

藏药固体制剂生产存在的共性技术难题与对策^Δ

旺 多^{1*},赵永强¹,赖先荣^{2#}(1.西藏自治区藏药厂,拉萨 850000;2.成都中医药大学,成都 611137)

中图分类号 R29;R291

文献标志码 C

文章编号 1001-0408(2013)35-3350-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.35.28

摘 要 目的:研究藏药固体制剂生产存在的共性技术难题并提出对策。方法:回顾我国药品监督管理机构公开发布的药品质量公告,对藏药固体制剂产生质量问题的生产环节因素进行分析,从生产适应性角度提出解决共性技术难题的措施。结果:丸剂是藏药固体制剂的最主要的制剂剂型,在2004—2012年16个省级药品监督机构公开发布的药品质量公告中,共有83批次不合格藏药丸剂品种,与生产环节直接相关的质量问题主要有重量差异(38个批次,占45.78%)、水分(28个批次,占33.73%)、溶散时限(20个批次,占24.10%)、性状(11个批次,13.25%)、微生物限度(11个批次,占12.25%)。结论:从与藏药丸剂质量问题相关的关键检验项目出发,提出了加强制丸、干燥、灭菌等环节关键设备与技术方法的生产适应性研究思路与解决措施。

关键词 藏药;丸剂;共性技术难题;生产适应性;质量合格率

Common Technical Problems and Countermeasures for the Production of Tibetan Medicine Solid Preparation

WANG Duo¹, ZHAO Yong-qiang¹, LAI Xian-rong²(1. Tibetan Medicine Factory of Tibet Autonomous Region, Lasa 850000, China; 2. Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the common technical problems of Tibetan medicine solid preparations, ad to propose countermeasures. METHODS: By retrospectively analyzing Drug Quality Bulletin issued by drug administration, the quality problems of Tibetan medicine solid preparations in production processes were analyzed, and the countermeasures to solve the common technical problem were proposed in the veiw of productive adaptability. RESULTS: Pills was main dosage form of Tibetan medicine solid preparations. Among Drug Quality Bulletin issued by drug administration of 16 provinces during 2004-2012, 83 batches of Tibetan medicine pills were unqualified varieties. The quality problems included the differences of weight (38 batches, accounting for 45.78%), the moisture content (28 batches, accounting for 33.73%), the disintegration time (20 batches, accounting for 24.10%), the character identification (11 batches, 13.25%), microbial limit (11 batches, accounting for 12.25%). CONCLUSIONS: From critical test items of the quality of Tibetan medicine pills, Productive adaptability idea and countermeasures of the key equipment and technologies were put forward in the production of pill preparation, drying and sterilization.

KEY WORDS Tibetan medicine; Pills; Common technical problem; Productive adaptability; Passing rate of quality

(4):746.

- [16] Li LG, Zhong LF, Jiang LP, *et al.* Lysosomal membrane permeabilization contributes to elemene emulsion-induced apoptosis in A549 cells[J]. *Free Radical Res*, 2011, 45 (10):1 232.
- [17] Gao X, Zuo JH, Wang LF, *et al.* Expression of programmed cell death 5 and apoptosis during atrophy of the parotid gland cells[J]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*,

2012, 47(11):694.

- [18] Li H, Zhang X, Song X, *et al.* PDCD5 promotes cisplatin-induced apoptosis of glioma cells via activating mitochondrial apoptotic pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(9):822.
- [19] 吉庆明. 榄香烯对白血病K562细胞中凋亡相关基因PDCD5表达的影响[J]. 中国医药指南, 2008, 6(3):16.
- [20] Dittmer J. The biology of the Ets1 proto-oncogene[J]. *Mol Cancer*, 2003, 2(8):29.
- [21] 陈小军, 顾立刚, 李佩文, 等. 榄香烯乳对人宫颈癌Hela细胞转录因子ELK1及其靶基因的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(1):26.
- [22] 王茜莎, 杨威, 李明, 等. δ -榄香烯体内外抗肿瘤作用研究[J]. 中国药房, 2009, 20(9):650.

(收稿日期:2013-03-14 修回日期:2013-06-19)

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81173360);四川省高校科研创新团队建设计划项目(No.11TD004);四川省科技厅科技支撑计划项目(No.2011SZ0298);成都中医药大学藏药学专业综合改革项目(No.2012-专业-13)

* 主管药师。研究方向:藏药制剂生产管理。电话:0891-6813363。E-mail:vegf@qq.com

通信作者:副研究员。研究方向:民族药创新研发。电话:028-61800160。E-mail:laixianrong@163.net

藏医药学是祖国医药学宝库中的重要组成部分,是中华民族优秀文化的瑰宝之一,具有独特的理论体系和丰富的实践内容。传统藏药在治疗高原性疾病、心脑血管疾病、内分泌疾病等特色优势病种方面具有独特的疗效,如七十味珍珠丸就是其中最具有代表性的品种之一。目前,在以西藏、青海、四川、甘肃、云南等省区为代表的藏药产业中涌现了如西藏自治区藏药厂、甘肃奇正实业(集团)有限公司、青海金诃藏药药业股份有限公司、晶珠藏药集团有限公司等一批著名的企业和驰名商标。这些企业在继承藏药传统配方和生产工艺的基础上,开始采用粉碎、灭菌、制丸、干燥、包装等现代制药设备,形成了较为完备的藏药生产体系。但是,与中成药行业相比,藏药产业的总体发展水平还处于起步阶段,存在生产企业规模偏小、产业集中度偏低、生产技术与制药设备适用性研究不足等“弱项”“短板”,制约了该产业的进一步发展,造成藏药固体制剂主流剂型(丸剂)在性状、重量差异、水分、溶散时限、微生物限度等关键检验项目方面存在突出的质量问题,亟待通过加强共性技术与制药设备的生产适应性研究来提高产品合格率和市场占有率。

1 藏药固体制剂生产环节存在的共性问题

在1995年版藏药部颁标准收录的200种藏药制剂标准中,包括丸剂、散剂、软膏剂、药酒等剂型,其中丸剂品种有98种(占49.0%)^[1]。据笔者从国家食品药品监督管理局网站查询的数据显示,目前全国藏药制剂品种的生产企业有111家、拥有国家药品批准文号646个,其中丸剂品种的国家药品批准文号372个(占57.6%),如西藏自治区藏药厂拥有国家药品批准文号55个,丸剂品种的国家药品批准文号48个(占87.27%)。由此可见,丸剂是藏药固体制剂最主要的制剂剂型。

按照2003年发布的《药品质量监督抽验管理规定》(国药监市[2003]63号)要求:国家药品质量公告公布国家药品质量监督抽验结果,省(区、市)药品质量公告公布本省(区、市)药品质量监督抽验结果。药品质量公告由国家和省(区、市)药品监督管理部门定期发布。在药品抽验中,对有下列情形之一的,按劣药情节严重程度,由药品监督管理部门按照《中华人民共和国药品管理法》第七十五条规定处理:一年内有两批以上经检验不合格被依法判定为劣药的。《中华人民共和国药品管理法》第七十五条规定:生产、销售劣药的,没收违法生产、销售的药品和违法所得,并处违法生产、销售药品货值金额1倍以上3倍以下的罚款;情节严重的,责令停产、停业整顿或者撤销药品批准证明文件、吊销《药品生产许可证》、《药品经营许可证》或《医疗机构制剂许可证》;构成犯罪的,依法追究刑事责任。因此,藏药生产企业必须高度重视产品质量控制和生产工艺水平。

据笔者统计,在2004—2012年16个省级食品药品监督管理局公开发布的药品质量公告中,不合格藏药丸剂品种有29个、83个批次,其中中药保护品种有3个、6个批次(包括二十五味珍珠丸、二十五味珊瑚丸、二十五味松石丸等知名藏药丸剂品种)。在83个批次不合格藏药丸剂品种中,涉及的主要不合格项目有重量差异(38个批次,占45.78%)、水分(28个批次,占33.73%)、溶散时限(20个批次,占24.10%)、性状(11个批次,13.25%)、微生物限度(11个批次,占12.25%)、鉴别(6个批次,占7.23%)、含量测定(1个批次,占1.20%)。如在《四川

省药品质量公告》(2011年第1期)中,有2个藏药生产企业、2个批次的二十五味鬼臼丸为不合格药品,不合格项目为水分、重量差异;在《黑龙江省药品质量公告》(2012年第3期)中,有1个藏药生产企业、1个批次的补肾丸为不合格药品,不合格项目为重量差异;在《云南省药品质量公告》(2011年第2期)中,有1个藏药生产企业、1个批次的十八味党参丸为不合格药品,不合格项目为性状、微生物限度。

对于药品质量公告中出现的不合格药品,各省级食品药品监督管理局要求严格按照《中华人民共和国药品管理法》等法律法规的有关规定依法进行查处,采取有效措施制止不合格批次药品的继续流通使用,并组织必要的跟踪抽样,督促生产企业提高质量意识,认真查找、分析产生不合格药品的原因,严格工艺操作,加强质量控制,防止不合格现象再次发生。这些处理结果,将影响藏药固体制剂在相关管辖区域内的生产、销售和使用,也将对部分藏药丸剂品种申请中药保护品种、中国驰名商标等产生明显的负面影响。

2 藏药固体制剂的共性技术难题分析与解决思路

对于藏药固体制剂的主流剂型——丸剂,其重量差异、水分、溶散时限、性状、微生物限度等关键项目的生产过程控制,已成为藏药固体制剂产业化、现代化进程中亟需突破的共性技术难题,严重影响了藏药丸剂的生产、销售、信誉,只有在继承传统核心工艺方法的基础上,加强制丸、干燥、灭菌等环节关键设备与技术方法的生产适应性研究,才能提高其品种的质量合格率。

2.1 性状与重量差异控制

藏药丸剂的性状与重量差异控制,与制丸方法、制丸设备、筛丸设备密切相关,制丸方法一般采用泛制法、塑制法,制丸设备一般采用BY型糖衣机、ZW型自动制丸机,同时配合采用机械选丸、筛丸设备控制丸剂的圆整度、均匀性。

泛制法多采用人工起模、BY型糖衣机滚转制丸,生产设备简单,但操作繁复。由于泛制法制丸时间较长、工时消耗大、产量低、粉尘大,制成的丸剂硬度大、丸型差,对成品的药物均匀度、崩解度也较难控制。

塑制法多采用ZW型自动制丸机,药料由螺旋推进器挤压推出成丸条,在导轮控制下,丸条同步进入相对方向转动的制丸刀轮中,通过制丸刀轮的径向和轴向运动,将丸条切割并搓圆,制丸过程中由喷头喷洒乙醇起润湿、润滑、灭菌作用。由于藏药丸剂处方中一般含有植物药、矿物药、动物药,纤维性重、粉性重、黏合性差,造成在制丸过程中丸条易断裂,制成的丸剂表面光洁度差、易出现裂纹,硬度及溶散时限不易控制。

例如,甘肃奇正实业(集团)有限公司采用授权专利技术改革了传统制丸工艺^[2],将配方药材进行粉碎,取药粉加适量黏合剂,制备成颗粒,干燥,并将干燥颗粒采用球型模具压制成球形模,再加黏合剂将球型模润湿,然后将其余药材药粉均匀泛在球形模上制成规定大小、丸重的药丸,干燥或将所得药丸包薄膜衣,即得。制备的药丸溶散时限短;药丸的表面光洁度高,丸重差异小;工艺简单、生产周期短;成本低、效率高,重量差异、溶散时限、微生物限度等指标得到明显改善,提高了传统藏药的制剂水平,使传统藏药的生产实现了规模化、现代化。

2.2 水分与溶散时限控制

藏药丸剂主要为水丸,不同干燥方法对丸剂的内在质量

会产生显著性影响。干燥方法对水分含量、溶散时限、贮存稳定性的影响较大。如果干燥方法不当,易造成丸剂硬度偏大,导致溶散时限达不到标准,或造成水分不均匀、水分超标,还可能对成品中的挥发性等成分产生显著影响^[3]。因此,在藏药丸剂生产中应特别注意干燥方法的选择。

微波干燥技术可使物料温度在短时间内快速升温、受热均匀、干燥迅速,有利于对热敏性物料的低温干燥,但对于含动物、油脂类成分的丸剂品种,微波对其溶散时限有较大影响,其溶散时限已超出药典标准,而对于含纤维类成分较多的品种及浓缩丸,溶散时限全部合格。含动物、油脂类成分的丸剂品种经过微波处理后却不易溶散,这可能是由于微波的加热作用在使水分蒸发的同时,也使丸药中的油脂类成分顺孔隙外溢,当大部分水分蒸发后,油脂类就占据了空隙,而油脂类为非亲水物,具有排水性,在测定溶散时限时水分不易渗入丸药内部,丸药就不易溶散。因此,微波干燥灭菌机在藏药丸剂生产中,适用于大部分丸剂品种的干燥、灭菌,但由于产生的热效应,温度较高,对于含动物、油脂类成分较多的药品应加强设备适用性研究。

有研究表明,采用热风干燥设备,干燥温度对中药丸剂溶散时限有明显影响,含动物类药材的丸剂干燥温度应控制在60~70℃,其他一般中药丸剂干燥温度应控制在70~80℃,溶散时限可以控制在1 h以内^[4]。

在生产工艺中还可以采用薄膜包衣技术^[5]及铝塑泡罩包装技术来降低丸剂在贮存过程中吸收水分的能力。如,奇正集团甘南佛阁藏药有限公司通过技术创新将原丸剂改变规格,使药丸从大丸(0.8 g/丸)变为小丸(0.2 g/丸,每4丸重0.8 g),同时采用薄膜包衣技术,使传统藏药水丸溶散时限缩短,改善了藏药丸剂的外观性状与内在质量^[6]。

2.3 微生物限度控制

藏药丸剂生产工艺中的微生物污染来源有藏药材原料污染、生产过程污染、贮存过程污染,灭菌方法根据《药品生产质量管理规范》(GMP)的要求一般采用多种物理化学方法结合处理^[7],一般藏药固体制剂生产企业采用药材水洗除菌、化学灭菌(灭菌乙醇、环氧乙烷等)、流通蒸汽灭菌(过热蒸汽瞬时灭菌技术等)、微波快速干燥灭菌方法等多种除菌、灭菌方法结合,灭菌效果有较好的稳定性和可靠性;在生产时先直接对单味原料药材进行除菌,然后再进行粉碎、灭菌、制丸,所需条件相对缓和,可避免成品灭菌时引起的吸潮、变色、溶散时限延长以及挥发油类有效成分的挥发损失,还可根据药物自身性质和在不同处方中的作用,选择相应的灭菌方法。

微波灭菌是丸剂灭菌工艺中应用的新方法。运用微波灭菌的结果显示,一般丸剂均有很好的灭菌效果,而且可结合干燥工艺进行,同时也降低了单一购置干燥或灭菌设备的缺陷。但是,微波灭菌技术的均匀性、穿透性差,水分在物料的蒸发、凝结过程使物料表面上的微生物滋生和污染。在实际应用中,由于微波对水分的作用,导致丸剂变硬、影响溶散时限,同时影响色泽,而且对于含动物、油脂类成分较多的丸剂品种,微波会使其溶散时限延长^[8]。因此,在目前藏药丸剂生产中,微波干燥灭菌设备虽然已得到广泛应用,但必须加强设备的适用性研究,进行针对性的技术改造,如采用粉碎后物料拌润灭菌乙醇,结合采用隧道式微波灭菌干燥设备,对微生物限度指标有显著性改善。

紫外线灭菌技术:操作简单、作业环境清洁、安全性高。

如能将其与加热、酒精、过氧化氢、臭氧等其他灭菌、抑菌方法结合使用,将能更好地提高灭菌效果。紫外线灭菌的缺点是紫外线照射不到的阴影部分,基本上没有灭菌效果,因此必须事先清除造成阴影的异物。紫外线的杀菌效果受紫外线输出功率的时效变化、光源距离、照射角度、被照射物的形状、环境湿度、异物、灰尘、微生物污染的程度、微生物的种类性质等的影响很大^[9],因此紫外线灭菌适用性及灭菌效果尚需进一步研究。

基于以上诸多原因,为藏药固体制剂寻求一种廉价、高效、副作用小的灭菌方法已迫在眉睫,已成为制约藏药固体制剂发展的瓶颈。其中,过热蒸汽瞬时灭菌技术(超高温瞬时灭菌法,Ultra high temperature short time,UHTST)采用专门的多功能湿热蒸汽灭菌设备,用温度为130~160℃的过热蒸汽喷射于需灭菌的药材粗粉或颗粒及饮片内,在数秒钟完成灭菌操作,可杀死微生物的营养细胞和耐热性强的芽孢细菌,对藏药材热敏性、挥发性成分的破坏较少。此法的特点是既可杀灭微生物,又可最大限度地减少成分的破坏。粉粒体杀菌装置、动态蒸汽粉粒灭菌设备也属于此类超高温瞬时灭菌设备的范畴,灭菌后药粉松散不结块,药粉水分含量≤5%,药粉不变色,是适用于藏药丸剂的先进灭菌技术之一^[10]。

3 结语

藏药丸剂由于入药原料制作工艺、服用方法上的特点,与中药丸剂相比,既有共性、又有个性,决定了其在生产设备选型上不能简单套用中药制药的成型成套设备。在藏药企业的生产环节中,既要避免盲目拘泥于传统工艺,又要避免盲目应用新技术。在引进先进制药技术与制药设备的过程中,有必要针对藏药丸剂生产环节存在的性状、重量差异、水分、溶散时限、微生物限度等质量控制和共性技术难题,对制丸技术、干燥技术、灭菌技术等现代制药技术进行生产适应性研究,进一步提高藏药丸剂的生产制造水平、质量合格率和市场占有率。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准:藏药第一册[S].1995:139-338.
- [2] 甘肃奇正藏药有限公司.一种中药丸剂的制备工艺:中国专利.200610043044.8[P].2008-11-12.
- [3] 梁晓燕.止痛通络丸制备工艺的改进研究[J].中国药房,2011,22(19):1775.
- [4] 沈烨.干燥温度对中药丸剂溶散时限的影响[J].时珍国医国药,2003,14(10):609.
- [5] 山东鲁泰环中制药有限公司.一种薄膜包衣的健脑补肾丸制作方法[P].中国专利:200510012764.3.2006-2-15.
- [6] 楞本嘉.藏医药的特色、创新、发展刍议[J].中国民族医药杂志,2002,8(3):45.
- [7] 周立法,赵小英.中药丸剂的制作与工艺质量控制[J].医药工程设计,2011,32(4):12.
- [8] 马俊峰,王随国.丸剂生产中应用微波干燥灭菌机的探讨[J].中成药,2005,27(10):1225.
- [9] 朱天涛,宫小勇,贾玉鹏.紫外线灭菌技术[J].赤峰学院学报,2008,24(2):23.
- [10] 陈远华.湿热蒸汽灭菌设备的发展趋势[J].机电信息,2008(32):47.

(收稿日期:2012-11-01 修回日期:2013-02-21)