

分子蒸馏用于中药有效成分精制的关键技术研究

杨得坡¹, 朱宝璋², 韩亚明¹, 吴立宏¹, 王发松¹, 刘华³, 褶耀明³ (1. 中山大学药学院, 广州 510080; 2. 华南理工大学化工学院, 广州 510640; 3. 广州汉维机电冷气有限公司, 广州 510500)

摘要:目的 总结了近年来分子蒸馏技术用于中药有效成分精制的研究进展。方法 围绕分子蒸馏技术的基本原理与实际应用,探讨了该技术用于中药有效成分分离纯化的基本规律,分析了前处理与后处理、蒸馏冷凝温度、系统真空度、物料流速与刮膜转速,以及携带剂等对中药有效成分精制的影响。结果 分子蒸馏技术是一种精制中药有效成分的良好途径,特别适用于高沸点、热敏性及易氧化物的分离和纯化。结论 分子蒸馏技术有利于促进中药分离纯化技术的现代化。

关键词:分子蒸馏; 中药; 有效成分; 精制

中图分类号: R284.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)03-0193-04

Study on key techniques of purification of active constituents from traditional Chinese medicine by using molecular distillation

YANG De-po¹, ZHU Bao-zhang², HAN Ya-ming¹, WU Li-hong¹, WANG Fa-song¹, LIU Hua³, XUAN Yao-ming³ (1. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China; 2. School of Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China; 3. Guangzhou Handway AC & Electric Co, Ltd, Guangzhou 510500, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the development of molecular distillation (MD) technique used to refine Chinese medicine in recent years. **METHODS** Based on the basic principles of MD, the important factors, i. e., pro-treatment and post-treatment, temperature, vacuum capacity, feed rate, wiping rate and entrainer, which have a great influence upon the separation of active constituents of Chinese medicine have been discussed in the present paper. **RESULTS** MD technique is an efficient way to refine the active constituents of Chinese medicine, especially for separation and purification of liquid materials with high boiling point, heat-sensitivity or easy oxidization. **CONCLUSION** MD technique can accelerate the technique modernization in separation and purification of Chinese medicine.

KEY WORDS: molecular distillation; Chinese medicine; active constituent; purification

中药现代化的关键是中药有效成分提取分离和制剂工艺现代化,以及产品质量的可控化标准化。在中药的提取阶段,CO₂超临界萃取技术已被推荐为符合我国国情的现代先进技术之一,在基础理论与应用研究方面均取得了重要进展。但对于有效成分的分离与纯化,我国基本上还停留在溶媒、蒸发、回流、超滤等水平。分子蒸馏(Molecular Distillation, 简称MD)技术是国际上一种新型的用于液-液分离或精制的高新技术,在国外已得到较多应用,并生产了150多种产品^[1]。国内从20世纪80年代后期,开始引进该技术,并在90年代后期,在少数食品添加剂或香料上实现了工业化,如维生素E和卵磷脂等。实际上,国内采用MD技术进行中药有效成分分离与纯化的研究还很薄弱,目前的研究也多局限于挥发性成分,造成这种情况的原因是多方面的,如

中药成分体系复杂、分子蒸馏理论与技术研究不够、进口设备价格昂贵等。

中山大学从1998年开始从事中药有效成分或部位的MD纯化研究,我们选用多种常用的中草药和代表不同类型的有效成分,如挥发性成分(广藿香油、姜油、肉桂油)、低极性化合物(紫苏籽油)和中等极性化合物(辣椒碱)等,对其进行分子蒸馏关键技术研究。根据这三类化合物的特点,分别制定出它们的提取方法、样品的预处理、适用的结构类型与应用方式等,并对其馏出(或馏余)物,进行UV, HPLC, GC-MS等分析检测。笔者总结了这方面的研究成果,并试图从理论或技术应用的角度探讨使用MD过程中遇到的技术问题,借此推动MD技术用于中药有效成分精制的理论和应用研究,促进我国中药企业装备现代化以及中药创新药物的研制与开发。

基金项目:国家自然科学基金项目(29872060)

作者简介:杨得坡,1962年4月生,男,法国药学博士,教授,博士生导师,主要从事中草药有效成分与药材标准化研究工作,联系电话020-87333159, E-mail: lssydp@mail. sysu. edu. cn

1 MD的基本原理

现今的分子蒸馏器有两种结构形式,即离心薄膜式和转子刮膜式,后者又有改进的形式^[2],但其基本原理相似。

1.1 分子平均自由程

分子运动过程中自由程在不断变化,在单位时间内分子自由程的平均值称为分子平均自由程(λ_m),设 V_m 为某分子的平均速度, f 为碰撞频率,则:

$$\lambda_m = V_m/f = k/\sqrt{2\pi} \cdot T/d^2P \quad (1)$$

式中 d 为分子有效直径; P 和 T 分别为分子所处空间的压强和温度; k 为波尔兹曼常数。

可以看出,在 P 和 T 一定下,不同种类的分子,由于其分子有效直径不同,其平均自由程不同,即不同种类分子逸出液面后不与其他分子碰撞的飞行距离是不同的。轻分子的平均自由程大,重分子的平均自由程小,在距液面小于轻分子的平均自由程而大于重分子的自由程之处置一冷凝面,使得轻分子在冷凝面上被冷凝,而重分子因达不到冷凝面而返回液面,这样混合物即得以分离。

1.2 分子蒸发速率

在绝对真空条件下,理论上分子蒸馏率等于蒸发率,Langmuir公式^[3,4]经换算后^[5]可表示为:

$$G = pr/\sqrt{2\pi RgM_rT} \quad (2)$$

G 为分子蒸发速度; r 为活度系数; Rg 为适气体常数; p 为蒸气压; M_r 为相对分子质量; T 为蒸馏温度($^{\circ}\text{K}$)。

由此可得出MD的蒸发处理量(Q)与压力、温度及蒸发器加热面积(S)之间的关系:

$$Q = kprS/\sqrt{M_rT} \quad (3)$$

对于实际蒸馏过程来说,应引入系数 β 进行校正, β 值的大小随物料性质、设备形状、操作条件等而定。

Langumir从理想气体动力学理论推导出了一个描述分子蒸馏速度的近似表达式:

$$G = 1500 \cdot P \sqrt{M_r/T} \quad (4)$$

G 为蒸馏速度($\text{kg}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})^{-1}$); P 为蒸馏压力(Pa); T 为蒸馏温度($^{\circ}\text{K}$); M_r 为相对分子质量。

1.3 分离能力

分子蒸馏是在较低的温度(比一般真空蒸馏低约 $50 \sim 100^{\circ}\text{C}$)、较高的真空度(10^{-1} Pa数量级)和极短的时间(几十秒内)的条件即能使混合物得以分离。分离能力,即分离度可用相对挥发度 α_r 表示,即:

$$\alpha_r = G_1/G_2 = p_1r_1/p_2r_2 \cdot \sqrt{M_{r2}/M_{r1}} = \alpha \sqrt{M_{r2}/M_{r1}} \quad (5)$$

式中 α 为普通蒸馏相对挥发度; r_1, r_2 为轻、重分子的活度系数; p_1, p_2 为轻、重组分的蒸气压; M_{r1}, M_{r2} 为轻、重组分的相对分子质量。

当 $\alpha(p_1r_1/p_2r_2)$ 一定时, $M_{r2}/M_{r1} > 1$,可以看出分子蒸馏的分离程度比常规蒸馏要高,而且 M_{r2}/M_{r1} 越大,分离效果越好^[6]。

2 影响中药有效成分MD分离技术的主要因素

2.1 前处理与后处理技术

前处理和后处理技术具有比较广泛的含义,前者包括从原药材到待蒸馏提取物的过程和技术,后者则包括MD馏分到最终目的物的过程和技术。MD是一种单纯的分离或精制技术,它没有提取的功能,必需与常规的提取技术(如冷浸、蒸馏、回流等),甚至与超临界技术等上游技术联用,以得到足够多的含有有效成分的液体提取物,能顺利进行分子蒸馏,这是前处理的第一层含义。

由式(5)知,混合物料中待分离的轻(M_{r1})重(M_{r2})组分子的蒸气压之比(p_1r_1/p_2r_2)和分子量 M_{r2}/M_{r1} 越大,则两者越易分离^[7]。通常在一定的真空度下,轻分子的蒸气压(沸点)较重分子的蒸气压要大,因此,两者相对分子质量相比越大,则越易分离。如辣椒油树脂中辣椒碱和辣椒素的相对分子质量分别为305和584,相差较大,我们已成功地将两者分离;姜油中芳香成分的分子量(姜烯类, M_r 136~204)和辛辣成分的分子量(姜烯酚类, M_r 276~332)相差较大,也比较容易分开;广藿香油的广藿香醇(M_r 222)和广藿香酮(M_r 224)与其它单萜类及其含氧衍生物(M_r 136~206)的分子量也有一定的差距,实验中也能把它们分开。但对于紫苏子油来说,它主要是由 $\text{C}_{16:0}$ (M_r 256, bp 210°C)、 $\text{C}_{18:0}$ (M_r 284, bp 226°C)、 $\text{C}_{18:2}$ (M_r 280, bp 225°C)、 $\text{C}_{18:3}$ (M_r 278, bp 226°C)组成的混合脂肪酸三酯,很难将不同比例脂肪酸组成的脂肪酸三酯分离开来。但是,如果目标是其中的脂肪酸单酯或脂肪酸时,则可对其进行皂化和酯化处理,反复操作则可得以分离。这是另一层次的前处理过程。因此在进行分子蒸馏之前应尽可能先了解待分离混合物中主要成分的种类、化学结构和有关的物理性质,对提取物进行合适的处理,如不能直接分子蒸馏就要考虑进行一些反应等前处理方法,增大待分离物与其它混合物的分子量或蒸气压的差别,以改善MD的分离效果。

如果要进一步提高目标成分的纯度,除了反复多次进行MD之外,就需要进行后处理,如碱提酸沉、重结晶法得到广藿香酮;用萃取、柱层析、薄层层析和重结晶得到辣椒碱和二氢辣椒碱。

2.2 脱气处理

中药提取物在蒸馏之前要进行脱气处理,否则原料很难连续进入系统进行蒸馏,而且带气原料在系统中因气体迅速膨胀而使原料飞溅,影响分离效果。工业用多级MD装置一般第一级即为脱气器,不仅可以脱去提取物中的气体,而且低沸点的溶剂也可一同脱去。对于非热敏性的提取物(如辣椒油树脂、紫苏子油)可在原料外套层通温水加热以加速脱气过程。

2.3 温度控制

温度是MD的重要参数之一,根据(1)式在系统真空度一定时,理论上选择一个最适温度使轻分子获得能量足以落在冷凝面上,而重分子则达不到冷凝面是我们一直所希望的。但实际操作中有一定的难度,因为混合物的成分有数十种甚至更多,而且各组分在高真空下的沸点并不清楚,需要

通过先行实验检测以确定合适的温度。如表 1, 100℃ 以下即可把姜油芳香成分(主要为(-)-姜烯)大部分分离出来, 在 270℃ 下则可把具有生理活性的辣味成分(主要为(6)-姜烯酚)分离出来; 50℃ 左右即可的分离出高达 70% 以上的广藿香醇和广藿香酮的馏分; 140℃ 左右可以从辣椒油树脂中分离出色素含量极低而辣椒碱含量较高的馏分。

另外, 设定蒸发面与冷凝面之间的温度差有时也很重要。温度差理论上在 70~100℃ 之间。实际操作中在馏出物保持流动性的前提下, 温差越大越好, 可以加快分离速度。如姜油中姜烯酚的馏出时温差在 100℃ 以上。又如可用作软膏剂赋型剂的单甘酯, 在 0.04~0.06Pa 下, 蒸发面温度在 180~200℃ 时冷凝面温度在 70℃ 左右(单甘酯的凝固点在 65℃ 左右)。蒸发面温度可用进口超级恒温油浴系统控制(高温时可精确到 ±1℃)。冷凝面温度可用自来水、超级恒温浴槽或冷机的循环水进行调控, 如表 1。

为了提高黏性物料的流动性并防止较高熔点物料在管道系统中凝固, 同样可使用超级恒温浴槽进行循环系统保温, 如表 1。另外, 保持物料的恒定温度对分离效果也有不可忽视的作用^[8]。

最后, 为了尽可能防止低沸点物料被抽入真空泵中, 影响收率, 影响系统真空度的提高, 要在冷井中设置含醇的冰水, 以尽可能使低沸点组分在冷井中被冷凝捕获。如: 肉桂油在冷凝面温度为室温时, 收率为 40%, 而冷凝温度在 6~8℃ 时, 收率为 83%。

表 1 干姜油、广藿香油、肉桂油和辣椒油树脂的分子蒸馏工艺与工艺条件

Tab 1 The molecular distillation of Oleum Zingiberis, Oleum Pogostemonis, Oleum Cinnamomi and Oleum Capsicum

物料	馏出物	蒸发器温度/℃	真空度/Pa	冷凝面温度/℃	系统保温/℃	物料流速/mL/h	标识性成分	相对含量(%)
干姜油	馏出物 1	50	80	4	20 ± 1	15 ~ 30	(-)-姜烯	47.45
	馏出物 2	80	80	20	20 ± 1	15 ~ 30	(-)-姜烯	56.69
	馏出物 3	100	60	20	30 ± 1	15 ~ 30	(-)-姜烯	43.19
	馏出物 4	200	2~4	20	60 ± 1	15	(6)-姜烯酚	58.93
	馏出物 5	270	2~4	20	95 ± 1	15	(6)-姜烯酚	60.59
广藿香油	馏出物 1	30	13~15	4	18	15		27.91; 5.26
	馏出物 2	40	7~10	20	18	5	广藿香醇;	44.78; 16.83
	馏出物 3	50	7~10	20	18	5	广藿香酮	46.21; 25.88
	馏出物 4	60	8~10	20	18	3		21.76; 45.12
肉桂油	馏出物 1	40	10~15	6~8	25	36		89.32
	馏出物 2	50	8~10	6~8	25	36	肉桂醛	92.14
	馏出物 3	60	5~7	6~8	25	36		88.33
辣椒油树脂	馏出物 1	120 ± 2	10~15	20	70	15		9.05; 8.72
	馏出物 2	140 ± 3	10~15	20	70	15	辣椒碱; 辣	12.00; 3.04
	馏出物 3	140 ± 3	1~2	20	70	15	椒色素(色	21.22; 0.73
	馏出物 4	160 ± 3	1~2	20	80	3	价)	20.75; 2.02
	馏出物 5	180 ± 3	0.5~1	20	80	3		3.50; 10.73

2.6 携带剂的应用

MD 要求物料在系统中始终处于流体状态。如果待分离的组分相对分子质量较大, 熔点、沸点都较高, 而且黏度也较大, 流动性较差时, 物料容易长时间滞留在蒸发面上, 在较高温度下易焦化、固化, 并使刮膜转子失去作用, 严重时可损坏

2.4 真空度控制

压强是 MD 又一重要参数。据式(1), 当蒸馏温度一定时, 压强越小(真空度越高), 分子平均自由程越大。对于高沸点、热敏性、高温易氧化的物料分离即可以靠提高真空度, 相对降低温度而达到分离的目的, 对这类提取物的分离真空度越高越好。即使对热不敏感的物料分离也要尽可能在高真空低温度下进行。

2.5 转速和流速的调控

刮膜式 MD 装置的刮膜转子主轴由变速机在 0~500r/min 调节。四氟转子环在高速离心下贴着内壁滚动, 当料液流到内壁时很快被刷成 100~250μm 厚的薄膜, 轻分子组分迅速挥发到冷凝面上而被收集。刮膜转速宜调在 250 r/min 以上, 以避免物料不成薄膜或膜不均匀化; 但刮膜转速也不宜太快, 因为刮膜器转动速率太快, 会导致部分原料未经蒸发就直接被刮膜器甩到中间冷凝器上, 导致分离效率的降低^[9]。物料流速与刮膜转速应协调一致。流速不能太快, 否则待分离组分来不及蒸发即流到蒸发面底部, 达不到分离的效果。尤其是物料黏度较大时应低流速高刮膜转速进行蒸馏。实验用刮膜式 MD 的流速宜控制在 1 滴/s(相当于 18mL/h), 必要时更慢, 如表 1。实验表明, 在较低的温度下, 以低流速, 增加物料在蒸发器上的停留时间可以提高蒸馏效果^[8], 我们的实验结果与其基本一致。有时, 低物料流速、高刮膜转速仍不能得到较好地分离效果, 我们可以将馏余物再次进行分子蒸馏, 以确保达到满意的分离效果^[10]。

刮膜蒸发器, 这时就应考虑加入携带剂, 以改善物料的流动性。选用的携带剂应沸点高, 对物料有良好的溶解性, 并且不与物料发生化学反应, 最后应易于分离出去。如, 辣椒油树脂是一种高沸点、黏稠性的红色油状液体, 为了使其中的辣椒色素与辣椒碱较好地分离, 我们比较了多种携带剂后选

择了一种优良的携带剂,以一定的比例混合,流动性得到明显改善,使辣椒色素与辣椒碱得以较好地分离,最后经过萃取或碱水解后萃取比较容易除去该携带剂。

3 结论

MD 技术应用于中药有效成分的精制在我国尚属起步阶段,目前也主要用于挥发油类和油脂类等低极性物质的分离纯化。中药成分极富多样性,按照极性强弱,一般来讲,含中等极性化合物的中药占较大比例,而 MD 技术在这方面将发挥特有作用,MD 技术若与上游先进提取技术结合,实现药效成分提取与纯化的一体化、管道化与自动化,可以促进我国传统制药技术现代化与装备化。

参考文献

- [1] 刘华,葛发欢. 分子蒸馏技术在天然产物分离和其它领域的应用[J]. 中药材, 1999, 22(3): 152-156.
- [2] Cvengros J, Micov M, Lutisan J. Modeling of fractionation in a molecular evaporator with divided condenser[J]. Chem Eng Process, 2000, 39: 191-199.
- [3] Batistella C B, Maciel M R W, Filho R M. Rigorous modeling and simulation of molecular distillators: development of a simulator under conditions of non ideality of the vapor phase[J]. Comput Chem Eng, 2000, 24: 1309-1315.
- [4] Lutisan J, Cvengros J, Micov M. Heat and mass transfer in the evaporating film of a molecular evaporator[J]. Chem Eng J, 2002, 85(2-3): 225-234.
- [5] 吴鹏,张东明,张庆波. 短程蒸馏原理及工业应用[J]. 化工进展, 2000, (1): 49-52.
- [6] Cvengros J, Lutisan J, Micov M. Feed temperature influence on the efficiency of a molecular evaporator[J]. Chem Eng J, 2000, 78: 61-67.
- [7] 胡海燕,彭劲甫,黄世亮等. 分子蒸馏技术用于广霍香油纯化工艺的研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(4): 320-322.
- [8] Cvengros J, Pollak S, Micov M, et al. Film wiping in the molecular evaporator[J]. Chem Eng J, 2001, 81: 9-14.
- [9] 许松林,郑毅,徐世明. 精制 L-乳酸的分子蒸馏工艺研究[J]. 高校化学工程学报, 2004, 18(2): 246-249.
- [10] 王发松,黄世亮,胡海燕等. 柠檬醛分子蒸馏纯化新工艺与毛叶木姜子果油成分分析[J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14(2): 55-57.

收稿日期:2004-04-14