

中药

现代化

生产关键技术

元英进

刘明言

董岸杰

主编

ZHONGYAO

XIANDAIHUA

SHENGCHAN

GUANJIAN JISHU



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

中药现代化生产关键技术

元英进 刘明言 董岸杰 主编

化 学 工 业 出 版 社

现代生物技术与医药科技出版中心

·北 京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

中药现代化生产关键技术 / 元英进, 刘明言, 董岸杰主编
—北京: 化学工业出版社, 2002.4
ISBN 7-5025-3700-7

I 中… II. ①元…②刘…③董… III. 中草药-药剂制
法-新技术 IV. TQ461

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 007490 号

中药现代化生产关键技术

元英进 刘明言 董岸杰 主编

责任编辑: 孟 嘉 侯奎荣

责任校对: 郑 捷

封面设计: 于 兵

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市昌平振南印刷厂印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 19 字数 462 千字

2002 年 4 月第 1 版 2002 年 4 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-3700-7/R·111

定 价: 50.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《中药现代化生产关键技术》编委会

主编单位	天津大学			
主 编	元英进	刘明言	董岸杰	
编写人员	元英进	刘明言		天津大学化工学院
	毛国柱	孙永利	许晓菁	天津大学化工学院
	王义明	罗国安		清华大学生命科学与工程研究院
	王 华	常贺英	韩金玉	天津大学化工学院
	史作清			南开大学高分子化学研究所
	白 鹏	许松林	杨志才	天津大学化工学院
	邓联东	孙多先	董岸杰	天津大学化工学院
	朱世斌			国家药品监督管理局培训中心
	庄香久	何 煜		济南倍力粉技术工程有限公司
	朱企新	谭 蔚		天津大学化工学院
	李淑芬			天津大学化工学院
	李修伦	林瑞泰		天津大学化工学院
	李景川	施中东		天津大学化工学院
	赵沧燕			天津大学化工学院
	姜忠义			天津大学化工学院
	康仕芳			天津大学化工学院

前 言

中药是中华民族之瑰宝。随着人们对西药局限性的认识 and 了解以及世界疾病谱和医学模式的改变,“回归自然”、崇尚天然药物正成为一种世界性潮流,这为中药的发展提供了前所未有的机遇。但是,由于现代科学技术与传统中药产业有机结合不够等原因,中药产业普遍存在着企业规模小、数量多、品种多、产量少、生产工艺与装备落后、产品质量不稳定、科技含量低、国际市场竞争力弱等问题;再加上经济全球化的快速发展和我国加入世贸组织,中药产业也面临着严峻的挑战。因此,如何在继承和发扬我国中医药优势和特色的基础上,充分利用先进的现代科学技术手段与方法,对目前中药生产中相对落后的生产工艺和过程实施高新技术产业化改造,生产出“安全、高效、稳定、可控”的,具有强大国际竞争力的现代中药产品,实现中药现代化及国际化,是我们当前面临的重要课题。

我国的中药生产技术,起始于夏商,发展于秦汉,成熟于两宋。现代科学技术的发展为中药生产提供了更多更好的技术选择。理解和掌握这些先进技术,对于实现中药现代化及国际化具有重要意义。

为了加快推进现代中药产业化进程,加快现代中药产业的技术进步,适应当今国际、国内医药市场的变化及 21 世纪医药市场的发展趋势,推动中药产业从传统文化优势转变为经济优势;为了落实天津市抓住机遇、实现跨越式发展,使天津市发生新的历史性变化这一宏伟目标,2001 年 4 月 7 日在天津大学召开了“天津市中药现代化工程研讨会”。研讨会由天津市科学技术委员会、天津市发展计划委员会和天津市经济委员会主办,天津大学、天士力集团有限公司、天津市医药集团有限公司承办。会议由市领导主持,国家教育部科技司雷忠良处长到会祝贺。研讨会围绕“天津市中药现代化工程”这一主题,就传统中药与现代化和高新技术、天津市中药产业的发展机遇与挑战、WTO 与天津中药、天津市组建“天津市中药现代化工程研究中心”的迫切性和必要性等热点问题,邀请了国内知名专家和领导到会作大会报告。国家科技部生命中心肖诗鹰教授就国家中药现代化“十五”总体规划作了报告,中国工程院院士中国医学科学院药用植物研究所的肖培根院士就 21 世纪中药与天然药物的研究和发展方向进行了论述,天津中医学院副院长张伯礼教授探讨了中药现代化的战略机遇及关键问题和对策,天津天士力集团有限公司总裁阎希军所作了关于发展中药有关问题的探讨的报告,中国工程院院士天津大学王静康教授介绍了制药过程现代化的研究进展。会议还安排了一系列专题报告。天津中新药业集团公司、南开大学、天津大学的专家教授介绍了中药制剂进展以及现代科学技术在中药现代化生产中的应用。这些报告受到了与会代表的一致好评。会后,许多来自中药科研单位和企业的代表纷纷要求索取会上介绍的中药现代化生产关键技术资料。考虑到目前尚未见到有关此类书籍的出版,作者在会议收集到的论文的基础上,筛选了相对成熟、有一定特色、且比较常用的中药现代化生产关键技术编辑成册。

本书介绍的内容主要有:超临界萃取技术、膜分离技术、蒸馏技术、树脂吸附分离技术、微波协助萃取技术、液固分离技术、中药产品干燥制粒技术、汽液固三相流化床蒸发浓缩强化和防除垢新技术、制备色谱技术、细胞级微粉碎与细胞级微粉中药技术、纳米制药技术、透皮吸收制剂技术、中药指纹图谱技术、植物细胞大规模培养技术等。希望通过对传统

中药生产企业实施上述新技术后，使中药企业在生产工艺技术和装备水平上全面实现技术提升，加速具有自主知识产权的、高技术含量、高附加值的现代中药产品的产业化，促进“大企业、大品种、大市场”战略的实施，增强国际竞争能力，扩大我国中药在国际天然药物市场的份额，成为我国经济新的增长点。

参加本书编写的作者大多是相关领域里的专家，具有坚实的理论基础和丰富的实践经验。书中内容也大多是他们长期从事中药及相关领域科学研究和生产实践的知识总结，具有很好的参考价值。它不仅适用于中药企业、高等院校、科研机构从事中医药生产、科研开发、管理方面的人员，而且也适用于大中专本科生、研究生以及其他感兴趣的读者。

本书由天津大学组织有关专家编写，参加编写的单位有：国家药品监督管理局培训中心，清华大学，南开大学，济南倍力粉技术工程有限公司，天津大学等。全书共分 15 章，由元英进教授策划。参加编写的人员有：朱世斌（第 1 章）；刘明言（第 1 章、第 9 章）；元英进（第 1 章、第 15 章）；李淑芬（第 2 章）；姜忠义（第 3 章）；许松林，白鹏，杨志才（第 4 章）；史作清（第 5 章）；闻建平，孙永利，许晓菁，毛国柱（第 6 章）；谭蔚，朱企新（第 7 章）；康仕芳（第 8 章）；李修伦，林瑞泰（第 9 章）；韩金玉，王华，常贺英（第 10 章）；何煜，庄香久（第 11 章）；董岸杰（第 12 章、第 13 章）；孙多先，邓联东（第 12 章）；赵沧燕（第 13 章）；王义明，罗国安（第 14 章）；施中东，李景川（第 15 章）。

第 1 章简要论述中药现代化的必要性、发展历史及其最新进展，并介绍实现中药现代化的一些途径以及中药现代化生产所需的主要关键技术。

第 2 章主要介绍洁净的高效化工分离技术超临界萃取技术。对超临界萃取技术的发展历史与现状作了简要概述；全面介绍了超临界流体特性及超临界萃取的基本原理与工艺过程。重点阐述了超临界 CO_2 萃取天然产品的特性，并通过超临界萃取用于多种天然产物与中草药的提取实例，阐述了超临界萃取应用于天然产物与现代中药开发的优势与特点。同时论述了分析型超临界萃取技术在中药质量控制与检测方面的应用前景。

第 3 章介绍膜分离过程的特点、分离膜、膜组件、膜污染与浓差极化等内容，对膜分离过程的工艺流程，膜分离技术应用于中药生产的可行性与技术经济分析以及膜分离技术的应用实例作了阐述。

第 4 章介绍蒸馏技术应用于中药及天然产物分离时的原理、工艺流程及实例等，不仅包括传统的水蒸气蒸馏，而且还涵盖了现代先进的分子蒸馏技术。

第 5 章阐述吸附现象及原理，吸附树脂的结构及特性、使用方法及其选择，以及树脂吸附法在药物的提取、纯化中的应用。

第 6 章介绍固体浸取技术、有机溶剂萃取技术以及刚起步的微波协助萃取技术的基本原理、特点、影响因素、设备及其各自在中草药生产中的应用。

第 7 章为液固分离技术。介绍制药生产中所用到的固液分离技术所涉及的分离过程、基本原理、过滤介质，制药行业常用的几种过滤、分离设备的进展，并重点介绍中药固液分离的特点、目前中药行业采用固液分离技术存在的问题。

第 8 章介绍中药产品干燥制粒技术。包括固体物料的干燥机理、各种干燥方法和设备、干燥制粒一体化方法和设备、振动喷流造粒以及液相凝聚造粒等。

第 9 章简要介绍目前常用的中药浸取液蒸发浓缩工艺技术和装置，并重点阐述能够同时强化传热和防除垢的汽液固三相流化床中药浸取液蒸发浓缩技术的基本原理和应用进展。

第 10 章介绍各种制备色谱技术的机理及其在中药及天然药物分离与纯化过程中的应用，

包括薄层色谱、特殊柱色谱、加压液相色谱、逆流色谱等，着重对各种应用实例进行系统阐述。

第 11 章介绍超微粉碎技术。重点阐述细胞级微粉碎与细胞级微粉中药技术的原理、设备及其应用前景。

第 12 章着重介绍纳米药物的制备技术及其应用前景。包括纳米高分子载体材料的种类、制备方法、药物的负载及纳米药物的性能、纳米制药技术在中药制剂中潜在的应用前景。

第 13 章介绍透皮吸收给药制剂新技术。包括新型透皮系统的设计、新型高分子黏合剂和促透剂的发展。

第 14 章介绍中药指纹图谱技术。主要内容有中药指纹图谱的目的和意义、中药指纹图谱的概念和分类、中药指纹图谱的要求和发展阶段、指纹图谱建立方法以及各类中药指纹图谱的应用。

第 15 章介绍植物细胞大规模培养技术。包括提高植物细胞高效表达产物的工艺与工程手段，植物细胞培养生产天然药物所存在的工程问题及其应用展望。

欢迎广大读者对本书的不足之处，提出宝贵意见，以便进一步改进。

编 者

2001 年 10 月

内 容 提 要

本书以国家药品监督管理局培训中心组织的中药现代化生产技术培训班的讲义为基础，由国家药品监督管理局培训中心、天津大学、清华大学、南开大学等单位的专家和教授共同编写，具有权威性。着重介绍相对成熟、具有一定特色、而且比较常用的中药现代化生产关键技术：超临界萃取技术、膜分离技术、蒸馏技术、树脂吸附分离技术、微波协助萃取技术、液固分离技术、中药产品干燥制粒技术、汽液固三相流化床蒸发浓缩强化和防除垢新技术、制备色谱技术、细胞级微粉碎与细胞级微粉中药技术、纳米制药技术、透皮吸收制剂技术、中药指纹图谱技术、植物细胞大规模培养技术等。介绍了这些技术的历史现状、进展、基本原理、技术特点、工艺流程以及在中药现代化生产过程中的应用及展望。

本书适合中药企业、高等院校、科研机构从事中医药生产、科研开发、管理方面的人员阅读，也可供大中专本科生、研究生及其他相关科技人员参考。

目 录

第 1 章 概论	1
1.1 中药现代化的必要性	1
1.1.1 中药现代化面临良好机遇	1
1.1.2 中药现代化面临严峻挑战	2
1.2 中药现代化概念的理解	3
1.3 中药现代化进展	4
1.4 实现中药现代化的途径	5
1.5 中药现代化生产关键技术	7
参考文献	8
第 2 章 超临界萃取技术	9
2.1 概述	9
2.2 超临界萃取基本原理	11
2.2.1 超临界流体的特性	11
2.2.2 超临界萃取的基本特点	12
2.2.3 超临界萃取使用的萃取剂	13
2.2.4 使用夹带剂的超临界萃取	14
2.2.5 超临界萃取-分离模式	15
2.2.6 超临界萃取的相平衡与传质过程	19
2.3 超临界 CO ₂ 萃取天然产品的特性	20
2.3.1 超临界 CO ₂ 的溶剂功能	20
2.3.2 溶质在超临界 CO ₂ 中的溶解度与选择性	22
2.4 超临界萃取在现代中药与天然产物加工中的应用	23
2.4.1 超临界 CO ₂ 萃取在天然产物加工中的应用	23
2.4.2 超临界萃取在现代中药提取中的应用	28
2.4.3 分析型超临界萃取技术在中药质量控制方面的应用	35
2.4.4 超临界萃取技术展望	37
参考文献	38
第 3 章 膜分离技术	42
3.1 概述	42
3.2 中药体系特性分析	42
3.2.1 中药的有效部位和有效成分	42
3.2.2 提取分离阶段的物理化学变化	42

3.3 膜分离技术	43
3.3.1 膜分离技术简介	43
3.3.2 膜分离技术的基本原理	44
3.3.3 分离膜	45
3.3.4 工艺流程	51
3.4 膜分离技术应用要点	56
3.4.1 需要解决的关键问题	56
3.4.2 膜分离技术的主攻方向和目标	56
3.5 膜分离技术在中药制剂生产中的应用	56
3.5.1 可行性和技术经济分析	57
3.5.2 超滤技术在中药制剂生产中的应用	58
3.5.3 在中药制剂中推广超滤技术的几点建议	61
3.5.4 膜分离在中药现代化生产中的应用展望	62
参考文献	63
第 4 章 蒸馏技术	66
4.1 蒸馏技术的历史、现状及进展	66
4.1.1 共沸物系间歇精馏分离理论的进展	66
4.1.2 间歇精馏新型操作方式的研究进展	68
4.2 蒸馏技术的基本原理	71
4.2.1 单级蒸馏技术	71
4.2.2 多级蒸馏技术	73
4.2.3 分离设备的研究	76
4.3 工艺流程	79
4.3.1 水蒸气蒸馏流程	79
4.3.2 同时蒸馏萃取流程	80
4.3.3 分子蒸馏流程	80
4.3.4 间歇精馏工艺流程	81
4.4 蒸馏技术在中药生产中的应用	84
4.4.1 分子蒸馏技术在天然产物分离领域的应用	84
4.4.2 分子蒸馏技术在天然药物药用成分分离纯化中的应用及前景	85

4.4.3 动态累积间歇精馏技术及其 应用	86	7.3.2 深层过滤	121
4.4.4 间歇精馏技术在天然药物等热敏 物料分离中的应用	90	7.3.3 筛滤	121
参考文献	90	7.3.4 预敷过滤	121
第5章 树脂吸附分离技术	93	7.3.5 颗粒层过滤	122
5.1 概述	93	7.3.6 活性炭过滤	122
5.2 吸附树脂	94	7.3.7 动态过滤	122
5.2.1 吸附树脂的种类	94	7.3.8 微滤及超滤	122
5.2.2 吸附树脂的结构	94	7.4 沉降分离	123
5.2.3 吸附树脂的性能	97	7.4.1 重力沉降	123
5.2.4 吸附树脂的使用方法	99	7.4.2 离心沉降	124
5.3 树脂吸附法在药物的提取纯化中的 应用	102	7.5 过滤介质	124
5.3.1 黄酮类药物的提取	103	7.6 制药行业中最常用的几种过滤与分离 设备的进展	125
5.3.2 皂苷类药物的提取	104	7.6.1 板框压滤机、厢式压滤机	125
5.3.3 生物碱的提取	105	7.6.2 转鼓真空过滤机	126
5.3.4 其他中药成分的提取	107	7.6.3 三足离心机、吊袋卸料离心机、 翻袋离心机	126
参考文献	108	7.6.4 带式真空过滤机	126
第6章 微波协助萃取技术	110	7.6.5 滤芯过滤器	126
6.1 浸取技术在中草药生产中的应用	110	7.7 中药液固分离特性与难点	127
6.1.1 浸取的原理	110	7.7.1 中药的过滤分离特性	127
6.1.2 浸取的操作和设备	110	7.7.2 发酵液的过滤	128
6.1.3 应用实例	111	7.7.3 活性炭与脱色后药液的过滤	129
6.2 有机溶剂萃取技术在中草药生产中的 应用	112	7.7.4 结晶体的过滤	129
6.2.1 基本原理	112	7.7.5 药液的除菌过滤	129
6.2.2 有机溶剂萃取的影响因素	112	7.8 过滤分离技术的发展	129
6.2.3 有机溶剂萃取的设备和流程	113	7.9 当前中药生产中采用液固分离技术 存在的几个主要问题	129
6.2.4 应用实例	114	参考文献	130
6.3 微波协助萃取技术在现代中药生产中 的应用	114	第8章 中药产品的干燥制粒技术	132
6.3.1 微波协助萃取的原理	114	8.1 概述	132
6.3.2 微波协助萃取的特点	115	8.2 干燥操作中的物料衡算与热量衡算	133
6.3.3 微波协助萃取的参数及其影响 因素	115	8.2.1 湿空气的性质	133
6.3.4 微波协助萃取的操作及设备	116	8.2.2 干燥过程的物料衡算	135
6.3.5 应用实例	117	8.2.3 干燥过程中的热量衡算	136
参考文献	118	8.3 固体物料的干燥机理	137
第7章 液固分离技术	119	8.3.1 平衡水与自由水	137
7.1 概述	119	8.3.2 结合水和非结合水	137
7.2 液固分离过程分类	120	8.3.3 干燥曲线与干燥速率曲线	138
7.3 过滤分离	120	8.4 干燥方法和设备	139
7.3.1 滤饼过滤	120	8.4.1 厢式干燥器	139
		8.4.2 转筒干燥器	140
		8.4.3 气流干燥器	140
		8.4.4 冷冻干燥	142

8.4.5 远红外线干燥器	142	10.4.6 其他形式色谱	173
8.4.6 高频电流干燥器	142	10.4.7 多种色谱方法的联用	174
8.4.7 微波干燥器	142	10.5 制备色谱技术的发展	174
8.5 制粒及干燥、制粒一体化方法和 设备	143	参考文献	174
8.5.1 挤压造粒	143	第 11 章 细胞级微粉碎与细胞级微粉 中药技术	178
8.5.2 快速混合搅拌制粒	144	11.1 细胞级微粉碎与细胞级微粉中药 概念	178
8.5.3 喷雾干燥制粒	144	11.1.1 微细生物体尺度的一般概况	178
8.5.4 流化床干燥制粒	146	11.1.2 细胞级微粉碎及细胞级微粉中 药理论	178
8.6 振动喷流造粒(滴落造粒方法)	150	11.1.3 理想破碎模型单元破碎率 计算	180
8.7 液相凝聚造粒	152	11.1.4 中药细胞级微粉碎破壁率判定 方式	181
参考文献	153	11.2 细胞级微粉碎加工工艺和设备	186
第 9 章 汽液固三相流化床蒸发浓缩 强化和防除垢技术	154	11.2.1 现行中药对丸散剂细度的一般 规定	186
9.1 概述	154	11.2.2 现行一般粉碎方法的局限性	187
9.1.1 蒸发与蒸发浓缩概念	154	11.2.3 贝利微粉机工作原理	187
9.1.2 蒸发过程分类	154	11.2.4 贝利微粉机与球磨机	188
9.1.3 蒸发操作的特点	155	11.2.5 贝利微粉机主要系列介绍及外 观图	188
9.1.4 影响蒸发能力的因素	155	11.2.6 主要中药粉碎设备性能比较	189
9.1.5 蒸发浓缩强化和防除垢技术	156	11.2.7 贝利微粉机粉碎中药材实例	190
9.2 基本原理及特点	158	11.2.8 贝利微粉机高精度混炼作业	190
9.2.1 基本原理	158	11.2.9 贝利微粉机工作效率(第三代振 功磨)	190
9.2.2 技术特点	161	11.3 细胞级中药微粉碎及细胞级中药微 粉的应用	191
9.3 工艺装置流程	161	11.3.1 细胞级中药微粉为中药主要剂型 的改革提供的新途径	191
9.4 三相流化床蒸发技术工程化实施过程 中应考虑的一些问题	162	11.3.2 细胞级微粉技术为现有中药制药 工艺改造提供了有力手段	199
9.5 在中药现代化生产过程中的应用及 展望	162	参考文献	200
参考文献	163	第 12 章 纳米制药技术	201
第 10 章 制备色谱技术	164	12.1 概述	201
10.1 色谱技术的发展概况	164	12.1.1 药物制剂的发展	201
10.2 色谱技术的基本原理	165	12.1.2 纳米药物	202
10.2.1 吸附色谱	165	12.2 用于制备纳米药物的高分子材料	202
10.2.2 分配色谱	165	12.2.1 用于药物纳米载体的高分子材料 的一般要求	203
10.2.3 离子交换色谱	165	12.2.2 药用高分子载体材料	203
10.2.4 凝胶色谱	165	12.3 纳米粒子的制备方法	205
10.2.5 亲和色谱	165		
10.3 制备色谱工艺流程	166		
10.4 常用的制备色谱工艺	166		
10.4.1 薄层色谱	166		
10.4.2 柱色谱	167		
10.4.3 压力液相色谱	168		
10.4.4 离子交换色谱	171		
10.4.5 逆流色谱	172		

12.3.1 疏水性聚合物分散法	205	14.1.3 中药指纹图谱是中药新药开发 研究之必需	250
12.3.2 亲水性聚合物分散法	208	14.1.4 中药指纹图谱是实现中药现代 化的突破口	250
12.3.3 聚合法制备聚合物纳米微球	208	14.1.5 中药指纹图谱是实现知识产权 保护的需要	251
12.3.4 聚合物自组装机方法制备载药纳米 微球	211	14.2 中药指纹图谱的概念和分类	251
12.4 靶向药物	221	14.2.1 中药指纹图谱的概念	252
12.4.1 在病灶部位直接用药	221	14.2.2 中药指纹图谱的分类	252
12.4.2 药物的自发靶向	221	14.3 中药指纹图谱的要求和发展阶段	254
12.4.3 物理靶向	221	14.3.1 中药指纹图谱切实可行	254
12.4.4 靶向识别	222	14.3.2 中药指纹图谱的要求	254
12.5 纳米制药技术在中药制剂中的应用 前景	222	14.3.3 中药指纹图谱的初级阶段和高级 阶段	255
参考文献	223	14.4 指纹图谱建立方法	256
第 13 章 透皮吸收制剂新技术	227	14.4.1 指纹图谱信息化和知识化	256
13.1 概述	227	14.4.2 指纹图谱测定方法的选定	257
13.1.1 透皮吸收剂型的特点	227	14.4.3 中药材指纹图谱的建立	262
13.1.2 透皮吸收制剂的发展	227	14.4.4 中药方剂指纹图谱的建立	263
13.2 透皮吸收的机理	228	14.4.5 指纹图谱相似度判别	269
13.2.1 皮肤的结构特点	228	14.4.6 相关性研究	270
13.2.2 药物透皮吸收过程	229	14.5 中药指纹图谱的应用	270
13.2.3 透皮吸收制剂的局限性	231	14.5.1 薄层扫描 (TLC) 指纹图谱的 应用	270
13.3 透皮给药系统的设计	231	14.5.2 气相色谱指纹图谱的应用	270
13.3.1 透皮给药系统的类型与结构	231	14.5.3 高效液相色谱指纹图谱的 应用	270
13.3.2 透皮给药系统的工艺设计	233	14.5.4 毛细管电泳指纹图谱的应用	270
13.4 用于 TDDs 的压敏胶	235	14.5.5 红外光谱指纹图谱的应用	270
13.4.1 TDDs 压敏胶的选择	235	14.5.6 核磁共振指纹图谱的应用	270
13.4.2 TDD 体系的压敏胶 (PSAs)	236	14.5.7 DNA 指纹图谱的应用	271
13.4.3 TDD 体系压敏胶的最新研究 进展	239	参考文献	271
13.5 促透剂技术的发展	241	第 15 章 植物细胞大规模培养技术	272
13.5.1 基本原理和方法	241	15.1 概况	272
13.5.2 化学促透技术	242	15.2 植物细胞大规模培养的研究实例	272
13.6 透皮吸收制剂新技术在中药现代化中 的应用前景	244	15.3 大规模细胞培养的策略与需要解决 的问题	273
参考文献	245	15.3.1 提高植物细胞高效表达产物的工 艺手段	273
第 14 章 中药指纹图谱技术	248	15.3.2 工程因素的考虑	285
14.1 中药指纹图谱的目的及意义	248	15.4 展望	287
14.1.1 中药指纹图谱符合中医药的 特性	248	参考文献	287
14.1.2 中药指纹图谱符合国际社会对 药品的要求	249		

第 1 章 概 论

1.1 中药现代化的必要性^[1~3]

1.1.1 中药现代化面临良好机遇

1.1.1.1 “回归自然”热潮的兴起

现代医药为人类的医疗保健和生存繁衍作出了重要贡献，但是，也面临越来越多的从理论到临床方面的问题。例如，人类疾病谱已经由过去的以传染性疾病为主转变为现代身心疾病为主，而且现代疾病对人类更具有威胁性；化学药物对多数此类疾病无能为力，其毒副作用和抗药性也常常难以克服，对于新出现的疾病，诸如艾滋病和其他一些世界疑难病症，化学药显得力不从心；随着时代的发展，健康概念被赋予了新的内涵，第三状态及其危害引起人们的广泛关注，而仅仅依靠化学药物解决第三状态问题是不够的；随着人们生活水平的提高，人们对生命质量和长寿的渴望日趋强烈，而单纯依靠化学药物是难以满足人们的这些追求的。人类的医学模式开始由单纯的“生物医学”向“生物-心理-社会医学”转变，由单纯的治疗疾病向预防、保健、治疗、康复相结合的模式转变。因此，博大精深的传统医药越来越受到重视，并且在人类医疗保健中发挥着越来越大的作用，“回归自然”、崇尚天然药物正在成为一种世界性潮流，发展传统医药已成为各国政府及民众的共识。中医药是中华民族之瑰宝，“回归自然”的热潮为我国中医药的发展提供了难得的机遇和广阔的空间。

1.1.1.2 传统中医药体系独具优势

世界四大传统医药体系（中国、埃及、希腊和印度）中，中医药是理论最完整、医疗实践最丰富、疗效最确切的传统医药体系。同时，世界上没有哪一个民族像我们中华民族那样了解我们自己的中医药。没有哪一个国家像我们中国拥有丰富的中药资源。目前，我国药用资源有 12 807 种，民族药 4 000 多种，民间药 7 000 多种，经营中药材 1 200 多种，年收购总值 160 亿元，常用药材 600 种，栽培 200 多种，面积 40 万公顷，年产量 30 万 t，占年收购总量 40%~50%，野生药材收购 400 种，收购量 40 万 t，占 50%~60%。中药及保健品企业 5 000 多家，其中：中成药企业 1 052 家，生产中药的西药厂 1 000 多家，中药保健品企业 3 000 多家。

1.1.1.3 巨大的国内外中药及天然药物市场

随着世界范围内“回归自然”热潮的兴起，天然药物及中药的需求会逐渐扩大；随着我国中医药事业的不断发展，中医中药正在逐渐被世界所认可。因此，中药及天然药物产业蕴含着巨大的市场潜力和商机。

总体上讲，世界中药及天然药物市场分为 4 个区域：（1）中国、日本与东南亚的亚洲国家；（2）欧洲市场包括欧共体（英国、法国、德国、芬兰、瑞典、西班牙、意大利、比利时、丹麦、爱尔兰），未进入欧共体国家有挪威、冰岛、瑞士及东欧国家；（3）美洲尤指美国 and 加拿大；（4）阿拉伯国家、中东。其中，欧洲市场、美国市场是中药全方位进入世界市场最重要的两个地区。

在欧洲植物药市场上，植物药日益受到重视和青睐。1965 年欧共体就颁布法令，承认

草药是药物。欧洲是世界最大的植物药市场之一，有 700 年的历史。

美国植物药市场方面，虽然至今美国法律还远没有达到欧洲的承认植物可以作药的水平，但是，美国在不远的将来，将是一个巨大的植物药市场。美国银行投资家们认为：自从高科技工业发展以来，食品补充剂的植物药市场是一个最大的获利的投资机会。美国植物药市场 1994 年估计为 16 亿美元，1996 年为 20 亿美元，1997 年初《预防》杂志 NBC 新闻发布会估计 30% 的美国成人（60 万）在 1996 年用过植物药治疗，花费大约每人 54 美元。贯叶金丝桃的销售就是一个很好的说明，充分表明美国等西方社会迫切需要很好研究过的植物药的例子。贯叶金丝桃制品在市场上原本默默无闻，经过媒体的系统介绍后（1997 年 6 月在电视台上介绍了权威杂志的临床研究报告），年销售额急剧上升，达 47.8 万美元，位居美国市场第五位。中药主要以食品、健康食品、草药和药物等进入欧洲市场，以食品、健康食品、营养补充剂、国家药品验证号和国家新药等进入美国市场。国际医药市场上天然药物已占 30% 份额，并以每年 15%~20% 的幅度快速增长，预计到 2010 年将达 1 000 亿美元的销售规模，中药产业将具有广阔的市场发展前景。

随着我国人民生活水平的提高，人们开始关注生活质量，尤其是关注与健康长寿有关的医疗和保健消费。我国的中药市场也将不断扩大。1999 年国内药品销售额 1 244 亿元，其中，中成药 330 亿元，占 26.5%，中药饮片 70 亿元，中药保健品 300 亿元。20 世纪 90 年代以来，平均年增长率 20% 以上，并呈现强劲的发展势头。

另外，现代科学技术，例如：生物科学与技术、信息科学与技术、材料科学与技术、化学工程科学与技术等的发展也为中药现代化提供了新的手段与方法。

医药行业是世界公认的国际化产业，是当今快速增长的、最有发展前景的高新技术产业之一。我们应当抓住这一良机，使我国的中药产业尽快实现现代化，并走向世界。

1.1.1.2 中药现代化面临严峻挑战

虽然我国中药产业的发展遇到了难得的机遇，但是，也面临一系列严峻挑战，这些挑战也迫使我国中药必须走现代化之路。

1.1.1.2.1 “洋中药”抢滩国际、国内市场

据统计，国际中成药市场每年销售额约 160 亿美元。其中，日本产品占 80%，韩国产品占 10%，其他国家产品占 7%，而作为中医药发源地的中国，其产品只占 3%，约 5.89 亿美元，在这极为有限的出口额中，绝大多数还是原料初级品，中成药占 1.26 亿美元，这与中药大国地位很不相称。国内市场方面，我国每年从日本、韩国、东南亚、西欧国家及港澳地区进口“洋中药”超过 1 亿美元，抢占了国内的中药市场，给本来不太景气的中药市场带来了阴影。造成这种局面的原因很多，但是，忽视源自不同学科的现代科学技术与中药研发和生产的有机结合是其重要原因，要想扭转这种不利局面，扩大我国中药的国际、国内市场份额，必须走中药现代化之路。

1.1.1.2.2 经济全球化和我国加入 WTO

经济全球化的快速发展和我国加入世界贸易组织（WTO）会给我国中药产业带来新的挑战。加入 WTO 会有许多有利因素方面，例如：可以促进中药行业更好地与国际接轨，有利于引进先进技术和设备，激发企业参与国际竞争的意识，有利于加强对中药知识产权的保护等。但是，不利因素也不少，例如：随着关税的降低，进口药品占全国药品市场比例会进一步增加，企业竞争压力加大；由于更加重视对药品知识产权的保护，将严格实行药品专利和行政保护，新药仿制几乎不可能。中药要发展，必须应用现代科学技术，开发具有自主知

识产权的新药，并进行传统中药的二次开发。

1.1.2.3 我国中药产业自身存在许多问题

由于中药的特殊性和复杂性，我国中药研发和产业化过程中还存在诸如中药药效物质基础、药理作用等基础研究和开发薄弱，生产工艺技术落后，工程化水平低，过程装备现代化程度低，中药企业存在一小（规模）、二多（企业数量、产品重复）、三低（科技含量、管理水平、自动化生产水平），中药剂型落后，多是传统的丸、散、膏、丹类剂型；各个环节（药材种植、炮制、制剂、包装、运输等）缺乏国际认可的标准规范控制，产品质量稳定性较差等问题。这些问题的存在，难以使我国的中药产业实现“大品种”，“大企业”，“大市场”，也无法形成以“现代化”和“高技术”为特征的具有国际竞争力的中药产品。

面对上述机遇和挑战，我国中药产业必须走现代化之路。这是一项功在民族、利在国家、造福人类、继往开来的伟大事业。

1.2 中药现代化概念的理解^[3~5]

中药现代化就是在继承和发扬我国中医药优势和特色的基础上，充分利用现代科学技术的理论、方法和手段，借鉴国际认可的医药标准和规范，研究、开发、管理和生产出以“现代化”和“高技术”为特征的“安全、高效、稳定、可控”的现代中药产品，使中药产业实现“大品种”，“大企业”和“大市场”，成为具有强大国际竞争力的现代产业和国民经济新的增长点，扩大我国中药在国际市场上的份额。

把握好中药现代化的概念需要注意以下内容。

(1) 中医与中药是我国中医药体系中不可分割的两个组成部分。在基础理论上，两者的概念、范畴一脉相承、完全相通；在辨证论治中，医为药之理、药为医之用。中医的全部理论思维最终则落实在药上，并通过临床用药来实现防病治病的医学目的。中药现代化只是中医药现代化的一个方面，另一方面为中医现代化。中药现代化可以作为中医药现代化的先导，但是，要以中医基础理论为指导，考虑中医的“藏象”、“病因病机”、“四诊八纲”、“治则治法”等理论和中药的“四气五味”、“升降浮沉”、“功效”、“归经”以及“君臣佐使”等原则。

(2) 中药现代化的实质是中药与现代科学技术的结合，与现代学术思想的结合，与现代科学文化的结合。

(3) 现代科学技术主要包括生物科学与技术、信息科学与技术、材料科学与技术、化学工程科学与技术等。

(4) 国际通行的医药标准和规范主要包括：《药品非临床研究质量管理规范》（GLP），《药品临床试验质量管理规范》（GCP），《药品生产质量管理规范》（GMP），《药材生产质量管理规范》（GAP），《药品经营质量管理规范》（GSP），《医院制剂质量管理规范》（GPP），《药品使用质量管理规范》（GUP）等，它们构成了药品质量管理的完整链环。

(5) 现代中药产品包括：中药材、中药饮片、中药提取物、中成药。

(6) 现代中药产品特点为三效：高效、速效、长效；三小：剂量小、毒性小、副作用小；三便：便于贮藏、便于携带、便于服用等。

(7) 中药现代化是一个复杂而又艰巨的系统工程，其内容十分丰富。既有理论问题，又有工程技术、标准、方法等实践问题；既有医学问题，又有药学、农业科学问题；还有资源保护，产业化和可持续发展战略问题等。

(8) 广义上讲, 中药现代化包括中药农业现代化、中药工业现代化和中药商业现代化等。一般意义上的中药现代化是指中药农业现代化和中药工业现代化。

1.3 中药现代化进展^[2~4]

中药现代化是一个继承和发展的历史过程。广义上讲, 这一过程始于 20 世纪 20~30 年代。翻开早期的一些“本草学”、“生药学”著作, 不难发现探索中药现代化的痕迹。但是, 中药现代化的真正基础积累和发展是在中华人民共和国成立之后。

我们可以将中药现代化划分为 3 个发展阶段。

第一阶段, 也称之为基础积累阶段, 是自 1949 年开始至 1992 年。解放后, 尤其是 20 世纪 80 年代以后, 中医药的科学原理和地位得以充分肯定。1982 年, “发展现代医药和我国传统医药”被写入我国宪法; 1985 年中央书记处作出“要把中医和西医摆在同等重要的地位”的指示, 同年《中华人民共和国药品管理法》颁布实施, 将过去新药由省、自治区、直辖市卫生厅(局)审批, 改为卫生部统一审批; 1988 年正式颁布《药品生产质量管理规范》等。我国的中药新药和新制剂研究、开发和生产逐步走上了科学化、规范化、标准化和法制化的道路, 并取得了显著成绩, 受到了世界各国的普遍关注。审批的中药新药逐年增多, 其中, 多数为改变剂型或改变给药途径的药品。从剂型看, 在保持传统丸散膏丹的基础上, 开发了片剂、口服液、胶囊、颗粒剂等现代剂型, 改变了“粗、大、黑”的面貌。中药生产也改变了“前堂后坊”的方式, 具备了工业化规模。这些成绩的取得都给以后的中药现代化奠定了前期基础。

第二阶段, 也称之为发展阶段, 是自 1993 年开始至 2000 年。在第一阶段的基础上, 中药现代化作为国家发展战略被明确提出, 并得到较快发展。在这一发展阶段, 主要由国家科技部、中医药管理局和国家自然科学基金委等部门主持和资助, 以科研院校为先锋和主体, 并得到了中药企业的积极参与。提出了很多实现中药现代化的理论和学说, 资助了许多研究课题。我国的新药研究过去主要以仿制为主。1993 年, 我国与欧美等国签署了保护知识产权协议, 这样, 就再也不能无偿仿制国外研制的新药, 必须创制具有自主知识产权的新药。为此, 1993 年成立了由国务院 18 个部委组成的国家新药研究与开发协调领导小组及其专家委员会, 提出了“1035”工程, 主持具有知识产权的创新药物研究和少数中药复方制剂的二次开发。其中, 复方丹参滴丸和银杏制剂银杏灵取得了重要进展。复方丹参滴丸于 1998 年 9 月被美国 FDA 同意在国内直接进入 II 期、III 期临床研究。银杏灵也于 1999 年通过了美国 FDA 临床研究预审。原国家科委和国家中医药管理局 1996 年 7 月开展了国家“九五”攻关课题——中药现代发展战略研究, 于 1998 年明确提出了“中药现代化发展战略”, 建议国家将“中药现代化科技产业行动计划”列为国家“九五”科技重中之重项目加以实施。该行动计划提出了四大目标和十大行动。四大目标为: 研究开发符合市场需求的现代中药(以国际市场为导向, 从中筛选与评价出优良的中药品种, 作为新药开发的基础; 对中药复方进行二次研究与开发是开发新药的有效途径; 加强现代中药新剂型研究)、建立我国中药现代研究开发体系(加强中药的基础性研究, 制定和完善标准规范, 建设中药现代评价体系, 建立中药信息网络系统)、形成我国科技先导中药产业(针对我国中药产业面临的问题, 应加强技术现代化, 工艺工程化, 质量标准化, 产品规模化研究)、推进我国中药进入国际医药市场(为此, 应加强知识产权保护, 加强国际交流与合作, 促进中药跨国产业集团形成, 提高中药产品国际竞争能力)。十大行动为: 中药现代化国际化示范研究、中药应用基础研究、建

立中药系列标准规范、组建中药规范化研究中心、建立中药信息系统、组建中药工程技术研究中心和产业基地、培育中药跨国企业集团、拓展中医药进入国际医药市场的渠道、强化中药知识产权保护、培养新型中医药人才。中药现代化的提出在海内外引起了强烈反响。1998年7月在南京召开了盛况空前的“全球华人中药现代化学术研讨会”，之后，在美国、香港和内地又召开了一系列关于中药现代化的国际研讨会。许多海内外企业、研究机构和大学纷纷表示要参与中药现代化和国际化行动。1999年3月国家科技部提出了“中药现代化研究与产业化开发”实施方案，主要包括以下4个方面的内容：优良中药材规范化生产技术体系的建立、中成药优良品种的现代化、国际化示范研究、建立中药系列标准规范的研究、中药现代化基础研究。其中，中药复方物质基础和作用机理的研究——“中药现代化基础研究”已于1998年被国家科技部列为攀登计划预选项目。1999年10月“方剂关键科学问题的基础研究”通过国家中医药管理局组织的论证，并列入了国家重点基础研究发展规划项目(973计划)。国家自然科学基金委也一直高度重视中药现代化基础研究工作。从1992年开始，全方位、大额度资助了有关中药现代化的基础研究课题。

第三阶段，也称快速发展阶段，是自2001年开始至今后相当长一段时期。在此期间，政府有更多的部委参与到推动中药现代化的进程之中，推动作用已由以资金支持为主转变为以政策引导为主，支持重点已由理论研究、开发研究转变为中药新产品、新工艺、新技术的工程化和产业化，并将逐步形成以企业为主体，科研院校积极参与的格局。目前，国家许多部委已将中药现代化课题列入“十五”重点计划和2015年发展规划。国家科技部在“十五”攻关计划的整体发展计划中，把中药列为重点研究领域。国家经贸委在制定医药科技“十五”计划和2015年发展规划时提出了加大中药工程现代化实施力度、重点解决中药材质量规范化、传统名优中成药现代化及中药工程现代化等技术关键，实现中药产品立足国内、走向世界的奋斗目标。国家计委2001年发布了“现代中药产业化专项实施方案”，将其列为“十五”重中之重项目开始组织实施现代中药产业化专项。国家专利局正在做“增强中药的新优势”的知识产权保护研究。金融部门投资的重点和热点逐步向中药行业转移。许多地方政府把中药产业作为支柱产业，例如，香港地区、天津、贵州、云南、四川、吉林等省。

中药现代化的历史进程充分说明了中药现代化的重要性、必要性和实现中药现代化的意义。

1.4 实现中药现代化的途径^[3,6,7]

中药现代化是一个复杂课题和系统工程，涉及许多行业和许多研究内容。根据日、韩等国的经验，在实现中药现代化的过程中，应加强学科间的交叉，多方合作，组成研发和产业化群体，尤其要充分重视现代先进科学技术与中药研发和产业化的有机结合，这是实现中药现代化的关键途径和方法。这种有机结合应贯穿于中药应用基础研究、中试开发及产业化3个发展阶段。

中药现代化的主要研究内容包括：

- (1) 应用现代科学技术的方法和手段阐明中药药效的物质基础、药理、方剂配伍理论、毒副作用等，以此为基础创制具有自主知识产权的中药新药；
- (2) 应用现代科学技术手段实现对中药质量的有效监测与控制；
- (3) 采用现代科学技术和手段，开展中药生产技术的现代化、工艺工程化和产业化研究；