



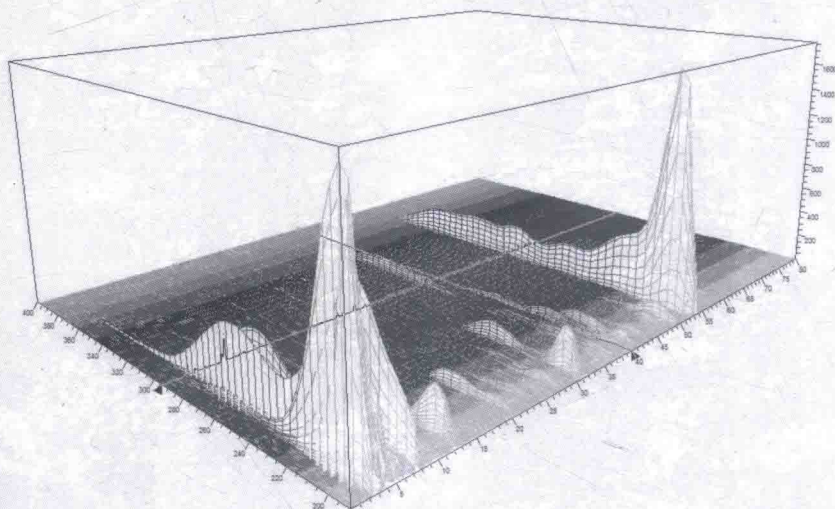
普通高等教育

制药类“十三五”规划教材

中药制剂分析

供中药制药、制药工程及相关专业使用

张丽 主编



ZHONGYAO
HIJI
FENXI



化学工业出版社



普通高等教育

制药类“十三五”规划教材

中药制剂分析

供中药制药、制药工程及相关专业使用

张丽 主编

ZHONGYAO
ZHJI
FENXI



化学工业出版社

· 北京 ·

《中药制剂分析》依照教育部相关文件精神，根据中药制药、制药工程等专业教学要求和课程特点，紧扣 2015 年版《中华人民共和国药典》(一部)编写而成。全书共分九章，主要介绍了中药制剂分析的概念、研究对象、任务及特点，中药制剂分析的基本程序，国家药品标准，中药制剂鉴别、检查、含量测定，中药制剂中各类成分分析，生物样品内中药制剂化学成分的分析，中药制剂生产过程的质量分析以及中药制剂质量标准等内容。

本书实用性强，主要供高等院校中药制药、制药工程及相关专业使用，也可供上述专业研究人员参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

中药制剂分析/张丽主编. —北京: 化学工业出版社, 2018.2
ISBN 978-7-122-31355-3

I. ①中… II. ①张… III. ①中药制剂学-
高等学校-教材 IV. ①R283

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 009377 号

责任编辑: 傅四周
责任校对: 王素芹

文字编辑: 向东
装帧设计: 王晓宇

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: 三河市延风印装有限公司
787mm×1092mm 1/16 印张 17¼ 字数 450 千字 2018 年 4 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: 49.00 元

版权所有 违者必究



系列教材编委会

主任	罗国安
编委	(按姓名汉语拼音排序)
冯卫生	河南中医药大学
韩静	沈阳药科大学
柯学	中国药科大学
陆兔林	南京中医药大学
罗国安	清华大学
孟宪生	辽宁中医药大学
齐鸣斋	华东理工大学
申东升	广东药科大学
铁步荣	北京中医药大学
万海同	浙江中医药大学
王淑美	广东药科大学
王岩	广东药科大学
杨明	江西中医药大学
张丽	南京中医药大学
张师愚	天津中医药大学

《中药制剂分析》编委会

主编	张丽
副主编	(按姓名汉语拼音排序)
	曹雨诞 冯素香 麻秀萍 郑晓晖
编委	按姓名汉语拼音排序
曹雨诞	南京中医药大学
程芳芳	南京中医药大学
冯素香	河南中医药大学
管淑玉	广东药科大学
麻秀萍	贵阳中医药大学
潘英妮	沈阳药科大学
王小平	陕西中医学院
魏凤环	南方医科大学
萧伟	江苏康缘药业股份有限公司
张丽	南京中医药大学
郑晓晖	西北大学
周琪	湖北中医药大学

普通高等教育制药类“十三五”规划教材是为贯彻落实教育部有关普通高等教育教材建设与改革的文件精神，依据中药制药、制药工程和生物制药等制药类专业人才培养目标 and 需求，在化学工业出版社精心组织下，由全国 11 所高等院校 14 位著名教授主编，集合 20 余所高等院校百余位老师编写而成。

本套教材适应中药制药、制药工程和生物制药等制药类专业需求，坚持育人为本，突出教材在人才培养中的基础和引导作用，充分展现制药行业的创新成果，力争体现科学性、先进性和适用性的特点，全面推进素质教育，可供全国高等中医药院校、药科大学及综合院校、西医院校医药学院的相关专业使用，也可供其他从事制药相关教学、科研、医疗、生产、经营及管理工作者参考和使用。

本套教材由下列分册组成，包括：北京中医药大学铁步荣教授主编的《无机化学及实验》、广东药科大学申东升教授主编的《有机化学及实验》、广东药科大学王淑美教授主编的《分析化学及实验》、天津中医药大学张师愚教授主编的《物理化学及实验》、华东理工大学齐鸣斋教授主编的《制药化工原理及实验》、沈阳药科大学韩静教授主编的《制药设备设计基础》、辽宁中医药大学孟宪生教授主编的《中药材概论》、河南中医药大学冯卫生教授主编的《中药化学》、广东药科大学王岩教授主编的《中药药剂学》、南京中医药大学张丽教授主编的《中药制剂分析》、南京中医药大学陆兔林教授主编的《中药炮制工程学》、中国药科大学柯学教授主编的《中药制药设备与车间工艺设计》、浙江中医药大学万海同教授主编的《中药制药工程学》和江西中医药大学杨明教授主编的《中药制剂工程学》。

本套教材在编写过程中，得到了各参编院校和化学工业出版社的大力支持，在此一并表示感谢。由于编者水平有限，本书不妥之处在所难免，敬请各教学单位、教学人员及广大学生在使用过程中，发现问题并提出宝贵意见，以便在重印或再版时予以修正，不断提升教材质量。

清华大学
罗国安
2018 年元月

前言

《中药制剂分析》是普通高等教育制药类“十三五”规划教材之一，根据教育部相关文件精神及中药制药、制药工程等专业教学要求和课程特点，在化学工业出版社的组织下，紧扣2015年版《中华人民共和国药典》（简称《中国药典》）（一部）编写而成。本教材可供高等院校中药制药和制药工程专业使用，也可供其他相关专业的中药制剂分析课程教学使用。同时，也可供从事中药质量检验、中药生产、中药新药研发等工作的专业技术人员参阅。

本教材共分为九章，主要介绍中药制剂分析的概念、研究对象、任务及特点、基本程序，国家药品标准，中药制剂的鉴别、检查、含量测定，中药制剂中各类成分分析，生物样品内中药制剂化学成分的分析，中药制剂生产过程的质量分析以及中药制剂质量标准等内容。本教材由常年坚持中药分析教学、科研一线、富有经验的人员编写，具体分工如下：第一章绪论（张丽）；第二章中药制剂分析供试品的制备（王小平）；第三章中药制剂的鉴别（冯素香）；第四章中药制剂的检查（麻秀萍、周琪）；第五章中药制剂的含量测定（管淑玉、程芳芳）；第六章中药制剂中各类化学成分分析（潘英妮、郑晓晖）；第七章生物样品内中药制剂化学成分的分析（魏凤环）；第八章中药制剂生产过程的质量分析（萧伟）；第九章中药制剂质量标准的制定（曹雨诞）。

近年来，随着现代科学技术的迅猛发展，高准确度、高灵敏度、高专属性的分析技术和分析方法在中药制剂分析中得到了广泛的应用，有效地保障了中药制剂的安全性、有效性和可控性。同时，现代科技也使得中药制剂生产过程中的自动化质量监控成为现实。因此，本教材在编写过程中，在内容选择上，以2015年版《中国药典》为依据，围绕中药制剂质量评价，进行方法描述与应用实例，力求突出：内容的进展性、系统性；分析方法的可靠性、普及性；格式体例的规范性、新颖性；应用实例的代表性和示范性。本教材充分反映了中药制剂分析的发展趋势与2015年版《中国药典》的精髓。

本教材在编写中，首次在同类教材中增加课程学习方略，以方便教师和学生本课程、使用本教材。

本教材在编写过程中得到了各参编者单位和化学工业出版社的大力支持，在此一并表示衷心的感谢。由于编者水平有限，书中不足之处在所难免，敬请同行专家、学者及各高等中医药院校师生不吝赐教，以便再版时修订。

编者

2017年12月

“中药制剂分析” 课程学习方略 /01

第 一 章 绪论 /05

第一节 概述 /05

- 一、中药制剂分析的意义和任务 /05
- 二、中药制剂分析的主要内容 /06
- 三、中药制剂分析的特点 /06
- 四、中药制剂分析工作的基本程序 /08
- 五、原始记录和检验报告 /010

第二节 药品质量标准 /010

- 一、中国药品标准 /011
- 二、世界其他国家及地区药典简介 /016

第三节 中药制剂分析的现状和发展趋势 /018

- 一、中药制剂质量控制的发展历史 /018
- 二、中药制剂分析的发展趋势 /019

重点小结 /021

复习思考题 /021

第 二 章 中药制剂分析供试品的制备 /023

第一节 取样 /023

- 一、抽样 /023
- 二、样品的粉碎 /025
- 三、样品前处理前的取样 /025

第二节 样品的提取 /026

- 一、提取方法 /026
- 二、分析目的与样品提取 /028

第三节 样品的净化 /029

- 一、沉淀法 /030
- 二、液-液萃取法 /030
- 三、色谱法 /031
- 四、固相萃取法 /033
- 五、固相微萃取技术 /034

第四节 浓缩与衍生化 /034

- 一、样品提取液的浓缩 /034
- 二、样品的衍生化 /035

第五节 各类中药制剂的前处理特点 /038

- 一、固体中药制剂的前处理特点 /038
- 二、半固体中药制剂的前处理特点

/041

三、液体制剂的前处理特点 /042

四、外用膏剂的前处理特点 /044

五、其他类型中药制剂的前处理特点 /046

重点小结 /046

复习思考题 /046

第 三 章 中药制剂的鉴别 /048

第一节 性状鉴别 /048

- 一、性状鉴别的主要项目 /048
- 二、常用中药制剂的性状描述 /049
- 三、物理常数的测定 /050

第二节 显微鉴别 /050

- 一、中药制剂显微鉴别的特点 /051
- 二、中药制剂显微鉴别的制片方法

/051

三、应用实例 /051

第三节 理化鉴别 /052

- 一、化学反应鉴别法 /052
- 二、微量升华鉴别法 /055
- 三、光谱鉴别法 /055
- 四、色谱鉴别法 /057

第四节 中药指纹图谱 /062

- 一、中药指纹图谱的分类 /063
- 二、中药指纹图谱的建立与分析评价 /063

第五节 中药特征图谱 /069

- 一、中药特征图谱的概念与特点 /069
- 二、中药特征图谱的建立与分析评价 /070
- 三、研究实例 /070

重点小结 /074

复习思考题 /074

第 四 章 中药制剂的检查 /075

第一节 概述 /075

- 一、药品的纯度要求 /075
- 二、杂质的来源与种类 /076
- 三、杂质的限量检查 /077

第二节 中药制剂中常规物质检查 /079

- 一、氯化物的检查 /079
- 二、铁盐的检查 /079
- 三、干燥失重测定法 /081
- 四、水分测定法 /082
- 五、炽灼残渣检查法 /084
- 六、灰分测定法 /085
- 七、酸败度测定法 /085
- 八、乙醇量检查法 /087
- 九、相对密度 /088
- 十、固体总量测定法 /089

第三节 中药制剂中有害物质检查 /090

- 一、内源性有害物质检查 /090
- 二、外源性有害物质检查 /093

第四节 中药制剂通则检查 /105

- 一、制剂通则检查的目的和意义 /105
- 二、常见中药剂型的制剂通则检查 /105
- 三、注射剂有关物质检查法 /106

重点小结 /107

复习思考题 /108

第 五 章 中药制剂的含量测定 /110

第一节 中药制剂含量测定常用方法 /110

- 一、化学分析法 /110
- 二、光谱分析法 /112
- 三、色谱分析法 /115
- 四、联用技术简介 /127

第二节 中药制剂质量标准分析方法验证 /134

- 一、分析方法验证的目的和意义 /134
- 二、分析方法验证的项目 /134
- 三、验证项目的选择 /140

重点小结 /140

复习思考题 /141

第 六 章 中药制剂中各类化学成分分析 /142

第一节 生物碱类成分分析 /142

- 一、概述 /142
- 二、定性鉴别 /143
- 三、含量测定 /145
- 四、常见中药制剂中生物碱类成分分析 /149

第二节 黄酮类成分分析 /152

- 一、概述 /152
- 二、定性鉴别 /152
- 三、含量测定 /154
- 四、常见中药制剂中黄酮类成分分析 /156

第三节 三萜皂苷类成分分析 /158

- 一、概述 /158
- 二、定性鉴别 /158
- 三、含量测定 /159
- 四、常见中药制剂中三萜皂苷类成分分

析 /161

第四节 香豆素类成分分析 /164

- 一、概述 /164
- 二、定性鉴别 /165
- 三、含量测定 /165
- 四、常见中药制剂中香豆素类成分分析 /166

第五节 醌类成分分析 /167

- 一、概述 /167
- 二、定性鉴别 /168
- 三、含量测定 /169
- 四、常见中药制剂中醌类成分分析 /169

第六节 挥发油类成分分析 /170

- 一、概述 /170
- 二、定性鉴别 /171
- 三、含量测定 /172
- 四、常见中药制剂中挥发油类成分分析 /173

第七节 其他类成分分析 /174

- 一、木脂素类成分分析 /174
- 二、环烯醚萜类成分分析 /176
- 三、有机酸类成分 /178
- 四、鞣质类成分 /182
- 五、多糖类成分 /186
- 六、氨基酸、多肽、蛋白质类成分分析 /188

第八节 含动物药、矿物药中药制剂分析 /191

一、含动物药中药制剂的分析 /191

二、含矿物药中药制剂分析 /195

重点小结 /197

复习思考题 /197

第 七 章 生物样品内中药制剂化学成分的分析 /199

一、生物样品内中药制剂化学成分分析的意义 /199

二、生物样品内中药制剂成分分析的任务 /199

三、生物样品内中药制剂化学成分分析的特点 /200

第一节 生物样品的制备 /200

一、常用生物样品的采集与制备 /201

二、生物样品的前处理 /203

第二节 生物样品内中药制剂化学成分分析方法的建立 /205

一、常用生物样品分析方法 /205

二、生物样品分析方法的设计依据 /206

三、生物样品分析方法的建立与验证 /207

第三节 生物样品内中药制剂化学成分分析实例 /211

一、实验方法 /211

二、方法学考察内容 /213

三、样品分析 /216

重点小结 /219

复习思考题 /219

第 八 章 中药制剂生产过程的质量分析 /220

第一节 中药制剂生产过程分析的主要内容与特点 /220

一、中药制剂生产过程分析的意义 /220

二、中药制剂生产过程分析的主要内容 /221

三、中药制剂生产过程分析的特点 /222

第二节 中药制剂生产过程分析方法 /223

一、在线紫外-可见分光光度法 /223

二、在线近红外光谱分析法 /223

三、在线色谱分析法 /230

四、流动注射分析法 /231

五、光纤传感器技术 /232

第三节 中药制剂生产过程分析的应用 /233

一、中药制剂生产中的提取过程分析 /234

二、中药制剂生产中的萃取过程分析 /238

三、中药制剂生产中的干燥过程分析 /240

四、中药制剂生产中的制剂样品分析 /245

重点小结 /247

复习思考题 /247

第 九 章 中药制剂质量标准的制定 /248

第一节 概述 /248

一、制定中药制剂质量标准的目的和意义 /248

二、制定中药制剂质量标准的原则和前提 /248

三、中药制剂质量标准的分类 /249

四、中药制剂质量标准的特性 /250

五、中药制剂质量标准的研究程序和要求 /251

第二节 中药制剂质量标准的主要内容及起草说明 /251

一、中药制剂质量标准的主要内容 /251

二、中药制剂质量标准的起草说明 /253

三、中药制剂质量标准的复核及作用 /258

第三节 中药制剂质量标准研究实例分析 /260

一、质量标准草案 /260

二、质量标准草案起草说明 /262

第三节 中药制剂的稳定性研究 /269

一、稳定性研究试验要求及试验设计 /269

二、稳定性研究考察项目 /271

三、稳定性研究试验方法 /271

四、稳定性研究结果评价 /272

重点小结 /272

复习思考题 /272

参考文献 /274



“中药制剂分析”课程学习方略

一、中药制剂分析课程概念、性质

“中药制剂分析”是以中医药理论为指导，综合运用物理学、化学、生物学和信息学等分析理论和方法，研究中药制剂质量评价方法及标准的一门应用性学科，是中药学一级学科的重要组成部分，是四年制中药制药专业及其他中药学类相关专业的一门主干专业课。

二、与其他课程联系及课程的重要性

中药制剂分析课程教学要求学生在掌握“分析化学”“仪器分析”“中药化学”“中药鉴定学”“中药药剂学”等学科基本理论和实验技能的基础上，学习当代中药制剂分析的特点、方法和实际应用，因此通常在第五、第六或第七学期开设，为学生后续进入毕业实习、研究生阶段学习和工作奠定基础。

中药制剂是中医治病救人、养生保健的工具，有如士兵之武器。作为关乎大众生命健康的特殊商品，公众对中药制剂的质量要求期望甚高，而对中药制剂的质量评价提供方法学正是中药制剂分析课程所要完成的任务。因此，作为中药制药等中药学类各专业的必修课程，引导学生掌握中药制剂分析的基本理论、基本知识和基本技能，并能在实践中加以应用，中药制剂分析课程的重要性是不言而喻的。

《中华人民共和国药品管理法》明确规定，药品质量必须符合国家药品标准，不合格药品不允许生产、销售和使用，从而明确了中药生产质量管理和检验工作的法制化属性，凸显了中药制剂分析在药品生产过程中的重要地位。因此，中药制剂分析如同中药产业化过程中的眼睛，引导中药产业的良性发展，保证着中药临床应用的安全与有效。由此可见，作为中医院校的学生，在专业课的学习阶段，必须学好“中药制剂分析”。

三、课程特点

1. 具有中医药基础理论知识与现代分析方法知识高度融合的课程特点

中药的临床应用遵循中医药理论指导，单味药有各自特定的性味归经、功能主治，非生品的饮片往往因炮制而引起药性改变，其中的化学成分发生量变甚至质变，复方制剂中各药味又有君、臣、佐、使之分，其临床配伍应用所体现的药效往往非中药复方中某单一成分所能完成。鉴于中药化学成分的复杂性和复方药效物质基础研究的薄弱，目前在制定中药制剂质量标准中尚不能对复方制剂中所有药味及其有效成分进行分析测定。因此，中药制剂质量标准建立指标选择时，应以中医药理论为指导，单味药制剂应尽可能选择与中医临床功能主治相吻合的成分或专属性成分，复方制剂应优先选择君药或臣药，或贵重药品、有毒中药等作为主要检测药味，在此基础上，再选择与该中药制剂功能主治密切相关的指标成分，以充分体现质量标准的可控性。上述特点决定了中药制剂分析课程的学习既要有中药传统理论为

基础, 同时又要熟悉现代分析方法的特点。

2. 分析方法与中药特性相结合应用的课程特点

现代分析方法, 包括滴定分析法、重量分析法、光谱分析法、色谱分析法以及生物测定法等, 每种方法有各自的原理、适用范围、操作注意事项, 相对琐碎。同时具体到某一中药, 采用何种分析方法评价其质量, 需根据中药制剂的特点而定。中药化学成分复杂, 即使是单味药, 也含有多种成分, 更遑论由多味中药组成的复方制剂。更由于复方配伍及制剂的制备过程中某些化学成分会发生相互影响, 使原有化学成分的含量发生较大变化, 或产生新成分, 进而增大了质量分析难度。因此, 建立中药制剂质量标准时, 应充分考虑中药有效成分的非单一性, 尤其是中药提取物与中药复方制剂多成分、多层次、多靶点作用的特点, 将成分测定与整体指纹图谱/特征图谱评价相结合, 全面、客观、科学地评价中药质量。如对由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁和白芍五味药制成的桂枝茯苓胶囊, 采用丹皮酚、芍药苷和苦杏仁苷含量测定与指纹图谱相结合的质量评价模式建立制剂的质量标准。这种质量评价模式, 既可充分体现中医药理论对指标选择的有效指导, 又可较为全面地评价中药提取物与中药制剂的质量。如能根据中药制剂的特点选择适宜的方法进行中药制剂的质量评价并加以有效运用的技能上来, 需对中药制剂分析理论与知识的灵活掌握与应用, 存在一定的难度。但中药制剂分析也并非杂乱无章、其中存在很多规律性的东西和趣味性, 只要学习方法正确, 并为之付出艰苦的努力, 这些困难是可以克服的。

3. 多学科知识交叉融合的课程特点

中药制剂分析课程主要以分析方法为基础, 涉及中药化学、中药鉴定、中药药剂、中药炮制等学科的知识, 因此, 在课程学习过程中, 需及时关联相关课程知识, 以利本课程的学习。

四、课程目标及核心内容

本课程开设目的: 通过理论学习, 要求学生掌握中药制剂分析的基本原理, 熟悉常用中药的定性鉴别、杂质检查和含量测定方法, 为进一步研究、整理、制定中药质量标准打下坚实的基础。中药制药专业人才培养方案中要求学生掌握中药制剂分析基本技能, 培养学生具备中药制剂品质评价的基本能力和技能及中药制剂成分的分析评价等要求。本课程开设有实验课程。

本课程对学生的要求:

- (1) 掌握中药制剂分析中供试品的制备方法;
- (2) 掌握常用的中药制剂鉴别方法;
- (3) 掌握中药制剂检查的目的、原理和方法;
- (4) 掌握中药制剂含量测定方法学验证内容与方法;
- (5) 熟悉中药制剂分析中常用的定性、定量分析方法, 例如化学分析法(重量法、容量法)、光谱法(紫外-可见光谱法、荧光光谱法等)、色谱法(TLC法、HPLC法、GC法等)等;
- (6) 熟悉中药制剂中各类不同化学成分分析的特点和方法;
- (7) 熟悉中药制剂质量标准的内容和制订方法;
- (8) 了解中药制剂指纹图谱的技术要求与研究程序;
- (9) 了解中药制剂中有效成分在体内的测定方法;
- (10) 了解国内外药典。

五、学习方法与策略

学好中药制剂分析除了持之以恒、不懈努力外，还必须要有比较好的学习方法。

1. 重视课堂环节，认真听课，理解核心要点

教师是学生步入中药学知识殿堂的引导者及启蒙者，通过教师认真讲授，学生可以迅捷知晓中药制剂分析学的基本知识、理论和应用实例，明确课程的核心内容，避免在以后的自主性学习中多走弯路。在老师的指导下，为更好地将知识转化为实际能力奠定基础。因此，上课认真听讲，做好笔记是学好中药制剂分析的首要任务。要勤于思考，学会质疑，带着问题去听。听课过程中，遇到不懂的问题，争取课后随时提问，及时得到解惑，不留死角。

2. 课后及时复习，总结对比，强化基础记忆

知识的牢固记忆及掌握，仅靠听课时间是不够的。每次课后必须花费一定时间，结合教材、笔记，课后不断反复强化复习，学会主动归纳，总结要点。初学中药制剂分析的同学可能感觉这门课程需要较多其他学科内容的支持，且中药制剂质量评价方法与内容较多，相对琐碎。因此，课后及时复习课堂内容甚至相关课程前期知识，不断总结对比，有利于中药制剂分析课程内容的进一步学习。

3. 实例为纲，勤做习题，不断反思，学会评价方案设计

中药制剂分析是门实用性较强的课程，如何将各种分析方法与中药制剂特性相结合，灵活应用于中药的质量评价，还需要学习者自主性学习，学会以实例为纲，开展运用练习。课后除完成教师交给的作业、论文等外，还应主动多做练习，不断反思，学会质量评价方案设计。可以充分利用学校网络教学平台及其他多媒体教学资源库，不断反思自己的学习效果，提高认知效率。

六、课程内容学习指要

1. 区分差异，明确重点

《中药制剂分析》的重要前续课程是《分析化学》与《仪器分析》，上述两门课程的学习效果直接影响《中药制剂分析》课程的学习。但《中药制剂分析》与上述两门课程又有实质上的差异，《分析化学》与《仪器分析》课程重在分析方法原理的学习，《中药制剂分析》课程是利用各种分析方法来研究中药制剂的质量，重在应用。同时，杂质检查、指纹图谱、分析方法学验证、质量标准是《中药制剂分析》课程的特有内容，又与中药质量控制的实际工作密切相关。因此，《中药制剂分析》课程学习过程中，必须明确本门课程与前续基础课程的差异，对本门课程的特有内容应重点学习与实践。

2. 单元为基，综合为本

《中药制剂分析》课程由中药制剂的定性鉴别、中药制剂的检查、指纹图谱、中药制剂的含量测定、生物样品中中药制剂成分的分析、中药制剂质量标准制定等各章节组成，除中药制剂质量标准制订外各章节既相对独立，又共同为中药制剂质量标准制定一章，即本门课程的终极目标服务。因此，在学习过程中，既要充分掌握定性鉴别、检查、含量测定等各章节各自的内容，同时又不应完全割裂相互间的联系，要充分重视各部分内容的综合应用，制定并会应用中药制剂质量标准，以适应今后中药制剂分析的实际工作。

3. 理论先导，实践为重

《中药制剂分析》课程是一门实践性很强的课程，因此，在学习过程中，应充分重视实践课程的地位。在掌握理论的基础上，要将本课程的内容多实践、反复实践，方能掌握本课程的精华。

七、学习参考资料

1. 学习网站

- (1) 国家药典委员会网站 <http://www.chp.org.cn>;
- (2) 药品评审中心 <http://www.cde.org.cn>;
- (3) 国家食品药品监督管理局 <http://www.sda.gov.cn>;
- (4) 美国 FDA 网站 <http://www.fda.gov>;
- (5) 美国药典网站 <http://www.usp.org>;
- (6) 英国药典网站 <http://www.pharmacopoeia.org.uk>;
- (7) 欧洲药典网站 <http://www.edqm.eu>。

2. 各校网络学习平台

八、课程时间安排

中药制药专业在第三年第一学期或第二学期修读本课程，理论课时 36 学时，其中研讨课、自主学习 6 学时，另安排中药制剂分析实验课时 18~36 学时。

九、评价方案

(1) 评价考核包括平时考核与期末考试，平时考核包括课堂提问、作业、小组讨论等，侧重评价学习态度，知识理解、掌握与应用能力及质疑精神和创新思维。通过课后复习、习题练习、作业完成、实验报告、课堂提问、阶段小结、考试，随时检验自己的学习效果。通过研讨发言，检验中药制剂分析知识及与其他课程的系统掌握程度及整合能力。

成绩考核采用过程性评价与终结性评价结合，平时成绩与期末考试成绩共同构成课程成绩。其中，平时成绩占 40%（其中课堂提问 10%、作业 10%、小组讨论 20%），期末考试成绩占 60%。期末考试采取闭卷考试方式，题型比例：客观题为 40%，主观题为 60%，主观题中综合设计题为全部卷面成绩的 20%。

(2) 通过中药制剂分析综合性实验环节，或参加创新实践课题研究，检验学习者多途径综合运用中药制剂分析思维与方法解决中药质量评价问题的能力，培养学生的科学精神、科研思路及创新思维。

第一章

绪论

! 要点导航

1. 掌握中药制剂分析的概念、任务与中药制剂分析工作的基本程序和要求。
2. 熟悉中药制剂分析的研究内容、特点和 2015 年版《中国药典》的组成、总则。
3. 了解中药制剂分析的历史沿革与发展以及《美国药典》《英国药典》《日本药局方》等外国药典。

中药制剂分析 (Analysis of Chinese Medicine Preparations) 是以中医药理论为指导, 综合运用物理学、化学、生物学和信息学等的分析理论和方法, 研究中药制剂质量评价方法及标准的一门应用性学科, 是中药学一级学科的重要组成部分。

中药制剂 (Traditional Chinese Medicine Preparations) 简称“制剂”, 是指在中医药理论指导下, 以中药饮片或提取物等为原料, 按规定的处方和方法加工制成一定剂型的药品。目前, 临床使用的中药制剂从使用范围上可分为中成药和医院制剂。

第一节 概述

一、中药制剂分析的意义和任务

作为特殊的商品, 中药制剂的质量与公众的身体健康及生命安全息息相关, 因此, 保证和提高中药制剂的质量是中药工作者的重要任务。众所周知, 优质的药品是生产出来的, 而中药制剂的生产, 包括中药材的种植、饮片的炮制加工、新药的研究与制剂的生产、流通等中药制剂产业化各过程, 均需要有良好的质量标准作引导。为了保证中药的质量, 国家在中药生产、流通等各个环节采取了多项积极措施, 成立了国家食品药品监督管理局, 颁布并实施了《中华人民共和国药品管理法》, 制定并实施了《中药材生产质量管理规范》(GAP)、《药品非临床研究试验管理规范》(GLP)、《药品生产质量管理规范》(GMP)、《药品经营质量管理规范》(GSP)、《药品临床研究试验管理规范》(GCP)、《医疗机构制剂配制质量管理规范》(GUP) 和《药品注册管理办法》等一系列药品管理法律法规, 定期修订、颁布国家药品标准, 并设立了各级药品检验机构, 开展药品的相关检验工作。

《中华人民共和国药品管理法》明确规定, 药品质量必须符合国家药品标准, 不合格药品不允许生产、销售和使用, 从而明确了中药制剂生产质量管理和检验工作的法制化属性, 凸显了中药分析在药品生产过程中的重要地位。因此, 中药分析如同中药产业化过程中的眼睛, 引导中药产业的良性发展, 保证着中药临床应用的安全与有效。

中药制剂在临床应用中采用独特的中医药传统理论为指导, 但其复杂的化学组成使其与

功效相对应的定性定量分析对照物的选择面临较大的挑战。同时,其药效成分较低的含量亦对分析方法的选择提出了较高的要求。因此,中药分析的主要任务包括:中药制剂质量评价用标准物质的研究,中药制剂质量评价方法研究,包括中药制剂常规质量检测、中药制剂在线生产检测、中药制剂体内分析等质量评价方法的研究,中药制剂质量标准的建立及中药制剂的质量评价。通过多学科的合作,全面提高中药制剂的质量标准和评价水平。

二、中药制剂分析的主要内容

中药制剂分析的研究内容主要表现在中药制剂质量标准的建立及其质量评价,重点涉及鉴别、检查及含量测定三个方面。

1. 中药制剂的鉴别

中药制剂的鉴别是指根据中药的组织学特征、生物学特征及所含化学成分的理化特征,通过性状鉴别、显微鉴别、理化鉴别和生物鉴别对中药制剂的真伪进行判断。中药制剂的鉴别是开展中药制剂质量检验工作的首要内容,也是评价中药制剂质量的前提依据。在实际工作中,应采用多种方法,完善中药制剂的鉴别项内容,以提高中药制剂的质量标准。当对已有标准中药制剂进行评价时,应根据待检中药制剂质量标准中鉴别项下规定的各项检验内容和方法逐项检验,综合各项结果后才能做出正确判断。

2. 中药制剂的检查

中药制剂的检查主要指常规物质检查、有害物质检查(内源性有害物质检查和外源性有害物质检查)及制剂通则检查等,其检验结果可用于评价药品临床使用的安全性。其中常规物质检查主要包括水分、总灰分及酸不溶性灰分等检查。内源性有害物质是指中药自身所含有的有害物质,如含附子(制)的附子理中丸中的双酯型生物碱——乌头碱的检查等;外源性有害物质是指中药制剂在整个生产过程中从外部环境中引入的有害物质,如有害元素、农药残留、黄曲霉毒素等。制剂通则检查是依据制剂的基本属性对药品质量进行评价,以保证制剂的稳定性。检查项目及内容与剂型有关,如硬胶囊剂的水分测定、装量差异、崩解时限等检查要求;注射剂的装量、pH值、不溶性微粒、无菌等检查要求。

3. 中药制剂的含量测定

含量测定是指对中药制剂中一个或多个有效成分、毒性成分或指标性成分的含量进行分析,以评价中药制剂质量的优劣。针对目前一些中药有效成分尚不十分清楚、有效成分的含量测定还不能普遍应用的现状,某些中药制剂可以以有效部位或总成分的含量来评价药品的质量,如测定总黄酮、总生物碱、挥发油、总皂苷、总氮量等。

三、中药制剂分析的特点

中药因其独特的理论体系和复杂的物质基础,使得中药制剂分析具有明显迥异于化学药物分析的特点。

1. 指标选择的中医药理论指导性

中药的临床应用遵循中医药理论指导,单味药有各自特定的性味归经、功能主治,复方制剂中各药味又有君、臣、佐、使之分,其临床配伍应用所体现的药效往往非中药复方中某单一成分所能完成。鉴于中药化学成分的复杂性和复方药效物质基础研究的薄弱,目前在制定的中药制剂质量标准中尚不能对复方制剂中所有药味及其有效成分进行分析测定。因此,中药制剂质量标准建立指标选择时,应以中医药理论为指导,单味制剂应尽可能选择与中医临床功能主治相吻合的成分或专属性成分,复方制剂应优先选择君药或臣药,或贵重药品、有毒中药等作为主要检测药味,在此基础上,再选择与该中药制剂功能主治密切相关的指标

成分,以充分体现质量标准的可控性。如由苦参、蛇床子、大黄、百部、乌梅等制成的妇必舒阴道泡腾片,清热燥湿,抗菌消炎,杀虫止痒,其质量标准中选择测定君药苦参与蛇床子中具有清热利湿作用的苦参碱和具有广谱抗菌作用的蛇床子素。一些常用中药,在不同处方中作用和地位不同,是否选择其作为质量评价指标应根据具体情况分析。如常用中药黄连,在黄连上清丸及其同方制剂中为君药,可通过测定黄连、黄柏中盐酸小檗碱的含量评价其质量,但在开光复明丸中黄连则为臣药,若此时再以黄连中盐酸小檗碱的含量评价其质量就显不足。

2. 中药制剂化学成分的复杂性

中药化学成分复杂,即使是单味药,也含有多种成分,更遑论由多味中药组成的复方制剂。更由于复方配伍及制剂的制备过程中某些化学成分会发生相互影响,使原有化学成分的含量发生较大变化,或产生新成分,进而增大了质量分析难度。因此,中药制剂分析的难点之一是供试品溶液制备过程相对化学药复杂,往往需要几种提取、净化方法。

同时,建立中药制剂质量标准时,应充分考虑中药有效成分的非单一性,尤其是中药提取物与中药复方制剂多成分、多层次、多靶点作用的特点,将成分测定与整体指纹图谱/特征图谱评价相结合,全面、客观、科学地评价中药质量。如对由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁和白芍五味药制成的桂枝茯苓胶囊,采用丹皮酚、芍药苷和苦杏仁苷含量测定与指纹图谱相结合的质量评价模式建立制剂的质量标准。这种质量评价模式,既可充分体现中医药理论对指标选择的有效指导,又可较为全面地评价中药提取物与中药制剂的质量。

3. 制剂杂质来源的多样性

中药制剂原料饮片和辅料的质量决定了中药制剂初始的杂质水平,而中药饮片的杂质部分取决于中药材的杂质水平。中药材来源于自然,土壤质量、水质状况及大气污染等环境因素都与其品质的形成有密切联系。近年来,国内整体自然环境状况的恶化与中药材生产过程中部分人为因素的影响,造成部分中药材农药残留及有害元素超标。中药饮片在炮制加工过程中,因防腐、防虫等需要,有时会使用一定的辅料,此情况下,若工艺控制不严格,易导致辅料残留并可能产生一定的不良反应,尤其是部分应用有潜在安全性问题的辅料炮制的饮片,如制天南星中应用的白矾。上述情况的存在,严重影响了中药饮片及中药制剂的品质及临床使用安全。

中药制剂在生产过程中,有可能因生产过程引入物理杂质,或因部分化学成分发生氧化、降解与沉淀等反应而引入非药效物质,如部分中药提取物或制剂生产中用于纯化的大孔吸附树脂,在使用中易降解产生小分子毒性成分,因此针对工艺中采用大孔吸附树脂等用于富集纯化的制剂或其原料提取物,如三七通舒胶囊的原料药三七三醇皂苷,工艺中采用D101型大孔吸附树脂纯化,需进行相应的树脂残留检查。中药制剂的包装与储存保管条件的不当,亦会导致产品霉变、腐败、有效成分的分解等。上述种种,均使中药提取物与中药制剂杂质的来源呈现多样性。因此,中药制剂的质量标准,应结合生产的全过程,加强对影响质量关键点标准制定,以利于严格生产操作规程并选择适合其自身特点的包装与储存保管条件,从而加强包括中药制剂原辅料质量在内的全面质量管理。

4. 原辅料质量的欠稳定性

如上所述,中药制剂的质量部分取决于原料饮片(药材)和辅料的质量,中药材由于品种、产地、药用部位、加工方式等的不同,质量差异也较大。如黄连,有“味连”“雅连”和“云连”之分,三者生物碱类成分的含量不同,如《中国药典》2015年版一部规定味连含盐酸小檗碱不得少于5.5%,雅连不得少于4.5%,云连不得少于7.0%。基于对药材产

地不同质量不同的认识,中药材自古即有“道地药材”之说,因此,产地对药材质量影响较大,进而会影响饮片质量、中药制剂的质量。研究表明,银杏的树龄对银杏叶的质量影响较大,4~7年的银杏树采摘的叶才能作为药用,超过10年树龄的银杏只能作为果用银杏。同时,采收季节对银杏叶的质量影响亦较大,9、10月份采收的银杏叶黄酮类成分含量较其他月份采收的银杏叶高。上述问题严重影响中药材质量的稳定性,甚至同一产地的同一品种,亦会因连作问题,导致药材质量不同。

《中国药典》自2010年版一部始,规定中药制剂的处方均应为饮片。而炮制工艺直接关系到饮片的质量和临床疗效,如果炮制不得法则可能失去药性甚至有害。如中药炭药讲究“炒炭存性”,若炒制过度,则失去药性。部分非法药商采用硫黄熏蒸以获得外形美观的饮片,但过度硫黄熏蒸的饮片,则对人体会产生较为严重的危害。因此,稳定的炮制工艺是中药饮片自身质量稳定和中药制剂质量稳定的重要保障。

中药制剂剂型繁多,制备方法各异,部分剂型使用蜂蜜、糯米粉、麻油等特殊辅料。而上述辅料,往往药辅合一,如蜂蜜,性温,具滋补、缓急、润燥、解毒等功效,既是丸剂成型的黏合剂,又在方中发挥自己的作用。但《中国药典》对蜂蜜只规定了蜜蜂来源,未规定花源,且质量标准相对简单,因此造成市场上蜂蜜种类繁多、质量稳定性差,甚至廉价人造蜂蜜横行的局面。此种辅料质量的欠稳定性,亦严重影响了中药制剂质量的稳定性。

四、中药制剂分析工作的基本程序

中药制剂分析的基本程序一般可分为取样、供试品及其溶液的制备、检验(鉴别、检查及含量测定)、撰写检验报告等。

(一) 取样

分析样品时首先需要取样,取样系指从整批成品中取出一部分具有代表性的供试样品的过程。取样的代表性直接影响分析结果的准确性,取样必须具有科学性、真实性和代表性。因此,取样的基本原则是均匀、合理。常用的取样方法有:

1. 抽取样品法

当药品经包装为箱、袋且数量较大时,可随机从大批样品中取出部分箱或袋,再从留取的箱或袋中用专用的取样工具从各个部位随机取出一定量样品,以备检验。

2. 圆锥四分法

适用于样品量不大的粉末状、小块状以及小颗粒状样品的取样。操作时用适当的器皿将样品堆积成圆锥形,将圆锥的上部压平,从圆锥上部被压平的平面上十字状垂直向下切开,分为均等的四份,取出对角的两等份,混合均匀,如此重复操作,直至最后取得的样品量符合检验的需要。

片剂、胶囊需除去包衣或囊壳,再研细后取样;某些特殊样品按规定方法取样,再按圆锥四分法获得所需检验样品量。

3. 分层取样法

液体样品各组分的分散均匀性较固体样品好,一般容易得到均匀的样品,检验误差也比固体小,通常摇匀后吸取即可。但混浊液和浓度大的溶液(糖浆剂等)均匀性较差,对这类样品取样时,可用吸管从容器中分层取样,然后将取出的样品混匀。当样品有沉淀时,要摇匀后再取样。

各类中药取样量至少应满足够3次检测的用量,贵重药可酌情取样。一般药材和饮片抽取100~500g,粉末状药材和饮片抽取25~50g,贵重药材和饮片抽取5~10g。按《中国药