

浅谈流化操作中空气湿度的重要性

胡涛 药事纵横 4天前

前言

流化中一些关键参数如进风风量、温度、雾化压力、物料温度、喷速等参数，平时比较重视，而另一个重要参数——进气空气湿度容易忽视，如在流化床操作中的缓控释材料包衣，有时冬天与夏天工艺较难重现，可能是相同的工艺冬天与夏天空气湿度巨大的差别导致包衣的效率、均匀性、致密性等不同所致，因此，有必要关注流化操作中的空气湿度。

流化床操作中常用空气作为介质与物料进行热与湿的交换，以达到干燥、制粒、包衣等目的，我们常说的空气是干空气和水蒸气的混合物，空气中水蒸气含量对空气干燥和潮湿程度会产生重要影响，从而对空气的干燥能力、产品的理化性质如静电性、生产工艺过程、设备状况、等有极大的影响。

基于上述种种原因，平时可以忽略的空气中的水蒸气，在流化床操作中不仅不能忽略而且还要把它放在非常重要的地位来对待。陈挺老师在同写意论谈中提及流化床工艺的核心是关于空气和物料的湿度管理，不同设备之间的工艺转移，应该重点关注空气和物料湿度变化情况，工艺过程中相似的物料湿度可能意味着相似的衣膜质量或颗粒质量，而空气湿度是影响物料湿度的重要因素之一。因此有必要了解一下平时熟悉而又陌生的空气。

空气的状态参数：

温度：露点温度、干球温度、湿球温度。

露点温度:任一状态的未饱和空气，在保持所含水蒸气量不变的条件下，使其温度逐渐降低，当温度低于某一个临界温度时，空气中的水蒸气便开始凝结出来，这个临界温度就称为这个状态空气的露点温度。如冬天时，室外温度低，室内温度较高时，玻璃上常有冷凝的液滴出现；又如在流化床操作中常用除湿技术之一，冷却水除湿，把进气空气降温至露点温度，达到除湿干燥空气的目的。

干球温度：简称温度，就是平常用温度计量的温度。

湿球温度：相对干球温度而言的，湿球温度就是当前环境仅通过蒸发水分所能达到的最低温度。

湿度：含湿量 d 、相对湿度 φ ，在流化床中，测量和调节空气的湿度是仅次于温度控制的重要任务，尤其是需要知道空气中水蒸气的含量有多少和某一状态空气吸收水

蒸气的的能力有多大时。这两种情况可以分别用含湿量 d 和相对湿度 ϕ 这两个湿度类状态参数来度量。

含湿量：每千克干空气中含有的水蒸气量。

相对湿度：空气中的水蒸气分压力与相同温度下饱和空气的水蒸气分压力之比。

焓：焓表示空气含有的总热量，在流化床中，最常见的空气处理过程是加热空气，经常会碰到将 5°C 的冷空气加热到 50°C 需要多少热量之类的问题。焓是代表空气能量状态的参数，并能进行空气能量变化的计量。

压力：大气压力 B 、水蒸气分压力 P_q 、饱和水蒸气分压力 P_{qs} ，用的较少，不作解释。

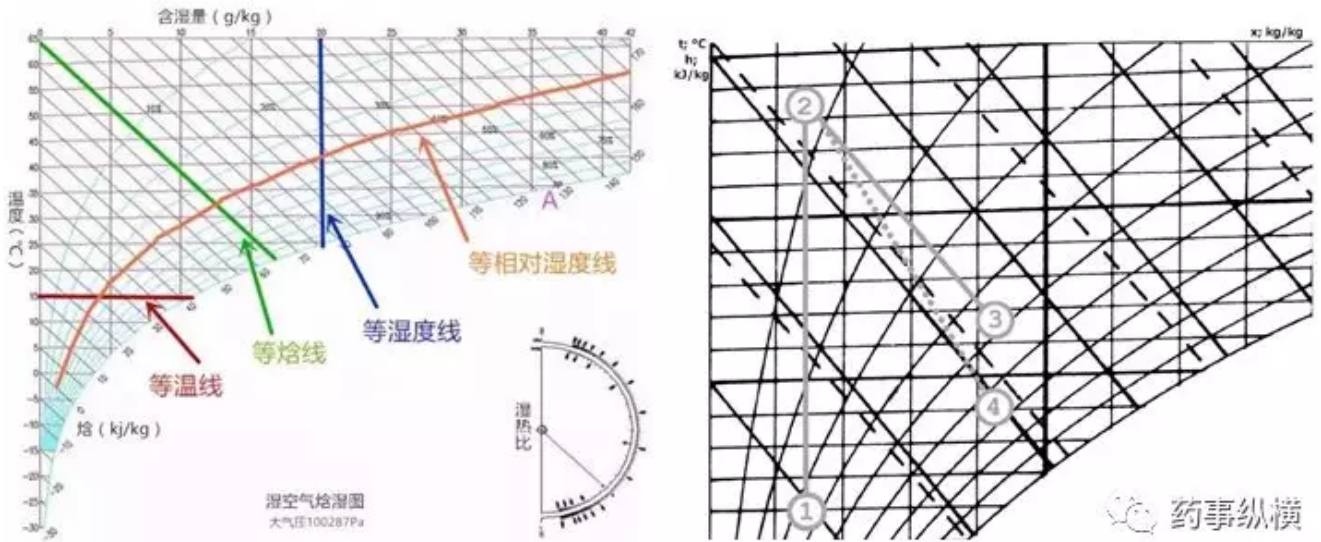
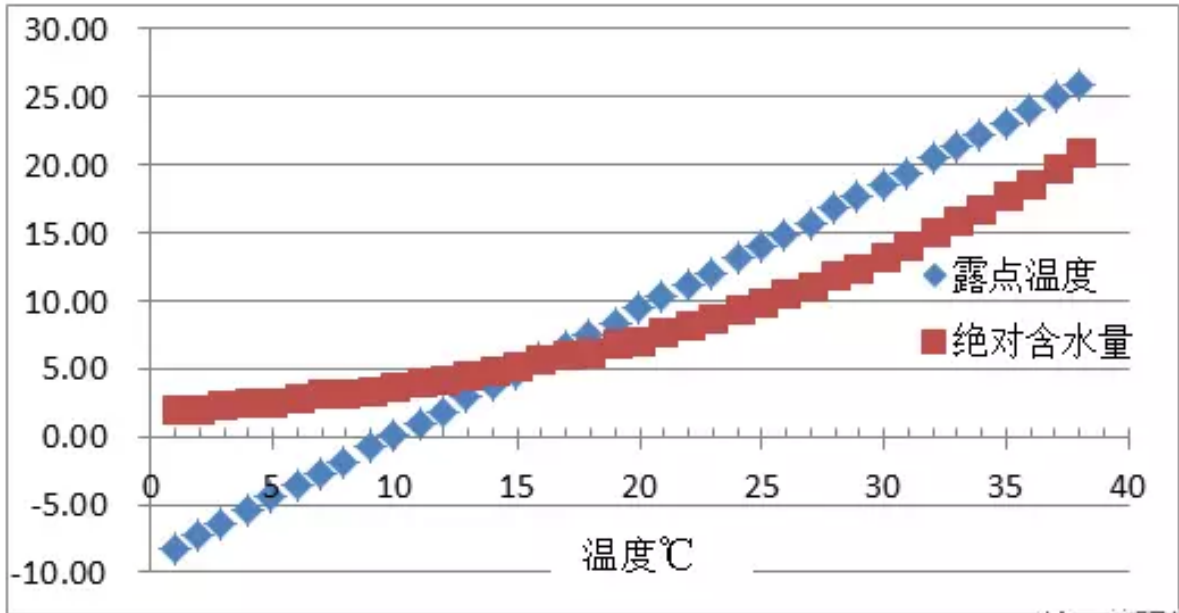


图1 左图为湿空气焓湿图，右图为流化床操作状态点过程

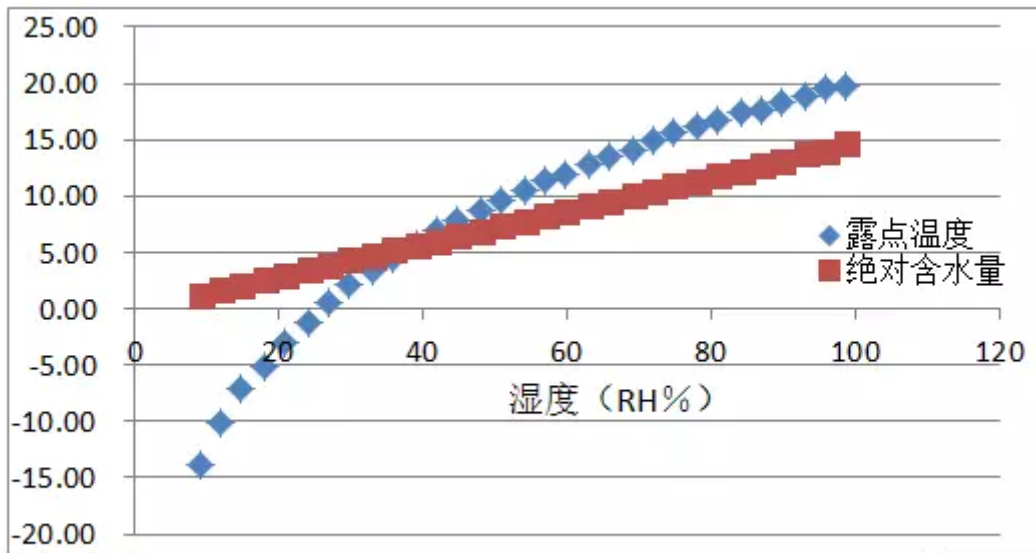
将湿空气各种参数之间的关系用图线表示，制成焓湿图，应用方便，图1 左为空气的湿焓图，线条代表意义图中有所标示，对于理解流化床操作过程有重要意义，图1右表示流化床操作状态点过程，从①到②表示进气空气加热加热过程，如刚才所说的将 5°C 的冷空气加热到 50°C ，该过程可以看作为一个等湿加热过程，温度升高，绝对湿度不变，但相对湿度降低；从②到③表示加热后热空气与湿物料的一个湿热交换过程，空气遇湿物料蒸发吸热，温度降低，湿度升高的过程；从②到④与②到③是相同过程，只不过②到③看作为一个绝热过程，②到④为非绝热过程，与外环境有一个热量的交换。

空气湿度变化规律：



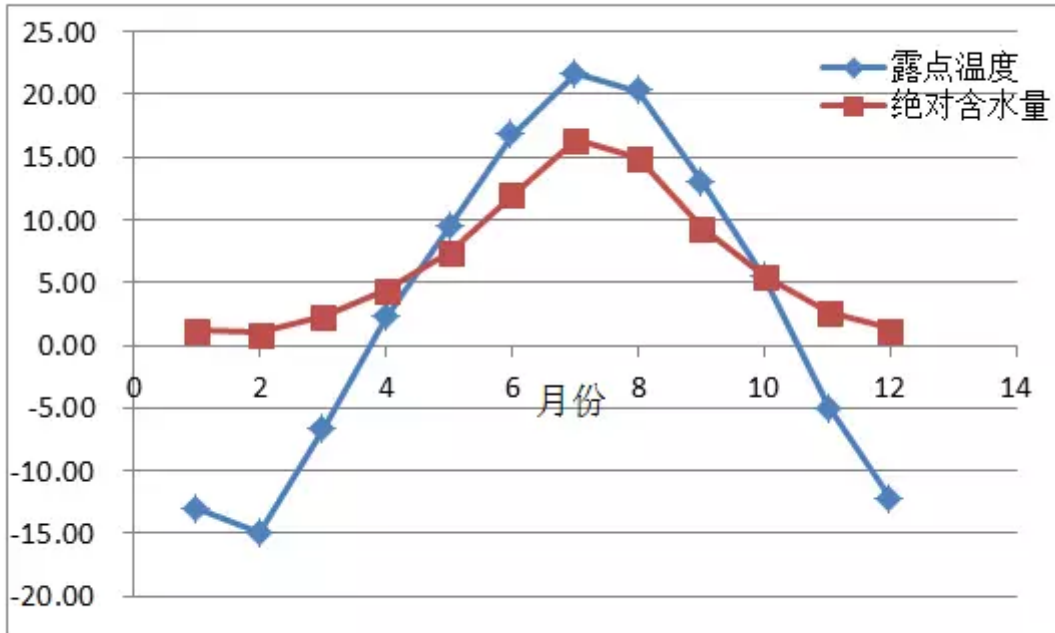
药事纵横

图2 露点 (绝对含水量) 随温度的变化规律



药事纵横

图 3 北京2012年1-12月份湿度变化情况



药事纵横

表1 北京2012年1-12月份温湿度变化情况

月份	温度	湿度	露点温度	绝对含水量
1	-3.6	44%	-13.00	1.22
2	-1.3	30%	-15.00	1.01
3	5.9	40%	-6.60	2.29
4	16.2	39%	2.20	4.44
5	22.8	43%	9.60	7.41
6	25	60%	16.70	11.9
7	27.4	71%	21.70	16.33
8	26	71%	20.30	15
9	21.1	60%	13.00	9.35
10	14.6	54%	5.40	5.56
11	4.3	51%	-4.90	2.61
12	-4.2	49%	-12.30	1.3

药事纵横

以北京2012年温湿度情况来看，7月份含水量为16.33g水/Kg干空气，而2月份的绝对含水量1.01 g水/Kg干空气，相差约16.2倍，如果没有控制空气湿度的情况下，空气的干燥能力、载湿能力的不同将导致床体物料的湿度的巨大差别，进而影响水分的从物料的迁移速率，导致物料某种结构或理化性质的差别，往往很难生产出质量一致的产品。

同写意论谈中陈挺老师曾提到环境高湿度（夏季）对包衣工艺的影响：

- ①干燥能力降低，喷液速率减慢，特别是水性包衣
- ②水溶性药物在功能性包衣过程中可能迁移而释变快

③水分散体型的包衣膜中残留水分可能导致包衣膜老化现象

环境低湿度（冬季）对包衣工艺的影响：

- ①包衣过程的静电问题
- ②衣膜致密性可能变差

流化床操作湿与热交换

流化床操作过程可以看作为热量与质量的传递过程，水分从物料转移到空气，趋向于达到一个平衡状态，这个状态由热动力学决定，体系偏离平衡态越远，物料中水分蒸发到空气中的速率就越大，水分蒸发需要能量，即汽化热，使水由液态变为气态，因此，还必须考虑热量的传递过程。

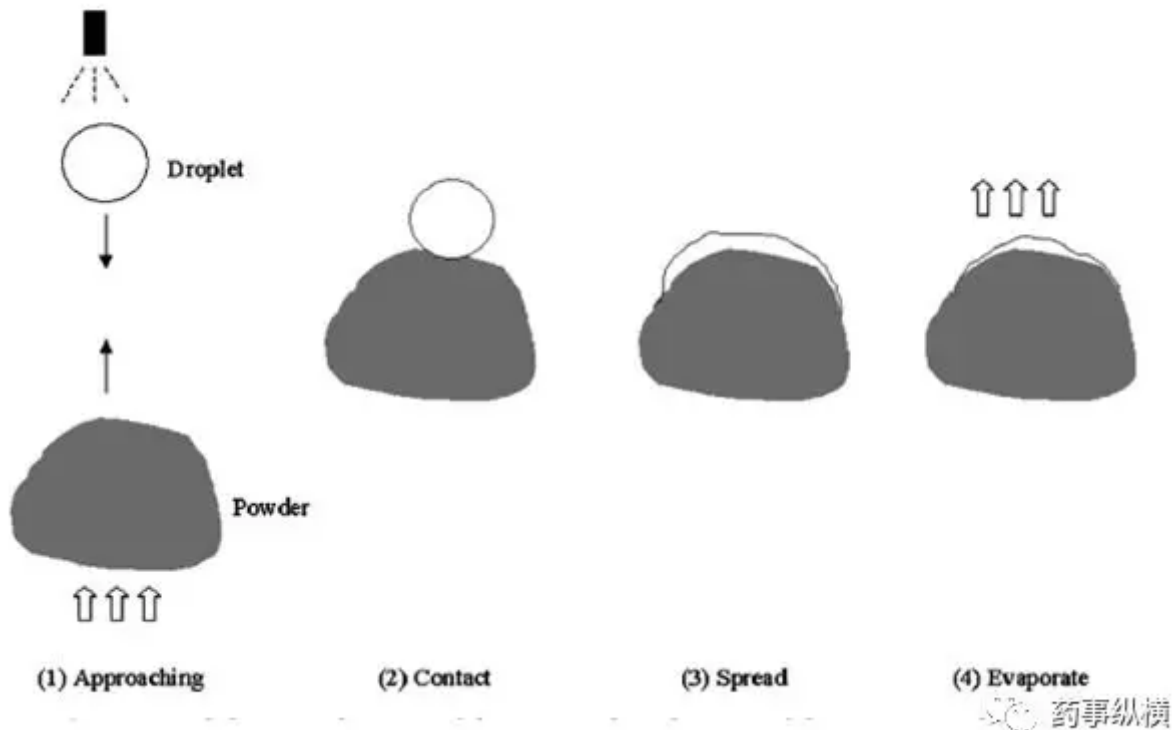


图4 流化床操作中液滴与物料接触、铺展、蒸发过程

热质传递过程的驱动力的改变，可对传递的速率产生影响，这种影响的程度还与物料表面积，温度，干燥气体流速等性质有关。热能传递到物料上主要靠进气的加热作用，还有一个常被忽视的是进气空气露点（绝对湿度），如生产时进气温度较低的话，进气湿度的变化可能显著影响物料的温度和干燥速率。

举例说明，假设风量、进风温度和喷液速度不变，例一进气露点 10°C 的空气加热至 60°C ，与物料接触后，物料温度为 26°C ，由湿度知，出气湿度为 21.22 水/kg干燥空气，净干燥速率较为 13.60 水/kg干燥空气，进气口与物料温差为 34°C ；例二若进气空气露点为 20°C ，再将其加热到 60°C ，出气空气每kg干燥空气含 26.89g 水，物料温度为 29.8°C ，升高了将过 4°C ，这是由于空气的绝对湿度增加（露点为 20°C 时

14.68g/kg，露点为10°C时7.68 g/kg)，导致蒸发冷凝作用减弱而引起的，进气口与物料温差变小（30.2°C），说明干燥速率降低，例二中12.21水/kg的干燥速率与例一中13.60水/kg的干燥速率相比，两者相差了1.39水/kg干燥空气或11.4%。

仅对干燥而言，较为潮湿的进气意味着较长的干燥时间。在喷雾制粒中，这种情况引起的问题更为严重，绝大部分工艺的喷浆速率是固定的。进气露点较高时，物料吸湿较快，整体的含水量较高，特别是在喷雾结束时。如果颗粒的性质与含水量有关——通常如此——很明显，在进气温度相对较低时，简单的改变进气的露点，就能对产品质量产生显著的影响（摘自《制剂工艺放大》，M.Levin 主编，唐星等译）。

工艺参数	例一	例二
风量、喷液速率、喷雾速率/g·min ⁻¹	假设一致	
进口空气的温度/°C	60	60
进口空气的露点/°C	10	20
绝对湿度 g/kg	7.62	14.68
出气空气体积湿度 g/kg	21.22	26.89
物料温度	26	29.8
温差（进气与物料温度）	34	30.2

控制策略:

季节性空气湿度对流化床系统的影响较大，可以将干燥、制粒、包衣操作特点与产品特性等结合考虑，如当环境湿度较高时，可适当提高进气口的温度，因为更热的空气可以带走更多的水分。理想状况下流化床应配有进风露点控制系统。如下图所示，如果是北方，夏天可以除湿而冬天可以加湿，用这个方法可以设定进气起点，不管其温度高低，都能不受季节的影响。

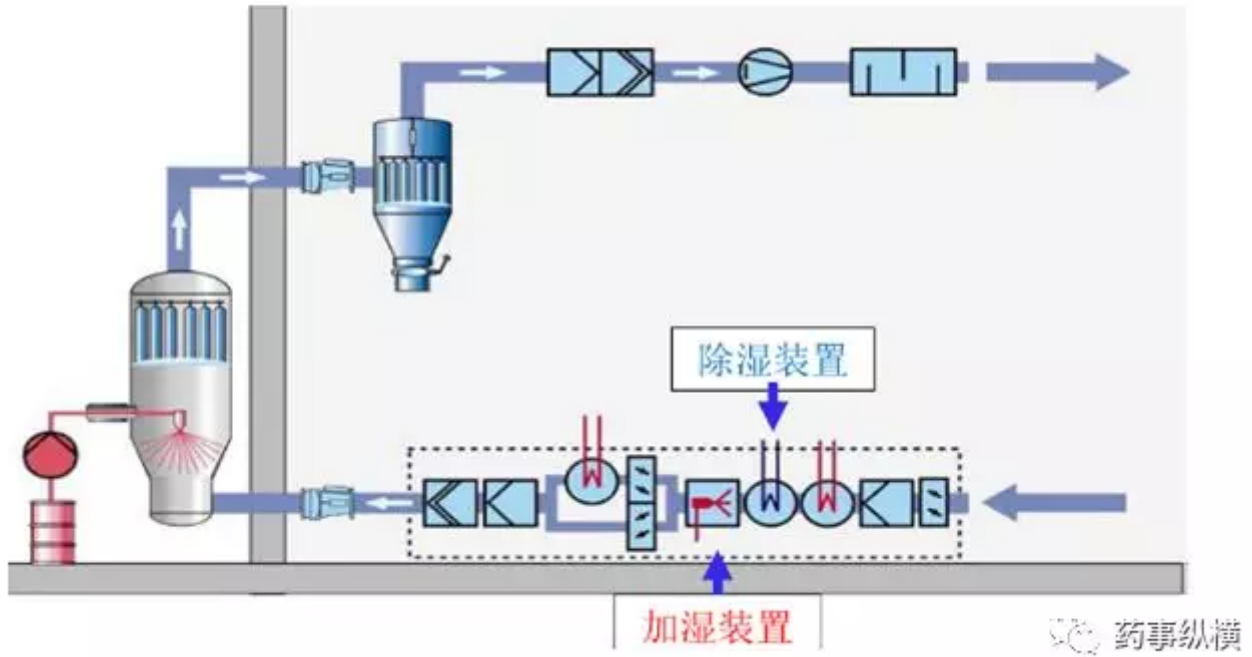


图5 流化除湿、加湿系统控制过程

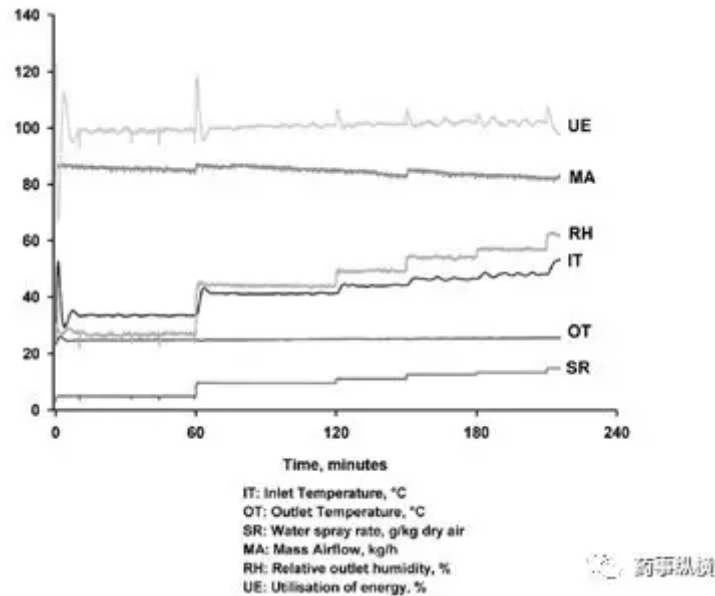
不同湿度如何调整使其等效呢，薄膜包衣大都采用水有溶剂，Ebey提出的，可以采用热力学模型精确的预测，使得后两种工艺具有等效性。如一个在实验室规模包衣锅中进行的水分散体薄膜包衣进口空气露点是4.5℃、表中另一列是调整后工艺条件，它表明当进口空气湿度增加（露点是15.5℃）时，如何通过调整包衣工艺的喷射速度使工艺保持等效性。

表2 不同进气露点操作参数的控制

工艺参数	初始工艺	调整后的工艺
喷雾速率/g·min ⁻¹	75	72
包衣液固体含量/%，质量分数	15.0	15.0
进口空气的温度	70	70
进口空气的露点/℃	4.5	15.5
进气空气体积 (cfm)	200	200
进气空气体积 (M ³ /h)	350	350
出口空气的温度/℃	43	44
环境等效因子 (EE)	1.761	1.761

理想状况下，应使物料温度、出气空气湿度最大程度接近，可最大程度保证物料结构，包衣膜质量的相似，出气湿度的往往是基于参数的被动显示，可以用湿度传感

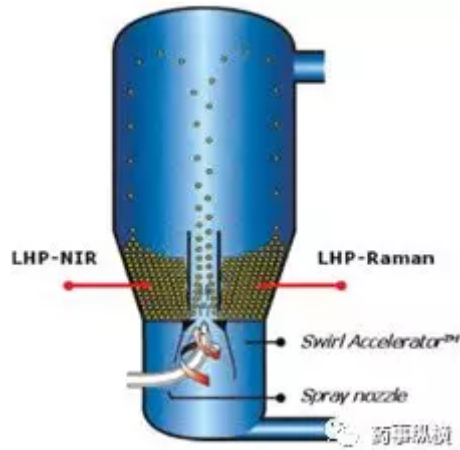
器监测；Crilles C. Larsen等借鉴Ebey理论，提出另一种思路，可以计算出包衣时流化床床体可能达到的最大湿度，其利用进出风温度监测，进风湿度监测，进风风量、喷液流速，计算出气空气的湿度（文章指出不使用出风湿度传感器监测，因为其监测是滞后的，假如堵枪，湿度监测很难快速响应），如下图中RH。



未来流化床的发展方向：

检索到正大天晴公司采用德国格拉特与GEA流化床系统，流化床系统的空气处理单元采用先进的PID控制算法自动调节风量（风速）、空气温度和湿度等参数，保证了产品批次间的均一性和重现性，从而保证产品质量，这可能是目前较为先进的控制策略了；同写意论谈中陈挺老认为流化床工艺未来的发展方向，可能是采用在线分析技术（主要表现为NIR近红外技术）去动态测定包衣或制粒过程中物料的湿度变化，进而为工艺参数的自动反馈调节提供依据。

当然，近红外光谱还可以分析活性药物成分（API）含量，混合物均匀性，粒度颗粒分布的优势也可能应用于流化床中。拉曼光谱（Raman spectra）的结构信息含量和选择性光谱与IR相当，可以监测流化床制粒、干燥、包衣等操作，实现在线监控。文献报道使用NIR与Raman spectra共同监测流化床包衣操作，显示其均能较好监测包衣过程。



参考资料：

1. M.levin 主编，唐星等译《制剂工艺放大》，化学工业出版社.
2. 同写意公众号文章《流化床设备，选进口还是国产？》
3. Ebey GC.A thermodynamic model for aqueous film coating [J]. Pharm technol 1987;11(4):40
4. Larsen CC, Sonnergaard J M, Bertelsen P , A new process control strategy for aqueous film coating of pellets in fluidised bed [J] .European Journal of Pharmaceutical Sciences 20 (2003) 273–283.
5. 暖通工程师发表在百度文库文库文章《如何理解焓湿图》
6. Bogomolov A, Engler M, Melichar M,etc. In-line analysis of a fluid bed pellet coating process using a combination of near infrared and Raman spectroscopy [J] .J. Chemometrics 2010;24: 544–557

药事纵横征稿启事

[2019基因毒性杂质控制策略及分析方法深度培训会（北京）](#)

同写意论坛：

- 1.第93期论坛 | 2019中美医疗投资论坛和路演
- 2.第94期论坛 | 仿制药选题立项—策略与方法
- 3.第95期论坛 | BD中级班：创新药研发项目的综合评估
- 4.同写意礼仪学院 | 职场社交通用商务礼仪基础