



全国中医药行业高等教育“十二五”创新教材

“十二五”江苏省高等学校重点教材

中药制药化学

(供中药类专业使用)

Pharmaceutical chemistry of Traditional
Chinese Medicine

(Professional use for Chinese Medicine)

主 编 彭国平

副主编 萧 伟 倪 健

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

全国中医药行业高等教育“十二五”创新教材
“十二五”江苏省高等学校重点教材

中药制药化学

(供中药及相关专业用)

主 编

彭国平 (南京中医药大学)

副主编

萧 伟 (江苏康缘药业股份有限公司)

倪 健 (北京中医药大学)

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (C I P) 数据

中药制药化学 / 彭国平主编. -- 北京: 中国中医药出版社, 2016.2

全国中医药行业高等教育“十二五”创新教材

ISBN 978-7-5132-2677-6

I. ①中… II. ①彭… III. ①中成药- 制药工业- 化学工程- 中医学院- 教材 IV. ①TQ461

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 159664 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

三河市鑫金马印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 787×1092 1/16 印张 19.75 字数 440 千字

2016 年 2 月第 1 版 2016 年 2 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978-7-5132-2677-6

*

定价 48.00 元

网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

购书热线 010 64065415 010 64065413

微信服务号 zgzyycbs

书店网址 csln.net/qksd/

官方微博 <http://e.weibo.com/cptcm>

淘宝天猫网址 <http://zgzyycbs.tmall.com>

《中药制药化学》编委会

主 编 彭国平（南京中医药大学）

副主编 萧 伟（江苏康缘药业股份有限公司）

倪 健（北京中医药大学）

编 委 （按姓氏拼音排序）

冯年平（上海中医药大学）

李存玉（南京中医药大学）

刘利根（中国药科大学）

罗永明（江西中医药大学）

欧阳臻（江苏大学）

王举涛（安徽中医药大学）

叶 强（成都中医药大学）

张英丰（广州中医药大学）

郑云枫（南京中医药大学）

周桂芬（浙江中医药大学）

编写说明

为满足高等教育对应用型人才的需求,由南京中医药大学联合多所院校,组织一批在教学一线具有丰富经验的优秀教师,联合制药企业,以实际需求为出发点,编写本教材。《中药制药化学》一书为“十二五”江苏省高等学校重点教材(新编)(编号:2014-2-030)之一。

中药制药化学是以中医药理论为指导,从现代化学角度诠释中药生产过程中复杂成分体系对药物(提取物及制剂)质量影响的一门应用性学科。本教材主要针对中药制药生产过程中涉及的化学原理,系统介绍影响生产过程的中药成分理化性质,如极性与溶解性、挥发性、升华性、酸碱性、大分子物质及其化学反应,如氧化、水解、分解、聚合、缩合、异构化等成分转化规律,解析中药成分溶液体系,如缔合态与复合物、多相溶液等对生产过程的作用与影响,阐述了硅胶、氧化铝、大孔树脂、离子交换树脂、聚酰胺、活性炭、键合硅胶、葡聚糖凝胶等主要吸附剂的吸附理论及其在中药精制分离中的应用。

为适应实际工作需要,本教材创新地从分子间作用力理论阐述中药成分的理化性质,解析常见吸附剂的吸附原理;系统介绍了中药制药过程的化学反应;从中药复杂成分溶液存在状态及多相体系论述中药复杂溶液体系及其对制药过程的影响。教材将理论与实例相结合,内容适当,结构安排合理,实用性和可操作性强。

参加本书编写的院校及单位包括南京中医药大学、江苏康缘药业股份有限公司、北京中医药大学、中国药科大学、江苏大学、上海中医药大学、江西中医药大学、成都中医药大学、广州中医药大学、浙江中医药大学、安徽中医药大学。南京中医药大学的刘庆普、汪芳、朱林、朱成、魏娟花、时浩、瞿其扬、方诗琦、仲欢欢、陈亚军、姜苏,江西中医药大学张普照,江苏康缘药业股份有限公司王振中等参与了很多辅助工作,许多同仁对本书也提出了不少宝贵意见和建议,在此一并深表感谢!

本书供中医药高等院校中药专业使用,也可作为中药生产企业及相关行业人员的学习及参考用书。

本教材在编写过程中参考了大量文献,但其中相当比例的内容是编委们从生产实践中总结出来的,是具有原创性的一本教材。但由于编者水平有限,且为本学科的首部教材,不足之处在所难免,敬请读者提出宝贵意见,以便再版时更正。

《中药制药化学》编委会

2015年9月

目 录

绪 论 001

- 1.1.1 成分间的相互作用是影响中药生产的关键 002
- 1.1.2 中药制药化学的研究内容与地位 003
- 1.1.3 《中药制药化学》学习方略 003

01 分子间作用力 005

1.1 分子间作用力的种类 006

- 1.1.1 范德华力 006
- 1.1.2 氢键 009
- 1.1.3 其他作用力 012

1.2 影响分子间作用力的因素 015

- 1.2.1 分子大小 015
- 1.2.2 基团分布 015
- 1.2.3 结构特征 016
- 1.2.4 分子的相态 016

1.3 介质中分子间作用力的平衡 018

- 1.3.1 介质中分子间作用力的平衡体系 018
- 1.3.2 分子作用力平衡理论的应用 019

1.4 分子间作用力对成分理化性质的影响 021

- 1.4.1 结晶与晶型 021
- 1.4.2 溶解度 021
- 1.4.3 沸点 021
- 1.4.4 熔点 022
- 1.4.5 升华点 022
- 1.4.6 吸湿性 022
- 1.4.7 黏度 023
- 1.4.8 密度 023
- 1.4.9 超临界状态 023

02 极性 with 溶解性 031

2.1 键的极性 032

- 2.1.1 化学键 032
- 2.1.2 分子极性 037

2.2	成分的溶解性	039
2.2.1	物质的溶解性	039
2.2.2	水溶性与脂溶性	041
2.2.3	“相似相溶”规则	042
2.2.4	溶解过程中的体系平衡	043
2.2.5	影响因素	043
2.3	制药过程中成分溶解性的变化	046
2.3.1	增溶现象	046
2.3.2	盐析现象	048
2.3.3	助溶现象	048
2.3.4	混合溶媒提取	049
2.3.5	混合溶媒沉淀	050
03	挥发性和升华性	053
3.1	中药成分的挥发性	054
3.1.1	挥发性与分子性质的关系	050
3.1.2	中药中主要挥发性成分	055
3.2	中药成分的升华性	058
3.2.1	蒽醌类	059
3.2.2	香豆素类	059
3.2.3	其他类	060
3.3	中药制药过程对挥发性成分的影响	060
3.3.1	干燥	061
3.3.2	加工炮制	062
3.3.3	提取	063
3.3.4	分离	065
3.3.5	浓缩	067
3.3.6	溶液 pH 值	067
3.3.7	制剂与包装	067
04	酸碱性	073
4.1	中药酸、碱性成分	076
4.1.1	中药酸性成分	076
4.1.2	中药碱性成分	081
4.1.3	中药酸碱两性化合物	083
4.2	中药酸碱性成分在溶液中的存在状态	085
4.2.1	离子态和分子态	085

4.2.2 酸碱性成分的存在状态对其理化性质的影响	088
4.3 酸碱性成分对中药制药的影响	089
4.3.1 酸碱性对提取的影响	089
4.3.2 酸碱性对分离的影响	090
4.3.3 酸碱性对制剂成型的影响	092
4.4 非水介质对成分酸碱性的影响	094
4.4.1 质子性溶剂	094
4.4.2 溶剂酸碱性对成分酸碱性的影响	094
4.4.3 中药成分在乙醇中的酸碱性	094
4.5 酸碱复合盐	096
4.5.1 中药酸碱复合盐	096
4.5.2 复盐对中药制药工艺的影响	099
4.6 实例	100
4.6.1 黄芩苷的纯化	100
4.6.2 甘草盐酸的纯化	100
4.6.3 麻黄碱类成分的分离	101
4.6.4 桑叶中活性成分的分离	102
4.6.5 改善银杏二萜内酯葡胺注射液的溶解性	102

05 氧化反应 107

5.1 氧化反应概述	108
5.1.1 氧化反应的概念	108
5.1.2 氧化反应的机理	108
5.1.3 影响氧化反应的因素	110
5.2 中药成分的氧化反应	111
5.2.1 酚的氧化反应机理	111
5.2.2 双键的氧化反应	116
5.2.3 醛的氧化反应	120
5.2.4 氮的氧化反应	121
5.3 生产过程中促氧化及抗氧化反应	122
5.3.1 影响氧化反应的因素	122
5.3.2 中药制药过程的促氧化反应	123
5.3.3 生产过程中的抗氧化反应	123
5.3.4 生产过程中的促氧化	126
5.4 实例	127
5.4.1 丹参中丹酚酸 B 稳定性的改善	127
5.4.2 黄芩苷的转化原理	127
5.4.3 天然色素的稳定化	128

06 水解与分解**131**

6.1 水解反应的类型与机理	132
6.1.1 苷的水解反应机理	132
6.1.2 酯的水解反应机理	135
6.1.3 肽键的水解反应机理	136
6.2 中药成分的水解反应	138
6.2.1 苷的水解反应	138
6.2.2 酯的水解反应	140
6.2.3 蛋白质的水解反应	142
6.2.4 其他水解反应	142
6.3 中药中主要的分解反应	144
6.4 水解和分解反应的影响因素	145
6.4.1 水解和分解反应对中药成分的影响	145
6.4.2 影响水解反应的因素	145
6.4.3 水解反应的生产应用	146
6.5 实例	146
6.5.1 苦杏仁苷的酶解反应	146
6.5.2 黄芪甲苷的水解反应	147
6.5.3 阿胶的水解反应	148

07 缩合与聚合**153**

7.1 缩合反应	154
7.1.1 美拉德反应	154
7.1.2 羟醛缩合	157
7.1.3 缩合鞣质	158
7.1.4 芪类缩合	159
7.1.5 其他缩合	159
7.2 聚合反应	160

08 其他转化反应**165**

8.1 异构化反应	166
8.1.1 构造异构	166
8.1.2 构型异构	168
8.2 脱小基团反应	171
8.2.1 苦杏仁苷	171
8.2.2 芥子苷	172

8.2.3 葡萄糖	172
8.2.4 藁本内酯	173
8.2.5 小檗碱	173
8.2.6 丙二酸单酰基人参皂苷	174
8.2.7 白术内酯	174
8.3 位移转化反应	175
8.3.1 绿原酸	175
8.3.2 黄酮碳苷类的重排	176
8.4 置换反应	176
8.5 加成转化	177
8.5.1 黄曲霉素 B ₁	177
8.5.2 共轭季铵碱	177

09 大分子物质 181

9.1 中药中大分子物质的结构与分类	182
9.1.1 多糖	182
9.1.2 蛋白质及多肽	182
9.1.3 其他类大分子	182
9.2 大分子物质的理化性质	183
9.2.1 多糖的理化性质	183
9.2.2 蛋白质与多肽的理化性质	185
9.3 大分子物质的提取与分离	187
9.3.1 活性大分子类物质的提取	187
9.3.2 大分子杂质的去除方法	189
9.4 实例	193
9.4.1 不同制备工艺对清络通痹复方水提液精制效果的比较	193
9.4.2 树脂-超滤技术联用精制 5 种中药提取液	194
9.4.3 桑叶多糖等部位的筛选	195
9.4.4 舒络粉针制备工艺中鞣质等大分子杂质的去除	197
9.4.5 七叶皂苷注射液有效部位制备工艺	198

10 缔合态与复合物 203

10.1 中药复杂成分溶液体系存在状态	204
10.1.1 缔合态	204
10.1.2 缔合态的分类	204
10.1.3 复合物	208
10.1.4 中药成分的缔合态与复合物的理化性质	209

10.2 缔合态与复合物对中药制药过程的影响	213
10.2.1 提取效率	213
10.2.2 超微孔过滤	215
10.2.3 吸附树脂分离	217
10.3 实例	218
10.3.1 复盐醇沉	218
10.3.2 复盐影响成分提取率	218
10.3.3 复方提取与单煎提取对提取率的影响	218
10.3.4 改善含冰片制剂的稳定性	219
10.3.5 改善复方甘草麻黄碱片的提取率	219
10.3.6 改善通宣理肺口服液的澄明度	219
10.3.7 荆芥挥发油胶囊的制备	219
10.3.8 对中药注射剂制备的影响	220
10.3.9 磷脂复合物	221
11 溶液体系	227
11.1 溶液的概念和分类	228
11.1.1 真溶液	228
11.1.2 混合溶液	229
11.2 混合溶液的特征	231
11.2.1 光散射特征	231
11.2.2 稳定性	231
11.2.3 稳定性的改善	232
11.3 溶液复杂体系及其理化因素	233
11.3.1 微粒	233
11.3.2 胶团	234
11.3.3 电性	234
11.3.4 黏度	234
11.3.5 表面张力	235
11.4 复杂体系对制药过程的影响	235
11.4.1 提取	235
11.4.2 醇沉过程与其对成分的影响	236
11.4.3 醇提水沉	239
11.4.4 絮凝法沉淀	239
11.4.5 过滤	240
11.4.6 离心	240
11.4.7 超滤	240
11.4.8 浓缩	241

11.4.9 醇提液回收	241
11.4.10 树脂吸附	241
11.4.11 液体制剂的稳定性	242

11.5 实例 243

11.5.1 甘草酸溶液的超滤纯化处理	243
11.5.2 改善银杏内酯及银杏二萜内酯葡萄糖甲胺注射液的溶解性	244
11.5.3 改善鱼腥草注射液的溶解性	244
11.5.4 提升注射用混悬乳剂的稳定性	245
11.5.5 当归挥发油的树脂吸附法富集	245

12 中药的吸附与分离 251

12.1 常用吸附剂 252

12.1.1 硅胶	252
12.1.2 氧化铝	254
12.1.3 活性炭	257
12.1.4 聚酰胺	259
12.1.5 大孔吸附树脂	261
12.1.6 离子交换树脂	263
12.1.7 键合硅胶	265
12.1.8 葡聚糖凝胶	267

12.2 吸附中的作用力体系 268

12.2.1 溶质与溶剂之间	268
12.2.2 溶质与吸附剂之间	268
12.2.3 吸附中的作用力平衡体系	268

12.3 吸附分离形式 269

12.3.1 静态吸附分离	269
12.3.2 色谱分离	270

12.4 实例 272

13 制剂实例 279

13.1 热毒宁注射液的制备 280

13.1.1 中间体 1 的制备	281
13.1.2 中间体 2 的制备	284

13.2 丹参注射液及丹参滴注液的制备 285

13.2.1 制备工艺	286
13.2.2 工艺分析	287

13.3 芎菊上清片的制备	289
13.3.1 制备工艺	291
13.3.2 工艺分析	291

中药制药化学实验 294

实验 1 绿原酸的成分转化试验	294
(1) 实验目的	294
(2) 仪器与试剂	294
(3) 实验内容	294
(4) 结果分析与讨论	295
(5) 实验小结及指导性建议	295
(6) 拓展	295
实验 2 复合盐用于甘草、黄连的提取时对有效成分的影响	296
(1) 实验目的	296
(2) 仪器与试剂	296
(3) 实验内容	296
(4) 结果分析与讨论	297
(5) 实验小结及指导性建议	297
(6) 拓展	297
实验 3 不同工艺过程对芍药中芍药苷的影响	298
(1) 实验目的	298
(2) 仪器与试剂	298
(3) 实验内容	298
(4) 结果分析与讨论	299
(5) 实验小结及指导性建议	299
(6) 拓展	299
实验 4 蒸馏法与溶剂法提取挥发油的效果对比	300
(1) 实验目的	300
(2) 仪器与试剂	300
(3) 实验内容	300
(4) 结果分析与讨论	301
(5) 实验小结及指导性建议	301
(6) 拓展	301

绪论

《中药制药化学》是根据中药制药生产环节如药材加工、提取分离、浓缩干燥、制剂成型等对产品质量影响而设置的一门新课程，是从事中药生产操作、过程控制、质量管理以及工艺设计等工作必需的专业知识。本课程运用现代化学、物理化学理论诠释制药工艺过程对

中药产品药效物质的影响，进而阐述中药质量优劣的一门应用性理论学科。课程涉及无机化学、物理化学、有机化学、高等有机化学、中药化学、中药药剂学、现代色谱分离技术等多学科交叉，实用性强。

1.1.1 成分间的相互作用是影响中药生产的关键

中药产品质量的均一性控制非常困难。中成药一般由多味中药饮片制成,所含成分复杂多样,以一个或数个成分为指标并不能真正代表产品质量。因为在生产过程中,各成分的转移与转变不是平行或同步的,采用相同工艺但由于操作过程的差异,最终产品的成分组成也可能存在较大的差异,导致产品的疗效不同。因此常常不能简单地用指标性成分评定产品的质量或均一性,而应通过控制生产来保证产品的均一性。只有在掌握生产设备、工艺参数、操作方式等对成分转移与转变影响规律的基础上,进而对生产过程进行合理控制,实现工艺过程的高度统一,才能保证药品质量的相对均一。这就是“中药质量是生产出来的,而不是检验出来的”的真正含义。

中药制剂的生产过程长、步骤多、工艺复杂,大多采用了现代工艺与技术。在生产过程中,影响中药制剂质量的主要因素是工艺步骤中的成分转移与转变。一种情况是将中药材中的成分转移到制剂之中;另一种情况是将原料中的成分,如大分子无效成分、杂质成分及有害性成分尽量少地转移到产品之中;同时还存在成分在生产过程中发生结构变化的情况。所谓成分转移,是指在中药生产过程中成分进入到下一步工艺时所占的比例,如提取率、萃取率、保留率、去杂率、转移率等均是针对成分转移的表述。一般情况下,药材原料中各成分进入到终产品的比例用总转移率来表示,有的也简称为转移率。成分转变,是指中药成分的变化,中药中原有成分在各生产环节中变化成了其他成分。中药成分间的相互转变直接影响提取率、萃取率、保留率等,而转变成新的结构时就会影响药物的疗效或安全性。因此,中药制药过程每步工艺的实施,均会对产品质量产生较大的影响,这其中存在一定的规律性,这也是有别于化学制药的特色理论。中药制药化学的重点不仅仅在于学习制药工程与设备的技术原理,而是掌握中药生产过程中各技术方法、操作过程对产品质量影响的规律。

以泡绿茶为例,泡茶的本质是将茶叶中的成分转移到溶液中的过程,泡茶的流程蕴含着茶成分的转移规律。如茶的味道与水温密切相关,说明温度会影响茶溶液的组成;此外,茶的质量还与水质有关,水中的无机离子与微量有机物会影响茶溶液成分组成或存在状态。刚沏出来的茶是青绿色的,存放时间久了色泽会加深,甚至变成棕色,继续放置还会析出茶垢,茶的味道也完全变了。简单的一杯茶通过静置就发生如此明显的变化,而中药生产步骤多、时间长,受多种影响因素,其变化要比茶水复杂得多。如果不能深入理解制备工艺对药物成分组成的影响,就无法合理设计制备流程或通过过程控制保障产品质量。

在中药制药工艺中还存在溶剂选择、提取方式(分煎、合煎)等问题。基于溶解度理论,可能比较容易理解醇提取物与水提物间的成分不同。但是基于中药复杂溶液理论的分煎、合煎则就更为复杂了。比如,古方人参平肺散复方提取时,由于成分间缔合作用,影响知母中芒果苷的成分溶出,结果提取率很低,而将知母单煎,芒果苷的含量比复方煎煮提高一倍以上。再比如复合物的影响,一些含酸性成分的饮片与含生物碱类的中药合煎时,如甘草与黄连合煎将大大降低生物碱的煎出率。此外是否合煎还会影响成分的化学反应,例如人参与黄芪复方提取时,人参可以促使黄芪中的成分向黄芪甲苷转变,大大提高了黄芪甲苷的提取率。中药制药过程中成分转移的影响及化学反应是中药制药化学的主要内容。

只有掌握这些理论,才能有效地控制成分的转移及化学反应的发生与进程,生产出产品质量相对均一的产品。

1.1.2 中药制药化学的研究内容与地位

中药制药的生产过程,就是采用化学技术与工程设备制备中药药效物质,再以适宜剂型制成成品的工业化过程,其核心内容是药效物质的制备,在这个过程中化学成分的物理效应和化学作用,是影响药品质量的决定因素。中药制药过程中饮片所含化学成分会在药材加工、提取、分离、纯化、浓缩、干燥、成型等过程中相互作用,从而影响有效成分的转移与转变。因此,中药制药化学研究的主要内容包括中药成分的理化特征,如分子作用力、极性与溶解性、酸碱性、挥发性、升华性、大分子特性等;生产过程中的化学反应,如缔合、复合、氧化、缩合、异构化、分解等;中药溶液体系对中药质量的复杂影响,如分子存在状态及多相溶液体系等;还从分子作用力角度全面解析了中药制药生产中主要吸附剂的吸附分离原理。

中药制药化学以成分的理化作用与化学反应为切入点,对生产过程与产品质量的关联性进行深入挖掘,进而提升理论,为中药制剂生产工艺的实施与过程控制提供了理论基础,在中药制药专业知识结构中占有非常重要的地位。

从生产质量控制角度来看,它是中药生产 QA、QC 岗位及生产管理人员必备的重要学习书籍。

1.1.3 《中药制药化学》学习方略

通过本课程的学习,逐步掌握中药制药过程所涉及的中药成分理化性质及其应用规律,熟悉生产过程中常见的化学反应与原理,了解中药复杂成分溶液体系对制药过程的影响,提高实际生产过程中识别问题、分析问题、解决问题的能力,开拓专业视野,提升中药制药的生产过程控制、工艺设计及质量管理等方面的综合应用能力。

(1) 强化实例,拓展能力

中药制药化学是用现代化学理论诠释生产过程中工艺对中药(饮片、提取物及制剂)质量影响的一门学科,中药化学与有机化学是其先导课程。中药化学重在阐述中药成分的结构分类、分离及结构鉴定等理论,有机化学重在介绍有机物的主要结构类型、化学性质、化学反应与原理及有机合成途径。中药制药化学是从成分的理化性质、溶液体系特征等来研究中药制药过程中成分与生产工艺之间的相互影响与变化规律,与生产实际联系紧密,重在应用。

中药制药过程多为复杂成分及多相分布体系,目前的研究尚处于初始阶段,因而中药制药化学仍属一门新兴学科。本书在阐述复杂溶液体系、复杂多相体系、复杂成分反应时,多以实例分析来帮助理解,也是本书的一大特色。因此,在学习过程中,要充分利用文献检索平台,查阅实例,拓展知识,加深理解,提高分析问题的能力。

(2) 单元为基, 综合为本

《中药制药化学》一书由分子间作用力、极性与溶解性、挥发性与升华性、酸碱性、缔合态与复合物、氧化反应、水解与降解、缩合与聚合、复杂溶液体系等多个章节组成, 各章节既相对独立, 又共同为中药复杂溶液体系的终极目标服务。在生产过程中, 这些理化性质的影响不是独立的, 大多同时发生。在学习过程中, 既要充分掌握中药成分在制药过程中的理化性质、成分转化特征等内容, 又应注意相互间的联系, 要充分重视各部分内容的融合与综合应用, 掌握制药过程中成分转移与转变规律, 以适应今后中药制药生产的工艺设计和研发、过程质量控制的实际工作需求。

(3) 理论先导, 实践为重

中药制药化学是一门理论性和应用性很强的课程, 在学习过程中, 应充分重视实践在课程中的地位。《中药制药化学》所选择的实验项目是从生产过程中出现的代表性问题总结与提炼而来, 希望通过实验进一步加深对课堂理论内容的理解, 体验生产工艺常见因素对药物质量的影响。因而分析实验、实践结果及查阅相关资料进行解释是提升能力的捷径, 在掌握理论的基础上, 总结和讨论本课程的内容与实验结果, 深入反思与探究, 方能掌握本课程的精华。

本教材收录了部分实验内容, 在教学经验积累的基础上, 采用了开放性综合实验形式, 可以通过实验启迪科研思维。实际上每一章均可以设计相关的实验, 建议在学习过程中, 在理解书本理论的基础上, 结合实例, 查阅文献, 自主设计, 完成开题报告, 并协作完成研究性、设计性实验, 在实践中提高专业素质。