



# 冷冻干燥

为您的干燥工艺提供一站式最佳真空解决方案

**PFEIFFER**  **VACUUM**

# 冷冻干燥

适用于热敏感产品的最佳干燥解决方案

无论是早上喝咖啡和吃谷类食品，还是在度假前接种疫苗——我们几乎所有人都经历过冻干产品。但冷冻干燥工艺背后的内容是什么，为什么真空起着决定性的作用？

什么是冷冻干燥？

冷冻干燥，也称为冻干，是一种特别温和的干燥过程，因此适用于敏感产品。将待干燥的材料先冷冻，然后在真空室中干燥。与传统的真空干燥相反，初步干燥通过升华进行。这需要更低的真空度。水或溶剂直接从固态转变为气态。同时，提供相变所需的热量，例如通过加热板。随后进行可选的二次干燥，以进一步降低产品的残留水分含量。这通过解吸结合水分来完成。低压和增加的热量供应对随后的干燥起到促进作用。蒸汽通过去升华冷阱（通常称为冷凝器）冷冻。



目录

概览	第 4 页
抽真空	第 6 页
真空压力测量和校准	第 10 页
硅油检测和质谱技术过程监控	第 14 页
泄漏检测	第 18 页



# 冷冻干燥

## 适用于热敏感产品的最佳干燥解决方案

### 优势

与所有干燥方法一样，冷冻干燥的主要目的通常是延长产品的储存寿命且减少部分重量以方便运输等。冷冻干燥的优点在于，与其他干燥工艺相比，该工艺所需要的真空度更低——因此可以在低温下运行。这样，对热特别敏感的物品也能干燥。

### 应用

冷冻干燥的主要应用是食品和制药行业。但这种温和的干燥过程也用于许多其他领域。例如，用于在陶瓷生产中干燥陶瓷粉末。通过冷冻干燥也可以恢复受水损坏的书籍和文件。



### 食物——保留色泽和味道

在食品工业中，高品质的水果和咖啡等被冷冻干燥为散装材料，在很大程度上保留了香气和色泽。由于这些领域产量高，因此需要大型的冷冻干燥系统。这里有一个特殊功能，即通常用于咖啡干燥的连续干燥系统配备有真空负载锁。

制药行业——  
对纯度和无菌的高要求

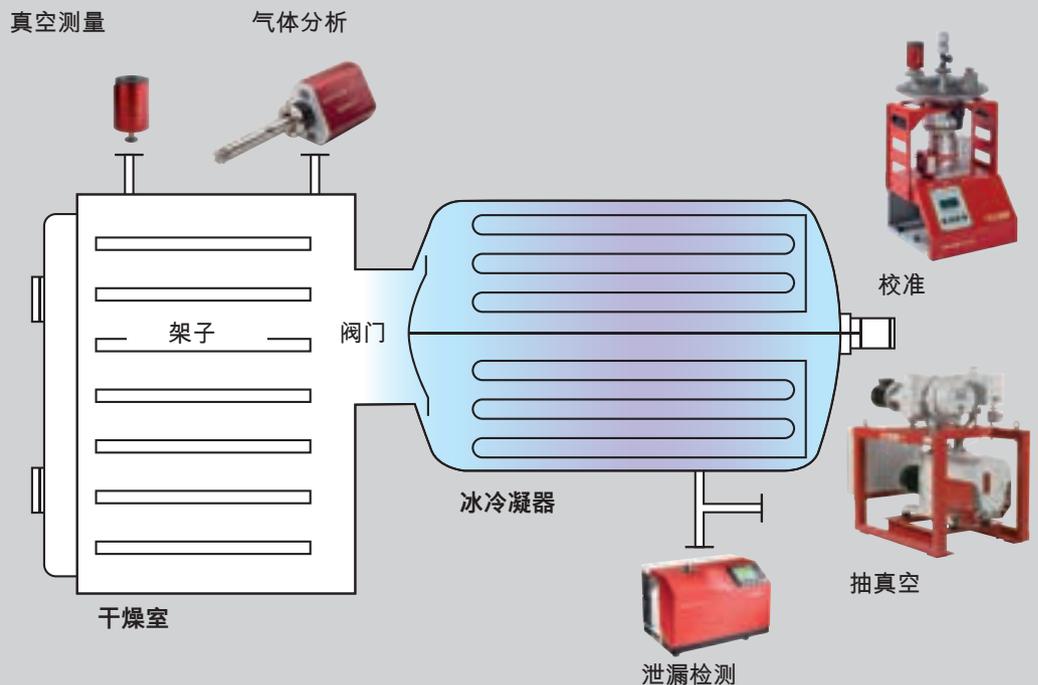
在制药和生物技术中，冻干物质包括温度敏感疫苗、抗生素和细菌。将它们直接在玻璃瓶或注射器中干燥储存，如果需要可以在几秒钟内溶解。在干燥注射用产品时，对系统的纯度和无菌性有特别高的要求。为此，普发真空提供的支持不但有真空泵的清洁方案，还有用于干燥室监控的产品。

一站式

普发真空提供全面的冷冻干燥产品组合，包括用于抽真空的真空泵、真空计和校准泵组，用于过程监控的气体分析质谱仪以及用于泄漏定位的检漏仪。



用于冷冻干燥的一站式真空解决方案



# 冷冻干燥

## 抽真空

### 工艺

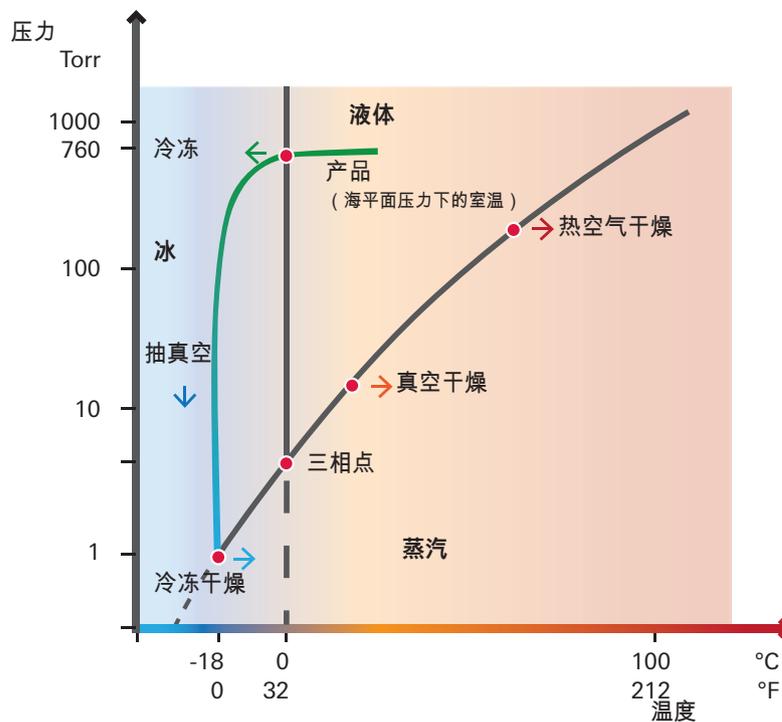
对于冷冻干燥过程，达到的压力必须低于所用溶剂（例如水）的三相点。另外，在抽真空期间，诸如氧气等不需要的物质也从干燥室中除去。初级干燥期间的工作压力通常在  $0.5 \text{ hPa}$  和  $1 \cdot 10^{-2} \text{ hPa}$  之间，在二次干燥期间或者在调节腔室时最高可达  $1 \cdot 10^{-3} \text{ hPa}$ 。

### 泵的选择

选择真空泵的标准还包括足够低的极限真空、实现所需抽空时间的抽速以及可靠性和较长的维护间隔。

### 极限真空

对于极限真空，应该注意的是，达到真空泵技术数据中对应的该值时，真空泵不再具有任何有效抽速。因此，真空泵的最终压力应至少低于所需工作压力十个单位。出于其泵送效果的原因，冰冷凝器对冷冻干燥器中可达到的压力具有积极影响。随着冷却表面温度降低，影响增加。我们的工程师将协助您选择合适的真空泵。



## 抽速

冷冻干燥机规格的组成部分之一是到规定压力（通常为 0.1 hPa）的通常抽空时间。真空泵的抽速仅是一个指示，因为它仅代表在一个压力点中的最大抽速。

## 设计

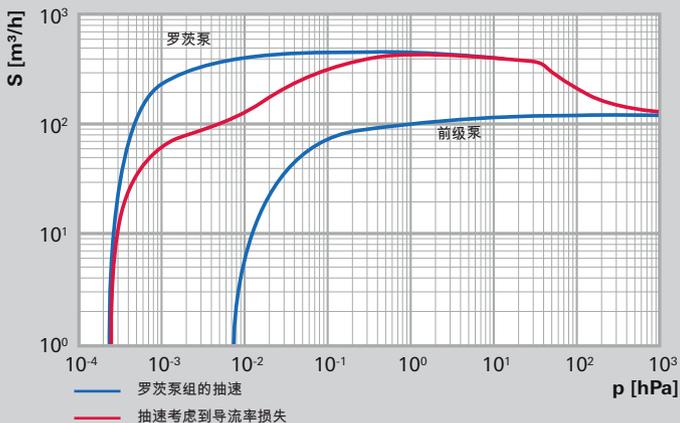
普发真空可以帮助您设计并确定真空系统的规格，同时考虑到真空泵的整个特性曲线以及管道和泄漏造成的损失。使用现代化的程序进行计算。

抽速曲线清楚地说明了真空系统在整个压力范围内的性能。可以轻松读出可实现的极限真空以及导流率的影响。

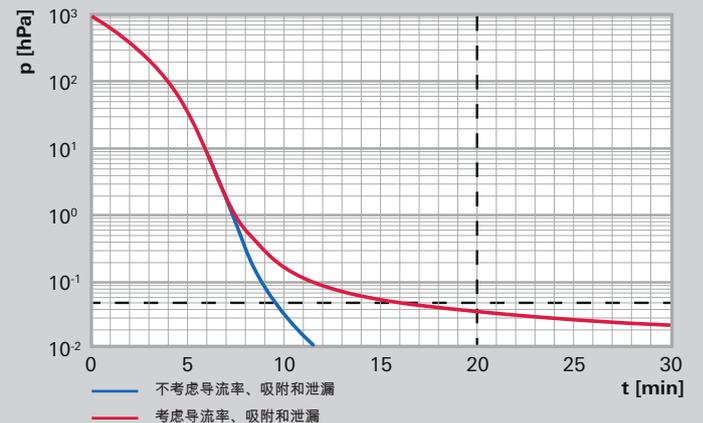
抽真空曲线显示真空系统是否在所要求时间内达到目标压力。



### 罗茨泵组的抽速曲线



### 抽真空曲线



# 冷冻干燥

## 抽真空

### 实验室和小型系统

对于中小型实验室和小型冷冻干燥系统，主要使用油封双级旋片泵。由于其良好的极限真空、坚固的结构和低投资成本，它们已经经历了数十年的考验。DuoLine 紧凑型旋片泵进一步发展了这一经过验证的方案。还可选择在电机和泵之间附加磁耦合，从而确保不会发生漏油和意外停机。

由于干式密封技术的进一步发展（例如多级罗茨泵和涡旋泵），也可以使用这些类型的泵。一个显著的优点是该设计中的润滑剂不会与抽送的气体和蒸汽直接接触。使得干式密封泵具有更长的换油间隔。

ACP 系列多级罗茨泵的维护间隔约为 20,000 个工作小时。



适用于各种不同冷冻干燥机的  
真空泵

冷冻干燥机

实验室

小型系统

生产

无油



ACP 系列



CombiLine

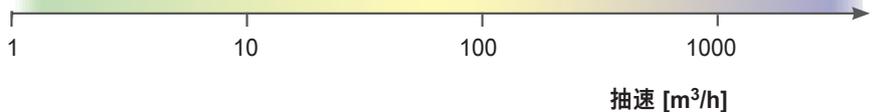
油封



DuoLine 系列



CombiLine



## 产品概览

实验室和小型冷冻干燥机		生产冷冻干燥机			
DuoLine 旋片泵	ACP 多级罗茨泵	HeptaDry 螺杆泵	HenaLine 旋片泵	OktaLine 罗茨泵	CombiLine 罗茨泵组
					
<ul style="list-style-type: none"><li>■ 抽速： 1.3 至 300 m<sup>3</sup>/h</li><li>■ 工艺高度安全，由于集成了高真空安全阀</li><li>■ 可选配无磨损磁力耦合。因此，维护间隔延长，并且不会因漏油而导致意外停机。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 抽速： 15 至 40 m<sup>3</sup>/h</li><li>■ 紧凑的干密封泵方案</li><li>■ 集成变频器带来的通用性</li><li>■ 维护间隔长，约为 20,000 个工作小时</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 抽速： 100 至 630 m<sup>3</sup>/h</li><li>■ 干式密封</li><li>■ 在大气压下的抽速减少了抽空时间</li><li>■ 直接气流和优化的温度曲线可最大限度地减少沉积</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 抽速： 25 至 760 m<sup>3</sup>/h</li><li>■ 可靠而强大的旋片泵</li><li>■ 通过集成的油雾分离器清洁排气</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 抽速： 145 至 27,400 m<sup>3</sup>/h</li><li>■ 压缩比高，且装有溢流阀，因此抽空时间短</li><li>■ 气冷装置使运营成本低</li><li>■ 可选配无磨损磁力耦合。因此，维护间隔延长，并且不会因漏油而导致意外停机。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 抽速： 145 至 27,400 m<sup>3</sup>/h</li><li>■ CombiLine 代表了各种罗茨泵组，配有不同的前级泵、等级和配件</li><li>■ DuoLine、HeptaLine 和 HenaLine 采用模块化方案</li><li>■ 除标准系列外，也可根据个性化需求设计和制造客户定制的泵组</li></ul>



## 生产系统

在大型生产系统领域，特别是药品干燥领域，干式密封螺杆真空泵通常与罗茨泵结合使用。干式密封泵因其良好的清洁能力而在这些领域经受住了考验。普发真空提供特殊配件用于在沉积工艺中可以保持转子清洁，那就是HeptaDry 螺杆真空泵和 OktaLine 罗茨泵的组合。

然而，在水果的干燥中，出于低投资成本的原因，并取决于罗茨泵的腔室尺寸，主要使用旋片泵。HenaLine 的单级旋片泵具有坚固的结构和强大的油雾分离器。

普发真空凭借其广泛的抽速范围和尺寸选择，为每台冷冻干燥机提供合适的解决方案。

# 冷冻干燥

## 真空压力测量和校准

### 真空压力测量

干燥室中精确和可重复的压力测量对于冷冻干燥工艺的开发和控制来说是必不可少的。由于冷冻干燥中相关的压力范围，需要考虑到两项主要技术：皮拉尼和电容式真空计。

### 皮拉尼真空计

皮拉尼真空计通过测量气体压力相关的热导率间接测量压力。常见的操作模式是将热线加热到恒定温度，由此，热导率的变化也对周围气体压力起到指示作用。皮拉尼真空计测量的测量范围从大气压至  $1 \cdot 10^{-4}$  hPa，只有在此范围内测量的精度才能更准确（大约 10 hPa 到  $1 \cdot 10^{-3}$  hPa）。



### 用于比较压力测量

在最具成本效益的数字信号真空计中，皮拉尼真空计占有一席之地。但是，它们依赖气体。这里的本底是不同气体具有不同的导热系数。在冷冻干燥中，通常会利用这种气体相关性。例如，校准后的用于测试氮气或空气的皮拉尼真空计在冻干中测量水蒸气时显示出较高的水蒸气压力。同时，使用电容式真空计进行测量补充。这时通过对比皮拉尼真空计和电容式真空计的测量结果可以知道干燥箱中水蒸气的量，所以可以帮助我们判断冷冻干燥的终点。该方法被称为对比压力法。

凭借脉冲技术，普发真空的创新型 TPR 270 和 TPR 271 真空计可提供比传统皮拉尼真空计更高的精度。TPR 270 是所有标准冷冻干燥应用的理想选择，而 TPR 271 则特别适用于具有挑战性的应用。

皮拉尼		电容式		
TPR 270	TPR 271	CMR 36x	CMR 37x	CLR
				
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pulse Pirani 原理确保更高的准确性<sup>1)</sup></li> <li>■ 气体相关测量 (可与电容真空计配合使用, 用于比较压力测量)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pulse Pirani 原理确保更高的准确性<sup>1)</sup></li> <li>■ 气体相关测量 (可与电容真空计配合使用, 用于比较压力测量)</li> <li>■ 坚固的铂铑灯丝</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 独立于气体的测量</li> <li>■ 温度补偿测量, 无需加热时间</li> <li>■ 传感器采用陶瓷技术                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 温度稳定性最高</li> <li>- 耐腐蚀性气体</li> <li>- 出色的运行寿命</li> <li>- 不会发生塑性变形</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 独立于气体的测量</li> <li>■ 温度控制在 45°C, 可实现高精度</li> <li>■ 传感器采用陶瓷技术</li> <li>■ 温度稳定性最高</li> <li>■ 耐腐蚀性气体</li> <li>■ 出色的运行寿命                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 不会发生塑性变形</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 独立于气体的测量</li> <li>■ 适用于蒸汽灭菌</li> <li>■ 温度控制在 160°C, 可实现最高精度并防止冷凝</li> <li>■ 传感器采用陶瓷技术                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 温度稳定性最高</li> <li>- 耐腐蚀性气体</li> <li>- 出色的运行寿命</li> <li>- 不会发生塑性变形</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1)</sup>与传统的皮拉尼传感器相比



铂 - 铑灯丝的螺旋形状和独特的材料特性改善了寿命并增强了耐溶蒸气的耐受性。

### 电容式真空计

电容式真空计比皮拉尼真空计具有更好的精度。同时它们与气体类型无关。绝对压力通过隔膜的偏转来确定, 隔膜是冷凝器的一部分。测得的电容变化是绝对压力的量度。带加热隔膜的版本更加不依赖环境温度的变化, 因此更加准确。

电容真空计的测量范围通常达到四个数量等级压力单位。对于上部的每一个十单元, 精度都为最佳, 因为在低压下, 影响测量误差的恒定因素是最大的。因此, 对于冷冻干燥来说, 最大测量范围为 1 hPa 或 10 hPa 的电容式真空计可表现出最佳性能。

# 冷冻干燥

## 真空压力测量和校准

**蒸汽灭菌冷冻干燥机的解决方案** 基于冷冻干燥领域数十年的经验以及从客户访谈中得到的信息，普发真空开发了 CLR 系列电容式真空计，用于蒸汽灭菌冷冻干燥机。CLR 真空计主动加热至 160°C。一方面，这降低了真空计内冷凝的风险。另一方面，电子器件不位于隔膜和测量室的紧邻区域，因此不受热蒸汽的影响。4-20 mA 输出信号可保护 PLC 中进行进一步处理时免受干扰。CLR 真空计隶属于范围广泛的电容真空计 CMR 系列。

**校准** 为了确保压力测量的准确性和可重复性，以及长期的工艺稳定性，必须定期校准真空计。由于传感器存在污染颗粒或冷凝物以及长期使用引起的老化，测量信号可能会发生变化。因此，校准是质量保证的一个必要组成部分，其中对测量仪器的测量信号与参考真空计的信号进行了比较。



校准的层次结构（精度降低）



\*Physikalisch-Technische Bundesanstalt  
(德国国家计量研究所)

参考真空计。标准真空计必须由经过认证的实验室进行校准（例如，德国认证的 DAkkS [Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH = 德国认证机构]、美国 NIST 认证）并且可以追溯到国家标准。

#### 工厂和 DAkkS 校准

普发真空提供工厂级别和 DAkkS 认证级别的校准服务。校准按照高质量标准进行，并符合 ISO 3567 标准。记录的测试条件和差异记录在发布的校准证书中。

#### 普发真空校准系统

当使用大量真空计时，直接内部校准比外部校准更具成本效益。为此，普发真空提供专门开发的校准泵组，有基本和专业型号。这些系统包含一个集成的涡轮分子泵组，以提供精确零点调整所需的压力。符合 ISO 3567 标准的真空室可确保均匀的压力分布，并确保真空计在相同高度处对称排列。进气口和泵输入口也位于对称轴上。使用普发真空校准系统和相应的参考真空计，可以轻松进行校准，特别是在与冷冻干燥相关的压力范围内。



#### 产品概览

基本校准系统	专业校准系统
	
■ 紧凑型系统，最多 6 个法兰连接，用于真空计	■ 移动系统，最多 8 个法兰连接，用于真空计
■ 校准范围 1,013 – 10 <sup>-4</sup> hPa	
■ 易于使用	
■ 符合 ISO/TS 3567 标准	
■ 用于静态和动态校准	
■ 提供定制解决方案	
■ DAkkS 参考真空计可选	

# 冷冻干燥

## 硅油检测和质谱技术过程监控

### 质量保证和工艺优化

质谱仪是一种非常有效的冷冻干燥过程分析技术 (PAT) 工具。它既可用于质量保证，也可用于工艺优化，并且可以完整记录生产。两个主要应用领域如下所述。

### 硅油检测 — 问题

生产冷冻干燥机的板层主要用硅油控温。传热流体回路与干燥室密封隔离。然而，硅油的波纹管供应和排出管线需要经常承受高应力。随着时间的推移，调节板定位期间的温度和压力波动以及机械应力会导致泄漏。由于最初硅油量比较少，在检测到泄漏之前可能有几批已受污染。此外，难以确定硅油泄漏从哪个批次开始已经发生，因此必须丢弃。这可以防止后续成本升高。

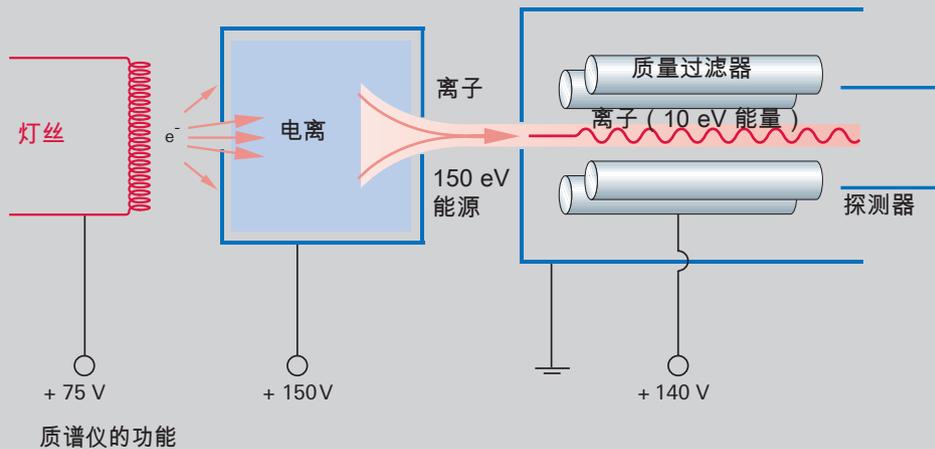


### 质谱技术 — 解决方案

为了有效地解决这个问题，有必要在形成时检测硅油泄漏，从而能够防止有价值的批次受污染。普发真空的 PrismaPro 采用经过验证的质谱仪技术，为此提供了出色的解决方案，并为工艺监控提供了有价值的附加选项。

### 质谱 — 基本原理

在质谱仪中，灯丝中发射电子以电离气体分子。它们通过质量过滤器分离，该质量过滤器仅允许具有一定电荷/重量比的离子通过电场通过。然后在检测器中和这些离子并产生电流信号。这可以通过所谓的二次电子倍增器 (SEM) 选择性增强，以获得更好的灵敏度。

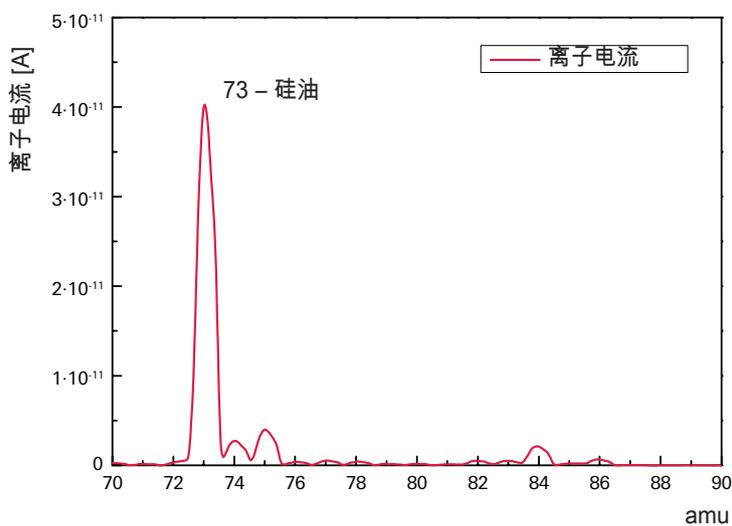


### 压力范围

传统的质谱仪在高真空中操作，压力约为  $1 \cdot 10^{-6}$  hPa。这样的优点是：硅油进入灯丝产生的污染明显低于在相对高压下操作的小型化质谱仪。

### 几秒钟内检测

大量测试表明，相关的硅油可以用质谱仪检测，特别是原子质量单位 73。响应时间取决于安装情况和腔室的大小，但一般为几秒钟。当使用 SEM 时，检测限在 ppm 范围内。因此，即使是最小的硅油泄漏也可以在很短的时间内被检测到。



使用 PrismaPro 测量硅油

# 冷冻干燥

## 硅油检测和质谱技术过程监控

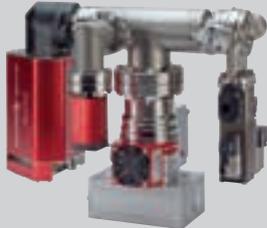
### 过程监控和终点确定

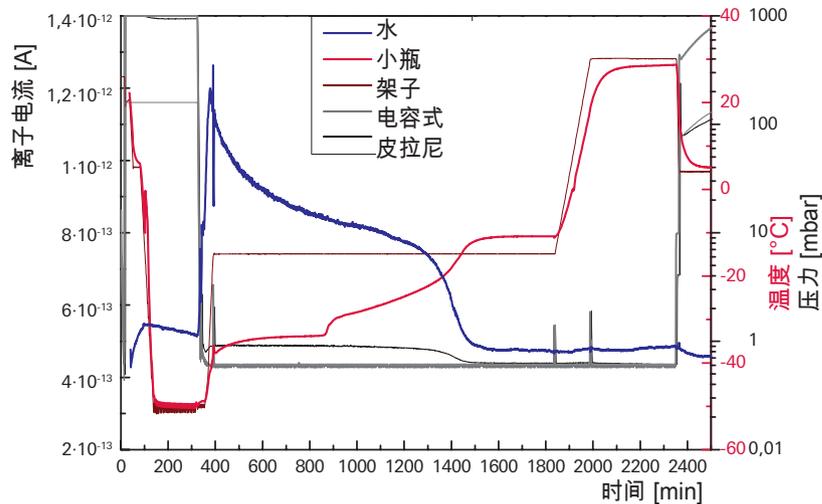
由于其灵活性高，质谱仪还可用于监测水蒸气浓度以及其他现存气体（例如氮气、氧气）。通过监测水蒸气含量，可以比比较压力测量等更精确地确定主干燥工艺和后续干燥工艺的终点。这样就产生了新的优化机会，特别是在冷冻干燥工艺的开发过程中。

在将质谱仪集成到生产系统中时，普发真空与冷冻干燥系统的制造商密切合作。普发真空提供完整的质谱仪系统，包括涡轮泵站、测量技术和控制阀，并为与冷冻干燥机控制器的集成提供支持。普发真空提供用于实验室设备的手动系统，以及用于集成到生产冷冻干燥机中的自动化装置。



OPTIMA pharma GmbH 生产的冷冻干燥机  
由 OPTIMA pharma GmbH 提供

独立部件	实验室和小型冷冻干燥机	用于生产型冷冻干燥机
PrismaPro	HiCube RGA	用于在生产 FD 上工作的自动化系统
 <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 紧凑的尺寸和高性能</li> <li>■ 通过各种接口轻松实现系统集成</li> <li>■ 高测量速度、稳定性和分辨率</li> <li>■ 两根灯丝提供最佳可用性</li> <li>■ 最小的可检测分压为 <math>1 \cdot 10^{-14}</math> hPa</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 完整的系统，集成有涡轮分子泵组</li> <li>■ 手动气体入口系统允许在冷冻干燥机中以任何压力范围进行测量</li> <li>■ 通过压力监测保护灯丝</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 理想的批次监控完整系统</li> <li>■ 可控气体入口系统允许在冷冻干燥机中对每个压力范围进行测量</li> <li>■ 通过冷冻干燥机的 PLC 控制，可实现完全自动化操作</li> <li>■ 通过压力监测保护灯丝</li> </ul>



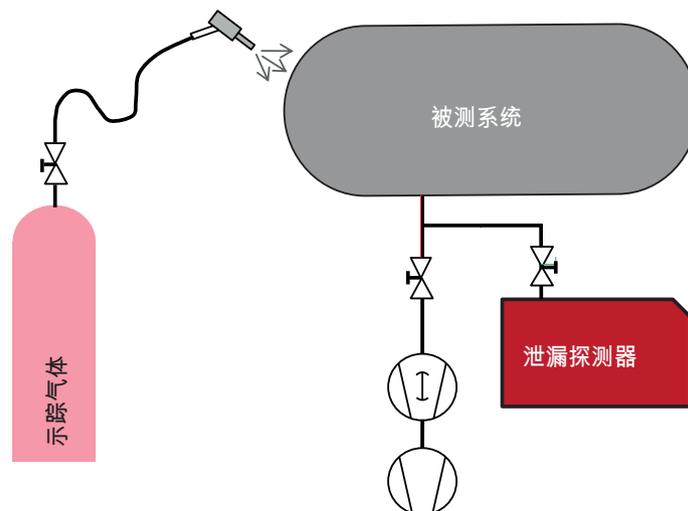
监控冷冻干燥过程。PrismaPro 质谱仪可以近乎实时地监控过程气体。与比较压力测量相比，可以以更好的分辨率显示水蒸汽浓度。该测量得到了 PTIMA pharma GmbH 的友好支持。

# 冷冻干燥

## 泄漏检测

### 药品的特殊要求

要实现所有冷冻干燥过程所需的压力，干燥系统和所连接组件的良好密封性是必不可少的。药物的无菌冷冻干燥具有特殊要求，以防止微生物进入系统。在此范围内，整体泄漏率  $< 2 \cdot 10^{-2}$  hPa·l/s 被认为是安全的，而趋势正朝着密集系统发展。整体泄漏测试通常通过压力上升法进行。进行时，系统被抽空到规定的压力值。之后，关闭所有阀门。作为时间的函数，压力上升，从而产生整体泄漏率。值得注意的是，内部泄漏、表面的解吸以及蒸发或升华也会导致压力增加，进而可能对结果产生误导。因此，腔室必须为空的、干净且干燥，这是准确检测泄漏率的前提条件。



在大型系统上，泄漏探测器部分流向现有真空系统

## 泄漏的定位

如果泄漏率超过所需阈值，则须定位并补漏，这非常重要。氦气检漏仪检测灵敏度高、测试时间短且易于操作，是泄漏定位的理想选择。利用这种方法将冷冻干燥系统抽空。使用喷枪从外部将氦气局部喷射到密封点、焊缝和其他潜在的泄漏处。在泄漏的情况下，氦气流入抽空的真空室，被泄漏探测器检测到并吸入。为了实现较短的响应时间，泄漏探测器用于大型系统中，部分流入现有的真空系统（参见泄漏检测图）。

## 普发真空的理想解决方案

普发真空提供的 ASM 340 检漏仪功能强大且通用。紧凑便携的 ASM 310 是移动应用的首选，例如供维修技师使用。



## 产品概览

ASM 340	ASM 310
	
<ul style="list-style-type: none"><li>■ 氦气抽速快，响应时间短</li><li>■ 易于操作，直观的菜单导航和大彩色触摸屏</li><li>■ 同类产品中准备就绪时间最短</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 干泵系统，前级真空抽速 1.7 m<sup>3</sup>/h</li><li>■ 超轻型，仅 21 kg，便携式</li><li>■ 巧妙的设计，可扩展的手柄</li><li>■ 可移除的控制面板</li><li>■ SD 卡可用于数据存储</li></ul>

## 我们提供一站式真空解决方案

普发真空代表着为客户在世界范围内提供创新的、定制化的真空解决方案，完美的技术，全方位的支持和可靠的服务。

## 完整的产品线

从一个配件到复杂的真空系统：  
我们是唯一能提供完整的产品线和技术服务的供应商。

## 理论与实践的完美结合

得益于我们的专业技术和完善的培训体系！  
我们提供给您完整的生产技术提升方案和全球统一的一流的现场服务。

您是否正在寻找  
完美的真空解决方案？  
请联系我们：

普发真空技术（上海）有限公司  
Pfeiffer Vacuum  
(Shanghai) Co., Ltd.  
T +86 (21) 3393 3940  
info@pfeiffer-vacuum.cn

Pfeiffer Vacuum GmbH  
总部  
T +49 6441 802-0

[www.pfeiffer-vacuum.com](http://www.pfeiffer-vacuum.com)



Follow us on social media  
#pfeiffervacuum

**PFEIFFER**  **VACUUM**