

冻干机的选型、使用以及维护保养

■ 叶永明

摘要:从使用冻干机的生产企业考虑,对冻干机的选型、使用、维护保养方面的心得作了介绍,供制药企业在冻干机的选型、运行使用和维护保养方面参考。

关键词:冻干机;共晶点;冻干工艺;冻干自动周期;远程控制

目前冻干机的应用范围越来越广,不仅在制药行业、食品制造行业普遍使用,在植物种子干燥,甚至出土文物的保存也采用了冻干工艺技术。本文所介绍的是当前冻干机最广泛使用的医药制剂行业的冻干机的选型、冻干机的使用以及冻干机的维护保养等方面的心得,以供冻干制剂行业参考。

1 冻干机的选型

1.1 小型实验冻干机的选型

现小型实验冻干机的供应主要有进口国际品牌的冻干机,使用对象为药物研究室。进口国际品牌的冻干机优点有:全自动程序较先进、可靠,可实现无人操作,但是存在较多的缺点:价格昂贵,是国产组装机的3-5倍以上,操作参数模糊;如有的冻干机真空度数据不清(只有高真空、中真空、低真空表示无具体真空值)不利于冻干工艺的改进使用,操作使用全英文操作界面,对基层班组的操作使用者不利;使用的制冷剂较特殊如R134a、R125、R507等,价格较昂贵,不利于企业自身的维修和保养。国外实验型冻干机一般是已定型的冻干机规格,用户只能选择其成型的品种,不利于制药工艺多要求的选择。国内生产的冻干机,已能满足我国制药企业的实际需求。

笔者认为,选择实验型冻干机首先应考虑冻干机的运行参数(如制冷量最低温度值、最高真空度值、最快升温速度和自动控制程序等)要与实际大生产的冻干机运行参数条件一致,才能在实验型冻干机试验成功的冻干工艺方法(冻干工艺曲线)完全应用在实际的大生产冻干机上,这样的实验成果才能得到保证和有效。为有利于冻干工艺的研究,还应考虑在实验型的冻干机上装配带有在线测量药品的共晶点的仪表和运行自动记录仪表等,以利于实验研究与工艺改进使用。

1.2 中大型冻干机的选择

在80年代末90年代初我国的中大型冻干机主要靠国外进口,如英国的爱德华、美国的霍尔、德国的莱宝等。90年代中后期由于国产品牌的冻干机技术的不断完善和改进、创新,越来越多的国产品牌冻干机生产企业走向以进口冻干机零部件为主进行组装冻干机和自行研发适合我国国情的冻干机自动控制操作程序以及与国际名牌冻干机生产厂商合资,其冻干机技术达到了国际水平。

制药企业在选择冻干机上首先应从冻干机的应用着手,一般进口冻干机的配置上存在着如下缺陷:在制冷机的配置上只配一台大的主冷冻机和一台小型的辅助冷冻机,如在运行过程中主冷冻机出现故障那么将有可能造成停产,正在冻干的产品将会受到整批报废的威胁,造成较大的经济损失;另外维修成本增加,特别对刚使用冻干机的生产企业来说,因操作、维护保养水平有限很难满足冻干机的大生产要求。而进口冻干机的优点在于自动化冻干控制程序稳定、可靠,每批产品生产冻干工艺基本一致,可实现无人操作控制。由于我国的制药企业对所生产药品质量越来越重视,选择冻干机的前提条件是该冻干机的设计、制造、验证、运行要完全符合GMP要求规定,选择配有在线自动清洗系统(CIP)和在线自动消毒系统(SIP)以及为了减少人为的操作误差和追求产品质量的均一性所必须带自动冻干周期控制的冻干机。结合制药企业的实际,如生产的冻干产品较昂贵,有的一批产品价值几十万甚至上百万,那在选择冻干机时要考虑到冻干机的运行的可靠性,在配置能力上要有较大的富有量,如整机需要配置60马力的制冷压缩机,是选择配置两台30马力的制冷机还是选择配置3台20马力的制冷压缩机呢?笔者认为后者的配置要比前者的配置在运行保证体系上好。同样,真空泵的配置也同理,虽然成本要贵

1/2 以上,但在生产运行时其中有一组发生故障,另外的一组或二组还能满足生产操作,只不过相对延长了生产冻干时间罢了。选择后者配置也有利于冻干机的节能降耗的生产。另外,在对选购的冻干机自动控制程序的可靠性要进行考察论证,首先应对冻干机的自动控制系统组成部件考察,如所选用的自动控制 PLC 系统、控制电器元件的可靠性、执行终端命令阀门的使用寿命和可靠性、整个自动程序相关联的连锁是否保证有效,才能保证自动控制系统完全能正确无误的运行。还有一点是对冻干机的维修力量和操作经验较薄弱制药企业来说,在选择冻干机上应选择售后维修力量雄厚,应急维修速度快和售后服务好的生产冻干机厂家。

2 冻干机使用经验介绍

笔者从事制药企业使用冻干机生产工作十余年,首先使用的是国产 80 年代末设计生产出来的我国第一代冻干机,其配置的零部件全部是国产件,整机的设备故障率高,完全靠手动操作完成冻干生产,要求操作人员生产经验要丰富,才能保证冻干产品的质量。在 1999 年和 2003 年我厂先后购买了北京天利深冷设备股份有限公司生产的两台配有 CIP、SIP 的 10m³ 冻干机,操作上实现全自动控制,改变了传统的手工操作模式,使冻干产品质量得到了很好的保证和提高,对从事冻干操作人员的技术水平要求不需要以前那么高了,冻干技术人员的工作转移到以设计研究冻干工艺曲线上和优化改进冻干工艺曲线上来,为企业提高产品质量、扩大生产和节省能耗上进行更进一步的研究。以下是笔者从事多年的冻干机使用经验上进行简述,以供生产冻干产品的制药企业参考。

2.1 冻干工艺曲线的设计

使用冻干机要生产出合格的产品来,首先要摸索出该冻干产品的冻干工艺曲线和生产冻干技术参数。典型的冻干粉针剂冻干周期包括:产品进冻干箱(可先预冻一定的温度)—产品的冻结(药液结晶成固态)—升华(去除大量结晶水分)—干燥(去除少量吸附水分)—真空压塞出箱。摸索冻干工艺曲线的关键参数在于该产品的共晶点,共晶点代表着该产品物理状态的技术参数,冻干产品必须要保证大量去除水分时的产品物理状态是固态,才能达到升华的目的。在设计冻干工艺时必须确定在共晶点温度以下把产品内大部份水分升华完毕,

才能保证产品的外观成型不受影响,如在设计冻干工艺曲线时没有考虑到此共晶点的话,那么冻干质量将无法保证或者冻干周期将要延长较多,不利于冻干曲线的优化(缩短)和节能降耗。冻干品种共晶点的测量,有些企业采取把样品单独冷冻法来测量,此方法测量的数据存在有一定的偏差(测量出来的共晶点数据要比冻干时实际数据值要偏低),没有考虑到真空压强对产品共晶点的影响,一般采用实验型小冻干机上在线测量获得的数据较为准确,有些大型的冻干机也配有测量产品共晶点的仪表,更有利于指导实际生产。

2.2 自动冻干周期运行参数的设定

测量出产品共晶点温度后,可根据其设定出冻干周期的其它运行条件参数,如产品的预冻阶段的温度(一般应低于共晶点 20℃ 以下),同时需要考虑冻干箱的大小,如大于 10.2m 的冻干机应相应的延长全部产品到达共晶点温度以下的时间(一般 1~2h);主升华期(大量结晶水去除期)的产品温度不能超过共晶点的温度,如何判断全部产品的结晶水已去除呢?需要从冻干箱体视镜处观察样品和箱体的真空度及冷凝器的温度上来进行综合的判断,以决定在冻干箱体内部的大部份结晶水均已升华完毕;当产品结晶水升华完毕后,产品升温才能超过共晶点的温度进一步的干燥以降低产品水分的含量,在判断冻干产品的水分是否符合产品质量要求时,可采用冻干箱的压力升高试验和冷凝器温度、箱真空度等参数来判断产品水分是否符合要求,当摸索出符合实际生产的冻干工艺曲线并经过产品的工艺验证合格后才算完成冻干工艺曲线的设定。

2.3 自动冻干周期运行控制

设计出成熟准确的冻干工艺曲线后,可按照各冻干参数进行冻干机自动程序的设定输入电脑,操作人员启用自动程序以后,冻干机可完全按照各设定的参数进行自动运行,操作人员在生产过程中只负责运行过程对产品质量监控和检查冻干机各运行部件的运行情况。实现冻干自动周期运行首先必须要有可靠的冻干机自动控制系统,采用成熟的自动冻干工艺周期生产后,冻干工艺生产周期能达到每批稳定一致,有利于生产企业的生产作业安排。

3 浅谈冻干机的维护保养

冻干机从结构上可分为以下几部份组成:冻干箱体

(由搁板及其连接硅油软管、液压系统、充气管路及其阀门和过滤器、CIP、SIP 管路和排水管路阀门组成)、冷凝器(由制冷盘管、CIP、SIP 管路和排水管路阀门组成)、制冷系统、真空系统、自动阀门系统、自动程序控制系统(PLC 微机控制)和电器控制等系统组成。冻干机运行使用的正常性和稳定性以及使用寿命完全有赖于冻干机的维护保养是否正确、有效。冻干机的维护保养主要应从保证冻干产品质量为主入手,首先制冷系统是冻干机的“心脏”,真空系统是冻干机生产冻干产品无菌的质量保证,自动控制系统是保证冻干产品能够顺利进行产品质量的关键。以下是笔者个人从实践中对以上关键系统的维护保养心得。

3.1 制冷系统的维护保养

制冷压缩机是冻干机的“心脏”,而制冷系统的主要部份在于制冷压缩机的维护保养上,要保证压缩机的正常运行,应使其在正常的运行工况下运行是关键,如高压压力、高压排气温度、油压压力、压缩机的回霜程度、运行电机的电流是否超标等。当其中某些运行工况参数超过了该压缩机的运行参数指标时,说明压缩机存在一定的问题,需要进行必要维护保养了。压缩机的维护保养内容主要有:

(1) 更换冷冻压缩机油和清洗油过滤器,判断压缩机油是否需要更换有以下方法:放出下定量的润滑油进行油质分析和进行油质酸度测量检查,或者采用定期的更换方式。更换润滑油时要注意油的牌要与所换润滑油一致,否则所换不同牌号的润滑油与原压缩机油很难保证会不会发生其它物理、化学作用而造成对系统和压缩机运行的影响,生产制药企业用户最好向生产冻干机厂家购买压缩机润滑油更换,这样存在的风险较小。

(2) 当制冷压缩机制冷效果不良时,如压缩机的排气温度过高,制冷剂偏少,此时要首先考虑制冷系统是否发生了泄漏制冷剂和系统混入空气,此时的冷冻机维护主要应先考虑排除系统泄漏点后,再进一步的除去系统中混入的水分更换系统管路的除酸干燥过滤器。

3.2 真空系统的维护保养

真空系统是冻干机生产冻干产品无菌的质量保证,真空系统包括有冻干箱体、冷凝器、真空泵、真空管道和各与真空系统隔断的管道阀门。真空系统的维护主要应掌握冻干机进厂验收时的真空系统的验收参数如抽真

空速率、极限真空度、冻干系统的真空泄漏率等运行参数),在使用过程中注意观察真空度的变化情况(可从生产过程中、计划设备点检记录中获得)。维护保养的工作主要有定期的更换真空泵油,定期的测试极限真空度值和真空系统的泄漏率参数,定期的检查连接真空系统的各管路阀门密封圈的可靠性,必要时进行更换密封圈。如真空系统出现了异常的真空变化情况,需要对冻干机真空系统进行分段检查,用排除法来进行检查系统存在的真空泄漏点。

3.3 自动控制系统的维护保养

冻干机的自动控制系统是保证冻干产品能够顺利进行和保证产品质量的关键,由于冻干自动控制系统设计非常复杂,一般情况下生产制药企业不具备有此方面专业的技术人员,主要的维护工作要靠生产冻干机厂家来协助完成,但生产冻干机企业和制药生产企业存在着较大的地理距离空间,当自动控制程序出现故障时,某些制药企业在生产冻干时因控制系统出现的故障,使该冻干机完全失控,等到生产冻干机厂家派技术人员赶到生产现场处理故障时已是两三天以后的事了,轻者影响生产,重者造成当批产品报废,所谓远水救不了近火。当前由爱德华天利(北京)制药系统有限公司生产,其配置有带远程网上诊断和自动修复冻干控制程序的冻干机,能够很好的解决自动系统存在的问题,深受广大用户的欢迎,从而可以大大的减少冻干机自动控制系统的故障维修时间和造成产品报废的风险。该远程控制系统通过网络链接可以进行远程对冻干机的运行情况进行监控,生产冻干机厂家可通过网上链接进行远程进行诊断,帮助生产企业判断该运行的冻干机出现了哪些故障,提高了生产企业现场的维修处理速度,赢得了保证产品质量的宝贵时间。

4 小结

本文从使用冻干机的生产制药企业角度考虑,阐述了对冻干机的选型、使用、维护保养方面的一些体会,希望能对使用冻干机的制药企业在冻干机的选型、使用和维护保养能起到一定的帮助作用。

来稿日期: 2004-06-14

叶永明, 珠海市丽珠集团丽珠制药厂, 519020