

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.02.05

乌梅颗粒制备工艺研究

尚静雪, 陈志强*, 张远达, 付丽云, 张鹏举, 郭蔚冰, 蔡小利, 路晓铭, 李海华

(内蒙古华天制药有限公司, 内蒙古赤峰, 024070)

[收稿日期] 2018-09-16 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 02-0033-07 [中图分类号] S853.7

[摘要] 为确定乌梅颗粒的最佳制备工艺, 采用正交试验的方法, 对乌梅颗粒的提取工艺进行研究、通过颗粒的成型率、流动性和有效成分的检测等条件对制备成型工艺进行摸索, 结果表明, 称取处方量乌梅、柿饼和诃子经提取浓缩后得浸膏相对密度为 1.30~1.35, 黄连和姜黄采用混合粉碎, 以 3000 r/min 转速混合 30 min。颗粒剂辅料选用蔗糖和糊精, 其浸膏+药粉: 蔗糖: 糊精最佳比例为 1:0.3:1。乌梅颗粒的制备工艺简单, 质量可控, 可作为最佳制备工艺。

[关键词] 乌梅颗粒; 工艺研究; 正交试验

Study on Preparation Technology of Wumei Granules

SHANG Jing-Xue, CHEN Zhi-qiang*, ZHANG Yuan-da, FU Li-yun, ZHANG Peng-ju,

GUO Wei-bing, CAI Xiao-li, LU Xiao-ming, LI Hai-hua.

(Inner Mongolia huatian pharmaceutical co., LTD., chifeng, Inner Mongolia 024070, China)

Corresponding author: CHEN Zhi-qiang, E-mail: zhq_chen@163.com

Abstract: To determine the best preparation technology of ebony particles, using the method of orthogonal test, the extraction process of ebony particles are studied, through particles forming rate, liquidity and effective components of detection conditions on the preparation for molding process, the results showed that the said take prescriptions of plum, dried persimmon and myrobalan after extraction enrichment to extract the relative density of 1.30~1.35, rhizoma coptidis and turmeric with mixed shattered, 30 min to 3000 r/min speed mixed. The granule excipients were sucrose and dextrin, and the best proportion of the extract+powder: sucrose: dextrin was 1:0.3:1. The preparation process of wumei granules is simple and controllable.

Key words: Wumei granules; technical study; orthogonal test

乌梅颗粒由乌梅、柿饼、黄连、姜黄、诃子组成。原方收载于《中华人民共和国兽药典》二部^[1], 主治幼畜奶泻。原方将上述五味中药研成粉末制成散剂。由于原方剂直接将药材粉碎制成散剂, 故服用剂量大, 服用不方便, 且药材中的有效成分不易

溶出, 吸收差^[2]。为改进乌梅散的制剂工艺, 且考虑到颗粒剂^[3]具有生物利用度较高; 药品稳定性高; 制剂工艺能实现工业化生产和机械包装^[4], 可利用先进设备和技术进行生产; 便于运输储存, 无虫蛀霉变, 节约仓储面积等优点。综合分析, 将剂

作者简介: 尚静雪, 助理工程师, 从事中药制剂方向研究。

通讯作者: 陈志强。E-mail: zhq_chen@163.com

型确定为颗粒剂。

研究拟采用正交试验设计和单因素试验结合的方法,结合 HPLC/TLC 检测技术,选择较适宜的溶媒、加水量、提取时间、提取次数等,确定最佳提取工艺,选择较适宜的药液相对密度、颗粒剂所用辅料及辅料比例,最终确定乌梅颗粒的制备工艺。

1 材料与仪器

1.1 材料

1.1.1 中药材 乌梅(批号:120901,规格为 50 kg/袋);柿饼(批号:160301,规格为 50 kg/袋);黄连(批号:160206,规格为 50 kg/袋);姜黄(批号:160301 规格为 50 kg/袋);诃子(批号:20160501,规格为 50 kg/袋)。以上药材均由蒙古药业科技有限责任公司提供。

1.1.2 辅料 糊精(批号:20160103,规格为 100 kg/袋,由奥达制药有限公司提供)、蔗糖:(批号:F28151206,规格为 100 kg/袋,由九典制药有限公司四车间提供)。

1.1.3 试剂 甲醇、乙腈,国药集团化学试剂有限公司生产;冰醋酸、无水乙醇、苯、乙酸乙酯、异丙醇,天津市恒兴化学试剂制造有限公司生产;磷酸二氢铵、磷酸,沈阳市华东试剂厂生产。

1.1.4 对照品 乌梅对照药材:规格:5 g,批号:121208-201506,中国食品药品检定研究院;枸橼酸对照品:规格:200 mg,批号:100396-200301,中国食品药品检定研究院;黄连对照药材:规格:1 g,批号:Z0010704,中国兽医药品监察所;盐酸小檗碱对照品:规格:30 mg,批号:110713-201613,含量:86.8%,中国食品药品检定研究院。

1.2 仪器 高效液相色谱仪(型号为 LC-

2010CHT),日本岛津公司;色谱柱(型号为 4.6 mm×150 mm,5 μm),日本岛津公司;旋转蒸发仪(型号为 RE52-99),循环水式真空泵(型号为 SHZ-III),上海亚荣生化仪器厂;ZF-2 三用紫外分析仪(天津市鑫洲科技有限公司);SK1200H 超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司);DX-25 流水式粉碎机(广州市大祥电子机械设备有限公司)。

2 方法

2.1 药材提取工艺研究 本研究以各味药的主要药效成份、理化性质并结合车间生产实际、经济效益将处方药材分 2 组进行工艺研究,分别为①乌梅、柿饼和诃子以水作为提取溶剂进行提取工艺研究;②姜黄和黄连以粉碎为主要工艺研究。

2.1.1 乌梅、柿饼和诃子提取工艺研究 根据主要药效成份、理化性质并结合生产实际、经济效益,选择水作为提取溶媒^[2],设计 L9(34) 正交试验,考察因素有浸泡时间(A)、溶剂的加入量(B)、提取时间(C)、提取次数(D),以提取率(以枸橼酸计)及干膏得率为评价指标,因素水平表如表 1。

2.1.2 姜黄和黄连粉碎工艺研究 根据黄晓东等^[6]的实验结果,本研究选择姜黄和黄连混合粉碎,粉碎时间分别为 20、30 和 40 min,考察其的出粉率(过 100 目筛)。

2.1.3 浓缩工艺研究 常压浓缩与减压浓缩是生产上最常用的两种方法,根据车间生产情况采用减压浓缩(浓缩时间短与温度低)。为了防止长时间高热破坏有效成分,并使有效成分的转移率有一定的提高,故研究工艺采用减压浓缩浸膏,将 2.1.1 中提取液以相对密度:1.20、1.30、1.35、1.40(30 ℃)观察浸膏状态与制软材情况。

表 1 乌梅、柿饼和诃子提取工艺因素水平表

Tab 1 Extraction process factor level table of Wumei, dried persimmon and chebule

水平	浸泡时间	溶剂的加入量(倍)	提取时间	提取次数
1	2	6	1	1
2	3	8	2	2
3	4	10	3	3

2.2 制剂成型工艺研究

2.2.1 辅料的选择 颗粒剂最常用糊精、可溶性淀粉、乳糖和蔗糖作为辅料,所以研究以颗粒外观、溶解性和制粒情况为考察指标,考察不同辅料的制粒效果。

2.2.2 辅料添加比例的选择 中药浸膏具有较强

的吸湿性,流动性较差,加入辅料制粒,增加流动性,减少吸湿性。根据参考文献^[7-11],将 2.1.2 所得粉末、2.1.3 所得浸膏与辅料(蔗糖、糊精)按 1 : 1.3 比例混匀,分别以成型率、流动性、溶化性及有效成分为评价指标,并符合药典中颗粒剂项下有关规定。粉末、浸膏与辅料处方组成见表 2。

表 2 粉末、浸膏与辅料处方组成

Tab 2 Formulation of powder, extract and excipients

处方号	浸膏	黄连姜黄粉	蔗糖	糊精	比例 浸膏 : 蔗糖 : 糊精
1	44	20	0	57.2	1 : 0 : 1.3
2	44	20	13.2	44	1 : 0.3 : 1
3	44	20	57.2	0	1 : 1.3 : 0
4	44	20	35.2	22	1 : 0.8 : 0.5
5	44	20	44	13.2	1 : 1 : 0.3
6	44	20	22	35.2	1 : 0.5 : 0.8

2.3 检测方法

2.3.1 乌梅、柿饼和诃子提取工艺研究的检测方法

2.3.1.1 提取率的计算(以枸橼酸计) 提取率 = 干膏的含量 / 中药材的含量 × 100%

依照《中华人民共和国兽药典》二部“乌梅”项下枸橼酸含量测定方法检测。

2.3.1.2 干膏得率的计算 干膏得率 = 干膏重 / 参与提取原生药重 × 100%

2.3.2 制剂成型工艺研究的检测方法

2.3.2.1 成型率的计算 成型率 = 合格颗粒重(合格颗粒为能通过一号筛(10 目)但不能通过五号筛(80 目)的颗粒) / 样品重。

2.3.2.2 流动性的检测方法 通过休止角(α)判断颗粒的流动性,休止角越小,流动性越好,一般认为 $\alpha \leq 30^\circ$ 时流动性好。研究采用固定漏斗法^[14]:将漏斗固定在铁架台上,分别将六份颗粒由上端慢慢加入,从漏斗底下漏下的颗粒在水平面达到最高的圆锥体为止。运用 $\tan\alpha = H/R$ 计算休止角,其中 α 为休止角,锥体高为 H,锥体底部半径为 R。

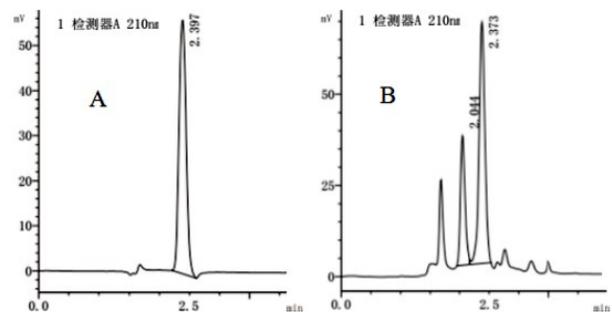
2.3.2.3 溶化性的检测方法 取各处方量颗粒剂

样品,加热水,搅拌 5 min,立即观察应全部溶化或呈混悬状。可溶颗粒应全部溶化,允许有轻微浑浊;混悬颗粒应混悬均匀。

2.3.2.4 成型工艺研究有效成分测定方法 依照《中华人民共和国兽药典》二部“乌梅散”项下鉴别方法检测。

3 结果与分析

3.1 乌梅、柿饼和诃子提取工艺正交试验结果与分析 干膏得率和提取率(以枸橼酸含量计)为评价指标,设计正交试验,结果见表 3~表 4。



A. Citric acid reference solution B. Extract solution

图 1 枸橼酸 HPLC 图

Fig 1 Citric acid HPLC Chart

表 3 乌梅、柿饼和诃子提取工艺正交试验结果

Tab 3 Orthogonal test results of extraction process of osmus, persimmon and chekhoi

因素	A 浸泡时间/h	B 提取时间/h	C 加水量/倍	D 提取次数/次	干膏得率/%	提取率/g
实验 1	2	1	6	1	22.40	0.10
实验 2	2	2	8	2	43.81	0.27
实验 3	2	3	10	3	50.64	0.36
实验 4	3	1	8	3	45.73	0.35
实验 5	3	2	10	1	40.04	0.25
实验 6	3	3	6	2	38.44	0.25
实验 7	4	1	10	2	45.00	0.33
实验 8	4	2	6	3	43.63	0.26
实验 9	4	3	8	1	34.36	0.23
干膏得率	均值 1	38.95	37.71	34.82	32.28	
	均值 2	41.40	42.49	41.30	42.42	
	均值 3	41.00	41.15	45.23	46.67	
	极差	2.45	4.78	10.40	14.40	
提取率	均值 1	0.24	0.26	0.20	0.19	
	均值 2	0.29	0.26	0.28	0.28	
	均值 3	0.27	0.28	0.31	0.32	
	极差	0.04	0.02	0.11	0.13	

表 4 乌梅、柿饼和诃子提取工艺的方差分析结果

Tab 4 Results of variance analysis of extraction process of ume, persimmon and chekhoi

评价指标	因素	偏差平方和	自由度	F 比	F 临界值
干膏得率	浸泡时间	10.37	2	0.08	4.46
	提取时间	36.50	2	0.27	
	加水量	165.60	2	1.23	
	提取次数	328.45	2	2.43	
	误差	540.92	8		
提取率	浸泡时间	0.003	2	0.26	
	加水量	0.001	2	0.09	
	提取时间	0.018	2	1.53	
	提取次数	0.025	2	2.13	
	误差	0.05	8		

根据表 3 直观分析可知,各因素对干膏得率和提取率影响主次顺序为 D>B>A>C,即提取次数影响最大,其次是提取时间,浸泡时间、加水量影响较小。最佳组合为 A3B3C3D3,即浸泡 2 h,加 10 倍水,每次 3 h,提取 3 次。

由表 4 方差分析结果可知,虽然各因素对干膏得率和提取率影响没有统计学意义,但考虑到实际生产与实验室试验的差异性,最终确定最佳提取工艺为 A3B2C1D3,即浸泡 2 h,加 8 倍水,提取 3 次,每次 1 h。

3.2 姜黄和黄连粉碎工艺结果与分析

表 5 姜黄和黄连混合粉碎结果

Tab 5 Mixed comminution result of Rhizome of Chinese goldthread and rhizoma curcumae longae

试验编号	粉碎时间/min	出粉率/%
1	20	85.64
2	30	96.21
3	40	97.14

结果表明,粉碎 20 min 出粉率较低于其他 2 组,粉碎 30 min 与 40 min 的出粉率差异不大 ($RSD = 0.68\%$),因此选择 30 min。最终确定姜黄和黄连混合粉碎工艺:以 3000 r/min 转速混合 30 min。

表 6 不同相对密度的浸膏状态

Tab 6 Extract state of different relative density

相对密度	浸膏情况	辅料消耗情况
1.20	稀,很少粘附容器内壁	辅料消耗大,超出处方量
1.30	合适,少量粘附容器内壁	适合制软材
1.35	合适,少量粘附容器内壁	适合制软材
1.40	较稠,易粘附容器内壁	辅料消耗小,不容易制软材

3.3 浓缩工艺研究结果与分析 由表可知,浸膏浓缩相对密度在 1.30~1.35(30 ℃)时较为合适,并结合实际生产,最终确定浸膏浓缩的相对密度为 1.30~1.35(30 ℃)。

3.4 乌梅颗粒制剂成型工艺研究结果与分析

3.4.1 辅料选择的结果与分析

表 7 不同辅料制粒效果考察

Tab 7 Investigation on granulation effect of different excipients

辅料	颗粒外观	溶解性	制粒情况
糊精	较好	易	易
可溶性淀粉	较好	中	易
乳糖	好	易	易
蔗糖	较好	易	易

结果分析:使用乳糖作辅料所得到的颗粒外观好且吸湿性甚微,但乳糖价格较高,不宜大量使用;可溶性淀粉价格相对较低,但其溶解性不如糊精;而糊精、蔗糖价格低廉、易溶于温水、粘性较低、流动性强、不易潮解,颗粒剂成型性好,因此,最终确定选用糊精、蔗糖作为辅料。

3.4.1 颗粒成型率的测定结果与分析

表 8 颗粒成型率的结果

Tab 8 Result of Granule formation rate

处方号	合格颗粒/g	成型率/%
1	22.08	73.6
2	28.26	94.2
3	19.74	65.8
4	23.04	76.8
5	21.09	70.3
6	24.16	80.6

结果表明:2 号处方的成型率最高。

3.4.2 颗粒流动性及溶化性的测定结果与分析 颗粒剂均不得有焦屑等异物。不同处方组成颗粒流动性、溶化性结果见表 9。

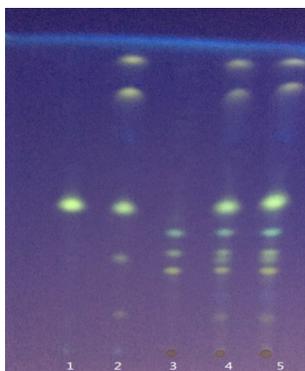
表 9 不同处方颗粒流动性(休止角)和溶化性结果

Tab 9 Different prescription granule flow (rest angle) and melting results

处方号	平均半径/cm	圆锥高度/cm	休止角度/度	溶化性
1	2.65	1	20.67	各处方样品均呈混悬状,混悬均匀。
2	3.02	1	18.32	
3	2.65	1	20.67	
4	2.90	1	19.03	
5	2.88	1	19.15	
6	2.85	1	19.33	

结果表明:浸膏、原药细粉及辅料制粒后,流动性为 2 号处方最佳,溶化性均为混悬状。

3.4.3 成型工艺研究有效成分测定结果 黄连 TLC 有效成分测定结果如图 2。



1.盐酸小檗碱对照品溶液; 2.对照药材溶液; 3.阴性对照溶液 4-5 样品溶液
1 Berberine hydrochloride reference solution; 2.Reference crude drug solution;
3.Negative control solution 4-5. Test solution

图 2 黄连 TLC 鉴别图谱

Fig 2 Rhizome of Chinese goldthread TLC identification atlas

结果表明:通过阴性对照试验,其他成分不影响黄连的薄层色谱鉴别,此工艺能够用于乌梅颗粒的黄连鉴别检验。

4 讨论与结论

研究对乌梅散进行制剂工艺改进,利用颗粒剂的制备工艺完善了直接将药材粉碎的用量大,不易溶解,吸收差等弊端,通过煎煮最大提取乌梅、柿饼、诃子的水溶性大分子物质和小分子物质;质量可控,剂量准确减少中药霉变、有效成分挥发,便于储存;适用性增强,应用广泛,颗粒对禽类食用方便,能用于饮水管线的投放对规模化养殖提供便利。在评价指标的选择上,浸出物是中药复方的药效物质基础,浸出物中有效成分含量的变化最终影响药物的临床疗效^[15]。乌梅颗粒主要用于治疗幼畜奶泻,具有清热解毒,涩肠止泻的功效,乌梅是方中君药,具有敛肺止咳,涩肠止泻,消肿解毒,生津和安蛔的功效,其中含量最高的是苹果酸和柠檬酸,早期苹果酸含量大于柠檬酸;后期柠檬酸含量大于苹果酸^[16]。

中药的提取时间主要在于:①提取热力学因素,每次提取能达到或接近提取热力学的平衡点,而达到平衡点需要一定的时间^[17];②提出成分的化学稳定性,如果提出成分的化学稳定性差,有可能在提取过程中尚未达到平衡点就已经发生化学变化,化学稳定性差的成分在提取时不允许提取时间太长;③提出产品生产的时空因素,在化学成分稳定性良好的情况下,提取时间也不能无限制的增加,要有效的利用装置的空间和时间得到最大的产出,所以本研究选择 1、2 和 3 h 3 个提取时间。

理论中,提取次数越多,有效成分的提取率越高,研究表明,次数愈靠后的提取,该次提取的收率愈低,所以考虑到成本,本研究设置 1、2 和 3 次 3 个水平。研究结果表明,提取次数对提取效果的影响较大,故乌梅颗粒其中 3 味中药的提取均采用 3 次提取。溶剂倍量越大,达到浸出平衡时的药材浸出得率越高,考虑到成本等因素,本研究设置 6 倍、8 倍和 10 倍加水量 3 个水平。

黄连和姜黄是常用的中药材,传统的煎煮法浪费药材,不利于药性的快速吸收和改善口感,所以本研究选择姜黄和黄连混合粉碎,粉碎时间分别为 20、30 和 40 min。

本研究通过正交试验确定乌梅颗粒中乌梅、柿饼和诃子的提取工艺,其最佳提取工艺为 $A_3B_2C_1D_3$,即浸泡 2 小时,加 8 倍量水,煎煮 3 次,每次 1 小时,分次滤过,合并滤液,浓缩至相对密度为 1.30~1.35(30 ℃)得浸膏。处方中黄连和姜黄采用混合粉碎,以 3000 r/min 转速混合 30 min。通过颗粒的成型率、流动性和有效成分的检测等条件确定最佳制备成型工艺为浸膏+药粉:蔗糖:糊精最佳比例为 1:0.3:1,混合均匀制粒。乌梅颗粒的制备工艺简单,质量可控为其规模生产及临床应用奠定了基础。

参考文献:

- [1] 中国兽药典委员会编. 中华人民共和国兽药典 2015 年版[S]. China pharmacopoeia committee. Chinese pharmacopoeia 2015 edition [S].

- [2] 王智云, 孙玉刚, 马正云, 等. 乌梅散颗粒的质量标准研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(04): 638-641.
Wang Z Y, Sun Y G, Ma Z Y, *et al.* study on quality standards of wumei powder [J]. China Journal of Coal Industry Medicine, 2014, 17(04): 638-641.
- [3] 殷修城. 兽药中药颗粒剂的临床应用[J]. 养殖技术顾问, 2010(05): 170.
Yin X C. Clinical application of veterinary Chinese medicine granules [J]. Breeding Technology Consultant, 2010(05): 170.
- [4] 李天. 枸芪复肾颗粒的制备工艺及质量标准研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2015.
Li Tian. Study on the preparation technology and quality standards of cotoonchi fushen granules [D]. Jilin: jilin university, 2015.
- [5] 徐莲英, 侯世祥, 中药制药工艺技术解析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
Xu L Y, Hou S X, analysis of traditional Chinese medicine pharmaceutical technology [M]. Beijing: people's medical publishing house, 2003.
- [6] 黄晓东, 葛晓陵, 胡坪. 中药黄连超细粉碎工艺研究[J]. 中国粉体技术, 2011, 17(04): 68-70.
Huang X D, Ge X L, Hu P. Research on the ultra-fine crushing process of Chinese herb coptis [J]. China Powder Technology, 2011, 17(04): 68-70.
- [7] 谭莹, 邱丽颖, 茅海亚, 等. 益元抑瘤汤颗粒剂的成型工艺研究[J]. 中成药, 2013, 35(09): 2050-2053.
Tan Y, Qiu L Y, Mao H Y, *et al.* Study on molding process of yiyuan antuotang granules [J]. Chinese Patent Medicine, 2013, 35(09): 2050-2053.
- [8] 徐新. 正交试验法优选柴胡醇沉工艺[J]. 中国药业, 2006, 15(20): 37.
Xu X. Optimization of chaihu alcohol precipitation process by orthogonal experimental method [J]. China Pharmaceutical, 2006, 15(20): 37.
- [9] 唐勇琛, 梁学政, 陈惠红, 等. 正交试验优选五子补肾胶囊水提醇沉工艺[J]. 中医药院药学杂志, 2013, 33(23): 2002-2004.
Tang Y C, Liang X Z, Chen H H, *et al.* Orthogonal test for the optimization of the water extraction and alcohol precipitation process of wuzi bushen capsule [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 33(23): 2002-2004.
- [10] 姜艳玲, 张小华, 张宏武, 等. 正交试验法优选健胃清肠合剂的水提醇沉工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 35-37.
Jiang Y L, Zhang X H, Zhang H W, *et al.* The process of water extraction and alcohol precipitation for jianwei qingchang mixture by orthogonal experimental method [J]. Chinese Journal of Experimental Formulation, 2013, 19(17): 35-37.
- [11] 易艳东, 马威, 林世和, 等. 清脉颗粒醇沉工艺的正交优选[J]. 中国药师, 2013, 17(4): 571-573.
Yi Y D, Ma W, Lin S H, *et al.* Orthogonal optimization of qingmai granule alcohol precipitation process [J]. Chinese Pharmacist, 2013, 17(4): 571-573.
- [12] 侯世祥. 中药新制剂成型性研究思路与方法[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(1): 4.
Hou S X. Ideas and methods for the study of new formulation of TCM [J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2000, 25(1): 4.
- [13] 王北婴, 李仪奎. 中药新药研制开发技术与方法[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001.
Wang B Y, Li Y K. Research and development technology and method of traditional Chinese medicine new drug [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2001.
- [14] GB 11986-1989. 表面活性剂粉体和颗粒休止角的测量[S].
GB 11986-1989. Measurement of resting Angle of surfactant powders and particles [S].
- [15] 孙宏冉, 杨海明, 陈志强, 等. 芩红奶牛乳房灌注液提取工艺研究[J]. 中国兽药杂志, 2016, 50(09): 26-33.
Sun H R, Yang H M, Chen Z Q, *et al.* Study on extraction technology of breast perfusion liquid in qinqin red cow [J]. Chinese Veterinary Drug, 2016, 50(09): 26-33.
- [16] 张华月, 李琦, 付晓伶. 乌梅化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1): 296-300.
Zhang H Y, Li Q, Fu X L. Research progress on chemical components and pharmacological effects of wumei [J]. Shanghai journal of traditional Chinese medicine Tzu chi, 2017 ploidy (S1): 296-300.
- [17] 曹光中. 中药浸提物生产工艺学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009.
Cao G Z. Technology of production of traditional Chinese medicine extract [M]. Beijing: chemical industry press, 2009.