

• 综 述 •

天然药物提取过程的动力学数学模型

苏 辉, 王伯初*, 刘玮琦, 钱俊臻, 杨 宪, 李 伟

重庆大学生物工程学院 生物流变科学与技术国家教育部重点实验室, 重庆 400044

摘 要:天然药物提取过程是一个复杂的多组分扩散的动力学过程。总结了国内外有关天然药物提取过程中的动力学数学模型。基于扩散机制, 将其分为经验模型和基于传质理论(Fick 第一、第二定律)建立的模型, 其中, 经验模型分为相界和化学反应动力学模型, 而基于 Fick 第一定律的模型, 依据假设分为经验假设和分配系数两种模型, 根据 Fick 第二定律建立的模型因边界条件和颗粒形状的不同各异。新的提取技术(微波、超声、超临界流体萃取)的应用减小了传质阻力, 对天然药物提取模型的建立也有一定的影响。比较分析不同的模型在不同天然药物提取过程中的特点, 为建立符合天然药物提取实际过程的数学模型提供一定的指导意义。

关键词:天然药物; 数学模型; 传质理论; 提取过程; 动力学

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)02-0384-08

Kinetic mathematical models for extraction process of natural medicines

SU Hui, WANG Bo-chu, LIU Wei-qi, QIAN Jun-zhen, YANG Xian, LI Wei

Key Laboratory of Biorheological Science and Technology, Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China

Key words: natural medicines; mathematical model; mass transfer theory; extraction process; kinetics

天然药物是一个含有大量未知成分的多组分复杂体系^[1-2]。天然药物提取的基本原理是利用某种介质(通常为溶剂)将有效成分从药材转移到溶液。由于天然药物中不同成分在溶剂中溶解度不同, 需要针对待提取成分选择不同的溶剂^[3]。相比其他物质的提取, 天然药物提取具有以下特点: ①天然药物提取源大多是植物组织, 其结构复杂; ②提取环境影响因素交织(时间、温度、压强、固液接触情况等); ③组分具有多样性且相互影响; ④提取过程历经溶剂渗透、溶质溶解及溶质扩散3个阶段^[3-11]。因此, 天然药物的提取是一个复杂的物质传递过程, 需要探寻影响溶质转移的关键因素及内部机制, 以改善天然药物提取工艺。本文回顾了目前天然药物提取理论领域的研究成果, 整理并总结具有代表性的数学模型, 深入分析现有的研究方法, 对该领域的发展趋势进行展望。

1 天然药物活性物质提取的动力学过程及影响因素

1.1 天然药物提取动力学过程

天然药物特别是植物药的有效组分大多存在于

植物细胞内, 提取的实质是溶质从药材的细胞内扩散到溶剂的传质过程^[3]。天然药物提取过程大致分为5步: ①溶剂向药材表面的扩散; ②溶剂向药材内部的润湿; ③药材内部溶质的溶解; ④溶质从药材内部向药材表面扩散(内扩散); ⑤药材表面向溶液主体的扩散(外扩散)。其中步骤①、②为溶剂渗透, ③为溶质溶解, ④、⑤为溶质扩散^[4-10]。其中溶质扩散为天然药物提取的限制步骤, 步骤④的扩散为溶质扩散的主要控制步骤。天然药物提取模型考虑内扩散或者内、外扩散, 见图1。

天然药物提取的理论来源于质量传输, 研究的是有效成分在浓度梯度的驱动力下从药物内部传递到外界溶液的过程。浓度在空间的分布可以用场来描述。因此从场的观点上讲, 可以认为药物的扩散是有效成分浓度场的不均匀分布所导致的。在中药提取过程中, 干药材被粉碎成颗粒后被置于一定量的溶剂中, 施加搅动并配置相应的温度和压强等环境, 使得有效成分能够快速从药物颗粒中扩散到溶液主体中。天然药物提取过程可以用3个浓度场来

收稿日期: 2010-09-18

基金项目: 中央高校基本科研业务费资助项目(CDJXS11232241); 重庆市科委重点攻关项目(1020709220100335); 重庆大学大学生科研训练计划(0220001104108)

作者简介: 苏 辉(1985—), 女, 硕士, 从事中药提取分离及建模研究。Tel: 13658371892 E-mail: suhui297152464@126.com

*通讯作者 王伯初 Tel: (023)65112840 E-mail: wbc2000@126.com

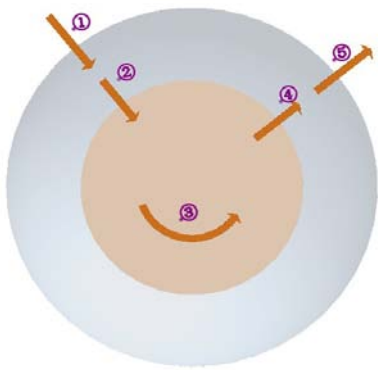


图 1 天然药物提取过程的 5 个阶段

Fig. 1 Five stages of extraction process of natural medicines

体现,它们相互影响并各自具有不同的特性。

(1) 溶液主体浓度场 (c_1): 由于搅拌的存在,可以认为 c_1 是一个均匀场;在物理条件不变的情况下, c_1 仅随时间 (t_1) 的变化而变化。该场是中药提取效果的直接反映,直观描述了中药提取过程的动力学特性,是目前大多数研究者实验能够测量的场,也是实验结论的重点所在。然而该场的形成却是由另外两个浓度场的变化所致的。

(2) 药材内部浓度场 (c_2): 一般认为 c_2 是一维不稳定不均匀场。把 c_2 处理成一维场是一种合理假设,对于球形颗粒, c_2 仅随半径 (r) 而变化;对于圆柱形颗粒,也只考虑半径方向而忽略轴向的扩散。 c_2 场随着时间的增加而减小,因此该场是不稳定的。 c_2 场内的溶质扩散是药物提取的瓶颈所在,很多数据表明中药的提取过程受内扩散控制。

(3) 有效边界层浓度场 (c_3): 有效边界层是薄膜理论的基本论点,把溶剂流过药物颗粒表面处的对流扩散等效为在颗粒表面假象的厚度为 δ 薄膜内的扩散传质,可以有效地简化问题的研究。 c_3 场与 c_2 场一样,也是一维不稳定、不均匀场,浓度与时间和位置有关。

1.2 影响天然药物提取过程的因素及强化方法

天然药物提取实质是有效成分传质扩散的过程^[3],存在扩散阻力。减小扩散阻力可以促进天然药物的高效提取。影响扩散阻力的因素众多,可分为:①内部影响因素,表现为提取体系的组成,包括颗粒形态及组分间的相互作用。颗粒形态是提取源的物理形态,如颗粒尺度、颗粒结构等;组分间的相互作用是天然药物成分复杂性的体现。②外部影响因素,包括溶剂性质、提取方式和状态参数。溶剂性质包括溶剂种类、极性等。提取方式可通

过增加微波、超声、超临界流体萃取和生物酶解技术^[12]等辅助手段;状态参数包括温度、压强、时间等^[3]。外部影响因素多为可控因素,可以调整以减小扩散阻力。内部影响因素还没有完整的理论,需要今后深入的研究。

天然药物的影响因素通过影响传质过程来影响提取率的大小,因此,从质量传递考虑,提取强化包括两个方面(表 1):①控制外部条件或者根据体系特性使提取平衡向有助于有效成分析出的方向移动;②根据天然药物体系的特点,采取适当的提取方法,缩短提取时间,促进有效成分在固液间的传递,尽快达到平衡。

表 1 传质的影响因素与强化的关系^[3]

Table 1 Relationship between factors for mass transfer and enhanced extraction

影响因素		强化方式
内部影响因素	固体颗粒尺度	适当粉碎,减小颗粒直径
	颗粒内部结构	浸泡溶胀药材
外部影响因素	温度	适当提高浸取温度
	压强	适当增大压力
	时间	适当延长提取时间
	溶剂	选择合适的溶剂
	辅助手段	微波、超声、超临界流体

天然药物提取过程中的内、外因素通过影响扩散阻力来影响提取率的大小,内部因素需要研究扩散机制,了解组分间的作用;外部因素参数主要通过经验来确定,缺乏理论。天然药物提取的数学模型的建立定量确立了浓度与外界因素的关系。

2 天然药物活性物质提取的数学模型

天然药物提取的数学模型分为 2 类:经验模型和基于传质理论建立的模型。模型是建立在合理假设基础上的,采用一些决策方法对可能影响建模目标的诸多因素进行评估,初步建立数学模型。通过仿真或实验手段对建立的模型进行分析,不断调整模型和参数,使之更加符合实际情况。当模型被确立时,模型适用的条件也就随之确定^[4],其大致流程见图 2。

在天然药物的工业化生产中,提取工艺参数的设置仍然以经验为主,普遍存在提取效率低的现象,迫切需要相应的理论指导。天然药物提取过程的本质是溶质在浓度梯度的推动力作用下的固-液相的传递,因此符合物质动力学扩散定律^[3]。回顾天然

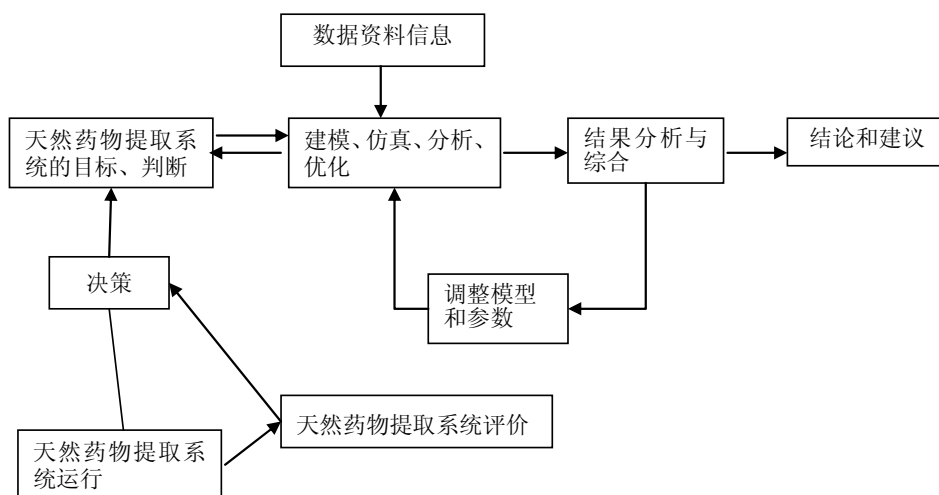


图 2 天然药物提取建模的流程

Fig. 2 Modeling process of natural medicine extraction

药物提取的数学模型, 田君等^[5]和 Carola 等^[6]以土茯苓提取有效成分为例, 考虑采用实验数据拟合控制模型和 M-M 方程, 通过拟合度来选择合适的模型; 韩泳平等^[7]基于传质理论, 考虑内扩散过程, 建立天然药物挥发油提取模型: $\ln(b) = kt + a$ 。而李有润等^[8]、Hou 等^[9]以及贺福元等^[10,13-14]曾以黄芪甲苷的提取为例, 基于传质理论, 考虑了内、外扩散过程, 建立了天然药物提取模型: $dM_1/d\tau = k_1A_1(C_0 - C_1) - (k_D + k_V)C_1$, $dM_2/d\tau = k_2A_2(C_0 - C_1)$ 。近年来, 储茂泉等^[15]和 Spiro 等^[16]以丹参、咖啡因等为例, 得到了适用于提取天然植物成分的动力学模型, 基于 Fick 扩散定律, 考虑了内扩散过程, 建立天然药物提取模型: $\ln(C_\infty/(C_\infty - C)) = kt$, k 为传质系数, C_∞ 为平衡时的液体质量浓度。随后, Spiro^[17]和 Zaroni^[18]以咖啡豆中提取咖啡因为例, 基于扩散理论, 考虑了内、外及空隙 3 种扩散过程, 对模型进行了修正: $\ln(C_\infty/(C_\infty - C)) = kt + \ln(C_\infty/(C_\infty - C_0))$ 。以上介绍了天然药物提取的模型发展历程, 下面具体介绍模型各自的特点。

2.1 经验模型

经验模型是较少涉及内部提取机制的黑箱模型, 模型简单又具有一定的实用性。经验模型建立的主要手段是模型拟合法 (model fitting method, MFM), 其基本假设是扩散动力学与化学动力学具有相似性规律, 其核心思想是利用化学动力学的相关成果, 用实验数据拟合动力学模型, 从而找到合适的机制函数。

化学动力学的基本方程为: $\frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha)$ 。

其中, t 为时间, α 为转化率, $k(T)$ 为速率常数, 是温度 T 的函数; $f(\alpha)$ 为机制函数。比较常用的速率常数-温度关系式为: $k = A\exp(-E/RT)$ ^[5]。其中, A 为指前因子, E 为活化能, R 为普适气体常量。

经验模型的建立主要是通过实验手段来确定 A 、 E 、 $f(\alpha)$ 动力学三因子, 仅关注溶液主体浓度场随时间的变化, 并不深究药物颗粒内部浓度场的分布, 因此不需要过多的理论推导, 缺乏对药物提取内部机制的研究。田君等^[5]把提取土茯苓中黄酮苷看作是收缩球液-固相浸提过程, 利用相界反应动力学方程求解。Carola 等^[6]在通过实验数据拟合得到 K_m 、 $V_{\max}$ 的值, 具体见表 2。

经验模型 (化学动力学模型) 虽通过简单拟合方法得到参数的值, 而且计算简单, 普遍采用这种方法来拟合数据。但缺乏理论推导验证, 因此需要建立有理论依据的模型。

2.2 基于传质理论建立的自然药物提取模型

天然药物提取实质是组分的质量传递过程, 因此可以引用传质理论解释其过程。传质理论公式:

$$\frac{dM}{dt} = kA(c_i - c_j)$$

传质过程包括分子传质和对流传质, 而天然药物提取过程主要为分子扩散, 分子传质称为扩散。扩散理论包括 Fick 定律, 而 Fick 定律包括第一、第二定律 (表 3), Fick 第二定律是在 Fick 第一定

表 2 经验模型
Table 2 Empirical models

化学动力学	机制函数 $f(\alpha)$	动力学方程	应用
相界反应动力学	$3(1-\alpha)^{2/3}$	$(\frac{C_{\infty}-C_0}{C_{\infty}})^{\frac{1}{3}} - (\frac{C_{\infty}-C}{C_{\infty}})^{\frac{1}{3}} = kt$	土茯苓中黄酮苷 ^[5]
化学反应动力学	$(1-\alpha)^n$ (n 为整数, 代表反应级数)	零阶: $\frac{C-C_0}{C_{\infty}} = kt$ 一阶: $\ln \frac{C_{\infty}-C_0}{C_{\infty}-C} = kt$ 高阶: $(\frac{C_{\infty}-C_0}{C_{\infty}-C})^{n-1} - (\frac{C_{\infty}-C_0}{C_{\infty}-C_0})^{n-1} = (n-1)kt$	苦参碱 ^[19]
混合动力学	分段机制函数	分段动力学方程	

表 3 Fick 第一和第二扩散定律
Table 3 First and second law of Fick diffusion

扩散定律	公 式	条 件
Fick 第一定律	$J_a = -AD_{ab} \frac{\partial C_a}{\partial z}$ J_a 为组分 a 的质量通量, A 为扩散面积	一维稳态扩散: C 不随 t 变化状态变量
Fick 第二定律	$\frac{\partial C_a}{\partial t} = D_{ab} \left[\frac{\partial^2 C}{\partial z^2} + \frac{1}{A} \frac{\partial A}{\partial z} \frac{\partial C_a}{\partial z} \right]$ D_{ab} 为组分 a 在传质介质 b 中的扩散系数, $\frac{\partial C_a}{\partial z}$ 为组分 a 在 z 方向的质量浓度梯度	一维非稳态扩散: C 随 t 变化过程变量

律基础上推导 (求导) 得到的^[20]。

2.2.1 基于 Fick 第一定律建模 基于 Fick 第一定律建立天然药物提取方法模型的共同基本假设: 不考虑溶剂损失, 颗粒是球形, 单一成分提取, 恒温; 不同之处在于通过考虑扩散的不同阶段和不同外界条件来建立模型。利用 Fick 第一定律建立的模型仍然只关注溶液主体浓度场, 但需要借助数学推导, 且求解条件相对不足, 因此其建立的过程必然需要一些关键合理的假设。根据假设的提出方法可以大致分为 2 类。

(1) 基于经验假设的模型: 在长期的天然药物提取工艺实践指导下, 通过对大量相关数据的分析, 可以得出一些经验性的结论, 用于支持在 Fick 第一定律下建立合适的动力学方程。储茂泉等^[21]在中草

药浸提过程的动力学模型中, 在 Fick 第一定律的基础上, 假设扩散通量与时间的幂函数成正比, 建立丹参单个成分浸提的数学模型, 研究了封闭系统下, 提取速率由内扩散控制的情况, 定量地描述了有效成分与浸提时间、药物粒度、溶剂倍量的关系, 为今后研究这些因素间的关系提供了依据。徐春龙等^[22]采用微波等辅助手段的提取方法, 在 Fick 第一定律和中药浸提机制基础上, 建立超声破壁提取动力学模型, 此模型假设药材细胞破壁扩散面积系数与超声功率成线性关系, 即 $B = \mu P$, 建立了提取浓度与超声功率的关系, 即 $\ln c = \ln P + \tau$, 为超声提取天然药物提供了依据。冯年平等^[3]在 Fick 第一定律的基础上, 假设某时刻浓度梯度随时间的递减速率与该时刻的浓度梯度成正比, 建立了中药单个成分提取的数学模型, 研究了封闭系统, 定量地描述了平衡时的浓度与温度、颗粒大小的关系。见表 4。

(2) 基于分配系数的天然药物模型 分配系数是指在平衡状态时分界线两边的浓度之比, 本质上反映了有效成分向分界线内外扩散的传质系数之比。代表性的研究成果有 Spiro^[16-17]、银建中^[23]和贺福元^[10,13-14]建立的动力学方程, 见表 5。

贺福元应用 Fick 定律、Noyes-whitney 溶出理论及动力学原理, 建立了中药提取的单个成分动力学模型, 分别研究了封闭体系和开放体系下动力学特性, 设立强度性工艺参数和容量性工艺参数, 并进行了参数分析, 为中药提取工艺的量化研究及进一步优化研究奠定了理论基础。Spiro 应用 Fick 定律, 假定溶质浓度从颗粒中心到颗粒外围边界是线性变化, 考虑药材颗粒向溶剂正向扩散和从溶液向

表 4 基于经验假设的天然药物提取模型

Table 4 Extraction models for natural medicines based on empirical assumption

模型	定性模型	关键假设	经验假设	动力学方程	成果意义	适用范围	改进
模型 1 ^[20-21]	天然药物提取速率由扩散控制, 总是偏离稳态, 扩散通量与时间的幂函数呈正比	扩散通量与时间的幂函数呈正比	$dC_B/dx=at^b$ ($a>0, -1<b<0$)	$\ln C = \lambda + \gamma t$ $\gamma = \beta/(1-n)$ $\lambda = 1/(1-n) \ln [a/\sigma(M-R)]$ σ 为颗粒粒度, M 为溶剂倍量, R 为药材的吸溶剂率	结果为一阶动力学形式; 定量的描述了浓度与时间、粒度、溶剂倍量的关系	天然药物颗粒适当, 倍量适当的内扩散控制过程, 单组分扩散	需要考虑药材在高温时的分解和挥发情况; 需要考虑药材多组分间相互作用及多组分传递
模型 2 ^[3]	天然药物提取完全由内扩散控制, 非稳态扩散, 溶质从药材经扩散边界层直至溶液主体是连续变化的	某时刻浓度梯度随时间的递减速率与该时刻的浓度梯度成正比	$\frac{d}{dt} \left(\frac{dC_B}{d\delta} \right) = -F \left(\frac{dC_B}{d\delta} \right)$ ($F > 0$)	$\ln \left(\frac{C_c}{C_c - C} \right) = Ft + \ln \left(\frac{C_c}{C_c - C_0} \right)$ ($F > 0$) F 为溶质浓度梯度的比递减速率	结果为一阶动力学形式; 定量的描述了平衡时的浓度与温度, 颗粒大小的关系	封闭系统下的非稳态扩散, 单组分扩散	需要考虑药材在高温时的分解和挥发情况; 需要考虑药材多组分间相互作用及多组分传递

表 5 基于分配系数的天然药物提取模型

Table 5 Extraction models for natural medicines based on distribution coefficient

模型	定性模型	关键假设	分配系数 ρ	动力学方程	成果意义	适用范围	改进
模型 3 ^[16-18]	药材颗粒周边与溶液主体的分界面处存在双向扩散, 浓度变化不连续	溶质浓度从颗粒中心到颗粒外边界是线性变化的	仅表现在颗粒表面的扩散通量中	$\ln \frac{C_c}{C_c - C} = k' \left(1 + \frac{m}{\rho KV} \right) t$ $\frac{1}{k'} = \frac{r^2}{12D_s} + \frac{r}{3k_1} + \frac{r\delta}{3KD_L}$ k' 为扩散速率常数, m 为药材质量, ρ 为药材密度, V 为溶剂体积, δ 为扩散边界层的厚度, r 为颗粒的半径	结果为一阶动力学形式, 其中扩散速率常数药材颗粒的贡献、药材颗粒与溶剂接触面处的贡献、扩散边界层的贡献	封闭, 药材总量近似保持不变, 浓度变化不连续	需要考虑药材在高温时的分解和挥发情况; 药材多组分间相互作用
模型 4 ^[23]	收缩核模型: 萃取界面由表及里不断往颗粒中心缩小	收缩核萃取模型	固态萃余物层和未萃取芯之间的萃取界面	$t' = (1-\alpha) \left\{ 1 + \frac{W}{3} \left[\alpha + \alpha + 1 \right] + \frac{Y}{6} \left[(\alpha + 1) - 2\alpha \right] \right\}$ $\alpha = \frac{R_c}{R_s}, Y_1 = D/(k_c R_c), Y_2 = k R_s / D$ R_c 为固相中萃取物的半径, k_c 为固相中的扩散速率, R_s 为液相中萃取物的半径	模型可以计算固态萃取物料颗粒完全萃取所需的时间, 还求出不同时刻颗粒内部浓度的剖面曲线, 从而模拟求解整个萃取过程与状态。	药材颗粒近似球形, 萃取过程近似收缩核模型, 单个成分的无损失提取	需要考虑萃取过程中的分解、挥发等损失; 多组分的萃取过程; 非收缩核模型
模型 5 ^[10,13-14]	提取过程主要是有效成分在两个边界层的扩散	细胞内室、细胞外室、溶剂室都是均匀浓度场	表现在两个分界面的扩散通量中	$c = Me^{-\alpha} + Ne^{-\beta} + Le^{-\gamma}$	结果为一阶动力学形式, 溶液浓度场表现为快、慢置扩散速度常数、慢置消除速度常数, 3 个常数由强度性和容量性工艺参数决定	药材颗粒形状近似于球形, 稳态, 药材组分易分解和挥发等的单组分提取	需要考虑药材多组分间相互作用及多组分传递

颗粒内部逆扩散, 浓度变化不连续, 建立了中药提取的单个成分动力学模型, 溶质的扩散速率常数为药材颗粒的贡献、药材颗粒与溶剂接触面的贡献、扩散边界层的贡献 3 种贡献之和。该动力学方程具有较普遍的实用性。银建中等定性描述了超临界流体萃取中的收缩核萃取模型, 萃取过程仅发生在固

态萃余物层和未萃取芯之间的萃取界面上, 萃取界面由表及里不断往颗粒中心缩小, 并应用 Fick 第一定律, 假设整个萃取是拟稳态过程, 温度和压强均匀分布, 根据超临界流体 A 与固态物料 B 发生萃取作用的计量关系, 即 $J_A = \frac{1}{l} J_B$, 建立了中药提取的

单个成分动力学模型。此模型可以估算出对天然药物萃取颗粒完全萃取所需的时间,即 $R_C=0$ 时所需的时间,还求出不同时刻颗粒内部浓度的剖面曲线,从而模拟求解整个萃取过程与状态。

除此以外,不同的辅助手段对提取模型的建立也有一定的影响。郭平生等^[24]采用微波等辅助手段的提取方法,在 Fick 第一定律基础上,考虑了影响扩散系数的因素: $D=D_M+D_E$, 建立了利用辅助手段提取天然药物单个成分的模型,描述了浓度与外界影响因素(时间、料液比、颗粒半径、功率)之间的关系。此模型从目标成分与微波场之间的相互作用出发,应用液体“格子”模型理论,推导了微波场中目标成分分子在基体内部的有效扩散速率公式。此模型适用于微波辅助提取、内扩散控制的单组分提取。由于该模型没考虑高温下的分解等损失,因此在药材高温时的分解和挥发情况、药材多组分间相互作用及多组分传递方面有待改进。

综上所述,基于 Fick 第一定律建立的天然药物提取模型,可以得到提取物的浓度与时间、药材颗粒、溶剂体积等常规因素的定量关系,此外超声和微波辅助提取还增加了提取物浓度与超声功率和微波功率的关系,从而指导了天然药物提取的选择。但是基于 Fick 第一定律建立的模型描述的是浓度不随时间变化的扩散状态,即描述天然药物提取的

平衡状态,不能描述浓度未达到平衡时的任一时间的扩散过程,有一定的局限性。

2.2.2 基于 Fick 第二定律建模 Fick 第二定律描述任一时间浓度随时间等的变化情况。其中,颗粒的形状会影响扩散的过程,因此在建模时应考虑形状的设置。当颗粒假设为不同的形状时, Fick 第二定律定律有不同的形式。

$$\text{球形}^{[25]}: \text{一维 } \frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C}{\partial r} \right), \text{ 三维} \\ \frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial^2 C}{r^2 \partial \theta^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right)。$$

$$\text{圆柱形}^{[25-26]}: \text{一维 } \frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{4}{r} \frac{\partial C}{\partial r} \right), \text{ 三维} \\ \frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{4}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial^2 C}{r^2 \partial \theta^2} + \frac{2 \cos(\theta) \partial C}{r^2 \sin(\theta) \partial \theta} + \frac{\partial^2 C}{R^2 \partial \varphi^2} \right)。$$

根据 Fick 第二定律建立的天然药物提取模型共同的基本假设:不考虑溶剂挥发、分解等损失,颗粒是球形或者是圆柱体、单一成分提取,恒温,有效成分沿径向一维扩散。与 Fick 第一定律描述浓度不随时间变化的提取不需要给出边界条件不同之处在于, Fick 第二定律是偏微分方程,边界条件的不同是最终模型不同的原因。基于 Fick 第二定律建立的天然药物提取模型,给出了初始条件和边界条件,见表 6。

表 6 基于 Fick 第二定律建立的天然药物提取模型

Table 6 Extraction models of natural medicines based on second law of Fick diffusion

模型	边界条件	动力学方程	适用范围	改进
模型 6 ^[3,27-29]	$t=0, u=c_0 r', C=C_0$ $r'=0, u=0$ $r'=r, -SD_s \left(\frac{\partial C}{\partial r'} \right)_{r'=r} = \left(\frac{\partial C}{\partial t} \right) V$	$\ln \left(\frac{C_\infty}{C_\infty - C} \right) = \lambda t + \ln \left(\frac{C_\infty}{C_\infty - C_0} \right)$ $\lambda = \frac{m_i^2 D_s}{K^2 r^2}$	结果为一阶动力学, 药材颗粒形状近似于球形; 稳态; 药材近似没有分解和挥发等损失的单组分提取	需要考虑分解和挥发等损失天然药物提取, 需要考虑药材多组分间相互作用及多组分传递
模型 7 ^[22]	$t=0, C=0, C_s=C_{s0}$ $h=0, C=0, h=Z, \frac{\partial C}{\partial t}=0$	$\frac{\partial C_s}{\partial t} = -\frac{1}{t_i} (C_s - C_s^*)$ $t_i = \mu \frac{l^2}{D_i}$	结果是一阶动力学, 药物颗粒为规则的球形; 药材没有分解和挥发等损失的单组分提取	固相和液相之间不是简单的线性关系, 需要改进; 扩散系数需要实验数据迭代得到
模型 8 ^[30-31]	$t=0, \rho=\rho_0, 0 < r < a$ $t > 0, \rho=\rho_\infty, r=a$	$\ln \left(\frac{\rho_\infty - \rho}{\rho_\infty} \right) = -D_e a^2 t$ $-\ln D_e = a_1 + a_2 \theta + a_3 M^{-1} + a_4 M^{-1}$ θ 为操作温度, M 为提取溶剂用量	结果为一阶动力学形式, 药材颗粒形状近似于圆柱体; 以内扩散为主的稳态; 药材没有分解和挥发等损失的单组分提取	需要考虑分解和挥发等损失天然药物提取, 需要考虑药材多组分间相互作用

冯年平等采用传统提取, 范华均等采用超声提取, 吴明一等采用中药材挥发油提取, 应用 Fick 第二定律, 假设颗粒是球形且有效成分的质量不变, 在相同的边界条件下, 研究了固相(颗粒内部)和液相(溶剂主体)两相扩散, 忽略了边界层, 建立了天然药物提取的单个成分动力学模型, 这为中药传统提取工艺的量化研究及进一步优化奠定了理论基础。陈勇等应用 Fick 第二定律, 但是假设药材颗粒是圆柱体, 药材颗粒以内扩散为主, 给出了边界条件, 建立了天然药物提取的单个成分动力学模型。银建中等应用 Fick 第二定律, 假设颗粒外部的传质阻力比内部的传质阻力小, 可以忽略, 温度、压强均匀排布, 建立天然药物超临界流体萃取的单成分的动力学模型。此模型根据从固体物料中萃取出来的萃取物量等于物料中萃取物的减少量得到公式

$$\frac{\partial C_s}{\partial t} = -\frac{1}{t_i}(C_s - C_s^*), \quad t_i = \mu \frac{l^2}{D_i},$$

传质系数可假设初值, 用四阶的龙格-库塔法在整个床层高度上进行数值积分并反复迭代得到, 然后计算结果与实验结果比较, 根据误差修改, 反复迭代得到传质系数。此模型为计算扩散系数提供了一种计算方法。

简言之, 根据传质(扩散定律)建立的模型具有较严格的理论依据的推导过程, 比经验模型更符合实际情况, 具有改进的空间。

3 结论和展望

本文综合分析了现有的天然药物提取动力学模型。模型中体现了影响提取的因素及相关的理论。经验模型是建立在实验基础上的数据简单拟合, 缺乏对药物提取过程的原理性分析。而基于传质理论和扩散理论建立的两类模型借助于实验手段, 另一方面借助于传质理论建立动力学模型, 可以定性和定量的解释并指导中药提取过程(表 7)。

表 7 动力学模型的对比分析

Table 7 Comparative analysis for kinetic models

模型	理论基础	建模手段	优点	缺点
经验模型	化学动力学	模型拟合法	建模简单、不涉及内部机制, 容易理解	应用范围受限
基于传质理论建立的模型	Fick 第一、第二定律	数学建模	涉及内部机制, 模型建立后应用广泛	建模过程复杂

此领域的研究发展趋势表现在以下两个方面:
(1) 天然药物是多组分的复杂体系, 需要从系统的角度来考察。现有的天然药物提取模型忽略了组分间的相互作用, 仅从单一组分研究提取过程, 在天然药物提取方面具有较大的局限性, 难以适用现有的工业生产实践。因此考虑多组分的药物提取模型是未来的研究发展趋势, 计算机仿真将成为重要的辅助研究手段。(2) 根据质量传输理论推导的 Fick 第二扩散定律为理论依据, 通过合理假设建立数学模型是目前研究的主要方法学, 也是今后天然药物提取过程建模的依据。Fick 定律适合单相的均匀介质, 天然药物是复杂的多组分, 需要对 Fick 定律进行适当修改。另外, 由于 Fick 定律是表征函数, 需要建立天然药物模型考虑内部机制, 从而更符合实际提取过程。生物学领域的研究以及其他交叉学科的发展将推动对有机生物体内物质传输的研究进展。

参考文献

- [1] Shao L, Yi L Z, Liang Y Z. Traditional Chinese medicine and separation science [J]. *J Separat Sci*, 2008, 31: 2113-2137.
- [2] Deng C H, Yao N, Zhang X M, et al. Development of microwave-assisted extraction followed by headspace single-drop micro extraction for fast determination of phenols in traditional Chinese medicines [J]. *J Chromatogr A*, 2006, 1103: 15-21.
- [3] 冯年平, 郁威, 蒋壁蔚. 天然药物提取分离技术原理与应用 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005.
- [4] Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2008, 364: 328-343.
- [5] 田君, 池汝安, 高洪, 等. 乙醇提取土茯苓黄酮甙的动力学研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(1): 11-15.
- [6] Carola T, Gerhard G, Markus P, et al. Mathematical treatment of transport data of bacterial transport systems to estimate limitation in diffusion through the outer membrane [J]. *J Theoretical Biol*, 2000, 207: 1-14.
- [7] 韩泳平, 向永臣, 王曙宾, 等. 挥发油提取过程动力学数学模型研究 [J]. 中成药, 2001, 23(1): 11-13.
- [8] 李有润, 郑青. 中草药提取过程的数学模拟与优化 [J]. 中草药, 1997, 28(7): 399-411.
- [9] Hou K F, Zheng Q, Li Y R, et al. Modeling and optimization of herb leaching processes [J]. *Comp Chem Eng*, 2000, 24: 1343-1348.
- [10] 贺福元, 邓凯文, 罗杰英, 等. 中药复方成分提取动力学数学模型的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(6): 490-495.

- [11] 吕阳成, 骆广生, 林 泉, 等. 固液接触状况对大黄提取过程的影响 [J]. 中草药, 2002, 33(9): 808-809.
- [12] 贾立革, 刘锁兰, 李秀青, 等. 中药提取分离新技术的研究进展 [J]. 解放军药学学报, 2004, 20(4): 279-283.
- [13] 刘文龙, 贺福元, 张喜利, 等. 鱼腥草挥发油中甲基正壬酮的提取动力学参数测定及分析 [J]. 中医药导报, 2008, 14(11): 10-12.
- [14] 贲永光, 丘泰球, 李 康, 等. 双频复合超声提取中药有效成分的动力学数学模型研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(2): 154-157.
- [15] 储茂泉, 刘国杰. 中药提取过程的动力学 [J]. 药学报, 2002, 37(7): 559-562.
- [16] Spiro M, Selwood R M. Kinetics and mechanism of caffeine infusion from coffee: The effect of particle size [J]. *J Sci Food Agric*, 1984, 35: 915-924.
- [17] Sprio M, Kandiah M. Extraction of ginger rhizome: kinetic studies with acetone [J]. *Int J Food Sci Technol*, 1989, 24: 589-600.
- [18] Zandoni B, Pagliarini E, Peri C. Modeling the aqueous extraction of soluble substances from ground roasted coffee [J]. *J Sci Food Agric*, 1992, 58: 275-279.
- [19] 王建卫, 王玉英, 李 伟, 等. 回流条件下氧化苦参碱的浸出动力学研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(11): 776-778.
- [20] 王唯涌, 韩鲁佳, 王 振, 等. 植物功能成分浸提过程动力学研究进展 [J]. 中国农业大学学报, 2006, 11(1): 100-104.
- [21] 储茂泉, 古宏晨, 刘国杰. 中草药浸提过程的动力学模型 [J]. 中草药, 2000, 31(7): 504-506.
- [22] 徐春龙, 林书玉, 王成会, 等. 超声提取中草药成分的动力学模型 [J]. 陕西师范大学学报: 自然科学版, 2009, 37(2): 33-37.
- [23] 银建中, 原华山, 李志义, 等. 超临界流体萃取固态物料的动力学模型 [J]. 化学工业与工程技术, 2001, 22(5): 14-18.
- [24] 郭平生, 刘海力, 宁军贤, 等. 微波辅助萃取的动力学模型 [J]. 化工学报, 2009, 60(2): 394-400.
- [25] Dell'Era A, Pasquali M. Comparison between different ways to determine diffusion coefficient and by solving Fick's equation for spherical coordinates [J]. *J Solid State Electrochem*, 2009, 13: 849-859.
- [26] John C. *The Mathematics of Diffusion* [M]. Oxford: Oxford University, 1975.
- [27] 陆震鸣, 陶文沂, 许泓瑜, 等. 乙醇提取樟芝菌粉三萜类化合物的动力学研究 [J]. 食品科学, 2009, 30(3): 21-24.
- [28] 范华均, 肖小华, 李攻科. 微波辅助提取石蒜和虎杖中有效成分的动力学模型 [J]. 高等学校化学学报, 2007, 28(6): 1049-1054.
- [29] 吴明一, 赵金华, 梁 慧, 等. 中药材挥发油提取过程的传质动力学模型 [J]. 化工学报, 2008, 59(12): 2990-2995.
- [30] Rastogi N K, Raghavarao K S M S, Niranjan K. Mass transfer during osmotic dehydration of banana: fickian diffusion in cylindrical configuration [J]. *J Food Eng*, 1997, 31: 423-423.
- [31] 陈 勇, 蔡 铭, 瞿海斌, 等. 基于圆柱型结构的中药材材提取动力学模型 [J]. 浙江大学学报: 工学版, 2006, 40(9): 1600-1603.