

循环超声技术及其在中药研发和生产中的应用

赵 兵¹, 尹 辉^{2*}

(1. 中国科学院过程工程研究所 生化工程国家重点实验室, 北京 100080;

2. 北京弘祥隆生物技术开发有限公司, 北京 100083)

我国加入 WTO 后, 中药和天然产物生产企业要想在竞争中赢得主动, 必须采用先进的提取分离技术, 为此, 国家已将提取分离技术作为今后重点发展的技术之一。在发达国家, 药材从投料开始, 整个操作过程在连续封闭环境下进行, 自动化程度高, 经粉碎后的药材定时投入提取设备, 提取液连续从提取罐中排出, 药液和药渣均在封闭的管道中运行, 保持了环境的整洁, 提高了药材的利用率, 其提取效率是常规方法的 3~4 倍, 整个生产过程采用计算机控制, 避免了人为因素造成的产品质量不稳定, 因而产品具有国际竞争力。

随着多学科互相渗透和对浸提原料及过程研究的深入, 新的提取技术不断出现和应用, 为提高我国中药产品的质量和技术含量作出了贡献。循环超声技术就是其中之一, 它解决了超声提取的工程放大问题, 大大提高了超声场强度、物料对超声波的利用率以及物料接受超声波处理的均匀性, 北京弘祥隆生物技术开发有限公司与中国科学院过程工程研究所合作已成功地将循环超声提取设备应用于工业化生产中。

1 超声提取的基本原理及存在问题

当大能量的超声波作用于提取介质, 在振动处于稀疏状态时, 介质被撕裂成许多小空穴, 这些小空穴瞬时即闭合, 闭合时产生高达几千个大气压的瞬时压力, 即空化现象。超声波对各种成分的提取分离的强化作用主要源于其空化作用。空化中微小气泡的爆裂产生的极大压力使被破碎物细胞壁及整个生物体的破裂在瞬间完成, 缩短了破碎时间, 同时超声波产生的振动作用加强了胞内物质的释放、扩散及溶解, 可显著提高提取效率。超声波破碎过程是一个物理过程, 过程中无化学反应, 被浸提的生物活性物质保持不变。

在空化发生时液体中的微小气泡核在高强度超声波作用下发生振荡、生长、收缩及崩溃等一系列动力学过程, 同时在崩溃的极短时间内, 在空化泡周围产生高温、高压, 强烈冲击波和时速 400 km/h 以上的微射流, 对固体表面的剥离、凹蚀和粉碎作用创造了新的活性表面, 这种界面效应使传质表面积增大。空化时产生的湍流效应使固液界面中传质边界层变薄, 导致界面层中溶质的浓度梯度减少速度大大高于其他方法。空化产生的微扰效应使固液传质过程的微孔扩散得以强化, 使得涡流扩散加强, 加快提取过程。超声频率增高, 提取时间延长, 超声场产生的聚能效应导致提取液温度升高。湍流效应、微扰效应、界面效应和聚能效应与超声场的频

率、功率及体系的温度等有关。在天然产物提取过程中, 细胞的破壁、溶质的扩散和平衡速度等与单位面积超声功率相关, 而且均会对提取效率和回收率产生影响, 因此一般选用低频大功率超声。

虽然超声提取在实验室小量样品制备中效果很好并且已经广泛应用, 特别是在分析样品的处理中, 其快速、高效的特点已被广泛认同, 但超声场的范围和强度限制了每次处理的物料量, 缺乏有效的工程放大手段和方法限制了其在大规模生产中的应用。

2 循环超声提取技术的开发背景

中国科学院过程工程研究所生化工程国家重点实验室的研究人员针对我国目前在超声提取过程中存在的工程放大的难题, 在国家“863”和“九五”攻关项目的支持下, 以褐藻硫酸酯多糖和青蒿素等为研究对象, 系统地研究了各种超声提取的特点, 采用生化工程原理和技术, 解决了传统超声提取中存在的工程放大难题, 并获得多项专利技术。北京弘祥隆生物技术开发有限公司(<http://www.hxlbld.com>)在原有专利技术的基础上进一步开发了系列成套适宜于我国中药材提取企业的新型高效逆流循环超声提取装置等, 并申请和获得了多项相关专利。目前已经形成从几百毫升至 5 000 L 有效容积的 SY、HF、SC 三大系列 20 多个产品, 已经被国内数十家单位使用, 并多次在政府招标采购中中标。

由于超声提取工程放大难题的解决, 大大拓宽了超声提取的应用范围。循环超声技术及设备不仅适用于各种天然产物提取, 而且还可以用于超声分散、乳液制备、缓释药物超微胶囊和纳米胶囊制备等, 应用领域扩展到药品、保健品、化妆品、食品及农产品深加工等多个领域。

3 循环超声提取技术及设备的特点

新型高效循环超声提取装置的提取时间、提取温度、超声功率、循环速度等主要参数均可设定和自动控制, 提取效率是常规提取的几倍到几十倍, 提取温度由 100℃可降低到室温(SY 系列产品还可实现低温提取), 设备性能达到了国际先进水平, 同传统方法比较可节省能耗 50% 以上, 提取成本可降低 25% 以上, 可以进行间歇提取和多级连续动态提取, 物料在封闭管道中运行, 提取液和药渣连续排出, 液-固连续自动分离, 能实现手动、半自动和全自动控制, 能节约大量劳动力, 符合 GMP 要求。

通过大量试验证明, 同国内外相关设备相比较, 循环超声提取技术和设备具有显著的特点和优势, 主要包括: 1) 效

率高: 提取时间短, 提取时间仅为常规提取方法的几分之一到几十分之一。2) 提取能耗低: 小功率超声波即可破碎提取大量物料, 一般均在室温下提取, 无须大功率搅拌和加热, 能耗较常规提取方法可降低 50% 以上。3) 提取产品质量高: 最大限度保持了各种有效成分的活性, 特别是各种热敏性成分, 可达到提高药效、减少用量的目的。同时, 由于提取时间短, 提取产品中其他无用的组分减少, 可显著降低单一组分等其他高端产品的生产成本。4) 目标提取物提取率高: 由于采用超声破碎提取技术, 使药材中的有效成分得以充分释放, 从而使目标提取物的提取率提高。甚至有些用常规方法难于提取的组分亦能快速提取出来。5) 适用范围广: 同时适

用于挥发性和非挥发性提取介质, 适用于各种天然产物提取的实验研究、中试试验以及工业化生产, 不受提取物相对分子质量、极性 etc 限制。6) 自动化程度高、操作简便: 可进行间歇提取或多级连续提取。提取时间、提取温度、循环速度等主要参数均可设定和自动控制, 减少了人为因素对产品质量的影响, 有利于保证产品质量。多级连续动态提取时, 提取液和药渣在全封闭条件下运行, 能节约大量劳动力和符合 GMP 要求。7) 产品性价比高: 循环超声提取装置价格大大低于超临界 CO₂ 萃取和进口设备, 设备占地面小, 不需蒸汽等辅助设施, 因而节省投资。循环超声技术与设备与其他主要超声提取设备对比见表 1。

表 1 循环超声提取设备与其他超声设备的比较

Table 1 Comparison of equipments between circulation ultrasonic extraction and other ultrasonic extractions		
比较项目	循环超声	其他超声
外形	同常规提取罐	管道式、拖链式
超声类型	聚能式超声波, 单个换能器功率 900 ~ 1 800 W, 最高可达 2 800 W。单位面积功率强度是发散式超声波数十倍, 能满足各种细胞破壁要求	发散式超声波, 主要用于超声清洗器, 单个换能器功率小, 一般仅为几到几十瓦, 难于满足各种细胞破壁要求
与物料接触方式	聚能式换能器直接与物料接触, 超声波利用效率为 100%, 所有物料都处于超声场的有效范围, 物料为拟均相, 接受超声处理机会均等	超声换能器均是嵌在管壁、提取罐壁等, 超声波需要通过器壁再传递到物料, 超声场仅分布在管圆周的少部分范围, 超声波利用率低, 物料有的无法接受超声波, 有的过度接受超声处理
超声场作用方向	循环超声与物料之间成逆向或顺向流动均可, 超声场中除了混合物料以外, 没有其他任何影响流动和超声波作用的部件	物料的移动方向与超声场成垂直方向, 管道式设备中超声波存在被推进螺旋等反射和损耗
物料推动方式	循环超声设备内形成均匀的液固混悬物, 类似于拟均相, 循环通过高强度超声场, 使物料有相同的提取机会, 物料推动消耗动力小	管道式设备物料向上移动要靠螺旋往上推, 液体依靠高差往下流, 由于高差、流动和超声垂直作用的关系, 会有部分细料很难达到顶部, 造成物料混合均匀度差和过度破碎, 而且动力消耗较高
占地面积	紧凑型结构, 占地面积很小, 高度与传统提取罐相近, 物料循环速度和提取时间任意可调	管道式设备要保证足够的超声提取时间需要很长管道和足够的高度差, 因此占地面积大, 对厂房要求高
适用范围	适用于挥发性和非挥发性溶媒提取各种成分, 全封闭运行, 对于各种物料(特别是细物料)均有良好适应性, 从 1 000 mL ~ 5 000 L 均有系列成套设备, 能满足实验室、中试以及大规模生产使用要求	管道式设备等一般较适于中试规模, 无法满足实验室小量样品提取要求, 难于实现大规模和超大规模提取, 而且对于强挥发性溶媒、细物料等适应性较差
应用推广	目前实际用户已有数十家, 从 1 000 mL ~ 3 000 L 设备均已成功实际应用, 用户包括国内著名大学、研究机构、制药企业、生物工程公司, 在国际上已逐步拥有了知名度	管道式设备等其他超声提取设备目前实际用户数量相对少, 而且还缺乏工业化大规模生产的实际应用

4 循环超声提取设备系列产品

经过不断开发, 北京弘祥隆生物技术开发有限公司生产的循环超声提取设备目前已基本形成了较完整的产品系列, 主要包括实验室用的 SY 系列、中试用的 HF 系列及工业化生产用的 SC 系列, 目前共有近 20 个产品。循环方式有逆流和顺流 2 种, 循环速度、超声强度、提取温度等均可调节。产品用户分布在全国各地的高校、研究及设计院所、生产企业等, 各系列具体产品见表 2。

5 循环超声提取技术及设备在中药研发和生产中的应用

从中药中提取天然成分的首要条件是被提取物能够快速、高效地进入提取介质, 由于中药有效成分多为胞内产物, 提取过程中一般需要破坏原料细胞壁。循环超声提取技术装置目前已经成功地用于数十种中药材原料中天然产物的提取, 部分结果见表 3。

上述试验结果说明循环超声提取装置具有良好的放大性能, 相同设备在不同工艺条件下提取结果可能会相差较大, 因此需要针对不同的提取原料和提取物进行工艺优化。

表 2 循环超声各系列设备

Table 2 Various equipments of circulation ultrasonic extraction			
系 列	型 号	有效容积	备 注
SY 系列 (实验室)	ST-500	500 mL	可制冷和加热
	SY-1000	1 000 mL	可制冷和加热
	HF-2B	2 L	电加热
	HF-5B	5 L	电加热
	HF-10B	10 L	电加热
	HF-20B	20 L	电加热
	HF-50B	50 L	电加热
	HF-100B	100 L	电加热
	HF-200B	200 L	电或蒸汽加热
	HF-500B	500 L	电或蒸汽加热
	HF-10G	10 L	提、萃一体, 电加热
	HF-20G	20 L	提、萃一体, 电加热
	HF-50G	50 L	提、萃一体, 电加热
	HF-100G	100 L	提、萃一体, 电加热
SC 系列 (生产)	HF-200G	200 L	提、萃一体, 电或蒸汽加热
	HF-500G	500 L	提、萃一体, 电或蒸汽加热
	SC-500	500 L	电或蒸汽加热
	SC-1000	1 000 L	蒸汽加热
	SC-3000	3 000 L	蒸汽加热
	SC-5000	5 000 L	蒸汽加热

表 3 循环超声提取中药的部分结果

Table 3 Some results of extraction of by circulation ultrasonic equipments					
原 料	提取物	条 件	设备规格	提取率	备 注
黄花蒿	青蒿素	20 min	HF-2B	≥ 90%	常规 60% 左右
银杏叶	黄酮	室温、10 min	HF-2B	82. 6%	常规水煮 4 h
		室温、30 min		88. 3%	时提取率为
		40 、30 min	HF-50G	91. 6%	56. 5%
		室温、30 min	HF-2B	41. 8%	常规 48 h 为 36%
淫羊藿	黄酮	30 、30 min	HF-2B	87%	
甘草	黄酮	室温、60 min	HF-20B	11. 5% (得率)	
砂生槐	生物碱	室温、30 min	HF-2B	85%	
肉苁蓉	甜菜碱	40 、10 min	HF-2B	13. 65% (得率)	沸水回流 7 h 为 131. 5 mg/ g
	苯乙醇糖苷	40 、20 min	HF-2B	7. 38% (得率)	相当于 60 提取 5 h
淫羊藿	淫羊藿苷	30 、30 min	HF-2B	90%	50% 乙醇
海带	硫酸酯多糖	30 、20 min	HF-2B	2. 8% (得率)	相当于煮 4 h
肉苁蓉	多糖	40 、10 min	HF-2B	4. 69% (得率)	沸水回流 7 h 为 43. 7 mg/ g
海带	硫酸酯多糖	室温、30 min	HF-2B	90% , 岩藻糖 ≥ 35%	溶剂在浆萃取直接纯化
花椒		室温、40 min	HF-20B	吸光度为 2. 053	煮提 8 h, 吸光度为 2. 274
卷烟厂废料	苜蓿醇 苯乙醇	室温、30 min	SC-3000	HPLC 分析的峰面积分别为	常规 分别为 877、1 004、74、
	猕猴桃内酯			942、1 021、84、1 607、22	1 206、3. 2
	大柱三烯酮				
	庚酸				

6 结语

循环超声提取技术及设备有效地解决了超声提取工程放大的难题, 为超声提取在中药大规模生产中的应用奠定了基础, 此外它还可以用于超声分散、乳液制备、缓释药物超微胶囊和纳米胶囊制备等。由于具有良好的使用效果, 循环超声提取设备正在被越来越多的大学、研究机构和生产企业使用, 它的应用领域已扩展到药品、保健品、化妆品、食品及农产品深加工等多个领域。同现有其他相关技术相比, 它具有显著的技术经济优势, 因此, 具有广泛的应用前景。

References:

[1] Ying C F. *Ultrasonics* (超声学) [M]. Beijing: Science Press, 1990.

[2] Zhao B, Wang Y C, Ouyang F, *et al.* Application of ultrasonic wave in extraction of natural products from plants [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(9): A1-A3.

[3] Zhao B, Wang Y C, Ouyang F. Airlift recirculation breakage ultrasonic of *Sargassum thunbergii* for isolation of algae polysaccharide [J]. *Chin J Marine Drugs* (中国海洋药物), 1999, 18(4): 19-23.

[4] Wang Q, Huang M, Zhao B, *et al.* Extraction of sulfate radical polysaccharide from *Laminaria japonica* enhanced by ultrasonic wave in an air-lift reactor [J]. *Chin J Process Eng* (过程工程学报), 2001, 1(1): 58-61.

[5] Zhao B, Dong Z H. The circulation ultrasonic extraction and its application in extracting pharmaceutical components from Chinese Herbs [A]. *International Conference on the Modernization of TCM Abstracts* [D]. Chengdu, 2002.

[6] Ouyang J, Zhao B, Wang X D, *et al.* Circulated extraction of phenylethanoid glycosides from *Cistanche deserticola* enhanced with ultrasonic wave [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2003, 3(3): 232-238.

[7] Ouyang J, Zhao B, Wang X D, *et al.* Circulating extraction of polysaccharides and betaine from *Cistanche deserticola* enhanced with ultrasonic wave [J]. *Chin J Process Eng* (过程工程学报), 2003, 3(3): 227-230.

[8] Ouyang J, Zhao B, Wang X D, *et al.* An integrated method for the extraction of effective substances from *Cistanche deserticola* [J]. *J Wuhan Bot Res* (武汉植物学研究), 2003, 21(6): 526-530.

[9] Huang K L, Li J F, Liu S Q. Kinetic model for ultrasonic enhancement of extraction process of Chinese traditional medicine [J]. *J Chem Ind Eng* (化工学报), 2004, 55(4): 646-648.

《中草药》杂志被确认为允许刊载处方药广告的第一批医药专业媒体

据国家药品监督管理局、国家工商行政管理局和国家新闻出版总署发布的通知,《中草药》杂志作为第一批医药专业媒体,允许发布“粉针剂、大输液类和已经正式发文明确必须凭医生处方才能销售、购买和使用的品种以及抗生素类的处方药”广告。

电话: (022) 27474913 23006821 传真: 23006821 联系人: 陈常青