

真空均质乳化机技术在医药领域的应用

在乳剂药品如软膏、乳霜等的整个生产过程中——必须按照严格的产品卫生或无菌级标准进行管控。各种原料必须在受控、安全和可重复的条件下以定量的方式进行均质、加热、冷却、灭菌与填充。生产系统必须包含在线清洗（CIP）、在线灭菌（SIP）和在线干燥等装置；此外，为了记录和追踪，整个生产过程必须自动化，符合良好自动化制造规范（GAMP）5 的要求。

文 /Martin Koch

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220344

传 统批次制备乳剂的方法是使用搅拌罐和分散器。在搅拌分散的过程中，需要在层流下投加活性成分，这涉及到大量手动工艺步骤，而且由于搅拌罐的搅拌效率有限，该工艺十分耗时。如今，FrymaKoruma 推出的乳化系统可以将所有工艺步骤集中在一个罐体系统内实现，并在生产工艺中加入了真空功能，可以更加有效地实现混合和均质。不仅如此，FrymaKoruma 还为每个客户提供量身定制服务，使系统可以更好地节省投资成本、占地空间及清洁时间，并简化整个生产过程。

核心组件：转子定子均质器

例如，生产一种水包油的乳剂产品，在最初的阶段两相是不

相溶的。此时工艺的关键是转子定子系统要产生足够的剪切力。在 FrymaKoruma 的乳化系统中，首先，原料会通过真空抽吸的方式从物料仓或储罐直接进入均质器的混合腔，在其中进行第一步的混合。接着，在均质器运转的条件下，设备会先将含有乳化剂的一相吸入均质机，然后立刻再吸入第二相；由于存在乳化剂，

在高速搅拌的作用下，两个不相溶的相态会先转成粒径较粗的且初步乳化的分散态，然后在均质器的作用下转变为粒度更细、更均一的乳剂。根据不同的原料配方，很多乳剂可能在第一次通过转子定子区域后便已成型；也有可能需要均质更长的时间，使得产品中的液滴能够达到更小的粒径。FrymaKoruma 的设备在



FrymaKoruma Dinex 高剪切乳化机的内置转子定子均质器

本文作者系宝赛司技术中心负责人。



FrymaKoruma Dinex 乳化系统

转子定子均质器前方外置了一个预混腔体，使用户能够更容易地控制物料进入均质器前的关键阶段。

物料循环

两相初混合后，产品会通过转子/定子的推送循环回容器：从容器下方通过均质器进入容器上方，最后再返回均质器。这种强制的循环路径使企业能够准确评估整个批次需要的时间：通过记录物料通过转子定子均质器一次的时间，可推出所需的循环次数和均质时间。物料外循环的另一个优点在加热和冷却过程中非常明显。尤其是在涉及大批量和容器的大情况下，很难仅凭产品本身保持均匀的温度，而采用物料外循环则能使径向温度的分布相对恒定，而且在加工结束时还可以通过应用高水平真空，确保消除气泡，并产出光滑、有光泽

和稳定的产品。

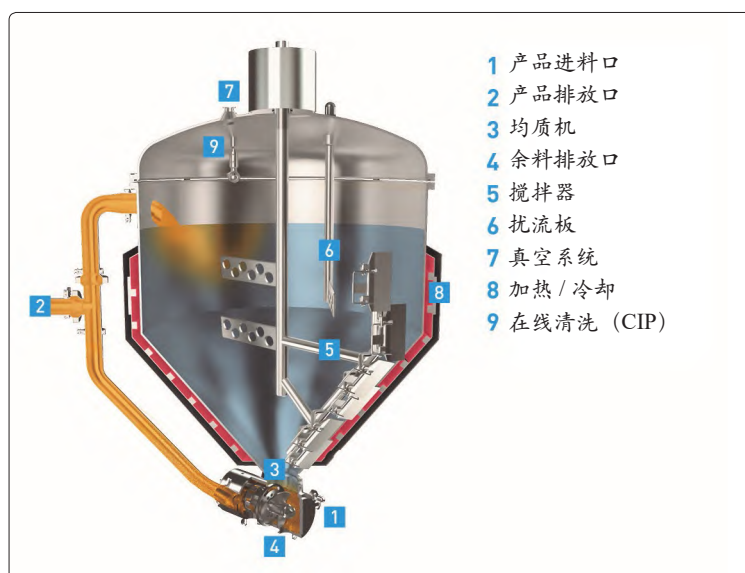
脱泡过程

根据产品的性质，其密度可能会在工艺阶段显著下降。脱泡工艺会显著影响下游灌装的程度和生产率——产品及容器的类型将决定容量灌装的公差要求，如果在灌装前能够进行恰当的脱泡，则能使灌装精度更容易地保持在公差范围内。在FrymaKoruma的乳化罐内，产品完成脱泡后可以在均质器的泵送作用下排入缓冲容器中，这时可调节定子就发挥了重要作用。在均质模式下，转子和定子靠得很近，对产品的剪切作用就十分强烈；而在泵送模式下，通过调节定子位置，可以将转子和定子分离，剪切作用会因此大大降低。所以在泵送模式下，物料被均质器排放后产生的温升也十分微小。对于极易起泡的产品，则可以采用

短回路循环。通常的循环回路会将产品输送回容器的顶部，而在使用短回路循环后，产品会被输送回罐体底部的锥形区域，避免了与空气接触。这些功能使得脱泡工艺可以根据具体的产品而改变——既可以进行完整的循环，也可以只是简单地通过观察镜下的搅拌器进行搅拌，以消除产品中夹带的空气。

工艺放大

通常，配方和工艺是在实验室规模上进行研发的，批量约为1 ~ 10 kg，研发完成后会转移到批量为1000 kg及以上的大型生产设备上。一般情况下，批量大小仅增大为原来的10倍，例如，从10 kg增大至100 kg，从100 kg增大至1000 kg。在研发陌生的配方或工艺时，需清楚：该工艺或产品的生产在更大批量下可能会变得不可预测，并因此



FrymaKoruma Dinex 罐体结构图

带来巨大的风险。如果想要在产品的整个生命周期内完全避免此类事件发生，那么根据参数研发准确且完整的放大模型就非常必要。仔细观察工艺的各个步骤可以发现，当批量乘以 10 时，所有的尺寸和元素并不一定会以相同的比例增加。

在现实中，因为一些限制条件，会使得精确计算放大变得更加困难。例如，市面上的电动机仅有几种特定的额定转速，并且不能记录性能增量。即使电动机是根据零件清单定制的，也只有部分尺寸可用。此外，不同厂家生产的电动机的几何结构、机械以及产品特有的多重特征也会给计算带来影响，所以在这种情况下的计算并不精确，只能是种近似结果。

系统工作原理

对于 FrymaKoruma 真空均质乳化机系统来说，其定转子结构的均质器位于主罐体下方。系统的定子滑块可调节位置，方便将定子从高剪切区移出。首先，

主罐体中的产品会通过罐底部的出口（也是均质器的入口）输送至均质器。接着，在预混合腔内，混合输送浆使产品向下加速运动。预混合腔周围有多个进料阀，粉末和液体可以通过它们在真空下被吸入。所有进入混合腔的物质会直接汇入混合浆生成的湍流中，并立即混合，以免形成结块。下一步，预混合后的产品会通过推送浆水平加速运至转子定子均质器。在转子/定子部分，转子会将产品加速至拥有 35 m/s 的圆周速度，然后在 1 mm 的距离内降至 0 m/s。这意味着在剪切柱中加工的产品会受到推力和剪切力的共同作用，从而使乳化液滴的尺寸减小到 1 μm 甚至更低。然后，转子/定子下游的泵臂会将产品输送至旁通管线。产品可通过长回路泵输送至主罐体上部，或通过短循环，直接回到罐下部的锥型部分。在主罐体中，一个对转同轴搅拌器会对产品进行宏观混合，然后将其送回均质器。罐体配备的双层夹套可使用水或蒸汽进行加热或冷却。

最后，成品通过安装在均质器输出端的再循环管排出。在出料过程中，可以选择均质分散模式对产品进行再平滑处理，或选择泵送模式，在无剪切的状态下加泵送出。

确保无菌操作

对于药品来说，从实验室样品到商业生产都受到严格的标准管控，这是为了确保产品的纯度和质量。FrymaKoruma 真空均质乳化机可以按照工艺需求进行设计，以满足不同的生产需要。例如，注射水（WFI）可以通过流量计直接从罐顶注入主罐体内部，其他的原料可以通过均质器混料腔周围的进料口加入。原料的加入可以是非无菌的，也可以是无菌的，并支持粉末加入或其他不同的接口形式。如果需要将无菌粉末加入系统，则可以将系统与配备的隔离器相对接；隔离器带有层流系统，并且带压工作，同时也可配备集成式的称重站，整个内部可以用过氧化氢进行消毒保护。以这种方式配置隔离器可为无菌加料提供充分的产品保护，同时也能对操作员进行保护，这在添加高活性成分时至关重要。

如果企业采用的工艺允许对设备进行在线清洗（CIP），那么 FrymaKoruma 就可以为工艺增设在线灭菌（SIP）的功能，在线灭菌既可以针对整个系统，也可以按照需求针对特定部分的组件。为此，FrymaKoruma 的均质器以及搅拌系统都可配置双层机械密封，且支持对机械密封屏障液进行灭菌，并将所有管道保持在同一梯度。即使是设计方面无法避免的末端，也符合相关的



FrymaKoruma Dinex H 700 型

制造标准。为了满足更小死区、更佳清洗能力和更小产品损失的要求，在整个生产系统中，FrymaKoruma 使用了隔膜阀和 / 或隔膜阀组。

为了能适应在生产不同的产品之后以不同的方式对装置进行清洁，CIP/SIP 还被分解成许多基本操作，以便为任何给定的产品配置合适的清洁程序。由于系统无菌是一个重要的标准，所以不同测量点的温度记录都会被集中保存（即温度映射），并作为验证系统无菌的基础。系统运行时，会监测所有关键点的温度，记录每个测量点的最小值、最大值、平均值和 F_0 值，并在灭菌方案中显示。直到灭菌成功完成后，该系统才能通过无菌认定并进行生产。

专为医药及个人护理品设计的高剪切乳化机

FrymaKoruma Dinex 是生产乳霜、乳液、凝胶、软膏及其他类型分散剂型的、已经验证的首选系统。Dinex 机器和相关的自动化概念可满足肠外、肺、经口和经皮剂型生产过程中各个方面的特殊要求，为精确加工广粘度范围的产品提供了理想的平台。

宝赛司集团拥有三个领先品牌 FrymaKoruma、Stephan 及 Terlet，它将长期的专业知识与挑战者心态结合在了一起。作为一个能快速应对市场变化的合作伙伴，宝赛司可从第一个产品概念到工业化为客户提供全程的支持，帮助客户将想法付诸实践。宝赛司的工艺技术培训中心是一个尝试新想法的空间。在这里，客户可以在配备专业设备的实验室中开发或改进配方，测试任何类型的机器，进行放大和生产批次测试。同时客户也可获得有关技术设备和扩展功能的专家的建议和支持。通过可持续和创新的解决方案，宝赛司推动客户实现眼前的成功，并帮助他们塑造未来的市场。



我们把**健康**
传递 到您的手中！

We passed the health of
your hands!

卫生级气动控制阀技术要点：

- 采用全不锈钢材质制造，洁净，无腐蚀；
- 阀体采用自排放角形结构，无流动死角、无凹坑，流通通畅，易清洗，无积液、积垢；
- 完美支持CIP清洗和SIP消毒系统；
- 完美支持灭菌注射用水（WFI）系统；
- 单座密封机构，可严密关闭；
- 所有密封均采用PDA认证密封件，保证洁净工况；
- 阀体内表面经电子打磨，表面粗糙度可达到0.4微米（客户可指定抛光要求）。



浙江派沃自控仪表有限公司

ZHEJIANG PARI WORLD AUTOMATION MATER CO. LTD

地址：永嘉县东瓯工业区张堡东路

电话：0577-67987671 67373556

传真：0577-67373567

邮箱：sales@pwvalve.com 网址：http://www.pwvalve.com

广告