

基于 CFD 仿真技术的灌装机充氮装置设计优化

王志刚¹ 刘依宽¹ 刘佳鑫²

1.东富龙科技股份有限公司；2.福州大学

摘要：本文以某制药产线的灌装机设备为研究对象，采用计算流体动力学（CFD）仿真技术对充氮装置的充氮性能进行分析，并结合分析结果对氮幕结构进行了优化设计。随后，针对优化方案进行性能仿真验证，结果显示优化后的顶空残氧量降低至0.252%。为了进一步验证优化方案的实际效果，将优化方案应用于实际产线进行性能测试，测得的顶空残氧量为0.68%，这一结果满足了小于1%的要求，表明其充氮保护性能已达到国际先进水平。

关键词：灌装机；充氮装置；CFD；设计优化

一些具有还原性的有机药物，在与空气中的氧接触时易被氧化变质失效，其氧化速率和药物颜色随着与氧气接触时间的延长而加深，易形成沉淀物，甚至产生有毒物质，严重影响用药安全性和有效性^[1]。因此，在此类药品生产过程中，应采取有效措施控制氧气浓度。目前在制药行业中，充氮工艺是常见的处理手段，它能有效抑制以氧气为底物的氧化反应，然而氮气保护的效果则取决于反应系统内残留氧气的浓度。市场上常见的安瓿瓶和西林瓶生产线，其顶空残氧量平均控制在2%~4%^[2]，而国际先进水平则在1%以内。然而，我国目前的技术水平尚难以将顶空残氧量降至1%以下。因此，优化无菌制剂顶空残氧量控制系统，即提升灌装机充氮系统的效能，以实现顶空残氧量的国际先进水平，满足市场对低残氧量注射剂的需求，已成为亟待解决的技术挑战^[3]。

1 西林瓶充氮工艺描述

如图1所示，某制药产线的西林

瓶充氮工艺路径分三个工位：前充氮工位、后充氮工位及压塞工位。西林瓶在进入灌装工位前，采用针头充氮装置向西林瓶内充注氮气，目的是将瓶中氧气排空，然后进行无菌灌装，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，排除灌装工位及停留区长时间氮气溢出而进入瓶中的氧气，然后进行压塞。压塞工位是充氮保护的关键环节，目的是在加塞前一刻对瓶内药液进行氮气保护和氮气补充，是残氧量指标的最后一环。这一环节是通过

排式氮幕结构（见图2）保证胶塞“凹槽”内及加塞胶塞过程中的氮气环境，同时防止瓶内氮气快速溢出，最终确保氮气被密封在容器内。

2 模型介绍

2.1 控制方程

整个分析模型遵循质量守恒与动量守恒定律，质量守恒方程表达式如下：

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

其中， ρ 为密度， kg/m^3 ； u 、 v 和

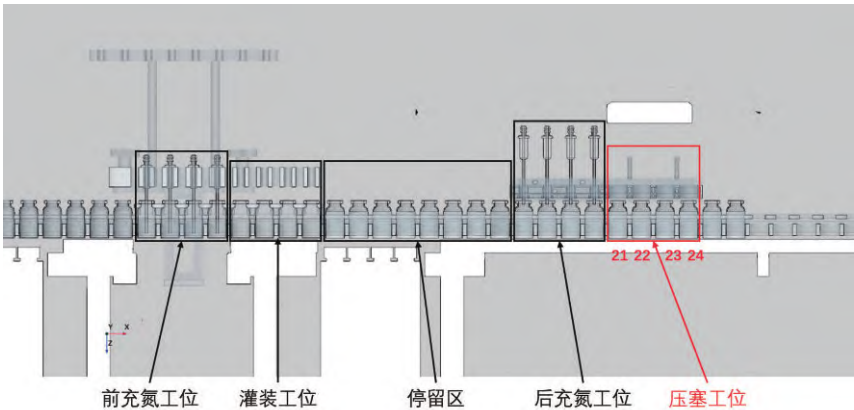


图1 充氮工艺示意图

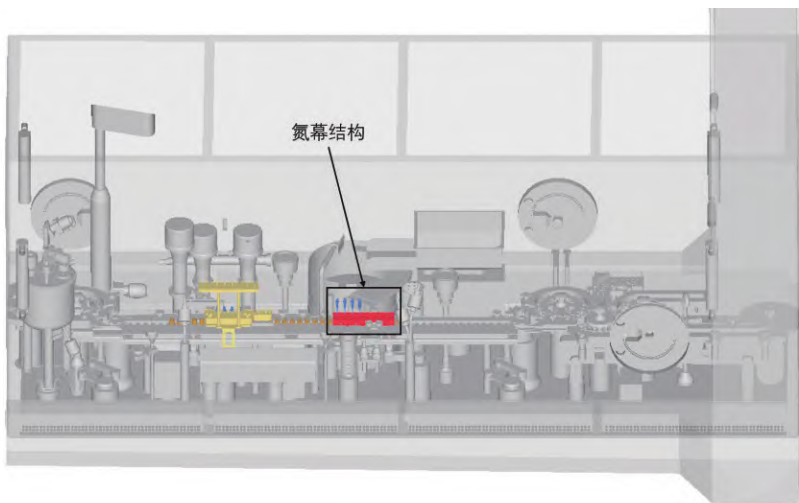


图2 灌装机三维模型

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 。

流体在 x 、 y 、 z 三个坐标轴方向上的动量守恒方程表达式为:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho u_i) + \text{div}(\rho u_i u) = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \text{div}(\mu \text{grad} u_i) + S_u \quad (2)$$

其中, ρ 为密度, kg/m^3 ; t 为时间, s ; 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, $N \cdot s/m^2$; S_u 是源项; i 为 x 、 y 、 z 。

2.2 分析模型描述

(1) 组分输运模型

组分输运模型建立在质量守恒和动量守恒基础之上, 可描述多组分气体间的扩散、漂移和对流运动, 通过假设气体质量分数的变化来描述运输过程, 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^[4]。常规的输运方程表达式如下:

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

其中, t 为时间, s ; V 为体积, m^3 ; $\mathbf{a}$ 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 ; u_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。

(2) 湍流模型

根据设备实际运动情况, 本文选

择基于湍动能 k 及耗散率 ε 的标准 $k-\varepsilon$ 湍流模型进行分析。其中, k 和 ε 通过以下方程获得:

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

且

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

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。

3 氮幕原设计方案性能分析

基于 CFD 仿真技术对搭载原设计方案的系统进行计算分析, 计算模型

定义为氮气和空气的多组分。所取的边界条件为隔离器腔体顶部定义空气速度入口边界, 流速为 $0.45 m/s$, 氮幕系统入口定义氮气流量边界条件, 充氮流量为 $80 L/min$, 充氮时间为 $2 s$ 。瓶型选择 $10 ml$ 西林瓶, 装液高度为 $33 mm$ 。基于以上工况对模型进行瞬态流场分析。

图4展示了压塞工位瓶中氮气浓度变化曲线, 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。结合图3氮气浓度分布云图, $2 s$ 后, 靠近后充氮工位的西林瓶瓶内氮气浓度最高, 最高体积占比为 93% , 远离后充氮工位的西林瓶瓶内氮气浓度最低, 最低体积占比为 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 21% 的氧含量, 在不考虑药液中溶解氧因素的影响, 可知此充氮系统可满足的最大顶空残氧量约为 3.78% ^[5]。很明显此设计方案距离国际先进水平(残氧量 $< 1\%$) 还有很大的差距。

4 设计方案优化分析

4.1 仿真分析

依据氮幕原设计方案的仿真结果

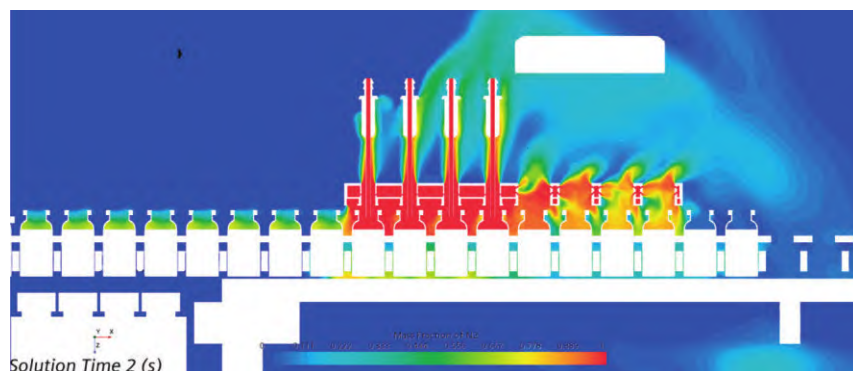


图3 氮气浓度分布云图

进行深入分析，发现顶空残氧量占比比较大的因素如下：

a、直线氮幕吹扫孔的开孔数量较少且孔径较小，导致在充氮时间内无法提供足够的充氮量以满足氧气置换的需求。如图 5 所示，瓶口上方的气体流速较低，置换过程较慢，氮气置换氧气的效率不高；

b、由于加塞孔为非封闭环境，且充氮孔的倾斜角度较大，导致大量氮气在短时间内流失到加塞孔外，使得加塞孔内缺乏足够的氮气；

c、氮幕机构与胶塞、瓶口之间留有的配合间隙较大，导致压塞区域的氮气流失严重。

参考以上因素并结合实际结构的复杂程度，可提出以下优化方案，如图 6 所示。在原设计方案的基础上，适当增加充氮孔的数量，增大充氮孔的直径，并调整充氮孔的充氮角度。同时，合理控制氮幕机构与瓶口、胶塞之间的配合间隙，增加单位时间进入加塞环境的氮气含量，并改善加塞区域的氮气分布。

在与原设计方案相同的仿真条件下，对优化方案进行了 CFD 流体分析。图 7 和图 8 分别展示了仿真得出的优化方案的氮气浓度分布云图及压塞工位瓶中氮气浓度变化曲线图。从图中可以看出，在充氮时间内，压塞区域的氮气浓度快速升高并置换瓶中的空气，且压塞工位不同位置的西林瓶中氮气含量较均匀。瓶内氮气的最大浓度为 99.6%，最小为 98.8%，即空气占比约为 0.4% 和 1.2%，最大顶空残氧量约为 0.252%。通过对比图 5 和图 9 方案优化前后的速度分布云图，可以发现优化方案在瓶口上方加塞区域、顶空的气流速度大于原设计方案，从而可以快速置换顶空及瓶口附近的空气，短时间内提高压塞区域的氮气浓度，充氮效率得到提升。

4.2 实验验证

将优化方案应用于实际产线进行

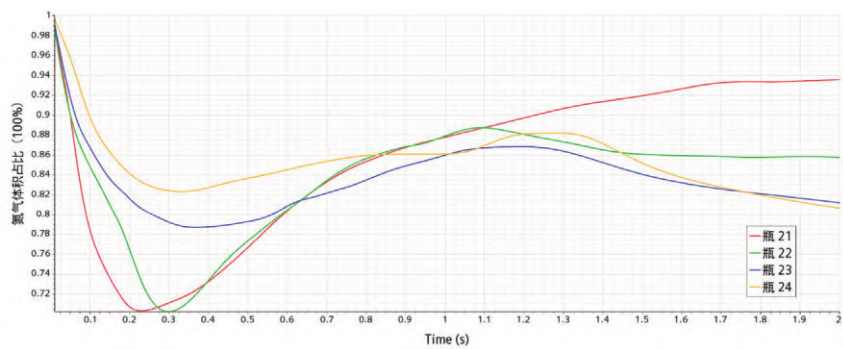


图 4 压塞工位瓶中氮气浓度变化曲线

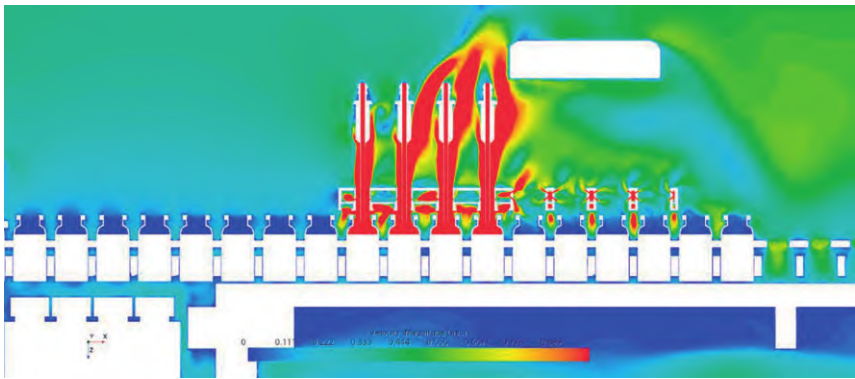


图 5 速度分布云图

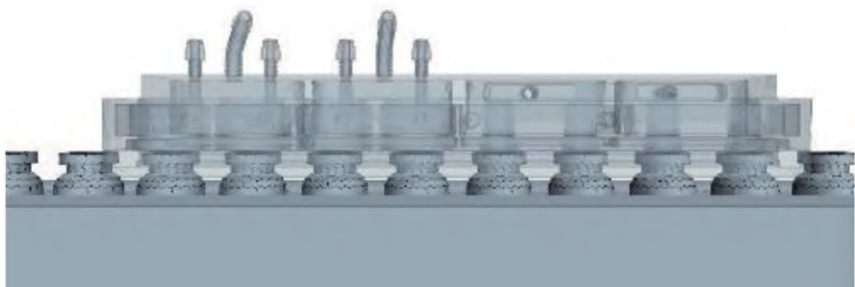


图 6 优化方案

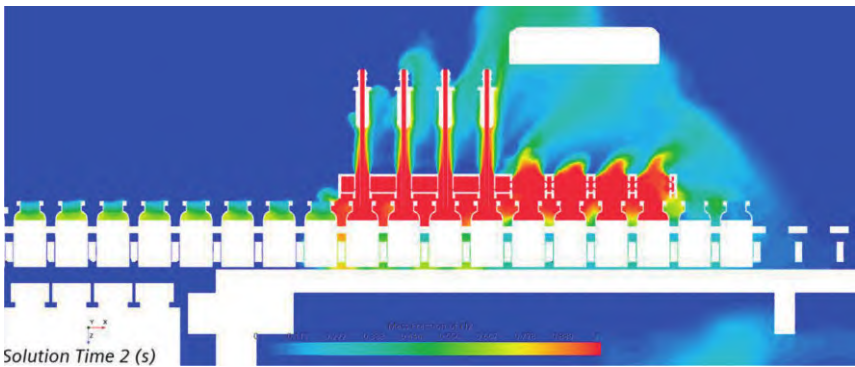


图 7 优化方案氮气浓度分布云图

效果验证。实验仪器选用了 C650 顶空气体分析仪，如图 10 所示。随机选择了一批（60 个）已灌装加塞后的西林瓶试样进行测试。分析仪的测试原理

是通过真空泵将试样内的气体抽取到气体分析仪，如图 10 所示。随机选择了一批（60 个）已灌装加塞后的西林瓶试样进行测试。分析仪的测试原理

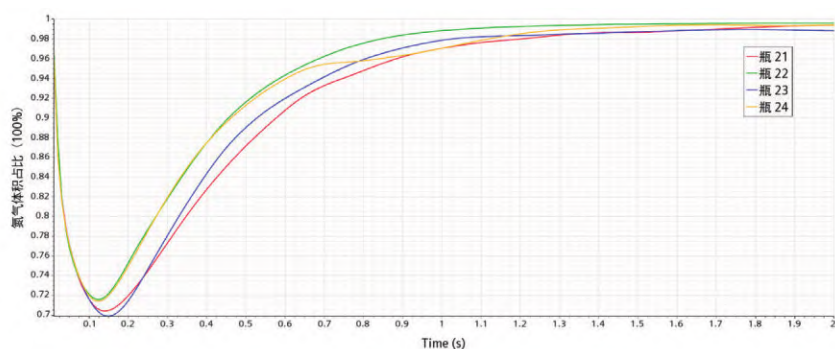


图8 优化方案压塞工位瓶中氮气浓度变化曲线

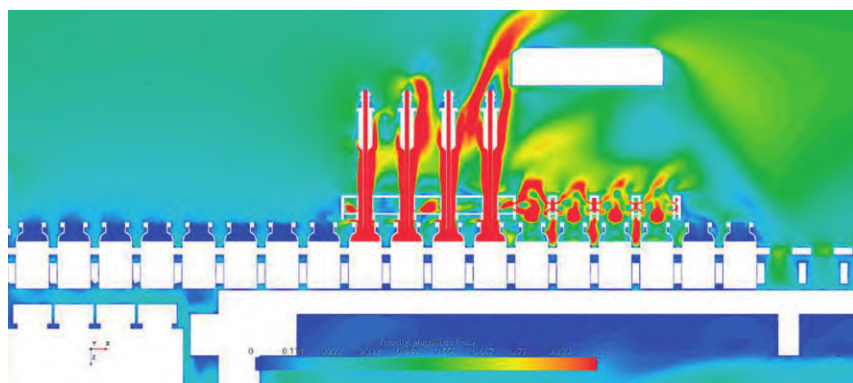


图9 优化方案速度分布云图

表1 实测残氧量数据

瓶号	残氧量 (%)	瓶号	残氧量 (%)	瓶号	残氧量 (%)	瓶号	残氧量 (%)
1#	0.72	16#	0.90	31#	0.70	46#	0.94
2#	0.73	17#	0.89	32#	0.58	47#	0.81
3#	0.74	18#	0.86	33#	0.64	48#	0.76
4#	0.77	19#	0.84	34#	0.63	49#	0.80
5#	0.79	20#	0.94	35#	0.56	50#	0.81
6#	0.54	21#	0.68	36#	0.64	51#	0.91
7#	0.42	22#	0.75	37#	0.14	52#	0.45
8#	0.33	23#	0.70	38#	0.55	53#	0.63
9#	0.55	24#	0.63	39#	0.51	54#	0.62
10#	0.55	25#	0.71	40#	0.56	55#	0.69
11#	0.55	26#	0.85	41#	0.42	56#	0.63
12#	0.42	27#	0.81	42#	0.51	57#	0.74
13#	0.61	28#	0.92	43#	0.65	58#	0.77
14#	0.60	29#	0.97	44#	0.49	59#	0.64
15#	0.78	30#	0.98	45#	0.56	60#	0.94



图10 实验现场图

算气体中 O_2 的含量,当达到实验结束条件后,试验停止,仪器记录试样内

被测气体中 O_2 的浓度^[6]。表1是实测的60个样瓶的顶空残氧量数据,其中最大顶空残氧量为0.98%,最小顶空残氧量为0.14%,对60个数据取平均值,得出优化方案的顶空残氧量平均值为0.68%,满足小于1%的要求。

5 结论

本文基于CFD仿真技术对某制药

产线灌装机氮幕结构的氮气保护性能(顶空残氧量)进行仿真分析,并依据分析数据对结构进行设计优化。最后,针对优化方案进行仿真及试验验证,得出以下结论:

(1) 氮幕优化方案的顶空残氧量仿真数据为0.252%,相较于原设计方案(3.78%)明显降低,充氮保护效果明显;

(2) 优化方案在实际产线上的应用,实测顶空残氧量平均值为0.68%,满足 $< 1\%$ 的要求,说明优化方案显著提高了整个系统的充氮保护性能,同时也验证了仿真方法的有效性。

参考文献:

- [1] 马朝红,姜辉,董宪武. 有机化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2024.
- [2] Shengyi. 浅聊西林瓶灌装充氮保护[EB/OL].(2023-07). <https://pharm.jgvoel.cn/c/1314/1314865.shtml>: 202307.
- [3] 吴正红,周建平. 药物制剂工程学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2022.
- [4] 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.
- [5] 王志刚. 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[J]. 流程工业, 2024(12): 60-63.
- [6] 郑伟义, 陈国龙, 王晓格. 非承压设备检测技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2024.