



Аналіз процесу ліофільної сушки порошку для ін'єкцій у різних молекулярних формулах

Мета цієї статті – класифікувати та описати різні препарати для ін'єкцій, а також вивчити особливості процесу їхньої ліофільної сушки.

Відомо, що препарати для ін'єкцій (у тому числі емульсії та суспензії) є стерильними розчинами для введення в організм, а також стерильними порошками або концентрованими рідинами для приготування розчинів чи суспензій перед уведенням.

Завдяки використанню ліофільної сушки делікатні, нестабільні або чутливі до нагріву лікарські засоби та біологічні препарати можна сушити за низьких температур без пошкодження їхньої фізичної структури. Ліофілізовані продукти можуть бути дуже швидко та легко відновлені, що особливо важливо при виробництві в екстрених умовах вакцин та антибіотиків, які потрібно виводити на ринок якомога швидше. Зазвичай порошок для приготування розчинів для ін'єкцій виробляють за допомогою ліофільної сушки, і він став однією з основних форм лікарських засобів для ін'єкцій. Отже, технологію ліофільної сушки визнано основною для отримання порошку для ін'єкцій.

Ліофільна сушка (вакуумна ліофільна сушка) – це технологія, за якої висушений водний матеріал заморожують за температури нижче його евтектичної точки і конденсують в тверду речовину. Потім температуру поступово підвищують при відповідному вакуумі, що трансформує лід у пару завдяки сублімації води. У вакуумній системі пара конденсується за допомогою конденсатора для зневоднення матеріалу та досягнення сухості. Як правило, процес ліофільної сушки складається з трьох незалежних і взаємопов'язаних етапів: попереднє заморожування, первинна сушка (ліофілізація) та вторинна сушка.

Процес ліофільної сушки починається з дослідження простих низькомолекулярних хімічних речовин. Завдяки стабільним властивостям та простому складу ці речовини стали звичним об'єктом для проведення лабораторних досліджень.

Для процесу ліофільної сушки речовин, що мають простий склад, евтектична точка є важливим атрибутом матеріалу, який впливає на ефективність ліофільної сушки. Для підвищення якості цього процесу необхідними є етапи попереднього заморожування, а також первинної ліофілізації.

Однак дослідження процесу ліофільної сушки не є таким простим.

У процесі дослідження ліофільної сушки більш ніж 1000 розчинів для ін'єкцій, проведеного в лабораторії компанії Tofflon, було виявлено, що різні типи розчинів матеріалів мають свої характеристики ліофільної сушки в доповнення до залежності від точки евтектики.

Теоретично будь-яка молекула лікарського засобу може бути трансформована в ліофілізовану форму для ін'єкцій. Препарати для ін'єкцій можна розділити на низькомолекулярні та високомолекулярні, звичайні та ферментаційні. За допомогою ліофільної сушки можуть бути отримані хімічні препарати, вакцини, препарати крові, моноклональні антитіла та екстрак-

ти, що використовують у традиційній китайській медицині.

Ліофільна сушка хімічних препаратів

Для ліофільної сушки хімічних препаратів важлива евтектична точка розчину, яка є основою для розробки даного процесу. Під час попередньої ліофілізації продукт необхідно заморозити до температури нижче точки евтектики. Оскільки під час ліофілізації температура не повинна перевищувати точку евтектики, вона є максимально допустимою для стадій попереднього заморожування та первинної ліофілізації продукту.

Важливою є концентрація розчину, що може вплинути на час ліофільної сушки та якість продукту. Занадто висока або занадто низька концентрація несприятлива для сублімаційної ліофільної сушки, тому концентрація ліофільних продуктів зазвичай має бути в діапазоні від 4 до 25%.

Оскільки залишкова вологість більшості ліків повинна бути низькою, граничну температуру конденсатора слід знизити до такого значення, щоб забезпечити цю умову (наприклад, до -60°C або нижче).

Процес ліофільної сушки повинен бути виконаний згідно із кривою процесу ліофільної сушки продукту. У випадку незначної зміни якості продукту та стану ліофільної сушки дані основних контрольних точок мають бути близькими до

кривої процесу ліофільної сушки. Під час виробництва потрібно приділяти особливу увагу зміні температури полки, продукту, конденсатора та рівня вакууму, щоб бути певними, що вони відповідають вимогам.

Якщо всі основні вищезгадані процеси суворо контролюються, то ліофілізовані хімічні лікарські препарати для ін'єкцій матимуть чудовий зовнішній вигляд та відповідні характеристики якості.

Ліофільна сушка вакцин

Вакцина з патогенними мікроорганізмами або їхніми компонентами та метаболітами як вихідними матеріалами є біологічним препаратом, що забезпечує імунітет до певного патогену. Така вакцина вважається найбільш ефективним методом профілактики та боротьби із захворюваннями.

Після застосування вакцина стимулює імунну систему до вироблення специфічних гуморальних та/або клітинних імунних реакцій, завдяки чому організм людини набуває імунітет до відповідних патогенних мікроорганізмів. Залежно від складу та процесу виробництва вакцини можна поділити на такі типи:

- Інактивовані
- Живі ослаблені
- З матричною РНК (мРНК)
- Субодичні, рекомбінантні, полісахаридні та кон'юговані
- Анатоксини

- Вакцини проти вірусних переносників

Залежно від властивостей матеріалу, що пов'язаний із процесом ліофільної сушки, вакцини відносять або до ферментаційних, або до макромолекулярних препаратів.

Розглянемо характеристики процесу ліофільної сушки хімічних речовин. Усі дослідження ліофільної сушки хімічних речовин можуть бути застосовані до вакцин, але загалом вони мають такі індивідуальні характеристики:

- **Нестабільність партії**

Вакцина складається з компонентів, що мають імунну активність. Джерела і типи різних матеріалів, які використовують у виробничому процесі, є різними. Виробничий процес складний та чутливий, а сипкі продукти необхідно отримувати шляхом ферментації. Відповідно надійність компонентів різних партій є низькою.

У процесі ліофільної сушки особливу увагу приділяють міжперіодній консистенції розчину вхідного матеріалу. Оскільки температура евтектики продуктів ліофільної сушки значною мірою впливає на процес ліофільної сушки, стабільність температури евтектики між партіями вакцин має важливе значення. За результатами аналізу багатьох випадків було виявлено, що існують відмінності в евтектичних точках різних партій, що призводить до відмінностей у зовнішньому вигляді та формі, активності і

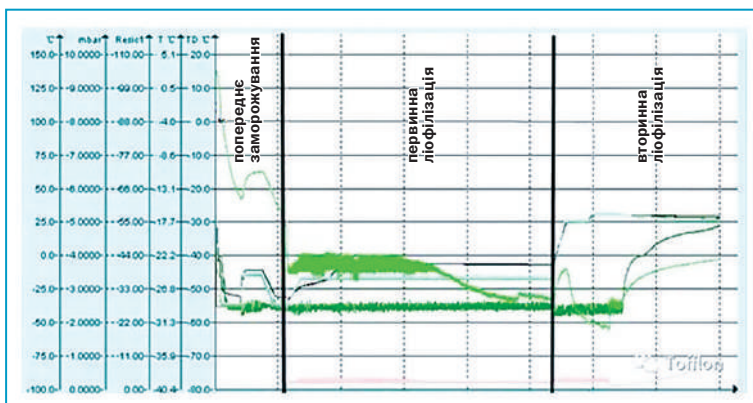


Рис. 1. Схематична діаграма процесу ліофілізації



Рис. 2. Ліофілізована вакцина

домішках між різними партіями ліофілізованих продуктів.

Необхідно контролювати якість кожного процесу та кожного матеріалу, що використовують у виробничому процесі, формулювати вимоги, які висуваються до якості, розробляти критерії для проміжних продуктів для наступного процесу, а також створювати процедури контролю відхилень у виробничому процесі, щоб забезпечити стабільність різних партій.

• Характеристики ад'ювантів

Ад'ювант – це інгредієнт, який використовують у деяких вакцинах з метою створення більш сильної імунної відповіді організму після вакцинації. Ад'юванти зазвичай відіграють певну роль, збільшуючи час перебування антигена в організмі, підвищуючи здатність організму обробляти та представляти антиген або стимулювати проліферацію і диференціювання лімфоцитів. На активність ад'юванта впливають багато факторів. Якщо один і той самий ад'ювант використовують разом із різними антигенами, можуть виникати абсолютні різні імунні реакції.

Існує безліч видів ад'ювантів, таких як ад'ювант алюмінію гідроксиду, Corynebacterium brevis, ліпополісахарид, цитокін, галуни тощо. Ад'ювант може змінювати характеристики евтектичної точки вакцини. За статистичними даними, представлені лабораторією компанії Tofflon, евтектична точка вакцинних продуктів зосереджена у двох діапазонах: -20 – -30 °C та -30 – -40 °C.

Ліофільна сушка продукту крові для ін'єкцій

До різних продуктів білка плазми крові людини відносять продукти крові, у тому числі альбумін людини, альбумін плаценти людини, імуноглобулін людини для внутрішнього використання, імуноглобулін людини для внутрішньом'язових ін'єкцій, гістаміновий імуноглобулін людини, специфічний імуноглобулін, імуноглобулін проти гепатиту В, сказу, правця, фактор згортання VIII люди-

ни, протромбіновий комплекс людини, фібриноген людини, ALG тощо.

Сировиною для препаратів крові є плазма, яка приблизно на 92 – 93% складається з води, а також містить 7 – 8% життєво важливих білків, таких як альбумін, гамма-глобулін і антигеомофільний фактор – білок. Продукти крові відділяють та очищують від білків.

Виходячи із цього визначення, продукти крові відносять до білкових препаратів, тому важливим є вплив характеристик білка на процес ліофільної сушки.

Білок – це складне органічне з'єднання. Як основні ланки білків амінокислоти об'єднуються в пептидні ланцюги шляхом дегідратаційної конденсації. Білок – це біологічна макромолекула, що містить один або декілька поліпептидних ланцюгів. До кожного поліпептидного ланцюга входить від 20 до сотень різних амінокислотних залишків (-R), розташованих у певному порядку.

Амінокислотну послідовність білка кодує відповідний геном. Додатково до 20 основних амінокислот, які кодуються генетичним кодом, деякі амінокислотні залишки в білку також можуть бути змінені після трансляції зі зміною хімічної структури, що може активувати або регулювати білок.

Декілька білків часто зв'язуються разом, утворюючи стабільний білковий комплекс, який згортається або обертається з утворенням певної просторової структури для виконання відповідної функції. Органели, що синтезують пептиди, є рибосомами, розташованими на шорсткому ендоплазматичному ретикулумі в цитоплазмі. Відмінності білків полягають у відмінностях типу, кількості, порядку розташування амінокислот та просторової структури пептидних ланцюгів.

На підставі молекулярних характеристик можна зробити висновок, що тип амінокислот впливає на температуру евтектичної точки; кількість – на просторову структуру, яка пов'язана зі збереженням активності; порядок розташування та просторова структура пептидного лан-

цюга можуть впливати не тільки на активність, але й на кристалічну структуру білка.

Взаємозв'язок між активністю білка та процесом ліофільної сушки

Стабілізація білків має вирішальне значення. Використання допоміжних речовин є звичайним явищем протягом усього виробничого процесу та в кінцевій рецептурі для досягнення стабілізації білка за рахунок уповільнення процесів хімічної деградації та запобігання агрегації. Тому вибір допоміжних речовин є основним чинником, що впливає на активність білка. Допоміжні речовини – це загальна назва інших матеріалів у складі препарату, крім основного лікарського інгредієнта. Вони є важливою частиною препаратів. Допоміжні речовини можуть бути обрані відповідно до характеристик лікарської форми та потреб у способі введення. По-перше, допоміжні речовини, що використовують, не повинні мати несприятливої взаємодії з основним лікарським засобом, а також впливати на визначення вмісту препаратів і перевірку споріднених речовин. По-друге, білок і допоміжні речовини повинні бути повністю заморожені під час процесу заморожування, і евтектична суміш не має танути під час ліофілізації, інакше активність білка може бути майже втрачена.

Взаємозв'язок між кристалом білка та процесом ліофільної сушки

Кристал – це свого роду твердий матеріал з атомами, молекулами

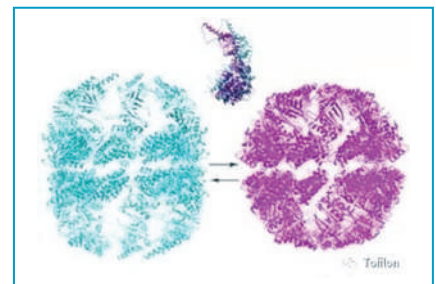


Рис. 3. Схема структури білка

або іонами, що впорядковано розташовані у тривимірній структурі. Щодо білка, то існує ще один важливий аспект при роботі з білковими поліморфами у процесі ліофільної сушки.

Подібно до описання стану твердих хімічних лікарських засобів, вони складаються з групи параметрів (параметри ланки, молекулярна симетрія, закон аналітичного розташування, молекулярна сила, молекулярна конформація, кристалічна вода або кристалічний розчинник тощо). Якщо один або декілька параметрів змінюються та існує більш ніж два стани твердого матеріалу, це називається поліморфізмом або ізоморфізмом. Зазвичай лікарські засоби, що погано розчиняються, схильні до поліморфізму.

Поліморфізм так позначається на білкових препаратах:

- впливає на розчинність та розчинення, біодоступність і біологічну еквівалентність;
- проявляє різні фізичні та механічні властивості, у тому числі гігроскопічність, форму частинок, цільність та плинність, що впливає на виробництво препаратів;
- впливає на стабільність продуктів.

Ліофільна сушка mAbs

Моноклональне антитіло – це антитіло, синтезоване шляхом клонування унікального лейкоцита. Всі наступні антитіла, отримані так само, походять від унікальної материнської клітини. З точки зору молекулярного складу воно, як і раніше, належить до білкового препарату, але має характеристики продуктів ферментації. Отже, властивості ліофільної сушки продуктів ферментації та білкових препаратів, описаних вище, можуть бути використані для моноклональних антитіл.

Важливою частиною сушки ліофільних продуктів mAbs є видалення органічних розчинників. Оскільки продукт зазвичай піддають поділу та очищенню після ферментації, видалення органічних розчинників є вельми важливим етапом.

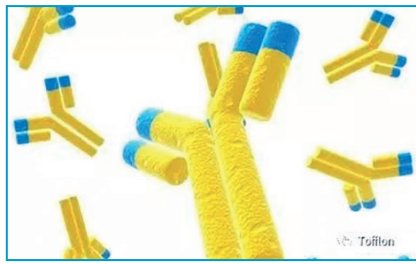


Рис. 4. Схема структури антитіла

Залишкові розчинники в ліках відносять до органічних розчинників, які використовують або виготовляють під час виробництва АФІ чи допоміжних речовин, а також приготування рецептур, але які не можуть бути повністю видалені. Згідно з міжнародною програмою з хімічної безпеки і відповідно до результатів досліджень, опублікованих Агентством з охорони навколишнього середовища США та Всесвітньою організацією охорони здоров'я, багато органічних розчинників визначено шкідливими для навколишнього середовища та організму людини. Тому необхідно вивчати та контролювати залишкові розчинники, щоб зберегти якість і безпеку ліків, а також захистити довкілля.

Подібно до води, органічні розчинники після ліофільної сушки можна розділити на вільні і зв'язані. Вільні органічні розчинники здебільшого залежать від температури ліофілізації, яка не має перевищувати евтектичної точки розчину. На пов'язані органічні розчинники зазвичай впливають основні параметри рецептури та вторинної ліофілізації, від чого залежить кінцевий залишок органічного розчинника.

Ліофільна сушка екстракту, який використовують у традиційній китайській медицині

У традиційній китайській медицині застосовують вид ліків із певними характеристиками, вироблених шляхом обробки або екстракції, які можуть бути безпосередньо використані для профілактики та лікування захворювань.

Найбільш поширеною формою для ін'єкцій в традиційній китайській медицині є активні інгредієнти як основні ліки. Зазвичай немає ліофілізованого порошку зі складними компонентами. Причина в тому, що він підлягає дуже суровому контролю за якістю препарату у формі прямої ін'єкції, особливо щодо домішок та інших речовин, які найважче контролювати, тому що часто неможливо визначити компоненти всіх домішок.

Резюме

Персонал лабораторії з дослідження лікарських засобів для ін'єкцій компанії Tofflon вважає, що дослідження ліофілізованого порошку для приготування розчину для ін'єкцій включає три основні складові: процес ліофільної сушки, різницю між різними видами ліків та вплив загального фармацевтичного процесу на етап сублимаційної ліофільної сушки. Ці складові є основою всього процесу. Різні види ін'єкційних препаратів мають характерні особливості процесу сублимаційної ліофільної сушки, які дуже важливо інтегрувати в загальний процес виробництва. ■

ACHEMA 2022

Запрошуємо
відвідати наш стенд
Hall 3.0 Booth A25



Tofflon

Tofflon Science and Technology Group Co., Ltd.
201108, Китай, м. Шанхай,
No.1509, вул. Духуей, р-н Мінхун
Тел.: 021 64906201
info@tofflon.com



BUYERS GUIDE