

Y AOWUDONGGANZHIMI 姚 静 张自强 编著
JISHUDESHEJISIYINGYONG

药物冻干制剂 技术的设计及应用

中国医药科技出版社

药物冻干制剂技术的设计及应用

姚 静 张自强 编 著

主 审 平其能 (中国药科大学 教授 博士生导师)
周建平 (中国药科大学 教授 博士生导师)

中国医药科技出版社

内 容 提 要

冷冻干燥技术是制药工业中的重要技术之一, 如何有效合理地控制冻干工艺对产品的质量控制和工业生产具有重要意义。

本书涉及的内容全面、新颖, 既系统地介绍了冷冻干燥的基本原理、冻干制剂的工艺流程和单元操作等基础内容, 同时也补充了冻干制剂的处方设计、冻干工艺的产业化等新内容, 为药物冻干制剂的研究和生产提供非常宝贵的参考资料。

本书适用于新药研究机构的研究人员、制药企业的技术人员, 以及相关专业高等院校的研究生、本科生、专科生等。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物冻干制剂技术的设计与应用/姚静, 张自强编著. 北京: 中国医药科技出版社, 2007.6

ISBN 978 - 7 - 5067 - 3703 - 6

I. 药... II. ①姚... ②张... III. 药物 - 冰冻干燥 - 制剂 - 研究 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 085580 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 责编: 010 - 62277522 发行: 010 - 62244206

网址 www.cspyp.cn www.mpsky.com.cn

规格 787 × 1092mm $\frac{1}{16}$

印张 21 $\frac{1}{4}$

字数 478 千字

印数 1—3000

版次 2007 年 6 月第 1 版

印次 2007 年 6 月第 1 次印刷

印刷 北京市朝阳区小红门印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 3703 - 6

定价 35.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

• 序 •

冷冻干燥是药品生产及研发中一项重要的工艺过程和技术。随着我国医药工业的发展,冷冻干燥得到了越来越广泛的应用,在开发新药和生产高质量的药品中发挥了重要的作用。冷冻干燥也是一种通用的技术,除在药品领域外,例如在食品、生物技术和农业科学等研究或生产领域都得到实际应用。目前国内已有一些著作介绍了冷冻干燥的一般原理和基本过程,但是还没有看到有专注于药品生产和研发的与冷冻干燥技术相关的著作出版。药品是一类特殊的产品,其安全性、有效性、稳定性和实用性等必须得到充分的保证,这就对其生产工艺技术提出了更高的要求。因此,从药品的特点出发,有针对性地、全面地阐述冷冻干燥技术的理论和实践,对提高生产者和研究者对该项工艺技术的认识、掌握工艺过程基本要素、指导研发与生产进而提高产品质量等都是十分必要的。

中国药科大学的青年教师姚静博士和南京长澳医药科技有限公司的张自强博士合作编写的“药物冻干制剂技术的设计及应用”这本书,既有他们在药品科研、开发及生产中的经验和体会,同时也有他们对丰富的中外文文献资料的分析与总结。通过他们仔细的思考和编写,本书着眼于药品生产和研究,深入浅出地介绍了冷冻干燥的原理、常用设备、常用辅料和生产工艺过程,详细阐述了冷冻干燥药品的处方设计及其处理和生产质量控制。本书对药品冷冻干燥技术从实验室向工业化生产实施技术转化的重要参数及方法的介绍也很有特色。此外,作者还根据各类药品包括中药、生物药物以及特殊的剂型如脂质体等的不同特点,讨论了在冷冻干燥过程中带有普遍性的或特别应注意的问题并提供了可参考的解决方案。

长期以来,药品的工业化生产过程研究是我国药剂学领域科学研究的一个比较薄弱的环节,大多数科学研究的目标都致力于新剂型和新制剂的发展,而对这些剂型或制剂科研成果的产业化及其相关生产过程的研究少有关注。实际上,即使常用剂型和制剂的生产仍然有大量基础与应用问题值得研究,需要科研人员和工程技术人员通力合作,需要决策者大力支持和鼓励。这本书无疑为开展药品生产工艺过程研究提供了一个很好的范例,对提高药品生产的技术水平很有帮助、很有参考价值,从事冷冻干燥工作的技术人员和科研人员能够从本书中得到有益的启示,药学生们通过对本书的阅读可以加深对药品生产过程的理解,扩大知识面。

与药品生产的所有其他工艺技术一样,冷冻干燥药品的完美性与生产过程控制

紧密相关，希望本书的出版对我国药品生产 GMP 实施的规范化、系统化和科学化也有所贡献。

两位青年作者为完成这样一本对药品生产和研发具有实际指导意义的著作付出了辛勤的劳动，但现代医药工业生产及其管理水平和科学水平的发展是如此迅速，本书也许不能回答读者在冷冻干燥实践中遇到的所有疑难问题。我相信作者十分愿意与读者一道，不断地积累经验，不断地丰富学识，为提高我国药品的质量和生产水平做出不懈的努力。

平其能

2007 年 5 月于南京

前·言

冷冻干燥技术被广泛应用于药剂学和生物技术产业中以提高制剂的稳定性。目前,冷冻干燥技术已成为制剂工业的重要单元操作之一。

作者在读博士期间,曾多次参观冻干粉针 GMP 车间,并与工作在冻干生产一线的技术员以及生产工人进行交流,发现尽管技术员具有较丰富的实践经验,但是缺乏基础理论的指导,尤其对于特殊产品的工艺控制存在盲目性;而高校和研究机构的科研人员由于设备等条件的限制,对于药物冷冻干燥缺乏系统全面地研究,尤其缺少实验室冻干工艺的生产转化方面的经验,因而在试验研究中存在很多误区。目前,国内关于冷冻干燥技术的专著大多着眼于食品的冷冻干燥和冻干设备的介绍,尚无全面系统介绍药物冻干制剂技术的专著。本书的出版将对药物冻干技术的研究与应用起到积极的促进作用。

本书主要包括冷冻干燥原理及相关理论、冷冻干燥设备、冷冻干燥工艺及单元操作、冻干制剂的处方设计、药物冷冻干燥的过程控制、冻干制剂质量标准以及控制、冷冻干燥的产业化及其验证、冻干制剂处方工艺解析、常见问题及解决方法、常用辅料及其性质共十一章。本文集成了两位编者多年的实践经验,并参阅了国内外相关文献资料近 200 余篇,列举部分冻干制剂的实例,力求内容新颖、全面,对从事药品生产的技术人员、操作人员,冻干制剂研发的科研人员以及相关专业高校的学生具有积极的参考价值,同时希望能够对我国药物冻干制剂技术的发展以及冻干产品的开发有所裨益。

作者博士毕业后留中国药科大学任教,撰写本书的计划得到导师平其能教授和周建平教授的大力支持,并在百忙之中对本书做了认真审阅,提供了大量宝贵建议;此外硕士研究生吕霖、于迪、侯琳等在资料收集和整理中提供帮助,特此致谢。

本书涉及的内容很广,加之编者水平所限和时间仓促,书中肯定有不尽人意之处,忠心希望读者批评指正。(编者 Email: yaoj3@163.com)

编者

2007 年 5 月于南京

目 录

第一章 绪论..... (1)

- 一、真空冷冻干燥的主要特点 (2)
- 二、真空冷冻干燥在医药方面应用 (3)
- 三、冷冻干燥工艺和设备的最新发展 (4)
- 参考文献 (5)

第二章 冷冻干燥原理及相关理论 (6)

第一节 冷冻干燥的原理..... (6)

- 一、纯水的相图 (6)
- 二、物料中的水分 (7)

第二节 冷冻干燥的基本过程..... (8)

- 一、冻结过程 (8)
- 二、升华干燥过程 (19)
- 三、解析干燥 (27)
- 四、确定干燥终点的方法 (28)

第三节 冷冻干燥过程的传热传质理论..... (30)

- 一、一维稳态模型 (URIF 模型) (30)
- 二、二维状态下的冷冻干燥质热传递模型 (36)
- 三、非稳态模型 (升华 - 解析模型) (38)
- 四、退火对冻结药品结构改变的动力学分析 (43)
- 五、冻干过程传热传质理论研究现状的分析 (45)
- 六、符号说明 (45)
- 参考文献 (46)

第三章 冷冻干燥设备 (48)

第一节 药品冷冻干燥机的基本组成..... (49)

- 一、制冷系统 (50)
- 二、真空系统 (53)
- 三、加热系统 (58)

四、控制系统	(58)
五、在线自动清洗(CIP)装置	(60)
六、在线蒸汽灭菌(SIP)	(60)
七、安全保障系统	(61)
八、加盖系统	(62)
第二节 冻干机的常见故障处理及维护	(62)
一、常见故障	(62)
二、冻干机的维护保养	(65)
参考文献	(66)
第四章 冷冻干燥工艺及单元操作	(68)
第一节 原辅料的准备	(68)
第二节 胶塞的清洗和灭菌	(69)
一、概述	(69)
二、冷冻干燥用胶塞的种类	(70)
三、胶塞的清洗与灭菌	(72)
四、注意事项	(77)
五、常用胶塞规格	(78)
第三节 西林瓶的清洗和灭菌	(80)
一、西林瓶种类和规格	(80)
二、西林瓶的清洗与灭菌	(81)
三、典型仪器介绍	(82)
第四节 药液的配制	(85)
一、配制用具的选择与处理	(85)
二、配制方法	(87)
三、注意事项	(88)
第五节 热原的去除	(89)
一、概述	(89)
二、热原的性质	(90)
三、热原的主要污染途径	(90)
四、热原的去除方法	(91)
五、实际应用中热原的去除方法的选择	(93)
六、热原检查法	(94)
第六节 无菌过滤	(95)

一、药物溶解理论	(130)
二、增溶的方法	(140)
三、有机溶剂对冻干的影响	(147)
第四节 药剂处方设计的现代数学方法	(153)
一、试验设计方法	(153)
二、应用实例	(156)
参考文献	(168)
第六章 药物冷冻干燥的过程控制	(171)
第一节 冷冻过程的控制	(171)
一、冷冻时间的计算	(171)
二、冷却速率	(173)
三、药物溶液结晶的控制	(174)
四、赋形剂对冷冻过程的影响	(175)
第二节 干燥过程的控制	(176)
一、升华干燥过程	(177)
二、解析干燥过程	(179)
第三节 真空度的控制	(180)
一、充气法	(180)
二、调节真空泵能力法	(181)
三、节流调节法	(181)
四、冷阱温度控制法	(181)
第四节 冻干曲线和冻干时序	(182)
一、影响冻干曲线的因素	(183)
二、制定冻干曲线的设计参数	(184)
参考文献	(186)
第七章 冻干制剂质量标准的建立及其控制	(187)
第一节 冻干制剂质量研究内容的确定	(187)
第二节 分析方法学的研究	(188)
一、方法的选择及验证的一般原则	(188)
二、常规项目试验的方法	(188)
三、研究的试验方法	(188)
第三节 冻干制剂质量标准项目及限度的确定	(194)

一、概述	(230)
二、冻干保护剂	(232)
三、冻干工艺	(235)
四、冻干脂质体的基本性质	(235)
五、影响冻干脂质体稳定性(质量)的因素	(238)
第三节 生物制品的冻干	(245)
一、概述	(246)
二、冻干保护剂	(249)
三、冻干工艺及优化	(251)
第四节 冻干速溶制剂	(254)
一、基本原理	(254)
二、主要特点	(255)
三、常用辅料	(255)
四、冻干速溶片的生产工艺流程	(256)
五、冻干速溶片的包装	(257)
第五节 其他	(258)
一、冻干乳剂	(258)
二、纳米晶体分散体(Nanocrystal dispersions)	(259)
三、冻干纳米粒	(262)
第六节 典型实例	(265)
一、钙黄绿素脂质体的制备	(265)
二、脂质体的冷冻干燥工艺	(265)
三、影响因素	(266)
四、冻干过程对脂质体基本性质的影响	(269)
五、机制分析	(271)
参考文献	(273)
第十章 常见问题及解决方法	(279)
第一节 冻干前的问题	(279)
一、药液的配制与处理	(279)
二、微量高挥发性溶剂的存在	(279)
第二节 冻干过程中的问题	(279)
一、喷瓶	(279)
二、结晶	(280)

三、掉底	(280)
四、破瓶	(280)
五、产品上升	(281)
六、分层	(281)
七、跳塞	(281)
八、溶剂回流现象	(283)
第三节 冻干后的问题	(283)
一、产品的外观	(283)
二、含水率不符合要求	(285)
三、部分回溶	(285)
四、澄明度	(285)
五、生物活性物质失活	(286)
六、含量不均匀或含量偏低	(286)
七、复溶后不溶性微粒不合格	(286)
参考文献	(287)
第十一章 常用辅料及其性质	(288)
第一节 溶剂	(288)
一、注射用水 (Water for injection)	(288)
二、非水溶剂	(289)
第二节 冻干保护剂	(292)
一、概述	(292)
二、常用冻干保护剂	(294)
参考文献	(310)
附录1 相关计量单位换算表	(312)
附录2 国内外冻干设备技术参数的比较	(313)
附录3 无菌检查验证范例	(320)

6. 药液在冻干前分装, 方便、剂量准确、可实现连续化生产, 且由于低温冻干过程中微生物和酶的作用几乎不进行, 所以可最好地保持被冻干物质的性状, 故冻干制品外观优良。

7. 容易实现无菌操作, 药液采用无菌水溶液调配, 且通过除菌过滤、灌装; 冻干设备封闭操作, 洁净度高, 减少杂菌和微粒的污染, 低压缺氧的条件下, 还能灭菌或抑制某些细菌的活力。

8. 脱水彻底 (可除去 95% ~ 99% 的水分), 重量轻, 适合长途运输和长期储存, 在常温下, 采用真空包装, 可延长保质期。

9. 在低温干燥时,一些挥发性成分的损失较小,适合一些化学产品、药品和食品干燥。

真空冷冻干燥的主要缺点包括以下几个方面:

1. 由于溶剂不能随意选择, 所以对于制备某种特殊的晶型, 存在困难;
2. 某些产品复溶时可能会出现混浊现象;
3. 设备的投资和运转费用高, 冻干过程时间长 (典型的冻干周期至少需 20h 以上), 产品成本高。

尽管如此，由于冻干后产品能长期贮存，减少了物料变质，提高产品的利用率，因此，使真空冷冻干燥的缺点又得到了部分弥补。

二、真空冷冻干燥在医药方面应用

真空冷冻干燥技术的应用非常广泛，主要用途可分以下几个方面。

(一) 在药品方面的应用

1. 在生物制品方面的应用

主要是活性疫苗或血液制品，这些样品要求清洁、纯正、不染杂菌、活性生命力强。采用冻干法生产的有以下几种。

- (1) 活菌菌苗 如卡介苗、流脑菌苗、结核菌苗、口服痢疾活菌苗、沙门氏菌 (*Salmanell*)、志贺氏菌 (*Shigella*)、链球菌 (*Streptococcus*) 等等。

- (2) 活毒疫苗 如麻疹疫苗、流感疫苗、黄热疫苗, 狂犬疫苗、鸡瘟疫苗等。

- (3) 其他生物制品、生化药品例如乙型肝炎表面抗原诊断血球、人白细胞干扰素、辅酶 A、二磷酸腺苷 (ATP)、尿激酶、转移因子等。

2. 在化学药品生产中的应用

常用冻干法生产的药品多为注射剂，以抗生素药、循环器官用药、中枢神经用药、维生素类和肿瘤用药为多，例如氨苄青霉素钠、链霉素、琥乙红霉素、艾司唑仑、丁洛地尔、尼莫地平、氟罗沙星等。

3. 在中药生产方面的应用

常用冻干法加工的中草药有人参、鹿茸、鹿鞭、冬虫夏草、山药、灵芝、地黄等。近几年开始用冻干法加工中成药，将配制好的中成药经过浸渍、提取、过滤、浓缩、冻干后再制成粉、片或针剂，解决了吃汤药和中药治急病见效慢的问题。

- (1) 理化性质不稳定, 耐热性差的制品;
- (2) 细度要求高的制品;
- (3) 灌装精度要求高的制剂;
- (4) 使用时能迅速溶解的制剂;
- (5) 经济价值高的制剂。

利用冻干技术可以长期保存血液、动脉、骨骼、皮肤、角膜和神经组织等各种器官。因为在冻干时生物体细胞未被破坏，冻干后的生物体保存起来仍像原来那样具有生命力，如果再复水，生物体又能复活。如冻干骨骼，可使骨组织保持在固态，蛋白质变性最小，并保持酶的活性。可以贮存在室温或4℃中长达2年。临床证明，用冻干骨骼再植能复原为正常骨质生理特性，效果良好。

1. 以可控的、可验证的冻干周期代替经验性的冻干周期

(1) 在冻干过程中对晶核的形成与晶体成长进行控制的研究,这也是目前冻干领域最为前沿的研究课题;

(2) 可控冷冻-解冻 (freeze-thaw) 技术的研究, 使整个冻干过程置于严格控制之下, 解决冻干终点判定的难题;

(3) 出现了专业化的公司, 专门从事不同产品冻干曲线的研究。

传统的冻干周期的确定方法基本上是依赖于经验和多次试验的结果，其科学性和效率很难保证。目前国际上一些大的药厂和专业公司开始致力于可控的、可验证的冻干周期的研究，这种技术并不需要增加任何添加剂，其核心优点在于通过精确控制冰晶体的尺寸，冻干产品的孔径等来降低干燥时间。通过对预冻速率的控制，可以在所有样品范围内对冰晶体的形成进行控制，而良好的冰晶体结构可以使得冻干过程尤其是第一阶段升华的时间大大缩短。如美国 Lilly 公司采用该工艺对某产品西林瓶冻干进行控制，证明完全可以建立一个可控的模型来达到对孔径的精确控制，从而使一次干燥的时间缩短一半。同时，冻干后产品的残余水量、复溶性、成形性均符合要求。

另外产品中的其他组分如甘露醇,也可以独立控制。同时,对凝固过程的精确控制还可以将易发生变化的生物活性物质的活性损失降到最低。

2. 整合的冻干生产线