



冷冻干燥超细粉体 技术及应用

孙企达 编著



化学工业出版社
环境·能源出版中心

冷冻干燥超细粉体技术及应用

孙企达 编著



化学工业出版社
环境·能源出版中心

·北京·

图书在版编目 (CIP) 数据

冷冻干燥超细粉体技术及应用/孙企达编著. —北京:
化学工业出版社, 2005. 12
ISBN 7-5025-8124-3

I. 冷… II. 孙… III. 冰冻干燥-超细粉 (金属)-
粉末技术 IV. TF123.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 157919 号

冷冻干燥超细粉体技术及应用

孙企达 编著

责任编辑: 戴燕红

文字编辑: 余纪军

责任校对: 战河红

封面设计: 胡艳玮

*

化学工业出版社 出版发行
环境·能源出版中心

(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

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市延风装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 20 $\frac{1}{4}$ 字数 430 千字

2006 年 2 月第 1 版 2006 年 2 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8124-3

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
京化广临字 2006—03 号

序 言

超细粉体技术（包括纳米技术）是当前国际上的科技前沿之一，它对信息技术、自动控制、新型材料、生物医药、国防安全等方面有着重要作用。而冷冻干燥超细粉体技术是 20 世纪 80 年代后期基于真空冷冻干燥技术发展起来的一项跨学科的超细粉体新技术。近年来，随着对它的深入研究和推广应用，更显示出它对超细热敏材料和生物学材料的独特优点，在新型材料、近代医药、中药现代化、保健食品和农产品深加工等领域得到越来越多的应用。

在中国科协、农业部、上海市经委、上海市科委、中国真空学会、上海市真空学会、上海市生物医药行业协会的关心和支持下，为了普及推广这一技术，我们在多年工作经验的基础上，收集了大量国内外有关文献资料，编写了本书。

本书共分 8 章，系统全面地介绍了冷冻干燥技术与超细粉体的制备、分级、测量、分散与表面改性的技术、设备、工艺、检测以及输送、混合、包装、储运和生产过程中的安全问题，并结合实例介绍了在有关领域中具有代表性的应用。此外，为了便于读者理解和掌握，还对所涉及的真空技术、制冷技术、加热系统与设备、药品冻干生产的在线清洗系统（CIP）与在线灭菌系统（SIP）以及 GMP 验证技术等基础知识作了必要的介绍。

在本书编写过程中，曾得到上海交通大学农业生物学院党委书记董小明教授、微纳米技术研究院院长、上海市真空学会理事长蔡炳初教授、秘书长韩建华高级工程师以及蒋秀明教授、程极泰教授、李云飞教授，复旦大学材料科学系姜祥琪教授、章壮健教授、杨锡良教授、复旦大学医学院邵玉芬教授，复旦大学附属华山医院胡彩仙副教授、上海材料研究所薛侃时教授、中国中医研究院杨卫彬副教授、江苏大学生物与环境工程学院顾洪教授、北京中土畜三利农业科技有限公司严圣德董事长、上海东富龙科技有限公司郑效东总经理，上海玉成干燥设备有限公司陈德总经理、江苏江阴冻干设备有限公司张耀芳总经理，江苏昆山市超微粉碎机有限公司吴建明总经理、上海振太仪表有限公司丁基敏总经理以及张增珊、孙彤、朱德天、徐保弟、刘建秀、李铁男、陈令康、钱少青、沈汉春和马鸿喜等的关心、支持、帮助和鼓励，在此一并表示衷心的感谢！

由于作者实践经验和水平所限，书中疏漏和不妥之处在所难免，敬请广大读者给予指正。谨以此书献给母校上海交通大学建校 110 周年和上海南洋模范中学建校 105 周年！

孙企达
于上海交通大学
2005 年 8 月 30 日

目 录

第一章 冷冻干燥超细粉体技术的研究领域与特点	1
第一节 冷冻干燥超细粉体技术发展概况与特点	1
第二节 冷冻干燥超细粉体技术的主要研究内容	3
一、制备技术	4
二、应用技术	4
第三节 冷冻干燥超细粉体技术的应用领域	4
一、材料科学	5
二、生物医药	6
三、中药生产	7
四、食品与农产品深加工	8
第二章 冷冻干燥技术与设备	10
第一节 冷冻干燥的基本原理	10
一、冷冻干燥的基本概念和过程	10
二、冷冻干燥中的主要术语	11
三、冻干中的热传递	13
四、冻干过程中的物理化学现象	14
五、冻干设备的机型结构与性能	15
第二节 冷冻干燥中的真空技术与设备	16
一、真空技术基础	16
二、真空系统与真空泵	17
三、真空测量与仪表	22
四、真空检漏方法与仪表	28
五、真空阀门、元件与材料	33
第三节 冷冻干燥中的制冷系统	35
一、制冷系统和制冷方法	35
二、蒸汽压缩式制冷系统与设备	36
三、氨蒸气吸收式制冷系统	47
四、制冷剂和载冷剂	50
五、液氮冷却系统	53
第四节 加热系统	55
一、加热方法和热源	55
二、加热部件	55

三、红外线辐射加热	56
第五节 医药用冻干机	58
一、主要结构与性能	58
二、冻干机箱体	59
三、导热搁板与升降压塞系统	60
四、冷凝器	61
五、真空系统	62
六、制冷系统	63
七、导热介质换热循环系统	65
八、在线清洗 (CIP) 系统	66
九、在线灭菌 (SIP) 系统	68
十、冻干机的自动装载和卸载系统	74
十一、控制系统	78
十二、冻干过程终点的判定	81
第六节 食品冻干机	82
一、食品冻干机的机型和结构	82
二、冻干室	84
三、真空系统	85
四、制冷系统	86
五、加热系统	86
六、中大型间隙式食品冻干机	87
七、连续式食品冻干机	90
第七节 实验用冻干机	92
一、台式实验冻干机	94
二、柜式实验冻干机	95
三、落地式实验冻干机	95
第三章 超细粉碎技术及设备	97
第一节 超细粉体基础	97
一、粉碎技术常用术语	97
二、超细粉体的尺度与特性	98
三、超细粉碎的基础理论概述	101
四、超细粉碎技术的主要研究内容	104
第二节 超细粉碎技术与设备分类	105
一、超细粉体制备方法	105
二、制备超细粉体的主要设备分类	106
第三节 超细粉碎方法与设备	107
一、高速旋转冲击式粉碎机	107

二、辊压粉碎机	110
三、辊碾粉碎机	113
四、球磨机	117
五、振动磨	122
六、搅拌磨	125
七、气流粉碎机	128
八、液流粉碎机	138
九、低温粉碎法	140
十、其他粉碎方法及设备	143
第四章 超细粉体的分级与测量	146
第一节 超细粉体的分级	146
一、目的和意义	146
二、分级原理和方法	146
第二节 超细粉体的分级设备	147
一、重力分级机	147
二、惯性分级机	148
三、离心式分级机	149
四、射流分级机	154
第三节 超细粉体的测量	155
一、颗粒尺寸与形状的测量	155
二、比表面积测量	163
三、表面电性测量	165
四、表面成分测定	166
第五章 超细粉体的分散与表面改性	171
第一节 超细粉体的分散性	171
一、粉体颗粒间发生团聚的原因	171
二、干态超细粉体的解聚	172
三、分散剂	172
四、超细粉体在液体中的分散	175
五、超细粉体在空气中的分散	180
六、超细粉体分散的评价方法	181
七、粉体分散设备	183
八、粉体的分散性测量	184
第二节 超细粉体表面改性	185
一、表面改性方法	186
二、表面改性剂	188
三、表面改性工艺	190

四、表面改性设备·····	192
第六章 超细粉体生产过程中的其他问题 ·····	198
第一节 超细粉体的输送 ·····	198
一、输送方式与特点·····	198
二、主要输送方法及设备·····	199
第二节 超细粉体的混合 ·····	203
一、混合方式与过程·····	203
二、混合设备·····	204
第三节 超细粉体的包装和储运 ·····	206
一、包装·····	206
二、包装设备·····	210
三、储藏和运输·····	214
第四节 超细粉体生产过程中的安全问题 ·····	214
一、造成安全问题的主要因素·····	214
二、超细粉碎过程中静电的产生与消除·····	215
三、超细粉体生产过程中热量及火花的产生与消除·····	216
四、粉尘爆炸及预防·····	217
第七章 冷冻干燥超细粉体工艺 ·····	219
第一节 生物制品的冻干工艺 ·····	219
一、冻干工艺流程·····	219
二、清洗和灭菌消毒——前处理·····	220
三、药液的灌装和装载·····	221
四、冻干工艺过程参数·····	222
五、冻干后的封装——后处理·····	225
六、冻干工艺过程中常见问题及其解决措施·····	226
七、冻干制品用的保护剂（添加剂）及其作用·····	228
第二节 药品的冻干工艺与生产验证 ·····	231
一、西药的冻干工艺·····	231
二、中药冻干工艺中的成分提取技术·····	232
三、药品冻干生产的 GMP 验证技术·····	238
第三节 食品的冻干工艺 ·····	246
一、食品的冻干·····	247
二、前处理和后处理设备·····	249
三、果蔬的冻干工艺·····	251
四、肉类和水产品的冻干工艺·····	255
五、液体食品的冻干工艺·····	256
六、冻干食品的成本·····	257

第四节 超细粉碎工艺流程·····	258
一、工艺流程·····	258
二、工艺设计与设备选型·····	259
三、几种超细粉碎工艺流程·····	260
第八章 冻干超细技术的应用 ·····	266
第一节 生物医药制品·····	266
一、凝血因子制剂·····	266
二、干扰素·····	267
三、白细胞介素·····	268
四、重组人尿激酶原·····	269
五、香菇多糖·····	270
六、动物皮肤·····	271
第二节 中药制剂·····	274
一、杜瓜(天花粉)·····	274
二、苦瓜·····	275
三、独一味·····	276
四、破壁灵芝孢子粉·····	278
五、人参·····	280
六、冬虫夏草·····	281
七、珍珠粉·····	282
八、中药冻干粉针剂·····	283
九、其他中药及制剂·····	284
第三节 农产品深加工、食品与保健食品·····	288
一、大蒜粉·····	288
二、草莓粉·····	289
三、茶粉·····	290
四、动物鲜骨粉·····	296
五、其他食品·····	297
第四节 新型材料·····	299
一、陶瓷材料与超导材料·····	300
二、金属氧化物与复合氧化物·····	302
第五节 化妆品·····	304
一、化妆品方面的应用·····	304
二、芦荟化妆品·····	306
三、唇膏·····	307
参考文献 ·····	310

第一章 冷冻干燥超细粉体技术的研究领域与特点

第一节 冷冻干燥超细粉体技术发展概况与特点

冷冻干燥超细粉体技术是20世纪80年代后期基于冷冻干燥技术与超细粉体技术发展起来的一项跨学科、跨行业的高新技术。近20年来发展迅速,在高科技、近代医药、工农业生产中得到越来越多的应用。

冷冻干燥又称真空冷冻干燥、升华干燥、冻结干燥,简称为冻干(FD)。经过真空冷冻干燥技术处理的脱水产品,也称为FD产品。

冷冻干燥的基本原理是将含水分的物料内的水分低温冻结,然后抽真空和低温加热使冰晶直接转化为气态升华致使物料脱水的一项应用技术。至今已成为发展近代生物工程与医药的关键高新技术之一。并在食品、新材料、农业等许多领域中广泛应用。

冷冻干燥技术诞生较早,大约出现在1811年,当时用于生物体的脱水。1813年美国W. H. Wollaston发现水的饱和蒸气压与水的温度有关:在真空低温条件下,水容易汽化,水在汽化时将导致温度的降低。根据这一发现,Shackell于1909年试验用冻干的方法保存菌种、病毒和血清,取得较好的效果,使冻干技术得到了实际的应用。1935年第一台商用冷冻干燥机问世之后,逐渐用于培养基、荷尔蒙和维生素等药品生产。1942年第二次世界大战期间,由于输血以及抗生索的需要量急剧增加,促使冻干技术在医药工业中得到了迅速的发展。

冷冻干燥加工和储藏食品始于1930年,20世纪60年代至70年代,国外对食品冻干的研究和生产发展迅速。1985年日本有25家公司生产冻干食品,其销售额达1700亿日元。1992年日本冻干食品的年生产量为7000t。

冻干技术在材料科学中的应用是最近十多年的事。Y. S. Kim和F. R. Monforte于1971年用冻干法生产透光性氧化铝。20世纪80年代后期,Landsbergs和Schnettler分别用冻干技术制备成了粒径为纳米级(1~500nm)的金属超细粉和陶瓷细粉。20世纪90年代,随着纳米科技(NST)的迅速崛起,制备纳米级超细粉的各种方法应运而生,冷冻干燥与超细粉碎技术结合形成了冻干超细粉体技术。

至今用冻干超细粉体技术制成的超细粉已应用于各种重要的高新技术领域。因为该技术具有下列一些突出的特点:

(1) 能在溶液状态下获得组分的均匀混合,适合于极微量的添加,有效地合成复杂的功能陶瓷材料并精确控制其最终组成;

(2) 制得的超细粒子一般粒径在1nm~50 μ m范围内。在煅烧冻结干燥物时,内

含气体极易逸出，容易获得烧结的高纯度陶瓷超细粉。由此制得的大规模集成电路基片平整度好。用来制催化剂，其表面积和反应活性均较一般的为高；

(3) 制备的生物材料能保持生物活性，特别有利于生物工程、近代医药及高效中药的开发；

(4) 冻干粉体基材为多孔状结构，易于实现超细粉碎。

从表 1-1 所列的几种干燥方法在制备超细粉体中的比较可见，冷冻干燥在超细粉体材料制备中具有十分重要的地位。

表 1-1 不同干燥方法在制备超细粉体中的比较

干燥方法	处理过程	优点	缺点	应用情况
常温干燥	常温下自然干燥	简单、价格低	时间长,受周围气氛影响	硅凝胶黏土材料
热风干燥	在室温以上的热风中干燥	干燥速率快,能连续大量处理	干燥物需粉碎	一般无机粉体
红外线干燥	在红外线下干燥	照射面的加热十分有效	不适合较厚粉体层的加热	浆料涂膜的干燥,含水率测定
喷雾干燥	溶液喷成雾状在热风中干燥	可以造粒,大量连续干燥	需要大型装置,难以获得微粉	一般无机和有机粉体
真空干燥	减压干燥	可在低温下用干燥密闭系统处理	连续处理较难	有机溶剂混合浆料、CdS、PbO 干燥
真空冷冻干燥	溶液喷雾冷冻,再在减压下干燥	粉体活性大,污染少,可得均匀的多孔质粉体	连续处理较难	高纯陶瓷材料、催化剂、生物材料及药物
液体干燥	当与吸湿性溶液接触时发生干燥	可获得污染少的粉体,组成均匀	需要大量的有机溶剂	氧化铝、铁氧体

最先，用冻干超细粉体技术制备的氧化物和复合氧化物超细粉在催化领域里得到了成功的应用。这种粉体材料组成偏析小、比表面积大、反应活性高。 Co_2NiO_4 复合氧化物不同制备方法的比较见表 1-2。例如，为了使锂能均匀地在 NiO 晶格中扩散，一般固相反应温度在 $900\sim 1000^\circ\text{C}$ 之间，而冻干法只需 400°C 处理就可以了。

十余年来，随着冻干超细粉体技术的发展，拓展了应用领域，提高了粉体的使用价值，使冻干超细粉体技术在电子、航天、精密陶瓷、超导、精细化工、轻工、军工以及生物、医药、农业、食品、保健品等诸多领域中得到越来越多的应用。

冻干超细粉体技术特别有意义的是在于生物制品、医药、中药以及保健食品等方面的应用。如活菌苗、活毒疫苗、生化药品、中草药超细粉等。其特点如下。

- (1) 能提高药效，可以实现常温长期储存。
- (2) 容易实现药剂定量准确，水溶液配置与分注到各瓶中的精度容易控制，干燥后的粉体量精度更高。
- (3) 实现无菌化操作及大批量无菌化生产。
- (4) 药品有效成分损失少，复水性好。

表 1-2 Co_2NiO_4 复合氧化物不同制备方法的性能比较

制备方法	制备过程	比表面积 /(m^2/g)	磁性	电阻率 / $\Omega \cdot \text{cm}$	活性(750mV) /(mA/ cm^2)	相分析
熔盐冷冻干燥	硝酸盐,真空热分解 300 $^\circ\text{C}$,24h	86	铁磁	10	80	尖晶石
冷冻干燥	硝酸盐溶液	66	铁磁	20	130	尖晶石
熔盐冷冻干燥	—	—	铁磁	10	90	尖晶石
混合硝酸盐直接加热	硝酸盐混合物加少量水溶液,加热 300 $^\circ\text{C}$,24h	48	铁磁	10	10	尖晶石
冷冻干燥	硝酸盐溶液,真空分解时,有空气进入	—	铁磁	—	50	尖晶石
草酸盐共沉淀法	—	50	铁磁	60	40	尖晶石+少量立方相
冷冻干燥	醋酸盐水溶液	67	铁磁	50	20	尖晶石+少量立方相
氢氧化物共沉淀法	硝酸盐溶液,KOH沉淀,105 $^\circ\text{C}$ 干燥,300 $^\circ\text{C}$,24h	102	铁磁	70	2	尖晶石+立方相
氢氧化物共沉淀法	真空热分解	70	铁磁	80	2	尖晶石+立方相
溴化氢氧化物共沉淀法	—	—	铁磁	200	1	尖晶石+立方相

我国在这方面的研究虽然起步稍晚,但在该技术所涉及的冷冻干燥技术与超细粉体技术及其相关的基础技术如真空技术、制冷技术、精密机械、测量技术、生物医药等有相当基础,并已开展了工作,发展很快。结合我国国情拓展冻干超细粉体技术的应用领域(如中药、保健食品),并研制出高档次、多品种的冷冻干燥与超细粉碎设备,为国民经济发展服务。

第二节 冷冻干燥超细粉体技术的主要研究内容

冻干超细粉体技术是一项重要的超细粉体的制备与应用技术。超细粉体按大小可分为微米级、亚微米级和纳米级粉体。通常将 1~100 μm 的粉体称为超细粉体或微米材料;粒径为 0.1~1 μm 的粉体称为亚微米材料;粒径为 0.001~0.1 μm (即 1~100nm)的粉体称为纳米材料。广义的纳米材料是指三维尺寸中至少有一维处于纳米量级,例如薄膜、纤维、微粒等,也包括纳米结晶材料。可见,纳米粉体是超细粉体的一部分,两者的研究范畴存在很大的交叉带。

冻干超细粉技术是一项多学科意义的高新技术。特别是在 20 世纪 80 年代后期兴起的冻干超细材料与纳米材料科学技术,更是一门高度交叉的综合性学科。它主要涉

及物理（固体物理、理论力学、流体力学、光学、电学、电磁学）、化学、物理化学、真空技术、制冷技术。现代仪器分析与测试技术、化工、材料、医学、生物工程、食品、军工、航天、电子和机械等多种学科和多个领域。

现今，冻干超细粉体技术的主要研究内容如下：

- (1) 物料冻干技术及设备（包括生物、医药、食品、材料等）；
- (2) 冻干工艺及应用；
- (3) 物料超细粉碎与超细粉体制备技术及设备；
- (4) 超细粉体的分级技术与设备；
- (5) 粉体测量与表征技术及仪表；
- (6) 粉体分散与表面改性技术；
- (7) 超细粉体的输送、混合、包装、储运技术以及生产过程中的安全问题。

冻干超细粉体技术作为一门与多学科多领域相交叉的高新技术，其发展正方兴未艾，今后的发展除基础理论研究之外，主要集中在制备与应用两个方面。

一、制备技术

对已有的制备方法继续进行工艺和设备改进。使工艺条件更趋简单合理、连续操作，以适应工业化生产以及新材料研制，扩大应用领域的需要，同时实现生产的安全性；改进设备结构使产品质量稳定、纯度更高，粉体粒度均匀、分布更窄；提高设备生产能力、降低能耗，延长设备使用寿命，且对产品无污染。同时要突破原有的传统概念，在新的层面上利用光学、电学、电磁学、超导技术、激光原理及有关化学方法研制出制备超微粉体的新原理、新方法、新设备和新工艺。

二、应用技术

冻干超细粉体的应用技术是超细粉体技术的重要组成部分，其重点是研究超细粉体在国民经济各领域中的应用并解决应用中所伴随的各种问题，如：通过表面改性等方法进一步提高粉体的分散性、相容性；改善表面结构，使粉体材料的优良性能甚至奇特的性质在使用中得以充分体现；要找出适合不同粉体的便于操作的使用方式；解决好输送、包装及储运以及生产过程中的安全等问题。

在应用研究中的另一重要课题是结合冻干超细粉体的特点进一步开拓新的应用领域，发挥它独特、超常的使用效果，从而引起新领域的变革，如下所示。

- (1) 制备超细生物材料及应用。
- (2) 细胞级中药超细粉为中药主要剂型的改革提供新的途径，实现中药现代化。
- (3) 新型方便食品和保健食品如粉末、颗粒蔬菜、超细茶粉等。

第三节 冷冻干燥超细粉体技术的应用领域

最早对冻干超细粉体的研究是从陶瓷工业的烧结高纯度超细粉料、化学工业的催化剂、电子工业的磁记录材料等发展起来的。经过各国科技工作者多年的努力，目前该技术已在冶金、能源、材料、化工、电子、医药、食品、轻工、农业、国防、核技术、航空航天、环境和信息等诸多领域中显示出极其重要的应用价值。特别是近年来

在生物医药、中药、食品与保健食品以及农产品深加工等方面的应用更令人注目。主要介绍如下：

一、材料科学

冻干超细粉体技术在材料科学方面的应用主要是制备粒径为纳米级的金属和陶瓷超细粉。其主要优点为，制得粉体的粒径一般在 $1\text{nm}\sim 50\mu\text{m}$ 范围内，微粉烧结时内含气体易逸出，有利于真空烧结加工以及有效地复合，并能精确地控制其最终组成；有利于纯度的提高。

用冻干超细粉体技术制备氧化物和复合氧化物超细粉在催化领域里得到了成功的应用。这种粉体组成偏析小、比表面积大、反应活性高。近年来，用冻干超细粉体技术制成的氧化物超细粉被广泛地应用于陶瓷材料领域，特别是作易烧结粉末原料、电子材料和粉末冶金用微粉等，如制备透光性氧化铝、高密度烧结体、三元系尖晶石氧化物、锂铁氧体、 β' -氧化铝离子导体和陶瓷核燃料等。特别有意义的是，当某一种金属氧化物超细粒子均匀地分散在金属或合金中时，将大大提高材料强度、耐热性和机械性能，如用此法制备分散有 1%（体积） ThO_2 的铜，其 ThO_2 分散体平均粒径为 $6\times 10^{-8}\text{m}$ ，互相之间间距约 $1.5\mu\text{m}$ ，几乎达到理论分散度，则其显微硬度大大增加，中西典彦还分别用硝酸盐水溶液和熔盐获得分散强化型合金和用于电极材料的分散强化 $\text{Cu-Al}_2\text{O}_3$ 材料，类似于这种金属-陶瓷体材料还有 Ni-ThO_2 、 Pb-MgO 、 SiO_2W 、 Fe-ThO_2 和 Cu-Ni-ThO_2 等。至于超细粉在无机非金属材料的强化和增强、增韧作用也很明显。现在已发展到用冻干法制备非金属系陶瓷材料，如超细 WC 、 WC_2 、 MoC 、 TiC 、 TaC 、 HfC 和 VC 等。氧化物超细粉对强化陶瓷材料各种性能和引入新的功能性质都起着关键性作用，对合成新型无机功能陶瓷材料很有价值。

表 1-3 为国内外用冻干超细粉体技术法制备超细粉的实例。

表 1-3 冷冻干燥超细粉体技术法制备超细粉的实例

论文作者 或研究者	发表 年份	粉体或块体 材料的成分	原 料	造粒方法	粉体粒度	粉体或块体材料 的特性及用途
S. H. Gelles 等	1972	$\text{MgO}, \text{MgAl}_2\text{O}_4$			$10\sim 50\text{nm}$	烧结活性好
陈祖耀	1987	$\text{Ba}_{0.55}\text{Y}_{0.45}\text{CuO}_2$	$\text{Ba}(\text{NO}_3)_2, \text{Y}(\text{NO}_3)_3,$ $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	喷雾冷冻	30nm	超导陶瓷
Ling Wang 等	1991	氧化铝	硫酸铝	喷雾冷冻		
Chun Tang Wang 等	1992	MgAl_2O_4 尖晶石	氧化铝、甲醇镁	喷雾冷冻	50nm	烧结, 光学透 镜材料
张玉龙等	1994	$\text{CuO-ZnO-Al}_2\text{O}_3$	硝酸铜、硝酸锌、硝 酸铝	喷雾冷冻		烧结, 甲醇催 化剂
E. Bermejo 等	1995	Li-Zn 铁氧体, $\text{Li}_{0.3}\text{Zn}_{0.4}\text{Fe}_{2.3}\text{O}_4$	碳酸锂、硝酸铁、硝 酸锌	喷雾冷冻	$3\sim 7\text{nm}$	微波器件
刘继富等	1996	MgO-ZrO_2	氢氧化锆、硝酸镁、 氨水	凝胶	40nm	完全立方组 成烧结

续表

论文作者 或研究者	发表 年份	粉体或块体 材料的成分	原 料	造粒方法	粉体粒度	粉体或块体材料 的特性及用途
薛军民等	1996	Ba ₂ Ti ₉ O ₂₀	过氧化钡、钛酸四丁酯、氨水、柠檬酸	沉淀	50nm	
吴柏源等	1996	SnO ₂	SnCl ₄ 、氨水	共沉淀法	3.79nm	气敏材料
栾伟玲等	1997	BaTiO ₃	钛酸丁酯、冰醋酸、碳酸钡、氢氧化钠	沉淀	20nm	烧结活性烧结
Kang Ho Song等	1990~ 2001	(Bi,Pb) ₂ Ca ₂ Cu ₃ O _x	硝酸盐	喷雾冷冻	<1μm	超导材料
李革胜等	1994~ 1999	TiO ₂	有机氯化钛、有机酸、氨水	共沉淀法	210nm	多用途粉体材料
杨卓如等	1999	Co γ-Fe ₂ O ₃ 磁粉	Co γ-Fe ₂ O ₃ 磁粉	乳液喷雾冷冻		矫顽力大,航空、通讯磁性材料
B. A. Narinkovic	2000	氧化锌	硝酸锌盐	喷雾冷冻		多用途粉体材料
Wenmign Zeng等	2001	α-Al ₂ O ₃	AlCl ₃ ·6H ₂ O、氨水	溶胶冷冻	42nm	多用途粉体材料
Fabio F. Machado等	2002	氧化锌	醋酸盐	冷冻	100nm	多用途粉体材料

二、生物医药

(一) 在西药生产中的应用

冻干技术应用于西药生产大约是在 1935 年,最早的冻干产品有培养基、荷尔蒙、维生素等。至今世界各国用冷冻干燥法生产的西药品种越来越多,如各类抗生素、注射用的各种针剂,几乎全都用冻干法生产。还有些原料用药、研制的新药等,用冻干法生产能提高产品质量。国内生产的各种抗生素、循环器官用药、中枢神经用药等针剂逐渐都采用了冻干法生产。例如,蝮蛇抗栓酶、小牛胸腺肽、安苄青霉素钠、利君沙、蛇毒、青霉素、链霉素等。

(二) 在生物制品中的应用

最早冻干技术在生物制品方面的应用主要为用于保存菌种、病毒和血清;此法保存细菌的成活率高;至今生物制品如人或家畜注射用的活性疫苗,要求清洁、纯正、不染菌、不变异、活性生命力强,活菌菌苗存活率达到 50% 以上,活毒疫苗的毒力或滴度下降小于 0.5。我国各生物制品研究所都采用冻干法生产活菌菌苗和活毒疫苗,主要产品如下。

1. 活菌菌苗

冻干卡介苗,冻干后每毫克活菌数至少应在 100 万个以上;冻干皮上划痕用布氏

菌苗，每人份含活菌数应达到7亿~9亿个；冻干皮上划痕用炭疽活菌苗，每毫升菌苗的芽孢存活率在50%以上。常用此法生产的还有鼠疫苗、痢疾菌苗、流脑菌苗、大肠杆菌苗、白色葡萄球菌苗、水弧菌苗、噬盐菌苗、结核杆菌苗、奈瑟氏菌(*Neisseria*)苗、巴斯德氏菌(*Pasteurella*)苗、沙门氏菌(*Salmonell*)苗、黏质沙雷氏菌(*Serratia masceus*)苗、志贺氏菌(*Shigella*)苗和链球菌(*Streptococcus*)苗等。

2. 活毒疫苗

冻干麻疹疫苗，滴度不得低于2.5LgTCID₅₀/0.1mL；冻干流感疫苗，滴度不应低于LgEID₅₀/0.2mL；冻干黄热疫苗，滴度LgLD₅₀应在3.6以上。病毒按物理化学性质可分八大类，人用生物制品活毒疫苗大部分属于IA类、RNA类病毒，如狂犬、腮腺炎、风疹、乙型脑炎疫苗等都用冻干法生产。兽用疫苗有猪霍乱病毒、新城疫病毒、鸡瘟病毒等。

3. 其他生物制品

冻干乙型肝炎表面抗原诊断血球、人白细胞干扰素、辅酶A、三磷酸腺苷(ATP)、尿激酶、血红蛋白、细胞色素C、转移因子等。最近研制成功的冻干超细猪皮粉已被制成创可贴及猪皮粉喷剂，代替人皮为烧伤、烫伤患者植皮。

三、中药生产

冻干技术在中药生产中的应用比较晚，早期只是用来干燥中药原料或单一的中成药。例如，人参、鹿茸、鹿鞭、鹿尾巴、灵芝、山药、天麻、枸杞、林蛙油、冬虫夏草、蜂王浆等。

近年来，日本及西方发达国家已开始汉药(中药)改革，将配置好的中成药，经浸渍、分析提取、过滤、浓缩再用冻干超细粉体技术制成超细粉剂、片剂或针剂。以解决常规中药药效慢、用量大、服用不便等缺点。我国是中药发源地，发展中草药冻干超细粉体技术，是中药剂型改革与现代化的新途径。

用冻干超细粉体技术可将中药材从传统粉碎工艺得到的中心粒径80~120目(~200 μ m)提高到中心粒径达5~10 μ m以下，远小于2000年中国药典规定的中药极细粉200目(75 μ m)95%的上限粒径尺寸。表1-4为一些中药材和农产品的实例。图1-1为冻干超细中草药粉体的粒度分布测定结果。在该细度条件下，中药材细胞的破壁率 $\geq 95\%$ ，达到中药细胞级微粉碎。因此，当中药超细粉体服用后，细胞内的有效成分不必再需通过细胞壁和细胞膜建立的屏障才能被给药部位吸收，而是直接和给药部位接触吸收；同时，中药超细粉体的比表面积很大，与给药部位接触面积大，而且其黏附性能使药物在吸收部位的时间延长，因此可大大提高有效成分的吸收速度和吸收程度，从而达到速效、高效、长效的治疗效果。此外，由于该技术与以往的纯机械粉碎方法不同，在粉碎过程中不产生局部过热，而在低温状态下进行，可最大程度地保留中药中生物活性物质及各种营养成分。因此，中药冻干超细粉体对提高中药疗效，降低毒副作用，减少服用剂量具有重要意义。

表 1-4 中药材和农产品超细粉碎实例

物料名称	细 度	物料名称	细 度
刺五加	<2 μm	松花粉	破壁 98%以上
灯芯草	<10 μm	蜂花粉	破壁 98%以上
灵芝	<10 μm	甲壳素	<10 μm
灵芝孢子	破壁 98%以上	葛根	<5 μm
三七	<5 μm	荔浦芋	<8 μm
魔芋粉	<5 μm	甘草粉	500nm
田七	<10 μm	大枣碳	1000nm
香菇	<8 μm	枸杞	<5 μm
绿茶	<5 μm	大麦苗粉	<10 μm
胡萝卜	<10 μm	苦瓜	<10 μm
人参	<2 μm	鹿骨粉	<5 μm
芹菜	<10 μm	鹿角粉	<2 μm
菠菜	<8 μm	银杏	<2 μm
羊胎盘	<2 μm		

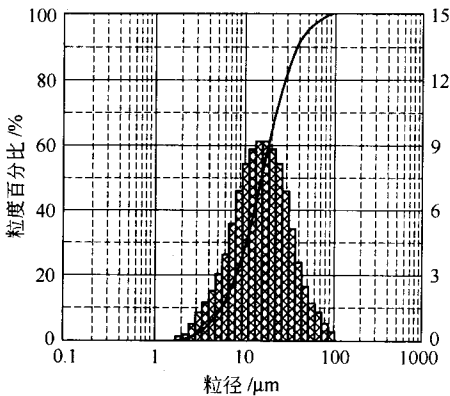


图 1-1 冷冻干燥超细中草药粉体的粒度分布测定结果

图 1-2 为几种冻干超细中药粉体的电镜照片。

四、食品与农产品深加工

国际上如日本、美国、欧洲等发达国家正在从事用冻干超细粉体技术开发新型功能性食品与保健食品。主要有以下几种。

(1) 新型方便食品 日本政府推荐，新型方便食品应添加用冻干超细粉体技术生产的维生素、大豆粉或花生粉等成分，以保证食品的营养成分。欧洲各国将人们十分爱吃的胚芽玉米粉和椰子油、食糖、维生素、矿物质混合的方便食品定为第一代方便食品；第二代方便食品则是用冻干

超细粉体技术生产的海带粉、天然水果粉、海藻胶、麦芽糊精加适量柠檬酸与米胚芽、燕麦胚芽、鱼粉、兔肉粉、牛肉粉等制成的。

还有一种水果型方便食品是添加了用该技术生产的冻干的草莓粉、葡萄粉、橙橘粉、菠萝粉、香蕉粉、猕猴桃粉等制成，色泽艳丽，香甜可口，受人青睐。

(2) 蔬菜粉末 国外蔬菜加工的发展趋势是用该技术生产的蔬菜粉末，加入面粉中，制成蔬菜面条、饼干、糕点、糖果、饮料等，保存了蔬菜的营养成分。