

# 冷冻干燥

(原著第二版)

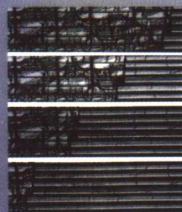
[德] G.-W. 厄特延 P.黑斯利 著  
徐成海 彭润玲 刘军 李勤 译

WILEY-VCH

Georg-Wilhelm Oetjen, Peter Haseley

**Freeze-Drying**

Second, Completely Revised  
and Extended Edition



**Chemical Industry Press**



化学工业出版社

工业装备与信息工程出版中心

# 冷冻干燥

(原著第二版)

[德] G.-W. 厄特延 P. 黑斯利 著  
徐成海 彭润玲 刘军 李勤 译



化学工业出版社

工业装备与信息工程出版中心

·北京·

## (京) 新登字 039 号

### 图书在版编目 (CIP) 数据

冷冻干燥/[德]厄特延(Oetjen, G.-W.), [德]黑斯利(Haseley, P.)著;徐成海等译.—北京:化学工业出版社,2005.2

书名原文:Freeze-Drying  
ISBN 7-5025-6633-3

I. 冷… II. ①厄…②黑…③徐… III. 冷冻干燥 IV. TQ028.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第007567号

Freeze-Drying, Second, Completely Revised and Extended Edition/by Georg-Wilhelm Oetjen, Peter Haseley  
ISBN 3-527-30620-X

Copyright©2004 by WILEY-VCH. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by WILEY-VCH.  
本书中文简体字版由 WILEY-VCH 出版公司授权化学工业出版社独家出版发行。  
未经许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号:01-2004-2889

---

### 冷冻干燥

(原著第二版)

[德]G.-W.厄特延 P.黑斯利 著  
徐成海 彭润玲 刘军 李勤 译

责任编辑:辛田

文字编辑:徐卿华

责任校对:李林

封面设计:于兵

\*

化学工业出版社 出版发行  
工业装备与信息工程出版中心

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码100029)

发行电话:(010)64982530

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销

北京市兴顺印刷厂印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 24¼ 字数 432 千字

2005年4月第1版 2005年4月北京第1次印刷

ISBN 7-5025-6633-3/TQ·2155

定价:49.00元

---

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

## 译 者 序

本书是按 2004 年出版的最新版本翻译的。全书共分 6 章，包括冻干技术的理论基础；各种冻干设备；医学、药学、生物学、食品、金属氧化物和陶瓷粉末等产品的冻干工艺；设备的故障检修和产品加工过程的规章制度等内容。该书是作者经过两次修改再版，精心撰写的，书中内容翔实，研究方法和测试技术先进，涉及到学科交叉的范围较宽，应用面较广。这些特点使得本书对指导冻干技术的学习、研究、开发和工业生产都将有重要的影响。

全书是由四个人分工译校的，彭润玲翻译第 1 章，校对第 6 章；徐成海翻译第 2 章，校对第 3、4、5 章；刘军翻译第 3、4、5 章，校对第 1 章；李勤翻译第 6 章，校对第 2 章。全书由徐成海统稿。原著中有些单位不够标准，译者在附录 2 中添加了单位换算表，原著中有些明显笔误或印刷错误，凡发现的地方，译者均直接更正过来了。

本书作者的母语为德语，尽管精通英语，但是在写书过程中仍然难免有不标准和费解的地方，再加上译者英语水平有限，翻译过程中肯定会有不妥之处，敬请读者指正。

译 者

2004 年 10 月

## 前 言

食物和草药干燥是人类最古老的保存方法。1954年，K. H. Neumann在他的著作 *Grundriß der Gefriertrocknung* 中提到：在1890年，Altmann冻干一部分生物器官，首次实现了冻干的方法。1932年 Gersh 利用当时刚刚由 Gaede 发明的扩散泵设计了一台有效的真空设备用于组织制剂的冻干，1929年 Sawyer、Lloyd 和 Kitchen 成功地实现了黄纤维病毒的冻干。1949年，E. W. Flosdorf在他的著作《冻干》中提到，冻干法保存血浆和青霉素的生产是冻干工业开始的标志。

在冻干技术方面，我首先接触到的是真空技术和青霉素。我在 Göttingen 大学完成物理研究后，到 E. Leybold's Nachf 的开发部工作，在那儿，我设立了青霉素冻干车间。从那时起，我从事了25年的真空处理技术工作，1952年开始担任 Leybold Hochvakuum Anlagen 股份有限公司的常务董事。在这之后，我认识了 Peter Haseley，我雇用他在冻干部工作。后来，他作为史特雷斯股份有限公司的经理，在现代冻干设备工程设计中积极参与了繁琐的文档记录和技术鉴定工作。我们一起改进了我的一个旧理论，不是采用预先确定的时间、压力和温度数据，而是采用实时测量数据来控制冻干过程。因此我很高兴 Peter Haseley 能同意在第二版中重写有关“安装配置技术、故障检测和规章发布”章节。

冻干作为综合性最强的一种真空处理方法始终让我着迷。化工机械、生物化学、无菌技术和规章发布都是冻干过程的组成部分。

从 Drägerwerke AG 的董事会退休之后，我有时间写《冻干》这本书的德文版，1977年出版，并于1999年出英文第一版，同一年又出了日文的翻译版。

当我开始写德文版的时候，Wolfgang Suwelack 先生——Dr. Otto Suwelack Nachf. 股份有限公司的合伙人请我作他的冻干技术顾问，后来在那里获得的一些成果得到他的准许在书中使用，因此我有必要为此表示感谢。这项工作是我在冻干方面的新开始，并且感激和 Wolfgang Suwelack 先生持续十多年的融洽协作，谨以此书献给他。

获得授权使用多家公司和出版社的相关图片和照片，因而使多角度叙述冻干成为可能，在此我和 Peter Haseley 先生深表谢意。

我们设法在产品的特性、保持其性能稳定以及为实现该目标而进行必要处理之间找出相互联系。关于不同处理阶段所涉及的问题我们列举例子讨论，并说明各阶段的影响参数。我们尽量避免在说明一个或多个冻干阶段时按照诸多理论来解释，但为了计算过程和产品数据保证足够的精度，或者在测量数据的基础上进行大体估计，只好采纳了几个公式。

产品的冷冻是很关键的一个阶段，冷冻产品的结构决定了该产品能否彻底冻干和在何种条件下冻干，因此，首先详细讨论了冷冻速率、产品厚度和赋形剂的重要性；第二点是两种干燥状态——主干燥和第二阶段干燥的测量和控制；第三点集中讨论了残留水分及其测量和干燥产品储藏的重要性。有些处理过程的提出是一家之言，希望能得到批评建议。文中我尽量讲清楚具体步骤的局限性和优点，以使读者能够判定在实现自己的任务时是采纳作者的意见还是按自己的想法去做。

1999年版大致有270篇参考文献，由于内容更新，现补充至370篇参考文献。

# 第一版前言

谨以此书献给我尊敬的老师——已故的 K. H. Hellwerge 教授，从他那里我学会了从我能想到的多个方面、以强烈的好奇心处理问题。

干燥是人类最古老的一种保存食物和草药的方法。Altmann 在 1890 年冻干一部分生物器官，从而实现了冻干的方法，K. H. Neumann 在他 1954 年的著作 *Grundriß der Gefriertrocknung* 中提到过这一点。1932 年 Gersh 利用当时刚刚由 Gaede 发明的扩散泵设计了一台有效的真空设备，用于组织制剂的冻干。

1929 年 Sawyer、Lloyd 和 Kitchen 成功地实现了黄纤维病毒的冻干。

1949 年，E. W. Flosdorf 在他的著作《冻干》中提到，冻干法保存血浆和青霉素的生产是冻干工业开始的标志。

在冻干技术方面，我首先接触到的是真空技术和青霉素。我在 Göttingen 大学完成物理研究后，到 E. Leybold's Nachf. 的开发部工作。从那时开始，我从事了 25 年的真空处理技术工作，其中包括在 1952 年开始担任 Leybold Hochvakuum Anlagen 股份有限公司的常务董事。冻干作为综合性最强的一种真空处理方法始终让我着迷。化工机械、化学和生物技术、无菌技术和规章发布都是冻干过程的组成部分。

许多年前我一直想写这本书，但只有从 Drägerwerke AG 的董事会退休之后，我才有时间这样做。

这时，Wolfgang Suwelack 先生——Dr. Otto Suwelack Nachf. 股份有限公司的合伙人请我作他的冻干技术顾问，后来在那里获得的一些成果得到他的准许在书中使用，因此我有必要为此表示感谢。

此外，我要感谢 Dipl.-Ing. P. Haseley——AMSCO Finn-Aqua 股份有限公司，现在是史特雷斯股份有限公司的常务董事，获得他的允许我可以使用该公司的成果、图片和照片。同时获得授权使用多家公司和出版社的相关图片和照片，在此我对他们深表谢意，这使我从多角度叙述冻干成为可能。

我们设法在产品的特性、保持其性能稳定以及为实现该目标而进行必要处理之间找出相互联系。关于不同处理阶段所涉及的问题我们列举例子讨论，并说明各阶段的影响参数。我们设法避免在说明一个或多个冻干阶段时按照诸多理论来解释，但为了计算过程和产品数据保证足够的精度，或者在测量数据的

基础上进行大体估计，只好采纳了几个公式。

产品的冷冻是一个很重要的阶段，冷冻产品的结构决定了该产品能否彻底冻干和在何种条件下实现，因此，首先从某些方面细致讨论了冷冻速率、产品分层厚度和赋形剂的重要性；第二点，研究了两种干燥状态——主干燥和第二阶段干燥的测量和控制；第三点，集中讨论了残余水分及其测量和干燥产品储藏的重要性。有些处理过程的提出是一家之言，希望能得到批评建议。我设法讲清楚具体步骤的局限性和优点，以使读者能够判定在实现自己的任务时是采纳作者的意见还是按自己的想法去做。

1997年（德文）版大致有220篇参考文献，新补充了大约50篇。



## 内 容 提 要

许多现代药品和生物制品，例如血液衍生物、疫苗、细胞静止剂、抗生素、细菌培养，还有一些生活消费品，比如速溶咖啡等都是通过冻干将容易腐烂的物质转变成一种能被长期保存的形态，且复水后几乎能再现其初始状态，却没有质量损失。

此书描述了当今冻干的基本理论，它不仅从理论上介绍了冻干的全过程（共七个阶段），而且利用许多实例详细解释了每一阶段。作者根据多年从事冻干的实际经验，提供了一些在选择试验室、试验和生产设备时很有用的标准，讨论了不同设备设计的优点、缺点和局限性。

在第2版（修订增强版）中，作者用单独的一节介绍了冻干工艺和设备的自动控制和如何将试验设备的条件和工艺参数转换成产品的参数，更新和扩充了冻干工艺和设备的资格鉴定指南并用专门的一节集中介绍了故障诊断。新引用了近在2002年的100篇文献，新增了100个图表。

# 目 录

<b>第 1 章 基本理论和工艺过程</b> .....	1
1.1 冷冻 .....	2
1.1.1 热量、热导率、传热和冷却速度 .....	2
1.1.2 冰的结构, 溶液和扩散.....	13
1.1.3 赋形剂的影响.....	20
1.1.4 细胞和细菌的冷冻.....	29
1.1.5 结构分析方法.....	30
1.1.5.1 电阻测量法 (ER) .....	30
1.1.5.2 差热分析法 (DTA) .....	41
1.1.5.3 低温显微镜.....	46
1.1.5.4 差示扫描量热法 (DSC) .....	56
1.1.5.5 核磁共振.....	63
1.1.5.6 热力学分析 (TMA) .....	69
1.1.5.7 介电分析法 (DEA) .....	71
1.1.5.8 X 射线衍射学-拉曼光谱学 .....	72
1.1.6 产品在冷冻过程或冷冻后结构的变化.....	72
1.2 干燥.....	74
1.2.1 主干燥 (升华干燥) .....	75
1.2.2 第二阶段干燥 (解吸干燥) .....	94
1.2.3 温度和压力的测量 .....	103
1.2.4 干燥过程水蒸气的传输 .....	124
1.2.5 崩塌和再结晶 .....	131
1.2.6 非真空条件下的干燥 .....	136
1.3 储藏 .....	137
1.3.1 残余水分 (RM) 的测量 .....	138
1.3.1.1 重量分析法 .....	138
1.3.1.2 Karl Fischer (KF) 法 .....	138
1.3.1.3 热重分析法 (TG, TG/MS) .....	139

1.3.1.4 红外光谱学 .....	142
1.3.2 瓶塞对残余水分的影响 .....	146
1.3.3 干燥物料的质量及其变化 .....	148
参考文献 .....	151
<b>第2章 安装与设备技术</b> .....	<b>161</b>
2.1 冷冻设备 .....	161
2.1.1 液体的冷却：滚动冷冻与旋转冷冻 .....	161
2.1.2 冷却的表面 .....	163
2.1.3 在冷空气流中的产品、萃取物和果肉的泡沫化与冷冻 .....	163
2.1.4 低温液体中的小滴冷冻 .....	166
2.1.5 用产品水分蒸发来冷冻 .....	168
2.2 冷冻干燥设备的组成 .....	168
2.2.1 烧瓶和歧管所使用的装置 .....	168
2.2.2 干燥箱和托盘的形状 .....	169
2.2.3 搁板及其冷却与加热 .....	175
2.2.4 水汽凝结器（捕水器） .....	176
2.2.5 制冷系统和制冷剂 .....	183
2.2.6 真空泵 .....	196
2.2.7 人口通风过滤器 .....	203
2.2.8 真空测量系统 .....	205
2.2.9 检测漏率 .....	210
2.2.10 过程控制系统 .....	213
2.2.11 问题、故障和偏差 .....	217
2.3 能处理 10kg 冰容量的装置 .....	219
2.3.1 通用实验设备 .....	219
2.3.2 试验设备 .....	221
2.3.3 机械手和小瓶的加塞系统 .....	227
2.3.4 清洗装置，用蒸汽和过氧化氢（VHP®）消毒 .....	230
2.4 生产设备 .....	242
2.5 食品生产设备 .....	251
2.5.1 间歇操作设备 .....	251
2.5.2 带托盘传送的连续操作设备 .....	252
2.5.3 利用振动或滑动传送产品的连续操作设备 .....	255
2.6 过程自动化 .....	257

2.6.1	过程及相关设备自动化的先决条件 .....	257
2.6.2	在工艺过程中,用测得的热动力学数据控制工艺过程和 相关设备数据:热动力学冻干控制(TLC) .....	259
2.6.2.1	产品中设有温度传感器的过程控制 .....	260
2.6.2.2	冰升华界面的温度测量和作为过程指南的解吸速率 .....	260
2.6.2.3	在工艺过程中残留水分(RM)的测量 .....	271
2.6.2.4	冻干过程从试验到生产设备的转变 .....	274
2.6.2.5	自动热力学冻干控制的前提、限制及建议的摘要 .....	277
	参考文献 .....	278
<b>第3章</b>	<b>药品、生物和医学上用的产品 .....</b>	<b>281</b>
3.1	蛋白质和荷尔蒙 .....	281
3.2	病毒、疫苗、细菌和酵母菌 .....	299
3.3	抗生素,抑制细胞生长类药物,布洛芬(抗炎镇痛药) .....	312
3.4	脂质体和纳米颗粒 .....	313
3.5	移植体,胶原质 .....	321
	参考文献 .....	328
<b>第4章</b>	<b>食品和奢华食品 .....</b>	<b>333</b>
4.1	蔬菜、土豆、水果和果汁 .....	336
4.2	咖啡 .....	339
4.3	鸡蛋、米饭 .....	342
	参考文献 .....	343
<b>第5章</b>	<b>金属氧化物和陶瓷粉体 .....</b>	<b>345</b>
	参考文献 .....	350
<b>第6章</b>	<b>故障排除和规章发布 .....</b>	<b>352</b>
6.1	故障排除 .....	352
6.1.1	抽空时间拖长 .....	352
6.1.2	升华界面温度太高 .....	352
6.1.3	升华界面温度不规则 .....	353
6.1.4	主干燥期间干燥箱内压力缓慢升高 .....	353
6.1.5	瓶塞弹出或滑入瓶内 .....	353
6.1.6	微量高挥发性溶剂的存在(丙酮,乙醇) .....	354
6.1.7	在搁板的中部和边缘处干燥产品有不同的结构 .....	355
6.2	加工过程和装置的质量评定与鉴定 .....	355

6.2.1	产品的质量 .....	360
6.2.2	产品加工过程描述 .....	361
6.2.3	生产装置及其操作的说明 .....	363
6.2.4	设备性能测试 .....	364
6.2.5	确保安装质量，记录设备操作过程（在 6.2.2 节中已描述） 的性能 .....	365
6.2.6	产品质量的文件编制（对照 6.2.1 节） .....	367
	参考文献 .....	367
<b>附录 1</b>	<b>缩写，符号和度量单位 .....</b>	<b>368</b>
<b>附录 2</b>	<b>压力单位换算 .....</b>	<b>372</b>

# 第 1 章 基本理论和工艺过程

冻干或升华干燥是将溶剂或悬浮介质在低温下冷冻，然后将其由固态直接升华为气态的一种干燥方法。

冻干通常以水为溶剂。图 1-1 是水的相图，在此区域内可将固态水转化为气态。此图只是相对于纯水而言的。如果产品包含多种成分，情况将变得比较复杂，以致不得不建立简化模型物质，使其比较容易理解。这种情况常常发生于生物制品中。

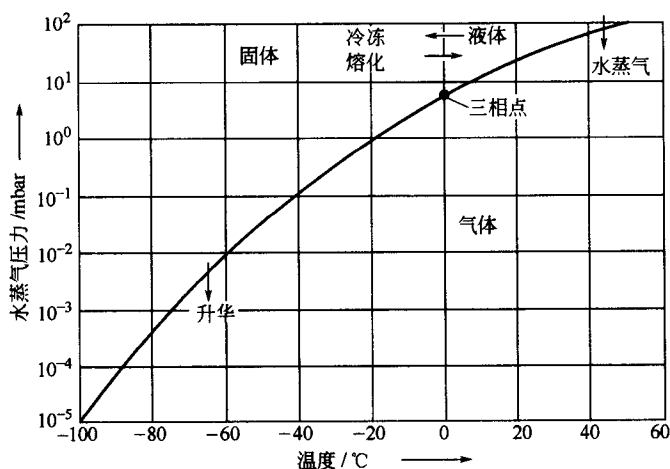


图 1-1 水的相图

干燥是将非晶相的冰或水转化为水蒸气。如图 1-2 所示，随着冰的蒸汽压力的降低，水蒸气体积变大。在干燥的第二阶段，吸附于固体上的水被解吸出来。

冻干能很好地保持物质的骨架稳定性，并且在复水后也不改变，这当然也取决于最后一步处理：包装和存储条件。

冻干的优点：

- ① 低温下干燥可减小热敏产品变性；
- ② 液态物料可准确剂量；
- ③ 在加工过程可控制最终产品的含水量；

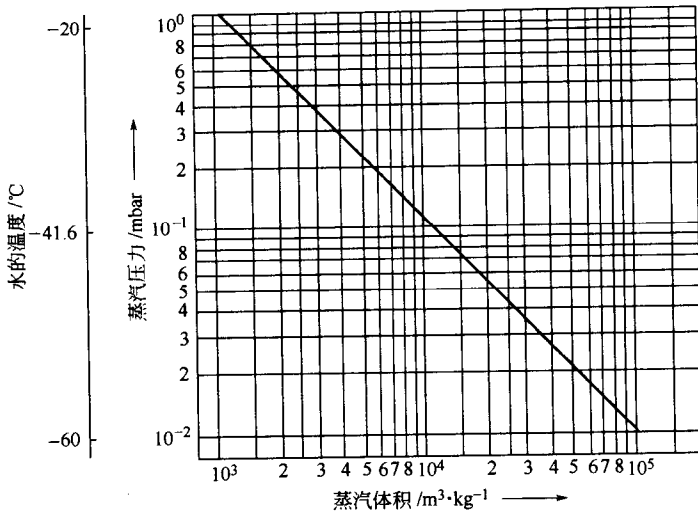


图 1-2 水蒸气体积-压力曲线

(图中水蒸气的温度指冰点的温度)

- ④ 冻干后产品形状不变；
- ⑤ 冻干产品表面积增加，可快速复水。

冻干的缺点：

- ① 投资、运转和维护费用高；
- ② 设备及其操作复杂，需要有一些经过长期培训具备熟练技能的合作者。

## 1.1 冷冻

要使物质冻结，就必须冷却到一定温度，在此温度水和固体被充分结晶或冰晶和固体被包围在一个非晶态浓缩固体和水仍然以机械固态形式存在的区域内（见 1.1.2 节）。在冷冻过程，首先形成冰晶，导致剩余溶液浓缩，pH 值改变。大多数物质的共晶点可确定，但也有许多物质不存在共晶点。结晶受多种因素的影响，如冷却速度、初始浓度、冷却的最终温度及其此温度下的时间。有些产品不能结晶，而是以非晶体、玻璃态或两种状态共存的状态存在。

### 1.1.1 热量、热导率、传热和冷却速度

对于纯水，如果初始温度和要求的最终温度已知，可用公式 (1-1) 计算为了冷却而需要的熔化热 ( $Q_{tot}$ )。

$$Q_{\text{tot}} = c_w(T_1 - T_0) + Q_e + c_e(T_0 - T_2) \quad (\text{kJ/kg}) \quad (1-1)$$

式中  $c_w$ ——水的比热容；  
 $Q_e$ ——冰的融化热；  
 $c_e$ ——冰的比热容；  
 $T_0$ ——冰的冷冻温度；  
 $T_1$ ——水的初始温度；  
 $T_2$ ——冰的最终温度。

$c_w$  为温度在 20~0℃ 之间时的平均值， $c_e$  为在 0~-50℃ 之间时取的平均值。

对溶液和悬浮液应考虑其固体成分，见公式 (1-2)

$$Q_{\text{tot}} = (c_w x_w + c_f x_f)(T_1 - T_0) + x_w Q_e + [(c_e x_w + c_f x_w)(T_0 - T_2)] \quad (\text{kJ/kg}) \quad (1-2)$$

式中  $x_w$ ——温度高于 0℃ 水的比例；  
 $c_f$ ——固体比热容，例如

动物产品	≈1.47kJ/(kg·℃)
植物产品	≈1.34kJ/(kg·℃)
一些固体，如	
碳水化合物	≈1.42kJ/(kg·℃)
蛋白质	≈1.55kJ/(kg·℃)
脂肪	≈1.7kJ/(kg·℃)
盐	≈0.8kJ/(kg·℃)；

$x_f$ ——固体比例；

$x_w$ ——冰的比例，一直冷冻到温度为  $T_2$ ，如果不是所有的水在  $T_2$  都能被冷冻，则应引入附加条件，以反映未冻结水的冷却。

表 1-1 列出了不同食品中不能冻结的水的量 (UFW)。原因及其结果见

表 1-1 不同温度下一些食品中可被冷冻的水的百分比

产 品	在各温度(℃)下冻结的水的量(占总水百分比)/%				UFW(占总水百分比)/%
	-10	-15	-20	-30	
瘦牛肉	82	85	87	88	12
鲑鱼	84	87	89	91	9
整蛋,液体	89	91	92	93	7
蛋黄	85	86	87	87	13
蛋清	91	93	94		6
酵母	80	85	88	89	11
果汁	85	90	93	96	(3)
豆类	80	86	89	92	(7)



1.1.3 和 1.1.4。这些数据与其他版本例如 [3] 相比可能偏小。这不仅与不同的原材料和测量之前试样随时间的变化有关，而且也取决于测量方法。

对于脂肪含量低于 4% 的肉，瑞德尔 (Riedel) [1] 已经列出它们的焓变曲线，如图 1-3 所示。对于其他一些食品不同温度时的焓值见表 1-3。-40℃ 时焓值设为 0kJ/kg。

用于医药产品的 UFW 值见表 1-2 [6] (第 3 章参考文献)。

表 1-2 低温下不能被冻结的水 (UFW) 的百分比 (见图 1-20)

赋形剂	UFW/%	赋形剂	UFW/%
海藻糖	16.7	蔗糖	35.9
山梨聚糖	18.7	乳糖	40.8
麦芽糖	20	丙三醇	45.9
甘油	27	果糖	49.0
葡萄糖	29.1		

表 1-3 肉、鱼和蛋类产品的焓 (摘自 [1] 和 [2] 中表 3)

产 品	含水量 (质量百分比)/%	在各温度(℃)下的焓/kJ·kg <sup>-1</sup>					
		-30	-20	-10	0	+5	+20
牛肉,含 8%脂肪	74.0	19.2	41.5	72.4	298.5	314.8	368.4
鲑鱼	80.3	20.1	41.9	74.1	322.8	341.2	381.0
蛋清	86.5	18.4	38.5	64.5	351.3	370.5	427.1
整蛋	74.0	18.4	38.9	66.2	308.1	328.2	386.9

下面描述一种计算从产品的冻结区传递到冷却介质的能量的简单方法。设产品为一无限大平板，只从一边冷却，能量垂直传递到另一边。结晶过程能量从结晶区通过已结晶的冰，再通过容器底传递到搁板，进入冷却用盐水。

冷冻时间 ( $t_e$ ) 可由公式 (1-3) [4] 近似计算，即

$$t_e = \frac{\Delta J}{\Delta T \rho_g} \left( \frac{d^2}{2\lambda_g} + \frac{d}{K_{su}} \right) \quad (1-3)$$

$$t_e = \frac{\Delta J}{\Delta T \rho_g} (w + u) \quad (1-3a)$$

式中  $t_e$ ——冷冻时间；

$\Delta J$ ——初始冷冻点和最终温度之间的焓差；

$\Delta T$ ——冷冻点和冷却介质之间的温度差；

$d$ ——平行于有效热传递方向上产品的厚度；

$\rho_g$ ——冷冻产品的密度；

$\lambda_g$ ——冷冻产品的热导率；

$K_{su}$ ——冷却介质和冻结区之间的表面传热系数。