

東海大學高階經營管理碩士在職專班（研究所）

碩士學位論文

藥品在流動床乾燥機之乾燥研究

A Study Of Fluid Bed Dryer For Pharmaceutical Drugs Drying

指導教授：楊溥泰 博士

研究生：李謀貫 撰

中華民國 107 年 06 月

東海大學碩士學位論文審定書

本校高階經營管理碩士在職專班(研究所)

研究生 李謀貫 (學號: G05457328) 所提論文

題 目: 藥品在流動床乾燥機之乾燥研究

業經本委員會審查並舉行口試，符合碩士學位論文標準。

學位考試委員簽章

_____ (黃正魁)

_____ (吳社芸)

_____ (楊溥泰)

指導教授_____

系主任_____

中華民國 107 年 06 月 15 日

誌謝

自從事醫藥相關工作已 35 年，很榮幸能再進入學術領域學習，感謝兩年來師長的指導、同學的協助與家人的支持，使我能順利完成學業。

在論文即將完成時，首先由衷感謝 楊溥泰博士，於這兩年來的學習過程中給予啟發新觀念和方法，從論文的初步計畫、架構安排、討論修改直到完成，用心指導對我幫助很大，同時也感謝教導研究方法課程的王凱立博士和黃延聰博士兩位教授、賽局理論的許恩得博士，及論文口試委員吳祉芸、黃正魁兩位博士的指導，謹致上最高謝意。

論文執行期間感謝培力藥品公司提供研究環境，錠片組長劉俊男、膜衣組長鄭曜信和調劑組員張文龍、詹德壽、許鈞超、林正義、邵誌祥和吉姆等的支持，才能在短時間內收集到精確實用且多元化的資料。

進修期間感謝邵燕華、王文義、林鴻志及陳志鴻的幫忙，是彼此激勵學習研究過程不可缺的好同學；而東海大學優良的學習環境和師資是重啟智慧之門，在短短兩年的學習中，彼此交流互通信息，加速成長。

此外感謝我的家人全力支持，及精神的關照，讓我能專注於課業而無後顧之憂，由衷感謝幫助我的所有親友和師長，也期望此篇研究論文能對製藥業有所助益。

論文名稱：藥品在流動床乾燥機之乾燥研究

校所名稱：東海大學高階經營管理碩士在職專班(研究所)

畢業時間：2018 年 06 月

研究生：李謀貫

指導教授：楊溥泰 博士

論文摘要：

本論文對藥品使用流動床乾燥機進行乾燥研究。研究發現未經濕度控制的流動床乾燥機雖可省時，但無法在適當的時間點得到合適的乾燥半成品顆粒粉末，常見藥物顆粒粉末有未乾燥完全或乾燥過度的現象，不但影響乾燥效能，且影響後續的製程安排和產品品質，不符合實際需求及成本效益。

然而，利用室外溫度和濕度的偵測，對藥物乾燥可全程精確掌控，於適當時機得到合適的水份含量顆粒粉末，以利下游各階段的加工，讓相關製程都順暢，提升產品品質並減少不良品的浪費。

研究結果，所設定的乾燥條件與參數方法，對使用 Alcohol 和純水造粒後的乾燥均有明顯效果：

1. 使用以有機溶劑(Alcohol)造粒的藥物，以較室外稍高的低溫乾燥。
2. 純水造粒的藥物，以較高的 60°C 上下溫度乾燥。

關鍵字：流動床乾燥機、有機溶劑、半成品、水份含量

Title of Thesis: A Study of Fluid Bed Dryer for Pharmaceutical Drugs Drying

Name of Institute: Tunghai University

Executive Master of Business Administration Program

Graduation Time: 06 / 2018

Student Name: Mou-Kuan Lee

Advisor Name: Pu-Tai Yang

Abstract:

This paper discusses the use of fluidized bed dryer for pharmaceutical manufacturing in imperfect drying conditions. This study found that the general drying process without humidity control could reduce manufacturing time, but the results are not qualified. The current drying process yields granules with inconsistent dryness. As a result, the productivity and quality are affected. In this study, drug substance can be fully controlled with regulated ambient temperature and humidity. When the ideal drying conditions are achieved, the production becomes more cost-effective.

Conditions with significant improvements in granulation are as follows:

1. For wet organic solvent granulation, the target drying temperature should be set slightly higher than its surrounding temperature.
2. For water granulation, the target drying temperature should be set as approximately 60 °C.

Keywords: Fluid Bed Dryer, Organic Solvents, Semi-Finished Products, Water Content.

目次

頁次

第一章 緒論

第一節 研究背景與動機.....	1
第二節 研究目的.....	2
第三節 論文流程.....	2

第二章 文獻探討

第一節 製造參考依據.....	5
第二節 流動床乾燥機 (Fluid Bed Dryer) 文獻回顧.....	6
第三節 流動床乾燥機的特點.....	8
第四節 流動床乾燥機使用條件.....	10

第三章 流動床乾燥機之乾燥研究

第一節 立式流動床乾燥機簡介.....	11
第二節 流動床乾燥機與傳統熱風乾燥機差異.....	15
第三節 流動床乾燥機研究前置作業.....	20
第四節 藥品於流動床乾燥機之乾燥研究.....	24

第四章 統計分析

第一節 流動床乾燥機 A 產品(低溫)乾燥模型變數與資料.....	35
第二節 A 產品迴歸方程式估計結果.....	36
第三節 流動床乾燥機 B 產品(高溫)乾燥模型變數與資料.....	38
第四節 B 產品迴歸方程式估計結果.....	39

第五章 結論與建議

第一節 結論..... 41

第二節 建議..... 42

參考文獻

中文..... 43

英文..... 43

附錄..... 45

表次

表 3-1	A 產品固定進風(30°C)與彈性進風(26±7°C)乾燥比較.....	28
表 3-2	A 產品彈性設定乾燥簡況.....	30
表 3-3	B 產品彈性設定乾燥簡況.....	34
表 4-1	A 產品模型變數與資料.....	35
表 4-2	A 產品 2015 年 75 樣本迴歸方程式估計結果.....	36
表 4-3	B 產品模型變數與資料.....	38
表 4-4	B 產品 2016 年 114 樣本迴歸方程式估計結果.....	39
表 5-1	室外溫度/設定乾燥(入風)溫度對照表.....	42
表 5-2	室外濕度/設定乾燥(入風)溫度對照表.....	42
表 A-1	流動床乾燥機測試資料.....	45
表 A-2	A 產品進風固定溫度 30°C，在低室外溫度下不同濕度乾燥情形記錄.....	49
表 A-3	A 產品進風固定溫度 30°C，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形.....	50
表 A-4	A 產品使用彈性進風溫度，在低室外溫度下不同濕度乾燥情形.....	52
表 A-5	A 產品使用彈性進風溫度，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形.....	54
表 A-6	A 產品彈性設定乾燥概況資料.....	56
表 A-7	B 產品使用彈性進風溫度，在低室外溫度下不同濕度乾燥情形.....	57
表 A-8	B 產品使用彈性進風溫度，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形.....	58
表 A-9	B 產品彈性設定乾燥概況資料.....	59

圖次

圖 1-1	論文流程.....	3
圖 2-1	乾燥變化線圖.....	7
圖 2-2	藥品製造流程簡圖.....	9
圖 2-3	流動床乾燥機.....	10
圖 3-1	流動床乾燥系統示意圖.....	11
圖 3-2	流動床乾燥機.....	12
圖 3-3	台車.....	12
圖 3-4	過濾布袋.....	13
圖 3-5	控制箱.....	14
圖 3-6	介面控制操作.....	14
圖 3-7	流動床乾燥示意圖.....	15
圖 3-8	傳統平流式熱風乾燥機外觀.....	16
圖 3-9	傳統平流式熱風乾燥機內部.....	17
圖 3-10	傳統平流式熱風乾燥示意圖.....	17
圖 3-11	傳統透氣式熱風乾燥機外觀.....	18
圖 3-12	傳統透氣式熱風乾燥機內部.....	18
圖 3-13	傳統透氣式熱風乾燥機藥物鋪盤.....	19
圖 3-14	傳統透氣式熱風乾燥示意圖.....	19
圖 3-15	流動床乾燥機穩定性測試記錄圖.....	21
圖 3-16	溫濕度偵測器.....	22
圖 3-17	水份測試器外觀.....	23
圖 3-18	水份測試器內部.....	23

圖 3-19 A 產品設固定 30°C，在低室外溫度下不同濕度乾燥記錄圖.....	24
圖 3-20 A 產品設固定溫度 30°C，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形.....	25
圖 3-21 A 產品使用彈性設定溫度, 在低室外溫度下不同濕度乾燥情形.....	26
圖 3-22 A 產品使用彈性設定溫度，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形.....	27
圖 3-23 A 產品乾燥研究記錄圖.....	29
圖 3-24 A 產品彈性設定乾燥概況圖.....	30
圖 3-25 B 產品使用彈性進風，在低室外溫度下不同濕度乾燥情形記錄圖.....	31
圖 3-26 B 產品使用彈性進風溫度，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形.....	32
圖 3-27 B 產品乾燥研究記錄圖.....	33
圖 3-28 B 產品彈性設定乾燥概況圖.....	34

第一章 緒論

第一節 研究背景與動機

「藥品」用來醫治病患解除身體不適，恢復健康甚至挽救生命，不僅須透過專業醫師和藥師來使用，在製造上也需要經由專業人員的研究開發和精心製作。在眾多不同用途的劑型藥品中，本論文僅就傳統上口服製劑，需進行濕式造粒後的乾燥製程進行研究。時代不斷在進步，為確保藥品之製造品質和安全，製藥的法規制度要求越趨嚴格，我國藥品相關法令的制定，大多參照歐美先進製藥國家的規定改進(李雨師，2006)：

- 一. 政府首先於1982年頒布實施優良藥品製造規範(Good Manufacturing Practices 簡稱GMP)，使藥品製造標準化，以提升製藥技術和藥品品質。
- 二. 再於2004年7月將原有進行的GMP制度，全面推動藥品實施確效作業，將它擴展為現行優良藥品製造規範(current Good Manufacturing Practices 簡稱cGMP)，推動實施全面確效作業，大幅提升我國的製藥水準。
- 三. 至2014年政府積極推動國內製藥管理制度國際化，加入國際藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱PIC/S)，採用國際PIC/S的GMP標準，精進製藥品質，增進國內藥廠對國外的競爭力。

製藥廠在藥品市場競爭劇烈的環境下，又遵循愈加嚴謹的法規，造成相對經營成本上升，利潤下降，除了研發創新仍須精進製藥技術，提高產品品質和良率。而口服顆粒和錠劑大多使用繁複的濕式造粒方法，必須做好後續的乾燥過程，才能使下游的打錠、膜衣等製程順暢並保持良好的品質。早期使用平流式熱風乾燥機，乾燥時間長，中途需進行翻動乾燥物品，乾燥效率差；後來發展出透氣式乾燥機，雖有提升乾燥效果，仍不如流動床乾燥機的快速效能。一般的流動床乾燥藥品，直接吸入外部空氣，經清靜過濾、熱交換即進行乾燥作業，藥物不斷被翻動故可快速完成乾燥。但當天氣變化時，受不同的溫度和濕度影響，無法使用單一的參數進行穩定的乾燥，產生不同的乾燥結果。

作者在 1995 年從事製藥相關工作時，偶爾遇見相同藥品造粒後在流動床乾燥有不同的結果，包括排風溫度、乾燥時間和水份含量，有很大差異，依經驗判斷是受室外溫度和濕度影響，藉此研究藥品在流動床乾燥機乾燥的變化狀況，故申購室外溫濕度偵測器，針對使用有機溶劑和純水造粒後的兩種不同製程進行研究。

第二節 研究目的

針對上述的研究背景與動機，當流動床乾燥機對進氣沒有加裝濕度處理時，須透過室外溫度和濕度的偵測，來設定不同的對應乾燥參數，便可精確預估藥品的乾燥程度，在適時得到理想的水份含量顆粒粉末，以利下游各階段的加工，讓相關製程都順暢，提升產品品質並提高良率，以增加競爭力。

第三節 論文流程

本論文共分五章，論文流程(如圖 1-1) 所示，描述各章內容概況如下：第一章為緒論，說明本研究的背景與動機，再指出研究目的，最後說明本研究流程架構。第二章為文獻探討，先簡介流動床乾燥機的基本原理、特點和使用條件，再對本研究以科學管理方式建立系統化的研究。第三章為流動床乾燥機之乾燥研究，採實務設計的科學研究法，說明藥品在流動床乾燥的研究流程，包括確認問題、解決方案的目標、設計、資料搜集、評估分析。第四章為統計分析，將收集的資料經運算線性迴歸，對研究結果進行分析。第五章為結論與建議，說明本研究的成果，乾燥參數設定的功效，在兩種不同造粒方式的產品，各建立一組乾燥設定對應參數，以作為不同氣候的乾燥依據。

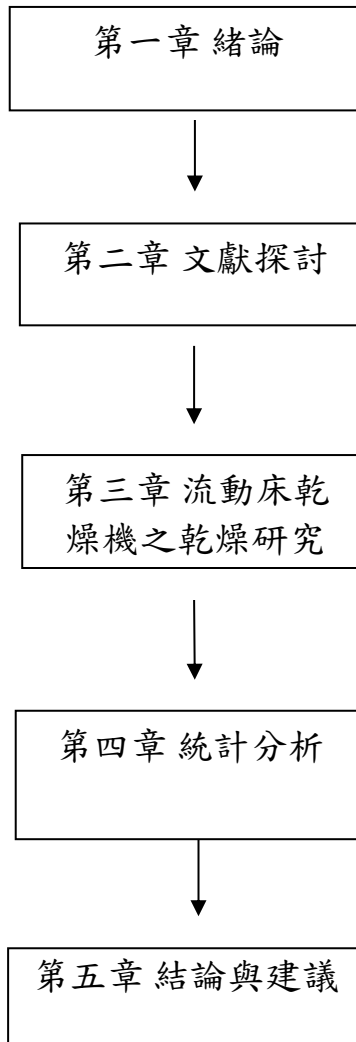


圖 1-1 論文流程

第二章 文獻探討

第一節 製造參考依據

藥品製造必須確保其有效性、安全性和穩定性。本研究為口服製劑在線上製造的深入探索，並遵循相關製藥規範進行。

- 一. 優良藥品製造規範(Good Manufacturing Practices 簡稱 GMP) 主要目的是確保產品的品質，生產始終如一，安全可靠，質量高，對品質管制及品質風險管理都有嚴格規範。一旦流程獲得許可，它就可以被認為是幾乎不可能改變的處理的方式。然而，在製程分析技術 (Process Analytical Technical) 指導中，提到的創新藥物研發，製造和銷售質量保證：質量不是靠檢驗而成產品，應該內置、設計，得到藥品生產和加工有效管控，在實施各種製造程序時需以文件佐證。當程序出現偏差，應記錄並提出證明 (鐘柄泓，2007)。
- 二. 國際藥品技術要求協調組織 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 簡稱 ICH)，是由歐盟、美國、日本三方成員國於1990年共同發起，對人用藥品註冊、技術要求的差異進行協調的國際組織，為公眾健康的利益而工作，主要目的是確保以有效和經濟的方式，開發安全、優質、有效的新藥，使新藥和改進的產品儘快被患者使用；包括因科學技術的進步和材料申報有關活動，所引起對現有指導原則的修訂及特定的題目，和監督現有指導原則的執行，以保證獲得的協調成就得到維護，並通過 ICH 指導原則考查的發展。質量風險管理(Quality Risk Management 簡稱 Q9)是一個系統化的過程，藥品質量風險管理是藥品質量管理體系中的不可分割的組成部分，如何將風險管理整合到現行藥品質量體系是製藥企業面臨的急需解決的問題(ICH 國際藥品技術要求協調組織指導原則，2015)。

第二節 流動床乾燥機 (Fluid Bed Dryer) 文獻回顧

一. 流動床乾燥機介紹

流動床乾燥機，以處理空氣通過特殊的多孔分佈板供應到機體，並足以支持處於流動狀態顆粒的重量，快速的流過固體床。物質在流動床內形成氣泡式上下強烈的顆粒翻動，在這種狀態下，固體表現得像自由流動的沸騰液體。由於與固體直接緊密接觸，以及每個顆粒和流動氣體之間的差速，所以得到非常好的傳熱效果，取代了傳統的盤式乾燥機 (Michael E Aulton & Keven M.G.Taylor, 2013)。在流動床中，顆粒顯示流化模式取決於氣體入口的幾何形狀，氣體速度，顆粒的特性，乾燥器設計等，顆粒的乾燥速率依賴於氣體溫度、氣體濕度、氣體速度、孔隙率...等，流動床乾燥是固體劑型生產過程中的重要單元操作 (Thpmas De Beer, 2011)。製藥業單元操作生產具有均相催化反應系統的機械模型建模，諸如流動床乾燥過程的多相系統，要在一定的時間間隔內獲得適當的顆粒含水量，是一個科學挑戰。有關流動床乾燥系統的優化信息，即在於這些乾燥機的運行、機械模型的基本概念和優化過程討論。通過介紹流動床乾燥過程模型的概念結構，檢查模型性能是必需的過程。模型的徹底驗證，即評估模型的性能，以確保模型的過程是真實準確的呈現，模型應該包括所有被認為對模型目的而言是重要的過程要素 (Severine Therese F.C.Mortier et al., 2011)。而乾燥階段和終點監測對產品的質量影響非常重要；水分含量的差異因顆粒大小會有不同，估計的含水量代表了含水量的中值顆粒 (Florentine J.S.Nieuwmeyer, 2007)。流動床乾燥機已被廣泛用於製藥，特種化學和食品工業，可取得粒度分佈和水分含量的均勻性，它最適合用於處理輕型材料的應用，重質材料不能被氣流揚起翻動，當原料變化或停電可能會造成嚴重翻動問題 (Shane Le Capitaine & Craig Peppin, 2018)。

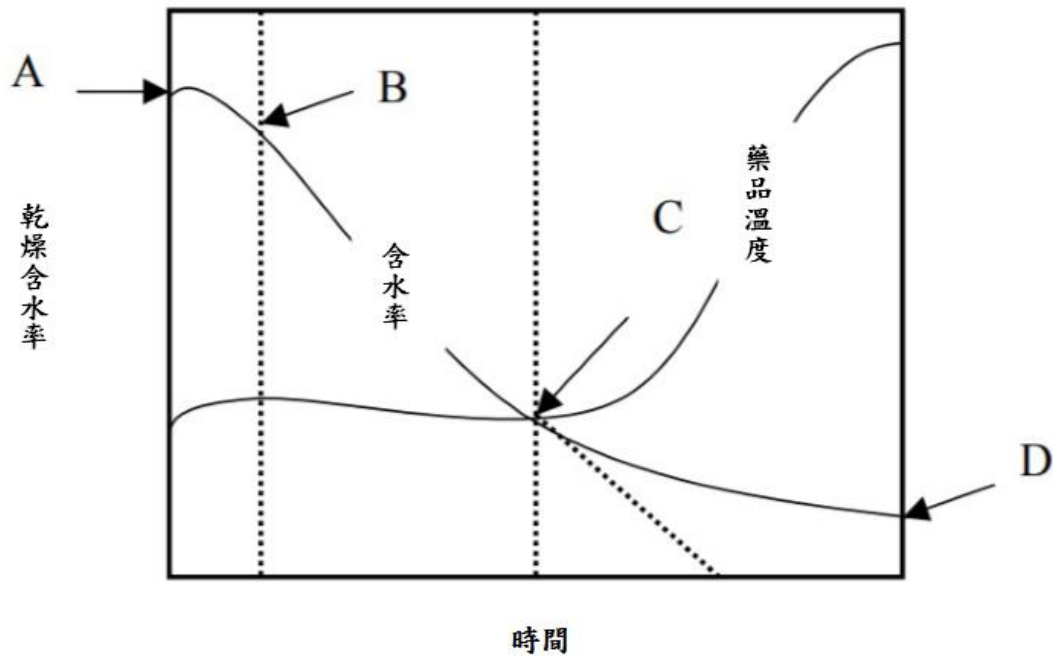
二. 乾燥基本原理 (戴憲熙, 2013)

乾燥變化原理，由圖 2-1 乾燥變化線圖知道，藥物乾燥速度並非等速進行，可略分三個時期：

(一) A-B 段為乾燥預備期 (Warmup period): 開始時溫度低，加熱後蒸發速率提升，乾燥速率會增加，水份緩慢下降，直到 B 點達恆率乾燥期，此時的藥品溫度才緩慢上升。

(二)B-C 段為恆率乾燥期(Constant rate drying period):此時單位時間內藥品單位面積的蒸發速度不變，除非表面積改變，或溫度、濕度、風量有變動；此階段的藥品維持恆溫，等於進入熱氣的濕球溫度。

(三)C-D 段為減率乾燥期(Falling rate drying period):此時藥品內水份已減少，外表濕潤面積也減少，而乾的表面積增加，表面的溫度逐漸增高，直到所需要的適當水份；此時的藥品溫度和排風溫度會快速上升，而 C 點是恆率乾燥期和減率乾燥期的轉折點。



乾燥曲線

圖 2-1 乾燥變化線圖

三. 流動床乾燥機的特點

在流動床機體內，物料與乾燥熱氣流介質接觸面積大，因流動效應導致傳熱最大化，乾燥速度快，是傳統式乾燥機的 10~20 倍快。它會有更多好的粒度分佈和水分含量的均勻性；其設備結構簡單，運轉穩定，操作及維修方便，由於熱傳遞快速，處理能力大，故可量化生產，降低成本(崔建雲，2009)。

流動床乾燥機進口空氣溫度必須選擇，只能使適中的水分從顆粒表面蒸發，再使顆粒內部的水份從顆粒內部通過毛細管輸送到表面。如果進氣溫度過高，最有可能形成表層已快速乾燥，這將阻礙或甚至阻止濕氣從較深層傳送到外部，延遲整個乾燥過程而不是加速乾燥過程(Glatt, 2018)。

流動床能夠促進氣體和固體之間高度接觸的性能，為每單位床體積的流體和固體之間的接觸表面積非常高；流體與分散固相之間的高速相對速度，使顆粒相的混合程度高，顆粒和顆粒壁會頻繁碰撞(Wikipedia, 2018)。

在流動床內的物質形成氣泡狀，進行強烈的顆粒運動，在這種狀態下，固體表現得像流動沸騰的液體，由於顆粒和流動氣體之間的緊密接觸，獲得了非常高的傳熱和傳質速率，因有透氣過濾布袋阻隔，只有非常細的物質部分被帶到集塵設備(www.gea.com/en/products/fluid-bed-dryer.jsp, 2018)。

第三節 流動床乾燥機的應用

流動床已被用於許多行業的乾燥，包括食品，化工，礦物和聚合物。可以加工不同性狀原料，包括粉末，晶體，顆粒和小球。因不同工作需求它有多種設計，像立式流動床、臥式流動床、攪拌流動床、深層流動床、高溫流動床等等。在口服劑型的藥品中，可略分為三種不同製程(如圖 2-2)，第一為最簡單的直接混合法:當處方組成的所有原料經混合均勻後，其粉末流動性、成型性都好，可直接進行下游的打錠或膠囊充填，且能達到藥品各項品質規範要求。第二為乾式造粒法:因處方組成的所有原料經混合均勻後，其粉末流動性、成型性差，無法進行下一階段的打錠或膠囊充填，故需經乾式造粒機的過壓和整粒加工，才可轉交下游製造。第三為濕式造粒法:除了組成的原料經混合均勻後，粉末流動性、成型性差，需調配結合液加入粉末混合造粒，造粒是將細粉末或小的顆粒轉化成較大的顆粒過程。在此過程中，會生產出不同尺寸的顆粒，顆粒的某種粒度分佈 (Particle size distribution) 是期望用於隨後壓片步驟的改善以外；另有其他為了不同製藥技術的需要而進行此濕式造粒方法，如染色、長效錠等特殊需求方面，在粉末造粒成濕顆粒後，接著就是乾燥製程。

用流動床乾燥藥品是控制、溫和、均勻地乾燥濕顆粒的最佳方法，它的強化熱量和質量交換特別有效且省時。在製藥業中，早已取代耗時的傳統托盤式乾燥。

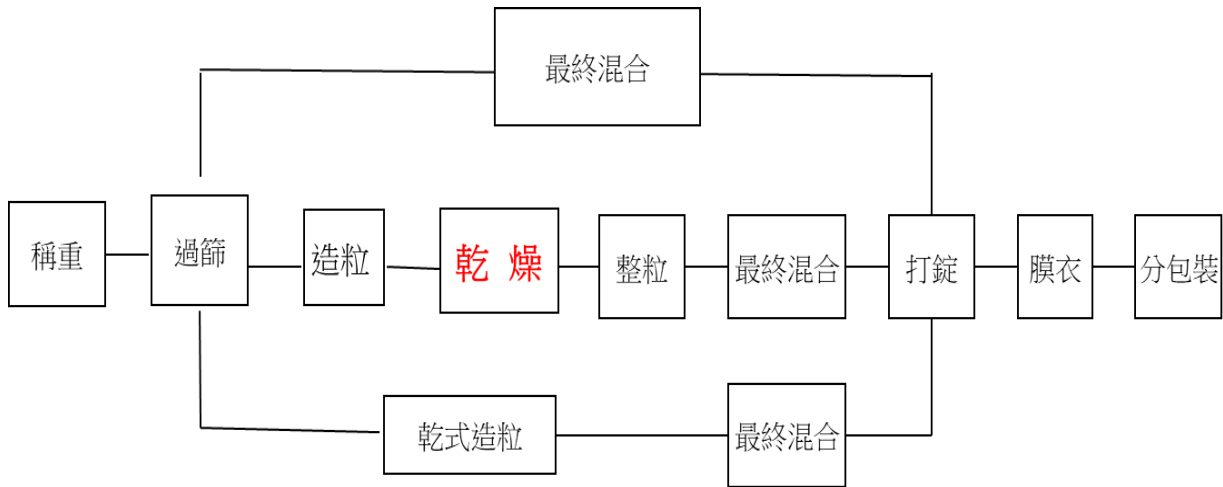


圖 2-2 藥品製造流程簡圖

本論文以立式流動床乾燥機探討在製藥業的應用(如圖 2-3)，設計通過高氣流量，用一定量的熱氣流作為流動介質來翻動物料，把物料漂浮在密閉的機體內呈沸騰狀，使每個顆粒被乾燥空氣包圍，以達快速乾燥效果。當熱氣流以高速由底部進入，穿透篩網並衝開物料層，夾帶一部分物料向上，行成一個中心通道，物料層頂部顆粒像噴泉從中心噴出，並向四周散落，然後因重力向下移動，到底部又被上升的熱氣流噴到頂部，如此循環不斷，達到要求的適當水份。(Arjun Rao, 2018)



圖 2-3 流動床乾燥機

第四節 流動床乾燥機使用條件

1. 乾燥物一般粒度範圍為 $30\mu\text{m}\sim 5\text{mm}$ 。
2. 乾燥物有適當的濕潤度，若過度的濕將成團塊狀無法進行有效益的乾燥。
3. 在乾燥過程中，物料顆粒在激烈碰撞，會有不同程度的磨損。
4. 外觀的呈現取決于含水量和顆粒的應力程度，會有粗細不同的差異。
5. 為保有良好的品質，需管控乾燥階段和終點監控。
6. 在乾燥前期若遇停電或停機時間過長，可能會造成大結塊，會影響再啟動乾燥的物料流動情形。

本研究為無濕度控制的流動床乾燥系統，直接吸入室外空氣，經過濾處理和加熱控制進行乾燥，隨著室外的溫度和濕度的不同，乾燥情況也會有不同變化，故研究以彈性設定加熱溫度取代固定加熱溫度，以精確掌控在適當時機得到理想的水份含量顆粒粉末。

第三章 流動床乾燥機之乾燥研究

首先介紹立式流動床乾燥機的系統和構造，並與傳統式熱風乾燥機作比較，先驗證機器性能正常穩定運作，再進行 A、B 兩項產品的乾燥研究。

第一節 立式流動床乾燥機 (Fluid Bed Dryer) 簡介

一. 系統配置：使用元成機械的流動床乾燥系統解釋其原理 (如圖 3-1) (元成機械)。

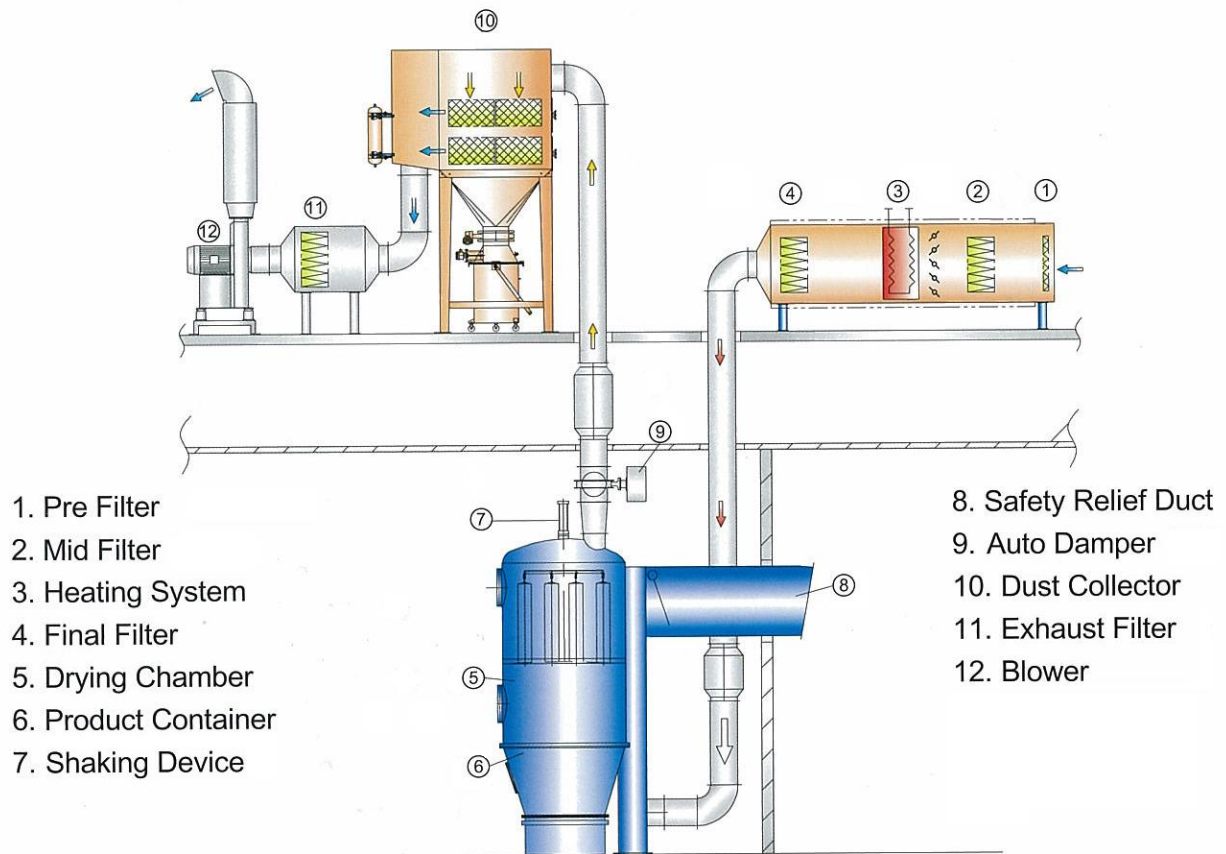


圖 3-1 流動床乾燥系統示意圖

二. 前端的空氣處理系統

在進氣口的第一道為不銹鋼粗網，為防蟲鼠，第二道為粗效過濾器，去除灰塵及其他雜物，接著是空氣加熱處理系統，本研究採電熱交換器(也可使用蒸氣加熱)，在熱交換後第三道為 2.0 μ m 高效過濾器，專除微細粒子。

三. 立式流動床乾燥機機體以厚度 2.0mm 的不銹鋼 316 材質製成，耐壓 2Bar+以上(如圖 3-2)。



圖 3-2 流動床乾燥機

四. 台車

為倒梯形圓錐狀，底部鋪設 400 目疊型不銹鋼網，透氣佳又可防止細粉末外洩，設有抗壓玻璃視窗，觀測藥品乾燥流動情形，左側有取樣器，方便隨機取樣，台車上緣設置矽膠帶圈，增加密閉性(如圖 3-3)。



圖 3-3 台車

五. 機體擴展室

設有兩個抗壓玻璃視窗，下視窗亦為觀測藥品乾燥流動情形，上視窗為清洗用，也可檢視粉末是否外洩，如圖 3-2 的上段部份。

六. 過濾布袋

過濾布袋以聚酯纖維(polyester)製成，內部有碳(carbon)纖維，可消除靜電，共設有 19 個直徑 13 公分的筒狀袋，總過濾面積 35 平方公尺，每個袋子都有一條地線與吊框固定，使靜電完全消除(如圖 3-4)。



圖 3-4 過濾布袋

七. 後端的排氣處理系統

在距機體排風出口近處的排氣管安裝粉塵偵測器，當有過濾布袋組合不好或破裂，以至粉塵外洩，可立即警告停機，以減少損失。當啟動 20HP 防爆馬達的終端鼓風機，即將所有空氣抽至集塵器，內裝過濾器收集微細粉塵。

八. 控制箱

控制箱為防爆裝置，保持揚壓防有機氣體滲入，並採氣動式電腦控制系統(如圖 3-5)。電腦介面控制，操作簡易、穩定(如圖 3-6)。



圖 3-5 控制箱



圖 3-6 介面控制操作

九. 安全設計

在安全防範部份有防靜電塵爆、防有機氣體引爆及防氣體壓力過高，當壓力由負壓增到 $2. \text{Kg}/\text{cm}^2$ ，將啟動微壓開關，高壓即由釋壓防爆孔排出。機體左右兩側設安全勾，使台車與機體完全密合，及異常停機時防藥物外洩。

第二節 流動床乾燥機與傳統熱風乾燥機差異

一. 流動床乾燥機 (Fluid Bed Dryer) 乾燥原理

當啟動高速鼓風機後，室外空氣由前端的空氣處理系統過濾加熱，經管路熱風由下而上進入流動床乾燥機體，讓粉末或濕顆粒在乾燥室與台車間浮動及翻滾，使產品充分且均勻受熱後，將水分蒸發，直到半成品水份含量達到預定需求的標準範圍內。因乾燥效率特別好，所以乾燥速度為傳統式熱風乾燥機之 10~20 倍(如圖 3-7)。

優點: 節省乾燥時間而沒有損壞材料 (例如熱敏感產品)。

缺點: 需空氣處理附屬設備，投資費用較傳統熱風乾燥機高。

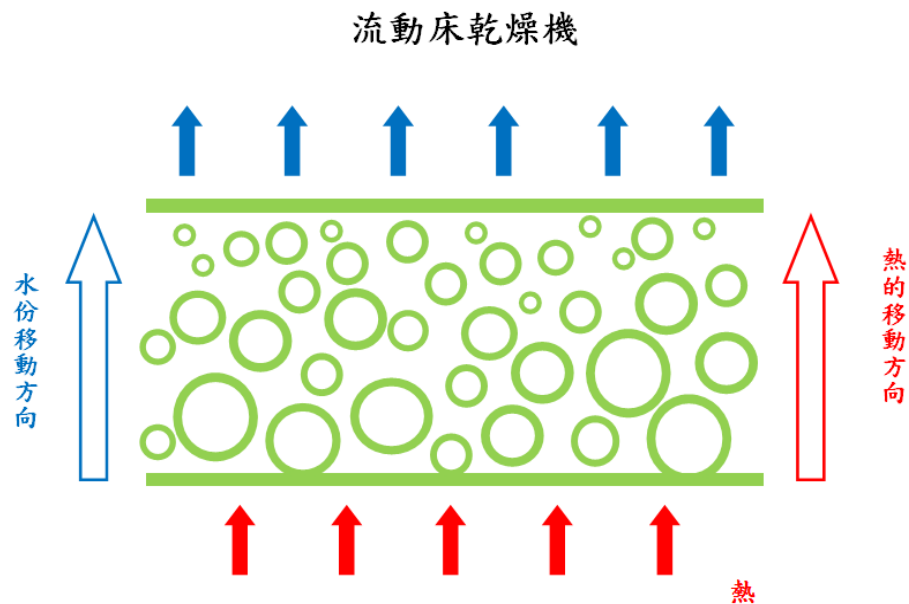


圖 3-7 流動床乾燥示意圖

三. 傳統平流式熱風乾燥機介紹 (戴憲熙, 2013)

其乾燥原理為將需要乾燥的半成品濕顆粒，均分平鋪於不銹鋼 316 乾燥盤內(如圖 3-8)、(如圖 3-9)，利用風車抽取室內空氣，經加熱從左側平流向右側，讓藥物表面先蒸發，形成藥物表面與內部含水量的不平衡，內部水份逕行擴散到表面再蒸發。藥物表面的蒸發和內部的擴散作用是同時進行，直到半成品水份含量與周邊的水份含量達到管控標準範圍內(如圖 3-10)。

優點:設計簡易，價錢便宜。

缺點：當乾燥盤盛裝半成品太厚時，乾燥不易，需中途翻動；箱型乾燥機的角落氣流差，最上及最下層乾燥效果因氣流量不同，乾燥效果偏差大。另外，當乾燥染色的藥物時，因表面先蒸發內部水份再擴散到表面蒸發，會造成色素移動，使顏色不均勻。



圖 3-8 傳統平流式熱風乾燥機外觀



圖 3-9 傳統平流式熱風乾燥機內部

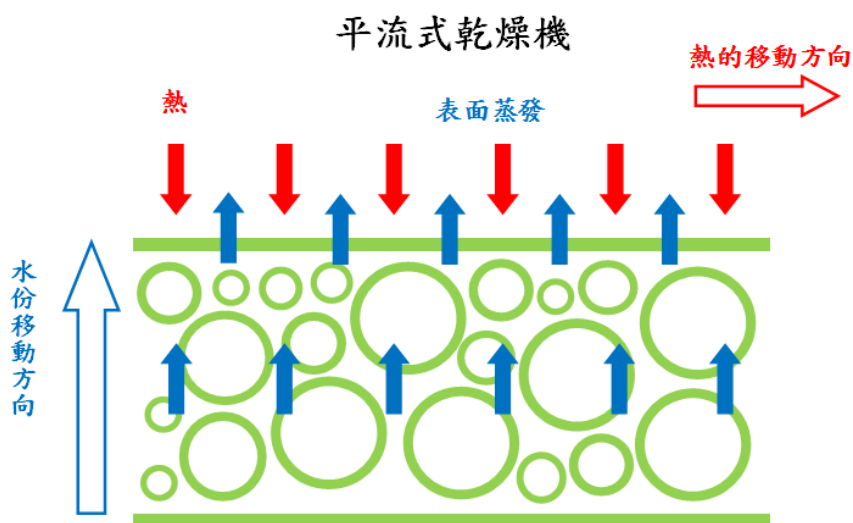


圖 3-10 傳統平流式熱風乾燥示意圖

四. 傳統透氣式熱風乾燥機介紹

透氣式熱風乾燥機乾燥(如圖 3-11)原理更新設計，在不銹鋼 316 乾燥盤底為孔洞可透氣，先鋪上合適的透氣乾燥布，再將需要乾燥的半成品濕顆粒，平均鋪於乾燥盤內(如圖 3-12)，再放入乾燥機內(如圖 3-13)利用風車抽取室內空氣，加熱後從左側進入經導流板流向乾燥盤上，穿透藥物從盤底排出再流向右側，讓藥物表面及內部水份同時帶出(如

圖 3-14) ，這樣即蒸發又擴散的作用並進，快速達到水份含量需求的標準範圍內，故乾燥效果較平流式熱乾燥機佳。

優點:價格適中，方便小批量乾燥

缺點：傳統透氣式熱風乾燥機，因經導流板穿透藥物排出，雖有相同的死角和最上與最下層問題，乾燥效果已較傳統平流式熱風乾燥機改進很大，當乾燥染色的藥物時，只會有輕微色素移動。



圖 3-11 傳統透氣式熱風乾燥機外觀

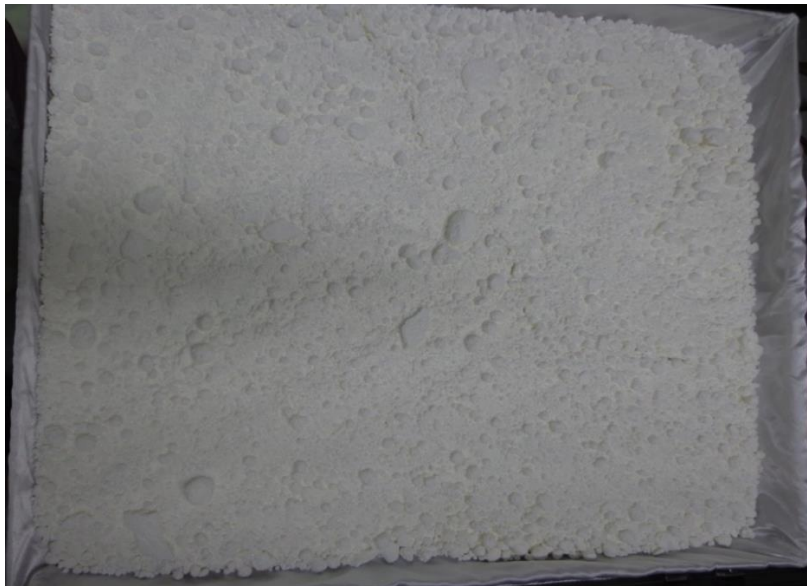


圖 3-12 傳統透氣式熱風乾燥機藥物鋪盤



圖 3-13 傳統透氣式熱風乾燥機內部

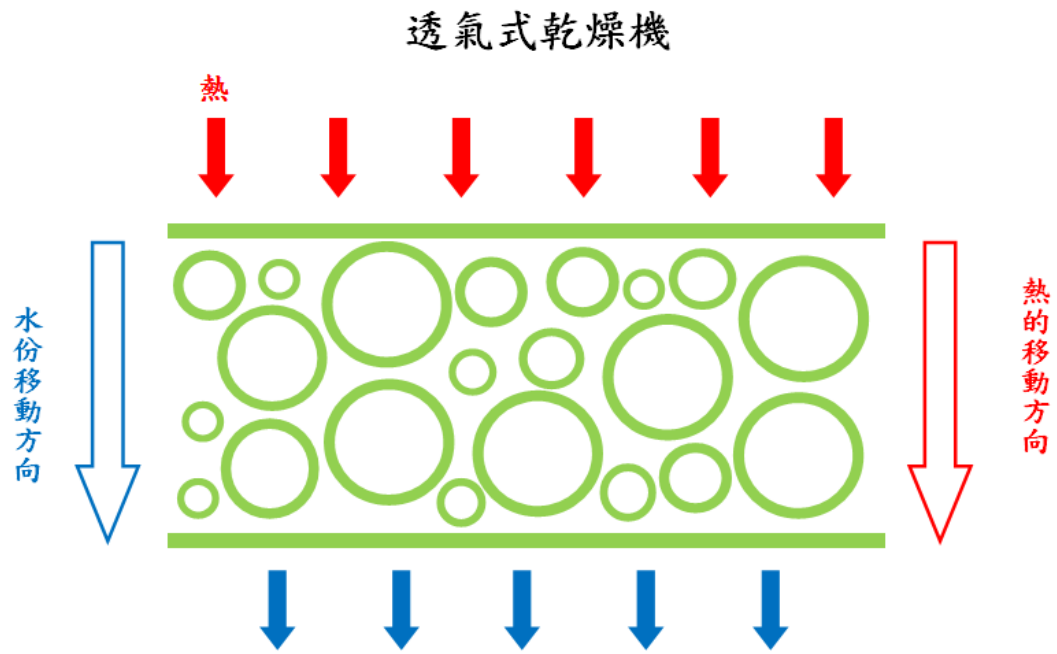


圖 3-14 傳統透氣式熱風乾燥示意圖

第三節 流動床乾燥機研究前置作業

我們在研究前必須先確認流動床乾燥機、室外溫濕度器和水份測定器等設備，能正常運作，該機儀器需每年校正一次，以保研究數據真實性，及結果可靠性。

一. 流動床乾燥機分 8 階段的穩定性測試，由流動床乾燥機測試資料記錄，再繪出流動床乾燥機穩定性測試圖(如圖 3-15，原始數據如表 A-1)。

(一)不設定進風溫度，啟動乾燥機運轉 10 分鐘，Inlet temp. 和 Outlet temp. 都穩定維持在 22.0~22.1°C。

(二)設定進風 25°C 加熱運轉 10 分鐘，Inlet temp. 穩定上升維持在 $\pm 1^\circ\text{C}$ 範圍。

(三)設定進風 30°C 加熱運轉 15 分鐘，Inlet temp. 穩定上升維持在 $\pm 1^\circ\text{C}$ 範圍。

(四)設定進風 35°C 加熱運轉 15 分鐘，Inlet temp. 穩定上升維持在 $\pm 1^\circ\text{C}$ 範圍。

(五)設定進風 50°C 加熱運轉 15 分鐘，Inlet temp. 穩定上升維持在 $\pm 1^\circ\text{C}$ 範圍。

(六)設定進風 60°C 加熱運轉 15 分鐘，Inlet temp. 穩定上升維持在 $\pm 1^\circ\text{C}$ 範圍。

(七)設定進風 65°C 加熱運轉 15 分鐘，Inlet temp. 穩定上升維持在 $\pm 1^\circ\text{C}$ 範圍。

(八)設定停止加熱，利用進氣運轉 22 分鐘自然冷卻，至 Inlet temp. 在 23.2°C 時停機。

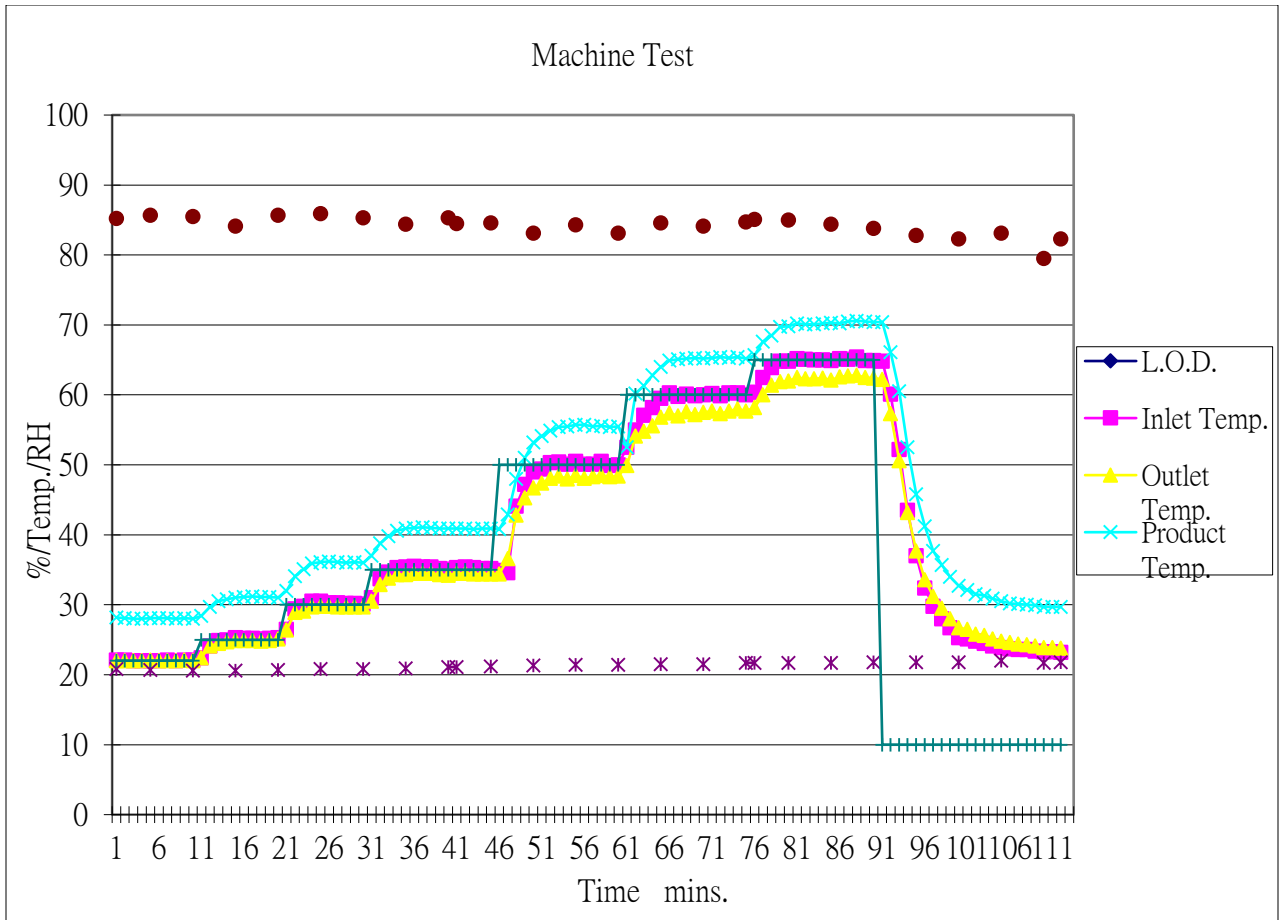


圖 3-15 流動床乾燥機穩定性測試記錄圖

由以上測試各階段所得到的穩定測量值，顯示本研究之流動床乾燥機可穩定進行操作。

二. 室外溫濕度偵測器簡介

溫濕度偵測器(如圖 3-16)備有三公尺長的連結感應頭，延伸到室外將測得的資料傳送到偵測器，供操作人員參考。偵測器有數字顯示和墨筆記錄，紅色表示溫度藍色為濕度，選擇一個周期為 31 天的記錄量，精密度 $\pm 2\%RH$ (相對濕度)，需每年校正一次。



圖 3-16 溫濕度偵測器

三. 水份測試儀 XM60(如圖 3-17)性能如下:

稱重最大值:124 gm

稱重最小值:0.001gm

測試重量範圍:1~20 gm

水份測試範圍:60~ 150 °C

使用測試時間:10 分鐘

使用測試溫度:100 °C



圖 3-17 水份測試器外觀

操作方式:儀器經校正後使用，天平保持水天，設定檢測溫度(100°C)和檢測時間(10 分鐘)，開蓋稱取 5 公克樣品，攤平後按啟動隨即加熱並顯示水份變化情形，直到 10 分鐘後停止(如圖 3-18)。

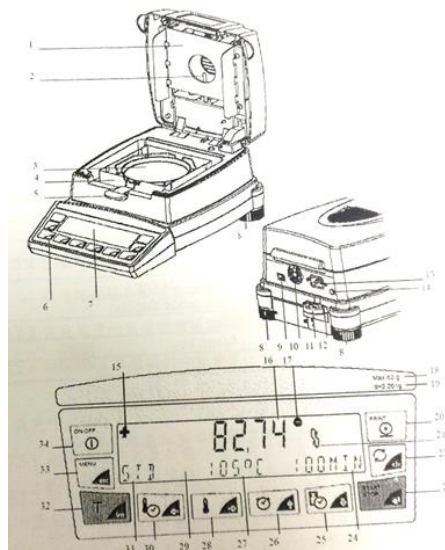


圖 3-18 水份測試器內部

第四節 藥品於流動床乾燥機之乾燥研究

研究 A 和 B 兩種不同產品，各使用不同造粒方式後於流動床乾燥機乾燥，產品乾燥約略分為三個階段。首先進行觀察固定進風溫度乾燥，收集各項參數變化情形，再擬訂彈性設定溫度乾燥參數範圍，最後進行追蹤分析。

一. A 產品設定固定進風溫度 30°C，在低室外溫度下四個不同濕度批次的乾燥情形，由表 A-2 乾燥記錄，再繪出圖 3-19

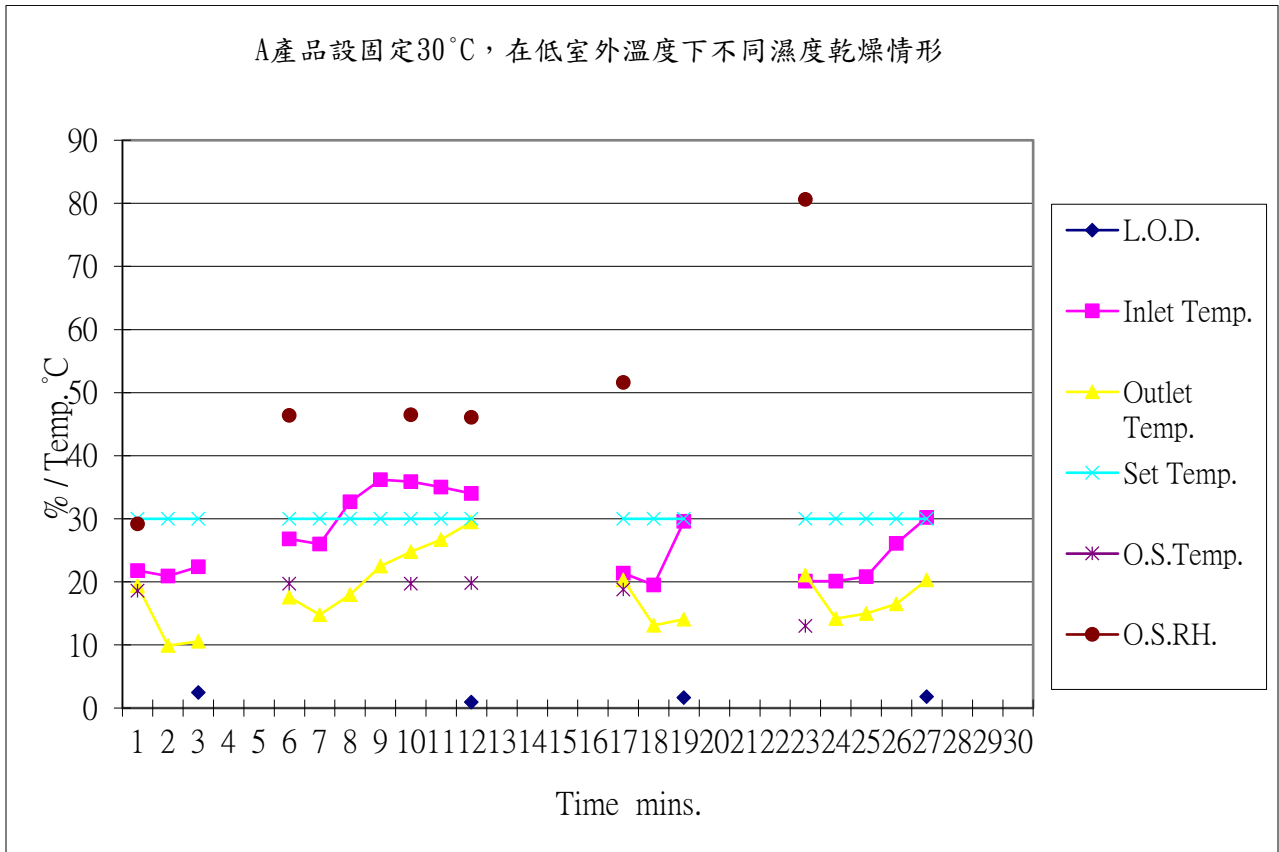


圖 3-19 A 產品設固定 30°C，在低室外溫度下不同濕度乾燥記錄圖

圖 3-19 為 A 產品(Alcohol 造粒)以固定進風溫度 30°C 乾燥，在不同低室外溫度下四個不同濕度的批次乾燥情形，當在室外溫度越低時，一啟動加熱，加熱器感應到達溫度 30°C 才停止加熱的時間長，且加熱反應是急速的，在單位時間內所排出的熱流量較大，其總熱能量已遠超過乾燥實際需要的熱能量，因 Alcohol 容易揮發，會在極短時間被帶走到達減率乾燥期(Falling rate drying period)，此時排風溫度和產品溫度上升快速，若未控制好時間點，被乾燥的半成品水份含量將偏低或已低於標準範圍，以至品質變差

甚至於無法進行下游的打錠製程，成為不良品。當另外處在高、低濕度不同時，其排風溫度和產品溫度上升也有差異，乾燥結束的時間點也不相似，若未控制好時間點，同樣會有異常，不可不慎。

二. A 產品設定固定進風溫度 30°C，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形，由表 A-3 乾燥記錄，再繪出圖 3-20。

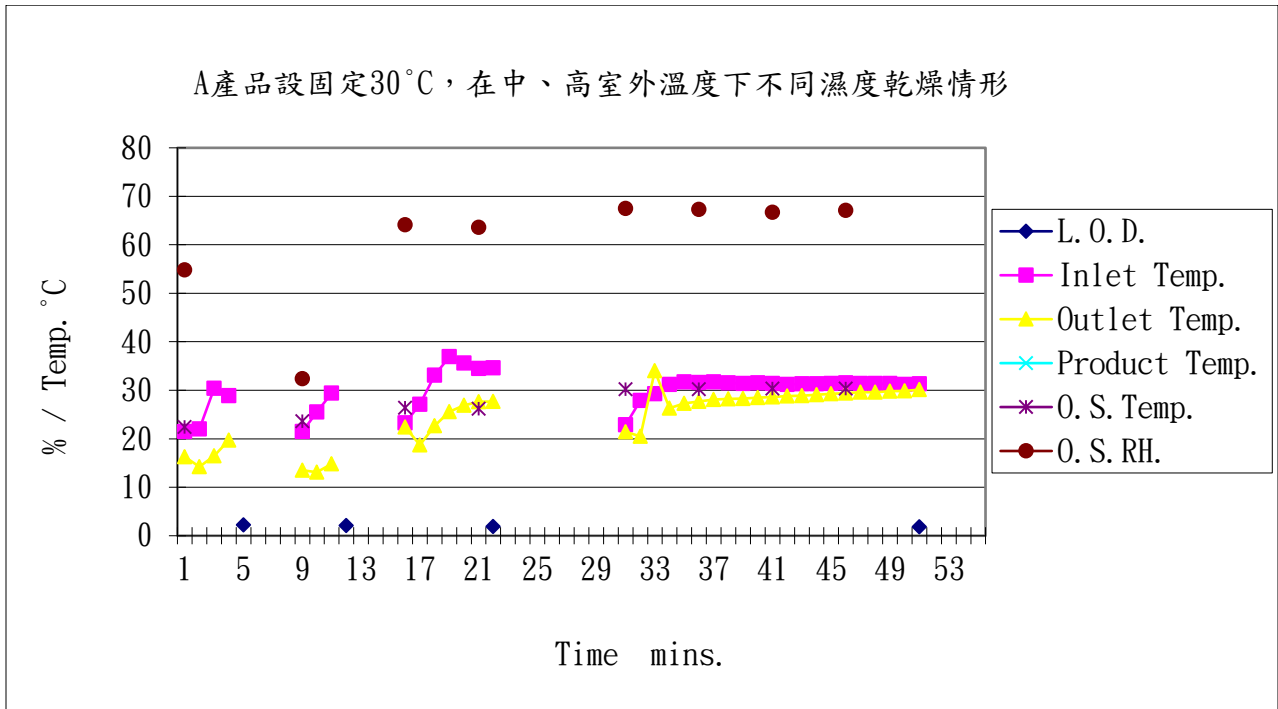


圖 3-20 A 產品設固定溫度 30°C，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形

圖 3-20 為 A 產品(Alcohol 造粒)以固定進風溫度 30°C 乾燥，在中、高不同室外溫度下四個不同室外濕度的批次乾燥情形，可略分為：

- (一)在室外低濕度時，啟動加熱器一樣需感應到達溫度 30°C 才會停止加熱，當室外濕度低時進入的熱氣相對能帶出大量的 Alcohol，其總熱能量將較乾燥實際需要的多，一樣會在極短時間被帶走到達減率乾燥期 (Falling rate drying period)，此時排風溫度和產品溫度上升快速。
- (二)在高濕度時，加熱器的感應到達溫度 30°C 不變，在單位時間內所排的熱流量也不變，但室外濕度高時，進入的熱氣相對只能帶出較少量的 Alcohol，其總熱能量將不足乾燥所需，此時排風溫度和產品溫度上升緩慢，被乾燥的半成品，需較長的時間才能達到水份含量標準範圍。

(三)在中濕度時，加熱器的感應和單位時間排出的熱流量都不變，此時排風溫度和產品溫度上升適中，容易管控被乾燥半成品的水份含量於標準範圍內。

三 A 產品使用彈性設定溫度，在低室外溫度下不同濕度乾燥情形，由表 A-4 乾燥記錄，再繪出圖 3-21。

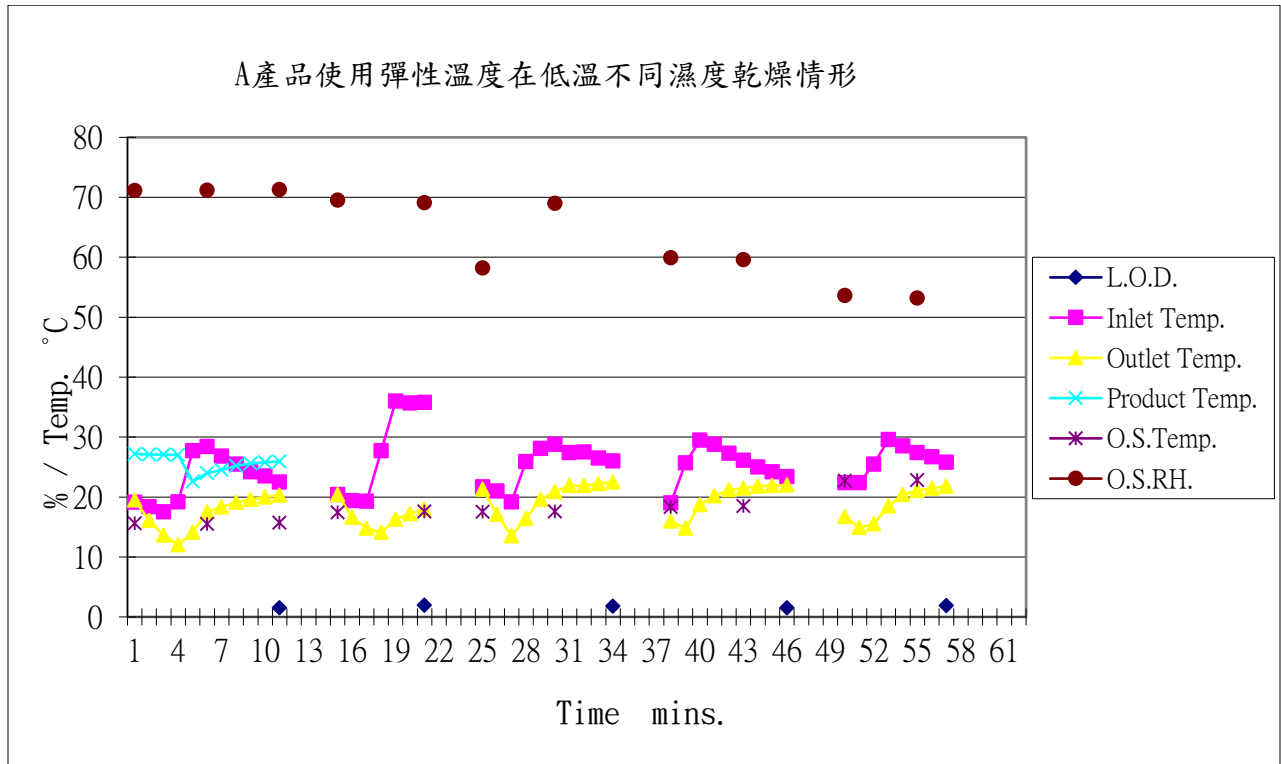


圖 3-21 A 產品使用彈性設定溫度, 在低室外溫度下不同濕度乾燥情形

圖 3-21 為 A 產品(Alcohol 造粒)列舉五個不同室外濕度的批次乾燥情形，使用彈性設定，在低室外溫度時，以稍高於室外溫度 1~2°C 的乾燥溫度，其加熱反應都是緩慢的，在單位時間內所排出的熱流量適中，Alcohol 不會在極短時間被帶走到達減率乾燥期 (Falling rate drying period)，此時排風溫度和產品溫度上升不快，被乾燥的半成品水份含量容易控制；若遇更低的室外濕度，可設稍降 1~2°C 的進風溫度，反之，遇更高的室外濕度，可設稍高 1~2°C 的進風溫度即可，半成品水份含量都容易管控在標準範圍內。

四. A 產品使用彈性進風溫度，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形，由表 A-5 乾燥記錄，再繪出圖 3-22。

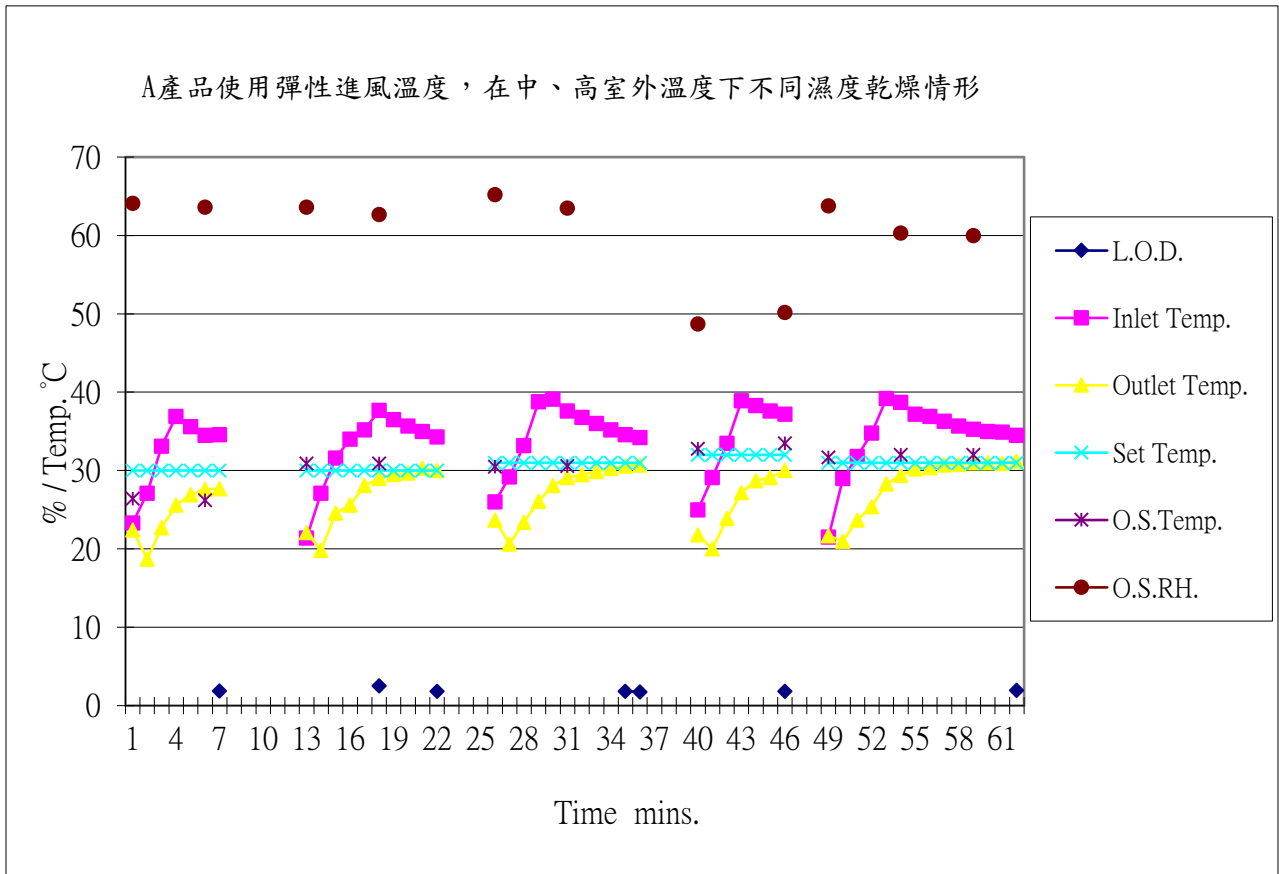


圖 3-22 A 產品使用彈性設定溫度，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形

圖 3-22 為 A 產品(Alcohol 造粒)列舉在中、高室外溫度時，五個不同室外濕度的批次乾燥情形，使用彈性設定稍高於室外溫度，其加熱反應也是緩慢的，在單位時間內所排出的熱流量適中，Alcohol 不會在極短時間被帶走，此時排風溫度和產品溫度上升不快，被乾燥的半成品水份含量容易控制；若遇更低的室外濕度，也可設稍降 1~2°C 的進風溫度，反之，遇更高的室外濕度，可設稍高 1~2°C 的進風溫度即可，半成品水份含量也都容易管控在標準範圍內。

五. 列舉 A 產品固定進風(30°C)與彈性進風(26±7°C)乾燥比較

(一)由表 3-1 A 產品以固定進風(30°C)和彈性進風(26±7°C)乾燥相比較，得知使用固定進風溫度，在低溫低濕乾燥時，此時排風溫度和產品溫度上升快速，若未控制好時間點，常會出現水份偏低情形，在高溫高濕乾燥時，卻呈現乾燥時間過長現象。(二)先測量室外溫度和濕度後，再彈性調整適當的進風溫度(26±7°C)，使其加熱反應較緩和，在單位時間內所排出的熱流量適中，可避免以上兩種缺失，易於管控半成品水份含量在標準範圍內，穩定的產品品質。

表 3-1 A 產品固定進風(30°C)與彈性進風(26±7°C)乾燥比較

	室外溫度 °C	室外濕度 %	設定溫度 °C	排風溫度 °C	乾燥時間 分鐘	乾燥水份 %	備註
低溫	13.0	80.6	30	20.3	5	1.78	使用固定進風溫度
	18.8	51.6	30	14.1	2.9	1.63	
	19.8	46.2	30	27.5	6	0.93	
	18.6	29.2	30	11.0	2.5	2.45	
	15.8	70.5	20.5	17.6	7	1.70	測量室外溫度和濕度 彈性進風溫度
	17.8	68.8	22.5	16.6	8	1.98	
	17.6	60.3	23	22.2	9	2.22	
	18.4	59.7	22	22.0	8	1.52	
	22.8	53.4	25	21.8	7	1.90	
中高溫	22.4	54.8	30	19.7	3	2.20	使用固定進風溫度
	23.6	32.4	30	14.8	2	2.09	
	26.42	64.1	30	27.7	6	1.88	
	30.2	67.0	30	30.1	20	1.80	
	26.2	63.6	30	27.7	7	1.88	測量室外溫度和濕度 彈性進風溫度
	30.9	63.0	30	30.0	10	1.82	
	30.5	64.0	31	30.6	10	1.76	
	33.5	50.0	32.0	30.0	7	1.84	
	32.0	60.5	31	31.2	14	1.97	

六. A 產品 75 樣本使用彈性進風溫度乾燥情形

(一) A 產品 75 樣本乾燥記錄圖

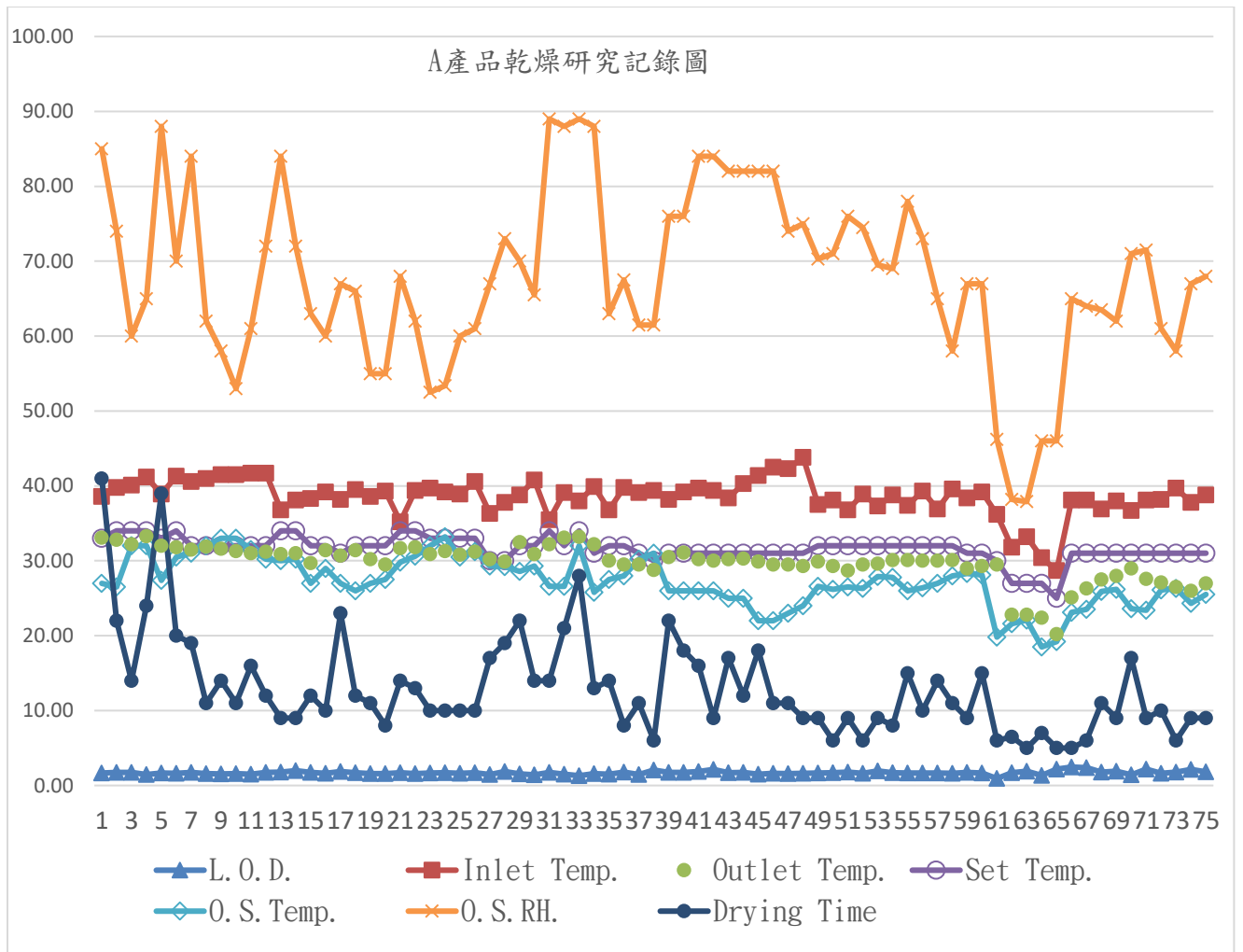


圖 3-23 A 產品乾燥研究記錄圖

由圖 3-23 A 產品乾燥研究記錄，觀察到在 2015 下半年的室外溫度和濕度變化差異很大，有陰、雨、晴濕度之別，若使用固定進風(30°C)度乾燥，將使加熱排風溫度和產品溫度上升速度變化大，難以管控半成品水份含量在標準範圍內。改以偵測室外溫度和濕度後，再設定適當的進風溫度，使其加熱反應較緩和，在單位時間內所排出的熱流量適中，排風溫度和產品溫度上升速度緩和，乾燥時間也相近，易於管控半成品水份含量在標準範圍內，得到穩定的產品品質。

(二)列舉數批 A 產品以彈性設定乾燥的概況資料如表 3-2。

表 3-2 A 產品彈性設定乾燥簡況

	A batch	B batch	C batch	D batch	E batch	F batch	G batch
室外溫度 °C	14.4	15.6	22.5	23.0	27.6	30.0	33.2
室外濕度 %	41.8	71.2	58.8	56.6	66.8	69.0	59.3
設定溫度 °C	20.0	20.5	23.0	23.0	30.0	32.0	32.0
乾燥時間 分鐘	8.0	10.0	10.0	9.0	9.0	15.0	14.0

並由表 A-6 A 產品彈性設定乾燥概況資料繪出圖 3-24。

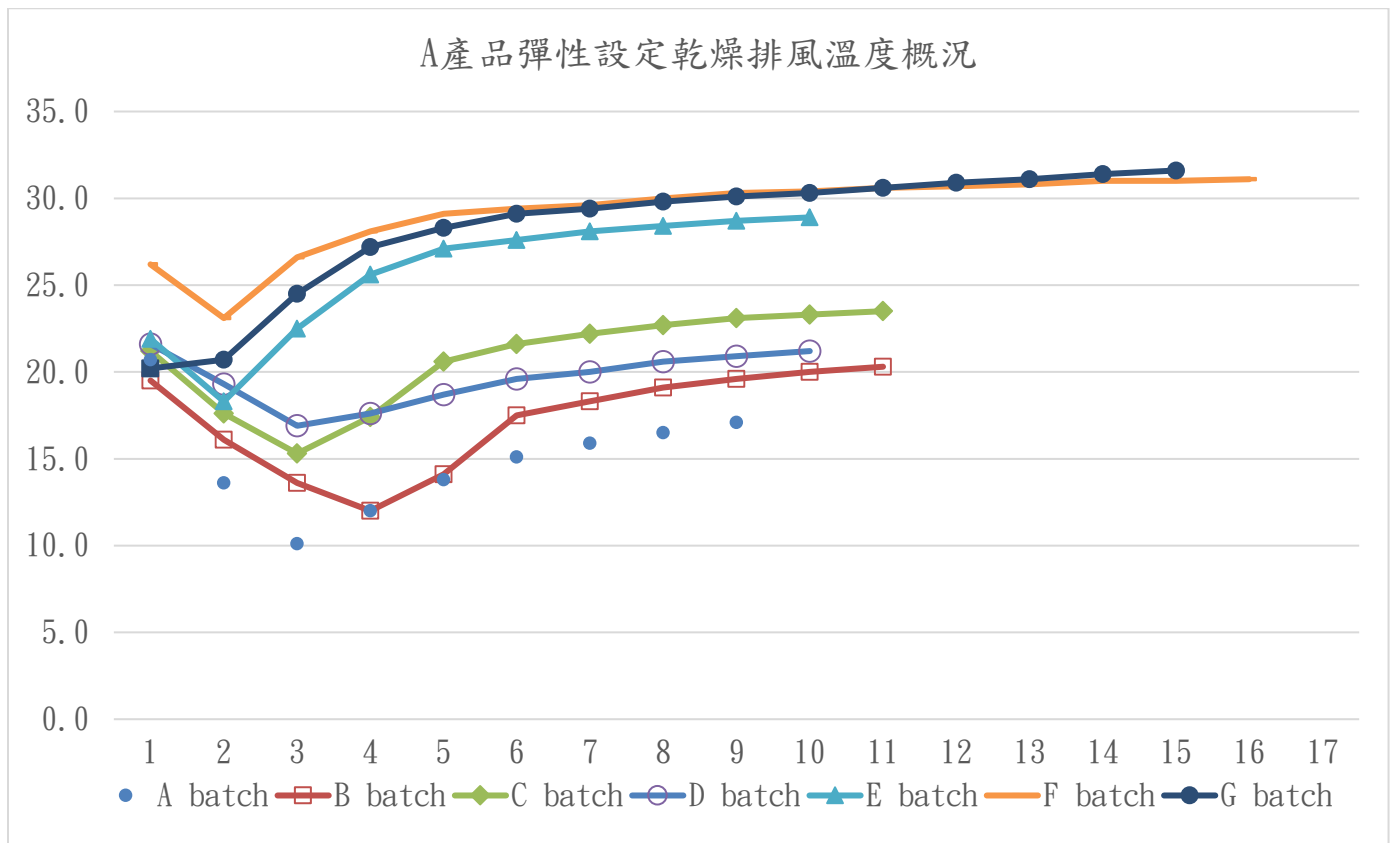


圖 3-24 A 產品彈性設定乾燥排風溫度概況圖

由表 3-2 和圖 3-24 觀察到 A 產品乾燥彈性設定乾燥概況資料，A 和 B 批次是在 20°C 以下的低室外溫度下需設定較低溫度的 20°C 乾燥；C 和 D 批次是在 22°C 的中室外溫度，設定稍高於室外溫度乾燥；E 批次是在 22.6°C 的中室外溫度，但濕度 66.8% 已偏高，設定 30°C 乾燥；F 和 G 批次室外溫度都已偏高在 30°C 以上，故設定較高的溫度乾燥。經使用彈性設定

溫度乾燥後，其進入熱能速率和總量都近似，故需要的乾燥時間和最終水份含量也都很相近，從圖 3- 24 可瞭解整個乾燥過程變化不大，易於管控制程得到好的半成品。

七. B 產品於流動床乾燥機高溫 (60°C) 乾燥研究

(一). B 產品使用彈性進風溫度，在低室外溫度下不同濕度乾燥情形，由表 A-7 乾燥記錄，再繪出圖 3-25。

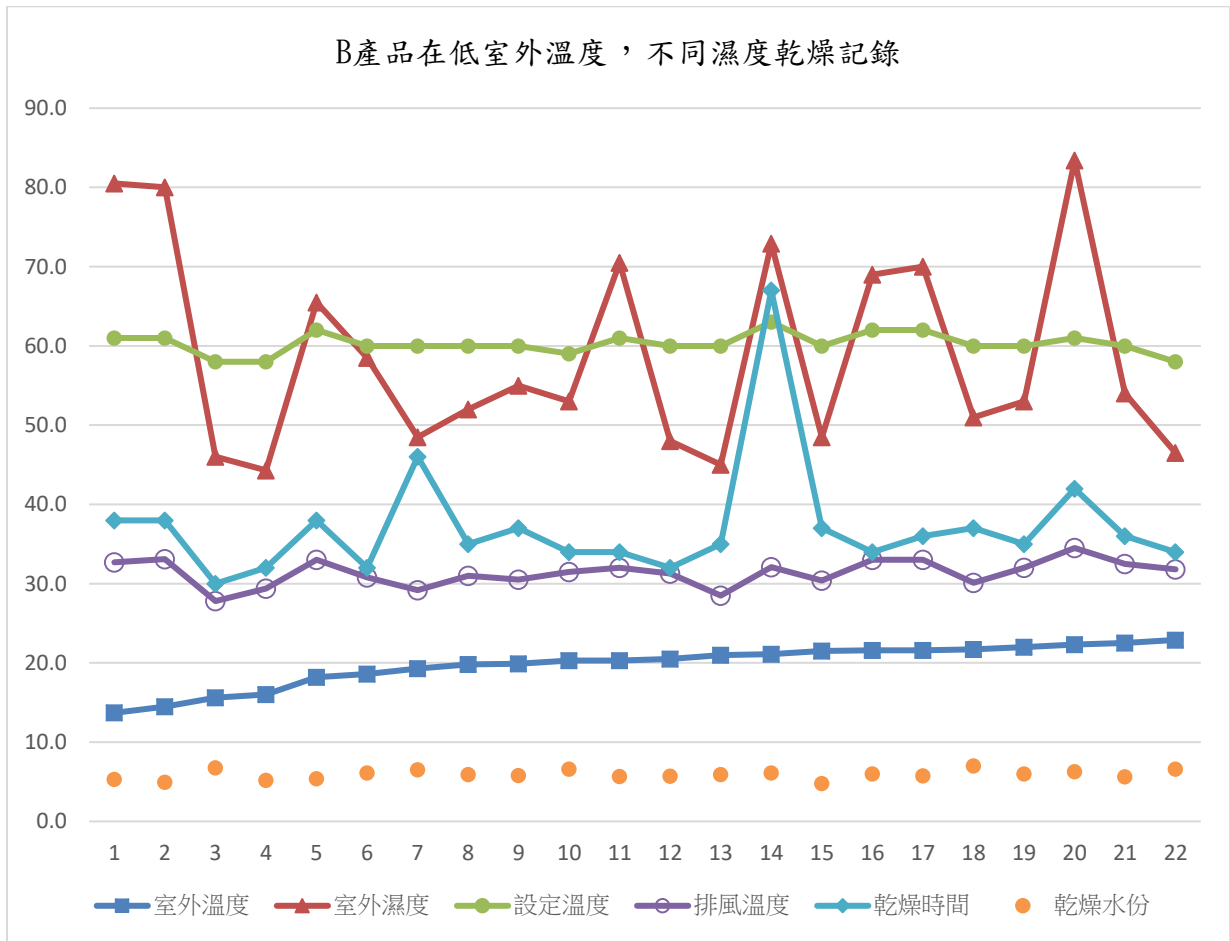


圖 3-25 B 產品使用彈性進風，在低室外溫度下不同濕度乾燥情形記錄圖

B 產品(使用純水造粒)以彈性設定溫度 60°C 左右乾燥，在低室外溫度因與預定 60°C 乾燥差距很大，啟動加熱感應到達溫度 60°C，到停止加熱的時間長，雖是急速加熱，在單位時間內所排出的熱流量較大，其總熱能量尚未超過乾燥實際需要的熱能量，因純水比熱大，不易揮發，到達減率乾燥期(Falling rate drying period)的時間慢，此時排風溫度和產品溫度上升不快，若遇更低的室外濕度，可設稍降 1~2°C 的進風溫度；反之，

遇更高的室外濕度，可設稍高 1~2°C 的進風溫度即可，半成品水份含量都容易管控在標準範圍內。

(二). B 產品使用彈性進風溫度，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形，由表 A-8 乾燥記錄，再繪出圖 3-26。

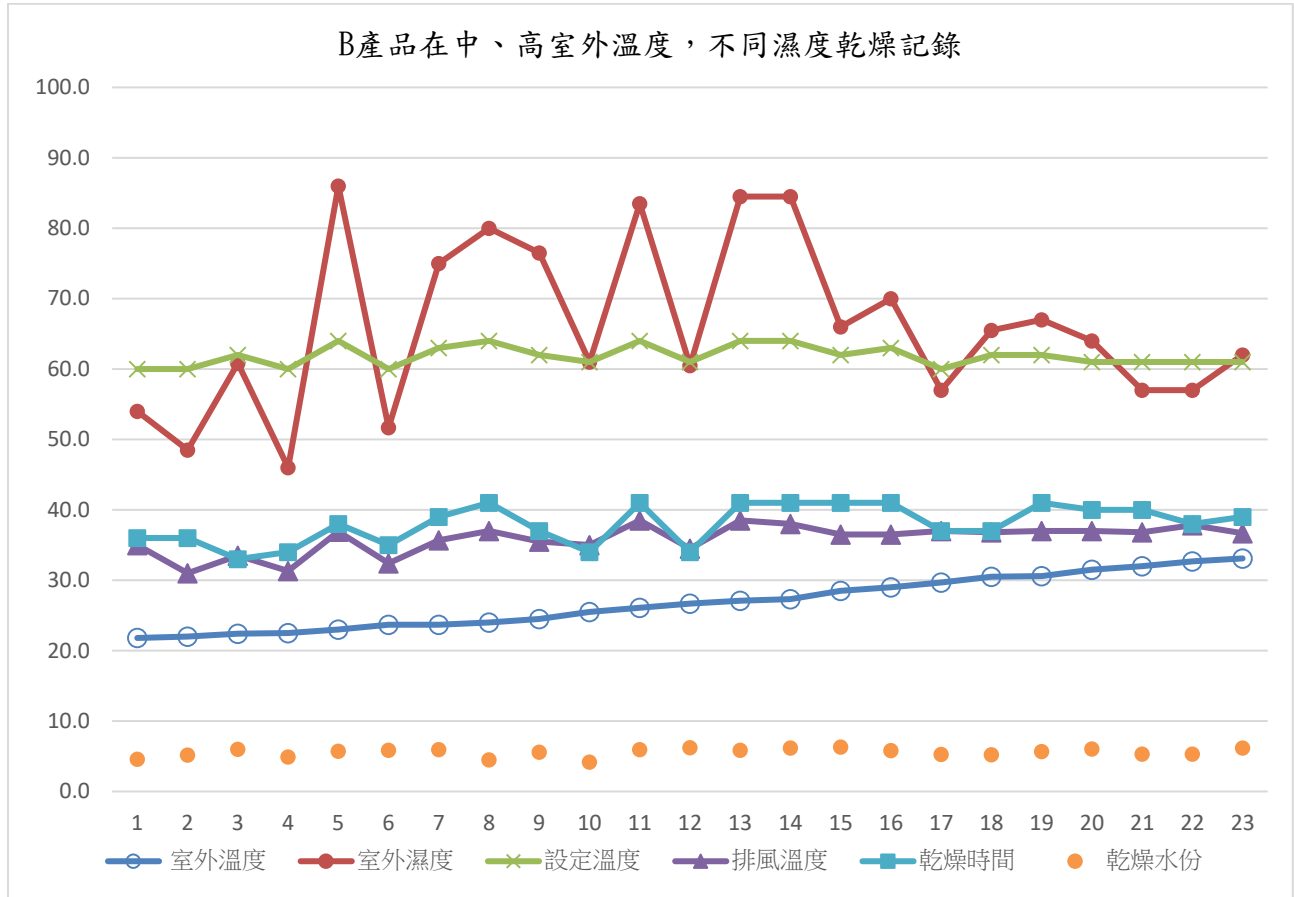


圖 3-26 B 產品使用彈性進風溫度，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形

B 產品(使用純水造粒)以彈性設定溫度 60°C 乾燥，當在中、高室外溫度(如 23~34°C)時，與預定 60°C 乾燥差距仍大，啟動加熱感應到達溫度 60°C，到停止加熱的時間只稍短，雖是急速加熱，其總熱能量尚未超過乾燥實際需要的熱能量，此時排風溫度和產品溫度上升仍不快，若遇低的室外濕度，同樣可設稍降 1~2°C 的進風溫度；反之，遇更高的室外濕度，可設稍高 1~2°C 的進風溫度即可，半成品水份含量都容易管控在標準範圍內。

(三). B 產品 114 樣使用彈性進風溫度乾燥情形

B 產品 114 樣本乾燥記錄圖

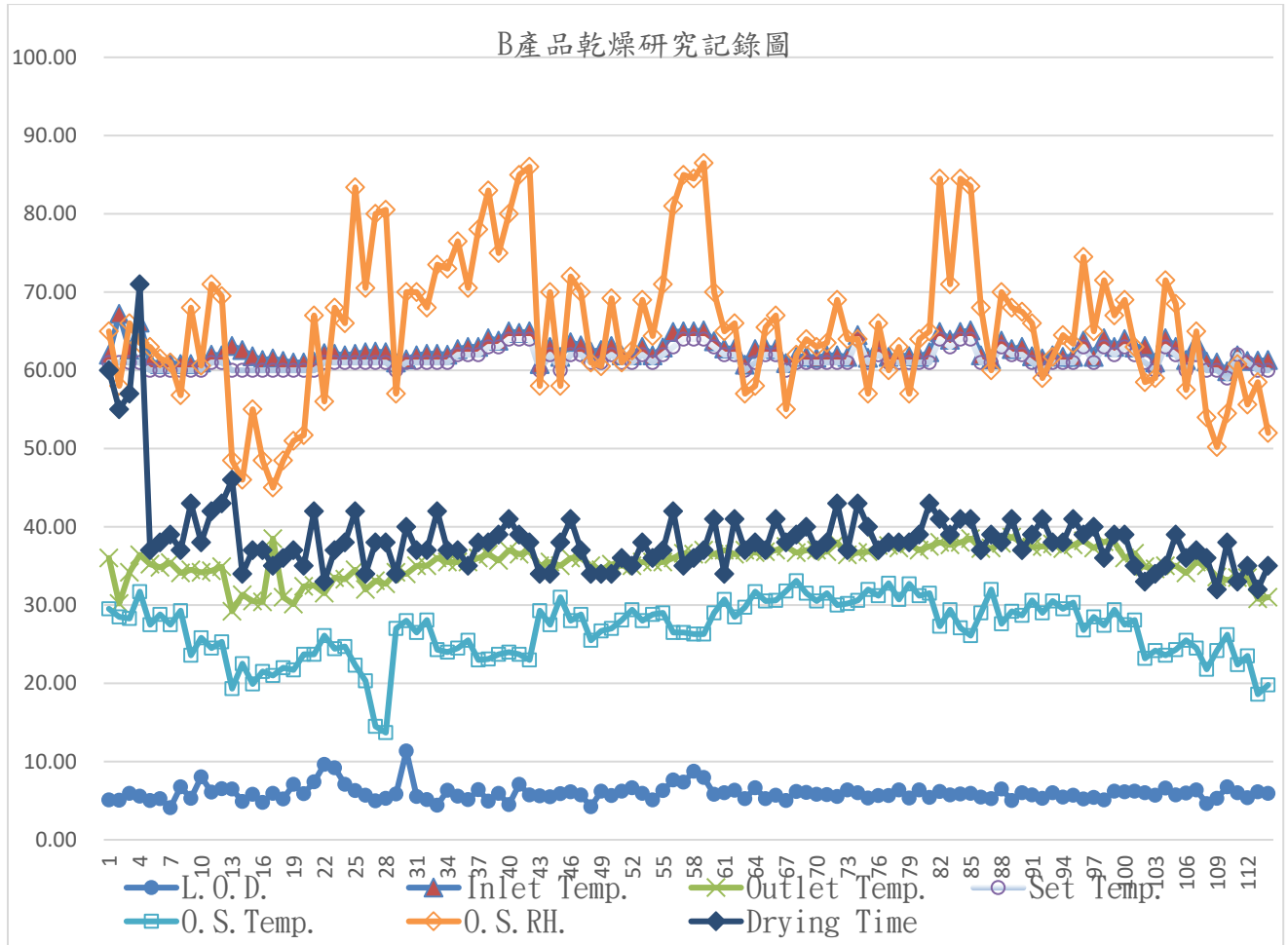


圖 3-27 B 產品乾燥研究記錄圖

由圖 3-27 B 產品乾燥研究記錄資料，觀察到在全年度(2016)的室外溫度和濕度變化差異很大，有高低溫差之分別，陰、雨、晴濕度之別，在乾燥 B 產品(使用純水造粒)時，使用彈性設定溫度 60°C 乾燥，無論是低、中或高室外溫度時，自啟動加熱感應迄達溫度 60°C，停止加熱的時間雖長，加熱急速，其總熱能量尚未超過乾燥實際需要的熱能量，此時排風溫度和產品溫度上升仍不快，不受室外溫度高低影響，只需針對室外濕度變化，作彈性調整。當遇到低的室外濕度，可設稍降 1~2°C 的進風溫度；反之，遇更高的室外濕度，可設稍高 1~2°C 的進風溫度即可，乾燥結束點的時間、排風溫度、水份含量都很相近似，半成品水份含量容易管控在標準範圍內。

(四)列舉數批 B 產品以彈性設定乾燥的概況資料如表 3-3，並由表 A-9 繪出圖 3-28。

表 3-3 B 產品彈性設定乾燥概況

	A batch	B batch	C batch	D batch	E batch	F batch	G batch
室外溫度 °C	21.1	28.9	21.3	24.1	25.2	24.7	27.4
室外濕度 %	75.8	71.6	57.3	56.6	68.1	48.1	42.8
設定溫度 °C	64.0	64.0	60.0	60.0	62.0	57.0	56.0
乾燥時間 分鐘	36.0	36.0	35.0	32.0	34.0	33.0	33.0

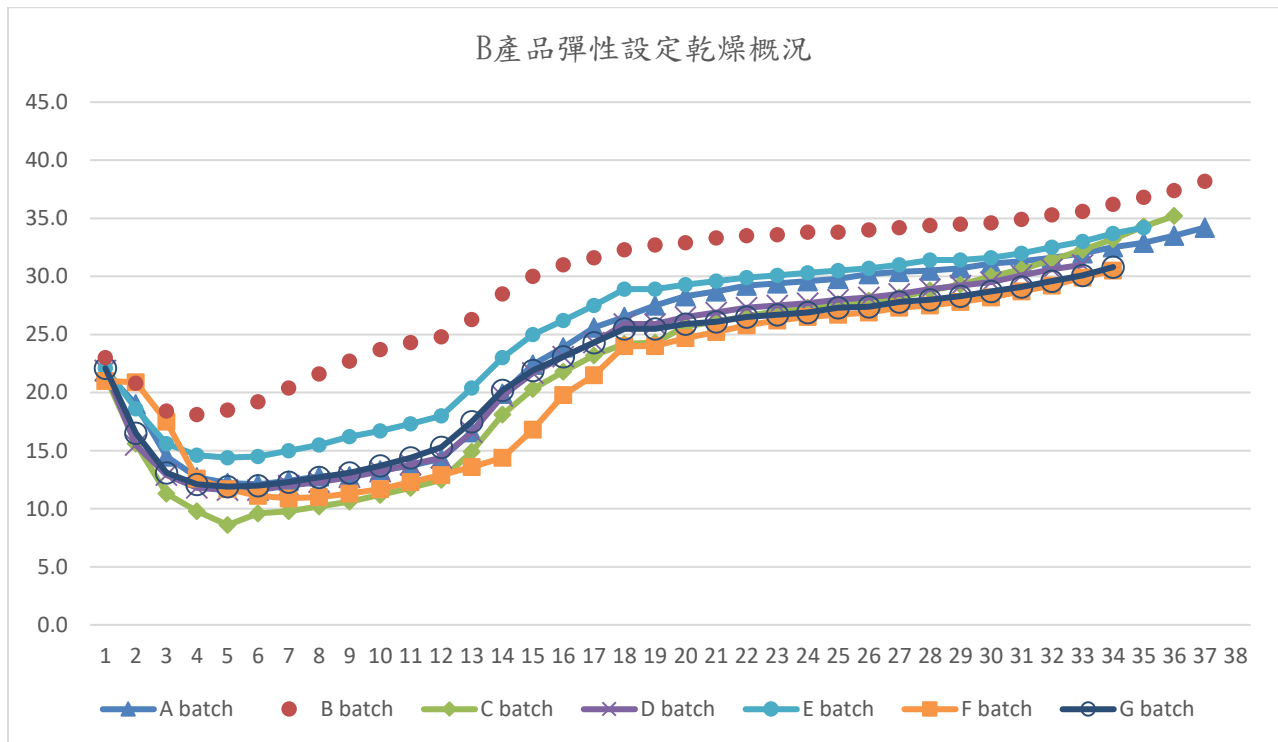


圖 3-28 B 產品彈性設定乾燥概況圖

由表 3-3 和圖 3-28 觀察到 B 產品乾燥彈性設定乾燥概況資料，A 和 B 批次是在 70%以上的高濕度下需設定較高的 64°C 乾燥；C 和 D 批次是在 55~60%的中濕度，設定正常的 60°C 乾燥；E 批次濕度 68.1%已高於 65%，設定稍高以 62°C 乾燥；F 和 G 批次濕度都已低於 50%以下，而兩者濕度又相差 6%，故各以 57°C 和 56°C 設定乾燥。經使用彈性設定溫度乾燥後，其進入熱能速率和總量都近似，故需要的乾燥時間和最終水份含量也都很相近，從圖 3-28 可瞭解整個乾燥過程變化不大，易於管控制程得到好的半成品。

第四章 統計分析

第一節 流動床乾燥機 A 產品(低溫)乾燥模型變數與資料

表 4-1 A 產品模型變數與資料

代號	變數名稱	預期變數符號	單位	資料型態	資料來源
LOD	水份含量	L. O. D.	%	75 批	2015 年
ITP	進氣溫度	Inl. Temp.	°C		
OTP	排風溫度	Oul. Temp.	°C		
SEP	設定溫度	Set Temp.	°C		
OSP	室外溫度	O. S. Temp.	°C		
OSH	室外濕度	O. S. RH.	°C		
DRT	乾燥時間	Dry Time	分鐘		

乾燥使用有機溶劑(Alcohol)造粒的 A 產品藥物，需先偵測室外溫度和濕度，再以較室外稍高的低溫設定乾燥溫度，依據排風溫度變化達臨界點時，排風溫度將快速上升的時間點取樣測水份含量，得到合適的乾燥半成品顆粒粉末。

線性迴歸模型

$$LOD = \beta_0 + \beta_1 ITP + \beta_2 OTP + \beta_3 SEP + \beta_4 OSP + \beta_5 OSH + \beta_6 DRT + \varepsilon$$

第二節 A 產品迴歸方程式估計結果

表 4-2 A 產品 2015 年 75 樣本迴歸方程式估計結果

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	1.826585	0.499409	3.657494	0.00050
Inl. Temp.	0.010495	0.011676	0.898805	0.37190
Oul. Temp.	-0.124572	0.021446	-5.808693	0.00000
Set Temp.	0.050119	0.02499	2.005599	0.04890
O. S. Temp.	0.031017	0.01052	2.948441	0.00440
O. S. RH	0.011534	0.002602	4.431896	0.00000
Dry Time	-0.002020	0.004299	-0.469816	0.64000
R-squared	0.441964	Mean dependent var		1.70960
Adjusted R-squared	0.392725	S. D. dependent var		0.23267

A 產品造粒製程使用 Alcohol，因 Alcohol 比熱低容易揮發，乾燥會在極短時間被帶走到達減率乾燥期 (Falling rate drying period)，此時排風溫度和產品溫度上升快速，又因有室外溫度和濕度不同，導致乾燥速率變化很難掌控，產品品質不穩定，影響後續的製程。

自 2015 年 6 月購入溫濕度偵測後，開始進行資料收集至 2015 年底共 75 樣本，透過此次研究，從表 4-2 A 產品迴歸方程式估計結果可觀察到，對應於產品水份含量 (LOD) 的六個變數，包括室外溫度、室外濕度、設定溫度、排風溫度、進氣溫度和乾燥時間，因為將 A 產品由原本設定固定溫度 30°C 乾燥，改為先偵測室外溫度和濕度後，再以彈性方式設定適當的進風溫度，基本上已掌控重要的室外溫度、室外濕度和設定溫度三個變數，連同進氣溫度也被管控了；最後只要找出關鍵的排風溫度點，進行取樣測水份，即可停止乾燥，故乾燥時間參數也就不是關鍵因素。所以，由表 4-2 的 A 產品迴歸方程式估計結果，只剩下進氣溫度和乾燥時間兩變數，沒有達到其 P 值 ≤ 0.05 和 T 值 ≥ 1.96 的顯著水準，這兩變數不是關鍵因素。而 R-squared 值 0.441964，Adjusted R-squared 值 0.392725 兩項數據都很高，屬於中度的模型解釋力。A 產品由設定固定溫度 30°C 乾燥，改為偵測室外溫度和濕度後，再

彈性設定適當的進風溫度，將易於管控半成品水份含量在標準範圍內，讓製程順暢又得到穩定的產品品質，這樣與研究預期相符合。

第三節 流動床乾燥機 B 產品(高溫)乾燥模型變數與資料

表 4-3 B 產品模型變數與資料

代號	變數名稱	預期變數符號	單位	資料型態	資料來源
LOD	水份含量	L. O. D.	%	114 批	2015~2016
ITP	進氣溫度	Inl. Temp.	°C		
OTP	排風溫度	Oul. Temp.	°C		
SEP	設定溫度	Set Temp.	°C		
OSP	室外溫度	O. S. Temp.	°C		
OSH	室外濕度	O. S. RH.	°C		
DRT	乾燥時間	Dry Time	分鐘		

乾燥使用純水造粒的 B 產品藥物，需先偵測室外溫度和濕度，再參考室外濕度高低變化來溫設定乾燥溫度，依據排風溫度變化達臨界點時，排風溫度將快速上升的時間點取樣測水份含量，以得到合適的乾燥半成品顆粒粉末。

線性迴歸模型

$$LOD = \beta_0 + \beta_1 ITP + \beta_2 OTP + \beta_3 SEP + \beta_4 OSP + \beta_5 OSH + \beta_6 DRT + \varepsilon$$

第四節 B 產品迴歸方程式估計結果

表 4-4 B 產品 2016 年 114 樣本迴歸方程式估計結果(2015 年度只有 8 樣本，故併入 2016)

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	4.653431	6.49599	0.716354	0.4753
Inl. Temp.	-0.202177	0.156622	-1.290865	0.1995
Oul. Temp.	-0.336637	0.072777	-4.625602	0.0000
Set Temp.	0.339666	0.209754	1.61935	0.1083
O. S. Temp.	0.122112	0.036469	3.348397	0.0011
O. S. RH	0.038062	0.016908	2.251088	0.0264
Dry Time	-0.018935	0.019327	-0.979744	0.3294
R-squared	0.194166	Mean dependent var		5.96713
Adjusted R-squared	0.149398	S. D. dependent var		1.022407

B 產品造粒製程使用純水，因比熱高不容易揮發，乾燥不會在極短時間被帶走到達減率乾燥期 (Falling rate drying period)，此時排風溫度和產品溫度雖緩慢上升，但因有室外溫度和濕度不同，乾燥速率也會有不同變化，為穩定掌控產品品質，使製程順暢，自 2015 年購入溫濕度偵測後，開始進行資料收集資料，由於 2015 年底 B 產品的批量放大，因此使用 2015 年 8 樣本和 2016 年 106 樣本，透過此次研究，從表 4-4 B 產品迴歸方程式估計結果可觀察到，對應於產品水份含量(LOD)的六個變數，包括室外溫度、室外濕度、設定溫度、排風溫度、進氣溫度和乾燥時間，因為將 B 產品由原本設定固定溫度 60°C 乾燥，改為先偵測室外溫度和濕度後，再以彈性方式設定適當的進風溫度，同樣的已掌控了室外溫度、室外濕度、設定溫度三個變數，連同進氣溫度也被管控了；再找出關鍵的排風溫度點，進行取樣測水份，即可停止乾燥，故乾燥時間變數一樣不是關鍵因素。由表 4-4 的 B 產品迴歸方程式估計結果，與 A 產品稍有不同，除了進氣溫度和乾燥時間多了設定溫度共三個變數，沒有達到其 P 值 ≤ 0.05 和 T 值 ≥ 1.96 的顯著水準，這由於水比熱高不容易揮發，排風溫度和產品溫度僅緩慢上升，受設定溫度的影響較小，故共有三變數不是關鍵因素。而 R-squared

值 0.194166，Adjusted R-squared 值 0.149398 兩項數據也較低，屬於低度的模型解釋力，因為 B 產品使用純水造粒不易揮發，乾燥溫度變化緩慢，較容易掌控在合適的趨勢狀況。綜合觀察 B 產品由設定固定溫度 60°C 乾燥，改為偵測室外溫度和濕度後，再彈性設定適當的進風溫度，較易於管控半成品水份含量在標準範圍內，讓製程順暢又得到穩定的產品品質，這樣與研究預期也相符合。

第五章 結論與建議

第一節 結論

產品的質量是企業的生命。影響產品質量的因素很多，隨時可能發生，產生損失或危害企業。本研究遵循愈加嚴謹的 GMP 規範和 ICH 準則進行藥品在流動床乾燥機之乾燥研究，包括確認問題與動機、解決方案的目標、設計、資料搜集、以及評估分析，將收集的資料經運算迴歸，對研究結果進行分析討論，與預期相符合，較以前使用固定進風溫度乾燥的方式節省工時，和提升產品良率，使製造流程順暢並提升品質，對製藥業有所助益。

依據本研究結果，所設定的乾燥條件與參數方法，對使用有機溶劑和純水造粒後的乾燥均有明顯效果：

1. 使用有機溶劑(Alcohol)造粒的藥物，以較室外稍高的低溫乾燥。
2. 純水造粒的藥物，以較高的 60°C 上下溫度乾燥。

第二節 建議

依據本研究結果，建議設定的乾燥條件與參數方法如下：

- 一. 使用有機溶劑(Alcohol)造粒的藥物研究結果，對產品水份含量(LOD)有室外溫度、室外濕度、設定溫度和排風溫度四個關鍵因素，在實務上參考室外溫度進行設定加熱溫度，以較室外稍高的低溫乾燥，如表 5-1 參考室外溫度再設定乾燥(入風)溫度，進行乾燥。

表 5-1 室外溫度/設定乾燥(入風)溫度對照表：

室外溫度(°C)	< 18	18 ~ 20	20 ~ 22	22 ~ 26	27 ~ 29	30 ~ 32	> 32
乾燥溫度設定(°C)	19	22	25	27	29	32	34

- 二. 使用純水造粒的藥物研究結果，對產品水份含量(LOD)有室外溫度、室外濕度、和排風溫度三個關鍵因素，在實務上參考室外濕度進行設定加熱溫度，以較高的 60°C 上下溫度乾燥，如表 5-2 參考室外的濕度再設定乾燥(入風)溫度，進行乾燥。

表 5-2 室外濕度/設定乾燥(入風)溫度對照表：

室外濕度(%)	< 44	45~ 50	51~60	61~65	66~ 70	71~ 75	76~80	> 81
乾燥溫度設定(°C)	56	58	59	60	61	62	63	64

當繼續以新的彈性進風溫度乾燥後，可收集大量相關數據，作為將來提升成自動化製程。

參考文獻

中文

1. 李雨師(2006)。培力藥品工業股份有限公司個案。臺灣管理個案中心, 個案編號: AR0000809 REV:2006。
2. 崔建雲(2009)。食品加工機械與設備, 中國輕工業出版社。
3. 劉清三(2013)。元成機械股份有限公司簡介。
4. 戴憲熙(2013)。應用低溫低濕乾燥機乾燥山藥之研究論文。國立屏東科技大學。
5. 鐘柄泓(2007)。優良藥品製造規範指導手冊, 行政院衛生署。

英文

1. Arjun Rao (2018). How Does a Fluid Bed Dryer Work for Drying Applications? [https://www.bhagwatipharma.com\(2018/02\)](https://www.bhagwatipharma.com(2018/02))
2. Florentine J.S.Nieuwmeyer, Michiel Damen, Ad Gerich, Federica Rusmini, Kees van der Voort Maarschalk, and Herman Vromans' (2007). The Research Paper of Granule Characterization During Fluid Bed Drying by Development of a Near infrared Method to Determine Water content and Median Granule Size, Pharmaceutical Research, Vol. 24, No. 10
3. GEA, <https://www.gea.com/en/products/fluid-bed-dryer.jsp>, 2018. 02. 28
4. GLATT, <https://www.glatt.com/en/processes/fluidized-bed-drying>, 2018. 02. 22
5. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(國際藥品技術要求協調組織指導原則, 簡稱 ICH, 2015).
6. Michael E Aulton & Keven M.G.Taylor (2013). Aulton's Pharmaceuticals The Design and Manufacture of Medicines ED.Churchill Livingstone

7. Severine Therese, F.C.Mortier, Thomas De Beer, Krist V.Gernaey, Jean Paul Remon, Chris Vervaet, Ingmar Nopens(2011). Mechanistic modelling of fluidized bed drying processes of wet porous granules: A review.
8. Shane Le Capitaine & Craig Peppin. Rotary Dryer or Fluid Bed Dryer, Feeco International, (2018 02 22)
9. Thomas De Beer, Krist V.Gernaey, Jean Paul Remon, Verveat, and Ingmar Nopens (2011). Mechanistic modelling of fluidized bed drying processes of wet porous granules: A review.
10. Wikipedia, https://en.wikipedia.org/wiki/Fluidized_bed , 2018. 02. 28.

附錄

表 A-1 流動床乾燥機測試資料

Time	L. O. D.	Inl. Temp.	Oul. Temp.	Prod. Temp.	O. S. Temp.	O. S. RH.	Set Temp.
0		22.1	22.0	28.2	20.8	85.2	22
1		22.1	22.0	28.1			22
2		22.0	22.0	28.0			22
3		22.0	22.0	28.0			22
4		22.0	22.1	28.1	20.7	85.7	22
5		22.0	22.0	28.1			22
6		22.1	22.0	28.1			22
7		22.0	22.0	28.0			22
8		22.1	22.1	28.1			22
9		22.1	22.0	28.0	20.6	85.5	22
10		22.4	22.4	28.4			25
11		24.1	24.1	29.7			25
12		24.9	24.5	30.5			25
13		25.0	24.7	30.8			25
14		25.3	24.9	31.0	20.6	84.1	25
15		25.2	24.9	31.1			25
16		25.2	24.9	31.2			25
17		25.1	24.8	31.1			25
18		25.2	24.9	31.1			25
19		25.3	25.1	31.0	20.7	85.7	25
20		26.5	26.4	32.0			30
21		29.4	28.9	34.1			30
22		29.8	29.1	35.1			30
23		30.5	29.7	35.9			30
24		30.5	29.8	36.1	20.8	85.9	30
25		30.3	29.8	36.2			30
26		30.3	29.7	36.1			30

27		30.2	29.7	36.0			30
28		30.2	29.7	36.1			30
29		30.1	29.7	36.0	20.8	85.3	30
30		31.0	30.5	37.0			35
31		33.7	32.9	38.8			35
32		34.7	33.8	39.8			35
33		35.3	34.3	40.6			35
34		35.4	34.3	40.9	20.9	84.4	35
35		35.5	34.5	41.0			35
36		35.4	34.5	41.1			35
37		35.4	34.5	41.0			35
38		35.2	34.3	40.9			35
39		35.1	34.2	40.9	21.1	85.3	35
40		35.3	34.5	40.9	21.1	84.5	35
41		35.4	34.5	40.9			35
42		35.3	34.4	40.8			35
43		35.2	34.4	40.9			35
44		35.2	34.4	40.9	21.2	84.6	35
45		34.9	34.4	40.8			50
46		34.6	36.6	42.9			50
47		44.1	42.8	48.0			50
48		47.2	45.3	51.0			50
49		49.0	46.7	53.2	21.3	83.1	50
50		49.4	47.4	54.1			50
51		50.3	48.1	54.9			50
52		50.4	48.4	55.4			50
53		50.1	48.0	55.5			50
54		50.5	48.5	55.7	21.4	84.3	50
55		50.1	48.1	55.7			50
56		50.1	48.3	55.5			50
57		50.5	48.5	55.6			50
58		49.9	48.3	55.4			50

59		50.0	48.4	55.5	21.4	83.1	50
60		52.5	49.9	52.5			60
61		55.0	54.1	60.2			60
62		57.1	54.8	61.3			60
63		58.2	55.6	62.8			60
64		59.5	56.8	64.0	21.5	84.6	60
65		60.3	57.4	64.9			60
66		59.8	57.0	65.1			60
67		60.1	57.6	65.2			60
68		59.9	57.2	65.3			60
69		60.0	57.5	65.2	21.5	84.1	60
70		60.2	57.7	65.3			60
71		59.9	57.3	65.4			60
72		60.3	57.7	65.3			60
73		60.3	58.0	65.4			60
74		60.0	57.7	65.2	21.7	84.7	60
75		60.4	58.2	65.7	21.7	85.1	65
76		62.5	60.0	67.6			65
77		63.9	61.4	68.5			65
78		64.8	61.9	69.7			65
79		64.8	62.0	69.8	21.7	85.0	65
80		65.2	62.5	70.2			65
81		65.1	62.3	70.1			65
82		65.0	62.3	70.1			65
83		65.0	62.4	70.2			65
84		64.9	62.1	70.3	21.7	84.4	65
85		65.2	62.6	70.2			65
86		65.1	62.7	70.5			65
87		65.4	62.8	70.6			65
88		64.9	62.5	70.5			65
89		64.9	62.4	70.4	21.8	83.8	65
90		64.8	62.2	70.4			10

91		60.1	57.3	66.1			10
92		52.2	50.6	60.5			10
93		43.5	43.2	52.5			10
94		37.0	37.7	45.8	21.8	82.8	10
95		32.4	33.6	41.2			10
96		29.8	31.2	37.7			10
97		28.0	29.5	35.7			10
98		26.7	28.0	34.0			10
99		25.3	26.7	32.7	21.8	82.3	10
100		25.1	26.5	32.1			10
101		24.8	25.8	31.5			10
102		24.5	25.6	31.3			10
103		24.1	25.1	30.9			10
104		23.9	24.8	30.5	22.0	83.1	10
105		23.7	24.6	30.2			10
106		23.6	24.4	30.1			10
107		23.6	24.3	30.0			10
108		23.4	24.1	29.9			10
109		23.3	23.9	29.7	21.7	79.5	10
110		23.3	23.9	29.7			10
111		23.2	23.8	29.7	21.8	82.3	10

表 A-2 A 產品進風固定溫度 30°C，在低室外溫度下不同濕度乾燥情形記錄

Batches	Time	L. O. D.	Inl. Temp.	Oul. Temp.	Set Temp.	O. S. Temp.	O. S. RH.
A1#	0		21.8	19.4		18.6	29.2
	1		20.9	9.9			
	2	2.45	22.4	10.6			
A2#	0		26.8	17.6	30.0	19.7	46.4
	1		26.0	14.8	30.0		
	2		32.7	18.0	30.0		
	3		36.2	22.5	30.0		
	4		35.9	24.8	30.0	19.7	46.5
	5		35.0	26.7	30.0		
	6	0.93	34.0	29.5	30.0	19.8	46.1
A3#	0		21.4	20.3		18.8	51.6
	1		19.5	13.1			
	2	1.63	29.6	14.1			
A4#	0		20.1	21.1		13.0	80.6
	1		20.1	14.2			
	2		20.8	15.0			
	3		26.1	16.5			
	4	1.78	30.2	20.3			

表 A-3 A 產品進風固定溫度 30°C, 在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形

Batches	Time	L. O. D.	Inl. Temp.	Oul. Temp.	Set Temp.	O. S. Temp.	O. S. RH.
A5#	0		21.5	16.3		22.4	54.8
	1		22.0	14.2			
	2		30.4	16.5			
	3	2.2	28.9	19.7			
A6#	0		21.5	13.5		23.6	32.4
	1		25.5	13.1			
	2	2.09	29.4	14.8			
A7#	9		23.3	22.4		26.4	64.1
	10		27.1	18.7			
	11		33.1	22.7			
	12		36.9	25.6			
	13		35.6	26.9			
	14		34.5	27.6		26.2	63.6
	15	1.88	34.6	27.7			

Batches	Time	L. O. D.	Inl. Temp.	Oul. Temp.	Set Temp.	O. S. Temp.	O. S. RH.
A8#	0		22.9	21.4		30.2	67.5
	1		27.9	20.5			
	2		29.3	34.0			
	3		31.2	26.3			
	4		31.7	27.3			
	5		31.6	27.7		30.2	67.3
	6		31.7	28.1			
	7		31.5	28.2			
	8		31.4	28.3			
	9		31.5	28.5			
	10		31.4	28.6		30.3	66.7
	11		31.2	28.8			
	12		31.3	28.9			
	13		31.3	29.1			
	14		31.4	29.3			
	15		31.5	29.4		30.3	67.1
	16		31.4	29.6			
	17		31.4	29.6			
	18		31.4	29.8			
	19		31.2	29.9			
19	1.80		31.3	30.1			
20			31.3	29.1			

表 A-4 A 產品使用彈性進風溫度, 在低室外溫度下不同濕度乾燥情形

Batches	Time	L. O. D.	Inl. Temp.	Oul. Temp.	Set Temp.	O. S. Temp.	O. S. RH.
A9#	0		19.1	19.5	20.5	15.6	71.1
	1		18.4	16.1			
	2		17.5	13.6			
	3		19.2	12.0			
	4		27.7	14.1			
	5		28.4	17.5		15.5	71.2
	6		26.8	18.3			
	7		25.5	19.1			
	8		24.2	19.6			
	9		23.5	20.0			
	10	1.51	22.5	20.3		15.7	71.3
A10#	0		20.4	20.4	22.5	17.4	69.5
	1		19.4	16.6			
	2		19.3	14.8			
	3		27.7	14.1			
	4		36.0	16.3			
	5		35.7	17.2			
	6	1.91	35.8	18.0		17.6	69.1
A11#	0		21.7	21.3	23	17.5	58.2
	1		21.0	17.1			
	2		19.2	13.5			
	3		25.9	16.4			
	4		28.1	19.6			
	5		28.8	20.9		17.6	69.0
	6		27.4	21.9			
	7		27.5	21.9			
	8		26.5	22.2			
	9	1.76	26.0	22.5			

Batches	Time	L. O. D.	Inl. Temp.	Oul. Temp.	Set Temp.	O. S. Temp.	O. S. RH.
A12#	0		19.0	16.0	23	18.3	59.9
	1		25.7	14.8			
	2		29.5	18.7			
	3		28.8	20.2			
	4		27.3	21.2			
	5		26.1	21.5		18.5	59.6
	6		25.0	21.8			
	7		24.2	21.9			
	8	1.52	23.4	22.0			
A13#	0		22.4	16.7	25	22.7	53.6
	1		22.4	14.9			
	2		25.5	15.5			
	3		29.6	18.5			
	4		28.5	20.4			
	5		27.4	21.1		22.8	53.2
	6		26.7	21.5			
	7	1.90	25.8	21.8			

表 A-5 A 產品使用彈性進風溫度，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形

Batches	Time	L. O. D.	Inl. Temp.	Oul. Temp.	Set Temp.	O. S. Temp.	O. S. RH.
A14#	0		23.3	22.4	30	26.4	64.1
	1		27.1	18.7			
	2		33.1	22.7			
	3		36.9	25.6			
	4		35.6	26.9			
	5		34.5	27.6		26.2	63.6
	6	1.88	34.6	27.7			
A15#	0		21.4	22.1	30.0	30.9	63.6
	1		27.1	19.8			
	2		31.6	24.6			
	3		34.0	25.6			
	4		35.2	28.1			
	5	2.54	37.7	29.0		30.9	62.7
	6		36.5	29.5			
	7		35.7	29.7			
	8		35.0	30.3			
	9	1.82	34.3	30.0			
A16#	0		26.0	23.7	31	30.5	65.2
	1		29.2	20.6			
	2		33.2	23.4			
	3		38.8	26.1			
	4		39.1	28.1			
	5		37.6	29.1		30.6	63.5
	6		36.8	29.5			
	7		36.0	29.9			
	8		35.2	30.3			
	9	1.82	34.6	30.6			
	10	1.76	34.2	30.7			

A17#	0		25.0	21.8	32	32.8	48.7
	1		29.1	20.0			
	2		33.5	23.9			
	3		38.9	27.2			
	4		38.3	28.7			
	5		37.6	29.1			
	6	1.84	37.2	30.0		33.5	50.2
A18#	0		21.5	21.7	31	31.7	63.8
	1		29.0	21.0			
	2		31.8	23.7			
	3		34.8	25.4			
	4		39.2	28.3			
	5		38.7	29.4		32.0	60.3
	6		37.2	30.2			
	7		36.9	30.4			
	6		36.3	30.7			
	7		35.7	30.8			
	8		35.3	31.0		32.0	60.0
	9		35.0	31.0			
	10		34.9	30.9			
	11	1.97	34.5	31.2			

表 A-6 A 產品彈性設定乾燥概況資料

A batch	B batch	C batch	D batch	E batch	F batch	G batch
20.7	19.5	21.2	21.6	21.9	26.2	20.2
13.6	16.1	17.6	19.3	18.3	23.1	20.7
10.1	13.6	15.3	16.9	22.5	26.6	24.5
12.0	12.0	17.4	17.6	25.6	28.1	27.2
13.8	14.1	20.6	18.7	27.1	29.1	28.3
15.1	17.5	21.6	19.6	27.6	29.4	29.1
15.9	18.3	22.2	20.0	28.1	29.6	29.4
16.5	19.1	22.7	20.6	28.4	30.0	29.8
17.1	19.6	23.1	20.9	28.7	30.3	30.1
	20.0	23.3	21.2	28.9	30.4	30.3
	20.3	23.5			30.6	30.6
					30.7	30.9
					30.8	31.1
					31.0	31.4
					31.0	31.6
					31.1	

表 A-7 B 產品使用彈性進風溫度，在低室外溫度下不同濕度乾燥情形

室外溫度	室外濕度	設定溫度	排風溫度	乾燥時間	乾燥水份	備註	
低溫 不同 濕度	13.7	80.5	61.0	32.7	38.0	5.31	偵測室外溫度和濕度 並使用彈性進風溫度
	14.5	80.0	61.0	33.1	38.0	4.96	
	15.6	46.0	58.0	27.8	30.0	6.77	
	16.0	44.3	58.0	29.4	32.0	5.20	
	18.2	65.5	62.0	33.0	38.0	5.40	
	18.6	58.5	60.0	30.8	32.0	6.14	
	19.3	48.5	60.0	29.2	46.0	6.51	
	19.8	52.0	60.0	31.0	35.0	5.94	
	19.9	55.0	60.0	30.5	37.0	5.82	
	20.3	53.0	59.0	31.5	34.0	6.59	
	20.3	70.5	61.0	32.0	34.0	5.70	
	20.5	48.0	60.0	31.3	32.0	5.73	
	21.0	45.0	60.0	28.5	35.0	5.93	
	21.1	72.9	63.0	32.1	67.0	6.14	
	21.5	48.5	60.0	30.4	37.0	4.78	
	21.6	69.0	62.0	33.0	34.0	5.99	
	21.6	70.0	62.0	33.0	36.0	5.76	
	21.7	51.0	60.0	30.1	37.0	7.00	
	22.0	53.0	60.0	32.0	35.0	6.00	
	22.3	83.4	61.0	34.5	42.0	6.28	
22.5	54.0	60.0	32.5	36.0	5.64		
22.9	46.5	58.0	31.8	34.0	6.60		

表 A-8 B 產品使用彈性進風溫度，在中、高室外溫度下不同濕度乾燥情形

室外溫度	室外濕度	設定溫度	排風溫度	乾燥時間	乾燥水份	備註	
中 高 溫	21.8	54	60	35	36	4.60	偵 測 室 外 溫 度 和 濕 度 並 使 用 彈 性 進 風 溫 度
	22.0	48.5	60	31	36	5.20	
	22.4	60.8	62	33.5	33	6.01	
	22.5	46	60	31.3	34	4.90	
	23.0	86	64	36.9	38	5.75	
	23.7	51.7	60	32.4	35	5.89	
	23.7	75	63	35.7	39	5.94	
	24.0	80	64	37	41	4.51	
	24.5	76.5	62	35.5	37	5.58	
	25.5	61	61	35	34	4.20	
	26.1	83.5	64	38.5	41	5.94	
	26.7	60.5	61	34.5	34	6.22	
	27.1	84.5	64	38.5	41	5.85	
	27.3	84.5	64	38	41	6.17	
	28.5	66	62	36.5	41	6.33	
	29.0	70	63	36.5	41	5.81	
	29.7	57	60	37	37	5.26	
	30.5	65.5	62	36.8	37	5.25	
	30.6	67	62	37	41	5.69	
	31.5	64	61	37	40	6.06	
32.0	57	61	36.8	40	5.34		
32.7	57	61	37.8	38	5.32		
33.1	62	61	36.7	39	6.17		

表 A-9 B 產品彈性設定乾燥概況資料

A batch	B batch	C batch	D batch	E batch	F batch	G batch
21.8	23.0	21.4	21.9	22.1	21.0	22.1
19.0	20.8	15.6	15.5	18.6	20.9	16.5
14.5	18.4	11.3	12.9	15.6	17.5	13.1
12.7	18.1	9.8	11.8	14.6	12.6	12.1
12.2	18.5	8.6	11.6	14.4	11.7	11.9
12.1	19.2	9.6	11.6	14.5	11.1	12.0
12.4	20.4	9.8	12.0	15.0	10.9	12.3
12.8	21.6	10.2	12.3	15.5	11.0	12.7
12.8	22.7	10.6	12.7	16.2	11.3	13.1
13.3	23.7	11.2	13.2	16.7	11.7	13.7
13.7	24.3	11.8	13.8	17.3	12.3	14.4
14.3	24.8	12.5	14.4	18.0	12.9	15.3
16.6	26.3	14.9	16.6	20.4	13.6	17.5
19.9	28.5	18.1	19.7	23.0	14.4	20.2
22.4	30.0	20.3	21.7	25.0	16.8	21.9
23.9	31.0	21.8	23.1	26.2	19.8	23.1
25.6	31.6	23.2	24.3	27.5	21.5	24.3
26.5	32.3	24.2	25.9	28.9	24.0	25.5
27.5	32.7	24.3	25.9	28.9	24.0	25.5
28.3	32.9	25.7	26.5	29.3	24.7	25.9
28.7	33.3	26.1	26.9	29.6	25.2	26.1
29.2	33.5	26.6	27.3	29.9	25.8	26.5
29.4	33.6	27.0	27.5	30.1	26.2	26.7
29.6	33.8	27.3	27.7	30.3	26.5	26.9
29.8	33.8	27.6	28.0	30.5	26.7	27.3
30.2	34.0	27.9	28.2	30.7	26.9	27.4
30.4	34.2	28.2	28.5	31.0	27.3	27.8
30.5	34.4	28.8	28.9	31.4	27.5	28.0
30.7	34.5	29.3	29.2	31.4	27.8	28.3
31.1	34.6	30.0	29.5	31.6	28.2	28.7
31.3	34.9	30.6	30.1	32.0	28.7	29.1
31.6	35.3	31.4	30.6	32.5	29.2	29.6
32.0	35.6	32.3	31.0	33.0	29.9	30.1
32.5	36.2	33.2		33.7	30.5	30.8

32.9	36.8	34.3		34.2		
33.5	37.4	35.2				
34.2	38.2					