

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 35/78

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01104006.8

[43]公开日 2002年9月18日

[11]公开号 CN 1369278A

[22]申请日 2001.2.16 [21]申请号 01104006.8
[71]申请人 中国科学院长春应用化学研究所
地址 130022 吉林省长春市人民大街159号
[72]发明人 刘淑莹 王勇 刘志强
宋凤瑞 金东明

权利要求书1页 说明书4页 附图页数0页

[54]发明名称 附子、乌头类剧毒中药的炮制方法

[57]摘要

本发明属于附子、乌头类剧毒中药的炮制方法。该方法采用氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钙为辅料,将生附子、生乌头、生雪上一支蒿等常温下浸泡在辅料的水溶液中一段时间后,将它们洗净、晾干,即得生药的炮制品。利用电喷雾质谱(ESI-MS)对炮制后的附子或乌头进行检测。本发明利用乌头碱类双酯型生物碱在碱性条件下的不可逆水解作用,所需时间更短,成本也较低,并且去毒效果更好。该方法准确、快捷、方便、有效。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1.一种附子、乌头类剧毒中药的炮制方法，其特征在于在常温下，将生附子或乌头按大小分类后浸于 PH 值为 9~13 的碱性溶液中，质量体积(g/ml)比为 1:20~60，浸泡时间为 24~72 小时；浸泡后，将附子或乌头取出，用清水洗净，晾干；取 1g 晾干的附子或乌头浸于无水乙醇、甲醇、苯、乙醚或氯仿中，超声波提取 30 分钟后，用甲醇稀释，直接用电喷雾质谱(ESI MS)分析，通过调整浸泡时间、碱液用量和碱液的 PH 值，控制附子中剩余生物碱的种类和含量。

2.如权利要求 1 所述的附子、乌头类剧毒中药的炮制方法，其特征在于所述乌头为川乌、草乌和雪上一支蒿。

说明书

附子、乌头类剧毒中药的炮制方法

本发明是属于附子、乌头类剧毒中药的炮制方法。

附子、乌头是中医临床常用的毒性药物，它们中所含的乌头碱类二萜生物碱因为可以与细胞膜上的钠离子通道结合而导致强烈的中枢神经毒性。为降低它们的毒性，在使用前必须炮制以减少剧毒的乌头碱类二萜生物碱的含量。从汉代至今，炮制方法和操作工艺多种多样，但大体上经历了“火炮炙法”，“水漂法”，“水漂加蒸煮法”等。传统的“水漂法”是通过反复换水降低酸度以促进水解反应进行，并且由于在酸性条件下发生的是可逆的水解反应，为进一步促进平衡移动，需加热。因此，在传统方法中，加热是必不可缺的一个环节，需要的时间也较长。《中华人民共和国药典》2000年版规定川乌的炮制方法是将生川乌用水浸泡至内无干心后，加水煮沸 4~6 小时或蒸 6~8 小时；草乌的炮制方法与川乌类似；附子的炮制方法则比较复杂，要先将附子在食用胆巴的水溶液中浸泡，然后加入食盐或调色液及蒸煮等分别制成“盐附子”、“黑顺片”或“白顺片”等。以上炮制方法虽有差异，但共同点都是需要先用水浸泡然后蒸煮，实质是利用乌头碱类二萜生物碱的热不稳定性使其水解，通过脱乙酰基和苯甲酰基等生成无毒的生物碱，整个炮制过程是在酸性条件下进行。仅用辅料浸泡而不需加热的方法尚未见报道。这

些炮制方法比较繁琐，所需时间较长，成本相对较高。传统方法得到的制附子中，双酯型生物碱次乌头碱的含量仍较高，其毒性仍很大，而水解产物以苯甲酰乌头原碱类生物碱为主，该类生物碱尽管毒性大为降低，但仍有毒。

本发明的目的是提供一种附子、乌头类剧毒中药的炮制方法。该方法采用氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等为辅料，将生附子、生乌头、生雪上一支蒿等浸泡在辅料的水溶液中一段时间后，将它们洗净、晾干，即得生药的炮制品。

本发明通过将生附子或乌头类生药浸泡在强碱性溶液中，利用乌头碱类双酯型生物碱在碱性条件下的不可逆水解作用达到快速去毒的目的。由于在强碱性条件下浸泡，双酯型生物碱水解后生成的乙酸和苯甲酸被立即中和，因此条件更温和，所需时间更短，成本也较低，并且去毒效果更好。

本发明在常温下，将生附子或乌头按大小分类后浸于 PH 值为 9~13 的碱性溶液中，质量体积(g/ml)比为 1:20~60，浸泡时间为 24~72 小时。浸泡后，将附子取出，用清水洗净，晾干；取 1g 晾干的附子浸于适量无水乙醇、甲醇、苯、乙醚或氯仿中，超声波提取 30 分钟后，用甲醇稀释，直接用电喷雾质谱(ESI MS)分析，通过调整浸泡时间、碱液用量和碱液的 PH 值，控制附子中剩余生物碱的种类和含量。通过对生附子、传统方法制附子和本法所得制附子的电喷雾质谱(ESI MS)研究表明，在生附子中，主要成分是剧毒性双

酯型生物碱，有中乌头碱 (m/z 632.4)，乌头碱 (m/z 646.6)，次乌头碱 (m/z 616.6)，10-羟基中乌头碱 (m/z 648.6)，10-羟基乌头碱 (m/z 662.6)；传统方法得到的制附子中，次乌头碱含量仍较高，而双酯型生物碱的水解产物有苯甲酰乌头原碱 (m/z 604.6)，苯甲酰中乌头原碱 (m/z 590.6)，苯甲酰次乌头原碱 (m/z 574.6)；本方法所得的制附子中，所有剧毒双酯型生物碱的含量都大为降低，生物碱有脱水苯甲酰乌头原碱 (m/z 586.6)，脱水苯甲酰中乌头原碱 (m/z 572.6)，乌头原碱 (m/z 500.6)，次乌头原碱 (m/z 470.6)，中乌头原碱 (m/z 486.6)，10-羟基中乌头原碱 (m/z 502.6)，10-羟基乌头原碱 (m/z 516.6)。本法获得的制附子中，次乌头碱含量与传统方法相比显著降低，同时苯甲酰乌头原碱类生物碱的脱苯甲酰基产物乌头原碱类生物碱含量显著升高，后者是无毒的。因此，本发明提供的炮制方法的去毒效果优于传统方法。

本发明提供的实施例如下：

实施例 1：

在常温下，将 2 克生附子浸泡在 PH 为 10 的 60 毫升氢氧化钠溶液中 48 小时，取出，清水洗净，晾干。取 1g 晾干附子浸于适量无水乙醇中，超声波提取 30 分钟后，用甲醇稀释，直接用电喷雾质谱(ESI MS)分析，主要成分有脱水苯甲酰乌头原碱 (m/z 586.6)，脱水苯甲酰中乌头原碱 (m/z 572.6)，乌头原碱 (m/z 500.6)，次乌头原碱 (m/z 470.6)，中乌头原碱 (m/z 486.6)，10-羟基中乌头原碱

(m/z 502.6), 10-羟基乌头原碱 (m/z 516.6)。

实施例 2:

在常温下, 将 2 克生川乌浸泡在 PH 为 12 的 80 毫升氢氧化钙溶液中 36 小时, 取出, 清水洗净, 晾干。取 1g 晾干川乌浸于甲醇中, 超声波提取 30 分钟后, 用甲醇稀释, 直接用电喷雾质谱(ESI MS)分析, 结果同实施例 1。

实施例 3:

在常温下, 将 2 克生附子浸泡在 PH 为 13 的 120 毫升氢氧化钾溶液中 60 小时, 取出, 清水洗净, 晾干。取 1g 晾干附子浸于苯中, 超声波提取 30 分钟后, 用甲醇稀释, 直接用电喷雾质谱(ESI MS)分析, 结果同实施例 1。

实施例 4:

在常温下, 将 2 克生草乌浸泡在 PH 为 9 的 80 毫升氢氧化钙溶液中 24 小时, 取出, 清水洗净, 晾干。取 1g 晾干草乌浸于乙醚中, 超声波提取 30 分钟后, 用甲醇稀释, 直接用电喷雾质谱(ESI MS)分析, 结果同实施例 1。

实施例 5:

在常温下, 将 2 克生雪上一支蒿浸泡在 PH 为 12 的 40 毫升氢氧化钠溶液中 72 小时, 取出, 清水洗净, 晾干。取 1g 晾干雪上一支蒿浸于氯仿中, 超声波提取 30 分钟后, 用甲醇稀释, 直接用电喷雾质谱(ESI MS)分析, 结果同实施例 1。