

[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 200810051602.4

[51] Int. Cl.
C07D 221/22 (2006.01)
A61K 36/714 (2006.01)

[43] 公开日 2009年5月6日

[11] 公开号 CN 101423495A

[22] 申请日 2008.12.16

[21] 申请号 200810051602.4

[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 宋凤瑞 辛 杨 王淑敏 刘志强

刘淑莹 张语迟

[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4页 附图2页

[54] 发明名称

一种乌头类水解单酯型生物碱的制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种乌头类水解单酯型生物碱的制备方法。以乌头属中药为原料，加20倍水浸泡，置于高压容器内，提取压力为0.05~0.17MPa，在提取温度为110~130℃，提取时间为10min~6h的范围内进行提取，将提取液浓缩，调pH=9，用乙酸乙酯、乙醚或三氯甲烷萃取，得到的有机溶剂层浓缩，干燥，得到一种乌头类水解单酯型生物碱。通过电喷雾质谱检测，用有机溶剂萃取后得到的水解型生物碱较纯净，用滴定法测得含量可达50%以上并且无脂类生物碱干扰。此方法方便、高效、易于操作，可用于新药开发。

1. 一种乌头类水解单酯型生物碱的制备方法，其步骤和条件如下：以乌头属中药为原料，加入原料药的20倍水浸泡，置于高压容器内，在压力为0.05~0.17MP，温度为110~130℃，时间为10min~6h提取，将提取液浓缩，调pH=9，用乙酸乙酯、乙醚或三氯甲烷萃取，得到的有机溶剂层浓缩，干燥，得到一种乌头类水解单酯型生物碱。

一种乌头类水解单酯型生物碱的制备方法

技术领域

本发明属于天然药物化学领域，具体涉及一种乌头类水解单酯型生物碱的制备方法。

背景技术

毛茛科乌头属植物如：草乌、川乌、附子，是中医临床常用药。研究表明，这些中药发挥药效作用的主要化学成分是其中的生物碱类成分，按化学结构可将生物碱类成分分为双酯型、单酯型、胺醇型和脂型。其中的单酯型和胺醇型为双酯型生物碱的一级和二级分解产物^[1]。由于乌头属生药中的生物碱以双酯型为主，而双酯型生物碱对心脏和神经系统有强烈的毒性，由于其有效剂量与中毒剂量非常接近，稍有不慎，即造成中毒乃至致死事故^[2, 3]，给临床用药带来了极大的不便，因此临床应用时主要采用上述中药的炮制品。对炮制品的化学成分及药理作用研究表明：炮制品中双酯型生物碱的含量远低于生品，而单酯型生物碱的含量有所增加，并且毒性大大降低^[4]。但如果双酯型生物碱的含量控制不当，在临床上仍然会有中毒情况发生。如果可以得到仅含有单酯型生物碱的提取物，并且将这种提取物应用于临床，即可以保证临床用药的安全性、有效性。由于单酯类生物碱又分为水解型和热解型两种，并且药理研究表明，二者的药效并不完全相同^[5]，有必要建立仅含有单一类型单酯生物碱的提取方法。

（参考文献： [1]马鸿雁, 李楠, 杨明. 乌头碱水解实验和热力学研究. 成都中医药大学学报 [J], 2005, 28(3): 57~59;

[2]郭俊玲.乌头碱中毒致恶性心律失常.药物不良反应杂志[J],2003(6);

[3]张宏.附子、川乌、草乌、草乌叶煎煮时间、剂量与药效的相关性研究[D],2005:14;

[4]楚春莲,王萍.生品、制品草乌毒性成分变化分析.Journal of Qiqihar College[J],2004,25(5):546;

[5]许庆轩.附子及乌头属植物中二萜类生物碱的电喷雾质谱研究[D],2004:18.)

发明内容

本发明提供了一种乌头类水解单酯型生物碱的制备方法。其步骤和条件如下:

以乌头属中药为原料,加入原料药的20倍水浸泡,置于高压容器内,在压力为0.05~0.17MP,温度为110~130℃,时间为10min~6h提取,将提取液浓缩,调pH=9,用乙酸乙酯、乙醚或三氯甲烷萃取,得到的有机溶剂层浓缩,干燥,得到一种乌头类水解单酯型生物碱。

有益效果:通过电喷雾质谱检测,用有机溶剂萃取后得到的水解型生物碱较纯净,用滴定法测得含量可达50%以上并且无脂类生物碱干扰。此方法方便、高效、易于操作,可用于新药开发。

附图说明

图1a是生草乌未经高压煎煮的电喷雾质谱图。

图1b是生草乌经高压提取后总生物碱的电喷雾质谱图。

图2a是制草乌未经高压煎煮的电喷雾质谱图。

图2b是制草乌经高压提取后总生物碱的电喷雾质谱图。

具体实施方式

实施例 1

将生草乌35g,加水700 ml,置于高压容器内,在110℃、0.05MP下煎煮3次,每次2h,合并3次提取液,浓缩,调 pH=9,用乙醚、乙酸乙酯或氯仿萃取,得到的有机溶剂层浓缩干燥,即得较纯净的水解型单酯生物碱,用滴定法测得总碱含量为57.98%。图1a是生草乌未经高压煎煮的电喷雾质谱图。可以看出生草乌中含有的双酯型生物碱包括乌头碱(m/z646)、3-去氧乌头碱(m/z630),单酯型生物碱为去乙酰乌头碱(m/z586),脂型生物碱包括8-亚油酰-苯甲酰乌头原碱(m/z866),8-棕榈酰-苯甲酰乌头原碱(m/z842)。图1b是生草乌经高压提取后总生物碱的电喷雾质谱图,未检测到双酯型及脂型生物碱,而主要含有水解型生物碱-苯甲酰乌头原碱(m/z604)和苯甲酰中乌头原碱(m/z590)。

实施例 2

将制草乌 35g,加水 700 ml,置于高压容器内,在 115℃、0.07MP 下煎煮 3 次,每次 1.5h,合并 3 次提取液,浓缩,调 pH=9,用乙醚、乙酸乙酯或氯仿萃取,得到的有机溶剂层浓缩干燥,即得较纯净的水解型单酯生物碱,用滴定法测得总碱含量为 74.42%。图 2a 是制草乌未经高压煎煮的电喷雾质谱图,含有的双酯型生物碱包括乌头碱(m/z646)、3-去氧乌头碱(m/z630);以及乌头碱的热解产物-去乙酰乌头碱(m/z586);分子离子峰出现在 m/z800~1000 区域的为脂型生物碱,其中包括 8-亚油酰-苯甲酰乌头原碱(m/z866)、8-棕榈酰-苯甲酰乌头原碱(m/z842)。图 2b 是制草乌经高压提取后总生物碱的电喷雾质谱图,主要为水解型单酯型生物碱-苯甲酰乌头原碱(m/z604)、苯甲酰中乌头原碱(m/z590)、苯甲酰次乌头原碱(m/z574)。

实施例 3

将生川乌35g，加水700ml，置于高压容器内，在120℃、0.1MP下煎煮3次，每次1h，合并3次提取液，浓缩，调pH=9，用乙醚、乙酸乙酯或氯仿萃取，得到的有机溶剂层浓缩干燥，即得较纯净的水解型单酯生物碱，用滴定法测得总碱含量为76.11%。

实施例 4

将生附子35 g，加700ml，置于高压容器内，在125℃、0.14MP下煎煮3次，每次40min，合并3次提取液，浓缩，调 pH=9，用乙醚、乙酸乙酯或氯仿萃取，得到的有机溶剂层浓缩干燥，即得较纯净的水解型单酯生物碱，用滴定法测得总碱含量为96.27%。

实施例 5

将黑顺片30g，加水600 ml，置于高压容器内，在120℃、0.1MP下煎煮3次，每次1h，合并3次提取液，浓缩，调pH=9，用乙醚、乙酸乙酯或氯仿萃取，得到的有机溶剂层浓缩干燥，即得较纯净的水解型单酯生物碱，用滴定法测得总碱含量为89.58%。

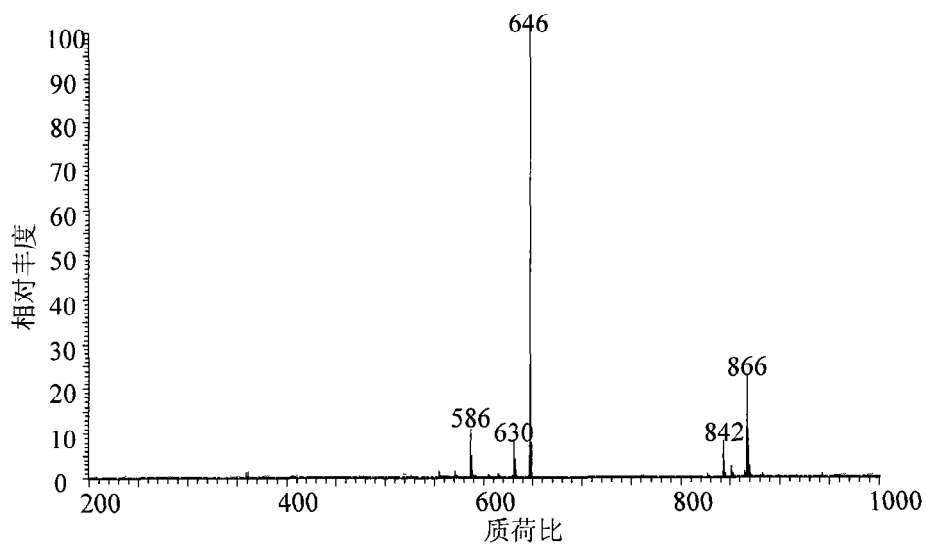


图1a

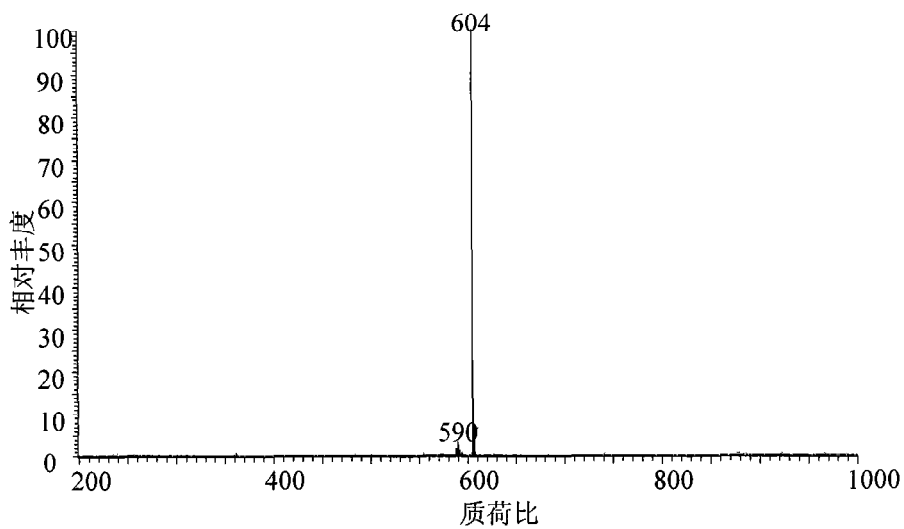


图1b

