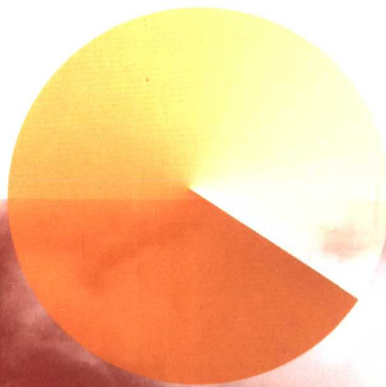


# 冷冻干燥技术与设备

赵鹤皋 郑效东 编著  
黄良瑾 季树广

*LENGDONG  
GANZAO  
JISHU  
YU  
SHEBEI*



华中科技大学出版社

# 冷冻干燥技术与设备

赵鹤皋 郑效东 编著  
黄良瑾 季树广

华中科技大学出版社

**图书在版编目(CIP)数据**

冷冻干燥技术与设备 / 赵鹤皋 等 编著  
武汉:华中科技大学出版社,2005年6月  
ISBN 7-5609-3407-2

I. 冷…

II. ①赵… ②郑… ③黄… ④季…

III. 制冷技术

IV. TB66

**冷冻干燥技术与设备**

**赵鹤皋 等 编著**

责任编辑:周芬娜

封面设计:潘 群

责任校对:吴 晗

责任监印:张正林

出版发行:华中科技大学出版社

武昌喻家山

邮编:430074

电话:(027)87557437

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:华中科技大学印刷厂

开本:850×1168 1/32

印张:10 插页:1

字数:238 000

版次:2005年6月第1版

印次:2006年7月第2次印刷

定价:16.00元

ISBN 7-5609-3407-2/TB·67

(本书若有印装质量问题,请向出版社发行部调换)

## 内 容 提 要

本书共分十章,内容包括冷冻干燥的物理学、细胞学基础,冻干过程中传热传质的数学分析方法,冻干中的真空技术、制冷技术、测量技术和加工工艺,冻干机的设计、制造、性能验证和操作维修等。本书是一本全面、系统介绍冷冻干燥基础理论和实际技术的专著。本书可供冷冻干燥机理的研究人员,冻干设备的设计、制造和操作人员阅读和参考。

# 前 言

---

冷冻干燥是一种优质的保存含水物质的干燥方法。现已广泛应用在医药、食品、生物组织、标本制作、超细微粉制取等领域。我们编写这本专著的目的,是想总结多年从事冻干机理研究、设备设计制造的心得体会,希望对我国冻干技术的发展,以及我国的冻干技术步入世界先进行列有所裨益。

本书共分十章,内容包括冷冻干燥的物理学、细胞学基础,冻干过程中传热传质的数学分析方法,冻干中的真空技术、制冷技术、测量技术和加工工艺,冻干设备的设计、制造、性能验证及操作维修等。本书是一本全面、系统介绍冻干理论及实际技术的专著。可供冻干机理的研究人员,冻干设备的设计、制造人员和维修人员学习参考。

被干燥的物质不同,其冻干工艺和设备也不相同,但其基本理论和加工过程还是差不多的。因此,本书以目前应用最普遍的医药、生物制品冻干为主线,进行系统地阐述,同时也介绍食品和其他物质冻干的特点。

本书由华中科技大学赵鹤皋、上海东富龙科技有限公司郑效东、上海浦东冷冻干燥设备有限公司黄良瑾、北京速原真空技术有限公司季树广共同撰写,由赵鹤皋统稿,特邀华中科技大学林秀诚教授、郑贤德教授、何国庚博士主审。

在编审中曾得到多方支持和帮助,在此特致谢忱。

本书涉及的知识面很广,由于编审人员水平有限,缺点、错误在所难免,恳请各界读者批评指正。

编著者

2004.11 于武汉

# 目 录

---

---

绪论	(1)
第一章 冷冻干燥的物理基础和方法	(10)
第一节 制品冻结的物理基础	(10)
第二节 制品的干燥	(17)
第三节 制品的冻结方法	(22)
第四节 制品的干燥方法	(27)
第二章 冷冻干燥中的传热传质	(29)
第一节 概述	(29)
第二节 稳态冻干模型	(32)
第三节 升华速率影响因素分析	(36)
第四节 非稳态冻干模型	(39)
第五节 亚稳态冻干模型	(42)
第三章 冷冻干燥的细胞学基础	(44)
第一节 细胞冻结的损伤机理	(45)
第二节 影响冻干细胞存活率的其他因素	(47)
第三节 冻干保护剂	(50)
第四章 冻干中的真空技术	(56)
第一节 概述	(56)
第二节 真空的获得 真空泵	(59)
第三节 真空阀	(71)
第四节 真空系统	(76)
第五章 冻干中的制冷技术	(83)
第一节 制冷循环	(83)

第二节	制冷机的工作温度对其性能的影响	
	制冷机的工况 .....	(90)
第三节	制冷剂、载冷剂、润滑油 .....	(92)
第四节	制冷压缩机 .....	(101)
第五节	制冷设备 .....	(106)
第六节	制冷自控元件 .....	(115)
第七节	冻干机的制冷系统 .....	(126)
<b>第六章</b>	<b>冷冻干燥设备 .....</b>	<b>(132)</b>
第一节	冻干箱 .....	(135)
第二节	冷阱 .....	(142)
第三节	压塞机构 .....	(146)
第四节	医药冻干机的控制系统和安全保护装置 .....	(150)
第五节	三重热交换捕集器及其制冷系统 .....	(152)
第六节	中间取样装置 .....	(155)
第七节	各配套设备的容量计算 .....	(156)
第八节	食品冻干机 .....	(166)
第九节	食品冻干机与医药冻干机 设计理念的差异 .....	(173)
第十节	冷阱的化霜(冰) .....	(179)
<b>第七章</b>	<b>冷冻干燥工艺 .....</b>	<b>(182)</b>
第一节	生物制品、药品的冻干流程 .....	(182)
第二节	清洗和消毒 .....	(183)
第三节	分装和密封 .....	(190)
第四节	冻干曲线的制定 .....	(196)
第五节	冻干过程的主要参数的调节与控制 .....	(199)
第六节	冻干产品的质量分析 .....	(205)
第七节	食品的冻干 .....	(208)
第八节	标本的冻干 .....	(216)
第九节	生物组织的冻干 .....	(219)

第十节	超细微粉的冻干	(223)
第八章	冷冻干燥测量技术	(226)
第一节	共熔点的测量	(226)
第二节	温度测量	(231)
第三节	真空度测量	(240)
第四节	冻干产品的残余水分测量	(247)
第九章	冻干机的技术性能和验证	(254)
第一节	概述	(254)
第二节	冻干箱的降温、升温能力及搁板温度的 均匀性验证	(256)
第三节	冷阱的捕水能力及其最低温度	(259)
第四节	真空系统的密封性能与抽真空能力	(260)
第五节	清洗、灭菌的有效性验证	(262)
第六节	冻干过程及其他项目的验证	(266)
第十章	冻干机的运转与维修	(272)
第一节	冻干机的运转	(272)
第二节	冻干机的运转管理	(275)
第三节	冻干机的故障分析及处理	(288)
第四节	冻干机的维护检查	(295)
附录 1	水和冰的饱和蒸气压	(297)
附录 2	国产冻干机主要供应商及其系列产品介绍	(298)
主要参考文献		(310)



# 绪 论

---

---

## 一、冷冻干燥的特点和应用

冷冻干燥(简称冻干)是将含水物质先冻结成固态,然后使其中的水从固态升华成气态,以除去水分而保存物质的方法。

### 1. 冻干的优点

冻干与通常的晒干、烘干、煮干、喷雾干燥及真空干燥相比有如下突出的优点。

① 冻干是在低温下干燥的,不会使蛋白质产生变性,但可使微生物等失去生物活力。这对于那些热稳定性能差的生物活性制品、生物化学类制品、基因工程类制品和血液制品等的干燥保存特别适用。

② 由于是低温干燥,使物质中的挥发性成分和受热变性的营养成分和芳香成分损失很小,因此是化学制品、药品和食品的优质干燥方法。

③ 在低温干燥过程中,微生物的生长和酶的作用几乎无法进行,从而能最好地保持物质原来的性状。

④ 干燥后体积、形状基本不变,物质呈海绵状,无干缩,复水时与水的接触面大,能迅速还原成原来的形状。

⑤ 因一般是在真空下干燥,故氧气极少,使易氧化的物质得到了保护。

⑥ 能除去物质中 95%~99.5% 的水分,制品的保存期长。

### 2. 冻干的应用

冻干是一种优质的干燥方法。但是它需要比较昂贵的专用设备,干燥过程中的能耗较大,因此加工成本较高,目前主要应用在

以下几个方面。

① 生物制品、药品方面：如抗菌素、抗毒素、诊断用品和疫苗的保存。

② 微生物和藻类方面：如各种细菌、酵母、酵素、原生动物、微细藻类等的长期保存。

③ 生物标本、生物组织方面：如制作各种动植物标本，干燥保存用于动物异种或同种移植的皮肤、角膜、骨骼、主动脉、心瓣膜等边缘组织。

④ 制作用于光学显微镜、电子扫描和透射显微镜的小组织片。

⑤ 食品的干燥方面：如咖啡、茶叶、肉鱼蛋类、海藻、水果、蔬菜、调料、豆腐、方便食品等。

⑥ 高级营养品及中草药方面：如蜂王浆、蜂蜜、花粉、中草药制剂等。

⑦ 超细微粉的制备方面：如制取  $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{ZrO}_2$ 、 $\text{TiO}_2$ 、 $\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-8}$ 、 $\text{Ba}_2\text{Ti}_9\text{O}_{20}$  等超细微粉。

⑧ 其他方面：如化工中的催化剂，冻干后可提高催化效率 5~20 倍；将植物叶子、土壤冻干保存，用以研究土壤、肥料、气候对植物生长的影响及生长因子的作用；潮湿的木制文物、淹坏的书稿稿件等用冻干法干燥，能最大限度地保持原状等。

## 二、冷冻干燥的发展历史

### 1. 冻干标本、医药品方面

冻干能保存食物很早就为人们所知。古代北欧的海盗利用干寒空气的自然条件来干燥和保存食物，就是其中一例。但是，将冻干作为科学技术还是近百年来事。1890 年 Altmann 在制作标本时，为了防止标本中的物质在有机溶剂中溶解造成不可逆损失，改变过去用有机溶剂脱水的方法，而采用冷冻干燥法冻干了多种器官和组织。他的工作确立了生物标本系统的冻干程序，这是冻

干在制作生物标本中的最早应用。

1909年 Shackell 将冻干引入细菌学和血清学领域。他采用盐冰预冻,在真空状态下用硫酸作吸水剂,对补体、抗毒素、狂犬病毒、免疫血清、肉和血液等进行冻干,其设备虽十分简陋,但却是后世先进冻干机的雏形。他在研究与开发生物制品、蛋白质的冷冻干燥技术方面开创了一个新纪元。

1912年 Carrel 首先提出用冻干技术为外科移植保存组织。

此后,许多学者为发展冷冻干燥技术进行了大量的研究和试验,但由于未能很好地掌握低温同真空度以及有效地控制加热等的相互关系,冻干技术没有长足的进步,仍然停留在实验研究阶段。直到 1935~1936 年间,Flosdorf 和 Greaves 等分别研制了比较完善的冻干仪器和设备,才使冻干生物制品技术由实验室走向工业化大生产。当时,正值第二次世界大战,需要大量制备干的人血浆和青霉素,因而使冻干生产得到迅速发展。例如,美国冻干血浆产量达每周 100 000 单位。

Flosdorf 及其同事根据前人的经验,总结了三种冻干方法: Lyophile 法,即用冷阱来捕集升华水蒸气; Cryochem 法,即用硫酸钙等便宜的吸水剂来捕集升华水蒸气; Desivac 法,即用抽气机抽除升华水蒸气。Greaves 的贡献,是开发了立式旋冻机和离心真空干燥法,使制品在直立旋转状态下冻结,而后干燥,因升华界面面积大且不起泡,保证了制品的质量,也提高了干燥速率。因此, Flosdorf 和 Greaves 是冻干技术由实验室转向工业化大生产的奠基人。

到 20 世纪 70 年代,冻干理论和设备的研究已逐步趋于完善。当时先进的冻干机已能满足正常医药冻干所需的各项功能和进行自动程序生产。20 世纪 80 年代初,各国医药行业纷纷贯彻 GMP (医药制造管理和品质管理规则),将“过程检验”引入冻干生产,各厂商竞争的焦点变为产品的安全性、生产的可靠性、生产过程的重复再现性,从而推动医药冻干技术的进一步发展。

在我国,1949年以前只在实验室用小型冻干装置进行冻干试验。1950年,大连生物所用简易冻干装置生产了破伤风抗毒素、气性坏疽抗毒素等。1951年军事医学科学院王克勤等研制了小型冻干机,生产了冻干动物和人的血浆。第二次世界大战结束后,联合国救济总署曾赠送两台美国 Stokes 公司生产的冻干机给中国,安装在武汉和北京两个生物制品研究所,参照该冻干机,1951~1953年武汉生物所陈畴等设计,上海合众机器厂等制造成功搁板面积  $9\text{ m}^2$  的冻干机,此冻干机是我国自制较大型冻干设备的开始,随后在各生物制品研究所和各兽药厂开始批量生产冻干医药品。

20世纪70年代中期,我国已制成自行设计的大、中、小型医药冻干机。经过几十年的实践应用,冻干技术不断改进,现已成为一门成熟的技术了。特别是1998年GMP发布以后,在冻干机制造厂和使用厂掀起了贯彻GMP的热潮,使医药冻干生产在更高层次上迅速发展。

## 2. 食品冻干方面

1930年Flosdorf进行了食品冻干的试验,他在1949年的著作中展望了冻干在食品和其他疏松材料方面应用的前景。

1941年英国的Kidd利用热泵原理冻干食品。

食品冻干的系统研究始于20世纪50年代。其中规模最大的是英国食品部在Aberdeen试验工厂进行的研究。他们在综合了当时一些研究成果的基础上,于1961年公布了试验成果,证明用冻干法加工食品是一种能获得优质食品的方法。在20世纪50年代后期,欧美国家相继建立了一批冻干食品厂,开始了食品冻干的工业生产。到60年代初,美国农业部的“Bird”报告预测食品冻干将有很大发展,在此推动下,许多制造商参与了食品冻干机的开发制造。但到20世纪60年代后半期发现,实际与预测的差距很大。除冻干咖啡有较大增长外,各种固态食品(蔬菜、肉类、海产品)的冻干未见多大发展。旅行、郊游食品也只是少量生产,致使许多食

品冻干设备积压,或不得不改装成咖啡生产设备,限制了新设备的发展,食品冻干设备几乎没有什么改进。

第一代食品冻干机的主要特征是,加工各种固态食品的冻干设备采用与医药冻干机相同的托盘/搁板方式,即用加热搁板、托盘与食品材料间的接触传热来提供升华热。各厂商竞争的焦点在于如何提高接触传热的效率。至于水蒸气的排除,开始时是用蒸气喷射泵直接抽除,后来随着制冷技术的完善,改为冷阱捕集。但是生产用装置与实验室条件是不同的,固体材料要像实验时那样均匀地装盘和均匀地接触传热是很困难的。为避免局部过热和使已干层内残留的斑斑点点的未升华完的制品达到干燥,需很长时间;托盘操作的繁杂所带来的成本上升,也是问题之一。总之,第一代食品冻干机冻干食品的生产效率是低的,成本是高的。这也是当时食品冻干发展缓慢的主要原因之一。

针对托盘/搁板/接触传热方式的缺点,人们提出了微波加热冻结干燥、大气压(减压)对流冻结干燥、真空喷雾冻结干燥等方式。但由于除咖啡以外的冻干设备市场需求量太少,因而许多厂商放弃了对托盘/搁板/接触加热方式的改良,而将注意力集中到咖啡连续冻干装置的开发上。在20世纪60年代后期和70年代初期相继开发了将浓缩咖啡冻结后,破碎成无定型颗粒,在冻干机内用振动筛,或旋转筒,或刮片(刀)输送制品,并在输送过程中干燥制品的非托盘连续冻干机。只有丹麦的Atlas公司认为,这些输送制品方式会造成至少1%以上的制品的飞散损失,且飞散的制品残留在设备中,这是一种难以克服的缺点。他们仍然坚持用托盘装载制品,将托盘搁于吊笼(或小车)上,一盘一盘地向干燥室输送,并在箱内向箱的出口移动,用加热板从托盘上下两面辐射提供升华热,用双冷阱交替冷凝水蒸气和化霜的连续型冻干机,后来又开发了与连续型冻干方法相似的批次式冻干机。这种将制品置于托盘中在干燥室内的输送的方式,避免了制品微粉的飞散。因此在竞争中,Atlas取得了胜利,其产品几乎完全垄断了欧美市

场。后来亚洲一些厂商生产的食品冻干机也均采用了这种方式。这就是沿用至今的第二代食品冻干机。

第二代食品冻干机的开发成功,缩短了食品冻干周期,降低了生产成本,对食品冻干的发展是一个有力的推动。

20世纪70年代初,正当欧美食品冻干处于低潮之时,日本的民族饮食文化的发展,使冻干葱、蒜、豆酱、方便面、汤料等的需要量很大,使得日本食品冻干业迅速发展起来。食品冻干设备的制造业也跟着兴起,其中共和真空株式会社便是当今世界上生产食品冻干机和医药冻干机的主要厂商之一。其食品冻干机机型亦以 Altas 公司的托盘吊笼(小车)加热板辐射加热方式为基础。

在我国,食品冻干起步较晚,1964年原天津市通用机械工业公司利用法国的 RP45 型冻干机进行了蔬菜、水果、肉类食品的冻干试验,并于1965年研制成功 GL45 型食品冻干机。

1965~1967年原辽宁省机械研究所研制成功日处理原料 500 kg 的冻干设备。

1965~1969年原北京人民食品厂研制了日脱水 500 kg 的冻干设备,并对许多果蔬、肉食的冻干工艺进行了研究。

1965~1978年上海梅林罐头食品厂建成了年产 300 t 冻干食品的车间,采用的设备基本上属于第一代食品冻干设备,冻干食品的生产成本高,加之当时还未实行对外开放政策,国内消费水平又低,冻干食品缺乏销路,最终导致车间停产。

进入20世纪80年代以后,冻干食品的生产在我国有了较大的发展。进口了丹麦、日本等国数十套食品冻干设备,也自行设计制造了一批设备,冻干食品除内销外,大部分用于出口,其产品也多数为我国的土特产品。但在发展中也出现了盲目引进设备造成设备闲置和引进国外已淘汰的落后设备的现象,这是值得引以为戒的。

### 3. 冻干机理和技术的研究

1949年 Flosdorf 出版了他的世界上第一本有关冻干技术及

理论的专著。1951年、1958年先后在英国伦敦召开了第一届和第二届以冻干为主题的专题讨论会。后来国际制冷学会将冷冻干燥列为国际制冷学会C<sub>1</sub>委员会的学术内容之一。在尔后的各届国际制冷大会上陆续发表了大批的研究论文。

在我国,这种研究主要集中在高等院校和一些生物制品研究所。从20世纪80年代初至今中国制冷学会第六专业委员会冷冻干燥学组先后召开了七次全国冷冻干燥学术交流会,会上交流了一百多篇论文。

### 三、研究的课题

#### 1. 冻干机理和方法研究

##### (1) 传热传质数学模型的研究

冻干自成为一门科学进行研究以来,人们一直将冻干过程的传热传质作为揭示冻干过程的物理本质开展了许多研究,建立了为数众多的物理数学模型。但由于冻干过程的复杂性、多样性,这些模型或与实践存在一定的差距,或应用中有较大局限性,或计算过于复杂,因而目前冻干生产的控制仍以理论指导下的实验为基础。现在,许多学者仍在继续努力,企图找到既有高度概括性,又能准确描述和使用方便的冻干数学模型,用于指导生产实际。

##### (2) 冻结、干燥过程中物理化学变化研究

制品冻结、干燥时,其温度、降温速度、升温速度以及真空度等对制品的结构形态、水蒸气的传输速率和制品质量等的影响,一直是冻干研究的主要内容。随着冻干应用领域的扩大,研究新的制品冻结、干燥时的物性参数、制定优化的冻干工艺仍然是冻干技术研究的重要课题。

##### (3) 低温和干燥对细胞的损伤机理及冻干保护剂的保护机理的研究

对于活的或具有活性的物质的冻干,提高其存活率和活性,以及储存中的稳定性的研究备受关注,而这又是建立在细胞学的基

础之上的,因此研究低温和干燥对细胞的损伤机理,研究保护剂对细胞的保护机理是其主要内容。目前,虽然已提出了不少的假设,但看法并未统一。在实践中目前已能冻干保存细胞级的活物质,但比细胞级更复杂的生物组织(或部分组织)、器官乃至生物个体的存活保存尚未实现。因此,冻干细胞学的基础研究的深入,不仅可以促进现行活物质冻干存活率的提高,亦对存活生物组织甚至生物个体冻干保存的研究有所推动。目前关于海藻糖对具有神经、内脏的高等动物干燥的保护功能,对抑制不饱和脂肪酸的氧化等方面的研究已取得了重要进展。

## 2. 冻干设备和技术研究

### (1) 医药冻干机

医药冻干机发展到 20 世纪 70 年代,人们似乎认为冻干设备已经完善,因此在这期间技术上没有多大进步。20 世纪 80 年代初,人们按 GMP 要求的观点重新审视当时生产的冻干机,发现还有许多方面存在缺陷。因此这以后贯彻 GMP 成为推动医药冻干设备改造的动力。至今已出现了在位清洗(CIP),在位蒸气灭菌(SIP),无人化装卸制品,能准确控制制品温度、表面压力、升温速率和冷阱温度的冻干机;出现了从制品原料进入到成品取出全过程密闭系统的冻干机。将可能的污染减到最小,能重复再现冻干过程是这一时期医药冻干机发展的特点。据对一些著名的医药冻干机生产商的不完全统计,1980~1990 年,所生产的带 SIP 的冻干机只有 10%~15%,而到 1993~2000 年就达到 70%以上,由此可见其发展概貌。然而至今在制造商和用户间还没有形成统一的符合 GMP 要求的医药冻干机“性能标准”,都是按各自的理解来决定取舍,因此亦出现了分歧意见。一些学者担心要完全彻底地贯彻“生产过程的再现”,势必会使冻干设备的造价进一步提高,甚至达到用户不能接受的地步。因此,如何准确地贯彻 GMP 的要求,仍然是目前医药冻干机研究的课题之一。



## (2) 食品冻干

食品冻干研究的核心,仍然是降低冻干成本。

① 在缩短冻干周期方面,日本共和真空株式会社开发了无隔离干燥过程中冷阱除冰技术,可使除冰与干燥同步进行。

② 在创立全新理念的冻干设备方面,日本共和真空株式会社正在研制 TL 型液体食品密闭管式冻干机。

③ 在将冻干与其他干燥相结合,以降低干燥成本方面,丹麦的 K. P. Poulsen 与 Atlas 公司共同研究冷冻干燥与通风干燥相结合的干燥法,据说其冻干成本费用可降低 25% 左右。

④ 在采用新的冻干方法方面,法国的 E. Wolff 发表了关于吸湿剂与冻结颗粒的混合,在大气压下冻结干燥的研究报告。

(3) 随着一些 CFC、HCFC 类制冷工质被禁用,其替代工质和适合于替代工质使用的润滑油及所带来的新的问题的研究已取得了重要成果,已筛选出一批替代工质和润滑油。有人还提出了采用能与氨相溶的润滑油和封闭或半封闭式压缩机的新的氨制冷系统,以解决氨从轴封处泄漏的方案。

### 3. 扩大应用领域的研究

利用冻干法制备超细微粉的研究是近来扩大冻干应用领域研究中的一个亮点。由于超细微粉表面电子结构和晶体结构发生变化,产生了宏观物质所不具有的表面效应、小尺寸效应、量子效应和宏观量子隧道效应等。使之具有一系列比常规物质优越的电、磁、光、力学和化学宏观效应,因此成为当前科技界重点研究领域之一。利用冻干法制备超细微粉与其他方法相比,具有粉末尺寸小、形状规则、分布均匀、团聚少等特点,是一种极具前景的方法。现今已有许多用冻干法制备超细微粉的报道。

此外,目的旨在提高催化效应的冻干催化剂研究和目的旨在提高使用效果的食用粉体(如各种维生素粉、各种蛋白酶粉、双歧杆菌粉等)的冻干研究亦在迅速发展之中。