

流化床技术中重要的影响因素有哪些？

流化床系统有着许多不同的优点——良好的传热、高效的干燥以及充分的混合。这些都得益于在流化过程中颗粒能够进行自由运动，以此增大与工艺空气和制粒液体的接触表面积。不过，要充分发挥流化床的优势，在实际操作过程中还需要选择合适的方法，并注意一些重要参数带来的影响。

文 / Michael Benjamin

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220944

流化床系统的关键组件有流化床处理器、工艺空气处理系统以及废气处理系统等。为使工艺尽可能实现精准控制，在系统开发时还可以重点关注气流的优化、高效的进料和排料等概念。这将有助于实现更高的产量、更快速的工艺，并确保最终产品质量的可重复性。

那么流化床又是如何工作的呢？为了使产品流态化，工艺气流会直接从下方通过分配板。从分配板流出的切向气流可使产品进行均匀的运动，确保能源的有效利用；而在后续的喷雾过程中，这也将使产品的质量更为均匀。在工艺空气离开系统之前，集成过滤系统还会对其进行净化。对此，有多种不同的方案可供选择，包括单室过滤器系统、双室过滤器系统和筒式过滤器系统。

根据实际情况，还可以通过

设置静态冗余备用过滤器、可清洁过滤系统或带有溶剂回收的循环操作来处理下游废气。

流化工艺决定了颗粒的形状

在流化床工艺中，采用不同的操作方法会对最终得到的颗粒以及工艺产生影响。例如，喷雾造粒可以通过顶部喷雾系统或切向喷雾系统来实现，而底部喷雾方法用于微丸或微片包衣。每一种方法都有各自的优缺点。顶部喷雾法可以生产出更细且多孔的颗粒，但生成的颗粒形状不太规则。而且由于存在“胡须效应”（即产品会粘附在喷嘴），顶部喷雾法还需要更高的喷雾压力（至少

为 0.75 bar）。但是，与底部喷雾法相比，这种方法对粉末流动特性的要求很低，这抵消掉了它的缺点。此外，底部喷雾法产生的颗粒较大。

切向喷雾法的优点之一是减少了制粒工艺所需的时间。在切向喷雾法中，制粒液通过二元喷嘴加入，该二元喷嘴与物料容器壁的底部相切。结果，制粒溶液可以被喷射到粉末颗粒以最高速度移动的区域（由于产品是循环运动的，这也是具有最长干燥路径的区域）。因此，切向喷雾法的干燥过程效率得到了大幅提高，喷雾速率也比其他两种方法要高（高出 30%），喷雾时间也更短。



Diosna Processlab 中的流化床系统

本文作者系 Diosna Dierks & Söhne GmbH 制药实验室负责人。



流化床处理器细节



Diosna 公司的流化床处理器

此外，切向喷雾法对于过度润湿的颗粒并不敏感。在生产过程中，为了达到特定的目标粒度，切向喷雾法往往需要使用更少量的制粒液体。切向喷雾法也有助于生产较粗的颗粒；在干燥过程中，可以通过调节喷嘴的压力（液滴大小）来得到所需的颗粒状态，如当喷嘴压力较低时就会得到更粗的颗粒。

影响流化工艺的参数

此外，还有许多其他因素也是制药企业在生产时应纳入考虑的，因为它们在流化工艺中也有着重要的影响。例如，设备应是抗冲击压力的，并且应用了经过认证的安全概念；工艺应以可重现

和自动化的方式进行，并且要求进行设置的时间很短。

在生产高活性物质时，系统不仅应符合特殊的密闭标准，还需要纳入从 WIP（在位清洗）到 CIP（在线清洁）的全面清洁概念。另外，配有在线质量控制系统，如集成的过程分析技术（PAT）系统，以及符合 GAMP 5 标准也都是对系统的基本要求。

也有许多会对流化工艺产生影响的参数。如进气温度——该温度越高，颗粒越细；如果降低进气温度，那么在相同的喷雾速率下，系统就会生产出更粗的颗粒。相反，空气湿度越高，产生的颗粒便会越粗，并且干燥的时间也会越长。

喷嘴的位置也对流化工艺起着决定性的作用。在顶部喷雾法中，最佳的喷嘴高度应保证喷雾能够覆盖整个流化床床面。如果喷嘴离流化床太近，那么虽然床面可以被完全润湿，但这却会导致产生的颗粒更粗。反之，如果喷嘴的位置太高，那么粘合剂在接触粉末颗粒之前就会干燥（由于喷雾干燥效应），产生的结块就会更细。

喷嘴的尺寸也是一个重要的影响参数。根据众所周知的一条行业通则——雾化气压越高，雾滴尺寸便越细，由此可以得知，

当喷嘴尺寸越大时，产生的液滴也会越大（在相同压力下）。

提高生产的安全性和可靠性

通过上文所述可以看出，影响流化工艺的因素非常多，所以需要大量经验来维持流化床工艺在各个方面的平衡，以确保最终产品的性能可以得到优化。技术的安全性和可靠性固然重要，但整个流程的保障工作也不可忽视。只有当气流、进料与排料概念以及制粒过程相互间都完美协调时，才能确保产量的提高、工艺的提速以及最终产品质量的可重复性。这就是 Diosna 为 CAP 流化床处理器提供多种可选组件的原因。这些组件包括制粒液体容器、清洁站、整粒机、升降柱以及真空输送系统。设备的所有组件都可以集成到整体控制系统中，并发挥关键的作用。Diosna 在公认的标准系统的基础上，为 CAP 流化床处理器内部开发了必要的硬件和软件解决方案。使用的软件均符合 21 CFR Part 11 的要求，并为批量数据采集和记录提供了广泛的选项，而且也采用了 PAT 技术。还有一点非常重要：Diosna 为软件设计了直观的用户指南和阶段性的配方创建系统，可确保系统安全可靠地运行，并使整个流化床工艺在各个方面都保持完美的平衡。 ●