

# 下磁力搅拌器 在制药设备中的应用

搅拌器，作为最常用的动设备之一，广泛应用于化工、食品、染料、化妆品、制药行业中——在制药设备的标准指导性文件 ASME BPE 文件里面有专门的篇幅对它进行阐述。目前，下磁力搅拌器正成为生物制药行业的流行趋势。

文 / 林红波

**搅**拌器是使液体、气体介质强迫对流并均匀混合的设备。早在工业革命之前，人们就已经在使用各种各样的搅拌器。工业革命之后，搅拌器的应用越来越多样化、专业化，现在的搅拌器的应用及其知识都是在以往生产、生活实践的基础上的不断积累和完善。

搅拌器的类型、尺寸及转速，对搅拌功率在总体流动和湍流脉动之间的分配都有影响。一般说来，涡轮式搅拌器的功率分配对湍流脉动有利，而旋桨式搅拌器对总体流动有利。对于同一类型的搅拌器来说，在功率消耗相同的条件下，大直径、低转速的搅拌器，功率主要消耗于总体流动，有利于宏观混合。小直径、高转速的搅拌器，功率主要消耗于湍流脉动，有利于微观混合。

由于生物制药对搅拌器轴封

的无菌性和风险控制提出了更高要求，工业用下磁力搅拌器在 20 世纪 80 年代在瑞典应运而生。现在，下磁力搅拌器成为市场的主流，并继续朝着简洁、大扭矩、大剪切力或者极低剪切力、轴承材质安全、易于在线清洗、在线灭菌的方向发展。例如生物反应器专用的下磁力搅拌器、高剪切力均质用下磁力搅拌器等。是否能够证明搅拌器可以在线清洗和在线灭菌、轴承材质安全等成为生物制药搅拌器选型前的金标准。

台式磁力搅拌器的工作原理就是利用磁性物质同性相斥的特性，通过不断变换基座的两端的极性来推动磁性搅拌棒转动；缺点是能量转化效率低，只适合小体积液体搅拌。

而工业用磁力搅拌器的工作原理是：由内外两个磁钢，中间有隔离套隔开，靠电机驱动后内外磁钢产生磁耦合达到传动的目的。应用在泵类最多，磁力泵可以达到完全无泄漏、并且能量转化最

高效。和下磁力搅拌器对应的是上磁力搅拌器，由于仍然没有完全去除轴封带来的风险，应用领域很局限。

由于搅拌是一门实验科学，搅拌器的放大是与工艺过程有关的复杂问题，至今只能通过逐级经验放大，根据取得的放大依据，外推至工业规模。目前下磁力搅拌器的放大主要依靠制造企业的以常见缓冲液为主要模式溶液的模拟试验、并在此基础上做的定型和放大，所有定制型都是在标准型号基础上的改进，例如材料定制、功率定制、桨叶形状定制等等。正确选型、选择合适的搅拌器成为摆在使用者面前的一道必须解决的问题。

## 磁力搅拌器的应用

台式磁力搅拌器和磁力棒已经得到广泛应用，但只局限于研发、小规模的水平，人们往往对磁力搅拌器产生错觉，认为磁力搅拌器的力度弱、功率小，不能

### PROCESS-Tip

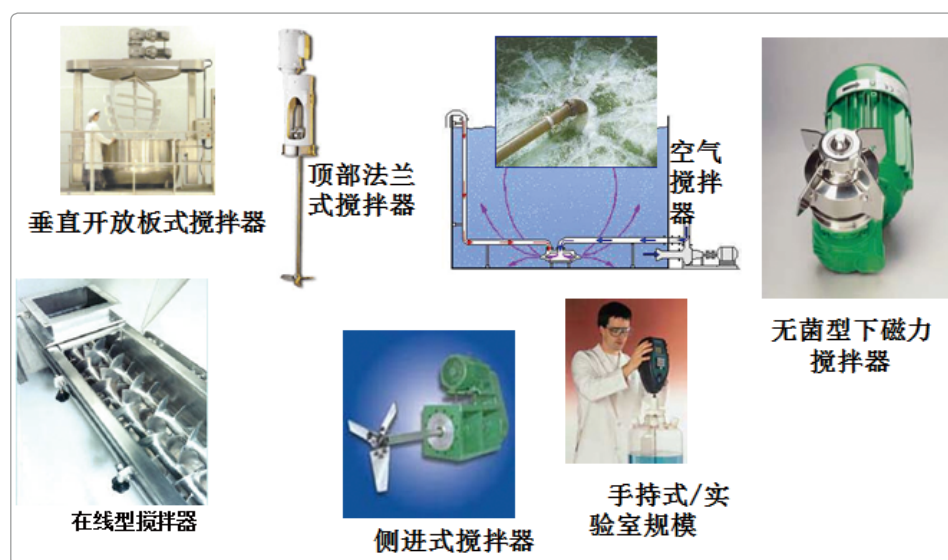
\* 更多信息请访问：  
pharm.vogel.com.cn  
\* 反馈编码：A152052

本文作者供职于默克化工技术（上海）有限公司。

用于大体积, 以及死角、在线清洗 (CIP) 和在线灭菌 (SIP) 等, 然而, 这种观点早已经在现实应用中被推翻。目前, 下磁力搅拌器已经可以最大适合 40t 水的搅拌, 甚至更大, 应用的种类也非常多。从结构来看, 一般下磁力搅拌器由带阴轴承的转头; 阳轴承、罐底焊接板、马达组成。马达驱动头里有几块永磁铁 (不是环状), 转头里对应的位置也有相同数量的永磁铁, 极性恰好相互吸引, 当安装好以后, 马达驱动头和转头里的永磁铁相互之间磁力耦合, 马达驱动头运转, 磁力带动转头运转, 两者被罐底板完全隔开, 没有机械传动轴贯穿罐体。

转头的设计、转头与轴承的衔接、转头与轴承之间的间隙直接关系到 CIP/SIP 的效果, 一般转头越开放越好。转头的材料, 是 316L 不锈钢, 内包永磁铁, 轴承材料最常用的是碳化硅陶瓷, 完全惰性, 适合 pH1~14, 热膨胀小, 在有水润滑的情况下, 可以耐受高达 5 000~6 000 rpm 的转速不磨损, 由于工作状态下的磁力搅拌器, 是完全浸在溶液下, 润滑槽的存在可使溶液通过, 从而使整个摩擦界面始终被水膜覆盖, 在旋转时, 摩擦力非常小, 不会出现可以检测到的颗粒, 对终产品不会构成威胁。

安装的部位往往位于罐底斜底部, 根据制造商的安装指南进行组装, 位置和人孔/手孔正对着罐底部, 避开罐底阀的安装位置, 之所以这样设计, 可以形成涡流和湍流, 从而达到最佳的搅拌效果, 专家已经作过这方面的实验, 有具体的参数可供参考, 当然这也和罐体的高径比、溶液性质、



粘度、搅拌转速、搅拌器的配型等因素有关。

同罐体顶部安装的机械式搅拌器相比, 下磁力搅拌器的优势非常明显:

- 底部搅拌器—可搅拌至低液位体积! 特别适合高附加值无菌产品;
- 无机械密封—无交叉污染及泄漏润滑油的风险;
- 无需挡流板—搅拌更高效, 在线清洁更有效;
- 只需要一个喷淋球, 高效的 CIP 和 SIP, 易于验证;
- 整体购置、维护成本低;
- 易于维护。

随着国际生物制药巨头不断落户中国、以及这些跨国企业将国外的罐体转到中国生产, 也将他们在国外的生产工艺和设备标准原封不动照搬到国内, 使我们得以窥见一斑, 例如赛诺菲—安万特、葛兰素史克、诺和诺德、Boehringer Ingelheim、梅里亚等等, 我们才豁然发现, 原来生物制药巨头都已经在大规模地使用罐斜底部安装的下磁力搅拌器, 以 Millipore 旗下的 NovAseptic 品牌最出名, 应用更普遍。它在磁力

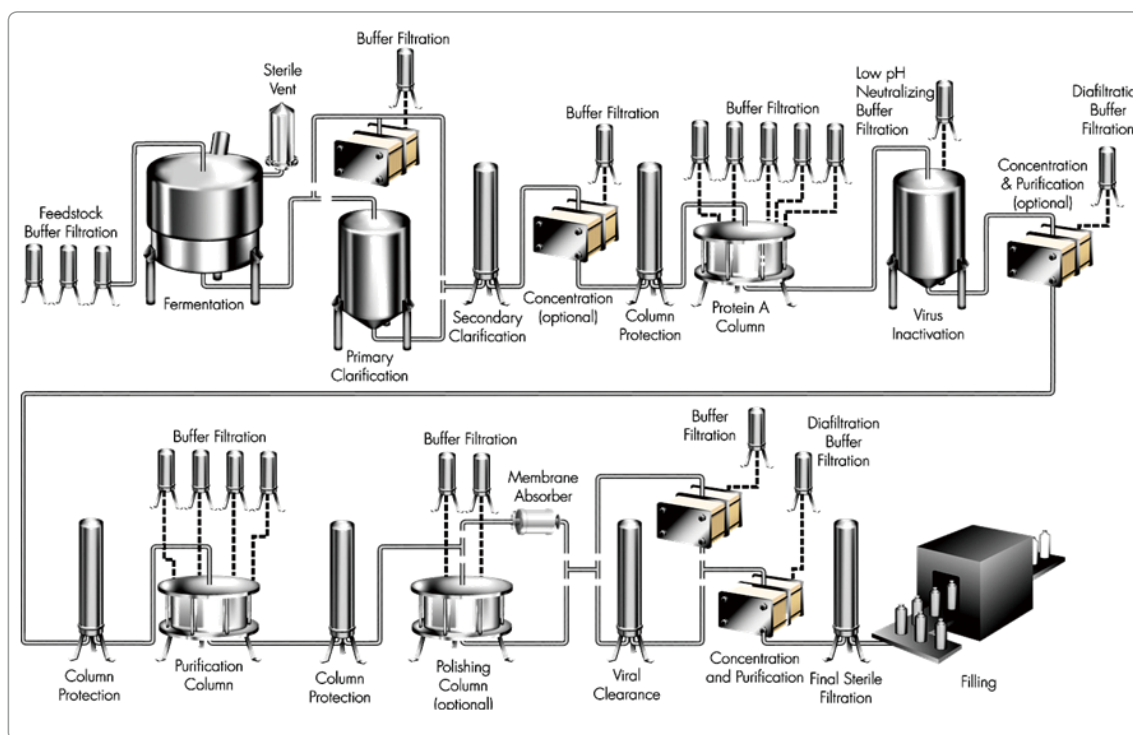
搅拌器的无菌设计和功能划分上, 非常具有代表性, 可以说是此行业的旗帜。下面就以 NovAseptic 下磁力搅拌器的结构设计和 CIP/SIP 的操作作简单的分析。

从用途上来看, 下磁力搅拌器常被生物制药企业用于某些关键的工艺步骤, 根据速度和剪切力的大小来看:

1. 低速、低剪切力 GMP 型磁力搅拌器 (50~490rpm), 用于含有蛋白质、多肽类等生物大分子、悬浮细胞等组分的液液混合、易溶性固体的溶解、容易互溶的液液混合、热传递, 尤其适合于血液制品、蛋白、多肽、悬浮动物细胞等对剪切力敏感、或者均一性混悬液在终产品灌装前的混匀;

2. 中速、中度剪切力 USM 型磁力搅拌器 (350~1 800 rpm): 用于培养基配制、不含蛋白质/多肽类组分的无菌制剂/针剂混合, 大体积无菌液体的混合、大体积无菌缓冲液的制备、大体积易溶固体的溶解;

3. 高速、高剪切力 HS 型磁力搅拌器 (350~5 200 rpm): 用于水和油的乳化、固体难溶物的剪切分散、增大液体的溶氧量等等。



另外，在高速、高剪切磁力搅拌器的基础上，变形出来的在线型 HSI 高速搅拌器，可以和罐体形成自循环结构。

它们的应用可以根据使用的目的，单独使用，也可以结合使用。对特定应用而言，可以将不同的磁力搅拌器组合起来，以获得理想效果。比如，利用 HS 搅拌器的高剪切力形成乳剂，同时使用 GMP 搅拌器打破漩涡，创建罐体内的额外搅动与平衡。可以通过这种组合的方式获得不同的效果，例如漩涡控制、防止泡沫产生和增加搅动等。

高剪切力型磁力搅拌器的阳轴承上有定子或剪切内刃，转头是动子或剪切外刃，转头、阳轴承及焊接板的上部是完全与料液相接触的。当转头/动子运转时，固体颗粒或者液滴在动子被加速，和定子发生剧烈碰撞从而被减速，再被加速再碰撞；或者颗粒与颗粒之间发生剧烈碰撞，从而使颗粒物由大变小，粉碎，形成均—的小粒径。

从适合搅拌的体积来看，经过设计优化的磁力搅拌器，可以搅拌从 <1L~40000L 的液体，刚好符合生物制药所需要的常规搅拌体积，适合粘度 1~800cp，耐受温度从 0~200℃。

通过以上对磁力搅拌器性能、使用的简单分析，不难看出，磁力搅拌器之所以成为生物制药行业的流行趋势，是由于它为操作者减少了很多清洁验证的麻烦，同时尽可能将磁力搅拌器的性能发挥到极至，这与诸多专业性设计理念分不开，推动了生物制药和搅拌器两个行业的共同进步。

在制药和生物制药行业中，参考和关注的关键性参数包括：可清洁性，是否可以 CIP/SIP；污染风险；罐体的完整性；颗粒物的产生/轴承的性能。轴承的首要要求是惰性、化学兼容性广、无重金属残留、热膨胀系数低；与介质的兼容性；搅拌性能，涉及 PQ；服务和维护；可靠性和耐用性；工艺设计中的灵活性，易于拆卸、可

以等比例放大等。

下磁力搅拌器的搅拌效果受以下因素的影响：介质的性质、溶液的性质和搅拌目的、流体力学——罐体形状、液高/直径的比、搅拌器的安装部位、同一个罐体不同的液高、搅拌转头的形状和速度、搅拌器应用点的工艺、预算、下磁力搅拌器的类型。

## 下磁力搅拌器的安装、使用和维护

底板的焊接是曾经围绕国内制造企业的难点，需要分段焊接，需要控制每个焊段焊接温度是安装的关键点。逐渐细分区段到 16 等份。

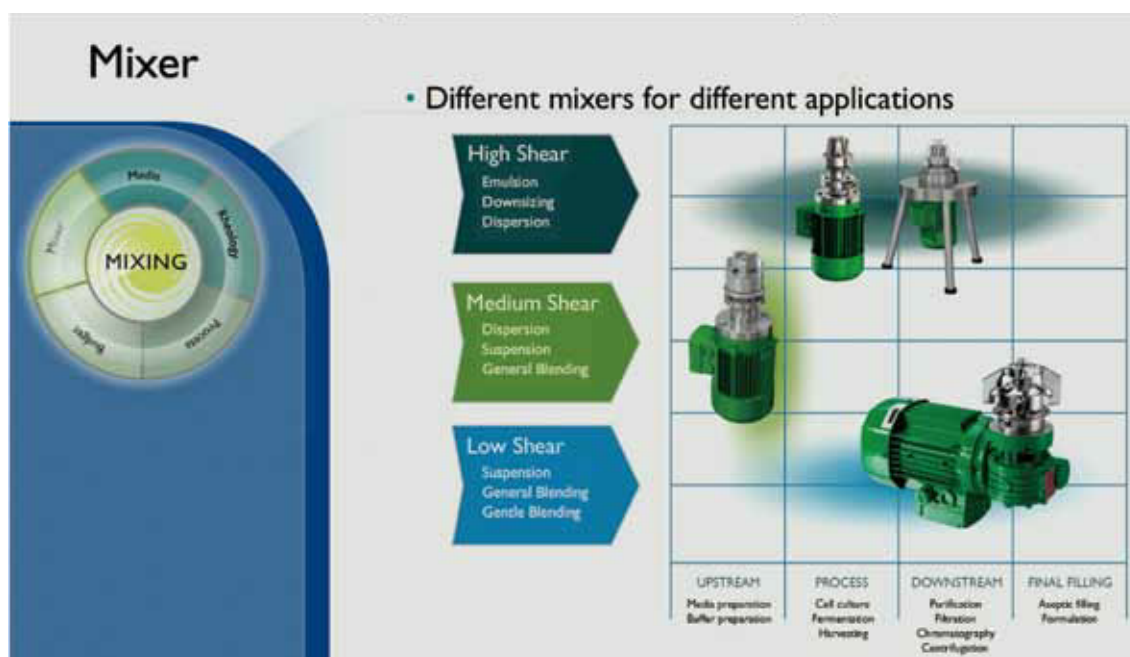
转头、轴承和电机的安装/拆卸顺序，是下磁力搅拌器的安装和使用中特别需要注意的环节，会直接影响搅拌器的使用期限。

## 下磁力搅拌器的无菌性验证

例如低速磁力搅拌器的 CIP 方法：打开罐底阀→打开 360° 喷



根据不同应用  
选择适合的搅  
拌器



淋球放水清洗→开启搅拌器，转速约 100 rpm，每次约 10 min，4~5 次即可，具体方法和重复次数，需要根据料液性质、粘度的不同作验证试验确定。如果喷淋球只能对罐体内上部清洗时，不需要排尽，磁力搅拌器需要浸泡清洗，然后排尽，重复多次，也可以循环喷淋冲洗一段时间，排尽后，蒸馏水重复喷洗几次就可以了。

下磁力搅拌器的 SIP 方法：罐内蒸馏水排尽，关闭罐底阀及罐内其他出口→打开高压蒸汽开关→121~130℃，0.5 h 即可。

离线清洗方法：用专用工具勾出转头、拧下阳轴承清洗。

## 下磁力搅拌器搅拌效果的评价体系

首先需要明确好的搅拌的标准，才能建立搅拌效果的评价体系，有没有漩涡不能作为搅拌好坏的标准，液面是否稳定或者平静也不能代表是一个好的搅拌，需要根据溶液的理化性质，决定

哪种检测方式最具有代表性、最直观、最准确。

搅拌是个连续的过程，搅拌的均一程度和搅拌时间、溶液性质（黏稠度、浓度、密度等）、搅拌器的旋转速度、罐体的高径比、罐体形状等因素有关，一个罐定形后，可以通过调节转速、调节搅拌时间、搅拌体积、溶液粘度性质改变等几种方式达到优化搅拌效果。

为检测均一程度，可以根据溶液的理化性质，在搅拌过程的不同时间点分别取样，快速检测被检项目，对比不同时间点上的数值，从而得到搅拌是否均匀的信息：

1 离子强度 / 电导率。通过搅拌过程中的几个时间点无菌取样，检测该时间段前后溶液的电导率是否一致，从而判断搅拌的均一程度；

2 PH 检测。检测某一搅拌时间段前后溶液的 pH 值是否一致，从而判断搅拌的均一程度，例如

疫苗中常用佐剂  $Al(OH)_3$ ，在混悬液中会因为分布的均一程度不同带来 pH 值的差异；

3 标志物浓度。例如疫苗中常用赋形剂——人血清白蛋白，通过蛋白质电泳、OD 值或者 ELISA 检测搅拌前后或者搅拌过程中是否搅拌均匀了；

4 生物活性。检测被搅拌溶液，在搅拌过程中的几个时间点分别取样，对比生物制品溶液的特征性指标，例如病毒疫苗的滴度、活疫苗的特征酶活性等等；

5 检测混匀前后的温度，适合热传递的罐。

6 密度 用密度计配合检测。

7 密度球搅拌实验，可以实时看到整个流动漩涡，各种密度球在不同转速在罐内的分布。

8 糖度仪。

9 模式溶液搅拌组建标准化搅拌实验，建立一系列极端搅拌数据，再用计算机模拟非极端环境中的搅拌，从而判断搅拌效果。