

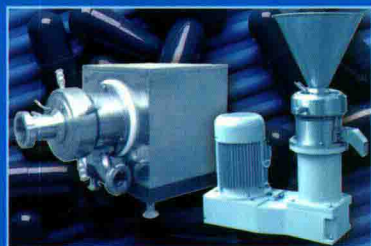


全国高等教育药学类规划教材

# 制剂单元操作 与车间设计

何志成 主编 陈晓兰 王立红 赵宇明 副主编

ZHUI DAN YUAN CAO ZUO YU CHE JIAN SHE JI



化学工业出版社



全国高等教育药学类规划教材

# 制剂单元操作 与车间设计

何志成 主编 陈晓兰 王立红 赵宇明 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

《制剂单元操作与车间设计》主要介绍药物制剂单元操作及制剂车间设计。全书共十章，第一章至第五章主要介绍药物制剂生产过程中，常见单元操作的基本原理，典型设备的基本构造、使用与维护及有关的应用计算，内容包括固体的粉碎、筛选与造粒，物料的混合，液相非均一系的分离，中药的浸出以及药品分装技术。第六章至第十章主要介绍制剂工程设计的特点、步骤，有关计算及相关规定，并突出了GMP在制剂车间工艺设计中的重要性，内容包括制剂工程设计概述、制剂车间设计基础、设备选型及车间设计、公共系统及其他非工艺因素。

《制剂单元操作与车间设计》可作为高等院校药物制剂、中药制药等专业的本科教材，也可供相关专业科技工作者参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

制剂单元操作与车间设计/何志成主编. —北京: 化学工业出版社, 2018. 3  
全国高等教育药学类规划教材  
ISBN 978-7-122-31247-1

I. ①制… II. ①何… III. ①制剂机械-高等学校-教材  
②制药厂-车间-工艺设计-高等学校-教材 IV. ①TQ460.5  
②TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 325021 号

---

责任编辑: 徐雅妮  
责任校对: 王 静

文字编辑: 丁建华 马泽林  
装帧设计: 关 飞

---

出版发行: 化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)  
印 刷: 北京京华铭诚工贸有限公司  
装 订: 北京瑞隆泰达装订有限公司  
787mm×1092mm 1/16 印张20¼ 字数532千字 2018年5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: 55.00 元

版权所有 违者必究

# 前言

本书针对医药类普通高等院校药物制剂、中药制药及相关专业教学需求而编写，重点讲述制剂生产常见单元操作以及制剂车间设计的规律，理论体系完整，强调理论联系实际，培养学生从工程视角提出、分析和解决问题的能力。通过学习本书，使学生能将大学所学的相关知识为解决制剂生产实际问题相结合，正确选择、使用及维护制剂设备，依照影响单元操作的因素，处理实际操作中的质量、产量问题；使学生有能力参与制剂车间的新建、扩建和改建工作，并能在与相关专业技术人员的合作交流中，提出建议，以保障工程的正常进行，为提升药物制剂产品技术含金量，推动生产过程自动化、产品质量标准化，奠定扎实的基础。

本书编者均具有多年的教学和工程实践经验，编写过程中参考了诸多国内外相关书籍和文献，收集了大量的工程数据、常用图表以及部分应用实例，这些数据、图表及实例对从事相关科技工作的人员亦具有参考价值。

本书在兼顾现行教学大纲要求的同时，适度引入了时下的制剂生产新技术，提升了教材的实用性和新颖性，并在各章开头列有“学习目标”，有助于学习得法、提高效率。

本书共分十章，由何志成任主编，陈晓兰、王立红、赵宇明任副主编。参加编写工作的人员主要有：沈阳药科大学吴宏宇（第一章），山东大学黄桂华（第二章），牡丹江医学院孟繁钦（第三章），贵州中医学院陈晓兰、杨芳芳（第四章），天津中医药大学陈宇洲，贵州中医药大学汪祖华（第五章），沈阳药科大学何志成（第六章、第十章），沈阳药科大学赵宇明（第七章、第八章），沈阳药科大学王立红（第九章、附录）。此外，南京固延制药设备有限公司都斌、舟山市鲨鱼制药机械有限公司夏伟军、科隆测量仪器（上海）有限公司冯乐、楚天科技股份有限公司陈思权和肖丹凤，也分别参与了本书相关章节的编写工作。

成书过程中，得到了各参编院校和单位的大力支持，为此次编写工作提供了极大的便利，在此深表感谢。

受编者学识所限，书中不当之处在所难免，诚盼赐教，以利完善。

编者

2018年1月

# 目 录

<b>第一章 固体的粉碎、筛选与造粒</b> .....	1	六、管道混合	72
<b>第一节 固体粒子的性质</b> .....	1	<b>第三节 捏合</b> .....	72
一、固体的性质 .....	2	一、捏合时固液混合特性 .....	73
二、固体粒子的几何特性 .....	3	二、捏合设备 .....	74
三、固体粒子的力学性能 .....	7	<b>第四节 均化</b> .....	74
<b>第二节 固体的粉碎</b> .....	9	一、乳化 .....	74
一、粉碎的目的 .....	9	二、分散 .....	79
二、粉碎的机理 .....	10	<b>第三章 液相非均一系的分离</b> .....	82
三、粉碎的能量定律 .....	11	<b>第一节 液体过滤</b> .....	82
四、粉碎操作 .....	13	一、过滤的方法 .....	82
五、粉碎机 .....	14	二、过滤的机制 .....	83
<b>第三节 筛选</b> .....	21	三、过滤理论与计算 .....	86
一、筛选的目的 .....	22	四、过滤介质 .....	90
二、分离效率 .....	22	五、过滤器 .....	93
三、筛选设备 .....	25	六、超滤 .....	96
<b>第四节 造粒</b> .....	27	<b>第二节 离心分离</b> .....	97
一、概述 .....	27	一、离心分离的类型 .....	97
二、湿法强制造粒 .....	28	二、离心分离的原理 .....	98
三、转动造粒 .....	30	三、过滤式离心机 .....	99
四、滴制造粒 .....	32	四、沉降式与分离式离心机 .....	101
五、干法造粒 .....	34	<b>第三节 新型分离技术及设备</b> .....	103
六、压片与压片机 .....	35	一、新型分离技术 .....	103
<b>第二章 物料的混合</b> .....	57	二、新型分离设备 .....	105
<b>第一节 固体混合</b> .....	57	<b>第四章 中药的浸出</b> .....	107
一、混合机理 .....	57	<b>第一节 浸出过程中的质量传递</b> .....	107
二、混合程度 .....	58	一、浸出原理 .....	108
三、影响混合的因素 .....	60	二、药材浸出的机理 .....	109
四、混合设备 .....	64	三、浸出速率的计算 .....	111
<b>第二节 液体搅拌</b> .....	67	<b>第二节 浸出的方法与设备</b> .....	113
一、搅拌的目的及方式 .....	67	一、浸出方法的分类 .....	113
二、液体混合机理 .....	67	二、浸渍法 .....	113
三、液体在槽内的流动形态 .....	68	三、水蒸气蒸馏 .....	115
四、液体混合程度 .....	68	四、渗漉法 .....	116
五、机械搅拌 .....	69		

五、索氏提取 .....	118	四、车间布置 .....	179
六、连续逆流浸出器 .....	118	五、公共系统 .....	182
第三节 浸出过程计算 .....	119	六、非工艺因素 .....	184
一、平衡状态下的浸出计算 .....	119	<b>第七章 制剂车间设计基础</b> .....	186
二、非平衡浸渍——浸渍动力学问题 .....	128	第一节 前期准备文件 .....	187
第四节 新型提取技术 .....	133	一、项目建议书 .....	188
一、超临界流体萃取 .....	133	二、可行性研究报告 .....	188
二、超声提取 .....	134	三、设计任务书 .....	189
三、微波萃取 .....	135	四、厂址选择 .....	190
四、动态逆流提取 .....	136	五、总图设计 .....	191
五、酶法提取 .....	136	第二节 工艺流程设计 .....	198
六、超高压提取 .....	137	一、重要意义 .....	198
<b>第五章 药品分装技术</b> .....	139	二、任务及成果 .....	199
第一节 概述 .....	139	三、设计原则 .....	200
一、制药机械设备及分类 .....	139	四、设计程序 .....	200
二、制剂机械设备的要求 .....	140	五、设计技术 .....	205
三、药品分装机械的计量方法 .....	140	六、带控制点的工艺流程图 .....	207
四、药品分装机械组成 .....	140	第三节 物料衡算 .....	221
第二节 容器输送装置 .....	141	第四节 能量衡算 .....	222
一、传送装置 .....	141	一、概述 .....	222
二、进瓶装置与升降机构 .....	145	二、制剂车间的节能 .....	222
第三节 药品计量装置 .....	147	三、能量衡算的依据 .....	224
一、粉状药品计量装置 .....	147	四、能量衡算的方法和步骤 .....	225
二、粒状药品计数装置 .....	155	第五节 中试放大 .....	226
三、液体药品的计量灌装 .....	156	<b>第八章 设备选型及车间设计</b> .....	229
四、稠性药剂的计量灌装 .....	161	第一节 设备设计依据 .....	229
第四节 自动控制系统 .....	163	第二节 设备设计选型 .....	231
一、可编程控制器 .....	164	第三节 自动控制及仪表 .....	238
二、伺服系统 .....	165	一、控制系统的要求 .....	238
三、传感器 .....	166	二、控制选项 .....	238
四、机器视觉系统 .....	166	三、洁净车间控制仪表 .....	240
五、工业机器人 .....	167	四、控制的联锁 .....	241
第五节 隔离系统 .....	167	第四节 车间布置概述 .....	242
第六节 分装设备举例 .....	168	一、车间布置的依据 .....	243
<b>第六章 制剂工程设计概述</b> .....	171	二、设备布置的原则 .....	243
第一节 设计原则及设计思路 .....	171	三、设备布置的要求 .....	245
一、设计原则 .....	171	四、车间组成 .....	246
二、设计思路 .....	171	五、车间布置的条件、内容和成果 .....	248
第二节 设计过程 .....	172	第五节 车间布置过程 .....	249
一、工艺流程 .....	172	一、车间的总体布置 .....	249
二、中试放大 .....	175	二、车间布置的步骤 .....	251
三、三算 .....	178	三、技术要求 .....	252

第六节 管道布置 .....	259	第十章 其他非工艺因素 .....	299
一、管道设计的内容和方法 .....	259	第一节 建筑设计 .....	299
二、管道、阀门和管件的选择 .....	259	一、工业建筑的基础知识 .....	299
三、管道的连接 .....	265	二、洁净厂房的室内装修 .....	302
四、管道布置图的绘制 .....	265	三、建筑设计条件 .....	307
五、管道布置的一般原则及洁净厂房内 的管道设计 .....	269	第二节 安全环保 .....	307
<b>第九章 公共系统</b> .....	272	一、消防设计 .....	308
第一节 空调系统 .....	272	二、环保设计 .....	310
一、室内空气净化标准 .....	272	三、劳动保护 .....	310
二、设计的依据 .....	273	第三节 经济节能 .....	310
三、通风 .....	275	一、经济核算 .....	311
四、空气调节 .....	282	二、节能 .....	312
五、空调系统的组成及建筑要求 .....	287	第四节 药品生产质量管理规范 .....	312
六、空气净化 .....	288	一、生产管理 .....	312
七、空气净化系统 .....	293	二、污染和交叉污染 .....	313
八、洁净室的计算 .....	294	三、使用和清洁 .....	313
九、局部净化设备 .....	296	四、校准 .....	313
第二节 配电系统及照明系统设计 .....	296	五、维护和维修 .....	314
一、配电系统设计 .....	296	<b>附录 制剂车间设计举例</b> .....	315
二、照明系统设计 .....	297	<b>参考文献</b> .....	317

# 第一章

## 固体的粉碎、筛选与造粒

### 学习目标

1. 掌握粉碎、筛选及造粒单元操作的原理和目的，以及粉碎过程的能量计算、筛选过程的分离效率计算和压片过程中片剂内部受力计算；掌握在粉碎、筛选和压片操作中的故障判断、处理依据和解决思路。
2. 熟悉粉碎、筛选设备的种类、操作流程和适用条件；熟悉造粒方法及造粒设备的种类和工作原理。
3. 了解固体粒子的特性及粒径的表示和测定方法。

研究表明，固体药物的疗效不仅与各类药物的属性有关，在很大程度上还取决于制剂粉体颗粒的尺寸、形状与表面状态。药物颗粒的尺寸越小、比表面积越大、表面活性也越大，药物的生物利用度也会越高，而其疗效也就越好。事实证明，在某些情况下，通过改变药物粉体的尺寸、表面形状及表面特性来获得医疗效果，比研发一种新的药物更为经济、更为有效，并且更加安全。改变给药方式或减小给药剂量，既可降低治疗成本，又可减小药物对人体的毒副作用。

在药品的实际生产过程中，通常先利用粉碎操作获得药物粉体。由于粉碎后的药粉颗粒大多粗细不均，为获得粒度均匀的药粉，还需按照规定的粒度要求利用筛分操作将其分离。之后，再利用混合操作将不同的物料按指定的配料比例混合均匀，以备经造粒及其他操作后制成各种剂型。不难看出，以上提及的粉碎、筛分、混合和造粒等操作，均为制备药物粉体的常用单元操作，也是组成药物制剂工艺的基本单元。

### 第一节 固体粒子的性质

制剂生产中，固体药物制剂占比约70%~80%，所用的物料几乎全部都是粉体。以粉体为中间体的剂型有散剂（或粉剂）、颗粒剂、胶囊剂、片剂、粉针和混悬剂等。

通常把粒径小于 $100\mu\text{m}$ 的粒子称作“粉”，把粒径大于 $100\mu\text{m}$ 的粒子称为“粒”。粒径小于 $100\mu\text{m}$ 的颗粒之间，容易受到相互引力的作用，所以流动性较差；粒径大于 $100\mu\text{m}$ 的粒子，因自重远大于粒子间的相互引力，所以流动性较好。粒径小于 $30\mu\text{m}$ 的粉体称为超细粉体，将组成粉体的颗粒尺寸大于 $1\mu\text{m}$ 的粉体称为微米级粉体，颗粒尺寸（三维尺寸中至

少有一维) 小于  $1\mu\text{m}$  ( $1000\text{nm}$ ) 且大于  $1\text{nm}$  的粉体称为纳米级粉体。

## 一、固体的性质

固体物料的粉碎、筛选及造粒设备的选型与该固体的性质、数量及尺寸有关, 较重要的固体性质有: 硬度、脆性与韧性。

### (一) 硬度

材料局部抵抗硬物压入其表面的能力称为硬度。物质的硬度对设备操作时的功率消耗及磨损程度均会产生影响。

表 1-1 是几种物质的莫氏硬度 (Mohs hardness) 排序。硬度值低者硬度较小, 反之硬度较大。物料按硬度一般可分为三类: 硬度值  $1\sim 3$  的称为软质物料; 硬度值  $4\sim 7$  的称为中等硬质物料; 而硬度值  $8\sim 10$  的称为硬质物料。

表 1-1 几种物质的莫氏硬度值

名称	硬度	其他类似物质
滑石	1	干燥的滤饼(压滤)、蜡、聚集的盐结晶
石膏	2	岩盐、一般的结晶盐、软质煤
方解石	3	大理石、软的石灰石、重结晶、白垩、硫黄(石)
萤石	4	软的磷酸盐、菱苦土矿、石灰石
磷灰石	5	硬的磷酸盐、铬铁矿、铝土矿
长石	6	钛铁矿、正长石、角闪石
石英	7	花岗石
黄玉	8	
碳化硅	9	蓝宝石、金刚砂
金刚石	10	

在硬质物料的粉碎中, 设备需采取较低的转速及压力润滑, 对轴承等部件应采用防尘措施, 以防所产生的粉尘落入。

### (二) 脆性与韧性

脆性与韧性都是固体承受外力的能力指标。脆性是指固体在外力作用下(如拉伸、冲击等)破坏断裂, 而之前不发生变形或仅发生微小变形的性质。物质的脆性越大, 承受冲击的能力越差, 越易于粉碎。脆性较大的物质通常称为脆性物质。韧性是指固体承载冲击的能力。物质的韧性越大, 承受冲击的能力越强, 粉碎中越不易发生断裂, 即越不易粉碎。韧性较大的物质通常称为韧性物质。

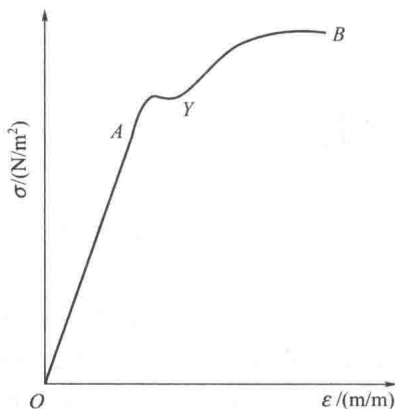


图 1-1 固体应力与应变的关系

固体材料承受外力拉伸时, 如将内部单位面积所受的力定义为应力  $\sigma$  ( $\text{N}/\text{m}^2$ )、尺寸增量与原尺寸之比定义为应变  $\epsilon$  ( $\text{m}/\text{m}$ ), 则在整个拉伸过程中,  $\sigma$  与  $\epsilon$  的关系将如图 1-1 所示。

图中 OA 线段显示出  $\sigma$  与  $\epsilon$  呈直线关系, 说明在此过程中, 物体受力后的变形与所受的外力成正比, 即

$$\sigma = E\epsilon \quad (1-1)$$

式(1-1) 即虎克定律。其中  $E$  为 OA 线的斜率, 称为弹性模量, 单位  $\text{N}/\text{m}^2$ 。弹性模量越大, 材料越硬, 反之则越软。如图 1-1 所示,  $\sigma$  变化时,  $\epsilon$  循线段 OA

往返,说明外力去除后物体能够恢复到原来形状,这种变形现象称为弹性变形,线段OA也称为弹性段。

AY和YB两线段分别称为屈服段和强化段,在这两条线段间,外力去除后,物体会产生永久变形而不能恢复原来形状,这种变形现象称为塑性变形。 $\sigma-\epsilon$ 线下的面积越大,物料韧性也越大。反之物料韧性则越小。

当材料受力变形达到B点后,就会发生断裂破坏。所以B点之后也称为破坏段。

## 二、固体粒子的几何特性

### (一) 粒径的表示

通常情况下,粉体粒子的形态各不相同,也不规则。从不同方向上看,长度不同,大小也不一样。最简单的粒子形状是球形,几何对称、任何方向表现出的形状相同,其大小可直接以直径表示。但对形状不规则粒子,其粒径的定义也不一样。

若在粒子的平面投影外缘作两条平行线,则平行线的间距 $b$ 称为短轴径;与短轴径相垂直的外缘两平行线间距 $l$ 则称为长轴径,如图1-2所示,而与该投影面垂直方向的最大高度定义为 $h$ ;再如该粒子的投影面积为 $f$ 、粒子体积为 $V$ 、则粒径的定义及表达式如表1-2所列。

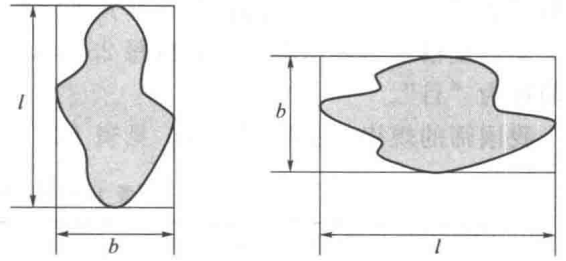


图1-2 短轴径与长轴径

表1-2 固体粒子粒径的名称及表达式

粒径的名称	表达式	粒径的名称	表达式
算术平均粒径(平面)	$(b+l)/2$	圆形当量粒径	$(4f/\pi)^{1/2}$
算术平均粒径(立体)	$(b+l+h)/3$	正方形当量粒径	$f^{1/2}$
调和平均粒径	$3/(\frac{1}{b} + \frac{1}{l} + \frac{1}{h})$	长方体当量粒径	$(blh)^{1/3}$
几何平均粒径	$(blh)^{1/3}$	圆筒体当量粒径	$(fh)^{1/3}$
表面积粒径	$[(bl+bh+hl)/3]^{1/2}$	立方体当量粒径	$V^{1/3}$
体积平均粒径	$3blh/(bl+bh+hl)$	球形当量粒径	$(6V/\pi)^{1/3}$
外接长方形当量粒径	$(bl)^{1/2}$		

### 1. 大量粒子的粒径

粒径通常采用以下表示方式:

① 定方向粒径 以任意定方向外接平行线间的距离表示,如图1-3(a)所示;

② 定方向等分面积粒径 以任意定方向分割投影面积为二等分的直线长度表示,如图1-3(b)所示。

### 2. 其他方式表达的粒径

依据测定方法的不同,还常使用下列定义的粒径:

① 筛分粒径 又称细孔通过相当径,当

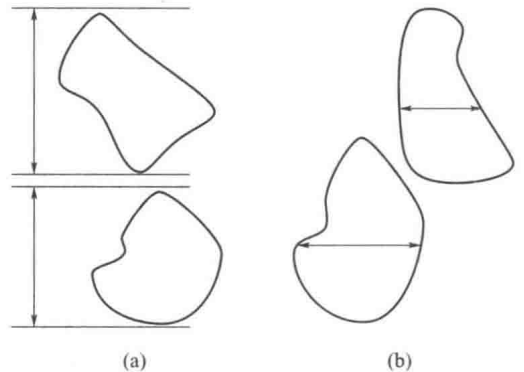


图1-3 定方向及定方向等分面积粒径

粒子通过粗筛网且被截留在细筛网时，粗细筛孔直径的算术或几何平均值称为筛分粒径。

② Stokes 直径 若所测物料粒子与密度相同的球形物料粒子在同一流体中的沉降速度相等，则该球形粒子的直径称为物料的 Stokes 直径。

③ 比表面积直径 单位体积粒子所具有的表面积称为粒子的比表面积，与所测物料粒子具有相同比表面积的球形粒径称为物料的比表面积直径。

## (二) 粒径的测定

测定粒径的方法有很多，但每种方法都只适用于一定的粒径范围，以下介绍几种常见方法。

### 1. 筛分法 (>50 $\mu\text{m}$ )

将待筛分的固体粒子置于一套标准筛的最上层进行筛分，然后分别称取停留在每个筛网的粒子质量，并通过各筛的孔径计算其平均粒径。

筛的规格目前多用泰勒制，以每 25.4mm (1in) 筛网长度上的孔数作为各号筛的名称，并简称为“目”。

我国筛的规格与泰勒制相近，见表 1-3。

表 1-3 标准筛目数对照

筛孔实际尺寸 $a/\mu\text{m}$	英国 B. S. S $m/\text{目}$	美国 A. S. T. M $m/\text{目}$	泰勒 TYLER $m/\text{目}$	中国药典	中国药典筛孔 实际尺寸范围/ $\mu\text{m}$
4000	4	5	5		
2812	6	7	7		
2057	8	10	9	一号筛	2000 $\pm$ 70
1680	10	12	10		
1405	12	14	12		
1240	14	16	14		
1003	16	18	16		
850	18	20	20	二号筛	850 $\pm$ 29
710	22	25	24		
500	30	35	32		
420	36	40	35		
355	44	45	42	三号筛	355 $\pm$ 13
300	52	50	48		
250	60	60	60	四号筛	250 $\pm$ 9.9
210	72	70	65		
180	85	80	80	五号筛	180 $\pm$ 7.6
150	100	100	100	六号筛	150 $\pm$ 6.6
125	120	120	115	七号筛	125 $\pm$ 5.8
105	150	140	150		
90	170	170	170	八号筛	90 $\pm$ 4.6
75	200	200	200	九号筛	75 $\pm$ 4.1
63	240	230	250		
53	300	270	270		
45	350	325	325		
37	400	400	400		
25	500	500	500		
20	625	625	625		

注： $m$ —目 (mesh)，每 25.4mm (1in) 筛网长度上的孔数； $a$ —筛孔实际尺寸 (直径或方孔边长)， $\mu\text{m}$ 。

筛号的选择由基筛和筛比所定。基筛是作为基准的筛，筛比是相邻两筛的筛孔实际尺寸之比。按筛孔由大到小，从上到下排列起来，各个筛子所处的层位次序叫筛序。常用的筛比是  $2^{1/2}$ ，称为基本筛序；另一个筛比是  $2^{1/4}$ ，称为附加筛序，在要求筛分粒级较窄时插入基本筛序中使用。

常用标准筛的筛框直径为 200mm，高度为 50mm，排序由上往下筛孔依次减小。筛分时可用人工或机械颠动。

筛分后，对筛孔实际尺寸为  $a_i$  的筛来说，如停留粒子占试样质量的百分数为  $x_i$ ，而位于其上方的筛孔为  $a_{i+1}$ ，则粒子的平均粒径  $d_i$  按下式计算：

$$d_i = \sqrt{a_i a_{i+1}} \quad (1-2)$$

通过筛分可做出粒径分布图，并可计算试样的平均粒径。平均粒径的表达方式有两种，一种为调和平均粒径，计算公式为

$$\bar{d} = \frac{1}{\sum_{i=2}^{n-1} (x_i / d_i)} \quad (1-3)$$

式中， $n$ ——标准筛的总数。

另一种为算术平均粒径，计算公式为

$$\bar{d} = \sum_{i=2}^{n-1} x_i d_i \quad (1-4)$$

## 2. 显微分析法 (1~100 $\mu\text{m}$ )

如将固体粉末以液体分散剂固定于玻片上，通过显微镜目测或显微照相，便可得到粒子形状及各方向上之长度。若采用电子显微镜，最小粒径可观测到 0.001 $\mu\text{m}$ 。

设  $d_1, d_2, \dots, d_m$  为各粒级的平均粒径； $N_1, N_2, \dots, N_m$  为各粒级的粒子数； $\rho$  为粉末的密度，则各粒级的粒子质量分数为

$$x_1 = \frac{N_1 \pi d_1^3 (\rho/6)}{\sum_{i=1}^m N_i \pi d_i^3 (\rho/6)} = \frac{N_1 d_1^3}{\sum_{i=1}^m N_i d_i^3}$$

同理

$$x_2 = \frac{N_2 d_2^3}{\sum_{i=1}^m N_i d_i^3}$$

依此类推。根据式(1-4) 可求平均粒径为

$$\bar{d} = \sum_{i=1}^m x_i d_i$$

## 3. 沉降法 (>1 $\mu\text{m}$ )

利用粒子在流体中的沉降速度随其粒径的增大而增加的原理来测得粒径的方法为沉降法。其取样方法有以下两种：

① 吸管法，即在沉降的悬浮液中某固定高度位置上定时间吸取试样，每个试样均为有代表性的悬浮液样品。

② 沉降天平法，粒子沉降在一个浸沉在液体中并可连续称重的天平盘上，将不同时间的沉降质量连续记录，即可得出粒子的粒度及质量分布。

沉降分析法试样的浓度必须足够低，以消除粒子间的相互干扰。此外，液体温度必须均匀 ( $\pm 0.1\text{K}$  左右) 以防止液体对流。由于粒径越小粒子的布朗运动越明显，所以沉

沉降法测定的粒径有一定下限。如果采用离心沉降法测量粒径，则最小可测到  $0.05\mu\text{m}$  的粒径。

沉降法所测的粒子粒径可由 Stokes 定律计算：

$$\bar{d} = \sqrt{18\mu H / (\rho_s - \rho) g \tau} \quad (1-5)$$

式中， $H$ ——沉降距离，m； $\mu$ ——液体黏度， $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ； $\rho_s$ ， $\rho$ ——固体及液体的密度， $\text{kg}/\text{m}^3$ ； $\tau$ ——沉降时间，s。

离心沉降法测定粒径的计算式同式(1-5)。此时重力加速度  $g$  需以离心加速度  $\omega^2 r$  代替。其中， $\omega$  为转盘的角速度， $r$  为转盘中心至粒子的距离。

#### 4. Coulter 计数器法

将粒子悬浮于电解质溶液中并通过一个小孔，连续测量小孔外侧两个电极的电压，因电阻受粒子的影响，故电压值的大小是粒径的函数，通过观察所测电压的变化可知通过小孔粒子的数目及粒径。

#### 5. 光散射法 ( $0.5\sim 50\mu\text{m}$ )

粒子将入射光以直角散射，所散射的入射光分率与粒子的浓度及其直径的三次方成正比，与入射光波长的四次方成反比。

#### 6. 透过法 ( $>1\mu\text{m}$ )

气体低速通过粒子床时，其流速分别与压降及与粒子比表面积成平方关系的比例常数成正比。依此可求得与粒子具有相同比表面积球体的直径。本法测量的精确性与粒子试样的装量有关。

### (三) 粒径分布

以粒径  $d$  为横坐标，以小于粒径  $d$  的粒子质量占总质量的百分数  $f(d)$  为纵坐标，可得如图 1-4(a) 所示的粒径累积质量分数曲线。

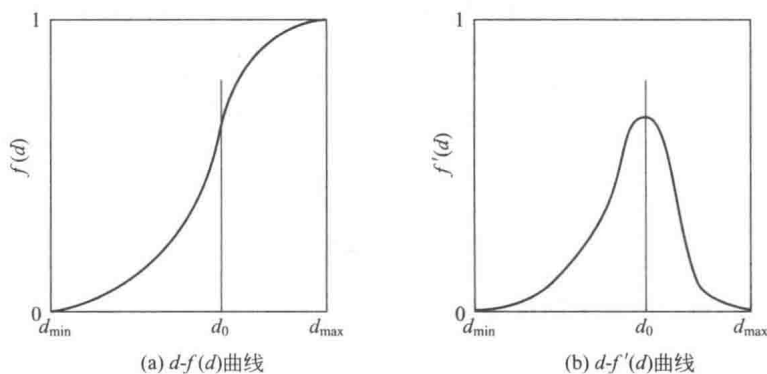


图 1-4 粒径累积质量分数、粒径频率曲线

$d-f(d)$  曲线是粒子累积质量分数关于粒径的函数， $f(d)$  的取值范围在  $0\sim 1$  之间。

若以粒径的累积质量分数曲线的斜率  $f'(d) = \frac{d[f(d)]}{dd}$  为纵坐标，以粒径  $d$  为横坐标，可得如图 1-4(b) 所示的粒径频率曲线（即导函数曲线）。

如果在  $d_0$  处的粒子质量最多，此处粒子的质量累增量也最大， $d-f(d)$  曲线在此处出现拐点，对应的  $d-f'(d)$  曲线在此将出现峰值。

如以大于粒径  $d$  的粒子质量占总质量的百分数  $f(d')$  为纵坐标的话，则上述两曲线的形状分别会发生如图 1-5(a)、(b) 所示的变化。

显然有  $f(d) = 1 - f(d')$ ， $f'(d) = -f'(d')$ 。

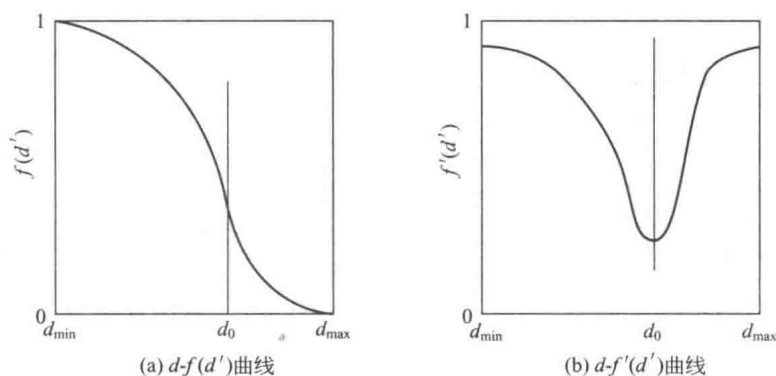


图 1-5 以粒径大于  $d$  粒子为基准的累积质量分数、粒径频率曲线

由粒径频率曲线可看出粒径分布情况，同一粒子的分布曲线通常有一个峰值。对粒子的混合物，可能出现与混合物中组分相同数目的峰值。此外，经粉碎的固体粒子其粒径分布曲线因受物料特性及设备特性的影响，可能会有两个或更多峰值。

### 三、固体粒子的力学性能

#### (一) 附聚作用

附聚作用使得粒子相互黏附成团簇，对固体的流动性及操作带来很大影响。其机制如下：

- ① 机械的连锁作用 特别容易发生于细长形的固体颗粒，使得大量粒子相互连锁。
- ② 表面引力 在粒子非常细小 ( $<10\mu\text{m}$ )、单位体积表面很大的情况下，包括范德华力在内的表面力使粒子间产生很大的引力。一般说来，粉碎后新生成表面的引力较大。
- ③ 塑性熔接 不规则形状粒子间接触点的面积非常小，单位面积上受到的力就很大。在很高的压力下固体发生熔接。
- ④ 静电吸引 在粒子加入设备时可产生静电，粒子表面积累了大量的正负电荷，且颗粒的形状极不规则，这样造成了电荷的聚集。颗粒表现出强烈的表面效应，很容易发生聚集而达到稳定状态。
- ⑤ 湿度影响 湿度引起表面张力的变化或是少量固体溶解随后蒸发而起到结合剂的作用。
- ⑥ 温度影响 温度波动可引起粒子结构的改变，并引起结合力增大。

#### (二) 摩擦系数

##### 1. 剪应力

粒子间发生相对运动时会受到相互间的剪切力。

力学上把物体单位面积所受的剪切力称为剪（切）应力，以反映物体承受剪切力时内部的受力集度。剪应力的测定如图 1-6 所示。

粒子充填于两节圆柱形浅箱中，对垂直于剪切面的料面施以一定的垂直压力，再将上箱缓慢地水平拉出。物料被剪断时所受到的拉力即为该粒子的剪切力，而该力与受力面积之比即为剪应力。剪应力随粒子堆积密度的增大而增大。

设剪切面上的剪应力为  $\tau(\text{N}/\text{m}^2)$ 、与之垂直的法向应力为  $\sigma(\text{N}/\text{m}^2)$ ，则  $\tau$  与  $\sigma$  之间存在着 Coulomb 定律：

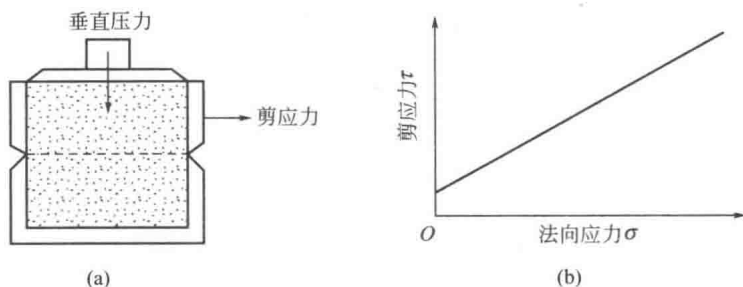


图 1-6 剪应力的测定

$$\tau = K\sigma + C \quad (1-6)$$

式中， $K$ ——摩擦系数； $C$ ——粒子间的附聚力， $\text{N/m}^2$ 。

两者均为表示粉体层状态的参数。

## 2. 休止角

通过小孔由上部将粒子堆积到平面上，大致形成一个圆锥体，圆锥的斜边与水平线的夹角称为动态休止角。实际所形成料堆的斜面并不太规则，无法形成精确的圆锥形。粒径较大的粒子可能由顶部滚落到底部，故料堆顶部的角度较大而底部的角度较小。

休止角的测量也可通过使黏附一层粒子的平板倾斜，然后往平板上加粒子，直到粒子滑落，此时滑动的角度名为静态休止角。

休止角大致在  $20^\circ \sim 60^\circ$  左右。易流动固体其值较小、难流动固体其值较大。对附聚作用很强的固体在极端情况下休止角可接近  $90^\circ$ 。

休止角较低的粒子有助于装填，几乎立即可得到高装填密度的物料。休止角很大的粒子装填时内部结构较松，振动后才可密实。

## 3. 摩擦角

如图 1-7 所示，将粒子充填在壁面光滑的二维床（即粒子床为扁平形）中，使粒子由底面中心缝隙流出，而留下外侧静止的物料。

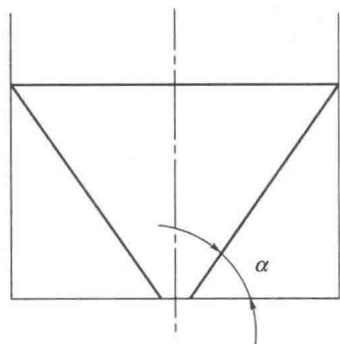


图 1-7 摩擦角

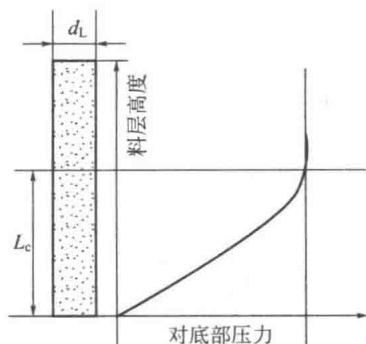


图 1-8 粒子对粒柱底部的压力

物料中间会形成倒锥形的中空，锥体的底角即静止物料斜面与水平面的夹角  $\alpha$  称为摩擦角。摩擦角对料斗的设计很重要。如测量料仓中料堆对地面随高度的压力变化，会发现压力大致随高度呈直线增加，到达某一个临界点以后压力成定值。典型曲线如图 1-8 所示。曲线的不连续点为

$$\frac{L_c}{d_L} = \tan\alpha$$

式中， $L_c$ ——料层临界高度， $\text{m}$ ； $d_L$ ——料罐宽度， $\text{m}$ 。

对于超出  $L_c$  的粒子, 其重量由同料斗壁面产生的摩擦力支撑。由此可见, 料斗的设计必须考虑能够承受住固体作用于壁面的压力。

#### 4. 壁面摩擦系数

粒子与壁面、粒子与粒子间摩擦系数的测量方法相同, 只需以固体平面代替下层静止粒子箱即可实现。

此法所测得的是静摩擦系数, 即粒子与固体间将发生剪断时的值。粒子处于流动场合时, 摩擦状态与此不同。动摩擦系数一般小于静摩擦系数。

### (三) 固体粒子的流动性

料斗内的物料在理想情况是呈活塞状出料, 所有粒子的停留时间均相同。

而由料斗锥形底通过出料口向外出料时, 通常很难得到均匀の出料速率, 因固体粒子可产生架桥现象, 有时在料斗内形成拱状。此外, 还会经常遇到料斗中心物料卸出而周壁物料滞留的现象。其结果造成部分粒子在料斗内停留时间过长。

一般来说, 粒子在细高料斗中比短粗料斗中的流动性要好, 故多采用小锥角的长锥形底的料斗。光滑的壁面可改善料斗的出料特性。

固体粒子的出料速率除了受料斗底部出料口尺寸的影响以外, 还与出料口附近粒子膨胀能力有关, 只有上部物料压向粒子的力超过出料口附近粒子所能承受的剪切力时才有可能出料。

料层深度超过料斗出口直径 4 倍以上时, 固体的出料速率与料斗中的料层深度无关。出料速率正比于出料口的有效直径, 成 2.5 次方的关系。有效直径是开孔的实际直径减去 1~1.5 倍的粒子直径。

由 Brown 提出的粒子小孔流出速率公式如下

$$w = \frac{\pi}{4} \rho_s D_{\text{eff}}^{2.5} g^{0.5} \left( \frac{1 - \cos\beta}{2 \sin^3\beta} \right)^{0.5} \quad (1-7)$$

式中,  $w$ ——粒子的质量流速,  $\text{kg/s}$ ;  $\rho_s$ ——固体粒子的密度,  $\text{kg/m}^3$ ;  $D_{\text{eff}}$ ——开口的有效直径,  $\text{m}$ ;  $g$ ——重力加速度,  $\text{m/s}^2$ ;  $\beta$ ——锥形与水平线所夹的锐角, ( $^\circ$ )。

在出料口下连接一段与料口直径相同的卸料管可增加粒子的出料速率, 对细粉效果更好。如管长与管径之比为 50 时, 粗砂的出料速率可增加 15%, 而细砂可增加 50%。增加细粉出料速率的另一方法是用压缩空气使出料口附近的粒子发生流态化。

## 第二节 固体的粉碎

所谓粉碎, 即在冲击、压缩、剪切及研磨力的作用下, 使固体颗粒发生弹性或韧性破坏的操作。

### 一、粉碎的目的

制药生产中, 常需将固体物料粉碎至一定粒径以供制备药剂使用。粉碎使药物的比表面积增加, 有利于药物的溶解、吸收。药物的疗效与粒径的大小直接关系。

某些固体药剂, 诸如片剂、颗粒剂、胶囊剂等, 往往需要数种物料进行混合。如将各种物料颗粒粉碎成粒径相近、甚至相同的细粒, 更加易于混合均匀。最终制得的药品剂量更为准确, 药效、质量更为稳定。

粉碎后的中药或动物腺体, 其有效成分更易于提取。由于溶剂与固体间接触面积的增

大, 以及溶剂穿透距离的减小, 缩短了药剂有效成分提取的时间。同理, 一些液体药剂所需的固体药物溶解过程, 亦因经粉碎使其溶解速率加快而缩短。

在固体制剂的制粒等操作中, 如预先将原料适当粉碎, 则更易于制粒, 颗粒及片子的机械强度也会因此而提高。

对混悬型液体药剂中的固体粒子, 减小粒径可明显提高其分散性、稳定性等物理性质。

针对药物制剂中的不同剂型, 《中华人民共和国药典》(简称中国药典) 作出的固体粒径相关规定见表 1-4。为方便区分固体粒径的大小, 中国药典还将固体粉末简单地分为六级, 其规定见表 1-5。

表 1-4 中国药典关于固体粒径的规定

剂型	规 定
混悬型注射液药物	粒度应控制在 $15\mu\text{m}$ 以下, $15\sim 20\mu\text{m}$ (个别 $20\sim 50\mu\text{m}$ ) 者不应超过 10%
静脉用乳状液型注射液药物	90% 的分散相球粒粒度应控制在 $1\mu\text{m}$ 以下, 不得有大于 $5\mu\text{m}$ 的球粒
混悬型滴眼剂	大于 $50\mu\text{m}$ 的粒子不得超过 2 个, 且不得检出大于 $90\mu\text{m}$ 的粒子
混悬型眼用半固体制剂	大于 $50\mu\text{m}$ 的粒子不得超过 2 个, 且不得检出大于 $90\mu\text{m}$ 的粒子
散剂	通过七号筛的粉末质量, 应不低于总质量的 95%
颗粒制剂	不能通过一号筛( $2000\mu\text{m}$ )与能通过五号筛( $180\mu\text{m}$ )的粒子总和不得超过供试量的 15%
混悬型软膏剂	不得检出粒径大于 $180\mu\text{m}$ 的粒子
凝胶剂	不得检出粒径大于 $180\mu\text{m}$ 的粒子

表 1-5 中国药典关于固体粉末的六级规定

级别	规 定
最粗粉	全部通过一号筛, 内混能通过三号筛的粉末不超过 20%
粗粉	全部通过二号筛, 内混能通过四号筛的粉末不超过 40%
中粉	全部通过四号筛, 内混能通过五号筛的粉末不超过 60%
细粉	全部通过五号筛, 其中能通过六号筛的粉末不少于 95%
最细粉	全部通过六号筛, 其中能通过七号筛的粉末不少于 95%
极细粉	全部通过八号筛, 其中能通过九号筛的粉末不少于 95%

## 二、粉碎的机理

粉碎时, 对物料的作用力主要有冲击、压缩、剪切、研磨等, 一般情况下, 上述几种力往往联合作用于物料。通常, 粗碎以冲击力与压缩力为主, 细碎以剪切力与摩擦力为主。

在外力的作用下, 物料的内部可产生压缩、拉伸、剪切等各种应力。在应力超过临界值(一般为弹性极限)时物料破碎或发生塑性变形, 当塑性变形达到一定程度后破碎。物料在弹性变形范围的破碎称为弹性破坏(或脆性破坏), 塑性变形之后的破坏称为韧性破坏。

理论上, 在外力作用下, 物料内部的应力超过其本身分子间引力, 物料才能破碎。但因物料内部构造上存在固有缺陷, 物料破碎时实际的破坏强度有时仅是理论破坏强度的  $1\%\sim 1\%$ 。

脆性破坏一般显示于物料内部存在的微小裂缝, 当裂缝处产生的应力集中超过了物料的破坏强度即引起破碎。

在物料的破坏中, 外力首先作用于物料的突出点上, 局部产生很大的应力和温度, 迅速