

高等学校规划教材



中药

制药

工艺与设计

ZHONGYAO ZHIYAO
GONGYI YU SHEJI

陈平 ◎ 主编

刘小平 陈新 周本宏 ◎ 副主编



化学工业出版社

高等学校规划教材

中药制药工艺与设计

陈 平 主编

刘小平 陈 新 周本宏 副主编



化学工业出版社

·北京·

本书共七章，第一章绪论，重点介绍我国制药工业目前发展的现状及趋势、中药制药工艺在中药现代化中的地位等；第二章到第六章为中药制药工艺，分别介绍中药提取及工艺选择、分离纯化工艺、浓缩工艺及设备选择、干燥工艺、常用中药制剂及制备工艺；第七章为中药新药及工艺研究，提出了现代中药新药研究的基本思路和方法，同时围绕目前我国中药新药研究中常见的工艺和技术问题展开分析和讨论，同时就中药新药研究中的新技术、新方法的应用作了介绍。

本书可作为高等院校制药工程、药学及相关专业的教材和选修课用书；也可以作为中药制药研究和生产领域相关人员的技术参考书籍。

图书在版编目 (CIP) 数据

中药制药工艺与设计/陈平主编. —北京: 化学工业出版社, 2009.7
高等学校规划教材
ISBN 978-7-122-05736-5

I. 中… II. 陈… III. 中成药-制药工业-化学工程-高等学校-教材 IV. TQ461

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 082239 号

责任编辑: 何 丽
责任校对: 周梦华

文字编辑: 李 瑾
装帧设计: 关 飞

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: 北京市彩桥印刷有限责任公司
787mm×1092mm 1/16 印张 17 $\frac{1}{4}$ 字数 478 千字 2009 年 8 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

《中药制药工艺与设计》编写人员

主 编 陈平

副主编 刘小平 陈 新 周本宏

编 者 (按姓氏笔画排序)

王 辉 刘 刚 刘小平 李小莉 严宜昌

邹 菁 张丽萍 张长春 张勇慧 陈 平

陈 新 周本宏 钱丽娜 徐海星 徐凌云

前 言

中药制药工艺是中药新药研究和药物成型技术中的一个重要组成部分，也是中药现代化发展的核心技术之一。中药制药工艺是一门集中药学、药剂学、天然药物化学、《药品生产质量管理规范》(GMP)、工程学以及相关学科的理论知识为一体，以中药现代化为核心，围绕现代中药制药领域和中药生产过程中的核心技术而形成的综合性专业学科。在我国中药现代化快速发展的今天，中药制药工艺在其发展的进程中将发挥越来越重要的作用。本书围绕中药新药研究和生产过程中的关键技术和现代中药制药工艺的特点，结合我国制药行业的现状及国家《药品生产质量管理规范》(GMP)的相关技术要求，针对中药制药的基本原理、工艺特点以及在工业化生产中常见的工程技术等问题进行了较为详细的阐述。根据中药制药工艺的过程特点，对不同药物的工艺生产过程及各项技术参数，常用设备的选择以及工厂质量控制管理的基本要求进行了介绍，同时，也重点介绍中药新药研究过程中工艺设计原则以及应用的新技术和新方法，为中药新药的研究与开发提供了参考。

本书依据现代中药制药工艺的生产过程，针对中药制药工艺的特点和现代中药新药研究开发的基本要求，编写了包括绪论在内共计七个章节，第一章绪论，重点介绍了目前我国制药工业发展的现状及趋势、中药制药工艺在中药现代化中的地位等；第二章到第六章为中药制药工艺的内容，按中药制药的基本过程进行了分述，分别介绍了中药的提取及工艺选择、分离纯化工艺、浓缩工艺及设备选择、干燥工艺、常用中药制剂及制备工艺；第七章为中药新药及工艺研究，提出了现代中药新药研究的基本思路和方法，同时围绕目前我国中药新药研究中常见的工艺和技术问题展开分析和讨论，同时就中药新药研究中新技术、新方法的应用进行了介绍和阐述。

本书可作为高等院校制药工程、药学及相关专业的教材及选修课用书，也可作为相关专业研究和生产领域人员的技术参考书籍。

本书在编写过程中由于时间仓促，加上编者水平有限，书中疏漏之处在所难免，敬请各位同行、专家和广大读者批评指正。

编 者
2009年2月于武汉

目 录

第一章 绪论	1		
第一节 概述	1	原则	14
一、中药制药与现代化发展	1	二、中药制药工艺设计方法	15
二、中药制药工艺的特点	4	第三节 中药新药及专利	24
三、现代中药制药的关键技术	6	一、中药、天然药物的分类	24
四、GMP与中药制药	11	二、中药新药申报资料项目及说明	25
第二节 中药制药工艺设计原则与方法	14	三、中药新药研发的途径	27
一、中药制药工艺设计的“三三制”		四、中药新药的专利申请	29
第二章 提取工艺及设计	35		
第一节 概述	35	五、水蒸气蒸馏法	62
一、药材成分	35	六、超临界液体萃取	65
二、筛选有效浸出物或有效部位	36	七、新技术的应用	68
第二节 提取原理	37	八、其他提取方法	70
一、药材中各类有效成分及提取工艺学		第四节 中药提取的现状与发展	72
理化特性	37	一、加水量问题	72
二、浸提原理与影响因素	45	二、浸出溶剂的回收与药渣的综合利用	72
第三节 提取方法与工艺	50	三、中药提取质量评价	73
一、溶剂提取法	51	四、中药提取方法的发展趋势	74
二、溶剂浸出法	52	五、中药浸膏提取工艺的基本流程与	
三、水提醇沉法与醇提水沉法	58	装置	76
四、压榨提取法	58		
第三章 分离纯化工艺及设计	80		
第一节 分离纯化原理	80	一、吸附分离技术	88
一、分离纯化方法	80	二、膜分离技术	100
二、现代分离技术	86	三、蒸馏分离技术	108
三、分离纯化技术与中药现代化	86	四、色谱分离技术	115
第二节 分离纯化工艺	88	五、超临界分离技术	136
第四章 浓缩工艺及设备选择	145		
第一节 概述	145	二、薄膜浓缩	147
一、原理	145	三、多效浓缩	150
二、分类	145	四、中药浸取液三相流化床高效防垢	
三、特点	146	浓缩	152
第二节 现代浓缩工艺与设备	147	第三节 浓缩设备的选择原则	153
一、煎煮浓缩	147		
第五章 干燥工艺及设备选择	155		
第一节 干燥的原理	155	一、物料中所含水分的性质	156

二、干燥特性曲线	157	一、箱式干燥	161
第二节 影响干燥的因素	159	二、气流干燥	163
一、被干燥物料的性质	159	三、流化干燥	166
二、干燥介质的温度、湿度与流速	160	四、喷雾干燥	169
三、干燥速度与干燥方法	160	五、其他干燥方法	171
四、压力	160	第四节 干燥设备的选用	174
第三节 干燥方法与分类	160		
第六章 中药固体制剂制备工艺及设计	177		
第一节 概述	177	三、整粒与混合	205
一、固体制剂的制备工艺	177	四、压片	205
二、固体制剂的体内吸收路径	177	五、片剂的质量检查	215
第二节 丸剂	178	第六节 胶囊剂	217
一、水丸	178	一、概述	217
二、蜜丸	181	二、胶囊剂的制备	218
三、水蜜丸	183	三、胶囊剂的质量评定与典型品种	
四、浓缩丸	184	示例	221
五、糊丸	184	第七节 滴丸剂和膜剂	222
六、蜡丸	185	一、滴丸剂	222
第三节 散剂	186	二、膜剂	225
一、散剂的制备	186	第八节 软膏剂	227
二、散剂举例	190	一、概述	227
第四节 颗粒剂	190	二、软膏剂的附加剂	231
一、概述	190	三、软膏剂的制备及举例	232
二、颗粒剂的制备	191	四、软膏剂的质量检查	233
三、颗粒剂的质量检查	193	第九节 凝胶剂	235
四、颗粒剂举例	194	第十节 栓剂	235
第五节 片剂	195	一、概述	235
一、概述	195	二、栓剂的作用机理	236
二、湿法制粒技术	201	三、栓剂的制备及处方举例	240
第七章 中药新药及工艺研究	243		
第一节 中药新药研究的思路与方法	243	第四节 中药新药研究中的药理、毒理学	
一、中药新药研究开发的现状	243	方法	259
二、中药新药研究开发的思路	244	一、中药药理学研究方法的类型	260
第二节 中药新药工艺的研究	248	二、中药药理学研究常用的新技术与	
第三节 中药新药研究中的新技术	251	新方法	262
参考文献	276		

第一章 绪 论

第一节 概 述

一、中药制药与现代化发展

(一) 我国医药产业的现状与发展

近年来,全球医药产业始终保持高于 GDP 的增长速度持续快速发展,其发展速度一再突破预测。2007 年全球药品市场再创历史新高,达到 7120 亿美元,增长 6.4%。与之相适应的我国医药产业经过了改革开放以来的快速发展时期,已经形成了比较完备的现代医药工业体系和较为完善的医药流通网络平台,医药产业已进入一个相对稳定和快速发展的关键时期。2000~2005 年我国医药工业总产值平均增幅接近 20%,比国民经济增幅高 10 多个百分点,是国民经济中高增长性产业之一。在全球医药市场发展过程中,中国的市场地位将变得越来越重要,据国际知名咨询公司 IMS 预测,到 2010 年中国医药市场将上升至全球第 5 位,中国在全球医药市场中的地位首先由原料药产业确立,目前中国已成为世界上最大的原料药生产国,维生素 C、青霉素工业盐、对乙酰氨基酚等大类原料药产量居世界第一,药物制剂产量居世界第一。近年来,中国医药保健品出口年均增长率超过了 20%,2007 年与全国平均出口额增幅持平,高于全球药品出口年均增长率约 4 个百分点。据世贸组织统计,2007 年,中国药品出口额约占全球药品总出口额的 2%。同时随着我国各项医疗改革措施的推进,中国医药市场的高速与稳定发展有了保障。如新农村合作医疗与城镇居民基本医疗保险的推进,中国受益于医疗改革的覆盖面将大大扩大,至 2010 年将覆盖绝大部分人群。同时我国是一个发展中的人口大国,城市经济和社会的高速增长,农村经济和生活质量的飞跃发展,与经济发展同步发生的城市化等社会结构变化,带动了对于健康和医疗的需求快速增长。目前,我国正逐步进入老龄化社会,老年人口在人口总数中的比例急剧攀升,老年人对于健康呵护的特殊需求,既是对医药产业严峻的挑战,又是医药产业发展的大好机遇,因此发展我国医药产业具有巨大的潜在市场需求。

医药产业对于经济发展和社会进步具有重要的影响。现代医药产业是高技术、高投入、高风险、高回报的技术和知识密集型产业,在国内外均保持了持续高速增长的势头,成为众所周知的“朝阳产业”。创新药物的研究与开发是推动医药产业发展的不竭动力,集中体现了生命科学和生物技术及相关学科和领域前沿的新成就与新突破,体现了多学科交叉的高新技术创新与集成,是新世纪科技和经济国际竞争的战略制高点之一,也是全面建设小康社会的支撑点。“十一五”期间,是全面建设小康社会的重要历史时期,也是实现我国医药产业战略发展目标十分关键的五年。我们面临的任务,是要立足国情、抓住机遇,进一步加强国家药物创新体系建设,提高自主创新能力,研究开发具有自主知识产权的创新药物,推进我国药物研究和医药产业由仿制为主到创新为主的历史性转变,促进我国医药产业结构的优化、转变医药经济增长模式,增强我国新药研究和医药产业的国际竞争力,从而保障我国医药产业跨越式、可持续发展。

大力发展具有自主知识产权的创新药物是我国医药产业可持续发展的必由之路。我国目前有约 4000 家各类制药企业,近年来医药行业投入大量资金进行了 GMP 改造,但是依赖仿制、同品种大量重复的局面尚未得到彻底改变,导致经济总量与跨国医药集团的差距还是

很大。根本的原因在于缺少创新的技术投入，缺乏具有自主知识产权的创新药物占领市场、塑造具有自主知识产权的品牌药物。如果这种状况继续下去，在激烈的市场竞争面前将难以改变被动的局面。加强企业的自主创新产品研究，实行跟踪创新和源头创新并举的方针，加快我国自主创新的步伐，注重引进—消化—吸收—再创新，开展具有重大市场前景的品种在生产工艺上的创新研究，降低生产成本，提高产品质量。目前我国制药企业已经陆续建立了一批新药筛选、药效评价、药物代谢研究、药物安全评价、新药临床试验，以及生物技术药物和多肽药物规模化生产、中药质量控制和现代化研究的技术平台。继续完善国家新药研究技术平台，建设国家药物创新体系，提高我国创新药物研究参与国际竞争的能力，是实现制药企业创新跨越发展的重要基础和需要。

世界回归自然的潮流对我国中药制药行业的发展提供了前所未有的机遇和挑战，竞争的焦点集中在中药的创新性研发与技术的迅速转化方面。跨国公司的战略重组和在中国设立研发中心的步骤已基本完成，并继续在研发上投入巨资支撑产业的快速发展，以确保其科技领先地位。我国中药行业的整体发展还处在比较低的起点。研发投入严重不足成为制约中药制药行业发展的瓶颈，而缺乏合理的管理和运行机制和体系又进一步降低了有限资金的使用效率。在科技创新与新产品开发上，跨国公司建立了比较完善的现代机制，承担了世界90%以上的研发投入费用，在保持其技术和资本优势的基础上，继续实施全球开发和资源整合战略，利用其制定行业标准和游戏规则的主导地位，以知识产权保护的技术壁垒等手段，有效地防止了高技术在中国的外溢，从而继续保持技术垄断地位。我国采取了一系列举措推动中药的国际化进程，然而国际化的前提和基础首先是实现中药的现代化。通过提升行业的整体创新性开发水平和新技术转化能力，提高中药制剂在国际市场的竞争力。提供量化的实验和临床数据，阐明药理机制，建立国内和国际社会承认的标准化体系。针对中药这个具有战略意义的朝阳产业，中国必须动员并整合全社会的有限资源，探索建立中药研发战略联盟机制与科技创新平台，在国家层面引导并推动资源与技术的整合，有可能走出一条符合中国国情的发展道路。组建研发战略联盟的目的，是通过受法律保护的契约关系整合有限的企业和政府资源，缓解创新性研发的资金压力，弥补单一机构的科技、资本、人才、知识等关键领域的先天不足。联盟机制有助于实现资源的纵向整合，有效提升技术开发能力和新技术转化能力。研发联盟共同规避创新性开发的风险，迅速获得与发达的国际开发体系进行直接竞争的战略地位。在研发联盟的平台上，通过建立多个以产业化技术开发项目为基础的子平台，在联盟内部优化机制并合理分配联盟成员的利益。资源的纵向整合以及子平台的建立，有助于在实施战略上实现长线与短线产业化开发的有机结合，在运行策略上实现短线与实用性产业化项目相结合的目的。

（二）中药现代化与制药技术

我国的中药制药工业经过多年来的快速发展，经历了从传统的膏、丹、丸、散的制备到现代制药技术的过渡，中药现代化在其发展中发挥了关键作用，可以说现代中药制药工艺已成为中药现代化的一个重要组成部分。中药现代化就是以传统中药的优势和特色为基础，广泛运用现代制药的技术，按照国际认可的标准规范对中药进行研究、生产和应用，以适应当代社会医疗需求的过程。中药现代化涉及中药材种植产业、中药药品的制造业和医疗卫生服务业（包括中药营销业）3个主要产业，有2个主要评价指标：一是能生产出符合医疗临床需求、可被国际社会认可的现代化的中药品种；二是建立能阐明中药本质和用药规律的现代中药学的理论知识体系。中药现代化是一个系统工程，主要包括中医药基础理论研究的现代化和中药制药的现代化，二者互相促进，但其关键是中药制药现代化，只有生产出质量稳定、疗效高、毒副作用小的现代中药，才能满足当代医疗保健的需要，才能保证基础研究的可靠性、科学性和重现性。

所谓中药现代化就是在继承和发扬我国中医药优势和特色的前提下,综合运用现代制药技术和手段,研究、开发、管理和生产出“安全、有效、稳定、可控”的中药产品,使我国的中药产业实现与国际接轨,成为具有国际竞争力的现代化产业和国民经济新的增长点。现代中药制药包括了一系列药物的生产加工工艺过程,如提取、浓缩、分离、干燥、药物成型等单元操作,因此,中药的现代化生产所应用的现代关键技术很多,其中,相对成熟而且比较常用的中药现代化生产关键技术主要有: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、中药颗粒剂的干燥制粒技术、气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、细胞级微粒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、植物细胞大规模培养技术等。

现代制药的技术对于实现中药的现代化具有举足轻重的作用,众所周知,为提升我国新药研发整体水平,解决企业所需的关键技术,有针对性地提供系统集成的工程化研究环境和手段,国家通过建立多个制药关键技术的工程研究中心平台,集成国内外最新药物研究和生产中的核心关键技术以及学科人才队伍,针对制药工艺和技术中的共性问题联合攻关,旨在提升企业主动参与市场竞争的研发能力,逐步推动企业成为创新主体。把中药产业作为重大战略性新兴产业加以扶持和发展,例如树脂吸附分离技术,就是采用特殊的吸附式离子交换剂,从中药提取的混合物中选择性地吸附或交换其中的有效成分,去除无效部分的一种提取精制技术,可以达到分离、富集中药有效部位(群)或有效成分(群)的目的。这项技术作为我国中药制药工业目前广泛推广的高新技术之一,其推广应用将有利于解决中药及其复方提取、分离与纯化中长期以来存在的诸多技术问题,加快中药产业现代化的进程。大大提升了中药企业的自主研发能力,同时也提高了企业技术创新能力和核心竞争力。如制药工程技术在中药材前处理过程中的应用,由于中药药效物质的溶出速率及其生物利用度与中药材的粉碎度有关,因此,在不破坏药效组分的前提下,能减小中药材的粒径,成为中药制药工艺中的关键环节。传统粉碎机械在粉末的粒度、出粉率、收粉率以及有效成分的保存等方面均具有一定的局限性,对热敏性高、有效成分易破坏的药材亦显得无计可施。近年来,运用气流粉碎技术进行中药材的超细加工。中药提取是中成药生产的主要环节,直接关系到后续工序的效果。传统的提取工艺提取率低、药材浪费大,提取时长、能耗较高,药物批次间差异较大,超临界流体萃取、半仿生提取以及酶法提取等技术的应用减少了中药有效物质的破坏和无效成分的溶出。中药的浓缩和干燥技术的现代化研究解决了中药易糊化、易吸潮等工艺问题,目前在中药制药的实际操作单元中,薄膜技术已广泛应用,其中刮膜式蒸发器可处理部分热敏性物料。近年来,现代膜分离技术因其高效节能等优势,正广泛地应用于中药制药中。

(三) 自主创新与中药现代化

要彻底扭转我国医药产业长期依赖仿制的被动局面,实现我国医药制造产业逐步向高科技产业的跨越式发展,研究和开发具有自主知识产权的创新药物和建立企业自主创新体系已不仅仅是科学工作者研究追求的目标,更是我国制药行业整体发展的需求,也应成为我国新医药产业转变经济新的增长模式,建设国家和企业共同发展的药物创新体系,进一步提高我国创新药物研究参与国际竞争的能力,是实现企业自主和创新跨越的重要基础。也是引领我国制药行业未来发展的迫切需求。“九五”以来,我国已经陆续建立了一批新药筛选、药效评价、药物代谢研究、药物安全评价、新药临床试验,以及生物技术药物和多肽药物规模化生产、中药质量控制和现代化研究的技术平台。完善了部分技术先进的新药发现研究技术平台、建成了一批与国际规范接轨的新药开发研究平台。目前我国新药开发技术平台建设重点任务应是尽快实现与国际药物研究的规范和标准接轨。我国企业要建立自主创新的平台,加大以企业为核心的自主创新的关键在于要集中一切力量,整合社会资源,紧紧围绕创新药

物研究这一核心任务开展工作。

中药是我国人民应用了 2000 多年的药物，研究开发中药新药在我国具有特殊的意义，特别是加快研制具有自主创新知识产权的现代化中药新药更是目前我国实施中药现代化的主要任务。由于传统的中药存在有效成分质量控制标准缺乏、制剂工艺落后、临床疗效不确切等一系列的问题。因此中药现代化的实施已成为现代中药制药发展的主要任务，中药创新药物的开发就是要针对临床疗效确切的中药单方或复方开发具有自主知识产权的中药新药；针对已经上市的中成药大品种进行二次开发研究，在中药的制备工艺、制剂的质量标准控制、药物的安全性及临床疗效的准确性等方面全面提升原有中药的研究水平。在中药现代化的发展进程中，首先要建立中药新药研究及相关现代制药共性技术的研究平台，提高新药先导化合物和候选化合物的选择性、高效性、成药性。中药创新药物的研究是多种学科紧密结合的成果，具有多学科交叉的特点。在创新药物的研究中，要注重吸收现代生命科学的新技术、新方法、新成果，不断发展创新药物筛选的新靶点、新技术和新方法，从而全面提升我国创新新药的研究开发能力，通过努力逐步接近和达到发达国家水平。

以企业为主体的药物技术创新是推进药物创新成果转化、支撑产业发展的基本保证，企业参与创新药物的研究可以做到保证药物安全、有效、稳定、可控。企业为主体的药物创新有利于社会创新资源的整合，有利于应用市场机制加快药物创新成果的转化，有利于建立科学的药物创新评估机制，有利于扩大药物创新研究的成果。以企业为主体的药物技术创新是药物源头创新的延伸，有利于运用企业机制加快药物开发研究。企业为主体的药物技术创新着力发挥企业在成果转化中的再创造，产生新的经济和社会价值。要尽快加强我国创新药物研究中产学研结合的发展模式，促进企业成为药物技术创新的主体。目前我国制药企业创新能力尚较薄弱，必须通过政府的引导和扶持，通过产学研的合作共同开展药物创新研究，要有计划、有步骤地建立以企业投入为主、政府扶持为辅，科研单位积极支持的创新药物研究模式。通过优势集成，着力提升企业技术创新能力，推进我国医药研究从仿制为主到创新为主的历史性转变，逐步实现我国医药产业从生产主导型产业向研发主导型高科技产业的战略转轨。形成以科技为先导，开辟我国医药产业强劲发展、参与国际主流竞争的新局面。我们正面临着医药产业发展难得的历史性机遇，紧紧抓住这一战略机遇期，实现我国医药研究和医药产业后来居上的跨越性发展，是一项影响深远的国家目标。经过近 10 年来的努力，已经初步建立了我国创新药物研究技术平台，在思维、观念、能力等诸方面，发生了深刻的变化。努力推进新药研究由仿制为主到创新为主的历史性转变，已成为广大医药科技人员的共同目标。我们将进一步完善我国药物创新体系，使我国的医药科技创新体系能与国际创新药物研究规范基本接轨，我国自主研发的创新药物能够得到国际认可并进入国际主流医药市场，使我国创新药物研究开发的综合能力接近发达国家的水平。到 2020 年，我国将建立起符合国际规范的医药科技创新体系和功能完备的创新药物研究开发技术平台，实现新药研发以创新为主的重大转变，使我国医药产业在世界医药强国的行列中占有一席之地，实现由医药大国向医药强国的根本转变。

二、中药制药工艺的特点

（一）中药制药工艺研究的内容

现代中药制药工艺学研究的对象是中药及天然药物，主要研究内容包括中药及天然药物的前处理工艺、中药有效成分的提取工艺、分离纯化工艺、浓缩工艺、干燥工艺。主要涉及中药学、生药学、药用植物学、中药炮制学、天然药物化学、中药制药工程学等多门专业课程的综合理论知识。中药制药工艺学的特点是以中医药理论为核心，综合运用现代制药的技术和手段，对传统方剂、天然药物进行分析研究后，根据药物中活性成分的性质和临床需要

确定药物的剂型,开展工艺筛选和优化,使制药工艺达到安全科学、合理可行,研制出的新药达到安全、有效、稳定和可控的最终目的。制药工艺决定了中药制药生产的工程技术和工业化生产的系列问题,也是传统中药行业走向世界与国际接轨的关键所在,制药工艺的创新和技术更新是中药制药行业发展的最终趋势所在,加大中药的创新研究及现代高新技术与手段在制药生产中的应用是中药制药工艺学研究的新内容之一。现代中药制药工艺研究应采用现代制药领域中的新技术、新工艺、新辅料和新设备,以进一步提升中药制药行业的技术水平。

中药制药工艺是研究中药工业生产的过程规律和解决单元工艺技术问题的一门综合性的专业领域,现代化的中药制药工艺研究的内容包括了中药制备过程的质量可控性研究、工艺规范化研究、制药设备的标准化研究等。

(二) 中药制药工艺的理论基础

中药制药工艺的理论基础是传统的中医药理论,有着其独特的理论体系和药物应用的规律,其制药的原料来自于植物、动物及矿物,由于原料来源不同,作为制药的原料其质地有着本质的差异,同时即使为同一来源的药物原料由于每一种药中所含的有效成分的含量和理化性质的不一,均给制药工艺的选择、新药的研制、产品工业化和标准化生产与质量标准的控制带来了较大的困难,制约了中药制药工艺的现代化和与国际接轨。现代中药制药工艺的评价标准一般是由三个前提和三个结果来评定。三个前提为主治病症、处方组成及选择剂型,即围绕要研制药物主要的治疗病证和处方中各类药物的理化性质,结合市场分析和调研,初步确定要研制的药物剂型,围绕剂型的要求,进行工艺路线的确定、工艺条件的评价和优化工作。三个结果是药品质量检验标准、药物的药理作用与临床应用疗效,即在确定了药品生产工艺和条件后,就要制定药品质量控制标准和检验方法、药理活性的评价指标来优选和选择最佳工艺,药品经过中试生产和制剂成型工艺后,形成了成型产品,必须通过临床观察来最终评价药品的质量和工艺,为新药的工业化生产提供理论依据。

中药制药工艺研究的对象是中药制药过程中的工程技术问题,中药制药的生产过程必须遵循中医药理论。也就是说,中药制药的工艺路线设计、工程技术参数设计以及质量控制的指标选择等都必须依据中药制剂处方药材所含活性成分的性质和特点。只有深刻领会中医药理论对中药制剂处方的论述,明确处方中药物的君、臣、佐、使的配伍关系和特点,在制药工艺及过程设计过程中才能优先考虑君臣药的重要地位,确保原处方的质量和临床疗效。

现代药学又为进一步阐明中药制药过程的合理性奠定了坚实的基础。中药化学、中药药理学的最新研究成果不断阐明了中药治疗疾病的物质基础,随着中药活性成分的不断阐明,为中药制药工艺设计和工程设计提供了合理性评价指标和质量跟踪检测方法。

中药制药工艺正是基于中医药理论和现代药学理论的结合和发展,从理论高度全面探讨中药制药的工艺和工程技术问题。中药制药工艺也是传统中医药理论和现代药学理论相结合的产物。

(三) 中药制药工艺的发展趋势

中药制药原料质地的特殊性导致了中药制药是一个十分复杂的工艺过程,它涉及现代药理学、医学、化学、生物学以及工程学、管理学等多学科,近年来中药制药工艺的新技术、新方法层出不穷,发展极快,已成为我国中药产业现代化发展的重要组成部分。中药制药的现代化发展离不开多学科的支撑,中药制药的单元过程管理、工厂生产的现代化、制药过程中智能化技术与应用体现了中药制药生产工艺与现代工程技术和相关学科的有机结合,将现代制药工程技术的理论和技术有机融入中药制药的全过程中,以现代制药的技术和方法逐步取代传统的中药制药的技术与方法,再注重吸收和引进多学科的技术与方法,不断完善和逐步形成现代的中药制药工艺的理论体系和技术平台。计算机信息、管理学技术的广泛应用使中

药制药工艺现代化成为了可能, 中药制药技术和工艺的现代化发展要应用各种基础自然科学和相关工程学科的理论, 在掌握中药制药单元物理操作和单元化学过程的基础上, 采用多学科的高新技术使中药制药工艺技术规范化、标准化、科学化和体系化。目前, 在发达国家药品生产过程中已广泛采用了适合现代化生产的设备和检测装置, 实现了生产程控化、检测自动化、输送管道化、包装机电化。而我国现阶段使用的中药生产设备大多是企业自行研制的, 达不到工艺工程化的水平, 中药制药生产还处于从经验开发到工程化生产的过渡阶段, 在工艺方法和生产技术上与先进国家还存在着很大的差距。因此需加强对适合中药生产特点, 符合 GMP 要求的先进的、合理的工艺进行研究; 对成熟的、先进的中药生产工艺进行推广; 制定相关的工程化标准; 明确企业工艺工程化的内涵, 使中药生产技术及工艺逐渐标准化, 以提高中药生产工艺工程化水平。

具体要求是在满足质量标准化体系及工艺优选的原则下, 在生产中采用可控性强、规模较大、适合中药特点、符合 GMP 要求的现代化制药设备。中药制药技术和工艺工程化的进程是影响中药大规模产业化的关键因素, 必须重视如下几个方面的工作: ①加强对典型中药制药装备的基础研究及应用研究, 积极使用新装备和新生产线; ②制定中药生产技术和工艺工程化标准; ③采用并引进先进检测仪器, 加强对原材料、半成品和成品的质量控制, 建立生产工艺的优化和工程化的量化标准; ④加强对中药制药新工艺、新技术的研究。随着近年来化学制药领域整体工程技术的飞速发展, 加上新技术革命所带来的更多、更为广泛的多学科渗透和交融, 许多高新技术都在中药研发、生产、质控等领域表现出较好的应用前景。

三、现代中药制药的关键技术

(一) 超临界流体萃取技术

物质处于其临界温度 (T_c) 和临界压力 (p_c) 以上的单一相态称为超临界流体 (supercritical fluid, SF)。在一定温度条件下, 应用超临界流体作为萃取溶剂, 利用程序升压对不同成分进行分步萃取的技术, 称为超临界流体萃取技术。超临界流体具有近乎液体的高密度, 对溶质的溶解度大; 又有近乎气体的低黏度, 易于扩散、传质速率高的两个主要性质。超临界流体的溶解能力与其密度呈正相关, 在临界点附近, 当温度一定时, 压力的微小增加会导致超临界流体密度的大幅增加, 从而使溶解能力大幅增加。由于 CO_2 的临界温度 (T_c) 为 31.06°C , 接近室温, 同时 CO_2 的临界压力 (p_c) 为 7.39MPa , 比较适中, 其 CO_2 的临界密度为 $0.448\text{g}/\text{cm}^3$, 在超临界溶剂中属较高的, 而且 CO_2 性质稳定、无毒、不易燃易爆、价廉。

1. 原理

利用在超临界状态下, 超临界流体具有气液两相的双重特点, 能将中药中的某些成分提取出来, 并且体系温度和压力的微小变化可导致溶解度发生几个数量级突变的特性从而实现不同极性物质的分离, 提取完毕后恢复到常压和常温, 溶解在超临界流体中的成分立即以溶于吸收液的液体状态与气态的超临界流体分开, 从而达到萃取的目的。

2. 优点

- ① 萃取效率高, 无溶剂残留。
- ② 萃取过程接近室温, 尤其适用于热敏、光敏物质及芳香性物质。
- ③ 通过压力条件的控制及夹带剂的加入, 可进行高选择性提取。
- ④ 萃取操作完全, 有利于中药资源的充分利用。

3. 应用

适用于低极性、低沸点、低分子量成分的提取, 使用夹带剂 (如乙醇等) 可拓宽超临界流体萃取技术的应用范围。超临界流体萃取技术可直接与色谱技术及光谱技术联用, 同步进

行分析样品的制备、预分离及样品中成分的定性定量。超临界流体色谱 (SFC) 是采用超临界流体为流动相的新色谱技术, 能分析 GC 难分析的非挥发性和热不稳定性组分、HPLC 难以分析的大分子组分。超临界流体萃取技术与分子蒸馏联用, 特别适用于挥发性成分的提取与分离。与传统的萃取方法相比, 此法具有能同时完成萃取和蒸馏两步操作、分离效率高、操作范围广、便于调控、选择性好、传导速率快、操作温度低、不发生氧化变质等优点, 尤其适合于提取中药中的挥发性成分。现有研究表明该法与其他技术联用, 能更有效地提取挥发性成分。如周本杰等采用超临界 CO_2 流体萃取技术提取川芎的挥发性成分, 再将所得到的挥发性成分进行分子蒸馏, 以气相色谱 (GC)-质谱 (MS) 技术分别测定萃取物和蒸馏物的化学成分, 并对成分种类及其相对含量的变化进行比较, 结果发现单用超临界 CO_2 流体萃取法共鉴定了 45 种成分, 而与分子蒸馏技术联用所得蒸馏物的成分种类减少为 39 种, 且 2,3-丁二醇等挥发性成分的相对含量也有明显提高, 因而两法联用有利于挥发性成分的提取、分离和纯化。目前, 越来越多的研究表明, 该法不仅适用于含有挥发油等挥发性成分中草药的提取, 也可用于含有苷类、酚类、酮类、生物碱类、酯类、萜类成分的单味中草药以及一些复方中草药有效成分的提取。如葛发欢等采用 SFE- CO_2 从黄山药中萃取薯蓣皂苷, 与传统法比较, 收率提高 1.5 倍, 大大缩短了生产周期。用 SFE- CO_2 技术萃取甘草中的甘草次酸, 并与索氏提取法、超声法进行了比较, 提取率是索氏提取法的 13 倍、超声法的 5 倍, 且溶剂用量小、周期短。

超临界萃取技术在中药药物的工业化生产中已有应用, 但设备投入大, 运行成本高。目前, SFE 技术在中药新药的研发方面也具有优势, 可从单一中草药或复方中药中提取有效成分和有效部位进行新药开发, 由此可见 SFE 技术的应用前景广阔。但 SFE- CO_2 作为一项新技术也有其一定的局限性。首先此法较适用于亲脂性、分子量较小物质的萃取, 对极性大、分子量过大的物质, 如苷类、多糖类成分等则需添加夹带剂, 并在很高的压力下萃取, 给工业化带来一定难度。其次, 一次性投资较大, 也给普及推广带来一定限制。另外, SFE 技术的基础研究仍很薄弱, 如对所提取化合物的蒸气压、黏度、表面张力等物理参数积累甚少, 物系的溶解度曲线、状态方程及高压下的相平衡图等也尚待建立, 因而要发展 SFE 技术, 对其局限性必需予以充分重视; 超声提取技术能避免高温高压对有效成分的破坏, 但它对容器壁的厚薄及容器放置位置要求较高, 否则会影响药材浸出效果, 而且目前实验研究都是处于较小规模, 要用于大规模生产, 还有待于进一步解决有关工程设备的放大问题。

(二) 超声提取技术

是利用超声波 (频率 $>20\text{kHz}$) 具有的机械效应、空化效应及热效应, 通过增大介质的运动速度, 增大介质的穿透力以提取中药有效成分的一种技术。

1. 原理

利用超声波的空化作用加速植物有效成分的溶出, 同时超声波的次级效应, 如机械振动、乳化、扩散、击碎、化学效应等也能加速要被提取化合物的扩散释放并加快与溶剂的充分混合, 从而提高提出物的得率。

2. 优点

- ① 提取过程不需要加热, 节省能源, 适用于热敏物质的提取。
- ② 提取过程为物理过程, 不影响有效成分的生理活性。
- ③ 提取物有效成分含量高。
- ④ 溶剂用量少。

3. 应用

- ① 替代现有的水提取和乙醇提取方法。
- ② 超临界提取物的水提取。

③ 与膜分离技术结合的低温提取浓缩技术。

④ 双频和可调频超声技术在中药复方的提取中将有一定的发展潜力。

如将超声波应用于山楂中总黄酮的提取,以芦丁为提取指标,与热提取法进行比较分析,对山楂总黄酮提取工艺进行了系统的研究,结果表明热提取的提取率为7.64%,而超声提取法得到的提取率为7.13%,两者相差不大,但热提取法提取时间长、乙醇消耗大、操作繁琐,不适于工业化的推广应用。在综合考虑成本等因素下,超声波法明显优于热水提取法,且提取时间大大缩短,提取物的产率较高,且实验可在室温下进行,设备简单,操作方便。以超声和常规两种提取方法对黄柏等三种中药的碱类成分进行提取,比较了有效成分的提出率和核磁共振、红外光谱等图谱。证明了超声提取具有省时、节能、提出率高等优点,是一种快速、高效的提取新方法。超声提取的效果不仅取决于超声波的强度和频率,而且与被破碎物质的结构功能有一定关系。计算表明,在水中当超声波辐射面上强度达到 $3000\text{W}/\text{m}^2$ 时就会产生空化,气泡在瞬间很快闭合,闭合时产生的压力脉冲形成瞬间的球形冲击波,从而导致被破碎生物体及细胞的完全破裂。从理论上确定被破碎物所处介质中气泡大小后即可选择适宜的超声波频率。由于提取介质中气泡尺寸存在一个分布范围,所以超声波频率应有一定范围的变化,即有一个带宽。

(三) 微波技术

微波是一种频率在 $300\text{MHz}\sim 300\text{GHz}$ 的电磁波,它具有波动性、高频性、热特性和非热特性四大基本特性,微波萃取技术是一种新型的萃取技术。

1. 原理

是利用微波场中介质的极子转向极化与界面极化的时间与微波频率吻合的特点,促使介质转动能力跃迁,加剧热运动,将电能转化为热能。在萃取物质时,在微波场中,吸收微波能力的差异使得基本物质的某些区域萃取体系中的某些组分被选择性加热,从而使得被萃取物质从基体或体系中分离,进入到介电常数较小、吸收能力相对差的萃取剂中。从细胞破碎的微观角度看微波萃取是高频电磁波穿透萃取媒质,到达被萃取物质的内部,微波能迅速转化为热能使细胞内部温度快速上升,当细胞内部的压力超过细胞壁承受能力,细胞破裂,细胞内有效成分自由流出,在较低的温度下溶解于萃取媒质,再通过进一步过滤和分离,获得萃取物。

2. 优点

与传统的加热法相比,微波加热是能量直接作用于被加热物质,空气及容器对微波基本上不吸收和反射,可从根本上保证能量的快速传导和充分利用,具有选择性高、操作时间短、溶剂耗量少、有效成分得率高的特点。

3. 应用

微波萃取技术已应用于生物碱类、蒽醌类、黄酮类、皂苷类、多糖、挥发油、色素等成分的提取。在通过采用分光光度法测定大黄提取液中总蒽醌的含量,以比较微波萃取法与常用提取方法(索氏提取法、超声提取法、水煎法)的提取效率,并用显微照相技术对大黄石蜡切片的细胞组织进行了观察,研究结果表明微波萃取法的提取率最高,是超声提取法的3.5倍、索氏提取法的1.5倍、水煎法的1.5倍,且提取速度最快,而显微观察表明,微波可直接造成细胞组织的破坏,因此微波萃取法用于中药大黄的提取具有高效、省时的特点,这进一步为微波萃取法在中药提取中的推广应用提供了科学依据。

有人选取葛根、罗布麻叶、紫花地丁等含黄酮类的中药,对微波萃取与水煎提取后黄酮类成分进行HPLC指纹图谱及薄层色谱的比较。结果均表明微波萃取比水煎提取快速、效率高,其中微波提取时间一般20min左右的提取效果与水煎1h相当,并且薄层色谱与指纹图谱都显示两种方法的提取物成分一致,以及各提取物中黄酮类成分比例也基本一致。说明

微波照射在加快黄酮类成分溶出的同时,并不影响提取物化学组成。因此微波萃取技术是一种提取中药中黄酮成分的有效方法,可以用来代替常规水煎。目前微波萃取技术在中药提取中还刚刚起步,微波对各种类型成分的选择性以及微波萃取用于中药提取的工业化前景等还有待进一步研究。

(四) 酶法

由于大部分中药材有效成分往往包裹在由纤维素、半纤维素、果胶质、木质素等物质构成的细胞壁内,因此在药用植物有效成分提取过程中,当存在于细胞原生质体中的有效成分向提取介质扩散时,必须克服细胞壁及细胞间质的双重阻力。而选用适当的酶(如水解纤维素的纤维素酶、水解果胶质的果胶酶等)作用于药用植物材料,可以使细胞壁及细胞间质中的纤维素、半纤维素、果胶质等物质降解,破坏细胞壁的致密构造,减小细胞壁、细胞间质等传导屏障,从而减少有效成分从胞内向提取介质扩散的传导阻力,有利于有效成分的溶出。并且对于中药制剂中的淀粉、果胶、蛋白质等杂质,也可针对性地选用合适的酶给予分解除去。因此酶法不仅能有效地使中药材中的有效成分溶出,同时还能有效的除去杂质。

在提取金银花绿原酸时,通过增加纤维素酶解工艺,能显著提高金银花提取物得率和绿原酸得率,最大可使绿原酸得率提高 25.97%。将纤维素酶用于黄连小檗碱、穿心莲内酯的预处理,黄连小檗碱的收率可从 2.5148% 提高到 4.2336%,穿心莲内酯的收率则可从 0.252% 提高到 0.321%。此外,在对纤维素酶的作用机制、影响酶促反应的因素进行的研究中发现海洋细菌极具多样性,其产纤维素酶的潜在菌源很值得发掘,是获得多功能纤维素酶的一个重要来源。

此外,在酶法的应用中应注意由于中药材的品种不同,其有效成分有很大的差异,因此不同的中药材需按提取物的理化性质选择不同种类的酶来进行提取,同时在应用的过程中还应注意酶的活性要受 pH 值、温度、酶的浓度及酶解作用时间等诸多因素的影响,应根据实验数据和结果来确定其最佳工艺参数。要拓宽生物酶技术在中药成分提取中的应用,目前还需要进一步深入探讨酶的浓度、底物的浓度、温度、pH、抑制剂、激动剂和不同的酶制剂对提取物的影响。

(五) 半仿生提取技术

半仿生提取法(SBE法)是将整体药物研究法与分子药物研究法相结合,从生物药剂学角度,模拟口服给药及药物经胃肠道转运的原理,为经消化道给药的中药制剂设计的一种新的提取工艺。具体做法是,先将药材用一定 pH 的酸水提取,再以一定 pH 的碱水提取,提取液分别滤过、浓缩,制成制剂。这种提取方法可以提取和保留更多的有效成分,缩短生产周期,降低成本。

目前这种提取方法在中药饮片颗粒化的研究中正逐渐显示出其广阔的应用前景。如孙秀梅等以甘草次酸、甘草总黄酮的浸膏量为指标,对半仿生提取法和水提取法(WE法)进行比较,以进行甘草“饮片颗粒化”的研究,结果表明 SBE 法优于 WE 法,因此甘草饮片颗粒化以采用 SBE 法为佳。以小檗碱、总生物碱、干浸膏量为指标,对半仿生提取法和水提取法进行比较,以对黄柏进行“饮片颗粒化”的研究,结果发现,黄柏的 5 种提取液中,以 SBE I 液明显优于 WE 液,黄柏饮片制备口服颗粒剂,以采用 SBE 法盐酸调至水为 pH1.0 作第一煎,饱和氢氧化钙溶液调至水为 pH7.0 和 pH10.0 作第二、第三煎的工艺为佳。此外,以人参二醇、人参三醇、总生物碱、生物碱、总糖和干浸膏为指标,采用均匀设计优选参附汤剂半仿生提取法的条件。结果发现用均匀设计优选的 SBE 法工艺条件简便可行。

半仿生提取法符合口服给药经胃肠道转运吸收的原理,具有能体现中医临床用药的综合作用特点。但目前该方法仍沿袭高温煎煮法,长时间高温煎煮会影响许多有效活性成分,降低药效。因此,将提取温度改为接近人体的温度,同时引进酶催化,使药物转化成人体易接

受的综合活性混合物是其应用的一个研究发展的方向。

(六) 超微粉碎技术

是指用特殊的制药器械将中药粉碎成超细粉末的技术。评价指标目前一般按药粉的粒径大小和细胞破壁率。目前应用较多的有：①中药细胞级的粉碎工艺，是以细胞破壁为目的的粉碎技术；②低温超微粉碎，是将药材通过冷冻使成为脆性状态然后进行粉碎使其超细化的技术。对于以粉体为原料的中药制剂而言，超微粉碎技术的应用还可以达到增强药效，提高药物的生物利用度；提高制剂质量，促进中药剂型的多样化；降低服用量，节约中药资源的多种用途，其中低温超微粉碎技术尤其适用于资源匮乏、珍贵以及有热敏成分的药材。

在实际应用中判断超细粉原有性质是否发生改变的鉴定方法以及如何防止超细粉发生聚集等稳定性问题目前尚需进一步研究。超微粉碎技术的设备，按工作原理分为振动磨、气流粉碎等类型。由于中药组成复杂，一般的粉碎方法难以达到微粉的粒度，因此要求多处环节、多种设备联用。目前由于单位耗能高，主要用于高附加值的中药制剂的制备。

(七) 分子蒸馏技术

分子蒸馏 (molecular distillation, MD)，又称短程蒸馏 (short-path distillation)，是一种利用不同物质分子的平均自由程的差别，在高真空度下、在远低于其沸点的情况下进行分离精制的连续蒸馏过程的技术。

1. 优点

- ① 适于高沸点、热敏性、易氧化物料 (蒸馏温度低)。
- ② 可有选择性地蒸出目的产物 (利用多级分子蒸馏同时分离两种以上物质)。
- ③ 节约溶剂，减少污染。

2. 局限性

- ① 单纯的分离技术，不具备提取功能。
- ② 进样物料及分离后的组分必须为低极性液态。
- ③ 设备、技术要求高，生产能力有限，初期投入较大。

(八) 大孔树脂吸附技术

利用大孔树脂通过物理吸附从水溶液中有选择地吸附，从而实现分离提纯的技术。大孔树脂为一类不含交换基团的大孔结构的高分子吸附剂，具有很好的网状结构和很高的比表面积。有机化合物根据吸附力的不同及分子量的大小，在树脂的吸附机理和筛分原理作用下实现分离。其应用范围广，使用方便，溶剂用量少，可重复使用，同时理化性质稳定，分离性能优良，目前我国制药行业和新药研究开发中广泛使用。

(九) 膜分离技术

是利用膜的选择性、分离特征，达到浓缩、澄清、分级、纯化、富集等目的之技术。

1. 分类

- ① 微孔滤膜 (空气过滤、无菌过滤、预过滤等)。
- ② 超滤膜 (中药注射液、精制中药提取液等)。
- ③ 纳滤膜 (工业流体的分离纯化，如食品、制药、水处理、生物化工等)。
- ④ 反渗透膜 (双蒸水的制备等)。

2. 优点

- ① 常温操作，不使用有机溶剂及化学处理。
- ② 膜滤过程可同时进行分离、提纯和浓缩。
- ③ 设备简单、操作方便、流程短、耗能低。

3. 应用

在中药有效成分提取中能去除杂质，提高产品纯度，减少固形物量，增大固体制剂的剂