

用真空度和加热功率的双重控制 缩短药液的冷冻干燥时间*

王宝霞 唐国荣 摘译

主题词：冷冻干燥、真空、加热功率。

内容提要：在抗菌素及其它药品的生产过程中，一种常用方法是将药瓶中的冻液冷冻干燥。首先用一个球模型描述了冻核逐渐变小的冷冻干燥过程，模拟了对脱水物质能产生最大温度驱动力，而且质量和设备性能都已给定情况下的冷冻干燥工艺，指出双重控制真空度和加热功率是一种可行的冷冻干燥方法。利用这种方法，常规那种在药瓶中进行冷冻干燥所需要的冷冻干燥时间可明显缩短。最后讨论了用该操作方法出现的一些问题。

近年来，在冷冻干燥领域中，在用不同方法缩短干燥时间方面做了大量工作，从而使能源耗费和劳力成本得以降低。另一方面，现代化设备的研制对冷冻干燥工艺的改进也起了有效的促进作用。然而，在制药行业中（如麻醉剂、抗菌素的制作等等），对管形或细颈药瓶内的冻液进行冷冻干燥是一种常用的方法。这种方法较复杂，工艺过程时间很长。为此，研究用加热与真空双重控制来加快溶剂的去除，看来是缩短干燥时间的最有希望的途径。

关于冷冻干燥方面的物理特性、传导参数以及操作条件变化时各量变化情况的资料，有几位作者已经得到。戴尔（Dyer）和桑德兰（Sunderland）利用这些数据预测了干燥时间。最近，人们又做了不少努力，不是适当改变加热温度，就是适当改变制药室内的压力，来设法缩短干燥时间。即便不改变压力，只改变加热温度，也已经使干燥时间明显缩短。此外，按格林菲尔德（Greenfield）的提议，在操作过程中周期性的改变压力也可以缩短干燥时间。

这里提供一种改变冷冻干燥控制变量的想法：在已经干燥的药品区，温度降要尽可能增大，使被处理药品的热导率增加。有一种数学抽象模型曾用来模拟冷冻干燥并用来研究如何缩短干燥时间。该模型对质量、热传导系数以及针对某一药品事先用实验方法确定的其它物理性能等方面都有要求。本文最后介绍了该方法的热源情况、压力变化、干燥时间及其它重要变量，并与用另外一些比较方便的操作工艺所得到的数据进行了比较，以便进行分析与研究。

一、数学模型

图1所示是一支被冷冻干燥了的柱形药瓶，它的外部区域（干燥区域）和内部区域（冻结区域）完全可以区分出来。该冻结核的形成过程及不断变小的过程可用一个球形来描述。

如果只考虑径向的热梯度和质量迁移速度，那么干燥区域的剩余热量是：

* 1989年1月11日收到。

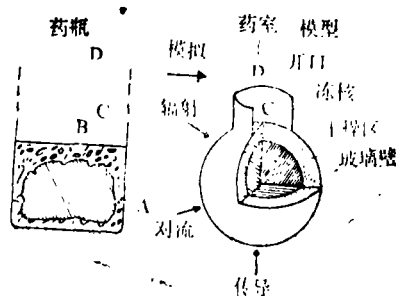


图1 药瓶内的冷冻干燥：真实情况和模拟球模型

$$\rho_B C_v \left(\frac{\delta T}{\delta t} + u_r \frac{\delta T}{\delta r} \right) = k_B \left[\frac{1}{r^2} + \frac{\delta}{\delta r} \left(r^2 \frac{\delta T}{\delta r} \right) \right] + 2\mu \left[\left(\frac{\delta u_r}{\delta r} \right)^2 + 2 \left(\frac{u_r}{r} \right)^2 \right] \quad (1)$$

式中 ρ_B 为干燥区蒸汽密度， C_v 为定容热容量， T 为温度， K ， t 为时间， u_r 为径向的质量迁移速度， r 为半径， k_B 为干燥区的热传导系数， μ 为粘滞系数。

假设在一准稳态模式中，将水蒸汽的对流和粘滞摩擦的能量忽略不计，则在 $r = r_0$ 处单位面积的热流量可用积分求得：

$$q_{r=r_0} = k_{Be} \left(\frac{dT}{dr} \right)_{r=r_0} = \frac{\Delta T \frac{r=r_0}{r=r_f}}{(1/r_f - 1/r_0) r_0^2 / k_{Be}} \quad (2)$$

式中 k_{Be} 为水蒸汽经过干燥区时的有效热传导系数， r_0 为模型中被处理药液的当量半径， r_f 为冻核圆周的半径， $\Delta T_{r=r_f}^{r=r_0}$ 为 r_f 和 r_0 处的温度差。其余同前。

对蒸汽流，质量剩余方程如下：

$$u_r \left(\frac{\delta C_w}{\delta r} \right) = D_{w2} \left[\frac{1}{r^2} \frac{\delta}{\delta r} \left(r^2 \frac{\delta C_w}{\delta r} \right) \right] \quad (3)$$

式中 C_w 为水蒸汽的浓度， D_{w2} 为水蒸汽在空气中的扩散系数。其余同前。

从药瓶和药室无药区域到蒸汽抵达冷凝器的整个区域可以积分，得：

$$N_{wm} = \frac{\Delta P_w \frac{cond}{r=r_0}}{\left(\frac{1}{r} - \frac{1}{r_0} \right) \frac{r_m^2 R T_B}{D_{Be}^4} + \frac{1}{K_{gc}} + \frac{1}{K_{gd}}} \quad (4)$$

式中 P_w 为水蒸汽的分压， $\Delta P_w \frac{cond}{r=r_0}$ 为 r_0 与冷凝器处的水蒸汽分压差， r_m 为瓶口半径， R 为普适气体常数， T_B 为干燥区的温度， D_{Be} 为水蒸汽经过干燥区的有效扩散系数， K_{gc} 为药瓶无药区域的质量迁移系数， K_{gd} 为药室的质量迁移系数。其余同前。

我们假设操作过程中的准稳定条件是在给定的时间间隔内，那么由传导、对流和辐射所传递的热流量一定等于当量水蒸汽的热量。

$$\frac{k_w S_1 (T_p - T_{r-r_0})}{x_w} + \frac{T_a - T_{r-r_0}}{\frac{1}{h_c + h_r} - \frac{k_w}{x_w'}} = -N_{wm} \Delta H_s \pi r_m^2 \quad (5)$$

式中 k_w 为玻璃壁的热传导系数； x_w 、 x_w' 为玻璃药瓶的壁厚； S_1 为热传导的加热表面； S_2 为对流—辐射的加热表面； h_c 为对流传热系数； h_r 为辐射传热系数； T_p 为加热板温度； T_a 为空气温度； ΔH_s 为水的升华焓。其余同前。

二、模拟和操作方法

冷冻干燥的模拟过程可以这样实现：利用下面列出的初始条件和边界条件，解出方程(2)、(4)和(5)，求出在冻结界面消失速率下的剩余质量。

$$T_A = T_B \quad 0 \leq r \leq r_0 \quad t = 0$$

$$T_A = T_B \quad \text{在 } r = r_f \text{ 处} \quad t \geq 0$$

$$r_f = r_0 \quad t = 0$$

$$P_w = f(T) \quad \text{在 } r = r_i \text{ 和 冷凝器处}$$

在这种方法中，要考虑两个完全不同的阶段。在初始阶段，升华前和被干燥表面的温差逐渐增大，热流量也逐渐增大。这时压力和加热功率必须作适宜的变化，这样才能使被处理药品的温度同时保持先前状态的极限温度。

$$T_B = T_{Bmax} = T_s \quad (r = r_0 \quad t \geq t_{int})$$

即在半径为当量半径处，从初始时间开始，干燥区温度等于干燥区的最高温度，也等于焦化点。

$$T_B = T_{Bmin} \leq T_m \quad (r = r_i \quad t \geq t_{int})$$

即半径为冻核圆周半径处，从初始时间开始，干燥区温度等于干燥区的最低温度，也等于或小于熔点。

初始阶段完了后，要在下个阶段中控制各变量的综合变化，以便维持 T_{Bmin} 和 T_{Bmax} ，一直到水蒸汽完全去除为止。当由被干燥药品的焦化点精确定出 T_{Bmax} 时，尽管压力已经满足要求， T_{Bmin} 也应尽可能低($T_{Bmin} \leq T_m$)。

这种方案用数字系统就可以解出具体操作过程中任一升温时间的模型方程，升温时间必须是足够短，以便满足准稳态的要求。这里常取升温时间为2分钟，张弛时间不超过15分钟。

三、结果和讨论

迁移系数是通过计算并经实验验证得到的，根据其它著作中的模型方程。该迁移系数可以表达为压力和温度的函数。

在这种操作方法中，最明显的变量有压力 P 、温度 T （在 $r = r_0$ 及 $r = r_i$ 处）、冻结核的圆周半径 r_f 以及剩余质量，它们都是时间的函数。如果考虑被处理药品的温度，那么该操作的两个阶段是完全不同的。图2示出在初始阶段的1.5小时内被处理药品的温度急剧上升的情况。当焦化点 T_s 和干燥区的最低温度 T_{Bmin} 一定时，干燥区B的温度将不再升高。

该方法的效率依赖于设备所能达到的最低压力。较好的真空设备将很容易地把水蒸汽从

被处理药品中抽除,并产生一个高温(低于 T_{Bmin})驱动力。与此同时,加热温度必须相应地增高,使 $r=r_i$ 处的温度达到焦化点 T_s 。

在操作前一阶段的末期,这种方法充分显示出它的作用,可以达到最大的热流量,但这种状态并不能维持下去。由于干燥区热阻的不断增大,所以要有一个张弛阶段,以便不限温度的传递,也就是说 r_i 变小。因此,一定要减小加热功率,使空气和加热板的温度不断下降(如图2、3所示),图3还表示了热源的三种加热机理。

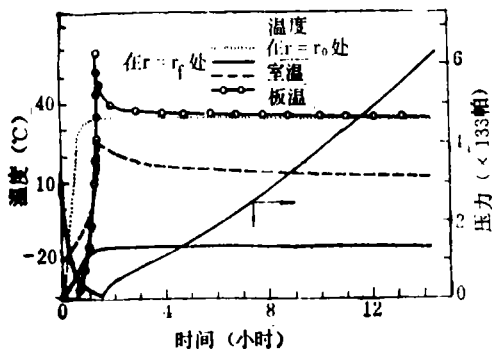


图2 模拟方法中的几条重要温度曲线及压力

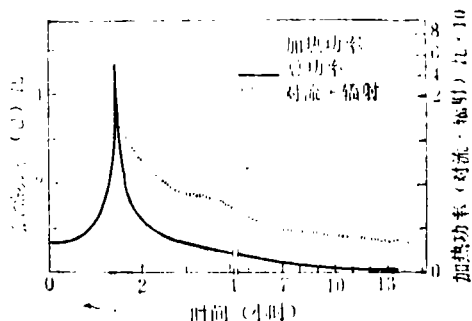


图3 模拟方法中的加热总功率及分功率

在张弛阶段,增大压力是可行的,它可以提高干燥区的热传导系数,使热流量的降低减慢。在此,若采用适当的升压方法,可以使整个干燥区B的温降保证恒定,从而达到溶剂全部去除的目的。如果阻止压力的变化,甚至使压力处于恒定,是没有好处的,但限制压力在一定范围还时必要的。总之,不论在何种情况下,摸索出合适的压力变化必定是优化研究的新课题,在此不做阐述。

对某定量的被处理药品而言,干燥时间是生产效率的标志。图4示出初始质量为6克的药品试样在整个操作过程中质量的变化情况。曲线(a)是本文上面所述操作方法(图2和图3)中药品质量的变化情况,曲线(b)是在压力(为39.9帕)和加热温度都恒定的操作条件下得到的药品质量变化情况,可将(a)、(b)曲线进行比较。总之,研究加热板和空气中的几种温度值并不是为了限制 T_u 和 T_m , 15°C 和 10°C 被认为是最有效的。根据我们所用的数学模型所得到的理论的质量变化曲线(b)以及在同样条件下得到实验曲线(多个点)同时都绘制在图4上,可以看出,除了最后阶段(脱附)出现溶剂消除的物理现象外,实验和理论的结果非常吻合。

曲线(a)表明:在初始阶段完了时,曲线的曲率发生变化且存在着拐点,这是因为操作条件发生剧烈变化。因此,干燥时间大约缩短到变量控制为恒定时的30%。另一方面,必须注意初始阶段时间的长短并不是固定不变的,它与每台设备的控制特性有关。但初始阶段的时间太短在实际操作中会引出许多麻烦。

四、结 论

就冻结核的减小而言,已有球形的数学模型来模拟,并在柱形药瓶的冷冻干燥中得到很好的印证。在操作条件恒定的情况下,若能控制初始的升温时间和后来的张弛时间,干燥时

(下转第21页)

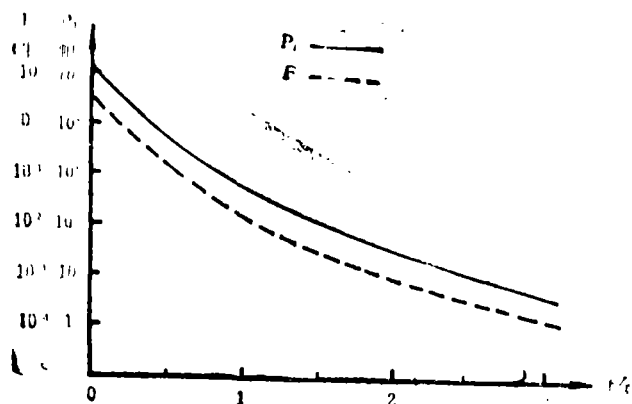


图4 航天器中容器气压、排气推力与时间的关系

本文给出的初期排气过程计算不适用于粘滞流和使用长管排气的情况。对于粘滞流和长管的排气过程，必须考虑管内气体摩擦力的影响，因而可以直接利用常规的真空管道流导计算方法进行设计了。

参 考 文 献

- (1) 人造地球卫星环境手册编写组, 人造地球卫星环境手册, 国防工业出版社(1971)
- (2) 高本辉等, 真空物理, 科学出版社(1983)
- (3) 郑洽余等, 流体力学, 机械工业出版社(1980)

(上接第35页)

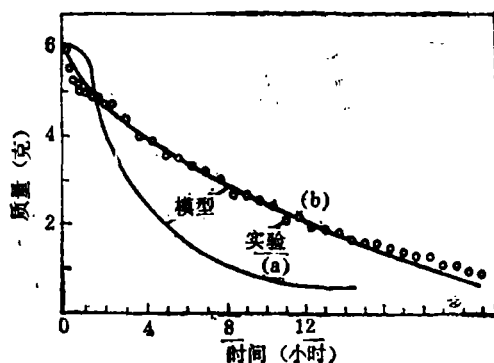


图4 冷冻干燥过程中药品质量变化的比较图。(a)本文所提供的方法；(b)操作条件恒定的方法

间大约可以缩短到30%。这种方法要求有适当的装置进行控制，如压力、热源（维持高温驱动力并受试样焦化点的限制）以及设备的最低压力等。要想得出初始阶段中合适的升温时间及实际性能，还必须做更多的实验研究。我们还将以一种最佳化的研究来研制几种压力模型，以便对张弛时间进行探索。

(摘译自“Vacuum”，37，5—6（1987）473—476，

原文作者J.I.Lombrana and J.M.Diaz 喻子建校)