



武汉大学
Wuhan University

第三章 中药与天然药物制药技术与工程 - 续

主讲教师：台万一

武汉大学药学院

上节课内容回顾

中药现代化

中药材质量鉴定

基原鉴定

性状鉴定

显微鉴定

色谱鉴定

传统提取工艺

传统煎煮法

浸渍法

渗滤法

回流法

水蒸气蒸馏法

纯化：水提醇沉法

醇提水沉法



中药提取分离的高新技术

提取分离是中药制剂的关键。未来中药提取技术的发展方向

- 超微粉碎技术
 - 半仿生提取技术
 - 微波辅助萃取技术
 - 超声波提取技术
 - 加压提取技术
 - 酶提取技术
 - 超临界流体萃取技术
- 提取
- 大孔吸附树脂纯化分离技术
 - 膜分离技术
- 分离

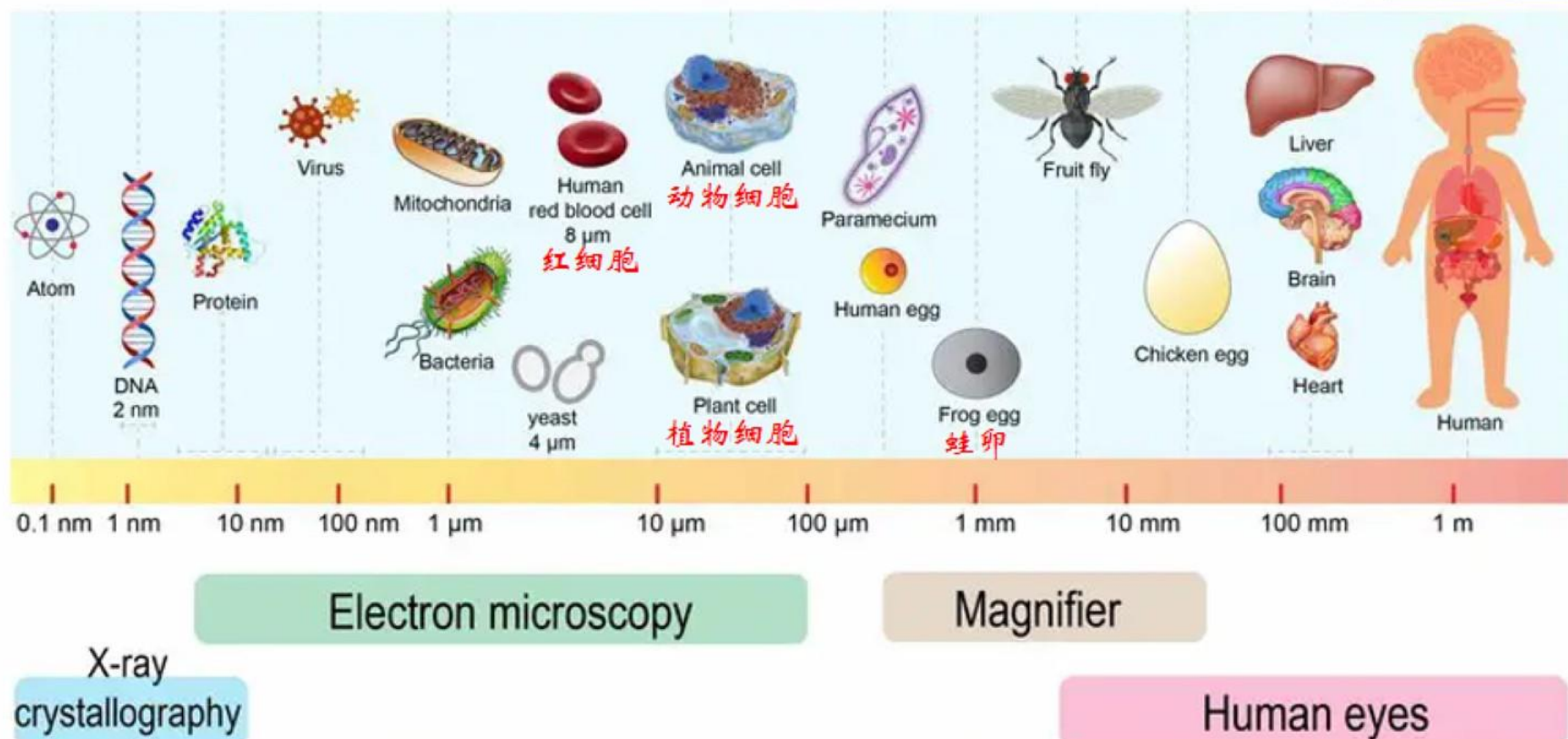
超微粉碎技术



武汉大学
Wuhan University

超微粉碎技术指**细胞级微粉碎**。以动植物类药材细胞破壁为目的，运用现代超微粉碎技术，可将原生药粉碎到 $5 \sim 15\mu\text{m}$ 。

- 粉末粒径小（一般在 $15\mu\text{m}$ 以下）
- 粒径分布均匀，比表面积显著提高，易浸润
- 植物细胞破壁率高（一般药材细胞的破壁率 $>95\%$ ）。



超微粉碎技术



武汉大学
Wuhan University



主要作用：

(1) 药物有效成分（特别是难溶性成分）的溶解和释放加快

- 有效成分暴露，所以在进入生物体后，其中的可溶性成分能迅速溶解、释放
- 附着力而紧紧黏附在肠壁，起缓释作用

超微粉碎技术



武汉大学
Wuhan University

(2) 药物有效成分的溶出速率加快

(3) 药物的药效学活性提高

(4) 无过热现象，有利于保留生物活性成分

(5) 减少剂量，提高药材利用率，特别是名贵药材

一般可节省药材30%~70%

减少有效成分的损耗，提高药材的利用率，又可以减少工序



超微粉碎技术

中药超微粉碎存在的主要问题

- ① 中药材的属性和所含有效成分各不相同，而且对粉碎后颗粒大小的要求以及技术设备、水平都不尽相同。
- ② 中药经超微粉碎后，由于粒径的减小容易使颗粒处于不稳定状态，易聚集形成假大颗粒，易吸附空气中的水分和杂质，这些都不利于微粉中药的制剂、保存、运输。

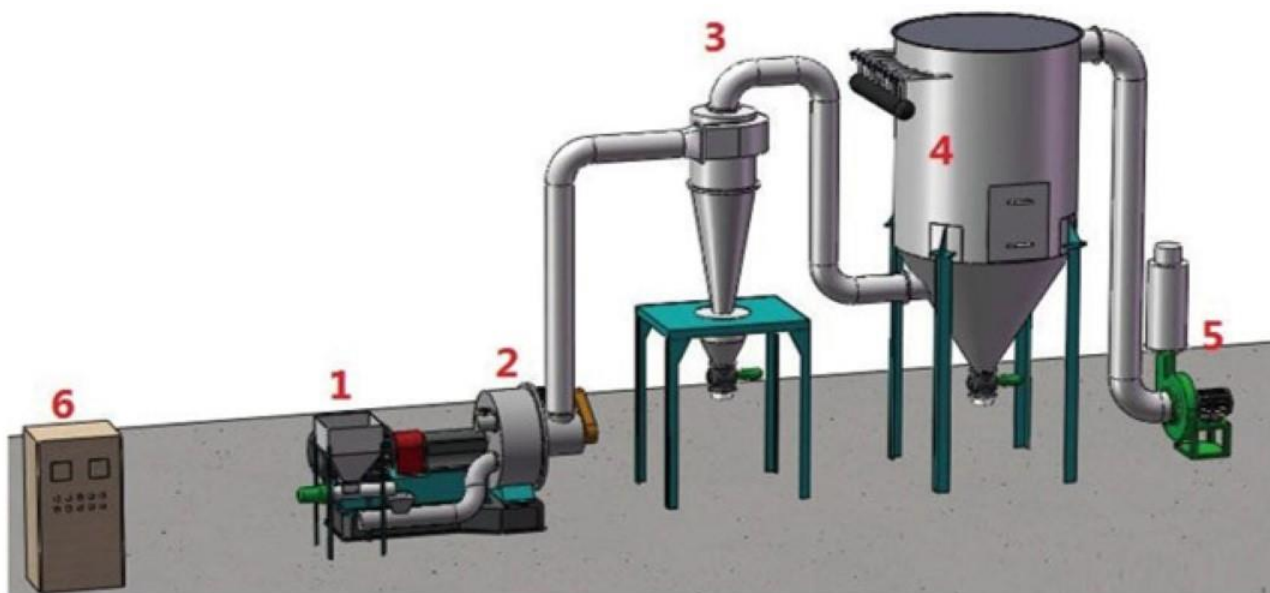
目前该技术常用于一些作用独特的传统**名贵中药**的粉碎（如西洋参、珍珠等）。这些滋补保健中药经微粉化后可使利用率大大增加。

超微粉碎技术设备



武汉大学
Wuhan University

超微粉碎机是利用空气分离、重压研磨、剪切的形式来实现干性物料超微粉碎的设备。它由柱形粉碎室、研磨轮、研磨轨、风机、物料收集系统等组成。



1.送料系统 2.冲击磨主机 3.旋风收集器 4.除尘器 5.引风机 6.电气控制系统



超微粉碎技术设备

棒式球磨机



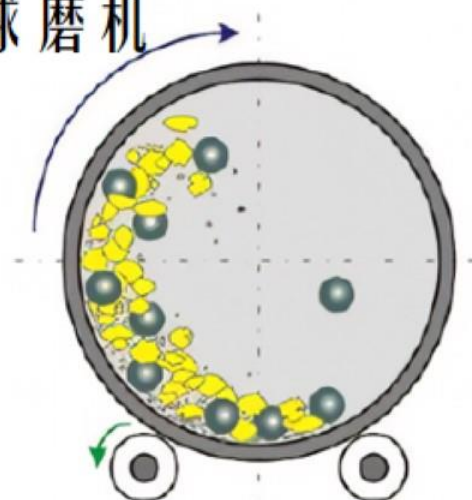
武汉大学
Wuhan University

钢棒

7

科学配比的钢棒

球磨机



中国粉体技术网

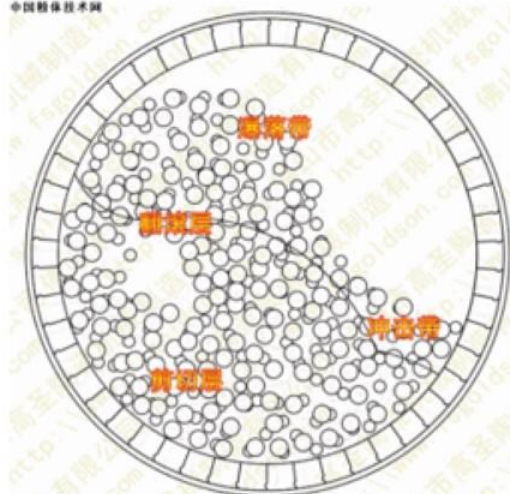


图 1.2 球磨机工作原理图



100L 振动棒规格与数量: 20*988=40根 22*988=30根 25*988=40根

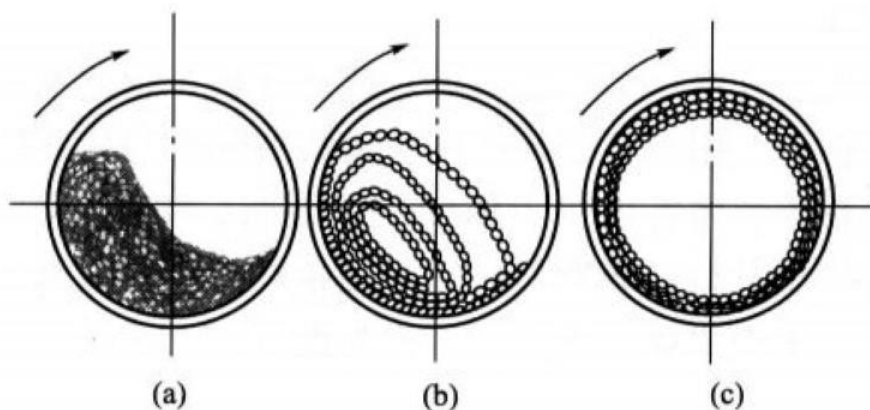
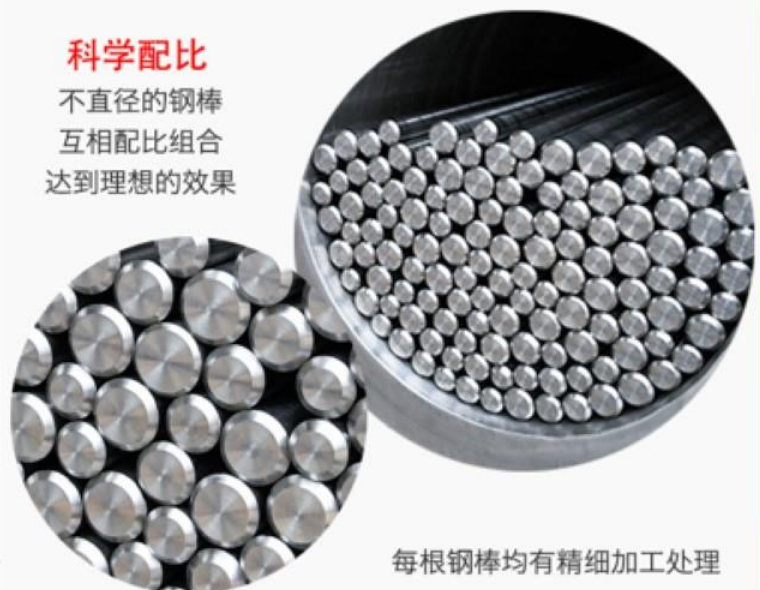


图 3-18 球磨机内磨介质的三种运动状态

(a) 泻落状态; (b) 抛落状态; (c) 离心状态

科学配比

不直径的钢棒
互相配比组合
达到理想的效果



每根钢棒均有精细加工处理

半仿生提取技术



武汉大学
Wuhan University

(Semi-Bionic Extraction Method, SBE法)

应用原理是将整体药物研究法与分子药物研究法相结合，从生物药剂学的角度，**模拟口服给药及药物在胃肠道的转运过程**，采用选定pH的酸性水和碱性水依次连续提取药料，提取液分别滤过、浓缩，制成口服途径给药的制剂。

半仿生提取法是**模拟药物消化道吸收**所设计的一种新提取工艺。

其目的是提取含指标成分高的混合物，以多种有效成分总浸出物作指标，考虑到综合成分的作用。

SBE法运用既体现了中医临床用药综合作用的特点，又符合口服药物经胃肠道运转吸收的原理。

但目前该技术提前效率有限，仍处于研究阶段。



微波辅助萃取技术

(Microwave Extraction Method 或 Microwave Assisted Extraction Method)

原理

- 在微波场中，吸收微波能力的差异使物质的某些区域萃取体系中的某些组分被选择性加热
- 高频微波穿透细胞壁到达细胞微管和胞腺系统，从而是细胞内部迅速升温，胞内压力大增，细胞破裂，有效成分溶出
- 微波产生的电磁场促使溶质分子高速旋转，加速从固态到固液界面扩散的速度

特点

- 对萃取物质有选择性
- 操作时间短，萃取稳定
- 无噪音
- 溶剂少
- 对药材湿度（含水量）敏感



微波辅助萃取技术

(Microwave Extraction Method 或 Microwave Assisted Extraction Method)

微波辅助萃取技术是微波和传统的溶剂萃取法相结合后形成的一种新的萃取方法。

微波技术在中药萃取中的应用主要体现在两个方面：

- 一方面通过快速破坏细胞壁，加快有效成分的溶出，
- 另一方面使许多难溶物质在微波的作用下得到较好的溶解，从而提高了萃取的速度和得率。

与常规方法相比，具有萃取时间短、溶剂用量少、提取率高、溶剂回收率高、不会破坏天然热敏物质等优点。如微波强化萃取薄荷叶中的薄荷油，与传统乙醇浸提相比，微波处理的薄荷油几乎不含叶绿素和薄荷酮。目前，微波辅助萃取技术的研究尚处于初级阶段。

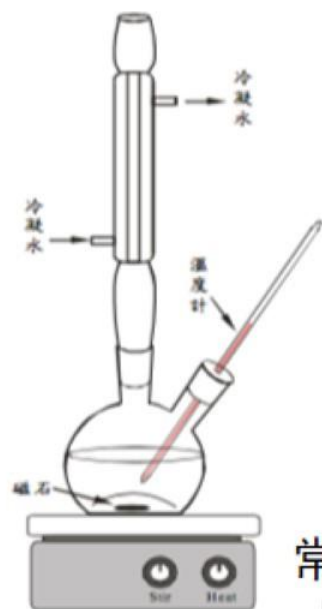
缺点：加工量有限

微波辅助萃取技术

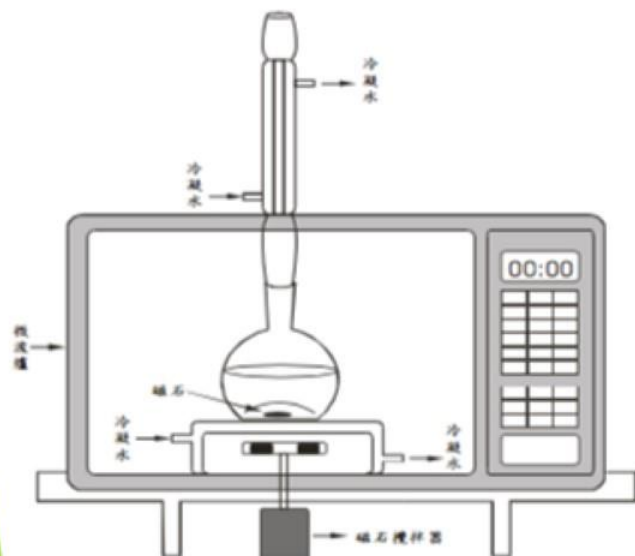
缺点：加工量有限



武汉大学
Wuhan University



常规加热萃取





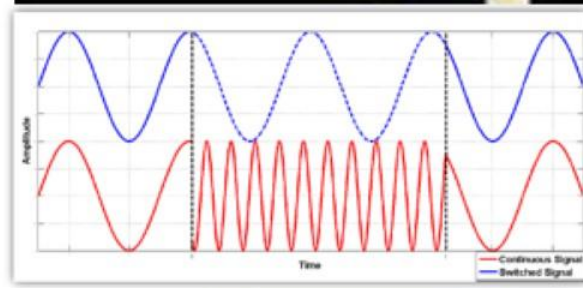
超声波提取技术 (Ultrasonic Wave Extraction Method)

在20 ~ 20000Hz之间, 称为可听声波。高于20000Hz的声波称为超声波。

声波的频率就是声源振动的频率

超声波: 是一种频率高于20000赫兹的声波。

微波: 指波长介于红外线和无线电波之间的电磁波





超声波提取技术 (Ultrasonic Wave Extraction Method)

超声波是一种频率范围在15 ~ 60kHz的高频机械波，它在溶液体系中产生的空化作用可加速植物有效成分溶出，其次级效应，如机械振动、乳化、扩散、击碎、化学效应等，也能加速欲提取成分的扩散、释放并与溶剂充分混合而利于提取。

优点

- 提取时间短、无需加热、产率高、低温提取有利于有效成分的保护等优点，可以为中药大生产的提取分离提供合理化生产工艺、流程及参数。
- 超声波作用可以激活某些酶与细胞参与的生理生化过程，从而提高酶的活性，加速细胞新陈代谢过程；
- 超声波的热效应、机械作用、空化效应是相互关联的，通过控制超声波的频率与强度可突出其中某一作用，减小或避免另一个作用，以达到提高有效成分提取率的目的。

超声波发生器工作噪声比较大，需注意防护，工业应用有一定困难。而且在大规模提取时效率不高，故仅作为一种强化或辅助手段。



<https://www.bilibili.com/video/BV1wz4y1Y73H?t=10.3>

<https://www.bilibili.com/video/BV1VN411w7RD?t=8.4>

<https://www.bilibili.com/video/BV1cV4y1f7AK?t=13.1>

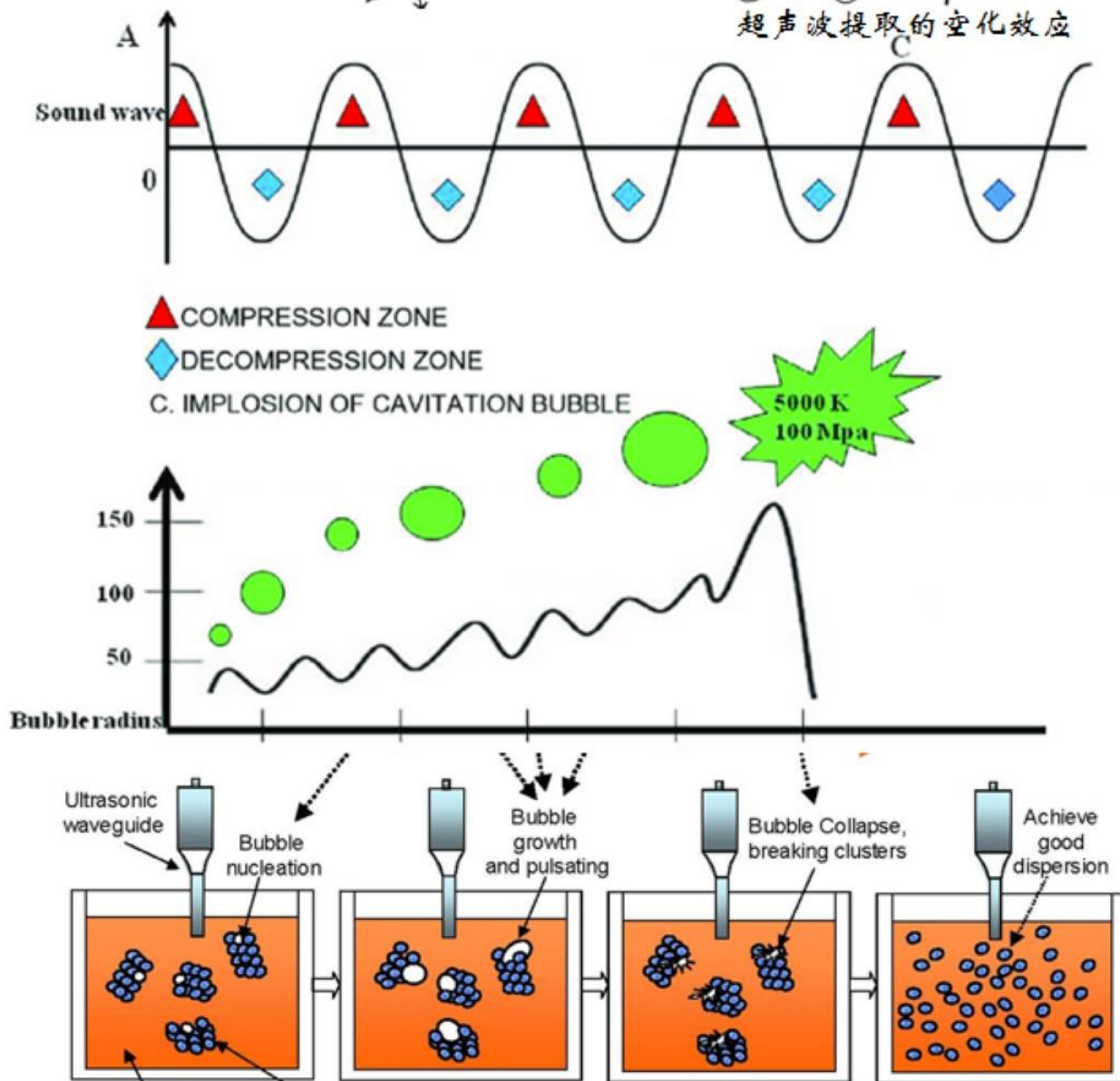
超声波提取原理

超声波具有的

- 机械效应,
- 空化效应
- 热效应

• 微气泡在超声波的作用下产生振动，当声压达到一定值时，气泡由于定向扩散而增大，形成共振腔，然后突然闭合，这就是超声波的空化效应。

• 气泡在闭合时会在其周围产生几千个大气压的压力，形成微激波，它可造成植物细胞壁及整个生物体破裂，而且整个破裂过程在瞬间完成，有利于有效成分的溶出。

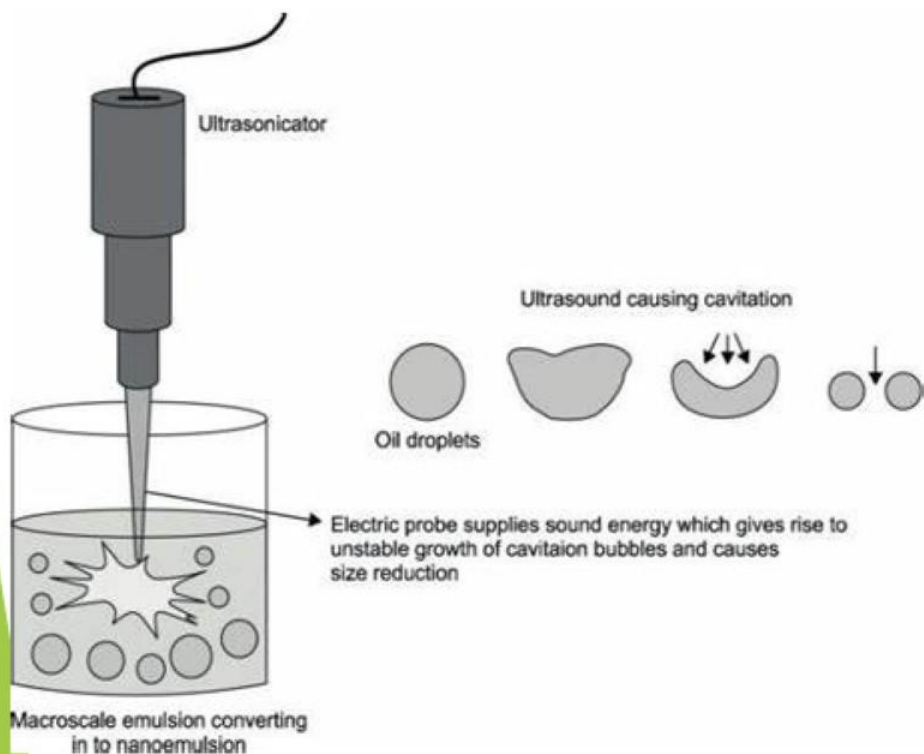


超声波提取原理

超声波具有的

- 机械效应,
- 空化效应
- 热效应

常用溶剂:
95%乙醇

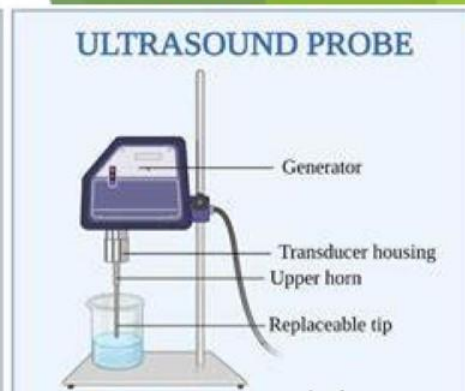


水浴锅式



设备便宜, 效率低

探头式



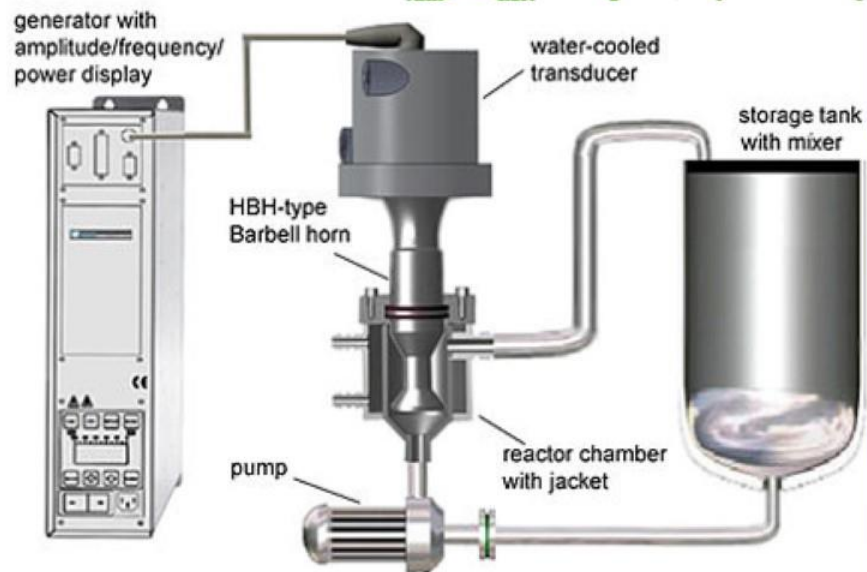
溶剂少, 效率高



超声波提取

超声波技术来强化提取分离过程，可有效提高提取分离率，缩短提取时间、节约成本

加工量有限



实验室超声装置



加压提取技术 (Pressurized-liquid extraction)



武汉大学
Wuhan University

● 常温高压提取

其原理是在常温或较低温度的条件下，迅速施加 $100 \sim 1\,000$ MPa 的流体静压力，保压一定时间，使提取溶剂在超高压作用下迅速渗透到固体原料内部，溶解其化学成分，并在短时间内达到溶解平衡。

● 高温高压提取

高温（ $50 \sim 200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）和压力（ $10.3 \sim 20.6$ MPa）的条件下

● 交变压提取

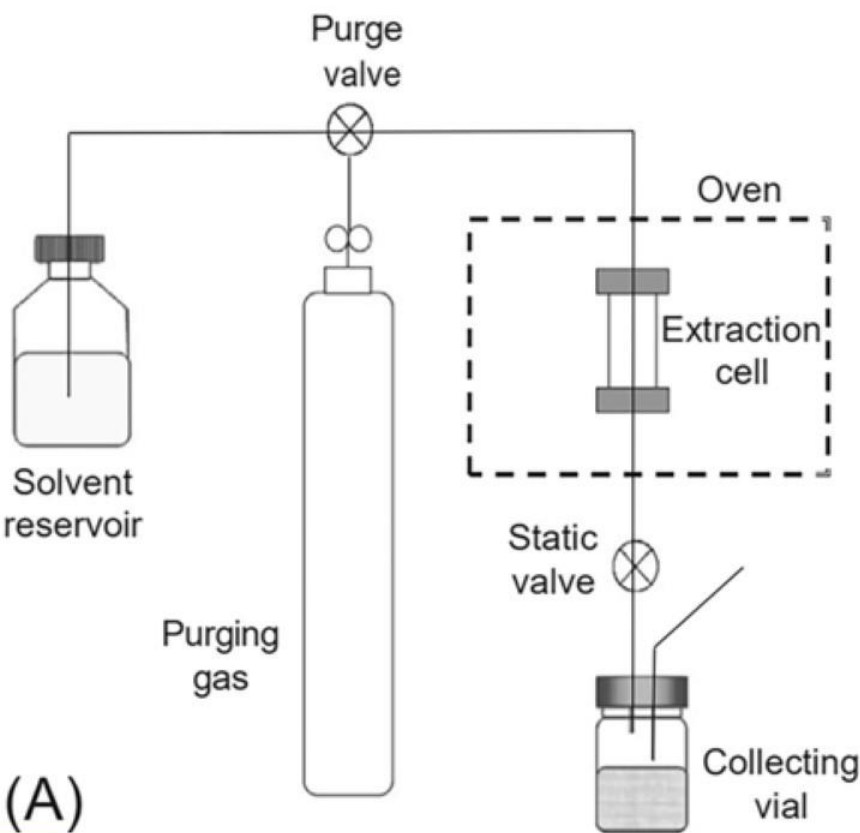
对浸泡物料的溶媒施加交变压强，强制改变了细胞形状和细胞壁两侧的渗透压，促使细胞不断地进行扩张和挤压运动，促使溶剂反复渗入、渗出，便可将化学成分高效地置换到细胞外，分离除去固相杂质，再利用低温干燥空气热平衡法干燥，得到提取物

加压提取技术 (Pressurized-liquid extraction)



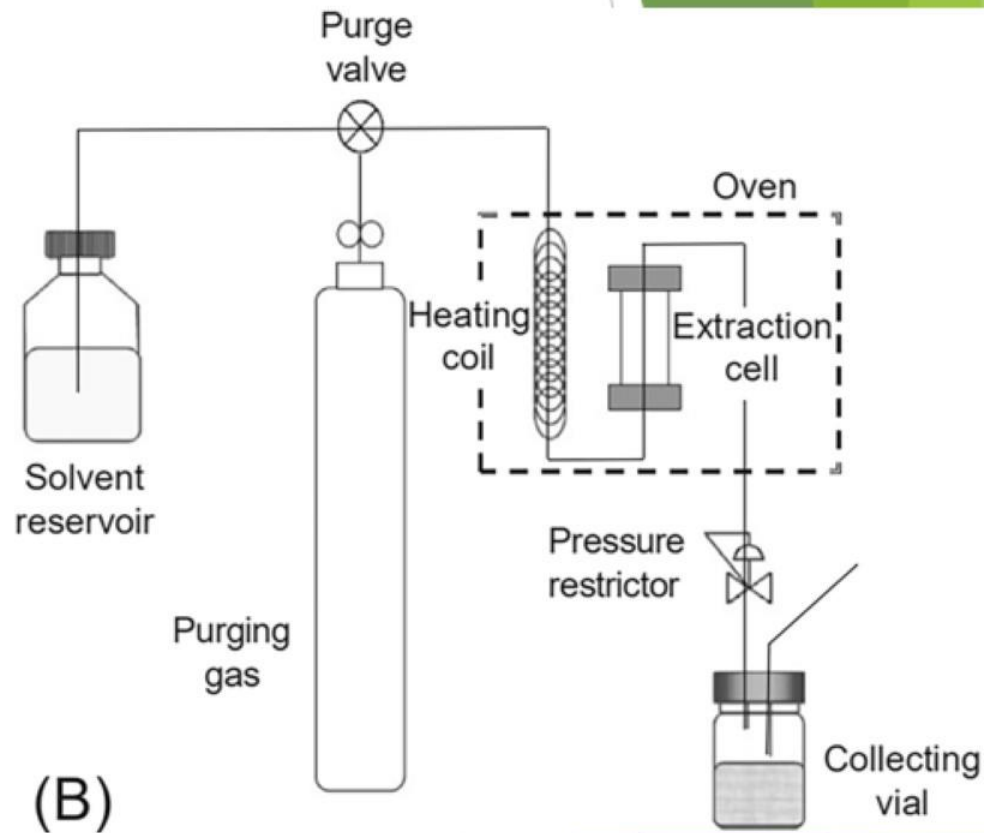
武汉大学
Wuhan University

加压提取设备框图



(A)

静态一次性萃取



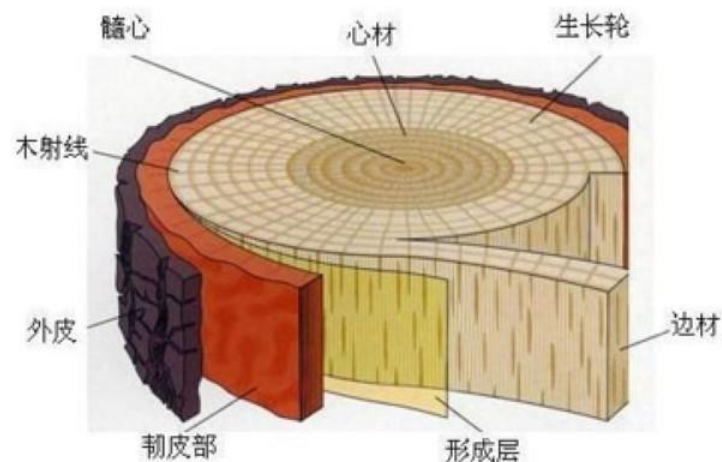
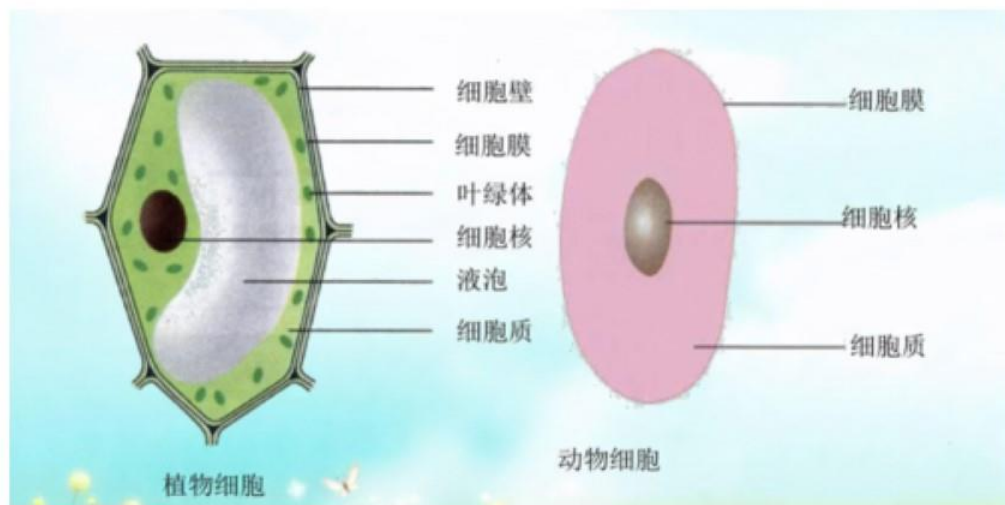
(B)

动态连续流萃取

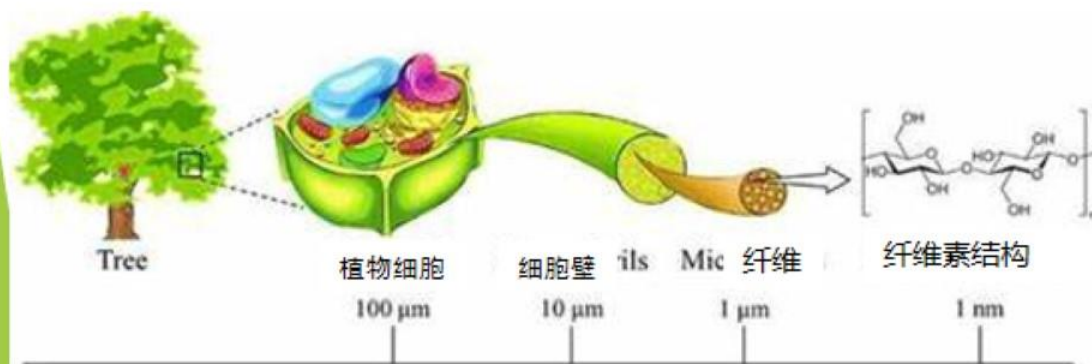
酶提取技术 (Enzyme Extraction Method)



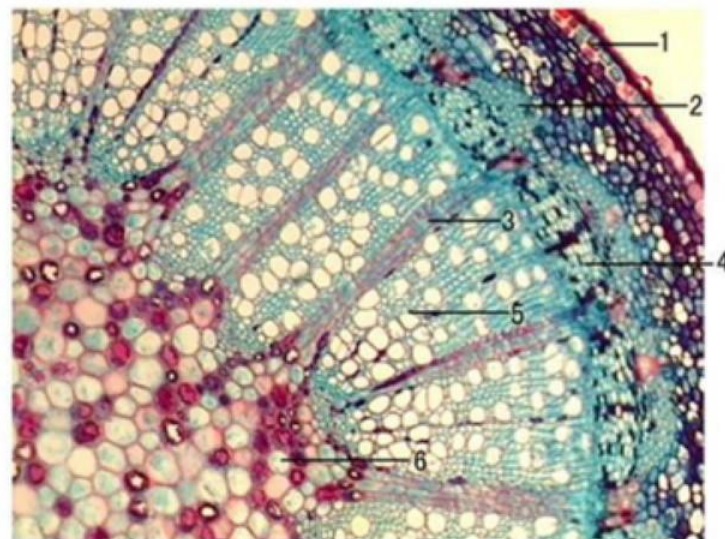
武汉大学
Wuhan University



注：边材和心材构成木质部



纤维的机械强度很大，纸张就是木质纤维素



悬铃木茎横切

1、周皮 2、韧皮部 3、木射线 4、形成层 5、木质部 6、髓

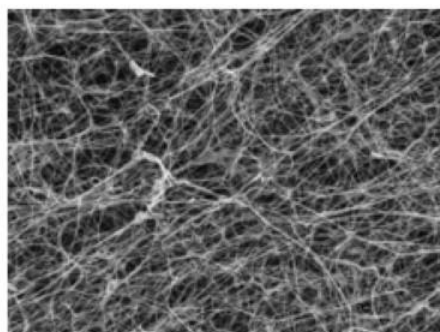
酶提取技术 (Enzyme Extraction Method)



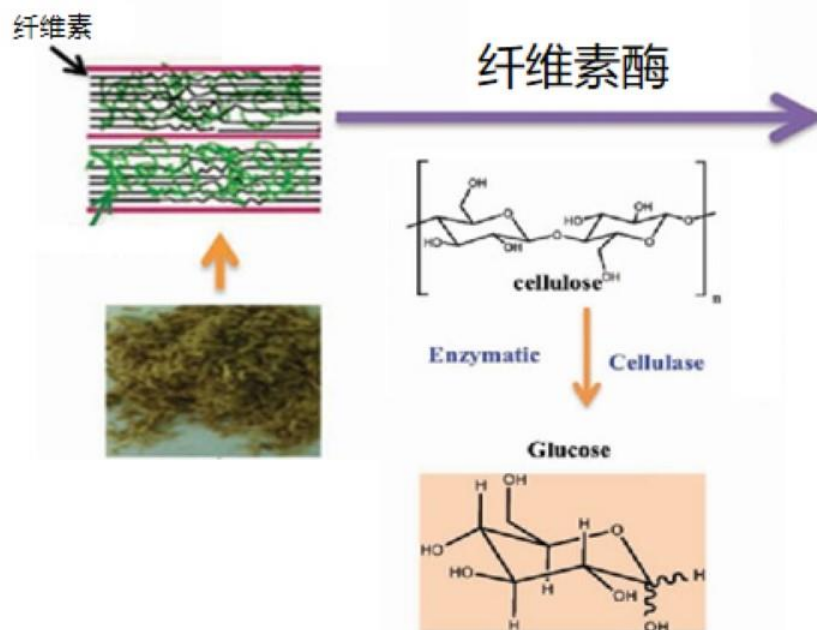
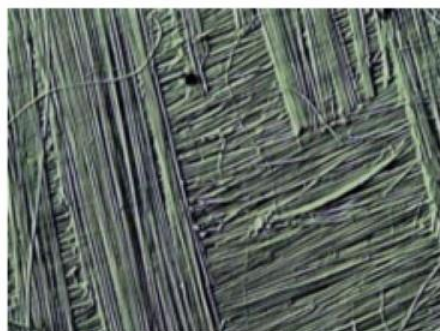
选用恰当的酶，可以通过酶反应较温和地将植物组织分解，加速有效成分的释放提取，选用相应的酶可将影响这些非需成分分解除去，也可促进某些极性低的脂溶性成分转化为糖苷类易溶于水成分，从而有利于提取。

中药提取方面较多的是纤维素酶，因为大部分中药（植物性药材）的有效成分包裹在细胞壁内，而细胞壁多为纤维素组成，利用纤维素酶能将细胞壁降解，使有效成分破壁而出。

植物纤维素



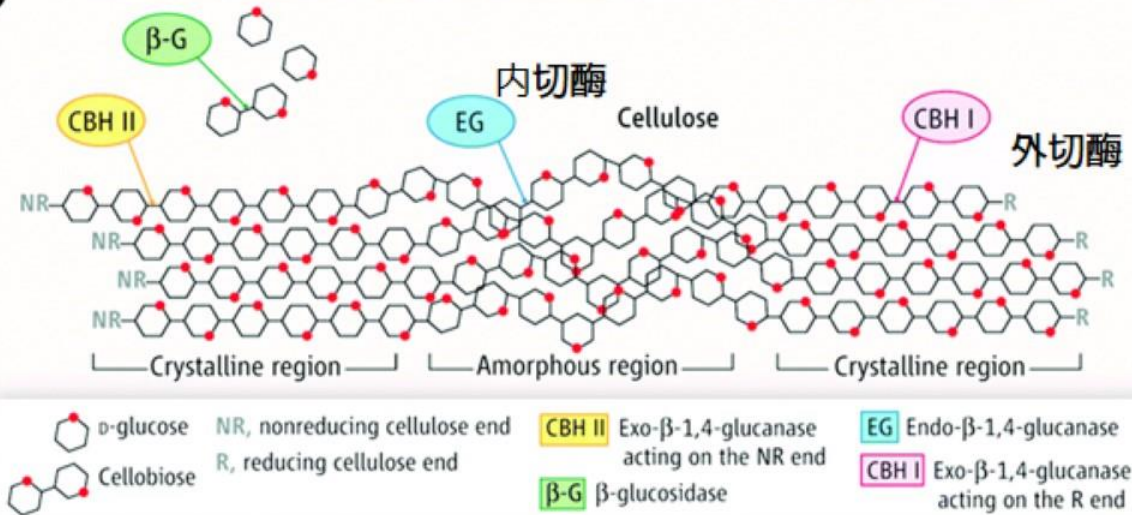
植物纤维素



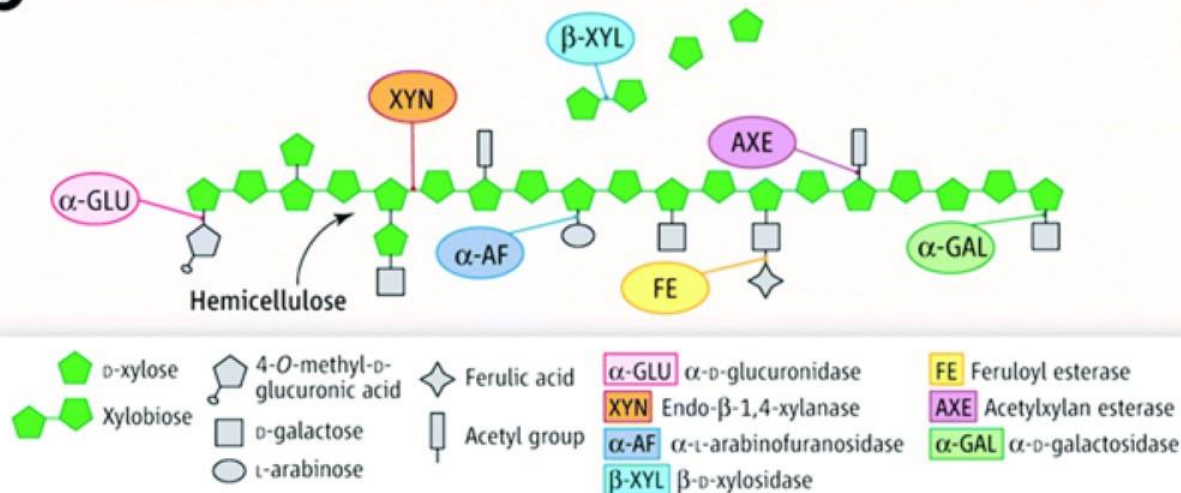
酶提取技术 (Enzyme Extraction Method)

很多种纤维素酶参与了纤维素的降解

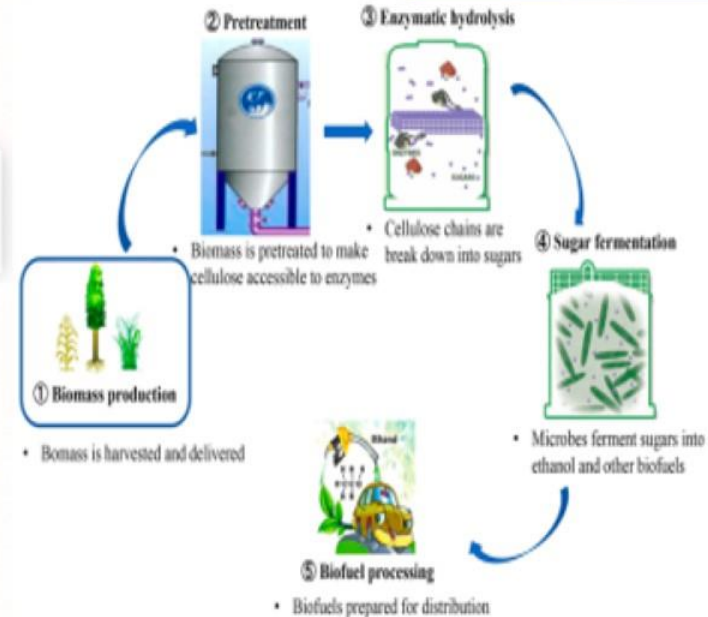
A CLASSIC MODEL OF ENZYMIC CELLULOSE DEGRADATION



B CLASSIC MODEL OF ENZYMIC HEMICELLULOSE DEGRADATION



纤维素降解技术也用于工业乙醇的生产





超临界流体萃取技术 (Super Critical Fluid Extraction, SCFE)

超临界流体萃取是一种以超临界流体 (SCF) 代替常规有机溶剂对中药有效成分进行萃取和分离的新型技术。

超临界流体是一种介于气态和液态之间的一种物理状态，其性质与气体、液体有比较大的差异。

表 3-4 气体、超临界流体和液体性质比较

状 态	密度/(g/mL)	黏度/Pa·s	扩散系数/(cm ² /s)
气体	$(0.6 \sim 2.0) \times 10^{-3}$	0.05~0.35	0.01~1.0
超临界流体	0.2~0.9	0.20~0.99	$(0.5 \sim 3.3) \times 10^{-4}$
液体	0.8~1.0	3.00~24.00	0.5~2.0

超临界流体的性质

- 1 密度**类似液体，因而溶剂化能力很强
密度越大溶解性能越好
- 2 粘度**接近于气体，具有很好的传递性能和运动速度
- 3 扩散系数**比气体小，但比液体高一到两个数量级，具有很强的渗透能力

总之，超临界流体具有液体的溶解能力又具有气体的扩散和传质能力。

超临界流体的选择

试剂	临界温度 (°C)	临界压力 (MPa)	临界密度 (g/ml)
CO ₂	31.06	7.38	0.448
甲烷	-83.0	4.6	0.16
丙烷	97.0	4.26	0.220
二氯二氟甲烷	111.7	3.99	0.558
甲醇	240.5	7.99	0.272
乙醚	193.6	3.68	0.267

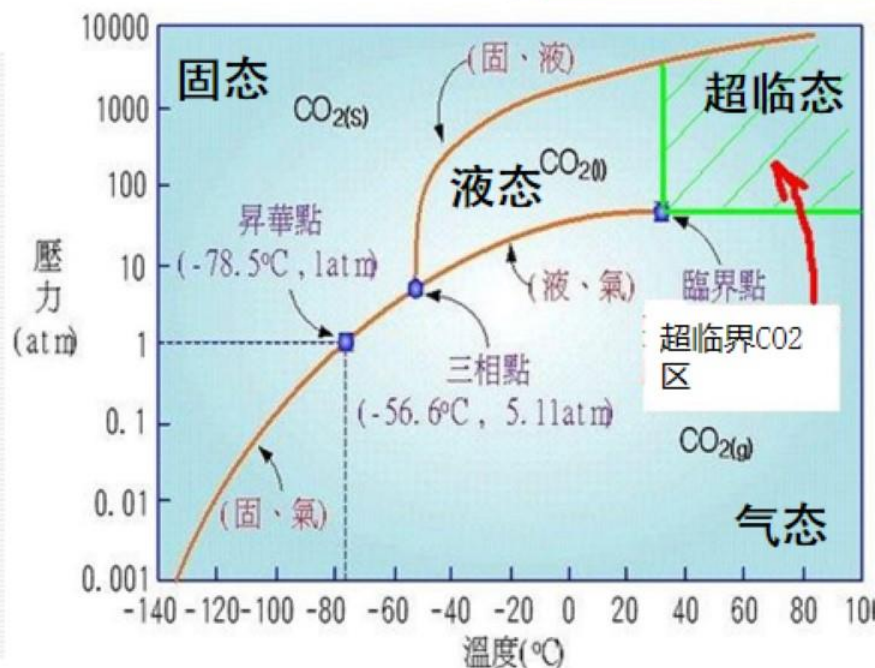
超临界流体萃取技术



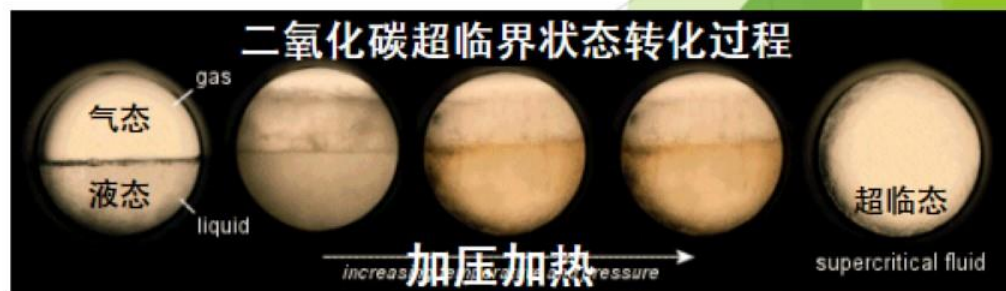
二氧化碳本身无毒、无腐蚀性、临界条件适中、价廉易得、可循环使用，故成为SCFE技术中最常用的超临界流体，称为超临界CO₂流体萃取法。

超临界二氧化碳的性质

- ✓ CO₂临界温度和压力都较低，易于工业化。
- ✓ CO₂不可燃、无毒、化学稳定性好、易分离，不会产生副反应并且廉价易得。
- ✓ CO₂来源于化工副产物，应用过程中易于回收，能够减少温室气体的排放。
- ✓ 超临界CO₂的溶解能力可通过流体的压力来调节。
- ✓ 超临界CO₂处理后的产物易纯化、无溶剂残留。



可加入辅助溶剂可进一步改变CO₂密度和溶解特性。



超临界流体萃取技术



武汉大学
Wuhan University

该技术在我国已成功地应用于银杏叶、金银花、紫草、紫杉、沙棘油、月见草、黄花蒿、白芍、生姜、当归、大蒜、木香等30多种药材的提取。

与中药传统方法相比，SCFE具有独特的优点。

① 萃取能力强，提取率高

用超临界CO₂萃取中药有效成分，在最佳工艺条件下，能将要提取的成分几乎完全提取，从而大大提高产品收率和资源的利用率。

② 可以在低温下提取、隔绝空气，防氧化

超临界CO₂临界温度低（35 ~ 40℃），操作温度低，能较完好地保存中药有效成分不被破坏、不发生次生化。

③ 完全没有残留有机溶剂

④ 提取时间快、生产周期短，流程简单，操作方便

SCFE的缺点：萃取剂均为脂溶性，所以对极性偏大或分子量偏大（一般大于500时）的有效成分提取率较差

超临界流体萃取技术

超临界CO₂萃取中药一般采用的萃取装置：
分为三部分（CO₂储液，萃取，分离器）

- 复杂先进，投资非常大
- 提取的效率非常高
- 安全，无污染、无废、无溶剂残留

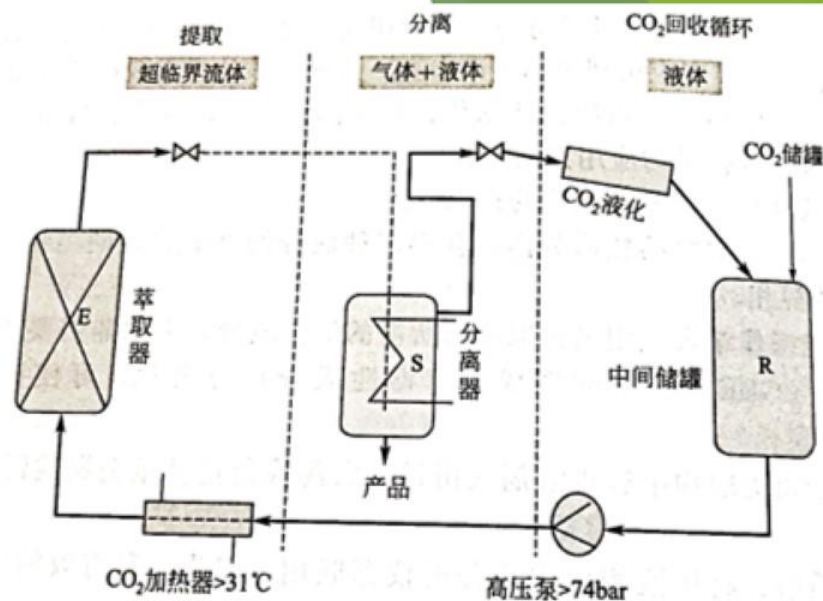


图 3-7 超临界 CO₂ 萃取装置

注：1bar=10⁵Pa





图3-2 中药和天然药物制药的工业生产过程

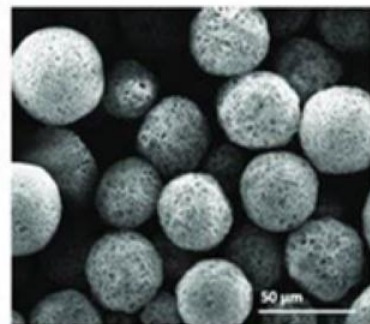
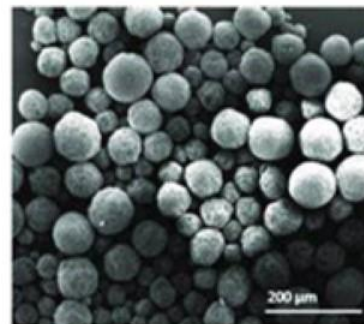
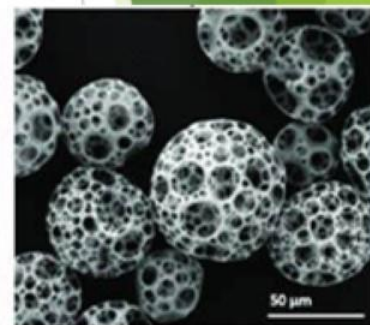
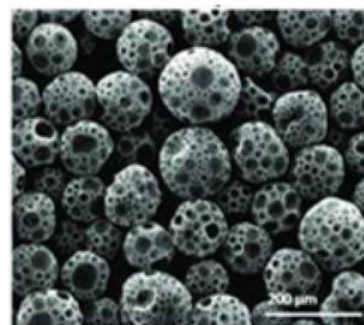
- 超微粉碎技术
 - 半仿生提取技术
 - 微波辅助萃取技术
 - 超声波提取技术
 - 加压提取技术
 - 酶提取技术
 - 超临界流体萃取技术
- 提取
- 大孔吸附树脂纯化分离技术
 - 膜分离技术
 - 沉淀法
- 分离

大孔吸附树脂纯化分离技术



武汉大学
Wuhan University

大孔吸附树脂是20世纪70年代末发展起来的有较好吸附性能，具有多孔骨架结构的高分子材料。一般为白色的球状颗粒，平均孔径在 $30 \sim 100 \text{Å}$ ($1 \text{Å} = 0.1 \text{nm}$)，粒度为 $20 \sim 60$ 目。它的理化性质稳定，不溶于酸、碱及有机溶剂，不受无机盐类及强离子低分子化合物的影响。



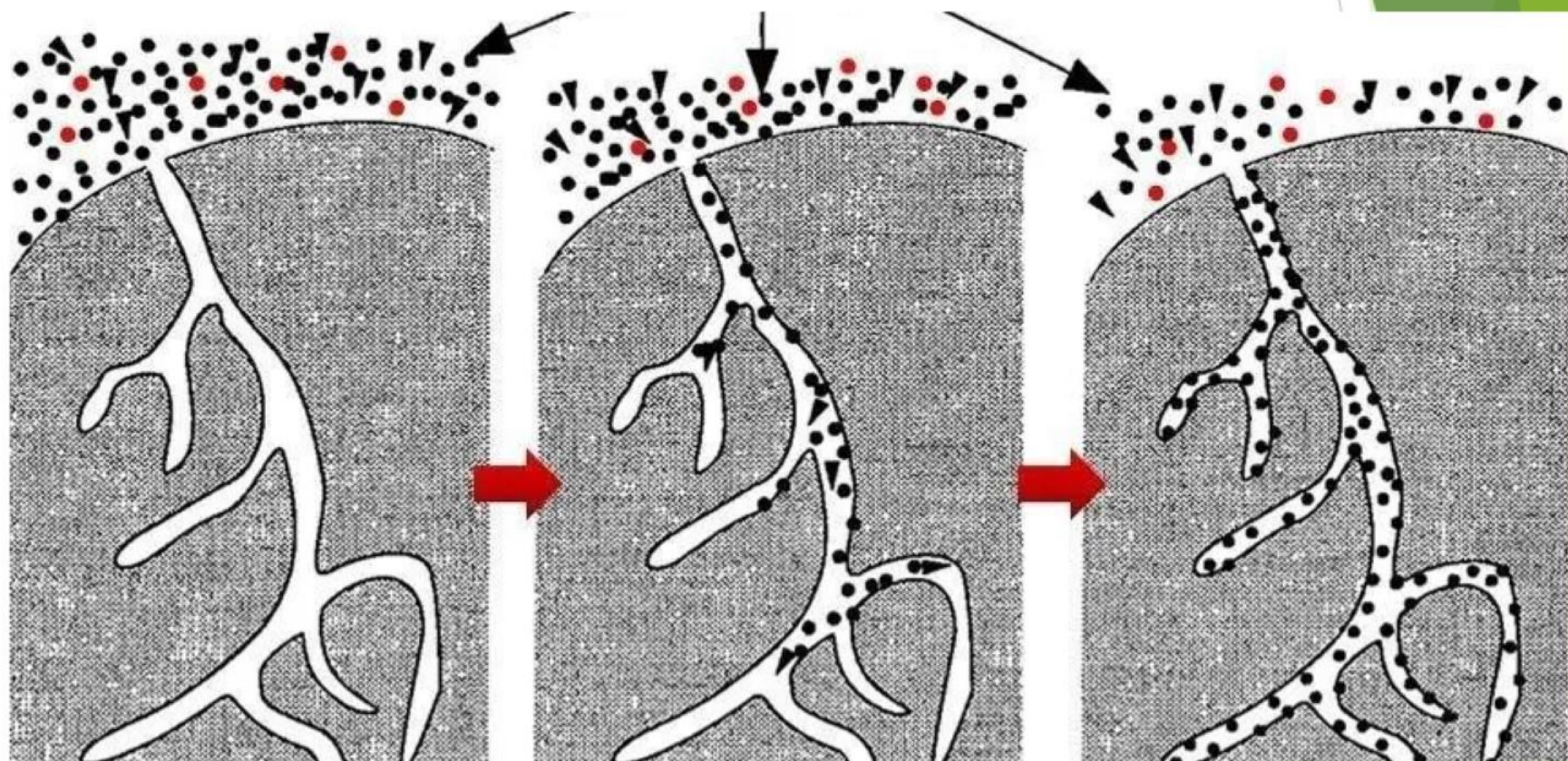
大孔树脂就是多孔的聚苯乙烯塑料

大孔吸附树脂纯化分离技术



武汉大学
Wuhan University

大孔树脂的吸附原理主要是依靠它和被吸附的分子（吸附物质）之间的范德华力，通过它巨大的比表面进行物理吸附而工作的，使有机化合物根据吸附力及其分子量大小可以经一定溶剂洗脱而分开达到分离、纯化、除杂、浓缩等不同目的。



疏水性有机化合物被吸附进入树脂孔道，杂质被洗出

大孔吸附树脂纯化分离技术



武汉大学
Wuhan University

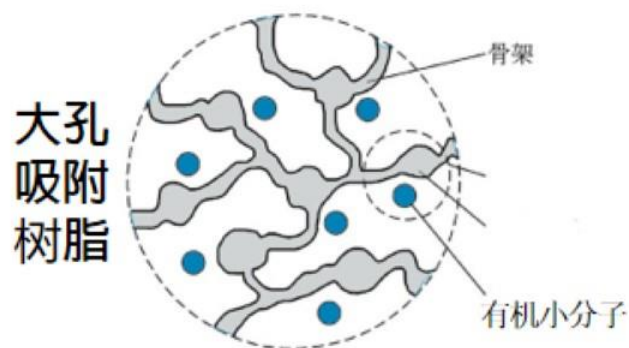


表 3-2 四种药材水提液在大孔树脂上的动态吸附研究

药 材	黄 连	葛 根	丹 参	石 膏
有效部位	生物碱	黄酮	水溶性酚类化合物	无机矿物质
有效部位在树脂上的吸附情况	能吸附	能吸附	能吸附	不能吸附

影响大孔树脂分离纯化效果的因素主要有：

- 树脂的型号、孔径和结构；
- 酸碱度的影响；
- 吸附柱的长度、流速和树脂用量；
- 树脂的预处理与再生；
- 洗脱条件。

极稀水溶液中富集微量亲水性酚类衍生物，且易洗脱，吸附作用随吸附物质的结构不同而有所不同



大孔吸附树脂纯化分离技术

主要用途是分离、脱盐、浓缩及去除杂质。

其优点如下。

①大孔树脂吸附色谱法比表面积大，吸附容量大、选择性好、易于解吸附、机械强度高，再生处理简便、吸附速率快、工艺简单、生产成本低、不受无机物影响，在我国已广泛用于中药有效成分的提取、分离、纯化工作中。

②在中药制剂工艺过程中，应用大孔树脂吸附技术所得提取物体积小、不吸潮、易制成外形美观的各种剂型，特别适用于颗粒剂、胶囊剂和片剂。

提取液→通过大孔树脂→吸附有效成分的树脂→洗脱→洗脱液回收→洗脱液干燥→半成品

大孔吸附树脂纯化分离技术



武汉大学
Wuhan University



大孔树脂纯化机组



D101大孔树脂



膜分离技术 (Membrane Separation Technology)

用天然或人工合成的高分子薄膜，利用膜孔径大小特征将成分进行分离提纯，统称为膜分离法。

膜分离技术 { 微滤、
超滤、
纳滤
反渗透

膜分离可在常温下操作，因此特别适用于热敏性物质，如生物或药物成分的分离和提纯。

膜分离提纯中药的原理基础：

中药有效成分的分子量大多数不超过1000，而无效成分的分子量在5000以上

膜分离技术原理



武汉大学
Wuhan University

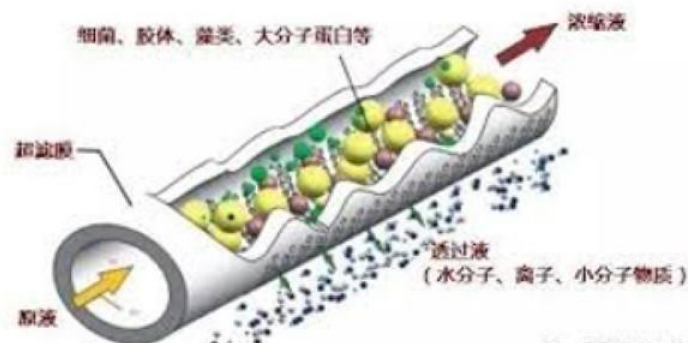
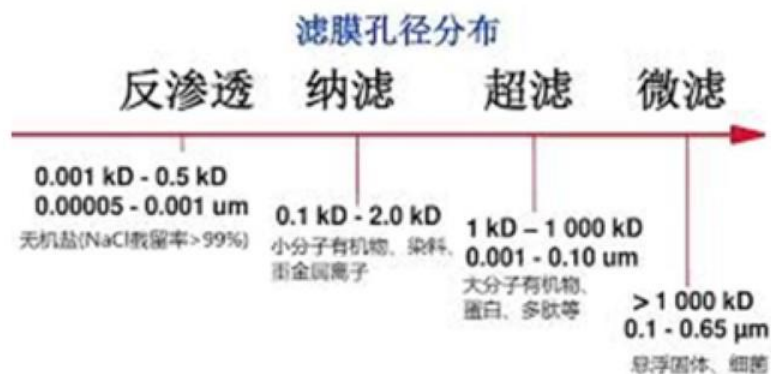
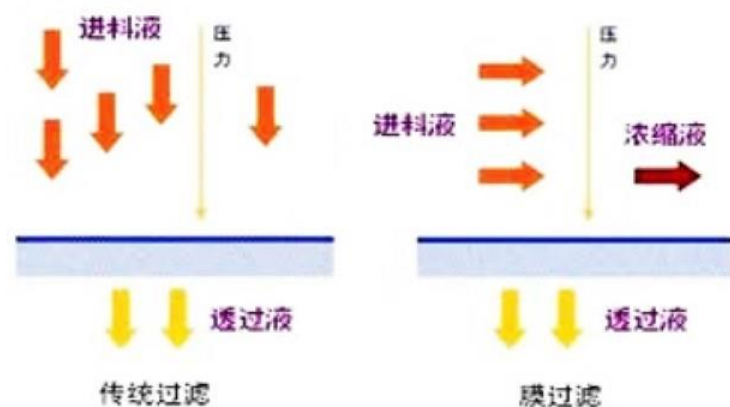


图 3-6 膜分离技术的分类

膜过滤纯化设备



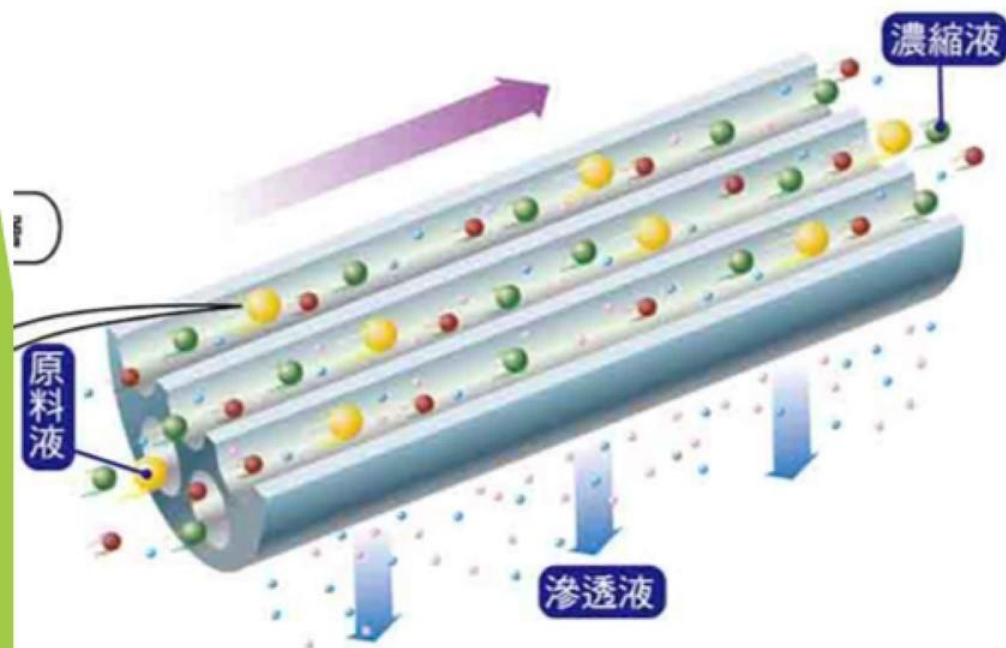
武汉大学
Wuhan University



陶瓷膜
超滤纯化



滤芯



管式陶瓷膜掃流式過濾原理示意圖

Diagram of tubular ceramic membrane crossflow filtration



表 3-3 中药生产中的膜分离技术

过 程	膜 类 型	膜孔径	推 动 力	传递机理	主 要 应 用
微滤(MF)	多孔膜	$\geq 0.1\mu\text{m}$	压力差 $0.01\sim 0.1\text{MPa}$	筛分	无菌过滤细胞收集、去除细菌和病毒
超滤(UF)	非对称膜	$10\sim 100\text{nm}$	压力差 $0.1\sim 1\text{MPa}$	筛分	滤除细菌、微粒、大分子杂质(胶质、鞣质、蛋白质、多糖等)
纳滤(NF)	非对称膜或复合膜	$1\sim 10\text{nm}$	压力差 $0.5\sim 1.5\text{MPa}$	筛分、Donna 效应	药物的纯化、浓缩脱盐和回收
反渗透(RO)	非对称膜或复合膜	$\leq 1\text{nm}$	压力差 $1\sim 10\text{MPa}$	溶解扩散	药物的纯化、浓缩和回收；无菌水的制备

目前应用较多的是超滤技术。纯度和工艺比水提醇沉法好。

1万~3分子量超滤膜可以制备注射用水、输液及中药注射液；

5万~7分子量超滤膜可以制备口服液和固体制剂。

与醇沉法相比能减少中药用量，且有效成分损失少，工艺流程缩短。

超滤法制备中药注射液工艺简单，去除杂质和热原，主成分损失率低，可部分脱色，澄明度及制剂稳定性好。

刺五加注射液、丹参注射液，生脉饮口服液



絮凝沉淀法

絮凝沉淀法是在混悬的中药提取液或提取浓缩液中加入一种絮凝沉淀剂，蛋白质、果胶等与该沉淀剂发生分子间作用，从而沉降，达到精制和提高成品质量目的的一项新技术。

絮凝沉淀法是经典醇沉法的改进版。

(1) 101澄清剂

为水溶性的胶状物质，常配成5%的水溶液使用

(2) 壳聚糖

天然高分子物质，带正电荷，可沉降药液中带负电荷的悬浮物

(3) ZTC天然澄清剂

可除去鞣质、蛋白质、胶体等不稳定成分，并且不影响中药的有效成分

中药和天然药物浸提、分离、纯化的工艺设计



武汉大学
Wuhan University

自学

表 3-5 不同的提取方式及其特点

提 取 方 式	特 点
静止提取	提取效率差,设备结构简单
外循环提取	提取效率高
罐内搅拌加外循环的强化提取	提取效率高,但设备结构较复杂
其他形式的强化提取	不同药材的效果不一,但设备结构较复杂,需添加诸如电磁振动、脉冲、超声波设备等

天然产物提取纯化案例分析

大麻二酚（CBD）的大规模工业化提取

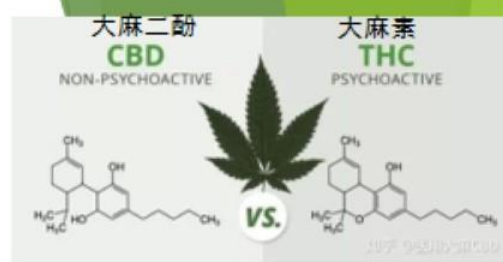


图 1: 大麻素 THC 和 CBD 的差异



10% CBD

20% CBD



大麻

叶子宽阔
紧挨着芽苞长



汉麻

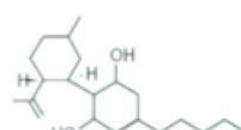
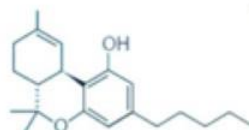
叶子细窄
基本长在植株顶端

名称

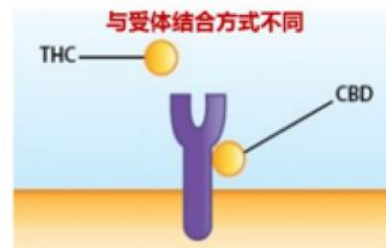
THC

CBD

分子式



与受体结合



可治疗疾病

食欲不振、肌肉痉挛、焦虑、疼痛等

癫痫、炎症、焦虑、精神障碍等

副作用

心率加快、口干、反应变慢、记忆丧失

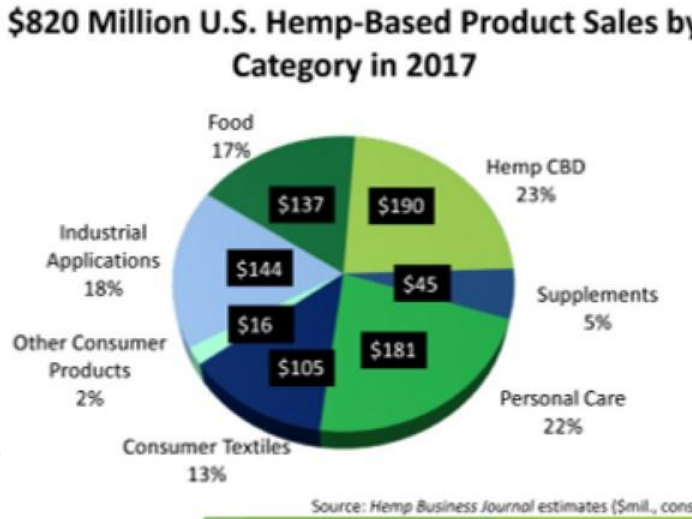
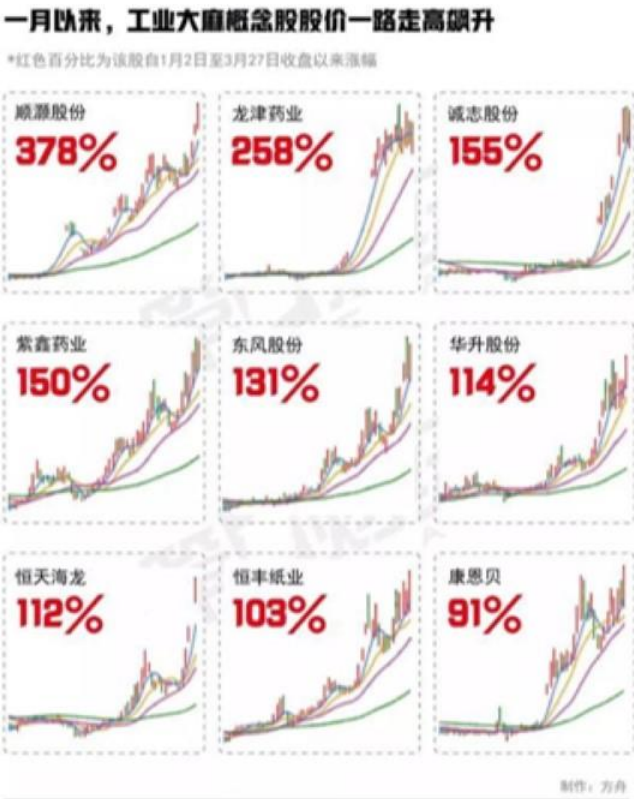
几乎没有

资料来源: healthline, Leaf Science, 天风证券研究所



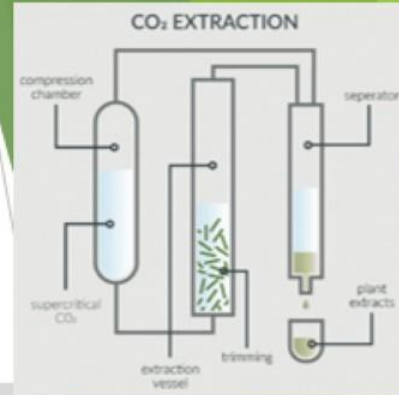
汉麻的大规模种植（合法）

大麻二酚的经济价值



大麻二酚的提取纯化

1) 超临界CO2提取技术



该方法的CBD提取率最高可达90%,
CBD纯度在10-30%, 不含叶绿素

*纯度较低是因为没有加入纯化工艺

优点:

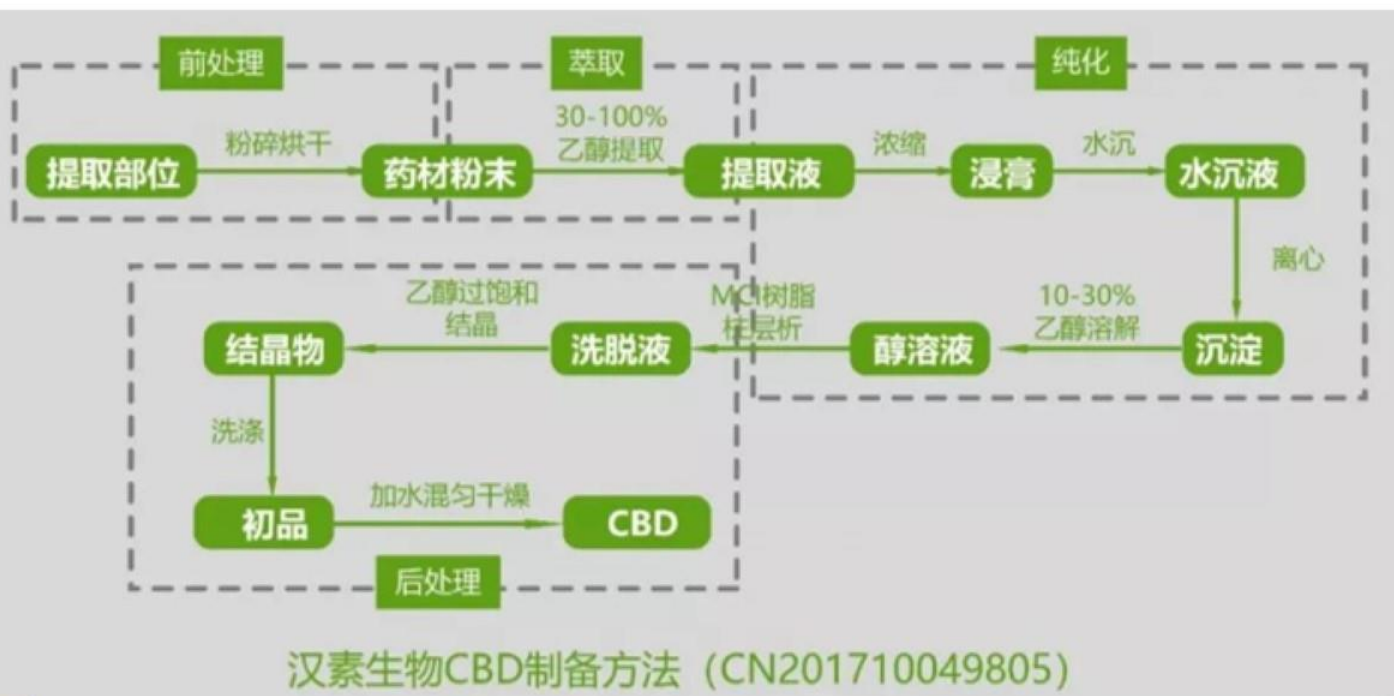
1. 绝对安全, 二氧化碳是一种常见的食品添加剂, 是完全安全的消费品。
2. 纯净, 没有叶绿素, 污染风险最小。

缺点: 设备昂贵! 这套设备起步价39000美元; 专业度太高。

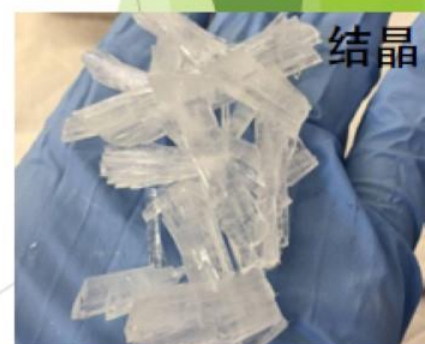
大麻二酚的提取纯化

2) 低温乙醇提取法

此法为低温提取技术，提取精准，得率高，但在溶剂分离及纯化上对设备提出的严格的考验，作为工业生产，其也是目前提取的主要手段之一



粗品



结晶

提取CBD的提取率在96%以上，提取纯度 $\geq 95\%$

在保证提取率和纯度的情况下，全程采用乙醇进行提取
提高安全保障



大麻二酚的提取纯化



中成药的制备流程



武汉大学
Wuhan University

图 10：中成药血塞通软胶囊制造流程

