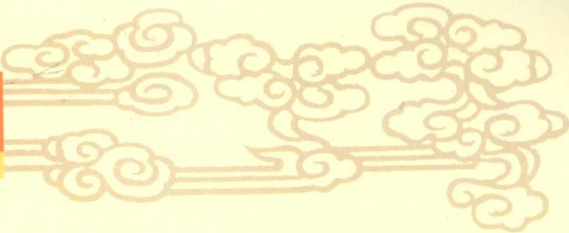


QUANGUOGAODENG
ZHONGYIYAORYUANXIAOJIAOCAI

全国高等中医药院校教材



中药研究 理论与方法

ZHONGYAO
YANJIU LILUN
YU FANGFA

王 艺/主编

中国协和医科大学出版社

• 全国高等中医药院校教材 •

中药研究理论与方法

郭立山 主 审
王 艺 主 编
蔡亚平 副主编

编写人员：王 艺 蔡亚平 黄莉莉

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中药研究理论与方法 / 王艺主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.1
ISBN 978 - 7 - 81072 - 998 - 7

I. 中… II. 王… III. 中药学 - 中医学院 - 教材 IV. R28

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 205979 号

中药研究理论与方法

审主 山立准
编主 艺王
编主 平亚蔡

薛薛黄 平亚蔡 艺王 员人吕编

中药研究理论与方法

主 编: 王 艺
责任编辑: 何海青 孙 兰

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 787 × 1092 毫米 1/16 开
印 张: 9
字 数: 200 千字
版 次: 2008 年 3 月第 1 版 2008 年 3 月第 1 次印刷
印 数: 1—3000
定 价: 18.00 元

ISBN 978 - 7 - 81072 - 998 - 7/R · 991

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

编者的话

中药由于其具有的独特疗效和药理作用,已被国内外所广泛接受。但我国传统药材的加工方法,缺少让人信服的理论基础和实验方法,直接影响我国中药产品在国际市场上应有的地位。根据目前中药研究的现状和发展要求,我们编写了《中药研究理论与方法》一书。其主要内容是从理论上解决中药加工方法的量化问题,根据中药的特点提出具有特色的研究方法,解决中药研究和加工中的一些特有问题;应用一些基础理论,经合理化处理,解决中药研究中的一些难题,以及研究中药未来发展过程中所考虑的实验方法,有着重要意义。本书可作为中药工作者参考用书,也可作为中药研究生和药学专业本科高年级学生的选修教材。

本书共分六章,绪论由王艺编写,第一章中药传统加工方法的量化研究和第二章创立新的实验方法,由黑龙江八一农垦大学蔡亚平编写;第三章中药研究中一些学术观点的分析与判断,由黑龙江中医药大学黄莉莉编写;第四章分级技术及应用,第五章溶剂的选择,第六章中药研究方法的展望,由王艺编写。本书在编写过程中,得到了黑龙江中医药大学郭立山教授的悉心指导,黑龙江中医药大学实验中心一些老师对本书的实验研究做了很多工作,特此对他们表示衷心的感谢。

本书对中药的一些传统的方法进行了理论化、量化研究,但中药的研究方法是多种多样的,很多方法需要改进和创新,由于作者的水平所限,书中的错误和缺点在所难免,诚恳地希望使用本书的医药工作者提出批评指正。

编者

2008年2月

图书在版编目 (CIP) 数据

中药研究理论与方法 / 王艺主编. — 北京: 中国中医药科大学出版社, 2008

ISBN 978-7-81072-998-7

医药学—研究—方法

目 录

绪论	(1)
第一章 中药传统加工方法的定量化研究	(4)
一、中药的煎煮法	(4)
二、中药的炼制法	(19)
三、两种传统方法的总结	(27)
第二章 创立新的实验方法	(32)
一、应用渗析分离法测量中药中大分子物质的含量	(32)
二、半透膜的性能及制备	(44)
三、动态旋光法测量混合低糖的含量	(50)
第三章 中药研究中一些观点方法的分析与判断	(56)
一、中药中的升华与蒸发成分的定量计算	(56)
二、中药加工过程中变化方向的判断	(64)
三、中药在加工过程中含量的变化与时间的分析	(75)
四、中药在化学动力学研究中的几种现象	(80)
第四章 分级分离技术及应用	(84)
一、溶解度的分级理论	(84)
二、分级实验方法	(84)
三、分级法在中药研究中的应用	(92)
第五章 溶剂的选择	(100)
一、结晶溶剂的选择	(100)
二、溶解溶剂的选择	(103)
三、展开剂的选择	(115)
第六章 中药研究方法的展望	(117)
一、建立中药研究的特有体系	(117)
二、宏观物理量与中药材鉴定	(119)
三、药物制剂特殊剂型	(127)
四、药物的稳定性	(132)
五、中药成分宏观性质的间接测定法	(136)
六、药物成分分离方法的改进	(139)

绪论

中药在我国已有几千年的应用历史,由于它具有独特的疗效和药理作用,被视为“国宝”。随着社会的发展和进步,人类的疾病谱已悄然发生了改变,医疗模式已由单纯的疾病治疗,转变为预防、保健、治疗与康复相结合的模式,但是人类的生活环境不断恶化,一些由环境污染而引发的特殊类型疾病逐年增加,人类要求回归自然的呼声越来越高,因此传统的中医药倍受青睐,在国际中草药市场上蒸蒸日上,年销售额已接近 200 亿美元,并仍以每年 10% 左右的速度增长。相比之下,作为中医药材发源地的中国,仅仅占该金额的 5%,且大部分是原料药和保健药。同时我们国内市场却不断被国外产品侵占,据不完全统计,已有 10 多个国家和地区近 40 余种天然药物在我国注册,进口“洋中医药”的金额已超过 6 亿美元,这对于一个中药发源地的大国实不相称。要扭转这一反常现象,就必须使我国传统中药的研发符合国际市场对药品的基本要求,使我们制定的科学标准成为国际市场接受的标准。

从几千年的发展看,中医药是以实践为主的专业,从原料的采集到成品的制作加工多为经验性的操作,特别是一些常用的基础工作,全凭简单的传统经验方法来完成。这些传统经验方法没有确切的定量工艺,使得中间产品的质量不稳定,这样就直接影响成品药的质量,也就造成同一产品在不同的产期、不同的产地,其质量会有不小的差异。这些差异很难让国际社会认同,得不到大家公认的统一质量的药品。因此,我们就应该从药材的源头抓起,加工操作必须规范化,使原料质量定量化,这样才能生产出让人信服的高质量产品。为让我们传统中药产品保证确切的疗效,并顺利打入国际市场,首先要做好如下的基础研究工作。

一、中药材质量要标准化

根据物种生理和生态学原理,长期生长在不同环境中的同种药用植物,其药效成分的种类和含量会有一定的差异,有的差异高达 50% 以上,这样大的差异,直接影响了中成药的成品质量。由于质量的不统一,已成为中药国际化的首要难题之一。解决方法必须依照药用植物的生物学特征,研究中药材质量与其相关生产因素的关系,并综合考虑全国各地中药资源、生产历史和生产条件,以及药效成分的含量,建立中药资源库和数据库。明确各区域开发中药材资源和发展中药材生产的优势。合理地选择一处或多处作为某种中药材发展种植基地,解决中药材源头的混乱问题。也要为药材的种植基地创造最佳的适应条件。防止各种污染源对药材的影响,确保中药材中药效成分的含量相对稳定。以基地中药材的质量标准为统一执行标准,凡是符合该标准的为标准药材,含量过高或过低的,都可以认为是非标准药材,只有这样才能阻断源头的混乱,确保中成药质量稳定。这就要求我们对药材有严格的检测标准,仅仅从外观上鉴定是远远不够的,也就是说鉴定方法必须创新,原有的方法必须有重大改革。

二、炮制加工要规范化

原料药材在入药前往往要经过炮制加工过程,以提取有效成分,减少毒副作用,使之达到最佳的用药标准。而绝大多数的炮制标准是完全凭人的经验而定。这样做不仅因人而异,而且不同地区还有不同的炮制加工标准。总之,绝大多数中药材的加工还没有一个统一的定量化标准,这直接影响到中药成品的质量。以蒸法制得的何首乌为例,不同产地和产期的炮制品相比较,从外观上就能看出有很大的差异。可见炮制标准是不同的,这种不同的炮制标准使得产品的性能也不一样。实验表明,蒸制过程中外观颜色变黑,内在一些物质的含量会发生变化。像结合蒽醌的含量按照一级反应速率减少;游离蒽醌开始时增加,经过一段时间后开始减少。这是由于结合蒽醌在清蒸过程中生成游离蒽醌,而游离蒽醌又具有升华的性质,在加热过程中有部分升华掉。这就是清蒸时间延长,结合蒽醌不断减少,游离蒽醌开始增加而后减少的原因所在。由此可以看出,清蒸应该有一个最佳时间。初步实验证明,含游离蒽醌最高的清蒸时间为 15.5 小时,超过 16.5 小时后游离蒽醌的含量就开始减少。实际上从 14 个小时后游离蒽醌的含量进入了平台区,此时游离蒽醌生成量与升华时的减少量处于平衡。实验表明清蒸时间在 13.5~17.0 小时之间,游离蒽醌含量的变化是不大的,但不是没有变化,特别是其他成分是有变化的,结合蒽醌和总蒽醌的含量是在不断的减少。如何确保固定的标准,必须确定含量随时间变化的规律,这一变化符合化学动力学中连串反应的变化规律,根据这一变化的特点,完全可以得到含量与时间的定量关系,根据关系式可确定清蒸时间。由于清蒸时间是定值,其质量标准是统一的。中药材在炮制加工中有些是符合化学动力学规律,根据具体情况确定的炮制时间,可以得到质量稳定的炮制品。

三、提取工艺要定量化

中药入药的途径以提取液、煎煮法为最多,但提取过程却没有定量化工艺。我们知道,加水量的多少对煎出量是有影响的,而偏偏在这方面没有一个统一定量化的标准,没有一个统一的煎煮工艺,全凭经验而定,既不知道药材的真实含量,也不知道煎出量所占含量的百分数,这样的煎煮方法,对成品的质量构成很大的影响。因此煎煮必须采用定量化操作。如何进行定量化操作,我们知道提取是溶出与吸附的一个动态平衡,根据平衡原理,被提取物不可能百分之百的溶出,只能提取出相应的大部分,加水量越多,溶出量越大。开始较为明显,随着加水量的增加,溶出量的增加就不那么明显了。根据加水量与溶出量的关系可以找到它们之间定量关系式,确定其变化规律。实验表明煎出量与加水量的关系符合 Langmuir 等温吸附的关系式,这样就可以通过不同加水量与不同煎出量的数据求得极大煎出量。所谓极大煎出量就是将煎出部分全部煎出后的量。由于煎煮是一个动态平衡,极大煎出量是不能达到的数值,但该数值对煎煮法确有很高的参考价值,它不仅能决定第一次煎煮的加水量,还能确定中药的煎煮次数。极大煎出量、第一次加水量和第二次加水量是中药材煎煮数据。每种中药材都有固定值,根据中药材的煎煮数据进行煎煮,只需煎煮二次,其煎出量是极大煎出量的 85%。这样有了稳定的煎出量,可使中药成品有了固定的质量标准。定量化的煎煮工艺也是中药现代的必备条件。

四、研究方法要多样化

中药化学成分众多,研究方法应该是多种多样,但目前的研究方法大体分为两类:一是中药的传统研究方面;另一是借用西药的研究方法。这些方法对中药的发展起了一定的作用。要想使中药有突破性发展这些研究方法还是不足的,需要有更多适用中药的研究方法,使中药研究不断向前发展。

总之,要使我国的中药走向国际市场,应该具备严格的质量标准,要保证其标准的落实执行,必须狠抓基础研究工作,使传统的方法定量化,创立新的研究方法,使炮制加工规范化,提取过程定量化,从而使中药从源头上保证质量的稳定。为中药走向国际市场创造必要的条件。

参 考 文 献

- (1) 孙秀杰,等.何首乌炮制化学动力学研究.中成药,1988,(7):20.
- (2) 郭立山等.中药煎煮法的研究.中成药,1993,10(12):20.
- (3) 冉懋雄.GAP基地建设的探讨.中药研究与信息,2002,10:25.

第一章 中药传统加工方法的定量化研究

运用中药治疗疾病在我国具有悠久历史,产生了各种各样的处理方法,这些方法几乎都是从经验开始,这些经验性的东西慢慢地形成一些传统的加工方法,这些方法经历了几千年的去伪存真过程,可以说这些传统的加工方法大多数是正确的,已被我们采用,这些加工方法是我们目前操作的基础。应当指出,中药的组成体系复杂,在这些操作方法中大多数操作仍缺少理论基础,更谈不上定量化和规范化地操作,可以这样说,目前中药的一些传统操作方法还停留在经验水平上。

在这里,我们应用普通的基础理论知识,对这些传统方法加以分析讨论,从而使这些传统的操作方法向着规范化、定量化方向改进。在这些传统方法中,我们选择使用最多、应用最广的两种方法:一个是提取、一个是炼制加工。提取的方法中使用最多的是煎煮法,这也是最古老的传统方法。炼制加工也是古老制药方法。对于这两个古老的传统方法,首先进行全面分析,找出其理论基础与定量操作方法,从而解决这些古老加工方法的理论化和定量化的问题。

一、中药的煎煮法

煎煮法是中药提取方法中使用最多的、应用最早的方法。这早已被广大医药工作者所公认。煎煮方法的差异对煎出量有很大影响。因此煎煮法必须定量化、规范化。但目前煎煮法远远没有达到我们的要求。因此要对煎煮法进行全面分析,从而找到煎煮法的改进方法。

(一) 煎煮法的特点

1. 历史悠久 煎煮法的形成,据文献记载,在 3000 多年以前就有“煮后食之”的报道,这应是煎煮法的初步形成阶段。

2. 使用时间最长 从煎煮法的形成至今,该方法一直在使用中,从来没有间断。在使用过程中煎煮法也不断地被完善。现在虽无定量的概念,但也达到了可操作的程度。

3. 用途广 药材煎煮主要是为了得到煎煮液。我们可以直接饮用煎煮液,用于治疗疾病,还可以将药液经过一系列的加工处理制成其他成药的剂型。作为不同治疗方法的用药。

4. 适用范围广 该方法可以适用不同类型的药材,最常用于对植物药材进行煎煮,也可对动物和矿物药材进行煎煮。不同的只是加热时间有所差别。一般情况下煎煮时间是植物 < 动物 < 矿物,传统方法煎煮时间约为 30 分钟。

(二) 对煎煮法的分析

1. 煎煮法的定义 目前所用的煎煮法是长期经验的总结,对于它的定义完整地叙述也是慢慢形成的,表述方式百家争鸣,因此至今没有一个统一的规范的说法。目前有多种表述形式,虽然表述形式千差万别,但是所包含的内容大体是相同的。根据多方面考

证我们认为比较全面的定义是这样的：在药材中加入适量水，在一定时间内加热煎煮，取其提取液的一种方法。其定义，在不同文献有着不同表述方式，像张燮民所著的《中药制剂学》中是这样叙述的：煎煮法是在一定的时间内，加热煎煮进行提取的一种方法。后面还附有两点说明：首先指出了该方法适用于热稳定性好的水溶性浸出液的制备。同时还指出了加水量要浸没药材并略高出药材数厘米。中药大辞典中说出了浸没药材的高度，即要高出药材 2~4cm。

总之，煎煮法没有一个统一的定义，但大体内容是相同的。往往在定义的后面附加一些说明，尽量使定义和实际操作相一致，因此煎煮法的定义成为操作过程的叙述。因为操作方法的差异而造成该定义表述形式也有所不同。

2. 煎煮法不同定义的共性

(1) 都是在药材中加入水后进行加热煮沸的一种提取方法，也是药材提取药用成分的一种方法。

(2) 煎煮后不是用整体药材，而是用其煎煮液入药，因此将煎煮后的原药材作为药渣弃之。

(3) 加水量要高出药材，其意义是把药材浸没。

3. 煎煮法定义中几个模糊概念

(1) 煎煮法所用的加水量：没有一个统一的规定，根据文献进行不完全的统计，有以下几个规定：

1) 加水量要高出药材 2~4cm，对煎煮器具和药材的数量没有规定；

2) 水的用量是药材的 8~10 倍；

3) 水的用量是药材的 10~12 倍；

2)、3) 两种的加水量的方法是以药材重量多少来确定加水量，但加水量的数值不同；

4) 有的文献是高出药材 2~4 指，这高度也相当 2~4cm。这和传统说法是相同的。

总之，在加水量方面没有一个固定的数值。但也应指出，目前的量化实验结果表明，多数中药材就在这个范围之内，但上下限的差别要有 5%~8%，而煎出量的差别要在 10%~15%。这样大的差别，从理论上讲是不允许的。

(2) 浸泡加热时间：浸泡加热的规定：有的认为加热时间 20~30min，有的认为是 30~40min。对于不同的药材也没有煎煮时间不同的记载。实践已证明，有效成分具有升华和热稳定性差的药材，其煎煮时间要低于 30min，像含有挥发油、蒽醌类的药物；对于矿物药材其稳定性强，长时间加热有利于有效成分的溶解，因此煎煮时间长于 30min。这些正确的东西都没有规定出来。

(3) 没有固定的煎煮工艺：究竟如何煎煮至今还没有形成固定的操作工艺，煎煮方法的随意性很大。除加水量和煎煮时间外，其煎煮次数也没有固定，是一次、二次、还是三次，没有确定下来。总之，煎煮工艺还没有固定的模式，仅凭操作者的经验制定。

4. 结论 传统的煎煮法有很多不确定的因素，这样就会影响煎出量的多少，造成煎出量不确定。就是说同一组药材由于煎煮条件的不同其煎出量是有差别的。这就直接影响用煎出液制成各种剂型的成药质量。

(三) 煎煮方法的差异对煎出量的影响

1. 煎出量 用 G 表示。(1) 定义：用煎煮法对药材进行煎煮，将药材溶出液浓缩至干，其固态的重量与原药材重量之比。其数学式

$$G = \frac{m}{W} \times 100\%$$

m ：煎出物的重量； W ：为原药材的重量。

(2) 煎出量的特点

- 1) 该值为百分比值。
- 2) G 值只是煎出的数量，与药材可煎出的含量无定量关系。就是说药材可煎出的量是不可能全部煎出，而煎出量可多可少。
- 3) 煎出量与煎煮的方法和煎煮工艺有关。就是说采用不同的煎煮方法，可以得到不同的煎出量。

2. 极大煎出量 用 G_m 表示。

(1) 定义：用煎煮方法，将可煎出部分全部煎出而得到的煎出量为极大煎出量，用符号 G_m 表示，其数学式：

$$G_m = \frac{m_m}{W} \times 100\%$$

W ：药材的质量； m_m ：可煎出部分全部煎出的质量

(2) 极大煎出量 G_m 的特点：

- 1) 用普通的煎煮方法是永远达不到的理论数值。就是说普通的煎煮方法不可能将可煎出部分全部煎出，实际煎出量只是极大煎出量的一较大部分。实际煎出量与极大煎出量的比值 S 一定要小于 1，即：

$$S = \frac{G}{G_m} = \frac{m/W}{m_m/W} = \frac{m}{m_m} < 1$$

- 2) 它可以作为参考数据，用来判断实际煎煮过程中煎出量是否达到煎出的标准。通过大量的实验证明，在实际煎煮过程中一般二次煎出量应为极大煎出量的 85% 左右，就可以认为满足煎煮的要求了。

- 3) 它不受煎煮条件的影响，其数值是定值。其值的大小是根据实验数据计算得到，与药材的种类有关。就是说不同药材其极大煎出量是不同的。例如，桔梗的极大煎出量为 92.88%，苦参是 21.3%，两者相差 71.5%。这样大的差别让我们很难想像，不做这些方面的研究，就无法了解这些情况。

3. 煎出量对制剂质量的影响

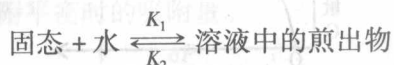
- (1) 影响原因：由于煎出量受煎煮方法的不同而有差异，有时煎出量大，有时煎出量小，用大的煎出量所制成的药物制剂，其成分的含量就高，反之含量低。即使是同样成品药，由于煎煮方法的差异，而使成品药在质量上有差异，这种现象不应该再继续下去。煎煮法必须规范化定量化，只有这样才能保证成药的质量。

- (2) 成品药的表示方法：由于煎出量的不确定，引起成品药无法表示出有效成分含量的数值，现在常用单位成品药含有多少生药这样方法表示，究竟有效成分含多少，就不知道

了,因此这种方法并没有表示出药品质量。

(四) 煎煮法的实质分析

1. 属于一种动态平衡的过程 根据实际煎煮的情况,是从煎出物从固态到液态的变化,因此可以写出下面的动态方程式:



应该指出,上式中的水是进入固体内和固体外的量,进入固体内的量多少视固体的性质而定,对于同一种药材,水的进入量是固定的。固体中可煎出物的浓度大体与煎煮液的浓度相同,或者略大一些。这是由于固体对煎出物吸附所引起的。随着水的用量增加,固体内外的浓度的差别会变大,再慢慢达到平衡。总之,煎出量随水用量的增大而增大,而固体内的含量是减少的。

应该指出,水进入固体内,溶出物在固体内很容易达到最大浓度,但要离开固体进入溶液中要受到各种限制,要经过一定的时间才能达到平衡的,这个时间就是煎煮过程所用的时间。

2. 影响平衡的因素

(1) K_1 、 K_2 是温度有关的常数:它与平衡温度有关。温度的高低能改变溶解速度,同时对溶出物的溶解能力也有一定的影响,溶解能力增大时平衡向右移动,所需要的溶剂量就小。

(2) 溶剂的性质:主要看它对溶出物溶解能力的大小。溶解能力大的溶出量就多,溶剂量少,反之需要的溶剂量就多。当然煎煮法的溶剂主要指的是水。

(3) 溶出物的性质:主要看它在溶剂中的溶解情况,溶解性好的易溶出,使用溶剂也就少些,反之需要的溶剂就多。

(4) 固体对溶出物的吸附能力:吸附能力大,溶出物就不易溶出。即溶解能力差。要达到固定的溶出物的量,就必须增加溶剂的用量,反之溶剂的用量就少。

(5) 煎出剂的用量:对于固定的煎煮体系,很多煎煮条件都是固定的。无论煎煮是什么,温度都是在沸腾的状态下。水的沸腾温度为 100°C 。对于某些固定的体系,其组成是不变的,溶出物的性质是可知的,固体对溶出物的吸附能力也是确定的。唯一可变的因素就是加水量的多少。根据平衡原理,加水量的增加,平衡向右。即向溶出物方向移动,可见加水量增加有利于溶出,结果可以随加水量的增加其煎出量也增加。

(五) 加水量与煎出量的关系

根据煎煮法的实质分析可以看出,随着加水量的增加,煎出量也随着增加。实验证明,不管是单味药、复方药,还是药材中的某一有效成分,都是这个结论,其变化规律大体上是相同的,它们的变化规律可用图表示出来,大体图形如图 1-1:

(六) 对煎出量的曲线分析

1. 曲线总体分析 由图 1-1 可以看出,随着加水量的增加煎出量也增加。但增加速度不同,开始是较快,随着加水量的不断增加而变慢。当加水量达到一定量时,再增加水的量,其煎出量增加的很慢,几乎接近某一个值。这个值是在加水量无穷大时的煎出量,由于加水量不可能无穷大,也说明这个值是达不到的一个极限数值。

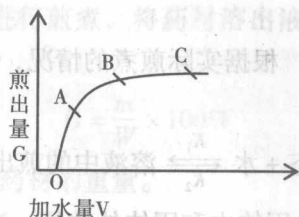


图 1-1 煎出量曲线示意图

2. 曲线的分段分析 从起点 O 和 A、B、C 将曲线分成性质不同的三个线段。

(1) OA 段：几乎有接近一定斜率向斜上方的一条直线。它表明加水量与煎出量几乎成正比，理论上讲煎出液应为饱和液。

(2) AB 段：处在拐角处，可以称为转换段。它是指 A、B 两点的转换，A 点下方的线段表示煎出量与加水量几乎成正比，其煎煮液接近饱和液。B 点的上方，不仅不是饱和溶液，而是接近稀溶液，加水量的变化对煎出量影响不大。所谓转换是指煎出液浓度的转换，近饱和溶液向稀溶液转换，斜率的夹角由大向小的方向转换。加水量与煎出量对应关系不同的转换。

(3) BC 段及其延长线：近似平行于底边的曲线，符合一种渐近线的状态。随加水量无穷大时，煎出量可以接近某一个定值，这个定值是可煎出部分全部煎出的量。这是一个理论值，用普通实验方法是得不到的，只能用一定的数学方法才能确定其值的大小。

3. 曲线的认定 根据曲线走势，在数学上将符合这种图形的曲线称为矩形双曲线，在物理化学上它符合 Langmuir 等温吸附线。这种曲线的特点是比较突出，有明确的、固定的、定量的处理方法。就是说可以定量的处理。可见加水量与煎出量之间有定量的关系。(4)

(七) Langmuir 吸附等温线

1. Langmuir 吸附等温线的导出 1918 年 Langmuir 提出一个简单的固体表面吸附模型，他假定固体吸附剂的表面是均匀一致的，被吸附分子间没有相互作用，只能形成单分子吸附层，吸附热与表现覆盖度无关。在吸附平衡时，固体吸附剂表面上的气体分子吸附速度等于脱附速度。在此前提下，导出固体对气体的吸附等温式。令 θ 为吸附平衡的覆盖度，即气体分子占据固体表面的分数。脱附速度正比于被吸附的分子数，即 $V_d = K_d \theta$ ，吸附速度 V_a 应正比于气体的压力和未被覆盖的分数 $(1 - \theta)$ ，即 $V_a = K_a P (1 - \theta)$ ， K_a 和 K_d 分别称吸附系数和脱附系数，吸附平衡时吸附速度等于脱附速度即 $V_a = V_d$ 可得：

$$\begin{aligned} K_a P (1 - \theta) &= K_d \theta \\ \theta &= \frac{K_a P}{K_d + K_a P} = \frac{K_a / K_d P}{1 + (K_d / K_a) P} \end{aligned} \quad (1-1)$$

$$\text{令 } b = K_a / K_d, \text{ 或 } a = K_d / K_a$$

$$\theta = \frac{bP}{1 + bP}, \text{ 或 } \theta = \frac{P}{a + P} \quad (1-2)$$

a 和 b 是与温度有关的参数；a：脱附平衡常数；b：吸附平衡常数；P：是平衡压力；

θ : 覆盖度

根据覆盖度的定义可写成:

$$\theta = \frac{V}{V_m} \quad (1-3)$$

V_m : 饱和吸附量; V : 吸附平衡时的吸附量。

$$\frac{V}{V_m} = \frac{bP}{1 + bP} = \frac{P}{a + P}$$

$$V = \frac{V_m P}{a + P} \quad (1-4)$$

将 (1-4) 式采用双倒数法, 可写成直线方程:

$$\frac{1}{V} = \frac{1}{V_m} + \frac{a}{V_m P} \quad (1-5)$$

其直线的斜率为 $\frac{a}{V_m}$, 截距为 $\frac{1}{V_m}$

Langmuir 吸附等温式, 它适用于大多数化学吸附作用, 以及低压高温下的物理吸附。

2. 溶液中吸附 研究溶液中的吸附, 在一定温度下, 用已知质量的固体吸附剂, 与已知体积和组成的溶液一起混合搅动, 直至溶液的浓度不再改变为止, 用化学分析和物理方法 (比色、旋光、折射率等), 测得溶液浓度的变化, 可按下式计算出吸附量

$$\Gamma = \frac{x}{m} = \frac{V(C_0 - C)}{m} \quad (1-6)$$

C_0 和 C 分别为溶液的起始浓度和平衡浓度 (mol/dm^3), V 是溶液的体积 (dm^3); m 为吸附剂的量, x 被 m 克固体吸附剂所吸附溶质的量 (mol), Γ 为吸附量 (mol/g)。

根据 (1-6) 式就可得到单位质量的吸附剂所吸附溶质的摩尔数。溶液中的吸附, 在实验技术上要比气体吸附简单的多, 但求得吸附量为表观吸附量, 因为吸附剂除对溶质吸附外, 同时也要对溶剂吸附, 由于溶剂被吸附而减少, 平衡浓度要相应增大, 其表观吸附量要低于真正的吸附量。溶液中的吸附测量方法是比较简单, 但理论处理却比气体吸附复杂得多, 溶液中吸附往往包括溶质的吸附和溶剂的吸附。要想溶剂不被吸附是不可能的, 但可以做到吸附剂前后无明显变化, 最基本的条件就是稀溶液。溶液的浓度较低, 吸附前后不产生明显的变化, 这样测得的吸附量与浓度的变化关系, 实验表明也符合 Langmuir 等温吸附式:

$$\frac{x}{m} = \frac{\left(\frac{x}{m}\right)_{\max} \cdot ac}{1 + ac} \quad (1-7)$$

$\left(\frac{x}{m}\right)_{\max}$ 是饱和吸附量, 即吸附剂表面全部被溶质占据的吸附量;

a : 吸附平衡后的常数; c : 溶液的平衡浓度。

应该指出, 如果测量方法得当, 浓度的大小对是否符合 Langmuir 没有影响, 以活性炭吸附水溶液中的正丁醇为例, 其浓度和吸附量关系见图 1-2。

从图 1-2 可以看出, 该吸附也是典型的 Langmuir 吸附。

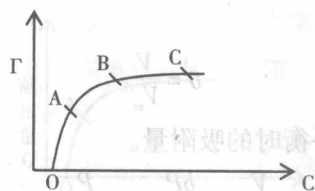


图 1-2 吸附量与浓度关系

3. 煎煮后期的溶液吸附情况 对中药材煎煮一定时间后, 根据煎出曲线, 从理论上完成可以认为, 可煎出部分, 全部离开原来所处的位置, 进入煎煮剂中, 而煎煮剂一部分在原药材的骨架内, 另一部分在骨架外。原药材的骨架又对溶出物有一定的吸附作用, 当建立吸附平衡时, 这个平衡不仅在原药材的表面, 而且还有进入药材内部孔径内的煎煮剂。使药材溶胀用水量是很大的, 特别是植物药材, 其用量为药材的 2~4 倍, 绝大多数为 3 倍左右, 这些液体同样溶有可煎出物, 其浓度的大小, 初步分析略高于与其呈平衡的固体外液体, 这些被药材内部所吸附的可煎出物, 必须再用煎煮剂将其溶出。从固体内外这一现象看, 有些类似脱附现象又有些像萃取现象。由于药材所需的煎出剂是固定不变的, 煎煮液的浓度越低, 被药材的吸附量越少, 煎出量就越多。要想使其浓度低, 必须加大煎煮剂的用量, 也就是随着煎煮剂用量增多, 煎出量也就越大。当煎煮剂用量无穷大时, 浓度也趋近于零, 也就近似全部煎出, 煎出量与加水量关系如图 (1-1)。

这种图形应属于吸附平衡, 因此将符合 Langmuir 等温吸附曲线, 可将煎煮的变化规律写成:

$$G = \frac{G_m V}{K + V} \quad (1-8)$$

G_m : 极大煎出量, 即可煎出部分全部煎出的量, 对于每种固定的药材来讲, 它是一个常数。

V : 煎煮时用煎煮剂水的体积 (或重量);

K : 可溶物质的溶出系数, 吸附平衡常数, 其数值与药材的种类和温度有关, 温度一定时是常数;

G : 用水体积为 V 时的煎出量。

4. 方程 (1-8) 的直线化 对于方程 (1-8) 采用双倒数法, 即方程的两边同时取倒数得:

$$\frac{1}{G} = \frac{K}{G_m} \cdot \frac{1}{V} + \frac{1}{G_m} \quad (1-9)$$

由于 G_m 和 K 都为常数, 这样就可得到 $\frac{1}{G}$ 和 $\frac{1}{V}$ 的线性关系。

直线的截距为 $\frac{1}{G_m}$, 直线的斜率为 $\frac{K}{G_m}$ 。

这样可由直线的斜率和直线的截距, 确定 G_m 和 K 的数值大小。从而确定了加水量与煎出量的定量关系方程式。

含(八) 煎煮过程中加水量的确定

1. 根据图形分析 加水量与煎出量的关系, 应该是加水量越多, 煎出量越多。但加水量太大时, 药液的后处理就复杂, 同时也浪费能源, 得不偿失。要求煎煮时的加水量应符合以下特点:

加水量要少: 在保证一定煎出量的前提下加水量尽量要少。煎煮次数要少: 由于它具有吸附和萃取的特征, 根据萃取原理, 分次萃取比一次萃取的效率要高得多。因此, 要分次煎煮, 在保证煎出量的同时, 次数越少越好。可见确定第一次加水量的多少是关键。怎样才能保证以上的特点, 根据图 1-1 的图形可知。

第一次加水量应在拐角处, 即在转换段, 因为在转移段上, 可保持药液在较高浓度状态。这样可以保证在较少煎煮次数的情况下, 保证了足够的煎出量。转换段是一个较大的范围, 如何在这个范围内确定一点, 在这里采用数学中黄金分割法来确定这个点。

2. 黄金分割点 转换段是一个区域, 从 A 到 B 有一段距离, 加水量的差别也是很大的, 从 A 到 B 的加水量可相差 30% 左右, 在一个区域内还是一个不定量的, 这里选定方法是采用黄金分割法: 分割点是 0.618, 用该值乘以极大煎出量, 即:

$$G = 0.618G_m \quad (1-10)$$

这个极大煎出量的 0.618 倍煎出量, 是用来确定第一次加水量的, 方法是由 (1-10) 式所得到的 G 值代入直线方程 (1-9) 式, 可以得到 V 的值, 这就是第一次煎煮时的加水量, 由此可以推出第一次煎煮时, 煎出量应为极大煎出量的 61.8%。

3. 第二煎煮用水量 这就是说, 可煎出部分有 38.2% 没有煎出, 还需要第二次煎煮。第二次煎出量应为极大煎出量的 23.6% 左右, 两者之和为 85% 左右。加水量应考虑药材吸收水的量, 植物一般吸水量是原药材重量的 2~4 倍, 因此第二次加水量应是原药材吸水量的 2 倍。用这样数量的水可煎出剩余量的 2/3, 即极大煎出量的 23% 左右。

这里应该指出的是第一次用水量必须根据药材的性质而定。第二次加水量要根据药材吸水量而定。统统都加入相同的数值其结果是不理想的, 也是错误的。

4. 第三次煎煮是否需要 从理论上讲, 煎煮次数越多越好, 当第二次加水煎煮后, 理论上还剩余 15%, 第三次煎煮应有约 9% 的煎出量, 但实际煎出仅为 3%~5% 左右, 这是因为这些理论上可煎出的物质, 实际煎煮过程中是煎不出来的。这是因为固体内部骨架对煎出物的吸附, 影响了煎出量, 因此一般情况下没有必要进行第三次煎煮。这一点理论上可以确定。

(九) 中药定量化煎煮的特点及应用

1. 在保证煎出量的基础上, 可使溶剂限制到最低用量。

2. 这是一个定量的操作。因为加水量是确定的, 其煎出量也是定量的, 因此可以说这是一个定量化操作。

3. 煎煮次数最少。因为第一次加水量是处在最佳煎煮状态, 使其煎煮次数固定在两次。两次煎煮可以达到极大煎煮量的 85%, 余下的部分由于吸附作用, 煎出的难度会增加。不需要第三次煎煮。

4. 能确定有效成分的含量。这种煎煮方法还可以确定药材中有效成分的含量。通常我们说药材某成分的含量实质是提出后的含量, 但是有的有效成分还在原药材中没有提出来,

可见,有效成分受实验方法限制,不是真实的含量,应该小于它的真实含量。要确定真实含量,我们可以用确定 G_m 的方法来确定药材有效成分的含量。

(十) 煎煮法的具体操作工艺

1. 煎煮前药材的处理 一般药材都需要进行浸泡,根据药材的性质浸泡,对于植物浸泡 2~4 小时,浸泡标准:植物不能浮在表面上,在水中不上浮或上浮速度很低。

2. 药材的煎煮 应用传统的煎煮方法,将浸泡的药材加热煮沸后,用文火煮沸 30 分钟,用纱布过滤,将药液浓缩、干燥、称重。确定煎出量。

3. G_m 的确定 应用上面煎煮方法,用不同的加水量进行煎煮,一般加水量选择药材的 6、8、10、12、14、16、18、20 倍的水进行上述操作,这样可得到不同加水量的煎出量,将不同的加水量与煎出量的对应关系,代入方程 (1-9) 得直线方程:

$$\frac{1}{G} = A \cdot \frac{1}{V} + B \quad (1-11)$$

A 和 B 均为常数。由直线的斜率和截距确定 K 和 G_m 。

4. 第一次加水量的确定 有了 G_m , 将其乘 0.618 得到 G。由得到的 G, 再代入方程 (1-11), 就可以得到 V 的数值,其数值就是第一次煎煮的加水量。

5. 第二次煎煮 第二次加水量要根据药材的吸水量而定,干燥的中药材在煎煮过程中要吸收大量的煎煮剂,每种药材的吸取量是不一定的,对于煎煮剂是水的,一般吸水量为药材的 2~4 倍,第二次加水量应为药材的吸水量 2 倍。煎煮时间一般为 20 分钟即可。将第二次煎煮液和第一次合并,浓缩后,所得到煎出量为两次煎煮的总煎出量,其值约为 $0.85G_m$ 。

(十一) 煎煮法的注意事项

1. 第一次加水量与药材的种类有关 药材可溶出物含量较多,水溶性较差,第一次加水量要多。如果含量少溶解性又好,这样的药材用水量要少。实验证明目前常用的中药材煎煮用水量在 6~15 倍之间,这个差别,是药材重量的倍数所决定的。对于每味中药材,都是固定的数值。

2. 煎煮次数 第一次煎煮的煎出量为极大煎出量的 61.8%, 第二次煎煮的用水量为药材吸水量 (固定值) 2 倍,煎出量约为剩余 0.618 倍,为极大煎出量的 23%, 两次煎煮总共煎出量为极大煎出量的 85%。这就是说绝大部分已煎出,对余下的 15%, 第三次煎出量不是余量的 0.618, 而是少得多,仅为 30%~50%。这说明此时固体药材对可溶物有较大的吸附能力,实际上不需要进行第三次煎煮。

3. 黄金分割点 用计算得到的黄金分割点的位置,正好处在曲线的拐角处,符合我们最佳的位置。至于为什么是 $0.618G_m$ 这个数字概念,已被众多的实验结果证明,我们在煎煮过程也不做过多证明。

4. 第二次加水量的确定 药材要吸收大量的水分,有的吸水量大,有的吸水量少些,吸水量大的药材一般煎出量也大,留在固体内的可煎出物也多。要保证余量 60% 以上煎出,第二次加水量是药材吸水量 2 倍,因为药材的吸水量是固定的,所以第二次加水量也是一个固定的数值。

(十二) 单味中药材煎煮常数的测定