

现代中药制剂理论与实践

李江英, 张亚军 主编



陕西科学技术出版社



现代中药制剂理论与实践

主 编

李江英 张亚军

陕西新华出版传媒集团
陕西科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代中药制剂理论与实践/李江英,张亚军主编.

—西安:陕西科学技术出版社,2016.9

ISBN 978-7-5369-6780-9

I. ①现… II. ①李…②张… III. ①中药制剂学
IV. ①R283

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 175309 号

现代中药制剂理论与实践

出版者 陕西新华出版传媒集团 陕西科学技术出版社

西安北大街 131 号 邮编 710003

电话(029) 87211894 传真(029) 87218236

<http://www.snstp.com>

发行者 陕西新华出版传媒集团 陕西科学技术出版社

电话(029) 87212206 87260001

印刷 陕西国泰防伪印务有限公司

规格 787mm×1092mm 16 开本

印张 14.25

字数 250 千字

版次 2016 年 9 月第 1 版

2016 年 9 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978-7-5369-6780-9

定价 38.00 元

版权所有 翻印必究

《现代中药制剂理论与实践》

编 委 会

主 编 李江英 张亚军

主 审 赵 锋

编 委 杜 鹏 冯 琳 李泽华 杨凌鉴

前言

中医药是中华民族的宝贵财富,为保障国人的健康和民族的繁衍昌盛发挥了巨大作用。中医药理论指导下应用的中药制剂,在防病治病、康复保健方面显示出的独特优势和魅力,受到国内外医药学界越来越广泛的重视。然而,丸、散、膏、丹等传统中药制剂形式,难以适应当今社会发展和临床用药需求。现代中药制剂是在中医药理论指导下,应用现代科学理论和技术,研制安全、有效、稳定、可控的新型药物制剂,使中药制剂既具有中医药特色,又具有现代化的高科技含量,更好地为人类健康事业服务。

中药制剂现代化是中医药科学不断向前发展的明显标志。20世纪70年代以来,中药制剂研究取得了跨越发展,新理论、新剂型、新技术的出现和应用,极大地提高了制剂的安全性、稳定性和有效性。但由于中药成分复杂,治疗机理尚未阐明,给中药制剂理论和方法的继承和创新带来许多困难和巨大挑战。本书主要介绍中药制剂的基础理论、关键技术、共性问题、研究方法以及新型给药系统等内容,其中所涉及的实例大多为撰写者的研究成果,体现了“理论和实践”的整体感和紧密性,希望能为医药科研院所、医疗机构和制药企业的研究人员及医药院校的师生等提供参考。

当前,学术著作的价值未得到应有的尊重,与编者所付出的精力、时间等相比,可谓绩效甚微。惟我等作为中医药人,有义务为传承、发扬中医药事业尽微薄之力,有责任回馈国家的培养和支持。在此,感谢陕西省中医药管理局临床中药学重点学科和陕西省重点科技创新团队项目对本书出版的支持。

限于编者知识水平和成书时间,谬误之处在所难免,敬请读者谅解并不吝赐教。

编者

2016年6月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 现代中药制剂的起源和发展	(1)
一、中药制剂发展简史	(1)
二、现代中药制剂研究进展	(3)
三、现代中药制剂的相关学科支撑	(6)
第二节 现代中药制剂当前面临的问题和探索	(7)
一、现代中药制剂特点、发展方向和存在问题	(7)
二、现代中药制剂的探索性研究	(8)
第二章 现代中药制剂的研制策略和设计思路	(10)
第一节 中药新制剂研制的选题立项	(10)
一、中药新制剂(新药) 的特点	(10)
二、中医药理论指导在中药新药研究中的作用	(10)
三、中药新药的选题和需要考虑的因素	(11)
第二节 中药新制剂提取工艺设计	(12)
一、药材的前处理	(12)
二、提取纯化	(15)
第三节 中药新制剂提取工艺优化	(19)
一、浸提原理	(19)
二、影响浸出的因素	(21)
三、浸提工艺	(22)
四、分离与精制	(25)
五、浓缩与干燥	(32)
第四节 制剂成型工艺研究	(37)
一、中药制剂成型工艺研究内容	(37)

二、剂型的选择	(38)
三、中药新制剂的剂量和生物等效性问题	(40)
四、统计学方法在制剂研究中的应用	(40)
五、新技术、新工艺的应用	(44)
六、中试研究	(46)
第三章 口服固体调控释药制剂	(51)
第一节 中药口服缓释制剂	(51)
一、中药缓释制剂的含义和特点	(51)
二、缓释制剂类型	(53)
三、中药缓释制剂研究的共性问题	(53)
四、缓释制剂的基本原理	(54)
五、缓释制剂的处方设计和组成	(56)
六、缓释制剂的制备技术	(60)
七、缓释制剂的质量要求和评价方法	(67)
第二节 中药口服控释制剂	(73)
一、控释制剂的基本原理	(73)
二、控释制剂的剂型选择	(74)
三、控释制剂的质量要求和评价方法	(74)
四、定位和定时给药制剂	(74)
第三节 口服结肠靶向给药系统	(76)
一、口服结肠靶向给药系统的主要应用	(76)
二、口服结肠靶向给药系统的制备原理和方法	(77)
三、结肠靶向给药系统的体外评价	(81)
四、结肠靶向给药系统的体内评价	(82)
第四章 注射给药新剂型	(91)
第一节 概述	(91)
一、注射剂的特点	(91)
二、注射剂中新型给药系统的内容	(91)
三、注射剂中应用的给药系统	(93)

第二节 脂质体	(93)
一、脂质体的定义及其结构原理	(93)
二、脂质体的制法	(95)
三、脂质体的作用机制和作用特点	(96)
四、脂质体的质量评价	(98)
第二节 脂质乳剂	(100)
一、新型注射载体乳剂的定义	(100)
二、脂质乳剂的特点	(101)
三、脂质乳剂的组成和制备	(102)
第四节 微球	(104)
一、微球的定义和分类	(104)
二、微球的特性	(105)
三、微球的制备	(106)
四、微球的质量评价	(107)
第五节 纳米粒	(109)
一、纳米粒的定义和特点	(109)
二、纳米球与纳米囊的制备方法	(109)
三、脂质纳米粒	(110)
四、修饰的纳米载体	(111)
第六节 中药注射剂的发展与思考	(114)
一、中药注射剂的定义和发展简况	(114)
二、中药注射剂现状分析	(115)
三、中药注射剂再评价的内容与必要性	(115)
四、中药注射剂的开发思路	(118)
第五章 经皮给药系统	(120)
第一节 概述	(120)
一、经皮给药制剂的定义和特点	(120)
二、经皮给药贴敷剂的发展简况	(121)
三、经皮给药贴敷剂的分类	(121)

四、贴敷剂的透皮吸收机理	(122)
第二节 提高药物透皮吸收的方法	(124)
一、化学方法	(124)
二、物理方法	(124)
三、药剂学方法	(128)
四、生物学方法	(130)
第三节 贴剂	(132)
一、贴剂的特点与发展简况	(132)
二、贴剂的分类	(133)
三、影响药物经皮吸收的因素	(134)
四、贴剂的制备	(136)
五、贴剂的质量控制	(139)
第四节 巴布剂(凝胶膏剂)	(143)
一、巴布剂的剂型渊源和特点	(143)
二、巴布剂的分类	(144)
三、巴布剂的处方组成	(145)
四、巴布剂的制备	(148)
五、中药巴布剂的研制要点和问题分析	(149)
第五节 经皮给药制剂的实验研究	(151)
一、经皮给药制剂的研究步骤	(151)
二、经皮给药制剂处方前研究及一些关键因素	(152)
三、体外经皮吸收研究	(152)
四、体内经皮吸收研究	(154)
第六章 呼吸道给药系统	(158)
第一节 鼻腔给药概述	(158)
一、经鼻给药的理论依据和生理基础	(158)
二、经鼻给药的特点和影响因素	(159)
三、经鼻给药的研究方法	(161)
四、鼻腔用药新技术和新剂型	(162)

第二节 脑靶向鼻腔给药	(166)
一、脑靶向与鼻腔给药概述	(166)
二、经鼻脑靶向给药的通路、机制和影响因素	(167)
三、鼻腔给药研究的动物模型和试验方法	(169)
四、经鼻给药脑靶向性的体内外评价	(170)
第三节 肺部给药	(172)
一、肺部(呼吸道) 的结构、生理和给药特点	(172)
二、影响肺部药物吸收的因素	(173)
三、肺部给药剂型	(175)
四、肺部给药制剂的药学评价	(178)
五、肺部给药制剂的体内评价	(178)
六、展望	(179)
第七章 胃肠道生理与药物传递	(182)
第一节 胃肠道生理基础	(182)
一、胃运动、胃排空和肠胃反射	(182)
二、小肠的结构和运动	(183)
三、胃肠壁的构成、功能和胃肠 pH 值	(183)
四、大肠的生理功能	(185)
第二节 药物在胃肠道的吸收过程及影响因素	(186)
一、药物在胃肠道的吸收过程	(186)
二、影响药物胃肠吸收的因素	(187)
第三节 肠肝循环、肠肠循环和派伊尔结	(190)
一、肠肝循环与肠肠循环	(190)
二、肠肝循环的过程	(190)
三、派伊尔结(PP) 和 M 细胞	(190)
第四节 药物的胃肠转运机制	(191)
一、药物细胞转运途径	(191)
二、跨过生物膜的转运机制	(192)
第五节 药物的内流和外排转运器	(194)

一、药物内流转运器	(195)
二、药物外排转运器	(198)
第六节 药物的代谢	(201)
一、药物在胃和肠腔中的代谢	(201)
二、药物在肠壁和肝脏的代谢	(201)
第七节 胃肠给药实验研究方法	(203)
一、药物肠吸收的动物实验研究方法	(204)
二、药物小肠吸收机制的研究	(207)
三、药物的肠代谢研究	(208)
四、药物的肝代谢研究	(209)
五、药物转运研究的细胞模型	(209)
参考文献	(213)

第一章 绪 论

第一节 现代中药制剂的起源和发展

一、中药制剂发展简史

在漫长的中医药发展历程中，中药制剂的剂型理论、生产技术以及临床应用等随着古今成方及剂型的演变而不断地形成和发展，同时随着社会的进步、科学技术的发展和医药水平的提高而不断地完善。

中药制剂的起源可追溯至夏禹时代（公元前 2140 年），当时已形成酿酒工艺，并已将多种药物浸制成药酒。

商汤时期（公元前 1766 年），“汤液始于伊尹”，伊尹创造汤剂，并总结写成《汤液经》，这是我国最早的方剂与制剂技术专著，并且汤剂至今仍应用于临床。与希波克拉底（公元前 460～前 377 年）及格林制剂（公元 137～207 年）相比，中国是世界上最早创造药物剂型的国家。

战国时期（公元前 221 年以前），我国第一部医药经典著作《黄帝内经》提出了“君、臣、佐、使”的组方原则，同时还在《素问·汤液醪醴论篇》中论述了汤液醪醴的制法和作用，并记载了汤、丸、散、膏、药酒等多种不同剂型及其制法。

秦汉时期（公元前 221～公元 220 年），是我国制药理论与技术蓬勃发展的时期。秦国时期的《五十二病方》中记载的中药除外敷和内服使用外，还有药浴法、烟熏或蒸气熏法、药物熨法等方法。东汉时期成书的《神农本草经》是现存最早的本草专著，该书论述了制药理论和制备方法，序例中指出“药性有宜丸者，宜散者，宜水煎者，宜酒渍者，宜煎膏者，亦有一物兼宜者，亦有不可入汤酒者，并随药性，不得违越。”强调了根据药性选择剂型。东汉末年，张仲景著《伤寒杂病论》，记载了汤剂、丸剂、散剂、硬膏剂、软膏剂、酒剂等十余种剂型及其制备方法，首次记载了用动物胶汁、炼蜜、枣肉和淀粉糊作为丸剂的赋形剂，并沿

用至今。

晋代葛洪（公元283~363年）著有《肘后备急方》八卷，创制了铅硬膏、干浸膏、蜡丸、浓缩丸、锭剂、条剂、灸剂、饼剂等多种剂型。梁代陶弘景（公元456~536年）在《本草经集注》中提出以疾病的需要来确定剂型，指出“疾病有宜丸药，宜服散者，宜服汤者，宜服膏煎者”。在序例中附有“合药分剂料理法则”，指出药物的产地和采收方法亦对疗效有影响。书中考证了古今度量衡，规定了汤、丸、散、膏、药酒的制作规范。

唐代显庆四年（公元659年）由政府组织编纂并颁布了《新修本草》（世称《唐本草》），是我国第一部也是世界上最早的一部药典性官修本草。孙思邈（公元581~682年）著有《备急千金要方》与《千金翼方》，其中《备急千金要方》设有制药总论专章，叙述了制药理论、工艺和质量问题，反映了当时中药制剂的发展水平。

宋元时代（公元960~1367年），中药成方制剂发展迅速。公元1080年由宋代太医院颁布的《太平惠民和剂局方》（又名《局方》），共收载中药制剂788种，是我国最早的一部国家制剂规范。

明代李时珍（公元1518~1593年）著《本草纲目》，共记载中药1892种，附方1300余首，剂型近40种。该著作是对我国16世纪以前本草学的全面总结，论述范围广泛，内容丰富，对中药药剂学有重大贡献，是国内外公认的世界药学巨著。

中华人民共和国成立以来，我国在1962年出版了《全国中药成药处方集》，书中收载成方6000余首，中成药2700余种，是继宋代《局方》后又一次中成药的大汇集。

举例：中药传统制剂理论——丸剂

①丸者，缓也。如瘀血证，用汤剂下瘀血，见效快，但不能消除干净，特别是瘀血积久而兼热的时候，不能用泻法，需用消法缓消，用丸药持续发生效果，缓慢消除，如桂枝茯苓丸、鳖甲煎丸；②丸剂除了“取缓”之意外，还有两种应用情况：一种由于某些药物不宜煎煮，将药研成细粉做成丸药，如麝香、牛黄等，这是根据药物的性质，并不是取它的“缓”；另一种是古人把方药制备丸剂备用，用于急救，如乌头赤石脂丸；③糖尿病人不宜吃蜂蜜，故用山药为糊制成丸药；④皂矾刺激胃，用枣肉包裹制丸，在胃不吸收，在肠溶解吸收。

二、现代中药制剂研究进展

随着医药科学的发展,借鉴和引用新技术、新工艺、新设备、新辅料发展中药新剂型、新制剂,以提高制剂的安全性、稳定性、有效性,降低制剂的刺激性和毒副作用,提高生产效率,简化流程,降低成本。

(一) 新剂型研究

中药剂型的发展历经了六个时代:第一代是简单加工供口服或外用的膏、丹、丸、散及液体等制剂;第二代是建立在机械化生产基础上的片剂、胶囊剂、注射剂等常规剂型;第三代是以控制释放速度为目的的缓控释制剂;第四代是使药物浓集于靶器官、靶组织、靶细胞,提高疗效并降低全身毒副作用的靶向给药系统;而第五代是反映时辰生物学技术与生理节律同步的脉冲式给药,即在发病高峰时期在体内自动释药的给药系统;正在孕育的随症自动调控个体给药系统可以称为第六代。

目前,中药剂型及其产品朝着科学化、新型化、方便化、高效化迈进,如天花粉粉针剂、喜树碱静脉注射混悬剂、牡荆油微囊片等制剂品种。此外,缓释、控释和靶向等新型药物传递系统的研究在中药领域内也取得了一定的进展,如壳聚糖-绞股蓝总皂苷缓释微球的研制;蟾酥、雷公藤贴剂等透皮贴剂及薄荷醇、桉叶油等中药透皮吸收促进剂的开发;人参皂苷脂质体、苦参碱和氧化苦参碱脂质体的研究等。中药剂型的研究应该在提高常规制剂质量的基础上,充分运用现代药剂学的最新研究成果,创制发展中药制剂的新剂型。

1. 常规药物剂型及制剂的发展

在临床用药中,片剂、注射剂、胶囊剂、软膏剂等剂型仍然占主导地位,这些剂型是制剂的基本形式,不仅各种速效和长效的药物制剂需要采用这些形式给药,即使目前迅速发展的药物传输系统,最终仍然需要合用这些剂型,它们的科技含量已迅速增加。

例如片剂,在片形、色泽、大小等外观指标上更趋于完美,薄膜衣片、微型片以及心形片、环形片等各种异形片更容易为患者接受和使用,且在内在质量上,溶出度、含量均匀度和生物利用度也有了明确的标准并不断提高。此外,各种新片剂也陆续出现,如多层片、包芯片、分散片、咀嚼片、可溶性片和口溶片等。同样,胶囊剂的进步也十分显著,胶囊壳的质量有了很大的提高,对胶囊剂内容物流动性和均匀性的设计

趋于规范化,增加了肠溶胶囊、直肠胶囊和阴道胶囊等品种。

2. 药物传输系统

药物传输系统是现代科学技术进步的结晶,口服缓释及控释系统、靶向给药系统和透皮给药系统是发展的主流。

(1) 口服缓释系统 近年来,由于制剂技术的进步,许多对口服缓释制剂药物的选择限制已被打破。①首过作用强的药物中有不少被研制成缓释制剂;②一些半衰期很短或很长的药物也被制备成缓释制剂;③一些成瘾性药物制成缓释制剂以适应特殊医疗应用。

(2) 口服定速释放给药系统 一般认为,制剂释放速率与体内药物的吸收速度有一定相关。定速释放制剂应基本符合零级释放动力学规律,目前已上市和正在研究的许多控释制剂属于此类。

(3) 口服定位释放给药系统 在口腔或胃肠道适当部位长时间停留,并释放一定量药物,以增强局部治疗作用或增加特殊吸收部位对药物的吸收。

结肠释药对结肠疾病的治疗以及增加药物在全肠道的吸收、提高生物利用度具有重要意义。

(4) 口服定时给药系统 定时释放又称为脉冲释放,即根据生物时间节律特点释放需要量的药物。例如针对心绞痛或哮喘常在凌晨发作的特点,研究在晚间服药而凌晨释放的硝酸酯或茶碱制剂。

(5) 靶向给药系统的研究 靶向给药系统是20世纪后期医药学领域的一个热门课题,取得了可喜的成果,对各种靶向机制、制备方法、特性、体内分布和代谢规律等都有了较为清楚的认识,有的已进入临床研究阶段,如纳米粒制剂;有的已投入生产,如脂质体、淀粉微球等。

有研究将药物通过与单克隆抗体交联,或对药物进行不影响疗效的化学结构修饰等方法制成具有靶向作用的前体药物,这是目前靶向给药系统重要研究思路。如将药物与氮甲基四氢吡啶交联后,其容易透过血脑屏障达到脑靶向分布目的;将药物与“核输入顺序”的小肽交联可以使药物顺利穿过核膜孔,达到细胞核内靶向分布效果;将药物与磷酸、长链脂及亲水性糖缩合而成的磷酸三酯类化合物是一种新型的药物载体,它可携带药物如核苷穿透亲脂性的生物膜进入细胞。

(6) 透皮给药系统 在吸收促进方法研究方面,运用离子导入法,可有效地促进一些药物,特别是离子型药物及多肽类大分子的透皮吸收,

且不引起皮肤的生理生化改变。另一个较有前途的促进药物渗透皮肤的物理方法是超声波导入法,超声波导入法可透过皮肤以下 5cm,而离子导入法达到深度不超过 1cm;离子导入通常必须通电 20~30min,而超声波导入法只要 10min。

新的透皮给药载体的研究也在进行,较为有效的有纳米粒、传递体等,有研究表明用传递体作载体时,在一定压力下可顺利穿过孔径是药物自身 1/5 甚至 1/10 的小孔,自身完整性不受影响。

(二) 新技术研究

(1) 超细粉碎技术 对原生药材进行细胞级粉碎,粉碎成粒径 5~10 μm 以下的超细粉末。

(2) 浸提技术 包括半仿生提取法、超临界流体萃取技术、微波提取技术等。半仿生提取法通过模拟口服给药及药物经胃肠道转运的过程,用于经胃肠道给药的中药及其复方的提取。超临界流体萃取技术利用超临界流体在处于临界温度、临界压力之上时具有的溶解多种物质的能力,从液体或固体中萃取分离出特定的成分。微波提取技术利用微波强烈的热效应提取中药成分。

(3) 分离纯化技术 包括膜分离技术、大孔树脂吸附技术、分子蒸馏技术等。膜分离技术根据体系中分子的大小与形状,通过膜孔的筛分作用进行分离,达到物质纯化目的。大孔树脂吸附技术采用特殊的吸附剂从中药复方煎液中有选择地吸附其中的有效成分,除去无效成分。分子蒸馏技术利用不同物质分子的平均自由程度的差别,在高真空度下进行分离、精制的连续蒸馏过程。

(4) 浓缩干燥技术 蒸发是浓缩药液的重要手段,有常压蒸发、减压蒸发、薄膜蒸发、多效蒸发等技术和方法。干燥常采用烘干、减压干燥、喷雾干燥、沸腾干燥等技术和方法。随着多功能化、小型化、节能高效、融合先进技术于一体的新型干燥机不断问世,如旋转闪蒸干燥机、热喷射气流干燥机、惰性载体干燥机等,大大改善中药加工的技术水平,提高生产效率。

(5) 中药制粒技术 包括快速搅拌制粒、沸腾制粒、喷雾干燥制粒等新技术的应用。快速搅拌制粒将固体辅料或药物细粉与稠膏置于快速搅拌制粒机的盛器内,通过调整搅拌桨叶和制粒刀的转速,将物料混匀并切割成带一定棱角的小块,小块间互相摩擦形成球状颗粒。沸腾制粒,

又称流化喷雾制粒、流化床制粒、一步制粒，能将混合、制粒、干燥操作一步完成。喷雾干燥制粒将经适当处理后的药材浸提液或药物、辅料的混合浆，经喷雾干燥直接得干燥球状粒子。

(6) 中药包衣技术 将药物包裹在一定厚度的衣膜内，能降低中药制剂的吸湿性，提高稳定性。也是缓释和控释制剂的制备方法。

(7) 包合技术 一种药物分子结构被全部或部分包合入另一种物质的分子腔中而形成独特形式的包合物。如中药挥发油的 β -环糊精包合。

(8) 固体分散技术 难溶性药物以低共熔混合物、固体溶液、玻璃溶液或玻璃混悬液和共沉淀物等分散状态存在。如黄芩苷的固体分散体。

(三) 新辅料研究

中药制剂使用辅料的突出特色是“药辅合一”，将处方中某些药味发挥辅料的赋形、赋性作用。

新型药用辅料对于制剂性能的改良、生物利用度的提高及药物的缓、控释等都有非常显著的作用。如天然大分子物质、纤维素衍生物、淀粉衍生物，合成或半合成油脂、磷脂、合成表面活性剂、乙烯聚合物、丙烯酸聚合物、可生物降解聚合物等。

(四) 中药制剂的生物有效性研究

中药制剂学不仅要研究中药制剂制备、生产、贮藏等过程，而且要深入研究其应用于机体后药物或制剂的体内过程，如吸收、分布、代谢、排泄等过程以及各种影响因素，包括剂型因素和机体生理因素，从而为阐明中医药理论，正确评价药剂质量，设计合理的剂型、处方及生产工艺，为临床合理用药提供科学依据，使中药制剂发挥最佳的治疗作用。为了阐明中药有效成分或有效部位的分布特点、被机体利用的程度和速度、量-效或量-时关系及其与药效或毒副反应间的关系等，通常采用生物利用度和溶出度对中药制剂的生物有效性进行评价。

★药物制剂产生的疗效不仅与药物的剂量和化学结构有关，同时还受到各种剂型和工艺因素的影响，化学等值并不一定生物等效。

三、现代中药制剂的相关学科支撑

现代中药制剂不仅需要充分吸收和应用现代药剂学的最新研究成果，还应借鉴相关学科知识，涉及工业药剂学、物理药剂学、生物药剂学和药代动力学等学科理论和方法，加速完成中药制剂的现代化历程，实现