

高等学校试用教材

冷冻干燥技术

赵鹤皋 林秀诚 编著

The lower half of the cover features a large, abstract graphic composed of several overlapping triangles in shades of dark grey and black, creating a sense of depth and geometric structure.

高等学校试用教材

冷冻干燥技术

赵鹤皋 林秀诚 编著

华中理工大学出版社

内容提要

本书内容包括①制冷、真空技术基础；②冷冻干燥基本理论、实用技术；③冻干设备的设计、使用、操作技术。

本书可作为高等学校制冷、兽医、制药、食品工艺等专业的教材，也可供从事冷冻干燥技术和设备设计、制造、运行的科技人员参考与自学之用。

高等学校试用教材 冷冻干燥技术

赵鹤皋 林秀诚编著

责任编辑 杨元庆

*

华中理工大学出版社出版发行

(武昌喻家山)

新华书店湖北发行所经销

华中理工大学出版社沔阳印刷厂印刷

*

开本：850×1169 1/32 印张：7.5 插页：6 字数：185 000

1990年5月第1版 1990年5月第1次印刷

印数：1—1 500

ISBN7-5609-0400-9/TK·15

定价：1.70元

前 言

“冷冻干燥技术”作为高等学校的一门课程或专题讲授在我国还是近年来的事。本书是作者在近几年来讲授制冷及低温技术专业的“冷冻干燥技术”课程的基础上，总结多年来研制冻干机的成果而编著的。

本书主要阐述冷冻干燥技术的基本理论、各类制品的冻干技术、检测方法及冻干设备的设计。为了适应其他非制冷专业学生和运行操作人员阅读需要，还介绍了制冷技术、真空技术的基础知识、冻干产品的质量分析和冻干设备的使用维护方面的内容。各校在使用中可根据专业性质和学时数进行删节。

本书由华中理工大学赵鹤皋、林秀诚编写，赵鹤皋统稿，由武汉生物制品研究所陈畴和华中理工大学郑贤德担任主审。

在本书的编、审过程中得到各方面的支持和帮助，特此致谢。

限于编写人员的水平，书中错误和缺点在所难免，恳切欢迎读者批评指正。

编者 1988.10.

目 录

绪论	(1)
第一章 冷冻干燥基础	(5)
第一节 水和溶液的一些性质	(5)
第二节 溶液的冷冻干燥过程	(8)
第三节 传热学基础	(18)
第二章 真空技术基础	(28)
第一节 真空和真空度	(28)
第二节 气体分子的热传导	(30)
第三节 气体的流动	(32)
第四节 真空的获得	(38)
第五节 真空阀	(48)
第六节 真空系统	(51)
第七节 真空密封材料和真空泵油	(59)
第三章 制冷技术基础	(62)
第一节 制冷技术中的热力学基础	(62)
第二节 蒸汽压缩式单级制冷循环	(65)
第三节 两级压缩及复叠式蒸汽制冷循环	(75)
第四节 制冷剂 载冷剂	(84)
第五节 活塞式制冷压缩机	(93)
第六节 制冷设备	(101)
第七节 制冷自控元件	(115)
第八节 冷冻干燥机的制冷系统	(127)
第四章 冷冻干燥设备	(129)
第一节 概述	(129)

第二节	干燥箱	(132)
第三节	水汽凝结器(冷阱)	(144)
第四节	冻结装置和方法	(152)
第五节	加热系统及设备	(157)
第六节	冻干机的监控	(160)
第五章	冷冻干燥技术	(169)
第一节	生物制品、药品的冻干流程	(169)
第二节	清洗和消毒	(170)
第三节	添加剂	(173)
第四节	分装和密封	(175)
第五节	冻干曲线的制定	(178)
第六节	食品的冻干	(181)
第七节	标本的冻干	(186)
第八节	生物组织的冻干	(188)
第九节	循环压力冻干法	(192)
第十节	冻干产品的质量分析	(196)
第十一节	冻干机故障分析及处理	(198)
第六章	冷冻干燥测量技术	(203)
第一节	温度测量	(203)
第二节	真空测量	(212)
第三节	共晶点的测量	(218)
第四节	气压测量法	(225)
第五节	冻干产品的残余水分测量	(226)
	参考文献	(233)

绪 论

冷冻干燥是将含水物质，先冻结成固态，而后使其中的水分从固态升华成气态，以除去水分而保存物质的方法。

这种干燥方法与通常的晒干、烘干、煮干、喷雾干燥及真空干燥相比有许多突出的优点，如：

(1) 它是在低温下干燥，不使蛋白质、微生物之类产生变性或失去生物活力。这对于那些热敏性物质，如疫苗、菌种、毒种、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损失很小，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，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性状。

(5) 因系真空下干燥，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%的水分，制品的保存期长。

总之，冷冻干燥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一些方面：

(1) 生物制品、药品方面：如抗菌素、抗毒素、诊断用品和疫苗等。

(2) 微生物和藻类方面：如酵母、酵素、原生动、微细藻

类等。

(3) 生物标本、活组织方面：如制作各种动植物标本，干燥保存用于动物异种移植或同种移植的皮层、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：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) 其他：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、土壤冻干后保存，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、淹坏的书籍稿件等用冻干法干燥，能最大限度地保持原状等。

冷冻干燥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，将冷冻干燥作为科学技术还是近百年来事。1890年阿特曼(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，采用冷冻干燥法冻干了各种器官和组织。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年谢盖尔(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。

1912年卡瑞尔(Carrel)首先提出用冻干技术为外科移植保存组织。

1935年第一台商业用冻干机问世。1940年冻干人血浆开始投入市场。第二次世界大战中，由于需要大量的冻干人血浆和青霉

素，因而冻干在医药、血液制品等方面的应用得到迅速发展。艾尔塞(Elser)、弗洛斯道夫(Flosdorf)、格雷夫斯(Greaves)和他们的同事们，一方面进行冻干基础理论的研究，一方面进行装置大型化、现代化的改进，使冻干技术从实验室阶段向工业生产和产品商品化发展。战后，冻干法又迅速扩展到各种疫苗、药品等领域。

1930年弗洛斯道夫进行了食品冻干的试验，1949年他在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。二次世界大战后，英国食品部在阿伯丁(Aberdeen)的试验工厂也进行了食品冻干的研究。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，证明冻干法用于食品加工是一种能获得优质食品的方法。随后在美、日、英、加等国相继建立起冻干食品的工厂，到1965年全球已有食品冻干厂50多家，后来随着越南战争的需要，美国军需订货增多，加之冻干工艺的改进，生产成本降低，在日、美等国食品冻干的发展就更为迅速。现在冻干食品除在宇宙航行、军队、登山、航海、探险等特殊场合受到欢迎外，在一般民用食品中也确立了稳固的地位。1985年仅日本就有25家公司生产冻干食品，其总销售额为1700亿日元。

随着冻干技术的应用和发展，冻干机理和技术的研究也随之发展起来。1949年弗洛斯道夫出版了他的世界上第一本有关冻干技术及理论的专著。1951年和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C₁委员会的学术内容之一。

经过约半个世纪的发展，冻干设备和技术已趋于完善。现代先进的冻干设备不仅能满足各种冻干工艺加工的要求，在操作控制上已成功地采用了电子计算机全自动控制；在工艺上发明了为改善加热条件，缩短冻干周期的循环压力法，调压升华法和监控干燥结束的压力检查法；在医药品冻干中，可在真空条件下对小瓶自动加塞，对安瓿的自动熔封等。此外冷冻干燥还应用于非水

溶液的干燥。

当然冻干技术还有许多尚待解决的问题。如妨碍冻干技术更为广泛应用的障碍是生产成本高。因此如何缩短冻干周期、进行能源的综合利用、强化装置的功能，降低设备造价都是冻干行业特别是食品冻干行业发展需要解决的重要课题。

在我国，解放前只在实验室用简易的冻干装置进行保存菌毒种的试验。1953年卫生部所属北京、武汉两生物制品研究所先后安装了大型冻干设备，迈开了我国生物制品冻干工业化的第一步。后来在其他日用、兽用生物制品厂、生化药厂等制药行业得到发展，目前全国大约有200家左右的工厂和研究单位使用冻干机进行生物制品、医药品的生产和研究。

在食品冻干方面，60年代后期在北京、上海、大连等地相继建立了一些实验性冻干设备，70年代中期在上海建立了年产300吨的食品冻干车间。但是由于当时我国人民生活水平低，人们有爱吃新鲜食品的习惯，冻干食品在国内市场不大；而当时的“闭关锁国”政策，冻干食品也未能打入国际市场，致使这些工厂相继停产。现在除北京、福建、广东、青岛等地还在生产销售的蘑菇、调料以外，食品冻干几乎没有发展。我国可用于冻干加工的食品资源特别是土特产十分丰富，如豆制品、蘑菇、苔菜、猕猴桃、椰汁、大蒜、茶叶、蜂蜜等产品在世界上都是有名的。随着党的对外开放、对内搞活政策方针的贯彻和我国人民食品结构的改变，食品冻干业在我国将会得到迅速发展。

第一章 冷冻干燥基础

第一节 水和溶液的一些性质

一、水的状态平衡图

物质有固、液、汽三态。物质的状态与其温度和压力有关。图1-1示出水(H_2O)的状态平衡图。图中 OA 、 OB 、 OC 三条曲线分别表示冰和水、水和水蒸汽、冰和水蒸汽两相共存时其压力和温度之间的关系。分别称为溶化线、沸腾线和升华线。此三条曲线将图面分成 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 分别表示冰溶化成水, 水汽化成水蒸汽和冰升华成水蒸汽的过程。曲线 OB 的顶端有一点 K , 其温度为 $374^{\circ}C$, 称为临界点。若水蒸汽的温度高于其临界温度 $374^{\circ}C$ 时,

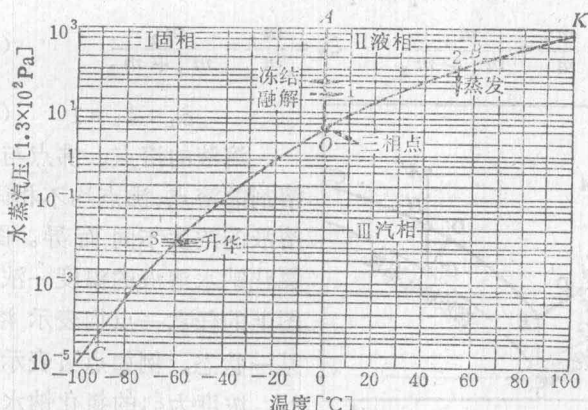


图1-1 水的状态平衡图

无论怎样加大压力, 水蒸汽也不能变成水。三曲线的交点 O , 为固、液、汽三相共存的状态, 称为三相点, 其温度为 $0.01^{\circ}C$, 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汽相，这一过程称为升华。

二、溶液及其结晶过程

1. 溶液

一种或几种物质以分子或离子状态均匀地分布于另一种物质中，所得到的均匀的、稳定的液体叫做溶液。构成溶液的组分有溶质、溶剂之分，习惯上将占较大比例的组分称为溶剂，占较小比例的组分称为溶质。由水与其他物质组成的溶液称为水溶液，一般将水溶液中的水称为溶剂，而不论其在溶液中比例的多少。

为了说明一种溶液，除了基本参数（例如压力、温度）外，还需指出它的成分（或浓度）。表示溶液成分的方法很多，最常用的是用质量成分表示。对于二元溶液（即两种组分组成的溶液），如用 ξ_1 、 ξ_2 分别表示第一组分和第二组分的质量成分，用 m_1 、 m_2 分别表示相应的质量，则

$$m_1 + m_2 = m \quad (1-1)$$

$$\xi_1 = \frac{m_1}{m} = \frac{m_1}{m_1 + m_2} \quad \xi_2 = \frac{m_2}{m} = \frac{m_2}{m_1 + m_2} \quad (1-2)$$

$$\xi_1 + \xi_2 = 1 \quad (1-3)$$

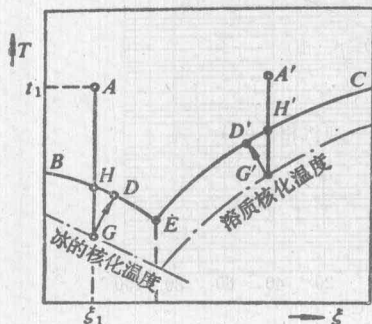


图1-2 氯化钠水溶液的温度—浓度图

溶液的熔点、沸点与其溶质溶剂的熔点、沸点均不相同，且随溶液的浓度不同而异。图1-2为氯化钠水溶液的温度—浓度图。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 ，浓度为 ξ_1 的氯化钠水溶液。线BE、CE为饱和溶解度线，该线上的点所表示的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的溶解度为

未饱和状态，其下部的为过饱和状态， E 点称为溶液的共晶点。

2. 溶液的结晶过程

使状态为 A （温度 t_1 ，浓度 ξ_1 ）的溶液冷却，开始时浓度 ξ_1 不变，温度下降，过程沿 AH 进行，冷却到 H 以后，如溶液中有“种冰”（或晶核），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 ，溶液浓度达到其共晶浓度，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 $A'-H'-E$ 。

若溶液冷却到平衡状态时，溶液中无“晶核”存在，则溶液并不会结晶，温度将继续下降，直到溶液由于外界干扰（如植入“种晶”、振动等）或冷却到某一所谓核化温度 $T_{s..}$ ，在溶液中产生晶核，这时其超溶组分才会结晶，并迅速生长，同时放出结晶热，使溶液温度升到平衡状态。其浓度也随超溶组分的析出而变化。其过程线为 $A-H-G-D-E$ 或 $A'-H'-G'-D'-E$ 。

三、冻干产品的溶液

一般来说，冻干产品的溶液是由主要功能组分（如药用成

表1-1 一些饱和溶液的共溶温度

溶液名称	摩尔溶解度(30℃时)	观察共溶温度(℃)	计算温度(℃)
甲基芬尼定磷酸盐	1.953	-4.29	-3.97
吩妥胺磷酸盐	0.120	-0.75	-0.88
甘露醇	1.0	-2.24	
乳糖	0.6	-5.40	
氯化钠	6.21	-21.6	-24.0
氯化钾	4.97	-11.1	-12.66
溴化钾	5.93	-12.9	-13.26
甘油水	—	-46.5	
二甲亚砜水	—	-73	

分)、多种添加组分(如抗氧化剂、填充剂等等)和蒸馏水混合而成的胶体悬浮液。它与一般能互溶的溶液不完全相同,具有一系列的低共熔点温度。对于冻干加工来说,需要确定一个较高的安全操作温度,使得在该温度以上时,产品中存在未冻结的液体;而在该温度以下时,产品将全部冻结,这个温度就是冻干产品的共熔点温度。一些产品的共熔点温度列于表1-1。

第二节 溶液的冷冻干燥过程

为了有利于干燥,一般冻干产品溶液配制成含固体物质4%~15%的稀溶液。这种溶液中的水,大部分是以分子形式存在于溶液中的自由水;少部分是吸附于固体物质晶格间隙中或以氢键方式结合在一些极性基团上的结合水;至于固定于生物体和细胞中的水,大部分也是可以冻结和升华的自由水,当然也含有一些不能冻结、很难除去的结合水。冻干的目的是在低温、真空环境中除去物质中的自由水和一部分吸附于固体晶格间隙中的吸附水。因此冷冻干燥过程一般分三步进行,即预冻结、升华干燥(或称第一阶段干燥)、解析干燥(或称第二阶段干燥)。

一、预冻结(预冻)

预冻就是将溶液中的自由水固化,赋予干后产品与干燥前有相同的形态,防止抽空干燥时起泡、浓缩、收缩和溶质移动等不可逆变化产生,减少因温度下降引起的物质可溶性降低和生命特性的变化。

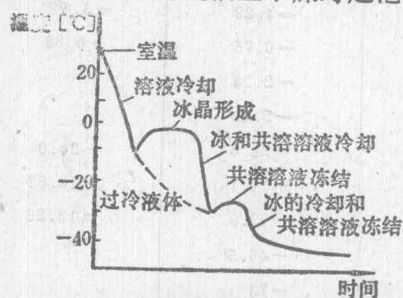


图1-3 典型的冷冻曲线

溶液的冻结过程如图1-3所示。溶液需过冷到冰点以下,其内产生晶核以后,自由水才开始以纯冰的形式结晶,同时放出结晶热

使其温度上升到冰点，随着晶体的生长，溶液浓度增加，当浓度达到共晶浓度，温度下降到共晶点以下时，溶液就全部冻结。

溶液结晶的晶粒数量和大小除与溶液本身性质有关外，还与晶核生成速率和晶体生长速率有关，而这两者又都随冷却速度和温度而变化。一般来说，冷却速度愈快、过冷温度越低，所形成的

晶核数量越多，晶体来不及生长就被冻结，此时所形成的晶粒数量越多，晶粒越细；反之晶粒数量越少，晶粒越大。图1-4示出水的结晶速率与温度的关系。

由图可见：在接近 0°C 时，晶核生成速率很小，但生长速率却迅速增加。因此如果让溶液在接近

0°C 冻结，则会得到粗而大的结晶。若使之在较低温度下结晶，则将得到量多粒小的晶体。

晶体的形状也与冻结温度有关。在 0°C 附近开始冻结时，冰晶呈六角对称形，在六个主轴方向向前生长，同时还会出现若干副轴，所有冰晶连接起来，在溶液中形成一个网络结构。随着过冷度的增加，冰晶将逐渐丧失容易辨认的六角对称形式，加之成核数多，冻结速度快可能形成一种不规则的树枝型，它们有任意数目的轴向柱状体(轴柱)，而不象六方晶型那样只有六条。最高冷却速度时获得渐消球晶，它是一种初始的或不完整的球型结晶，通过重结晶可以再完成其结晶过程。

生物体液(如血液血浆、肌肉浆液、玻璃体液等)结冰形成的结晶单元，往往与单一成分的水溶液形成的冰晶类型相似。结晶类型主要取决于冷却速度和体液浓度，例如血浆、肌肉浆液等在正常浓度下结冰时，在较高零下温度、慢冷却速度下形成六方结晶单元，快速冷却至低温时形成不规则树枝状晶体。

细胞悬浮液(如红血球、白血球、精子、细菌等悬浮于蒸馏

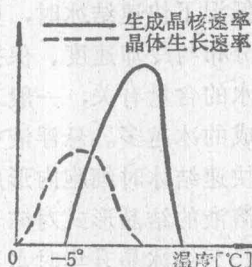


图1-4 水的结晶速率

水、血浆或其他悬浮介质中），在高零下温度缓慢结冰时，悬浮液中大量的冰生长，将细胞挤在两冰柱之间的狭窄管道中，管道内的悬浮介质因水析出结冰而溶质浓缩，细胞内的水通过细胞膜渗透出细胞，又造成细胞内溶质的浓缩。与此同时，胞外冰的生长，还将迫使细胞物质体积缩小、变形。但此时细胞内不结冰。当在低温下快速结冰时，则细胞内将形成胞内冰，冰的大小、形状和分布与冷却速度、保护剂的存在与否、保护剂的性质以及细胞内水的含量有关，一般来说，冷却速度越快、温度越低，细胞内形成的冰越多。悬浮液中添加象蔗糖之类的非渗透保护剂，可以使快速结冰时细胞内形成的冰数目减少。

溶液的结晶形式对冻干速率有直接影响。冰晶升华后留下的空隙是后续冰晶升华时水蒸汽的逸出通道，大而连续的六方晶体升华后形成的空隙通道大，水蒸汽逸出的阻力小，因而制品干燥速度快；反之树枝形和不连续的球状冰晶通道小或不连续，水蒸汽靠扩散或渗透方能逸出，因而干燥速度慢。因此仅从干燥速率来说慢冻为好。

冻结对细胞和生命体的破坏作用的机理，目前研究不够，也无统一的看法。在为数众多的看法中有代表性的看法是：造成细胞死亡的主要原因是溶质、特别是特殊溶质（如结构蛋白）的浓缩、细胞脱水和胞内冰的形成。

在溶液结冰过程中，水析出结冰，剩下的溶液浓度增加。我们知道，反应物的浓度增大，能促使其化学反应速度加快。此外，溶质的沉淀，还会引起pH值的变化，结冰时环境的变化，可能引起蛋白质等生物大分子变性增大。如果这些变化中的某些成为不可逆的，就会导致细胞的死亡。

在高零下温度慢速冷却时，细胞内虽不结冰，但细胞外水结冰后，蒸汽压降低，造成细胞内外的蒸汽压差，细胞内的水通过细胞膜渗透到胞外，造成细胞脱水。冻结的速度越慢，渗透的时间越长，其脱水也越厉害。这种情况发生在高渗性（指水）的细

胞中。

有人认为，胞内冰的形成，引起胞内溶质的浓缩或细胞膜的破裂，是造成细胞死亡的原因。这种观点已为一些实验所证实，但其通用性尚待进一步研究。然而，对于许多物质来说，胞内冰的形成对细胞的损害是明显的。

上述机理均尚不具普遍性，在冻干的实践中还需根据具体条件进行分析和实验验证，找出合适的冻结速度。

此外，冻结的速率还与冻结设备的种类、能力和传热介质等有关。据爱德华冻干手册介绍，对于10mm厚的产品，冷冻到 -25°C 的最佳冷冻速度、最佳结晶结构和较快的干燥时间是：在冻干机外部的风冷箱式冻结箱中冻结为1~2小时；壳状冻结器用酒精作传热介质时，若用机械制冷则为10~20分钟，若用干冰制冷则为5~10分钟；垂直冻结器若用液体冷却时则为5~10分钟，若用气体冷却时则为15~20分钟；在冻干机干燥箱内冻结用搁板冷冻时为1~1.5小时。

二、升华干燥

升华干燥也称第一阶段干燥。将冻结后的产品置于密闭的真空容器中加热，其冰晶就会升华成水蒸汽逸出而使产品脱水干燥。干燥是从外表面开始逐步向内推移的，冰晶升华后残留下的空隙变成尔后升华水蒸汽的逸出通道。已干燥层和冻结部分的分界面称为升华界面。在生物制品干燥中，升华界面约以每小时1mm的速度向下推进。当全部冰晶除去时，第一阶段干燥就完成了，此时约除去全部水分的90%左右。

1. 产品中温度分布

产品中冰的升华是在升华界面处进行，升华时所需的热量由加热设备（通过搁板）提供。如图1-5所示。从搁板传来的热量由下列途径传至产品的升华界面：（1）固体的传导。由玻璃瓶底与搁板接触部位传到玻璃瓶底、穿过瓶底和产品的冻结部分到达升华界面；（2）辐射。上搁板的下表面和下搁板的上表面向