

• 内部资料 免费交流 •

医药装备

PHARMACY & EQUIPMENT

01
2019
(总第13期)

编印单位 / 中国制药装备行业协会

准印证号 / 京内资准字1518—L0069号

装备与应用

热敏感药品终端灭菌解决方案研究

- › 单克隆抗体口服缓控释制剂及设备
- › 一种在线视觉异物检测系统在抗生素瓶灌装机上的应用
- › 一致性评价中有关冻干注射剂粉针质量问题解析

第十四届 “兴业杯” 中国制药装备有奖征文活动 获奖名单

一等奖



实现冻干机数据云端化

应亦丰 上海世卓科技有限公司

二等奖



药物微喷射多功能系统设计

孙怀远、廖跃华、宋晓康、刘志强
上海健康医学院/上海理工大学

压片机数据管理

张 栋 上海天祥·健台制药机械有限公司

三等奖



无菌冻干药品装备的前世今生

郑金旺 上海东富龙科技股份有限公司

后GMP时代中国药机企业的挑战与机遇

宋有星 山东国投鸿基检测技术股份有限公司

一种抗生素生产过程的在线黏度测量实例分析

丁晓炯 笙威工程技术服务（上海）有限公司

一种新型智能全伺服冻干机自动进出料系统

沈志强 上海世卓科技有限公司

煎药机开发之我见

张金连、蔡宝昌 江苏海沪智能设备有限公司



基于Quorum机制的ZigBee网络节能算法研究

田娥娥 天水华圆制药设备科技有限责任公司

蒸馏水机技术的发展及创新

曹祥龙 原上海天鼎通用设备有限公司

浅谈超声波在中药提取上的应用

胡青林 上海远跃制药机械设备有限公司

浅谈企业知识产权管理的重要性

杨丽娜 上海世卓科技有限公司

浅谈中国制药装备的未来发展趋势

赵含雪 安徽省医药设计院

全自动脱巢贴标机拧杆旋瓶机构的设计

唐湘祁 上海华东制药机械有限公司

塑料安瓿制瓶灌装封口设备确认

刘加伟、耿佳佳 山东齐都药业有限公司

运用BFS技术的小容量注射剂工艺概述

耿佳佳、张 晓、刘加伟 山东齐都药业有限公司

中药饮片设备自动化的基本要求

谢晓文、谢忠泽 温州大学/浙江迦南科技股份有限公司

中药配方颗粒的现状与发展探讨

卢鹏伟、王建涛、杨晓晨、李更生
河南医药技师学院/河南省中医药研究院

医药洁净室高效回/排风口设备的应用及检漏

陈 辉 中国电子系统工程第四建设有限公司

全伺服泡罩包装机故障分析及处理方法

郭仕林 辽宁天亿机械有限公司



装备与应用 | Equipment & Application

04 热敏感药品终端灭菌解决方案研究

目前XPSM系列旋转式水浴灭菌器主要用于氨基酸、脂肪乳等热敏类药品的终端灭菌，药液在灭菌全程中处于旋转状态，不但能够使药品更均匀地接触循环水而具备更好的温度均匀性，而且能防止药品在灭菌过程中发生沉淀或者凝固等。本文结合XPSM系列旋转式水浴灭菌器的原理，重点介绍了最新研发的急速升降温水浴灭菌器在保证药品性能的前提下实现该类药品的终端灭菌效果，并总结了解决该类药品有效灭菌过程中的问题分析方法，对探索热敏感类药品的终端灭菌具有重要的指导意义。

13 单克隆抗体口服缓控释制剂及设备

“单抗”即单克隆抗体是由单一B细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位（又被称为“抗原决定簇”）的抗体，将具有分泌特异性抗体能力的致敏B细胞和具有无限繁殖能力的骨髓瘤细胞融合而成。这项新技术从根本上解决了在抗体制备中长期存在的特异性和可重复性问题。融合成功的关键是提供一个无毒、无菌、低温的操作环境。为适应口服缓、控、靶向释药口服固体制剂的生产，单克隆抗体生物仿制药迅猛发展的机遇已经来临。低温无菌贮存、输送、冻干、制粒（丸）、包衣干燥设备及过程控制被推到了前沿，为创建设备完整的数据管理体系、数字化检测和图像检测平台，以优质的设备推动相关释药技术的产业化应用。

22 一种在线视觉异物检测系统在抗生素瓶灌装机上的应用

抗生素瓶等小容量制剂在生产过程中，由于生产工艺本身的缺陷，产品中可能含有玻璃屑、毛发、纤维、橡胶等不溶性异物。由于抗生素瓶特别是冻干制剂的特殊性，目前国内绝大多数制药企业均采用人工检测，药品安全性得不到保障。本文从小容量制剂的用药安全出发，利用日趋成熟的视觉检测技术，创造性地提出了一种抗生素瓶小容量制剂灌前瓶内异物的在线检测技术方案，以便从根本上解决抗生素瓶剂异物检测的难题。此检测方案通过采用高清工业相机及定制光源和聚焦片在抗生素瓶灌装前就能判断瓶内是否含有异物，灌装机PLC接收来自工控机的视觉判断信号，以此阻止灌装机对含有异物的抗生素瓶进行灌装，这样就能有效减少高价值生物制剂的浪费。

28 石墨烯在医疗、医药生产与工程装备研发中的应用

石墨烯是一种科技前沿的新材料，号称“新材料之王”。虽然被发现的历史很短，但它的应用将改变人类历史，将对全球经济、科技、环境、生活各个领域的发展产生深刻的影响。它已经被广泛应用于国防、航空航天、航海、电子、储能、交通运输、纺织等各行各业，展现了强大的优势，它在医药生产及其工程装备方面的初步应用已经展现了巨大魅力。随着其研发应用的扩展，它将对人类的健康事业产生巨大的影响。



观察与思考 | Observation & Thoughts

45 一致性评价中有关冻干注射剂粉针质量问题解析

本文主要描述了在药品一致性评价的背景下，普通冻干注射剂粉针的关键质量属性情况，以及影响它们的关键冻干过程参数，并以冻干品复溶有浊度问题为例，讲述了解决问题的思路。

54 俄罗斯市场考察报告

短讯 | News-flash

63 板蓝根有了国际标准

标准选登 | Selected Standards

64 制药机械术语（十三）

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
张细康 张学贵 郑国珍
周金海 庄英萍

主编：高川

责任编辑：王莉莉 陈晓华

《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！

热敏感药品终端灭菌 解决方案研究

■ 白宝丹 吴永广 陈少剑

摘要：目前XPSM系列旋转式水浴灭菌器主要用于氨基酸、脂肪乳等热敏类药品的终端灭菌，药液在灭菌全程中处于旋转状态，不但能够使药品更均匀地接触循环水而具备更好的温度均匀性，而且能防止药品在灭菌过程中发生沉淀或者凝固等。本文结合XPSM系列旋转式水浴灭菌器的原理，重点介绍了最新研发的急速升降温水浴灭菌器在保证药品性能的前提下实现该类药品的终端灭菌效果，并总结了解决该类药品有效灭菌过程中的问题分析方法，对探索热敏感类药品的终端灭菌具有重要的指导意义。

关键词：灭菌器；水浴灭菌技术；快速升降温灭菌技术；节能系统；热敏感类药物

目前，注射类药品中存在一类热敏感药品，此类药品不同于热敏感性差的生理盐水，其长时间处于高温环境下容易造成药效降低，直接影响药品的药用价值。常见的热敏感药品有氨基酸类药品和脂肪乳类药品。氨基酸注射液，对于蛋白质摄入不足或吸收障碍的患者能够很好地满足机体的代谢需要，同时也可用于改善手术后病人的营养状况。脂肪乳注射液为能量补充药，脂肪乳能够为机体提供能量和必要的脂肪酸，为胃肠外营养补充能量和必须的氨基酸，预防和治疗人体必需脂肪酸缺乏症，也为经口服途径不能维持和恢复正常必需脂肪酸水平的病人提供必需的脂肪酸。这类药品要求在高温条件下暴露的时间越短越好，但湿热灭菌工艺要求高温下灭菌时间无法缩短，所以，只能尽量减少药品从常温升到灭菌温度和从灭菌温度降到常温的时间，即为湿热灭菌中经常遇到的快速升降温灭菌要求。

湿热灭菌按灭菌原理可分为蒸汽、水浴两种灭菌工艺。水浴灭菌主要原理是通过过热水在指定温度、压力与时间条件下，对密闭液体灌装的产品进行灭菌，具体的灭菌工艺流程和PID图如图1所示。

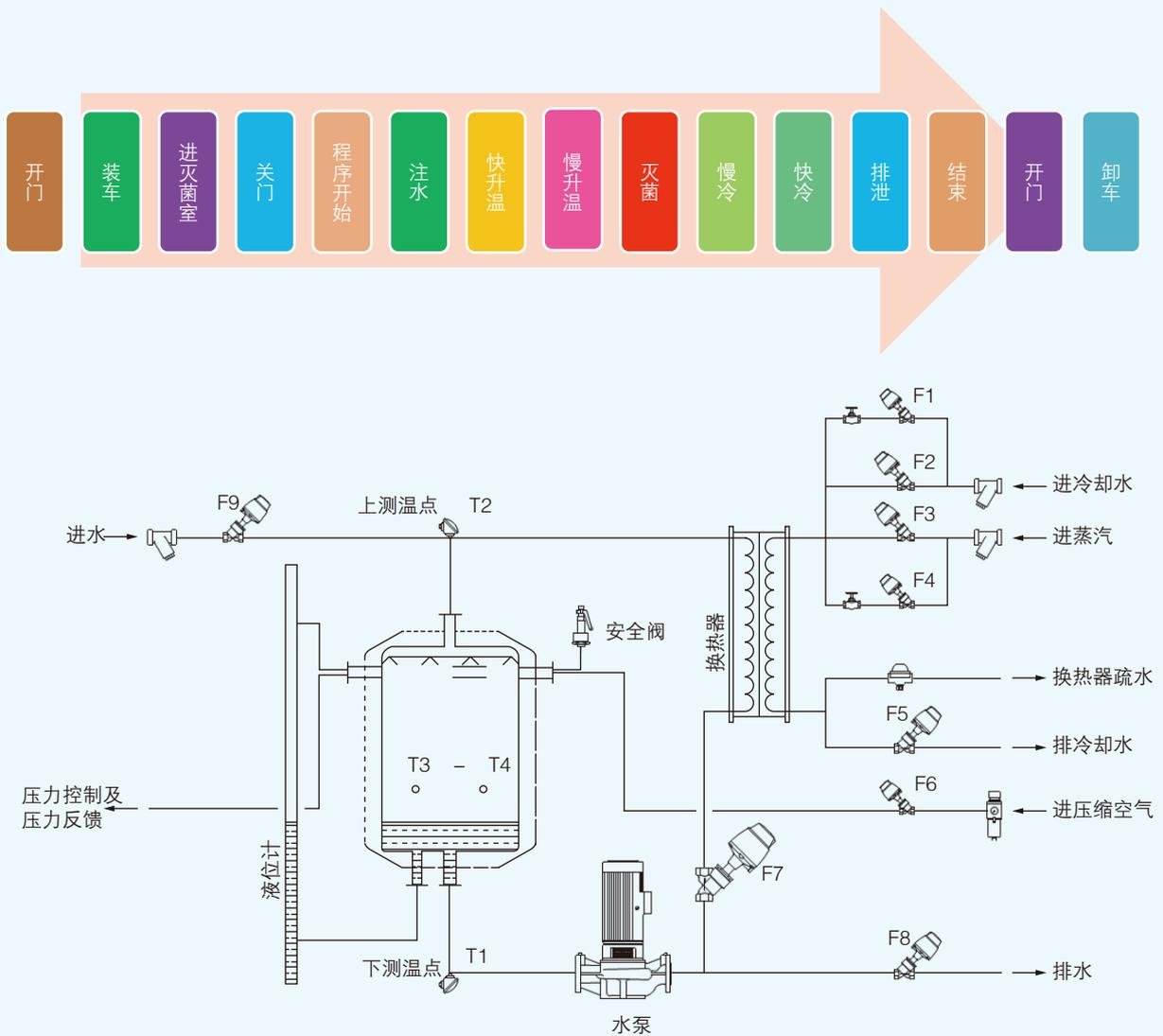


图1 灭菌工艺流程和PID图

水浴灭菌主要工作流程如下：当药品进入灭菌器，准备阶段结束后，开始进入升温阶段，循环水泵从灭菌器底部抽取纯化水，经过换向阀F7和换热器，再从顶部喷淋进内室，同时进蒸汽的阀F3和F4开启，在换热器的另一侧通入蒸汽，纯化水通过换热器与蒸汽换热升温，升温后的纯化水喷淋到药品上，加热药品达到设定的灭菌温度。达到灭菌温度后，进蒸汽阀F4间歇开启，保证药品维持在灭菌温度以上。灭菌结束后，与升温阶段类似，所不同的是，此时F1和F2进冷却水阀打开，代替蒸汽对纯化水进行换热降温，降温后的纯化水喷淋到药品上，降低药品温度至设定的冷却温度。因降温阶段和升温阶段工作原理类似，本文以下部分仅讨论升温阶段，降温阶段可类比执行。

由水浴灭菌的原理及工艺流程可知，药品升温的快慢排除热传递及散热影响外主要与纯化水所蕴含或能够吸收的热量有直接关系。显而易见，如果想要提高升温速度，可提高单位时间内喷淋到药品上的纯化水的能量 Q ，由 $Q=Cm(T_1-T_2)$ 可知，增加单位时间纯化水的质量 m 和提高此部分纯化水温度 T_1 即可增加能量 Q 。针对灭菌器来说，通常从工程领域，增加单位时间纯化水质量 m 的办法即增加循环水泵的流量，提高纯化水温度 T_1 的办法为增大换热器的型号，加大蒸汽供给量（含增加蒸汽流量和提高蒸汽温度）等。随着以上方案的实施，药品升温时间有显著的提升，但鉴于纯化水与蒸汽换热速率和设备成本原因，以100mL大输液玻璃瓶为例，其从常温40℃升高到121℃最快速度为15分钟左右，其中从100℃升高到121℃占用时间大约为10分钟，再采取相同的手段，此时间缩减的不明显，而且往往会导致设备成本及能源成本大幅增加，效率不高。尽管升温时间已经大幅减少，但针对某些特殊药品来说，此时间对其药效影响十分严重，其灭菌工艺仍需要进一步压缩升温时间尤其是100℃到121℃的时间。理论上再增加纯化水热量仍能加快药品的升温，但通过原有工程手段实现起来成本效率比极低，这就产生了本文所要研究的问题。

一 技术方案

通过对公式 $Q=Cm(T_1-T_2)$ 及水浴灭菌原理深入研究后我们发现，现有灭菌设备都是药品升温与纯化水升温同时进行，纯化水首先升温带有热量后再传递给药品，使其升温，这样药品升温速率往往受到纯化水升温速率的限制。针对此问题，我们设想如果把药品升温和纯化水升温两个阶段分开，首先制备蕴含足够热量的纯化水，然后设法使纯化水与药品快速接触传热，这样药品的升温时间

理论上仅与药品导热速率有关。

二 试验过程

为实现上述的技术方案，应提前预制足够量的过热水，选用蒸汽发生器提前加热过热水。预先将蒸汽发生器中注入足够量的纯化水，通过电加热管加热，蒸汽发生器配置温度探头与压力变送器，当蒸汽发生器内部过热水温度达到目标温度后，直接将过热水注入灭菌器腔室内，同时为防止过热水汽化，提前往灭菌器腔室内加压，这样大大缩短了纯化水加热的时间。

以灭菌温度121℃，冷却温度65℃为例，根据多次实验总结数据如表1所示。

表1 实验数据总结

	注水时间 (min)	升温时间 (min)	冷却时间 (min)	F0值
不穿刺	1~1.2	2.5~2.8	3.1~3.2	9.5
穿刺100mL玻璃瓶	1~1.2	5.5~6.2	5.6~6.5	12
穿刺250mL玻璃瓶	1~1.2	8~8.5	6.5~7	12.5
穿刺500mL玻璃瓶	1~1.2	9.8~11	7.3~8	13.6

三 工程设计

参照试验数据及原理，山东新华医疗器械股份有限公司研究开发了一台4m³用于氨基酸类药品灭菌的设备。此灭菌器设计的关键是有热水制备系统及储存装置，另外考虑到灭菌工艺对于温度均匀性的影响，此灭菌器采用旋转装置和变频调速技术，能够使药品相对均匀地接触到纯化水。

（一）热水制备系统

通过理论计算，4m³灭菌器所用纯化水加热到121℃所需要的热量约76万千焦，对比市面上常见电加热、喷射器加热和换热器加热等多种加热方式，最终热水制备系统选用管壳式换热器作为换热元件。通过向换热器中持续通入蒸汽，蒸汽热传递能够在较短的时间内将纯化水加热，蒸汽利用率高，设备成本和使用成本低，同时满足灭菌器的使用工况。

（二）热水储存装置

根据试验数据，预热的纯化水需要加热到100℃以上，参考水在不同压力下沸点对照表，防止过热水直接汽化需要保证水罐内达到一定的压力，因此，水罐配置压力传感器实时检测罐内压力，同时进气、排气系统根据过热水温度自动调节罐内压力。为保证预热足够量过热水，水罐配置液位监测系统，根据灭菌器纯化水用量计算出水罐液位高度，防止出现过热水量不足，影响灭菌器的正常运行。水罐配置温度探头，实时检测过热水温度，控制系统具备预热程序，操作人员只需设定好预热温度，程序将自动执行预热。经检测，水温达到设定温度后，预热流程自动停止。水罐放置在灭菌器顶部，过热水在压差作用下快速注入灭菌器内开始升温过程，极大地缩短了纯化水加热的时间；同时，过热水与药品的温差提高了药品内部药液的升温速度。

过热水制备系统和储存装置实物如图2所示。



图2 过热水制备系统和储存装置

（三）旋转装置

通过多年的设计经验和试验过程得出，升温过程中最先接触到过热水的药品先行达到灭菌温度，而经过喷淋后接触到过热水的药品会有时间和温差上的延迟，因此会影响灭菌过程中温度的均匀性，并且最先接触到过热水的药品会受到热稳定性的影响。为避免上述问题的产生，灭菌器内设计有旋转机构，药品放置在可调速的旋转机构中，过热水喷淋时，药品随旋转机构处于不断的旋转状态，能够使上下层药品均匀接触到过热水，消除不同位置对热传导的影响。

旋转装置如图3所示。

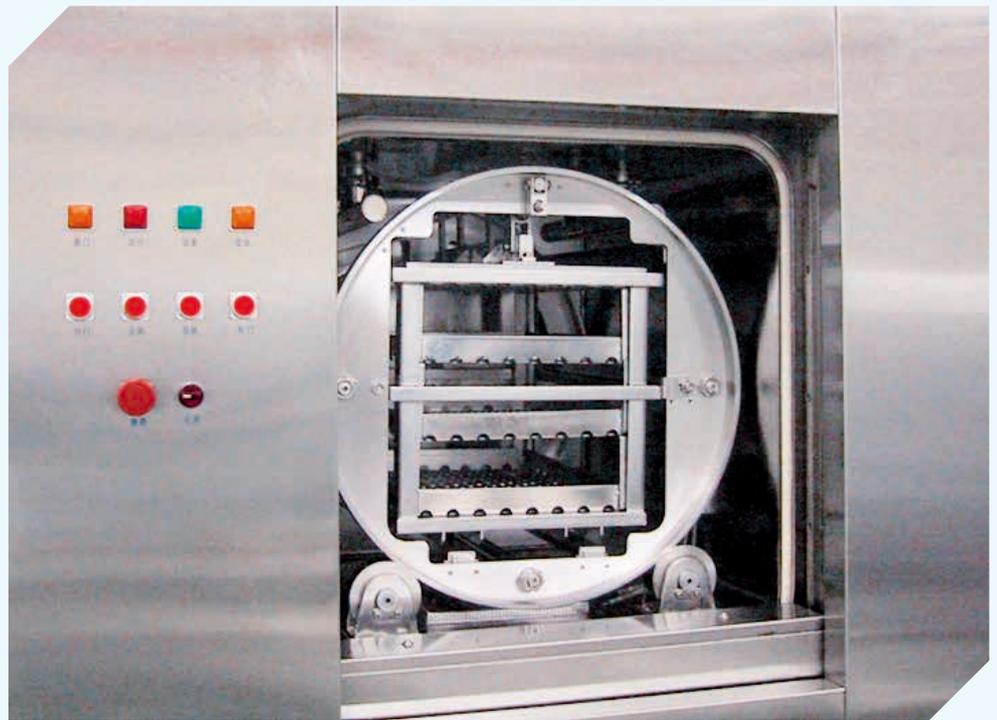


图3 旋转装置

(四) 控制系统

为了达到快速升降温的目的，升温阶段程序采用分段升温的控制方式，即升温的前期阶段，采用过升温方式，控制循环水的温度为灭菌设定温度+OS℃，并一直保持此温度，当腔室产品的温度到达（灭菌设定温度-0SE℃）后，再控制循环水的温度缓慢下降；进入灭菌阶段后，控制循环水的温度略高于产品温度，以降低灭菌阶段F0值的累积，灭菌阶段采用温度时间+F0值的控制方式；进入冷却阶段后，冷却阶段的前期，即慢冷阶段，控制小冷却水阀常开，大冷却水阀间断开启的方式，防止产品出现爆袋，当冷却到快冷阶段后，大冷却水阀打开，加速冷却的过程，以减少冷却阶段F0值的累积。

升温阶段和冷却阶段的控制曲线如图4所示。

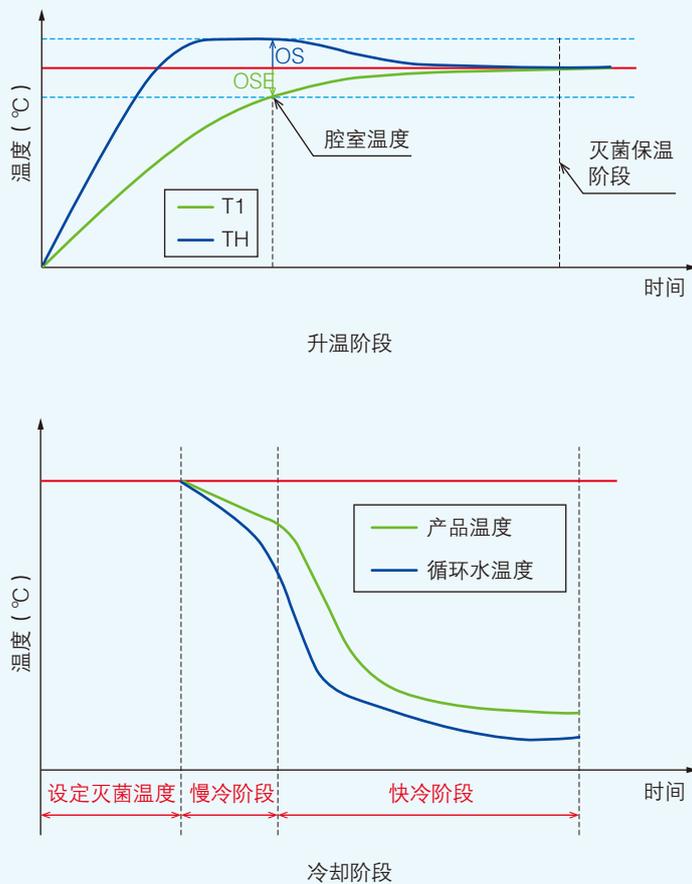


图4 升温阶段和冷却阶段的控制曲线

四 灭菌结果

在客户现场满载100mL玻璃瓶按照灭菌工艺得到以下数据情况：以灭菌温度121℃，灭菌时间8分钟的灭菌工艺为例，与传统设备对比（见表2），灭菌曲线如图5所示。

表2 不同灭菌工艺与传统设备对比

类别	升温时间 (min)	冷却时间 (min)	F0值
常规设备	23~28	20~25	20
普通快速升降温灭菌器	12~17	12~15	16
新型快速升降温灭菌器	6~9	5~8	12

由灭菌结果可知，本文所讨论的快速升降温技术手段相比传统手段有明显的改善效果，最终灭菌工艺也得到了相关客户的认可。

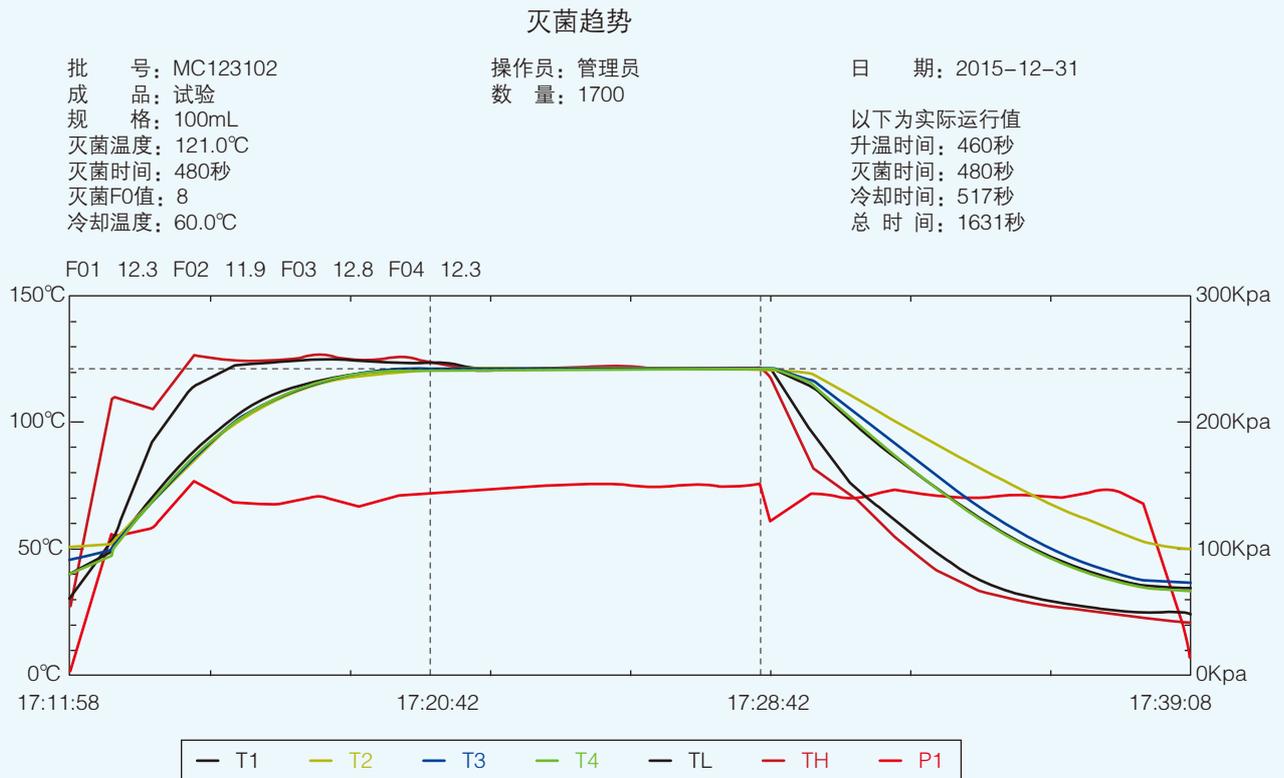


图5 灭菌曲线

五 结语

本文中所讨论的快速升降温技术中，最主要的技术是采用过热水制备系统、过热水储存装置和旋转装置，此三项技术中前两项与减少升温时间有直接关系，后一项是消除药品快速升降温中所带来的温差影响，三者相辅相成、缺一不可。从最终结果来看，有效地解决了某些特种热敏感药品灭菌热稳定性问题。另外，此设备的总体制造成本和使用成本均在可接受范围内，整体技术值得推广。

参考文献

- [1] 中华人民共和国药典（2010年版）.
- [2] 药品生产质量管理规范（2010年版）.
- [3] FDA-21 CFR Part 11：电子签名电子记录.
- [4] GB 8599-2008大型蒸汽灭菌柜技术要求-自动控制型.
- [5] PDA TR 1湿热灭菌的验证：灭菌程序的设计、开发、确认和日常监控.
- [6] 陈少剑，鞠鹏，王磊，王振，花俊辉. 一种灭菌器内部压力的实时控制方法. 中国，CN201510525966.1.2017-09-29.

作者简介

白宝丹（1985—），男，陕西人，工程师，现就职于山东新华医疗器械股份有限公司，负责水浴灭菌器、安瓿灭菌器产品的设计与规划工作。

吴永广（1990—），男，山东人，助理工程师，现就职于山东新华医疗器械股份有限公司，负责水浴灭菌器、通风干燥灭菌器产品的设计与研发工作。

陈少剑（1981—），男，山东人，工程师，主任，现就职于山东新华医疗器械股份有限公司，研究方向为制药装备的工业自动化控制。

单克隆抗体口服缓控释制剂及设备

■ 郑国珍

摘要：“单抗”即单克隆抗体是由单一B细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位（又被称为“抗原决定簇”）的抗体，将具有分泌特异性抗体能力的致敏B细胞和具有无限繁殖能力的骨髓瘤细胞融合而成。这项新技术从根本上解决了在抗体制备中长期存在的特异性和可重复性问题。融合成功的关键是提供一个无毒、无菌、低温的操作环境。为适应口服缓、控、靶向释药口服固体制剂的生产，单克隆抗体生物仿制药迅猛发展的机遇已经来临。低温无菌贮存、输送、冻干、制粒（丸）、包衣干燥设备及过程控制被推到了前沿，为创建设备完整的数据管理体系、数字化检测和图像检测平台，以优质的设备推动相关释药技术的产业化应用。

关键词：单抗；单克隆抗体的制备；口服缓、控释靶向制剂；低温包衣设备

一 单克隆抗体及制备

由单一B细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位〔又被称为“抗原决定簇”（antigenic determinant, AD）指抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团〕的抗体，被称为“单克隆抗体”，也称其为“单抗”。

单克隆抗体的制备常采用杂交瘤技术，杂交瘤（hybridoma）抗体技术是在细胞融合技术的基础上，将具有分泌特异性抗体能力的致敏B细胞和具有无限繁殖能力的骨髓瘤细胞融合为B细胞杂交瘤。用具备这种特性的单个杂交瘤细胞培养成细

胞群，可制备针对一种抗原表位的特异性抗体即单克隆抗体。

1975年，分子生物学家G.J.F.克勒和C.米尔斯坦在自然杂交技术的基础上，创建了杂交瘤技术——既具有瘤细胞易于在体外无限增殖的特性，又具有抗体形成细胞的合成和分泌特异性抗体的特点。将这种杂交瘤作单个细胞培养，可形成单细胞系，即单克隆。

这项新技术从根本上解决了在抗体制备中长期存在的特异性和可重复性问题，可用于探讨免疫治疗和与药物结合的免疫—化学疗法（“导弹”疗法），即利用单克隆抗体与靶细胞特异性结合，将药物带至病灶部位。因此，单克隆抗体可直接用于人类疾病的诊断、预防、治疗以及免疫机制的研究，为人类恶性肿瘤的免疫诊断与免疫治疗开辟了广阔前景。

二 单克隆抗体的制备过程

（一）细胞的融合

细胞融合的方法有物理法，如电融合、激光融合，化学融合法以及生物融合法，如灭活的仙台病毒，即采用化学融合法中的聚乙二醇融合法。

聚乙二醇（PEG），在分子量为200~700时，呈无色、无臭的黏稠状液体；分子量大于1000时，呈乳白色蜡状固体，能溶于水、乙醇及其他许多有机溶剂，对热稳定，与许多化学药品不起作用。用作细胞融合剂的聚乙二醇一般选用分子量为4000时，常用浓度为50%，pH8.0~pH8.2（用10%NaHCO₃调整），分子量小的PEG，融合效应差，又有毒性；分子量过大，则黏性太大，不易操作。50%浓度，pH偏碱时融合效应最高。也有采用30%~50%浓度的PEG加上10%二甲亚砜。不同批号的PEG，即使分子量相同，融合率却有明显差异，选用时必须要注意。每批都必须进行细胞毒性试验后方可应用。要买高纯度的，一般选供气相色谱用的PEG。

技术上的误差常常导致融合的失败。例如，供者淋巴细胞没有查到免疫应答。这必然要失败的。

融合试验最大的失败原因是污染，融合成功的关键是提供一个无毒、无菌、低温、不产生重金属颗粒的操作环境。

（二）杂交瘤细胞

克隆化的细胞可以在体外进行大量培养，收集上清液而获得大量单一的克隆化抗体。不过，体外培养法得到的单克隆抗体有限，其不能超过特定的细胞浓度，且每天要换培养液；而体内杂交瘤细胞繁殖可以克服这些限制。杂交瘤细胞具有从亲代淋巴细胞得来的肿瘤细胞的遗传特性。如接种到组织相容性的同系小鼠或不能排斥杂交瘤的小鼠（无胸腺的裸鼠），杂交瘤细胞就开始无限地繁殖，直至宿主死亡。产生肿瘤细胞的小鼠腹水和血清中含有大量的杂交瘤细胞分泌的单克隆抗体，这种抗体的效价往往高于培养细胞上清液的100~1000倍。

利用免疫抑制剂，如降植烷、液体石蜡、抗淋巴细胞血清等，可以加速和促进肿瘤的生长。

三 单抗药物市场的现在时和将来时

自1975年单抗—杂交瘤技术诞生以来，经过30多年的深入研究，从最初的鼠源单抗过渡至人源化单抗，直到现在的全人单抗，单克隆抗体的发展及抗体制备技术进入了一个全新的时代。相关的药物已广泛应用到生物医学的许多领域，如肿瘤、自身免疫性疾病、器官移植、戒毒、血液性疾病、感染性疾病、中毒性疾病、变态反应性疾病等方面的诊断和治疗。

21世纪是生物技术药物和生物仿制药的世纪，特别是单克隆抗体药物发展迅猛，生物仿制药的研发机遇已经来临。2011年，全球抗体药物的市场规模已达到671亿美元。随着发达市场许多“重磅炸弹”级生物药品专利陆续到期，预计到2020年生物技术药物占全部药品销售收入的比重将超过1/3。

据全球医药市场预测机构对2012年销售前15位药品的估计，生物技术产品全面崛起，其中销售前十强中单克隆抗体药物占据五席（见表1）。

表1 2012年全球销量排名前十的单抗类药物基本情况

名称	阿达木单抗	英利昔单抗	利妥昔单抗	曲妥昔单抗	贝伐珠单抗
排名	1	4	5	8	9
国内商品名	修美乐	类克	美罗华	赫赛汀	安维汀
所属企业	雅培	强生、默沙东	罗氏	罗氏	罗氏
2011年销售额 (亿美元)	79	81.6	61.4	53.5	54.1
2012年销售额 (亿美元)	94.8	76.7	69.4	60.8	59.8

目前，国外市场上人源化单克隆抗体占到了90%。但是，想得到高纯度、稳定、安全和有效的单抗类药物需要配合复杂的生产工艺，并经过较长的生产周期。由于其技术的复杂性，目前国内只有4家企业获得了相关批文且多数属于鼠源性单抗（见表2和表3）。

表2 国内已上市单抗类品种

国内/进口企业	生产企业	药品名称
国内	成都华神生物	碘 [¹³¹ I] 美妥昔单抗注射液/皮试制剂
	百泰生物	尼妥珠单抗注射液
	武汉生物制品	注射用抗人T细胞CD ₃ 鼠单抗
	大连亚维	抗人白介素-8鼠单抗乳膏
进口	古巴分子免疫学中心	鼠源CD ₃ 单抗
	罗氏	抗Tac单抗注射液
		利妥昔单抗注射液
		贝伐珠单抗注射液
		注射用曲妥珠单抗
	诺华	雷珠单抗注射液
		注射用巴利昔单抗
	Janssen Biologics B.V.	注射用英夫利西单抗
雅培	阿达木单抗注射液	
默沙东	西妥昔单抗注射液	

表3 国内正在注册的单抗类品种

国内/进口企业	申报企业	申报类别	药品名称
国内	上海海抗中医药科技	2	碘 [¹³¹ I] 爱克妥昔单抗注射液
	厦门万泰沧海生物技术	1	注射用抗H5N1禽流感鼠单抗
进口	罗氏	进口	托珠单抗注射液
			帕妥珠单抗注射液
	百时美施贵宝	进口	伊匹木单抗注射液
	杭州泰格医药	进口	依库珠单抗注射液
	协和发酵麒麟株式会社	进口	注射用贝那利珠单抗
	雅培	进口	注射用帕利珠单抗
	Janssen Biologics B.V.	进口	戈利木单抗注射液
			乌司奴单抗注射液
	安进	进口	帕尼单抗
UCB, Inc	进口	塞妥珠单抗注射液	

四 单克隆抗体现有的剂型

用于治疗的生物学制剂主要分为三类：单克隆抗体；Ig融合蛋白；重组人源细胞因子或生长因子。

第一，单克隆抗体注射液。单克隆抗体注射液是近年国外兴起的一种生物学制剂的新药。生物学制剂具有自身的突出特点：首先，它对人体的主要器官如肝、肾、骨髓没有毒性作用。其次，生物学制剂无明显的免疫抑制作用。最后，与环孢素A、甲氨喋呤等药物相比，生物学制剂不干扰细胞色素P450酶系统，可以安全地与其他药物联用。

第二，纳米药物、纳米成像探针与分子靶向治疗技术。

第三，口服缓释、控释靶向制剂。

第四，（口腔黏膜吸收与肺部吸收）干粉吸入剂。其一，口腔分散片、速溶膜剂。其二，干粉吸入剂。

五 口服缓、控释靶向制剂

（一）口服缓、控释靶向制剂

单克隆抗体是一种生物学制剂，是以细菌加抗体活性成分为先导化合物的生物制品口服制剂，它不同于注射剂，而只能制备为肠溶膜包衣微丸。天然活性生物制剂低温包衣技术，旨在形成厌氧环境，减少细菌死亡、保持活力（活性）稳定，为其制造可靠的载体，直至细菌在肠道释药并成长，以防病、治病、促生长、保健康。

为适应此口服缓、控、靶向释药制剂的生产，低温、无菌贮存、输送、制粒（丸）、包衣干燥设备及过程控制被推到了前沿，相关释药技术是为了保证生物制品中天然活性的存活。

（二）产业化需解决的难点

活性成分（抗体）必须低温保存方能保持其活性，直至肠道里释药。因此，其中需要攻关解决的难点如下：

低温无菌贮存、输送容器及设备，包括盛放活性成分（病毒）的容器；出料的包装、输送容器及设备。

制粒（微丸）设备如何实现低温又能迅速除去蒸发的湿分。

包衣设备：无菌、低温、密闭环境的营造，低温包衣及包衣后的低温（30~40℃）干燥，低温与真空的关系（它不同于冻干设备的“冻干”）。

雾化器的改造：雾滴大小与喷液量、喷液的均匀性、喷液的覆盖面等的在线监测与调节。

在雾化器及包衣设备材料的选择方面，凡与物料和有要求的工艺介质直接接触的材料应无毒、耐腐蚀、不脱落，不与所生产的药品或有要求的工艺介质发生化学反应或吸附，或向药品中释放物质而造成危害；同时，设备的材料应能耐受高温蒸汽或化学气体的消毒灭菌处理，无可溶性微粒特别是重金属微粒溶入其中。

溶媒的回收装置。

膜层厚度及膜层均匀性的在线监测。

整套设备的密闭性及可操作性。

工艺上寻找病毒依附的载体，包衣液配方研究，减少有机溶剂对抗体的破坏；缓释、控释包衣膜的材料优选。

膜层厚度对释放度的影响，制微丸（粒）的添加剂等。

（三）低温包衣设备及过程控制

1. 包衣设备的现状

生物制剂，尤其以细菌加抗体或病毒的天然活性成分为先导化合物的活性生物口服制剂，制备为肠溶包衣的口服缓、控、靶向释药制剂，为了保证其中天然生物活性的存活和稳定性。现有的包衣设备无法实现低温，即便带水冷夹套的包衣机，也无法对温度场实施控制；雾化器只能对包衣液的喷液流量进行检测，无法解决喷液量与包衣膜层厚度及均匀性的关系……部分高校及生物制剂生产厂等带着活性生物（病毒）进行实验，用常规的膜衣包裹技术和设备，向其表面包裹介质，形成致密光滑包衣薄层，但经检测后均发现其活性损失达100倍或更多，稳定性差。

现在，国际上，瑞士已做到200亿/克菌活性，而国内只能做到20亿/克菌活性。与世界先进国家相比，相差10倍。于是，我国开始寻求新的包衣设备，以实现天然活性生物的低温包衣。随着现代生物技术的不断发展，对活性生物制剂低温包衣过程控制及设备的要求越来越急迫。

2. 低温包衣设备及过程控制

唯有低温、无菌贮存、输送、制粒（丸）、包衣、干燥，方能保持其活性，设备及其生产过程控制被推到了前沿。要求实现自动化生产、在线监控分析、信息化远程管理等功能，通过先进的过程控制技术，改进提升传统装备，全面提升制药企业的智能化水平。

由此提出，制粒包衣（干燥）设备应依据以下要求：

- （1）温度对活性的影响以确立低温形式以及低温包衣过程中的除湿、干燥及温度场的调控。
- （2）典型包衣膜包衣所需温度、温度与真空的相关关系以确定设备结构形式。
- （3）喷液的雾滴大小与膜层厚度及均匀性的在线监测，确定监测形式，选择监测系统及测点的设定、系统的设置。
- （4）低温包衣设备及过程控制的设计、智能制造。

积极开展对生物制剂的低温包衣过程及设备的低温形式的研究，参考英国的低温干燥设备资料（见图1）、运用SONO TEK Corporation雾化器的相关技术对其形式研制改进。

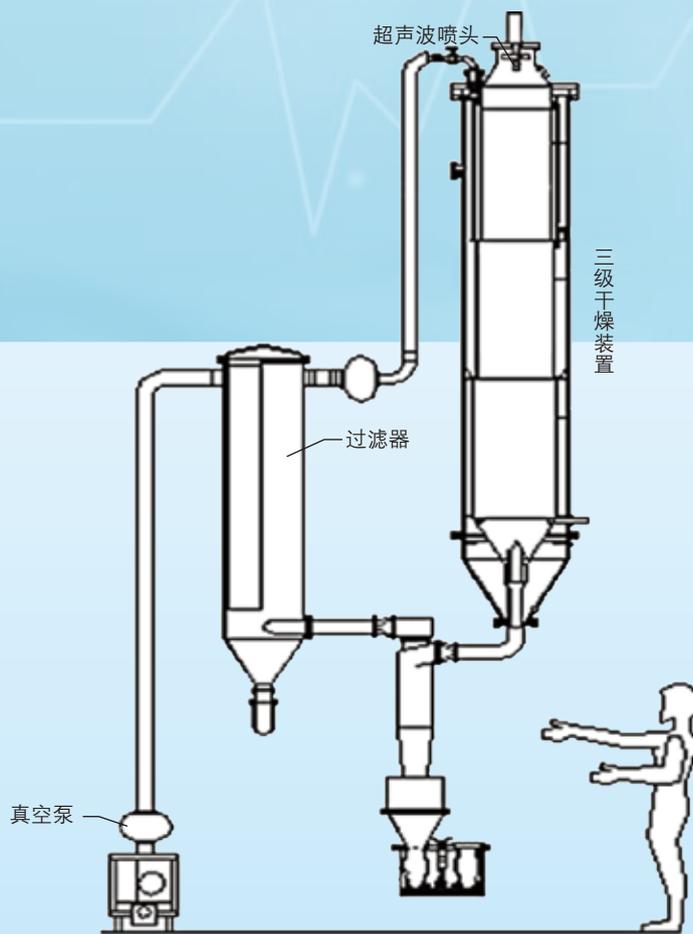


图1 减压喷雾干燥器

确立低温包衣设备、雾化器结构形式；运用Thermo和德国Bisf公司近红外检测技术及Thermo和德国Glatt合作的相关技术资料，强化过程控制的研发。

采用传感器、在线检测、数值模拟等技术实现产品研发、工艺设计、仿真验证、制造生产的数字化；实现制造过程的工艺优化，满足检测过程的精准要求。

创建设备完整的数据管理体系、数字化检测和图像检测平台，以优质的设备推动相关释药技术的产业化应用。全面带动细菌培养，原料药发酵、分离，制剂的制粒、包衣、干燥等装备的创新发展。

作者简介

郑国珍（1946—），女，教授级高级工程师，重庆科旭制药机械设备制造有限公司技术总监、全国制药装备标准化技术委员会委员、中国制药装备行业协会专家委员会委员。曾牵头制定国家标准：《制药机械术语》GB/T15692-2008、《制药机械（设备）实施药品生产管理规范的通则》GB28670-2012，行业标准：《离心式包衣造粒机》JB/T20072-2011、《流化床制粒包衣机》JB/T20073-2013；著有《制药装备符合“GMP”要求的设计和选型要点》（第二集）。

一种在线视觉异物检测系统在抗生素瓶灌装机上的应用

■ 华昌彪

摘要：抗生素瓶等小容量制剂在生产过程中，由于生产工艺本身的缺陷，产品中可能含有玻璃屑、毛发、纤维、橡胶等不溶性异物。由于抗生素瓶特别是冻干制剂的特殊性，目前国内绝大多数制药企业均采用人工检测，药品安全性得不到保障。本文从小容量制剂的用药安全出发，利用日趋成熟的视觉检测技术，创造性地提出了一种抗生素瓶小容量制剂灌前瓶内异物的在线检测技术方案，以便从根本上解决抗生素瓶针剂异物检测的难题。此检测方案通过采用高清工业相机及定制光源和聚焦片在抗生素瓶灌装前就能判断瓶内是否含有异物，灌装机PLC接收来自工控机的视觉判断信号，以此阻止灌装机对含有异物的抗生素瓶进行灌装，这样就能有效减少高价值生物制剂的浪费。

关键词：在线视觉检测；抗生素瓶灌装机；质量控制

目前，市场上的安瓿异物自动检测机可以检测安瓿瓶内的玻璃碎屑、不溶性微粒、毛发、纤维等可见异物，还可以检测瓶体本身的破损以及瓶口的封装质量等，同时自动剔除不合格品。但是，并没有用于检测抗生素瓶内异物的机器或者装置，只能通过人工灯检的方式剔除。如果小容量制剂最终经过冻干工艺处理的话，抗生素瓶内粉末化的药物将更难通过人工检测出异物。

抗生素瓶制剂基本都属于静脉注射类药物，少量为口服类药物，如果制剂内含有异物，会对人体产生非常大的危害。异物可经注射进入血管中，将引起静脉血管炎、血栓等危害性严重的疾病，如果异物经口服进入食道和肠胃还可能引起刮伤，所以，在我国的药品标准中，对可见异物的控制是相当严格的。

目前，国内药厂针对“可见异物”的检查普遍采用人工灯检。为了增加检测的可靠性，新版《药典》规定药厂选用的灯检工必须经过长期培训，对灯检工远距离和近距离视力进行测试，视力均应达4.9或4.9以上，灯检检测光源要求在1000至2000流明。在这样的工作环境下，灯检工的视力会遭到巨大的损伤。另外，受眼睛疲劳、工作情绪等因素影响，人工灯检的漏检率非常高。

抗生素瓶制剂通常药物都具有较高的经济价值，比如生物制剂、抗癌药物、抗病毒药物等，在人工灯检阶段检测出含有异物，将对这支药剂做报废处理，导致药厂的巨大经济损失。

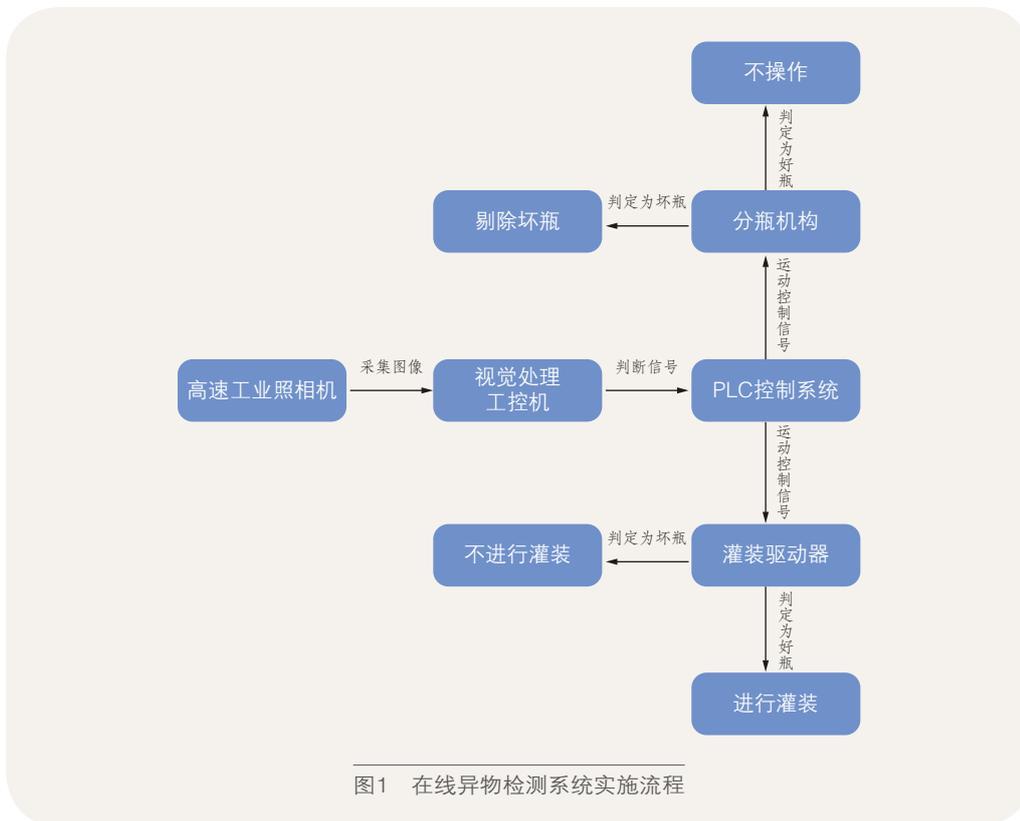
为了填补这个技术空白，笔者提出：引入视觉系统，在抗生素瓶灌装前对抗生素瓶进行在线视觉异物检测，以控制抗生素制剂质量，从源头杜绝抗生素瓶针剂含有异物的可能性。在灌装前就进行检测，后续工位可以做到“异物瓶不灌”，从而避免了昂贵的抗生素瓶制剂浪费。

一 灌前抗生素瓶内异物在线视觉检测系统的技术方案

在线视觉异物检测系统是指通过机器视觉技术摄取行进中的目标并转换成图像信号，传送给专用的图像处理系统，根据像素分布和亮度、颜色等信息，转变成数字化信号；图像系统对这些信号进行各种运算来抽取目标的特征，进而根据判别的结果来控制现场设备的运作。视觉系统的引入能实时对抗生素制剂进行检测，时刻把握产品的质量，再通过剔除机构去除不合格瓶。

抗生素瓶内在线异物检测系统要能实现以下功能：含有异物抗生素瓶不灌不加塞、含有异物的抗生素瓶会被剔除，实时视觉检测瓶内异物；分析和判断异物大小及分类；具有实时图像显示功能，并能保存异物瓶图像、报警、报表输出等。依据抗生素瓶灌装机的结构和工作流程，再考虑到系统的可扩展性，整个视觉监控系统采用独立工控机和人机界面，抗生素瓶灌装机PLC混合子模块组合实现对信号的处理和整个系统的控制；采用工控机对实时采集的图像进行分析并控制人机界面，采用灌装机PLC及混合子模块对工控机发出的控制信号进行处理，从而控制灌装机构进行停灌、控制分瓶机构进行剔除操作。

如图1所示，高速工业照相机采集图像；视觉处理工控机处理图像并发出判断信号；灌装机PLC接受判断信号给出运动控制信号，分别控制灌装驱动器和分瓶机构。



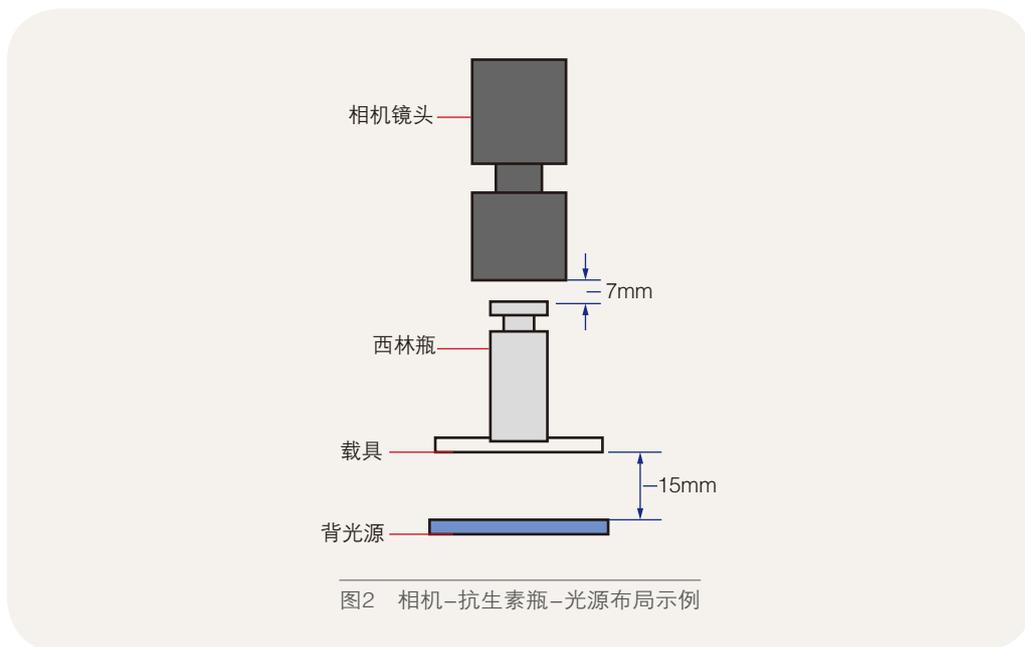
二 灌前抗生素瓶内异物在线视觉检测系统的结构设计

依据上述技术方案，灌装前抗生素瓶内异物在线视觉检测系统分为三个主要结构：视觉图像采集、视觉图像处理、分瓶机构和止灌。

（一）视觉图像采集

抗生素瓶在同步带上高速运行的同时，将对其进行实时的图像采集，异物检测时对高速照相机的稳定性、照相机拍照速度、照相机的像素、打光方式及能否捕捉到有效图像都有较高的要求。本研究采用可调节照相机架、高速工业照相机、背光源、光源支架和光学调整镜组成视觉图像采集组，对高速运动中的抗生素瓶进行图像采集，采用Basler500万像素黑白千兆网CCD相机。500万像素能保证采集到清晰有效的图像，CCD及千兆网性能满足高速采集的需要。相配合的镜头采用12.5mm F1.4 5MP日本镜头将拥有较高的像素，便于视觉图像分析，一个40 μm的异物将占有8个像素点。相机-抗生素瓶-光源布局如图2所示。

为了保证相机的稳定性，相机安装支架采用德国易格斯定制相机专用组合支架，拥有多个自由度，定位后又能保证不发生偏移。



光源经过多次试验，最终采用白色底光源（需用特制光纤引导棒把光源引到抗生素瓶底部，专利申请号：201220356027.0），因为检测的颗粒物非常细小，要达到稳定性和一致性，需要保证一定的光路准直性，保证瓶底的边缘是确定的。所以，光源也需要特殊定制，保证一定的发散角，可以最大范围避免底部在背光下的阴影。

此高速相机前安装了研发的光学镜片，利用此镜片减小相机的放射角并放大显像图片，使相机能拍摄到整个抗生素瓶底部，方便检测到可能含有的异物。

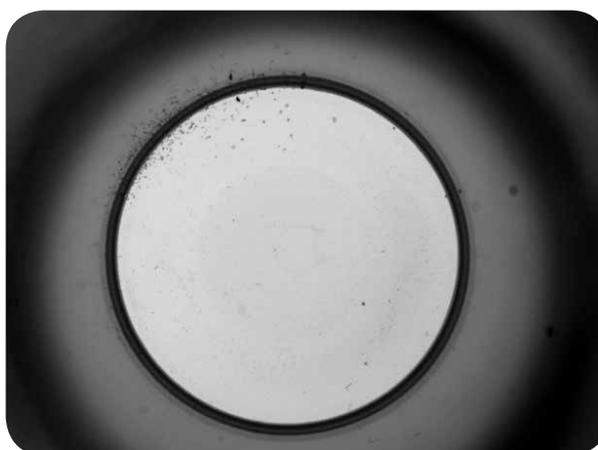


图3 抗生素瓶的底部

图3显示的是在非洁净室静止的情况下拍摄的抗生素瓶（此瓶经过超声波洗瓶机清洗）的底部情况。从中可以看出，外面的黑色模糊光圈为瓶口，内部清晰的底

部光圈为瓶底，瓶底内无大于 $100\ \mu\text{m}$ 的异物（当时异物判定设定值为 $100\ \mu\text{m}$ ），这说明通过以上的数据采集手段可以捕捉到易于判断的视觉图像。

（二）视觉图像处理

检测速度要满足灌装机的最大运行速度，要求每分钟达到甚至超过300瓶，故采用Vitex高性能定制工控机，主要配置I7处理器、8G内存、1TB的储存空间（用以保存图像资料）、定制显卡等。Vitex工控机能高速处理所采集的图像并给出判断信号，速度上完全能满足需要，从而保证后续止灌和分瓶的运行。

图像处理采用Vitex团队自行研发的程序（见图4）。

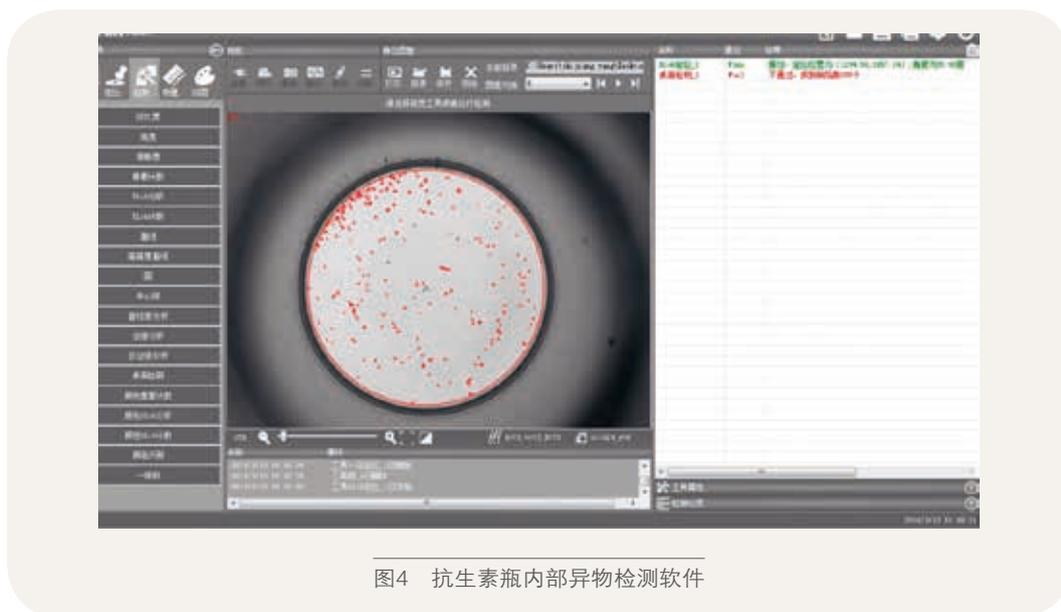


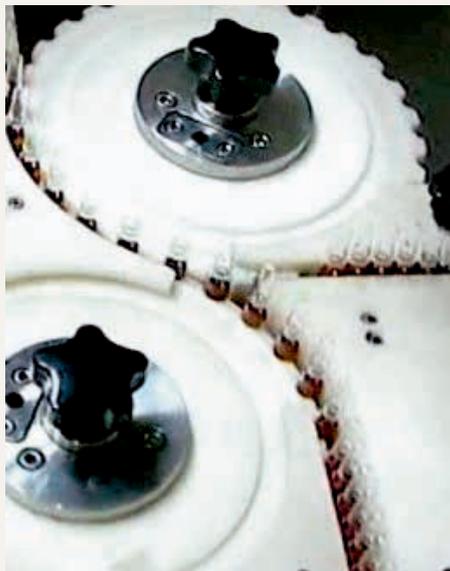
图4 抗生素瓶内部异物检测软件

从图4中可以清晰地看出瓶底的轮廓，图中的红点为判断异物（ $40\ \mu\text{m}$ 的判断标准），右边会显示异物的数量和种类，左边可以选择保存图像的路径，以及含有一定量多大的异物为坏瓶的判断标准。

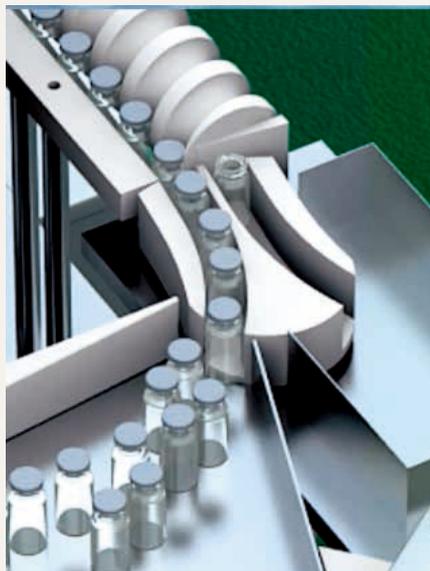
（三）分瓶机构和止灌

分瓶机构目前采用两种方式：一种是采用伺服控制的左右道切换方式，原理有点像火车切换轨道，灌装机PLC根据不同的判断信号控制分瓶拨快定位旋转，从而使好坏瓶可以分开。另一种是采用真空吸盘的方式，通过电磁阀控制真空通断，从而使好坏瓶可以分开（见图5）。

止灌，灌装机均采用伺服灌装系统，PLC只需要依据判断信号控制相应的伺服不运作就能达到止灌的目的。



真空分瓶



轨道切换分瓶

图5 剔除机构

三 结语

视觉系统在工业、农业、国防、交通、医疗等领域都获得了广泛的应用，可以说已经深入我们生产、生活的方方面面。视觉检测在制药行业的安瓿异物检测中也已成熟应用。灌前抗生素瓶异物视觉检测系统的灌装机实现了药品质量安全的严格控制，具备实时监控抗生素瓶内是否含有异物、实时数据浏览与保存、实时及历史数据趋势显示与报表输出等功能。整套系统性能稳定可靠、相对于原设备具有独立便于旧改、自动化程度高等优点，同时可方便地通过硬件、软件组合，实现视觉系统的有效扩展；在对灌装机主要质量控制点的监控方面完全达到了自动化要求，使整个抗生素瓶灌装机的运行状态实时反馈至操作者和监管者，将给未来无人化抗生素瓶灌装机提供技术支撑。此课题已申请发明专利，专利号：ZL 2014 1 0098739.0。

参考文献

- [1] 徐德, 谭民, 李原. 机器人视觉测量与控制 [M]. 北京: 国防工业出版社, 2011.
- [2] 余文勇, 石绘. 机器视觉自动检测技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.

作者简介

华昌彪 (1986—), 男, 上海人, 工程师, 现任上海龙腾科技股份有限公司副总工程师, 研究方向为制剂生产线及后道包装生产线优化。

石墨烯在医疗、医药生产与工程装备研发中的应用

■ 郭维图

摘要：石墨烯是一种科技前沿的新材料，号称“新材料之王”。虽然被发现的历史很短，但它的应用将改变人类历史，将对全球经济、科技、环境、生活各个领域的发展产生深刻的影响。它已经被广泛应用于国防、航空航天、航海、电子、储能、交通运输、纺织等各行各业，展现了强大的优势，它在医药生产及其工程装备方面的初步应用已经展现了巨大魅力。随着其研发应用的扩展，它将对人类的健康事业产生巨大的影响。

关键词：石墨烯；衍生物；功能化；医疗；医药；材料；应用

一 概述

目前发现的最薄、强度最大、导电导热性能最强的一种新型纳米材料——石墨烯（Graphene，GR）被称为“黑金”，是“新材料之王”，科学家甚至预言GR将“彻底改变21世纪”，极有可能掀起一场席卷全球的颠覆性新技术、新产业革命。GR及其衍生物特性优异，尤其经过功能化以后其材料用途极为广泛。习近平曾经多次视察国内的研发单位并就GR的研发、应用做出重要指示，他在访问英国参观曼彻斯特大学世界最先进的GR研究院时指出：在当前新一轮产业升级和科技革命大背景下，新材料产业必将成为未来高新技术产业发展的基石和先导，对全球经济、科技、环境等各个领域发展产生深刻影响。中国是石墨资源大国，也是石墨烯研究和应用开发最活跃的国家之一。

GR实际上早已存在于自然界，只是难以被剥离。直到2004年由英国科学家通过高定向热解石墨中剥离出石墨片，然后将薄片的两面黏在一种特殊的胶带上，撕开胶带，就能把石墨片一分为二。这样不断地操作，使薄片越来越薄，最后得到了仅由一层碳原子构成的拥有 sp^2 杂化轨道的二维碳原子晶体，这就是石墨烯。它是一种二维碳材料，是单层GR、双层GR和多层（3~10层）GR的统称。

目前，GR的合成方法有物理、化学及生物质三种：物理法包括球磨、微机剥离、取向生长、加热SiC、高温还原、光照还原、外延晶体生长、微波、电弧、石墨插层、热膨胀剥离等方法；化学法包括由天然气、甲烷等进行化学气相沉积、氧化石墨还原、电化学方法等。理化法制备GR的最大缺点是成本高、周期长、污染大、路线长、操作繁、不安全等。因此，我国发明了利用植物秸秆制得生物质纤维素再进行化学重组，从而合成生物质GR的生物质法，此为第三法。GR是目前最薄单一原子的材料，可与碳纳米管相媲美，而且具有一些独特的性能，如量子霍尔效应、量子隧穿效应等。GR是单层石墨，尤其生物质GR原料易得，所以价格便宜，不像碳纳米管价格昂贵，因此，GR有望代替碳纳米管成为聚合物基碳纳米复合材料的优质填料。但是，GR因强大的范德华力具有疏水性和易团聚的弱点，限制其广泛应用。为了充分发挥其优良性质，应改善其成型加工性（如提高溶解性、在基体中的分散性、需要有方向地改变与控制、调节其结构和电子性能等），进一步拓展其应用领域。解决上述问题的一种有效方法需从表面改性和电子性能改性两个方面对其中之一进行表面功能化。功能化是实现GR分散、溶解和成型加工的重要手段。GR表面功能化是在非完美GR表面的缺陷处，通过共价键、非共价键连接而引入特定的官能团，使GR表面某些性质发生改变。该方法能达到的效果是：改善GR的分散性、提高材料的表面活性、赋予其新的物理化学特性；改善GR与其他物质的相容性。GR具有代表性的功能化衍生物是氧化石墨烯（GO），由石墨经强酸氧化而得。GO被视为一种非传统形态的软性材料，具有聚合物、胶体、薄膜，以及两性分子的特性。GO长久以来被视为亲水性物质，因为它在水中具有优越的分散性，但是，相关实验结果显示，GO实

实际上具有双性，从GR薄片边缘到中央呈现亲水至疏水的性质分布。因此，GO可如同界面活性剂一般存在界面，并降低界面间的能量，其亲水性被广泛认知。GO是一种性能优异的新型碳材料，具有较高的比表面积和表面丰富的官能团。GO薄片具有绝缘的特质，经还原处理可进行部分还原，得到化学修饰的GR薄片。虽然最后得到的GR产物或还原氧化石墨烯（RGO）都具有较多的缺陷，导致其导电性不如原始的GR，不过这个氧化-剥离-还原的制程可有效地让不可溶的石墨粉末在水中变得可加工，提供制作RGO的途径。GO复合材料包括聚合物类复合材料以及无机物类复合材料更是具有广泛的应用领域，因此，GO的表面改性成为另一个研究的重点。为突出GR、GO在医疗、医药生产及其工程装备方面应用的重点，本文着重从GR、GO及其衍生物的性质及其在诊疗、医药和医药工程、装备上的应用方面入手，整理网络上发表的相关文献资料作简单介绍。

二 GR的基本特性

厚度仅0.335nm、体积小、质量轻、强度高（杨氏模量1100GPa）、断裂强度为125GPa，GR的强度是已测试的材料中较高的，达到钢的100多倍。导热性能好（ $5300\text{Wm}^{-1}\text{K}^{-1}$ ）、导电性能优（室温下电子迁移率达 $200000\text{cm}^2\text{V}^{-1}\text{S}^{-1}$ ）、电阻率只约 $10^{-8}\Omega\cdot\text{m}$ ，比铜或银更低。电子迁移率是硅的100多倍（硅的电子迁移率为 $1400\text{cm}^2\text{V}^{-1}\text{S}^{-1}$ ），可为新能源电池所用。透光率高达97%以上，可制折叠式手机与触摸面板；比表面积大（ $2630\text{m}^2\text{g}^{-1}$ ），因而具有超强的吸附性能，具有低温远红外吸收功能，它可破坏细菌的细胞膜，达到抑菌杀菌的效果，具有生物相容性，材料对生物无毒或低毒，因高电子迁移率使其具有抗静电功能。超大的比表面积，使其具有超强的吸附能力等，为其在医疗、医药及工程上的应用带来光明前景。虽然GR应用尚处于初始阶段，但其研究与实际应用方面所蕴藏的巨大潜力已经引起人们的热切关注，GR在半导体、信息、储能、航空航天材料方面如GR在半导体中可代替硅晶体管有望为研制新型超高速计算机芯片带来突破。GR本身就是一个良好的导热体，可以很快地散发热量。由于具有优异的导电性能，因此，GR制造的电子产品运行速度比硅电子管、存储器、电容器要快得多，还可以制作光子传感器、纳电子器件等。借助其电学与极高透光率的性能，美国华裔科学家使用纳米材料GR最新研制出

了一款调制器，这个只有头发丝四百分之一细的光学调制器，具备高速信号传输能力，有望将互联网速度提高一万倍。此外，GR还可作为导电油墨可喷墨打印出电子器件，包括各类传感器、导电图案和线路、电极场效应晶体管、薄膜晶体管、超级电容器等。因优良的导电性可有效提高电池容量并显著提升电池冲放电倍率，提高其安全性。由多层GR和聚酯片基底组成新型可弯曲的触摸面板。利用其高导热性能，以细条状GR灯丝与金属电极相连，悬挂在基底上方，当电流通过时灯丝就会受热发光。GR灯丝有助于研发GR芯片光通信技术，这是科学技术上的一次重大突破。从可折叠显示器到有机太阳能电池、轮船、飞机、宇宙飞船、防弹衣材料，到未来的太空电梯都可以以GR为原料制作。GR可作为各种传感器的主要材料，如温度、流量、压力、生物等传感器。GR与纤维材料复合可制内暖纤维产品，它具有远红外、持久抑菌杀菌、防紫外线、抗静电、吸湿透气等特性。因此，GR用途极为广泛，在各行业应用的信息很常见，但在医疗、医药及其工程装备研发方面的应用少有报道。为贯彻执行《新一代人工智能发展规划》（以下简称“规划”）及《新材料产业发展指南》（以下简称“指南”），推动国防、民用材料工业革命性变革，在医药及工程、装备行业推广应用此类新材料是本行业科技工作者的责任。

三 石墨烯传感器在医疗诊断中的应用

任何药物或植入体内的材料必须确保安全，GR及其功能化的衍生物也不能例外。

（一）生物相容性、细胞安全性原则

生物相容性与安全性息息相关。生物相容性指生物医用材料与人体之间作用产生各种复杂的物理、化学、生物作用，以及人体对这些作用的忍受程度。在生物医学领域和疾病诊疗方面，材料的生物相容性是一个至关重要的问题。科学家研究发现，GO未对血细胞造成破坏，通过单核吞噬细胞吞噬之后，主要富集在肺部和肝脏，但并未对该器官造成严重的不良反应，心脏、肝脏、肺脏、脾脏、肾脏、大脑和睾丸均未发现组织学病变。另一临床验证是医学家用人成骨细胞和间充质细胞评价其细胞毒性，

他们研究了细胞在GR上的黏附、形态和增殖能力。结果显示，两种细胞在GR上的黏附和增殖能力都优于硅片。提示石墨烯片无细胞毒性，有望成为具有骨传导和骨诱导作用的骨移植物（或其组成部分）。研究者用GO对DNA和蛋白的选择性检测，表明GR类材料在DNA和蛋白检测方面具有高灵敏度、高特异性，具有潜在应用价值。功能化石墨烯（PGO）具有更低的生物毒性和更好的生物相容性。大量报道认为，GR是一种生物相容性良好的碳纳米材料。

细胞安全性指物质在体内可降解、可排泄、不会造成对细胞毒害或毒性极低。NGR粒子可作为药物载体，作为靶向制剂、缓控释药物发挥特殊疗效。因此，功能化GR具有良好的生物相容性、极低的细胞毒性、良好的载药性能和生物检测特性，在生物医药领域崭露头角，尤其药物溶解性和靶向性在诊疗方面前景更为广阔。

（二）石墨烯传感器在诊疗中的应用

由于GR传导性好，可以将它修饰在电极的表面，插到神经里，对老年痴呆等电刺激治疗有一定的帮助。利用GR材料制造的电极能安全地与脑部神经元连接，且连接后这些神经元可正常传递电波信号，并将脑电波信号传递给外界，让外界更为清晰地了解脑部活动并修复感知功能。这项技术未来可用于修复截肢、瘫痪甚至帕金森氏症患者的感知功能，协助患者更好地康复。利用其纳米微小体积与超强吸附功能可更多吸附药物或显像剂，用于纳米药物靶向输送，在病灶上定时释药以提高疗效，并尽量减少对健康细胞的伤害。它也应用于疾病诊断，其明显的近红外吸收性质与显像剂相结合可用于生物医学诊断领域，用于确定疾病和病灶的位置的显像诊断。生物成像是可以为临床医师提供直接有效肿瘤信息的临床诊断技术，其核心部分是荧光探针。GO具有良好的生物相容性、水溶性、低细胞毒性、易于化学修饰以及负载荧光分子的特性，使得石墨烯基材料可用作生物荧光探针应用于临床医学影像领域。研究表明，聚乙二醇修饰的氧化石墨烯（GO-PEG）负载荧光探针能够实现细胞内成像，荧光素-PEG-GO复合物可作为荧光探针；而将B细胞单克隆抗体共轭接枝到GO-PEG上所得的复合物具有靶向成像作用，可用于对肿瘤部位进行检测

和诊断。另外，利用GR的热声效应来发射声音，利用GR的压阻效应来接收声音，实现了单器件的声音收发同体。器件使用的多孔石墨烯材料具有高热导率和低热容率的特点，能够通过热声效应发出100Hz至40kHz的宽频谱声音。其多孔结构对压力也极为敏感，能够感知发声时喉咙处的微弱振动，可以通过压阻效应接收声音信号，成为集成声学器件。根据此原理GR复合物薄片还可以制成智能人工喉及人工耳膜，可恢复听说功能，为聋哑人带来福音。利用GR生物传感器进行体外检测是重要的研究和应用方向。GR和其他纳米粒子相结合，作为一种传感器用于体外疾病检测已经得到了临床实验的论证。上海的研究人员已研发通过呼气来检测胃癌的传感器，他们实验论证了呼气检测和唾液检测的应用，和传统的常规检测相比，GR可以使检测的灵敏度提高至少三个数量级，有些甚至可以达到单分子检测，他们将进一步研究肺癌和其他肿瘤的检测。GO纳米片与其他金属离子复合材料制成的传感器还应用于胆固醇、心率、肾上腺素的检测，该传感器速度快、灵敏度高、成本低。此外，湖北中医药大学纳米生物传感中心用电化学方法在针灸针的针尖表面分别沉积金纳米颗粒与GR，构建纳米针灸传感针。据悉，这样的纳米针灸传感针不仅稳定性好，而且对pH敏感，对多巴胺等神经递质也有良好的检测灵敏度与选择性，可用于机体多巴胺的检测。在国外，爱尔兰研究者加入1%的纳米GR到低黏度柔软原料（橡皮泥）制成复合材料，对其施加电压后，哪怕是非常轻微的触摸都会使电流产生非常大的变化，而这正体现了应变式传感器的原理。研究人员将这种相符材料分别放置在人的胸部和颈部，用来测量呼吸、脉搏和血压。研究结果表明，对于应变式传感器和压力传感器来说，这种复合材料拥有前所未有的灵敏度，是现有传感器的数百倍。这种复合材料是敏感材料，利用它制造可随身携带监测血压、心率、呼吸的传感器，用于对心脏病、高血压、肺功能失调患者的护理简单方便。基于纳米GR的复合物（如NGR磁铁）具有光学、磁学性质，它被当作造影剂用于生物多模式成像包括荧光成像、核磁共振成像以及光声成像，可广泛应用于体检时胃肠等内脏造影检查，其清晰度远好于如今的专业技术。研究者用GR传感器检测溶剂中抗心律失常药物尼奎丁，最低能够检测到0.186ng，他们用纳米金粒子和GR一起修饰玻碳电极制得检测肾上腺素的电化学传感器。国外科学家在2009年首次研究了GO对DNA和蛋白的选择性检测，研究表明GR材

料在DNA和蛋白检测方面有高灵敏度、高特异性，具有潜在的应用价值。GR生物传感器研究应用目前刚起步，其研究重点主要集中在两个方面：一是GR电化学生物传感器；二是GR光学生物传感器。GR材料的应用为实现传感器的灵敏化、智能化、便捷化奠定了基础。

四 石墨烯为药物新剂型开发和老剂型改造创造条件

通过对GO表面进行共价键修饰或非共价键修饰，可使其具有较好的生物相容性及细胞针对性，从而获得更加有效的药物传递。GR纳米体积及巨大的比表面积为成为药物载体创造了条件。开发新剂型和有效的药物输送系统，以改善治疗药物的疗效是现代医学所面临的关键问题之一。纳米科学和纳米技术的进步，使得新的纳米材料得以合成，促进了许多新药物输送系统的发展。随着纳米技术和生物药物的日益发展，纳米药物载体已成为热门研究领域。纳米药物载体可以高效负载药物、靶向传递药物及可控地释放毒副作用小的药物，具有可以延长药物作用的时间等优点。纳米药物载体可分为纳米粒、纳米脂质体、聚合物胶囊及纳米磁性颗粒。常见的纳米药物载体有碳纳米管、微球、脂质体或铁氧体磁性粒子等，它们通过表面吸附、氢键、嵌入或其他反应负载药物。NGR药物的优点如下：首先，GR具有二维蜂窝状高比面积的网状结构，它及其衍生物与药物可制成复合物的纳米粒子，其比表面积为其他已研究的用于药物输送的纳米材料的比面积的5倍，使得药物装载能力数倍提高。其次，具有生物相容性和细胞安全性。通过对GO进行功能化改性，可赋予其生物学特性和智能相应性，使其成为集多重功能于一身的癌症诊疗治疗材料。人们通过对GO进行共价、非共价键及引入无机粒子等改性后，使其生物学性能显著提高并赋予其他功能，如主动靶向性、环境响应性等。另外，GO利用其自身材料的优越性，得到基于GO的药物/药物、药物/基因、药物/诊断试剂共传递及同步诊疗的高性能材料，其性能大大优于常规医用材料，是一种极具潜力的癌症诊疗材料。在现有技术中聚乙二醇（PEG）修饰的氧化石墨烯作为难溶性含芳香结构的抗癌药物载体。研究人员首先将石墨氧化，获得尺寸小于50nm的纳米氧化石墨烯（NGO），再将生物相容的PEG接枝到NGO上。这种石墨烯材料在生理条件下包括在血液中具有有良好的生物相容性和稳定性。然后，通过 $\pi-\pi$ 堆垛等物理作用将抗

癌药物SN38（喜树碱衍生物）吸附在PEG化的NGO表面，形成石墨烯-药物复合物。研究发现，NGO-SN38复合物有良好的水溶性，表明其作为药物载体可以用于难溶性药物的增溶，且复合物中SN38仍保持高度活性。GR可以用于药物传送，这主要得益于其较大的比表面积吸附将大量药物传送至体内的特定区域。GR氧化物可作为抗癌药物的载体而构成一种抗癌药剂来对抗特定癌细胞，可使肿瘤收缩，遏制癌症发展速度，防止治疗后复发。盐酸阿霉素（DXR）是可治疗各种癌症的药物，它在GO上的负载量较其他纳米材料高很多，其负载量高达4.6mg/mg，因此，GO在纳米药物载体方面具有潜在优势。GO-DXR在不同pH值下释放的情况表明，在酸性条件下释放量最高，有利于杀灭癌细胞。GO还可以与紫杉醇、羟基喜树碱、道诺霉素等构成负载复合药物，对多种癌症发挥更高疗效。GR基材料可作为药物和基因载体，同时可作为光敏剂的载体，用于光动力治疗；GR基材料在近红外反射区具有强吸收性，当纳米药物载体被输送到癌症病灶靶向位置，在特定的光激发下温度升高从而杀死该部位异常的细胞，适用于活体肿瘤光热治疗。

壳聚糖（CHI）是医药生产中的重要原材料之一，是《指南》中提出有待提高的生产技术。壳聚糖具有良好的吸附性、渗透性，这些优良性能在中西原料药纯化、纯水制备、污水净化等固液分离中是极好的沉淀絮凝剂。它还具有生物可降解性、生物相容性、成膜可塑性以及无毒的特性，是药物制剂的良好辅料及药物新剂型添加剂，并可制作食品保鲜膜及生物诊断检测材料等。有文献报道，CHI制成的缓释制剂有助于提升药物有效性、安全性与可靠性，它可以调节药物缓释速度，降低给药频率。现阶段CHI及其衍生物作为靶向制剂载体被广泛应用于靶向给药系统研究中，但因其多结合戊二醛作为化学交联剂，具有一定毒副作用及其他不足。因此，关于CHI改性尤其对载药能力提升方面的研究十分重要。氧化石墨烯/壳聚糖（GO-CHI）是一种无机纳米复合材料和生物多糖结合的新型复合材料，既有GO的比表面积大等特点，又有CHI功能吸附基团，因此，对重金属离子及某些有机杂质呈现良好的吸附性。通过溶液共混法成功制备了氧化石墨烯/壳聚糖纳米复合材料，透射电镜（TEM）检测结果表明，氧化石墨烯纳米粒子在壳聚糖基体中分散良好。拉伸实验结果表明，随氧化石墨烯含量的增加，氧化石墨烯/壳聚糖纳米复合材料的杨氏模量和拉

伸强度均显著改善，加入4wt%的氧化石墨烯能够使纳米复合材料的杨氏模量和拉伸强度分别提高123%和117%。GO-CHI复合材料具有吸附量大，易于分离等优点，可用于药液的纯化、纯水制备及污水治理；更可将其作为载体用于药物释放，它的复合薄膜中GO的含量不同，对药物的释放速率也不同，当复合材料中GO的质量分数达到2%时药物释放速率最佳。采用层层自组装法，以氧化硅微球为模板制备GO-CHI微球，去核后成功地制备了GO-CHI中空微胶囊。经试验表明，GO-CHI中空微胶囊的载药性能及药物释放性能与形貌有关。微囊具有完整的中空结构，粒径在760nm左右。增加包裹层数和提高包裹溶液中CHI浓度都可以增加囊壁的厚度。经交联处理后，GO-CHI微胶囊的囊壁更加致密和完整，其对布洛芬的载药率从19%提高至72%，释药时间从10小时延长到60小时。水难溶性药物负载于GR，可显著增加其溶解度，在液体制剂特别是注射剂中应用潜力巨大。

此外，现代中药制剂需要应用新材料，可将GR引入中药研究中。中药注射剂难溶性成分常影响其制剂质量，增溶性辅料的加入却在一定程度上降低了注射剂的安全性，故改变后必须进行安全性检测。功能化GR的应用，或许将为中药注射剂的安全使用揭开新的序幕。中药多成分、多靶点的特点也使得其在抗肿瘤领域具有特色，若将中药负载于石墨烯上，构建靶向给药系统，更能发挥中药抗肿瘤的作用。GR药物载体系统的设计关系到载药量、释药等参数，应特别关注载体在生物体内的降解和排泄等问题。复合GO载药系统的有效性和载体安全性是其进一步研究和扩大应用的关键所在。

五 石墨烯用于化学合成反应过程

在原料药生产中，石墨烯及其衍生物主要用于化学合成反应过程的催化与中西药中间体的纯化，用于催化则可加快反应速度、提高主反应产率。吸附功能用于除杂纯化则可大幅度提高得物的纯度和产品质量，为提高合成药物的得率和质量，选择适合的催化剂和吸附剂十分重要。

（一）石墨烯的催化功能

石墨烯材料因其优异的性能被广泛应用于催化剂领域。应用研究最多

的是GR的金属载体材料，尤其对GR和GO材料进行功能化改性，使其具有良好的催化活性。GR中各碳原子之间的连接非常柔韧，当施加外部机械力时，碳原子面出现弯曲变形，避免了碳原子的重新排列来适应外力，展现出优良的稳定性；这种稳定的晶格结构使其具有优异的导电性，石墨烯的高电子迁移率与导热性，使其在电化学催化剂与光催化剂方面有重要应用。石墨烯催化剂性质稳定，易与反应产物发生分离，可以在较低的反应温度下活化有机小分子的C-H键，其转化率和选择性都比较高。在某些反应体系中GR可以替代贵金属催化剂，还可以实现化学反应的绿色化。如通过氮掺杂GR可以催化还原硝基苯酚，该催化剂活性与常用的贵金属相当，但价廉，可重复使用。另外，作为催化剂，GO可以催化多种类型的反应，其含氧基团一般作为GO的活性中心，并且通过进行氮掺杂并优化掺杂程度和结构，可大幅提高催化剂的电化学性能。

光催化剂（ TiO_2 -GR）通过光催化可从 CO_2 制得药物合成中所需的氢气和甲醇。通过光催化剂 Ta_2O_5 -GR复合物从水中制得氢气和氧气。石墨烯复合催化剂（ $\text{GO-Fe}_2\text{O}_3$ ）具有很好的催化降解性能，可多次反复使用仍保持很好的催化活性。

GR基光催化剂性能稳定，具有很宽的pH适用范围（2.09~10.09），是一种高效异相催化剂。GR复合材料具有化学反应的催化作用；同时，它还可利用乙醇再生循环使用。它的另一个特点是优越的机械性能，制备过程简单，价格便宜。

（二）GR的强吸附特性可用于中西药中间体的纯化

原料药生产过程的固液分离，尤其是过滤前的沉淀，药液中常常出现胶状物、絮状物及悬浮的微粒，沉淀极为缓慢，分离非常困难，因此，常造成产品质量不合格，导致经济损失。过去采用各种絮凝剂、吸附剂均不理想。壳聚糖（CHI）虽是很好的沉淀絮凝剂，但其比表面积与GO相比较小。GO也有强大的吸附功能，它主要是具有大的比表面积，因此，研究者将其制成复合物 GO-CHI ，不仅作为液体药物制剂的载体，而且可作为滤液的絮凝剂，还可作为污水治理的吸附剂，使沉淀时间大大缩短，分离效果大大提高，可显著提高合成药、抗菌素和中药提取液质量，而且絮

凝剂可重复使用，大幅度降低成本。

（三）GR的强吸附特性用于储氢

GR是具有很大比表面积的二维材料，吸附性极强，使掺杂原子和吸附表面能够很好地相互作用。通过实验证实，其表面可吸附H、O、N等原子，氢、氧、氮等气体在化学合成药物中是应用非常广泛的原料，过去通常采用空气分离法分别制得 H_2 、 O_2 ，成本高、安全隐患大。以GR储氢为例，目前有两种方法：一种方法是GR首先被切割成特定模块，随后氢原子与GR的碳原子形成官能团，被官能化的GR可自发折叠成3-D纳米结构而不需要外加电场的作用。在电场作用下，NGR结构展开，放出氢气，以达到储氢与放氢的功能。此储氢、放氢过程可多次重复。该项技术表现出了卓越的储氢能力，研究人员表示，按质量储氢密度计算，其储氢密度为9.7%。另一种方法是采用GR光催化法，比表面积巨大使其具有优异的氢气吸附特性。学者研究发现，Ti原子的部分电子转移到石墨烯纳米带的 π^* 电子态形成激化电场，由于激化电场的作用使得氢气和Ti@GNR之间的作用力增大；同时Ti原子的d态电子和氢气的 σ 电子形成杂化也使氢气的吸附能增大。而且，Ti原子在GNR上不容易形成金属团簇，因此，可用于储氢材料领域，其优点是纯度高、成本低、易操作。

（四）氧化石墨烯/壳聚糖的强吸附特性可用于污水治理

原料药生产中不可避免地产生大量污水，环境污染问题引起了人们的广泛关注，特别是水体中有害物质的去除问题至关重要。目前，国际上常用的污水处理方法有膜分离法、微生物处理法、光催化降解法、吸附法及其他方法。这些方法在治理和保护水体环境中起到了重要的作用。其中，吸附法和光催化降解法本身具有低能耗、高效率、方便大规模应用、应用对象广泛等特点，得到了科学界的广泛关注和研究。吸附法在污水治理方面具有设备简单、效果显著、不易产生二次污染等优点，经吸附法处理后，水体普遍好转且比较稳定。在工业上最常用的是活性炭吸附剂和离子型活性铝吸附剂，但其成本较高、再生效率低，都存在各自的缺点，制约其在现实生产、生活中的应用。因此，寻找可再生、成本低的吸附材料为

当务之急。巨大的比表面积使GO-CHI可用来负载大量的各种分子，具有非常高的吸附容量，这使GR在污水吸附净化处理方面具有很大的应用潜力；GO-CHI具有独特的面吸附特性及 $\pi-\pi$ 吸附特性，对含有芳香苯环的有机污染物具有很高的吸附速度和容量；基于GR优异的特性，发展GR复合物等衍生物，它对污染物具有很好的吸附富集能力，在吸附净化上具有很好的应用前景。GR复合物对重金属有极大的吸附能力，为提高其吸附能力，利用超声方法能有效地增大GR的分散性，促进了GR对重金属离子吸附反应的进行。此外，大分子的有机污染物易与GR表面的基团发生相互作用，形成稳定的复合物，从而达到去除有机污染物的效果。为促进性能上互相取长补短，产生协同效应，可通过添加一种或一种以上其他材料组合，从而满足不同的应用需求，使复合材料的综合性能优于原组成材料。GR复合材料不仅可用于污染性液体处理，也可应用于污染性气体的吸收，对净化厂区空气具有积极意义。

六 石墨烯复合物在医药工程中的应用

石墨烯功能化复合物在诊疗、药物新剂型开发及老剂型改造，提高合成药物得率和质量，治理废液、废气污染等方面可发挥很大作用。同样，它在医药工程及装备领域也大有作为，这对提高生产效率、药品质量和降低产品成本具有积极意义。医药工业的现代化离不开生产操作自动化、过程的连续化、控制的程序化和管理的智能化，总之，离不开装备的智能化。我国医药工业通过GMP改造与国际现代技术对接，从以手工操作逐渐过渡到机械化、自动化、联动化的生产程序，打下了智能化的基础，但距离全面实现智能化还有一段路程，任重而道远。没有装备的智能化，何来医药工业现代化？

（一）石墨烯复合材料促进医药工业实现智能化

医药生产控制的操作自动化、运行连续化、过程联动化、管理智能化是医药工业实现现代化的基本要求。石墨烯材料不仅用于诊断治疗、药物剂型改造和生产工艺改进，也可借助石墨烯在电子机械方面的成果，用于提升制药装备控制水平。众所周知，对自动控制元件的基本要

求是迅捷、准确、价廉。石墨烯可作为导电油墨用于喷墨打印电子器件包括各类传感器、导电图案和线路、电极场效应晶体管、薄膜晶体管、超级电容器、触摸面板等技术取代硅电子管、存储器、电容器、传感器与编程控制器等近代技术，生产过程就不会出现电路短路、元件烧毁等事故。如果能把石墨烯的半导体技术与装备自控相结合，可使医药装备控制早日实现人工智能化。

（二）石墨烯传感器可自动控制信息传输

传感器是自动控制的基本元件，我们现在使用的传感器大部分是进口的，国产的不多。这些传感器大多体积大、反应慢、灵敏度较低。以石墨烯的复合物为材料加工各种传感器，可以进一步提高我们的自动控制设计水平，更快地向智能化迈进。现在国内外开发成功的GR传感器已经在医疗上广泛应用，在工程上已经有压力、流量（气体、液体）、温度、转速、电功率、气体成分分析及生物传感器；GR在电子、储能上应用最普遍的技术也逐渐移植到医药生产控制中，如GR电子管、电子线路、编程、触摸屏等都可以帮助实现智能化操作，这种控制系统避免出现短路、电子管、整流器、电容器损坏等故障。

（三）石墨烯储能器可确保安全生产

对于易燃易爆连续反应过程、微生物发酵岗位、联动生产线的生产过程及无菌分装车间要求必须配备双电源，以确保生产安全。现在，无论是否使用，凡是有上述岗位的企业，进厂需双电源（一个是备用电源），防止突然停电会出现反应过程失控发生爆炸、发酵过程或分装药品染菌，导致严重经济损失。如果采用石墨烯储能器，即可在生产线或有防爆岗位车间配电室设置石墨烯储电池，一旦发生断电可立即自动转换到储能电源，这将避免生产事故发生。同时，可避免因引入另一个电源不经常使用功率因数过低而被罚款，以及节省增加另一个电源的投资。

1. 石墨烯复合材料具有耐磨、防火、防爆、防静电、防腐功能

常规涂料抗腐蚀能力较差，易脱皮，不耐冲击；常规塑料密度大、

强度差、易脆、易老化，不耐冲击，传热导电性能很差，这威胁到设备、管道、操作台、设备支架、建筑物及构筑物的使用安全及其寿命。功能化石墨烯复合涂料可延长厂房、设备的使用周期，因石墨烯纳米材料体积最小、强度最大，单层原子的结构使得石墨烯具有极薄的性质，与树脂、塑料等材料制成功能性涂料，可用在任何需要高强度、耐磨、防腐、阻燃、防静电的领域。它可提高静电喷涂底漆的传递效应，从而节省部分涂料。较大的比表面积及超薄的片状结构可形成致密的物理隔绝层，提高涂层的附着力，降低漆膜厚度，使其更加耐磨。它制成涂层材料喷涂在摩擦频繁的零部件表面形成一层极薄的覆盖层，如齿轮、滚珠、传动部件等表面，可增加表面强度、光洁度好，又具有弹性，故既耐磨又降低噪音，可以大幅度延长更换时间。GO可作为复合材料的添加剂，可增强橡胶、塑料、树脂、玻璃纤维与碳纤维等复合材料的机械性能。在医药生产设备制造中不乏应用橡胶、塑料、树脂等材料，在生产这些材料中添加极少量的（0.02%）石墨烯可显著改善其力学和耐磨性能；同时，其流动性更好，更易于加工。加入石墨烯以后性能可完全发生改变：在塑料里掺入1%的石墨烯，就能使塑料具备良好的导电性；加入千分之一的石墨烯，能使塑料的耐热性能提高30℃；添加0.02%时，不饱和聚酯树脂抗冲击强度可提高100%，弯曲伸长率提高50%；如果在聚四氟乙烯中加入微量的石墨烯，其强度增强、质量减轻可将两者的优点结合加工符合无菌卫生要求的制剂生产线、单机设备或零部件。因此，石墨烯导热塑料容易加工、成型耗费能源少、密度适中，加工的产品轻巧、可降解、耐冲击、不易脆、对环境污染小、可绝缘、不易造成安全隐患，可用来加工容器、换热器等。若用于换热器则石墨烯添加量调整至1.5%~3%为宜，其传热效果好，散热均匀，可使强度增加。此外，石墨烯工程塑料可制成比传统薄膜更薄的包装膜，防水能力是传统塑料膜的100万倍，而且具有抗菌能力，使包装内的物品始终处于无菌状态，确保药品和食品有效期的安全。

我国环境污染较重，每年因腐蚀给国家造成的损失超过GDP的5%，大于每年因自然灾害造成损失的总和。药物合成车间使用原料离不开高腐蚀性酸碱盐和易燃易爆的有机溶媒等，而且中间体性质复杂。尽管可以对污水废气进行治理，但在操作过程中难免泄漏，空气中也难免有腐蚀性气体及易燃易爆气体飘逸，因此，设备、设施、墙面需要进行防腐阻燃处理。过去通常采用沥青漆、树脂漆等防腐阻燃涂料，实践证明，有一定作

用，但效果并不理想。寻找一种满足防火、防爆、防腐、防静电要求的涂料十分重要。目前，行之有效的办法是覆盖高强度的防腐阻燃兼容的涂料，既可防腐，在万一发生火险造成燃烧等事故时，建筑物或构筑物、设备、支架等又可延长耐火时间，这对消防灭火、排险以及保护车间设备、人员安全是十分重要的。据研发者试验证实，改性的功能化石墨烯加入不同树脂中（0.1%~1%），这种复合涂料，既可满足增加设备构筑物强度等要求，又可防止腐蚀，还可满足阻燃等要求。在重防腐涂料中，石墨烯能形成大量的隔离层，可阻止外界侵蚀，延长阻燃时间，从而显著提高涂层的防腐阻燃能力。

制剂车间要求洁净、无菌、全封闭，所以，设备厂房应符合密闭、防污染、防火、防静电、防渗漏等基本要求。环氧树脂中加入石墨烯，除保留原有性能外，大大提高了抗冲击性、附着力、耐水性、硬度等指标。在防腐岗位可做防腐地面，在无菌车间可做自流平地面，此地面耐冲击、防静电、无缝隙、易清洁。

2. 石墨烯具有超强的低温远红外功能

石墨烯片层表面的氧化物、碳化物、硅化物等形成了一种表面等离子体增强效应，其增强幅度大于10倍以上，所制的复合纤维能极大地促进石墨烯对红外光的吸收，在合成纤维中加入1%的石墨烯可制成具有远红外功能的复合纤维，可促进血液循环、消除疲劳。石墨烯具有的物理作用可破坏细菌的细胞膜，导致细胞内物质外流及杀死与抑制细菌，抑菌率达到99.9%，不会对人体细胞产生不良影响；它具有远红外、抑菌杀菌、防静电功能，不产尘、透气性好，可作为无菌服材料，也是制作各种规格无菌滤布的极好材料，可用于液体、气体、空调的无菌过滤器。石墨烯与橡胶复合物不易老化、弹性好、密封周期长，可作无菌室围护结构彩钢板的密封材料。

七 石墨烯纳米药物开发的风险与机遇

石墨烯是被发现不久的新材料，辩证地分析，任何事物都有其两面性，既有对人类有用、有利的一面，也有不利的影 响。石墨烯材料也一

样，它具有诸多优点，也存在一些目前尚未被发现或待克服的负面作用，应充分利用其有益的性能，对其潜在威胁要想方设法克服、杜绝。尤其是在医疗、医药方面的应用，事关人类健康、环境安全，更应该慎之又慎。NGR粒子可作为靶向、缓控释药物载体发挥特殊疗效，但与其他纳米粒子一样，处理不当会对人或环境造成威胁。据悉，NGR粒子的锯齿边缘非常锋利和强劲，能够轻易刺入人类皮肤以及免疫细胞的细胞膜，部分研究还发现，石墨烯具有一定的生物毒性，与其理化性质（大小、形状、表面电荷、官能团等）及使用剂量有关。近年来，研究发现NGR材料作用于不同生物体会表现出迥异的生物毒性。基于此，对石墨烯在细胞毒性、动物毒性和抗菌性方面的研究需更深入、更细致，应该了解其在体内与细胞会发生怎样的互动，以期对石墨烯生物安全性评估提供参考。

另据加利福尼亚大学学者发现，NGO粒子如果进入地表或地下水资源，就能够对环境产生负面影响，NGO粒子在这样的环境下会变得不稳定并形成沉淀。因此，需尽早发现石墨烯可能存在对人类的不利因素，以采取措施防范于未然。随着石墨烯的大规模生产和广泛应用，其生物安全性及对环境的影响问题也备受关注。笔者作为医药战线的一名老兵，对石墨烯及其衍生物在医疗、医药方面的应用十分关注，可喜的是，科研人员已经披露的佳音远远多于负面的报道，不论是利或弊，同样应引起医药工作者的密切关注。

无论材料、药物或辅料，首先应确保生物安全性和细胞安全性，在医疗、医药方面，应首先解决生物相容性、细胞毒性及可降解、易排泄等材料、药物安全问题。产品的工艺、质量应确保安全性、稳定性，对生产环境应有相应的防范措施。大量报道认为，石墨烯是一种生物相容性良好的碳纳米材料。有研究表明，不同氧化程度的石墨烯、氧化石墨烯比还原氧化石墨烯具有更好的生物相容性。不同尺寸的石墨烯氧化物，细胞毒性随着尺寸的减小而显著降低；GO的尺寸大于100nm时，只有低于一定浓度才表现出良好的生物相容性。石墨烯及其衍生物具有良好的生物相容性，在生物医学方面具有潜在的应用价值。石墨烯对哺乳动物及其细胞存在的潜在危害与材料的理化性质和使用剂量密切相关，人们可通过石墨烯表面改性和使用剂量调控并缓解其诱发的生物毒性。同时，基于石墨烯碳纳米材料优异的抗菌性能，其在医疗方面展示了广阔的应用前景。由于纳

米颗粒具有普通颗粒物所没有的小尺度效应、表面效应、量子尺度效应和宏观量子隧道效应，当其进入生态环境或生物体后有可能引发特殊的生物效应，并对环境和人类健康造成负面影响。在纳米材料的研发、生产和应用过程中，其暴露人群和暴露时间日趋增加，因此，纳米材料的生物安全性研究引起了相关领域内许多学者的关注。石墨烯的生物安全性研究已经有了一定的基础，但是由于石墨烯制备方法的多样性和生物系统的复杂性，其生物安全性问题仍不能简单归纳并得出结论，需要综合多方面的因素进行深入研究。此外，对石墨烯与生物体相互作用机制的研究尚处于初级阶段，石墨烯作用于生物体后引发的生理生化反应及其机制研究尚待深入，特别是石墨烯氧化物对细菌细胞和哺乳动物细胞迥异的毒性，除了培养介质不同外，是否还存在其他影响因素？这些问题对于深入了解石墨烯的生物安全性具有重要意义。

我们应该理性辩证地看待石墨烯应用中出现的负面影响，千万不可以偏概全，对具体问题应具体分析，采取相应措施，除表面改性改造石墨烯纳米药物外，随着NGR生产的产业化、规模化，完善纳米药物生产管理的规章制度，确保生产人员、生产环境的安全非常必要。纳米材料生产在我国已经应用多年，我们已经积累了丰富的经验，确保纳米药物生产安全应该是不成问题。我们深信，石墨烯类复合药物开发和生产规模化指日可待，它将推动我国健康产业的发展。

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。

一致性评价中有关冻干注射剂粉针质量问题分析

■ 杨春生

摘要：本文主要描述了在药品一致性评价的背景下，普通冻干注射剂粉针的关键质量属性情况，以及影响它们的关键冻干过程参数，并以冻干品复溶有浊度问题为例，讲述了解决问题的思路。

关键词：外观；崩解温度；压力升

众所周知，注射剂（injection）系药物制成的、供注入体内的无菌溶液（包括乳浊液和混悬液），供临用前配成溶液或混悬液的无菌粉末或浓溶液，以及粉针注射剂和水针注射剂。通常粉针注射剂经过冻干的方式而制备，凭借稳定性好、保存条件温和等优势，已经逐渐成为注射剂的主要存在形式。因此，冻干的工艺技术就成为注射剂粉针的关键制备技术。

冻干工艺（即冷冻干燥工艺或真空冷冻干燥工艺），是指把某物质水溶液冷冻到其共晶点温度或玻璃化温度以下，使其凝结为固体，随后给予适当的真空度以及一定的温度进行除水的过程。在此过程中，利用水的升华特性使冰直接升华为水蒸气，同时水蒸气被冷凝器（捕水器）捕捉成为液态水，从

而使物料低温脱水而达到干燥目的^[1]。

这个过程包括三个彼此独立又相互依赖的步骤：预冻、一次干燥（升华）以及二次干燥（解吸附），如图1所示。

此外，中国自近几年来正在积极开展仿制药一致性评价的工作。仿制药一致性评价是指对已经批准上市的仿制药，按与原研药品质量和疗效一致的原则，分期分批进行质量一致性评价，就是仿制药需在质量与药效上达到与原研药一致的水平。2016年，国务院办公厅发布了《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》；2017年，国家食品药品监督管理总局药品审评中心又发布了《已上市化学仿制药（注射剂）一致性评价技术要求（征求意见稿）》。

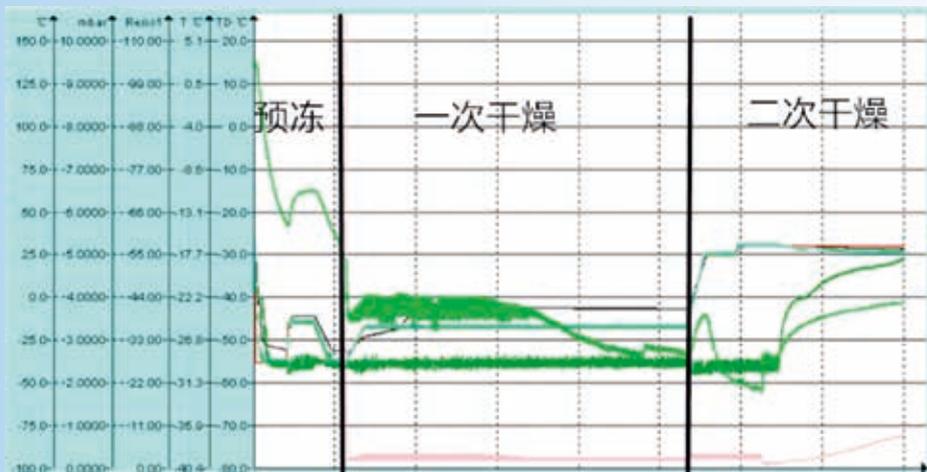


图1 冻干过程示意图

诚然，注射剂一致性评价包含诸多内容，例如参比制剂的选择、处方、生产工艺、原辅包的控制等，目标均在于获得期望质量属性的要求。而本文意于描述冻干注射剂在一致性评价过程中的与冻干工艺有关的质量属性问题，主要包括外观等，从与冻干有关的质量属性分析、关键冻干参数控制、均一性等几个方面进行描述。

一 冻干注射剂有关的质量属性

（一）有关征求意见稿的关注点

依《已上市化学仿制药（注射剂）一致性评价技术要求（征求意见稿）》所述，以下部分与冻干工艺过程有关：

- 处方工艺技术要求
 - ◆ 处方
 - ◆ 生产工艺
- 原辅包质量控制技术要求
 - ◆ 直接接触药品的包装材料和容器
- 改规格、改剂型、改盐基注射剂

其中，原辅包主要考虑包装材料相容性的影响，其余部分主要归结于处方和冻干工艺的控制。对一般冻干注射剂而言，处方和工艺具有很大的相关性，其中涉及一项重要的药品性质参数，即崩解温度，后文将对其进行描述。

(二) 外观

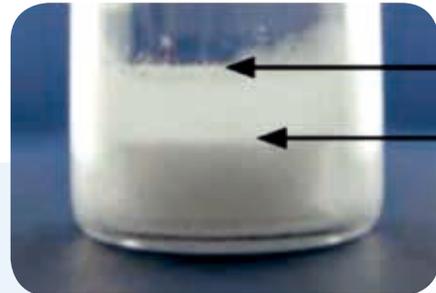
一个成功的冻干过程需要达到三个方面的目标：外观、有关质量属性的获得以及合理的冻干周期。良好的外观一般具有饱满的粉饼状、底部无萎缩、整体无断裂等特性，如图2所示。不良的产品外观如图3所示，主要包括外形萎缩、外形不均一、表面起皮等。



图2 良好外形的冻干粉



a. 外形不均一的产品



b. 外形纵向萎缩的产品



c. 表面起皮的产品



d. 外形整体萎缩的产品

图3 不良外形的冻干粉

通常认为，外观是冻干制品的一项质量属性，但不是关键质量属性。也就是说，只要关乎药品安全和疗效的质量属性合格，就符合申报资料的要求。但据上海东富龙科技股份有限公司注射剂实验室统计，外观不良的产品通常都会带有一定的其他质量属性不良，如水分含量等。

（三）与冻干工艺有关的常见药物质量属性

并非所有的注射剂冻干粉的质量属性都与冻干过程有关，有些是由药物本身处方的特性决定的，常见的与冻干工艺有关的质量属性如表1所示。

表1 与冻干工艺有关的常见药物质量属性

质量属性
活性
浊度
pH
水分
残留有机溶剂量
溶解速率
晶体形态
颗粒制品的粒径
包埋率
脆碎度
均一性

对于冻干注射剂粉针来说，这些质量属性至关重要，获取不同的关键质量属性需要不同的冻干工艺设计，关注的内容也不同。但需要说明的是，药品的处方是根本的影响因素，冻干工艺参数在某些情况下具有改变质量属性的功能。

二 重点质量问题解析

（一）外观问题分析

一般外观所遇到的问题如上文所述。尽管外观不良的情况千差万别，但首要考虑因素都与冻干的本质影响因素有关，即升华过程制品温度与崩解温度的关系。在一次升华过程中，当升华界面的产品温度达到某一数值时会失去刚性，发生类似崩溃的现象，失去了疏松多孔的性质，使干燥产品黏性增大，该温度点被称为“崩解

温度”。只有产品在主升华段温度不超过崩解温度，产品才能够维持完整的构型和水分扩散的通道（见图4）。

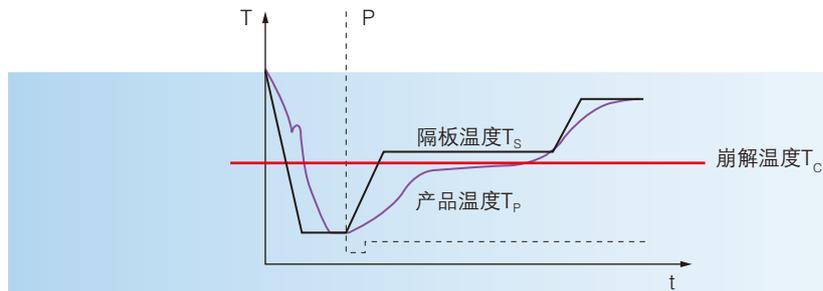


图4 产品温度与崩解温度关系示意图

图4中崩解温度的红线一直高于产品温度，仅在一次升华末段被产品温度超越，原因在于升华量的大幅度降低导致的吸热量减小。产品的温度在一次升华的主阶段高于崩解温度是宏观上看到产品萎缩的主要原因。

尽管在冻干曲线中，产品温度能够被良好地监控，但监控范围仍然有限。冻干过程的特点为每个瓶子的不均一性，因此，需要对整体批次的状况有所评估，尤其是升华过程的终点。升华结束过早导致的产品升温也是造成萎缩的常见原因。常用的判断方法为压力升测试法，即关闭中隔阀后，测定单位时间内箱体压力的升高速度。升华终点过早结束通常导致批次内部分产品的萎缩。

（二）均一性问题分析

通常所说，冻干工艺的周期是由批次内冻干最慢的一瓶样品的周期决定的。也就是说，每瓶产品的升华速度不同，造成这种现象的原因主要包括预冻不均一和升华传热不均一。

1. 预冻不均一

预冻过程的主要目的是使产品溶液凝固，包括其中水的凝固和药品相的凝固。其中，水的凝固与过冷度密切相关，而预冻速度是影响过冷度的重要原因。通常预冻速度快，溶液容易获得高过冷度；反之，则获得低过冷度。不同的过冷度下冻结的水具有不同的晶体构型和大小，从而会产生不同的升华阻力，因此，升华速度就会不一样。如图5所示，在同一个板层上，由于导热硅油的流动，导热硅油进出口温度变化速度就会不同，所以，分布在导热硅油进口和出口的瓶子会获得不同的升华速度。

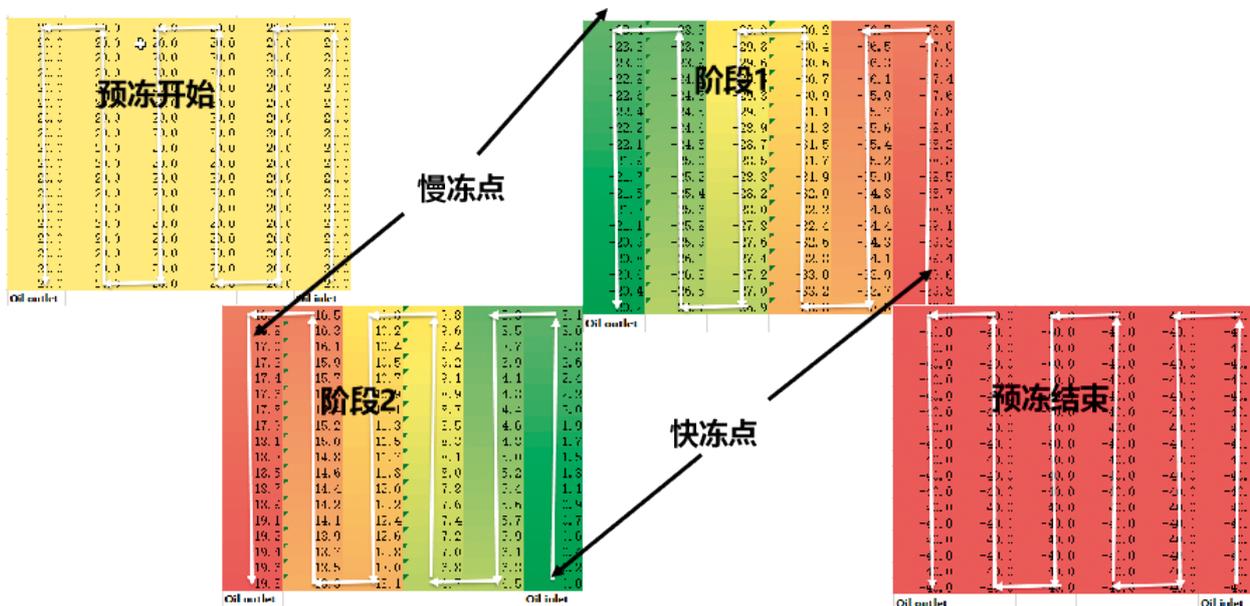


图5 预冻过程板层内导热硅油温度变化示意图

除此之外，不同的预冻速度还会对最终产品的崩解温度产生影响，因此，也可能造成外形的不均一。

2. 升华传热不均一

升华过程中产品需要吸热，热量的来源包括板层通过西林瓶的直接传导、气体的对流传热以及来自箱体和板层的热辐射。一般而言，前两者的传导相对比较均一，而热辐射的传导对于不同位置的瓶子存在比较大的差异。如图6所示，边缘的瓶子接收热辐射比较多，中间的瓶子比较少。因此，升华过程中，边缘的瓶子最热，中间的瓶子最冷。

最终可能产生两种不良后果，即温度高的瓶子由于控温过高发生萎缩融化，而温度低的瓶子由于升华时间不充足而发生融化。这两种情况都是需要预防的，也是工艺控制的重点。

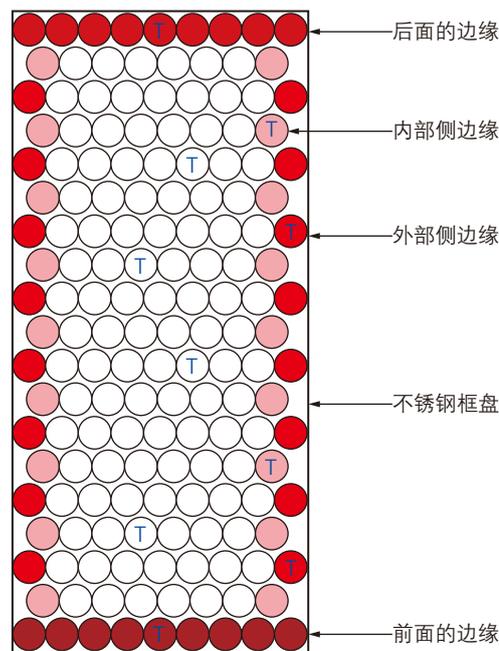


图6 一次升华过程中热辐射对不同位置产品温度的影响

（三）其他质量属性问题的分析

1. 预冻的影响

除上述典型的与崩解温度有关的外形萎缩问题外，如上文所述的一些质量属性问题也常有发生。通常认为，在制品发生萎缩融化的情况下，所有质量属性问题均有可能发生，原因在于制品微观上发生融化浓缩，从而造成溶解度、pH等因素变化，产生副反应。反之，在制品不发生萎缩融化的情况下，重点考虑预冻的影响。常见的问题，如冻干产品复溶后浊度变化、残留的有机溶剂量不达标以及产品溶解速度慢等。

如上文所述，预冻速度快和慢会导致崩解温度和冰晶构型的变化，从而有可能冻干出溶解度不同的药物晶体，这是一种原因。

预冻还应当考虑预冻温度的高低，要保证药品和水分都能够形成固态，而这一点恰恰容易被忽略。药品在液体的情况下直接进入升华阶段会产生浓缩，造成药物高浓度所带来的副反应等，从而造成质量属性问题。

2. 案例分析

本案例简要讲解一个冻干产品的复溶后浊度问题。如图7所示，该药品通过某一工艺曲线冻干后复溶，溶液不澄清。产品为一种普通的化学药，颜色为白色。



图7 冻干产品复溶后产生浊度

针对此类问题主要从以下几个层面来考虑：

第一，内源性的不溶物，例如由于预冻造成的不溶的晶体或浓缩形成的杂质。

第二，外源污染物，重点考虑胶塞表面的硅油。

实验中，通过调节预冻等冻干工艺设置、更改处方等检查内源性的原因，通过对胶塞的清洗排除硅油的污染。

具体过程不再详述，该案例最终通过降低处方的浓度来达到预期的效果，分析原因在于：高浓度的溶液易于产生析出物，也或许不同浓度的药物生成的晶体形态不同，从而有不溶物，同时不能排除副反应的发生。最终复溶的产品如图8所示。



图8 冻干产品复溶后澄清

三 结语

本文介绍了在一致性评价的要求下，冻干过程重点需要考虑的因素，其中崩解温度是最重要的参照。在满足这些基本参数设置要求的情况下，冻干品能够获得良好的外形。在此基础上，很多质量属性也与预冻过程有关。笔者认为，虽然上述原则简单易懂，但真正使整个批次的药品均符合要求非常不容易，还需要对冻干机的构造、传质和传热等充分地了解和析，使整个批次药品达到相应的要求。

参考文献

- [1] P. 黑斯利, G-W. 厄特延. 冷冻干燥. 北京: 化学工业出版社, 2017.
- [2] 赵鹤皋, 林秀诚. 冷冻干燥技术. 武汉: 华中理工大学出版社, 1990.

作者简介

杨春生 (1982—), 男, 河北人, 生物工程专业博士, 中级工程师, 现任上海东富龙科技股份有限公司注射剂实验室副总监, 研究方向为药物注射剂的冻干工艺过程, 包括不同种类药品的工艺特点研究和冻干过程传质传热的数学模型建立。任职期间负责实验室冻干工艺研发项目, 包括来自国内和国际的医药企业的冻干品种工艺的委托开发, 以及传质传热有关的冻干研发技术课题; 带领团队研发的冻干工艺曲线数量超过1000个, 包括化学药物、蛋白药物、血液制品、疫苗、特殊剂型制剂、食品保健品、化妆品和医疗器械类等, 贯穿冻干工艺小试、中试以及放大全过程。

俄罗斯市场考察报告

■ 黄小铁

一 市场背景

俄罗斯人口约为1.46亿，在全球排名第9位。由于人口相对较多，在制药市场规模方面，俄罗斯排名全球第14位。俄罗斯属于药物进口国，其进口量约为出口量的14倍。大约80%的进口药来自欧洲，主要是德国和法国；86%的出口地为前苏联地区。

据相关机构的不完全统计，俄罗斯国内现有超过600家制药厂，包括化学和生物制药。俄罗斯药厂的制药水平相对较高，有能力生产现今各类主流药品。排名前十位的药厂占据约1/3的市场份额，俄罗斯基本药物目录中77%的药品由本国药企生产。

据相关机构预测，未来5年，俄罗斯医药市场仍将以年均13.5%的速度增长。2016年，俄罗斯生物制品和药品市场的总收入超过370亿美元，高于2009年总收入的2.4倍。国外制药企业，包括许多生产专利药和仿制药的全球领先企业都已经开始在俄罗斯大规模投资。政府希望这些跨国制药企业的投资帮助俄罗斯药品生产实现工业现代化，从而使俄罗斯的制药工业达到西方发达国家的药品生产和创新标准。但是，总体来看，实现这一目标还需很长时间。俄罗斯政府最新采取的行动是利用国家基金、国外主权财富基金和私募股权基金，投资500亿美元，优先发展一些重点领域，如生物制药领域和健康领域。

俄罗斯政府在2010年底发布了《医药2020规划》。该规划的主要目标是大力发展本国制药工业，从而减少对进口药品的依赖（减少欧美制裁俄罗斯可能引发的国家安全问题）。总理梅德韦杰夫在2016年7月的讲话中提到，预计2020年国内生产的药品比例将由现在的28.5%提升到75%（相关机构预测可达50%）。这意味着俄罗斯在未来五年中将有大量的制药项目上马，同时将给全球的制药设备生产商带来不小的机遇。该战略的核心内容包括以下五个方面：①制药产业的技术升级换代；②基本药物目录中进口药品的替代；③开发国产新药；④提升国产药品出口能力；⑤培养实施创新驱动发展模式所需相关人才。

总统普京已经对一些大型跨国企业，包括俄境内的前十大药品供应商发出警告，如果不在俄境内设立生产工厂或引进技术的话，将对其经营行为设置一些限制。俄罗斯国内生物、制药工业需与国际制药企业和学术界进行紧密合作，不断创新，才能够实现其“医药2020规划目标”。而国际生物、制药公司在俄罗斯设立生产基地则可从俄在高成本治疗领域实施的保险规划中获利。普华永道的俄罗斯药品市场分析专家表示，在俄罗斯本土设立工厂，将成为国外企业进入俄罗斯制药市场和医疗保健系统的通行证。

俄罗斯政府期望国外企业帮助其实现药品创新，并通过跨国企业提供的平台，将其变成重要的原料药（API）生产基地。近年来，一些全球知名企业，如诺华、阿斯利康、葛兰素史克和辉瑞都宣布将在俄罗斯设立生产和研发基地。此外，俄罗斯本土生产API的最大障碍在于缺乏生产审批和药品质量控制的规范。然而，随着《医药2020规划》的逐步实施，GMP认证将成药厂法定义务，俄罗斯或将成为继中国和印度之后重要的API生产基地。

二 考察活动

作为“一带一路”沿线国土面积最大且人口众多的国家，俄罗斯一直是我国制药装备出口的主要国家之一。近年来，由于欧美国家对俄罗斯的各种经济制裁以及技术封锁，使得俄罗斯药厂购买欧美设备越发困难。同时，基于中俄长期以来的友好关系，以及中俄达成的人民币与卢布跳过美元直接结算的贸易优势，预计未来中国对俄罗斯医药产品出口额将快速增长，中国药机产品也将在俄罗斯迎来大量商机。

为了更好地了解俄罗斯制药市场的情况及其对制药机械产品的需求，中国制药装备行业协会于2018年11月19日至25日组团赴俄罗斯莫斯科和圣彼得堡进行了商务考察。考察团由理事长高川出任团长，团员包括来自各产品领域的专家以及协会工作人员。利用6天时间，考察团进行了以下五项商务考察及交流活动。



（一）参观俄罗斯国际制药设备展

俄罗斯国际制药设备展（Pharmtech）是独联体国家最大的制药技术专业展会，其展示了制药行业最完整、全面的技术及设备，涵盖生产设备、制药材料、质量控制、实验室设备、包装技术、运输技术以及储存技术等。该展会为期4天，每年11月末在莫斯科举办，本次恰逢展会迎来20届庆典。

2018年，共有来自全球31个国家的439家公司参加俄罗斯国际制药设备展，展览面积超过1.8万平方米，较2017年增长了10%。除了传统的欧洲参展企业外，本届展会共有130家新公司参展。其中，来自印度和中国的展团首次在展会中出现。根据官方数据统计，来自中国的独立参展企业共有19家，其中不乏知名品牌，如楚天、山东新华、东富龙等。由于未统计代理参展企业，实际来自中国的参展企业应超过30家。

参展企业主要展示的内容包含生产和包装设备、实验室设备、药厂建设工程服务以及洁净室。众多高科技创新产品纷纷亮相本次展会，如德国GEA公司展示了实验室制粒系统ConsiGma 1。这套系统包含具有专利的连续高剪切造粒及干燥机，可以加工几十克至5公斤甚至更多的样本。该系统有利于提高产品和工艺开发的效率，实验结果可应用于制药连续生产工艺。GEA是行业内领先的连续生产解决方案的供应商，本次在俄罗斯展出连续式生产解决方案，说明了该公司对未来俄罗斯制药产业技术升级换代的重视。

根据官方数据统计，共有8069名观众参观了2018年展会。其中，93%的观众来自俄罗斯本地；7%的观众（557人）来自其他国家。按观众人数排名，白俄罗斯排第二位，共137人。表1为按照观众人数统计排名前十位的国家。

表1 观众人数排名前十位

排名	国家	占比 (%)	观众人数 (人)
1	俄罗斯	93.09	7512
2	白俄罗斯	1.70	137
3	德 国	0.61	50
4	哈萨克斯坦	0.52	42
5	中 国	0.43	35
6	乌克兰	0.42	34
7	意大利	0.42	34
8	伊 朗	0.37	30
9	乌兹别克斯坦	0.29	24
10	印 度	0.26	21

图1展示了本次展会观众的构成情况，35%的观众来自药品生产企业，共计2425人；5%的观众来自研发机构和实验室，共计382人。

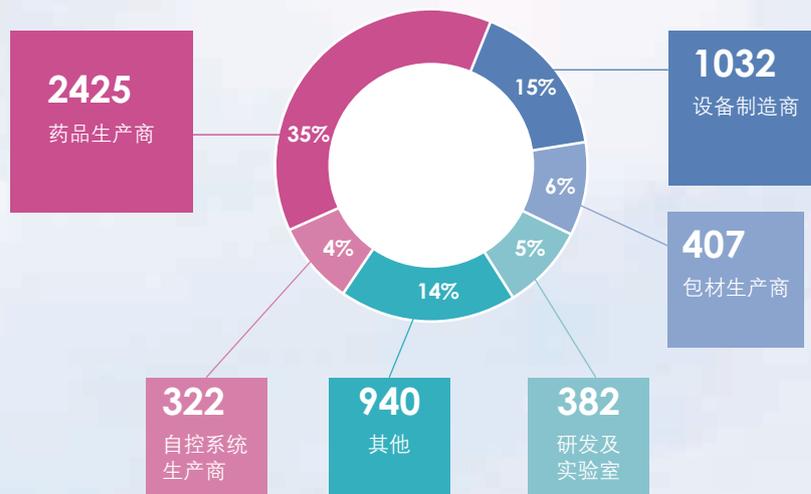


图1 展会观众构成

从本次展会可以看出，由于俄罗斯地处欧洲，因此，欧洲的制药设备供应商对俄罗斯市场的重视程度很高，一线品牌基本都在展会中亮相。目前，印度和中国的企业也纷纷瞄准俄罗斯市场，参展企业逐年增加。与之形成鲜明对比的是，来自日本的企业则相对较少。从展出的设备水平与观众关注度看，产品力与创新力是进入俄罗斯市场的根本，而非价格因素。此外，受语言因素影响，通过有实力的代理企业在俄罗斯进行销售是中小企业开拓俄罗斯市场的最佳途径。

（二）拜访莫斯科州副总统制药厂

考察团一行于11月21日拜访了位于莫斯科州的副总统制药厂，得到了质保经理和生产厂长的热情接待。协会高川理事长和陈沪生秘书长详细地介绍了中国制药装备行业协会的情况，并推荐了随行几家药机公司的产品。中国药机产业发展迅速，产品质量稳定，很符合俄罗斯的市场需求，协会诚挚地邀请该药厂有关领导及技术骨干来中国参观第57届（2019年春季）全国制药机械博览会，更多地了解中国的药机市场。副总统制药厂领导介绍了药厂的情况，表示可以将其生产与设备情况完全向中国客人开放参观，希望后期加强与协会的交流与沟通，推动与中国药机企业的互动，加强彼此的业务往来。

在交流中得知，该药厂以创始人命名，2013年搬迁至此，生产片剂、胶囊、注射剂等各类剂型，片剂和注射剂约占一半，大约年产24亿支粉针剂，产品遍及俄罗斯和周边东欧国家，厂区面积庞大。在副总统制药厂领导的带领下，我们参观了两个大车间，从生产设备到生产工艺都毫无保留地展示在考察团面前，生产设备从水处理、



制水设备开始，涉及冻干、制粒、干燥、流化床、洗灌封联动线、灯检、检测、压片、粉针、包衣、净化等各类机型和设备。该药厂选用的设备既有欧美、韩国等品牌的产品，也有中国早期出口的设备，涵盖从1987年到20世纪90年代的机型，普遍使用了将近二三十年。其中，博世的设备有的是1987年生产的，至今已经使用了三十多年。除了部分设备因故障或程序问题停产之外，多数都还在正常运转中，包括早期中国的上海华东、迦南、温州制药设备厂、江阴爱特净化等药机厂的产品。部分欧洲机型运行多年，有些功能可能已落后了，但其产品设计的先进性和加工品质值得我国企业学习。

（三）拜访俄罗斯制药企业协会

俄罗斯制药企业协会（Association of the Russian Pharmaceutical Manufacturers）是俄罗斯五大协会之一，同时也是俄罗斯制药设备展的主办方之一。该协会由俄罗斯主要制药企业的代表牵头筹办，成立于2002年，其会员公司的产值占俄罗斯制药总产值的85%以上，出口量占据总出口量的45%以上。



俄罗斯制药企业协会CEO Vector先生在百忙当中亲自接待了协会考察团。考察团高川理事长和陈沪生秘书长详细介绍了中国药机市场的发展情况，表示可为俄方市场提供全方位的产品与服务等解决方案；俄方协会领导详细地介绍了俄罗斯的医药市场。通过本次交流，俄方对中国药机产品有了深入的了解，并表示俄罗斯市场庞大，对设备和技术的的需求广泛，希望有机会能到中国参观，加强两家协会的深入合作，共同开拓中俄市场。



（四）参观俄罗斯化学制药大学

位于圣彼得堡的俄罗斯化学制药大学，是拥有100多年历史的专业性大学，是苏联时期第一家大学，主要开设生物和制药、化工、医疗等专业。交流中，俄方校长介绍了学校的历史、优势专业以及科研等情况，对中国的药机产品给予了肯定，并表示相关单位已经选用了部分中国药机产品，正在开展人参营养成分的科研工作，希望今后与协会加强沟通和交流，开展更多的合作。随后高川理事长和陈沪生秘书长介绍了中国制药装备行业协会的情况，建议陆续开展大学和协会一系列合作意向的探讨，并诚挚地邀请校长和科研教授作为协会的外籍专家，组织学生、教学团队或客户来华进行互访交流等。中方提出了高级科研人员的互访以及科研层面的交流与合作细节，一系列提议均得到了俄方热情的肯定和积极的响应。



俄罗斯化学制药大学的工业制药专业以培养制药人才为主，下设三个专业和方向：一是制剂师；二是生物制药（化药）；三是药机工程师（设备运营与维修）。新开设专业为化学制药的研发，现有学生3500名，其中20%为留学生，但很遗憾，目前没有中国留学生。该大学还有许多定制专业，如药机设备维修等，是彼得

堡制药会员之一。该大学设有5年专家制教学，实习必须要超过3个月；另外，该大学已设立草药提取方面的研究项目，如进行人参的提纯与营养研究；针对骨科与关节方面，开展中医等科技成果转化与实验和新药研发，基本都是从化药入手从事制药方面的研究。目前，以英语、俄语、法语为教学语言。

随后，该校外事办安东先生带领我们参观了俄罗斯化学制药大学的科研实验室。这是一个独立的、面积较大的科研楼，内部设置了较为规范的GMP实验室、前处理室和生产室等，各类设备齐全，既有欧美设备，也有中国设备，包括东富龙、迦南、新华等厂家的相关设备等。

（五）参观圣彼得堡POC制药厂

圣彼得堡POC药厂位于圣彼得堡郊外，是一家以生产消毒剂和酒精为主的消毒制品厂家，本次参观的是一家分厂。该厂区在五年前就已经开始使用江苏永和制造的洗灌封联动线产品，厂房负责人表示很满意，并且要扩产增加新产品，需要采购新的设备，正在与中方洽谈方案。



三 感触与思考

第一，采购习惯问题。俄罗斯对中国产品不排斥，有良好的信任基础，他们的采购习惯是，对于满足其质量品质要求的厂家品牌忠诚度很高，轻易不会改变采购习惯。所以，良好的产品品质和形象是打开俄罗斯市场的敲门砖，借助俄罗斯本土代理商的力量，或者由合作伙伴引荐，可以很好地开拓商务关系。

第二，产品品质问题。欧美国家以及中国早期立足于俄罗斯市场的产品，靠的是产品的质量、稳定性，这才是一个产品或品牌生存的根本。即便早期购买的部分产品价格高一点，如果二三十年还能够稳定运行的话，摊薄的销售成本也就很低了，同时维护了良好的产品与品牌形象。所以，产品质量和稳定性对于当前中国的药机企业而言至关重要，这一点值得深思。

第三，产品服务问题。参观企业过程中发现，由于时间久远，采购渠道是代理的缘故，所以有些中国产品的服务跟不上，导致部分产品控制程序无法升级，产品无法正常运转，其实问题并不严重。俄罗斯药厂希望对中国产品进行改型或者维修，但是很难联系中国企业实现。后期如何做好售后服务的问题尤为关键。为产品的运行打好基础，良好的售后服务不仅仅可以维护产品品质，还能够创造更多的商业机会。



作者简介

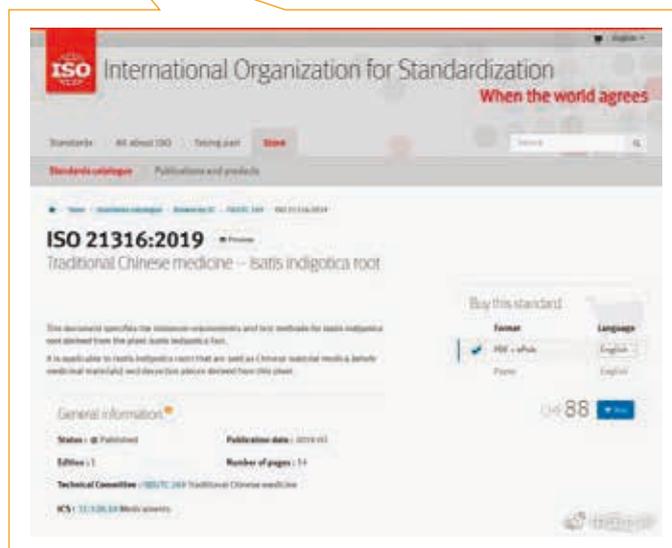
黄小铁，中国制药装备行业协会国际部。

板蓝根有了国际标准

上海中医药大学2019年2月11日披露，国际标准化组织（ISO）正式发布了该校中药学院王瑞教授团队主导制定的《中医药——板蓝根药材》国际标准。

根据国际标准化组织网站公布的信息，自2017年6月，中国首个中药材产品国际标准《中医药——三七药材》国际标准成功发布后，截至目前，已经发布了国际标准的中药材包括三七、艾叶、灵芝、板蓝根、铁皮石斛等。另外，天麻、金银花、当归、枸杞、黄芪、桔梗等中药材的国际标准也正在制定中。目前，包括中药材在内，国际标准化组织中医药技术委员会已发布了35项中医药国际标准，还有41项正在制定。

上海中医药大学方面表示，板蓝根在防治感冒、流感病毒及其他传染性疾病等方面疗效显著。该标准的制定将为推动板蓝根国际化发展起到很好的引领作用；对提升板蓝根产品的国际影响力和竞争力，推动板蓝根产品国际贸易发挥重要作用。



制药机械术语（十三）

Terms of pharmaceutical machinery

3.6.1 直接混合式换热器

direct mixing heat exchanger

冷热流体直接接触，在混合过程中进行热量传递和交换的设备。

3.6.2 列管（管壳）式换热器

tubular heat exchanger

冷热流体被隔开通过平行管束间壁进行热量传递和交换的设备。

3.6.2.1 固定管板式换热器

fixed tube sheet heat exchanger

两端均以管板与壳体固定连接的列管式换热设备。

3.6.2.2 浮头式换热器

floating head heat exchanger

一端以管板与壳体固定连接，另一端管束可自由伸缩部分与壳体间以填料密封的列管式换热设备。

3.6.2.2.1 外浮头式换热器

outside float caput heat exchanger

浮头部分在壳体外的浮头式换热设备。

3.6.2.2.2 内浮头式换热器

inside float caput heat exchanger

浮头部分在壳体内的浮头式换热设备。

3.6.2.3 U形管式换热器

U-tube heat exchanger

一端以管板与壳体固定连接，管子弯成U形，管束可伸缩的列管式换热设备。

3.6.2.4 波纹管式换热器

corrugated tube heat exchanger

用波纹管做换热管的列管式换热设备。

3.6.2.5 双管板换热器

double tube heat exchanger

两端各有两块管板的列管式换热设备。

3.6.2.6 翅片管式换热器

fin tube-type heat exchanger

带有翅片的圆管组成管束，以增大换热面积的列管式换热设备。

3.6.3 套管式换热器

sleeve type heat exchanger

由两种大小不同的标准管组成同心圆套管连接而成，冷热流体被隔开通过壁面进行热量传递和交换的设备。

3.6.4 蛇管式换热器

snake tube type heat exchanger

由肘管连接的直管或由盘成螺旋形的管子组成，冷热流体被隔开通过壁面进行热量传递和交换的设备。

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：010-87584931-118

邮箱：wanglili@phmacn.com

联系人：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：2019年3月
印 数：5000册