

高精度失重式喂料机：连续制药工艺的核心

目前全球制药生产厂家正在经历一场彻底的生产方式变革——精心设计且稳定的连续制药平台，具有开发时间更短、制造效率更高的优势。美国食品药品监督管理局（FDA）已经批准了多种连续制药工艺生产的药物，包括 Vertex 福泰公司生产的用于治疗囊性纤维化的 Orkambi 和 Janssen 杨森公司生产的 Prezista，这些具有里程碑意义的事件，是全球制药行业从批次生产向连续生产转变的开端。

文 / Sharon Nowak

几家国际制药巨头正在评估将一些传统的批次工艺转化为连续工艺。这些工艺包括连续直接压片（或连续混合）、连续湿法和干法制粒、连续包衣和连续热熔挤出。所有这些工艺的核心都是失重式喂料机（如图 1 所示），它负责将辅料、活性药物成分（API）和润滑剂直接输送到连续工艺过程中。本文将概述高精度喂料技术在连续制药工艺中的重要性。

喂料机精度的定义

为了全面定义喂料机精度，有必要引申出三个独立且不同的评价参数：重复性、线性和稳定性。重复性反映喂料机的出料速率在指定操作点的一致性；线性评估喂料机在其整个工作范围内以要求

的平均速率出料的精确度；稳定性衡量性能随时间而变化的情况。

重复性是喂料机用户最熟悉的性能统计数据，它可量化出料速率在短期水平内的一致性。重复性对质量保证非常重要，因为它可以测量出料流和产品本身的预期可变性。通过从出料流中提取一系列固定时间间隔的连续样本，对其进行称重，然后计算样本重量的 $+/-$ 标准偏差，以所取样本平均值的百分比表示。

重复性测量流速的可变性，而线性报告喂料机在整个喂料工作范围内提供所需平均速率的情况。一个完美的线性度体现在设定点与实际平均喂料速率之间的直线对应关系。为了进行线性测量，必须从喂料机的出料中取出几组定时取样本。通常情况下，会在以下各种流速下获得 10 个连续的取样本并称重：满量程的 5%、25%、50%、75% 和 100%（最



图 1 用于连续制药的科倍隆创高精度失重式喂料机

小的测试流量应在喂料机的最大速率比下进行）。

如果一个性能完美的喂料机不能长期保持其性能，那么它就没什么价值。许多因素都可能导致性能偏差，包括喂料机类型、控制和称重系统稳定性、物料的处理特性和可变性、喂料机的机械系统维护以及操作环境本身。

本文作者系科倍隆创（Coperion K-Tron）食品和制药业务发展经理。

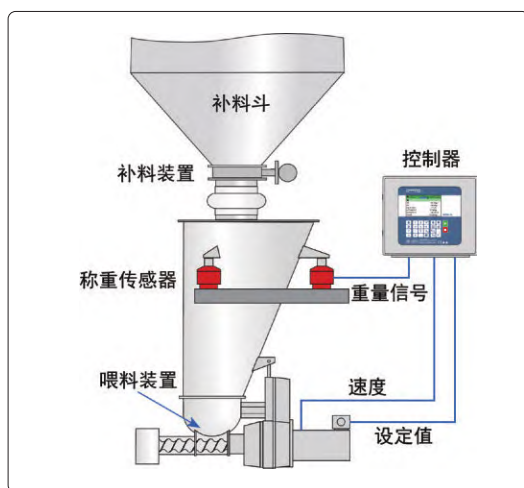


图2 典型的失重式喂料机配置图

漂移可通过校准检查检测出来，通常只需进行简单的砝码对比称量调整即可解决。

用户最终将根据操作经验确定校准检查的适当频率。对于1% ~ 5%范围内的精度要求，体积式喂料机通常就足够了，而失重式喂料机则用于精度为0.25% ~ 1%范围内的应用。对于连续制药过程来说，需要在秒与秒之间实现高精度的要求，失重式喂料机必不可少。

连续操作下的重量喂料与体积喂料对比

根据定义，重量喂料机以某种方式测量流量的重量，然后调整螺杆转速，以达到并保持所

需的设定值。体积式喂料机不称重流量，它们通过在单位时间内输送一定体积量的物料来运行，并通过标定过程推断出重量流量。

本文描述的喂料机是典型的双螺杆设计，通常用于制药行业，因为它们更适合流动性差的物料或黏性物料。两个同向旋转的螺杆允许一个螺杆对另一个螺杆进行持续的“自擦拭”，物料不会在螺杆套筒中积聚，这样有助于保持恒定的流量。

体积式喂料

体积式喂料机的工作原理是在单位时间内输送一定体积的物料，通过改变螺杆转速来改变流量。影响体积式螺杆喂料机精度的三个因素分别是：每次螺杆旋转输送体积的一致性、螺杆转速控制的精度和物料密度的可变性。

通常，体积式喂料机是开环设备，无法检测物料密度的变化，更无法根据密度的变化而调整对应转速。由于开环设计，螺杆上的物料粘连和喂料料斗底部的压载变化会改变螺杆每转的体积关系，导致实际出料量偏离标定值，并且对外没有任何提示或报警。

相反的，重量喂料机会自动检测并自适应这些情况。例如，当螺杆

喂入极黏物料而发生粘连时，体积式喂料机无法识别也无法做出反应。而在重量喂料机中，控制系统会检测到重量没有因物料特性而发生变化，并发出警报或进行相应调整。

此外，由于体积式喂料机中的出料速率是与螺杆速度成正比的线性函数，所以喂料机和下游工艺设备无法检测诸如物料溢流等失控状态，即使在料斗中使用料位传感器，也可能因为溢流过程瞬时且复杂而无法及时报警，而大多数重量喂料机则可以自动检测这些情况并发出警报。

失重式喂料

在连续制药过程中最常用的重量喂料机是失重式喂料机。失重式喂料机直接测量和控制出料的流量，通常安装在称重底座上或悬挂在称重传感器上，并具有良好的物料密封性。

失重式喂料机由料斗和喂料部分组成，它们与上下游设备通过软连接隔离，杜绝了上下游的应力传导，因此喂料机可以进行连续称重。如图2所示，当喂料机出料时，系统重量减少，设备通过控制螺杆的速度，使单位时间内减少的系统重量等于所需的喂料量。而对于连续制药工艺，喂料机不仅需要超高精度称重传感器，同时还要有快速反应的控制系统。

在如图3所示的重量/时间的曲线图中，向下的斜线表示喂料速率设定值。负斜率($\Delta W/\Delta T$)表示单位时间内所需的系统重量减少。喂料循环从重量最大的满载料斗开始，随着喂料的进行，测量的重量会不断与斜线上的目标重量进行比较。两个值之间的

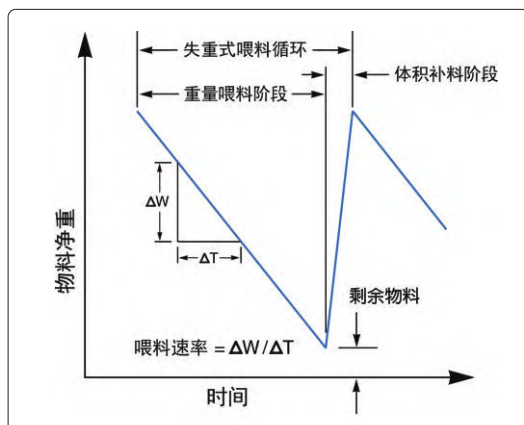


图3 失重式喂料原理图

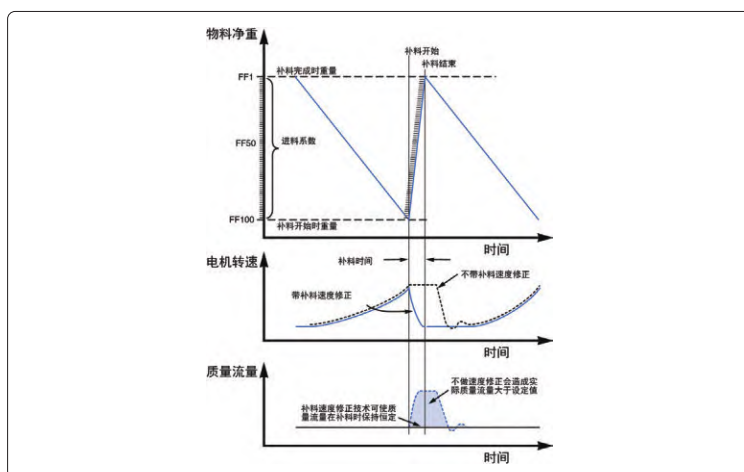


图4 连续喂料工艺中的补料阵列



图5 科倍隆槽创失重式喂料机搭配真空上料机

任何差异都会触发螺杆转速的变化。例如，如果由于材料密度的突然增加而出现过量出料的情况，检测到的料斗物料重量会低于所需（设定点）重量，从而触发螺杆转速降低，以使重量返回到设定点值。

连续工艺的补料操作

在连续工艺中，补料装置的设计对喂料机的性能也至关重要，它不仅会影响工艺效率，还会影响操作、工艺安全和最终产品质量。

当喂料机料斗内的料位过低时，则必须进行物料补料。在这

些短暂且周期性的补料阶段，喂料机一边进料一边出料，无法进行直接连续的重量测定，所以流量控制是通过体积模式实现的。传统的操作方式是，在整个补料阶段保持恒定的螺杆转速，该速度等于补料开始时的螺杆转速。例如，如果在系统检测到需要补料时，螺杆转速为 60 rpm，那么在补料期间，螺杆速度将一直保持在 60 rpm。补料完成后，喂料机重新回到失重模式，系统计算重量并调节螺杆到对应转速。

然而，有些物料在料斗底部的密度会随着补料时物料的增加而升高，如果补料阶段采用恒定的螺杆转速，则会造成实际出料的重量流量大于设定值，这违背了连续制药过程所需的恒定喂料量。这时就需要另一种方法来使螺杆转速在补料过程中逐渐降低，以补偿物料堆积密度的增加。我们可以通过在控制器中存储一组称为进料系数的指数，这些值对应喂料时的物料密度及其机械参数，并在整个喂料循环中进行计算，小的进料系数表明在给定重量所需的螺杆转数高，物料密度低。如图4所示，喂料过程中随着料斗物料重量的减少，控制器

会测定并存储一组多达 100 个的进料系数，然后，根据补料过程中每个阵列点检测到的料斗重量，可以推断出实时的物料密度，再调用其进料系数阵列值对应的螺杆转速。这样，在补料过程中也可以保持重量补料的准确性。

此外，如图5所示，喂料机补料系统的典型组件还包括位于补料料斗上方的真空上料机。需要注意的是，控制上料机操作和喂料机补料需求的集成补料系统是也是影响整个工艺精度的关键。

其他需要考虑的设计参数

除了选择合适的喂料技术，还必须注意喂料系统组件的整体配置和设计。例如，在失重喂料时，平台振动或者外界干扰都会影响重量测量，从而影响喂料速度的控制。采用无应力传导的软连接和防震支架有助于将喂料系统和外界影响隔离。此外，喂料机本身的称重和控制系统需要具备抗振、抗干扰能力，这样设备才能够区分物料重量变化和外界振动。

在制药行业的喂料机设计中，必须考虑整体卫生设计和 cGMP 标准，以及安全处理活性药物成分等因素。此外，还应考虑物料和清洁介质的特性。当处理高活性物料时，必须考虑喂料机的整体密封性，以及将物料输送到喂料机和从喂料机输送到下游工艺的方式。

在很多连续制药产线中，空间和人体工程学设计是选择集成式喂料机的重要考量因素，比如可以选择滑轨式底座、喂料机提升机构或在出口处设置换向阀等，这些都需要在设计阶段与喂料机制造商进行沟通和确认。