

Freeze-Drying

冷冻干燥

(德) P. 黑斯利 G-W. 厄特延 主编



化学工业出版社

Freeze-Drying

冷冻干燥

(德) P. 黑斯利 G-W. 厄特延 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书详细介绍了冷冻干燥技术，不仅从理论上介绍了冷冻干燥的全过程，而且还使用大量实例详细解释了冷冻干燥的每一阶段。作者根据多年的实践经验，提供了选择实验室、试验和生产设备时一些有用的标准，讨论了不同设备设计的优点、缺点和局限性。

本书适用于从事冷冻干燥专业的技术与工程人员，也可供相关专业研究生阅读参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

冷冻干燥/(德) P. 黑斯利 (Peter Haseley), G-W. 厄特延 (G-W. Oetjen) 主编. —北京: 化学工业出版社, 2017. 5

ISBN 978-7-122-29326-8

I. ①冷… II. ①P…②G… III. ①冷冻干燥 IV. ①TQ028.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 055070 号

责任编辑: 杨燕玲 张 赛
责任校对: 吴 静

装帧设计: 史利平

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 中煤 (北京) 印务有限公司

880mm×1230mm 1/16 印张 18¼ 字数 562 千字 2017 年 5 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 149.00 元

版权所有 违者必究

编写人员名单

主 编 P. 黑斯利 (Peter Haseley) G-W. 厄特延 (G-W. Oetjen)

副主编 何国强 陈跃武 殷 杰 王 磊

编写人员 P. 黑斯利 (Peter Haseley) G-W. 厄特延 (G-W. Oetjen)

何国强 陈跃武 殷 杰 王 磊 张 磊 葛维雁

唐奕新 曾长金 洪金根 刘士媛 李 佳 徐禾丰

贾晓艳 智晓日

翻译人员 谢 虹

审核人员 贾晓艳 智晓日 刘继峰 张功臣 张文锋 张建平

王 玮 彭淑栋

致谢

我谨以本书献给予 2015 年辞世的乔治-威海姆·厄特延博士。他引领我进入冷冻干燥领域并且从根本上影响我的职业生涯。

在此也感谢我的支持者，他们帮助我完成此书。如果没有他们的不断支持与努力，我很可能无法将我的工作顺利完成。首先我要感谢：

- 何国强先生（奥星集团首席执行官）
- 奥斯汀·麦克唐纳先生（美国 Sterile Technology LLC 首席执行官）
- 曼弗雷德·斯坦纳先生（德国 GEA Lyophil GmbH）
- 安东·迈戈尔德先生（德国 iQ-mobil solutions 首席执行官）

同时感谢德国 MD Semicom Media & Communications 雷吉·费希尔女士的专业支持，如果没有她的支持，我将难以完成手稿。她负责文本的定稿、校对以及插图和表格的编辑与处理。

彼特·黑斯利 工学硕士

目录

▶ 1 基本理论和工艺过程	1
1.1 冷冻	2
1.1.1 热量、热导率、传热和冷却速率	3
1.1.2 冰、溶液和分散体的结构	10
1.1.3 赋形剂的影响	15
1.1.4 细胞和细菌的冷冻	22
1.1.5 结构分析方法	23
1.1.6 在冷冻过程中或冷冻后的产品结构的变化	55
1.2 干燥	56
1.2.1 主干燥（升华干燥）	56
1.2.2 第二阶段干燥（解吸干燥）	71
1.2.3 温度和压力的测量	79
1.2.4 干燥过程中的水蒸气传输	95
1.2.5 塌陷和再结晶	101
1.2.6 非真空条件下的干燥工艺	104
1.2.7 微波冷冻干燥	105
1.2.8 喷雾冷冻干燥	106
1.3 贮藏	106
1.3.1 残余水分（RM）的测量	107
1.3.2 西林瓶胶塞对残余水分的影响	112
1.3.3 干燥物质的质量及其变化	114
1.4 参考文献	116
▶ 2 装置与设备技术	123
2.1 冷冻装置	123
2.1.1 使用液体冷却：滚动（壳）冷冻和自旋冷冻	123
2.1.2 冷却的表面	124
2.1.3 在冷气流中的产品、萃取物和果浆的发泡与冷冻	125
2.1.4 在低温液体中液滴冷冻	125
2.1.5 通过蒸发产品中的水来冷冻	128
2.1.6 按需成核技术——ControLyo™	128
2.2 冷冻干燥设备的组成	129
2.2.1 烧瓶和歧管配套设备	129
2.2.2 干燥室和托盘的形状	130
2.2.3 搁板及其冷却和加热	135

2.2.4	水蒸气冷凝器	135
2.2.5	制冷系统和制冷剂	141
2.2.6	真空泵	150
2.2.7	入口通风过滤器	154
2.2.8	真空测量系统	157
2.2.9	泄漏率检测	160
2.2.10	过程控制系统	163
2.2.11	问题、故障和偏差	165
2.3	能处理 10kg 冰容量的装置	167
2.3.1	通用实验室设备	167
2.3.2	中试设备	168
2.3.3	机械手和小瓶的加塞系统	171
2.3.4	清洗装置, 采用蒸汽和气态过氧化氢 (VHP®) 灭菌	173
2.4	生产设备	185
2.4.1	装载和卸载系统	187
2.4.2	什么是隔离器?	192
2.4.3	隔离器净化过程的验证	196
2.5	食品用生产设备	197
2.5.1	间歇式设备	197
2.5.2	带托盘传送的连续式设备	197
2.5.3	利用刮刀或振动传送产品的连续式设备	199
2.6	工艺自动化	202
2.6.1	工艺及相关设备自动化的先决条件	202
2.6.2	在工艺过程中, 用测得的热动力学数据控制工艺和 相关设备数据: 热动力学冷冻干燥控制 (TLC)	202
2.7	参考文献	216
▶ 3	药品、生物制品和医疗产品	219
3.1	蛋白质和激素	219
3.2	病毒、疫苗、细菌和酵母菌	233
3.3	抗生素、细胞抑制剂、布洛芬	241
3.4	脂质体和纳米颗粒	242
3.5	抗体	247
3.6	移植体、胶原蛋白	248
3.7	冷冻干燥术语——概述和总结	252
3.8	参考文献	253
▶ 4	金属氧化物和陶瓷粉体	258
参考文献	262
▶ 5	故障排除	263
5.1	抽空时间延长	263
5.2	升华界面温度太高	263
5.3	升华界面温度不规则	264
5.4	主干燥期间干燥室内压力升高缓慢	264

5.5	瓶塞弹出或滑入小瓶内	264
5.6	高挥发性溶剂（丙酮、乙醇）的残留	264
5.7	搁板中心和边缘处的干燥产品的结构不同	265
▶ 6	法规事宜——工艺和安装的确认和验证	266
6.1	过程分析技术（PAT）	270
6.2	产品质量	272
6.3	为制造产品所开发的工艺的描述	272
6.4	生产设备及其处理的描述	274
6.5	设备性能测试	274
6.6	安装的质量以文件证明设备有能力运行工艺（6.3节所述）	276
6.7	所制造的产品的质量文件（与6.2节对照）	277
6.8	参考文献	277
▶ 附录	缩写、符号与度量单位	279

1

基本理论和工艺过程

冷冻干燥或冻干是将溶剂和/或混悬介质在低温条件下结晶，然后将其由固态直接升华为气态的一种干燥过程。

冷冻干燥通常应用于以水为溶剂的情况。图 1.1 所示为水的相图，其中显示了可将水从固态转化为气态的区域。

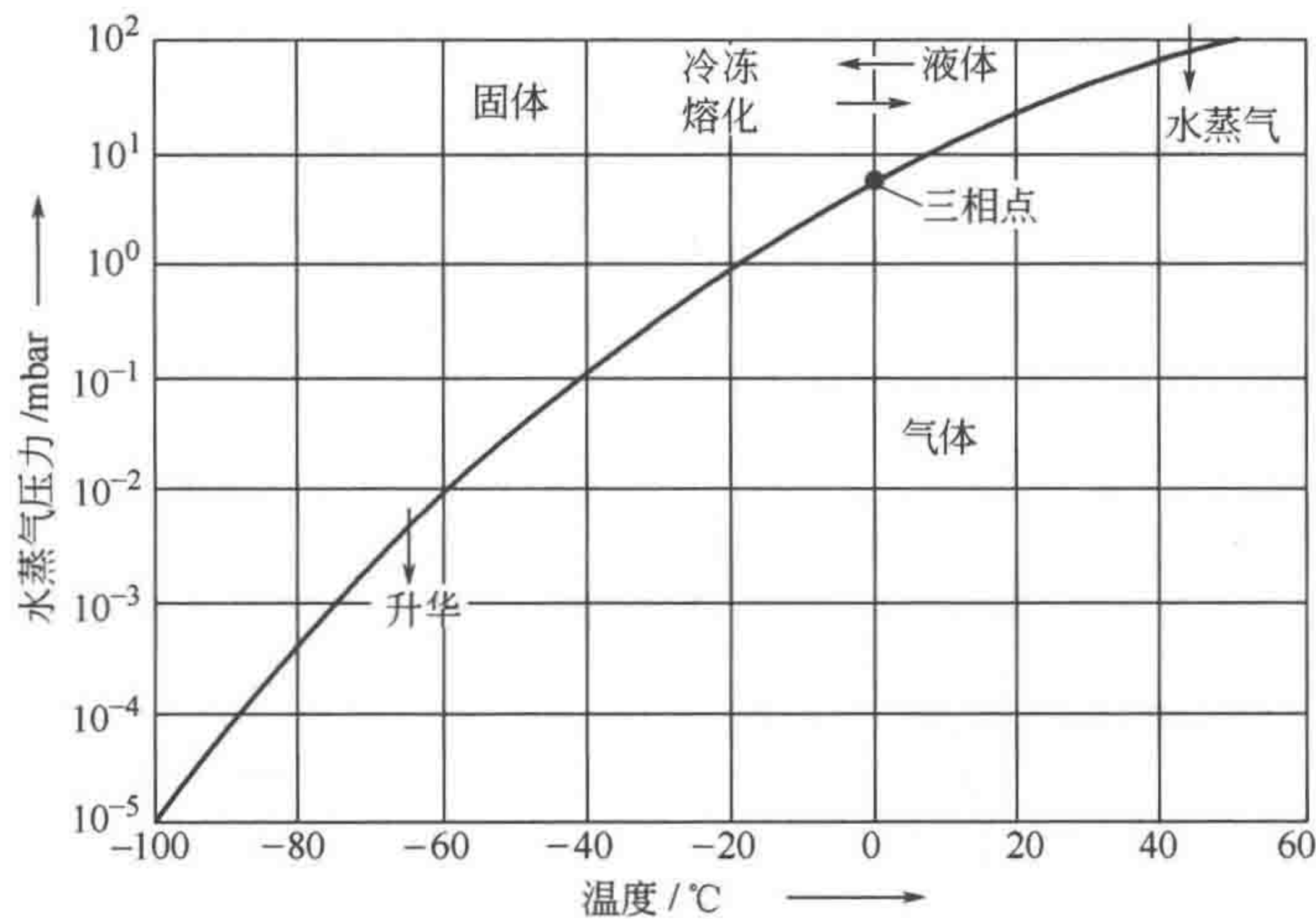


图 1.1 水的相图

表 1.1 所示为水蒸气的压力 (mTorr 和 mbar) 与温度 (°C) 之间的关系。

冷冻干燥这一步骤对于纯水而言相对简单。如果产品在溶液或混悬液中含有两种或两种以上成分，则情况可能变得复杂，必须使用简化模型物质，使此过程更易于理解。这种复杂系统在生物物质中广泛存在。

干燥过程将非晶相的冰或水转化为水蒸气。如图 1.2 所示，因为冰的蒸汽压较低，所以水蒸气的体积会变大。在干燥的第二阶段，吸附于固体上的水被解吸出来。

冷冻干燥是为了获得具有良好储存稳定性且在复水后不发生变化的物质，当然这在很大程度上也取决于此工艺的最后一步：包装和储存条件。

冷冻干燥的优点可总结如下：

- 在低温条件下干燥可减少热敏性产品的降解。
- 液体产品可进行准确加料。
- 可在过程中控制最终产品的含水量。
- 冷冻干燥后产品可具有较好的物理形状。

表 1.1 水的蒸气压力

温度/°C	压力		温度/°C	压力	
	mTorr	mbar		mTorr	mbar
0	4579	6.108	-40	96.6	0.1238
-4	3280	4.372	-44	60.9	0.0809
-8	2326	3.097	-48	37.8	0.0502
-12	1832	2.172	-52	23.0	0.0300
-16	1132	1.506	-56	13.8	0.0183
-20	930	1.032	-60	8.0	0.0107
-24	526	0.6985	-64	4.6	0.0061
-28	351	0.4669	-68	2.8	0.0034
-32	231	0.3079	-72	1.4	0.0018
-36	150	0.2020			

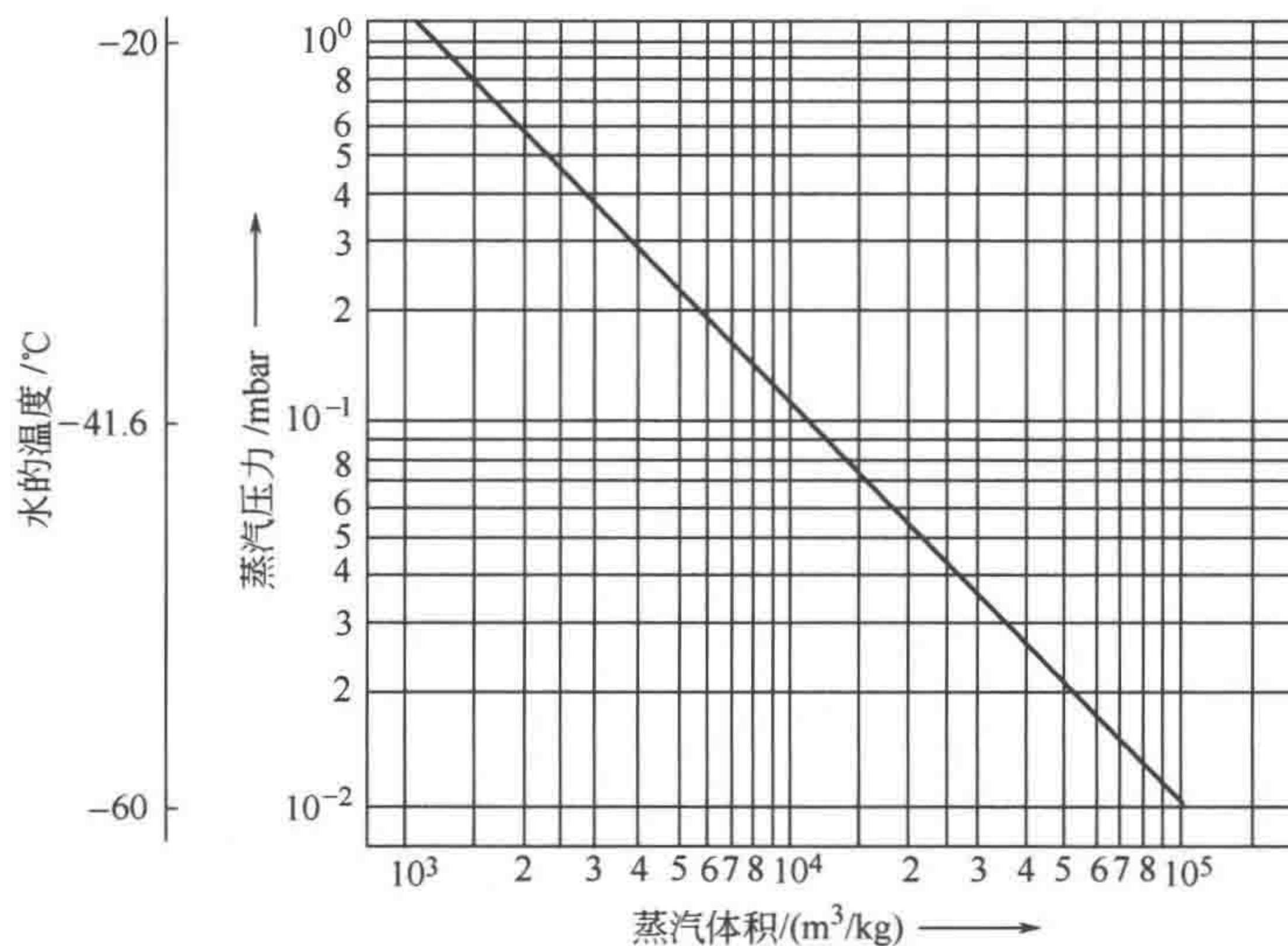


图 1.2 水蒸气体积-压力曲线
此图中水蒸气的温度为冰的温度

- 冷冻干燥产品比表面积大，可快速复水。

其缺点如下：

- 投资、运转和维护费用高。
- 工艺及设备复杂，需要有经过长期培训具备熟练技能的合作者。

1.1 冷冻

要使物质冷冻，就必须冷却到一定温度，在此温度水和固体完全结晶，或冰晶和固体被包围在一个非晶态浓缩固体和水仍然以物理固态形式存在的区域内（见 1.1.2 节）。在冷冻区域，冰晶先生长，导致剩余溶液浓缩，从而改变 pH 值。许多物质可有确定的共晶温度，但也有很多物质并不存在共晶温度。结晶取决于相互影响的多种因素：冷却速率、初始浓度、冷却的最终温度及保持此温度的时间。有些产品不能结晶，而是以非晶体、玻璃态或两种形态的混合物存在。

1.1.1 热量、热导率、传热和冷却速率

对于纯水，如果已知初始温度和要求的最终温度，则可以通过式(1.1) 计算为了达到冷冻而需要的熔化热 (Q_{tot})。

$$Q_{\text{tot}} = c_w(T_1 - T_0) + Q_e + c_e(T_0 - T_2) \text{ (kJ/kg)} \quad (1.1)$$

式中 c_w ——水的比热容；
 Q_e ——冰的熔化热；
 c_e ——冰的比热容；
 T_0 ——冰的冷冻温度；
 T_1 ——水的初始温度；
 T_2 ——冰的最终温度。

c_w 为温度在 $+20 \sim 0^\circ\text{C}$ ， c_e 为温度在 $0 \sim -50^\circ\text{C}$ 的平均值。

对于溶液和混悬液而言必须识别出其固体成分。见式(1.2)：

$$Q_{\text{tot}} = [(c_w x_w + c_f x_f)(T_1 - T_0)] + x_w Q_e + [(c_e x_w + c_f x_w')(T_0 - T_2)] \quad (1.2)$$

式中 x_w ——温度高于 0°C 的水的比例；

c_f ——固体物的比热容，例如：

动物产品 $\approx 1.47 \text{ kJ}/(\text{kg} \cdot ^\circ\text{C})$

植物产品 $\approx 1.34 \text{ kJ}/(\text{kg} \cdot ^\circ\text{C})$

某些固体：

碳水化合物 $\approx 1.42 \text{ kJ}/(\text{kg} \cdot ^\circ\text{C})$

蛋白质 $\approx 1.55 \text{ kJ}/(\text{kg} \cdot ^\circ\text{C})$

脂肪 $\approx 1.7 \text{ kJ}/(\text{kg} \cdot ^\circ\text{C})$

盐类 $\approx 0.8 \text{ kJ}/(\text{kg} \cdot ^\circ\text{C})$

x_f ——固体比例；

x_w' ——冰的比例，一直冷冻到温度为 T_2 。如果温度达到 T_2 后并非所有水都被冷冻，则必须引入另外一个术语，以反映未冷冻水的冷却。

表 1.2 列出了不同食品中不可冻结水 (UFW)。其原因和后果见 1.1.3 节和 1.1.4 节所述。在将这些数据与其他文献，例如 [1.3]，相比较时，可能发现数值偏小。这不仅取决于不同的原材料以及测量之前探头的使用历史，也与测量方法有关。

表 1.2 一些食品在不同温度下可被冷冻出水分的百分比 (摘自 [1.1] 和 [1.2] 中的表 1)

产品	在各温度($^\circ\text{C}$)下冷冻出的水 (占总水量的百分比)/%				不可冻结水 (占总水量的百分比)/%
	-10	-15	-20	-30	
瘦牛肉	82	85	87	88	12
鳕鱼	84	87	89	91	9
全蛋, 液态	89	91	92	93	7
蛋黄	85	86	87	87	13
蛋清	91	93	94		6
酵母	80	85	88	89	11
果汁	85	90	93	96	(3)
豆类	80	86	89	92	(7)

Riedel^[1.1] 发表了一个有关脂肪含量低于 4% 的肉的焓变曲线 (图 1.3)。表 1.3 中列出了其他一些

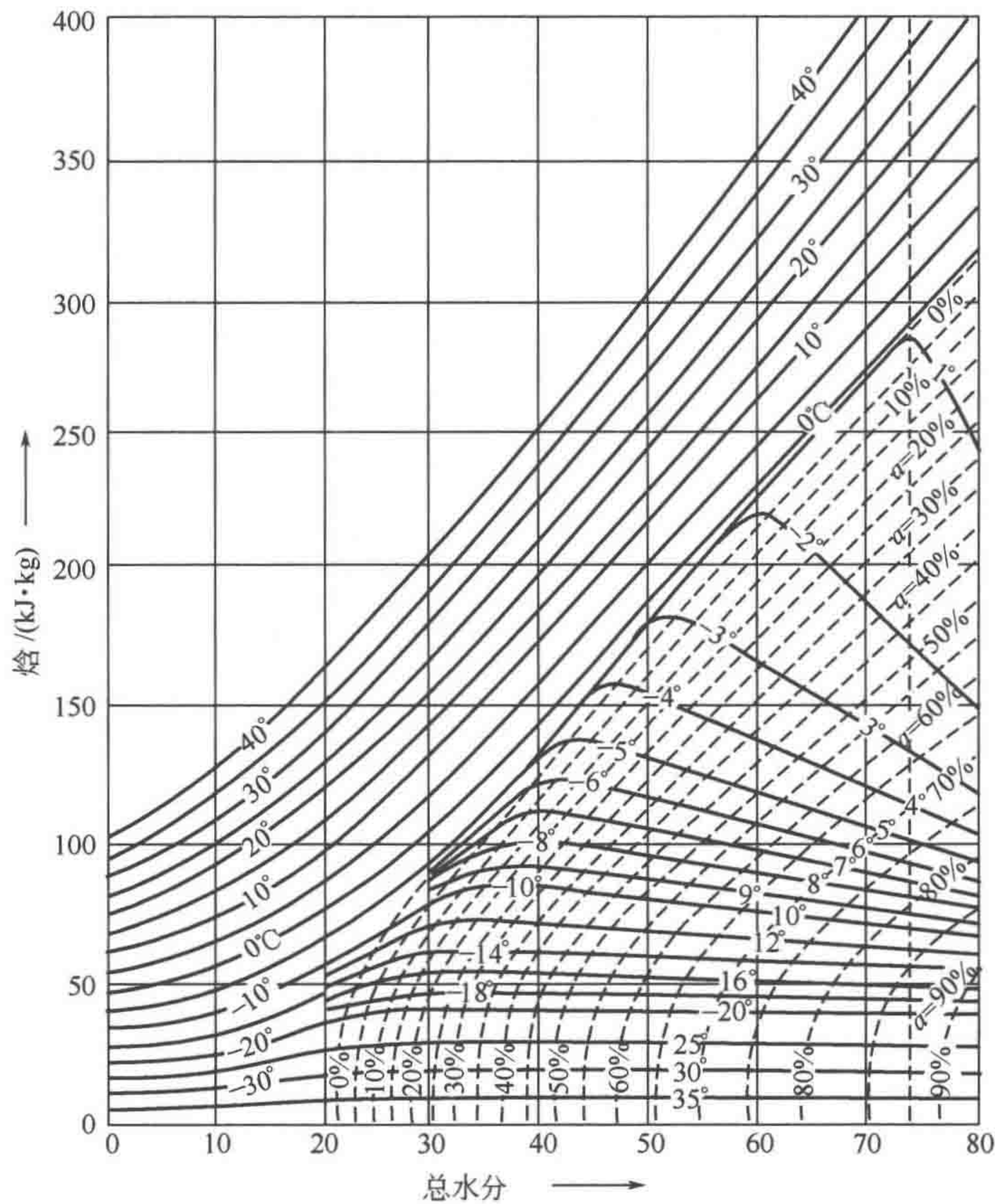


图 1.3 瘦牛肉的焓值与含水量的函数关系 (-40°C 时为 0kJ/kg)

以冷却初始温度和冷冻预期的最终温度为参数绘制。虚线表示在最终温度时冻结水的百分比 (摘自 [1.1] 和 [1.2] 图 1)。例如,含水量 74% 的牛肉,在 +10°C 其焓值约为 325kJ/kg,在 -20°C 则约为 40kJ/kg; 因此,冷冻 83% 的水分需要 285kJ/kg。约在 -30°C 时达最大可能值 (88%) (见表 1.2)

食品在不同温度的焓值。-40°C 时的焓值设定为 0kJ/kg。

表 1.3 肉、鱼和蛋类产品的焓值 (摘自 [1.1] 和 [1.2] 的表 3)

产品	含水量 (质量分数)/%	不同温度(°C)下的焓值/(kJ/kg)					
		-30	-20	-10	0	+5	+20
牛肉,含 8% 脂肪	74.0	19.2	41.5	72.4	298.5	314.8	368.4
鳕鱼	80.3	20.1	41.9	74.1	322.8	341.2	381.0
蛋清	86.5	18.4	38.5	64.5	351.3	370.5	427.1
全蛋	74.0	18.4	38.9	66.2	308.1	328.2	386.9

在表 1.4 中列出了药品中使用的产品的不可冻结水 (UFW) 数据^[3.6]。

可通过如下步骤以简化的方式描述计算的能量从产品冷冻区向冷却介质的传递过程: 设产品为一无限大平板, 只从一边冷却, 而能量则仅沿垂直方向无限延伸。而结晶能则从结晶区, 通过已冷冻的冰, 再通过容器底部传递到搁板, 而后进入冷却用盐水。

冷冻时间 (t_c) 可由式(1.3) 近似计算^[1.4]:

$$t_c = \Delta J / \Delta T \rho_g (d^2 / 2\lambda_g + d / K_{su}) \tag{1.3}$$

$$t_c = \Delta J / \Delta T \rho_g (w + u) \tag{1.3a}$$

式中 t_c —— 冷冻时间;

- ΔJ ——初始冷冻点和最终温度之间的焓差；
 ΔT ——冷冻点和冷却介质之间的温度差；
 d ——平行于主热传递方向上产品的厚度；
 ρ_g ——冷冻产品的密度；
 λ_g ——冷冻产品的热导率；
 K_{su} ——冷却介质和冷冻区之间的表面传热系数；
 w ——导热项；
 u ——传热项。

表 1.4 不能通过降温而冷冻的不可冻结水 (UFW) 百分比 (见图 1.15)

辅料	不可冻结水(UFW)/%
海藻糖	16.7
山梨醇	18.7
麦芽糖	20
甘油	27
葡萄糖	29.1
蔗糖	35.9
乳糖	40.8
丙三醇 ^①	45.9
果糖	49.0

① 译者注：丙三醇与前面甘油浓度不同，导致 UFW 不同。

冰和已干燥产品的热导率广为人知，但是正如不同章节所述，冷冻过程中的表面传热系数 K_{su} 和冷冻干燥过程中的总传热系数 K_{tot} 差异很大。表 1.5 列出了与冷冻干燥相关的一些数据。

可通过一个示例来讨论式(1.3)中变量的影响。将厚度小于横向尺寸的瘦牛肉片冷冻到 -20°C 。牛肉片边缘的影响忽略不计。牛肉片厚度 $d=2\text{cm}$ 。由图 1.3 可知，含水量 74% 的牛肉的焓差约为 240kJ/kg 。如果冷冻初始温度为 $0\sim-3^\circ\text{C}$ ，最终温度为 -20°C ，冷却介质温度为 -43°C ，在牛肉片与一种性能类似于 20°C 水的液体接触时采用的平均值 $\lambda=1.38\times 10^{-2}\text{J}/(\text{C}\cdot\text{cm}\cdot\text{s})$ ，则计算中可取 $K_{su}=4.61\times 10^{-2}\text{J}/(\text{C}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{s})$ 。冷冻时间为

$$t_{ed20}^{\text{fl}}=5.4\times(0.725\times 10^2+0.435\times 10^2)\approx 11\text{min} \quad (1.4)$$

表 1.5 表面传热系数、总传热系数和热导率

K_{su} (从气体到固体表面)/[kJ/(m ² ·h·°C)]:自由对流	17~21
层流 2m/s	50
层流 5m/s	100
K_{su} (冷冻过程中冷冻干燥设备搁板与装在小瓶或盘子里的产品之间)/[kJ/(m ² ·h·°C)]	200~400
K_{su} (液体和固体表面之间)/[kJ/(m ² ·h·°C)]:管道内的油,层流	160~250
LN ₂ 产品上的液氮,以液滴计 ^①	900
从与水类似的液体中 ^②	1600
从 1bar 的水中,温差<7°C ^③	3600
K_{tot} (真空条件下,冷冻干燥设备搁板和瓶子或盘子内产品的升华界面之间) ^④ /[kJ/(m ² ·h·°C)]	60~130
λ (热导率)/[kJ/(m ² ·h·°C)]	
λ_g (冷冻产品)(冰) ^⑤	5.9~6.3
λ_{tr} (干产品) ^⑥	0.059~0.29

① Reinsert, A. P.: 在快速冷冻和解冻期间影响红细胞的因素。Ann. N. Y. Acade. Sci. 85, 576-594, 1960。

② 引自 [1.2]。

③ 摘自 VDI-Wärmeatlas 5. Auflage, Bild 38, P. A 26, VDI-Verlag, Düsseldorf, 1988。

④ 图 1.20 和图 1.21。

⑤ 摘自 [1.2]。

⑥ 摘自 [1.50]、[1.54]、[1.55] 和 [1.56]。

如式(1.3)和式(1.3a)所示,如果导热项 w (包括 d^2) 大于传热项 u (仅包括 d),则冷冻时间主要受厚度 d 的影响。

在式(1.4)中, $w : u = 1.7 : 1$,表明导热的影响几乎是传热的两倍。假设厚度 d 仅为 0.2cm,则冷冻时间将为

$$t_{ed2}^{\text{II}} = 5.4 \times (0.725 + 4.35) \approx 28\text{s} \quad (1.5)$$

此时 $w : u = 1 : 6$,传热项的影响占主导地位。冷冻时间既不随 d^2 减小,也不随 d 减小,因为 w 和 u 的重要性已改变。如果 d 增加到 3 倍,变为 6cm,则冷冻时间延长为:

$$t_{ed60}^{\text{II}} \approx 70\text{min} \quad (1.6)$$

在此处 $w : u = 5 : 1$,冷冻时间主要取决于材料的热导率。

下面用与某种模型液体直接接触的牛肉片的冷冻过程来说明 w 和 u 的影响。在为了冷冻干燥而将产品冷冻时,主要采用两种方法:①将产品装入盘子或小瓶中,再放到冷却的表面上,进行冷冻;②将产品置于流动的冷空气中。如果这两种方法都不能达到充分的冷冻速率,则使小瓶直接与液氮(LN₂)接触(见图 2.2 和图 2.3)或将产品液滴喷入液氮(LN₂)中(见 2.1.4 节)。

在空气中传热系数 K_{su} 随气体流速、产品表面条件和设备几何形状的不同而发生很大变化。实际操作时,要获得 $(1.7 \sim 2.5) \times 10^{-3} \text{J}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot ^\circ\text{C})$ 或大约 $75 \text{kJ}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot ^\circ\text{C})$ 的 K_{su} 值将是困难的。在许多应用中只可能达到这个值的一半(或更少)。然而,就算 K_{su} 能达到这么高的值,上述牛肉(2cm 厚)的冷冻时间仍将为

$$t_{ed20}^{\text{lu}} = 5.4 \times (0.72 \times 10^2 + 9.5 \times 10^2) \approx 92\text{min} \quad (1.7)$$

与采用液体冷却时的 12min 相比大多了,这是因为气体的 K_{su} 不大于液体的 10%。

达到期望冷冻温度的时间可用冷冻速率 v_f 表示,即单位时间的温度变化(例如, $^\circ\text{C}/\text{min}$)。因此由式(1.4)~式(1.7)可得出如下近似值:

式(1.4) $v_f = 1.7^\circ\text{C}/\text{min}$ 式(1.5) $v_f = 43^\circ\text{C}/\text{min}$
 式(1.6) $v_f = 0.3^\circ\text{C}/\text{min}$ 式(1.7) $v_f = 0.2^\circ\text{C}/\text{min}$

这些数据是以初始温度 0°C 、最终温度 -20°C 为条件计算所得,以表示其相对数据。准确计算则需要更多信息,如下所述。

图 1.4 所示为固体成分 4%、溶液灌装 27mm 高度的西林瓶冷却曲线。由曲线可以估算 v_f :

0 ~ -10 $^\circ\text{C}$	约 0.15 $^\circ\text{C}/\text{min}$
0 ~ -14 $^\circ\text{C}$	约 0.18 $^\circ\text{C}/\text{min}$
-14 ~ -30 $^\circ\text{C}$	约 0.73 $^\circ\text{C}/\text{min}$
0 ~ -30 $^\circ\text{C}$	约 0.3 $^\circ\text{C}/\text{min}$

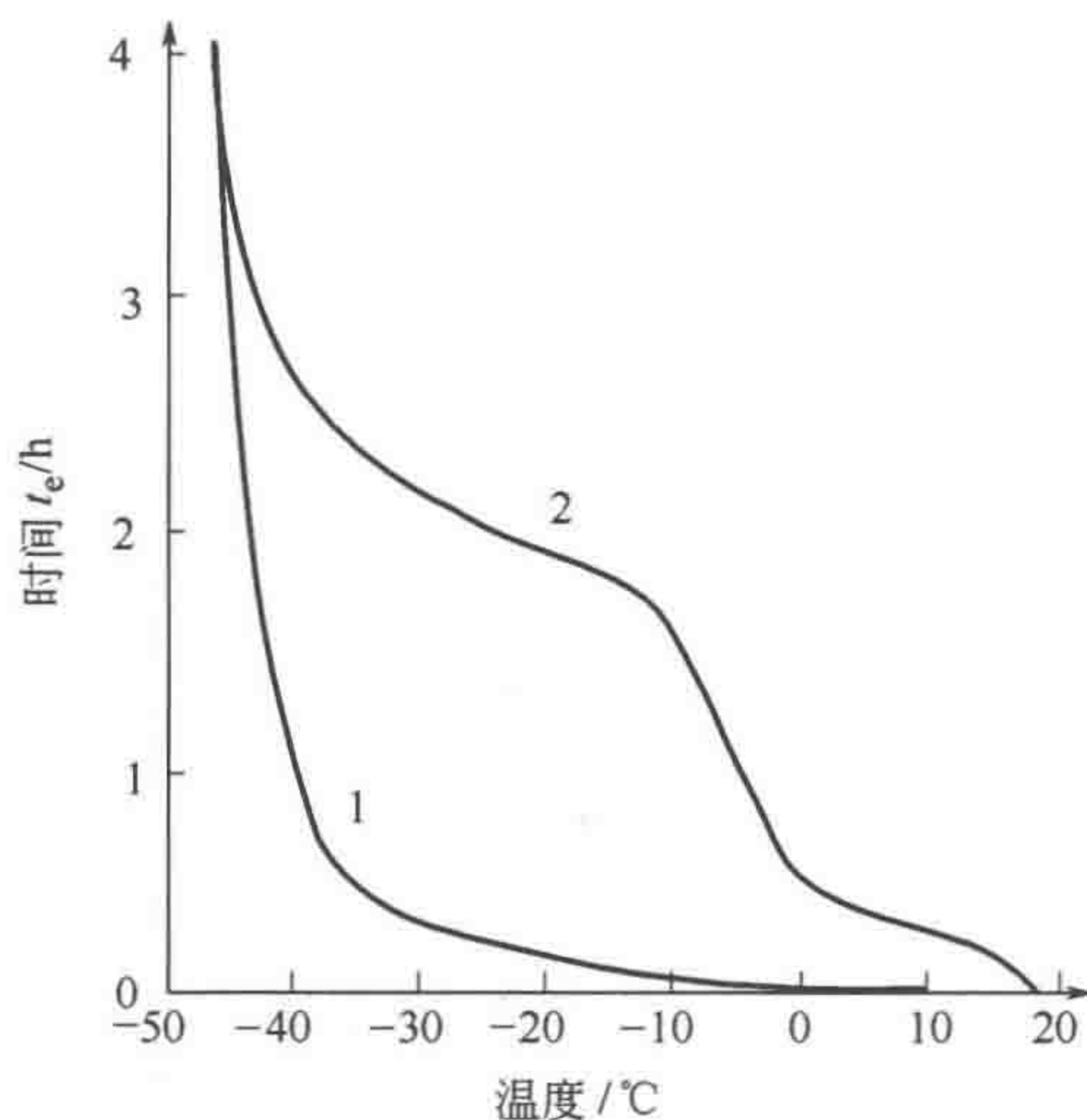


图 1.4 冷冻过程中温度与时间的关系(摘自 [1.97])
 1—搁板温度; 2—产品厚度 d 为 2.7cm、固体含量约 4% 的产品的温度

冷冻水主体部分过程中 v_T 仅为大部水已结晶后的 25%。因此, 取 $0 \sim -30^\circ\text{C}$ 的平均值是错误的: 在工艺过程中的一个重要阶段并未出现 $0.3^\circ\text{C}/\text{min}$ 的预期冷冻速率。 $0.15 \sim 0.7^\circ\text{C}/\text{min}$ 的差异影响产品的结构。需要在个例中具体分析这种变化的重要性, 而且 $0.15 \sim 0.7^\circ\text{C}/\text{min}$ 的差异很可能是重要的。

采用式(1.3)也可估算 K_{su} 。不确定因素包括: 温度传感器周围产品的冷冻和未被干扰产品之间的差异、传感器的位置、时间和温度的相互关系, 偶尔还包括已冻结水的实际量。从图 1.4 可见, 估算的 K_{su} 值约为 $480\text{kJ}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot ^\circ\text{C})$, 可能误差为 $\pm 10\%$, 最大误差为 $\pm 20\%$ 。只有精心挑选均匀一致的西林瓶, 尤其是具有极其平整瓶底的西林瓶, 才有可能获得如此高的值。否则, K_{su} 会小得多, 例如, 由表 1.6 所示数据计算的值为 $230\text{kJ}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot ^\circ\text{C})$ 。

表 1.6 冷却时间和冷冻速率与良好制造、但未挑选瓶底平整度的西林瓶料层厚度的关系

料层/mm	$0^\circ\text{C} \sim -10^\circ\text{C}$ 时间 /min	冷却速率 / $(^\circ\text{C}/\text{min})$	$-10^\circ\text{C} \sim -30^\circ\text{C}$ 时间 /min ^①	冷却速率 / $(^\circ\text{C}/\text{min})$	$0^\circ\text{C} \sim -30^\circ\text{C}$ 冷却速率 / $(^\circ\text{C}/\text{min})$
6	14	0.71	9.3	2.1	1.29
12	32	0.31	12.9	1.6	0.67
20	60	0.17	19.0	1.1	0.38
30	105	0.095	28.3	0.7	0.23

① 此时间包括将西林瓶玻璃从 0°C 冷却到 -30°C 的时间。

如果西林瓶放在托盘中, 托盘再放在搁板上, 则 K_{su} 将降低, 很可能小于 $100\text{kJ}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot ^\circ\text{C})$, 结果是冷冻时间将延长至 2~3 倍, 并且冷冻速率达不到 $1^\circ\text{C}/\text{min}$ 。

如果所用类型的西林瓶的 K_{su} 值已经测得, 则可通过式(1.3)估算料层厚度和搁板温度的变化带来的影响。

例如, 图 1.5~图 1.7 所示, 温度与时间的函数关系是可变的。因此, 在计算冷冻速率和计算所得 K_{su} 值方面存在一定误差。表 1.7 显示冷却速率的对比^[1.5]。过程 1 摘自图 1.5、过程 3 摘自图 1.6、过程 5 摘自图 1.7。百分数表示用置于三个西林瓶中的三个温度传感器所得测量结果之间的最大差异。

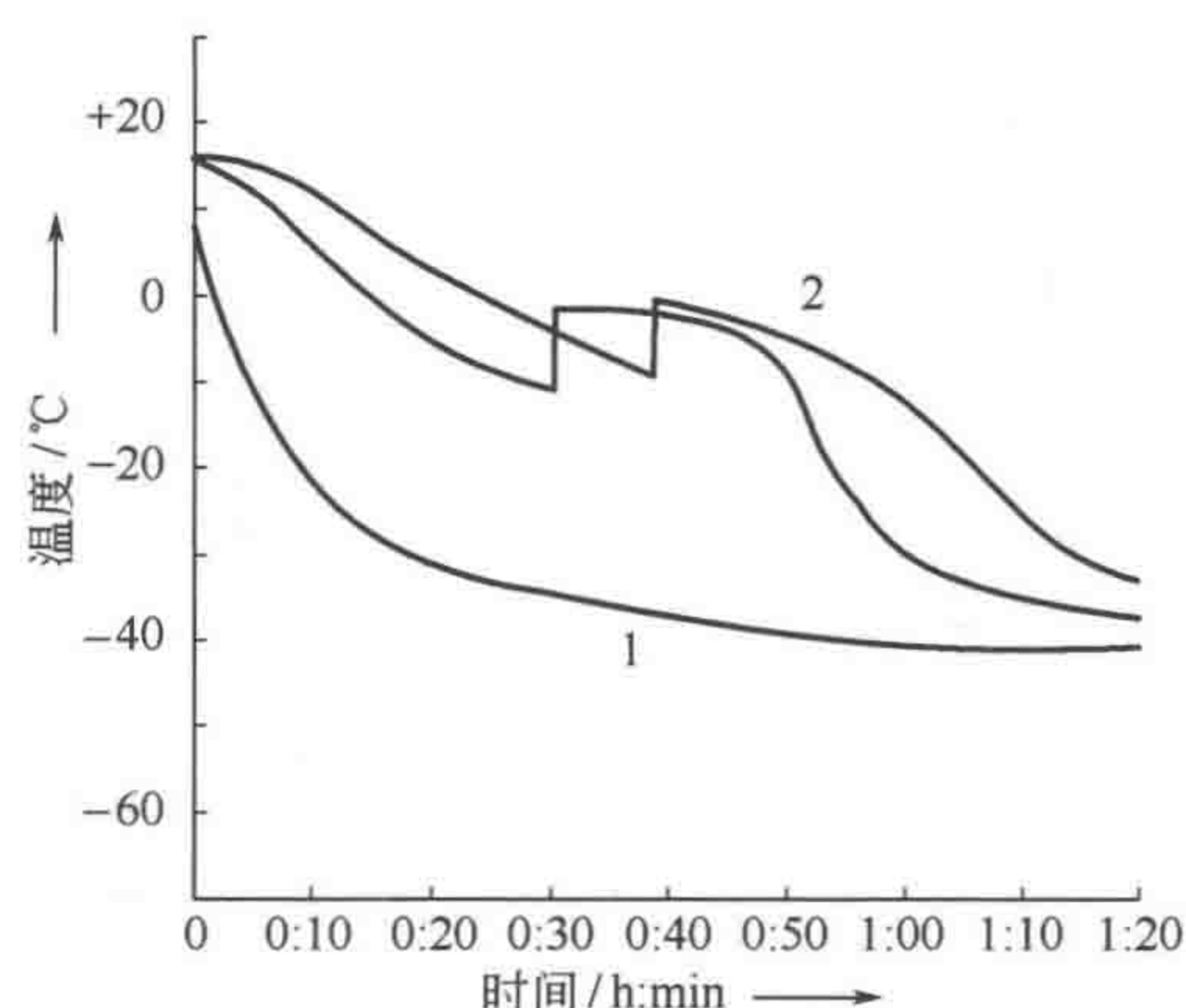


图 1.5 同一产品采用同一台设备 (T_{sh} 尽可能快地冷却), 两次不同运行的冷冻过程中温度与时间的函数关系
1—隔板温度; 2—产品温度

为提高 v_T , 可采用如下措施: ①减小厚度 d ; ②降低搁板温度; ③预冷小瓶, 例如冷至 -80°C , 然后灌装预冷后产品, 例如冷至 $+4^\circ\text{C}$; ④直接用液氮 (LN_2) 冷却小瓶; ⑤将产品滴加入 LN_2 中。使用预冷小瓶可使 v_T 达到 $10 \sim 20^\circ\text{C}/\text{min}$, 直接用 LN_2 冷却可达到 $40 \sim 60^\circ\text{C}/\text{min}$, 甚至更高。采用滴加冷冻法可达到 $1000^\circ\text{C}/\text{min}$ 。

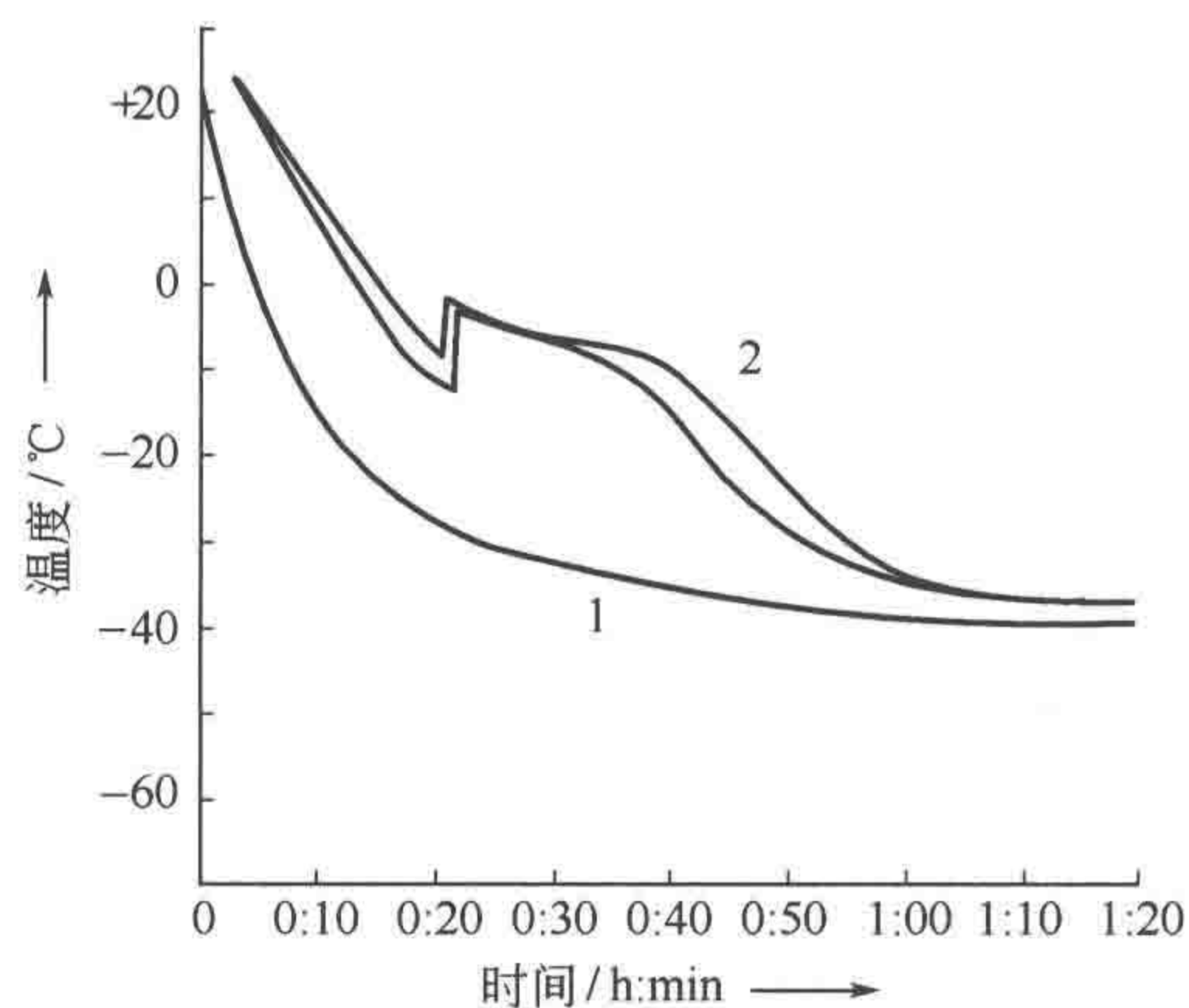


图 1.6 见图 1.5

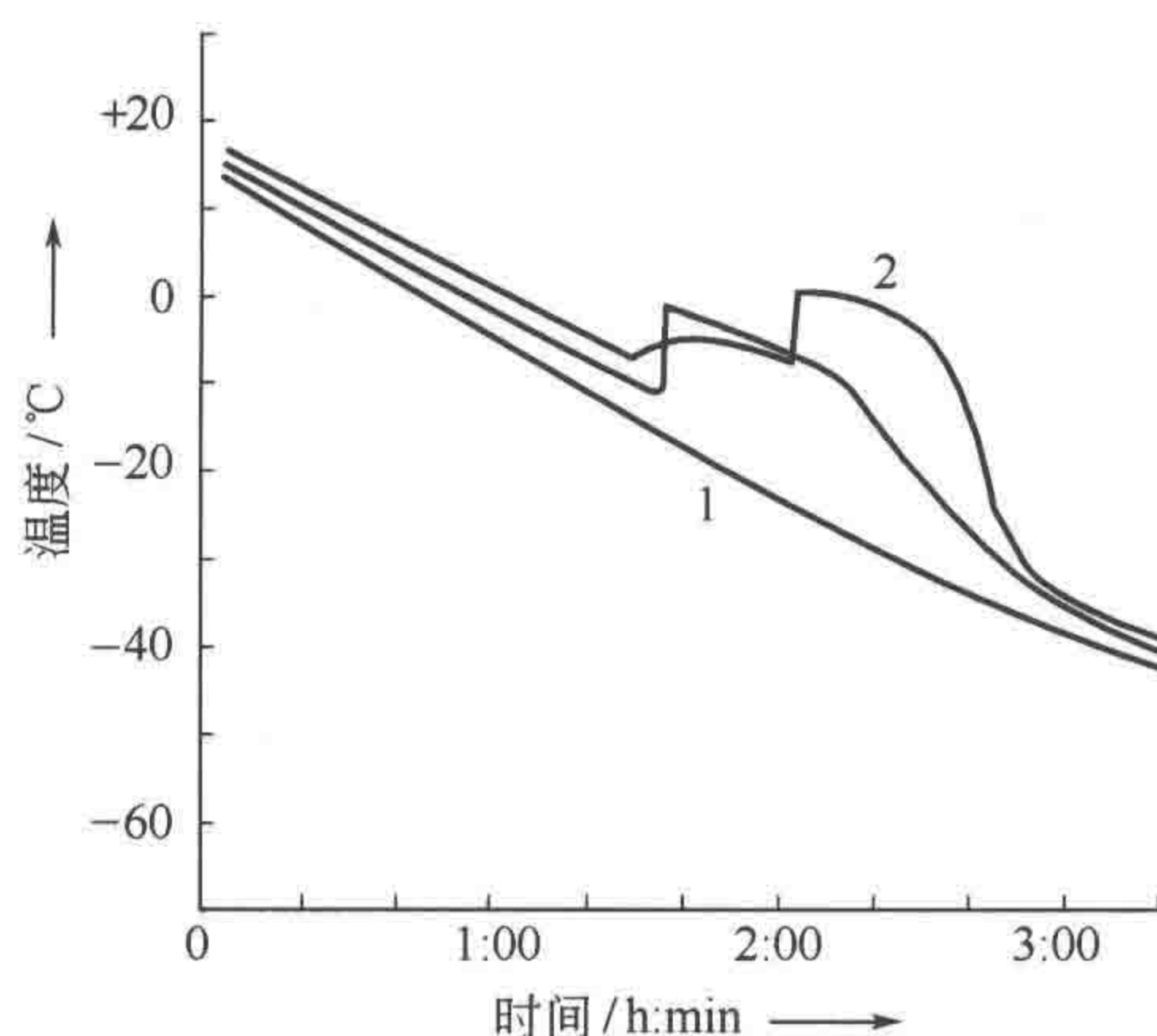


图 1.7 同图 1.6, 但是 T_{sh} 冷却受控 (摘自 [1.5])

表 1.7 同一设备上测得的冷却速率的比较 (采用具有可比性的西林瓶和厚度 d)

过程	从 0°C 到 -10°C 时间/min	冷却速率/(°C/min)	从 -10°C 到 -30°C 时间/min	冷却速率/(°C/min)
1	34 ± 5	0.29 ± 15%	13 ± 5	1.5 ± 38%
2	25	0.4	17	1.2
3	23 ± 1.5	0.4 ± 6%	15 ± 2	1.3 ± 13%
4 ^①	19 ± 2.5	0.5 ± 13%	21 ± 3.5	0.95 ± 17%
5 ^②	79 ± 7	0.13 ± 9%	38 ± 5	0.5 ± 13%

① 在过程 1~3 中, 在从 -10°C 到 -30°C 的冷却阶段, $\Delta T \approx 13^\circ\text{C}$ 而不是 $\approx 20^\circ\text{C}$; 考虑到这一点, 在过程 1~3 中数值 0.95 对应于 1.4。

② 隔板温度以约 $10^\circ\text{C}/30\text{min}$ 的速率恒速下降。因此, 在冷冻阶段 $\Delta T \approx 8^\circ\text{C}$, 而在过程 1~3 中则约为 30°C 。因此 $0.13^\circ\text{C}/\text{min}$ 约对应于 $0.48^\circ\text{C}/\text{min}$ 。这同样适用于冷却阶段的 $0.5^\circ\text{C}/\text{min}$, 使其与 $1.3^\circ\text{C}/\text{min}$ 相当。

实验室可以使用不同的冷却液, 如表 1.8 所示。然而这些物质不易于使用, 它们易沸腾, 有些甚

表 1.8 冷却液的物理参数

介质	沸点 $T_s/^\circ\text{C}$	液体在 T_s 时的 $c_p/[\text{kJ}/(\text{kg} \cdot ^\circ\text{C})]$	液体在 T_s 时的 $\lambda/[\text{kJ}/(\text{m} \cdot \text{h} \cdot ^\circ\text{C})]$	在 T_s 时的汽化热/(kJ/kg)
氦(⁴ He)	-268.9	4.41	0.098	20.5
氮	-195.8	2.05	0.506	197.6
丙烷	-42.3	2.19		426.2
正戊烷	+36.1	2.2		234.1

注: 摘自 [1.98] 图 2。

至可能爆炸。使用图 1.8 所示的冷却方法有所帮助。液氮 (LN_2) 在真空下蒸发, 冷冻部分的 N_2 为固体。如果冷却和结晶过程产生能量, 此混合物中的固体则熔化。因此可大大减少气态 N_2 的生成, 而大量气态 N_2 会限制热传递。图 1.9 所示为不同形态的 N_2 的相应冷却速率。

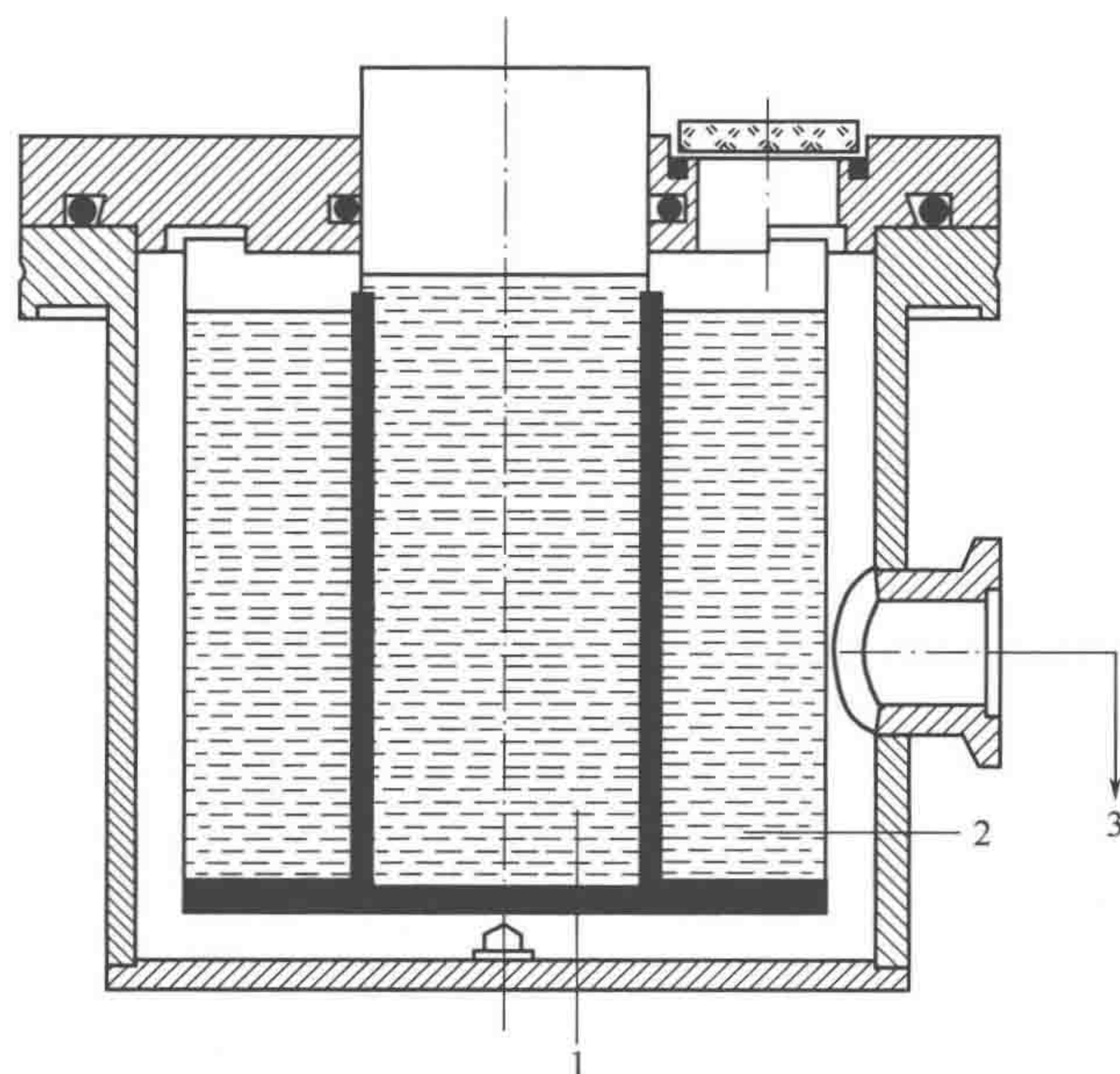


图 1.8 生成液态和固态氮混合物的装置 (摘自 [1.99])

1—含液氮 (LN_2) 的内部容器; 2—含有液氮 (LN_2) 并与真空泵连接的外部容器; 3—容器 2 抽真空到大约 124 mbar 并保持该压力。由于这两个容器紧密接触可传热, 液氮蒸发将使 2 中温度降低, 从而使 1 中温度也降低。大约 5 分钟后, 容器 1 的温度达到 -210°C

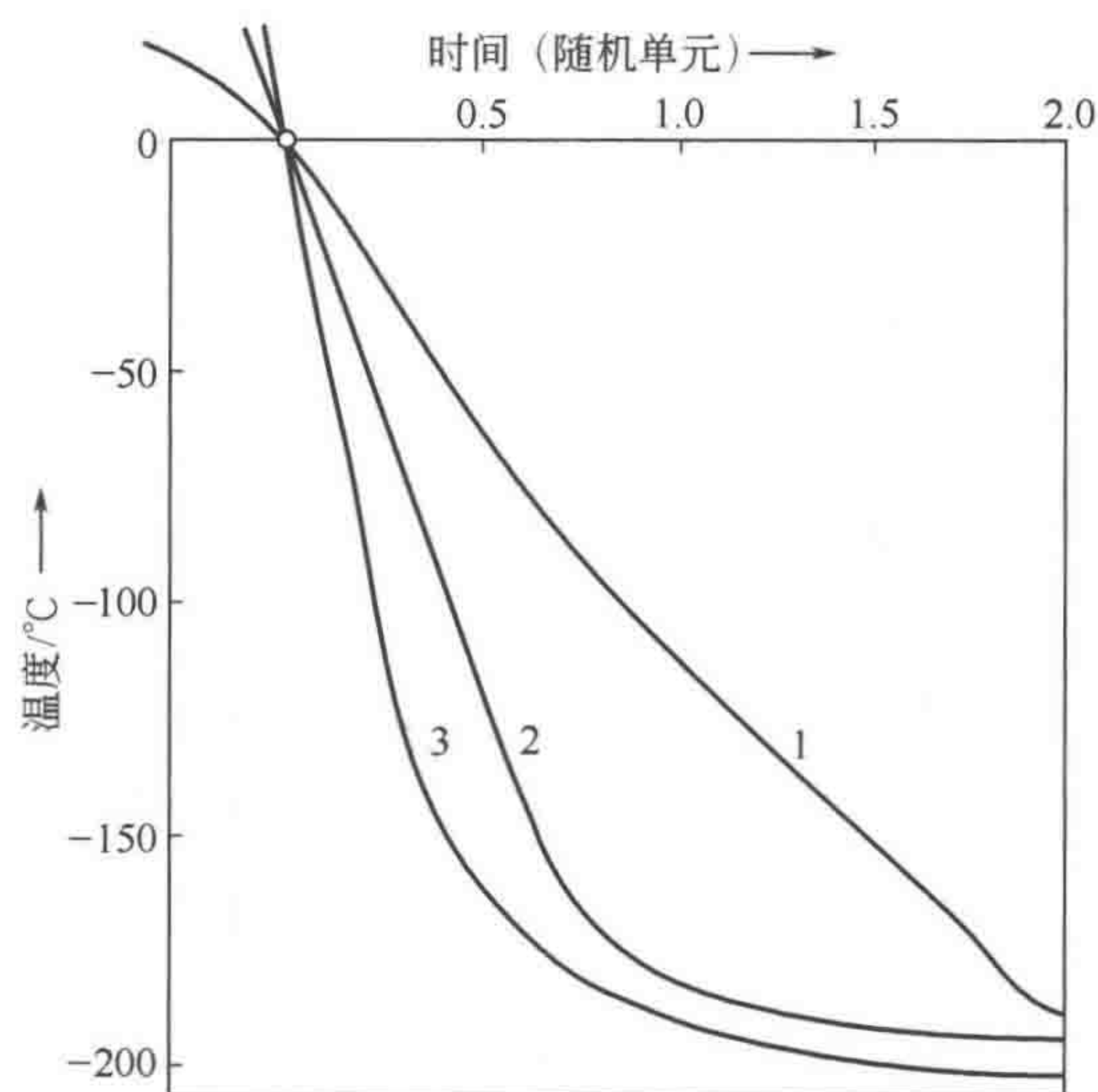


图 1.9 N_2 不同形态的小样品的相对冷却速率 (摘自 [1.100]) (LN_2 曲线的绘制主要依赖于氮气的成功抽除)

、固态氮的熔化减少了气态 N_2 的形成, 因为结晶能使固态氮融化, 而并非使液态氮蒸发。

(注: 理论上, 在固态 N_2 中冷却是最快的方法, 但会形成液态 N_2 , 且传热不稳定。)

1— LN_2 ; 2— LN_2 + 固态 N_2 ; 3—固态 N_2 的融化

Riehle^[1.6] 计算了大小在 $1 \sim 10^{-3} \text{ mm}$ 的小物体的理论可能冷却速率, 如图 1.10 所示。这些计算只针对仅含水的物质, 且对仅从一侧冷却的球体 (1)、无限长的方柱体 (2)、厚度为 X 的无限长的平板 (3) 等几何体而言, 假设 K_{su} 为无限大。对于平板 (3), 还对 3 种有限的 K_{su} [$10^3 \text{ W}/(\text{m}^2 \cdot \text{s})$ 、 $10^4 \text{ W}/(\text{m}^2 \cdot \text{s})$ 和 $10^5 \text{ W}/(\text{m}^2 \cdot \text{s})$] 计算了 v_f (点划线)。此项计算旨在说明冷却速率不可能达到 $10^3 \sim 10^4 \text{ }^\circ\text{C}/\text{s}$ ($6 \times 10^4 \sim 6 \times 10^5 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$)。然而, 为减小纯水中晶体生长速率, 使得足以生成尺寸小于 10^{-8} m 的玻璃态不规则微粒, 必须达到上述速率。