



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102558254 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 11

(21) 申请号 201010616050. 4

(22) 申请日 2010. 12. 30

(71) 申请人 成都华高药业有限公司

地址 610041 四川省成都市高新区天府大道  
天河孵化园 A 座 5 楼

(72) 发明人 裴亮 周开静 秦岭 阳明福

(74) 专利代理机构 成都虹桥专利事务所 51124

代理人 高芸 武森涛

(51) Int. Cl.

*C07H 15/203* (2006. 01)

*C07H 1/08* (2006. 01)

*A61K 36/76* (2006. 01)

*A61P 29/00* (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 9 页

(54) 发明名称

柳皮或柳枝的提取物及水杨苷的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及属化学工程技术领域,具体涉及一种以柳皮或柳枝为原料制备的提取物,以及制备高纯度水杨苷的制备方法。目的是提供一种从柳皮或柳枝中提取高含量水杨苷的方法。该制备方法是由如下步骤完成:A、以柳皮或柳枝为原料,用水或醇溶液提取;B、过滤提取液;C、滤液经树脂吸附分离;D、脱色;E、结晶;改进之处在于:步骤B过滤时采用超滤方式过滤:提取液先过100~500kD超滤膜,再过5~10kD超滤膜,平均膜通量分别控制在100~190LMH及20~24LMH。本发明方法采用提取、超滤,配合吸附、脱色、结晶等工艺所得产品水杨苷含量可高达99.0%,收率高,成本低,生产中所用的水和少量醇可循环利用,降低了成本及有机溶剂对环境的污染,易于实现产业化。

1. 水杨苷的制备方法,它是由如下步骤完成:

A、以柳皮或柳枝为原料,用水或醇溶液提取;

B、过滤提取液;

C、滤液经树脂吸附分离;

D、脱色;

E、结晶;

其特征在于:步骤 B 过滤时采用超滤方式过滤:提取液先过 100 ~ 500kD 超滤膜,再过 5 ~ 10kD 超滤膜,平均膜通量分别控制在 100 ~ 190LMH 及 20 ~ 24LMH。

2. 根据权利要求 1 所述的水杨苷的制备方法,其特征在于:步骤 D 所述脱色采用活性炭或壳聚糖脱色。

3. 根据权利要求 1 所述的水杨苷的制备方法,其特征在于:步骤 D 所述脱色采用如下方法:将步骤 C 经树脂吸附分离的洗脱液通入装填有多胺基弱碱性离子交换树脂的脱色柱中,流速控制在 1 ~ 3BV/h,浓缩流失液至密度 1.08 ~ 1.15g/mL,浓缩温度为 80 ~ 95℃。

4. 根据权利要求 1 所述的水杨苷的制备方法,其特征在于:步骤 D 所述脱色采用如下方法:

(1) 将步骤 C 经树脂吸附分离的洗脱液通入装填有多胺基弱碱性离子交换树脂的脱色柱中,流速控制在 1 ~ 3BV/h,浓缩流失液至密度 1.08 ~ 1.15g/mL,浓缩温度为 80 ~ 95℃;

(2) 向上述浓缩液内加入 1 ~ 10% w/v 的活性炭或壳聚糖,加热至 80 ~ 100℃,搅拌保温 10 ~ 60 分钟,板框过滤得到浓溶液。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的水杨苷的制备方法,其特征在于:步骤 A 所述用水提取的条件为:提取 1 ~ 5 次,加原料量 10 ~ 50 倍量 w/v 水或醇溶液,50 ~ 100℃温度范围内保温提取 1 ~ 3 小时。

6. 根据权利要求 1-4 任一项所述的水杨苷的制备方法,其特征在于:步骤 C 所述滤液经树脂吸附分离是指:将步骤 B 所得滤液通入填有大孔树脂的吸附柱中,流速控制在 1 ~ 3BV/h;然后通入醇溶液洗脱;收集滤液及醇溶液的洗脱液。

7. 根据权利要求 6 所述的水杨苷的制备方法,其特征在于:步骤 C 所述滤液经树脂吸附分离采用醇溶液洗脱的条件为:用 2 ~ 4 倍床层体积的 10 ~ 40% v/v 的醇溶液(醇溶液优选甲醇或乙醇的水溶液),以 0.5 ~ 1.5BV/h 的流速冲洗吸附柱。

8. 柳皮或柳枝的提取物,它是由如下步骤制备:

A、以柳皮或柳枝为原料,用水或醇溶液提取;

B、过滤提取液;

C、滤液经树脂吸附分离;

D、结晶得提取物;

其特征在于:步骤 B 过滤时采用超滤方式过滤:提取液先过 100 ~ 500kD 超滤膜,再过 5 ~ 10kD 超滤膜,平均膜通量分别控制在 100 ~ 190LMH 及 20 ~ 24LMH;所得提取物中水杨苷含量为 40 ~ 60%。

9. 根据权利要求 8 所述的柳皮或柳枝的提取物,其特征在于:在步骤 C 滤液经树脂吸附分离后,先脱色,再进行步骤 D 所述的结晶;所得提取物中水杨苷含量为 80-90%。

10. 根据权利要求 9 所述的柳皮或柳枝的提取物,其特征在于:所述脱色采用如下步

骤：

(1) 将步骤 C 经树脂吸附分离的洗脱液通入装填有多胺基弱碱性离子交换树脂的脱色柱中,流速控制在 1 ~ 3BV/h,浓缩流失液至密度 1.08 ~ 1.15g/mL,浓缩温度为 80 ~ 95℃;

(2) 向上述浓缩液内加入 1 ~ 10% w/v 的活性炭或壳聚糖,加热至 80 ~ 100℃,搅拌保温 10 ~ 60 分钟,板框过滤得到浓溶液;

所得提取物中水杨苷含量为  $\geq 99.0\%$ 。

11. 根据权利要求 8-10 任一项所述的柳皮或柳枝的提取物,其特征在于:

步骤 A 所述用水提取的条件为:提取 1 ~ 5 次,加原料量 10 ~ 50 倍量 w/v 水,50 ~ 100℃温度范围内保温提取 1 ~ 3 小时;

步骤 C 所述滤液经树脂吸附分离是指:将步骤 B 所得滤液通入填有大孔树脂的吸附柱中,流速控制在 1 ~ 3BV/h;然后通入醇溶液洗脱;收集滤液及醇溶液的洗脱液。

## 柳皮或柳枝的提取物及水杨苷的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及属化学工程技术领域,具体涉及一种以柳皮或柳枝为原料制备的提取物,以及从柳皮或柳枝提取高纯度水杨苷的制备方法。

### 背景技术

[0002] 水杨苷(salicin),又称为水杨甙,化学命名为2-羟甲基苯- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷,可由柳皮或柳枝中提取得到,或者通过水杨醇和葡萄糖缩合得到。

[0003] 一般原料(柳皮或柳枝)中水杨苷含量在1.0~5.0%之间。其使用历史可追溯到公元前3000年,主要的用途为消炎,镇痛,退烧。水杨苷和阿司匹林(乙酰水杨酸)有相似的生物活性,且对胃无刺激,不易引起胃出血。新的研究发现它是一种氧化酶(NADH oxidase)的抑制剂,具有抗皱,增加皮肤光泽度及弹性,减少色素沉淀,增加皮肤水分等功效(Topical composition for ameliorating the effects of aging e.g. lines, wrinkles, hyperpigmentation, dehydration, loss of elasticity, angioma, dryness and itching, comprises age-related NADH oxidase inhibitory agents including naractin, W02009120214-A1),已应用于药品、化妆品等领域,具有广阔的市场前景。

[0004] 目前,从柳皮或柳枝中提取水杨苷的方法较多,一般是需要先将原料与碱性物质(如生石灰)加适量水搅拌均匀,然后用醇或水提取,过滤提取液,滤液经大孔吸附树脂、结晶等精制步骤得到成品。水杨苷的纯度可达到 $\geq 95\%$ ,但是尚无可达到99%的文献报道;而且现有方法还存在以下缺陷,不利于生产操作及成本控制:1、需要先将原料与生石灰加适量水搅拌均匀,而在拌样过程中生石灰粉末对工人的眼睛皮肤刺激强烈,不利于操作工人身体健康;2、会使用到大量有机试剂,成本较高且不利于环境。

[0005] 而且至今为止99%高含量水杨苷制备工艺尚没有报道,已报道的水杨苷工艺中都大量使用了石灰及有机溶剂,不利于生产工人健康及环境安全。

[0006] 如中国专利CN 1554663A(申请号为200310122212.9)一种从红柳皮中提取分离水杨甙的方法,此发明公开了一种从红皮柳鲜枝条中提取分离水杨甙的方法。该方法以小乔木红皮柳鲜枝条为原料,先将该原料粉碎,拌入生石灰,搅拌均匀后放置30分钟,然后用乙醇提取三次,回收乙醇得到稀浸膏,加水稀释后过滤,将清液上入大孔吸附树脂,合并流出液及水洗液,浓缩放置结晶,然后将粗结晶再进行重结晶,抽滤、真空干燥后即得到水杨甙结晶,但最终产品纯度在专利中未声明。该工艺二次结晶时需要耗费大量乙醇,成本较高,且含量不能达到高纯度水杨苷的生产要求。

[0007] 中国专利CN 1611508A(申请号为200310105868.X)一种水杨甙的制备工艺,此发明涉及生物提取领域,具体涉及水杨甙的制备工艺。此发明的技术方案依次包括:备料,将柳枝叶粉碎成小段原料;水解提取,在原料中加入碱性物质进行水解,然后用萃取剂提取,去除残渣;浓缩,获得含水杨甙浸膏半成品,经过精制步骤得到的水杨甙的纯度 $\geq 95\%$ 。该工艺萃取过程中要消耗大量有机溶剂,成本较高且不利于环保,含量不能达到99%以上。

[0008] 这两种制备工艺都需要先将原料与生石灰加适量水搅拌均匀,而在拌样过程中生石灰粉末对工人的眼睛皮肤刺激强烈,不利于操作工人身体健康,而且所使用的大量有机试剂会对环境造成危害。

## 发明内容

[0009] 本发明所解决的技术问题是提供一种从柳皮或柳枝中提取水杨苷的制备方法,制备所得产品的水杨苷含量可达 80-90%。

[0010] 本发明水杨苷的制备方法是由如下步骤完成:

[0011] A、以柳皮或柳枝为原料,用水或醇溶液提取;

[0012] B、过滤提取液;

[0013] C、滤液经树脂吸附分离;

[0014] D、脱色;

[0015] E、结晶;

[0016] 改进之处在于:步骤 B 过滤时采用超滤方式过滤:提取液先过 100 ~ 500kD 超滤膜,再过 5 ~ 10kD 超滤膜,平均膜通量分别控制在 100 ~ 190LMH 及 20 ~ 24LMH。

[0017] 由于水杨苷主要存在于柳皮中,如采用普通的柳枝,尤其是生长周期较长的柳枝,树皮含量相对较少,实际生产过程中的收率不高,影响提取效率。而新生柳枝较细,树皮含量相对较高,因此柳枝优选春季新生柳枝作为原料。本发明水杨苷的制备方法中,脱色可采用活性炭或壳聚糖脱色。

[0018] 通过制备方法中各步骤及提取参数的配合,制备所得产品的水杨苷含量可达 80-90%。

[0019] 若本发明制备方法不进行脱色步骤,所得产品中水杨苷含量约为 40-60%。为了提高产品中水杨苷的含量,采用脱色步骤,尤其是采用多胺基弱碱性离子交换树脂进行脱色后产品的水杨苷含量为 95-98%。

[0020] 具体的,脱色采用多胺基弱碱性离子交换树脂的方法如下:将步骤 C 经树脂吸附分离的洗脱液通入装填有多胺基弱碱性离子交换树脂的脱色柱中,流速控制在 1 ~ 3BV/h,浓缩流失液至密度 1.08 ~ 1.15g/mL,浓缩温度为 80 ~ 95°C;经过上述处理,可得到水杨苷含量达 98%的产品。而且,浓缩回收得到的醇可反复使用,减少环境压力。

[0021] 如同时采用多胺基弱碱性离子交换树脂和活性炭或壳聚糖脱色,就可以得到目前市面上未见的水杨苷含量高达 99%的产品。具体的,脱色采用如下步骤完成:

[0022] (1) 将步骤 C 经树脂吸附分离的洗脱液通入装填有多胺基弱碱性离子交换树脂的脱色柱中,流速控制在 1 ~ 3BV/h,浓缩流失液至密度 1.08 ~ 1.15g/mL,浓缩温度为 80 ~ 95°C;

[0023] (2) 向上述浓缩液内加入 1 ~ 10% w/v 的活性炭或壳聚糖,加热至 80 ~ 100°C,搅拌保温 10 ~ 60 分钟,板框过滤得到浓溶液。

[0024] 步骤 E 中结晶采用以下方式,将吸附分离处理或先吸附分离、再脱色处理后的溶液冷却降至 0 ~ 30°C 后,搅拌结晶,离心得到结晶晶体,干燥,粉碎即可。

[0025] 本发明还提供一种以柳皮或柳枝为原料制成的提取物,其中水杨苷含量可达到 40-60%。具体的,该提取物是采用如下方法制备:

[0026] A、以柳皮或柳枝为原料,用水或醇溶液提取;

[0027] B、过滤提取液;

[0028] C、滤液经树脂吸附分离;

[0029] D、结晶得提取物;关键之处在于:步骤B过滤时采用超滤方式过滤:提取液先过100~500kD超滤膜,再过5~10kD超滤膜,平均膜通量分别控制在100~190LMH及20~24LMH。

[0030] 进一步地,若在步骤C滤液经树脂吸附分离后,先脱色,再进行步骤D所述的结晶;所得提取物中水杨苷含量可达到80-90%。

[0031] 综上,本发明提供的水杨苷的制备方法,以及采用柳皮和柳枝制备的提取物,具体是用水提取、超滤、吸附分离(或吸附分离后脱色)和结晶精制得到水杨苷含量较高的产品。与现有方法相比,本发明方法不需要将原料与生石灰混合,转而采用提取后直接超滤的工艺步骤,并且在前期脱色除杂过程中使用了多胺基弱碱性离子交换树脂作为脱色剂,大幅提高了脱色、除杂水平,在后期工艺中仅通过一次结晶即可得到高含量水杨苷的成品。所得产品水杨苷含量最高 $\geq 99.0\%$ ,具有收率高,成本低的优点,生产过程中所使用的水和少量醇可循环利用,降低了成本及有机溶剂对环境的污染,并且易于实现产业化。

### 具体实施方式

[0032] 本发明提供了一种以柳皮或柳枝为原料制备提取物,并进一步精制水杨苷的制备方法,具体是用水提取、超滤、吸附分离(或吸附分离后脱色)和结晶精制得到水杨苷含量较高的产品。

[0033] 若是制备柳皮或柳枝的提取物,仅需得到水杨苷含量为40-60%的产品,则可以采用如下方法:

[0034] A、以柳皮或柳枝为原料,用水提取;

[0035] B、过滤提取液;

[0036] C、滤液经树脂吸附分离;

[0037] D、结晶;

[0038] 其特征在于:步骤B过滤时采用超滤方式过滤:提取液先过100~500kD超滤膜,再过5~10kD超滤膜,平均膜通量分别控制在100~190LMH及20~24LMH。

[0039] 上述步骤的关键在于,先采用孔径较大的超滤膜以除去蛋白质、纤维素等较大的杂质,再通过孔径较小的超滤膜进一步除杂。先大后小的处理方法还可以避免直接采用较小孔径的膜超滤时阻塞膜,影响生产效率。

[0040] 为进一步提高产品中水杨苷的含量,可在步骤C滤液经树脂吸附分离后,先脱色,再进行步骤D所述的结晶,通过上述处理方法,可以得到水杨苷含量约为80-90%的产品。

[0041] 若要进一步提高产品中水杨苷含量,脱色步骤中的关键点是采用多胺基弱碱性离子交换树脂脱色。具体的,是配合多胺基弱碱性离子交换树脂与活性炭或壳聚糖同时脱色,以达到制备高含量水杨苷的目的,经过上述处理,可得到含量高达95-98%的产品。

[0042] 具体地,制备水杨苷含量高达99%的产品时,脱色采用如下步骤:

[0043] (1) 将步骤C经树脂吸附分离的洗脱液通入装填有多胺基弱碱性离子交换树脂的脱色柱中,流速控制在1~3BV/h,浓缩流失液至密度1.08~1.15g/mL,浓缩温度为80~

95℃；

[0044] (2) 向上述浓缩液内加入 1~10% w/v 的活性炭或壳聚糖, 加热至 80~100℃, 搅拌保温 10~60 分钟, 板框过滤得到浓溶液。

[0045] 为有效控制产品质量, 还对以下工艺条件做了进一步限定。

[0046] 1、步骤 A 所述用水提取的条件为: 提取 1~5 次, 加原料量 10~50 倍量 w/v 水, 50~100℃ 温度范围内保温提取 1~3 小时。

[0047] 2、步骤 C 所述滤液经树脂吸附分离是指: 将步骤 B 所得滤液通入填有大孔树脂 (可采用苯乙烯型大孔树脂) 的吸附柱中, 流速控制在 1~3BV/h; 然后通入醇溶液洗脱; 收集滤液及醇溶液的洗脱液。

[0048] 3、步骤 C 所述滤液经树脂吸附分离采用醇溶液洗脱的条件为: 用 2~4 倍床层体积的 10~40% v/v 的醇溶液 (醇溶液优选甲醇或乙醇的水溶液), 以 0.5~1.5BV/h 的流速冲洗吸附柱。

[0049] 4、步骤 D 中结晶采用以下方式, 将吸附分离处理或先吸附分离、再脱色处理后的溶液冷却降至 0~30℃ 后, 搅拌结晶, 离心得到结晶晶体, 干燥, 粉碎即可。

[0050] 通过控制上述工艺条件已得到水杨苷含量较高的产品, 最终得到市场上未曾出现的水杨苷含量高达 99% 的产品。

[0051] 以下通过对本发明具体实施方式的描述说明但不限制本发明。具体得, 是通过对工艺条件的选择来说明本发明的有益效果。

[0052] 首先, 发明人考察了不经脱色处理制备的提取物中水杨苷含量, 制备方法如下:

[0053] A、将 500g 柳皮粉碎为 5 厘米小段后用水提取, 提取时间 3 小时, 提取 3 次, 提取温度 100℃, 加水量 30 倍原料体积;

[0054] B、将上述提取液过 300kD 超滤膜后再过 8kD 超滤膜, 平均膜通量分别控制在 145LMH 及 22LMH;

[0055] C、HPD100 大孔树脂以 1BV/h 的吸附流速吸附上述膜滤液, 吸附完毕后, 用水对 HPD100 大孔树脂进行除杂洗涤, 再以 3 倍柱体积的 30% 乙醇水溶液以 1BV/h 的流速对 HPD100 大孔树脂进行洗脱;

[0056] D、浓缩收集到的洗脱液, 浓缩温度控制在 90℃, 密度控制在 1.10g/mL。并将上述浓缩液在 0~30℃ 下进行结晶; 离心得到结晶晶体, 再经干燥, 粉碎得含量 56.0% 的水杨苷产品。

[0057] 故未采用脱色处理, 得到的提取物中水杨苷含量通常为 40-60%。

[0058] 然后, 发明人针对脱色步骤的具体工艺做了考察, 当采用常规的活性炭和壳聚糖等脱色剂脱色时, 产品中水杨苷含量通常为 90-97%, 但是本发明采用了比较关键的脱色步骤, 可显著提高产品中水杨苷的含量。应用多胺基弱碱性离子交换树脂脱色的方法如下:

[0059] A、将 500g 柳皮粉碎为 5 厘米小段后用水提取, 提取时间 3 小时, 提取 3 次, 提取温度 100℃, 加水量 30 倍原料体积;

[0060] B、将上述提取液过 300kD 超滤膜后再过 8kD 超滤膜, 平均膜通量分别控制在 145LMH 及 22LMH;

[0061] C、D101 大孔树脂以 1BV/h 的吸附流速吸附上述膜滤液, 吸附完毕后, 用水对 D101 大孔树脂进行除杂洗涤, 再以 3 倍柱体积的 30% 乙醇水溶液以 1BV/h 的流速对 D101 大孔树

脂进行洗脱；

[0062] D、洗脱液用多胺基弱碱性离子交换树脂（即 D318 离子树脂）吸附除杂，吸附流速为 1.0BV/h，收集流失液。浓缩收集到的流失，浓缩温度控制在 90℃，密度控制在 110g/mL。

[0063] E、上述浓缩液板框过滤后在 0～30℃ 下进行结晶；离心得到结晶晶体，再经干燥，粉碎得含量 97.2% 的水杨苷产品。

[0064] 应用显示：仅采用多胺基弱碱性离子交换树脂脱色处理，得到的提取物中水杨苷含量通常为 95-98%。

[0065] 以下实施例中，为减少回收醇溶液及环保压力，提取时，优选水提取。实施例 1-27，37～45 采用乙醇作为步骤 C 洗脱时用的醇溶液；以大孔树脂作为吸附剂；在脱色步骤（2）中以活性炭为脱色剂。实施例 28-36 采用甲醇作为步骤 C 洗脱时用的醇溶液，以大孔树脂作为吸附剂，在脱色步骤（2）中以壳聚糖为脱色剂。

[0066] 一、考察提取条件对产品纯度的影响

[0067] 下述实施例 1～9 是将 500g 柳皮粉碎为 5 厘米小段后用水提取，提取时间 1～3 小时，提取 1～5 次，提取温度 50～100℃，加水量 10～50 倍原料体积。然后将上述提取液过 300kD 超滤膜后再过 8kD 超滤膜，平均膜通量分别控制在 145LMH 及 22LMH。

[0068] D101 大孔树脂以 1BV/h 的吸附流速吸附上述膜滤液，吸附完毕后，用水对 D101 大孔树脂进行除杂洗涤，再以 3 倍柱体积的 30% 乙醇水溶液以 1BV/h 的流速对 D101 大孔树脂进行洗脱。

[0069] 洗脱液用 D318 离子树脂吸附除杂，吸附流速为 1.0BV/h，收集流失液。浓缩收集到的流失，浓缩温度控制在 90℃，密度控制在 1.10g/mL。

[0070] 向上述浓缩液内加入 3% 活性炭作为脱色剂，加热至 100℃，保温 60 分钟后，板框过滤并在 10℃ 下结晶。

[0071] 离心得到结晶晶体，再经干燥，粉碎得含量 ≥ 99.0% 的水杨苷产品。

[0072] 其中，加水量 (v/m)、提取温度 (℃)，提取时间 (h)、提取次数以及所得结晶纯度 (%) 见表 1。

[0073] 表 1 考察提取条件对产品纯度的影响

[0074]

实施例	提取时间 (h)	提取次数	提取温度 (℃)	加水量 (v/m)	结晶纯度 (%)
1	1	1	50	10	99.2
2	1	3	75	30	99.5
3	1	5	100	50	99.7
4	2	1	75	50	99.1
5	2	3	100	10	99.4
6	2	5	50	30	99.7



7	3	1	100	30	99.3
8	3	3	50	50	99.2
9	3	5	75	10	99.7

[0075] 提取时间过长,提取次数过多会大大提高生产周期,增加生产成本;反之则会降低提取效率,降低收率。提取温度及加水量超出标定范围后,则有可能降低产品品质使结晶纯度达不到 99%,或者造成产品成本增加,降低产品经济性能。

[0076] 二、考察超滤条件对产品纯度的影响

[0077] 下述实施例 10 ~ 18 是将 500g 柳皮粉碎为 5 厘米小段后用水提取,提取时间 3 小时,提取 3 次,提取温度 100℃,加水量 30 倍原料体积。

[0078] 然后将上述提取液过 100 ~ 500kD 超滤膜后再过 5 ~ 10kD 超滤膜,平均膜通量分别控制在 100 ~ 190LMH 及 20 ~ 24LMH。

[0079] D101 大孔树脂以 1BV/h 的吸附流速吸附上述膜滤液,吸附完毕后,用水对 D101 大孔树脂进行除杂洗涤,再以 3 倍柱体积的 30%乙醇水溶液以 1BV/h 的流速对 D101 大孔树脂进行洗脱。

[0080] 洗脱液用 D311 离子树脂吸附除杂,吸附流速为 1.0BV/h,收集流失液。浓缩收集到的流失,浓缩温度控制在 90℃,密度控制在 110g/mL。

[0081] 向上述浓缩液内加入 3%活性炭作为脱色剂,加热至 100℃,保温 60 分钟后,板框过滤并在 10℃下结晶。

[0082] 离心得到结晶晶体,再经干燥,粉碎得含量  $\geq 99.0\%$  的水杨苷产品。

[0083] 其中,加水量 (v/m)、提取温度 (℃),提取时间 (h)、提取次数以及所得结晶纯度 (%) 见表 2。

[0084] 表 2 考察超滤条件对产品纯度的影响

[0085]

实施例	一次超滤膜 孔径 (kD)	一次超滤 流速 (LMH)	二次超滤膜 孔径 (kD)	二次超滤 流速 (LMH)	结晶纯度(%)
10	100	100	5	20	99.1
11	100	145	8	22	99.4
12	100	190	10	24	99.8
13	300	100	8	24	99.2
14	300	145	10	20	99.5
15	300	190	5	22	99.3
16	500	100	10	20	99.8
17	500	145	5	22	99.6
18	500	190	8	24	99.7

[0086] 工艺中超滤的主要目的是除去水提物中的鞣制、蛋白及多糖类大分子杂质,工艺中滤膜的孔径范围正好覆盖了此类杂质,能够起到很好的除杂效果,孔径过小流速过快则会增加膜损耗及水杨苷产品损耗,孔径过大流速过慢则会增加产品中杂质的含量,降低产品质量。

[0087] 三、考察吸附分离条件对产品纯度的影响

[0088] 下述实施例 19 ~ 27 是将 500g 柳皮粉碎为 5 厘米小段后用水提取,提取时间 3 小时,提取 3 次,提取温度 100℃,加水量 30 倍原料体积。然后将上述提取液过 300kD 超滤膜后再过 8kD 超滤膜,平均膜通量分别控制在 145LMH 及 22LMH。

[0089] HPD300 大孔树脂以 1 ~ 3BV/h 的吸附流速吸附上述膜滤液,吸附完毕后,用水对 HPD300 大孔树脂进行除杂洗涤,再以 2 ~ 4 倍柱体积的 10 ~ 40% 乙醇水溶液以 0.5 ~ 1.5BV/h 的流速对 HPD300 大孔树脂进行洗脱。

[0090] 洗脱液用 D311 离子树脂吸附除杂,吸附流速为 1.0BV/h,收集流失液。浓缩收集到的流失,浓缩温度控制在 90℃,密度控制在 1.10g/mL。

[0091] 向上述浓缩液内加入 3% 活性炭作为脱色剂,加热至 100℃,保温 60 分钟后,板框过滤并在 10℃ 下结晶。

[0092] 离心得到结晶晶体,再经干燥,粉碎得含量  $\geq 99.0\%$  的水杨苷产品。

[0093] 其中,HPD300 大孔树脂吸附样品时的吸附流速 (BV/h)、洗脱醇度 (°)、洗脱体积 (BV)、洗脱流速以及所得结晶纯度 (%) 见表 3。

[0094] 表 3 考察吸附分离条件对产品纯度的影响

[0095]

实施例	吸附流速 (BV/h)	洗脱醇度 (°)	洗脱体积 (BV)	洗脱流速 (BV/h)	结晶纯度 (%)
19	1	10	2	0.5	99.3
20	1	25	3	1	99.2
21	1	40	4	1.5	99.1
22	2	10	3	1.5	99.6
23	2	25	4	0.5	99.1
24	2	40	2	1	99.5
25	3	10	4	1	99.9
26	3	25	2	1.5	99.3
27	3	40	3	0.5	99.8

[0096] 吸附流速过大会降低树脂柱吸附率,过小则会延长生产周期,降低产品经济性能;洗脱纯度,洗脱体积,洗脱流速超过标定范围后,则会将杂质连同水杨苷一同洗脱,降低结晶纯度使之不能达到生产要求。

[0097] 四、考察脱色条件对产品纯度的影响

[0098] 下述实施例 28 ~ 36 是将 500g 柳皮粉碎为 5 厘米小段后用水提取,提取时间 3 小时,提取 3 次,提取温度 100℃,加水量 30 倍原料体积。然后将上述提取液过 300kD 超滤膜后再过 8kD 超滤膜,平均膜通量分别控制在 145LMH 及 22LMH。

[0099] HPD300 大孔树脂以 1BV/h 的吸附流速吸附上述膜滤液,吸附完毕后,用水对 HPD300 大孔树脂进行除杂洗涤,再以 3 倍柱体积的 30% 甲醇水溶液以 1BV/h 的流速对 HPD300 大孔树脂进行洗脱。

[0100] 洗脱液用 D318 离子树脂吸附除杂,吸附流速为 1.0 ~ 3.0BV/h,收集流失液。浓缩收集到的流失,浓缩温度控制在 80 ~ 95℃,密度控制在 1.05 ~ 1.15g/mL。

[0101] 向上述浓缩液内加入 5% 壳聚糖作为脱色剂,加热至 100℃,保温 60 分钟后,板框过滤并进行在 10℃ 结晶。

[0102] 离心得到结晶晶体,再经干燥,粉碎得含量  $\geq 99.0\%$  的水杨苷产品

[0103] 得到的极性树脂吸附杂质时吸附流速 (BV/h)、浓缩温度 (℃)、浓缩后密度 (g/mL) 及结晶纯度 (%),见表 4。

[0104] 表 4 考察脱色条件对产品纯度的影响

[0105]

实施例	吸附流速 (BV/h)	浓缩温度 (℃)	浓缩密度 (g/mL)	结晶纯度 (%)
28	1	80	1.08	99.5
29	1	88	1.10	99.6
30	1	95	1.15	99.3
31	2	80	1.10	99.4
32	2	88	1.15	99.0
33	2	95	1.08	99.2
34	3	80	1.15	99.8
35	3	88	1.08	99.7
36	3	95	1.10	99.7

[0106] 吸附流速过高会降低树脂柱吸附杂质效率,过小则会延长生产周期,降低产品经济性能;浓缩温度过低,浓缩密度过大会造成产品直接在浓缩锅内结晶,浓缩温度过高则会造成产品的分解,浓缩密度过低则会降低后期结晶效率,降低收率。

[0107] 五、考察脱色条件对产品纯度的影响

[0108] 下述实施例 37 ~ 45 是将 500g 柳皮粉碎为 5 厘米小段后用水提取,提取时间 3 小时,提取 3 次,提取温度 100℃,加水量 30 倍原料体积。然后将上述提取液过 300kD 超滤膜后再过 8kD 超滤膜,平均膜通量分别控制在 145LMH 及 22LMH。

[0109] HPD100 大孔树脂以 1BV/h 的吸附流速吸附上述膜滤液,吸附完毕后,用水对

HPD100 大孔树脂进行除杂洗涤,再以 3 倍柱体积的 30% 乙醇水溶液以 1BV/h 的流速对 HPD100 大孔树脂进行洗脱。

[0110] 洗脱液用 D311 离子树脂吸附除杂,吸附流速为 1.0BV/h,收集流失液。浓缩收集到的流失,浓缩温度控制在 90℃,密度控制在 1.10g/mL。

[0111] 向上述浓缩液内加入 1%~10% 活性炭作为脱色剂,加热至 80~100℃,保温 10~60 分钟后,板框过滤并在 0~30℃ 下进行结晶。

[0112] 离心得到结晶晶体,再经干燥,粉碎得含量 $\geq$ 99.0%的水杨苷产品。

[0113] 其中活性炭加入量(%),活性炭保温温度(℃),活性炭保温时间(min)及晶体纯度(%)见表 5。

[0114] 表 5

[0115]

实施例	活性炭量 (%)	保温温度 (℃)	保温时间 (min)	结晶温度 (℃)	晶体纯度 (%)
37	1	80	10	0	99.1
38	1	90	35	15	99.4
39	1	100	60	30	99.6
40	5	80	35	30	99.2
41	5	90	60	0	99.3
42	5	100	10	15	99.7
43	10	80	60	15	99.4
44	10	90	10	30	99.5
45	10	100	35	0	99.8

[0116] 活性炭或壳聚糖量过会提高产品的损失,过低则不能起到脱色除杂的效果;脱色保温温度过高,保温时间过长会造成产品的分解,降低产品收率及产品质量,温度过低,保温时间过短则不能起到脱色除杂的效果;结晶温度低于 0℃ 会造成浓缩液结冰,增加生产难度,高于 30℃ 则会降低结晶效率,降低产品收率。

[0117] 综上,本发明以柳皮或柳枝为原料制备的提取物,水杨苷含量至少可达 40%,经过进一步精制,可得到水杨苷含量高达 99% 的产品。而且本发明制备方法采用提取后直接超滤的方式。配合吸附、脱色、结晶等工艺,具有收率高,成本低的优点,生产中所用的水和少量醇可循环利用,降低了成本及有机溶剂对环境的污染,易于实现产业化。