

 国家自然科学基金研究专著
NATIONAL NATURAL SCIENCE FOUNDATION OF CHINA



冷冻干燥新技术

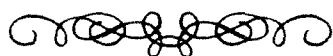
华泽钊 著

**Engineering
Material**

科学出版社



国家自然科学基金研究专著
NATIONAL NATURAL SCIENCE FOUNDATION OF CHINA



冷冻干燥新技术

华泽钊 著

科学出版社

内 容 简 介

本书先后被列为上海市研究生重点教材和国家自然科学基金研究成果专著。

冷冻干燥是将富含水的物料,先冷却、冻结,然后在真空条件下,进行加热,实现升华干燥和解吸干燥,排除95%~99%的水分。冻干后的物料,经密封后,可以在室温或4℃下长期保存。冷冻干燥是药品、食品、微生物和细胞保藏的一种新兴的重要技术。

本书共17章,内容包括三个部分:冷冻干燥的理论与机理分析;冷冻干燥的技术和实施方法;药品、食品和生物体等的冷冻干燥技术。这三个部分各占约1/3篇幅。

本书可用作工程学科研究生和高年级本科生教材,也可供医学、药学和食品领域的科技人员和师生参阅。

图书在版编目(CIP)数据

冷冻干燥新技术 / 华泽钊著. —北京:科学出版社,2005
(国家自然科学基金研究成果专著,上海市研究生重点教材)
ISBN 7-03-016604-3

I. 冷… I. 华… III. 冰冻干燥-研究生-教材 N. TQ028.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第146074号

责任编辑:童安齐 何舒民 / 责任校对:柏连海

责任印制:吕春珉 / 封面设计:陈 静

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>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006年1月第一版 开本:B5(720×1000)

2006年1月第一次印刷 印张:29

印数:1—2 500 字数:58 000

定价:58.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换(环伟))

销售部电话 010-62136131 编辑部电话 010-62137026(BA03)

序

《冷冻干燥新技术》是华泽钊教授对含水的物料进行真空“冻干”(冷冻干燥)技术开发科研与教学实践积聚的创新知识与技术成果的系统综述。因其影响深远,该书获国家自然科学基金委员会出版基金资助,由科学出版社出版。

冻干的物料,包括微生物、热敏性新药和保健营养食品等,经密封包装,可在室温或4℃的条件下长期保存其有效活性成分或品质。目前,有关人体细胞的冻干保存技术正形成新的研究热点,有望给治疗和修复人体组织功能的临床医学带来新的重大变革。

华泽钊教授1956~1965年在清华大学六年制本科和三年制研究生学习时,专修动力工程热物理学科,毕业后分配到上海机械学院(现上海理工大学)长期从事低温制冷专业的教学与研究。1980~1983年被公派去美国麻省理工学院(MIT)访问进修,开始从事细胞和生物组织在液氮低温(77K)下的保存研究。1983年返回上海机械学院,创建了我国低温工程热物理与生物医学交叉结合的低温生物医学技术研究室(所),从无到有,逐步完善了物质基地,1986年该室成为有博士学位授予权的人才培养基地。1994年获中国科学院出版基金资助,由科学出版社出版了《低温生物医学技术》专著,因其先进性,先后获机械工业部科技进步一等奖、国家级教学成果二等奖、国家自然科学基金四等奖。华泽钊教授一直是上海理工大学制冷与低温、食品科学与工程学术带头人,新近接任该校新组建的生物医学工程研究院院长职务,为国家培养了一批相关的高级技术人才。

《冷冻干燥新技术》是华泽钊教授近十年来悉心研究形成的新专著。书中包括冻干的理论基础、冻干的关键技术、药品与食品和生物体的冻干等内容。作者以他丰富的科研与教学实践经验,用深入浅出、富有启示性的笔触,系统阐明冻干技术的新进展及其展望,也显示出作为技术科学门类的工程热物理学科在发展涉及生物传热传质、非晶态转变、物性的非稳态测量、过程的动态控制等新技术中,可以发挥积极的基础性作用。在该书即将交付排印之际,谨竭诚为之推荐,对“前言”做些补充,供读者和冻干技术研究和应用者参考。

中国科学院资深院士、清华大学教授

王补宣

2005年7月于北京清华园

前 言

冷冻干燥是将富含水的物料,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下的加热,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(如升至 32℃),以除去吸附水,实现解吸干燥(二次干燥)。冻干后的物料,经密封后,可以在室温或 4℃ 下长期保存。

冻干药品和食品的重要特征是:排除了 95%~99% 的水分,密封后能在室温下长期保存;质量很轻,便于运输和携带;由于干燥是在低温下进行的,因此物料的成分损失很少;蛋白质、细胞等热敏性物质不易变质或损伤;结构稳定,生物活性基本不变;食品能保持原有的色味,产品的等级和附加值高;冻干后的药物呈多孔状,复水性好、药效高。

近年来,人体细胞的冷冻干燥保存正在成为新的研究热点。此事既具有重要意义及广阔的应用前景,又极具挑战性。若能实现活细胞的冻干,人们就可以将人体活细胞,像冻干的青霉素那样,封装在瓶内,在常温或冰箱内长期保存。这将会给临床医学带来重要的变革。科学家们从 20 世纪 60 年代起就对红细胞的冷冻干燥进行探索,但至今尚未取得突破性的进展。

20 世纪 90 年代以来,由于生物药品的出现和发展,对冷冻干燥技术提出了许多新的近乎“苛刻”的要求,迫使其向“精致”且深入的方向发展。同时,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一些理论基础。本书讨论的就是 20 世纪 90 年代以后发展起来的“冷冻干燥新技术”。

本书著者在清华大学读本科和研究生阶段学习的专业是“热能工程”和“工程热物理”。1980~1983 年赴美国麻省理工学院(MIT)任访问学者,研究细胞和组织的低温保存;1990~1991 年应邀赴美国,任纽约州立大学研究员,并兼任美国低温医学公司顾问,主要研究肿瘤的低温治疗技术。在此期间,我们在低温工程热物理与生物医学相结合的新兴交叉学科——低温生物医学科学方面,较系统地研究了有关理论和实施技术,并和医学、生物部门配合,成功地实现了许多重要细胞、组织的低温保存。1994 年获中国科学院出版基金资助,由科学出版社出版了《低温生物医学技术》专著。

大约从 1996 年起,我们开始对药品和细胞的“冷冻干燥”产生兴趣。与“低温保存”相比,“冷冻干燥”的最大特点是可以在室温下长期保存,而且其质量可减轻

90%以上。由于“冷冻干燥”的第一步就是“低温冷却冻结”，应当和“低温保存”具有相近的机理，所以我们自信，过去研究“低温保存”所积累的经验，将为“冷冻干燥”的研究提供良好基础。

从那时起，我们研究了一些蛋白质药物、脂质体药物和一些果蔬、食品的冷冻干燥，取得了一些成功。最近，我们在人脐带血有核细胞的冷冻干燥保存方面取得可喜的进展，更增强了我们研究细胞冷冻干燥的信心。

在进行关于冷冻干燥的研究中，我们得到了许多方面的大力支持。依靠上海市教育委员会重点学科和上海市重点学科(P0502, T0503)建设的经费，购置了最新的差示扫描量热仪、低温冷冻干燥机、自动小型液氮机等设备；在国家自然科学基金重点项目和面上项目的资助下，研制了低温冷冻干燥实验系统、低温显微系统、冷冻干燥显微系统，建立了较好的实验条件；上海东富龙公司赠送了有我们参与研制的最新的实验型冻干机；国内的一些医学院校、制药公司、上海组织工程中心、中国科学院细胞研究所等单位，提供了很好的研究课题和合作条件；国外的同行提供了最新的信息和进行了颇为有益的交流。

在研究中发现，只有好的设备，并不能保证能得到高质量的冻干产品。因为冷冻干燥的过程，会对冻干药品和食品的品质产生极大的影响。冷冻干燥的冷冻过程、升华干燥过程和解吸过程，均会对冻干产品的品质产生很大的影响。冷冻过程，主要与保护剂的种类与浓度、降温速率、玻璃化和反玻璃化等有关，而干燥过程与此前的冷冻过程有着密切联系。因此，上述因素都将对干燥过程有影响。同时，干燥过程还与加热温度、冷阱温度、冻干室的真空度等有关。在冷冻、升华干燥、解吸干燥等过程中，活体细胞和组织均可能遭到损伤。只有通过对这些过程的仔细分析和探索，冷冻干燥才可能取得明显的进展。对冷冻干燥过程的深入认识，对于冷冻干燥的成败是极其重要的。但是这些问题，目前尚未得到制药界、食品界和医学界的普遍和充分重视，在此方面的研究也只是刚开始。

4年前，我曾想写一本介绍冷冻干燥基础知识的书，并开始准备。2001年，上海市教育委员会将其列入“上海市研究生重点教材”的计划。由于冷冻干燥技术涉及多个学科，有些内容我们原先并不熟悉，再加上近年来冷冻干燥技术发展很快，所以一直不敢定稿。此后，我们经过几年的集中基础性研究，在认识上有了长足的进步；在脂质体、蛋白质新药和人脐血有核细胞等的冷冻干燥方法取得了成就。2004年末此书被获准为国家自然科学基金会专著出版基金项目，并和科学出版社签订了出版合同。在这样的形势压力下，此书总算定稿了。

作为国家自然科学基金委员会资助的专著，本书着重反映我们自己的研究成果；作为工程学科研究生和高年级本科生的教材，本书也要具有一定的系统性和完整性，为此本书也包括了一些基础知识和国内外同行的研究成果。

我们希望本书具有下列特色：

(1) 仔细分析冷冻干燥的各个过程的机理、特点，明确各个过程的目标、措施、

技术要点及存在的困难。

(2) 研究活性物料和活细胞冷却冻结过程和干燥过程的特点;分析多种因素的影响,为实现新药和活细胞的冷冻干燥,以及冻干过程的优化控制,提供较深厚的理论基础。

(3) 研究冷冻干燥的实验技术;介绍测量和分析物料、保护剂热物理化学性质的实验技术;探索不同的冻结过程对这些性质以及对冷冻干燥效果的影响;讨论在干燥过程中动态参数的测量技术。

(4) 在冷冻干燥的物料对象的选择上,我们将研究的重点指向活细胞、热敏性新药和高级的、高附加值的食品;尽可能地反映近年来国内外研究的成果和前沿,充分地反映我们自己的研究成果;密切地与临床医学、制药技术、食品科学相结合,体现跨学科的特点。

本书的主要内容包括三个部分:冷冻干燥的理论与机理分析;冷冻干燥的技术和实施方法;药品、食品和生物体等的冷冻干燥技术。这三个部分各占约 1/3 篇幅。

本书所研究内容的完成,要感谢国家自然科学基金会、上海市教育委员会、上海理工大学和许多前辈、专家的鼓励与支持,特别是中国科学院资深院士、清华大学教授王补宣先生和上海理工大学教授陈之航先生。参与我们冷冻干燥研究的师生很多,博士后李云飞进行了“冷冻组合干燥技术”的研究(1996~1998年);一些博士生以有关的研究完成了博士学位论文。他们是,许建俊的“平板在液氮中淬冷沸腾的实验研究”(1998年);刘占杰的“脂质体药物低温冷冻干燥的实验研究与机理分析”(2001年);肖洪海的“人脐带血全血和单核细胞冷冻干燥的实验研究”;苏树强的“冷冻干燥过程参数测量与生物药品冻干实验研究”;高才的“线性多元醇水溶液低温下的热现象研究”(2004年)等。目前,正在从事冷冻干燥研究的有博士生左建国、何晖、杨鹏飞、李川;硕士生李军、吴正贞,以及陶乐仁、刘宝林、李保国教授和陈儿同高级工程师等。他们的部分研究工作已反映在本书的相关章节中。

在此书的编著过程中,左建国、胥义、周国燕、高才、王奇凤、吴正贞、陈建国、肖洪海、苏树强、何晖、李军、杨鹏飞、王欣、谷雪莲、林佳等都做了不少工作。本书的“冷冻干燥过程的消毒、灭菌与验证”一章,是请在血液制品质量检验方面有实践经验的晏绍庆博士(我以前的博士生)撰写的。在我以本书的初稿作为讲义给两届研究生上课期间,学生们也提出了一些问题和建议。在此,对于所有参与、支持、资助和鼓励撰写出版此书的个人和单位,表示衷心的感谢。

“冷冻干燥”是国内“低温与制冷”、“食品科学与工程”等工程学科的高年级本科生的专业课程,也是“药剂学”等医学药学学科的选修课程。本书的主要读者对象是从事冷冻干燥的科技人员、研究生和本科高年级学生。他们的工作领域,包括新药研制、药剂学、医学上细胞和组织的保存、食品工程、组织工程以及化妆品制备等应用场合。从事冷冻干燥研究和应用的人员,既包括医学、药学、食品方面的科技人员,也包括制冷与低温、热能、真空等方面的科技人员。希望此书能够对他们的工作

和学习有所帮助,能够成为他们的“案头书”。

由于冷冻干燥技术涉及多个学科,且正处于深入发展的阶段,而著者水平有限,因此书中难免存在不妥之处,恳请读者和有关同行专家批评指正。

华泽钊

2005年7月

于上海理工大学

目 录

序

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 冷冻干燥技术的历史	1
1.2 冷冻干燥的基本过程	1
1.3 冷冻干燥系统的构成	5
1.3.1 冰的升华对冷冻干燥系统的技术要求	5
1.3.2 冷冻干燥系统的主要组成	5
1.3.3 冷冻干燥系统主要部件的技术要求	6
1.4 冷冻干燥技术的广泛应用	7
1.4.1 微生物的冷冻干燥	8
1.4.2 食品冷冻干燥	8
1.4.3 药品冷冻干燥	8
1.4.4 人细胞的冷冻干燥	9
1.4.5 冷冻干燥的其他应用	10
1.5 冷冻干燥技术的要点和难点	11
1.5.1 物料系统的配方	11
1.5.2 物料系统的物性的研究	11
1.5.3 冷却固化过程的选择及实现的技术	11
1.5.4 升华干燥参数的确定	11
1.5.5 干燥过程中动态参数的测量	12
1.5.6 解吸干燥参数的确定	12
1.5.7 冷冻干燥过程的数理模型	13
1.5.8 冻干产品储藏条件的确定	13
1.5.9 冷冻干燥过程的节时和节能	13
参考文献	13

第一部分 冷冻干燥的理论与机理分析

第 2 章 水和冰的结构与特性	17
2.1 水的重要性和特殊性	17

2.1.1	水的重要性	17
2.1.2	水的特殊性质	17
2.2	水和冰的相图与结构化学	20
2.2.1	水和冰的相图	20
2.2.2	水分子的结构	21
2.2.3	冰的结构	22
2.2.4	液态水的结构模型	25
2.3	水的蒸发和冰的升华	28
2.4	水和冰的热物理性质	32
2.5	过冷水研究的最新进展	35
	参考文献	37
第3章	水溶液的性质	38
3.1	水溶液的物理性质	38
3.1.1	水溶液组成及其表示法	38
3.1.2	稀溶液的依数性	39
3.1.3	实际水溶液的性质	40
3.1.4	空气和某些化合物在水中的溶解度	42
3.2	水溶液的化学特性	42
3.2.1	水和溶质及其他非水成分的作用	42
3.2.2	水的离解	43
3.2.3	水溶液的酸碱度和 pH	44
3.2.4	缓冲剂	47
3.3	水分活度与食品药品稳定性	53
3.3.1	气、液相平衡与水分活度	53
3.3.2	食品药品中水的活度	56
3.3.3	水活度的测量原理与相对蒸汽压 RVP	57
3.3.4	冰点以下的相对蒸汽压 RVP	57
3.3.5	RVP 或活度与含水量的关系——水分吸着等温线	58
3.3.6	RVP 与食品药品稳定性的关系	60
3.4	水溶液玻璃化	63
3.4.1	玻璃态与玻璃化转变	63
3.4.2	水溶液的玻璃化与状态图	64
3.4.3	实现水溶液玻璃化的方法	66
3.4.4	玻璃化、分子流动性与稳定性的关系	67
	参考文献	70

第 4 章 冻结过程及其分析	71
4.1 低温保存与低温损伤	71
4.1.1 低温生物、低温医学与低温生物医学技术	71
4.1.2 生物体能够在低温下长期保存	72
4.1.3 细胞和组织在降温和复温过程中受损伤的机理	72
4.2 过冷、冰晶成核与生长	74
4.2.1 典型的降温曲线	74
4.2.2 过冷与均匀成核	74
4.2.3 非均匀成核	76
4.2.4 冰晶的生长	76
4.2.5 实际的冰晶形成生长过程及其对细胞的影响	77
4.3 研究冻结过程的低温显微技术	78
4.3.1 低温显微研究的实验系统	78
4.3.2 低温显微实验系统的试验段	80
4.3.3 强电场发生系统	82
4.4 水溶液冻结时的气泡现象	82
4.4.1 冻结过程中气泡的形成	82
4.4.2 气泡形成过程的显微观察	83
4.4.3 慢速和快速冻结过程中气泡形成的显微观察	83
4.5 水溶液冻结的显微现象	85
4.6 三元相图及其对计算水溶液冻结参数的应用	87
4.6.1 二元系统的固液平衡相图	87
4.6.2 三元系统的固液相平衡	89
4.6.3 三元系统富水区的平面图	91
4.6.4 计算一重饱和温度的近似公式	92
4.6.5 在冻结过程中未冻液相的主要参数关系及计算	93
4.6.6 由低温显微和图像分析直接获得冻结过程的主要参数	94
4.6.7 关于“两步法”低温保存机理的探讨	95
参考文献	98
第 5 章 程序降温与超快速冷却技术	100
5.1 低温保存、冷冻干燥对程序降温的要求	100
5.1.1 工作温度范围	100
5.1.2 控温速率(不包括超快速冷冻)	100
5.1.3 控制精度	101
5.1.4 冷源的选择	101
5.2 液氮喷射式程序降温仪	102
5.2.1 早期的液氮喷射式降温仪	102

5.2.2	近期的液氮喷射式降温仪	103
5.2.3	我们研制的内加热加压液氮喷射式降温仪	104
5.3	升降式程序降温仪	107
5.4	降温仪的热控制问题和实用的新降温技术	109
5.4.1	降温仪的热控制问题	109
5.4.2	一种简便实用的降温技术	111
5.5	玻璃化对超快速冷却的要求	115
5.6	小物体超快速冷却的基本方法和实验系统	116
5.6.1	实现小物体超快速冷却的基本方法	116
5.6.2	利用过冷液氮的超快速冷却的实验系统	117
5.7	大小物体在液氮中的沸腾传热特性	118
5.7.1	小物体在饱和和过冷液氮中的沸腾传热特性	118
5.7.2	大物体在饱和和过冷液氮中的沸腾传热特性	121
	参考文献	125
第6章	冻结物料干燥过程的物理分析与估算方法	126
6.1	冷冻干燥过程及其在状态图上的表示	126
6.1.1	冷冻干燥过程的物理分析	126
6.1.2	冷冻干燥过程在状态图上的表示	126
6.2	干燥过程的传热传质形式和物料中水分的分布	128
6.2.1	冷冻干燥过程中传热传质的典型形式	128
6.2.2	热量传递	129
6.2.3	质量传递	130
6.2.4	物料中水分的分布	130
6.3	传热传质的限制及有关物性	132
6.3.1	传质过程的限制	132
6.3.2	传热过程的限制	133
6.4	几种加热形式的干燥过程基本特性的分析	136
6.4.1	通过干燥层辐射加热的干燥过程的基本特性分析	136
6.4.2	通过冻结层传导加热干燥过程的基本特性分析	138
6.5	传质控制与传热控制的升华干燥过程的分析	140
6.5.1	双侧加热双侧扩散升华干燥过程的传质控制模型	141
6.5.2	单侧加热单侧扩散升华干燥过程的传质控制模型	144
6.5.3	关于参量 α_m 和 D 的实验确定	145
6.5.4	传热控制下的冷冻干燥速率模型	147
6.6	冻干物料的热物性及其与物料结构的关系	149
6.6.1	冻干物料的热导率	150

6.6.2 水蒸气在干燥层的有效扩散系数	151
参考文献	152
第7章 一次干燥和二次干燥的数理模型与计算分析	153
7.1 盘装物料一次干燥的数理模型与分析	153
7.1.1 干燥层内部的能量方程	154
7.1.2 干燥层内部的质量方程	155
7.1.3 在冻结层内部的能量方程	155
7.1.4 关于在干燥层中的 G_w 和 G_{in}	155
7.1.5 一次干燥的初始条件 ($t=0, 0 \leq x \leq L$)	156
7.1.6 一次干燥过程的边界条件	156
7.1.7 升华界面 ($x=X$) 的平衡条件	156
7.1.8 数值解及其与试验的比较	157
7.2 盘装物料二次干燥的数理模型与分析	158
7.2.1 二次干燥的能量方程	158
7.2.2 二次干燥的质量方程	158
7.2.3 二次干燥过程的初始条件 ($t=t_{x=L}, 0 \leq x \leq L$)	159
7.2.4 二次干燥过程的边界条件	159
7.2.5 数值解及其与试验的比较	159
7.3 盘装物料的变工况干燥过程的分析	160
7.3.1 变工况的干燥过程	160
7.3.2 一次干燥过程的变工况的研究	161
7.3.3 二次干燥过程的变工况的研究	163
7.4 瓶装物料干燥过程的数理模型与计算分析	165
7.4.1 一次干燥阶段干燥层内部的能量方程	165
7.4.2 一次干燥阶段干燥层内部的质量方程	166
7.4.3 一次干燥的初始条件 ($t=0, 0 \leq r \leq R, 0 \leq z \leq L$)	166
7.4.4 一次干燥干燥层的边界条件	166
7.4.5 一次干燥阶段冻结层内部的能量方程和定解条件	167
7.4.6 升华界面移动速率 V	167
7.4.7 二次干燥阶段物料内部的能量方程和质量方程	167
7.4.8 二次干燥的定解条件	168
7.5 瓶装冻干物料干燥过程的计算分析实例	168
7.5.1 三种不同的冷冻干燥工况	168
7.5.2 一次干燥过程中升华界面 $H(t,r)$ 的变化	169
7.5.3 在二次干燥过程中,物料内部温度的分布与变化	170
7.5.4 在二次干燥过程中,物料内部束缚水的分布与变化	171

7.5.5 不同加热方式对干燥时间的影响	172
7.5.6 不同加热方式对物料中束缚水总量的影响	172
7.6 关于干燥过程数理模型的讨论	173
参考文献	174

第二部分 冷冻干燥的技术和实施方式

第8章 冷冻干燥的保护剂与添加剂	179
8.1 在冻干过程和储藏过程中对产品品质的影响因素	179
8.1.1 在冷冻和干燥过程中对产品品质的影响因素	179
8.1.2 在储藏过程中对产品品质的影响因素	181
8.2 冷冻干燥保护添加剂的分类	182
8.2.1 按相对分子量分类	182
8.2.2 按保护剂功能和性质分类	183
8.2.3 按物质的种类分类	183
8.3 糖/多元醇类保护剂	183
8.3.1 糖和多元醇的定义	183
8.3.2 常用糖/多元醇保护剂及其在生物制品冷冻干燥过程中的作用	184
8.3.3 糖/多元醇的浓度对保护效果的影响	187
8.4 聚合物类保护剂	189
8.4.1 聚合物的定义	189
8.4.2 冷冻干燥过程中常用聚合物类保护剂	189
8.4.3 相分离现象	192
8.4.4 活性组分初始浓度对冷冻干燥过程的影响	193
8.5 表面活性剂类、氨基酸类的保护剂和其他添加剂	193
8.5.1 表面活性剂类的保护剂	193
8.5.2 氨基酸类的保护剂	195
8.5.3 其他添加剂	196
8.6 添加剂作用机理的几种说法	199
8.6.1 冻结过程中低温保存的机理	199
8.6.2 干燥过程中的保护机理	200
8.6.3 储藏过程中的保护机理	202
8.7 冷冻干燥配方需要注意的问题和配方举例	203
8.7.1 确定最优的 pH	203
8.7.2 缓冲剂的选择	204
8.7.3 填充剂的选择	204

8.7.4 低温、干燥保护剂的选择	204
8.7.5 配方举例	205
参考文献	208
第9章 物质冻干重要参数的 DSC 测量	214
9.1 DSC 技术	214
9.1.1 热分析技术(TA)	214
9.1.2 差示扫描量热技术(DSC)	215
9.1.3 功率补偿型 DSC	216
9.1.4 标定	217
9.2 比热容的 DSC 测量	221
9.2.1 标准的三线法	221
9.2.2 简易的两线法和单线法	223
9.2.3 温度调制 DSC(TMDSC)方法	223
9.3 相变温度和相变焓的 DSC 测量	226
9.4 玻璃化转变温度的 DSC 测量	229
9.5 冻干产品状态图的 DSC 测绘	233
9.6 调制 DSC 及在冷冻干燥中的应用	235
9.7 冻干产品松弛参数的 DSC 分析	236
9.7.1 玻璃化温度以下的退火	237
9.7.2 利用表观比热容数据获得松弛参数	239
参考文献	242
第10章 冷冻干燥过程中动态参数的测量技术	244
10.1 冷冻干燥过程的温度测量	244
10.1.1 热电阻温度计和热电偶温度计的特点	244
10.1.2 接触测温方法的一般问题和影响因素	244
10.1.3 冻干过程中的温度测量及其存在的问题	245
10.1.4 冻干过程中热电偶与热敏电阻测温差异的实验研究	245
10.2 真空压力的测量	248
10.2.1 真空区域与真空的获得	248
10.2.2 冷冻干燥技术所涉及的真空范围	249
10.2.3 真空状态下的气体热导率	250
10.2.4 冷冻干燥中常用的真空测量仪器	251
10.2.5 真空计使用中的问题	252
10.3 冻干过程的动压测量技术	254
10.3.1 动压测量技术的原理与分析方法	254
10.3.2 动压测量方法的数学模型	256

10.3.3	冻干过程中动压测量的实验研究	259
10.3.4	动压测量使用的限制条件	264
	参考文献	266
第 11 章	储存条件对冷冻干燥产品质量的影响	268
11.1	影响制品稳定性的因素	268
11.1.1	残余水分含量	268
11.1.2	储存温度	268
11.1.3	包装材料	269
11.1.4	玻璃化转变温度 T_g	272
11.1.5	其他	272
11.2	残余水分含量	273
11.2.1	控制冻干物料中水分含量的重要性	273
11.2.2	防止封装过程的再吸湿	274
11.2.3	冻干物料中水分含量的测量方法	274
11.3	冻干品稳定性的加速试验测定方法	277
11.3.1	长期试验	277
11.3.2	加速试验	278
11.3.3	高温加速试验的分析	278
	参考文献	282
第 12 章	几种典型的冷冻干燥装置	283
12.1	试验型冷冻干燥装置	283
12.1.1	FreeZone2.5 型冻干机及其改造	283
12.1.2	有实时称重的液氮低温冷冻干燥系统	285
12.1.3	具有产品取样机构的冻干系统	287
12.2	动压测量型冷冻干燥装置	288
12.3	中间试验型冷冻干燥装置	290
12.4	药物生产型冷冻干燥装置	292
12.4.1	药品生产型冷冻干燥装置的特点	292
12.4.2	药品生产型冷冻干燥装置系统	294
12.4.3	CIP 系统(在位清洗系统)	295
12.4.4	SIP 系统(在线灭菌、蒸气消毒系统)	296
12.4.5	Lyo-7.5 型冷冻干燥机主要技术指标	297
12.4.6	三重热交换器的冷阱结构	297
12.5	食品生产型冷冻干燥装置	298
12.5.1	真空系统	298
12.5.2	加热系统	299

12.5.3 制冷系统	301
12.5.4 控制系统	302
参考文献	302

第三部分 药品、食品和生物体等的冷冻干燥技术

第 13 章 药品的冷冻干燥	307
13.1 药品冷冻干燥的基本问题	307
13.1.1 药物的新剂型	307
13.1.2 生物药品	307
13.1.3 新剂型药物和生物药品冷冻干燥的基本程序	309
13.1.4 药品冷冻干燥技术的特点	310
13.1.5 生物药品冷冻干燥的关键问题	310
13.1.6 药品冷冻干燥工艺参数的控制	312
13.1.7 药品冷冻干燥的冻干保护剂	313
13.1.8 冷冻干燥生物药品可能产生的变性及其预防措施	314
13.2 蛋白质和激素的冷冻干燥	314
13.2.1 酶的冷冻干燥	315
13.2.2 白细胞介素	315
13.3 纤维蛋白原的冷冻干燥和复水性与稳定性	316
13.3.1 纤维蛋白胶-纤维蛋白黏合剂	316
13.3.2 纤维蛋白原	317
13.3.3 纤维蛋白原的冷冻干燥	318
13.3.4 纤维蛋白源冻干样品的复水性与稳定性研究	321
13.4 脂质体的冷冻干燥	323
13.4.1 脂质体与脂质体药物	323
13.4.2 脂质体的制备	328
13.4.3 脂质体悬浮体玻璃化转变温度 T_g' 的测量	328
13.4.4 脂质体的冷冻干燥过程	329
13.4.5 干燥前后脂质体粒径的变化	330
13.4.6 降温速率对冻干后脂质体粒径的影响	331
13.5 水溶性和脂溶性脂质体药物的冷冻干燥	332
13.5.1 水溶性药物——嘧氟啶脂质体的制备	332
13.5.2 脂溶性药物——维生素 A 脂质体的制备	333
13.5.3 脂质体药品的冷冻干燥	334
13.5.4 脂质体药物包封率的测定	335