

多相流和颗粒流态化技术 在制药工程领域中的应用*

□刘明言** 杨 杨 王志刚 胡宗定 (天津大学化工学院 天津 300072)

摘 要:多相流和多相流态化技术源于化学工程学科系列先进理论,作为交叉学科的成熟技术,在药物制造过程中可以发挥其重要作用。本文对此进行了较详细的阐述,结合典型的制药过程,分析了在工艺过程中存在的多相流和颗粒流化现象,并举例说明如何应用多相流及流态化理论和技术,解决从原料药生产到药物制剂生产诸多环节存在的问题。文章指出:多相流和颗粒流化技术在制药过程中有着广泛而重要的应用,其进一步的相关学术研究可为制药工程的实践提供强大的理论指导。

关键词:多相流 流态化 颗粒技术 制药工程技术

引 言

制药工程作为化学工程和药学的前沿学科领域,是应用化学、药学、工程学、管理学、医学等科学理论和技术实现药物制造的实践过程。制药工程一般包括:化学制药、生物制药、中药制药、药物制剂等。根据对制药工程概念的理解不难得出,源于化学工程学科的一系列先进的理论和技术可以在药

物制造过程中发挥重要作用。其中,多相流和多相流态化科学技术可以在药物制造过程中发挥巨大作用^[1]。目前,这方面的工作鲜有报道。本文将对此问题进行阐述,希望为广大制药工程科技工作者提供可能的启示与参考。

首先对多相流和颗粒流态化的概念做一简要阐述,然后,结合典型的制药过程,分析过程中存在的多相流和颗粒流态化现象,并举例说明如何应用多相流及流态化理论和技术解决制药过程中存在的问题。其中,既会涉及到原料药的生产,也会涉及到

收稿日期:2004-09-29

修回日期:2004-11-06

* 国家自然科学基金项目(20106012):汽液固三相强化沸腾换热及防除垢系统的非线性研究,负责人:刘明言;天津市中药现代化专项基金项目(0131086112):三相流化床技术在中药浓缩过程中的应用,负责人:刘明言。

** 联系人:刘明言,博士,副教授,研究方向:化学工程及制药工程, Tel: 022-27404614, E-mail: myliu@tju.edu.cn。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 55

药物制剂的生产。最后,给出结论。

一、多相流和颗粒流态化的概念

所谓多相流,是一个内涵非常丰富的学术概念。一般是指物质加工过程处理对象的状态是多相流动系统。有气(汽)-液系统、液-固系统、气-固系统、液-液系统或气-液-固系统等。这些系统是由两相或三相组成,并且多相系统多是处于流动或运动状态。例如,中药生产过程中的浸取液沸腾蒸发浓缩过程,就是一个典型的气(汽)-液两相流动系统。为了科学设计、优化和强化蒸发浓缩过程,除了需要掌握一般药学的相关知识外,还需要对两相流动过程涉及的理论和实践问题加以研究。

流态化首先是一个学术概念,一般是指颗粒的流态化。由流态化术语引出的流化床是一类物理或化学操作装置,可以在此设备系统内完成流态化操作,因而又是一种技术。当流体(气体或液体)以不同速度由下向上通过固体颗粒床层时,根据气体或液体流速的不同,可能出现以下几种操作模式^[2]:

1. 固定床

当流体速度较低时,颗粒所受的曳力较小,能够保持静止状态,不发生相对运动,流体只能穿过静止颗粒之间的空隙而流动,这种颗粒床层称为固定床,此时,颗粒床层高度不变,为固定床高度。

2. 流化床(包括初始流化和正常流化)

当流速增至一定值时,颗粒床层开始松动,颗粒位置也在一定区间内开始调整,床层略有膨胀,但颗粒仍不能自由运动,床层的这种情况称为初始流化或临界流化,此时颗粒床层高度为起始流化床层高度,相应的流体速度称为初始流化速度或临界流化速度。再继续增大流速,颗粒将悬浮于流体中作随机运动,床层开始膨胀、增高,空隙率也随之增大,此时颗粒与流体之间的摩擦力恰好与其净重力(=重力-浮力)相平衡。此后床层高度将随流速提高而升高。这种颗粒床层具有类似于流体的性质,故称为流化床。

3. 循环流化床

若流速再升高达到某一值时,流化床的固体颗

粒与无固体颗粒的流体之间的上界面消失,颗粒分散悬浮于流体中,并不断被流体带走,如果被流体带走的颗粒能够被装置收回,并重新进入原来的流化床系统,则构成循环流化床。此时,颗粒含率在轴向上存在明显分布。

4. 稀相输送床

当流速增大到一定值时,颗粒含率很小,且在轴向上均匀一致,被流体带出的颗粒不再收回和循环,则这种颗粒床层称为稀相输送床。

借助于固体颗粒的流态化来实现某种处理过程的技术,称为流态化技术。流态化技术已广泛应用于固体颗粒物料的干燥、混合、煅烧、输送以及催化反应过程中。例如:应用于中药生产过程中的流化床喷雾干燥,就是流态化技术在制药过程中应用的典型例子。流化床喷雾干燥器的正确设计和操作的优化,离不开流态化理论的支持。

流化床的主要特点是:流化床内的多相系统具有流体的某些性质,例如:具有流动性,无固定形状,随容器形状而变,可从床壁上的小孔中流出,从一个容器流入另一个容器;一般具有上界面,当容器倾斜时,床层上界面将保持水平,当两个床层联通时,它们的上界面自动调整至同一水平面;比床层密度小的物体放入床层后会浮在床层表面上;床层中任意两截面的压差可用压差计测定。流化床内的固体颗粒处于悬浮状态并不停地运动,这种颗粒的剧烈运动和均匀混合使床层基本处于全混状态,整个床层的温度、浓度比较均匀,这一特征使流化床中气相、液相、固相间以及多相流与床壁面间的传热、传质、混合大大强化,床层的操作温度也易于调控。

流态化的操作范围很宽。固体颗粒尺寸可以是普通的毫米级的,可以是厘米级的,也可以是微米和纳米级的超细粉体等。流态化技术可以用于原料药生产,也可以用于制剂过程,例如浓缩颗粒剂的流化床干燥。

但是,流态化现象比较复杂,对其规律的了解还很有限,尚没有建立能够量化描述其流动、传热、传质和混合行为的科学理论。流态化技术装置的设计

计、放大、操作和控制主要依靠经验方法进行,有待进一步研究。

二、多相流和颗粒流态化技术在制药过程中的典型应用示例

1. 中药更年安浸取液汽-液-固三相流沸腾蒸发浓缩^[3-4]

如前所述,普通的中药蒸发浓缩是典型的汽-液两相沸腾流系统。中药更年安浸取液汽-液-固三相流化床蒸发浓缩技术及装置,是在两相流蒸发浓缩的基础上创立的新型高效防垢浓缩技术及装置(如图1所示)。该新技术的产生主要是为了解决两相蒸发浓缩器中存在的药物结垢和浓缩过程的强化问题,从而达到:缩短药物在浓缩器内的停留时间,降低浓缩液受热温度,在线消除药物在浓缩器内的挂壁或结垢现象等多重目的。该技术不但可解决更年安浓缩过程中存在的问题,也可以推广应用于具有类似问题的其它中药品种,是一项共性生产技术,而共性关键技术的研发是制药工程的核心内容之一。

该新技术主要应用颗粒流态化原理。即在蒸发器汽-液两相流中加入适当且适量的生理惰性固体颗粒,形成汽-液-固三相循环流化床,通过处于流化状态的固体颗粒不断干扰与破坏蒸发器加热管壁面上的流体边界层,达到在线防除垢层和强化流动沸腾传热的目的。图2为浓缩器加热室内一根加热管内的三相流动示意图。固体颗粒的加入产生如下效应:1)固体颗粒流将干扰与破坏加热管内壁上的流动和传热边界层,增强流体湍动程度,从而强化对流传热;2)固体颗粒以剪切力频繁作用于加热管内壁,防止垢层形成或将已形成的垢层剥落;3)固体颗粒的加入将增加汽化核心,从而强化泡核沸腾传热。

连续3批的更年安提取液三相流化床蒸发浓缩中试研究表明:1)对于更年安醇提液,三相流蒸发浓缩器总传热系数较原工业生产浓缩装置提高0.50倍;浓缩器蒸发强度提高0.63倍;2)中药浸取液三相流蒸发浓缩装置稳定运行15天后,蒸发浓

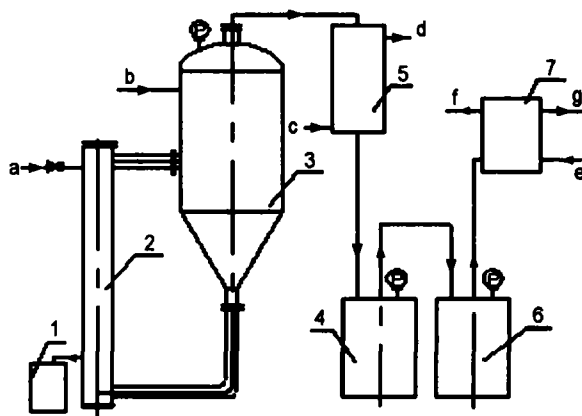


图1 三相流蒸发浓缩工艺流程

1-加热蒸汽冷凝液槽;2-加热器;3-分离器;
4-二次蒸汽冷凝液槽;5-冷凝器;6-缓冲罐;7-真空系。

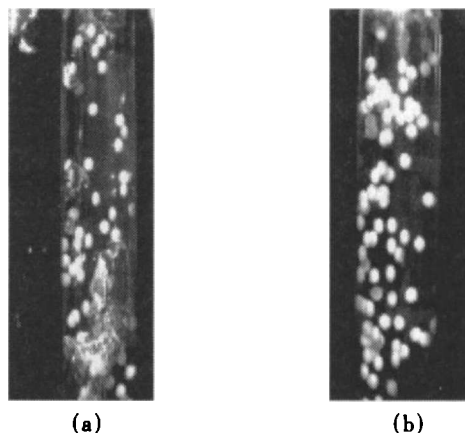


图2 三相流蒸发浓缩器单根加热管内典型的多相沸腾流型图
(a)加热管上部三相沸腾流型图;(b)加热管下部两相流型图

缩器内没有发生挂壁即结垢现象(打开装置,管壁上没有发现药垢),而原装置结垢时间为4~12天;3)由于没有挂壁现象,且装置运行稳定,壁面温度降低,从而有利于保证浓缩品的质量稳定。4)更年安最终浸膏中大黄素高效液相色谱分析表明,通过该技术浓缩的浸膏中有效成分含量稳定,达到质量要求。该技术2003年被列入国家科技成果重点推广计划。

2. 药物流化床喷雾干燥、制粒和包衣^[5-9]

流化床技术可以应用于浸膏干燥、制粒、包衣

等。

喷雾干燥技术适宜处理流体浸膏。根据喷嘴位置的不同,有底喷、顶喷和切向喷之分。无论何种喷射方式,原浓缩浸膏都被高速喷射的气流撕裂成无数小液滴,当液滴和热的流化气体接触时,表面上的液体迅速蒸发,湿浓缩浸膏被干燥。喷雾干燥粉大部分呈球体,在热水中较易溶解。小液滴有很大的表面积,在和干燥热空气密切接触时,数秒钟内即被干燥。由于包围在粒子表面上的液体蒸发吸热,因而被干燥的浸膏液滴被冷却,并且由于产品迅速离开干燥区,避免了产品过热,故比较适合于中药浸膏等可能具有热敏性的物料的干燥。中药浸膏的喷雾干燥工艺条件中,中药品种不同,进气温度、出气温度、浸膏相对密度、进料速度等工艺参数也不同。挥发性成分、热敏性成分、高糖类药物、动物类和胶类中药等的喷雾干燥技术各有特点。采用喷雾干燥技术可以使干浸膏粉和药材色泽、气味一致,有效成分稳定。目前被应用于中药配方颗粒的生产过程中^[5]。

流化床喷雾制粒工艺是将流态化与喷雾巧妙地结合,将原料的混合、制粒及干燥工艺过程集中在一个设备内,一步法完成制粒任务,也称为一步干燥制粒。具有工艺简单、设备紧凑、能耗低、适合于热敏物料和颗粒易溶解等优点,在制药中得到广泛应用。典型的装置流程如图3所示^[6]。空气由引风机吸进制粒机,被吸入的空气经过不同规格的过滤器过滤后被蒸汽加热器加热,之后,通过高效过滤器,经过位于流化床底部的分布器分布后进入流化床,使经喷嘴喷射下来的药物颗粒流化和干燥。最后,空气经袋式过滤器过滤排出。粘合液由输液泵吸入,再通过位于流化床上部的雾化喷嘴向下喷出,形成小液滴。如果将药物原材料粉体事先加入到流化床内,则喷嘴喷出的只是粘合剂,这是流化床喷雾制粒过程,然后,进行流化床干燥。对于流化床喷雾制粒,保证设备内的粉粒处于较平稳的流化状态,是实现制粒的必要条件。当设备尺寸一定时,气量过小无法实现流态化;气量过大则粉粒被吸附到布袋壁上,也无法实现制粒。在制药工业中,

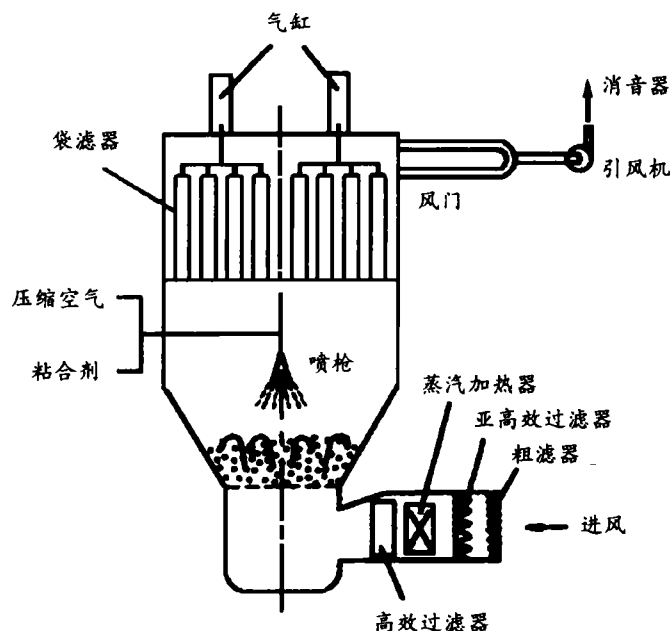


图3 流化床喷雾制粒工艺流程图

制粒药粉的初始粒径较细,一般都在几微米至数十微米范围。也有将浓缩浸膏从喷嘴处加入到流化床进行喷雾制粒干燥。流化床喷雾干燥制粒的一些经验体会,相关的干燥机理等方面的研究可以参考相关文献^[7]。

需要指出的是:流化床制粒技术,在制取粒径为0.2mm以上的颗粒时已很成熟,但制取粒径小于0.1mm的颗粒时,则有很大难度。造成这种局面的根本原因是随着粒度减小,粉体的粘附凝聚作用加大。但是,可以采用流化床包覆制粒技术,从而造出多层和多相构造的功能颗粒。即对于直径大多为10 μ m以下的微粉原料药,由于不易流态化,可先制成含主药的柱芯,再用辅料对其包衣,制成具有多层构造并具有遮光、防潮、抗静电、掩蔽苦味、速溶和控释等功能的颗粒。这需要加强制粒设备、辅料及颗粒设计等方面的研究^[8]。

流化床喷雾包衣工艺过程与流化床喷雾制粒工艺类似,其操作一般采用底喷形式。流化床喷雾包衣设备,国内外已有许多厂家生产,如德国、瑞士等。应用流化床喷雾包衣装置可以制作缓释微丸等。例如,为了增强人参总皂苷磷脂复合物微丸的

稳定性,可以运用流化床包衣技术将微丸用羟丙基甲基纤维素(HPMC)薄膜包衣^[9]。为了提高生物利用度,减少血液浓度波动引起的不良反应,采用流化床底喷形式包衣可以制取盐酸地尔硫草控、缓释微丸^[10],也可以制作奥美拉唑肠溶微丸^[11]。

3. 多相流和颗粒流态化技术在制药过程中的其它应用

中药的提取过程是一个典型的多相流过程。无论是传统的多功能提取过程还是现代提取新技术过程(例如:动态逆流提取过程、压榨提取过程、微波协助提取过程等),为了强化和完善这些过程的技术及装置,需要从多相流动和传递角度,运用相关的理论进行分析和研究。例如,对于液-固冷浸工艺,为了加快提取速度,缩短提取时间,可以通过适当减小中药饮片的粒度,或者使颗粒与提取溶剂之间形成相对运动,强化液-固提取传质过程,使在饮片中的有效成份快速溶出等。

许多中药制剂过程涉及多相流科学问题。例如:滴丸制剂的制备过程,是一典型的液-液传热和传质过程。为了制得符合质量要求的滴丸制剂(从滴丸的大小、形状、有效成份含量等),或者为了提高制剂质量,需要从多相流动和传递角度研究和设计滴丸的制剂工艺。

在中药和天然药物的细胞、组织等培养过程中,应用的生物反应器,多是液-固两相或气-液-固三相流化床或带搅拌的多相流装置。

药物制造过程产生的三废治理和资源化过程,例如,制药废水处理过程,同样会涉及到多相流动和颗粒流态化技术及理论。

药物的超微粉碎过程以及其它各种和颗粒有关的制剂过程,都有可能涉及到多相流和颗粒流态化问题。

三、结 论

多相流和颗粒流态化技术在制药工业中已经发挥着重要作用,而且许多新的课题还不断提出,希望对这一领域的研究引起重视,为我国制药工业的发展作出贡献。

参考文献

- 1 元英进,刘明言,董岸杰. 中药现代化生产关键技术[J]. 北京:化学工业出版社,2002,132~164.
- 2 金涌,祝京旭,王展文等. 流态化工程原理[J]. 北京:清华大学出版社,2001,39~47.
- 3 刘明言,元英进,朱世斌. 中药现代化进展[J]. 中草药,2002,33(3):433~436.
- 4 刘明言,聂万达,姜峰等. 中药更年安浸取液汽液固三相流自然循环蒸发浓缩[J]. 化工学报,2003,54(7):1029~1031.
- 5 陈培胜,刘法锦,郭用庄. 新技术在中药配方颗粒生产中的应用[J]. 世界科学技术—中药现代化,2002,4(5):66~69.
- 6 朱民,卓震. 流化床喷雾制粒工艺过程参数的优化[J]. 化工装备技术,2003,24(3):4~7.
- 7 郑建荣. 流化床喷雾制粒机若干机理的研究[J]. 华东理工大学学报,2003,29(1):104~108.
- 8 宾武生. 流化床与颗粒剂[J]. 化工装备技术,2001,22(5):5~8.
- 9 陈修毅,王东凯,顾艳丽. 人参总皂苷磷脂复合物包衣微丸的制备[J]. 中国药理学杂志,2003,38(6):438~442.
- 10 余楚钦,谭载友,赖琼等. 正交实验法优选盐酸地尔硫草缓释微丸处方组成[J]. 广东药学,2003,13(3):16~18.
- 11 胡海洋,宋华先,陈大为等. 奥美拉唑肠溶微丸的制备及其处方优化[J]. 中国药理学杂志,2003,38(10):780~781.

(责任编辑:丁鑑新)

中药青蒿素有望发挥抗白血病作用

挂靠于哈医大的黑龙江省生物医药工程重点实验室,学者杨宝峰、周晋教授等人发现,青蒿素能有效抑制实体瘤细胞的增殖,由此深入探讨了青蒿素“扼杀”白血病细胞的机理。实验结果显示:青蒿素能使白血病细胞内的钙离子水平升高,导致白血病细胞的变性和坏死。

观察发现,白血病细胞膜是青蒿素攻击的一个主要靶点,其抗肿瘤机制有“凋亡”和“胀亡”两种,二者是决定白血病肿瘤细胞死亡方式的关键。一旦白血病细胞膜遭到破坏,其通透性就随之改变,大量的钙离子就会进入细胞内,一是引起细胞程序化死亡,即“凋亡”;二是导致细胞内的渗透压发生变化,吸收大量水分,使细胞膨胀直至死亡,即“胀亡”。 (文 摘)

Li Hanmin

(Hupei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061)

This article presents the progress in the study of syndrome in traditional Chinese medicine and investigates its methodology and proposes, aiming at the basic research of molecules in the classification of syndrome types of chronic hepatitis B in traditional Chinese medicine, a basic thought of carrying out this study by modern bio – chip technology, i. e., probing into the genic networks of regulation and control in the classification of syndrome types of chronic hepatitis B in traditional Chinese medicine by the application of the technology of gene expression spectrum chip to comparatively study the difference between gene expression spectra of different "syndromes" emerging in the process of chronic hepatitis B.

Key Words: classification of syndrome types in traditional Chinese medicine, chronic hepatitis B, expression spectrum of gene

Application of Multiphase Flow and Granule Fluidization Technologies to Pharmaceutical Industry

Liu Mingyan, Yang Yang, Wang Zhigang and Hu Zongding

(School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072)

Multiphase flow and granule fluidization Technologies originate from the advanced theories of the disciplinary series of Chemical engineering. As ripe cross – disciplinary technologies they are able to play an important party in the pharmaceutical process and are discussed in detail in this article. In combination of typical pharmaceutical process this article analyzes the phenomena of multiphase flow and granule fluidization occurring in their technological process, and illustrates with examples how to resolve the problems existing in many links from the production of medicinal materials to that of the preparations of medicaments by the application of the theories and technologies of multiphase flow and fluidization. It also points out that multiphase flow and granule fluidization technologies can be used in the pharmaceutical process widely and importantly and their further study is hoped to provide greatly theoretical guidance for the practice of pharmaceutical engineering.

Key Words: *multiphase flow, fluidization, granule technology, technology of pharmaceutical engineering*

Probing into Application of Foam separation Technology to Saponin Separation

*Han Li, Su Yantao and Yang Ming (502 Laboratory, New District of Chengdu University
of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Chengdu 611730)*

Zou Wenquan (Analysis and Testing Centre, Sichuan University, Chengdu 610064)

This article analyzes the status quo of the application of foam separation technology and the principles of its separation
86 [*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*]