

• 内部资料 免费交流 •

医药装备

PHARMACY & EQUIPMENT

01
2016

编印单位 / 中国制药装备行业协会
准印证号 / 京内资准字1516—L0069号

技术与应用

流化床技术在固体制剂中的应用

反相高效液相色谱在多肽分析中的应用

智能电磁炒药机的设计制造

BFS技术在药品生产中的“三率”提升

CIPM₂₀₁₆

China International Pharmaceutical Machinery Exposition

51st (2016 Spring) CIPM

20(Wed.) ▶ 23(Sat.) Apr. 2016 Chongqing, CHINA

52nd (2016 Autumn) CIPM

05(Sat.) ▶ 08(Tue.) Nov. 2016 Fuzhou, CHINA



Organizer:  China Association for Pharmaceutical Equipment

主编寄语

《医药&装备》是协会的自办出版物，其宗旨是为行业和企业服务，提供一个以制药装备为主涉及制药工艺、医药包装及智能制造等领域的专业交流平台，突出实用性、先进性、知识性和可读性的特点，充分发挥相关科研院所、大专院校、制药企业及行业专家的智库作用，以特点突出的专栏为主，紧密结合行业特点及读者需求进行多角度、多层面的专题报道和深入的主题策划，及时传播行业信息、反映行业变化，多渠道、多方式为企业和读者提供优质服务。当前的重点就是根据国家“十三五”规划要求，做好涉及制药装备重大专项工作方面的材料收集、整理和报道，为企业技术创新提供信息和服务。

《医药&装备》这个刚出土的嫩苗需要阳光和雨露，希望广大读者喜爱它、关注它、支持它和扶植它。我们相信《医药&装备》一定会赢得读者的喜爱，成为具有鲜明特点和风格的专业性出版物，为行业的发展以及企业的进步添砖加瓦，做出应有的贡献。

中国制药装备行业协会理事长

A handwritten signature in black ink, consisting of the characters '高川' (Gao Chuan) in a stylized, cursive script.

技术与应用 | Technology and Application

04 流化床技术在固体制剂中的应用

本文从流化床的核心部件——气流分布板、喷枪类型、喷枪位置及滤袋系统入手，讨论了不同设备设计原理产生的相应工艺差异，进而分析了目前市场上主流的顶喷、侧喷及底喷技术在制粒和包衣领域的应用。药物生产企业可根据产品性质，选择适合该产品工艺的流化床，以保证药品质量及投资效率。

10 BIM 技术在医药厂房精益化设计中的应用

本文介绍了建设医药厂房的特殊要求及面临的挑战，分析了BIM技术在医药厂房精益化设计中的优势，并结合实际案例阐述了BIM技术在设计中的成功应用；最后，针对BIM技术在医药厂房精益化设计中的应用提出了建议，并对未来的发展趋势进行了预测。

17 反相高效液相色谱在多肽分析中的应用

多肽类药物逐渐成为医药领域研发的新课题，该类药物的分离分析是目前医药研发的关键。反相高效液相色谱具有分离效果好、分辨率高、回收率高等特点，成为多肽药物研发的主要手段之一。本文重点介绍了反相高效液相色谱的基本原理及其在多肽制备、分析中的应用。

22 工业制备色谱分离装备在药企的应用实例分析

26 换热器管板焊接变形的控制方法

研究与创新 | Research and Development

29 智能电磁炒药机的设计制造

33 热释光剂量读出器 CTLD-350 的研制

受辐照后的释光材料在热作用下会释放出一部分能量，热释光剂量读出器正是根据这一理论设计制作的，其采用间接电加热方式，通过精确的程序控温，实现了温度曲线的线性/梯度变化；采用集成化、模块化设计方案，外围硬件电路设计简捷、功能完善、扩展性强，系统工作稳定、可靠、速度快。

自动化与控制 | Automation and Controls

39 论自动化技术在制剂车间的应用



技术交流 | Technology Exchange

43 BFS 技术在药品生产中的“三率”提升

近两年来，BFS技术在中国的发展进入了一个新阶段。在装备方面，几家国产的BFS不但在结构上有区别，在性能上差异很大，在应用方面，效果也不理想，一些BFS线长期处于停运状态。问题主要体现在：URS、设计、验证等缺乏专业性、针对性，笔者就此进行了详细的分析，并针对BFS技术在中国的药品生产中如何通过注册、GMP认证，如何提升“三率”，即使用率、开机率、运行效率，如何让更多的BFS线可靠、稳定、经济地运转，阐述了自己的观点、分享了经验。

51 升膜式多效蒸馏水机的节能分析

蒸馏水机是高耗能设备，是无菌制药企业必不可少的关键装备。蒸馏水机的节能研究是蒸馏水机研究的重要方面。升膜式多效蒸馏水机具有显著的节能效果，设备运行稳定、产水水质可明显提高，是蒸馏水机研究和发展的方向。本文重点对升膜式多效蒸馏水机进行了节能分析。

设备改造 | Equipment Modification

60 纯化水储罐液位控制改装

本文针对纯化水系统中储罐液位物理设置不可调、液位不能显示、存在运行风险的现象，对原液位设置进行了分析，通过安装压力变送器及显示仪表，巧妙地设置模拟液位参数，解决了液位不可调节的问题。

行业动态 | Industry Trends

62 新药典促进药品标准的提高

63 《中药煎药机》国际标准发布

国家标准选登 | National Standards

64 制药机械术语

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

主编：高川

责任编辑：谢文 王莉莉

《医药装备》编委会

地址：北京市丰台区草桥欣园一区4号
(中国制药装备行业协会)

邮编：100068

电话：010-87584931

传真：010-87583970

网址：www.phrmacn.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！

流化床技术在固体制剂中的应用

■ 卫飞/博世包装技术（杭州）有限公司



摘要：随着近些年流化床（又被称为“沸腾床”）在固体制剂（制粒和包衣）生产中的广泛应用，因其高效率、高密闭性、产品重现性好，流化床逐渐成为药物研发及生产人员青睐的设备。由于流化床系统自身工艺参数复杂，在制粒或包衣过程中需要调节进风量、进风温度、喷液速度、雾化压力等工艺参数来达到热交换和润湿平衡，才能生产出高质量的产品。这从流化床的认识及选型方面给研发及生产人员带来了一定的困难。

本文从流化床的核心部件——气流分布板、喷枪类型、喷枪位置及滤袋系统入手，讨论了不同设备设计原理产生的相应工艺差异，进而分析了目前市场上主流的顶喷、侧喷及底喷技术在制粒和包衣领域的应用。药物生产企业可根据产品性质，选择适合该产品工艺的流化床，以保证药品质量及投资效率。

关键词：流化床；气流分布板；顶喷；侧喷；底喷；制粒；包衣

一 流化床的定义及形成

将大量固体颗粒悬浮于运动的流体之中，从而使颗粒具有流体的某些表观特征，这种流固接触状态被称为固体流态化，即流化床。当流体通过床层的速度逐渐提高到某值时，颗粒出现松动，颗粒间空隙增大，床层体积出现膨胀。如果再进一步提高流体速度，床层将不能维持固定状态。此时，颗粒全部悬浮于流体中，显示出相当不规则的运动。随着流速的提高，颗粒的运动愈加剧烈，床层的膨胀也随之增大，但是颗粒仍逗留在床层内而不被流体带出。床层的这种状态和液体相似，被称为流化床。

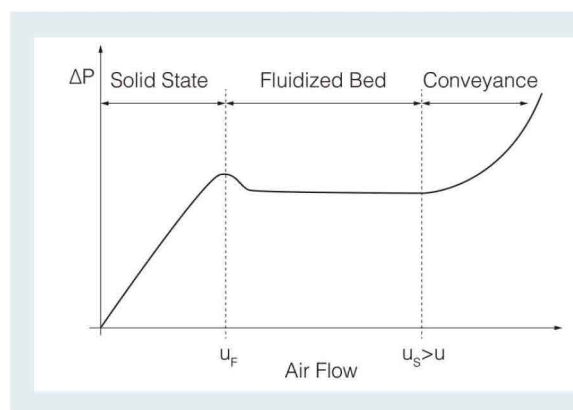


图1 床层的不同形态

（一）Solid State: 固定床

当进风量较低时，气流速度不能带动物料发生相对位移，这时固体颗粒的状态为固定床。

（二）Fluidized Bed: 流化床

随着进风量的增大，进风气流速度逐步提高，达到流化点时，固体颗粒产生相互之间的位移，进一步提高进风量，物料呈现流化状态，如图1所示，一定范围内保持进出风压差不变，被称为流化床，固体制剂的混合、干燥、制粒、包衣多应用此阶段。

（三）Conveyance: 传递床

当进风量达到一定程度后，进风气流速度大于物料沉降速度时，物料被气流带出床体。制药工业气流粉碎多应用此阶段。

（四）Air Flow: 进风量

图1中， ΔP 代表进出风压差； U_F 代表流化点； U 代表流化速率（流化床阶段）； U_S 代表气流速度超过了颗粒的下降速度。

二 流化床的特点及应用

（一）干燥

流化床中的物料在设备内呈现流化状态，物料与热风接触面积大，通过风机抽动可让热气流快速通过流化床床体，将蒸发出来的水份迅速带出，相对于烘箱干燥，其特点为：干燥效率高、干燥均匀，从而被广泛地应用于干燥行业。

（二）一步制粒

流化床随着快速、连续的热交换，可以连续喷入雾化后的黏合剂溶液，通过黏合剂或物料自身溶解发挥黏性使粉末聚结成颗粒（见图2）。

相对于传统的摇摆制粒或高剪切制粒，一步制粒主要有以下优点：①简化操作：混合、制粒、干燥在一个设备内完成。②硬件减少：一个设备替代了混合机、制粒机和干燥机。③符合GMP要求：流化床多采用流化床末端引风机引风，整个腔体为负压，从投料到出料可实现密闭操作，保护操作人员，避免交叉污染。

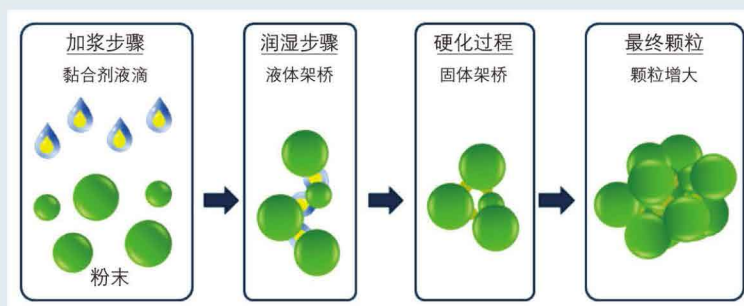


图2 颗粒形成过程

（三）微丸、颗粒包衣

流化床随着快速、连续的热交换，连续喷入高压雾化包衣溶液，雾化小液滴在微丸、颗粒的表面进行连续的润湿、铺展、干燥。液滴聚结黏附在微丸或颗粒表面形成衣膜（见图3）。

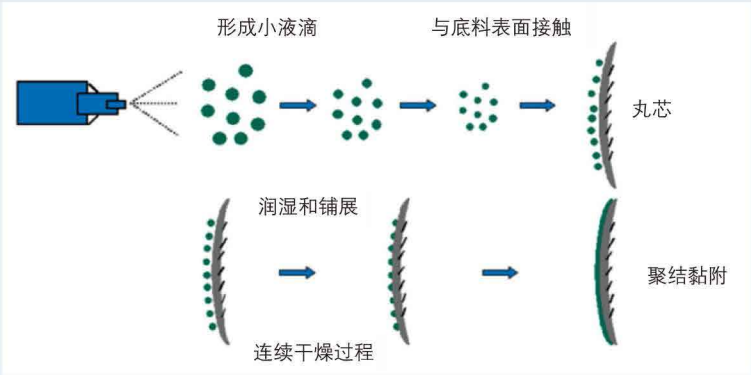


图3 流化床包衣过程

三 流化状态类型

气流分布板的设计不同使物料呈现不同的流化状态，分为不规则流态和规则流态。

（一）不规则流态化

气流分布板开孔孔隙一致，风向与气流分布板垂直，自下而上。当物料随着气流流化后，经扩展室达到流化最高点，物料返回产品锅时呈现散式不规则流化，如目前市场干燥应用最广泛的筛网板式流化床。

（二）规则流态化

1. Wurster柱式

气流分布板开孔率内圈高外圈低，在开孔率集中的内圈上端安装导流筒，从而使物料按照导流筒约束的方向产生类似喷泉状流化态，物料呈现从内向外规则流化（见图4）。

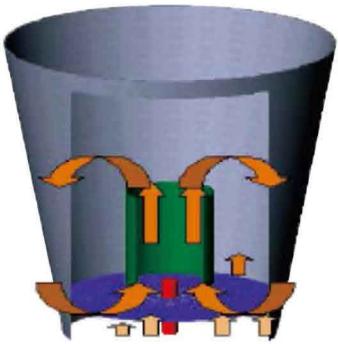


图4 Wurster原理图

2. 斜45度角进风技术

气流分布板开孔呈现斜45度角，气流进入流化床内呈现螺旋式三维旋转，气流分布板外圈开孔率大、线速度高，靠近气流分布板内圈处线速度小，无需添加导流筒，物料即能呈现从外向内规则三维流化，尤其以博世Huettlin的干燥技术为代表（见图5）。

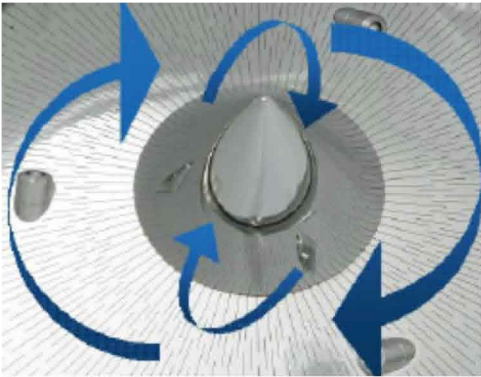


图5 博世Huettlin原理图

四 喷枪类型

（一）一元喷枪

当大量流体通过狭窄的间隙实现液体的分散，产生类似于淋浴头状的分散状态，优势为不需要引入雾化气体，缺陷为液滴分散均一性差，分散后的液滴粒径较大，可应用于湿法制粒加浆。

(二) 二元喷枪

在一元喷枪基础上引入一路雾化气体，高压的雾化气体可让液滴形成相对均一的分布，较适用于流化床制粒。

(三) 三元喷枪

二元喷枪由于高压雾化气体的引入，喷枪口处产生局部负压（可参见“文丘里效应”），固体物料在喷枪口附近运动，易被吸入喷枪口处导致喷枪堵塞或物料过湿。为了避免以上问题的发生，在二元喷枪的基础上引入了第三路气体将负压区域与物料进行物理隔离，被称为保护气体，对于保护气体使用常温气体更佳，避免其对内部管道加热，导致包衣液成膜堵枪（见图6）。三元喷枪较适用于流化床制粒和微丸包衣，在微丸包衣和颗粒包衣方面体现出更大的优越性。

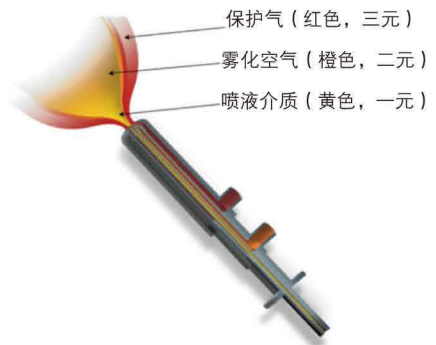


图6 博世Huettlin三元喷枪原理图

五 喷枪位置

对于制粒或包衣工艺，因喷枪位置不同，可分为顶喷、侧喷和底喷。

(一) 顶喷

喷枪位置介于气流分布板和滤袋之间，位置更靠近顶部滤袋（见图7），与气流方向逆向喷液。

(二) 侧喷

喷枪位置相对于顶喷，喷枪高度下降，靠近气流分布板。

(三) 底喷

喷枪位于底部气流分布板上，与气流方向同向喷液，目前市场分Wurster柱式（喷枪和气流分布板垂直式，见图8）和博世Huettlin底喷式（喷枪和气流分布板呈斜45度角，见图9）。

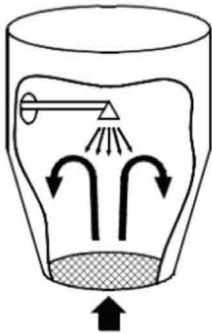


图7 顶喷原理图

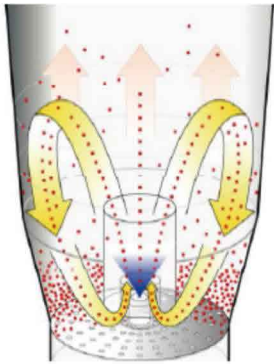


图8 Wurster底喷

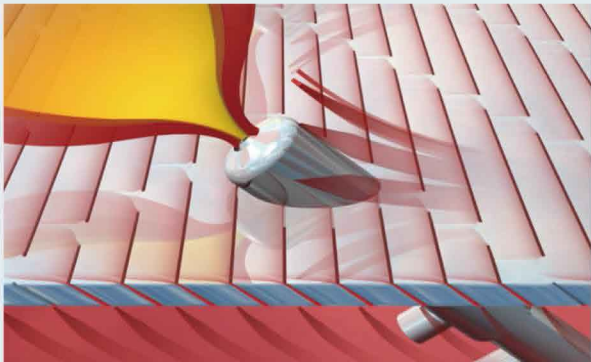


图9 博世Huettlin底喷（无需导流筒）

六 流化床滤袋系统功能

（一）滤袋的功能

其一，干燥：防止细粉逃逸；保证通风效率。其二，一步制粒：防止细粉逃逸；保证细粉及时地返回到锅体内进行制粒；保证通风效率。其三，颗粒、微丸包衣：喷雾干燥的细粉穿透滤网；防止微丸或颗粒逃逸；保证通风效率。

（二）滤袋的分类

按照模块化分为三大类：单室抖袋、双室抖袋、动态滤袋。

1. 单室抖袋

所有滤袋集成在一个吊顶上，干燥、制粒或包衣过程中，滤袋通过上下机械抖动清除粉尘，物料呈现间断式流化。传统式流化床多配备鼓风机系统进风，抖袋后进行鼓噪处理避免湿物料产生沟流现象。

2. 双室抖袋

滤袋系统分为两半，抖袋时一半在过滤，另一半通过上下机械运动进行抖袋。这样可实现物料连续流化，但对流化状态影响较大，抖袋时存在局部过湿风险。

3. 动态滤袋

滤袋系统分为多个模块，每个独立的模块通过压缩空气进行连续反吹。工作状态时，一个滤袋在反吹，剩余多个滤袋在过滤，从而对物料流化状态影响较小，物料过湿风险小。

七 喷枪位置

（一）顶喷应用

1. 制粒

物料与黏合剂接触位置在腔体中间（此处物料密度低，运动速度慢，温度相对较低），产生的颗粒疏松多孔，堆密度较小。喷枪数量少易导致润湿不均匀，产生团块，对于溶出较慢的产品，顶喷制粒具有一定的改善作用。

2. 包衣

筛网板式气流分布板使物料呈现不规则流动，雾化的液滴与物料接触的概率不一致，包衣时易产生不均匀的衣膜，且雾化区域物料密度稀松，导致雾化后的液滴不能完全到达物料的表面，易产生喷雾干燥现象，影响收率和包衣膜质量，有机溶剂包衣尤为突出。

（二）侧喷应用

1. 制粒

采用斜45度角进风，物料呈现规则流，配合三元喷枪使用可实现均匀润湿，雾化液滴位置物料较顶喷密集、运动速度较快，制粒后颗粒堆密度较顶喷更高，应用更多的喷枪可实现更均匀的粒径分布，可快速生产高质量的颗粒。

2. 包衣

采用斜45度角进风，物料呈现规则流。配合三元喷枪可实现包衣，一方面，喷枪位置位于锅体外侧，若堵枪可直接拆枪处理，无需停机；另一方面，

喷枪数目的局限性对小微丸（直径<0.5mm）或颗粒包衣的效率及产率有一定影响。

（三）底喷应用

1. Wurster底喷

（1）制粒。起始粉末和湿颗粒流动性差，
较难形成喷泉式流化，同时物料过细，两元喷枪不能有效地保护负压区域，易堵枪，较少应用于制粒。

（2）包衣。物料呈现从内向外规则流动，雾化液滴在物料密集区域短距离接触。一方面，包衣均匀、产率高；另一方面，Wurster柱约束了雾化范围，影响了设备的喷液速度及产能，尤其针对增重较高的情况，需调节导流筒高度保证稳定的流化状态，喷枪位于床体内，生产过程堵枪不易处理。

2. 博世Huettlin底喷

（1）制粒。采用气流分布板斜45度角进风，物料呈现规则螺旋流，气流分布板上可实现更多三元喷枪保证更均匀地润湿，雾化液滴位于物料最密集区域，物料运动速度快，制粒后颗粒粒度分布均匀、堆密度大、球形度高，尤其适用于堆密度需求较高的产品，优化后的工艺可省去干整粒步骤。

（2）包衣。采用气流分布板斜45度角进风，物料呈现规则流动，雾化液滴与物料同向运动，在物料密集区域短距离接触，雾化液滴更容易保持其原有特性，雾化范围不受约束，配合更多三元喷枪均匀雾化，成膜质量高、包衣效率高、收率高。

博世Huettlin底喷利用气流分布板斜45度角进

风技术（Diskjet），产生旋转流态化将顶喷、侧喷及Wurster底喷优点有机结合，其主要特点为：规则流态化可实现均匀包衣；克服了Wurster导流筒对雾化范围的约束，喷液速率更高，大大地缩短了生产时间；独创的底喷制粒，颗粒堆密度大；斜45度角进风制粒过程中，颗粒产生自转，颗粒圆整度高。由于气流均匀、规则分布、更多的雾化喷枪、滤袋动态连续抖动，博世Huettlin底喷在小粒径微丸或颗粒包衣领域占据领先地位。

八 小结

本文从流化床的定义入手，结合目前市场上常见设备的原理，分析和比较了流化床在固体制剂中应用的现状，阐述了不同流化床的工艺特点，对于近些年在国内市场应用广泛的侧喷及底喷技术进行了原理及工艺介绍。

综上所述，传统的流化床技术在固体制药技术领域存在一定的局限性，而以博世Huettlin为代表的底喷技术可真正实现一个锅体内完成高效率干燥、一步制粒、微丸包衣功能。

参考文献

[1] 王振中, 张利锋. 化工原理 [M]. 科学出版社, 2005.
[2] 邹龙贵. 流化床技术在制药工业应用的现状及前景 [J]. 机电信息, 2005 (16).
[3] 史同生, 郭俊等. 影响一步制粒机制粒因素探讨 [J]. 世界科学技术—中药现代化&药物生产技术, 2002 (第4卷第一期).

作者简介

卫飞（1986-），男，安徽合肥人，曾从事仿制药开发及药物临床生产工作，现于博世包装技术（杭州）有限公司任职固体制剂实验室工程师，主要从事固体制剂工艺研究，多次赴德国学习辅料特性、处方设计及固体制剂工艺。

BIM技术在医药厂房精益化设计中的应用

■ 赵伟/中国电子系统工程第四建设有限公司



摘要：本文介绍了建设医药厂房的特殊要求及面临的挑战，分析了BIM技术在医药厂房精益化设计中的优势，并结合实际案例阐述了BIM技术在设计中的成功应用；最后，针对BIM技术在医药厂房精益化设计中的应用提出了建议，并对未来的发展趋势进行了预测。

关键词：医药厂房；挑战；BIM技术；精益化

国家对药品的生产过程、包装运输、储存、销售都有严格的标准，因此也对医药厂房的设计和建造提出了很多特殊的要求。

《药品生产质量管理规范》（GMP）是指导药品生产和质量管理的法规。

“GMP”中文的意思是“良好作业规范”或是“优良制造标准”，是一种特别注重生产过程中产品质量与卫生安全的自主性管理制度。它是制药行业的强制性标准，要求企业从原料、人员、设施设备、生产过程、包装运输、质量控制等方面按国家有关法规达到卫生质量要求，形成一套可操作的作业规范帮助企业改善卫生环境，及时发现生产过程中存在的问题，并加以改善。简要地说，GMP要求药品生产企业应具备良好的生产设备，合理的生产过程，完善的质量管理和严格的检

测系统，确保最终产品的质量符合法规要求。

首先，为了保证产品质量及生产环境，需对药品生产区域的温度、湿度、风量、压差、照度等参数做出规定，尤其对洁净区及无菌区的洁净度级别、悬浮粒子数、微生物数有严格的规定。其次，医药厂房的设计既要满足当前产品的工艺要求，也应适当考虑今后生产发展和工艺改进的需求。最后，药厂各功能区（公用工程区、生产区、研发中心、危险品库、废水处理等）的建设应充分考虑防止交叉污染、合理布局、间距恰当等问题。然而，采用传统二维平台设计的医药厂房在施工过程中经常出现不同专业之间的冲突，频繁返工、空间布局不合理、各施工专业协调性差、建设周期长、施工成本增加等问题突显，工程项目实施效率低、风险性

高，导致业主遭受不必要的经济损失。

一 现代医药厂房设计与建造面临的挑战

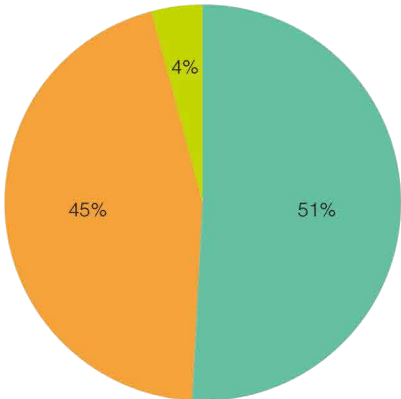
根据《中国工程建设BIM应用研究报告（2011）》的调查，有51%的业主因设计图纸不清或混乱而导致项目或投资受损，有30%的业主损失甚至达100万元以上（见图1）。医药厂房设计建设的特殊性 & 复杂性，给现代医药厂房设计与建设带来了诸多的困难。其一，工程复杂：医药厂房设计复杂，技术难点多，工序繁杂，采用传统的设计方法已无法满足设计施工的需求。其二，工期紧张：目前用户要求的设计施工工期相对较短，能否在规定时间内完成项目的设计和建设成为评估项

目优劣的重要因素之一。其三，工艺冲突：医药厂房占地面积大，种类多，涉及专业多，管道、设备错综复杂，传统二维图纸设计经常出现管线碰撞、设备遗漏等问题。其四，各专业协同共享差：医药厂房项目涉及分支专业多，总信息量庞大，导致各专业协同共享难度增加。

二 BIM技术在医药厂房设计中的优势

什么是BIM技术？BIM（Building Information Modeling，建筑信息模型）技术是一种应用于工程设计、建造、管理方面的数据化工具，通过参数模型整合各种项目的相关信息，在项目前期策划、中期设计施工和后期维护的全生命周期中进行

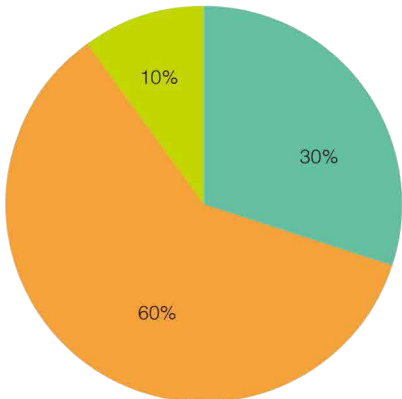
您是否碰到过因设计图纸的不清或混乱而导致项目或投资上的损失？



■ 是 ■ 否 ■ 没回答

(a)

在过去的项目中，是否有招标图纸中存在重大错误（改正成本超过100万元）的情况？



■ 是 ■ 否 ■ 没回答

(b)

图1 两项调查问卷结果

共享和传递，使工程技术人员对各种建筑信息做出正确理解和高效应对，为设计团队以及包括建筑运营单位在内的各方建设主体提供协同工作的基础，在提高生产效率、保证施工质量、节约投资成本等方面都发挥了重要的作用。BIM技术在医药厂房设计中的优势主要体现在以下方面。

第一，医药厂房对生产车间环境有特殊的要求，既要保证生产车间良好的通风性及温湿度的可控性，又要调整好适度的光照、减低噪音。这必然要求厂房设置繁杂的通风和供回水管道，工程设计难度随之增大。应用BIM技术设计可以对项目的土建、管线、工艺设备进行管线综合布置及碰撞检查，在项目正式施工之前就可以消除人为设计错误而产生的隐患，避免施工浪费，降低施工风险。

第二，一套完备的医药工业厂房包括生产区、仓储区、质量控制区及辅助区等。厂房建筑面积大、工序复杂。整个项目的工程量计算和数据管理耗时巨大且容易出错，严重影响工程实施的效率。应用BIM技术可以简单、准确地得到工程的基础数据，在建筑过程中还可以应用BIM模型进行模拟施工和协助管理，大大提高了工程实施效率。

第三，在设计和施工过程中，为了缩短工期、提高效率，往往各个专业、各种厂房设计同时进行，各专业不能及时将信

息共享，时常需要设计返工，最终导致设计人员工作效率低下。应用BIM技术可以轻松完成对工程数据的共享和重复利用，为设计师、建筑师、水电暖铺设工程师、开发商乃至物业维护等各环节人员提供“模拟和分析”的科学协作平台。

三 BIM技术在医药厂房精益化设计中的应用

采用BIM技术对医药厂房精益化设计已在实际项目中应用，并取得了良好的效果，用下列有代表性的项目加以说明。

（一）案例1

该项目位于山东省某城市，产品为口服固体制剂，生产区域设置在一层，面积约3300平方米，原设计院采用大风量空调系统（6套）对生产区域进行通风设计，根据其生产工艺运行要求及特点，计算得出全年运行费用约为229万元。经过与业主沟通，根据其生产工艺特点及未来企业发展趋势，依托BIM技术对其重新设计，将原先通风设计调整为小风量空调系统（两套设计方案的对比如图2、图3以及表1、表2所示），经复核，初投资在设备采购部分成本会增加约200万元，但全年运行费用仅约为109万元，两年便可回收投资成本，既满足了生产要求，又大大降低了能耗。

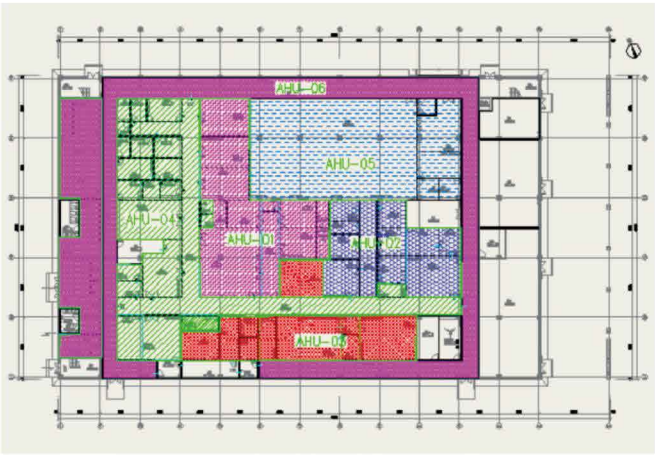


图2 原设计大风量空调系统

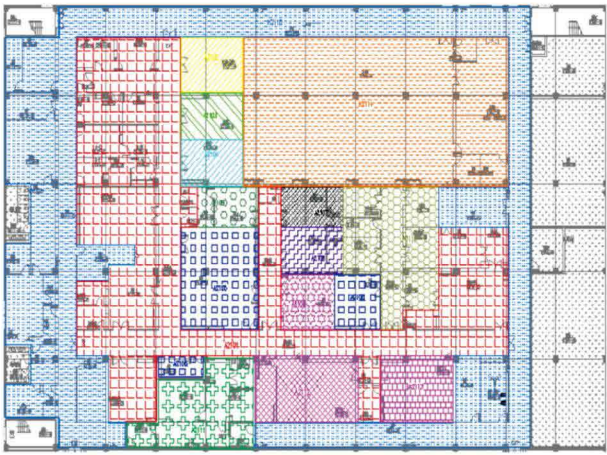


图3 BIM技术小风量空调系统

表1 原设计大风量空调系统运行一年费用分析

系统名称	新风比 (%)	新风量 (m³/h)	送风量 (m³/h)	制冷量 (kW)	加热量 (kW)	加湿量 (kg/h)	空调机组风机功率 (kW)	空调系统运行一年费用 (元)
AHU-01	100.00	24794	24794	419	309	235	22	47520
AHU-02	100.00	17923	17923	352	224	170	18.5	39960
AHU-03	100.00	18277	18277	359	228	173	18.5	39960
AHU-04	100.00	41512	41512	815	519	393	37	79920
AHU-05	21.00	3801	18100	135	80	26	18.5	39960
AHU-06	11.00	2984	27125	167	109	32	22	47520
							费用合计	294840

注：夏季110天，冬季140天，每天运行8小时，工业电费依据0.9元/小时。

表2 BIM技术小风量空调系统运行一年费用分析

系统名称	新风比 (%)	新风量 (m³/h)	送风量 (m³/h)	制冷量 (kW)	加热量 (kW)	加湿量 (kg/h)	空调机组风机功率 (kW)	空调系统运行一年费用 (元)
A2101	22.70	9897	43600	308	153	57	45+1.5	83700
A2102	41.70	1501	3600	34	19	9	3.0	5400
A2103	46.70	1401	3000	31	17	8	2.2	3960
A2104	46.70	1401	3000	31	17	8	2.2	3960
A2105	17.40	1601	9200	59	28	9	7.5	13500
A2106	12.10	399	3300	19	8	2	3	5400
A2107	22.20	599	2700	19	9	3	2.2	3960
A2108	21.90	701	3200	22	11	4	3	5400
A2109	22.20	599	2700	19	9	3	2.2	3960
A2110	25.80	2296	8900	66	34	13	7.5	6750
A2111	100.00	6700	6700	115	73	39	5.5+1.5	12600
A2112	23.7	1801	7600	55	27	10	7.5	13500
A2113	22.60	1401	6200	44	22	8	5.5	9900
A2114	11.00	1991	18100	100	44	12	18.5	33300
A2115	16.60	4299	25900	162	94	25	30	54000
							费用合计	259290

注：夏季110天，冬季140天，每天运行8小时，工业电费依据0.9元/小时。

(二) 案例2

传统上各专业依据图纸施工，过程中往往发生大量的各专业管路碰撞，业主方和管理公司需要花费大量时间和精力去沟通协调各施工单位，并进行变更签证，使投资成本失控，施工工期因此严重滞后。

某血液制品项目，生产厂房约2万平方米，施工前采用BIM技术对管线空间进行管理（见图4、图5），对各专业管路进行空

间标高布置，合理利用或新增设公共支架为各专业服务，应用BIM技术管理时共发现600多个问题，合理解决、调整，使整个规划更完善，节省工程返工费用约30万元，最后该工程比计划工期提前20多天完成。

该项目BIM空间管理原则如下：空间管理遵循“电气管让水管，小管让大管，压力管道让无压管道，水管让风管，主风管让无压和母线槽”的基本原则。

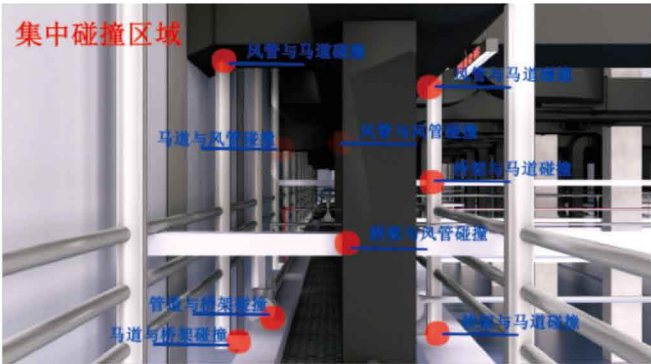


图4 原设计空间布置三维效果图

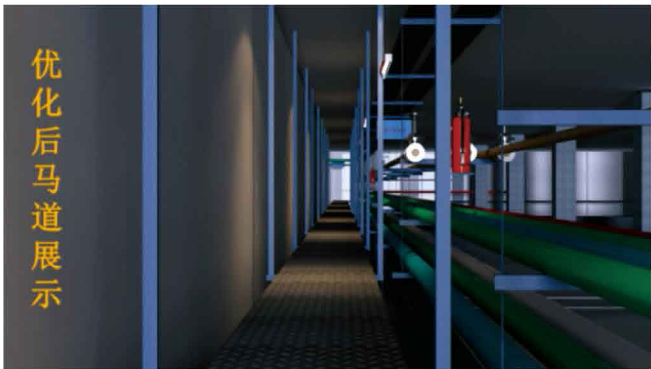


图5 BIM技术使用后空间管理三维效果图

该项目技术夹层管路布置由上至下依次为：①空调冷凝水以及生产、生活用排水管路；梁底至地面6.05m。②消防给水管路；每层FL+6.05m以上。③主风管FL+4.6~6.0m。④冷冻水管、蒸汽管，洁净工艺管路FL+4.0~4.6m。⑤FCU冷凝水管；FCU安装高度BOD：4.0m。

（三）案例3

医药厂房设计及建造涉及专业繁杂，

传统的二维平台设计完成后，各专业工程量都是人工统计，由于人员技术水平参差不齐，加之机械式劳动枯燥无味，导致工程量统计易出现漏项、数量偏差等情况，使投资概算成本与实际成本不符。而BIM技术运用在设计中可以自动生成精确的工程量（两者对比如图6、图7所示），把工作人员从枯燥的数据统计中解放出来，既节省了人力资源，又减少了人为差错，满足了业主对最初投资成本精准控制的要求。

楼层	房间号	房间名	0.8M门	AM	AM-1	1M门	1.2M门	1.5M门	观察窗	墙长度	墙面积	吊顶高度	互锁锁
一层		气间	1							5.4	14.1	2.6	
一层		更衣	1							4.3	11.1	2.6	
一层		更衣	1							5.1	13.4	2.6	
一层		取样称量间	1							9.4	24.3	2.6	
一层		清洗								3.5	9.1	2.6	
一层		气间					2			3.7	9.6	2.6	两门
二层	R-245	备用间						1		4.2	10.8	2.6	
二层	R-234	电梯间						1		5.0	12.9	2.6	
二层	R-231	包装间						1		6.7	17.3	2.6	
二层	R-232	气间	2							3.7	9.6	2.6	两门
二层	R-233	处理间								4.5	11.6	2.6	
二层	R-229	干燥间	1							27.3	164.0	6	
二层	R-230	传递间	1							13.0	33.9	2.6	
二层	R-228	天桶间								15.7	40.9	2.6	
二层	R-204	气间	2							3.2	8.2	2.6	两门
二层	R-203	更衣间								3.1	8.0	2.6	
二层	R-202	气间	2							3.0	7.8	2.6	两门
二层	R-201	更衣间	1							2.4	6.3	2.6	
二层	R-227	外清间	1							4.7	12.3	2.6	
二层	R-226	传递间	1							4.6	11.9	2.6	
二层	R-225	消毒液间	1							5.5	14.2	2.6	
二层	R-219	气间	3							7.8	20.2	2.6	三门
二层	R-222	男更衣间								4.8	12.4	2.6	
二层	R-218	女更衣间								3.0	7.7	2.6	

图6 传统人工材料统计清单

材料名称	面积 (平方米)	体积 (立方米)
基本墙: 200mm外墙	150.50	39.10
基本墙: 200mm外墙 深灰色	252.81	50.56
基本墙: 200mm灰色外墙	588.56	117.71
基本墙: 200mm灰色外墙 2	107.59	21.52
基本墙: 200mm灰色外墙 3	1967.44	393.48
基本墙: 200mm灰色外墙 量锁	159.23	37.83
基本墙: 窗边石	157.96	31.45
幕墙: 外立面幕墙1	310.11	0.00
幕墙: 外立面幕墙C2	390.35	0.00
幕墙: 幕墙5	4.62	0.00
幕墙: 幕墙 C3	268.38	0.00
幕墙: 幕墙 C3-3	13.82	0.00
幕墙: 幕墙 C4	62.41	0.00
幕墙: 幕墙 C5	112.56	0.00
幕墙: 窗台窗4	41.59	0.00
总计	4817.13	682.66

图7 BIM软件自动生成材料清单

四 结语

BIM是建筑工程信息化历史上的一个革新。通过建立基于BIM的工程项目管理信息系统，使计算机可以表达项目的所有信息，信息化的建筑设计得以真正实现。该系统可以实现项目基本信息管理、进度管理、质量管理、资金管理。在很多医药厂房建设中，BIM技术已经应用到了工程

精益化设计及施工模拟阶段，实现了碰撞检查、管线综合、工程量统计、施工进度模拟控制，提高了设计与施工效率。同时，BIM技术可借助通风、采光、气流组织以及视觉对人心理感受的控制等因素的分析来降低建筑整体的能耗，实现节能减排，利用BIM技术推动绿色医药厂房建设发展已成为医药建筑业发展的迫切要求。随着3D打印技术在构建复杂建筑模型上的成功应用，BIM技术和3D打印技术的结合将成为发展的另一热点和趋势，必将为医药厂房的设计和施工提供更大的帮助。

参考文献

- [1] 缪德骅等. GB50457-2008, 医药工业洁净厂房设计规范 [S]. 2008.
- [2] 何关培. 中国工程建设BIM应用研究报告 (2011) [R]. 2011.
- [3] 张小峰, 王黎. 浅谈BIM设计在建筑设计行业的发展趋势 [J]. 建筑知识: 学术刊. 2013 (3): 380-381.
- [4] 张成林, 贺启明. BIM技术在施工阶段的应用策略研究 [A]. 2010中国安装行业高层论坛论文集 [C]. 2011.

作者简介

赵伟 (1978-), 男, 工程师, 中国电子系统工程第四建设有限公司医药技术中心总经理, 研究方向为医药洁净室。

反相高效液相色谱在多肽分析中的应用

■ 陈明侠/长春普莱医药生物技术有限公司

■ 赵艳威/武警后勤学院

摘要：多肽类药物逐渐成为医药领域研发的新课题，该类药物的分离分析是目前医药研发的关键。反相高效液相色谱具有分离效果好、分辨率高、回收率高等特点，成为多肽药物研发的主要手段之一。本文重点介绍了反相高效液相色谱的基本原理及其在多肽制备、分析中的应用。

关键词：多肽；分析；反相高效液相色谱

一 引言

随着现代生物技术的发展，出现了各种多肽类药物，多肽在临床医学中有巨大的应用价值。多肽的基本合成方法分为液相合成和固相合成两大类，固相合成以液相合成为基础，具有简便、快捷、产率高等优势。自1963年美国化学家 Merrifield发表了第一例用固相树脂作为载体合成四肽化合物（Leu-Ala-Gly-Val）的文章以来，化学合成多肽技术有了很大发展。固相合成的基本原理是以连接在固相载体的首个氨基酸为起点，经脱除保护基团“活化”耦连的循环过程，即缩合、洗涤、去保护、中和、洗涤，将氨基酸逐一连接到树脂链上，得到目标肽。此法克服了传统方法的弊端，合成步骤简单，是自动化合成中应用最广泛、效果最佳的方法。但是，合成多肽过程中经常同时发生一系列副反应，如产物侧链上常结合一些合成过程中没有脱去的化学修饰基团，导致产物成分比较复杂，一般是以目标肽

为主的几种结构相似的多肽混合物，因此，对这一混合物的分离纯化研究就显得格外重要。近年来，已出现多种多肽及蛋白质的纯化技术，包括毛细管电泳、离子交换色谱、质谱及其联用技术等，但在纯化效果、制备效率等方面都存在一定的局限性。随着色谱法分离纯化技术的发展，反相高效液相色谱（RPLC）以分离效果好、分辨率高、回收率高等特点，在多肽的分离纯化和制备中备受青睐，因此，RPLC是目前分离纯化和制备多肽的主要手段。本文重点介绍反相高效液相色谱的基本原理及其在多肽制备和分析中的应用。

二 反相高效液相色谱的基本原理

反相液相色谱（reverse-phase liquid chromatography, RPLC）是目前液相色谱分离中使用最为广泛的一种模式，它的特点是固定相的极性比流动相弱。由于RPLC固相载体的疏水性，它可以根据流动相中被分离物质分子疏水

性的不同而发生强弱不同的相互作用，从而使不同分子在反相柱中彼此分离。疏水性较弱的样品分子和固定相间的相互作用较弱，因此较快流出；反之，疏水性相对较强的分子和固定相间存在较强的相互作用，在色谱柱内保留时间相对较长。在多肽的RPLC中，初始洗脱条件下，洗脱液中有机成分浓度较低，分子与固定相疏水作用较强，几乎完全被固定相吸附。一旦洗脱液中有机成分达到特定浓度，使得多肽与固定相之间作用小于流动相与固定相之间的作用时，分子完全从固定相上洗脱下来，几乎不再与固定相发生作用。这一保留机制也被称为“on-off”机制。正是由于多肽这种特殊的保留机制，洗脱液成分极微小的改变就会大大影响多肽的保留行为，从而保证疏水特征相近的多肽得以充分分离。

RPLC流动相常用含有0.1%三氟乙酸（TFA）的水-乙腈（ACN）溶液体系。在分离纯化制备多肽过程中，可以通过调节流动相和固定相的组成来提高分离效率，比如，改变样品的离子对性质、固定相分布的功能基团、温度、色谱柱粒径及长度、流速等。以上种种因素，使得RPLC已成为一种被广泛使用的分离模式，普遍用于多肽的分离纯化中。

三 反相高效液相色谱在分离纯化多肽中的应用

在多肽分析的反相液相色谱条件下，流动相多采用酸性的、低离子强度的水溶液，并加入一定比例能与水互溶的乙腈、甲醇或异丙醇等有机改性试剂，洗脱方式分为正常洗脱方式（流动相组成保持恒定）和梯度洗脱方式（流动相中有机组分的比例随时间不断增加）。

测定合成肽粗品的一般方法是采用十八烷基硅烷键合硅胶（ $250 \times 4.6\text{mm}$ ， $5\mu\text{m}$ ，孔径300目）为色谱柱，流动相A相为0.1%三氟乙酸-水，流动相B相为0.1%三氟乙酸-乙腈，梯度洗脱，流动相B相在洗脱剂中含量按1%/min线性关系增长，流速为1.0ml/min，检测波长为210nm，色谱柱温度为室温。图1为合成肽粗品的HPLC色谱图，由实验结果可知，在梯度洗脱条件下，混合肽中多数组分可以被洗脱下来，进而进行分离分析。

在反相高效液相色谱法分离多肽研究中，可以通过改变各色谱参数来调节样品中各个组分的分离情况，这些参数包括不同固定相的色谱柱、色谱柱的规格、pH调节剂、流动相的流速、有机溶剂组成、温度、梯度变化时间等。

（一）反相高效液相色谱法分析多肽时色谱柱的选择

分析多肽类产品最常用的色谱柱是C18色谱柱，柱料是细小的硅胶颗粒，硅胶表面用硅烷疏水基团进行修饰，色谱柱型号的不同可直接影响各组分的保留时间、制备收率等，色谱柱的长短、烷基链基团的极性、表面暴露程度均会影响组分的保留行为。图2显示了色谱柱的

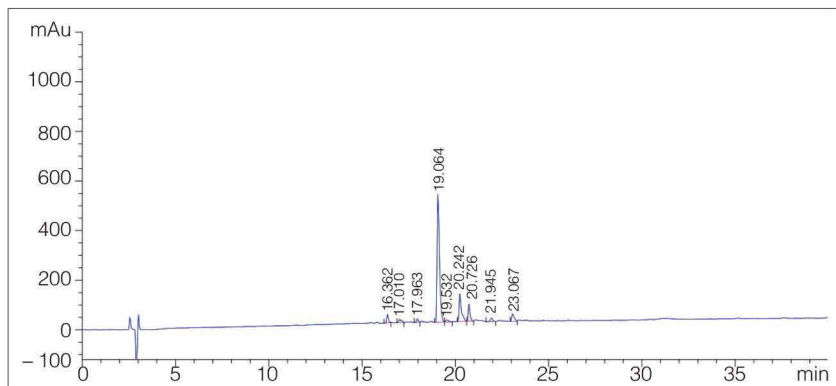


图1 反相高效液相色谱法分离粗肽的色谱图

长短对肌红蛋白（Myo）酶裂解多肽测定峰容量的影响，实验结果表明，10mm反相柱的峰容量比250mm反相柱的峰容量显著减小，而且部分色谱峰信号强度也降低。除了色谱柱长度缩短使分离度降低，从而降低了峰容量以外，可能的原因是，随着溶剂梯度的变化，较短的色谱柱会使保留因子大的多肽在较小的溶剂强度下就开始迁移并流出色谱柱，此时色谱峰较宽，被洗脱的溶质的浓度较低，以低于色谱检测限的浓度流出色谱柱而未被检测到，因此，使色谱信号强度降低，最终导致部分色谱峰消失，从而造成峰容量减少的现象。

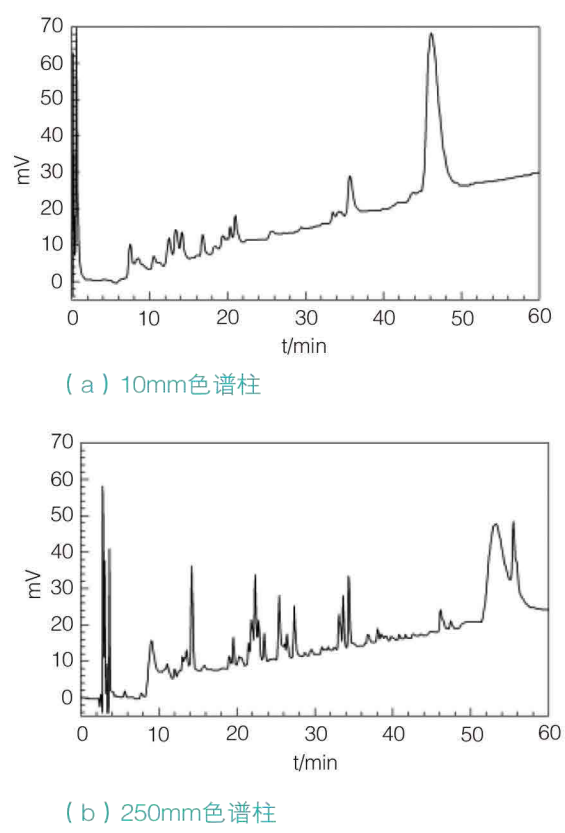


图2 Myo酶裂解多肽分别在10mm和250mm反相柱上的色谱分离图

（二）流动相组成对粗肽分离效果的影响

在高效液相色谱中，为了提高分离效率，常采用梯度洗脱的方式进行混合多肽的分离，即流动相中有有机溶剂的比例随时间呈线性关系。常用的有机溶剂有乙腈、甲醇和异丙醇。其中，乙腈的黏度较低；异丙醇具有较强的洗脱能力；甲醇介于二者之间，但价格更便宜，具体可根据被分离化合物的性质来选择相应的有机溶剂。图3显示了流动相中不同有机组分对同一样品洗脱效果的对比。

多肽分离中常常通过向流动相中加入阴性或阳性离子来提高溶质分子的保留值。阴离子对试剂，如三氟乙酸（TFA）可与多肽的质子化氨基结合，而阳离子对试剂如三乙胺（TEA）可与多肽的去质子化羧基结合。在RP-HPLC体系中，主要由固定相疏水表面对配对离子的选择性吸附来决定溶质保留值，因此，洗脱液pH值及配对离子的种类、浓度对样品各成分尤其是疏水性较小的肽段的有效分离非常重要。

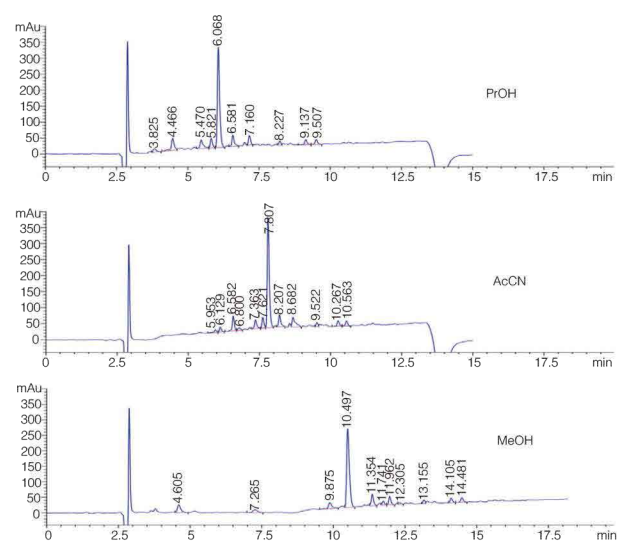


图3 反相液相色谱法中不同有机溶剂对同一组分分离效果的对比

（三）反相高效液相色谱中波长的选择

肽键在214nm波长处有最大特征吸收峰，含芳环的氨基酸如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸的特征吸收峰在280nm处，因此，当分析普通多肽时通常选用的检测波长范围为210~220nm，若待测组分中含有芳环氨基酸，一般采用214nm、280nm同时进行双波长检测对比分析。

（四）反相高效液相色谱中流速的选择

液相色谱柱进行分析时，流速一般设为0.5~2.0ml/min；如果色谱柱内径为1~2mm或0.2~0.4mm时，流速分别为50~250 μ l/min和1~4 μ l/min；如果使用内径为10~20mm的色谱柱进行大批量样品的制备纯化时，流速通常设为5~20ml/min。

（五）反相高效液相色谱中洗脱时间的选择

液相色谱中梯度洗脱条件一般是由待测组分的性质决定的，如疏水性、黏度、结构稳定性

等，梯度洗脱时间越长，有机相比比例变化越缓慢，混合物中各组分分离效果越好，但同时样品在色谱柱中吸附时间越长，色谱图中峰型越延展，色谱柱塔板数越低，因此，洗脱时间一般为30~60min。

四 结语

随着生物技术与多肽合成技术的日臻成熟，越来越多的多肽药物被开发并应用于临床，必然需要灵敏、快速、准确的分析方法的支持，反相高效液相色谱法所具有的分离效能高、分析速度快、检测灵敏度高、选择性好等独特优点已越来越得到人们的认可，并被用于许多新兴领域（如蛋白质组）的分析。多种联用技术如RPLC质谱、RPLC毛细管电泳及RPLC生物传感器的出现也使得更加快速的在线分析成为可能，实现了对样品各成分分子量、纯度及活性等的实时分析。相信随着对RPLC分离机理研究的逐步深入、分离体系的不断完善及各种检测手段（如质谱技术）的快速发展，反相高效液相色谱必将在多肽研究领域得到更加广泛的应用。

参考文献

- [1] Merrifield R. B.. Solid Phase Peptide Synthesis I [J]. The Synthesis of a Tetra Peptide, 1963, 85, 2149-2156.
- [2] Fields G. B., Noble R. L.. Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino acids, Int J Peptide Protein Res, 1990, 35, 161-214.
- [3] Aguiar M. I., Hearn T. W.. Methods Enzymol. 1996, 270, 3-26.
- [4] Schiuter H.. Protein Liquid Chromatography. New York, Elsevier Science, 1999, 223-234.
- [5] Aguilar M. L., Hearn M. T. W.. High resolution reversed phase high performance liquid chromatography of peptides and proteins, Meth. Enzymol, 1996, 270, 3-26.
- [6] Henry M.. Design requirements of silica-based matrices for biopolymer chromatography [J], Journal of chromatography, 1991, 544, 413-443.
- [7] Zhou N. E., Mant C. T.. Comparison of silica-based cyanopropyl and octyl reversed phase packing for the separation of peptides and proteins [J], Journal of chromatography, 1991, 548, 179-193.
- [8] 张养军, 王京兰, 李蕾. 用反相液相色谱分离多肽时峰容量与色谱柱长度关系的研究, 色谱 [J], 2004, 22, 24-26.
- [9] Thevenon G., Regnier F. E.. Reversed-phase liquid chromatography of proteins with strong acid [J], Journal of chromatography, 1989, 476, 499-511.
- [10] Hearn M. T. W.. Protein Purification 2nd ed, New York, John Wiley & Sons Inc. 1998, 239-282.
- [11] Weiinder B. S.. High-performance liquid chromatography of peptides and proteins, separation, analysis, and conformation, CRC Press, 1991, 343-350.
- [12] Frank J., Braat A., Duine J. A.. Assessment of protein purity by chromatography and multiwavelength detection, Anal. biochem, 1987, 162, 65-73.
- [13] Hoffmann P., Ji H., Moritz R. L., Connolly L. M., Frecklington D. F., Layton M. J., Eddes J. S., Simpson R. J.. Proteomics, 2001, 1, 807-818.
- [14] Lehmborg E., Traina J. A., Chakel J. A., Chang R. J., Parkman M., McCaman M. T., Murakami P. K., Lahidji V., Nelson J. W., Hancock W. S., Nestaas, Pungor E. J.. Chromatography, 1999, 732, 411-423.
- [15] Edgar P. F., Douglas J. E., Knight C., Cooper G. J., Faull R. L., Kydd R.. Hippocampus, 1999, 9, 644-650.

作者简介

陈明侠 (1974-), 女, 吉林长春人, 副主任药师, 长春普莱医药生物技术有限公司研发总监, 研究方向为抗感染、抗肿瘤药理。

赵艳威 (1975-), 女, 河北保定人, 讲师, 武警后勤学院临床医学系药理学教研室, 研究方向为心脑血管药理。

工业制备色谱分离 装备在药企的应用实例分析

■ 秦学/聊城万合工业制造有限公司

摘要：结合国内某中药企业进行产品工艺升级及设备改造的实际情况，本文介绍了工业制备液相色谱分离纯化装备在这一过程中的具体应用和操作方法，并针对改造后的结果进行对比分析，希望能够为今后药企选择和使用该设备提供参考，特别是为中药生产技术的现代化、工艺工程化和产业化改造提供可行性分析的基础，以满足制药行业特别是传统中药对产品安全、高效、稳定、可控的现代化分离纯化要求，进而提升我国传统医药的国际竞争力，加速传统医药的现代化发展进程。

关键词：工业制备色谱；色谱分离装备；分离工艺改进；中药现代化

中药是中华民族几千年灿烂文化的瑰宝，但中药制剂长期以来一直存在有效成分含量低、药效不稳定等缺点，所以人们一直不断地探索更具推广和生产应用意义的分离纯化方法。目前，在我国中药有效成分的提取分离方面，一些新型的、先进的分离技术受到高度重视，它们在提高产品分离质量、降低成本、节约能源和环保等方面显示出传统分离方法无法比拟的优势。制备色谱目前是分离科学中应用最广、最有效的分离技术，是很多研究领域以及现代化的合成医药、生物制药、植物提取中必不可少的分离手段。但受到传统制药工艺的影响，到目前为止，工业化高压制备液相色谱纯化装备还处于等待被认知和接受的阶段，应用这种工艺技术的医药生产厂商还很少。有鉴于此，本文将结合国内某药企利用工业化制备液相色谱装备实现产品的工艺升级及设备改造的具体实施情况，重点介绍设备在安装使

用过程中的具体操作流程，并分析升级改造后的结果，以便为设备下一步的推广应用提供参考。

一 药企改造前的生产情况及改造后的要求

目前，产品的产量为800kg/年，产品纯度在98%以上。现有生产工艺为：150根常压玻璃柱进行层析分离，装填100~200目的不定型硅胶，柱径为100mm，柱床高度为3m，流动相使用石油醚和乙酸乙酯，无压力自然洗脱。单次分离周期为7天左右，操作人员24小时轮班不停工作。对目标物的检测方法是根据经验利用人工分段接收后进行点板，最后进行气相检测复核。

药企实行改造后的总体要求是：产量达到2000kg/年；成本要低于采用常压玻璃柱分离的成本；要实现在线UV（紫外-可见光）检测；填料

可重复使用不低于60次。

二 工艺改进与设备改造方案及其实施

（一）摸索工艺参数实验

根据现有的生产工艺，改用高压制备色谱进行优化，制定下列阶段实验，通过实验摸索出最佳的生产工艺条件。

1. DAC100高压制备色谱柱试验

实验目的：用中试型高压色谱柱替代现有的玻璃层析柱进行产品分离，探索应用高压色谱柱的可能性。

实验过程：首先，用和玻璃柱同样的硅胶填料，将柱床装填为250mm高度，柱内装填压力为4MPa，用极性较低的石油醚洗脱，10多个小时以后开始出产物。其次，进行重复性试验，验证重现性是否符合要求。再次，在石油醚中逐渐加入5%乙酸乙酯，增加极性进行洗脱，出产物时间随之逐渐缩短到6小时以内。最后，加高柱床装填高度至400mm，加大进样量，观察分离效果。

2. DAC300高压制备色谱柱试验

实验目的：高压色谱柱放大性试验，探索柱直径变化与载样量的关系。

实验过程：采用和DAC100制备柱同样的硅胶填料，柱床高度250mm，柱内压力4MPa，洗

脱液采用石油醚和乙酸乙酯（95：5），出产物时间为6小时。进行重复性试验，重现性符合要求。分离效果和载样量与填料量呈正比。

3. DAC100高压色谱柱试验

实验目的：更换填料进行耐用性试验并实现UV在线检测。

实验过程：选用10μm球形硅胶进行试验，装柱压力为7MPa，洗脱液石油醚和乙酸乙酯比例不变（95：5），加大洗脱液流速，出目标物的时间为4小时。同时，连接紫外检测器，实现在线检测。进行重复性试验100次，重现性较好，100次后柱效降低。

结论：通过以上实验证明应用高压制备色谱分离装备是可以实现分离要求的。

（二）方案设计原则和依据

在工业化液相制备系统的一般设计前提下，针对该药企产品及生产工艺，重点突出以下几个方面。

1. 实用性设计

这里说的实用性是指性能稳定和易于操作两个方面，尽量使设备结构简单，每组设备的操作和日常维护不超过4人/班。

2. 安全性设计

考虑到目前生产中采用的溶剂体系，设计中

重点注意防爆、隔离、安全接地等方面。

3. 考虑增加预柱

上述实验表明，该粗品中含有一些强吸附性物质和其他杂质，无法从填料中完全洗脱掉，使分离柱使用寿命降低。因此，考虑增设预柱以提高分离柱的使用时间，降低成本。

（三）方案设计及实施

根据该药企目前的产能情况及改造后实现2000kg/年的生产要求，依托制备液相最佳分离效果上样量与填料量的比例经验，结合本实验的实际分离情况，DAC100高压制备色谱柱可上样粗品40g，按照原收率35%计算，可得纯品14g。

1套DAC800高压制备色谱柱可装粒径10 μ m球形硅胶130kg，可上样粗品1920g，按实验结果计算单次可得纯品约为795g。每日按上样4次计算（至少可上样4次），月平均生产纯品量约为79.5kg（按设备每月25天运转计算）。以每月200kg产品计算，需DAC800高压制备色谱柱3套。

根据现有的厂房和其他工艺衔接，特制定以下设备方案。

1. 方案概述

按照生产需求提供本设计方案（见图1、图2）。本设计包含3套DAC800工业化高压分离柱与控制系统、输液泵系统、进样泵系统、液路控制与馏分收集系统、在线检测及电气控制系统，远程控制软件系统；2套DAC400预柱与控制及输液系统。此外，还有匀浆装柱机、翻转支架、液压平台车等辅助系统。

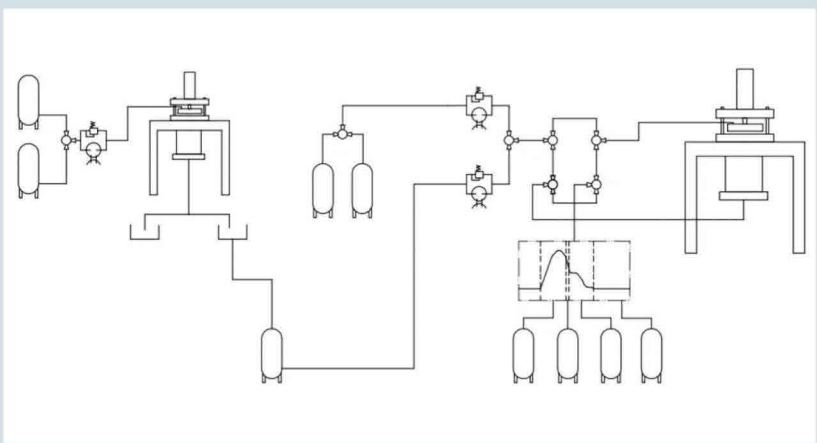


图1 分离纯化系统工艺流程图

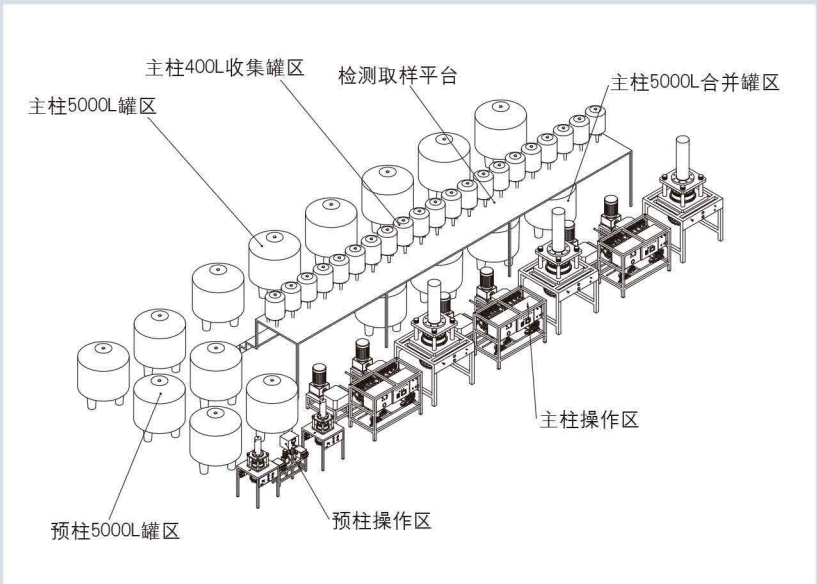


图2 设备布置图

2. 运行流程

预柱的功能是对待分离的粗合成品进行前期分离，目的是应用相对价格低廉的不规则形状硅胶除掉待分离的粗合成物中的大部分吸附能力极强的杂质和一部分需要剔除的过渡物质，使得后面的分离更容易实现，尤其是增加分离柱内球型硅胶的使用时间，以降低生产成本，减少排放。

主柱是生产分离系统是本方案的核心（见图3）。它的功能是对经过预柱净化的待分离的合成品进行最终分离，目的是得到符合生产要求的目标纯品。

三 改造后的结果

第一，加大了洗脱流速，有效缩短分离时间，从原来一个生产流程需要7天左右缩短到6小时以内，提高了生产效率，降低了生产成本。

第二，装填了粒径更小的规则填料，重现性好，一次装填可长时间多次重复使用，且性能稳定；可降低劳动强度，避免多次拆柱；分离纯度高（平均在99.5%以上）、收率高（由原来的35%上升到41%）。

第三，采用自动化软件操控，实现了在线检

测，减少了操作人员数量（由200多人锐减到60多人）；改变了传统的馏分收集方式，用计算机控制方式取代繁重的分瓶检测。

第四，能够有效降低消防隐患。拆柱时，传统玻璃柱与硅胶摩擦产生的静电无法消除，存在较大的安全隐患。采用高压柱并配合正压防爆系统，安全接地，可彻底消除静电和火灾隐患。

第五，减少排放，改善环境。高压柱使用的硅胶填料可以长期重复使用，大大降低了废弃硅胶对环境的污染。

四 结论

通过该药厂的工艺改进和设备改造实例发现，应用工业制备色谱分离技术能够大大提升产品的效率、质量，并减少填料的浪费和对环境的污染，实现了填料的循环再生使用，提高了自动化操作与集成控制能力，提升了整个产品生产的技术水平。因此，加大采用先进的提取分离技术和设备的力度，对中药产品质量的提高起到了重要的作用，应该努力使先进的分离技术尽快在中药制药行业得到推广和应用，促进中药现代化的实现。

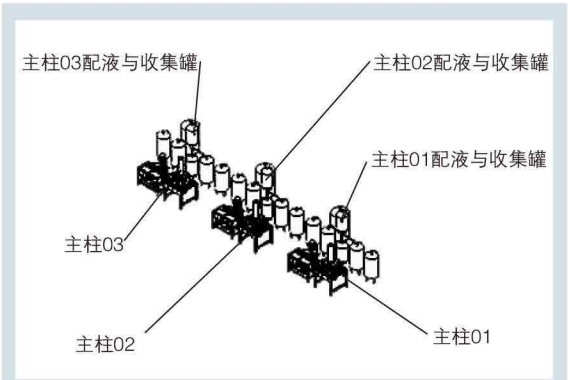


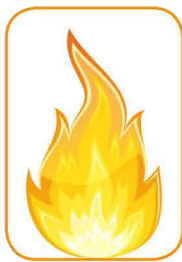
图3 主柱位置布置图

参考文献

- [1] 肖淑娟, 于守武. 现代中药提取分离新技术 [J]. 河北理工大学学报, 2010, 32 (2) :84-86.
- [2] 袁黎明. 制备色谱技术及应用 [M]. 化学工业出版社, 2004.

作者简介

秦学（1984-），男，山东峰城人，机械工程师，聊城万合工业制造有限公司研发经理，研究方向为制药分离纯化设备应用研究。



换热器管板焊接变形的控制方法

■ 尤丽荣/江苏九天科技股份有限公司

摘要：由于组装与施焊的顺序不当，以及焊接工艺参数选择不合理，换热器制造过程易引起管板焊接变形，导致密封不严，管子拉脱，管箱与管板难以紧固。本文介绍了采用一定的焊接工装，改变焊接工艺，严格控制焊接线能量，从而保证换热器制造质量的方法。

关键词：换热器；焊接变形；质量控制

在化工、医药、食品机械等行业中，很多工艺都涉及加热或者冷却，江苏九天科技股份有限公司生产的无机渗透汽化膜的主要工艺流程，就是将原料经过预热器－蒸发器－过热器－渗透汽化膜－补热器－渗透汽化膜－预热器－成品冷却器－脱水产品，通过专有工艺的换热、蒸发、脱水，实现了石油化工、新能源、生物、制药、精细化工、电子、食品环保等行业的有机溶剂与水分离及挥发性有机物的回收。无机渗透汽化膜是国家鼓励和扶持的项目，成套装备中换热器的应用就有多处。

换热设备对成套装备的脱水效果影响甚大，为此，必须保证换热设备的制作质量。众所周知，在换热器方面，最难解决的就是管板的焊接变形问题，尤其是管板与换热管焊接后，管板很容易变形，边缘拱形给密封带来了很大的难度，密封不好将影响成套装备的脱水质量，为此，需要改进换热器的制造工艺，保证其制造质量和密封效果。

由于组装与施焊的顺序不当，以及焊接工艺

参数选择不合理，换热器制造过程易引起管板焊接变形，导致密封不严，管子拉脱。针对这一现象，江苏九天科技股份有限公司装备制作人员会同焊接工程师对常规焊接工艺进行了分析，并提出了改进方案。

一 常规焊接工艺

（一）先管束两端焊接，后管板与筒体焊接

由于焊接热量传输的不均匀，正在焊接换热管附近管板的热量很高，而未焊接的管板区域热量很低，这样就极易导致管板内凹，出现收缩变形。在另一端，众多换热管产生的支撑力与拉力的不均匀，容易造成左右管板周围各点的受力不同，从而影响管板的平行度以及管板与筒体的垂直度。

（二）先管板与筒体焊接，后管束两端焊接

由于管板与筒体焊接属于角焊缝，管板边缘

受力，而中心距离焊接区域较远，受力很小，容易产生两边的管板向筒体侧弯曲变形，冷却后变形量还会增大。另外，不锈钢材料在焊接过程中容易产生收缩现象，焊接造成筒体的整体尺寸收缩3~6mm，使换热管长度显得长了2~3mm。一方面，多出的换热管管头很难切除；另一方面，筒体的整体尺寸很难保证。

二 工艺改进方案

基于上述两种不同的焊接工艺给工件带来的负面影响，我们改进了焊接工艺，并增加了焊接工装，有效地控制了焊接变形，同时保证了成品的尺寸要求，具体步骤及说明如下。

第一，先将筒体与管板按图纸尺寸要求用可调节的螺杆固定好。一方面，保证了图纸尺寸；另一方面，可以保证管板的平行度（见图1）。

第二，进行管板与筒体的点焊。

第三，将筒体与管板按筒体外圆均分4~6份对称加固30mm左右（见图1左端）。

第四，按照图纸要求装入换热管，换热管伸出长度统一保留2mm，并将换热管与管板点焊，切记不可把换热管点成有较大的缺口，必须基本保持换热管原来的壁厚。

第五，换热管焊接，先将换

热管按中心圆分层对称加固6~10根（见图2、图3），这样就可以保证管板四周的尺寸统一，不会由于局部热量太大而出现管板变形的情况。

第六，筒体与管板两端各用氩弧焊打一层底。

第七，焊接余下的换热管。

第八，筒体与管板两端进行盖面焊接（分两次焊接是为了让第一层焊道自然冷却，以减少管板变形）。



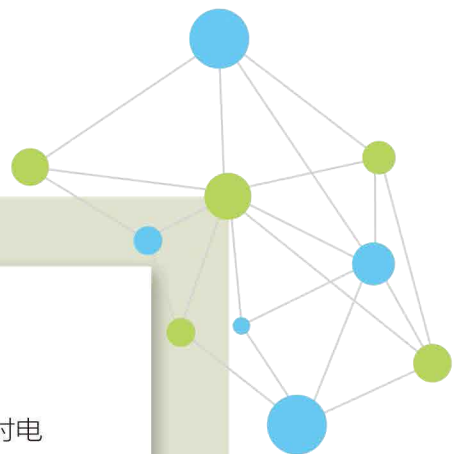
图1 调节螺杆



图2 换热管数量较少时施焊图



图3 换热管数量较多时施焊图



除此之外，需要注意焊接参数及焊接方向的控制。

第一，焊接线能量需要尽可能小，换热管与管板焊接时电流控制在70~80A即可，尽可能采用小热量多层焊，避免过大的电流带来大热量大变形（江苏九天科技股份有限公司的换热管与管板采用的是全氩焊接方式，若采用其他焊接方法，焊接电流可根据焊接工艺重新核定）。

第二，焊接顺序至关重要，尤其是换热管焊接时，一定要分散对称焊接，管板与筒体焊接需要分段对称焊接，大直径筒体可由多人同时对称焊接。

实践证明，采用改进后的焊接工艺，换热器的生产质量得到了有效的改善，管板焊接变形的情况明显减少，管板与筒体也得到了有效的密封，试压合格率可达100%。这说明采取上述改进措施对减少换热器管板的变形是有效的，在焊接过程中，加强对作业人员的管理与培训，严格执行焊接工艺规定，可将焊接变形降到最小。一方面，可避免因筒体收缩带来换热管伸出长度超出图纸要求的现象；另一方面，可有效地控制因管板变形而导致管板与筒体难以紧固的局面。

参考文献

- [1] GB151-2014管壳式换热器. 中国标准出版社.
- [2] GB150.1~GB150.4-2011压力容器. 中国标准出版社.

作者简介

尤丽荣（1977-），女，江苏淮安人，江苏九天科技股份有限公司生产部副经理（兼装备车间主任），助理工程师，研究方向为压力容器制造及压力管道安装。

智能电磁炒药机的设计制造

■ 刘晓光、赵留柱/周口制药机械厂有限公司

摘要：本文以中药炮制机械炒药机目前急待解决的热点、难点问题为中心，介绍了新型智能电磁炒药机的创新设计与制造。

关键词：炒药机；电磁加热；智能控制；节能高效

一 引言

中药炮制是中药制剂生产和中药饮片加工中重要的生产工序之一。转筒式炒药机是目前国内使用最为普遍的炮制机械。自20世纪70年代国内第一台转筒式炒药机问世以来，手工炒药的历史便基本结束了。虽经多次改进，但其总体结构和性能变化不大，其中最为突出的热点、难点问题是耗能高、控制难、质量不稳定、加工效率低等。为此，周口制药机械厂有限公司在2011年着手进行了新型炒药机的研制，经过一年多的努力，制造出了集电磁加热节能技术、PLC+触摸屏智能控制技术、数字测温 and 模拟量模块组合温控技术、新型结构设计技术、生产效率提高技术等新技术应用为一体的新型炒药机——智能电磁炒药机（经省科技库查新，国内外无此产品）。2013年，智能电磁炒药机获得国家专利1项（专利号：201320719590.1），其专利内容涉及电磁加热技术、温度测量及筒体支撑机构等方面，其主要性能和技术指标都达到了设计和工艺要求，属国内首创，达到了国内先进水平，具有广泛推广应用的前景。

二 用创新解决炒药机的热点、难点问题

（一）电磁加热节能技术的应用

炒药机是中药企业必须有且使用面最广泛的通用设备之一。全国2400家企业（中药厂、饮片厂、保健品厂）拥有约3000台炒药机。经过两次GMP认证改造，为了保护环境以及实现安全生产，炒药机的热源大多由煤、油、气改为电加热，使用远红外管或中温电炉丝等电热原件，由于电能消耗非常大，电热功率高的可达39kW，低的也有23kW，因此是制药企业中的“电老虎”之一。据推算，炒药机平均电热功率为30kW。若按日工作8小时，年生产200天计算，全国仅炒药机一项就耗电1.4亿度以上，节能降耗是首先需要解决的问题。

周口制药机械厂有限公司在国内首创将电磁加热节能技术应用于中药机械，解决了普通炒药机耗能高、升温慢、效率低的难点问题。研制人员多次去河南工业大学、能源研究所请教、咨询，查阅国内外资料，寻找节能降耗的突破口，在将油、气、电炉丝、电磁等加热方式进行试验对比后，优选出电磁加热方式，应用到炒药机上，实践证明，节能效果十分显著。同规格的电热炒药机电热功率由30kW降至18kW，节电率达40%。

电磁加热技术是近几年才发展成熟的新节能技术，主要用于航天和军工，它的加热方式不同于传统的热传导、热对流、热辐射和微波加热，而是一种全新的、特殊的加热方式。它的特点

就是高效、节能、环保。微波加热适合对富含水分或者脂肪的物料加热，对干燥食物则不适宜。电磁加热过程中，高温电磁感应线圈中通入交变电流，线圈周围产生交变磁场，交变磁场的磁力线通过金属筒体，产生大量涡流，从而产生炒制所需的热。电磁加热中炒药机筒体既是炒制工具又是热源（锅体直接产热），不需要任何其他导热的方式，炒药筒体被覆以绝热材料，因此，省电、省时，并减小了对作业环境的热辐射。

炒药机电炉丝预加热至300℃约需60分钟，而用电磁加热炒药机预热到同样温度时仅需7分钟左右，可节约能源，提高生产效率（见表1）。电磁加热的工艺设计比较复杂，是我们以前从未涉及的领域，其中包括高温导线的直径、长度、匝数、间距的研究、绝热材料的选择和装配、测温控温点的选择连接、传动结构的匹配等。我们先后对大小项设计进行了8次修改，并采用苡米、浮麦、王不留等6种中药进行炒制试验。试验结果证明，该炒药机既达到了节能高效的设计要求，也达到了药典规定的炮制质量要求。

表1 智能电磁炒药机与传统炒药机主要技术指标对比表

对比项目	智能电磁炒药机 (电磁加热)	传统炒药机 (电炉丝加热)
型号	CTDC640/1000	CYD640/1000
电热功率 (kW)	18	30
转筒速度	无级	3级
额定对比温度 (℃)	300	300
升温时间 (min)	7	60
生产效率 (kg/h)	400	180
热能利用率 (%)	90	45

(二) 智能控制技术的应用

炒药生产中的控制方式历来采用目测温度、经验控制，全国各省市的炮制规范都以文火、中火、武火定义炮制温度（药温）的高低。此定义不但概念模糊，而且各省规定对应的温

度标准不统一。文火有的省规定为80℃，有的省规定为120℃；中火有的省规定为120℃，有的省规定为150℃；武火有的省规定为180℃，有的省规定为220℃。温差过大，要求不一，势必造成中药炮制品的质量差异，影响中药疗效。

智能电磁炒药机将PLC+触摸屏智能控制技术应用到炒药工艺控制方面，实现了“人机界面、程序输入、自动炒药、自动出料、自动记录、方便追溯”，彻底改变了几千年来手工炒药、目测温度、经验控制的落后局面，有利于规范中药炮制文火、中火、武火温度标准的制定。由于中药炮制品种多、规格杂、批量多少不一，控制系统特别设计了手动控制和自动控制两种界面（见图1和图2）。手动控制系统适用于小批量炒制和工艺数据的测试收集。自动控制系统适用于工艺参数成熟后的批量加工。自动炒药时可分别设定炒制温度、炒制时间、翻炒速度、出料速度等，待炒制时间剩下1分钟时，仪表声光提示快速出料，避免了中药炮制中“夹生”和“过火”情况的出现，保证了药品质量的稳定。

(三) 生产效率的提高

由于普通转筒炒药机的结构局限性，为了确保安全生产，电炉丝与炒筒间隔距离设置在50mm以上，导致升温慢，加上有些保温材料性能欠佳、保温手段不当，热效率仅为45%，热能浪费严重，最终造

成生产效率上不去，加工成本升高。

智能电磁炒药机采用了先进的电磁加热方式，电热原器件近距离紧紧贴附在炒药筒上，随筒转动，避免了热能的不必要

损失。采用了新型的绝热材料，测温点设置合理，测温方式先进，配以精度较高的测温传感器和仪表，保证了炒筒温度被控制在设定温度±2度的范围内。据测定，热效率高达90%。由于炒药温度基本恒定，不但保证了产品质量，而且使生产效率提高了1倍，由180kg/h提高至400kg/h。

（四）设备结构升级

普通炒药机结构老化，不易加装新的控制系统和传动装置，必须彻底改造升级，以提高设备的稳定性，降低噪声，达到机电一体化的最佳配置。

第一，传统的炒药机是通过炒药筒前部两个托轮支撑，后部由传动机构支撑并驱动转动的三点式机构。炒药筒前后高低不易调整一致，托轮易偏磨，转动稳定性差。改进后的炒药滚筒前部由左右两组托轮支撑（见图3），每组托轮各由两支撑部位支撑，两支撑通过支撑架连接并可绕转轴旋转，锅圈跳动时仍可保证对炒药筒的可靠支撑。

第二，传统的炒药机调速方式多为有级齿轮变速，炒药筒体转速分为低、中、高三档，对不同品种、批量中药材的加工适应性差，且换档操作麻烦，对操作熟练性要求较高。改进后的炒药机改为变频控制后，调速方式由有级变为无级，转速的调整可轻松在人机界面完成。



图1 智能电磁炒药机手控界面



图2 智能电磁炒药机自控界面

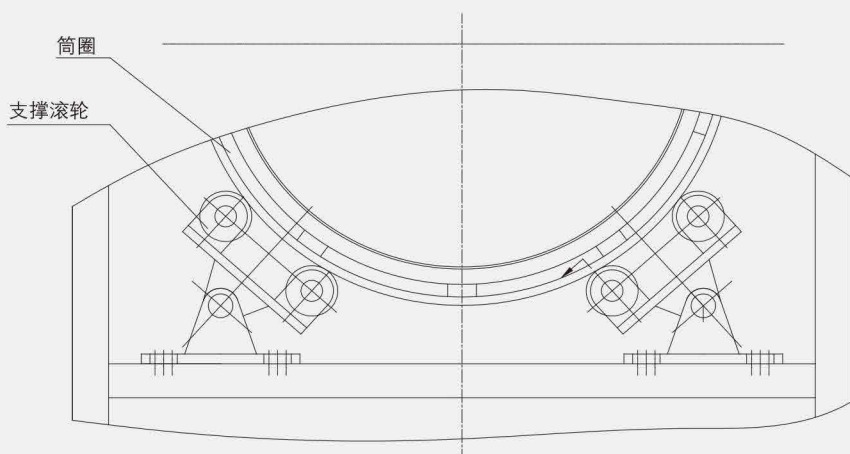


图3 智能电磁炒药机前部支撑结构示意图

三 结语

智能电磁炒药机具有操作简单、能耗小、生产效率高等优点，现已被多家药企使用。2012年底，周口制药机械厂有限公司组织了智能电磁炒药机研制成果座谈会，市科技部门、中药制药企业、饮片生产企业的参会人员一致认为：智能电磁炒药机的创新研制是成功的，该技术达到了国内领先水平。2013年以来，智能电磁炒药机已三次在全国制药机械暨中国国际制药机械博览会上展出，并已被康鑫药业等多家企业使用。

虽然智能电磁炒药机较传统炒药机有了很大改进，但在筒体加热的均匀性、探头测温的准确性与科学性、探头布置的合理性上仍有较大的提升空间。P

作者简介

刘晓光（1973-），男，河南周口人，工程师，现就职于周口制药机械厂有限公司，研究方向为中药机械。

赵留柱（1944-），男，河南周口人，经济师，周口制药机械厂有限公司副厂长，研究方向为中药机械。

热释光剂量读出器 CTLD-350的研制

■ 王晓宁、何春泽、宁静、张建/军事医学科学院实验仪器厂

摘要：受辐照后的释光材料在热作用下会释放出一部分能量，热释光剂量读出器正是根据这一理论设计制作的，其采用间接电加热方式，通过精确的程序控温，实现了温度曲线的线性/梯度变化；采用集成化、模块化设计方案，外围硬件电路设计简捷、功能完善、扩展性强，系统工作稳定、可靠、速度快。



一 引言

目前，热释光探测技术已经广泛用于个人（环境）剂量监测、放射治疗、核事故人员受照剂量检测等监测任务中。但是，由于技术、管理、自然灾害等多方面原因，特别是“核恐怖”可能性的存在，尽管采取了一系列安全防范措施，但核事件（事故）的发生不可能完全避免。人员受照后可能产生辐射生物学效应，而其剂量大小是临床分类诊断、采取医疗措施的重要依据，因此，核辐射突发事件人员的受照剂量测量是业界研究的热点。电离辐射事故受照病人治疗方案是依据受照剂量大小确定的，要求受照后在最短的时间内给出病人的受照剂量。目前，测量病人受照剂量的方法很多，如染色体方法等，但这些方法在短时间内是给不出剂量的，而物理

方法可在短时间内给出病人的受照剂量。准确定量放射工作人员和公众所受辐射剂量，正确评价所受照射可能带来的人体效应和遗传效应，从而采取相应的辐射防护措施，对于保障人员健康及其后代质量具有极其重要的意义。

二 读出器系统的构成

本文介绍了一款已经研制完成即将产品化的热释光剂量读出器CTLD-350。该读出器由主机、专用计算机、红外扫描仪、小型针式打印机组成，具有重量轻、测量速度快、人机交互性好、使用便捷等优点。该设备能够快速、准确地给出被测热释光探测器的受辐照剂量和累计辐照剂量，并通过上位机软件进行数据存储及处理，为用户提供便利。

(一) 工作原理

热释光是指晶体在受辐射作用后积蓄的能量在受到热激发时，这些被俘获的电子（空穴）从陷阱中逸出并返回到价带，与此同时，以可见光或紫外光的形式放出一部分能量，这种现象被称为“热释光”（简称“TL”）。这种现象是一次性的，也就是固体在受辐射作用后，只有第一次被加热时才会有光被释放出来。在以后的加热过程中，除非重新再接受辐射作用，否则将不会有发光现象。TL的强度（发光峰的高度或发光峰的面积）与陷阱中的电子数有关。而后者又取决于所受辐射剂量的大小，即TL的强度与辐射剂量成正比。因而，测量发光强度即可推算出TL磷光体的受照剂量。

热释光剂量读出器包括测控系统和设备硬件两部分：硬件部分主要由光探测系统和加热系统组成；测控系统就是以这些硬件系统为测量控制对象进行设计开发的。热释光剂量读出器系统的结构如图1所示。

(二) 硬件系统设计

本系统外围硬件电路设计简捷、扩展性强，图2为主控系统组成框图。

微处理器MCU选用功能强大的C8051F120，它具有128K Flash程序存储空间，有48路I/O，内部A/D和D/A，片内振荡电路，内置看门狗，主频工作在98MHz，完全满足热释光剂量测量控制系统的需求。在MCU的统一调度

管理下，实现对包括彩屏显示器、红外扫描仪、并行打印机、电源、按键等外部设备的管理，以及多点温度测控、高压调控（0~1500V）、频率测控、过零检测以及与上位机通信等功能。

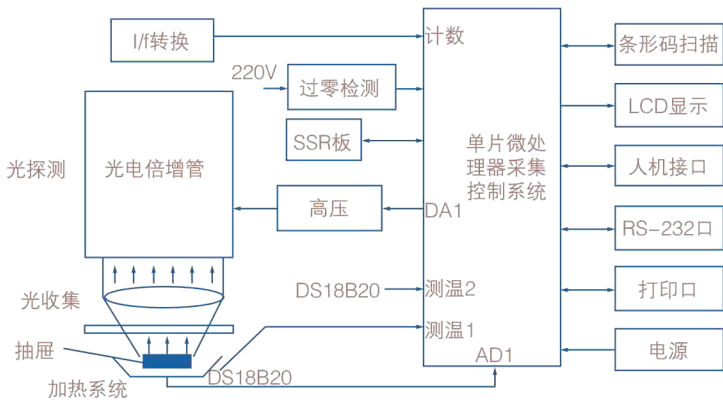


图1 热释光剂量读出器系统的结构

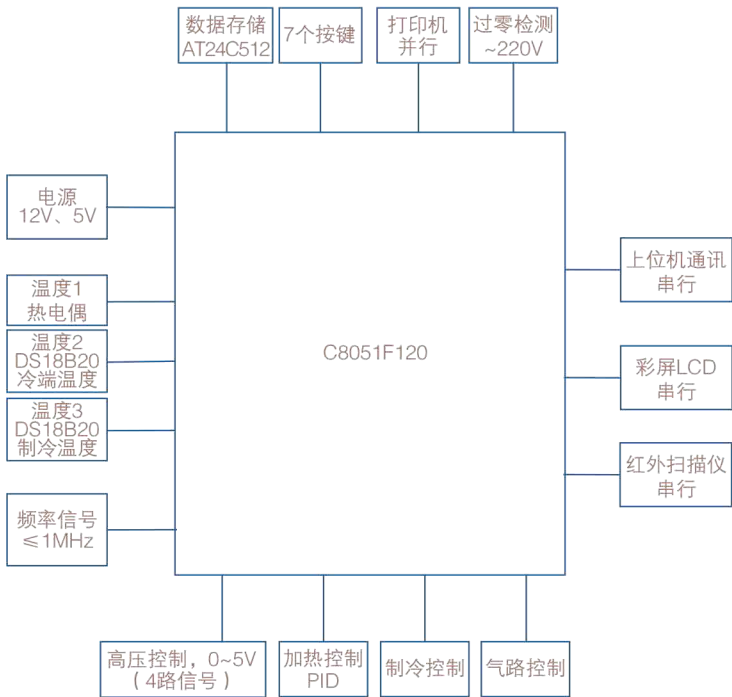


图2 主控系统组成框图

根据热释光剂量检测具有的特点，在研制时需要特别注意如下几个问题和设计原则：①热释光剂量测量是一种相对测量方法，所以读出器应具有高度的稳定性和重复性。②加热速率不能过快，否则会引起被测磷光体内的热滞后。③热释光剂量测量方法是一种破坏性的方法，要保证读出信号不会丢失和过载。④光电转换最终是通过电流-频率（I-F）体现的，所以噪声和干扰对测量结果影响极大，必须时刻考虑系统抗干扰能力。

1. 光电信号的测量与控制

光电信号的测量和控制主要涉及光电倍增管、I-F转换电路、高压发生器和单片机等电子设备和器件，具有高压上下限设定及保护功能。

如图3光电信号测控结构框图所示，I-F转换的线性度和精度是测量的关键。在本设计中由积分器（运算放大器、比较器、

单稳态电路）等电路组成，I-F变换器送出的一批输出脉冲，速率正比于由光电倍增管（PMT）来的输入电流。增益传送系数调整到：每积聚 10^{-10} 库仑即输出一个脉冲，本设计中最大脉冲计数不超过10M/S。

2. 加热盘温度测量与控制

温度的测量与控制采用传统的测控方式：热电偶测量加热盘温度，DS18B20提供其补偿端温度，经处理得到加热盘的实测温度，通过增量式PID控温模型的公式计算，得出控制参数，最终通过脉宽调制（PWM）的方式对加热模块进行加热控制，从而达到调节加热盘的实际温度值的目的，其测控结构如图4所示。

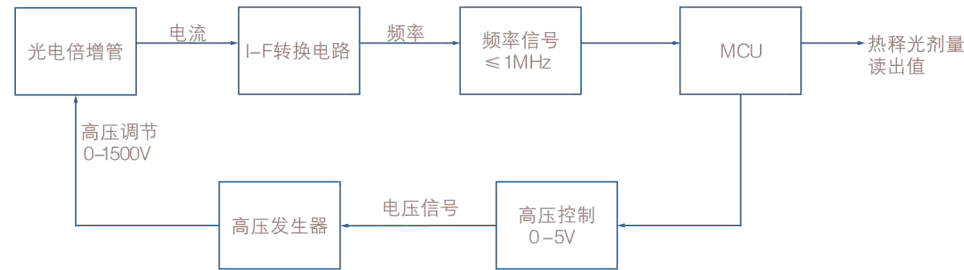


图3 光电信号测控结构框图

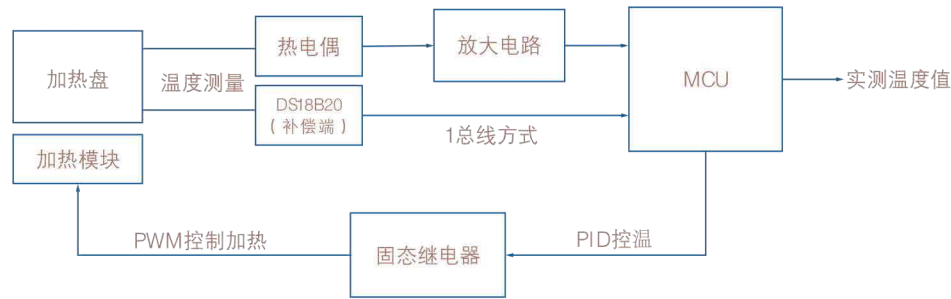


图4 温度测控结构框图

（三）下位机软件系统设计

下位机软件编程使用MCS-51高级语言C语言编译完成。图5为主程序流程图。

经测试，该软件系统工作正常，能够实现频率计数、高压控制、温度测控等功能，达到设计要求。

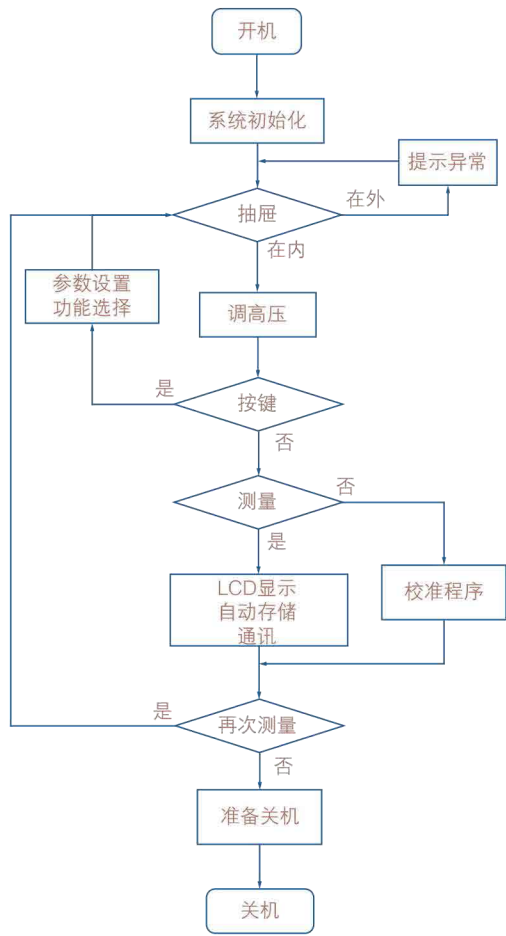


图5 主程序流程图

（四）上位机软件系统设计

上位机开发使用高级编程语言Delphi7.0，在Windows XP环境下设计运行。数据部分计划采用ACCESS数据库，主要包括个人剂量管理、热释光发光曲线分析、数据入口三个功能模块。系统工作流程如图6所示。

上位机工作主界面如图7所示。

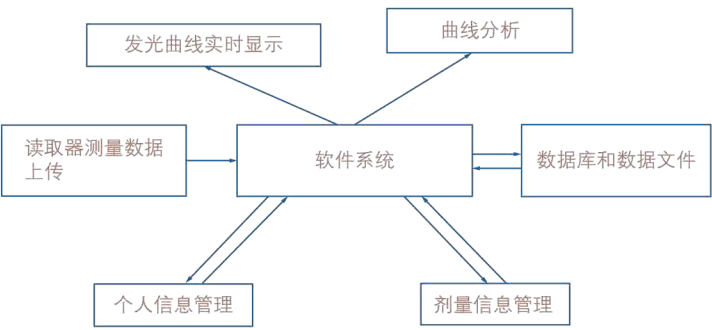


图6 上位机系统工作流程

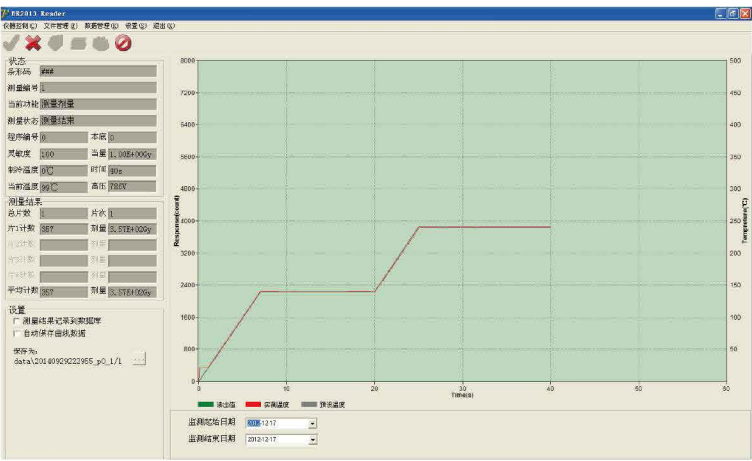


图7 上位机工作主界面

三 系统稳定性验证

系统稳定性是验证读出器性能的一项非常重要的指标，下面以灵敏度100时的系统稳定性测试为例加以说明。

表1为CTLD-350系统稳定性实测数据表，从中可以看出，系统稳定性能够稳定在万分之五以内，达到并超过1‰的设计要求。

表1 系统稳定性测试

测量	每组共测量10次					平均值	$\frac{D_{max}-\bar{D}}{\bar{D}}$	$\frac{D_{min}-\bar{D}}{\bar{D}}$
	1/6	2/7	3/8	4/9	5/10			
第一组	19997	19999	19996	19999	19996	19999	0.04%	-0.01%
	20000	20000	20001	20007	20001			
第二组	20004	19998	19996	20005	20008	19999	0.04%	-0.06%
	19997	19988	20006	19998	20001			

四 结语

热释光作为一种高效、快捷、低成本的剂量测量方法，已经成为发展辐射剂量学的研究热点，近几年在辐照食品、考古、断代等方面更是有了新的应用和发展。热释光个人/环境辐照剂量测量系统主要由热释光剂量读出器、热释光个人剂量计、应用软件（个人剂量管理系统、热释发光曲线分析系统、辐射剂量快速分类诊断系统）和热释光剂量读出器辅助设备（探测器退火炉、探测器退火冷却炉、照射装置等）部分组成。本文提出的这套测量控制系统能够在多种热释光辐照剂量检测仪器中得到应用，系统真实工作状态如图8所示。

CTLD-350单通道热释光剂量读出器用于个人、环境剂量监测，满足国家标

准《个人和环境监测用热释光剂量测量系统》（GB-10264）规定的要求，可用于辐射防护、放射医学、放射生物学、环境科学的剂量监测、核电站和核事故应急医学救治。希望该读出器能够成为现有的辐射剂量测量设备的有益补充，为丰富电离辐射剂量学发挥积极的作用。



图8 系统工作实拍

参考文献

- [1] 胡爱英. 我国个人剂量监测工作现状和展望 [J]. 中华放射医学与防护杂志. 2004, 24(4):377-379.
- [2] 郑钧正. 联合国原子辐射效应科学委员会2008年报告书概述 [J]. 辐射防护通讯. 2012, 32(4):39-43.
- [3] T. Rivera. Thermoluminescence in medical dosimetry [J]. Applied Radiation and Isotopes. 2012, 71(12):30-34.
- [4] J. Rodriguez-Cortes, T. Rivera-Montalvo, L. F. V. Navarro, et al. Thermoluminescence dosimetry in total body irradiation [J]. Applied Radiation and Isotopes. 2012, 71(12):35-39.
- [5] 杨宇华, 黄伟旭, 李明芳等. 几种测量技术在核辐射突发事件剂量重建中的应用研究 [J]. 数理医药学杂志, 2010, 23(6): 728-731.
- [6] 郑钧正. 放射诊疗的蓬勃发展亟需强化医疗照射防护 [J]. 医学研究杂志. 2012, 41(10):2-4.
- [7] 中华人民共和国职业病防治法. 2002-05-01.
- [8] J.W.E. Van Dijk. On the assessment of the performance of personal dosimeters and individual monitoring services. Radiation Protection Dosimetry. 2006, 120(1-4):250-258.
- [9] 张建, 郭勇, 王兴功等. 手表红宝石热释光剂量特性的进一步研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 1994, 14(3):163-168.
- [10] 王振红, 侯冬. 数学模型在测温系统中的应用 [J]. 传感器技术, 2004, 23(11):70-74.
- [11] 孙慧卿, 郭志友. 传感器的误差补偿技术 [J]. 传感技术学报, 2004, 1(3):90-92.
- [12] Tang, K. Dependence of Thermoluminescence in LiF: Mg, Cu, Na, Si phosphor on Na dopant concentration and thermal treatment [J]. Radiat. Meas. 2003, 37: 133-140.
- [13] Moscovitch M., John T. J. S., Cassata J.R., et al. The Application of LiF: Mg, Cu, P to Large Scale Personal Dosimetry : Current Status and Future Directions [J]. Radiation Protection Dosimetry. 2006, 119(1-4):248-254.
- [14] L. Boetter-Jensen, S.W.S. McKeever, A.G. Wintle. Optically stimulated luminescence dosimetry. Elsevier, Amsterdam, 2003.
- [15] M. Ginjaume, T. Bolognese-Milsztajn, et al. Overview of active personal dosimeters for individual monitoring in the European Union. Radiation Protection Dosimetry. 2006, doi:10.1093/rpd/ncl136.
- [16] J.W.E. Van Dijk. On the assessment of the performance of personal dosimeters and individual monitoring services. Radiation Protection Dosimetry. 2006, 120(1-4):250-258.

作者简介

王晓宁 (1974-), 男, 工程师, 生物医学工程专业, 现任职于军事医学科学院实验仪器厂, 主要从事电子控制系统的设计研制以及医学信号的测量和处理方面的工作。

论自动化技术在制剂车间的应用

■ 吴艳龙/安徽省医药设计院

摘要：近年来，国内针对医药行业的利好政策频繁出台，为我国医药工业继续保持稳步增长的态势创造了有利的外部条件，极大地拉动了医药市场的需求，制药企业进入快速发展期。然而，与美国、德国等经济发达国家相比，我国大部分制药企业车间自动化水平相对落后，国外先进制药厂房自动化水平较高甚至实现了无人化操作。笔者以曾经亲自参与设计的某制药厂新建的颗粒剂车间项目为例，简要介绍了颗粒剂车间的自动化生产现状，并据此重点介绍了该药厂制剂车间的物料运输过程，包括仓库运输到制剂车间再到仓库的自动化运输及生产。

关键词：医药企业；物流运输；制剂车间自动化；立体仓库设计

一 国内制剂车间自动化生产现状

《药品生产质量管理规范》（以下简称“GMP”）2010年修订版的发布对药品生产的全过程提出了更高的要求，国内医药企业根据新版GMP纷纷对各自的药厂进行了改造或新建，以满足2010版GMP要求。尽管如此，国内的大部分企业制造理念落后，以致形成了目前能源利用率低下、生产效率不高、劳动密集型、粗放式的生产模式。加之我国经济规模逐年扩大，人均GDP已达到5000美元，我国的经济结构转变已势在必行。特别是劳动力密集型企业越来越难以为继，各地出现的“用工荒”、用工成本的大幅度提高，使得一些制药厂出现了亏损，不再适应现代制药的发展。有鉴于此，为了减少人力资

源的投入，当务之急是实现车间的自动化生产。虽然推行自动化已有多多年，但目前国内制剂车间的自动化设计大多局限在空调净化（HAVC）、医药用水、在线清洗/灭菌（CIP/SIP）、自动化包装联动线、易燃火灾报警联锁以及更衣室门互锁系统，车间生产效率不高的情况依然普遍存在。

2010年修订版GMP对药品的电子物流标识提出了要求，制药工厂的信息化管理问题亟待解决，如何将物流信息与生产适时结合是值得研究的重大课题。

2012年6月5日，为贯彻落实《国民经济和社会发展第十二个五年规划纲要》和《工业转型升级规划（2011—2015）》，推广应用数字化控制技术，集成创新一批数控装备并实现产业化，促进工业化和信息化深度融合，提高产业核心竞争力，切实推进

装备制造业转型升级，我国发布了《“数控一代”装备创新工程行动计划》。

针对上述情况，结合在设计院多年的工程实践，笔者提出：应建设最贴近现代化的生产工厂，力求以最少的人力、最少的资源、最小的环境影响，以及适宜的自动化技术、和谐的人厂关系来制造适合的产品。

本文以江苏某制药企业颗粒剂车间项目为例，阐述自动化系统在医药企业生产中的运用。

二 自动化物流运输

原辅料和包材通过连廊由激光导引AGV（自动导引运输车）从仓库运输到制剂车间卸料栈台，自动包装后的成品通过件箱输送到总运输线，送往成品高架库进行码垛。

（一）包辅材库向制剂车间转运

包辅材库采用立库存储形式：一层规划为收货厅，主要是外购包辅材入库使用；二层规划为包材在线配盘区，对制剂车间包装生产线上所需的包材进行配盘，再通过AGV自动输送至各制剂车间；三层规划为原辅料配盘区，也是将各制剂车间所需的原辅料配好盘后，由AGV自动输送至各制剂车间。原辅料、包材的物料应根据生产计划提前备好料，提前送至各制剂车间。

初步规划AGV搬运是在二层连廊完成

物料搬运，AGV通过连廊进入制剂车间，再通过制剂车间二层的物流通道，将物料固定放在原辅料包材下货点。由于制剂车间大部分区域为洁净区，就需要在制剂车间设计物料交接区，物料从非洁净区进入洁净区，再通过人工作业方式将物料送至包装生产线的机台位置。

（二）物料在车间内部的无尘运输

该车间年产8亿袋产品，产量大给物流运输带来了较大挑战，设计过程中较多采用重力输送和真空输送等。下面简单叙述一下其中有代表性的一条物料运输路线（如图1所示）：原辅料→皮带输送线、人工拆包→上料器→无尘粉碎→真空抽料进入全自动无尘配料系统→配好的料在重力作用下进入湿法制粒机→在重力作用下进入摇摆制粒机→湿颗粒经皮带送至卧式沸腾干燥机→干颗粒经整粒后真空抽料进入总混机→总混后的颗粒在重力作用下进入旁边的中转料仓→颗粒从中转料仓至颗粒包装机主要通过重力作用（如有残留可配合真空抽料，设计中事先预留真空点）。

（三）成品从车间向成品库转运

各制剂车间由包装生产线下线的成品，规划增加成品输送线，完成成品电子监管码的喷码、打码、贴码后，通过输送线输送至成品库二层，由机器人进行码垛，码垛后通过自动化设备自动输送至立体库存储；成品库一层规划为发货厅。

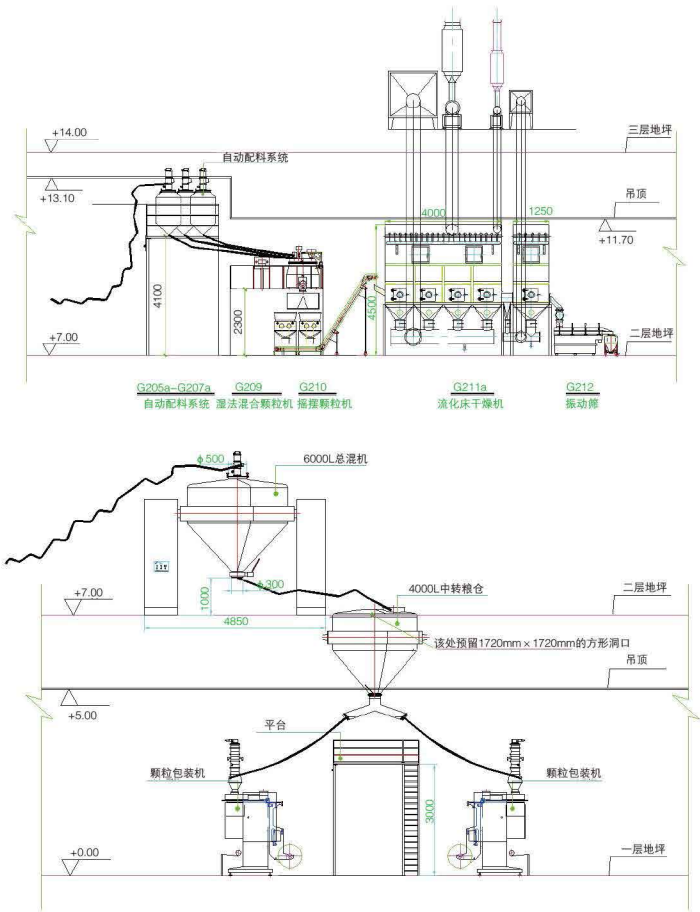


图1 物料在制剂车间的运输流程

图2为包装产品下线后进入件箱输送；图3为提升机将成品提升至二层；图4为产品输送至成品库进行机器人码垛。

三 自动化立体仓库设计

2002年，北京双鹤医药公司建成了全自动化立体仓库物流配送中心，这是我国医药流通领域首次使用自动化立体仓库技术。基于医药行业市场规模不断扩大以及公司规模扩大对物流效率提升的诉求，医药生产企业对自动化立体仓库的需求很大。生产领域立体仓库的应用包括原料库和成品库，目前大型医药生产企业几乎无一例外地采用自动化立体仓库技术。仅2012年，医药领域就建设了超过20个立体仓库。

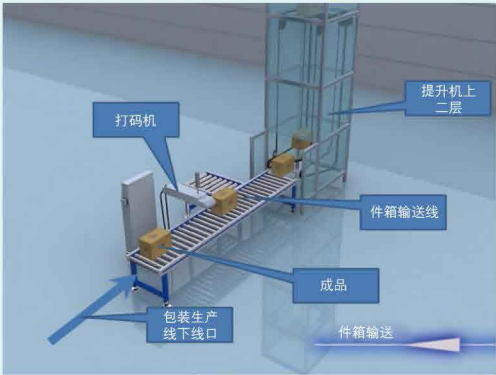


图2 包装产品下线后进入件箱输送

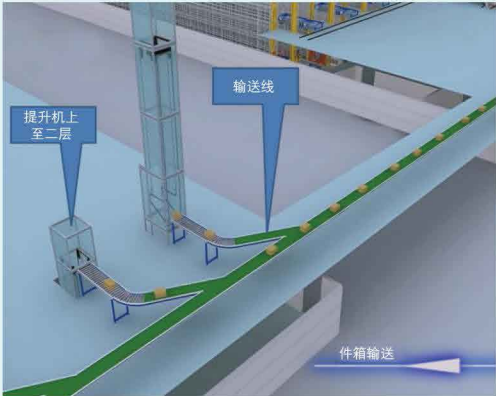


图3 提升机将成品提升至二层

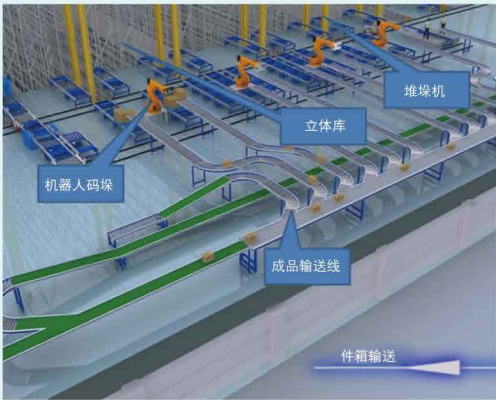


图4 产品输送至成品库进行机器人码垛

采用自动化立体仓库作业可大幅度提升作业效率，这一点已经得到了企业的充分认可。从未来人力成本逐渐上升的基本趋势看，尽可能多地采用自动化作业替代人工作业将是提高效率和降低成本的有效手段。国外如此，中国也如此。

一个比较完善的自动化立体仓库系统主要包括以下方面：①货物的存放、周转——高层货架及托盘、货箱；②入库、出库作业——堆垛起重机；③入库、出库分配系统——辊式、链式输送机、分配车、升降机等；④自控系统——包括由计算机控制的入库设备、出库设备、分配系统以及各种检测、保险机构的全部电控装置；⑤计算机管理系统——仓库的账目管理、数据分析、合理管理货位、设备运行及库存情况的状态显示等（管理系统与控制系统联网）；⑥入库、出库频率不高的立体仓库几个巷道可共用一台堆垛机，此时应配备堆垛机转轨设备（如转轨车）。

四 国内自动化生产的成功案例

2012年6月，国内首条高速无人自动化中药口服液生产线落户江中。参灵草中药口服液无人化全自动生产线由国际市场占有率达25%的全球最大液体包装设备供应商德国克朗斯公司提供，生产效率可达5瓶/秒，年产参灵草口服液可达2000万瓶。该生产线从取材到预处理、提取、灌装、灭菌直至包装、成箱、入库，整个操作流程实现了自动化无人操作。

华北制药新园区新制剂工厂口服制剂车间基本实现了自动化，四条自动化流水线高效运转，药品经过电子检漏机、在线称重自动剔除、电子监管码扫描、赋码等高速包装系统，由传送带转入物流中心，最后经过智能机器人自动分拣，进入无人操控的多温立体仓库。创新的流程设计及先进的技术应用注重在线监控、生产过程密闭化和高度自动化。核心工序——配料过程、设备内

部清洗、产品内外包装、全自动灯检机、电子检漏机、高速包装线均实现了高度的自动化，基本实现了无人化操作，比华北制药原生产系统减少用工80%，大大提高了生产效率。

五 小结

药品生产的环境是药品生产质量的重要组成部分，如何利用最少的资源获得稳定的生产环境是研究的重点。自动化设备取代人力后，无人车间的发展进程将会加快。自动化生产线精度高、速度快，可以减少人为因素对环境的影响，保证药品的质量。

但是，自动化程度再高的车间也离不开人，如系统维护、紧急事故的处理仍然需要人的参与。另外，无人车间或无人生产线投资大、运行成本高，医药企业需要综合考虑。

参考文献

- [1] 万春杰，张珩，张奇. 国外洁净车间的污染控制与无人化设计[J]. 医药工程设计, 2006, 27(2): 14-16.
- [2] 杨刚毅. 医药行业自动化发展现状及趋势分析[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(11): 880-882.
- [3] 《药品生产质量管理规范》(2010年修订)及《附录》(卫生部令第79号).

作者简介

吴艳龙(1985-), 男, 安徽人, 工程师, 安徽省医药设计院设计师, 从事现代化医药厂房、医疗器械、食品等行业的设计工作。

BFS技术在药品生产中的“三率”提升

■ 杨春文/北京思坦瑞制药科技咨询服务有限公司



摘要：近两年来，BFS技术在中国的发展进入了一个新阶段。在装备方面，几家国产的BFS不但在结构上有区别，在性能上差异很大，在应用方面，效果也不理想，一些BFS线长期处于停运状态。问题主要体现在：URS、设计、验证等缺乏专业性、针对性，笔者就此进行了详细的分析，并针对BFS技术在中国的药品生产中如何通过注册、GMP认证，如何提升“三率”，即使用率、开机率、运行效率，如何让更多的BFS线可靠、稳定、经济地运转，阐述了自己的观点、分享了经验。

关键词：BFS技术；无菌保障；验证；课题应对

一 BFS无菌包装技术

BFS技术，也就是“制瓶/灌装/封口”技术、“三合一”技术，于20世纪60年代诞生。目前，该技术正在不断革新，相关的法规也在不断完善。国际上三家企业的BFS技术已经成熟，国产的BFS装备正在不断发展、改进。

（一）BFS技术的共同点

1. 欧盟GMP对BFS技术的定义

“制瓶/灌装/封口”系统是一套专用的机械设备，可连续操作，从一个热塑性颗粒吹制成容器直至灌装和封口，整个过程由一台全自动机器完成。

2. 普通型BFS装备的主要组成部分

BFS装备主要由以下部分组成。型胚挤出系统：实现由塑料颗粒到塑料型胚的加工。模具装置：实现容器成型。灌装系统：自带A级（100级）风淋，与针头系统一起，实现无菌吹瓶与灌装。液压系统：用于模具等系统的驱动，在有些机器上也用于挤出系统的驱动。此外，还包括电力系统、气动系统、真空系统、伺服电机系统、容器壁厚控制系统、定量灌装系统、成品与废料传出系统以及清洗、灭菌（C/SIP）系统等。

3. BFS应具备的性能

笔者认为，其关键指标应该是：能够实现无菌灌装，无菌保证性高；灌装品中的不溶性微粒极少。与此同时，可以实现包装形式的多样性，

以满足不同的使用需求，可实现如下产品的灌装：注射剂（输液与安瓿）、冲洗剂、消毒剂、呼吸系统产品、镜片护理产品；眼、耳、鼻的滴剂，口服液、油膏、软膏、吸入药剂等。灌装容量范围从0.1毫升至1000毫升以上。

（二）BFS装备的结构差异

1. 基本形式

目前，BFS主要的驱动方式有两种，而BFS自带的A级（100级）风淋形式又分为两种，这样BFS的基本形式可分为4种。其中，3家国外BFS供应商分别各占一种形式，国内制造商占一种形式（已在药机展上展出）。图1与图2为两种不同基本形式的BFS装备外观图。

2. 按模具及工位划分

按模具可分为单模具和双模具形式；按工位可分为双工位和单工位旋转模具等形式。图3为旋转模具形式，兼黑白分区。产能最高可达30000瓶/小时，是制造滴眼剂和安瓿的首选机型。

3. 其他

包括由以下因素引起的结构差异：黑白分区；自动化程度；相关配置；C/SIP的运行方式与范围等。

BFS机型不同会影响用户的选型、工艺设计、验证、运行等，下文将具体介绍。

二 BFS技术在中国的发展现状

（一）BFS技术在中国的应用

BFS技术从20世纪80年代进入中国，目前引

进的制瓶/灌装/封口三合一设备总台数不少于70套，但运行的效果很不理想：能够运行正常、真正发挥BFS技术效果的不是很多，且多为外资或合资企业；有一部分虽在运行，但运行不正常；还有一部分，已购买了很长时间，或未通过GMP



图1 BFS基本形式1（外观图）



图2 BFS基本形式2（外观图）



图3 BFS旋转模具形式（外观图）

认证，或已通过GMP认证，但都处在未运行状态；甚至有些药企的BFS设备，由于不能正常运行，已被转卖。

在欧洲，BFS技术的应用已经很成熟。某药厂有十几条BFS生产线，均运行得很好。另一家BFS制造商的委托灌装厂也使用得非常好，每台设备均无需专职看管。

国内也有运行很好的BFS生产线，所涉及的剂型有：输液、安瓿、滴眼剂、镜片护理液。但也有些厂家，虽已经通过GMP认证，投入生产，但因初期的选型（包括塑料颗粒、组合盖的选型）、工艺设计、验证、设备保全及课题应对等问题，一直不能正常运行。一些BFS生产线被停用的药厂认为，BFS技术太复杂、不好用，且原材料贵、运行成本太高、法规有问题等。笔者认为，最主要的问题可能还是没有很好地掌握BFS技术的应用，没有很好地理解法规。

值得注意的是，拥有BFS生产线的多少并不等于其使用的台数就是多少，也不代表其BFS技术掌握了多少，有多少台BFS线能够正常运行（或占多少比例）才是关键指标。

（二）国产BFS技术的发展

近两年，中国的BFS制造升温很快，制造商对BFS技术的推进力度不断加大。

第一，制造技术提升很快，设备结构布局更加合理。从外观上看，加工精度明显提高，部件选型更加合理，装备更适应中国市场的需求（2015年5月在青岛举办的全国制药机械暨中国国际制药机械博览会上又有两家国产BFS设备展出）。

第二，促销力度大、手段新。其中，BFS试验机的加工与应用是一个亮点。需要引起重视的是，在国产BFS装备总体水平提高的同时，各家装备的质量水平参差不齐。有的制造厂商对BFS技术标准的认知水平以及对法规的理解程度相对较低，

亟待提升。BFS无菌灌装功能的优劣，仅通过感官是无法判断的。所以，需要有更完善的制造标准，供制造商参照执行。

三 BFS技术及其应用的可靠性

（一）BFS技术本身的可靠性

笔者认为，无论哪家制造商，制造的BFS装备结构如何，其关键性能一定要达标，且基本性能要满足以下几项需求。

第一，灌封过程中受人为了的干扰因素很少是BFS技术的显著优势。设备本身应装有A级风淋装置，在A级之外，装有控制BFS系统的电脑、PLC等控制装置。通过这些控制装置，不仅可实现BFS系统本身的高度自动化，而且可与其上下游的生产系统联结，实现多个生产系统的自动、联动运行。

第二，实现系统的在线清洗（CIP）、灭菌（SIP）后，系统始终正压保持，防止对系统内部的再次污染。可以认为，C/SIP后，BFS的灌装系统等效于一个无菌封闭系统。如果设计合理，可以实现BFS系统与配液系统的C/SIP联动，两个系统等效为一个无菌封闭系统。

第三，容器的成型方式，一般通过高温、高压条件，将塑料颗粒融化、抽真空（吹塑）成型，确保容器本身的无菌性。

第四，成型的容器敞口时间非常短。BFS装备完成“吹塑成型—灌装—塑料瓶封口”这一循环过程，总共用时十几秒；而作为该循环过程中的一部分，容器彻底敞口状态的时间仅为2~4秒。灌装后至瓶子封口的时间即药液暴露时间更短。

第五，能够可靠、稳定运行，即在一定的时间内，应能够保持正常的工作状态。设备运行不稳定，将无法保证产品的无菌性。

第六，BFS装备的无菌保证性要有相关数据支持。

（二）BFS技术应用的基本要点

结合目前中国的BFS制造与应用情况，笔者认为，作为BFS的用户，应该注意以下方面。

第一，所生产的品种、工艺要求一定要符合相关法规的规定。其中，包括有关BFS技术方面的、药品注册方面的、药包材注册方面的法规等。在建造BFS车间时，一定要准确把握中国2010版GMP附录1第十七条项下的内容：“用于生产非最终灭菌产品的吹灌封设备自身应装有A级空气风淋装置，人员着装应当符合A/B级洁净区的式样，该设备至少应当安装在C级洁净区环境中。在静态条件下，此环境的悬浮粒子和微生物均应当达到标准，在动态条件下，此环境的微生物应当达到标准。用于生产最终灭菌产品的吹灌封设备至少应安装在D级环境中。”

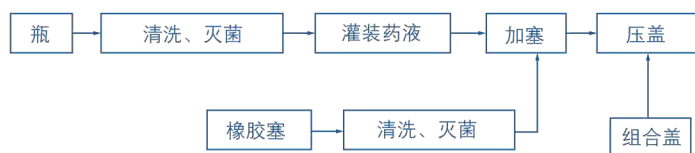
第二，用户要选择适合自己产品工艺要求的BFS。由于BFS制造商不同、型号不同、结构不同，BFS的生产适应性也会有所不同。用户在选择设备时，一定要选择适应自己产品工艺的BFS，但首先应考虑的是设备的可靠性。

第三，用户要起草适合所生产品种工艺要求的URS。即使某一BFS机型适合该用户，但并不等于这个机型的配置、相关程序也全部适合，需要用户提出自己的要求以及适应自己工艺的标准。URS出问题的概念是：注册变难，设计变难，验证变难，认证变难，生产运行变难，生产成本可能会提高。

第四，工艺设计很重要，需结合URS

内容考虑，根据产品工艺、BFS的结构不同，进行有针对性的工艺设计。目前，国内药厂很多BFS工艺线设计不太理想，这也是BFS药品生产线运行不正常的主要原因之一。工艺设计不足主要表现在以下方面：①过度设计，盲目提高洁净区的级别与空间。②工艺布局，在传统工艺的基础上，增加了BFS因素，使得工艺布局更复杂。③一些功能间的位置设置与空间大小不合理。④对废弃物种类估计不足，传递方式不当造成废弃物传递路径的不顺畅，产生交叉污染。初步审核时，如果发现BFS车间的布局（图纸）没有明显的

玻璃瓶输液灌装工艺

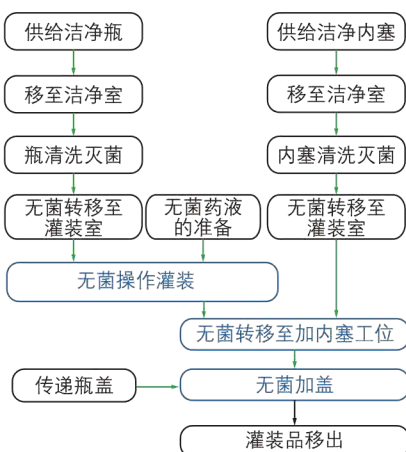


BFS技术制造工艺



图4 玻璃瓶与BFS技术输液灌装工艺对照

滴眼剂灌装传统工艺



滴眼剂灌装 BFS 工艺

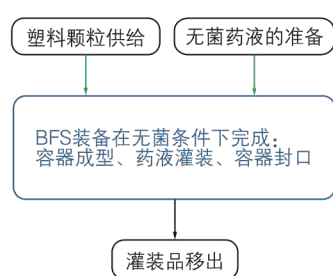


图5 滴眼剂灌装工艺对照

简化，基本上可以肯定设计失败。一旦设计失败，BFS技术的优势不但没有得到充分发挥；相反，会使生产操作变得复杂，增加洁净区的污染几率，增加生产运行成本等。通过图4和图5的对比可以看出，BFS线工艺布局是一定能够简化的。

第五，验收和验证。验收，应有标准。验证，应具有“针对性”，应能够确保重现性，应以BFS产品工艺线为目标，不可仅仅针对BFS岗位，应能够在工艺发生偏差产品放行时，提供依据。URS内容不足，有时在设计过程中可以弥补；如果URS与设计同时存在缺陷，验证就难以保证顺利进行。

第六，运行维护与异常处理。运行维修的标准：不仅要保证瓶子的外观良好，装量合格，还要保证产品检测的其他指标合格。设备故障与工艺异常处理，既要保证产品质量，又能及时应对，保证生产很快恢复运行；否则，可能造成部分生产线或整条生产线停产，甚至造成产品的废弃。

（三）当前中国在BFS技术应用中的几大薄弱环节

URS、工艺设计、配液系统、公用工程以及工艺验证是BFS应用中的几个薄弱环节。在这些环节实施过程中，都需要有针对性：针对具体的BFS装备、具体的产品工艺进行。国内药厂在建设过程中，有的采取“专家+药厂内部团队”形式进行推动；有的聘请了国内很有知名度的甚至是有外资背景的咨询与概念设计公司。但是，某些咨询设计公司的强项并不在于BFS技术。所以，可能会出现以下情形：URS不是针对BFS技术的（如与BFS的结构性能、法规对不上）；工艺布局或基本等同普通灌装工艺线，或完全照搬其他公司的做法；验证往往套用所谓的“模

版”。其结果可能造成GMP通过了，但生产无法正常运行，这样的案例很多，在此仅列举以下两例。

1. 案例1

某家药厂，产品是PP安瓿包装，终端灭菌工艺。在接受专门的“咨询”后，将整个“称量+配制+BFS灌装+备品存放”等功能间均设置在B级环境中；公用工程系统不能满足BFS装备的运行要求。结果：①工艺“过度设计”，提高了运营成本，日常生产操作复杂化；②生产线不能稳定运行，无菌保证受到影响。

2. 案例2

另一家药厂，提供了剂型与产量等信息后，URS则由供应商帮助完成。该厂对BFS设备的价格调研很细致，经过艰苦的谈判取得了“理想”的价格，但在设备调试阶段发现不能稳定运行。原因：①买到的是低配置的BFS装备；②公用工程设计时，没有认真考虑（或没有了解清楚）这台BFS设备的运行参数，用以弥补配置的不足。

（四）美国注射剂协会（PDA）信息

美国注射剂协会报道的污染介质灌装数及百分比（BFS和PORI调查）或许可作为判断BFS技术效果的一个参考。批次污染率比较结果显示：BFS生产工艺与普通生产工艺比较，产品被污染的几率少，且不足1/10。BFS线的装置污染率只有2批，且每批仅1个。而普通工艺线，批容器污染个数不等，最多可达1200个（见表1）。

四 经验分享

在项目实施的过程中，用户仅把关注点放在

表1 污染介质灌装数及比例调查结果

生产工艺	项目	总介质灌装批数（批）	污染的介质灌装批数（批）	污染介质灌装批数占比（%）
BFS生产工艺		239	2	0.837
普通生产工艺		606	54	8.91

注：①BFS生产工艺调查中的污染介质灌装具体如下：239条灌装线中有2条线被污染。其中，一条线15160个装置中有1个装置被污染，即污染率为0.0066%；另一条线51200个装置中有1个装置被污染，即污染率为0.0020%。

②普通生产工艺调查中的污染介质灌装具体如下：606条灌装线中有54条线被污染。其中，36条灌装线中有1个装置被污染；3条灌装线中有2个装置被污染；4条灌装线中有3个装置被污染；8条灌装线中有4个装置被污染；2条灌装线中有5个装置被污染；1条灌装线中有1200个装置被污染。

通过GMP认证以及注册上是不够的，这是一直以来很多用户虽通过了GMP认证，但BFS药品生产线不能稳定运行、渐渐停下来直至将BFS设备转手卖掉的主要原因之一（仅1台BFS设备本身要花费1000多万元）。笔者认为，若想很好地应用BFS生产线，就要把提高BFS线的“三率”作为重要的指标之一，这或许是使BFS药品生产线走出应用困境的一个有效措施。这里所谓的“三率”包括BFS设备或生产线的使用率、开机率、运行效率。

（一）用“四合一”的思维，推进“三合一”技术

通过“工艺”、“技术”、“法规”、“成本”四项内容，逐步融合，综合考虑，使BFS线在通过GMP认证后，能够可靠、稳定、经济地运

行，其融合过程如图6所示。

（二）用“四维”的观点，提升“三率”

1. 点：BFS技术应用的基准点

BFS技术与具体产品工艺等结合，生产的URS，应作为基点。如果应用一般灌装技术，无疑是“质量源于设计”；如果应用BFS技术，既生产包材又无菌灌装产品，可能就是“质量源于URS”了。设计与验证产生困扰、GMP认证不能通过、注册不能通过，问题可能源于URS或是没有URS。注册与GMP认证都通过了，但工艺总出现异常，而且很难解决，导致不能正常生产甚至停产，同样源于URS。其根本原因均与BFS装备型号与配置、塑料颗粒、组合盖、工艺与布局、设备运行参数与工艺参数等因素有关。

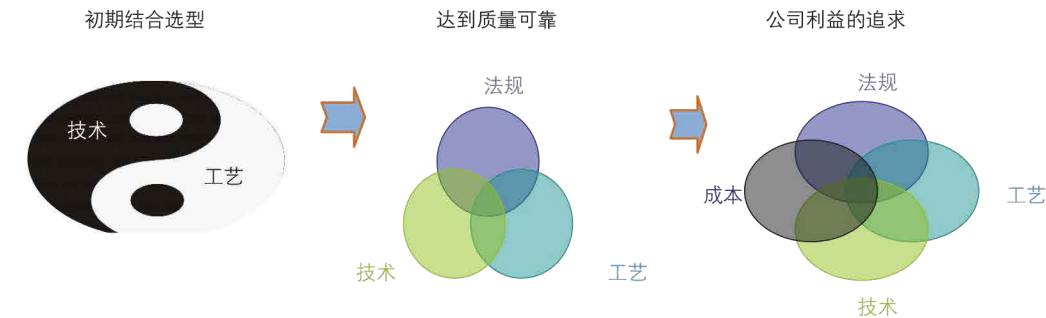


图6 “四合一”融合过程示意

案例分享：某药厂第一次购买了A公司的BFS设备，运行后，很不满意；第二次购买了B公司的BFS设备，结果同样运行不正常。原因之一：他们发现了A公司BFS设备的“弱点”，并将此“弱点”当成注意条款特意写进了预购的B公司BFS设备的URS中。但是，A公司与B公司的BFS设备结构是不同的，所谓的“薄弱环节”也是不一样的，事实上，B公司BFS的薄弱环节并没有得到应对。

需要注意的是，有些被认为是“弱点”的很容易被发现，而有些则不易被看到，需要拆卸设备后才能发现，或需要认真分析PID图后才能发现；而不易看到的“弱点”，为日后的工艺异常处理增加了难度。

2. 线：BFS技术应用的工艺线

在当前的BFS技术以及法规的前提下，如果选用BFS技术，仍有多种工艺流程可供用户选择，需要具体项目具体分析。

3. 平面：BFS技术药品制造车间的平面布局

对一般性的药品生产工艺而言，其生产布局同样有不同的组合方案可供选择，需要针对自己的工艺进行设计，不可照搬其他药厂的车间布局。

4. 立体：空间布局与立体的黑白分区

针对工艺设备（配液、灌装）、空调系统、生产用水、公用工程等进行空间布局，甚至黑白分区，也是目前国际上比较流行的做法，是应对BFS生产线，尤其是大容量产品非常有效的手段。它可以使洁净空间减少、物流更顺畅、交叉污染降到最低限度，但这需要拥有经验丰富的专业设计人员、专业施工队伍以及专业的风险评估方可。图7为与BFS相适应的配液系统、立体布局、黑白分区示意图。

5. 时间：BFS技术应用项目的时间管理

在上述的三维范围内，从技术角度解决了质量问题、成本问题，之后需要在时间管控上，从管理角度解决效率问题。

在不同的时间点，需要完成如下不同工作：调研、评估、URS、设计、施工、验收、验证、认证、生产运行、技术与工艺异常应对、新旧工艺（或生产线）的切换等。时间方案制定要合理、执行要有力，以便减少工期拖延，产品就能够按期上市；如果工期拖延，设备闲置，人员等待，必定影响产品的投入与产出。

（三）BFS技术推进方式的探讨

第一，国内需要一个技术交流的平台推进BFS技术的应用。例如，进行用户之间的交流；进行用户与供应商的交流；搭建制造商、用户与官方之间沟通的桥梁；建立并完善相关标准，规范BFS技术装备的制造；为制定更适应BFS技术应用的法规提供依据等。

第二，当前，通过BFS技术制造的产品，注册难度较大，注册的周期较长。笔者认为，建立一个用于药品与包材注册的专业中试车间是很有必要的。

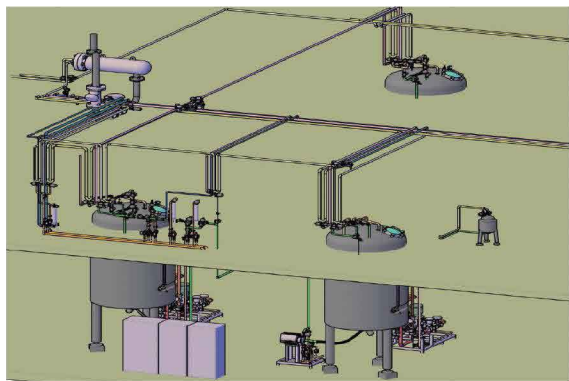


图7 配液系统、立体布局、黑白分区示意

五 结束语

目前，国内BFS药品生产线的应用，无论是URS制定、工艺设计、公用工程设计、工艺验证还是运行中课题的应对，都处于较薄弱的环节。要很好地运用BFS技术，使BFS药品生产线实现可靠、稳定、经济地运行，充分发挥其强大的功效，通过向具备专业BFS技术的应用公司咨询，或许可以起到事半功倍的作用。

作为BFS专业咨询公司，在专业能力上，应熟悉并掌握BFS技术及其应用，清楚地了解不

同厂家BFS装备的结构性能；了解不同药品制造工艺的关键点及特性；充分理解药品生产的相关法规。

咨询公司应能够提供不同的解决方案，供用户选择，并能够对药企的相关人员进行相应的技术培训。

关于咨询的方式与内容，希望图8能够帮助大家理解。

注：文中引用了相应公司的图片，在此表示感谢！

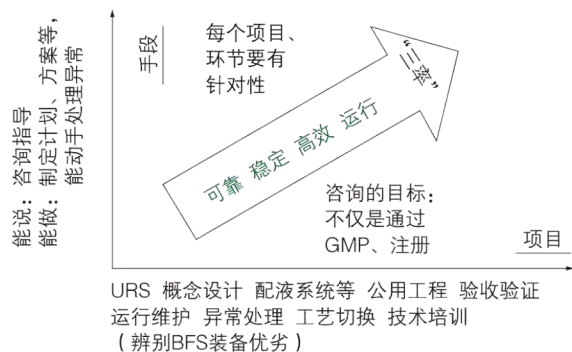


图8 专业性BFS技术咨询服务的内容与方式

参考文献

- [1] 中国药品生产质量管理规范. 2010.
- [2] 制药科技注射用药物协会期刊 [J] 2006, 60 (4) 卷.

作者简介

杨春文（1962-），男，北京人，工程师，北京思坦瑞制药科技咨询服务有限公司总经理，研究方向为BFS技术及其应用。

升膜式多效蒸馏水机的节能分析

■ 蔡春山/河北中然制药设备有限公司

摘要：蒸馏水机是高耗能设备，是无菌制药企业必不可少的关键装备。蒸馏水机的节能研究是蒸馏水机研究的重要方面。升膜式多效蒸馏水机具有显著的节能效果，设备运行稳定、产水水质可明显提高，是蒸馏水机研究和发展的方向。本文重点对升膜式多效蒸馏水机进行了节能分析。

关键词：蒸馏水机；升膜式；多效；蒸发；节能

一 引言

中国药典规定，注射用水是使用纯化水作为原料水，通过蒸馏的方法来获得的水。用蒸馏法制备注射用水的设备被称为蒸馏水机，通常分为：单效蒸馏水机、多效蒸馏水机、热压式蒸馏水机。按蒸发方式，可分为升膜蒸发式蒸馏水机和降膜蒸发式蒸馏水机；按汽水分离，可分为独立组合式分离蒸馏水机、外螺旋分离蒸馏水机、内螺旋分离蒸馏水机等。

从本质上讲，蒸馏水的制备过程是纯化水到蒸馏水的纯化过程，也是热量向蒸馏水转化的过程。在经济转型的今天，蒸馏水机的能耗受到了更多的关注。

二 蒸发原理

蒸发：使含有不挥发物质的溶液沸腾汽化并移出蒸汽，从而使溶液中的溶质浓度提高的单元

操作。物理上的蒸发：在溶液表面发生的汽化现象，即在任何温度下都能进行汽化。蒸发操作分加压、常压、减压几种类型。从蒸发原理上看，加快蒸发的方法包括提高液体的温度、增加液体的表面积、加大液体表面上的空气流动速度。

三 蒸发器的选择

列管式蒸发器是一种典型间壁式热交换设备，蒸发操作是传热过程。针对纯水来说，蒸发器的选择也要遵循蒸发原理，为加快蒸发可以采取以下方法：一是将纯水加热至沸点，在沸腾状态下蒸发。二是采用列管式蒸发器以加大纯水的表面积。三是尽快移走二次蒸汽以加快纯水表面的流动速度。列管式蒸发器遵循蒸发原理，无死角，能够彻底排放，符合卫生级要求。

列管式蒸发器可以分为降膜式蒸发器和升膜式蒸发器。

（一）降膜式蒸发器

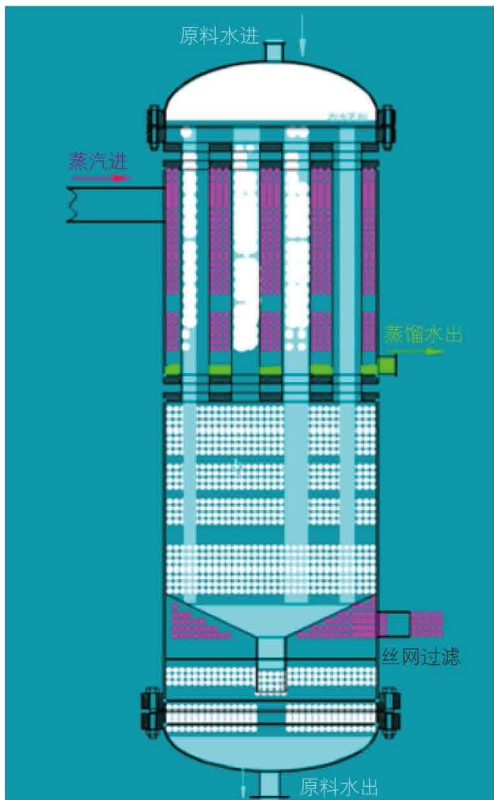


图1 降膜式蒸发原理

降膜式蒸发器（见图1）是原料水从蒸发器的顶部进入，经布水器将原料水分布到换热列管中。降膜式蒸发器工作的理想状态是：原料水均匀地分布到每根换热管，沿换热管内壁以膜状均匀下降。

降膜式蒸发器换热管的换热效率取决于以下方面：一是水量。二是水的流动状态。但是，在实际运行中，每根换热管受原料水压力变化、蒸发器内部压力变化、布水器的布水效果、换热管状态（如圆整度、弯曲、竖直安装）等因素影响，换热管的换热效率不可能全部达到理想状态，主要表现在以下几个方面：其一，满管

状态。其二，水量少，水流到换热管的某部分即已全部蒸发，长时间运行容易结垢，换热效率降低，无水部分换热管起不到换热作用。其三，水量合适，但水不是以膜状均匀下降，而是偏向一侧，导致换热效率低下。其四，水量大，水以柱状而不是以膜状沿管内壁下降，使偏离管内壁的水起不到换热作用。其五，没水，换热管干烧，换热管起不到换热作用。

（二）升膜式蒸发器

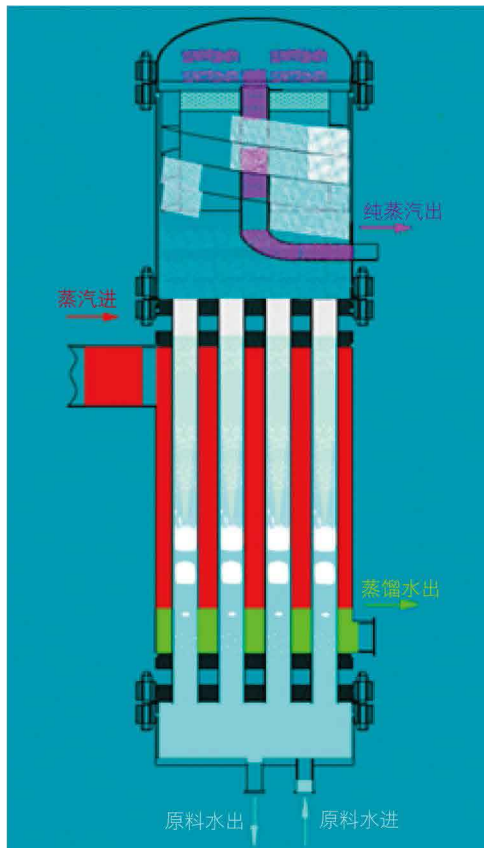


图2 升膜式蒸发原理

升膜式蒸发器（见图2）是原料水从蒸发器的底部进入，原料水自然均匀地分布到各换热列管

中。升膜式蒸发器每根换热管都遵循升膜蒸发的原理，升膜式蒸发器能发挥换热管100%（不计热损）的换热效率。

四 升膜式蒸发原理

升膜式蒸发（见图3）也被称为爬膜蒸发，其基本原理是：液体在沸腾过程中产生蒸汽气泡，蒸汽气泡上升产生的升力使液体与蒸汽并流向上流动，在向上流动过程中不断吸收热量使蒸汽量增加，当蒸汽气泡突破液体的阻力时，在管道中心部分高速向上流动的过程中使液体在管壁上向上流动，从而形成升膜蒸发。

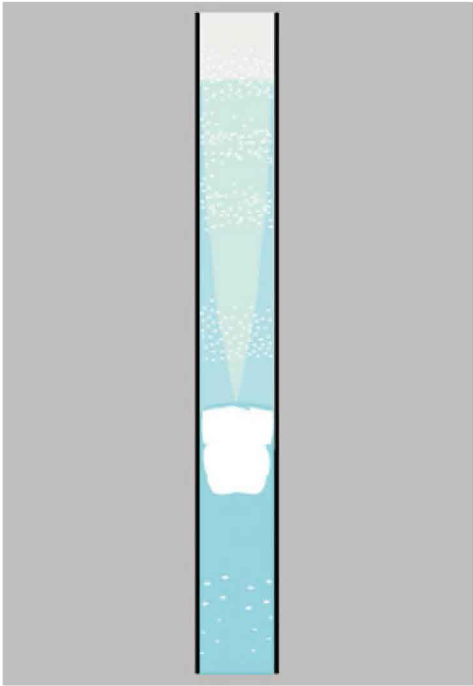


图3 升膜式蒸发原理图

五 蒸馏水机

就制备注射用水来说，蒸馏水机是较好的选

择。蒸馏水机的显著特点是：原料水经过蒸馏、汽水分离等方式得以纯化，获取注射用水；实现了热量向蒸馏水的转移。

蒸馏水机的最终目的是获取注射用水，对水进行蒸馏，一是为了加快蒸发的速度；二是为了在水的相变中让不挥发的粒子与水分离；三是对水中的微生物、有机物等加热易挥发的物质加热分解，采用汽水分离的技术手段对其进行分离去除。

20世纪早期至今，出现过多种蒸馏水机的产品类型，相关研究的主要方向无外乎两个方面：一是提高水质；二是节约能源。

对于提高水质来讲，主要是研究汽水分离机构的效率问题，大家熟知的分离方式有：独立组合式分离、重力分离、丝网除沫分离、螺旋分离（内螺旋、外螺旋）、导流板碰撞分离等。当然，我们认为，独立组合式分离当为首选，它能够组合使用各种有效的分离方式和手段确保产水水质。

对于节约能源来说，主要是研究能量利用效率问题，从单效重蒸馏水机、压汽式蒸馏水机到多效蒸馏水机的发展历程中可以看到行业科技人员所做出的不懈努力。

目前，国内具有代表性的机型主要有两种：一是以升膜式和降膜式为代表的多效蒸馏水机；二是以卧式和立式为代表的热压式蒸馏水机。

六 升膜式多效蒸馏水机

升膜式多效蒸馏水机的问世使蒸馏水机的研究达到了一个新的高度，具有划时代的意义，其优异的节能表现在全世界都在提倡节能降耗的今天显得弥足珍贵，毫无疑问地得到了行业及用户的信任与青睐。

升膜式多效蒸馏水机已经取得了中

国的发明专利（专利号：ZL.2011.1.0454524.4），同时取得了实用新型专利13项，具有中国人自己完全的知识产权。它填补了行业空白，已达到国际领先水平。

升膜式多效蒸馏水机已经稳定运行两年以上，各项指标均已达到或超过设计目标，并已应用在某外企输液生产中，该企业已顺利通过2010年版GMP认证，且该设备得到了用户和专家的认可与赞许。

（一）简介

升膜式多效蒸馏水机是集先进的升膜多效蒸发技术与独立组合式分离技术为一体的最新式节能环保型蒸馏水制备设备。

在国际上，美国Barnstend、德国Pharmaplan、瑞典HAFER、意大利Stilmas纯蒸汽发生器、立式热压式蒸馏水机等通常被误认为采用了升膜技术，但实际上是采用了沸腾式蒸发技术。升膜式蒸发是被公认为更符合蒸发原理、热效率更高的蒸发方式。

升膜式蒸发不是新概念，但把升膜式蒸发技术应用到列管式多效蒸馏水机上还是首创。升膜式蒸发技术与多效蒸发技术的综合应用是世界性难题，这也是在蒸馏水机的发展历程中一直没有出现升膜式

多效蒸馏水机的原因。升膜式与多效技术的采用可以使热效率达到100%（不计热损）。

列管多效式蒸馏水机是节约能源的很好选择。但是，由于存在上文中提到的问题，降膜式蒸发热利用率仅为30%~40%，并且不稳定，这是结构使然，也是降膜式多效蒸馏水机必须使用冷却水的深层原因。

（二）工艺流程

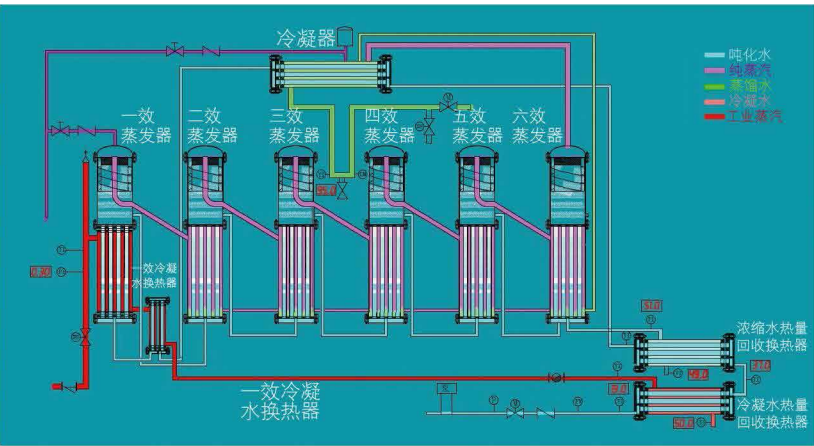


图4 升膜式多效蒸馏水机工艺流程示意

升膜式多效蒸馏水机的工艺流程（见图4）符合多效蒸馏水机的基本原理，主要组成部分包括原水泵、蒸发器、冷凝器、配套管路阀门仪表、控制系统、机架等。与降膜式多效蒸馏水机所不同的是，升膜式多效蒸馏水机彻底取消了预热器，增加了热量回收系统。

升膜式多效蒸馏水机的原料水由原料水泵进入，出口分别有合格蒸馏水出口、不合格蒸馏水出口和浓缩水出口，工业蒸汽的热量被原料水充分吸收几乎全部转化成蒸馏水的热量，中间过程没有任何原料水及热量（不计热损）损失。

升膜式与降膜式多效蒸馏水机的其他不同之处如表1所示。

表1 升膜式与降膜式多效蒸馏水机比较

项 目 \ 机 型	升膜式多效蒸馏水机	降膜式多效蒸馏水机
工业蒸汽冷凝水	低温液态	汽水混合物
预热器	无	有
冷凝水热量回收系统	有	无
浓缩水热量回收系统	有	无
冷却水	无	有
一效液位控制	无	有，断续、定时排放
产水电导率	稳定，电导率值更低	不稳定，时有超标
产水温度	稳定，在设定温度小幅变化	不稳定，多时在100℃以上
浓缩水	量小，排放比达5%~8%	量大，排放比达20%以上
分离方式	独立组合式，高效	简单局促，效果有限
布水	升膜，布水均匀，效率高	降膜，布水不均，效率低
安装	无特殊要求	要求横平竖直

七 蒸馏水机的能耗指标分析

蒸馏水机是一种高耗能设备，节约能源是蒸馏水机研究的重要课题。节能降耗是国家的战略要求，也是人类社会的发展需要。下文从能量守恒的角度对蒸馏水机的能耗指标进行剖析。

（一）分析方式

采用热力学原理，为便于分析，蒸馏水机运行的热源参照工业蒸汽，蒸馏水机的机体散热（热损）忽略不计。

（二）参数

- 工业蒸汽：0.3MPa干燥饱和蒸汽。
- 原料水：原料水初温15~20℃（按平均17.5℃）。
- 蒸馏水：出水温度为92~99℃（按平均95.5℃）。
- 冷凝水排放：0.3MPa饱和水。

表2 饱和水及饱和蒸汽表（按压力排列）

相对压力 (Pa)	饱和温度 (°C)	比焓 (千焦/千克)		蒸发潜热 (千焦/千克) $L_{\text{蒸发}}$	比熵 (千焦/千克·开)		蒸发熵差 (千焦/千克·开) $s_{\text{蒸发}}$	比容 (分米 ³ /千克)	
		饱和水 h'	饱和蒸汽 h''		饱和水 s'	饱和蒸汽 s''		饱和水 v'	饱和蒸汽 v''
0.1	102.317	428.9	2679.6	2250.7	1.3329	7.3277	5.9948	1.0455	1549.3
0.2	104.808	439.3	2683.4	2244.1	1.3608	7.2984	5.9376	1.0476	1428.1
0.3	107.133	449.2	2687.0	2237.8	1.3867	7.2715	5.8848	1.0495	1325.1
0.4	109.315	458.4	2690.3	2231.8	1.4108	7.2466	5.8358	1.0513	1236.3
0.5	111.372	467.1	2693.4	2226.2	1.4336	7.2234	5.7808	1.0530	1159.1
0.6	113.320	475.4	2696.2	2220.9	1.4550	7.2017	5.7467	1.0547	1091.1
0.7	115.170	483.2	2699.0	2215.8	1.4751	7.1813	5.7062	1.0563	1030.9
0.8	116.933	490.7	2701.5	2210.9	1.4944	7.1622	5.6678	1.0579	977.23
0.9	118.617	497.9	2704.0	2206.1	1.5126	7.1440	5.6314	1.0594	929.01
1.0	120.231	504.7	2706.3	2201.6	1.5301	7.1268	5.5967	1.0608	885.44
1.1	121.780	511.3	2708.5	2197.2	1.5467	7.1105	5.5637	1.0623	845.90
1.2	123.270	517.7	2710.6	2192.9	1.5627	7.0949	5.5322	1.0636	809.83
1.3	124.705	523.8	2712.6	2188.9	1.5780	7.0809	5.5020	1.0650	776.82
1.4	126.091	529.7	2714.5	2184.9	1.5929	7.0657	5.4728	1.0663	746.45
1.5	127.430	535.4	2716.4	2181.0	1.6072	7.0520	5.4448	1.0675	718.45
1.6	128.727	540.9	2718.2	2177.3	1.6209	7.0389	5.4180	1.0688	692.51
1.7	129.984	546.2	2719.9	2173.7	1.6341	7.0262	5.3921	1.0700	668.44
1.8	131.203	551.5	2721.5	2170.0	1.6470	7.0140	5.3670	1.0712	646.04
1.9	132.388	556.5	2723.1	2166.6	1.6595	7.0023	5.3428	1.0724	625.12
2.0	133.540	561.5	2724.7	2163.2	1.6716	6.9909	5.3193	1.0735	605.56
2.1	134.607	566.1	2726.1	2160.0	1.6828	6.9806	5.2978	1.0746	589.25
2.2	135.673	570.6	2727.5	2156.9	1.6939	6.9702	5.2763	1.0757	572.94
2.3	136.740	575.2	2728.8	2153.7	1.7051	6.9599	5.2548	1.0767	556.62
2.4	137.806	579.7	2730.2	2150.5	1.7162	6.9495	5.2333	1.0778	540.31
2.5	138.873	584.3	2731.6	2147.3	1.7274	6.9392	5.2118	1.0789	524.00
2.6	139.823	588.4	2732.8	2144.4	1.7372	6.9302	5.1930	1.0799	511.65
2.7	140.773	592.5	2734.0	2141.5	1.7470	6.9212	5.1743	1.0809	499.29
2.8	141.723	596.5	2735.2	2138.7	1.7567	6.9123	5.1555	1.0819	486.94
2.9	142.673	600.6	2736.4	2135.8	1.7665	6.9032	5.1368	1.0829	474.58
3.0	143.623	604.7	2737.6	2132.9	1.7763	6.8943	5.1180	1.0839	462.23
3.1	144.482	608.4	2738.7	2130.3	1.7851	6.8864	5.1013	1.0848	452.54
3.2	145.341	612.1	2739.7	2127.6	1.7939	6.8785	5.0846	1.0857	442.84

(三) 计算

前文已提到，蒸馏水的制备过程是纯化水到蒸馏水的纯化过程，同时是热量向蒸馏水转化的过程。分析蒸馏水机的热量转化过程的直接方法是要知道获取单位质量的蒸馏水需要多少热量。

多效蒸馏水机的一效蒸发器获取的工业蒸汽热量是设备运行总的热量来源，工业蒸汽经过换热后以冷凝水的状态排放。通过表2可以查到：0.3MPa饱和水焓值为604.7千焦/千克，饱和蒸汽焓值为2737.6千焦/千克。水的比热为 4.2×10^3 焦/千克·℃。经过简单计算可知：理论上，生产1kg95.5℃的水（非蒸馏水）需要消耗0.154kg0.3MPa干燥饱和蒸汽。

(四) 标准

1. JB/T 20030-2012（降膜式）多效蒸馏水机标准

JB/T 20030-2012（降膜式）多效蒸馏水机标准如表3、表4所示。据哈药集团检测，某厂生产的降膜式多效蒸馏水机实际 $Q_A/Q=0.465$ 。

表3 每小时产水量<4000L时的性能参数

型 式		列管式			
效 数		3	4	5	6
比值	Q_A/Q	≤ 0.45	≤ 0.34	≤ 0.27	≤ 0.25
	Q_B/Q	≤ 1.58	≤ 0.89	≤ 0.46	≤ 0.15
	Q_C/Q	≤ 1.15	≤ 1.15	≤ 1.15	≤ 1.15

注： Q_A ：单位时间内生产一定量的蒸馏水需消耗的蒸汽量（L/h）； Q_B ：单位时间内生产一定量的蒸馏水需消耗的冷却水量（L/h）； Q_C ：单位时间内生产一定量的蒸馏水需消耗的原料水量（L/h）； Q ：在0.3MPa蒸汽压力下单位时间内测得的蒸馏水产量（L/h）。

表4 每小时产水量≥4000L时的性能参数

型 式		列管式		
效 数		5	6	7
比值	Q_A/Q	≤ 0.27	≤ 0.25	≤ 0.22
	Q_B/Q	≤ 0.46	≤ 0.15	≤ 0.05
	Q_C/Q	≤ 1.15	≤ 1.15	≤ 1.15

注： Q_A ：单位时间内生产一定量的蒸馏水需消耗的蒸汽量（L/h）； Q_B ：单位时间内生产一定量的蒸馏水需消耗的冷却水量（L/h）； Q_C ：单位时间内生产一定量的蒸馏水需消耗的原料水量（L/h）； Q ：在0.6MPa蒸汽压力下单位时间内测得的蒸馏水产量（L/h）。

2. 升膜式多效蒸馏水机企业标准
(Q/HBZR 01-2015)

按照升膜式多效蒸馏水机企业标准，1kg0.3MPa干燥饱和蒸汽可以生产95.5℃的蒸馏水6.19kg（ 6.5/1.05 ），如表5所示， $Q_A/Q=1/6.19=0.16$ 。

由于采用了升膜技术与多效技术的融合，升膜式多效蒸馏水机可以实现冷凝水与浓缩水的热量回收，从而实现约40℃的低温排放，大幅度提高了工业蒸汽的利用效率。经国家医疗器械及制药机械质量监督检验中心检测， $Q_A/Q=0.113$ （ 检验报告编号：2015-ZJ-0002 ），下文进行经济分析时 $Q_A/Q=0.12$ 。

3. 热压式蒸馏水机

热压式蒸馏水机是以利用MVR压缩机（ 也被

称为“热泵” ）技术对二次蒸汽再压缩进而提高蒸汽内能的方式生产蒸馏水。

MVR压缩机的优势是利用低位能（ 无利用价值 ）的蒸汽通过压缩提高蒸汽内能，从而将蒸汽回收再次利用，当然这种方式可以节约蒸汽能源。但是，蒸馏水的生产过程完全可以不这么做，就升膜式蒸馏水机而言完全没有低位能蒸汽可以再利用。

从热压式蒸馏水机的几份公开资料中选取较为全面、具体的数据进行简单分析，以10000L/h热压式蒸馏水机为例，某公开资料的数据如表6所示。

从中可以清楚地看到： $Q_A/Q=0.21$ ，蒸馏水的产水温度并不是92~99℃，而是35~90℃。

表5 升膜式多效蒸馏水机企业标准

型 式		升膜列管式			
效 数		3	4	5	6
比值	Q_A/Q	≤ 0.16	≤ 0.16	≤ 0.16	≤ 0.16
	Q_B/Q	≤ 1.05	≤ 1.05	≤ 1.05	≤ 1.05

注： Q_A ：单位时间内生产一定量的注射用水所需消耗的蒸汽量（ L/h ）； Q_B ：单位时间内生产一定量的注射用水所需消耗的原料水量（ L/h ）； Q ：在0.3MPa饱和蒸汽下单位时间内测得的注射用水产量（ L/h ）。

表6 热压式蒸馏水机参数

项目 \ 型号	RY500	RY1000	RY2000	RY6000	RY10000	RY15000	RY20000
蒸馏水产量（ L/h ）	500	1000	2000	6000	10000	15000	20000
蒸馏水温度（℃）	35~90						
蒸馏水水质	符合中华人民共和国药典注射用水标准						
加热蒸汽压力	交流三相380伏50赫兹						
压缩机功率（ kW ）	16	22	37	120	180		
蒸汽加热耗气量（ kg ）	133	248	490	1300	2100		
净重（ kg ）	2400	3400	5725	16000	20000		
外形尺寸（ mm ） （长×宽×高）	3000×1400 ×2735	3500×1800 ×3015	4000×2400 ×3650	6900×4600 ×6700	7100×4700 ×6700		

（五）经济性对比分析

以10000L/h生产能力蒸馏水机为基准，降膜式多效蒸馏水机为6效机2台，升膜式多效蒸馏水机为6效机1台，热压式蒸馏水机为1台（见表7）。

表7 经济性对比分析

项目\型式	JB/T 20030-2012 降膜式多效 蒸馏水机 (92~99℃)	实测数据降膜 式多效蒸馏水 机(92~99℃)	热压式蒸馏水机 (35~90℃)	Q/HBZR01-2015 升膜式多效蒸馏 水机(92~99℃)
工业蒸汽 (千克)	2500	4650	2100	1200
原料水 (千克)	11500	11560	11500	10500
冷却水 (千克)	2100	—	少量（不计）	—
压缩机功率 (千瓦)	—	—	180	—
蒸馏水泵 (千瓦)	—	—	8	—
润滑油 (万元/年)	—	—	8	—
年运行成本 (万元)	1095	1793	1193	659
对比 (万元)	436	1134	539	0

注：本表工况及有关测算数据由某输液企业提供，不同企业数据会有不同。

通过表3和表4可以看出，降膜式多效蒸馏水机在产能大于4000L/h时需要0.6MPa的蒸汽，运行成本还要增加。热压式蒸馏水机出水温度低，会相对降低运行成本。

八 升膜式多效蒸馏水机的节能意义

中国是一个拥有13亿人口的大国，是一个具有巨大消费潜力的国家。随着国家实力的增强和居民收入的增长，人们对健康越来越重视。

中国制药行业从20世纪80年代中后期到现在已经有了长足的进步和发展，是国内为数不多的能够长期、快速发展的行业之一。

中国制药行业经过数轮五年一次的认证，企业发展越来越快，规模越来越大，管理越来越规范，企业实力越来越强，新型药厂、新的品种也越来越多，在国家战略上已经将生物制药、基因工程等作为国家重点支持、发展的行业。

蒸馏水机是无菌制药企业必备的制水设备，目前市场上使用的基本为中国20世纪80年代仿制的降膜式多效蒸馏水机，该机型运行不稳定、能耗高。

北京某咨询公司的数据显示，截至2014年底，中国共拥有医用蒸馏水机4.2万台，平均生产能力按4000L/h计算，平均能源消耗为每台400万元/年，全国每年蒸馏水机的能源消耗达1680亿元。若按升膜式多效蒸馏水机计算，全国每年蒸馏水机的能源消耗为614亿元，每年可以节约1000多亿元。

升膜式多效蒸馏水机的研制符合国家的能源战略，具有重大的经济效益和社会效益，升膜式多效蒸馏水机的推广和应用拥有广阔的市场空间。

作者简介

蔡春山（1970-），男，河北三河人，高级工程师，现任河北中然制药设备有限公司董事长，研究方向为升膜式蒸发，重点研究升膜式蒸发技术在制药用水系统中的应用。

纯化水储罐液位控制改装

■ 李庆国/云南神威施普瑞药业有限公司

摘要：本文针对纯化水系统中储罐液位物理设置不可调、液位不能显示、存在运行风险的现象，对原液位设置进行了分析，通过安装压力变送器及显示仪表，巧妙地设置模拟液位参数，解决了液位不可调节的问题。

关键词：储罐液位物理设置；压力变送器及显示仪表；液位可调



云南神威施普瑞药业有限公司现有一台0.5t/h的二级反渗透纯化水系统（见图1），于2003年购置安装于口服制剂纯化水站。因为采用干法制粒，其纯化水主要用于日常清洁，储罐为4吨的不锈钢储罐，使用小型浮子式液位开关安装于罐体的低、中、高三个液位段，与西门子PLC连接进行联锁控制。当水量达到低液位时，小型浮子式液位开关吸合，PLC模拟开关量触发，接触器吸合，纯化水循环泵方可启动；当水量达到高液位时，纯化水制备系统停止制水；当水量低于中液位时，纯化水制备系统启动开始制水；

水量低于低液位时纯化水循环泵停止运行（见图2）。在实际使用过程中发现，当循环水泵控制转换至自动运行后，由于储罐液位物理设置不可调且高位设置在罐体顶部，根据二级反渗透的产水能力0.5t/h计算，必须7小时以后才能停止制水。而转换为手动运行后，水量低于低液位后小型浮子式液位开关断开，但因为处于手动控制状态，通过转换开关手动位置对纯化水循环泵接触器直接进行控制，致使PLC模拟开关量断开且不能断开接触器、不能实现自动停止纯化水循环泵运行的功能，存在水泵缺水运行导致损坏水泵的风险。同时，实际使

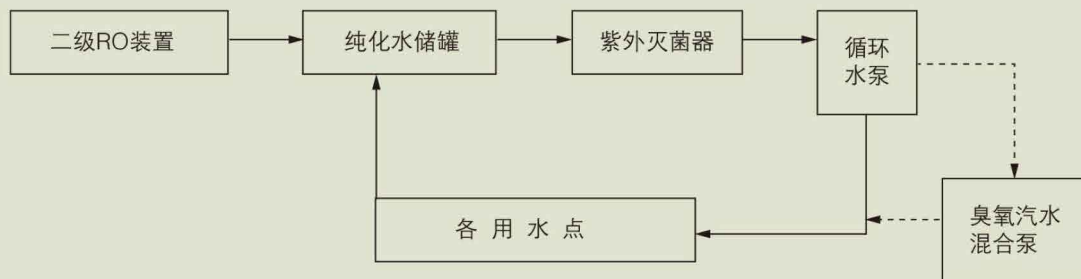


图1 二级反渗透纯化水系统流程图

用过程中不能直观地显示液位来测量罐内水量的多少，只能根据运行时间确定罐内的水量，存在制水量过多或过少的情况，增加了操作人员的劳动强度。于是，一种投入最少的改造费用，并能根据实际用水量调整液位，实现自动运行的模式成为改造过程中需要攻克的难题。

根据GMP规范（2010年修订）及其实施指南的要求，为尽可能减少污染的几率，我们找到了0~20mA模拟量输出的隔膜式压力变送器，它可耐受巴氏消毒或（臭氧消毒），在罐底使用快装卡箍进行安装。同时，选择使用了四点报警输出的显示仪表，将低、中、高报警输出连接至原PLC低、中、高报警输入点。在空罐时，对隔膜压力变送器的显示液位修正为0位置；然后，根据所需的液位进行设定，实现液位可调，直接以米

或者厘米的单位显示液位，使得液位一目了然。在满足生产用水的情况下，纯化水储罐内的水量可任意调节，通过低、中、高液位的报警输出实现纯化水循环泵的自动启停、纯化水制备系统制水的自动启停。使用自动运行模式，既避免了缺水运行对水泵的损坏，又减轻了操作人员的劳动强度。

使用结果显示，改进后液位控制系统运行稳定，使纯化水系统实现了全自动运行。

在新一轮GMP厂房改造过程中，由于技术不断更新，一些早期设备明显处于技术落后的局面，通过对老旧设备存在的问题进行分析，只要大胆尝试更新改造，老设备同样能够满足新技术的要求。^[P]

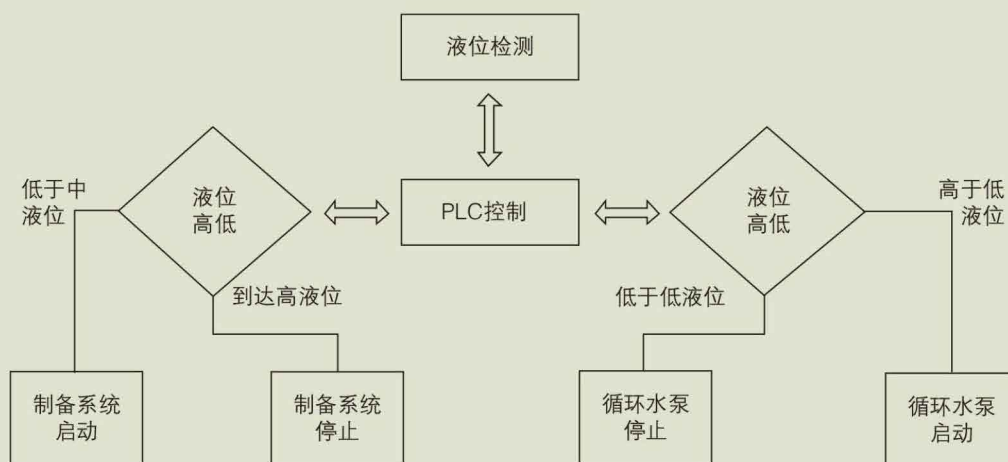


图2 PLC控制系统工作原理图

作者简介

李庆国（1975-），男，云南个旧人，工程师，云南施普瑞生物工程有限公司（现为云南神威施普瑞药业有限公司）设备主管。

新药典促进药品标准的提高

■ 石青/中国制药装备行业协会

药典是保证药品质量的法定技术规范，是药品生产经营、使用、检验、监管的法定依据。在我国经济发展进入新常态的新形势下，新版《中国药典》的颁布实施对于提高我国药品的技术质量水平、促进制药企业的优胜劣汰、推动我国制药产业的健康发展具有重要的意义。

药品标准针对影响药品安全性、有效性的因素，设定控制项目。因此，不仅要考虑药物本身的理化性质、生物性质，还必须考虑生产、贮存等各个环节影响安全性的因素。

新版《中国药典》紧跟国际药典标准的发展趋势，兼顾我国药品生产的实际水平，着力提高药品质量控制水平；通过提高标准要求，推动先进的检测方法与应用；淘汰落后的生产工艺，实现产品升级换代和产业结构调整。

在我国，很多种药品都有几十家甚至上百家企业同时生产，企业要想在激烈的市场竞争中保持优势，必须认真学习、研究新版药典，特别要认真学习、梳理、研究新版药典与本企业研发和生产品种相关的新标准、新技术、新要求，为执行新标准做好充分准备。

药品生产离不开制药装备，药品生产新标准、新技术的实施制药装备行业任重而道远。

随着经济发展的全球化，医药产业在全球范围同步研发、同步注册的趋势是必然的。一个国家的药品标准既可以成为促进国际交流的催化剂，又可以成为国际贸易的技术壁垒，正所谓“得标准者得天下”，中国制药要想在国际市场中占有一席之地，就必须标准先行。

《中药煎药机》国际标准发布

■ 董春亮/中国制药装备行业协会

2015年11月6日，ISO国际标准组织中央秘书处正式发布了《中药煎药机》（*Herbal Decoction Apparatus*）国际标准（ISO 18665:2015），这是我国制药装备第一个国际标准。《中药煎药机》从企业标准、行业标准（JB/T20133-2010）、国家标准（GB/T30219-2013）到国际标准，一步一个台阶，取得了国际性的突破。

2009年，ISO国际标准组织成立了ISO/TC249中医药技术委员会，秘书处设在中国。该委员会提出了草药煎煮设备的国际标准提案，由北京东华园医疗设备有限责任公司总经理姜黎滨担任项目负责人，经过长达6年的努力，从提交国际标准提案起先后经历了五次国际性会议，《中药煎药机》国际标准终获发布。



中华人民共和国国家标准

GB/T 15692—2008

制药机械术语

Terms of pharmaceutical machinery

1 范围

本标准规定了制药机械及设备的术语及其定义。

本标准适用于制药机械及设备的设计、制造、流通、使用及监督检验。

2 一般术语

2.1 制药机械

pharmaceutical machinery

完成和辅助完成制药工艺的生产设备。

2.2 制药机械（设备）新产品设计确认

new pharmaceutical machinery (equipment)
design qualification

制药机械（设备）新产品的的设计符合《药品生产质量管理规范》，满足用户需求标准要求等方面的核实及文件化工作。

2.3 设计确认

design qualification DQ

使用方对所选制药机械（设备）满足《药品生产质量管理规范》、产品标准、用户需求标准及制造商的确认。

2.4 验证

validation

证实任何程序、生产过程、设备、物料、活动或系统确实能导致预期结果的有文件证明的工作。

2.5 安装确认

installation qualification IQ

设备安装后进行设备的各种系统检查及技术资料的文件化工作。

2.6 运行确认

operational qualification OQ

设备或与设备相关的系统达到设定要求而进行的各种运行试验及文件化工作。

2.7 性能确认

performance qualification PQ

证明设备或与设备相关的系统达到设计性能的试生产试验及文件化工作。

2.8 标准操作规程

standard operating procedures

对制药机械（设备）的操作程序、设备安装调整、维护保养、故障处理等事项作出说明和规定的文件。

2.9 在位清洗

cleaning in place CIP

系统或设备在原安装位置不拆卸、不移动进行的清洗。

2.10 在位灭菌

sterilization in place SIP

系统或设备在原安装位置不拆卸、不移动进行的灭菌。

2.11 在位检测

inspection in place

在制品在原系统或设备上不需转位到其他系统或设备，直接进行的质量检测。

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：010-87584931-131/118

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

联系人：谢 文 王莉莉





发送对象：制药装备行业相关企业

印刷单位：北京中石油彩色印刷有限责任公司

印刷日期：2016年1月

印 数：5000册

