

中药制剂 新技术与应用

主编 蔡宝昌 罗兴洪
「南京中医药大学」

中药制剂新技术与应用

主 编 蔡宝昌 罗兴洪

副主编 禹玉洪 任晋生 郭志力 赵 霞

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 琳	王光宁	石润波	任晋生	杨 勇
李知遥	李 玲	李晓斌	李雪春	吴开勋
吴春归	邱冰峰	何宇新	何 军	余宗亮
邹 亮	宋宏刚	宋 剑	张小燕	张慧芳
陈红专	陈 斌	罗兴洪	周永强	周进东
周海燕	郑亚杰	赵 霞	胡敏敏	禹玉洪
徐 辉	郭志力	彭素琴	韩善夯	程 林
傅超美	蔡宝昌	蔡 艳	裴彩云	樊路宏

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

中药制剂新技术与应用/蔡宝昌等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2006. 12

ISBN 7-117-08110-4

I. 中... II. 蔡... III. 中药制剂学-新技术应用
IV. R283-39

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 126828 号

中药制剂新技术与应用

主 编: 蔡宝昌 罗兴洪

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 46.75 插页: 3

字 数: 1115 千字

版 次: 2006 年 12 月第 1 版 2006 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-08110-4/R·8111

定 价: 86.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

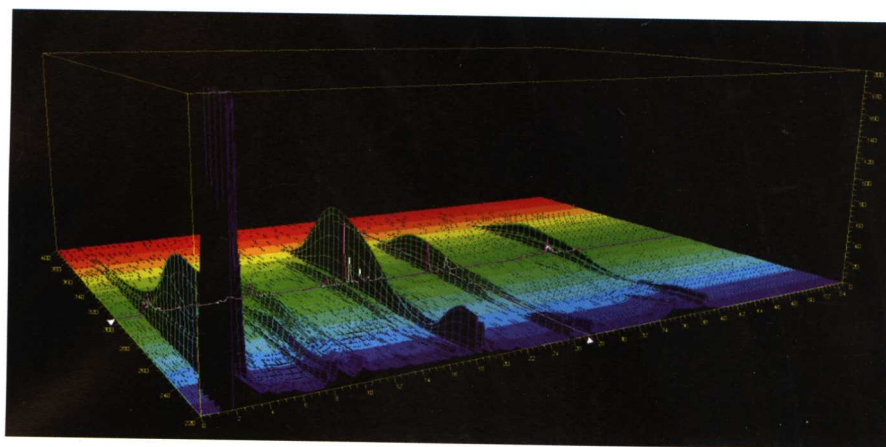


图 20-3 百合药材各波长的 3D-plot 图

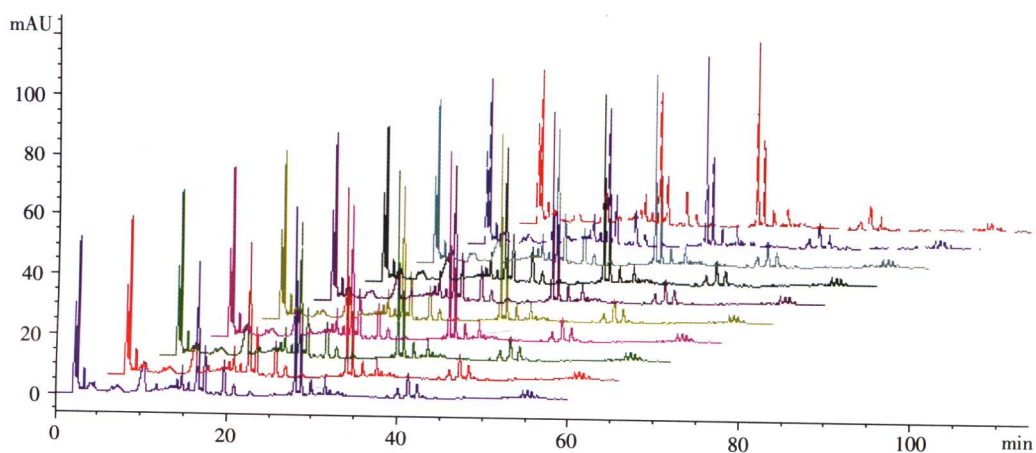


图 20-36 百合供试品液稳定性图谱

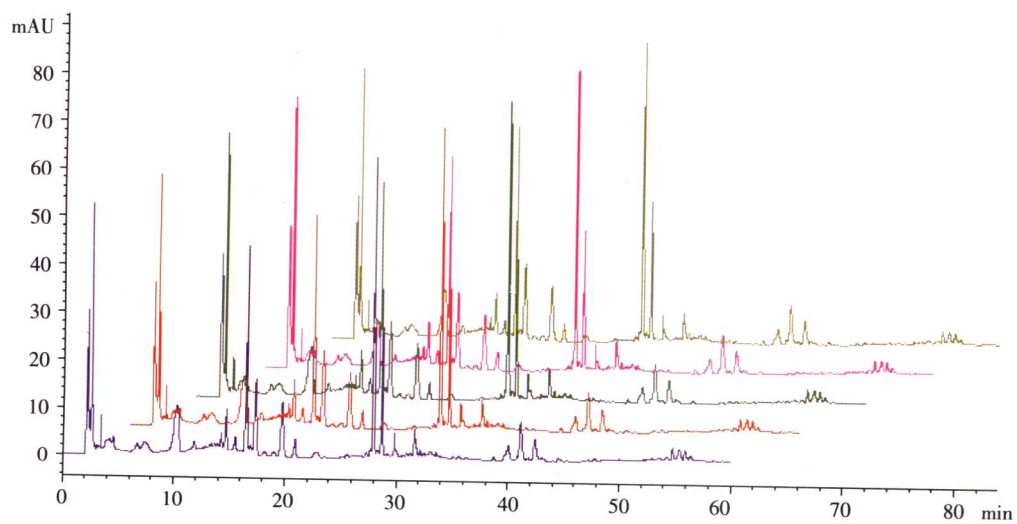


图 20-37 百合供试品液精密度图谱

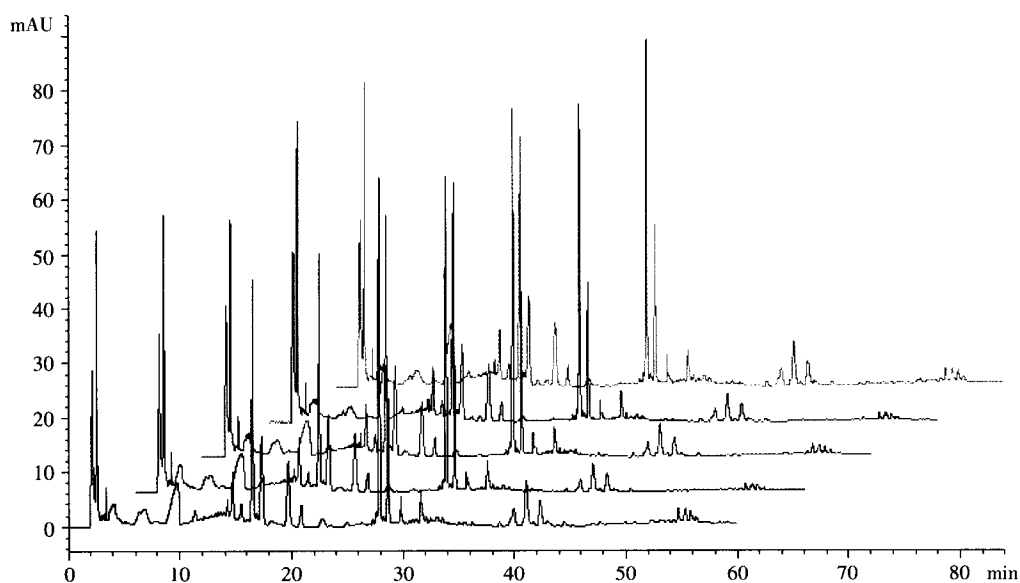


图 20-38 百合供试品液重复性图谱

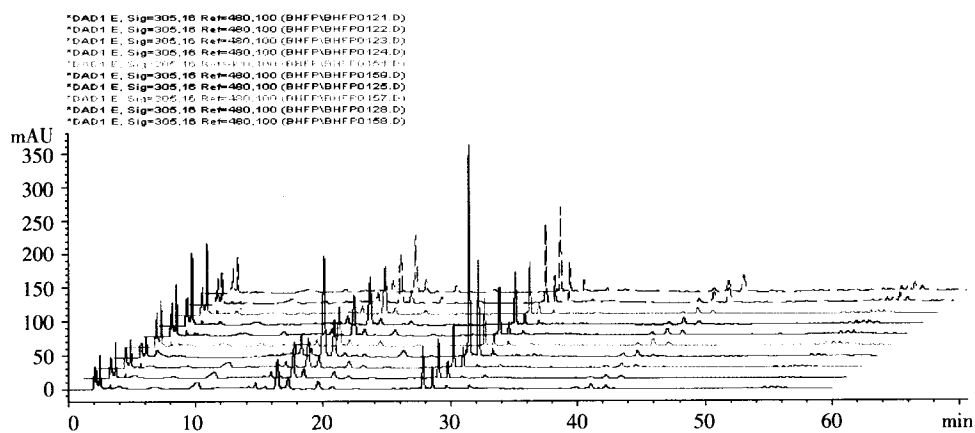


图 20-39 10 批百合供试品图谱



主 编 简 介

蔡宝昌，男，出生于1952年，上海市人，国家级重点学科中药学科带头人。1978年毕业于南京中医学院，1988年~1996年两度赴日本国立富山医药科大学留学，从事天然药物研究，获药学博士学位。1997年任教授，1998年任博士生导师，1998年~1999年美国XBL高级访问学者，从事药物分析及质量标准研究。1998年~2003年任校长助理，校学术委员会副主任，2004年至今任南京中医药大学副校长。国家有突出贡献的中青年专家，国家自然科学基金评委，国家药典委员会委员，国家食品和药品监督管理局新药审评专家，全国“百、千、万”跨世纪学科学术带头人第一、二层次人选，江苏省“333”人才工程、“六大”人才高峰，江苏省优秀科技工作者，江苏省药学会副理事长，江苏省中药学会副会长，享受国务院专家津贴。任世界中医药学会联合会中药专业委员会副会长；中华中医药学会中药炮制专业委员会副主任委员，全澳中医药学会顾问，全国高等中医药学会教材建设委员会副理事长，国家教育部高等学校制药工程专业教学指导委员会副主任委员。

《世界科学技术——中药现代化》、《中药新药与临床药理》、《中国天然药物》、《药物生物技术》、《亚太中医药杂志》等9家杂志编委。

作为项目负责人完成了部、省级课题21项，其中国家“十五”重大攻关项目“50味中药饮片炮制规范化研究”为首席专家，国家自然科学基金4项。主编《常用中药材指纹图谱》、《中药制剂前处理新技术与新设备》、《海洋药物研究与开发》、《中药炮制学》等7部著作。近年来在国内外杂志上发表论文150多篇，SCI收录论文11篇。获国家科技进步三等奖、国家中医药管理局二等奖等部省级以上奖7项，均排名第一。开发研究新药9项，6项获临床研究批件，1项获新药生产证书。培养博士28名、硕士生30名、博士后8名。



主 编 简 介

罗兴洪，男，出生于 1971 年，四川洪雅人，中药学博士。1995 年毕业于成都中医药大学中药专业，毕业后在四川省中医药研究院中医研究所从事新药研究工作，2000 年到南京先声制药有限公司担任制造部经理助理，后担任质保部经理，2001 年 3 月到江苏先声汉合制药有限公司担任质保部经理，2001 年 8 月到四川绿色药业担任厂长，同年 11 月到海南先声药业有限公司担任新品开发部经理，2003 年 9 月到南京中医药大学攻读博士学位，2004 年到江苏先声药物研究有限公司从事新药研发，2006 年获得博士学位。现已主编、副主编、参编出版书籍 4 部，发表学术论文 20 余篇；主持或参与研发包括一、二类新药在内的新药十余项；获得海南省 2004 年度科学技术进步一等奖，获得 2005 年度国家科学技术进步二等奖。目前在山东先声麦得津生物制药有限公司担任副总经理，从事新药研究和生产管理工作。

前 言

近十多年来,化学药品的毒副作用,医源性、药源性疾病逐渐增多,化学药品、生化药品越来越高的研制成本,以及医疗费用的日益提高等问题一直困扰着人们。于是,人们的眼光开始转向天然的中草药。中药因其具有疗效稳定、安全、毒副作用小及对一些疑难病与慢性病疗效好的显著特点,因而深受消费者的欢迎。据统计,全球有 70% 的人接受过中医药治疗或保健。全球天然药物的销售量每年以 20% 速度增长。近期,美国 FDA 通过了《天然药物法规指南》,该指南指出只要药物确实有效,亦可通过 FDA 论证。这将使中草药从支流的“营养食品”转向主流的“药品”。据统计,美国 FDA 放宽对中草药销售的限制,使得美国市场上草药制品销售呈明显上升的趋势,世界天然药物的贸易额每年以超过 7% 的速度增长。随着世界经济一体化进程的加快和我国加入 WTO,中药的国际化 and 全球化已成为一种必然趋势,中药现代化既是中药自身发展的需要,也是中药进入国际市场的基本要求。

中药现代化是将传统中医药的理论、优势、特点与现代科学技术相结合,借鉴国际通行的医药标准和规范、研究开发安全、可控、且以合法身份进入国际医药市场的中药产品,以适应当代社会发展的过程。中药现代化包括了中药理论和文化的现代化、中药种植现代化、中药炮制现代化、中药制剂现代化以及中药生产现代化等等,它是一个循序渐进的系统工程,其最直观的表现,就是将中药研制成作用机制清楚的、安全、有效、可控、稳定、均一、经济的中成药,在国际国内销售。要达到这一点,就必须采用一定的制药技术对中药进行研究,“工欲善其事,必先利其器”,采用传统的制备膏、丹、丸、散的技术,显然已不能胜任中药现代化这一历史使命。

“他山之石,可以攻玉”,只有善于借鉴和利用现代科学技术,特别是现代制药技术,才能肩负起继承和发扬中药的历史重任。近几年来,一些新技术在中药领域得到广泛的应用,特别是提取分离纯化技术和质量控制技术在中药研究和生产中的应用,大大促进了中药现代化的进程。为了能使这些技术得到较为广泛的推广运用,我们组织了南京中医药大学、成都中医药大学、北京理工大学生命科学与技术学院、四川大学华西医学院、中国医药研究开发中心、海南先声药业有限公司、江苏先声药物研究有限公司、上海同田生化技术有限公司、成都大学生物工程学院、西华大学生物工程学院、河北以岭医药研究院、深圳市同安药业有限公司、华北制药集团制剂有限公司、上海医药工业研究院、山东先声麦得津生物制药有限公司、南京市中医院、江苏省食品药品监督管理局、先声东元保健品有限公司等单位从事中药新药研究和生产人员,结合自己的工作实践,编著了《中药制剂新技术与应用》一书。本书介绍了高通量筛选技术、超临界提取技术、酶提取技术、动态提取技术、半仿生技术、大孔树脂吸附技术、膜分离技术、分子蒸馏技术、吸附澄清技术、双水相萃取技术、薄膜包衣技术、口腔崩解技术、微囊技

术、环糊精包合技术、脂质体技术、缓释技术、控释技术、靶向技术、指纹图谱技术、高速逆流提取技术、纳米技术、喷雾干燥技术、冷冻干燥技术、中药细胞粉碎技术、微波技术、生物芯片技术、固体分散技术、乳化技术、消毒灭菌技术等与中药制剂有关的提取、分离纯化、成型技术和质量控制新技术。在阐明各技术原理、特点的同时，尽可能结合自己的工作实践，举例说明这些技术在中药制剂研究或生产中的应用，希望能为从事中药教学、研究和生产的读者提供实实在在的帮助。

然而由于受知识面和写作水平的限制，时间也较为仓促，错误和遗漏之处在所难免，恳请广大读者斧正；并诚挚感谢各参考文献的作者和有关从事与本书有关的研究人员。

编 者

2006年8月

目 录

第一章 绪论	1
一、中药制药技术的发展	2
(一) 我国古代制药技术的发展概况	2
(二) 现代中药制药技术的发展概况	3
二、新技术、新工艺的研究应用概况	4
(一) 提取新技术	4
(二) 分离纯化新技术	5
(三) 成型新技术	6
(四) 其他新技术	8
三、中药新技术的前景和展望	8
第二章 高通量筛选技术	9
第一节 概述	9
一、高通量筛选的基本原理	9
(一) 样品与靶点的相互作用	10
(二) 对酶活性的影响	10
(三) 对细胞的作用	10
二、高通量筛选的特点	11
第二节 高通量筛选的仪器设备	12
一、样品处理自动化设备	12
二、药物筛选自动化操作设备	13
(一) 高通量药物筛选自动化操作设备的组成	14
(二) 计算机控制与程序编写	14
三、高通量药物筛选检测仪器	16
(一) 检测探头	16
(二) 光源系统	17
(三) 适用试验载体	17
(四) 机器人对接	17
(五) 检测速度	17
(六) 操作功能	17
(七) 微板识别	18
(八) 温度控制	18

(九) 数据处理功能	18
四、相关配套设备	18
第三节 高通量筛选和 G-蛋白偶联受体	18
一、高通量药物筛选	18
(一) 药物筛选模型	19
(二) 高通量的样品库	21
(三) 自动化工作站	23
(四) 高效率的数据处理系统	23
二、G-蛋白偶联受体	24
(一) G-蛋白偶联受体是高通量筛选的重要药靶	24
(二) G-蛋白偶联受体的高通量筛选	25
第四节 高通量筛选在中药研究中的应用	25
一、中药提取库	26
(一) 中药的选择	26
(二) 中药的提取	26
二、Neuromedin U 2 受体激动剂的高通量筛选	29
(一) 仪器	30
(二) 药品与试剂	30
(三) 试验方法	30
(四) 试验结果	30
第五节 高通量筛选在中药研究中的现状和问题	32
一、高通量筛选在中药研究中的现状	32
(一) 化学多样性	32
(二) 建立化合物库	33
二、高通量筛选在中药研究中前景和问题	33
 第三章 超临界萃取技术	36
第一节 概述	36
一、超临界萃取的原理	36
二、超临界流体的性质	37
三、超临界萃取的过程	38
四、影响超临界二氧化碳萃取的主要因素	39
(一) 物料颗粒的大小	39
(二) 萃取压力的影响	39
(三) 萃取温度的影响	40
(四) 二氧化碳流量的影响	40
(五) 夹带剂的选择	41
(六) 传质性能的改善	41
(七) 萃取时间	41

五、超临界萃取的特点	42
(一) 超临界萃取的优点	42
(二) 超临界萃取的局限性	42
第二节 超临界二氧化碳萃取的工艺流程	43
一、常规萃取	43
二、含夹带剂萃取	44
三、超临界喷射萃取流程	45
四、等温法流程	45
五、等压法流程	46
六、吸附法流程	46
七、多级降压解析流程	47
八、超临界二氧化碳精馏流程	48
第三节 超临界萃取技术在中药研究中的应用	48
一、中草药有效成分萃取分离中的应用	49
(一) 用于含挥发油等挥发性成分中药	49
(二) 用于含生物碱类化学成分中药	50
(三) 用于含黄酮类和有机酚酸类成分的中药	50
(四) 用于含苷类及萜类成分的中药	51
(五) 香豆素和木脂素的萃取	51
(六) 醌及其衍生物的萃取	51
(七) 用于含重金属的成分的中药	52
(八) 用于农药残留量的成分	52
二、在中药有效成分分析中的应用	52
三、在药物制剂中的应用	53
四、超临界萃取技术从海洋生物中萃取药物及原料	53
(一) 从海洋生物的脂肪中萃取 EPA 和 DHA	53
(二) 从海洋生物中萃取 β -胡萝卜素	54
五、超临界二氧化碳萃取丹参酮	54
(一) 材料与方法	54
(二) 试验过程	55
第四节 中药现代化与超临界二氧化碳萃取技术	59
一、超临界二氧化碳萃取技术是中药现代化的关键技术之一	59
二、超临界二氧化碳萃取在中草药产业化上所面临的挑战	59
(一) 产品的选择	59
(二) 超临界二氧化碳萃取装置的萃取釜	59
(三) 超临界二氧化碳萃取装置的规模	60
(四) 装置的清洗	60
三、超临界二氧化碳萃取技术在中药应用中需注意的问题	60
(一) 要重视药政, 不要盲目应用	60

(二) 有效成分的选择	60
(三) 不要以少数几个指标性成分作为萃取的判断	60
(四) 不应忽略中药的多成分多靶点作用的特点	61
(五) 不应忽视中药生产的 GMP 要求	61
(六) 超临界二氧化碳萃取中药的产业化问题	61
四、关于中药工艺路线的设计方法	61
(一) 工艺集成	61
(二) 超临界二氧化碳萃取中药中夹带剂的使用及超临界二氧化碳微乳系的应用	61
(三) 正交试验及单因素试验设计	62
(四) 关于中药超临界二氧化碳萃取的结果评价方法	62
五、超临界流体萃取技术操作中的常见故障	62
六、超临界二氧化碳萃取技术在中药现代化中应用的前景和趋势	63
 第四章 酶提取技术	65
第一节 概述	65
一、酶提取的应用历史	65
二、酶提取的原理	66
三、酶催化反应的特点	67
(一) 高效性	67
(二) 专一性	67
(三) 提取率高	67
(四) 其他优点	68
第二节 中药制剂研究中常用的酶	68
一、纤维素酶	68
二、半纤维素酶	68
三、果胶酶	69
第三节 影响酶提取效率的因素	69
一、酶本身的因素	69
(一) 酶的种类	69
(二) 酶复合物的组分及其比例	69
(三) 酶活性	70
(四) 反应温度	70
(五) 酸碱度	70
(六) 水分	71
(七) 光线	71
(八) 金属离子	71
(九) 微生物	71
二、处理对象的因素	71
(一) 酶与底物的相对浓度	71

(二) 底物的状态	72
(三) 底物中的物质	72
三、酶解工艺的因素	72
第四节 酶提取在中药研究中的应用	72
一、利用酶技术实现中药有效成分的提取和分离	72
二、利用酶技术体内增加中草药有效成分的含量	74
三、利用酶技术体外提高中药微量有效活性成分的转化	74
四、纤维素酶在葛根总黄酮提取中的应用	74
(一) 材料与药品	75
(二) 方法与结果	75
第五节 酶提取在中药研究中的现状、问题与展望	76
一、酶提取的现状与存在问题	76
二、酶提取的发展前景	77
第五章 半仿生技术	79
第一节 概述	79
一、半仿生技术的概念	79
二、半仿生技术的特点	79
第二节 半仿生中药筛选系统	80
一、反应器的原理及构造	81
二、软件控制	81
三、硬件控制	81
四、验证实验	82
第三节 半仿生技术的操作流程	83
一、方药用半仿生提取法提取条件的优选	83
二、方药用半仿生提取法提取药材组合方式的优选	83
三、方剂半仿生提取法提取液醇沉浓度的优选	83
四、方剂四种方法提取液的比较	83
(一) 指标成分的比较	83
(二) 主要药效和毒性比较	84
五、综合评判确定方剂有效成分提取时药材组合方式与提取工艺	84
第四节 半仿生提取法研究的技术关键	84
一、提取条件优选的设计是否科学	84
二、评价提取效果的指标与方法是否可靠	84
(一) 指标成分的比较	84
(二) 主要药效学和毒性比较	85
第五节 在中药提取中的应用	85
第六节 在中药研究中现状和问题	85
一、现状	85

二、半仿生的意义	86
三、存在的问题与差距	86
第六章 动态提取技术	88
第一节 概述	88
(一) 基本原理	88
(二) 影响浸提的因素	90
第二节 浸提试剂	91
一、常用的浸提溶剂	91
二、浸提辅助剂	92
第三节 浸提方法	92
一、常用浸提方法	92
(一) 煎煮法	93
(二) 渗漉法	95
(三) 回流法	96
(四) 水蒸气蒸馏法	97
(五) 超临界流体提取法	98
(六) 超声波提取技术	99
(七) 微波萃取法	100
(八) 半仿生提取法	101
二、浸提工艺的影响因素	102
第四节 动态提取的设备	102
一、提取罐	102
二、微倒锥形多能提取罐	102
三、翻斗式提取罐	103
四、搅拌式提取器	103
五、连续提取器	103
第七章 大孔吸附树脂分离技术	106
第一节 概述	106
一、大孔吸附树脂的结构与组成	106
二、大孔吸附树脂的特性	107
(一) 孔的形态结构	107
(二) 孔的比表面积	107
(三) 孔径和孔径分布	107
(四) 孔体积	108
三、大孔吸附树脂的吸附分离原理	109
四、大孔吸附树脂的类型和性能	109
(一) 非极性吸附树脂	109

(二) 中等极性吸附树脂	109
(三) 极性吸附树脂	109
(四) 强极性吸附树脂	109
五、常用的大孔吸附树脂型号、生产企业和主要理化性质	109
六、大孔吸附树脂的特点	111
(一) 应用范围广	111
(二) 理化性质稳定	111
(三) 分离性能优良	111
(四) 使用方便	111
(五) 溶剂用量少	111
(六) 可重复使用, 降低成本	112
(七) 不足之处	112
七、大孔吸附树脂的质量要求与质量评价	112
(一) 质量要求	112
(二) 质量评价	112
八、影响大孔吸附树脂吸附分离中药有效成分的因素	113
(一) 被分离成分性质	113
(二) 上样溶剂性质	114
(三) 上样溶液浓度	114
(四) 吸附流速	114
(五) 洗脱剂性质	114
(六) 洗脱流速	114
九、当前国产大孔吸附树脂存在的主要问题	114
第二节 大孔吸附树脂的吸附分离技术要求	115
一、了解大孔树脂结构和特性	115
二、树脂的预处理与装柱	116
三、树脂型号选择	116
(一) 有机物与无机物的分离	117
(二) 解离物与非解离物的分离	117
(三) 一般有机物与强水溶性物质的分离	117
(四) 键合分离	117
(五) 按分子大小进行分离	117
四、药液的吸附	118
(一) 药液上柱前的预处理	118
(二) 吸附方式	119
(三) 泄漏曲线与吸附容量的考察	119
(四) 上样工艺条件的筛选	121
(五) 树脂的解吸附	122
(六) 树脂的再生	123

(七) 树脂的保存	123
第三节 大孔吸附树脂在中药制剂中的应用概况	124
一、在中药制剂工艺中的应用	124
(一) 皂苷	124
(二) 黄酮	124
(三) 生物碱	125
(四) 其他类	125
(五) 中药复方	125
二、在中药有效成分分析中的应用	126
(一) 皂苷	126
(二) 黄酮	127
(三) 其他成分	127
第四节 大孔吸附树脂分离、富集工艺考察	127
一、仪器与试药	127
二、树脂型号的选择	128
(一) 试验方法与结果	128
(二) 结论	129
三、最大吸附量考察	131
(一) 试验方法与结果	131
(二) 结论	131
四、上样工艺的正交考察	131
(一) 试验方法和结果	131
(二) 结论	135
五、不同浓度乙醇洗脱曲线	135
(一) 试验方法和结果	135
(二) 结论	136
六、洗脱工艺的正交考察	136
(一) 方法	136
(二) 试验方法和结果	136
(三) 结论	139
七、大孔树脂纯化富集最佳工艺验证	139
(一) 试验方法和结果	139
(二) 结论	140
八、小结	140
第五节 大孔树脂的应用前景	140
第八章 膜分离技术	143
第一节 概述	143
一、膜分离的原理	143