



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106905339 B

(45) 授权公告日 2021.06.22

(21) 申请号 201710137211.3

(22) 申请日 2017.03.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106905339 A

(43) 申请公布日 2017.06.30

(73) 专利权人 鲁南制药集团股份有限公司
地址 276005 山东省临沂市红旗路209号

(72) 发明人 张贵民 徐春秀 曹玉早

(51) Int. Cl.
C07D 493/04 (2006.01)

(56) 对比文件

Min-Jung Chang et al..Lignans from the Fruits of Forsythia suspensa Thunb Vahl Protect High Density Lipoprotein during Oxidative Stress.《Biosci.

Biotechnol. Biochem.》.2014,第72卷(第10期),

刘悦.连翘水提物的化学成分研究.《中国优秀硕士学位论文全文数据库医药卫生科技辑》.2004,(第1期),E057-52.

Columbus, Ohio, US Registry[Online].STN检索报告.《STN Registry》.2020,第1-4页.

审查员 董静楠

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种从连翘叶中提纯连翘苷元的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种从连翘叶中提纯连翘苷元的方法。本发明的技术方案主要包括：提取、醇沉、水沉以及结晶等步骤，从而获得了含量>98%的连翘苷元纯品。本发明，工艺简单，条件温和，溶剂毒性小，对设备要求低，回收成本低，可重复利用，适用于工业化大生产。

1. 一种从连翘叶中提纯连翘苷元的方法,其特征在于该方法包括如下步骤:

①提取:取连翘叶药材,加入提取溶剂,30℃~70℃提取,提取结束,过滤,滤液进行减压浓缩;

②醇沉:向步骤①得到的浓缩液中加入乙醇,进行醇沉,抽滤,滤液减压浓缩至无醇味;

③水沉:将步骤②得到的浓缩液,加入饮用水搅拌静置,过滤,将滤饼进行真空干燥,得连翘苷元粗品;

④结晶:将步骤③所得连翘苷元粗品,加入无水甲醇或无水乙醇,结晶、重结晶处理,即可得到连翘苷元纯品;

其中步骤①所述提取溶剂为10%~80%的乙醇或饮用水,提取液浓缩至密度为1.05~1.2;

其中步骤②所述醇沉所用乙醇与浓缩液的体积比为2~15:1;

其中步骤③所述水沉所用饮用水与浓缩液的体积比为10~30:1;

其中步骤④所述连翘苷元纯品纯度>98%。

一种从连翘叶中提纯连翘苷元的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种连翘苷元的提纯方法,确切地说是一种从中药材连翘叶中提取纯化连翘苷元的方法。

背景技术

[0002] 连翘苷元(Phillygenin),又称连翘脂素,是为木犀科植物连翘中提取的木脂素类化合物单体。作为连翘提取物的主要有效成分,连翘苷元具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等多种药理活性,连翘苷元对大鼠免疫性肝纤维化有较好的治疗作用。连翘苷元可以减轻亚硝酸盐导致的肾脏上皮细胞LLC-PK1损伤,对过氧亚硝酸盐阴离子引发的相关疾病可能有治疗或预防作用。

[0003] 近年来,国内外对连翘苷元的提纯方法很少,中国专利CN105367581A公开了一种连翘脂素的制备方法,工艺方法是:对药材连翘进行溶剂加热回流提取后,再采用石油醚对提取物进行超声提取或回流提取,然后进行重结晶处理或柱层析分离纯化,获得连翘脂素。该方法工艺虽然简单,但在提取时采用了无水甲醇与石油醚,有机溶剂种类多,环保压力大并且收率低,纯度仅为97%左右。文献报道中连翘木脂素类组分的提取工艺,工艺步骤包括:热浸提取法提取、溶剂萃取、大孔吸附树脂吸附、硅胶柱层析法。虽然这方法都能制备纯化产品中木脂素含量达93.5%。但溶剂用量大,周期长,工艺比较繁琐,设备成本高,很难实现工业化生产。

发明内容

[0004] 本发明内容旨在为中药新药研发提供高质量的原料。本发明克服了使用溶剂种类多,收率低,对设备要求高,工艺繁琐等缺点,提供了一种工艺简单、成本低廉、纯度较高,收率较高的生产工艺,适合放大生产。

[0005] 本发明的目的是通过以下技术方案来实现的。

[0006] 一种从连翘叶中提纯连翘苷元的方法,其特征在于该方法包括如下步骤:

[0007] ①提取:取连翘叶药材,加入提取溶剂,低温提取,提取结束,过滤,滤液进行减压浓缩;

[0008] ②醇沉:向步骤①得到的浓缩液中加入乙醇,进行醇沉,抽滤,滤液减压浓缩至无醇味;

[0009] ③水沉:将步骤②得到的浓缩液,加入饮用水搅拌静置,过滤,将滤饼进行真空干燥,得连翘苷元粗品;

[0010] ④结晶:将步骤③所得连翘苷元粗品,加入无水甲醇或无水乙醇,结晶、重结晶处理,即可得到连翘苷元纯品。

[0011] 本发明对步骤①中提取温度进行了优选,优选地,提取温度为30℃~70℃。

[0012] 本发明对步骤①中提取溶剂进行了优选,优选地,提取溶剂10%~80%乙醇或饮用水。

[0013] 本发明对步骤①中提取液进行浓缩的比例进行了优选,优选地,提取液浓缩至密度为1.05~1.2。体积太大会造成醇沉所用溶剂增多,体积太小,浓缩液粘度太大,不利于醇沉。

[0014] 本发明对步骤②中醇沉比例进行了优选,优选地,乙醇加入量与浓缩液的体积比为2~15:1。

[0015] 本发明对步骤③水沉所用纯化水与浓缩液的体积比进行了优选,优选地,所用饮用水与浓缩液的体积比为10~30:1。

[0016] 本发明存在以下优点:

[0017] 1. 本发明中连翘苷元的收率可达到50%~60%,纯度可达到98%以上。

[0018] 2. 本发明用到的方法,克服了工艺生产中有机溶剂种类多,传统大孔树脂的成本高、周期长的缺点,工艺简单,条件温和,节省能源,对设备要求低。

[0019] 3. 本发明溶剂使用量少,种类少,既环保又安全可靠,回收后可以重复使用。

具体实施方式

[0020] 下面通过实施例对本发明作进一步说明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例中。

[0021] 实施例1

[0022] 本实施例包括以下步骤:

[0023] (1) 提取:将连翘叶(连翘苷元百分含量为0.6%)药材1Kg投入提取罐中,加入20L饮用水,30℃提取2次,提取时间4h。提取液过滤后,减压浓缩至密度为1.05。

[0024] (2) 醇沉:浓缩液体积约为0.75L,加入约1.5L乙醇进行醇沉,醇沉结束。过滤,滤液进行减压浓缩至无醇味,浓缩液体积约0.6L。

[0025] (3) 水沉:向浓缩液中加入6L水搅拌静置,静置结束过滤得滤饼,进行干燥;

[0026] (4) 结晶:向连翘苷元粗品中加入350ml无水乙醇,在搅拌的条件下,缓慢冷却析晶,过滤、干燥后得到连翘苷元一次结晶品。同样方法,进行重结晶,得连翘苷元成品3.3g。经HPLC法测定:上述实验所得连翘苷元成品中连翘苷元含量为99.33%。

[0027] 实施例2

[0028] 本实施例包括以下步骤:

[0029] (1) 提取:将连翘叶(连翘苷元百分含量为0.6%)药材3Kg投入提取罐中,加入65L体积分数40%的乙醇,50℃提取2次,提取时间4h。提取液过滤后,减压浓缩至密度为1.1。

[0030] (2) 醇沉:浓缩液体积为2.4L,加入约9L乙醇进行醇沉,醇沉结束。过滤,滤液进行减压浓缩至无醇味,浓缩液体积约为2.2L。

[0031] (3) 水沉:向浓缩液中加入30L纯化水搅拌静置,静置结束过滤得滤饼,进行干燥。

[0032] (4) 结晶:向连翘苷元粗品中加入500ml无水甲醇,在搅拌的条件下,缓慢冷却析晶,过滤、干燥后得到连翘苷元一次结晶品。同样方法,进行重结晶,得连翘苷元成品10.08g。经HPLC法测定:上述实验所得连翘苷元成品中连翘苷元含量为98.56%。

[0033] 实施例3

[0034] 本实施例包括以下步骤:

[0035] (1) 提取:将连翘叶(连翘苷元百分含量为0.6%)药材3Kg投入提取罐中,加入65L

体积分数60%的乙醇,70℃提取2次,提取时间4h。提取液过滤后,减压浓缩至密度为1.15。

[0036] (2) 醇沉:浓缩液体积为2.3L,加入约9L乙醇进行醇沉,醇沉结束,过滤,滤液进行减压浓缩至无醇味,浓缩液体积约为2.1L。

[0037] (3) 水沉:向浓缩液中加入30L纯化水搅拌静置,静置结束过滤得滤饼,进行干燥。

[0038] (4) 结晶:向连翘苷元粗品中加入600ml无水乙醇,在搅拌的条件下,缓慢冷却析晶,过滤、干燥后得到连翘苷元一次结晶品。同样方法,进行重结晶,得连翘苷元成品10.1g。经HPLC法测定:上述实验所得连翘苷元成品中连翘苷元含量为98.76%。

[0039] 实施例4

[0040] 本实施例包括以下步骤:

[0041] (1) 提取:将连翘叶(连翘苷元百分含量为0.6%)药材4Kg投入提取罐中,加入80L体积分数80%的乙醇,70℃提取2次,提取时间4h。提取液过滤后,减压浓缩至密度为1.2。

[0042] (2) 醇沉:浓缩液体积约为3L,加入约45L乙醇进行醇沉,醇沉结束。过滤,滤液进行减压浓缩至无醇味,浓缩液体积约为2.8L。

[0043] (3) 水沉:向浓缩液中加入45L纯化水搅拌静置,静置结束过滤得滤饼,进行干燥。

[0044] (4) 结晶:向连翘苷元粗品中加入700ml无水甲醇,在搅拌的条件下,缓慢冷却析晶,过滤、干燥后得到连翘苷元一次结晶品。同样方法,进行重结晶,得连翘苷元成品12.48g。经HPLC法测定:上述实验所得连翘苷元成品中连翘苷元含量为98.60%。

[0045] 实施例5

[0046] 本实施例包括以下步骤:

[0047] (1) 提取:将连翘叶(连翘苷元百分含量为0.6%)药材1Kg投入提取罐中,加入20L无水乙醇,50℃提取2次,提取时间4h。提取液过滤后,减压浓缩至密度为1.05。

[0048] (2) 醇沉:浓缩液体积约为0.7L,加入约1.6L乙醇进行醇沉,醇沉结束。过滤,滤液进行减压浓缩至无醇味,浓缩液体积约0.56L。

[0049] (3) 水沉:向浓缩液中加入6L水搅拌静置,静置结束过滤得滤饼,进行干燥;

[0050] (4) 结晶:向连翘苷元粗品中加入400ml无水甲醇,在搅拌的条件下,缓慢冷却析晶,过滤、干燥后得到连翘苷元一次结晶品。同样方法,进行重结晶,得连翘苷元成品3.6g。经HPLC法测定:上述实验所得连翘苷元成品中连翘苷元含量为99.08%。

[0051] 对比实施例1

[0052] 按照中国专利CN105367581A连翘脂素的制备方法中实施例3的方法制备连翘脂素。

[0053] 本实施例包括以下步骤:

[0054] (1) 提取处理

[0055] 连翘叶粉碎(连翘苷元百分含量为0.6%)并过20目筛,得连翘叶粉,取连翘叶粉(1kg)加入20kg无水乙醇,混合均匀后加热,进行第一次回流提取,回流提取2h后进行过滤,得第一次提取液,第一药渣;

[0056] 向第一药渣中加入无水乙醇(20kg),加热,进行第二次回流提取,回流提取时间2h后进行过滤,获得第二提取液,第二药渣;

[0057] 向第二药渣中加入无水乙醇(20kg),加热,进行第三次回流提取,回流提取时间2h后进行过滤,获得第三提取液,第二药渣(弃去);合并第一、第二、第三提取液,进行减压浓

缩处理,获得无醇连翘提取物(干膏重150g),备用。

[0058] (2) 石油醚超声处理

[0059] 将连翘提取物和石油醚加入到超声提取仪中,开启电源,进行石油醚超声波提取处理,共提取3次,即向连翘提取物中反复加入石油醚3次,超声提取3次,每次提取4h,每次超声提取过程中石油醚体积与连翘提取物的重量比为10:1,即每次超声提取时向150g连翘提取物中加入1.5L的石油醚;每次超声提取后进行过滤,收集相应的石油醚提取液,并合并3次石油醚提取液;

[0060] 对合并后的石油醚提取液进行减压浓缩处理,回收溶剂,然后干燥,获得石油醚提取物(3.1g)。

[0061] (3) 重结晶处理

[0062] 向石油醚提取物中加入无水乙醇,溶解,进行重结晶处理,静置结晶,获得连翘脂素(0.6g)。采用HPLC法检查制得的连翘脂素的含量,连翘脂素的含量为96.12%。

[0063] 对比实施例2

[0064] 按照中国专利CN105367581A连翘脂素的制备方法中实施例4的方法制备连翘脂素。

[0065] 本实施例包括以下步骤:

[0066] (1) 提取处理

[0067] 连翘叶粉碎(连翘昔元百分含量为0.6%)并过20目筛,得连翘叶粉,取连翘叶粉(1kg)加入8kg无水甲醇,混合均匀后加热,进行第一次回流提取,回流提取3h后进行过滤,得第一次提取液,第一药渣;

[0068] 向第一药渣中加入无水甲醇(8kg),加热,进行第二次回流提取,回流提取时间3h后进行过滤,获得第二提取液,第二药渣;

[0069] 向第二药渣中加入无水甲醇(8kg),加热,进行第三次回流提取,回流提取时间3h后进行过滤,获得第三提取液,第二药渣(弃去);合并第一、第二、第三提取液,进行减压浓缩处理,获得无醇连翘提取物(干膏重141g),备用。

[0070] (2) 石油醚超声处理

[0071] 将连翘提取物和石油醚加入到超声提取仪中,开启电源,进行石油醚超声波提取处理,共提取3次,即向连翘提取物中反复加入石油醚3次,超声提取3次,每次提取0.5h,每次超声提取过程中石油醚体积与连翘提取物的重量比为20:1,即每次超声提取时向141g连翘提取物中加入2.82L的石油醚;每次超声提取后进行过滤,收集相应的石油醚提取液,并合并3次石油醚提取液;

[0072] 对合并后的石油醚提取液进行减压浓缩处理,回收溶剂,然后干燥,获得石油醚提取物(2.4g)。

[0073] (3) 重结晶处理

[0074] 向石油醚提取物中加入无水甲醇,溶解,进行重结晶处理,静置结晶,获得连翘脂素(0.52g)。采用HPLC法检查制得的连翘脂素的含量,连翘脂素的含量为96.12%。

[0075] 实施例对比

[0076] 将该专利的制备方法与中国专利CN105367581A公开地一种连翘脂素的制备方法进行实施例对比,在该专利的方法中连翘昔元的收率有显著的提高,纯度也有明显的提升。

具体结果如表1所示：

[0077] 表1

[0078]

	连翘苷元质量	收率	纯度
实施例1	3.3g	55%	99.33%
实施例5	3.6g	60%	99.08%
对比实施例1	0.60g	10%	96.8%
对比实施例2	0.52g	8.7%	96.12%