

《中药自控方案初探》

发表于：《流程工业》2011年第3期

一、中药提取流程控制概况

在中药制药生产过程中，利用各种物质在选定溶剂中溶解度的不同，以分离混合物中组分的方法，称为固—液萃取，又称为提取或浸提。中药提取过程是依据 GMP 规范，按给定的配方，生产一定数量产品的过程。中药提取生产采用批量生产方式，也叫间歇生产方式。间歇生产方式的主要特点是：小批量、多品种，其特征是：物料流动的不连续性、物料和设备的非稳态性、产品及其工艺的不确定性和设备资源的动态调度分配。不连续性是指物料输入、输出是断续的，单元操作是按顺序进行的，设备运行是间断的，非稳态性是指生产过程中物料和设备都时常处于变化状态。不确定性指的是要根据市场需求生产不同产品，和增加新产品。

为了提高设备对不同产量和类似工艺的适应能力，中药提取生产设备需要具有良好的柔性，能生产多种工艺相近似的产品。产品生产完成，对设备进行清洗后，即可生产别一种产品。中药提取过程单元，一般安装多台操作设备(如提取罐、浓缩器)，配置大小不同的多组兼用设备(如：缓冲罐、储罐)，设备按串联和并联结构排布，组成串、并联结构提取过程单元，设备单元之间采用固定管道连接或非固定软管连接。设备以连续、半连续、间歇方式工作。

二、控制要求及步骤

中药提取生产过程对自动控制的需求对设备单元进行精确控制，严格按顺序执行每一步操作，使每批产品生产实现最优控制，从而获得经济效益是中药提取企业对自动控制的基本需求。中药提取过程是间歇生产过程，其具体自动控制需求可以根据中药提取过程特点并参照 ISA-88.0.1 给出的间歇控制模型来考虑，一般有顺序控制、开关控制、调节控制、联锁控制、人机界面、数据管理、与管理信息系统集成等要求。

1、顺序控制 中药提取生产，过程设备和单元设备，必须按工艺规定的顺序进行操作，例如产品生产要顺序经历提取、浓缩、醇沉、酒精回收等过程，又如提取罐试漏、投料、加热、等温提取、排料、排渣等必须按照规定的顺序和时间进行。要求控制系统能够进行顺序控制。

2、调节控制 连续调节温度、压力等过程量，使它们保持在允许的范围内。控制系统要求具有启动、释放调节控制的功能，还常常要求调节回路重组和重整功能。例如提取罐料液加热到提取温度时启动等温调节控制，到达规定提取时间后释放等温调节控制。

3、开关控制 控制自动阀门、泵等设备的启动、停止，控制物料输送过程。

4、联锁控制 安全联锁监测生产设备和控制系统的运行，确保出现异常状况时，执行联锁动作、进行声光报警、显示报警状态，不致造成危险情况导致人员和设备损失。例如：酒精提取时，要监视

提取罐压力，当压力超限时，要停止加热，打开放空阀，把控制置手动方式，同时进行声光报警，显示报警状态。

5、过程可视化远程监控 通过计算机图形化状态显示，可以集中、直观地对过程设备进行有效的监视、控制。例如：置手/自动状态，启动或停止一过程，确认报警，进行必要的人工干预。

6、报警处理 准确记录报警和确认信息，输入并记录处理过程和结果。

7、信息提示和操作记录 要求自控系统提供人工操作提示功能，准确记录人工和自动操作数据，使生产过程可追溯。

8、报表输出 要求自控系统自动生成并输出报表，以便提高管理效率。

9、工艺参数管理 录入、保存、修改和加载工艺参数。

10、授权管理和访问许可

11、与批管理和控制系统集成 自动控制系统可优化设备控制，实现是生产过程的局部优化。而中药提取生产总体效率的提高，在很大程度上依赖综合指标的提高，只有将过程控制与生产管理系统集成来，才能实现生产过程的总体优化，为企业带来最大经济利益。批量生产管理与控制主要包括：配方管理、批调度、批量生产管理等内容。

12、降低法规遵从成本 中药提取生产必须遵从 GMP 规范，药品出口企业还要遵从 FDA 要求，有效降低法规遵从成本，是企业的重要需求。

三、技术系统组成

中药提取生产过程采用间歇过程，因此，要选择间歇控制技术产品构建自动控制系统。基于计算机技术的间歇控制系统硬件主要有：集散控制系统(DCS)、可编程控制器(PIC)、一体化控制器、现场总线等。

近年来，PLC 厂家纷纷推出了适合过程控制的 PLC 系统，配置了符合 IEC61131-3 标准的编程语言和批管理组态软件、其特点是：环境适应能力强，可靠性高，编程简单。用 PLC 和 IPC 组成间歇控制系统性价比高，在中药提取应用中有着突出的优势，是最理想的选择。一体化控制器采用按工业标准设计的面板型 PC 为硬件，配置符合 IEC61131-3 标准的编程语言，可安装人机界面软件、数据库和批管理组态软件，适合于小型中药提取项目和中试项目。现场总线系统是控制技术与计算机通讯技术结合的产物，其特点是全通讯和全分散控制，是中药提取自动控制的理想选择。

间歇生产过程的过程操作、单元操作、操作阶段以及操作步都是按顺序进行的，编程软件应符合 IEC61131-3 标准，提供顺序控制编程语言(例如 SFC)。人机界面组态软件，应选择能提供批管理(处理)的产品，和提供过程管理验证所需要的组件或功能。控制程序设计应采用模块化分层结构，例如：分成过程单元控制程序、设备单元控制程序、操作阶段控制程序、操作步控制程序、设备模块控制或元件控制程序。

四、构建满足不同需要的控制系统

独立的过程控制系统设计目标是优化设备控制，获取经济效益。系统主要包括：控制站、操作服务器、操作员站、工程师站、现场仪表与执行机构和计算机网络。一般具有设备控制、人机界面、数据管理、信息通讯和系统管理维护功能。设备控制程序在控制站运行，人机界面软件运行在操作员站、数据管理一般运行在操作服务器或工程师站，系统管理维护在工程师站完成。

设备控制程序由自控专业人员开发，下装并驻留在控制站内。程序开发依据产品工艺流程，可以设计成控制不同工艺流程的控制程序，满足多品种生产要求。

人机界面由自控专业人员组态生成，下装并运行于操作员站，主要用于设备工作状态的监视，和对生产设备操作。

数据管理一般包括：工艺参数(公式管理)管理；实时数据采集、存储、查询、报表输出功能。系统管理维护在工程师站完成，包括：授权管理和访问许可、程序修改、数据维护等。

(1)基本功能

A 过程 IO

B 安全联锁

C 过程联锁

D 开关控制和调节控制

E 顺序控制

F 计算机图形化监控

H 报警及处理

I 过程数据存储和报表输出

G 信息提示和事件记录

K 公式管理(原料组分的品种规格、数量和操作条件等)

L 授权管理和访问许可

M 人工操作信息记录

N 程序修改记录

(2)常见系统结构:

a 单站系统控制站和工程师站、操作员站、操作服务器、存档服务器集成在一个专用工业 PC 中, 适合在现场实施监控的小型中药提取项目或中试项目。

b 单操作站系统单操作站系统, 由控制器承担设备控制功能, 操作站是集成了工程师站、操作员站、操作服务器、存档服务器功能的高性能 PC 机。适合远程监控的小型提取项目。

c 多操作员站的系统 系统把设备控制、管理维护、监控操作、数据归档功能分配到控制站、工程师站、操作员站, 能基本满足中药提取 PCS 需求, 造价较低。由于没有独立的实时数据采集、存储系统, 实时数据管理往往在操作员站进行, 所以容易出现因操作员站停机造成数据丢失的问题: 如果考虑与批生产管理系统或批 MEs 集成, 则需要对硬件和软件进行较大范围的重构

五、控制系统软件开发思路

- 5.1 符合 FDA 21 CFR PART 11 的软件开发思路，配方保护功能，参数修改权限保护功能；
- 5.2 以控制的目标联动单元或目标容器单元编写开发程序；
- 5.3 简单快捷方便可靠地过程控制；
- 5.4 多级的权限管理保护
- 5.5 电子记录和电子签名，自动生成 BPR 记录，具备不可更改性；
- 5.6 图形化编程语言；
- 5.7 状态改变报告分组、报警信息报告管理；
- 5.8 累积、统计动态趋势分析
- 5.9 生产数据采集形成数据库并实现上传/下载功能
- 5.10 时间预定功能；
- 5.11 设备循环启/停保护；
- 5.12 重大设备启/停延时

六、控制系统整体设计

6.1 系统概述：

- 1) 自动控制系统采用高效、稳定的控制器及精确、智能的传感器和执行器；再结合功能强大的工业控制应用软件形成高速、安全的工业控制网络，对中药注射剂提取车间提取过程进行准确测量和控制；
- 2) 控制系统实时监测各种参数及设备运行状态，采用人机界面控制系统，对控制回路进行自动控制，使设备有效、安全、稳定地运行在

最佳状态；

3) 控制系统可提高产品的产量、质量、稳定性，节约能源；同时降低人工干预，减少操作人员，并简化操作人员的培训、上岗周期，节约生产成本

4) 系统中控制参数可随不同中药品种进行修改、设定，具有良好的开放性，可生产不同品种的药品；

5) 系统图形界面生动、直观，易于监视，操作简单，人机界面友好；

6) 系统具有图形组态、趋势曲线、报警记录、数据处理、报表输出等功能，对于药品生产的过程分析具有重要作用；

7) 系统具有信息管理网络接口，可进一步扩展连接到公司管理网络，供企业领导和管理人员使用，为企业管理信息化提供支持；

整个系统设计合理，技术先进可靠，达到中药行业领先水平。

6.2 功能描述：

1) 通过物理量控制、化学量控制、设备单元组合、控制信息化等四种基本控制手段，达到生产过程的管理与现场的执行结合，实现管控一体化；

2) 将管理信息与控制信息有机结合，为建立生产过程质量管理分析及信息库提供数据来源及接口；

3) 通过物理量控制和化学量控制等方式，达到中药提取生产过程质量控制数字化的目的；

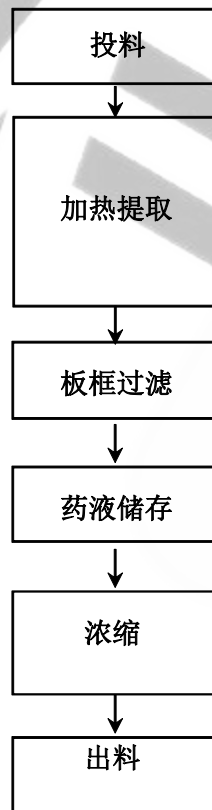
4) 通过批处理、电子签名保证产品的生产质量稳定性和安全性；

5) 通过记录每班次操作人员或每批次的生产成本核算、生产效率管

理为车间考核提供科学的依据；

- 6) 通过授权管理和访问许可使企业管理层相关领导经企业局域网看到相关数据和报表等信息；
- 7) 生产部门相关领导能通过系统权限验证来下发生产指令和工艺配方管理，实现管控一体化。

七、主要工艺流程简图



UAXIN Y

八、过程控制

1、投料控制

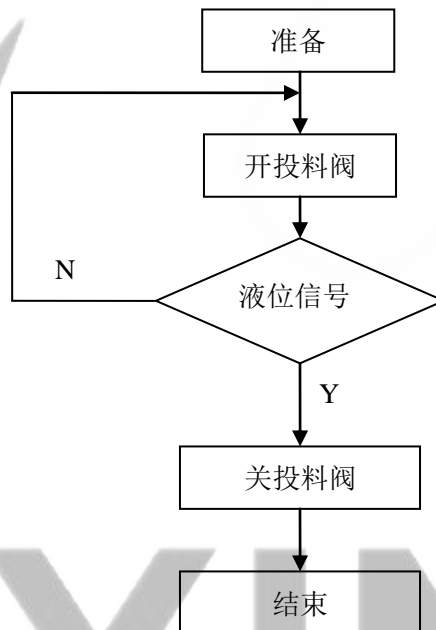
在投料现场安装状态指示灯和操作按钮，用来显示系统的运行状态。投料前，需进行试漏检测，指示灯显示试漏状态。

检测方法：向罐内灌入压缩空气，通过压力传感器的反馈信号的实时曲线图判断试漏结果；

该操作方法方便、快捷、可靠。

试漏结束后，状态指示灯显示投料状态，通过配方管理，按配方量进行投料；投料量可通过在线称量系统实时传输到上位机系统，再录入到配方管理系统中；

投料结束，自动关闭投料口阀门，按下投料结束按钮，系统进入下一步流程。具体流程如下所示：



2、加热提取控制

不同品种的中药注射剂对提取溶媒的种类和数量都有不同的要求。依实际情况进行设定。

2.1 自动控制加溶媒量

2.1.1 溶媒输入管道上安装流量计；

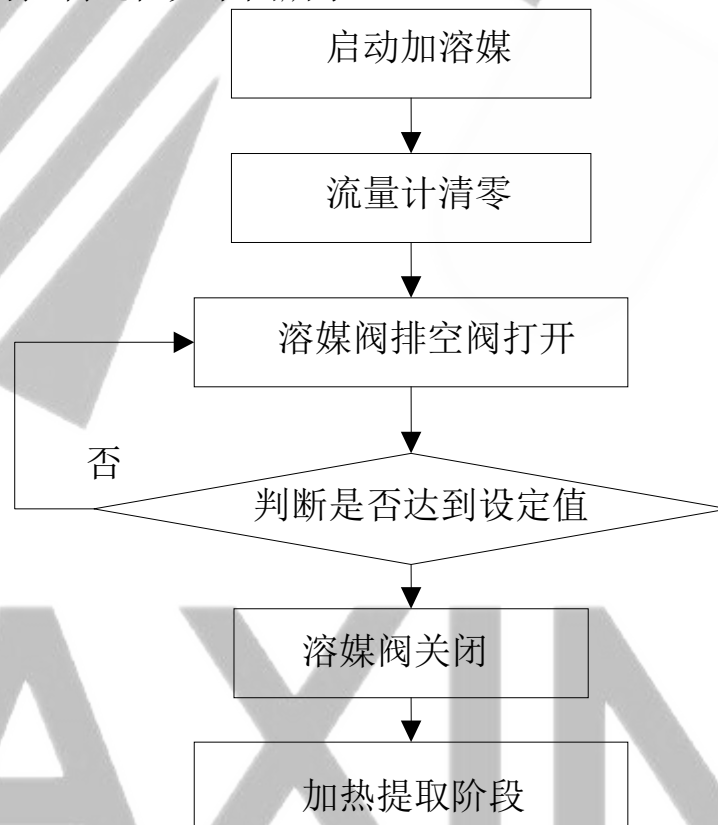
2.1.2 上位机设定加溶媒量；

2.1.3 PLC 对流量计的反馈信号进行累计；

2.1.4 启动自动计量程序后，自动打开溶媒阀门；同时画面上显示累计值、瞬时值；

2.1.5 当加入的溶媒达到设定值时，自动关闭溶媒阀门。进入加热阶段。

其具体的控制过程如下图所示



2.2 过程加热、温度控制

2.2.1 过程加热和温度检测控制是提取过程中的关键控制：

2.2.2 在提取罐内安装一个温度变送器；

2.2.3 同时还设置了一个直接蒸汽加热调节阀，以提高加热速度。

按照以下流程进行快速升温：

2.2.3.1 打开直接蒸汽加热阀，进行直接蒸汽加热；同时将夹套蒸汽调节阀开到最大；

2.2.3.2 在刚开始加热时打开疏水器的旁通阀，排除夹套中因上一次生产产生的冷凝水；

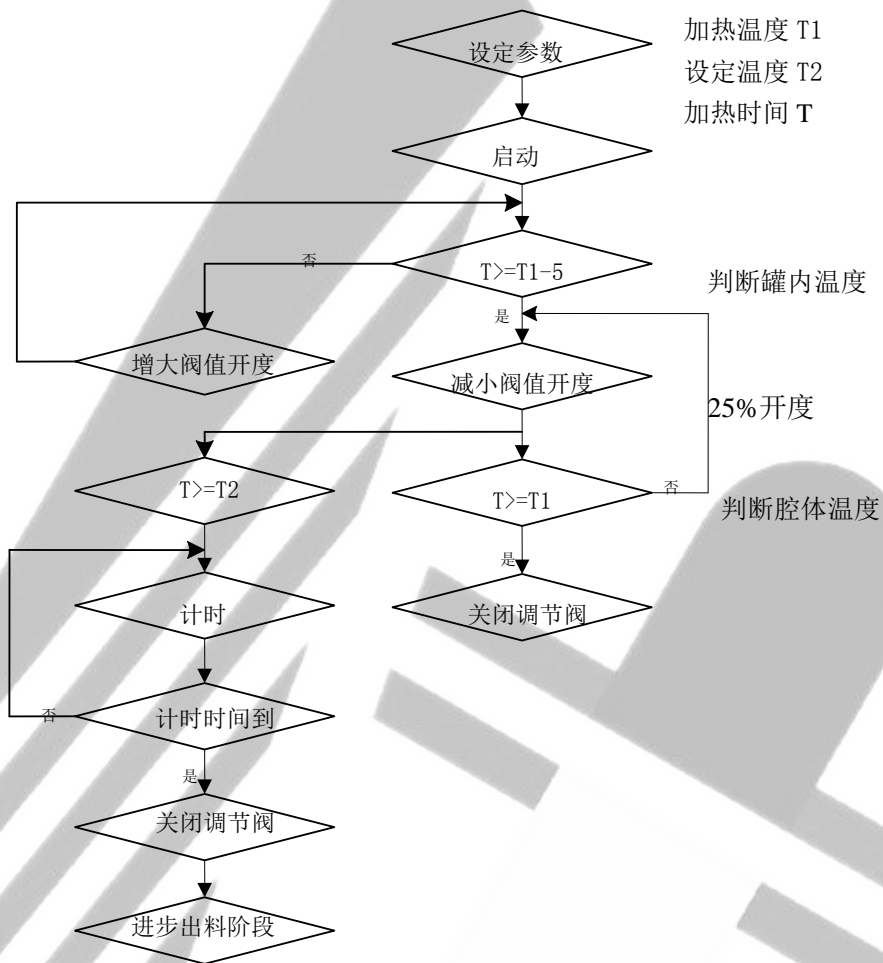
2.2.3.3 经若干分钟后（时间可设定）冷凝水排空后关闭旁通阀，使药液温度迅速升高从而提高生产效率；

2.2.3.4 实时检测温度信号，在温度上升至接近设定温度时（可设定）时，提前关闭蒸汽加热阀，使温度平缓接近设定温度，防止加热温度过高；

2.2.3.5 在达到设定温度后，控制系统开始计时；并根据温度的变化曲线，自动调节蒸汽阀门的开度，使温度上升的曲线平滑，将罐内的温度控制在设定温度的 $\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 左右，使罐内料液保持最佳状态；

2.2.3.6 当计时到达设定的时间后，关闭蒸汽调节阀，进入下一道工序。

其具体的控制过程如下图所示：



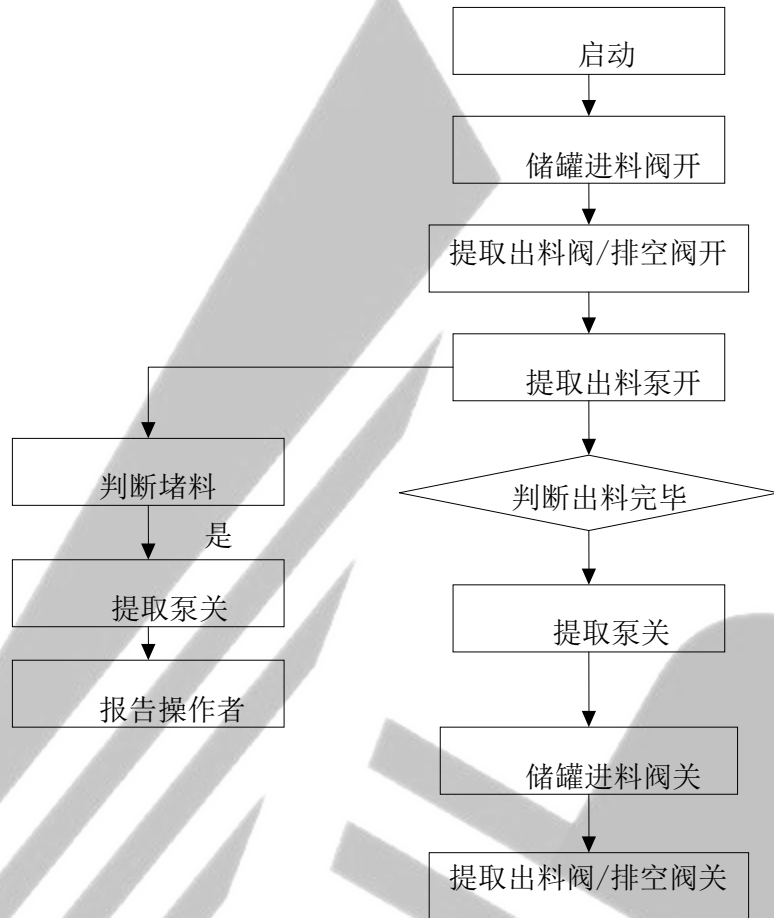
3、 出料控制

3.1 当加热完毕后，进入出料阶段；

3.2 根据提取液储罐的液位状态显示，判断是否允许出料；

3.3 如果允许依次打开打开储罐进料阀；提取罐的出料阀，打开出料总阀。

3.4 延时启动出料泵，通过流量计对出料进行计量。



4、药液堵料判断及排除

4.1 堵料判断

为避免药液在出料时发生堵料，需实时检测出料过程的通畅性，以保证设备的安全及药品的质量。

通过对药品的出料流量监测判断出料过程是否通畅。

4.1.1 在出料管道安装流量计，检测设定出料累积值，和流量计瞬时值，可判断为有堵料情况发生；

4.1.2 当出料累计值不变或出料流量计瞬时值为零时，可判断为有堵料情况发生。系统发出报警并自动关闭出料泵及出料阀。

4.2 堵料后续处理：

听到堵料警报后，通过以下流程及时处理：

4.2.1 确认出料泵和出料阀已关闭。

4.2.2 打开反吹阀；用压缩空气反吹进行处理

4.2.3 然后再进行出料。

5、重复提取

一次提取出料完成后，系统重复自动控制提取加溶媒 → 自动加热、温度控制 → 出料控制等操作，进行重复提取

6、过滤存储

6.1 一次煮提完成，打开母液排放阀，经由过滤器进行过滤；

6.2 滤液由水提取液循环泵输送至低位提取液贮罐中；

6.3 当罐内药液排尽时，关闭水提取液循环泵；

6.4 罐内液位计显示提取液液位高度，并连锁阀门开、闭以及输送泵的启、停控制；液位过低报警时，贮罐接近空罐状态，停输送泵、关闭出液阀；

6.5 打开低位提取液贮罐）出液阀门、高位提取液贮罐进液阀门；

6.6 启动提取液输送泵，将提取液输送至高位提取液贮罐。

6.7 一次煮提液输送完成后，再将二次煮提液输送至低位提取液贮罐

7、浓缩控制

浓缩过程主要包括进料、浓缩及出料三部分，在该工艺控制中我们对药液的进料量、浓缩温度、真空度、密度、及时消泡等为主要控制

7.1 进料控制

采用连续进料控制，用雷达液位计检测控制蒸发室的液位。

首次进料控制具体如下：

7.1.1 开储罐排空阀、储罐出料阀、浓缩罐真空阀；

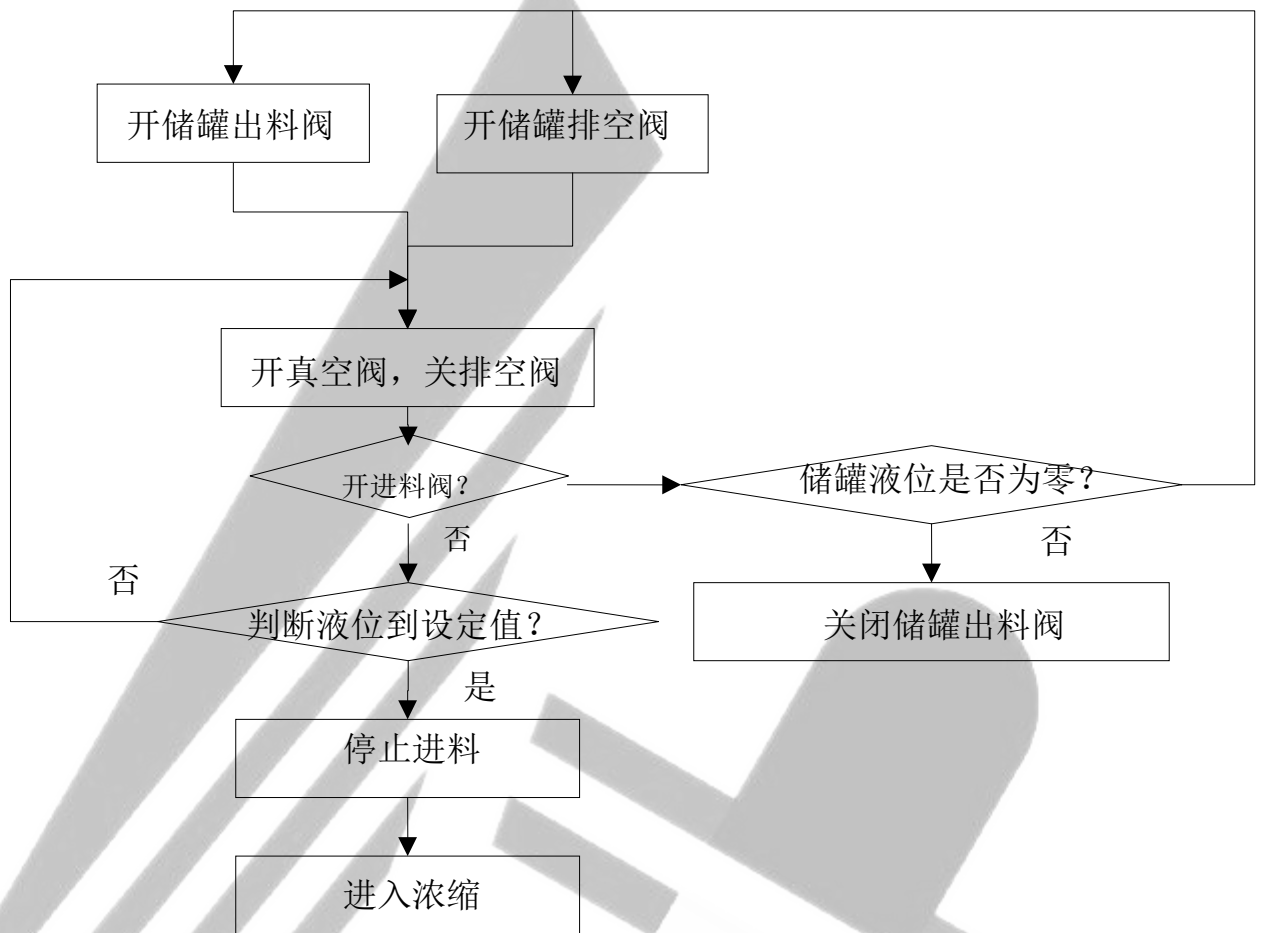
7.1.2 关闭浓缩罐放空阀；

7.1.3 全开浓缩罐进料调节阀；

7.1.4 当药液达到设定液位时，关闭浓缩罐进料阀，进入加热浓缩阶段。

7.1.5 在浓缩过程中，根据浓缩的进程，用进料调节阀控制蒸发室的液位在设定的液位范围，判断储罐的液位是否在浓缩液位值范围内，当液位低于浓缩液位值范围时，关闭储罐的出料阀，打开已选择的其它储罐出料阀。其具体的控制过程如下图所示：

UAXIN Y

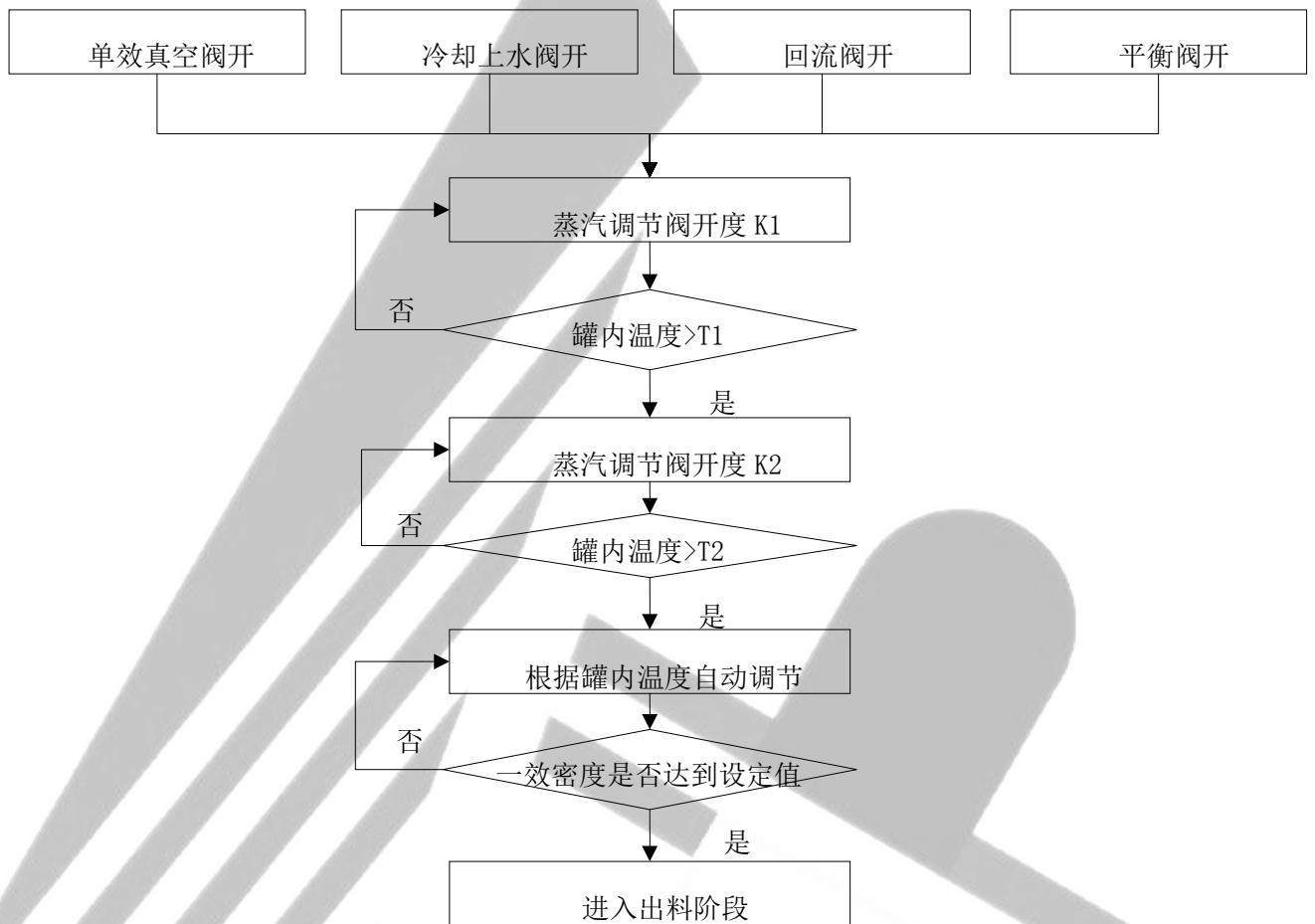


7.2 浓缩控制

7.2.1 浓缩温度控制：在当物料加热过程中后通过 PID 控制蒸汽调节阀的开度，使控制温度平缓趋近浓缩温度；避免温度增长过快引起物料震荡。

7.2.2 浓缩补料控制：根据蒸发室液位显示，判断储罐的液位情况，当液位为零时关闭储罐的出料阀，打开其它已选择的储罐补料阀。

其具体的控制过程如下图所示

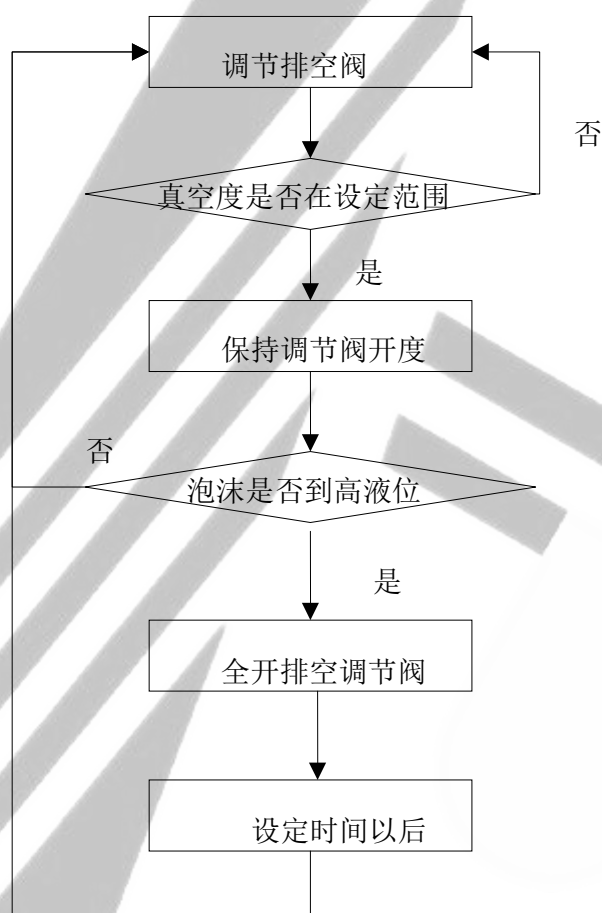


7.3 消泡控制

蒸发室泡沫产生主要是因为药液中含有大量的皂苷，在蒸发室内真空度骤然增大或物料中含有空气，尤其是在采用真空进料方式时极易产生泡沫。分析泡沫产生的原因，除了药液本身的特性外，真空度是泡沫产生的最重要的因素，所以在采取的方法是在蒸发室上加装一个真空的调节阀。进行对蒸发式真空度的调节，是真空度保持在不易产生泡沫的范围。同时设置一个高位的消泡开关，如果有特殊的情况产生

泡沫达到高位的消泡开关时，真空调节阀全开，破坏蒸发室的真空度达到紧急消泡的作用，同时一效和二效的真空阀门采用连续调节的蝶阀，在生产的过程中控制其缓慢的开启，使真空度缓慢的上升，从而避因真空度的突然变化产生泡沫

其具体的控制过程如下图所示：

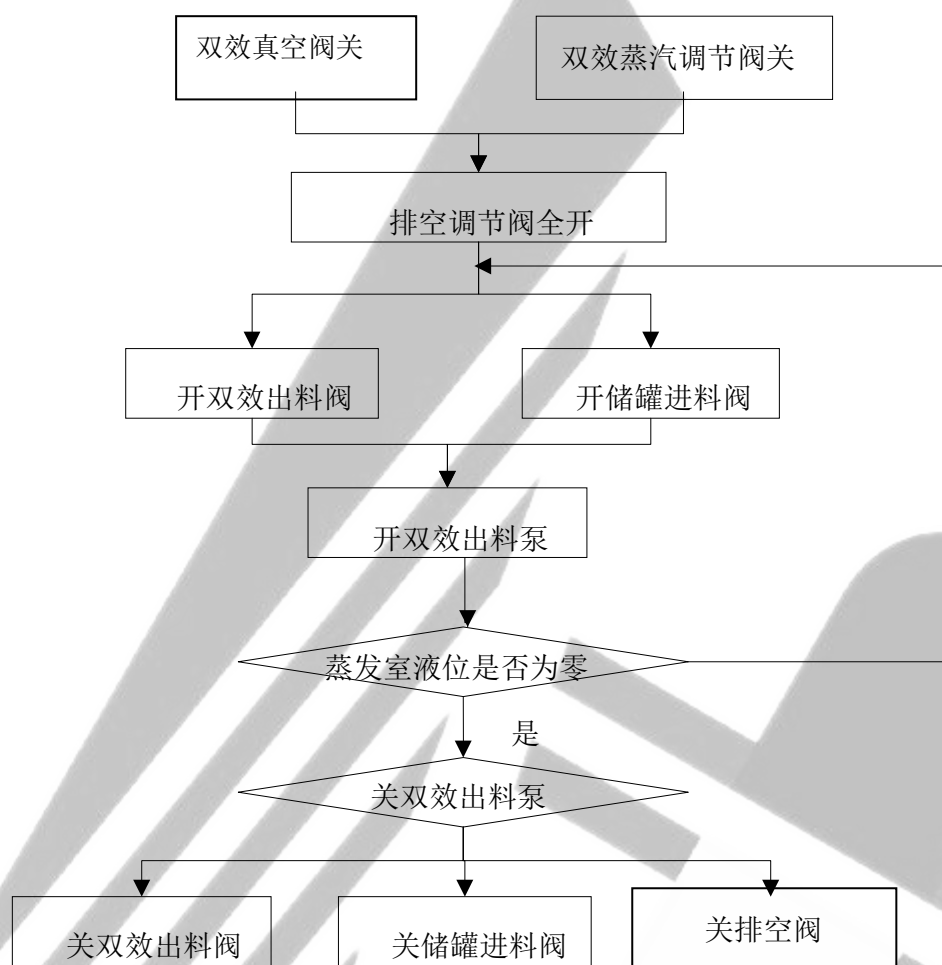


7.4 出料控制

在一效蒸发室加装一个密度计，当检测到一效的密度达到程序设定值时，停止蒸发，提示出料。控制具体如下：

关闭真空阀、蒸汽调节阀、打开排空阀、出料阀、双效出料泵，出料结束后关闭双效出料泵，浓缩液出料泵，出料阀、出料阀。

其具体的控制过程如下图所示：



8、保护措施

从设备和人身安全考虑，系统设计时还应考虑到安全保护措施，我们针对以下几个方面来对提取过程进行有效的保护：

8.1 夹套压力保护：为防止夹套超压造成事故，在夹套加装一个压力传感器，当工作的压力超过设定安全压力值时，系统优先关小或者是关闭蒸汽控制阀，打开疏水旁路开关阀对夹套卸压。同时报警提示操作人员检查是否蒸汽总管压力过高，或者是疏水阀堵塞。当外部异常情况排除，操作人员确认后，程序继续进行；

- 8.2 提取罐内压力保护：在静态，或者是动态，动态逆流提取中要求腔体内没有压力，在罐顶加装一个压力变送器和一个排空阀，当腔体的压力大于设定的值后，打开罐顶的排空阀，同时系统提示操作人员检查大排空是否打开，冷凝器的冷却水是否打开，冷却水的温度是否偏高。当外部异常情况排除，操作人员确认后，程序继续进行；
- 8.3 出料泵保护：提取循环或者是出料的时候，当流量计检测到管道内没有液体的时候，自动关闭出料泵，防止泵空转损坏泵；
- 8.4 阀门、泵开关反馈保护：对阀门和泵，在相应的位置加装位置反馈以及泵后压力，从硬件上进行保护，只有阀门按程序设定开到位或者是关到位后才能进行下一步的操作；
- 8.5 增加液位开关检测做提取罐的液位，当液位高度过高时发出警报。

UAXIN Y