

• 内部资料 免费交流 •

医药&装备

PHARMACY & EQUIPMENT

03
2020
(总第19期)

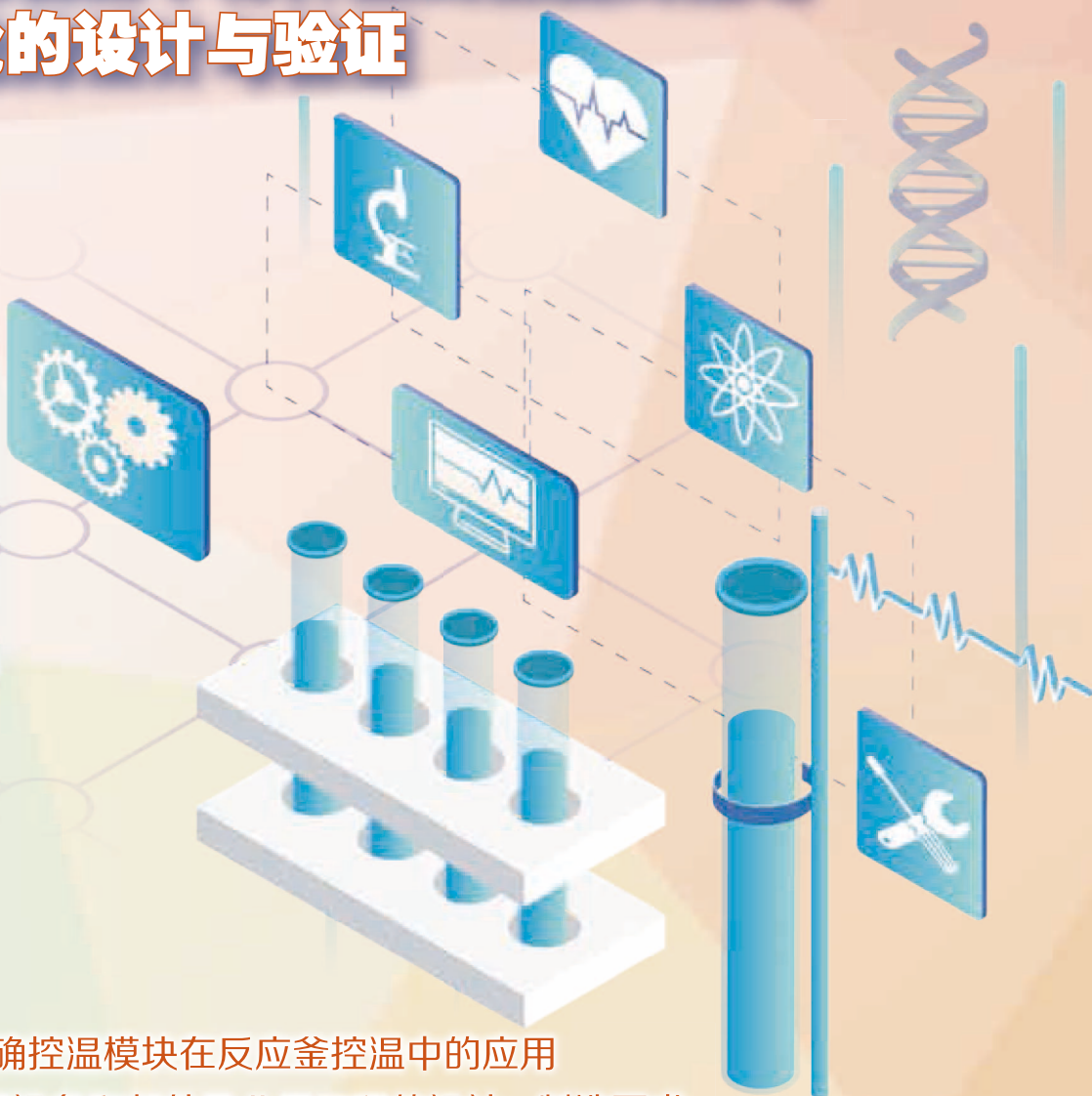
编印单位 / 中国制药装备行业协会

准印证号 / 京内资准字1519—L0069号

技术与应用

包装机械中特种直线往复式摆动 凸轮的设计与验证

- › ECU精确控温模块在反应釜控温中的应用
- › 生物工程设备和部件及公用工程的设计、制造要求
——ASME BPE-2019系统设计 (SD) 介绍和解读 (上)





CIPM

59届(2020年秋季)全国制药机械博览会 2020(秋季)中国国际制药机械博览会

(2020 AUTUMN) CHINA NATIONAL PHARMACEUTICAL MACHINERY EXPOSITION
2020 (AUTUMN) CHINA INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL MACHINERY EXPOSITION





15th

地点 / 重庆国际博览中心

VENUE: CHONGQING INTERNATIONAL EXPOSITION CENTER

日期 / 2020.11.3-2020.11.5

DATE: NOV.3 (TUE.)-NOV.5 (THU.)



扫描二维码关注药机展CIPM, 了解更多展会资讯
SCAN WECHAT QR CODE NOW! FOLLOW CIPM



目录

2020年 第三期 Vol.3

CONTENTS

技术与应用 | Technology & Application

04 包装机械中特种直线往复式摆动凸轮的设计与验证

包装机械中常用的凸轮机构可分为平面凸轮与空间凸轮，圆柱凸轮是包装机械中最常见的空间凸轮，本文主要论述了包装机械中的一类特种直线往复式摆动凸轮的设计与验证。采用的设计方式是凸轮设计软件 Camtrax 生成理论曲线，使用 Solidworks 与 Catia 进行三维凸轮模型的曲面与曲线编辑修改，最后运用 Solidworks 完成运动模拟与实际摆动曲线数据输出。验证部分介绍了逆向工程中常用的三坐标测量仪对于实际圆柱凸轮曲线的测绘验证，除此之外，还介绍了用于圆柱凸轮力学参数验证的六维力传感器。

13 ECU 精确控温模块在反应釜控温中的应用

本文提出了反应釜夹套内多种介质切换的替代方案，介绍了反应釜生产过程中温度的自动化精确控制模式；简述 ECU 精确控温模块不同能量控制模式的解决方案。

研究与探讨 | Research & Discussion

22 软胶囊设备技术研究及展望

本文简要介绍了目前市场上软胶囊设备存在的痛点问题和软胶囊设备发展的瓶颈，重点论述了三个类型的问题：振动问题的产生原因及其对软胶囊设备的影响，并提供了两种降低振动的解决思路；提出了软胶囊剂型受限的原因以及拓展软胶囊剂型应用范围的思路；提出了软胶囊设备中存在交叉污染的问题，并提供了解决方案。通过实验，笔者初步验证了解决问题的思路，为软胶囊设备的技术发展提供了建议。



26 常见中药口服剂型生产工艺的思考和他议

中药口服剂型是在传统剂型的基础上改进而来，因使用方便等特点而受到普遍接受，又因生产工艺方面的一些局限或不足，使生产复杂或效果受到一定影响。本文对常见中药口服剂型的生产工艺提出了一些看法和建议。

ASME BPE 介绍与解读 | Introducing ASME BPE

31 生物工程设备和部件及公用工程的设计、制造要求 ——ASME BPE-2019 系统设计（SD）介绍和解读（上）

本文对 ASME BPE-2019 标准中系统设计（SD）部分内容进行详细解读，介绍了满足生物工程 GMP 要求，便于清洗、灭菌以及微生物控制相关的工艺系统、公用系统和主要设备（泵、容器、搅拌器、换热器）、部件（管子、管件、软管、阀门、转换板、孔板、过滤器、疏水阀、单向阀、喷淋装置、泄压装置等）的洁净设计、制造要求。

标准选登 | Selected Standards

64 制药机械术语（十九）

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 陈沪生 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！

包装机械中特种直线往复式摆动凸轮的设计与验证

■ 沈鸣之

摘要：包装机械中常用的凸轮机构可分为平面凸轮与空间凸轮，圆柱凸轮是包装机械中最常见的空间凸轮，本文主要论述了包装机械中的一类特种直线往复式摆动凸轮的设计与验证。采用的设计方式是凸轮设计软件Camtrax生成理论曲线，使用Solidworks与Catia进行三维凸轮模型的曲面与曲线编辑修改，最后运用Solidworks完成运动模拟与实际摆动曲线数据输出。验证部分介绍了逆向工程中常用的三坐标测量仪对于实际圆柱凸轮曲线的测绘验证，除此之外，还介绍了用于圆柱凸轮力学参数验证的六维力传感器。

关键词：圆柱凸轮；灌装机；Camtrax

一 包装机械中常用凸轮介绍

凸轮作为自动化机械中一类重要的传动机构，因其可实现各类复杂运动，被广泛应用于包装机械的传动系统中。常用凸轮机构可分为平面凸轮与空间凸轮，盘凸轮是包装机械中最常见的平面凸轮，圆柱凸轮是包装机械中最常见的空间凸轮。本文论述的特种圆柱凸轮，其作为摆动式圆柱凸轮实现的运动方式是直线往复而非特定角度的循环摆动。

（一）常用普通圆柱凸轮

常用普通圆柱凸轮按功能可分为升降凸轮与摆动凸轮（见图1和图2），顾名思义，升降凸轮中的从动件滚子在曲线轨道中沿着直线往复运动，而摆动凸轮中的从动件滚子在曲线轨道中沿着弧线循环摆动。这两种凸轮可借助Camtrax凸轮设计插件与Solidworks联用进行参数化设计，Camtrax可设计当前所有类型的凸轮机构，其中包括

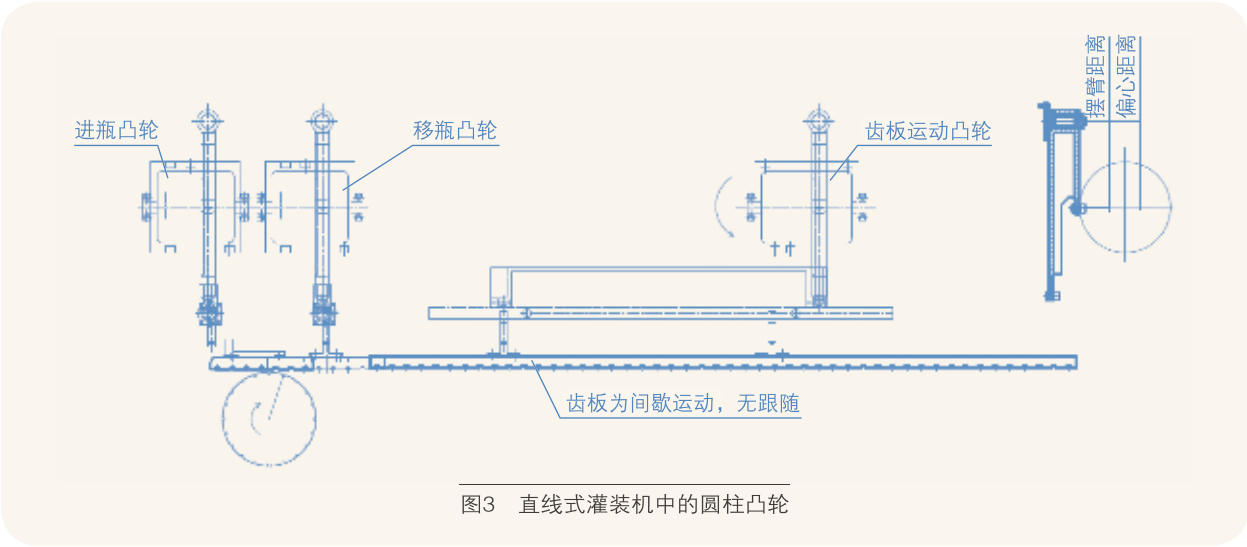
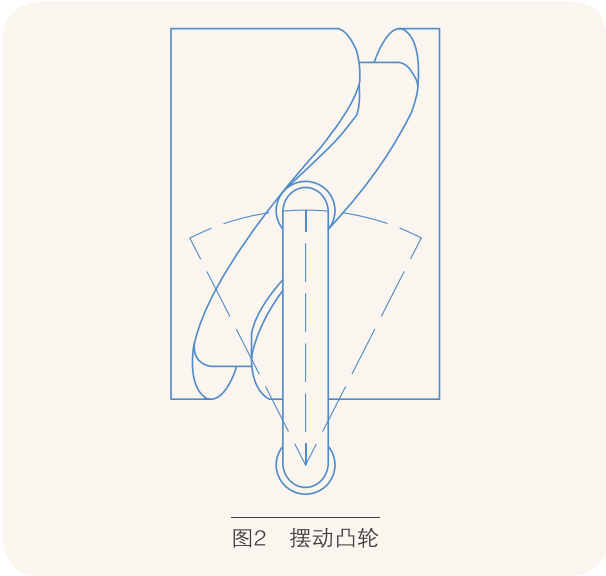
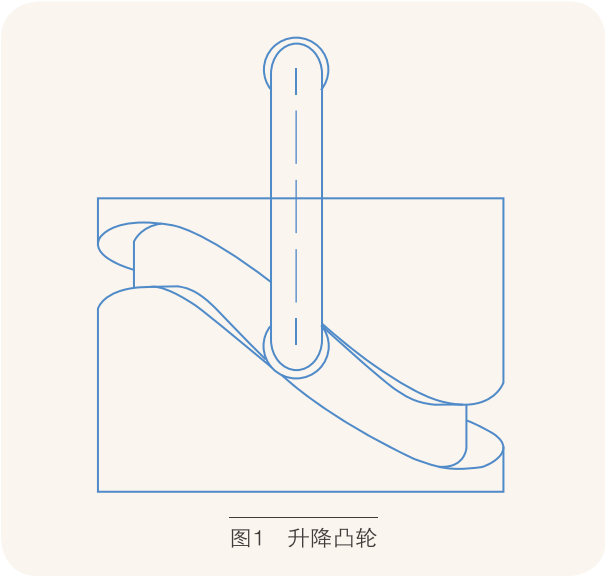
圆柱形凸轮。^[1]

(二) 特种圆柱凸轮

本文所论述特种圆柱凸轮的从动件滚子在曲线轨道中沿着弧线循环摆动，由此应将其归类为摆动凸轮，但是，最终所取运动为从动件滚子在曲线轨道中沿圆柱凸轮轴线方向的直线往复运动，因此，将其定名为特种直线往复式

摆动凸轮，在药品包装机械中的典型案例便是直线式灌装机中驱动安瓿瓶运动的齿板传送机构所采用的圆柱凸轮（见图3）。

图3中直线式灌装机中齿板运动凸轮是最简单的直线往复式摆动凸轮，进瓶凸轮与移瓶凸轮在设计时还需考虑齿板与进瓶轮的速度匹配，涉及驱动摆动凸轮的主轴角速度与进瓶轮自身角速度之间的减速比与升降理论曲线中各运动段的分配和衔接。



二 直线往复式摆动凸轮的设计

(一) 凸轮参数的确定

以直线式灌装机所用凸轮为例，推动安瓿移动的是直线往复运动的齿板传送机构，而驱动齿板传送机构的是机架中的摆动式凸轮机构，这就存在一个曲线变换的问题。为确定此特种直线往复式摆动凸轮的设计参数，首先需理清普通升降圆柱凸轮与摆动圆柱凸轮的设计参数（见表 1、表 2 以及图 4 至图 6）。

表1 升降圆柱凸轮的设计参数

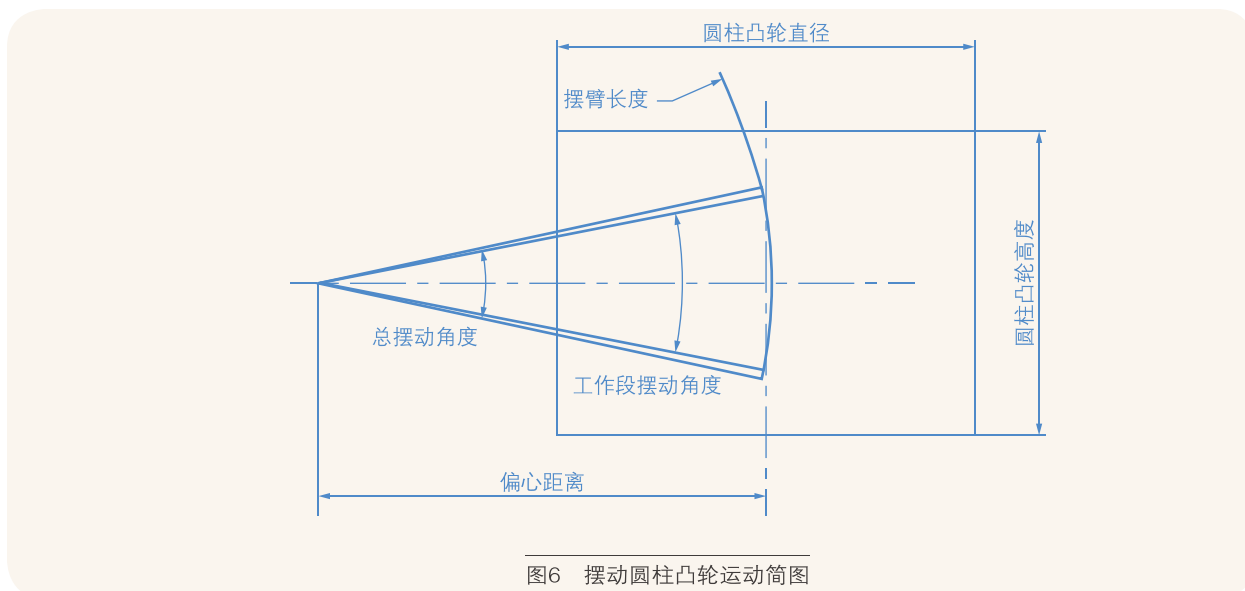
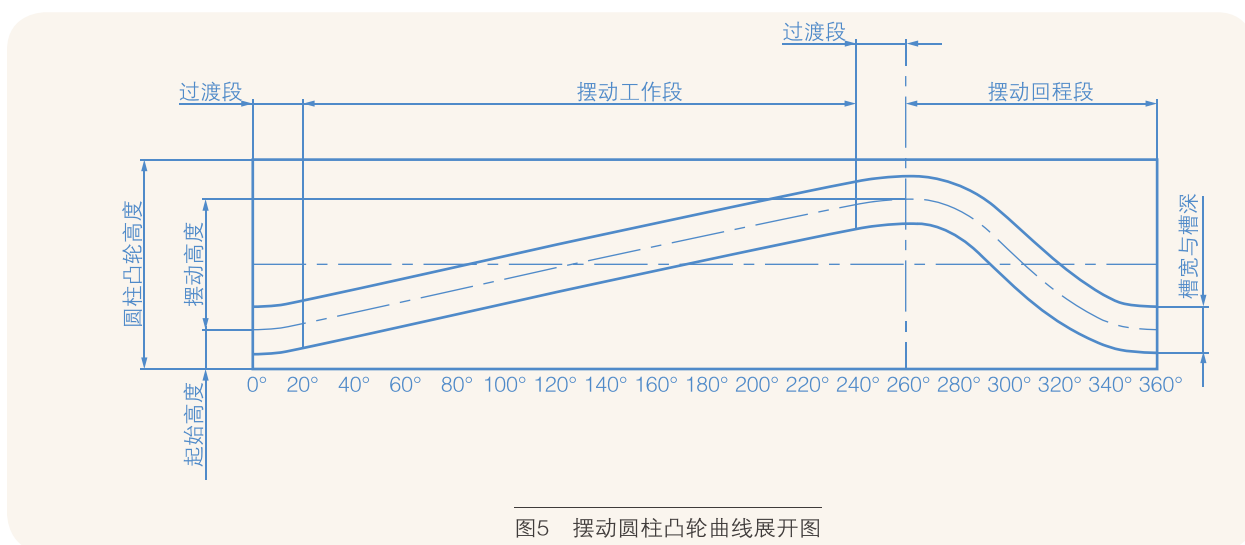
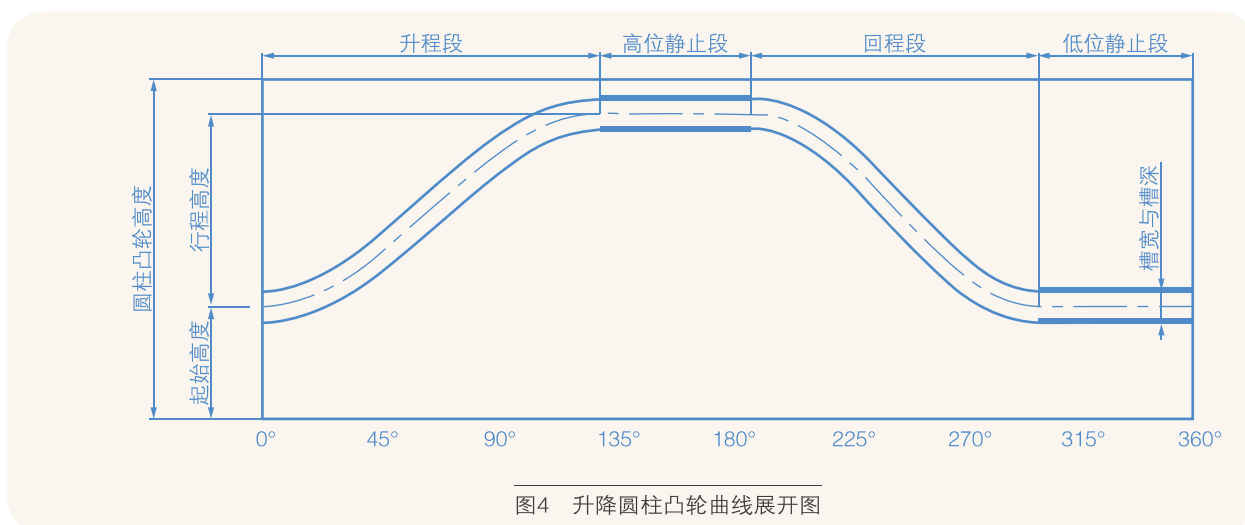
序号	参 数	作 用
1	圆柱凸轮直径与高度	确定圆柱凸轮的尺寸大小
2	升降曲线起始高度	确定滚子从动件起始位置
3	升降曲线行程高度	确定滚子从动件总行程
4	槽宽与槽深	确定圆柱凸轮中曲线沟槽的尺寸大小
5	升降曲线的角度分配与运动方式	一般分为升程段、高位静止段、回程段与低位静止段，升程段与回程段可采用简谐运动、加速运动、减速运动等。

表2 摆动圆柱凸轮的设计参数

序号	参 数	作 用
1	圆柱凸轮直径与高度	确定圆柱凸轮的尺寸大小
2	摆动曲线起始高度	确定滚子从动件起始位置
3	摆动曲线摆动高度（角度）	确定滚子从动件总行程
4	槽宽与槽深	确定圆柱凸轮中曲线沟槽的尺寸大小
5	摆臂长度与偏心距离	确定摆动支点与圆柱凸轮的相对位置
6	摆动曲线的角度分配与运动方式	一般分为过渡段、摆动工作段、过渡段与摆动回程段，根据工况不同可采用简谐运动、加速运动、减速运动等。

(二) 凸轮设计的流程

理清上述升降圆柱凸轮与摆动圆柱凸轮的设计参数后，便可明确本文所论述的特种直线往复式摆动凸轮的设计参数（见图 7）。试想齿板的运动方式为直线往复运动，此运动方式对应的是起到控制升降运动作用的圆柱凸轮，而非控制摆动运动方式的圆柱凸轮。因此，若直接采用设计升降凸轮的方式设计此摆动凸轮则可能导致加工后的凸轮曲线达不到设计要求，并产生轴承的卡位现象与齿板的微小振动等问题。为了解决以上问题，在设计时需对原有的升降圆柱凸轮的理论曲线进行曲线变换，下文将具体阐述这一方法及过程。



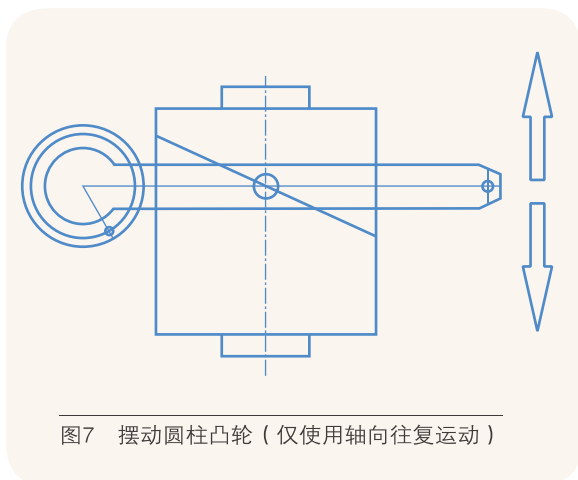


图7 摆动圆柱凸轮（仅使用轴向往复运动）

本文选用了 Camtrax 凸轮设计插件生成升降凸轮的理论曲线，使用 Solidworks 与 Catia 进行三维凸轮模型的曲面与曲线编辑修改，最后运用 Solidworks 完成了运动模拟与实际摆动曲线数据输出。林巨广等^[1]已阐述了 Camtrax 凸轮设计插件的运用，本文采用 Camtrax64 生成凸轮升降理论曲线。

第一，Camtrax64 创建凸轮毛坯（见图 8）。

第二，输入凸轮毛坯高度与直径（见图 9）。

第三，添加凸轮升降运动路径（见图 10）。

第四，插入凸轮升降运动路径（见图 11）。

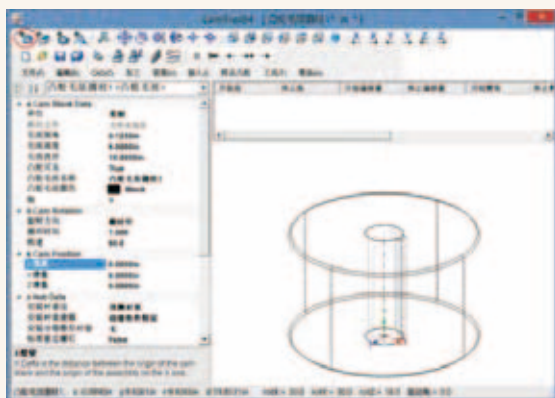


图8 凸轮毛坯的创建

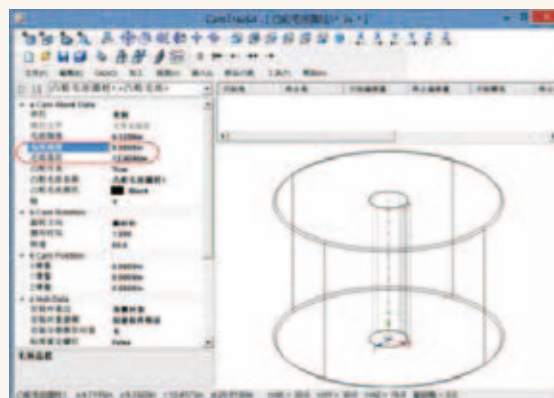


图9 凸轮毛坯高度与直径参数

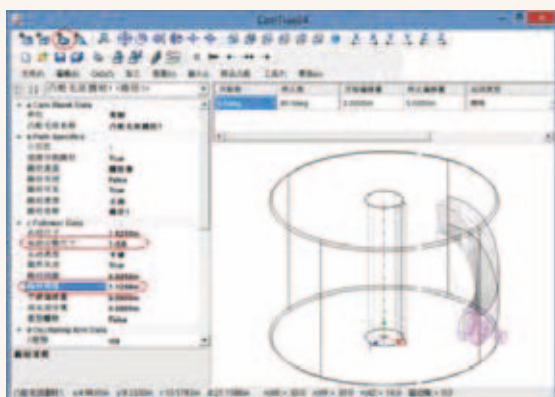


图10 添加凸轮路径输入升降运动路径

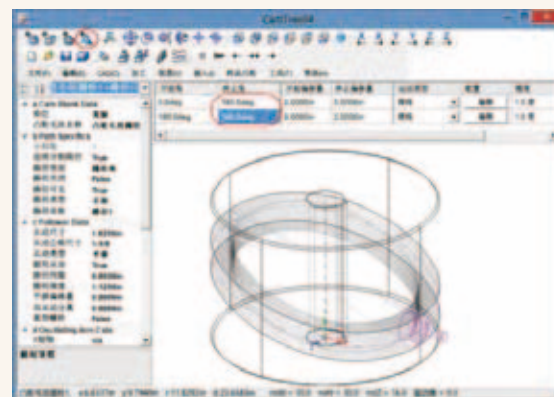


图11 添加分割输入凸轮升降路径

第五，输入凸轮运动参数与运动类型（见图 12）。

第六，输出所创建的凸轮三维模型到 Solidworks 中（见图 13）。

完成以上步骤后再使用 Solidworks 将所创建的三维凸轮模型转换为 IGS 格式并导入 Catia 中，由此实现后续升降理论曲线变换为实际摆动曲线，具体流程如下。

第七，展开升降圆柱凸轮曲线即升降理论曲线（见图 14）。

第八，画出摆臂的摆动弧线拉伸为面（见图 15）。

第九，将升降理论曲线投影到圆弧面上（见图 16）。

第十，以图示方向拉伸该投影曲线为三维曲面（见图 17 和图 18）。

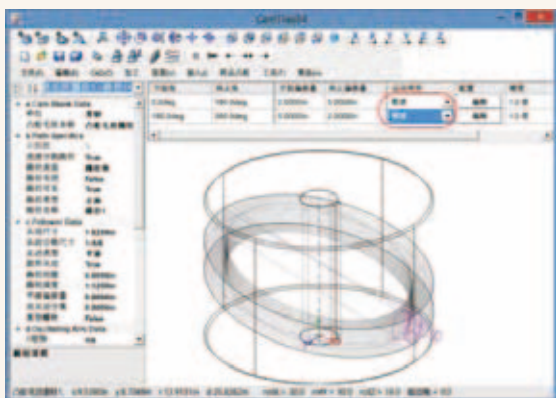


图12 凸轮运动参数与运动类型

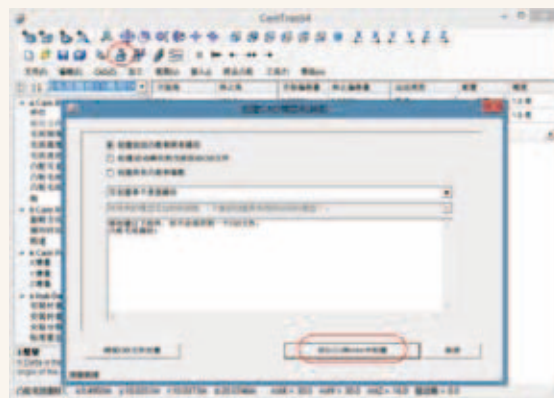


图13 输出凸轮三维模型到Solidworks



图14 升降理论曲线展开图

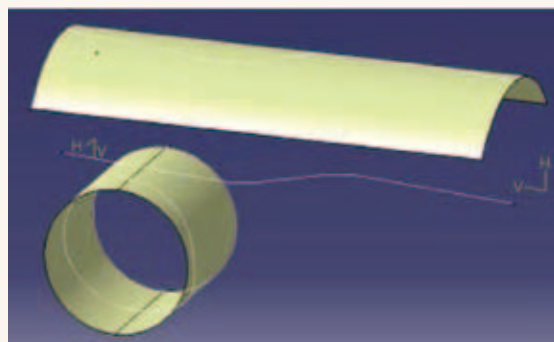


图15 理论曲线变换图1

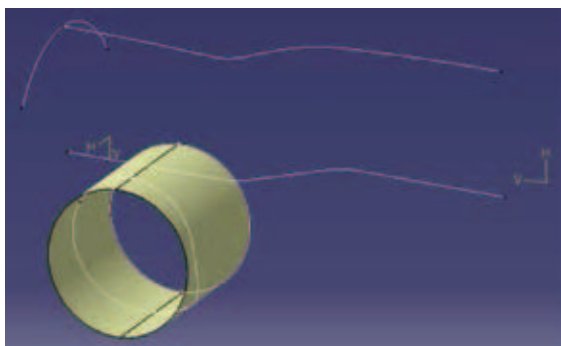


图16 理论曲线变换图2

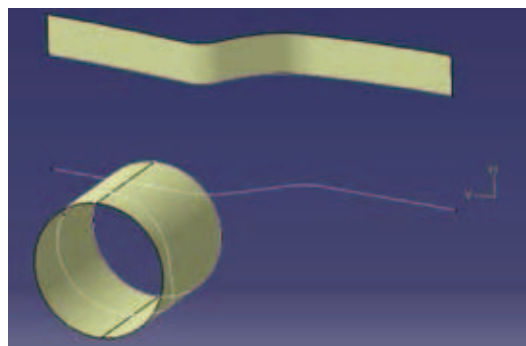


图17 理论曲线变换图3

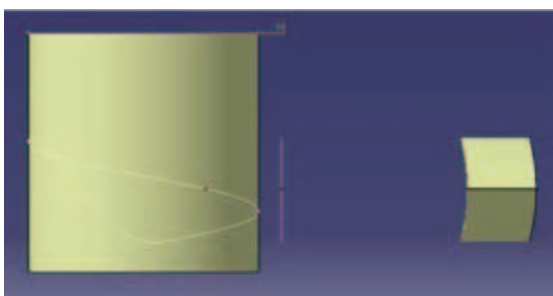


图18 理论曲线变换图4

以上曲线与曲面编辑过程可在 Catia 软件中完成。最终生成的关键三维曲面可通过 IGS 等三维格式导入 Solidworks 中完成运动模拟部分。本文采用 Solidworks 中的 motion 模块完成最终的曲线数据点输出。motion 模块可进行机构的干涉分析，跟踪零件的运动轨迹，分析机构中零件的速度、加速度、作用力、反作用力和力矩等，并用动画、图形、表格等多种形式展示结果。^[2]

第十一，画出摆臂，确定摆动支点距离，进行运动模拟（见图 19）。

第十二，设置运动模拟参数，将 3D 曲线进行正交变位，最终得到圆柱体的展开曲线（见图 20）。

与升降理论曲线相比，圆弧投影后的曲线中原始数据的直线部分转换为曲线（见图 21）。

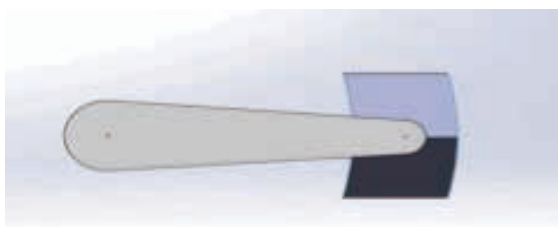


图19 motion模块运动模拟图1

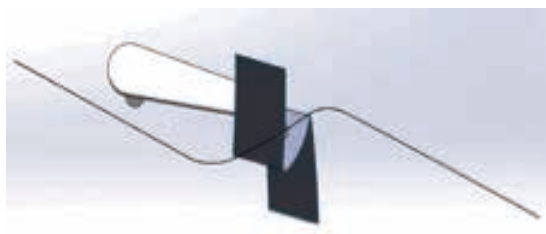


图20 motion模块运动模拟图2

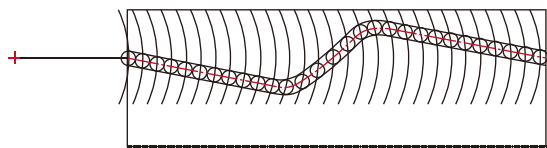


图21 实际摆动曲线展开图

三 摆动凸轮的验证

在进行摆动凸轮的验证前，需保证摆动凸轮加工正确。加工时，刀具必须模拟摆臂运动走圆弧摆动的方式，即在凸轮毛坯旋转时，刀具沿圆柱凸轮轴方向的 X 向运动和沿其径向的 Y 向运动，这两个运动合成范成从动件（滚子）的圆弧摆动。^[3]为使该曲线运动特性连续，360 度的取点要求是至少 0.1 度一个数据点（XY 轴坐标）。加工完成后摆动凸轮在安装时 also 需要注意方向问题，由于摆动凸轮曲线具有确定的唯一方向性，因此，两端面不能调换，即摆臂设计的位置已决定了凸轮左右端面。

（一）摆动凸轮曲线的验证

广义的逆向工程包括实物逆向、影像逆向、工艺逆向等。狭义的逆向工程是指以实物原型为设计制造出发点，根据所测的数据构造 CAD 模型。蒋萌等^[4]使用三坐标测量仪（CMM）对圆柱分度凸轮进行逆向，通过离散数据点对凸轮曲线进行了重构（见图 22）。测量程序采用意大利 COORD3 公司 WinMeil 编程语言编制半径补偿的圆柱凸轮的专用测量程序，得出的测量数据是经过三坐标测量仪对凸轮测量的一次半径补偿，经过研究发现进行二次补偿测量数据获得的凸轮廓线能更准确地反映凸轮原始轮廓线的变化。



图22 三坐标测量仪测量圆柱分度凸轮

（二）摆动凸轮力学参数的验证

为获取摆动凸轮的力学参数需搭建模拟凸轮实际工作状态的实验平台。实验平台中的关键硬件是六维力传感器。黄青红等^[5]在 6 自由度工业机器人上搭建的力引导示教平台采用 IRB 120 小型机器人，其传感器连接于机器人末端（见图 23）。

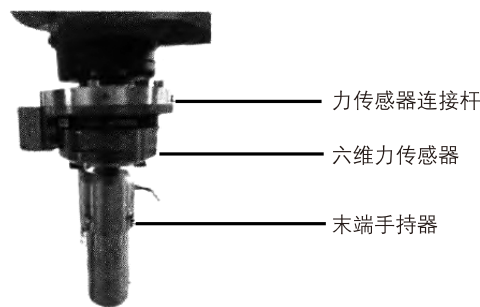


图23 传感器连接于机器人末端

依此方式摆动凸轮的力学参数实验平台仅需将六维力传感器安装在凸轮从动件滚子相同的轴上即可。本文推荐使用 ATI 工业自动化的小型六维力传感器（见图 24）。ATI 工业自动化是世界领先的机器人附属产品和

机械手臂工具的工程研发公司，该公司的多轴力/力矩传感器系统已非常完善，这个系统包括一个传感器、高柔性屏蔽电缆、智能

数据采集系统、Ethernet/DeviceNet 连接或 F/T 控制器。

四 结语

本文以包装机械中的一类特种直线往复摆动凸轮为例，通过分析典型的升降圆柱凸轮与摆动圆柱凸轮的各项设计参数，总结出此直线往复摆动凸轮所需的设计参数与设计方式；提出了一种基于计算机工程软件将升降理论曲线变换为实际摆动曲线的方法，具体过程是采用凸轮设计软件 Camtrax 生成理论曲线，使用 Solidworks 与 Catia 进行三维凸轮模型的曲面与曲线编辑修改；最后，运用 Solidworks 完成运动模拟与实际摆动曲线数据输出。验证部分除了使用三坐标测量仪测绘圆柱凸轮曲线外，还介绍了用于圆柱凸轮曲线各项力学参数验证的六维力传感器。



图24 ATI小型六维力传感器

参考文献

- [1] 林巨广，程刚，刘凯，等. 凸轮的新型精确设计及加工方法 [J]. 机械工程师，2012 (3): 54-55.
- [2] 许茏. 基于Solidworks的圆柱凸轮机构的建模装配与运动分析 [J]. 机电产品开发与创新，2008 (1): 112-113.
- [3] 陈俊华，辛勇. 摆动从动件圆柱凸轮凹槽轮廓线的3D展开法 [J]. 农业机械学报，2007, 38 (7): 121-124.
- [4] 蒋萌，葛正浩，屈毅，等. 基于逆向工程技术圆柱凸轮机构的CAD/CAM [J]. 机械设计，2011, 28 (5): 18-21.
- [5] 黄青红，王兆权，高裕强. 基于六维力传感器的力引导示教研究 [J]. 机械制造与自动化，2018, 47 (5): 63-66.

作者简介

沈鸣之 (1984—)，男，上海人，机械工程师，现就职于上海北昂医药科技股份有限公司，研究方向为医药设备、仪器自动化。

ECU 精确控温模块 在反应釜控温中的应用

■ 张 璐

摘要：本文提出了反应釜夹套内多种介质切换的替代方案，介绍了反应釜生产过程中温度的自动化精确控制模式；简述ECU精确控温模块不同能量控制模式的解决方案。

关键词：ECU；精确控温；反应釜

一 引言

反应釜能够实现物料在生产过程中的温度变化，主要是通过反应釜夹套内介质的温度变化实现的。改变反应釜夹套温度，通常的做法是切换夹套内不同温度的介质，如蒸汽、导热油、乙二醇溶液等，以满足不同反应的不同温度控制条件。由于各种介质性质不同，切换管路、阀门复杂，各种介质不可避免地发生混合，大量空气进入夹套，将会造成反应釜夹套的腐蚀，大大降低了反应设备的工作寿命。切换介质的同时也会带来生产过程的停顿，影响生产效率。

反应釜是化工、制药生产过程中的关键设备，又是主要耗能设备。由于反应釜内物

料比较复杂，反应过程多样，使得整个控温过程具有非线性、滞后性、时变性。目标产品的质量很大程度上取决于反应时间、温度等工艺条件的控制。因此，采用一定的在线控制措施，使物料的各项参数在反应过程中保持合理的变化曲线，将有利于提高产品质量和产量，达到优质、高效、稳定、可靠、节能的目的。

目前，反应釜生产过程的温度控制基本上还是采用手动与半自动化操作，即便采用较先进的大系统控温模式，也难以适用于不同反应釜、不同反应温度变化过程的精确控制，需要研发一种控温模块，应用于多台不同的反应釜、不同温度过程的精确控制。

二 ECU精确控温模块在反应釜生产系统中的应用

(一) ECU 精确控温模块的组成

1. 换热系统

换热系统主要包括换热器及其相应附件，包含加热系统或（和）冷却系统，根据反应釜系统不同的使用功能可增减相应的换热设备。

2. 管路系统

管路系统主要由管路、管路组件、管件、阀门等部件构成。

3. 介质系统

介质系统主要包括一级介质系统和二级介质系统。前者的主要功能是按计算需求定量提供热媒和冷媒，主要为工业蒸汽、

乙二醇溶液，此部分直接对接客户的公用能源系统。后者主要包含循环泵及附件，主要功能是实现二级介质在系统内的循环供能。

4. 控制系统

控制系统主要包括控制程序系统和测控执行硬件。前者包含控制程序和人机交互界面；后者包含传感器、调节执行阀门以及计算机执行部件。

5. 膨胀系统

膨胀系统的主要设备是膨胀罐、定压气体供应、压力平衡维持系统等（见图 1）。

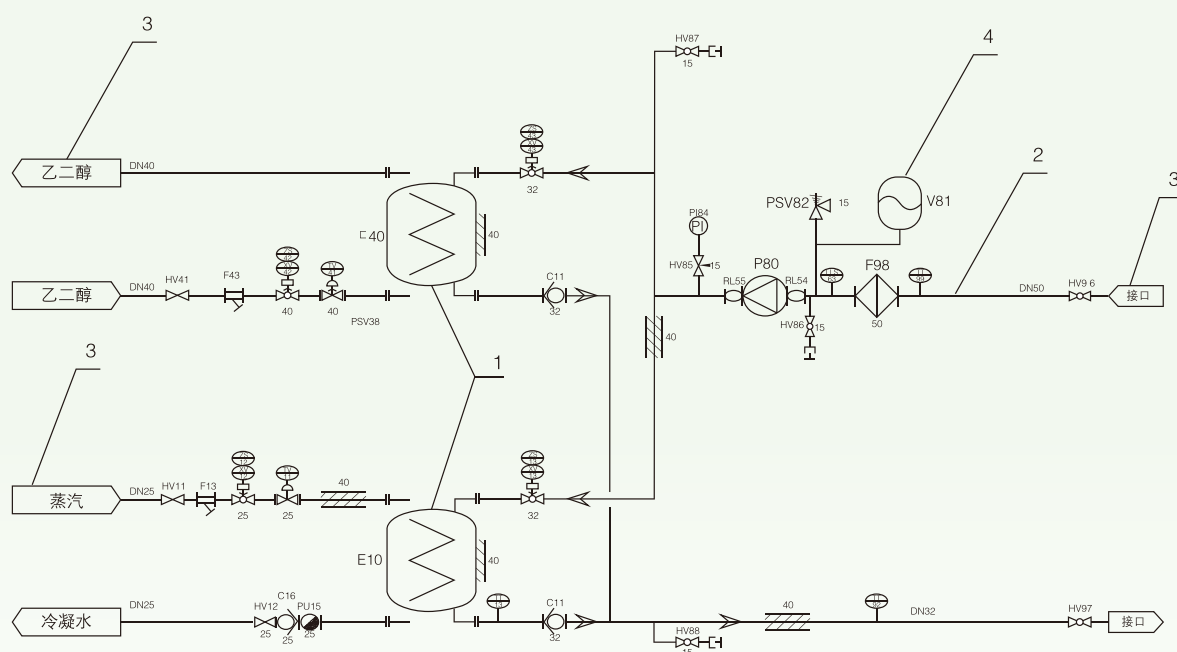


图1 ECU精确控温模块的组成

注：1. 换热系统；2. 管路系统；3. 介质系统；4. 膨胀系统。

（二）ECU 精确控温模块的工作流程

系统选取特殊介质充当中间介质，作为系统循环流体。

加热模块采用蒸汽作为热源，通过换热器传递能量给中间介质；冷却模块采用制冷机冷媒作为冷源，通过换热器间接对中间介质进行冷却。

加热和冷却形成独立循环，通过阀门自动切换，保证釜的温度稳定运行。

二次侧供液温度控制：根据设定的二次侧供液温度与实际的二次侧供液温度经过 PID 调节，输出信号控制一次侧调节阀的开度，从而实现对二次侧供液温度的控制；二次侧设定的供液温度根据釜内的温度变化适时自动调节变化。

缺液保护功能：当管路中液位下降，出现气泡时，物位装置报警、循环泵报警，可实现停机安全保护。

断气保护功能：压缩空气停止供应时，加热模块调节阀自动关闭，冷却模块调节阀处于敞开状态，保证反应釜在反应中得到安全保护。

循环泵异常报警：循环泵运行采用热继电器保护。

关于防爆车间的就地显示：可配置多种防爆触摸屏，可配备符合 GMP 要求的审计跟踪功能。

三 ECU 精确控温模块中间介质的应用

传统的反应釜夹套控温模式中，只是通过切换不同种类、不同温度的介质来实现反应釜内物料温度的变化（见图 2）。介质的

频繁切换会带来一些风险：一是会使不同介质产生不同程度的混合，造成不同系统中介质的污染，降低各系统中介质的品质；二是不同介质切换时，将会不可避免地引入空气，造成反应釜的氧化腐蚀，不同介质的沸点不同，加热时也可能造成设备的损伤；三是切换不同介质，操作过程会增加生产时间，降低工作效率。

ECU 精确控温模块采用特殊中间介质，利用工厂内公用能源与其进行能量交换，使不同温度的中间介质进入反应釜夹套，与釜内物料进行热量交换，从而达到控制温度的目的。

根据不同反应工艺条件，来选取不同种类的中间介质作为能量载体，可以覆盖的温度区间为 -80°C ~ 250°C ，温度区间较为广泛（见图 3）。选取此种设计方式的优点在于：其一，同一中间介质闭合循环，免除混合风险。其二，夹套总是充满液体，去除了空气，并且只是使用相同的介质流体，避免了夹套的腐蚀。其三，同一中间介质，可以迅速地进行冷热切换，节省工艺操作时间。其四，特殊介质的选择，可有效地避免夹套内常规流体的变质问题。其五，特殊介质的选择，可以替代某些高温介质（比如导热油），提高能量交换的效率。

四 ECU 精确控温模块的自动化精确控温模式与控制理念

（一）能量控制单元的核心算法

ECU 精确控温模块的温度控制思路源于欧洲先进的反应釜生产系统控制理念。研发此控温系统的法国 CELSIUS 集团，有着 30 年的反应釜系统能量控制实践经验，在欧洲

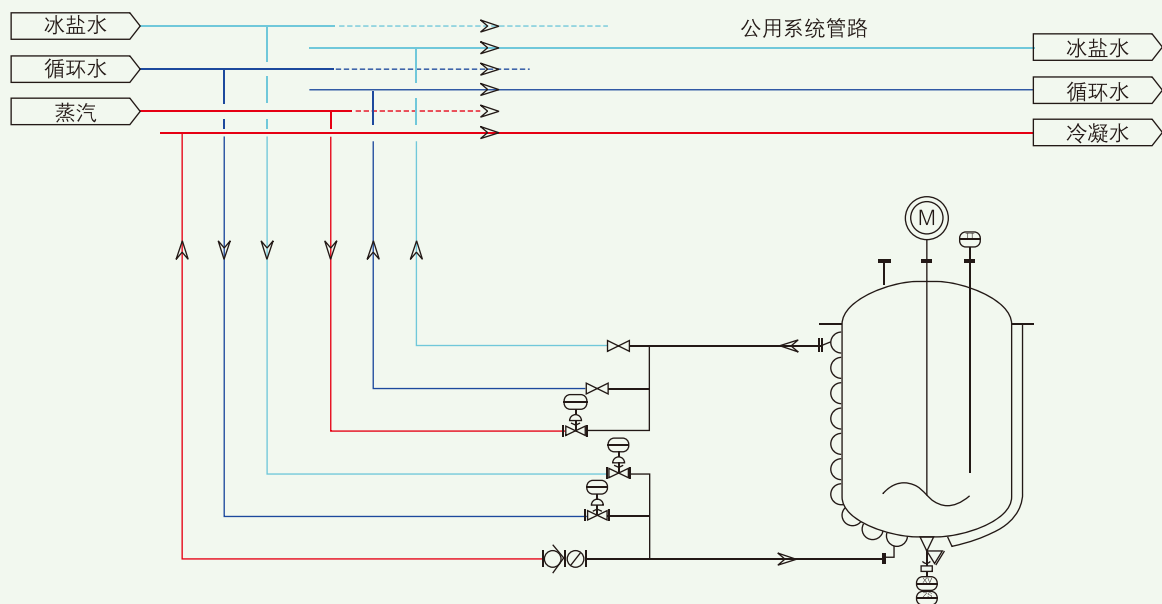


图2 传统的反应釜夹套内介质切换模式

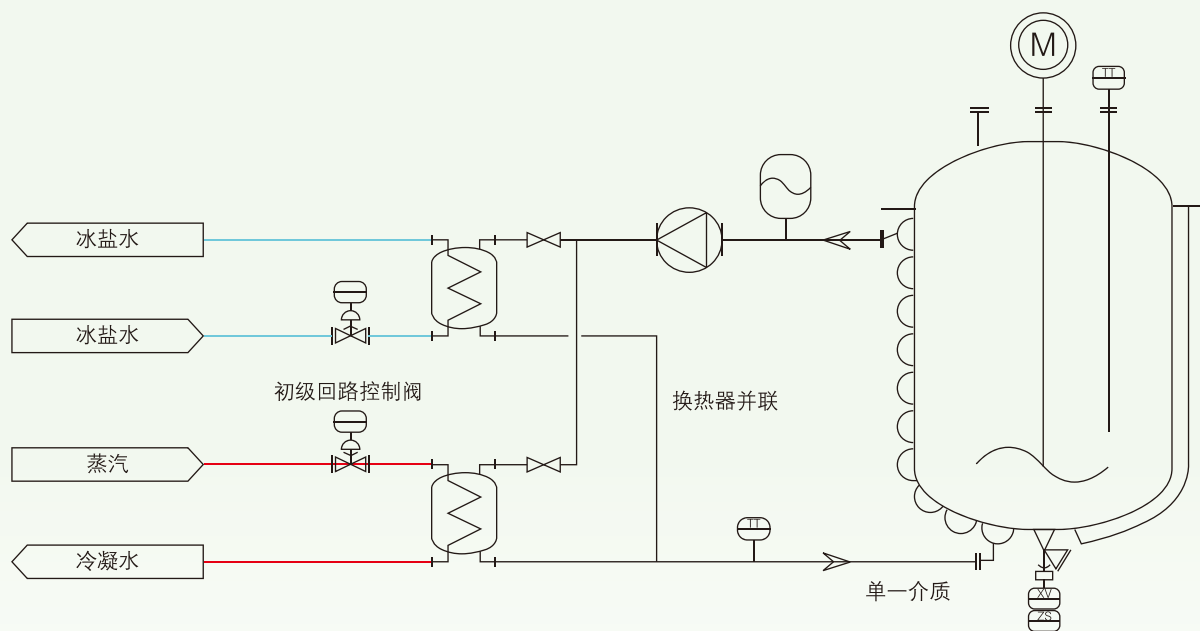


图3 ECU精确控温模块内的中间介质循环模式

拥有丰富的使用案例。

为了适应不同的物料和反应，ECU 精确控温模块的控制系统采用不完全微分的核心算法，在标准 PID 算法的微分环节加上一个一阶惯性环节，并且通过模糊化控制算法进行非线性矫正、提前确定 PID 参数。

模糊控制的特点是在偏离工作点较远的区域可明显改善控制的动态性能，并且对时变对象的控制比 PID 控制具有更强的鲁棒性，但其稳态精度较差，并且在工作点附近容易产生极限震荡。而改进的 PID 控制算法在工作点附近具有较好的控制性能，偏离工作点较远时，由于控制对象的非线性而难以保证系统的动态品质。两种控制思路相结合，可以很好地适应物料变动，针对不同的工况自动选择不同的控制方式。

对于反应釜的温度控制系统，系统采用了模糊—改进的 PID 复合控制算法，根据温度扰动的特性、物料反应的吸放热特性以及所选择的升温 / 降温 / 恒温功能，通过前置算法的计算来决定模糊控制算法和改进的 PID 控制算法的切换，以便符合反应釜内温度控

制的要求。

在系统设定温度与实际温度相差较大时，采用基于模糊控制的串级控制，可保证温度变化的速度符合要求；在系统设定温度与实际温度相差较小时，采用模糊控制与改进的 PID 算法相结合，以便精确控制温度变化，系统不会出现超调。系统升温、降温曲线如图 4 所示。

（二）专业化控制功能

1. 安全设置

系统按照符合 GMP 要求的三级密码管理体系进行设计，分为系统管理员、工艺员、操作员。系统管理员与工艺员可以在工业电脑工作站输入预置配程序，设定各个阶段的控制温度，并根据配方的工艺不同设定升温、保温、降温等过程，以及各个过程中的温度超限报警值。生产时只需调用预置配方，节省时间，提高生产效率，并且降低每次输入数据时发生错误的几率。

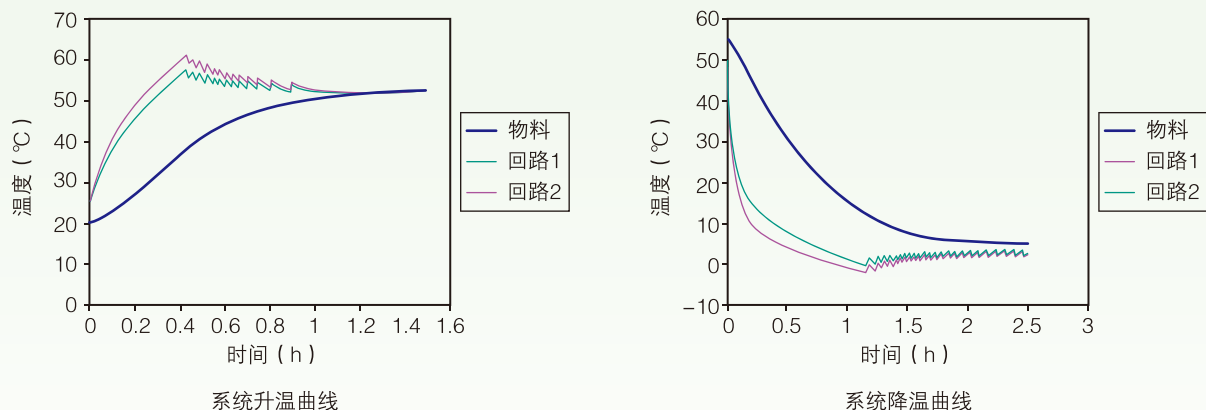


图4 系统升温、降温曲线

2. 报警及联锁

在每个机组现场防爆控制柜上都配备防爆急停开关以及声光报警型号，远程工作站也有相同的按钮开关，软件系统可以设定超限报警值并且设置联锁动作，如强制切换至低温介质降温保护、开启泄压阀等，以确保操作员及设备安全。所有调节阀以及水泵（变频器）发生故障时，现场出现声光报警，工作站屏幕也相应出现报警信息，同时报警信息被存入报警数据库中，工艺员通过复位按钮确认报警。当发生紧急情况时，可通过现场或者远程急停按钮停止设备动作并触发联锁保护。

3. 记录功能

系统的温度、压力等均由 PLC 实时采集，并在电脑工作站上直观地显示，不同的数据用不同的颜色、动画等给予区别，工艺员可以查询历史数据，如温度、压力变化曲线以及历史数据报警，并可生成报表、打印等。

4. 配方管理

配方采用加密文件的方式进行存放，可以快速导入、保存、转移。在操作者得到充分授权的情况下，可以调整其中的每个参数，这些调整的过程都会被记录在系统中，作为审计追踪的依据。

五 ECU精确控温模块不同能量控制模式的解决方案

（一）禁水反应的单台反应釜过程控制

- ◆ 用户：天津某制药集团
- ◆ 控温条件：1500L 多功能反应釜的精确控温
- ◆ 控温区间：-5℃ ~125℃
- ◆ 设计特点：①禁水反应；② ECU 可以根据工艺需求进行提前预冷，满足非布司他生产过程中的特殊要求；③防爆设计。



（二）“一对二”精确过程控制

- ◆ 用户：天津某制药集团
- ◆ 控温条件：1000L、1500L 多功能反应釜的精确控温
- ◆ 控温区间：15℃ ~110℃
- ◆ 设计特点：①同时控制两台不同反应釜的升降温过程；②两台反应釜升降温过程同步进行；③防爆设计。



（三）高精度过程控制

- ◆ 用户：徐州某制药公司
- ◆ 控温条件：1500L 合成反应釜的精确控温
- ◆ 控温区间：5℃ ~72℃
- ◆ 控温精度：±0.3℃
- ◆ 设计特点：①在反应回流状态下控制釜内温度；②硬件体系与文件体系一次性零缺陷通过 GMP 审核；③屏蔽泵确保使用过程零泄漏；④自控系统的审计追踪。

（四）低温反应过程控制

- ◆ 用户：山东某药业集团
- ◆ 控温条件：1500L 低温反应釜的精确控温
- ◆ 控温区间： -45°C ~ 55°C
- ◆ 控温精度： $\pm 1.0^{\circ}\text{C}$
- ◆ 设计特点：①灵活切换反应过程中的高低温单一介质；②冷热介质之间设有缓冲收集罐，既可以提前完成能量储备，也可以实现节能管理。



（五）大系统储能介质制备过程控制

- ◆ 用户：上海某药业公司
- ◆ 控温条件：整厂高温乙二醇系统
- ◆ 控温区间： 110°C
- ◆ 控温精度： $\pm 1.0^{\circ}\text{C}$
- ◆ 设计特点：①稳定提供高温乙二醇系统；②瞬时调节终端所需流量；③瞬时补充系统所需热量。

（六）“一对多”多套反应釜同步过程控制

- ◆ 用户：山东某药业公司
- ◆ 控温条件：“一对多”控温大系统
- ◆ 控温区间：5℃ ~120℃
- ◆ 控温精度：± 1.0℃
- ◆ 设计特点：①可实现 6 台反应釜同步升 / 降温控制；②实现操作过程中的配方化管理，一键启动；③生产数据可追溯。



六 结语

随着精细化工、制药行业的不断发展，自动化、人工智能化的理念已经深入人心，改变传统的生产、操作模式势在必行。优化的 ECU 控温模块可以缩短不必要的生产过程，提高生产效率，改善产品质量，使生产系统更加稳定、可靠，为企业经营者和生产者带来更多的经济效益和实惠。

参考文献

[1] 谢森林, 王钦若, 杜玉晓. 智能控制方法在反应釜温度控制中的应用 [J]. 自动化仪表, 2008, 29 (8) .

[2] 侯建. 浅谈间歇反应釜控温方式的选择 [J]. 广东化工, 2019 (11) .

[3] 王维艳. 反应釜夹套多介质智能切换控制系统设计 [J]. 化工机械, 2015, 42 (3) .

作者简介

张璐（1982—），男，山东人，高级工程师，现任山东鸿基换热技术有限公司技术总监，研究方向为生物工程。

软胶囊设备技术研究及展望

■ 李晓峰

摘要：本文简要介绍了目前市场上软胶囊设备存在的痛点问题和软胶囊设备发展的瓶颈，重点论述了三个类型的问题：振动问题的产生原因及其对软胶囊设备的影响，并提供了两种降低振动的解决思路；提出了软胶囊剂型受限的原因以及拓展软胶囊剂型应用范围的思路；提出了软胶囊设备中存在交叉污染的问题，并提供了解决方案。通过实验，笔者初步验证了解决问题的思路，为软胶囊设备的技术发展提供了建议。

关键词：软胶囊；囊中囊；陶瓷泵

一 设备简介

软胶囊是胶囊剂的一种包装方式，用于药品或保健食品。它是将油、浸膏类、混悬类药物密封于软质明胶囊材中而制成的一种胶囊剂。

软胶囊设备是指生产软胶囊过程中用到的设备和装置，其中压丸机（俗称“主机”）是生产软胶囊的核心设备。

二 行业现状

软胶囊制剂形状多样，隔离异味效果好，易于吞咽，崩解速度快，吸收效率高，其独特的一次性密封工艺，能够有效地避免二次污染，还能有效地对药物的受湿、氧化、光线起到防护的作用，鉴于这些其他剂型无法比拟的优点，软胶囊制剂越来越受到广大消费者的青睐。

软胶囊压丸机是软胶囊生产的核心设备，是行业发展的标志性产品，压丸主机的技术水平基本代表了整个行业的技术水平。目前，滚模式软胶囊压丸机的制造商主要分布在中国和韩国，加拿大、日本、美国、意大利也有少数的制造商。

滚模式软胶囊压丸机的发展已有 70 年左右的历史，经过持续的技术迭代，目前的软胶囊机已经达到了较高的技术水平。尽管如此，在软胶囊压丸机的发展道路上依然存在较多的技术瓶颈未能得到突破。

三 技术分析与发展

（一）产能

软胶囊压丸机的产能一直是众多软胶囊生产企业关注的焦点。目前，市面上产能最大的压片机产量能够达到 100 万粒 / 小时，硬胶囊填充机则能够达到 25 万粒 / 小时，较之前两种剂型相比，市面上产能最大的软胶囊设备也刚刚能够达到 20 万粒 / 小时，差距相对较大。

目前，多数制造商均采用增大模具尺寸的方法来实现产能的提升，也有个别的制造商通过提高模具转速来实现产能的提升。这两种方法均有各自的局限性：增大模具的尺寸无疑会使整个设备都要随之增大，就带来了成本增加、加工难度增大、占地面积增大、生产过程中的损耗增大等一系列的问题；提升模具转速的方式虽然能够避免以上问题，但引起的设备振动、噪音也会随之增加，导致整台机器的寿命、精度、损耗都会加剧。

软胶囊压丸机振动主要是由填充胶囊的柱塞泵间歇式的往复运动引起的，这也是制约软胶囊模具转速提高的主要原因，因此，如何降低供料泵在填充胶囊时产生的振动，成为提高软胶囊机转速的关键，也是软胶囊机提高转速的前提。传统供料泵的间歇式往复运动是通过曲柄滑块的机构实现的，通过联动的两组曲柄滑块机构，实现了多排柱塞往复运动与单向阀结构的交叉匹配运动。此种机构较为复杂，但仍可以采用一些优化的设计方案减小往复加减速运动过程中的冲击和振动。

笔者曾做过相关的实验，利用液力传动的方式，使得往复加减速运动的冲击作用在流体介质上，这样可有效消除约 50% 的机械冲击，整个设备的振动大大降低了。此外，笔者还利用伺服电机，通过控制系统拟合双向交叉运动的曲线，完成了同样的动作，让冲击的能量作用在电网内，消除了 75% 的机械冲击，这也就意味着，在保证振动不变或不提升的前提下，设备的转速至少可以提高至目前通用转速的 2~4 倍。

（二）应用范围

软胶囊的应用范围也是众多药厂、保健品生产厂关注的焦点，软胶囊囊壳溶于水的特性限定了软胶囊仅能应用于油性的内容物，除此之外，由于其接缝黏合的工艺原理要求，内容物中的固体物一般要求在 120 目以上，并且对于中药类 / 纤维状固体物的要求更高，且固体物含量不宜太高，大大地限制了软胶囊剂型的适用范围。

近年来，国际上出现了“囊中囊”的技

术，即软胶囊内装着油性液体和一粒硬胶囊，再封装成软胶囊。该技术可以拓展开来，将不适用于软胶囊的药物或保健品压制成片剂，再封装成软胶囊，可大大拓宽软胶囊剂型的应用范围，许多之前不适用于软胶囊的药物、保健品都可以先做成硬胶囊或片剂，再封装成软胶囊，这样便可以发挥软胶囊剂型的诸多优点。

“囊中囊”工艺的实现方案如图 1 所示。

在模具组件中增加一套配合模具模腔排布的组件，其功能是将制备好的硬胶囊或固体剂有序地整理、排列在一起，并送到模具的型腔口。如图 1 所示，布料辊与模具同角速度旋转，注意：这里不是同步旋转，是同

角速度旋转，在旋转过程中，布料辊将料仓中的硬胶囊或固体剂均布在相应的凹槽中，并带动到布料辊正下方，同时在凸轮的作用下，向下推硬胶囊或固体剂，这样就获得了一定的向下压力，硬胶囊或固体剂在压力的作用下就撑开胶皮，进入型腔内。随着模具的转动，带着硬胶囊或固体剂以模具轴为中心旋转，在组件和喷体弧面的保护下，硬胶囊或固体剂始终被压在型腔内，不会脱落，当型腔转到喷体喷孔相应的位置时，喷体按软胶囊生产正常的程序注射药液并形成封口，这样硬胶囊或固体剂便可以被封装在软胶囊中。

该生产工艺在一定程度上增加了制造成本，但使诸多本不适合做成软胶囊的药物均

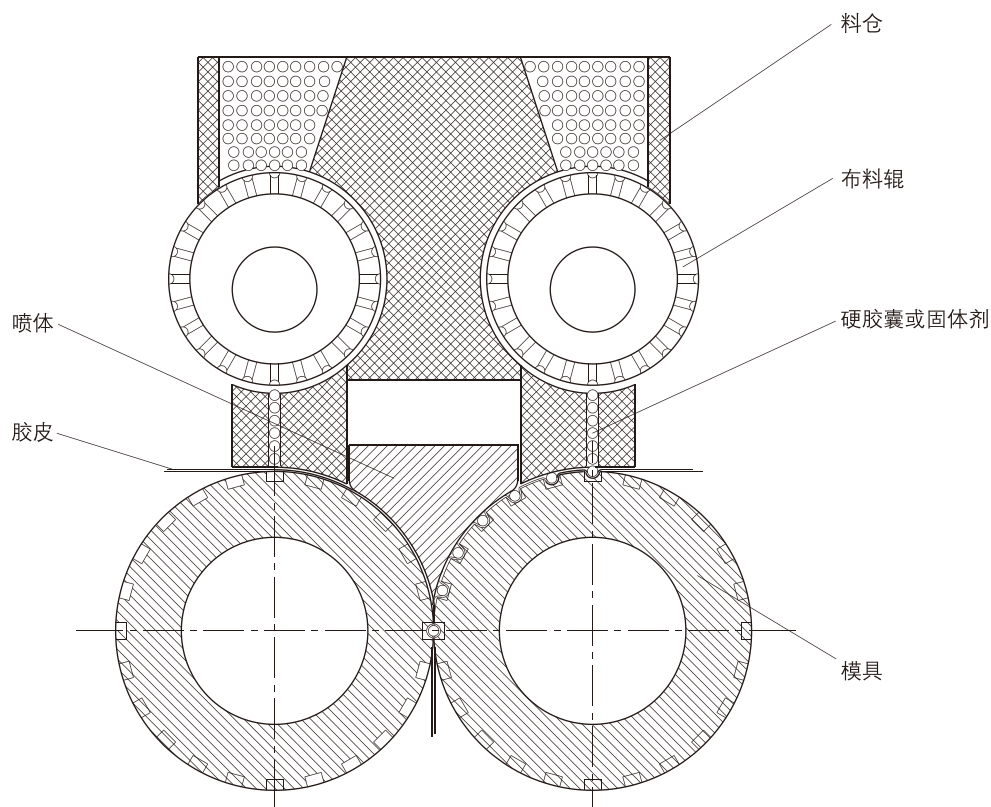


图1 “囊中囊”工艺实现的方案示意图

可发挥该剂型的诸多优点，大大地拓展了软胶囊剂型的适用范围。

（三）交叉污染风险

软胶囊生产过程中的交叉污染风险如前文所述，软胶囊成型是由多个同步运动的柱塞泵注射完成的，其中换向板是实现双方向截止阀作用的关键零件。该零件通过复杂的流道设计，实现了 20 个甚至更多的柱塞单向截止阀的作用。该零件的加工精度较高，平面度和平行度均要达到 5 微米的公差范围内，并且属于刚性的密封结构，避免密封件磨损产生的有害物质混入药液中，刚性密封免不了就要有连续的润滑存在，以避免换向板出现研死的情况，这样就始终存在润滑油混入药液的风险。

虽然通常情况下，药厂使用的都是可食用的润滑油，但是润滑油一旦混入药品中，对药理的发 挥甚至药的成分均会产生较大的影响，尤其是设备在使用了一段时间以后，磨损加剧，不能量化地判断润滑油混入药液

的程度。从根本上来说，这种设计方案是不符合 GMP 要求的，但由于行业内的制造商均不能提出有效的解决方案，因此，在行业标准中，此处存在的问题并未被提及。但未提及或没有相关的标准要求并不意味着问题不存在，笔者曾利用陶瓷材料的自润滑性，仿照机械密封结构的原理进行试验，完全能够达到设备的使用要求，但存在结构过于复杂、保养维护不便的问题，技术水平有待进一步提高。

四 结语

综上所述，软胶囊虽然已经有多年的发展历史，但在技术突破方面还有很长的路要走，这也是软胶囊剂型与其他剂型相比市场份额相对小很多的原因之一。同时，自从软胶囊的生产工艺由平板式突破发展为滚模式，实现了连续化生产之后，在技术方面便一直没有太多的突破，多年来一直徘徊不前，希望通过业内制造商的共同努力，加大技术研发的力度和深度，进一步推动行业的发展。

作者简介

李晓峰（1978—），男，黑龙江人，高级工程师，现任北京长征天民高科技有限公司综合管理部部长，研究方向为软胶囊技术的研发与创新。

常见中药口服剂型生产工艺的思考和建议

■ 卢鹏伟 闫保勋 牛艳阳

摘要：中药口服剂型是在传统剂型的基础之上改进而来，因使用方便等特点而受到普遍接受，又因生产工艺方面的一些局限或不足，使生产复杂或效果受到一定影响。本文对常见中药口服剂型的生产工艺提出了一些看法和建议。

关键词：中药；口服剂型；生产工艺；改进

中药的剂型主要有传统剂型和现代剂型两类。传统的剂型主要有汤剂、丸剂、散剂、膏剂（含内服的膏滋和外用的膏药）、丹剂、酒剂等。现代的剂型主要有片剂、胶囊剂（含硬胶囊剂和软胶囊剂）、颗粒剂、口服液（合剂）、滴丸剂、注射剂等。现代剂型是由传统剂型采用现代的制药技术、方法和设备改进而来。常见中药口服剂型主要有片剂、胶囊剂、颗粒剂、汤剂、丸剂、散剂、膏剂、口服液等。口服剂型疗效确切、服用方便、风险小，在药房和药店较为常见，因易于获得而被民众普遍接受。

目前，我国的中成药多由中药生产企业进行制造生产。另外，根据《中医药法》，医疗机构（主要是医院）可以根据临床需要，生产一些疗效确切的传统制剂，如丸剂、口服液等。中药生产企业和医疗机构均应符合 2010 年版《药品生产质量管理规范》（GMP）和新版药品管理法的要求。

本文针对部分常见中药口服剂型生产工艺的改进提出一些建议，供业界同仁参考。

我国对药品实行批准文号管理。药品生产企业或医疗机构为获得药品的生产资质，需要向国家食品药品监督管理局提出申请（包括药品的生产工艺、质量标准等文件），经药监局审核合格，给予相应的药品批准文号，才可以合理、合法地生产此种药品。

由于各种原因，药品生产企业或医疗机构在申请药品批准文号时提出的生产工艺可能在实际生产时有不足之处，但按照要求，药品生产企业或医疗机构只能按照批准的工艺来生产、制造药品。笔者认为，尤其是中成药的工艺，存在较多的不足之处，应根据中药的特点（如醇沉的必要性等）和药品生产质量管理方面的经验，通过一定可行的审批程序，允许有适当的工艺改进，以便生产出更优质的药品。

一 口服固体

（一）片剂

中药片剂是将药材细粉或药材提取物加药材细粉或辅料压制而成的片状制剂，分为药材原粉片、浸膏片（或半浸膏片）、有效成分片。片剂主要供口服，也有外用或其他特殊用途者。

例如，某企业生产的片剂，由黄芪、海藻、昆布、制乳香、制没药、青皮、柴胡等药味组成，生产工艺为黄芪、海藻、昆布等药材水提成膏，青皮、柴胡等药材制粉，由药粉与膏混合制粒、压片、包衣、包装而制成。笔者分析其生产工艺，青皮、柴胡等中药的纤维性很强，由于当初申请生产工艺未能够充分考虑生产中的问题，将粉性足的药材提取而纤维性强的药材粉碎，给压片生产带来了一定的困难，如片心的弹性复原率较大，这是中药片剂（全粉末片和半浸膏片）常易出现的问题，建议允许对工艺做较为合理的改进。

三黄片，由大黄、黄芩和黄连三味药材组成，原为三黄汤，由河北省一家药厂改进而来。汤剂，即三味药材水煎而得。2015年版《中国药典》的工艺为：部分大黄粉碎成细粉、部分大黄水提成膏、黄芩水提、黄连提取成盐酸小檗碱后粉与膏混合制粒、干燥、压片、包衣而成。三黄汤为三味药材合煎而成，中药化学研究已经证明，大黄中含酸性成分，而黄连中主要含小檗碱、黄连碱等生物碱类成分，二者一起提取，可以生成盐类成分，在体内再分解成各自的成分，起到缓效持久的作用。因此，笔者认为，目前，三黄片的生产工艺不一定是最佳的工艺，应当充分考虑并对其工艺进行优化。

某片剂，生产工艺为：药材水煎煮，合并滤液，浓缩成稠膏，冷藏；稠膏加水稀释后，一步制粒，压片。笔者发现，稠膏在加水稀释时，所用的设备和容器均有一定的黏附，造成一定的损失，故认为可以考虑提取时直接浓缩成制粒时所需的膏的程度，不仅可以缩短提取浓缩的时间、降低生产过程中因加热带来的损失，而且可以减少因稠膏稀释造成的设备和容器黏附的损失，对于提高产品的质量不无裨益。

某些片剂（如甘桔冰梅片、复方羊角片等），处方中明确规定淀粉、糊精等填充剂和黏合剂的用量，是认为中药材的出膏量固定的情况下而设计的生产工艺，实际上，中药材自身的原因导致出膏量很难固定，会在一定范围内变动。因此，笔者认为，经过提取成膏作为黏合剂制粒或打粉后压片的品种应以每次提取的出膏量为准，适当地调整填充剂等辅料的用量，保证每批产品的产量，从而使产品的质量相对稳定。

2015年版《中国药典》收载中药片剂298个。其中，除6个全粉末片（如三七片、伤痛宁片等），多数涉及水煎煮（部分有醇沉）、乙醇渗漉、乙醇回流、提取挥发油（或挥发性成分等）提取工艺。

水提醇沉是以水为溶剂，将药材中的有效成分浸出，再用不同浓度的乙醇沉淀提取液中杂质的方法。运用此法，可以达到降低制剂服用量、增加制剂的稳定性、改善澄明度等目的。通常认为，提取液中含醇量达到50%~60%时，可除去淀粉、多糖等成分；含醇量达到75%以上，除鞣质、水溶性色素等少数无效成分外，其余大部分杂质均可沉淀除去，有效成分则仍然被保留在提取液中。现代研究表明，多数药材中的多糖、鞣质等成分是有有效成分，如人参多糖、茯苓多糖等。

片剂是由汤剂、丸剂等其他剂型改进而来，改进时尤其是提取工艺的选择，除非是对药效成分或部位研究非常深入，否则还应以传统的提取工艺为主要考虑因素，尽量发挥复方全成分的综合作用，应以水煎煮为提取工艺，尽量减少醇沉工艺的应用，避免因醇沉不当造成药材成分损失、药效下降。

（二）硬胶囊和软胶囊剂

胶囊剂是将药材粉末与适宜辅料混匀或药材经提取等处理后加辅料混匀、制粒、干燥后填充于空心胶囊或密封于软质囊材中制成的固体制剂，主要供口服，也可供直肠等外用。

据记载，我国胶囊剂始于明代，国外胶囊剂始于19世纪30~40年代，把液体药物制成固体的软胶囊，不易制成片或刺激性强的药粉等制成硬胶囊。20世纪70年代以后，由于对生物利用度的研究，胶囊剂成为被重视的剂型之一，尤其是软胶囊。

2015年版《中国药典》收载249个硬胶囊剂和17个软胶囊剂。硬胶囊中，28个品种（如一捻金胶囊等）为药材粉碎后直接填充胶囊制成，其余的需要经过煎煮（部分醇沉处理）、提取挥发油、渗漉、乙醇回流等提取工艺后制成干膏粉碎或制粒，或直接加辅料制粒后填充胶囊中制成。硬胶囊剂中填充的可以是粉末、颗粒等。胶囊剂不同于口服液或糖浆剂，不存在需要考虑澄明度的问题，因此，部分的醇沉工艺存在因除去部分有效成分而降低疗效的可能。软胶囊中填充的液体只能是油状液体（溶液或混悬液等），不能填充水性的液体（溶液或混悬液等），因此，其提取等处理工艺有较多的限制，如需除去水溶性杂质成分保证其稳定性，多采用水提醇沉或醇提的工艺。

根据疾病或适应证的不同，某些中成药适合制成的剂型是有一定要求的，不应随便进行剂型的改进。如传统的六味地黄丸，现在改进的新剂型有六味地黄胶囊、六味地黄颗粒、六味地黄软胶囊等剂型。六味地黄丸为传统的滋阴补肾名方，在滋肾阴、降血糖、治疗亚健康等方面有很好的效果，主要用于慢性疾病，适合长期用药，方可收到很好的效果。因此，将药材经过醇提加入大豆油后制成六味地黄丸软胶囊，降低了水溶性成分的含量，这种工艺及剂型是不太合理的。

（三）颗粒剂

颗粒剂是将中药的提取物与适宜的辅料或饮片细粉混匀后制成的干燥颗粒状，供口服用，曾被称为冲剂或冲服剂。颗粒剂是在汤剂、酒剂、糖浆剂等剂型的基础上发展起来的新剂型，既保持了汤剂作用迅速的特点，又克服了汤剂煎煮不便、易变质的缺点。

例如，2015年版《中国药典》中板蓝根颗粒的生产工艺主要为：取板蓝根，加水煎煮两次，煎液滤过，滤液合并，浓缩至相对密度为1.20（50℃），加乙醇，使其含醇量达60%，静置使沉淀，取上清液，回收乙醇并浓缩至适量，加入辅料，制成颗粒，干燥，即得。板蓝根颗粒的提取中采用了水提醇沉的除杂工艺，除去了提取液中的多糖类等水溶性成分。固然，通过水提醇沉，除去一些水溶性杂质，可以使颗粒成品的溶化性好或降低颗粒在贮存期的吸潮性。曾有人专门对水提醇沉的沉淀物（即主要为多糖类水溶成分）进行动物药理实验，发现沉淀物同样有很好的抗菌、抗病毒的药理作用，并且沉淀物和上清液中的固体物质量相当。^[1, 2]因此，可以理解为，为了保证颗粒有较好的溶化性或防潮，除去了约50%的有效成分，故笔者认为，从保证疗效的角度出发，板蓝根颗粒的生产工艺应该去掉水提醇沉的除杂工艺。颗粒剂的质量风险相对较低，建议可以根据中药现代研究的成果，对中药颗粒剂中不合理的工艺进行改进。

2015年版《中国药典》收载中药颗粒剂208个。其中，采用水提醇沉的多达69个，水提后不醇沉生产的品种有103个。

二 口服液体

（一）口服液（合剂）

口服液是将中药饮片用水或其他溶剂，采用适宜的方法提取制成的口服液体剂（单剂量为口服液，多剂量为合剂）。口服液是在汤剂应用的基础上改进制成的，在汤剂的基础上经精制、浓缩等，并加入适宜的防腐剂、芳香矫味剂等制得。

口服液克服了汤剂需临时制备的麻烦，具有浓度高、体积小、口感好以及服用、携带和贮藏方便的优点，但口服液的缺点是不如汤剂组方灵活。

《中国药典 2015 年版（一部）》收载口服液品种 81 个。口服液药材的提取生产多采用水提（煎煮法等）的方法，少数还有加用不同浓度的乙醇沉淀处理的方法。笔者认为，同样有部分乙醇沉淀的工艺因除去部分有效成分而降低了该剂型的疗效。

（二）糖浆剂

糖浆剂是含有药物、药材提取物或芳香物质的浓蔗糖水溶液。含糖量不低于 60%（g/mL）。糖浆剂味佳，能掩盖不良气味，易服用，故儿童尤宜服用。

《中国药典 2015 年版（一部）》收载糖浆剂 29 个。糖浆剂药材的提取生产多采用水提（煎煮法等）的方法，少数品种还有加用不同浓度的乙醇溶液沉淀处理的方法。同样，醇沉工艺存在因降低水溶性成分而降低疗效的可能。

三 结语

总而言之，目前，中药的成分比较复杂，多成分、多靶点的作用特点得到了公认，但多数中药的物质基础研究还不够深入，因此，中药口服剂型生产工艺的设计和制定应建立在对中药传统制剂的实践和认识的基础之上，结合、融入现代制剂工艺的理论实践，应考虑生产过程中药效成分的变化，并结合中药药效成分的现代研究进展，对中药口服制剂的工艺进一步优化，在此基础上，允许中成药的生产工艺向着合理的方向改进，使其更好地发挥应有的治疗作用。

参考文献

- [1] 许启泰, 杜钢军, 林海红. 板蓝根醇沉物的药理作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23 (10): 587-589.
- [2] 郭淑丽, 卢鹏伟, 牛乙茗. 对板蓝根颗粒制备工艺的改进 [J]. 中国药业, 2008, 17 (4): 16.

作者简介

卢鹏伟（1973—），男，河南人，高级职称，现就职于河南医药技师学院，主要从事中药制剂的生产工艺和设备、产品质量方面的研究。

闫保勋（1962—），男，河南人，高级职称，现就职于河南瑞龙制药集团有限公司，主要从事中药制剂生产技术和设备、质量标准等方面的研究。

牛艳阳（1973—），女，河南人，高级职称，现就职于河南医药技师学院，主要从事中西药制剂生产技术和经营等方面的研究。

生物工程设备和部件及公用工程的设计、制造要求

——ASME BPE-2019 系统设计（SD）介绍和解读（上）

■ 高贤申 尚 毅 周立法 吴文蕾 苏丽花 郑金旺

摘要：本文对ASME BPE-2019标准中系统设计（SD）部分内容进行详细解读，介绍了满足生物工程GMP要求，便于清洗、灭菌以及微生物控制相关的工艺系统、公用系统和主要设备（泵、容器、搅拌器、换热器）、部件（管子、管件、软管、阀门、转换板、孔板、过滤器、疏水阀、单向阀、喷淋装置、泄压装置等）的洁净设计、制造要求。

关键词：生物工程；GMP；工艺系统；设备；洁净设计；制造

ASME BPE 标准由美国机械工程师协会（ASME）发布，主要用于生物工程设备使用的容器、管道和相关附件（例如泵体、阀门和配件）的设计、材料、制造、检查和测试等，是目前国际公认的生物工程设备标准。ASME BPE 标准不仅适用于生物工程设备，许多内容也适用于其他制药机械，为帮助国内制药装备企业了解该标准，我们将分几个部分对 ASME BPE-2019 的主要内容进行介绍和解读，本文是 SD 部分系统设计（上）。

一 通用要求

制造应保证工艺接触面在无污染的设施中进行。在现场焊接与组装期间，应防止表面受到污染。系统、设备与部件应使用合适清洁剂进行清洁，在装运前应进行遮盖保护。建议不使用防腐剂。

（一）材料

1. 概述

一般情况下，可接受不锈钢（如 316 型和 316L 型）、双相不锈钢和更高等级材料。业主 / 用户应负责针对特定的工艺选择合适的材料。

当使用非金属材料（如聚合物材料或黏合剂）时，业主 / 用户应指定其中哪些材料需要有合格证，应详细规定材料的符合性要求的具体内容（如符合 FDA 21CFR177 和 USP<88>VI 类）。

2. 工艺兼容性

（1）材料应能够耐受工艺中的温度、压力与化学腐蚀性。

（2）材料必须兼容于业主 / 用户所规定的生物工艺条件、清洁剂和蒸汽在线灭菌（SIP）条件等。

（3）暴露于生物工艺流体、清洁剂与蒸汽在线灭菌条件下的表面必须满足以下条件：同质性、非渗透性、惰性、无吸收性、无毒、不溶解于工艺溶剂或清洁剂、耐腐

蚀、抗擦伤、无刻痕和不易变形等。

（4）与生物工艺液体接触的材料应根据行业认可的标准进行鉴定。

3. 表面涂层

在获得业主 / 用户的批准后，方可使用包覆或电镀表面涂料、电镀和表面预处理的化学物质。所有表面涂层应完好无损，应耐受工艺流体、SIP 与 CIP 液体和温度且没有剥落或开裂。

4. 透明材料

（1）用于观察孔处的透明材料（如玻璃、聚合物）应给出相应的额定压力、温度范围和热冲击性能。

（2）只有当涂层符合 FDA 或其他监管机构的规定且获得业主 / 用户的批准时，才能使用内涂层玻璃。

（二）可清洗性

1. 适用于待清洗的管道、设备或系统的规定

（1）所有表面均应可清洗。在任何情况下必须消除表面缺陷（如裂缝、沟槽、明显凹坑）。

（2）所有表面均应能够接触到清洁剂，且易于制定清洁方案并确定方案的有效性。

（3）紧固件或螺纹不得暴露在工艺流体、蒸汽或清洁剂中。在工艺中使用螺纹需征得业主 / 用户的同意。应尽可能避免使用螺栓连接附件。

（4）不应在工艺接触面上进行刻蚀或压印（出于标识或可追溯性原因）。

2. 适用于在线清洗的管道、设备或系统的规定

（1）应尽量减少内部水平表面。

（2）设备必须具有可排放性且没有存留液体的区域。

设备应没有低流量 / 低速度区域或可能受到脏物、污染物影响的区域。

(3) 转角与弯曲半径的设计应该符合以下要求：表面上所有小于或等于 135° 的内角应具有尽可能大的弯曲半径以便于清洗。在可能的情况下，这些表面的弯曲半径应不小于 3.2mm，除非由于功能原因而另有要求，如阀盖 / 阀体连接。

(三) 可排放性

1. 概述

出于生物负荷控制与清洁的目的，重力是促进排放的一种有效方法。要实现重力排放，排放管路应以一定的坡度向排放点倾斜，坡度应有连续性，实际坡度应等于或大于设计坡度。管道长度不超过 250mm 时，水平或坡度小于设计坡度是可以接受的。

2. 可排放性设计考虑因素

在选择坡度时，应考虑系统的工艺要求。

(1) 接触液体的工艺管线应保持坡度，以尽量减少系统积液。

(2) 在线蒸汽灭菌管线应保持坡度，以促进冷凝水的重力排放。

(3) 在线清洗管线应保持坡度，以促进清洗剂的重力排放。

系统的物理特性（如管道尺寸、材料、流体黏度、流体表面张力）将影响在指定坡度时的排放能力，这一点也应予以考虑。当使用小于 20mm 的管道时，应考虑毛细管作用造成的液体滞留。对于重力排放的可移动设备，应考虑系统调平。

3. 坡度考虑因素

建议重力排放工艺接触管线的设计最小坡度为 1.0%。

4. 排放点

(1) 管道与设备应装有指定排放点，以最大限度地提升排放能力，应尽量减少排放点的数量。

(2) 当系统或设备要求可排放而无法进行重力排放时，可使用加压气体进行强制排放。

(四) 其他

1. 润滑剂

(1) 用于变速箱、传动组件等的润滑脂和其他润滑液应能直接或间接地进行控制，以防止润滑剂或工艺液体泄漏（如通过渗流、密封件泄漏等）。

(2) 业主 / 用户应对可能与工艺进行接触的润滑剂进行审批。这些润滑剂应按照名称、制造商和等级加以确定，并且应符合 FDA 或其他适用的法规。

2. 外部设计

洁净区内的设备需要周期性清洗或使用严格的清洁剂手动清洗。此类设备应满足以下条件：

(1) 材料应耐腐蚀，易维护且在清洗和消毒时不发生剥落或脱落。

(2) 经业主 / 用户与制造商双方同意，设备表面处理应与所在区域 / 房间洁净等级兼容。

(3) 组件应能够进行化学清洗、蒸汽清洗或压力清洗。

(4) 无毛刺或焊痕。

(5) 铰链应易于拆除和 / 或清洁。

(6) 在暴露于环境中的机柜上安装的设备在安装时应与机柜平齐。

(7) 模块框架应没有使水滞留的开口。支撑模块的钢结构和模块应采用易于清洗的全密封式管道制作。框架应为圆角，而不带锐边。

(8) 电机、变速箱以及类似设备的外表面不能有液体或清洁剂滞留。

(9) 设备的铭牌应为耐腐蚀材料（如不锈钢、高分子材料）且应具有最小缝隙。铭牌应固定、密封焊在设备上，或使用耐腐蚀金属线环挂在设备上。

(10) 设备下应有足够空间以便于清洁，同时还应具有排放点。放在开放式框架上的悬空设备最小间隙为 150mm，在其他情况下最小尺寸为 100mm。

(11) 接头和保温材料应为密封式且能够防潮和避免清洁剂进入。

(12) 电器外壳和电线管应可清洗，且采用适用于清洁剂的材料。

(13) 经过业主 / 用户提前批准后，油漆由制造商确认，所有油漆系统均应符合 FDA 标准。

二 卫生级系统设计要求

卫生级系统的设计应包含钝化、清洁、消毒、蒸汽在线灭菌、工艺流体的输送以及工艺参数的测量和控制等功能，系统的总平面布置应

与系统操作相结合。业主 / 使用者和设计者需通过所有操作活动来评估设计效果，以确认设计能降低产品被污染的风险，并确定安装确认、运行确认、性能确认的测试要求。

(一) 支管

在操作期间处于封闭状态的支管（如常闭阀，带盲板三通）设计和安装时应降低被污染的风险。在 CIP/SIP（在线清洗和蒸汽在线灭菌）操作时处于封闭状态的支管，设计时应满足规定的最小尺寸和方位要求，在指定的条件下（如流速、温度、时间）进行操作、清洁或消毒时不存在死角，在 CIP/SIP（在线清洗和蒸汽在线灭菌）操作时处于开启状态的支管，设计时应使液体能在指定清洁 / 消毒条件下流动。在工艺操作循环中，设计带阀门的支管时应降低交叉污染的风险，在指定的条件下（如流动 / 冲洗、蒸汽穿透、温度、时间）进行切换、清洁或消毒时不存在死角。

(二) 管道仪表

工艺管道仪表及连接件设计时，应降低传感器平接头与接管环状空隙之间引起污染的风险。可行时，应采用符合本标准推荐的仪表三通或短切三通，以保持 $L/A < 2$ ，未采用仪表三通或短切三通时，三通朝向应是使清洁和消毒流体循环进入传感器周围的支管和环状空隙的方位，使空气不会滞留，避免形成死角。系统设计师应确定不满足 L/A 或 $L/d < 2$ 的仪表位置。

(三) 设备接管

用于安装搅拌器、控制装置、仪表或工艺流体转换板的设备接管设计时应降低由于已装入附件的连接件之间环状空隙引起污染的风险，这些附件的尺寸和方位应符合本文要求。在 CIP/SIP（在线清洗和蒸汽在线灭菌）操作时处于封闭状态的设备接管，设计时应满足规定的最小尺寸和方位要求，在指定的条件下（如流动 / 冲洗、蒸汽穿透、温度、时间）进行清洁或消毒时不存在死角。

三 工艺系统设备和部件设计、制造要求

(一) 连接件、管件与管子

1. 概述

(1) 设计时要减少连接件数量，尽量采用对焊连接。

(2) 设计时应采用业主 / 用户与制造商双方均同意的卫生级连接件。

(3) 所有连接件均应适用于 CIP 和 SIP。管件设计时密封垫圈连接处应无任何缝隙或难以清洁的区域，尽量避免凸面或平面法兰连接。

(4) 平接头和连接件应不存在死角。设计时应采用短切焊接平接头，以有利于提升系统的清洗能力或降低系统的生物负荷。

(5) 当正确安装时，所有暴露于流体中的工艺接触管件应均可自排放。

(6) 暴露于流体时，不推荐采用螺纹管件。

(7) 如果业主 / 用户和制造商同意，对于自消毒的系统（如纯蒸汽分配系统），可使用平垫片。

(8) 工厂自制弯管的中心线半径应符合相关要求。

(9) 使用厚壁管（代替薄壁管）应谨慎，以确保满足本标准的要求。厚壁管通常无法达到卫生薄壁管的要求（如表面粗糙度、尺寸和允许偏差）。

2. 系统设计

(1) 概述

① 系统中的产品滞留量应为最小。

② 生物工程设计中管线走向与位置应优先于工艺和机械支撑系统设计。

③ 当业主 / 用户与制造商同意时，管道与阀门连接件应在可行时采用全焊结构。为保证最大限度的卫生级设计，管线系统应使用焊接连接，但需断开的连接除外。

(2) 封闭支管

封闭支管采用术语 L/d 来评价。其中， L 是指垂直于流型或流向、从管内壁处计算的支管段长度； d 是支管段内径，或是阀门或仪表的公称尺寸。对于阀门， L 应在阀门密封点处进行测量。

有证据表明，小于或等于 2 的 L/d 值可防止支管成为死角；然而，支管的尺寸和形状是决定支管是否会导致污染的重要因素。当有足够大的流量通过主管道时，支管可能不会成为死角。

支管方位对于系统的可清洁性至关重要。支管安装方位应避免形成死角（例如， L/d 值小于或等于 2 的垂直支管仍可能会由于积存气体或残余物而成为死角）。

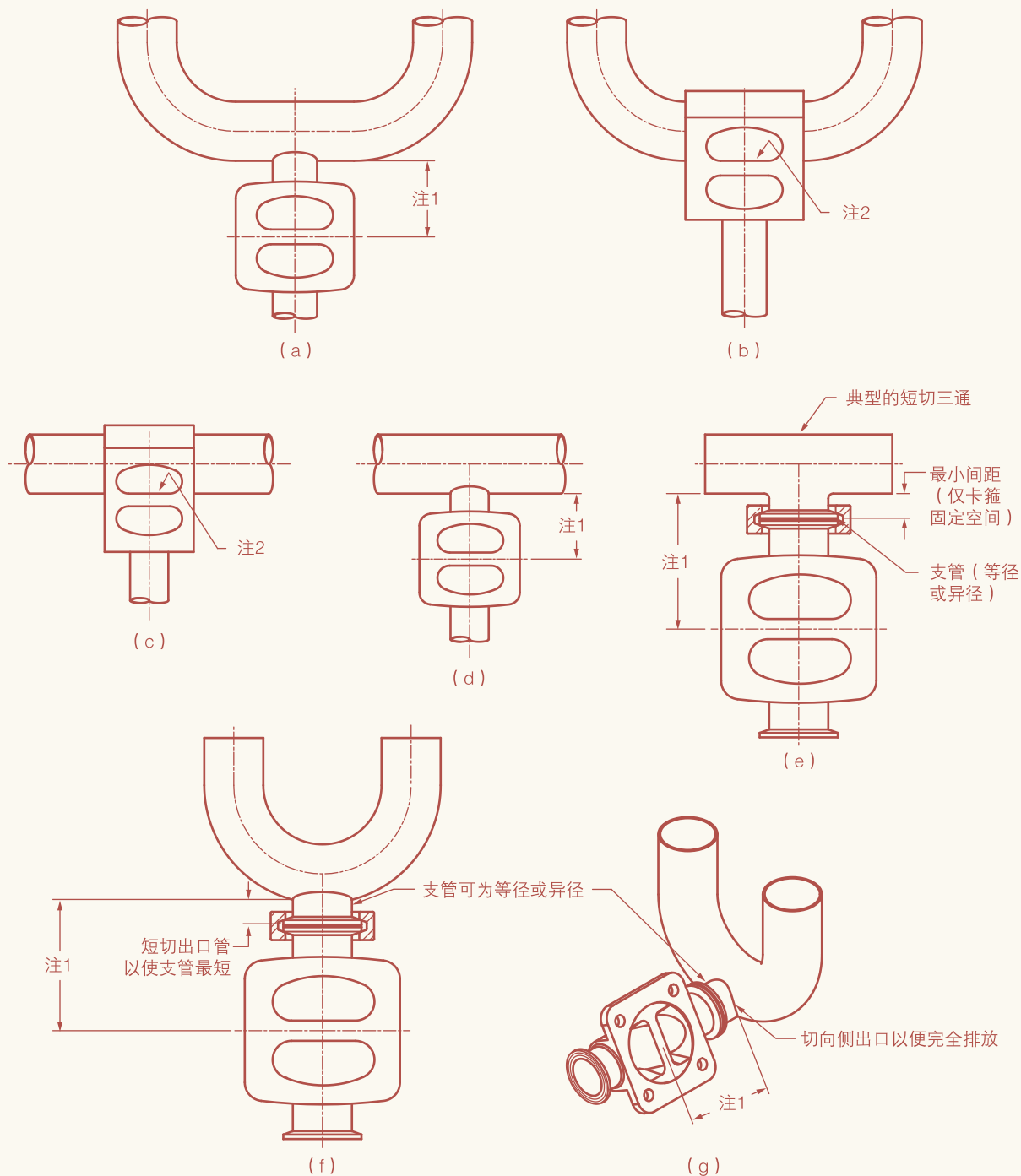
对于高纯水系统， L/d 值小于或等于 2 可通过现有的制造与设计技术实现。对于其他生物工程系统，例如，纯化、过滤和发酵设备，由于使用阀阵、组合阀和多通道阀， L/d 值小于或等于 2 也是可以实现的。但是，对于某些目前制造的设备与工艺配置，可能无法实现该值。 L/d 值小于或等于 2 是建议值，不应被理解为绝对要求。系统设计师和制造商应尽一切努力消除 L/d 值大于 2 的系统支管。系统制造商或设计师有责任确定存在例外或无法实现 L/d 值小于或等于 2 的位置。

对于卡箍连接在三通上的围堰式阀门及靠近使用点、焊接连接的某些尺寸阀门，可能无法实现小于或等于 2 的 L/d 值，对于接头（集

管)和阀门组合尺寸无法满足 L/d 值等于小于 2 时,可能需要采用特定的隔离阀设计,以达到所要求的比值(见图 1)。

(3) 系统配管

①管线应尽可能直、尽可能短,以保证回路中的 CIP 溶液填充量最少,并减少过多



注: 1. $L/d \leq 2$; 2. $L/d=0$ (首选)。

的管道与管件。

②必须从根本上防止工艺流体之间的交叉污染，行业中使用的隔离方法如下：可拆管段；U型管转换板；双隔断排放组合阀系统（见图2）；防混阀。

③不建议使用流体旁通管路（如疏水阀、控制阀附近等）。

④由于可能产生潜在死角，管线上不建议使用多余的、非必需设备。

⑤水平管线上应采用偏心大小头，以消除系统中的气穴。

⑥系统的设计应避免气穴，避免或减少空气夹带。

⑦直径小于等于 15mm 的管子允许现场弯制。弯管的中心线半径应至少不小于公称直径的 2.5 倍，以降低内表面损坏的风险（如起皱现象、条纹与裂纹）。经过业主 / 用户的同意，使用适当的检查方法和程序（如目视、

内窥镜和切片法），现场弯管的直径可以更大或弯曲半径可以更小。

⑧在流体卫生级管道系统中，不建议使用球阀。

⑨清洁和钝化。无需对电解抛光表面进行钝化处理，除非表面已改变（如焊接或机械抛光）或在电解抛光之后接触外部污染物。

⑩管线系统中应避免采用盲焊缝，管线系统合适的安装顺序可减少盲焊缝的数量。

（4）卫生级支撑系统

①在洁净区应使用卫生级支架。卫生级支架设计应包含可排放的几何结构以便于清洁，没有外露的螺

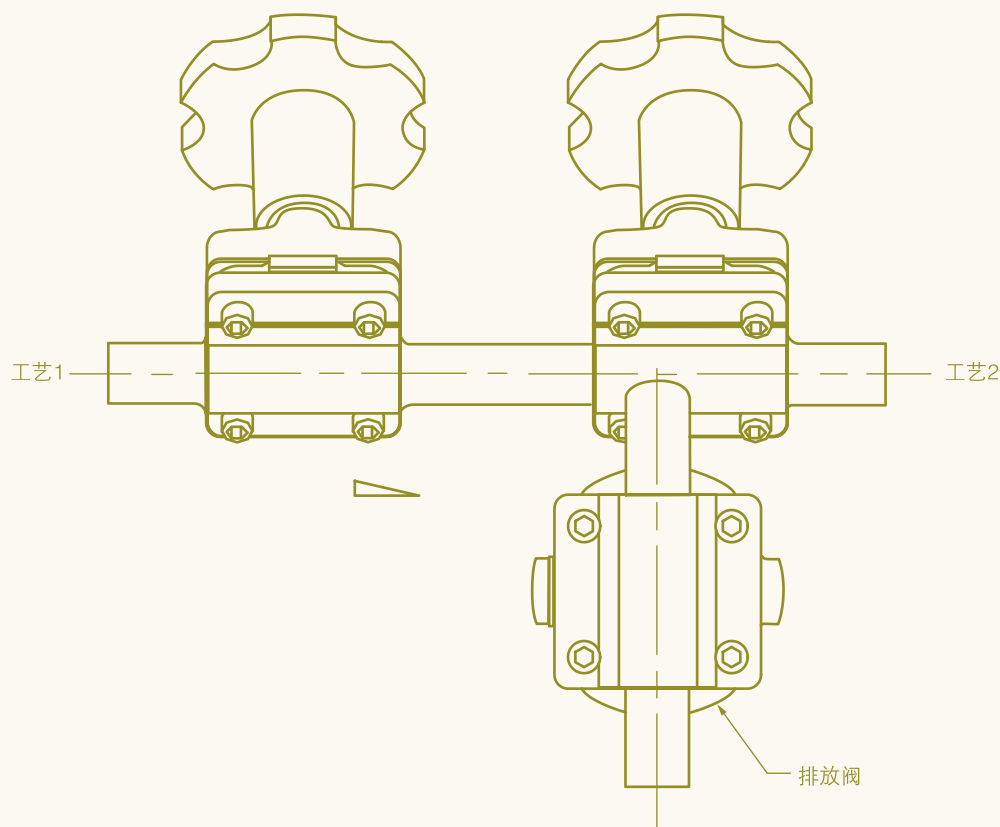


图2 双隔断排放组合阀

纹，且应尽可能地避免在吊架上积存和截留杂质或液体。建造材料应耐腐蚀且与安装位置的化学条件、受热环境、物理性能兼容。材料应具有足够的强度与耐久性以承受设计工况下可能遇到的持续和 / 或循环热负荷。

②管道应保持正确的、连续的坡度以保证排放能力。卫生级支撑系统应有助于在所有操作条件下保持所需的坡度和安装位置，并应考虑热循环、变形、沉积、弯矩荷载和流体比重等因素。支撑系统应设计为可分担任何潜在移动时可能产生的负载和应力。支架的安装不应为获得所需的坡度而增加管道的应力。

③支架系统应允许预期的系统位移并对其进行控制。设计师在进行规划设计时应考虑系统与设备的位移，应设计锚固系统以避免管道沿三个坐标轴上任何方向移动。另外，应设计导向系统，允许管线由于受热或机械负载而进行轴向位移。锚固装置可以确保管道保持固定，而导向装置允许管道进行轴向位移，并能适应管道的热膨胀。

④支架 / 吊架应安装在管道走向改变最近的位置。唯一的例外是在小管径排放短管处（外径 < 25mm），这时管道不承受其他工艺设备产生的任何额外重量或负荷。吊架应具有足够的强度与耐久性，以承受按照 MSS SP-58 标准中表 1 所施加的载荷。按照制造

商的建议，支架 / 吊架的安装应尽可能接近（如可能在其两侧）载荷集中的位置包括阀门、仪表、过滤器外壳。

（二）软管组件

1. 概述

（1）永久安装的软管组件应保证能够自排尽（见图 3）。临时使用时，软管拆卸后可以手动排尽。

（2）软管组件的安装应避免端部连接时产生应力。软管组件不能作为硬管件的替代品，也不能作为受拉或受压元件。

（3）软管长度在适用情况下应尽量短。

（4）软管应易于拆卸以便检查和 / 或清洗。

（5）软管应采用标记或标签方式明确设计允许工作压力 / 真空度和设计温度范围。

（6）软管组件应按预定计划进行检查和维护。

2. 柔性元件

（1）在安装时，软管组件中的柔性元件材料应考虑到允许适当移动后排尽。

（2）柔性元件内表面应为可清洁和可排放。

（3）所使用的材料应符合标准相关章节的生物相容性要求，还应与清洁和 / 或 SIP 条件兼容。

3. 端部连接件

（1）端部连接件的材质和设计应有足够的强度，能承受柔性元件额定爆破压力，确保与柔性元件组装所需的压缩力的组合压力（见图 3）。

（2）端部连接件的材料应与工艺流体、清洗剂和蒸汽兼容，材料应满足标准相关章节要求。

（3）端部连接件应满足表面抛光要求。

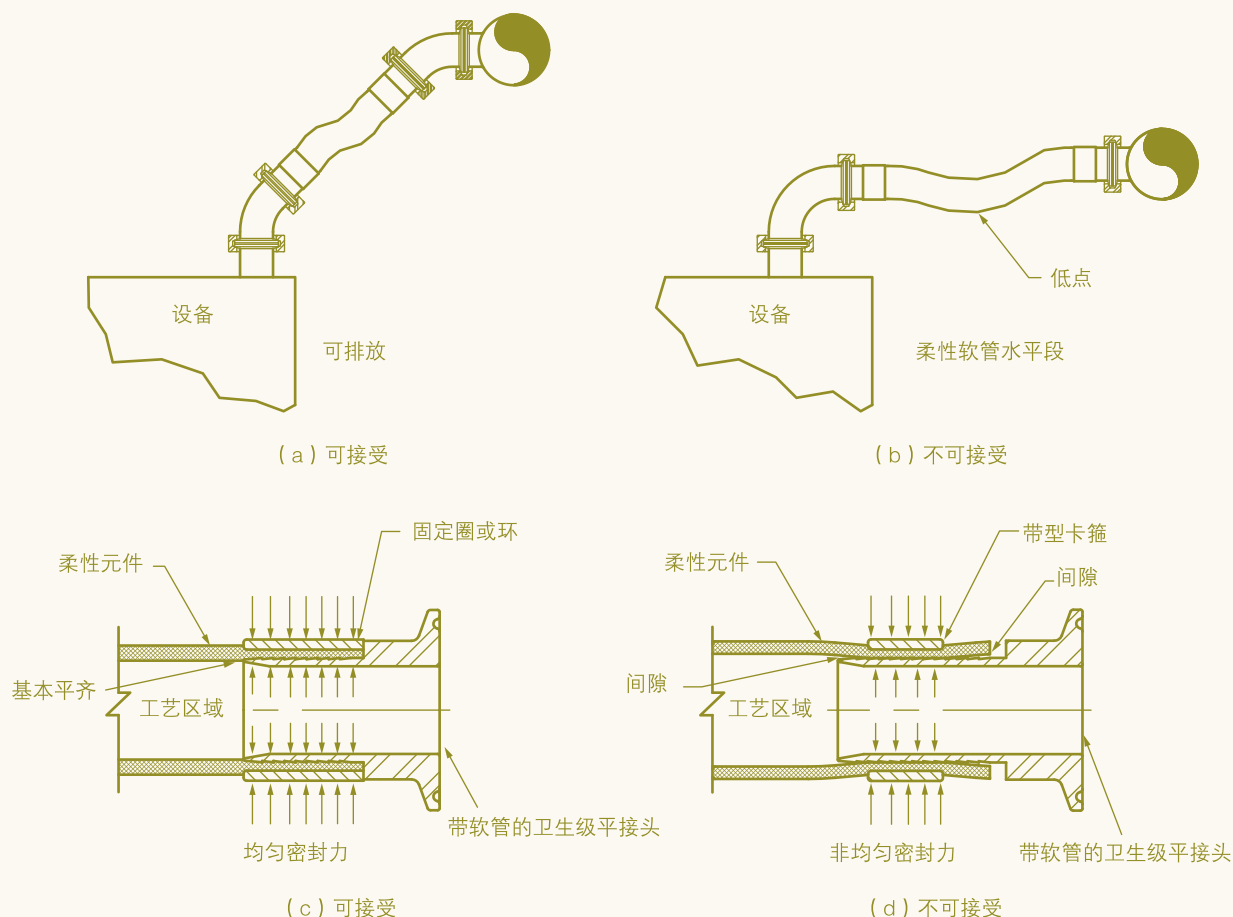


图3 卫生级软管设计

(三) 泵

1. 隔膜泵

(1) 隔膜泵可在使用容积泵的情况下采用。一些隔膜泵可提供低剪切、恒流量或恒压力、低脉动、高调节比和/或低颗粒产生。

(2) 业主/用户应评估隔膜泵的滞留体积和排放特性在应用场合是否可以接受。一些工艺场合需要工艺系统包括隔膜泵连续浸没在消毒液中，而不是将消毒液排出。

(3) 与工艺接触的隔膜、O型圈、垫圈和密封件应符合

合密封性能要求，与工艺接触的金属材料、非金属材料包括隔膜应符合相关规定要求。

(4) 在使用时，隔膜紧固件应在泵头内，从而使缝隙或螺纹不接触工艺流体。

(5) 业主/用户应该考虑泵的泄漏检测和/或泄漏通道设计，从而识别出可能导致工艺受污染和/或引起生物危害的故障。

2. 卫生级泵

(1) 概述

①泵体应可清洗，应根据使用条件（如工艺、CIP、SIP、钝化）进行选择。

②泵的所有工艺接触连接件均应具有卫生级设计。

(2) 离心泵

①卫生级离心泵应可进行在线清洗（CIP）。

②所有工艺接触面均应在不进行拆卸的情况下可排尽。

③不应使用闭式叶轮。

④在将叶轮连接到轴上时，所有缝隙和螺纹均不应暴露在工艺介质中。

⑤进水口、出水口与泵体排放连接件应是泵体的组成部分。

⑥泵体排放口应位于壳体的最低点以确保排尽（见图4）。

⑦在不使用自动控制排放时，不建议使用弯管式泵体排放管。泵体排放管连接件的设计应尽量减小L/d（见图5）。

⑧泵出水口连接应适当倾斜，以保证壳体能够充分排尽。

⑨所有泵密封件设计均应尽量避免密封材料性能退化。

(3) 容积泵

①容积式泵应尽可能采用垂直安装的进水口和出水口，以利于排放与排气。

②当使用内部旁路减压装置

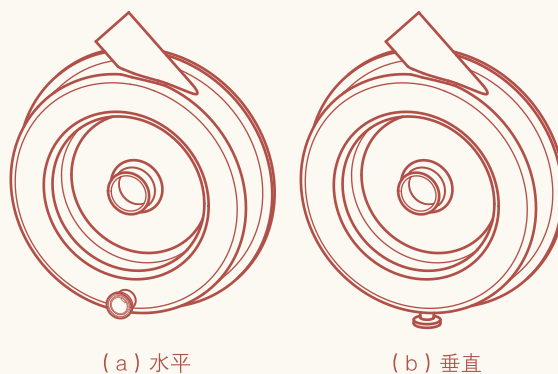


图4 泵体排放口结构

时，这些装置应采用卫生级设计，应优先使用在管道上安装的外部卸压装置（卫生级爆破片），而不是安装在泵的旁通管上。

(4) 凸轮转子泵

①业主/用户应指定泵的化学、热学和力学的使用条件（如工艺、CIP与SIP），以确保正确地选择元件。卫生级旋转凸轮转子泵对温度敏感（如热膨胀可导致转子与外壳干涉）。

②泵的设计与安装应尽量减少滞留量。

③将转子紧固件连接到轴上时，缝隙和螺纹均不应接触到工艺流体。缝隙和螺纹应通过适当的卫生型密封（如O型圈或卫生级垫片）与工艺流体隔离。

④泵盖应通过O型圈或卫生级垫片对泵体进行密封。

⑤如果使用卸压装置，必须采用卫生级设计。

(四) 容器

1. 概述

(1) 容器和内部零件的设计和制造应满足表面无凸起、裂缝、气穴及其他表面缺陷。

(2) 所有的传热面应可排放和排气。

(3) 补强板、倍增板与抑制剂垫等，应使用与容器相同的材料制造。如果容器材料是超级奥氏体不锈钢，在非

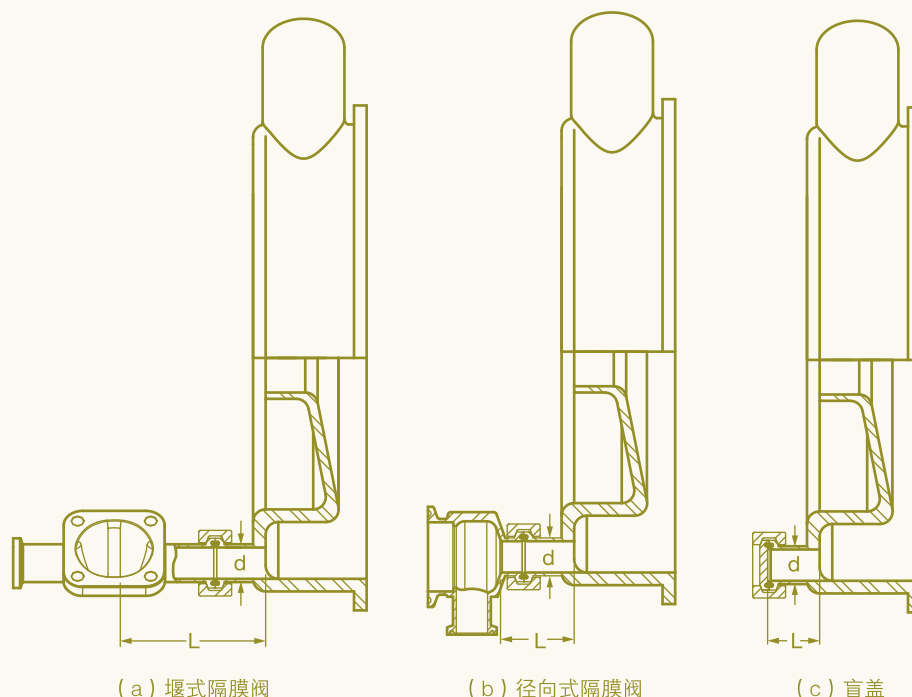


图5 泵体疏水管L/d比值

工艺接触表面上的零部件也只能用 316L 型或其他高合金不锈钢材料。工艺接触面禁止使用指示孔，且外部接触面的指示孔应可清洁。

(4) 暴露在高温于 80℃ 温度（如 SIP、热的注射用水、美国药典 USP 热水和 CIP 热清洗液）中的容器，应设计成全真空工况。

(5) 在线清洗的容器上封头和下封头应可自排放。如 ASME 法兰碟形封头、椭圆形、半球形的封头均为最常见的类型。平面或圆锥形封头至通用排放点的倾斜度应不小于 10mm/m。

(6) 为便于排放，所有内表面都应倾斜的。

(7) 排放能力的测试方案应事先由各方商定。制造期间，应对所有容器的排放能力进行检查。

2. 容器开孔

使用喷淋装置进行清洗的接管设计应尽量使 L/d 比值

为最小。对于不通过流体的接管，建议 L/d 比值为小于或等于 2（见图 6）。除非系统设计提供了可以通过该接管进行 SIP 和 CIP，否则不推荐采用直径小于 25mm 的接管。

(1) 底部安装的搅拌器、阀、垫片等不应影响容器的排放能力。

(2) 除非仪表要求必须水平安装，否则所有的仪表探头和任何侧壁的贯穿件都应倾斜，易于排放（见图 7、图 8）。

(3) 与工艺接触的封盖和卫生级塞子的表面粗糙度应与容器内表面相同。

(4) 排放阀应优化排放性并确

保支管 L/d 值为最小。

(5) 喷淋装置的数量与位置的选择应避免内件的遮挡，如搅拌器轴、内伸管与挡板。

(6) 尽量减少容器筒壁接口和连接件的数量。

(7) 只有经过业主 / 用户的同意，才能在容器筒壁上配人孔。

如果需要筒壁上配人孔，人孔应倾斜安装以便于排放。

(8) 按照工艺的要求，可使用与容器表面相切的进料口。

(9) 人孔盖应为碟形盖，而不是平盖。

(10) 在与工艺接触侧不应使用金属与金属接触密封的法兰结构。

(11) 在容器内部的所有接管都应 与容器内壁平齐，除非需要突出以保证添加物能够直接进入工艺流体中，如化学添加剂（见图 9）。

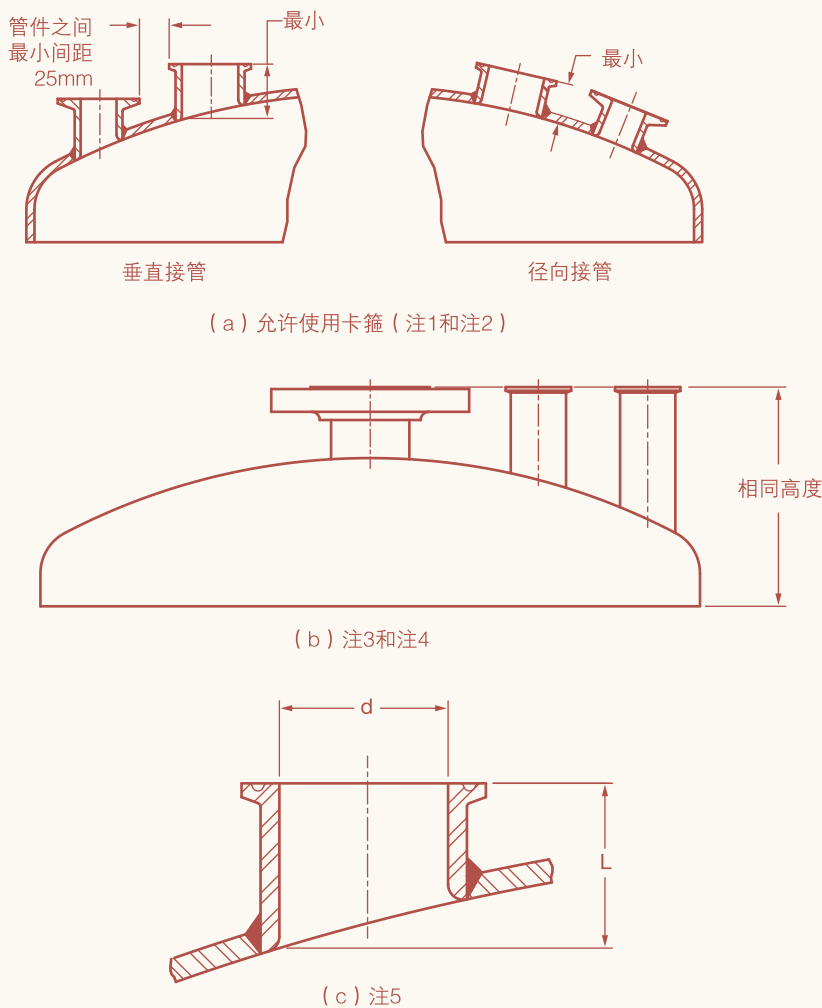


图6 接管设计

注：1. 更少的死角区；2. 更好的CIP/SIP能力；3. 使用盲盖连接CIP与SIP时有潜在问题；4. 死角区：流体停滞区；5. 根据容器封头的长边尺寸计算所有L/d比值。

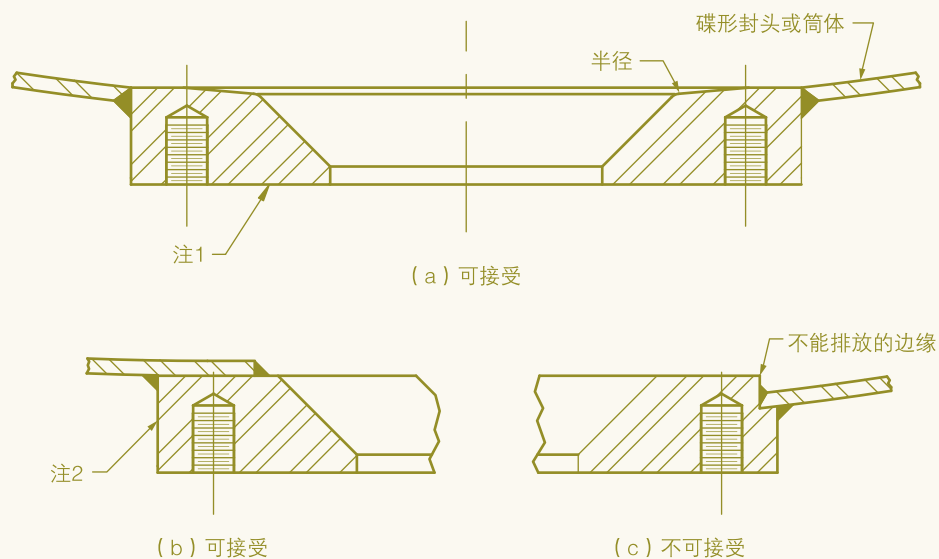


图7 筒体与下封头连接

注：1. 如果使用平垫片，直径不匹配会导致缝隙；2. 需要指示孔。

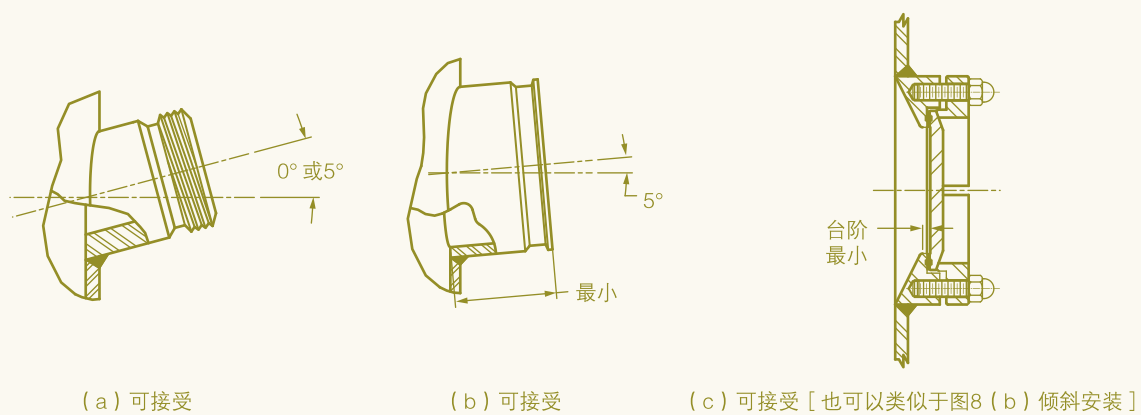


图8 筒体上的仪表口

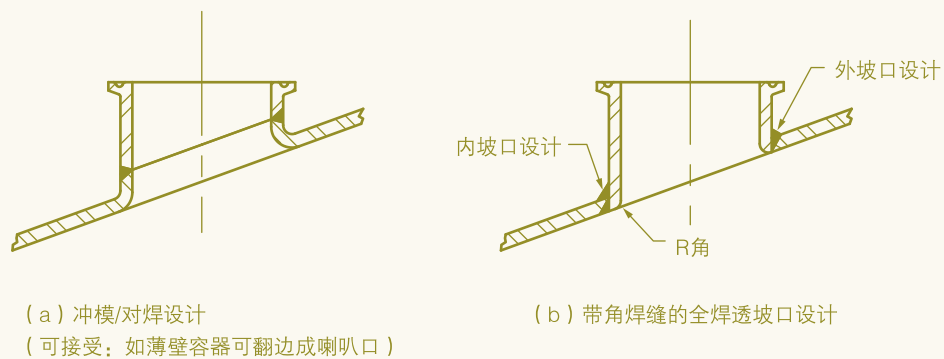


图9 典型接管详图

3. 内件

(1) 喷淋头和内伸管将采用低点排放（在适用的情况下，例如水平管坡度不小于 10mm/m），以适当的支撑确保排放能力。

(2) 安装在接管颈部的内伸管和喷淋头应该在接管颈部内径和内伸管或喷淋头外径之间有一个环形空间。推荐 L/A 的值等于或者小于 2（见图 10）。在所有的情况下，应提供足够的环形空间从而满足 CIP 时能覆盖。

(3) 内支撑件应为实心结构，而不是易疲劳损坏和易受污染的空心结构（见图 11）。

(4) 管道内的倾斜部件只能在获得业主 / 用户与制造商的事先同意时方可进行安装。当使用斜接接

头时，设计和制造应符合适当的规范。

(5) 未经过业主 / 用户与制造商的同意，容器应使用一个通用排放点进行排放，而不能使用多点排放。

4. 制造

(1) 与工艺接触表面，应采用对接焊缝，应减少搭接焊缝，不应采用跳焊。

(2) 不建议使用法兰，如果使用，需使数量降到最少。对焊高颈法兰内径应与连接管道的内径相同，以防止出现平台及不可排放区域。

(3) 当使用不可排放滑套法兰时，内侧应设计成斜角焊缝以消除潜在难以排放和 CIP 清洁的因素。

5. 表面处理

(1) 表面粗糙度应符合 Ra 值要求，并进行测量。

(2) 工艺接触表面处理要求均适合于所有接液或潜在可能接液的部件表面（如蒸汽接触的空间、接管颈部、搅

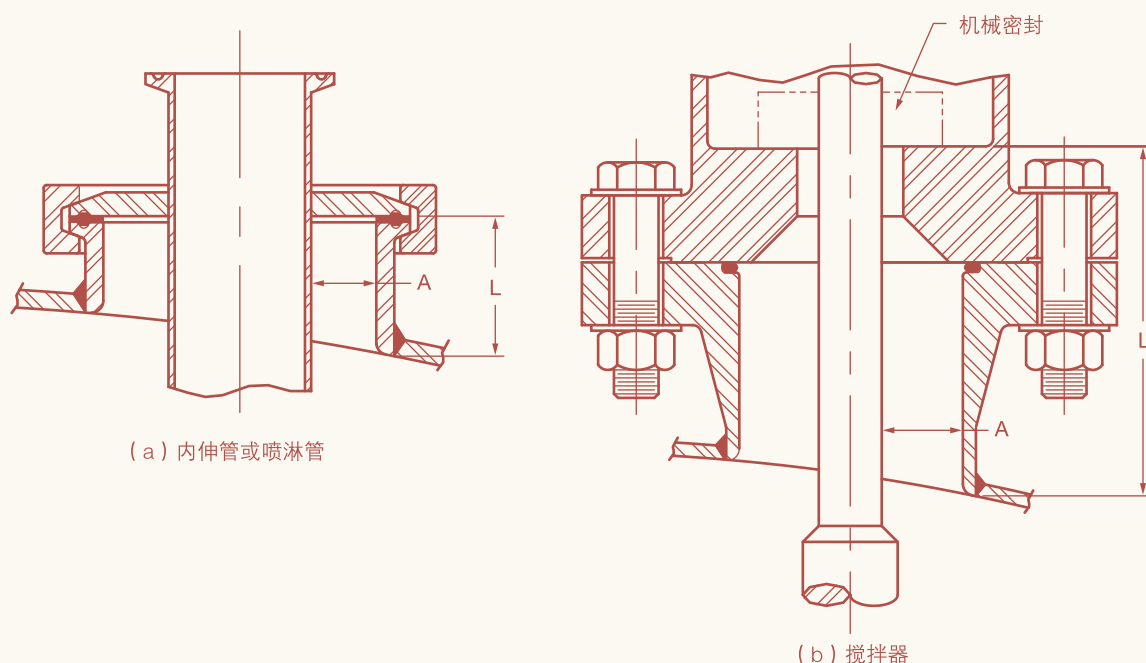
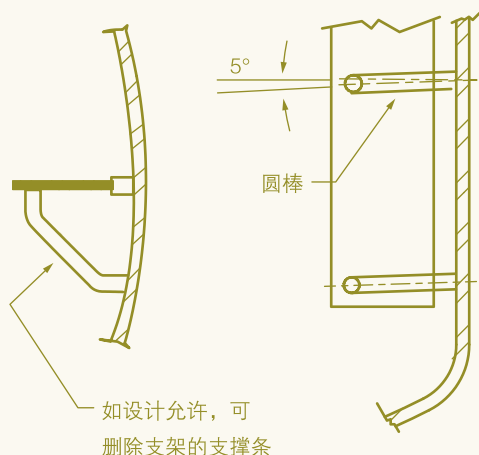
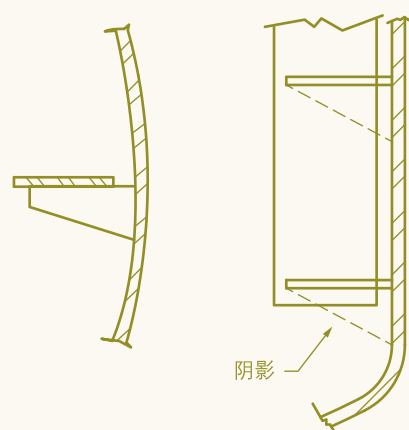


图10 可接受的接管伸入方式

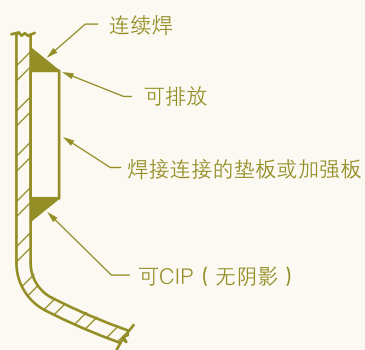
注：1. L/A小于2:1；2. 要求同样适合接管与仪表的伸入；3. A最小值等于25mm。



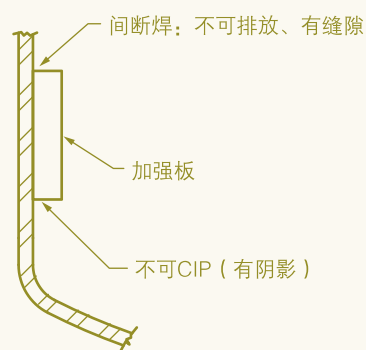
(a) 洁净设计
(可接受：有坡度、阴影最少和曲面表面)



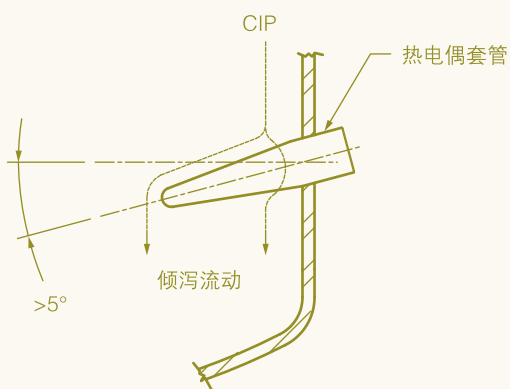
(b) 非洁净设计
(不可接受：平面、横档、CIP阴影)



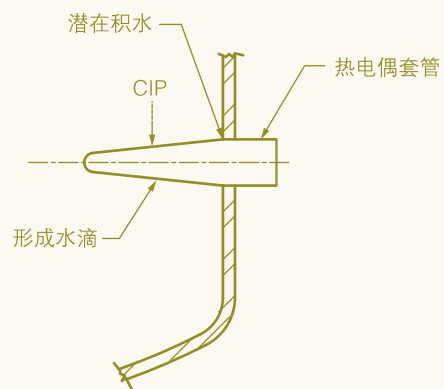
(c) 良好的设计 (可接受)



(d) 不好的设计 (不可接受)



(e) 各个方向均有顺坡 (可接受)



(f) 仅一个方向有顺坡 (可接受)

图11 内部支撑构件

拌器、温度计套管、内伸管、挡板等)。

(3) 连接面、法兰本体等的表面处理将延伸至第一个密封点。

6. 视镜

(1) 在适当的情况下，容器上的视镜设计应使 L/d 值可能最小并使用可清

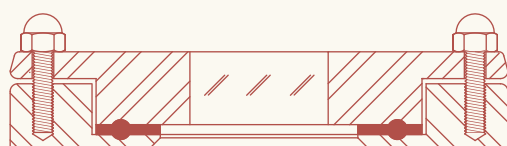
洁的 O 型圈 (见图 12)。

(2) 视镜玻璃上应按要求标注玻璃型号、最大额定压力和温度。

(3) 视镜的安装首选方法如图 12 所示。

7. 移动罐

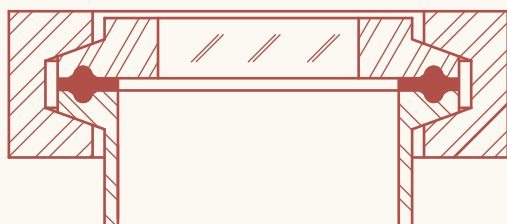
脚轮应可用外部清洁时使用的清洗液进行清洁并与



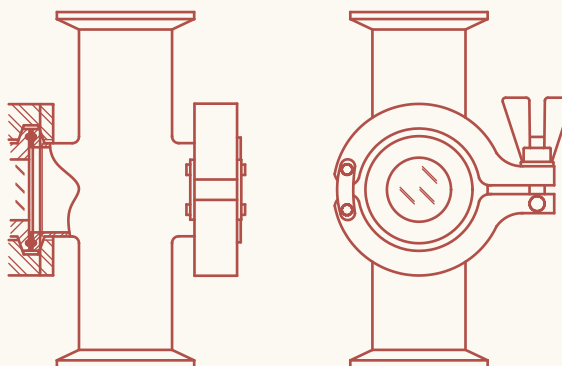
(a) 卫生级垫板连接的全法兰视镜



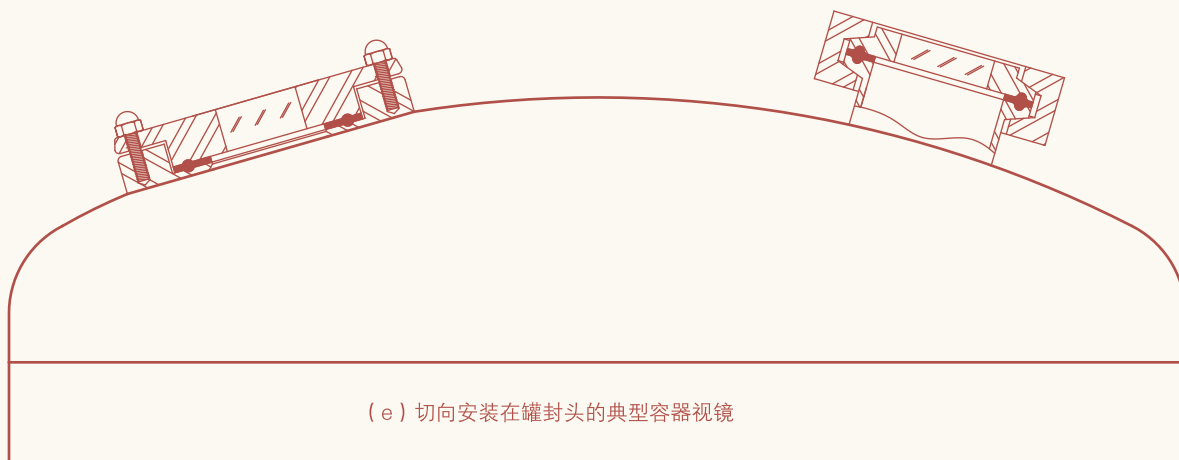
(b) 卫生级垫板连接的卫生级卡箍



(c) 卫生级卡箍视镜



(d) 卫生级横向流动指示器



(e) 切向安装在罐封头的典型容器视镜

图12 视镜设计 (可接受)

之兼容。

脚轮的设计应与容器的使用环境相适应。如果需要的话，静电接地应进行评估并纳入容器设计中。静电接地结构应设计为可清洗。

（五）搅拌器与混合器

1. 概述

（1）按照业主 / 用户规定进行在线清洗时，搅拌器和混合器及其组件的所有与工艺接触表面，清洗液均应容易接触到（CIP；如通过喷淋、定向流、浸泡等方式）。

（2）工艺接触面应具备自排尽功能，且不得阻碍容器内物料的排放。

（3）机加工过渡部分（轴台阶、联轴器表面与搭扳手的平面等）应光滑，并有 $15^{\circ} \sim 45^{\circ}$ 的倾角。

（4）为达到清洁的目的，搅拌轴和搅拌接管间的环形间隙 L/A 值应小于等于 2 或最小值为 25mm，并取两者中较大间隙，这有助于 CIP 喷淋覆盖率（见图 10）。

（5）在设计搅拌器之前，业主 / 用户应提供清洁和灭菌参数。根据业主 / 用户的规定及经过其同意，搅拌器和混合器的制造商应对设备的可清洗性进行验证。

（6）带轴封的顶部安装的混合器，通常使用法兰或卫生级卡箍安装在容器上（见图 13）。

（7）不得在工艺接触的工况下使用沉头螺钉。

（8）搅拌器中工艺接触部件的设计应尽量减少空隙的产生。所有空隙都应通过制造（焊接）或批准的密封技术（O 型圈密封件等）进行密封。

（9）应避免使用罐内非焊接连接（联轴器、叶轮轮毂与轴、叶轮叶片与轮毂等），以最大限度地避免潜在的可清洗性问题。

2. 罐内联轴器

（1）罐内联轴器应优先使用焊接方式连接。

（2）罐内联轴器应符合可接受的洁净设计（见图 14）。

（3）罐内联轴器位置应考虑到工艺与机械方面的影响。

（4）罐内联轴器可以使用螺纹轴连接（见图 14）：①螺纹轴连接仅限于一个螺纹轴旋转方向，以确保轴节不会分离。②设计师将确保螺纹轴连接适合于所选轴径与设计负载。③当适用于特定的场合时，可以使用卫生级螺栓连接结构。

（5）在任何类型的轴或联轴器连接中，螺纹均不应暴露在外。

（6）紧固件的首选安装位置是联轴器的下部，可接受的紧固件类型包括六角螺钉、盖形螺钉、带盖形螺母的螺柱。

（7）紧固件头部应避免使用可能会影响可清洗性的凸起或雕刻标记。

（8）优先使用 O 型圈而非平垫圈来密封联轴器接合面。

（9）螺栓固定法兰时应进行密封处理。

3. 轴与键槽

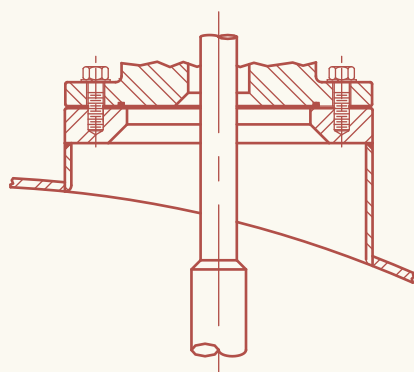
（1）应优先选择没有机械联轴器的整体轴结构。

（2）应优先选择实心轴，而不是空心轴。

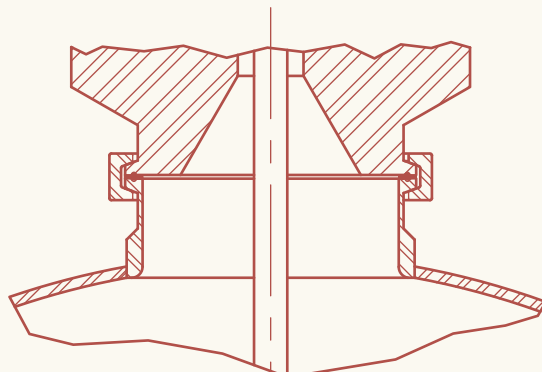
（3）如果使用空心轴，其应为密封（焊接）结构，完整性检查合格。

（4）不建议键槽接触到工艺流体。

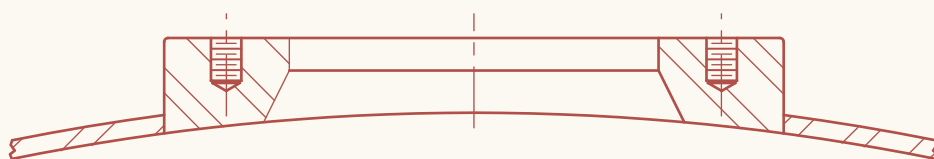
（5）当出于机械设计考虑而使用键槽时，键槽应有圆角过渡。



(a) O型圈密封的螺栓连接法兰

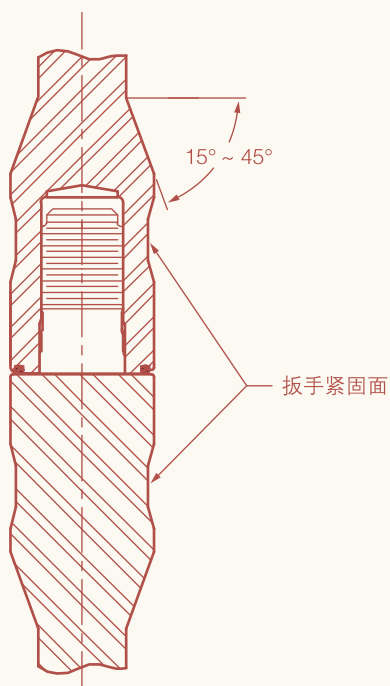


(b) 垫片密封的卫生级接头

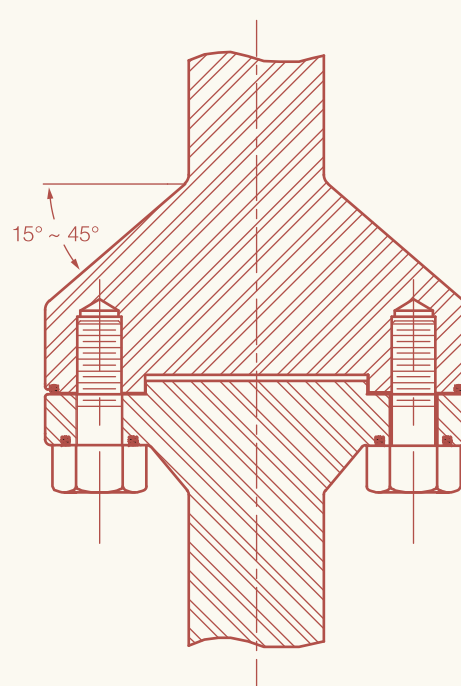


(c) 法兰凸缘

图13 带法兰的搅拌器



(a) 螺纹连接联轴器 (可接受)



(b) 螺栓连接联轴器 (可接受)

图14 联轴器结构

(6) 键槽可能需要额外的设计和 / 或清洗方法来确保其排放能力与可清洗性, 如增加喷淋球和 / 或圆杆、增大 CIP 流量及调整喷淋球覆盖范围等。

(7) 安装在工艺接触面上的需要日常维护的永久轴 (如机械密封安装与拆除的支撑环、轴和 / 或叶轮安装与拆除的吊眼等) 应可充分排放和清洗。

4. 轮毂与叶轮

(1) 应优先采用全焊接结构的叶轮组件 (如轮毂、叶片)。

(2) 应优先采用焊接到轴上的轮毂, 而不是可拆卸式轮毂。

(3) 由于工艺原因需要调整或替换叶轮或出于机械设计和 / 或安装考虑需要拆除叶轮时, 可采用可拆卸的卫生级叶轮。

(4) 可拆卸叶轮及带平面、水平面的叶轮 (如平叶片圆盘涡轮、凹叶圆盘涡轮等) 可能需要额外的设计和 / 或清洗方法来确保排放能力与可清洗性, 如排放孔、增装的喷淋球和 / 或圆杆、增大 CIP 流量、调整喷淋覆盖范围和叶轮旋转等。

5. 叶轮与轴支撑轴承

(1) 轴的固定轴承或带罐内叶轮的磁驱动搅拌器或轴支撑轴承的正常运行将产生颗粒碎片, 业主 / 用户有责任遵守适用标准要求 (如 USP 对注射剂微粒的限制)。

(2) 支撑底部安装的磁驱动混合器的容器垫板不应影响容器的排放能力。

(3) 当应用场合强制要求使用支撑轴承 / 底部轴承时, 需要特定的设计特性和 / 或程序来确保可清洗性 (如排放孔、增装喷淋球和 / 或圆棒、增大 CIP 流量及清洗时支撑轴承浸泡在 CIP 流体中)。

(4) 当使用支撑轴承时, 不应影响容器的排放能力。

(5) 支撑轴承基座支撑件可为实心或空心结构。如果使

用空心支撑基座, 其应为密封 (焊接) 结构, 经过完整性检查, 并且在安装之后根据 MJ 部分中规定的标准进行验收。

(6) 磁驱动的混合器需要特定的设计特性和 / 或程序来确保可清洗性 (如排放孔、增装喷淋球和 / 或圆棒、增大 CIP 流量及清洗时将磁驱动叶轮的搅拌器浸泡在 CIP 流体中)。

(7) 轴磨损面的分布 (轴衬、轴或轴套) 应便于排放。

6. 机械密封

(1) 机械轴密封应包含排放能力、表面粗糙度、结构材料等设计特性, 并应适用于各种应用条件 (如工艺、CIP、SIP、钝化处理等)。

(2) 机械密封的正常运转将产生颗粒碎屑, 业主 / 用户有责任遵守适用标准要求 (如 USP 对注射剂微粒的限制)。

(3) 碎屑收集井可用来防止密封面进入磨损颗粒, 这些颗粒可能会污染工艺流体。

(六) 换热设备

1. 概述

(1) 直管式换热器应便于清洁和检查。按照业主 / 用户或制造商同意的要求, 这些管应为无缝管或

双面抛光焊接管。

(2) 尽量按照常规方法对换热器的工艺接触面与非工艺接触面进行检查。

(3) U形弯管成型所使用的技术应确保能够避免弯曲过程中产生结构性缺陷(如裂纹、空隙与分层),工艺技术应尽量减少表面缺陷(如橘皮面、鼓泡)。

(4) 可对U形弯管的内表面进行液体渗透检测。

(5) U形弯管的内径应足够大,便于内窥镜检查。

(6) 应注意换热器上弯管的最小半径。

(7) 为防止在管板接头故障时造成工艺污染,焊接管壳式换热器应采用双管板设计。

(8) 业主/用户应指定换热器的安装方位(如卧式或立式),除了换热器中工艺流体的自黏结性外,制造商应确保在指定方位上工艺流体可从工艺接触面完全排放。如果这类滞留量是无法接受的,制造商还应设计增加辅助排放设备,如气吹除设备。

(9) 换热器的热量与力学计算应分别考虑操作工况和SIP循环工况。

(10) 在管壳式换热器中,工艺接触侧的设计压力应等于或高于公用介质侧的设计压力。

(11) 公用介质侧(壳程)的

连接形式应经过业主/用户与制造商的同意。

2. 清洗与蒸汽灭菌

(1) 工艺接触侧的结构应可耐受CIP与SIP或业主/用户指定的其他清洗/生物负荷控制方法。

(2) 在设计换热器之前,业主/用户应提供清洗与蒸汽灭菌条件。

3. 垫片与密封件

(1) 与产品接触的垫片应可拆卸和自定位,并且应有易于清洁的凹槽。

(2) 槽型密封圈/阀帽体密封垫圈应采用可清洗设计。

(七) 转换板

1. 概述

(1) 转换板应能使CIP液体或用户指定的其他方法清洗工艺接触面,工艺接触面应无裂缝、气穴以及其他的表面不规则缺陷。

(2) 为确保工艺转换、CIP和SIP过程中的排放能力、可清洗性与生物负荷控制,应正确设计转换板接管的高度,并与罐、泵等连接设备相匹配。

(3) 转换板和相关组件的设计与制造必须确保在正确安装之后,管路系统可以充分排放。这并不意味着转换板接管和/或分集管必须倾斜(见图15)。

(4) 转换板及其组件的标记/标签应符合要求,转换板背面的接管标签有助于减少现场安装过程中管道连接错误的次数。

2. 接管或接口

(1) 接管的结构应有设计特性,即有助于消除因接管

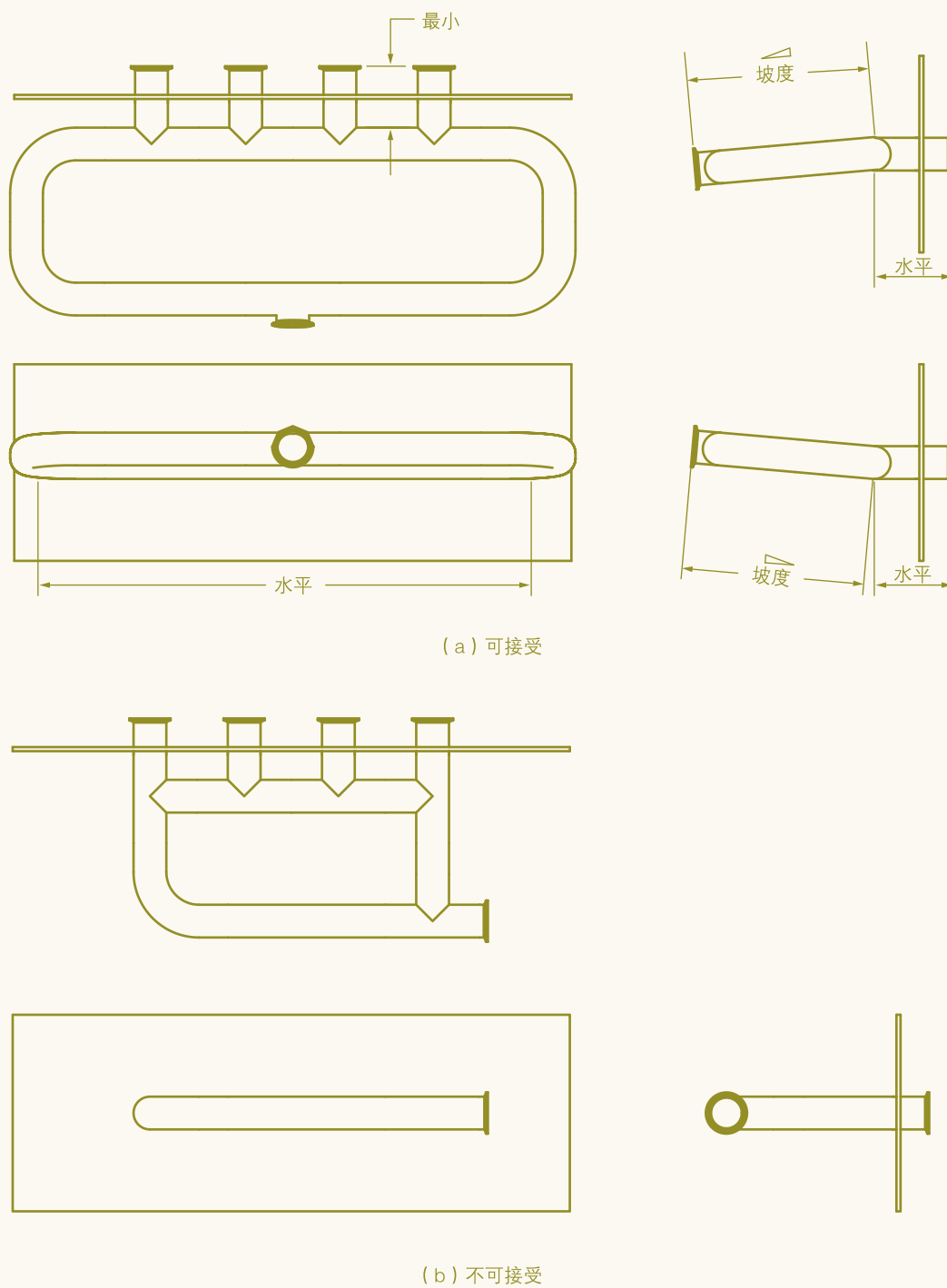


图15 转换板环形主管

与转换板连接处部件产生的内表面异物。

(2) 接管与转换板连接处应是洁净设计结构。

(3) 转换板正面每根接管处均应是洁净设计结构，且水平投影应最小，以优化排放能力。

(4) 为保证转换板适当的功能和连接接头的完整性，转换板接管不应倾斜（见图 15）。

(5) 接管间的间隙应保证在跨接管与所有可能的操作和清洗工况连接时，不会干扰跨接排放阀（如果适用）。

(6) 接管应可以加管帽。为了安全和正常工作，管帽可包含排泄阀或压力指示器。

(7) 接管中心距的公差及平面度公差对于确保正确的转换板功能来说非常重要，并且应经过制造商和业主 / 用户的同意。

3. 集管或预装支管

(1) 当采用环状主管设计时，应尽可能减少主管至封盖或未使用支管的管段长度，或者至未使用的阀门围堰处的长度。分主管到接管管口尺寸 L/d 不能超过 2（见图 15），不建议使用死角端部和 / 或非环状的分主管。

(2) 为优化所有接管处的排放能力，主管和预装的集合管均不应有坡度，所有长距离管线（除分主管、集合管和接管外）可以有坡度。

4. 跨接管或U形管

(1) 跨接管两端应符合卫生级连接要求，设计时应与转换板接管匹配。

(2) 在液体转换完成后，跨接管具有排放低点以实现充分排放与真空隔断。低点排放管连接支管的 L/d 应最小化。如果制造商可以提供，建议在低点排放管中使用零滞留隔膜阀。低点排放管设计应包括一段单独管段，以允许排放阀进行完全旋转（见图 16）。此设计可确保当跨接管安装在规定方位时，排放阀始终位于跨接管组件的实际低点处。

(3) 跨接管中心到中心的距离公差及平面度公差对于确保正确的转换板功能来说非常重要。

(4) 由于跨接管方位的排放能力问题，不建议使用异径跨接管。管路尺寸的缩小均应在连接主管后端（在转换板背面），从而允许转换板正面的所有连接都具有相同尺寸。

(5) 转换板整体设计须尽可能减小唯一跨接管中心线尺寸的数量。

(6) 工艺转换、CIP 和 SIP 需采用相同的跨接管。

(7) 如果在跨接管上安装一个压力指示器，其必须符合洁净设计且跨接管在任何安装方位都便于排放， L/d 值应小于或等于 2。

5. 排放盘或积液盘

(1) 如果使用积液盘，其应作为转换板的一个组成部分。积液盘的功能是收集跨接管或管帽拆除时溢出的液体。

(2) 积液盘应朝低点方向倾斜（坡度最小值首选为 21mm/m ），并用管子接至工艺排放点。积液盘的深度通过对最大溢出量和积液盘足够容积的计算得出，可考虑增大排放口的尺寸来代替增加盘的深度。首选的排放口位置是盘底部中心处或盘背面侧挡板中心处。

(3) 当积液盘与底部一排接管相连时，积液盘的高度设计应考虑到跨接管排放阀位置所需的间隙。积液盘应在

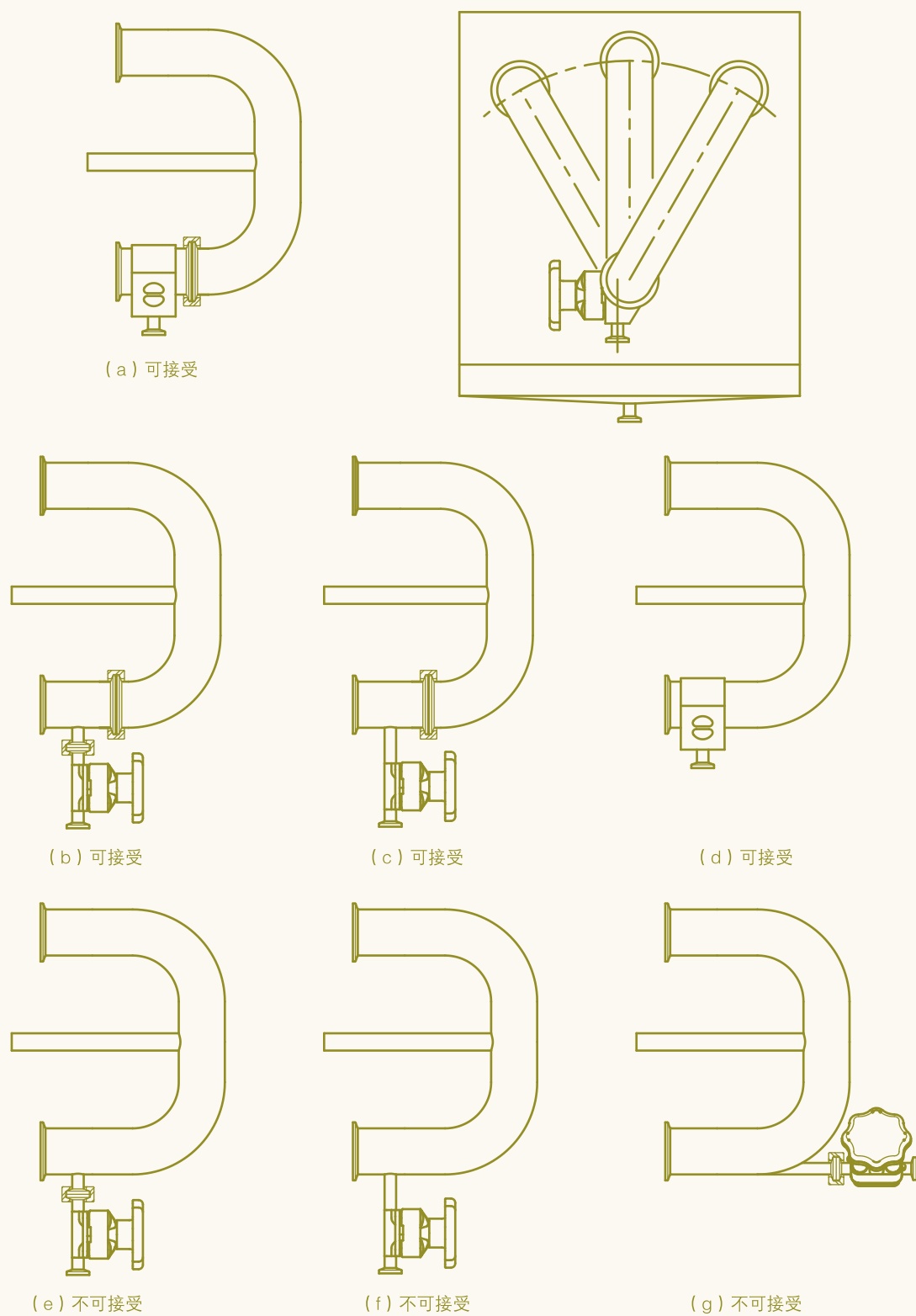


图16 转换板跨接管

水平方向延长，以满足最远的接管和 / 或转换板正面排放点积液要求。

6. 接近开关

(1) 接近开关主要用于通过安装在所选跨接管之间的一个金属杆检测跨接管是否安装就位。

(2) 优先使用安装在转换板背面的磁力接近开关，这样可以避免贯穿转换板正面。消除了贯穿转换板的情况，就可避免这些附件安装点处出现不必要的裂纹、裂缝或螺纹，从而有效降低流体截留和 / 或被污染的危险。

(3) 跨接管由一个磁力杆来激活相应的接近开关，这需要使用铁磁性材料；然而，为保证铁质材料不会污染制造区域，应充分封装该材料。

(4) 为保证磁铁能触发相应的接近开关，磁铁需有足够大的额定磁通量。另外，为保证磁铁不会消磁，磁铁的额定温度应能耐受规定的工艺和 SIP 温度范围。

(5) 接近开关的底座应为结构坚固，以保持安装在指定的设计位置上。接近开关不应干扰安装好的转换板的功能、清洁或维护。

(八) 过滤器

ASME BPE 规范的锁紧件旨在与滤筒一起使用，采用 SAE AS 568-226 双 O 型密封圈与双锁片设计。

滤筒制造商采用一个过滤器座对设计方案进行验证，验证滤筒的安装、密封与固定是否符合相关尺寸偏差要求。

(九) 喷淋装置

1. 概述

(1) 喷淋装置以直接喷淋方式将冲洗液和清洗液分配到生物工程设备的内表面，采用布水作用来覆盖其余目标区域。

(2) 喷淋装置的压差使液体产生流速并从喷淋孔、接管或送水孔喷出，压差及其产生的流量是喷淋装置的关键参数。

(3) 流体喷出设备的喷射流型由喷淋装置的设计决定，喷射流型通常为流线形状、喷射形或扇形。

(4) 冲击流型由喷射形态与设备几何形状之间随时间推移的相互作用决定。

(5) 在设计过程中，选择喷淋装置时应考虑以下因素：
①残留物特征；②设备几何形状和附件；③喷淋装置的物理位置与方向；④工艺要求，包括空气净化与蒸汽灭菌（如果适用）；⑤清洗系统能力；⑥筛网 / 滤网的安装方式，用以保护喷淋装置功能；⑦清洗循环时间；⑧化学清洁剂与结构材质的兼容性；⑨喷淋孔潜在的腐蚀（例如由 CIP 或 SIP 造成的喷淋孔腐蚀）。

(6) 喷淋装置可为静态（固定式）或动态（旋转式）：
①静态喷淋装置通过固定直喷模式持续产生规定的冲击流。静态喷淋装置没有活动部件。
②动态喷淋装置为单轴或多轴式。两种喷淋装置均可通过多向活动喷淋模式产生规定的冲击流。动态喷淋装置旋转由冲洗水 / 清洗液驱动或电机驱动。

(7) 喷淋装置设计为可拆卸、可伸缩或固定式。

(8) 喷淋装置因应用场合和设备而异，在未考虑喷淋装置的特定流量、压力、设备设计、喷射流型与排放能力时，喷淋装置通常不可以互换。

2. 喷淋装置要求

第一，材料应符合要求。

第二，安装后，喷淋装置的内部和外部应可排放和可清洗，或与业主 / 用户另行约定。

第三，当在规范条件下运行时，喷淋装置应在规定的设备区域重复产生有效的覆盖。

第四，流量偏差在 10% 范围内时，喷淋装置的有效覆盖范围应不受影响，否则应由业主 / 用户另行约定。

第五，喷淋装置应易于进行功能验证、检查与维护。

第六，可拆卸喷淋装置应可通过唯一标识进行重复安装，以确保正确的安装位置。

第七，喷淋装置选型、定向与定位应确保整台设备及其附件（如人孔、内伸管、挡板、接管、搅拌轴与叶轮）的目标表面能够接触到冲洗水 / 清洗液。

第八，喷淋装置应具有与其所对应设备一致的安装文件，并且应符合文件要求。

第九，喷淋装置的与工艺接触表面处理要求应与其对应设备一致，或者由业主 / 用户另行规定。

第十，喷淋装置不得使用除了工艺流体外的润滑剂，动态喷淋装置通常由冲洗水 / 清洗液进行润滑。

（1）静态喷淋装置要求

①由于静态喷淋装置对安装方向敏感，静态喷淋装置应具有一个定位装置（首选）或定位标记以确保在重新安装时正确定位。

②焊接或自净式滑动接头 / 夹紧式接头是可以接受的。如果使用滑动接头 / 夹紧式接头静态喷淋装置，应制定相应规定以确保正确的方向与位置。

③液流的一部分被引向特定的附件。

④带碟形封头的立式圆柱形容器的参考喷淋流量是沿容器内圆周 31L/min/m~37L/min/m。大部分流量喷向上封头，以确保其附件的覆盖并实现布水作用。

⑤带碟形封头的卧式圆柱形容器的参考喷淋流量是沿周长 25L/min/m~37L/min/m。大部分流量喷向容器上部

1/3 处，以确保附件的覆盖并实现布水作用。

⑥应与喷淋装置和 / 或设备制造商或其他专家确认特定应用场合的流量要求。

（2）单轴动态喷淋装置要求

①验证旋转和 / 或频率应获得业主 / 用户的同意。

②焊接或自净式滑动接头 / 夹紧式接头是可以接受的，其他洁净替代方案应获得业主 / 用户的同意。

③带碟形封头的立式圆柱形容器的参考喷淋流量是沿容器内圆周 23.6L/min/m~28.6L/min/m。大部分流量喷向上封头，以确保其附件的覆盖并实现布水作用。

④带碟形封头的卧式圆柱形容器的参考喷淋流量是沿周长 17.4L/min/m~26.1L/min/m。大部分流量喷向容器上部 1/3 处，以确保附件的覆盖并实现布水作用。

⑤应与喷淋装置和 / 或设备制造商或其他专家确认特定应用场合的流量要求。

⑥经流体驱动的喷淋装置、由吹扫空气与蒸汽产生的高速气流会造成轴承表面磨损，应考虑根据制造商的建议限制经过喷淋装置的气流。

（3）多轴动态喷淋装置要求

①验证旋转和 / 或频率应获得业主 / 用户的同意。

②制造商应提供在规定的压力或流量条件下完成全面冲击流型的

时间。

③焊接或自净式滑动接头 / 夹紧式接头是可以接受的，其他洁净替代方案应获得业主 / 用户的同意。

④带碟形封头的立式圆柱形容器的参考喷淋流量是沿容器内圆周 16.1L/min/m~18.6L/min/m，以确保其附件的覆盖并实现布水作用。

⑤带碟形封头的卧式圆柱形容器的参考喷淋流量是沿周长 9.9L/min/m~14.9L/min/m，以确保其附件的覆盖并实现布水作用。

⑥应与喷淋装置和 / 或设备制造商或其他专家确认特定应用场合的流量要求。

⑦经流体驱动的喷淋装置、由吹扫空气与蒸汽产生的高速气流会造成轴承表面磨损，应考虑根据制造商的建议限制经过喷淋装置的气流。

(十) 取样系统

1. 概述

第一，生物制药行业取样设备用于收集样品并进行化学或微生物评估，取样可为无菌取样或非无菌取样。

第二，取样系统不得导致对已取样的工艺流体掺杂，也不得对被测试的样品特性产生影响。

第三，无菌取样系统应为可通蒸汽的或可一次性预灭菌处理。

第四，洁净取样系统应为可清洗式或一次性使用。

第五，无菌取样系统应为封闭系统，以隔离工艺过程、保护样品、样品容器及样品在外部环境内的转移，并获得具有代表性的样品。

2. 无菌取样系统

(1) 基本要求：①可通蒸汽的取样系统应满足本标准相关要求。②多用途取样系统应为可清洗式。③取样阀应满足密封要求。④在隔膜式取样设备中，必须事先对取样针进行灭菌，然后才能插入容器或工艺管线中。⑤收集设备的设计、连接与拆除方式应保持所取样品的完整性。

(2) 安装：取样设备的安装应能保持被采样的工艺流体与环境之间的无菌屏障，应考虑到易装配性与后续样品处理。

(3) 样品收集：①使用一次性取样设备时，应考虑阀门、转接器与储袋的最大额定压力值。②应考虑吸气与废气排放的影响，因为这可能会产生非代表性样品。聚合物材料的可浸出物和可提取物应满足相关要求。

(十一) 蒸汽疏水阀

第一，蒸汽疏水阀是非卫生级的。疏水阀的内表面（不含波纹管总成）粗糙度应获得各方的一致认同。只有在疏水阀下游冷凝液需要用于工艺或为保证质量而采样时，其表面粗糙度才需符合纯蒸汽冷凝管粗糙度要求。

第二，当用于工艺系统时，疏水阀应能够进行有效的排气。

第三，当安装在工艺系统中时，疏水阀应具可维护性，易检查与清洗。如果业主 / 用户同意，也允许使用焊接式疏水阀。

第四，疏水阀设计与操作方法应尽量减少润湿表面上附着污染物的风险，尤其针对波纹管与阀座。

第五，疏水阀的尺寸设计与安装应确保在操作条件下，工艺设备与纯蒸汽系统中没有积聚的冷凝水。

第六，疏水阀的设计应确保在常规机械故障时位于开启位置。

第七，纯蒸汽系统中应优先使用安装有立式疏水阀支架的恒温疏水阀。

第八，疏水阀的操作 / 反应性应通过在疏水阀上游预留不保温管段来改善（供应商推荐为 300mm）。

（十二）单向阀

第一，与产品接触的单向阀应为卫生级设计，可进行 CIP 且应尽量减少缝隙与截留量。

第二，与工艺接触的单向阀的安装应允许自排放。非自排放阀可用于液体介质持续流动的情况（如药典用水循环）或在不使用时用消毒介质对阀门浸润的情况（如在两次使用之间充满氢氧化钠溶液的层析系统）。

第三，设备上应明确标识流向与排放方向。当阀门是设备（隔膜泵、均质机等）不可或缺的一部分时，不需要指明流向。

第四，应避免与产品接触中使用带弹簧的单向阀。业主 / 用户应确定带弹簧的单向阀是否可用于其他工艺接触场合。通常在冷凝水排出管线与干燥工艺气体输送管线中可采用带弹簧的单向阀。

（十三）孔板

在卫生管道系统中使用孔板时，孔板应安装在可排放的位置。

（十四）泄压装置

第一，爆破片（或其他卫生级泄压装置）应在不影响系统安全性或效率的情况下，以卫生的方式进行安装。

第二，设计应确保爆破片（或其他卫生级泄压装置）不被清洗过程损坏（如机械力、化学兼容性等）。

第三，爆破片（或其他卫生级泄压装置）的安装应符合

合 L/d 比。

第四，爆破片应安装在制造商推荐的夹持器中，以确保适当的功能和可清洗性。

第五，泄压装置（包括排放管道）的安装应符合适用的规范。

第六，与产品接触的泄压阀的阀座两侧均应采用卫生级设计，应尽量减少裂缝与截留量。

第七，与产品接触的安全泄压阀至阀座段的部分应采用卫生级设计。

第八，压力与安全泄压阀的安装应使阀座的工艺侧与排放侧均能够进行自排放。

第九，与产品接触的泄压阀应能够进行 CIP 操作。如果需要 CIP 或 SIP，应包含允许流体流经阀门的超控操作（使自动控制暂时失效，改用手工控制）。

（十五）液压调节阀

第一，调压阀的安装应确保能够通过出口和 / 或入口进行充分排放。

第二，该液体浸润的区域内不应有空隙或裂缝。设计时，应避免阀杆部分穿过感应膜片，除非有措施能在阀杆与膜片接合面之间避免截留杂质或产生渗漏。

第三，由于自力式调节阀的固有设计特点，可能需要超控操作、以手动方式来进行控制，以获得完全的可清洗性与可排放性。

四 公用工程

(一) 药典规定用水系统

第一，药典规定用水系统，例如美国药典级注射用水（WFI）、纯水（PW）和高纯水（HPW），应设计为回路循环系统，而不是非循环、端部死角、分支管路的系统。

第二，回路的设计应确保循环部分中完全形成湍流，并防止流体滞留在循环管至每一个使用点隔膜阀围堰之间的区域内。

1. 药典规定用水的制备

(1) 与药典规定用水、给水或水机产生的冷凝水 / 排放物直接接触表面均应采用 316 或 316L 型不锈钢或由业主 / 用户指定的其他材料。

(2) 与药典规定用水、给水或水机产生的冷凝水 / 排放物的连接应采用卫生级管件，所有管件均应避免死角与缝隙。

(3) 水机应可完全排放，并在冲洗期间不存在清洗剂、除垢剂和 / 或钝化剂滞留或不易冲洗的区域。

2. 药典规定用水的分配系统

(1) 用水点管道设计

用水点（POU）是指药典规定用水回路中用于提供工艺用水和 / 或取样用水的位置。通常，用水点由以下部分组成：与药典规定用水回路用水点相连接的管路；用水点

阀门、设备与仪表。

(2) 用水点组件的关键设计准则

①管路所有组件的设计需充分可通过用水点阀门进行排放。

②管路组件的设计旨在促进 CIP、SIP 和 / 或洁净气体的吹扫。

③用水点的阀门应尽可能焊接到分配管路中。当前行业设计可实现 L/d 小于或等于 2。

④取样阀应作为主阀设计的一部分来考虑，不应形成死角。

⑤主回路中仅在需要时才安装取样阀。

⑥取样阀应安装在需要证明水质符合药典要求的位置。

⑦为用水点组件提供洁净公用工程（如蒸汽或洁净气体）的任何阀门应安装在用水点（POU）主阀下游 L/d 小于或等于 2 的位置（见图 17）。

⑧应尽量缩短从用水点（POU）阀门到工艺设备的管道长度（见图 17）。

⑨如果系统无法排空，POU 主阀应配有合适接口，以利于系统消毒。

⑩使用换热器作为用水点冷却器时（见图 17），其设计应符合相关要求。

⑪在软管、排放阀或其他排放元件与排放装置或排放槽之间需采用物理隔断，以避免流体被回吸到用水点（POU）管路（见图 17）。物理隔断的距离 H 应至少为软管、排放阀或其他排放元件内径的两倍，避免流体被回吸到用水点（POU）管路。对于内径小于或等于 13mm 的软管、排放阀或其他元件，隔断距离应至少为 25mm（见图 18）。

⑫管子与其他管材直径应至少为 19mm 以便于使用后自排尽。

⑬用水点管路组件应可排放。

⑭如果需要限制流量，用水点管路可采用文丘里管或孔板。当使用这些组件时需增加吹扫措施，以确保可以排尽。

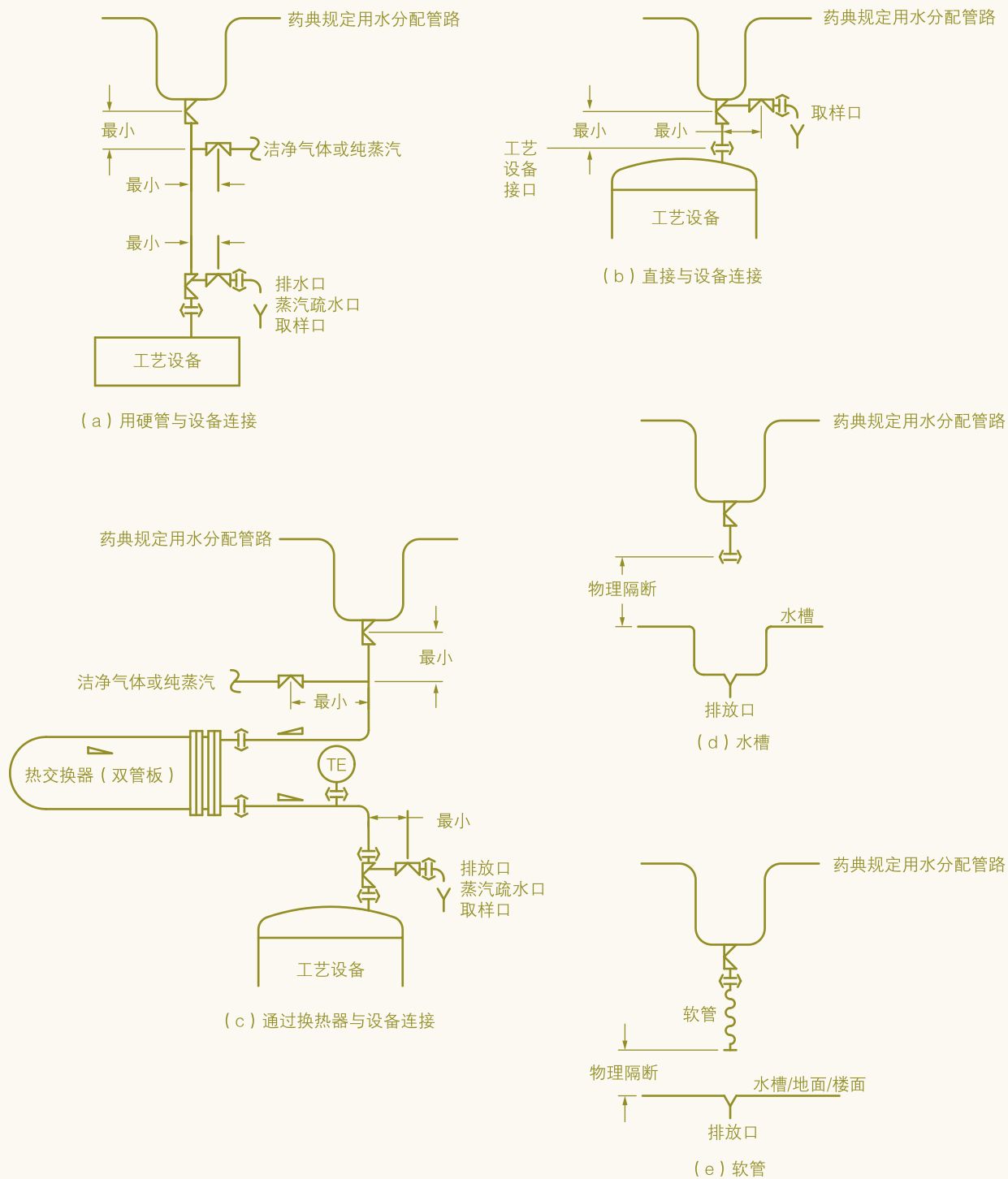


图17 用水点管路

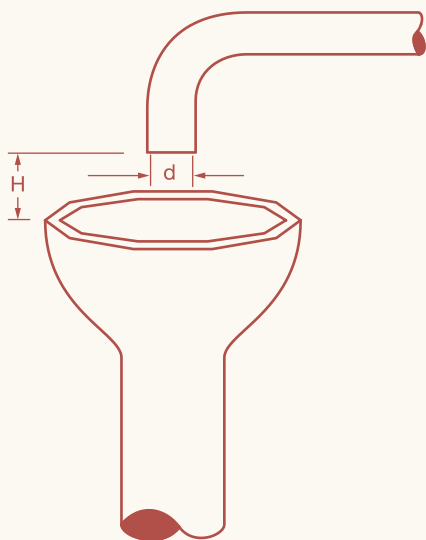


图18 用水点管路中的物理隔断

注：H=2d或当d<13mm时，H=25mm。

⑮当药典规定用水系统采用金属材料时，表面粗糙度 Ra 值应小于或等于 $0.6\mu\text{m}$ ，且内部能进行电解抛光，所有 316L 型材料内表面均应进行钝化处理。

⑯当药典规定用水系统采用聚合材料时，表面粗糙度 Ra 值应小于或等于 $0.6\mu\text{m}$ 。

(二) 洁净 / 纯蒸汽系统

1. 洁净/纯蒸汽的制备

(1) 与药典规定用洁净 / 纯蒸汽、给水或蒸汽发生器产生的冷凝水 / 排放物直接接触表面均采用 316 或 316L 型不锈钢或由业主 / 用户指定的其他材料。

(2) 与药典规定用洁净 / 纯蒸汽、给水或蒸汽发生器产生的冷凝

水 / 排放物的连接应采用卫生级管件，所有管件均应避免死角与缝隙。

(3) 蒸汽发生器应可完全排放，并在清洗期间不存在清洗剂、除垢剂和 / 或钝化剂滞留或不易冲洗的区域。

2. 洁净/纯蒸汽分配系统

(1) 在启动和正常操作时，分配系统应有确保排除空气的措施，如在空气可能聚集位置设置排气孔（如蒸汽集管端部）。

(2) 水平布置的管路应沿蒸汽流向设定坡度。必要时，可通过使用立管来增加高度的方式确保坡度（见图 19）。

(3) 应有足够的措施来确保管路膨胀及防止蒸汽管线下垂，以便管路排放不受影响。

(4) 蒸汽分配系统不应直接连接到任何非洁净蒸汽系统（如工业蒸汽系统）。

(5) 蒸汽分配系统中，100mm 以下的蒸汽管线，其冷凝水的疏水管直径应与主管相同；150mm 或更大的蒸汽管线，其冷凝水的疏水管直径可以缩小一个或两个管径规格。这些疏水管应设置在底部。管径的缩小可通过连接疏水阀的支管进行变径来实现（见图 20）。

(6) 在控制阀与隔离阀上游、立管底部及任何其他低点位置以及每 30m 距离，应至少安装一个疏水阀管路。

(7) 冷凝水应允许从蒸汽疏水阀排出，应避免使用架空、直接连接、冷凝水加压回流至系统（见图 20）。

(8) 在可能的情况下，分配系统管路内的所有元件均应能够自排放。

(9) 通过设计管路走向、采用疏水阀排冷凝水，避免存在死角（见图 19、图 20）。

(10) 支管及用汽点管路应从蒸汽主管顶部引出，以避免支管处的冷凝水负载过大（见图 20）。

(11) 洁净 / 纯蒸汽取样点应位于可收集该系统代表性样品的位置（如蒸汽发生器出口、分布总管端部、关键用汽点、高压灭菌柜或 SIP 站）。

3. 洁净/纯蒸汽阀

本部分涵盖蒸汽系统使用的隔断阀、调节阀与控制阀，适用于连续蒸汽工况。

(1) 蒸汽系统用阀门的设计应考虑到可排放性，且应尽量减少液体滞留量。

(2) 球阀用于连续蒸汽系统的隔断是可以接受的行业标准，应使用三片式球阀，而非单片式球阀，以实现可清洗性与可维护性。球阀的孔径应与管道内径相符。

(3) 所有组件都应满足蒸汽连续使用工况下业主 / 用户规定温度与压力要求。

(4) 当获得业主 / 用户的同意时，CIP 与 SIP 条件下的操作要求可适当放宽。

(5) 蒸汽系统不需要带指示器的次级阀杆密封。

(三) 工艺气体（分配系统）

工艺气体分配系统是指按照业主 / 用户指定的要求，从主气源（包括储气罐）延伸至使用点（POU）的管路。

第一，工艺气体输送和分配系统需要选择合适的管道材料。在安装和 / 或使用之前，需确认所供管件均不含有碳氢化合物（如不含

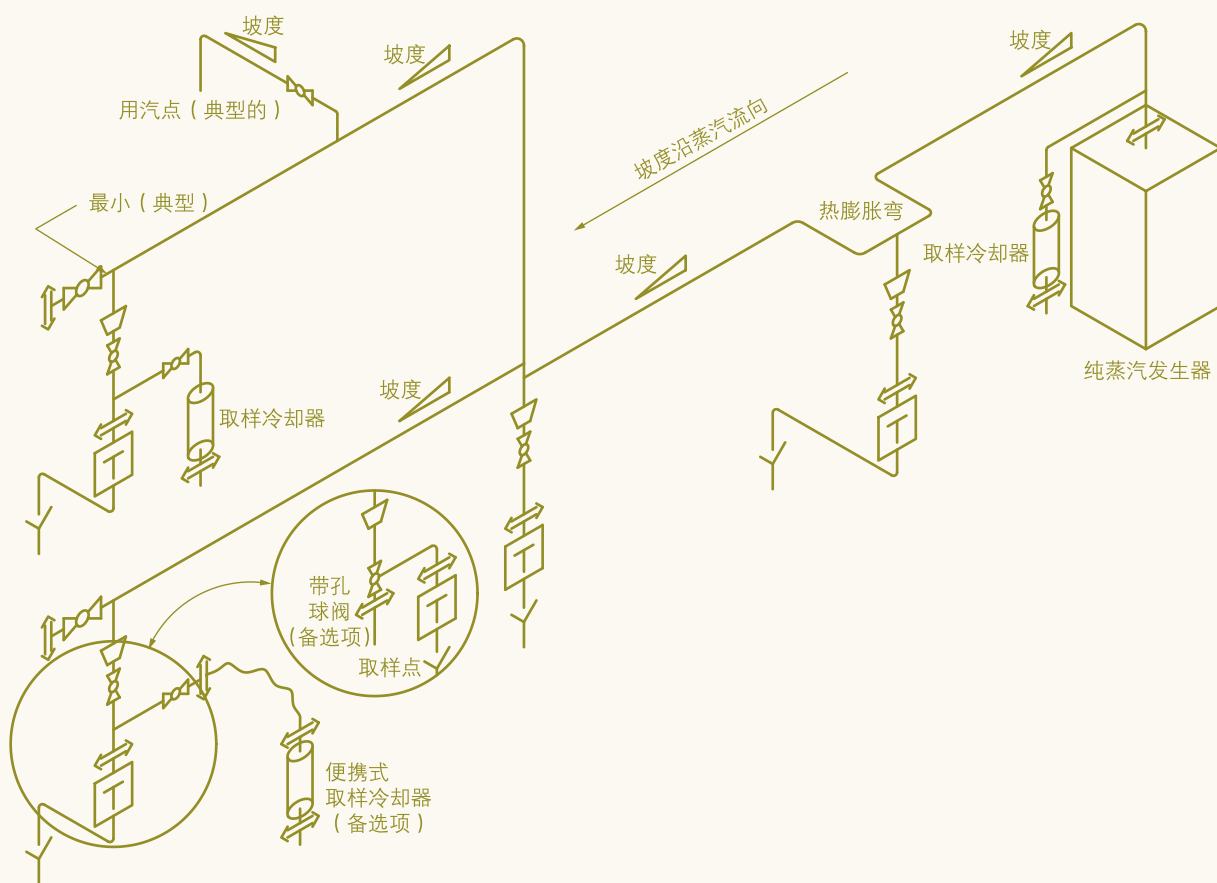


图19 典型纯蒸汽系统轴测图

注：设置蒸汽疏水阀的原则：水平方向到垂直方向的过渡管线（在立管底部）；水平管线间距每30m至少设置一个；主管或支管的端部；热膨胀管路或过渡段；蒸汽取样位置。

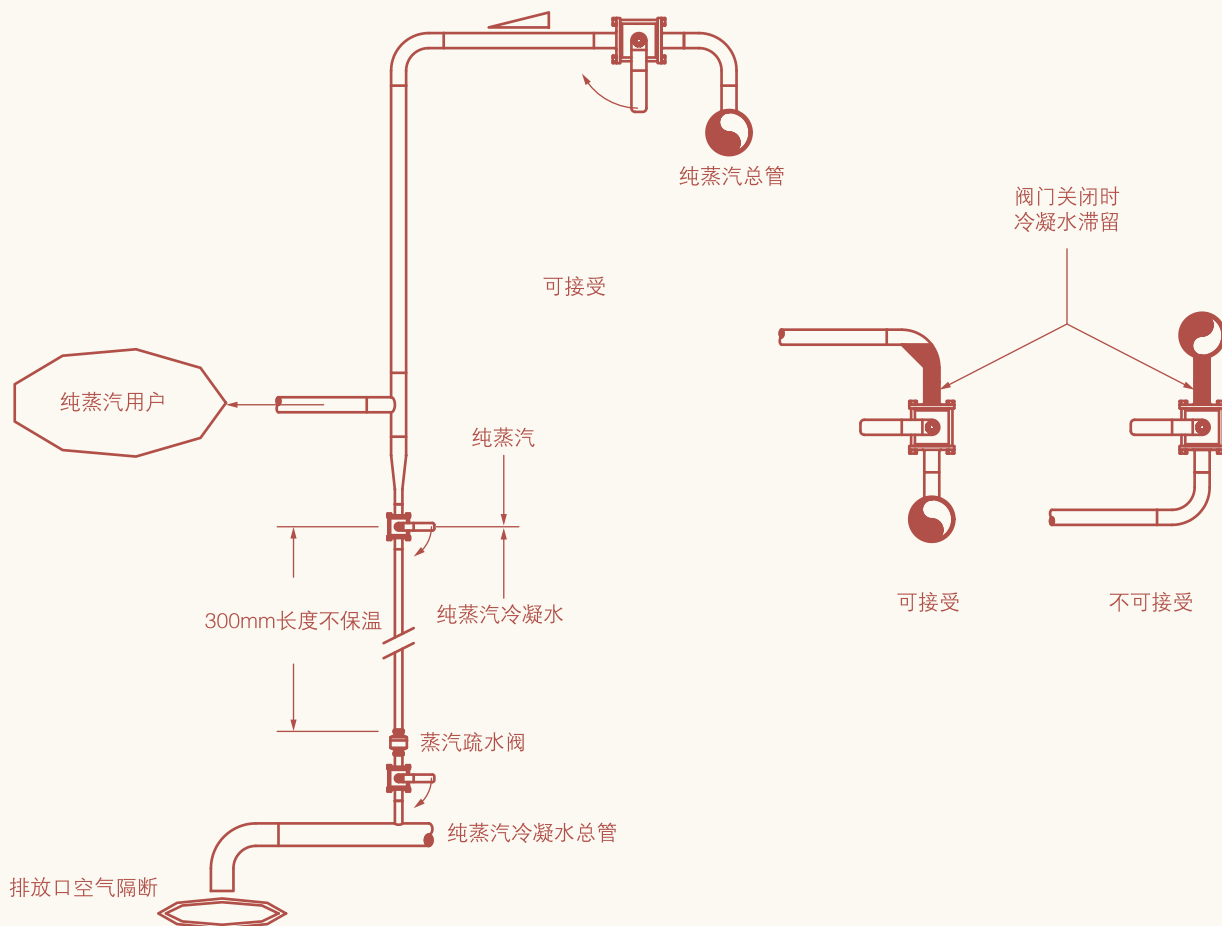


图20 纯蒸汽用汽点设计

油)和颗粒。

第二，由业主/用户指定所采用的材质要求。当使用铜材时，其冷拔加工和安装应符合 NFPA 99 第 5 章要求。当在洁净室或洁净区域使用铜材时，业主/用户应确认所有计划使用的清洁剂与消毒剂均与铜材和建造材料兼容。当使用不锈钢管道时，首选材料是 304L 型或 316L 型合金。推荐采用轨道焊接。在洁净室内，应选择 304L 型或 316L 型不锈钢管子与管件。在安装之前，业主/用户与制造商应

确认所有接头的连接方法、检查等级与验收标准。

第三，在气源处和/或系统边界位置，卡套式接头可用于阀门、调节阀、质量流量计及其他仪表测量系统。

第四，气体系统的设计或安装不适合在安装后进行清洁、钝化或化学处理，因此，无需考虑坡度、高点排气与低点排放等要求。

第五，不得有不挥发性残渣，系统设计应确保气体在整个供气过程中保持纯净。

第六，选择合适的预过滤器与终端过滤器对配气系统非常重要，最终用气点的气体纯度应符合工艺要求。

第七，阀门应易于进行维护。

第八，气体系统的测试与取样应符合 21 CFR 211 与

ICH Q7（国际药品注册协调会议、原料药的良好生产规范）要求。

（四）工艺废液系统

工艺废液系统的可靠功能可以减少对工艺造成污染的风险，通过设计可以实现清洗并提供安全地进入、系统预防性维护及可靠地操作。

1. 概述

生物制剂的生产会产生含或不含活性微生物的数量不一的液体废物。液体废物直接来自工艺流体，并可包括与产品组分、缓冲液或培养基混合的清洗溶液。

工艺废液处理系统可能得益于洁净设计要求，工艺废液转移管路的设计应防止工艺废液回流到工艺系统，减少污染的风险。

工艺废液处理系统的有效性和安全性已被证明受益于系统洁净设计原则。这是一个真正的生物灭活系统，在这个系统中使用了加热或化学物质，或者需要采取生物安全防护措施。

2. 生物灭活系统

根据废液的类型，其处理方法是基于有效性、效率和法规要求来选择的。业主/用户应确定灭活条件，并验证有关这些要求的系统有效性。生物灭活可以设计成连续式或批

次式，并且使用以下一种或多种方法：热；化学和/或辐射。

系统设计应尽量减少结污垢及污染物和生物膜的聚集。生物灭活系统应可清洗，便于安全地拆卸和维修。在要求生物安全防护时，系统应可灭菌。

在生物灭活系统中，管道系统洁净设计原则可以帮助实现工艺废料系统正确的、可重复的操作。

五 结语

在生物工程设备设计及制作中，相应的系统、设备、部件除满足强度要求外，还应符合 GMP 要求，特别是可排放、可清洗、可灭菌的要求，这对清洗和微生物控制、防止药品污染，保证药品生产的质量及患者的安全和健康非常重要。本文对工艺系统设备、部件以及公用系统的洁净设计、制造、安装提出了要求，也可为制药行业其他系统、设备和部件满足 GMP 要求提供参考。

（来稿日期：2020 年 2 月）

参考文献

- [1] ASME-BPE 2014 Bioprocessing Equipment.
- [2] ASME-BPE 2016 Bioprocessing Equipment.
- [3] ASME-BPE 2019 Bioprocessing Equipment.

主要作者简介

高贤申（1970—），男，工程师，现就职于上海森松制药设备工程有限公司，主要研究方向为制药工程质量和验证管理。

制药机械术语（十九）

Terms of pharmaceutical machinery

3.9.2 传导干燥器

conductive dryer

热能以传导的方式传递给物料的干燥设备。

3.9.2.1 耙式真空干燥器

harrow-type vacuum dryer

通过耙式搅拌器加热，物料在真空状态下干燥的设备。

3.9.2.2 真空带式干燥机

vacuum belt dryer

通过传送带下的换热器加热，物料在真空状态下干燥的设备。

3.9.2.3 真空圆盘干燥机

vacuum disc dryer

通过多层旋转圆盘下的换热器加热，物料在真空状态下干燥的设备。

3.9.2.4 滚筒干燥器

rotary drum dryer

热量通过部分浸于料液中的回转筒壁传递给吸附层的干燥设备。

3.9.2.5 空心桨叶干燥机

hollow blade dryer

热量通过空心搅拌轴桨叶，传递给物料的干燥设备。

3.9.2.6 搅拌干燥机

stirring dryer

热量通过器壁传递，装有搅拌装置的干燥设备。

3.9.2.7 双锥回转式真空干燥机

double conic rotary vacuum dryer

干燥室为双圆锥形回转体，物料在真空状态下干燥的设备。

3.9.2.8 冷冻干燥器

freezing dryer

高真空下，物料被冷冻至冰点以下，升华除去水分的干燥设备。

3.9.3 辐射干燥器

radiation dryer

以电磁波辐射加热物料，使水分气化而干燥的设备。

3.9.3.1 红外干燥器

infrared dryer

辐射波长在 $0.72\mu\text{m}$ ~ $2.5\mu\text{m}$ 区域的红外线干燥器。

3.9.3.2 远红外干燥器

far-infrared dryer

辐射波长在 $2.5\mu\text{m}$ ~ $1000\mu\text{m}$ 区域的远红外线干燥器。

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：2020年9月

印 数：5000册