均质乳化机在制药行业连续制造模式中的应用与研究

张盛雄

无锡意凯自动化技术有限公司

摘要：均质乳化机拥有独立的循环系统、清洁系统、加热系统、真空系统、料位控制及进出料系统，这些独立的系统结构使均质乳化机拥有更广泛的适应性，既能作为独立的机型满足单机客户生产的需要，又能通过自身留有的接口，接入自动化连续生产线，作为制药行业前端原料均质部分的关键设备，这种作为专门乳化单元接入连续生产结构的模式，为均质乳化机进入制药行业，提供了自身所拥有的优势和特色。

关键词：均质乳化机；连续制造；制药行业

1　均质乳化机应用行业及特点

均质乳化机是一种将两种不相容的液体（一种是水，另一种通常是油）转变成均匀分布的液液分散体（乳液）的专用设备，乳液通过高速旋转的剪切转子与定子，让液滴不断地变形和撕裂，使一相融入到另一相之中，经乳化后液滴通常小于 10 μm，从而使分散体系长期保持相对稳定的状态。均质乳化机广泛应用于日用化工、食品和制药等行业。

均质乳化机自成系统，可以作为独立均质乳化单元使用。其特点是自带预处理水锅和油锅，水锅、油锅自带加热和温控装置，水锅、油锅与均质乳化主锅通过管道联结。乳化主锅是均质乳化机的核心部件，其内装有用于均质的高速旋转的均质头与均质套，均质头与均质套之间留有用于液体流经的间隙，使液体流经间隙后被挤压、变形和撕裂。同时，主锅内装有用于搅拌来自水锅、油锅液体的搅拌机构，使进入主锅的水油两相液体经搅拌机构充分搅拌和混合后进入均质系统内。均质乳化机拥有独立的循环系统、清洁系统、加热系统、真空系统、料位控制及进出料系统，这些独立的系统结构使均质乳化机拥有更广泛的适应性，既能作为独立的机型满足单机客户生产的需要，又能通过自身留有的接口，接入自动化连续生产线，作为制药行业前端原料均质部分的关键设备，这种作为专门乳化单元接入连续生产结构的模式，为均质乳化机进入制药行业，提供了自身所拥有的优势和特色。

2　均质乳化机在制药行业的扩展

均质乳化机的自身特性决定了其在制药行业的连续生产中，拥有一席之地，为其进军制药行业奠定了坚实的基础。制药行业由于生产批量大、质量控制严、生产批次多，决定了制药行业可以采用自动化连续生产，通过输送管道，将各生产设备按产品制造工艺流程的顺序联结起来，在产品生产过程中，物料通过管道将上一台设备生产的物料自动输送给下一台设备使用，通过输送管道，将各设备串联在同一个生产线中协同工作，从而实现从原材料到成品的自动化连续生产，生产过程中，各设备生产速度和节拍均有严格的工艺规定，只要严格按工艺参数执行，生产过程就会顺利，从而避免了故障，减少了人工干预，提高了生产效率。均质乳化机作为液体均质乳化的专用设备，其设备的独特结构，决定了它在制药连续生产中，应处于生产线的前端，其生产的均质乳化液，将为后续灌装等提供物料来源。使均质乳化机在制药行业中拥有不可缺失的地位。

3　连续制造的优势

“连续制造是指产品制造的各道工序紧密相连的生产方式，具体可以理解为从原料投入开始到成品下线时止，按照预设的工艺要求，将各个工序顺次连续进行的模式”，连续制造示意图如图 1 所示。这种模式是成熟工艺规模化、自动化、顺序化、规范化、智能化生产的集中概括，集工艺、设备、控制、流程、清洁、管理于一身，是现代制药企业实现大批量、快速生产的优势所在。它通过设备的自动控

图 1　连续制造示意图

制、自动诊断系统，使设备按照预定的工艺流程和工艺步骤进行连续生产，具有降低设备占用空间，提高生产效率和生产灵活性，减少人为干预的优势。

4　乳化机在连续制造系统中的布局思考要点及相关参数计算

乳化机作为连续制造自动化生产线的前端设备，在连续制造系统中的布局应考虑以下几点：

● 合规性：严格遵守国家及行业关于制药企业的 GMP（药品生产质量管理规范）要求，确保所有设计符合相关法律法规及标准；

● 高效性：优化管路布局，减少物料输送距离和能耗，提高生产效率；

● 合理性：考虑设备占地面积及与其他设备联结管路走向，应避免和减少管道的拐弯和死角，减少管路输送阻力；

● 安全性：确保管路系统在设计、安装、运行及维护过程中的安全性，预防泄漏、火灾等安全事故；选用耐腐蚀、耐压力的、卫生清洁无菌的不锈钢或聚氯乙烯管道材料；

● 灵活性：预留足够的扩展空间，便于未来生产工艺调整或设备升级；

● 优化性：按生产工艺流程，合理规划原材料、中间品及成品的流动路径，避免交叉感染；尽可能利用重力自然流动，减少输送泵的需求，降低能耗和成本；

● 阀门仪表配置优化：配置高精度的流量计、压力表、温度计等，实时检测管道运行状况；选用快速开启 / 关闭的阀门，确保在紧急情况下能迅速切断物料流；

● 系统自动化控制：集成自动化控制系统，实现乳化机及管道系统的远程监控和智能调节；

● 清洁与维护：设计合理的清洁路径和清洁程序，确保乳化机及输送管道内无残留、无污染；制定乳化机和管路系统维护保养计划，定期检测设备和管路阀门、仪表管道联结的密封性和完好性；

● 排放与回收：设置输送管路的应急排放系统，确保紧急情况下能够迅速、安全地排放危险物料；对于可回收利用的物料，建立回收系统，减少资源浪费，降低生产成本。

乳化机在接入连续制造系统前，需要综合考虑以下事项并计算相关计算参数，确保乳化机设计参数与连续制造系统中其他设备参数相匹配，实现乳化机与其他设备在连续制造系统中的无缝对接：

● 详细了解连续制造所需的工艺流程，工艺步骤，各工艺步骤的关键点及相关注意事项；

● 掌握整条连续制造系统包含哪些设备单元，各制造单元所需的具体设备功能及数量；

● 分析整条连续制造系统所需设备单元的产能，找出系统中满足连续制造需要的瓶颈单元的每小时的最大产能量值 V_X；

$$V_X = V/S;$$

$$S = 250 \times 8 = 2000\ (h)$$

式中：V 连续制造瓶颈单元年产能量值（单位：m^3/ 年）；年工作时间为按 250 天计，每天工作 8 h；

S － 连续制造实际生产时间（单位：h）；

V_X － 连续制造瓶颈单元每小时产能量值（单位：m^3/h）；

● 按照此最大产能量值，计算乳化机满足连续制造所需的每小时产能量值 V_R：

$$V_R = V_X \times K;$$

式中：V_R － 乳化机所需提供的每小时最小产能量值 (单位：m^3/h)；

V_X － 连续制造需要的瓶颈单元的每小时最大产能量值 (单位：m^3/h)；

K; － 安全系数（取 1.1 ～ 1.3）；

● 按照每小时产能量值 V_R 计算乳化机出料口通径大小（mm）：

由 $V_R/3600 = (\pi D^2) \times V/4$

推得：

$$D = \frac{100\sqrt{V_R/\pi \cdot V}}{3}\ （单位：mm）$$

式中：V_R － 乳化机所需提供的每小时最小产能量值 (单位：m^3/h)；

V － 乳化机出口液体流速（单位 :m/s）；

D － 乳化机出口管道直径（单位 :mm）；

● 配置管道所需流量泵：

按照每小时产能量值 V_R 计算乳化机出口管路所需流量：

$$Q = \frac{V_R \times 1000}{3600} = \frac{5V_R}{18}$$

式中：Q － 乳化机出口管路所需流量 (单位：L/S)；

V － 乳化机出口液体流速（单位 : m/s）；

根据计算选择乳化机出口管路中所需的流量泵及合适的输送管径。

5　乳化机在制药行业连续制造中的技术认证及相关重要参数

乳化机应用到制药行业连续制造技术领域时，必须解决如下 5 大问题：系统的稳定性、容错率、误差消除时间、原辅料质量稳定性、系统控制逻辑容错率，这也是乳化机应用到制药行业连续制造时的 5 个重要参数，只有有效解决这 5 大参数，乳化机才能迈入制药行业连续制造的殿堂。下面就这 5 大参数的具体实施及解决方法，逐一阐述。

5.1　系统的稳定性

解决系统的稳定性，又需解决以下 5 个问题：

（1）粉料投入时易团聚，团聚后粘附在搅拌桨上无法溶解；

（2）有效成分占比很小，难以保证在罐内已被充分均匀分散；

（3）密封失效无法察觉，一旦发生整个罐内物料可能无法使用，甚至报废；

（4）乳化机内部搅拌结构复杂，缝隙多，高粘度的物料难以彻底清洁；

（5）物料加热时容易产生温度过冲现象，罐体内上下层物料温差有时可能大于 10℃，严重影响产品质量。

上述（1）问题的解决阐述如下：采用均质系统定转子的特殊构型，乳化机的进料方式采取底部吸入法。吸入后的原料快速与罐内的原料混合后被立即吸入罐体中定子、转子所组成的均质系统内，物料通过均质系统后得到充分的分散，使得投入时易团聚的粉料在均质系统内被均质打散后与液体料一起排出。均质系统结构如图 2 所示。

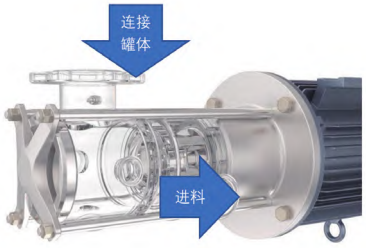

图 2　均质系统示意图

上述（2）问题的解决阐述如下：如图 3 所示，1 号就是进料口，物料进入均质器后，经定子、转子充分均质后，经 11 外循环管路回到罐体内液面的上层，经 5 刮壁式搅拌桨搅拌后，上下层物料可以获得充分的混合与均质。如此通过上下层物料不断交换搅拌和均质，使得占比很小的有效成分也能在罐内被充分均匀分散。

上述（3）问题的解决阐述如下：如图 4 所示，选用国际先进卫生型集装式机械密封件，该密封件具有易安装、高耐用、高转速、高密封性的特点，其集装式结构大大降低了机械密封的安装难度并提高了安装精度。采用这种密封件，密封的腔体内可以进行清洗和灭菌。这种高密封、高转速，清洁灭菌的机械密封件，能有效防止密封失效的产生。同时乳化过程中罐体内的压力数值和变化速率也都会得到精确控制，压力不稳和波动可以提前预判密封件是否存在泄露问题，从而提前发现密封失效问题，避免不必要的损失。

上述（4）问题的解决阐述如下：如图 5 所示，对搅拌桨的结构进行优化，避免复杂的双向对转式刮壁搅拌桨，简化后的桨叶液面以下部分无缝隙，能够正反两个方向旋转，避免了清洗时的背阴面，这大大降低了清洗的难度。

上述（5）问题的解决阐述如下：这实际是一个热传导和壁料滞留问题。在制药行业，乳化机主要用来生产乳膏剂、凝胶剂产品，这类物料的特性是液体粘度较高，热传导性能不佳，热传导的关键是要将罐壁上已加热的物料及时有效地带走，将没加热的物料及时替换上去加热，循环往复才能使物料在罐内被充分、均匀地加热。从而防止加热时温度过冲。同时刮壁形式由原先的被动式刮壁变为主动式刮壁。被动式刮壁的刮壁力来自于搅拌时物料对刮板的压力，这个压力会随着搅拌速度的变化以及物料粘度的变化而变得忽大忽小。压力不足时无法形成有效刮壁，被加热的物料无法

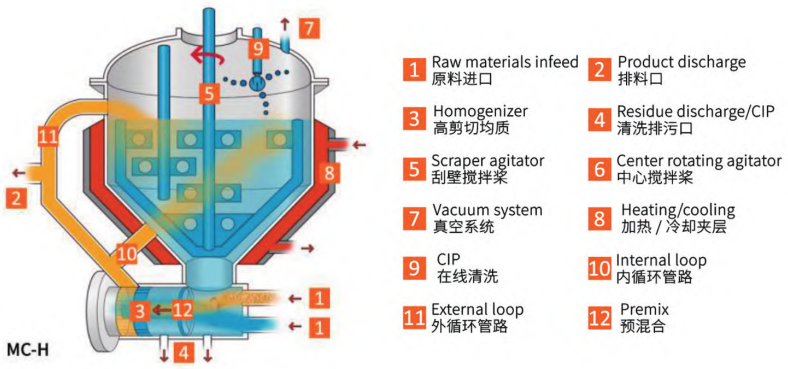

图 3　物料循环示意图

图 4　机械密封及压力控制示意图

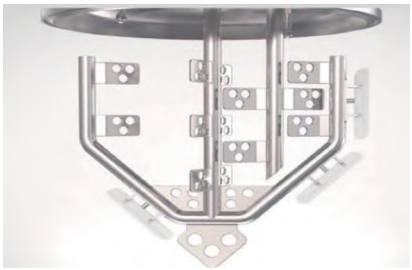

图 5　搅拌桨结构示意图

及时被带走，而压力太大又会加速刮板和罐体壁面的磨损。

主动式刮壁的压力由弹性体提供，无论速度快慢，它对罐壁的压力是恒定的，可以保证刮壁始终有效，能及时带走已加热的物料，从而实现物料充分、迅速、均匀地换热。

解决以上 5 个问题就能有效解决连续制造中系统的稳定性问题。

5.2　容错率

乳化机的容错率是指乳化机在制药行业连续制造系统中自身诊断、自动控制、自动检测，实现智能运行系统，自我修复及早发现问题的能力。这个能力可以通过乳化机的检测策略来实现，包括原材的质量检测、原料的配比检测、均质搅拌速度和时间检测、温度检测、压力检测以及乳化机自身运行状态的检测。

5.3　误差消除时间

乳化机误差包括搅拌速度、温度、压力等过程参数所产生的偏差。监控这些偏差的波动对连续制造稳定性的影响尤为重要。

均质搅拌的速度和时间对乳化效果的影响包括：速度过快可能导致乳化液不稳定，搅拌时间过短则可能导致乳化不完全。因此，应监控搅拌速度和时间，确保速度和时间在合适的范围内尤为重要。

加热温度是影响乳化效果的关键因素。温度过高容易造成乳液的破乳现象，温度过低可能会影响原材料的充分溶解。因此，加热温度需要得到精确地控制，确保其在合适的范围内。

压力参数，特指在乳化过程中的负压数值，用于原料的进料和成品物料的脱气，压力数值和变化速率也需要得到精确地控制，压力不稳定会影响原材料的投入速度，打乱整体的生产节奏，同时脱气过程中压力不稳定有可能造成脱气不完全，影响整体产品的品质。

对于温度和压力的控制，可以采用高精度的传感器测得实时的准确参数，使用 PID 算法来对系统进行实时调整，采用带比例调节的阀门，从而让调节变得更细腻，使得温度和压力的变化更加平稳。

5.4　原辅料质量稳定性

原辅料质量稳定性是质量监控的主要目的，乳化工艺的原料质量直接影响产品的性能。因此，应严格监控原料的质量，包括检查原料的纯度、水分含量、粘度等。同时，应建立原料的检验和验收制度，确保原料符合生产要求。

原料的配比在乳化工艺中起到关键作用，尤其是乳化剂，其配比的准确性直接影响乳化效果。因此，应严格监控乳化剂的配比，确保其与生产配方一致。解决方案是采用多种计量方式对原料的配比进行计量以及复核称量的准确性。

5.5　系统控制逻辑容错率

乳化机的运行状态直接影响生产效率和产品质量。为监控乳化机的运行状态（包括乳化机的温度、压力、振动等）以及乳化机的运行时间和故障记录，设计了乳化机可用性检测程序，使得乳化机的控制系统能更好地适应制药行业连续制造要求，从而定期对乳化机进行可用性检查，以保障乳化机系统在运行时的稳定性，为乳化机控制系统在出现问题时提供更多的容错时间。

6　乳化机在制药行业连续制造中的具体实施形式

乳化机在制药行业连续制造中的 5 大问题得到了解决，为乳化机迈进连续制造领域提供了技术保障。现阶段乳化机在制药行业连续制造系统中的具体实施有 3 种方式可供选择：通过 A/B 乳化罐的交替运行来实现、通过乳化罐的移动交替运行来实现以及通过全时运行乳化罐与连续制造系统联结来实现。

6.1　通过 A/B 乳化罐的交替运行来实现

通过 A/B 两组的乳化罐轮替运转来实现，运行模式如图 6 所示。这种方式使用同一套配料和预处理系统，在预处理环节对原料进行精确的配料，预处理后的物料通过负压被吸入第一个 A 乳化罐内，当第一个 A 乳化罐在工作时，预处理罐内的原料排尽后立即进行第二轮配料，配好后的原料投入第二个 B 乳化罐中，此时第一个 A 乳化罐已经完成工作，将成品料排入缓冲罐后进行接下来的清洗和下一个批次的作业，这种交替乳化的方式可以在原先批次生产的设备基础上通过增加一个乳化罐和一个储罐的方式来实现。

6.2　通过乳化罐的移动交替运行来实现

通过两个可移动的乳化罐交替运行

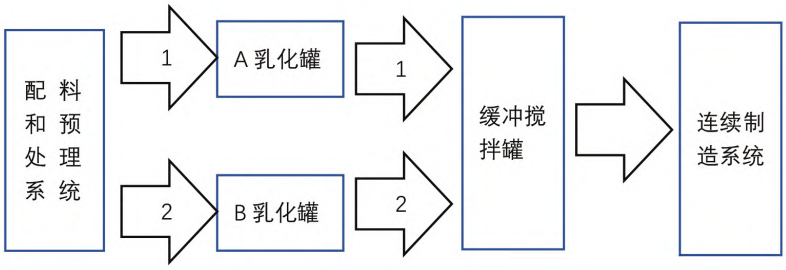

图 6　物料交替运行方式一

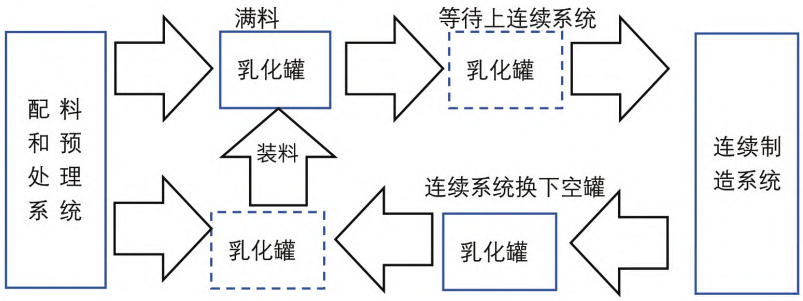

图 7　物料交替运行方式二

图 8　物料交替运行方式三

来实现，运行模式如图 7 所示。配料和预处理系统将乳化罐装满料后被送至连续制造系统等待，当连续制造系统在线相同规格的乳化罐内物料用完被更换下来后，被送至配料和预处理系统处等待装料，装满物料的乳化罐再被送至连续制造系统等待使用，如此循环往复，实现乳化机在制药行业连续制造中的对接。

6.3　通过全时运行乳化罐与连续制造系统联结来实现

所谓全时运行，特指乳化机的乳化罐跟随后续连续制造单元同时间启动、同时间停止的随连续制造体系一起工作的运行状态，运行模式如图 8 所示。这种运行模式，是将乳化机的配料和预处理系统、全时运行乳化罐与连续制造系统，通过管道直接联结的方式来实现。该运行方式，需要根据上述计算结果，选择乳化机出口管路中所需的流量泵及合适的输送管径，同时确保“配料和预处理系统、全时运行乳化罐”单元的生产过程能够实时监控，保证乳化机正常连续运行，源源不断地为后续连续制造设备工作供应所需的乳化液。它是真正意义上融入连续制造的运行方式，乳化机作为连续制造的前端制造单元，其稳定性、容错率、误差消除时间、原辅料质量稳定性、系统控制逻辑容错率，即上述阐述的这 5 大问题，在此处就非常重要，必须得到妥善完美的解决，这是此运行方式能够得以实施的必要条件。

7　乳化机在制药行业连续制造的未来展望

乳化机与制药行业连续制造的融合，是实现乳化机突破行业发展瓶颈，实现跨行业发展的自我技术创新的需求，连续制造在制药行业的发展充满广阔的前景、机遇和挑战。随着智能技术的发展，乳化机融合制药行业是历史的必然选择，探讨“均质乳化机在制药行业连续制造模式中的应用与研究”，是顺应这一发展趋势所做出的前瞻性决策，为乳化行业的发展提供全新的广阔发展空间。

参考文献：

[1]《药品GMP指南》第二版

上海弋凌流体机械设备有限公司
Shanghai Yiling fluid machinery equipment Co., Ltd
符合 cGMP、FDA 规范要求
通过 3A、PED 2014/68/EU 认证
直管式双管板换热器
U 型管式双管板换热器
αβ 阀
管中管换热器
RTP 完整性测试仪
锻造隔膜阀
上海弋凌流体机械设备有限公司
tao@yl-fluid.cn　www.yl-fluid.cn
电话：021-57480503
地址：上海市奉贤区航南公路 5088 弄 9 号 1501 室
广告