

药品和食品的冷冻干燥

华泽钊 刘宝林 左建国 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书主要包括:冷冻干燥的基本理论;干燥过程的传热传质分析和数理模型;冷冻干燥设备;食品的冷冻干燥;药品冷冻干燥的保护剂和添加剂;药品的冷冻干燥;冷冻干燥过程的消毒、灭菌与验证等。

本书可用作工程学科相关专业高年级本科生和研究生的教材,也可供医学、药学和食品领域的科技人员参阅。

图书在版编目(CIP)数据

药品和食品的冷冻干燥/华泽钊,刘宝林,左建国编著. —北京:科学出版社,2006

ISBN 7-03-018087-9

I. 药… II. ①华…②刘…③左… III. ①药物贮藏-冰冻干燥②食品贮藏-冰冻干燥 IV. ①R954②TS205.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 113820 号

责任编辑:何舒民/责任校对:刘彦妮
责任印制:吕春珉/封面设计:耕者设计工作室

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>

印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006 年 11 月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2006 年 11 月第一次印刷 印张:13 1/4

印数:1—2 500 字数:270 000

定价:30.00 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)

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,对已冻结的物料在低温下进行加热,以使物料中冰升华,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加热,实现解吸干燥(二次干燥),以除去吸附水。冻干后的物料,经密封后,可以在室温或4℃下长期保存。

冻干药品和食品具有下列重要特征:去除了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;冻干后的药物呈多孔状,复水性好、药效高;冻干后的食品能保持原有的色味;产品的等级高且附加值大。

20世纪90年代以来,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”而深入的方向发展。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。

从1996年起,我们开始对药品、食品和细胞的冷冻干燥进行研究,得到了国家自然科学基金项目等多项资助。2004年末,我们申请获得了国家自然科学基金委员会的研究成果专著出版基金项目,2006年1月科学出版社为我们出版了一本专著《冷冻干燥新技术》。该书主要反映我们自己的研究成果,同时为了具有一定的系统性和完整性,也包括了一些国内外同行的研究成果。

《冷冻干燥新技术》的内容重点放在冷却技术、差示扫描量热技术、过程的动态参数测量和细胞等生物体冷冻干燥的探索性研究等方面。该专著反映了我们研究的成果,但作为教材就显得内容过多、过专了。

为了更适应本科生和研究生教学的需要,同时也为了能服务于一般从事冷冻干燥的科技人员,我们编著了这本《药品和食品的冷冻干燥》。本书内容包括:冷冻干燥的基本理论;干燥过程的传热传质分析和数理模型;冷冻干燥设备;食品的冷冻干燥;药品冷冻干燥的保护剂和添加剂;药品的冷冻干燥;冷冻干燥过程的消毒、灭菌与验证等。本书保留了《冷冻干燥新技术》中的基础内容,增加了一些与实用有关的分析,略去了关于冷却技术、量热技术、动态参数测量、细胞冷冻干燥等的探索性研究,突出了药品和食品的冷冻干燥,同时对该书中的一些错误和欠妥处做了修改。

在此,作者对参与专著《冷冻干燥新技术》和本书工作的同事和研究生表示衷心的感谢。本书的出版得到了上海市教育高地、上海市重点学科(P0502,T0503)的资助。

由于冷冻干燥涉及多个学科,且正处于深入发展的阶段,加上作者水平有限,因此本书还会存在欠妥或错误之处,恳请读者批评指正。

华泽钊

2006年7月

于上海理工大学

目 录

前言

第一章 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	2
1.3 冷冻干燥的保护剂	5
1.4 冷冻干燥系统的构成	6
1.4.1 冰的升华对冷冻干燥系统的技术要求	6
1.4.2 冷冻干燥系统的主要组成	7
1.4.3 冷冻干燥系统主要部件的技术要求	7
1.5 冷冻干燥技术的广泛应用	9
1.5.1 微生物的冷冻干燥	9
1.5.2 食品冷冻干燥	9
1.5.3 药品冷冻干燥	10
1.5.4 人细胞的冷冻干燥	11
1.5.5 冷冻干燥的其他应用	11
第二章 冷冻干燥的基本理论	12
2.1 水和水溶液的性质	12
2.1.1 水和冰的相图	12
2.1.2 水的蒸发和冰的升华	13
2.1.3 水溶液的物理性质	18
2.1.4 水分活度与食品药品稳定性	22
2.1.5 水溶液玻璃化	26
2.2 冻结过程	32
2.2.1 典型的降温曲线	32
2.2.2 过冷与均匀成核	33
2.2.3 非均匀成核	33
2.2.4 冰晶的生长	34
2.3 升华干燥过程	35
2.3.1 干燥过程的传热传质形式和物料中水分的分布	35
2.3.2 冷冻干燥过程中传热传质的典型形式	36

2.3.3	热量传递	37
2.3.4	质量传递	37
2.3.5	物料中水分的分布	38
2.4	解吸干燥过程	39
2.5	冻干物料的储存	39
2.5.1	影响制品稳定性的因素	40
2.5.2	残余水分含量	44
2.5.3	冻干品稳定性的加速试验测定方法	48
第三章	干燥过程的传热传质分析和数理模型	50
3.1	传热传质的限制及有关物性	50
3.1.1	传质过程的限制	50
3.1.2	传热过程的限制	51
3.2	几种加热形式的干燥过程的特征分析	54
3.2.1	通过干燥层辐射加热的干燥过程的特征分析	54
3.2.2	通过冻结层传导加热干燥过程的特征分析	57
3.3	传质控制与传热控制的升华干燥过程分析	58
3.3.1	双侧加热、双侧扩散升华干燥过程的传质控制模型	59
3.3.2	单侧加热、单侧扩散的传质控制干燥模型	62
3.3.3	关于参量 α_m 和 D 的实验确定	63
3.3.4	传热控制下的冷冻干燥速率模型	65
3.4	一次干燥和二次干燥的数理模型与计算分析	68
3.4.1	一次干燥的数理模型与分析	68
3.4.2	二次干燥的数理模型与分析	73
3.4.3	变工况干燥过程的分析	75
3.5	冻干物料的热物性及其与物料结构的关系	80
3.6	关于干燥过程数理模型的讨论	83
第四章	冷冻干燥设备	85
4.1	冷冻干燥对真空的要求	85
4.1.1	真空区域与真空的获得	85
4.1.2	冷冻干燥技术所涉及的真空范围	86
4.2	冷冻干燥中真空的测量	86
4.2.1	冷冻干燥中常用的真空测量仪器	86
4.2.2	真空计使用中的问题	88
4.3	冷冻干燥中的真空泵	89
4.3.1	冷冻干燥装置中真空泵的任务和特点	89

4.3.2	真空泵的主要性能参数	89
4.3.3	冷冻干燥装置常用的真空泵组合	89
4.3.4	“气镇”的原理和作用	91
4.3.5	冷冻干燥过程对抽气速率的要求	91
4.4	冷冻干燥中的制冷系统和水汽凝结器	92
4.4.1	冷冻干燥中的制冷系统	93
4.4.2	冷冻干燥中的水汽凝结器	94
4.5	实验室用的小型冷冻干燥设备	95
4.6	中间试验型冷冻干燥设备	97
4.7	间歇式和连续式冷冻干燥设备	99
4.7.1	间歇式冷冻干燥机	99
4.7.2	连续式冷冻干燥机	99
4.8	食品冷冻干燥设备	100
4.8.1	真空系统	100
4.8.2	加热系统	101
4.8.3	制冷系统	103
4.8.4	控制系统	104
4.9	药品冷冻干燥设备	104
4.9.1	药品生产型冷冻干燥装置的特点	104
4.9.2	药品生产型冷冻干燥装置的组成系统	106
第五章	食品的冷冻干燥	110
5.1	食品冷冻干燥的特点	110
5.1.1	冻干食品的优点和特点	110
5.1.2	冻干食品的缺点和困难	110
5.2	食品冷冻干燥工艺	111
5.2.1	预处理阶段	111
5.2.2	冷冻干燥阶段	113
5.2.3	包装与储存	114
5.2.4	复水阶段	117
5.3	食品冷冻干燥实例	117
5.3.1	水果冷冻干燥实例	117
5.3.2	蔬菜冷冻干燥实例	117
5.3.3	液态食品冷冻干燥实例	118
5.3.4	肉类食品冷冻实例	122

5.4	食品冷冻干燥的危害与关键控制点分析	123
5.4.1	危害与关键控制点简介	123
5.4.2	食品中常见的危害	124
5.4.3	HACCP 计划的五个预备步骤和七个基本原理	125
5.4.4	HACCP 与其他质量保证系统的关系	127
5.5	HACCP 在冻干食品生产中的应用研究	128
5.5.1	产品描述与工艺介绍	128
5.5.2	危害分析	130
5.5.3	关键点的确立、控制与校正措施	130
第六章	药品冷冻干燥保护剂和添加剂	135
6.1	糖/多元醇类保护剂	135
6.1.1	糖和多元醇的定义	135
6.1.2	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	135
6.1.3	糖/多元醇的浓度对保护效果的影响	137
6.2	聚合物类保护剂	138
6.2.1	聚合物的定义	138
6.2.2	冷冻干燥过程中常用聚合物类保护剂	138
6.3	表面活性剂类、氨基酸类的保护剂和其他添加剂	139
6.3.1	表面活性剂类的保护剂	139
6.3.2	氨基酸类的保护剂	140
6.3.3	其他添加剂	141
6.4	冷冻干燥配方需要注意的问题	145
6.4.1	确定最优的 pH	145
6.4.2	缓冲剂的选择	145
6.4.3	填充剂的选择	145
6.4.4	低温、干燥保护剂的选择	146
6.5	配方举例	147
第七章	药品的冷冻干燥	150
7.1	药品冷冻干燥的基本问题	150
7.1.1	药物的新剂型	150
7.1.2	生物药品	150
7.1.3	新剂型药物和生物药品冷冻干燥的基本程序	152
7.1.4	药品冷冻干燥技术的特点	153
7.1.5	生物药品冷冻干燥的关键问题	153

7.2	蛋白质和激素的冷冻干燥	154
7.2.1	酶的冷冻干燥	155
7.2.2	白细胞介素	155
7.3	纤维蛋白原的冷冻干燥	156
7.3.1	纤维蛋白胶-纤维蛋白黏合剂	156
7.3.2	纤维蛋白原	157
7.3.3	纤维蛋白原的冷冻干燥	158
7.4	脂质体的冷冻干燥	162
7.4.1	脂质体与脂质体药物	162
7.4.2	脂质体的制备	164
7.4.3	脂质体悬浮体玻璃化转变温度 T'_g 的测量	165
7.4.4	脂质体的冷冻干燥过程	165
7.4.5	干燥前后脂质体粒径的变化	165
7.4.6	降温速率对冻干后脂质体粒径的影响	167
7.5	水溶性和脂溶性脂质体药物的冷冻干燥	169
7.5.1	水溶性药物——喃氟啶脂质体的制备	169
7.5.2	脂溶性药物——维生素 A 脂质体的制备	170
7.5.3	脂质体药品的冷冻干燥	171
7.5.4	脂质体药物包封率的测定	171
第八章	冷冻干燥过程的消毒、灭菌与验证	174
8.1	消毒和灭菌	174
8.1.1	微生物	174
8.1.2	消毒灭菌的概念	175
8.1.3	消毒、灭菌的基本方法	176
8.2	验证	178
8.2.1	验证的重要意义	178
8.2.2	验证的扩展趋势	180
8.3	冻干系统的在线清洗、在线灭菌及验证	181
8.3.1	冻干系统的在线清洗及确认	181
8.3.2	冻干系统的在线灭菌与确认	182
8.4	冻干工艺验证	183
8.4.1	验证方案	183
8.4.2	冻干系统及其配套设施	184
8.4.3	冻干系统的性能及参数确认	185

8.5	制剂的工艺验证和验证结果的评价	189
8.5.1	冻干工艺过程	189
8.5.2	冻干产品验证结果的评价与确认	192
8.6	冻干工艺日常监控、再验证和回顾性验证	194
8.6.1	冻干工艺的日常监控活动	195
8.6.2	冻干工艺的再验证	195
8.6.3	回顾性验证	195
参考文献		196

第一章 绪 论

1.1 冷冻干燥技术的历史

在 0℃ 以下的严寒,将洗洁的衣服晾在室外,很快就被冻结了,但经过一段时间,衣服也会变干,这是因为衣服中已结冰的水升华到空气中去了。空气越干燥,空气中水蒸气的分压越低,升华就越快。很久以前,我国和国外就都有在冬天将冻肉晾在室外干燥的报道,这些现象就可以算是“冷冻干燥”。但是,将冷冻干燥作为一门科学技术还是近百年来事。

在冷冻干燥技术的早期发展中,有三件事具有里程碑的意义:

(1) 美国宾州大学的 E. W. Flosdorf 和 S. Mudd, 在 1933 年用玻璃器皿系统,首次实现血清 (serum) 的冷冻干燥^[1]。

(2) 1928 年, A. Fleming 发现了青霉素 (penicillin); 1938 年, 牛津大学的 E. B. Chain 实现了青霉素的冷冻干燥, 并和 L. H. W. Florey 一起, 使冻干的青霉素在第二次世界大战期间的临床医学上得到了重要的应用。他们三人于 1945 年获生理学-医学诺贝尔奖。几年后, 冻干成为保存疫苗的一种常用方法, 这要归功于 Merieux 所做的大量工作^[2]。

(3) 为解决巴西咖啡过剩的问题, 1938 年雀巢公司 (Nestle Company) 发明了咖啡的冷冻干燥。

这三件事推动了当时微生物和食品冷冻干燥的发展, 但是那时的冻干系统是由玻璃器皿组成的, 冷源是干冰 (固态 CO_2)。1930 年起以氟利昂为制冷工质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。20 世纪 40~ 60 年代, 冷冻技术发展较快, 主要用于微生物和咖啡等。

在 20 世纪 30 年代以前, 冻干一直被认为是仅仅适用于实验室中的一门技术, 直到 1935 年第一台商用冻干机问世以后, 冻干技术才开始从实验室向工业生产和产品商品化发展。在 Flosdorf、Greaves、Henaff 等的大力推动下, 冻干成为保存血浆的一种常规方法。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。

对食品的冻干研究始于 1930 年, Flosdorf 在实验室里进行了食品的冻干实验。1950~ 1960 年, 英国食品部在苏格兰 Aberdeen 的试验工厂也进行了食品冻干的研究。

随着冻干技术的推广, 冻干理论和工艺的研究也逐渐兴旺起来。1944 年,

Flosdorf撰写了世界上第一部有关冷冻干燥技术和理论的专著。1951年和1958年先后在伦敦召开了第一届和第二届冻干专题讨论会。1963年,美国最先制定了冻干药品 GMP(good manufacturing practice,良好操作规范)生产标准。1969年,世界各地纷纷制定 GMP 计划,国际贸易组织决定执行冻干的 GMP 标准。

在此后一段很长的时期,冷冻干燥技术并没有很大的发展。由于没有新的更高的技术要求,冷冻干燥技术还是处于较为简单的“粗放”阶段。直到 20 世纪 90 年代,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”的、深入的方向发展。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”(food polymer science)等也为冷冻干燥技术的发展提供了一些理论基础。

冻干技术在材料科学中的应用是近年的事。随着纳米技术的迅速崛起,制备纳米级超细微粉的各种方法应运而生,冻干法也占得一席之地。

1.2 冷冻干燥的基本过程

“冷冻干燥”技术在英文里被称为 freeze drying,也被称为 lyophilization。Lyophilization 一词是由 lyophile 衍生来的,lyophile 来源于希腊词 λυαλ and φιλειν,含义是“亲液(溶剂)的物质”,说明冻干后的物质具有极强的复水能力。

冷冻干燥主要由以下几个过程组成^[2~4]。

1) 物料的预处理或制备

在对食品冷冻干燥之前,必须对其进行一些必要的物理、化学处理,包括清洗、分级、切片、漂烫、杀菌、浓缩等。对于不同食品,预处理(preparation, pretreatment)内容也有所不同。在食品冷冻干燥时,一般不加添加剂。

在对药品和细胞冷冻干燥之前,必须加入一些添加剂,以保证冻干产品效果良好、保持药品的活性和保持细胞的存活。对于添加剂,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。近年来发现糖类(海藻糖、蔗糖等)是很有效的冻干保护剂。

2) 物料的冷却固化过程

物料的冷却固化过程是将物料充分冷却,不仅要使物料中的自由水完全结成冰,还要使物料中其他部分也完全固化(solidification),形成固态的非晶体(玻璃态)。人们习惯于将此过程称为冻结过程(freezing),实际上此过程应当是通过冷却,使物料完全固化。冷却固化后的物料,实际上是既具有晶态,又具有玻璃态的、坚硬的网状结构。

物料的冷却固化过程是个非常关键的过程,但过去对其认识不够。冷却固化过

程的最终温度应当是完全固化温度(complete solidification, T_{cs}), 它应低于物料的共晶温度(eutectic temperature, T_e), 或玻璃化转化温度(glass transition temperature, T_g)。

在冷却固化过程中, 物料冷却速率也是很重要的, 一般说来快速冷却能使物料在冻结过程中不致过多地脱水, 并能实现部分玻璃化; 但过快的冷却也会造成细胞损伤和物料断裂等不良现象。

还有, 降温过程的温度随时间变化的情况(习惯地称为热历史, thermal history)也很重要, 因为它会对物料的热物理性质产生影响, 就和热处理会对金属机械性质产生影响类似。我们的研究已发现, 在冷却固化过程中, 如有一段“退火”(annealing)阶段, 会引起物料的玻璃化转化温度 T_g 等性质的变化^[4]。

3) 升华干燥(一次干燥)过程

物料中的水分, 对冷冻干燥过程的分析而言, 可以划分为两类: 一类是在低温下可被冻结成冰的, 这部分的水可以称为“自由水”(free water)或“物理截留水”; 另一类是在低温下不可被冻结的水分, 这部分的水可以被看作是被“束缚”的, 称为“结合水”或“束缚水”(bound water)。对于含水量高的物料, 其中“自由水”的含量约占总水分量的 90% 以上。

图 1-1 是某一物料在冻结和干燥过程中物料的温度变化和含水量变化的示意

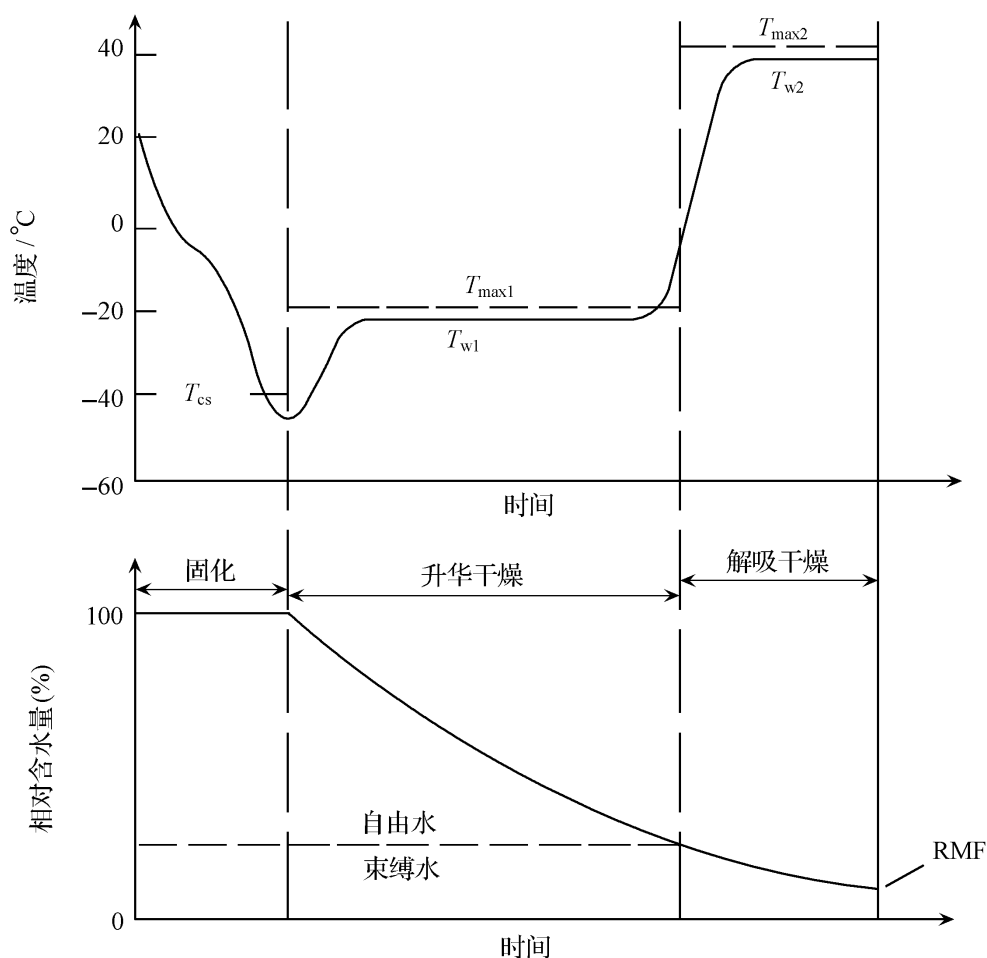


图 1-1 冻结和干燥过程中物料的温度和含水量变化的示意图

图。图的横坐标为时间。在图的上半部分,纵坐标为温度;在图的下半部分,纵坐标为物料中的相对含水量(%)。相对含水量最初为 100%,最终为 RMF,即最终要求的剩余含水量(requested residual moisture final)。

升华干燥,又称一次干燥(sublimation drying, primary drying),是指在低温下对物料加热,使其中被冻结成冰的“自由水”直接升华成水蒸气。一次干燥的物料温度 T_{w1} 必须低于物料的最高允许温度 T_{max1} , T_{max1} 为材料的玻璃化转变温度 T_g , 或共晶温度 T_c 。如物料温度过高,会出现软化、塌陷等现象。

在一次干燥过程中,所需要的热量为冰的升华热。加热的方式可以是搁板导热加热或辐射加热。要维持升华干燥的顺利进行,必须满足两个基本条件:一是升华产生的水蒸气必须不断地从升华表面被移走;二是必须不断地给物料提供升华所需要的热量。如控制不好,会出现软化、融化、隆起、塌陷等现象。因此,升华干燥过程实际上是传热、传质同时进行的过程。只有当传递给升华界面的热量等于从升华界面逸出的水蒸气所需的热量时,升华干燥才能顺利进行。由于物料中的传热、传质过程受到多方面的限制,所以升华干燥是很费时的过程。

4) 解吸干燥(二次干燥)过程

在第一阶段干燥结束后,在干燥物料的多孔结构表面和极性基团上还吸附着未被冻结的结合水。由于吸附的能量很大,因此必须提供较高的温度和足够的热量,才能实现结合水的解吸过程。但温度又不能过高,否则会造成药品过热而变性。

解吸干燥,又称二次干燥(desorption drying, secondary drying),是在较高温度下加热,使物料中被吸附的部分“束缚水”解吸,变成“自由”的液态水,再吸热蒸发成水蒸气。在解吸干燥过程中,物料的温度 T_{w2} 必须低于物料的最高允许温度 T_{max2} 。最高允许温度 T_{max2} 由物料的性质所决定,如对蛋白质药物,最高允许温度一般应低于 40℃;对果蔬等食品,最高允许温度可以到 60~70℃。

在二次干燥过程中,所需要的热量为解吸附热与蒸发热之和,一般简单称之为“解吸热”。在二次干燥过程结束时,物料中的含水量应当达到最终要求的剩余含水量 RMF。冻干后物料中的剩余水分含量过高或过低都是不利的。剩余含水量过高不利于长期储存;过低也会损伤物料的活性。经二次干燥后,冻干后物料中的剩余水分含量一般应低于 5%。

5) 封装和储存

经二次干燥后,要进行封装(conditioning-packing)和储存(storage)。在干燥状态下,如果不与空气中的氧气和水蒸气相接触,冻干药品可以长时间储存。待需要使用时,再将其复水(rehydration)。

封装仍须在真空条件,或充惰性气体(氮气或氩气)的条件下进行。对于瓶装

(vial) 的物料,可在干燥室内,用压瓶塞器(stopper)直接将橡胶瓶塞压下,堵住蒸汽通道,并保证密封,如图 1-2 所示。对于安瓿(ampoule)装的物料或较大块的物料,可由干燥室通过真空通道引出,送至真空室,或充惰性气体室,用机械手封装。

冻干物料的储藏温度一般是室温。对于某些药品,要求储藏温度为 4°C ;特殊的要求 -18°C 。这些都是一般冰箱所能满足的。

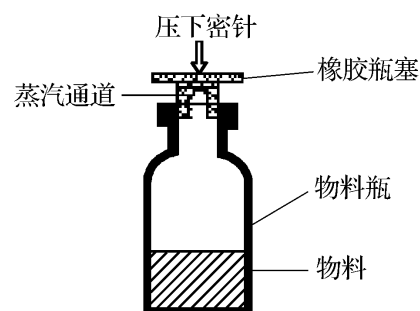


图 1-2 瓶装的物料干燥时的蒸汽通道和封装用的橡胶瓶塞

1.3 冷冻干燥的保护剂

在食品、药品以及生物体的冷冻干燥和储藏过程中,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、干燥固体中剩余水分、储藏环境的温度和湿度等)都会影响其中活性组分的稳定性,甚至会导致失活。大量的实验研究表明,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,都需要添加合适的冷冻干燥保护剂和添加剂,配制成混合液后,才能进行有效的冷冻干燥和储藏。

保护剂目前有以下几种分类方法^[4]:

1) 按相对分子量分类

(1) 低分子化合物。又可以分为酸性物质、中性物质和碱性物质。酸性物质主要为谷氨酸、天冬氨酸、苹果氨酸、乳酸等;中性物质主要为葡萄糖、肌醇、乳糖、蔗糖、棉籽糖、海藻糖、山梨醇、D、L-苏氨酸、肌醇、木糖醇等;碱性物质主要为精氨酸和组氨酸等。

(2) 高分子化合物。主要如白蛋白、明胶、蛋白胨、可溶性淀粉、糊精、肉汁、果胶、阿拉伯胶、羟甲基纤维素、藻类等,以及天然混合物如脱脂牛奶、血清等。

关于保护剂的作用机理,一般认为,低分子化合物在冻干过程中直接发挥作用,而高分子化合物则是促进低分子化合物的保护作用。因此,制备保护剂配方时,一般多将低、高分子化合物配合使用。

2) 按保护剂功能和性质分类

(1) 冻干保护剂(lyoprotectant)。在冻结和干燥过程中,可以防止活性组分发生变性的物质,如甘油、二甲亚砜(DMSO)、海藻糖、蔗糖、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等。

(2) 填充剂(bulking agent, bulking compound)。能防止有效组分随水蒸气一起升华逸散,并使有效组分成形的物质,如甘露醇、乳糖、明胶等。

(3) 抗氧化剂(antioxidant)。用作防止生物制品在冷冻干燥过程以及储藏过程中发生氧化变质的物质,如维生素 D、维生素 E、蛋白质水解物、硫代硫酸钠等。

(4) 酸碱调整剂(buffer agent, pH modifier)。在冷冻干燥过程和储藏过程中,能将生物制品的 pH 调整到活性物质的最稳定区域的物质,如磷酸、山梨醇、EDTA(乙二胺四乙酸二钠)、氨基酸等。

3) 按物质的种类分类

如糖/多元醇类(sugars/polyols)、聚合物类(polymers)、表面活性剂类(surfactants)、氨基酸类(amino acids)和盐类(salts)等。

在冷冻干燥配方中,除了活性组分和溶剂以外,还要使用多种添加剂。这些添加剂,有的被称为保护剂,有的被称为添加剂,而又有的被称为赋形剂(excipient),但至今没有统一的叫法。赋形剂一词来源于药剂学,原来是指构成药物或抗原的无活性物质辅料(如阿拉伯胶、糖浆、淀粉),特别是指在药物混合物中有大量液体情况下,为使混合物有较高的黏性,以便制备丸剂或片剂而加入的物质。后来,赋形剂的名称被扩大了。根据文献资料统计,“赋形剂”一词在冷冻干燥配方中用得比较多。

在生物制品的冷冻干燥配方中,一些添加剂只能起到某一特定的作用,而另一些添加剂可以同时起到几方面的作用。如聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)既可用作低温保护剂,同时也可以用作填充剂。

对添加剂在配方中具体起什么作用,有时很难严格区分开来。即使是同一种物质,在不同的冻干品中也可能表现出不同的作用。

1.4 冷冻干燥系统的构成

1.4.1 冰的升华对冷冻干燥系统的技术要求

水的三相点为 0.01℃ 和 610.62Pa。冰的饱和蒸汽压,随温度降低而降低,如表 1-1 所示。

表 1-1 不同温度下冰的饱和蒸汽压

温度/℃	- 70	- 60	- 50	- 40	- 30	- 20	- 10	0.01
压力/Pa	0.262	1.08	3.94	12.9	38.0	103.3	259.9	610.62

欲使温度处于三相点温度以下的冰进行升华(图 1-3),可以有两个途径:一个是加热;另一个是抽空降压。实际上,这两种方法是同时应用的。

例如,我们要求物料在 - 40℃ 下升华,此时干燥室内的水蒸气压力必须低于 12.9Pa;同时为了提供冰升华所需要的热量(冰在 - 40℃ 的升华热为 2838.6kJ/kg),必须对物料进行加热。

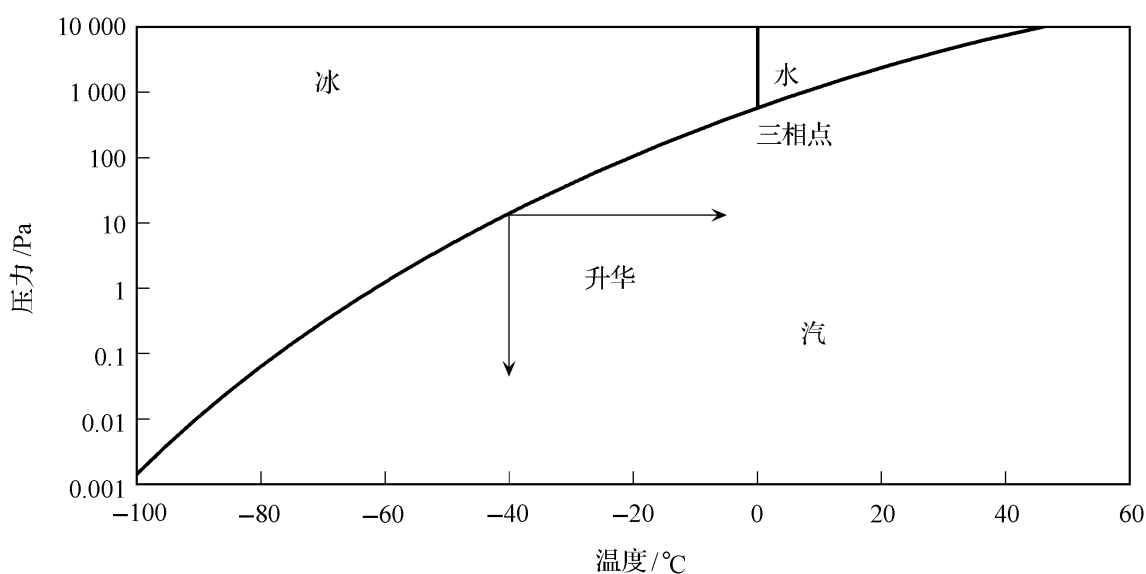


图 1-3 冰的升华过程

1.4.2 冷冻干燥系统的主要组成^[4~7]

冷冻干燥系统主要由干燥室(或称冻干箱)、冷阱(cold trap)、制冷系统、真空系统、加热系统和控制系统等组成,如图 1-4 所示。

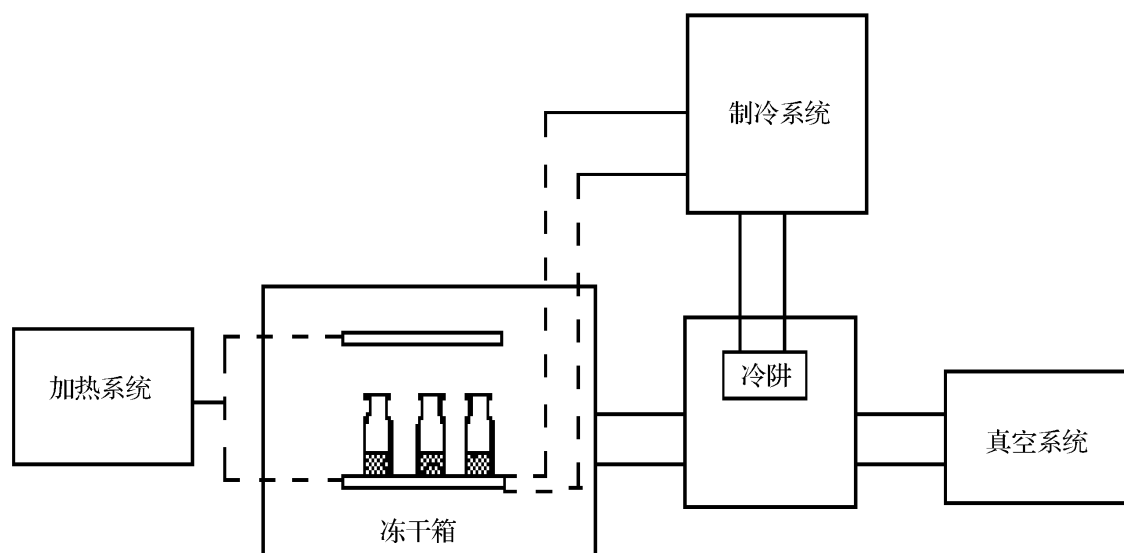


图 1-4 冷冻干燥系统组成的框图

1.4.3 冷冻干燥系统主要部件的技术要求

(1) 冻干箱是物料进行真空干燥的场所。物料瓶置于下搁板上,物料瓶的上方可以有上搁板。对物料的加热,可以用下搁板,以导热的方式进行;也可以用上搁板,以辐射的方式进行。

在药剂的冻干过程中,要求冻干箱与真空系统等都是无菌的,因此就必须考虑经常进行清洗和灭菌的问题。一般采用高温蒸汽灭菌,故要求冻干箱箱体采用不锈

钢材,而且箱内全部零部件都应具有耐受高温蒸汽的能力。

(2) 物料的冷却固化过程(冻结过程)。可以在冻干箱(干燥室)内进行,此时下搁板内有载冷剂,通过制冷系统进行降温。物料的冻结过程,也可以在干燥室外进行,待物料完全冷却固化后,放入干燥室内,再进行真空干燥。

(3) 干燥室要求密封良好。有的干燥室内,还设有压瓶塞器,在干燥结束时,就立即对物料瓶密封。

(4) 冷阱是冷冻干燥系统中十分重要的部件。冷阱可以放在干燥室外,如图1-4所示;也可以放在干燥室内。冷阱的作用是在真空系统中提供一个低温的环境。冷阱的温度要比物料升华界面的温度低得多,如20K或更多。这样,冷阱表面的饱和水蒸气压力就会比物料升华界面的饱和水蒸气压力低,这两者之间的水蒸气压力之差,就是物料中升华水蒸气逸出的传质驱动力。物料中逸出的水蒸气,遇到冷阱的低温表面,凝结成液态水,被排出系统。所以,对冷冻干燥系统而言,冷阱是水蒸气的“冷凝器”(condenser)。

对一般升华干燥,如物料的升华温度在 $-40\sim -10^{\circ}\text{C}$ 时,冷阱的温度可工作在 $-70\sim -30^{\circ}\text{C}$ 之间。物料升华温度与冷阱温度之间的差值越大,则升华的传质驱动力就越大。但是两者的温差过大也是没有意义的。例如,物料的升华温度为 -40°C 时,其对应的水蒸气饱和蒸气压为12.9 Pa;冷阱温度为 -60°C 和 -70°C 时所对应的水蒸气饱和蒸气压分别为1.08 Pa和0.26 Pa;这两种情况下的传质驱动力的差别是很少的,对提高干燥速率已没有实际意义。

(5) 制冷系统的任务是在冷阱处形成低温条件,有些还在冻干箱内起着制冷冷却的作用。在这里,制冷系统可以有蒸汽压缩式制冷、热电制冷和利用液氮等多种方式。在蒸汽压缩式制冷系统,冷阱是制冷系统中制冷工质的蒸发器(evaporator)。如果要求冷阱的温度很低,则要采用双级压缩制冷循环或复叠式制冷循环。

(6) 真空系统的主要功能是抽走“非凝性”气体。在冷冻干燥系统的温度范围内,空气是“非凝性”气体,它既包括由外界大气漏入干燥箱的空气,也包括由物料中逸出的空气或其他“非凝性”气体。物料升华出来水蒸气的比体积,在 -40°C 时高达 $8376\text{ m}^3/\text{kg}$ 。这意味着每升华1g的冰,就要产生 8.4 m^3 的水蒸气。这么多的水蒸气主要是靠冷阱将其凝结成液态水,而被排出系统的,但也会有些少量的水蒸气进入真空泵。

对于冷冻干燥系统真空泵的要求,除了真空度和抽气速率外,还要求能用于水蒸气,并有一定的水蒸气抽除能力。冷冻干燥系统对真空度的要求并不高,约1 Pa;可以采用旋片式机械真空泵(rotary vane pump),或在旋片式真空泵的低压侧再加罗茨泵(Roots pump)。罗茨泵的优点是在较大的进气压力下,具有较大的抽气速率;缺点是压比较低。若罗茨泵的排气压力低于大气压力,就要用旋片式真空泵增压,将抽出的气体排至大气。

(7) 加热系统。对冻干箱中物料的加热,一般是通过搁板进行的。在图 1-4 中,下搁板以导热的方式对物料瓶进行加热,上搁板是以辐射的方式对物料进行加热。搁板中可以装置电加热器,也可以装有载热剂。搁板的温度由温控系统控制。

1.5 冷冻干燥技术的广泛应用

从目前技术发展的程度来看,我们大致可以将冷冻干燥的应用分为以下几类:

(1) 食品和微生物的冷冻干燥。相对地说,微生物、咖啡、牛奶的冷冻干燥是技术比较成熟的应用领域,而水果、蔬菜的冷冻干燥是新兴的与人民生活关系密切的高附加值的技术。

(2) 生物药品的冷冻干燥。是近 10 年来冷冻干燥界最关心、投入研究力量最多、最重要的应用领域。

(3) 人细胞的冷冻干燥。可望给临床医学带来新的变革,是目前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。

(4) 冷冻干燥在其他领域中的应用。

1.5.1 微生物的冷冻干燥

许多微生物,包括细菌、放线菌、酵母菌、丝状真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。尽管如此,直至目前还有许多微生物还不能实现冷冻干燥,即使对已经能实现冻干的多种微生物,它们的冻干程序和所用保护剂也是不全相同的。

1.5.2 食品冷冻干燥

冷冻干燥的食品具有明显的优点:可保持新鲜食品的色、香、味;避免了一般干燥方法易产生的营养成分损失和表面硬化现象;脱水彻底,质量轻,且能在室温下长期保存;复水性好和速溶性强;食用简单方便等。因此有人将冷冻干燥誉为 21 世纪的食品加工技术。

冻干食品是高附加值产品。在目前国际市场上,冻干食品的价格是速冻食品的 7~8 倍、热风干燥食品的 4~6 倍,经济效益十分可观。冻干食品目前主要用于优质食品、方便食品、休闲食品、出口的蔬菜和水果,或用于旅游、探险、航海方面的食品^[6,8]。

然而冷冻干燥也有其缺点和难点:冷冻干燥过程费时长、耗能多;冷冻干燥过程的参数选择,对冻干食品的质量有着决定性的影响。冷冻干燥过程,包括预冷、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,采用优化的冷冻干燥控制过程,生产出高质量的食品,并达到缩短生产时间、节约能耗、降低成本的目的。

目前在国际市场上冻干食品所占的比重已达到相当高的水平。随着冻干技术的提高,冷冻干燥设备的完善,冻干食品的生产成本和产品价格也会不断降低。冻干食品现在已经在国内市场出现,并正在迅速发展。

1.5.3 药品冷冻干燥

现代药品大多是热敏性药品,即对温度(主要是高温)比较敏感的药品,如脂质体(liposome)、干扰素(interferon)、生长激素(human growth hormone)等,还有我国的中草药。在生产热敏性药品时,为防止温度过高使药品变性,而影响产品的质量,目前广泛应用的技术是真空冷冻干燥技术。用这种方法制造的药品的特征是: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;排除了 95%~99% 的水分,能在室温或冰箱内长期保存^[2,4,9]。

具体说来,与其他干燥方法相比,药品冷冻干燥技术有下列优点:

(1) 药品在低温下干燥,不会产生变性或失去生物活力。这对于热敏性药品,如脂质体、蛋白质药品、疫苗、菌种、血液制品的保存特别适用。

(2) 药品中的易挥发性成分和易受热变性的营养成分损失很少。

(3) 药品中微生物的生长和酶的作用几乎无法进行。

(4) 药品冻干后能最好地保持药品原来的体积和形状;复水时,与水的接触面大,能快速还原,并保持原来的形状。

(5) 药品在真空下干燥,环境中的氧气极少,药品中易氧化的物质可以得到保护。

(6) 能除去药品中 95% 或更多的水分,便于运输和长期保存。

(7) 冻干药品可以在室温或冰箱内长期储存。

对于大多数生物药品来说,冷冻干燥都是其生产过程的一项极为重要的制剂手段。根据美国 1998 年的统计,约有 14% 的抗生素类药品、92% 的生物大分子类药品、52% 其他生物制剂都需要冻干。实际上,近年来开发出的生物药品都是用冷冻干燥制成药剂的,而且冷冻干燥处于制药流程的最后阶段,它的优劣对药品的品质起着关键的影响作用。

为防止冻干过程中蛋白质的变性或膜结构的破坏,生物药品等的冷冻干燥都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。这些冻干保护剂的种类与浓度、pH 值等均会对冻干生物药品的品质产生重要的影响。

生物药品的冷冻干燥是近 10 年来冷冻干燥界最关心、投入研究力量最多、最重要的应用领域。

1.5.4 人细胞的冷冻干燥

如果能将人的细胞(如红细胞、脐血细胞等)进行成功的冷冻干燥,那么人们就可以将自己的细胞,通过冷冻干燥成为粉末,密封在玻璃瓶内,放在室温或冰箱中安全地保存数年或数十年。待急需时,只要复水就能复活使用。人细胞的冷冻干燥是目前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。如果这种技术能获得成功,将具有十分重要的应用前景,并可望给临床医学带来重大变革。

但是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,目前处于探索阶段,尚未取得临床应用。

从20世纪60年代起,就有科学家研究红细胞的冻干保存,经历无数次的失败,取得了初步成功。但到目前为止,冷冻干燥红细胞的恢复率仍然低于50%,这说明了血液细胞冻干的复杂和困难。

关于血小板的冷冻干燥的研究,也经历了约40年,直到最近取得了突破性的进展。2001年,Wolkers等在血小板的冻干保存体系中添加了海藻糖,使得冻干血小板复水后达到了85%的存活率;2003年,他们开始对冻干血小板的临床应用可行性进行研究。

脐血中含有大量未成熟的造血干细胞。与成年人细胞相比,零岁婴儿未成熟的造血干细胞具有无污染、异体排斥反应小、免疫原性低等特点,而且其再生能力和速度是成年人的10~20倍。从2001年起,我们对人脐带血(human cord blood)全血(whole blood)和单核细胞(mononuclear cell, MNC)的冷冻干燥进行了探索性实验研究,初步得到较好的结果。冷冻干燥后人脐血全血中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%。对冻干后的脐血检测CD34⁺细胞进行抗体跟踪检测,得到的CD34⁺细胞恢复率为60%~68%^[10~12]。

1.5.5 冷冻干燥的其他应用

冷冻干燥技术,除了在食品、药品和生物体等方面获得广泛应用外,还在其他领域中不断地得到新的应用。这些应用主要是利用冷冻干燥的特点,即物料在冻结状态下低温加热干燥能够保持物料的结构、性质和形状,这是其他干燥方法无法比拟的^[3]。

冷冻干燥技术在皮肤、角膜、骨骼等的保存,组织工程支架的制备等方面获得了重要的应用。冷冻干燥技术也是材料科学中制备精细陶瓷粉末、催化剂粉末、超细的金属粉末、合金粉末、记录用的超细磁性粉末等的新技术手段。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制备、动物和人体器官样本制作等方面,冷冻干燥技术也显示了特色^[4]。

第二章 冷冻干燥的基本理论

2.1 水和水溶液的性质

2.1.1 水和冰的相图^[13,14]

纯水是单组分体系,其相图如图 2-1 所示,相变参数如表 2-1 所示。相图上有三个区域,即水、水蒸气和冰,由三条实线分界。线 OC 是水蒸气 and 水的平衡线,即水在不同温度下的蒸气压曲线; OB 是冰和水的平衡线; OA 是冰和水蒸气的平衡线,就是冰的升华曲线。点 O 是冰的三相点,温度为 273.16K , 压力为 610.62Pa 。在一个标准气压($101\ 325\text{Pa}$)下水的冰点是 273.15K 。

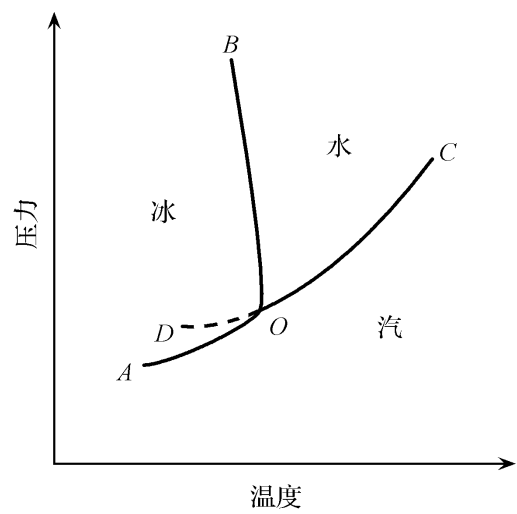


图 2-1 水的三相图

表 2-1 水的相变参数

参数	数值
三相点	
温度	273.16K (0.01°C)
压力	610.62 Pa
临界点	
温度	647K (374°C)
压力	$2.2\times 10^7\text{ Pa}$
标准大气压力($1.01325\times 10^5\text{ Pa}$)下	
沸点	373.15 K (100°C)
熔点	273.15 K (0°C)

C 点是临界点 ($p_c = 2.2 \times 10^7 \text{ Pa}$, $T_c = 647 \text{ K}$), 在此点液体的密度和蒸汽的密度相等, 液态和气态之间的界面消失, 对于温度高于临界温度 T_c 的区域, 不可能用加压的方法使气体液化, 所以通常称之为气相区。 OD 是 CO 的延长线, 是水和水蒸汽的介稳平衡线, 代表过冷水的蒸汽压和温度的关系。由图可见, 在同一温度下过冷水的蒸汽压要比稳态冰的蒸汽压大, 因此过冷水是处于不稳定的状态。

OA 线在理论上可延长至绝对零度附近; 但 OB 线却不能无限延长, 因为大约从 $2.03 \times 10^8 \text{ Pa}$ 开始, 会生成结构不同的冰, 使相图变得极复杂^[4]。

提高压力可以降低水的冰点, 而且有可能改变冰的结构, 甚至形成非晶态。但是由于在相图上水和冰的平衡线 OB 很陡, 在三相点 O 附近 OB 线的斜率 $dT/dp = -7.43 \times 10^{-8} \text{ K/Pa}$, 欲使冰点有较明显的降低, 需要的压力值很高, 这增加了不少有关设备、操作和安全方面的困难。

极快速的冷却可能使水以非晶态形式固化, 不形成冰晶。但这要求极高的降温速率, 如要高于 10^6 K/s , 而且只能对极微小的水滴才可能实现非晶态固化。

2.1.2 水的蒸发和冰的升华

对于冷冻干燥来说, 对应液态水和固态冰的蒸汽压和蒸汽密度的数据都是十分重要和有用的。表 2-2 和表 2-3 分别列出了与水和冰相平衡的饱和蒸汽压和蒸汽密度等数据。

表 2-2 与水相平衡的饱和蒸汽压、蒸汽比体积和蒸发潜热^[15]

温 度 / °C	压 力 / kPa	水蒸气比体积 / (m^3/kg)	蒸发潜热 / (kJ/kg)
0.01	0.6106	206.356	2834.20
1	0.6571	192.456	2498.43
2	0.7060	179.770	2496.05
3	0.7580	168.027	2493.68
4	0.8135	157.138	2491.31
5	0.8725	147.033	2488.94
6	0.9353	137.645	2486.57
7	1.0020	128.948	2484.20
8	1.0728	120.851	2481.84
9	1.1481	113.327	2479.47
10	1.2280	106.329	2477.11
11	1.3127	99.813	2474.74
12	1.4026	93.744	2472.38

续表

温 度 /℃	压 力 / kPa	水蒸气比体积 / (m ³ /kg)	蒸发潜热 / (kJ/kg)
13	1. 4978	88. 089	2470. 02
14	1. 5987	82. 816	2467. 66
15	1. 7055	77. 898	2465. 30
16	1. 8184	73. 308	2462. 93
17	1. 9380	69. 022	2460. 57
18	2. 0643	65. 018	2458. 21
19	2. 1978	61. 273	2455. 85
20	2. 3388	57. 773	2453. 48
21	2. 4877	54. 500	2451. 12
22	2. 6448	51. 434	2448. 75
23	2. 8104	48. 563	2446. 39
24	2. 9851	45. 873	2444. 02
25	3. 1692	43. 351	2441. 66
26	3. 3631	40. 986	2439. 29
27	3. 5673	38. 767	2436. 92
28	3. 7822	36. 683	2434. 55
29	4. 0083	34. 727	2432. 17
30	4. 2460	32. 889	2429. 80
31	4. 4959	31. 161	2427. 43
32	4. 7585	29. 536	2425. 05
33	5. 0343	28. 007	2422. 67
34	5. 3239	26. 568	2420. 29
35	5. 6278	25. 213	2417. 91
36	5. 9466	23. 936	2415. 53
37	6. 2810	22. 734	2413. 14
38	6. 6315	21. 600	2410. 76
39	6. 9987	20. 530	2408. 37
40	7. 3835	19. 521	2405. 98
50	12. 3499	12. 029	2381. 94
60	19. 944	7. 6697	2357. 63
70	31. 198	5. 0402	2332. 99

续表

温 度 /℃	压 力 /kPa	水蒸气比体积 /(m ³ /kg)	蒸发潜热 /(kJ/kg)
80	47.412	3.4055	2307.93
90	70.180	2.3592	2282.39
100	101.325	1.6718	2256.28
110	143.384	1.2093	2229.52
120	198.685	0.8913	2202.02
140	361.565	0.5085	2144.33
160	618.275	0.3069	2082.31
180	1002.871	0.1939	2014.87
200	1555.074	0.1272	1940.76
220	2320.1	0.086 02	1856.2
240	3348.0	0.059 64	1764.0
260	4694.0	0.042 12	1660.2
280	6419.1	0.030 10	1541.6
300	8591.7	0.021 62	1403.0
320	11 290	0.015 44	1236.2
340	14 608	0.010 78	1025.5
360	18 674	0.006 970	722.6
374	22 084	0.003 482	111.5

表 2-3 与冰相平衡的饱和蒸汽压力、蒸汽比体积和升华潜热^[15]

温 度 /℃	压 力 /kPa	水蒸气比体积 /(m ³ /kg)	升华潜热 /(kJ/kg)
- 100	0.000 001 403	56 947 608.20	
- 95	0.000 003 784	21 729 682.75	
- 90	0.000 009 672	8 741 258.74	
- 85	0.000 023 53	3 690 036.90	
- 80	0.000 054 73	1 629 195.18	
- 75	0.000 122 0	749 625.19	
- 70	0.000 261 5	358 551.45	
- 65	0.000 540 6	177 714.59	
- 60	0.001 08	90 942.00	2836.27

续表

温 度 /℃	压 力 /kPa	水蒸气比体积 /(m ³ /kg)	升华潜热 /(kJ/kg)
- 55	0.002 09	48 061.05	2837.13
- 50	0.003 94	26 145.01	2837.80
- 45	0.007 21	14 512.36	2838.29
- 44	0.008 11	13 047.66	2838.37
- 43	0.009 11	11 661.85	2838.44
- 42	0.010 22	10 433.85	2838.50
- 41	0.011 47	9344.25	2838.55
- 40	0.012 85	8376.33	2838.60
- 39	0.014 38	7515.87	2838.64
- 38	0.016 08	6750.36	2838.67
- 37	0.017 96	6068.17	2838.70
- 36	0.020 04	5459.82	2838.71
- 35	0.022 35	4917.10	2838.73
- 34	0.024 90	4432.37	2838.73
- 33	0.027 71	3998.71	2838.72
- 32	0.030 82	3610.71	2838.71
- 31	0.034 24	3263.20	2838.69
- 30	0.038 02	2951.64	2838.66
- 29	0.042 17	2672.03	2838.63
- 28	0.046 73	2420.89	2838.59
- 27	0.051 74	2195.23	2838.53
- 26	0.057 25	1992.15	2838.48
- 25	0.063 29	1809.35	2838.41
- 24	0.069 91	1644.59	2838.34
- 23	0.077 16	1495.98	2838.26
- 22	0.085 10	1361.94	2838.17
- 21	0.093 78	1240.77	2838.07
- 20	0.103 26	1131.27	2837.97
- 19	0.113 62	1032.18	2837.86

续表

温 度 /℃	压 力 /kPa	水蒸气比体积 /(m ³ /kg)	升华潜热 /(kJ/kg)
- 18	0. 124 92	942. 47	2837. 74
- 17	0. 137 25	861. 18	2837. 61
- 16	0. 150 68	787. 49	2837. 47
- 15	0. 165 30	720. 59	2837. 33
- 14	0. 181 22	659. 86	2837. 18
- 13	0. 198 52	604. 65	2837. 02
- 12	0. 217 32	554. 45	2836. 85
- 11	0. 237 74	508. 75	2836. 68
- 10	0. 259 90	467. 14	2836. 49
- 9	0. 283 93	429. 21	2836. 30
- 8	0. 309 98	394. 64	2836. 10
- 7	0. 338 19	363. 07	2835. 89
- 6	0. 368 74	334. 25	2835. 68
- 5	0. 401 76	307. 91	2835. 45
- 4	0. 437 47	283. 83	2835. 22
- 3	0. 476 06	261. 79	2834. 98
- 2	0. 517 72	241. 60	2834. 72
- 1	0. 562 67	223. 11	2834. 47
0. 01	0. 6106	206. 356	2834. 20

冷冻干燥常用的温度范围为- 100~ + 40℃或更高。因此我们在此范围数据取得很密,在- 100~ 20℃内按每 1℃取值;同时为了全面反映水的相变特性,我们将温度范围一直延伸到临界点。

根据这些数据,我们绘制了与水相平衡的蒸汽压-温度($\lg p-T$)图(图 2-2);和与冰相平衡的水蒸气压力-温度-比体积($\lg p-T-\lg v$)图(图 2-3)。

为了让读者对冰的升华热、水的蒸发热,冰的融化热大小有感性的认识,我们绘制了冰、饱和水及饱和水蒸气的温度-焓图,如图 2-4 所示。由此图可以明显地看出:与冰的融化热相比,冰的升华热、水的蒸发热要大得多;在三相点处,冰的升华热等于冰的融化热与水的蒸发热之和。

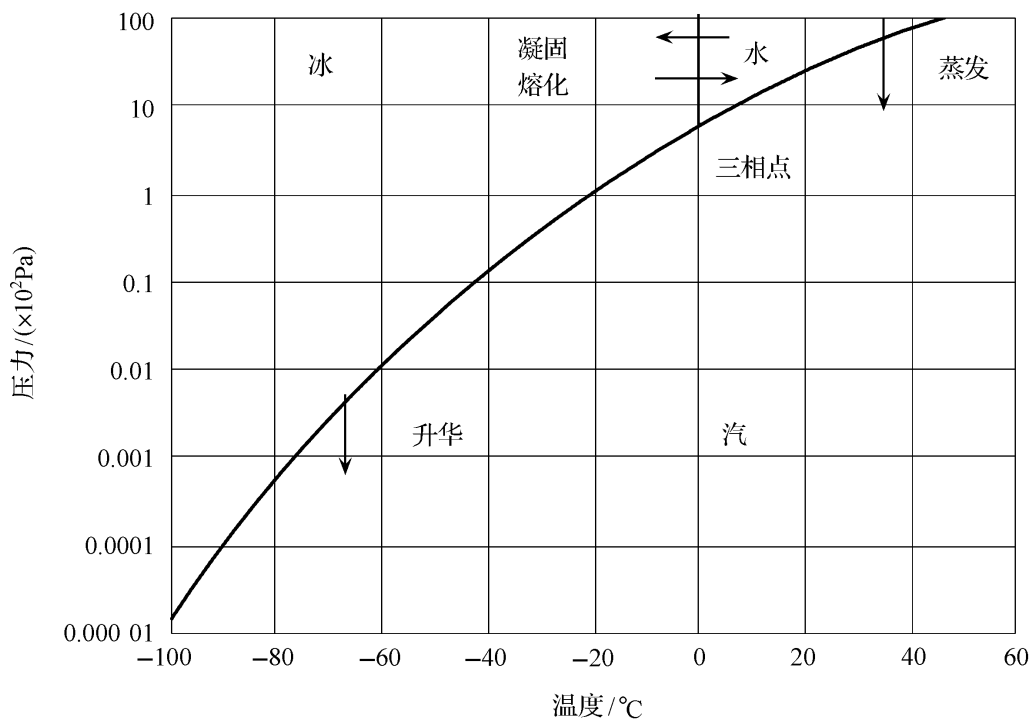
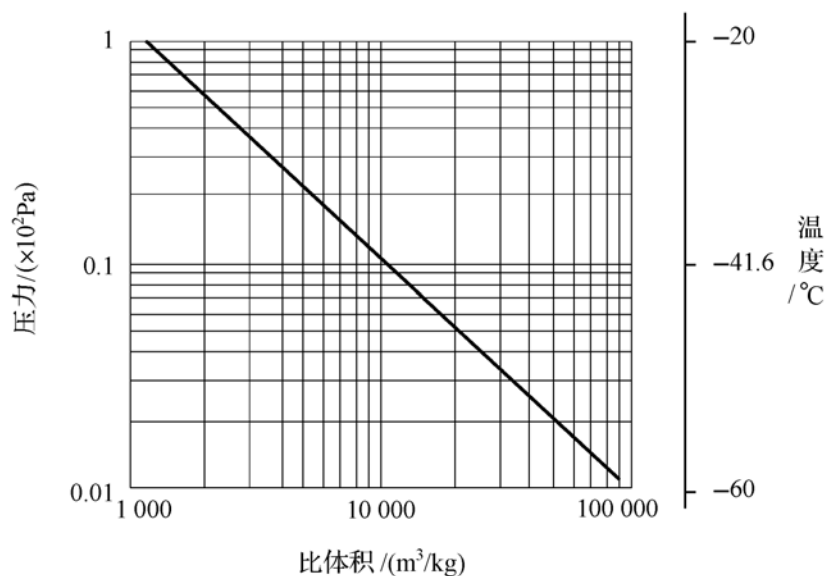
图 2-2 与水和冰相平衡的水蒸气压力-温度($\lg p-T$)图

图 2-3 与冰相平衡的饱和水蒸气压力-温度-比体积图

2.1.3 水溶液的物理性质

1. 水溶液组成及其表示法

两种或多种物质均匀混合而且彼此呈分子状态分布的,均可称之为溶液(solution)。溶液可以是液态的,也可以是气态的或固态的。我们这里讨论的是由水和一种或多种物质组成的液态溶液,且将水称为溶剂(solvent),将其他物质称为

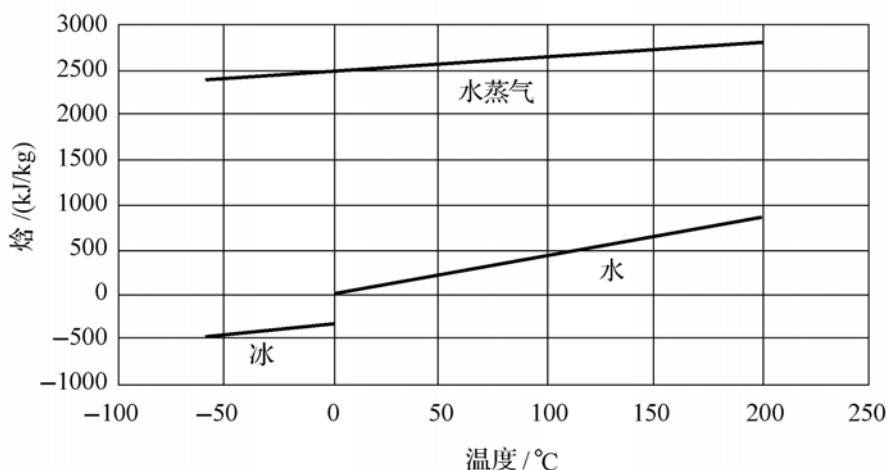


图 2-4 冰、饱和水及饱和水蒸气的温度-焓图

(图上方为水蒸气,下方为冰和水;取 0℃ 的饱和水的焓值为 0)

溶质(solute)。

在食品、药品的制备和冷冻干燥过程中,在细胞和组织的低温保存过程中,人们常常需要配制含多种溶质、不同浓度的溶液,人们又常用不同的浓度表示法。因此,首先要了解溶液浓度的不同表示法、它们的确切含义以及相互之间的转换关系^[13]。

1) 物质的量分数 x_s (也称摩尔分数, mole fraction)

溶液中某一溶质 s 的物质的量分数被定义为

$$x_s = n_s / (n_w + \sum n_s) = n_s / n_{\text{total}} \quad (2-1)$$

式中, n_s 、 n_w 、 $\sum n_s$ 、 n_{total} 分别是该种溶质的、水的、各种溶质的、溶液的“物质的量”, mol; x_s 是无量纲量。

2) 质量摩尔浓度 m_s (molarity)

$$m_s = n_s / \text{kg}_{\text{water}} \quad (2-2)$$

即 1kg 水(溶剂)中所含某种溶质 s 的物质的量,单位是 $\text{mol/kg}_{\text{water}}$ 。

x_s 和 m_s 的关系是

$$\begin{aligned} x_s &= n_s / (n_w + \sum n_s) \\ &= m_s / (1/M_w + \sum m_s) \end{aligned}$$

或

$$x_s = m_s M_w / (1 + M_w \sum m_s) \quad (2-3)$$

式中, M_w 是水的摩尔质量, $M_w = 18.015 \text{ g/mol} = 1.8015 \times 10^{-2} \text{ kg/mol}$ 。

对于极稀的溶液:

$$x_s = m_s M_w \quad (2-4)$$

3) 物质的量浓度 c_s (也称体积摩尔浓度, molarity)

$$c_s = n_s / V_{\text{solution}} \quad (2-5)$$

式中, V_{solution} 是溶液的体积; c_s 单位一般用 mol/L 。

若已知溶液在一定状态下的密度 $\rho (\text{kg/m}^3)$, 则溶液的质量为 ρV , 而水和溶质的摩尔质量分别为 M_w 和 $M_s (\text{kg/mol})$, 可以求得下列关系:

$$c_s / x_s = \rho (n_w + \sum n_s) / [n_w M_w + \sum (n_s M_s)] \quad (2-6)$$

对极稀溶液, 有

$$x_s = c_s \times M_w / \rho \quad (2-7)$$

和

$$m_s = c_s / \rho \quad (2-8)$$

在计算中要留意所用的单位, 如 $M_w \approx 1.8 \times 10^{-3} \text{kg/mol}$, 对极稀溶液 $\rho \approx 10^3 \text{kg/m}^3$ 等。

4) 质量分数 w_s (mass percent)

质量分数定义为某种溶质的质量与溶液总质量的比值:

$$w_s = n_s M_s / [n_w M_w + \sum (n_s M_s)] \quad (2-9)$$

2. 稀溶液的依数性

我们先讨论由水和某些不挥发性非电解质的溶质组成的二元稀溶液, 其存在着下列四种依数性质^[13]。

1) 蒸汽压降低

溶液中水的蒸汽压 p_w , 等于纯水的蒸汽压 p_w^0 乘以溶液中水的摩尔分数 x_w 。或者说, 溶液中水的蒸汽压的降低值 $p_w^0 - p_w$ 等于纯水的蒸汽压 p_w^0 乘以溶质的摩尔分数 x_s , 即

$$p_w^0 - p_w = p_w^0 x_s \quad (2-10)$$

这个关系被称为拉乌尔定律(Raoult's law)。

2) 沸点升高

在相同的外压下, 稀溶液的沸点 T_b 要高于纯水的沸点 T_b^0 , 其沸点升高值 (boiling-point elevation) 正比于溶液的质量摩尔浓度 m_s , 即

$$\Delta T_b = T_b - T_b^0 = K_b m_s \quad (2-11)$$

$$K_b = R M_w (T_b^0)^2 / r \quad (2-12)$$

式中, K_b 是沸点升高常数 (ebullioscopic constant); R 是摩尔气体常量 [$= 8.314 \text{J}/(\text{K} \cdot \text{mol})$]; M_w 、 r 、 T_b 分别是纯水的摩尔质量、摩尔蒸发热、沸点, $M_w = 18.0 \text{g/mol}$; 当 $T_b = 373.15 \text{K}$ 时, $r = 40.6 \text{kJ/mol}$, 可求得 $K_b = 0.51 \text{K} \cdot \text{kg/mol}$ 。