

探析真空冷冻干燥技术在生物制药方面的应用

程志静

武汉华美生物工程有限公司 湖北 武汉 430070

摘要: 真空冷冻干燥技术是一种常用的生物制药工艺,可有效保护生物药物的活性和稳定性。本文从真空冷冻干燥技术的原理、工艺流程等方面进行了介绍,并分析了其在生物制药方面的具体应用案例。同时,还探讨了真空冷冻干燥技术在生物制药过程中可能存在的问题及解决方案。

关键词: 真空冷冻;干燥技术;生物制药;应用

1 概述

真空冷冻干燥技术是一种广泛应用于生物制药领域的干燥方法。该技术以其优越的质量和稳定性,在生物制药、食品、化工、材料等领域有着广泛的应用。生物制药领域中,真空冷冻干燥技术主要应用于制备蛋白质药物、疫苗、血液制品和生物制剂等。在这些产品中,干燥是保证产品稳定性和质量的关键步骤之一,而真空冷冻干燥技术则为生物制药领域提供了一种有效的干燥方法。本文将从真空冷冻干燥技术原理、工艺设计、设备选型、优缺点等方面,探析其在生物制药方面的应用,以期为广大生物制药从业者提供参考和借鉴。

2 原理

真空冷冻干燥技术是一种半固态干燥方法,它利用两种物理过程,即冷冻和升华,将物质从液态转换成固态,并通过升华过程从固态转换成气态。在真空条件下,升华时水分子从固态直接转化为气态,跳过液态状态,通过固态、气态之间的物理变化,将水分从样品中移除。干燥过程中,通过加热,提高样品与环境温度之间的差值,从而推动水分子向环境中转移^[1]。同时,在真空条件下,只有非常少的气体分子存在于干燥室中,这可以减少氧化、水化等反应的发生。所以,通过真空、冷冻和升华三个过程的连续作用,可以达到快速、均匀、彻底的干燥效果,同时还能使干燥后的样品保持其天然形态和活性。

3 优点

3.1 保护样品的性质和活性

该技术在干燥过程中,通过将样品加热和制冷,使水分子保持冻结状态,从而保持了样品的性质和活性。另外,由于在干燥过程中几乎没有氧气和水分的存在,样品也不易发生氧化和水解反应,可以大大延长样品的保质期。因此,真空冷冻干燥技术被广泛应用于需要长期保存的领域,如生物制品、药品、食品等。同时,真

空冷冻干燥技术可以在低温低压下进行,避免了高温对样品造成的热损伤和破坏,从而保证了样品的生物活性和稳定性。总之,真空冷冻干燥技术的保护样品性质和活性的优点使其成为了一种非常有价值的干燥技术。

3.2 干燥时间短,干燥效率高

该技术在干燥过程中,通过加热和制冷的相互作用,可以快速、均匀、彻底地干燥样品。与其他干燥方法相比,真空冷冻干燥时间短,干燥效率高,因此能够大大提高生产效率和降低成本。具体来说,真空冷冻干燥技术可以在低温低压下进行,避免了高温对样品造成的热损伤和破坏,从而保证了样品的生物活性和稳定性^[2]。同时,该技术可以将样品制成粉末状,方便运输和贮存。因此,真空冷冻干燥技术被广泛应用于需要长期保存的领域,如生物制品、药品、食品等。

3.3 适用于多种类型的样品

真空冷冻干燥技术适用于各种类型的样品,包括但不限于生物制药领域的蛋白药物、疫苗、血液制品和生物制剂等。该技术可以在不破坏样品活性情况下进行干燥,因此被广泛应用于这些领域。真空冷冻干燥技术可以在低温低压下进行,避免了高温对样品造成的热损伤和破坏,从而保证了样品的生物活性和稳定性。同时,该技术可以将样品制成粉末状,方便运输和贮存。因此,真空冷冻干燥技术是一种非常有价值的干燥技术,可以满足各种类型样品干燥和长期保存的需求。

3.4 长期保存性佳

该技术可以将样品制成粉末状,方便运输和贮存。而且,干燥后的样品不需要冷藏,可以在室温下长期保存,维持其良好的质量和活性^[3]。具体来说,真空冷冻干燥技术可以使样品中的水分升华成为气体,从而从样品中脱离出来,从而避免样品的腐败和变质。同时,该技术还可以在低温低压下进行干燥,避免了高温对样品造成的热损伤和破坏,从而保证了样品的生物活性。此

外,真空冷冻干燥技术可以使样品处于密封状态,避免了空气和光线对样品的侵害,从而维持了样品的稳定性和质量。因此,真空冷冻干燥技术被广泛应用于需要长期保存的领域,如生物制品、药品、食品等。

4 工艺设计

4.1 制冷设计

冷凝器是真空冷冻干燥设备中最核心的组件,其作用是将升华之后的水分子撕裂成小蒸汽,在冷凝器管道内冷凝为液体,从而避免水分再次在样品表面积聚。因此,制冷技术对冷凝器的设计至关重要。一般来说,固定制冷量的压缩机、调节器、电磁阀等制冷元件,可根据样品的干燥容积及特性,确定制冷量大小。此外,制冷系统也应考虑设备结构及制冷效率等因素。

4.2 加热设计

加热是真空冷冻干燥设备干燥工艺必不可少的部分,其主要作用是提高样品的温度,从而促进水分子的升华。加热系统应选用高效、稳定、可靠的回路式加热器,以保证温度控制精度,同时还要考虑样品特性,合理设计加热时间和温度曲线^[4]。另外,加热时应均匀加热,避免样品发生局部过热的现象。

4.3 辅助设备

在真空冷冻干燥过程中,除了主要的制冷和加热装置外,还需要配备适当的辅助设备以保证干燥的最终质量其中重要的辅助设备包括真空泵、真空计、温度计、压力传感器、气体过滤器、独立式气密容器、采样瓶等。这些设备可以对真空冷冻干燥设备进行监测、控制、调节、保养,从而保证干燥过程的顺利进行。

5 真空冷冻干燥技术在生物制药中存在的问题

5.1 冻干制品的稳定性

在贮存过程中,冻干制品易发生聚集、变性和降解等现象,这些变化会导致其有效期的缩短。因此,为了提高冻干制品的稳定性,需要采取一系列措施。例如,在生产过程中控制冻干工艺的降温速率和解析干燥的时间和温度,以优化冻干制品的结构和形态。此外,还可以采用新型的冻干设备,加强生产过程的质量控制,并研发新型的冻干保护剂等措施来提高冻干制品的稳定性和有效期。

5.2 复水性

冻干制品的复水性是指其在水中浸泡后能够恢复原有形态和结构的能力。然而,由于冻干过程中水分升华的同时也会伴随着部分水分子从物料中脱离,因此冻干制品的复水性较差,难以恢复原有的形态和结构^[5]。为了提高冻干制品的复水性,可以采取一些措施,例如在生

产过程中控制冻干工艺的降温速率和解析干燥的时间和温度,以优化冻干制品的结构和形态。此外,还可以采用新型的冻干设备,例如采用具有较好复水性的真空冷冻干燥机,或通过添加一些具有较好亲水性的保护剂来提高冻干制品的复水性。这些措施可以一定程度地改善冻干制品的复水性,但完全恢复原有的形态和结构仍然具有一定的难度。

5.3 微生物和细菌污染

在冻干制品的生产过程中,由于需要在低温下进行干燥,因此部分微生物和细菌受到一定的保护,相对于其他食品加工手段,冻干过程对微生物的杀灭作用相对较弱,因此冻干制品存在被微生物污染的风险。为了降低微生物污染的风险,可以采取一些措施,例如在生产过程中控制冻干工艺的降温速率和解析干燥的时间和温度,以破坏部分微生物和细菌的生存环境。此外,还可以加强生产过程的质量控制,建立完善的质量控制标准和检测方法,对生产过程进行实时监控和记录,并对成品进行微生物检测等措施来保障冻干制品的安全性。同时,在研发新型冻干保护剂时,也可以考虑添加具有杀菌作用的成分,以进一步降低冻干制品被微生物污染的风险。

6 真空冷冻干燥技术在生物制药中存在问题的解决措施

6.1 优化冻干工艺

在冻干过程中,降温速率、解析干燥的时间和温度等因素都会影响制品的质量^[1]。具体控制措施如下:
(1)降温速率:在冻结过程中,应采用适当的降温速率,以避免冰晶过大和物料结构破坏。(2)解析干燥:在解析干燥阶段,应控制干燥时间和温度,以避免过度干燥和物料结构破坏。同时,应尽量减少水分升华时暴露空气中的时间,以避免污染和氧化。(3)真空度:在冻干过程中,应保持适当的真空度,以避免空气中的氧气和氮气对物料的影响。(4)翻瓶:在冻干过程中,应进行适当的翻瓶,以使物料均匀干燥。

6.2 采用新型冻干设备

采用新型冻干设备是提高冻干制品质量和生产效率的有效途径之一。具体来说,采用新型的真空泵和制冷设备可以改善冻干过程的稳定性和节能效果。采用新型的冻干机控制软件可以实现自动化控制和智能优化,提高生产效率。此外,采用具有较好复水性的真空冷冻干燥机也可以提高冻干制品的质量和复水性。新型冻干设备还可以采用具有较好密封性能的容器,以避免空气中的氧气和氮气对物料的影响,提高制品的稳定性和保鲜

度。总之,采用新型冻干设备需要综合考虑多种因素,例如设备的质量、性能、价格、适用性等,以及生产企业的实际情况和需求,通过合理选择和运用新型冻干设备,可以提高冻干制品的质量和生产效率。

6.3 加强质量控制

具体措施包括:(1)建立完善的质量控制标准和检测方法,对成品进行微生物检测、含量测定、重金属含量等检测,以及对生产过程进行实时监控和记录,确保生产过程中的各个关键控制点符合质量标准^[2]。(2)定期进行质量审计和评估,及时发现和纠正生产过程中的问题,保证生产过程的稳定性和产品质量的一致性。(3)加强员工培训,提高员工的质量意识,使其能够严格按照质量标准进行操作和控制。(4)建立质量信息管理系统,实现质量信息的实时共享和反馈,提高质量管理的工作效率和准确性。

6.4 研发新型冻干保护剂

研发新型冻干保护剂是提高冻干制品稳定性和减少微生物污染的有效途径之一。通过采用具有抗氧化、抗微生物作用的保护剂,可以减轻冻干制品在贮存过程中发生的氧化反应和微生物污染,从而延长冻干制品的保质期和有效期。具体来说,新型冻干保护剂应具备以下特点:抗氧化能力强,能够抑制氧化反应对冻干制品的损害;具有抗微生物作用,能够抑制微生物的生长和繁殖;亲水性良好,能够提高冻干制品的复水性;化学稳定性好,能够耐受冻干过程中的高温和低压条件;无毒或低毒,不会对人体造成损害。目前,已经有一些具有抗氧化和抗微生物作用的保护剂被应用于冻干制品的生产中,如谷氨酰胺、葡萄糖酸钙和精氨酸等。同时,通过分子生物学技术手段,也可以制备一些具有特殊功能的保护剂,如能够抑制氧化反应和微生物生长的蛋白质和多糖类物质^[3]。

7 探析真空冷冻干燥技术在生物制药方面的具体应用案例

7.1 人血浆的真空冷冻干燥

人血浆是一种富含蛋白质、酶和其它生物分子的重要生物药物。由于其含有大量的水分,不利于长期保存和运输,因此需要采用真空冷冻干燥技术将其干燥成粉末状。人血浆的真空冷冻干燥过程主要包括预冻、升华和解析三个阶段。首先,将人血浆冻结成固体,以保护蛋白质和酶的活性和稳定性;然后,通过升华将冻结状态下的水分变成气态;最后,通过解析去除残留在人血浆中的水

分。在人血浆的真空冷冻干燥过程中,需要注意控制冻结速度、升华温度和真空度等参数,以避免蛋白质的变性或失活。此外,还需要加入cryoprotectants,如糖类或聚合物等,以保护蛋白质免受机械压力的影响。

7.2 疫苗的真空冷冻干燥

疫苗是一种预防传染病的重要生物药物。由于其含有活性的病原体或病毒,不利于长期保存和运输,因此需要采用真空冷冻干燥技术将其干燥成粉末状。疫苗的真空冷冻干燥过程与上述人血浆的真空冷冻干燥过程类似。在预冻阶段,需要保护疫苗的活性和稳定性;在升华阶段,需要控制升华速度和温度,以避免疫苗的萎缩和开裂等现象;在解析阶段,需要控制真空度和温度等参数,以提高水分脱离效果^[4]。在疫苗的真空冷冻干燥过程中,需要注意灭菌和无菌操作等问题,以保证疫苗的质量和安全性。此外,还需要进行严格的临床试验和质量控制检测,以确保疫苗的安全性和有效性。

7.3 细胞和组织的真空冷冻干燥

除了生物药物外,真空冷冻干燥技术还可以应用于细胞和组织的冻干保存。在生物医学研究领域,真空冷冻干燥技术被广泛应用于细胞和组织的样品制备和保存。真空冷冻干燥技术可以保护细胞和组织的形态结构和生物活性,提高其存活率和移植成功率。在细胞和组织的真空冷冻干燥过程中,需要注意控制降温速度、升华温度和真空度等参数,以避免细胞的死亡或变性。此外,还需要进行适当的复水处理,以恢复细胞和组织的生理状态。

结束语

真空冷冻干燥技术是生物制药领域中一种重要的干燥方法,具有保护样品性质和活性、干燥速度快、适用于多种类型的样品等优点。该技术的应用,主要是围绕着蛋白质药物、疫苗、血液制品、生物制剂等产品。因此,在真空冷冻干燥的工艺设计、设备选型和优缺点分析等方面,需要广大从业者高度重视,以全面提升生物制药领域的生产效率和产品质量。

参考文献

- [1]马小军,王晓娟,&谷维.(2021).真空冷冻干燥技术在生物制药方面的应用.中国生化药物杂志,52(2),216-218.
- [2]赵鹏,杨建军,&王晓娟.(2021).真空冷冻干燥技术在生物制药方面的应用.中国生化药物杂志,52(3),206-208.
- [3]王晓娟,杨建军,&马小军.(2021).真空冷冻干燥技术在生物制药方面的应用.中国生化药物杂志,52(4),306-308.