

胶塞对冻干产品残余水分影响的研究

杨智

篇首语

水分是冻干产品的关键质量属性之一。

前言

冷冻干燥是一个关键的工艺步骤，其主要作用是利用升华将产品水分降低，以达到长期稳定保存。但是即使通过冻干将药品残余水分（RM）控制在标准以下，也经常会遇到稳定期内水分逐渐升高的问题。如果排除包材密封不严的因素，迁移进药品的水分只能来自于胶塞，那么胶塞是如何对药品残余水分产生影响的，本篇文章我们结合 P.黑斯利《冷冻干燥》一书中的相关研究进行阐述。

研究说明

（一） 胶塞也有结合水和自由水

首先与冻干产品一样，胶塞水分也包含自由水与结合水。Wang 等人的文献中区分了胶塞中的自由水和结合水，图 1 显示干燥一星期后胶塞水分分布不再改变。剩余 0.35% 的水与塞子的材料结合在一起，即使 100℃ 也不能除去。作者得出结论在 100℃ 不能除去的这类结合水对药品也没有危害。只有自由水会由瓶塞扩散到产品中去。

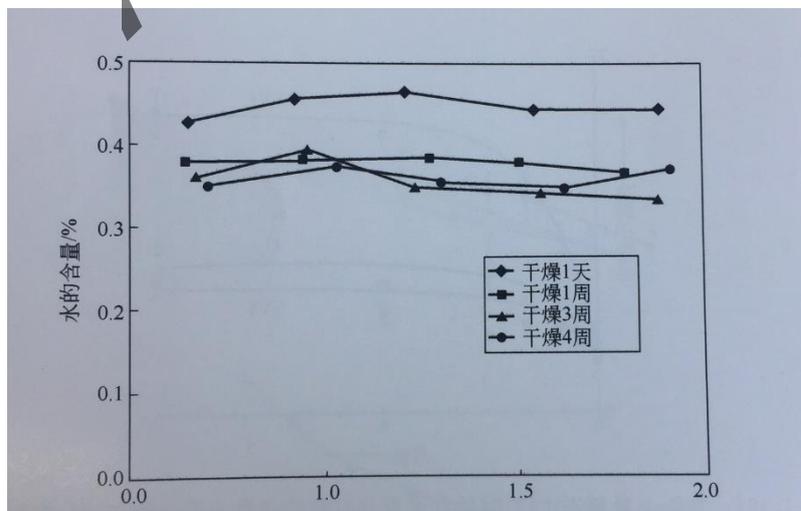


图 1 在 121℃ 高压灭菌 30min，在 100℃ 干燥不同时间后上游胶塞中水分的分布

(二) 自由水如何测量?

在烘干室内用卡尔费休法测得不同温度下水分的含量，在 100℃ 确定自由水的成分，加热到 300℃ 来测量自由水和结合水的含量。作者建议其他塞子也可用类似方法，由于此种测量方法相对时间较短（一周），所以可代替长时间观察产品的 RM。（评估胶塞自由水的多少）。表 1 总结了某种胶塞的自由水结合水评估结果。

表 1 胶塞水分分析

烘干时间	水分 (%) \pm SA	自由水的含量%
无	0.52 \pm 0.02	0.21
16h	0.34 \pm 0.02	0.03
一星期	0.31 \pm 0.02	-

备注：烘干时间指高压灭菌 16min，真空干燥 30min 后在 100℃ 高温烘干室中的时间

(三) 自由水测量与胶塞筛选

假设产品极易吸湿（现实情况是不同产品吸湿性相差很大），胶塞中的自由水都可以迁移到产品中，根据产品水分限定标准，就可以推算出胶塞自由水的限定值。常用的胶塞规格重量分别为 2.5g 和 0.6g，假设产品重量从 0.05 到 0.4g 不等，产品稳定期内最终水分增加限度为 0.5%，那么胶塞中允许的自由水含量限度可以见下表：

表 2 假设产品允许的 RM 的最大增量为 0.5% 时塞子中水分的最大值

塞子的质量/g	产品质量/g	自由水的限定值/%
2.5	0.4	0.13
2.5	0.2	0.07
2.5	0.1	0.03
2.5	0.05	0.02
0.6	0.4	0.56
0.6	0.2	0.28
0.6	0.1	0.14
0.6	0.05	0.07

那么结合水测量的意义就是提供一种快速的对胶塞进行筛选（包含材质和前处理方法，后面会提到）的方法，不需要经过漫长的稳定性试验就可以进行初步筛选。

(四) 自由水和什么有关？

胶塞的自由水的含量与胶塞材质、品质以及胶塞前处理方式有关。

1. 与胶塞质量的关系

胶塞的含水量取决于胶塞的组成。De Grazio 和 Flynn 证明，聚合物的选择，硫化添加剂和填充物影响水的吸附和解吸。然而，即便是最好的胶塞混合物在室温下储藏 3 个月也会使 215mg 蔗糖的 RM 由 1.95% 增加到 2.56%，其他胶塞混合物的增加可高达 1.7%。Pikal 和 Shah 证明从胶塞中解吸出的水和被产品吸附的水，在平衡状态下，取决于胶塞的质量和水分以及干产品的水分和吸附行为。

结论：有关系，但是有待进一步研究其规律。

2. 与前处理工序的关系（清洗灭菌，干燥，储存）

如果胶塞在技术上足够小，材料也采用最好的，则胶塞的水分取决于其前处理工序：蒸汽灭菌塞吸收的水（例如占其质量 1.1%），这些水分用 8h 的真空干燥可抽出或 8h 的循环热空气（110℃）干燥到 0.1%。图 2 标示的蒸汽灭菌塞，真空干燥 8h 后，释放到乳糖中的水稍微少于未处理的胶塞。仅干燥 1h 的胶塞在 25℃ 存储 6 个月后使 RM 增加 2.4 倍。图中还表明，在达到平衡状态以后实际上不再改变，达到平衡状态的时间主要取决于温度。对于给定的产品到达最大值的一半所需的时间在 40℃ 时为 4 天，在 5℃ 时增加为 10 个月。

结论：清洗、蒸汽灭菌会使自由水增加，真空干燥会使自由水减少，长期保存过程中水分也会增加。其他文献中有提到冻干过程对胶塞自由水没有影响。

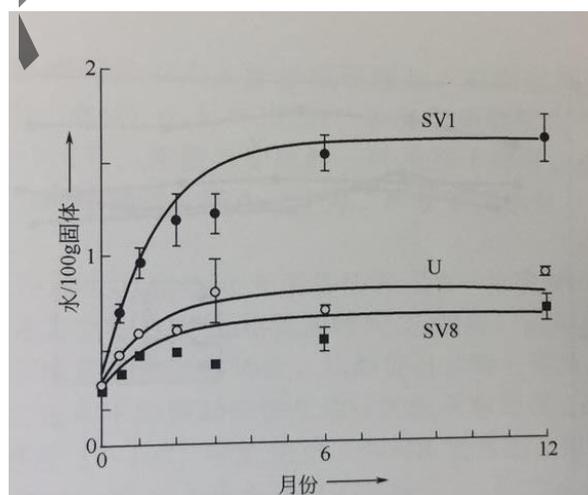


图 2 100mg 乳糖在+25℃时的水分与时间的函数关系 (SV1 蒸汽灭菌塞); U, 未经处理; SV8, 蒸汽灭菌塞, 且最少 8h 的真空干燥

总结

本文提供了胶塞对冻干产品稳定期残余水分影响的思路，推荐了一种能够快速筛选胶塞的方法，希望对大家有所帮助。另外，《冷冻干燥》一书中有多种知识点我们会以读书笔记的形式呈现给大家，敬请关注。

JUSTY