

冷冻干燥机的工作原理

冷冻干燥是利用升华的原理进行干燥的一种技术，是将被干燥的物质在低温下快速冻结，然后在适当的真空环境下，使冻结的水分子直接升华成为水蒸气逸出的过程。冷冻干燥得到的产物称作冻干物（lyophilizer），该过程称作冻干（lyophilization）。

物质在干燥前始终处于低温(冻结状态),同时冰晶均匀分布于物质中,升华过程不会因脱水而发生浓缩现象,避免了由水蒸气产生泡沫、氧化等副作用。干燥物质呈干海绵多孔状,体积基本不变,极易溶于水而恢复原状。在最大程度上防止干燥物质的理化和生物学方面的变性。

冷冻干燥机由制冷系统、真空系统、加热系统、电器仪表控制系统所组成。主要部件为干燥箱、凝结器、冷冻机组、真空泵、加热/冷却装置等。它的工作原理是将被干燥的物品先冻结到三相点温度以下,然后在真空条件下使物品中的固态水份(冰)直接升华成水蒸气,从物品中排除,使物品干燥。物料经前处理后,被送入速冻仓冻结,再送入干燥仓升华脱水,之后在后处理车间包装。真空系统为升华干燥仓建立低气压条件,加热系统向物料提供升华潜热,制冷系统向冷阱和干燥室提供所需的冷量。本设备采用高效辐射加热,物料受热均匀;采用高效捕水冷阱,并可实现快速化霜;采用高效真空机组,并可实现油水分离;采用并联集中制冷系统,多路按需供冷,工况稳定,有利节能;采用人工智能控制,控制精度高,操作方便。

对冻干制品的质量要求是:生物活性不变、外观色泽均匀、形态饱满、结构牢固、溶解速度快,残余水分低。要获得高质量的制品,对冻干的理论和工艺应有一个比较全面的了解。冻干工艺包括预冻、升华和再冻干三个分阶段。合理而有效地缩短冻干的周期在工业生产上具有明显的经济价值。

一 制品的冻结

溶液速冻时(每分钟降温 10~50℃),晶粒保持在显微镜下可见的大小;相反慢冻时(1℃/分),形成的结晶肉眼可见。粗晶在升华留下较大的空隙,可以提高冻干的效率,细晶在升华后留下的间隙较小,使下层升华受阻,速成冻的成品粒子细腻,外观均匀,比表面积大,多孔结构好,溶解速度快,便成品的引湿性相对也要强些。

药品在冻干机中预冻在两种方式:一种是制品与干燥箱同时降温,;另一种是待干燥箱搁板降温至-40℃左右,再将制品放入,前者相当于慢冻,后者则介于速冻与慢冻之间,因而常被采用,以兼顾冻干效率与产品质量。此法的缺点是制品入箱时,空气中的水蒸气将迅速地凝结在搁板上,而在升华初期,若板升温较快,由于大面积的升华将有可能超越凝结器的正常负荷。此现象在夏季尤为显著。

制品的冻结处于静止状态。经验证明,过冷现象容易发生至使制品温度虽已达到共晶点。但溶质仍不结晶,为了克服过冷现象,制品冻结的温度应低于共晶点以下一个范围,并需保持一段时间,以待制品完全冻结。

二 升华的条件与速度

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;比制品温更低的凝结器对水水蒸气的抽吸与捕获作用,则是维护升所必需的条件。

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 以下,平均自由程增大 105 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。

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 13.3Pa 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。凝结器实际上形成了专门捕集水蒸气的真空泵。

制品与凝结的温度通常为-25℃与-50℃。冰在该温度下的饱和蒸汽压分别为 63.3Pa 与 1.1Pa,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。

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。

三 升华过程

在升温的第一阶段(大量升华阶段),制品温度要低于其共晶点一个范围。因此搁板温要加以控制,若制品已经部分干燥,但温度却超过了其共晶点,此时将发生制品融化现象,而此时融化的液体,对冰饱和,对溶质却未饱和,因而干燥的溶质将迅速溶解进去,最后浓缩成一薄僵块,外观极为不良,溶解速度很差,若制品的融化发生在大量升华后期,则由于融化的液体数量较少,因而被干燥的孔性固体所吸收,造成冻干后块状物有所缺损,加水溶解时仍能发现溶解速度较慢。

在大量升华过程,虽然搁板和制品温度有很大悬殊,但由于板温、凝结器温度和真空温度基本不变,因而升华吸热比较稳定,制品温度相对恒定。随着制品自上而下层层干燥,冰层升华的阻力逐渐增大。制品温度相应也会小幅上升。直至用肉眼已不到冰晶的存在。此时 90% 以上的水分已除去。大量升华的过程至此已基本结束,为了确保整箱制品大量升华完毕,板温仍需保持一个阶段后再进行第二阶段的升温。剩余百分之几的水分称残余水分,它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。由于残余水分受到某种引力的束缚,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。虽然提高制品温度促进残余水分的气化,但若超过某极限温度,生物活性也可能急剧下降。保证制品安全的最高干燥温度要由实验来确定。通常我们在第二阶段将板温+30℃左右,并保持恒定。在这一阶段初期,由于板温升高,残余水分少又不易气化,因此制品温度上升较快。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,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。

四 冻干曲线

将搁板温度与制品温度随时间的变化记录下来,即可得到冻干曲线。比较典型的冻干曲线系将搁板升温分为两个阶段,在大量升华时搁板温度保持较低,根据实际情况,一般可控制在-10至+10之间。第二阶段则根据制品性质将搁板温度适当调高,此法适用于其熔点较低的制品。若对制品的性能尚不清楚,机器性能较差或其工作不够稳定时,用此法也比较稳妥。

如果制品共晶点较高,系统的真空度也能保持良好,凝结器的制冷能力充裕,则也可采用一定的升温速度,将搁板温度升高至允许的最高温度,直至冻干结束,但也需保证制品在大量升华时的温度不得超过共晶点。

若制品对热不稳定,则第二阶段板温不宜过高。为了提高第一阶段的升华速度,可将搁板温度一次升高至制品允许的最高温度以上;待大量升华阶段基本结束时,再将板温降至允许的最高温度,这两种方式虽然使大量的升华速度有一些提高,但其抗干扰的能力相应降低,真空度和制冷能力的突然降低或停电都可能会使制品融化。合理而灵活地掌握第一种方式,仍是目前较常用的方式。