

A Study Review of the Biological Effect and Preparation of Cannabidiol

Zongbo Han¹, Kejin Qi², Shaofeng Wang³, Xiulian Chang^{1*}

¹School of Life Sciences, Yantai University, Yantai Shandong

²Zhengcai Environmental Protection Technology Co., Ltd. of Yantai, Yantai Shandong

³Zhangzhou Gold Saga Bio-Technology Co. Ltd., Zhangzhou Fujian

Email: 543063040@qq.com, *changxiulian7@126.com

Received: Apr. 7th, 2019; accepted: Apr. 25th, 2019; published: May 5th, 2019

Abstract

Cannabidiol is the main chemical component of medicinal plant cannabis, and has great medical and application values. In recent years, Europe and the United States have taken the lead in the application of cannabidiol; however, China's emphasis on cannabidiol is far from enough. Based on the existing patents and technologies for cannabidiol, the method for preparing and purifying cannabidiol is described in detail herein, including extraction method from plant and chemical synthesis method, and the advantages and disadvantages of each method are analyzed. The measurement methods of cannabidiol are listed for comparison at the same time.

Keywords

Cannabidiol, Preparation, Extract, Research Progress

大麻二酚的生物学功效与制备研究

韩宗博¹, 戚克进², 王少峰³, 常秀莲^{1*}

¹烟台大学生命科学学院, 山东 烟台

²烟台正材环保科技有限公司, 山东 烟台

³漳州金三角生物科技有限公司, 福建 漳州

Email: 543063040@qq.com, *changxiulian7@126.com

收稿日期: 2019年4月7日; 录用日期: 2019年4月25日; 发布日期: 2019年5月5日

*通讯作者。

摘要

大麻二酚是药用植物大麻中的主要化学成分，具有重要的医学应用价值。近几年，欧美国家对于大麻二酚的应用处于领先地位，而我国对于大麻二酚的重视还远远不够。根据现有的关于大麻二酚的专利与技术，详细介绍了大麻二酚的制备与纯化的方法，包括植物提取法和化学合成法，并分析每种方法的优劣势，同时列出并比较了大麻二酚的检测方法。

关键词

大麻二酚，制备方法，提取，研究进展

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 大麻二酚的简介

大麻是最常见的滥用毒品之一。大麻中最具有药用价值的成分是大麻二酚和四氢大麻酚，大麻二酚是药用植物大麻中的主要化学成分，大麻含有具致幻作用的神经活性成分四氢大麻酚，在一定程度上限制了大麻的开发和利用。近几十年来国际上对药用大麻叶的研究发现，大麻二酚不具神经毒性，有重要药用价值。

大麻二酚分子式为 $C_{21}H_{30}O_2$ ，化学结构见图 1。性状表现为白色至淡黄色树脂或结晶，熔点为 66°C ~ 67°C ，几乎不溶于水，溶于乙醇、甲醇、乙醚、苯、氯仿等有机溶剂。

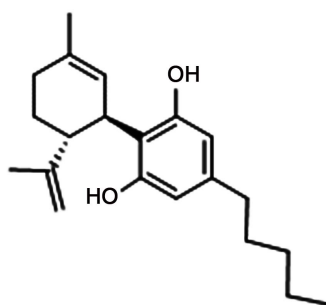


Figure 1. Chemical structure diagram of cannabidiol

图 1. 大麻二酚化学结构示意图

大麻二酚提取自雌性大麻植株。根据雌株花穗中四氢大麻酚的含量，可将大麻分为药用型、中间型和纤维型 3 种类型。花穗中四氢大麻酚含量大于等于 0.5% 为药用型。四氢大麻酚含量介于 0.3% 至 0.5% 之间为中间型。四氢大麻酚含量小于 0.3% 为纤维型，又称工业大麻[1]。常用来提取大麻二酚的原料为工业大麻，又称为火麻或者汉麻。工业大麻起源于中亚[2]，且作为纤维、食物的来源已经有 30 多年的历史[3]。随着工业大麻类产品的深入研究和发展的，科学家认识到工业大麻对人体的有益作用，随之低毒型工业大麻的种植在全球普遍开展。中国工业大麻的种植主要集中在广西一带，可以为工业大麻产品的科学研究与应用提供大量的原料。

2. 大麻二酚的生物学功效

大麻二酚具有阻断某些多酚对人体神经系统的不良影响,并且具有阻断乳腺癌转移[4] [5]、治疗癫痫[6] [7]、抗类风湿关节炎[8] [9] [10]、抗失眠[11]等一系列生理活性功能,对治疗多发性硬化症具有良好的效果[12] [13]。

医疗应用:

止痛抗炎:大麻二酚可产生镇痛作用。镇痛的药理机制主要与 CB1 受体和 CB2 受体有关。CB1 受体通过直接抑制中脑导水管周围灰质和 RVM 内的 γ -氨基丁酸, (GABA)以及脊髓内谷氨酸的释放来达到镇痛效果。CB2 受体通过减弱神经生长因子诱发的肥大细胞脱颗粒以及嗜中性粒细胞聚集来抑制过敏性炎症,并由此介导免疫抑制作用,达到消炎止痛的效果,且效果强于人们所熟知和广泛运用的阿司匹林 [14]。

抗癫痫:人类大脑中的 GABA 神经递质有镇静效果,抑制大脑中枢的兴奋性。大麻二酚可以帮助控制 GABA 神经递质的消耗量,抑制大脑兴奋,降低癫痫发作,还可以帮助提高其他抗癫痫药物的疗效。

抗焦虑:内源性大麻二酚是帮助抑郁症病人降低焦虑情绪的一种重要物质,存在于人体内。大麻二酚能够帮助内源性大麻素维持在一个合理的水平,让病人身体感觉良好、愉悦,又不会像四氢大麻酚一样成瘾。

3. 大麻二酚的最新研究进展

2019年3月 Erika Simmerman [15]等人最新研究通过小鼠模型试验,证明了 CBD 对于小鼠体内的恶性黑色素瘤的生长有一定的抑制效果,并且发现 CBD 可以提高小鼠的生存率并降低致瘤性。皮肤癌是美国最常见的癌症形式。它可以分为两种:黑色素瘤和非黑色素瘤皮肤癌。恶性黑色素瘤是皮肤中色素生成细胞的实体瘤,是美国最致命的皮肤癌形式,也是青少年和年轻人中第三大常见癌症。虽然对于此癌症的研究取得了新进展,其中包括免疫疗法和采用各种联合方案的 BRAF 靶向治疗,但成功治疗黑色素瘤仍然是具有挑战性的。同时 Erika Simmerman [15]等人表明大麻药物的医疗利用会对肿瘤学领域产生积极影响,并减少治疗剂和化疗的副作用。去除了治疗癌症的许多副作用,如恶心,呕吐和厌食。

同年3月, Liat Shbiro [16]等人研究表明 CBD 是有希望治疗抑郁症的新药。抑郁症是世界第四大疾病,很大一部分反应敏感的患者还会出现口干,腹痛,性功能障碍,焦虑增加,暴力表达甚至自杀等负面因素。目前用于治疗 MDD 的药物的主要目标是单胺神经传递。而对血清素(一种单胺)的作用进行了40多年的研究,并未找出普遍有效的治疗方法或药物治愈该疾病。因此,非常需要新的药理学方法来治疗重度抑郁症患者,并减轻现有治疗药物的普遍存在的不利影响。

同时 Liat Shbiro [16]等人还证明了 CBD 也对其他具有无助或快感缺乏症状的疾病具有临床价值。如阿尔茨海默病,多发性硬化症(MS),帕金森病和肌萎缩侧索硬化症。

4. 大麻二酚含量的测定方法

目前文献中对大麻二酚的含量的测定方法主要为气相色谱法和高效液相色谱法。高效液相色谱法主要用两种检测器:紫外检测器(HPLC-UV)和蒸发光散射检测器(HPLC-ELSD)。

4.1. 高效液相色谱法操作条件[17]

1) HPLC-UV 法:

色谱柱: C18 柱(3.9 mm × 300 mm, 10 μ m); 流动相: 甲醇-水(80:20); 检测波长: 210 nm; 流速: 1 mL/min; 进样量: 20 μ L。

2) HPLC-ELSD 法:

色谱柱: C18 柱(3.9 mm × 300 mm, 10 μm); 流动相: 甲醇-水(80:20); 流速: 1 mL/min; 漂移管温度: 76°C, 载气流速: 3 L/min; 进样量: 20 μL。

4.2. 气相色谱法[18]

文献报道的两种气相色谱的分析检测条件如下:

1) 色谱柱: HP-5 毛细管柱(30 m × 0.32 mm × 0.25 μm, 5%苯基甲基聚硅氧烷为固定液); 进样口温度: 250°C; 检测器温度: 270°C; 柱温: 程序升温, 100°C持续 3 min, 30°C/min 升至 250°C持续 14 min, 30°C/min 升至 280°C持续 3 min; 分流比: 5:1; 流速: 1 mL/min; 进样量: 1 μL。

2) 色谱柱: HP-5 型石英毛细管柱(10 m × 0.53 mm × 2.65 μm); FID 检测器; 检测器温度: 260°C; 柱温: 220°C; 空气流速: 300 mL/min, 氢气 25 mL/min, 氮气 40 mL/min; 进样口温度: 240°C; 进样量: 1 μL。

5. 大麻二酚的制备方法

目前工业上制取大麻二酚有植物提取法和化学合成法。对于大麻二酚的纯化方法目前主要为树脂吸附法。

5.1. 提取法

截止目前为止, 国内大麻二酚原料来源于四氢大麻酚含量低于千分之三的工业大麻, 产品性状有晶体、膏状物、油状物。

提取纯化工业大麻中大麻二酚, 目前有三篇相关专利文献, 如表 1 所示:

Table 1. Patents related to the isolation and purification of cannabidiol

表 1. 大麻二酚提取纯化的专利

专利名称	提取剂	层析材料	洗脱剂
从工业大麻中提取二氢大麻酚工艺[19]	石油醚、正己烷或 6#溶剂油	大孔树脂或硅胶	二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、乙醇、甲醇中的一种, 或者是任意几种的混合物
一种大麻二酚的提取方法[20]	乙醇	大孔树脂、MCI 树脂、十八烷基硅烷键合硅胶中的一种或多种	乙醇
一种富集大麻二酚的方法[21]	超临界 CO ₂	大孔吸附树脂 AB-8、D101、DA210、HPD-100、HPD-100A、LSA-10、MCI GEL、DIAION 或 SEPABEADS	水、甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮和氯仿中的一种或它们中任意几种的混合液进行梯度洗脱或等度洗脱

第 1 篇专利[19], 提取的原料部位为工业大麻盛花期的花叶, 此时大麻二酚的含量较高, 同时采用有机溶剂如石油醚、正己烷或 6#溶剂油对原料进行浸提, 此方法因原植物中大麻酚类成分复杂, 极性相似成分较多, 提取、精制后, 最终产品中大麻二酚纯度不高, 仍可检出精神毒性成分四氢大麻酚, 产品安全性不能得到保证。制备过程中采用了石油醚、正己烷、二氯甲烷等有毒有机溶剂, 此类有机溶剂的使用会对环境产生危害, 而且若终产品中溶剂残留不能除尽, 对产品安全性也会有影响。

第 2 篇专利[20], 是在第 1 篇专利的工艺基础上改用了采用乙醇对原料进行浸提和做层析洗脱介质, 既提高了成品中大麻二酚纯度, 又去除了一定量的精神毒性成分四氢大麻酚, 提高产品安全性, 适合工业化生产。

第3篇专利[21],是对第2篇专利[19]的进一步改进,采用二氧化碳超临界萃取,得到粗提物后,再采用乙醇溶解,然后进行后续的一系列分离纯化操作。该法提高了大麻二酚的纯度,去除了成品中精神毒性成分四氢大麻酚,使产品安全性得到保障,而且使用的试剂为乙醇和水,减少了对环境、操作人员、产品溶剂残留的影响,同时减少了柱层析过程中造成的环境污染,对人员造成的伤害。但超临界萃取设备昂贵。

吴俊峰等[22]研究了添加酶采用酶辅助溶剂法对原材料进行预处理从大麻的植物叶中提取大麻二酚的浸膏,得出加热处理对大麻二酚提取率有一定程度上的促进作用,但是这个幅度并不大,酶的加入增加了生产成本和处理时间,所以在工业化生产中,应根据实际的经济效益而定。

5.2. 化学合成法

目前大麻二酚产品主要来源于化学合成法,以国际专利为主,不同方法比较如下:

1) 专利 WO2006053766A1 [23] (一种顺式四氢大麻酚和反式四氢大麻酚的纯化方法)利用氯化锌催化进行目标产品的合成。采用的是不过柱结晶纯化工艺,纯度只有 97.1%,收率只有 22%。因为反应过程最大杂质为二聚体,达到 20%以上,而该杂质需要 3 次以上结晶才能降至 0.1%以内(达到原料药指标要求)。最后获得合格原料药时总收率仅有 13%,工艺成本较高。

2) 专利 US20090036523A1 [24] (一种大麻二酚的前体药物以及前体药物的组成成份的使用方法)以橄榄醇作为起始原料,用对甲苯磺酸催化,一步法获得目标产物,但该反应体系复杂,有较多异构体和二聚体,后处理麻烦,需要柱层析纯化且收率较低,只有 24%。

3) 专利 US20100298579A1 [25] (一种制备合成大麻二酚的方法)以 2,4-二羟基-6-戊烷基苯甲酸甲酯为起始原料,用三氟化硼乙醚催化,制备出偶联的甲酯中间体(一),该反应纯度比一步法稍高,异构体和二聚体也明显比一步法少。但偶联后甲酯中间体经过酸碱处理后纯度依然只有约 75%的纯度,加之该化合物的熔点可能较低,无法结晶。甲酯中间体(一)无法通过常规方法进行重结晶纯化,从而无法达到作为原料药的关键中间体的化学纯度和杂质指标要求。

6. 结论

1) 大麻二酚具有神经系统保护作用,具有重要的药学功效,最近的研究表明,大麻二酚可以缩短癌症的治疗过程,降低癌症治疗费用,改善癌症患者和幸存者的生活质量和整体健康状况。

2) 目前大麻二酚的测定可以采用气相色谱法和高效液相色谱法。

3) 化学合成法生产大麻二酚产量高,成本较低,但有毒杂质含量高;植物提取法生产大麻二酚,成本较高,但产品含有毒类杂质少,纯度高,工业生产有广阔的前景,国内需要加强研究。

基金项目

国家级星火计划项目资助(2014GA741008)。

参考文献

- [1] 王静. “大麻”应用相关专利初探[N]. 中国知识产权报, 2014-05-23.
- [2] Girgih, A.T., Udenigwe, C.C. and Aluko, R.E. (2011) *In Vitro* Antioxidant Properties of Hemp Seed (*Cannabis sativa* L.) Protein Hydrolysate Fractions. *Journal of the American Oil Chemists's Society*, **88**, 381-389. <https://doi.org/10.1007/s11746-010-1686-7>
- [3] Callaway, J.C. (2004) Hempseed as a Nutritional Resources: An Overview. *Euphytica*, **140**, 65-72. <https://doi.org/10.1007/s10681-004-4811-6>
- [4] Massi, P., Solinas, M., Cinquina, V. and Parolaro, D. (2012) Cannabidiol as Potential Anticancer Drug. *British Journal*

- of Clinical Pharmacology*, **75**, 303-312. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04298.x>
- [5] Mechoulam, R., Peters, M., Rodriguez, E. and Hanuš, L.O. (2007) Cannabidiol—Recent Advance. *Chemistry and Biodiversity*, **4**, 1678-1692. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790147>
- [6] 马因. 大麻二酚可阻断乳腺癌转移[J]. 中华中医药学刊, 2008(1): 56.
- [7] Mintz, C.S., Nison, E. and Fabrizio, A.J. (2015) Cannabis-Derived Pharmaceuticals. *Journal of Commercial Biotechnology*, **21**, 16-31. <https://doi.org/10.5912/jcb709>
- [8] 成亮, 吕峰, 孔德云, 等. 大麻二酚抗风湿性关节炎作用研究[J]. 世界临床医药, 2013, 34(9): 527-530.
- [9] 殷莎, 唐双奇, 陆阳. 大麻二酚神经保护作用机制研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(3): 432-436.
- [10] Iuvone, T., Esposito, G., De Filippis, D., Scuderi, C. and Steardo, L. (2010) Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **15**, 65-75. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00065.x>
- [11] 成亮, 孔德云. 大麻中非成瘾性成分大麻二酚及其类似物的研究概况[J]. 中草药, 2008, 39(5): 783-787.
- [12] Grotenhermen, F. (2004) Clinical Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Journal of Cannabis Therapeutics*, **4**, 29-78. https://doi.org/10.1300/J175v04n01_03
- [13] Yamamoto, I., Watanabe, K., Matsunaga, T., Kimura, T., Funahashi, T. and Yoshimura, H. (2003) Pharmacology and Toxicology of Major Constituents of Marijuana on the Metabolic Activation of Cannabinoids and Its Mechanism. *Journal of Toxicology: Toxin Reviews*, **22**, 577-589. <https://doi.org/10.1081/TXR-120026915>
- [14] 弓佩含, 杨洋, 刘玉婷, 等. 大麻化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 212-219.
- [15] Simmerman, E., Xu, Q., Yu, J.C. and Baban, B. (2019) Cannabinoids as a Potential New and Novel Treatment for Melanoma: A Pilot Study in a Murine Model. *Journal of Surgical Research*, **235**, 210-215. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.08.055>
- [16] Shbiro, L., Hen-Shoval, D., Hazut, N., Rapps, K., Dar, S., Zalsman, G., Mechoulam, R., Weller, A. and Shoval, G. (2019) Effects of Cannabidiol in Males and Females in Two Different Rat Models of Depression. *Physiology & Behavior*, **201**, 59-63. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.12.019>
- [17] 张晓京, 马丽娟. 用气相色谱法分析大麻籽油中的 Δ^9 -四氢大麻酚[J]. 宁夏大学学报(自然版), 2004, 25(3): 253-254.
- [18] 张岗, 郭江宁, 毕开顺. 高效液相色谱法测定大麻仁油中 Δ^9 -四氢大麻酚的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(4): 269-271.
- [19] 辛荣昆. 从工业大麻中提取二氢大麻酚工艺[P]. 中国专利, 103739585. 2014-04-23.
- [20] 云南汉素生物科技有限公司. 一种大麻二酚的提取方法[P]. 中国专利, 106831353. 2017-06-13.
- [21] 云南汉木森生物科技有限责任公司. 一种富集大麻二酚的方法[P]. 中国专利, 107011125. 2017-08-04.
- [22] 吴俊锋, 杨晓泉. 酶辅助溶剂法提取大麻叶中大麻二酚工艺条件的优化[J]. 中国酿造, 2016, 35(4): 79-82.
- [23] Gutman, A.L., Nisnevich, G.A., Rukhman, I., *et al.* (2006) Methods for Purifying Trans(-)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Trans(+)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. US Patent No. 2006053766A8.
- [24] Stinchcomb, A.L., GolinskiM, J., Hammel, F.C., *et al.* (2009) Prodrugs of Cannabidiol, Compositions Comprising Prodrugs of Cannabidiol and Methods of Using the Same. US Patent No. 20090036523.
- [25] Steup, C. and Herkenroth, T. (2010) Process for Preparing Synthetic Cannabinoids. US Patent No. 20100298579.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2168-5665，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：br@hanspub.org