

· 综述 ·

中药减压提取应用现状与方法分析

柯刚¹, 伍振峰^{1,2*}, 王雅琪¹, 陈伟良¹, 杨明^{1,2}, 廖东华^{1*}

(1. 江西中医药大学, 南昌 330004; 2. 成都中医药大学, 成都 610075)

[摘要] 综述目前减压提取工艺及装备研究现状,为减压提取工艺及装备升级提供新思路。通过文献查阅及分析统计,对比减压提取工艺与其他提取工艺,分析其优势及存在的问题,为减压提取装备的应用与研制提供改进思路。减压提取能够在降低温度的同时保证动态提取,提高热敏性药物的提取率,减少大类杂质的溶出。减压提取在中药复方的运用及减压提取药物的药效需进一步研究。根据药物不同的作用,采取不同的后续研究,对药物的工艺、药效等各方面进行比较研究,从根本上提高中药产品的科技含量,使得传统中药领域向现代化、科学化、产业化、精细化、标准化的方向发展。减压提取在中药提取中具有独特的优势,根据药物自身特性,选择适宜的减压提取工艺,并广泛运用到实际生产中。

[关键词] 减压提取; 原理; 适应性; 产业化; 制药装备

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)20-0230-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014200230

Method and Application on Traditional Chinese Medicine Vacuum Extraction

KE Gang¹, WU Zhen-feng^{1,2*}, WANG Ya-qi¹, CHEN Wei-liang¹, YANG Ming^{1,2}, LIAO Dong-hua^{1*}

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanchang 330004, China;
2. Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

[Abstract] To provide new ideas for the technology and equipment development by means of reviewing the research status of the vacuum extraction from traditional Chinese medicine (TCM). Through analysis and statistics of the literature, contrast vacuum extraction process with other extraction technology, analyses the advantage and problems of the vacuum extraction, providing thought for the application of vacuum extraction equipment and the development and improvement. Vacuum extraction can be extracted in lower temperature at the same time guarantee the dynamic, improved the extraction yield of heat sensitive drugs, decrease types of impurities dissolution, etc. Vacuum extraction in the application of TCM compound and the drug efficacy of the vacuum extraction should be further research. Vacuum extraction has unique advantages in the TCM extraction, based on the characteristics of drug itself, selecting suitable vacuum extraction process, and can be applied to practical production.

[Key words] vacuum extraction; principles; adaptability; industrialization; pharmaceutical equipment

中药中有效成分的提取是中药生产最关键的工艺之一,提取液的质量直接关系到后续浓缩、分离等工序及其制剂成

型等。传统的中药提取分离方法主要有煎煮法、回流法、浸渍法、渗漉法、水提醇沉法、醇提水沉法、酸碱法等,这些常用

[收稿日期] 20131023(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173565);江西省教育厅项目(GJJ13603);江西中医药大学校级创新基金项目(JZYC14C06);江西省学位与研究生教育教学改革研究项目(YJ11A1008)

[第一作者] 柯刚,在读硕士,从事中药新剂型与新技术研究,Tel:0791-87118108, E-mail:kg_rgl@126.com

[通讯作者] *伍振峰,从事中药新剂型新技术、中药制药装备研究,Tel/Fax:0791-87118658, E-mail:zfwu527@163.com;

*廖东华,从事中医药项目管理与人才培养研究,Tel:0791-87118658, E-mail:3005364512@qq.com

的提取方法存在以下问题:热敏性有效成分破坏大、提取效率低、提取杂质成多、溶剂消耗量大、能耗高等问题^[1]。随着现代科学技术的发展,在中药提取分离有效成分方面已有很多新的方法,如超临界流体萃取技术、微波萃取技术、超声波提取技术、高速逆流色谱提取技术、双水相萃取技术、酶法提取、膜提取分离技术、半仿生提取法、分子印迹技术、分子蒸馏法等^[2]。这些新技术在提高药材有效成分的含量和澄明度等方面显示出较好的特色,但依然存在设备成本高、适宜性差、难以应用于工业大生产等瓶颈问题^[3]。随着中药剂型的不断改进,对中药提取液的要求越来越高,对提取工艺和提取装备也提出更高的要求。《中国药典》2010年版将《澄明度检查细则和判断标准》修订为“可见异物检查法”,并进一步规定抽样要求、检测次数和时限等^[4],使得对药物提取液的要求更加严格。故中药提取工艺及装备是中药制药现代化重点攻关项目之一。

减压提取是近年来发展起来的较为新颖的一种提取技术,通过压力调控溶液的温度和沸腾状态,能够在降低温度的同时保证沸腾动态提取,实现有效成分在低于溶剂本身沸点状态下的低温动态提取,提高热敏性药物的提取率。本文就减压提取技术的原理、应用现状及展望做一概述,以期对减压提取工艺及装备的开发提供有益参考。

1 中药减压提取的原理

中药提取是有效成分从药材固相转移到溶剂液相的传质过程^[5]。提取的前提是有效成分必须溶解于溶剂,根据相似相溶的原理,将有效成分溶解出来。储茂泉等^[6]基于Fick扩散第二定律建立的中药提取过程的动力学方程可知溶解与温度和粒径等有关。根据Fick's第一扩散公式可知浓度梯度是提取推动力的关键因素,其与物料状态有关,渗漉、沸腾、搅拌等利于扩大浓度梯度。因此,在有效成分溶解度最大、而又不被破坏的温度下进行动态提取,是中药提取的理想状态。根据溶液沸点温度随外界大气压压力降低而降低的物理学原理,减压提取即体系根据理想气体状态方程式 $P_1V_1T_1 = P_2V_2T_2$ 、拉乌尔定律、道尔顿定律等物理学公式及原理,计算处于负压(抽真空)状态下溶剂沸腾的温度,通过调控真空度实现溶剂沸点降低,保持溶剂低温沸腾状态动态提取方法^[7]。

2 减压提取技术的适应性

2.1 提取过程温度低 目前药材提取的温度只能由具体使用溶剂本身的沸点决定,生产常用的提取溶剂为水和乙醇,两种溶剂沸点较高。高温能使植物纤维组织软化、细胞内蛋白质凝固酶被破坏,同时也会使药材中某些热敏性物质被高温破坏而失效。且高温提取时,许多大分子物质如淀粉、糊精、蛋白质、色素、鞣酸、粘液质容易水解而产生杂质,这些杂质被带到提取液中,使无效成分、辅助成分的浸出量增多,这不仅会增加提取物中的杂质,而且会给后期的浓缩、分离、精制等造成困难,特别是在口服液和注射剂生产中会严重影响产品的澄明度^[8]。

采用减压提取技术,通过改变提取系统的压强,使常用

的溶媒在一定的真空减压操作条件下,温度范围控制在:水提可在55~100℃进行调控,醇提可在42~78℃进行调控,这个范围适合很多药材的提取温度,使药材提取过程中有效成分得以保存的同时一些大分子物质的浸出也相应减小^[9-10]。韩丽等^[11]使用减压提取技术对栀子进行研究,通过调控真空度,在60℃条件下沸腾提取,使栀子苷的提取效率达到最高,较常压回流提取含量相对提高10.4%,而干膏收率相对降低6.97%。

2.2 效应成分提取效率高 减压提取技术虽然降低温度,但是药材依旧是在沸腾状态下进行提取,沸腾可产生强烈的鼓泡搅动和冲撞翻腾效应,使浓度差降低而形成浓度梯度并加速平衡,为提取提供动力,促进传质过程的进行,缩短了药物的提取时间。另一方面沸腾产生溶媒蒸气气泡可加速植物细胞膜的破裂,使细胞内的有效成分得以较快的溶出,增加物质的溶解和扩散速度,有利于效应成分浸出。黄元红等^[12]对淫羊藿常压提取和减压提取工艺进行优化和比较,结果减压提取1h与常压提取3h的提取效果相当,减压提取的效率明显高于常压提取。何翠薇^[13]在减压法提取木薯叶中芦丁的实验研究中,发现采用相同的溶剂情况下,减压法提取木薯叶中芦丁含量明显高于常用的超声法,并且减压提取法耗时少于超声法。采用减压提取法能很好的解决目前常压提取存在的因温度偏高导致的热敏性有效成分被破坏,而一些大分子等无效成分和辅助成分被大量带进提取液所造成提取液质量下降,严重影响后续制剂质量等技术问题。这样既加快药物的提取时间也不致使药材中热敏性物质遭受高温煎煮的破坏,增加了药物的提取量,同时减少因高温煎煮水解产生的大分子杂质,提高效应成分的提取效率。此方法在实际生产使用中还能降低能耗,能够减少水、气、溶媒的消耗^[14]。

2.3 热敏性成分破坏少 热敏性成分容易被持续的高温加热破坏,特别是一些贵重药材如红花、金银花等药材中含有的热敏性有效成分。刘涛等^[15]对红花提取工艺进行优化和比较,相同提取时间内与常压煎煮相比,减压提取中羟基红花黄色素A转移率提高了将近20%,而干膏率降低了12%,证明红花在减压提取时有效成分溶出增加的同时杂质溶出减少。徐连明等^[16]对金银花减压工艺研究与温浸法和常压煎煮法进行比较,以金银花主要成分绿原酸转移率为指标,3种提取方法中减压提取法转移率为99.11%,高于温浸法的90.00%和常压煎煮的76.78%。

2.4 大类杂质成分提出少 现在大多数生产厂家采用的常压煎煮提取法,由于加热温度高,使中药中很多大分子杂质溶出,为后续分离纯化带来困难。这些无效杂质的难以分离,使得杂质异物残留超标是形成中药注射剂不良反应的重要原因之一^[17]。胡德奇等^[18]在对苦碟子减压提取工艺研究中发现,减压提取能够明显提高苦碟子有效成分腺苷的收率,对总黄酮收率影响较小,同时降低了浸膏收率,后续研究证明黏液质减少,利于提取液的后续处理,对苦碟子注射液工艺改进和提高药品质量具有指导意义。游凤等^[19]采用正

交设计优化减压法对大枣皮色素提取后,结果显示减压法和超声法都能显著提高红枣色素的得率,减压法同时降低了糖类和果胶等杂质的溶出,更能显著提高色素的纯度,使得色素色价显著上升。

3 减压提取应用需要重视的问题

3.1 减压提取的通用性问题 减压提取在理论上有很多的优点,目前文献进行减压提取工艺优化研究,为中药减压提取工艺的推广应用提供研究数据。杨军宣等^[20]对酸枣仁减压提取工艺进行优化,并与常压提取进行比较,得到优于常压提取的减压提取工艺。目前文献报道多是对一些受热易破坏的热敏性成分,提取效率明显提高,如谢普军等^[21]采用减压法对橄榄苦苷提取工艺进行研究,得到优于传统提取方法的减压提取工艺,此工艺和超声辅助提取相比橄榄苦苷提取率仅低了 0.13%,但是在提取时间上缩短了 1/3。温玲蓉等^[22]在溪黄草常压回流提取物与减压回流提取物抗氧化性的比较中发现,在相同溶剂提取条件下,溪黄草提取物抗氧化性及总酚、黄酮、单宁提取率均受不同提取方法影响:在相同溶剂提取条件下,常压回流提取物的抗氧化性高于减压回流提取物的抗氧化性,高温不仅不会破坏溪黄草的有效成分,还能增强有效成分的溶出。冯进等^[23]在对蓝莓叶多酚减压工艺进行优化发现减压提取的蓝莓叶多酚比常压提取的蓝莓叶多酚具有更强的抗氧化能力。由此可见减压提取的通用性,特别对非热敏性成分的提取应加以验证,而非盲目采用此法对所有药物进行提取。

3.2 减压提取工艺研究 实际生产中所用到的含有热敏性成分的药物还有很多,由于药材的品种千差万别,所要提取的目标有效成分也各不相同,其对应温度、液料比、粒径等物性的差异必然存在,这就需要通过实验来确定某一药物在怎样的条件下能够达到提取的最佳效果。对于含有热敏性有效成分的药物,如丹参、苦参、葛根、穿心莲、何首乌、当归、鱼腥草、川芎、白芷、麦冬、三七、银杏、钩藤等常用药物的减压提取研究是很有必要的。通过实验研究获取药物的最优提取温度,对选取的研究对象进行减压提取工艺过程优化,再投入到实际生产中,提高中药产品的质量同时也减少成本的投入。

对于使用减压提取法提取的药物,由于提取温度的降低,无效成分杂质夹带少,使提取液的理化性质发生一定改变。研究其物化特征为后续的工艺优化提供研究基础,从而大大简化了后续纯化处理的过程,提高了产品的质量和生产效率,大幅度降低生产成本。

3.3 减压提取技术应用于中药复方的适宜性 中医学有句行话是“中医不传之秘在于用量”,中药配伍对药物的剂量有所讲究,如古方小承气汤、厚朴三物汤和厚朴大黄汤三者均是由大黄、厚朴、枳实组成,因各方中药物用量不同,功效不同^[24]。减压法对不同指标成分提取的可能随温度变化,在实际使用中,中药大多数情况是几味药配伍使用,而且不同中药配方各异、成分复杂。不同药物在同一方法同一条件下有效成分的提取率不同,容易造成配方比例和效果的变化,如果将复方一起煎煮提取,很难确定在什么条件下才是

该复方的最佳的减压提取方法和条件。唐岚等^[25]对三合欢饮进行减压提取工艺研究,与常压相比,减压提取辛弗林提取率提高了约 13%,厚朴酚提取率提高了约 10%,知母皂苷 BII 提取率与常压提取相当;干膏收率降低了约 33%,挥发性成分与常压相当。从数据上发现,部分有效成分含量增加,而部分未发生变化,不同有效成分增加的量也不相同,这样造成了复方配伍用量的变化。江彬等^[26]对复方板蓝根颗粒生产工艺进行改进,采用减压提取法提取复方中大青叶,再将药渣与板蓝根煎煮,最后将温度控制在 70℃ 以下浓缩,得到较好的复方制剂生产工艺。将复方先分开提取热敏性成分再共煎,减少了有效成分的损失,为减压提取在复方中的运用提供了新思路。

3.4 减压提取对药效的影响 减压提取对热敏性成分效果较好,相对于常压提取,热敏性成分的破坏相对较少,含量相对较高。但是,中药的成分十分复杂的,其发挥药效作用通常是多组分协同作用的结果,特定成分的含量提高或减少如何影响药效需实验验证。对于复方,整个复方一起减压提取可能会造成有效成分比例的变化,对药效的影响有待研究。对于某些药物的使用,并不是单纯提取其某一个主要成分,而是药物完整的提取液。减压提取法使温度降低,可能会使有些成分溶出减少(如:糖类、大分子),从而可能对药物整体的药效产生影响,所以药物在采用减压提取工艺后,对其药效研究也是有必要的。特别是一些含有毒性成分的药物,提取工艺的改变应对药理学、毒理学等进行系统研究,与常用工艺进行比较,确定药效和毒性是否发生改变,保证药物的安全与疗效。

4 减压提取装备放大及优化

4.1 提取设备产业化应用 中药实现产业化就必须将研究成果转化到实际生产应用当中。对减压提取,因为直接在现有的装置上直接加上冷凝管不能解决溶剂回流的问题,造成溶剂浓度的改变影响提取效果^[27]。减压提取设备在现有的提取生产设备上进行改造,增加减压回流罐,无需高昂的费用。用于中药提取的减压提取装置目前已经投入实际生产,对于桃花、败酱草等含有热敏性成分药物的提取,在医院和企业运用中提高药物提取率、降低能源消耗,取得非常好的效果^[28]。而实验室通过冷凝回流管的改造以及真空泵对压力进行控制,实现实验室减压提取研究。

4.2 减压提取设备研究与改进 节能减排是国家提倡和主导的方式,这要求我们对能源更好的利用。对现有的减压装置再进行改造优化,使能量得到更加充分的运用,专利节能型中药低温减压提取浓缩装置将减压提取装置和浓缩装置结合起来,使能量得到更加充分的利用^[29],达到了节能减排的效果,利于可持续发展。陈虹静等^[30]采用常规、微波和超声波辅助减压回流提取对淫羊藿提取工艺进行比较,淫羊藿的提取率超声辅助减压提取 > 微波辅助减压提取 > 常规减压提取 > 常压回流。采用其他提取方法结合减压提取工艺,为减压提取装置的改进优化提供了新思路。

5 结语

中药提取是中药成型过程中的最重要的工序之一,随着

现代中药提取技术的应用,中成药生产必将向过程合理、产物明确、质量可控的方向发展。利用减压提取工艺可以使中药提取过程的沸点降低,从而减少高温对热敏性物质的破坏,同时还能减少无效成分被提取出来,减少提取液杂质质量,因而提高药液的质量,减少后续复杂的分离纯化工序,缩短生产周期,节约成本。在现有提取设备进行减压提取改造简单可行,为节约社会资源、改进工艺、提高生产效率从而降低成本实现工业化开辟了一条切实可行的捷径,利于中药产业化发展。减压提取为中药提取增加切实可行的方法,丰富中药提取多样性。然而,减压提取工艺的适宜性、对药效的影响、安全性的评价等方面还需要进一步深入研究。在深入研究的基础上,揭示减压提取的物质传变规律,为其产业化应用奠定坚实基础。

[参考文献]

- [1] 李焕杰. 中药提取分离技术的进展[J]. 中国药房, 2007,18(18):1429.
- [2] 侯飞燕,李菁. 中药提取现代新技术研究进展[J]. 中医药导报,2011,17(1):101.
- [3] 马玉哲,张俊杰,李红霞. 中药有效成分提取分离技术最新进展[J]. 河北理工大学学报:自然科学版, 2009,31(1):99.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国中医药科技出版社,2010;附录:IV.
- [5] 苏辉,王伯初,刘玮琦,等. 天然药物提取过程的动力学数学模型[J]. 中草药,2011,42(2):384.
- [6] 储茂泉,刘国杰. 中药提取过程的动力学[J]. 药学报,2002,37(7):559.
- [7] 陈晓东. 中药减压提取法原理及突破点[J]. 机电信息,2008(23):31.
- [8] 马庆宇,孙红岩. 中药减压提取工艺探讨[J]. 黑龙江科技信息,2009(14):165.
- [9] 陈晓东. 中药减压提取下溶液沸点与真空度的对应关系[J]. 机电信息,2010(5):17.
- [10] 陈晓东,肖莹. 中药减压提取的实验方法[J]. 机电信息,2006(17):29.
- [11] 韩丽,韦娟,周子渝,等. 栀子减压提取工艺实验研究[J]. 中成药,2011,33(1):160.
- [12] 黄元红,李容,陈虹静,等. 淫羊藿减压提取与常规提取工艺比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(5):56.
- [13] 何翠薇. 减压法提取及测定木薯叶中芦丁的实验研究[J]. 时珍国医国药,2011,22(9):2193.
- [14] 陈晓东,韩丽. 中药减压提取专利技术对在役设备的适用性及可靠性分析[J]. 机电信息,2010(14):13.
- [15] 刘涛,李娟,徐玉玲,等. 红花减压提取工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(12):54.
- [16] 徐连明,徐桂红,王振中,等. 金银花减压提取工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(5):31.
- [17] 史亦丽,李美英,朱倩,等. 复方丹参注射液的质量考核研究[J]. 中国药学杂志,2002,37(4):300.
- [18] 胡德奇,华方波,穆春旭. 抱茎苦苣菜(苦碟子)减压提取工艺实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(5):977.
- [19] 游凤,黄立新,张彩虹,等. 减压法提取长枣皮中的天然色素[J]. 食品与发酵工业,2012,38(12):169.
- [20] 杨军宣,张建刚,周年华,等. 减压提取与常规提取酸枣仁的比较研究[J]. 中国现代应用药学,2013,30(7):733.
- [21] 谢普军,黄立新,张彩虹,等. 低温减压沸腾提取橄榄苦苷的工艺研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(13):1946.
- [22] 温玲蓉,林恋竹,赵谋明. 溪黄草常压回流提取物与减压回流提取物抗氧化性的比较[J]. 现代食品科技,2010,26(1):71.
- [23] 冯进,曾晓雄,李春阳. 蓝莓叶多酚减压提取工艺优化[J]. 食品工业科技,2012,33(16):315.
- [24] 高可新. 针对“中药不传之秘在于用量”之临床策略[J]. 中国医药指南,2013(1):600.
- [25] 唐岚,计燕萍,钱建华,等. 三生合欢饮减压提取工艺研究[J]. 中草药,2013,44(14):1918.
- [26] 江彬,张晓红,周福琼. 复方板蓝根颗粒生产工艺的改进[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(6):52.
- [27] 陈晓东. 用于中药提取的减压提取装置[J]. 机电信息,2005(16):55.
- [28] 陈晓东. 中药减压提取的生产应用、实验方法及有关创新研究课题[C]. 厦门:第二届中草药提取关键技术与提取物产业应用,2009.
- [29] 陈晓东. 低温提取与节能浓缩相结合的节能型中药低温减压提取浓缩装置[J]. 机电信息,2012(14):46.
- [30] 陈虹静,黄元红,李容,等. 淫羊藿总黄酮的3种减压回流提取工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(11):47.

[责任编辑 邹晓翠]