

制药粉体工程技术 与中药现代化

□ 沈平嫻 (国家中药制药工程技术研究中心)
何筑生 (济南倍力粉技术工程有限公司)

一、制药粉体工程技术

制药粉体工程技术包含制药过程中药物(含辅料)及其中间物料呈粉状固相、液固两相(含分子态)、气固两相、气液两相、气液固三相等状态时进行作业的装备、材料与技术,它包含有:制药粉体机械,粉体过程工艺技术,专用的功能性粉体材料,及检测用装备。其主要分类如下:

1. 制药粉粒体机械

含:粉碎、解碎;分级、分离、筛分;磁选;集尘、清扫;贮槽、给料;输送;干燥、冷却;造粒、包覆、表面改性、复合化;混合、搅拌、分散;结晶、乳化、溶解;提取、萃取;过滤、压榨、脱水、浓缩、膜分离、离心分离、控温分离;混炼、捏合;成形、制片;反应;包装、充填、计量、开袋,等等。制药粉体机械是与制药粉体工艺技术紧

密配合的,种类繁多,互为支持。

2. 粉体物性测定及试验室研究用设备

这是制药过程检测进行质量控制及研究开发的设备。

3. 粉体机械用附属设备及材料

附属设备及材料开发生产走专业化道路对提高整体水平是非常有利的。

4. 制药粉体工程自动化装置及检测、计量传感装置

这是制药过程中符合 GMP 的重要专业内容之一。

5. 医药食品功能性粉体材料

随着中药高技术化,功能性粉体材料是必不可少的。

6. 制药粉体过程工艺技术

这是制药粉体工程技术的核心,粉体过程工艺技术的开发是多学科的综合。在任何国家,药物的配方是一定要公开的,但制药粉体过程工艺技术可以不公开。对于企业来说该技术是绝密的,一般不可能通过购买设备时附带购入。

二、制药粉体工程技术的重点研究方向

随着人类生活水平的提高,世界各国均在提高人们的生活质量。在此要求下,国际粉体工程学界近年来积极为药业服务的重点技术研究方向如下:

1. 超微粉及相关技术

超微粉是医药品提高药效的基础,西药微粉化可提高药物的生物利用度,降低用量;中药也如此,细胞级微粉碎后,细胞破壁,大幅度提高药效。但药物微粉化之后,在制药作业过程中存在一些困难,所以在解决超微粉设备后同时要解决相关粉体作业问题。

中药的超微粉碎,当前主要指细胞级微粉碎。动植物的主要药效成分通常分布于细胞内与细胞间质,且以细胞内为主。当细胞破壁后其细胞内有效成分暴露出来,所以药效大幅度提高,而且起效速度快。能进行此项工作的设备仅有振动磨、球磨机及行星磨三种国际公认的超微粉碎设备可选用。由于球磨机生产效率低,粉碎时间长,一般不可采用,行星磨虽然生产效率高,但单机容量太小,且使用不便,所以也不采用,因而当前德国、日本对动植物的超微粉碎均选用振动磨。但振动磨有一、二、三代之分,只有第三代振动磨是高效超微粉碎设备。它用于孢子结构的植物(粒径仅 $10\mu\text{m}$)如灵芝孢子粉的破壁可在很短时间完成,其破壁率达 99%,对于任何中药均可进行超微粉碎,我们用第三代振动磨已经进行数百种中药的超微粉碎,非常成功,其中非常困难的药物如血余、灵芝等均可进行超微粉碎,用于矿物药粉碎可达 0.3 微米。

气流粉碎机国际研究公认无法达到 $D_{50} < 3\mu\text{m}$,该机只是微粉碎设备,不属超微粉碎设备,且粉碎纤维性、韧性中药非常困难,尤其在粉碎作业时存在相对高速气流,将药物的挥发成分带走,造成药效损失,所以该机适合具有一定脆性的化学品微粉碎,或矿物类中药的粉碎,绝不适用于动植物中药的超微粉碎。

多种带筛转子粉碎机存在料头,无法保证全组分入药,绝不可以用于中药的微粉碎,尤其是复方中药的粉碎,它适合于化工行业粉碎作业。

选择合理的粉碎设备对中药超微粉碎是非常重要的。

2. 复合化及精密包覆技术

复合化是将超微粉(亚微米级以细物料)或物料分子包覆在某些较大粒径特殊物料表面或包和在有内孔的分子级物料分子内,也可以复合在有超微隧道的超微粉中等等,在中药中如环糊精包和冰片,即属此类作业。又如制药过程中挥发性成分可以多种复合化方式包和在辅料或半成品药中,以确保药物成分不散逸。

精密包覆是将某种核物料进行单层或多层次的微粉包覆,可以使许多药物提高品质,如多层次释放等。

3. 粒子设计及表面改性技术。

粒子设计是利用超微粉技术、复合化技术、精密化技术根据物料所要求的性能或所能达到的更高性能进行的粉体微观设计。药物一定要进行粒子设计的。如仿真药物,除成分仿真外,其成分分布也应仿真,通过粒子设计是可以达到的。尤其高效药物更是必须进行此项工作,进行粒子设计后可达最佳药效。

药物粉体的表面改性也是药物生产过程中必要的作业,可以产生很重要的治疗作用或粉体学性能。

4. 机电一体化及全面自动化技术

制药过程中人介入过多会造成制品不稳定、污染等现象。制药设备实现机电一体化可以达到制药粉体机械高性能高水平,最大地减少人工量,确保药物品质。尤其是单机多功能自动化(制药粉体机械柔性化,即 FMC),可以使小批量药物生产像大批量药物流水线生产一样简便。

5. 洁净化及安全化技术

制药过程应符合 GMP 洁净化要求。药物制品应在具有 GLP 资格的机构检验评价其安全性并符合要求。在中药制药过程中,粉体机械必须确保制药过程及制品达到要求。这样设备要有符合 GMP 的设计:如多功能机器,一机多用,减少污染可能,减轻洗净作业负担;装置内确保物料完全排出;机器容量最佳适配;机器可拆卸清洗时,拆卸件重量不得大于 10 公斤;

机器内外面平滑化;机器或装置中流料及与物料接触的液体、空气等管道(或通道)卫生化,其每节长度不应超过2米,并应有符合要求的快开接口(注意不是化工行业所用不锈钢薄钢板弯制接口)连接等等。

为达到药品符合GLP机构的安全评价要求,除药物种植时注意防止农药、重金属污染,生产过程要符合GMP要求外,制药粉体工业行业也应开发出可以提高药物安全水平的装备。

三、制药粉体工程技术对中药现代化的推动作用

采用水提取复方中药,提取物加入辅料干燥,再制成颗粒剂,作为商品出售,服用时水冲即可还原成汤药。此种方法成功地应用现代粉体工程技术使中药传统汤剂商品化,提高了中药的水平。

目前在国内有关研究机构开展的中药细胞级微粉碎制药新技术的研究,也是在利用现代粉体工程技术使中国传统丸、散、膏、丹提高药效,降低服用量,提高制剂水平,使传统商品中药高档化。随着研究的深入,这种方法将会得到大量的推广,为中药现代化做出一定的贡献。

以上是成功之例。如应用现代粉体技术对传统中药、原料药、珍贵药物,进行更进一步的研究开发,相信会有一些更高水平的中药面市,这些药物无疑将是高技术产品。

四、存在问题及当前主要任务

由于过去未能推广进行微观化研究的现代粉体工程技术,传统的设备已经制约了我国中药现代化进程。

1. 主要存在问题:

(1)机械产品趋同化严重:产品生产数量大,但品种太少不能涵盖制药新技术要求的范围。

(2)制药机械企业技术开发能力不足。重设备、轻应用工艺要求的现象较普遍。譬如,一般带筛的粉碎设备不能将药物全粉碎,同时还产生料头,虽然用筛可分出细物料,但无法粉碎的料头却带走药物的部分有效成分,使细物料不完全符合药物应有的全成分。此类设备是用于无机物或西药粉碎的。盲目生产供中药

行业,对药品生产品质有重大损害。

(3)药品生产企业短期行为,缺乏创新意识,盲目引入国内外设备,甚至将化工行业设备引入医药行业。实际上不锈钢制造的化工设备,是从耐腐蚀方面考虑的,一般都不符合医药行业的GMP要求。譬如当前所用旋振筛,也有称振荡筛,是我在1981年设计由国内某厂生产,当时被国家鉴定为填补国内空白产品。目前被许多厂仿造或局部修改制造,然而该筛是为一般工业服务的,其不锈钢产品是为化工服务的,根本不符合GMP要求。此筛目前还在许多制药机械厂生产。符合GMP要求的旋振筛与现行筛是完全不同的。其它例子还有很多。

所以必须要抓紧对现代制药粉体工程技术的研究、开发、生产。

2. 当前的主要任务

(1)制定制药机械符合GMP要求的法规,抓紧对现有中药制药机械及装置进行产品改造。

(2)开发急需的能初步满足中药行业技术要求,必不可少的设备机种的开发,以满足制药行业科研及技术进步的需要。譬如造粒设备,一般应该有近30种机种,每种又有差异的多种系列产品,其中部分产品又可做精密包覆,而当前国内只有数种产品,性能不甚理想。我们应该开发适合中药特点的专用造粒机械,当然应该是多样化的。其它机械也与此相同,但开发工作应按技术成套性原则进行。

(3)积极推动研究开发中药现代化专用粉体过程工艺技术。

制药粉体过程工艺技术是中药现代化的基础,贯穿于中药生产的全过程,应该在新药开发和传统产品的二次开发中加大技术投入和资金投入,研究采用该项技术。同时应该探讨建立有关法规,尊重新药工艺的知识产权,确保企业或研究机构在新药开发生产中该项技术方面的保密性及不可侵犯性。

(4)建立和完善粉体颗粒的质量评价体系。

在解决超微粉设备及粉体作业相关技术的同时,还需建立和完善粉体颗粒的质量评价体系,中药超微粉碎后的颗粒其质量评判指标不仅是粒度或粒径问

(下转18页)

能启动以中药现代化为核心的系统工程,其中包括:高质量和稳定可靠的中药材原料;对所生产的中药原料和成品建立起一整套符合国际标准的质量标准;对现代中药中的各单味药及其复方中的药效物质基础,其作用机理有更深入的了解和揭示;对现代中药的疗效和安全性的评估达到国际普遍认可的高标准,在充分了解中药药效物质基础和药代动力学的基础上,采用先进的工艺流程,制成药物利用度最佳的现代剂型。与此同时,还将通过国际学术交流和现代营销手段,推广和传播现代中药的知识和信息;通过合资和融资积极引进并消化各种先进的制药设备的技术以及药品的现代化管理。生物技术的应用以及信息化和智能化也将根据任务需要得到发展。

中药现代化系统工程的实施,不但能很好地满足国内医疗保障体系对药物的需求,而且还能促进中药走向国际,更好地为世界人民的健康服务!

参考文献

- 肖培根.绿色药库的开发利用,《1997年中国科技前沿(中国工程院版)》362-387,1998.上海教育出版社
- 肖培根.面向21世纪中药现代化系统工程建议,《中国中医药信息杂志》,5(4):3-5,1998
- 肖培根,二十一世纪与中药现代化,《中国中药杂志》,23(1):3-5,1998
- World Health Organization: Regulatory Situation of Herbal Medicines, A World Wide Review, pp. 1-45. 1998, World Health Organization
- 肖培根,王立为等,中国药用植物传统疗效的计算机统计分析 I, 木兰亚纲,《中西医结合杂志》,6(4):253-256,1986
- 肖培根,王立为等,中国药用植物传统疗效的计算机统计分析 II, 金縷梅亚纲及石竹亚纲,《中西医结合杂志》,9(7):429-432,1989
- Akerele, O., Heywood, V, and Synge, H, (eds): Conservation of medicinal plants, pp. 1-362. 1991. Cambridge University Press; Xiao Peigen (肖培根): The Chinese Approach to medicinal Plants - Their Utilization and Conservation. In Conservation of medicinal plants, Akerele, O., Heywood, V. And Synge. H. (eds). pp. 305-313. 1991. Cambridge University Press
- Prance, G. T., Chadwick, D. T. and Marsh, J. (eds): Ethnobotany and the search for new drugs, Ciba Foundation Symposium 185, pp. 1-280, 1994 John Wiley & Sons; Xiao Peigen (肖培根): Ethnopharmacological investigation of Chinese medicinal plants. In Ethnobotany and the search for new drugs (Prance, G. T., Chadwick, G. T. and Marsh, J. (eds)), Ciba Foundation Symposium 185, pp. 169-177, 1994, John Wiley & Sons
- Xiao Peigen (肖培根), Peng Yong (彭勇): Ethnopharmacology and research on medicinal plants in China, in Etkin N. L. and Prendergast, H (eds). Plants for Food and Medicine, pp. 31-39. 1998
- 肖培根主编,《中国本草图录》,1-12卷,香港商务印书馆,人民卫生出版社,1988-1997

(责任编辑:贾谦)

(上接 28 页)

题,应该引入细胞的破壁率和粒度谱的概念,必须建立一个完整的规范的质量评价体系。

五、结束语

现代制药粉体工程技术是对药物进行微观组合,充分利用微粉化、复合化、精密化、表面改性及粒子设计技术使药物达到最高水平。在这方面可研究利用的技术空间十分广阔。该技术的深入研究及应用对中药来说将是新的技术增长点及新的经济增长点。

中药是我国的国宝,我们应该用现代制药粉体工程技术,协助中药技术及产品开发的科学技术界同仁共同使其继续发扬光大。以现代中药改善我国人民的生活质量,用现代中药为国民经济增长做贡献。任重而道远,需要各行业的共同努力及政府有关部门领导的支持。只要我们努力,相信不用太长的时间,我国中药现代化工作会上一个新的台阶,开始一个崭新的阶段。

(责任编辑:贾谦)