Обзорная статья

УДК 619:579. 66

Технологические особенности процесса лиофилизации живых вакцин (мини-обзор)

Нина Васильевна Никитина

Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт птицеводства (ВНИВИП) – филиал ФГБНУ ФНЦ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства» (ФНЦ «ВНИТИП»)

Аннотация: *Рассматривается технология лиофилизации живых вакцин и основные этапы процесса, а также некоторые подходы к оптимизации условий сублимации для повышения эффективности и качества конечного продукта. Особое внимание уделяется роли защитных сред (стабилизаторов) в обеспечении сохранности биологической активности вакцин, а также расширению условий их хранения и транспортировки. Представленный обзор позволяет получить комплексное представление о технологии процесса лиофилизации вакцинных препаратов и определить перспективные направления дальнейших исследований в данной области.*

Ключевые слова: *лиофилизация, живые вакцины, среды высушивания (стабилизаторы), технологические параметры.*

Для цитирования: *Никитина, Н.В. Технологические особенности процесса лиофилизации живых вакцин (мини-обзор) / Н.В. Никитина // Птицеводство. – 2026. – №6. – С. 50-53.*
doi: 10.33845/0033-3239-2026-75-6-50-53

Введение. Лиофилизация – процесс получения обезвоженного препарата, способного легко растворяться в воде. Сущность метода заключается в том, что вирусный препарат сначала замораживают, а затем в вакууме высушивают путем перегонки. Процесс представляет собой физическое явление, называемое сублимацией: переход вещества из твердого состояния в газообразное без предварительного прохождения через жидкую фазу. Метод лиофилизации позволяет получать сухие препараты без потери их структурной целостности и биологической активности [1].

В настоящее время сублимационное высушивание (лиофилизация) считается одним из наиболее перспективных методов стабилизации живых вирусных вакцин, обеспечивающим сохранение их биологической активности и расширение условий хранения вакцинного препарата. Технологический процесс включает удаление воды из замороженного продукта путем сублимации, что способствует сохранению структурной целостности и функциональных характеристик вакцины.

Сублимационную сушку считают предпочтительным методом стабилизации живых вирусных вакцин. Однако технологический процесс обезвоживания посредством сублимационного высушивания требует тщательной оптимизации параметров, поскольку неправильный подбор условий может негативно повлиять на жизнеспособность микроорганизмов и, следовательно, на эффективность вакцины.

Цель данной статьи – представить технологические особенности процесса лиофилизации и подходы к оптимизации условий сублимации для повышения эффективности и качества конечного продукта.

Защитные среды для лиофилизации. В процессе лиофилизации важную роль играют параметры технологического цикла и состав защитных сред (стабилизаторов), поскольку их характеристики определяют эффективность сохранения структурной целостности и биологической активности вакцинных препаратов.

Практика разработки защитных сред свидетельствует, что для минимизации потери инфекционной активности вирусов состав стабилизатора должен включать качественно и количественно сбалансированный набор компонентов с учетом их физико-химических свойств [1].

На основании литературных данных выделены основные требования к защитным средам, используемым при лиофилизации микроорганизмов:

1) среда должна обеспечивать защитное действие на всех этапах технологического процесса;

2) лиофилизированные вакцины должны быть термостабильными при хранении в широком диапазоне температур;

3) защитная среда должна формировать мелкопористую плотную структуру;

4) среда должна быть достаточно гидрофильной для оптимальной остаточной влажности;

5) защитная среда должна быть максимально очищена от солей и приготовлена на дистиллированной воде;

6) для вакцинных препаратов дополнительно предъявляются требования соответствия стандартам, хорошей растворимости, однородности формы, остаточной влажности, pH среды, сохранения активности, специфичности и других свойств препарата.

Спектр применяемых вспомогательных веществ для стабилизации различных вирусных вакцин достаточно широк [2,3]. Вспомогательные вещества, используемые в процессах лиофилизации, формируют микросреду, препятствующую повреждению клеточных структур в условиях замораживания и сублимации, способствуют стабилизации лиофилизированных вакцинных препаратов при длительном хранении [4] и предотвращают инактивацию вакцины под воздействием стресса окружающей среды, например, повышенной температуры [5].

Учитывая данный факт, целесообразно использовать многокомпонентные защитные среды, состоящие из двух

или более компонентов, обеспечивающих комплексную защиту. Важным аспектом является разработка индивидуальных составов защитных сред для каждой живой вакцины, включающих тщательно сбалансированный по качеству и концентрации набор компонентов [6,7]. Такой состав будет минимизировать негативные эффекты, связанные с процессами замораживания и сублимации, а также способствовать снижению клеточной гибели и уменьшению отходов продукции за счет улучшения физических свойств конечного продукта. Оптимизация состава защитных сред и соотношений стабилизаторов является ключевым фактором повышения эффективности сохранения жизнеспособности микроорганизмов при длительном хранении и последующем использовании [7].

Стадии процесса лиофилизации. Процесс лиофилизации представляет собой многоступенчатый технологический цикл, в каждом этапе которого выделены критические точки, определяющие качество и стабильность конечного продукта. Процесс лиофилизации включает в себя следующие основные этапы:

а) Подготовку исходного материала и стабилизатора, с применением фильтрационной стерилизации.

б) Стадию замораживания, при которой жидкость переходит в твердое состояние. Данный этап предполагает быстрое охлаждение исходного продукта с целью его превращения в твердую матрицу, что способствует формированию структурных характеристик, оптимальных для последующей сушки.

в) Первичную сушку (сублимацию), осуществляемую под вакуумом с контролируемым нагревом для удаления льда без коллапса или обратного плавления. В некоторых случаях перед началом основной сушки проводится дополнительный этап – отжиг или термоциклирование, направленный на улучшение структурных свойств и стабилизацию продукта.

г) Вторичную сушку (десорбцию), при которой удаляется связанная влага при температурах выше нуля и низком давлении, достигая заданных уровней остаточной влажности для обеспечения стабильности препарата.

После завершения сушки осуществляется укупорка лиофилизированного препарата в условиях, исключающих воздействие влаги, кислорода, света и загрязнений. Контроль этих факторов является критически важным для сохранения биологических и физико-химических свойств конечного продукта [8]. Данный процесс лиофилизации, обеспечивающий эффективное сохранение биологических и физико-химических свойств исходного продукта, описан во многих литературных источниках и является одним из наиболее широко используемых в данной области [9-11].

На каждом этапе процесса лиофилизации присутствуют технологические особенности, условия проведения и основные параметры, что позволяет более полно понять механизмы сохранения свойств продукта и оптимизировать технологический процесс:

- Этап замораживания определяет морфологию ледяных кристаллов и физическое состояние продукта, влияя на скорость сушки, пористость и стабильность. Методы замораживания варьируют от медленного охлаждения до быстрого погружения в жидкий азот, при этом скорость охлаждения влияет на структуру льда: медленное замораживание формирует крупные кристаллы с низкой пористостью, а быстрое – мелкие сферические кристаллы с большей пористостью. Процесс замораживания может негативно повлиять на активность веществ вследствие низких температур, кристаллизации или денатурации. Оптимизация метода замораживания важна для повышения эффективности последующих стадий и сохранения свойств конечного продукта [13,14].
- После замораживания структура продукта может быть дополнительно обработана термоциклированием (отжигом). Данный термический режим ускоряет рост крупных кристаллов, улучшает структуру поверхности и повышает эффективность сублимации. Оптимальные параметры процесса зависят от состава продукта и требуют индивидуальной настройки для обеспечения качества и стабильности конечного продукта [14,15].
- Первичная сушка (сублимация) является наиболее затратным по времени и энергии этапом лиофилизации, поскольку в этот период удаляется основная часть воды из продукта с использованием вакуума. Оптимизация процесса достигается регулировкой температуры полки и давления в камере, а также контролем таких параметров, как состав, высота слоя, конфигурация флаконов и состояние конденсатора. Правильная настройка этих параметров обеспечивает эффективность процесса и качество лиофилизата [14,15].
- Вторичная сушка (десорбция или досушивание) осуществляется при температурных режимах, обеспечивающих одновременное эффективное удаление влаги и сохранение стабильности препарата. Выбор данного режима и продолжительность его осуществления определяется ключевым параметром данного этапа – остаточной влажностью лиофилизата [15].

Первичная упаковка также является важным компонентом системы лиофилизации, существенно влияя на теплопередачу, качество и стабильность конечного продукта. Стеклянные флаконы, изготовленные из гидролитически стойкого стекла, широко применяются для упаковки лиофилизированных препаратов благодаря своей высокой теплопроводности, что способствует эффективной лиофилизации и равномерному удалению влаги в ходе высушивания. Оптимизация свойств первичной упаковки является необходимым моментом обеспечения эффективности лиофилизационного процесса и сохранения качества вакцинных препаратов.

Таким образом, на всех этапах разработки технологического процесса лиофилизации вакцинных препаратов необходимо учитывать риски получения продукта низкого качества, связанные с неправильным подбором режимов лиофилизации. Выбор технологии лиофилизации, состава вспомогательных веществ и температурных режимов сублимации основывается на физико-химических и биологических свойствах препаратов, а также особенностях их применения.

Следует отметить, что отсутствие аналитических методов, позволяющих измерять физико-химические изменения в структуре препарата во время и после высушивания, представляют особую проблему при лиофилизации иммунобиологических препаратов, что и определяет перспективные направления дальнейших исследований в данной области [16].

Заключение. На основании проведенного анализа литературных данных можно заключить, что процесс лиофилизации представляет собой сложную многоэтапную технологическую процедуру, требующую строгого контроля технологических параметров и оптимизации состава защитных сред. Эффективность данного процесса

во многом зависит от правильного подбора компонентов защитных сред и их концентраций, что обеспечивает сохранность структурной целостности и биологической активности препаратов в условиях замораживания и сушки. Только при реализации комплексного подхода возможно получение высококачественных, стабильных и безопасных вакцинных препаратов с длительным сроком хранения, что подтверждается многолетней практикой и научными данными о превосходстве лиофилизации как метода длительного сохранения живых микроорганизмов с неизменными свойствами. Эти выводы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для совершенствования технологий лиофилизации и повышения их эффективности в производстве биологических препаратов.

Работа выполнена в рамках гос. задания №125041505203-4.

Литература / References

1. Комиссаров, А.В. Лиофилизация живых вакцин / А.В. Комиссаров, Д.Н. Бибиков, О.А. Волох [и др.] // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. - 2018. - Т. 14. - №3. - С. 56-74. [Komissarov AV, Bibikov DN, Volokh OA, Badarin SA, Sinitsyna NV, Kostyleva NI, Germanchuk VG, Nikiforov AK (2018) Lyophilization of live vaccines. *Y.A. Ovchinnikov's Her. Bioltechnol. Physochem. Biol.*, **14**(3): 56-74 (in Russ.)]
2. Никитина, Н.В. Основы сублимационной сушки живых вакцин / Н.В. Никитина, М.М. Трубицын // Ветеринария. - 2025. - №6. - С. 61-64. [Nikitina NV, Trubitsyn MM (2025). doi: 10.30896/0042-4846.2025.28.6.61-64 (in Russ.)]
3. Тишков, Т.М. Современные вспомогательные вещества / Т.М. Тишков, А.В. Погребняк, Л.В. Погребняк // Совр. проблемы науки и образования. - 2015. - №2-1. https://s.science-education.ru/pdf/2015/2/789.pdf. [Tishkov TM, Pogrebnyak AV, Pogrebnyak LV (2015) Modern accessory materials. *Modern Probl. Sci. Educ.*, (2-1): 789 (in Russ.)]
4. Bedu-Addo, F.K. Understanding lyophilization formulation development / F.K. Bedu-Addo // Pharm. Technol. - 2004. - V. 28. - P. 10-18.
5. Monath, T.P. Stability of yellow fever vaccine / T.P. Monath // Dev. Biol. Stand. - 1996. - V. 87. - P. 219-225.
6. Сактаганов, Н. Использование лиофилизации для хранения штаммов вируса гриппа / Н. Сактаганов, Т. Глебова, А. Баймухаметова [и др.] // Микробиология и вирусология. - 2021. - №4. - С. 48-55. [Saktaganov N, Glebova T, Baymukhametova A, Bayseyit S, Ongarbaeva N, Ismagulova D, Lukmanova G, Klivleeva N, Abdilova G, Zhanuzakova N, Isaeva E (2021). doi: 10.53729/mv-as.2021.04.04 (in Russ.)]
7. Zhao, Y. Optimization of heat-resistance technology for a duck hepatitis lyophilized live vaccine / Y. Zhao, B. Deng, X. Pan, J. Zhang, X. Zuo, J. Wang, F. Lv, Y. Lu, J. Hou // Vaccine. - 2022. - V. 10. - No 2. - P. 269-282. doi: 10.3390/vaccines10020269
8. Carpenter, J.F. Rational design of stable lyophilized protein formulations: theory and practice / J.F. Carpenter, B.S. Chang, W. Garzon-Rodriguez, T.W. Randolph // Pharm. Biotechnol. 2002. - V. 13. - P. 109-133. doi: 10.1007/978-1-4615-0557-0_5
9. Hottot, A. Freeze drying of pharmaceuticals in vials: Influence of freezing protocol and sample configuration on ice morphology and freeze-dried cake texture / A. Hottot, S. Vessot, J. Andrieu // Chem. Eng. Process.: Process Intensif. - 2007. - V. 46. - No 7. - P. 666-674. doi: 10.1016/j.cep.2006.09.003
10. Гусаров, Д.А. Лиофилизация биофармацевтических белков (миниобзор) / Д.А. Гусаров // Биофармацевтический журнал. - 2010. - Т. 2. - №5. - С. 3-7. [Gusarov DA (2010) Freeze-drying of biopharmaceutical proteins (mini-review). *Biopharm. J.*, **2**(5): 3-7 (in Russ.)]
11. Pikal, M.J. The impact of the freezing stage in lyophilization: Effects of the ice nucleation temperature on process design and product quality / M.J. Pikal, S. Rambhatla, R. Ramot // Am. Pharm. Rev. - 2002. - V. 5. - P. 48-53.
12. Tang, X. Design of freeze-drying processes for pharmaceuticals: practical advice / X. Tang, M. Pikal // Pharm. Res. - 2004. - V. 21. - No 2. - P. 191-200. doi: 10.1023/b:pham.0000016234.73023.75
13. Searles, J.A. Freezing and annealing phenomena in lyophilization / J.A. Searles // Freeze-Drying / Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products (3d ed.). - Drugs Pharm. Sci. Ser., V. 206. - L. Rey, J.C. May (Eds.). - NY - London: Informa Healthcare, 2016. - Chpt. 3. -P. 52-81.
14. Блынская, Е.В. Технологические подходы к совершенствованию процесса лиофилизации белковых и пептидных лекарственных препаратов / Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев // Росс. биотерапевтический журнал. 2017. - Т. 16. - №1. - С. 6-11. [Blynskaya EV, Tishkov SV, Alekseev KV (2017). doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-6-11 (in Russ.)]
15. Нежута, А.А. Разработка научно обоснованных режимов сублимационной сушки биопрепаратов / А.А. Нежута, Е.С. Сербис // Биотехнология. - 2001. - №6. - С. 59-67. [Nezhuta AA, Serbis ES (2001) Development of scientifically substantiated regimes of lyophilization of biopreparations. *Biotechnology*, (6): 59-67 (in Russ.)]
16. Hansen, L.J.J. Freeze drying of live virus vaccines: a review / L.J.J. Hansen, R. Daoussi, C. Vervaet, J.P. Remon, T.R.M. De Beer // Vaccine. - 2015. - V. 33. - No 42. - P. 5507-5519. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.085.

Сведения об авторе:

Никитина Н.В.: кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела вирусологии; vnivip.nikitina@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 29.03.2026; одобрена после рецензирования 23.04.2026; принята к публикации 26.05.2026.

Review article

Technological Features of the Process of Lyophilization of Live Vaccines (Mini Review)

Nina V. Nikitina

All-Russian Research Veterinary Institute of Poultry Science - branch of Federal Scientific Center "All-Russian Research and Technological Institute of Poultry"

Abstract. *The technology of lyophilization of live vaccines, the key stages of the process, and certain approaches to the optimization of sublimation conditions to improve its efficacy and quality of its final products are briefly reviewed. The role of protective media (stabilizers) in the preservation of the biological activity of vaccines and extension of storage terms and transportation conditions is emphasized. The review presented provides a comprehensive understanding of the lyophilization process for vaccine preparations and identifies promising areas for further research.*

Keywords: *lyophilization, live vaccines, drying media (stabilizers), technological parameters.*

For Citation: *Nikitina N.V. (2026) Technological features of the process of lyophilization of live vaccines (mini review). Ptitsevodstvo,* ***75****(6): 50-53. (in Russ.)*
doi: 10.33845/0033-3239-2026-75-6-50-53

(*For references see above)*

Author:

Nikitina N.V.: Cand. of Biol. Sci., Assoc. Prof., Lead Research Officer, Dept. of Virology; vnivip.nikitina@yandex.ru.

Submitted 29.03.2026; revised 23.04.2026; accepted 26.05.2026.

© **Никитина Н.В., 2026**