

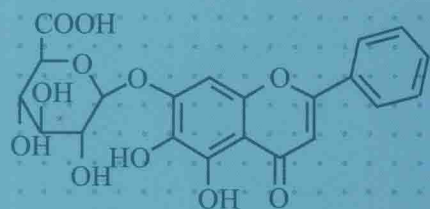
高等学校“十二五”规划教材

TIANRAN YAOWU ZHIBEI
JISHU YU GONGCHENG

天然药物制备技术与工程

宋航 主编

周先礼 姚舜 副主编



化学工业出版社

热回流抽提-浓缩

离心分离

浓缩收膏

真空干燥

高等学校“十二五”规划教材

天然药物制备技术与工程

宋 航 主编

周先礼 姚 舜 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书系统介绍了天然药物制备技术与工程的相关知识和内容。首先简要概述了天然药物技术和产业的基本现状以及天然药物制备的相关技术和工业设备；然后全面介绍了植物、动物、海洋生物以及微生物菌类来源的代表性活性成分的工艺学特性，活性成分的提取、分离及纯化的主要工艺过程与设备；并进一步介绍了活性成分的化学和生物技术途径的衍生化基本原理和方法；最后对天然药物生产的质量控制和工程设计做了简要介绍。

本书可供制药工程、生物工程、生物化学、化学工程、应用化学、食品工程和（中）药学等专业高年级本科生和研究生使用，亦适合从事相关领域基础与应用研究的院校、科研单位和企业等有关人员参考使用。



图书在版编目（CIP）数据

天然药物制备技术与工程 / 宋航主编. —北京：化学工业出版社，2014.3

高等学校“十二五”规划教材

ISBN 978-7-122-19590-6

I. ①天… II. ①宋… III. ①生物药-制备-高等学校-教材
IV. ①TQ460

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2014）第 015673 号

责任编辑：宋林青

文字编辑：李 瑾

责任校对：宋 玮

装帧设计：史利平

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）

印 装：大厂聚鑫印刷有限责任公司

787mm×1092mm 1/16 印张 15¼ 字数 397 千字 2014 年 6 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686） 售后服务：010-64518899

网 址：<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定 价：32.00 元

版权所有 违者必究

《天然药物制备技术与工程》

编写人员名单

主 编 宋 航

副 主 编 周先礼 姚 舜

编委会成员 (按撰写章节顺序)

宋 航 (四川大学)

曹 宇 (绵阳师范学院)

周先礼 (西南交通大学)

薛伟明 (西北大学)

姚 舜 (四川大学)

何志坚 (绵阳师范学院)

王小兵 (中国药科大学)

刘庆超 (西北大学)

梁政勇 (郑州大学)

前言

天然药物自古以来就为人类健康服务。人类在与疾病做斗争的过程中，通过以身试药，日积月累，对天然药物的应用积累了丰富的经验。天然药物之所以能够防病治病，其物质基础在于所含的各种活性成分。在绿色、环保、可持续发展的开发思路指导下，利用科学、高效的手段和设备对这些有效成分进行规模化的制备和利用，无疑具有极大的经济效益和社会意义。人类步入 21 世纪之后，高新技术突飞猛进，极大地推动了相关技术和产业的发展，天然药物已和人类生活密不可分。

天然药物制备技术与工程是制药工程、化学工程、应用化学、生物化学、生物工程、食品工程和（中）药学等专业高年级本科生和研究生应该学习的一门重要课程，尤其对于具有工科类专业背景的学生，现已出版的大量有关天然药物化学的药学专业教材较少从工业化的角度讨论相关问题，故恐难满足其需要。针对这一需求，笔者结合自己多年的教学科研经验与成果，在大量查阅文献取长补短的基础上编撰了此书，力求体现教材的系统性、全面性、实用性和先进性等特点；旨在让相关专业学生通过本教材的使用和相关课程的学习，了解天然药物工业化现状、法规政策、开发途径和思路、质量管控以及相关技术设备，不同类别天然活性成分的结构、性质和工艺学特征，并初步培养其能针对特定类别和工艺学特征的对象设计简单工艺流程并把握其中关键工艺参数的能力。

本教材共分十章，由宋航主编，周先礼、姚舜副主编。第 1 章（宋航，曹宇）主要介绍天然药物的基本概况、产业起源与国内外现状、开发途径以及发展趋势与展望；第 2 章（宋航）阐述天然药物制备各主要技术和工艺设备之间的联系、比较与选择，介绍高新技术的应用以及天然药物制备过程的高效集成化；第 3 章（周先礼）和第 4 章（薛伟明）分别介绍了植物活性成分、动物活性成分的提取、分离及纯化的工艺过程；第 5 章（姚舜，何志坚）和第 6 章（姚舜）是在前面动植物活性成分提取分离的基础上，进一步介绍海洋及微生物菌类中的生物活性成分，讲述了其代表性成分类别的结构、理化性质、工艺学特性以及生物活性；第 7 章（王小兵，姚舜）和第 8 章（宋航，何志坚）介绍了动植物等来源的活性成分经过化学和生物途径，使之活性改变或功能变化，拓展天然药物制备的范围；第 9 章（刘庆超，姚舜）和第 10 章（梁政勇，宋航）进一步将天然药物制备技术及工艺延伸到天然药物制造工程及产业范畴。本书 10 章内容构成了天然药物工业化制备的完整过程。另外，各章后均附有思考题和参考文献，有利于复习中把握各章重点、难点以及拓展学习。

本书可供制药工程、化学工程、应用化学、生物化学、生物工程、食品工程和（中）药学等专业高年级本科生和研究生使用，亦适合从事相关领域基础与应用研究的院校、研究单位和企业作为参考。由于编者知识和水平有限，疏漏之处在所难免，恳请广大读者指正。

感谢在本书编写过程中，贾春梅、汪雁、朱卫霞、杨畅以及陈鹏飞等在资料收集、整理及制图等方面所做出的贡献和努力。本书在编写中引用了一些文献，由于篇幅有限，无法全部列举，在此谨向所有著作权者表示诚挚的感谢！

编者

2014 年 1 月

目 录

第1章 绪 论

1.1 天然药物及其制备技术与工程概述	1	可持续发展	9
1.1.1 天然药物的起源及发展	1	1.4.1 天然药物绿色开发的原则与 途经	9
1.1.2 天然药物分类及特点	2	1.4.2 天然药物的综合利用与可持续 发展	10
1.1.3 天然药物制备技术与工程	3	1.5 发展趋势与展望	12
1.2 天然药物产业兴起与国内外现状	3	1.5.1 国际化	12
1.2.1 天然药物产业的发展历史	3	1.5.2 多元化	12
1.2.2 天然药物产业及市场的国内外 现状	4	1.5.3 新技术、多学科	12
1.3 天然药物的工业开发	5	1.5.4 产业化	13
1.3.1 天然药物生产工艺的开发	5	1.5.5 绿色化、综合化及持续化	13
1.3.2 天然药物的中试研发以及单元 操作	8	参考文献	13
1.4 天然药物工业中的绿色开发、综合利用与 思考题			14

第2章 常用天然药物制备技术、工艺与工程

2.1 概述	15	2.4.7 分子蒸馏	37
2.1.1 天然药物的制备技术、工艺以及工程 的基本概念	15	2.5 生物转化技术、工艺与设备	38
2.1.2 天然药物提取的一般工艺过程	16	2.5.1 生物转化概述	38
2.2 原料预处理技术、工艺与设备	16	2.5.2 酶反应器	39
2.2.1 原料的基本形态及特点	16	2.6 产品(成品)的加工处理	42
2.2.2 原料的净制与切制	17	2.6.1 成型技术	42
2.2.3 原料的粉碎	17	2.6.2 天然药物灭菌、除菌的方法和 原则	42
2.2.4 原料的干燥及保存	18	2.6.3 包装	43
2.3 提取技术、工艺与设备	18	2.7 各技术之间的联系、比较与选择	43
2.3.1 常用天然药物提取技术及工艺	18	2.7.1 提取技术	43
2.3.2 药物提取工业化设备	21	2.7.2 分离技术	43
2.4 天然药物分离技术、工艺与设备	24	2.8 天然药物制备工程	45
2.4.1 絮凝与沉淀法	24	2.8.1 天然药物制备工程的内容及 作用	45
2.4.2 溶剂萃取法	25	2.8.2 天然药物制备工程中的动力学 问题	46
2.4.3 结晶法	26	2.8.3 天然药物生产的自动化控制	50
2.4.4 膜分离	27	2.8.4 天然药物制备过程的高效集	
2.4.5 大孔吸附树脂分离纯化	29		
2.4.6 工业色谱技术	32		

成化	51	思考题	53
参考文献	52		

第3章 植物活性成分

3.1 概述	54	方面的作用	70
3.1.1 植物活性成分及分类	54	3.3.7 抗炎活性	71
3.1.2 开发现状	54	3.3.8 抗菌、抗病毒、抗寄生虫	71
3.2 植物活性成分的结构及理化性质	55	3.3.9 毒性	72
3.2.1 碱性成分与酸性成分	55	3.4 制备技术及工艺	72
3.2.2 亲水性成分与亲脂性成分	62	3.4.1 起源及发展	72
3.3 活性简介	68	3.4.2 酸性成分	74
3.3.1 抗肿瘤方面的作用	68	3.4.3 碱性成分	75
3.3.2 心血管系统方面的作用	68	3.4.4 亲水性成分	77
3.3.3 保肝作用	69	3.4.5 亲脂性成分	79
3.3.4 抗氧化及清除氧自由基的作用	69	参考文献	82
3.3.5 中枢兴奋与镇静镇痛	70	思考题	83
3.3.6 M胆碱受体拮抗及胆碱酯酶抑制			

第4章 动物活性成分

4.1 动物活性成分的主要类型	84	4.6 水蛭中的多肽	107
4.2 牛黄、熊胆中的胆汁酸	87	4.6.1 水蛭中的水蛭素及特性	107
4.2.1 牛黄、熊胆中胆汁酸成分分布	87	4.6.2 水蛭素的药理作用	108
4.2.2 胆汁酸的药理作用	88	4.6.3 水蛭素的分子结构与性质	109
4.2.3 胆汁酸的成分结构与性质	88	4.6.4 水蛭素的制备工艺	110
4.2.4 胆汁酸的制备工艺	91	4.7 蜂毒中的多肽	111
4.3 蟾蜍浆和蟾酥中的强心甙类	95	4.7.1 蜂毒中的成分分布	111
4.3.1 蟾蜍浆、蟾酥中的成分分布	95	4.7.2 蜂毒多肽的药理作用	113
4.3.2 蟾蜍浆及蟾酥的药理作用	95	4.7.3 蜂毒多肽的分子结构与性质	113
4.3.3 蟾蜍浆及蟾酥强心甙成分的结构与性质	96	4.7.4 蜂毒多肽的制备工艺	115
4.3.4 蟾蜍浆与蟾酥的制备工艺	98	4.8 河鲀中的生物碱	116
4.4 麝香中的性激素	99	4.8.1 河鲀中河鲀毒素成分分布	116
4.4.1 麝香中的成分分布	99	4.8.2 河鲀毒素的药理作用	117
4.4.2 麝香性激素的药理作用	100	4.8.3 河鲀毒素的结构与性质	117
4.4.3 麝香性激素主要成分结构与性质	100	4.8.4 河鲀毒素的制备工艺	118
4.4.4 麝香甾体激素的制备工艺	102	4.9 虾蟹中的甲壳素和壳聚糖	120
4.5 昆虫变态激素与蜕皮激素	103	4.9.1 甲壳素、壳聚糖的成分分布	120
4.5.1 昆虫变态与变态激素	103	4.9.2 甲壳素和壳聚糖的药理作用	121
4.5.2 蜕皮激素的药理作用	104	4.9.3 甲壳素和壳聚糖的结构与性质	122
4.5.3 变态激素的分子结构与性质	105	4.9.4 甲壳素和壳聚糖的制备工艺	124
4.5.4 蜕皮激素的制备工艺	106	参考文献	126
		思考题	126

第5章 海洋药物活性成分

5.1 概述	127	基本原理	141
5.1.1 海洋药物活性成分的结构类型	127	5.3.2 海洋药物活性成分制备方案的	
5.1.2 海洋药物活性物质的特点	130	设计	142
5.1.3 海洋药物的开发现状与前景	131	5.4 海洋活性物质制备技术的应用	142
5.2 海洋药物活性成分的结构、理化性质及		5.4.1 海洋碘的制备	142
药物活性	133	5.4.2 虾蟹壳聚糖的制备	143
5.2.1 海参中的次生代谢成分	133	5.4.3 海带中甘露醇的分离提取	145
5.2.2 海绵中的次生代谢成分	135	5.4.4 膜分离技术在甘露醇制备中的	
5.2.3 珊瑚中的次生代谢成分	137	应用	145
5.2.4 海藻中的次生代谢成分	138	5.4.5 超临界技术在 EPA 和 DHA 制备	
5.2.5 鱼油中的脂肪酸	140	中的应用	146
5.2.6 海洋毒素	141	参考文献	147
5.3 制备技术和工艺的基本原理及方法	141	思考题	148
5.3.1 海洋药物活性成分制备技术的特点与			

第6章 真菌活性成分

6.1 概述	149	6.3 几种常见真菌的制备技术及工艺	
6.1.1 真菌的种类	149	流程	157
6.1.2 真菌开发利用现状与展望	150	6.3.1 冬虫夏草	157
6.2 真菌活性成分的理化性质与应用	151	6.3.2 香菇	159
6.2.1 真菌多糖的理化性质与应用	151	6.3.3 茯苓	162
6.2.2 真菌蛋白的理化性质与应用	154	6.3.4 桑黄	163
6.2.3 真菌黄酮的理化性质与应用	155	6.3.5 牛肝菌	165
6.2.4 真菌色素的理化性质与应用	156	参考文献	165
6.2.5 其他真菌活性成分	157	思考题	166

第7章 天然活性成分的半合成与衍生化

7.1 概述	167	7.3.1 紫杉醇	174
7.2 天然活性成分的半合成与衍生化	168	7.3.2 熊去氧胆酸	177
7.2.1 天然活性成分半合成与衍生化的		7.3.3 长春碱	179
目的	168	参考文献	182
7.2.2 常见的半合成与衍生化反应	170	思考题	183
7.3 几种常见天然活性成分的生产实例	174		

第8章 天然活性成分的生物转化

8.1 概述	184	8.2.2 游离酶及游离细胞的生物转化	186
8.2 常用的生物转化技术	185	8.2.3 固定化酶及固定化细胞的生物	
8.2.1 生物转化技术的分类	186	转化	188

8.3 生物转化的应用	193	8.3.4 糖基化	199
8.3.1 水解	193	8.3.5 其他转化	200
8.3.2 羟化	195	参考文献	202
8.3.3 脱氢化	198	思考题	203

第9章 天然活性成分产品质量控制

9.1 分析测试内容和质量控制的意义	204	9.3.2 制药过程离线分析应用	213
9.1.1 分析测试内容	204	9.4 在线分析方法及应用实例	215
9.1.2 活性成分产品质量控制的意义	205	9.4.1 在线分析方法的特点及分类	215
9.2 天然活性成分产品质量控制体系	205	9.4.2 制药过程在线分析的基本原理及 应用	217
9.2.1 产品质量控制体系概述	205	参考文献	220
9.2.2 产品质量控制的基本原则	208	思考题	220
9.3 离线分析方法及应用	210		
9.3.1 制药过程中的离线分析方法	210		

第10章 天然药物制备工程设计

10.1 概述	222	10.4.2 洁净厂房的污染控制	231
10.2 设计内容、阶段与规划	222	10.4.3 GMP 验证	232
10.2.1 天然药物制备工程设计的主要 内容	222	10.4.4 洁净厂房的防火防爆	234
10.2.2 天然药物制备工程设计的过程与 阶段	223	10.5 非工艺设计	234
10.3 工艺与装置设计	224	10.5.1 土建设计	234
10.3.1 工艺流程设计	224	10.5.2 给排水设计	234
10.3.2 生产装置的工艺设计	225	10.5.3 采暖通风设计	235
10.3.3 车间布置设计	227	10.6 天然药物生产工厂的设计示例	236
10.3.4 管路设计	229	10.6.1 设计依据及产品	237
10.3.5 安全与防护设计	229	10.6.2 生产工艺流程的比较及选择	237
10.3.6 环境保护设计	231	10.6.3 主要设备选型	238
10.4 洁净技术与 GMP 验证	231	10.6.4 总平面设计与车间平面设计	240
10.4.1 洁净厂房的环境控制	231	参考文献	242
		思考题	242

第1章

绪论

1.1 天然药物及其制备技术与工程概述

天然药物是指从陆生植物、动物、矿物、微生物、海洋生物等天然资源中获得的药物，是临床药物的一个重要组成部分，也是各国新药研究和开发的重点。我国幅员辽阔，天然药物资源丰富，种类繁多。据不完全统计，我国有天然药物近一万三千种，其中药用植物一万一千多种，药用动物一千五百多种，药用矿物近百种。

据文献统计，迄今临床应用的药物三分之一以上源自天然产物。它们直接来自天然产物或者是以天然产物的活性成分为先导进一步发展的衍生物、类似物或合成产物并成功实现了工业化生产。天然产物的多样性使得我们可以从中获得结构新颖、生物活性独特的成分，而这些已成为目前一个不可或缺的、无法替代的新药开发途径。另外大量的天然药物原料用于农药、保健品、食品、化妆品及其他日用品工业，相关潜在市场份额甚至超过药品市场。因此系统全面地学习其中的工业化制备技术极有必要。

1.1.1 天然药物的起源及发展

1.1.1.1 天然药物的基本含义及起源

天然药物包含中药，但是远比传统的中药更为丰富。传统中药是中药材、中药饮片和中药成方制剂的统称，它们都是在中医药理论指导下用于临床治疗的药物。通常概念中的中药是指普通意义上的传统中草药，而天然药物在广义上包含了中药。中药与天然药物有共性，但是不能替代天然药物的概念。中药与天然药物的原料都是来源于自然，但是天然药物还包括了新发现的药用动植物或新的药用部位（如同样来源于银杏的白果属于中药，而银杏叶则属于天然药物）。中药与天然药物最根本的区别在于天然药物侧重于从生药的有效部位中提取、分离其活性成分（单体化合物）制成制剂，是可以在西医理论指导下应用于临床的药物。

广义上的天然药物最初还是来源于人类在远古时代在自然界中寻找的被称为“药”的物质。早期人类为维持生存，不断地与伤痛疾病做斗争。在捕捉动物、采集植物为食的过程中，意外发现有些天然的动物、植物、矿物质有减轻伤病或解除疾病的功效，便逐步有意识地应用它们来治疗伤病。世界上的许多国家都有流传下来的“天然药物”，并且使用到现在。诞生在古埃及文化中的生药利用，传入希腊、阿拉伯文化中，后来被传承到欧洲的近代医药学；古希腊时代的名医希波克拉底（公元前460—公元前377年）重视饮食和药物在治疗中的意义，利用大麦粥、海葱、白藜芦等作为治疗药物；罗马最著名的医生和药物学家盖伦

(约公元 129—200 年),曾编写了《论治疗术》和其他有关药物学的著作,并对许多草药做了植物学分类,创造出阿片和许多其他的药物制剂,至今许多简单的植物浸膏仍称为盖伦制剂(Galenials)。在经历了漫长的传统经验医药学发展后,19 世纪初,法国化学家 F. 泽尔蒂纳首次从鸦片中分离出吗啡,开创了生药有效成分利用的先河。1820 年佩尔蒂埃和卡芳杜得到了具有抗疟活性的生物碱奎宁的纯体;1826 年从血液中分离出氯化血红素;1832 年从人参中分离出胡萝卜素;1885 年从麻黄中分离得到麻黄碱。吐根碱、土的宁、秋水仙碱、小檗碱等也是在 19 世纪被发现的。在中国和印度诞生的自成体系的传统医药学发展到现在,其药物都属于天然药物领域。从我国第一部完整的药物学著作《神农本草经》到我国第一部药物学巨著《本草纲目》,天然药物的利用和开发在我国已经有几千年的历史。这些既是传统的医药学,也是现代天然药物产业的原始知识积累。

1.1.1.2 天然药物发展对于现代新药研究和开发的作用

天然药物的发展,对于新的化学合成药物以及生物药物具有不可忽视的影响和作用。1981~2002 年间全球范围公布的 877 个新药物实体中,有 61% 的药物或直接来源于天然产物或者为受天然产物的启发而设计合成的衍生物。1983~1994 年间全球被批准的新药有 520 种,其中 39% 是天然药物或以天然药物作为前体开发而成的药物。特别是在抗生素及抗癌药物领域,有近 60%~80% 的药物来自天然产物。又如,1999 年全球销量最好的 20 种非蛋白类药品中有 9 种来自天然药物。

随着化学合成药物探索的难度越来越大以及探索周期延长和成本增大,天然药物活性成分已开始成为本世纪探索研究和开发新药的重要途径。一些国际大制药公司和新药研究机构更加重视从天然活性成分中筛选和发现治疗效果更好的药物成分,世界范围内有关天然活性成分的提取分离以及活性相关研究极为活跃。

1.1.2 天然药物分类及特点

天然药物的来源广泛,结构复杂,品种多样,所以其分类方法较多。不同的教材或者著作按照需要往往采用不同的分类方法,如以介绍资源为主的书籍以来源分类较多,而以化学为主的书籍则按成分结构类型分类较多,而天然活性成分的制备涉及其来源、化学成分、开发方向及途径,所以,在此简要介绍几种主要的分类方法。

1.1.2.1 按照来源分类

天然药物来源丰富,按照来源的种类不同,可分为植物来源天然药物、动物来源天然药物、矿物来源天然药物、微生物来源天然药物。同时也可按照生长环境来划分,如陆生天然药物及海洋天然药物。其他特殊生长环境(如火山附近、极地区域)的天然资源也逐渐进入人们的视野而得到逐步开发。

1.1.2.2 按照性质分类

常见的天然药物化学成分按照酸碱性可分为酸性化合物、中性化合物和碱性化合物;按照分子量大小可分为大分子(相对分子质量超过 10000)及小分子化合物(相对分子质量在 10000 以下);按照极性可分为强极性、极性、弱极性、非极性化合物;根据溶解性可分为水溶性化合物和脂溶性化合物;根据挥发性可分为挥发性和非挥发性成分等。

1.1.2.3 按照结构分类

常见的天然药物活性成分结构类型包括:氨基酸、蛋白质、鞣质、树脂、油脂和甾醇、色素、糖类化合物、黄酮类化合物、醌类化合物、苯丙素类化合物(香豆素类、木脂素类)、萜类和挥发油、皂苷、强心苷、生物碱、有机酸等。

1.1.3 天然药物制备技术与工程

一种具有潜在治疗、保健价值的天然活性物质要真正能够被社会广泛应用,则必须开发成为较为廉价易得的工业产品。以天然药物为原料,生产各种各样的临床用药、农药、保健品、食品/化妆品/日用品添加剂,就必然涉及天然药物有效(活性)成分的大规模制备技术及相关工艺路线设计与开发。这是现代制药工程及相关工程类专业必须掌握的一门学科知识。与基础研究及新药开发技术不同,工程化的制备技术要解决的是如何在大规模工业生产的环境下科学、高效、绿色环保地获取天然目标活性成分产品的一系列技术问题,包括不同来源的天然药物的提取、分离、精制、半合成、衍生化、生物转化、工艺路线设计与优化、综合利用和开发、绿色生产、自动化集成生产等诸多方面。各种新型、高效的制备技术层出不穷,极大地推动了天然药物及相关产业的发展。如近年来逐渐推广的微波辅助提取技术,具有提取周期短、温度低、溶剂用量少、提取率高、纯度高、生产成本低等优点,不仅安全可靠(微波泄漏强度低),而且可以通过模块化设计及传感元件进行自动控制,已被用于天然药物生产中的提取、干燥及炮制等多个环节(见图1-1)。要想使天然药物及中药走向现代化,我国的天然药物产业能在日益激烈的国际天然药物市场竞争中取胜,就必须开发出适合天然药物规模化生产的关键技术,从天然药物中提取、分离、纯化出活性成分,实现规模化、工业化生产。



图 1-1 产业化的微波连续提取装置

1.2 天然药物产业兴起与国内外现状

1.2.1 天然药物产业的发展历史

随着医药产业的蓬勃发展,天然药物产业也在逐渐兴起和发展。较早的医药产业实际上也是以天然产物为主。随着药物化学的发展,化学制药行业发展较快,逐渐成为制药业的主体。近年来,随着国内外天然药物市场的变化和需求的日益扩大,天然药物的销售增长率大于化学药物,天然药物产业开始成为医药产业重要的以及不可替代的组成部分。

在我国,由于有几千年使用天然药物的经验和历史,使得我国在天然药物的开发方面具有独特的优势。天然药物产业是我国医药产业具有特色和优势的组成部分。大规模制备生产

天然药物与传统的中药制备不同,传统的中药制备是根据各种天然植物、动物或者矿物等药用部位以及其不同特性采用炒、炙、蒸、煮、煨、烘、焙等方法制备成中药材。而天然药物产业是将植物、动物等具有药用效果的天然来源的原料经过标准化的生产过程,制备出具有稳定疗效的药物。很多国家,都有着悠久的草药使用历史。欧洲植物药市场是世界上最大的植物药市场之一。

尽管各国使用天然传统药物有着悠久的历史,但天然药物产业真正形成和发展则是从 20 世纪 60 年代开始的。20 世纪 60 年代,植物药逐渐进入到药品法规中,从而也开启了天然药物产业化的进程。早期的天然药物产业来源于国外的植物药产业。在植物药产业发展方面,欧洲处于世界领先水平。1976 年,德国明确将草药列为药品,此后逐渐建立起植物药生产的法律法规。植物药的生产进入了标准化和规范化的时代,也正式形成了天然药物产业。比如,德国的银杏制剂已经发展成为一种优质高效的产品,实现了产业化。

近 20 年来,随着现代化生产设备和技术不断发展,天然药物的生产已经实现了生产程控化、检测自动化、输送管道化、包装电机化等,基本上达到了工程化的要求。美国的天然药物产业从 20 世纪 90 年代才逐渐形成,但却发展较快,出现了较为成功的天然药物生产企业。天然药物的质量控制对于天然药物产业的发展也起着重要的作用。天然药物产业的形成要求其能够大规模地制备具有稳定药效的药物,而随着质量控制水平的提高,使得天然药物产业日趋完善。德国对于天然药物的质量控制非常严格,这也使得其天然药物产业的发展处于世界领先地位。指纹图谱的应用使得美国的天然药物产业真正形成。

虽然天然药物产业的形成时间较短,但是其发展速度惊人。天然药物产业在整个医药产业上占有越来越重要的地位。随着生产技术的不断创新与提高,检测设备和手段的不断进步以及自动化生产的发展,天然药物产业也将不断地发展和完善,形成真正的产业化。中国具有丰富的天然资源,也具有几千年使用中药的经验,我们在天然药物上具有独特的优势。要将我国的天然药物产业发展壮大,学习和掌握天然药物制备技术尤为必要。

1.2.2 天然药物产业及市场的国内外现状

随着 2004 年美国食品和药物管理局(FDA)《植物药研究指导原则》的发布实施以及 2006 年第一个植物药处方药 Veregen 软膏的上市,天然药物的发展到了一个新的阶段。同时,天然药物的靶向性增强,因而在免疫应答、代谢性疾病、退行性疾病和癌症的治疗上有着化学合成药物无法替代的优势。在具有抗癌作用的天然药物紫杉醇发现后的几年内,很多其他的天然抗癌药物也相继被研发。以天然药物的结构为先导进行修饰得到适用于临床的药物更多地取代了直接从天然药物中获取有效活性成分的传统方式。

除此以外,新的技术和方法不断地用于天然药物的合成,如基因工程、发酵工程等。同时,天然药物的计算机辅助开发也逐渐发展起来,天然药物的数据库也建立起来。随着更多的天然药物不断生产上市,天然药物产业也更多地注重于新药的研发、天然药物的结构修饰、质量标准的制定、药物安全性的研究、生产工艺的设计、天然药物的药理学以及药代学等方面。

从全球天然药物市场分布来看,可粗分为四个主要区域市场,即东南亚及华裔市场,日、韩市场,欧洲、北美市场(统称为西方市场),及非洲、阿拉伯市场;但主要集中在亚

洲、欧洲和美国这三大区域,其中,欧盟天然药物市场是世界最大的天然药物市场,市场销售天然药物年均增长速度达10%。

天然药物目前在国际药物市场上所占的比例还比较小,大概为10%。但是其销售额在近年却以16%的速度增长,其增长率远远大于化学合成药,全球天然药物的年销售额已经达到145亿美元。

目前,国外对于天然药物没有明确的产业标准和规范,不过植物药已经在国外有较为规范和系统的标准。全球的植物药总数已超过4000种,世界市场上年销售额超过1亿美元的天然药物就有约7种。不过对比其世界约25万种有花植物,目前开发利用和研究的比例还不到2%。虽然世界各国都有着使用中草药的悠久历史,但是具有现代意义的天然药物却很少。德国是目前使用植物药国家的代表,德国医生药物手册所列的药品中,有40%是由植物原料制成的。而欧洲和美国,对于药品的成分和效用具有严格的规定:不仅要弄清楚单一成分的结构、药理,对于复方含有多种成分的药物,还要求对成分之间的相互作用也有明确的规定。且作为要上市的天然药物,其后期临床的要求和化学合成药的要求基本上是在同一水平的。

我国的天然药物的开发利用也呈现出蓬勃发展的趋势并且取得了一些令人瞩目的成绩。新中国成立以来,天然药用资源产业在保障人民健康、发展民族工业方面发挥了积极的作用,我国一些自主创新的研究成果也得到了较好的应用,如青蒿素、紫杉醇、石杉碱甲、喜树碱等,这些成果已经在国际上获得了较高的声誉并且为全世界人类健康做出了贡献。

近20年来,我国天然药物产业获得了较为快速的发展,年平均增长率达20%以上。同时,我国植物提取物产业的整体水平也有了很大的提高。到2006年,该产业已形成一定规模,专业生产企业有200多家,不少企业通过了GMP认证。在植物提取物的提取、分离、纯化和干燥环节,已有大量先进设备和先进技术应用其中。例如,在银杏叶内酯提取中,应用了大孔吸附树脂分离技术;在石杉碱甲的提取中,应用了离子交换树脂分离吸附色谱;在紫杉醇的提取中,应用了高速逆流分配色谱;在大蒜素提取中,应用了微囊化包合技术;在茶叶EGCG提取中,应用了连续逆流萃取技术;在青蒿素提取中,应用了超临界萃取技术;在白藜芦醇的提取中应用了酶解法等。

随着我国对外交流的进一步扩大,天然药物市场出现了国内竞争国际化倾向,因此面临严峻的挑战。从总体情况来看,我国天然药物仅占世界天然药物市场的3%~5%,原药材出口额不到国际市场的10%,产值占国家GDP的份额尚很低。

1.3 天然药物的工业开发

在实验室已经获得成功的天然药物,需要进一步进行工业开发。工业开发是使天然药物进入工业生产环节的准备工作,而从实验室到工业生产,则需要进一步的研究。初步的工业开发的主要内容包括:生产工艺的研发与优化,生产设备的选择以及相应的技术经济评价。

1.3.1 天然药物生产工艺的开发

1.3.1.1 天然药物研究与生产制备

生产工艺与实验室的制备路线并不完全相同。新药研发的主要任务是找到具有预期药效

的新结构化合物。在新药研发过程中更多的是以结构的新颖性、药物的有效性以及毒副作用为主要考察内容。而真正要进行工业生产,只关注活性化合物的化学问题是不够的。譬如实验室研发的小规模制备技术及工艺路线在较大规模的工业生产上是否能够实现和操作,而该工艺的生产成本、安全性、稳定性和环保性如何,这些都是在药物生产工艺开发过程中必须考虑的问题。生产工艺是指工业化制造产品的总体流程的方法,包括工艺过程、工艺参数和工艺配方以及相应的工艺设备等。天然药物的生产工艺有其特殊性,如:天然药物作为药物是一类特殊的产品,其生产与一般动植物提取物以及生物化工产品有着显著不同;其次,天然药物的来源为天然的动植物、矿物质等,这与廉价易得的生物化工原料也有所区别。

1.3.1.2 天然药物生产工艺的研发

工艺研究一般包括实验室小试、中试放大、大生产以及贯穿其中的工艺验证。对于已经明确的目标活性化合物或者活性部位,一般在小试阶段要考察影响产品质量的关键工艺及影响因素、优化工艺条件,确定基本合理的工艺参数范围。一种天然药物的生产工艺路线可以有多种选择,首先需要进行实验室规模的小试并进行选择和优化,再对已知的技术与若干备选工艺进行整合。下面以川芎有效成分的综合提取为例来进行说明。

川芎的主要有效成分包括川芎嗪、阿魏酸以及挥发油三大类,可以采用多种不同的提取路线和方式。对于天然产物生产工艺的研发可以参考现有的文献,总结出可能的工艺流程,然后对该工艺流程进行实验室工艺研究。已报道的关于川芎中某一有效成分的提取方法较多也较为成熟,例如可以单独提取川芎嗪、阿魏酸或者挥发油。而作为天然药物的工业生产,从可持续发展及可再生资源充分利用考虑,综合提取工艺的研发越来越重要。因为在实际的工业生产中,我们希望能使用简单的操作同时获得各种产品。综合考虑,对川芎的综合提取可以采用五条工艺路线(如图1-2所示)。

在工艺研发阶段,我们需要尽可能多地找到可能的工艺路线,并且进行实验室的小试研究。实验室小试可以筛选出具有工业生产潜力的工艺路线,并且获得相应的基本工艺参数。而对于可能的多条工艺路线,则需要对每条工艺路线进行优化,获得最佳工艺条件。工艺优化一般可以以产品产率为优化标准进行优化,找到有效成分产率最高的工艺操作条件。如图1-2给出了川芎有效成分综合提取的五条可行路线,表1-1汇总了该五条工艺路线工艺参数优化后的产品产率(以川芎原料的总质量为基数),从而可为进一步进行技术经济分析提供基本依据,有关川芎的技术经济分析见本书第10章。最终需要综合考虑技术、经济、安全及环保等诸多因素,才能决定最适合的工艺路线及工艺设备。

实验室小试工艺优化的方法较多,如正交法、响应面法、Box-Behnken效应面法、中心组合-效应面法等。随着研究的不断深入,对于单个工艺路线的优化方法也将越来越多、越来越科学。实际生产中,工艺的选择要求较多,需要考虑很多因素以及政策法规的规定。而

表 1-1 川芎综合提取的工艺路线主要有效成分产率(以川芎原料的总质量为基数)

工艺路线	主要有效成分产率		
	川芎嗪/%	阿魏酸/%	挥发油/(mL/kg)
I	1.82	1.10	0.71
II	1.10	1.50	0.42
III	0.002	2.0(纯度 $\geq 90\%$)	0.51
IV	0.001	0.002(纯度 $\geq 87\%$)	5.40
V	1.83	0.002	0.75

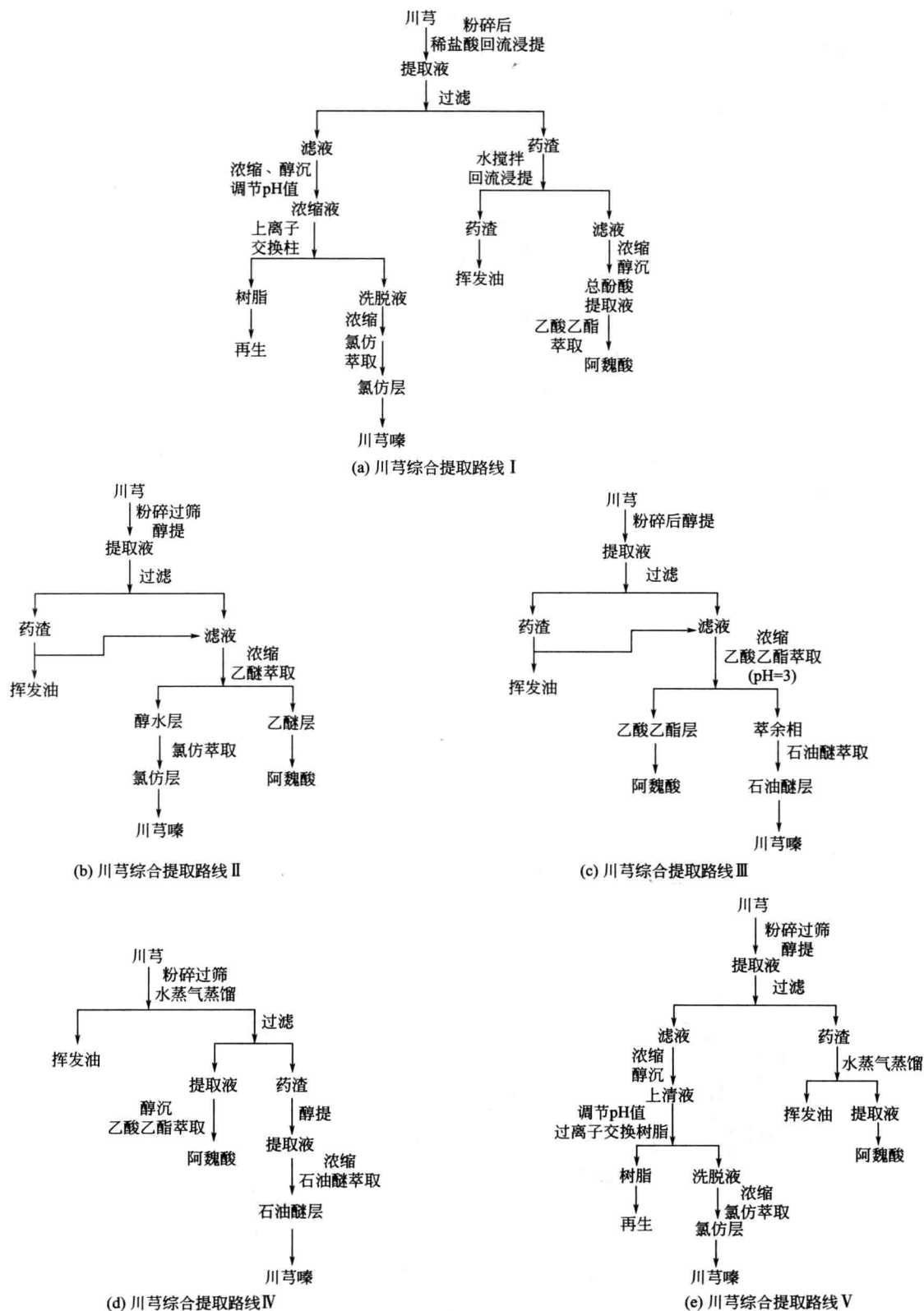


图 1-2 川芎综合提取的五条工艺路线

在工艺研发阶段，我们可以尝试较多的工艺路线，而实验室小试中的工艺研发是工艺研究的第一个阶段，也为最后的工艺确定提供可靠的实验数据。

1.3.2 天然药物的中试研发以及单元操作

药物在进行大规模生产之前，必须进行中试研究。中试是实验室小试与工业大规模生产之间的桥梁，属于工艺研究的内容，同时也是药物工业开发的重要环节。小试与中试的区分不仅仅在于投料量的多少以及所用设备的大小，两者是要完成不同时段的不同任务。小试主要从事探索、开发性的工作，中试过程要解决的问题是：如何采用工业手段、装备，完成小试的全流程，并基本达到小试的各项经济技术指标，比如选用何种类型、何种规格、何种材质的泵，采用何种计量方式，以及所涉及的安全、环保、防腐等一系列问题，中试就是要解决诸如此类的采用工业装置与手段过程中所碰到的问题，因此绝不是量上的简单放大；不仅包含小试中非常注意的物料衡算，也包括小试中不大在意的热量、动量的衡算问题，为进一步扩大规模，实现真正工业意义的经济规模的大生产提供可靠的流程手段及数据基础。

对于一条选定的工艺路线，要进行中试研究，需要将其先拆分为制药单元操作。我们以上面川芎综合提取小试的工艺路线Ⅳ为例来进行说明。可以将其操作步骤列出：粉碎过筛、水蒸气蒸馏、过滤、萃取、提取、浓缩萃取。那么根据以上的步骤，我们可以制定出如图1-3所示的单元操作步骤。

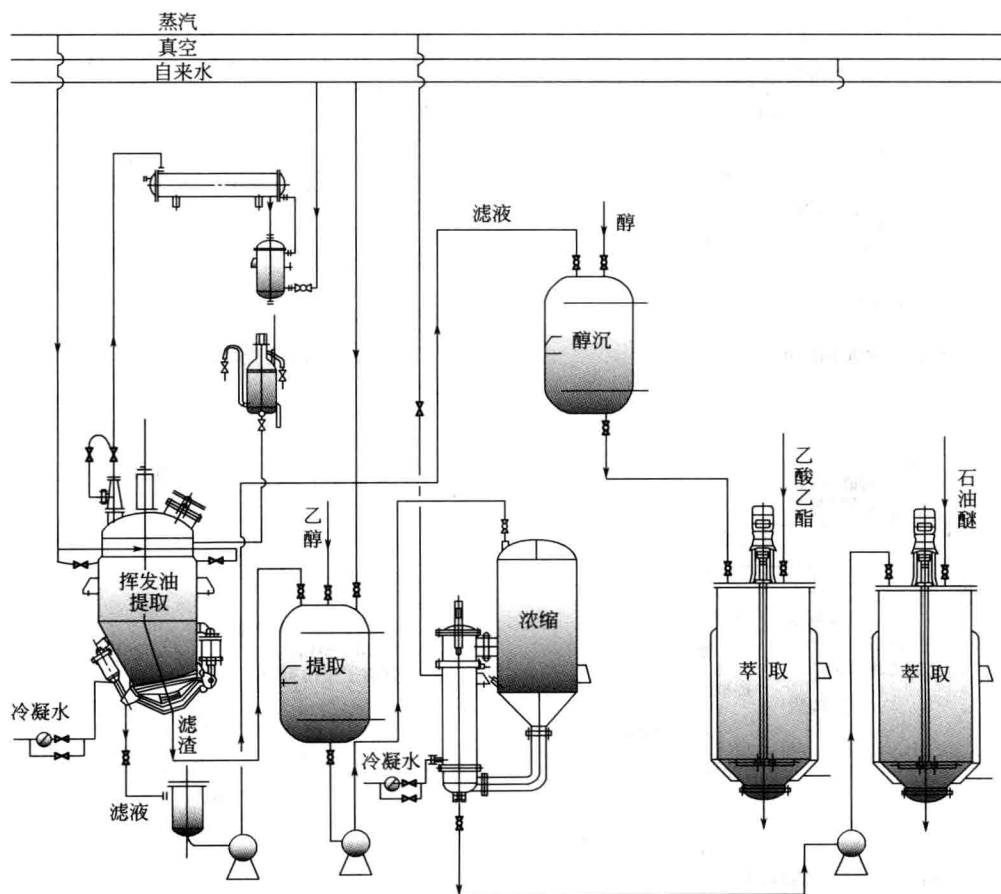


图 1-3 川芎综合提取工艺的中试流程简图