

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710193543.X

[51] Int. Cl.
A61K 36/714 (2006.01)
A61K 125/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年5月21日

[11] 公开号 CN 101181379A

[22] 申请日 2007.12.12

[21] 申请号 200710193543.X

[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 5625 号

[72] 发明人 刘淑莹 刘文龙 宋凤瑞 刘志强
王曦烨

[74] 专利代理机构 长春科宇专利代理有限责任公司
代理人 马守忠

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 1 页

[54] 发明名称

一种中药乌头的碱性炮制方法

[57] 摘要

本发明属于一种中药乌头的碱性炮制方法，在室温下，容器中的碳酸氢铵缓冲溶液用氨水调 pH 值为 7.5 - 9，将乌头置其中浸泡 12 - 24 小时，取出中药乌头后置蒸锅中蒸 40 - 80 分钟，最后烘干，即得乌头炮制品。利用电喷雾质谱 (ESI MS) 并辅以高效液相色谱 (HPLC) 对经本方法炮制所得的制乌头样品进行检测，同时通过药理实验考察乌头炮制品的毒性。本发明通过将中药乌头生品置碱性缓冲溶液中浸泡，利用乌头生品中剧毒的成分双酯型生物碱在碱性条件下易水解，生成毒性比较小的单酯型和脂肪酸型生物碱，在蒸锅中加热使双酯型生物碱分解更加完全，有效部位损失较小，起到减毒增效的作用，且质量更加容易控制。

1、一种中药乌头的碱性炮制方法，其特征在于，在室温下，容器中的碳酸氢铵缓冲溶液用氨水调 PH 值为 7.5-9，将乌头置其中浸泡 12-24 小时，取出中药乌头后置蒸锅中蒸 40-80 分钟，最后烘干，得到乌头炮制品。

一种中药乌头的碱性炮制方法

技术领域

本发明属于中药技术领域，具体涉及一种中药乌头的碱性炮制方法。

技术背景

中药乌头毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的干燥母根。辛、苦，热；有大毒。为补助元阳之主药，有回阳救逆、逐寒燥湿、温助肾阳之功。中药乌头中的药用成分为二萜类生物碱包括双酯型生物碱、单酯型生物碱和脂肪酸型生物碱，其中双酯型生物碱有强毒性。

现代炮制乌头的方法主要有干烘法、湿烘法、清水制、高温高压制等，干烘法系取生乌头置于100℃的高温环境中干烘3~10小时，湿烘法系取生乌头浸润后以90℃的温度烘3~10小时，此两种方法较快捷，但作用时间短条件温和很难使双酯型生物碱充分转化。清水制法系取净乌头用清水浸至润透，浸至内无干心为度取出，连续煮沸4~5小时，此法能充分破坏双酯型生物碱以降低毒性，但在炮制过程中有效成分损失过多。高温高压制法系将生乌头置高压罐内，以110~115℃的温度高压蒸煮，药效好，毒性低，但是对于大生产要求条件太高。2005版药典规定了蒸制和煮制法。

发明内容

本发明的目的是提供一种中药乌头的碱性炮制方法。在室温下，容器中的碳酸氢铵缓冲溶液用氨水调 PH 值为 7.5-9，将乌头置其中浸泡 12-24 小时，取出中药乌头置蒸锅中蒸 40-80 分钟，最后烘干，得到乌头炮制品。

中药乌头中含有大量的生物碱成分，主要有双酯型生物碱、单酯型生物碱及脂肪酸型生物碱等，药理实验表明双酯型生物碱是主要的毒性成分。本发明首先将乌头生品在室温下放在碱性缓冲溶液中浸泡，双酯型生物碱在碱性条件下一方面会水解生成毒性较小的单酯型生物碱，另一方面与药材中的脂肪酸发生置换反应，生成毒性小的脂肪酸型生物碱。置于蒸锅中经过热蒸气加热作用，双酯型生物碱可更完全的水解为单酯型生物碱。经过以上过程，炮制品的毒性显著降低，且碳酸氢铵极易挥发，在热蒸过程中能够充分挥发，保证了用药安全。

本发明的有益效果：

中药乌头生品和经本方法炮制所得的乌头炮制品的对比分析表明，未经本方法炮制的中药乌头生品中主要成分为双酯型生物碱和脂类生物碱，包括乌头碱、中乌头碱、次乌头碱、10-OH-中乌头碱、10-OH-乌头碱、8-棕榈酰-苯甲酰次乌头原碱、8-亚油酰-苯甲酰次乌头原碱、8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱；经本方法炮制所得的乌头炮制品中主要成分生物碱的种类与未经本方法炮制的中药乌头生品有很大不同，脂类生物碱含量最多，而双酯型生物碱相对含量明显减少，另外去乙酸乌头碱、去乙酸中乌头碱、苯甲酰中乌头原碱等单酯型生物碱含量有所增加。通过对未经本方法炮制的中药乌头生品和经本方

法炮制所得的乌头炮制品的高效液相色谱分析表明, 未经本方法炮制的中药乌头生品中主要成分生物碱含量为: 乌头碱 (0.017%), 中乌头碱 (0.054%), 次乌头碱 (0.060%); 经本方法炮制所得的乌头炮制品中未能检出乌头碱、中乌头碱和次乌头碱。经本方法炮制所得的乌头炮制品与未经本方法炮制的中药乌头生品相比较其中双酯型生物碱的含量显著降低。药理实验表明, 乌头炮制品毒性显著降低。因此, 本发明提供了一种有效的中药乌头的炮制方法。

高效液相色谱检测主要生物碱含量

	乌头碱 (毫克/千克)	中乌头碱 (毫克/千克)	次乌头碱 (毫克/千克)
生乌头	17.6	54.0	60.5
制乌头	未检出	未检出	未检出

附图说明

图 1 是一种中药乌头的碱性炮制方法炮制前的乌头的质谱检测图。图中, 质荷比 616, 632, 646, 662, 812, 836, 852 分别代表次乌头碱, 中乌头碱, 10-OH-乌头碱, 8-棕榈酰-苯甲酰次乌头原碱、8-亚油酰-苯甲酰次乌头原碱, 8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱。

图 2 是一种中药乌头的碱性炮制方法炮制后的乌头炮制品的质谱检测图。图中, 质荷比 556, 572, 590, 604, 616, 812, 836, 852 分别代表去乙酸次乌头碱, 去乙酸中乌头碱, 苯甲酰中乌头原碱, 苯甲酰乌头原碱, 乌头碱, 8-棕榈酰-苯甲酰次乌头原碱、8-亚油酰-苯甲酰次乌头原碱, 8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱。

具体实施方式

实施例 1:

在室温下，容器中的中药乌头生品置 PH 值为 7.5 的碳酸氢铵缓冲溶液中浸泡 24 小时，取出中药乌头置蒸锅中蒸 80 分钟，取出后于烘箱中烘干，即得乌头炮制品。

取经本方法炮制所得的乌头炮制品的粉末（过 60 目筛）2 克，加适量 PH 值为 9 的氨水，用适量乙醚超声波提取 30 分钟。用甲醇稀释经电喷雾质谱(ESI MS)。所得中药乌头炮制品中主要成分生物碱有，去乙酸乌头碱（质荷比 556）、去乙酸中乌头碱（质荷比 572）、苯甲酰中乌头原碱（质荷比 590）、次乌头碱（质荷比 616）、中乌头碱（质荷比 632）、8-棕榈酰-苯甲酰次乌头原碱（质荷比 812）、8-亚油酰-苯甲酰次乌头原碱（质荷比 836）、8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱（质荷比 852）。经高效液相色谱（HPLC）分析，乌头炮制品中未能检出乌头碱、中乌头碱和次乌头碱。经本方法炮制所得的乌头炮制品与未经本方法炮制的中药乌头生品相比较其中双酯型生物碱的含量显著降低。

实施例 2:

在室温下，容器中的中药乌头生品置 PH 值为 8 的碳酸氢铵缓冲溶液中浸泡 20 小时，置蒸锅中蒸 60 分钟，取出中药乌头于烘箱中烘干，即得乌头炮制品。

取经本方法炮制所得的乌头炮制品的粉末（过 60 目筛）2 克，加适量 PH 值为 9 的氨水，用适量乙醚超声波提取 30 分钟。用甲醇稀释经电喷雾质谱(ESI MS)。所得中药乌头炮制品中主要成分生物碱有，去乙酸乌头碱（质荷比 556）、去乙酸中乌头碱（质荷比 572）、

苯甲酰中乌头原碱（质荷比 590）、次乌头碱（质荷比 616）、中乌头碱（质荷比 632）、8-棕榈酰-苯甲酰次乌头原碱（质荷比 812）、8-亚油酰-苯甲酰次乌头原碱（质荷比 836）、8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱（质荷比 852）。经高效液相色谱（HPLC）分析，乌头炮制品中未能检出乌头碱、中乌头碱和次乌头碱。经本方法炮制所得的乌头炮制品与未经本方法炮制的中药乌头生品相比较其中双酯型生物碱的含量显著降低。

实施例 3:

在室温下，容器中的中药乌头生品置 PH 值为 8.5 的碳酸氢铵缓冲溶液中浸泡 16 小时，置蒸锅中蒸 80 分钟，取出中药乌头于烘箱中烘干，即得乌头炮制品。

取经本方法炮制所得的乌头炮制品的粉末（过 60 目筛）2 克，加适量 PH 值为 9 的氨水，用适量乙醚超声波提取 30 分钟。用甲醇稀释经电喷雾质谱(ESI MS)。所得中药乌头炮制品中主要成分生物碱有，去乙酸乌头碱（质荷比 556）、去乙酸中乌头碱（质荷比 572）、苯甲酰中乌头原碱（质荷比 590）、次乌头碱（质荷比 616）、中乌头碱（质荷比 632）、8-棕榈酰-苯甲酰次乌头原碱（质荷比 812）、8-亚油酰-苯甲酰次乌头原碱（质荷比 836）、8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱（质荷比 852）。经高效液相色谱（HPLC）分析，乌头炮制品中未能检出乌头碱、中乌头碱和次乌头碱。经本方法炮制所得的乌头炮制品与未经本方法炮制的中药乌头生品相比较其中双酯型生物碱的含量显著降低。

实施例 4:

在室温下，容器中的中药乌头生品置 PH 值为 9 的碳酸氢铵缓冲溶液中浸泡 24 小时，置蒸锅中蒸 40 分钟，取出中药乌头于烘箱中烘干，即得乌头炮制品。

取经本方法炮制所得的乌头炮制品的粉末（过 60 目筛）2 克，加适量 PH 值为 9 的氨水，用适量乙醚超声波提取 30 分钟。用甲醇稀释经电喷雾质谱(ESI MS)。所得中药乌头炮制品中主要成分生物碱有，去乙酸乌头碱（质荷比 556）、去乙酸中乌头碱（质荷比 572）、苯甲酰中乌头原碱（质荷比 590）、次乌头碱（质荷比 616）、中乌头碱（质荷比 632）、8-棕榈酰-苯甲酰次乌头原碱（质荷比 812）、8-亚油酰-苯甲酰次乌头原碱（质荷比 836）、8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱（质荷比 852）。经高效液相色谱（HPLC）分析，乌头炮制品中未能检出乌头碱、中乌头碱和次乌头碱。经本方法炮制所得的乌头炮制品与未经本方法炮制的中药乌头生品相比较其中双酯型生物碱的含量显著降低。

实施例 5:

在室温下，容器中的中药乌头生品置 PH 值为 9 的碳酸氢铵缓冲溶液中浸泡 12 小时，置蒸锅中蒸 80 分钟，取出中药乌头于烘箱中烘干，即得乌头炮制品。

取经本方法炮制所得的乌头炮制品的粉末（过 60 目筛）2 克，加适量 PH 值为 9 的氨水，用适量乙醚超声波提取 30 分钟。用甲醇稀释经电喷雾质谱(ESI MS)。所得中药乌头炮制品中主要成分生物碱

有，去乙酸乌头碱（质荷比 556）、去乙酸中乌头碱（质荷比 572）、苯甲酰中乌头原碱（质荷比 590）、次乌头碱（质荷比 616）、中乌头碱（质荷比 632）、8-棕榈酰-苯甲酰次乌头原碱（质荷比 812）、8-亚油酰-苯甲酰次乌头原碱（质荷比 836）、8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱（质荷比 852）。经高效液相色谱（HPLC）分析，乌头炮制品中未能检出乌头碱、中乌头碱和次乌头碱。经本方法炮制所得的乌头炮制品与未经本方法炮制的中药乌头生品相比较其中双酯型生物碱的含量显著降低。

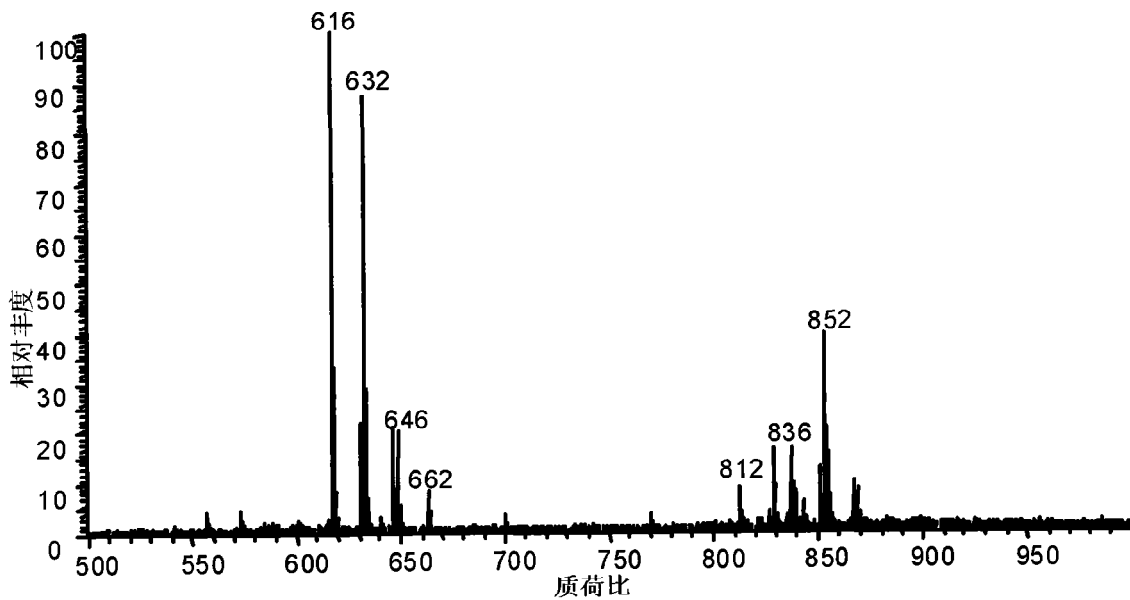


图 1

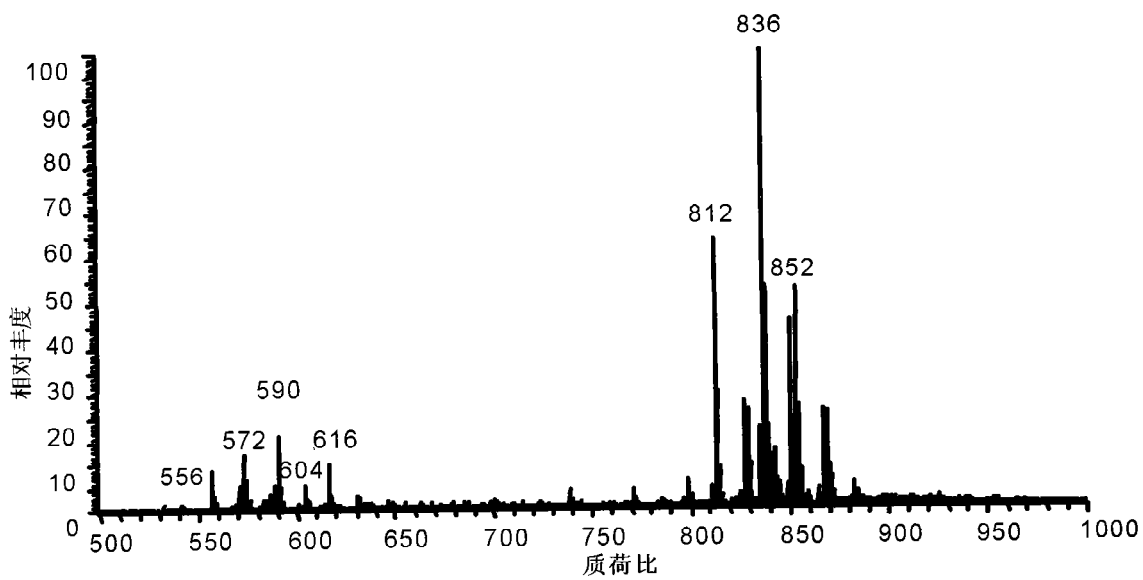


图 2