

面向 21 世纪的中药技术开发

中药制药技术 及工艺汇编(续)



国家药品监督管理局信息中心

中药制药技术及工艺(二)

国家药品监督管理局信息中心文献资料室

(电话 68313344—3811,传真:68311978)

开本:880×1230 大 16 开 印张:36 字数:130 万字

2003 年 4 月印制

(内部资料)

前 言

当前天然药物发展迅猛,国际上许多跨国公司和大财团都把目光瞄准中药和天然药物市场。我国中药产品种类多,但生产技术水平较低,缺乏有竞争力的产品,中药出口 75%靠出售原药材,而药材出口份额也仅占世界植物药市场的 5%左右。入世后,进口药品关税税率将由 1999 年的 14%逐年下降到 2003 年的 6%,中药市场竞争将更加激烈。这就要求国有企业和科研单位更应注重药理作用的研究,有效成分的确认、提炼,生产工艺的改进和提高。从而生产出高质量的更具竞争力的中药产品。为此,我们编辑了《中药制药技术及工艺汇编》以服务于我国中药产业界人士。

本书第一部(1998 年~2000 年的内容)已出版发行,受到各级领导和有关部门的重视。为了进一步推动中药技术的发展我们又编辑了本书的第二部(2000 年~2002 年的内容),第二部不包括第一部的内容,而是新形势下国内外的新技术、新动向,与第一部构成系列资料。

第二部共分七部分内容:一、综述,二、中药提取工艺研究,三、中药制备工艺研究,四、中药炮制工艺,五、中药指纹图谱研究,六、近几年批准的中药新品种和中药仿制药品种,七、国家药品监督管理局批准的第(1~4)批非处方药药品目录(中药)。在编辑过程中,本书比较全面的收集了中药生产中普遍使用的各种提取、制备、炮制工艺近 300 个。我们特别注意了目前比较热门而具有开发前景和价值的工艺和技术。尤其是改进技术,如中药指纹图谱技术,在综述中特意报导了有关中药现代化进程和新产品、新技术开发等论述文章并介绍了国外一些国家中药发展的状况。

本书共 100 多万字,大 16 开,共 562 页。

由于水平有限,加之时间较紧,如有错误和不妥之处请读者批评指正。

目 录

一、综述

国 内

略述高新技术与现代中药产业的发展	(1)
中药质量现状与发展	(4)
现代中成药研究开发的几点思考	(7)
关于提高中成药质量的几点思考	(9)
试论中药剂型改进的思路	(11)
我国中成药工业 50 强概述	(12)
微米中药及其制备技术	(13)
纳米技术在中药领域中的应用前景	(16)
中药工艺优选指标之我见	(17)
中药与天然药物化学研究方法进展	(18)
超临界 CO ₂ 萃取技术在中草药开发中的应用进展	(20)

国 外

美国对中药进口的有关规定	(23)
欧盟立法将草药纳入药品管理	(23)
英国对中草药的管理	(24)
德国中药研究现状与进展	(24)
印度雄心勃勃地推行传统药物的现代化	(26)
中药在马来西亚的开发潜力	(26)
中药在墨西哥的发展现状	(27)
中药在巴西	(28)
日本传统医药现状考察	(28)

二、中药提取工艺研究

中药有效成分提取分离技术研究进展	(31)
中药提取过程中亟待解决的工程技术问题	(32)
微波技术在天然药物生产中的应用	(34)
超临界萃取法	
藏药安神丸的超临界提取工艺	(36)
超临界流体萃取技术在中药挥发油提取中的应用	(38)
水蒸气蒸馏法和超临界 CO ₂ 流体萃取法提取的当归挥发油稳定性的比较	(39)
超临界流体萃取大黄中蒽醌类化合物的研究	(40)
提取丹参酮 II _A 的工艺探讨	(43)

牡丹皮中丹皮酚的超临界二氧化碳萃取研究	(43)
超临界萃取法提取川芎中有效成分的研究	(45)
药用大蒜提取物的超临界 CO ₂ 萃取研究	(47)
超临界流体萃取烟草中天然烟碱	(48)
不同提取法知母总皂苷元的气相—质谱分析	(50)
CO ₂ 超临界萃取沙棘油的精制处理	(51)
微波萃取法	
微波萃取技术在中药提取中的作用	(51)
微波萃取对不同形态结构中中药及含不同极性成分中药的选择性研究	(54)
黄芩中黄芩苷微波提取的实验研究	(56)
新疆党参挥发油提取工艺的改进	(58)
双水相体系萃取法	
双水相体系萃取甘草酸盐的研究	(59)
连续萃取法	
芦丁提取工艺的研究	(60)
树脂法	
大孔吸附树脂对番茄红素和 β-胡萝卜素吸附分离的研究	(62)
牛蒡苷的制备与纯化	(63)
大孔树脂对栀子苷分离效果的研究	(64)
不同大孔吸附树脂精制乐脉胶囊的研究	(65)
AB-8 树脂对苦参总黄酮的吸附性能研究	(67)
大孔吸附树脂富集纯化人参总皂苷工艺	(69)
陶瓷微滤膜与大孔吸附树脂联用精制苦参水提液中总黄酮	(71)
淫羊藿苷工业化生产工艺的研究	(72)
DM-130 树脂对甘草酸的吸附性能及提纯应用研究	(73)
超滤法	
中药超滤过程中几种预处理方法效果的比较	(77)
超滤膜分离技术在中药生产中的应用	(79)
超滤法提高通宣理肺口服液质量的研究	(80)
大孔径超滤膜在中药生产中的应用探讨	(83)
不同提取工艺对金银花中绿原酸提取率的影响	(85)
超声法	
中药有效成分提取中能量辐射的辅助作用	(86)
一种简便方法从野葛根中提取纯化葛根异黄酮	(88)
均匀设计法优化沙枣油的超声提取工艺	(89)
太子参皂苷提取工艺优选	(90)
苏子油的超声提取	(92)
白芍超声提取工艺研究	(93)
均匀设计法优化沙枣鞣质的超声提取工艺	(95)
超声占空比对虎杖中蒽醌提取率的影响	(96)
微波提取	
微波提取银杏黄酮苷的方法研究	(97)
葛根中有效成分的微波辅助萃取研究	(100)

黄花蒿中青蒿素的微波辅助提取.....	(102)
微波提取天仙果多糖的工艺研究.....	(104)
澄清法	
壳聚糖用于降低固天泉胶囊得膏率的工艺研究.....	(106)
壳聚糖澄清剂用于中药提取液澄清工艺的实验.....	(108)
壳聚糖在中药提取液中的应用研究.....	(109)
壳聚糖絮凝法处理刺五加提取液的研究.....	(110)
包合工艺	
乳香、香橼、前胡挥发油的包结研究.....	(112)
本草蒜素液 β -环糊精包合物的制备.....	(114)
益智油 β -环糊精包合物制备工艺的研究.....	(116)
花椒挥发油 β -环糊精包合物的制备工艺研究.....	(118)
细辛辛夷挥发油的羟丙基- β -环糊精包合物制备工艺的研究.....	(120)
痹克颗粒提取工艺研究细辛等药材挥发油的提取及 β -环糊精包结工艺研究.....	(122)
愈痛灵颗粒剂中3种挥发油的提取及 β -环糊精包合物的制备研究.....	(123)
片姜黄挥发油 β -环糊精包合物的制备研究.....	(126)
环糊精包合技术改进咳嗽糖浆质量的研究.....	(128)
和胃胶囊中挥发油的 β -环糊精包合工艺优选研究.....	(130)
2-羟丙基 β -环糊精对女贞叶提取物的增溶作用.....	(132)
β -环糊精包合白术挥发油的工艺研究.....	(133)
半仿生法	
复壮胶囊方药4种方法提取液的成分比较.....	(134)
均匀设计优选交泰丸方药的半仿生提取工艺条件.....	(138)
参附汤方药4种方法提取液的成分比较.....	(141)
水提法	
中药动态逆流提取工艺浅谈.....	(143)
清热通淋胶囊中黄柏提取工艺的优选.....	(144)
用均匀设计法优选杏仁水制备工艺条件的研究.....	(145)
正交法	
天然抗肿瘤药维生素 B_{12} 的提取工艺研究.....	(148)
正交试验法研究猪苓多糖提取工艺.....	(150)
利用正交设计法确定蜜麻黄的提取工艺.....	(151)
正交设计法探讨牡丹皮中丹皮酚的提取工艺.....	(153)
正交试验法优选哮喘膏挥发油提取工艺.....	(154)
生桃仁中苦杏仁甙提取工艺研究.....	(155)
痹克颗粒提取工艺研究(I)白芍等7味药材提取及纯化工艺优选.....	(157)
鹿角方提取工艺的实验研究.....	(160)
青蒿挥发油含量检测及提取工艺研究.....	(161)
健脾养血口服液提取工艺的初探.....	(163)
咽扁清口服液提取工艺的正交试验研究.....	(165)
正交试验法优选九分散中马钱子、麻黄提取工艺的研究.....	(166)
归芍颗粒剂提取工艺正交试验研究.....	(169)
水蒸汽蒸馏法对当归挥发油提取过程中成分异构化的影响.....	(170)

芩连胶囊提取工艺研究.....	(172)
复方丹参滴注液中丹参提取工艺的研究.....	(173)
莪归川注射液的最佳提取工艺研究.....	(175)
正交法优选固天泉胶囊中石菖蒲挥发油提取工艺.....	(176)
麻石颗粒提取工艺及制剂处方组成的研究.....	(178)
北豆根生物碱提取工艺筛选.....	(181)
正交试验法优选仙茅提取工艺的研究.....	(182)
正交试验法筛选山楂的提取工艺.....	(183)
正交法优选石菖蒲挥发油提取工艺.....	(185)
均匀设计法优选黄花倒水莲总皂甙的提取工艺.....	(187)
从小蓟中提取止血药成分咖啡酸.....	(188)
醇提法	
银桑滴眼液方药的提取工艺优选.....	(189)
知母总皂苷的提取精制工艺.....	(191)
对藿香正气水提取工艺的几点建议.....	(193)
正交实验法优选金银花中绿原酸提取工艺的研究.....	(194)
正交法研究苓桂术甘汤的醇提工艺.....	(196)
正交法优选复方丹参片醇提工艺.....	(198)
苦参提取工艺的优化选择.....	(199)
菊糖的提取及纯化.....	(201)
地榆中熊果酸的提取.....	(205)
贯叶连翘中金丝桃素醇法提取工艺的改进.....	(207)
养血止痉胶囊提取工艺的研究.....	(208)
淫羊藿总黄酮提取分离工艺研究.....	(211)
用正交试验法优选小果博落回生物碱的提取工艺.....	(213)
灯盏细辛提取工艺的研究.....	(215)
栀子药材提取工艺的优选.....	(216)
绿藻石莼多糖的提取工艺.....	(218)
姜半夏渗漉工艺研究.....	(219)
葛根中葛根素的提取工艺的比较及其含量测定.....	(221)
大豆中大豆异黄酮提取工艺的研究.....	(221)
正交实验数据的极差分析与多元线性回归对比对大黄提取工艺优化影响.....	(225)
杭白菊总黄酮的提取工艺及其含量的动态变化研究.....	(228)
黄芪活性成分最佳提取工艺探讨.....	(230)
芦蒿花总黄酮提取工艺的研究.....	(231)
麻黄碱与麻黄叶碱铜钠的联合提取工艺.....	(233)
柚皮中柚皮苷的乙醇提取工艺研究.....	(234)
化浊轻身胶囊提取工艺的研究.....	(236)
正交设计研究蒙药复方莎日嘎胶囊剂提取工艺.....	(239)
愈风宁心胶囊提取工艺研究.....	(240)
正交设计研究广枣三味汤黄酮及生物碱提取工艺.....	(242)
正交试验法对银翘解毒合剂中银花提取工艺的改进.....	(244)
妇安片提取工艺研究.....	(246)
山慈菇中秋水仙碱醇提工艺的优选.....	(248)

酶解技术	
生物酶解技术用于中药水提液分离纯化研究	(249)
速效醒脑滴丸的提取工艺研究	(251)
正交设计贯叶金丝桃提取物制备工艺	(253)
从黄藤中提取黄藤素工艺的改进	(254)
色素提取工艺	
三叶海棠色素提取工艺及其性质研究	(256)
乌饭树叶色素提取工艺及色素性质再研究	(258)
氢化工艺	
用正交试验法改进黄藤素氢化工艺	(259)
冷浸法	
新疆阿魏有效成分分离技术研究	(261)
银杏聚戊烯醇提取技术研究	(262)
碱法	
超声技术在提取中药碱类成分中的应用	(263)
从喜树叶中碱法提取喜树碱新工艺	(265)
水解工艺	
均匀设计法优选穿山龙的水解工艺条件	(267)

三、中药制备工艺研究

中药速效制剂的开发研究思路及前景	(270)
澄清技术在中药口服制剂中的应用进展	(271)
丹参制剂的研究现状及其开发的几点思考	(272)
试论中药制剂工艺优化的实验设计	(274)
颗粒剂	
中药颗粒剂的发展与制备工艺的改进	(275)
复方柴胡颗粒的研制	(277)
消炎利胆颗粒的制备及临床疗效观察	(279)
丹参浓缩颗粒制备工艺研究	(279)
清肝颗粒制备工艺研究	(281)
复方元胡颗粒制备工艺的探讨	(282)
麻石颗粒提取工艺及制剂处方组成的研究	(283)
颈复康颗粒喷雾干燥工艺研究	(285)
胶囊剂	
利胆排石胶囊制备工艺的研究	(287)
黄连解毒汤的工艺改进	(288)
接骨丹胶囊的制备及临床观察	(291)
益母草胶囊制备工艺的研究	(292)
蒙药保利尔胶囊的工艺研究	(293)
清血降脂胶囊的制备工艺研究	(295)
正交试验法改进五羚丹胶囊的工艺	(296)

斑蝥素白蛋白微球制备工艺的优化.....	(298)
痹宁胶囊制备工艺的研究.....	(299)
复方鸡胆粉胶囊的研制及临床应用.....	(301)
血栓康胶囊喷雾干燥工艺研究.....	(302)
复健宁胶囊的生产工艺与质量控制.....	(303)

片剂

虎芍软肝片的制备工艺研究.....	(304)
萝藤安神片的处方工艺改进.....	(305)
溃疡片制备工艺的改进及质量观察.....	(306)
复方丹参宁脑片的制备及质量标准研究.....	(307)
藿桑舒心片的制备工艺研究.....	(309)
山蜡梅挥发油 β -环糊精包合物的制备工艺研究	(311)
中药超细粉体及其在中药配方颗粒中的应用.....	(312)

制备工艺(液体制剂)

中药汤剂的现代化.....	(314)
中药汤剂存在的问题.....	(315)
中药更年安浸取液三相流浓缩新技术研究.....	(317)
鞣酸小檗碱混悬剂的制备.....	(318)
颠茄合剂的处方及工艺改进.....	(319)
藿黄浸剂的制备与质量研究.....	(320)
复方芦荟醇溶液的研制.....	(321)
桃红合剂的制备与应用.....	(322)
消癖酊的制备.....	(323)
洁阴乐洗剂制备工艺的研究.....	(324)
绞股蓝饮料的研制与质量控制.....	(325)

袋泡剂

扶正固本袋泡剂的制备工艺与质量标准.....	(326)
黄芩袋泡剂最佳干燥条件的选择.....	(328)
清润止咳袋泡剂的制备及质量控制.....	(329)
六味地黄袋泡剂的研制.....	(330)
音葆袋泡剂的制备及临床应用.....	(331)

口服液

脉通口服液工艺研究.....	(332)
不同工艺制备通脉口服液的实验研究.....	(334)
灵芪安神口服液制备工艺研究.....	(335)
正交试验法优选糖尿康口服液制备工艺.....	(336)
清肺止咳露的制备.....	(337)
抗病毒口服液的研制.....	(338)
紫草油气雾剂的制备及应用.....	(339)

注射剂

影响注射剂澄明度因素的探讨.....	(339)
复方葫芦茶注射液的制备.....	(341)
采用超滤技术制备伸筋草注射液的中试生产研究.....	(342)

糖浆剂

- 杏苈止咳糖浆的制备工艺研究..... (344)
- 中草药糖浆剂的配制工艺设计..... (345)
- 蛇胆川贝液生产工艺研究..... (347)
- 鲜蚯蚓糖浆的制备及临床应用..... (348)

浸膏剂

- 贯叶连翘浸膏的工艺研究..... (348)
- 黄连解毒膏的制备..... (349)
- 正交试验法优化酸枣仁汤制备工艺..... (350)
- 薄膜闪蒸浓缩工艺技术..... (351)
- 正交设计探讨万丝林的浸渍工艺..... (352)
- 正交设计法优选止痛消炎乳膏基质组成及工艺..... (353)

外用药

- 浅谈黑膏药的制剂工艺与质量控制..... (355)
- 复方尿囊素治皲裂软膏的研制..... (356)
- 对大黄膏工艺的研究..... (356)
- 碘伏烧伤软膏的制备..... (357)
- 乳宁霜生产工艺探讨..... (357)

栓剂

- 消炎止血栓的制备工艺研究..... (358)
- 清解栓的制备工艺研究..... (360)
- 中空栓剂的临床应用前景展望..... (361)

其它类制备

- 复方紫草油的制备及应用..... (362)
- 人脐带透明质酸制备工艺..... (362)
- 槲皮素精氨酸复合物的制备研究..... (363)
- 复方薄荷脑滴鼻液几种制备方法比较..... (364)
- 祛斑面膜的研制..... (365)
- 消抗合剂的研制及制备工艺的改进..... (366)
- 中药合剂沉淀问题的分析及处理方法..... (367)
- 清热消炎合剂的制备..... (368)
- 复方益母草冲剂的制备及疗效观察..... (368)
- 厌食冲剂的制备..... (369)
- 肺舒足浴剂的制备工艺及质量标准研究..... (370)
- 复方苦参洗剂治疗足癣的试验与临床研究..... (371)

膜制剂

- 三棱针消炎膜的制备与临床应用..... (372)
- 冰硼口腔药膜的制取及质量控制..... (372)

辅料

- 辅料炮制的几点思考..... (374)
- 谈辅料在中药炮制中的作用..... (375)

中药材超微粉碎技术

- 改造中药传统产业的有效途径——“超微粉碎技术”..... (376)

原生药超细(微)粉碎制药新技术研究	(377)
-------------------------	-------

四、中药炮制工艺

中药炮制研究存在的问题与解决对策	(380)
论影响中药炮制质量的几个主要因素	(382)
谈中药炮制中火制方法的实际运用	(383)
浅析中药炮制的制毒原理	(384)
毒性中药的几种炮制方法	(385)
桔梗炮制的实验研究	(386)
浅谈中药炮制黄芩、苍耳子新法体会	(387)
微波法炮制酒白芍工艺的实验研究	(388)
血余炭炮制工艺改进	(389)
神曲的研究进展	(390)
“雷公炮炙十七法”辨疑	(391)
乳香、没药、鸡内金炮制方法的改进	(395)
海蛤粉炒阿胶的温度控制方法	(395)
水蛭加工炮制研究近况	(396)
浅谈延胡索的炮制	(397)
正交设计优选东北南星炮制工艺	(398)
肉豆蔻的加工炮制方法	(401)
苍耳子炮制工艺的改进	(401)
乳香没药古今炮制小考	(402)
浅议砂炒法的几个问题	(404)
黄芩炮制方法探讨	(404)
酒炒虎杖的方法介绍	(405)
肉豆蔻炮制工艺的改进	(406)
鹿筋的炮制经验	(406)
杏仁脱皮又一法	(406)
紫河车炮制方法的改进	(407)
珍珠母炮制方法的探讨	(407)
大黄不同盐制方法对其蒽醌的影响	(408)
不同方法炮制姜半夏对 β -谷甾醇含量的影响	(409)

五、中药指纹图谱研究

中药指纹图谱研究新进展	(411)
HPLC 指纹谱技术在中药新药质量控制中的应用	(414)
去甲斑蝥素基础及临床研究进展	(417)
色谱指纹谱在中药质量标准研究中的应用	(418)

高速逆流色谱(HSCCC)技术与色谱指纹谱	(419)
高效毛细管电泳指纹图谱鉴别天然药物研究进展	(422)
数字化色谱指纹谱技术在双黄连制剂质量及药材鉴定中的应用	(424)
复方人参注射液的 HPLC 指纹谱研究	(427)
刺五加药材指纹谱(HPLC-FPS)分析方法研究及不同产地药材谱比较	(429)
银杏叶注射剂指纹图谱的研究	(432)
红花的 HPLC 指纹图谱分析方法研究	(433)
11 种卷柏属药用植物 HPLC 指纹图谱的研究	(435)
三七及其混淆品的 HPLC 指纹图谱鉴定	(438)
淫羊藿 HPLC 指纹图谱的鉴别研究	(440)
茵陈挥发油毛细管气相色谱指纹分类	(441)
不同产地赤芍的 FTIR 指纹图谱对比分析	(443)
冬虫夏草及代用品色谱指纹图谱	(446)
降香药材 GC 指纹图谱的建立	(448)

六、2001~2002 年批准的新药中药品种与 2001~2002 年批准的仿制药中药品种

2001 年批准新药——中药品种	(450)
2001 年批准的仿制药——中药品种	(458)
2002 年批准新药——中药品种	(464)
2002 年批准的仿制药——中药品种	(483)

七、国家药品监督管理局批准的第(1~4)批非处方药药品目录

第一批国家非处方药药品目录	(522)
第二批国家非处方药药品目录	(524)
第三批国家非处方药药品目录(一)	(541)
第三批国家非处方药药品目录(二)	(542)
第四批国家非处方药药品目录(一)	(548)
第四批国家非处方药药品目录(二)	(550)

一、综 述

国 内

略述高新技术与现代中药产业的发展

一、超临界流体萃取技术的应用

超临界流体萃取技术是 20 世纪 80 年代开始获得飞速发展的高新技术。国外如德、美、日、加拿大等工业发达国家相继研究制备出工业化生产装置,继而我国也研制出超临界二氧化碳萃取工业化生产成套装备。当在某一温度和压力时,气体和液体的物理特性就会趋于相同,两相变为一相,此时则称之为临界点。物质的临界点常数包括:临界温度、临界压力和临界密度。对于 CO_2 而言,其临界温度为 31.05°C ,临界压力为 7.38MPa ,临界密度 $0.47/\text{ml}$;当温度、压力高于上述值时,物质则处于液体和气体的中间状态,在这种状态下的 CO_2 流体,则称之为超临界 CO_2 流体。 CO_2 超临界流体是最常用的萃取剂,其外尚常用的有正戊烷、氧化亚氮等;也可在这流动相中加入“改性剂”(或称“夹带剂”)以改变其性能。如在 CO_2 中加入少量甲醇,可增加对某些组分的洗脱能力,这也可视作气相或液相层析的补充。当处于此临界点以上时,此时的 CO_2 同时具有气体和液体双重特性。它既近似于气体,粘度与气体相近,又近似于液体,密度与液体相近,但其扩散系数却比液体大得多。它是一个优良的溶剂,能通过分子间的相互作用和扩散作用将许多物质溶解。因此,超临界流体作萃取剂时,其具有与液体同样的凝聚力、溶解力,具有很高的萃取速度,并随着温度和压力的连续变化,超临界流体对物质的萃取则更具选择性,更易萃取分离。且因其扩散系数接近于气体,是通常液体的近百倍,又由于超临界流体的粘度大大低于液体的粘度(接近于气体的粘度),故有利于物质扩散,节能效果显著,既可直接从单味中药材或复方中药材提取不同部位的有效成分,也可直接提取中药浸膏以筛选有效成分,能大大提高筛选速度,可提取许多传统提取分离方法分离不出来的成分,利于新药开发,并具抗氧化、灭菌等作用,有利于保证和提高产品质量。超临界 CO_2 流体萃取技术既可应用于提取分离,又可或与 GC(气相色谱)、IR(红外吸收光谱)、MS(质谱)、HPLC(高效液相色谱)等联用能组成更有效的分离分析手段,可更高效而快速地进行中药有效成分的分离纯化与鉴定分析。如现已形成具有 GC 和 HPLC 优点的新一代色谱法“超临界流体色谱法(SFC)”,其克服了 GC 有时必须作衍生物的缺点,可采用 HPLC 常用的 UV(紫外吸收光谱)检测器及 GC 中的通用检测器(如 IR、MS、FID 等)检测,从而大大提高了分析灵敏度和应用范围。特别是“毛细管超临界流体色谱法”与 MS 的联用,为分析对热不稳定和高分子量的有效成分提供了新的有效分析方法,其应用范围甚为广泛。

超临界 CO_2 流体萃取技术在应用于萃取溶解物有效成分、去除有害物质、馏分分子量分布狭窄的制品,以及脱除溶剂与粘合剂等方面已取得很大成效。近几年来,在中药产业的中药有效成分提取分离、分析鉴定等方面的应用上,是格外受到人们重视的高新技术。现已成功用于不少单味中药或其复方制剂如砂仁、茵陈、紫草、肉桂、胡椒、姜黄、丹参、蛇床子、苦参、金银花、红豆杉、桑白皮、穿心莲,以及月见草油、薄荷油、青蒿素、大麻醇等的提取分离、分析鉴定或二次开发及新药研究。特别适于对热不稳定成分的萃取,能使萃取成分保持最大生物活性。例如抗疟新药青蒿素,其化学结构中含有一过氧化基团,对热极不稳定,容易分解破坏,而其分子量只有 282.14,属亲脂性化合物。应用本法提取则完全革除了传统的极不安全的汽油提取法。经研究,其挥发性成分可分别在温度 8°C 、 40°C 、 60°C 、 70°C ,压力 7MPa 、 10MPa 、 16MPa 的条件下,经 3h 提取分离则萃取分离出 27 个挥发性成分,并可进行分析鉴定发现其主要有效成分有莰醇(5.50%)、 β -丁香烯(3.46%)、樟脑(6.05%)、叶绿素(4.43%)等。本法提取分离有萃取温度低、系统密闭、可大量保存对热不稳定及易氧化易挥发的有效成分等优点。又如,以本法提取金银花亲脂性成分,温度和压力分别为 48°C 、 55°C 、 53°C 和 29MPa 、 121MPa 、 6.5MPa ,2h 完成萃取,并用 GC-MS 分离鉴定其化学成分与计算相对百分含量,结果:在本萃取条件下其萃取物收得率 3.25%,该萃取物为二十五烷(23.71%)、十八酸甲酯(9.96%)、十四油酸甲酯(2.16%)、绿叶醇(1.21%)等 20 个成分组成。再如红豆杉中的紫杉烷类成分,以传统植物化学提取分离法步骤繁琐,耗时长,耗有机溶媒多,且提纯分离单体难度很大。而应用本法提取分离,只耗时 3h 则可分离提纯得到 6 个紫杉烷类单体和其 2 个单体:紫杉醇(taxol)、taaxuchin-A、taxinine-E、taaxinine-J、baccatin-Ⅱ、1-hydroxybaccatin-Ⅰ及 β -谷甾醇和硬脂酸-1-甘油酯,且其收得率也比传统溶剂法高。

超临界 CO_2 流体萃取技术在中成药复方制剂的应用上也大有作为。例如,复方丹参片等含丹参的中成药,丹参多为君药,其主要有效成分丹参酮ⅡA 为《中国药典》等法定标准所规定含量测定的成分,国内各药厂多采用乙醇热回流提取等传统工艺提取并浓缩成浸膏供制剂用,由于其提取时间受热长等

故而多难达到质量标准含量要求。应用本法对此进行工艺改革后,从小试、中试到大批量生产的结果表明,本法比传统法既缩短了生产周期,更提高了有效成分丹参酮ⅠA含量高(平均20%左右,而传统法仅0.15%~1.0%),这有效地保证了产品质量与临床疗效。又如,复方雪莲栓剂是按传统中医药理论组成的,应用本法按其处方将各药粉碎混合后,投入萃取釜中进行其合理工艺条件下的萃取分离,并以HPLC、GC、TLC等配合检测各药的主要有效成分或有效部位建立其质量标准,同时比传统工艺法进行对比。结果本法所含有效成分比传统工艺法高40倍左右,且其收得率高,杂质少,批间重复性较传统工艺法好;特别是经主要药效学对比研究表明,本法所制成品具有传统中医所要求的药效,该药已完成了新药临床的研究。

目前,超临界流体萃取技术正在不断发展,如全氟聚醚碳酸铵(PFPE)的应用,已将超临界CO₂萃取技术扩展到水溶液体系,已使难以提取分离的强极性化合物等可应用本法萃取分离。我们相信,超临界流体萃取技术将在中药产业的应用上不断拓展,不断推进,以更好地促进中药产业的发展。

二、超微粉碎技术与纳米中药

“超微粉碎技术”,又称为“超细粉碎技术”或“纳米技术”。“纳米”是一个国际通用的计量单位的概念,为1m的10亿分之一。自从扫描隧道显微镜发明以后,则产生了一门以0.1~100纳米(nm)长度为研究对象的前沿学科;其以空前的高分辨率,为人类揭示了可见的原子、分子世界。纳米科技是在现代物理学、化学和先进工程技术相结合的基础上诞生的。是20世纪70年代末至80年代初才发展起来并与高新技术紧密相结的新型科学技术。“纳米科技”是材料科学的一个新分支,将是21世纪科技发展的重点,将会引起一次技术革命,而且还会是一次崭新的产业革命。它不仅在纳米金属、纳米晶体或纳米电子、纳米光电子等材料上大有作为,而且在纳米高分子、纳米生物医用材料等研究开发上有所创新,有所突破;将为生物医学工程中的生物医学材料、生物医学工程器械、远程医疗系统和生物医学康复工程诸方面,提供坚实的物质基础和强有力的技术保证。近年来,超微粉碎技术已从传统的金属、矿产品等无机物的应用引入到有机物(如中药及食物等)的微粉化,已成为纳米科技工程极其重要的应用领域。

超微粉碎技术在中药等天然药物的研究开发与中药工程等方面的应用,已引起人们格外重视并有新型“纳米产品”或“纳米中药”浮出水面。超微粉碎技术在中药工业领域的应用,有利于促进中药制药工业技术水平的提高和创新,将给中药制药工业带来新的革命。超微粉碎技术具有低温粉碎,高纯操作,提高药物生物利用度和临床疗效,以及改进中药传统工艺,应用范围广,保护环境,节省药源,降低成本,避免二次污染,适用于多种药物制剂和保健品、化妆品等应用的优点。例如,国家“中药现代科技产业行动计划”,已将超微粉碎技术纳入中药产业重点推广应用的高新技术之一;四川、贵州等省也将其纳入“中药现代化科技产业基地建设实施方案”的重点推广应用技术,专门立项进行研究开发。如贵州省已有宏宇药业公司等制药企业将此技术应用于生产,并拟在贵州三力制药公司建立“中药制药新技术超微粉碎产业化基地”。其总体目标是:深入研究与应用中药超微粉碎技术,建成中药超微粉碎前处理及超微粉碎生产基地,并实现产业化与示范推广,以期获得显著经济效益、社会效益与生态效益。该项目主要内容是:引进中药超微粉碎前处理工序设备,如低温热干燥、微波干燥或真空冷冻干燥设备等;引进TN超音速气流超微粉碎分级成套设备,如气源处理系统、粉碎系统、超微粉碎系统,分级系统及自动控制系统等;引进成套超微粉碎质量检测设备,如TV图像仪等;中药超微粉碎专用包装设备,如抽氧、充氧设备等;中药超微粉碎技术的研究、应用与推广,如超微粉碎技术与传统工艺技术的整合、超微粉碎材料与中药化学、药效学的等量等效性研究等;中药超微粉碎材料的中药新药研究开发等。目前该项目正在建设与实施。再如,由华工科技、武钢股份、长源电力等7家公司发起创立的武汉华工创业投资公司,首期投资的“纳米中药”和“集群系统”项目最近已通过专家论证,其从种子期入手投资1000万元,介入了“纳米中药”高新技术的开发及产业化。

三、分子蒸馏技术的应用

分子蒸馏,又称为短程蒸馏,是近年来已开始用于中药产业的高新技术。分子蒸馏是利用液体与分子受热后变为气体分子,不同种类的气体分子其平均自由程不同,在距离液面大于重分子的平均自由程而小于轻分子的平均自由程处设置冷凝面,则轻分子可到达冷凝面被冷凝分出,而重分子落后原来的液面。这种依靠分子运动自由程的差别,将液体混合物分离的技术称为分子蒸馏技术。分子蒸馏的分离原理是利用液体分子受热以液面逸出后,由于其分子有效直径不同,故其平均自由程不相同,也就是不同种类的分子从统计学观点看,逸出液面后,不与其它分子碰撞的飞行距离是不相同的;分子蒸馏的分离作用则是利用不同种类分子逸出后其平均自由程不同的性质来实现的。

分子蒸馏技术的主要特点:一是分子蒸馏的操作温度低于物料沸点。其分子逸出液面并不需要达到沸点,这明显优于沸腾状态下提取分离的各种常规蒸馏法;二是蒸馏压强低。其能在很低的绝对压强下进行(一般为0.1Pa数量级),而各种常规真空蒸馏器,由于蒸气从蒸发面到冷凝器之间存在压降,极限操作压力一般被限制在20mbar左右(如真空间歇蒸馏器降膜蒸及刮膜蒸馏器等),降低操作压力也就是降低了物料的沸点,则利于避免物料受热破坏;三是物料受热时间短。由于分子蒸馏器装置加热液面与冷凝面间的距离小于轻分子的平均自由程,液面逸出的轻分子几乎未经碰撞就达到了冷凝面,从而可

缩短物料蒸馏时间。例如,在真空蒸馏下操作温度为 200~400℃ 的混合物,在分子蒸馏中操作只需 80~200℃。因此,分子蒸馏技术应用于中药产业具有如下优点:(1)能较好地保护中药有效成分,尤适宜于不耐热、易氧化药效成分的提取分离;(2)分离能力强,有效成分富集程度高,便于质量标准控制与提高药物效能;(3)利于脱溶剂与脱色,能有效改善中药成品色泽;(4)分离过程中不需物料沸腾,分子蒸馏过程不可逆,故其分离率比常规蒸馏高且能耗低,能分离常规蒸馏不易分开的物质;(5)分子蒸馏的物料为液态,可连续进出料,利于产业化大生产运行成本低(低于超临界 CO₂ 技术且不能连续或半歇式生产操作);(6)分子蒸馏工艺简单,操作简便,不耗用任何有机溶剂,无污染且运作安全。例如,应用分子蒸馏技术提取分离精制当归油,其脱萜效果可由萜含量 0.1%~0.5% 降到 ≤10PPm;用于姜油可分离精制到 99.0% 的姜辣素;用于藿香油分离精制可使藿香醇由 20.0% 提高到 40.0%;用于桉叶油分离精制可使其桉叶醇由 45.0% 提高到 90.0%~95.0%;用于山苍子油分离精制可使其柠檬醇由 50.0% 提高到 85.0%~95.0%;用于紫苏子油分离精制可使其 α-亚麻酸由 70.0% 左右提高到 ≥90.0%;用于大蒜油可使其大蒜素由 0.5% 提高到 8.0% 等。据预测,随着现代人类回归自然,追求天然潮流的发展,分子蒸馏技术及其工业化装置将会得到现代中药产业越来越广泛的应用;有的还将分子蒸馏技术与常规提取分离技术,将分子蒸馏技术与超临界流体技术相结合用于中药产业,其效果显著,应用前景十分喜人。

四、现代生物技术的应用

从 20 世纪 70 年代开始至今的以 DNA 重组技术为特征的现代生物技术,特别是“人类基因组计划”(简称 HGP)的实施与“人类基因组 DNA 序列图”的破译,人类将最终认识自我,揭开生命与疾病之谜。21 世纪将是生物科学的世纪,随着微生物、植物、动物及人类遗传基因密码的破译,人类将从生物本质上认识和改造生物,生物技术将在解决人类的食物、健康、能源和环境等重要方面发挥特异作用,并成为世界各国发展科学技术的热点和经济战略的重点。生物技术包括基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程及其衍生技术和产品。生物技术的研发与应用范围异常广泛,进展迅速,下面仅简略介绍其在中医药学及中药产业的应用。

首先,中医药与生物技术、与现代生命科学的前沿——“基因组学”等生物科学研究开发有着相互渗透的可能性,而且基因工程等生物技术在中药产业等领域的应用,十分广泛,前景广阔。特别是人类基因组学研究方法与中医学的整体观、辨证观有不少相似之处,如基因组学研究是在过去对单个基因研究的基础上,充分认识到基因之间相互联系的复杂性,即使一种疾病也可能由于多个基因的改变所致,而同一个基因的不同表达状态又可能造成多种疾病。尤其是从结构研究向功能研究方式的转变,对基因之间的相互联系、相互作用的日趋重视,这反映出中医药学与基因组学两个学科在思维方法学上的趋近特征,这也反映了生物科学在中医药领域应用的依据与前景。中医药可与基因组学、基因工程等生物技术结合研究开发与应用领域,除中医药治疗作用与抗病基因研及基因调控修饰等研究应用外,在中药产业的应用上,在细胞工程和发酵工程方面已取得较大进展,基因工程也有不少可喜的成果和较大进步。

实践证明,与中药传统生产方式相比,生物技术特别是基因工程技术应用于中药产业有以下 5 个突出优点:(1)药材(或药效成分)的生产,可在人为控制条件下进行;(2)可进行特定的生物转化反应,以大规模地生产人们所需的药效成分;(3)可通过对药效成分合成路线所进行的遗传操纵,有效地提高所需物质的产量和质量;(4)可通过药材种质资源的遗传基因密码的研究,对其遗传基因进行合理的修饰与调整,以优化与保持优质种质资源;(5)在人工可控、无菌等优良条件下培养或培育生产药材(或药效成分),可有效排除病菌、虫害或重金属等不利因素,能严格控制与提高产品质量。例如,通过道地药材(如人参、三七、天麻等)基因组特征的研究,最终可实现道地药材真伪优劣鉴别系统及优化种系基因库标准基因图谱的建立,特别是对其药效成分的研究,既利于其优质种质资源的保持与优化,也可为新药的研究提供先导化合物;还可通过对其功能基因组顺序结构和调节机理的阐明,能有效地提高药效物质的产量和减除有害成分,还可用于转基因药材的构建和解决濒危、珍贵、稀有药材的永续利用。中药生产中,可通过应用组织培养、代谢产物、发酵工程、遗传转化器官扩增、生物转化系统选择,以及代谢途径的基因工程与转基因生物的构建等生物技术以达优质丰产目的。如现已从 400 多种药用植物建立的组织培养和细胞培养物中,分离出 600 多种代谢产物,其中有不少药效成分在产量上均超过或相当于原药材含量,为应用细胞培养技术工业化生产其代谢产物奠定了基础。

更可喜的是,现代生物技术用于中药活性成分的微生物代谢研究开发一般可达到下述两个目的:一是通过微生物代谢可改变中药有效成分结构,提高其活性,降低毒副作用,更好适应临床用药需要,为中药新药研究开发、技术创新提供了新方法新途径;二是运用基因工程手段,改变微生物代谢途径,可达到大规模生产中药活性成分之目的,为发展现代中药产业提供了全新的生产手段。特别是转基因生物(动物和植物)的构建繁育均获得成功,即利用转基因生物作为反应器生产外源基因编码的产物,是当前基因工程技术最重要的成果(如转基因大肠杆菌、酵母等用于工业化生产干扰素、胰岛素等,并已有产品投放市场,有的还收载于《中国药典》2000 年版)。目前,利用转基因动、植物生产药物的研究已成为药物研究开发与发展现代中药产业的热点。如已有一些来自细菌、动物和人类的某些抗原、抗体和特异基因编码的蛋白质,在转基因动、植物中已得到表达,如水蛭素、α-括楼素、黄芪毛状根多糖等基因工程的研究

开发;又如紫杉醇的资源红豆杉生长速度很慢且含量很低,很难满足医药市场需求,经阐明紫杉醇的生物合成途径、代谢酶和调控基因,将该基因导入能够快速繁殖与生长的其他植物,再通过该植物则可快速生产紫杉醇等,这些都使我国中药产业进入到更高更新的层次。我们相信,随着现代生物技术特别是基因工程等高新技术的应用,21 世纪的中药研究开发与现代中药产业的发展,将出现崭新的局面,将更好地走向世界,走向未来。

中药质量现状与发展

植物药世界市场包括处方药、OTC 及食品补充剂约有 150 亿美元。如银杏,人参,大蒜,缬草及锯齿棕及其制剂十分有市场。而在这个大市场中中国仅占 5%,且许多是药材。

一、药品质量标准的发展趋势

药品质量的内涵三要素是:真伪、纯度和品质,其质量标准中均应有所体现。

随着科技的发展,人员素质的提高及针对出现的问题,质量标准要不断、适时的完善和提高。这种提高主要可体现在各国药典标准的发展上。

1 美国药典

美国药典委员会成立于 1820 年,至今已有 180 多年的历史。这期间所制订的分析方法已有了根本变化。表 1 显示 USP20 至 24 版所用含量测定方法可见其发展趋势。同时原 USP 五年出一版,而今是二年一版,现已是 2002 年版(25 版)。

表 1 美国药典含量测定方法比较(品种数)

版次	HPLC	GC	TLC	UV	IR	FL	AAS	NMR	TI
20 版	62	6	25	469	21	10	7	2	
21 版	363	142		698	13	17	27	2	
22 版	871	157	15	542	17	17	76	5	784
23 版	1188	100	4	490	15	5	78	2	803
24 版	1386	111	1	374	14	14	96	2	775

FL:荧光分析法

AAS:原子吸收分光光度法

TI:滴定分析法

2 中国药典

建国以来,我国已颁布药典 7 版,即 1953、1963、1977、1985、1990、1995 及 2000 版。自 1963 年版起药典分二部,一部收载中药,二部收载化学药、生物制品等。收载品种 1953 年版仅 531 个(其中中药 33 种,化学药 498 种),2000 年版时共 2691 个(其中中药 992 种,化学药等 1699 种)。所用含量测定方法的走向见表 2 所列。

表 2 中国药典含量测定方法统计(%)

版次	滴定分析法	重量分析法	分光光度法	HPLC	GC
1953 年版	68.8	19.3	0	0	
1963 年版	68.2	11.3	6.91	0	0
1977 年版	61.8	3.89	22.3	0	0
1985 年版	57.8	2.64	28.0	1.17	0.29
1990 年版	52.1	2.29	26.3	6.09	0.44
1995 年版	51.8	1.42	28.9	8.01	0.57
2000 年版	44.97	1.35	26.61	17.40	0.58

二、国内外中药质量标准的现状及要求

1 中国药典

我国药典收载品种情况见表 3。

表 3 中药收载品种

Edition	Number of Species	Crude Drugs	Patent Drugs
1953	33	33	
1963	643	446	197
1977	1152	882	270
1985	713	506	207
1990	784	509	275
1995	920	522	398
2000	992	534	458

·我国 2000 年版药典一部可反映出目前中药的质量分析已经具有较好的水平,在现代化和规范化方面又向前迈进一步。

·本版药典一部共收载了中药 992 种,其中药材 534 种,中成药 458 种

- 有 602 个品种收载了薄层鉴别,占收载品种总数的 60%。
- 在中成药的 458 个品种中有 TLC 鉴别的 374 种(548)项
- HPLC 法 105 个(95 版仅 11 个)占中药新增含量测定品种数(150)的 62%,占有含量测定品种(308)的 34%。
- 专项检查方面值得强调的是:新版药典首次收载了对中成药的重金属检测(黄连上清丸)和对药材中农药残留的限度测定
- 还增加了注射剂不溶性微粒检查法

2 中国、日本、欧洲、美国药典收载药材情况

2.1 收载药材品种情况

	中国(2000)	日本(14 版)	欧洲(2002)	美国(2002)
收载品种数	534	117	99	42
与中国一致		79	18	15
与日本一致			7	6
与欧洲一致				9

日本包括药典及追补本,美国包括 USP 及 NF。

比较统计均以与中国药典相同品种为基础计算。

人参、甘草、颠茄、番泻叶、姜为四国共有品种。

2.2 检验项目

四国药典药材检验项目包括来源、鉴别、检查及含量测定几项。

2.2.1 鉴别:包括显微或组织、TLC(中国除化学对照品外,还有对照药材)、试管、升华、泡沫反应(欧洲)、GC。

2.2.2 检查:通用项目有杂质、灰分、酸不溶物、干燥失重、浸出物(欧、美多)、酸值。

还有有机农药残留检查(甘草、银杏)、昆虫残留、重金属限度、鞣基值(桃仁)、淀粉和糊精(蜂蜜)、5-羟基甲糠醛(中)、间苯二酚显色物(日)、牡蛎中钡盐(日)、白术色度检查(日)、银杏有机挥发性杂质(美)等项目。

2.2.3 含量测定方法有 TLC-S、GC、HPLC、UV、挥发油。

2.2.4 品种检测比较举例:甘草

中国药典收载的甘草有三种基源,日本和美国药典有二个品种,而欧洲药典只有一个品种。

鉴别四国药典均有 TLC,中国的甘草酸铵及药材对照;日本及美国则以甘草酸为对照;欧洲药典以甘草次酸为对照,展开剂和检视方法,日本与美国一致,而中国和欧洲不同。中国有农药残留检查,其他三国对之未作规定,其他检查项也各有差异。含量测定均用 HPLC 法,均测定甘草酸的含量,所用对照品中国与欧洲一样。

三、中药分析的几种方法进展

1 中药分析不管是药材还是成药,鉴于其成分的复杂性,而用现代分析仪器如 HPLC、GC 等又怕污染。因此要前处理。前处理方法,如蒸馏法、液液提取,液固提取(SiO₂、C₁₈ 小柱、聚酰胺、大孔树脂、AL₂O₃ 等)还有 SFE 等。

2 中药指纹图谱

中药来源及成分的复杂性,作用的整体性,要求质控不仅要控制单一成分的含量,同时要控制总体成分,即某一药材或制剂的一群成分。

欧共体草药制剂规范,最早以立法形式规定指纹图谱作为质量标准(88/028)“如果草药含有几种药食同源植物或制剂,并且不可能测定其中每一个活性成分的稳定性,那么药物的稳定性应由合适的一指纹图谱,……来决定。”

近十多年来人们用光谱或色谱手段对其进行了各方面的研究,特别 2000 年 4 月 SDA 召开“制订中药注射剂指纹图谱技术要求研讨会”后更是广泛展开,对指纹图谱相似度的计算是其研究,特别制订合理标准的瓶颈。2000 年 8 月 SDA 曾颁布了“中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)”,其中对“共有指纹峰面积的比值”及“非共有峰面积”有过明确规定,但实际执行上很可能会遇到困难,因此一些单位,尤其是大学运用计算机通过不同的数学模式进行了大量研究,并作出了不同量化比较方法,现有三种:①互信息函数法;②相关系数与相合系数法;③多维空间两点距离、夹角余弦法。目前都在实践试验阶段。同时药典会组织专家制订了中药注射剂色谱指纹图谱实验研究技术指南(试行)。所涉及方法多半为色谱或色谱光谱法,报导有:HPLC、HPCE、GC 等。现药典会组织一些大学、科研单位及药检所等对 70 多种注射剂的药材、中间体及成品开展指纹图谱测定研究,使其工作手段及判定的科学性、合理性、重现性逐步达到合理、可行。

3 中药中微量元素测定的研究进展

中药中目前所发现的微元素大致分为:必需元素非必需元素及有害元素 3 类。后者要检测:Al,As,