

复方中药提取工艺研究概况

殷明阳^{1,2}, 刘素香², 张铁军^{2*}, 陈常青^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300070

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 提取工艺作为复方中药制备的关键环节, 直接影响中药制剂的质量、药用资源及临床疗效, 更关系到中药制药产业的发展。通过查阅文献, 重点对近5年复方中药的传统提取方法和新型提取技术以及评价指标和提取工艺参数优化进行概述, 总结并展望了复方中药提取工艺的应用与发展前景。

关键词: 复方中药; 提取技术; 工艺设计; 评价指标; 优化方法

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)21-3279-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.21.027

Overview of extracting technique of compound Chinese materia medica

YIN Ming-yang^{1,2}, LIU Su-xiang², ZHANG Tie-jun², CHEN Chang-qing²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300070, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: As the key operation step in the production of compound Chinese materia medica (CMM) or the natural products, extracting technique not only directly affects the quality of CMM preparations, medicinal resource utilization, and clinical efficacy, but also relates to the development of Chinese pharmaceutical industry. On the basis of consulting literatures, extracting techniques appearing in recent five years are particularly reviewed in the traditional extracting method, new extracting technique, evaluating indicator, and process variable optimization. Further research application and development prospects of these extracting techniques are also suggested.

Key words: compound Chinese materia medica; extracting technique; process design; evaluation index; optimization method

《国家中医药创新发展规划纲要(2006—2020年)》中规定, 中成药产品必须达到“三效”(高效、速效、长效)、“三小”(剂量小、毒性小、副作用小)和“三方便”(储存、携带、服用方便)的要求^[1]。可见, 从原料药到中成药的各个研制环节均不容忽视。其中, 提取过程是关键, 提取技术直接影响着中药制剂质量、药用资源及临床疗效^[2]。由于中药复方药味多、化学成分繁杂、药理作用多靶点, 因此, “草根树皮一锅汤, 丸散膏丹大复方”的传统中药提取模式, 如今已很难被现代社会广泛接受。随着中药制药技术的发展, 复方中药提取工艺的研究与应用取得了新进展。本文重点对近5年中药复方新药的提取工艺及其评价指标进行概述, 以期为我

国现代创新中药的研发提供一定的借鉴和参考。

1 提取方法

鉴于中药复方物质基础多样性的特点, 在工艺设计前应根据处方的功用和主治, 针对每味中药在方剂中君、臣、佐、使的配伍特点, 分析药物有效成分和药理作用及其临床适应症, 充分考虑共煎和分煎的合理性, 再按照提取原理和预试验, 制定适宜的工艺路线。

1.1 传统提取方法

传统提取方法主要包括煎煮法、浸渍法、渗漉法、回流提取法、连续回流提取法等。

目前, 最常用的是煎煮法、回流提取法^[3]。原料中大部分成分可被不同程度地提取出来, 但不适

收稿日期: 2015-03-14

作者简介: 殷明阳(1989—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药药剂。Tel: 15822127576 E-mail: ymyxfyy@126.com

*通信作者 陈常青, 男, 研究员, 硕士生导师。Tel: (022)23006829 E-mail: chencq@tjipr.com

张铁军, 男, 研究员, 硕士生导师。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

用于加热易破坏的成分。生产上大多选用多能提取罐,其为能够调节温度、压力的密闭间歇式提取或蒸馏的多功能设备,可进行常温常压提取,也可用于高温加压提取,或低温减压提取,不管是醇提、水提、蒸制、回收溶剂等均能使用。渗漉法是由浸渍法发展而来,应用过程中,应一直保持一定的浓度差,其提取效率较浸渍法高,且2种方法均不用加热,遇热易破坏的成分和含有淀粉或黏液质多的成分较为适用,但提取时间长,效率低,且若以水为提取溶剂时,应注意防止提取液发霉变质。常用的设备是浸漉罐^[4]。连续回流提取法是回流提取法的发展,此法溶剂消耗量小,操作简单,提取效率高。实验室常采用索氏提取器或连续回流装置,生产中采用索氏提取浓缩机组^[5],是一种节能中药萃取设备。

传统方法提取范围较广,考虑了共煎和分煎、溶媒等方面的合理性,是现今产业化的主体,但仍存在有效成分易分解或损失、转移率低^[6]等一系列亟待解决的问题。

1.2 提取新技术

近年来,许多新技术方法应用到中药提取中,如半仿生提取法、酶辅助提取法、超声提取法、闪式提取法、微波法和CO₂超临界流体萃取法等。

1.2.1 半仿生提取法 半仿生提取法结合了整体药物研究法和分子药物研究法,模拟口服给药及药物经胃肠道转运的原理,将药材依次用选定pH的酸水和碱水连续提取^[7]。中药复方药效物质基础复杂,对于复方新药的开发研制是一种挑战,半仿生提取法不拘泥于某种化学成分,考虑了综合成分的作用,重视中药药效物质基础的研究,若提取含指标成分高的“活性混合体”,应选取多种有效成分、总浸出物和(或)主要药理作用为指标综合评判,优化提取工艺^[8],条件稳定、可行,为中药复方研究提供一种新思路^[9]。

1.2.2 酶辅助提取法 植物类药材的主要活性成分存在于植物细胞壁内,而多糖、淀粉等物质紧紧包裹着细胞壁,影响中药有效成分的提取效率。酶可破坏细胞壁上的糖苷键,使有效成分能够突破细胞壁渗透出来,进而有利于中药活性成分的提取。近年来,酶法提取技术得到广泛应用,特别是将不同的酶复配以及与其他技术联用,可更多地保留活性成分,进一步提高得率^[10]。但由于酶提取条件要求较高,且具有专一性的特点,此法多用于提取单味药中有效成分,对于中药复方的提取鲜有报道。王

淑玲等^[11]首次以“有成分论,不惟成分论,重在机体的药效学反应”为核心思想,使用酶法辅助半仿生提取半夏白术天麻汤,对多指标进行综合评价,初步证实了用酶法提取半夏白术天麻汤在活性混合成分的获得、药动学以及主要药效学研究等方面优于半仿生提取法、水提取法及醇沉法,为中药复方新药的提取开辟了新的途径。

1.2.3 超声提取法 超声波提取技术提取效率高,省时省力,适用于含多糖类成分较多的中药复方,徐飞等^[12]对六味地黄丸复方进行超声提取,并设计正交试验,以总多糖为指标,将传统回流提取方法与之进行比较,充分证明超声提取技术在中药复方提取中的优势,为进一步探讨超声提取中药复方提供了依据。郝林等^[13]优化了超声提取芪苓制剂多糖的工艺,认为该方法可作为芪苓制剂多糖或其他中药多糖的首选提取方法。超声提取法在中药复方提取中具有局限性,随着超声波技术的发展,双频、多频或可调频超声波技术可能解决这一难题^[14]。此外,就提取效率而言,药材粉碎粒度、超声频率、超声温度等均是超声提取法区别于其他提取方法的主要影响因素,进一步限制了其广泛应用。因此,确定其适用性,有待进一步研究。在生产设备上,超声提取一般与其他提取技术结合应用,辅助、强化提取效果,已有生产装置。

1.2.4 闪式提取法 闪式提取法是按照组织破碎提取原理,依靠高速机械剪切力和超动分子渗滤技术,在适当溶剂中破碎物料至微小颗粒,并快速提取有效成分的方法^[15-16]。其提取速度快,可降低能耗,从而降低提取成本。工厂设计生产的多级闪提逆流萃取设备比原有的闪式提取器使用更方便^[17]。对于复方中药,于敏等^[18]采用闪式提取法提取中药材,用正交试验法,以总多糖为评价指标,确定伴宁口服液的最佳提取工艺,并认为闪式提取法具有快速、安全、省时、高效等优势。

1.2.5 微波提取法 微波提取法高效、快速、节能、无污染,在中药单体有效成分提取研究中已得到广泛应用。现已有文献报道,中药复方亦可采用微波提取,不仅缩短了生产周期,提高生产效率,而且节约能源^[19],具有较大的应用价值。喻世涛等^[20]对赤芍黄芩配伍复方进行微波提取研究,并将其与超声提取法和回流提取法比较,证实微波提取有效成分提取率优于后2种方法,认为此法在中药复方提取的应用具有广阔前景。国内目前微波提取商业

化设备尚不多见,已有几家企业先后推出 SHMAE 系列管道式微波多功能连续提取装置和 HWC 系列罐式微波多功能动态提取生产线^[21]。这预示着微波提取技术广泛应用于工业化大生产指日可待。

1.2.6 CO₂ 超临界流体萃取法 超临界流体萃取技术使用超临界条件下的流体为萃取溶剂,从液体或固体物料中提取某种或某些组分,是一种集提取和分离于一体,又基本上不用有机溶剂的新技术^[22]。由于 CO₂ 的临界温度(31.4 ℃)接近室温,临界压力(7.37 MPa)也不过高,易操作,且自身呈惰性,价格便宜,是中药超临界流体萃取中最常用的溶剂,所以目前研究最多的是 CO₂ 超临界流体萃取法。该方法提取原理是利用超临界流体的溶解能力与其密度之间的关系,即利用温度与压力对超临界流体溶解能力的影响进行提取的。在超临界状态下,使超临界流体接触待分离物质,有选择性地按极性大小不同、相对分子质量大小不同和沸点高低不同的成分依次萃取出来^[23]。

CO₂ 超临界流体萃取技术具有操作方便、对环境友好无污染、能耗低、对有效成分破坏少、提取效率高和无有机溶剂残留等优点,被称为“绿色分离技术”^[24]。但 CO₂ 超临界流体萃取技术自身存在着诸多缺点,如对于极性高、相对分子质量大的天然药物选择性差,必须选用适宜夹带剂或在更高的压力下萃取,且实验周期长;超临界流体处于高压强状态,超临界萃取装置需要高压设备,虽然目前实验室进行了大量的研究,但是其工程化却面临着基础研究薄弱、设备要求高、投资大等诸多问题^[25]。另外,有关天然药物的超临界流体萃取大多还只停留在单味天然药物有效成分的提取,对中药复方制剂的提取研究甚少。

对于中药单体有效成分的提取新技术和新工艺的研究较中药复方提取成熟很多,包括超临界流体萃取、连续逆流提取、微波萃取、超声提取、酶法提取、半仿生提取、液泛法提取、压榨提取、组织破碎提取、常温超高压提取等^[26]多种提取方法。中药成分复杂,不同药物的提取方法不同,其有效成分的提取率也不同,提取新方法目前均在实验室研究中使用,从实验研究的情况看,半仿生提取及半仿生-酶法联用提取技术已有少量文献报道,超声提取法和微波提取法次之,酶提取法、闪式提取法和 CO₂ 超临界流体萃取法研究较少,其余方法均无报道。在制药行业,上述提取方法所用设备多用于科

研院所、大专院校或试点企业,从目前的应用报道情况分析,国内能够提供新型提取技术设备的企业较少,微波提取法、超声提取法和超临界流体萃取法提取设备的研制已在不断改进和更新,大规模推广应用有望实现,其余方法还没有工业应用报道。

2 提取工艺设计优化方法

中药复方提取工艺参数的优化是中药制剂必不可少的环节之一,药品质量源于设计,实验设计方案和数据处理方法的选择也直接关系到工艺优选结果的可行性及可靠性。

2.1 提取工艺路线的设计

中药所含成分包括有效成分、辅助成分和无效成分,在拟定合理的提取工艺路线时,应根据临床疗效的需要、处方中各组成药物的性质、拟制备的剂型,并结合生产设备条件、经济技术的合理性等进行选定,最大程度保留有效成分和辅助成分,同时尽量减少无效成分甚至有害物质,以减少药物服用量,增加制剂的稳定性,提高临床疗效。

2.2 评价指标的选择

常用的提取工艺评价指标有出膏率、化学成分、多指标综合评价、指纹图谱、药效学指标、药效学指标和化学成分综合指标等,其中出膏率和化学成分是中药提取生产中最常用的评价指标。在中药复方制剂的提取工艺筛选方面,多指标综合评价更具优势,除此之外,近年来指纹图谱也被广泛用于中药提取评价,对于药理作用研究较明确的中药,药效学指标或者药效学指标和化学成分综合指标也不失为较好的中药复方评价指标。

2.3 工艺设计及其优化方法

优化技术可以深入考察中药提取实验中的各工艺因素,确定其最佳参数。常用的试验设计优化方法有正交设计法、均匀设计法、星点设计-效应面法等。下面就复方中药提取工艺常用的试验设计方法的应用现状进行简要介绍。

2.3.1 正交试验设计 在中药提取研究方法中,正交试验设计和分析方法应用最多。正交试验设计是一种多因素多水平的试验设计方法。日本著名的统计学家田口玄一将正交试验选择的水平组合列成表格,称为正交表。根据正交表的安排,排除了全面实验要求的每一组合的重复数,大大缩减了工作量,从而正交试验设计在很多领域的研究中得到广泛应用。在中药复方提取试验设计中,首先应根据单因素考察等方法,找到各因素的主次地位和交互作用,

以及各因素对试验观察指标的影响,确定诸因素各水平的最佳组合设计方法,选用合适的正交表,根据正交试验结果进行统计学处理,包括极差分析和方差分析等,最后找到最佳的工艺参数条件,使中药复方的有效组分能够更充分地提取出来。

彭凯丽等^[27]以正交试验设计法优选复方桑菊口服液的提取工艺,先将药材分为水提部分和水蒸气蒸馏提取部分,再以绿原酸提取量、连翘苷提取量及干膏得率为评价指标,筛选水提工艺;将挥发油得率作为评价指标,正交优化水蒸气蒸馏提取工艺,最终确定复方桑菊口服液的提取方法。段贤春等^[28]以松果菊苷和毛蕊花糖苷的量、马钱苷的量、浸膏得率为考察指标,以乙醇体积分数、乙醇用量、提取时间、提取次数作为考察因素,采用 $L_9(3^4)$ 正交设计法优选从归益肾胶囊的提取工艺,方法稳定。

整齐可比是正交试验最突出的特点,通过分析结果,可以明确试验中各因素影响程度的大小和优选各因素的最佳水平。但是值得注意的是,进行正交试验设计和分析得到优化条件后,必须要针对优化得到的条件进行验证,通过验证来证明优化条件的真实可靠性,以真实数据证明结论的正确性。

2.3.2 均匀设计法 均匀设计法是我国数学家方开泰和王元结合数论与实验设计,使与试验有关因素的各水平数均匀分散在实验范围内,令每个试验点都有更好的代表性,实验结果可用计算机处理,通过回归方程得出理论的最佳实验条件,用于多因素、多水平的试验设计^[29]。与正交设计类似,此法可以使用均匀设计表安排试验。均匀设计的优势是通过较少的试验次数达到试验目的,在药味数量越多的中药复方研究中优势显得越明显,这大大缩短了试验研究周期,降低了试验次数,减少了试验成本^[30]。赵华等^[31]采用混合水平均匀设计表安排试验,多指标加权评分综合评价,优化了胆舒平胶囊的提取工艺。刘弘等^[32]对通心舒颗粒中药材的提取工艺进行研究,根据药物的药理作用和有效成分的理化性质,以加水倍数、浸泡时间、提取时间、提取次数为考察因素,以提取液中丹酚酸B转移率、芍药苷转移率及干膏得率为评价指标,采用均匀设计优选提取工艺,利用SPSS软件回归分析,确定最佳工艺水平,验证试验结果表明选取的各参数准确、可靠。

均匀设计法为复方中药的最佳提取工艺条件的选择提供了一个强有力的工具,同时也为在提高中药研究水平方面提供了新的思路与方法。

2.3.3 星点设计-效应面法 效应面法是集数学和统计学方法于一体,可以减少试验需要评估的变量的数量,简化变量之间相互作用的常用的中药提取优化方法之一,该方法通常采用的试验设计是星点设计^[33]。伍勇等^[34]利用星点设计-效应面法优化四物汤提取工艺,以浸膏得率和梓醇、芍药苷、阿魏酸量的总评“归一值”为评价指标,进行多元线性回归和二项式拟合,描绘三维效应面,筛选最佳提取工艺,预测性良好,为中药复方的提取工艺研究提供了新途径。林小玲等^[35]以乙醇体积分数、乙醇用量和渗漉速度为考察因素,以姜黄素提取率和干膏得率为考察指标,采用星点设计-效应面法,建立最佳数学模型,较准确地优选出参芪消岩颗粒的乙醇渗漉提取工艺条件。

星点设计-效应面法可以解决均匀设计和正交试验设计的不足^[36],操作简单,能更好地保证试验准确度,并分析各因素之间的相互作用,同时试验次数也较少,在中药复方提取工艺研究领域具有较好的推广应用价值。

3 结语与展望

随着对医药行业认识水平的不断提高,从“药品质量是通过检验来控制的”到“药品质量是通过过程控制来实现的”,进而到“药品质量是通过良好的设计而生产出来的,即质量源于设计”的理念逐步深化,因此,如何更好的通过设计优化提取工艺最为关键,其次,在优化工艺的过程中,指标选择问题同样很关键。相比较于传统的提取技术和优化工艺,以上介绍的提取新技术在中药提取方面方兴未艾,虽然各种新方法均有其优于传统技术的特点,但尚未进行多方面深入研究。理想的中药提取方法应具有提取率高、有效成分损失小、质量稳定、工艺简单、提取时间短,且经济环保等特点,通过对各种方法的了解和认识,应致力于从全方位、多角度中去研究复方中药的提取方法,完善新技术和新工艺,从中药的配方设计、工艺路线确定和工艺参数选择等各方面进行深入研究和积累,以实现我国中药产业的跨越式发展。

参考文献

- [1] 国务院 16 部门. 中医药创新发展规划纲要 (2006—2020 年) [J]. 中医药管理杂志, 2007, 15(4): 225.
- [2] 刘明言, 王帮臣. 用于中药提取的新技术进展 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 169-175.
- [3] 朱志军, 陈耀升, 张楠楠, 等. 中药有效成分 (组) 分提

- 取试验研究方法及其特点的探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(1): 190-192.
- [4] 徐秋庆, 张文强. 植物药提取设备的现状和发展 [J]. 机电信息, 2006(8): 30-32.
- [5] 朱立刚, 刘威. 浅析热回流提取技术在中药生产中的应用 [J]. 黑龙江中医药, 2013, 43(4): 56.
- [6] 魏垂林. 中药提取工艺对药品质量的影响 [J]. 黑龙江科技信息, 2014(6): 68.
- [7] 王光超, 邓春艳. 中药提取技术的研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(5): 191-192.
- [8] 黄延亮, 陈丽静, 孙秀梅, 等. 黄连解毒汤半仿生法提取工艺条件的优选 [J]. 食品与药品, 2011, 13(5): 175-180.
- [9] 徐男, 时海燕. 论半仿生提取法内涵 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(12): 38-40.
- [10] 王忠雷, 杨丽燕, 曾祥伟, 等. 酶反应提取技术在中药化学成分提取中的应用 [J]. 世界中医药, 2013, 8(1): 104-106.
- [11] 王淑玲. 半夏白术天麻汤用半仿生-生物酶法提取的系统研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2009.
- [12] 徐飞, 尹蓉莉, 钟玲, 等. 超声提取六味地黄丸复方的工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(8): 1432-1434.
- [13] 郝林, 姚金水. 超声提取复方中药芪苓制剂多糖的工艺研究 [J]. 中兽医学杂志, 2009(5): 10-12.
- [14] 贲永光, 丘泰球, 李康. 单味及复方中药的双频复合超声提取效果对比研究 [J]. 中成药, 2010, 32(4): 670-672.
- [15] 王玥, 杜守颖, 吴清, 等. 川芎中阿魏酸的闪式提取工艺研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(8): 559-560.
- [16] 吕秀亭, 葛鸽, 呼娜, 等. 闪式提取法提取落叶松树皮中原花青素的研究 [J]. 食品工业科技, 2014, 35(9): 199-202.
- [17] 孟庆举, 刘晓谦, 杨华, 等. 闪式提取技术的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 349-355.
- [18] 于敏, 张婧, 孙忻, 等. 正交试验法优选伴抗宁口服液的闪式提取工艺 [J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(7): 651-652.
- [19] 毛莹, 赵新峰, 石雪, 等. 复方儿茶止泻方微波提取工艺的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 51-53.
- [20] 喻世涛, 熊国玺, 黄龙, 等. 赤芍黄芩配伍微波提取工艺研究 [J]. 湖北农业科学, 2012, 51(9): 1853-1855.
- [21] 郭维图, 孙福平. 微波提取的基本特性与微波连续提取装置 [J]. 机电信息, 2010(8): 28-31.
- [22] 张俊, 蒋桂华, 敬小莉, 等. 超临界流体萃取技术在天然药物提取中的应用 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(9): 2020-2022.
- [23] 梁磊, 彭瑞光. 超临界流体萃取技术在中草药提取中的应用 [J]. 亚太传统医药, 2013, 9(10): 61-63.
- [24] 杨必成, 杨义芳. 超临界流体萃取中药及天然产物的样品制备和预处理方法研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(8): 1391-1394.
- [25] 侯晋军, 姚帅, 呼海涛, 等. 中药复方清脑胶囊应用超临界流体萃取技术的探讨 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 12(1): 89-93.
- [26] 高懿萌, 徐愿坚, 杜洪飞, 等. 中药提取新技术的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(4): 890-894.
- [27] 彭凯丽, 李新民, 李元林, 等. 正交试验优选复方桑菊口服液中药材的提取工艺 [J]. 中国药房, 2014, 25(3): 243-245.
- [28] 段贤春, 陈曦, 汪永忠, 等. 正交设计法优选苁归益肾胶囊的提取工艺 [J]. 中成药, 2014, 36(7): 1413-1417.
- [29] 张国秋, 王文璇. 均匀试验设计方法应用综述 [J]. 数理统计与管理, 2013, 32(1): 89-99.
- [30] 李钦青, 郭蕾, 柴金苗, 等. 均匀设计法优选复方天麻钩藤口腔崩解片的半仿生提取工艺 [J]. 中成药, 2014, 36(2): 291-295.
- [31] 赵华, 李新莉. 均匀设计优选胆舒平胶囊的提取工艺研究 [J]. 中医药导报, 2012, 18(1): 65-69.
- [32] 刘弘, 王俊杰. 均匀设计法优选通心舒胶囊中药材的提取工艺 [J]. 中国药房, 2014, 25(11): 1014-1016.
- [33] Sun Y X, Liu J C, Kennedy J F. Application of response surface methodology for optimization of polysaccharides production parameters from the roots of *codonopsis pilosula* by a central composite design [J]. *Carbohydr Polym*, 2010, 80(3): 949-953.
- [34] 伍勇, 贺福元, 曹燕, 等. 星点设计-效应面法优化四物汤提取工艺 [J]. 中国药房, 2009, 20(36): 2830-2832.
- [35] 林小玲, 田成旺, 张铁军. 星点设计-效应面法优选参芪消岩颗粒渗漉提取工艺 [J]. 中草药, 2013, 44(4): 430-433.
- [36] 王文娣, 王阳, 王丽峰, 等. 星点设计-效应面法及正交实验设计优化淫羊藿提取工艺的比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2766-2768.