

◆ 中药民族药 ◆

水提法生产左旋多巴的工艺研究及优化^{*}李学坚¹, 银江林¹, 袁经权^{1**}, 苏健¹, 赵小超¹, 黎永红², 黄艳³, 张雯艳¹, 张桂珍¹

(1. 广西中医药大学科学实验中心, 广西南宁 530222; 2. 那坡康正天然植物提取有限责任公司, 广西百色 533900; 3. 广西壮族自治区中医药研究院, 广西南宁 530022)

摘要:为研究开发一种新的环境友好的、从猫豆中提取左旋多巴(L-dopa)的生产工艺,用弱酸性水将猫豆磨成水浆,常温下用聚丙烯酰胺(PAM)沉淀去除提取液中的固体颗粒,过滤,滤液煮沸后冷却至室温,再次用PAM沉淀去除热变性析出的蛋白和淀粉,过滤,滤液浓缩,析出L-dopa粗品;粗品用热稀HCl精制,即可得到L-dopa产品;采用L₉(3⁴)正交试验法优选关键工序的工艺参数。结果表明:工艺不排放高含淀粉、蛋白、HCl和NaOH废水。试产3批,平均每批投料猫豆200 kg,L-dopa产品平均得率2.41%,平均含量99.84%,与传统工艺相当;含量和相关物质符合《中国药典》和《欧洲药典》要求。该生产工艺合理可行,绿色环保,适合于工业化规模生产。

关键词:猫豆 左旋多巴 生产工艺 PAM 废水减排 沉淀 正交试验

中图分类号:284.2 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2021)04-0402-07

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20211109.004

0 引言

左旋多巴(L-dopa)收载于世界各国药典,在帕金森综合症的临床治疗中起十分重要的作用^[1]。1961年Birkmayer发现L-dopa有抗帕金森综合症作用^[2],1968年美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用于临床,1973年上市销售,市场需求日渐增长。L-dopa的生产途径有化学合成法、生物酶催化法、生物发酵法和植物提取法。化学合成法因L-dopa和

D-dopa手性拆分技术难度大,成本高,仅有欧洲、日本等发达国家采用;生物酶催化法和生物发酵法因技术不成熟,产量低,目前没有量产;植物提取法因原料丰富易得,工艺简单,逐步成为主流^[3]。植物提取法最初以蚕豆荚皮、蚕豆及藜豆为原料,后多采用猫豆;工艺也从酸提-铅沉法^[4]、稀醋酸法^[5]发展到酸浸-离子交换法^[6]。广西以其猫豆资源优势,近二十年逐渐成为世界L-dopa的主要产区^[7],生产工艺为用稀HCl水溶液浸提,浸提液上001×7(732)阳离子交换树脂柱,将L-dopa富集于柱上;交换饱和后用水洗

收稿日期:2020-09-21

^{*} 广西一流学科建设开放课题(2019XK128)和广西科学技术厅重点研发项目(桂科AB17292048)资助。

【作者简介】

李学坚(1965-),男,博士,教授级高级工程师,主要从事中药有效成分提取工艺及中药新产品研发。

【**通信作者】

袁经权(1967-),男,博士,研究员,主要从事中药化学研究,E-mail:yjqgx@163.com。

【引用本文】

李学坚,银江林,袁经权,等.水提法生产左旋多巴的工艺研究及优化[J].广西科学,2021,28(4):402-408.

LI X J, YIN J L, YUAN J Q, et al. Study and Optimization on the Process for Producing L-dopa by Water Extraction [J]. Guangxi Sciences, 2021, 28(4): 402-408.

柱,再用浓氨水将 L-dopa 从柱上洗脱;洗脱液用 HCl 中和,减压浓缩,析出粗品;粗品用稀 HCl 溶液加热溶解至饱和,冷却析出结晶,过滤,烘干,即得 L-dopa 产品^[8];用过的阳离子交换柱,须用 NaOH 溶液和 HCl 溶液再生才能用于下一次交换。在上柱、洗柱及柱再生工序有大量工艺废水产生;每生产 1 kg L-dopa,可产生 1.5–2.0 t 高含淀粉、蛋白质、HCl 和 NaOH 的废水,环保压力大,所有传统生产厂家因环境评价不合格而面临关停。目前国内外为解决 L-dopa 生产工艺排放黑臭废水的研究鲜有报道。中国学者大多着重于新技术、新手段的应用,如汪桂芳等^[9]利用膜分离技术提高分离效果,杨卫华^[10]采用重组酪氨酸裂解酶催化合成左旋多巴。波兰 Polanowska 等^[11]为了环境保护和缩短工艺流程,尝试用 0.2% 醋酸水为溶剂从蚕豆中提取左旋多巴,但只是完成实验室提取试验,没有精制出产品,也没有进行工艺中试。

本研究摒弃传统工艺,创新性地开发一种新的生产工艺,虽然水的浓缩、蒸发量较大,但不产生含淀粉、蛋白质、HCl 和 NaOH 的废水,能全面解决传统工艺的黑、臭、高 COD 工业废水问题,且产品得率、产品质量与传统工艺相当,可减少企业环保压力。

1 材料与方 法

1.1 仪器

Alliance 2695 型四元泵带紫外检测器高效液相色谱仪(Waters 公司),GM705H 型破壁料理机(上海飞利浦(中国)投资有限公司),HB43-S 型水分测定仪(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司),DHG9246A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)。

1.2 材料

聚丙烯酰胺(PAM,非离子型,广州东歌化工科技有限公司);聚合氯化铝(PAC,巩义市碧波供水材料有限公司);HCl、NaOH 和 MgCl₂(西陇科学股份有限公司);甲醇(Thermo Fisher);维生素 C(V_C,东营市华璇生物科技有限公司);单宁酸(广州市德晟化工有限公司);蒙脱石(粤江新材料(广州)有限公司);食品级 95% 酒精(广西崇左东亚糖业有限公司);含量测定用试剂为色谱纯,水为重蒸水;其余制剂为分析纯。猫豆(又名狗爪豆),经广西中医药大学韦松基教授鉴定为豆科藜豆属狗爪豆 *Mucuna pruriens* (Linn.) DC. var. *Utilis* (Wall. ex Wight) Bak. ex

Burck 的成熟、干燥种子^[12]。

1.3 方法

1.3.1 工艺流程

常温下用含 V_C 水将干猫豆打成水浆,加 PAM,静置沉淀(第一次沉淀),滤取滤液;滤液加热煮沸,冷至室温,加 PAM,静置沉淀(第二次沉淀),滤取滤液,浓缩,静置析出 L-dopa 粗品;滤取粗品,用 pH 值为 3.5 的 HCl 水溶液煮沸溶解至饱和,趁热滤取滤液,冷却,结晶析出 L-dopa,滤取结晶,烘干得 L-dopa 原料药产品。

1.3.2 供试液制备方法

1.3.2.1 含 V_C 水的制备

常温下操作,将 1 g V_C 加入 1 000 mL 水中,充分搅拌使之完全溶解;用 HCl 调节 pH 值为 4.5–5.0。

1.3.2.2 PAM 溶液的配制

取 1 g 非离子型 PAM 加入到 1 000 mL 去离子水中,快速搅拌使之全部溶解。即配即用。与料液(水浆或滤液)混合时,要快速、充分地搅拌均匀。

1.3.2.3 猫豆水浆的制备

常温下操作,将含 V_C 水和干猫豆一起放入破壁料理机中,不加热,转速 7 500 r/min 打浆 10 min,得混悬状水浆。

1.3.3 L-dopa 含量测定

按《欧洲药典》中提及的方法^[13]进行。

1.3.4 澄清效果测定

1.3.4.1 澄清效果指标

在规定料液温度下操作;先将料液与沉淀剂快速、充分地搅拌均匀,再保温静置至规定时长,一次性倒入布氏漏斗,用 2 层 Φ11 cm 中速定性滤纸在 -0.1 MPa 真空度下抽滤 10 min,测量滤液体积(V_F)。

1.3.4.2 不同沉淀剂对澄清效果的影响

60 g 猫豆,打成 1 800 mL 水浆,分成 9 等份,每份 200 mL,分别与不同沉淀剂(各自预先溶于 5 mL 水)快速混匀,静置,沉淀 1 h,抽滤,测量滤液体积(V_F);取滤液测定 L-dopa 含量(C)。

1.3.5 基于猫豆原料的 L-dopa 转移率计算

$$L\text{-dopa 转移率 } T = (W_{\text{产品}} \times C_{\text{产品}}) / (W_{\text{原料}} \times C_{\text{原料}}) \times 100\%$$

式中:W_{产品}为 L-dopa 产品质量;

C_{产品}为 L-dopa 产品中 L-dopa 的含量;

W_{原料}为猫豆原料的质量;

$C_{\text{原料}}$ 为猫豆原料中 L-dopa 的含量。

2 结果与分析

2.1 操作温度对水浆沉淀澄清的影响

预试验结果表明,水浆温度超过 65℃,无论加入何种沉淀剂,水浆均呈大粘度的稀薄液体,难以过滤。因此工艺全部在室温下操作,水浆温度 22-28℃。

2.2 不同沉淀剂对水浆沉淀澄清的影响

数据表明,不添加沉淀剂的水浆难以自然沉淀;加入 PAC 和 PAM 的沉淀效果最好。添加熟石膏粉、MgCl₂、明矾、蒙脱石、PAC,水浆中 L-dopa 含量降低,且添加明矾、蒙脱石、PAC 的水浆颜色变深;其余添加沉淀剂对水浆中的 L-dopa 含量没有影响(表 1)。因此本工艺选用 PAM 作沉淀剂。

表 1 不同沉淀剂对水浆沉淀效果的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Effect of different precipitants on soymilk precipitation ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

沉淀剂 Precipitants	水浆中沉淀剂含量 Precipitant content in soymilk ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	V_F (mL)	C ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
无添加 No addition	0	$5.33 \pm 2.52^{**}$	1.58 ± 0.19
熟石膏粉 Gypsum powder	2	$11.33 \pm 5.13^{**}$	$1.24 \pm 0.04^{\#}$
MgCl ₂	2	$15.00 \pm 4.58^{**}$	1.06 ± 0.12
明矾 Alum	2	$18.67 \pm 4.72^{**}$	$0.56 \pm 0.19^{\#}$
蒙脱石 Montmorillonite	2	$20.33 \pm 8.02^{**}$	$1.22 \pm 0.18^{\#}$
单宁酸 Tannic acid	2	$32.33 \pm 7.51^*$	1.50 ± 0.15
酒石酸 Tartaric acid	2	$30.67 \pm 7.02^*$	1.51 ± 0.16
PAC	0.1	125.33 ± 26.76	$0.48 \pm 0.13^{\#}$
PAM	0.1	99.33 ± 13.01	1.53 ± 0.10

注:经组间 t 检验, V_F 列,与 PAM 组比较, $** P < 0.01$, $* P < 0.05$; C 列,与无添加组比较, $^{\#} P < 0.01$, $^{\#} P < 0.05$

Note: By t -test, column V_F , compared with PAM group, $** P < 0.01$, $* P < 0.05$; column C, compared with no addition group, $^{\#} P < 0.01$, $^{\#} P < 0.05$

表 4 第一次沉淀工序的方差分析

Table 4 Variance analysis of the 1st precipitation process

方差来源 Source of variance	离差平方和 Sum of deviation squares	自由度 Degree of freedom	均方 Mean square	F 值 F value	显著性 Significance
A	41 227.73	2	20 613.87	115.60	$P < 0.01$
B	985.14	2	492.57	2.76	
C	2 044.65	2	1 022.32	5.73	
D (Blank)	356.64	2	178.32	—	

Note: $F_{0.05}(2,2) = 19, F_{0.01}(2,2) = 99$

2.3 第一次沉淀工序的参数优选

采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法。常温下操作,10.0 g 猫豆按表 2 用不同倍量的含 V_C 水打成水浆(体积 V),加入 PAM 溶液,快速搅拌混匀,静置沉淀,抽滤,测量滤液体积(V_F)。以 $V = 300 \text{ mL}$ 为基准,按 $V'_F = (300/V) \times V_F$ 校正,结果如表 3,方差分析结果如表 4。

表 2 第一次沉淀工序的因素和水平

Table 2 Factors and levels of the 1st precipitation process

水平 Level	因素 Factors			
	A 水浆中 PAM 含量 PAM content in soymilk ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	B V_C 水-猫豆比 Vol. of V_C solution/Mucuna pruriens bean weight ($\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$)	C 静置时间 Standstill time (h)	D 空白 Blank
1	0.05	30	1	—
2	0.10	35	1.5	—
3	0.15	40	2	—

表 3 第一次沉淀工序的试验设计与结果

Table 3 Test design and results of the 1st precipitation process

实验号 Number of test	因素 Factors				V'_F (mL)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	72.00
2	1	2	2	2	109.71
3	1	3	3	3	122.25
4	2	1	2	3	235.00
5	2	2	3	1	270.86
6	2	3	1	2	212.25
7	3	1	3	2	242.00
8	3	2	1	3	244.29
9	3	3	2	1	263.25
K_1	101.32	183.00	176.18	202.04	
K_2	239.37	208.29	202.65	187.99	
K_3	249.85	199.25	211.70	200.51	
极差 Range (R)	148.53	25.29	35.52	14.05	

极差分析显示, 因素影响大小为 $A > C > B$, 结果提示选 $A_3B_2C_3$ 。方差分析显示, A 有显著影响 ($P < 0.01$), B、C 影响不明显 ($P > 0.05$)。对数据进行单因素分析, $A_1 \rightarrow A_2$ 变化明显 ($P < 0.05$), $A_2 \rightarrow A_3$ 变化不明显 ($P > 0.05$), 拐点在 A_2 , 因此选 A_3 较妥; B、C 因素变化拐点不明显 ($P > 0.05$), 可结合实际情况选择, 越接近极差分析结果越佳。综合考虑, 选择 $A_3B_2C_2$, 即常温下操作, 1 kg 猫豆用 35 L 含 V_C 水磨成水浆; 1 L 水浆加 0.15 g PAM, 快速、充分搅拌混合, 常温静置 1.5 h, 即可进行过滤。

2.4 第二次沉淀工序的参数优选

采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法。按第一次沉淀工序优化参数制备滤液, 将滤液加热煮沸 15–30 min, 使水溶性蛋白和淀粉变性析出, 冷却降温到所需温度。沉淀剂仍选用 PAM, PAM 在超过 65°C 的水中会出现分解, 因此考察温度定为 $25-50^\circ\text{C}$ 。取煮沸后冷却降温的滤液 9 份, 每份 200 mL, 按表 5 的用量和温度操作, 加入 PAM 溶液, 快速搅拌混匀, 保温静置沉淀一定时间, 抽滤, 测量滤液体积 (V_F), 结果如表 6, 方差分析结果如表 7。

表 5 第二次沉淀工序的因素和水平

Table 5 Factors and levels of the 2nd precipitation process

水平 Level	因素 Factors			
	A 滤液中 PAM 含量 in filtrate ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	B 静置时间 Standstill time (h)	C 温度 Tempera- ture ($^\circ\text{C}$)	D 空白 Blank
1	0.01	1	25	—
2	0.05	1.5	40	—
3	0.1	2	50	—

极差分析显示, 因素的影响大小排序为 $A > C > B$, 应选 $A_2B_3C_1$ 。方差分析显示, A 影响非常显著 ($P < 0.01$), C 影响显著 ($P < 0.05$), B 影响不明显

表 7 第二次沉淀工序的方差分析

Table 7 Variance analysis of the 2nd precipitation process

方差来源 Source of variance	离差平方和 Sum of deviation squares	自由度 Degrass of freedom	均方 Mean square	F 值 F value	显著性 Significance
A	10 518.22	2	5 259.11	143.00	$P < 0.01$
B	1 389.56	2	694.78	18.89	$P < 0.1$
C	1 614.89	2	807.44	21.95	$P < 0.05$
D (Blank)	73.56	2	36.78	—	

Note: $F_{0.1}(2,2) = 9$, $F_{0.05}(2,2) = 19$, $F_{0.01}(2,2) = 99$

($P < 0.1$)。对数据进行单因素分析, $A_1 \rightarrow A_2$ 变化明显 ($P < 0.05$), $A_2 \rightarrow A_3$ 变化不显著 ($P > 0.05$), 拐点出现在 A_2 , 因此选 A_3 较妥; B、C 的变化拐点不明显 ($P > 0.05$)。综合考虑, 选 $A_3B_3C_1$, 即在室温 (25°C) 下操作, 1 L 滤液加 0.1 g PAM, 快速搅拌混合, 静置 2 h, 即可进行过滤。

2.5 浓缩工序参数的优选

按第一、二次沉淀工序优化参数制备 8 000 mL 滤液, 分为 8 等份, 各自减压浓缩至不同体积, 冷却至室温, 静置 6 h, 滤取结晶, 烘干, 称重, 含量测定, 计算基于猫豆的 L-dopa 转移率, 结果如表 8。数据表明, 当浓缩液体积是猫豆重量的 2–2.5 倍量时, L-dopa 析出效果最好, 过滤性亦佳。

表 6 第二次沉淀工序的试验设计与结果

Table 6 Test design and results of the 2nd precipitation process

实验号 Number of test	因素 Factors				V_F (mL)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	70
2	1	2	2	2	51
3	1	3	3	3	90
4	2	1	2	3	116
5	2	2	3	1	149
6	2	3	1	2	172
7	3	1	3	2	122
8	3	2	1	3	160
9	3	3	2	1	137
K_1	70.33	102.67	134.00	118.67	
K_2	145.67	120.00	101.33	115.00	
K_3	139.67	133.00	120.33	122.00	
极差 Range (R)	75.33	30.33	32.67	7.00	

表 8 浓缩程度对结晶的影响

Table 8 Effect of concentration degree on L-dopa crystallization

浓缩液-猫豆比 Vol. of concentrated solution/Mucuna pruriens bean weight (mL · g ⁻¹)	L-dopa 转移率 Transfer rate of L-dopa (%)	过滤性 Filterability
1.0	27.41	难滤 Difficult
1.5	34.35	难滤 Difficult
2.0	58.28	可滤 Filterable
2.5	59.72	可滤 Filterable
3.0	51.32	可滤 Filterable
3.5	40.11	可滤 Filterable

2.6 精制方法研究

沿用传统工艺的成熟精制方法^[14]。往耐酸容器

表 9 中试生产结果

Table 9 Results of trial-production

批次 Batch	猫豆投料量 Input of <i>M. pruriens</i> bean (kg)	猫豆中 L-dopa L-dopa content in <i>M. pruriens</i> bean (%)	产品质量 Quality of product (kg)	产品中 L-dopa 含量 L-dopa content in the product (%)	L-dopa 转移率 Transfer rate of L-dopa (%)	产品得率 Yield rate of product (%)
1	100	4.18	2.21	99.94	52.83	2.21
2	200	4.71	4.77	100.24	50.75	2.38
3	300	4.84	7.95	99.35	54.40	2.65
平均 Average	200	4.58	4.98	99.84	52.66	2.41

3 讨论

L-dopa 不溶于乙醇、石油醚、乙酸乙酯等有机溶剂;在水中微溶,常温下 600 mL 水可溶解 1 g^[15]。预试验表明,猫豆其他成分对 L-dopa 有增溶作用,水中溶解度可超过 3 mg · mL⁻¹,因此只要有足量的水,猫豆磨成水浆 10 min,豆中的 L-dopa 可溶解转移入水中。L-dopa 易溶于酸水,但如用 pH < 3.5 强酸水提取,会因强酸水溶解太多杂质而导致 L-dopa 无法从浓缩液中析出。

本工艺的技术难点在于尽可能减少提取液中的杂质和提高产品得率。工艺采用室温下水提、煮沸凝固析出水溶性淀粉和水溶性蛋白、加 PAM 沉淀剂等措施,目的是最大限度地减少提取液中的杂质。猫豆皮含有大量纤维,是第一次沉淀过滤的良好助滤材料,但形成的滤渣含水率较高,带走较多提取液;两次 PAM 沉淀过滤,累计损失约 15% 提取液,相当于损失约 15% 的 L-dopa;浓缩析出粗品工序,有 15% - 20% 的 L-dopa 残留于母液,造成 L-dopa 的重大损

中加入适量 pH 值为 3.5 的盐酸水溶液(预先溶有 3% 的 V_C),加热至沸,加入 L-dopa 粗品溶解至饱和,加入粗品质量 4% 的药用级活性炭粉,搅拌,保温 40 min;趁热滤取饱和液,自然冷却至常温,析出结晶;滤取结晶,干燥后得到 L-dopa 产品。

2.7 工艺中试验证

将本工艺在广西那坡康正天然植物提取有限责任公司进行 3 批中试生产,产品按《欧洲药典》进行含量测定。结果如表 9 所示,工艺运行平稳,产品得率和产品质量与传统工艺相当,工艺只产生少量含 HCl 的工业废水。

失。沉淀、过滤、析出粗品工序尚有待优化以提高 L-dopa 转移率,最终提高产品得率。

在浓缩析出 L-dopa 工序的母液中尚含有少量 L-dopa,可通过加入乙醇析出。工厂实际将母液直接烘干成为低含量 L-dopa 产品出售,既避免黑臭工艺废水的产生,又省去防爆设备购置及防爆车间建设。

酪氨酸是 L-dopa 产品的相关物质之一,《欧洲药典》要求其含量 ≤ 0.5%,《美国药典》要求 ≤ 0.1%^[16]。长期的生产数据表明,L-dopa 结晶母液的 pH 值越接近中性,结晶中酪氨酸含量越低。本工艺全程控制 pH 值为 5 - 6,经精制,产品中的酪氨酸含量很容易达到《中国药典》和《欧洲药典》要求,部分产品可达到《美国药典》要求。

PAM 能与分散于水溶液中的悬浮颗粒架桥、附着结团,有极强的絮凝、沉淀作用,广泛应用于自来水生产、食品行业废水处理等领域^[17]。工艺使用 PAM 作沉淀剂,可确保毒性安全。猫豆水浆加热至沸时,遇到 MgCl₂ 或熟石膏,水浆中的蛋白质可凝固成豆腐状,但过滤性不佳,滤饼含水率高,L-dopa 损失大,

因此没有进一步研究。

本工艺不产生黑、臭、高 COD 工业废水, 每生产 1 kg L-dopa, 仅产生 10-20 L 含 HCl 工艺废水。试生产结果表明本工艺绿色环保, L-dopa 产品得率可接受; 沉淀滤渣可用于动物饲料或生产淀粉、蛋白质产品, 猫豆资源可全部利用。浓缩工序的水蒸发量很大, 将在后续研究中引进膜分离技术去除大部分水后再进行浓缩。此外, 与猫豆同属的蚕豆, 其叶、花、幼果、成熟种子和根中的 L-dopa 含量均很高, 尤以鲜叶 ($22.4 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$) 为最^[18]; 作者后续研究将以叶、花、幼果和根为生产原料进行试验, 探究新工艺的通用性和可行性。

4 结论

本研究开发的新生产工艺解决了传统工艺的黑、臭、高 COD 工业废水污染问题, 且产品得率和产品质量与传统工艺相当, 适合于工业化规模生产。

参考文献

- [1] PASCUAL S B, KULISEVSKY J, BARBANOJ M, et al. Levodopa and executive performance in Parkinson's disease: A randomized study [J]. *Journal of the International Neuropsychological Society*; JINS, 2008, 14(5): 832-841.
- [2] BERNHEIMER H, BIRKMAYER W, HORNYKIEWICZ O, et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 1973, 20(4): 415-455.
- [3] 蒋宇, 余从田, 吴正钧, 等. 猫豆与左旋多巴的检测及生产工艺研究进展[J]. *食品工业*, 2014, 35(4): 145-149.
- [4] 中国医学科学院卫生研究所劳动卫生研究室. 从蚕豆荚皮中提取左旋多巴[J]. *卫生研究*, 1974(1): 10-12.
- [5] 北京医学院药系 74 届工农兵学员左旋多巴毕业实践小组. 黎豆中左旋多巴的提取和含量测定[J]. *中草药通讯*, 1974(4): 20-22, 19, 63.
- [6] 广西壮族自治区东兰制药厂. 猫豆中提取左旋多巴的实验报告[J]. *中草药通讯*, 1976(5): 10-11, 49.
- [7] 黄艳, 赵小超, 李学坚, 等. 左旋多巴原料药精制母液化学成分的研究[J]. *中成药*, 2019, 41(9): 2122-2126.
- [8] 赵小超. 左旋多巴生产废液的化学成分及活性研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
- [9] 汪桂芳, 李传润, 曹政, 等. 从猫豆中提取左旋多巴的膜分离工艺探索[J]. *安徽化工*, 2014, 40(1): 17-20.
- [10] 杨卫华. 重组酪氨酸酚裂解酶催化合成左旋多巴的工艺研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [11] POLANOWSKA K, ŁUKASIK R M, KULIGOWSKI M, et al. Development of a sustainable, simple, and robust method for efficient L-dopa extraction [J]. *Molecules*, 2019, 24(12): 2325.
- [12] 广西中药资源普查办公室. 广西中药资源名录[M]. 南宁: 广西民族出版社, 1993: 130.
- [13] European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM). *European pharmacopoeia 9.0* [S]. Strasbourg: EDQM, 2017: 2892.
- [14] 广西邦尔药业有限公司. 一种从猫豆中提取左旋多巴的方法: 201611023242.8 [P]. 2017-05-10.
- [15] 北京医学院药系 72 届工农兵学员毕业实践左旋多巴注射液研制组. 左旋多巴注射液的试制及其稳定性的初步考察[J]. *北京医学院学报*, 1976(1): 10-16.
- [16] The United States pharmacopieial convention (USP). *USP36-NF31* [S]. [S. l.]: USP, 2017: 4095.
- [17] 童甲甲. 不同离子型 PAM 的合成与应用研究[D]. 淮南: 安徽理工大学, 2017.
- [18] ETEMADI F, HASHEMI M, RANDHIR R, et al. Accumulation of L-dopa in various organs of faba bean and influence of drought, nitrogen stress, and processing methods on L-dopa yield [J]. *The Crop Journal*, 2018, 6(4): 426-434.

Study and Optimization on the Process for Producing L-dopa by Water Extraction

LI Xuejian¹, YIN Jianglin¹, YUAN Jingquan¹, SU Jian¹, ZHAO Xiaochao¹, LI Yonghong², HUANG Yan³, ZHANG Wenyan¹, ZHANG Guizhen¹

(1. Scientific Research Center, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, 530222, China; 2. Napo Kangzheng Plant Extracts Co., Ltd., Baise, Guangxi, 533900, China; 3. Guangxi Institute of Chinese Medical & Pharmaceutical Sciences, Nanning, Guangxi, 530022, China)

Abstract: In order to develop a new environmentally friendly production process to extract L-dopa from *Mucuna pruriens*, *Mucuna pruriens* were grinded into water slurry with acidulous water, and the solid particles in the extract solution were removed by polyacrylamide (PAM) precipitation under room temperature. After filtration, the filtrate was boiled and cooled to room temperature. Once again, thermal denatured starch and protein were removed by PAM precipitation. After filtration, the filtrate was concentrated to release crude L-dopa. L-dopa product can be obtained by refining crude product with hot dilute HCl solution. $L_9(3^4)$ orthogonal tests were used to optimized the process parameters of key processes. The results showed that the newly developed process did not discharge wastewater containing starch, protein, HCl and NaOH. 3 batches were trial-produced with an average of 200 kg *Mucuna pruriens* per batch, and the average yield of L-dopa product was 2.41%, and the average content was 99.84%. The extraction efficiency was close to that of traditional process. The content and related substances meet the requirements of Chinese Pharmacopoeia and European Pharmacopoeia. The newly developed production process is green, reasonable and feasible, and suitable for the production of industrial scale.

Key words: *Mucuna pruriens*, L-dopa, extraction process, PAM, wastewater reduction, precipitation, orthogonal experiment

责任编辑: 陆 雁



微信公众号投稿更便捷

联系电话: 0771-2503923

邮箱: gxkx@gxas.cn

投稿系统网址: <http://gxkx.ijournal.cn/gxkx/ch>