

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
F26B 5/06 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03814663.0

[45] 授权公告日 2009年10月28日

[11] 授权公告号 CN 100554842C

[22] 申请日 2003.4.15 [21] 申请号 03814663.0

[30] 优先权

[32] 2002.4.23 [33] DE [31] 10218007.5

[86] 国际申请 PCT/EP2003/003893 2003.4.15

[87] 国际公布 WO2003/091645 德 2003.11.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.23

[73] 专利权人 HOF 特色产业有限责任公司

地址 德国洛拉

[72] 发明人 B·森赫恩 D·格尔曼

A·费鲁斯

[56] 参考文献

JP02169984A 1990.6.29

JP58074103A 1983.5.4

US5398426A 1995.3.21

FR2695329A 1994.11.3

审查员 孙平

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 苏娟 赵辛

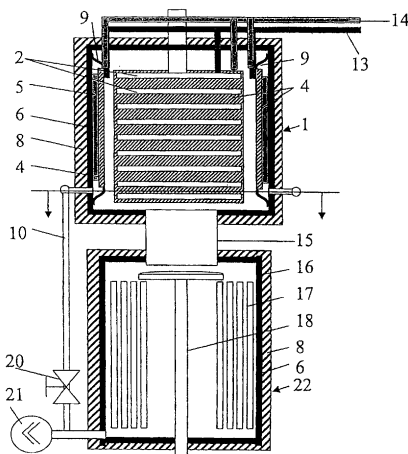
权利要求书2页 说明书9页 附图5页

[54] 发明名称

冷冻干燥装置

[57] 摘要

本发明描述了一种用于从潮湿物中分离出溶剂的干燥装置和该干燥装置的工作方法。所述的装置至少由一个干燥室(23)组成,该干燥室具有至少一个用于容纳装置潮湿物的容器(3)或者由潮湿物构成的平面层的调节板(2),其中,干燥室(23)通过一个蒸汽通道(15)和一个冷凝器(22)连接,在此蒸汽通道中可析出升华的溶剂。其中,调节板(2)和一个温度受控制的加热/冷却回路连接,其中,室(23)具有加热/冷却板(4)或(4'),这些加热/冷却板和一个第二载热体回路连接,其特征在于,加热/冷却板(4)或(4')和室壁(6)在很大程度上为热隔绝的。



1. 一种用于从潮湿物中分离出溶剂的干燥装置(1)，它至少由一个干燥室(23)组成，该干燥室具有至少一个调节板(2)，该调节板(2)用于容纳装满潮湿物的容器(3)或者潮湿物的平面层，其中，干燥室(23)通过一个蒸汽通道(15)和一个冷凝器(22)连接，在蒸汽通道中可析出升华的溶剂，其中，调节板(2)和一个温度受调节的加热/冷却回路连接，其中，干燥室(23)具有加热/冷却板(4; 4')，这些加热/冷却板和一个第二载热体回路连接，其特征在于，加热/冷却板(4; 4')和室壁(6)为热隔绝的并且通过真空密封接头与室壁(6)相连接，并且加热/冷却板(4; 4')在它们本身和所述室壁之间形成真空室。

2. 按照权利要求1所述的干燥装置，其特征在于，加热/冷却板(4; 4')和室壁(6)间隔距离地设置。

3. 按照权利要求1所述的干燥装置，其特征在于，外部的室壁(6)为耐压的，这样在干燥室抽真空时壳面力不变形地被吸收。

4. 按照权利要求1所述的干燥装置，其特征在于，干燥外部的室壁(6)具有绝热层，这样，系统和环境的热交换最小。

5. 按照权利要求1所述的干燥装置，其特征在于，加热/冷却板(4; 4')通过垫片(5)和室壁(6)的内侧机械连接，并且和该室壁(6)的内侧构成一个可抽真空的平面间隙，其中，在室壁(6)中设置真空接头。

6. 按照权利要求5所述的干燥装置，其特征在于，所述间隙通过一个真空系统可以调节到干燥室的压力水平，以进行压力平衡。

7. 按照权利要求5所述的干燥装置，其特征在于，垫片(5)由导热差的材料制成。

8. 按照权利要求1所述的干燥装置，其特征在于，在加热/冷却板(4; 4')和室壁(6)之间的弹性连接板(9)柔性地构形，使由温度引起的加热/冷却表面的长度变化得到补偿，而不损害材料。

9. 按照权利要求1所述的干燥装置，其特征在于，该干燥装置包括形成一个调节板堆的至少两个调节板(2)，加热/冷却板(4')和调节板堆的边缘平行地且和调节板堆间隔距离地悬挂在干燥室(1)中，这样，悬挂的加热/冷却板形成一个围绕调节板堆的封闭的辐射

笼。

10. 按照权利要求 1 所述的干燥装置, 其特征在于, 为了减少对流的影响干燥室 (23) 可抽真空。

11. 按照权利要求 1 所述的干燥装置, 其特征在于, 室壁 (6) 具有一个外绝热层。

12. 按照权利要求 1 所述的干燥装置, 在此装置中设置用于自动清洗和消毒 CIP/SIP 的机构, 从而能够清洗所有的表面。

13. 按照权利要求 1 所述的干燥装置, 其特征在于, 用于加热/冷却板的温度调节系统由传感器控制可调节到合适的温度。

14. 按照权利要求 1 所述的干燥装置, 其特征在于, 用于加热/冷却板的温度调节系统预先通过计算机程序控制可调到合适的温度。

15. 按照权利要求 1 所述的干燥装置, 其特征在于, 用于加热/冷却板的温度调节系统通过由传感器和计算机构成的混合系统的控制可调节到合适的温度。

16. 使用按照权利要求 1 所述的干燥装置 (1) 干燥潮湿物的方法, 其步骤为: 对干燥室 (23) 和未占用的调节板 (2) 进行消毒;

将潮湿物或者装有潮湿物的容器 (3) 装到调节板 (2) 上;

关上干燥室的开口, 并且冷却调节板 (2); 同时冷却加热/冷却板 (4; 4');

然后抽真空, 执行温度程序, 以便逐步地加热调节板 (2), 同时逐渐使加热/冷却板 (4; 4') 的温度与容器 (3) 以及潮湿物的温度相适配;

用无菌气体给装置吹风;

将调节板 (2) 和加热/冷却板 (4; 4') 的温度调节到卸载温度。

冷冻干燥装置

技术领域

本发明涉及一种冷冻干燥室，其具有用于许多装满产品的容器的可冷却/加热的调节板或者具有带有特殊机构的可装产品层的可冷却/加热调节板，所述装置消除了与干燥进程有关的并对室壁表面有害的温度影响。特殊的构形通过特殊的干燥室壁的结构可以避免高的能量损失，同时大量减少温度调节的部件。

背景技术

在已公开的具有许多用于装满产品或者平的产品层的调节板的冷冻干燥室的干燥过程中在调节板的边缘区域的容器或者产品层通过辐射热交换或者在壁和调节板堆之间的间隙中的自然对流具有比位于调节板中间的容器/产品层有更为强烈的能量交换。通过能量分布的这种不均匀导致边缘例如和中间放置的容器和产品层具有不同的冷冻和干燥能力。

通过消除导致这种不均匀的激励潜能而达到避免不均匀。装满产品的容器及产品层和它们的环境之间的温度差是干燥的激励潜能，所述环境提供冷却干燥的连续过程必需的潜能。在调整板的边缘区域这种潜能要比调节板的中间区域大，因为通过辐射及边缘容器和室壁之间的对流发生直接的热交换。在按照现有技术的冷冻过程中（在标准压力和压力稍为降低时）在壁和温度受到调节的调节板之间的敞开空隙中的气体自然对流，作为用于暴露于对流气流中的容器的热载体的作用特别强。这些附加的热气流向着板的中间减小，从而引起在板上分布的容器以及产品层的不均匀的冷冻和干燥过程。

按照现有的技术或者制造出完全没有用于干燥室壁的温度调节装置的冷冻干燥装置，或者制造出具有加热/冷却套的冷却干燥装置，这些加热/冷却套直接设置在支承结构上。由于与干燥室的沉重支承结构的质量连接，这些加热/冷却套的目的是将干燥室从消毒温度降低到适于装物品的温度。然后通常是将这些冷却液从这些加热/冷却表面排走，以减少质量。利用这种结构不可能将干燥室壁冷却到能消除干扰

的激励潜能的那种温度。

在 US-A 5 398 426 的文献中介绍了一种其干燥室的壁是可冷却的冷冻干燥装置，以便通过室壁和调节板的相同温度排除起干扰作用的温度差。这种结构有两个缺点：

1、附加的冷却表面集成到干燥装置的机械支承结构中，为了抽真空这种结构必须进行足够的加固。这会造成在干燥装置工作时必须对大量的质量进行加热/冷却。从而不可避免地干燥装置的热反应迟钝。

2、根据 US-A-5 398 426 将壁和调节表面调节为相同的温度特别是在干燥的第一阶段，升华干燥时不会导致所希望的消除导致干扰的激励潜能，并且因此也不会导致消除特别是在升华干燥时的不均匀度。

发明内容

因此本发明具有下述任务：

* 消除调整板边缘和中间区域之间的在对装满产品的容器进行冷冻和干燥时造成容器的不均匀温度变化和干燥变化的不均匀度。

* 减少干燥装置的可加热和可冷却的质量。

通过受到调节的加热/冷却板来达到消除这种不均匀度，对这些加热/冷却板进行调节，使在室壁和容器之间不充满起激励作用的温度梯度。通过由此达到的所有容器的冷冻和干燥过程的均匀度可改进产品质量的均匀度和大大地提高干燥能力。

消除产生干扰的激励潜能是通过设置在干燥室中的附加的温度调节的加热/冷却表面实现的。这些加热/冷却表面的设置可以不同。余下的自然对流，正如例如在容器以及产品层和调节表面之间出现的，通过早在冷冻干燥的冷冻阶段时的附加降低压力而最小化。

本发明的主题是一种用于从潮湿物中分离出溶剂的干燥装置，它至少由一个干燥室构成，该干燥室具有至少一个用于容纳装满潮湿物的容器或者潮湿物的平层的调节板，其中，干燥室通过一个蒸汽通道和一个冷凝器连接，在蒸汽通道中可析出升华的溶剂，其中，调节板和一个温度受控制的加热/冷却回路连接，其中，干燥室具有加热/冷却板，这些加热/冷却板和第二个热载体回路连接，其特征在于，加热/冷却板和干燥室壁在很大程度上为热隔绝的并且通过真空密封接头

与室壁相连接，并且加热/冷却板在它们本身和所述室壁之间形成真空室。

通过受调节的加热/冷却板达到消除不均匀度，这些加热/冷却板是如此调节的，即在壁和容器之间不充满激励的温度梯度。通过由此达到的所有容器的冷冻和干燥过程的均匀度可以改进产品质量的均匀度和大大地提高干燥能力。

为了能够进行温度控制，调节板可以设置一个管道系统。温度受控制的热载体介质流过该管道系统，该热载体介质由加热/冷却系统提供。

一个优选的干燥装置的特征为，加热/冷却板和室壁间隔距离地设置。

特别优选的是外部的室壁为抗压的，这样，在干燥室抽真空时表面力被吸收而不会引起变形。

这样一个干燥装置也是优选的，即在该装置中外部的室壁具有绝热层，这样，该系统的能量损失为最小。

此外，这样一个干燥装置也是优选的，即在该装置中加热/冷却板和干燥室壁为真空密封连接，这样，实际上产生了一个2室系统。

加热/冷却表面特别是通过垫片和室壁的内侧机械连接，并且和它形成一个可抽真空的平的间隙。其中在该室壁中设置有真空接头。

这样一个干燥装置也是优选的，它的特征是，通过一个真空系统可以将所述间隙调节到干燥室的压力水平，以便进行压力平衡。

垫片优选地由导热差的材料，特别是优质钢制成。

干燥装置的一个特别实施方式的特征是，侧面的加热/冷却板和室壁之间的弹性连接板是柔性的，即由温度引起的加热/冷却表面的长度变化被补偿，而不损害材料。

在一个干燥装置的另一优选实施形式中，加热/冷却板和调节板的边缘平行，且和调节板间隔距离地悬挂在干燥室中，这样，悬挂的加热/冷却板形成一个围绕调节板堆的一个近乎封闭的辐射笼。

在干燥装置的另一优选实施形式中，为了减少对流的影响早在冷冻过程中干燥室就被抽真空。

在一个特殊的结构形式中，容壁具有一个外绝热层。

在一个优选的干燥装置中设置用于 CIP/SIP 的机构，从而能清洗

所有的表面。

一个优选的干燥装置的特征是，用于加热/冷却板的温度调节系统由传感器控制可调节到合适的温度。

在干燥装置的一个优选方案中，用于加热/冷板的温度调节系统预先通过计算机程序控制调节到合适的温度。

在干燥装置的另一优选方案中，用于加热/冷却板的温度调节系统通过由传感器和计算机构成的混合系统的控制，并且调节到合适的温度。

通过按照本发明设置加热/冷却板在加热/冷却板和调节板之间产生了相同的质量比，这样使得室壁和调节板/容器室的几乎相同的温度-时间曲线成为可能。

按照下述策略调节加热/冷却板：

通过壁和仅调节板的温度相同（如在 US-A-5, 398, 426 中所描述的）可以减少这种干扰，但不能消除这种干扰。而是主要在冷冻干燥过程中必须追踪瓶（Vial）温度（附图 3, 6），从而几乎全部消除这些干扰。这种效果通过消除室壁和容器/调节之间起干扰作用的温度差达到。在第一干燥阶段期间容器和调节板不具有相同的温度，这样，必须从容器和调节板温度中为壁温度调节出一个混合温度。这个混合温度可适当地借助一个以规定的 Lyo 循环（温度、压力和时间曲线）为基础的模拟程序求出。

这个任务是通过装入上述的可单独调节温度的加热/冷却表面完成的，所述加热/冷却表面在所有四侧包围调节板，这样就出现了一个几乎封闭的辐射笼。此外，通过消除加热/冷却板和调节板/容器之间的温度差防止出现有干扰作用的自由对流和将它们的热量输送到位于边缘的容器以及位于板边缘的产品层，主要是在冷冻步骤（在此时环境压力时的自由对流起特别强的作用）。与此相反的是在系统压力低时的冷冻干燥过程中自由对流起着更为次要的作用。

加热/冷却板的温度的调节/控制可按下述策略进行：

传感器控制的调节：

在冷冻阶段期间根据相同的温度程序调节调节板和加热/冷却板。在干燥程序启动以后加热/冷却板温度和调节板温度根据不同的程序调节。调节板温度由预先规定的 Lyo 周期决定，它按照在 Lyo 周期

中预先规定的温度—/时间程序运行并且被调节。加热/冷却板的温度在第一干燥阶段调节到已冷冻产品的升华温度，所述升华温度根据干燥室压力和溶剂进行调节。在第一次近似中这个温度可基于材料特性系数进行计算。在试验室中的升华温度的测量值可用于修正这个已计算出的温度。压力增升方法也可用于直接决定升华温度，如例如由 G. W. Oetjen 在“冷冻干燥”，VCH 出版社 1997，中所描述的。

若第二干燥阶段开始，则必须改变加热/冷却板的温度。通过用不同的压力测量探头测量冷冻室中的气流中的系统压力可以探测到干燥第二阶段的开始，例如用绝对压力测量设备和导电性—探头（例如皮拉尼（pirani）探头），该探头根据氮进行调节。若到第一干燥阶段结束时溶剂蒸汽流接近零，则两个测量参数接近相同的数值，因为在气流中氮的成份不断增加，并且因此皮拉尼探头的测量值越来越接近绝对压力测量值。现在加热/冷却板的温度可以缓慢地增加到调节板的温度，并且在以后的干燥过程中继续跟踪调节板的温度。和调节板温度的近似程度例如决定作为两个压力显示之间的压力差的函数。

对加热/冷却板的预先控制：

假若在实验室试验中在已规定的条件下得到了待干燥产品的干燥曲线，并且借助模拟程序将这个干燥曲线用于决定该产品的所有冷冻干燥特性/参数、能在了解了冷冻干燥装置的冷冻干燥特性的情况下可以预先计算出该产品的干燥曲线，并且这些由计算程序计算出来的产品温度数值可以用作加热/冷却板温度的指导参数。这一方法示于附图 36 中。

混合方法：

从冷冻干燥装置的测量值（绝对压力，导电性探头后的压力）和模拟计算可求出产品温度，并且作为加热/冷却板温度的指导参数。

本发明的主题也是使用根据本发明的干燥装置进行潮湿物干燥的方法，其步骤为：

对干燥室和未被占用的调节板进行消毒，必要时进行高温消毒；

在调节板上装上潮湿物或者适合潮湿物的容器；

关闭干燥室的开口并对调节板进行冷却；

同时对加热/冷却板进行冷却；

紧接着抽真空，并且执行温度程序，以便逐步地加热调节板，并

紧接着抽真空，并且执行温度程序，以便逐步地加热调节板，并且同时使加热/冷却板的温度和容器以及潮湿物的温度逐渐匹配；

用无菌气体给装置吹风；

将调节板和加热/冷却板的温度调节到卸载温度，必要时调节到环境温度，必要时关闭容器，并且取出容器或者干燥物。

附图说明

在附图中简要地示出了这种新的冷冻干燥装置，下面示例式地对该装置进行更为详细的描述。这些附图是：

图 1：根据本发明的冷却干燥室的一种典型结构，它具有冷凝器，调节板以及壁集成的加热/冷却板，所述加热/冷却板和一个可分开调节的加热/冷却回路连接，并且它的机械刚性的且重的壁结构和加热/冷却板之间的中间空隙可以抽真空。

图 1a：按照图 1 的具有壁集成的加热/冷却板的冷冻干燥室的水平截面图。

图 2：根据本发明的冷冻干燥室的一种方案，它具有加热/冷却板，所述加热/冷却板垂直地悬挂在调节板堆的前面，并且和一个可分开调节的加热/冷却回路连接。

图 3a：壁温度未经调节的位于调节板边缘以及中间的容器的温度曲线。

图 3b：根据本发明壁温经调节的位于板边缘以及调节板中间的容器的温度曲线。

图 3c：按照 US-A-5, 398, 426 对壁温进行调节时的位于板边缘以及调节板中间的容器的温度曲线。

图 4：设置在边缘和调节板 2 中间的容器 3 的温度曲线的计算值。

具体实施方式：

图 1 表示由冷冻干燥室 1 和冷凝室 22 组成的一个系统，在此系统中装满产品容器的桶凝固和冷冻干燥。在图 1a 中表示直立在调节板 2 的边缘和中间区域的容器 3。干燥室 1 具有两个可分别打开的门 11, 11a，它们密封地封闭着。冷冻干燥室 1 具有一个双壳结构。具有加强筋 7 的沉重的室壁结构 6 的任务是为第二个集成于其中的内室 23 提供

一个真空密封的、耐扭曲的、且在冷冻干燥室 1 抽真空时能承受大气压力的壳体。干燥室 1 在它的外侧设置有绝热材料 8，用以防止和外界环境进行热交换。冷冻干燥内室 23 由加热/冷却板 4 构成，所述加热/冷却板借助垫片 5 与干燥室壁 6 间隔距离支承，并通过柔性板 9 和室壁 6 压力密封连接，这样，加热/冷却板 4 和干燥室 1 的支承壁 6 之间的中间空间 24 就可抽真空。抽真空是通过管道 10, 12 进行的，所述管道通过阀门 20 与主真空泵 21 连接。中间空隙 24 的抽真空服务于两个目的：第一是用于冷冻干燥室 23 与加热/冷却板 4 和室壁 6 之间的空隙 24 之间的压力平衡从而避免压力传递到加热/冷却板 4，第二个目的是服务于通过与压力有关的降低中间空隙 24 的实际热传导来降低热交换。在干燥阶段中间空隙 24 的压力和冷却干燥室 23 的压力相同 ($P < 0.1$ 毫巴)，这样，中间空隙 24 所起的作用与杜瓦瓶 (Dewargefäß) 的抽真空隙的作用相同。加热/冷却板 4 和干燥室壁 6 之间的垫片 5 是由热传导性能差的材料 (例如 优质钢) 制成，垫片 5 的数量降低到必要的程度，这样，由通过垫片 5 的导热造成的热交换为最小。

连接板 9 在结构上是如此构成的，即，加热/冷却板 4 的与温度有关的长度变化通过该板被吸收，而对与干燥室壁 6 连接的机械强度不构成危险。这样就出现了一个表面平滑而容易清洗的冷冻干燥室 23。通过一个可分别调节的温度调节系统 (未示出) 为加热/冷却板 4 提供载热液体 (硅绝缘油)，此液通过管道 13 提供，通过管道 14 排出。温度调节系统使用和调节板一样的载热体介质，并且可通过同样的贮存容器提供。用于加热/冷却板 4 的温度调节系统主要用和小瓶 (vial) 温度协调一致的温度运行，而用于调节板 2 的热载体介质是遵循另一根据 Lyo 周期的温度程序。

用于加热/冷却板 4 的温度程序是以容器的温度为准。这个方法上面已作了一般的说明。

实施例 2:

图 2 表示冷冻干燥装置在加热/冷却板 4' 的设置方面的另一实施形式。在此，温度经调节的板 4' 自由地悬挂在干燥室 23 中。加热/冷却板 4' 与调节板 2 的边缘间隔距离平行悬挂，这样，为所有配属于调节板 2 的机构，例如用于载热体介质的软管 25, 26，调节板支架 (未示出) 保留了空间。

已公开的 CIP-/SIP-机构（自动清洗和消毒系统）可以附加地设置在干燥室内室。加热/冷却板 4' 又可用一个分离的热载体回路通过流入管道 13 和回流管道 14 提供热载体介质。在两个实施情况中（按照实施例 1 和 2）加热/冷却板的质量和调节板 2 的质量相当，这样，板 2 和板 4 以及板 4' 的加热/冷却动力学也彼此一致，并且不会由于质量的不同而出现温度的不同。

温度曲线的计算：

对冷冻干燥装置的不同方案的温度曲线进行了计算，这些计算表示在根据图 3a 至 3c 和 4 的曲线图中。

图 3a 表示在壁温度未经调节情况下的位于边缘和调节板中间的容器的温度曲线，其中字母表示：

- a 未经调节的壁温度，
- b 调节板温度，
- c 边缘容器温度，
- d 中间容器温度。

在此，下面的曲线图也同样用下标 1 表示干燥物的 1 毫米蛋糕高度时的温度，下标 6 表示干燥物的 6 毫米蛋糕高度时的温度。

附图 3b 表示在壁温根据本发明经调节情况下的位于板边缘和位于调节板中间的容器的温度曲线，其中字母表示：

- a 经调节的壁温度，
- b 调节板温度，
- c 边缘容器温度，
- d 中间容器温度。

附图 3c 表示根据 US-A-5, 398, 426 壁温经调节情况下的位于板边缘以及位于调节板中间的容器的温度曲线，其中字母表示：

- a 经调节的壁温度，
- b 调节板温度，
- c 边缘容器温度，
- d 中间容器温度。

从这些曲线图可以立即看出，在使用根据本发明的具有调节壁温度的装置时边缘侧容器的温度特性和设置在调节板中间的容器的特性基本相同（图 3b），而在使用常规装置时温度剖面出现很大的差别（图

3a), 在根据 US-A-5, 398, 426 对壁温度进行调节时也是这样(图 3c)。

图 4 表示一个 1 米² 示范(pilot)冷冻干燥装置(1 米² 调节表面)的试验数据。所有细线为测量值, 粗线为计算值。将位于板边缘容器 3 的温度曲线和位于板中心, 离壁很远, 并且被相邻的容器挡着——的容器 3 的温度曲线进行了对比。计算的温度曲线有两种不同情况:

- * 对于设置在中心的小瓶未考虑通过辐射壁的热交换;
- * 对于位于边缘的小瓶考虑了和壁的完全热交换。

壁本身也处于和调节板 2 以及环境的热交换, 并且因此作为随时间的变化予以考虑。若考虑到在容器中测量温度的困难, 则计算温度和测量温度的一致可视为满意。从这种测量和通过模程序的计算中可以推导出, 在排除了壁和调节板 2 之间的激励的温度潜能时位于边缘的容器 3 和位于中间的容器的温度曲线一样, 就像在曲线图 3b 中为另一种情况所计算的那样。在图 4 中字母 a 至 g 表示:

- a 调节板温度,
- b 计算的壁温度,
- b_{1, 2, 3} 测量的壁温度,
- c 室压力(测量值),
- d 中间容器温度(测量值),
- e 中间容器温度(计算值),
- f 边缘容器温度(测量值),
- g 边缘容器温度(计算值)。

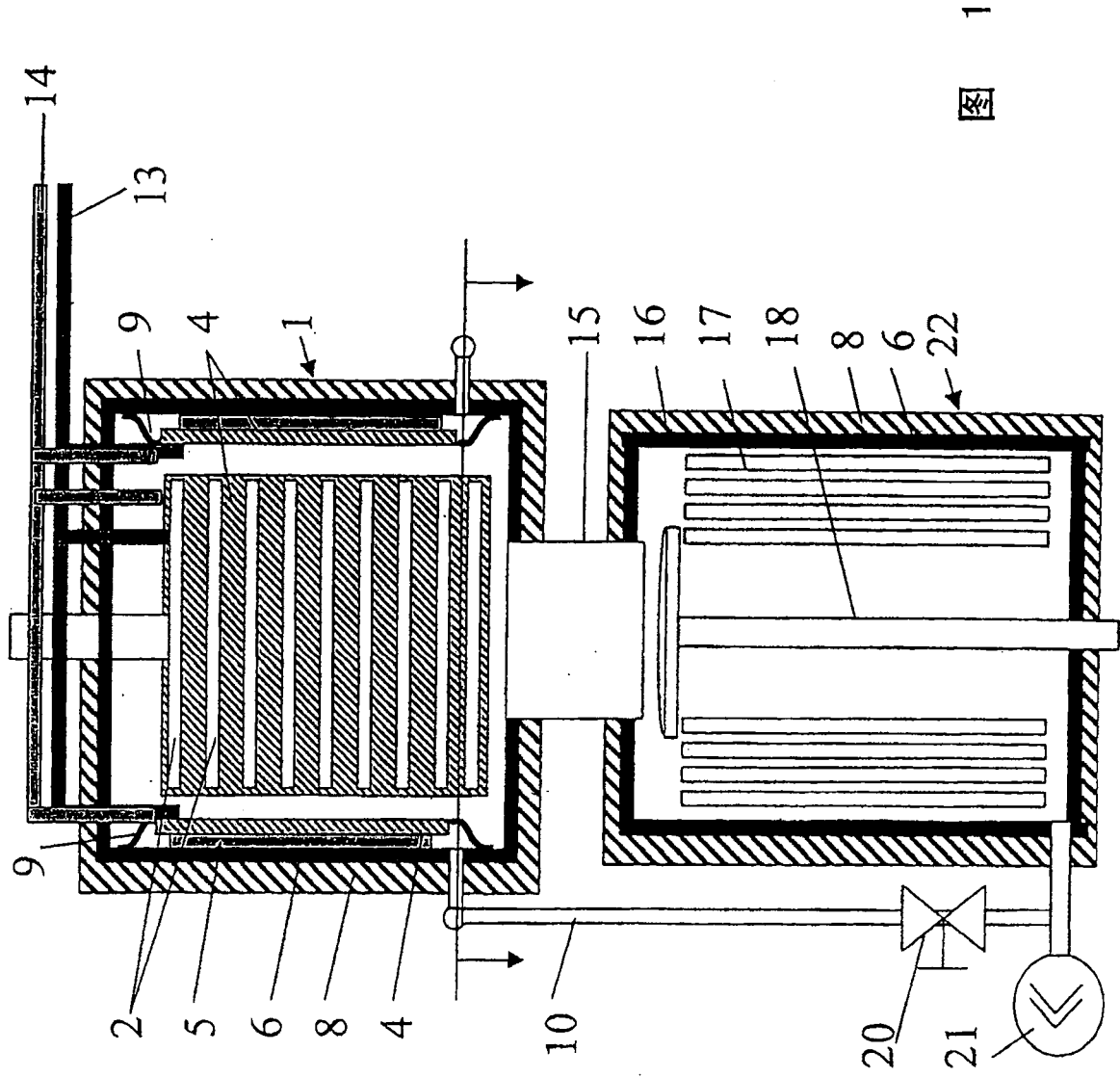
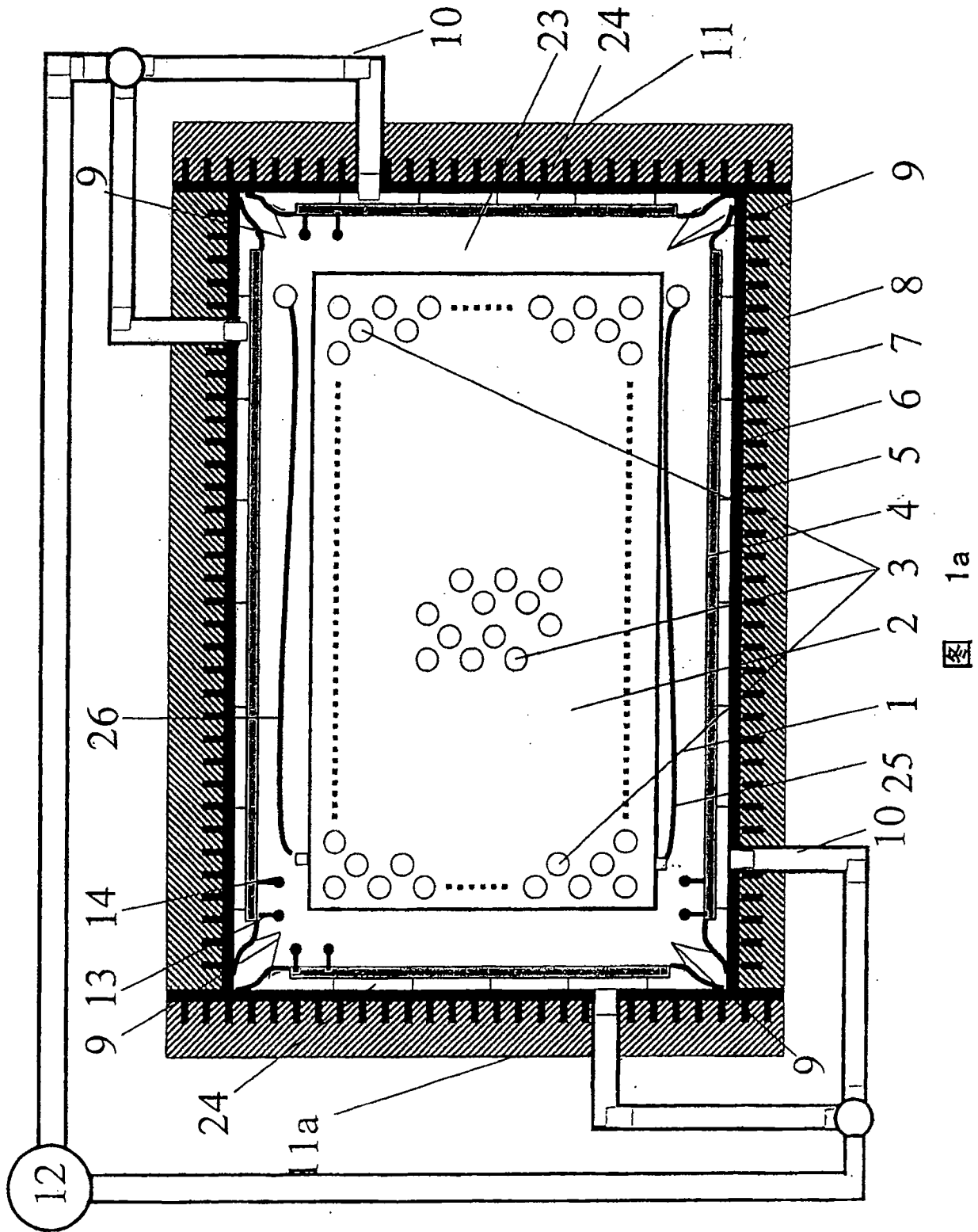
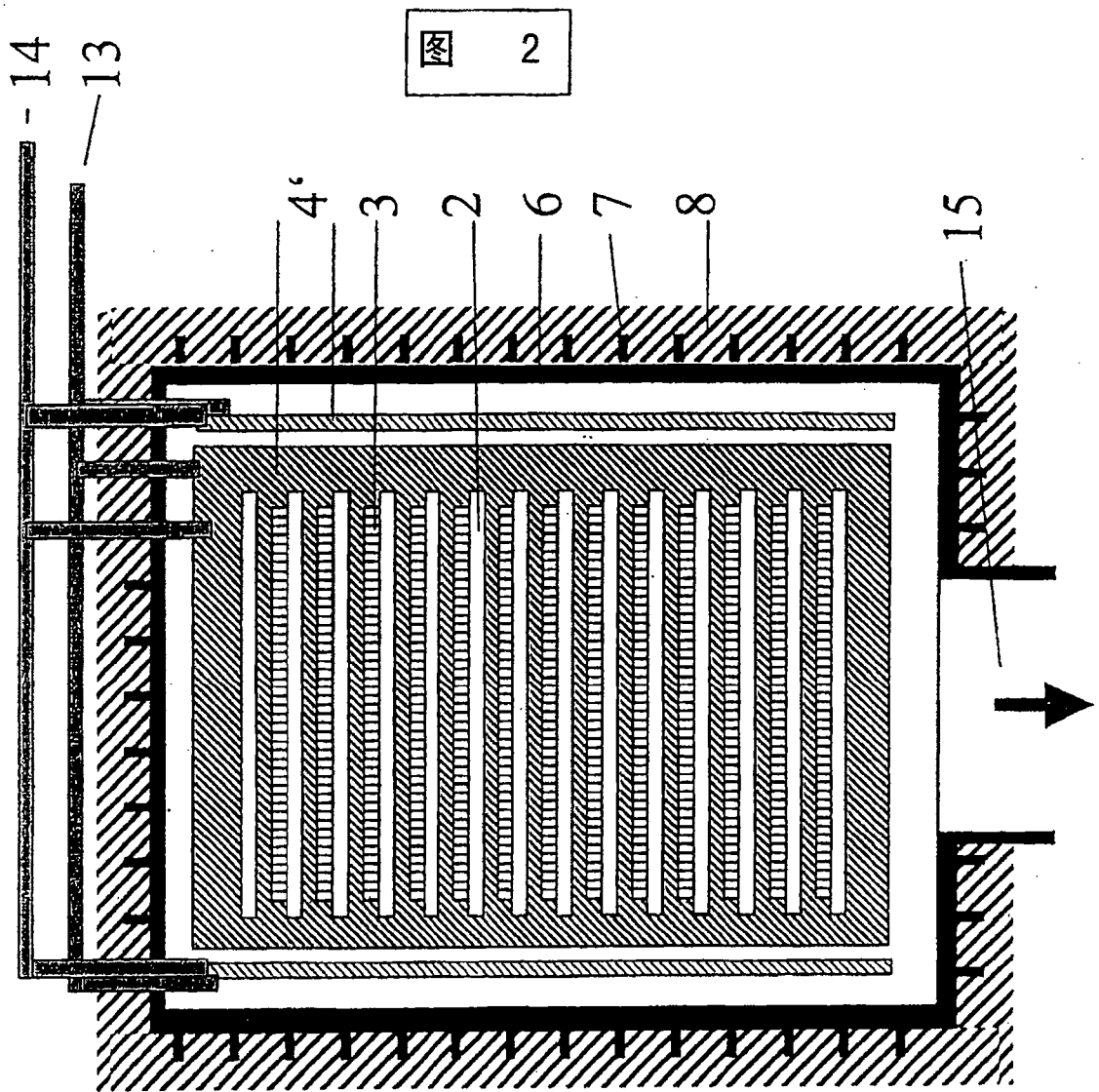


图 1





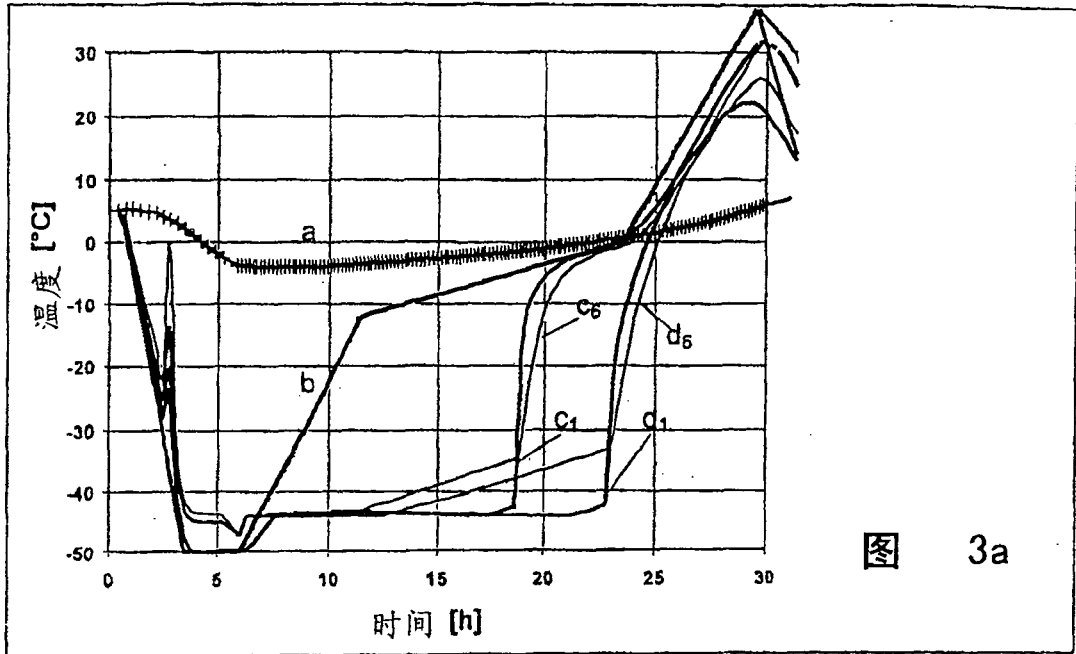


图 3a

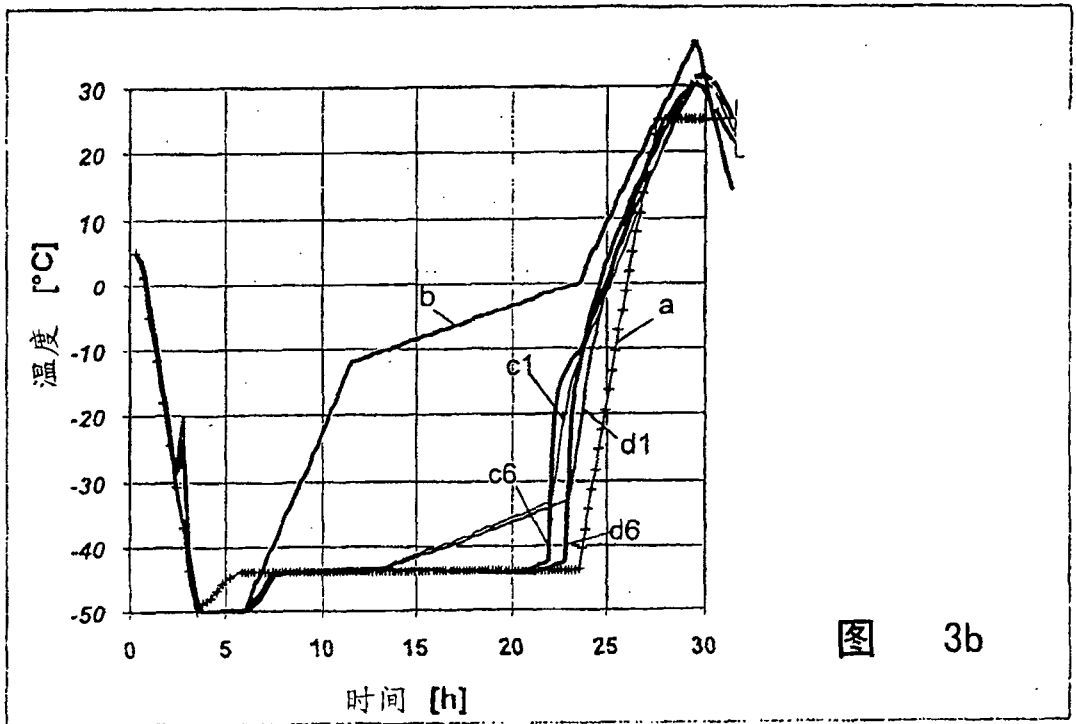


图 3b

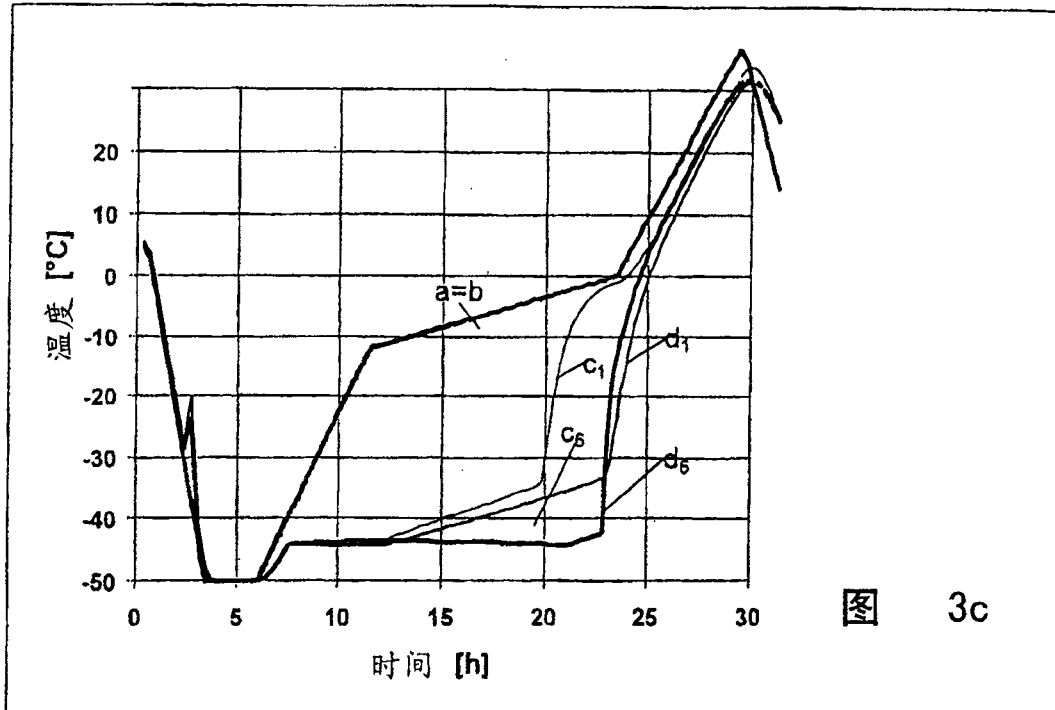


图 3c

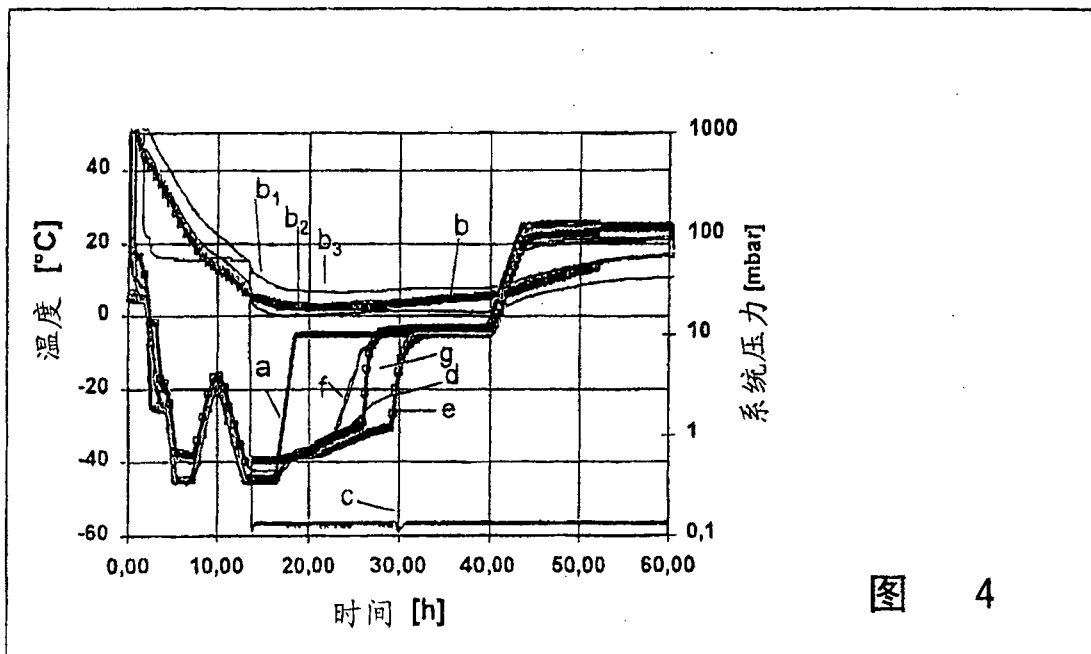


图 4