

三七的提取动力学研究

王博然^{1,2}, 张文生², 赵万顺², 叶正良^{3*}¹天津中医药大学, 天津 300193; ²天士力制药集团股份有限公司, 天津 300410; ³天士力控股集团有限公司, 天津 300410

摘要: 研究三七的提取动力学。以 Fick 第一扩散定律为基础建立三七中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 三种成分的提取动力学模型, 根据方程计算获得提取速率常数、表观活化能、相对萃取率等一系列动力学参数。结果表明, 温度升高, 三种成分提取速率加快, 提取浓度升高, 且温度降低各成分浓度达平衡所需时间延长。本研究建立的三七中三种成分的提取动力学模型均符合一级动力学方程特征, 该模型较好的描述了三七药材各成分的动态溶出过程, 以期对三七及复方丹参提取工艺的设计和 optimization 提供理论依据。

关键词: 三七; 提取; 动力学模型; 动力学参数

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.1.023

Kinetics on the Extraction of *Panax notoginseng*WANG Bo-ran^{1,2}, ZHANG Wen-sheng², ZHAO Wan-shun², YE Zheng-liang^{3*}¹Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;²Tasly Pharmaceutical Group Company Limited, Tianjin 300410, China;³Tasly Holding Group Company Limited, Tianjin 300410, China

Abstract: To study kinetics on the extraction of *Panax notoginseng*. According to Fick's first law of diffusion, the kinetic equations for the extraction process of PNS R_1 , ginsenoside R_{g_1} , ginsenoside R_{b_1} were established with plate model, and the parameters, such as K (rate constant), E_a (activation energy), y (yield) were gained. The results showed that the extraction's speed and concentration increased with the increasing of temperature, and with lower temperature, the concentration of balance time for each component became shorter. The kinetic models were accorded with characteristics of the first kinetic equation and can describe the extraction process of three ingredients of *Panax notoginseng* and provide the valuable theory basis for technical design.

Key words: *Panax notoginseng*; extraction; kinetic model; kinetic parameter

三七为五加科人参属植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根及根茎^[1]。三七药材的主要成分为皂苷类成分, 皂苷大致可分为人参皂苷、三七皂苷和七叶胆皂苷等, 其中以人参皂苷 R_{g_1} 和人参皂苷 R_{b_1} 含量最高^[2,3], 中国药典中根据人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 和三七皂苷 R_1 的总量和不少于 5.0% 作为衡量三七质量的标准^[4]。

中药有效成分的提取是一个复杂的质量传递过程, 可由三个步骤组成: 第一步, 溶剂向药材内部渗透; 第二步, 依靠溶质的溶剂化将溶质溶解到固液界面上; 第三步, 溶质从固液界面向溶剂主体扩散^[5]。一般地, 在浸提过程中, 中药材有效成分在药材内外的扩散过程较慢, 但却在提取过程中起主导作用, 其

中溶质分子由药材内部扩散转移到固液界面上的内扩散更是影响整个提取过程传质速率的关键步骤^[6-8]。以丹参、三七为主药的复方提取工艺中, 有效成分的提取是工艺的关键。本文首次以 Fick 第一扩散定律为基础对三七中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 三种成分进行动力学研究, 建立动力学模型, 并对三种成分的提取速率常数、表观活化能、相对萃取率等动力学参数计算求解, 描述了三七中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 三种成分的动态溶出过程, 初步探讨温度及提取时间对三七中皂苷类成分溶出效果的影响。

1 材料与仪器

1.1 材料

丹参、三七(天士力制药集团股份有限公司); 乙腈色谱纯(德国 Merck 公司), 氨水(天津市光复精细化工

研究院), 甲醇(天津市威晨化学科贸有限公司)。

1.2 仪器

美国 Waters ACQUITY UPLC™ 超高效液相色谱仪, 包括: Empower3.0 色谱工作站、进样管理系统、二元溶剂管理系统、可调谐紫外检测器和柱管理系统; 日本岛津 Nexera UHPLC LC-30A 液相色谱仪, 包括: SPD-M20A 二极管阵列检测器、LabSolutions 色谱工作站、SIL-30AC 自动进样器、LC-30AD 输液单元、CTO-20A 柱温箱、DGU-20A5R 脱气机和 MR20 μ L 梯度混合器; XS204 分析天平(美国 Mettler Toledo 公司); XP6 微量天平(美国 MettlerToledo 公司); KQ3200E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); Milli-Q 型纯水仪(美国 Millipore 公司)。

2 方法与结果

2.1 三七提取动力学实验

取三七药材按照一定比例加入溶剂^[4], 待温度达到 99、100、101 $^{\circ}\text{C}$ 并保持沸腾状态后, 开始计时, 在相应温度下进行常压恒温油浴回流提取, 每十分钟取样测定提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的浓度, 直至连续 3 次测定的浓度值不再增加为止。取 3 次测定结果的最高值作为三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的平衡浓度, 每组实验重复两次。

2.2 提取过程动力学模型

提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 三种成分的提取实际上就是三种成分从固相向液相转移的传质过程, 其主要依赖于三种成分在固、液两相之间的浓度差。提取液中三七皂苷 R_1 、人参

皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 浓度的变化与平衡浓度和提取液浓度之差符合动力学方程^[10]:

$$V \frac{dc}{dt} = kS(C_{\infty} - C) \quad (1)$$

式中: V 为提取液体积 (mL); C 为提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的浓度 (mg/mL); t 为提取时间 (min); k 为总传质系数 ($\text{mL}/\text{m}^2 \cdot \text{min}$); S 为总传质面积 (m^2); C_{∞} 为提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的平衡浓度 (mg/mL)。令 $\frac{kS}{V} = k_{\text{obs}}$ 可得:

$$\frac{dc}{dt} = k_{\text{obs}}(C_{\infty} - C) \quad (2)$$

k_{obs} 为提取过程的表现速率常数, 与物料结构、溶质的性质及操作条件有关^[11]。三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 提取时, 从沸腾开始时计时, 则初始条件为 $t = 0$ 时, $C = C_0$, 对式 (2) 进行积分整理, 可得^[12]:

$$C = C_{\infty} + (C_0 - C_{\infty})e^{-kt} \quad (3)$$

$$\ln\left(\frac{C_{\infty}}{C_{\infty} - C}\right) = kt + \ln\left(\frac{C_{\infty}}{C_{\infty} - C_0}\right) \quad (4)$$

2.3 三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 平衡浓度的确定

适当延长提取时间, 保证三七中皂苷类成分不在长时间高温条件下转化, 当三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的浓度不再随时间增加而改变, 在固、液两相之间的质量传递达到动态平衡, 即为平衡浓度^[13]。在不同提取温度下, 绘制提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的浓度随时间变化的动力学曲线(图 1A~C)。

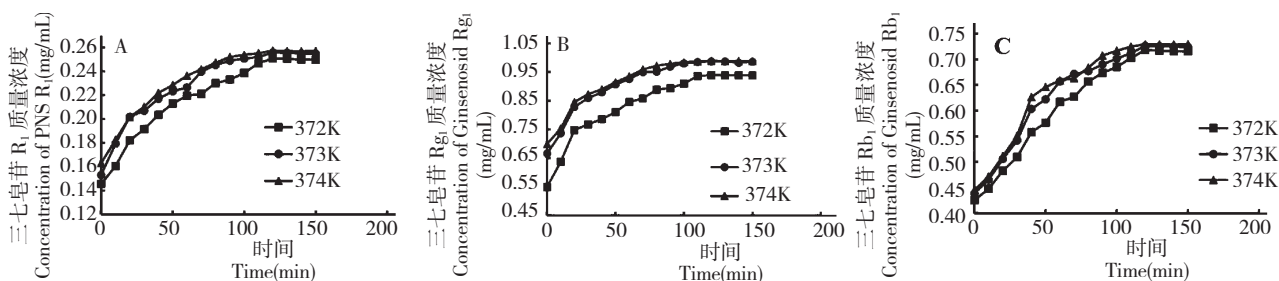


图 1 不同温度下三七皂苷 R_1 (A)、人参皂苷 R_{g_1} (B) 及人参皂苷 R_{b_1} (C) 浓度与时间的关系

Fig. 1 Relationship between concentration of PNS R_1 (A), ginsenoside R_{g_1} (B) and ginsenoside R_{b_1} (C) in liquid phase and extraction time at different temperatures

从图 1(A-C) 中可以看出, 在不同的提取温度下, 提取温度升高, 三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 提取速率加快, 提取浓度也增大。三七皂

苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 和人参皂苷 R_{b_1} 提取平衡浓度随温度升高而增大, 且温度升高, 达到提取平衡所需的时间缩短。

2.4 提取动力学方程曲线及常数的确定

2.4.1 提取动力学方程曲线

根据提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 在不同温度下浓度随时间变化的关系数据,根据式(4)以 $\ln(\frac{C_\infty}{C_\infty - C})$ 对时间 t 作图(图2A ~

C)并进行线性回归分析。

三个提取温度下丹参三七合煎液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的 $\ln(\frac{C_\infty}{C_\infty - C})$ 与时间 t 的线性回归方程及相关系数见表1。

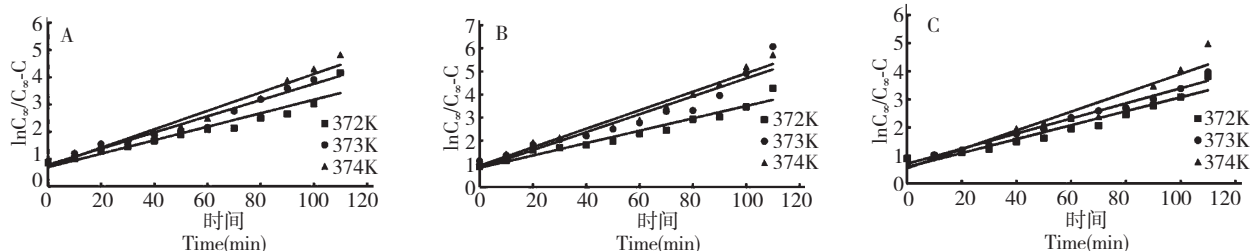


图2 不同温度下三七皂苷 R_1 (A)、人参皂苷 R_{g_1} (B) 及人参皂苷 R_{b_1} (C) $\ln(\frac{C_\infty}{C_\infty - C})$ 与 t 的关系

Fig. 2 Relationship between $\ln(\frac{C_\infty}{C_\infty - C})$ and time of PNS R_1 (A), ginsenoside R_{g_1} (B) and ginsenoside R_{b_1} (C) at different temperatures

表1 不同温度下三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的提取线性回归方程

Table 1 Extraction linear regression equations of PNS R_1 , ginsenoside R_{g_1} and ginsenoside R_{b_1} at different temperatures

提取温度 Extraction temperature (K)	三七皂苷 R_1 PNS R_1	人参皂苷 R_{g_1} Ginsenoside R_{g_1}	人参皂苷 R_{b_1} Ginsenoside R_{b_1}
372	$y = 0.0248x + 0.7039$ ($R^2 = 0.9140$)	$y = 0.0268x + 0.8223$ ($R^2 = 0.9559$)	$y = 0.0247x + 0.5946$ ($R^2 = 0.9428$)
373	$y = 0.0297x + 0.7905$ ($R^2 = 0.9732$)	$y = 0.0388x + 0.8129$ ($R^2 = 0.9155$)	$y = 0.0269x + 0.7085$ ($R^2 = 0.9791$)
374	$y = 0.0338x + 0.7425$ ($R^2 = 0.9663$)	$y = 0.04x + 0.9155$ ($R^2 = 0.9660$)	$y = 0.0335x + 0.5522$ ($R^2 = 0.9244$)

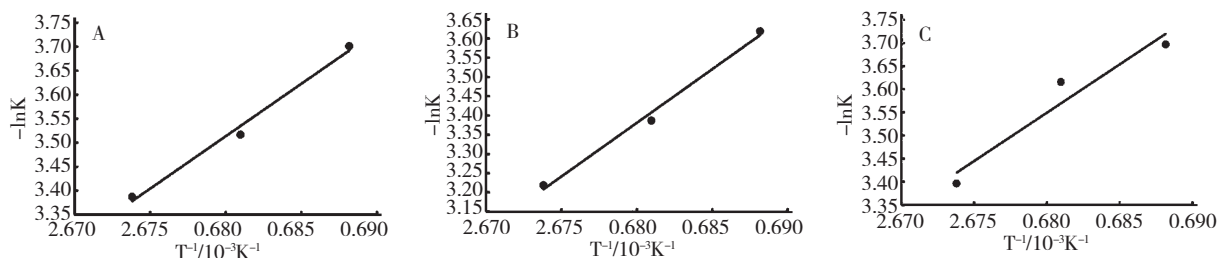


图3 三七皂苷 R_1 (A)、人参皂苷 R_{g_1} (B) 及人参皂苷 R_{b_1} (C) $-\ln k$ 与 $1/T$ 的关系

Fig. 3 Relationship between $-\ln k_{obs}$ and $1/T$ of PNS R_1 (A), ginsenoside R_{g_1} (B) and Ginsenoside R_{b_1} (C)

2.4.2 速率常数的求解

不同温度下三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的提取线性回归方程,直线的斜率即为速率常数 k_{obs} ,反应提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 三种成分的提取速率^[14]。在372K-374K 温度范围内提取液中三七皂苷 R_1 、人参

皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的 $\ln(\frac{C_\infty}{C_\infty - C})$ 与 t 呈良好的线性关系。另外,温度升高,提取速率常数增大,表明温度升高,提取进程加快。

2.4.3 表观活化能的求解

根据化学反应动力学可知,反应速率常数 k 是温度 T 的函数,速率常数与温度的关系符合 Arrhe-

nius 方程^[15], 即:

$$k = A \cdot \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (5)$$

其中, k 为提取速率常数, min^{-1} ; $R = 8.314\text{J/mol} \cdot \text{K}$; A 为指前因子; T 为提取温度, K ; E_a 为表观活化能, J/mol 。

对式(5)取对数, 则有:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (6)$$

表 2 三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} - $\ln k$ 与 $1/T$ 的线性回归方程

Table 2 Linear regression equations between $-\ln k$ and $1/T$ of PNS R_1 , ginsenoside R_{g_1} and ginsenoside R_{b_1}

成分 Ingredient	线性回归方程 Linear regression equations	R^2
三七皂苷 R_1 PNS R_1	$y = 21.541x - 54.218$	0.9913
人参皂苷 R_{g_1} Ginsenoside R_{g_1}	$y = 27.863x - 71.291$	0.9919
人参皂苷 R_{b_1} Ginsenoside R_{b_1}	$y = 21.191x - 53.241$	0.9386

由表 2 可知三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的 $-\ln k$ 与 $1/T$ 线性关系良好, 据此可求出三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的提取表观活化能:

三七皂苷 R_1 的提取表观活化能为: $E_a = 8.314 * 21.541 = 179.092\text{J/mol}$

人参皂苷 R_{g_1} 的提取表观活化能为: $E_a = 8.314 * 27.863 = 231.653\text{J/mol}$

利用表 1 数据做三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的 $-\ln k$ 与 $1/T$ 的关系图, 见(图 3A ~ C)。

由图可知三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的 $-\ln k$ 与 $1/T$ 的线性关系良好, 斜率为 $\frac{E_a}{R}$, 其回归方程见表 2。

$8.314 * 20.909 = 176.182\text{J/mol}$

人参皂苷 R_{g_1} 的表观活化能最大, 表明提取过程三七中人参皂苷 R_{g_1} 的提取速率常数随温度的变化最快。

2.4.4 相对萃取率的求解

设相对萃取率 $y = (C_\infty - C) / (C_\infty - C_0)$ ^[12], 根据提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的含量数据, 作三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1}

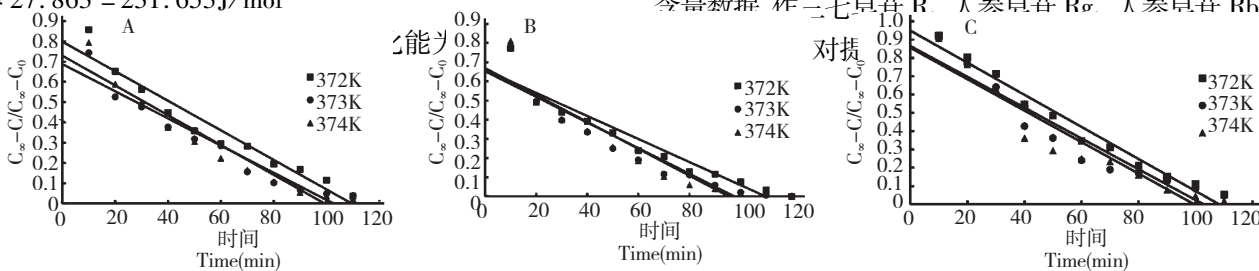


图 4 不同温度下三七皂苷 R_1 (A)、人参皂苷 R_{g_1} (B) 及人参皂苷 R_{b_1} (C) 相对萃取率 y 与 t 的关系

Fig. 4 Relationship between y and t of PNS R_1 (A), ginsenoside R_{g_1} (B) and ginsenoside R_{b_1} (C) at different temperature

根据不同温度下三种成分相对萃取率与时间的关系图, 可得到不同温度下提取液中三七皂苷 R_1 、

人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的相对萃取率对提取时间 t 的线性回归结果, 见表 3。

表 3 不同温度下三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的相对萃取率 y 与 t 的线性回归方程

Table 3 Linear regression equations between y and t of PNS R_1 , ginsenoside R_{g_1} and ginsenoside R_{b_1} under different temperatures

提取温度 Extraction temperature (K)	三七皂苷 R_1 PNS R_1	人参皂苷 R_{g_1} Ginsenoside R_{g_1}	人参皂苷 R_{b_1} Ginsenoside R_{b_1}
372	$y = -0.0073x + 0.7985 (R^2 = 0.9424)$	$y = -0.006x + 0.6601 (R^2 = 0.9151)$	$y = -0.0088x + 0.9495 (R^2 = 0.9736)$
373	$y = -0.0067x + 0.6879 (R^2 = 0.9351)$	$y = -0.0067x + 0.6534 (R^2 = 0.8812)$	$y = -0.0084x + 0.8654 (R^2 = 0.9136)$
374	$y = -0.0073x + 0.7295 (R^2 = 0.9282)$	$y = -0.007x + 0.6688 (R^2 = 0.8684)$	$y = -0.0086x + 0.856 (R^2 = 0.9012)$

由(图 4A ~ C)及表 3 数据可知随提取时间的延长,提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的相对萃取率呈下降趋势;另外,温度升高,提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的相对萃取率也不断减小。结合已建立的提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 三种成分提取动力学方程,发现三种成分的提取率不断升高,但随时间的延长,提取率增加的幅度变小。

3 讨论与结论

按“2.1”方法加入丹参药材,对丹参三七药材合煎进行提取,实时取样测定三七中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 三种成分的含量,建立动力学模型,并计算获得三种成分的动力学参数,结果表明丹参、三七合煎提取时三七中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 三种成分的提取速率常数分别为 0.0302、0.0391、0.0275,与相同条件下三七单独提取时三七中三种成分提取速率无明显差异。另外,比较三种成分的相对萃取率,提取表观活化能,均无明显差异。推测丹参的加入对三七中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 三种皂苷类成分的溶出无显著性影响^[16]。

药材粒度对三七药材中有效成分的溶出具有一定意义,本实验在提取前将三七药材粉碎成粗粉,提取过程中药材粗粉可以充分接触溶媒且促进溶媒渗透到药材粗粉细胞组织内部,有利于有效成分的浸出,提高三七的浸提效率。

温度和提取时间是影响提取速率常数、表观活化能、相对萃取率的重要因素。温度升高,提取速率常数增大,提取进程加快,三七中三种成分达到提取平衡所需的时间缩短。温度提高或提取时间的延长,三七中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的相对萃取率减小,提取率升高,但随时间的延长,提取率增加的幅度变小。所以,在提取过程中并非时间越长越好,应综合考虑提取的效率和提取的成本问题。提取速率常数与其活化能的大小密切相关,活化能越低,反应速率随温度的变化越快,表观活化能反应了速率常数对温度的敏感程度。

三七的提取动力学实验中,以达到规定温度并保持沸腾时提取液中三七三种成分的浓度为初始浓度 C_0 ,所以 $\ln(\frac{C_\infty}{C_\infty - C_0})$ 对时间 t 是一条没有通过原点的直线,且初始浓度 C_0 随提取温度的升高而增大。

本实验所建立的三七中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的提取动力学模型能较好的描述了提取过程中三七药材的动态溶出过程,为三七及复方丹参生产工艺设计及操作条件的选择和优化等提供理论依据。

参考文献

- 1 Lu RM(卢汝梅),Huang ZQ(黄志其),Li B(李兵), et al. Chemical constituents of *Notoginseng Radix et Rhizoma*. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学),2016,7:62-64.
- 2 Dong CY(董彩玉),Yang Y(杨屹),SU P(苏萍), et al. Microwave-assisted intermittent extraction of notoginsengsaponin R_1 , ginseng saponin R_{g_1} and R_{b_1} from *Radix notoginseng* by RP-HPLC. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发),2009,21:625-629.
- 3 Wang Y(王莹),Chu Y(褚扬),Li W(李伟), et al. Advances in study on saponins in *Panax notoginseng* and their pharmacological activities. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药),2015,9:1381-1392.
- 4 Chinese Pharmacopoeia Commission(国家药典委员会). Pharmacopoeia of the People's Republic of China(中华人民共和国药典). Beijing: China Medical Science Press, 2015. Vol I.
- 5 Chu MQ(储茂泉),Gu HC(古宏晨),Liu GJ(刘国杰). Kinetic model on medicinal herb extraction process. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药),2000,07:26-28.
- 6 Chu MQ(储茂泉),Liu GJ(刘国杰). Kinetic model for extraction process. *Chin Tradit Med*(药学学报),2002,7:559-562.
- 7 Su H(苏辉),Wang BC(王伯初),LiuWQ(刘玮琦), et al. Kinetic mathematical models for extraction process of natural medicines. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药),2011,2:384-391.
- 8 He FY(贺福元),Deng KW(邓凯文),Luo JY(罗杰英), et al. Fundamentally study on mathematical kinetic model of component extraction from FTTCM. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志),2007,6:490-495.
- 9 Hu CC(胡楚楚),Fang XH(范晓辉),ChengYY(程翼宇). Influence of pH value of extracting solvent and compatibility with *Panax notoginseng* on extraction of water-soluble components in *Salvia miltiorrhiza*. *Chin Pharm J*(中国药学杂志),2005,19:18-21.
- 10 Wang ZB(王振斌),Jiang MH(姜美花),Qu WJ(曲文娟), et al. Extraction kinetics of polyphenols in Honeycomb. *Sci Tech Food Ind*(食品工业科技),2013,15:61-65.