

人白细胞干扰素冻干工艺的探讨

杨金龄 (无锡市红十字中心血站, 无锡 214021)

我站是国内较早试制生产人白细胞干扰素单位之一。在89年用粗制品试制冻干剂型, 经过近30批的试制, 逐步完善了冻干工艺, 随后用于精制品的冻干, 取得成功。91年将精制品的冻干样品送卫生部药品生物制品检定所进行检测, 符合规定, 现将冻干工艺的结果和体会报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 粗制人白细胞干扰素半成品(本站生产); 精制人白细胞干扰素半成品(本站生产); 人血白蛋白(本站生产); 丙三醇(苏州市化工研究所生产); 5 ml 易折玻璃安瓿(上海第四玻璃厂生产); 医用冷冻干燥机(LGJ-1C型, 上海医用分析仪器厂制造)。

1.2 方法

1.2.1 根据人白细胞干扰素和人血白蛋白的成份预定冻干曲线。

1.2.2 将人血白蛋白按浓度要求加入人白细胞干扰素半成品中, 除菌分装, 快速预冻至 -40°C 以下。

1.2.3 按冻干曲线进行加热升华干燥。

1.2.4 干燥末期, 掌握制品极限温度进行保温。

1.2.5 通入无菌干燥空气, 封口。

2 结果与分析

2.1 冻干后的制品应具有疏松, 外观成形, 溶解性好和保持天然结构等优点^[1]。因干扰素浓度稀, 干燥时易飞失, 需添加一定浓度的赋形剂, 我们采用人血白蛋白作赋形剂并取得理想效果。并且认为1%浓度的人血白蛋白作赋形剂, 冻干后的制品在外观, 色泽方面较理想, 见表1。但也见用2%浓度人血白蛋白作赋形剂取得同样效果的报导^[2]。

2.2 我站选用的容器为5 ml 玻璃安瓿, 其直径为12 mm, 瓶口直径为4 mm, 符合制品升华要求^[3]。并且安瓿底部平整, 与搁板接触良好, 冻干后制品合格率均 $>97\%$ 。

2.3 冻层的厚度对制品的质量有一定影响。随着厚度的递增, 水分子蒸发所受到的阻力也愈大。底层的水份无法升华逸出, 结果出现干燥不彻底, 水份

表1 人血白蛋白(赋形剂)浓度与冻干后制品外观的比较

样 品	人血白蛋白(%)	外 观	色 泽	溶解时间(s)	澄 明 度
粗制品(2批)	0	网状结构	白	5	微黄 液清
粗制品(4批)	0.5	凹陷丸状	白	10	微黄 液清
粗制品(24批)	1	成形海绵状	微 黄	15	浅黄 液清
精制品(1批)	0	丝状结构	白	3	无色 液清
精制品(2批)	0.5	疏松易碎	洁 白	10	无色 液清
精制品(4批)	1	成形光洁	洁 白	12	无色 液清

含量过高, 制品萎缩融化等现象。通过试制检测, 见表2。
我们将冻层厚度定在10mm 以下, 取得很好效果,

表2 冻层厚度与制品质量比较

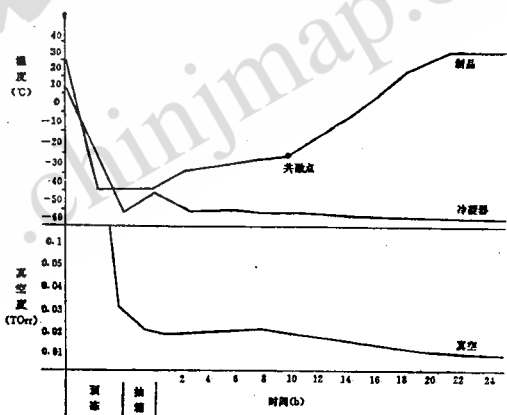
样 品	厚度(mm)	外 观	冻干时间(h)	合格率(%)	水份含量(%)	效价保存率(%)
粗制品890407	15	融化浓缩	29	0	—	—
粗制品890523	13	萎缩粗糙	26	59	6	83
粗制品900628	11	成形粗糙	24	88	3	88
精制品910402	9	成形光洁	24	98.2	2	90
精制品910319	8	成形光洁	24	100	1.8	90

2.4 掌握制品的共融点在冻干工艺中非常重要。白细细胞干扰素分子量小, 活性高, 预冻时宜低温速冻, 使其形成细小冰晶, 避免局部浓度过浓而引起的融点不一致。升华时制品温度控制在共融点以下5—10°C, 见附图。若加温过快, 制品冻融, 外观, 活力和效应均被破坏。为使升华有足够的条件, 增加冷凝器与干燥箱之间的蒸气价差, 使两者之间价差 > 400 μHg。

2.5 干燥末期, 为使制品水份含量符合检定规程, 同时考虑到干扰素是糖蛋白, 温度过高易发生变性, 效价丧失。经过多次试验检测, 认为该制品的保温干燥在30°C 2小时较佳, 水份检测, 粗制品 < 3%, 精制品 < 2%, 冻干后的制品效价保存率为90%。

2.6 冻干工艺中, 对真空度要求较高, 冷凝器制冷效果差时, 暂不开启真空泵。因冷凝器温度不仅与干燥箱压力差有关, 与真空泵也有关, 而真空度与升华速度及制品的负压系数有关。当冷凝器温度降至-45°C以下时开启真空泵, 如真空度降至0.1 Torr时且暂停加热, 以待回升后继续加热。

2.7 干燥结束后, 我们将通过丙三醇的无菌空气放入干燥箱内, 环境温度控制在25°C以下, 湿度为



附图: 人白细细胞干扰素冻干曲线图

60%以下, 此时制品十分干燥, 极易吸湿, 封口时间在1小时以内, 将后期封口的制品检测, 水份含量 < 3%。

3 小结

通过40批的试制, 结果表明, 我站现行的冻干工艺对人白细细胞干扰素精制品的冻干是可行的, 最终能使制品的外观、水份含量、溶解度、溶解后溶液澄明度、效价等均符合检定规程。

参 考 文 献

- 1 中山大学生物系生化微生物学教研室编. 生化技术导论. 北京: 人民教育出版社, 1978; 110
- 2 刘国良, 等. 精制人白细胞干扰素冻干赋形剂初

探. 中国输血杂志, 1995; 8(1): 14

- 3 王益寿主编. 医用生物制品学. 浙江: 科学技术出版社, 1989; (5): 39

收稿日期: 1995—06—22