

冻干工艺优化方法之一次干燥终点的判断

Zach Yang

篇首语

一次干燥终点的判断是冷冻干燥工艺的一个关键因素。

前言

冷冻干燥是一种使药品在低温低压下除水的干燥工艺。众所周知，冷冻干燥过程是一个费时而且昂贵的过程，而冻干过程中一次干燥又是冷冻干燥整个过程中耗时最长的阶段。因此如何判断干燥终点尤其是一次干燥终点是冷冻干燥工艺开发过程中的一个关键因素。另外，在一次干燥（即所有冰升华完之前）还没有结束就升高隔板温度，将导致制品的崩解或者熔化，对产品的质量产生不可预知的影响。

通常采取阶段式缓慢升温的方法或者采用经验式的固定时间。本篇文章将介绍现在实验或生产过程中得到应用的一些一次干燥终点判断的方法，如温度探头法、泄漏率法、动压测量技术、露点法、重量测量法、可调谐半导体激光吸收光谱技术（TDLAS）、真空测量法，并对这些方法进行比较，来帮助冻干产品生产人员和实验者选择最适用的一次干燥终点判断方法。

一、温度探头法

在一次干燥时，假设药品中温度探头放置在冰晶最后消失的位置，则制品探头温度接近隔板温度时可以代表西林瓶中冰晶的已经升华完毕，用此方法可以判断一次干燥的终点。将热电偶或热电阻插入样品中，在升华过程温度恒定，当热电偶（或热电阻）所接触的冰晶升华后，温度就会迅速上升，但这反映的是局部温度变化，在这之后要再延长10%-20%的时间，使整个物料中的冰晶都升华成水蒸气逸出。

但该方法存在下述问题：

1. 首先由于传感器插入样品，当电流流过传感器在加热自身的同时也在加热周围的环境，影响了探头周围产品的结晶；
2. 其次探头插入样品使探头周围的溶液异相成核，结晶在有无传感器时不同，传感器周围过冷度变小，带有传感器的小瓶总是首先冷冻，造成产品形成冰晶尺寸较大，水蒸汽通过干燥层阻力较小，在升华过程，升华速率较快，产品结构较粗糙，外观不均匀；
3. 通常温度探头法无法检测出一次升华过程的小瓶的干燥不均的问题，且当制品温度达到设定温度时需要再延长不太确定，无法做到工艺的最优化；
4. 药品生产过程要求干燥室内无菌，而温度探头的放置过程存在染菌风险。

二、泄漏率法

一般冻干机的冻干箱与冷阱之间均安装有隔离阀门，阀门为蝶阀或蘑菇阀，在进行终点判断时关闭此隔离阀门，通过前箱压力升高值计算出泄漏率来判断一次升华是否结束。

泄漏率计算公式为： $L = (P_1 - P_2) \times V / T$

式中 L —泄漏率

P_1 —结束测试时的压力值；

P_2 —开始测试时的压力值

V —箱体内存的空余空间体积；

T —总的测试时间。

压力升作为一种最简单的判断手段被广泛运用，但压力升也存在一定的问题：首先，系统的漏率不是一个常数，由于密封圈泄漏问题每次的测量都会不同（尤其在蒸汽灭菌后密封圈会发生老化变形）；其次箱体内存的空余空间体积也是很难进行测定的，板层、软管等体积很难精确确定，所以一般在只计算空箱的体积，难免会有误差存在。

三、动压测量技术

具有外部冷凝器的冻干机在干燥室和冷凝室间安装一个隔离蝶阀，周期性关闭隔离蝶阀使干燥室内压力上升，通过压力与时间的变化率计算残余水分含量。由于干燥室内压力的变化认为是水蒸气分压的变化，因此根据理想气体定律，可计算出水分对时间的变化率，对其积分可得失去的含水量，进而得到近似残余水分含量。

但压力升高法对于冻干室的密封性、隔离蝶阀启闭速度、冻干室内样品最小装样量(冻干室内样品升华界面总面积 A 与冻干室体积的比)等因素的严格要求。

并且在压力上升过程中，产品有共晶融化的危险(如果系统接近崩塌温度)。

四、露点测试法

露点指的是当湿空气内水蒸气水蒸气分压力 P_v 不变而环境温度逐渐降低，继续冷却就会结露，对应于 P_v 的饱和温度为露点。即 $td = f(P_v)$ 。

水蒸气分压与露点呈一一对应的关系。冷冻干燥过程中干燥室内露点的变化就是水蒸气分压（水蒸气含量）的变化。而干燥室内的水蒸气含量的增量除了空气的泄漏外主要是由于样品中的水蒸气不断从干燥层逸出进入干燥室。露点曲线反映了冻干过程中干燥室内水蒸气含量的变化趋势。

但湿度传感器探头存在自身无法消毒又不能承受蒸气消毒、价格昂贵的缺点。

五、重量测量法

无论一次干燥还是二次干燥都是通过加热使水蒸气蒸发，物料质量减少的过程。可以用导热性能好、适用低温真空环境的材料作为传感器元件，放在干燥室内测量物料的质量变化。通过其质量的变化来计算残余水分的含量。

称重法的优点在于它是一种最直接，且不依赖任何模型和经验公式的检测方法，这样就可以最大限度地减小检测的系统误差。但该方法只针对单个物料，不适于大批量的工业

生产并且安装依赖冻干机的设计，因此成为阻碍其发展的一个重要原因。称重法另一实现形式是通过机械臂将小瓶加盖后移出干燥室，在真空条件下测量小瓶含水量。机械臂将特定位置的小瓶夹起后退到干燥室后部的真空室，之后关闭真空室和干燥室的小门，进行称重，这也是国外比较常用的方法。但机械臂的使用又大大增加冻干机的制造成本。

六、可调谐半导体激光吸收光谱技术（TDLAS）

可调谐半导体激光吸收光谱技术（TDLAS）利用半导体激光器的窄线宽和可调谐特性对气体分子的特征吸收光谱进行快速的扫描和测量，实时反演出气体流速、温度、浓度和压强等信息，该技术具有非侵入式，响应迅速，灵敏度高，抗干扰能力强、测量结果重复性好等优势，

在冻干箱和冷凝器之间的管道上装上一个激光发射器和一个接受器，对流经此管道的气体进行实时分析，用来测量冻干箱体和冷凝器之间的管道水蒸气浓度，当一次干燥结束时从前箱流到冷凝器的气体水蒸气浓度极低，以此来判断一次干燥的终点。

七、真空测量法

真空测量法是通过比较皮拉尼真空计与电容压力计测量值进行判断一次升华干燥终点的方法。在真空冷冻干燥过程中，冻干箱内压力值是冻干过程中的一个重要过程参数。通常，在工业生产当中使压力计对冻干箱内压力进行测量。皮拉尼真空计是一种热导式真空计，它根据气体压强降低引起气体热导率下降的原理，来确定真空计内的压强。由于在真空条件下，气体的热导率不同，皮拉尼真空计性能曲线是因气体种类而异。在一般情况下，是通过对空气实测得到性能曲线，不能直接用于其他气体。电容真空计是根据真空计中金属薄膜电容器电容值跟压力的关系来测定真空度的。电容压力计测量的是气体全压力，测量的结果与气体的种类无关。使用皮拉尼真空计和电容计在以空气为主的真空条件下，测量真空压力值接近，两者比值接近 1。

在一次升华干燥过程中，冻干室内的气体绝大部分是水蒸气，其他不凝性气体可以忽略不计。在二次干燥过程中，冻干室内的气体绝大部分是不凝性气体氮气，水蒸气可以或忽略不计。而热导式真空计测量值跟气体成分有关，在相同的真空压力条件下，水蒸气的热导率是氮气的 1.6 倍，因此在一次干燥过程当中，皮拉尼真空计测得值比电容真空计测得值高约为 60%。在接近一次升华干燥终点时，冻干箱内部水蒸气逐渐减少，不凝性气体（以氮气为主）逐渐增多，因此皮拉尼真空计测得压力值随着一次干燥过程的进行，逐渐在减小。当皮拉尼真空计测得值与电容真空计测得值接近时可以判断一次干燥过程结束。但是由于皮拉尼真空计自身存在的一些性能缺点，限制了该方法的使用。皮拉尼真空计易出现老化现象，使其性能降低；皮拉尼真空计有较大的热惯性，压强改变时，其读数会滞后一些时间；其受外界温度的影响较大，必须安装于不易受辐射或对流热影响的地方。

小结

目前冷冻干燥时间的长短尚有依赖经验或者固定时间来控制，并且由于冷冻干燥的制品成本较高，为了保证产品质量，都会延长一次干燥时间，致使生产率降低。在上述说明的几种一次升华终点的判断方法中，制品温度探头法和泄漏率法在国内制药企业中已经被广泛应用，其他监控仪器普遍存在价格昂贵且清洁消毒困难的弊端，我们也会持续关注相关技术的进展，将质量源于设计 QbD 的理念和先进的 PAT 技术引入至冻干设备和工艺之中。

参考文献

- [1]华泽钊. 冷冻干燥新技术[M]. 北京: 科学出版社, 2005.
- [2] Patel SM, Doen T, Pikal MJ. Determination of end point of primary drying in freeze-drying process control. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11(1): 73-84.
- [3]Rambhatla S, Pikal MJ. Heat and mass transfer scale-up issues during freeze-drying, I: atypical radiation and the edge vial effect. *AAPS PharmSciTech*. 2003;4(2):111–120.
- [4]Haseley P, Oetjen GW.冷冻干燥[M].北京: 化学工业出版社,2005,4
- [5]Milton N, Pikal MJ, Roy ML,et al. Evaluation of manometric temperature measurement as a method of monitoring product temperature during lyophilization. *PAD J Pharm. Sci. Technol.*, 1997, 51(1):7-16.
- [6] Velardi S A, Rasetto V, Barresi AA. Dynamic parameters estimation method: advanced manometric temperature measurement approach for freeze-drying monitoring of pharmaceutical solutions. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2008, 47(21): 8445-8457.
- [7] Pikal MJ, Tang X, Nail SL. Automated process control using manometric temperature measurement: U.S. Patent 6,971,187. 2005-12-6.
- [8] Tang XC, Nail SL, Pikal MJ. Freeze-drying process design by manometric temperature measurement: Design of a smart freeze-dryer. *Pharmaceutical Research*, 2005, 22(4): 685-700.
- [9] Chouvenc P, Vessot S, Andrieu J, et al. Optimization of the freeze-drying cycle: A new model for pressure rise analysis. *Drying Technology*, 2004, 22(7): 1577-1601.
- [10] Fissore D, Pisano R, Velardi S, et al. PAT tools for the optimization of the freeze-drying process[J]. *Pharmaceutical Engineering*, 2009, 29(5): 58-70.