

● 机械操作

● 设备维修

● 车间设计

● GMP 认证

冷冻干燥技术与冻干机

许敦复 郑效东 | 编著



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

冷冻干燥技术与冻干机

许敦复 郑效东 编著



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

冷冻干燥技术与冻干机/许敦复, 郑效东编著. —北京: 化学工业出版社, 2005. 8

ISBN 7-5025-7646-0

I. 冷… II. ①许…②郑… III. ①冻结-干燥-技术
②冻结-干燥-化工机械 IV. ①TQ028.6②TQ051.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 104443 号

冷冻干燥技术与冻干机

许敦复 郑效东 编著

责任编辑: 周 旭

责任校对: 蒋 宇

封面设计: 胡艳玮

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

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

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚金印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 11¼ 字数 186 千字

2005 年 9 月第 1 版 2005 年 9 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7646-0

定 价: 28.00 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

序

冷冻干燥技术（简称冻干技术）是研究在真空低温环境下，被冻干物料内、外传热传质过程、特点和规律的科学，是一门跨学科的复杂技术。冻干技术的发展需要真空、制冷、加热、液压和自动控制等技术的支持；冻干技术的应用涉及生物工程、医药工程、食品工程和材料工程等领域。近年来，冻干技术在高新技术领域中的应用备受人们关注，其应用不但量大面广，而且已经进入到高精尖科技的行列。

本书作者之一——我的挚友许敦复高级工程师是对国家有特殊贡献的专家，长期以来在制药企业工作，在实际工作及与中外专家技术交流中积累了宝贵的技术理论与实践经验，先后在国家级医药刊物上发表了多篇有关冻干技术的论文。难能可贵的是他发现了冷冻干燥方程式，即能量的传递与质量的转移达到平衡状态的关系式。

本书的另一位作者——郑效东高级工程师从业于制药机械专业，于1993年创建了上海东富龙科技有限公司，主要从事冷冻干燥机的设计和制造。仅用了短短的几年时间就创造了年产冻干机150多台，年产值达1.5亿元人民币的骄人成绩。更让人欣喜的是东富龙公司已成功开发了冻干机的自动进出料系统，不仅填补了国内同行业的空白，而且达到了国际先进水平，对于制药企业自动化程度的提高和药品的无菌保证都具有划时代的意义。

本书以冻干的原理为出发点，较全面地阐述了冻干的基本过程、冻干机的机械结构、冻干车间的设计布局、冻干机和冻干制剂的GMP验证、冻干机的电脑控制、冻干机的维修以及全自动冻干机生产线等方面知识及要求。

本书的编著对了解和掌握冻干技术，以及满足制药、食品、化工等企业的技术需要将起到积极的作用；对我国冻干技术水平的提高，推动我国冻干事业迅速发展将起到一定的促进作用。

张天民

山东大学微生物与生化药学教授

山东福瑞达集团总工程师

2005年7月

前 言

自 1935 年第一台商用冻干机问世以来, 冷冻干燥技术逐步在血液制品、疫苗、医药、食品、超微细材料等领域得到广泛应用。

目前冷冻干燥技术已作为高等院校的一门课程, 国家食品药品监督管理局亦曾几度组织专题讲授, 但终因条件所限, 该技术一直未能得到很好的推广, 同时也未能满足行业发展的需要。为此, 本书的两位作者总结了多年来制药企业和冻干机制造企业生产中的理论和实践经验, 密切合作, 编著此书。

本书主要介绍了冷冻干燥的原理与基本过程、冻干机的结构和组成、冷冻干燥车间的设计布局、冻干机和冻干制剂的 GMP 认证、冻干机的电脑控制、冻干机的维修、冻干机的全自动生产线等知识和内容。本书参阅了国内外有关文献, 资料的采用力求新颖, 以博人之长, 补己之短, 希望在我国冷冻干燥技术的应用方面起一定推动作用。目前, 装备有冷冻干燥车间的生产企业迅速增长, 冷冻干燥机的产量每年有数百台的规模, 冻干机已向大型化过渡, 搁板面积大者已超过 40m^2 。鉴于目前国内关于冷冻干燥技术方面的参考书甚少, 本书的出版将对从事冷冻干燥方面的技术人员、操作人员、冻干制剂生产人员、维修人员、管理人员以及从事生物制药与生物技术产品和中药生产的相关大专院校师生与研究人员都具有一定的实用参考价值。

本书由许敦复、郑效东编著, 李冀云统稿。在编写中得到张天民教授及郑金旺、孙海燕等同志的大力支持和帮助, 特此致谢。

由于冷冻干燥技术在我国是新兴科学技术, 尚处于发展阶段, 加之编者水平所限, 书中难免会存在缺点和不足, 欢迎读者批评指正。

编者

2005 年 7 月

许敦复同志生平

许敦复(1937~2005)是中国生化制药界的著名专家兼企业家,高级工程师,祖籍江苏省南京市江浦县。

许敦复 1955~1959 年就读于南京药学院药学专业本科,学习成绩优秀。毕业后 1959~1969 年在开封医药专科学校任教。1970 年在开封生物化学制药厂与河南省开封生化制药研究所创业,历任技术员、副厂长、总工程师、厂长与所长等职。

许敦复同志学养深厚,知识渊博,观察敏锐,思维缜密,不畏困难,敢为人先。在开封医专任教期间,他潜心钻研教学业务,把抽象、枯燥的物理化学、胶体化学和仪器分析等基础理论课程讲解得深入浅出,生动易懂。许敦复一生著作、成果丰厚,早在高中和大学时期,就发表了 6 篇科技文章。1959 年大学毕业不久,他负责对河南地区 73 种药用植物成分的分析研究,成果被收载于《河南省植物志》中。1972 年他主持开发的注射用细胞色素 C 等 6 种生化药品首次出口东南亚。1976 年他负责研制的、当时国际上关注的前列腺素 E₂ 无菌溶液药物在河南获得成功,并被批准生产。他的贡献还泽被全国生化制药界。在他和有关同志的倡导下,于 1981 年成立我国第一个生化制药学术团体——中国药学会生化药物专业委员会。他一生发表十余篇学术论文,并参加编著了我国第一部生化制药学术专著——《动物生化制药学》的冻干制剂等部分,广为传播,迄今仍为全国统编教材《生物制药工艺学》的基本内容之一。

他是我国屈指可数的冷冻干燥技术专家,长期致力于冷冻干燥等新技术的研究和在生产实践中的应用,建成了当时生化制药厂中最大的冷冻干燥车间,其生产的多种生化药品在国内享有盛誉,取得了明显的经济效益。两年前他因骨折长期卧病在床期间,仍坚持本书的著述,甚至在此后肺部感染期间,仍争分夺秒,去世前终成此稿。他以顽强的毅力和高度的责任感,时刻不忘为国家和社会奉献,直到生命的最后一息。

许敦复同志 1978 年被评为河南省先进科技工作者,同年当选为第五届全国人大代表。1981 年起,他连续四届担任中国药学会生化药物专业委员会委员,并担任《中国生化药物杂志》编委。1989 年被评为高级工程师,1992 年获国务院特殊政府津贴。他是我国生化制药界著名的专家型的企业家。

回顾许敦复的一生,正如泰戈尔的诗句所说的那样——

生如春花之绚烂

死如秋叶之静美

目 录

第一章 冷冻干燥的原理	1
一、冰升华的条件与速率	1
二、共晶点	2
(一) 单组分体系的结晶与熔化现象	2
(二) 双组分体系的结晶与熔化现象	2
(三) 用电容法测共晶点	5
(四) 热量-质量平衡方程式	6
第二章 冷冻干燥的基本过程	8
一、冻结	8
二、升华(第一期干燥)	9
(一) 节流	10
(二) 冷凝器温度控制法	10
(三) 掺气法	11
三、解析干燥(第二期干燥)	13
四、冻干制剂可见异物检查	14
五、冻干的赋形剂	14
第三章 冻干机的结构和组成	16
一、冻干机的结构	17
(一) 冻干箱	17
(二) 搁板	19
(三) 冷凝器	20
(四) 真空隔离阀	22
二、冻干机的组成	22
(一) 制冷系统	22
(二) 循环系统	25
(三) 真空系统	25
(四) 液压系统	27

(五) 在位清洗 (CIP) 系统	29
(六) 在位灭菌 (SIP) 系统	30
(七) 自动控制系统	32
第四章 冷冻干燥车间的设计布局	34
一、冻干车间的组成	34
二、冻干车间设计布局说明	37
第五章 冻干机与冻干制剂的 GMP 验证	40
一、导言	40
二、验证的内容	40
三、设计确认 (DQ)	41
(一) 选择材质	41
(二) 设计结构	41
(三) 控制功能	41
(四) 设计文件	41
四、安装确认 (IQ)	42
五、运行确认 (OQ)	42
(一) 搁板温度分布均匀性	42
(二) 搁板降温速率	43
(三) 搁板升降温范围	43
(四) 真空系统抽气速率	43
(五) 冻干箱真空泄漏率	43
(六) 冷凝器 (捕水器) 最低温度	43
(七) 冷凝器 (捕水器) 最大捕水量的确认	43
(八) 冻干箱的在线清洗 (CIP)	44
(九) 冻干机的在线灭菌 (SIP)	45
(十) 容器的气密性验证	46
(十一) 气体过滤器的灭菌与完整性验证	47
(十二) 控制程序稳定性实验 (药机厂、制药厂)	48
(十三) 安全性能测试 (药机厂、制药厂)	48
(十四) 运行确认记录	48
六、消毒液带菌量检查	48
(一) 目的	48

(二) 判断标准·····	49
七、洗涤剂带菌量检查·····	49
(一) 目的·····	49
(二) 判断标准·····	49
八、器具表面洗涤剂残留量检查·····	49
(一) 目的·····	49
(二) 判断标准·····	49
(三) 建议验证周期·····	49
九、包装材料表面微粒数检查·····	49
(一) 目的·····	49
(二) 洗涤方法·····	49
(三) 判断标准·····	49
(四) 建议再验证周期·····	49
十、包装材料的卫生学检查·····	50
(一) 目的·····	50
(二) 判断标准·····	50
(三) 建议再验证周期·····	50
第六章 电脑控制的全自动冻干机·····	51
一、控制历程的回顾·····	51
二、控制元气件的介绍·····	53
(一) 可编程控制器 (PLC)·····	53
(二) 工业触摸屏·····	54
(三) 专业监控软件·····	54
(四) 断路器·····	55
(五) 交流接触器、热过载继电器·····	55
(六) 中间继电器·····	55
(七) 固态继电器·····	55
(八) 温度变送器·····	56
(九) PT100 铂热电阻·····	56
(十) 电阻真空计·····	56
(十一) 压力变送器·····	56
三、比例、积分、微分 (P、I、D) 控制·····	57

(一) 开环控制系统.....	58
(二) 闭环控制系统.....	58
(三) PID 控制的原理和特点.....	58
第七章 冻干机的维修	62
一、制冷系统的维护及保养	62
(一) 制冷系统常见问题的分析及处理.....	62
(二) 日常的维护和保养.....	66
二、真空系统的维护和保养	69
(一) 真空不理想原因.....	69
(二) 日常维护和保养.....	71
三、循环系统的维护和保养	72
(一) 循环系统运行的注意事项.....	72
(二) 日常的维护和保养.....	73
(三) 导热流体的充注.....	73
四、在位清洗 (CIP) -在位灭菌 (SIP) 系统的维护和保养.....	74
(一) 在位清洗 (CIP) 系统	74
(二) 在位灭菌 (SIP) 系统	75
五、液压系统的维护和保养	76
(一) 液压系统运行的注意事项.....	76
(二) 日常的维护和保养.....	77
六、气动系统的维护和保养	77
七、电器系统的维护和保养	78
(一) 电气系统维修注意事项.....	78
(二) 日常的维护和保养.....	79
第八章 冻干机的全自动生产线	81
一、自动进料和卸料的方法	81
(一) 上料架进料.....	81
(二) 装运车进料.....	81
(三) 传动式连续进料.....	82
二、自动进料的运用	82
三、自动进料系统的特点	84

附录一 与冻干有关常用的单位换算表 85

附录二 真空冷冻干燥机验证方案 87

附录三 真空冷冻干燥系统 MASTER3000 型操作软件说明 136

参考文献 165

第一章 冷冻干燥的原理

一、冰升华的条件与速率

物质有固、液、气三种形态。物质的状态与其温度和压力有关。图 1-1 表示水 (H_2O) 的状态平衡图。图中 OA、OB、OC 三条曲线分别表示冰和水、冰和水蒸气、水和冰蒸气两相共存时其压力和温度之间的关系。分别称为融化线、升华线和沸腾线。此三条曲线将画面分成 I、II、III 三个区域，分别称为固相区、液相区和气相区。箭头 1、2、3 分别表示冰融化成水、水汽化成水蒸气和冰升华成水蒸气的过程。曲线 OC 的顶端有一点 K，其温度为 374°C ，称为临界点。若水蒸气的温度高于其临界温度 374°C 时，无论怎样加大压力，水蒸气也不能变成水。三曲线的交点为 O，为固、液、气三相共存的状态，称为三相点，其温度为 0.01°C ，压力为 610Pa 。在三相点以下，不存在液相。若将冰面的压力保持低于 610Pa ，且给冰加热，冰就会不经液相直接变成气相，这一过程称为升华。

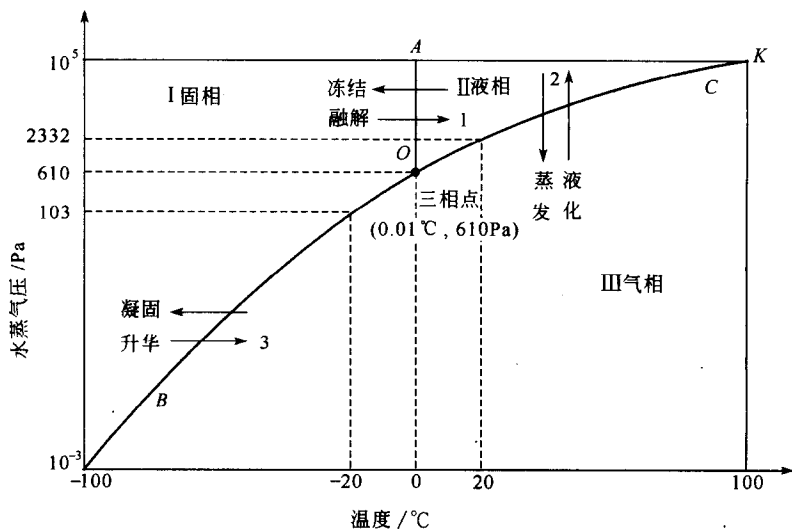


图 1-1 水的状态平衡图

从图 1-1 及表 1-1 可以看出，温度越低，水的饱和蒸气压就越小。从热力学的观点来看，水在一定温度下的饱和蒸气压大于其环境水蒸气的分压时即可升华，而真空并不是必不可少的。从动力学的观点来看，气体分子在两次连续碰撞之间的平均距离称为平均自由程，它与压力成负相关，在常压下，由于平均自由程很小，升华的水分子很容易与气体分子碰撞又返回到蒸气源表面，因而升华的速度很慢。随着压强降低至 13.3Pa 以下，平均自由程将增大 10^5 倍。从而使升华速度显著加快，飞离出来的水分子很少改变自己的方向，从而形成了定向流动的蒸气流。

表 1-1 水的饱和蒸气压

温度/℃	0	-5	-10	-15	-20	-30	-40	-50	-60
饱和蒸气压/Pa	609	400	258	186	103	38	13	4	1

二、共晶点

(一) 单组分体系的结晶与熔化现象

单纯的水降温至 0°C 时即可结冰，此时水、冰共存，体系温度始终保持为零度；当对冰进行逐步升温时，情况也完全类似，一开始出现的是冰、水混合物，体系温度始终保持为 0°C 。

在此有必要叙述一下“过冷”现象：即水降至 0°C 时并不结冰，而要在 0°C 下若干度时才突然结冰，水温也随之突然上升至 0°C 。根据热力学第二定律，体系能量的升高不可能是自发的，而需要对其做功。当水结冰时，增加了新的表面能，这就是过冷现象产生的本质。

(二) 双组分体系的结晶与熔化现象

双组分体系（这里指的通常是产品水溶液）的结晶与熔化现象要比单组分复杂得多。图 1-2 的 MQ 与 NQ 线段分别表示溶液的冰点下降曲线与溶解度曲线。当组成为 y 的溶液降温至冰点 a 时，开始析出冰的结晶。随着温度的继续下降，冰晶析出越来越多，溶液浓度也随之越来越高。由于冰点温度是溶液浓度的函数，因此当温度降低至 b 时，溶液浓度必然升高到 E。当温度降低至 c，溶液的浓度则到达 Q。MQ 与 NQ 分别表示溶液对水饱和及溶液对溶质饱和，交点 Q 的状态必然是水与溶质同时结晶并与溶液成三相平衡，此时温度保持不变，只有当溶液全部结晶以后，温度才能继续下降。Q 点的温度称为共晶点或共熔点。

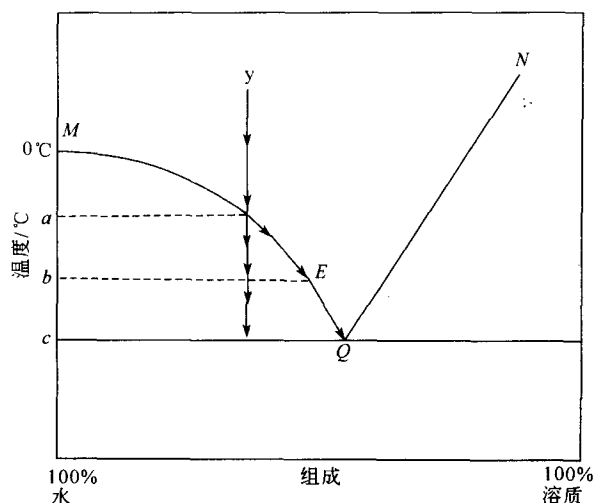


图 1-2 双组分溶液相平衡示意图

共晶点及其相应的组成均为物质的特性常数，而与溶液的起始浓度无关。例如氯化钠、氯化钙、硫酸铵，它们的共晶点及共晶组成分别为 -21.2°C (23.3%)、 -55°C (33%) 及 -18.3°C (39.8%)。虽然多组分溶液的相平衡要比双组分溶液复杂得多，但其最低共晶点仍然是反映所有溶质与溶剂共同结晶的特征温度。

在冷冻真空干燥过程中，若产品的温度超越了最低共晶点，部分溶质或全部溶质将处于液体之中，冰晶体的升华被液体蒸发所取代，干燥后的产品将发生萎缩，溶解速度降低。活性物质由于长时间处于高浓度电解质之中，也容易变质。可以认为，最低共晶点是获得冻干最佳效果的临界温度。

最低共晶点是从液相转变为固相的临界温度。溶液全部凝固时，荷电离子迁移停止，电导最小；而有少量液体存在时，电导就会显著增加。将电导对温度作图，就可以方便地求出最低共晶点，图 1-3 与图 1-4 是典型的多组分溶液的电导-温度曲线。按照相平衡的原理，在共晶点仅有相的变化，而温度是不变的，所以在共晶点时，电导的变化应该是一条垂直于温度坐标的线段。实际上由于我们受低温条件所限，不可能实现进行得无限慢，该垂直线会出现一个不同程度的曲折，因此我们取温度 Q 作为共晶点仍然应该还是比较准确的。

用这种实验方法测得氯化钠的最低共晶点为 -21.2°C ，与文献报道用相图方法测得的结果一致。作者又用同样的方法测定了一些常用的生化物质的共晶点，见表 1-2。

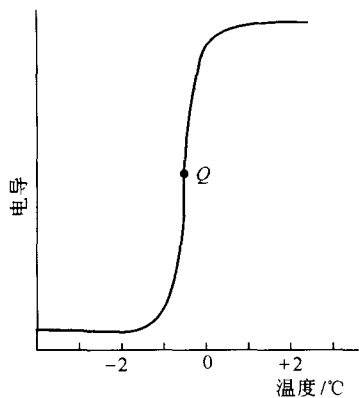


图 1-3 6%乳糖溶液的电导-温度曲线

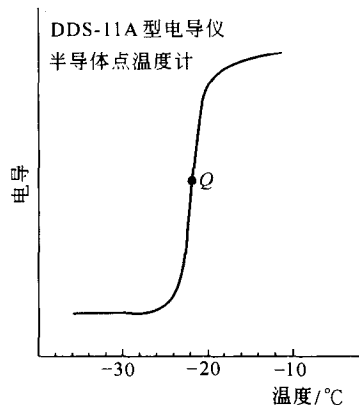


图 1-4 10%氯化钠溶液的电导-温度曲线

表 1-2 用电导法测定一些物质的共晶点

溶 液	共晶点/°C	溶 液	共晶点/°C
6%甘露醇	-0.9	6%乳糖、10%氯化钠	-24.2
6%乳糖	-0.8	6%乳糖、2%氯化钠	-24.2
3%乳糖、3%甘露醇	-0.9	6%ATP	-0.7
氯化钠	-21.2	ATP、甘露醇、乳糖	-0.9
10%葡萄糖	-3	6%蔗糖	-1

一般而言，多组分溶液的最低共晶点将比其中任何一种溶质的共晶点更低。氯化钠和乳糖混合溶液的电导-温度曲线图见图 1-5，在最低共晶点时曲线 2 中电

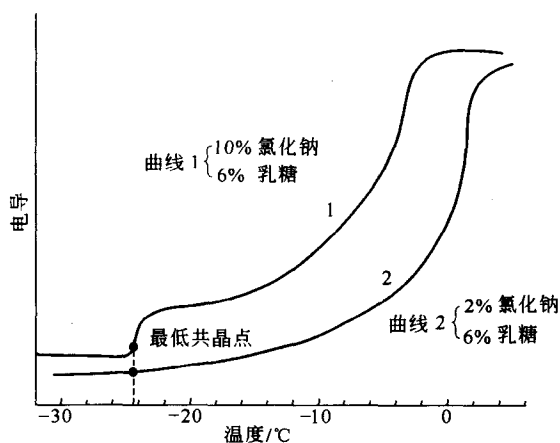


图 1-5 多组分溶液电导-温度曲线

导的曲折远不如曲线 1 电导的曲折明显。虽然不同配比的溶液测出其最低共晶点相同,但当氯化钠比例较小时,电导的曲折现象基本上被掩盖。由此可以得到启示,当一种共晶点很低的物质在组分中占比例非常小时,它对最低共晶点的影响实际上也是微不足道的。

测量共晶点可利用低温冰箱或干冰在乙醇中汽化获得低温。实验时在产品溶液中插入电导电极,并在电极正中间放置温度计、半导体热敏电阻或铂热电阻。先将溶液冻结至最低共晶点以下,然后再缓慢升温,并同时记录温度和电导值。由于降温过程易产生过冷现象,故不宜采用。

本实验还可直接在冻干机中进行,电导电极的导线可由干燥箱侧面的验证孔引出,温度则可借助原有的铂热电阻。用这种方法可以测量并监测每一批产品在冻结或升华时的共晶点,从而加以必要的控制。

(三) 用电容法测共晶点

上述用电导法测共晶点虽然简便易行,但它的严重缺点在于其对非电解质溶液无法准确测定,由此造成的误差有可能导致整批制剂的报废。

电容法测量共晶点的优点是它对电解质或非电解质均同样准确、有效。电容法测共晶点在国内的文献上罕见报道,且至今仍未见有相关商品问世,为此在本著作中介绍其相关设备制备技术以及在冻干过程中的实际应用,将会有重要的实用价值。

水的介电常数为 80;冰的介电常数为 4;物理与化学吸附的水分随着结合程度的变化其介电常数为 10~80。用绝缘体分开的两片金属电极组成一电容器,若将样品溶液作为电介质置于电极之间,则在冻干各相变过程中,电容器的电容将发生不同程度的改变。电介质的性能在真空与空气之间差别很小,介电常数的测定可认为与压力无关,因此电容法可直接在冻干过程中应用。

在冷却与加热过程中,随着液体水分的结晶或熔化,电容量将发生显著改变,从而可以测定共晶点并探测产品是否冻结完全或熔化,因此可以设定一个合适的电容值去直接控制加热升华。在升华过程中,由于冰晶的逐渐消失,电容量也随之降低,电容量随时间变化的斜率反映质量转移的速率,电容变化的曲线实际上就是一条冰晶的干燥曲线,因此,冻干效率的变化可以随时进行监测,这对研究和控制升华过程是一个强有力的手段。通过记录装置,升华过程的终点可被发现。在解析干燥过程中由于介电常数降低更慢,而这一阶段的温度上升又使介电常数增加,因此,干扰了数据的分析。电容的电极有两种,一种是带空隙的金属片,平行地放置于样品的底部和表面,既不影响蒸气扩散,又不影响热量传

导，这种电极还可连续交替地被用来测量电容和电导。另一种电极带有绝缘层，测样品电容时不受电导的影响。电容的测定采用 1600Hz 的交流电，可使冰和水的介电常数处于升高的区域。与电阻法测共晶点相比，电容法使用范围更广，不仅可用于电解质和非电解质溶液，也可用于颗粒状的或不均匀的块状物，如食品、生物组织等。

由于降温结晶过程容易产生过冷现象，因此用电容法测定共晶点也同样应该采用由低于共晶点的温度逐步升温的方法。

(四) 热量-质量平衡方程式

如图 1-6 所示，冻结的产品在冻干过程中形成的干燥层，一方面作为升华热传递和水蒸气扩散的通道，另一方面，干燥层也是这两个过程的天然屏障。因此冻干速率实际上受以下两个基本方程式的支配。

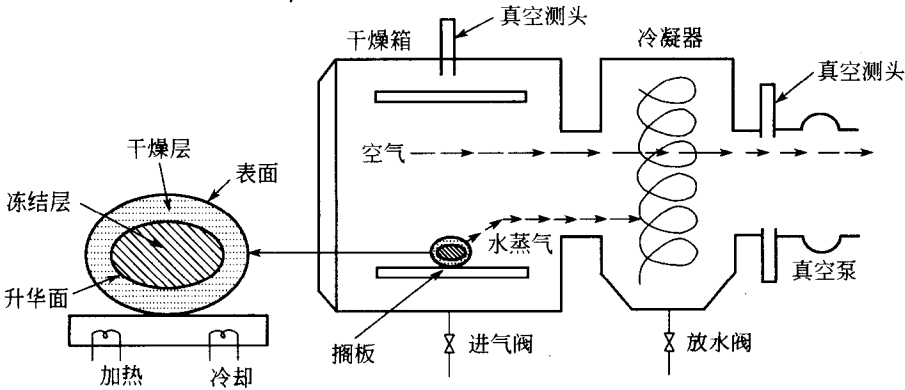


图 1-6 冻干机主要结构及其原理示意图

$$\text{热传导速率 } S \propto K(T_s - T_i)/d$$

式中， T_s 和 T_i 分别表示被冻干产品表面的温度和升华面的温度； d 为干燥层的厚度； K 为干燥层的热导率。当升华面温度 T_i 一定时，提高产品表面温度 T_s 或是干燥层厚度 d 降低，都能加速热的传导，从而提高冻干速率。干燥层热导率 K 主要取决于热传导的方式，并与干燥层本身的结构、性质有关。

$$\text{水分子扩散速率 } R \propto D(P_i - P_s)/d$$

式中， P_i 和 P_s 分别表示产品升华面的饱和蒸气压和产品表面的蒸气压； d 为干燥层厚度； D 为扩散系数。

提高产品升华面的温度 T_i 可以直接使升华面饱和蒸气压 P_i 增高；降低冷凝