

科學圖書大庫

冰凍乾燥法

譯者 張志純

徐氏基金會出版

徐氏基金會科學圖書編譯委員會

監修人 徐銘信

發行人 陳俊安

科學圖書大庫

版權所有

不許翻印

中華民國七十二年二月九日初版

冰凍乾燥法

—基本定價 3.40

譯者 張志純 前兵工工程學院教授

本書如發現裝訂錯誤或缺頁情形時，敬請「刷掛」寄回調換。 謝謝惠顧

局版臺業字第1810號

出版者 臺北市徐氏基金會 臺北市郵政信箱 13-306 號

發行者 臺北市徐氏基金會 郵政劃撥帳戶第 15795 號

承印者 大興圖書印製有限公司 三重市三和路四段一五一號

9221763
9271575
電話 9271576
9286842

電話 9719739

譯 序

這是中華民國第一本有關冰凍乾燥的書。

尋求最佳保存生物學材料的工具已繼續進行於整個人類歷史。但僅在最近二三十年中冰凍乾燥法被發展並廣泛使用化學醫學產品，食料及其他易變產物的喜水作用或冰凍乾燥。

一條有系統的科學化途徑的需要是迫不及待的；因此，自從1958年以來曾舉辦若干國際講習會以全面調查此一程序及其廣泛應用。本書反映當前的關切並以精深方式陳示背景及原則以供食品科學、化學工程、物理及生物學的研究人及技術家以及學生們的參考採用。

國內不乏大規模食品企業、醫藥工廠，及科學研究機構，如能由於本書的譯成中文而加速此一新技術的發展，則不僅冰凍乾燥裨益社會人群，但亦表示我們科技，並不遠落人後也。

民國七十年五月曾偕內子許筠如女士赴美探視家兄志堅，小女唯娟與婿吳清和君小兒唯愼，在mall（購物中心）買回“Freeze-Dried Sunka 97% Caffein Free Caffee”一罐，足證冰凍乾燥，應用至廣。品嘗之餘，清香撲鼻，不愧科學產物。回憶先嚴蘊良公於廿年代在柳州大橋創辦益群農牧場，有意接種巴西咖啡樹，惜於日寇侵佔廣西前病逝，否則冰凍乾燥食品，早在我國問世矣。爰誌於此，以資紀念。

張 志 純

七十一歲生日於台北市

前 言

若吾人調查人類的過去歷史，吾人發覺保存主要用作食物的可變天然產品的基本需要。冰凍可回溯至羅馬前時代，且在尼羅暴君下是例行措施，而藉乾燥將可壞貨品消毒已由原民實施數百萬年。不過，二者合併到是科技上頗晚近的成就。事實上，它僅在過去二三十年廣泛應用。藉冰凍不穩定水性材料並隨後藉從冰凍狀態昇華乾燥之，一個人能調製可貯於室溫很長期間的穩定脫水產品，保持其生物學、營養及感覺鑑定性能的完整性，假若它們被保護不見光線，氧氣及水份的話。

此種精緻技術，往往指為冰凍乾燥法或簡稱（凍乾法）（lyophilization），原來出生於生物醫學之家，在該處它於二次大戰時扮演一為調製及保存血漿（E.W. Flosdorf, R.I.N. Greaves 及 F. Henaff）及抗生素（E.B. Chain）的重要角色。自從那時起，它已知連續成功於甚多新領域，範圍由維他命至組織提液，類固醇至疫苗，及最近純化學品至食物。夠奇怪的，看起來最有希望的食物應用，亦係最難成熟的，儘管，歷史上，它可能曾是最早的一項。誠然，據稱在哥倫布前的時候，印加人藉太陽乾燥於安地高山上後保持其食物於大庫房（Tambos）中；低溫，高海拔，藉減壓下輻射熱昇華冰雪逐漸脫水—此處完全是冰凍乾燥的條件。

凍乾法已長時間實施作為一種基於日常經驗的例行作業。不過，被處理材料的日增繁複性，較標準，高品質，有效完工產品的增加需求，及冰凍乾燥工場本身的經常演進已使以一精密，有系統及科學化方式接近該整個程序必不可少。此其所以在1958年由第一屆國際凍乾法講習會開始，已作一持久的努力以了解該程序的生理化學基礎並偵檢其工業應用，使它們完全配合其特定餉的。

基礎上一個工程師，但具備高深生物學及食品科學的知識，J.D. Mellor 因其健全科學背景必能在其 *Fundamentals of Freeze - Drying* 書上提供極佳的資料。此乃一困難，苦心孤詣及花費時間的工作，需要出版著作的徹底分析，隨即行明智的綜合以陳示一種要求——甚廣多學說途徑的技術的明白精闢的看法。

Mellor 的書已面臨此一挑戰，我相信它將在證實對所有在實驗室，機器製造廠的設計及發展部門及加工場中處理冰凍乾燥作業者最有用。無疑，它亦將有甚大幫助於殷切留在此一挑戰領域內的大學學生及工程師們。

1978年7月

Louis Rey
Nestle' S.A.,
Aevey,
Switzerland.

序

直至最近爲止，極少人士想到活的東西能予人工乾燥並於後來恢復至其原狀是可行的。不過，該觀念並非新者——它首先早在1862年由浪漫派小說家About提出，後來P. Becquerel (1936)以之作爲其關於宇宙中生命連續的理論之一部。

藉用風力、太陽光線或稍後人工加熱的乾燥法提供一種比未乾燥物質較易貯存及分配的產品。但爲甚多生物學材料乾燥的優點尚未證實。

凍乾法的程序，亦即藉冰凍生物學材料於真空中，跟著妥爲加熱，如像「冰凍乾燥法」，早已不再被視爲一種科學好奇。僅當研究導致冰凍乾燥的易變產品的變性，組織學及感覺鑑定的性能的適當了解時，始發展冰凍乾燥的有效技術。冰凍乾燥的現在及將來，包括其應用於活的東西，是確保的了。

本書爲研究及技術人員二者提供一冰凍乾燥根本原則的廣博背景，並亦作一基本文獻的嚴格審查。

本書分成三篇之第一篇，一般原則；第二篇，循環壓力作業；第三篇，應用。

第一篇由一歷史調查開始，討論一個自由曝露冰表面的冰昇華作用的古典理論。它顯示關於冰凍乾燥理論天真途徑的限制，涉及在乾燥外殼內對熱及蒸汽流動的阻力。次將問題按控制乾燥速率的熱及蒸汽轉移予以分析。此種分析運用準穩態或移動境界模式作爲被乾燥材料的乾的與冰凍部位間的冰界面。

該分析依存的重要物理參數——例如，滲透及傳熱係數——被討論，而測量它們的方法從詳說明。

終極爲繁複活的東西，根據生物學系統內可冰凍水，殘餘水水平，

及安全乾燥溫度的分析可能演進一種真正可逆乾燥程序。此等主要考慮全予討論。

強調理論的研究係移向冰凍乾燥的統一觀念及朝向確保熱轉移及精密程序控制的快速模式的可能性。此等觀念的發展必需的數學方程式則列入附錄。

第二篇討論循環壓方作業；著者所發展的一種冰凍乾燥程序，將冰凍乾燥中正常遭遇的長乾燥作業縮短至 50 %。

除開描述物理原則及設備的數章外，另一有附錄的章涉及循環產生的理論困難。此等係藉若干方式分析之，第一，藉反復程序，於是藉分析方法以獲得產品內壓力變易及溫度波。

第三篇討論應用方面，着重食物，疫苗，顯微生物，組織學標本及新穎用途的冰凍設備及實驗室儀器的設計理論。別的章討論冰凍乾燥產品的調製及貯存的真空冷卻，冰凍及起初熔化的溫度，再水化及特定方面。

總結，余很感謝邦聯科學及工業研究組織准假撰寫此一部書，並對 M. V. Tracey 先生無盡的支持與鼓勵表示謝悃。

下列諸位對本書的編印貢獻甚大：

Mr. J. Middlehurst 及 Dr. N. S. Parker — 技術審定，修訂第三及第七章；

Dr. J. R. Vickery — 審定第一，十，十一及十四章；

Mr. A. H. Seppings — 調製插圖及基本編審工作；

D. Marina Gheorghiu — 參考文獻及醫學興趣主題；

Mrs. G. A. Moore 及 Miss R. Johus — 打字工作。

巴黎 1978 年 7 月

J. D. Mellor

目 錄

譯 序

前 言

序

第一篇 一般原則

第一章 概 述

1-1	冰凍乾燥的到來及目的	2
1-2	早期歷史	3
1-3	發 展	4
1-4	恆壓冰凍乾燥法諸階段	6
1-5	重要分析理論	11

第二章 昇華的古典理論

2-1	引 言	13
2-2	昇華特性	18
2-3	應用於昇華問題的撞擊理論	27
2-4	冰凍及乾燥中可凝固水的分析	31
附錄 2-I	蒸氣相瀾散	40
附錄 2-II	蒸氣壓方程式	42

附錄 2-III 昇華及凝縮作用的動理論.....	44
---------------------------	----

第三章 熱移轉

3-1 昇華中內部及表面熱移轉.....	49
3-2 熱移轉的穩態模式.....	49
3-3 熱移轉的暫態模式.....	53
3-4 熱源的控制.....	58
3-5 凝縮作用中熱傳導.....	62
3-6 對流加熱——大氣冰凍乾燥法.....	64
3-7 加熱方法.....	67
3-8 氣體傳熱的壓力依存性.....	74
3-9 傳熱係數的測量.....	80
附錄 3-I 熱傳導的移動界面境界理論.....	83

第四章 蒸氣移轉

4-1 多孔性材料內氣體彌散.....	89
4-2 圓筒狀毛細管模式.....	89
4-3 動量移轉理論.....	97
4-4 多孔性及滲透性的測量.....	101
4-5 次要乾燥中脫除作用.....	109
附錄 4-I 多孔性材料內分子撞擊理論.....	115
附錄 4-II 脫除作用的理論.....	118

第五章 乾燥速率

5-1 引言.....	123
5-2 熱移轉.....	124
5-3 蒸氣移轉.....	130
5-4 熱及蒸氣輸送.....	134
5-5 背向加熱較短解答.....	140
5-6 冰凍乾燥過程中恆定及下降速率乾燥期間.....	147

5 - 7	過熱蒸氣.....	152
-------	-----------	-----

第二篇 循環壓力作業

第六章 循環冰凍乾燥的物理機構學

6 - 1	引 言.....	156
6 - 2	真空壓循環.....	159

第七章 分析循環製程

7 - 1	引 言.....	164
7 - 2	凝縮泵——快速流動.....	164
7 - 3	循環製程的反覆分析.....	167
7 - 4	溫度波——高壓加熱及蒸氣快速冷卻.....	172
7 - 5	時間常數——最適壓力循環.....	174
附錄 7-I	快速流動的分析.....	177
附錄 7-II	快速流動的反覆分析.....	179

第八章 乾燥工場及設備

8 - 1	乾燥工場特色及作業.....	186
8 - 2	設備設計.....	190
8 - 3	循環製程——批評.....	194

第三篇 應 用

第九章 實驗室裝置及技術

9 - 1	引 言.....	200
9 - 2	帶弁的簡式單機種.....	200
9 - 3	微生物學研究用冷凍乾燥機.....	202
9 - 4	組織學用冰凍乾燥的發展.....	209
9 - 5	終端點——最後水含量的控制.....	217

第十章 冰凍乾燥用乾燥工場及設備

10-1	先導冷凍乾燥機	222
10-2	托盤冷凍乾燥機	224
10-3	加速冷凍乾燥機	225
10-4	調諧冰凍乾燥	227
10-5	帶內部加熱的乾燥工廠	230
10-6	真空噴霧冷凍乾燥機	232
10-7	乾燥成本	233

第十一章 食 物

11-1	食品的物理特性及調製	237
11-2	一般調製處理	239
11-3	特殊處理	240
11-4	再構成製程	243
11-5	真空冷卻及冷凍	253
11-6	冷凍速率	257

第十二章 冰凍乾燥的效果

12-1	乾燥時收縮	266
12-2	香味保持	270
12-3	物質損失——粒子捉捕的理論	282
12-4	再水化作用	286

第十三章 冰凍乾燥的其他方面

13-1	製程控制——結晶及焙化點	290
13-2	殘餘水分	296
13-3	終止點的測量	299

第十四章 生物學方面

14-1	活的有機體.....	303
14-2	貯存中化學退化.....	306
14-3	乾燥及貯存時危險性.....	312
參考文獻.....		315
研究參考資料.....		336
術語及符號		341
附錄 譯者編譯科技書籍一覽表.....		354

第一篇 一般原則

第一章 概 述

1-1 冰凍乾燥的到來及目的

冰凍乾燥 (Freeze-drying) 的主要目的爲藉冰凍所含的水然後昇華除去冰以保存生物材料而無損壞。因是，人能預期合併冰凍及乾燥二者的優點獲得一種較順利的保存狀態。

藉冰凍，乾燥及甚至冰凍乾燥保存作用發生於大自然，因爲水極易受狀態的變化。Parkes (1962) 注意到若干發生於自然界的如斯乾燥程序的實例，並回論 Arrhenius 曾想像來自外太空在乾狀態的活微生物提供地球上的生命的創始。Becquerel (1951) 發覺有些細菌及霉的孢子剛好在由冰凍乾燥。包括甚至冷卻，至絕對零度左右賦予的那種狀況生存。此一觀察已對地球上生命之源進一步給予憑證。Becquerel 由 Van t'Hoff 的定律計算孢子新陳代謝率的減少會給予在 -270°C 生存 700 億年，如果在 10°C 生存 1 年的話。

有系統的冰凍乾燥乃一種應用於三大類型生物材料的程序：

1. 不活的物質諸如血漿，血清，荷爾蒙溶液及食料。
2. 做成不可生活的外科移植物使宿主細胞能在其上作爲骨骸成長。實例包括血管，骨及皮膚。
3. 預定保持長時期可活的活細胞。實例包括細菌，酵母及病毒，但不包括哺乳類細胞諸如精子。

爲血漿及食料，冰凍乾燥是非常重要的，因爲它停止顯微生物的成長，抑制有毒的化學反應及便利分散和貯存。貯存時，液體血漿組成份相當快漸壞，喪失生理學及藥劑學性能。冰凍及冰凍乾燥產品漸壞極慢。

今天。冰凍乾燥血漿被公認不僅等於但甚至優於貯存的液體血漿。貯存食料的冰凍乾燥大為減少由於藉酵素的及非酵素的變黃及氧化的酸敗引起有毒化學反應的品質損失。因食物相當價廉及有高水含量，往往有人表示：「食物的冰凍乾燥不過一種生物學主意的通俗應用。」除開速食咖啡及粉狀湯外，甚多商業規模生產的冰凍乾燥產品係主要用軍隊及露營者的口糧。

1-2 早期歷史

古埃及人依賴太陽曬乾食物及沙漠的乾燥以幫助木乃伊製造。乾爽寒冷的氣候曾予同樣利用，例如，Vikings 在北冰洋生產脆魚 (Klip-fish)，及 Incas 在南美生產一種稱為 Chuno 的馬鈴薯澱粉。

冷空氣從生物材料蒸發水分的能力對生物學家及食品技術家是如此的意義重大。如斯空氣藉昇華或冰凍乾燥產生乾燥作用——一種由冰至蒸氣勿需融化的狀態變化。在高海拔山上代替海平線空氣中冰凍乾燥，有若干如像印加人在高安地山冷而稀少的空氣中發現的優點 (Mellor, 1962)。

自從 Tissot (1792) 描述一種調製及使用一根含浸以乾燥牛痘病毒的線，乾燥作用在接種程序扮演的角色已為世人週知。不過，在 Vansteenberghe (1903) 成功於藉冰凍乾燥瘋犬病毒於真空下硫酸之上產生乾燥作用之先，一個世紀已經過去了。Bordas 及 d'Arsonval (1906) 作用一冰凍凝縮器代替硫酸以除去水蒸氣，如同 Shackell (1909)，他顯示預冰凍作為乾燥的第一步的優點。

Altmann (1890) 為第一個為在顯微鏡下組織學觀察而冰凍乾燥器官及組織的人。他的研究工作建立有系統冰凍乾燥生物標本的實物。

預見冰凍乾燥的另一用途 Carrel (1912) 宣稱為外科移植術保存組織的需要。

因是，在醫藥及生物學中冰凍乾燥的模型已為次一50個年頭展開，並由 Altmann 方法 (Gersh, 1932) 的改良跟進；一項為設計該儀器的理論 (Stephenson, 1953, 1954)；乾燥機內細菌的

懸浮物用離心真空乾燥 (Greaves , 1944) 和作為銀行的血管，骨及皮膚移植物的極低溫度冰凍乾燥 (Tlosdorf 及 Hyatt , 1952) ；對電子顯微鏡的科技有特定的應用 (Wychoff , 1946) 。

在生物學方面與此一早期發現平行，有若干基本物理原則的調查，Leshe (1811) 為出版一藉冰的蒸發及隨後昇華於一含硫酸的抽空容器內冰凍的說明的第一人。Wollaston (1813) 跟著以一在倫敦皇家學會的示範，使用一種抽空的冰晶儀 (Cryophorus) 或生霜器。

Rev (1960 , 1964) 描述其他親液化的可能性。

1-3 發展

冰凍及冰凍 / 乾燥如無真空泵及冰凍機的進步，將屬不可能。第一架真空泵係 Guericke (1772) 建造。極端低溫稍後藉液化氣體諸如空氣 (Linde , 1895) 及二氧化碳 (Thilorier , 1835) 達成。不過，為保存目的用深凍法 (Deep-freeze) 僅有 Linde (1873) 建造一實用阿摩尼亞冰凍壓縮機後始成事實。

早期實驗遭遇全由冰凍引起的熱學及滲透陡震及細胞分裂的問題。有兩種可能解決辦法：第一，極快冰凍以獲得一種無定形狀態 (Tamman , 1898 , Luyet , 1939) ；第二，專靠由快速冷凍時 (Rostland , 1946) 及緩慢冷凍時 (Polge 及 Rowson , 1952) 藉甘油賦予活細胞的保護性能。甘油的使用今天是保存牛精液於牛的人工授精的標準方法。

為更進一步改良冷凍乾燥顯微生物的可生活性，Fry 及 Greaves (1951) 發展一種懸浮液，Mist Desiccans，它於凍及乾燥時保護微生物。該液的成分係如此調節以摒除炭鹽基，它將與胞菌隔膜起反應 (scott , 1958) 及加入一種中性聚合物—例如，PVP—以協助重行構造 (Greaves , 1964)。DMSO 提供甚至較佳的保護，因不像其他試藥，它穿透細胞使冷凍率不如此緊要 (Lovelock 及 Bishop , 1959)。

到世界第二次大戰時，冰凍乾燥被視為一種偶然科學工具，大規模

使用的機會尙未來臨。Flosdorf (1949) 在其書中想像其用於食料及其他大體積材料。當 Greaves (1942) 爲軍方生產冰凍乾燥血漿時，該程序的潛力被完全了解，跟著若干專利，包括一項早期英國專利 (Kidd , 1934) 用熱泵原理冰凍乾燥食物。同時，在美國佛羅里達州建造一部爲乾燥果汁帶冷凍的及刮刀式凝縮器的大型冷凍乾燥機；它證實不普遍，因爲在產品表面膠物質的形成限制進一步的乾燥。一個爲克服此一困難而調查的方法爲乾燥前表面潤濕該冷凍果汁 (Mellor , 1954)。此外，在真空蒸餾時失掉香味用芳香香精，而此等必得分開調製並加入該冷凍乾燥的產品。Kallistratos 及 Van Sengbusch (1964) 發覺極少保持純揮發物，雖然 Rey 及 Bastien (1962) 顯示在葡萄糖存在下冰凍乾燥產品中保持性較佳。此等發現開放一條到達關於乾燥產物品質考慮的嶄新領域的大道。

第二次大戰後，在蘇格蘭亞伯丁英國糧食部研究所的實驗工廠恢復食料的脫水作業。使用真空接觸板乾燥設備，而於 1954 年時，實施魚片的初步冰凍乾燥試驗，跟著尋常真空乾燥。加拿大 Brynko 及 Smithies (1958) 推出一種藉刺之於有釘加熱板上以增進冰凍乾燥率的新觀念。糧食部 (Gooding 及 Rolfe , 1957) 採納該觀念於其現有工場 (它已於那時裝備較有效的水蒸汽噴射器以完成該冰凍乾燥加工) 藉隔置金屬網板代替釘子於冰凍食物乾燥表面與加熱台板間。因如是達成的相當較高冰凍乾燥率，該法稱爲「加速冰凍乾燥 (AFD , accelerated freeze-drying)」。1960 年時，該新加方法被釋放給工業界以供商業性探索。

在冰凍乾燥過程中產品溫度的測量及控制頗難達成，因爲一恆定昇華溫度必得藉用一經過該冰凍層的溫度梯度維持之。總有發生乾燥的趨勢 (1) 從冰凍層的邊緣及 (2) 在其與加熱板接觸的表面。第一種困難能藉定期關閉該凝縮器一短時間控制昇華壓再克服之 (Neumann , 1960)，而第二種困難藉在較低溫於金屬托質內乾燥該材料或藉輻射熱克服之。

一種消除若干或全部此等困難及減少由乾層引起的蒸汽流阻力的高明方法已由 Greaves (1960) 敘明。它涉及於其形成時繼續不斷刮掉該乾層。