

现代生物制药

工艺技术、质量监控、新药开发与制药设备
实务全书



现代生物制药工艺技术、质量监控、 新药开发与制药设备实务全书

金 雨 李康群 主编

第三册

当代中国音像出版社

一、酶反应条件的筛选

酶反应需要一定的条件。当条件适宜时,酶的催化能力最强,表现出的活性最强。否则其催化能力减弱,活性降低,甚至失活。尽管纤维素酶水解纯纤维素时的最佳温度为 55℃,最佳 pH 值为 4.5,但因中药成分复杂、干扰因素多,因此,在中药酶反应处理过程中,对于具体药物,优选酶反应的最适条件、最大限度地发挥酶的催化作用极为重要。

(一) 酶的种类

酶是一类具有专一性生物催化能力的蛋白质。不同的酶要求不同的底物进行酶催化反应,因而不同的酶对含不同种类、性质有效成分的药材有不同的酶解效果。如在黄芩提取工艺中,以总黄酮含量为评价指标,加酶与未加酶法的提取效果见表 8-4-6。

表 8-4-6 加酶与未加酶法提取黄芩苷收率(%)的比较

样 品	未加酶组	纤维素酶(5U/g)	纤维素酶(10U/g)	纤维素酶(20u/g)
1	3.90	2.31	1.73	1.28
2	3.95	2.29	1.84	1.25
3	4.04	2.27	1.80	1.21

结果显示,纤维素酶并未提高黄芩苷的收率,而且随着加酶单位量的增大,黄芩苷收率反而降低。作者分析认为其原因可能是:纤维素酶可以破坏 β -D-葡萄糖键,从而使植物细胞壁破坏;但从黄芩苷的结构看,黄芩苷元以 β -D-键连接一个葡萄糖而组成黄芩苷,由于纤维素酶的作用,使黄芩苷失去葡萄糖降解生成黄芩苷元,从而降低了黄芩苷的收率。另外,黄芩药材本身含有降解黄芩苷的酶,可减少收率。可见,纤维素酶不宜用于黄芩苷的提取工艺中。

上述实例说明,中药采用酶法处理时,所用酶的种类应根据药材中有效成分、辅助成分及构材物质的性质,通过实验研究筛选确定,不能一概而论。若采用复合酶降解细胞壁或进行澄清除杂,复合酶的组成、比例等也应筛选。关于酶的用量,可在一系列含相同底物的药液中,加入不同量的酶进行酶解,通过测定酶解产物的含量,以确定酶的最适用量。

(二) 酶解温度

温度既能改变酶反应本身的速度,也能导致酶蛋白变性失活。在一定的范围内,温度升高,反应速度随之加快,但超出某一温度时,又促进了酶蛋白的变性反应,使催化能力降低。因此,酶反应均有一个最适的温度范围。

不同的酶促反应,可能有不同的最适酶解温度,如酶解中药葛根的最适温度为 40~50℃。而通过考查螺旋藻不同温度下保温酶解 2h 后的多糖提取物中蛋白质的含量,测

得螺旋藻酶解脱蛋白的最佳作用温度为 60℃。

酶反应最适温度测定方法如下。在其他条件相同的情况下,将酶反应液分成若干份,分别控制在不同的温度下进行酶解反应,测定酶反应的活性。以酶反应活性对温度作图,见图 8-4-1,曲线上酶活性最高点所对应的温度就是该反应的最适温度,此时酶表现出最大的活性。若温度超出该范围,酶活性逐渐降低。也可通过测定酶解反应目标成分含量确定最适宜温度。

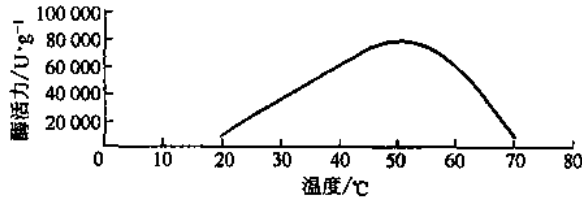


图 8-4-1 酶活力随温度变化关系

(三) 酸碱度

酶是两性化合物,分子中含有许多羧基和氨基基团,因此酶反应需在一定的 pH 值条件下进行,过酸和过碱既可影响酶的稳定性,也直接影响酶的催化活性。中药材的品种不同,所使用的酶的种类不同,酶解时的最佳 pH 值会有所不同,应根据实验来确定。方法如下。

将酶溶液分成若干份,分别置于不同的 pH 值溶液中保温一定时间,然后再调整至某一共同的 pH 值,进行酶活性测定或目标成分含量。以酶活性或目标成分含量对不同 pH 值作图,如图 8-4-2,得到一条曲线,曲线的最高点所对应的 pH 值就是酶对该底物作用的最适 pH 值。

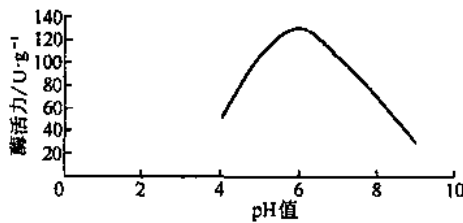


图 8-4-2 酶活力随 pH 值变化的关系

徐建祥等在 pH5.0~pH9.0 范围内调节一系列 10%螺旋藻溶液的 pH 值后,分别加入藻粉质量 3%的木瓜蛋白酶,60℃保温 2h 后提取多糖,测定不同 pH 值条件下的所得多糖粗产品中蛋白质的含量,得出木瓜蛋白酶在 pH5.5~pH8.0 范围内具有较高的酶活性,而且在 pH6.0~pH7.0 时酶活力最强。

筛选酶解反应最适 pH 值时应注意介质的组成成分和温度条件对实验结果的影响。另外,酸碱对酶的破坏作用是随时间累加的,因此,应注意在相应条件下的保温时间。

(四)酶解时间

酶解作用时间直接影响提取的效果。为得到所需的酶解产物,必须控制好酶解作用的时间,以保证提取或澄清分离的效果。如通过调节一系列 10% 藻粉溶液的 pH 值到 6.5,分别加入藻粉质量 3% 的木瓜蛋白酶,在 60℃ 保温 2h 后进行多糖提取,测定不同酶解时间下所得多糖粗产品中的蛋白质含量,确定木瓜蛋白酶的最佳酶解时间为 2h。

其他影响因素,如酶的用量(或浓度)、酶解反应的次数、提高酶反应速度的酶激活剂和降低酶反应速度的酶的抑制剂的影响等均需考查。

二、酶解工艺

酶反应法提取中药及分离澄清中药提取液时,药材粉碎的粒度、是否浸泡、浸泡时间、何时加入酶、是否需要搅拌、搅拌的速度等都是影响酶解效果的因素,需以目标成分含量、酶活性并结合产物对药效的影响等指标进行综合评价优选。

利用冷冻预处理,破坏灵芝子实体的纤维结构,降低其结晶度和聚合度,协同酶反应法提取灵芝营养成分,获得较好的效果。酶反应法能否与其他方法联用,也应加以重视。

三、酶反应技术对中药有效成分、疗效的影响及酶本身的去除问题

酶技术是通过酶解反应实现的,与化学反应法生产制剂一样,酶反应用于中药材的处理必然会带来反应物——酶本身的残留问题,反应产物的种类、性质和数量的变化等一系列的问题。而中药多以复方形式使用,成分极其复杂,因此对于酶反应技术必须考虑和研究以下问题:①是否会导致制剂中的有效成分结构、性质发生变化,以及产生沉淀或络合物等,从而引起有效成分质和量的变化。如酶的酰胺键和肽键可与鞣质结合,引起酶的结构和性质的改变。②对制剂疗效有无影响,会否产生毒副作用等。③对制剂质量检测和控制是否产生干扰,如注射剂中酶的残留可能对蛋白质的检测带来干扰。④对剂型选择的影响。酶本身作为蛋白质,对某些剂型可能产生不利影响,如中药注射剂,若残留有酶,则易产生浑浊,引起疼痛。

中药材在应用酶法提取、精制的过程中,酶实际上是作为浸提辅助剂、澄清剂等使用的,因此在选用时应考虑酶是否符合药用辅料的要求:对制剂的疗效、质量检测、稳定性及安全性等应无影响,价廉易得等。

总之,对于酶技术的作用机理,酶对中药复方有效成分性质、药物疗效、安全性、稳定性等方面的影响尚需进行深入的研究。

第五章 浓缩与干燥技术

第一节 浓缩技术

一、中药提取液的特点及其浓缩要求

复方是中医用药的一大特色。目前,绝大多数的中药制剂由复方组成,而中药复方本身的特点是药味多、成分多、作用多、靶点多等,其临床疗效往往体现在复方配伍的综合作用和整体效应上。因此,在中药制剂生产过程中,需要尽可能多地提取出复方的有效部位、有效成分及辅助成分,而使无效成分和组织物质等不被浸出。中药的提取一般采用水和不同浓度的乙醇为溶媒。中药生产企业为了提高药品的生产收率,充分利用药材资源,通常加入6~10倍药材量的溶媒进行提取,所得的提取液浓度小,含固量通常在2%左右,所以必须浓缩除去大量溶媒,变成一定相对密度的流浸膏,以满足下道工序的要求。而且,多数中药提取液由于含有糖类、蛋白质、淀粉等物质,黏性较大;部分提取液易起泡;含有热敏性成分的提取液还要求低温、迅速浓缩等等。此外,中小型药厂生产的中成药品种多、批量小,需经常清洗设备,更换品种。

基于以上特点,中药提取液在浓缩操作中通常要求高浓缩比、高相对密度、高浓缩效率,又不能损失有效成分,这就对所采用的浓缩工艺和设备提出了较高的要求。

二、常用浓缩工艺及其特点

目前生产中常用的中药提取液浓缩工艺有以下几种。

1. 常压工艺 中药水提取液用常压浓缩时,热敏性有效成分破坏较多,故不宜采用此工艺;中药醇提液在减压浓缩时,乙醇约损耗 9%,可采用消泡性较好的外循环式蒸发器作常压浓缩,成流浸膏后再进行减压浓缩。

2. 单效减压工艺 在真空度 0.08 ~ 0.095 MPa,浸出液沸腾温度 36 ~ 60℃的操作条件下进行蒸发。浓缩效率较高,可防止有效成分被破坏,是目前应用最普遍的工艺。日本汉方药浸膏制造中均采用此工艺。

3. 二次浓缩工艺 中药浸出液→甲(外循环式蒸发器)或乙(列管式薄膜蒸发器)→夹层式浓缩锅→浸膏。其中,甲尚可采用,但由于列管式薄膜蒸发器的加热管易结垢,故不宜用乙。

4. 一次浓缩工艺 即浸出液在一个设备中,一次制成浸膏。如采用组合式浓缩锅,它是由外循环式蒸发器和夹层浓缩锅组合而成。操作时,先用外循环式蒸发器蒸去大部分水分,再用夹层浓缩锅加热制成浸膏。

5. 多效工艺 如采用三效蒸发器可节约 60%蒸汽消耗,但存在以下缺点:①料液沸腾温度为 95℃,易破坏热敏性有效成分;②浓缩大量料液时,受热时间长,一般为单效的 3 倍,易使热敏性有效成分损失;③设备复杂,浸膏黏附多、损失大,蒸发室不易清洗,不符合 GMP 要求;④并罐后形成单效操作,未发挥节能作用;⑤设备投资大,占地多。因此,通常不采用三效工艺,双效工艺尚可。

三、中药提取液浓缩操作中存在的问题及解决措施

当前中药提取液的浓缩方式存在着诸多不合理之处,主要有以下几点:

1. 长时间的常压浓缩,如敞口浓缩、常压薄膜浓缩等,蒸发时间长、加热温度高、消耗能量大,药物中的有效成分易被破坏、炭化而影响药品质量,且设备易结垢,管道易堵塞。

2. 水提取液直接用减压设备浓缩时,由于提取液温度高于减压浓缩设备中药液的沸腾温度,药液在设备中易引起暴沸而跑料,影响产品质量和收得率。如果采用增多贮罐、自然或强制其降温后再进行减压浓缩,则不仅会增加贮罐的设备投资、增加能耗,而且药液在贮存等待浓缩的过程中容易被污染、变质发酵,夏季尤甚。

3. 中药乙醇提取液采用真空蒸发器回收溶剂,损失率较大,回收乙醇浓度较低,需要进一步浓缩才能再次利用。

因此,降低浓缩时的温度、缩短浓缩时间是中药提取液浓缩单元操作的首推原则和要求。金家先提出,以水为溶媒的提取液的最佳工艺路线为:提取液→管道过滤→常(减)压薄膜浓缩(初浓缩)→碟片分离→减压浓缩(二次浓缩),也可将碟片分离置于常压薄膜浓缩之前。此工艺具有以下特点:不破坏有效成分,能保证料液的质量,浓缩效果

好;能连续浓缩,缩短了生产周期,节约能源;贮罐少,减少了设备投资;符合 GMP 要求。

四、合理选择浓缩工艺

中药浓缩工艺的选择应遵循下列原则:尽可能不破坏有效成分,保证产品质量;工艺简单,操作简便,适应性强;设备紧凑高效,投资少,易清洗和维修;符合 GMP 要求;能适应多种工艺要求。

实际选择时,应充分考虑料液的性质(如黏度、热敏性、腐蚀性等)以及浓缩过程中料液可能产生的变化(如生成结晶、结垢、起泡、表面结膜等),并综合浓缩效率、设备条件和生产需求等因素,选择合理的浓缩工艺路线和设备类型。

五、中药浓缩工艺及设备发展趋势

随着 GMP 的实施和推广,过去常用的一些浓缩设备(如敞口浓缩锅等)由于蒸汽排放、卫生条件等难以达到药品生产规范化的要求而被淘汰。目前常用的浓缩设备很多,主要有常压薄膜浓缩蒸发器、减压薄膜浓缩蒸发器、外循环减压蒸发器、真空浓缩锅、离心薄膜浓缩蒸发器等,这些设备用于中药浓缩各有其优缺点。为了寻求更适合中药制剂生产的浓缩方法和设备,有研究者从多方面进行探索。举例如下。

1. 多功能降膜蒸发器

如图 8-5-1,多功能降膜蒸发器是一种集蒸发、浓缩、回收有机溶剂、渗漉、循环提取、提取挥发油、精制挥发油等功能于一体的制药设备,其安装、使用、维修方便,造价低、功能多,易清洗,是医院制剂理想的浓缩设备,也适于药厂作为单一功能使用。

2. 组合式中药液真空浓缩锅

如图 8-5-2,组合式中药液真空浓缩锅由外循环式浓缩锅改进而成。它在上下循环管上各加一蝶阀,在蒸发室的下锥体设置二段蒸汽夹层,形成一个双夹层式浓缩锅;在气液分离器和加热器间设置旁通管及阀门,使中药流浸膏都集中到双夹层式浓缩锅内,组成了组合式中药液浓缩锅。它具有外加热式和夹层式浓缩的两种功能,可以制成相对密度 1.35~1.40 的中药浸膏。

操作方法为:首先抽真空,进料后,用列管加热器加热浓缩使其成相对密度 1.15~1.20 的中药流浸膏;然后停止加热,关闭蝶阀 6 和 7、打开真空阀 8,使列管加热器处于常压,打开阀门 9,使流浸膏集中至双夹套浓缩锅内,用蒸汽夹套 4 和 5 继续加热浓缩;当浸膏液面低于 4 吋,为避免料液结焦,仅用 5 加热浓缩制成相对密度 1.35~1.40 的中药浸膏。

应用结果表明,组合式中药液真空浓缩锅具有蒸发效率高、浸膏损耗小、消泡性好,

以及设备紧凑、造价低、不易结垢和清洗方便等优点,符合 GMP 要求。既可以用于一次浓缩工艺,也可作二次浓缩工艺中流浸膏的浓缩设备。

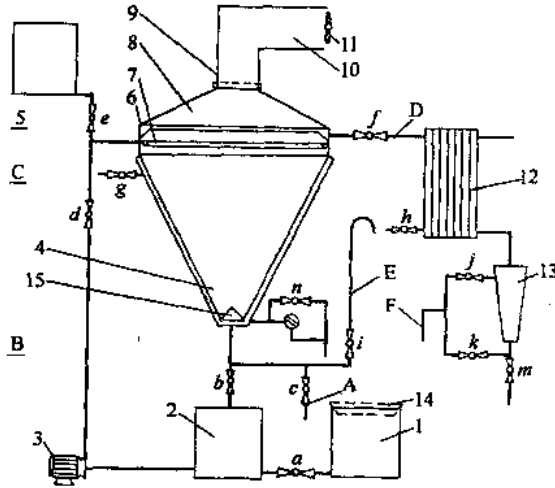


图 8-5-1 多功能降膜蒸发器示意图

- A—浓缩液接管;B—输液管;C—高位输液管;
 D—冷凝器管道;E—渗漉液接管;F—挥发油接管
 1—备液桶;2—储液桶;3—输液泵;4—锥形夹层锅;
 5—高位储液桶;6—接液槽;7—环形布液管;8—锅盖;
 9—小锅盖;10—排气管道;11—排气扇;12—冷凝
 器;13—挥发油分离器;14—过液筛;15—多孔盖板

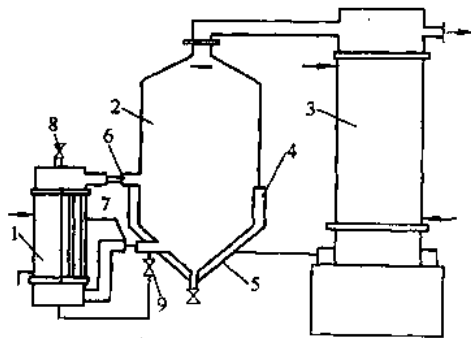


图 8-5-2 组合式中药液真空浓缩锅示意图

- 1—列管加热器;2—双夹套浓缩锅;3—冷凝器;
 4—上蒸汽夹套;5—下蒸汽夹套;
 6,7—蝶阀;8—破真空阀;9—阀

3. 多室板式自由流降膜蒸发器

板式自由流降膜蒸发器又称外流板式降膜蒸发器、异型竖板降膜蒸发器,是高效节能新型蒸发设备。与管式蒸发器相比,它具有传热快、挂料少、不易结垢、易清洗等诸多优点。

多室板式自由流降膜蒸发器是用搁板将板式自由流降膜蒸发器分割形成多个相互串联的液相室,各室可用同一热源加热或采用不同热源。如图 8-5-3 所示,料液分别泵入各室加热板上部的料液分配槽,通过槽上的小孔流至加热板片顶部,沿板片外表面均匀流下,同时被板腔内蒸汽加热而得到蒸发浓缩。A、B、C 三室中有两室作为工作室(又称增浓室)浓缩料液,另一室作为洗涤室,以稀液作为洗涤液清洗该室板片上的结垢。工作室与洗涤室间的切换由程序控制,这样可使加热板片在不停机的情况下交替得到清洗除垢,保证设备连续运行、高效浓缩,并且在此过程中,作为洗涤液的稀液也有一定程度的蒸发浓缩。

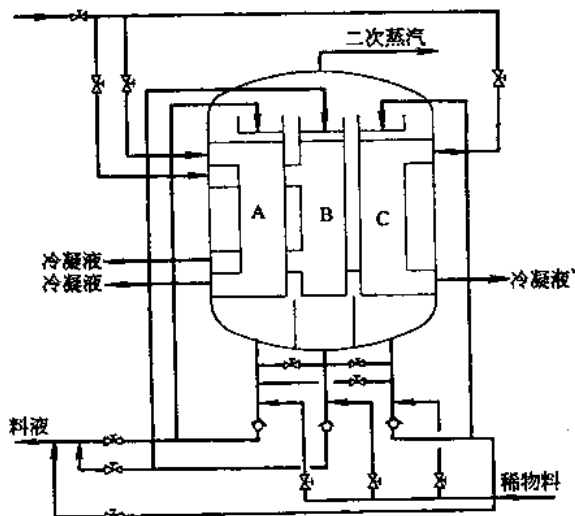


图 8-5-3 三室板式自由流降膜蒸发器流程图

可见,多室板式自由流降膜蒸发器在解决了料液的清洗除垢问题的同时,还具有以下特点:

(1)避免了“干壁”现象 由于分成多个液相工作室,增加了流至各室的料液的单位周边布液量,从而避免了因降液密度不足导致的“干壁”现象。

(2)传热快 多室操作的传热温差大于单室操作,而且传热量明显增加、传热效率高。

(3)浓缩度高 由于各室平均沸点下降,蒸发强度大,提高了料液浓缩浓度。

由于多室板式自由流降膜蒸发器浓缩效率高、装置紧凑、可在线清洗,故可用于热敏性料液、最初沸点上升高的料液以及高浓度料液的浓缩。

4. 滚筒刮膜式中药浓缩器

刮板薄膜蒸发器是一种利用高速旋转将料液分布成均匀薄膜而进行蒸发的高效浓缩设备,适用于处理高黏度和热敏性的料液。但传统的刮板薄膜蒸发器均为料液一次通过型,需要准确控制料液停留时间和加料量,否则会出现“干壁”等不良现象;操作弹性小、使用要求高;设备结构复杂、外型较大,不易安装、操作;清洗困难,不适用于 GMP 洁净厂房。这些缺点影响了传统刮板薄膜蒸发器在中药生产中的广泛应用。滚筒刮膜式中药浓缩器结构组成如图 8-5-4 所示。

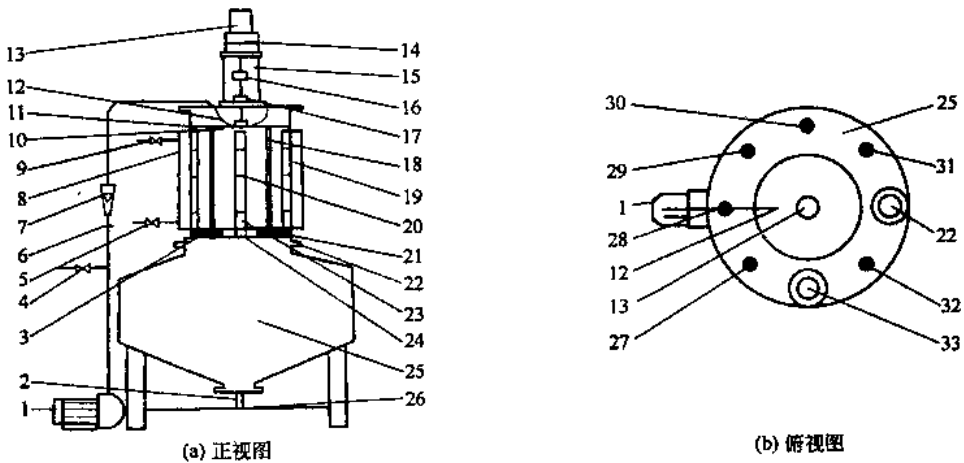


图 8-5-4 滚筒刮膜式中药浓缩器

- 1—料液循环泵;2—罐底阀;3—定位滑套;4—出料阀;5—凝水阀;6—流量调节阀;
 7—流量计;8—加热夹套;9—加热蒸汽阀;10—蒸发室筒体;11—料液分布盘;
 12—料液循环管;13—电机;14—减速机;15—机架;16—联轴器;17—机械密封;
 18—固定杆;19—滚筒转轴;20—刮膜液筒;21—滑动轴;22—二次蒸汽排出口;
 23—弹簧;24—丝网除沫器;25—浓缩液受器;26—放净阀;27—真空表接口;
 28—放气阀;29—进料口;30—灯孔;31—备用口;32—温度计接口;33—视镜手孔

与传统的刮板薄膜蒸发器相比较,滚筒刮膜式中药浓缩器具有诸多优点:①避免了一次性通过型蒸发器操作弹性差、参数不易确定等弊端,也克服了“一锅煮”造成的料液受热时间长、变性焦糊等缺点,即便在料液量少时也能在全部加热面上呈膜状浓缩,因此,特别适用于浓缩后期料液较少的情况;②采用真空循环浓缩,蒸发温度低、料液停留时间短,因此特别适用于浓缩热敏性高黏度的料液;③成膜装置稳定可靠、换热效果好,由于旋转的滚筒表面也是蒸发面,故蒸发面大于换热面,便于强化蒸发过程;④滚筒设计

减少了污染点和真空泄露点,所用的材质不与中药成分发生化学反应,也不会污染药物;
⑤设备结构设计有利于汽液分离、不易产生液膜夹带,设备机械磨损小、噪音低,外形紧凑、便于清洗和拆装,操作保养极其方便,符合 GMP 要求。

综上所述,中药提取液的浓缩设备和工艺正向着多功能、组合式、专业化的方向发展,我们期待会有更多的适合中药提取液特点和浓缩要求的方法、工艺、设备出现,并得以推广应用。

第二节 干燥技术

干燥是中药制剂生产中不可缺少的单元操作,广泛用于药剂辅料、原料药、中间体以及成品(如环糊精、中药材、中药浸膏、湿颗粒以及胶剂、粉针剂等产品)的干燥等。干燥的目的在于使物料便于进一步加工、运输,贮存和使用,提高药物的稳定性,保证药物质量。

由于制剂生产中被干燥物料的性质、预期干燥程度、生产条件等不同,所采用的干燥方法也不尽相同。常见的干燥方法有烘箱烘房干燥、真空干燥(或称减压干燥)、气流干燥、流化床干燥、喷雾干燥、冷冻干燥等等,本节着重介绍近年发展起来的一些新型干燥技术。

一、喷雾干燥技术及其应用

喷雾干燥是流化技术用于液态物料干燥的一种干燥方法,它是指通过雾化器将物料分散成雾状液滴,在干燥介质(热风)作用下进行热交换使雾状液滴中的溶剂(通常为水)迅速蒸发,获得粉状或颗粒状制品的干燥过程。

喷雾干燥是目前干燥技术中较为先进的方法之一,已在食品工业、医药工业、化学工业等领域得到广泛应用。特别是在我国的中成药生产中,喷雾干燥以其无法比拟的独特优势得到了广泛青睐和应用。

(一)喷雾干燥工艺流程

如图 8-5-5,压缩空气经过滤器滤过除菌,再经加热器加热至所需温度。热空气经复滤后进入喷雾塔顶。料液(可以是溶液、乳浊液、悬浊液或浆料)由贮槽进入喷雾塔,经喷嘴利用压缩空气喷酒成细小的雾粒与热空气接触进行干燥,在液滴到达器壁前料液已干燥成粉末沿壁落入塔底干料贮器中。废气经旋风分离器、袋滤器二级捕集细粉后放

空。

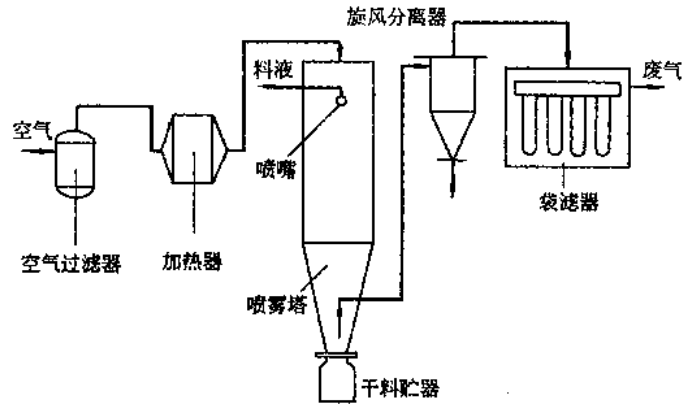


图 8-5-5 喷雾干燥工艺流程

(二) 喷雾干燥的优缺点

喷雾干燥的优点

- ①干燥速度快、时间短。料液经喷雾后,被雾化成 $10 \sim 60/\mu\text{m}$ 的雾滴,比表面积很大,每 1L 料液经雾化后可达 300m^2 左右。同时小粒子的蒸气压比同温度下饱和蒸气压大几倍,在高温气流中,瞬间就可蒸发 95%~98% 的水分,完成干燥的时间一般仅为 3~10s。
- ②干燥过程中液滴温度不高,特别适用于热敏性物料的干燥,而且成品质量好,基本接近于真空下干燥的标准。
- ③生产过程简化,操作控制方便。喷雾干燥可使物料溶液直接获得均匀的干燥产品,替代干燥、粉碎、过筛等多道工序,简化了生产工艺流程;产品的粒径、松密度、水分等质量指标在一定范围内,使操作、调整、控制管理都很方便。
- ④产品质量好,保持原有的色香味,具有良好的分散性、流动性和溶解性。
- ⑤产品纯度高,生产环境优越,有利于保证制剂卫生。由于喷雾干燥是在密闭容器内进行的,杂质不会混入,所得产品纯度高,采取适当措施后可获得无菌成品;同时避免干燥过程中粉尘飞扬,对于有毒、臭气的物料,可采用封闭循环系统的生产流程,改善生产环境,防止大气污染。
- ⑥操作稳定,易自动控制,减轻劳动强度,适宜于连续化大生产。

缺点

- ①当进风温度较低时,热利用率较低(约 40% 以下);
- ②更换品种时,设备清洗较麻烦,操作弹性小,易发生粘壁现象;
- ③设备庞大,体积传热系数小,废气中回收微粒的分离装置较复杂。

(三) 喷雾干燥设备及其选择

喷雾干燥器由空气加热系统、干燥系统、干粉收集及气固分离系统组成,现分述如下:

(1)空气加热系统 包括空气过滤器和空气加热设备。空气过滤器有钢丝网、多孔陶瓷管、电除尘、棉花活性炭和超细过滤纤维等形式,可根据产品的需要进行选择。空气

加热设备一般采用蒸汽加热(如蒸汽翅片换热器)和电加热。采用电加热可以避免由于蒸汽压力不高而难以达到进风温度要求的情况,同时便于精确调节进风温度,以保证产品质量。

(2)干燥系统 主要包括喷雾器和干燥塔。喷雾器有气流式、压力式和离心式三种形式,目前我国应用较普遍的是压力式喷雾器。喷雾器是喷雾干燥设备的关键部分,它直接影响到喷雾干燥的产品质量和技术经济指标。雾化器总体要求结构简单、操作方便、能量消耗小、产量大、料液雾化后雾粒大小均匀并能控制其大小和产量。其选择标准见表 8-5-1。

雾滴的干燥情况与热气流及雾滴的流向安排有关。流向的选择主要由物料的热敏性、所要求的粒度、粒密度等来考虑。常用的流向安排有并流型、逆流型和混合流型,各类型的特点及适用范围见表 8-5-2。

表 8-5-1 喷雾器的选择

项目	雾化器型式	离心式	压力式	气流式
	干燥室	并流型 逆流型 混合流型	适合 不适合 不适合	适合 适合 适合
料液性质	低黏度 高黏度 一般磨耗料 高磨耗料 糊状物(可泵送)	适合 适合 适合 适合 适合	适合 不适合 适合 适合 不适合	适合 适合 适合 适合 不适合
供料速度	< 3m ³ /h > 3m ³ /h	适合 适合	适合 要有条件	适合 要有条件
平均雾滴大小	30 ~ 120μm 120 ~ 250μm	适合 不适合	不适合 适合	适合 不适合

表 8-5-2 常见气流与雾滴流向类型特点及适用范围

气流与雾滴流向	特点	应用情况
并流型	雾滴与热风同向流动;可采用温度较高的热风	适于热敏性物料的干燥与制粒
逆流型	雾滴与热风反向流动;雾滴在干燥室内悬浮时间长,成品含水量较低;热效率较高	适于含水量较大物料的干燥;适用于压力式喷雾器的场合;对热敏性物料不宜选用

气流与雾滴流向	特点	应用情况
混合流型	雾滴与热风作混合交错的流动;兼有并流与逆流的优点	适于不易干燥物料,对热敏性物料不宜选用

干燥塔是物料干燥成产品的设备,新型的喷雾干燥设备几乎都采用塔式结构,塔底为锥形,有利于收集干粉并防止粘壁。

(3)气固分离系统 气固分离设备的选择主要根据物料的物理性能、贵重程度和对环境的污染程度来决定,通常采用旋风分离器和袋滤器。湿法除尘因得到的回收细粉处理较麻烦,使用不普遍。一级旋风分离器可达到95%以上的分离效率,并且经久耐用、压力损失较小、结构简单、制造容易,因此得到广泛应用。旋风分离器形式有切线型、蜗壳型和扩散型等,蜗壳型虽然制造困难,但对细粉分离效率较高、阻力降也小,性能较佳。选择最佳的气流入口速度乃是决定旋风分离器分离效率的关键。切线型旋风分离器的入口速度为15~20m/s,蜗壳型为10~20m/s。袋滤器能捕集极细的粉尘,其效率可达99%以上,但是清洗较麻烦,阻力降也大,在能满足分离效率的前提下,不一定设置袋滤器。

常见喷雾干燥设备工艺流程如图8-5-6~图8-5-8。

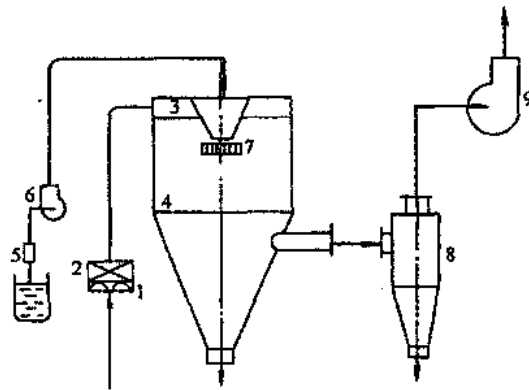


图 8-5-6 高速离心喷雾干燥流程图

- 1—过滤器;2—加热器;3—热风分配器;
4—干燥室;5—过滤器;6—泵;7—离心喷头;
8—旋风分离器;9—风机

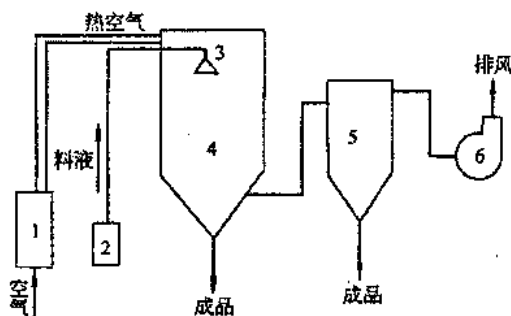


图 8-5-7 压力式喷雾干燥流程图

1—空气加热装置;2—高压泵;3—喷嘴;
4—干燥塔;5—除尘装置;6—排风装置

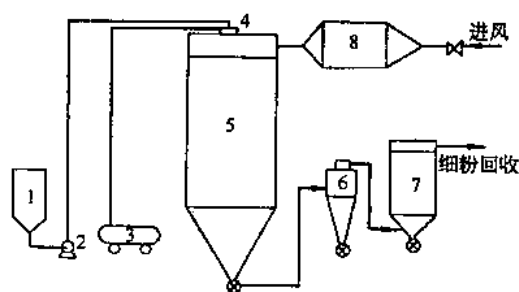


图 8-5-8 气流式喷雾干燥流程图

1—槽;2—料液泵;3—压缩空气;4—气流喷嘴;
5—干燥塔;6—旋风分离;7—布袋除尘器;8—加热器

(四) 喷雾干燥技术在中药生产中的应用概况

1888年巴斯勒最先提出喷雾干燥的概念,到20世纪20年代已逐渐发展成较成熟的先进干燥技术之一。我国于70年代引入该技术并逐渐开始研究和推广应用于中药生产中。最初(即20世纪70~80年代)仅将喷雾干燥工艺应用于单味中草药提取浸膏的干燥中,如田七浸膏的干燥,初步研究了喷雾干燥前后中草药化学成分的变化情况,将喷雾干燥与原干燥工艺作比较,考察喷雾干燥技术用于中药生产的可行性和可操作性等。如张培鸿等测定了九种中草药水煎液喷雾干燥前后主要化学成分的含量,结果无明显变化。与此同时,国内已有部分中药厂采用喷雾干燥技术并获得了较满意的效果,但空气过滤、干粉回收等环节需加以完善。此后,喷雾干燥技术被广泛应用于中药浸膏的干燥中,并进一步制成丸剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂等多种剂型。如李梅等应用喷雾干燥法干燥液体物料,所得浸膏粉用于片剂、丸剂、颗粒剂的生产,不仅缩短了生产周期,而且制剂溶出速率、溶散时限、生药含量控制及杂菌控制等方面均有所提高,产品质量较好。目前

国内喷干设备类型多样,其适应性和可控性得到极大提高。近年来,有人将喷雾干燥扩展至包衣、微囊化等工艺中,极大地丰富了喷雾干燥技术的应用和内涵。

(五)在中药材浸膏干燥中的应用

据报道,片剂、胶囊剂和颗粒剂占目前中成药制剂数量的80%以上,而这三种口服固体制剂在制剂学上有“一头三尾”的说法。“一头”指制剂中间体浸膏,“三尾”即以上三种剂型,而浸膏干燥的效果直接影响着最终产品质量、进而决定了临床药效,因此,选择适宜的浸膏干燥方法和工艺条件就显得尤为重要。

1. 中药浸膏干燥特点及现状

浸膏干燥是中药生产中的一个主要环节,也是中药干燥的难点之一。由于浸膏黏度大,在器壁上黏附现象严重,加之中药生产常常是多品种小批量,使得浸膏干燥在实现连续化生产和设备清理上有很大困难。如果干燥条件控制不当,就会影响药品质量。

迄今在不少中药企业中,浸膏干燥仍主要依赖烘箱和烘房,使得干燥过程中难以避免地出现许多问题。①耗费工时长、工序多,干燥效率低。用烘箱或烘房干燥浸膏,通常需要连续操作十几到数十个小时,不仅耗费工时,而且消耗大量能源;所得干膏还需粉碎等后继处理,工序多,损失大。②劳动强度大,操作环境条件差。由于浸膏的黏着性很强,干燥后牢牢地粘结在烘盘上,必须用力敲打才能脱落,而且每天盛装数百盘黏稠浸膏也非易事;浸膏若不慎洒落在料盘边上和地上,既损失产品又污染生产现场卫生。特别是为防止浸膏加热时发泡溢料,须将一些粉体辅料与浸膏先混合制成半固体状,然后再制成颗粒去干燥;为防止颗粒之间及颗粒与料盘之间黏着,在颗粒表面撒上些粉体辅料,这些粉体辅料易被热风吹带到烘箱内各处死角,飞扬粉体也飘落到烘房各个角落,严重污染操作环境,浪费大量物料。③浸膏粘壁板结严重,产品干燥程度不易控制,进而影响制剂成品质量。浸膏干燥不均匀,局部色泽加深甚至焦化变质;干燥温度高、时间长,对有效成分破坏较大;所得产品进一步用于制备丸剂、片剂、颗粒剂等,则制剂成品的外观性状、溶出吸收、生药含量、杂菌控制等方面均难以控制,无法保证成品质量。④浸膏损失严重,成品生药含量不足,辅料用量大。⑤污染源较多,所用空气未经净化,产品含菌量高。

显然,此类中药浸膏的干燥工艺及设备难符合GMP规范要求,亟待改进。

2. 喷雾干燥用于浸膏干燥的优势及工艺参数选择

喷雾干燥是流化技术用于液体物料干燥的良好方法,由于其干燥效率高,对有效成分破坏少,辅料用量少,浸膏损失少,污染源少,浸膏粉可用于多种制剂的生产,提高了成品质量,有利于规模化、规范化的生产,符合GMP要求。基于喷雾干燥的独特优点,近年来在中成药生产中尤其是在中药浸膏的干燥中已经得到推广使用,效果显著。林洁茹等