

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭТАПА ЗАМОРАЖИВАНИЯ В ТЕХНОЛОГИИ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Е.В. Бlynская<sup>1</sup>, С.В. Тишков<sup>1</sup>, К.В. Алексеев<sup>2</sup>, С.В. Минаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;

<sup>2</sup>Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»; Россия, 107564 Москва, ул. Краснобогатyrская, 2, стр. 2

**Контакты:** Сергей Валерьевич Тишков [sergey-tishkov@ya.ru](mailto:sergey-tishkov@ya.ru)

**Цель работы** — продемонстрировать существующие возможности и методику математического моделирования этапа заморозки в технологии лиофилизации флаконов, наполненных раствором, содержащим фармацевтическую субстанцию и вспомогательные вещества. Процесс заморозки является определяющим для последующих этапов первичной сублимации и этапа досушки. Так, именно на этапе замораживания формируются кристаллы льда и определенная микроструктура, формирующая поры для последующих этапов и влияющая в дальнейшем на скорость всех этапов. Разработанные методики позволяют оценить кинетику охлаждения, замерзания, просчитать размеры ледяных кристаллов и определить проницаемость сублимационного слоя. Для этих расчетов необходимо знать условия и значения переменных, рассчитываемые и измеряемые во время пилотной заморозки. Однако моделирование позволяет сократить время разработки и оптимизации процесса, повышает скорость переноса технологического процесса на другое оборудование. В данном обзоре разобраны формулы, уравнения теплопроводности для каждой зоны охлаждения, уравнения для оценки размеров кристаллов и размера пор в высушенном слое, а также для расчета проницаемости сублимированного слоя. В статье сделаны выводы о перспективе методов моделирования этапа заморозки, рассмотрены уравнения, используемые в моделировании, и наглядно продемонстрированы модели переохлаждения, кристаллообразования и других массо- и теплообменных процессов во время этапа охлаждения и замораживания. Расчеты, представленные в этой работе, подтверждаются ссылками на экспериментальные данные и имеют большую практическую ценность.

**Ключевые слова:** лиофилизация, этап заморозки, математическое моделирование этапа заморозки в лиофилизации, молекулярная теория диффузии в системе Кнудсена

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-15-21

## MATHEMATICAL MODELING OF THE STAGE OF FREEZING IN TECHNOLOGY OF LYOPHILIZED DRUGS

E. V. Blynskaya<sup>1</sup>, S. V. Tishkov<sup>1</sup>, K. V. Alekseyev<sup>2</sup>, S. V. Minaev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.V. Zakusov Institute of Pharmacology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

<sup>2</sup>Moscow medical university REAVIZ; bldg. 2, 2 Krasnobogatyrskaya St., Moscow 107564, Russia

**The purpose** of this work is to demonstrate the existing possibilities and methodology of mathematical modeling of the freezing phase in the technology of lyophilization of vials filled with a solution containing a pharmaceutical substance and auxiliary substances. The freezing process is crucial for the subsequent stages of primary sublimation and the drying stage. So it is at the stage of freezing that ice crystals are formed and a certain microstructure forming the pores for subsequent stages and influencing the speed of all stages in the future. The developed methods allow estimating the kinetics of cooling, freezing, calculating the sizes of ice crystals and determining the permeability of the sublimation layer. Of course, for these calculations it is necessary to know the conditions and values of the variables, calculated and measured during the pilot freezing. However, modeling allows to reduce the time of development and optimization of the process, increases the speed of transfer of the technological process to other equipment. In this review, formulas are analyzed, the thermal conductivity equations for each cooling zone, equations for estimating the crystal size and pore size in the dried layer, and calculating the permeability of the sublimated layer. The article draws conclusions about the perspective of modeling methods for the freezing phase, examines the equations used in modeling and demonstrates the model of supercooling, crystal formation and other mass and heat exchange processes during the cooling and freezing stage. The calculations presented in this paper are confirmed by references to experimental data and have great practical value.

**Key words:** lyophilization, freezing stage, mathematical modeling of the freezing stage in lyophilization, molecular theory of diffusion in the Knudsen system

### Введение

Лиофилизация как метод создания лекарственных форм (ЛФ) получила широкое применение в фармацевтической промышленности, в частности как один из этапов подготовки субстанций для последующего включения в ЛФ (например, в таблетки). Лиофильно высушенные препараты применяются в основном для сохранения биологической активности вакцин, ферментов, пробиотических препаратов, для стабилизации белковых и пептидных фармацевтических субстанций липосомальных препаратов [1, 2], а также и для увеличения растворимости и солюбилизации плохо растворимых лекарственных средств [3, 4].

Разработка и получение стабильных лиофилизатов, соответствующих всем заданным параметрам, — довольно сложная задача, занимающая много времени и требующая дорогостоящих экспериментов для подбора режимов замораживания, сублимационного высушивания [5]. Однако для решения этих практических задач можно применить математическое моделирование процессов замораживания и лиофилизации.

Методы математического моделирования процессов лиофилизации дают возможность заранее просчитать, спрогнозировать процессы, которые могут происходить с лиофилизатом во время заморозки, сублимации и во время этапа досушивания. Необходимые данные для уравнений возможно получить благодаря таким методам исследований, как дифференциальная сканирующая калориметрия, термометрический анализ, а также другими методами анализа в совокупности со справочными данными. Все это во много раз упрощает разработку технологии процессов лиофилизации, повышает мобильность при переносе технологии с одних площадок на другие. Так, при изменении условий лиофилизации математическое моделирование дает возможность просчитать и математически обосновать необходимые изменения в режимах заморозки и сублимирования, чтобы получить продукт заданного качества.

### Моделирование этапа замораживания

Для оптимизации процессов лиофилизации этап замораживания имеет критическое значение, поскольку скорость последующей первичной сублимации тесно связана с морфологией ледяного кристалла и соответствующими структурными параметрами, которые формируются во время этапа замораживания. Таким образом, главной проблемой для процесса оптимизации этого этапа является управление морфологией кристаллов льда (т. е. средними размерами ледяных кристаллов, формой и частными размерами кристаллов, распределением и т. д.).

Температурный профиль во время процесса замораживания схематизирован на рис. 1. Сначала образец

охлаждают путем снижения температуры с постоянной скоростью до некоторого уровня переохлаждения, при котором начинается зарождение кристаллов льда, а затем температура быстро увеличивается за счет скрытой теплоты, генерируемой зарождением кристаллов льда, пока не достигнет равновесия с температурой замерзания; потом температура умеренно уменьшается из-за поглощения скрытой теплоты, создаваемой ростом кристаллов льда, до полного замораживания льда, и продолжает уменьшаться до полного затвердевания криоконцентрированной фазы.

Для симулирования этих профилей температуры замораживания математическое моделирование может быть разделено на 2 этапа, а именно этап охлаждения, а затем этап замораживания.

### Этап охлаждения

Необходимо симитировать этап охлаждения, чтобы получить исходное состояние температурного профиля на всем протяжении основной массы флакона для последующего этапа замораживания. Таким образом, на этапе охлаждения от  $t = 0$  до отмеченного времени начала кристаллизации ( $t_n$ ) моделируется при следующих условиях (условия показаны для примера, в каждом конкретном случае следует проводить измерения):

- $t = 0$ : температура на всем протяжении флакона равномерна и равна примерно  $15\text{--}20^\circ\text{C}$ .
- $t = 0\text{--}300$  с: дно флакона в контакте с полкой лиофильной суши и поддерживается при постоянной температуре, равной  $7\text{--}12^\circ\text{C}$ .
- $t = 300$  с до  $t_n$ : нижняя часть флакона охлаждается с определенной скоростью охлаждения, например в  $0,72$  К/мин.

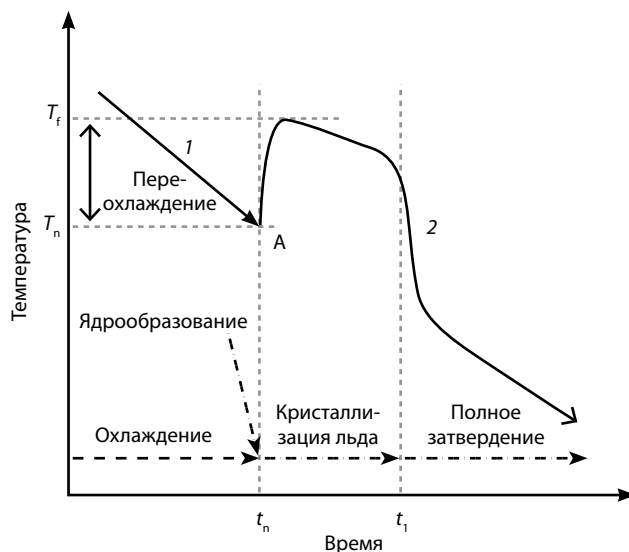


Рис. 1. Схема температурного профиля во время этапов охлаждения (1) и замораживания (2).  $T_f$  — температура фронта замораживания;  $T_n$  — температура зарождения кристаллов льда,  $^\circ\text{C}$

Основным уравнением для моделирования этапа охлаждения служит уравнение теплопроводности (второй закон Фурье), которое применяется для всего объема рецептуры:

$$\rho C_{p-\text{liquid}} \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T), (1)$$

где  $\rho$  — плотность, кг/м<sup>3</sup>;

$C_p$  — теплоемкость, Дж/(кг·К);

$T$  — температура, К;

$t$  — время, с;

$k$  — теплопроводность, Вт (м/К).

Из-за довольно небольших температурных диапазонов, участвующих в течение этого периода (диапазон  $\Delta T$  между 25 и 50 К), предполагается, что плотность раствора и удельные значения теплоемкости постоянны на всем протяжении охлаждения раствора. Это предположение также принято для моделирования этапа заморозки.

#### Этап заморозки

На этапе заморозки образование ледяных кристаллов начинается в фиксированный момент времени ( $t_n$ ), соответствующий температуре зарождения кристаллов льда (начала кристаллизации) ( $T_n$ ), и впоследствии рост ледяных кристаллов развивался умеренно. Конечно, невозможно предсказать температуру начала кристаллизации, и поэтому она не рассматривается как фиксированный параметр в модели. Однако в некоторых исследованиях данная проблема решается использованием ультразвукового устройства, фиксирующего температуру начала кристаллизации кристалла льда [6]. Модель представляет собой сочетание 2 основных исследований: модели роста кристаллов льда в однородно переохлажденной жидкости [7] и модели равномерного роста кристалла льда, независимого от переохлаждения [8]. Эти 2 основных направления роста кристаллов льда возможно соединить и представить температуру начала кристаллизации ключевым параметром, который фиксирует соответствующие температурные градиенты и темпы роста ледяных кристаллов. Моделирование заморозания основано на уравнении теплопроводности, упоминаемом далее с двумя значениями, такими как тепло, вырабатываемое из скрытой теплоты начала кристаллизации льда ( $Q_n$ ), и тепло, вырабатываемое из скрытой теплоты роста кристаллов льда ( $Q_c$ ).

$$\rho C_{p-\text{apparent}} \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + Q_n + Q_c, (2)$$

Предполагается, что скорость начала кристаллизации льда пропорциональна степени переохлаждения  $T_f - T^*$ , так что значение  $Q_n$  может быть выражено следующим образом:

$$Q_n = \Delta H_f k_i (T_f - T^*), (2)$$

где  $\Delta H_f$  — скрытая теплота кристаллизации, Дж/кг;  $T^*$  — температура в переохлажденной жидкости, К;  $T_f$  — температура фронта замораживания. Это значение становится равным нулю, как только переохлажденная вода полностью кристаллизуется.

Постоянная скорость начала кристаллизации  $k_i$  (кг/(м<sup>3</sup>·с·К)) может оцениваться по скорости продвижения фронта заморозания  $v$  (м/с), а именно:

$$k_i = \frac{vp}{s(T_f - T^*)}, (4)$$

где  $T^*$  — однородная температура переохлаждения, К;  $s$  — толщина зоны переохлаждения, м.

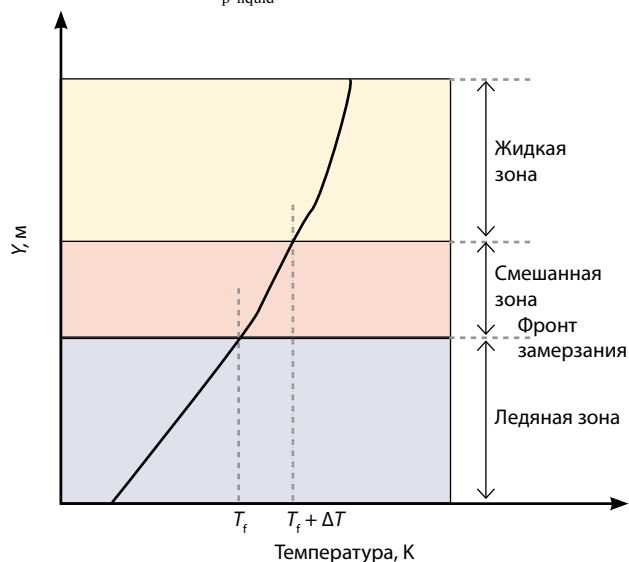
Расчетное значение  $k_i$  предполагается постоянным в течение всего этапа замораживания,  $(T_f - T^*)$  — среднее значение на степень переохлаждения в представленной системе, которая получена из температуры самопроизвольного начала кристаллизации.

Кроме того, значение  $Q_c$  соответствует скрытой теплоте, выделяющейся при кристаллизации льда, и выражено классическим уравнением:

$$Q_c = \Delta H_f \frac{\partial}{\partial t} = (\rho X_{\text{ice}}), (5)$$

где  $X_{\text{ice}}$  — ледяная фракция.

Как показано на рис. 2, в период роста кристаллов льда образец может быть разделен на 3 зоны, соответствующие 3 различным физическим состояниям, а именно: ледяную зону ( $C_{p-\text{ice}}$ ), пористую (смешанную) зону ( $C_{p-\text{mushy}}$ ) и зону, находящуюся в жидком состоянии ( $C_{p-\text{liquid}}$ ).



**Рис. 2.** Модель физических состояний модельного состава в образце.  $T_f$  — температура фронта замораживания;  $\Delta T$  — разница температур;  $Y$  — расстояние от дна флакона к верхней границе замороженного раствора

Пористая зона представляет собой суспензию льда в переохлажденном растворе (ледяная фракция,  $X_{ice}$ ) и обуславливается разницей температур ( $\Delta T$ ) между фронтом заморзания и жидкой зоной.  $\Delta T$  — подходящий параметр, значение которого определяется из экспериментальных данных. Более того, предполагая, что скорость роста ледяного кристалла полностью контролировалась передачей тепла и что ледяная фракция,  $X_{ice}$ , коррелирует линейно с температурой в области фазового перехода, выражение этого значения можно записать следующим образом [9]:

$$\Delta H_f \frac{\partial}{\partial t} (\rho X_{ice}) = -\Delta H_f \rho \frac{\partial X_{ice}}{\partial T} \frac{\partial T}{\partial t} = -\Delta H_f \rho \frac{\Delta X_{ice}}{\Delta T} \frac{\partial T}{\partial t}. \quad (6)$$

Затем эти значения необходимо собрать в одно уравнение путем использования значения кажущейся теплоемкости  $C_{p\text{-apparent}}$ , определяющейся следующим образом [8]:

$$\rho C_{p\text{-apparent}} = \begin{cases} C_{p\text{-liquid}} & T > T_f + \Delta T \\ \frac{C_{p\text{-liquid}} + C_{p\text{-ice}}}{2} + \frac{\Delta H_f}{\Delta T} + \Delta X_{ice} & T_f \leq T \leq T_f + \Delta T, \\ C_{p\text{-ice}} & T < T_f \end{cases} \quad (7)$$

Изменения кажущейся теплопроводности и значения объемной плотности представлены в зависимости от температуры линейным законом по всей области между жидкостью и твердой зоной [10].

### Условия на границах фаз

Как показано на рис. 3, на границе образца можно принять следующие условия (условия рассчитаны для примера, они могут изменяться от случая к случаю, значения соответствуют геометрическим размерам, представленным на рис. 3):

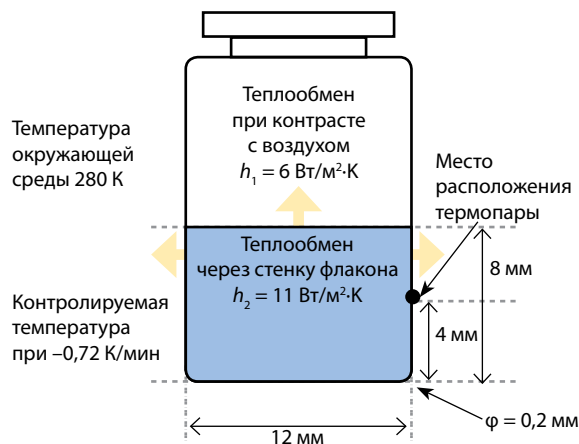


Рис. 3. Схема геометрии образца;  $h$  — конвективный коэффициент теплопередачи

- температура окружающей среды,  $T_{\text{ambient}} = 280 \text{ K}$ .
- конвективный теплообмен между воздухом и стеклом флакона,  $h_1 = 11 \text{ Вт/(м}^2\cdot\text{K)}$  [5, 9].
- конвективный теплообмен между воздухом и верхней жидкой зоной,  $h_2 = 6 \text{ Вт/(м}^2\cdot\text{K)}$  [5, 9].

Эти значения коэффициента теплопередачи, выражающие непрерывность теплового потока на границе стенки образца, введены в следующее уравнение:

$$-k \frac{\partial T}{\partial t} = h(T - T_{\text{ambient}}), \quad (8)$$

где  $h$  — конвективный коэффициент теплопередачи,  $\text{Вт/(м}^2\cdot\text{K)}$ .

### Оценка размеров ледяных кристаллов

На основе анализа литературы и типа морфологии ледовых фаз можно принять следующий тип отношения для интерпретации данных ледовой морфологии:

$$L^* = aR^{-0,5}G^{-0,5}, \quad (9)$$

где  $L^*$  — средний размер кристаллов льда, м;

$a$  — эмпирическая константа, которая выводится по экспериментальным данным,  $\text{м}\cdot\text{с/К}$ ;

$R$  — скорость заморзания,  $\text{м/с}$ ;

$G$  — температурный градиент в замороженной зоне ( $\text{К/м}$ ).

Значения  $R$  оцениваются по температурным профилям в разных местах (каждый 1 мм) от дна пробирки. Для каждой позиции ( $l_i$ ) время ( $t_i$ ) коррелирует с проходящим фронтом заморзания, в котором определена равновесная температура заморзания ( $T_f$ ).

Значения  $G$  измеряются по температурным профилям для каждого выбранного времени ( $t_i$ ), соответствующие слоям, для которых значения температуры более низкие, чем  $T_f$ , давая непосредственно величину градиента температуры ( $G$ ).

Эти вычисляемые данные являются средними значениями, полученными путем усреднения частных размеров ледяных кристаллов в основной массе образца. Кроме того, оцениваются размеры распределения ледяных кристаллов в зависимости от местоположения. В целом можно отметить, что размеры ледяных кристаллов имеют тенденцию к увеличению в зависимости от высоты флакона, за исключением верхнего слоя флакона, где размеры ледяных кристаллов становятся меньше. Эта зависимость наиболее выражена в составах, в которых зарождение кристаллов льда происходит при более высоких температурах, соответствующих более низкой степени переохлаждения. Более того, такое поведение подтверждается микрофотографиями морфологии кристаллов льда



Рис. 4. Схематичное изображение кристаллов льда

и доказываемыми различными исследованиями по первичной сублимации в технологии лиофилизации [6, 11]. Схематично данные моделирования представлены на рис. 4.

#### Оценка проницаемости сублимационного слоя

Ранее было показано, что возможно оценить средние размеры ледяного кристалла как функцию температур начала кристаллизации. Чтобы интерпретировать зависимость скорости сублимации от морфологии кристаллов льда, проводится оценка проницаемости массопереносу воды через массу высушенного слоя как последний этап моделирования процесса заморозки. Для этого процесса принималось условие, что повышение температуры начала кристаллизации увеличит проницаемость сублимированных материалов массообмену водяным паром и способствует ускорению скорости этапа первичной сублимации во время лиофилизации. Проницаемость водяного пара, отмеченная как  $K$ , определяется следующим уравнением:

$$\bar{m} = \frac{KM_w}{R_g T} \text{grad} P, \quad (10)$$

где  $M_w$  — молекулярный вес воды, кг/кмоль;  
 $R_g$  — идеальная газовая постоянная, Дж/(кмоль·К);  
 $P$  — общее давление, Па.

В связи с этим экспериментальные значения  $K$  приблизительно оцениваются по экспериментальной величине скорости первичной сушки ( $\bar{m}$ ) за соответствующий период сублимации на толщину высушенного слоя ( $e_{\text{dry}}$ ) по следующему соотношению:

$$K_{\text{exp}} = \frac{e_{\text{dry}}}{P_s - P_c} \frac{R_g T_s}{M_w} \bar{m}, \quad (11)$$

где  $P_s$  — общее давление сублимационного фронта, Па;  
 $P_c$  — общее давление камеры, Па.

Кроме того, высушенная зона проницаемости  $K$  может теоретически оцениваться по средним значениям ледяного кристалла исходя из предположения,

что сухая структура лиофилизата представляет собой пучок трубчатых капилляров диаметром  $\bar{d}_p$ . В этом случае оценивают значение числа Кнудсена ( $Kn$ ), затем, следуя молекулярной теории диффузии в системе Кнудсена, высчитывают проницаемость высушенного слоя  $K$ , по следующим уравнениям [12, 13]:

$$K_{\text{model}} = \frac{\varepsilon}{\tau} D_k \Omega, \quad (12)$$

где  $D_k$  — кнудсеновский коэффициент молекулярной диффузии, м<sup>2</sup>/с;

$\varepsilon$  — пористость высушенного слоя;

$\tau$  — фактор кривизны (извилистости);

$\Omega$  — общий расход потока;

диффузия Кнудсена выражается

$$D_k = \frac{1}{3} \sqrt{\frac{8R_g T_s}{\pi M_w}} \bar{d}_p, \quad (13)$$

и коэффициент суммарного вклада потока  $\Omega$  равен

$$\Omega = \frac{1}{l + \bar{d}_p/\lambda}, \quad (14)$$

где  $\lambda$  — средняя свободной траектории и задается

$$\lambda = \frac{k_B T_s}{\sqrt{2} \pi d_m^2 P}, \quad (15)$$

где  $k_B$  — постоянная Больцмана, Дж/К;

$d_m$  — диаметр молекулы воды, м.

Для этих расчетов предполагается, что имеющиеся размеры ледяных кристаллов соответствуют диаметру пор ( $\bar{d}_p$ ) (рис. 5, 6). Форм-фактор  $\varepsilon/\tau$  — это эмпирическая константа, которая определяется на основе экспериментальных данных.

Приведенные графики ясно показывают, что сопротивление массопереносу водяного пара снижается по мере увеличения температуры начала кристаллизации, поэтому скорость сушки может быть ускорена за счет увеличения температуры начала кристаллизации. Следовательно, подтверждается, что для данной системы массоперенос после заморозания напрямую зависит от морфологии замороженного состава. Также из этих вычислений можно наблюдать отношения между значениями  $K$  и температурой начала кристаллизации льда для каждого набора данных.

Кроме того, существуют данные, которые подтверждают адекватность этой модели по оценке морфологических параметров ледяного кристалла и, следовательно, по оценке проницаемости для водяного пара через высушенный слой во время этапа сублимации фармацевтических препаратов внутри флаконов [14].



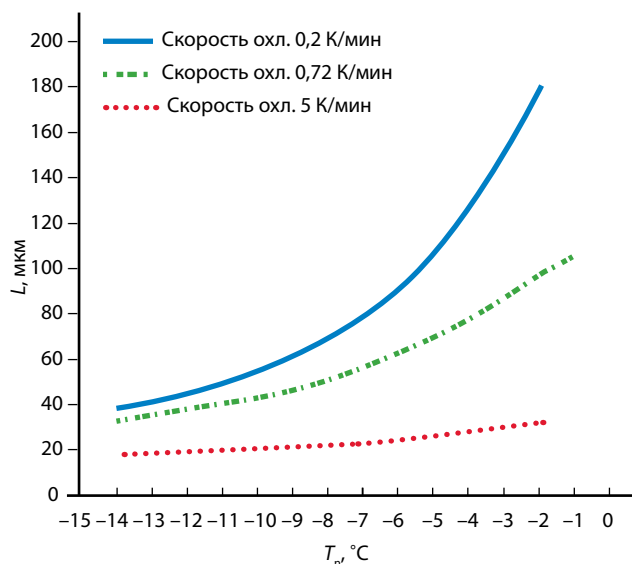


Рис. 5. Моделирование влияния скорости охлаждения на размер кристаллов льда ( $L$ ).  $T_n$  — температура зарождения кристаллов льда, °C

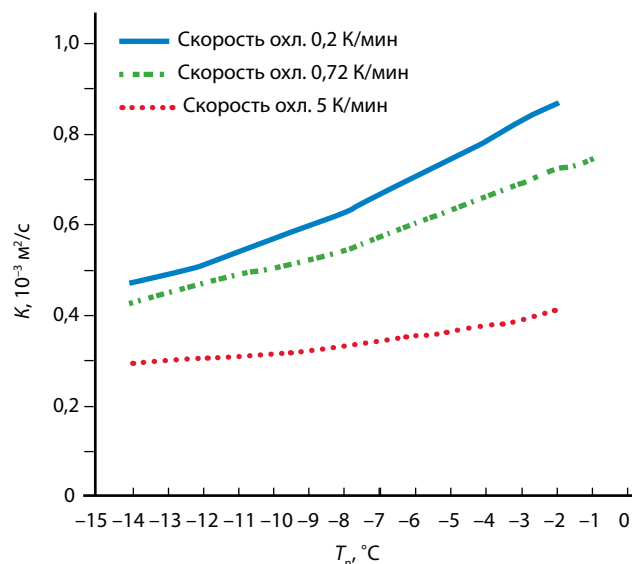


Рис. 6. Моделирование влияния скорости охлаждения на проницаемость высушенного слоя ( $K$ ).  $T_n$  — температура зарождения кристаллов льда, °C

### Выводы

1. Математическое моделирование процессов замораживания имеет практическую ценность для оптимизации процесса лиофилизации, так как дает возможность проводить сублимацию с наилучшими показателями процесса, получая продукт высокого качества.
2. Математические методы позволяют не только рассчитывать тепловые процессы на этапе заморозки и охлаждения, но и оценивать размер ледяных кристаллов и проницаемость сублимационного слоя.

3. Формулы и уравнения могут быть использованы для расчета таких значений, как коэффициент теплопередачи, теплопроводность, скорость начала кристаллизации, теоретическая проницаемость водяного пара. Для оценки проницаемости сублимационного слоя рассмотрена молекулярная теория диффузии в системе Кнудсена.
4. Наглядно продемонстрирована модель переохлаждения, кристаллообразования и других массо- и теплообменных процессов во время этапа охлаждения и замораживания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гулякин И.Д., Хашем А., Николаева Л.Л. и др. Разработка новой технологии получения лекарственной формы для внутривенного введения производного индолакарбазола ЛХС-1208. Российский биотерапевтический журнал 2016;15(2):55–60. DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-2-55-60. [Gulyakin I.D., Hashem A., Nikolaeva L.L. et al. Development of a dosage form for the intravenous administration of an indole carbazole derivative, LHS-1208. Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2016;15(2):55–60 (In Russ.).]
2. Ланцова А.В., Котова Е.А., Санарова Е.В. и др. Разработка лиофилизированной липосомальной лекарственной формы цифелина. Российский биотерапевтический журнал 2012;14(2):79–84. DOI: 10.30906/0023-1134-2012-46-5-39-42. [Lantsova A.V., Kotova E.A., Sanarova E.V. et al. Development of a lyophilized liposomal drug form of cipheline. Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2015;14(2):79–84 (In Russ.).]
3. Аршинова О.Ю., Оборотова Н.А., Санарова Е.В. Вспомогательные вещества в технологии лиофилизации лекарственных препаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств 2013;2:20–5. [Arshinova O.Yu., Oborotova N.A., Sanarova E.V. Auxiliary substances in the technology of lyophilization of drugs. Razrabotka i Registratsiya Lekarnykh Sredstv = Development and registration of medicines 2013;2:20–5 (In Russ.).]
4. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Марахова А.И. Вспомогательные вещества в технологии лиофилизации пептидов и белков. Фармация 2017;66(1):14–8. [Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Marakhova A.I. Auxiliary substances in the technology of lyophilization of peptides and proteins. Pharmatsiya = Pharmacy 2017;66(1):14–8 (In Russ.).]
5. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. Технологические подходы к совершенствованию процесса

- лиофилизации белковых и пептидных лекарственных препаратов. Российский биотерапевтический журнал 2017;16(1):6–11. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-6-11. [Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V. Technological approaches to improving the process of lyophilization of protein and peptide drugs. Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2017;16(1):6–11 (In Russ.)].
6. Nakagawa K., Hottot A., Vessot S. et al. Modeling of freezing step during vial freeze-drying of pharmaceuticals – influence of nucleation temperature on primary drying rate. Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering 2011;6(2): 288–293. DOI: 10.1002/apj.424.
7. Qin F.G.F., Zhao J.C., Russell A.B. et al. Simulation and experiment of the unsteady heat transport in the onset time of nucleation and crystallization of ice from the subcooled solution. International Journal of Heat and Mass Transfer. 2003;46(17): 3221–3231. DOI: 10.1016/S0017-9310(03)00097–8.
8. Lunardini V.J. Finite difference method for freezing and thawing in heat transfer in cold climates. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1981. 345 p.
9. Hottot A., Peczkalski R., Vessot S. et al. Freeze-drying of pharmaceutical proteins in vials: Modeling of freezing and sublimation steps. Drying Technology 2006;24(5):561–570. DOI: 10.1080/07373930600626388.
10. Fennema O.R., Powrie W.D., Marth E.H. Low-temperature preservation of foods and living matter. New York: Marcel Dekker, 1973. 598 p.
11. Pikal M., Shah J.S., Senior D., Lang J.E. et al. Physical chemistry of freeze-drying: Measurement of sublimation rates for frozen aqueous solutions by a microbalance technique. Journal of pharmaceutical sciences 1983;72(6):635–50. DOI: 10.1002/jps. 2600720614.
12. Simatos D., Blond G., Dauvois P., Sauvageot F. La Lyophilisation – Principes et Applications. France: Collection de l'A.N.R.T., 1973:349–58. DOI: 10.1002/aic.11147.
13. Hottot A., Vessot S., Andrieu J. Determination of mass and heat transfer parameters during freeze-drying cycles of pharmaceutical products. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2005;59(2):138–53. DOI: 10.1016/0378-5173(95)00094-Y.
14. Nakagawa K., Hottot A., Vessot S., Andrieu J. Modeling of freezing step during freeze-drying of drugs in vials. AIChE Journal 2007;53(5):1362–72. DOI:10.1002/aic.11147.