

• 综述 •

中药复方提取工艺及制剂产业化的思路

陈纪鹏(福建省漳州片仔癀股份有限公司,漳州 363000)

摘要: 结合新颁布的《新药审批办法》和《药品生产质量管理规范(1998年修订)》,针对中药复方产业化的制剂途径,探讨了一些新的思路,并从提取工艺、分离与纯化、浓缩与干燥、制剂成型以及中试研究与工业化生产介绍了三种口服固体制剂。

关键词: 制剂;提取工艺;分离纯化;浓缩干燥;中试

中图分类号: R283.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2000)02-0059-03

随着《新药审批办法》于1999年5月1日起实施,对于中药新药分类作了一些修改,在第二章第六条中药第一类中增加了第4条——“复方中提取的有效成分”,在第二类中增加了第5条——“复方中提取的有效部位群”,并且在第三类第1条中强调为——新的中药“复方”制剂。

针对新颁布的《新药审批办法》在上述方面的修改,对于中药复方的开发研制提供了更广阔的途径。

首先,新的中药复方制剂不再局限于过去只能开发成三类新药,而是可以开发研制成第一类或第二类新药,对于第一类新药中所指的“复方中提取的有效成分”,为目前研究中药复方共煎产生新成分提供了新的开发方向,但有较大的难度,这不仅涉及复方共煎产生新的有效成分的概率,而且如何对复方中提取的单一化学成分进行分离精制,还有待于进一步研究。

其次,对于第二类新药中所指的“复方中提取的有效部位”,为研究中药复方提取通过树脂精制提供了新的思路,据了解,有关采用树脂精制进行研究的的技术要求正在起草当中,包括药用树脂的标准、树脂精制的标准化研究以及工业化过程等,这将为树脂研究的规范化提供依据;对于上述的第一类和第二类新药,在制剂上可考虑开发研制成靶向给药和缓释、控释制剂,可填补中药复方制剂的空白,中药复方的制剂水平必将上升到一个新的高度。

第三,关于第三类新药中的中药复方的产业化制剂思路。目前,中药制剂除了丸、散、膏、丹等传统剂型外,逐步开发具有三效(高效、速效、长效),三小(剂量小、毒性小、副作用小),五方便(生产、储存、运

输、携带、使用方便)的新型中药制剂,包括口服液、片剂、胶囊剂、颗粒剂、气雾剂、注射剂和冻干粉针剂等,其中以口服液、片剂、胶囊剂和颗粒剂最多,而上述三种口服固体制剂在制剂学上有“一头三尾”的说法,占目前制剂的80%以上,因此,其产业化在中药复方的工业化生产中占据了重要的地位。

随着《药品生产质量管理规范(1998年修订)》于1999年8月1日实施,对于中药制剂的生产质量管理(GMP)有了更加明确的要求,这是中药制剂产业化必须遵循的一条基本原则。因此,以下将结合GMP对上述三种制剂的产业化过程作简单介绍。

1 中药材的前处理

对于中药材的前处理,一方面要根据方剂对药性的要求,药材质地、特性和不同提取方法的需要,对药材进行拣选、整理、剪切、洗涤、炮制和粉碎等加工处理。在中药材的前处理中应当注意以下问题:首先,关于药材质量,目前正在制订和实施的GAP,将对药材的产地、生产环境、采收时间、采用部位和加工炮制进行规范的要求,采用绿色中药进行生产。其次,对于直接入药的中药材,除贵细药等少数情况可直接使用药材粉末外,一般药材都应该经过提取,才能达到疗效高、剂量小的要求;但考察老品种的制备工艺,有许多是用普通生药粉末入药,用以吸收粘而稠的浸膏,对这些老工艺应进行改革,选择目前一些新型的药用辅料代替,并采用新设备,就能提高原有品种的质量,逐步淘汰含生药的固体制剂。

2 提取工艺^[2]

对于提取工艺,由于中药复方的成分非常复杂,同一药材在不同的复方中可能有不同的作用,因此,

在工艺设计前应根据方剂的功能和主治,针对每味中药在方剂中君、臣、佐、使的地位不同,分析有效成分与药理作用以及临床适应症,充分考虑共煎和分煎的合理性,再根据提取原理和预试验,最终制订适宜的工艺路线。目前,对于中药复方提取最常用的工艺还是水提和醇提,应该说,对于传统的水提取,已逐步淘汰敞口夹层锅,通常采用多能提取罐或其它出渣方式各异的密封式浸提器,以提高提取效率和增加提取功能,比如,加压或减压低温提取以及水蒸汽蒸馏提取挥发油;而现在比较先进的提取方式是温浸动态水提取设备,它与多能提取罐最大的区别在于:药材需破碎为 1cm^3 大小,温度为 $90\pm 5^\circ\text{C}$,当提取完成时,药材和料液一起放到底部的接料槽,然后通过螺杆推进器把药材和料液同时挤压通过,药液继续进入下一步的分离,而近干的药渣在此排放;这种提取方式改变了传统出渣方式中药渣含有较多提取液的缺陷,因此这种提取方式提取一遍的固含量已接近或超过传统提取方式二遍的含固量,已逐步显示其优势,是日本中药提取最常使用的方式。对于传统的醇提取,渗漉法在我国的中药提取中还占据很重要的地位,但这种方式周期长,效率低,可采用喷淋渗漉式连续浸提器或多能提取罐热回流的方法,大大提高了生产力。在研究提取工艺时,应考虑以下内容:

① 关于提取挥发油 提取挥发油是中药复方提取经常采用的方法,虽然有些制剂工艺经药效或临床试验检验,可不提取挥发油;但大多数情况下是药材含有挥发油,则必须提取。但不可否认,由于药材的质量问题以及挥发油本身在药材中的含量较低,使得用多能提取罐甚至是直接水蒸汽提取的挥发油很少,同时药材在经过数小时提取后,还要与经重蒸馏分离出挥发油的大量芳香水(由于口服固体制剂无法在最后配料时加入芳香水)一起和另外的药材合煎,试想,这样的工艺是否可行、经济且易于产业化?因此,提取挥发油应改进设备和研究挥发油的固体化以保证其在制剂中的稳定性和有效性,但从确定药材挥发油提取量与建立单味药材标准提取物(单味中药浓缩颗粒^[3])以替代药材入药相比,应该说前者的可行性较大,至于挥发油固体化,目前以环糊精包接为基础的很多方法也日益成熟,由此可见,只有这些措施能够付诸实施,药材中的挥发油才能真正发挥其效用。

② 关于提取工艺的研究设计 目前提取工艺的研

究设计在预试验后,再采用正交试验法,根据影响提取因素的多少以及具体处方的提取工艺,确定用二水平或三水平甚至多水平的正交试验,但实际设计中应以三水平为宜^[4],因此,在不增加试验次数的前提下,应考虑通过预试验精减影响提取的因素;对于评价指标,最初采用提取干膏量,以后有采用处方内某药味的指标成分在提取物中的总量作为评价指标,现在又有采用药效学指标来评价工艺的优劣;那么如何考察这些指标的合理性、操作的可行性以及如何统计处理,我们想提出来与大家一起讨论。对于正交试验法,其目的在于用最少的试验次数考察不同因素在三种水平下的提取差异和趋势,因此应以提取干膏量作为一个指标,然后针对制剂处方的功能主治,再加上某类有效提取物(乙醇浸出物、有机溶剂提取物或者有效大类成分等)作为评价指标,最后根据主要药效学指标来确定上述指标间的权重系数和验证工艺,以积分法进行统计处理。这样的研究设计,一方面可以弥补采用指标成分的缺陷,由于指标成分在一定程度上不能代表方剂的功能主治,且通常含量较低,含量测定要求的技术水平和仪器设备较高,而采用某类有效提取物,既操作简便,又可根据实际情况提高工艺研究的现代技术水平;另一方面,把主要药效学指标作为工艺验证和确定指标间的权重系数,可以减少试验组数,并且可以避免由于药效试验量效关系不明显而造成统计试验结果的偏倚,以最终提高工艺研究的科学性、合理性和可行性。

3 分离与纯化

在上述提取工艺中提到的“动态水提取设备”,在药液与药渣被螺杆挤过后,首先经过一个低速离心机进行固液分离,然后再通过120目的振动筛,最后再用超速离心机把药渣和可见微粒彻底分离,最终得到澄清的药液。这样的配置,对于制备可溶性颗粒剂(甚至口服液)是相当合理的。在纯化步骤时,可采用水提醇沉法、醇提水沉法、沉淀剂法、超滤法、酸碱法和交换树脂法等,为最后的剂型创造条件。在分离与纯化时,提取转移率和保留率是一个需要引起重视的问题,目前通常考察提取和纯化精制方法各步骤的合理性以及含测成分的保留率,但依据上述提出的“某类有效提取物”,似乎应考察其保留率较为合理,而其保留率应至少不低于50%。

4 浓缩与干燥

目前浓缩多采用减压多效蒸发器,比较先进的

是薄膜蒸发甚至是离心薄膜蒸发设备,而干燥也有箱式干燥器、真空箱式干燥器、流化床干燥器、喷雾干燥器、冷冻干燥器和一步造粒等等。常用的箱式干燥器,其空气没有经过净化,在GMP认证中是一个较难解决的问题,故应考虑采用其它的干燥方式或对空气进行净化。

5 制剂成型

根据三种剂型的常用规格和服用量,颗粒剂的范围最广,而胶囊和片剂常用0.3和0.5g二种规格,适用于含固量较少的制剂。根据三种剂型对溶解性的要求,对制剂处方设计和成型工艺就有了不同要求;对于可溶性颗粒剂,必须选用乳糖、糊精、甘露醇和可溶性淀粉等,对于混悬性颗粒剂则可选用微晶纤维素、羟丙甲纤维素、淀粉和环糊精等,而对于泡腾性颗粒剂和片剂,必须选择特殊的配方,并采用独特的工艺制备,片剂和胶囊剂,通常还可选择硫酸钙、磷酸氢钙和微粉硅胶等等,当然考虑到崩解时限,还应加入低取代-羟丙纤维素和羧甲基淀粉钠等崩解剂。

关于制粒设备和成型,从三种剂型的制备来看,都需要经过制粒这一步骤,但对制粒会有不同的要求,以下将就目前常用的湿法、干压和一步造粒三种制粒方法进行讨论。通常湿法制粒设备采用槽式混合机(也有旋转式混合机)和摇摆式颗粒机,由于混合和制粒分步进行,生产效率低,且容易产生交叉污染,而这是进行GMP生产的大忌;同时摇摆式制成的颗粒为条型,流动性较差,对于片重差异要求较高的片剂及胶囊剂较不适合,相对较适用于颗粒剂;目前有一种湿法混合颗粒机,把混合和搅拌合二为一,利用搅拌桨和切碎刀的旋转运动,最终形成真球度很高而且稳定的球状颗粒,大大弥补了老式设备的缺陷。但湿法制粒要求辅料与浓缩液的比例较高,一般为3~5,对于辅料与浓缩液的比例为2以下的品种,通常采用喷雾干燥,然后干压制粒的方法,这是一种变相的一步制粒,不需再经过干燥,其制粒的原理是将混合后的药粉压成片状,然后打碎,形成颗粒,故颗粒为不规则多角形,同时一次干压的成品率较低,但由于中药复方的浸膏量多且粘稠,喷雾干燥后不宜再与水等粘合剂接触,故这样的配置已占据颗粒剂生产的一席之地;而对于一步造粒,其特点是混合、制粒和干燥三合一,其造粒原理是以高压气流驱使物料形成高速的翻腾和碰撞运动,使物料达到

混合的目的,然后喷入粘合剂,使物料与其粘合并不断的翻腾碰撞运动中形成真球度高的细小颗粒,最后在气流的继续作用下将颗粒烘干。其缺点是操作工艺复杂,适用范围窄,且辅料与浓缩液的比例要求较低,特别是混合比重差异较大的几种粉末时,会出现分层而达不到混合均匀的目的,但适用于颗粒包衣制备较先进的胶囊剂。针对目前GMP认证的要求,应尽量把上述三种剂型放在同一个制剂车间,有利于更好地进行管理,提高效益。

6 中试研究与工业化生产

对于放大10倍左右的中试,它与实验室条件下的工艺关键技术参数和结果较相似,而放大几十倍甚至上百倍的中试,其结果可能差异很大,因此应尽可能把实验室研究设备与中试设备(或工业化生产设备)有机结合起来,尽早把投料量、半成品量、辅料用量、成品量和成品率与中试规模和设备能力进行统筹设计,以利中试生产的顺利进行。从中试生产到最后的产业化还需经过一段漫长的新药申报过程,这一期间还会对制备工艺进行不断的完善和补充,即使在取得新药生产批文后,最终进行工业化生产时还需制订工艺规程、标准操作程序(SOP)和设计批生产记录,至此,中药复方产业化的制剂过程才告完成。

总之,中药复方产业化的制剂过程是一个系统化的工程,它涉及研制、开发、生产和质量控制的各个环节,只有依据《新药审批办法》,严格按照GAP、GLP、GCP、GMP和SOP进行科研设计和生产,进一步拓展思路,中药复方产业化才能走上一个不断发展上升的轨道。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 广州: 广东科技出版社, 1995, 附录XII
- [2] 国家药品监督管理局注册司. 中药新药制备工艺研究的技术要求[J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(4): 251
- [3] 原思通, 赵曦. 对“单味中药浓缩颗粒”的思考[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(9): 515
- [4] 郑虎占. 中药现代研究与应用. 第六卷[M]. 北京: 学苑出版社, 1999. 6144

(收稿日期: 1999-10-29)