

Е. В. Блынская, С. В. Тишков\*, К. В. Алексеев, С. В. Минаев

## МОДЕЛИРОВАНИЕ СТАДИИ ДЕСОРБЦИИ В ТЕХНОЛОГИИ ЛИОФИЛИЗАТА ГЕКСАМЕТИЛЕНАМИДА бис-(*N*-МОНОСУКЦИНИЛ-*L*-ГЛУТАМИЛ-*L*-ЛИЗИНА)

ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8.

\* e-mail: sergey-tishkov@ya.ru

Моделирование лиофилизации — наиболее удобный метод оптимизации стадии досушивания, поскольку даёт возможность при небольшом количестве экспериментов подобрать оптимальный температурный режим вторичной сушки и рассчитать продолжительность процесса в зависимости от условий процесса. Использовали простую смешанную математическую модель процесса в связи с возможностью экстраполяции данных, а также небольшим необходимым количеством экспериментов. Рассчитывали зависимость скорости сушки от температурных переменных факторов с постоянным общим давлением, а также возможность динамического подъёма температуры от величины остаточной влаги. Определяли наиболее оптимальный режим вторичной сушки, сравнивая между собой режимы сушки по производительности и проверяя воспроизводимость модели, сравнивая теоретические и экспериментальные значения остаточной влажности. Подобрали наиболее подходящий режим досушивания лиофилизатов гексаметиленамида бис-(*N*-моносукцинил-*L*-глутамил-*L*-лизина) для инъекционного введения.

**Ключевые слова:** оптимизация режима досушивания; вторичная сушка; лиофилизация; ГК-2.

В настоящее время в фармацевтическом производстве всё большее внимание уделяется созданию лекарственных препаратов (ЛП) и обеспечению технологических процессов с заданным качеством продукта. Это особенно актуально в технологии лиофилизации, поскольку данный процесс особенно трудоёмкий и энергетически затратный, а полученная лекарственная форма (ЛФ) должна удовлетворять большому количеству требований. К тому же себестоимость готовой лекарственной формы (ГЛФ) напрямую зависит от оптимизации и выбора технологических режимов процесса лиофилизации [1 – 3].

Особое значение в достижении поставленных задач имеет стадия вторичной сушки, иными словами, десорбции или досушивания, поскольку данный этап имеет продолжительность, сравнимую с первичной сублимацией. При этом, в отличие от представленной стадии, десорбция не имеет чётких критериев и границ по продолжительности процесса, так как для каждого ЛП имеются свои приемлемые значения остаточной влажности для достижения значений, при которых должен происходить процесс десорбции.

Этап вторичной сушки (досушивания) имеет особое значение для фармацевтической субстанции (ФС) пептидной природы из-за особой термочувствительности к нагреванию и конформационной неустойчивости молекул. Поэтому при разработке лиофилизованной ЛФ для инъекционного введения на основе ФС, разработанной в ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, имеющей шифр ГК-2 [4], уделено особое внимание разработке и оптимизации стадии досушивания в технологии лиофилизации. Данная ФС ГК-2 не входит в государственный реестр лекарст-

венных средств, поскольку проходит стадии доклинических и клинических исследований.

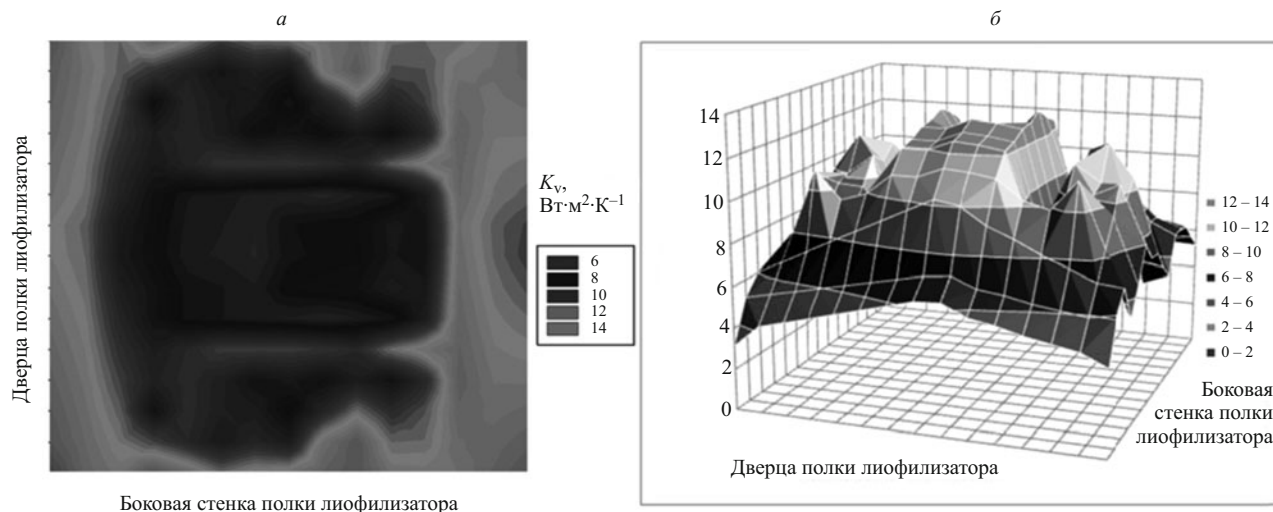
Оптимизация вторичной сушки ранее проводилась исключительно эмпирическим путём с использованием большого количества экспериментов по подбору различных температурных режимов и изменению других параметров, однако применение математического моделирования стадии десорбции позволяет сократить количество экспериментов и с помощью табличных значений и предварительно полученных данных рассчитать скорость десорбции, коэффициенты теплопередачи и другие параметры, необходимые для оптимизации процесса досушивания.

Цель настоящей работы — подбор оптимальных режимов стадии досушивания с использованием методов математического моделирования для расчёта параметров оптимизации и получения лиофилизата ГК-2, соответствующего требованиям ГФ XIII изд., а также сопоставление теоритически рассчитанных значений и экспериментальных данных.

### *Экспериментальная часть*

В работе использовали субстанцию ГК-2 — гексаметиленамид бис-(*N*-моносукцинил-*L*-глутамил-*L*-лизина) (ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия); вспомогательные вещества, предназначенные для парентерального введения: лиопротектор — сахароза (CompriSugar) (CristalUnion, Франция); криопротектор — полиэтиленгликоль 4000 (ПЭГ, макрогол, Polyglykol® 4000, Panreac, Испания).

Десорбцию проводили с использованием модельного состава ГК-2 — Сахароза — ПЭГ в соотношении (мг) 1:20:80 во флаконах из дроба объёмом 5 мл с диаметром 16 мм и средней толщиной дна в самой узкой



**Рис. 1.** Распределение по зонам с различными значениями коэффициента теплоотдачи  $K_v$  для партии 5 мл флаконов (а); пространственный график распределения остаточной влажности среди флаконов партии в начале вторичной сушки (б).

части 1,1 мм (ВИПС-МЕД, Россия). Каждый флакон заполняли 1 мл композиции, что приводило к высоте заполнения и соответственно высушенного слоя 8 мм для всех циклов лиофилизации.

В опытах для определения кинетической модели реакции десорбции и зависимости кинетической константы от температуры продукта, а также при испытаниях, проведенных для целей проверки модели, поток десорбции измеряли с использованием PRT (повышение давления при перекрытии переходного клапана), тогда как остаточную влагу измеряли гравиметрическим методом с использованием влагомера Sartorius MA-35. В этих испытаниях первичную сублимацию проводили при давлении 6 Па, а заданная температура для теплоносителя была равна  $-26\text{ }^\circ\text{C}$ . Вторичную сушку выполняли с использованием различных заданных значений для Tfluid (в разных сериях), а давление в сушильной камере составляло около 6 Па.

Лиофилизацию модельного состава проводили при охлаждении флаконов на полке лиофильной сушки до  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  при  $0,383\text{ }^\circ\text{C}/\text{мин}$ , затем выдерживали при достижении изотермического плато в течение 2 ч; сублимацию проводили при температуре полки, равной  $-26\text{ }^\circ\text{C}$ , и при общем давлении газа  $P = (6,8 - 8,0) \cdot 10^{-2}$  Мбар для этапа первичной сублимации. Впоследствии применяли 4 режима досушивания:

Вторичная сушка при температуре  $8\text{ }^\circ\text{C}$  и давлении 6 Па (режим 1);

Вторичная сушка при температуре  $15\text{ }^\circ\text{C}$  и давлении 6 Па (режим 2);

Вторичная сушка при температуре  $30\text{ }^\circ\text{C}$  и давлении 6 Па (режим 3);

Вторичная сушка при постепенном повышении температуры в зависимости от остаточной влажности и давлении 6 Па (режим 4).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ “Statistica 10.0” (StatSoft, Inc., США). Использовали непараметрические методы статистики: точный критерий Фишера,

$t$ -критерий Стьюдента. Результаты считались достоверными при  $p \leq 0,05$ . Данные представлены в виде средних и стандартных ошибок среднего.

Для режимов досушивания использовали: лиофильную сушилку Edwards EF-6, Италия; влагомер Sartorius MA-35; миниатюрные термодатчики Т-типа (Tersid, Milano, Италия).

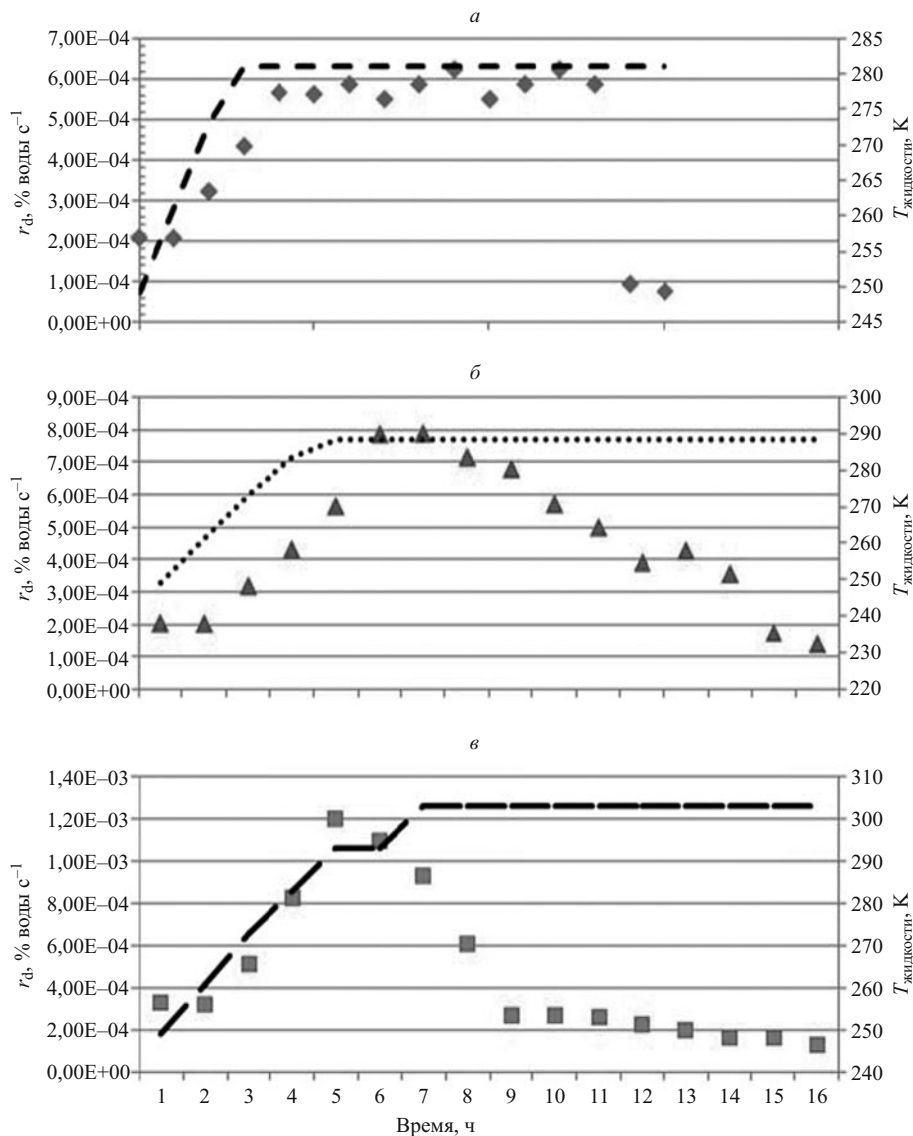
Моделирование процесса осуществляли по формулам [5, 6].

### Результаты и их обсуждение

Для использования математической модели расчета и оптимизации вторичной сушки сначала необходимо определить параметры модели, а именно  $K_v$  и  $C_{s0}$  (общий коэффициент теплопередачи и остаточную влажность при окончании первичной сублимации), которые определялись при остановке процесса лиофилизации после окончания первичной сублимации и при сравнительном изучении остаточной влажности лиофилизаторов в зависимости от местоположения на полке лиофилизатора. Поскольку среди флаконов партии лиофилизата существует большой разброс в значениях остаточной влаги на начало процесса и для расчёта этапа досушивания необходимо опираться на группу флаконов, имеющих наибольшие значения остаточной влаги. Результаты, полученные при  $P_c = 6$  Па, показаны на рис. 1.

Из рис. 1, б определяли положение группы флаконов, которые имеют наивысшую начальную величину остаточной влаги.

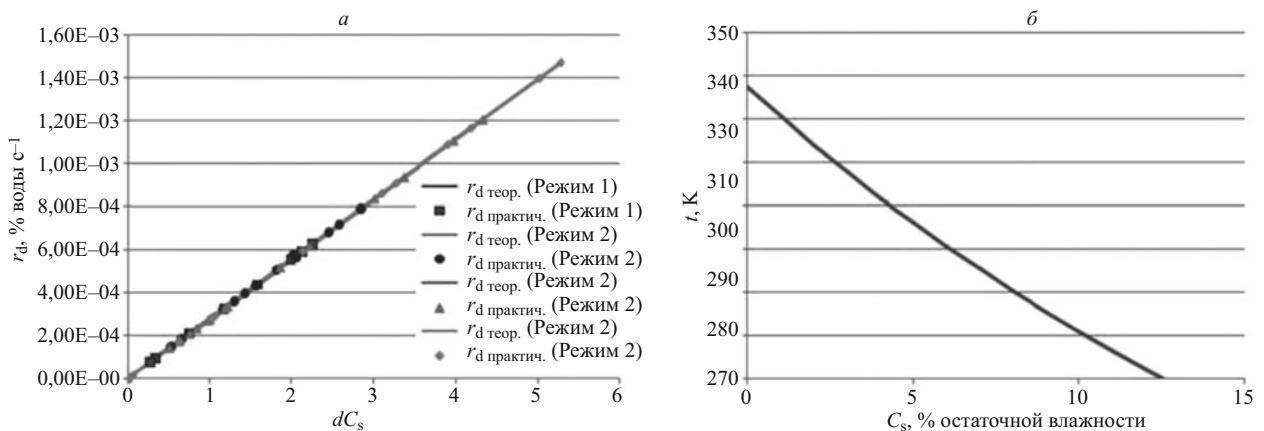
Различия значений  $C_{s0}$  объясняются тем, что коэффициент теплоотдачи  $K_v$  не является одинаковым для всех флаконов партии, поскольку он зависит от положения флакона на полке. Таким образом, если лиофилизат во флаконах нагревается только от тепла нагрева полки, как во флаконах в центре партии, значение  $K_v$  ниже, чем количество тепла, полученное флаконами по краям полки, где продукт также нагревается излучением от стенок камеры и проводимостью от метал-



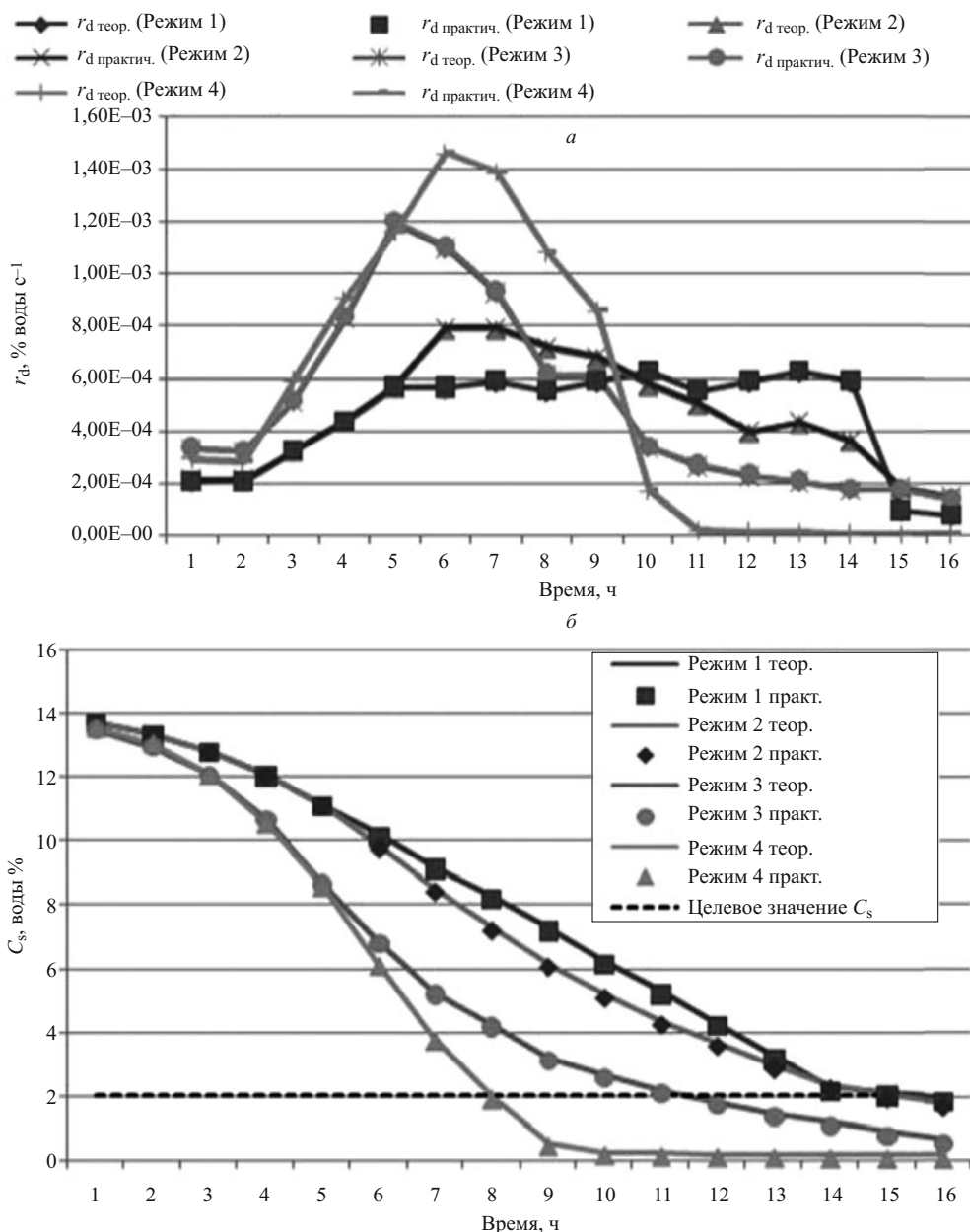
**Рис. 2.** Изменение скорости десорбции во время вторичной сушки при различных температурах теплоносителя (пунктирные линии) при  $P_c = 6\text{ Па}$  (а:  $T_{fluid, sp} -8\text{ }^{\circ}C$ ; б:  $T_{fluid, sp} -15\text{ }^{\circ}C$ ; в:  $T_{fluid, sp} -30\text{ }^{\circ}C$ ).

лической рамы, используемой для загрузки-выгрузки флаконов.

Вторым этапом моделирования вторичной сушки является проверка линейной зависимости скорости де-



**Рис. 3.** График скорости десорбции относительно остаточной влаги для разных температур нагрева полки (а); предельно допустимые значения температуры для модельного состава ГК-2 — сахара — ПЭГ 4000 (мг) 1:20:80 в зависимости от содержания остаточной влаги в лиофилизате (б).



**Рис. 4.** Сравнение между рассчитанными (линиями) и измеренными (символами) значениями скорости десорбции (а), остаточной влаги (б) при температурных режимах 1, 2, 3 и 4 и  $P_c = 6$  Па.

сорбции от остаточной. Проведены 3 испытания с различными заданными значениями температуры нагревательной жидкости, соответствующие режимам 1, 2 и 3; в первой части вторичной сушки температура полки возрастает от значения, используемого при первичной сушке ( $-26^\circ\text{C}$ ) до целевого значения, а затем остается постоянной. Скорость десорбции измеряется с использованием исследования повышения давления, и результаты показаны на рис. 2, а [5, 6].

На рис. 3, а показана зависимость  $r_d$  от  $C_s$ , доказывающая, что линейное уравнение подходит для моделирования этой зависимости для всех проведенных испытаний.

На следующем этапе проводили оптимизацию вторичной сушки с использованием режима, основанного на теоретических режимах десорбции, с расчётом пре-

дельно допустимых температурных значений лиофилизата. Так, на рис. 3, б продемонстрированы предельно допустимые значения модельного состава лиофилизата ГК-2 в зависимости от уровня остаточной влаги, что позволяет повышать температуру во время процесса высушивания, ориентируясь на теоретические значения.

На рис. 4 показан пример результатов, полученных при 4 режимах лиофилизации, которые выполнялись в разных условиях эксплуатации. Вычисленные значения скорости десорбции сравниваются с показателями, измеренными с использованием теста повышения давления, в то время как рассчитанные значения остаточной влаги в продукте сравниваются со значениями, полученными с извлечением флаконов из камеры и с использованием гравиметрического анализа.

## Режимы десорбции и корреляция между показателями десорбции и производительностью лиофилизации

Режим десорбции	Средняя температура десорбции, К	Скорость десорбции, мг/(м <sup>2</sup> · с)	Среднее время десорбции, ч	Средняя общая длительность цикла лиофилизации, ч	Производительность флаконов за 1 цикл лиофилизации в час, фл/ч
1	276,78 ± 5,88	10,92 ± 0,44	15,00 ± 0,48	28,00 ± 1,04	17,85 ± 0,77
2	282,31 ± 6,60	14,56 ± 0,58	14,00 ± 0,36	27,00 ± 0,92	18,51 ± 0,87
3	292,31 ± 8,32	16,38 ± 0,66	11,00 ± 0,32	24,00 ± 0,88	20,83 ± 0,91
4	306,29 ± 4,92	21,84 ± 0,87	7,00 ± 0,24	20,00 ± 0,80	25,00 ± 1,00

Во всех случаях соответствие между измеренными и расчетными значениями является удовлетворительным, что говорит о применимости данной модели в случае использования лиофилизации ГК-2. А также об удобстве её использования во время разработки и оптимизации технологии лиофилизации, в таблице описана длительность режимов вторичной сушки и скорости десорбции.

При этом сравнение результатов показывает, что наиболее приемлемый режим вторичной сушки наблюдается при динамическом подъёме температуры каждый час (режим 4) в соответствии с допустимыми уровнями температурных значений (на 2 К ниже границы допустимых температурных значений). Экспериментальные температурные данные подтверждают статистически значимое увеличение скорости десорбции в последнем режиме лиофилизации по сравнению с остальными температурными режимами, демонстрируемыми в таблице с помощью стандартных средних отклонений.

Таким образом, в рамках разработки состава и технологии ЛФ ГК-2 проведена оптимизация этапа вторичной сушки с применением метода математического моделирования. Построена пространственная диаграмма температурной проводимости и значений остаточной влажности на начало процесса, рассчитаны

значения скорости десорбции и остаточной влажности для всех режимов десорбции, которые сравнили с практически полученными значениями. В результате чего сделан вывод о соответствии результатов и применимости математических формул. Найден наиболее приемлемый режим десорбции, отмечающийся наименьшей продолжительностью лиофилизации и соответственно наибольшей производительностью цикла, при котором удалось сократить время десорбции с 15 до 7 ч. Представленный режим десорбции может в дальнейшем применяться для получения лиофилизатов ГК-2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. В. Блынская, С. В. Тишков, К. В. Алексеев и др., *Фармация*, **66**(1), 14 – 18 (2017).
2. Е. В. Блынская, С. В. Тишков, К. В. Алексеев, *Рос. биотер. ж.*, **16**(1), 6 – 11 (2017).
3. Е. В. Блынская, С. В. Тишков, К. В. Алексеев, С. В. Минаев, *Рос. биотер. ж.*, **17**(2), 15 – 21 (2018).
4. П. Ю. Поварнина, О. Н. Воронцова, Т. А. Гудашева и др., *Acta Naturae (русскоязычная версия)*, **5**(3), 88 – 95 (2013).
5. R. Pisano, D. Fissore, A. A. Barresi, *Drying Technol.*, **30**(11 – 12), 1307 – 1316 (2012).
6. В. С. Hancock, G. Zografi, *Pharm. Res.*, **11**(4), 471 – 477 (1994).

Поступила 11.09.18

## MODELING THE DESORPTION STAGE IN LYOPHILIZATION TECHNOLOGY OF BIS-(N-MONOSUCCINYL-L-GLUTAMYL-L-LYSINE) HEXAMETHYLENEDIAMIDE (GK-2)

E. V. Blynskaya, S. V. Tishkov\*, K. V. Alekseev, and S. V. Minaev

V. V. Zakusov State Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia

\* e-mail: sergey-tishkov@ya.ru

Modeling of lyophilization is the most convenient approach to optimizing the drying stage, since it makes it possible, after conducting a small number of experiments, to select the optimum temperature regime of secondary drying and to calculate the process duration depending on the technological conditions. In this work, a simple combined mathematical model of the process was used with the possibility of extrapolating data and carrying out a small number of necessary experiments. The dependence of the drying rate on the thermal variables at constant total pressure and the possibility of a dynamic rise in temperature were calculated as dependent on the residual moisture. The most optimal secondary drying regime was determined by estimating the drying performance of various regimes, verifying the reproducibility of the model, and comparing theoretical and experimental values of the residual moisture. The most suitable regime of drying of bis-(N-monosuccinyl-L-glutamyl-L-lysine) hexamethylenediamide (GK-2) lyophilizates for injection was selected.

**Keywords:** optimization of drying regime; secondary drying; lyophilization; GK-2.