

现代冻干技术

岳兵

为了生存，人类摄取食物需要水分；

为了生存，人类保存食物必须去除水分；

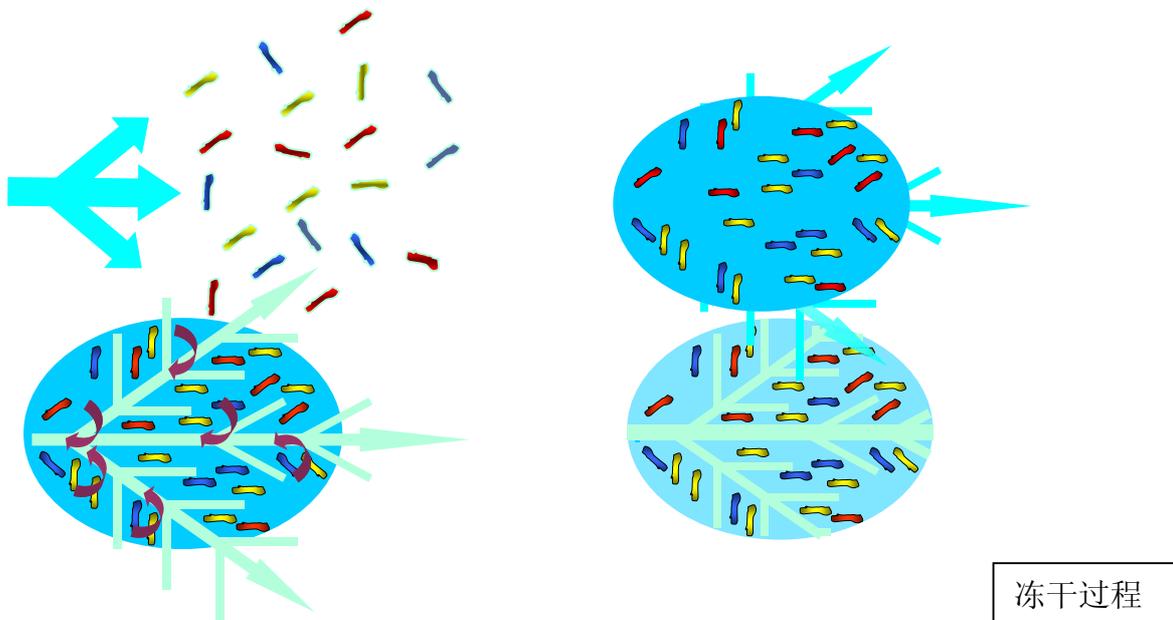
为了更好地生存，人类很多生活资料必须彻底地去除水分。

---Mr.Yarlish

1. 冻干的应用

干燥是保持物质不致腐败变质的方法之一。干燥的方法许多，如晒干、煮干、烘干、喷雾干燥和真空干燥等。但这些干燥方法都是在 0℃ 以上或更高的温度下进行。干燥所得的产品，一般是体积缩小、质地变硬，有些物质发生了氧化，一些易挥发的成分大部分会损失掉，有些热敏性的物质，如蛋白质、维生素会发生变性。微生物会失去生物活力，干燥后的物质不易在水中溶解等，更谈不上外观或性能的恢复，因此干燥后的产品与干燥前相比在性状上有很大的差别。

冷冻干燥就是把含有大量水分的物质，预先进行降温冻结成固体，然后在真空的条件下使水蒸汽直接升华出来，而物质本身剩留在冻结时的冰架中，因此它干燥后体积不变，疏松多孔



1.1. 冷冻干燥的特点:

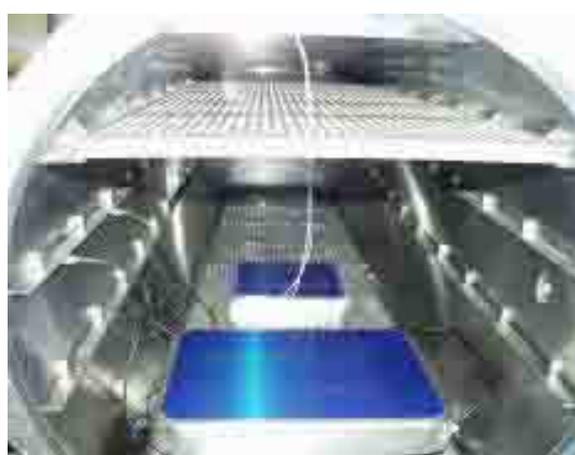
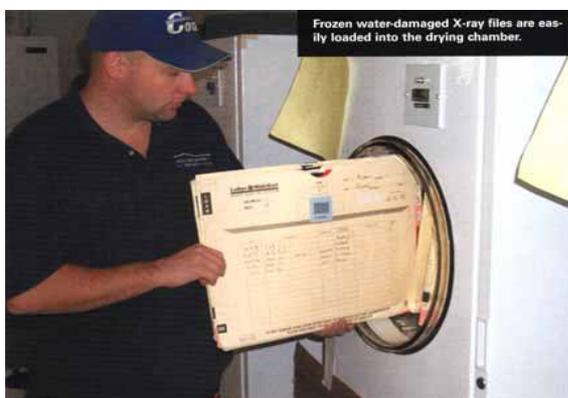
一. 冷冻干燥在低温下进行，因此对于许多热敏性的物质特别适用。如蛋白质、微生物之类不会发生变性或失去生物活力。食品的营养成分和风味损失很少，可以最大限度地保留原有的成分、味道、色泽和芳香。因此在医药、食品、植物学等方面得到广泛地应用。



二. 在低温下干燥时，物质中的一些挥发性成分损失很小，适合一些化学产品，药品和食品干燥。

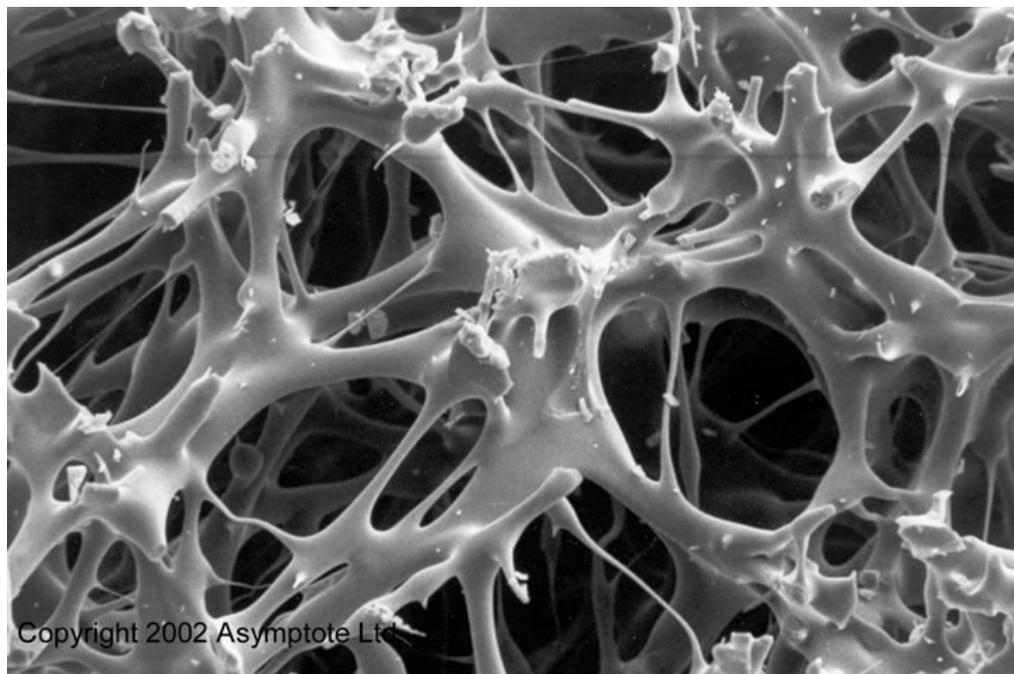
三. 在冷冻干燥过程中，微生物的生长和酶的作用无法进行，因此能保持原来的性状。

四. 由于在冻结的状态下进行干燥，因此体积几乎不变，保持了原来的结构，不会发生浓缩现象。



所以，在考古，档案保存方面也有特定的应用价值。

五. 由于物料在升华脱水以前先经冻结，形成稳定的固体骨架，所以水分升华以后，固体骨架基本保持不变、干制品不失原有的固体结构，保持着原有形状，多孔结构的制品呈海绵状具有很理想的速溶性和快速复水性。



冻干后的产品结构

六. 由于物料中水分在预冻以后以冰晶的形态存在，原来溶于水的无机盐之类的溶解物质被均匀分配在物料之中。升华时溶于水中的溶解物质就地析出，避免了一般干燥方法中因物料内部水分向表面迁移所携带的无机盐在表面析出而造成表面硬化。

七. 由于干燥在真空下进行，氧气极少，因此一些易氧化的物质得到了保护，同时因低温缺氧能灭菌或抑制某些细菌的活动。

八. 干燥能排除 95-99% 以上的水份，使干燥后产品能长期保存而不致变质。因脱水彻底、重量轻、适合长途运输和长期保存。在常温下采用真空包装保质期可达 3—5 年。冷冻干燥是保存生物特性敏感的组织及组织成份的最佳方法。因此，冷冻干燥目前在医药工业，食品工业，科研和其他部门得到广泛的应用。

九. 真空冷冻干燥的主要缺点是设备的投资和运转费用高，冻干过程长，产品成本高，但由于冻干后产品重量减轻运输费用减少了，能长期贮存，减少了物料变质损失，对某些农副产品深加工后减少了资源的浪费，提高了自身的价值。例如干血浆、干粉针剂。

1.2. 冷冻真空干燥的主要用途

1.2.1. 冻干技术在医药方面

生物制品：活性疫苗或血液制品，如：活菌菌苗——卡介苗，活毒疫苗——狂犬疫苗。

保持酶的活性，可以贮存在室温或冰箱中长达 2 年，临床证明用冻干骨再植能复原为正常骨质生理特性，效果良好。

1.2.3. 冻干技术在食品工业

已经采用冻干法加工的食品：

- 1、烹饪原料：肉、蛋、鱼、蔬菜等。
- 2、土特产品：蘑菇、黄花菜、香椿芽、苔菜以及各种山野菜等。
- 3、调味品：葱、蒜、姜、辅料、香料、香精、色素、汤汁等。
- 4、食品工业用的原料：奶粉、蛋粉、植物蛋白粉、茶叶、干果粉、肉粉、豆粉等。
- 5、饮料类：咖啡、菓珍 等
- 6、补品类：鳖粉、花粉、蜂王浆等。
- 7、水果类：香蕉、菠萝、草莓、桃、哈密瓜、苹果、梨等。
- 8、特殊食品：宇航、远洋、边防部队、野外作业、各种考察队用的食品。

正在用冻干法开发的食品：

- 1、新型方便食品：冻干法生产的维生素、大豆粉、花生粉等，以保证方便食品的营养成分。第二代方便食品是用冻干的海带粉、海藻胶、天然水果粉、鱼粉、兔肉粉、牛肉粉等制成的。
- 2、粉末蔬菜：蔬菜冻干后磨成粉末加入面粉制成面条、饼干、糕点、饮料、糖果、保存蔬菜营养、纤维质和风味、各种保健食品。
- 3、颗粒蔬菜：将油菜、菠菜、萝卜叶、芹菜、豌豆、胡萝卜、南瓜 雪里红等八种蔬菜混合。冻干成一种叫“素食颗粒”的制品、含丰富叶绿素、胡萝卜素、各种维生素、矿物质营养素等天然营养物质又有鲜美的味道。

1.3. 冷冻真空干燥的历史

它是一门古老的现代技术：诞生早。

1811 年：诞生，用于生物体的脱水。

1813 年：真空低温条件下，水容易汽化。

1909 年：用于保存菌种、病毒和血清。

1911 年：冻干比其他方法干燥活菌数高。

1935 年：首次在真空冷冻干燥过程中采用主动加热的方法使升华干燥过程大为强化，干燥时间短，因而可用于生产。

1940 年：冻干人血浆开始进入市场。

1942 年：用于医药工业，第二次世界大战时，由于输血的需要，必须发展血液制品，同时抗生素的需要量也急剧增加，促使真空冷冻干燥技术开始用于医药工业中。

1943 年：最原始的真空冷冻干燥食品的设备出现在丹麦。

说它是现代技术因为它已加入现代高新技术领域的行列。人体各器官的保存和再植是现代医学研究的课题之一。营养保健食品是现代人们生活的追求。航天飞机用的超轻隔热陶瓷，是现代科学的热门话题之一。低温超导材料等纳米级超细微粉材料的制备。

以上都需要真空冷冻干燥技术与设备。

1.4. 冷冻真空干燥在生物研制中的地位

上游：清洗、研磨、培养、发酵

中游：固液分离（离心、过滤、沉淀）、细胞破壁（超声、高压剪切、渗透压、表面活性剂和溶壁酶等）、蛋白质纯化（沉淀法、色谱分离法和超滤法等）

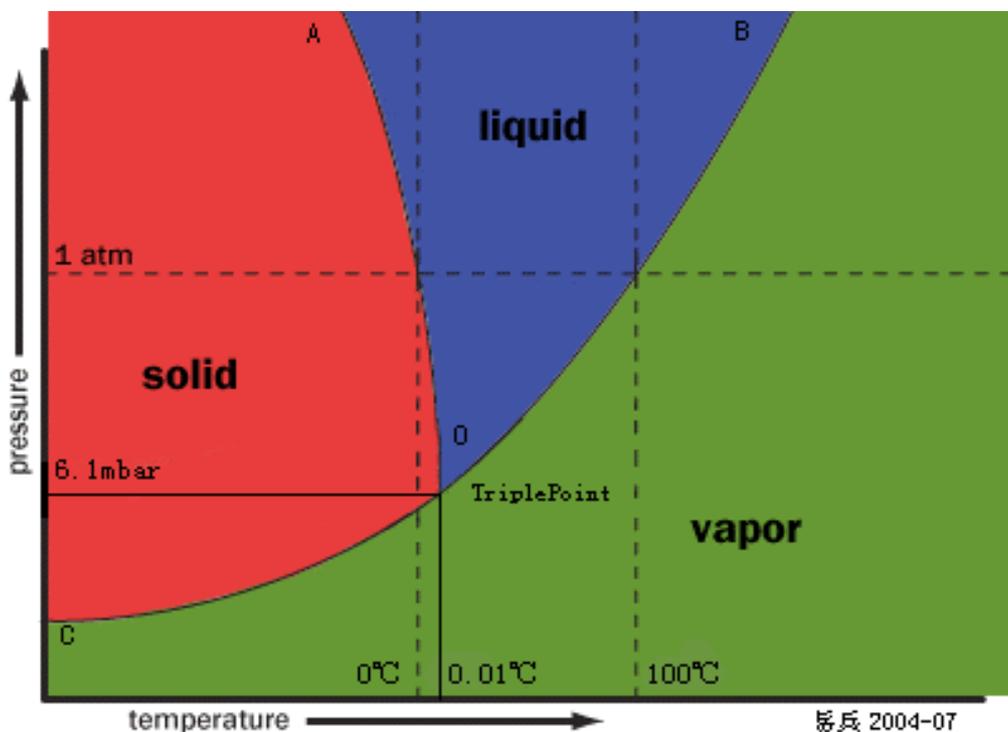
下游：干燥（真空干燥和冰冻干燥等），产品的包装处理技术。

2. 冷冻干燥原理

真空冷冻干燥是先将湿物料共晶点（三相点）温度以下冻结，使水分变成固态的冰，然后在适当的真空度下，使冰直接升华为水蒸汽，再用真空系统中的冷凝器将水蒸汽冷凝，从而获得干燥制品的技术。

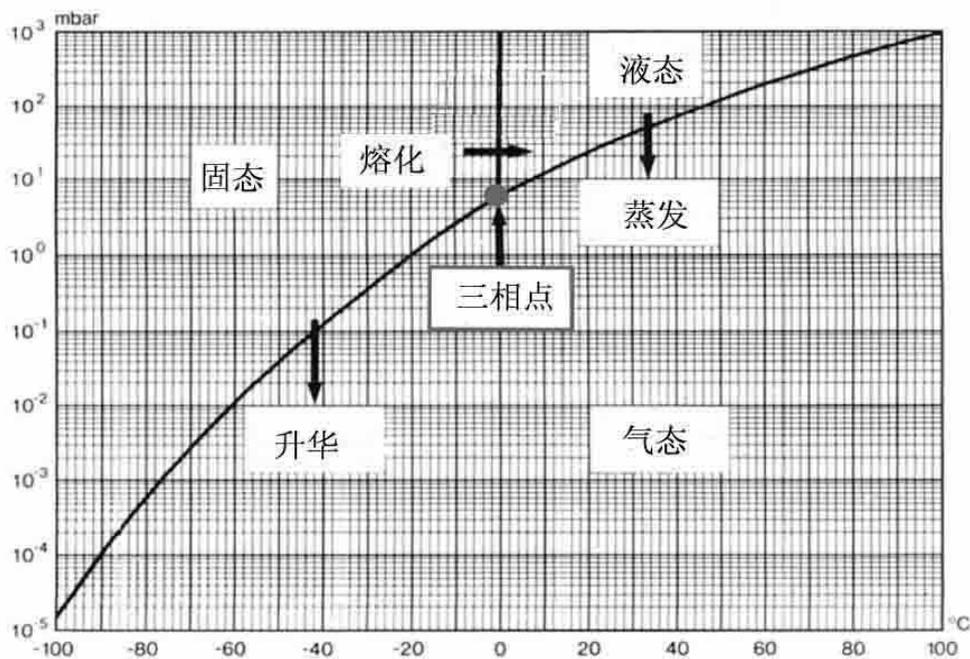
2.1. 冷冻干燥的基础概念

1、水的相图



2、冰的饱和蒸气压曲线

°C	△mbar	°C	△mbar	°C	△mbar	°C	△mbar
0	6.110	-20	1.030	-40	0.120	-60	0.011
-1	5.620	-21	0.940	-41	0.110	-61	0.009
-2	5.170	-22	0.850	-42	0.100	-62	0.008
-3	4.760	-23	0.770	-43	0.090	-63	0.007
-4	4.370	-24	0.700	-44	0.080	-64	0.006
-5	4.020	-25	0.630	-45	0.070	-65	0.0054
-6	3.690	-26	0.570	-46	0.060	-66	0.0047
-7	3.380	-27	0.520	-47	0.055	-67	0.0047
-8	3.010	-28	0.470	-48	0.050	-68	0.0035
-9	2.840	-29	0.420	-49	0.045	-69	0.0030
-10	2.560	-30	0.370	-50	0.040	-70	0.0026
-11	2.380	-31	0.340	-51	0.035	-71	0.0023
-11	2.170	-32	0.310	-52	0.030	-72	0.0019
-13	1.980	-33	0.280	-53	0.025	-73	0.0017
-14	1.810	-34	0.250	-54	0.024	-74	0.0014
-15	1.650	-35	0.220	-55	0.021	-75	0.0012
-16	1.510	-36	0.200	-56	0.018	-76	0.0010
-17	1.370	-37	0.180	-57	0.016	-77	
-18	1.250	-38	0.160	-58	0.014	-78	
-19	1.140	-39	0.140	-59	0.012	-79	



3、20°C空气在不同压强下的分子平均自由程

P(托)	1	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-9}
λ (厘米)	4.72×10^{-3}	4.72	47.2	472	4720	4720

4、真空换算

	帕	托	毫巴 mbar	大气压	工程大气压	磅/英寸 ²
--	---	---	---------	-----	-------	-------------------

	Pa	Torr		atm	am	² lb/in ²
1 Pa	1	7.5×10 ⁻³	10 ⁻²	9.86923×10 ⁻⁶	1.0197×10 ⁵	1.450×10 ⁻⁴
1 Torr	133.32	1	1.3332	1.31579×10 ⁻³	1.3595×10 ⁻³	1.934×10 ⁻²
1 mbar	10 ²	7.5×10 ⁻¹	1	9.86923×10 ⁻⁴	1.0197×10 ⁻³	1.450×10 ⁻²
1 atm	101325	760	1013.25	1	1.0333	14.696
1 am	98066.3	735.56	980663×10 ⁻³	0.967839	1	14.223
1 lb/in ²	6895	51.715	68.95	6.805×10 ⁻²	7.031×10 ⁻²	1

5、不同压强下空气分子密度

P(托)	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁹
n ₀ (个/厘米 ³)	4×10 ¹⁶	4×10 ¹³	4×10 ¹²	4×10 ¹¹	4×10 ¹⁰	4×10 ⁷

6、冻干过程

冷冻干燥过程包含三个步骤：

预冻，为接下来的升华过程准备样品，将产品冻到凝固点以下 10-20℃。

主冻干，在此过程中，冰升华而不融化。

后冻干，在此过程中，键和于固体物质的残留水分被除去，从而留下干燥样品，这一步骤对保存样品的稳定性非常重要。

4、冰点（凝固点）

单一产品凝固点可从下列途径获得：

产品或化合物的热力学值（从化学手册、产品说明、参考资料中查）

5、共熔点（共晶点）

溶液中的全部物质凝固的温度，这在科学实验中特别重要。

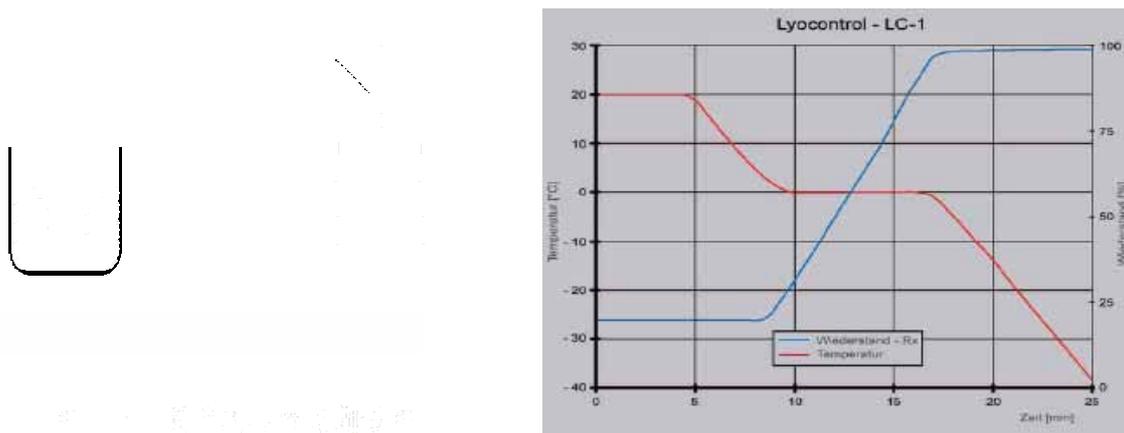
需要冻干的产品，一般是预先配制成水的溶液或悬浊液，因此它的冰点与水就不相同了，水在 0℃时结冰，而海水却要在低于 0℃的温度才结冰，因为海水也是多种物质的水溶液。实验指出溶液的冰点将低于溶媒的冰点。

另外，溶液的结冰过程与纯液体也不一样，纯液体如水在 0℃时结冰，水的温度并不下降，直到全部水结冰之后温度才下降，这说明纯液体有一个固定的结冰点。而溶液却不一样，它不是在某一固定温度完全凝结成固体，而是在某一温度时，晶体开始析出，随着温度的下降，晶体的数量不断增加，直到最后，溶液才全部凝结。这样，溶液并不是在某一固定温度时凝结。而是在某一温度范围内凝结，当冷却时开始析出晶体的温度称为溶液的冰点。而溶液全部凝结的温度叫做溶液的凝固点。因为凝固点就是融化的开始点（既熔点），对于溶液来说也就是溶质和溶媒共同熔化的点。所以又叫做共熔点。可见溶液的冰点与共熔点是不相同的。共熔点才是溶液真正全部凝成固体的温度。

显然共熔点的概念对于冷冻干燥是重要的，因为冻干产品可能有盐类、糖类、明胶、蛋白质、血球、组织、病毒、细菌等等的物质。因此它是一个复杂的液体，它的冻结过程肯定也是一个复杂的过程，与溶液相似，也有一个真正全部凝结成固体的温度。即共熔点。由于冷冻干燥是在真空状态下进行。只有产品全部冻结后才能在真空下进行升华，否则有部分液体存在时，在真空下不仅会迅速蒸发，造成液体的浓缩使冻干产品的体积缩小；而且溶解在水中的气体在真空下会迅速冒出来，造成象液体沸腾的样子，使冻干产品鼓泡，甚至冒出瓶外。这是我们所不希望的。为此冻干产品在升华开始时必须要冷到共熔点以下的温度，使冻干产品真正全部冻结。

在冻结过程中，从外表的观察来确定产品是否完全冻结成固体是不可能的；靠测量温度也无法确定产品内部的结构状态。而随着产品结构发生变化时电性能的变化是极为有用的，特别是在冻结是电阻率的测量能使我们知道冻结是在进行还是已经完成了，全部冻结后电阻率将非常大，因此溶液是离子导电。冻结是离子将固定不能运动，因此电阻率明显增大。而有少量液体存在时电阻率将显著下降。因此测量产品的电阻率将能确定产品的共熔点。

共熔点的获取：温度-电阻曲线当由液态转变为固态，产品的电阻发生变化，记录温度-电阻曲线，温度曲线与电阻曲线的相交点即是凝固点。这对确定冷冻范围非常重要。



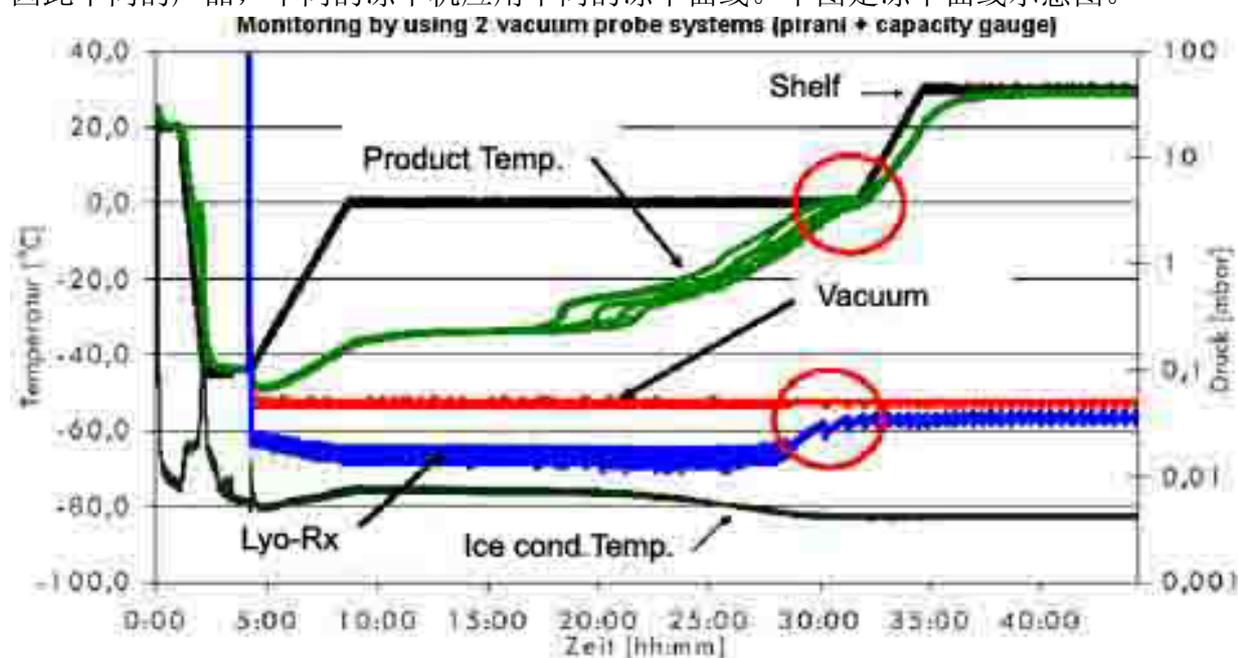
由于电子技术的发展利用记录仪技术可以很能容易地测定出溶液的共熔点。

物质	共熔点°C	物质	共熔点°C
0.85%氯化钠溶液	-22	丙酮	-94.6
10%蔗糖溶液	-26	丙烯	-185.25
40%蔗糖溶液	-33	甲苯	-95
10%葡萄糖溶液	-27	甲醇	-97.8
2%明胶、10%葡萄糖溶液	-32	脱脂牛奶	-26
2%明胶、10%蔗糖溶液	-19	马血清	-35

牛奶	-13	疫苗	-25
脱脂牛奶	-26	丙烯	-185.25
牛奶	-13	苯乙腈 C6H4CH2CN	-23.8
疫苗	-25	苯乙烯 C6H5CH:CH2	-30.6

6、冻干曲线

在冻干过程中，把产品和搁板的温度、冷凝器温度和真空度对照时间划成曲线，叫做冻干曲线。一般以温度为纵坐标，时间为横坐标。冻干不同的产品采用不同的冻干曲线。同一产品使用不同的冻干曲线时，产品的质量也不相同，冻干曲线还与冻干机的性能有关。因此不同的产品，不同的冻干机应用不同的冻干曲线。下图是冻干曲线示意图。



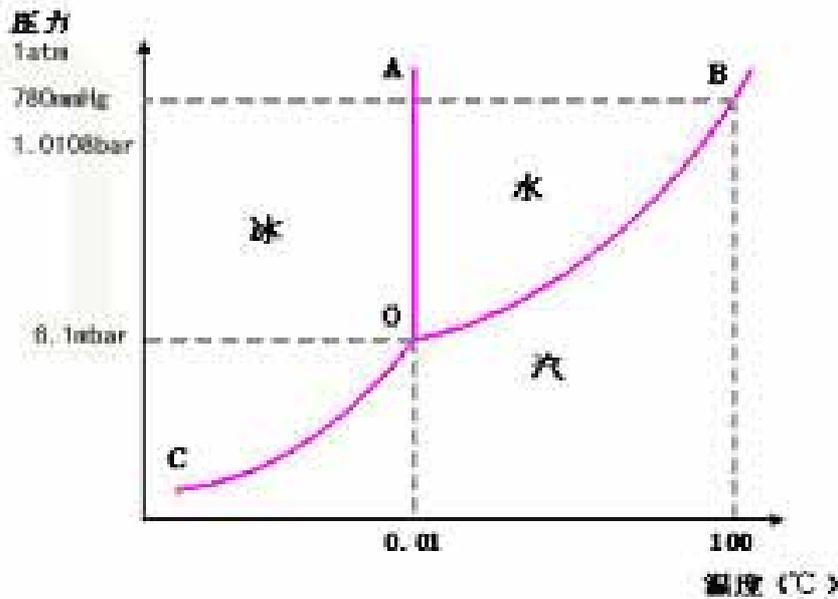
冻干曲线对实验和生产有重要的指导意义。

2.2 真空冷冻干燥的基本原理

真空冷冻干燥技术涉及的理论内容非常丰富，但其最基本的原理却可以简单地概括为：将待干燥的含水物料冻结后，置入密闭容器并维持系统的高真空，同时向系统供热，使水分直接从固态升华为气态，实现脱水。

现在我们来查看水的相图。

冷冻干燥基本原理是基于水的三态变化。水（ H_2O ）有三种相态，即固态、液态和气态，三种相态既可以相互转换又可以共存。其变化关系可由水（ H_2O ）的三相图表示：

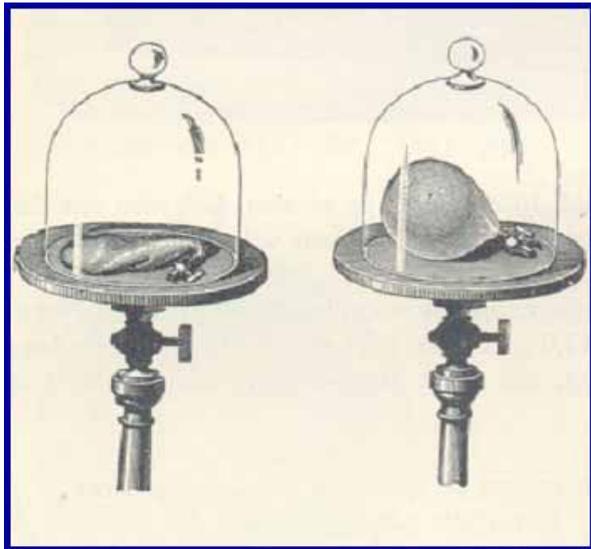


水的三相图

图中 OA、OB、OC 三条曲线分别表示冰-水、水-水蒸气、冰-水蒸气两相共存时水蒸气与温度之间的关系，分别称为融化曲线、汽化曲线和升华曲线。O 点称为三相点，所对应的温度为 0.01°C ，水蒸气压为 6.11mbar (4.58mmHg , 611Pa)，在这样的温度和水蒸气压下，水、冰、水蒸气三者可共存且相互平衡。当温度或压力变化，就会发生一相到另一相的突变。冷冻到固态的水溶液改变改变温度或压力就会发生由固态到气态的相变-升华。在高真空状态下，利用升华原理，使预先冻结的物料中的水份，不经过冰的融化，直接以冰态升华为水蒸汽被除去，从而达到冷冻干燥的目的。因此，真空冷冻干燥又被称为升华干燥。从理论上说，真空冷冻干燥的操作区域只需在水的三相点以下即可。但实际的操作条件要苛刻得多，通常在 $0.5\text{—}1.5\text{mbar}$ 的真空度和 -25°C 左右温度下，才能保证冷冻干燥的顺利进行。

2. 1 真空条件

冰在一定温度下的饱和蒸汽压大于环境的水蒸气分压时即可开始升华，这是产生升华所必需的条件



- ◆ 1,0 mbar 压力下 1 m³ 蒸气
- ◆ 0,1 mbar 压力下 10 m³ 蒸气
- ◆ 0,01 mbar 压力下 100 m³ 蒸气

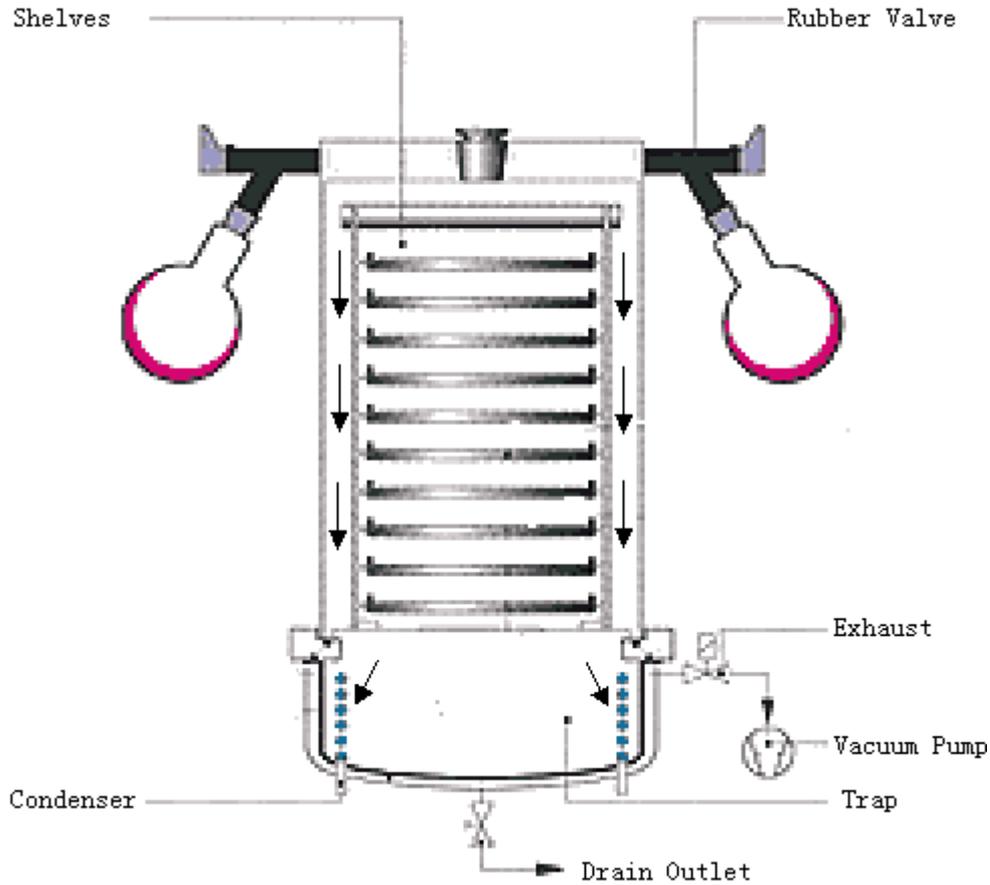
气体分子在两次连续碰撞之间所走的距离称为平均自由程，它与压力成反比。在常压下，其值很小，升华的水分子很容易与气体碰撞又返回到蒸汽源表面，因而升华速度很慢。随着压力降低 13.3Pa (0.133mbar) 以下，平均自由程增大 10^5 倍，使升华速度显著加快，飞离出来的水分子很少改变自己的方面，从而形成了定向的蒸汽流。所以，环境的水蒸气分压低于冰在一定温度下的饱和蒸汽压，即真空度是维持升华所必需的第一个条件。

2. 2 温度条件

比制品温更低的冷阱（凝结器）对水水蒸气的抽吸与捕获作用，则是维持升华所必需的条件。

真空泵在冻干机中起着抽除永久气体的作用，以维护升华所必需的低压强。1g 水蒸气在常压下为 1.25L 而在 0.133mbar 时却膨胀为 10000 升，普通的真空泵在单位时间内抽除如此大量的体积是不可能的。所以必须要让这些水蒸气重新凝结为冰而不返回产品，这就是专门捕集水蒸气的冷阱。

制品与凝结的温度差通常为 -25°C 与 -50°C 。冰在该温度下的饱和蒸汽压分别为 0.630mbar 和 0.040mbar,因而在升华面与冷凝面之间便产生了一个相当大的压力差,如果此时系统内的不凝性气体分压可以忽略不计,它将促使制品升华出来的水蒸气,以一定的流速定向地抵达凝结器表面结成冰霜。（下图）因此，比制品温更低的凝结器对水水蒸气的抽吸与捕获作用，则是维护升华所必需的第一个条件。



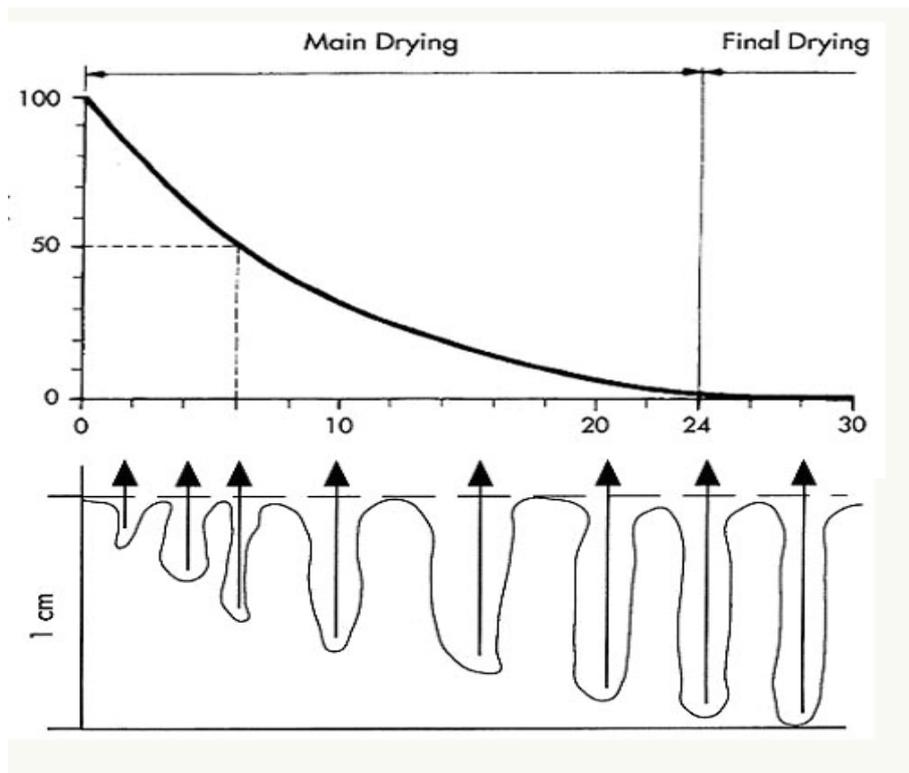
2. 3 能量条件

给产品一定程度的加热，是加快并最终完成冻干的能量条件。

出于两个原因，给产品加热是不可或缺的：

1、分子束缚力

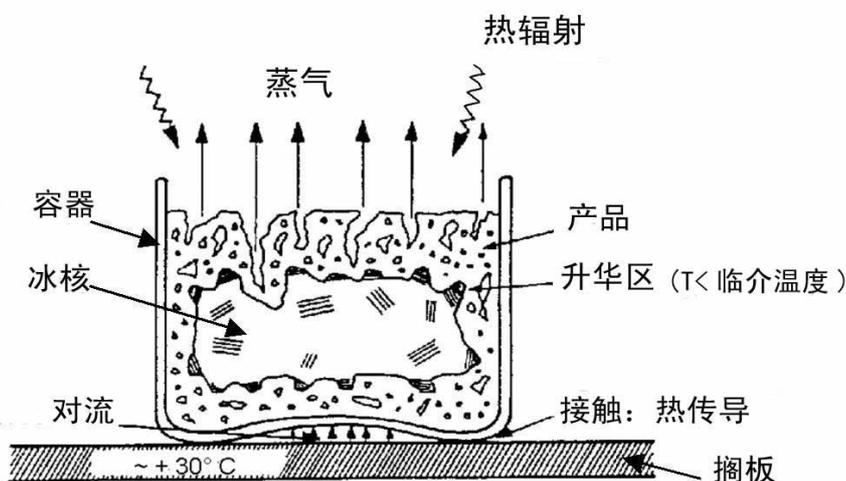
上面讲到的实现产品冻干的条件没有考察溶液成份的情况，实际上，按前面的冻干条件一般只能得到含水量 10% 的产品。实践经验表明，残余水分干燥的时间与大量升华的时间几乎相等有时甚至还会超过。



这剩下的残余水分，与自由状态的水在物理化学性质上有所不同，残余水分包括了化学结合之水与物理结合之水，诸如化合的结晶水结晶、蛋白质通过氢键结合的水以及固体表面或毛细管中吸附水等。由于残余水分受到种引力的束缚，其饱和蒸汽压则是不同程度的降低，因而干燥速度明显下降。需要提高制品温度促进残余水分的气化，但随着制品温度与板温逐渐靠拢，热传导变得更为缓慢，需要耐心等待相当长的一段时间，

2、升华热

冰的升华热约为 2822J/克，如果升华过程不供给热量，那末制品只有降低内能来补偿升华热，直至其温度与凝结器温度平衡后，升华也就停止了。为了保持升华与冷凝来的温度差，必须对制品提供足够的热量。



现代冻干技术，就是成功地从理论上和实践中满足了实现冻干的三个条件，才使冻干技术得到长足发展。

讨论题目

1、升华的水分被真空泵抽走？

在干燥过程中产生的水蒸气不是由真空泵抽走，而是由冷阱捕捉。真空泵的作用是，降低不凝结气体的分压使得水蒸气由产品转移到冷阱。当然也在冻干开始时，有少数的水蒸气被真空泵抽走。因此，真空泵装有气体镇流装置。



2、冻干是否结束是如何判断的？

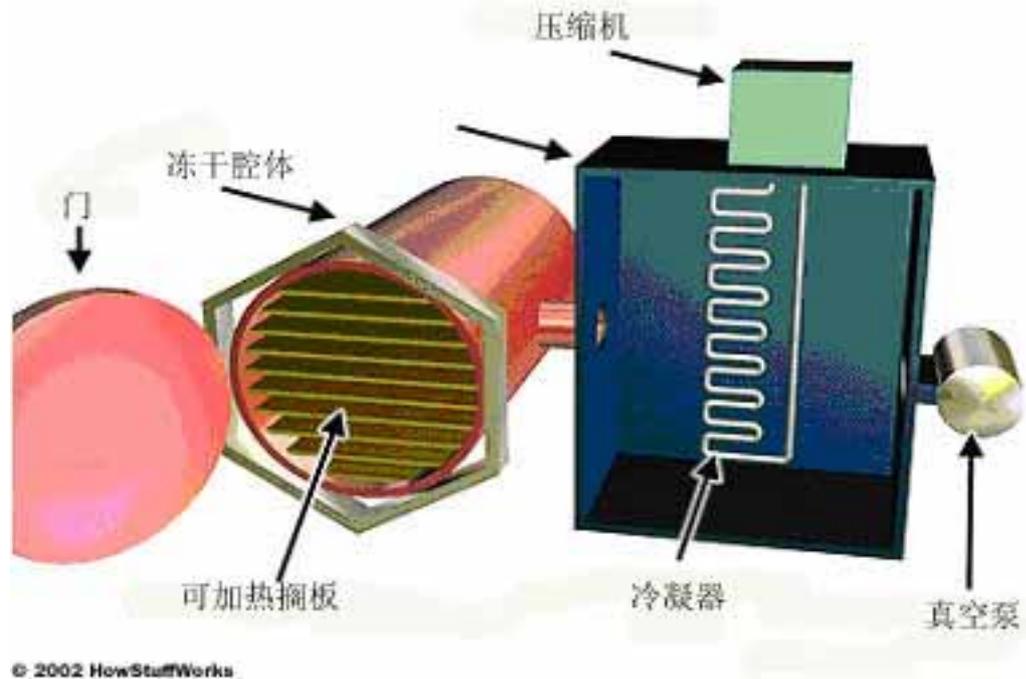
当前的主要方法是经验，以及测试，规范的在线测试方法还没有普及。对于研发工作不利。

3. 冻干的工艺

3.1. 冻干机的组成

产品的冷冻干燥需要在一定装置中进行，这个装置叫做真空冷冻干燥机，简称冻干机。

冻干机按系统分，由致冷系统、真空系统、加热系统、和控制系统四个主要部分组成。按结构分，由冻干腔体、冷凝器或称冷阱、压缩机、真空泵和阀门、电气控制元件等组成。如图是冻干机组成示意图。



干燥腔体是一个能够致冷到 -40°C 左右，能够加热到 $+100^{\circ}\text{C}$ 以下的高低温箱，也是一个能抽成真空的密闭容器。它是冻干机的主要部分，需要冻干的产品就放在箱内分层的金属板层上，对产品进行冷冻，并在真空下加热，使产品内的水份升华而干燥。

冷凝器同样是一个真空密闭容器，在它的内部有一个较大表面积的金属吸附面，吸附面的温度能降到 -40°C 以下，并且能恒定地维持这个低温。冷凝器的功用是把冻干箱内产品升华出来的水蒸气冻结吸附在其金属表面上。

腔体、冷凝器、真空管道和阀门，再加上真空泵，便构成冻干机的真空系统。真空系统要求没有漏气现象，真空泵是真空系统建立真空的重要部件。真空系统对于产品的迅速升华干燥是必不可少的。

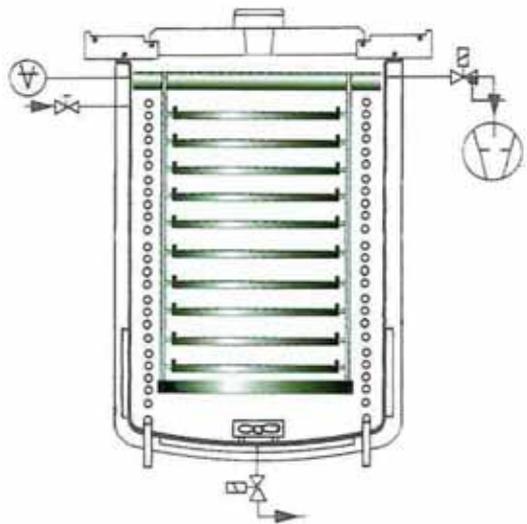
致冷系统由压缩机与腔体、冷凝器内部的管道等组成。压缩机的功用是对腔体和冷凝器进行致冷，以产生和维持它们工作时所需要的低温。

加热系统的作用是对腔体内的产品进行加热，以使产品内的水份不断升华，并达到规定的残余水份要求。

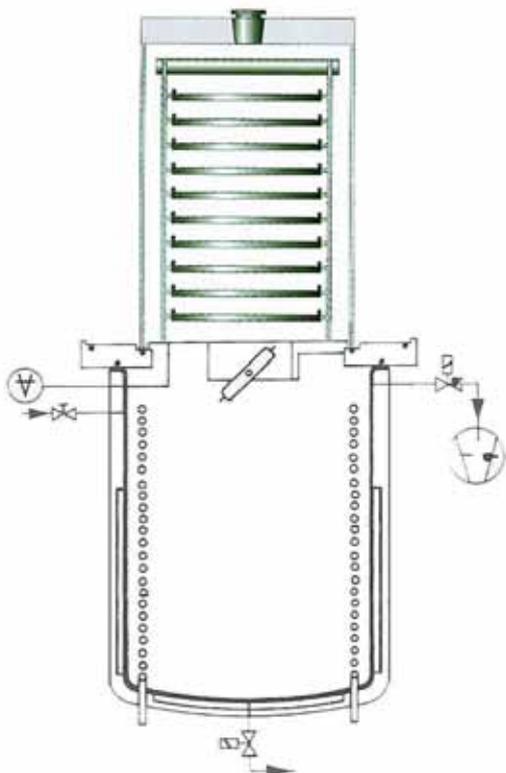
控制系统由各种控制开关，指示调节仪表及一些自动装置等组成，它可以较为简单，也可以很复杂。一般自动化程度较高的冻干机则控制系统较为复杂。控制系统的功用是对冻干机进行手动或自动控制，操纵机器正常运转，以冻干出合乎要求的产品来。

3.2. 基本冻干方法

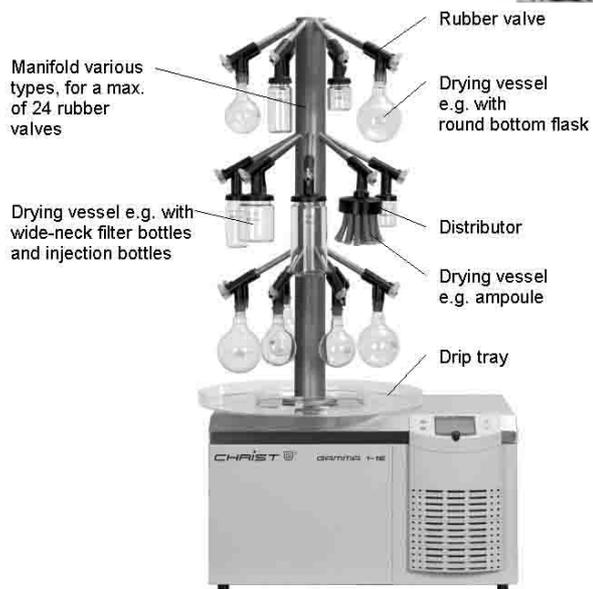
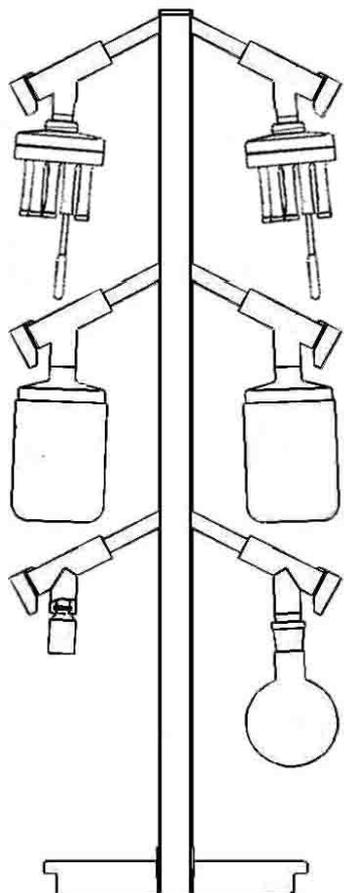
3.2.1. 方法 A: 在冷阱中的有温度控制的搁板上进行冻干（单腔）



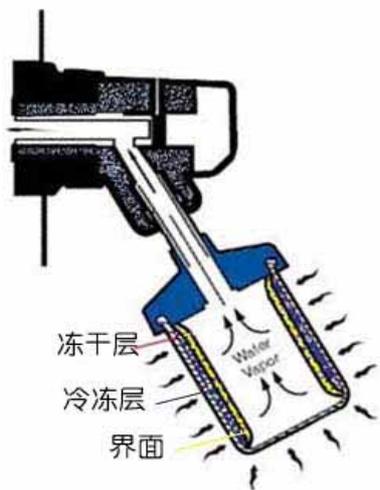
3.2.2. 方法 B : 在冷阱外的有温度控制的搁板上分别进行冻干 (双腔)



3.2.3. 方法 C : 在多岐管中进行冻干 (双腔)



在外挂瓶中冻干



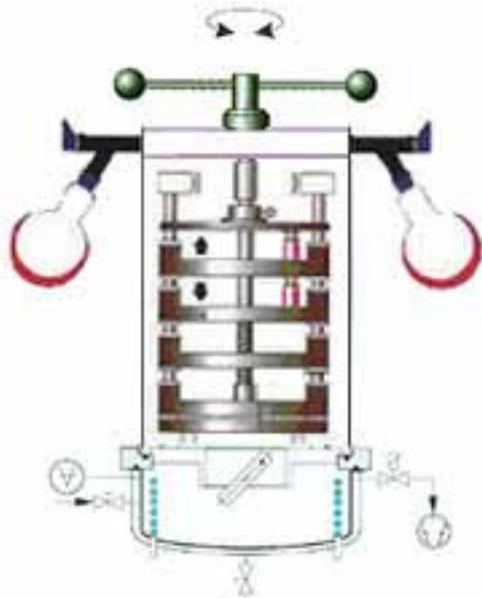


在安瓿瓶中冻干



使用西林瓶





3.2.4. 冻干过程的控制

从预冻—主冻干—后冻干—后序处理（充惰性气体、压盖、排气、解冻）的阶段参数设定，和每个阶段的程序步设定。

冻干过程中共熔点的监测、冻干终点的监测

冻干曲线的获取



VALUES	MANUAL	PROGRAM	OPTIONS	?
SET VALUE	Shelf Temperature		-20 °C	
	Vacuum		Atm mbar	
	Safety Pressure		Atm mbar	
	Section Time		h:min	
ACT VALUE	Time h:min	Sec. h:min	Vacuum mbar	
	8:01	0:00	0.010	
	Condens. °C	Shelf °C	Product °C	
	-60	+20	-35	

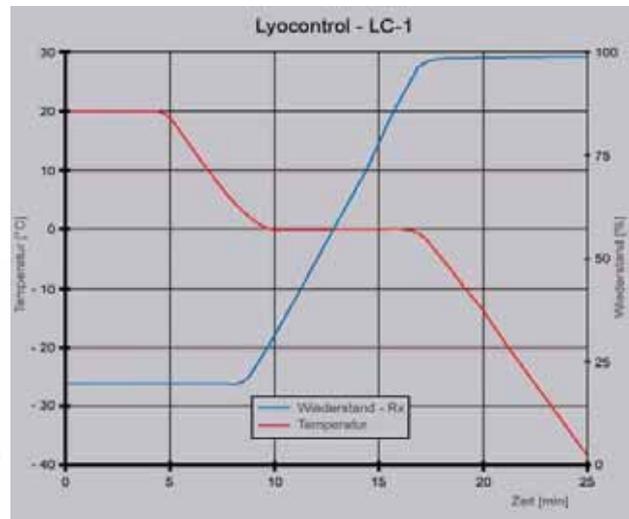
VALUES	MANUAL	PROGRAM	OPTIONS	?
01. Christ		◀ Load		
02. <----->		◀ Modify		
03. <----->		◀ Copy		
04. <----->		◀ Delete		
05. Blood Plasma		◀ New		
06. <----->				
07. <----->				
08. <----->				
09. <----->				
10. <----->				
11. to 20.				
21. to 30.				
Close				

■ StandBy ■ Manual Freezing

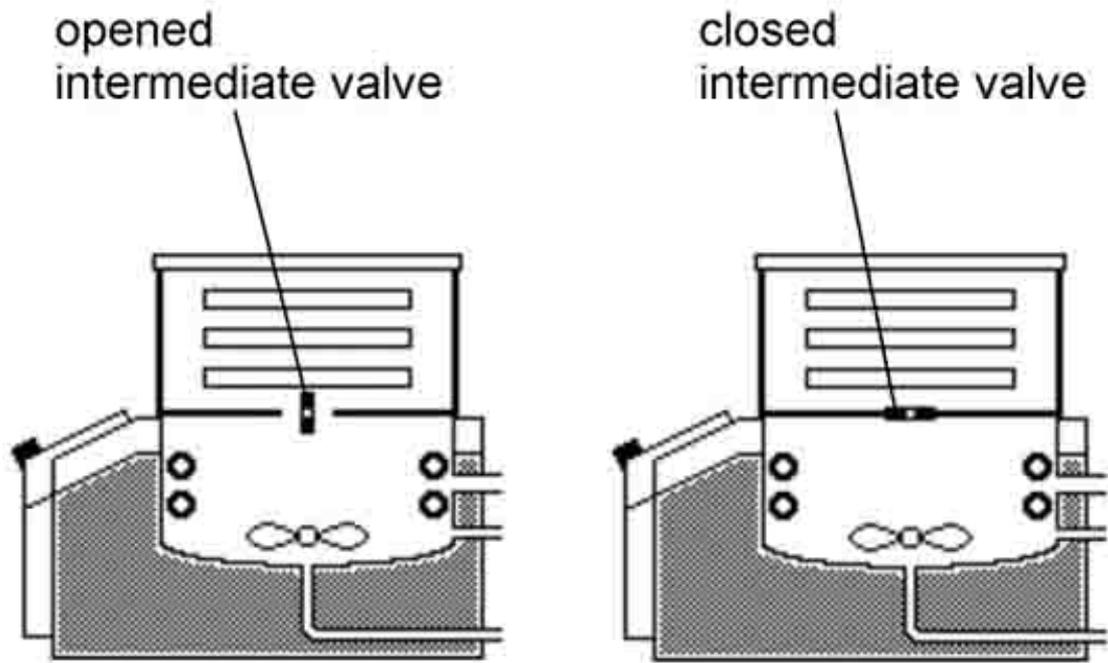
VALUES	MANUAL	PROGRAM	OPTIONS	?
Prog. 05 Blood Plasma a abc/Unlock				
◀ Section-No. 01 02 03 ▶				
Phase	Prep	Freeze	Freeze	
Section Time		1:00	1:00	
Shelf Temp.	+20	-30	-30	
Vacuum				
Safety Pressure				
Insert Sec.				
Delete Sec. Add.Set Values				

■ StandBy ■ Manual Freezing

3.2.5. 共熔点的测定



3.2.6. 冻干终点确定



冷冻干燥的工艺是这样的：在冻干之前，把需要冻干的产品分装在合适的容器内，一般是玻璃瓶或安瓶，装量要均匀，蒸发表面尽量大而厚度尽量薄些；然后放入与冻干腔体尺寸相适应的金属盘内。装箱之前，先将冻干腔体进行空箱降温，然后将产品放入冻干腔体内进行预冻，抽真空之前要根据冷凝器冷冻机的降温速度提前使冷凝器工作，抽真空时冷凝器应达到 -40°C 左右的温度，待真空度达到一定数值后（通常应达到 0.1mbar 以上的真空度），即可对箱内产品进行加热。一般加热分两步进行，第一步加温不使产品的温度超过共熔点的温度；待产品内水份基本干完后进行第二步加温，这时可迅速地使产品上升的规定的最高温度。在最高温度保持数小时后，即可结束冻干。

整个升华干燥的时间约 12-24 小时左右，与产品在每瓶内的装量，总装量，玻璃容器的形状、规格，产品的种类，冻干曲线及机器的性能等等有关。

冻干结束后，要放干燥无菌的空气进入干燥箱，然后尽快地进行加塞封口，以防重新吸收空气中的水份。

3.3. 冻干过程

1、阶段 1：预冻

1.1 冷冻行为

冷冻进程确定了固溶体的显微结构以及最终产品的显微结构。

注射用药物的的冷冻常发生在低于平衡点 B 以下 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$ （过冷）

冷冻行为就是结晶（共晶温度）或无定形（玻璃体转折温度 T_g ）

冷冻的药物，若部分或全部成为无定形的“蛋糕”就会丧失其结构而结块。

原因：在高于转折温度 T_g 若干温度，玻璃体材料进入崩塌温度 T_c ，粘度迅速下降，产生玻璃体“流动”。

用户喜欢漂亮的蛋糕面不是僵硬的面块。

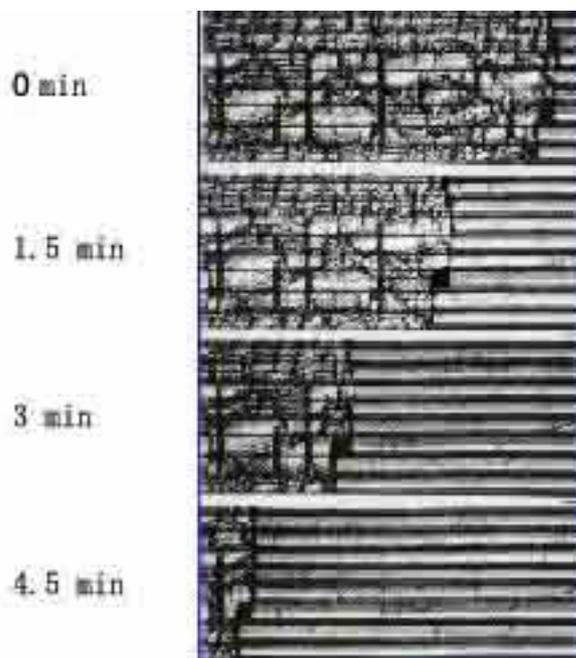
有些药物在无定形体中其退化速度会减慢。

结晶物更容易冻干。

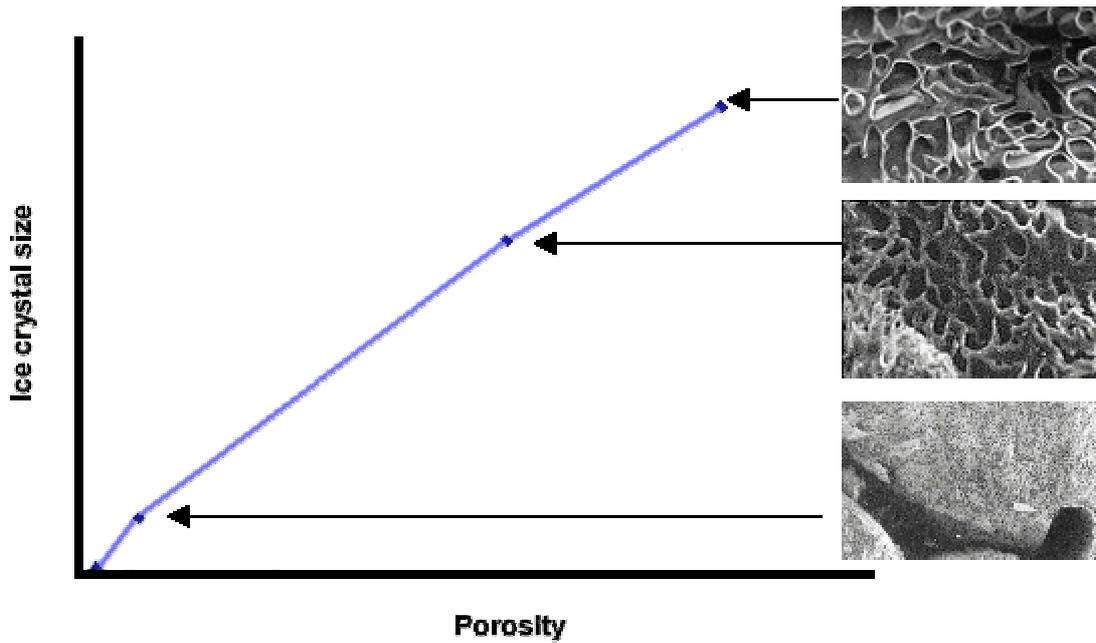
1. 2 预冻

温度：必须过冷，温度低于物质的实际冰点很多；**低于样品的共熔点 $10\sim 20^\circ\text{C}$**

冷速：影响结冰的结构。快冷，冰晶小，相互之间的孔隙小，阻碍水蒸汽的排出，所以干燥时间长；慢冷，结晶大，相互之间的孔隙大，利于水蒸汽的排出，所以干燥时间短。



冷冻方式：影响物质结构，若在西林瓶中冷冻，当放在冷板上时，结晶从底部向上生长；当浸入冷冻液中时，结晶从底部向上和从四周向内生长。由于有的物质会在表面形成一层玻璃体，阻碍内部水蒸气的溢出，就要用一定的冷冻条件来影响冷冻过程，防止生成这种“皮肤”。



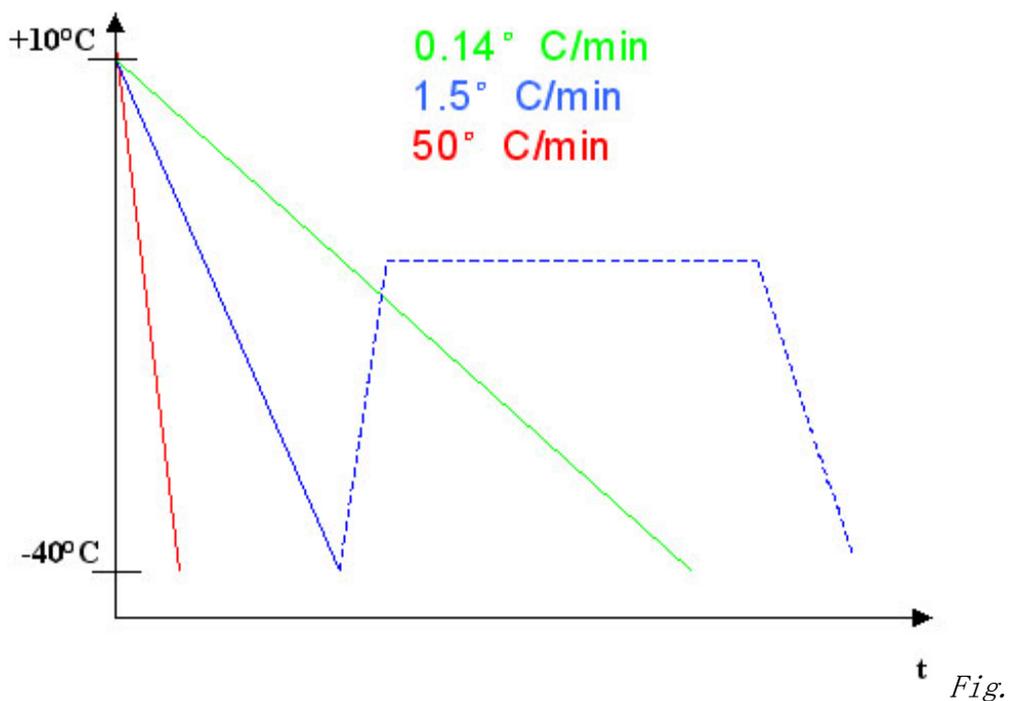
冰晶粒度----孔隙度

共晶点：要认识到，溶液中可能不止一个共晶点，甚至没有共晶点。冷冻温度要远低于最低共晶点以下，并且在主冻干时也要维持这个温度。

1. 3 冷冻速度快冷（在液 N₂中，冷冻速度约 50°C /min）

慢冷（冷冻速度约 0.14°C /min）

中冷（冷冻速度约 1.5°C /min）热处理（如冷冻速度约 1.5°C/min, -10°C 下保持 5h）



冷冻速度取决于要被冻干的产品的类型及要求。测试是基本的。

细菌： 慢冷，低于 $0.5^{\circ}\text{C} / \text{min}$;

病毒、无机物： 正常冷冻， $0.5^{\circ}\text{C} \sim 1.0^{\circ}\text{C} / \text{min}$;

各种细胞： 相对快冷， $1.0^{\circ}\text{C} \sim 3.0^{\circ}\text{C} / \text{min}$;

预冻意味着：

降低产品温度直到干燥温度（共晶温度以下 10°C ），有时有必要更低，是为了使产品整体冻透。

预冻过程不需要真空，所以是在大气压下进行。

1. 4 产品容器

产品在进行冷冻干燥时，需要装入适宜的容器，然后进行预先冻结，才能进行升华干燥。预冻过程不仅是为了保护物质的主要性能不变；而且要获得冻结后产品有合理的结构以利于水份的升华；还要有恰当的装量，以便日后的应用。

产品的分装通常有散装和瓶装二种方式。散装可以采用金属盘，饭盒或玻璃器皿；瓶装采用玻璃瓶和安瓿。玻璃瓶又有血浆瓶。疫苗瓶和青霉素小瓶等，安瓿也有平底安瓿、长安瓿和圆安瓿等；这些需根据产品的日后使用情况来决定，瓶子还需配上合适的胶塞。

各种容器在分装之前要求清洗干净并进行灭菌处理。

需要冻干的产品需配制成一定浓度的液体，为了能保证干燥后有一定的形状，物质含量在 $10\sim 15\%$ 之间最佳。

产品分装到容器有一定的表面积与厚度之比。表面积要大一些，厚度要小些。表面积大有利于升华，产品厚度大不利于升华。一般分装厚度不大于 10mm 。有些产品需用大瓶。并冻干较大量的产品时，可以采用旋冻的方法冻成壳状，或倾斜容器冻成斜面，以增大表面积，减小厚度。

1. 5 预冻方法

产品的预冻方法有冻干腔体内预冻法和箱外预冻法。

箱内预冻法是直接把产品放置在冻干机冻干腔体内的多层搁板上，由冻干机的冷冻机来进行冷冻。大量的小瓶和安瓿进行冻干时为了进箱和出箱方便，一般把小瓶或安瓿分装在若干金属盘内，再装进箱子。为了改进热传递，有些金属盘制成可分离式，进箱时把底抽走，让小瓶直接与冻干腔体的金属板接触；对于不可抽低的盘子要求盘底平整，以获得产品的均一性。采用旋冻法的大血浆瓶要事先冻好后加上导热用的金属架或块后再进行冷冻。

箱外预冻有二种方法。有些小型冻干机没有进行预冻产品的装置。只能利用低温冰箱或酒精加干冰来进行预冻。另一种是专用的旋冻器，它可把大瓶的产品边旋转边冷冻成壳状结构。然后再进入冻干腔体内。

还有一种特殊的离心式预冻法，离心式冻干机就采用此法。利用在真空下液体迅速蒸发，吸收本身的热量而冻结。旋转的离心力防止产品中的气体溢出，使产品能“平静地”冻结成一定的形状。

转速一般为 800 转/分左右。

冷冻会对细胞和生命体产生一定的破坏作用，其机理是非常复杂的。目前尚无统一的理论，但一般认为主要是由机械效应和溶质效应引起。

生物物质的冷冻过程首先是从纯水结冰开始，冰晶的生长逐步造成电解质的浓缩。随后是低共熔混合物凝固。最后全部变为固体。

机械效应是细胞内外冰晶生长而产生的机械力量引起的。特别是对于有细胞膜的生命体影响较大。一般冰晶越大，细胞膜越易破裂，从而造成细胞死亡；冰晶小，对细胞膜的机械损伤也较小。

缓慢冷冻产生的冰晶较大，快速冷冻产生的冰晶较小；就此而言。快速冷冻对细胞的影响较小。缓慢冷冻容易引起细胞的死亡。

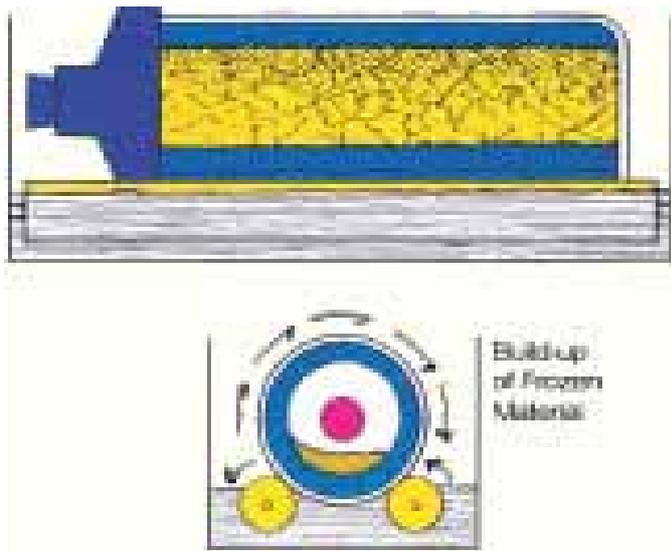
溶质效应是由于水的冻结使间隙液体逐渐浓缩，从而使电解质的浓度增加，蛋白质对电解质是较敏感的。电解质浓度的增加引起蛋白质的变性，而使细胞死亡；另外电解质浓度的增加会使细胞脱水而死亡。间隙液体浓度越高。上述原因引起的破坏也越厉害。溶质效应在某一温度范围最为明显。这个温度范围在水的冰点和该液体的全部固化温度之间。若能以较高的速度越过这一温度范围，溶质效应所产生的效果就能大大减弱。

另外冷冻时所形成的晶体大小在很大程度上也影响干燥的速率和干燥后产品的溶解速度。大的冰晶容易升华，小的冰晶不利于升华；但大的冰晶溶解慢，小的冰晶溶解快。冰晶越小、干燥后越能反映产品的原来结构。

1. 6 层厚

在容器中预冻：产品层厚不要超过 10 mm，预冻可由冷空气或冷媒。

在转动容器壁预冻：当产品量太少（相对容器体积而言），因而最终得到很薄的冻干层，就可用圆底瓶在低温浴中预冻，匀速转动可使液体冻结在瓶体内表面。



如，250 ml 液体盛入 500 ml 血浆瓶中，可产生约 70 mm 冻层。绕垂直方向以约 1000 rpm 速度转动瓶子，因离心力的原因，液体会沿瓶壁升起，这样，最终层厚最大到 9 mm。

综上所述，需要有一个最优的冷却速率。以得到最高的细胞存活率，最好的产品物理性状和溶解速度。当然提高存活率与在产品中加入抗低温剂（保护剂之一）还有很大的关系。列如甘油、二甲亚砷、糖类等。这些抗低温物质能帮助产品扩大最优冷却速率的范围，以便使更多的细胞存活下来。

为了获的不同的降温速度。就要采取不同的预冻方法；列如有时需装箱之后才开始冻干腔体的降温，有时需让机器预先降到低温，再将产品装入冻干腔体内。

预冻的目的也是为了固定产品，以便在真空下进行升华。如果没有冻实。则抽真空时产品会冒出瓶外来，没有一定的形状；如果冷的过低，则不仅浪费了能源和时间，而且对某些产品还会降低存活率。

因此预冻之前应确定三个数据。其一是预冻的速率，应根据产品不同而试验出一个最优冷冻速率。其二是预冻的最低温度，应根据改产品的共熔点来决定，预冻的最低温度应低于共熔点的温度。其三是预冻的时间，根据机器的情况来决定，保证抽真空之前所有产品均已冻实。不致因抽真空而冒出瓶外，冻干腔体的每一搁板之间，每一搁板的各部分之间温差越小，则预冻的时间可以相应缩短，一般产品的温度达到预冻最低温度之后 1—2 小时即可开始抽真空升华。

2、阶段 2：准备如果产品达到干燥温度，整个产品已冻结，准备阶段就开始了。这个阶段，真空泵预热，冷阱温度降到最低。（准备 20~30min）。使用方法 B（有加热搁板）的话，产品就可以放入腔体中了。

注意：主冻干过程中，圆底瓶在腔体中必须固定。开始，搁板不加热，腔体内不抽真空。

3、阶段 3：主冻干主冻干开始，压力下降到干燥真空。这期间要观察真空度和冷阱温度。冷阱温度要低于干燥温度 5~15°C。真空度必须低于安全压力。

要进行升华，必须通过加热搁板为产品提供能量，这就要让控制器操纵一步步加热，直至达到室温。如果用外挂瓶，就从环境获取能量。

产品的干燥可分为二个阶段，在产品内的冻结冰消失之前称第一阶段干燥、也叫作解吸干燥阶段。

产品在升华时要吸收热量，1克冰全部变成水蒸汽大约需要吸收 670 卡左右的热量，因此升华阶段必须对产品进行加热。但对产品的加热量是有限度的，不能使产品的温度超过其自身共熔点温度。升华的产品如果低于共熔点温度过多，则升华的速率降低，升华阶段的时间会延长；如果高于共熔点温度，则产品会发生熔化，干燥后的产品将发生体积缩小，出现气泡，颜色加深，溶解困难等现象。因此升华阶段产品的温度要求接近共熔点温度，但又不能超过共熔点温度。

由于产品升华时，升华面不是固定的。而是在不断的变化，并且随着升华的进行，冻结产品越来越少。因此造成对产品温度测量的困难，利用温度计来测量均会有一定的误差。

可以利用气压测量法来确定升华时产品的温度，把冻干腔体和冷凝器之间的阀门迅速地关闭 1—2 秒的时间（切不可太长）。然后又迅速打开，在关闭的瞬间观察冻干腔体内的压强升高情况，记下压强升高到某一点的最高数值。从冰的不同温度的饱和蒸汽压曲线或表上可以查出相应数值，这个温度值就是升华时产品的温度。

产品的温度也能通过对升华产品的电阻的测量来推断。如果测得产品的电阻大于共熔点时的电阻数值，则说明产品的温度低于共熔点的温度；如果测得的电阻接近共熔点时的电阻数值，则说明产品温度已接近或达到共熔点的温度。

~~真空度高效果好~~

3. 1 主冻干的真空度

冷冻干燥时冻干腔体内的压强，过去认为是越低越好，现在则认为不是越低越好，而是要控制在一定的范围之内。

压强低当然有利于产品内冰的升华。但由于压强太低时对传热不利，产品不易获得热量，升华速率反而降低。实验标明：在冻干腔体的压强低于 0.1 毫巴时，气体的对流传热小到可以忽略不计；而压强大于 0.1 毫巴时，气体的对流传热就明显增加。在同样的搁板温度下，压强高于 0.1 毫巴时，产品容易获得热量，因而升华速率增加。

但是，当压强太高时，产品内冰的升华速率减慢，产品吸热量减少。于是产品自身的温度上升，当高于共熔点温度时，产品将发生熔化，造成冻干失败。

冻干腔体的合适压强一般认为是在 0.1~0.3 毫巴之间，在这个压强范围内，既利于热量的传递又利于升华的进行。超过 0.3 毫巴时，产品可能熔化，此时应发出真空报警信号，切断对产品的加热，甚至启动冷冻机对冻干腔体进行降温，以保护产品不致发生熔化。

冻干腔体内的压强是由空气的分压强和水蒸汽的分压强组成的，因此要使用能测量全压强的热真空计来测量真空度；而不宜使用压缩式真空计，以水银为介质的压缩式真空计由于水银蒸汽有害产品应禁止使用。

1 克冰在压强 0.1 毫巴时大约能产生 10000 升体积的蒸汽，为了排除大量的水蒸汽，光靠机械真空泵排除是不行的。冷凝器作为冷却使大量水蒸汽凝结在其内部的制冷表面上，因此冷凝器实际上起着水蒸汽泵的作用。大量水蒸汽凝结时放出的热量能使冷凝器的温度发生回升，这是正常的现象。但由于冷凝器冷冻机的制冷能力不够，冷凝器吸附水蒸汽的表面太小，或对产品提供热量过多而产生过多的水蒸汽等原因，会引起冷凝器温度的过度回升。当发生这种情况时。冻干腔体和冷凝器之间的水蒸汽压力差减小，从而导致升华速率的降低；与此同时冻干机系统内水蒸汽的分压强增强，使真空度恶化，进而又引起升华速率的减慢，产品吸收热量减少，产品温度上升，致使产品发生熔化，冻干失败。

因此为了冷冻干燥出好的产品，需要保持系统内良好而稳定的真空度。需要冷凝器始终能低于-40℃以下的低温，因为-40℃时冰的蒸汽压为 0.1 毫巴左右。

3. 2 安全压力

为了保证产品在冻干过程中不致因真空泄漏而毁坏，当腔体内压力升高过多，超过安全压力极限，可使搁板停止加热，升华变得极慢，因而防止了产品融化。安全温度应低于融点 5℃。根据“蒸汽压曲线”，可确定 P_{saf} ：

共晶点 $T_{eu} = -10^{\circ}\text{C}$

干燥温度 $T_{dry} = -20^{\circ}\text{C}$

干燥压力 $P_{dry} = 1.030 \text{ mbar}$

安全温度 $T_{saf} = 15^{\circ}\text{C}$

安全压力 $P_{saf} = 1.650 \text{ mbar}$

3. 3 警告压力

在大型单元中，备有液体温度控制搁板，故须设置警告压力。尽管搁板加热停止，为防止压力继续上升，设置警告温度低于共晶点 3~ 5℃，一旦腔内温度超过设定温度，控制器会给出声讯警告，并使搁板温度尽快降到预冻温度。

例：

共晶点 $T_{eu} = -10^{\circ}\text{C}$

干燥温度 $T_{dry} = -20^{\circ}\text{C}$

干燥压力 $P_{dry} = 1.030 \text{ mbar}$

安全温度 $T_{saf} = 15^{\circ}\text{C}$

安全压力 $P_{saf} = 1.650 \text{ mbar}$

警告温度 $T_{alarm} = -13^{\circ}\text{C}$

警告压力 $P_{alarm} = 1,980 \text{ mbar}^{\circ}\text{C}$

3. 4 主冻干的温度

在产品的第一阶段时，除了要保持冻结产品的温度不能超过共熔点以外，还要保持已干燥的产品温度不能超过崩解温度。

所谓崩解温度是对已经干燥的产品而言的。已干燥的产品应该是疏松多乱，保持一个稳定的状态，以便下层冻结产品中升华的水蒸汽顺利通过，使全部的产品都良好的干燥。

但某些已干燥的产品当温度达到某一数值时会失去刚性，发生类似崩溃的现象，失去了疏松多乱的性质，使干燥产品有些发粘。比重增加，颜色加深。发生这种变化的温度就叫做崩解温度。

干燥产品发生崩解之后，阻碍或影响下层冻结产品升华的水蒸汽的通过，于是升华速度减慢冻结产品吸收热量减少，由搁板继续供给的热量就有多余。将会造成冻结产品温度上升，产品发生融化发泡现象。

崩解温度与产品的种类和性质有关，因此应该合理的选择产品的保护剂，使崩解温度尽可能高一些，例如产品的崩解温度应高于该产品的共熔点温度。

崩解温度一般由试验来确定，通过显微冷冻干燥试验可以观察到崩解现象，从而确定崩解温度。

对确定干燥温度和真空度而言，冷冻温度是非常重要的。干燥过程中，产品温度主要是由真空度控制的而不是由搁板温度决定，以适应冰上蒸汽压。

产品表面温度与搁板温度几乎不相关。冻干阶段，不使产品融化也是至关重要性的。因而冻干温度必须低于共晶点至少 10°C 。也可以通过冰上蒸汽压来确定干燥温度。

如：共晶温度 $T_{eu} = 10^{\circ}\text{C}$

干燥温度 $T_{dry} = -20^{\circ}\text{C}$

干燥真空 $P_{dry} = 1.030\text{mbar}$

在升华干燥阶段，冻干腔体的搁板是产品热量的来源。搁板温度高，产品获得的热量就多；搁板温度低，产品获得的热量就少；搁板温度过高，产品获得过多的热量使产品发生熔化；搁板温度过低，产品得不到足够的热量会延长升华干燥时间。因此，搁板的温度应进行合理的控制。

搁板温度的高低应根据产品温度、冻干腔体的压强（即冻干腔体的真空度）、冷凝器温度三个因素来确定。如果在升华干燥的时候，产品的温度低于该产品的共熔点温度较多，冻干腔体内的压强小于真空报警设定的压强较多，冷凝器温度也低于 -40°C 较多，则搁板的加热温度还可以继续提高。如果搁板温度提高到某一数值之后产品的温度已接近共熔点温度，或者冻干腔体的压强上升到接近真空报警的数值或者冷凝器温度回升到 -40°C ，则搁板温度不可再继续提高，不然会出现危险的情况。

实际上升华时搁板温度的高低还与冻干机的性能有关，性能较好的冻干机，搁板的加热温度可以升得高一些。

3. 5 主冻干的时间

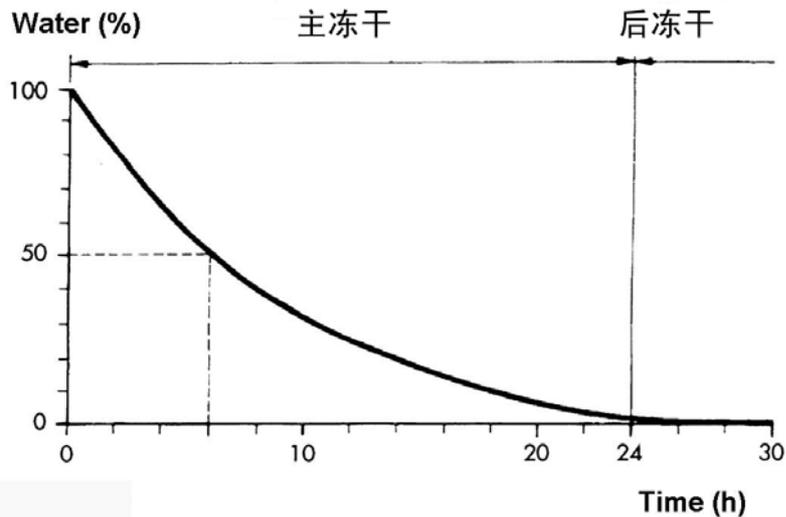
升华阶段时间的长短与下列因素有关：

产品的品种：有些产品容易干燥，有些产品不容易干燥。一般来说，共熔点温度较高的产品容易干燥，升华的时间短些。

产品的分装厚度：正常的干燥速率大约每小时使产品下降 1 毫米的厚度。因此分装厚度大，升华时间也长。

升华时提供的热量：升华时若提供的热量不足，则会减慢升华速率，延长升华阶段的时间。当然热量也不能过多地提供。

冻干机本身的性能，这包括冻干机的真空性能，冷凝器的温度和效能，甚至机器构造的几何形状等，性能良好的冻干机使升华阶段的时间较短些。



3. 4 主冻干的结束°C 这个典型的冻干曲线产生于这样一个事实：升华区域返回到产品，被萃取的水分被驱回已冻干的产品表面。干燥过程的内部阻力增加。于是以后的冻干曲线只能由升华热和水的蒸发速度所决定。产品所需热量途经为热传导和少量热辐射。为了增加冻干产品的特定热条件性能，以保持水蒸气尽可能少，越接近实际共晶点冻干越好。

4、阶段 4: 后冻干搁板温度将增加，真空度将减少到尽可能低，如 0.001 mbar。因为被 4. 1 冻干结束

冻干结束后要向腔内通气，可用空气或惰性的气体，如氮气。（关闭真空！）

最后，冻干是否可以结束是这样来确定的：产品温度已达到最高许可温度，并在这个温度保持 2 小时以上的时间；关闭冻干腔体和冷凝器之间的阀门，注意观察冻干腔体的压力升高情况（这时关闭的时间应长些，约 30 秒到 60 秒）。如果冻干腔体内的压力没有明显的升高，则说明干燥已基本完成，可以结束冻干。如果压力有明显升高，则说明还有水份逸出，要延长时间继续进行干燥。直到关闭冻干腔体冷凝器之间的阀门之后无明显上升为止。

5、冻干的后处理

产品在冻干腔体内工作完毕之后，需要开箱取出产品，并且干燥的产品进行密封保存。

由于冻干腔体内在干燥完毕时仍处于真空状态。因此产品出箱必须放入空气，才能打的开箱门取出产品，放入的空气应是无菌干燥空气。对于在压盖中密封的西林瓶，在打开前充入氮气，再进行压盖。

6、影响干燥过程的因素

冷冻干燥过程实际上是水的物质变化及其转移过程。含有大量水份的生物制品首先冻结成固体，然后在真空状态下固态冰直接升华成水蒸汽，水蒸汽又在冷凝器内凝华成冰霜，干燥结束后冰霜融化排出。在冻干腔体内得到了需要的冷冻干燥产品，干燥过程如图十七所示。



图 1-1 冻干过程示意图

冻干过程有二个放热过程和二个吸收过程：液体生物制品放出热量凝固成固体生物制品，固体生物制品在真空下吸收热量升华成水蒸汽。水蒸汽在冷凝器中放出热量凝华成冰霜，冻干结束后冰霜在冷凝器中吸收热量融化成水。

整个冻干过程中进行着热量质量的传递现象。热量的传递贯穿冷冻干燥的全过程中。预冻阶段：干燥的第一阶段和第二阶段以及化霜阶段均进行着热量的传递；质量的传递仅在干燥阶段进行，冻干腔体制品中产生的水蒸汽到冷凝器内凝华成冰霜的过程，实际上也是质量传递的过程，只有发生了质量的传递产品才能获得干燥。在干燥阶段，热的传递是为了促进质的传递，改善热的传递也能改善质的传递。

如果在产品的升华过程中不提供热量，那么产品由于升华吸收自身的热量使温度下降，升华速率也逐渐下降，直到产品温度相等于冷凝器的表面温度，干燥便停止进行，这时从冻结产品到冷凝器表面的水蒸汽分子数与从冷凝器表面返回到冻结产品的水蒸汽分子数相等，冻干腔体与冷凝器之间的水蒸汽压力等于零，达到平衡状态。

如果一个外界热量加到冻结产品上，这个平衡状态被破坏，冻结产品的温度就高于冷凝器表面的温度，冻干腔体和冷凝器之间便产生了水蒸汽压力差。形成了从冻干腔体流向冷凝器的水蒸汽流。由于冷凝器制冷的表面凝华水蒸汽为冰霜，使冷凝器内的水蒸汽不断地被吸附掉，冷凝器内便保持较低的蒸汽压力；而冻干腔体内流走的水蒸汽又不断被产品中发生的水蒸汽得到补充，维持冻干腔体内较高的水蒸汽压力。这一过程的不断进行，使产品不断得到了干燥。

升华首先从产品的表面开始，在干燥进行了一段时间之后，在冻结产品上面形成了一层已干燥的产品，产生了干燥产品与冻结产品之间的交界面。交界面随着干燥的进行不断下降，直到升华完毕交界面消失。当产生了交界面之后，水分子要穿越这层已干燥的产品才能进入空间；水分子跑出交界面之后，进入已经干燥产品的某一间隔内。以后可能还要穿过许多这样的间隔后，才能从产品的缝隙进入空间。也可以经过一些转折又回到冻结产品之中，干燥产品内的间隔有时象迷宫一样。

当水分子跑出产品表面以后，它的运动路径还很曲折。可能与玻璃瓶壁碰撞，可能冻干机的金属板壁碰撞，也经常发生水分子之间的相互碰撞，然后进入冷凝器内。当水分子与冷凝器的制冷表面发生碰撞时，由于该表面的温度很低，低温表面吸收了水分子的能量，这

样水分子便失去了动能，使其没有能量再离开冷凝器的制冷表面，于是水分子被“捕获”了。大量水分子捕获后在冷凝器表面形成一层冰霜，这样就降低了系统内的水蒸汽压力。使冻干腔体的水蒸汽不断的流向冷凝器。随着时间的延长，冻干腔体内不断对产品进行加热以及冷凝器的持久工作，产品逐渐得到了干燥。

干燥的速率与冻干腔体和冷凝器之间的水蒸汽压力差成正比，与水蒸汽流动的阻力成反比。水蒸汽压力差越大，流动的阻力越小，则干燥的速率越快。水蒸汽的压力差取决与冷凝器的有效温度和产品温度的温度差。因此要尽可能地降低冷凝器的有效温度和最大限度地提高产品的温度。

水蒸汽的流动阻力来自以下几个方面：

产品内部的阻力，水分子通过已经干燥的产品层的阻力。这个阻力的大小与干燥层的结构与产品的种类、成份、浓度、保护剂等有关。

容器的阻力，容器的阻力主要来自瓶口之处，因为瓶口的截面较小，瓶口处可能还有某些物品。例如：带槽的橡皮塞、纱布等，瓶口截面大，则阻力小。

机器本身的阻力。主要是冻干腔体与冷凝器之间管道的阻力，管道粗、短、直则阻力小。另外阻力还与冻干腔体的结构和几何形状有关。

提高冻干腔体内产品的温度，能增加冻干腔体内与水蒸汽压力，加速水蒸汽流向冷凝器，加快质的传递，增加干燥速率。但是提高产品的温度是有一定限度的，不能使产品温度超过共熔点的温度。

降低冷凝器的温度。也就降低了冷凝器内水蒸汽的压力，也能加速水蒸汽从冻干腔体流向冷凝器。同样能加快质的传递，提高干燥速率。但是更多的降低冷凝器的温度需增加投资和运行费用。

减少水蒸汽的流动阻力也能加快质的传递，提高干燥速率。减小产品的分装厚度；合理的设计瓶、塞、减少瓶口阻力；合理的设计冻干机，减少机器的管道阻力；选择合适的浓度和保护剂，使干燥产品的结构疏松多乱，减少干燥层的阻力；试验最优的预冻方法，造成有利于升华的冰晶结构等。这些方法均能促进质的传递，提高干燥速率。

8. 3 真空度确定

根据蒸气压表确定相应的真空度。

8. 4 搁板板温度确定

根据产品的分解温度、

8. 5 冻干完成确定

1、观察：将冷冻的产品倒置，冻干后因水份完全去除，粘性丧失而脱离瓶底。

2、经验：

3、仪器:

9 总结

符号说明:

Teutectic point= T_{EP} : 三相点温度

Tfreezing point= T_{FP} : 凝固点温度

Tpre-freezing= T_{PF} : 预冻温度

Tmain drying= T_{MD} : 主冻干温度

Pmain drying= P_{MD} : 主冻干压力

Psafety= P_{saf} : 安全压力

Tice condenser= T_{ice} : 冷阱温度

Tshelf-steam= T_{s-s} : 搁板蒸气压

Pset value: 设定压力

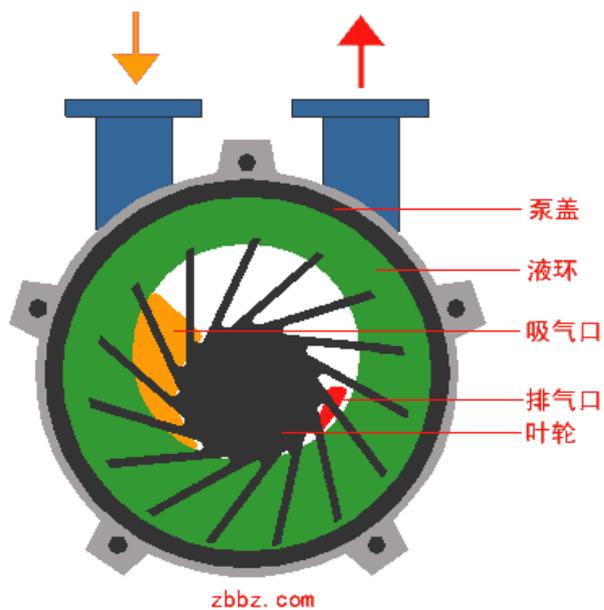
Step	Explanation	Example
确定三相点(凝固点)	多种方法	$T_{EP} = -3^{\circ} C$
确定预冻温度	$T_{PF} \approx T_{FP} - 10^{\circ} C$ to $-20^{\circ} C$	$T_{PF} \approx -13^{\circ} C \sim -23^{\circ} C$
remark pre-freezing step	pre-freezing of $V = 1 l H_2O$ from $+20^{\circ} C$ to $-20^{\circ} C$, energy demand of each step:	A: $+20^{\circ} C \rightarrow +0^{\circ} C = 84$ kJ B: $+0^{\circ} C \rightarrow -0^{\circ} C = 335$ kJ (结晶) C: $-0^{\circ} C \rightarrow -20^{\circ} C = 42$ kJ
确定主冻干压力	orientates to the product temperature according to the ice pressure curve: $T_{MD} \approx T_{PF} \approx T_{FP} - 10^{\circ} C \Rightarrow p_{MD}$	$T_{MD} = -3^{\circ} C - 10^{\circ} C = -13^{\circ} C$ $\Rightarrow p_{MD} = 1.980$ mbar (1 mbar = 10^{-5} Pa)
Selection of the switching-off pressure for the shelf heating system ("safety pressure")	$T_{safety} \approx T_{freezing\ point} - 5^{\circ} C$ $\Rightarrow p_{safety}$	$T_{safety} \approx -3^{\circ} C - 5^{\circ} C = -8^{\circ} C$ $\Rightarrow p_{safety} = 3.010$ mbar
5. Shelf temperature control at the beginning of the drying process (" $T_{main\ drying}$ ")	having sensitive products, start at that temperature which corresponds to the safety pressure, i. e. $\Delta T_{shelf-steam} (= \Delta T_{shelf-product\ surface}) = 5^{\circ} C$, otherwise $\Delta T_{shelf-steam} = 10-20^{\circ} C$, increase shelf temperature slowly (hourly; see point 8)	$T_{MD} = -13^{\circ} C + 5^{\circ} C = -8^{\circ} C$, <u>remark</u> : the temperature of the ice surface is equivalent to the steam temperature

Step	Explanation	Example
6. 冷阱温度的控制	allowed increase with regard to the value without load (approx. -86°C for cascade cooling system) by max. 30°C , i. e. $T_{\text{ice condenser}}$ lower than -60°C	
7. 冻干控制检查	having microorganism solutions no decrease of product resistivity R_x (= melting!) during the drying process, having unsensitive products (ceramic powder) minimal changes are allowed	
8. 主冻干过程中的搁板温度控制 ("T _{main drying} ")	increase $T_{\text{main drying}}$ by steps, requirement: $R_x = \text{const.}$ and $T_{\text{ice condenser}} < -60^{\circ}\text{C}$ increase $T_{\text{main drying}}$ quickly up to room temperature or higher (max. up to product tolerance)	$T_{\text{main drying}} \uparrow$ by $2-5^{\circ}\text{C/h}$ (programmer)
9. End of main drying and begin of final drying (removal of bound water)	begin of final drying if $\Delta T_{\text{shelf-product}} \approx 2^{\circ}\text{C} - 10^{\circ}\text{C}$ (product temperature is indicated by the product sensor) for final drying the best vacuum is adjusted (set $p_{\text{set value}}$ accordingly low)	the best vacuum is strongly affected by the ice condenser temperature - according to the ice pressure curve - in praxi it is about $5 - 10^{\circ}\text{C}$ higher
10. Control of drying progress via pressure increase measurement	<u>requirement</u> : pressure increase of the empty unit must have been measured before; for that close the intermediate valve for $t = 10$ sec. under final vacuum (with operating ice condenser); this value is compared with the pressure increase during freeze drying	example: $\Delta p_{\text{empty}} = 0,03$ mbar/10sec., $\Delta p_{\text{test}} = 0,03$ mbar/10sec. \Rightarrow drying finished, if ice is still in solid state (main drying not finished yet), $\Delta p_{\text{test}}/\Delta t$ will be very high
	<u>remark</u> : the sensibility of the pressure increase method depends on the absolute pressure, see steam volumes listed on the right	$1\text{g ice} \cong 1\text{ m}^3$ steam vol. at $p = 1$ mbar $\cong 10\text{ m}^3$ steam vol. at $p = 0,1$ " $\cong 100\text{ m}^3$ steam vol. at $p = 0,01$ "

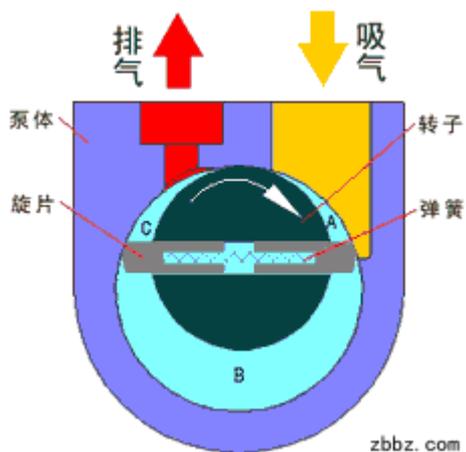
4. 真空系统

真空系统是冻干机的重要组成部分，也是实现冻干的关键设备。实验室应用的真空泵有：

水循环真空泵，极限真空为 20~40mbar



旋片式真空泵：极限真空为 4×10^{-4} mbar



由于冻干的条件是要在三相点以下进行，所以应选取旋片式真空泵。

真空泵的工作压强应该满足真空设备的极限真空及工作压强要求。如：冻干要求 1×10^{-3} mbar的真空度，选用的真空泵的真空度至少要 1×10^{-6} mbar。通常选择泵的真空度要高于真空设备真空度半个到一个数量级。



真空泵的规格，由抽气时间和腔体容积决定

$$S=8V/t$$

V 为体积，**S** 为抽气速率，通常 **t** 在 **2~10** 分钟内选择

例：干燥腔容积 **20** 升，达到工作真空度的时间为 **5** 分钟，真空泵抽气速率为：

$$S=8 \times 20 / 2 = 80 \text{ 升/min}$$

真空泵油

- 合成润滑油 (Synthetic Lubricant) 是藉由化学反应，来混和较低分子量成分以形成较高分子量成分的程序，所制造出来的流体。在某些状况条件下此一类的流体可以与一些经过选择的添加剂合成，即为常见之合成油。在先天受到控制的条件下，合成油为含有纯净的成分或纯净成分的混合物。也因此合成油亦被称作为人造油 (MAN-MADE)。
- 矿物油是由石油提炼出来，其成分较多杂质，也因此较易产生油泥及积碳。合成油具有比矿物油更高之闪火点及更低流动点，常被使用于较严苛操作机件及工作环境，近年来常被使用于车辆引擎油、高压空气压缩机油、工厂齿轮箱油