

国 外 药 学 专 著 译 丛

制剂工艺放大

[原著第二版]

[美] M. 莱文 (M. Levin) 主编
唐 星 等译

Pharmaceutical Process
Scale-up

[Second Edition]



化学工业出版社
生物 · 医药出版分社

国 外 药 学 专 著 译 丛

制剂工艺放大

[原著第二版]



[美] M. 莱文
唐 星 等译

Pharmaceutical Process Scale

[Second Edition]



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

制剂工艺放大: 原著第二版/[美] 莱文 (Levin, M.) 主编; 唐星等译. —北京: 化学工业出版社, 2009. 5

(国外药学专著译丛)

书名原文: Pharmaceutical Process Scale-up

ISBN 978-7-122-04883-7

I. 制… II. ①莱…②唐… III. 制剂-生产工艺-放大
IV. TQ460. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 028575 号

Pharmaceutical Process Scale-up, Second edition/by M. Levin

ISBN 1-57444-876-5

Copyright©2006 by Taylor & Francis Group. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by
Taylor & Francis Group

本书中文简体字版由 Taylor & Francis Group 授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分, 违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2009-3313

责任编辑: 杨燕玲

装帧设计: 关 飞

责任校对: 蒋 宇

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社

(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 大厂聚鑫印刷有限责任公司

720mm×1000mm 1/16 印张 24 $\frac{3}{4}$ 字数 477 千字 2009 年 7 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888(传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 69.00 元

版权所有 违者必究

原著编写人员

Hashim M. Ahmed Pharmaceutical and Analytical R & D,
Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, New Jersey, U.S.A.

Albert W. Alexander Department of Chemical and Biochemical
Engineering, Rutgers University, Piscataway, New Jersey, U.S.A.

Alahari Arunakumari Medarex Inc., Bloomsbury, New Jersey, U.S.A.

Larry L. Augsburger University of Maryland School of Pharmacy,
Baltimore, Maryland, U.S.A.

Gabriele Betz Institute of Pharmaceutical Technology, Pharmacenter of
the University of Basel, Basel, Switzerland

Lawrence H. Block Duquesne University, Pittsburgh, Pennsylvania,
U.S.A.

Marco A. Cacciuttolo Medarex Inc., Bloomsbury, New Jersey, U.S.A.

Igor Gorsky Department of Pharmaceutical Technology, Shire US
Manufacturing, Owings Mill, Maryland, U.S.A.

Abhay Gupta Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and
Drug Administration, Analytical Division, Rockville, Maryland, U.S.A.

Ajaz S. Hussain Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug
Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville,
Maryland, U.S.A.

Raman M. Iyer Pharmaceutical and Analytical R & D,
Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, New Jersey, U.S.A.

David M. Jones Glatt Air Techniques, Ramsey, New Jersey, U.S.A.

Anees Karnachi Novartis Pharmaceuticals, East Hanover,
New Jersey, U.S.A.

Hans Leuenberger Institute of Pharmaceutical Technology, Pharmacenter

of the University of Basel, Basel, Switzerland

Mark Mecadon Novartis Pharmaceuticals, East Hanover,
New Jersey, U.S.A.

Ronald W. Miller Bristol-Myers Squibb Company, New Brunswick,
New Jersey, U.S.A.

Kenneth R. Morris Industrial and Physical Pharmacy, Purdue University,
West Lafayette, Indiana, U.S.A.

Fernando J. Muzzio Department of Chemical and Biochemical
Engineering, Rutgers University, Piscataway, New Jersey, U.S.A.

Dilip M. Parikh Synthron Pharmaceuticals Inc., Research Triangle Park,
North Carolina, U.S.A.

Wantanee Phuapradit Pharmaceutical and Analytical R & D,
Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, New Jersey, U.S.A.

Stuart C. Porter PPT, Hatfield, Pennsylvania, U.S.A.

James K. Prescott Jenike & Johanson Inc., Westford, Massachusetts,
U.S.A.

Alan Royce Novartis Pharmaceuticals, East Hanover,
New Jersey, U.S.A.

Colleen Ruegger Novartis Pharmaceuticals, East Hanover,
New Jersey, U.S.A.

Harpreet K. Sandhu Pharmaceutical and Analytical R & D,
Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, New Jersey, U.S.A.

Navnit H. Shah Pharmaceutical and Analytical R & D,
Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, New Jersey, U.S.A.

Stephen Valazza Novartis Pharmaceuticals, East Hanover,
New Jersey, U.S.A.

Marko Zlokarnik Graz, Austria

序

放大一般定义为在批量增加生产中所使用的工艺。工艺的放大也可以认为是把相同的工艺应用到不同产量中的过程。其实，两个概念之间有微小的差别：批量的增加并不总是意味着处理量的增加。

在混合过程中，放大确实是将实验室小试规模以线性维数增大至工厂的大规模。另一方面，在某些过程（如压片）中所提到的“放大”只是简单地表示通过增加速度提高产量。为了完善放大这一概念，还需要指出的是某些特殊步骤（特别是生物科技领域）的放大对生产效率的提高是有害的，而“缩小规模”才是提高产品质量所必需的。

从研发到生产规模的转化过程中，有时需要一个中间批量。这就是所谓的中试放大，其定义是用完全代表和模拟工业规模的工艺来生产产品。这个规模下所生产的产品足够用于临床试验并为销售提供样品。然而，在研发和工业规模之间设置一个中间的生产规模本身并不能保证规模间的平稳过渡。一个设计合理的工艺可能在实验室和中试放大时生产出合格的产品，而在工业化规模下却无法保证质量。

试想一下你已经成功地将混合和制粒工艺从 10L 批次的规模放大至 75L 批次规模，然后又放大至 300L 批次规模，这中间究竟发生了什么呢？也许你会说：“我很幸运”。除了幸运之外，不同批次的工艺之间应该存在某些物理性质的相似之处。一旦了解是什么使这些工艺过程相似，你就能解决放大过程中出现的众多问题。

合理的放大方法很早就物理学，即流体力学和化学工程学等领域得到了应用。这些方法是基于不同批量间的工艺相似性，运用源于一个世纪前的量纲分析，在许多工业中得到了广泛的肯定，特别是在化学工程学中^[1]。

量纲分析是利用无量纲的数字完全表达出工艺特点的方法。该分析甚至可以在工艺控制方程未知的情况下应用。根据模型的理论，如果两个工艺发生在相似的几何空间，而且如果所有足以描述工艺的无量纲的量数值相等，那么这两个工艺可以认为是完全相似的^[2]。

这样，放大过程就变得简单了：用一系列的无量纲的数字对工艺进行描述，并且在不同规模中对比这些数字。在无量纲的空间中存在的测量值或测量方法使得工艺规模成为不可变的量。

无量纲的数如 Reynold 和 Froude 数常常用于混合过程。化学工程学通常与

装有涡旋搅拌的容器内的液-气或液体混合问题有关, 这种情况下的放大因子可以达到 $1:70^{[3]}$ 。在 1982 年 Hans Leuenberger 的早期工作中这种方法就已经应用于制药工业中的制粒过程^[4]。

解决放大过程中潜在问题的一种方法是研究出对工艺条件非常稳定的处方。出于这一目的, 需要建立一个广泛包括物料性质的数据库。然而在实际情况中, 由于缺乏生产环境的一些测试手段, 放大过程的问题仍然无法解决, 而且由于初始阶段药物的总量很少, 仍需要在小规模下进行一些模拟。

在压片的过程中, 过程的放大涉及相同单位体积内的不同生产速度, 单位体积相同是必要参数 (发生压缩的模圈内的模体积)。这样, 就满足了模型理论的一个条件 (相同的几何空间)。然而, 对工艺的规模进行转换时, 仍需要对运动学和动力学参数进行研究和比对。在研发和放大过程中, 片剂的处方研究者实际面临的最大问题是: 一个特定处方制造的片剂能否在生产压力下保持所需的高速压片力而不发生裂片和顶裂。通常在未经证实的情况下, 这种问题是很难回答的, 尤其是在只有少量的材料, 在放大过程中任何尝试错误的方法均可能带来严重后果的情况下。

在把片剂处方从小规模研究型压片机移到高速压片机的过程中, 潜在的放大问题可以通过处方研究时在实验室中模拟生产条件来进行消除。从一个压片机的工艺转换成另一个压片机的工艺时, 我们要保证片剂的机械特性 (密度以及扩展到获得相应密度所需的能量) 以及片剂的生物利用度 (如孔隙率可能会影响片剂的溶出)。利用量纲分析的结果来模拟特定的生产环境不失为一种科学合理的方法。一系列可以用于研究的设备即为我们所知的压缩模拟器或片剂压制复制器, 它们可以通过以无量纲等价的形式比对一些主要因子, 如压缩力和压缩速度 (冲的速度和置换) 以帮助放大片剂工艺规模。

在药物制剂的生产过程中发生的任何显著性变化都是管理条例所关注的内容。放大和批准后的改动 (Scale-Up and Postapproval Changes, SUPAC) 是美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 特别关注的内容, 这一点可由近年来由药物评价与研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 颁布的越来越多的管理性文件证明, 包括口服固体速释制剂 (Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, SUPAC-IR)、口服固体控释制剂 (Modified Release Solid Oral Dosage Forms, SUPAC-MR) 和半固体制剂 (Semisolid Dosage Forms, SUPAC-SS)。其他的 SUPAC 指导性文件已经发展到包括透皮给药系统 (Transdermal Delivery Systems, SUPAC-TDS)、原料药 (Bulk Actives, BACPAC) 和无菌水溶液 (Sterile Aqueous Solution, PAC-SAS)。FDA、药厂和药学及其他领域的研究院所之间的合作已于近日在产品质量研究所 (Product Quality Research Institute, PQRI) 的框架下进行。

放大的问题可能需要在批准后进行更改, 这样会影响处方的组成、场地的变换、生产工艺或设备的改变 (另外, 从管理的角度, 放大和缩小都需要相同程度的仔细审查)。在典型的药物研发周期中, 一旦一系列临床试验已

经完成，或新药申请（New Drug Application, NDA）/简要新药申请（Abbreviated New Drug Application, ANDA）已经获得批准，改变产品或工艺以适应特定的生产需要——包括批量大小的改变和生产设备或工艺的改变，就变得非常困难了。

在批量的大小从中试放大到更大或更小生产规模的批准后，如需改变，需要在提交的申请中补充额外信息，包括使用相似测试设备生产新一批产品的特殊要求和符合现代药品质量生产管理规范（Current Good Manufacturing Practice, cGMP）和标准操作规程（Standard Operating Procedures, SOP）的信息。生产工艺的改变可能需要对稳定性、溶出度和体内生物利用度重新进行测试。2 级设备改变（包括改变成不同设计或不同操作原理的设备）、2 级工艺改变（如改变混合时间和在使用/有效范围内改变操作速度）和 3 级改变（对生产产品所用工艺类型的改变，如将湿法制粒换成干燥粉末直接压片）均需要对以上项目重新进行测试。

任何的测试和与之有关的文件都需提交给 FDA 审批，并且有可能是耗资巨大的。在 1977 年，FDA 计划和评价办公室（Office of Planning and Evaluation, OPE）进行了 SUPAC 指导原则对工业花费节省影响的一项研究。结果表明，SUPAC 指导原则有利于降低工业耗费，因为它与其他因素共同作用缩短了场地变换的等待时间，使得工艺的补充和仪器的变换更迅速，同时还能减少批量增加以及质量控制的花费。

在新药开发的早期，关于该药物的多晶型、溶解度等信息很少。开发出最终处方后，对生产工艺的改变有可能会改变药物的纯度或物理性质，这样将会导致批次生产的失败以及终产品的其他问题。

FDA 监察员的目的就是寻找所申请的工艺与制造商生产生物/临床批次所用工艺间的不同。而且，生产工艺一个主要的要求是采用该工艺生产的产品应与进行生物研究或关键的临床研究的药物有等效性。工艺开发的确证和放大需要有足够的文件，这样可以在生物/临床试验所使用药物的批次的工艺和产业化工艺建立起联系。如果放大后的工艺不同，制药公司需要证明用修改的工艺生产的产品与原工艺生产的产品有等效性。所用数据包括制粒的研究、终产品的测试结果和产品的溶出曲线。

由于产品的溶出、含量均一性和效价不同带来的问题不能确证大规模批量的有效性（和一致性），所以许多 FDA 的批准后、投入市场前药物的审查便成了参考指标。放大有效性的报告可能也反映了数据的选择性。

实际应用中最重要的是在全球市场中的技术转化问题。仪器的标准化无疑会导致各种工程和工艺的优化，总的说来都可以归类成 SUPAC。

总的来说，本书主要介绍了制药放大中遇到的主要问题，以说明潜在的问题、理论方面的考虑和基于不同作者经验的实际解决方法。这本书不可能完全解决放大中遇到的问题。读者可以将本书作为参考，同时也可以作为更进一步研究放大问题的基本资料。

前 言

本书主要介绍了与制药工业密切相关且至关重要的一个问题——把实验室的研究开发 (R&D) 结果应用于中试生产, 并最终应用于大规模生产的转化过程。

尽管书中的某些章节提到了一些放大生产的理论和历史, 但是由于已经详细阐述了相关的理论, 因此读者不需要具备物理学或工程学的专业知识。

本书的主要目的是从实践的角度深入理解放大生产过程。由于本书提供了丰富的批量放大生产的技术信息, 所以它对处方设计师、工艺操作人员、验证专家、质控人员以及生产管理人员具有实际的指导意义。它也为从事工艺分析技术 (PAT)、技术转化及产品全球化的人员提供了有价值的材料。

有关放大化生产的调控及审批后的变化的内容贯穿整本书并且在一个独立的章节进行了详细地阐述, 另外本书还尽可能完全、实时地参考了 FDA 的法规条例。

一般来说, 制药工业的工艺放大是将研究开发出的新产品投入大生产中。在此过程中常会遇到一些问题。其中最常遇到的一个问题是, 大生产中的产品质量常常不能达到研究开发和审批前阶段的产品质量。造成的人力和财力损失可谓是巨大的, 这也是放大生产和批准后的改变为何如此重要和需要严格合理控制的原因。

本书所提供的一些信息可以帮助工艺放大顺利进行。我们可以发现, 本书中几乎每一章都参照了量纲分析法这一理论, 通过应用该理论, 我们可以用无量纲的变量来描述任何一个单元操作 (实际上是任何一个工艺过程)。一旦建立起这种数学模型, 工艺将成为恒定规模的过程, 即与规模大小无关。也就是说, 放大生产成功的关键是消除工艺描述中的规模这一变量 (如线性量纲、时间等)。

理论上很完美, 但实际上可能很难实现, 当然, 这不仅仅因为理论模型只不过是一个模型, 只是对现实的一种近似。在该领域通常有一些仅为经验丰富的操作人员和专家所熟知的有关操作技巧的“商业秘密”, 在任何学术研讨中都不会出现。本书除了介绍一些理论之外还重点讲述了这些实际操作技巧和注意事项。

自《制剂工艺放大》第一版成功出版以来, 几个重要的相关 FDA 文件都进行了修改。而且一项 FDA 新提倡的 (即前面所提到的工艺分析技术, PAT) 也对制药工业产生了巨大影响。

本书附录中列出了 PAT 指导, 它对科学进行放大研究有明确的含义。引用如下:

在小规模的产品制备和工艺研发过程中，可以运用实验设计和在线或线上工艺分析器实时采集数据，来评估反应动力学和其他过程，如结晶和粉末混合。这些可以帮助我们更加深入地理解工艺优化、放大和技术转移。当可能会遇到其他变量时（如环境和供应商的改变），在生产阶段仍需要继续认识工艺过程。^①

放大研究通常被认为是数据和信息的一个重要来源，通过这些数据信息我们可以更好地理解“各种处方和工艺的重要因素和开发有效性风险策略转移（如产品规格，工艺控制）的多重因次关系”^②。在连续生产过程中使用小规模试验装置（以消除某些特定的放大问题）被认为是达到所谓 PAT 目标的方法之一，以“设计和建立一种能够始终确保最终生产的产品能达到预定质量标准的工艺”^③。这一领域的专家（来自 FDA 和工业生产）开始提出一种“创造自己的 SUPAC”的概念（也可称为 PAT-SUPAC 或 SUPAC-C）。实际上，如果这一新技术可以对工艺有更好的认识和风险处理，那么批准后的改变所带来的质量保证的提高或许会缓解一些调控的压力^④。

除了重新调整本书的重点以突出 PAT 在制剂工艺放大化中的重要地位之外，本书还有几处修正和增补。

大部分章节都已进行了更新补充，从而体现出对各领域单元操作知识的进一步增加。有关制粒和制片放大化的章节作了全新修订。同时也增加了一些新的章节，即滚压法、挤出法及硬胶囊装胶囊的放大。

如果您很熟悉本书的第一版，那么您将会更喜欢第二版，原因如下：

① 本版本重点讨论了 SUPAC 和 PAT 指导间的“衔接点”（反映了 FDA 和工业上的最新动向）；

② 由于工艺水平和/或读者实践经验建议的迅速变化，许多章节进行了大幅修订；

③ 从理论实践相结合的综合角度，重新撰写压片这一章；

④ 同时还增加了几章新的单元操作内容（如填装胶囊，挤出滚圆和滚压法）。

总之，这一新版本将会深受制剂研究人员、工艺工程师和教师的欢迎。

① Guidance for Industry: PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance. Guidance for Industry, FDA, September 2004.

② Ajaz Hussain. “FDA’s Initiative on a Drug Quality System for the 21st Century: A Once in a Lifetime Opportunity”. AAPS Meeting Presentation, October 2003.

目 录

1 理论与工业生产中的量纲分析和规模放大	1
2 制药工艺放大及对工艺路线进行验证、优化和过程控制的工程学方法和 分析技术	43
3 注射给药制剂的放大	53
4 非注射用液体与半固体制剂	64
5 生物技术衍生物的中试放大考察	94
6 干混合的中试放大	119
7 粉末处理	134
8 制粒与干燥工艺的放大	146
9 滚压工艺的放大化研究	172
10 流化床制粒的批量放大	193
11 挤出滚圆的工艺放大	236
12 压制法及片剂制备工艺的中试放大	268
13 粉末填充硬胶囊生产工艺放大的研究	296
14 薄膜包衣工艺的放大	315
15 制药工业的技术创新与持续改进	351
附录 美国食品药品监督管理局关于工业化的指导——参考网址	379

理论与工业生产中的量纲分析和规模放大

Marko Zlokarnik

1.1 引言

化学工程师通常会关注化学或微生物转化工艺的工业化实施，在此过程中伴随着质、热及动量的传递过程。这些过程与生产规模有关，也就是说，在小规模上（在实验室或者试验场）的表现与大规模（实际生产）是不同的。这些过程包括多相化学反应和大多数的单元操作。可以理解，化学工程师总是想办法在模型中模拟这些过程，以获得对这些过程的进一步了解，从而有助于他们设计新的工业生产。有时，他们也会由于另外的原因遇到同样的问题：如已有工业设备不能正常运行，必须进行适当的测定以找出问题的原因并提出解决方案。

不管涉及的模型是规模放大还是缩小，总会涉及某些重要的问题：

① 模型能有多小？一个模型就足够了还是需要在几个不同大小的模型上进行试验？

② 物理性能什么时候必须或能够不同？什么时候必须在模型上用原材料进行试验？

③ 哪些规则决定模型试验中的过程参数与实际生产中相应参数的适应性？

④ 模型和实际生产过程能达到完全相似吗？如果不能，该如何继续下去呢？

这些问题涉及模型的基本原理，这些基本原理基于量纲分析的基础。虽然它们已经应用在流体动力学和传热领域长达一个多世纪——汽车、飞机、船舶和换热器就是根据这些理论进行放大的——这些方法在化学工程方面的应用只得到不多的接受。大学毕业生通常没有足够的经验来处理这样的问题。另一方面，在大学里没有动机进行这样的研究，因为通常来说，在实验室条件下他们不会碰到规模放大这样的课题，也不具备必要的设备。所有这些原因都给人完全错误的印象：这些方法并不重要，否则早被传授并研究到更高的深度了。

1.2 量纲分析

1.2.1 基本原理

量纲分析是基于这样一个认识：一个药学过程的数学公式化表述只有当过程公式是量纲齐性时才具有一般有效性，即在任何量纲系统中都是有效的。

1.2.2 什么是量纲？

量纲是对物理实体或自然外观的理解的纯定性描述。一段距离可以感知为一定高度、深度或宽度；质量可以以轻的或重的实体形式存在；时间可以是短暂的瞬间或漫长的周期。距离的量纲是长度（L），质量的量纲是质量（M），等等。

1.2.3 什么是物理量？

不像量纲，物理量代表物理性质的定量描述（如：5kg），它包含测量单位和数值。长度的测量单位可以是米、英尺、库比特、码尺、海里、光年等，能量的单位，例如，焦耳、卡、千伏等（因此有必要在一个适当的测量体系中建立测量单位）。

1.2.4 基本量和导出量及量纲常数

基本量和次级量不同，后者被称为导出量。基本量是在标准的基础上，通过与标准量相比较进行定量。

次级量单位是在基本量单位的基础上根据物理规律导出的，例如：速度=长度/时间。（这两类物理量的区分大多都很随意的，比如在 50 年前的测量体系中力是基本量而质量不是。）

所有的次级量单位必须跟基本量单位相一致（表 1-1），例如：速度的单位不能是英里/小时或千米/小时，必须是米/秒。

表 1-1 国际标准规定的基本量及相应量纲和单位

基本量	基本量纲	基本单位
长度	L	m(米)
质量	M	kg(千克)
时间	T	s(秒)
热力学温度	Θ	K(开尔文)
物质质量	N	mol(摩尔)
电流	I	A(安培)
光强	I _v	cd(Candela)

如果次级量单位是根据物理规律定的，它有可能会和另外一个相矛盾。例

如, 根据牛顿第二运动定律, 力 F 被描述为质量和加速度的乘积, $F=ma$, 其单位为 $\text{kg} \cdot \text{m}/\text{s}^2 \equiv \text{N}$ 。而根据牛顿引力定律, 力被定义为 $F \propto m_1 \cdot m_2/r^2$, 因此产生另外一个单位 (kg^2/m^2)。为校正这种情况, 使后面这个方程的量纲齐性, 引入了重力常数 G ——量纲常数, $F=G \cdot m_1 m_2/r^2$ 。另外一个例子是通用气体常数, 它的引入是为了在气态方程 $pV=nRT$ 中, 不与次级量功的单位 $W=PV$ [ML^2T^{-2}] 相矛盾。

各种物理公式中的系数代表了另外一种导出量, 例如: 传递方程。这些系数是在各自公式中建立起来的, 并取决于对公式中其他参数的测定 (例如: 传质和传热系数)。

1.2.5 量纲系统

一个量纲系统包括所有的初级和次级量纲及相应的单位。现在用的国际量纲系统基于 7 种基本量纲。这些量纲及相应的单位见表 1-1。对于其中的一些量纲, 一些解释性说明是有必要的。

温度反映了系统的热水平而不是系统所含的能量 (在相同温度条件下五倍质量的物质含有五倍能量)。系统的热能的确可以转化为机械能 (基本单位焦耳)。摩尔数是物质的量, 一定不要与物质的质量相混淆。分子间反应以分子个体为基础, 而与它们的质量无关: 1mol 氢气 ($2\text{g}/\text{mol}$) 与 1mol 氯气 ($71\text{g}/\text{mol}$) 反应生成 2mol 氯化氢 (HCl)。

表 1-2 列出了最重要的次级量纲。表 1-3 是一些以著名研究者命名的常用的次级量的单位。

表 1-2 根据现行 SI 机械和热力学中的常用物理量及量纲

物 理 量	量 纲
角速度, 剪切速率, 频率, 传质系数 $k_L a$	T^{-1}
速度	$\text{L} \cdot \text{T}^{-1}$
加速度	$\text{L} \cdot \text{T}^{-2}$
运动黏度, 扩散系数, 热扩散系数 (导温系数)	$\text{L}^2 \cdot \text{T}^{-1}$
密度	$\text{M} \cdot \text{L}^{-3}$
表面张力	$\text{M} \cdot \text{T}^{-2}$
动力黏度	$\text{M} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$
动量	$\text{M} \cdot \text{L} \cdot \text{T}^{-1}$
力	$\text{M} \cdot \text{L} \cdot \text{T}^{-2}$
压强, 应力	$\text{M} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{T}^{-2}$
角动量 (动量矩)	$\text{M} \cdot \text{L}^2 \cdot \text{T}^{-1}$
能, 功, 转矩	$\text{M} \cdot \text{L}^2 \cdot \text{T}^{-2}$
功率	$\text{M} \cdot \text{L}^2 \cdot \text{T}^{-3}$
热容	$\text{L}^2 \cdot \text{T}^{-2} \Theta^{-1}$
导热系数	$\text{M} \cdot \text{L} \cdot \text{T}^{-3} \cdot \Theta^{-1}$
传热系数	$\text{M} \cdot \text{T}^{-3} \cdot \Theta^{-1}$

表 1-3 以著名研究者命名的力学中重要的次级量测量单位

次级量	量纲	测量单位	缩写
力	$M \cdot L \cdot T^{-2}$	$kg \cdot m/s^2 \equiv N$	Newton(牛顿)
压强	$M \cdot L^{-1} \cdot T^{-2}$	$kg/m/s^2 \equiv Pa$	Pascal(帕斯卡)
能	$M \cdot L^2 \cdot T^{-2}$	$kg \cdot m^2/s^2 \equiv J$	Joule(焦耳)
功率	$M \cdot L^2 \cdot T^{-3}$	$kg \cdot m^2/s^3 \equiv W$	Watt(瓦特)

1.2.6 物理内容的量纲齐性

量纲分析的目的是检查所研究的物理内容的公式化描述是否量纲齐性。这个检查过程需要两个步骤：

① 列出所有说明这个问题的必需的物理参数。这个所谓的问题的“相关表”包括所研究的量及所有影响参数。在每单个情况下，只考虑一个目的量；它是唯一的因变量。另一方面，所有影响参数必须根本上是互相独立的。

② 通过将物理内容转化为无量纲的形式来检查量纲齐性。注意：一个物理内容能被转化为无量纲的形式就是量纲齐性的。

下面将通过一个既有趣又具有启发性的例子对这个方法进一步解释。

【例 1】 烘烤时间和圣诞节火鸡重量之间的关联性是怎样的？

我们首先回忆一下这个实际情况，为方便起见，我们画了一个草图（图 1-1）。在烘箱的高温下，热量从加热器通过辐射和传导的方式传递到鸡肉的表面。从那儿开始，热传递只通过不稳定态的热传导进行，这个步骤必然代表了整个传热过程的限速步骤（图 1-1）。

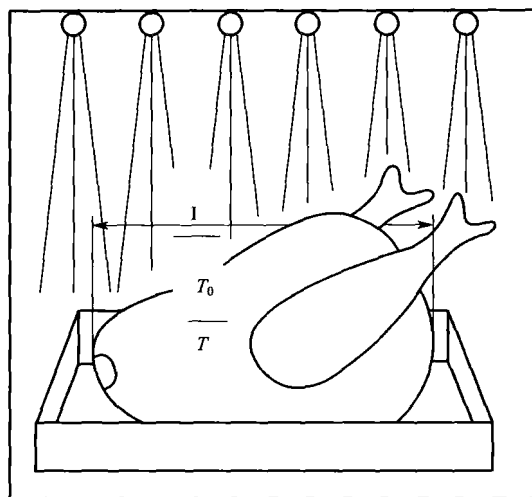


图 1-1 有一只家禽的烤炉草图

鸡肉的导热系数 λ 越高，热传播得就越快；与体积相关的热容 ρC_p 越高，热传递就越慢。因此，不稳定态的热传导只取决于一个物质属性，即肉体的热扩散

系数, $a \equiv \lambda / \rho C_p$ 。

烘烤是一个吸热过程。当达到一定的温度分布 (T) 时肉就熟了。 θ 是达到这个温度所必需的时间。

考虑到这些事项后我们就能够精确地列出参数相关表:

$$\{\theta, A, a, T_0, T\} \quad (1-1)$$

温度 Θ 的基本量纲只在两个参数中出现。因此, 它们只能产生一个无量纲的量:

$$\Pi_1 \equiv T/T_0 \quad \text{或} \quad (T_0 - T)/T_0 \quad (1-2)$$

其余的 3 个量形成另外一个无量纲的数值:

$$\Pi_2 \equiv a \cdot \theta / A \equiv Fo \quad (1-3)$$

在热传递理论中, Π_2 称为傅里叶数。因此这个烘焙过程可以表示为一个二维的结构:

$$T/T_0 \equiv f(Fo) \quad (1-4)$$

在这里, 5 个有量纲的量 [式(1-1)], 产生两个无量纲的数值 [式(1-4)]。这也是我们所期望的, 因为这里有三个基本量纲: $5 - 3 = 2$ (参见这章后面关于 π 定理的讨论)。

现在, 我们能很容易地回答这个问题: 烘烤时间和圣诞节火鸡质量之间的关联性, 而不用很清楚地知道联系这两个数值的函数 f [式(1-4)]。要在不同大小的火鸡中达到相同的温度分布 T/T_0 或 $(T_0 - T)/T_0$, 无量纲的量 $a\theta/A \equiv Fo$ 必须具有相同 (=同前) 的数值。由于在同种肉中热传导 a 保持不变 ($a = \text{同前}$), 导出:

$$T/T_0 = \text{同前} \rightarrow Fo \equiv a\theta/A = \text{同前} \rightarrow \theta/A = \text{同前} \rightarrow \theta \propto Ae \quad (1-5)$$

这个结论作为放大的规则显然是没有用的, 因为我们是根据质量买肉而不是面积。对此我们可以进行简单的校正。

在几何上相似的物体, 在质量 m , 面积 A , 及体积 V 间存在下面的相关性:

$$m = \rho V \propto \rho L^3 \propto \rho A^{3/2} (A \propto L^2) \quad (1-6)$$

因此, 根据 $\rho = \text{同前}$, 它遵循:

$A \propto m^{2/3}$ 并且据此得出:

$$\theta \propto A \propto m^{2/3} \rightarrow \theta_2 / \theta_1 \propto (m_2 / m_1)^{2/3} \quad (1-7)$$

这就是当涉及同种肉类 ($a, \rho = \text{同前}$) 时, 烘焙或熟的时间的放大准则。它表明当肉的质量是原来的两倍时, 所需时间是原来的 $2^{2/3} = 1.58$ 倍。

West^[1]引用的(质量较差)菜谱, 书里只是简单说像“每磅 20min”, 隐含了与重量间的线性关系。然而, 也有高级的菜谱, 如 *Better Homes and Gardens Cookbook* (Des Moines Meredith Corp. 1962), 在这本书里面, 就认识到了这种关系的非线性。在这本书里的图示说明也证实了这样的关系

$$\theta \propto m^{0.6} \quad (1-8)$$

这与理论计算值 $\theta \propto m^{2/3} = m^{0.67}$ 非常接近。

第一个例子的精彩的解决办法并不是诱使读者相信量纲分析能用来解决所有

的问题。通过量纲分析处理这个例子，必须理解非稳态热传导的物理性质。Bridgman^[2]对这种情况的评论非常恰当：

“问题不能被哲学家坐在扶手椅中解决，问题所涉及的知识只有通过人的亲手操作来收集。”

这个浅显易懂的例子清楚地表明量纲分析怎样处理特定的问题以及它能提供什么样的结论。现在应该更容易理解 Lord Rayleigh 讽刺性的评论，他在关于“相似法则^[3]”的简评中是这样说的：

“我经常震惊于对相似性伟大原则的不够重视，甚至是在物理学方面最有头脑的工作者。这种情况并不少见，如在精心设计的实验基础上，试验结果以法则的形式作为新颖事物而被提出，而这种结果可能经过事先几分钟的考虑就能被预测出来。”

从上面这个例子，我们也学习到物理量相关性从有量纲形式到无量纲形式的转化自动伴随着物理量的大幅压缩：无量纲数值组小于包含它们的物理量组，但是它同样能全面地说明问题。在上面这个例子中，5 个量纲参数的相关性降低到了两个无量纲数值间的相关性。这就验证了所谓 pi 定理（pi 是从 π 命名的，这个符号表示乘积），这个定理的说明如下：

每 n 个物理量间的物理关系可以降低为 $m = n - r$ 互相独立的无量纲数值间的关系，其中 r 代表量纲矩阵的列，由所有涉及的物理量组成，通常等同于其中所包含的基本量的数。^①

1.3 通过矩阵计算对 pi 集合的确定

1.3.1 建立问题相关性列表

一般来说，描述一个物理技术问题需要两个以上的无量纲数值，所以它们不能通过上面描述的方法推导出来。在这种情况下，Pawlowski^[6]介绍的简单明了的矩阵计算在此方面得到了越来越多的应用。这将会通过下面的例子给以示范。处理工业化学和生物工程方面的重要问题时，混合器中的气-液接触是经常用到的混合操作（图 1-2）。

【例 2】搅拌器的 pi 集合的确定

(1) 气-液接触过程中的能量 我们来研究涡轮式搅拌机，就是装在有挡板的容器中的 Rushton 涡轮机（见图 1-3 中的小图，第 9 页）的能耗，它的能量是由从下面通入的气体供给的。

为便于处理，我们系统地列出目标量和所有的影响因素。

① 目的量。混合功率， P 。

① pi 理论经常会和 Buckingham^[4]的名字联系在一起，因为是他于 1914 年引入了这个词，而这个理论的论证是由 Federmann 在 1911 年通过偏微分方程的数学分析过程完成的；见参考文献 5.1.1。