

· 内部资料 免费交流 ·

医药 & 装备

PHARMACY & EQUIPMENT

02
2017
(总第6期)

编印单位 / 中国制药装备行业协会

准印证号 / 京内资准字1517—L0069号

装备技术

以药粒累计直径高度数粒的技术

三合一 (BFS) 设备塑料瓶挤出成型研究
药企高架立体库施工与验证
中药浓缩丸剂质量的影响因素分析



54th China National Pharmaceutical Machinery Exposition

2017 (Autumn) China International Pharmaceutical Machinery Exposition

第54届全国制药机械博览会 2017（秋季）中国国际制药机械博览会



日期: 2017年11月6-8日

地点: 长沙国际会展中心

主办方: 中国制药装备行业协会

承办方: 北京精博信展览有限公司

展示面积约**13**万平方米

参展企业**上千家**

展品近**万台(套)**

专业观众约**6**万人次



装备技术 | Equipment & Technology

04 以药粒累计直径高度数粒的技术

本文对现有数粒机的数粒方式进行了简要分析，详细介绍了具有数粒盘、振动盘及光电数粒优势的数粒技术——以药粒累计直径高度数粒的技术，即以一片药片直径为计数最小单位，累计几片立面排列的片剂直径形成的高度，或以一粒硬胶囊长度为计数最小单位，累计几粒竖向排列硬胶囊长度形成的高度进行计数的数粒方式。该数粒方式只需确定所需粒数的药粒累计直径的高度，调整针阀位置，即可进行准确计数，且用于检测断粒或缺粒的传感器只需采用一般的光电传感器或光电开关即可满足数粒要求。

09 三合一（BFS）设备塑料瓶挤出成型研究

三合一（BFS）设备具有技术含量高、无菌保障能力强的优点，在无菌药品生产领域有着广阔的发展前景。塑料输液瓶包括PE瓶（聚乙烯）和PP瓶（聚丙烯）。该设备的自动化程度较高，因此，生产企业必须配备高水平的维修人员，且设备一次性投资较大。BFS工艺推广还有许多困难，如受人员所掌握的成型操作技能的制约等。本文就瓶成型的影响因素之一——“挤出温度”展开了研究与试验，寻找瓶成型的最佳挤出温度，以保证瓶成型的质量；同时，对影响瓶成型不良的因素进行分析，制定解决对策，以保证生产稳定运行、提高产品收率，以及降低综合生产成本。

装备应用 | Application of Equipment

15 螺旋缠绕管式换热器在低温反应中的应用

本文介绍了低温反应冷量的获取方式、使用外置换热器式应考虑的因素以及螺旋缠绕管式换热器应用于低温反应的优势。由于螺旋缠绕管式的结构设计，延长了氮气在换热管内的换热行程；壁厚0.6mm的设计、降低了壁厚热阻，综合提高了换热器的换热效率，节省了液氮的使用量。最小间隙化设计，使换热器更加紧凑，与环境接触面积小，有效地降低了冷量的散失，提高了液氮的利用率。由于体积小、重量轻，可以与管道直接连接，节省了安装空间，且无需安装平台，节省了保温投资，也节省了安装费用和后期维护费用。

22 智能型甘草提取工厂装置

中药材资源日趋紧张，需要从有限的资源中提取更多、更纯的有效成分，同时兼顾环境保护，智能型甘草提取工厂装置就是为了实现这一目标而设计的。

26 智能化中药配方颗粒最新工艺技术与装备研究

中药配方颗粒是中医治疗用药与中药剂型改革的需要，是中药企业迈向生产技术创新、中药实现现代化的发展方向。逐步淘汰高能耗、高物耗、高污染、高成本、低效率、低收率、低质量的某些不合理的传统工艺与设备，应用智能化新技术、新工艺、新装备有利于中药生产技术创新，有利于提高劳动生产效率，有利于中药质量与疗效提高，有利于患者服药，符合国家对中医药发展专业化、规模化、智能化的现代化要求，提高人民健康水平和生活质量，对改善人民生活及产品进入国际市场具有重大意义。

39 封闭式在线过滤器



工程验证 | Engineering Verification

41 药企高架立体库施工与验证

随着社会发展水平的提高，各地区之间的仓储物流业不断发展，因此，仓储作为其中的一环，显得尤为重要，近几年逐渐发展并广泛被接受的高架仓库应运而生。药品作为特殊商品，与其他商品一样，通过流通渠道进入消费领域。但是，药品与其他商品相比有明显的特征，因此在仓储过程中，要求更为严格。《药品生产质量管理规范》对制药行业物流仓储有指导性原则，更有针对制药仓储的GSP文件；针对特殊单品，需符合其温度、湿度或照度的特殊要求。为持续提高制药高架库的设计及施工水平，本文抛砖引玉，与业界同行共同探讨，共同进步。

50 制药过程中在线粘度测量解决方案

在线粘度测量是目前在食品等行业应用越来越广泛的技术，其测量方法很多，主要有毛细管式、旋转式、振动式、柱塞式等，而测量的对象各不相同，流体的流变特性各不相同，应用面也各不相同。本文从仪器和流变学的角度出发，对在线粘度测量的方法、流体的流变学类型进行分析，相应提出在线流变测量的解决方案。

制药技术 | Pharmaceutical Technology

55 中药浓缩丸剂质量的影响因素分析

本文对生产中影响中药浓缩丸剂质量的因素进行了分析，认为影响因素主要在于人员、生产设备、物料、生产工艺、生产环境五个方面，并对此提出了一些建议。

国际动态 | International Trends

61 向 100% 的容器密封完整性测试 (CCI) 迈进

知识园地 | Knowledge Garden

63 微波加热原理及特点

国家标准选登 | Selected National Standards

64 制药机械术语 (六)

编印单位：中国制药装备行业协会

编委会主任：高川

编委会成员：（按姓氏拼音排序）

白建	蔡宝昌	蔡建国
陈昌邑	陈可葆	陈岚
陈露真	陈晓焕	窦学杰
高云维	高山	高玉成
葛发欢	郭维图	郝孝铭
金龙斌	李在华	廖跃华
刘长振	刘雪松	陆小安
钱应璞	邵天君	沈正良
石猛	孙怀远	孙克刚
田耀华	王卫兵	王行刚
王跃生	吴霞	夏英杰
张建勋	张细康	张学贵
郑国珍	周金海	庄英萍

主编：高川

责任编辑：谢文 王莉莉

《医药&装备》编委会

地址：北京市丰台区草桥欣园一区4号
(中国制药装备行业协会)

邮编：100068

电话：010-87584931

传真：010-87583970

网址：www.phmacn.com

内部资料 免费交流

文章及照片版权所有，未经允许不得翻印或转载！

以药粒累计直径高度数粒的技术

■ 李庆国

摘要：本文对现有数粒机的数粒方式进行了简要分析，详细介绍了具有数粒盘、振动盘及光电数粒优势的数粒技术——以药粒累计直径高度数粒的技术，即以一片药片直径为计数最小单位，累计几片立面排列的片剂直径形成的高度，或以一粒硬胶囊长度为计数最小单位，累计几粒竖向排列硬胶囊长度形成的高度进行计数的数粒方式。该数粒方式只需确定所需粒数的药粒累计直径的高度，调整针阀位置，即可进行准确计数，且用于检测断粒或缺粒的传感器只需采用一般的光电传感器或光电开关即可满足数粒要求。

关键词：转盘式数粒技术；光电数粒技术；以药粒累计直径高度数粒

随着制药行业的快速发展，针对药粒的数粒技术也得到了很快的发展，从最早手工操作的操板法，经历了转盘式数粒、光电数粒、多头秤称重发展到目前研发的静电场数粒技术，各种数粒技术根据包装形式被应用到瓶装、袋装和铝塑泡罩包装设备上。药粒累计直径高度数粒技术的出现，将促进包装设备的发展，下面就目前数粒技术的使用情况进行简要介绍。

一 转盘式数粒技术

转盘式数粒的工作原理，是在各种材料（不锈钢和各种塑料居多）上预制一定数量、大小的孔槽形成数粒盘，药粒逐一填充进入数粒孔槽中进行数粒，数粒孔内的药粒通过落料口进入包装容器进行包装，这种方式也被称为模板式数粒（见图1）。这种方式的控制件简单，可根据数粒的大小、多少更换数粒盘，使用及维护成本低，现仍在一些

早期的瓶装线和小袋包装上使用。然而，这种数粒机的数粒盘下方装有一个固定不动的计量盘底板，在其上方设置具有一定高度的挡料圈，整套装置保证具有一定的倾斜角，使药粒在转盘内可存积一定的量。数粒过程中，通过筛动机构边振动边旋转，为保证振动的幅度，数粒盘上、下必须留有一定的间隙，因而，药粒与挡料圈、计量盘底板之间会产生一定的摩擦，加之存积的药粒之间也存在一定的摩擦，因此，生产中会产生碎颗粒和粉尘，使包装的不合格品增多。另外，由于数粒速度过快，使少粒情况出现的几率增加，限制了生产效率的提高。

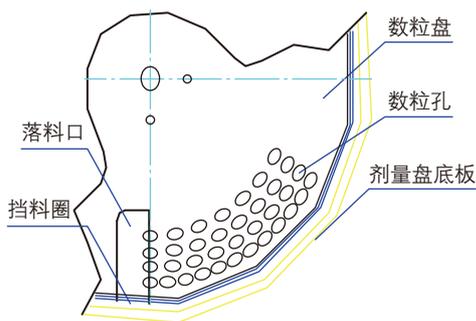


图1 模板式数粒机构图

二 光电数粒技术

（一）旋转平盘+光电数粒

利用一个旋转的平盘，内装一个回转拨杆，在旋转过程中利用拨杆将药粒输送到转盘周边，再通过旋转产生的切线力使药粒滑入药粒通道内，在通道内设有光电传感器，通过光电系统检测到的脉冲数进行数粒，这

种方式即最早的光电数粒方式，与模板式数粒相比，虽然减少了药粒的摩擦及其碎颗粒和粉尘，但由于靠回转拨杆来控制药粒滑入通道，生产效率较低，同样限制了生产效率的提高。

（二）振动式输送方式+光电（电子）数粒

目前，在瓶装线上使用较为成熟的数粒方式为振动式输送方式+光电（电子）数粒方式（见图2），即通过电磁振动的振盘轨道，使药粒分配及输送均匀，沿多轨道下落到包装容器内，在此过程中，通过一组光电传感器组成的一维检测方式进行检测数粒（见图3），或通过多组光电传感器组成的二维检测阵列（如广州伟迪捷机电设备有限公司的光电数粒机）进行检测数粒（见图4）。光电数粒机没有强制性机构，因此，减少了对药粒的摩擦、挤压，尽可能地避免了药物碎颗粒和粉尘的产生，降低了产品的不良率。光电数粒机可通过调整振动的频率及振幅来调整药品输送的速度，且适应于不同形状的药粒数粒，其在瓶装线上得到了广泛的应用。



图2 振动式输送数粒机

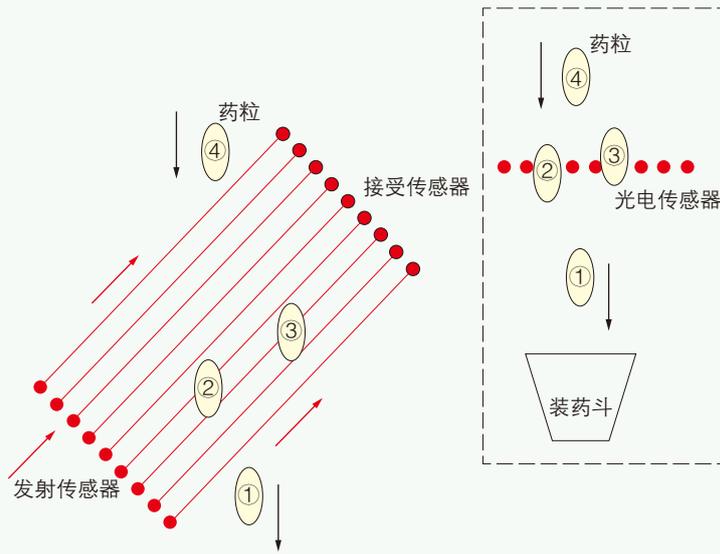


图3 一维检测方式光电数粒示意图

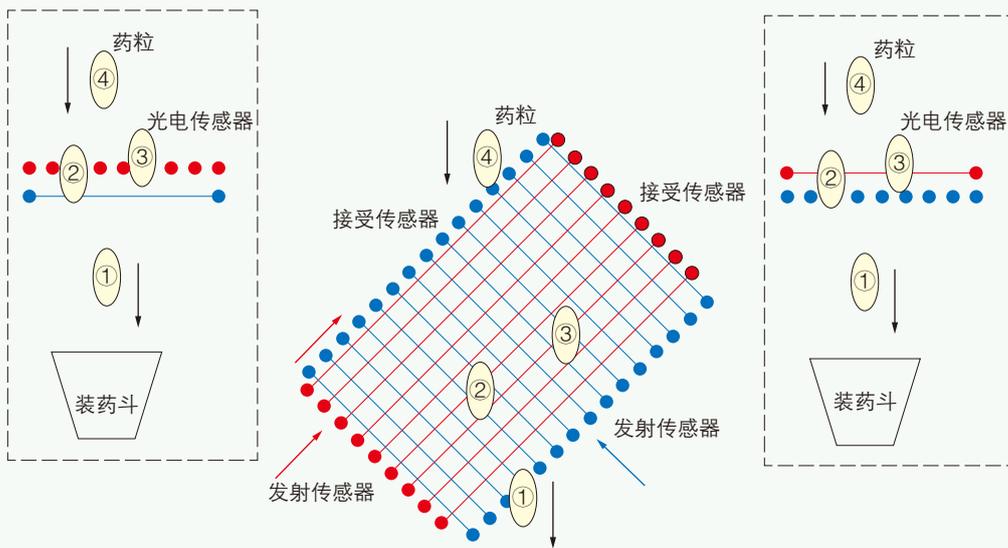


图4 二维检测方式光电数粒示意图

在实际应用过程中，我们发现一维检测方式在数粒时存在包装容器中多粒的情况，具体如图3所示。可以看到，在药粒下落时，一组光电组成的“光网”在两粒药粒同时下落时会对其误计数为一粒，实际生产中便出现了多粒的情况；如果将一维检测改为

二维检测阵列进行检测数粒，可明显提高数粒的精度。从图4中可以看到，不同方向排列的光电以一定的高度差形成一组阵列，形成上下有一定高度差互相编织的“光网”，当两粒药粒同时下落时，通过纵向和横向的光电检测，可避免少计数的情况，但由于

其计数准确率的提高是通过增设光电组来实现的，而增加一组光电传感器，还需考虑在药粒下落的有限空间内合理分布检测光电传感器，这势必增加了设备制造、控制系统和光电传感器防尘的难度。另外，为了进一步提高数粒的准确度，还需增设多级振动盘以提高药粒分布的均匀性，而振动盘的增加也使输送机构尺寸增加。虽然该数粒技术在瓶装线上得到了成功的应用，但在其他包装机（如立式包装机）上的使用很少见，应用于各种包装形式的数粒计数值得期待。

三 以药粒累计直径高度数粒的技术

在某药厂参观时，笔者发现了一台多列袋式包装机（见图5），其独特的数粒方式令在场的参观者眼前一亮，其计量的主要结构由圆形振动盘、落料口、计量轨道槽、挡片、下料斗组成（见图6），数粒方式具有数粒盘、振动盘及光电数粒的优势，即以药粒累计直径高度数粒的技术。例如，以一片药片直径为计数最小单位，累计几片立面排列的片剂直径形成的高度；以一粒硬胶囊长度为计数最小单位，累计几粒竖向排列硬胶囊长度形成的高度进行计数，只需确定所需粒数药粒累计直径（长度）高度，调整针阀位置即可进行准确计数。对于检测断粒或缺粒的传感器精度、灵敏度要求并不高，只需一般的光电传感器或光电开关即可满足数粒要求。为便于描述，下文以片剂袋装设备数片计数为例进行介绍。该设备在电磁振动器作用下，圆形振动盘作扭转式上下振动，使药片的立面沿着圆形轨道进行顺时针或逆时针的圆周运动，并自动排列定向，药片到达落料口时下落到计量轨道槽，根据药片的直径与所需数片数量得到的累计高度，通过气动挡片和气动针阀进行限位确定所需控制高度；

当下方制袋完成并进行横封时，通过PLC编程的凸轮控制器或光电开关进行控制，此时气动针阀不动作，气动挡片打开，药片下落到下料斗并进入小袋内；在药片下落完毕后，气动挡片关闭，针阀打开，药片继续下落进行新一轮的计数（见图7）；而如果在计数过程中出现碎片、断片落入计量轨道槽时，在气动针阀限位下方将出现空隙，通过光电传感器进行检测，该空隙位置光电检测为视灯闪动，进行开关量的反馈，即判断存在碎片、断片或缺片，该不合格品（见图8）在下一过程中被剔除。由于气动反应速度较快，可满足在药片下落的过程中快速限位的要求。



图5 以药粒累计直径高度数粒的多列袋式包装机

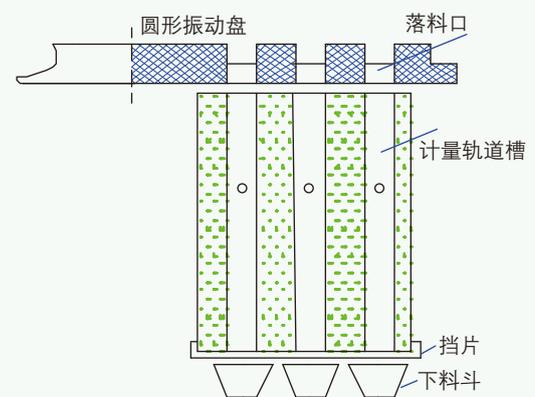


图6 以药粒累计直径高度数粒示意图

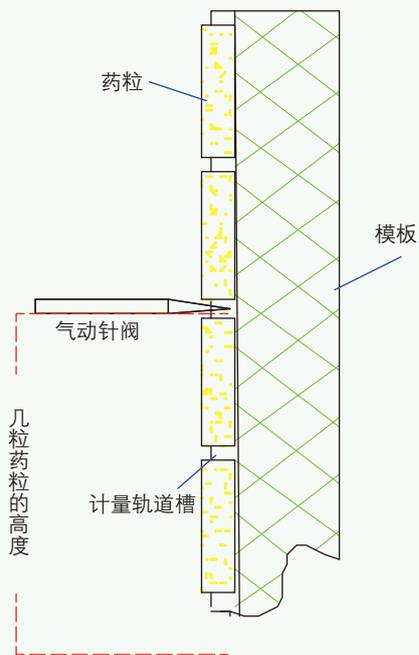


图7 计数过程（合格）

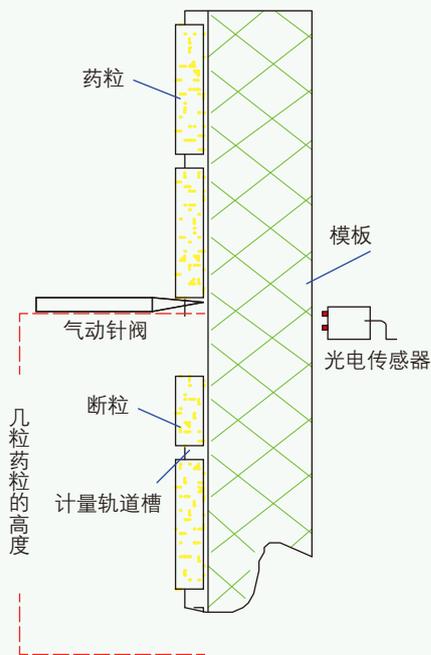


图8 计数过程（不合格）

该数粒方式不仅克服了现有圆形机械式数粒技术的不足之处，而且有效地解决了多级振动盘占用空间过大的问题；同时，该数粒方式对断粒或缺粒的判断只需通过一般的光电传感器即可达到要求，PLC编程较光电数粒简单。只要增加相应的计量轨道槽，即可满足一定装量生产线的需要。

四 结语

本文介绍了以药粒累计直径高度数粒的技术，在我们日常工作中也很容易发现该技术的踪影，如硬胶囊充填机的下囊机构与此方式极为相似，唯一不同的是硬胶囊充填机中的下囊机构在导向槽中只能有一粒下落，而该数粒方式通过增加气动针阀及气动挡片即可完成多粒的数粒，再通过振动式数粒盘使药粒进入计量轨道槽，以单粒药粒直径为计数的基础，累计多粒药粒直径的高度即可进行计数，然后通过光电检测缺粒或断粒进行剔废来达到生产的要求，其准确度与光电数粒相当。

我国制药机械行业起步较晚，从仿制到逐步研发，正在逐步缩小与国外的差距。我们在实际工作中应多思考，对“拿来主义”进行消化、吸收、再创新，力争早日掌握制药机械先进技术。

作者简介

李庆国（1975—），男，云南人，工程师，现任云南神威施普瑞药业有限公司设备主管，研究方向为生产过程的实际应用。

三合一（BFS）设备塑料瓶挤出成型研究

■ 李云涛

摘要：三合一（BFS）设备具有技术含量高、无菌保障能力强的优点，在无菌药品生产领域有着广阔的发展前景。塑料输液瓶包括PE瓶（聚乙烯）和PP瓶（聚丙烯）。该设备的自动化程度较高，因此，生产企业必须配备高水平的维修人员，且设备一次性投资较大^[1]。BFS工艺推广还有许多困难，如受人员所掌握的成型操作技能的制约等。本文就瓶成型的影响因素之一——“挤出温度”展开了研究与试验，寻找瓶成型的最佳挤出温度，以保证瓶成型的质量；同时，对影响瓶成型不良的因素进行分析，制定解决对策，以保证生产稳定运行、提高产品收率，以及降低综合生产成本。

关键词：三合一（BFS）设备；无菌保障；吹塑成型

三合一无菌灌装设备（BFS设备，即制瓶Blow / 灌装Fill / 封口Seal一体机）是塑料无菌包装制剂生产的一项先进技术。产品的生产是在受控的无菌环境下一次完成的制瓶、灌装、封口整

个过程，具有无可比拟的技术优势。该设备系统复杂，影响产品质量的因素相对较多，最多的还是瓶的成型问题。BFS设备设计精准，每个控制点环环相扣，并且充分考虑了安全生产因素，设备在遇到简单故障时可自动停机进行自锁定保护，设备自动化程度高，如果可以很好地维护，完全可以实现无人工操纵和高精度地灌装。

三合一无菌灌装生产的连续性和产品收率受多种因素影响，

如塑料性能及熔融温度、真空度设定、压缩空气压力设定、冷却设定、设备维护水平、设备运行动作设定参数以及操作者的经验。本文首先通过调整成型挤出温度试验，寻找最佳的挤出温度，以保证瓶成型的质量。然后，对影响瓶成型异常的因素进行了详细分析，制定解决对策。最后，对保证生产稳定运行、提高产品收率及降低生产成本提出了建议。

一 挤出温度试验

（一）材料与设备

三合一无菌灌装设备来自德国罗姆来格(Rommelag)公司，型号为BOTTLEPACK321型，生产能力为1500瓶/小时，每组挤出成型6瓶。

PE塑料颗粒采用德国BASELL公司低密度产品。

（二）实验方法

塑料粒子从上方料斗进入，熔融后经过螺杆推进至模具内，吹塑成型为一组6瓶，药液从配制间由管路从系统上方输入，空瓶在模具内冷却后由多头灌装口灌入药液，然后进行封口，完成吹瓶、灌装、封口过程后，瓶子由设备传出。

在挤出塑坯过程中，温度的控制对成型过程及塑坯的质量有明显的影响。提高挤出机的加热温度，可降低熔体的黏度，改善熔体的流动性，降低挤出机的功率消耗。提高螺杆转速，有利于改善制品的强度和光亮度，有利于改善制品的透明性^[2]。成型参考温度^[3]如表1所示。

表1 成型参考温度

材料名称	挤出机温度 (°C)	模具温度 (°C)
低密度聚乙烯	100~180	20~40
高密度聚乙烯	150~280	40~60
聚丙烯	210~240	20~50

按成型参考温度表选择挤出温度范围，改变挤出温度设定，比较产品的收率、瓶重、壁厚、透光率等质量指标（见图1和表2）。

（三）实验结果

表2显示了不同挤出温度生产条件下测得的塑瓶相关数据。

适当地提高挤出机的加热温度可降低熔体的黏度，改善熔体的流动性，对成型更有利，但随着温度升高，塑料可能会发生交联反应，从而影响透光率。实验数据表明，提高挤出温度对瓶成型有利，产品收率也有所提高，但随着温度设定的升高瓶壁透光率会降低，尤其在经过高温灭菌后透光率更低，经综合考虑，选定170°C作为挤出温度进行生产，以获得较好的瓶质量。

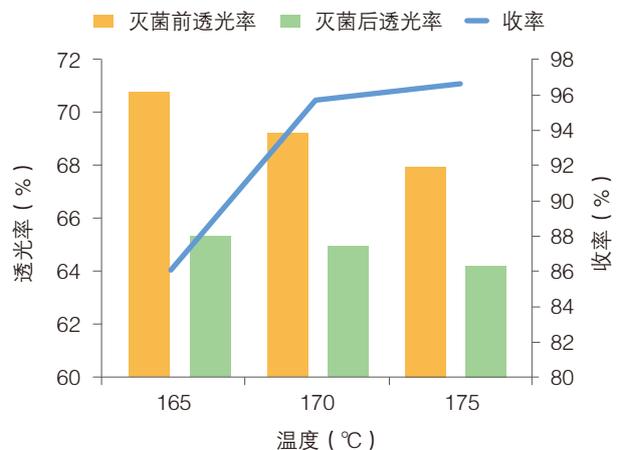


图1 不同挤出温度条件下的瓶透光率、收率

表2 不同挤出温度条件下测得的塑瓶相关数据

挤出温度 (°C)	瓶灯检收率	塑瓶重检测值 (g)	瓶壁厚检测值 (mm)	瓶壁透光率 (%)	
				灭菌前	灭菌后
165	86.2% (不合格品215瓶 合格品1344瓶)	min 10.88	min 0.486	min 63.69	min 56.57
		max 11.61	max 0.601	max 78.52	max 75.33
		ave 11.24	ave 0.546	ave 70.83	ave 65.35
170	95.7% (不合格品49瓶 合格品1082瓶)	min 11.08	min 0.496	min 62.05	min 58.92
		max 11.66	max 0.591	max 76.24	max 72.95
		ave 11.36	ave 0.556	ave 69.18	ave 64.90
175	96.6% (不合格品44瓶 合格品1265瓶)	min 11.19	min 0.541	min 61.94	min 55.56
		max 11.62	max 0.625	max 77.13	max 72.74
		ave 11.40	ave 0.581	ave 67.95	ave 64.25

二 瓶成型异常原因分析及解决对策

在实际操作中，影响瓶成型的因素很多。瓶成型不良除与瓶挤出温度有关外，还与设备的稳定性以及人员操作设备的熟练程度有关，成型不良是影响收率的主要问题。同时，正确设定设备参数、把握好工艺标准也很关键。另外，瓶成型不良及设备运行中的保护停机不仅影响产品收率，更重要的是人为的介入操作将影响无菌环境，带来环境风险。表3对生产中瓶成型异常的原因进行了逐项分析，以确定调整方法来制定解决对策。

表3 瓶成型异常的原因分析和解决对策

成型异常项目	原因分析	解决对策
塑坯弯曲	挤出头内流道不合适 挤出头中心不对 挤出头加热不均 挤出速度太快	检查挤出头流道 调整挤出头中心 调整挤出头加热温度分布 降低挤出速度
塑坯长短不齐	塑坯挤出速度太慢或太快 塑坯不垂直	分别调节挤出口 调节挤出速度（挤压机转速） 调节同心度

续表

成型异常项目	原因分析	解决对策
塑坯吹胀时破裂	吹胀比太大 塑坯偏心 塑坯挤出速度太慢 锁模后吹塑太慢 塑坯有伤痕 混有其他原料或杂质	采用较小吹胀比 调整挤出头间隙 提高挤出速度 锁模后立刻吹胀 检查挤出头粘附异物 更换原料及清洗
模具内叠瓶	脱模困难 吹胀过度 真空吸附过度 动作时间配合不协调	确认型胚的角度 调节塑坯阶段比例与时间 调节成型吹气量 确认真空吸附时间、真空度 调节模具冷却温度 确认下拉废料杆子动作 确认头模的闭合速度与设定 确认针头的空间位置 清洁吸板、头模、主模的真空、冷却系统
瓶壁在圆周方向壁厚不均	挤出头中心不对，挤出头内树脂压力不一样 挤出头加热不均 挤出头中心与成型模具中心不一致 挤出头或模具轴芯不垂直	根据壁厚分布情况调整挤出头间隙 检查加热器位置及功能 使挤出头中心与成型模具中心对准 挤出头或模具校正至垂直
瓶头漏液	塑坯比例不合适 吹胀过度 挤出头与模具位置不对中	调整PWTC的比例与时间 确认型胚的角度 确认成型的吹气及真空情况 调针头与模具的同心率 提升针头高度 更换针头套 调节针头冷却 调整挤压机头位置
瓶壁在模具内变形	吹塑时间太短 进气时间太慢	延长吹塑时间 闭模后立即吹胀
瓶壁上分模线明显	锁模压力不足 模具平面不平	提高锁模压力 检查修正模具平面
瓶体内外划痕	塑坯出口不清洁 输送手臂划伤	清洁塑坯出口 调整手臂动作
瓶壁异物	挤出温度高 塑坯挤出口不清洁 树脂料有异物 挤压机内分解塑料慢慢脱落	降低挤出温度 清洁塑坯挤出口、延长切割时间 更换新树脂料 清洗挤压机内部

续表

成型异常项目	原因分析	解决对策
瓶底吊环断裂	底料短 模具真空度高 模具冷却温度高 模具闭合不够紧密 动作时间调整不合适	调节底料长度 清洁真空 减低冷却水温 调整打废料时间、速度 增加模具闭合力 调整拔废料钎子动作时间
瓶壁流动花纹	树脂温度太高 挤出口部分圆弧不合适	降低挤出头及口模温度 口模出口部分加R=5的圆弧
瓶法兰直径小	法兰处用料少 针头套位置高 模具真空度异常	加大法兰处的比例，或整体重量 降低针头的高度；更换针头套 降低瓶体冷却速度 维护清洁模具真空系统
制品壁厚不均匀性大	挤出头、挤出口的热电偶温度计接触不良 传动马达皮带打滑	检查并修正 检查并校正
瓶底漏液	塑坯角度不合适 挤压温度高 塑坯较薄 吹气量大	调节塑坯的角度 降低挤压机温度 确认塑料性能 加大瓶底厚度 减小吹气量
瓶内液体中异物	系统泄漏 密封件磨损	确认CIP效果 查看空气过滤器状态 确认灌装系统的密封性 查看密封部件

三 稳定生产、降低成本的实现

三合一无菌灌装设备可以实现自动运行，由于其技术的特性，机器运行过程中操作者的干预是有限制的，而像坯料和灌装容量调整之类的操作属于机器正常操作，是允许的。但是，吹灌封一体机很复杂，一些操作者在正常生产中必须时刻在场，以保证生产的稳定运行。在生产中为了高效率地生产无菌药品，由有经验的、经过培训的、对技

术和无菌操作完全了解的人员来操作设备是至关重要的。聘请外国专家进行产品应用的设备操作培训，当设备处于长时间连续运行的条件下，所生产的产品的综合成本是最底的。设备操作人员的熟练程度和经验对于容器成型的控制起着非常重要的作用，正常运行之后的设备润滑、零部件更换等保养工作做得悉心到位，对稳定运行和降低综合成本有很大帮助。

BFS设备用料浪费率相对较高是另一个成本问题（一些进口的三合一设备在模具挤压过程中头、尾的废料产生率达到了40%），这些因素在一定程度上造成采用BFS设备生产塑瓶产品的成本较高。热塑性塑料在加热时不发生交联反应，这意味着它们可以被再次加热并恢复其最初的形态^[4]，只要边角料、残料不被污染就可以被回收并用于再加工，这样可以提高材料的利用率，有助于节能减排，更加环保。另外，新的旋转型三合一设备，打破了传统的三合一设备概念，避免了生产过程中塑料管胚的切断，从而大大提高了塑料原料的使用效率，避免了浪费。当国产的医药级塑料能够取代进口产品时，原材料成本会明显降低。而且，在符合相关法律法规的前提下，塑料废料的再

利用可以降低原材料成本。因此，产品设计初期的设备选型和材料应用甄别对于今后的成本控制非常重要。

四 结语

试验数据表明，在设定温度下提高挤出温度对成型有利，产品收率也更高，但随着温度设定的升高，瓶壁透光率会降低，尤其在经过高温灭菌后透光率更低，兼顾收率和质量指标，选定170℃作为生产时挤出温度设定。挤出温度设定及其他设备参数的选择，都不会是单一质量指标的考量，要综合考虑试验条件下设备运行的稳定程度、生产效率、产品的成型及收率，还要考虑使用的塑料颗粒的性能等。^[2]

参考文献

- [1] 方晓玲, 主编. 药剂学 [M]. 人民卫生出版社, 2007, 第1版: 155.
- [2] 于丽霞, 张海河, 著. 塑料中空吹塑成型 [M]. 化学工业出版社, 2005, 第1版: 148.
- [3] 于丽霞, 张海河, 著. 塑料中空吹塑成型 [M]. 化学工业出版社, 2005, 第1版: 149.
- [4] 乔丹·罗泰泽尔, 著. 丁玉梅等译. 塑料连接技术 [M]. 化学工业出版社, 2006, 第1版: 63.

作者简介

李云涛（1975—），男，河北人，第一三共制药（北京）有限公司，多年来一直从事BFS无菌灌装生产的管理。

螺旋缠绕管式换热器 在低温反应中的应用

■ 王梅华

摘要：本文介绍了低温反应冷量的获取方式、使用外置换热器式应考虑的因素以及螺旋缠绕管式换热器应用于低温反应的优势。由于螺旋缠绕管式的结构设计，延长了氮气在换热管内的换热行程；壁厚0.6mm的设计、降低了壁厚热阻，综合提高了换热器的换热效率，节省了液氮的使用量。最小间隙化设计，使换热器更加紧凑，与环境接触面积小，有效地降低了冷量的散失，提高了液氮的利用率。由于体积小、重量轻，可以与管道直接连接，节省了安装空间，且无需安装平台，节省了保温投资，也节省了安装费用和后期维护费用。

关键词：低温反应；换热器；螺旋缠绕管

一 低温反应简介

低温反应是医药化工领域一种常见的反应类型，在制药行业中的抗生素合成反应，特别是半合成的青霉素类，头孢类，如氨苄酸、头孢唑啉酸等的合成，均需低温反应。常见的低温反应温度要求为 -30°C ~ -50°C ，某些特殊工况下，甚至会出现 -80°C 以下的低温要求。除此之外，低温反应会释放大量的反应热，为了获得高纯度的产品，要求反应温度在较短时间内降至低温条件，并持续保持低温环境^[1]。

二 冷量获取方式的选择

由于液氮本身的化学活性相当低，且不爆炸、无毒性，被认为是最安全的制冷剂。另外，液氮是通过将空气液化分离而获得的，可以看作是制氧的副产品，制备成本比较低，可以大量提取。故目前低温反应中的制冷剂多采用液氮，其在低温技术的发展过程中占据极为重要的地位^[2]。

冷量的获取方式有很多，除制冷机组外，还有液氮直接注入式、液氮直通反应釜夹套式，以及反应釜外置换热器式，每种方

式各有其优缺点。

(一) 液氮直接注入式

此种方式是将液氮直接通入反应釜内的物料中，换热后氮气直接排放，其特点如下：

第一，液氮与物料直接接触式换热，液氮利用率相对较高。第二，由于反应放热，液氮吸热后迅速汽化成氮气，大量的氮气会携带溶剂逃逸至环境中，造成环境污染及溶剂损失。第三，反应温度不易控制，产品转化率和品质不易保证。

(二) 液氮直通反应釜夹套式

此种方式是将液氮直接通入反应釜夹套，液氮与物料间接换热，换热后氮气直接排放，其特点如下：

第一，避免了溶剂的夹带。第二，相对

于直接注入式换热效率低一些，液氮消耗量大。第三，反应釜需要耐-196℃的低温，对其选材以及制造工艺的要求非常严苛，制造成本也成倍增加。此外，液氮超低的温度也会影响反应釜的使用寿命。

(三) 反应釜外置换热器式

此种方式是通过外置换热器，利用一种制冷剂（通常是液氮）将载冷剂（乙醇或乙二醇）从常温冷却到-15℃~-80℃的低温状态，达到温度要求的载冷剂流经反应釜夹套时与釜内物料进行换热，吸收热量后的载冷剂通过低温泵再次通过换热器被液氮冷却至要求的温度，如此循环，从而保证化学反应在低温状态下不断地进行，直至低温反应结束（见图1）。

此种冷量获取方式具有以下特点：在安全方面，外置换热器式较前两种方式均有所

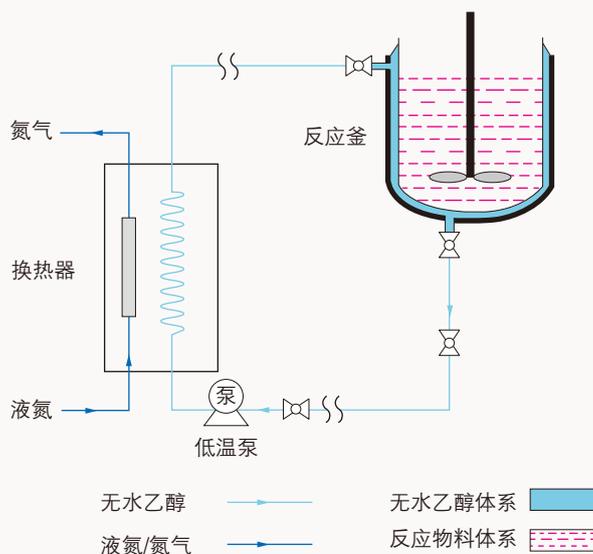


图1 外置换热器式流程图

提升。在设备制备方面，对反应釜的要求相对降低，而对外置换热器的要求变得严苛，但制备耐低温的换热器比反应釜难度相对要低，因此，制备成本也有所降低。

综合考虑液氮利用率、工人操作的环境和安全生产等多种因素，目前大多数厂家采用第三种冷量获取的方式。而管壳式换热器作为一种常见的过程设备在此工艺中得到了广泛的应用。

三 选择换热器需要考虑的因素

换热器作为一种工业生产中广泛应用的过程设备，需要满足以下几个基本要求。

（一）安全可靠

材料的强度高、韧性好；材料与介质相容；结构有足够的刚度和抗失稳能力；密封性能好。

为保证换热器安全可靠地运行，换热器应具有足够的能力来承受设计寿命内可能遇到的各种载荷。强度、刚度、韧性和密封性是影响换热器安全可靠性的主要因素。

第一，强度是换热器在载荷作用下抵抗永久变形和断裂的能力。换热器设计时，一般根据不同的强度破坏方式，将应力或与应力有关的参数限制在允许的范围内，以满足强度要求。

第二，刚度是换热器在载荷作用下保持原有形状的能力。刚度不足是换热器过度变形、失稳和泄漏的主要原因之一。换热器应有足够的刚度。

第三，韧性是指材料断裂前吸收变形能量的能力。材料韧性一般随着强度的提高而降低。在选择材料时，应特别注意材料强度

和韧性的合理匹配。在满足强度要求的前提下，尽可能选用高韧性材料。

环境也会影响材料韧性。温度降低、受中子辐照或在高温、高压临氢条件下工作，都会降低材料的韧性，使材料脆化。掌握材料性能随环境的变化规律，防止材料脆化或将其限制在许可范围内，是提高换热器可靠性的有效措施之一。

第四，密封性是指换热器防止介质泄漏的能力。换热器的泄漏可分为内泄漏和外泄漏。内泄漏是指换热器内部各腔体间的泄漏，如管壳式换热器中管程介质通过管板泄漏至壳程。内泄漏轻者会引起产品污染，重者会引起爆炸事故。外泄漏是指介质通过可拆接头泄漏到周围环境中，或空气漏入换热器内的泄漏。换热器内的介质往往具有危害性，外泄漏不仅有可能引起中毒、燃烧和爆炸等事故，而且会造成研制的环境污染。因此，密封是换热器安全操作的必要条件。

（二）满足要求

满足功能要求和使用寿命要求。

（三）经济效益

生产效率高、消耗系数低；结构合理、制造简便；易于运输和安装。冷量的价值随温度水平的降低而提高，因此，务必使冷量损失减到尽可能小的程度，低温换热器的冷量损失在整个低温设备总冷量损失中占据举足轻重的地位，所以对低温换热器的效率提出了严格的要求。实现高效率传热的措施可概括为：高度强化流体之间的横向传热；尽可能削弱流体纵向的热传导；采用高效、紧凑的换热表面等^[2]。

（四）易于操作、维护和控制

操作简单；可维护性和可修理性好；便于控制。低温换热器对尺寸与重量的要求非常苛刻。一方面，由于低温设备原本就是一些微型的移动式设备，因此，装置本身就要高度紧凑、轻巧。另外，从减少冷量损失（减少外露表面积、缩短启动时间、减少启动过程的损失）和运输装载两方面考虑，也对低温换热器的尺寸与重量提出了严格的要求^[2]。

（五）优良的环境性能

不会对环境造成危害，或者对于环境保

护能起到一定的作用。

四 螺旋缠绕管式换热器在低温反应中应用

（一）安全可靠

螺旋缠绕管式换热器（见图2）采用德国蒂森克虏伯钢材，其中添加的氮元素能提高钢的耐局部腐蚀能力，同时氮元素的加入可以显著提高奥氏体不锈钢的强度。

奥氏体不锈钢中含有合金元素镍，其主要作用是形成并稳定奥氏体，获得完全奥氏体组织，使其具有良好的强度、塑性和韧

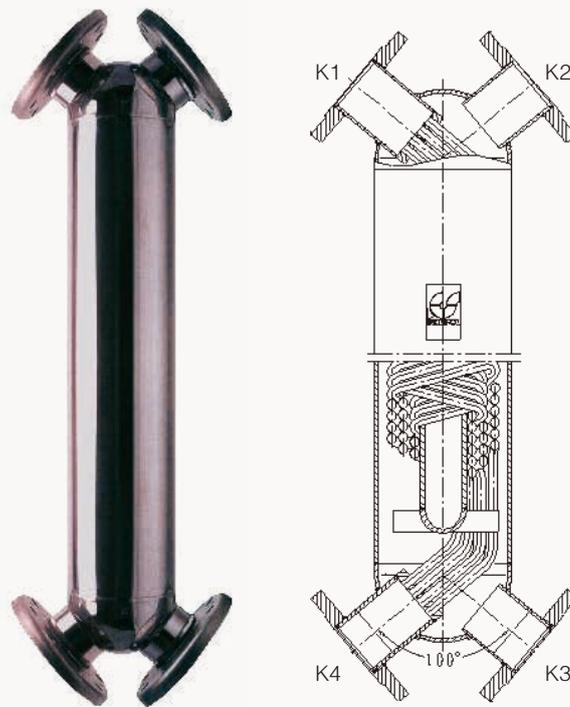


图2 SECESPOL螺旋缠绕管式换热器外形图及剖面图

性，并具有优良的冷、热加工性，可焊性，以及耐低温与无磁性。

第一，螺旋缠绕管式换热器壳体采用奥氏体不锈钢316，换热管束采用奥氏体不锈钢316L材质，管壳程膨胀系数一致，不易发生管板开裂而造成换热器泄露。耐腐蚀性强，适用于多种复杂工况。

第二，采用先胀接后焊接的连接方式，既满足强度和密封性的要求，又避免设备在工作中承受振动、疲劳以及间隙腐蚀的影响。

第三，设计压力高，耐受温度范围广，适用于多种复杂工况，设计压力为1.6MPa，水压试验为2.7MPa，最高耐温为400℃，最低耐温为-196℃（已有多家应用案例，见图3）。

第四，弹性管束设计，换热管壁厚为0.6mm，在满足强度要求的前提下，尽可能地提高了换热管的韧性，换热过程中冷（热）应力可以快速有效地得到释放，从而避免因冷（热）应力造成的设备损坏，因此适用于大温差的恶劣工况。

（二）满足工艺要求

山东鸿基换热技术有限公司拥有专业的技术选型团队，公司的换热产品在医药化工领域已经有十几年的应用经验，总结出了大量的现场运行数据，可以根据用户的工艺要求，给出最合理的选型方案。



图3 用户现场安装图片

（三）高效节能

第一，螺旋缠绕管束，有效延长了换热行程，换热更充分；此结构可以使流体在换热管内的流动方向不断改变，流体更容易达到湍流效果，强化传热。

螺旋缠绕管式换热器的换热管长度是壳体长度的4~6倍，较之传统管壳式换热器可以将氮气出口温度控制在较高水平，由于其独特的螺旋缠绕结构，延长了氮气在换热管束中的换热行程，使氮气与载冷剂充分换热，出口温度更高，可节省液氮耗量。

第二，换热管管壁薄，仅为0.6mm，有效降低了壁厚热阻，提高了设备的整体换热性能。

第三，螺旋缠绕管式换热器引入有限元的设计理念，换热管之间采用最小间隙化设计，使换热器更加紧凑，实现单位体积内换热面积最大化。这样既保证载冷剂的均匀分布，又最大限度地改变了管壳程流体的运动状态，强化流体之间的横向传热，进而提高换热效率，同时螺旋缠绕管式换热器的换热外径最大只有10mm（一般为8mm）这样更加有利于加快管内流速，提高换热效率。

第四，螺旋缠绕管式换热器体积小巧，与环境接触面积小，而且液氮走管程、载冷剂走壳程，有效地降低了冷量的散失，提高了液氮利用率。传统管壳式换热器体积庞大，与环境接触面积大，加剧了冷量向环境的散失。

（四）体积小、重量轻，安装简便、操作方便

螺旋缠绕管式换热器体积小，只有与其换热效果相当的传统管壳式换热器体积的1/10左右，可节省安装空间；同时，因为体积小、重量轻，可以与管道直接连接，无需安装平台，不但可节省保温投资，还节省了安装及后期维护费用。

（五）免维护

第一，螺旋缠绕管式换热器为欧洲原装进口产品，采用整体焊接结构，无需密封胶条，无易损件。

第二，换热器壳体采用不锈钢316，换热管束采用不锈钢316L材质，管程和壳程的膨胀系数一致，不易发生管板开裂，可保证设备安全运行。

由于产品本身为进口产品，生产加工工艺更加先进，特殊的结构设计使其更加安全可靠，应用于低温反应系统，是一款免维护的产品。

五 结语

螺旋缠绕管式换热器的螺旋缠绕管式结构设计、弹性管束设计、所用钢材的强度和韧性做到了合理匹配、管程和壳程的膨胀系数一致、焊接方式先进、设计压力高、设计耐受温度范围广等多种因素，使其应用于低

温反应系统中时更加安全可靠。在近些年使用工况中，螺旋缠绕管式换热器从未发生设备焊缝、管子开裂等换热器损坏事故，从未收到过用户提出的售后维护要求。

同时，螺旋缠绕管式结构设计延长了氮气在换热管内的换热行程，最小间隙化设计使换热器更加紧凑，实现了单位体积内换热面积最大化、0.6mm的壁厚设计，在满足强度要求的前提下，最大限度地降低了壁厚热阻，多种设计组合综合提高了换热器的换热效率，节省了液氮使用量。

作为低温设备的重要组成部分，不仅要求低温换热器安全可靠，还要求其尽量紧凑、体积小、重量轻；不仅要求低温换热器满足工艺要求，还要求其换热效率高，综合经济性好。

应用经验表明，螺旋缠绕管式换热器非常适合应用于低温反应系统。❏

参考文献

- [1] 姚东方. 医药化工深冷反应的新型制冷冷源——SDC深冷机组[J]. 机电信息, 2012(2): 39-43.
- [2] 赵成. 低温紧凑式换热器的传热机理分析及实验研究[D]. 北京: 华北电力大学, 2009.
- [3] 王守业. 新型弹性管束螺旋缠绕换热器特点及在深冷系统应用[J]. 机电信息, 2011(14): 28-30.

作者简介

王梅华(1984—), 女, 山东人, 中级工程师, 工艺工程师, 就职于山东鸿基换热技术有限公司, 研究方向为换热器和换热机组及其相关产品的工业应用。

智能型甘草提取工厂装置

■ 赵武新

摘要：中药材资源日趋紧张，需要从有限的资源中提取更多、更纯的有效成分，同时兼顾环境保护，智能型甘草提取工厂装置就是为了实现这一目标而设计的。

关键词：甘草；中药提取；超声波；渗漉；在线检测；纯化；工厂设备

甘草，又名甜草根，为豆科植物甘草属（*Glycyrrhiza uralensis Fisch*）的根及根茎，具有清热解毒、止渴祛痰、补脾和胃、调和诸药等功效^[1]。甘草中主要含有甘草酸、黄酮、生物碱等化学成分。其中，甘草甜素是甘草酸及其盐的统称，属五环三萜皂苷。甘草甜素有广泛的药理作用，具有抗炎、抗病毒、保肝解毒及增强免疫功能等作用，临床上被用于治疗各种慢性肝炎^[2]。

随着甘草日渐为人们所熟悉，在食品、日用品、化妆品中，以其为原料开发的产品越来越多。与其他很多中药材一样，随着开发量的增加，其资源日渐匮乏。如何将有限的中药材资源分离纯化出更多、更纯的有效

成分，增加经济效益和社会效益，已经成为一个研究热点。

改进提取工艺，提高甘草中有效成分的得率，是解决资源短缺的一个重要途径。

刘育辰等^[3]对甘草中有效成分的提取纯化方法研究进展进行了探索，总结出：传统的水提法易霉变；有机溶剂提取法容易造成环境污染以及产品中有机溶剂残留，影响产品质量；引用李剑军等^[4]、谢果等^[5]、崔永明等^[6]、赵春建^[7]等人的诸多文章，对超声提取法做出了总结，并说明超声提取法是利用超声波的空化作用、机械作用、热效应等以增大物质分子运动频率和速度，增加溶剂穿透力，从而提高目标成分浸出率的方法，它具

有省时、节能、提取效率高等优点，是一种快速、高效的提取新方法，且提取中无加热过程，可避免加热因素引起的药物成分结构发生变化，能用于热敏性成分的提取^[3]。

参考以上技术资料，笔者进行了智能型甘草提取工厂装置的设计，其设计原则是：有效地利用有限的甘草资源；突出环保功能；注重设备的智能化与小型化。

一 智能型甘草提取工厂装置的结构形式

智能型甘草提取工厂分为两个组成部分：粗品提取工序和纯化分离工序。

(一) 粗品提取工序

1. 设备结构

甘草粗品提取的设备结构如图1所示。

2. 工艺说明

甘草原料进入除铁粉碎机，粉碎成40目粗粉。甘草粗粉导入超声波渗漉罐，封闭罐体。根据提取产品的种类选择预混的试剂，如提取甘草酸，可以选用氨性乙醇为初提溶剂。通过泵1或泵2，也可以采取梯度洗脱方式，将溶剂连续注入超声波渗漉罐。柱底渗出液通过紫外检测器的在线检测池，检测池

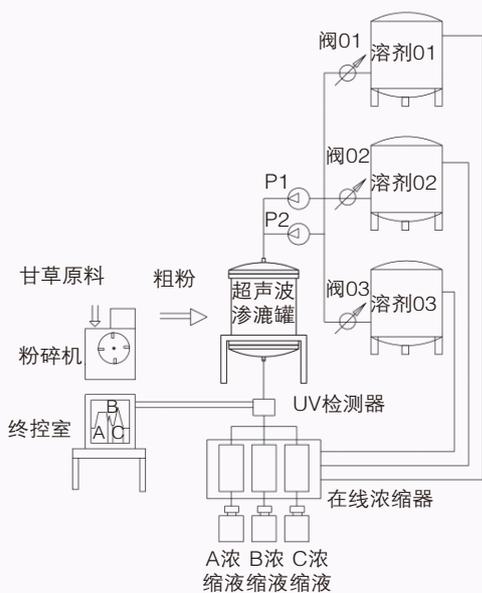


图1 甘草粗品提取的设备结构

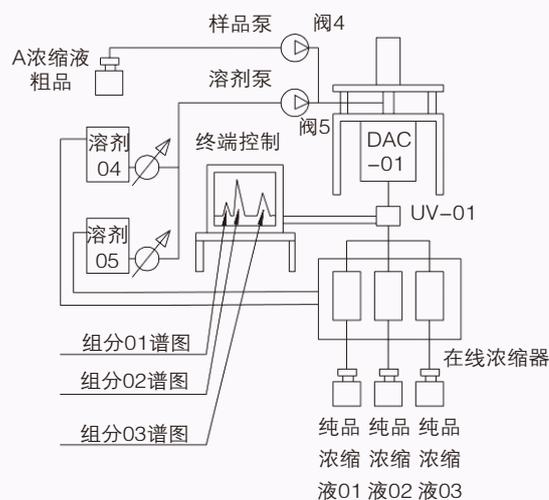


图2 有效成分纯化分离的设备结构

经过光导纤维输送浓度信号到紫外检测器，可以观察终端控制电脑显示的图谱进行组分分流，让渗出液进入在线浓缩罐，浓缩至20%左右，蒸馏出的溶剂直接冷凝回收到相应的溶剂罐，重复利用。

所得浓缩液进入纯化分离工序。

（二）纯化分离工序

1. 设备结构

甘草中有效成分纯化分离的设备结构如图2所示。

2. 工艺说明

预装DAC层析柱。进样泵间断进样，甘草提取物粗品浓缩液进入层析柱顶层，溶剂泵汲取洗脱液冲洗浓缩液至柱后。柱后液流经紫外检测器的外接检测池，终端控制电脑能够显示出分离后的目标物的图谱，根据图谱进行组分分流，到在线浓缩器里蒸馏浓缩。洗脱液重复应用。自动收集纯品浓缩液。

不同性质的粗品浓缩液一般采用不同的分离介质，或不同的纯化分离设备，企业可以根据自身实际的生产要求安排相应的配置。

二 智能型甘草提取工厂装置的创新点与技术优势

智能型甘草提取工厂装置在设计上突出了智能、环保、小型、节约等特点。

在粗品提取工序中，引入了超声波、在线检测、溶剂在线浓缩回收等先进的工艺手段。超声波的应用极大地缩短了提取时间。在线检测避免了盲目浸提造成的时间和试剂的浪费，配合溶剂的在线浓缩回收，减少了溶剂使用量。

在纯化分离工序中采用目前最先进的液相色谱法。动态轴向压缩柱系统（DAC）可以预装硅胶和大孔树脂类分离介质，而且容易拆装和再生使用。

大孔树脂广泛用于皂苷类、黄酮类、苷类和生物碱等各种化学成分的分离、富集。它的工艺过程主要是吸附和解吸附，所使用的溶剂主要是水和乙醇，无污染、效率高。DM-130树脂对甘草酸的吸附性能好，易于洗脱，分离产品纯度可达94.676%^[8]。AB-8为纯化异甘草素的最佳树脂，异甘草素样品溶液经过AB-8树脂吸附和解吸附后回收率为76.7%，纯度由2.02%提高至29.1%^[9]。

硅胶层析柱能够从甘草中分离出单体化合物——甘草查尔酮。

三 结语

对最常见的中药之一——甘草化学成分的研究一直受到各国学者的重视，迄今为止，已从甘草属植物中分离得到61种三萜类化合物，300多种黄酮类化合物。不少厂家的设备陈旧，只能简单地提取分离甘草酸及其衍生物，生产的同时会产生大量含有甘草黄酮的废渣，不仅污染了环境，还造成了甘

草资源的极大浪费。

本文介绍的装备可以提取分离甘草酸及其衍生物，同时可以得到具有多种药理活性的甘草黄酮等有效成分。尤其是制备型高效液相色谱法的引入，使得有效成分的分离定位更准确、更灵敏。这样既可以避免对环境的污染，提高甘草资源的利用率，又可以增加经济效益和社会效益。

同时，随着分离提取工艺的进一步研究，经过设备参数的准确计算和标定，该设备将适用于葛根、银杏叶、黄芩、满山红叶、侧柏叶、高良姜等根、茎、叶作为药用的中药材有效成分的提取和纯化。^[P]

参考文献

- [1] 张波, 官月平, 田庆来, 等. 乌拉尔甘草中黄酮类化学成分的研究进展 [J]. 中成药, 2006, 28 (9): 1362-1365.
- [2] 杜文斌, 张洪. 甘草中甘草酸的提取工艺研究 [J]. 安徽农业科学, 2008, 36 (25): 10935, 10946.
- [3] 刘育辰, 王文全, 郭洪祝. 甘草中有效成分的提取纯化方法研究进展 [J]. 中成药, 2010 (11): 1953-05.
- [4] 李剑军, 国蓉, 莫晓燕. 甘草提取工艺的优化研究 [J]. 食品科学, 2006, 27 (12): 326-330.
- [5] 谢果, 霍丹群, 侯长军, 等. 超声波法从甘草中提取甘草酸的工艺研究 [J]. 食品工业科技, 2002, 23: 42-44.
- [6] 崔永明, 余龙江, 敖明章. 甘草酸的提取及其抑菌活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18: 428-431.
- [7] 赵春建, 李春英, 付玉杰, 等. 甘草多糖超声提取工艺及数字模拟 [J]. 应用化学, 2004, 21 (11): 1181-1183.
- [8] 傅冬和, 刘爱玲, 邓克尼, 等. DM-130树脂对甘草酸的吸附性能及提纯应用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14 (1): 60-64.
- [9] 付玉杰, 刘晓娜, 侯春莲, 等. 大孔树脂分离纯化异甘草素的研究 [J]. 离子交换与吸附, 2006, 22 (4): 363-365.

作者简介

赵武新 (1964—), 男, 黑龙江人, 工程师, 现任聊城万合工业制造有限公司副总工程师, 研究方向为液相色谱法在制药工业中的应用。

智能化中药配方颗粒 最新工艺技术与装备研究

■ 郭维图

摘要：中药配方颗粒是中医治疗用药与中药剂型改革的需要，是中药企业迈向生产技术创新、中药实现现代化的发展方向。逐步淘汰高能耗、高物耗、高污染、高成本、低效率、低收率、低质量的某些不合理的传统工艺与设备，应用智能化新技术、新工艺、新装备有利于中药生产技术创新，有利于提高劳动生产效率，有利于中药质量与疗效提高，有利于患者服药，符合国家对中医药发展专业化、规模化、智能化的现代化要求，提高人民健康水平和生活质量，对改善人民生活及产品进入国际市场具有重大意义。

关键词：中药配方颗粒；剂型改革；技术创新；工艺；质量；疗效；传统工艺；新工艺、新技术；智能化技术

一 概述

近三十年来，国际上兴起中药配方颗粒热潮，20世纪80年代开始，中药配方颗粒在美国、欧洲、澳大利亚、韩国、日本、台湾、香港等国家和地区发展极快。韩国、日本、台湾、香港除满足本地区市场销售外还大量出口。近年来，随着我国中药配方颗粒研究的深入，产业不断发展，规模不断扩大。2014年，全国中药配方颗粒年试制产量超15000吨，年销售额达48.96亿元。据统计，2016年中药配方颗

粒市场的整体规模有望突破百亿元，到2018年将超过188亿元；每年正以50%以上的速度递增，其产业化趋势已经形成，中药配方颗粒已为越来越多的医患所接受。2013年6月，《国家食品药品监督管理总局办公厅关于严格中药饮片炮制规范及中药配方颗粒试点研究管理等有关事宜的通知》指出：目前，我国中药配方颗粒仍处于科研试点研究阶段，国家食品药品监督管理总局将会同相关部门推进中药配方颗粒试点工作，各省级食品药品监督管理部

门不得以任何名义自行批准中药配方颗粒生产。我国配方颗粒经20多年的研究、试制，取得了一定的成绩，但成功推广的不多，我国的中药现代化发展严重滞后，中药配方颗粒推广极慢。业者寄希望于国务院印发《中医药发展战略规划纲要（2016-2030年）》（以下简称“纲要”），制定、实施一系列适应医疗事业发展，有利于中医药大踏步进入国际市场的政策、制度与措施，检讨与中医药发展及国务院所发布的“纲要”相悖的制度、法规，以推动中药配方颗粒产业化发展。

二 中药配方颗粒的优越性

国家食品药品监督管理总局2015年颁布的《中药配方颗粒管理办法（征求意见稿）》（以下简称“办法”）中提到，中药配方颗粒是由单味中药饮片经水提、浓缩、干燥、制粒而成，在中医临床配方后，供患者冲服使用。中药配方颗粒是对传统中药饮片的补充。中国产业网“2016-2022年中国中药配方颗粒市场深度调查分析及发展前景研究报告”对中药配方颗粒的定义是“应用现代新技术提取”，而不是特定“水提”，因为中医的处方药内有黄酮类、甙类、部分生物碱等不溶或难溶于水的脂溶性药材。而有机化合物的活性成分提取与极性强弱有关，它可用脂溶性溶媒提取，其提取物在体内可被其他

水溶性配方颗粒（按处方）溶解吸收。传统的水煎处方药中非水溶性的活性成分较少，水煎后药材就被丢弃（也许处方中此药可能非君药或臣药而起辅药作用），造成药材资源的极大浪费。现代配方颗粒则可根据分析测定的所需活性成分加入折算的提取物量配加，这样可以避免药材的浪费。“办法”没有强调应用现代新技术，缺少创新和推广应用先进技术的紧迫感。需要指出的是，这种新型中药配方颗粒与另外一种“精制颗粒饮片”之间有本质的不同，后者只是在传统中药饮片基础上进行粉碎加工，改变的仅仅是饮片的物理性状，使用时仍然需煎煮。单味中药浓缩颗粒则大部分呈分子状态，所以用温开水冲服即可。

中药免煎颗粒相对于传统煎煮法中药有其独特的优点：其一，便于机械化大生产，优于传统煎煮中药免煎颗粒代替中药饮片用于临床，从而改变了几千年来中药饮片以根、茎、叶、花、果实等直接入药煎煮的方法。其二，“中药颗粒”药物有效成分含量高，体积小，便于学生、上班族、出差及旅游者携带。它克服了中药饮片煎煮费时、利用率低、服用量大的缺点，适应现代人生活节奏的需要；“中药配方颗粒”是饮片根据中药浸泡理论，在不同溶剂、粒度、温度、时间、pH值等条件下提取获得的最多有效组分，用先进的生产





设备和稳定的生产工艺制成颗粒，具有安全性好、疗效确定、质量可控、使用方便灵活的特点。其三，病人可直接服用，避免传统汤剂由病人自行煎煮，对加水量、浸泡时间、火候、煎煮时间、先煎、后下等不甚了解影响疗效的情况。它是中药饮片的发展与补充，中药饮片煎成汤剂服用，一般需要煎煮两次，比较费时，只能煎出有效成分的40%~70%，对中药饮片的利用率较低，造成药材资源的很大浪费。机械化科学生产中中药配方颗粒不仅保证了成品质量，而且避免药物间相互影响，减少了不耐热成分的损失等，从而保证了中药的疗效。这正是中药配方颗粒深受医患欢迎的原因。

在人类回归大自然的热潮中，人们对中药更为青睐。三十几年来，引入中药西制的技术，使传统的丸、散、膏、丹、汤的一些品种逐步向片剂、胶囊（软、硬）、口服液、大小容量注射剂、粉针剂方向转变，有的产品还向速释片剂、缓控释片剂、滴丸剂、膜剂、涂膜剂、巴布剂、栓剂、气雾剂、透皮制剂、靶向制剂等新型剂型方向发展。而现在中药西制的制剂（尤其是固体制剂）很难在治疗上根据患者病情准确用药，因而药效也大打折扣，疗效不如汤剂好。真正显效的是中医按阴阳五行的理论，采用“望、闻、问、切”的诊断方法，按照病情的“轻、重、缓、

急”，根据“君、臣、佐、使”的用药原则配置药方所煎制的汤药，但汤药有火候难以掌握、剂量大、气味难忍等不足。创新的“配方颗粒”可克服上述缺点，并且疗效更加显著。首先，中医治疗强调诊察疾病采用“望、闻、问、切”的诊断方法，用药则按“君、臣、佐、使”随症加减，辨证施治，使药更加准确地发挥疗效。其次，现在复方颗粒的中药提取大多在一种溶剂中采用热回流或渗漉提取，但复方中有的成分是水溶性或脂溶性，在不同溶剂中溶解度不同，所得提取物组分多少就有差异，而且不同生产工艺条件也影响提取物各有效成分的含量。国家对中药产品的质量要求是：“三效”——高效、速效、长效；“三小”——剂量小、毒性小、副作用小；“三方便”——服用方便、携带方便、储运方便。“三效”与“三小”是针对中药临床上的要求，如何确保其效果，关键是有效成分的含量是否确切。药材地道、炮制合理、符合质量标准，严格执行工艺规程和质量检测方法，测定出中药配方颗粒与中药饮片之间的用量换算关系，便可杜绝药材的浪费。

三 中药配方颗粒的工艺技术

从概念上讲，中药配方颗粒是用符合炮制规范的传统中药饮片作为原料，经现代制药技术提取、浓缩、分

离、干燥、制粒、包装精制而成的纯中药产品。颗粒的制备来自提取物，而提取物的目标组分含量多少与提取工艺有关。目标组分的性质有水溶性与脂溶性之分，它的得率与药材的粒度、温度、酸碱度、溶解度、浸泡时间等因素有关。传统的提取工艺有冷浸、热浸（热回流）、渗漉等。长期积累的生产经验告诉我们，传统的浸提工艺，尤其是热回流提取工艺存在能耗高、物耗多、污染大、质量差、效率低、成本高的弊端，因此，中药企业急切期盼提取新工艺的应用。专业研究机构研制的提取新工艺有半仿生提取技术、细胞破壁提取技术（生物酶解、机械粉碎、超声波提取、微波提取）、超临界及亚临界提取技术；传统的固液分离技术采用的是筛网孔板过滤或压滤，现代过滤技术则采用的是离心分离（三足离心机、全自动离心机、碟式离心机）；传统的浓缩技术采用的是蒸汽加热蒸发（单效浓缩、双效或三效浓缩），但其存在周期长、能耗大、有效组分易分解的缺点。膜浓缩技术则因其具有常温无相变、周期短的优势而得以推广；传统的分离纯化技术采用的是水提醇沉或醇提水沉。醇沉分离由于纯化工艺周期长、有机溶媒耗量大、得率低而逐渐被淘汰，现代多采用大孔径树脂吸附、膜分离等技术；传统的干燥技术多采用热风循环或真空干燥箱，因其周期长、能耗大、有效组分易分解，故多数企业以沸腾干燥、喷雾

干燥、微波干燥、真空微波干燥、冷冻干燥等技术将其取代。传统的制粒过程多通过槽式混料、摇摆制粒、热风干燥、快速整粒等几步工艺来完成，此工艺对生产环境及物料污染大，且劳动强度高、效率低，目前多采用制粒、干燥联动线进行生产，也有的企业选用一步制粒干燥工艺或干法制粒等先进的技术进行生产。这些技术与干粉压制后再制粒相比有更大的优越性。干法造粒技术是利用中药浸膏粉内固有的黏性或物料中含有的结晶水，通过压缩、成型、粉碎、整粒等工序连续生产出中药的颗粒剂。以下仅就中药提取的先进技术进行扼要介绍，重点针对如何实现智能化作一综述。

（一）浸提技术

1. CO₂超临界流体提取

CO₂超临界流体提取（SFE）是一种以超临界流体（SCF）代替常规有机溶剂对中药有效成分进行提取、分离的新型技术。因CO₂本身无毒、无腐蚀性，且临界条件适中，故称其为超临界流体提取法，最常用超临界流体，通常称其为临界CO₂流体提取法。此方法操作范围广，最常用的操作范围是压力83MP_a，温度35℃～85℃；便于调控，选择性好，可通过调控压力和温度改变其对物质的溶解能力，有针对性





地提取中药中某些有效成分；操作温度低，适用于热敏性有效成分的提取，从提取到分离可一步完成，提取后CO₂不会残留在提取物上；CO₂价廉易得，可循环使用。整个生产过程可采用智能化控制操作，但由于操作压力高、设备及操作成本高、投资大，仅适用于热敏化合物单品种单一组分的提取，而不适用于复方品种多组分的提取。

2. 超声波辅助提取

超声波是指频率为20千赫~50兆赫的电磁波，因其频率下限大于人的听觉上限而得名。超声波辅助提取（UWE）就是利用超声波具有的机械效应、空化效应及热效应，通过增大介质分子的运动速度以及介质的穿透力以提取中药有效成分的方法。不同提取成分使用的频率和功率都有所区别，如超声工作频率为 $26.5 \pm 1\text{KHz}$ 、输出功率为250W用于当归的提取最佳。影响中药超声提取的因素包括超声参数和溶剂的选择，尤其是超声波的频率、强度、时间和溶剂浸渍的时间等。其优点是提取时间短、无需加热、溶媒少、提取率较高，因对有效成分的生理活性无影响，从而提高了产品的质量，且可降低成本。在《中华人民共和国药典》中，应用超声波提取技术的药有232个品种，且呈日渐增多的趋势。超声提取技术与GC、

IR、MS、HPLC分析仪器联合应用，对生产过程的质量进行分析，能客观地反映物质中有效成分的真实含量。其缺点是超声波对操作人员听觉神经有伤害，相对于微波提取存在能耗高、提取率低的缺点。

3. 微波辅助提取

微波辅助提取（MAE）是建立在CME的基本理论基础上，利用微波（频率：2450MHz，波长12.2cm的连续波）在传输过程中对不同物质产生的反射、穿透、吸收不同的重要特性进行提取。利用微波的热效应对植物细胞具有穿透破碎和选择性加热的特点，达到提取有效成分的目的。应该指出，由于不同物质的介电常数、比热容、形状及其含水量均有不同，其吸收微波能的能力也有所不同。微波辅助提取具有高节能、低物耗、高效率、低成本、利环保、高质量等优点，适用于极性药材的提取，目前已被越来越多的研究人员所证实。它可实现连续化、规模化生产。据微波专家梅成介绍：“不久前，清华大学和张家界市政府以及国内制药工程、微波工程专家联手建立的国内首条微波提取中试生产线在张家界通过鉴定，此项目利用当地丰富的葛根资源，采用罐式微波提取技术提取葛根素，经过几年的运行效果良好。目前，已经投入二期大型微波提取生产线基建工

作。”微波提取与超声波提取同属植物细胞破壁，其提取温度低，可有效地保护热敏性的生理活性成分不被分解。

（二）固液分离

传统热回流提取采用罐底孔板筛网自重式过滤，此方式使药渣中仍然吸附大量的提取液，物料损失较大。连续提取固液分离采用螺旋压榨式固液分离，终端连续出渣，压榨机下收集液槽通过管道将提取液送入储罐，再由不锈钢离心泵将提取液送进碟式离心机进行过滤，可获得澄清度较高的提取液。如果采用膜浓缩则需在进入浓缩器前加PE管或钛芯进行预滤。

（三）浓缩技术

传统的浓缩技术是采用蒸汽加热常压蒸发浓缩，因在100℃的条件下有机物的热敏性成分容易分解、破坏，如长瓣金莲花经1h、16h及26h的水煎常压浓缩，总黄酮含量分别降低为6.25%、20%及39%，其浓缩的时间越长，有效成分被破坏越多，故改为真空浓缩，有利于保护有机物的活性成分。

1. 真空浓缩

在负压下，以较低温度进行浓缩的单元操作。真空浓缩可分为单效、多效（双效、三效）两种工艺。它利用上一

效产生的蒸汽加热下一效药液，采用多效浓缩不仅可缩短操作时间、提高浓缩物的浓度，有利于保护有效组分，而且可以大量节省蒸汽耗用量，有效节约能源消耗。但真空浓缩属于加热蒸发有效组分，还是有一定的损失，而且时间较长、能耗较高。

2. 浓缩新技术

中药提取液的浓缩是中药制药的重要工序之一。目前存在浓缩温度高、浓缩时间长、有效成分及挥发性成分有损失、一步浓缩难以实现高相对密度的质量要求、设备易结垢、废液排放等问题。为了解决这些问题，技术人员开发了一系列先进的中药提取液浓缩新工艺和新技术，主要包括悬浮冷冻浓缩、渐进冷冻浓缩、自然外循环两相流浓缩、反渗透、膜蒸馏、渗透蒸馏、大孔吸附树脂分离浓缩等，下文仅介绍反渗透膜分离浓缩与大孔吸附树脂分离浓缩。

蒸发浓缩属于热浓缩工艺，存在浓缩温度较高、热敏性有效成分容易被破坏，且挥发性成分容易逸散等影响产品质量的因素。因此，寻找非热浓缩工艺就成了当下追求的目标。膜浓缩是一种具有发展前景的非热浓缩工艺和技术。膜浓缩分离分为反渗透、纳滤、超滤和微滤，膜蒸馏、渗透蒸馏、联合膜技术等，其特点是常温操作、无相变、热敏性成分及芳香性成分不易被破坏，





且设备规模小、能耗低、分离效率高。对于中药提取液的浓缩、反渗透、膜蒸馏、渗透蒸馏具有重要的借鉴意义。

反渗透是以压力为传质推动力，通过膜对物质进行分离和浓缩的过程。反渗透膜浓缩时，温度的控制非常重要，过高温度不仅会影响浓缩效率，还会缩短膜的使用寿命，适宜的温度范围为 $1^{\circ}\text{C} \sim 45^{\circ}\text{C}$ 。膜的清洁是保证工作效率和使用寿命的重要因素，因此，待浓缩液的预处理很重要。采用反渗透浓缩的主要问题是浓缩倍数较小。浓缩倍数取决于浓缩液的渗透压。在浓缩过程中，随着待浓缩液浓度的提高，其渗透压也增高。同时，浓差极化现象的存在也使膜表面处的渗透压更高。当渗透压增至一定值时，所需的操作压力很高，浓缩将无法继续进行。所以，很难一步把待浓缩液浓缩到蒸发浓缩所达到的浓度。这一缺陷使反渗透浓缩的工业化进展缓慢。

近十余年来，大孔吸附树脂在中药及天然药物活性成分和有效部位的分离、纯化中应用越来越多。大孔吸附树脂分离浓缩可以提取有效部分，去除无效部分，达到分离、富集或浓缩有效部位（群）或有效成分（群）的目的，可显著降低用药剂量。研究表明，这种技术可以使中药有效部位（群）或有效成分（群）的含量提高 $10 \sim 14$ 倍，临床用药剂量减少 $6 \sim 7$ 倍。经过该工艺和

新技术处理后，得到的固形物仅为原生药的 $2\% \sim 5\%$ ，而水提取液经普通浓缩后，得到的固物为原生药的 30% ，醇提取液经普通浓缩后，得到的固形物为原生药的 15% 。

（四）分离纯化

传统的分离纯化是采用水提醇沉或醇提水沉，此工艺生产周期长、溶剂消耗大、操作繁杂，尤其是分层操作必须小心翼翼，万一不留神则前功尽弃。若采用膜分离或大孔径树脂吸附进行纯化分离则省工、省时、省心，多数产品可割除醇沉。膜分离纯化的原理与膜浓缩相同，不再重复，膜分离纯化要根据提取活性成分的分子量来选择过滤方式（超滤或纳滤）及膜的孔径。为了保护膜的使用寿命在进行纯化分离之前需要经过精滤、微滤。近十年来，超滤技术应用于中药有效成分的纯化逐渐成熟，按其不同截留分子量（如分离分子量 $500 \sim 20000$ 范围）来分离中药有效成分，通常情况下，凡是能截留分子量大约在 500 以上的高分子膜分离过程即被称为超过滤。不同种类中药提取液的过滤效果和料液浓度有关，对某些中药提取液可能存在一个最佳超滤浓度，超滤也可以用于浓缩。此外，纳滤也常用于分离纯化与浓缩。纳滤是介于传统分离范围的超滤和反渗透之间的一种新型分子级分离技术。由于该膜在渗透过程

中截留大于95%的最小分子约为1nm（非对称微孔膜平均孔径为2nm），故被命名为“纳滤膜”，这就是“纳滤”一词的由来，目前它与超滤较广泛地被用于中药提取液的纯化中。

（五）成品设备的改革创新

成品按形态可分为直接获得颗粒和制成干浸膏再粉碎制成颗粒。用于制剂的提取液无需经过结晶，而干燥以前需要再次浓缩至一定浓度的流浸膏。

1. 浓缩收膏

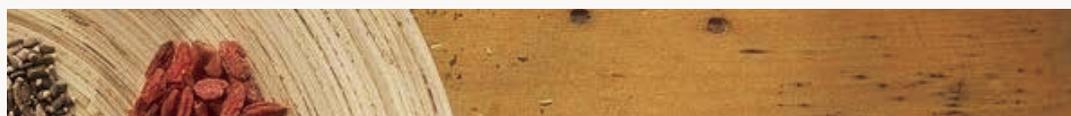
此工序目前是在球形浓缩器里进行，由于底部为球形，坡度小、面积大，而且浸膏大多黏度高，流动性极差，故物料损失严重。笔者建议将此浓缩器改成下锥体夹层罐，并用PTFE板加工成下锥形刮板的框型搅拌带夹层的真空浓缩器。因PTFE耐热、黏着力与摩擦力较小，几乎可以避免物料粘黏损失，出料时罐壁很少有残留物，可缩短低温浓缩的时间，更好地保护有效组分。

2. 浸膏干燥

（1）智能微波真空干燥。微波加热是一种辐射加热，由微波直接与物料发生作用，使物料内外同时加热，无须通过对流或传导来传递热量，故干

燥速度快、周期短、效率高、能耗低，与常规干燥技术相比，工效可提高4倍以上。它将微波技术与真空技术结合起来，使干燥过程既具有高效率又具有低压隔绝空气的特点，这一技术非常适合厌氧产品及热敏性物质的干燥。由于真空与微波的协同作用，干燥温度更低、时间更短、效果更佳。干燥绝对不能再使用传统的蒸汽真空干燥箱，此干燥箱干燥时间长达24小时以上，不仅能耗高，而且容易暴沸造成物料严重损失并污染干燥箱。同时，清洗盘上粘黏的浸膏非常麻烦，故建议选用智能微波真空干燥箱，其优点是干燥时间仅为真空蒸汽干燥箱的1/10，干燥温度为65℃左右，有利于保护活性成分，干燥后成品呈海绵状，采用PTFE材料的垫布，完全不粘黏物料，可有效提高成品率。

（2）中药浸膏喷雾干燥技术及智能化系统。喷雾干燥是流化技术用于液态物料干燥的一种较好的干燥方法。其基本原理是，利用雾化器将一定浓度的液态物料喷射成雾状液滴，落于一定流速的热气流中，使之迅速干燥，获得粉状或颗粒状制品。其优点是：雾化液滴表面积极大，大大加快了干燥速度，干燥时间仅为3~10秒，总效率很高；在干燥过程中，液滴水分快速蒸发，吸收大量热量使液滴周围空气温度剧降，适用于热敏性物料的干燥；采用智能化操作可控制制品的粒径大小、松密度、含





水量等质量控制指标；智能化解决了一人操作多台连续化生产线的难题，操作人员只需要在触摸屏上操作，即可实现喷雾塔的开关机，对温度、雾化器的调节，对风压、频率等直接影响喷雾干燥效果的设备参数进行控制，智能化CIP在线清洗，可以360度循环清洗，避免设备在更换产品时，因清洗不净所造成的二次污染，保证产品质量。针对中药产品存在的物料返顶、筒体内风向不规则、气扫系统不稳定、粘壁现象及雾化器漏油等问题，均可通过智能控制技术加以解决。

四 中药配方颗粒的制备工艺

中药制粒的方法除喷干制粒外还有湿法制粒和干法制粒，干法制粒也是最常用的制粒方法之一。有的采用药材直接粉碎后，加入合剂制成颗粒；有的采用干浸膏粉与药材粉末加黏合剂与崩解剂后进行混合压制成药块状，再经粉碎制成规定粒度的颗粒。目前，多数药材粉碎细度为80目或120目，这种较粗的颗粒不利于人体的吸收。由于粉碎过程温度较高，超过70℃易导致有效组分的分解，所以，目前有专用于中药材粉碎带冷却的超微粉碎机，这种装置适合某些药材直接粉碎后制成中药颗粒，并作为中医的处方药。它与提取颗粒联合使用，有利于患者肠内吸收。此外，某

些中药浸膏颗粒因黏性高、硬度大而不易溶解，需粉碎后加入崩解剂重新制粒，以利于人体吸收。有些中药忌水，因此，不可以水作为黏合剂，需要利用中药本身带有的黏性，并采用干压制粒。

除上述两种制粒方法外，湿法制粒是最常用的方法之一。湿法制粒过去常采用槽式混合机制成软材，再由摇摆颗粒机（以前是开式现在为闭式）制成湿颗粒，再经干燥箱（现在由沸腾床替代）干燥后整粒。此方法工序长、过程繁杂，易造成污染。最好的方法是采用一步制粒干燥机一步完成，然后再整粒。可采用制粒干燥联动线：由真空输送机将物料送入湿法快速混合制粒机，制成的湿颗粒通过连接管道送入沸腾干燥器进行干燥后再整粒制得。

五 颗粒包装

关于颗粒包装，在20世纪末已经有机械化的包装机出现，主要用于冲剂包装。随着食品工业小包装食品调味剂的需求不断增加，各类袋式小包装机械应运而生，但药品的卫生要求更高，中药颗粒按中药配方要求需要小包装，因此，加工精度随之提高，控制水平也朝自动化、智能化、高速分装的方向发展。采用数控的方式调整下料计量和精度，可以实现1~50g任意量的在线调整，使得产品包装规格的频繁变更不再

复杂。该机通过触摸式液晶显示屏，可方便、准确地完成制袋尺寸的调整，且具有包装容量的变化、包装速度的调节、自动校准等功能的设置。在线调整袋长及联袋数量，使规格更换操作简单，不污染物料。

六 装备自动化、智能化是制药机械的发展方向

（一）现代化中药提取车间的基本要求

自动化、智能化中药提取需提高工艺参数的控制精度，保证产品质量的可重复性；降低工人的劳动强度；设备应该具有更高的生产效率；改善生产车间内环境，以及有利于节能、降耗、低成本。因此，现代化的提取车间应符合中药现代化的要求，即技术现代化、工艺工程化、质量标准化、产品规模化，以实现生产安全、稳定、高效、可控，并具有生产程控化、检测自动化、输送管道化、清洗自动化、符合GMP要求及国际化通行标准。按照上述要求，笔者认为，应采用智能化微波管道连续提取、膜浓缩、膜分离纯化，然后与浸膏喷雾干燥（制粒）或提取液浓缩收膏（配套）——采用智能微波真空干燥或真空冷冻干燥，形成这样一条具有中国特色的中药提取生产线。这条

生产线可采用模块化设计，分为浸提、浓缩纯化、喷雾干燥（浓缩收膏——微波干燥）三个模块，模块之间采用管道输送连接在一起，并在有关质量控制点上安装相应的质量检测仪器（提取、浓缩、纯化的质量控制节点与GC、IR、MS、HPLC分析仪器联合用于中药成分含量检测），整条生产线即可实现智能化、自动化、连续化生产。

（二）智能微波管道式连续提取装置

智能微波管道式连续提取装置由溶解储罐、浸泡罐、计量泵、微波提取器、药渣压榨机、碟式离心机、储液罐、输送泵及热食盐溶液加热罐、输送泵等组成。它通过变频搅拌控制药材浸泡程度及夹层循环热盐水加热控制浸泡温度，利用转子泵将浸泡液定量输送进入微波辐射腔（磁控管进行分组以控制微波功率），以协同微波辐射功率控制浸泡液吸收微波能，然后通过压榨机进行固液分离及碟式离心机获得澄清的提取液。在这套装置中引入温度、流量、液位、压力的传感技术以及微波功率控制、搅拌与转子泵电机变频调速、管道系统的气动调节阀、电磁阀等调控装置，通过编程控制器PLC与触摸屏进行智能控制。此系统还设置了故障显示、事故报警，以确保安全运行。





（三）膜分离浓缩、分离纯化的运行控制

膜分离技术利用膜的选择性将原料中的组分进行分离浓缩，其高效节能、条件温和、无相变过程，非常适合热敏性物质的分离，应用十分广泛。中药有效成分多为热敏性成分，传统提取方法易受破坏，采用膜分离技术避免了热敏性成分的破坏，提高了有效成分的含量和药效；智能化控制软件可节省数据处理时间，可将切向流过滤与层析分离的过程整合，支持超滤和微滤工艺的常用控制方式，如恒定TMP控制和恒定通量控制，这些控制方式可与进料泵的操作相结合，如补料流速、膜入口压力、压差、回流端流速或中空纤维的剪切力。自动数据分析和处理程序只需数小时。自动化软件可消除人为误差，提供完全可追溯的操作记录文档。仅用一台计算机即可控制各个操作步骤。使用UNICORN平台开发的工艺可以线性放大：该方法编辑模块和预编程清洗可以保证工艺放大、工艺缩小及生产的高效率，此软件完全符合FDA、CFR PORT11认证。

（四）中药配方颗粒装备

目前，制粒有两种方法：干法制粒与湿法制粒，实现湿法制粒干燥联动线是理想的选择。

1. 新型固体制剂的制粒干燥联动线

新型联动线的操作流程是将湿法制粒、湿法整粒、沸腾干燥、干法整粒、物料输送、混合等有效地组合起来，目前国内由常州一步干燥设备公司首先推出了新型固体制剂的制粒干燥联动线，它具有以下优点。

第一，传统的制粒、干燥工艺是每台设备设置在单独的净化间内，物料在多个净化间内运输，无法避免人为二次污染现象。而新型固体制剂的制粒干燥联动线采用密闭输送的方式，保证了制粒、干燥工艺在同一个净化间内完成，杜绝了人为的二次污染，使制粒、干燥工艺更加科学、合理，减少了设备占用空间，使生产工艺更加符合GMP要求。

第二，充分地考虑了系统之间设备的配套性，可根据用户实际产量及剂型配套相应型号的设备，使前后工序产量达到最佳的合理配置，保证生产的连续性与稳定性。

第三，通过人机界面控制系统，可对湿法制粒、沸腾干燥制粒的工艺数据分别进行采集、储存与打印。通过一个控制柜控制多台设备的参数设定与监控，所有参数可以分级设定和修改，并根据相应级别设置多级密码。控制系统的主菜单上能够实时反映工作状态、数据的统计，通过故障自诊断系统反映

设备故障情况及报警记录，使生产的工艺过程完全自动化，并保证工艺的稳定性。

第四，使湿法制粒机与沸腾干燥制粒机各自的设备优点得到充分体现，采用湿法整粒机、干法整粒机与系统结合，可保证较高的制粒成品率。

第五，真空上料装置、物料运输提升装置具有较高的自动化水平，为联动化生产线创造了条件，使用自动化、机械化生产线取代传统手工操作，降低了劳动强度与粉尘污染。

第六，可根据需求，多点设置全自动在位清洗喷头，使在位清洗得到了可靠保证。

2. 一步制粒干燥机

一步制粒干燥机是常州一步干燥设备公司于20世纪末首先推出的先进设备，是机械设计与制剂工艺的有机结合，其原理为物料粉末粒子在原料容器（流化床）中呈环形流化状态，受到经过净化后的热空气预热和混合，将黏合剂溶液雾化喷入，使若干粒子聚集成含有黏合剂的团粒，由于热空气对物料的不断干燥，使团粒中水分蒸发，黏合剂凝固，此过程不断重复进行便形成理想、均匀的微孔球形颗粒。其特点是通过粉体造粒，改善流动性，减少粉尘飞扬；通过粉体造粒改善其溶解性能；混

合、制粒、干燥在一机内完成一步法制粒；采用抗静电滤布，设备操作安全；防爆型设置压力泄放孔，一旦发生超压，设备会自动泄压，避免对人员的伤害；设备无死角，装卸料轻便快速，易清洗干净，符合GMP要求。

3. 干法制粒机

干法制粒系利用物料中的结晶水，直接将粉料制成颗粒的新设备，其结构合理，性能稳定、可靠，清洗维修方便。其特点是：干粉颗粒密度均匀，崩解度好，成料率高；特殊的送料结构，保证有效送料；轧混水循环冷却，保证不会出现物料黏辊现象；不需要水或乙醇等润湿剂，不需要二次加热干燥，工序少，工效高，成本低；采用先进的电动液压，操作简单可靠，自动化程度高；密封操作无污染，满足药品卫生要求；特别适用于湿法制粒无法解决的物料造粒。

七 中药颗粒实现生产智能化是实现中药现代化的必经之路

目前，我国企业在中药提取方面实现自动化、智能化的极少，这种人工操作存在诸多问题：生产操作完全依赖手动调节，阀门的开关精度难以保证，靠主观经验难以保证中药成品质量；工人必须时刻盯住设备的压力、温度、液





位、流量等操作参数，劳动强度大，容易出现差错；人工操作过程的信息不能得到及时、准确的记录，一旦发生问题无从查起；制剂生产按GMP要求应避免人多，人多易造成污染与人为差错。要改变此现状必须采用先进的生产控制技术，使工艺操作、参数得到有效、科学、严格的控制，进而实现中药生产过程的现代化，从而增强中药产品的竞争力。智能化控制技术是利用计算机网络技术实现提取工艺的控制，它在生产中的应用是促进中药工业的现代化手段之

一。采用国际先进水平的微型计算机网络传输技术，将中药浸膏的整个生产工艺全部置于计算机的检测、控制下，彻底改变中药生产脏、乱、差以及劳动强度大、工作环境恶劣的状况，配置监控生产工艺的温度、密度、流量、压力等传感器和自动控制执行机构，及时采集工艺参数，迅速反馈到生产调度中心，实现生产过程的实时控制监控，这对提高生产效率、产品质量和安全生产是必不可少的重要手段。^[P]

参考文献

- [1] 俞路宁, 等. 传统煎法中药与免煎颗粒比较 [J]. 长春中医药大学学报, 2010 (5).
- [2] 陈秦娥, 等. 中药制剂分离与纯化新技术应用进展 [J]. 江西中医药, 2012 (6).
- [3] 郭维图. 工艺技术装备工程化是中药现代化的必由之路 [J]. 医药&装备, 2016 (3).
- [4] 王学松. 现代膜分离技术及其应用指南 [M]. 化学工业出版社, 2005.
- [5] 蔡宝昌, 等. 中药制剂新技术与应用 [M]. 人民卫生出版社, 2006.

作者简介

郭维图 (1937—), 男, 福建人, 教授级高级工程师, 原山西医药规划设计院院长, 首届国家制药机械专家委员会委员, 研究方向为医药工程设计、工艺设计。

封闭式在线过滤器

■ 杨 树

■ 陈昌邑 / 推荐

环境问题已在全球范围内受到了前所未有的关注，企业和客户都在寻找可再生燃料来源。生物柴油——一种源自生物体的清洁燃料正迅速被用作传统化石燃料的替代品。作为生物燃料，它是可降解的、无毒无害的，并且其二氧化碳排放量要少于石油、柴油，还可以单独使用或与石油柴油混合使用。在欧洲，油菜籽大量生长，逐渐成为生物柴油最常见的原料。而大豆油、植物油、回收的食用油或动物脂肪也可用于生产生物柴油。



比较常见的方法是首先将油菜籽经研磨机进行研磨，提取原油。出来的油浆混合物经离心机，利用种子和油之间的密度差将二者进行分离。而后再通过Self-Cleaning



Russell Eco Filter®拉塞尔自清洁式过滤器进行过滤。这道工艺可除去漂浮在油中的细微颗粒。经过滤的原油在催化剂作用下与甲醇反应，产生具有甘油副产物的甲酯（生物柴油）。与大多数过滤器不同，拉塞尔自清洁式过滤器的刮片可持续清洁滤芯，通过挤压保持滤网表面清洁，防止物料堵网，并且可以提高生产效率。

Self-Cleaning Russell Eco Filter®拉塞尔自清洁式过滤器可提供高效的过滤解决方案，满足工业生产和卫生洁净的双重要求。该自清洁式过滤器能剔除尺寸超过10微米以上的颗粒异物，可提高产品质量。具有专利的SpiroKlene™系统运用刮片设计不断清洁筛网表面，可重复使用的滤芯替代传统的滤袋或滤网，无需辅助工具，拆装清洁简便，可实现快速切换，提高生产效率。

成立于1934年的Russell Finex拉塞尔迄今已拥有超过80年的成功历史，作为全球精细筛分科技的领导者，Russell Finex拉塞尔致力于设计、制造振动筛、分级机、超声波防堵系统以及液体过滤器，各类产品均广泛应用于加工制造行业，市场覆盖全球140个国家，并在英国、美国、比利时、印度拥有直属公司，在全球范围内拥有众多优质经销商和代理商。2016年，Russell Finex在中国成立了独立子公司拉塞尔工业设备（上海）有限公司，总部位于上海，旨在为大中华地区的客户提供整机、备件销售以及售后服务。P

作者简介

杨树（1981—），女，上海人，工程师，拉塞尔工业设备（上海）有限公司中国区市场经理，研究方向为制药及食品加工设备。

药企高架立体库施工与验证

■ 陈 辉

摘要：随着社会发展水平的提高，各地区之间的仓储物流业不断发展，因此，仓储作为其中的一环，显得尤为重要，近几年逐渐发展并广泛被接受的高架仓库应运而生。药品作为特殊商品，与其他商品一样，通过流通渠道进入消费领域。但是，药品与其他商品相比有明显的特征，因此在仓储过程中，要求更为严格。《药品生产质量管理规范》对制药行业物流仓储有指导性原则，更有针对制药仓储的GSP文件；针对特殊单品，需符合其温度、湿度或照度的特殊要求。为持续提高制药高架库的设计及施工水平，本文抛砖引玉，与业界同行共同探讨，共同进步。

关键词：GMP；制药；高架库立体库施工；超平地面；GSP；验证SP

《药品生产质量管理规范》（GMP）是指导药品生产和质量管理的法规。“GMP”是英文“Good Manufacturing Practices”的缩写，中文的意思是“良好作业规范”或是“优良制造标准”，是一种特别注重在生产过程中实施对产品质量与卫生安全的自主性管理制度，其对制药仓储提出以下指导性原则。

2010年版GMP“药品生产质量管理规范”，第一节“原则”第五条：企业应当建立符合药品质量管理要求的质量目标，将药品注册的有关安全、有效和质量可控的所有要求，系统地贯彻到药品生产、控制及产品放行、贮存、发运的全过程中，确保所生产的药品符合预定用途和注册要求。

GB对温度的要求，根据《开办药品批发企业验收实施标准（试行）》，第十五条“企业有适宜药品分类保管和符合药品储存要求的常温库、阴凉库、冷库”。

1. 常温库温度为0℃～30℃；
2. 阴凉库温度0℃～20℃；
3. 冷库温度为2℃～10℃；
4. 各库房相对湿度应保持在45%～75%之间。

《药品经营质量管理规范》（GSP）及附录要求：

1. 按照《中华人民共和国药典》规定的贮藏要求进行储存；
2. 储存药品相对湿度为35%~75%。

根据最新GSP附录3：温湿度自动监测，第四条系统温湿度测量设备的最大允许误差应当符合以下要求：

1. 测量范围在0℃~40℃之间，温度的最大允许误差为±0.5℃；
2. 测量范围在-25℃~0℃之间，温度的最大允许误差为±1.0℃；
3. 相对湿度的最大允许误差为±5%RH。

一 制药高架库特征和设计施工难点

（一）空间尺度特征

第一，建筑大空间的重要特征便是高度较高。例如，阿斯利康物流中心项目高架库净高度为22~26m；北京同仁堂生产厂房及高架库项目高架库净高度为23.9m。高尺度特征使建筑形成了相应的温度梯度。

第二，大空间建筑的外墙面积与地板面积的比值较大，使外界界面对室内空间自然对流有较大的影响，在冬季会在建筑物的四周形成相应的下降冷气流。

（二）使用特征

大空间对应室内体积大，货物及货架的放置对空调系统的控制要求有相当的灵活性，这就使得应对空调系统负荷的分配以及冷热源的配置都作相应的考虑。

（三）设计施工难点

第一，超平地面。

第二，高大空间建筑防火难度大，对采暖、通风和空调系统的要求更高。

第三，大空间建筑往往高度较高，这将加重空调系统的垂向失调，同时由于系统的水静压力较大，直接影响到室外管网的水力工况。

第四，大空间建筑的空调设计气流组织因温度梯度较大，需采用合理的送风方式。

第五，高大空间可能涉及维护结构的施工。

二 施工方式

高大空间通风设计方式如表1所示。

送风方式的选择如下：

第一，稀释型，传统的上送下回方式属稀释型。

第二，置换型，均匀的下送上回方式属置换型。

传统的气流组织形式如表2所示。

表1 高大空间通风设计方式

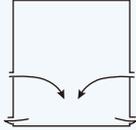
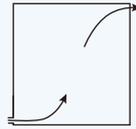
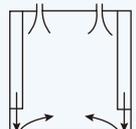
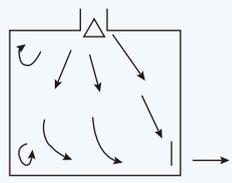
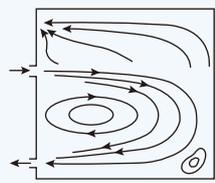
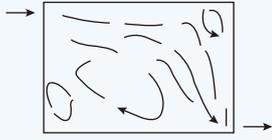
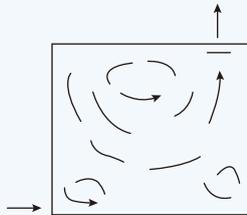
序号	施工方式	图例	空调方式选择
1	AHU+布袋风管模式 对室内的温湿度能进行很好地控制，运行成本较高，初投资也较高。		<ul style="list-style-type: none"> ➤ 分层空调 ➤ 置换通风 ➤ 碰撞射流 ➤ Air-Rotation Systems  <p>分层空调</p>
2	分散式通风空调 通风效率高，送风距离远，喷口是以“柯恩达空气放大”效应为设计原理，其导流叶片与双向出风口的配合使用，能有效提升20%~30%的风量。		 <p>置换通风</p>
3	Air-Rotation空调 系统使用高容量、低速度、空气循环空气条件发给一个大的开放空间。		 <p>碰撞射流</p>

表2 传统气流组织形式

序号	气流组织形式	图例	序号	气流组织形式	图例
1	上送下回		3	后部喷口送风	
2	侧送下回		4	下送上回	

三 维护结构与暖通施工难点案例

以某医药企业新建物流中心为例，该项目位于江浙地区，具体要求和建筑参数如下：夏季温度为18℃~22℃，冬季温度为16℃~20℃；湿度为35%~75%（见图1）。



图1 建筑剖面图

（一）维护结构

技术难点：超高墙龙骨结构骨架（见图2）。

首先，在本方案中高墙所在位置增加安装20#工字钢做为墙体的辅助支撑柱，间隔间距为6m。其次，按照洁净壁板的板宽模数将中空墙金属壁板的H型骨架龙骨贴附固定于工字钢支撑柱及屋顶钢梁上，再进行横向补强横档的安装。最后，进行金属壁板的分段加工及安装。根据实际情况，应考虑在局部采取加固措施，充分保证整个金属壁板结构骨架的牢固、安全。



图2 龙骨结构骨架

墙板选材及节点图如图3所示。

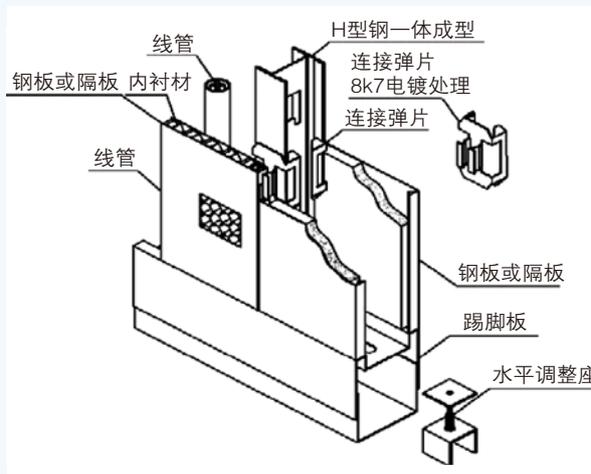


图3 墙板安装节点图

（二）暖通

采用MAU+AHU设计，4台送风量为57000m³/h的组合式空调机组，采取并联形式，其中3台为常规使用、1台为备用。采用上送下回的气流组织形式，采用散流器送风，并设置30台室内风循环设备增强室内空气流动及温度的均匀性。送风口、循环设备底标安装高度20.8m。风管形式采用传统镀锌风管。分层送风以送风口为分层面，将高大空间建筑在垂直方向分为空调区域和非空调区域（见图4）。该项目利用在中间层的循环风机进行混风，现以此设计，进行CFD模拟，模拟温湿度设计的符合性。

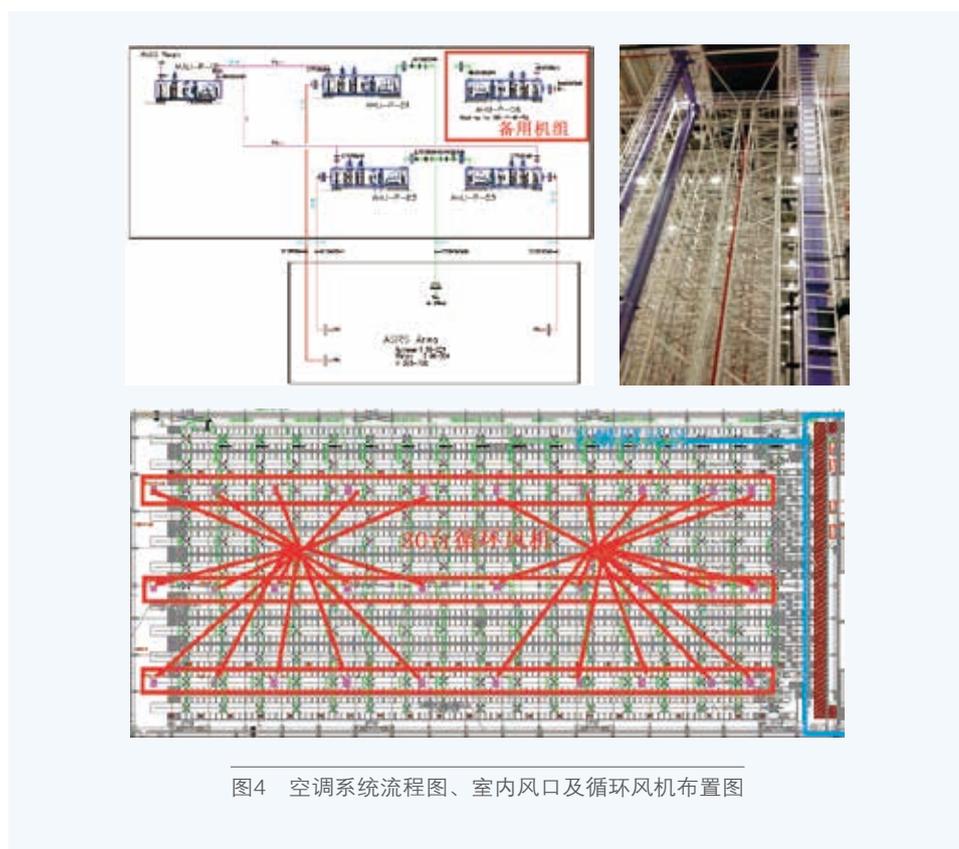


图4 空调系统流程图、室内风口及循环风机布置图

四 验证案例分析

我国2010年出台的《药品生产质量管理规范》强化了验证管理工作，对物料储存、成品冷库、储运温湿度监测系统以及冷藏运输设施设备验证提出了直接或间接的要求。

（一）可接受标准的确立

各类仓库温湿度可接受标准的设定需依据《中华人民共和国药典》凡例

第29条，并随国家标准或法规的更新而同步调整、再验证。各类仓库温湿度验证可接受的标准依据如表3所示。

表3 各类仓库温湿度验证可接受的标准依据

序号	仓库名称	温度控制范围（可接受标准）	湿度控制范围（可接受标准）	备注
1	阴凉库	≤20℃	45%~75%	
2	常温库	10℃~30℃	45%~75%	
3	空心胶囊库	10℃~25℃	45%~65%	
4	冷库	2℃~10℃	不作要求（一般95%左右）	制造商负责

（二）温湿度分布验证周期

像大多数的验证一样，仓库的温湿度验证也应尽可能考虑包括所有最差条件，即极端气候条件，如最冷与最热、最干燥与最潮湿的情况等。由此可见，如果想使库房的温湿度分布验证结果真实有效，应该进行为期一年的验证。

（三）温湿度布点选取

温湿度分布点的选择，应尽可能靠近货架，尤其是在仓库很高、很大的情况下。如果仓库装有中央空调，室内空气相对比较均匀，宜选取上、中、下3个部分布点，平面上宜按“东、西、南、北、中”进行布点。

（四）温湿度监测

进行温湿度监测时，首选经检验合格的温湿度自动监测仪来检测，也可采用经校验合格的温湿度计，给分布点及对应的温湿度计编号，确保每个点安放的是同一温湿度计，保证数据的准确性。在验证期间，每天上午、中午和下午各进行1次温湿度监测和

记录。

现仍以上述物流中心为例。

1. 布点方案

温湿度分布测试区域仅考虑用于存放产品的区域。此处尤指高架区内货架区域。

三维空间内均匀布置记录仪——高低、左右、前后。

以下几点将有助于确定所需记录仪的数量和位置。

长和宽方向：数据记录仪沿着长和宽的方向，以每30米内的间距按网格状布置，从而合理地覆盖相关区域。

记录仪布置网格的选择需考虑到：区域的布局；货架的布置；产品的存放。记录仪的位置与产品实际存放或计划存放的位置保持一致。

高度方向：

➤ 高架区货架顶部最高点高度为19.2m，数据记录仪将在垂直方向上安排在低、中、高的位置，分别将放置于高度为0.65m、9.2m和19.0m的位置。

➢ EMS系统探头已经安装在高度为0.65m、4.7m和19.0m的位置。4.7m水平处为略高于第三层货架存放产品后的高度位置，用于底部三层货区的阴凉存储目的。

其他：潜在不良影响位置。

- 靠近空气循环和暖通空调系统的货架位置；
- 靠近仓库进出口的货架位置；
- 靠近外墙的货架位置。

综合以上，本物流中心布点分布考虑AREA1/2，具体布点和位置AREA1/2如图5所示。

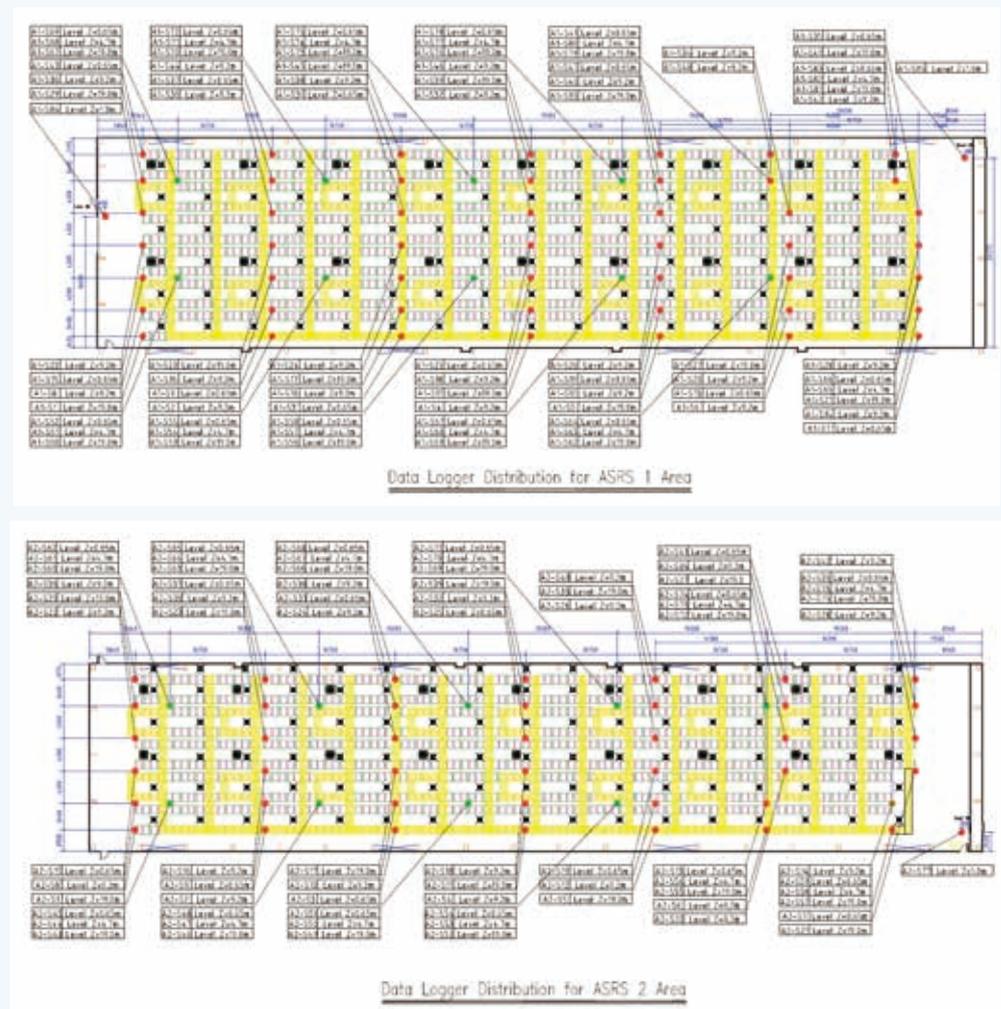


图5 测试仪表布置图

2. 测试方法

(1) 依据数据记录仪分布图放置数据记录仪。

(2) 设置记录仪记录数据，数据收集频率为15分钟，时间为72个小时。

(3) 测试结束后停止记录仪。打印温湿度分布测试的结果，并制定记录表格：在温湿度分布结果中，记录各点的最小、最大和平均温湿度值。

(4) 确认整个高架库区内以及该区内用于存储产品的货架区域的最小、最大温湿度。同时，确定高架库区内的冷点、热点。

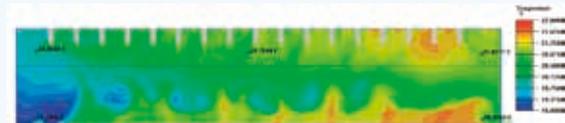
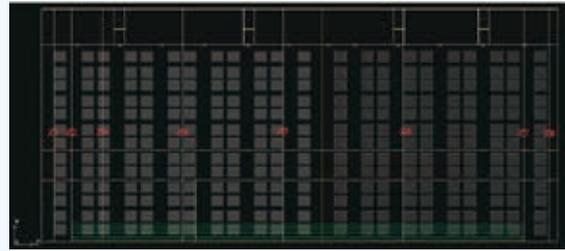
(5) 确认最底部三层货架区的温湿度范围。

(6) 结束温湿度分布测试后，将所有数据，如测试打印结果或图纸作为附件附在报告后。

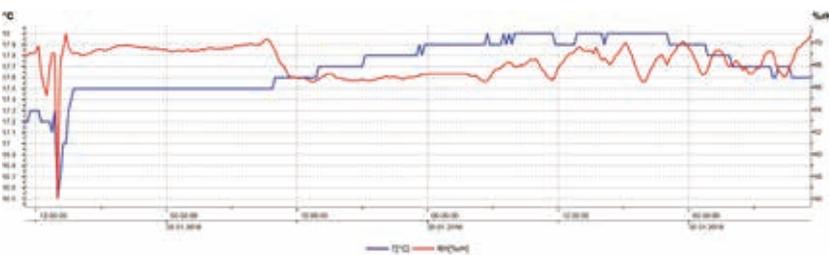
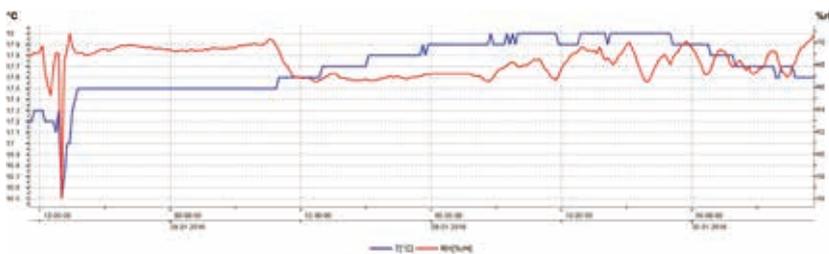
以AREA1为例，实测数据与CFD模拟数据对比，取不利22、28测试点（见AREA1分布点红框中），CFD模拟数据如下：

22/28对应Z1/Z8

name	distance (northwest of the building as origin of coordinate)
Z1	Z=1.2
Z2	Z=3
Z3	Z=6
Z4	Z=14
Z5	Z=24
Z6	Z=36
Z7	Z=48
Z8	Z=50.5



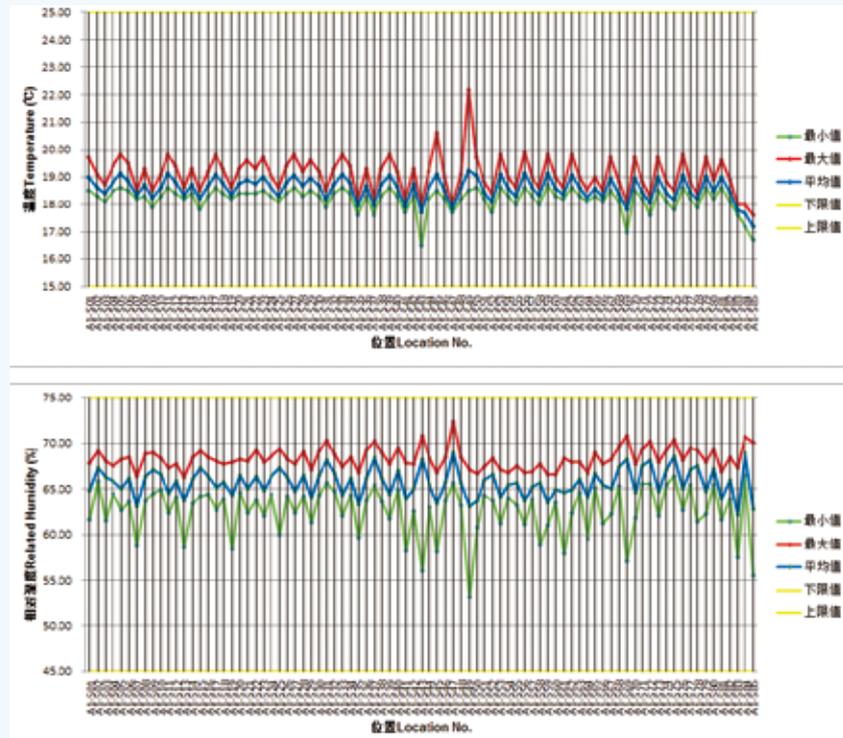
实测数据线如下：



由CFD模拟可以看出：夏季平均温度在18.5℃~20.5℃区间，其中最高温度为20.5℃，最低温度为18.5℃。冬季平均温度在19.1℃~22.0℃区间，其中最高温度为22℃，最低温度为19.1℃。

实时监测验证数据曲线显示：最高温度为22.2℃，最低温度为16.5℃；最大湿度为72%，最小湿度为53%。

CFD模拟上限温度基本与实测一致，下限温度存在偏差。整场AREA1/2测试数据如下：



五 结语

通过以上研究，结合实际案例，本文总结如下：拟出GMP与物流仓储的相关内容，可以作为制药企业在设计仓储时的参考方案，本文列举的制药仓储验证布置方案供参考。

随着BIM及CFD在制药领域的应用和发展，结合3D打印技术，制药仓储的设计施工及验证将更加方便制药企业在仓储方面的建设，为药品储存提供更有力的保障。

作者简介

陈辉（1981—），男，江西人，中级工程师，现就职于中国电子系统工程第四建设有限公司华东分公司的生命科学工程中心，任方案工程师，主要专注于医药企业厂房整体解决方案，生物安全、洁净净化、智能化研究。

制药过程中在线粘度测量 解决方案

■ 丁晓炯

摘要：在线粘度测量是目前在食品等行业应用越来越广泛的技术，其测量方法很多，主要有毛细管式、旋转式、振动式、注塞式等，而测量的对象各不相同，流体的流变特性各不相同，应用面也各不相同。本文从仪器和流变学的角度出发，对在线粘度测量的方法、流体的流变学类型进行分析，相应提出在线流变测量的解决方案。

关键词：在线粘度；在线粘度计；流变学；牛顿流体；非牛顿流体

一 制药过程及其流体流变特性

制药过程中，最重要的是聚合或发酵。聚合反应是由单体合成聚合物的反应过程。发酵是指人们借助微生物在有氧或无氧条件下的生命活动来制备微生物菌体本身，或者直接代谢产物或次级代谢产物的过程。发酵有时也写作“酸酵”，其定义因使用场合的不同而不同。在此生产过程中，不管是传统的工艺还是现代的规模生产，从流变学的角度

看，聚合物和发酵液是由不同的液体和固体经过一些化学和物理的过程，最后形成的一个不均匀的混合体系，其流变特性基本上都是典型的非牛顿、剪切变稀的流体，随着其中原料组成的不同，随着温度的升高，发酵液的触变性逐渐增强；而有些就呈现温度上升、粘度下降的普遍特性。

图1是一种发酵液在室温条件下的粘度和剪切率的流变曲线，可以看出，发酵液的粘度是一条曲线而不是一个不变的数据点，在低剪切时粘度相对要高，随着剪切率的变大而迅速降低，在较大的剪切率下粘度变化较小，呈现接近牛顿流体的特性。

二 制药生产过程和最终产品的测量

目前，对于制药生产过程中的粘度控制主要还是依靠实验室采样测定的模式，在线实时监测可能尚未真正涉及。对于粘度也有很多测量方法，常见的方法有旋转粘度计法、斜坡法

Bostwick、流出杯法、落球法、振动法、管压差法等，这些方法本身都具有一定的科学依据，但是每种方法的测量结果都会不同。如果是在产品配方及工艺条件相同的情况下，不同方法的结果之间具有一定的关系，但不同的产品其流变特性千差万别，没有一个固定的数值关系^[1]。

流体分为牛顿流体和非牛顿流体。牛顿流体是指流体的粘度不随测量时的剪切率条件变化而变化，换句话说，如果是用同样的测量方法和仪器，在不同的转速下测量，粘度是不变的（见图2）；而非牛顿流体是指流体的粘度随着测量时剪切率条件变化而变化。

常见的牛顿流体或接近牛顿流体的包括水、有机溶剂、汽油、柴油等小分子的流体或溶液，一般这类流体的测量采用毛细管式的居多。

目前，实际测量的流体大部分都是非牛顿流体，而非牛顿流体又可按照流变特性（按剪切率的变化）的不同分为剪切变稀和剪切变稠^[1]（见图3和图4）。

粘度测定的结果需要根据物料的流变特性、测量方法或仪器的测量原理和测试条件具体分析，并非任何一种粘度测量方法都适用。

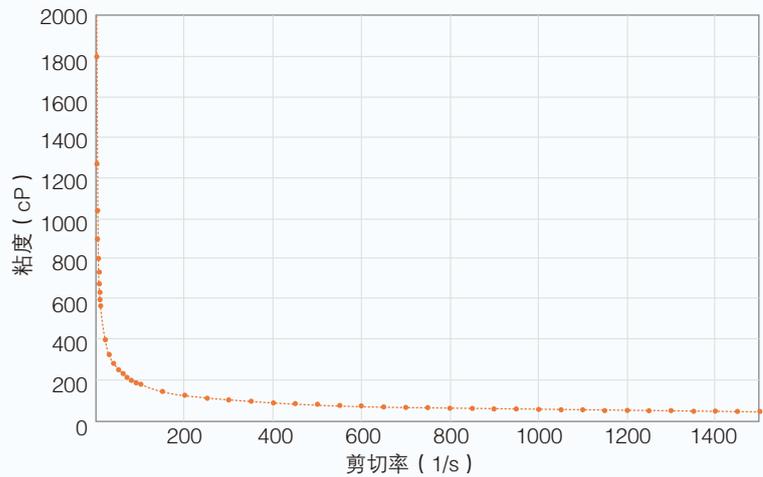


图1 发酵液在室温条件下的粘度和剪切率的流变曲线

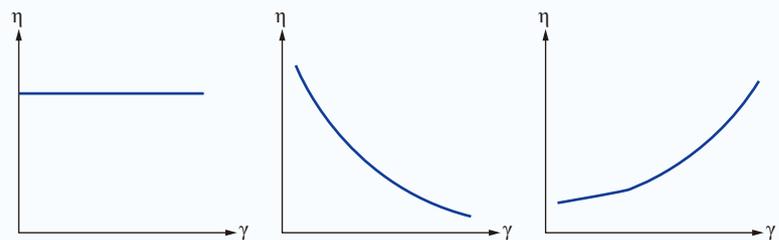


图2 牛顿流体

图3 非牛顿流体
(剪切变稀)

图4 非牛顿流体
(剪切变稠)

三 在线粘度测量解决方案

目前，生产过程的在线粘度测量解决方案中，以旋转法和震动法相对较多。两种测量方法的适用范围不同，有些可以通用，有些不能通用。考虑采用哪种方法不能只看工艺条件中的温度、压力、粘度范围、安装要求等，而应该先从产品的流变学特性来考虑并选择^[2, 3]，详见以下几方面。

（一）样品粘度范围

根据一些行业的实际应用情况，笔者简单进行了归纳，供大家参考。

第一，低粘度流体，一般小于 $100\text{MPa}\cdot\text{s}$ ：这类流体一般为成品油、小分子的液体溶液，在一定条件下接近于牛顿流体。

第二，中等粘度流体，一般在几百到 $10000\text{MPa}\cdot\text{s}$ ：这类

样品基本都是剪切变稀的非牛顿流体，剪切变稀的倾向十分明显。

第三，高粘度流体，一般在10000MPa·s以上：这类样品基本也都是剪切变稀的非牛顿流体，在线测量的结果往往和实验室测量结果差异很大，其主要原因是实验室和在线测量时的环境条件不同，生产时的环境温度往往要高于实验室的温度。

当然，这些是从流体的类型角度来考虑的，在实际应用中，还需要根据现场的要求，主要考虑安装的要求：是安装在管道上，还是安装在反应釜或容器上；是敞开体系，还是密闭的高温高压体系；流体是否具有腐蚀性；流体是否会固化等来综合考虑^[4, 5]。

（二）在线测量结果和实验室测量结果的对比

粘度的测量方法很多，实验室和在线粘度测量的方法和仪器也很多，这样在进行数据对比时一定要注意测量条件的一致性包括测量方法和测量条件，测量条件又包括测量温度、压力、流速及仪器的测量条件（剪切率）等，只有这些条件完全一致，测得的结果才会一致。

但是，实际应用中，这些条件很难一致。在这种情况下，很多人会考虑是否可以找到一个相互换算或转换的方法，这种思路是正确的。但在实施过程中，由于这种关系的摸索需要一定数据的积累，而且最后的结果往往不是线性的，因此会对后续的直接使用造成一定的影响。

如图5所示，这是用实验室粘度计和在线粘度计对同一样品在同一时间和粘度为坐标下的实时曲线，我们可以不必关心这两者之间的关系如何，只要通过实验室数据（可以是中间产品，也可以是成品）的控制点和上下限，相应地通过时间，找到在线粘度的控制点和上下限，这样就省去了很多复杂的计算，可在最短时间内获得在线测量和控制的最佳点。

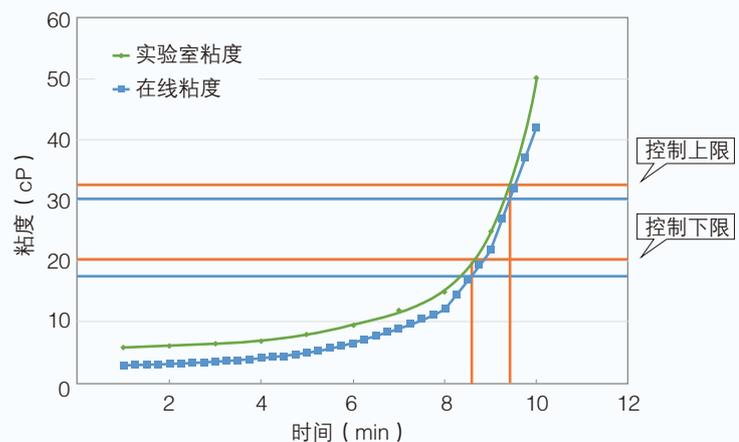


图5 同一样品在同一时间测得的实验室粘度与在线粘度数据对比

（三）温度补偿问题

由于实验室采样测量的温度和现场温度经常是不同的，而且现场的温度会有波动，因此温度的补偿是必要的。目前，市场上的在线粘度计产品都会提供温度补偿功能，但在实际使用中还是会有问题，温度补偿的理论依据是，通过设置参数对粘度进行不同温度点的计算，这在理论上是对的，一般都是根据ASTM D341进行计算，但这需要先行测量流体的粘度-温度曲线，经过计算才能获得真实的参数，而不是根据公式简单地设置几个参数，需要对测量的流体的粘度-温

度特性详细了解后才能设置，不能随意设置。

由于实验室的温度控制精度一般都要比流程控制精度高，我们建议，采用图5介绍的方法只进行几个控制点的直接换算，除了一些对温度控制和温度敏感性特别高的流体外，没有必要进行温度补偿，如果需要温度补偿就一定要获得完整的粘度-温度曲线。

图6是一种中间体生产过程中实测得到的粘度-温度曲线，可以看出：这种关系不是线性的，经过一定的数据积累，可以得到所测物料的粘度关系，再经过温度补偿计算，得到指定温度条件下的粘度值。图7就是经过温度补偿计算后的粘度变化过程曲线，可以看出：由于温度波动所引起的粘度波动，经过补偿计算后，粘度的波动就是真实的变化过程了。

四 结语

综上所述，随着在线粘度测量技术的应用和发展，在实际使用中也产生了一些问题。这些问题的产生主要是由于对流体的流变特性、实验室粘度测量方法、在线粘度测量方法和在线粘度计的特点了解不够而造成的。在线粘度测量时，需要对被测流体的流变特性有

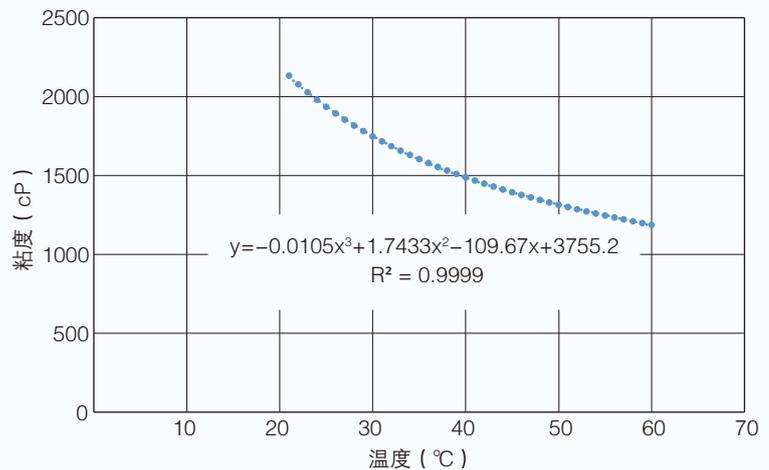


图6 中间体的粘度-温度曲线

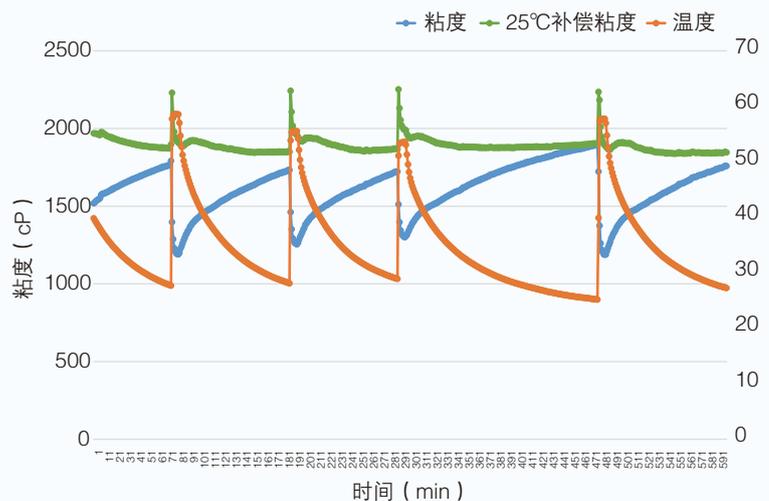


图7 中间体的温度、粘度、补偿后粘度过程曲线

一个基本的了解，这样可以选择合适的在线粘度测量方法，选择相应的在线粘度计；同时，在做数据对比时，需要考虑实验室粘度的测量方法，并考虑是否需要温度补偿，可以利用图6和图7介绍的方法获得相对应的转换。

目前，在制药行业，最合适和最普遍使用的在线粘度计是可以用直接用螺纹接口接在容器上的SRV系列振动式在线粘度计（见图8）。

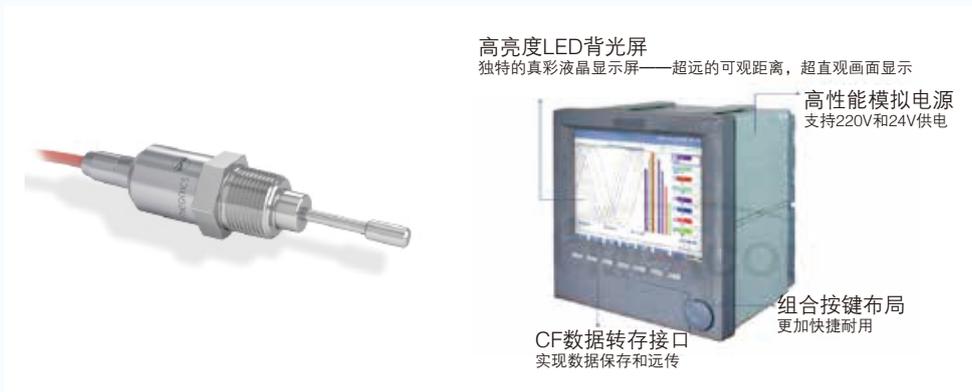


图8 SRV系列振动式在线粘度计和显示控制器（选配）

根据不同物料的流变特性和测量的要求（粘度范围），选取所需要的在线粘度计，就可以在生产现场直接进行测量并输出、显示需要的结果，这样就可以实现物料的在线粘度测量，对于控制测量要求高的客户，可以采用温度补偿计算和实验室数据转换计算的在线测量，达到在线粘度测量和控制的目的，使物料或产品的质量控制在提高一个层次。🔗

参考文献

- [1] 陈惠钊. 粘度测量 [M]. 中国计量出版社, 2003, 142-166, 227-247.
- [2] S. K. 卡瓦特, A. B. 巴克希. 铜选矿厂浓密机中矿浆流变学的在线测定 [J]. 国外选矿快报, 1999, 15: 1-3.
- [3] 吴严明, 江志前, 余华宏. 粘度变化透明化——在线硅油粘度计在氨基硅油合成中的应用 [J]. 流程工业, 2007 (3).
- [4] 丁晓炯. 在线粘度测量中的流变学问题 [M]. 中国石油和化工自动化第九届技术年会论文集, 2010.
- [5] 丁晓炯. 粘度测量和在线粘度计的应用 [J]. 中国化工装备, 2005 (z1).

作者简介

丁晓炯（1967—），男，上海人，工程师，技术经理，现就职于笙威工程技术服务（上海）有限公司，研究方向为实验室和在线测量分析技术。

中药浓缩丸剂质量的影响因素分析

■ 卢鹏伟、牛艳阳

摘要：本文对生产中影响中药浓缩丸剂质量的因素进行了分析，认为影响因素主要在于人员、生产设备、物料、生产工艺、生产环境五个方面，并对此提出了一些建议。

关键词：中药丸剂；浓缩丸；影响因素

中药丸剂是我国古老的传统剂型之一。我国最早的医籍——《内经》中即有“四乌骨一茹丸”的记载。早期的丸剂是在汤剂的基础之上发展起来的，后来被历代中医在临床上广泛使用，成为品种多、制备方便、理论趋于完善的一类剂型。《神农本草经》中，有“药性有宜丸者”。《玉函经》曰：“丸药者，能逐风冷，破积聚，消诸坚痞。”《苏沈良方》曰：“大毒者须用丸。”汉晋以来提出：“丸药以舒缓为治”，“丸者缓也”。丸剂服后在胃肠道内崩解缓慢，逐渐释放，作用持久；对毒、剧、刺激性成分可延缓吸收，减弱毒性。治疗慢性疾病或久病体弱、病后调和气血者多用丸剂。

现代剂型，如片剂、胶囊剂、注射剂等出现以后，丸剂的使用范围日益缩小，但其在我国的中成药领域仍占有相当大的比重。

“丸者，缓也。”中药丸剂具有作用持久，可以包衣而掩盖其不良气味，防止变质、吸潮，服用方便以及生产工艺简单等优点，特别适用于慢性疾病治疗和调养等方面。如传统的六味地黄丸，虽然现在有六味地黄颗粒、六味地黄胶囊等制剂出现，但在治疗亚健康、增强免疫力等慢性病中，其他剂型与六味地黄丸所占的市场份额仍有较大的差距。

影响中药丸剂疗效的因素很多。中药丸剂的发展以浓缩丸为主，传统的大蜜丸由于其体积大、用量大、不易储存等原因，已多

改为浓缩丸剂。本文从生产实践出发，在分析影响中药片剂的质量因素和影响中成药质量因素的基础^[1, 2]之上，主要从人员、生产设备、物料、生产工艺、生产环境五个方面来分析。这五个方面的重要性不尽相同，主要以物料、工艺条件、生产设备为主。

一 人员

GMP（2010年版）第十八条规定了企业应当配备一定数量和有适当资质的管理和操作人员及相应的职责要求。第二十二和第二十三条分别规定了生产管理负责人和质量管理负责人的资质要求，如学历、工作经验和与药品有关的培训等。

在生产实践中，笔者发现，有较高学历、工作稳定、有经验的操作人员更能胜任关键生产岗位的工作需要。建议企业提高操作人员的素质，以便满足GMP对人员的要求和从业人员自身对工作的需求。同时，在生产中应加强对操作人员的管理，确保生产按要求进行，才能确保产品的质量，保证产品的治疗效果。生产管理和质量管理人员的经历和经验同样重要。因为高素质的生产和质量管理人員可以制定出切实可行的生产工艺规程，加强对生产过程的监控（如中药材的质量、来源等），以便正确处理生产过程中出现的各种问题，确保产品的质量，保证产品的疗效。

从GMP的角度而言，人是最大的污染源之一。在浓缩丸剂的生产中，尤其在中药材净制、炮制、粉碎等生产过程中，操作人员与药材的接触机会较多，污染的可能性也很大，势必影响药品的疗效。因此，在生产过程中，要加强人员卫生方面的管理，将人造成污染的可能性降到最低。

二 生产设备

中药浓缩丸剂生产中常用的设备有粉碎设备、提取浓缩设备和制剂加工设备等。

（一）粉碎设备

国内多采用中药粉碎机组，包括药材的破碎、粗粉碎、精粉碎、过筛等过程，具有操作方便、劳动强度低的特点。粉碎对中药浓缩丸剂的疗效影响较小。毒性药材的粉碎，多采用球磨机。因球磨机粉碎时，粉碎室处于封闭状态，粉尘小，可避免或减少对操作人员的不良影响，如针对朱砂、雄黄等药材。现在中药超微粉碎技术和设备日臻成熟。虽然超微粉碎可将药材的粉碎粒径从传统粉碎的150~200 μm 提高到现在的5~10 μm ，可以达到95%的破壁率，可以使药材的有效成分溶解、释放得更快、更充分，提高药材的利用率，提高疗效，但超微粉碎生产设备的价格和生产成本相对较高，在实际生产中应用还较少，目前在珍珠^[3]、冬虫夏草^[4]、人参^[5]、西洋参、鹿茸等贵重药材的粉碎中应用较为广泛。

粉碎设备的特点如表1所示。

（二）提取浓缩设备

国内企业生产中多采用多功能提取罐提取药材。多功能提取罐用于药材的水提，可以对药材中的挥发性有效成分先提取后，再进行水溶性成分的提取，可以充分地提取其有效成分。但是，对于有些需要先煎等特殊处理的药材（如龙骨、牡蛎等质地坚硬药材或熟地等滋补类药材）无法实现先煎提取，将导致有效成分损失较大，影响产品的质量，这方面有待改进。

水提取液的浓缩多需高温（100℃），且耗时长，对有效成分的影响较大，但水提液仍缺乏有效的浓缩方法和设备。醇提法（如渗漉法）提取的药液可采取低温减压浓缩，缩短浓缩时间，可降低有效成分的损失，保证产品的疗效。目前，提取浓缩是影响中药质量较大的因素之一。

新的提取方法和设备，如微波辅助提取^[6]、超声波提取^[7]，具有提取时间短、温度较低的特点，多处于试验阶段，在实际生产中较少使用。而超临界提取^[8]目前有较多的应用，具有提取温度低、不破坏有效成分等特点，多用于脂溶性有效成分的提取，

在生产中有一定的应用。

提取浓缩设备的特点如表2所示。

（三）制剂加工设备

浓缩丸剂生产中的制坨（制软材）、制丸设备较为简单，一般温度不高，故对产品的质量影响不大。制坨多使用槽形混合机，或辅助炼药机以增加药坨的塑性。制丸设备多采用多功能制丸机。

浓缩丸剂的干燥时间一般较长，对质量影响较大。笔者曾参与丸剂干燥工艺和设备的改进，将普通的热风循环烘箱的传统静

表1 粉碎设备

设备名称	特点	说明
中药粉碎机组	操作方便、劳动强度较低	包括破碎、粗粉、细粉、过筛等过程，适用于多数药材
球磨机	粉尘小，对操作人员影响小	适用于朱砂、雄黄等毒性药材
超微粉碎机	药材成分溶解释放快而充分，提高药材的使用率	设备和生产成本较高，适用于虫草、鹿茸等贵重药材

表2 提取浓缩设备

设备名称	特点	说明
多功能提取罐	用于药材的水提和挥发性成分的提取	适用于多数药材，但不能进行先煎等特殊处理
浓缩罐	耗时长，对成分影响较大	目前常用
真空浓缩机	低温、减压，时间短，可降低有效成分的损失	使用于醇提药液的处理
微波辅助提取机	提取时间短，温度较低	实验阶段，实际应用少
超声波提取机	提取时间短，温度较低	实验阶段，实际应用少
超临界提取机	提取温度低，不破坏有效成分	多用于脂溶性有效成分的提取

表3 制剂加工设备

设备名称	特点	说明
槽形混合机	操作简单，温度低	可以辅以炼药机，增加药坨的塑性
多功能制丸机	操作简单，温度低	
热风循环烘箱	干燥时间长，成分损失多	
丸剂微波干燥机	干燥时间短，成分损失少	兼有灭菌的作用，目前被广泛应用

态干燥方式改为微波干燥灭菌的动态干燥方式，使干燥时间从原来的20~28小时缩短为现在的30分钟。同时，微波干燥兼具灭菌的作用，浓缩丸剂的溶散时限指标有所改进，降低了有效成分的损失，提高了产品的质量^[9-12]。目前，微波干燥技术在国内的浓缩丸剂生产中被广泛应用。

制剂加工设备的特点如表3所示。

三 物料

GMP（2010年版）规定，物料包括原料、辅料和包装材料。

中药浓缩丸剂的原料是中药材和中药饮片。中药饮片是中药材经过加工制成的，可直接供生产和调剂使用，中药材的质量直接影响中药浓缩丸剂的质量。中药材的需求量逐年增加，单纯地追求产量以及在生产中过多使用化肥农药等导致中药材质量下降。中药传统企业——河南宛西药业的药品广告“药材好，药才好”充分阐述了药材原料和药品质量的关系，并且深入人心。享誉海内外的百年老字号——北京同仁堂的“炮制虽繁必不敢省人工，品味虽贵必不敢减物力”的古训，也说明了药材的质量及加工炮制对药品质量的影响。

GMP（2010年版）附录5“中药制剂”的第三条规定，中药制剂的质量与中药材和中药饮片的质量、中药材前处理和中药提取工艺密切相关，应当对中药材和中药饮片的质量以及中药材前处理、中药提取工艺严格控制。第四条规定了中药材来源应当相对稳定。因此，中药片剂生产企业在购进中药材原料时，应尽可能保持中药材来源的稳定性。必要时，应当从经过GAP认证的产地或GMP认证的饮片企业购进自己的中药材，或

建立自己的规范化中药材种植基地。

国家正在大力推广中药材生产质量管理规范（GAP）的实施，为确保中药材的质量起到了良好地监督和促进作用。例如，河南宛西药业的主要产品为六味地黄丸等系列产品，为保护其中的主要原料之一——山茱萸，在主产区建设了符合国家GAP的山茱萸生产基地，来保证药材的质量。北京的同仁堂药业在浙江地区和河南南阳建立了山茱萸GAP基地、安徽铜陵的牡丹皮基地和湖北的茯苓基地。天津的天士力药业在山西商洛建立了丹参GAP基地。

中药饮片是在中药材的基础之上加工而成的，饮片炮制是否规范将直接影响饮片的质量。但是，目前国内仍然存在各省不同的中药材炮制规范，如熟地的加工就存在清蒸和酒蒸（分加黄酒和白酒）的不同加工方法。有些地方还采用生地黄加陈皮、砂仁等药材共蒸来制熟地的方法，不同的炮制方法势必会造成药材疗效方面的差异。中药饮片GMP的实施，促进了饮片加工炮制的规范化，也将为中药丸剂的质量起到保证作用。

药用辅料和包装材料也对浓缩丸剂的疗效有一定的影响。例如，辅料的质量可能影响丸剂的溶出速度，影响疗效的发挥。包装材料的好坏将影响丸剂的稳定性及疗效，但二者相对于原料而言，对质量的影响程度均较小。2010年版GMP针对药用辅料及药包装材料提出了相关规定，对浓缩丸剂疗效的发挥起到了保障作用。

四 生产工艺

中药浓缩丸剂生产中对中药材的处理方法是提取和制粉，其生产工艺流程如图1所示。对不同药材的处理应建立在科学的基础



图1 浓缩丸剂的生产工艺流程图

之上，如六味地黄丸（浓缩丸）中山茱萸药材的处理，其处方量的2/3为山茱萸制粉，处方量的1/3为山茱萸的提取物，而在研究中发现，山茱萸的有效成分不易溶解于水，故该处理方法势必影响疗效的发挥，有待进一步的改进。

五 生产环境

制剂生产环境的改变，将对疗效造成一定的影响。例如，环境温度和湿度的改变可能使丸剂的微生物限度超出规定的范围；或者导致产品吸潮，使丸剂的水分超限，从而影响产品的稳定性，造成疗效降低。

中药材的种植及生产的环境对中药材的质量影响很大，如土壤、气候等因素。河南的四大怀药是公认的地道药材。如地黄，明代《本草蒙筌》记载“地黄江浙种者，受南方阳气，质虽光润而力微，怀庆生者系北方纯阴，皮有疙瘩而力大”。李时珍的《本草纲目》曰：“今人推以怀庆地黄为上。”怀庆（今河南焦作温县、武陟等地）一带，土壤和气候条件等适合地黄等药材的生长，足以说明环境对药材质量的影响。地黄的现代成分研究表明，怀地黄中梓醇、地黄苷D、地黄苷A等环烯醚萜苷类成分明显高于其他产地地黄的含量^[13-18]。用HPLC测定不同产地的山药中DHEA的含量，结果表明，怀山药中DHEA的含量高于其他产地山药的含量，说明怀山药的质量优于其他产地山药的质量^[19]。

牛膝在四川、湖北、陕西等省均有生产，但以怀牛膝质量最佳，数量也居全国之首，其主产区即现在的河南省焦作市的温县、武陟等地。测定结果表明：以河南武陟、温县等地所产牛膝中 β -蜕皮甾酮的含量为高，这与传统认为牛膝以河南省怀庆府所产为道地药材的评价相一致^[20]。对道地和非道地怀牛膝中 β -蜕皮甾酮含量进行分析，道地药材含量高于非道地药材，不同产地间

牛膝中 β -蜕皮甾酮含量无显著性差异。应用中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2004A版）进行图谱分析，结果表明，不同产地牛膝的相关系数有一定的差异，河南道地药材怀牛膝相似度均大于0.95，而河北、亳州等其他产地的牛膝的相似度则低于0.95^[21]。

综上所述，影响中药浓缩丸剂疗效的因素主要有五个方面，分别是人员、生产设备、物料、生产工艺、生产环境。因此，生产企业在生产过程中，应从这五个方面着手对产品的质量加强管理，加强对生产中人员的管理，加强对生产中物料的质量控制，加大新设备、新技术等在生产中的应用力度，并不断改进生产工艺，才能有效地保证产品的质量及疗效。^④

作者简介

卢鹏伟（1973—），男，河南人，中级职称，现就职于河南医药技师学院，主要从事中药制剂生产工艺、质量标准和生产设备的研究。

牛艳阳（1973—），女，河南人，中级职称，现就职于开封市泌尿专科医院，主要从事中药制剂生产工艺、质量标准和生产设备的研究。

参考文献

- [1] 卢鹏伟, 王建涛, 伍善根. 浅析影响中药片剂压片成型质量的因素 [J]. 医药工业设计, 2013, 34 (3): 33-35.
- [2] 郭淑丽, 卢鹏伟, 牛艳阳. 影响中成药疗效的若干因素分析及对策 [J]. 中国药业, 2003, 12 (6): 60-61.
- [3] 申圣丹, 王盛民, 詹源文, 等. 珍珠超高压撞击流超微粉碎的研究 [J]. 现代食品科技, 2010, 26 (11): 1220-1226.
- [4] 严冬, 梁举春. 冬虫夏草微粉胶囊的制备及其腺苷的体外溶出度的测定 [J]. 科技视界, 2012 (35): 30-60.
- [5] 赵亚, 赖小平, 姚海燕, 等. 响应曲面优化超微粉碎参须中人参总皂苷的溶出过程研究 [J]. 中药材 2014 (3): 497-501.
- [6] 欧阳丽娜, 李兰林, 吴雪, 等. 正交设计优选竹节参总皂苷微波提取工艺的研究 [J]. 中草药, 2010, 41 (10): 1639-1642.
- [7] 董媛, 朱靖宇, 王虎义, 等. 响应面法优化蛹虫草菌丝体多糖超声波提取工艺的研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20 (4): 880-883.
- [8] 梁汉明, 孟青, 关泽明, 等. 蛇床子的超临界提取工艺及成分分析 [J]. 广东药学院学报, 2007, 23 (2): 113-115.
- [9] 卢鹏伟, 杨晨华, 张启明, 等. 浓缩六味地黄丸干燥工艺的筛选 [J]. 时珍国医国药, 2002, 13 (11): 658-659.
- [10] 卢鹏伟, 杨晨华, 等. 浓缩六味地黄丸两种不同干燥方法的比较 [J]. 河南大学学报 (医学科学版), 2002, 21 (4): 21-22.
- [11] 卢鹏伟, 杨晨华, 单雯, 等. 浓缩六味地黄丸微波干燥工艺的验证 [J]. 河南大学学报 (医学科学版), 2005, 24 (2): 31-33.
- [12] 马俊峰, 王随国. 丸剂生产中应用微波灭菌干燥机的探讨 [J]. 中成药, 2005, 27 (10).
- [13] 张留记, 屠万倩, 杨冉, 等. 不同产地地黄中地黄苷D的测定 [J]. 分析实验室, 2008, 27 (3): 56-58.
- [14] 陈新贵. HPLC法测定不同来源地黄中梓醇的含量 [J]. 安徽医药, 2012, 16 (7): 910.
- [15] 刘长河, 张留记, 李更生, 等. 不同产地的地黄中梓醇含量比较 [J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22 (5): 259-260.
- [16] 李更生, 王慧森. HPLC法测定地黄中地黄苷D含量 [J]. 中草药, 2003, 34 (8): 751-754.
- [17] 李更生, 刘长河, 王慧森. 不同产地的地黄中梓醇含量比较 [J]. 中草药, 2002, 33 (2): 126-128.
- [18] 张留记, 屈凌波, 赵玉芬. 不同产地中地黄苷A的含量比较 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18 (8): 1809-1810.
- [19] 李军, 杨丰滇, 张丽萍, 等. 高效液相色谱法测定不同产地山药中脱氢表雄酮含量 [J]. 中医导报, 2013, 181 (6): 874-875.
- [20] 梁洁, 唐春风, 覃爱环. HPLC法测定不同产地牛膝中 β -蜕皮甾酮的含量 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10 (1): 30-31.
- [21] 张留记, 孙丹丹, 屠万倩, 等. 不同产地怀牛膝 β -蜕皮甾酮含量测定及指纹图谱研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2013 (25): 500-505, 510.

向 100% 的容器密封完整性测试 (CCI) 迈进

■ 摘自2016年12月2日“博世包装技术”（公众号）

一 采用无损检测法解决产品安全问题，让病人安全更有保障

根据美国食品及药物管理局（FDA）给出的定义，容器密封系统是“盛有制剂并能对其进行保护的包材组件的总和”。所述容器密封系统的完整性至关重要，因为这直接关系到产品安全与病人安全。容器密封完整性（CCI）如果存在缺陷，病人安全可能会受到较大威胁，因为这种缺陷可能会导致活性药物成分（API）发生变化，产生难以预测的副作用。



二 条例扩充

美国药典（USP）近期修订了通则12072，以便列入各种容器密封完整性测试方法，并给出最恰当的方法。确定性技术相

比于概率性方法而言，量化性更好，并且受（人为）错误影响的可能性也更低。另外，还进一步对比了破坏性测试法和非破坏性测试法，并把关注点放在非破坏性测试法上，因为非破坏性测试法能够更好地保存容器内的产品，而这些产品通常都比较昂贵。

新的包装形式和制药配方对条例提出了扩充要求，即对当前条例的范围进行扩充。例如，欧盟医药产品指南（EUGMP）附录1中写道，玻璃安瓿瓶或塑料安瓿瓶等采用熔化方式进行密封的容器，都应100%进行完整性测试。但是，容易发生泄漏或难以确保无菌性的容器，并非只有安瓿瓶。在容器密封完整性方面，西林瓶、注射器或卡式瓶比安瓿瓶的要求更严格，因为这类容器由不同的部分构成，涉及的潜在风险也更多。以西林瓶为例，它的组成部件包括玻璃容器、胶塞和铝盖。因此，西林瓶这一容器密封系统的每一部分都有必要按照各个等级进行彻底检测。

三 冻干法范例

很多抗感染药、生物科技研发药物和体外诊断等众多新型注射用制品，需要采用冻干法。冻干工艺包含三个相互独立的不同步

骤：冷冻、初次干燥和二次干燥。上述每一个步骤都存在各自的风险，这需要对产品和容器密封系统进行深入的测试。以冻干西林瓶为例，这种容器密封完整性测试（CCI）踢废率与安瓿瓶持平。而迄今为止最大的差异就在于，按规定只有安瓿瓶要接受100%的容器密封完整性测试，而其他容器都不需要进行这样的测试。但是，众多专家都期望在不久的将来，相关条例能够做出相应调整。美国药典并非是在推荐某项技术。因此，仍旧有必要针对每一项产品和制造工艺，精心挑选可行的方法。药品制造商也受到鼓励，采取新的技术，让质保水平和检测率都能得到大幅提升。选择合适的技术是要根据产品和容器的具体特性来决定，比如传导性、顶空参数、酒精含量或活性药物成分等。

四 市场上种类繁多的方法

高压泄漏检测法（HVLD）用于检测容器密封系统，这些系统包括西林瓶、预灌封注射器和卡式瓶，以及用来盛装药用液体、混悬剂和油性产品的塑料容器、塑料袋和塑料贮袋等。高压泄漏检测的原理是定量电导率的测量。该方法可以测量容器在高达25千伏导电环境下的电阻值。如果发生泄漏，测得的电阻值就会明显降低。

无损真空/压力衰减法适用于液态剂型、冻干产品和粉末产品。当发生顶空泄漏或液态产品蒸发时，采用该方法便能够对由此产生的压力增加或压力衰减进行定量测量。

最后一个要点是关于顶空分析法（HSA），其适用于冻干产品以及在真空环境下或充氮后灌封的药品。该方法采用激光光谱测得穿过顶空的光量，并监测顶空气体成分变化或顶空总压力变化。因为如果出现

泄漏，气体就会从容器外进入顶空。如果容器顶空一开始经过了气调处理，就可以通过总压力上升或氧成分压力上升的现象来检测泄漏率。

五 选择合适的技术

针对每一种产品和容器，都要选择合适的测试方法，而选择的关键就在于对产品要有透彻的了解：产品对氧气敏感还是对湿度敏感？产品是否需要达到特定的真空水平？产品的分子结构是什么？产品临界缺陷值是多少才能在检测后保证产品在整个保存期限内都能处于无菌状态且稳定可靠？在这种情况下，对市场需求和相关规定比较熟悉的设备供应商，将会为您带来巨大的帮助，因为这样的供应商所能提供的不仅仅是一台机器。目前，整个产业正向100%的容器密封完整性检测迈进，博世包装技术等设备厂商却早已建立了一套庞大的视检和容器密封完整

性检测技术，这样就能根据各个药品厂家所生产药品的活性药物成分、剂型和容器类型与容器尺寸来为其量身打造合适的方案。P



微波加热原理及特点

■ 蔡建国

一 微波

微波 (microwave) 的频率为300MHz~300GHz, 即波长在1mm~1m之间的电磁波, 如图1所示。在实际应用中, 又细分为分米波 (1m~10cm, 300MHz~3GHz)、厘米波 (10cm~1cm, 3~30GHz)、毫米波 (1cm~1mm, 30~300GHz) 和亚毫米波 (1mm~0.1mm, 300~3000GHz)。微波炉常用的工作频率为2450MHz。



图1 波谱频率范围示意图

二 微波加热的原理

微波的应用主要是热效应。微波加热, 即介质分子获得微波能并转化为热能的过程。一般来说, 介质在微波场中加热同时存在两种机制: ①离子传导机制。离子在电场中移动产生电流, 介质对离子流的阻碍产生热效应。②偶极子转动机制。介质是由许多个一端带正电、另一端带负电的分子 (或偶极子) 组成, 在微波中, 偶极子随外加电场的改变而快速摆动, 在做规则运动时受到相临分子的干扰和阻碍, 使杂乱无章运动的分子获得能量并以热的形式表现。

三 微波加热的特点

微波加热的主要特点有: ①选择性; ②快速; ③高效、清洁。

(一) 介质吸收微波的选择性

介质吸收微波的能力主要取决于其介电常数、介电损失因子、比热和形状等。一般而言, 极性较大的溶剂或目标成分, 吸收微波的能力强, 在微波照射下能迅速升温, 沸点低的溶剂甚至有过热现象出现。极性较低者吸收微波的能力差, 而非极性的物质则几乎不吸收微波。水是吸收微波最好的介质, 任何含水的非金属物质或各种生物体都能吸收微波, 由此可见, 微波对含水部位有一定的选择性。对于非水体系, 体系中残存的含水量对加热有一定的影响。对于非极性介质, 为了促使或加快加热, 通常的做法是在非极性的溶剂中加入极性溶剂。

(二) 加热快速

根据微波的加热原理可知, 微波是“体”加热, 即往往从颗粒 (主体) 内部加热, 热量从颗粒 (主体) 内部往外传, 且加热速度快。P

作者简介

蔡建国 (1959—), 男, 上海人, 教授, 现就职于华东理工大学, 研究方向为传质与分离过程及设备。

制药机械术语（六）

Terms of pharmaceutical machinery

3.4.1.1.3 直联三足式离心机

direct-coupled three column centrifuge

电机与转鼓直联的三足式离心机。

3.4.1.2 上悬式离心机

top-suspended centrifuge

主轴支点高于旋转部件重心的立式过滤离心机。

3.4.1.3 卧式刮刀卸料离心机

horizontal scraping discharging centrifuge

转鼓装在水平轴上，采用刮刀卸料的过滤离心机。

3.4.1.4 虹吸刮刀式离心机

siphon scraping centrifuge

利用虹吸原理改变过滤推动力的卧式刮刀卸料的过滤离心机。

3.4.1.5 卧式活塞推料离心机

horizontal piston centrifuge

转鼓装在水平轴上，利用活塞的往复运动推料的过滤离心机。

3.4.1.6 锥篮式离心机

conical cradle centrifuge

锥形转鼓装在主轴上，以离心力为推动力完成分离、卸料连续操作的过滤离心机。

3.4.1.7 振动卸料离心机

vibration discharging centrifuge

转鼓在偏心机构的作用下作垂直振动卸料的过滤离心机。

3.4.1.8 进动卸料离心机

rotated drum separating discharging centrifuge

转鼓利用公转和自转的速度差，完成分离、卸料的过滤离心机。

3.4.1.9 螺旋卸料过滤离心机

scroll discharging centrifuge

由转鼓内的螺旋输送机卸料的过滤离心机。

3.4.1.10 翻袋式离心机

filter rolling-over centrifuge

利用转鼓内滤袋的翻动完成卸料的过滤离心机。

3.4.1.11 管式过滤离心机

tubular filtering centrifuge

圆柱形转鼓长径比为4~8的过滤离心机。

征稿启事

为了推动科技创新和管理创新，在行业内部营造良好的发展环境，提高行业整体技术水平、管理水平和人员素质，中国制药装备行业协会创办《医药&装备》，赠予制药、保健品、兽药、制药装备等行业工作者，以及相关大专院校、科研院所的专家学者和学生。

规划的栏目包括制药工艺与设备、制药工程设计、研究与创新、标准与验证、自动化与控制、观察与思考、短讯、知识园地等，以科学性、学术性和实用性为宗旨，力求及时、准确地反映国内外医药与装备相关领域的最新科研动态、科技创新成果，以及新方法、新理论、新动态，用科学的、先进的技术指导行业工作者，为广大读者提供学习、交流的平台，有利于开拓国际视野，全面提高从业者的综合素质。诚挚欢迎制药装备企业、科研院所、大专院校从事医药、制药装备相关领域理论研究和技術工作的人士踊跃投稿。

>> 来稿须知

1. 文章要求论点明确，论据充分，论证严谨，文字精练，数据准确，具有一定的先进性和实用性。
2. 文章中需要列出摘要、关键词，参考文献按引用的先后顺序列于文末。
3. 文中图表均应标有序号和名称，与正文必须相互呼应。图片要清晰（尽量同时提交电子版），表格设计要合理。
4. 计量单位以国家法定计量单位为准。
5. 文章末尾写明作者简介，包含姓名、性别、出生年份、籍贯、职称、职务、工作单位、研究方向即可。

>> 联系方式

地址：北京市丰台区草桥欣园一区四号 中国制药装备行业协会

邮编：100068

电话：010-67560860；010-87584931

邮箱：xiewen@phmacn.com；wanglili@phmacn.com

联系人：谢文 王莉莉





发送对象：制药装备行业相关企业
印刷单位：北京中石油彩色印刷有限责任公司
印刷日期：2017年4月
印 数：5000册

