

公示材料

一、项目名称：中药软胶囊关键技术研究与产业化应用

二、项目主要完成人：李瑾，孙萌，耿安奇，屈云萍，赵鹏，左振宇，张贝贝，常星，王露

三、提名单位：陕西省中医药管理局

四、提名意见：

中药软胶囊关键技术研究与产业化应用项目面向中药制药工艺，新型绿色药用辅料等领域，研究中药软胶囊制备过程关键技术，研制基于新型药用辅料的产品，并进行典型应用示范。该成果解决了中药软胶囊存在的崩解迟缓，渗漏，物质迁移等突出质量问题，并构建了新型植物胶软胶囊工艺体系。研究成果总体达到国内领先水平，主要技术指标优于国内同类产品。

项目团队发明了一种改性植物胶软胶囊壳及其制备方法、一种软胶囊制作干燥设备、一种新型洞道干燥实验装置等关键技术，研制了我国完全具有自主知识产权的新型植物胶软胶囊生产工艺技术包，设计开发了针对不同化胶设备、压丸设备系统的植物胶材料体系，填补了国内植物胶软胶囊领域应用的空白，提高了我国植物胶替代明胶作为软胶囊材料的应用技术水平，促进了中药制药工艺，新型绿色药用辅料等多个行业的技术进步。

成果材料齐全、规范，无知识产权纠纷，人员排序无争议，对照陕西省科学技术进步奖授奖条件，该成果符合陕西省科学技术进步奖二等奖提名条件。提名该项目为陕西省科学技术进步奖二等奖。

五、项目简介：

中药软胶囊剂具有生物利用度高、密封性好、含量准确、掩盖不良气味等，市场应用前景广阔。我国已开发出了如：藿香正气软胶囊、复方丹参软胶囊和麻仁软胶囊等一系列中药软胶囊产品，但由于中药内容物成分复杂，在生产和贮存期内出现突出稳定性问题。中药软胶囊崩解迟缓，渗漏，粘连，物质迁移等稳定性问题极大地影响了我国中药软胶囊制剂的发展，针对于此，本研究对中药软胶囊稳定性突出问题进行了如下系统性研究。

①对中药软胶囊稳定性问题进行系统研究。通过对中药软胶囊物料性质进行表征，分析了不同中药处方的内容物中铁元素、醛基及挥发性物质对稳定性的影响。研究了不同配方软胶囊囊壳的溶胀动力学行为，分析影响囊壳老化的内因和外部因素，建立了囊壳老化离散应力模型；对老化程度进行预测，对崩解迟缓和铁的迁移机理进行研究，应用联合抗氧化剂法，以崩解时间和拉伸强度为考察指标，通过对增塑剂的配比、抗氧剂的种类以及添加量等因素进行筛选，对囊皮处方进行了优化，并对其性能进行了评估。又应用明胶改性法，采用乙二胺四乙酸二酐对明胶进行改性。中试放大验证了联合抗氧化剂和改性明胶对囊壳老化现象均有明显改善。对藿香正气软胶囊、芪黄通秘软胶囊和感冒软胶囊几个品种的渗漏动力学进行研究，建立了相关的吸湿动力学模型和渗漏动力学模型，对其渗漏过程进行预测。对软胶囊内容物氧化性和腐蚀性进行分析，通过质谱分析软胶囊内容物化学成分测定，确证影响软胶囊渗漏的内容物化学成分。为深入研究软胶囊的吸湿行为和探索高效的防潮策略提供理论指导。

②在植物胶软胶囊领域利用混合熵效应，通过离子交联技术提高材料的弹性和拉伸强度，对改性植物胶材料进行热可逆性评价，构建的植物胶软胶囊工艺体系可显著提升胶皮断裂伸展率和拉伸强度。该新型材料性质稳定，不易发生交联反应，安全性能高，是一款可以代替动物明胶的新型植物软胶囊囊壳。

③构建软胶囊干燥工艺参数综合评价体系。对软胶囊转笼干燥和烘箱干燥的传热传质过程进行了数值模拟，比较了不同动力学模

型在不同干燥工艺中的适用性。通过对软胶囊的干燥效率、成品率及产品品质进行综合评价后发现，转笼干燥工艺优于目前大生产中应用的转笼干燥机联合干燥室干燥工艺。通过预测软胶囊中水分与干燥时间的关系，即可在软胶囊实际生产过程中控制干燥条件与干燥时间，从而达到优化软胶囊干燥品质及减少工艺能耗的目的。通过对不同干燥工艺活化能的计算可知，转笼干燥工艺的活化能低于烘箱干燥，说明转笼干燥工艺的能耗较低。结合干燥理论，分析了干燥过程的质量传递方式。

④构建软胶囊干燥过程控制技术。在软胶囊定性干燥阶段，用雷诺平均数值模拟方法，对转笼干燥工艺的干燥介质流场及壁温度场进行数值模拟研究，分析了湍动能和壁面温度场不均匀分布特性随着干燥时间的变化规律，评估了转笼壁面温度不均匀分布机理及特征，并通过验证实验研究了所建模型的可靠性。在软胶囊干燥阶段，利用大涡模拟分析干燥室的流场分布和温度分布，应用格林高斯单元的梯度计算方法进行了数值模拟。在干燥过程中，证实洁净干燥介质入口速度和长宽比都对干燥室流场分布具有显著影响，为软胶囊干燥阶段参数智能控制提供理论基础。

六、客观评价：

2022年10月26日，中国生物技术发展中心在北京组织召开了国家重点研发计划项目综合绩效评价评审会。会议成立了验收评审专家组，听取了资料审查组作的资料审查意见和财务验收组作的财务审查意见，以及本课题组作的《中药软胶囊剂型改进设计与优化关键技术研究项目验收总结报告》，观看了应用成果展示，审阅了相关文件资料，经质询和讨论，与会专家一致认为“示范项目在中药制药工艺，新型绿色药用辅料等领域开展典型示范应用，效果明显，取得了良好的经济和社会效益。项目团队攻克了多项软胶囊应用关键技术，研发了多款产品及系统，其中国家药典标准一项，相关技术水平达到国内领先水平。

七、应用情况：（陕西省自然科学奖不列）

1 神威药业在第一创新点上以藿香正气软胶囊为示范品种，对该品种长期困扰的稳定性差问题进行了技术改进，应用联合抗氧化剂成果将长期困扰企业药品长途运输过程中和南方湿度敏感地域中药软胶囊崩解迟缓问题得到彻底解决。该品种质量稳定后市场化覆盖面更广，自 2021 年 12 月本成果应用以后，藿香正气软胶囊年销售额从应用前的 6464 万元，提高到 2022 年销售额 8034 万元，增长 24%。

2 神威药业在第三创新点上以几个常规中药软胶囊生产工艺过程为示范，构建了中药软胶囊干燥过程控制技术。首次应用雷诺平均数值模拟方法，揭示了转笼壁面温度不均匀分布机理及特征。同时利用大涡模拟解决了影响干燥室流场分布的参数难以确定的问题。克服了以前采用的两段干燥法能耗高，周期长，人工成本高的缺点，新型干燥方法在节能方面具有明显的改善。

3 陕西百瑞维力生物科技有限公司在第二个创新点上持续发力，推广成果。该公司是一家立足于该成果国家重点研发计划转移的科技型中小企业。本企业为制药行业企业提供新型软胶囊材料植物胶预混料和软胶囊生产技术服务。作为新型植物胶软胶囊系列专利成果受让单位，受到秦创原春种基金、西安财金先投后股的投资，以及秦创原促中心产业化应用投资用于技术开发。并于 2022 年与内蒙古海天药业有限公司签订娥贞胶丸技术开发联合申报协议，与神威药业集团联合进一步推广应用本研究成果。

八、代表性论文专著（目录不超过 8 条。其中代表性论文不超过 5 篇，代表性专著不超过 3 部）（自然科学奖填写）

八、主要知识产权和标准规范等目录（限 10 条）（科学技术进步奖、技术发明奖、创新驱动秦创原奖填写）

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	发明专利	一种改性植物胶软胶囊囊壳及其制备方法	中国	CN113712935B	2023.11.17	第 6496963 号	陕西百瑞维力生物科技有限公司	李瑾 赵鹏 陈艳 王姣
2	实用新型专利	一种植物胶软糖加工装置	中国	CN219249123U	2023.06.27	第 19234896 号	陕西百瑞维力生物科技有限公司	李瑾 吴光明 赵鹏 左振宇
3	实用新型专利	一种软胶囊制作干燥设备	中国	CN210980719U	2020.07.10	第 10954049 号	陕西中医药大学	权利娜 李瑾 王露 赵鹏
4	实用新型专利	一种洞道干燥实验装置	中国	CN210773098U	2020.06.16	第 10738563 号	陕西中医药大学	李瑾 吴高哲 胡磊 王露 吴光明
5	实用新型专利	一种胶囊药物装配机	中国	CN208070085U	2018.11.09	第 8054549 号	陕西中医药大学	李瑾 王露 王媚 赵鹏 赵维莉
6	发明专利	一种分离纯化竹节参皂苷 IVa 的分子印迹聚合物及其制备方法	中国	CN110437375B	2021.04.30	第 4394166 号	陕西中医药大学	左振宇 杨瑷瑗 宋逍 闫浩 孙璇 李瑾 唐于平 郭东艳
7	发明专利	一种利用牛蒡根提取总多酚的提取方法	中国	CN107669723B	2021.06.11	第 4476612 号	陕西中医药大学、 西安高德威尔生物科技有限公司	李瑾、王露、王媚、 赵鹏、赵维莉
8	实用新型	一种胶囊药品分层烘箱结构	中国	ZL201721532419.7	2018.08.31	第 7783341 号	陕西中医药大学	王露、李瑾、王媚、 吴光明
9	实用新型	一种药物原料转筒式干燥设备	中国	ZL201721531256.0	2018.06.19	第 7493840 号	陕西中医药大学	王露、李瑾、王媚、 吴光明
10	实用新型	一种胶囊药品干燥箱	中国	ZL 201721316733.1	2017.10.13	第 7494024 号	陕西中医药大学	赵鹏、李瑾、张丽华、吴光明

九、主要完成人情况：

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目（学术性/技术创造性）贡献
李瑾	1	无	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	负责项目方案制定和制剂实验设计, 改性材料筛选及干燥实验流场设计
孙萌	2	无	副教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	负责植物胶改性研究及软胶囊质量分析
耿安奇	3	无	副高	陕西百瑞维力生物科技有限公司	陕西百瑞维力生物科技有限公司	负责新材料安全性评估与植物胶中试放大
屈云萍	4	无	正高级工程师	神威药业集团有限公司	神威药业集团有限公司	对原有的藿香正气软胶囊处方进行了优化升级，并对原有的制剂干燥工艺条件进行了优化调整，使得藿香正气软胶囊成品渗漏率降低了 8%，成品率提高了 0.5%，崩解迟缓现象得到显著改善，质量更加稳定，且生产时能耗明显降低。
赵鹏	5	无	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	参与了软胶囊剂型的处方设计与干燥车间流场分析的研究工作，证明材料见附件。
左振宇	6	无	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	负责新型药用辅料改性研究。
张贝贝	7	无	讲师	陕西中医药大学	陕西中医药大学	高效处理了中药软胶囊生产中有机溶剂回收利用的问题。针对软胶囊慢性渗漏的问题，采用分子动力学模拟探明软胶囊经皮的溶解扩散等现象，开发了用于中药软胶囊的薄膜材料。
常星	8	无	副教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	对本项目技术创造性贡献：负责新型植物胶安全性评估
王露	9	无	高级实验师	陕西中医药大学	陕西中医药大学	对本项目技术创造性贡献：负责新型植物胶安全性评估

十、主要完成单位(学术性/创新推广)贡献

排名	完成单位	单位性质	法定代表人	联系人/电话	通讯地址	邮政编码	对本项目主要贡献
1	陕西中医药大学	事业单位-全额事业单位（如高等院校等）	杨晓航	杨洁 单位电话 029-38184958 移动电话 13279560910	陕西省西安市西咸新区世纪大道陕西中医药大学	712046	该单位对成果的产出在实验设备上，经费课题上给予支持。作为国家重点研发计划（中药软胶囊剂型改进设计与优化关键技术研究）的依托单位，国家自然科学基金{基于有限元法研究中药软胶囊的渗漏动力学过程并优化制备工艺参数}的依托单位，在团队人才上，研究生培养上，设备平台上给予支持。
2	陕西百瑞维力生物科技有限公司	民营企业	洪魁	耿安奇 单位电话 82218036 移动电话 13359290956	陕西省西咸新区沣东新城西周大道科创智慧园	712000	该单位在植物胶软胶囊领域研发上给与成果转化的支持，转化了陕西中医药大学本课题组国家重点研发计划成果，受让了2份相关专利。并利用此成果完成了陕西省科技厅（新型植物胶软胶囊壳材料开发项目）。受到了秦创原春种基金对该项目的投资。签订成果产业化订单。
3	神威药业集团有限公司	企业	张特利	张岩岩 单位电话 0311-8803006 移动电话 150818	河北省石家庄市栾城区石栾大街 168 号	051430	本单位在陕西中医药大学李瑾教授课题组完成的国家重点研发计划“中药软胶囊剂型改进开发与应用技术”成果指导下，本单位作为合作单位，对原有的香正气软胶囊囊材处方进行了优化升级，并对原有的制剂干燥工艺条件进行了优化调整。该技术成果应用后，现在的香正气软胶囊成品渗漏率降低了8%，成品率提高了0.5%，崩解迟缓现象得到显著改善，质量更加稳定，且生产能耗明显降低。本公司藿香正气软胶囊的销售额(人民币)优化前6464万优化升级后2022年度为8034万元，年平均增长率达到24%。取得了十分显著的经济效益、社会效益和环保效益。

十一、完成人合作关系说明

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作起始和完成时间	合作成果
1	共同立项	耿安奇 2; 左振宇 3; 孙萌 4; 常星 5; 张贝贝 6	2020-2024	新型植物胶软胶囊 囊壳材料开发
3	共同立项	左振宇 4; 屈云萍 9	2018-2024	中药软胶囊剂型改进设计与优化关键技术研究
4	共同知识产权	赵鹏 2	2019-2021	(专利)一种改性植物胶软胶囊囊壳及 其制备方法
5	共同知识产权	赵鹏 4	2018-2019	一种软胶囊制作干燥设备
6	共同知识产权	吴光明 2, 赵鹏 3; 左振宇 4	2018-2023	一种植物胶软糖加工装置 (专利)
7	论文合著	赵鹏 2, 常星 4	2019-2020	论文 1Analysis of Transient Inhomogeneous Flow and Thermal Characteristics in a Drying Room via Large Eddy Simulation
8	论文合著	王露	2020-2023	基于偏最小二乘回归分析的逍遥软胶囊中柴胡-白芍药对抗抑郁作用谱-效关系研究