

真空冷冻干燥技术讲解

第一节 冷冻干燥技术原理

干燥是保持物质不致腐败变质的方法之一。干燥的方法有许多，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°C 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。因此干燥后的产品与干燥前相比在性状上有很大的差别。而冷冻干燥法不同于以上的干燥方法，产品的干燥基本上在 0°C 以下的温度进行，即在产品冻结的状态下进行，直到后期，为了进一步降低干燥产品的残余水份含量，才让产品升至 0°C 以上的温度，但一般不超过 40°C 。

冷冻干燥就是把含有大量水分物质，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子中，因此它干燥后体积不变，疏松多孔。在升华时冻结产品内的冰或其它溶剂要吸收热量。引起产品本身温度的下降而减慢升华速度，为了增加升华速度，缩短干燥时间，必须要对产品进行适当加热。整个干燥是在较低的温度下进行的。

冷冻干燥有下列优点：

(1)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。因此在医药上得到广泛地应用。

(2)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。

(3)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。

(4)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。

(5)干燥后的物质疏松多孔，呈海绵状，加水后溶解迅速而完全，几乎立即恢复原来的性状。

(6)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。

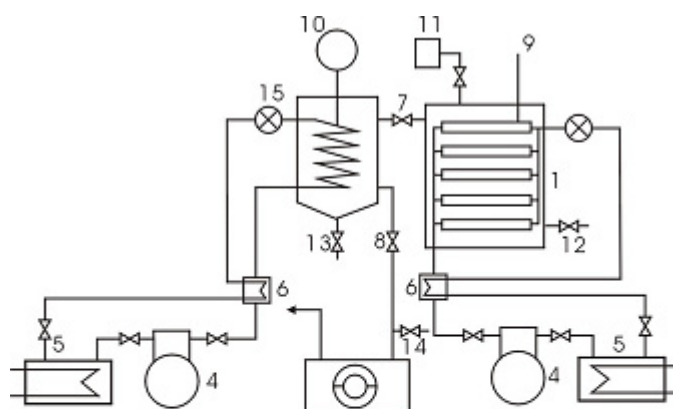
(7)干燥能排除95-99%以上的水分，使干燥后产品能长期保存而不致变质。

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。

第二节 冻干机的组成和冻干程序

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或冷冻干燥装置，简称冻干机。

冻干机按系统分，由制冷系统、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，由冻干箱或称干燥箱、冷凝器或称水汽凝结器、制冷机、真空泵和阀门、电气控制元件等组成。图十三是冻干机组成示意图。



图十三 冻干机组成示意图

- 1. 冻干箱
- 2. 冷凝器
- 3. 真空泵
- 4. 制冷压缩机
- 5. 水冷却器
- 6. 热交换器
- 7. 冻干箱冷凝器阀门
- 8. 冷凝器真空泵阀门
- 9. 板温指示
- 10. 冷凝温度指示
- 11. 真空计
- 12. 冻干箱放气阀门
- 13. 冷凝器放出口
- 14. 真空泵放气口
- 15. 膨胀阀

冻干箱是一个能够制冷到 -55°C 左右，能够加热到 $+80^{\circ}\text{C}$ 左右的高低温箱，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，并在真空下加温，使产品内的水分升华而干燥。

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 $-40^{\circ}\text{C}\sim-70^{\circ}\text{C}$ 以下，并且能维持这个低温范围。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。

冻干箱、冷凝器、真空管道、阀门、真空泵等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。

制冷系统由制冷机与冻干箱、冷凝器内部的管道等组成。制冷机可以是互相独立的二套或以上，也可以合用一套。制冷机的功用是对冻干箱和冷凝器进行制冷，以产生和维持它们工作时所需要的低温，它有直接制冷和间接制冷二种方式。

加热系统对于不同的冻干机有不同的加热方式。有的是利用直接电加热法；有的则利用中间介质来进行加热，由一台泵(或加一台备用泵)使中间介质不断循环。加热系统的作用是对冻干箱内的产品进行加热，以使产品内的水分不断升华，并达到规定的残余含水量要求。

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，以使冻干机生产出合乎要求的产品来。

冷冻干燥的程序：

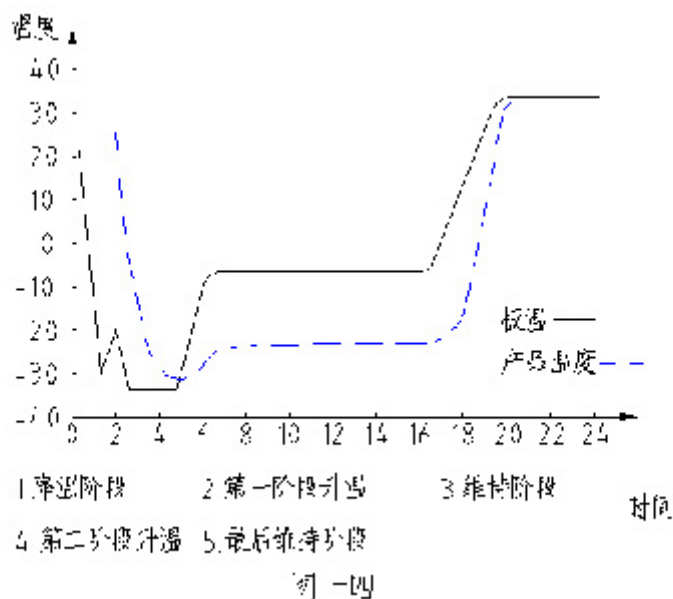
(1)在冻干之前，把需要冻干的产品分装在合适的容器内，一般是玻璃模子瓶、玻璃管子瓶或安瓶，装量要均匀，蒸发表面尽量大而厚度尽量薄一些；

(2)然后放入与冻干箱板层尺寸相适应的金属盘内。对瓶装一般采用脱底盘，有利于热量的有效传递。

(3)装箱之前，先将冻干箱进行空箱降温，然后将产品放入冻干箱内进行预冻；或者将产品放入冻干箱内板层上同时进行预冻；

(4)抽真空之前要根据冷凝器制冷机的降温速度提前使冷凝器工作，抽真空时冷凝器至少应达到 -40°C 的温度；

(5)待真空度达到一定数值后（通常应达到 $13\text{Pa}\sim 26\text{Pa}$ 内的真空度），或者有的冻干工艺要求达到所要求的真空度后继续抽真空 $1\sim 2\text{h}$ 以上；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或称共晶点的温度；待产品内水分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许可温度。在最高许可温度保持 2h 以上后，即可结束冻干。



整个升华干燥的时间约 12~24h 左右有的甚至更长，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，要充入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分。

在冻干过程中，把产品和板层的温度、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。图十四是冻干曲线示意图（其中没有冷凝器的温度曲线和真空度曲线）。

第三节 共熔点及其测量方法

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℃ 的温度才能结冰，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。

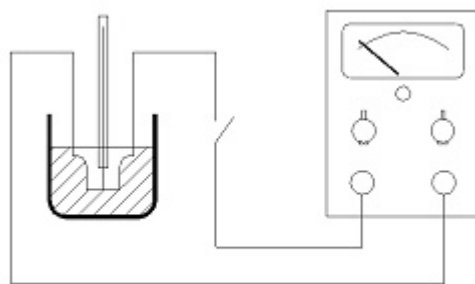
另外，溶液的结冰过程与纯液体也不一样，纯液体如水在 0℃ 时结冰，水的温度并不下降，直到全部水结冰之后温度才下降，这说明纯液体有一个固定的结冰点。而溶液却不一样，它不是在某一固定温度完全凝结成固体，而是在某一温度时，晶体开始析出，随着温度的下降，晶体的数量不断增加，直到最后，溶液才全部凝结。这样，溶液并不是在某一固定温度时凝结。而是在某一温度范围内凝结。当冷却时开始析出晶体的温度称为溶液的冰点。而溶液全部凝结的温度叫做溶液的凝固点。凝固点就是融化的开始点（即熔点），对于溶液来说也就是溶质和溶媒共同熔化的点。所以又叫做共熔点或共晶点。可见溶液的冰点与共熔点是不同的。共熔点才是溶液真正全部凝成固体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

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的。只有产品全部冻结后才能在真空下进行升华干燥，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制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，特别是在冻结时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。冻结时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。

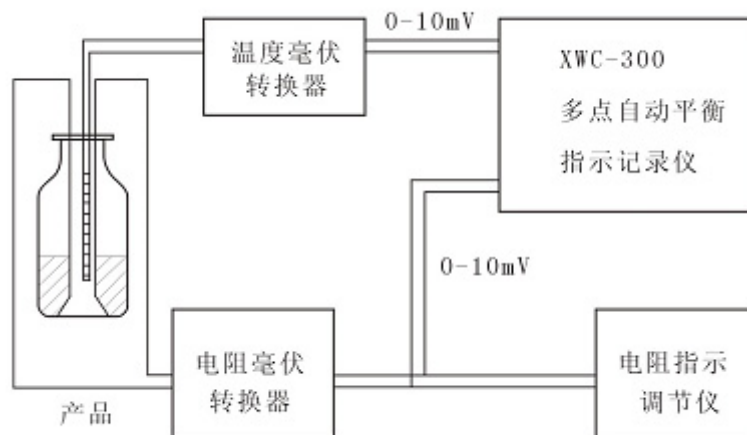
正规的共熔点测量法是将一对白金电极浸入液体产品之中，并在产品中插一支温度计，把它们冷却到 -40℃ 以下的低温，然后将冻结产品慢慢升温。用惠斯顿电桥来测量其电阻，当发生电阻突然降低时，这时的温度即为产品的共熔点。电桥要用交流电供电，因为直流电会发生电解作用，整个过程由仪表记录（图十六）。

也可用简单的方法来测量，如图十五所示。用二根适当粗细而又互相绝缘的铜丝插入盛放产品的容器中，作为电极。在铜电极附近插入一支温度计，插入深度与电极差不多，把它们一起放入冻干箱内的观察窗孔附近，并用适当方法把它们固定好，然后与其他产品一起预冻，这时我们用万用表不断地测量在降温过程中的电阻数值，根据电阻数值的变化来确定共熔点。



图十五 简单的共熔点测量图

温度、电阻探头



图十六 正规的共熔点测量图

把电极引线通过一个开关与万用表相连，可以不分正负极。如果冻干箱没有电线引出接头，则可以用二根细导线从箱门缝处引出，在电线附近涂些真空密封蜡，这样不致于影响真空度。待温度计降至 0°C 之后即开始测量并作记录。把万用表的转换开关放在测量电阻的最高档 ($\times 1\text{K}$ 或 $\times 10\text{K}$)。由于万用表内使用的是直流电，为了防止电解作用，在每次测量完之后要把开关立即关掉，把每一次测量的温度和电阻数值一一记录下来。开始时电阻值很小，以后逐步增高。到某一温度时电阻突然增大，几乎是无穷大，这时的温度值便是共熔点数值。

用这种方法测量的共熔点有一定的误差，因为铜电极处多少有些电解作用。万用表对于高阻值没有电桥灵敏；另外，冻结过程与融化过程电阻的变化情况并不完全相同，但所测之值仍有实用参考价值。

共熔点的数值从 0°C 到 -50°C 不等，与产品的品种、保护剂的种类和浓度有关。一些物质的共熔点列表二十二供参考，因实际的冻干产品还有其它成份。所以与此不相同。

表二十二 一些物质的共熔点 ($^{\circ}\text{C}$)

| 物质名称 | 共熔点温度 $^{\circ}\text{C}$ |
|-----------------------------|--------------------------|
| 纯水 | 0 |
| 0.85%氯化钠溶液 | -22°C |
| 10%蔗糖溶液 | -26°C |
| 40%蔗糖溶液 | -33°C |
| 10%葡萄糖溶液 | -27°C |
| 2%明胶、10%葡萄糖溶液 | -32°C |
| 2%明胶、10%蔗糖溶液 | -19°C |
| 10%蔗糖溶液、10%葡萄糖溶液、0.85%氯化钠溶液 | -36°C |
| 脱脂牛奶 | -26°C |
| 马血清 | -35°C |
| 人参 | -15°C |
| 菠菜 | -6°C |

| | |
|------------------------------|--------|
| 30℃, 溶解度 1.95mol/L 的甲级芬尼定磷酸盐 | -4.29℃ |
| 30℃, 溶解度 0.12mol/L 的吩妥胺磷酸盐 | -0.75℃ |
| 30℃, 溶解度 1mol/L 的甘露醇 | -2.24℃ |
| 30℃, 溶解度 0.6mol/L 的乳糖 | -5.4℃ |
| 30℃, 溶解度 4.97mol/L 的氯化钾 | -11.1℃ |
| 30℃, 溶解度 5.93mol/L 的溴化钾 | -12.9℃ |
| 二甲亚砷水 | -73℃ |
| 甘油水(丙三醇) | -46.5℃ |
| 草莓 | -15℃ |
| 冬虫夏草 | -15℃ |
| 山药 | -20℃ |

第四节 冻干产品的崩解温度

对于冻干产品的共熔点大家已经熟悉了，它就是产品的真正固化点。也就是产品在抽真空前必须冷却到的那个温度点，不然产品在抽空时将会起泡，在升华加热的时候也不能使产品超过这个温度，不然产品将熔化。因此，共熔点是在预冻阶段和升华阶段需要进行控制的温度值。

现在引入一个崩解温度的概念，它是不同于共熔点的另外一个温度。

一个正常升华的产品，当升华进行到一定的时候，就会出现上层的干燥层和下层的冻结层，这二层之间的交界面就是升华面，升华面是随着升华的进行而不断下降的。

已经干燥的产品应该是疏松多孔，并保持在这一稳定的状态，以便下层冻结产品升华出来的水蒸汽能顺利地通过，使全部产品都得到良好的干燥。

但某些已经干燥的产品当温度升高到某一数值时，会失去刚性，变得有粘性，发生类似塌方的崩解现象，使干燥产品失去疏松多孔的状态，封闭了下层冻结产品水蒸汽的逸出通路，妨碍了升华的继续进行。

于是，升华速率变慢，从冻结产品吸收升华热也随之减少，由板层供给的热量将有多余，这样便引起冻结产品的温度上升，当温度升高到共熔点以上的温度时，产品就会发生熔化或发泡现象，致使冻干失败。

发生崩解时的温度叫做该产品的崩解温度。对于这样的产品要获得良好的干燥，只有保持升华中的干燥产品的温度在崩解点以下，直到冻结产品全部升华完毕为止，才能使产品温度继续上升。这时由于产品中已不存在冻结冰，干燥产品即使发生崩解也不会影响产品的干燥，因为产品已从升华阶段转入解吸干燥阶段。

没有发生崩解的干燥产品与发生崩解的干燥产品在外观上用肉眼看不出有什么差别，只有在显微镜下才能看到结构上的变化。当在显微镜下观察产品的冷冻干燥过程时，如果看到发生崩解现象，那么这时的温度就是该产品的崩解温度。

有些产品的崩解温度高于共熔点温度，那么升华时仅需控制产品温度低于共熔点温度就行了；但有些产品的崩解温度低于共熔点温度，那么按照一般的方法控制升华时就可能发生崩解现象，这样的产品只有在较低的温度下进行升华，因此必须延长冻干时间。

产品的共熔点可以通过电阻法、差示热分析法和低温显微镜直接观察法得知，但产品的崩解温度只有在冷冻干燥显微镜下直接观察才能得知。

产品的崩解温度取决于产品本身的品种和保护剂的种类；混合物质的崩解温度取决于各组分的崩解温度。因此在选择产品的冻干保护剂时，应选择具有较高崩解温度的材料，使升华干燥能在不很低的温度下进行，以节省冻干的能耗和时间，提高生产率。

甘氨酸、甘露醇、葡聚糖、木糖醇、聚己烯吡咯烷酮和蛋白质混合物等保护剂能提高产品的崩解温度。一些物质的崩解温度℃见表二十三

表二十三 一些物质的崩解温度℃

| 物质名称 | 浓度% | 温度℃ | 物质名称 | 浓度% | 温度℃ |
|--------------------|------|-------|--------------|-----|------|
| 葡聚糖（右旋糖苷） | | -9 | 乳糖 | | -32 |
| 蔗糖 | | -32 | 麦芽糖 | | -32 |
| 聚蔗糖 | | -19.5 | 甲基纤维素 | | -9 |
| 果糖 | 10 | -48 | 味精 | | -50 |
| 右旋果糖 | | -44 | 卵清蛋白 | | -10 |
| 葡萄糖 | | -40 | 聚乙二醇 | | -13 |
| 右旋葡萄糖 | | -41.5 | 聚己烯吡咯烷酮(PVP) | | -23 |
| 明胶 | | -8 | 糖醇 | | -45 |
| 肌醇 | | -27 | 柿子醇 | | -26 |
| 司库乐 | 5~50 | -25 | 氯化钠 | | -11 |
| 葡萄糖 | 10 | -40 | GABA | 10 | -20 |
| 乳糖 | 10 | -19 | NaCl | 10 | -22 |
| 马尼妥 | 10 | -4 | KCl | 10 | -11 |
| 山梨糖醇 | 10 | -42 | 乙酸 | 10 | -27 |
| 橘西乐 | 10 | -44 | 枸橼酸 | 10 | 约<50 |
| 多缩葡萄糖低 m. wt. | 10 | -3 | 硫胺素硝酸盐 | 10 | -5 |
| PEG ₆₀₀ | 10 | -10 | 吡哆醇 | 10 | -4 |
| 古力辛 | 10 | -3 | 抗坏血酸 | 5 | -37 |
| α-氨基丙酸 | 10 | -3 | 抗坏血酸 | 10 | -37 |
| β-A | 10 | -13 | 纳·阿斯考派脱 | 10 | -33 |
| 精氨酸 | 10 | -35 | 烟酰胺 | 10 | -4 |
| EACA | 10 | -15 | 钙·潘妥颠 | 10 | -19 |
| 变压器用 AMCHA | 5 | -4 | 乙酸胺 | 10 | -25 |
| | | | 钠·巴比妥 | 10 | -4 |

第五节 冻干保护剂

在冷冻干燥的液体制品中，除了那些有活性、有生命或有治疗效果的组分之外，统称为冻干保护剂。它不同于佐剂，佐剂具有治疗效果，而保护剂则无治疗效果。

有些液体制品能单独地进行冷冻干燥，但也有些液体制品进行冷冻干燥往往不易成功。为了使某些制品能成功地进行冷冻干燥，改善冻干产品的溶解性和稳定性，或使冻干产品有美观的外形，需要在制品中加入一些附加物质，它们就是保护剂，有时也称保护剂为悬浮介质、填充剂、赋形剂、缓冲剂、基础物等。保护剂对于冻干制品必须是化学惰性的。

保护剂的作用：

1.细菌和病毒需要在特定的培养介质下生长繁殖，但有些培养介质与细菌和病毒往往难以分离，它们一般能成功地冷冻干燥在这些培养介质中。例如肉汤、脱脂、蛋白质等。

2.有些活性物质浓度极小，干物质含量极少。在冷冻干燥时已经干燥的物质会被升华的气流带走。为了改善浓度，增加干物质含量，使冻干后的产品能形成较理想的团块。因此需要加入填充物质，使固体物质的浓度在4~25%之间。这些填充物或赋形剂是：蔗糖、乳糖脱脂、蛋白质及水解物、聚乙烯吡咯烷酮、葡聚糖、山梨醇等。

3.有些活性物质特别脆弱，在冷冻干燥时由于物理或化学原因会受到危害，因此加入一些保护剂或防冻剂，以减少冷冻干燥中的损害。例如，加入二甲亚砷、甘油、右旋糖苷（葡聚糖）、糖类、聚乙烯吡咯烷酮等。

4.加入某些物质可以提高产品的崩解温度，以得到良好的产品并容易冻干。它们是甘露醇、甘氨酸、右旋糖苷、木糖醇、聚乙烯吡咯烷酮等。

5.为了改变冻干液体制剂的酸碱度，从而改变共熔点以利于冻干，它们是碳酸氢钠、氢氧化钠等。

6.为了改变产品贮藏的稳定性、提高贮藏温度，增加贮藏时间，它们是：抗氧化剂类如维生素 C、维生素 E、氨基酸、硫代硫酸钠、硫尿等。

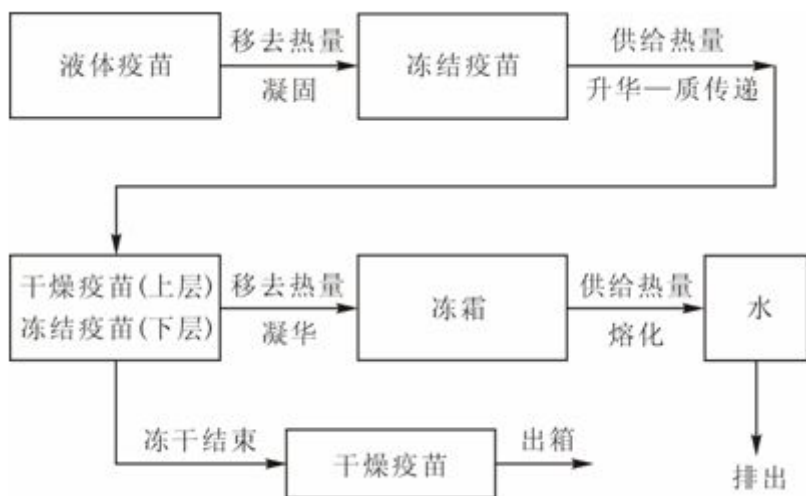
保护剂的范围相当宽广，品种繁多，但找不到十分理想的保护剂。对于不同的冻干制品也没有一个保护剂的通用配方。每种产品的适宜保护剂需通过反复的试验才能确定。

保护剂的种类按化学成份可分为以下几类：

| 1. 复合物 | 2. 糖类 | 3. 盐类 | 4. 醇类 | 5. 酸类 | 6 碱类 | 7. 聚合物 | 8. 其它 |
|--|---|---|-------------------------------------|--|--------------|------------------------------|-------------|
| 脱脂乳 明胶 蛋白质及水解物 多肽 酵母 肉汤 糊精 甲基纤维素 血清 蛋白胨 | 蔗糖 乳糖 麦芽糖 葡萄糖 棉子糖 果糖 乙糖 | 硫酸钠 乳酸钙 谷氨酸钠 氯化钠 氯化钾 硫代硫酸钠 醋酸氨 氯化铵 | 山梨醇 乙醇 甘油 甘露醇 肌醇 木糖醇 | 柠檬酸 磷酸 酒石酸 氨基酸 乙二氨四乙酸 (EDTA) | 氢氧化钠 碳酸氢钠 | 葡聚糖 聚乙二醇 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) | 维生素. 硫尿. |

第六节 影响干燥过程的因素

冷冻干燥过程实际上是水的物态变化及其转移过程。含有大量水分的生物制品首先冻结成固体，然后在真空状态下由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。在冻干箱内得到了需要的冷冻干燥产品，干燥过程如图十七所示。



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为放热过程；固体生物制品在真空下吸收热量升华成水蒸汽为吸热过程；水蒸汽在冷凝器中放出热量凝华成冰霜为放热过程；冻干结束后冰霜在冷凝器中吸收热量融化成水为吸热过程。

整个冻干过程中进行着热量和质量的传递现象。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，冻干箱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其自身的温度下降，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，冻干箱与冷凝器之间的水蒸汽压力等于零，达到动态平衡状态。

如果一个外界热量加到冻结产品上，这个动态平衡状态就被破坏，冻结产品的温度就高于冷凝器表面的温度，冻干箱和冷凝器之间便产生了水蒸汽压力差，形成了从冻干箱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，使冷凝器内来自冻干箱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；而冻干箱内流走的水蒸汽又不断被产品中升华的水蒸汽得到补充，维持冻干箱内较高的水蒸汽压力。这一过程的不断进行，使产品逐步得到了干燥。

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(也称升华界面)。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间隙内。以后可能还要穿过许多这样的间隙后，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，干燥产品内的间隙有时象迷宫一样。

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、可能与玻璃瓶上橡胶塞碰撞、可能与冻干箱的金属板壁碰撞、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，这样冷凝器表面温度就略有上升，但随来自于冻干箱内的水蒸汽负荷的逐渐减少，冷凝器冰霜表面温度就慢慢下降，从而也慢慢降低了系统内的水蒸汽压力，使冻干箱内的水蒸汽不断地流向冷凝器。随着时间的延长，冻干箱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。

干燥的速率与冻干箱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。水蒸汽的压力差越大，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：

(1)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物质层的结构与产品的种类、成份、浓度、保护剂等有关。

(2)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。

(3)机器本身的阻力：主要是冻干箱与冷凝器之间的管道阻力，管道粗、短、直则阻力小。另外阻力还与冻干箱的结构和几何形状有关。

加快冻干产品的升华速率办法如下：

①提高冻干箱内产品的温度：能增加冻干箱内的水蒸汽压力，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。

②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箱流向冷凝器的速率。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。降低水蒸汽流动阻力办法有：①减小产品的分装厚度和增加冻结产品的升华面积；

- ②合理的设计瓶、塞、减少瓶口阻力；
- ③合理的设计冻干机，减少机器的管道阻力；
- ④选择合适的浓度和保护剂，使干燥产品的结构疏松多孔，减少干燥层的阻力；
- ⑤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。