

FTS Systems



SP SCIENTIFIC

Making Time for Science

# LyoStar<sup>TM</sup> 3



## 高端研发型冻干机

*Research & Development  
Freeze Dryer*

Developed with SMART<sup>TM</sup> and  
Praxair ControlLyo<sup>TM</sup>  
Nucleation On-Demand Technology

*Engineered with the Scientist in Mind*

美国SP Scientific公司是著名的冻干机的生产厂家，是世界上历史最悠久的冷冻干燥机制造商之一。该公司被认为拥有世界领先的冷冻干燥技术，能完善的开拓和研究工业冷冻干燥所需要的技术。

SP Scientific不断追求卓越的品质和优质的服务. 其所有产品均通过ISO 9001:2000质量管理体系认证。提供FDA 21CFR PART11电子签名，严格符合Good Manufacturing Practices (cGMP) 和Good Automated Manufacturing Practices (GAMP5)的要求和ASME国际标准。



SP产品包括：实验室系列冻干机，制备系列冻干机，药品研发型冻干机，中试生产型冻干机，小型生产型冻干机，产业型冻干机，通用型冻干机七大系列，19大类，近52个机型，能满足用户的任何需求。

对于附加值较高的产品的冻干，研发投入的时间越少，上市的时间越短，对造成的经济损失越少。

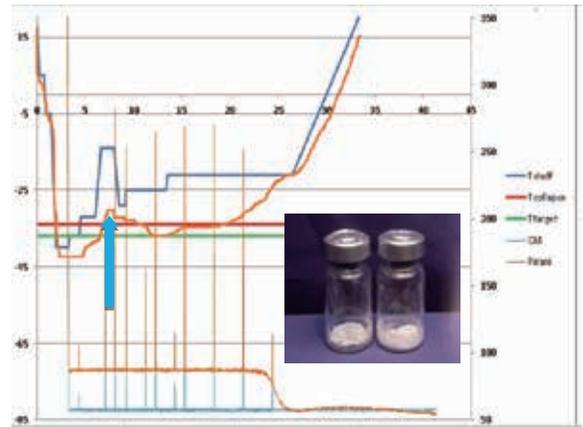
目前冻干工艺的摸索主要是采用传统的尝试法，得到产品的塌陷温度后，尽可能的增加热量使样品快速干燥，但是需要找到一个合适的温度，既能提高干燥速度，又能时产品安全地保持在塌陷温度以下，提高最终产品的质量。冻干过程中样品的温度需要通过调整隔板温度来实现，因此需要不断地去调整，使样品温度尽量接近于塌陷温度，安全容限不能太大，一般3-5℃为宜，因为样品温度每升高1℃，冻干时间也节约13%。一个样品的整个工艺摸索大约需要花费至少2-3个月的时间甚至6-12个月，在样品的研发过程中投入了大量的人力，物力等成本。

SP Scientific Lyostar3 冻干机采用最先进的温度、压力的实时监测技术，高性能的控制单元可实现对温度和压力进行精确、稳定的控制，结合高速的降温能力，使设备的综合性能达到了同类机型中最高水平，为其实现更高的性能奠定了基础。

同时采用SMART™自动冻干工艺摸索技术以及ContrLyo™ Nucleation on Demand晶核控制技术，可以帮助用户在短期内获得最佳的工艺条件，并且控制成核温度，提高冰晶尺寸来缩短冻干周期，并获得最佳的产品性能和外观。Lyostar3和SMART™、ControlLyo™的结合，使漫长复杂的工艺摸索变得简单快捷，工艺环节更加科学！三者的结合创造了冻干工艺研究领域的一个最高峰。

### 传统工艺案例

当隔板温度设定不当，可造成样品塌陷，影响产品质量。



**Lyostar3--冻干工艺优化和生产放大化研发的最佳选择**

## 传统工艺案例

- 双腔式设计，有脚轮可移动
- 316L不锈钢腔体及层板
- 方形样品仓
- 内置盘管式冷凝器，冷阱容积30L
- 4层隔板，隔板面积0.56m<sup>2</sup>，隔板间距可调
- 4英寸气体通道
- 气动蝶形隔离阀
- 全自动液压压盖及回填系统，液压压力可调
- 开机自动真空泄漏率检测和功能测试
- 电容压力计和Pirani压力计及压差分析软件
- 不同种类的产品温度探头
- TDLAS 兼容
- 选配SMARTTM自动摸索冻干工艺软件
- 选配ControlLyoTM Nucleation on Demand晶核控制技术
- 可选洁净室机型
- 样品取样器可选，在冻干中间过程可将样品取出分析冻干情况和水分含量
- 21CFR兼容软件
- 3Q认证文件包



## 隔板数量及面积

层板数量	层板面积 ( cm <sup>2</sup> )	层板间距 ( mm )
1	1394	241
2	2880	114
3	4274	71
4	5667	51

搁板大小 ( W\*L\*H , mm ) 279\*508\*13

## 技术参数

参数	内容
搁板最低温度	≤-70°C
搁板温度范围	-70°C--+60°C
搁板从25°C降到-40°C所需时间	≤25Min
最低冷凝温度	-85°C
最大凝冰量	≥30L
冷凝器表面积	0.55m <sup>2</sup>
凝冰效率	≥20L/24h
冷凝器从20°C降到-75°C所需时间	≤10min
压缩机数量	2个
压缩机马力	3.5hp和2hp
系统制冷剂	CFC环保
系统真空度降到100Mt所需的时间	≤20min
真空上升率	≤30mt/h
真空度可控范围	20-500mt
真空度控制精度	±5.0mt
温度均匀性	±1.0°C

## LyoS™控制系统

LyoS™是Lyostar3标准控制系统，可以在Windows平台运行进行手动或自动过程的控制、冻干程序的设定，进行冻干工艺的摸索。

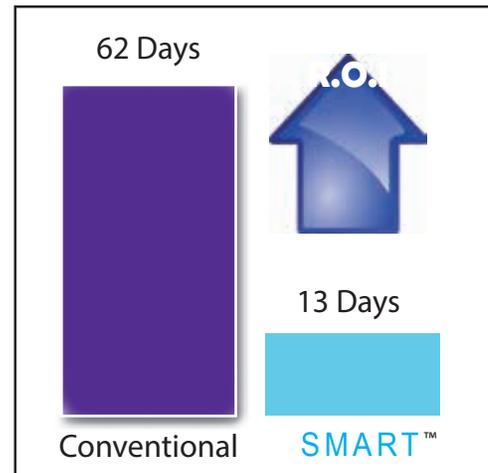
- 基于PLC自动控制的可视化数据采集和监控
- 自动气体回填和压塞
- 自动密封测试、终点测试
- 皮拉尼真空计和电容压力计差分析
- 和SMART™、ControlLy™软件兼容



## Smart™ 技术

研究表明：

- Smart可以显著减少冻干工艺优化的时间，减少大约79%，研发费用降低60%
- 在较短的时间内提高投资回报
- 用Smart技术得出的冻干工艺可以很容易转移到放大化生产中



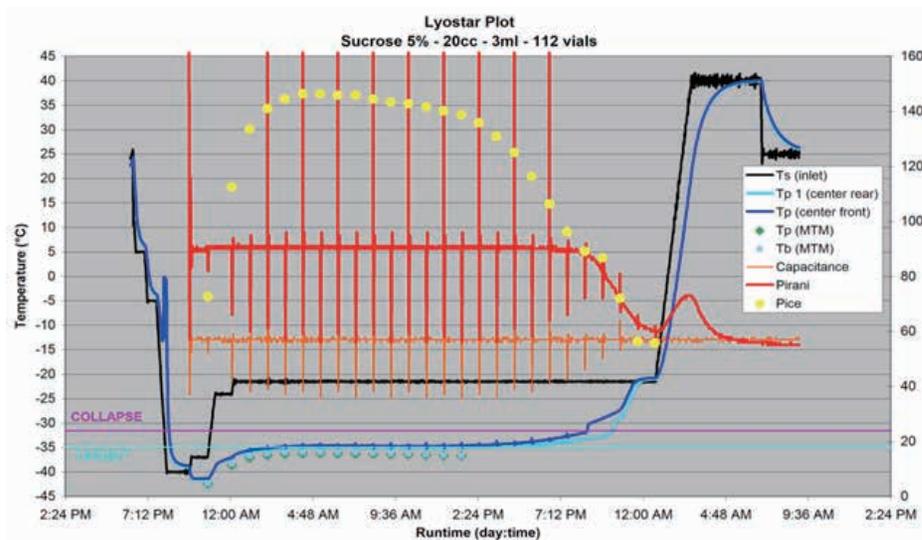
Smart™技术是冻干过程自动化控制中的一个里程碑式的技术，此技术是由Mike Pikal博士发明，并特别授权于Lyostar冻干机使用。

Smart™这一全新的技术，通过采集大量的，包含行业内从未涉及的一些数据，如块状阻力、冰层表面温度、质量流等，对冻干过程进行精确的分析和动态的控制，实时优化工艺流程，保证系统始终处于一个高效率稳定的干燥状态。

优化后的工艺流程效果显著，资料记录，一研究机构曾使用此方法把160小时的生产方法精简到60小时。

Lyostar和Smart™的突破性结合，是先进的硬件和专业科学家提供的终极过程控制软件的结合，依靠Smart™提供的一些列产品和过程的数据分析，Lyostar可以实现自动的加速冻干进程。综合统计，使用Smart™技术的Lyostar平台，平均可节约80%的工艺研发时间！

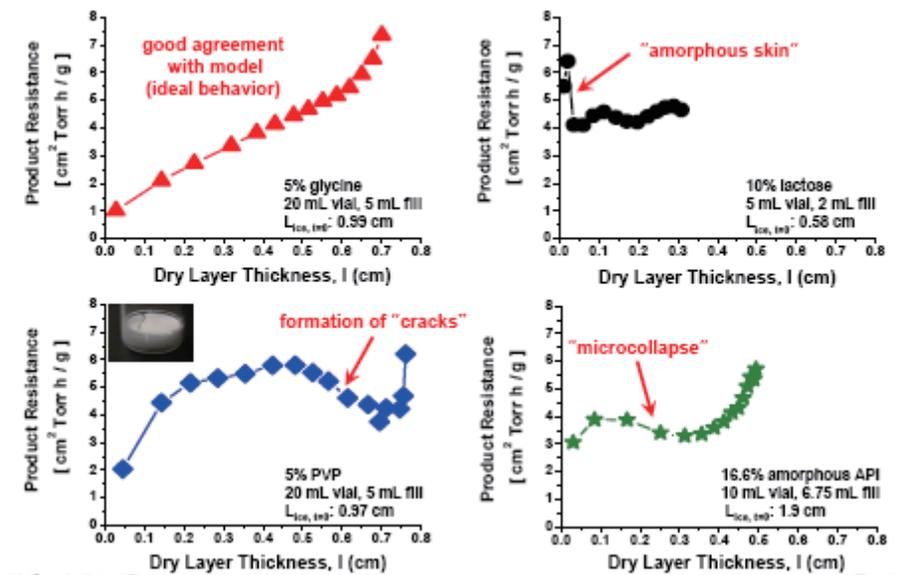
Smart™ 工艺技术不需要任何操作者的介入，可以自动开发工艺，确定最佳的搁板温度、腔体真空度和干燥时间，适用于无经验的研发人员。



Drying													
Time Interval (min)	P <sub>co</sub> (mTorr)	R <sub>p</sub> (cm <sup>2</sup> Torr <sup>h</sup> /g)	T <sub>p</sub> (MTM) (°C)	dQ/dt(MTA-1) (Cal/hr/Vial)	L <sub>ice</sub> (cm)	T <sub>subl</sub> (°C)	PO (mTorr)	T <sub>b</sub> (°C)	K <sub>w</sub> X10 <sup>4</sup> (cal <sup>h</sup> /sec <sup>2</sup> cm <sup>4</sup> K)	W <sub>subl</sub> (g/vial)	dm/dt (g/hr/vial)	L <sub>dry</sub>	
29.55	67.7	0.8	-39.48	163.42	0.412	-17.5	57.2	-42.9	3.45	0.04	0.08	0.073	
			-39.48	192.76	0.4191	-10.6	57.6	-38.9	2.98	0.04	0.7	0.0424	
			-37.53	195.73	0.4804	-10.6	57.4	-36.84	3.1	0.04	1	0.0812	
30.6	135.4	1.7	-36.97	186.5	0.4502	-10.6	57.5	-36.32	3.18	0.04	1	0.1113	
30.6	141	1.7	-36.6	186.5	0.4201	-10.6	57.3	-36	3.19	0.04	1	0.1113	
30.6	145	1.7	-36.34	186.5	0.4201	-10.6	57.3	-36	3.19	0.04	1	0.1113	
			-39.18	186.5	0.4201	-10.6	57.3	-36	3.19	1.04	0.3	0.2008	
			-36.09	165.31	0.3316	-10.6	56.7	-35.69	3.19	1.19	0.29	0.2299	
30.55	149.6	1.84	-36.06	163.95	0.3027	-10.6	57.3	-35.65	3.19	1.34	0.29	0.2588	
30.6	149.8	1.91	-36.05	158.5	0.2744	-10.6	56.6	-35.68	3.01	1.49	0.28	0.2871	
30.6	149	1.93	-36.1	155.75	0.2469	-10.6	57.6	-35.65	2.92	1.63	0.28	0.3146	
30.6	149	1.97	-36.1	152.67	0.22	-10.6	57.6	-35.65	2.92	1.63	0.28	0.3146	
30.6	147.7	2.01	-36.17	148.81	0.1937	-10.6	56.5	-35.94	2.77	1.91	0.26	0.3679	

### 产品阻力检测的重要性

SP 是首次用Smart 技术获得产品冻干阻力相关信息的公司，产品阻力是冻干工艺摸索中的一项重要参数，通过产品阻力可以清晰地知道此刻样品的外观结构状态，决定着最终产品的形态和质量；产品结构的改变是由于样品温度的变化引起，因此也可以通过阻力数据来调整产品温度及冻干工艺。



## Smart™技术运行过程

**Smart运行前准备：**数据输入，如：瓶子规格、数量、装样体积、装样高度、样品浓度、Tg等

**Smart工作流程：**

Step1: Smart 自动获取初始温度和压力

Step2: 进入一次干燥阶段，MTM系统和SMART自动准确计算冰层表面温度（非热电偶采集数据）

Step3: 一次干燥阶段，SMART实时提供样品电阻、冰层厚度和热量流等关键数据

Step4: Smart通过过程检测系统，自动调节层板温度和腔体压力，在整个一次干燥过程中实现和保持最佳的样品温度

Step5: Smart检测一次干燥终端，自动进入二次干燥

Step6: 根据过程数据SMART提供优化的干燥方案

**Smart工作结果：**1-2个循环，SMART就可以给出一个最终的完美工艺流程

## 案例1

	传统的方法	Smart方法	节省
运行的样品数目	10	2	8
运行时间（天）	95	9	76
分析成本（USD）	1000	1000	0
劳力成本（USD）	36060	2412	33648
材料成本（USD）	93750	75000	18750
每个项目的总成本（USD）	130810	78412	52398
每年进行的项目数量	8	8	-
每年项目的总成本（USD）	1046480	627296	419184

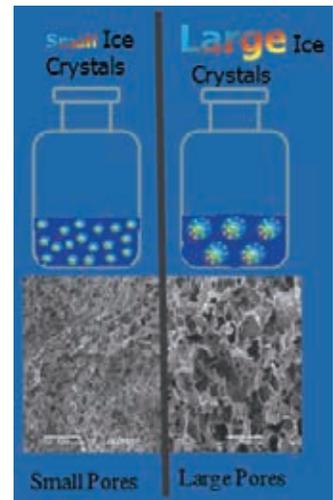
## 案例2

	传统的方法	Smart方法	节省
运行的样品数目	8	2	6
运行时间（天）	63	16	47
分析成本（USD）	1000	1000	0
劳力成本（USD）	36480	2820	27660
材料成本（USD）	25000	25000	0
每个项目的总成本（USD）	56480	28820	27660
每年进行的项目数量	8	8	-
每年项目的总成本（USD）	451840	230560	221280

## ControlLy<sup>TM</sup> Nucleation on Demand 晶核控制技术

液体在普通的冷冻过程中会有明显的过冷现象，此现象的出现会导致单一样品内部液体浓度不均匀、不同样品间冷冻速度出现严重的不一致，最终致使冻干周期的延长、样品内部形状不均、不同样品形状区别更大，使冻干后样品品质具有潜在的不均匀性。

为了实现冷冻过程中样品间实现绝对的步调一致，目前也有利用真空或超声的方法来诱导结冰，控制成核的尝试，但是目前这些技术仅限于实验室，无法广泛使用ControlLy<sup>TM</sup> Nucleation on Demand技术突破了这一局限性，在生产、实验室都能够理想的实现对冷冻过程中成核过程的绝对控制。利用这个技术，可以形成有利的冰层结构、晶体结构、最大限度避免药品浓度的出现，使整个批次的产品实现微观层面的同步冷冻，消除产品的可能的不均一性。



### 过冷度及成核技术



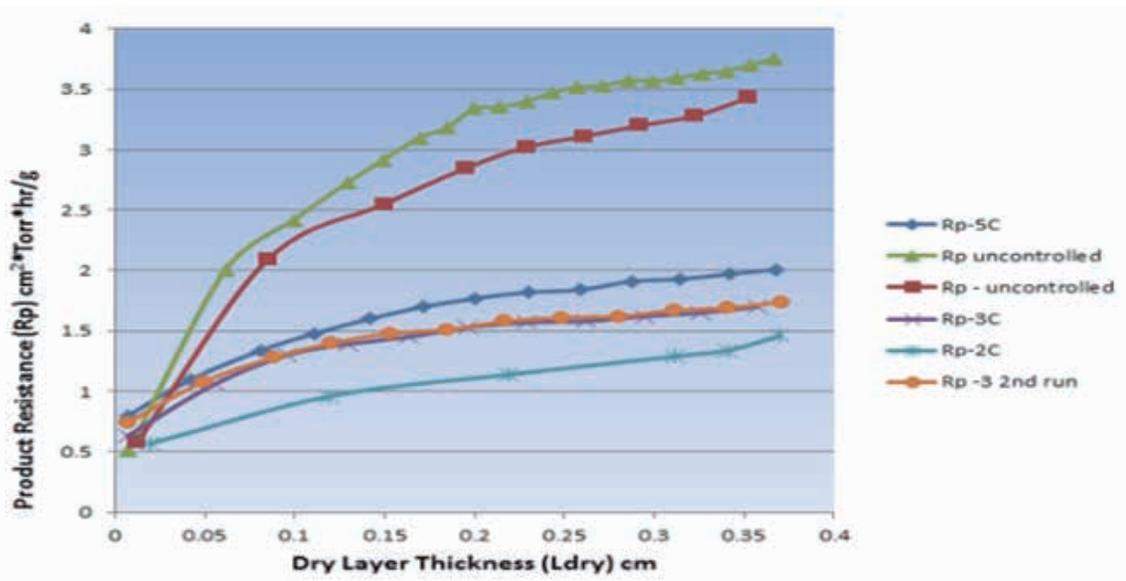
- 过冷度较低

- 形成较大的冰晶
- 干燥时形成较大孔道
- 降低Rp ( Rp 产品阻力 )



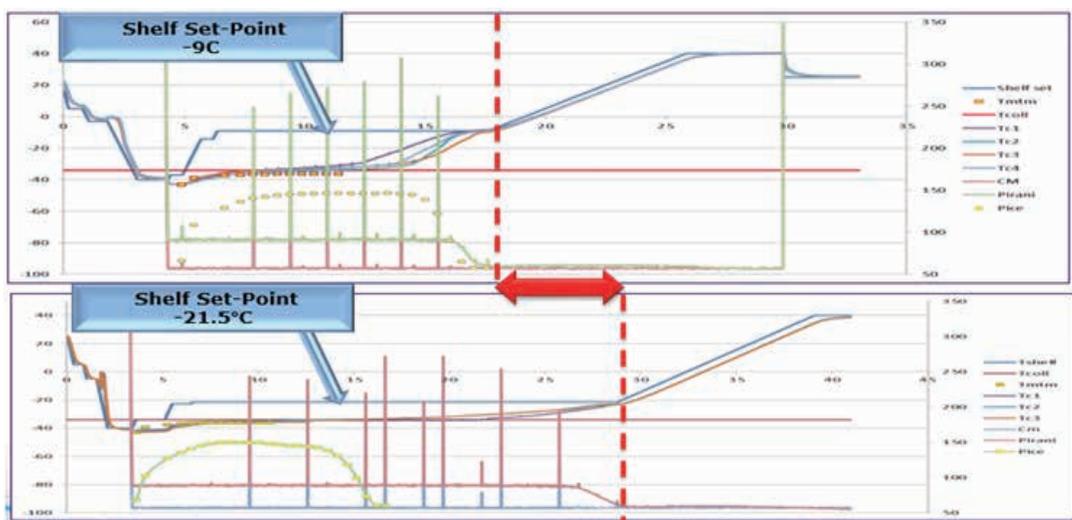
- 过冷度较高

- 形成较小的冰晶
- 干燥时形成较小的孔道
- 增加Rp ( Rp 产品阻力 )

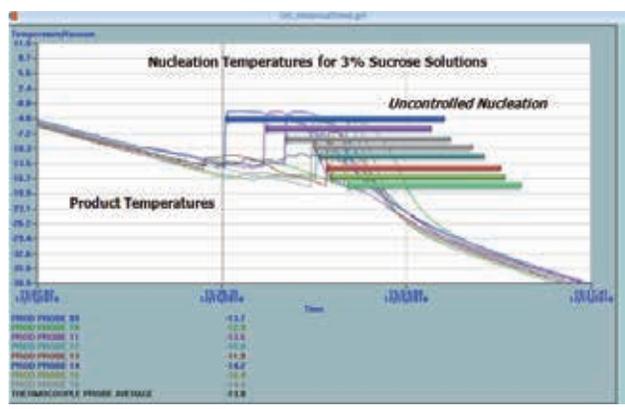


较高的过冷度=较大的产品阻力

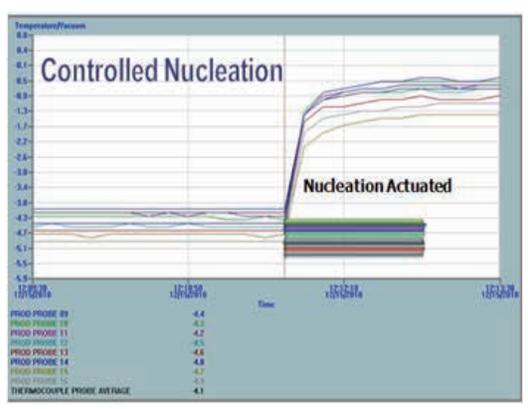
### 晶核控制技术优化冻干工艺



主干燥时间节省 > 30%



1-1不使用晶核控制技术的冻干曲线



1-2使用晶核控制技术的冻干曲线

## 实验数据证实：ControLyo技术具有如下优势：

- 增加冻干产品的蒸汽通道尺寸，进而减少干燥层的阻力
- 加快主干燥过程
- 减少生物制剂预冻时应力
- 减少产品复水时间
- 优化干燥时间
- 改善冻干产品的外观
- 减少蛋白凝聚

## 以下引用是FDA出版并认可的结论：

“晶核控制可以显著减少主干燥时间，提高蛋糕状外形，蛋糕形态，减少比表面积，提高瓶子间的均匀性，缩短复水时间。”

## Lyostar3 冻干机Smart和ControLyo技术的结合：

- ControLyo可以使样品在特定的温度下成核
- Smart 技术优化冻干工艺主干燥
- 收集有价值的过程参数及产品参数信息
- 研究晶核控制技术对现有配方产品冻干工艺的影响

**LYOSTAR™ 3 + SMART™ + ControLyo™**

**= Even better cycle optimization**