

## 使用加热稳定测量系统无创式监测冷冻干燥过程

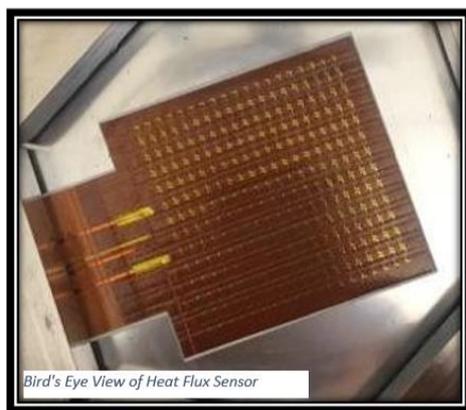
### 【目的】

冷冻干燥是一种提高生物药物（特别是蛋白质）稳定性（如果液体制剂不是足够稳定）成熟的技术。

冷冻干燥是一个复杂的过程，产品温度 ( $T_p$ ) 是初级冻干干燥过程中的一个非常关键的参数，因为当  $T_p$  分别超过了玻璃化转变温度 ( $T_g$ ) 或崩解温度 ( $T_c$ )，会发生产品质量的损失。因此，监测此临界参数对于最佳冻干过程和产物是最重要。温度监测的常用方法是使用热电偶，将这些热电偶置于部分产品容器中。热电偶的一个主要缺点是它们会接触到产品，对于瓶底部保证其最优、重现性好的位置以及在无菌生产中的应用是非常难的。

本研究的目的是评估使用 LyoPAT™ 的热通量测量 (Accuflux™ 和 FreezeBooster™) 作为在冷冻干燥期间新的、无创式的监测技术。热流传感器安装在板层上来分析板层到产品的热传导。

### 【方法】



Accuflux™ 传感器大小 (4 x 1.4 厘米 vs 3.6 x 3 厘米)、安装 (用支架均匀地站在容器中 vs 无脚手架脚手架) 来评估重复性、线性度和抗干扰性。冻干程序 (在 -5°C 控制晶核 (Millrock FreezeBooster™) 和随机线性降温冷冻 1°C/min)，板层负载 (部分 vs 完全负载)，总固体含量 (3 毫升蔗糖溶液中的 5% 到 50%)，灌装体积 (1 毫升, 3 毫升和 5 毫升 10R 瓶中装 5% 蔗糖溶液) 对热通量以及小瓶热传导系数 ( $K_v$ ) 的影响进行测试。此外，还研究了测定的  $K_v$  和计算的  $T_p$  的准确性。因此，比较 Accuflux™ 数据和热电偶读数。使用 Origin® 进行数据数据评估。

## 【结果与讨论】

板层与瓶之间的热通量测定可重复，所有测试的 Accuflux™ 传感器中，更大的、均匀安装的传感器抗干扰性更好。同预期的一样，冻干体系中的固体含量的增加直接导致板层到西林瓶的热量减少；由于更高的产品阻力导致初级冻干时间的增加，而  $K_v$  保持恒定。



相比之下，装液量的增加并不影响热通量和  $K_v$ 。而随着装液量的增加明显延长了干燥时间。在冻干过程中，Accuflux™ 监测容器中的晶核事件，其与热通量传感器直接接触。而且，热通量传感器通过无创式测定初级冻干终点和热电偶读数结果一致。同压差测定比较，Accuflux™ 测定初级冻干终点更早发生，因为它不会观察到板层中部分后运行的冻干瓶。通过 LyoPAT™ 计算得到的  $T_p$  和热电偶测定呈正相关。

## 【结论】

在本研究中，结果表明整合的热通量测定是一项新的、可靠地用来监测初级冻干过程中  $T_p$  的技术。此外，组合使用 Accuflux™ 与 LyoPAT™ 监测晶核事件，并测定初级冻干终点可同热电偶相媲美。而且，Accuflux™ 非侵入性的方法，不需要精确定位，但热电偶用不是。为了更好地代表板层的代表性，使用的传感器应该位于板层中的不同点以及更大的体积。

具体请详询天美（中国）科学仪器有限公司。