盐酸青藤碱萃取和精制的新工艺

彭祖仁[1]，任丹丹[2]，颉佳乐[2*]，龚行楚[2,3,4]，龙宪军[1]

（1. 湖南正清制药集团股份有限公司，湖南怀化 418005；2. 浙江大学药学院，浙江杭州 310058；3. 浙江大学长三角智慧绿洲创新中心，现代中药创制全国重点实验室，浙江嘉兴 314100；4. 浙江大学金华研究院，浙江金华 321016）

摘要：设计酸水提取法以及所得青藤碱提取液的精制新工艺步骤，采用计算优化的方法确定萃取精制的试验参数，并且进行试验验证。回收氯仿循环套用 10 次。采用高效液相色谱法测定制得产品中盐酸青藤碱的含量。所获得的参数范围为：碱性体系（E_1）的 pH 值为 9 ～ 10，萃取时氯仿与 E_1 体积比为 1 ∶ 10，水洗时有机相（O_1）与水体积比为 1 ∶ 3，反萃取时有机相（O_2）与水体积比为 1 ∶ 8，水相（A_1）的 pH 值为 4 ～ 5。在相同投料量下，氯仿循环套用 5 次后，盐酸青藤碱的产量稳定在 0.3 g 以上，纯度稳定在 95% 以上。该研究开发了制备盐酸青藤碱的新工艺，证明了氯仿循环套用的可行性，制备得到高纯度盐酸青藤碱，能减少固体废渣、降低生产成本。

关键词：盐酸青藤碱；提取；精制；循环套用

中图分类号：TQ461　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)10-1399-07

引用：彭祖仁 , 任丹丹 , 颉佳乐 , 等. 盐酸青藤碱萃取和精制的新工艺 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, 55(10): 1399-1405.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.012

New Process of Extraction and Refining of Sinomenine Hydrochloride

PENG Zuren[1], REN Dandan[2], XIE Jiale[2*], GONG Xingchu[2,3,4], LONG Xianjun[1]

(*1. Hunan Zhengqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Huaihua 418005; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058; 3. National Key Lab. of Chinese Medicine Modernization, Innovation Center of Yangtze River Delta, Zhejiang University, Jiaxing 314100; 4. Jinhua Institute, Zhejiang University, Jinhua 321016*)

ABSTRACT: The acid water extraction method was designed, and a new refining process for the sinomenine extraction solution was developed. Experimental parameters for extraction and purification were determined by computational optimization, and experimental verification was performed. Chloroform was recycled for 10 times. The content of sinomenine hydrochloride in the prepared product was determined by HPLC. The experimental parameter ranges were set as follows: in the alkaline system (E_1), the pH value ranged from 9 to 10. During the extraction process, the volume ratio of chloroform to E_1 was 1 ∶ 10. During the water-washing process, the volume ratio of organic phase (O_1) to water was 1 ∶ 3. During the acid-water stripping process, the volume ratio of organic phase (O_2) to water was 1 ∶ 8. In the aqueous phase (A_1), the pH value ranged from 4 to 5. Under the same feed amount, after chloroform was reused for five times, the purity of prepared sinomenine hydrochloride maintained stable. This study developed a new process for the preparation of sinomenine hydrochloride, demonstrating the feasibility of recycling chloroform and obtaining high-purity sinomenine hydrochloride, which could reduce solid waste and production costs.

Key Words: sinomenine hydrochloride; extraction; refining; cycle application

青风藤为防己科植物青藤和毛青藤的干燥藤茎，又名青藤、寻风藤、滇防己等，被收录至 ChP 2020 年版一部。青风藤味苦、辛，性平，是治疗风湿痹症、关节肿胀的传统中药，常用于风湿性和类风湿性关节炎的治疗[1]。青风藤中含有丰富的生物碱，例如青藤碱 (sinomenine，**1**)、四氢表小檗碱、双青藤碱、木兰花碱等，其中 **1** 是主要成分，含量达 2%[2]，具有显著的抗炎、镇痛、免疫抑制、抗肿瘤等作用[3—5]。**1** 盐酸盐的水溶性高于 **1**，有利于药物吸收，因此 **1** 主要以盐酸盐的形式药用[6]。

目前 **1** 盐酸盐的工业提取方法主要包括溶剂直接回流法[7—8]、碱化回流法[9]与酸水提取法三大类。酸水提取法是以盐酸为溶剂，通过浸渍或渗漉获得酸水提取液，后续步骤包括钙盐沉淀、调低 pH 值后氯仿萃取、再次调节 pH 值至酸性、浓缩结晶、重结晶、干燥[10—11]。与回流法相比，酸水提取法无需加热、能耗更低、氯仿用量更小，**1** 的提取率及纯度较高，成本适中[12]，但工艺步骤较多，钙盐的使用也会产生大量固体废渣，有必要进一步优化该工艺过程。

针对酸水提取法目前存在的问题，本研究设计了“萃取 - 水洗 - 反萃取”的 **1** 盐酸盐提取和纯化新工艺，用于代替现有的钙盐沉淀过程。基于课题组已有的研究基础，通过计算方式确定制备过程的试验参数，并通过试验验证了其可行性。对反萃取后不再参与工艺过程的氯仿进行回收套用，通过每次制得的 **1** 盐酸盐产量和纯度证实了套用方案的可行性，以期为现有工业制备 **1** 盐酸盐的工艺改进提供参考。

1　仪器与试药

1100 型高效液相色谱仪（美国 Aglient 科技有限公司）；UTP 型电子天平（上海花潮实业有限公司）；SevenMulti 型 pH 计（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

青风藤药材（淑浦县俞龙农业开发有限公司，原产地为湖南，批号 YZ-2103003-01，经浙江大学药学院龚行楚副教授鉴定确认）；**1** 对照品（上海融禾医药科技发展有限公司，含量≥ 98%，批号 190520）；氢氧化钠、氯仿、盐酸、甲醇均为分析纯，乙二胺（含量 >99%），水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　青风藤酸水提取液的制备

称取青风藤药材 800 g，加入 0.3 mol/L 盐酸 8 L 浸提，使用电动搅拌器搅拌 5 h 以上，过滤，得青风藤酸水提取液。

2.2　**1** 盐酸盐的提取新工艺设计

本研究通过“萃取 - 水洗 - 反萃取”工艺代替目前已有的“钙盐沉淀 - 萃取 - 酸化”工艺。氯仿作为萃取用有机溶剂，在经过第 4 步反萃取、分相后便不再参与 **1** 盐酸盐的制备。如果氯仿可在生产过程中重复使用，便可减少生产成本，因此探究氯仿能否多次套用便显得尤为重要。反萃取后的氯仿若能够成功套用至下一次的提取过程，便可通过循环利用减少有机溶剂用量、降低生产成本。改进后的 **1** 盐酸盐精制新工艺具体流程图如图 1 所示。

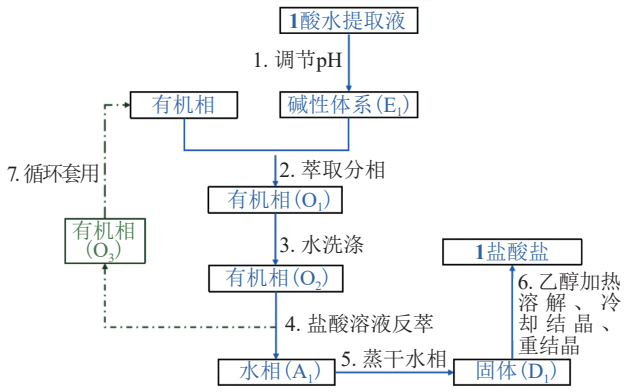


图 1　改进后的 1 盐酸盐提取工艺流程图

Fig.1　Flowchart of the Improved Extraction Process of **1** Hydrochloride

2.3　萃取和反萃取试验操作

量取“**2.1**”项下青风藤酸水提取液 600 mL，加至 1 000 mL 蓝盖瓶中，用 5 mol/L 氢氧化钠溶液调

收稿日期：2024-01-02
基金项目：湖南省自然科学基金项目（2022JJ80084）
作者简介：彭祖仁（1973—），男，高级工程师，从事天然药物提取分离及制剂工艺研究。
通信作者：颉佳乐（2000—），女，博士研究生，专业方向：中药质量控制研究。
E-mail：12319006@zju.edu.cn

节青风藤酸水提取液的 pH 值至 9 ～ 10，得到碱性体系（E_1）；照一定的体积比将氯仿加至 E_1 中，搅拌条件下萃取 1 h 以上。将平衡后的萃取体系移至离心管中，离心（3 577×*g*）10 min 后转移至分液漏斗中分相，下相为有机相（O_1），弃去水相。将 O_1 相与纯净水照一定的体积比加至分液漏斗中，然后充分振荡、水洗，静置分相后弃去上层水相，得到有机相（O_2）。使用 0.01 mol/L 盐酸对 O_2 相进行反萃取：将二者照一定的体积比混合，然后置磁力搅拌机上搅拌、萃取 30 min 以上，转移至分液漏斗中静置分相，得到水相（A_1，即 **1** 盐酸盐反萃取液）及有机相（O_3，即用于回收套用的氯仿）。

在萃取、分相的过程中，水相的颜色明显较氯仿相深，表明大部分色素留在水相中被弃去；洗涤过程中色素更多地留在氯仿层；但在反萃取过程中则是水相颜色略深。这可能是 pH 值变化带来的影响。结晶得到的 **1** 盐酸盐终产品为白色晶体。

2.4 试验参数的确定

“萃取 - 水洗 - 反萃取”过程中需要确定的参数包括萃取时 E_1 的 pH 值、萃取时有机相与碱性体系 E_1 的体积比、水洗时 O_1 相与洗涤用水的体积比、反萃取时 A_1 相的 pH 值、反萃取时 O_1 相与盐酸的体积比。

以 **1** 保留率为指标，通过预测不同参数条件下的 **1** 保留率来确定参数范围。**1** 保留率指留存在将转移至下一工艺环节相内的 **1** 占总量的比值。对于萃取、水洗过程，该相指有机相，此时 **1** 保留率的计算公式如式①所示；对于反萃取过程，该相指水相，**1** 转化为 **1** 盐酸盐，此时计算公式如式②所示。

$$\textbf{1}\ 保留率=\frac{M_{\mathbf{1},org}}{M_{\mathbf{1},org}+M_{\mathbf{1},aq}}\times100\%=\frac{c_{\mathbf{1},org}V_{org}}{c_{\mathbf{1},org}V_{org}+c_{\mathbf{1},aq}V_{aq}}\times100\%=\frac{\frac{c_{\mathbf{1},org}}{c_{\mathbf{1},aq}}V_{org}}{\frac{c_{\mathbf{1},org}}{c_{\mathbf{1},aq}}V_{org}+V_{aq}}\times100\%=\frac{D_{app}V_{org}}{D_{app}V_{org}+V_{aq}}\times100\% \quad ①$$

$$\textbf{1}\ 盐酸盐保留率=\frac{M_{\mathbf{1}\,盐酸盐,aq}}{M_{\mathbf{1}\,盐酸盐,org}+M_{\mathbf{1}\,盐酸盐,aq}}\times100\%=\frac{c_{\mathbf{1}\,盐酸盐,aq}V_{aq}}{c_{\mathbf{1}\,盐酸盐,org}V_{org}+c_{\mathbf{1}\,盐酸盐,aq}V_{aq}}\times100\%=\frac{V_{aq}}{\frac{c_{\mathbf{1}\,盐酸盐,org}}{c_{\mathbf{1}\,盐酸盐,aq}}V_{org}+V_{aq}}\times100\%=\frac{V_{aq}}{D_{app}V_{org}+V_{aq}}\times100\% \quad ②$$

式①和②中：*M* 表示成分质量；*c* 表示成分浓度；*V* 表示有机相或水相的体积；D_{app} 表示表观分配系数，指有机相中目标成分浓度与水相中目标成分浓度之比；下标 org、aq 分别表示有机相、水相。

1 结构式如图 2 所示[13]，其中可解离基团为叔氨基和酚羟基。使用酸水提取 **1** 时，**1** 的叔氨基与盐酸反应生成 **1** 盐酸盐。当暴露于碱时，**1** 盐酸盐除去盐酸生成 **1** 分子。随着 pH 值继续增大，**1** 分子进一步暴露于碱，酚羟基电离形成盐。

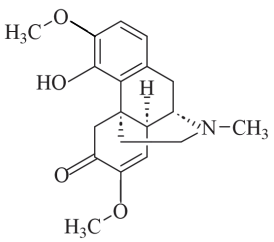


图 2 1 的化学结构

Fig.2 Chemical Structure of **1**

对于 **1**，根据已有参数预测 D_{app} 的计算公式如式③[14] 所示。

$$D_{app}=\frac{10^{d_0+pK_{a,1}-pH}+10^{d_1}+10^{d_2+pH-pK_{a,2}}}{10^{pK_{a,1}-pH}+1+10^{pH-pK_{a,2}}} \quad ③$$

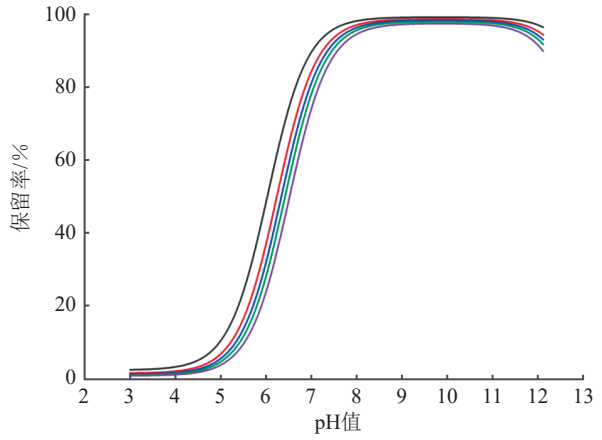
式中：$pK_{a,1}$、$pK_{a,2}$ 分别为 **1** 氨基解离和酚羟基解离时的 pK_a，d_0、d_1、d_2 分别是 **1** 氨基结合氢离子后所得盐的分配系数、**1** 的分配系数、**1** 酚羟基解离后所得盐的分配系数以 10 为底的对数值。

式③中所用的参数来自文献[13]，$pK_{a,1}$、$pK_{a,2}$ 分别为 8.10±0.08、11.59±0.15，d_0、d_1、d_2 分别是 －0.92±0.35、2.76±0.06、－20。将上述参数代入式③，获得不同 pH 值对应的 D_{app} 值，并进一步将其代入

式①和式②，从而计算得到不同 pH 值、不同有机相与水相体积比下的 **1** 留率，获得不同参数下的预测曲线。

萃取过程需要将 **1** 尽可能多地从水相转移至 O_1 相中，因此需要将青风藤酸水提取液的 pH 值调节至碱性，使 **1** 在 E_1 中以分子形式存在，增大 **1** 的 D_{app} 值。同时考察氯仿与 E_1 的体积比，预测不同 pH 值、不同体积比条件下 **1** 保留率，结果如图 3 所示。**1** 保留率会先随 pH 值的升高而增大，当体系的 pH 值大于 10 后，D_{app} 值会随着 pH 值的升高而下降。随着萃取过程 E_1 体积的增大，**1** 保留率下降。将 E_1 的 pH 值调节至 9～10，在氯仿与 E_1 体积比为 1 ∶ 12 时，可保证 **1** 保留率在 97.5% 以上。尽管 E_1 体积越小，**1** 保留率越高，但同时所消耗的氯仿也越多。最终确定氯仿与 E_1 的体积比为 1 ∶ 8～1 ∶ 12。

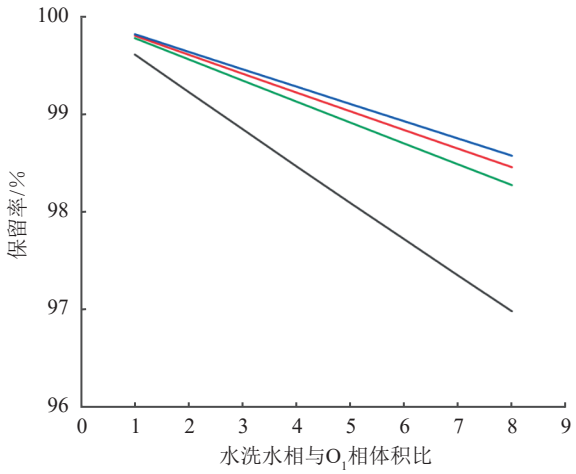
水洗过程需要将 O_1 相中的杂质去除，尽量将 **1** 保留在有机相中，得到 O_2 相。水洗过程中，所得不同 pH 值、不同洗涤水用量下 **1** 的预测保留率如图 4 所示。随着水相用量的增大，**1** 保留率下降。当 pH 值在 9～10 时，**1** 保留率较其他 pH 值高，进一步验证了萃取过程 pH 值调节范围的合理性。此时，当水相体积大于等于 O_1 相体积的 6 倍，**1** 保



—氯仿与 E_1 相体积比 1 ∶ 5；—氯仿与 E_1 相体积比 1 ∶ 8；—氯仿与 E_1 相体积比 1 ∶ 10；—氯仿与 E_1 相体积比 1 ∶ 12；—体积比 1 ∶ 15。

图 3　萃取过程不同参数下 1 保留率的预测曲线

Fig.3　Predicted Curves of **1** Retention Rate with Different Parameters during Extraction



—pH 8.0；—pH 9.0；—pH 10.0；—pH 11.0。

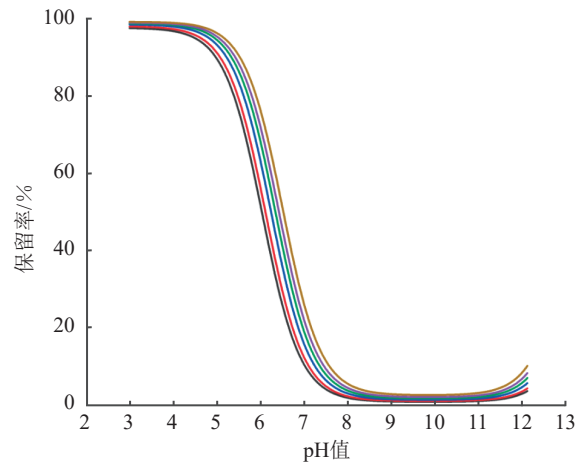
图 4　水洗过程中不同参数下 1 保留率的预测曲线

Fig.4　Predicted Curves of Retention Rate of **1** under Different Parameters during Water Washing

留率小于 99%，同时为尽量洗去有机相中的杂质，提高杂质去除率，确定水洗过程水与 O_1 相体积比为 1 ∶ 2～1 ∶ 5。

反萃取过程中需要利用盐酸将 O_2 相中的 **1** 转化为 **1** 盐酸盐，再转移至 A_1 相中。反萃取过程中，不同 pH 值及 O_2 相与水相体积比下 **1** 盐酸盐的预测保留率如图 5 所示。随着水相用量的增大，**1** 盐酸盐保留率上升，更多的 **1** 盐酸盐被转移至 A_1 相中。将反萃取时 pH 值调至 5 以下，水相体积为 O_2 相的 6 倍及以上时，可以保证 **1** 盐酸盐的保留率在 90% 以上。若继续调节 pH 值为 4～3，或增大水相体积比超过 10，则 **1** 盐酸盐的保留率增幅不大，却消耗较多的盐酸以及水相。另外，反萃取后保留在有机相内的 **1** 盐酸盐将随 O_3 相一起循环套用，参与下一次的 **1** 盐酸盐精制，实际损失很小。因此确定反萃取时 A_1 相的 pH 值为 4～5，O_2 相与水相体积比为 1 ∶ 6～1 ∶ 10。

综合上述预测结果，使用氯仿照图 1 所示工艺路线提取 **1** 盐酸盐，在初次完成反萃取后，保留剩余的氯仿作为 O_3 相，并将其用于下次萃取从而进行套用。确定的试验参数范围为：E_1 的 pH 值为 9～10，萃取时有机相与 E_1 的体积比为 1 ∶ 8～1 ∶ 12；水洗时洗涤用水与 O_1 相体积比为 1 ∶ 2～1 ∶ 5，反



—■—O_2 相与水相体积比 1 ∶ 5；—●—O_2 相与水相体积比 1 ∶ 6；—▲—O_2 相与水相体积比 1 ∶ 8；—▼—O_2 相与水相体积比 1 ∶ 10；—◆—O_2 相与水相体积比 1 ∶ 12；—◀—O_2 相与水相体积比 1 ∶ 15。

图 5 反萃取过程中不同参数下 1 盐酸盐保留率的预测曲线

Fig.5 Predicted Curves of Retention Rate of **1** Hydrochloride under Different Parameters during Acid-water Stripping

萃取时 A_1 相的 pH 值为 4 ～ 5，反萃取时 O_2 相与盐酸的体积比为 1 ∶ 6 ～ 1 ∶ 10。

试验中，青风藤酸水提取液体积均为 600 mL，E_1 的 pH 值为 9 ～ 10，氯仿与 E_1 的体积比为 1 ∶ 10（初次试验为 1 ∶ 4），水洗时水与有机相 O_1 体积比为 1 ∶ 3，反萃取时 A_1 相 pH 值为 4 ～ 5，O_2 相与水体积比为 1 ∶ 8。结晶过程中固体质量（*m*/g）与结晶溶剂体积（*V*/mL）比为 1 ∶ 10，结晶溶剂的乙醇质量分数为 92.5%。单次试验中碱性体系 E_1 与水相 A_1 的具体 pH 值如表 1 所示。

表 1 单次试验中碱性体系 E_1 与水相 A_1 的 pH 值

Tab.1 pH Values of Alkaline System E_1 and Aqueous Phase A_1 in the Single Experiment

试验次数	碱性体系 E_1 的 pH 值	A_1 相的 pH 值
1	9.879	4.855
2	9.233	4.700
3	9.536	4.639
4	9.692	4.589
5	9.533	4.558
6	9.631	4.594
7	9.602	4.855
8	9.584	4.409
9	9.555	4.637
10	9.549	4.634

2.5 分析方法

2.5.1 溶液配制

对照品溶液：称取 **1** 对照品 9.85 mg，置 10 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，配制成质量浓度为 985 μg/mL 的对照品溶液母液，充分混匀后，精密量取母液并适量加甲醇稀释，制成质量浓度分别为 985、492.5、98.5 μg/mL 的对照品溶液；各浓度对照品溶液经 0.22 μm 有机相微孔滤膜滤过，取续滤液，即得。

供试品溶液：称取制备的 **1** 盐酸盐晶体 8 mg，置 10 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，充分混匀后经 0.22 μm 有机相微孔滤膜滤过，取续滤液，即得。

2.5.2 色谱条件

色谱柱 Agilent ZORBAX SB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇、水和乙二胺（体积比 50 ∶ 50 ∶ 0.25%），等度洗脱；检测波长 262 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 25 ℃；进样量 10 μL。本法的方法学考察在此前的研究工作中完成[15]。

本色谱条件下，**1** 对照品以及 **1** 盐酸盐的 HPLC 谱图如图 6 所示。

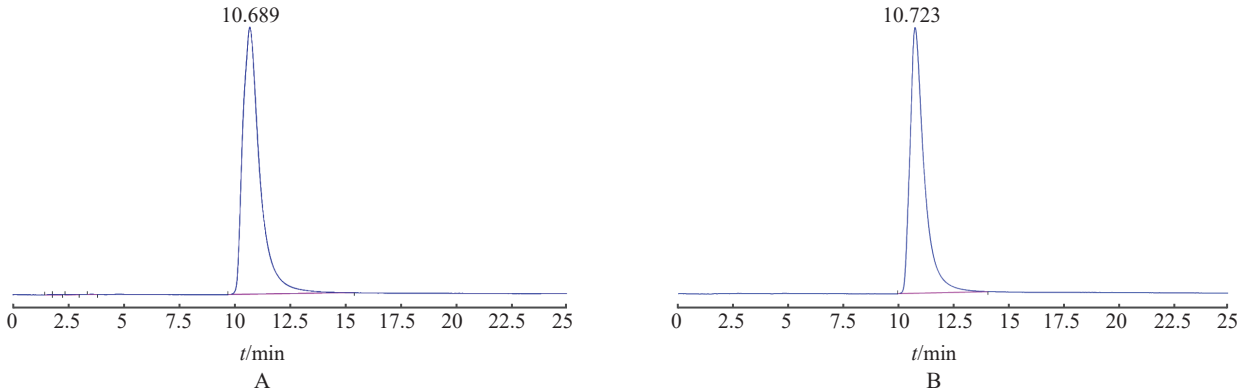
2.5.3 氯仿套用的可行性

根据“**2.1**”项下确定的试验参数进行氯仿套用试验，将 O_3 相用于下次试验的萃取过程，共循环 10 次。每次试验制得的 **1** 盐酸盐产量和纯度如图 7 所示。产品纯度的计算公式如式④所示。

$$\text{产品纯度} = \frac{c_{\mathbf{1}\,\text{盐酸盐},\,\text{cal}}}{c_{\mathbf{1}\,\text{盐酸盐},\,\text{exp}}} \times 100\% \qquad ④$$

式中：下标 exp 表示供试品溶液的配制浓度，下标 cal 表示根据 HPLC 结果所得的计算浓度。

由图 7 可见，套用氯仿提取 **1** 盐酸盐在第 5 次试验（即第 4 次套用）后，**1** 盐酸盐的产量和纯度逐渐稳定。整个套用试验过程中，除第 3 次产物纯度偏低以外，其余 **1** 盐酸盐的纯度均超过 95%，均值为 97.20%。第 3 次的产品纯度为 90.51%，虽然相对其他次套用产品纯度较低，但考虑到工业生产会进行多次重结晶进一步纯化，所以认为其质量可以接受。第 8 次试验产量偏高可能是因为该试验的



A—**1** 对照品；B—本法制得的 **1** 盐酸盐。

图 6　典型 HPLC 谱图

Fig.6　Typical HPLC Chromatograms

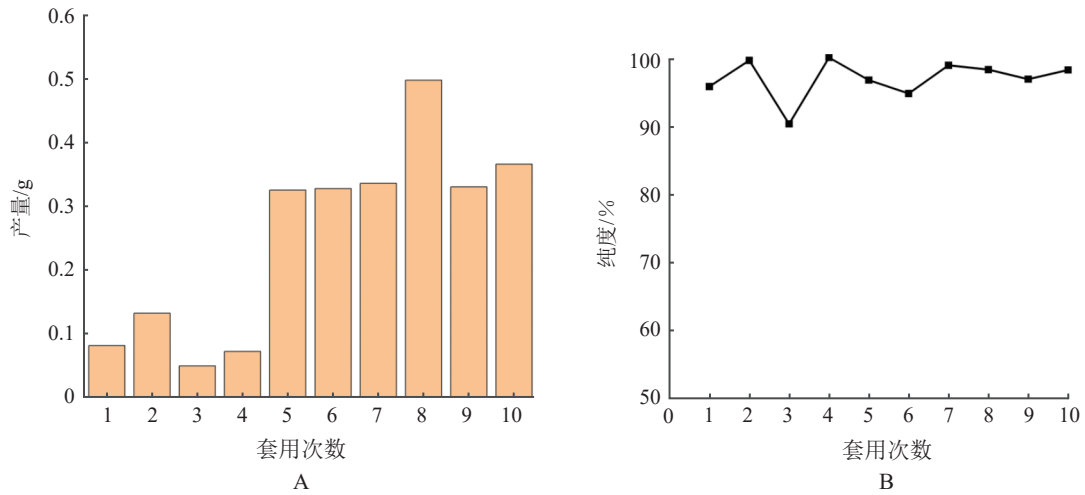


图 7　氯仿套用后提取所得的 1 盐酸盐产量（A）和纯度（B）

Fig.7　Yield（A）and Purity（B）of **1** Hydrochloride in Cycle Application of Chloroform

反萃取过程在 A_1 相的 pH 值低于其他试验，反萃取过程的 **1** 盐酸盐保留率较高，并且该次试验结晶时间较长，双重因素下导致第 8 次试验产量较高。反复套用氯仿后 **1** 盐酸盐产量逐渐稳定，说明每次反萃取后 O_3 相中剩余的 **1** 含量逐渐稳定。随着套用次数的增加，氯仿颜色逐渐加深，氯仿中杂质也逐渐增多，最终趋于与青风藤酸水提取液中杂质的浓度相平衡。氯仿反复套用后，反萃取所转移出来的 **1** 总量基本一致，因此最终所得到的 **1** 盐酸盐产量也趋于一致。试验证明，本研究中所提出的新工艺能制得高纯度的 **1** 盐酸盐，氯仿回收后循环利用是可行的。

3　讨论

氯仿对于 **1** 具有良好的萃取能力和纯化效果，可在不使用氢氧化钙的情况下通过“萃取 - 水洗 - 反萃取”工艺制备得到高纯度 **1** 盐酸盐，也不需要把体系 pH 值调至 11 以上，所以本研究提出的 **1** 盐酸盐制备新工艺能减少酸碱用量、减少沉淀产量，且所得产物纯度较高。与此同时，反萃取后剩余的氯仿能循环套用多次，套用后所得的 **1** 盐酸盐产量和纯度逐渐稳定，表明随着套用次数的增加，O_3 相中 **1** 的剩余量、杂质总量均趋于稳定，证实了本工艺过程中氯仿循环套用的可行性。改进后的 **1** 盐酸盐制备新工艺减少了固体废渣的产生，氯仿循环套用

能减少有机溶剂蒸发回收的能耗和损失，有利于降低生产成本，减轻环境污染，为现有工业制备 **1** 盐酸盐工艺的改进提供了参考。虽然目前工业生产中采用氯仿为萃取剂，但氯仿属于 ICH Q3 文件中的Ⅱ类溶剂，为进一步确保终产品的安全性，应对产品中氯仿残留量进行检测与控制。工业生产中通过多次重结晶及干燥工艺，可以做到符合 ChP 2020 年版的质量要求。因此，本工艺后续如果接着采用目前工业生产中的重结晶及干燥工艺，也有足够把握控制氯仿含量符合安全性要求。最近有文献[15]报道苯甲醚对青藤碱有较高的萃取选择性，且毒性较低，但存在液 - 液分相困难、溶剂沸点高等问题。所以仍需采用 AI 辅助筛选等技术[16—17]进一步寻找 **1** 精制的更优溶剂。

参考文献：

[1] 宋万平 , 陈华国 , 周 欣. 苗药青风藤研究进展 [J]. 国际药学研究杂志 , 2020, **47**(11): 946-953.

[2] 王 玺 , 张智勇 , 仇 萍 , 等. 青风藤、青藤碱及其相关制剂的研究进展 [J]. 中国药学杂志 , 2021, **56**(2): 85-93.

[3] JIANG W, FAN W, GAO T, *et al*. Analgesic mechanism of sinomenine against chronic pain [J]. *Pain Res Manag*, 2020, **2020**: 1876862.

[4] ZHU J, ZHU H, GAO J. The anti-tumor potential of sinomenine: a narrative review [J]. *Transl Cancer Res*, 2023, **12**(9): 2393-2404.

[5] WANG S, ZHANG L, ZHOU Y, *et al*. A review on pharmacokinetics of sinomenine and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects [J]. *Int Immunol*, 2023, **119**: 110227.

[6] REN D, XIANG S, YAN Y, *et al*. Design and optimization of purification process of sinomenine hydrochloride [J]. *Chin J Chem Eng*, 2023, **55**: 63-72.

[7] 方达任 , 张 志. 复方祛风缓释片中青风藤的提取纯化工艺研究 [J]. 湖北中医药大学学报 , 2011, **13**(6): 28-30.

[8] 刘超英 , 乔 明 , 范卫峰. 青风藤中青藤碱的提取分离方法比较研究 [J]. 湖北中医学院学报 , 2005, (1): 49-50.

[9] 王晓玲 , 温普红 , 冯列梅. 青藤碱提取工艺的优化 [J]. 中草药 , 2001, **32**(8): 33-34.

[10] 仇 萍 , 文迎艺 , 滕 健 , 等. 一种制备盐酸青藤碱的方法 : 中国 , 102399187B [P]. 2013-11-27.

[11] 陈迪钊 , 彭祖仁 , 张 莉 , 等. 一种青风藤中盐酸青藤碱的提取制备方法 : 中国 , 110143920A [P]. 2019-08-20.

[12] 温迪一. 盐酸青藤碱的提取分离工艺研究 [D]. 大连 : 大连理工大学硕士学位论文 , 2021.

[13] WANG W, ZHENG B, WU J, *et al*. Determination of the dissociation constants of 16 active ingredients in medicinal herbs using a liquid-liquid equilibrium method [J]. *Separations*, 2021, **8**(4): 1-8.

[14] GONG X, HUANG S, JIAO R, *et al*. The determination of dissociation constants for active ingredients from herbal extracts using a liquid equilibrium method [J]. *Fluid Phase Equilib*, 2016, **409**: 447-457.

[15] REN D, XIE J, CHEN T, *et al*. Design and optimization of a greener sinomenine hydrochloride preparation process considering variations among different batches of the medicinal herb [J]. *Chin J Chem Eng*, 2024, **71**: 77-90.

[16] VERMEIRE F H, CHUNG Y, GREEN W H. Predicting solubility limits of organic solutes for a wide range of solvents and temperatures [J]. *J Am Chem Soc*, 2022, **144**(24): 10785-10797.

[17] BOOBIER S, HOSE D R J, BLACKER A J, *et al*. Machine learning with physicochemical relationships: solubility prediction in organic solvents and water [J]. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 5753.