

YAOPIN SHIPIN LENGDONG GANZAO SHOUCHE



# 药品食品



## 冷冻干燥手册

张福成 吴燕 徐荣◇主编

 军事医学科学出版社

# 药品食品

法律法规手册

（2015年10月1日实施）

中国法制出版社

医药(97)目录委员会编

中国医药出版社

# 药品食品冷冻干燥手册

主编 张福成 吴 燕 徐 荣  
编委 马亚中 刘丽平 刘 园 江 倩  
杜丽娜 李 欣 李 岑 何小稳  
吴 诚 林 敏 周 敏 姜庆伟

---

图书在版编目(CIP)数据

药品食品冷冻干燥手册/张福成,吴燕,徐荣主编.

-北京:军事医学科学出版社,2011.2

ISBN 978-7-80245-675-4

I. ①药… II. ①张… ②吴… ③徐…

III. ①药物贮藏-冰冻干燥-手册 ②食品贮藏-冰冻干燥-手册 IV. ①R954-62 ②TS205.7-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第254115号

---

出版:军事医学科学出版社

地址:北京市海淀区太平路27号

邮编:100850

联系电话:发行部:(010)66931051,66931049,63821166

编辑部:(010)66931039,66931127,66931038

86702759,86703183

传真:(010)63801284

网址:<http://www.mmisp.cn>

印装:北京市顺义兴华印刷厂

发行:新华书店

---

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:12.75

字数:324千字

版次:2011年4月第1版

印次:2011年4月第1次

定价:35.00元

---

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

# Preface 前言

干燥是人类最古老的一种保存食物和草药的方法。干燥的方法很多,如晒干、烘干、煮干、晾干、喷雾干燥、真空干燥、冷冻干燥等。其中唯有冷冻干燥法是保存有生命物质的最理想方法。Altmann 在 1890 年利用冷冻干燥保存了一部分生物器官,从而实现冷冻干燥在医药领域的应用。第二次世界大战时,由于输血的需要以及抗生素需求的急剧增加,冷冻干燥技术开始广泛应用于医药工业。此后的几十年间,世界各国用冷冻干燥方法生产的化学药品越来越多,乃至在一些药用原料、新药,甚至食品加工方面,也采用真空冷冻干燥的方法来提高产品质量。1960 年以后,国内开始引进真空冷冻干燥技术,但基本上局限于生化制药及化学药品领域。如今随着材料科学、生物科学、生命科学的迅猛发展,冷冻干燥已广泛应用于化学、制药工业、食品工业和科学研究等方面。自 20 世纪 90 年代以来,生物药品的出现和发展,对冷冻干燥提出了许多新的要求,迫使其向更精更深入的方向发展。

冷冻干燥已经成为 21 世纪一种重要的应用技术,为了提高生产者和研究者对该项工艺技术的认识、掌握工艺过程基本要素、指导研发与生产进而提高产品质量,我们有针对性地全面阐述了冷冻干燥技术的理论和实践。目前国内已有一些著作介绍了冷冻干燥的一般

原理和基本过程,但是还少见既注重于药品生产研发又注重于食品冷冻干燥技术应用的相关著作出版。针对目前同类著作的情况,我们着重介绍了药品和食品冻干生产工艺和研究方法,深入浅出地介绍了冷冻干燥的原理、实验型以及工业生产的常用设备,冻干的基本过程;详细阐述了药品冷冻干燥的处方研究,冻干制剂的一般研究方法以及新型冻干制剂的工艺解析;并且对冷冻干燥在食品工业领域的应用进行了详细的实例讲解。

这本《药品食品冷冻干燥手册》可以方便有关领域的科研机构、大专院校、药品食品生产企业从事研发、教学、生产与管理方面的人员阅读和参考使用。全书共分为八章,介绍了冷冻干燥原理及相关理论、冷冻干燥设备及冻干基本过程、药品冻干的常用溶剂系统、药品冷冻干燥工艺放大及工业化生产原则、制剂冻干过程的解析、冻干制剂质量控制、冻干食品的发展和应用,以及各类食品的冻干实例解析。

在此,对参与编著《药品食品冷冻干燥手册》的所有编者以及负责该书的汇编和审校的林敏同志表示衷心的感谢,同时也对参与修改和审校的研究生卢彦芳、靳芳庆表示衷心的感谢。该书的出版得到了国家自然科学基金项目(30901870和81000660)的资助,在此表示衷心的感谢。

由于冷冻干燥涉及的内容宽广,且正处于深入发展的阶段,加之编者水平所限和时间仓促,书中内容难免存在不尽人意或者欠妥之处,衷心希望读者批评指正。

张福成  
2011年1月1日

# Contents 目 录

第一章 绪论 .....	( 1 )
第一节 冷冻干燥的历史 .....	( 1 )
第二节 冷冻干燥的特点 .....	( 2 )
第三节 冻干技术在医药、食品工业等方面的广泛 应用 .....	( 4 )
一、冻干技术在医药医疗方面的应用 .....	( 4 )
二、冻干技术在食品工业方面的应用 .....	( 6 )
三、冻干技术在材料学方面的应用 .....	( 7 )
第二章 冷冻干燥的基本原理及相关理论 .....	( 10 )
第一节 冷冻干燥的基础概念及参数 .....	( 10 )
一、冷冻干燥过程的重要参数 .....	( 10 )
二、分子平均自由程 .....	( 12 )
三、共熔点/玻璃转化温度/塌陷温度的测量方法 .....	( 16 )
第二节 真空冷冻干燥的基本原理 .....	( 26 )
一、水的三相平衡图 .....	( 26 )
二、冷冻干燥曲线及其分析 .....	( 27 )
三、真空条件 .....	( 32 )
四、温度条件 .....	( 36 )
五、能量条件 .....	( 37 )

<b>第三章 冷冻干燥设备及冷冻干燥基本过程</b>	( 41 )
<b>第一节 冷冻干燥机的基本组成</b>	( 41 )
一、制冷系统	( 41 )
二、真空系统	( 47 )
三、加热系统	( 52 )
四、控制系统	( 53 )
<b>第二节 冷冻干燥设备及常见问题维修</b>	( 56 )
一、实验室用的小型冷冻干燥设备	( 56 )
二、中间试验型冷冻干燥设备	( 58 )
三、药品冷冻干燥设备	( 59 )
四、食品冷冻干燥设备	( 62 )
五、冻干机常见故障及维护	( 63 )
<b>第三节 冷冻干燥基本过程</b>	( 70 )
一、预冻阶段	( 70 )
二、准备阶段	( 85 )
三、升华干燥阶段	( 85 )
四、解吸干燥阶段	( 88 )
五、冻干终点判断及冻干后处理	( 89 )
六、冻干过程的控制	( 92 )
<b>第四章 冷冻干燥的溶剂系统</b>	( 98 )
<b>第一节 溶剂</b>	( 98 )
一、注射用水	( 99 )
二、非水溶剂	( 100 )
<b>第二节 非水溶剂在冷冻干燥中的作用</b>	( 106 )
一、增加药物的润湿性和溶解性	( 107 )



二、增加样品溶液的稳定性 .....	(108)
三、便于制备样品溶液 .....	(109)
四、增加无菌保证 .....	(110)
第三节 非水溶剂的影响 .....	(113)
一、对冻干系统的影响 .....	(113)
二、对冻干产品复水性质的影响 .....	(119)
三、冻干产品中的溶剂残留 .....	(119)
四、溶剂的毒性、操作、安全、贮藏问题 .....	(124)
五、溶剂供应商的选择及质量控制 .....	(135)

## 第五章 药品冷冻干燥工艺放大及冻干粉针工业化

生产原则 .....	(138)
第一节 冷冻干燥中试放大过程存在的问题 .....	(139)
一、装置基本性能的差异 .....	(139)
二、实验型冻干机与生产装置在传热上的差异 .....	(140)
三、温度传感器的测点位置及压力温度的校正 .....	(140)
四、样品瓶传热及升华速度的理论解析 .....	(141)
第二节 实验型冻干机和生产型冻干机的相关性研究 .....	(144)
一、纯水的失重研究 .....	(148)
二、辐射率及隔板传热系数的确定 .....	(150)
三、应用5%甘露醇溶液处方确定传质系数 .....	(151)
四、5%甘露醇溶液的模拟实验 .....	(153)
五、对LDH处方的实际对比研究 .....	(156)
第三节 冻干曲线的优化和推理 .....	(160)
一、实验安排和设计 .....	(160)
二、冷冻干燥工艺的重现性评价 .....	(164)

三、工业生产冻干工艺的验证 .....	(167)
四、实验室(或中试)与工业生产冻干机的比较 .....	(168)
第四节 实验型冻干机冻干工艺在生产装置上放大 ..	(169)
一、放大时各影响因素 .....	(169)
二、传热量与各因素之间的关系 .....	(169)
三、中试放大工艺的实验研究 .....	(170)
四、生产装置放大方法 .....	(173)
第五节 冻干粉针工业化生产一般原则 .....	(175)
第六章 药品冷冻干燥概述 .....	(180)
第一节 药品的真空冷冻干燥 .....	(180)
一、冻干制品的结构特征 .....	(180)
二、药品冷冻干燥的主要工艺路线 .....	(182)
三、冻干药品的配方和处方设计 .....	(183)
四、药品冻干的一些特殊问题 .....	(184)
第二节 冻干制剂研究的一般方法 .....	(188)
一、测定共熔点 .....	(189)
二、预冻速率 .....	(190)
三、选择各阶段干燥条件 .....	(192)
四、冻干终点的确定 .....	(194)
五、样品冷冻干燥工艺的确认与优化 .....	(196)
六、冻干样品质量评价 .....	(200)
七、制剂冻干工艺研究实例 .....	(200)
第三节 冻干药物溶解性质 .....	(203)
一、药物的溶解理论 .....	(203)
二、增溶的方法 .....	(212)
三、有机溶剂对冻干的影响 .....	(220)

第四节 药品冷冻干燥保护剂和添加剂 .....	(226)
一、糖/多元醇类保护剂 .....	(228)
二、聚合物类保护剂 .....	(232)
三、表面活性剂类保护剂 .....	(234)
四、氨基酸类保护剂 .....	(235)
五、其他添加剂 .....	(237)
第五节 冻干技术常见问题及解决方法 .....	(241)
一、喷瓶及破瓶 .....	(241)
二、结晶及掉底或破底 .....	(243)
三、产品上升及跳塞 .....	(245)
四、溶剂回流及分层 .....	(246)
五、产品外观及含水率不符合要求 .....	(247)
六、部分回溶及澄明度问题 .....	(250)
七、制品融化或发泡 .....	(251)
八、生物活性物质失活及含量不均或偏低问题 .....	(252)
九、复溶后不溶性微粒不合格 .....	(253)
第七章 制剂冻干工艺解析 .....	(257)
第一节 中药冻干制剂 .....	(257)
一、与中药冻干有关的技术指标 .....	(257)
二、中药制剂的冻干损伤 .....	(260)
三、中药粉针剂 .....	(262)
四、其他 .....	(262)
第二节 生物制品的冻干 .....	(263)
一、蛋白质和激素的冷冻干燥 .....	(263)
二、活疫苗和减毒活疫苗的冷冻干燥 .....	(269)
三、血液制品的冷冻干燥 .....	(274)

第三节 新型冻干制剂 .....	(277)
一、冻干速溶制剂 .....	(277)
二、脂质体的冻干 .....	(282)
三、冻干乳剂 .....	(285)
四、冻干纳米粒 .....	(289)
五、纳米混悬剂 .....	(294)
第四节 冻干实例 .....	(295)
一、人参的冻干研究 .....	(295)
二、红细胞冻干 .....	(296)
三、口腔崩解片的冻干研究 .....	(298)
第八章 食品的冷冻干燥 .....	(306)
第一节 概述 .....	(306)
一、冷冻干燥食品的概念 .....	(306)
二、冷冻干燥食品的分类和特点 .....	(307)
三、冻干食品的优缺点和困难 .....	(308)
四、冷冻干燥食品的发展现状和前景 .....	(310)
第二节 食品冷冻干燥工艺 .....	(315)
一、预处理阶段 .....	(315)
二、冷冻干燥阶段 .....	(318)
三、包装与储存 .....	(321)
四、复水阶段 .....	(325)
第三节 冷冻干燥在食品中的应用 .....	(325)
一、冷冻干燥果蔬制品 .....	(325)
二、冷冻干燥肉及水产品 .....	(342)
三、冷冻干燥蛋白制品和液态食品 .....	(347)
四、微波冷冻干燥制品 .....	(362)

附录 1	专业术语 .....	(373)
附录 2	相关计量单位换算表 .....	(377)
附录 3	水饱和蒸气压力表及不同温度条件下化合物的 蒸气压 .....	(379)

# 第一章

---

## 绪 论

### 第一节 冷冻干燥的历史

冷冻干燥 (freeze-drying, lyophilization) 全称真空冷冻干燥 (vacuum freeze-drying, 简称冻干), 是将含有大量水分的物质, 预先进行降温冻结成固体, 在真空条件下使冰直接升华为蒸汽而进行干燥的方法。因为是利用升华达到去除水分的目的, 所以也可称作升华干燥。冷冻干燥后物质留在冻结时的骨架中, 体积不变, 疏松多孔而具有速溶性和快速复水性。

冷冻干燥是一门古老的现代技术, 早在 1811 年即应用于生物体的脱水; 1909 年用于保存菌种、病毒和血清; 1935 年首次将主动加热方法应用于升华阶段, 使真空冷冻干燥过程大为强化, 缩短了干燥时间, 从而能将其应用于工业化大生产。1940 年, 冻干人血浆开始投入市场, 并在第二次世界大战中获得了广泛应用, 挽救了数百万人的生命。1943 年, 最原始的真空冷冻干燥食品的设备出现在丹麦。1958 年第一届国际冷冻干燥会议的召开有力地促进了对冻干过程物理化学基础和工业应用研究, 同时使冷冻干燥技术开始广泛应用于食品、医药、建材等行业。我国的冷冻干燥技术起步较晚, 1951 年在上海设计成功, 20 世纪 80 年代后随着市场需求增加才迅速普及应用。

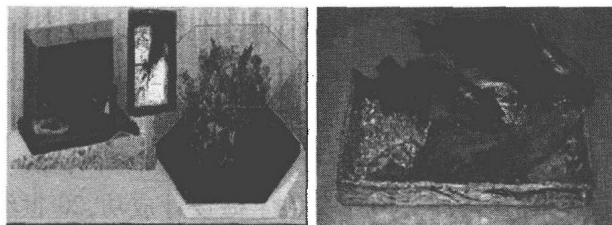
进入 21 世纪后,人们对消费品的品质将提出更高的要求,这将有力地推动真空冷冻干燥技术的进一步发展,使其应用规模不断扩大、应用领域不断扩展,真空冷冻干燥已成为 21 世纪重要的应用技术。

## 第二节 冷冻干燥的特点

1. 低温低压 冷冻干燥在低温低压下进行,低温可以避免物料中热敏成分分解变质,同时低压缺氧又可以避免物料中的易氧化成分氧化变质,因此对于许多热敏易氧化的物质特别适用。如蛋白质、微生物之类经过冷冻干燥不会发生变性或失去生物活力;食品的营养成分和风味损失很少,可以最大限度地保留原有的成分、味道、色泽和芳香。

2. 挥发性成分损失少 在低温干燥的条件下,物质中一些易挥发性成分损失很少,适合一些化学产品、药品和食品的干燥。

3. 物料性质不变 在冻结的状态下进行干燥,微生物的生长和酶的作用受到抑制,物料能够保持原来的性状,并且物料的体积几乎保持不变,不会发生浓缩现象。正因为冷冻干燥能使物料保持原有的结构,所以在考古和档案保存方面有特定的应用价值。



4. 溶解性和复水性好 物料在升华脱水以前先经冻结,形成稳定的固体骨架,所以水分升华以后,固体骨架基本保持不变,干产品不失原有的固体结构,保持着原有形状,多孔结构的产品呈海绵状具有很理想的速溶性和快速复水性,冻干结构如图 1-1 所示。

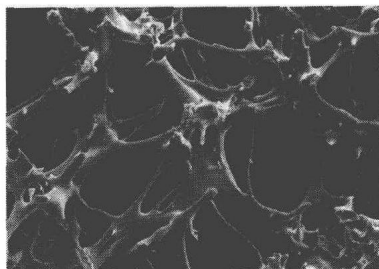


图 1-1 冻干结构

5. 避免表面硬化 物料中水分在预冻以后以冰晶的形态存在,原来溶于水的无机盐之类的溶解物质被均匀分配在物料之中。冰升华分散在体系中的溶解物质不会发生迁移,避免了一般干燥方法中因物料内部水分向表面迁移所携带的无机盐在表面析出而造成表面硬化的现象。

6. 易于无菌操作 经冷冻干燥的药品容易实现无菌操作,药液采用无菌水溶液调配,且通过除菌过滤、灌装,在冻干设备封闭操作,洁净度高,减少杂菌和微粒的污染。低压缺氧的条件下,还能灭菌或抑制某些细菌的活力,临床效果好,过敏现象、副作用少。

7. 脱水彻底 冷冻干燥能排除 95% ~ 99% 的水分,使干燥后产品能长期保存而不致变质。因脱水彻底、重量轻,适合长途运



输和长期保存。在常温下采用真空包装保质期可达3~5年。冷冻干燥是保存生物特性敏感的组织及组织成分的最佳方法。因此,冷冻干燥技术目前在医药工业、食品工业和其他部门得到广泛的应用。

8. 长期贮存 真空冷冻干燥的主要缺点是设备的投资和运转费用高,冻干过程长,产品成本高,但由于冻干后产品重量减轻运输费用减少了,能长期贮存,减少了物料变质损失,使某些农副产品经加工后减少了资源的浪费,这方面的优势使冷冻干燥的缺点得到了部分弥补。

### 第三节 冻干技术在医药、食品工业等方面的广泛应用

由于冷冻干燥技术与其他的干燥方法相比具有许多优点,近年来在医药医疗、食品工业以及新材料等方面的应用日益广泛,并且取得了良好的经济效益,下面将从医药医疗、食品工业等方面进行详细介绍。

#### 一、冻干技术在医药医疗方面的应用

##### (一)真空冷冻干燥在药品方面的应用

真空冷冻干燥主要适用于以下几种制剂:(1)理化性质不稳定,耐热性差的制品;(2)细度要求高的制品;(3)灌装精度要求高的制剂;(4)使用时能迅速溶解的制剂;(5)经济价值高的制剂。

1. 在化学药品生产中的应用 常用冻干法生产的药品多为注射剂,以抗生素、循环器官用药、中枢神经用药、维生素类和肿瘤用药为多,例如氨苄青霉素钠、链霉素、琥乙红霉素、艾司唑仑、丁洛地尔、尼莫地平、氟罗沙星等。

2. 在中药生产方面的应用 常用冻干法加工的中草药有人