四川理工学院课程实施大纲

|  |
| --- |
| **课程名称：中药制药工艺学** |
| **授课班级：制药20141（中药），制药20142（中药）** |
| **任课教师：江海霞** |
| **工作部门：化学工程学院** |
| **联系方式：13778586718** |

**四川理工学院 制**

**2017年2月**

**《中药制药工艺学》课程实施大纲**

**基本信息**

|  |
| --- |
| 课程代码：16453005  课程名称：中药制药工艺学  学 分：3  总 学 时：45  学 期：6  上课时间：3-15周周二3、4节，周四1、2节  上课地点：N-221  答疑时间和方式：课间教室答疑、电话答疑、网络答疑  答疑地点：N-221  授课班级：制药20141（中药），制药20142（中药）  任课教师：江海霞  学 院：化学工程学院  邮 箱：33611631@qq.com  联系电话：13778586718 |

目录

[1．教学理念 11](#_Toc475104164)

[2．课程介绍 11](#_Toc475104165)

[2.1课程的性质 11](#_Toc475104166)

[2.2课程在学科专业结构中的地位、作用 11](#_Toc475104167)

[2.3学习本课程的必要性 11](#_Toc475104168)

[3．教师简介 11](#_Toc475104169)

[3.1教师的职称、学历 11](#_Toc475104170)

[3.2教育背景 11](#_Toc475104171)

[3.3研究兴趣（方向） 12](#_Toc475104172)

[4．先修课程 12](#_Toc475104173)

[5．课程目标 12](#_Toc475104174)

[6．课程内容 12](#_Toc475104175)

[6.1课程的内容概要 12](#_Toc475104176)

[6.2教学重点、难点 12](#_Toc475104177)

[6.3学时安排 13](#_Toc475104178)

[7.课程实施 13](#_Toc475104179)

[7.1教学单元一 13](#_Toc475104180)

[7.1.1教学日期 13](#_Toc475104181)

[7.1.2教学内容 13](#_Toc475104182)

[7.1.3教学过程 13](#_Toc475104183)

[7.1.4教学方法 17](#_Toc475104184)

[7.2教学单元二 17](#_Toc475104185)

[7.2.1教学日期 17](#_Toc475104186)

[7.2.2教学内容 17](#_Toc475104187)

[7.2.3教学过程 17](#_Toc475104188)

[7.2.4教学方法 19](#_Toc475104189)

[7.3教学单元三 19](#_Toc475104190)

[7.3.1教学日期 19](#_Toc475104191)

[7.3.2教学内容 19](#_Toc475104192)

[7.3.3教学过程 19](#_Toc475104193)

[7.3.4教学方法 23](#_Toc475104194)

[7.4教学单元四 24](#_Toc475104195)

[7.4.1教学日期 24](#_Toc475104196)

[7.4.2教学内容 24](#_Toc475104197)

[7.4.3教学过程 24](#_Toc475104198)

[7.4.4教学方法 29](#_Toc475104199)

[7.5教学单元五 29](#_Toc475104200)

[7.5.1教学日期 29](#_Toc475104201)

[7.5.2教学内容 29](#_Toc475104202)

[7.5.3教学过程 29](#_Toc475104203)

[7.5.4教学方法 31](#_Toc475104204)

[7.6教学单元六 31](#_Toc475104205)

[7.6.1教学日期 31](#_Toc475104206)

[7.6.2教学内容 31](#_Toc475104207)

[7.6.3教学过程 31](#_Toc475104208)

[7.6.4教学方法 34](#_Toc475104209)

[7.7教学单元七 34](#_Toc475104210)

[7.7.1教学日期 34](#_Toc475104211)

[7.7.2教学内容 34](#_Toc475104212)

[7.7.3教学过程 35](#_Toc475104213)

[7.7.4教学方法 38](#_Toc475104214)

[7.8教学单元八 39](#_Toc475104215)

[7.8.1教学日期 39](#_Toc475104216)

[7.8.2教学内容 39](#_Toc475104217)

[7.8.3教学过程 39](#_Toc475104218)

[7.8.4教学方法 40](#_Toc475104219)

[7.9教学单元九 40](#_Toc475104220)

[7.9.1教学日期 40](#_Toc475104221)

[7.9.2教学内容 40](#_Toc475104222)

[7.9.3教学过程 40](#_Toc475104223)

[7.9.4教学方法 42](#_Toc475104224)

[7.10教学单元十 42](#_Toc475104225)

[7.10.1教学日期 42](#_Toc475104226)

[7.10.2教学内容 42](#_Toc475104227)

[7.10.3教学过程 43](#_Toc475104228)

[7.10.4教学方法 47](#_Toc475104229)

[7.11教学单元十一 47](#_Toc475104230)

[7.11.1教学日期 47](#_Toc475104231)

[7.11.2教学内容 48](#_Toc475104232)

[7.11.3教学过程 48](#_Toc475104233)

[7.11.4教学方法 56](#_Toc475104234)

[7.12教学单元十二 56](#_Toc475104235)

[7.12.1教学日期 56](#_Toc475104236)

[7.12.2教学内容 56](#_Toc475104237)

[7.12.3教学过程 56](#_Toc475104238)

[7.12.4教学方法 64](#_Toc475104239)

[7.13教学单元十三 64](#_Toc475104240)

[7.13.1教学日期 64](#_Toc475104241)

[7.13.2教学内容 64](#_Toc475104242)

[7.13.3教学过程 65](#_Toc475104243)

[7.14教学单元十四 65](#_Toc475104244)

[7.14.1教学日期 65](#_Toc475104245)

[7.14.2教学内容 65](#_Toc475104246)

[7.14.3教学过程 65](#_Toc475104247)

[7.1.4教学方法 65](#_Toc475104248)

[7.15教学单元十五 65](#_Toc475104249)

[7.15.1教学日期 65](#_Toc475104250)

[7.15.2教学内容 65](#_Toc475104251)

[7.15.3教学过程 66](#_Toc475104252)

[7.15.4教学方法 66](#_Toc475104253)

[7.16教学单元十六 66](#_Toc475104254)

[7.16.1教学日期 66](#_Toc475104255)

[7.16.2教学内容 66](#_Toc475104256)

[7.16.3教学过程 66](#_Toc475104257)

[7.16.4教学方法 66](#_Toc475104258)

[7.17教学单元十七 66](#_Toc475104259)

[7.17.1教学日期 66](#_Toc475104260)

[7.17.2教学内容 66](#_Toc475104261)

[7.17.3教学过程 67](#_Toc475104262)

[7.17.4教学方法 67](#_Toc475104263)

[7.18教学单元十八 67](#_Toc475104264)

[7.1.1教学日期 67](#_Toc475104265)

[7.1.2教学内容 67](#_Toc475104266)

[7.1.3教学过程 67](#_Toc475104267)

[7.1.4教学方法 67](#_Toc475104268)

[7.19教学单元十九 67](#_Toc475104269)

[7.19.1教学日期 67](#_Toc475104270)

[7.19.2教学内容 67](#_Toc475104271)

[7.19.3教学过程 68](#_Toc475104272)

[7.19.4教学方法 68](#_Toc475104273)

[7.20教学单元二十 68](#_Toc475104274)

[7.20.1教学日期 68](#_Toc475104275)

[7.20.2教学内容 68](#_Toc475104276)

[7.20.3教学过程 68](#_Toc475104277)

[7.20.4教学方法 68](#_Toc475104278)

[7.21教学单元二十一 68](#_Toc475104279)

[7.21.1教学日期 68](#_Toc475104280)

[7.21.2教学内容 68](#_Toc475104281)

[7.21.3教学过程 68](#_Toc475104282)

[7.21.4教学方法 69](#_Toc475104283)

[7.22教学单元二十二 69](#_Toc475104284)

[7.22.1教学日期 69](#_Toc475104285)

[7.22.2教学内容 69](#_Toc475104286)

[7.22.3教学过程 69](#_Toc475104287)

[7.22.4教学方法 69](#_Toc475104288)

[7.23教学单元二十三 69](#_Toc475104289)

[7.23.1教学日期 69](#_Toc475104290)

[7.23.2教学内容 69](#_Toc475104291)

[7.23.3教学过程 69](#_Toc475104292)

[7.23.4教学方法 70](#_Toc475104293)

[8．课程要求 70](#_Toc475104294)

[8.1学生自学要求 70](#_Toc475104295)

[10．课程资源 71](#_Toc475104296)

[10.1教材与参考书 71](#_Toc475104297)

[10.2专业学术著作 71](#_Toc475104298)

[10.3专业刊物 71](#_Toc475104299)

[11．教学合约 71](#_Toc475104300)

[11.1阅读课程实施大纲，理解其内容 71](#_Toc475104301)

[11.2同意遵守课程实施大纲中阐述的标准和期望 71](#_Toc475104302)

1．教学理念

在本课程的教学中，将充分尊重每一位学生的主体地位，“教”始终围绕“学”来开展，以最大限度地开启学生的内在潜力与学习动力，使学生由被动的接受性客体变成积极的、主动的主体和中心，使教育过程真正成为学生自主自觉的活动和自我建构过程。教育过程要从传统的以教师为中心、以教材为中心、以课堂为中心转变为以学生为中心、以活动为中心、以实践为中心，倡导自主教育、快乐教育、成功教育和研究性学习等新颖活泼的主体性教育模式，以点燃学生的学习热情，培养学生的学习兴趣和习惯，提高学生的学习能力，使学生积极主动地、生动活泼地学习和发展。

2．课程介绍

2.1课程的性质

中药制药工艺学是制药工程专业的专业限选考试课。

2.2课程在学科专业结构中的地位、作用

中药制药工艺学制药工程专业的核心课程。

2.3学习本课程的必要性

中药制药工艺学制药工程专业的核心课程。是一门集中药学、药剂学、炮制学、天然药物化学、GMP、工程学以及相关学科的理论知识为一体，以中药现代化为核心，围绕现代中药制剂领域和中药生产过程中的核心技术而形成的综合性专业学科。通过本课程的教学和实验，使学生掌握现代中药制药工艺学的基本理论和中药炮制的基本技能，为从事中药和其他天然药物的工业化生产和开发应用奠定基础。

3．教师简介

3.1教师的职称、学历

讲师，硕士。

## 3.2教育背景

硕士毕业于长春中医药大学中药学专业

本科均毕业于长春中医药大学中药制药专业

3.3研究兴趣（方向）

中药学

4．先修课程

中医药学概论、天然药物化学、化工原理

5．课程目标

要求学生达到以下基本要求：

了解我国制药工业发展的现状及趋势、中药制药工艺在中药现代化中的地位。

掌握中药的提取及工艺选择、分离纯化工艺。

掌握中药炮制的基本理论、基本知识和基本技能。

熟悉中药炮制的起源、现状和炮制在临床中的作用，炮制品的性状、特征。

了解中药炮制机械的性能、工作原理及历代医药书籍中有关炮制论述和中药炮制现代化研究。

6．课程内容

6.1课程的内容概要

本课程的前三章为介绍现代中药制药工艺的关键技术，第四章、第五章介绍中药炮制学知识。

6.2教学重点、难点

第一章 绪论

重点：现代中药制药的关键技术原理。

难点：中药制药工艺的特点和中药制药设计的原则与方法。

第二章 提取工艺及设计

重点：药材中各类有效成分及影响其提取工艺的理化特性；浸提原理与影响因素、提取方法与工艺。

难点：有效浸提物或有效部位的筛选、中药提取的现状及发展。

第三章 分离纯化工艺及设计

重点：分离纯化方法的原理和工艺。

难点：分离纯化技术的选择。

第四章 中药炮制学总论

重点：中药炮制与中药炮制学的基本概念及其任务，中药炮制对药性的影响，炮制目的，药炮制常用辅料的作用，炮制品的质量要求。

难点：炮制如何影响临床疗效，炮制对药物化学性质的影响，炮制对药物化学性质的影响；传统制药的原则。

第五章 中药炮制学各论

重点：各种净选加工的操作方法，饮片切制目的，掌握炒法、炙法、煅法、蒸煮燀法、复制法、发酵发芽法、制霜法及其他制法的操作方法、注意事项、炮制作用、成品规格、辅料选择和一般用量。

难点：炒法、炙法、煅法、蒸煮燀法、复制法、发酵发芽法、制霜法及其他制法的现代研究概况。

6.3学时安排

第一章 绪论（8学时）

第二章 提取工艺及设计（10学时）

第三章 分离纯化工艺及设计（6学时）

第四章 中药炮制学总论（6学时）

第五章 中药炮制学各论(15学时)

7.课程实施

7.1教学单元一

7.1.1教学日期

2017.3.14

7.1.2教学内容

第一章 绪论

第一节 概述

一、中药制药与现代化发展 （了解）

7.1.3教学过程

第一章 绪论

第一节 概述

一、中药制药与现代化发展

我国医药产业的现状与发展 （引入）

中国已成为世界第一大原料药生产和出口国、第二大OTC药物市场、第三大医药市场。

但从药品销售排名前列的品种看，国外一般都是专利药，其药效较为明确，满足临床需求；而国内基本是中药注射剂以及专利过期药。国内在专利药品领域远低于全球平均水平。

为支持新药研发，2015年8月以来，国务院已针对药品临床数据自查、注册审评制度改革、药品上市许可持有人制度试点等出台三道“金牌”，力图为新药研发扫清审评审批路上的障碍。

2015年7月，食药监总局发布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》，决定对1622个已申报生产或进口的待审药品注册申请开展药物临床试验数据核查。

8月，国务院颁布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，意在提高仿制药质量，鼓励创新药研发。

2015年11月4日，药品上市许可持有人制度试点正式推开，之后3年将在北京、天津 、河北 、上海、江苏 、浙江、福建 、山东 、广东、四川十个省、直辖市展开试点工作。

所谓药品上市许可持有人制度是指药品批准文号的持有人，包括药品生产企业、研发机构和科研人员，以自己的名义将药品推向市场，并对药品全生命周期承担相应责任的一种制度，是当今国际社会普遍实行的药品管理制度。

这一尝试对新药研发者是一大历史性利好。以往国内的药品研发者不能申请注册药品，只能将研发成果转让给药品生产企业，或者自行成立药品生产企业以进行生产。这样既不利于调动研发者的积极性，不利于鼓励药品创新;另一方面，又造成现有的药企产能不能被充分利用，低水平重复建设。

中国医药工业信息中心提供的数据显示，从规模上看，“十二五”期间医药产业保持了快速发展，主营收入和利润总额都在增长。预计到2015年底全行业主营收入将超过27000亿，2016年将接近30000亿;利润总额2015年底预计将达到2700亿，2016年有望接近3000亿。

但增速指标却出现耐人寻味的变化。

改革开放以来大多数年份医药行业增速都在20%上下，但自2011年以后增速逐年走低，由20%降到18%、13%、9%、6.9%。

此外，出口的表现也不甚理想，特别是化学原料的药品出口受诸多因素影响导致急剧下降。

2015中美处方药销售前十强PK（举例）

与美国排名前十位的处方药分布为三个单抗、七个化学药不同，中国医院市场上销售额排名居前的十强药物中，多了一类药物：中药注射剂.

修美乐原是国际巨头雅培旗下的产品。拥有15年的临床试验经验和9个适应症。在全球85个国家和地区，已有超过67万名患者正在接受修美乐治疗。修美乐2010年在中国上市，在中国已获批两个适应症，分别为类风湿关节炎和强直性脊柱炎。

2013年1月2日，艾伯维正式从雅培公司拆分，独立在纽约证券交易所挂牌上市。艾伯维作为全球研究型生物制药公司，在全球拥有近25000名员工，产品销往170多个国家。

Abilify,安立复(aripiprazole，阿立哌唑)

适应症:精神分裂症及其他神经系统疾病

2015年专利到期，百时美施贵宝（BMS）和大冢失去Abilify的专利。

在BMS，Abilify2013年销售额为23亿美元，约占总销售额的14%，而对大冢来说，失掉Abilify专利将影响销售额的四分之一。

恩利（注射用依那西普）

是全人可溶性受体融合蛋白，可溶性抗肿瘤坏死因子融合蛋白

通过抑制TNFα可以起到控制炎症、阻断病情进展的作用

属抗风湿药物(DMARD)类药物，是抗风湿病的生物制剂。

安进公司(Amgen)是由一群科学家和风险投资商于1980年创建的。原供职于雅培公司的George B.Rathmann博士是该公司的创始人之一，并担任首任董事长兼CEO。

可定（瑞舒伐他汀钙片）

是一种选择性羟甲基戊二酰辅酶（AHMG-CoA）还原酶抑制剂。通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶，使细胞内胆固醇合成减少，从而反馈性刺激细胞膜表面(主要为肝细胞)低密度脂蛋白受体数量和活性增加、使血清胆固醇清除增加、水平降低。

阿斯利康是一家全球性制药公司,成立于1913年,总部位于英国伦敦,研发总部位于瑞典。

来得时预填充SoloSTAR——用于I型和Ⅱ型糖尿病的新型预填充胰岛素注射笔。

赛诺菲-安万特总部位于法国巴黎，是世界十大药企之一。

索非布韦(英文名Sofosbuvir，商品名Sovaldi)是吉利德公司开发用于治疗慢性丙肝的新药，于2013年12月6日经美国食品药品监督管理局(FDA)批准在美国上市。

吉利德索非布韦每片1000美元，这是口服药有史以来最高的价格，一个疗程12周价格是8.4万美元。

吉利德公司迫于压力，最终决定授权在一些新兴市场降低该药物的售价——由1000美元/片降至10美元/片。去年吉利德公司已经将丙肝新药的授权扩大至印度，同意印度生产索菲布韦仿制药。截至目前，共有8家印度制药公司拿到了吉利德的授权，可以将索菲布韦（Sovaldi）销往全球91个发展中国家。但是，这一范围并不包括中国、俄罗斯、墨西哥、巴西和乌克兰等国。

舒利迭为复方制剂，其组分为沙美特罗(以昔萘酸盐形式）和丙酸氟替卡松，为白色或类白色的微粉，密封在铝箔条内。该铝箔条缠绕在一模制的塑料装置中，这种给药装置称为准纳器。病人通过准纳器吸嘴吸入药物。

适应于舒利迭TM用于可逆性阻塞性气道疾病的常规治疗。包括成人和儿童哮喘。

葛兰素史克公司,GSK，总部位于英国。该公司三大业务领域为处方药、疫苗和消费保健品，在抗生素、中枢神经、呼吸和消化系统四个治疗领域占主导地位。在华投资总额超过5亿美元，新康泰克、芬必得、复达欣（注射用头孢他啶）、贺普丁（拉米夫定片）、舒适迭都是它的产品。

耐信（埃索美拉唑镁肠溶片）

胃食管反流性疾病、糜烂性反流性食管炎的治疗；已经治愈的食管炎患者防止复发的长期维持治疗；与适当的抗菌疗法联合用药根除幽门螺杆菌，治疗与幽门螺杆菌感染相关的十二指肠溃疡；防止与幽门螺杆菌相关的消化性溃疡复发。

阿斯利康

捷诺维 (西格列汀片)，是强效、高选择性的DPP4酶抑制剂，主要用于改善2型糖尿病患者的血糖控制。

DPP4是一种体内的酶，它主要的作用是在分解体内的蛋白质。其中一种被DPP4分解的蛋白质叫做GLP─1，它是由肠道细胞分泌的激素，可以通过刺激胰岛素、抑制升糖素分泌、抑制胃排空和让胰岛细胞重生的方式来降低血糖。导致DPP4失活从而不分解GLP-1的DPP4抑制剂已经成为治疗糖尿病的主攻方向之一。

美国默沙东

乐瑞卡（普瑞巴林）是一种新型钙离子通道调节剂，能阻断电压依赖性钙通道，减少神经递质的释放，临床主要用于治疗外周神经痛以及辅助性治疗局限性部分癫痫发作。

该药是在开发的癫痫治疗药中最有希望的一个药物，疗效更好和给药更方便。也可以用于治疗疼痛和焦虑如带状疱疹后遗神经痛。

辉瑞

国家《中医药发展战略规划纲要（2016-2030年）》

战略规划提出了两个阶段性目标

到2020年实现人人基本享有中医服务，中医医疗服务体系进一步完善。规划首次提出每千人口公立中医院床位达到0.55张，每千人口卫生机构中医职业类（助理）医师达0.4人，中药工业总产值占医药工业总产值达到30%以上，中医药产业成为国民经济重要支柱之一。

到2030年中医药服务领域实现全覆盖，中医药健康服务能力显著增强，对经济社会发展和人民群众健康保障的贡献率更加突出

7.1.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

7.2教学单元二

7.2.1教学日期

2017.3.16

7.2.2教学内容

第一章 绪论

第一节 概述

（二）中药现代化与制药技术

三、现代中药制药的关键技术 （重点）

7.2.3教学过程

（二）中药现代化与制药技术

1）中药现代化：

以传统中药的优势和特色为基础

运用现代制药技术和手段

按照国际认可的标准规范对中药进行研究、生产和应用

2）涉及3个产业：

中药材种植产业

中药药品的制造业

医疗卫生服务业

3）中药现代化的2个主要评价指标：

安全、有效、稳定、可控的中药产品

建立能阐明中药本质和用药规律的现代中药学的理论知识体系

4）中药现代化的内容：

中药制药现代化

中医药基础理论研究现代化

5）中药制药工艺过程：

提取

浓缩

分离

干燥

成型

（三）自主创新

针对临床疗效确切的中药单方或复方开发具有自主知识产权的中药新药；

针对已上市中成药大品种进行二次开发研究；

建立中药新药研究及相关现代制药共性技术的研究平台；

注重吸收现代生命科学的新技术、新方法、新成果，提升新药研发能力，逐步接近发达国家水平。

二、中药制药工艺的特点

（一）中药制药研究的内容

研究对象：中药及天然药物

研究内容：前处理、提取、分离纯化、浓缩、干燥等工艺

涉及学科：中药学、生药学、药用植物学、中药炮制学、天然药物化学、中药制药工程学

（二）中药制药工艺的发展趋势

制药的技术和方法：现代逐步取代传统

处于从经验开发到工程化生产的过渡阶段

应在生产中采用可控性强、规模较大、适合中药特点、符合GMP要求的现代化制药设备。

加强对典型中药制药装备的研究

制定中药生产技术和工艺工程化标准

采用先进检测仪器，加强质量控制，建立生产工艺的量化标准

加强对中药制药新工艺、新技术的研究

7.2.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.3教学单元三**

7.3.1教学日期

2017.3.21

7.3.2教学内容

三、现代中药制药的关键技术 （重点）

（一）超临界流体萃取技术

（二）超声提取技术

（三）微波萃取技术

7.3.3教学过程

（一）超临界流体萃取技术

1）概念：超临界流体萃取是指以超临界流体为溶剂，从固体或液体中萃取可溶组分的分离操作。

2）发展史：最早将超临界CO2萃取技术应用于大规模生产的是美国通用磨坊食品公司，之后法、英、德等国也很快将该技术应用于大规模生产中。90年代初，中国开始了超临界萃取技术的产业化工作，目前在该领域的研究、应用已同国际接轨，在某些方面达到了国际领先水平。

3）工业应用：超临界流体萃取已被广泛应用于从石油渣油中回收油品、从咖啡中提取咖啡因、从啤酒花中提取有效成分等工业中。

超临界流体萃取是国际上最先进的物理萃取技术，简称SFE（supercritical fluid extraction）。

超临界流体具有类似气体的较强穿透力和类似于液体的较大密度和溶解度，具有良好的溶剂特性，可作为溶剂进行萃取、分离单体。

可作为SF的物质很多，如二氧化碳、一氧化亚氮、六氟化硫、乙烷、庚烷、氨等，其中多选用CO2（临界温度接近室温，且无色、无毒、无味、不易燃、化学惰性、价廉、易制成高纯度气体）。

4）原理

SF具有近乎液体的高密度，对溶质的溶解度大，又有近乎气体的低黏度，传质速率高的性质。

超临界体系温度和压力的微小变化可导致溶解度发生几个数量级的突变，与待分离的物质接触，可有选择性地依次把极性大小、沸点高低和相对分子质量大小不同的成分萃取出来。

提取完毕后恢复常压常温，溶解在超临界流体中的成分立即以溶于吸收液的液态与气态流体分开，从而达到萃取的目的。

5）优点

临界温度和临界压力低（Tc=31.1℃，Pc=7.38MPa)，操作条件温和，对有效成分的破坏少，因此特别适合于处理高沸点热敏性物质，如香精、香料、油脂、维生素等；

被萃取的物质通过降低压力，或升高温度即可析出，不必经过反复萃取操作，流程简单。

萃取完全，有利于中药资源的充分利用；

通过压力条件的控制及夹带剂的加入，可进行高选择性提取。

CO2可看作是与水相似的无毒、廉价的有机溶剂；

CO2在使用过程中稳定、无毒、不燃烧、安全、不污染环境，且可避免产品的氧化：

CO2的萃取物中不含硝酸盐和有害的重金属，并且无有害溶剂的残留；

6）应用范围

适用于低极性、低沸点、低分子量成分的提取

使用夹带剂可拓宽应用范围

可与色谱技术及光谱技术联用，同步进行分析样品的制备、预分离及样品中成分的定性定量

超临界与其他技术联用

分子蒸馏

SFC能分析GC难分析的非挥发性和热不稳定性组分、HPLC难以分析的大分子组分

7）局限性

设备投入大，运行成本高，限制了普及推广

对极性大、分子量过大的物质如苷类、多糖类成分等需添加夹带剂，高压下萃取

基础研究薄弱，需要积累所提取化合物的物理参数，物系的溶解度曲线、状态方程及高压下的相平衡图

（二）超声提取技术

1）概念：超声波提取是利用超声波具有的机械效应，空化效应和热效应，通过增大介质分子的运动速度、增大介质的穿透力以提取生物有效成分。

2）优点：超声波提取以其提取温度低、提取率高、提取时间短的独特优势被应用于中药材和各种动、植物有效含量的提取，是替代传统工艺方法实现高效、节能、环保式提取的现代高新技术手段。

提取效率高：超声波独具的物理特性能促使植物细胞组织破壁或变形，使中药有效成分提取更充分，提取率比传统工艺显著提高达50—500%；

提取时间短：超声波强化中药提取通常在24—40分钟即可获得最佳提取率，提取时间较传统方法大大缩短2/3以上， 药材原材料处理量大；

提取温度低：超声提取中药材的最佳温度在40—60℃，对遇热不稳定、易水解或氧化的药材中有效成分具有保护作用，同时大大节能能耗；

应性广：超声提取中药材不受成分极性、分子量大小的限制，适用于绝大多数种类中药材和各类成分的提取；

提取药液杂质少，有效成分易于分离、纯化；

提取工艺运行成本低，综合经济效益显著；

操作简单易行，设备维护、保养方便。

3）原理

机械效应：超声波在介质中的传播可以使介质质点在其传播空间内产生振动，从而强化介质的扩散、传播。超声波在传播过程中产生一种辐射压强，沿声波方向传播，对物料有很强的破坏作用，可使细胞组织变形，植物蛋白质变性；同时，它还可以给予介质和悬浮体以不同的加速度，且介质分子的运动速度远大于悬浮体分子的运动速度。从而在两者间产生摩擦，这种摩擦力可使生物分子解聚，使细胞壁上的有效成分更快地溶解于溶剂之中。

空化效应：通常情况下，介质内部或多或少地溶解了一些微气泡，这些气泡在超声波的作用下产生振动，当声压达到一定值时，气泡由于定向扩散（rectieddiffvsion）而增大，形成共振腔，然后突然闭合，这就是超声波的空化效应。这种气泡在闭合时会在其周围产生几千个大气压的压力，形成微激波，它可造成植物细胞壁及整个生物体破裂，而且整个破裂过程在瞬间完成，有利于有效成分的溶出。

热效应：和其它物理波一样，超声波在介质中的传播过程也是一个能量的传播和扩散过程，即超声波在介质的传播过程中，其声能不断被介质的质点吸收，介质将所吸收的能量全部或大部分转变成热能，从而导致介质本身和药材组织温度的升高，增大了药物有效成分的溶解速度。由于这种吸收声能引起的药物组织内部温度的升高是瞬间的，因此可以使被提取的成分的生物活性保持不变。

4）操作：

在容器中加入提取溶媒（水、乙醇或其他有机溶剂等），将中药材根据需要粉碎或切成颗粒状，放入提取溶媒中；

容器的外壁粘接换能器振子或将振子密封于不锈钢盒中投入容器中；

开启超声波发生器，振子向提取溶媒中发出超声波，超声波在提取溶媒中产生的‘空化效应’和机械作用一方面可有效地破碎药材的细胞壁，使有效成分呈游离状态并溶入提取溶媒中，另一方面可加速提取溶媒的分子运动，使得提取溶媒和药材中的有效成分快速接触，相互溶合、混合。

5）应用：循环超声提取技术和装置目前已经成功用于数十种中药材原料中天然产物的提取，部份结果如下：

萜类、内酯类

青蒿素一般在50℃以下采用石油醚、汽油冷浸或搅拌提取，提取率60%左右，提取时间24-48小时。用HF-2B提取青蒿素,实验条件下，青蒿素提取率达到90%以上，较常规提取方法青蒿素回收率提高25%以上，提取时间缩短为20分钟，石油醚回收率达到90%，较常规提取方法有显著提高。

黄酮

在银杏黄酮提取时，常规水煮4小时提取率为56.5%；

室温下，用HF-2B提取10min，提取率为82.6%，提取30min，提取率为88.3%；

40℃下，用HF-50G型循环超声提取机提取30min，提取率为91.6%，高于常规100℃水煮6小时的银杏黄酮提取率。

蜂胶黄酮提取时，常规浸提48小时，提取率36%；

用HF-2B室温提取30min，提取率为41.8%。

30℃条件下，用50%乙醇HF-2B提取淫羊霍30分钟，黄酮提取率87%。

生物碱

从肉苁蓉用水提取甜菜碱

用HF-2B提取20分钟与常规浸提24小时和100℃回流6小时甜菜碱提取率相当。

提取砂生槐中总生物碱

用HF-2B以1‰酸水为提取剂，室温超声提取30分钟，提取2次，提取率超过85%；

比常温浸提4-6小时/次，提取3次效果更好，比渗滤24小时效果也高。

苷类

从肉苁蓉用甲醇提取肉苁蓉苷类物质时，用HF-2B提取30分钟与常规浸提24小时和80℃回流5小时肉苁蓉苷提取率相当。30℃条件下，用50%乙醇HF-2B提取淫羊霍30分钟，淫羊霍苷提出率90%。

多糖

从肉苁蓉用水提取多糖时，用HF-2B提取20分钟高于常规浸提24小时和100℃回流6小时多糖提取率。用HF-2B从海带中提取硫酸酯多糖时，30℃下提取20分钟，即可达到水煮法（100℃）提取5小时相同的硫酸酯多糖提取率。

茶多酚

从茶叶中提取茶多酚和儿茶酚，超声常温提取10min，茶多酚及儿茶酚的总量比100℃水提取30min提高40%以上，所得茶多酚及儿茶酚样品的性状无差别，也不改变茶多酚及儿茶酚各组分的结构。

萃取耦合集成提取纯化

在室温下，超声作用时间30分钟，萃取剂浓度7%等条件下，多糖萃取率可达92%以上，多糖中岩藻糖含量≥35%，一步达到医药用多糖（岩藻糖含量≥30%）要求，成本仅为常规提取的1/4左右。

7.3.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

7.4教学单元四

7.4.1教学日期

2017.3.23

7.4.2教学内容

（四）酶法提取

（五）半仿生提取（SBE）法

（六）超微粉碎技术

（七）分子蒸馏技术

（八）大孔树脂吸附技术

（九）膜分离技术

7.4.3教学过程

（三）微波萃取技术

1）概念：微波萃取是利用电磁场的作用使固体或半固体物质中的某些有机物成分与基体有效的分离，并能保持分析对象的原本化合物状态的一种分离方法。

2）原理

①微波辐射过程是高频电磁波穿透萃取介质到达物料内部的维管束和细胞的过程。由于吸收了微波能，细胞内部的温度将迅速上升，从而使细胞内部的压力超过细胞壁膨胀所能承受的能力，结果细胞破裂，其内的有效成分自由流出，并在较低的温度下溶解于萃取介质中。通过进一步的过滤和分离，即可获得所需的萃取物。

②微波所产生的电磁场可加速被萃取组分的分子由固体内部向固液界面扩散的速率。例如，以水作溶剂时，在微波场的作用下，水分子由高速转动状态转变为激发态，这是一种高能量的不稳定状态。此时水分子或者汽化以加强萃取组分的驱动力，或者释放出自身多余的能量回到基态，所释放出的能量将传递给其他物质的分子，以加速其热运动，从而缩短萃取组分的分子由固体内部扩散至固液界面的时间，结果使萃取速率提高数倍，并能降低萃取温度，最大限度地保证萃取物的质量。

③由于微波的频率与分子转动的频率相关连，因此微波能是一种由离子迁移和偶极子转动而引起分子运动的非离子化辐射能，当它作用于分子时，可促进分子的转动运动，若分子具有一定的极性，即可在微波场的作用下产生瞬时极化，并以24.5亿次/s的速度作极性变换运动，从而产生键的振动、撕裂和粒子间的摩擦和碰撞，并迅速生成大量的热能，促使细胞破裂，使细胞液溢出并扩散至溶剂中。在微波萃取中，吸收微波能力的差异可使基体物质的某些区域或萃取体系中的某些组分被选择性加热，从而使被萃取物质从基体或体系中分离，进入到具有较小介电常数、微波吸收能力相对较差的萃取溶剂中。

3）优点

试剂用量少，节能，污染小。

加热均匀，且热效率较高。传统热萃取是以热传导、热辐射等方式自外向内传递热量，而微波萃取是一种“体加热”过程，即内外同时加热，因而加热均匀，热效率较高。微波萃取时没有高温热源，因而可消除温度梯度，且加热速度快，物料的受热时间短，因而有利于热敏性物质的萃取。

微波萃取不存在热惯性，因而过程易于控制。

微波萃取无需干燥等预处理，简化了工艺，减少了投资。

微波萃取的处理批量较大，萃取效率高，省时。与传统的溶剂提取法相比，可节省50%-90%的时间。

微波萃取的选择性较好。由于微波可对萃取物质中的不同组分进行选择性加热，因而可使目标组分与基体直接分离开来，从而可提高萃取效率和产品纯度。

微波萃取的结果不受物质含水量的影响，回收率较高。

4）影响因素

萃取溶剂—通常是以“相似相溶”方式进行选择。

萃取温度—不高于溶剂沸点。

萃取时间—累计辐射时间对提高萃取效率只是在刚开始时有利，经过一段时间后萃取效率不再增加，因此每次辐射时间不宜过长。

溶液的PH—溶液的PH值也会对微波萃取的效率产生一定的影响，针对不同的萃取样品，溶液有一个最佳的用于萃取的酸碱度。

5）局限性

微波萃取仅适用于热稳定性物质的提取，对于热敏性物质，微波加热可能使其变性或失活。

微波萃取要求药材具有良好的吸水性，否则细胞难以吸收足够的微波能而将自身击破，产物也就难以释放出来。

微波萃取过程中细胞因受热而破裂，一些不希望得到的组分也会溶解于溶剂中，从而使微波萃取的选择性显著降低。

（四）酶法提取

1）原理

选用适当的酶（如纤维素酶、果胶酶、蛋白酶、淀粉酶等）作用于药材，破坏细胞壁，有利于有效成分的溶出，同时还能有效除去杂质。

2）影响因素

药材粒度、成分

酶的种类、用量、温度、pH、酶解时间

3）优点

反应条件温和，产物不易变性

提高提取率，缩短提取时间

降低成本，环保节能

工艺简单可行

（五）半仿生提取（SBE）法

1）原理：模拟口服给药条件，将药材先后用一定pH的酸水、碱水提取

2）优点：有效成分提取率高

3）缺点：高温煎煮破坏有效成分

4）趋势：结合酶提取法，降低提取温度

（六）超微粉碎技术

1）概念：

中药超微粉碎是指先进的超微粉碎技术与传统中药理论相结合，将中药材、中药提取物、中药制剂、中药配方等微粉化

采用细胞级微粉碎方法所获得的中药微粉称为“细胞级中药微粉”；以细胞级中药微粉为基础制出的中药称为“细胞级微粉中药”，简称“微粉中药”。一般认为其粒径应在1～75μm 范围内，能保持传统中药固有药效学物质基础的粒度。

该技术改善了中药的品质，提高了中药的利用率，推动了中药的标准化，是中药现代化的重要途径之一。

2）优点

① 提高中药的溶出度；

② 提高药物的生物利用率；

③ 增强中药的药效；

④ 减少剂量，节省原料，提高效率，降低成本；

⑤ “固体乳化”作用(使中药材各有效成分均匀化) ；

⑥ 提高中药的压片和造粒性能，服用口感好，便于应用；

⑦ 有利于保留生物活性成分；

⑧ 有利于实现中药现代化。

3）应用

单味中药的超微粉碎：经过对灵芝孢子粉、桑叶、紫河车、三七、甘草、丹参、黄连药材、葛根、枳壳、鱼腥草、人参、天麻、西洋参、水蛭等多种中药材的超微粉碎后研究结果表明超微粉碎技术能够增加中药的溶出率和生物利用度、减少中药的用量、保留中药的挥发性活性成分、增强药理作用以及提高比表面积、改善颗粒的均匀性等。

中药复方的超微粉碎：经过超微粉碎技术处理后的样品，其麻黄碱与伪麻黄碱的溶出速度比未经超微粉碎处理之复方加快，且溶出率增加；应用高效液相色谱法(HPLC)测定比较后发现，超微粉碎未改变黄连解毒汤固有的药效学成分，并可增加黄芩苷的溶出量，在超声提取下超微细粉中黄芩苷含量比细粉提高32.51 %；而在简化提取(开水冲搅) 下，超微细粉中黄芩苷含量比细粉提高51.23 %。

3）应用前景

改进中药固体制剂工艺，提高剂型品质

-中药丸、散剂在固体类制剂中占有相当大的比例，传统的加工技术使其药物粒度多在125～180μm ，不利于有效成分的充分吸收，一些外用散剂甚至会产生局部刺激作用。

-采用中药超微粉碎，可使中药物细度达到300目以上，甚至更小，可明显增加内服制剂在体内的溶解吸收程度，并有可能用较小剂量达到或超过原方的疗效。

-外用散剂引入超微粉碎技术将增加药物的分散性，有利于涂布、附着，使有效成分更易于透皮吸收，并可减少对皮肤的刺激性。

-在冲剂、胶囊剂、片剂、膜剂等固体制剂中，根据处方性质，在制备工艺的某些环节引入超微粉碎技术，亦有可能在溶解度、崩解度、吸收率、附着力及生物利用度方面改善其品质。

丰富和完善中药炮制技术

中药炮制的目的之一，是使药材质地酥碎，使于有效成分溶出和吸收，提高药效。超微粉碎技术使碾末冲的药材和中药制剂达到适宜粒度，可更好地发挥药效而节省药材，大大丰富和完善了中药炮制技术。

开发中药新剂型

对于灵芝、鹿茸、珍珠、羚羊角、冬虫夏草等珍贵中药材，均可通过超微粉碎直接制成中药口服散剂、胶囊剂、微囊等，还可以将某些药材超微粉碎后直接与基质混合制备成外用透皮吸收制剂或混悬药剂。

4）存在问题:

目前中药超微粉碎及超微制剂相关名称较多而混杂，有的内涵较模糊；中药微粉生产缺乏统一的标准；临床研究的报道相对较少，复方、外用药研究相对较少；

在动物实验方面，单味药、复方均已涉及，主要从药粉的粒径、均匀度、细胞破壁率、比表面积、部分中药成分的溶出度、药理作用、质量标准等方面进行研究，从药代动力学角度研究的少，药理作用的研究尚需深入。

一些中药的超微研究已从药理作用的角度确定了最佳粒径，但很少从药化、药物毒副作用的角度进行系统深入的研究，如药物粉碎到什么粒径时，既能达到最佳的疗效，同时还有适宜的流动性和分散性，便于保存，并且不会产生新的不良反应或毒副作用。

中药超微粉碎后其物理性能、化学性能、毒副作用可能发生改变，其临床配方、剂量也可能发生变化，其制剂成型、体内吸收、片剂硬度、崩解等，这些都有待于进一步研究。对微粉化技术在中医临床的应用，有赖于中药基础和临床研究工作的加强。

中药超微粉碎技术在发挥单一药材药效方面有很大的优势，但对于复方制剂特别是传统中医方剂中需要煎煮使用的中药，它是否适合还值得探讨。许多研究证实，很多中药煎剂中单一成分有些无药理作用或药理作用很小，但当与其他药材共煎后就会产生很强的药效，说明在煎煮过程中发生了化学变化。这种作用不是将单一药材超微粉碎后简单混合就能产生的。因此，这一先进的技术在中药中的应用还需要进一步考察和研究。

（七）分子蒸馏技术（了解）

（八）大孔树脂吸附技术

大孔树脂吸附技术是上世纪七十年代发展起来的新工艺：将中药复方煎煮液通过大孔树脂，吸附其中的有效成分，再经洗脱回收，除掉杂质的一种纯化精制方法。

（九）膜分离技术

1）概念：膜分离技术是指在分子水平上不同粒径分子的混合物在通过半透膜时，实现选择性分离的技术，半透膜又称分离膜或滤膜，膜壁布满小孔。

2）分类

根据孔径大小可以分为：

微滤膜（MF）

超滤膜（UF）

纳滤膜（NF）

反渗透膜（RO）

3）优点

可同时分离、提纯、浓缩

高效、节能、环保、分子级过滤

过程简单、易于控制

4）应用

膜分离技术在提高中药制剂的质量（提高澄明度、增加稳定性、去除热原），减少服剂药量，提高生产效率，降低环境污染等方面具有许多传统工艺无法比拟的优点；但由于中草药种类繁多，成分复杂，同一药液在不同的流速、压力下药液内的成分分子形变导致实际通过的物质分子量分布范围要宽于膜件截留分子量。

7.4.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.5教学单元五**

7.5.1教学日期

2017.3.28

7.5.2教学内容

第二章 提取工艺

第一节 药材成分 （了解）

第二节 提取原理 （重点）

一、药材中各类有效成分及提取分离方法

（一）生物碱

7.5.3教学过程

第二章 提取工艺

第一节 药材成分

有效成分：即具有生物活性，发挥主要药效的物质，如生物碱、苷类、挥发油。

辅助成分：本身没有特殊疗效，但能增强或缓和有效成分药效作用的物质。如洋地黄中的皂苷可帮助洋地黄苷溶解或促进其吸收。

无效成分：指本身无效甚至有害的物质，往往会影响浸出效果、制剂稳定性、药效等。

组织物质：构成细胞的不溶物，如纤维质、栓皮等。

第二节 提取原理

一、药材中各类有效成分及提取分离方法

（一）生物碱

1）理化性质：

2）提取方法：

（1）酸水提取法：一般用1%～5%的硫酸、盐酸或醋酸为溶剂，使生物碱成盐而溶于水。

该法提取水溶性杂质较多，常合并采用有机溶剂萃取法：

将酸水提取液调至中性，并浓缩至适当的体积，以弱碱氨水或石灰水碱化，使生物碱游离，再用亲脂性有机溶剂氯仿、乙醚等萃取生物碱，回收溶剂得总生物碱。

（2）醇类溶剂提取法：

生物碱及其盐都能溶于甲醇或乙醇，所以常用甲醇或乙醇为溶剂

有时也用酸性乙醇或甲醇（含0.5%～1.0%硫酸或醋酸）

以渗漉法、浸渍法、回流法、连续回流法提取。

纯化方法可以采用前述的有机溶剂萃取法。

（3）亲脂性有机溶剂提取法：

用氯仿等亲脂性有机溶剂提取游离生物碱，采用回流法、连续回流法提取。

提取前应先用少量碱水（氨水、石灰乳等）与原料拌匀至湿润，使生物碱由盐转为游离碱，再用上述溶剂提取。

因为酚性生物碱能与氢氧化钠成盐，不宜用氢氧化钠溶液。

此法仅能提取亲脂性生物碱，同时 也带来亲脂性杂质，可将生物碱转溶于酸水与杂质分开。

3）分离方法

（1）利用生物碱的碱性差异进行分离：pH梯度萃取法。

此法有两种操作方式：

①将总碱溶于酸水，逐步加碱调pH值使之由低到高，每调一次pH值后，即用氯仿等亲脂性有机溶剂萃取一次。生物碱按由弱到强顺序，分别游离转溶于有机溶剂中。

②将总碱溶于氯仿等，用pH值由高到低的酸性缓冲液依次萃取，使生物碱按碱度由强至弱的顺序萃取出来，然后将各部分缓冲液碱化，转溶于有机溶剂，回收溶剂即 得到各部分生物碱。

（2）利用生物碱及其盐的溶解度差异进行分离：

常采用溶剂萃取法、沉淀法。

例如，苦参碱因其极性小于氧化苦参碱，能溶于乙醚，后者难溶于乙醚，因此，将二者混合物溶于适量的氯仿，在氯仿液中加入10倍量的乙醚，氧化苦参碱即可析出沉淀。

不同生物碱与同一种酸形成的盐显示出不同的溶解度，例如，在麻黄的水提液中，加入草酸溶液后，适当浓缩，草酸麻黄碱溶解度小，先析出结晶，而草酸伪麻黄碱仍 留在溶液中。

（3）利用生物碱的特殊功能基进行分离：

某些生物碱的分子中含有酚羟基，可将其溶于氯仿中，用稀氢氧化钠水溶液萃取，得到酚性生物碱部位，非酚性生物碱则留在氯仿。

如吗啡具有酚羟基能溶于氢氧化钠溶液，借此可与可待因分离。

7.5.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.6教学单元六**

7.6.1教学日期

2017.3.30

7.6.2教学内容

第二节 提取原理 （重点）

一、药材中各类有效成分及提取分离方法

（二）黄酮类化合物

7.6.3教学过程

（二）黄酮类化合物

1）定义：凡两个苯环（A环、B环）通过三碳链相互联结而成的一类成分称为黄酮类化合物。大多具有6C-3C-6C的基本骨架，且常有羟基、甲氧基、甲基、异戊烯基等取代基。

2）溶解性

黄酮类化合物的溶解度因结构及存在状态（苷和苷元、单糖苷、双糖苷或三糖苷）不同而有很大差异。

（1）一般游离苷元难溶或不溶于水，易溶于甲醇、乙醇、醋酸乙酯、乙醇等有机溶剂及稀碱水溶液中。

石油醚<己烷<苯<三氯甲烷<乙醚<乙酸乙酯<正丁醇<丙酮<乙醇<甲醇<水

（2）黄酮、黄酮醇、查耳酮等平面性强的分子，因分子与分子间排列紧密，分子间引力较大，故更难溶于水；

（3）二氢黄酮及二氢黄酮醇等，因系非平面性分子，故分子与分子间排列不紧密，分子间引力降低，有利于水分子进入，溶解度稍大。

（4）花色苷元（花青素）类虽也为平面性结构，但因以离子形式存在，具有盐的通性，故亲水性较强，水中溶解度较大。

（5）黄酮类苷元分子中引入羟基，将增加在水中的溶解度；而羟基经甲基化后，则增加在有机溶剂中的溶解度。

例如，一般黄酮类化合物不溶于石油醚中，故可与脂溶性杂质分开，但川陈皮素（5，6，7，8，3’，4’－六甲氧基黄酮）却可溶于石油醚。

（6）黄酮类化合物的羟基糖苷化后，水中溶解度即相应加大，而在有机溶剂中的溶解度则相应减小。黄酮苷一般易溶于水、甲醇、乙醇等强极性溶剂中；但难溶或不溶于苯、氯仿等有机溶剂中。糖链越长，则水中溶解度越大。糖的结合位置不同，对苷的水中溶解度也有一定影响。

以棉黄素（3，5，7，8，3’，4’－六羟基黄酮）为例，其3－O－葡萄糖苷的水中溶解度大于7－O－葡萄糖苷。

3）酸碱性

（1）酸性：黄酮类化合物因分子中多具有酚羟基，故显酸性，可溶于碱性水溶液、吡啶、甲酰胺及二甲基甲酰胺中。

由于酚羟基数目及位置不同，酸性强弱也不同，以黄酮为例，其酚羟基酸性强弱顺序依次为：

7，4’－二羟基＞7或4'－羟基＞一般酚羟基＞5－羟基

C7－OH因为处于C＝O的对位，在p－共轭效应的影响下，酸性较强，可溶于碳酸钠水溶液中，此性质可用于提取、分离及鉴定工作。

（2）碱性（与强酸生成烊盐，略）

4）提取

黄酮类化合物在花、叶、果等组织中，一般多以苷的形式存在，而在木部坚硬组织中，则多以游离苷元形式存在。

（2）碱提取酸沉淀法

黄酮苷类虽有一定极性，可溶于水，但却难溶于酸性水，易溶于碱性水，故可用碱性水提取，再将碱水提取液调成酸性，黄酮苷类即可沉淀析出。

此法简便易行，如芦丁、橙皮苷、黄芩苷提取都应用了这个方法。

现以从槐米中提取芦丁为例说明该法的操作过程。

注意：

在在用碱酸法进行提取纯化时，应当注意所用碱液浓度不宜过高，以免在强碱性下，尤其加热时破坏黄酮母核。

在加酸酸化时，酸性也不宜过强，以免生成烊盐，致使析出的黄酮类化合物又重新溶解，降低产品收率。

当药材中含有大量果胶、粘液等水溶性杂质时，如花、果类药材，宜用石灰乳或石灰水代替其他碱性水溶液进行提取，以使上述含羧基的杂质生成钙盐沉淀，不被溶出。这将有利于黄酮类化合物的纯化处理。

5）分离

（1）溶剂萃取法：利用黄酮类化合物与混入的杂质极性不同，选用不同溶剂进行萃取可达到精制纯化目的。例如：

植物叶子的醇浸液，可用石油醚处理，以便除去叶绿素、胡萝卜素等脂溶性色素。

而某些提取物可醇沉除去蛋白质、多糖类等水溶性杂质。

有时溶剂萃取过程也可以用逆流分配法连续进行。常用的溶剂系统有：水一醋酸乙酯，正丁醇一石油醚等。

溶剂萃取过程在除去杂质的同时，往往还可以收到分离苷和苷元或极性苷元与非极性苷元的效果。

（2）铅盐法

此法过去曾用于研究，目前已很少采用。一般是在乙醇或甲醇溶液中依次加入适量中性醋酸铅、碱式醋酸铅水液，分别使具有邻二酚羟基成分（包括黄酮）及含羟基成分，具有一般酚羟基的成分分离，再分别将铅盐沉淀悬浮于醇中，脱铅后得到成分。

（3）硼酸铬合法

有邻二酚羟基的黄酮类化合物可与硼酸络合，生成物易溶于水，借此可与无邻二酚羟基的黄酮类化合物相互分离。

（4）pH梯度萃取法

pH梯度萃取法适合于酸性强弱不同的游离的黄酮类化合物的分离，将混合物溶于有机溶剂（如乙醚）中，依次用：

（6）炭粉吸附法

主要适于苷类的精制工作。通常，在植物的甲醇粗提取物中，分次加入活性炭，搅拌，静置，直至定性检查上清液无黄酮反应时为止。过滤，收集吸附苷的炭末，依次用沸水、沸甲醇、7％酚一水、15％酚一醇溶液进行洗脱。对各部分洗脱液进行定性检查（或用 PPC鉴定）。

洗脱液经减压蒸发浓缩至小体积，再用乙酸振摇除去残留的酚，余下水层减压浓缩即得较纯的黄酮苷类成分。

（8）柱色谱法

分离黄酮类化合物常用的吸附剂或载体有大孔树脂、硅胶、聚酰胺及纤维素粉等。此外，也有用氧化铝、氧化镁及硅藻土等。

7.6.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

7.7教学单元七

7.7.1教学日期

2017.4.6

7.7.2教学内容

第二节 提取原理 （重点）

一、药材中各类有效成分及提取分离方法

（三）皂苷

7.7.3教学过程

（三）皂苷

1）结构

皂苷由糖或糖醛酸和皂苷元（非糖部分）组成。组成皂苷的糖常见有D-葡萄糖、D-半乳糖、L-阿拉伯糖、L-鼠李糖、D-木糖、D-葡萄糖醛酸以及D-半乳糖醛酸等。糖或糖醛酸以低聚糖的形式与苷元缩合而成皂苷。

2）分类

按照皂苷分子中是否含有酸性基团（如羧基），可将皂苷分成中性皂苷和酸性皂苷；

按照皂苷分子中糖链数目的不同，可分为单糖链皂苷、双糖链皂苷和三糖链皂苷；

按照皂苷在生物体的形成状态分为原生皂苷和次生皂苷。

最常用的是按照皂苷元的化学结构不同，将皂苷分为甾体皂苷和三萜皂苷。

3）理化性质

（1）性状

皂苷是分子量较大的化合物，多为白色无定形粉末，不易结晶，仅少数为晶体（如常春藤皂苷为针状晶体），而其皂苷元大多有完好的结晶。

皂苷多具吸湿性，保存时应应注意保持干燥。

皂苷一般多具有苦、辛辣味（甘草皂苷有显著甜味，对黏膜刺激性也小），其粉末对人体各部位的粘膜有较强的刺激性，尤以鼻黏膜最为敏感，可反射性刺激呼吸道黏液腺分泌，稀释浓痰，便于排出。

（2）溶解性

皂苷多数极性较大，一般可溶于水，易溶热水、稀醇，难溶于丙酮，几乎不溶于苯、乙醚等亲脂性溶剂。

皂苷在含水正丁醇或戊醇中有较大的溶解度，可利用此性质从含皂苷水溶液中用正丁醇或戊醇萃取，借以与亲水性大的糖类、蛋白质等分离。

若皂苷水解成次级皂苷后，其水中溶解度随之降低，易溶于中等极性的醇、丙酮、乙酸乙酯等。

皂苷元不溶于水，而易溶于石油醚、苯、乙醚、氯仿等亲脂性溶剂。

皂苷有一定的助溶性能，可促进其它成分在水中的溶解。

（3）水解

皂苷的水解有两种方式，可一次完成水解，生成皂苷元及糖，也可以分步水解，即部分糖先被水解，或双糖链皂苷中先水解一条糖链形成次生苷。

如果皂苷所含的糖为2-羟基糖，用温和的水解条件不能使苷键断裂，需用剧烈条件进行水解，一般用2～4mol/L的矿酸，也可酸性较强的高氯酸，有时还需要加热或加压。

由于水解条件剧烈，常使生成的皂苷元发生脱水、环合、双键移位、取代基移位、构型转化等变化，这样得到的不是真正的皂苷元，而是人工次生物。

如人参皂苷的苷元应是四环三萜类20（S）-原人参二醇或20（S）-原人参三醇，但酸水解时得到的却是C20为R构型的人参二醇或人参三醇，因为在水解中C20发生了构型转变。

为得到原生皂苷元可采用酶水解、Smith降解或光解法。

4）皂苷的提取

常用不同浓度的乙醇或甲醇作为溶剂提取，然后回收溶剂，将残渣溶于水，滤除不溶物，水溶液再用石油醚、苯等亲脂性有机溶剂萃取，除去油脂，色素等脂溶性杂质，然后再用正丁醇对水溶液进行萃取，则皂苷转溶于正丁醇，而糖类等水溶性杂质留在水中，分取正丁醇溶液，回收正丁醇，得粗制总皂苷（见实例人参总皂苷提取）。

也可以先用石油醚或苯将药材进行脱脂处理，去除油脂、色素。

脱脂后的药材再用乙醇或甲醇为溶剂加热提取，冷却提取液，由于多数皂苷难溶于冷乙醇或冷甲醇,就可析出沉淀。

或将醇提取液适当浓缩，再加入适量的丙酮或乙醚，皂苷就以沉淀析出。

根据某些酸性皂苷难溶于冷水，易溶于碱水溶液的性质，可先加碱水溶解皂苷，再加酸酸化使皂苷析出沉淀。

5）皂苷元的提取

皂苷元易溶于苯、氯仿、石油醚等弱极性有机溶液而不溶或难溶于水。

一般可将粗皂苷加酸水解后，再用弱极性有机溶液萃取，也可直接将药材加酸水解，使皂苷生成皂苷元，再用有机溶剂萃取。

加酸水解皂苷时，要注意在剧烈的水解条件下，皂苷元可能发生变化。

这时应降低反应条件或改用温和的水解方法以保证皂苷元结构不被破坏。

另外先用酶解法再用酸水解，可以缩短水解时间，还能提高皂苷元收得率（见实例薯蓣皂苷元提取）。

6）精制与分离

（1）分段沉淀法

利用皂苷难溶于乙醚、丙酮等溶剂的性质，先将粗总皂苷溶于少量的甲醇或乙醇中，然后逐滴加入乙醚或丙酮至混浊，放置产生沉淀，滤过得极性较大的皂苷。

母液继续滴加乙醚或丙酮，至析出沉淀得极性较小的皂苷。

通过这样反复处理，可经初步将不同极性的皂苷分离

（2）胆甾醇沉淀法

利用甾体皂苷可与胆甾醇生成难溶性的分子复合物的性质，与其他水溶性成分分离，达 到精制目的。

先将粗皂苷溶于少量乙醇中，再加入胆甾醇的饱和醇溶液，直至不再析出沉淀为止（混合后需稍加热），滤集沉淀，用水、乙醇、乙醚依次洗涤，以除去糖类、色素、油脂及游离的胆甾醇。最后将沉淀干燥，用乙醚连续回流提取，此时甾体皂苷与胆甾醇形成的分子复合物分解，胆甾醇溶于醚中，残留物为较纯的皂苷。

（3）色谱法

用以上的方法精制，除少数皂苷可获得单体成分外，一般只能除去大部分杂质，获得相对纯的皂苷，若需要更进一步分离出单体，一般采用色谱法。

 分配色谱法  皂苷极性较大，用分配柱色谱法分离效果较好。支持剂可用水饱和的硅胶，用氯仿-甲醇-水等极性较大的溶剂系统进行梯度洗脱。

 吸附色谱法  吸附剂常用硅胶，适用于分离亲脂性皂苷元，用混合溶剂洗脱。吸附剂若采用反相硅胶分离皂苷可取得较好效果。

高效液相色谱法  常采用反相色谱柱，用甲醇-水或乙腈-水等溶剂为流动相分离和纯化皂苷效果良好。

大孔树脂吸附法  用于皂苷分离，可将植物先用甲醇提取，回收甲醇，残渣用水溶解，上树脂柱，先用水洗去糖类杂质，再用乙醇梯度洗脱，得到不同组份的皂苷混合物，初步分离后还需进一步用硅胶柱色谱或高效液相色谱分离得皂苷单体。

7）实例

（1）穿山龙

穿山龙为薯蓣科薯蓣属植物穿龙薯蓣*Dioscorea nipponica Makino*的根茎，性平、味苦， 有活血舒筋、消食利水、祛痰截疟的功能，过去常用于风寒湿痹、慢性气管炎、消化不良、劳损扭伤、疟疾、痈肿等症的治疗。

穿山龙及薯蓣属植物根茎含有大量的薯蓣皂苷，其苷元俗称薯蓣皂素，是制药工业中合成甾体激素和甾体避孕药的重要原料。

1结构与性质

薯蓣皂苷属于甾体皂苷，单糖链苷（C3连1分子葡萄糖和2分子鼠李糖），中性皂苷（分子中无羧基）。呈白色针晶或无定形粉末，微溶于水，可溶于甲醇、乙醇、醋酸、微溶于丙酮、戊醇，难溶于乙醚、苯、石油醚。

薯蓣皂苷元可溶于石油醚、汽油、乙醚及醋酸，不溶于水。

薯蓣皂苷元的侧链经酸、铬酐等溶剂处理可以被降解，生成的醋酸孕甾双烯醇酮是合成各种甾体激素的重要中间体。

2提取分离

工业上除用穿山龙为原料，也用薯蓣属植物盾叶薯蓣*D.Zingiberensis*的根茎为原料，直接水解提取皂苷元。

a.酸水解提取法流程

此法提取收率约2%，在此条件下水解时间长，但是还有一部分皂苷未水解，影响收率。 如果将原料在酸水解之前经过预发酵处理，不但能缩短水解时间，还能提高薯蓣皂苷元的收率。据报道穿山龙可提高收率54%，盾叶薯蓣可提高40%。

（2）人参

人参中化学成分复杂，含皂苷、多糖和挥发油等多种化学成分。

其中人参皂苷为主要有效成分之一，它具有人参根的主要生理活性。

人参根中含皂苷4%，其中须根含量较主根为高，全植物中以花蕾含皂苷量最多。

1结构与性质

目前已发现人参中至少含有15种皂苷，它们的苷元有三种类型：A型、B型属四环三萜达玛烷型衍生物，C型是五环三萜齐墩果烷型衍生物

人参皂苷A型和B型对酸不稳定，弱酸条件下即可水解，在酸水解过程中20-S构型易转变为20-R构型，同时侧链发生环合作用，产物分别是人参二醇和人参三醇。

2提取、分离

人参总皂苷提取可按皂苷提取通法，分离单体成分尚需用硅胶柱色谱反复进行。

7.7.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

7.8教学单元八

7.8.1教学日期

2017.4.11

7.8.2教学内容

第二节 提取原理 （重点）

一、药材中各类有效成分及提取分离方法

（四）醌类

7.8.3教学过程

（四）醌类：

1)结构类型

分子内具有不饱和环二酮结构或容易转变成这样结构的天然有机化合物

主要包括苯醌类、萘醌类、菲醌类、蒽醌类

2)理化

酸性

酚羟基的存在——显酸性——用于碱提酸沉

分子中Ar-OH的数目、位置不同则酸性强弱有差异

以游离蒽醌类衍生物为例，酸性强弱将按下列顺序排列：

含-COOH>2个以上**β**-OH >1个**β**-OH>2个**α**-OH>1个**α**-OH

水 5%NaHCO3 5%Na2CO3 1%NaOH 5%NaOH

例：试比较下列化合物的酸性强弱

3)提取

（1）游离醌类的提取方法（苷元，极性小）

有机溶剂提取法

碱提取酸沉淀法：用于提取含酸性基团（Ar-OH、-COOH)的化合物。

水蒸气蒸馏法：适用于小分子有升华性的苯醌及萘醌类化合物。

（2）游离羟基蒽醌的分离

pH梯度萃取法（大黄）

层析法：吸附剂 硅胶、聚酰胺、大孔树脂

\*不宜用氧化铝，尤其不宜用碱性氧化铝，避免与酸性蒽醌类成分发生化学吸附，难于洗脱

（3）蒽醌苷类与游离蒽醌衍生物的分离

极性强弱顺序：大黄素甲醚＜大黄酚＜芦荟大黄素＜大黄素＜大黄酸。

比移值顺序：大黄素甲醚＞大黄酚＞芦荟大黄素＞大黄素＞大黄酸。

（四）蒽醌苷类的分离

由于蒽醌苷类水溶性较强，分离精制较困难，故现多用柱色谱进行分离。

柱层析载体常用有：硅胶、聚酰胺、葡萄糖凝胶、纤维素等。

分离前，多进行预处理——除部分杂质。

预处理方法：

铅盐法

溶剂法：用极性较大的溶剂将苷从提取液中提取（萃取）出来。

7.8.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.9教学单元九**

7.9.1教学日期

2017.4.13

7.9.2教学内容

二、浸提原理与影响因素（重点）

7.9.3教学过程

二、浸提原理与影响因素

1)浸提原理：浸提指溶剂进入药材细胞组织溶解其有效成分后变成浸出液的全部过 程。

是溶质由药材固相转移到溶剂液相中的传质过程，以扩散原理为基础。

2)浸提过程：一般药材浸出过程包括下列相互联系的几个阶段：

(1） 浸润与渗透阶段 溶剂先润湿药材表面，然后通过毛细管和细胞间隙渗透入细胞内部

(2） 解吸与溶解阶段 溶剂进入细胞后，根据溶剂种类不同，遵循“相似者相溶“的规则，溶解不同成分。

组织中溶液的形成促使细胞内渗透压升高，有利溶剂浸入而溶解更多的成分。

(3） 扩散阶段 浸出溶剂溶解大量成分后，细胞内外形成浓度差和渗透压差。

所以，细胞外侧纯溶剂或稀溶液向细胞内渗透，细胞内高溶度的液体可不断地向周围低浓度方向扩散，至内外浓度相等，渗透压平衡时，扩散终止。

3） 影响浸提的因素

（1）浸出溶剂: 溶剂的用量、溶解性能等理化性质对浸出的影响较大，应选用对有效成分具有较大溶解度的溶剂。

（2）药材粒度：粒度越小，扩散面积F越大，扩散越快，因此药材应予粉碎。

（3）浸提温度：温度升高，扩散系数D增大，因而扩散速度加快。

（4）浓度梯度：浓度梯度是扩散作用的主要动力，浓度梯度增加，扩散速度加快。 浸出工艺与设备应以创造最大浓度梯度为基础，浸提过程中的不断搅拌、经常更换新鲜溶剂、强制浸出液循环流动、或采用流动溶剂渗漉法，均可增大浓度梯度，提高浸出效果。

（5)浸提压力：提高浸提压力有利于加速润湿渗透过程，使开始发生溶质扩散过程所需时间缩短。

（6)浸提时间：浸提时间与浸提量成正比。但当扩散达到平衡后，时间即不起作用。

（7)原料的干燥度：破坏原生质层，增加吸水性。

（8)新技术的应用:利用新技术改善浸出效率。

4） 常用提取方法与适用范围、特点比较

煎煮法

有效成分溶于水，对湿、热较稳定的药材

浸提成分谱广，带杂质多

回流法

对湿、热稳定，有效成分溶于有机溶剂的药材

用有机溶剂提取，溶剂能循环使用，耗用量少。

渗漉法

贵重药材、毒性药材、有效成分含量较低的药材；高浓度制剂的制备

动态浸出，浓度差高，溶剂利用率高，有效成分浸出完全。浸出效率：重渗漉法 > 单渗漉法

浸渍法

粘性药材、无结构组织；新鲜、易膨胀药材、价格低廉的芳香性药材

静态浸出，溶剂利用率低，有效成分浸出不完全。提取效率：重浸渍法 >热浸渍法 >冷浸渍法

水蒸气蒸馏法

含挥发性成分的药材

有共水蒸馏法、通水蒸气蒸馏法、水上蒸馏法三种

压榨法

水提醇沉

是在药材浓缩水提液中加入数倍量的高浓度的乙醇，以沉淀出去多糖、蛋白质等水溶性杂质；

醇提水沉是在浓缩醇提液中加入数倍量的水稀释，放置以沉淀除去树脂、叶绿素等水不溶性杂质。

注意事项：

注意事项：

药液浓缩

药液冷却

醇沉浓度：一般使含醇量达50~60%，可除去淀粉等杂质，口服液为提高澄明度含醇量达60~70%。 随着醇沉浓度的升高，在除去杂质的同时，有效成分也易被沉淀更多的包裹而损失。一般先用回收醇（80%左右），再用95%乙醇。

加快搅

密闭冷藏

洗涤沉淀

7.9.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.10教学单元十**

7.10.1教学日期

2017.4.18

7.10.2教学内容

第三章 分离工艺

第一节 膜分离技术在中药研究和生产中的应用

7.10.3教学过程

第一节 膜分离技术在中药研究和生产中的应用

一、传统方法存在的问题

有效成分损失率高——如水提醇沉工艺

生产成本高、不环保

生产周期长——特别是成分含量低时

无效成分除去率低——浓缩率不高

需热处理——不适宜于热敏成分

柱层析、重结晶等分离方法过分注重单一组分

二、中药特性

有效成分——具有明确化学结构和物理常数的化学物质

有效部位——代表或部分代表中药功效的多组分混合物（小分子、大分子等）

提取分离过程中的物理化学变化

★沉淀反应

★增溶作用

★水解反应

★氧化-还原反应

★其他——聚合、取代等

三、膜分离技术简介

1）什么是膜

具有选择性分离功能的过滤材料

2）什么是膜分离技术

利用膜的选择性、分离特征，达到浓缩、澄清、

分级、纯化、富集等目的化工单元技术。

3）膜分离过程

4）膜过滤与传统过滤的差别

5）膜过滤的基本原理

6）膜分离的优点

膜分离技术是一项新兴的物质分离提纯和浓缩工艺，因为其：

可在常温下连续操作，无相变；

大规模生产中有节能环保的优势；

尤其适宜加热易变性的热敏性物质。

因而被越来 越广泛地应用于动植物有效成分的各种分离、精制和浓缩过程。

7）膜分离技术在中药现代化生产中的应用

除菌除热源： 应用微滤膜和超滤膜，可有效去除中药煮提液中的细菌和热源，无需高温或其他化学方法。

澄清纯化： 超滤膜过滤可取代一次醇沉，有效除去杂质，分离提纯有效成分，并且减少有效成份的损失。

浓缩： 纳滤膜脱盐浓缩，或者反渗透膜直接浓缩，在常温下进行，无热敏破坏，代替蒸发浓缩，能耗低。

有机溶剂回收： 采用特种膜，将醇沉、萃取或其他分离过程中所使用过的有机溶剂进行过滤，去除杂质，使其纯化还原，再回收循环使用，节约资源，降低成本。

与传统的工艺设备相比，膜技术设备可以减少工序，操作简单，生产过程清洁，卫生，环保。

8）微滤膜微滤膜过滤是世界上开发应用最早的膜技术，以天然或人工合成的高分子化合物作为膜材料。 主要基于筛分原理。

介于常规过滤和超滤之间

利用孔径大于0.03μm直到l0μm的多孔膜

用途：主要滤过≥50nm的细菌和悬浮颗粒

主要用于药液的澄清，实现固态微粒、胶体粒子等与水溶性成分分离

通常作为超滤、纳滤、反渗透的预过滤

优点：

由于微孔滤膜可以做到孔径较为均一，所以微滤膜的过滤精度较高，可靠性较高。

表面孔隙率高，一般可以达到70%，比同等截留能力的滤纸至少快40倍。

微滤膜的厚度小，液体被过滤介质吸附造成的损失非常少。

高分子类微滤膜为一均匀的连续体，过滤时没有介质脱落，不会造成二次污染，从而得到高纯度的滤液。

价格便宜。

9）超滤膜

应用孔径为1到20nm的超过滤膜

截留分子量在5-100nm之间的可溶性分子和分子量约为500道尔顿的高分子化合物、胶体、病毒等

通常用于蛋白质、细菌等大分子物质的去除和浓缩

生化、医药等产品的分级

9）超滤膜分离技术的原理和特点

超滤膜的结构特点 超滤膜上微孔具有不对称结构。在滤膜的工作面上有一层极薄的致密层，该层上微孔的孔径小至20－150A，下都是结构较疏松的支撑层，空隙大于150 A。

这种膜结构使得液体在分离过程中大分子溶质的微粒随溶液切向流经膜表面时，由于液体的快速流动使得这些物质既不能进入致密细孔，引起膜的内堵塞，也不会停留在膜而上形成表面的堵塞。而小分子物质和溶剂则在压力驱动下穿过致密层上的微孔后，即能顺利穿过下部的疏松支撑层，进入膜的另一侧，从而使超滤膜在长期连续运行中保持较恒定的产量和分离效果，可长期、反复使用。

10）超滤膜分离技术在中药生产中的应用

（1）滤除中药水提取液中的大分子量杂质

对于分子量大于几万的中药无效成分，如纤维素、粘液质、树胶、果胶、淀粉、鞣质、蛋白质、树脂等成分，其相对分子质量从几十到几百万道尔顿。

一般来讲，高相对分子质量物质主要是胶体、纤维素等非药效成分或药效较低的成分；药物有效成分的相对分子质量一般小于1000道尔顿。

高相对分子质量物质的存在，降低了中药有效成分的浓度，加大了服用剂量，同时也使中药容易吸潮变质，难以保存。它们在水提液中多数被溶解，有的以固体微粒形式存在。（水提液在超滤前须采用压滤，离心或静置沉淀等方法，去除大部分团体物质）。

对去除蛋白质和多糖成分极其有效。此外超滤膜还能滤除醇沉法不能去除的树脂成分。

须进行仔细的滤膜筛选试验工作，确定滤膜的材质和规格。

当滤膜选择合适，超滤设备的运行参数和清洗方法亦通过试验予以确定的条件下，就可采用超滤法代替醇沉法滤除水提液中绝大部分大分子物质，进入下一步工序，最后制得中药制剂。

（2）浓缩部分中药有效成分

对于几千分子量以上的中药成分，采用超滤膜分离技术进行浓缩，滤除药液中水分和小分子量杂质，可达到节省能耗、提高药品纯度的效果。

当某些蛋白质、多肽和多糖等是中药的有效成分时，采用超滤法浓缩及其有效。在进行超滤时还能滤除无机盐、单糖等成分。

当然在该项操作进行前须设法除去更大分子量的杂质和其它可沉淀成分。

由于在超滤浓缩的同时，水分和小分子无效成分透过滤膜而被滤除，从而提高了产品的纯度，比通常采用的薄膜蒸发法效果更为理想。

（3）精制小分子量中药制剂

大部分中药有效成分的分子量小于1000，许多已制成注射剂。

采用切割分子量较小的超滤膜可以代替沉淀法实现对它的精制。

例如切割分子量为几千或一万的超滤膜可以滤除鞣质、色素和小分子量蛋白质等成分。

滤除无机盐和单糖 采用切割分子量很小的纳滤膜（切割分子量约为200～500），可以滤除针剂等药品中的无机盐和单糖等成分，实现精制的目的。

超滤注射剂药液，能显著地提高针剂的澄明度并除去热原。

如果在高浓度水溶液一侧加压，使高浓度水溶液侧与低浓度水溶液侧的压差大于渗透压，则高浓度水溶液中的水将通过半透膜流向低浓度水溶液侧，这一过程就称为反渗透（图c）。

反渗透技术所分离的物质的分子量一般小于500，操作压力为 2～100MPa。

实施反渗透操作的膜为反渗透膜。反渗透膜大部分为不对称膜，孔径小于0.5nm，可截留溶质分子。

四、膜分离技术应用

1）考虑选用膜技术的原则

中药制剂中使用超滤的一般工艺流程

2）影响超滤应用的因素

五、膜分离技术的应用实例

(一) 超滤技术在中药注射剂中的应用

1）提高澄明度、减少主成分损失率

五味消毒饮的超滤法产品与水醇法产品比较，君药中主成分绿原酸的平均含量分别为33.81和30.97mg/ml，超滤产品的含量提高近10%

丹参和复方丹参注射液的超滤工艺产品的主要成分的保留率比原工艺高19.44%，澄明度和粒子数均优于原工艺产品

2）改善注射液的药效

丹参和复方丹参注射液的超滤产品使小鼠耐缺氧能力从原工艺的49.6±2.3min提高到60.7±4.4min

3）去除热原、增加稳定性

中药复方植物多糖营养输液

超滤技术工艺产品，稳定性好，室温下保存一年半未出现沉淀物，热原检查每批均符合规定

常规方法产品，稳定性差，室温下2～7天就出现浑浊，热原检查均为阳性反应

4）缩短生产周期、降低生产成本

(二) 在普通液体制剂中的应用

提高液体制剂的澄明度、增加稳定性

减少有机溶剂的使用、降低能耗、缩短生产周期、减少生产成本

(三) 在固体制剂中的应用

减少固形物量

浓缩有效成分

减少服用量

(四) 在中药有效成分提取中的应用

去除杂质，提高产品纯度

避免有机溶剂的应用，减化工艺，缩短生产周期

六、膜分离技术的设备实例

7.10.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.11教学单元十一**

7.11.1教学日期

2017.4.20

7.11.2教学内容

第二节 层析法/色谱法

基本概念

基本原理（难点）

层析的基本过程

层析法的分类

几种常用的层析方法

（一）吸附层析（重点）

1）吸附剂和洗脱剂的选择

2）吸附柱层析

3）薄层吸附层析

4）大孔吸附树脂

7.11.3教学过程

第二节 层析法/色谱法

一、基本概念

层析法(色谱法、色层分析法、层离法）:通过在固定相和流动相之间的物理和物理化学分配而将混合物中的两种或多种化合物相互分离的方法之总称。

二、基本原理

利用混合物中各组分的理化性质（如溶解度、吸附能力、电荷、分子量、分子极性、亲和力等）各不相同，使各组分在支持物上移动速度不同而集中分布在不同的区域，借此将各组分分离。

所有的层析系统都由两个相组成：

一是固定相，它或者是固体物质或者是固定于固体物质上的成分；

另一是流动相，即可以流动的物质，如水和各种溶剂。

三、层析的基本过程

四、层析法的分类

按两相所处的状态分类

按层析原理分类

按操作形式不同分类

五、几种常用的层析方法

、吸附层析

吸附层析是利用吸附剂表面对不同物质吸附性能的差异进行分离的一种方法，常用于分离易溶于有机溶剂而难溶于水的混合物。吸附是可逆的，吸附层析就是吸附与解吸附的矛盾统一过程。

吸附分离过程: 吸附时放热，是一个自发过程； 2)解吸(逆过程)时吸热，需要提供能量才能洗脱表面吸附的分子。解吸(逆过程)时吸热，需要提供能量才能洗脱表面吸附的分子。

吸附分离技术分类：物理吸附、化学吸附、半化学吸附

物理吸附：也叫表面吸附，是被分离物质的分子与吸附剂表面分子间的相互作用引起的。

特点: 吸附与解吸可逆, 快速，应用最广。

常见吸附剂: 硅胶、氧化铝、活性炭、大孔树脂等

化学吸附：被分离物质与吸附剂表面分子

之间的化学键合作用。特点:选择性,牢固，有时甚至不可逆,应用较少。

半化学吸附：是介于物理吸附与化学吸附之间。

应用:聚酰胺对黄酮、蒽醌等含酚羟基化合物之间的氢键吸附。

1）吸附剂和洗脱剂的选择

（1）吸附剂的选择：

最大表面积和足够的吸附能力

对欲分离的物质有不同的吸附能力

与溶剂和样品不会发生化学反应

颗粒均匀，不会碎裂

（2） 溶剂、洗脱剂的选择：相似相溶

极性大的物质用极性大的洗脱剂

2）吸附柱层析

吸附柱层析是利用玻璃柱盛吸附剂。样品溶液加入层析柱，溶质即被吸附剂（固定相）吸附。待样品液全部流入柱内的吸附剂后，再加入适当的洗脱液（流动相），使被吸附的溶质逐步解吸下来，随着洗脱液向下流动而移动，最后被分离。

机理: 吸附层析

吸附剂: Al2O3, SiO2(硅胶), 聚酰胺等

吸附剂和洗脱剂的选择:

物质极性 吸附活性 洗脱剂极性

强 小 强

弱 大 弱

3）薄层吸附层析

薄层吸附层析是将吸附剂均匀地在玻璃板上铺成薄层，再把样品点在薄层板上，点样的位置靠近板的一端。然后将板的这端浸入适当的溶剂（流动相）中，使溶剂在薄层板上扩散，并在此过程中通过吸附→解吸→再吸附→再解吸的反复进行，而将样品各个组分分离出来。

4）大孔吸附树脂

（1）优点及应用

作为应用最广的物理吸附中的一类有机高聚物吸附剂，具有选择性好，吸附容量大，机械强度高，再生处理方便，可反复使用，吸附速度快，解析容易等优点。

目前已广泛于废水处理、医药工业、化学工业、分析化学、临床检定和治疗等领域，我国主要用于医药工业药物及生物活性物质的提纯和中药化学成分的提取分离。

（2）大孔吸附树脂与传统中药分离提纯工艺相比具有如下优势：

能有效缩小服用剂量，提高中药制剂的质量；

减少产品的吸湿性；

验工艺简便，所需实验设备简单，降低了成本。

（3）大孔吸附树脂的成分及性质

大孔吸附树脂主要以苯乙烯、а-甲基苯乙烯、甲基丙烯酸甲酯、丙腈等为原料加入一定量致孔剂聚合而成。

性质：多为白色球状颗粒，含水量60-80%粒度多为20～60目。 通常分为非极性和极性两大类，根据极性大小还可分为弱极性、中等极性和强极性。在溶剂中可溶胀。室温下不溶于酸、碱及有机溶剂，加热不溶，可在150℃以下使用。不受无机盐类及强离子低分子化合物存在的影响。

（4）大孔吸附树脂类型：

种类众多，型号各异，性能差异大。

树脂型号主要有:

美国罗门哈斯(Rohm & Hass)公司生产的Amberlite XAD 系列；

日本三菱合成工业公司生产的Diaion 系列(非极性)；

其它:Parapet 、Chromo sorb系列等;

中国主要的树脂有天津农药股份有限公司的D 系列，西安蓝晓科技公司的LX,XDA系列，上海试剂厂101、102、402 等，南开大学化工厂产品D 系列、H 系列、AB - 8 (弱极性) 和上海医药工业研究院SIP系列等。

（5）大孔吸附树脂的显微结构

大孔吸附树脂包含有许多具有微观小球的网状孔穴结构，颗粒的总表面积很大，具有一定的极性基团，使大孔树脂具有较大的吸附能力；

另一方面,这些网状孔穴的孔径有一定的范围，使得它们对通过孔径的化合物根据其分子量的不同而具有一定的选择性。

（6）大孔吸附树脂的吸附原理

吸附性：

a.是范德华力或氢键吸附的结果。

b.比表面积越大，单位质量大孔树脂吸附有效成分就越多。

c.极性：一般来说，大孔树脂的色谱行为具有反相的性质。被分离物质的极性大者先流出色谱柱。极性较大的化合物一般适用于在中极性的树脂上分离；极性小的化合物适用于在非极性的树脂上分离。对于未知化合物，可通过一定的预试验及TLC而大致确定。上样pH酸-酸、碱-碱，洗脱液极性。

d.温度：物理吸附和化学吸附都是放热过程，所以只要吸附已经达到平衡，增加温度无论是物理吸附量还是化学吸附量都会降低。但是由于化学吸附在低温时往往未达到平衡，而升高温度会使吸附速度增快，所以对于化学吸附来说，在低温时常会出现吸附量随温度升高而增加的情况，直到真正达到平衡以后，吸附量才又随温度升高而下降。

e.流速：对于同一浓度的上样溶液，吸附流速过大，树脂的吸附量就会降低。但吸附流速过小，吸附时间就会增加，在实际应用中，应综合考虑来确定最佳吸附流速，既要使大孔吸附树脂的吸附效果好，又要保证较高的工作效率。

分子筛原理：是由大孔吸附树脂本身的多孔性所决定的。

树脂孔径过小有效成分分子不能进入树脂内部，因此选择的时候应该根据目标物的分子量选择合适孔径的树脂。

（7）大孔吸附树脂分离工艺设计：

大孔树脂型号的选择：

选择适用的树脂，采用合理的实验设计和方法工艺条件才能充发挥大孔树脂的作用。

具体地应该通过实验用吸附曲线解析曲线确定。

树脂型号的确定 考察某种树脂是否适合于该产品。首先考察该树脂的吸附率和吸附量。即树脂对所纯化分离的有效成分要有较大的吸附量。然后，需考察树脂对所分离的有效成分有良好的分离性能 目标成分能比较集中的被洗脱出来。

吸附量:

Q=（ C0 —Ce）×V/W

Q—吸附量mg/g

W--干树脂重

V--溶液体积

吸附率:

E% =（C0 —Ce ）/ C0 ×100%

C0 — 吸附前溶液的浓度mg/ml

Ce — 吸附后溶液浓度

a.静态吸附:以葛根素中黄酮提取为例 将10g 处理好的各种树脂分别加入葛根素水溶液30ml 总黄酮浓度为9.4mg/ml。每5min 振摇1次，2h 小时后分别取各树脂的吸附溶液1ml进行吸光度的分析，计算各种树脂对葛根素总黄酮的吸附率。

b.静态解吸:将静态吸附的树脂过滤抽干，加30 ml，70%乙醇解吸。每5分钟振一次 2h 后分别取各解吸液测定黄酮的浓度。以计算各种树脂对黄酮的解吸率。

c.动态吸附:准确称取10g或20g树脂在干净的2×20cm色谱柱内，加入葛根素的水溶液总黄酮的浓度为9.4mg/ml于柱顶，以2BV/h 的流速进行动态吸附，收集流出液。按床体积收集进行分析，测出目标物的浓度黄酮含量，然后以洗脱液体积为横坐标，流出液中的目标物含量为纵坐标绘制动态吸附曲线，计算饱和动态吸附量。并计算达到吸附饱和时，所吸附的目标物的总量。可以比较出何种树脂的吸附量大。图3-7

上样液pH值的选择和盐的浓度的影响

改变有效成分在溶液中的的存在形式

影响有效成分在溶液中的溶解度。溶液pH 值升高皂苷在溶液中的溶解度增大。

盐离子浓度对吸附影响：无机盐可以降低有机质的水溶性，可以增加很多有机化合物对吸附剂的亲和力。可通过实验求得吸附量最大之最佳盐浓度。

温度对大孔树脂提取有效成分效果的影响

由于黄酮、皂苷、生物碱等有效成分在大孔树脂是通过分子间作用力，属于物理吸附。温度升高，一方面有效吸附作用降低。另一方面，有效成分在溶液中的溶解度增大。

综合结果温度升高可使有效成分在大孔树脂上的吸附速度和吸附量降低。

实验证明，温度升高葛根素的吸附量减少，反之在解析阶段，应该升高温度。

进柱液浓度

由于黄酮、皂苷、生物碱等有效成分在大孔树脂吸附是物理吸附，从物理吸附的等温方程可以发现，初始浓度增加吸附率降低，平衡时间延长，吸附率降低。一般低浓度下进行比较有利。

如果进柱液浓度过高则泄漏早、处理量小、树脂使用周期短。

但如果浓度偏低则耗时增加，工作效率过低也不可取。

如取葛根素的水溶液分别加水稀释5，10，15，20 倍后上样以2BV/h 的流速进行吸附后，先以5BV水洗脱再用70%乙醇洗脱，收集洗脱液至100ML 于250nm 计算吸光度计算总黄酮的含量。结果表示当总黄酮浓度为0.5g/mL 药液浓度上样即可。

吸附速率的确定

流速过大会使树脂的工作吸附量下降，提早泄漏，且树脂压力增大能量损失。

例如将浓度为7.96 mg/ml，pH =9.0 某皂苷溶液通过玻璃柱内考察不同流速对吸附量的影响。皂苷吸附以3BV /h 为宜。

洗脱剂浓度

中草药有效成分从大孔树脂上洗脱，是利用有效成分在洗脱液中的溶解作用大于有效成分在大孔树脂间的吸附作用。

使用的吸脱液应该对有效成分具有良好的溶解作用。

吸附目标物后可选用对目标物溶解度较高的溶剂如乙醇作为解吸剂。

采用不同浓度的乙醇作为解吸剂。分析洗脱液中目标物浓度，求得最佳的浓度。

（7）大孔吸附树脂分离工艺设计：

a.大孔树脂型号的选择：

选择适用的树脂，采用合理的实验设计和方法工艺条件才能充发挥大孔树脂的作用。

具体地应该通过实验用吸附曲线解析曲线确定。

b.树脂型号的确定 考察某种树脂是否适合于该产品。首先考察该树脂的吸附率和吸附量。即树脂对所纯化分离的有效成分要有较大的吸附量。然后，需考察树脂对所分离的有效成分有良好的分离性能 目标成分能比较集中的被洗脱出来。

吸附量

Q=（ C0 —Ce）×V/W

Q—吸附量mg/g

W--干树脂重

V--溶液体积

吸附率

E% =（C0 —Ce ）/ C0 ×100%

C0 — 吸附前溶液的浓度mg/ml

Ce — 吸附后溶液浓度

静态吸附 以葛根素中黄酮提取为例 将10g 处理好的各种树脂分别加入葛根素水溶液30ml 总黄酮浓度为9.4mg/ml。每5min 振摇1次，2h 小时后分别取各树脂的吸附溶液1ml进行吸光度的分析，计算各种树脂对葛根素总黄酮的吸附率。

静态解吸

将静态吸附的树脂过滤抽干，加30 ml，70%乙醇解吸。每5分钟振一次 2h 后分别取各解吸液测定黄酮的浓度。以计算各种树脂对黄酮的解吸率。

动态吸附 准确称取10g或20g树脂在干净的2×20cm色谱柱内，加入葛根素的水溶液总黄酮的浓度为9.4mg/ml于柱顶，以2BV/h 的流速进行动态吸附，收集流出液。按床体积收集进行分析，测出目标物的浓度黄酮含量，然后以洗脱液体积为横坐标，流出液中的目标物含量为纵坐标绘制动态吸附曲线，计算饱和动态吸附量。并计算达到吸附饱和时，所吸附的目标物的总量。可以比较出何种树脂的吸附量大。图3-7

上样液pH值的选择和盐的浓度的影响

改变有效成分在溶液中的的存在形式

影响有效成分在溶液中的溶解度。溶液pH 值升高皂苷在溶液中的溶解度增大。

盐离子浓度对吸附影响：无机盐可以降低有机质的水溶性，可以增加很多有机化合物对吸附剂的亲和力。可通过实验求得吸附量最大之最佳盐浓度。

温度对大孔树脂提取有效成分效果的影响

由于黄酮、皂苷、生物碱等有效成分在大孔树脂是通过分子间作用力，属于物理吸附。温度升高，一方面有效吸附作用降低。另一方面，有效成分在溶液中的溶解度增大。

综合结果温度升高可使有效成分在大孔树脂上的吸附速度和吸附量降低。

实验证明，温度升高葛根素的吸附量减少，反之在解析阶段，应该升高温度。

进柱液浓度

由于黄酮、皂苷、生物碱等有效成分在大孔树脂吸附是物理吸附，从物理吸附的等温方程可以发现，初始浓度增加吸附率降低，平衡时间延长，吸附率降低。一般低浓度下进行比较有利。

如果进柱液浓度过高则泄漏早、处理量小、树脂使用周期短。

但如果浓度偏低则耗时增加，工作效率过低也不可取。

如取葛根素的水溶液分别加水稀释5，10，15，20 倍后上样以2BV/h 的流速进行吸附后，先以5BV水洗脱再用70%乙醇洗脱，收集洗脱液至100ML 于250nm 计算吸光度计算总黄酮的含量。结果表示当总黄酮浓度为0.5g/mL 药液浓度上样即可。

吸附速率的确定

流速过大会使树脂的工作吸附量下降，提早泄漏，且树脂压力增大能量损失。

例如将浓度为7.96 mg/ml，pH =9.0 某皂苷溶液通过玻璃柱内考察不同流速对吸附量的影响。皂苷吸附以3BV /h 为宜。

洗脱剂浓度

中草药有效成分从大孔树脂上洗脱，是利用有效成分在洗脱液中的溶解作用大于有效成分在大孔树脂间的吸附作用。

使用的吸脱液应该对有效成分具有良好的溶解作用。

吸附目标物后可选用对目标物溶解度较高的溶剂如乙醇作为解吸剂。

采用不同浓度的乙醇作为解吸剂。分析洗脱液中目标物浓度，求得最佳的浓度。

（8）大孔吸附树脂的预处理：

大孔树脂在试验中使用时间较长，必须保证不受霉菌污染。新购树脂一般用氯化钠及硫酸钠处理过，但树脂内部存在未聚合的单体残存的致孔剂、引发剂、分散剂等用前必须除掉。

以乙醇浸泡树脂3-5h ->

用3-5BV （1BV为1个树脂床体积）的乙醇洗脱->

用2BV，2%-5%的盐酸浸泡->洗脱->水洗脱->

用2BV，2%-5%的NaOH浸泡->洗脱->水洗脱

7.11.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.12教学单元十二**

7.12.1教学日期

2017.4.25

7.12.2教学内容

5)硅胶

6)氧 化 铝

7)聚酰胺

8) 活性炭

（二）分配层析（熟悉）

（三）离子交换层析（熟悉）

（四）凝胶层析（了解）

（五）亲和层析（了解）

（六）层析方法的选择原则（了解）

7.12.3教学过程

5)硅胶

(1) 理化性质

硅胶为多孔性无定形粉末，硅胶表面带有硅醇基呈酸性。

硅胶粒度越小，粒度越均匀，即粒度分布越窄，其分离效率越高。经典薄层色谱用硅胶的粒度为10～40μm。

薄层色谱常用硅胶有硅胶H、硅胶G、硅胶GF254、硅胶HF254、硅胶HF254+365等。

(2) 吸附原理：

硅胶表面有硅醇基, 呈弱酸性, 通过硅醇基(吸附中心)与极性基团形成氢键吸附, 因各组分极性基团与硅醇基形成的氢键能力不同而被分离。

(3) 适用范围：

硅胶表面PH约为5, 一般适合酸性和中性物质的分离, 如有机酸, 酚类, 醛类等, 因碱性物质与硅胶作用, 展开时被吸附, 拖尾, 甚至停滞于原点不动。

(4) 洗脱顺序：

硅胶吸附中心是硅醇基，属于极性吸附剂，所以极性强的组分吸附力强，在吸附剂上保留强，后被洗脱；反之，极性弱的组分先被洗脱。

饱和碳氢化合物为非极性，不被吸附。

母核基本相同，取代基极性越强，吸附力越强；极性基团数越多，分子极性越强。

不饱和化合物比饱和化合物吸附力强，分子中双键数越多，吸附力越强。

取代基的空间排列顺序也影响分子的极性。

烷烃<烯烃<卤代烃<醚<硝基化合物<叔胺<酯<酮<醛<酰胺<醇<酚<伯胺<羧酸

6)氧 化 铝

氧化铝可因制备和处理方法不同,分为中性(PH 7.5),碱性(PH9.0)和酸性(PH4.0)3种。

碱性氧化铝用于分离中性或碱性化合物，如生物碱、脂溶性维生素等;

中性氧化铝适用于酸性及对碱不稳定化合物的分离;

酸性氧化铝可用于酸性化合物分离。

氧化铝的活性与硅胶一样,均与含水量有关,且含水量越高,活性越弱。

7)聚酰胺

(1) 简介

聚酰胺（polyamide，PA）是由酰胺聚合而成的一类高分子物质，又叫尼龙、锦纶。

色谱中常用的聚酰胺有：尼龙-6（己内酰胺聚合而成）和尼龙-66（己二酸与己二胺聚合而成）。

既亲水又亲脂，水溶性物质和脂溶性物质均可分离。

同时，聚酰胺的膨胀性又可以使被吸附的物质渗入其内部，从而使其具有较大的吸附容量。

(2) 吸附原理

a.氢键吸附原理：

酚、酸（eg.黄酮）的羟基与聚酰胺中酰胺基、羰基形成氢键；

芳香硝基、醌类化合物的硝基或羟基（醌）与聚酰胺中游离胺基形成氢键；

脱吸附通过溶剂分子形成新氢键取代原有氢键而完成。

b.其形成氢键的能力与溶剂有关：

在水中形成氢键的能力最强

在有机溶剂中较弱

在碱性溶液中最弱。

c.双重层析原理：

聚酰胺既有非极性的脂肪键，又有极性的酰胺键。

当用含水极性溶剂作流动相时，聚酰胺作为非极性固定相，其色谱行为类似反相分配色谱，所以苷比苷元容易洗脱。

当用非极性氯仿-甲醇作为流动相时，聚酰胺则作为极性固定相，其色谱行为类似正相分配色谱，所以苷元比其苷容易洗脱。

(3)影响聚酰胺分离富集效果的因素

上柱前药液的温度、吸附的温度、上柱及洗脱时的流速、聚酰胺柱的径高比等。

(4) 应用

聚酰胺特别适合于：

酚类、黄酮类化合物的制备和分离；

对生物碱、萜类、甾体、糖类、氨基酸等其它极性与非极性化合物的分离也有着广泛应用；

也可用于提取物的脱鞣质处理。

8) 活性炭

(1)性质、用途

活性炭是一种非极性吸附剂，对非极性物质吸附强。

活性炭的吸附作用，在水中最强，在有机溶剂中则较低弱；故水的洗脱能力最弱，而有机溶剂则较强。

活性炭主要用于分离水溶性成分，如氨基酸、糖类及某些苷。

（2） 分类

活性炭主要包括粉状活性炭和颗粒活性炭两大类。

颗粒活性炭又分为： 不定型活性炭、圆柱形活性炭、球形活性炭

球状活性炭能通过表面吸附、内部孔径大小、结构等方式有选择性地吸附目标成分，具有优良的吸附能力和物理-机械性能，无毒性有机物残留（但有铁离子），具有较高的机械强度，能够在洗脱负载物质后反复使用，适于中药精制的工程应用。

（3）活性炭柱层析操作

活性炭装柱，尽量选用颗粒状活性炭，也可以用粉末状活性炭，但是要和加入部分硅藻土，防止洗脱速度过慢。

颗粒状活性炭预处理及装柱：

过筛

->清水洗泡

->稀盐酸浸泡

->乙醇浸泡

->清水浸泡

->80℃烘干备用

->用水混匀后湿法装柱

（4） 活性炭在制药中的应用实例

a.去除热原

采用活性炭吸附去除破伤风抗毒素制品中的热原，试验结果表明该方法操作快速、简便，对制品中热原吸附效果明显且重复性较好，吸附后进一步改善了制品的外观。

b.提高澄明度

通过活性炭在紫杉醇注射液中的应用研究得出在配制紫杉醇注射液的过程中，加入0. 25%的活性炭，在35℃下进行吸附，既可以保证紫杉醇的含量，又能使注射液中有关物质、澄明度、细菌内毒素达到要求。

c.脱色

在多糖的加热浸提过程中，蔗糖等会发生焦糖化作用，形成色素，使提取液颜色加深，影响到多糖质量。

脱去多糖颜色的方法比较多，工业上最常用的还是活性炭。

d.活性炭滤料对生脉注射液人参皂苷Re的吸附作用，实验证明活性炭对人参皂苷 Re 有较强的吸附作用，随着炭量增加，吸附量明显增多，在不同pH 下对人参皂苷Re 的吸附作用无明显改变，温度对活性炭的吸附有一定影响，吸附作用随温度升高而增强。

(5) 除热原联用技术

第一步，活性炭处理：采用针用活性炭,用前在250℃加热2小时,以除去活性炭中热源干扰。用量不超过0.5%，温度宜控制在40-60℃,搅拌0.5-2小时。用不锈钢压滤器压滤，防止漏炭。

此步可除去原料药中的颗粒状物品,及大部分热原。但是对大分子的热原效果不是太好，而且除菌作用效果差。

第二步，微滤：根据情况选用0.22-1微米的膜，用0.22的膜可有效除去细菌类物质、活性炭滤无法除去的杂质，以及活性炭本身带来的污染，但对大分子物质有一定的损耗。

第三步，超滤：对小分子一般选用截留10000道尔顿的即可。

对大分子物质，应根据分子量大小，选用一大一小两种膜，先用大膜(至少要大于分子量2-3倍)超滤，再对滤液(稀液)用小膜(至少要小于分子量2-3倍)超滤(保留浓液)。

这样也能除去一些热原，但是物质损耗较大。需采取炭滤\微滤等预处理，否则膜很容易堵塞。

每步操作需严格检测热原。由于在液体中操作，所以在半成品检查前一定要测定一下药品的含量，根据含量来确定采集样品的量的多少。

（二）分配层析

概念：分配层析法是根据物质在两种不相混溶（或部分混溶）的溶剂间溶解度不同，从而有不同的分配来实现分离的方法。属于液—液层析。

（三）离子交换层析

1)概念：

利用离子交换剂与溶液中的离子发生交换反应进行分离的方法。

2) 离子交换剂：具有离子交换能力的所有物质，通常指固体离子交换剂，固体离子交换剂又称为吸着离子交换剂。

无机离子交换剂： 由天然的(粘土、沸石类矿物)和合成的(合成沸石、分子筛、水合金属氧化物、多价金属酸性盐类、杂多酸盐等)化合物构成。

有机离子交换剂 ：人工合成的带有离子交换功能团的高分子聚合物．其中应用最为广泛的是离子交换树脂。

3) 离子交换树脂的结构性能和作用离子交换树脂的结构性能和作用

4) 强酸性阳离子交换树脂

5) 弱酸性阳离子交换树脂

功能团可以为羧基-COOH，-OH (酚羟基）

这类树脂的电离程度小，其交换性能和溶液的pH有很大关系。在酸性溶液中，这类树脂几乎不能发生交换反应，交换能力随溶液的pH增加而提高。

6) 强碱性阳离子交换树脂

7) 弱碱性阳离子交换阴树脂

8) 离子交换剂的交换反应

阳离子交换反应：

Resin-SO3H + Na+ = Resin-SO3 Na + H+

Resin-SO3Na + H+ = Resin-SO3 H + Na+

阴离子交换反应：

Resin-N(CH3)+ 3OHˉ+ Clˉ = N(CH3) +3 Clˉ + OHˉ

Resin-N(CH3)+3 Clˉ + OHˉ = N(CH3) +3 OHˉ + Clˉ

阳离子交换剂只与阳离子交换，阴离子交换剂只与阴离子交换。

9) 特殊作用的离子交换剂

螯合树脂：含有特殊的活性基团，可以有选择性地与某些金属离子进行交换。如：国产 SL-401型是属于多氨羧基螯合树脂，吸附金属离子的机理是树脂上的功能原子与金属离子发生配位反应，形成类似小分子螯合物的稳定结构。

10) 分类代号和骨架代号

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 代号 | 分类名称 | 骨架名称 |
| 0 | 强酸性 | 苯乙烯系 |
| 1 | 弱酸性 | 丙烯酸系 |
| 2 | 强碱性 | 酚醛系 |
| 3 | 弱碱性 | 环氧系 |
| 4 | 螯合性 | 乙烯哌啶系 |
| 5 | 两性 | 脲醛系 |
| 6 | 氧化还原 | 氯乙烯系 |

11)树脂的性能指标

对树脂的一般要求：

（1）机械强度：膨胀度大，交联度小的树脂强度差

（2）化学稳定性：主要指耐化学试剂、耐氧化、耐辐射的性能。

（3）大小及形状：制成球形，其直径为0.2-1.2mm。球形的优点是增大比表面积、提高机械强度和减少流体阻力。

（4）色泽：普通凝胶型树脂是透明的球珠，大孔树脂呈不透明的雾状球珠。随合成原料、工艺条件不同，树脂的颜色也有所不同，一般有黄、白、黄褐、红棕等几种颜色。

12) 影响离子交换速率的因素：

（1）树脂

①颗粒大小：树脂颗粒越小，扩散速度越快

②交联度：越小，孔道越大，扩散速度越快

　　　　　但选择性越差，机械强度越小

交联度应从交换速度，选择性，机械强度三方面综合考虑

③活性基团电离度：电离度大，交换速度快，选择性也增大。强酸、强碱及弱酸、弱碱的盐型树脂，交换速度快。

（2）被交换离子

①化合价：高价离子，交换速度慢，但稀溶液中选择性好。

②离子大小：小离子，速度快；大离子，空间障碍，速度慢。

③离子浓度：外扩散为控制步骤时，离子浓度越高，速度越快。

（3）温度

温度越高，交换速度越快，但要考虑药物的热稳定性。

（4）搅拌

搅拌速度越快，液膜厚度越小，外扩散速度越快。

但不能打碎树脂

13) 离子交换树脂操作

(1) 树脂的选择

a.树脂的类型

碱性物质，带“＋” —— 选酸性阳树脂

强碱物质⎯ 选弱酸树脂 ∵ 洗脱容易

弱碱物质⎯ 选强酸树脂，不能用弱酸树脂

∵弱酸树脂所成的盐易水解，吸附困难。

中等碱性物质⎯强/弱酸树脂都可以，根据交换容量选择。

酸性物质相反。

b.交联度的选择 ⎯ 根据物质分子量考虑。

原则：在不影响交换容量的前提下尽量增大交联度。

c.树脂的型式：

阳树脂：H型、盐型 (Na＋ NH4＋ )

阴树脂：OH型、盐型(Cl－ ) 。

\* 弱酸或弱碱树脂 ⎯ 选盐型树脂较好。

∵盐型树脂电离度大，H型和OH型解离度小。

\* 强酸、强碱树脂 ⎯ 都可以，但应考虑物质稳定性。

(2) 树脂预处理

物理处理：水洗、过筛，去杂，以获得粒度均匀的树脂颗粒；

化学处理：转型

阳离子树脂 酸—碱—酸

阴离子树脂 碱—酸—碱

最后以去离子水或缓冲液平衡

(3) 离子交换吸附

溶液中待交换离子与树脂上的活性离子发生交换反应的过程。

使尽可能多的待交换离子吸附到树脂上，同时保证其选择性

离子交换完成后，将树脂吸附的物质重新转入溶液的方法

可以通过:

a.改变溶液pH值

b.改变溶液离子强度

洗脱一般采取梯度淋洗：先采用洗脱能力弱的溶液，使易洗脱组分流出，然后依次使用洗脱能力更强的溶液，洗脱较难洗脱的组分。

(5) 树脂再生

离子交换树脂使用一段时间后，吸附的杂质接近饱和状态，就要进行再生处理，使之恢复原来的组成和性能。

树脂的再生特性与它的类型和结构有密切关系。

强酸/强碱树脂再生比较困难，再生剂量比理论值高相当多；

弱酸/弱碱性树脂则较易再生，再生剂量只需稍多于理论值。

大孔型和交联度低的树脂较易再生，而凝胶型和交联度高的树脂则要较长的再生反应时间。

在实际运用中，为降低再生费用，使树脂的性能恢复70～80%。

是离子交换树脂重新具有交换能力的过程

酸性阳离子树脂 酸-碱-酸-缓冲溶液淋洗

碱性阴离子树脂 碱-酸-碱-缓冲溶液淋洗

方式有：顺流再生和逆流再生

钠型阳树脂可用NaCl溶液再生，用量为其交换容量的2倍 ；

氢型阳树脂用强酸再生，盐酸或硫酸；

氯型碱性树脂，主要以NaCl溶液来再生，但加入少量碱有助于将树脂吸附的色素和有机物溶解洗出。

OH型碱阴树脂则用4%NaOH溶液再生。

（四）凝胶层析

凝胶的种类和性质

凝胶层析的应用

（五）亲和层析

举例：mRNA的分离

配体与载体的联接方法

亲和层析的应用

（六）层析方法的选择原则

7.12.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.13教学单元十三**

7.13.1教学日期

2017.4.27

7.13.2教学内容

期中考试

7.13.3教学过程

**7.14教学单元十四**

7.14.1教学日期

2017.5.2

7.14.2教学内容

第四章 中药炮制学总论（上）

重点：中药炮制与中药炮制学的基本概念及其任务，中药炮制对药性的影响，炮制目的。

难点：炮制如何影响临床疗效。

7.14.3教学过程

社会生产的发展与中药炮制形成的关系，着重讲解各历史时期炮制的发展概况与展望，以及有关的法规。

从炮制对中药四气五味、升降浮沉、归经等方面讲明中医临床用药法则，通过炮制使药物性味适应辨证施治、灵活用药的需要，讲明药物自身属性多偏，通过炮制以调整其性，使达到安全有效的用药要求；并讲明成药和汤剂饮片对炮制要求有所不同，均能影响临床疗效。（重点）

7.1.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.15教学单元十五**

7.15.1教学日期

2017.5.4

7.15.2教学内容

第四章 中药炮制学总论（中）

从降低药物的毒副作用，改变或缓和药性，增强疗效，改变或增强药物的作用部位和趋向，便于调剂、制剂等方面说明炮制目的，从中药主要成分如生物碱，苷类及无机成分等方面说明炮制对其影响，指出一般性的规律。

介绍各种辅料的来源、性质、质量要求、成分、性能和炮制作用。分类的历史沿革，一般介绍雷公炮炙十七法、三类分类法、五类分类法、药典分类法、药用部位分类法等方法及其实际应用，比较其优缺点，着重介绍本教材采用工艺和辅科相结合分类方法的原由。

7.15.3教学过程

重点：中药炮制常用辅料的作用。

难点：炮制对药物化学性质的影响，炮制对药物化学性质的影响。

7.15.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.16教学单元十六**

7.16.1教学日期

2017.5.9

7.16.2教学内容

第四章 中药炮制学总论（下）

炮制品的质地、色泽、气味等外观与内在质量要求及其检验方法；介绍影响质量的因素及其传统和现代的贮藏保管方法。

饮片厂目标管理、人才管理、工艺管理、质量管理、设备管理等基本知识及中药饮片现代化研究。概述饮片厂厂房、车间及设备等设计按照中药饮片GMP要求进行的基本知识，中药饮片生产工艺程序和流程。

7.16.3教学过程

重点：炮制品的质量要求。

难点：传统制药的原则。

7.16.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.17教学单元十七**

7.17.1教学日期

2017.5.11

7.17.2教学内容

第五章 中药炮制学各论(1)

重点：各种净选加工的操作方法，饮片切制目的。

7.17.3教学过程

讲授净选加工的目的意义，举例说明净选加工的各种操作方法、要点及设备。

讲授饮片的含义及其发展史，重点介绍切制目的、原理、饮片类型、软化要求、包装及干燥方法。简介各种机械的工作原理及其作用、注意事项。

7.17.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.18教学单元十八**

7.1.1教学日期

2017.5.16

7.1.2教学内容

第五章 中药炮制学各论(2学时)

重点：掌握炒法的操作方法、注意事项、炮制作用、成品规格、辅料选择和一般用量。

7.1.3教学过程

讲授炒黄、炒焦、炒炭、麸炒、米炒、砂炒、蛤粉炒、滑石粉炒等各种方法的含义、目的要求、操作方法及注意事项，成品质量和炮制作用。

7.1.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.19教学单元十九**

7.19.1教学日期

2017.5.18

7.19.2教学内容

第五章 中药炮制学各论(3)

重点：掌握炙法的操作方法、注意事项、炮制作用、成品规格、辅料选择和一般用量。

7.19.3教学过程

讲授酒炙、醋炙、盐炙、姜炙、蜜炙与油炙各含义、目的要求、操作方法、注意事项及辅料选择和一般用量，成品质量和炮制作用。

7.19.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.20教学单元二十**

7.20.1教学日期

2017.5.23

7.20.2教学内容

第五章 中药炮制学各论(4)

重点：掌握煅法的操作方法、注意事项、炮制作用、成品规格、辅料选择和一般用量。

7.20.3教学过程

讲授明煅、煅淬、扣锅煅等三种煅法的含义、目的、特点、操作要点、注意事项，明煅和暗煅的区别，煅淬辅料的选择及用量、成品质量和炮制作用。

7.20.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.21教学单元二十一**

7.21.1教学日期

2017.5.25

7.21.2教学内容

第五章 中药炮制学各论(5)

重点：掌握蒸煮燀法的操作方法、注意事项、炮制作用、成品规格、辅料选择和一般用量。

7.21.3教学过程

讲授蒸、煮、燀法的含义、目的要求，操作方法以及注意事项，辅料的选择与用量，成品质量和炮制作用。

7.21.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.22教学单元二十二**

7.22.1教学日期

2017.6.1

7.22.2教学内容

第五章 中药炮制学各论(6)

重点：复制法、发酵发芽法的操作方法、注意事项、炮制作用、成品规格、辅料选择和一般用量。

7.22.3教学过程

讲授复制法的含义、目的、操作方法及注意事项，辅料的选择与用量，成品质量和炮制作用。

讲授发酵、发芽法的含义、目的、辅料的作用与用量。重点介绍发酵，发芽的条件，成品质量及临床应用。

7.22.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

**7.23教学单元二十三**

7.23.1教学日期

2017.6.6

7.23.2教学内容

第五章 中药炮制学各论(7)

重点：掌握复制法、发酵发芽法的操作方法、注意事项、炮制作用、成品规格、辅料选择和一般用量。

7.23.3教学过程

讲授制霜法的含义、目的、操作方法及注意事项、成品质量和炮制作用。

讲授烘、焙、煨、提净、水飞、干馏、其他制法的含义、目的、操作方法及注意事项、成品质量和炮制作用。

7.23.4教学方法

多媒体讲述、启发式教学

# 8．课程要求

**8.1学生自学要求**

要求自学的教学内容，学生必须认真学习，并按时完成相应的思考题。

**8.2课外阅读要求**

要求每位同学在维普网或知网搜索并阅读至少3篇与中药炮制或中药制药新技术相关的综述性论文。

**8.3课堂讨论要求**

本课程采用启发式教学方式，要求学生在教师提问后对所提问认真思索，积极与同学、教师进行交流。

9．课程考核

|  |  |
| --- | --- |
| 考核方式 | 评价 |
| 考勤10%  （总分100分） | 旷课1次扣10分，迟到1次扣5分，旷课累计超过总课时的1/3者，取消考核资格。 |
| 作业10%  （总分100分） | 每次作业按A，A－，B+，B，B－，C+，C，C－，D共10个等级（分别对应百分制中的100，95，90，85，80，75，70，65，60），所有作业的平均成绩作为作业成绩。 |
| 期中考试20%  （总分100分） | 对总论内容进行闭卷笔试。 |
| 期末考试60%  （满分100分） | 各章内容基本按课时比例出题。 |
| 成绩评定 | 最终成绩=出勤×10%+作业×10%+期中×20%+期末考试成绩×60% |

# 10．课程资源

**10.1教材与参考书**

建议教材：

龚千峰主编.中药炮制学（第9版）[M].北京：中国中医药出版社，2012.

参考书：

[1] 蔡宝昌等主编.炮制学专论[M].6版.北京：人民卫生出版社，2009.

[2] 刘波.中药炮制习题集[M].北京：人民卫生出版社，2005.

**10.2专业学术著作**

江云，黄勤挽.现代中药炮制研究[M].北京：科学出版社，2010.

**10.3专业刊物**

《中草药》、《中药材》

# 11．教学合约

**11.1阅读课程实施大纲，理解其内容**

**11.2同意遵守课程实施大纲中阐述的标准和期望**