

冷冻干燥技术原理 及应用研究新进展

罗瑞明 李亚蕾 刘贵珊 著
范艳丽 剧 柠 章 中



科学出版社

冷冻干燥技术原理 及应用研究新进展

罗瑞明 李亚蕾 刘贵珊 著
范艳丽 剧中 章中

国家自然科学基金项目资助(31060220、31160328)

科学出版社

北京

内 容 简 介

冷冻干燥是将富含水分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,对已冻结的物料进行低温加热,使物料中的冰升华,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,以除去吸附水,实现解吸干燥(二次干燥)。冻干后的物料,经密封可以在室温或4℃下长期保存。

本书共六章,内容包括三部分:冷冻干燥技术基础理论及研究进展,冷冻干燥设备及研究进展,冷冻干燥技术在食品领域、微生物领域、医药领域及其他领域中的应用及研究进展。本书可供食品、医学和药学领域科研人员和师生参阅。

图书在版编目(CIP)数据

冷冻干燥技术原理及应用研究新进展 / 罗瑞明等著. —北京:科学出版社, 2015.2*

ISBN 978-7-03-043099-1

I. ①... II. ①罗... III. ③冷冻干燥—研究 IV. ①TQ028.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第016062号

责任编辑:孙伯元 / 责任校对:桂伟利

责任印制:张 倩 / 封面设计:蓝正设计

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>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015年2月第 一 版 开本:720×1000 1/16

2015年2月第一次印刷 印张:16 3/4

字数:324 000

定价:95.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

二十几年来,随着我国的经济的发展,冷冻干燥(简称“冻干”)技术在各领域中已取得突破性进展。从技术发展程度来看,冷冻干燥技术主要应用于食品领域、微生物领域、医药领域等。

冷冻干燥技术作为一种高科技、高附加值的食品开发技术,在欧美等西方社会发展迅速,设备工艺日趋成熟完善,并已向自动化、大型化方向发展。微生物的冷冻干燥是技术比较成熟的应用领域。但到目前为止,仍有许多微生物不能实现冷冻干燥。就己能实现冻干的多种微生物而言,它们的冻干程序和所用保护剂也不完全相同。真空冷冻干燥技术广泛应用在医药领域中,该方法制得药品的特征如下:结构稳定,生物活性基本不变,药物中的易挥发性成分和受热易变性成分损失很少;呈多孔状,药效好;去除了大量水分,故能在室温或冰箱内长期保存。除了在食品、医药等方面获得广泛应用外,冷冻干燥技术还在其他领域中不断得到新的应用。这些应用主要利用冷冻干燥能够保持物料的结构、性质和形状等特点,这是其他干燥方法无法比拟的。

本书作者长期从事冷冻干燥技术的研究工作,熟知冷冻干燥技术原理及其应用。本书参编人员在作者的指导下对近年来冷冻干燥技术在各领域的应用及研究进展进行详尽阐述,并对冷冻干燥技术的应用前景做出展望。希望本书能为今后食品、医药及药学等领域的研究提供参考。

本书编写分工如下:

第1章由罗瑞明、刘贵珊编写;第2章由刘贵珊、罗瑞明编写;第3章由章中编写;第4章由剧柠编写;第5章由范艳丽、李亚蕾编写;第6章由李亚蕾、范艳丽编写。

宁夏大学食品科学与工程专业硕士研究生胡聪、孔令圆、张婷、苏春霞、张赫宇、刘梦、张佳慧、吴亮亮、田银等参加了本书撰写工作。冷冻干燥技术涉及多个学科,且正处于深入发展的阶段,而作者水平有限,因此书中难免存在不足之处,恳请读者和有关同行专家指正。

目 录

前言

第 1 章 冷冻干燥技术基础理论及研究进展	1
1.1 引言	1
1.1.1 冷冻干燥技术的发展史	1
1.1.2 冷冻干燥技术的应用	2
1.2 冷冻干燥的基本过程	6
1.2.1 物料预处理或制备	6
1.2.2 物料的冷却固化过程	6
1.2.3 一次干燥过程	9
1.2.4 二次干燥过程	17
1.2.5 封装和储存	23
1.3 冷冻干燥过程中模型的构建	28
1.3.1 模型的分类	28
1.3.2 稳态模型研究	30
1.3.3 非稳态模型研究(升华-解吸模型)	34
1.3.4 冷冻干燥过程模型研究的现状	39
1.4 冷冻干燥的工艺优化	40
1.4.1 冷冻固化速率和终点温度的优化	40
1.4.2 加热方式与温度优化	41
1.4.3 干燥室真空度的优化	41
1.4.4 料盘装载量的优化	42
1.4.5 过程参数优化的实例	42
参考文献	44
第 2 章 冷冻干燥设备及研究进展	48
2.1 引言	48
2.1.1 国外冷冻干燥设备的发展概况	49
2.1.2 国内冷冻干燥设备的发展概况	50

2.2	试验型冷冻干燥设备	52
2.2.1	小型实验室用冻干机	52
2.2.2	大型实验室用冻干机	59
2.2.3	中间试验型冻干机	59
2.3	微波冷冻干燥设备	65
2.3.1	冷冻干燥设备的系统构成	65
2.3.2	设备主机结构设计	65
2.4	喷雾冷冻干燥设备	71
2.4.1	喷雾冷冻+流化床干燥	72
2.4.2	喷雾干燥+冷冻干燥设备	72
2.4.3	一体化喷雾冷冻干燥设备	73
2.5	冷冻干燥设备的应用领域	75
2.5.1	食品冷冻干燥设备	75
2.5.2	医药冷冻干燥设备	82
2.6	冷冻干燥设备的发展趋势	88
2.6.1	开发高效节能型冷冻干燥设备	88
2.6.2	冷冻干燥设备趋向服务化	88
2.6.3	开发连续式冷冻干燥设备	89
2.6.4	开发多功能的冷冻干燥设备	89
2.6.5	开发新型的干燥设备	91
2.6.6	发展冷冻干燥设备的关键	93
	参考文献	94
第3章	食品工业中冷冻干燥技术应用研究进展	97
3.1	引言	97
3.1.1	冷冻干燥技术在蔬菜中的应用	97
3.1.2	冷冻干燥技术在水果中的应用	98
3.1.3	冷冻干燥技术在肉禽中的应用	99
3.1.4	冷冻干燥技术在水产品中的应用	99
3.1.5	冷冻干燥技术在保健食品中的应用	100
3.1.6	冷冻干燥技术在饮料中的应用	101
3.1.7	冷冻干燥技术在调味品中的应用	101
3.1.8	冷冻干燥技术在方便食品中的应用	101

3.2	冷冻干燥对食品品质的影响	102
3.2.1	冷冻干燥对果蔬品质的影响	102
3.2.2	冷冻干燥对水产品品质的影响	106
3.2.3	冷冻干燥对方便食品品质的影响	109
3.2.4	冷冻干燥对保健食品品质的影响	110
3.3	食品冷冻干燥工艺研究及优化研究	111
3.3.1	食品冷冻干燥工艺研究	111
3.3.2	影响冻干食品品质特性的因素	112
3.3.3	食品冷冻干燥工艺参数的优化	113
3.4	不同干燥方法对食品品质影响的对比研究	114
3.4.1	不同干燥方法对食品品质特性影响的对比	114
3.4.2	不同干燥方法对食品功能性成分特性的影响对比	117
3.5	超声波、助干剂、保护剂等辅助措施在食品冷冻干燥过程中的应用	119
3.6	食品冷冻干燥过程的数学预测模型构建	120
3.7	食品真空冷冻干燥能耗与节能技术	122
3.8	食品冷冻干燥技术应用关键问题及未来发展方向	125
	参考文献	126
第4章	冷冻干燥技术在微生物中的研究进展	131
4.1	微生物真空冷冻干燥技术的研究进展	131
4.1.1	真空冷冻干燥保藏原理	131
4.1.2	微生物菌种冷冻干燥的影响因素	136
4.1.3	冷冻干燥对微生物理化性质的影响	140
4.1.4	微生物真空冷冻干燥法的菌种保藏形式	146
4.1.5	冷冻干燥技术在微生物制品生产中的应用	148
4.2	微生物冷冻干燥保护剂	154
4.2.1	微生物冷冻干燥保护剂简介	154
4.2.2	不同微生物冷冻干燥保护剂的研究进展	158
4.2.3	冷冻干燥过程中保护剂对微生物的保护机理	160
4.2.4	保护剂对冷冻干燥和贮存过程中微生物存活率的影响	162
4.3	微生物冷冻干燥影响因素	165
4.3.1	不同产品冷冻干燥过程微生物控制的研究	165

4.3.2	微生物制剂冷冻干燥的主要影响因素研究	165
	参考文献	169
第5章	冷冻干燥技术在医药领域中的研究进展	177
5.1	冷冻干燥技术在医疗领域的发展现状	177
5.2	冷冻干燥技术在医疗领域的应用	178
5.2.1	冷冻干燥技术制备活性成分	178
5.2.2	冷冻干燥技术制备疫苗	179
5.2.3	冷冻干燥技术制备药品	180
5.2.4	冷冻干燥技术制备医用材料	184
5.2.5	冷冻干燥技术应用于药品保藏	185
5.3	冷冻干燥对药品品质的影响	186
5.3.1	冷冻干燥技术对药品成分的影响	186
5.3.2	冷冻干燥技术对药品颗粒形态的影响	187
5.3.3	冻干保护剂对药品品质的影响	191
5.4	药品冷冻干燥工艺及优化研究	192
5.4.1	药品冷冻干燥工艺	192
5.4.2	药品冷冻干燥工艺曲线的制定	194
5.4.3	影响药品冷冻干燥的因素	195
5.4.4	药品冷冻干燥工艺的优化	197
5.5	药品冷冻干燥技术的关键环节控制及常见问题分析	198
5.5.1	药品冷冻干燥技术的关键环节控制	198
5.5.2	药品冷冻干燥技术的常见问题分析	203
5.6	展望	206
	参考文献	207
第6章	冷冻干燥在其他方面的应用	216
6.1	多孔及网络结构材料制备方面的应用	216
6.1.1	气凝胶的制备	217
6.1.2	多孔陶瓷的制备	220
6.1.3	其他多孔材料的制备	223
6.2	粉体类材料及粉状物制备方面的应用	225
6.2.1	金属超微粉体材料制备	228
6.2.2	非金属粉体材料制备	234

6.2.3 饲料的干制	237
6.3 膜状物制备方面的应用	239
6.3.1 医用膜的制备	239
6.3.2 其他膜类物质的制备	242
6.4 干燥特殊形状物质方面的应用	246
6.4.1 木质和纸质文物的干燥	246
6.4.2 立体干花的制作	248
6.4.3 土壤的干燥	250
6.4.4 鹅卵石的制备	252
参考文献	253

第1章 冷冻干燥技术基础理论及研究进展

1.1 引言

1.1.1 冷冻干燥技术的发展史

冷冻干燥(又称“真空冷冻干燥”或“升华干燥”,简称“冻干”)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,对已冻结的物料进行低温加热以使物料中的冰升华,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,以除去吸附水,实现解吸干燥(二次干燥)。冻干后的物料,经密封可以在室温或4℃下长期保存。冷冻干燥是一种优质的保存含水物质的方法,在诸多领域已有广泛的应用,主要应用在食品、医药、生物组织、标本制作、超细微粉制取等领域。

在冷冻干燥技术的发展史中,有三次里程碑意义的事件。第一,1933年美国宾夕法尼亚大学的 Flosdorf 和 Mudd 用玻璃器皿系统首次实现血清的冷冻干燥^[1]。第二,1925年 Fleming 发现青霉素,1935年牛津大学的 Chain 实现了青霉素的冷冻干燥,并和 Florey 一起,在第二次世界大战期间,使冷冻干燥的青霉素在临床医学上得到了重要的应用。1945年,他们三人获生理学-医学诺贝尔奖^[2]。第三,1938年雀巢公司为解决巴西咖啡过剩的问题发明了咖啡的冷冻干燥。这三次事件对微生物和食品冷冻干燥技术的发展起到了推动作用,但当时的冷冻干燥系统是由玻璃器皿组成的,冷源是干冰(固态 CO₂)。

1930年起,以氟利昂为制冷剂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。1940~1960年,冷冻技术发展较快,主要应用于微生物和咖啡等冷冻干燥。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医药制造管理和品质管理规则(GMP),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

过程的重复再现性等,推动了医药冻干技术的进一步发展。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等也为冷冻干燥技术的发展提供了部分理论基础。

1.1.2 冷冻干燥技术的应用

从技术发展的程度来看,冷冻干燥技术主要应用于食品领域、微生物领域、医药领域等。

1. 冻干技术在食品领域的应用

冷冻干燥技术作为一种高科技、高附加值的食品开发技术,在欧美等西方社会发展迅速,设备及工艺日趋成熟和完善,并已向自动化、大型化方向发展,其中整体技术完善,结构形式较先进的有丹麦、德国、日本、英国、瑞典等国的几家大公司。如今,发达国家的冷冻干燥食品已经普及,日本的冷冻干燥食品在脱水类食品中占50%,美国的方便食品中,冷冻干燥食品占40%。目前,用于加工脱水蔬菜的品种有香菜、大蒜、生姜、卷心菜、香葱、菠菜、山药、西兰花、胡萝卜、甘薯、玉米、香菇、黄花菜等。用于加工脱水水果的品种有香蕉、苹果、梨、哈密瓜、水蜜桃、菠萝、龙眼、草莓、杏、甜瓜等。

冷冻干燥技术在食品中得到如此广泛的应用原因有以下几点:

(1) 食品冻结后水变成冰形成一个稳定的固体骨架,当冷冻干燥后冰晶升华,而固体骨架基本维持不变。因此,与其他干制品相比,冻干食品能保持新鲜食品的形态。

(2) 由于食品预冻后才进行干燥,食品内细小冰晶在升华后留下大量空穴,呈多孔海绵状,复水时能迅速渗入并与干物料充分接触,因此冻干食品能最大限度保留新鲜食品的色、香、味。张会坡^[3]采用真空冷冻干燥对板栗进行加工,冻干后的栗仁含水量为3%,很好地保持了栗仁的色、香、味,且口感酥脆,既可作为成品食用,又可复水后进一步加工,冻干栗仁有着广阔的市场前景。

(3) 冻干食品冰晶升华后,溶于水中的无机盐等溶解物就会析出,避免了用一般干燥法时由于食品内部水分向表面迁移,无机盐在表面析出的问题。因此,冻干食品不会出现表面硬化现象。

(4) 食品的冻干是在低温和高真空下进行的,避免了食品中热敏性成分的破坏和易氧化性成分的氧化,因而,冻干食品能最大限度地降低营养成分的损失。目前市场上的红枣制品多采用热风干燥或喷雾干燥的方法进行加工生产。由于所采

用的温度比较高,红枣的有益成分损失较为严重^[4]。而采用冻干技术对红枣进行加工处理,可以较大限度地保留红枣的主要营养成分^[5]。王旭^[6]研究了冷冻干燥技术加工红枣的生产工艺,测得红枣的共晶点为 -32°C ,同时研究了枣浆浓度和厚度对冻干的影响。试验表明,冻干时间随着枣浆厚度增加而延长,但是单位厚度所用的冻干时间却不相同,以其作为衡量标准,得到枣浆的最佳厚度为8mm;在一定范围的枣浆浓度下,冻干时间随着枣浆浓度的增大而缩短,但当枣浆浓度达到一定值时,冻干时间没有明显缩短,甚至有所增加。考虑到实际生产浓缩的难度以及冻干工艺的本身要求,枣浆浓度以20%为最适宜。王锐平等^[7]采用冷冻干燥法进行大枣粉的加工,并与其他不同干燥方法所加工的产品进行简单比较。试验证明,冷冻干燥法是一种比较好的方法。

(5)冻干食品脱水彻底,质量轻,能在室温下长期保存且便于运输、销售。新鲜菠菜容易腐烂,难于保存和运输。将菠菜加工成真空冷冻干燥的产品后,能长时间储运,食用方便,大大提高了菠菜的商品价值,有利于促进菠菜生产,促使农业增效,农民增收。刘玉环等^[8]对冻干菠菜的加工工艺及曲线进行了研究和分析,确定了最佳工艺流程,给出了冷冻干燥曲线,为生产实践提供一定的理论基础。冻干食品的经济效益相当可观,其价格是速冻食品的7~8倍,是热风干燥食品的4~6倍。冻干食品目前主要作为优质食品、方便食品、休闲食品、出口的蔬菜和水果,或者用于旅游、探险、航海方面的食品^[9-11]。然而,冷冻干燥也有其缺点和难点,冷冻干燥过程包括冷却固化、一次干燥、二次干燥和储存阶段等,都是相当复杂的传热传质过程,而且这些过程又与食品的性质有密切的关系,因而冷冻干燥是一个费时长、耗能多、冻干参数选择严谨的过程。因此,必须测定有关食品材料的多种热物理性质,弄清影响冷冻干燥过程中传热传质的因素,才能制定可靠的程序,生产出高质量食品,并可达到缩短生产时间、节约能耗、降低成本的目的。随着冻干技术的提高,冷冻干燥设备的逐渐完善,冻干食品的生产成本和产品价格也会不断降低。

2. 冻干技术在微生物领域的应用

相对而言,微生物的冷冻干燥是技术比较成熟的应用领域。对于许多微生物,包括酵母菌、细菌、丝状真菌、放线菌及病毒等大量的微生物,已能成功地实现冷冻干燥,冻干后微生物的存活率在80%以上^[12]。然而,到目前为止,还有许多微生物仍不能实现冷冻干燥。就已能实现冻干的多种微生物而言,它们的冻干程序和所用保护剂也不是完全相同的。

3. 冻干技术在医药领域的应用

现代药品大多是热敏性药品,如生长激素、脂质体、干扰素以及我国的中草药等。为防止热敏性药物在生产过程中温度过高而对制品产生不利的影 响,目前广泛应用的技术是真空冷冻干燥技术。该方法制得药品结构稳定,生物活性基本不变,药物中的易挥发性成分和受热易变性成分损失很少;呈多孔状,药效好;因去除了大量水分,故能在室温或冰箱内长期保存^[2,13-15]。与传统的加工工艺相比,冷冻干燥技术具有如下特点:

(1)操作简单,产品质量稳定,生产周期短,同时减轻了工人劳动强度。例如,鹿茸作为名贵的强壮滋补药材深受消费者青睐,但中国目前多采用在沸水中煮再烘烤的传统方法来干燥鹿茸,需要花费大量劳动和时间,干燥一批鹿茸需要5~8d;而陈宝等^[16]研究采用真空冷冻干燥法加工带血鹿茸,每批仅需2~3d,大大缩短了加工时间,干燥后的血茸质量好,符合外贸出口的要求。

(2)对药材中的有效成分破坏较少,产品疗效好、价值高。中国传统加工方法得到的人参有生晒参、红参等。人参中含有易受高热破坏的皂苷、易水溶的多糖类以及易挥发的挥发油等有效成分,这些组分在加工过程中常因长时间的日晒、蒸煮、高温干燥等受到影响而导致含量大大降低。而利用真空冷冻干燥加工人参既破坏了参体内的酶类,又防止了质量损失以及有效成分的消耗、破坏和流失,其中总皂苷含量比生晒参高16.7%^[17]。孟芹等^[18]采用冷冻干燥法生产的冻干三七总皂苷含量比传统方法加工的三七约高出27%,与鲜三七相比仅减少约4%。

(3)可使新鲜药材保持饱满美观的外形,浓郁的香气。中国枸杞资源丰富,宁夏、新疆、内蒙古、河北等地的年产量可达千万吨以上,但枸杞果收获期很短,所以新鲜枸杞的干燥加工至关重要。传统晒干的枸杞色暗褐,含水量高(>12%),易霉烂,营养成分损失也大。孙平等^[19]应用真空冷冻干燥工艺生产的干枸杞色泽鲜红、降低营养成分的损失、含水量低(<3%)、易保存,复水后感官更似鲜果,由此认为冻干活性加工是枸杞干燥储备的理想加工方法。

(4)产品组织结构近似于新鲜药材的状态,而且质地疏松、极易粉碎,便于患者服用和粉碎制药。同时,可以在极短时间内吸水恢复至新鲜状态,有效成分易于提取或浸出。

冷冻干燥技术加工生产名贵中药材虽具有独特优势,虽然大大增加了成本,但是由于名贵药材价格较高,市场需求大,增加的成本仍可接受。根据1998年的统

计,约有92%的生物大分子类药品、14%的抗生素类药品、52%其他生物制剂都需要冻干^[14]。为防止冻干过程中蛋白质的变性或膜结构的破坏,需要加入适当的冻干保护剂。冻干保护剂的种类与浓度,因药品种类的不同而不同,而且这些冻干保护剂的种类与浓度、pH等均会对冻干药品的品质产生关键的影响。

4. 冻干技术在组织体领域的应用

人体细胞的冷冻干燥是国际学术界十分关心和积极研究的问题,但仍处于探索阶段。人体细胞的冷冻干燥要比微生物和药物的冷冻干燥困难得多,尚未取得临床应用。如果能成功将人的细胞进行冷冻干燥,那么人们就可以将自己的细胞冷冻干燥成为粉末而后密封在玻璃瓶内,放在室温或冰箱中长久保存。待急需时,只要复水就能复活使用。20世纪60年代起,有科学家研究红细胞的冻干保存,经过屡次失败,最终取得了初步成功。但到近些年为止,冷冻干燥红细胞的恢复率仍然低于50%。对血小板冷冻干燥的研究在近年来才取得了突破性进展。2001年起,华泽钊^[20]对人脐带血全血和单核细胞(mononuclear cell, MNC)的冷冻干燥进行了探究,得到较好的结果。冷冻干燥的人脐血全血(有核细胞)的恢复率为39%,细胞活性达89%;单核细胞的恢复率为75%,细胞活性达89%。保存冻干脐带血的目的是长期保存其中的造血干细胞,因此必须对冻干后的脐血检测CD34+细胞。华泽钊和中国科学院细胞生物研究所一起进行了CD34+细胞抗体跟踪检测,得到的CD34+细胞恢复率为60%~68%。

5. 冻干技术在其他领域的应用

除了在食品、医药等方面获得广泛应用外,冷冻干燥技术还在其他领域中不断得到新的应用。这些应用主要是利用冷冻干燥能够保持物料的结构、性质和形状,是其他干燥方法无法比拟的^[11,13,21]。在角膜、皮肤、骨骼等的保存,组织工程支架的制备等方面冷冻干燥技术获得了重要的应用。材料科学中,应用冷冻干燥技术来制备催化剂粉末、超细的金属粉末、超细磁性粉末、精细陶瓷粉末、合金粉末等。冷冻干燥技术现已应用在新型保健化妆品的研制、饱水文物的脱水、电子显微镜生物样品的制备等方面。方志华^[22]将冻干技术与抢救水浸纸质档案的其他几种常用方法进行了比较,研究表明真空冷冻干燥技术有明显优势,并且具备杀虫灭菌的功能,在抢救受灾档案方面具有较强应用前景和实践意义。

1.2 冷冻干燥的基本过程

1.2.1 物料预处理或制备

食品冷冻干燥之前必须进行一些必要的物理、化学处理,如药物的培养、灭菌、分装、洗瓶、半加塞等,食品原料的挑选、清洗、切分、灭酶、分装等。对于不同食品,预处理内容也有所不同。在食品、药品以及生物体的冷冻干燥过程中,很多因素(如化学成分、冻结速率、冻结和脱水应力、玻璃化转变温度等)都会影响物料活性组分的稳定性,甚至会导致失活。为了保护药品的活性、细胞的存活以及保证冻干产品良好的效果,在冷冻干燥之前,需要加入一些添加剂。大量的试验研究表明,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,都需要添加适宜的添加剂。就添加剂而言,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。

1.2.2 物料的冷却固化过程

物料的冷却固化过程是个非常关键的过程,其最终温度应当是完全固化温度(complete solidification temperature, T_{cs}),它应低于物料的共晶温度(eutectic temperature, T_e),或者玻璃化转化温度(glass transition temperature, T_g)。

1. 水的状态平衡图^[23,24]

物质有固、液、气三态,物质的状态与其温度和压力有关。水的状态平衡如图 1-1 所示。图中有三个区域,即水、水蒸气和冰,由三条实线分界线。 OK 是水蒸气 and 水的平衡线,即水在不同温度下的蒸气压曲线,称为沸腾线。 OL 是冰和水的平衡线,即融化线。 OS 是冰和水蒸气的平衡线,即升华线。三条曲线分别表示冰和水、水和水蒸气、冰和水蒸气两相共存时其压力和温度之间的关系。箭头分别表示冰融化成水,水蒸发成水蒸气和冰升华成水蒸气的过程。曲线 OK 的顶端点 K ,其温度为 $374\text{ }^\circ\text{C}$,称为临界点。当水蒸气的温度高于其临界温度 $374\text{ }^\circ\text{C}$ 时,无论怎样加大压力,水蒸气也不能变成水。三曲线的交点 O 为固、液、气三相共存的状态,称为三相点,其温度为 $0.01\text{ }^\circ\text{C}$,压力为 610.5 Pa 。在三相点以下,不存在液相,若将冰面的压力保持在 610.5 Pa 以下,且给冰加热,就会不经液相直接变成气相,这一

过程称为升华。

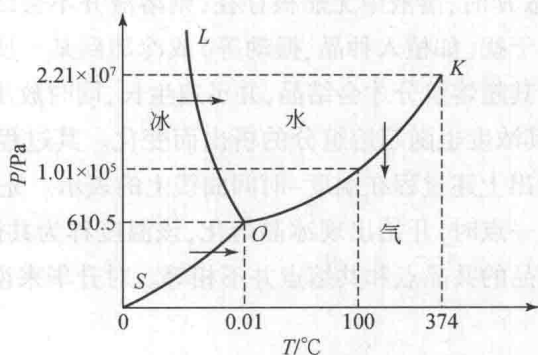


图 1-1 水的状态平衡

2. 溶液的冻结过程

图 1-2 所示为氯化钠水溶液的温度-质量分数图。图上的任意一点均表示溶液的某一状态,例如,点 A 表示温度为 T_1 , 质量分数为 ε_1 的氯化钠水溶液。线 BE 、 CE 为饱和和溶解度线,该线上的点所表示溶液的溶解度均处于饱和状态,该线上部区域的点所表示的溶液溶解度为未饱和状态,其下部的点为过饱和状态。

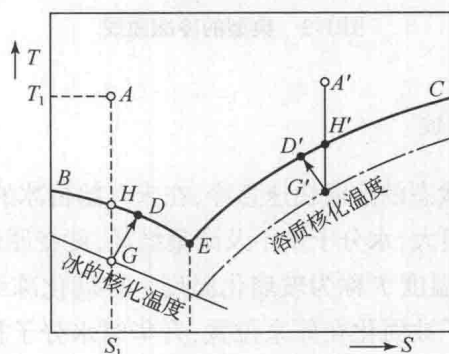


图 1-2 氯化钠水溶液的温度-质量分数图

若使状态为 A (温度 T_1 , 质量分数 ε_1) 的溶液冷却,开始时质量分数不变,温度下降,过程沿 AH 进行。冷却到 H 以后,如溶液中有晶核,则溶液中的一部分水会结晶析出,剩下的溶液的浓度将上升,过程将沿析冰线 BE 进行,直到点 E 。溶液质量分数达到其共晶浓度,温度降到共晶温度以下,溶液才全部冻结。 E 点称为溶液的共晶点。同理,若使状态为 A' 的溶液冷却,到达 H' 后先析出盐,然后沿析盐线

CE,一边析出盐一边温度下降,直到共晶点 E 才全部冻结。其过程线为 A'H'E。当溶液冷却到平衡状态 H 时,溶液中无晶核存在,则溶液并不会结晶,温度将继续下降,直到溶液受外界干扰(如植入种晶、振动等)或冷却到某一所谓核化温度,在溶液中产生晶核,这时其超熔组分才会结晶,并迅速生长,同时放出结晶热,使溶液温度升到平衡状态。其浓度也随超熔组分的析出而变化。其过程线为 AHGDE 或 A'H'G'D'E。图 1-3 给出上述过程在温度-时间曲线上的表示。完全冻结的溶液或制品,当温度升高至某一点时,开始出现冰晶熔化,该温度称为共熔点温度或简称共熔点。一般来说,制品的共晶点和共熔点并不相等。对升华来说,其温度必须低于共熔点。

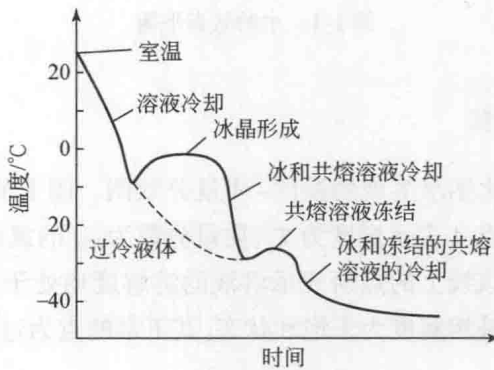


图 1-3 典型的冷冻曲线

3. 玻璃化冻结和脱玻

如图 1-4 所示, K 状态的溶液快速急冷,在未开始析冰的情况下温度降至 G 点以下,由于溶液的黏度很大,水分子来不及聚集结晶,就在原地被固化,此种冻结称为玻璃化冻结。G 点的温度 T_g 称为玻璃化温度。玻璃化冻结不形成结晶,亦无体积膨胀,组成物料分子被固化在原来位置,升华时水分子很难逸出,对于冻干来说是很不利的。因而需消除这种结晶。稀溶液的玻璃化冻结是不稳定的,如图 1-4 中 I、II、III 区。在急冷条件下获得的玻璃体中,不可避免地形成大量的细小晶核,急冷时来不及生长,一旦加热复温或在 T_g 附近长期保温退火,这些晶核可能长大,发生反玻璃化转变。图中 T_d 就是反玻璃化转变温度。图中的双点画线称为反玻璃化温度线。由图 1-4 还可看出,纯水的玻璃化温度为 -135°C 。这只有在冷却速率达 10^8°C/s 的数量级超急冷和小体积样品中才能实现。但随着溶液质量分数的增加 T_g 逐步上升,特别是含糖量高的溶液,或者物料的表层由于冷却速率快,很容易