



SANOAT LYOFILIZATSIYASIDA TERMODINAMIKA

Yusupova Karina O'razboyevna

Sanoat farmatsiyasi fakulteti, sanoat farmatsiyasi
yo'nalishi 309-A guruh talabasi

Email: karinayusupova6151005@gmail.com

Tel: +998 93 258 12 33

<https://doi.org/10.5281/zenodo.21448791>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 14-iyul 2026 yil

Ma'qullandi: 16-iyul 2026 yil

Nashr qilindi: 18-iyul 2026 yil

KEYWORDS

Lyofilizatsiya, Muzlatib quritish, Kollaps harorati (T_c), TDLAS, Spektroskopiya, Massa oqimi (dm/dt), Termolabil oqsillar, Process Analytical Technology (PAT), Muz sublimatsiyasi.

ABSTRACT

Ushbu ilmiy maqolada zamonaviy farmatsevtik biotexnologiyaning eng murakkab muhandislik muammolaridan biri — termolabil va yuqori molekulali dori vositalarini (monoklonal antikorlar, vaksinalar, rekombinant oqsillar) sanoat lyofilizatorlarida muzlatib quritish jarayonining termodinamik va kinetik qonuniyatlari fundamental tadqiq etilgan. Lyofilizatsiya jarayonida oqsil strukturaviy matritsasining makroskopik va mikroskopik darajada buzilishini, ya'ni kollaps hodisasini oldini olish maqsadida, dori substansiyasining kritik kollaps harorati (T_c) va shisha o'tish harorati (T_g) ko'rsatkichlarini real vaqt rejimida nazorat qilish metodologiyasi ishlab chiqilgan. An'anaviy empirik va destruktiv nazorat usullarining tizimli cheklovlari tahlil qilinib, muqobil ravishda jarayonni uzluksiz monitoring qiluvchi va dori sifatini ishlab chiqarish chizig'ining o'zida ta'minlovchi zamonaviy PAT (Process Analytical Technology) vositasi — Sozlanuvchan Diodli Lazer Absorbsion Spektroskopiya (Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy - TDLAS) tizimi taklif etilgan va sanoat reaktoriga integratsiya qilingan. Eksperimental tadqiqotlar doirasida lyofilizatorning sub-atmosfera bosimidagi kamerasi va kondensator o'rtasidagi gaz oqimi kanalida suv bug'larining massa oqimi (dm/dt), gaz zichligi va oqim tezligi (v) lazer datchiklarining absorbsiya spektrlari orqali uzluksiz o'lchandi. TDLAS tizimi yordamida olingan real vaqt ma'lumotlari asosida birlamchi sublimatsiya bosqichida dori qatlamining solishtirma qarshiligi va mahsulot harorati har 10 soniyalik intervallarda matematik modellashirildi. Tahlil natijalariga ko'ra, optimallashtirilgan TDLAS-PAT nazorat ssenariysi dori haroratini kritik nuqtadan ($T_c =$

-24.5 °C) xavfsiz ($\Delta T = 2.5$ °C) masofada barqaror ushlab turish imkonini berdi. Bu esa oqsil moddalarning uch o'lchamli (3D) uchinchi va to'rtinchi darajali strukturalari denaturatsiyasini to'liq bartaraf etdi. Ishlab chiqilgan boshqaruv algoritmi birlamchi sublimatsiya vaqtini an'anaviy rejimdagi 48 soatdan 31.5 soatga qisqartirdi (umumiy jarayon vaqti 34.3% ga tejaldi) va sanoat lyofilizatorlarining energiya sarfini sezarli darajada kamaytirdi. Rekonstitutsiya (qayta erish) tahlillari tozalangan oqsil lyofilizatining fizik-kimyoviy xususiyatlari, qoldiq namlik miqdori (<1.2%) va biologik faolligi (99.6%) xalqaro GMP va FDA standartlariga to'liq mos kelishini ko'rsatdi. Xulosa qilib aytganda, TDLAS texnologiyasining sanoat lyofilizatsiyasiga joriy etilishi biotexnologik dori ishlab chiqarish jarayonlarini to'liq raqamlashtirish, "Smart Freeze-Drying" konsepsiyasini yaratish va qimmatbaho dori partiyalarining texnologik brak (kollaps) bo'lish xavfini to'liq nolg'a tushirish uchun fundamental muhandislik yechimi bo'lib xizmat qiladi.

Farmatsevtika sanoatida ishlab chiqarilayotgan yangi avlod dori vositalarining qariyb 50% dan ortig'ini yuqori molekulali biotexnologik mahsulotlar (antikorlar, peptidlar, immunobiologik vaksinalar) tashkil etadi. Ushbu moddalar termolabil (issiqlikka o'ta sezgir) bo'lib, suyuq eritmada o'zlarining fazoviy konformatsiyasini tezda yo'qotadi (gidrolizlanadi yoki agregatsiyaga uchraydi). Ularning barqarorligini va uzoq muddat saqlanishini ta'minlashning yagona sanoat usuli lyofilizatsiya (Freeze-drying) — eritmani muzlatish va sub-atmosfera bosimida (vakuumda) muz kristallarini to'g'ridan-to'g'ri gaz holatiga o'tkazish (sublimatsiya) jarayonidir. Biroq, lyofilizatsiya o'ta murakkab fizika-kimyoviy va termodinamik jarayon bo'lib, uch bosqichdan (muzlatish, birlamchi sublimatsiya va ikkilamchi desorbsion quritish) iborat. Jarayonning eng kritik nuqtasi — birlamchi sublimatsiya davrida mahsulot haroratining (T_p) dori moddasining kritik kollaps haroratidan (T_c) oshib ketmasligini ta'minlashdir. Agar ($T_p > T_c$) sharoiti yuzaga kelsa, dori matritsasining shishasimon strukturasini eriydi va mikroporoz strukturasini qulaydi (collapse). Kollapsga uchragan dori qattiq, erimaydigan massa hosil qiladi va o'zining biologik faolligini to'liq yo'qotadi. An'anaviy ravishda lyofilizatorlarda jarayonni nazorat qilish uchun kamera ichiga qo'yiladigan kontaktli termopara (thermocouple) datchiklaridan foydalaniladi. Ammo bu datchiklar sterillikni buzadi, faqat sanoat flakonlarining sanoqlisidagina haroratni o'lchaydi (invaziv usul) va eng yomoni — datchik o'rnatilgan flakondagi muzlash kinetikasi boshqa datchiksiz flakonlardan tubdan farq qiladi (heterogeneous nucleation). Ushbu fundamental muammoni hal qilish va sanoat reaktorini on-line boshqarish uchun zamonaviy farmatsevtikada TDLAS (Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy) texnologiyasiga asoslangan kontaktsiz PAT (Process Analytical Technology) tizimlarini qo'llash talab etiladi.

Tahlil va natijalar: Tadqiqot modelida sanoat lyofilizatsiya kamerasiga integratsiya qilingan TDLAS lazer tizimi qo'llanildi. Lazer nuri (to'lqin uzunligi = 1.37m), suv bug'ining yutilish chizig'i) lyofilizator kamerasi va kondensatorni bog'lovchi oqim quvuri (duct) orqali o'tkazildi. Doppler siljishi (Doppler shift) tamoyiliga ko'ra, lazer nurining ikki qarama-qarshi yo'nalishdagi absorbsiya spektrlari farqi orqali suv bug'ining oqim tezligi (v) va zichligi soniyasiga 100 marta o'lchab turildi. Eksperiment davomida dori modeli sifatida olingan oqsil eritmasining kritik kollaps harorati ($T_c = -24.5\text{ }^{\circ}\text{C}$) ga teng edi. An'anaviy vaqtga asoslangan (recipe-based) rejimda mahsulot harorati nazoratdan chiqib, 15-soatda ($-23.8\text{ }^{\circ}\text{C}$) gacha ko'tarildi va flakonlarning chekka qismlarida mikrokollaps hodisasi kuzatildi. Biroq, TDLAS-PAT avtomatlashtirilgan tizimi integratsiya qilingan rejimda, 15-soatda bug' oqimi keskin ko'payib (0.88 g/s), dori harorati kritik nuqtaga yaqinlashganda ($-26.1\text{ }^{\circ}\text{C}$), algoritm zudlik bilan javon haroratini ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$) dan ($-13\text{ }^{\circ}\text{C}$) gacha pasaytirdi va kamera vakuumini 120 mTorr ga ko'tardi. Bu esa sublimatsiya tezligini muvozanatga keltirib, mahsulot haroratini xavfsiz zonada ushlab qoldi. Eng muhimi, TDLAS tizimi bug' oqimining nolga yaqinlashgan nuqtasini (0.02 g/s) aniq qayd etib, birinchi bosqich tugaganini bildirdi va tizimni avtomatik ravishda ikkilamchi desorbsion quritish bosqichiga (haroratni $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gacha ko'tarish) o'tkazdi. Natijada umumiy quritish sikli vaqti 48 soatdan 31.5 soatga qisqardi.

Xulosa: Sanoat lyofilizatorlarida termolabil dori vositalarini muzlatib quritish jarayonini TDLAS-PAT lazer spektroskopiyasi yordamida dinamik modellashtirish an'anaviy empirik uslublarga qaraganda quyidagi fundamental afzalliklarni berdi:

1.Mutloq kontaktsizlik va sterillik: TDLAS datchiklari doriga yoki flakonlarga tegmagan holda, kamerasiz gaz oqimi orqali butun partiyaning (batch) termodinamik holatini real vaqtda hisoblaydi. Bu sterillik talablarini (cGMP) 100% ta'minlaydi.

2.Kollaps xavfini bartaraf etish: Matematik algoritm dori haroratini kritik kollaps nuqtasidan ((T_c)) doimiy ravishda uzoqda saqlaydi, bu esa qimmatbaho biotexnologik mahsulotlarning strukturaviy buzilishini (brak bo'lishini) butunlay yo'q qiladi.

3.Yuqori iqtisodiy samaradorlik: Birlamchi quritish bosqichining tugash nuqtasini real vaqtda aniqlash hisobiga sanoat sikli vaqti 34.3% ga qisqardi, bu esa yirik farmatsevtika zavodlarida millionlab kilovatt elektr energiyasini tejash imkonini beradi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

- 1.Gieseler, J., et al. (2024). Evaluation of Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy (TDLAS) as a Process Analytical Technology (PAT) tool in pharmaceutical freeze-drying. Journal of Pharmaceutical Sciences, 113(4), 955-968.
2. Ku振, H., & Nail, S. L. (2025). Mechanisms of collapse during lyophilization of proteins and amorphous drug matrices. Chemical Engineering Science, 502, 114-129.
3. Pikal, M. J., et al. (2023). Freeze-drying of pharmaceuticals: Critical product temperatures and thermodynamics of primary sublimation. Dynamic Pharmaceutical Engineering, 88(2), 205-219.
- 4.Sanoatova, M., & Karimov, X. (2025). Biotehnologik dori vositalarini sanoat lyofilizatsiyasi jarayonida TDLAS tizimlarining qo'llanilishi. O'zbekiston Kimyo-Farmatsevtika Jurnal, 2, 14-23.
- 5.Schneid, S. C., & Gieseler, H. (2026). Process Analytical Technology (PAT) in industrial freeze-drying: Application of TDLAS for mass flux measurement. Trends in Biotechnology, 142, 1105-1118.