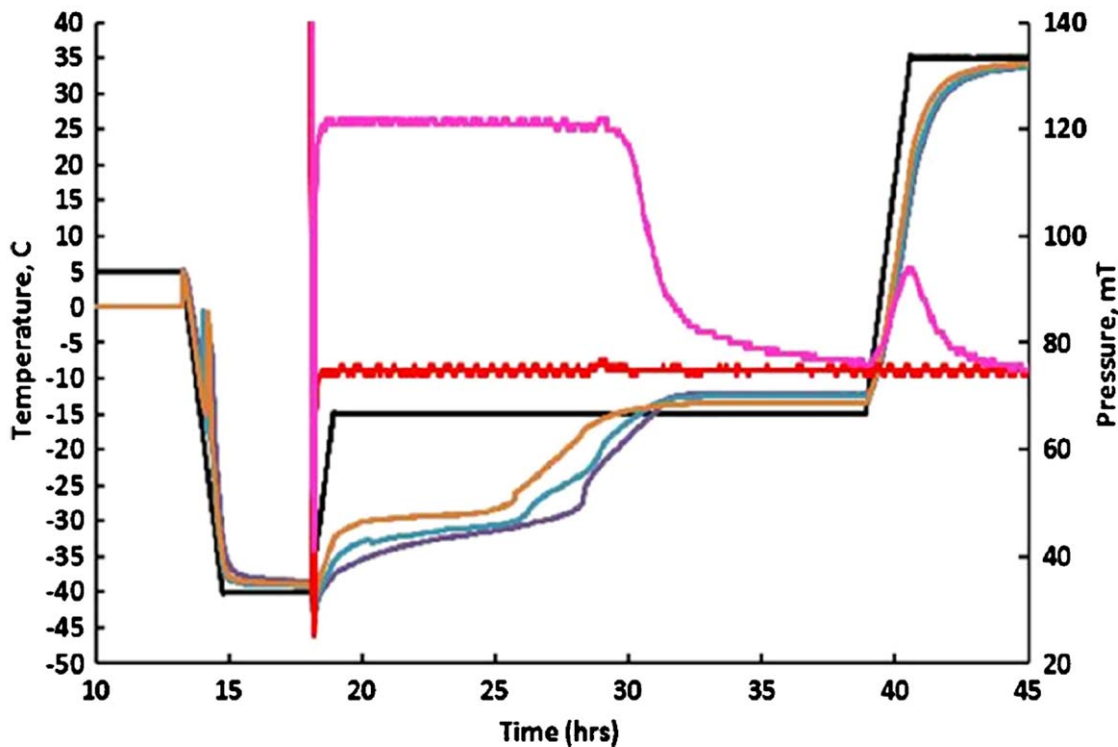


# 真空冷冻干燥过程中压力和真空度控制的 最佳操作实践

## Best Operating Practice of Pressure and Vacuum Degree Control in Vacuum Freeze Drying Process



摘要：本文主要针对压力参数，介绍了真空冷冻干燥过程中使用压力监控仪表推荐的最佳操作过程研究，尤其是用于监视冷冻干燥过程中压力变化以及可能用于设备功能测试的最佳过程研究结果。

## 1. 问题的提出

在真空冷冻干燥过程中，温度和压力都是影响传热、传质、过程效率和产品质量的关键变量，因此，要特别注意冷冻干燥过程中的产品温度和压力测量和控制。对于压力的控制，整个行业内（特别是国内）还普遍存在非常浅显的认知，有关压力测量和控制的研究也鲜有报道和介绍。另外，在真空冷冻干燥领域中对于真空计的有效使用并没有普及，这主要是对压力和真空度控制及控制器技术缺乏准确的认知，在控制器选择上存在较大的误区，现有大多数国内外的控制器无法真正满足真空冷冻干燥工艺过程中的控制精度要求，鲜有真空冷冻干燥机厂家能提供压力和真空度控制的技术指标。

本文主要针对压力参数，介绍了真空冷冻干燥过程中使用压力监控仪表推荐的最佳操作过程研究，尤其是用于监视冷冻干燥过程中压力变化以及可能用于设备功能测试的最佳过程研究。

## 2. 冷冻干燥中的压力（真空度）测量

压力传感器的类型很多，本文不进行介绍，本文只介绍两种类型压力传感器：导热型压力计和电容压力计。尽管这两种类型的传感器常被用在真空冷冻干燥过程中，但并没有得到最有效的应用。

### 2.1. 导热型压力计

导热型压力计有两种基本类型：热电偶计和皮拉尼计。

热电偶计由点焊到加热丝的热电偶组成。由恒定电流馈入的金属丝达到温度，该温度由金属丝通过热辐射和通过工艺气体的传导和对流结合而损失的能量的速率决定。通过使用低热辐射率的细丝（例如铂），可以将热辐射造成的能量损失保持在很小的水平。系统中的压力越高，灯丝的能量损失速度越快。热电偶计的输出信号存在严重的非线性，因此可用的压力测量范围很小，仅约 2 个数量级。通常在较便宜的实验室规模的冷冻干燥机

上可以找到这种热电偶型压力表。

在皮拉尼计 (Pirani) 中, 两个细丝被用作惠斯通电桥的两个“臂”。其中一根丝是参考丝, 保持恒定压力和气相组成。另一根丝是测量丝。在皮拉尼计 (Pirani) 中, 将测量丝温度控制在一个恒定值, 并监控所需的电流。皮拉尼计的有效测量范围是热电偶计的 100 倍, 因此是用于冷冻干燥的首选导热型压力和真空测量仪器。

任何热导型仪表的一个重要特征是对所监控气相组成 (气体成分) 的函数响应, 这在冷冻干燥中很重要, 因为腔室中的气相组成会发生巨大变化, 从初次干燥阶段中的基本 100% 的水蒸气变为在二次干燥后期的基本 100% 的氮气 (或将任何气体导入腔室以控制压力)。水蒸气的自由分子热导率要比氮的自由分子热导率高约 60%, 此特性可作为一种优势用作过程监控工具, 如下所述。

重要的是要记住, 导热型压力计使用的是热丝。当冷冻干燥包含有机溶剂 (例如叔丁醇) 的制剂时, 这会引发严重的安全隐患。产生爆炸必须满足两个条件: (1) 必须有足够高浓度的有机溶剂来点燃, 以及 (2) 必须有足够的氧气来支持燃烧。初次干燥期间均未满足任何条件, 看来最大的安全风险阶段是在初始真空下降期间, 其中可能存在相对较高浓度的有机溶剂和足够的氧气来支持燃烧。由于存在这种风险, 因此在冷冻干燥包含有机溶剂的产品时, 最好关闭热导型压力计。或者, 可以在开始冷冻之前用氮气冲洗产品腔室。

重要的是要意识到, 不同的皮拉尼压力计 (真空计) 在反复进行蒸汽灭菌时的耐用性各不相同, 而且目前我们尚不知道造成这些故障的机理。可能的故障模式可能是过压 (大多数 Pirani 压力计的压力上限约为 1000 Torr) 或暴露于过高的温度下。但是, 承受反复蒸汽灭菌的能力可能与细丝的成分有关。使用了几种细丝成分, 包括钨/铼、铂/铱、铂/铑、铂和镀金钨, 其中曾有机构测试了一种针对腐蚀性环境设计的量规, 该压力计使用铂/铱丝, 经证实可承受 80~100 次蒸汽灭菌循环。尽管该压力计的蒸汽消毒频率较低, 但仍未发生故障。相比之下, 还测试了另一个使用镀金钨丝的量规, 经过两个或三个灭菌周期后, 该压力计出现故障。假设皮拉尼量规在某个时候会失效并需要更换可能是明智的选择, 但是在选择量规时要特别小心。

## 2.2. 电容压力计

所有基于电容的真空仪表都以二选一的方式工作: 通过保持系统的几何形状恒定但

允许介电常数变化，或者通过具有恒定介电常数的可变几何形状。后者原理是电容压力计压力计的基础。传感器有两个侧面，一个是在大约  $1\text{E}-04\text{ mTorr}$  的非常低压力下抽真空并密封的参考面，另一个是暴露在工艺过程中的测量面。侧面由金属膜片（通常为 Inconel）和优质不锈钢隔离，随着过程压力的变化，隔膜膜片会变形，从而改变仪器的几何形状，从而改变仪器的电容。电容式压力计由于其宽泛的使用范围（大约跨越四个数量级）、准确性、稳定性和线性度而成为真空冷冻干燥的首选仪器。另一个引人注目的功能是，电容压力计可测量绝对压力（单位面积的力），且与所测的气体成分无关。最佳规程是使用加热型电容压力计，以避免仪表内部可能发生水蒸气凝结（可能由于蒸汽灭菌）的可能性，并避免由于环境温度变化而导致零漂移的可能性。

## 3. 真空冷冻干燥的最佳压力监控方案

### 3.1. 压力监控中压力计的配置

根据我们的研究和实践经验，我们认为监控冷冻干燥过程中腔室和冷凝器内压力的最佳方式是在腔室和冷凝器上均装有电容压力计和皮拉尼压力计，这种配置可以实现所谓的比较压力测量。在此过程分析方法中，使用电容压力计测量和控制腔室压力，同时使用皮拉尼压力表监测压力。这项技术利用了皮拉尼真空计的气相成分依赖性，该仪器的输出变化反映了当过程从一次干燥过渡到二次干燥时气相成分的变化。此类过程数据的示例如图 3-1 所示。

皮拉尼压力计测得的初级干燥过程中较高的表观压力反映了水蒸气较高的热导率，水蒸气几乎构成了初级干燥过程中室内所有的气相。随着冰的升华完成，腔室表观压力下降。从初始干燥过程中的伪稳态到电容压力计平衡的过渡区域的宽度是初始干燥速率中产品与产品之间一致性的量度——产品与产品之间升华速率越均匀，过渡过程中的表观压力下降越剧烈。例如，“边缘效应”，即在一排样品瓶边缘的样品瓶比在一排样品瓶中心的样品瓶干燥得更快，会导致在第一次干燥结束时表观压力逐渐降低。在提高隔板温度进行二次干燥之前，等待皮拉尼读数接近电容压力计读数被认为是一种良好的做法。一般来说，只要一次干燥过程中的稳态压力超过约  $40\text{mTorr}$ ， $5\sim 10\text{mTorr}$  的压力读数差异似乎就能很好地工作。一些冷冻干燥机制造商提供了非常有用的选择，根据电容压力计和皮拉尼压力计之间的表观压力差异，对从一次干燥到二次干燥的循环进行排序。



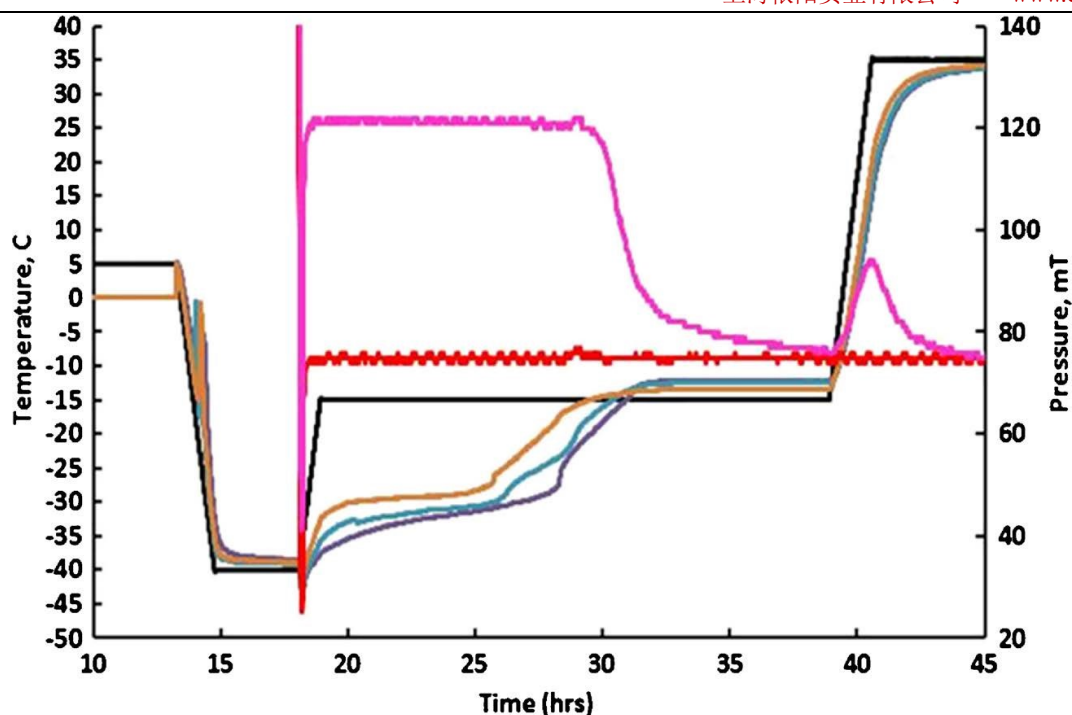


图 3-1 作为过程监视方法的比较压力测量：皮拉尼压力表（洋红色），电容压力计（红色）。隔板温度用黑线表示，其他线是通过热电偶测量的单个产品温度

比较压力测量的主要优点在于，它不依赖于对单个产品瓶的监视，而是依赖于腔室内气相的组成。事实证明，该技术灵敏、可靠且稳定。需要注意的一点是，如果有任何小瓶从隔板上掉到干燥机的底部，从而以不具有代表性的速度干燥，则这些小瓶可能会“欺骗”皮拉尼液位计并使之产生异常响应。

如图 3-1 所示，比较压力测量对于监视二次干燥的进度也很有用。通常，在二次干燥初期，由于制剂中未冻结的水在较高的产品温度下释放，产品中的水蒸气会“爆裂”。当皮拉尼读数返回到电容压力计读数时，在该架子温度下几乎没有发生额外的干燥。

最佳操作过程是基于电容压力计来控制腔室压力，这仅仅是因为它独立于气相成分而测量绝对压力（绝对真空度）。电容式压力计比皮拉尼压力计更准确、更线性、更稳定。一些操作基于皮拉尼压力计进行压力控制，并通过电容式压力计测得的压力升高来检测一次和二次干燥的终点。从过程一致性的角度来看，这不是一个好主意，并且可能在将过程条件从一个制造地点转移到另一个制造地点时引起问题，尤其是如果没有人关注压力测量和控制的细节时。当在接近初次干燥即将结束的关键产品温度附近进行该过程时，还有可能会超过关键产品温度。随着水蒸气的相对分压降低，氮气流量增加以维持设定点。这导致绝对压力增加、传热增加、产品温度升高以及产品风险增加。

为什么要在腔室和冷凝器上都安装电容压力计？这主要是因为腔室压力与冷凝器压力之比可以作为设备性能的衡量标准。任何冷冻干燥机都有一个在任何给定压力下都能支持的最大升华速率，并且整个行业普遍缺乏对设备能力的定量了解。有几个因素会限制设备的能力——制冷能力、冷凝器表面积和可达到的货架温度上限。另一个限制因素与“阻塞流”有关，这是冷冻干燥放大的不确定度来源。简而言之，阻塞流动是由这样一个事实引起的，即水蒸气从腔室到冷凝器的速度有一个热力学上的速度限制，即声速。随着升华速率的增加，蒸汽速度接近声速（在室温下，水蒸气的速度约为 350m/s），蒸汽流速变得与连接腔室和冷凝器的导管的冷凝器侧的压力无关。阻流点可以通过冰板来测量，其中托盘环衬有塑料，部分用水填充。然后水被冻结，系统被抽空，压力被控制在冷冻干燥机的压力范围的低端。一旦系统达到平衡，搁板温度就会升高，直到设定点压力不再保持，此时水蒸气的质量流速是系统的瓶颈。然后建立新的压力设定点，再次系统地提高搁板温度，并在更高的压力下达到新的节流点。只要冷凝器温度不会随着水蒸气流速的增加而显著增加，那么节流点和室压之间的关系就是线性的，这一事实简化了这项任务。另一种方法被称为最小可控压力法，其中压力设定点处于不可接受的低值，例如 10mTorr，货架温度以逐步的方式增加，在每个搁板温度下，压力将达到对应于阻塞流量的稳态水平。

在扼流点测量质量流率的最简单方法是使用可调二极管激光吸收光谱仪或 TDLAS。在没有 TDLAS 的情况下，可以在剩余大部分初始冰负荷的位置停止过程后，通过重量分析法测量与阻塞流量相对应的质量流量。这需要更多的工作，因为需要在每个压力设置下进行单独的实验才能确定平均质量流率。热通量测量是另一种测量升华率的方法，应提供与 TDLAS 相当的数据。这些都不在本文介绍范围之内。

至少原则上确定阻塞点的一种替代方式是腔室与冷凝器之间的压力比，特别是当圆柱形管道将腔室与冷凝器连接时。对于圆柱形风管，对应于扼流开始的压力比为 3:1。扼流的流量不适用于带有内部冷凝器设计的冷冻干燥机，一些较新的冷冻干燥机具有不同的腔室/冷凝器配置，其中冷凝器位于腔室下方，由矩形板分隔，该矩形板可通过液压方式上下移动（图 3-2）。能够通过测量该配置的腔室与冷凝器的压力比来确定节流点，这将非常有用。一个相关研究问题是对该设计是否可以计算临界压力比。

由此可以指出，差分电容压力计是可用的。这些仪器用于测量不同位置之间的压力差。在污染控制技术的背景下，它们通常用于监视相邻区域的压差。但是，我们不知道为什么不能使用差动电容式压力计来监测腔室和冷凝器之间的压力差。



图 3-2 在该冷冻干燥机中，冷凝器位于腔室下方，由液压驱动板隔开

最后，为什么在冷凝器上安装皮拉尼压力计是一个好主意？首先，偶尔会在系统某处出现泄漏，从而阻止建立任何真空。例如，在许多实验室规模的冷冻干燥机中，箱门或冷凝器门上的垫圈可能无法正确放置。腔室和冷凝器上均装有皮拉尼真空计，有助于快速定位泄漏源。尽管皮拉尼压力计在低于大气压的压力下可能不太准确，但这对于这种类型的故障排除并不重要。一旦建立真空，皮拉尼真空计应开始读数。

对于较小量程的电容压力计在这里没有用，因为直到压力达到该压力表范围的上限（通常为 1 或 10Torr），它们才会给出读数。第二，在腔室和冷凝器上同时装有皮拉尼真空计和电容压力计，可以借助计算流体动力学将连接导管用作质量流量计。目前，这是一项比较活跃的研究项目，可以证明对设备能力曲线的测量非常有用，特别是对于没有配备可调谐二极管激光吸收光谱法的大型冷冻干燥机。

### 3.2. 压力和真空度的控制模式

压力控制是真空冷冻干燥过程中的一个重要工艺过程，其控制精度严重影响产品的质量，压力控制是否精准平稳，是考察冷冻干燥硬件设备能力的重要指标之一。同时，因为一次干燥时的压力或真空度，直接影响产品升华界面温度。因此精准平稳的控制压力和真空度，对于一次干燥过程至关重要。而这方面的探索和相关报道则非常少见，目前很多这方面的认知还都基于和参照温度控制方式。

真空冷冻干燥过程中的压力控制，一般可以通过两个途径来实现，上游控制模式和下游控制模式，本文将详细讲解两种控制模式的原理以及优缺点，同时还介绍了融合这两种模式优点的双向控制模式。

### 3.2.1. 上游控制模式

在上游控制模式中，通过电动控制阀来控制流入腔室的气体。上游控制模式是维持真空系统本身上游的压力，在真空泵抽速一定的情况下，增加进气流量以降低压力，减少进气流量以增加压力。其主要特点如下：

(1) 可提高真空系统中工艺的稳定性 and 速度；

(2) 使用快速作用控制阀，将控制仪器放置在真空系统的上游可提供更快的响应时间和更好的稳定性。上游模式还消除了对附加阀的需求，减少了系统中潜在泄漏点的数量，减少了下游设备的需求并降低了安装成本。

(3) 可方便地进行可以压力变化斜率的控制，进气可持续将升华气体带入到冷阱，对于散装样品的工艺有很大帮助。

(4) 上游控制模式的缺点是比较费气，特别是进气为一些较昂贵的高纯度惰性气体时尤为如此。

### 3.2.2. 下游控制模式

下游控制模式是一种对抽气进行控制的模式，即通过真空泵和冷阱之间的控制阀，控制调节这个阀门的开度来实现对真空泵的抽速进行控制从而实现压力的控制。其主要特点如下：

(1) 下游模式作为目前常用的控制模式，通常在各种条件下都能很好地工作，最大特点是不会进入额外气体，并且比较节省进气量；

(2) 但在下游模式控制过程中，其有效性有时可能会受到“外部”因素的挑战，如入口气体流速的突然变化或腔体内部气压的突然改变。此外，某些流量和压力的组合会迫使阀门在等于或超过其预期控制范围的极限的位置上运行。在这种情况下，精确或可重复的压力控制都是不可行的。或者，压力控制可能是可行的，但不是以快速有效的方式，结果造成产品的产量和良率受到影响。



(3) 在下游模式中，会在更换气体或等待腔室内气体沉降时引起延迟。

(4) 如果阀门是简单的开关式阀门，则这种模式下的压力不如上游模式下的压力那样准确和稳定，而且很难实现压力变化斜率控制。

### 3.2.3. 双向控制模式

通过上述两种控制模式的特点可以看出，两种模式各有优缺点。目前在真空冷冻干燥过程的压力控制中常用的方法是以上游控制模式为主控方法，即恒定真空泵抽速而控制进气量。也有采用下游控制模式的形式，即同时在真空系统的上游设置几个控制档位来控制进气流量，由此来最大限度发挥两种模式的优点，但这种控制方式还无法实现全自动化。

随着自动化控制技术的发展，目前已经开发出双向自动控制技术。这种双向控制模式可以最大限度发挥控制优势，节省时间和成本，并提高了真空工艺的效率和质量。

## 3.3. 压力和真空度的准确控制

在真空冷冻干燥过程中，在指定的压力和真空度区间内进行精确测量和控制至关重要。例如，如果过程设定值介于 5.0~6.0mTorr 之间，并且所需的压力读数精度为 0.5mTorr，则所需的测量精度为读数的 10%，或者，对于 100mTorr 的电容压力计，为满量程的 0.5%。如果选定的压力计或真空计不能达到这一精度水平，则无法将真空过程控制在所需的过程区间内。

用作闭环压力和真空度控制的压力计或真空计输入信号必须具有足够的分辨率，以辨别过程中非常小的压力变化。同时，回路中的压力和真空度控制器和控制阀也必须具有必要的分辨率，以便有效地利用这些数据来控制压力的微小变化。很多用户往往只重视了压力或真空计的选择和相应的技术指标，而忽视了控制器以及控制阀的分辨率指标，这基本是造成控制精度达不到要求或波动度较大的主要原因。

对于目前常用的压力计和真空计，其信号输出一般为模拟量，大多为连续的直流电压信号。为了将这些模拟信号直接以数字信号输出，或在控制过程中用控制器和数据记录仪采集这些模拟信号，都需要根据要求对这些模拟信号有足够高的采集精度，也就是说目标压力信号的模拟/数字 (A/D) 转换必须具有足够的分辨率，以将信号与压力计的正常背景噪声区分开来。例如，压力计信号的 12 位模数转换将区分压力计满量程模拟输出 0.02% 的最小信号。对于 1Torr 全刻度压力计，这意味着不能检测到小于 0.2mTorr 的压力或压力

变化。

另外，在真空冷冻干燥过程中，压力控制器的 PID 参数选择非常有讲究，这主要体现在腔室内空载和满载产品时 PID 参数的严重不同。因此，大多数情况下要根据加载产品情况来选择不同的 PID 参数，而且要选择具有 PID 参数自整定功能的压力控制，从而可以方便的根据不同加载情况探索出合理的 PID 控制参数。

### 3.4. 升压测试

升压测试 (PRT) 是一种已经使用了数十年的工艺流程，涉及在干燥过程中通过关闭干燥室和冷凝器之间的阀门，将干燥室与冷凝器快速隔离。在初次干燥过程中执行 PRT 时，会导致特征性的压力上升模式。最初，当阀门关闭时，压力迅速升高，然后缓慢而几乎呈线性地升高。在二次干燥过程中，关闭隔离阀后，腔室压力大致呈线性增加。有研究表明，初次干燥过程中压力上升曲线中的这个拐点可被视为升华表面上饱和压力的指标，并建议使用该压力拐点从蒸气压与纯冰的温度估算批料平均产品温度。用这种方法还假设可以测量残留水含量，并且改进后的 PRT 法可以以测量升华率。许多现代的商用冻干机都配备了 PRT 选件。虽然 PRT 为过程监控提供了重要的机会，但它主要用于初级和次级干燥步骤的终点确定。

升压测试的改进，即压力和温度测量 (MTM)，可以通过将压力升高数据拟合到一组方程式来计算初级干燥过程中的产品温度，这些方程式考虑了导致压力升高的四种机理：

- (1) 在恒定温度下将冰直接升华通过干燥的产品层；
- (2) 由于平衡了整个冷冻层的温度梯度，升华界面的温度升高；
- (3) 冰温升高由于在测量过程中对冷冻基质的持续加热；
- (4) 腔室中的泄漏，在实践中通常可以忽略不计。

通过分析可得出产品温度、滤饼的传质阻力和产品传热系数的合理估计。测压温度测量的局限性在于，它需要在腔室和冷凝器之间安装一个阀门，该阀门与压力上升测量的时间过程相比，循环时间非常快，通常不超过 30s。大多数生产规模的冷冻干燥机的隔离阀循环太慢，无法进行有意义的 MTM 测量。但是，对 MTM 的研究表明，在 PRT/MTM 过程中，腔室压力的增加是负载、腔室尺寸、产品温度和主要干燥步骤进行的函数。例如，

随着批次大小的增加，腔室尺寸的减小以及初级干燥过程中产品温度的升高，压力的增加将更大且更快。因此，建议考虑所有这些因素，以便在初级和次级干燥步骤中建立有意义的 PRT 参数。

### 3.5. 压力计的校准

为了校准电容压力计，必须使用相应的量值传递标准，这是另一种电容压力计。绝不能使用热或机械压力计来校准电容压力计，因为电容压力计要更精确。冷冻干燥中使用的电容压力计通常具有约 0.25% 的读数准确度指标，而在相同量程范围内，皮拉尼计或热电偶表的准确度指标仅为 5~25%。用作传递标准的电容压力计通常具有读数的 0.05% 的精度。共有三种基本的校准方法：原位 (in situ)、现场 (onsite) 和异地 (off-site)。在原位校准时，不能从冷冻干燥机中取出被测单元，取而代之的是，将所使用的传递标准尽可能靠近被测单元 (UUT) 的端口连接到真空室，或者使用 T 形连接，其中传递标准可以靠近 UUT 进行连接。但是，校准的最佳方法是将真空系统抽取至电容压力计的分辨率以下，以将电容压力计设置为零。不幸的是，冷冻干燥机无法抽空到低于仪器分辨率的压力水平。通过现场校准，将 UUT 从冷冻干燥机中取出，并连接到由高真空泵送系统，传递标准和压力控制系统组成的校准系统。在进行异地校准时，可将传感器从冷冻干燥机中取出并发送到校准设备。以下准则适用于电容测力计校准：

(1) 通电后，被测单元和传递标准必须至少运行 4h，并且必须处于正常工作温度下。

(2) 必须通过将系统泵至 UUT 的分辨率以下来将仪器归零。建议的调零压力比满量程低四个量级。

(3) 六个数据点通常被认为足以确保仪器在校准范围内。推荐的校准点为满量程读数的 10%、20%、40%、60%、80% 和 100%。。

关于校准的频率，最佳的作法是收集历史数据。使用条件对于建立适当的校准间隔很重要。与在低压下隔离相反，冷冻干燥机上的大多数电容压力计通常会暴露于大气压下，这将要求更频繁的校准。同样，重复的蒸汽灭菌将倾向于要求更频繁的校准。根据有些机构的经验，蒸汽灭菌设备的电容压力计应每 3 个月进行一次校准。与大气压隔离的电容压力计在两次校准之间的间隔时间可能更长。

皮拉尼真空计通常使用氮气进行校准，这解释了为什么初级干燥期间的表观压力远

高于电容压力计指示的压力。校准方法通常与上面讨论的相同，其中传递标准通常是电容压力计。假设电容压力计用于压力控制，则皮拉尼压力表的校准就不用电容压力计校准没有那么严格。原因是，通过皮拉尼压力计，我们关注表观压力的变化比对精确的绝对压力测量和控制更感兴趣。

## 4. 总结

(1) 电容式压力计是真空冷冻干燥机中压力测量和控制的首选仪器，但强烈建议使用温度控制型的压力计。

(2) 强烈建议要选择合适的压力控制模式和压力控制器，以确保在合理的采集和控制精度前提下适合方便的摸索出各种工况下的 PID 控制参数。

(3) 最佳实践是在腔室和冷凝器上同时安装一个电容压力计和一个皮拉尼压力计。

(4) 强烈建议使用比较压力测量作为过程监控工具，以确定一次和二次干燥的终点。

(5) 特别提醒，反复暴露于大气压和反复进行蒸汽灭菌均会缩短电容压力计校准之间的间隔。历史记录对于建立两次校准之间更合适的时间间隔非常有用。原位校准不被视为最佳实践。