

protein acetyltransferase (Pat) enzyme that acetylates acetyl-CoA synthetase in *Salmonella enterica* [J]. *J Mol Biol*, 2004, 340: 1005-1012.

- [51] Starai V J, Gardner J G, Escalante-Semerena J C. Residue Leu-641 of acetyl-CoA synthetase is critical for the acetylation of residue Lys-609 by the protein acetyltransferase

enzyme of *Salmonella enterica* [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 26200-26205.

- [52] Jones K L, Kim S W, Keasling J D. Low-copy plasmids can perform as well as or better than high-copy plasmids for metabolic engineering of bacteria [J]. *Metab Eng*, 2000, 2: 328-338.

## 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取工艺集成与中药提取分离现代化

雷华平<sup>1</sup>, 葛发欢<sup>2</sup>, 卜晓英<sup>1</sup>

(1. 吉首大学 湖南省林产化工工程重点实验室, 湖南 张家界 427000; 2. 中药提取分离过程现代化国家工程研究中心, 广东 广州 510240)

**摘要:** 分析了超临界 CO<sub>2</sub> 萃取技术应用于中药提取分离的优势和局限性。结合实例阐述了超临界 CO<sub>2</sub> 萃取技术与其他提取分离技术工艺集成用于中药提取分离的可行性和优越性。研究认为发展该工艺集成技术对实现中药现代化有重要意义。

**关键词:** 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取; 工艺集成; 中药

**中图分类号:** R284.2

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2007)09-1431-03

### Process integration of supercritical CO<sub>2</sub> extraction for modernization of extraction and separation of Chinese materia medica

LEI Hua-ping<sup>1</sup>, GE Fa-huan<sup>2</sup>, BU Xiao-ying<sup>1</sup>

(1. Key Laboratory of Hunan Forest Product and Chemical Industry Engineering, Jishou University, Zhangjiajie 427000, China; 2. National Engineering Center for Modernization of Extraction and Separation Processing of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510240, China)

**Key words:** supercritical CO<sub>2</sub> extraction; process integration; Chinese materia medica

十多年来,国内超临界 CO<sub>2</sub> 萃取应用于中药提取分离走过了一条较为漫长的路,从最初的疑虑,到逐渐成为研究的热点,到现在其已成为中药现代化的关键技术之一。至今大量研究表明超临界 CO<sub>2</sub> 萃取技术应用于中药开发是可行的,并且显示了其独特的优越性。与传统的中药提取方法相比,超临界 CO<sub>2</sub> 萃取具有很多优点,但超临界 CO<sub>2</sub> 萃取也有某些局限性。本文结合中药提取分离过程现代化国家工程研究中心建设与发展过程中应用超临界 CO<sub>2</sub> 萃取技术的实践,阐述如何将超临界 CO<sub>2</sub> 萃取与其他提取分离技术集成,发挥它们工艺集成的优势,实现中药提取分离的现代化。

#### 1 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取是一种优越的提取分离技术

超临界 CO<sub>2</sub> 萃取作为一种单元技术,兼有高产率和高效率的特性。该技术萃取中药,提取率高,有效成分不被破坏;并且最大限度地获取有用成分的同时,能选择性地萃取与分离。通过优选萃取压力等条件可以将需要的某一类成分选择性地萃取出来,也可以通过优化分离条件选择性地将目标成分与杂质进行初步分离,从而富集目标成分。超临界

CO<sub>2</sub> 萃取技术从整体上看是一种单元技术,某种程度上,它又是一种集成技术,它集提取分离浓缩为一体,在萃取的同时就进行萃取物的分离与浓缩。对于添加夹带剂的萃取,也可通过多级分离将大部分夹带剂从萃取液中分离出来。

超临界 CO<sub>2</sub> 萃取中药,与传统方法相比,具有提取率高、操作温度低、中药有效成分不被破坏、无有机溶剂残留和工艺简单等优点<sup>[1,2]</sup>。该技术对中药挥发油、脂肪油、香豆素、萜类、生物碱和酯类等有效成分的提取分离,基本可以独立完成,具有其他技术无可比拟的优越性。如利用超临界 CO<sub>2</sub> 技术从黄花蒿中萃取青蒿素,青蒿素是一种倍半萜,由于其分子中含有一个过氧基团,对湿热不稳定,用有机溶剂提取易被破坏分解;而用超临界 CO<sub>2</sub> 提取,提取率可达 92% 以上,收率提高了 1.9 倍<sup>[3,4]</sup>。笔者用超临界 CO<sub>2</sub> 萃取技术制备猪胆油,发现该技术具有萃取收率高、产品品质好、工艺简单和生产周期短等优点,可利用脂肪酸、油中聚合物与甘油酯沸点的不同,完成脱胶过程,并可起到脱胶、脱臭、脱色效果,大大简化后续工艺<sup>[5]</sup>。

收稿日期: 2006-11-17

基金项目: 湖南省科技计划项目(06FJ3009)

作者简介: 雷华平(1979—),男,湖南郴州人,讲师,硕士,主要从事超临界 CO<sub>2</sub> 萃取技术与中草药提取分离现代化研究。

Tel: (0744)8231386 E-mail: audenlei@163.com

中药有相当一部分品种完成可以单独采用超临界 CO<sub>2</sub> 萃取技术,应大力推广应用这种新型的单元提取分离技术。关键是如何选择好品种或使用好夹带剂的问题。事实上,对中药传统工艺而言,并非任何一种工艺技术都适合所有的中药有效成分的提取分离。

2 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取与其他技术工艺集成的必要性

与其他任何一种提取分离技术一样,超临界 CO<sub>2</sub> 萃取有自己的适用范围和局限性。由于 CO<sub>2</sub> 是非极性分子,因此超临界 CO<sub>2</sub> 对低相对分子质量、低极性或亲脂性的成分如油脂、萜、醚和环氧化物等表现出优秀的溶解性,但对极性较大、相对分子质量高的化合物,如皂苷类、黄酮类和多糖类等提取较为困难。因此,单一的超临界萃取技术在其应用范围上受到限制。

中药种类繁多,各种成分的化学性质差异极大,即使单味药材也存在化学性质差异较大的多种有效成分。在很多中药的单方和复方中,往往既有脂溶性成分又有水溶性成分。为确保全面提取这些成分,就必须有针对性地将超临界 CO<sub>2</sub> 萃取与醇提或水提等工艺技术集成使用。

此外,虽然超临界 CO<sub>2</sub> 萃取具有一定的分离功能,但其得到的提取物均为多组分的混合物,单一的超临界 CO<sub>2</sub> 萃取无法提取出高纯度的产品,因此产品的价值和价格受到限制。为了得到高纯度的提取物,使中药提取物达到更好的疗效,还需采用相应的分离纯化技术进一步提高有效成分的量。如对超临界 CO<sub>2</sub> 萃取得到的提取物可采用分子蒸馏或膜分离等技术对不同的组分进行分离。只有这样和其他分离技术相互取长补短构成工艺技术集成,才能使超临界 CO<sub>2</sub> 萃取得到更广泛、更深入的应用。

3 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取与其他技术的工艺集成

目前,超临界 CO<sub>2</sub> 萃取、分子蒸馏、膜分离、大孔吸附树脂等提取分离技术已被国家有关部门确定为中药现代化过程中重点推广的关键技术。如何将超临界 CO<sub>2</sub> 萃取与其他提取分离技术及传统提取分离技术集成,实现中药提取分离的现代化,是一个重要命题。

如图 1 所示,超临界 CO<sub>2</sub> 萃取技术适合于替代传统的水蒸气蒸馏法和有机溶剂提取法来萃取脂溶性和低极性成分(如挥发油、油脂类、萜类等),而对一些原来采用浓醇提取的较强极性成分(如生物碱、内酯、黄酮等),可加入一定比例的夹带剂来进行萃取。超临界 CO<sub>2</sub> 萃取后的药渣还可进行水提,以提取其中的水溶性有效成分。而强极性成分的提取可用稀醇提取,水溶性成分的提取则仍采用传统的水提醇沉。超临界 CO<sub>2</sub> 萃取的提取物还可通过分子蒸馏、膜分离、大也吸附树脂分离和重结晶等技术进行分离纯化。

4 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取工艺集成中的设备集成与自动控制

中药的提取分离过程包括了提取、分离纯化、浓缩和干燥等工艺过程,涉及到许多设备。超临界 CO<sub>2</sub> 萃取与其他工艺技术的集成应用于中药提取分离同样涉及许多设备。在工艺过程中通过管道连接和阀门控制将不同设备组合起来,实现设备集成。并在设备控制点上安装传感器、控制装置和执行机

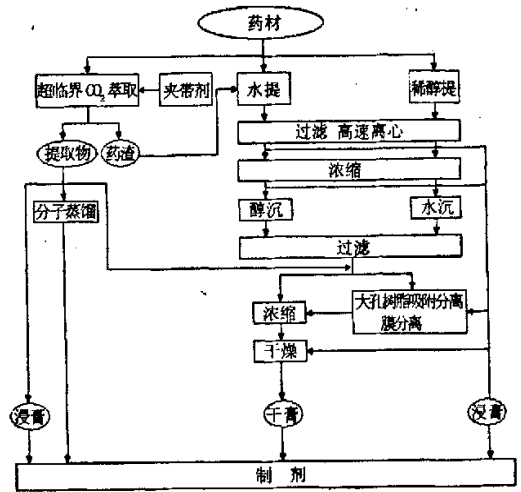


图 1 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取与其他技术工艺集成示意图

Fig. 1 Process integration of supercritical CO<sub>2</sub> extraction and other technologies

构,实现自动控制。这样可根据质量控制或优化确定的工艺操作轨线进行连续调节,如温度、压力、pH 值等工艺参数。自动控制技术除了能稳定和提高产品质量,提高生产效率,改善生产环境等以外,还能在一定程度上减小中药提取过程中人为干扰因素过多引起的质量不稳定等问题,更符合 GMP 的要求,同时,它还是实现集成优化及在线检测的基础。

为了实现在中药产业现代化,在中药提取分离过程中,应大力推广应用自动化控制技术。目前,在传统的中药提取分离过程中,主流工艺的水提醇沉-浓缩-干燥等过程,在生产上已开始应用自动化控制技术。中药提取分离过程现代化国家工程中心建立的一条罐组动态逆流提取-大孔树脂吸附分离-浓缩(薄膜、双效、单效)-喷雾干燥示范生产线,控制显示点达到 1 400 个。该中心建立的 2×300 L 超临界萃取生产线,自控水平已相对较高,其控制显示点有 130 个左右。对于中药的超临界 CO<sub>2</sub> 萃取过程自动控制,要考虑中药萃取多为间歇式操作,系统选择上最好为 PLC 系统。另外,中药超临界萃取物多为很黏的浸膏,如果要对出料进行控制,要注意出料阀门的选择。

5 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取工艺集成中的在线检测与信息集成

在线检测技术由于能实时监控生产过程中产品的质量,已广泛应用于石油化工、农业育种、烟草及国外化学药制造等行业。在中药提取分离领域尚处于初步研究阶段。传统的中药提取过程,很少进行质量控制,更谈不上在线实时监控,是造成中成药质量和疗效不稳定的重要原因。在中药超临界萃取过程中,萃取物或有效成分的收率或质量有时批间会有较大差异,萃取过程中不同时间段萃取物成分也有一些差别,如何使萃取产品收率及质量更好地稳定可控,萃取过程的在线检测是一个很好的解决途径。中药的超临界 CO<sub>2</sub> 萃取,目前绝大部分是靠离线检测分析萃取物,以调节生产过程,不可避免地存在滞后,不能及时反映或控萃取过程中出

现的问题,以及调整或控制而造成浪费和损失。在线检测能实时有效监控并反馈控制,保证产品质量。在线检测还能及时了解评价提取工艺的合理性,为优化工艺条件提供实验数据。而超临界 CO<sub>2</sub> 萃取过程不像传统的中药提取,已具有一定的在线检测基础。目前,已有很多将超临界 CO<sub>2</sub> 萃取与超临界流体色谱、气相色谱、高效液相色谱、质谱、核磁共振、近红外光谱等检测技术联用的研究报告<sup>[6]</sup>。如图 2 所示,超临界萃取过程在线检测是在萃取过程中,在线检测分析系统检测温度、压力和有效组分及浓度等参数,检测得到的相关参数信号传输到控制计算机,通过自动化控制系统反馈调节相关工艺参数以达到萃取目标的要求。

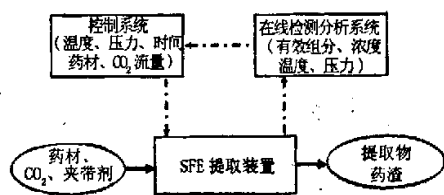


图 2 中药超临界 CO<sub>2</sub> 萃取工艺集成中的在线检测技术  
Fig. 2 Online detection technique for process integration of supercritical CO<sub>2</sub> extraction of Chinese materia medica

将中药提取分离过程中的在线检测信息、设备信息、物流信息、能量信息等众多信息汇聚于控制计算机,建立集成优化软件平台,实现信息集成。从而将生产过程中各种信息、设备和技术置于计算机管理之下。运用信息集成、工艺系统集成和设备集成,不断熟练和深化计算机集成制造系统,逐步改造传统的中药提取分离生产方式。

### 6 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取工艺集成应用实例

根据研究开发实践,认为超临界 CO<sub>2</sub> 萃取工艺集成应用于中药开发,具有较大的潜力和可观前景。超临界 CO<sub>2</sub> 萃取工艺集成应用于中药现代化已有一些成功的例子,下面几个典型的研究及应用的实例将带来很好的启示。

青蒿素是我国唯一得到国际承认的抗疟新药。青蒿素结构中有一过氧基团,传统的溶剂提取法由于经过长时间的提取和浓缩,易使青蒿素破坏损失,且要浓缩大量的有机溶剂,易燃易爆,提取周期长,成本高。中药提取分离过程现代化国家工程研究中心采用了超临界 CO<sub>2</sub> 萃取、重结晶等技术的工艺集成从黄花蒿中提取青蒿素,产品收率比传统法提高 1.9 倍,生产周期比传统法缩短约 100 h,并且成本有较大降低<sup>[3,4]</sup>。此外,该工程中心在注射用蛋黄卵磷脂的产业化开发中将超临界 CO<sub>2</sub> 萃取与结晶、冷冻干燥等技术工艺集成,结果既解决了生产工艺上的难点,又降低了成本。

丹参中既含有脂溶性成分丹参酮 I<sub>A</sub>,又含有水溶性成分丹参素、丹参酚酸等。笔者采用超临界 CO<sub>2</sub> 萃取技术提取丹参酮 I<sub>A</sub>,再对萃取后余留下的丹参渣用水提醇沉、大孔树脂吸附分离及喷雾干燥等方法得到水溶性成分,这样可以全

面提取丹参有效成分,保证提取物药效,并能降低成本。

由 8 味中药组成的复方“助孕 3 号”原提取工艺较落后,女贞子、白术、续断 3 味药直接打粉入药,其余 5 味药水提。在改革该药提取工艺时将超临界 CO<sub>2</sub> 萃取与传统的水提工艺集成,女贞子、白术、续断 3 味药经超临界 CO<sub>2</sub> 萃取后,药渣再水提,另外黄芪等 5 味药材水提。新工艺兼顾了原工艺的合理性,使有效成分大大提高,减少了服药体积,而且药效实验证明新工艺提取物的药效优于原工艺的<sup>[7]</sup>。

大蒜注射液的生产工艺中集成了超临界 CO<sub>2</sub> 萃取、分子蒸馏和膜分离技术。采用超临界 CO<sub>2</sub> 萃取大蒜有效成分,用分子蒸馏进行分离纯化,用膜分离过滤除菌。该工艺简单,有效成分不被破坏,生产的大蒜注射液各项指标符合药典注射剂项下的各项规定<sup>[8]</sup>。充分显示了高新提取分离技术工艺集成应用于中药开发的优势。

### 7 结语

超临界 CO<sub>2</sub> 萃取应用于中药现代化已显示了其独特的优点。根据中药所含成分及处方功效相关性以及各种提取分离技术的优点将超临界 CO<sub>2</sub> 萃取与其他工艺技术进行工艺集成,可以提高提取分离的效率,最大限度地提取有效成分,保证中药“高效、安全、质量可控”。并在工艺集成的基础上,进行设备、信息、能量等的集成,自动化控制技术的应用以及在线检测技术的应用,实现中药提取分离过程的真正集成优化,从而实现中药提取分离的现代化。

### References:

- [1] Ge F H, Hui G J. The Modernization of traditional Chinese medicines and the application of new technology of supercritical fluid extraction [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2000, 12(3): 88-93.
- [2] Ge F H. Re-disertation of the modernization of traditional Chinese medicines and the application of new technology of supercritical fluid extraction [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2003, 26(5): 373-376.
- [3] Ge F H, Zhang J C. Supercritical-CO<sub>2</sub> fluid extraction of artemisinin from *Artemisia annua* L. [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2000, 31(6): 250-253.
- [4] Ge F H, Wang H B. A new technology of extracting of artemisinin from *Artemisia annua* L. [P]. CN 93106143, 1994-11-23.
- [5] Ge F H, Lei H P. Study on the supercritical carbon dioxide extraction of *Brucea javanica* oil [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2006, 29(4): 384-387.
- [6] Lei H P, Ge F H. On-line detection techniques in supercritical CO<sub>2</sub> fluid extraction [J]. *Chem Ind Eng Proc* (化工进展), 2006, 25(4): 367-370.
- [7] Zheng W X, Lei H P. Study on extraction of Zhuyun 3# by supercritical CO<sub>2</sub> [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2005, 28(4): 334-337.
- [8] Zhang Z Y, Lei Z J. Preparation of garlic injection by SFE-CO<sub>2</sub> and MD [J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 2002, 22(10): 581-582.