

白皮书

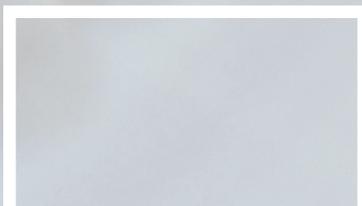
药品冻干领域的开拓创新



10

A

Adaptability



执行摘要

冷冻干燥工艺（冻干工艺）在药品生产中越来越重要，尤其是对于保持生物药和疫苗的稳定性和活性而言。随着这些复杂制剂在现代医疗中持续发挥关键作用，制药行业需要在不依赖大量冷链物流的情况下，在整个储存和分发过程中保持药效，而这是一项巨大的挑战。

冻干工艺包括多个精心控制的步骤——冷冻、一次干燥和二次干燥——这些步骤需要非常精确才能确保最终产品完整。冻干工艺虽然有诸多优势，但也面临着巨大的挑战，包括能耗高以及需要尖端设备和专业知识才能实现有效冻干。此外，随着生物药需求不断增加，制药行业必须在遵守严格监管标准的同时，高效地放大冻干工艺。

本白皮书介绍了应对这些挑战的战略性解决方案——冻干工艺，重点阐述了以下内容：

- 冻干工艺在提高敏感型药品稳定性和可及性方面的关键作用：支持在全球范围内分发药品并且没有严格的冷链要求。
- 详细分析了冻干工艺的各个步骤，强调了冷冻、一次干燥和二次干燥的精确性对于确保产品完整性的重要性。

- 在生物制药技术进步以及迫切合规需求的推动下，CDMO 冻干服务的市场需求不断扩大。
- CDMO 战略合作伙伴在推进药物制剂和冻干工艺优化方面的作用：使制药行业能够利用创新解决方案应对全球健康挑战。

12

Pe
Personalization

通过冻干工艺提高药品稳定性和可及性

生物制药行业的创新催生出许多类型的药品，它们药效显著，但遇到空气、湿度和温度波动等环境因素时本身并不稳定。冷冻干燥工艺通常称为“冻干工艺”，已成为应对这些挑战的必备技术。它不仅能保证药品的疗效，还能延长药品的有效期，这对于确保各地患者获得高活性药品至关重要。

通过冻干工艺，药物被转化为不易降解的干燥制剂，从而变得更加稳定，在各种储存条件下都能长期保持活性。这项技术对疫苗和生物药来说尤为重要，不但在无菌灌装过程中发挥着关键作用，而且增加了疫苗和生物药的可及性，尤其是在需求迫切但冷链物流不可行的地区。

冻干工艺在不改变分子结构的情况下细致地去除水分，避免了许多可能影响药品质量的生物反应和化学反应。因此，采用冻干工艺生产的敏感型药品可在环境温度下储运，无需依赖冷链基础设施、包装材料和专业知识，彻底改变了向偏远地区和资源匮乏地区运输先进治疗药物的方式。用途广泛的冻干工艺还适用于各种药品，例如成熟的生物药以及细胞和基因治疗药物等个性化治疗新药，这些应用突出了冻干工艺作为现代释药系统基石的作用。

冻干工艺步骤概述

冻干工艺严格受控，主要分为三个步骤：冷冻、一次干燥（升华）和二次干燥（解吸）。每个步骤对于药品的完整性都至关重要，为了达到绝佳的产品质量，需要进行全面的表征研究。

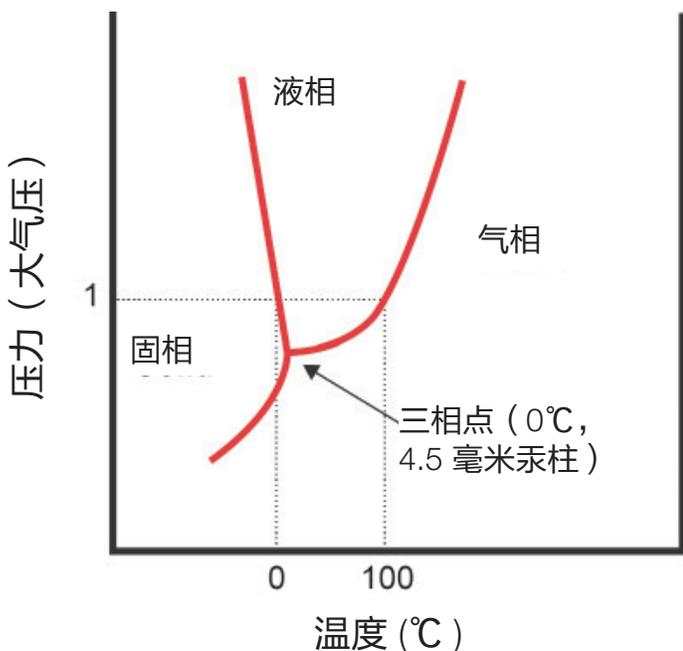
步骤 1：冷冻。在专门设计的冻干室中，药液以低于其临界温度（低共熔点或塌陷点）的特定速率冷却，形成固态基质，以便在干燥步骤中去除蒸气。由于“冻干珠”的结构会直接影响后续的加工步骤，因此精心设计的冷冻过程为成功干燥创造了条件。

步骤 2：一次干燥（升华）。在受控的干燥室环境中，降低压力并加热以促进升华，直接将冰从固态不经过液态直接转变为气态，将产品中的大部分水分排出，然后在冷凝盘管系统上捕集。

步骤 3：二次干燥（解吸）。在最后的干燥步骤升温，以去除冻干珠中仍与药品和赋形剂结合的水分子，完成脱水并确保药品稳定。

该过程的基本原理如水相图（图 1）所示，图中显示了水在不同温度和压力下的状态，包括固相、液相和气相共存的三相点（温度为 0°C，压力为 6.11 毫巴）。若要根据每种药物制剂的特定要求定制冻干参数，则必须了解药物制剂中材料的三相点，从而保证药物制剂的活性和疗效。

图 1. 水相图



在每个冻干步骤中，为了优化最终干燥制剂的质量，必须精确控制冻干室的温度和压力，因此有必要视具体的药物实体定制设置。鉴于每个冻干工艺都是独一无二的，因此必须为每种药品定制处方和工艺条件。

冻干技术的最新进展有助于提高制药效率、制药工艺的可放大性以及药品质量。如今，技术创新（例如更高水平的自动化、严格的监测以及先进的控制系统）甚至能用于加工最复杂的药品和疫苗制剂，确保以可放大的产量生产出高质量产品。

冻干服务市场的增长态势

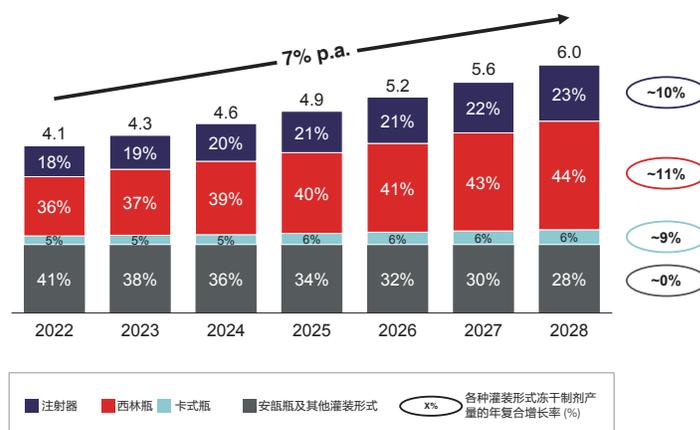
目前，市场对于 CDMO 灌装服务的需求呈明显上升趋势。根据市场分析，2022 年至 2028 年，冻干制剂年产量预计将从约 40 亿剂增加至约 60 亿剂，凸显了 CDMO 在这一领域不断扩大的作用（图 2）。2022 年，在所有灌装形式的冻干制剂中，西林瓶灌装冻干制剂占比为 36%，仅略低于注射器灌装冻干制剂（占比 41%）。然而，目前的趋势表明情况正在发生变化：西林瓶灌装冻干制剂的需求量正在激增，预计到 2028 年，其在所有灌装形式的冻干制剂中的占比将达到 44%，注射器灌装冻干制剂的需求量将减少至

28%。

在需求激增的同时，西林瓶冻干的需求也在增加，目前约有一半的西林瓶正在进行冻干处理。随着传统生物药产量激增，越来越多的新兴治疗药物从临床走向商业化，这种需求还将进一步增加。因此，冻干产能预计将大幅提升。

此外，不断变化的监管框架简化了审批程序，生物技术企业对 CDMO 的依赖度越来越高，这些因素也推动了冻干 CDMO 服务需求的增长。生物技术企业纷纷选择与 CDMO 合作，利用后者在制剂和工艺开发方面的专业知识，加快药品从完成实验室开发到实现商业化再到送达患者的整个过程。

图 2：各种灌装形式的冻干制剂的预计年产量（单位：剂）¹



克服冻干障碍，优化产品质量

开发合适的冻干工艺并非易事。为了最大限度提高冻干制剂的质量，必须克服多项挑战。首先要注意的是在不损害其完整性的情况下冻干热敏性药品。从小试规模放大至全规模生产，冻干工艺不仅要稳健可靠，保持产品一致性，还要防止污染，保持产品无菌，同时最大限度地降低能耗和对环境的影响。

冻干领域的最新创新能够确保复杂的冻干工艺取得成功：

- **隔热防护：**采用专门配制的稳定剂和保护剂，防止热致降解，这对于在冻干过程中保护脆弱的分子至关重要。
- **分析精密度：**先进的分析方法有助于全面了解药物的理化属性，从而通过加速稳定性试验配制出稳定的制剂。
- **过程控制：**过程分析技术 (PAT) 工具与智能传感器和复杂算法相结合，可对冻干工艺进行实时监测和精确控制，从而达到严格的质量标准。
- **可放大性和灵活性：**可扩展的平台和模块化设计能够实现从小规模临床批次到大批量商业化生产的无缝放大，同时保持高质量产出，证明冻干工艺能够灵活适应不断变化的需求。
- **自动化：**先进的冻干设备具有自动装卸机构，能够提高效率。这些机器配备经过优化的搁板，确保热量分布均匀，并可容纳不同尺寸的西林瓶，从而保证所有冻干制剂具有一致的质量。
- **无菌性和污染控制：**先进的冻干机采用隔离器技术并配备西林瓶自动轧盖系统，大大降低了污染风险，进一步确保了最终产品的无菌性和完整性。
- **高能效：**高能效冻干机配备能源回收系统，通过减少能耗和生态足迹，为绿色生产做出积极贡献。

确保冻干工艺合规受控

优化冻干工艺只是手段之一。若要生产出安全有效的高质量药品，还要确保冻干工艺符合严格的监管标准。

必须遵循监管指南。生物技术企业必须严格遵守美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 的现行相关指南，如附录 I 和 ICH Q8。这些指南涵盖了药品冻干的多个方面，包括过程控制、设备以及产品质量。

全面工艺验证的重要性怎么强调都不为过。全面的一致性和重复性证明文件是实现合规的基础。采用质量源于设计 (QbD) 框架可确保冻干工艺不仅高效，而且始终能够生产出高质量的产品，因为这个框架的基础是对工艺的全面了解。

通过在整个冻干工艺中设置严格的质量检查点，可实现有效的质量控制。这些质量检查点通过在每个工艺阶段大量进行试验发挥作用，确保产品自始至终一致且完整。现代分析技术基于稳健的统计方法，是保持高水平质量控制的重要工具，可确保每件产品都符合严格的质量和标准。

此外，为了满足产品稳定性和无菌性方面的监管要求，必须采用先进的冻干技术。这些技术能够帮助最终制剂达到最高的安全性和有效性标准，从而守护患者健康。

详细的冻干工艺开发

冻干工艺开发是一项复杂的工作，需要使用高度专注的战略方法。为了确保对水和温度敏感的药品无菌、稳定，需要详细周密地开发冻干工艺。

开发工作的第一步是确定合适的处方。处方前研究包括严格筛选赋形剂，以确定哪些赋形剂能够提高药品的稳定性和溶解度。在此期间需要仔细研究各种缓冲液、表面活性剂、助溶剂、疏松剂和冷冻保护剂 / 冻干保护剂。实验设计 (DoE) 技术与稳定性试验相结合，有助于确定每种赋形剂的精确用量，以确保药品的长期稳定性和性能。

下一步是优化工艺，对冷冻和干燥步骤进行微调，以达到最佳产品质量（外观、最终含水量、稳定性、复溶时间）和工艺效率（降低干燥温度，缩短干燥时间）。精确调整冷冻条件有助于控制成核和冰晶生成，从而提高产品一致性。差式扫描量热分析和热重分析等技术可为这个步骤提供重要的热特性数据。

先进 PAT 的应用对于关键参数的实时监测以及工艺的进一步改进至关重要。压力式测温等其他分析方法可用于确保终点测定的准确性和不同批次产品质量的一致性。

在每个开发阶段都需要注重细节并运用深厚的专业知识。正是这两种优秀品质支撑着冻干工艺开发取得成功，确保冻干工艺不仅高效，而且能够生产出质量卓越的产品。

案例分享：简化敏感型小分子抗生素的工艺放大

赛默飞的冻干知识经受住了某种小分子原料药的考验。这种原料药对常见的制药工艺条件（例如氧气暴露、与不锈钢接触、湿热）很敏感。之前已经成功实现了小规模生产，现在的挑战在于优化并放大工艺，以便进行商业化生产。由于这种药物反应性较强，还要保持微妙的平衡。

最初的生产工艺需要经过复杂的步骤，例如通过喷洒氮气来减少氧气暴露以及测定溶解氧浓度以避免氧化。此外，处方中的氢氧化钠产生了高 pH 值区域，因此需要精确控制溶液的酸度。该工艺对质量控制保持时间的要求也很严格，这对批次完整性构成了风险，而且需要增加验证程序。

赛默飞提供的解决方案是一种协同、动态的工艺优化方法，其中包括操作团队与质量控制团队紧密协调。我们准备了详细的批记录并且定制了操作员培训指南，确保严格执行该方法。我们还与客户直接联系，帮助客户在现场迅速做出明智的决策。

通过以上工作，我们帮助客户开发出稳健、可放大的工艺，成功完成三个验证批，证明工艺符合监管要求并为商业化放大做好了准备。改进后的工艺不仅有效而且可重复，因此可以在其他工厂使用，为小分子药物在 2020 年实现商业化上市提供了双重保障。

有效冻干是制药行业创新的重要推动力

高效的冻干工艺能够增加敏感、复杂药品的稳定性，让如今的许多先进治疗药物和疫苗惠及更多患者。冻干工艺能够确保在不同的储运条件下保持药效，有助于将敏感型药品分发至世界各地，包括缺乏冷链管理基础设施的偏远地区。

最近的技术创新（包括自动化、高能效解决方案、先进的监控系统，以及制剂开发和冻干工艺优化方面的丰富知识）能够显著提高冻干工艺的效率 and 可放大性。在应用这些创新的同时，还必须注重合规性和质量控制，严格遵守世界各地的药品标准。

战略合作有助于推动药物制剂和冻干工艺优化方面的创新。展望未来，这些研发和质量改进合作项目将继续推动冻干工艺的发展和改进，进一步赋能制药行业，以创新解决方案应对健康挑战。

参考资料

1. 改编自 Markets & Markets Fill Finish Manufacturing Market Global Forecast 2022
2. "[How sterile pharma manufacturers can grow capacity without capital investment.](#)" 麦肯锡。2023 年 3 月

3

Pa

Partnership

携手赛默飞，
发现出海“飞”凡元素



关注赛默飞 Patheon[™]中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • www.patheon.cn • pharmaservices@thermofisher.com

© 2021 赛默飞世尔科技（中国）有限公司保留所有权利。
10/21 发布