

- 4 宋川守,等. 国外医学-中医中药分册,1987,9(3):32
- 5 包力. 新疆中医药,1993,(2):52
- 6 彭平健. 中国中药杂志,1992,17(6):370
- 7 徐云玉,等. 河南医学院学报,1964,(8):1
- 8 梅海燕摘译. 国外医学-中医中药分册,1998,20(1):44
- 9 孙庆伟,等. 中草药,1986,17(2):43
- 10 孙庆伟,等. 江西医药,1992,27(4):207
- 11 姚秀娟,等. 西北药学杂志,1994,9(1):27
- 12 刘庆增,等. 中药药理与临床,1988,4(2):50
- 13 Ymahara T, et al. J Ethnopharmacol,1985,13:217
- 14 张竹心,等. 中草药,1988,19(9):23
- 15 钱东升,等. 中国中西医结合杂志,1992,12(2):95
- 16 笠原义正,等. 生药学杂志(日),1983,37(1):73
- 17 张明发. 中医药研究,1992,(1):41
- 18 谢怀明. 陕西新医药,1984,13(5):53
- 19 钱永龄,等. 泸州医学院学报,1979,(3):1
- 20 张明发. 中国中药杂志,1991,16(3):170
- 21 何丽娅,等. 实用中西医结合杂志,1996,9(3):155
- 22 王桥,等. 中国药学杂志,1997,32(6):343
- 23 周广涵,等. 陕西中医,1994,15(8):380
- 24 魏衡生,等. 中国民族民间医药杂志,1995,(3):37
- 25 吴皓,等. 中药材,1998,21(3):137
- 26 张建新,等. 河北医药,1993,15(6):374
- 27 Clement, K N, et al. Planta Mde,1990,56(4):374
- 28 李兆龙. 中国药学杂志,1990,15(4):231

(1998-06-26 收稿)

从茶中提取药用咖啡因方法的研究进展

安徽农业大学茶叶系生化室(合肥 230026) 黄继轸*

摘要 阐述了近年来从茶中提取药用咖啡因方法的研究进展,包括升华法、溶剂法、吸附法和超临界 CO₂ 气提法。

关键词 茶 咖啡因 提取方法

咖啡因亦称咖啡碱,属生物碱类物质,化学名为 1,3,3-三甲基-2,6-氧嘌呤,分子式为: C₈H₁₀O₂N₄, 溶点 235℃~238℃时大量升华。咖啡因味苦、无臭,易溶于乙醚、氯仿、二氯甲烷,能溶于乙醇、丙酮、醋酸乙酯,难溶于乙醚和苯,是重要的医药原料。茶叶中约含 2%~4% 的咖啡因,是医用咖啡因的重要来源,因此,从茶叶中提取咖啡因技术的研究一直倍受重视,咖啡因提取方法的研究已取得显著进展。

1 升华法

近年来中外学者对升华法制取天然咖啡因的方法做了大量研究和改进,并申请了专利^[1~7]。叶春园等把茶叶末投入备有搅拌器的升华罐中,用 U 形加热管中的电热丝把机油加热到 (130±10)℃,用油泵把热油打入升华罐的夹层中,搅拌,用真空泵抽气,保持升

华罐内的真空度为 50.66 kPa,处理 2 h,挥发物经导管进入冷凝罐冷水冷却,保持 30℃~60℃,从冷凝罐的底部取出固体冷凝物(粗咖啡因),加少量水溶解,漂去焦油,经结晶纯化后可得纯咖啡碱,10 kg 茶叶下脚料可制得 180 g 咖啡因,得率 1.8%。陈友仁等设计了新的咖啡因提取装置,升华罐与冷凝罐直接连接,升华罐底部用远红外加热炉加热,冷却分离罐由分离罐体、收集网、环形集水槽、水冷却夹套进出水管、烟道和搅拌驱轴组成。该装置不仅可以完成从茶中提取咖啡因的加热升华,而且能直接将升华物冷却,分离出咖啡因结晶,提取时间短,产量高,纯度好。该装置提高了咖啡因的提取率,避免了污染。Ramaswamy 采用静电沉淀法回收粗咖啡因,经浓缩、结晶纯化得纯咖啡因。毛小源对结晶箱进行了改进。

* Address: Huang Jizhen, Department of Tea Sciences, Anhui Agricultural University, Hefei

黄继轸 安徽农业大学茶叶生化教研室主任,副教授。从事茶叶生物化学、食品化学、茶的综合利用及深加工等研究方向研究多年,发表论文多篇,其中《脆咖啡碱速溶茶的研究》论文被安徽省评定为 1991~1993 年度优秀学术论文。对以茶、银杏、葛根等植物为原料,从中分离提取茶多酚、咖啡碱、茶色素、茶籽皂素、茶多糖、银杏黄酮、葛根黄酮等天然生物活性物质有独特见解及方法,对抗动脉粥样硬化天然药品的开发与研究也有独到之处。

2 溶剂法

中外学者对溶剂法提取咖啡因进行了大量研究,并提出改进方法。Bochorishvili 在茶液中先加醋酸铅和 Na_2HPO_4 , 对茶叶汁进行去杂质纯化, 纯化后的茶汁中再加入 1% 量、浓度为 2% 的 KMnO_4 及浓度为 30% 的 NaOH 进一步纯化, 这样可提高咖啡因的提取率^[8]。Mitchell 在茶浸提液中加入 Na_2CO_3 除茶多酚等杂质, 然后用二氯甲烷萃取咖啡碱^[9]。仓公敖等研究了从茶叶中提取咖啡碱的方法, 并申请了专利, 提取率为 1.01%~1.68%^[10]。石天齐也申请了咖啡因制备方法的专利, 方法是: 茶叶与水混合(为 1:6)煎煮 20~60 min 后, 用滤布过滤, 滤液中加入 10%~30% 的金属盐溶液, 如: AgCl_2 、 HgCl_2 、 $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 、 $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 等, 10~20 min 后送入压滤机中压滤, 滤液中再加入 5%~30% 的碱性溶液, 可以是 KOH 、 NaOH 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 等, 进一步除杂, 除杂后的液体, 经用结晶法或氯仿萃取法最后都可获纯咖啡因^[11]。

成锦遥等申请了咖啡碱生产专利^[12], 方法是: 将茶叶放入浸提塔中加水蒸煮 2 h, 通过沉淀池沉淀过滤、离心分离出提取液, 进入清液池, 蒸发浓缩至 40%~60%, 并按 3:1~6:1 的比例加入氯仿或二氯甲烷, 混合均匀后送入萃取塔中萃取, 萃取液在 0~4℃ 下静置 30~60 min, 然后蒸馏、回收溶剂, 罐中粗咖啡因取出后置 $\leq 100^\circ\text{C}$ 下恒温 60~70 min, 最后放入升华罐中升华, 即得纯咖啡因。Tetsuo 用水-氯仿混合物直接浸泡绿茶末, 有机相中的咖啡因直接用结晶法获取咖啡因, 2 g 茶的产量为 40.7 mg^[13]。

李沿飞等采用 6 mol 盐酸调节茶汁至 pH 值为 2, 煮沸 3 h, 离心过滤, 浓缩至 1/2 体积, 再加入 10% NaOH , 调节 pH 至 12, 用氯仿分 2 次提取, 合并有机相, 用 1 mol/L 盐酸洗涤, 弃去水相, 蒸干有机相(回收氯仿), 固形物置 100°C ~ 105°C 烘箱中烘干即得粗咖啡碱。粗咖啡碱用 10 倍水溶液, 过滤、蒸

发、重结晶、烘干。烘干后的咖啡因中通入 1/5 重量的氧化镁、咖啡因, 氧化镁混合物置真空箱中升华, 温度控制在 160°C ~ 200°C 之间, 收集升华物即可得纯度为 99% 的天然咖啡因^[14]。葛宜掌等^[15]将茶末放入浸提罐中, 加入 4~6 倍茶叶重量的含水酒精(乙醇-水=4:6), 加热浸提 30~45 min, 过滤, 滤渣再用 2~4 倍含水酒精浸提 30 min, 合并滤液, 浓缩滤液至原体积的 1/5~1/7, 冷却, 待植物胶、叶绿素、多酚、植物蛋白及其他脂溶性杂质沉淀完全, 上清液中再加入茶叶重量 25%~30% 的生、熟石灰混合物(生石灰-熟石灰=2:3)作为剩余杂质的掩蔽体, 搅拌均匀后干燥脱水成粉状。将粉状物投入升华罐内, 在常压或减压下升华, 即可得天然咖啡因, 该法可提取出茶叶中 75%~85% 的咖啡因, 其纯度可达 99.9%^[4]。

3 吸附法

硅藻土、活性炭等均可吸附咖啡碱, 日本学者用 20 mL 乌龙茶汁通过填充有 30 g 硅藻土的吸附柱, 然后用 150 mL 二氯甲烷洗脱, 可将柱中 99.8% 的咖啡因洗脱。活性炭常被用作咖啡碱的捕集剂使用, 在使用 CO_2 气提法脱除植物中的咖啡因时, 常被用作吸附 CO_2 中咖啡因的吸附剂^[16]。从活性炭中回收咖啡因的方法已申请了专利, 是用 70% 的醋酸洗脱, 洗脱温度不低于 100°C ^[17]。

4 超临界 CO_2 气提法

超临界流体分离技术是近 20 年发展起来的分离方法, 它具有对有机物溶解度大、传质速率高, 操作条件温和等优点。用 CO_2 作为超临界溶剂安全、方便。国内外已有用超临界 CO_2 流体分离提取茶叶中的咖啡因的报道^[18~22], 该法通常使用的压力为 12~22 MPa, 温度 40°C ~ 80°C , CO_2 中可以加或不加夹带剂, 常用的夹带剂为乙醇。该法目前生产成本较高, 尚难为生产厂家接受, 不过, 该法可通过综合提取多种成分降低成本。对于茶叶来说, 可同时获得茶多酚和咖啡因二种药用原料。

参考文献

- 1 叶春园,等. CN,1039704A,1998
- 2 Feng Shixing CN,1056692,1991
- 3 Ramawamy S R. US,5,260,437,1993
- 4 陈友仁. CN,1067894A,1993
- 5 桑茂才. CN,2136244Y,1993
- 6 Ye C Y. CN,080,290,1993
- 7 毛小源. CN,2169979,1994
- 8 Bochorishrili E D, *et al.* Soobsheh Akad Nauk Gruz SSR,1968,51(1):121
- 9 Mitchell R H, *et al.* J Chem Educ,1974,51(1):69
- 10 仓公敖. CN,1051481A,1989
- 11 石天齐. CN,1051481A,1989
- 12 成锦遥. CN,1067894A,1993
- 13 Tetsuo. Kagaku to Kyoiku,1994,42(5):367
- 14 李沿飞,等. CN,1082332A,1994
- 15 葛宜幸,等. CN,1097757A,1995
- 16 大须博文,等. Nippon Nogeikagaku Kaishi,1990,64(1):35
- 17 Kazz Saul Norman. EP,0,076,620A2,1982
- 18 Vitzhum O, *et al.* Ger P 2,127,642
- 19 Vitzhum O, *et al.* BP 1,333,362
- 20 柯昌强,等. 中国茶叶,1996,(2):36
- 21 冯耀声. 科技通报,1994,10(1):33
- 22 冯耀声,等. 浙江化工,1995,26(4):10

(1999-01-04 收稿)

粉防己碱制剂研究进展

华西医科大学药学院(成都 610041) 李凤前* 陆 彬

摘 要 综述了粉防己碱的口服片剂、注射剂、气雾剂、软胶囊剂及其脂质体、微球等新型给药系统的研究进展和概况,比较了各种剂型的优劣,为该药新剂型的开发和研究提供参考。

关键词 粉防己碱 给药系统 制剂

粉防己碱(tetrandrine, Tet)是从粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 的干燥块根中提取的一种双苄基异喹啉生物碱。研究表明 Tet 具有消炎、镇痛、降血糖、抗肿瘤、抗矽肺、降血压、抗心率失常等广泛的药理作用^[1]。近年来出现了 Tet 的口服片剂、注射剂、气雾剂、软胶囊剂等普通剂型。为了使 Tet 更合理地应用于临床,采用药剂学的手段将其制成脂质体、微球等新型给药系统(drug delivery system, DDS)的研究也不断出现,现综述如下:

1 口服片剂

Tet 已由浙江金华制药厂提取、纯化,并制成了糖衣片^[2],作为抗风湿、抗矽肺及抗肺癌增效药而广泛应用于临床。近期临床研究^[3]表明,口服 Tet 片剂 200 mg,每天 3 次,短期内可降低肺动脉高压,改善肺动脉血气及右心室功能,同时对心率和正常体动脉压无明显影响,且副作用极小,提示 Tet 可望成

为治疗肺动脉高压的理想药物。

2 注射剂

Tet 作为生物碱,可与稀盐酸成盐而具有良好的水溶性。将 Tet 溶于适量稀盐酸,以 0.1% 的焦亚硫酸钠为抗氧剂,0.03% 的乙二胺四醋酸二钠为金属离子络合剂,加入适量氯化钠调节渗透压可制成 Tet 的注射剂^[2]。

Tet 制成注射剂可快速产生药理作用,但必须考虑其安全性。小鼠尾静脉注射 Tet 的 LD₅₀ 为 (37.5 ± 3.6) mg/kg,若按人和动物体表面积折算等效剂量比率来计算,临床应用 Tet 静脉注射降压的剂量为每次 180 mg (体重 50 kg),对家兔降压的有效剂量约为 10 mg/kg,与引起中毒的剂量 (15 mg/kg) 之间的范围较窄,有效剂量约为中毒剂量的 66%^[4]。这提示临床应用 Tet 静脉注射给药,应注意控制其剂量范围。家兔对 Tet 的耐受性可能较低,Tet 静脉给药的安全性值得再评价,应考虑将其进行剂型改造以降低

* Address: Li Fengqian, College of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu

李凤前 男,1992年毕业于上海第二军医大学,1995年于华西医科大学攻读药剂学硕士学位,导师为药剂学专家陆彬教授,1997年提前攻读博士学位,导师陆彬教授,研究方向:药物新型给药系统。