

خشک کردن انجمادی داروهای شیمیایی و بیولوژیکی

نویسنده: فلیکس فرانکس با همکاری تونی آفرت

مترجمین:

محمد رضا میرای - نانا میرحسینی -

سارا پورنریه - دکتر تقی میری



سرشناسه: فرانکس فلیکس، ۱۹۲۶-م Franks, Felix, 1926-

عنوان و نام پدیدآور: خشک کردن انجمادی داروهای شیمیایی و بیولوژیکی / نویسنده فلیکس فرانکس، با همکاری تونی آفرت؛ مترجمین محمدرضا میرانی... [و دیگران]
مشخصات نشر: اراک: دانش کیان، ۱۳۹۸.

مشخصات ظاهری: ۲۷۲ ص.: مصور (بخشی رنگی)، جدول،

ISBN: 978-600-7104-61-3

وضعیت فهرست‌نویسی: فیپا

یادداشت: عنوان اصلی:

Freeze-drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: principles and practice. 2007

یادداشت: مترجمین محمدرضا میرانی، ندا میرحسینی، سارا پورکریمی، تقی میری.

یادداشت: کتابنامه.

موضوع: ۱- داروهای منجمد Frozen druge ۲- خشک کردن انجمادی Freeze-drying

۳- داروهای زیستی Biopharmaceutics

شناسه افزوده: تونی آفرت، Tony Auffret

شناسه افزوده: میرانی، محمدرضا، مترجم

رده‌بندی کنگره: ۱۳۹، ر.خ ۱۵۹/۰۴ RS

رده‌بندی دیویی: ۶۱۵/۱۸

شماره کتابشناسی ملی: ۵۶۳۶۱۳

خشک کردن انجمادی داروهای شیمیایی و بیولوژیکی

نویسنده: فلیکس فرانکس با همکاری تونی آفرت

مترجمین: محمدرضا میرانی - ندا میرحسینی - سارا پورکریمی - تقی میری

ناشر: دانش کیان

نوبت و سال چاپ: اول - ۱۳۹۸

تیراژ: ۱۰۰ جلد

قیمت: ۳۵۰۰۰ ریال

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۷۱۰۴-۶۱-۳

فهرست مطالب

پیش‌گفتار.....	۱۱
فصل یکم: پس زمینه تاریخی.....	۱۵
۱-۱ تاریخچه خشک کردن به عنوان یک روش نگهداری.....	۱۵
۲-۱ ظاهر خشک کردن انجمادی صنعتی.....	۱۸
۲-۱ عناصر پایداری.....	۲۳
۴-۱ چرا خشک کردن انجمادی.....	۲۸
۵-۱ پایداری: حرکت زمان.....	۳۰
فصل دوم: خلاصه ای از مراحل فرآیند.....	۳۳
۱-۲ تجهیزات.....	۳۳
۲-۲ فرآیند خشک کردن: انتقال حرارت انتقال جرم به هم پیوسته.....	۳۶
۳-۲ چگونگی خشک شدن.....	۳۷
۴-۲ دلایل عدم استفاده از خشک کردن انجمادی.....	۴۰
فصل سوم: خلاصه ای از پارامترهای ضروری محاسبات و فرآیند.....	۴۱
۱-۳ ملاحظات عمومی.....	۴۱
۲-۳ پارامترهای فرمولاسیون.....	۴۲
۳-۳ پارامترهای فرآیند.....	۴۶
۴-۳ ماهیت چند رشته ای خشک کردن انجمادی.....	۴۷
۵-۳ نتیجه گیری.....	۴۹
فصل چهارم: فیزیک بنیادی دمای پایین و انجماد.....	۵۱
۱-۴ سرد کردن جایگزین انجماد: فوق سرد کردن.....	۵۱
۲-۴ سرد کردن شدید: آب فوق سرد.....	۵۴
۳-۴ خواص فیزیکی آب فوق سرد.....	۵۶

- ۴-۴ یخ: هسته‌سازی یخ در آب فوق سرد..... ۵۸
- ۴-۵ یخ: کریستالیزاسیون و طرز رشد کریستال‌ها..... ۶۸
- ۴-۶ هسته‌سازی و کریستالیزاسیون یخ و اجسام حل شده در محلول‌های آبی..... ۶۹
- ۴-۷ انتقال‌های پلی‌مورفیک، هیدرات‌ها و هیدرات‌های گذرا..... ۷۶
- ۴-۸ شیشه‌ای شدن به‌عنوان راهی برای اجتناب از کریستالیزاسیون..... ۷۸
- ۴-۹ خشک‌کردن انجمادی مواد بیولوژیکی پیچیده..... ۸۰

فصل پنجم: ضرورت شیمی و بیوشیمیایی در ارتباط با دما و انجمادسازی پایین

- ۸۳.....
- ۵-۱ خواص فیزیکی و شیمیایی سیستم‌های آبی تحت شرایط سرمایش شدید..... ۸۳
- ۵-۲ خنثی‌سازی سرمایش پروتئین‌ها..... ۸۴
- ۵-۳ تغییرات تعامل سازی آبی انجمادسازی..... ۸۷
- ۵-۴ کریستالیزاسیون اوناکت و تریات بافر..... ۹۰
- ۵-۵ تأثیر غلظت یخ‌زدگی بر سنتتیک و آنالیز..... ۹۶
- ۵-۶ رفتار فاز چندگانه و سه‌گانه پخته..... ۹۹
- ۵-۷ فوق‌اشباعیت و شیشه‌شدگی: اهمیت در فرام حالت..... ۱۰۴
- ۵-۸-۸ محلول‌های شیشه‌ای به عنوان محلول‌های جامد..... ۱۰۷

فصل ششم: خواص فیزیکی کریستال و جامدها، آمورف..... ۱۱۱

- ۶-۱ خواص فیزیکی جامد کریستالی و آمورف: یک مقایسه..... ۱۱۱
- ۶-۲ فرآیند غیر تعادلی در جامدهای آمورفی..... ۱۱۷
- ۶-۳ ریلکسیشن آهسته در طی سرمایش و گرمایش..... ۱۲۰
- ۶-۴ دمای انتقال شیشه‌ای: یک خلاصه..... ۱۲۲
- ۶-۵ حالت‌های آمورفی و رفتار انجمادسازی..... ۱۲۳
- ۶-۶ تحول شیشه‌ای و رابطه آن با خشک‌کردن انجمادی..... ۱۲۵

فصل هفتم: مواد جامد افزودنی: نقش این مواد در طرح اساسی فرمولاسیون..... ۱۲۷

- ۱۲۷.....
- ۷-۱ تعریف‌ها و طبقه‌بندی‌ها..... ۱۲۷

۱۳۰.....	۲-۷ ویژگی‌ها و الزامات.....
۱۳۷.....	۳-۷ تخمین Tg در مخلوط‌های پیچیده.....
۱۳۸.....	۴-۷ اثر مواد جامد افزودنی بر روی خواص محصولات.....
۱۳۹.....	۵-۷ نتایج فریزدراینگ (خشک کردن انجمادی).....
۱۴۲.....	۶-۷ شیشه‌زدایی مواد حامل دارویی در تهیه آمورف خشک.....
۱۴۴.....	۷-۷ مواد دارویی شیشه‌ای: جنبه‌های فرمولاسیون.....
۱۴۵.....	۸-۷ محدودیت‌ها.....
۱۴۷.....	۹-۷ درجه آزادی عملیاتی.....
۱۵۱.....	فصل هشتم: خشک کردن اولیه یخ.....
۱۵۱.....	۱-۸ اصول هم‌زمان انتقال حرارت و جرم.....
۱۵۲.....	۲-۸ نمونه.....
۱۵۴.....	۳-۸ مکانیسم انتقال حرارت.....
۱۶۱.....	۴-۸ تأثیر فرمولاسیون و روش انجمادی بر روی تصعید یخ.....
۱۶۴.....	۵-۸ اثر متقابل فشار، دما و زمان.....
۱۶۶.....	۶-۸ پارامترهای قابل تنظیم: فرمولاسیون، غلظت و ضخامت محصول.....
۱۶۷.....	۷-۸ شرایط ایده‌آل.....
۱۶۸.....	۸-۸ تسریع سرعت خشک کردن انجمادی.....
۱۷۱.....	۹-۸ مانیتور کردن تصعید یخ.....
۱۷۲.....	۱۰-۸ خلاصه.....
۱۷۳.....	فصل نهم: خشک کردن ثانویه: حذف آب‌های غیر انجمادی.....
۱۷۳.....	۱-۹ آب غیر انجمادی (آب باقی‌مانده).....
۱۷۶.....	۲-۹ حذف آب‌های منجمد نشده توسط نفوذ.....
۱۷۶.....	۳-۹ تأثیر فشار.....
۱۷۷.....	۴-۹ تأثیر محتوای آب.....
۱۷۸.....	۵-۹ تأثیر ضخامت محصول و مورفولوژی کیک.....
۱۷۹.....	۶-۹ تأثیر دما.....

۷-۹ نرم‌شوندگی و درهم‌رفتگی ۱۸۱

۸-۹ پروتکل خشک کردن عملیاتی: حرارت دادن تدریجی و دما پلکانی ۱۸۲

فصل دهم: برخی از جنبه‌های کاربردی ۱۸۵

۱-۱۰ افزایش مقیاس و ساخت ICH ۱۸۵

۲-۱۰ سودبخشی یا اقتصاد ۱۸۷

۳-۱۰ درب ویال و بسته‌بندی ۱۹۲

۴-۱۰ پایشر و کنترل فرآیند ۱۹۵

۵-۱۰ مشکلات ثبات و پایداری ۱۹۷

فصل یازدهم: محصولات خشک ۲۰۱

۱-۱۱ حالت فیزیکی: بلورین یا آمورف ۲۰۱

۲-۱۱ علم مواد ذاتی، فرآورده‌های بلورین و آمورف ۲۰۵

۳-۱۱ ضروریات تکنیک‌های نرمه‌ناپستی ۲۱۳

۴-۱۱ شکنندگی و تخمین آن ۲۱۷

۲-۴-۱۱ وابستگی زمانی سرعت اسکن T_g و DSC ۲۱۸

۳-۴-۱۱ پهنای انتقال شیشه‌ای ۲۲۰

۵-۱۱ مانیتورینگ پایداری فیزیکی و شیمیایی ۲۲۱

۶-۱۱ تخمین عمر مفید قابل استفاده ۲۲۲

۷-۱۱ دینامیک محلول‌های فوق اشباع ۲۲۵

۸-۱۱ آب باقی‌مانده و تخمین آن ۲۲۹

۹-۱۱ آب باقی‌مانده: اثرات آن بر روی پایداری ۲۳۳

۱۰-۱۱ مشکلات حل نشده ۲۳۳

۱۱-۱۱ بازسازی در هنگام مصرف ۲۳۷

فصل دوازدهم: تاریخچه ۲۳۹

۱-۱۲ مقدمه ۲۳۹

۲-۱۲ انتخاب فرمولاسیون ۲۴۱

۳-۱۲ بهینه‌سازی سیکل فرآیندی ۲۴۲

۲۴۲	۴-۱۲ محصول هم‌زمان و پالایش فرآیند
۲۴۵	۵-۱۲ قصورات غیر عمدی «مشکلات پیش‌بینی نشده»
۲۴۸	۶-۱۲ ناآشنایی با پارامترهای خشک کردن انجمادی
۲۵۰	۷-۱۲ آزاد شدن آب در حین ذخیره‌سازی در محل
۲۵۱	۸-۱۲ خلاصه و نتایج
۲۵۳	فصل سیزدهم: آنسوی خشک کردن انجمادی
۲۵۳	۱-۱۳ تانکرلورهای جایگزین حذف آب
۲۵۵	۲-۱۳ خشک کردن تبخیری: قواعد و نحوه کار
۲۵۶	۳-۱۳ خشک کردن تبخیری: وضعیت کنونی
۲۵۷	۴-۱۳ مقایسه با خشک کردن انجمادی
۲۵۹	مراجع

بیش گفتار

اواسط دهه ۱۹۸۰ بخش علوم گیاهی دانشگاه کمبریج را ترک کردم تا یک شرکت نوپا در پارک علم کمبریج راه اندازی کنم. در چند سال اخیر من و همکارانم در حال مطالعه دانشم‌هایی بودیم که به وسیله آن‌ها گیاهان، حشرات و میکروارگانیسم‌ها قادر بودند تا در مواجهه با شرایط شدید خشکسالی، یخبندان و یا شوری در ذخایر آب خود صرفه جویی کنند. ما در داشتیم که به راز خواب القایی آن‌ها نفوذ کرده‌ایم و در تلاش برای به کارگیری یژیک و سیمی توانایی تحمل شوک آبی اکولوژیکی در یک محیط آزمایشگاهی محافظت از رگول‌های ناپایدار و ساختارهای پیچیده‌تر بودیم. به عبارت امروزی: تجاری سازی پروسه محافظت طبیعی در برابر مرگ. تا آن زمان چیزهای زیادی درباره ی گیاهان یاد گرفته بودم. اما تنها کسی در دپارتمان بودم که فعالیت‌هایم شامل محافظت آزمایشگاهی از گلبول‌های قرمز خون انسان و کارهای مشابه بود.

تحقیقات ما از سوی پارک علمی Essex pafra Ltd. of Barifdon، شرکت تولیدی Trinity college و کمبریج مورد حمایت مالی قرار گرفت. به بیان ساده ما باور داشتیم که صنعت با ظهور یک تکنولوژی که قادر به مقابله با زمان ناشی از آب و همچنین نبود آن است، شگفت زده خواهد شد. ما اشتباه می کردیم، زیرا باستان‌پژنان برد تا پتانسیل پیشرفت‌های ما پدیدار شود. هم‌زمان رئیس شرکت pafra ltd. مالی دینی بر چگونگی بهبود جریان منفی نقدی ماهانه را مطرح کرد. برای شخصی که در مؤسسات بزرگ آموزشی و شرکت‌های چندملیتی کار کرده و مهم نیست بداند حقوق‌ها از کجا می آیند، این یک تجربه سودمند است.

تا آن زمان تمام زندگی کاری حرفه‌ای خود را بر روی مطالعات گسترده جنبه‌های متفاوت آب سپری کردم که یکی از این رویه‌ها در جامعه علمی به «water Franks» مشهور شده است. شاید حذف آن به وسیله فرآیندهای پذیرفته شده کنونی به عنوان نقطه شروعی برای تفکر درباره چیزی است که شامل آب باشد. این طور بود که ما با

مبحث خشک کردن انجمادی روبرو شدیم. خیلی زود فاش شد که یک تکنولوژی وجود دارد که توسط بخش‌های عظیمی از صنعت به‌ویژه صنایع غذایی و دارویی به‌کار گرفته شده است. البته مورد آخر از نظر ما به لحاظ مالی بارزتر آمد. بنابراین ما به دنبال آزمایشات جاری که پیچیده و ترکیبی شگفت‌انگیز از اجزای متفاوت شامل فیزیک، شیمی، مهندسی، اقتصاد، قانون و مقررات می‌باشند، بودیم. چیزی که مرا شوکه کرد این بود که حتی یک دپارتمان دانشگاهی هم برای خشک کردن انجمادی که خیلی مهم است وجود نداشت. در واقع مطالعات متون مهندسی شیمی اینجانب را آشکار ساخت که خشک کردن انجمادی هرگز در این علم، مورد اشاره واقع نشده است. اما چرا بعد از گذشت یک دهه مهندسی بیوشیمی و علم خشک کردن انجمادی مورد احترام و بررسی قرار گرفت به‌زود مشخص شد که درک بسیار اندکی از خشک کردن انجمادی وجود داشت. زندگی بوته‌های کارشناسان که ایده «خشک کردن انجمادی تنها می‌تواند بر اساس روش سرمه و خاص انجام پذیرد»، آسان‌تر نشد. در صنایع داروسازی چنین خطاهایی می‌توانند بسیار پرهزینه باشد. ما امروزه تلاش کردیم تا چاره‌ای برای این مشکل بیاندیشیم و با به‌کارگیری سردی که در مورد سیستم‌های آبی، انجماد، ترمودینامیک و سینتیک می‌دانستیم، به ستاری رسیدیم که تصور می‌کردیم درک اولیه‌ای از کل فرآیند از ابتدا تا انتها بود. با نگاهی به گذشته کارشناسان و محققان پیشین باسابقه طولانی برای ما خیلی گستاخان بود تا مدعی شویم که محاسبه تأثیرگذار سیکل‌های خشک کردن انجمادی حتی بدون نیاز به استفاده از خشک‌کن انجمادی امکان‌پذیر است. در این راستا با تبلیغ خدمات داروهای خود و توسعه سمینارها در سرتاسر اروپا جهت گسترش نگرش و بینش جدید آموختیم. به تدریج گروهی از همکاران پژوهشی را در زمینه نگرش منطقی به دستیابی به این تکنولوژی باثبات، متقاعد کردیم. در اواخر قرن ۱۸ شرکت از میان ۲۰ شرکت بزرگ داروسازی بین‌المللی در بین شمار زیاد مشتریانمان قرار گرفتند. این کتاب بر اساس اصول روش‌هایی طراحی شده است که به‌وسیله «pafra Biopreservation» گسترش و به‌کار گرفته شده نه بر اساس روش‌های حدس و خطا که برای رسیدن به پایداری طراحی شده است.

این کتاب چکیده‌ای از دانش و تجربه به‌دست‌آمده نویسنده است. لزوماً، این تجربه محدود به چیزی است که همکار وی تونی آفرت^۱ آن را «مسوارد بیمارستانی» خشک‌کردن انجمادی نامید. در اینجا روش ما بر اساس دو قاعده بنیادی است:

۱- هر کاری که یک مهندس ماهر ممکن است در پیشرفت و توسعه یک فرآیند مؤثر و اقتصادی انجام دهد، بستگی به جزئیات فرمولاسیون محلولی دارد که قرار است خشک شود و به‌عبارت دیگر هر فرمولاسیون با یک سیکل فرآیندی بهینه همراه هست که می‌توان به آن نزدیک شد، نه اینکه از آن تجاوز کرد.

۲) با کاهش مقادیر آب، باقیمانده محصولات که در حال خشک شدن هستند، خاصیت مواد آمورف را به خود می‌گیرند و مانند شیشه می‌شوند و باید با آن‌ها همان‌گونه رفتار شود. فهم تفاوت‌های اساسی جامدات بلورین و جامدات شیشه‌ای، به وسیله از خشک‌کردن انجمادی داروهاست.

در تمام مدتی که یادداشت‌های حال‌گسترش تفکر جدیدی درباره خشک‌کردن انجمادی بودیم، افکار و تلاش‌های دانشمندان در جهت توسعه جایگزینی برای فرآیند خشک‌کردن دارو که برتر از خشک‌کردن انجمادیس است، باعث این بود که خیلی غیرمحتمل به نظر می‌رسد زمانی که مهندسی نیاز به ساخت یک کیلوگرم آب مایع داشته باشد، به این روش عمل کند و ابتدا آب را منجمد کند، سپس یخ را به دمایی خیلی پایین‌تر از دمای ذوب آن برساند و سپس یخ را با گرما دادن به آن نه‌مید کند و بخار آب حاصل را با انجماد مجدد^۲ آن بازیافت کند. البته که وی به یقین آب را با جوشاندن کم خواهد کرد.

خوشبختانه آموزش‌های لازم شروع شده است تا صنایع دارو سازی را از مزیت‌های تبخیر نسبت به انجماد آگاه سازد. وقتی من برای اولین بار از دیپارتمان معروف علوم مواد در کمبریج برای یادگیری در مورد شیشه‌های «واقعی» و ساخت دوباره شیشه‌های محلول در آب دیدن کردم، پاسخ یک عدم باور ملایم بود و فقط با یادآوری نبات و پشمک بود که شک حضار به درک موضوع تبدیل شد. اکنون درک شده است که نبات و شیشه پنجره از قوانین فیزیکی یکسانی تبعیت می‌کنند. بنابراین می‌توان به پیشرفت‌های بیشتر امیدوار بود.

1 - Tony Auffret

2 - Repeated freezing

در راستای موفقیت عملی این ایده جدید و نوپا، اولین تأییدیه توسط سازمان غذا و دارو تحت عنوان (EX-ubera) گرفته شده بود که شکلی پایدار و شیشه‌ای مانند انسولین داشت. متأسفانه ۱۵ سال به طول انجامید تا این پیشرفت بر موانعی که بر سر راه یک «ایده خوب» و جایگاه آن در بازار وجود داشت، فائق آید. بسیاری از این موانع هیچ ارتباطی با ایده خوب نداشتند بلکه ناشی از روابط معیوب انسان بودند. برای وارد شدن به مبحث خشک کردن انجمادی، مخصوصاً در بین فشارهای اقتصادی، این تجربه یک چالش بازاریابی و علمی جذاب بوده است و نتیجه یک دوستی پایدار در سرتاسر جهان بوده است. من از آن به عنوان ۲۵ سالی که به خوبی سپری شده است، یاد می‌کنم.

فلیکس. فرانکس (لندن)