙烯树脂柱,使生物碱被交换在离子交换树脂上,离子交换树脂失去交换能力后,以水洗出离子交换树脂上的杂质。使离子交换树脂在低下干燥再以10%氨水润湿,以氯仿从碱化后的离心交换上洗脱总生物碱,将氯仿洗脱液输入蒸发浓缩罐,蒸馏回收氯仿,回收氯仿后的洗脱物经低温干燥得苦参总生物碱。



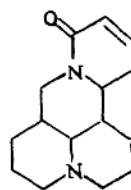
苦参碱



氧化苦参碱



苦参醇碱



苦参烯碱

34-4 含生物碱中药材的浸膏的生产⁷²

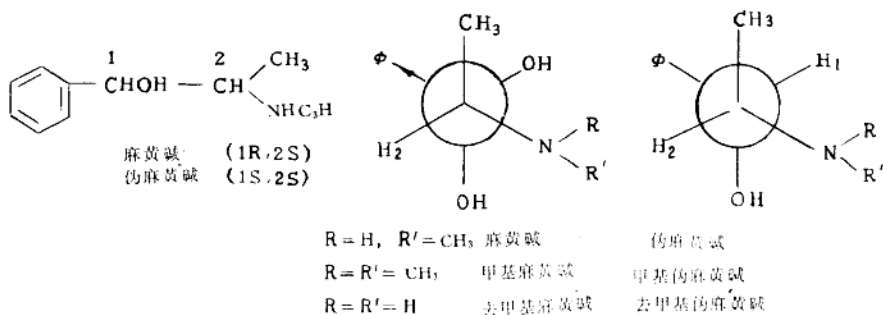
完全以生物碱为有效成分的中药材,可以用提取所得的总生物碱做为某种药材的总有效成分,制备各种制剂或用于中药处方。有许多中药材常常存在几种类型的有效成分,如苦参除含有多种生物碱外,还含有一些黄酮化合物,又如吴茱萸(*Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.) 的干燥近成熟的果实,含吲哚型生物碱同时还含有挥发油,又如厚朴、辛夷等含异喹啉生物碱同时含有挥发油等,这种情况在中药材中很多。这类药材应该根据需要提取总生物碱或挥发油,从综合利用中药材的目的出发也可分别提取各种不同的成分,用于不同的治疗目的。从中医要求提取总有效成分的目的出发也可以采用稀乙醇浸出生物碱和挥发油的总有效成分。因为60—70%稀乙醇不仅可浸出生物碱而且可浸出挥发油成分,也可浸出黄酮、香豆素、皂素、蒽醌等具有各种含氧基团的化合物。

含挥发油的可以用稀乙醇浸出生产流浸膏,含有除生物碱以外其他非生物碱、非挥发性成分的中药材可生产干浸膏。对同时含有季铵碱又含叔胺生物碱的药材,为了简化提取总生物碱的操作手续也可用稀乙醇提取浸膏的方法来解决。

常用的中药材中有白芥子、八角枫、马兜铃、川续断、雷公藤、广防己、杜仲、辛夷、厚朴、秦艽、龙胆、玄参、吴茱萸、常山、苦参、益母草、莲心和川芎等因含有效成分不是单纯的生物碱需要用稀乙醇提取总有效成分。

34-5 生物碱单一成分的提取

中药材中的有效成分以生物碱为主要有效成分时,往往一种中药中少有几种,多时可多达十几种或几十种,虽然种类很多,但含量多的主要成分有时有多种,有时只有一种。例如麻黄含麻黄生物碱有左旋麻黄碱((-)-ephedrine)、右旋伪麻黄碱((+)-ephedrine)和少量甲基麻黄碱、甲基伪麻黄碱、去甲麻黄碱、去甲伪麻黄碱等6种,其中左旋麻黄碱的含量占60%。其次是右旋含量较高,左旋和右旋的药理作用是相似的,仅有强弱之差。其他生物碱虽结构不完全相同,但基本结构是相似的,那么它们的药理作用也是相似的,在这种情况下左旋麻黄素可以完全代表麻黄草的生物活性。又如黄柏和黄连也含有多种原小檗碱型季铵碱其中以小檗碱的含量最高,从其结构来说是相似的,药理作用方面也有相似的构效关系,其中以小檗碱的作用最强。所以作者认为小檗碱或称黄连素完全可以代表黄柏和黄连的作用,用于中药处方和制剂。



1. 麻黄素的提取

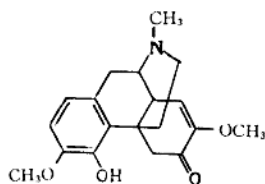
由麻黄草生产麻黄素最初是由麻黄草以水加热浸出,浸出液经蒸发浓缩成浓稠流浸膏后,然后再加碱调 pH 成碱性游离生物碱,再利用麻黄生物碱的挥发性以水蒸汽蒸馏出总麻黄生物碱,得到总碱后再进行分离,这种方法由于温度较高,部分麻黄碱被分解,降低了产品的收率和质量。现在已改为水浸出后以甲苯萃取分离法。即先将麻黄草以切草机切成小段,由传送带输入逆流浸出罐组,然后以热水在加压(1—1.5kg/cm)条件下进行逆流浸出,浸出液输入碱化罐加氢氧化钠水溶液调 pH12—13,再将已碱化的浸出液输入到萃取塔,以甲苯进行逆流萃取总生物碱,含有总生物碱的甲苯萃取液,再以 2% 草酸水溶液进行反萃取,再将甲苯中的总生物碱萃取到草酸水溶液中形成生物碱的草酸盐的水溶液。被萃取过的甲苯再回到甲苯萃取塔中可以反复使用。总生物碱的草酸盐水溶液输入到蒸发罐中加热浓缩后,放冷析出生物碱的结晶,离心过滤得左旋麻黄素的草酸盐结晶。将草酸麻黄素加氯化钙溶液做置换反应,在置换反应中产生草酸钙沉淀,离心过滤并以少量水多次洗涤草酸钙沉淀,合并滤液和洗液加活性炭脱色,脱色液浓缩冷却析出盐酸麻黄素,再以水重结晶得左旋麻黄素的纯品。

析出草酸麻黄素结晶的离心过滤母液,输入浓缩罐减压浓缩再离心过滤又得一部分左旋麻黄素的草酸盐,将此麻黄素的草酸盐与上一批草酸麻黄素结晶合并进行精制处理。滤液与结晶出盐酸麻黄素的母液合并加氢氧化钠水溶液,调 pH13—14,产生沉淀并过滤得沉淀物,将此沉淀物加 5—6 倍热水溶解并趁热过滤,滤液冷却后析出结晶。此结晶加热水溶解并加盐酸调至 pH7 并经脱色,脱色液浓缩冷却后得结晶,此结晶在水中重结晶得盐酸右旋伪麻黄素。

将各种析出沉淀和结晶后的母液合并,浓缩、冷却、沉淀、过滤、脱色和重结晶等操作后得右旋伪麻黄素、N-甲基麻黄碱等多种生物碱。

2. 青藤碱的提取方法

青藤碱(Sinomenine)是从青藤或称汉防己(*Sinomenium acutum* Rehder et Wilson.) 的根中提取出来的。青藤中医做为却风湿镇痛用。青藤中除含有青藤碱外,尚含有异青藤碱(isosinomenine)、华青藤碱(Sinoacutine)、短青藤碱(Acutumine)、短青藤次碱(Acutumidine)、尖青藤碱(Sinactine)及双青藤碱(Disinomenine)。主要成分是吗啡型生物碱。



青藤碱(防己碱)

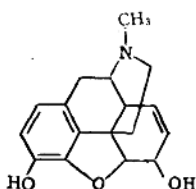
取青藤根粉碎成粗粉,装入逆流渗漉罐中,以 1% 的稀硫酸水在室温进行逆流渗漉浸出青

藤的总生物碱,出液系数控制在5以下。渗滤浸出液用石炭水调pH9使生物碱转化为游离生物碱,然后以苯在50℃进行逆流萃取把游离的生物碱萃取到苯液中来,萃取液再以1%稀盐酸水进行反逆流萃取,再将游离生物碱转化为盐酸盐转溶于水溶液中,再向水溶液中加入活性炭脱色,脱色液浓缩到小体积,冷却后析出结晶。将此结晶溶于热水进行重结晶得青藤碱纯品。此产品可做生产盐酸青藤碱片的原料药。

3. 吗啡碱的提取方法^{29,79}

吗啡碱是一种现代药物,它不是中药。但是苏联搞了一个工业生产方法比较合理,对中药中生物碱成分的提取有参考价值。我们可以参照制定某些生物碱的生产工艺。

吗啡在水中的溶解度:在10℃为1:10,000,在20℃为1:5000,在沸水中为8.6:100;在乙醚中为1:4300;在醋酸乙酯中为1:1655;在氯仿中为1:200。吗啡在所有叔胺性生物碱中在水中是溶解度比较大的,它在弱碱性条件下能沉淀析出,在强碱性条件下因它有二个酚羟基易形成溶于水的吗啡盐。



吗啡

吗啡存在于罂粟科的植物罂粟(*Papaver somniferum*)或白罂粟(*P. somniferum* var. *album*),其全植物体均含有生物碱,种类有数十种。最主要的有效成分为吗啡、可待因和罂粟碱。它未成熟的蒴果用刀割裂,收集流出的液汁,经日光照射,即得黑色膏药状的阿片。原先吗啡由阿片提取而得,在50年代苏联哈尔科夫化学药物科学研究所发现人工栽培的罂粟(*Papaver somniferum*)的一个农业栽培变种油罂粟(Масличная мака)的果皮和茎中含有0.25%吗啡,在罂粟收获后将果实脱粒,罂粟的茎和果皮就成了农业生产中的废物。哈尔科夫化学药物科学研究所的H. A. 伊兹马意罗夫(Н. А. Измайлов)及其同事以硫酸氢盐溶液或水溶液做浸出溶剂,从这种农业废物(罂粟草)浸出生物碱,再以离子交换法从浸出液中分离生物碱,最后提取得到吗啡碱。其生产工艺流程见图34-5-1。具体生产方法如下:

一、罂粟草的粉碎与装罐:将风干的罂粟草经具有一平方米磁铁除杂装置的物料传送带1,送到粉碎机2,经粉碎成粗粉后,再经传送带3输送到逆流浸出罐组的各浸出罐,将料装入浸出罐中。

二、浸出:用于由罂粟浸出生物碱的浸出罐共有11个其中有一个用于装料或卸料,有十个用于逆流罐组浸出作业。先用水和硫酸氢钠在混合罐20配制浸出溶液,并用泵输入到浸出溶剂贮罐13,再由罐13将浸出用的溶剂经预热器加热到30—40℃,输入到浸出罐4a—4n中的一个罐中,按物料与浸出液走向相反的方向,保持温度为30—40℃进行逆流罐组浸出。浸出液由第一罐经过中间八个浸出罐,按先后次序进入末罐后由末罐浸出的生物碱浓度最高的浸出液,经输液管A进入澄清罐19。

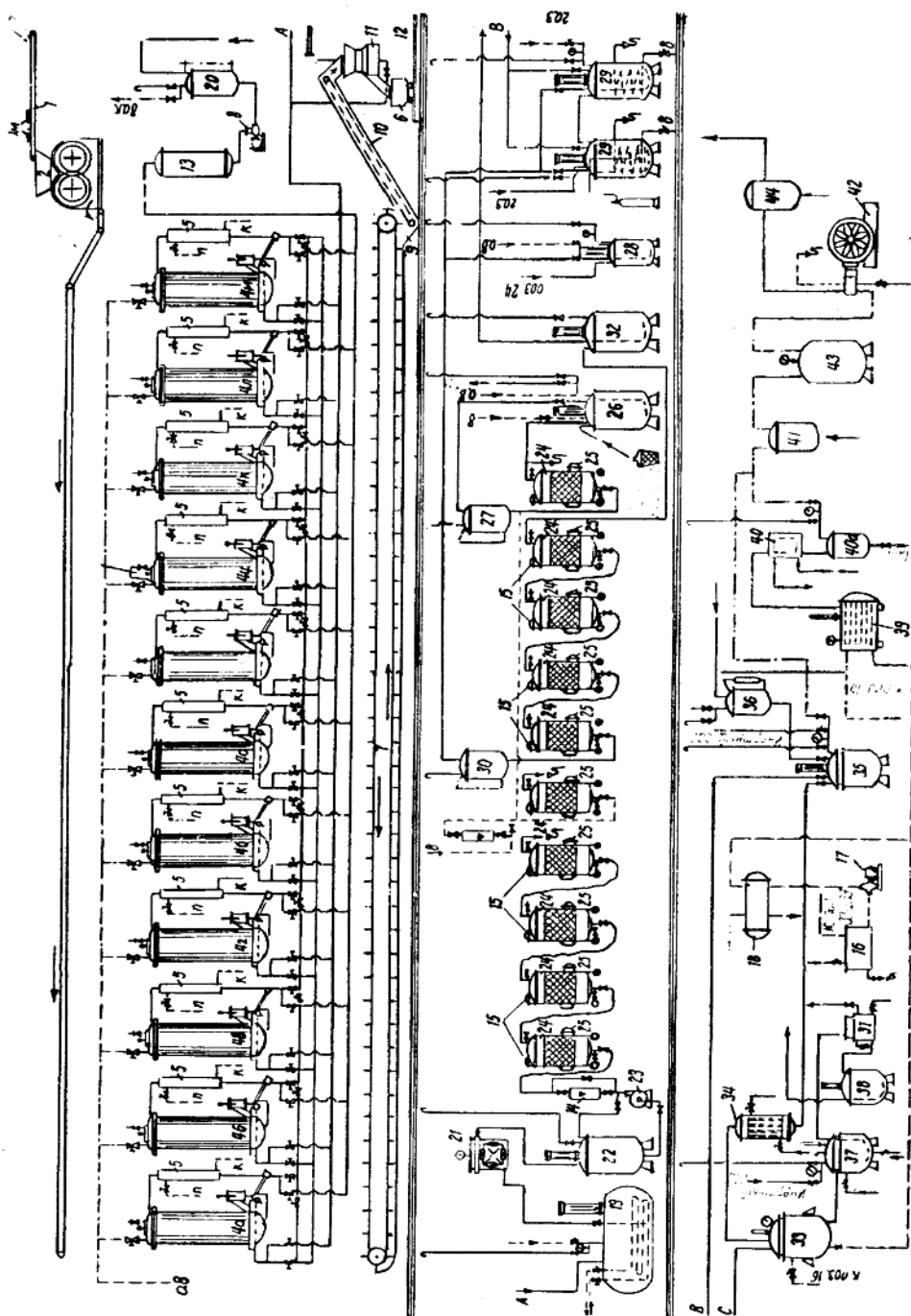


图 34-5-1 吗啡碱的生产工艺流程图