

**Freeze**  
**-D** of Pharmaceutical and Food Products  
**rying**

# 药品和食品的 冷冻干燥

华泽钊 刘宝林 左建国 编著



科学出版社  
[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)

# 药品和食品的冷冻干燥

华泽钊 刘宝林 左建国 编著

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书主要包括:冷冻干燥的基本理论;干燥过程的传热传质分析和数理模型;冷冻干燥设备;食品的冷冻干燥;药品冷冻干燥的保护剂和添加剂;药品的冷冻干燥;冷冻干燥过程的消毒、灭菌与验证等。

本书可用作工程学科相关专业高年级本科生和研究生的教材,也可供医学、药学和食品领域的科技人员参阅。

### 图书在版编目(CIP)数据

药品和食品的冷冻干燥/华泽钊,刘宝林,左建国编著. —北京:科学出版社,2006

ISBN 7-03-018087-9

I. 药… II. ①华…②刘…③左… III. ①药物贮藏-冰冻干燥②食品贮藏-冰冻干燥 IV. ①R954②TS205.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 113820 号

责任编辑:何舒民/责任校对:刘彦妮  
责任印制:吕春珉/封面设计:耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2006年11月第一版 开本:B5(720×1000)

2006年11月第一次印刷 印张:13 1/4

印数:1—2 500 字数:270 000

定价:30.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

销售部电话 010-62136131 编辑部电话 010-62137026(BA03)

## 前 言

冷冻干燥是将富含水的物料,先冷却至其共晶点或玻璃化转变温度以下,使物料中的大部分水冻结成冰,其余的水分和物料成分形成非晶态(玻璃态),然后在真空条件下,对已冻结的物料在低温下进行加热,以使物料中冰升华,实现升华干燥(一次干燥),接着在真空条件下对物料进行升温加热,实现解吸干燥(二次干燥),以除去吸附水。冻干后的物料,经密封后,可以在室温或4℃下长期保存。

冻干药品和食品具有下列重要特征:去除了95%~99%的水分,密封后能在室温下长期保存;质量很轻,便于运输和携带;由于干燥是在低温下进行的,因此物料的成分损失很少;蛋白质等热敏性物质不易变质或损伤;结构稳定,生物活性基本不变;冻干后的药物呈多孔状,复水性好、药效高;冻干后的食品能保持原有的色味;产品的等级高且附加值大。

20世纪90年代以来,生物药品的出现和发展,对冷冻干燥技术提出了许多新的近乎“苛刻”的要求,迫使其向“精致”而深入的方向发展。同时,80年代开始发展起来的“溶液玻璃化理论”和“食品聚合物科学”等也为冷冻干燥技术的发展提供了一些理论基础。

从1996年起,我们开始对药品、食品和细胞的冷冻干燥进行研究,得到了国家自然科学基金项目等多项资助。2004年末,我们申请获得了国家自然科学基金委员会的研究成果专著出版基金项目,2006年1月科学出版社为我们出版了一本专著《冷冻干燥新技术》。该书主要反映我们自己的研究成果,同时为了具有一定的系统性和完整性,也包括了一些国内外同行的研究成果。

《冷冻干燥新技术》的内容重点放在冷却技术、差示扫描量热技术、过程的动态参数测量和细胞等生物体冷冻干燥的探索性研究等方面。该专著反映了我们研究的成果,但作为教材就显得内容过多、过专了。

为了更适应本科生和研究生教学的需要,同时也为了能服务于一般从事冷冻干燥的科技人员,我们编著了这本《药品和食品的冷冻干燥》。本书内容包括:冷冻干燥的基本理论;干燥过程的传热传质分析和数理模型;冷冻干燥设备;食品的冷冻干燥;药品冷冻干燥的保护剂和添加剂;药品的冷冻干燥;冷冻干燥过程的消毒、灭菌与验证等。本书保留了《冷冻干燥新技术》中的基础内容,增加了一些与实用有关的分析,略去了关于冷却技术、量热技术、动态参数测量、细胞冷冻干燥等的探索性研究,突出了药品和食品的冷冻干燥,同时对该书中的一些错误和欠妥处做了修改。

在此,作者对参与专著《冷冻干燥新技术》和本书工作的同事和研究生表示衷心的感谢。本书的出版得到了上海市教育高地、上海市重点学科(P0502,T0503)的资助。

由于冷冻干燥涉及多个学科,且正处于深入发展的阶段,加上作者水平有限,因此本书还会存在欠妥或错误之处,恳请读者批评指正。

华泽钊

2006年7月

于上海理工大学

# 目 录

## 前言

<b>第一章 绪论</b> .....	1
1.1 冷冻干燥技术的历史 .....	1
1.2 冷冻干燥的基本过程 .....	2
1.3 冷冻干燥的保护剂 .....	5
1.4 冷冻干燥系统的构成 .....	6
1.4.1 冰的升华对冷冻干燥系统的技术要求 .....	6
1.4.2 冷冻干燥系统的主要组成 .....	7
1.4.3 冷冻干燥系统主要部件的技术要求 .....	7
1.5 冷冻干燥技术的广泛应用 .....	9
1.5.1 微生物的冷冻干燥 .....	9
1.5.2 食品冷冻干燥 .....	9
1.5.3 药品冷冻干燥 .....	10
1.5.4 人细胞的冷冻干燥 .....	11
1.5.5 冷冻干燥的其他应用 .....	11
<b>第二章 冷冻干燥的基本理论</b> .....	12
2.1 水和水溶液的性质 .....	12
2.1.1 水和冰的相图 .....	12
2.1.2 水的蒸发和冰的升华 .....	13
2.1.3 水溶液的物理性质 .....	18
2.1.4 水分活度与食品药品稳定性 .....	22
2.1.5 水溶液玻璃化 .....	26
2.2 冻结过程 .....	32
2.2.1 典型的降温曲线 .....	32
2.2.2 过冷与均匀成核 .....	33
2.2.3 非均匀成核 .....	33
2.2.4 冰晶的生长 .....	34
2.3 升华干燥过程 .....	35
2.3.1 干燥过程的传热传质形式和物料中水分的分布 .....	35
2.3.2 冷冻干燥过程中传热传质的典型形式 .....	36

2.3.3	热量传递 .....	37
2.3.4	质量传递 .....	37
2.3.5	物料中水分的分布 .....	38
2.4	解吸干燥过程 .....	39
2.5	冻干物料的储存 .....	39
2.5.1	影响制品稳定性的因素 .....	40
2.5.2	残余水分含量 .....	44
2.5.3	冻干品稳定性的加速试验测定方法 .....	48
<b>第三章</b>	<b>干燥过程的传热传质分析和数理模型 .....</b>	<b>50</b>
3.1	传热传质的限制及有关物性 .....	50
3.1.1	传质过程的限制 .....	50
3.1.2	传热过程的限制 .....	51
3.2	几种加热形式的干燥过程的特征分析 .....	54
3.2.1	通过干燥层辐射加热的干燥过程的特征分析 .....	54
3.2.2	通过冻结层传导加热干燥过程的特征分析 .....	57
3.3	传质控制与传热控制的升华干燥过程分析 .....	58
3.3.1	双侧加热、双侧扩散升华干燥过程的传质控制模型 .....	59
3.3.2	单侧加热、单侧扩散的传质控制干燥模型 .....	62
3.3.3	关于参量 $\alpha_m$ 和 $D$ 的实验确定 .....	63
3.3.4	传热控制下的冷冻干燥速率模型 .....	65
3.4	一次干燥和二次干燥的数理模型与计算分析 .....	68
3.4.1	一次干燥的数理模型与分析 .....	68
3.4.2	二次干燥的数理模型与分析 .....	73
3.4.3	变工况干燥过程的分析 .....	75
3.5	冻干物料的热物性及其与物料结构的关系 .....	80
3.6	关于干燥过程数理模型的讨论 .....	83
<b>第四章</b>	<b>冷冻干燥设备 .....</b>	<b>85</b>
4.1	冷冻干燥对真空的要求 .....	85
4.1.1	真空区域与真空的获得 .....	85
4.1.2	冷冻干燥技术所涉及的真空范围 .....	86
4.2	冷冻干燥中真空的测量 .....	86
4.2.1	冷冻干燥中常用的真空测量仪器 .....	86
4.2.2	真空计使用中的问题 .....	88
4.3	冷冻干燥中的真空泵 .....	89
4.3.1	冷冻干燥装置中真空泵的任务和特点 .....	89

4.3.2	真空泵的主要性能参数 .....	89
4.3.3	冷冻干燥装置常用的真空泵组合 .....	89
4.3.4	“气锁”的原理和作用 .....	91
4.3.5	冷冻干燥过程对抽气速率的要求 .....	91
4.4	冷冻干燥中的制冷系统和水汽凝结器 .....	92
4.4.1	冷冻干燥中的制冷系统 .....	93
4.4.2	冷冻干燥中的水汽凝结器 .....	94
4.5	实验室用的小型冷冻干燥设备 .....	95
4.6	中间试验型冷冻干燥设备 .....	97
4.7	间歇式和连续式冷冻干燥设备 .....	99
4.7.1	间歇式冷冻干燥机 .....	99
4.7.2	连续式冷冻干燥机 .....	99
4.8	食品冷冻干燥设备 .....	100
4.8.1	真空系统 .....	100
4.8.2	加热系统 .....	101
4.8.3	制冷系统 .....	103
4.8.4	控制系统 .....	104
4.9	药品冷冻干燥设备 .....	104
4.9.1	药品生产型冷冻干燥装置的特点 .....	104
4.9.2	药品生产型冷冻干燥装置的组成系统 .....	106
<b>第五章</b>	<b>食品的冷冻干燥 .....</b>	<b>110</b>
5.1	食品冷冻干燥的特点 .....	110
5.1.1	冻干食品的优点和特点 .....	110
5.1.2	冻干食品的缺点和困难 .....	110
5.2	食品冷冻干燥工艺 .....	111
5.2.1	预处理阶段 .....	111
5.2.2	冷冻干燥阶段 .....	113
5.2.3	包装与储存 .....	114
5.2.4	复水阶段 .....	117
5.3	食品冷冻干燥实例 .....	117
5.3.1	水果冷冻干燥实例 .....	117
5.3.2	蔬菜冷冻干燥实例 .....	117
5.3.3	液态食品冷冻干燥实例 .....	118
5.3.4	肉类食品冷冻实例 .....	122



5.4	食品冷冻干燥的危害与关键控制点分析 .....	123
5.4.1	危害与关键控制点简介 .....	123
5.4.2	食品中常见的危害 .....	124
5.4.3	HACCP 计划的五个预备步骤和七个基本原理 .....	125
5.4.4	HACCP 与其他质量保证系统的关系 .....	127
5.5	HACCP 在冻干食品生产中的应用研究 .....	128
5.5.1	产品描述与工艺介绍 .....	128
5.5.2	危害分析 .....	130
5.5.3	关键点的确立、控制与校正措施 .....	130
<b>第六章</b>	<b>药品冷冻干燥保护剂和添加剂</b> .....	<b>135</b>
6.1	糖/多元醇类保护剂 .....	135
6.1.1	糖和多元醇的定义 .....	135
6.1.2	常用糖/多元醇保护剂及其在生物制品冷冻干燥过程中的作用 .....	135
6.1.3	糖/多元醇的浓度对保护效果的影响 .....	137
6.2	聚合物类保护剂 .....	138
6.2.1	聚合物的定义 .....	138
6.2.2	冷冻干燥过程中常用聚合物类保护剂 .....	138
6.3	表面活性剂类、氨基酸类的保护剂和其他添加剂 .....	139
6.3.1	表面活性剂类的保护剂 .....	139
6.3.2	氨基酸类的保护剂 .....	140
6.3.3	其他添加剂 .....	141
6.4	冷冻干燥配方需要注意的问题 .....	145
6.4.1	确定最优的 pH .....	145
6.4.2	缓冲剂的选择 .....	145
6.4.3	填充剂的选择 .....	145
6.4.4	低温、干燥保护剂的选择 .....	146
6.5	配方举例 .....	147
<b>第七章</b>	<b>药品的冷冻干燥</b> .....	<b>150</b>
7.1	药品冷冻干燥的基本问题 .....	150
7.1.1	药物的新剂型 .....	150
7.1.2	生物药品 .....	150
7.1.3	新剂型药物和生物药品冷冻干燥的基本程序 .....	152
7.1.4	药品冷冻干燥技术的特点 .....	153
7.1.5	生物药品冷冻干燥的关键问题 .....	153

7.2	蛋白质和激素的冷冻干燥 .....	154
7.2.1	酶的冷冻干燥 .....	155
7.2.2	白细胞介素 .....	155
7.3	纤维蛋白原的冷冻干燥 .....	156
7.3.1	纤维蛋白胶-纤维蛋白黏合剂 .....	156
7.3.2	纤维蛋白原 .....	157
7.3.3	纤维蛋白原的冷冻干燥 .....	158
7.4	脂质体的冷冻干燥 .....	162
7.4.1	脂质体与脂质体药物 .....	162
7.4.2	脂质体的制备 .....	164
7.4.3	脂质体悬浮体玻璃化转变温度 $T'_g$ 的测量 .....	165
7.4.4	脂质体的冷冻干燥过程 .....	165
7.4.5	干燥前后脂质体粒径的变化 .....	165
7.4.6	降温速率对冻干后脂质体粒径的影响 .....	167
7.5	水溶性和脂溶性脂质体药物的冷冻干燥 .....	169
7.5.1	水溶性药物——喃氟啶脂质体的制备 .....	169
7.5.2	脂溶性药物——维生素 A 脂质体的制备 .....	170
7.5.3	脂质体药品的冷冻干燥 .....	171
7.5.4	脂质体药物包封率的测定 .....	171
<b>第八章</b>	<b>冷冻干燥过程的消毒、灭菌与验证 .....</b>	<b>174</b>
8.1	消毒和灭菌 .....	174
8.1.1	微生物 .....	174
8.1.2	消毒灭菌的概念 .....	175
8.1.3	消毒、灭菌的基本方法 .....	176
8.2	验证 .....	178
8.2.1	验证的重要意义 .....	178
8.2.2	验证的扩展趋势 .....	180
8.3	冻干系统的在线清洗、在线灭菌及验证 .....	181
8.3.1	冻干系统的在线清洗及确认 .....	181
8.3.2	冻干系统的在线灭菌与确认 .....	182
8.4	冻干工艺验证 .....	183
8.4.1	验证方案 .....	183
8.4.2	冻干系统及其配套设施 .....	184
8.4.3	冻干系统的性能及参数确认 .....	185

---

8.5	制剂的工艺验证和验证结果的评价 .....	189
8.5.1	冻干工艺过程 .....	189
8.5.2	冻干产品验证结果的评价与确认 .....	192
8.6	冻干工艺日常监控、再验证和回顾性验证.....	194
8.6.1	冻干工艺的日常监控活动.....	195
8.6.2	冻干工艺的再验证 .....	195
8.6.3	回顾性验证 .....	195
<b>参考文献</b>	.....	<b>196</b>

# 第一章 绪 论

## 1.1 冷冻干燥技术的历史

在 0℃ 以下的严寒,将洗洁的衣服晾在室外,很快就被冻结了,但经过一段时间,衣服也会变干,这是因为衣服中已结冰的水升华到空气中去了。空气越干燥,空气中水蒸气的分压越低,升华就越快。很久以前,我国和国外就都有在冬天将冻肉晾在室外干燥的报道,这些现象就可以算是“冷冻干燥”。但是,将冷冻干燥作为一门科学技术还是近百年来事。

在冷冻干燥技术的早期发展中,有三件事具有里程碑的意义:

(1) 美国宾州大学的 E. W. Flosdorf 和 S. Mudd, 在 1933 年用玻璃器皿系统,首次实现血清(serum)的冷冻干燥<sup>[1]</sup>。

(2) 1928 年, A. Fleming 发现了青霉素(penicillin); 1938 年, 牛津大学的 E. B. Chain 实现了青霉素的冷冻干燥, 并和 L. H. W. Florey 一起, 使冻干的青霉素在第二次世界大战期间的临床医学上得到了重要的应用。他们三人于 1945 年获生理学-医学诺贝尔奖。几年后, 冻干成为保存疫苗的一种常用方法, 这要归功于 Merieux 所做的大量工作<sup>[2]</sup>。

(3) 为解决巴西咖啡过剩的问题, 1938 年雀巢公司(Nestle Company)发明了咖啡的冷冻干燥。

这三件事推动了当时微生物和食品冷冻干燥的发展, 但是那时的冻干系统是由玻璃器皿组成的, 冷源是干冰(固态 CO<sub>2</sub>)。1930 年起以氟利昂为制冷工质的机械式制冷装置的兴起, 为冷冻干燥技术的推广应用提供了条件。20 世纪 40~60 年代, 冷冻技术发展较快, 主要用于微生物和咖啡等。

在 20 世纪 30 年代以前, 冻干一直被认为是仅仅适用于实验室中的一门技术, 直到 1935 年第一台商用冻干机问世以后, 冻干技术才开始从实验室向工业生产和产品商品化发展。在 Flosdorf、Greaves、Henaff 等的大力推动下, 冻干成为保存血浆的一种常规方法。1940 年, 冻干人血浆开始投入市场, 并在第二次世界大战中获得了广泛应用, 挽救了数百万人的生命。

对食品的冻干研究始于 1930 年, Flosdorf 在实验室里进行了食品的冻干实验。1950~1960 年, 英国食品部在苏格兰 Aberdeen 的试验工厂也进行了食品冻干的研究。

随着冻干技术的推广, 冻干理论和工艺的研究也逐渐兴旺起来。1944 年,

Flosdorf撰写了世界上第一部有关冷冻干燥技术和理论的专著。1951年和1958年先后在伦敦召开了第一届和第二届冻干专题讨论会。1963年,美国最先制定了冻干药品 GMP(good manufacturing practice,良好操作规范)生产标准。1969年,世界各地纷纷制定 GMP 计划,国际贸易组织决定执行冻干的 GMP 标准。

在此后一段很长的时期,冷冻干燥技术并没有很大的发展。由于没有新的更高的技术要求,冷冻干燥技术还是处于较为简单的“粗放”阶段。直到 20 世纪 90 年代,生物药品的出现和发展,对冷冻干燥技术提出了许多新的近乎“苛刻”的要求,迫使其向“精致”的、深入的方向发展。同时,20 世纪 80 年代开始发展起来的“溶液玻璃化理论”和“食品聚合物科学”(food polymer science)等也为冷冻干燥技术的发展提供了一些理论基础。

冻干技术在材料科学中的应用是近年的事。随着纳米技术的迅速崛起,制备纳米级超细微粉的各种方法应运而生,冻干法也占得一席之地。

## 1.2 冷冻干燥的基本过程

“冷冻干燥”技术在英文里被称为 freeze drying,也被称为 lyophilization。Lyophilization 一词是由 lyophile 衍生来的,lyophile 来源于希腊词 λυος 和 φιλειν,含义是“亲液(溶剂)的物质”,说明冻干后的物质具有极强的复水能力。

冷冻干燥主要由以下几个过程组成<sup>[2~4]</sup>。

### 1) 物料的预处理或制备

在对食品冷冻干燥之前,必须对其进行一些必要的物理、化学处理,包括清洗、分级、切片、漂烫、杀菌、浓缩等。对于不同食品,预处理(preparation, pretreatment)内容也有所不同。在食品冷冻干燥时,一般不加添加剂。

在对药品和细胞冷冻干燥之前,必须加入一些添加剂,以保证冻干产品效果好、保持药品的活性和保持细胞的存活。对于添加剂,按其功能可大致分成几类:冻干保护剂(lyoprotectant)、乳化剂(emulsifier)、填充剂(bulking agent)、抗氧化剂(antioxidant)、酸碱调整剂(buffer agent)等。近年来发现糖类(海藻糖、蔗糖等)是很有效的冻干保护剂。

### 2) 物料的冷却固化过程

物料的冷却固化过程是将物料充分冷却,不仅要使物料中的自由水完全结成冰,还要使物料中其他部分也完全固化(solidification),形成固态的非晶体(玻璃态)。人们习惯于将此过程称为冻结过程(freezing),实际上此过程应当是通过冷却,使物料完全固化。冷却固化后的物料,实际上是既具有晶态,又具有玻璃态的、坚硬的网状结构。

物料的冷却固化过程是个非常关键的过程,但过去对其认识不够。冷却固化过

程的最终温度应当是完全固化温度(complete solidification,  $T_{cs}$ ),它应低于物料的共晶温度(eutectic temperature,  $T_e$ ),或玻璃化转化温度(glass transition temperature,  $T_g$ )。

在冷却固化过程中,物料冷却速率也是很重要的,一般说来快速冷却能使物料在冻结过程中不致过多地脱水,并能实现部分玻璃化;但过快的冷却也会造成细胞损伤和物料断裂等不良现象。

还有,降温过程的温度随时间变化的情况(习惯地称为热历史,thermal history)也很重要,因为它会对物料的热物理性质产生影响,就和热处理会对金属机械性质产生影响类似。我们的研究已发现,在冷却固化过程中,如有一段“退火”(annealing)阶段,会引起物料的玻璃化转化温度  $T_g$  等性质的变化<sup>[4]</sup>。

### 3) 升华干燥(一次干燥)过程

物料中的水分,对冷冻干燥过程的分析而言,可以划分为两类:一类是在低温下可被冻结成冰的,这部分的水可以称为“自由水”(free water)或“物理截留水”;另一类是在低温下不可被冻结的水分,这部分的水可以被看作是被“束缚”的,称为“结合水”或“束缚水”(bound water)。对于含水量高的物料,其中“自由水”的含量约占总水分量的 90% 以上。

图 1-1 是某一物料在冻结和干燥过程中物料的温度变化和含水量变化的示意

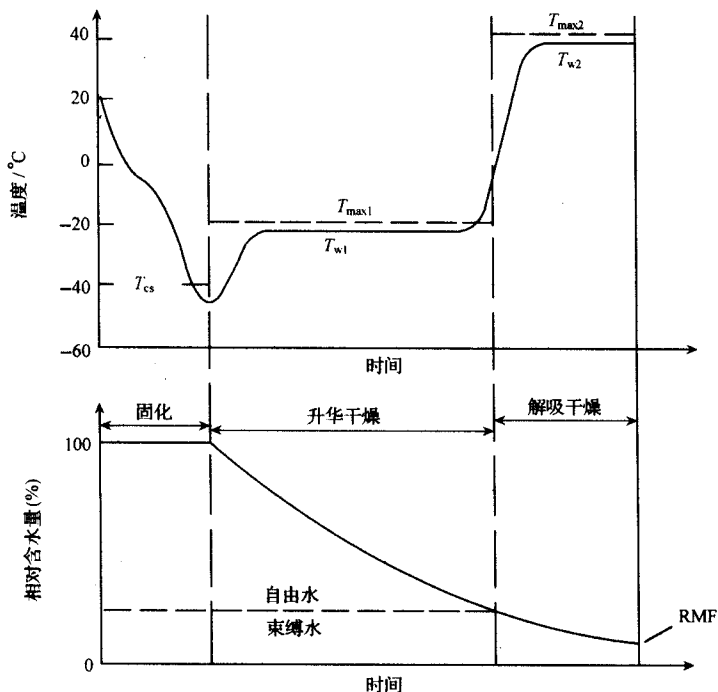


图 1-1 冻结和干燥过程中物料的温度和含水量变化的示意图

图。图的横坐标为时间。在图的上半部分,纵坐标为温度;在图的下半部分,纵坐标为物料中的相对含水量(%)。相对含水量最初为100%,最终为RMF,即最终要求的剩余含水量(requested residual moisture final)。

升华干燥,又称一次干燥(sublimation drying, primary drying),是指在低温下对物料加热,使其中被冻结成冰的“自由水”直接升华成水蒸气。一次干燥的物料温度 $T_{w1}$ 必须低于物料的最高允许温度 $T_{max1}$ , $T_{max1}$ 为物料的玻璃化转变温度 $T_g$ ,或共晶温度 $T_c$ 。如物料温度过高,会出现软化、塌陷等现象。

在一次干燥过程中,所需要的热量为冰的升华热。加热的方式可以是搁板导热加热或辐射加热。要维持升华干燥的顺利进行,必须满足两个基本条件:一是升华产生的水蒸气必须不断地从升华表面被移走;二是必须不断地给物料提供升华所需要的热量。如控制不好,会出现软化、融化、隆起、塌陷等现象。因此,升华干燥过程实际上是传热、传质同时进行的过程。只有当传递给升华界面的热量等于从升华界面逸出的水蒸气所需的热量时,升华干燥才能顺利进行。由于物料中的传热、传质过程受到多方面的限制,所以升华干燥是很费时的过程。

#### 4) 解吸干燥(二次干燥)过程

在第一阶段干燥结束后,在干燥物料的多孔结构表面和极性基团上还附着未被冻结的结合水。由于吸附的能量很大,因此必须提供较高的温度和足够的热量,才能实现结合水的解吸过程。但温度又不能过高,否则会造成药品过热而变性。

解吸干燥,又称二次干燥(desorption drying, secondary drying),是在较高温度下加热,使物料中被吸附的部分“束缚水”解吸,变成“自由”的液态水,再吸热蒸发成水蒸气。在解吸干燥过程中,物料的温度 $T_{w2}$ 必须低于物料的最高允许温度 $T_{max2}$ 。最高允许温度 $T_{max2}$ 由物料的性质所决定,如对蛋白质药物,最高允许温度一般应低于40℃;对果蔬等食品,最高允许温度可以到60~70℃。

在二次干燥过程中,所需要的热量为解吸附热与蒸发热之和,一般简单称之为“解吸热”。在二次干燥过程结束时,物料中的含水量应当达到最终要求的剩余含水量RMF。冻干后物料中的剩余水分含量过高或过低都是不利的。剩余含水量过高不利于长期储存;过低也会损伤物料的活性。经二次干燥后,冻干后物料中的剩余水分含量一般应低于5%。

#### 5) 封装和储存

经二次干燥后,要进行封装(conditioning-packing)和储存(storage)。在干燥状态下,如果不与空气中的氧气和水蒸气相接触,冻干药品可以长时间储存。待需要使用时,再将其复水(rehydration)。

封装仍须在真空条件,或充惰性气体(氮气或氩气)的条件下进行。对于瓶装

(vial) 的物料,可在干燥室内,用压瓶塞器(stopper)直接将橡胶瓶塞压下,堵住蒸汽通道,并保证密封,如图 1-2 所示。对于安瓿(ampoule)装的物料或较大块的物料,可由干燥室通过真空通道引出,送至真空室,或充惰性气体室,用机械手封装。

冻干物料的储藏温度一般是室温。对于某些药品,要求储藏温度为 4℃;特殊的要求 -18℃。这些都是—般冰箱所能满足的。

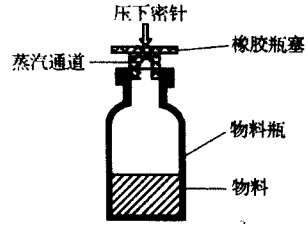


图 1-2 瓶装的物料干燥时的蒸汽通道和封装用的橡胶瓶塞

### 1.3 冷冻干燥的保护剂

在食品、药品以及生物体的冷冻干燥和储藏过程中,很多因素(如化学成分、冻结速率、冻结和脱水应力、玻璃化转变温度、干燥固体中剩余水分、储藏环境的温度和湿度等)都会影响其中活性组分的稳定性,甚至会导致失活。大量的实验研究表明,除了一些食品、人血浆、牛奶等少数物料可以直接冷冻干燥外;大多数的药品和生物制品,都需要添加合适的冷冻干燥保护剂和添加剂,配制成混合液后,才能进行有效的冷冻干燥和储藏。

保护剂目前有以下几种分类方法<sup>[4]</sup>:

#### 1) 按相对分子量分类

(1) 低分子化合物。又可以分为酸性物质、中性物质和碱性物质。酸性物质主要为谷氨酸、天冬氨酸、苹果氨酸、乳酸等;中性物质主要为葡萄糖、肌醇、乳糖、蔗糖、棉籽糖、海藻糖、山梨醇、D、L-苏氨酸、肌醇、木糖醇等;碱性物质主要为精氨酸和组氨酸等。

(2) 高分子化合物。主要如白蛋白、明胶、蛋白胨、可溶性淀粉、糊精、肉汁、果胶、阿拉伯胶、羟甲基纤维素、藻类等,以及天然混合物如脱脂牛奶、血清等。

关于保护剂的作用机理,一般认为,低分子化合物在冻干过程中直接发挥作用,而高分子化合物则是促进低分子化合物的保护作用。因此,制备保护剂配方时,一般多将低、高分子化合物配合使用。

#### 2) 按保护剂功能和性质分类

(1) 冻干保护剂(lyoprotectant)。在冻结和干燥过程中,可以防止活性组分发生变性的物质,如甘油、二甲亚砜(DMSO)、海藻糖、蔗糖、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等。

(2) 填充剂(bulking agent, bulking compound)。能防止有效组分随水蒸气一起升华逸散,并使有效组分成形的物质,如甘露醇、乳糖、明胶等。

(3) 抗氧化剂(antioxidant)。用作防止生物制品在冷冻干燥过程以及储藏过程中发生氧化变质的物质,如维生素 D、维生素 E、蛋白质水解物、硫代硫酸钠等。



(4) 酸碱调整剂(buffer agent, pH modifier)。在冷冻干燥过程和储藏过程中,能将生物制品的 pH 调整到活性物质的最稳定区域的物质,如磷酸、山梨醇、EDTA(乙二胺四乙酸二钠)、氨基酸等。

### 3) 按物质的种类分类

如糖/多元醇类(sugars/polyols)、聚合物类(polymers)、表面活性剂类(surfactants)、氨基酸类(amino acids)和盐类(salts)等。

在冷冻干燥配方中,除了活性组分和溶剂以外,还要使用多种添加剂。这些添加剂,有的被称为保护剂,有的被称为添加剂,而又有的被称为赋形剂(excipient),但至今没有统一的叫法。赋形剂一词来源于药剂学,原来是指构成药物或抗原的无活性物质辅料(如阿拉伯胶、糖浆、淀粉),特别是在药物混合物中有大量液体情况下,为使混合物有较高的黏性,以便制备丸剂或片剂而加入的物质。后来,赋形剂的名称被扩大了。根据文献资料统计,“赋形剂”一词在冷冻干燥配方中用得比较多。

在生物制品的冷冻干燥配方中,一些添加剂只能起到某一特定的作用,而另一些添加剂可以同时起到几方面的作用。如聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)既可用作低温保护剂,同时也可以用作填充剂。

对添加剂在配方中具体起什么作用,有时很难严格区分开来。即使是同一种物质,在不同的冻干品中也可能表现出不同的作用。

## 1.4 冷冻干燥系统的构成

### 1.4.1 冰的升华对冷冻干燥系统的技术要求

水的三相点为 0.01℃和 610.62Pa。冰的饱和蒸汽压,随温度降低而降低,如表 1-1 所示。

表 1-1 不同温度下冰的饱和蒸汽压

温度/℃	-70	-60	-50	-40	-30	-20	-10	0.01
压力/Pa	0.262	1.08	3.94	12.9	38.0	103.3	259.9	610.62

欲使温度处于三相点温度以下的冰进行升华(图 1-3),可以有两个途径:一个是加热;另一个是抽空降压。实际上,这两种方法是同时应用的。

例如,我们要求物料在-40℃下升华,此时干燥室内的水蒸气压力必须低于 12.9Pa;同时为了提供冰升华所需要的热量(冰在-40℃的升华热为 2838.6kJ/kg),必须对物料进行加热。