

基于计算流体动力学技术的西林瓶灌装机充氮系统性能分析

王志刚

东富龙科技集团股份有限公司

摘要: 为了详细了解灌装充氮系统的性能,优化系统控制参数,本文借助计算流体动力学技术研究手段,对某制药产线西林瓶灌装充氮系统进行模拟分析,分别分析了前后充氮装置的充氮效果,及不同充氮工位处西林瓶内氮气的溢出状态,得出的结论是此系统可满足的最大顶空残氧量为 3.78%。此分析方法可为灌装充氮系统的设计及性能验证提供借鉴。

关键词: 灌装机;充氮系统;计算流体动力学(CFD);性能分析

目前,为满足不同患者的用药需求,市场上存在各种包装形式的注射剂产品,常见的有西林瓶、安瓿瓶和卡式瓶。然而,这些药品中存在许多原料药和非活性成分,对氧气有极高的敏感性,容易被氧化变质,影响药品的疗效和有效期,从而对患者的健康构成严重威胁^[1]。因此,为了降低药品被氧化的风险,制药企业在工业生产,尤其在灌装工艺过程中,一般采用惰性气体置换氧气的方式,来创造无氧环境。充氮系统由于氮气很难与其他元素反应,且“资源”丰富(空气中氮气含量占 78%)的特点,在药品制造工艺中被广泛采用。充氮工艺能有效抑制以氧气为底物的氧化反应,而氮气保护的效果则取决于反应系统内残留氧气的浓度,即顶空残氧量。市场上常见的西林瓶灌装生产线,顶空残氧量通常要求在 2%~4%^[2]。

近年来,计算流体动力学(CFD)技术在制药装备产品关键部件的设计开发过程中得到了广泛的应用。通过 CFD 仿真计算结果,可以较准确、快速并直观地获得一些关键的设备工作参数,进而可以有效地了解设备的工作性能,提高产品开发效率和开发质量。

1 充氮系统简述

图 1 为某制药产线西林瓶无菌灌装设备三维模型,此设备包含前、后两个充氮装置,即灌装前充氮和灌装后充氮,如图 2 所示,其中灌装前充氮采用针头充氮的充氮形式,灌装后充氮采用针头充氮与氮幕结合的充氮形式。详细的充氮步骤如下:西林瓶进入灌装工位前,针头充氮装置向西林瓶内充注氮气,然后进行无菌灌装,即完成灌装前的充氮;灌装完成后,对西林瓶内未被灌装的残留顶部空间(顶空)进行针头充氮氮气吹扫,然后进行

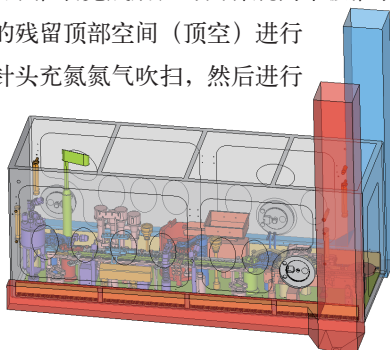


图 1 西林瓶无菌灌装设备模型

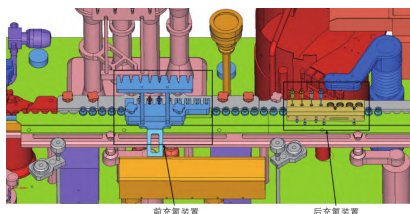


图 2 充氮系统示意图

压塞,压塞过程中通过氮幕保证胶塞“凹槽”内及过程中的氮气环境,最终确保氮气被密封在容器内,这个过程是灌装后充氮。

2 模型描述

2.1 数学模型

(1) 质量及动量守恒方程

整个分析模型遵从质量守恒与动量守恒,即单位时间系统内的总净流出质量与流入质量相等,数学表达式可表示为:

$$-\frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x}(\rho u) + \frac{\partial}{\partial y}(\rho v) + \frac{\partial}{\partial z}(\rho w) \quad (1)$$

其中, ρ 为密度,kg/m³; u 、 v 和 w 为速度矢量在 x 、 y 和 z 三个方向上的分量,m/s; t 为时间,s。

同时,将整个系统看作由各个微元体组成,每个微元体中流体的动量随时间的变化率等于作用在微元体上的各种外力之和,即流体在 x 、 y 、 z 三个坐标轴方向上的动量守恒方程为:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}(\rho u_i) + \text{div}(\rho u_i \mathbf{u}) = \\ -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \text{div}(\mu \text{grad } u_i) + S_{u_i} \quad (2) \end{aligned}$$

其中, ρ 为密度,kg/m³; t 为时间,s; $\mathbf{u}$ 是速度矢量,m/s; p 是流体微元体上的压力,N; μ 是动力黏度,N·s/m²;

S_u 是源项; i 为 x, y, z 。

(2) 组分运输模型

组分运输模型可描述多组分气体间扩散、漂移和对流运动的微分方程模型, 本文定义纯氮气和空气的多组分。它可以考虑气体在不同状态下的输运行为, 并与其他流体性质(速度、温度和密度)相互作用。通常, 组分运输模型是建立在质量守恒和动量守恒基础之上, 通过假设气体质量分数的变化来描述输运过程, 从而在特定边界条件下求解出混合气体中特定气体的分布和浓度^[3]。常规的输运方程表达式如下:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int \rho Y_i dV + \oint \rho Y_i \mathbf{v} \cdot d\mathbf{a} = \oint [J_i + \frac{\mu_i}{\sigma_i} \nabla Y_i] \cdot d\mathbf{a} + \int S_{Y_i} dV \quad (3)$$

其中, t 为时间, s ; V 为体积, m^3 ; a 为面积矢量, m^2 ; i 为组分指数; ρ 为总体密度, kg/m^3 ; v 是速度, m/s ; μ_i 为湍流动力粘度; σ_i 为湍流施密特数; S_{Y_i} 为指定区域源项; J_i 为层流扩散通量。

(3) 湍流模型

根据无菌灌装隔离器内气流的实际运动情况, 选择标准 $k-\varepsilon$ 湍流模型进行仿真计算。此模型是一种基于湍流动能 k 及其耗散率 ε 的模型传输方程的模型, k 和 ε 通过以下输运方程获得:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho k) + \frac{\partial}{\partial x_i}(\rho k u_i) = \frac{\partial}{\partial x_j}[(\mu + \frac{\mu_t}{\sigma_k}) \frac{\partial k}{\partial x_j}] + G_k + G_b - \rho \varepsilon - Y_M + S_k \quad (4)$$

且

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho \varepsilon) + \frac{\partial}{\partial x_i}(\rho \varepsilon u_i) = \frac{\partial}{\partial x_j}[(\mu + \frac{\mu_t}{\sigma_\varepsilon}) \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_j}] + G_{1\varepsilon} \frac{\varepsilon}{k} (G_k + G_{3\varepsilon} G_b) - G_{2\varepsilon} \rho \frac{\varepsilon^2}{k} + S_\varepsilon \quad (5)$$

式中, G_k 为由于平均速度梯度产生的湍流动能生成项; G_b 为浮力引起的湍流动能生成项; Y_M 表示可压缩湍流中脉动膨胀对总耗散率的贡献; $C_{1\varepsilon}$ 、 $C_{2\varepsilon}$ 和 $C_{3\varepsilon}$ 为常数; σ_k 和 σ_ε 分别是 k 和 ε 的湍流普朗特数; S_k 和 S_ε 为用户定义的源项。

2.2 网格模型

网格模型是 CFD 仿真模拟与分析的载体, 其质量直接影响 CFD 的计算精度和计算效率。网格可分为结构化和非结构化两大类, 结构化网格主要是六面体、多面体网格单元, 非结构化网格

包括四面体和五面体网格^[4]。考虑到整个无菌灌装设备几何模型十分复杂, 模型采取多面体网格划分方式, 可以大大提高网格划分质量和计算效率。计算模型的总网格数约为 588 万, 如图 3 所示。此外, 为了提高充氮区域分析结果的准确性, 对前后充氮装置、充氮针、西林瓶内部进行局部网格细化, 细化后的充氮区域纵截面(XZ 平面, 过西林瓶中心)网格模型见图 4。

3 仿真结果分析

采用三维仿真分析软件 STAR CCM+ 对研究对象进行计算分析, 计算模型所取的边界条件为隔离器腔体顶部定义速度入口边界, 流速 0.45 m/s, 每组充氮装置共 4 个充氮针, 充氮流量为 80 L/min, 充氮系统入口定义流量边界条件。此设备针对 10 mL 西林瓶可实现 120 瓶/min 的灌装需求, 装液量高度为 33 mm (距瓶底)。图 5 是工位布置示意图, 其中前充氮、灌装、后充氮、压塞工位停留时间均为 2 s, 灌装到后充氮工位(即称重及最小化损失区域)停留时间为 4 s, 基于此工况对整个模型进行瞬态模拟分析。

3.1 充氮系统性能分析

3.1.1 前后充氮装置充氮效果分析

图 6 为前后充氮装置局部速度分布矢量图, 从矢量图可以看出, 氮气以较高速度由充氮针进入西林瓶内, 在瓶底、

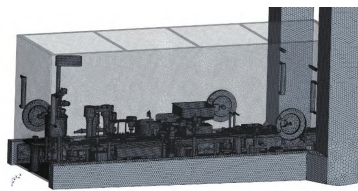


图 3 整体网格模型

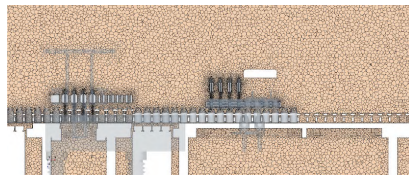


图 4 局部细化网格模型

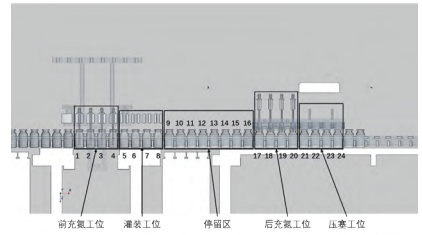


图 5 工位布置示意图

液面及瓶身的阻挡作用下, 气流在靠近瓶底或液面处产生明显的涡流, 并最终由瓶口流出, 从而在短时间内达到将瓶内氧气置换的效果。另外, 综合图 7、图 8、图 9 可以得出, 充氮持续约 0.3 s, 前后充氮工位瓶中氮气占比均为 1 (红色), 达到充满的状态, 保证了瓶中零残氧量。另外由瓶内氮气变化曲线可以得出, 前期氮气浓度快速升高, 随着瓶内氮气含量的升高, 氮气浓度变化越来越慢。

3.1.2 不同充氮流量下充氮装置充氮效果分析

充氮流量对充氮装置的效果影响明显, 若充氮流量较小, 在预设的充氮时间下则无法将瓶中氧气完全置换, 反之, 如果充氮流量较大, 极短时间内可达到效果, 剩余充氮时间持续充氮, 也将造成资源的浪费。基于以上因素, 对不同流量下(3 L/min、10 L/min、30 L/min)的充氮效果进行分析。图 10 为 3 L/min 充氮流量下的氮气浓度变化云图及曲

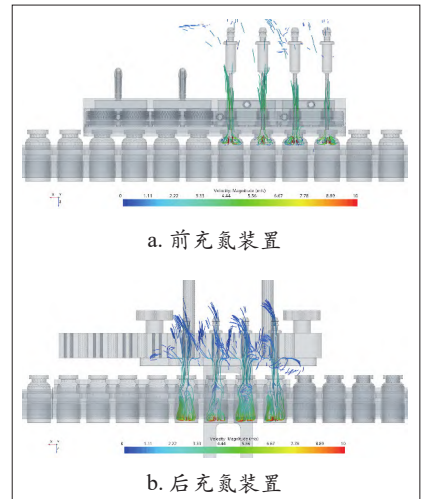


图 6 充氮装置局部速度分布矢量图

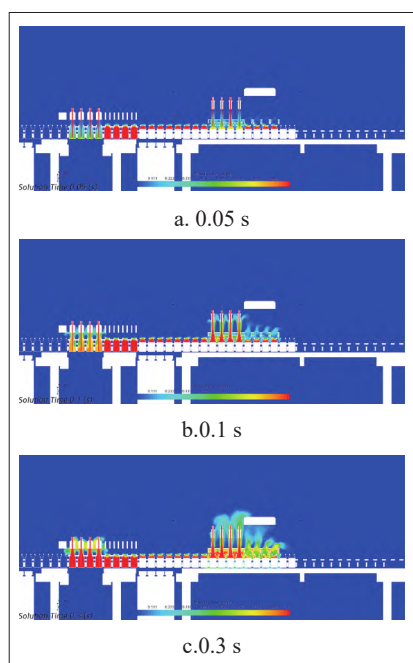


图7 不同时刻氮气浓度分布云图

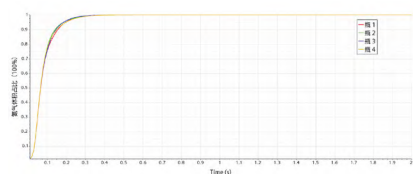


图8 前充氮工位瓶内氮气浓度变化曲线

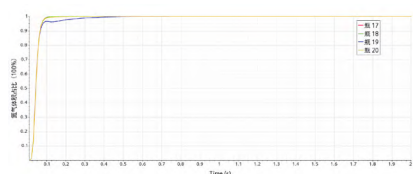


图9 后充氮工位瓶内氮气浓度变化曲线

线,在预设的充氮时间2 s内,前充氮工位西林瓶内氮气未达到充满的状态,体积占比为95%,而后充氮工位瓶子内部由于置换体积较小,约1.2 s就可将氧气全部置换。充氮流量增加到10 L/min,前、后充氮工位置换瓶内氧气所花费的时间减少,分别为1.7 s和0.5 s。进一步加大充氮流量到30 L/min,前、后充氮工位置换氧气所消耗的时间进一步缩短,分别为0.7 s和0.3 s。置换体积越大,氮气置换氧气所花费的时间减少的越明显,因此,工业生产中,充氮流量的选取应综合考虑预设充氮时间、置换体积、西林瓶体积、瓶型等因素,以期得到合

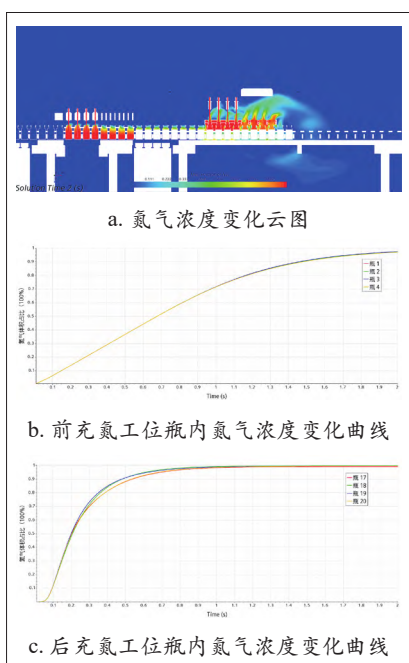


图10 3 L/min 充氮流量下前后充氮工位瓶内氮气浓度变化曲线

理的充氮流量。

3.2 氮气溢出状态及顶空残氧量分析

在充氮完成后压塞前,由于瓶口处于敞开状态,且氮气存在浓度差,再加上隔离器层流风对瓶口周围气流状态的影响,瓶中已充满的氮气会快速溢出到瓶外,从而会出现瓶中氮气含量降低,氧气含量升高的风险。图13为0.5 s、2 s、4 s时刻的氮气浓度分布云图,由云图可知,灌装工位、停留区及压塞工位的瓶中氮气易溢出,并且越靠近瓶口氮气溢出的越快,越往下由于瓶内氮气浓度梯度差减小,且外部气流环境的影响小,氮气溢出的越慢,瓶内氮气呈现“下浓上稀”的趋势。图14和图15分别为灌装工位和停留区瓶内氮气浓度的变化曲线,在前充氮工位充满氮气的西林瓶移动到灌装工位后,在不考虑药液灌装时引起瓶内气流紊乱,带入外界空气等因素的影响,灌装2 s的时间内,4个瓶中的氮气快速溢出,靠近前充氮工位的瓶子由于充氮高速气流的影响,瓶口流速较大,如图16所示,内部氮气溢出速度最快,2 s后的氮气浓度占比为85%。当瓶子移动到停留区,停留时间

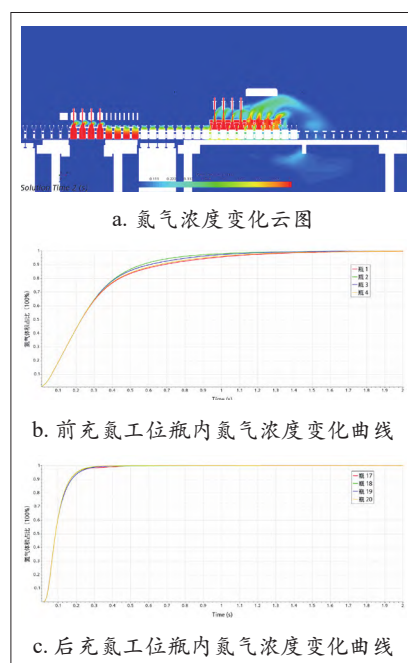


图11 10 L/min 充氮流量下前后充氮工位瓶内氮气浓度变化曲线

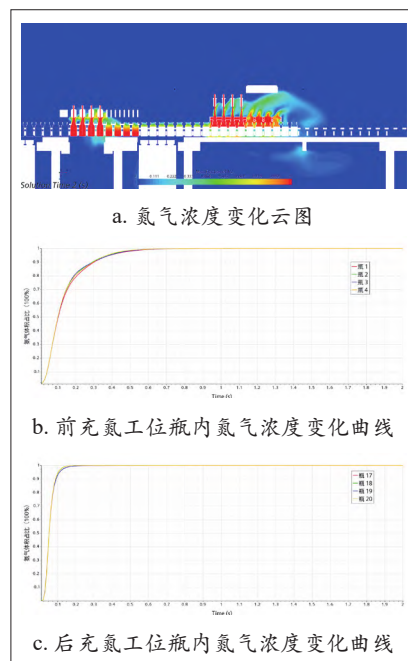


图12 30 L/min 充氮流量下前后充氮工位瓶内氮气浓度变化曲线

4 s,这个时间内瓶中氮气含量会进一步减少,氮气浓度占比低至30%,从而说明了后充氮吹扫的必要性。

压塞工位充氮保护为加塞前一刻对瓶内药液进行氮气保护、氮气补充,是残氧量指标的最后一环,也是最为关键的一环。通过排式氮幕结构为加塞胶

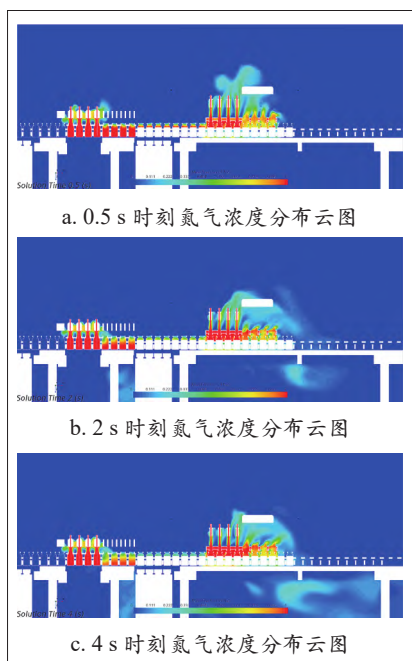


图 13 不同时刻氮气浓度分布云图

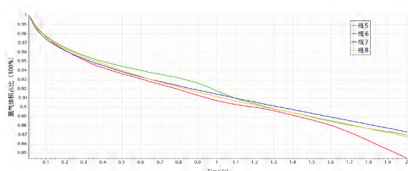


图 14 灌装区瓶内氮气浓度变化曲线

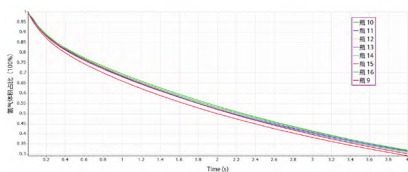


图 15 停留区瓶内氮气浓度变化曲线

塞过程提供氮气环境,同时防止瓶内氮气快速溢出。图 17 为压塞工位瓶内氮气浓度变化曲线,由图可知,在极短时间内,瓶内氮气会有少量溢出,在氮幕的作用下,对瓶内氮气进行快速补充,氮气浓度升高,其中,靠近后充氮工位的两个西林瓶瓶内氮气浓度升高的较快,远离此工位的瓶子内部氮气浓度升高较慢,2 s 后,压塞工位西林瓶瓶内氮气最大浓度 93%,最小为 82%,也就是说空气占比约 7% 和 18%,考虑到氮气浓度越低药液被氧化的风险越高,以远离后充氮工位的西林瓶顶空残氧量作为分析依据,众所周知空气中存在

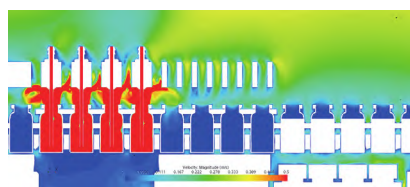


图 16 前充氮、灌装工位局部速度分布云图

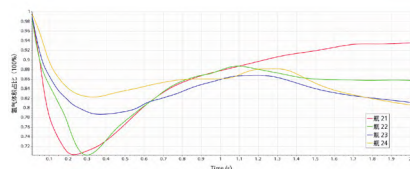


图 17 压塞工位瓶内氮气浓度变化曲线

21% 的氧含量,在不考虑药液中溶解氧的影响下,可知此充氮系统可满足的最大顶空残氧量约为 3.78%。

4 结论

本文基于计算流体动力学技术对西林瓶灌装充氮系统进行模拟分析,依据分析结果可得出以下结论:

(1) 计算流体动力学技术可方便、准确、直观快速地掌握西林瓶灌装过程中内部氮气及氧气含量的变化,为药品品质及保质期的延长提供有效合理的数据支持;

(2) 充氮装置的充氮及保护效果受瓶型、灌装量、灌装生产速度、充氮流量等因素的影响,实际生产中应综合考虑以上因素;

(3) 此西林瓶灌装充氮系统可实现的最大顶空残氧量为 3.78%,满足 2% ~ 4% 的要求。

参考文献:

- [1] 李晓辉,杜冠华. 新药研究与评价概论 [M]. 人民卫生出版社:202211.
- [2] Shengyi. 浅聊西林瓶灌装充氮保护. <https://pharm.jgvogel.cn/c/1314/1314865.shtml>: 202307.
- [3] 王福军. 计算流体动力学分析 [M]. 北京:清华大学出版社,2004:115-118.
- [4] 何川. CFD 基础及应用 [M]. 重庆大学出版社:201511.

Sievers® Soleil 快速微生物检测仪

使用创新的**快速微生物方法**(Rapid Microbial Method, RMM),旨在监测超纯水平的微生物,**45 分钟内**即可得出结果。通过**与平板计数法相关**的数据,用户可做出由数据驱动的决策并采取快速行动,来控制整个生产过程中的污染,可应用于:

- 制药用水——关键控制点
- 清洁验证 / 卫生监测
- 工艺用水
- 原材料
- 原料药和中间产品的旁线 (at-line) 监测
- 工艺区域的环境监测

新技术
发布
快速微生物方法



扫二维码,关注
『Sievers 分析仪』
回复“微生物”
了解更多

热线电话: 400 887 8280
邮箱: sievers.china@veolia.com
网站: cn.sieversinstruments.com

