

做医学营养的创新者、超临界制粒的领导者

——访超临界流体技术专家、教授级高级工程师胡勇刚

■本报记者 朱汉斌

“超临界流体技术在国外的工程应用范围非常广泛,但现阶段国内对超临界技术的理解和工程应用仍停留在超临界萃取阶段。”超临界流体技术专家胡勇刚日前对《中国科学报》表示,超临界本身不是技术,而是物质的一种状态,比如有液体、气体(蒸汽)、固体(冰)状态,液体的水不是一个技术,但是水在不同的状态下会呈现不同的物理特性,超临界状态就是水的第四态,它会呈现出超临界的特性。我们可以利用这个特殊状态下的特性开发不同的产业应用的工艺路线。

胡勇刚,1981年出生,湖北宜昌人,中共党员,教授级高级工程师,毕业于同济大学,具有生物医学工程、工程管理博士研究生双学历,并在美国普林斯顿大学从事博士后研究。他自2002年开始接触超临界相关设备的设计、加工、制造、安装、调试、维修等工作,并创办广东普萃特生物工程有限公司、普萃超临界(广东)高新技术有限公司。前者是利用超临界干燥设备进行临床营养品加工的企业,后者是亚太地区领先的利用超临界制粒技术进行难溶制剂(RESS/SAS/FAME/PGSS工艺)生产的企业,具备设计、制造、安装、调试超临界流体设备的经验和生产能力。

7月20日,胡勇刚应邀到广州市番禺区政府,向番禺区委副书记、区长陈德俊等人专题汇报企业落户番禺以来所取得的成绩。此前的7月14日,陈德俊率队到普萃公司调研指导工作。陈德俊一行参观了超临界智能制造车间,详细了解企业的产品研发制造及核心专利技术等情况,充分肯定企业的生物制药技术应用前景,要求相关部门搭建好企业与广州大学城高校团队对接平台,充分利用大学城高校的研发力量,及时解决企业创新、技术、人才等要素问题,促进高新技术企业发展壮大。

扎根番禺 让超临界流体技术“开花结果”

“非常感谢广州市番禺区委、区政府对我们企业的关心和支持。我们的愿景是成为一家真正具有国际特色的超临界流体技术平台企业,将超临界纳米药物颗粒制粒打入发达国家及发展中国家,做到中国领先,并跻身世界先进行列,立志成为医学营养的创新者、超临界制粒的领导者。”胡勇刚对《中国科学报》表示。

据介绍,超临界流体技术的应用领域非常广泛,如:在农业和食品安全方面,超临界络合技术可以解决农药残留的问题和去除重金属;在高端营养品产业,超临界干燥技术会形成特有的纳米多孔,使营养品有更高的临床价值和商业价值;在制药产业,应用超临界结晶技术进行纳米制粒,代替传统的机械粉碎、螺杆造粒等技术;在特医脂肪乳产业,超临界脂质体技术是特医行业最需要与最核心的低温纳米结构脂肪乳技术,它使特殊人群对营养素的吸收和代谢更容易,全面提升了传统加工技术的营养素在人体吸收方面的生物利用度。

广东普萃特生物工程有限公司于2015年开始筹办,并于2018年注册成立。胡勇刚之前从事小试、产品应用评价等可行性研究,利用其创建的亿姆发(广州)食品科技股份有限公司、博兴县沙索新材料有限公司获得的资金进行了前期筹备,创造了超临界技术在我国食品和材料科学行业中销售额最高纪录,也完成了国内首个超临界发泡设备、首个超临界乳化的研发和投产工作。

2020年9月24日,广东普萃特生物工程有限公司在番禺区举行开业仪式。中国保健协会副秘书长张大超、北京大学教授王坚成、华南理工大学教授江燕斌、同济大学教授汪世龙、国研智库区域研究室主任孙大卫等专家学者汇聚一堂,共同见证广东普萃特生物工程有限公司落户番禺这一历史性时刻。

作为岭南文化的重要发源地,番禺区位于广州中南部,地处珠江三角洲中心位置,手握“华南智核”广州大学城和“湾区门户”广州南站两张“王牌”,占据未来发展高端资源;番禺拥有广州南站商务区、汉溪长隆万博片区、广州国际科技创新城、东部莲花湾等广州南部未来重要极点,是南部高质量发展的龙头载体。

中国医药保健品进出口商会在贺信中指出:作为国内超临界流体技术行业的技术领先企业,普萃公司在胡勇刚博士的带领下,专注于超临界技术应用,不断突破各项技术壁垒,有效解决了医药健康行业所面临的各项技术难点。

挂靠在中国科学院过程工程研究所的中国颗粒学会在贺信中表示:长期以来,胡勇刚博士领导的研究团队整合全国优质科技资源,长期集中投入、定点高效突破,形成独特的超临界纳米颗粒制备技术优势,着力于打造产业品牌。普萃公司能够隆重开业,乃是行业之幸事。

“番禺很有活力,是个干事创业的好地方。”胡勇刚落户番禺,普萃公司的开业及项目落



胡勇刚(左)与2013年诺贝尔生理学或医学奖得主兰迪·谢克曼教授(右)在实验室讨论超临界流体技术时合影。



胡勇刚(中)向中国工程院院士陈君石(右)和中国保健协会副秘书长张大超介绍超临界纳米制粒技术。



广州市番禺区委副书记、区长陈德俊(右一)率队到普萃公司调研指导工作。



在第八届中国国际颗粒技术论坛上,中国科学院过程工程研究所研究员马光辉(右)向胡勇刚颁发荣誉证书。



胡勇刚在大湾区(广州)生物医药创新者峰会作报告。



胡勇刚团队核心成员。(本版图片均由普萃超临界(广东)高新技术有限公司提供)

地,意味着番禺有了一个集超临界流体技术研发、生产、安装的平台,有望打破外资企业在该技术层面长期垄断的局面,对中国的制药行业别有意义,也必将为番禺经济发展注入新的动能。

创新是第一动力,是城市活力的源泉。打造广州大学城和科创走廊,是番禺建设科技创新强区的有力支撑。依托广州大学城12所高校、20多万师生和全区产值超1600亿元的1900多家国家高新技术企业及众多科技园等创新和人才资源,番禺正加快建设科技创新强区,全面融入广深港、广珠澳科技创新走廊、综合性国家科学中心和大湾区国际科技创新中心建设。

日前发布的广州“十四五”规划纲要对番禺提出了全新的功能定位:建设“华南智核”和“湾区门户”,力争打造成为以人文湾区、休闲湾区、健康湾区为特色的粤港澳大湾区优质生活圈示范区,建设创新创业创造、宜居宜业宜游的幸福美丽品质城区。这也为番禺未来五年发展锚定了新坐标。

风起云涌珠江口,波澜壮阔大湾区。站在建党百年的历史新起点上,地处粤港澳大湾区地理中心的番禺区正蓄势待发,迸发新活力。

自立自强 技术研发、设备研发齐头并进

4月8日,中国工程院院士陈君石到广东普萃特生物工程有限公司考察超临界流体技术。陈君石是我国食品毒理学学科的创始人之一,是国内享有盛誉的营养和食品安全专家。在考察过程中,陈君石对胡勇刚团队开发应用于亚麻籽油的超临界纳米制粒技术给予充分肯定。

据了解,胡勇刚团队拥有数十项专利,自主研发的超临界色谱分离、超临界干燥、超临界纳米颗粒制备等技术平台,有望解决行业发展的难点和痛点。其中,“一种制备亚麻籽油纳米脂质体的超临界技术”已获国家发明专利授权。其将亚麻籽油、乳化剂与壁材在超临界流体中进行乳化,两相混合后表面张力为零,再利用超临界二氧化碳与亚麻籽油溶剂互溶的特性,将其溶剂带走而使得亚麻籽油快速析出成核,形成亚麻籽纳米脂质体。

“我们具有脂质纳米材料的组装技术,使用超临界技术完全可以避免目前脂质体生产过程中产生的溶剂使用量大、产能低、工艺复杂、得率低等问题。在目前集成的技术平台基础上,普萃公司为行业企业及产业链提供解决方案。”胡勇刚指出,超临界流体技术在营养保健食品中的应用,会大大提升有效成分保留,特别适合于处理高沸点热敏性物质,如油脂、维生素等。

“核心技术必须掌握在自己手里。”胡勇刚对《中国科学报》表示,近年来,其研发团队联合同济大学、华南理工大学等超临界领域的专家,围绕超临界结晶技术在纳米脂质体中的应用进行各项技术攻关。

经过大量的试验,胡勇刚团队解决了普通高压均质、喷雾干燥、物理粉碎工艺出现

的问题。传统上做成颗粒,一般通过喷粉或者干燥之后研磨来实现,这种工艺容易造成局部过热、晶体不均匀或功效改变。胡勇刚团队采用超临界二氧化碳工艺,保留了物质原有的品质和特性。

超临界微粒制备技术国际上已经出现很多年,但我国一直未有突破,如何将超临界技术应用在我国天然健康产业上,提升天然功能原料的竞争性,是胡勇刚团队多年来一直在攻克的方向之一。现阶段,为油溶性的天然产物提供了水溶性的技术解决方案,很大程度上解决了人体吸收利用的问题。

超临界微粒制备技术本质上是一种过饱和的结晶过程,通过降低压力可以导致过饱和的产生,达到高的饱和速率,固体溶质可从超临界溶剂中结晶出来;根据工艺不同,分为超临界溶液快速膨胀(RESS)、超临界反溶剂技术(SAS)、流体辅助微型包囊(FAME)和气体饱和溶液技术(PGSS),是基于结晶过程的工艺。

在药物制剂方面,胡勇刚团队不仅建立了脂质体与靶向给药技术、透皮释药、长效及缓释技术等三大先进药物递送技术,更拥有生产级别的超临界色谱分离、超临界干燥、超临界纳米结晶制粒等先进的技术平台,同时兼具制造超临界装备的工程解决方案。特别是药物制剂企业和CRO机构提供超临界流体在药物制剂方面的解决方案,具备销售不同类型的非标超临界装备的能力。

如今,普萃公司建有医药标准的GMP万级智能制造车间9000平方米,借助于超临界流体技术产业链的核心技术平台,发展脂溶性和难溶性药物的增溶、药物结晶、基于超临界流体的脂质纳米颗粒递送技术与吸入式疫苗的平台;具有口服结构脂肪乳(纳米姜黄素脂肪乳、纳米叶黄素脂肪乳)、脂肪组件等特医营养品50吨/年的生产能力;同时可以为各类中药企业、化学仿制药企业、天然产物应用企业提供去农药残留和重金属残留的产品和解决方案。

国研智库区域研究室主任孙大卫指出,广东是全国主要的生物医药产业基地之一,生物医药产业发展速度和规模均处于全国前列。以普萃公司为代表的生物医药技术前沿企业的高质量发展意义重大,在“研发—突破—应用—推广”这条创新链上逐渐形成自身独特的优势。

创新驱动 努力降低国内制药装备成本

中国的超临界萃取技术,是最早进行超临界工业化的技术。超临界流体技术作为一项创新性产品核心技术,主要包括超临界微粒结晶技术、超临界干燥技术、超临界色谱分离技术以及超临界络合分离技术。其中,在产业中应用较成功的是超临界微粒结晶技术和超临界干燥技术。

目前我国制药设备产品创新能力不强,行业整体生产工艺水平不高,尤其是高技术含量

的高端制药设备非常缺乏。中国药品进口量逐年增加的现状说明,我国的先进制药技术尤其是新型制药设备发展仍落后于发达国家。其中,特殊医学用途配方食品(简称特医食品)领域因为刚起步、潜力大,在我国被称为“黎明行业”,也被看作大健康领域的又一片蓝海。然而,特医食品行业发展目前仍然受制于制药技术和制药设备。

聚焦到国内特医食品行业的发展难点,目前最大的压力,一是来自国外特医食品的竞争压力,二是目前大部分特医食品的原料大多是油溶性物质。从技术层面看,营养难以被吸收这一大难题至今没有很好的解决方案。因为缺乏核心技术为产品质量作支撑,国内整个特医食品行业相对混乱,消费者的品牌忠诚度普遍不高。

中国保健协会副秘书长张大超表示,超临界纳米制粒技术之前主要用于药品用途,胡勇刚团队把这个技术从药品方面进一步扩大到功能营养品方面,是一个大的进步,可以让功能食品和营养品变得更加容易吸收、更加安全。

“医药行业门槛高、技术含量高,需要大量的资金,也需要时间,不是今年投产,马上就有产出。我们需要将超临界流体技术的核心进行分类,把最容易变现的技术部分进行拆分,减少广东普萃特生物工程有限公司的经营压力,其定位是生产高端的医学营养品。而普萃超临界(广东)高新技术有限公司定位就是高端装备输出和技术输出,是一家专业从事超临界流体技术装备研发和生产、组装和为其它公司进行技术研发的企业。”胡勇刚说。

据介绍,超临界微粒结晶技术目前主要应用在制药领域,包括药物晶型的筛选等。但是对于天然提取物行业来讲,如果应用这个技术,比普通的喷雾干燥的成本要低很多。胡勇刚团队已经成功开发出一系列脂溶性产品,如脂溶性成分虾青素、姜黄素、辅酶Q10、磷虾油、DHA油等,都应用了成熟的微粒结晶工艺技术,使得难以被吸收的营养品具有了临床治疗的意义。

“创新驱动战略引领下,我们基于专利的超临界结晶制粒技术,为客户提供超临界结晶制粒设备定制设计、安装、调试等一站式的服务。”胡勇刚表示。

超临界流体技术的优点很多,在国外药物制剂领域使用比较多。如GAS工艺结合RESS的制粒线,它的特点类似于高压喷塔的构成,适合于一些黏度比较高的多糖类、油性成分的制粒。和普通喷塔工艺不同的是,它的温度比较低,它的制粒温度可以控制在30℃左右,它不会产生高温,对于有热敏性的一些物质,特别是一些药物中热敏性高的配料,比较适用。

另外,对于手性结构的配体,左旋、右旋结构通常在一起共存,而两种结构功效又有很大不同,这就需要做手性拆分。通常情况下手性拆分是采用色谱分离HPLC技术,现在就可以采用超临界流体分离技术,很容易实现手性结构的分离。

国外企业在中国开始推广该技术,但价格居高不下。“让中国的制药水平达到国际化的水平,同时一定要让国内制药装备的成本降下来。”胡勇刚表示,希望带领团队在中国率先发展该技术,带领药物装备制造行业获得更大提升。

“超临界纳米制粒和干燥技术赋能脂溶性天然原料的新技术,对于健康产业的升级换代势不可挡。”胡勇刚说,“超临界流体技术尽管在产业化推广和应用上仍然需要技术攻坚,但在可以预见的未来在营养健康领域必将大有可为。我们的核心技术一定会为健康产业插上翅膀。”

异军突起 推动超临界技术产业化发展

7月9日至12日,以“颗粒技术造福人类,低碳制造塑造未来”为主题的第八届中国国际颗粒技术论坛在云南大理举行。来自全国高校、科研院所的400多位专家学者,90多位海外专家学者参加此次大会。清华大学教授魏飞和英国格林威治大学教授Michael Bradley共同担任本次大会主席。

此次论坛以探讨、交流颗粒技术的前瞻性思想、创新性方法、革命性技术、全新解决方案和基础理论为宗旨,致力解决能源、环境、医疗健康和可持续发展存在的诸多问题。论坛邀请胡勇刚以《超临界流体的脂质体纳米颗粒递送技术以及在吸入式疫苗的应用》为题作报告。胡勇刚指出,超临界结晶生产的脂质体疫苗有很好的结构及稳定性,同时还具有能简化制剂配方、改善药物的生物利用度等优势。

“通过SFPharm®微粒工程技术平台提供的突破性的技术,为给药系统提供了新的技术方向和更好的解决方案,赋予其更广泛的应用场景。”胡勇刚表示,超临界流体技术及SFPharm®微粒工程技术平台在吸入式药物系统研发及制备上具有诸多优势,是革命性的技术,为吸入式药物的研发生产提供新的解决方案和方向。

胡勇刚关于超临界技术在吸入式疫苗的应用报告得到了科研同行和组委会等一致认同。“作为一名党员,我将继续发挥带头作用,以只争朝夕的使命感、责任感、紧迫感,坚持基础研究和应用创新相结合,不断打通关键技术领域的技术堵点、断点,用突破性的技术提升生物药的稳定性和生理利用度,让吸收更有效。”胡勇刚说。

去年以来,广东普萃特生物工程有限公司、普萃超临界(广东)高新技术有限公司应邀参加了中国颗粒学会第十一届学术年会暨海峡两岸颗粒技术研讨会、大湾区(广州)生物医药创新者峰会、第十届中国营养与保健食品行业创新论坛、第十二届“2021中国植物提取物行业竞争力提升论坛”、第十二届中国国际健康产业产品展览会暨2021亚洲天然及营养保健品展等众多展会、论坛,凭借其独有的技术优势迅速成为市场上一匹亮眼的黑马。

胡勇刚表示,超临界流体技术本身在很多方面都有应用,未来可以形成一个产业化的模式,纳米干燥技术、纳米结晶技术、去除农药和重金属的技术、水氧化的技术、色谱分离的技术、低温切割的技术等,都关系到国防、制药、食品安全等“刚需”。“我们自己的装备研发对标的是国外公司,国际市场是我们的目标市场,目前主要的市场和客户还是在国内。技术的认可前期会以客户的评价为主要依据,不靠虚的,扎实做好核心技术和装备。”

胡勇刚介绍,虽然现在普萃公司的设备是中试以上的工程级别,但是公司可以专门为高校、科研院所和工厂实验室设计实验室系列的设备,用于可行性研究、小量样品的处理、工艺开发与优化及工艺放大,也可用于药物、聚合物、食品活性成分微粒化及DDS制备。实验室系列产品采用模块化、开放式平台设计,用于超临界微粒制备与结晶,也可以搭配不同的组件实现超临界流体的不同应用,如超临界流体干燥、超临界流体合成反应、超临界水氧化等。

科技兴则民族兴,科技强则国家强。鉴于胡勇刚团队所取得的成绩,6月,普萃公司被“第十二届中国国际健康产业产品展览会暨2021亚洲天然及营养保健品展”授予“创新驱动奖”;7月10日,被中国颗粒学会授予“优秀团体会员”称号。中国颗粒学会寄语胡勇刚团队在颗粒技术研发上有更多的突破,攻克更多的难题,为中国乃至世界的颗粒应用平台提供更多的解决方案。

迈进新时代,开启新征程。在“十四五”新征程中,我希望把普萃超临界公司打造成为一家真正具有国际特色的超临界流体技术平台企业,从行业标准的参与者、助推者,最终迈向主导者、领军者,为全球客户提供超临界纳米制粒的解决方案,为人类的医疗营养健康和可持续发展贡献自身的力量。”胡勇刚如是说。