

中草药化学工艺学

中 草 药 化 学 工 艺 学

第 一 部 分

大 学 项 目 的 单 元 教 材

沈阳药学院制药试点班

1971.11.

——最高指示——

为什么人的问题，是一个根本的问题，原则的问题。
……这个根本问题不解决，其他许多问题也就不易解决。

教育必须为无产阶级政治服务，必须同生产劳动相结合。

中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高。

人民要求普及，跟着也就要求提高，要求逐年逐月地提高。……而这种提高，不是从空中提高，不是关门提高，而是在普及基础上的提高。

前 言

伟大领袖毛主席教导我们：“一定的文化是一定社会的政治和经济在观念形态上的反映。”《中草药化学工艺学》是在毛泽东思想哺育下，在大搞中草药的群众运动基础上成长起来的新课题。

本课程必须坚决贯彻执行毛主席关于“教育必须为无产阶级政治服务，必须同生产劳动相结合”的无产阶级教育方针，必须突出无产阶级政治，用毛泽东思想统帅整个教学过程。要按照毛主席关于在全党“进行一次思想和政治路线方面的教育”的指示精神，高举革命大批判的旗帜，根批极右、内奸、工贼刘少奇所推行的反革命修正主义医疗卫生路线及旧教材中“理论至上”、“洋奴哲学”、“爬行主义”等反动黑货，坚决贯彻执行毛主席“把医疗卫生工作的重点放到农村去”的光辉指示及“备战、备荒、为人民”的伟大战略方针，努力宣传“敢想敢干”、“破除迷信”、“自力更生、艰苦奋斗”的革命精神。

在业务上，本课程应使学员能够掌握中草药中主要成分（如生物碱、甙类、鞣质、挥发油等）的概念、性质、提取方法及作为杂质时的分离、除去方法等知识。

遵照毛主席关于“理论和实际统一”、“实践的观点是辩证唯物论的认识论之第一的基本的观点”以及“由于每一事物内部不但包含了矛盾的特殊性，而且包含了矛盾的普遍性，普遍性即存在于特殊性之中”的教导，本课程的教案内容和教学过程将始终

紧密结合中草药生产实践，采取典型教学的方法，边学边干，通过解剖麻雀，典型深入，举一反三，总结提高，以实现从个别到一般，从具体到抽象，从实践到理论的认识过程的飞跃。

选作典型的项目主要有：铃兰注射液、苦碟子注射液、黄连素、硫酸阿托品针（附中麻药注射液）等。这些典型的选择根据：（1）、突出无产阶级政治，面向东北地区常见病、多发病，或有战备意义者；（2）、类型大体适当，可以带动整个教学的主要内容，有利于说明中草药提取的一般规律；（3）、原料可以在东北地区就地解决。

典型项目的教学活动将在校办工厂中草药车间及实验室中，结合各有关品种的生产或试制进行。生产的成品也将通过有关部门直接供应临床单位使用。

战无不胜的毛泽东思想，是我们编写新教材最根本的思想武器。工农兵的需要，是我们编写新教材的出发点。三大革命运动的实践是我们编写新教材的源泉。

《中草药化学工艺学》整个教材由两部分组成：一部分是典型项目（即铃兰针、黄连素、苦碟子注射液、硫酸阿托品针）的单元教材，内容具体、详细、完整，以便起到典型深入、举一反三的作用。另一部分是总结性的教材，内容系对中草药提取工艺中涉及的规律性问题，作科学性的抽象和概括。在编写这部分教材时，将尽量运用典型说明问题，并注意反映我国广大工农兵的新创造和新成就，注意贯彻“理论联系实际”和“少而精”的原则。此外，为了同学今后工作方便及开阔思路起见，将以《参考资料》形式，印发国内一些主要中草药产品的生产工艺及常用试剂配制方法等，可供同学们利用参考。

应当指出：由于我们没有很好的活学活用毛泽东思想，路线斗争觉悟很低，加以长期“三脱离”，头脑中“刘毒”较深，在编写教材及教学过程中，必然会有很多错误与缺点。唯心主义、形而上学的世界观及“洋奴哲学”、“爬行主义”等资产阶级精神枷锁在字里行间是必处处流露。我们怀着满腔热忱，请工农兵学员、有实践经验的工人师傅、技术人员及一切革命同志给我们批评指正！并愿与同志们一起，以这本教材为靶子，共同批判，共同提高，把无产阶级教育革命进行到底！

团结起来，争取更大的胜利！

沈阳药学院《中草药化学工艺学》小组

1971.10.6

目 录

铃兰注射液 ----- (1 ~ 18)

一、概述 -----	1
二、铃兰中的主要成分 -----	2
三、铃兰强心甙的提取方法 -----	5
四、铃兰注射液中强心甙的化学测定法 -----	10
五、强心甙类小结 -----	10
实验部分 -----	15

止痛草（苦碟子）注射液 ----- (19 ~ 30)

一、止痛草的来源 -----	19
二、止痛草注射液暂行质量标准 -----	21
三、黄酮类化合物 -----	23

硫酸阿托品注射液 ----- (31 ~ 43)

一、概述 -----	31
二、曼陀罗中的化学成分、结构与性质 -----	32
三、硫酸阿托品的制法 -----	35
四、硫酸阿托品注射液的含量测定 -----	40
五、硫酸阿托品注射液的用途 -----	41
六、中麻药——洋金花注射液 -----	41

黄连素(小檗碱)注射液-----	(44~60)
------------------	---------

黄连素(小檗碱)的提取-----	46
------------------	----

(沈阳药学院药厂工人师傅讲稿)

附：小檗碱及其制剂-----	54
----------------	----

一、概述-----	54
-----------	----

二、结构及性状-----	55
--------------	----

三、盐酸小檗碱生产工艺-----	56
------------------	----

四、枸橼醛小檗碱的制备-----	58
------------------	----

——最高指示——

……各药、为人民。

……卫生工作的重点放到农村去。

铃 兰 注 射 液

一、概 述

铃兰 (*Convallaria keiskei* Miq.) 是百合科一种多年生草本植物，在东北分布极广。铃兰及其制剂（如酹剂、注射剂等）作为一种速效性强心药物，在当前大搞中草药的群众运动中已被广泛利用，并且取得了良好的效果。

1969年，在无产阶级文化大革命取得伟大胜利的凯歌声中，黑龙江省尚志县一面坡药厂，与中国科学院林土所生物分所的广大革命职工，在战无不胜的毛泽东思想指引下，高举毛主席“鞍钢宪法”伟大红旗，坚决贯彻执行毛主席“自力更生”、“艰苦奋斗”和“破除迷信，解放思想”的伟大方针，实行革命的工人、干部、技术人员三结合，经过半年艰苦奋斗，首次从国产铃兰全草中提取了强心有效成分——铃兰毒甙纯品，并已正式投入生产，这是战无不胜的毛泽东思想的伟大胜利。

国产铃兰毒甙有较高的生物活性。药理试验证明，其强心作用比毛地黄毒甙强约5倍，与毒毛旋花子甙-G相近；临床实践也证明其用于各种急、慢性心衰，阵发性心动过速及由冠心病所致充血性心衰等症，均有较好的效果，是一种速效、且副作用小

的强心药物，可以代替主要依赖国外进口的毒毛旋花子甙。

铃兰的资源极为丰富，在东北地区野外，我们常可以看到成片生长的自然群落。据统计，仅黑龙江省尚志一县，年产量即达1,000吨左右。若能充分利用，平战结合，不仅可以满足广大人民需要，节约国家大量外汇，也有利于落实毛主席“备战、备荒、为人民”的伟大战略方针。这是一条独立自主，自力更生的光辉道路！

二、铃兰中的主要成分

铃兰全草均可入药。其强心作用以根部最强（约为毛地黄叶的23~25倍），叶柄次之（约为10~15倍），叶片最弱（仅7~8倍）。

毛主席教导我们：“任何运动形式，其内部都包含着本身特殊的矛盾。这种特殊的矛盾，就构成一事物区别于他事物的特殊的本质。”

铃兰为什么有强心作用？因为它含有强心甙类有效成分，此外还含有皂甙、树脂、叶绿素等杂质。这些杂质在我们制作静脉注射用的铃兰注射液时，应当尽量除去，以免在用药过程中给患者带来不良的作用。

(一) 铃兰强心甙

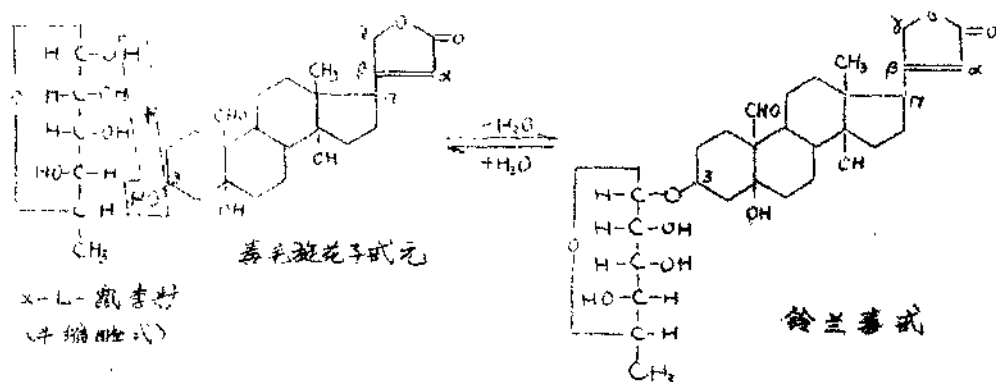
铃兰中含有的强心甙不下十种，但结构已知的、主要有下列数种（见表I）。

表I. 铃兰中的一些主要强心甙

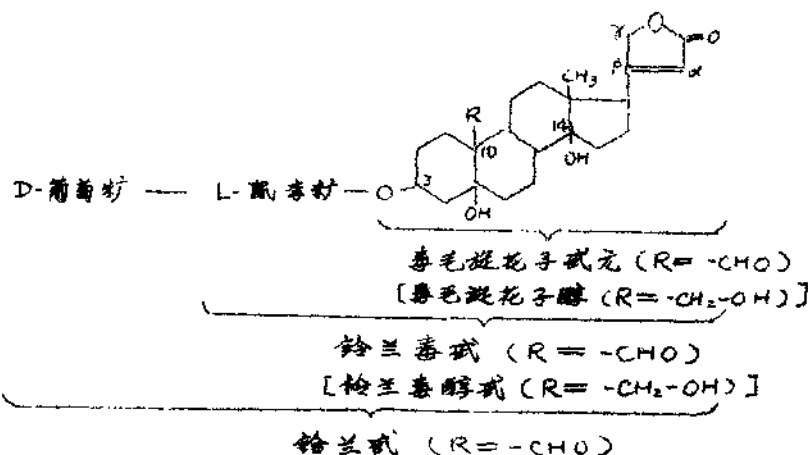
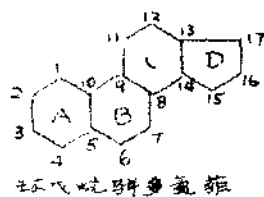
名 称	分子式	式 元	基 团	生物活性(按单位计)
铃 兰 毒 甙	$C_{21}H_{42}O_{10}$	毒毛旋花子甙元	L-鼠李糖	63,000~80,000
铃兰春醇甙	$C_{29}H_{44}O_{10}$	毒毛旋花子甙元	L-鼠李糖	80,000
去葡萄糖毒花甙	$C_{29}H_{42}O_{10}$	毒毛旋花子甙元	D-去葡萄糖基	
铃 兰 甙	$C_{35}H_{52}O_{15}$	毒毛旋花子甙元	L-鼠李糖 D-葡萄糖	25,000

1. 强心甙的化学结构

与一般甙类化合物一样 铃兰强心甙也是由甙元（非糖体）与糖两部分构成。以铃兰毒甙为例（见下式），L-鼠李糖上的半缩醛羟基与毒毛旋花子甙元上的 C₃-羟基脱去一分子水生成缩醛，就得到了铃兰毒甙；而后者在适当条件下（如遇酸或酶作用时）又可水解成相应的甙元和糖。



铃兰中其它强心甙与铃兰毒甙的结构类同，甙元部分都有一环戊烷骈多氢菲的基本母核，且在 C₃ 位上有一羟基，C₁₇ 位上联接一个不饱和五元内酯环（ γ -丁烯内酯），仅在其它位置的基团因 C₂-OH 基联接的糖的种类及数量不同而已。



在上列图式中，我们可以根据结合糖的分子数的多少，分别把铃兰毒甙、铃兰毒醇甙叫作单糖甙，铃兰甙叫做双糖甙，其余依此类推。实践证明：强心甙分子中糖的部分本身虽无强心作用，但与甙元结合后，即增大强心甙在水中的溶解度，增强甙对心肌的附着能力，故能增加作用的持久性，由表1可见，单糖甙比双糖甙具有较强的生物活性。

2. 铃兰强心甙的性质及鉴别：

铃兰强心甙多为白色结晶或无定形粉末，易溶于甲醇、乙醇等低级醇中，溶于丙酮、甲乙酮，但不溶于醚、石油及苯。其在氯仿及水中溶解度则随分子中糖链长短及其它极性基团数目的多少而异。一般单糖甙在水中难溶，但微溶于氯仿；而双糖甙则极易溶于水，不溶于氯仿。日常工作实践中，我们常选用极性可以随意调整的混合溶剂（如氯仿—乙醇）进行萃取、结晶等操作，以达到提纯和分离强心甙的目的。

“内因是变化的根据，外因是变化的条件。”铃兰强心甙所表现出来的上述溶解度特性以及下面的显色反应，是由分子内部的特殊结构所决定的。

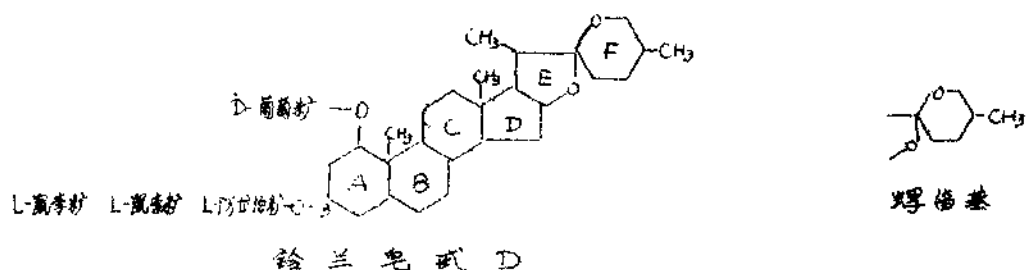
例如，由于分子中有糖的部分，故铃兰强心甙在用稀酸分解后，可显示糖的反应。可用氧化亚铜生成试验及酚醛缩合反应加以鉴别。又由于强心甙分子中甙元部分具有五元不饱和内酯环的特殊结构，可以用3,5-二硝基苯甲酸反应和苦味酸反应进行鉴别。这两个反应均可用于铃兰强心甙的比色定药，但检查前必须通过 Al_2O_3 柱精制，以消除有色物质的干扰。此外，铃兰强心甙水溶液，在加入5%鞣酸水溶液时也能生成明显的浑浊。

（二）铃兰中的皂甙

铃兰皂甙是一类复杂的混合物。一定浓度的铃兰皂甙在注入静脉时能破坏红血球，引起溶血作用，故在制备静脉注射液时应

尽量设法除去。

目前，从铃兰中已经分离出四种单一的皂甙，其结构极为复杂。与强心甙一样，水解后均可得到相应的甙元（皂甙元）和糖。以铃兰皂甙D为例（见下图），皂甙元部分也是有环戊烷骈多萜菲的母核，但在D环上联接一个螺甾基，因此，不具有铃兰强心甙所特有的五元不饱和内酯环反应，据此可与强心甙区别。



铃兰皂甙由于分子中结合的糖的数目大大超过了强心甙（以皂甙D为例，分子中含有4个单糖），因而整个分子的极性大大增加，能溶于醇，胶溶于水，不溶于丙酮、氯仿，更不溶于醚、石油醚及苯。据此可与强心甙分离。

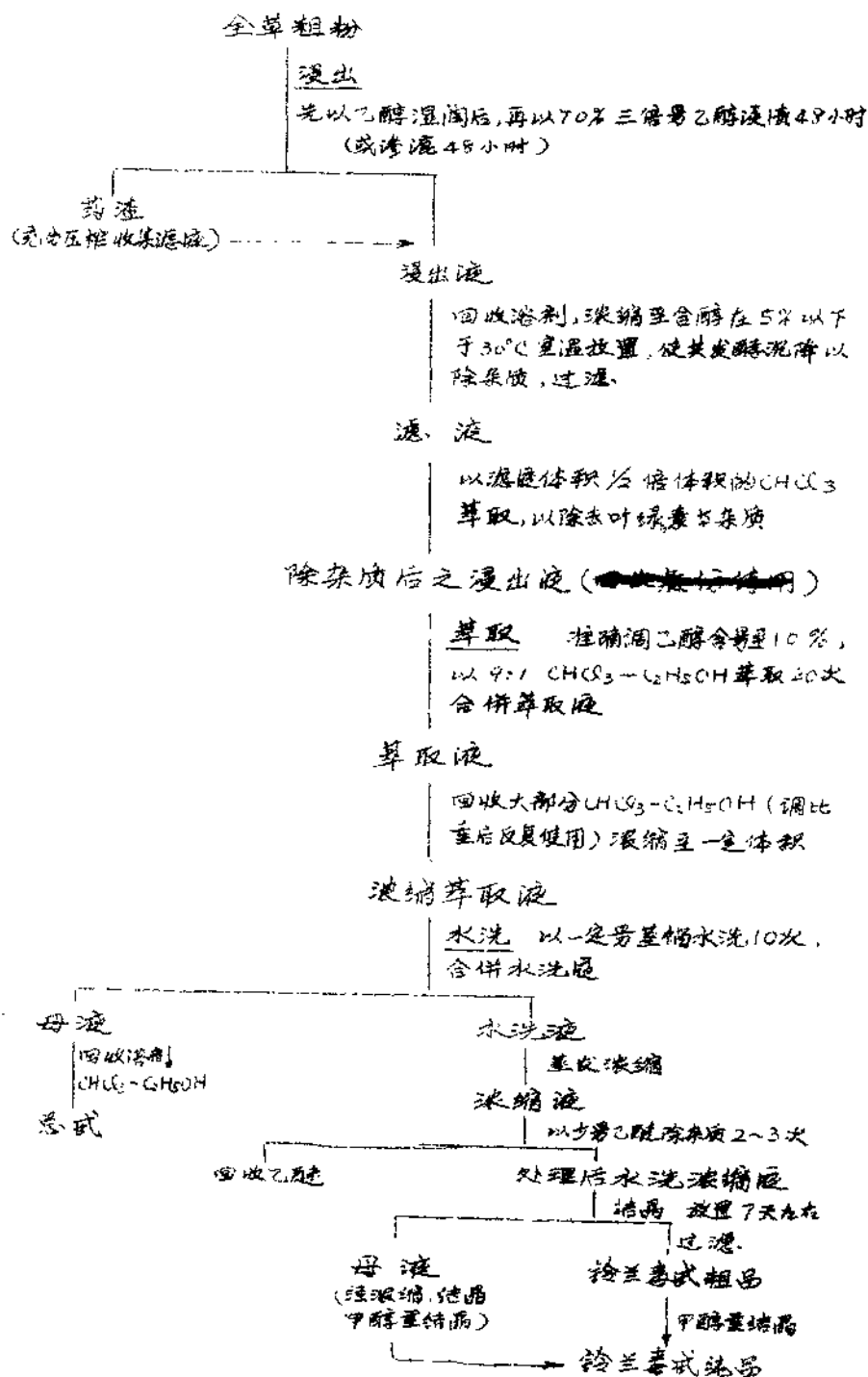
铃兰皂甙具有较大的表面活性，与水共摇时，可发生持久的肥皂样泡沫，且加热时也不消失（不同于蛋白质）。铃兰皂甙的这种性质与上述的溶血特性，均可作为识别皂甙的一个依据。

铃兰中的杂质除皂甙外，尚有脂肪、树脂、叶绿素、蛋白质及水溶性色素、粉类等其它成分。有关这些杂质的性质及其除去方法，将在下面强心甙的提取过程中结合叙述。

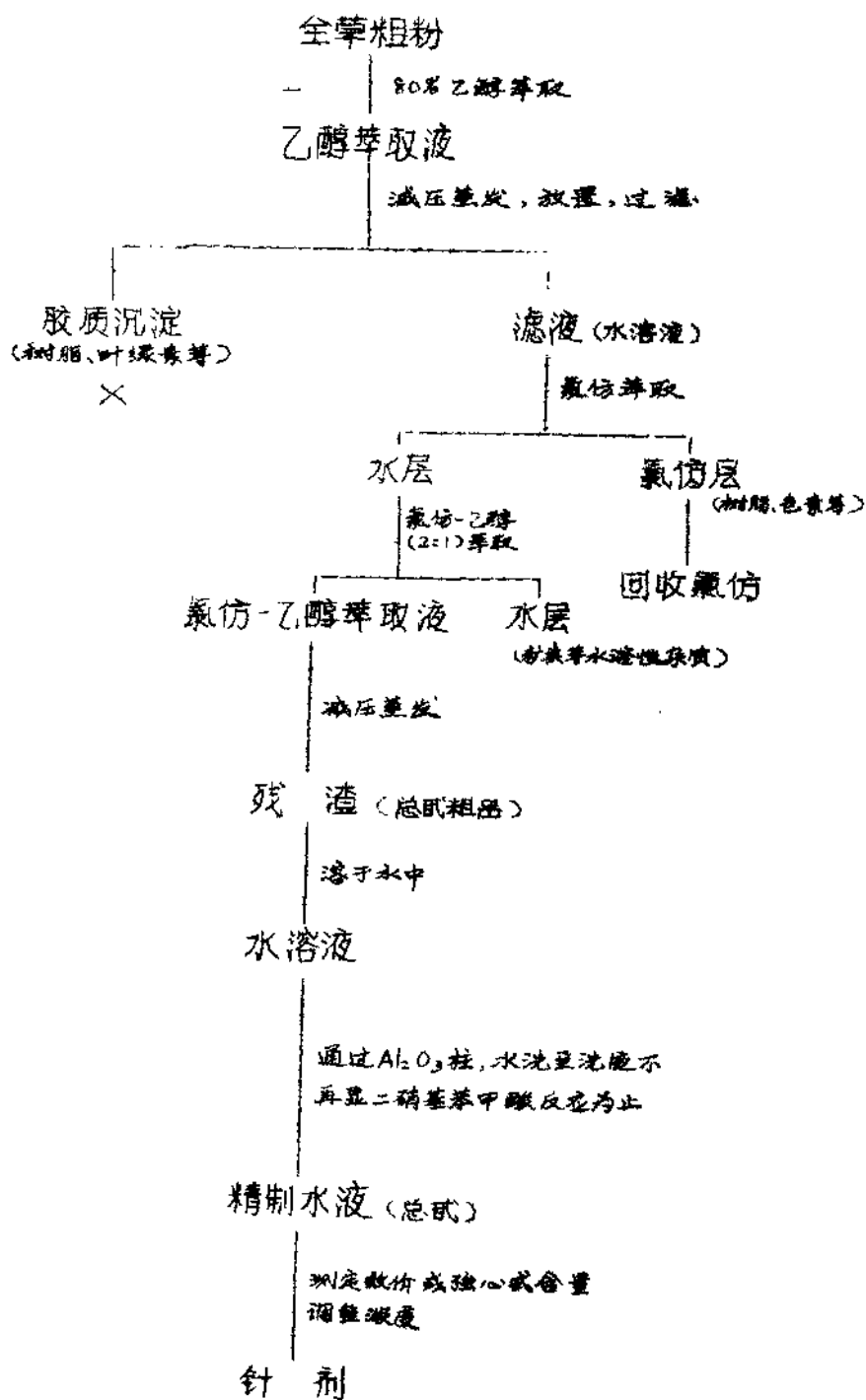
三、铃兰强心甙的提取方法。

毛主席教导我们：“就人类认识运动的秩序说来，总是由认识个别的和特殊的事物，逐步扩大到认识一般的事物。”为了便于概括铃兰强心甙的一般提取规律，我们首先列出几个典型工艺进行讨论。

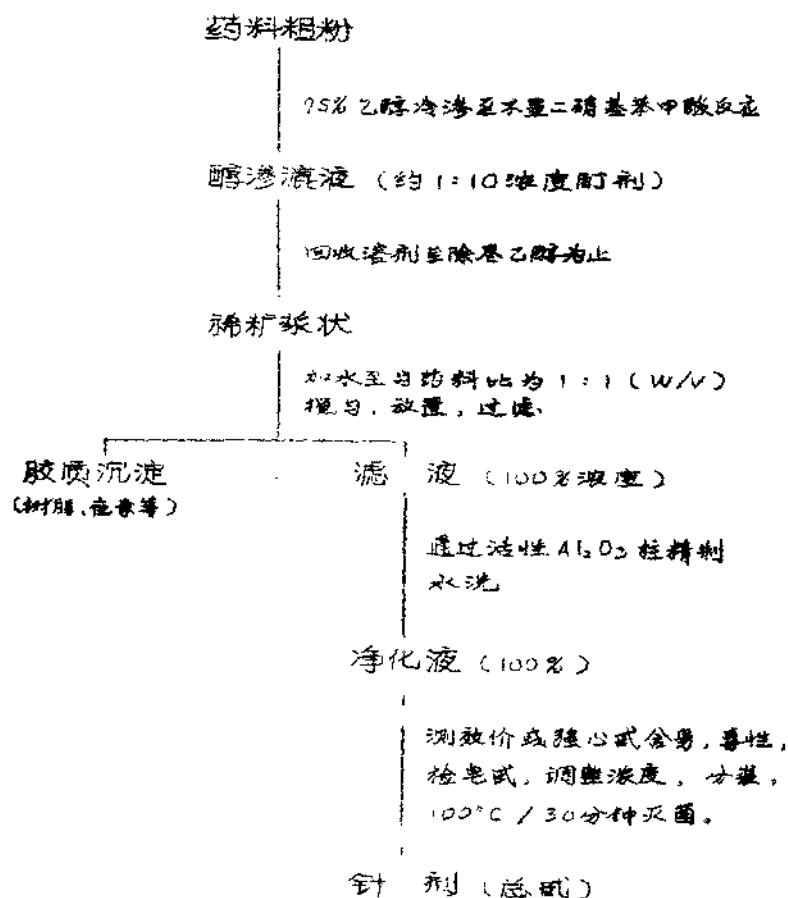
工艺路线I (黑龙江省尚志县一面坡药厂, 1971年3月改进后的新工艺路线)



工艺路线II



工艺路线Ⅲ (供本次实验用)



从以上列举的三个典型工艺看来, 提取强心武的过程, 就是除去混存杂质的过程。下面仅把除去杂质的原则作一简单概括, 供同学们参改。

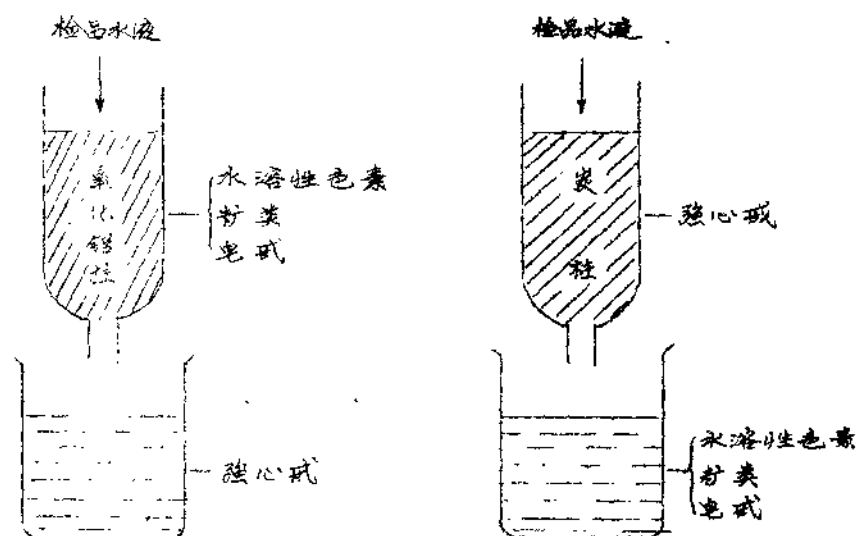
(一) 水溶性杂质的除去原则

1. 开始由药料中提取强心武时, 宜用 70% 以上浓度的乙醇作溶剂 (可限制多糖、蛋白质等溶入), 或者选用苯-乙醇 (9:1) 这样极性更小的混合溶剂, 进一步限制皂武的混入。

2. 利用铃兰强心武与皂武、糖类及水溶性色素等杂质在极性方面的差别, 可在水溶液中选择不同比例的苯仿-乙醇 (约 1:5)

—→ 3:1 —→ 2:1) 进行分步萃取 (见工艺路线 II)、或者可以采用活性氧化铝或活性炭吸附的方法使有效成分和杂质互相分离。

活性氧化铝与活性炭对铃兰强心甙及皂甙、苷类、水溶性色素的吸附规律正好相反 (见下列示意图)。



氧化铝是极性吸附剂，对皂甙等水溶性杂质的亲和力大于对强心甙的亲和力，故当检品水溶液通过 Al_2O_3 柱时，皂甙等水溶性杂质大部分被阻留在 Al_2O_3 柱上，而铃兰强心甙将随溶剂由柱底流出 (见工艺路线 II、III)。通常以用水洗至流出液不再显示强心甙反应为止，但切勿洗至过量，以免皂甙等水溶性杂质也随之洗下。吸附用的 Al_2O_3 可取市售品通过 180 目筛，并在 $180^\circ C$ 加热活化 5 小时。实践证明，铃兰甙除去乙醇后制成的 100% 水溶液，每 10 ml 通过一根 $h/d = 5 \times 10$ cm 的 Al_2O_3 小柱，可以达到良好的精制效果。

活性炭是一种非极性吸附剂，其吸附规律正好与 Al_2O_3 相反。通常采用静态吸附法，即在检品水溶液中分次加入活性炭，至溶

液不再显示强心甙反应为止。滤集吸成炭末，干燥后再用极性较小的混合溶剂——苯—乙醇或二氯乙烷—乙醇加热回流，将强心甙由炭上洗脱（这个过程也叫作“解析”）。

（二）水不溶性杂质的除去原则：

1. 药材中如含有大量脂肪时（如由铃兰种子中提取强心甙），须预先用石油醚或二氯乙烷加热回流，除去脂肪及脂溶性色素，树脂等类杂质。

2. 检品溶液中混有少量脂肪、树脂类杂质时，可在水溶液中使用石油醚振荡除去。有时也可用氨仿振荡（见工艺路线II），但须注意铃兰毒甙或单甙也可能少许损失。

3. 常用的方法是：将药材用甲醇、乙醇按冷渗法提取，提取液浓缩至小量体积（如糖浆状）后，加入数倍量水，搅匀，静置，使树脂、色素等脂溶性杂质充分沉淀析出（见工艺路线II、III）。

四、铃兰注射液中强心甙含量的化学测定法

铃兰注射液的强心作用强度，通常用生物学方法测得的效价表示，此外，也可用化学方法测定强心甙的含量。

强心甙的化学测定方法是比色法，常用的显色剂已如前述，有3,5-二硝基苯甲酸（Nedde反应）及苦味酸（Boljet反应）等，均系基于强心甙分子中甙元部分的不饱和内酯环反应。本法测定方法采用3,5-二硝基苯甲酸显色，以铃兰毒甙为标准品，其作细节见实验部分。

五、强心甙类小结

毛主席教导我们：“由于特殊的事物是和普通的事物联结的，由于每一事物内部不但包含了矛盾的特殊性，而且包含了矛盾的

普遍性、普遍性即存在于特殊性之中。”因此，在同志们亲自参加制备铃兰注射液的实践基础上，我们可以对整个强心甙类药物作一个简单的概括。

(一) 主要的强心甙类药物

临床常用的强心甙类药物，除铃兰毒甙外，还有K—毒毛旋花子甙（毒K）、西地兰、强心灵等。迄今为止，它们还都是从中草药中提取制得。

表II 临床常用的强心甙类药物

药 品 名	原 料 来 源
毛地黄毒甙	玄参科植物紫花毛地黄 (<i>Digitalis purpurea</i>)叶
地高辛（异羟基毛地黄毒甙）	玄参科植物毛花毛地黄 (<i>D. lanata</i>)叶
西地兰（去乙酰基毛花毛地黄甙C）	同 上
强心灵、爱灵甙A、B等	夹竹桃科黄花夹竹桃叶 (<i>Thevetia peruviana</i>)
K—毒毛旋花子甙（毒K）	夹竹桃科植物 <i>Strophanthus Kombe</i> 种子
铃兰毒甙	百合科铃兰 (<i>Convallaria keiskei</i>) 带根全草

此外，东北地区含强心甙类中草药尚有福寿草、射干等。

上述这些强心药，解放前我国一个都不能生产。解放后，在杭州制药厂等地虽然先后生产了毛地黄毒甙，羊角拗总甙等产品，但是由于叛徒、内奸、工贼刘少奇推行的反革命修正主义医疗卫生路线的干扰，其余大部分品种仍完全依赖国外进口。无产阶级文化大革命中，我国医药战线广大革命职工，在毛主席“炮打司令部”的伟大号召指引下，高举“对反动派造反有理”的大旗，奋起毛泽东思想千钧棒，彻底批判了刘贼及其在医药工业部门的代理人所推行的反革命修正主义医疗卫生路线及“制药不如买药”