

# Entwicklung von Lyophilisationszyklen ohne aufwendige Vorversuche

Leslie Mather\*

Lyophilisation ist ein bewährtes Verfahren zur Verlängerung der Lagerfähigkeit und Erhöhung der Stabilität von unterschiedlichsten, nativ instabilen Produkten. Durch die Zunahme proteinbasierter Therapeutika steigt auch der Bedarf an optimierten Methoden bei der Entwicklung von Gefriertrocknungsprozessen. Zur Rationalisierung des Genehmigungsverfahrens zur Entwicklung von Medikamenten müssen Lyophilisationszyklen jetzt produktspezifisch ausgerichtet werden. Ziel ist es, für Formulierungen mit spezifischen thermischen Eigenschaften Zyklen mit höchstmöglicher Effektivität zu erhalten. Durch Smart™ Freeze-Dryer Technologie steht dem Wissenschaftler eine Technik zur Optimierung von Zyklen zur Verfügung, mit der der effektivste Zyklus in nur einem Gefriertrocknungslauf abgeleitet werden kann.

## Herausforderungen bei der Entwicklung des Gefriertrocknungs-Prozesses

Zu den grössten Herausforderungen in der Lyophilisation gehört die Entwicklung eines optimierten Lyophilisationszyklus und dessen Erweiterung von der Laborphase auf Pilot- oder Produktionsebene. Das Verständnis für die Produkteigenschaften und die Leistungen des Gefriertrockners ist eine entscheidende Voraussetzung für erfolgreiches Lyophilisieren. Viele Produkte, die für eine Gefriertrocknung in Frage kommen, wie z.B. proteinbasierte Therapeutika, sind nur eingeschränkt lieferbar und haben hohe Produktionskosten. Die Lyophilisation ist ein zeit- und energieaufwändiger Prozess, der mehrere Tage und Wochen in Anspruch nehmen kann. Die Verkürzung des Entwicklungsprozesses für optimale Lyophilisationszyklen kann nicht nur die Effektivität steigern und die Entwicklung beschleunigen, sondern auch die Zeit bis zur Marktreife verkürzen und gleichzeitig wertvolles Produktmaterial sparen. Die Umsetzung optimierter Lyophilisationszyklen von der Entwicklungsphase zur Produktionsebene stellt in

der Regel den effektivsten Trocknungszyklus zur Verfügung, was somit auch eine schnellere Amortisation bedeutet.

Beim Lyophilisationsprozess wird das Produkt zunächst bis zu einer Temperatur heruntergekühlt, bei der alle Bestandteile der Formulierung einen Feststoff bilden. Im Anschluss daran erfolgt eine primäre Trocknung, bei dem bis zu 95% des gefrorenen Wassers oder Eises entfernt wird. Während der primären Trocknung werden temperaturgesteuerte Lagersysteme verwendet, um die Energie für die Sublimation des Eises zu liefern. Ausserdem muss der Druck in der Kammer so geregelt werden, dass dem Produkt Wärme hinzugefügt werden kann, um die Sublimation des Wassers herbeizuführen, ohne dabei die bereits getrocknete Produktmatrix zum Schmelzen zu bringen oder deren Stabilität zu beeinträchtigen. Der sublimierte Wasserdampf vom Produkt gelangt in die Produktkammer und wird aufgrund des Druckunterschieds zwischen der Produktkammer und dem Kondensierer in den Kondensierer geleitet. Der Wasserdampf gefriert dann auf den Spulen oder Platten im Kondensierer. Dies trägt dazu bei, dass im Kondensierer, verglichen mit der Produktkammer, weiterhin ein niedriger Druck aufrechterhalten wird.<sup>1</sup> Das gesamte Wasser, das während der primären Trocknung nicht entfernt wurde, wird dann in einem zweiten Desorptions-Trocknungsschritt entzogen.

Zu den kritischen Parametern bei der Entwicklung eines Lyophilisationszyklus und einer erfolgreichen Gefriertrocknung gehören Kollapstemperaturen der Formulierung, die Stabilität der aktiven pharmakologischen Wirkstoffe und die Eigenschaften des Trägerstoffs.<sup>2</sup> Zusätzlich zu den Eigenschaften der Formulierung spielen Lagertemperatur, Kammerdruck, Systemgeometrie und Produktbehälter eine wichtige Rolle. Viele Lyophilisationsprozesse werden durch ein «systematisches Ausprobieren» entwickelt, was häufig zu nicht optimalen Lyophilisationszyklen führt und die Übertragung von der Laborphase auf Produktionsebene erschwert.

## Schnellere Entwicklung von Lyophilisationszyklen

Die FTS SMART Freeze-Dryer™ Technology von SP Industries ist ein bahnbrechendes Entwicklungs-Instrument, mit dem sich die Entwicklung eines Lyophilisationszyklus beschleunigen und rationalisieren lässt. Die SMART Freeze-Dryer Technology wurde in Zusammenarbeit mit der Universität Connecticut und der Purdue University entwi-



Abb. 1: FTS LyoStar II, auf dem die SMART Freeze Dryer™ Technology läuft.

ckelt und vom Center for Pharmaceutical Processing Research (CPPR) finanziell unterstützt. Sie läuft auf einem FTS LyoStar II System (Abb. 1) und stellt sowohl erfahrenen als auch jungen Wissenschaftlern ein Instrument zur Entwicklung von optimierten Lyophilisationszyklen zur Verfügung. Wie durch unabhängige Untersuchungen bestätigt lässt sich die durchschnittliche Entwicklungszeit um bis zu 78% verkürzen. Während bei herkömmlichen Methoden sechs bis acht Durchgänge erforderlich sind, ist der durchschnittliche Zyklus-Entwicklungsprozess mit der SMART Freeze Dryer Technology bereits nach ein oder zwei Läufen abgeschlossen. Somit verkürzen sich nicht nur die

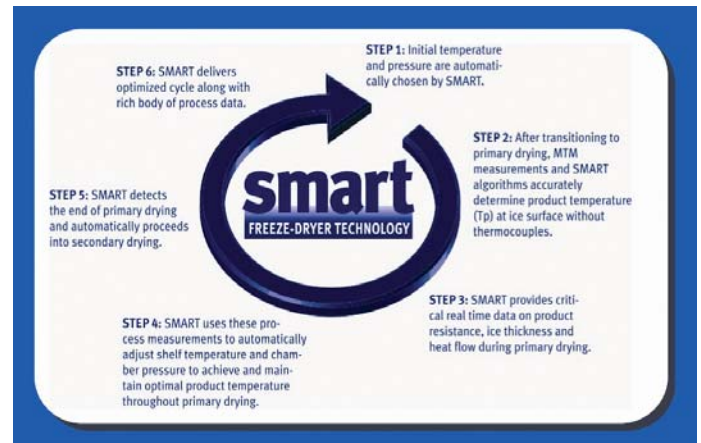


Abb. 2: Der SMART Freeze-Dryer Technology Prozess.

Entwicklungszeiten, sondern auch die Materialkosten werden um mindestens ein Drittel gesenkt. Entwickler und Forscher haben so mehr Zeit zur Untersuchung anderer Faktoren, die zu einem optimierten Lyophilisationszyklus beitragen, z.B. die Auswahl des Trägerstoffs und Parameter-Extreme und deren Auswirkungen auf das gefriergetrocknete Produkt.

Das Prinzip der SMART Freeze-Dryer Technology ist das «manometrische Temperatur Messverfahren» (MTM). MTM ermöglicht eine präzise Berechnung der Produkttemperatur an der Sublimations-Schnittstelle, ohne dazu Thermoelemente oder Temperaturfühler in den Produktampullen platzieren zu müssen. Um die korrekten Parameter festlegen zu können und somit einen Produktkollaps oder ein «Zurückschmelzen» während der primären Trocknung zu verhindern, spielt die Messung der Produkttemperatur an der Sublimations-Schnittstelle eine entscheidende Rolle.

Bei herkömmlichen Verfahren zur Messung der Produkttemperatur während eines Gefriertrocknungsverfahrens werden einige ausgewählte Temperatursensoren in den Ampullen positioniert. Es ist auch zu beachten, dass das Platzieren von Sensoren in Ampullen das Gefrier- und Trocknungsverhalten dieser Proben beeinträchtigen könnte, indem sie die Eiskernbildung einleiten oder als Wärmeleiter dienen.

Aufgrund dieser Punkte werden durch das Platzieren eines Thermoelements in einer Ampulle die tatsächlichen Umstände in den meisten anderen Ampullen eher weniger ideal dargestellt. Ausserdem befinden sich die platzierten Temperatursensoren eher am Boden der Ampulle und nicht an der Sublimations-Schnittstelle, so dass sie keine präzise Messung der Produkttemperatur an der Schnittstelle zwischen Sublimation und Eis liefern können.<sup>1</sup> Auch ist die Platzierung der Thermoelemente an «immer der selben Stelle» schwierig. Auch die Thermoelemente selbst weisen häufig auch noch einige charakteristische Ungenauigkeiten in ihrem Temperaturbereich auf.

Beim MTM-Verfahren wird ein Isolationsventil zwischen der Produkt-Trocknungskammer und dem Gefriertrocknungs-Kondensierer platziert. Zu den Input-Parametern vor Durchführung eines SMART Lyophilisationszyklus gehört die Anzahl der Produktampullen und deren Füllmenge, die Kollapstemperatur oder der eutektische Punkt des Produkts sowie die Angabe, ob es sich um ein amorphes oder kristallines Produkt handelt. Während des Lyophilisationszyklus mit SMART wird das Isolationsventil schnell und automatisch geschlossen und der Druckanstieg 25 Sekunden lang in regelmässigen Intervallen während der Primärtrocknung gemessen. Die Rohdaten werden gesammelt und in der MTM-Gleichung verwendet, um die Produkttemperatur an der Eisoberflächen-Schnittstelle, den Trockenschicht-Widerstand, die Eisdicke sowie die Wärmeableitung und den Masse-transfer zu berechnen.

SMART stellt anhand dieser Informationen automatisch die Lager- und Vakuum-Sollwerte des Lyophilisationssystems während des Gefriertrocknens ein und kann somit während des gesamten Lyophilisationszyklus die Produkttemperatur präzise und konstant auf

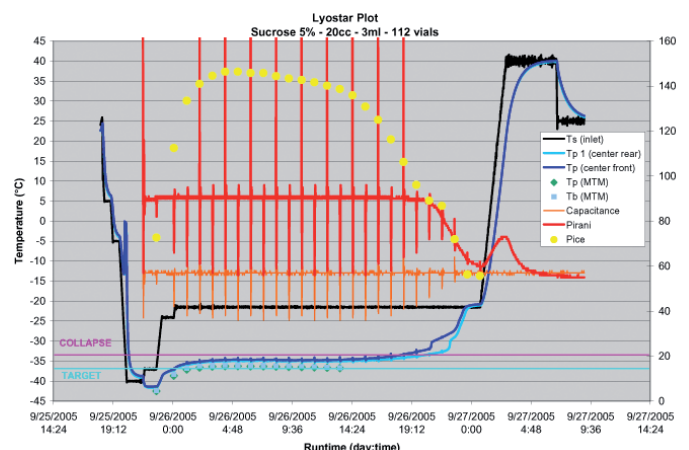
der Solltemperatur halten.

Um in der Praxis gute MTM-Daten zu erhalten, ist eine Mindest-Produktoberfläche von 300 Quadratzentimetern oder drei Viertel eines Probenabletts erforderlich. Weitere Anforderungen sind: Das Lyophilisationssystem muss relativ leakagefrei sein, die Probe sollte sich in wasserhaltigem Lösungsmittel befinden, der empfohlene Feststoffgehalt sollte zwischen 3 und 15 Prozent liegen und die Ampulle ist im Idealfall nicht zu mehr als einem Drittel des Volumens des ausgewählten Produktbehälters befüllt.

### Kritische Parameter bei der Zyklusentwicklung

Zu den wichtigsten Parametern der erfolgreichen Zyklusentwicklung mit Hilfe der SMART Freeze Dryer Technology, gehört die «kritische Temperatur», bei der das Produkt während der gesamten primären Trocknungsphase gehalten werden muss. Diese kritische Temperatur wird entweder anhand der Glas-Übergangstemperatur des Produkts ( $T_g'$ ) oder der Kollaps-Temperatur ( $T_c$ ) ermittelt<sup>3</sup>. In der Regel werden diese Werte durch dynamische Differenzkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry/DSC) oder

Abb. 3. A graphical representation of an actual Smart cycle showing how tightly controlled the product temperature is 3° below its collapse temperature throughout primary drying.



Case #1 Detail	Traditional Approach	SMART Approach	Savings
Number of Experimental Runs Performed	10	2	8
Estimated Development Time (days)	95	19	76
Analytical (DSC) Costs	\$1,000	\$1,000	\$0
Labor Costs	\$36,060	\$2,412	\$33,648
Material Costs	\$93,750	\$75,000	\$18,750
Total Costs per Development Program	\$130,810	\$78,412	\$52,398
Development Programs per Year	8	8	--
<b>Total Annual Cycle Development Costs</b>	<b>\$1,046,480</b>	<b>\$627,296</b>	<b>\$419,184</b>

Case #2 Detail	Traditional Approach	SMART Approach	Savings
Number of Experimental Runs Performed	8	2	6
Estimated Development Time (days)	63	16	47
Analytical (DSC) Costs	\$1,000	\$1,000	\$0
Labor Costs	\$30,480	\$2,820	\$27,660
Material Costs	\$25,000	\$25,000	\$0
Total Costs per Development Program	\$56,480	\$28,820	\$27,660
Development Programs per Year	8	8	--
<b>Total Annual Cycle Development Costs</b>	<b>\$451,840</b>	<b>\$230,560</b>	<b>\$221,280</b>

Abb. 4: SMART Freeze-Dryer Technology liefert «Robust ROI-Case Study Details».

Gefriertrocknungs-Mikroskopie ermittelt. Die Genauigkeit der Eingabe-Parameter zur Einstellung eines SMART-Lyophilisationszyklus ist entscheidend für die Qualität des MTM-Verfahrens und dementsprechend auch für die daraus resultierende Entwicklung des Lyophilisationsverfahrens.

Abbildung 2 fasst die Schritte der SMART Freeze Dryer Technology zusammen. Anhand der Eingaben des Benutzers wählt die Software des SMART Freeze Dryer automatisch Anfangstemperatur und Druck aus. Nach Übergang in die Primärtrocknung beginnen die MTM-Messungen und werden in den SMART-Algorithmus übertragen, um die Produkt-Temperatur an der Sublimationsoberfläche zu ermitteln. Die SMART-Software liefert in Echtzeit Daten zum Produkt-Widerstand, zur Eisdicke sowie zur Wärmeübertragung während der primären Trocknung (Abb. 3). Mit Hilfe dieser Prozessmessungen passt SMART die Lagertemperatur und den Druck in der Trocknungskammer automatisch an, um während der primären Trocknung die optimale Produkttemperatur aufrecht zu erhalten. SMART erkennt, wenn die primäre Trocknung abgeschlossen ist, und leitet automatisch die sekundäre Trocknung ein. Nach Abschluss dieses Prozesses liefert SMART einen optimierten Lyophilisationszyklus sowie alle Prozessdaten.

In Abbildung 4 sind die Ergebnisse aus zwei Fallstudien zu Einsparungen bei der Prozessentwicklung aufgeführt, die durch Anwendung der SMART Freeze Dryer Technology erzielt werden konnten. Beide Laboratorien berichteten, den Break-even-Punkt zu ihren Investitionen in neue Technologien in weni-

ger als drei Monaten erreicht zu haben. Die Einsparungen wurden in erster Linie durch die Fähigkeit von SMART erreicht, bereits nach einigen wenigen experimentellen Läufen über einen optimierten Lyophilisationszyklus zu verfügen. Die durchschnittliche Zyklus-Entwicklungszeit wurde um 62 Tage oder 78% verkürzt. Die Einsparungen bei der Entwicklung - vorwiegend im Labor sowie als Materialkosten für Wirkstoffe - belaufen sich durchschnittlich auf 40'029 Dollar. Bei durchschnittlich acht Entwicklungsphasen pro Jahr ergeben sich hieraus jährliche Einsparungen in Höhe von 320'232 Dollar.

### Schlussfolgerungen

Die SMART Technology hat sich im realen Einsatz bewährt. Selbst in der Lyophilisierung erfahrene Wissenschaftler konnten mit Hilfe von Smart weitere Einsparungen bei der Zyklus-Effizienz erzielen. Die berechneten Daten zu Schicht-Widerstand, Eisdicke, Wärmeableitung und Massetransfer sowie Produkttemperatur an der Eisoberfläche haben sich als äusserst wertvolle Informationen herausgestellt, da sie jetzt zum ersten Mal einen Einblick in das Produkt ermöglichen, während es sich im Gefriertrockner befindet.

Als Reaktion auf das Feedback von den Anwendern wurde die Smart Technology erweitert und verfügt jetzt auch über eine Smart-Datenerfassung für bereits existierende Rezepturen. Mit diesen zusätzlichen Funktionen sind die Wissenschaftler in der Lage, Robustheitstests durchzuführen, die Parallelen aufzeigen oder bestehende Zyklen optimieren können und gleichzeitig wertvolle

Daten für fundierte Entscheidungen liefern. Diese enormen Verbesserungen im Vergleich zum herkömmlichen Verfahren, das durch ein systematisches Ausprobieren geprägt war, sind offensichtlich. Basierend auf den spezifischen Anforderungen der einzelnen Formulierungen ermöglicht Smart Technology eine zuverlässige und automatische Optimierung der Gefriertrocknungszyklen. Daher ist der Smart Freeze-Dryer ein echter Durchbruch für die Lyophilisation von heute.

### Anmerkungen

<sup>1</sup> Tang, X.; Nail, S.L.; Pikal, M.J. Evaluation of Manometric Temperature Measurement, a Process Analytical Technology Tool for Freeze-Drying: Part I, Product Temperature Measurement. AAPS PharmSciTech 2006, 7(1), E1-E9.

<sup>2</sup> Tang, X; Pikal, M.J. Design of Freeze-Drying Processes for Pharmaceuticals: Practical Advice. Pharmaceutical Research 2004, 21(2), 191-200.

<sup>3</sup> Gieseler, H.; Lee, H.; Mulherkar, B.; Pikal, M.J. Applicability of Manometric Temperature Measurement (MTM) and SMART Freeze Dryer Technology to Development of an Optimized Freeze Drying Cycle: Preliminary Investigations of Two Amorphous Systems. 1<sup>st</sup> European Congress on Life Science Process Technology 2005, October 11-13, Nuremberg, Germany.

<sup>4</sup> U.S. FDA Center for Drug Evaluation and Research, <http://www.fda.gov/Cder/OPS/PAT.htm>

<sup>5</sup> Gieseler, Henning; PAT for freeze drying: cycle optimization in the laboratory. European Pharmaceutical Review 2007, Issue 1, 62-67.

\*Leslie Mather ist Produktmanager in der Entwicklung für Lyophilisatoren bei SP Industries. Leslie begann ihre Karriere bei FTS Systems - jetzt Teil der SP Industries - 1998. In den letzten neun Jahren ist sie verantwortlich für die Produktentwicklung sowie für die Verkaufs- und technische Unterstützung. Sie hat mit Abschluss BS an der Cornell Universität studiert.

Leslie Mather, Product Manager R&D Lyophilizers SP Industries Inc.

3538 Main Street, Stone Ridge, NY 12484, USA

Tel. +1 845 687 5315, Fax +1 845 672 7481

Leslie.Mather@SPindustries.com

Informationen in Europa: Rob Darrington Genevac Ltd (eine SP Industries company)

Ipswich, UK, Tel. +44 1473 240 000

rob.darrington@genevac.co.uk