

超临界流体萃取技术及其在中药提取中的应用

葛云初¹, 黎 阳²

(1. 天津超能科技有限公司, 天津 300131; 2. 天津中医药大学, 天津 300193)

摘要:超临界流体萃取技术在中药分离、精制领域有着重要的作用, 目前已初步形成一个新的产业。介绍了超临界流体的萃取原理, 超临界流体的种类, 影响超临界流体萃取的主要因素, 以及该技术在挥发油类、生物碱类、黄酮类、醌类、香豆素与木脂素类、皂苷类中药提取物中的应用。

关键词:超临界流体; 萃取; 中药提取物; 挥发油; 生物碱; 黄酮

中图分类号: R284.2

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2009)05-0279-04

中药有效成分的提取分离, 是制剂过程中必不可少的工艺, 是改进药物剂型、提高产品质量、增加药物新品种、提高产品市场竞争力的关键环节。传统的提取有效成分的方法, 如水蒸气蒸馏法、减压蒸馏、溶剂萃取等, 工艺复杂、产品纯度不高, 易残留有害溶剂。超临界流体萃取(SFE)技术提取率高、产品纯度好、流程简单、能耗低, 适合不稳定、易氧化的挥发性成分和脂溶性成分的提取分离, 为中药有效成分的提取提供了更好的方法。

1 SFE 技术原理

物质有 3 种状态, 即气态、液态和固态, 当物质所处温度、压力发生改变时, 3 种状态会互相转化。三相成平衡态共存的点叫三相点, 气、液两相成平衡状态的点叫临界点, 临界点的温度和压力叫做临界温度和临界压力, 高于临界温度和临界压力而接近临界点的状态称为超临界状态^[1]。

SFE 是通过超临界流体的溶解能力与其密度的关系进行提取分离的, 即利用压力和温度对超临界流体溶解能力的影响。超临界流体密度和液体相近, 黏度只是气体的几倍, 远低于液体, 扩散系数比液体大 100 倍左右, 因此更有利于传质, 对物料有较好的渗透性和较强的溶解力。超临界流体的溶解能力可以通过调节温度和压力来进行控制, 使其有选择性地溶解。然后通过减压、升温等方法可以使被萃取物质分离出来, 从而获得目标提取物^[1-2]。

2 超临界流体的种类

超临界流体(SCF)是处于临界温度(T_c)和临界压力(P_c)以上, 以流体形式存在的物质。稳定的纯物质都可以有超临界状态, 都有固定的临界点。通常用的流体各不相同, 如 CO_2 、 N_2 、 NO 、 CH_4 、 CHF_3 等。一些可供使用的超临界流体的性质见表 1^[2]。

表 1 常见的超临界流体的物理性质

化合物	蒸发潜热 (25 °C)/ (kJ · mol ⁻¹)	沸点/ °C	临界参数		
			T_c / °C	P_c / MPa	d_c / (g · cm ⁻³)
二氧化碳	25.25	-78.5	31.3	7.15	0.448
氮	23.27	-33.4	132.3	11.27	0.240
甲醇	35.32	64.7	240.5	8.10	0.272
乙醇	38.95	78.4	243.4	6.20	0.276
异丙醇	40.06	82.5	235.5	4.60	0.273
丙烷	15.10	-44.5	96.8	4.12	0.220
正丁烷	22.50	0.05	152.0	3.68	0.228
正戊烷	27.29	36.3	196.6	3.27	0.232
正己烷	33.12	39.0	234.0	2.90	0.234
2,3-二甲基丁烷	27.29	58.0	226.8	3.04	0.241
苯	33.90	80.1	228.9	4.89	0.302
乙醚	26.02	34.6	193.6	3.56	0.267

SCF 在临界温度下保持气体状态, 同时比气体的密度要大, 通过改变压力等方法使密度达到临界密度, 即与液体溶剂密度相近, 从而有较强的溶解能力。在临界点附近, 压力和温度的微小变化可对溶剂的密度、扩散系数、表面张力、黏度、溶解度、介电常数等带来明显变化。

3 主要影响因素

3.1 温度

一定压力下, 升温能增加被萃取物的挥发性, 其在 SCF 的浓度提高, 使萃取数量增大; 但另一方面, 升温使 SCF 密度降低, 溶解能力下降, 造成萃取数量减少。因而温度影响较复杂, 需综合考虑上述两方面的影响。

3.2 压力

萃取温度一定时, 增大压力, SCF 密度、溶剂的强度及溶质的溶解度增加。对不同物质, 其萃取压力不同。

3.3 萃取物颗粒大小

萃取物颗粒要适宜, 粒度越小, 与 SCF 接触面

积越大,有利于提高萃取速度;但同时,粒度过小会堵塞筛孔,造成摩擦升热,使体系温度升高,活性物质遭破坏。

3.4 流体流量

SCF 在萃取器中停留的时间延长,则与待萃取物质接触时间增加,利于提高萃取效率;另一方面,流体的流量减少,会使萃取过程中的传质推动力减小,传质速度下降,从而影响了 SCF 的萃取能力。应该综合考虑这两方面来确定流体流量^[3]。

3.5 夹带剂和表面活性剂

夹带剂,又称改性剂,加入后与超临界流体混合,改善了溶剂的极性及其溶解性能。适宜的夹带剂不但可提高被萃取组分的溶解度,同时也可提高萃取的选择性,增大提取组分的纯度。常用的夹带剂大多为甲醇、乙醇、丙酮、氯仿等有机溶剂,此外水、有机酸、有机碱等也可用作夹带剂。夹带剂的加入方式有静态加入和动态加入两种^[4]。具体采用何种方式视情况而定:当基本的束缚作用是第一位影响时,采用静态加入方式,因为最初高浓度极性溶剂的浸润有利于待萃取成分的释放;而 SCF 中溶解度低为主要因素时,则采用动态加入方式。也有把两种方式联合起来使用,但大多采用动态加入方式。

有文献报道把表面活性剂应用到 SFE 技术上, SFE 则可以扩展到水溶液体系,并已成功地提取出如蛋白质这样的极性大分子,进一步提高了萃取效率^[5-6]。表面活性剂的使用对提高效率具有一定的意义,但同时表面活性剂的加入也带来了与萃取物分离等问题。无论如何,表面活性剂的使用为 SFE 提供了一条有价值的新途径,也是今后超临界技术的研究方向之一。

4 SFE 在中药提取中的应用

4.1 挥发油及挥发性成分

挥发油具有沸点低、相对分子质量小、极性低的特点,应用传统的提取方法很难获得满意效果,出油率很低。SFE 可使油性成分在流体中有良好的溶解性,非常适合分离挥发油类成分。李平华等^[7]运用 SFE 法提取乳香中有效成分,以乙酸辛酯作为工艺评价指标,通过正交试验确定了最佳工艺。采用 CO₂ 超临界流体萃取 (CO₂-SFE) 法从杜衡中提取挥发油,并用气相色谱-质谱联用技术对其化学成分进行分析,共鉴定出 22 种成分^[8]。用超临界 CO₂ 萃取技术提取白术脂溶性成分,并通过 GC-MS 研究挥发性物质的化学成分,鉴定出 36 个化学成

分^[9]。CO₂-SFE、水蒸气蒸馏、中性乙醇提取均能提取川芎挥发油中主要成分内酯类化合物。由于 CO₂-SFE 萃取能力强,在密闭条件下,操作温度低,一些萜烯类物质不易损失,而脂肪族也能被萃取,所以 3 个样品中 SFE 样品所含组分最多^[10]。曹蕾等^[11]用 CO₂-SFE 萃取中药青皮挥发油得率为 1.319 7%,比水蒸气蒸馏法提高 2.4 倍,时间减少 78.57%,因而认为超临界 CO₂ 萃取青皮挥发油收率高、耗时短、品质好。

4.2 生物碱类

生物碱是一类非常重要的一类中药有效成分,用超临界 CO₂ 萃取该成分需要加压或使用夹带剂来增强流体的溶剂能力或提高其选择性。王振中等^[12]比较了水提醇沉、醇提碱沉、酸提-离子交换树脂和 SFE 等工艺路线提取夏天无中的延胡索乙素,结果 SFE 工艺所得的固体物少,有效成分含量高,耗时仅 1 h,其中延胡索乙素的提取率达 89.3%,而酸提-离子交换树脂法的为 80.2%,醇提法的为 64.6%,水提法的为 55.2%,时间要更长。原永芳等^[13]用 SFE 萃取葶苈中胡椒碱,提取率比溶剂超声波法提高了 7.3%,提取液杂质少,不经滤过就可直接进行 HPLC 分析。葛发欢等^[14]发现加入非离子表面活性剂多元醇体系比只用乙醇为夹带剂进行超临界提取苦参中总碱的收率高 1.8~2.2 倍,萃取率可达到 92%,同时指出萃取率与表面活性剂的浓度、多元醇、CO₂ 的混合比例等因素有关。利用 CO₂-SFE 技术提取益母草中的总生物碱,提取率可达常规法的 10 倍^[15]。Kevin 等^[16]在萃取土的宁时,CO₂-SFE 系统中加入适量的有机溶剂作为夹带剂以增加 CO₂ 的溶解力不失为一种好的方法。

4.3 黄酮类

黄酮类化合物传统提取方法明显存在排污量大、提取效率低、分离过程繁琐、成本高等缺点。而超临界萃取通过加入合适的夹带剂,可以克服以上不足,萃取分离一步完成,提高萃取率,并保证产品质量。余佳红等^[17]采用正交试验考察 SFE 技术对银杏叶中槲皮素及山柰素提取工艺,发现萃取温度 60℃,萃取压力 42 MPa,静态萃取时间 4 min,动态萃取体积 4 mL,夹带剂为 0.2 mL 乙醇时效果最佳。

4.4 醌类

醌类化合物是一类含有不饱和环二酮结构的天然色素,以游离态或苷的形式存在于大黄、何首乌等中药材中,传统的提取方法为溶剂提取。由于极性

较大,故采用SFE法时需要较高的萃取压力,还要加入合适的夹带剂。丹参的活性成分是以丹参酮Ⅱ为代表的丹参酮类脂溶性物质以及丹参素、丹酚酸、原儿茶酚为代表的水溶性物质,其常规提取方法主要有水提法和乙醇热回流法,但提取效果均不理想。萧效良等^[18]利用超临界萃取技术提取丹参中的活性成分,结果表明一次提取物中的丹参酮Ⅱ_A的质量分数大于20%,水溶性有效成分的质量分数大于35%,收率是常规提取法的2倍以上。

超临界流体抗溶剂法(SAS)即利用超临界反溶剂原理在丹参浸膏的醇溶液中精制出有效成分细粉,萃取压力26 MPa,萃取温度38℃,升压速率为0.5 MPa/min,浸膏为70%的含醇溶液^[19]。SFE兼具提取与分离作用,可得到不同纯度的提取物,对丹参中丹参酮Ⅱ_A有较好的萃取作用,对虎杖中大黄素、大黄素甲醚有一定程度的萃取作用^[20]。袁海龙等^[21]以甲醇为夹带剂,利用CO₂-SFE技术提取何首乌中的醌类活性成分,结果表明该方法具有速度快、收率高、后处理简单等优点。

4.5 香豆素和木脂素类

CO₂-SFE萃取对于香豆素和木脂素类成分是一种比较有效的方法。如果是游离态的、极性小的成分,只需用超临界萃取即可;如果相对分子质量较大或极性较强的成分,有时需要加入适当的夹带剂。香豆素的传统提取方法为溶剂法、碱溶酸沉法,再结合层析、多次萃取法等。而CO₂-SFE可通过多级分离,或与超临界萃取结合而得到有效成分的量很高的提取物。对于相对分子质量大或极性较强的成分,有时需加夹带剂。刘红梅^[22]等采用CO₂-SFE技术提取白芷中香豆素类成分,并用GC-MS鉴定出15种成分。

4.6 皂苷类

苷类和糖类相对分子质量较大、羟基多、极性大,用纯CO₂-SFE产率低,必须加大压力和加入适当的夹带剂。菝葜的超临界CO₂萃取物中薯蓣皂苷元的质量分数最高可达1.96%,收率较《中国药典》常规酸水解法(0.02%)和传统氯仿萃取法(最高1.16%)显著提高,且具有生产周期短、收率高、溶剂无毒、不污染环境、可循环使用、成本低、操作方便等优点^[23]。王化田等^[24]将超临界CO₂萃取法与乙醇常温浸提法相结合,实现了红景天苷与苷元酪醇之间的有效分离。葛发欢等^[25]对超临界CO₂萃取薯蓣皂苷元的工艺条件进行了研究,并进行了中试放大,

结果表明该工艺具有收率高、生产周期短等优点。

5 小结

超临界萃取法越来越受到各国的重视,并广泛应用于中草药及其他天然产物的提取,它与GC、IR、MS等联用形成较为有效的分析技术。随着SFE的不断研究和开发,以及相关工艺设备的不断完善,在替代传统分离技术,特别是在提取高附加值天然产物有效成分方面,SFE技术将会有更大的发展,并成为一项重要的提取分离技术。我国对超临界萃取技术的研究还处于起步阶段,将其应用于中草药的提取分离研究,是一项非常有发展前景的新技术。

参考文献

- [1] 卢艳花. 中药有效成分提取分离技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [2] 李卫民, 金波, 冯毅凡. 中药现代化与超临界流体萃取技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [3] 张莉民, 王菊, 苏黎红, 等. 超临界流体萃取技术及在中药提取中的应用概述[J]. 齐鲁药事, 2007, 26(8): 487-488.
- [4] 陈淑莲, 游静, 王国俊. 超临界流体萃取在天然药物分析中的应用[J]. 分析测试技术与仪器, 2000, 6(1): 16-20.
- [5] Johnston K P, Harrison K L, Clarke M J, et al. Water-in-carbon dioxide microemulsions: An environment for hydrophiles including proteins [J]. Science, 1996, 271: 624.
- [6] Tena M T, Castro M D L, Valcarcel M. Improved supercritical fluid extraction of sulphonamides [J]. Chromatographia, 1995, 40(3/4): 197-201.
- [7] 李平华, 赵汉臣, 闫荟. CO₂超临界流体萃取乳香的工艺研究[J]. 中国药房, 2007, 18(33): 2584-2585.
- [8] 陈健, 潘艺, 林庆生. CO₂超临界流体萃取杜衡挥发油化学成分的分析[J]. 中国药房, 2007, 18(36): 2841-2843.
- [9] 吴素香, 吕圭源, 李万里, 等. 白术超临界CO₂萃取工艺及萃取物的化学成分研究[J]. 中成药, 2005, 27(8): 885-887.
- [10] 阮琴, 张颖, 胡燕月, 等. 不同制备方法对川芎挥发油化学成分的影响[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(6): 572-574.
- [11] 曹蕾, 曹伟. 超临界CO₂萃取青皮挥发油的工艺研究[J]. 化学工程, 2007, 35(9): 75-78.
- [12] 王振中, 彭国平. 超临界二氧化碳萃取技术提取夏天无成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(8): 585-586.
- [13] 原永芳, 卞俊, 周践, 等. 超临界流体萃取法在茛菪质量中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2000, 31(3): 199-201.
- [14] 葛发欢, 黄星, 谭晓华, 等. 非离子表面活性剂对超临界从苦参中萃取苦参碱类的影响[J]. 中药材, 2003, 26(6): 426-427.
- [15] 葛发欢, 史庆龙, 许静芬. 超临界CO₂萃取益母草总生物碱[J]. 中草药, 2001, 24(6): 415.
- [16] Kevin L K, John J J. Supercritical fluid extraction of strychn-

- nine using two different sequential organic modifiers [J]. J Agric Food Chem, 1995, 43(5): 1208-1211.
- [17] 余佳红, 柳正良, 王春燕, 等. 超临界流体萃取-胶束电动毛细管电泳法测定银杏叶粗提物中槲皮素和山柰素的含量[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(10): 958-960.
- [18] 萧效良, 甘海涛, 戚东林. CO₂ 超临界萃取技术提取中药有效成分[J]. 化工进展, 2001, 20(5): 7.
- [19] 刘莹珍, 廖伟明. 超临界 CO₂ 流体技术在精制丹参酮 II A 细粉中的研究[J]. 河北中医药学报, 2006, 21(1): 19-20.
- [20] 邹节明, 梁芳琳, 吴广雄, 等. CO₂ 超临界流体技术应用于中药有效成分萃取的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(5): 413-417.
- [21] 袁海龙, 张 纯, 李仙逸, 等. 超临界流体萃取-HPLC 测定何首乌中大黄酸、大黄素及大黄素甲醚的含量[J]. 中草药, 1999, 30(4): 258.
- [22] 刘红梅, 张明贤. 白芷中香豆素类成分的超临界流体萃取和 GC-MS 分析 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(3): 214-244.
- [23] 华小黎, 陈东生. 茛菪超临界 CO₂ 萃取物中薯蓣皂苷元的含量测定 [J]. 中药材, 2006, 29(4): 339-340.
- [24] 王化田, 祖元刚, 毛子军. 超临界 CO₂ 萃取红景天中红景天苷、苷元酯醇的研究[J]. 植物研究, 2004, 24(4): 462.
- [25] 葛发欢, 史庆龙, 林香仙, 等. 超临界 CO₂ 萃取薯蓣皂苷元的工艺研究[J]. 中草药, 2002, 31(3): 181.

(收稿日期 2009-04-03)

经皮给药系统的研究进展

华晓东¹, 任变文²

(1. 天津市药品检验所, 天津 300070; 2. 天津市轩宏医药技术有限公司, 天津 300111)

摘 要: 经皮给药系统是目前国内外药学工作者研究的重点, 也是目前国内新药研究的主要方向之一。主要从经皮给药系统的特点及优势、经皮给药制剂及促渗方法的研究和进展 3 个方面进行了综述, 并对经皮给药系统的发展前景进行了展望, 说明经皮给药系统具有广阔的发展前景, 并有利于实现我国的中药现代化。

关键词: 经皮给药系统; 经皮制剂; 促渗透; 巴布剂; 贴剂

中图分类号: R944.9

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2009)05-0282-04

经皮给药系统(transdermal drug delivery systems, TDDS)是指通过皮肤表面给药, 以达到局部或全身治疗作用的一种给药新途径。欧美国家常称 TDDS 制剂为贴剂(patch)。近年来, 随着对 TDDS 机制的不断深入研究及各种促渗技术的开发与发展, 国内外对 TDDS 的认识和重视程度日益加深, 相继开发出了多种新型的经皮给药制剂。为了更全面地了解其发展现状及趋势, 笔者就目前经皮给药系统的研究进展作一简要介绍。

1 TDDS 的特点及优势

TDDS 是无创伤性给药的新途径, 它具有以下特点及优势: ①避免了口服给药时肝脏的首过效应及胃肠道对药物的破坏, 提高了药物的生物利用度; ②具有缓释作用, 可减少给药次数, 延长给药时间; ③保持血药水平稳定在治疗有效浓度范围内, 降低了药物的毒性和副作用, 提高了药物的疗效; ④避免了药物对胃肠道的刺激性, 且给药无创伤, 提高了患者的依从性; ⑤体表用药, 可以随时中断给药, 是一种非常方便的给药途径, 为不宜口服或注射的药物

提供了一个全身用药方式, 并且可用于紧急情况下无应答、无知觉的昏迷患者, 也为无法口服给药的患者提供一种用药替代途径。正是基于经皮给药系统的众多优点, 自 1981 年美国 Alza 公司首次推出东莨菪碱贴片以来, TDDS 表现出了极大的潜力, 并日益引起关注和重视, 成为药物研发的重点和热点之一。目前, 全球范围内经皮吸收新药数量以每年 11.2% 的速度递增。据统计, 经皮吸收制剂 2000 年全球销售额已达 67 亿美元, 2003 年为 91 亿美元, 预计 2010 年可达到 800~1 000 亿美元。

2 经皮给药制剂的研究进展

经皮给药的方法有很多, 如从传统的散剂、油剂、搽剂、贴膏, 逐渐改进为硬膏剂、软膏剂和膜剂等, 近年来随着药用高分子辅料的迅猛发展, 又带动了现代经皮给药制剂如巴布剂、贴片、微乳等的发展。现阶段国内外研究较多的经皮给药制剂主要有以下几种。

2.1 巴布剂

与传统的贴膏相比, 巴布剂具有独特的水溶性