

NEXT

医药初包装的全新解决方案

为低温mRNA疫苗 选择聚合物预灌封 注射器时的关键考 虑因素

作者: TOM VAN GINNEKEN,
SCHOTT PHARMA

为低温mRNA疫苗选择 聚合物预灌封注射器时的 关键考虑因素

作者：Tom van Ginneken
肖特医药系统聚合物方案全球
产品总监

新冠肺炎疫情教会我们：快速高效地推出疫苗，对遏制病毒蔓延至关重要。世界各地迅速设立的疫苗接种中心依赖于疫苗的快速交付，可提供多剂量注射剂瓶装，在最短的时间内，为尽可能多的人提供服务。

尽管已经证实：疫苗接种率高表明有症状感染防护水平也高，但公共卫生专家一致认为新冠病毒会像流感病毒一样成为常态，从大流行向流行转变。这意味着人们需要定期重新接种疫苗，比如高风险患者每年注射加强针，可能是行之有效的方法。

这必然会给疫苗接种方式带来一些改变。首先，疫苗接种可能会归至全科医生或当地药房，而非疫苗接种中心。大部分发达国家的疫苗接种率达到其人口的50-80%，有些国家的成人疫苗接种率则高达90%。因此，疫苗接种中心可能会随着大规模疫苗接种需求的下降而消失。

其次，当前的多剂量注射剂瓶形式需要多个药物准备步骤，一旦打开，注射剂瓶内所装药剂的有效期只有几个小时。如果医生在这个时间段内没有足够的疫苗接种对象，就不得不丢弃注射剂瓶内剩余的药剂。因此，疫苗向预灌封注射器 (PFS) 等单剂量装置转变将体现出经济优势。

启动从注射剂瓶到预灌封注射器的灌装过程，会引发一些技术考虑因素和挑战。尤其对于以mRNA为基础的疫苗更是如此，该疫苗似乎是新冠肺炎疫苗商业化进程中的首选技术。mRNA疫苗高度敏感必须低温保存，因而将其储存在预灌封注射器内会带来比传统疫苗更大的挑战。

本文阐述如何克服这些技术挑战,提供如何成功将疫苗从注射剂瓶转移到预灌装注射器的科学数据。这些数据表明:

1. 无菌屏障特性可通过选择适当的预灌装注射器组件和灌装参数进行控制。
2. 即使在-80°C温度下,也能保持容器密闭完整性(CCI)。
3. 可通过交联硅化减小可能出现的药物与包装容器的相互作用。
4. 注射器的功能性不受低温储存影响。

无菌屏障特性可控

在抵达医生办公室之前,预灌装注射器中的mRNA疫苗处于冷冻状态并历经一个或多个航空运输周期。由于冷冻和负压这两个步骤可能会影响胶塞的移动。一旦胶塞移动超出第一个和最后一个密封圈之间的距离,就会被认定为

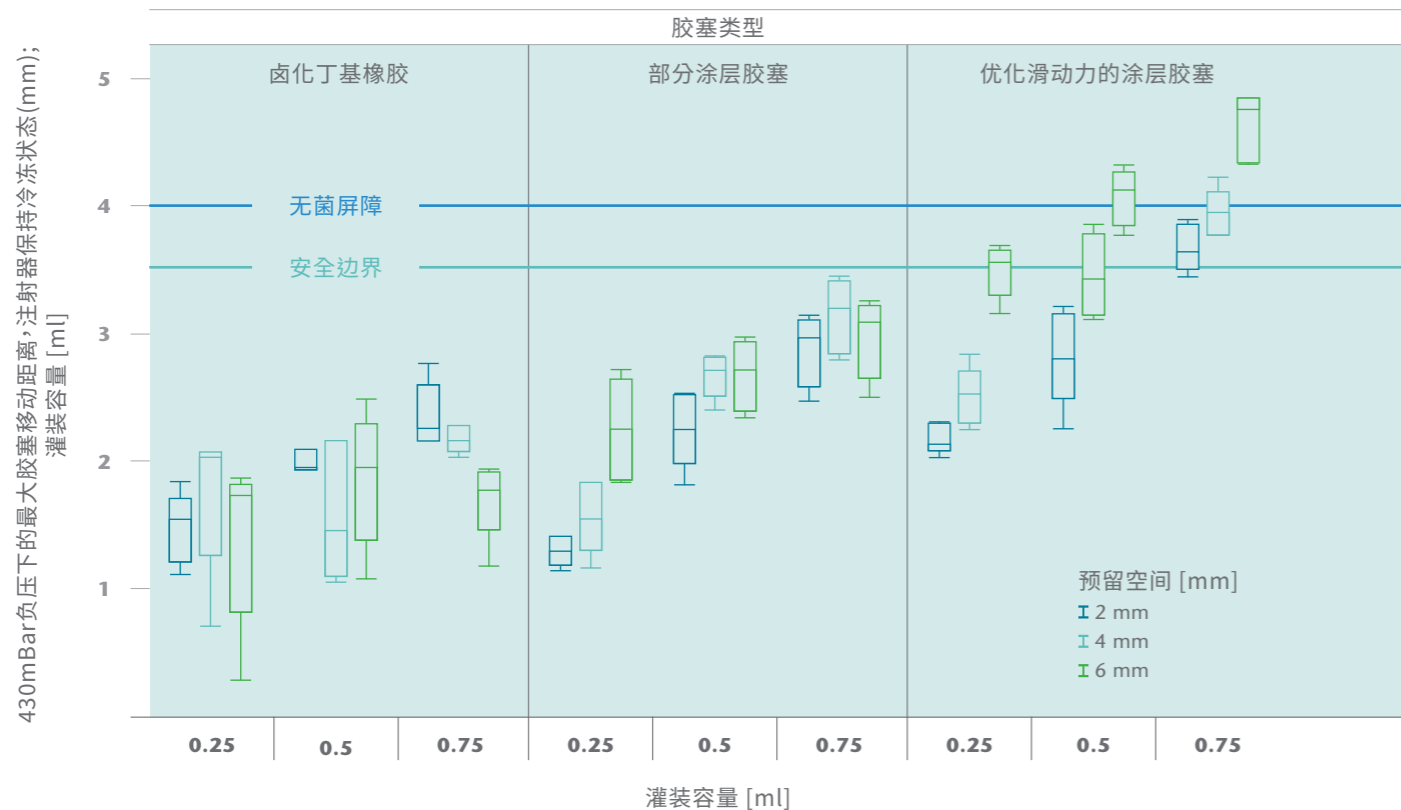
打破了无菌屏障。因此,了解这种现象以及影响胶塞移动的因素极其重要。

SCHOTT通过不同的胶塞材质、灌装容量、预留空间、灌装介质和冷冻温度,对SCHOTT TOPPAC® 1ml 环烯烃共聚物(COC)注射器开展了一系列实验以评估这些变量的影响。对通过一个或多个冷冻循环冷冻12小时并且在非增压飞机上历经负压模拟最坏情况航空运输的预灌装注射器,确定了最大胶塞移动距离。

图表1 表明三个因素对胶塞移动具有显著影响:

- **灌装容量:** 灌装容量越大,胶塞移动越多。灌装容量越大,在冷冻过程中热胀冷缩越多,因而胶塞移动越多。

图表1:
在-20°C温度和430mBar负压下的最大胶塞移动距离 [mm]



- **预留空间:** 预留空间越大,胶塞移动越多。这里有两个因素在发挥作用:首先,在冷冻期间,空气体积会收缩,因而迫使胶塞向注射器顶部移动。另外一种作用力是航空运输模拟中的负压。这种力量将推动胶塞向底边移动。总而言之,产生的力将胶塞推向注射器底边。

- **胶塞类型和材质:** 胶塞的防松脱性和平滑性越低,胶塞移动越多。有多个因素会影响胶塞的平滑性,包括几何形状、压缩形变、与针筒交叠、低摩擦涂层和灭菌方式。为了选择符合应用情况的适合的胶塞和材质,了解每个参数很重要。

另一个关键要点是胶塞设计对灭菌屏障存在影响。并非所有胶塞第一个和最后一个密封圈之间的距离都相同,这也会影响胶塞的选择。

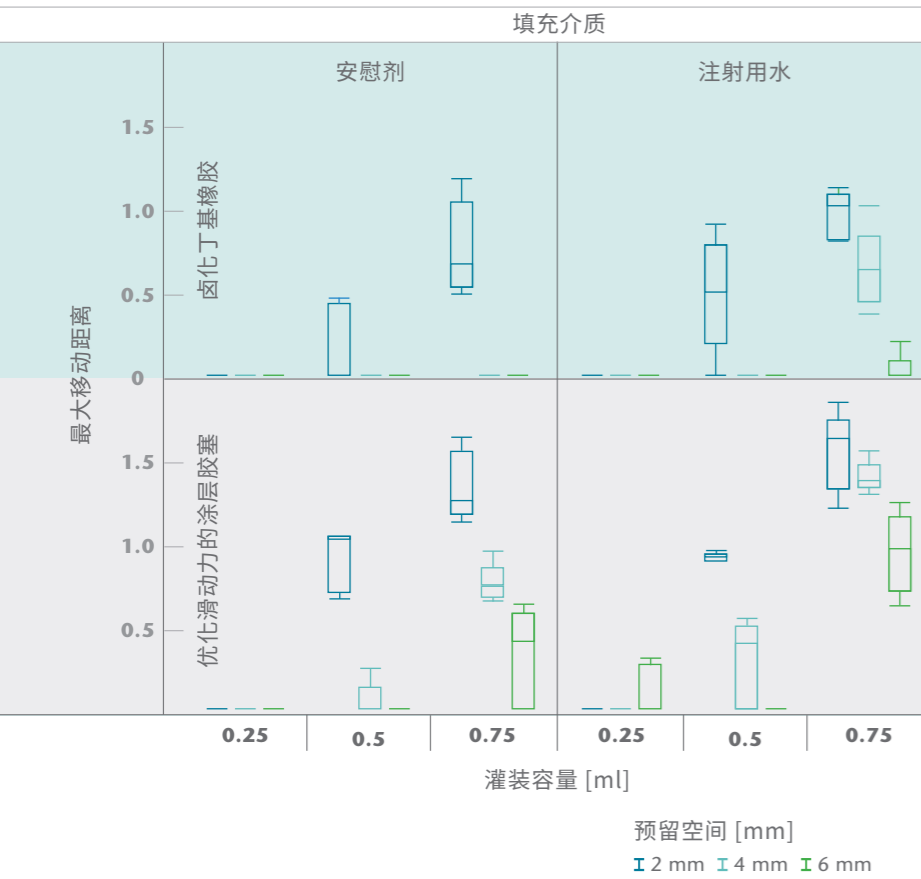
图表2显示在实验设计中检测的所有参数的统计显著性。P值小于0.05的所有参数被视为对胶塞移动存在显著影响。P值越小,该参数对胶塞移动的影响越大。

图表2:
影响胶塞移动的因素统计分析 (在冷冻以及负压下)

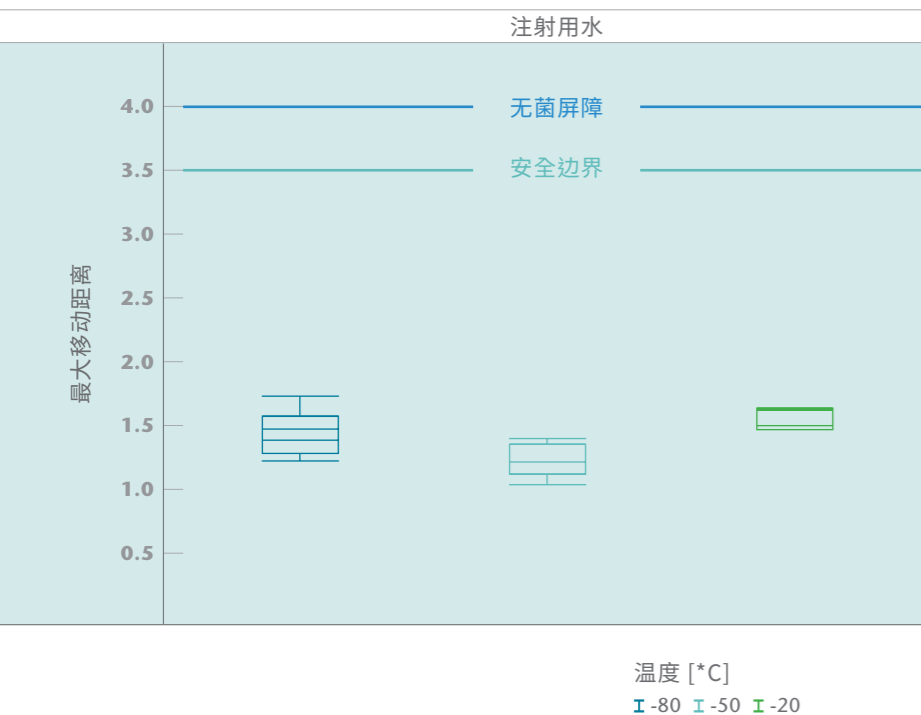
影响因素	影响指数	P 值
胶塞类型	42.398	0.00000
灌装容量 [ml]	28.099	0.00000
预留空间 [mm]*胶塞类型	11.749	0.00000
预留空间 [mm]	8.350	0.00000
灌装容量 [ml]胶塞类型	5.056	0.00000
灌装容量 [ml]* 预留空间 [mm]	2.017	0.00961
灌装容量 [ml]* 预留空间 [mm]*胶塞类型	1.057	0.08777



图表3：
灌装不同药物溶液时的最大胶塞移动量



图表4：
不同冷冻温度下的最大胶塞移动量



对另外两个参数也进行了研究,但未表明对胶塞移动有任何显著影响:

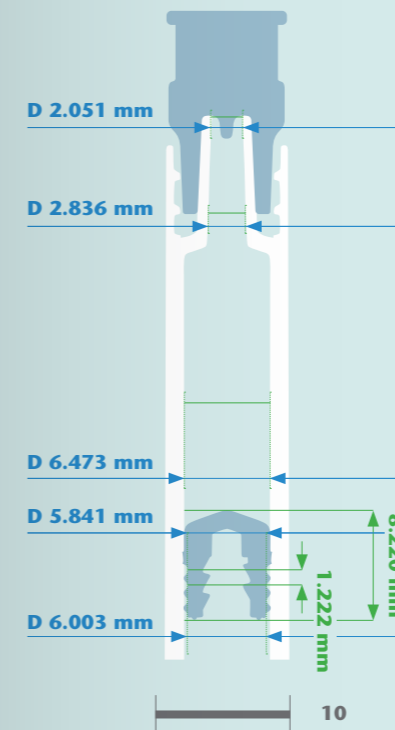
- **药物溶液:** 将注射用水 (WFI) 与对胶塞移动没有显著影响的mRNA安慰剂溶液 (8.7%蔗糖溶液) 做对比。也就是说,对注射用水开展的这项研究的结果,应当与药物溶液具有可比性。
- **冷冻温度:** 将-20°C、-50°C和-80°C等温度做对比研究对胶塞移动的影响并未见显著差异。冰的密度-温度曲线表明:随着温度下降,冰的密度增大,这说明温度越低,冰的体积越小。由于灌装量是除胶塞类型以外对胶塞移动影响第二显著的因素,我们可以预计在不同冷冻温度下胶塞移动不会发生显著变化。

这项研究的建议如下:

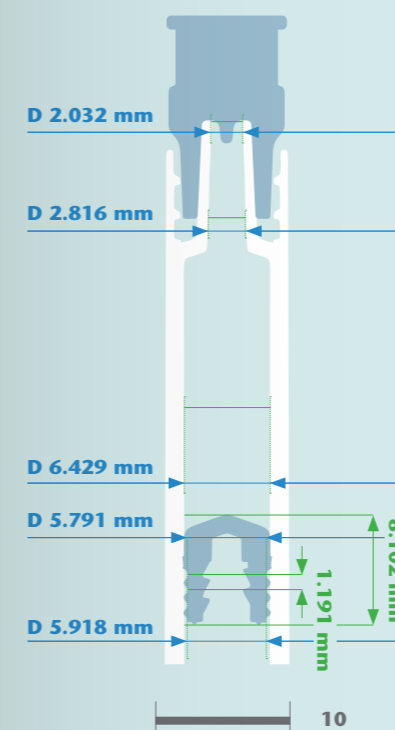
- 尽可能多地减少预留空间 (≤4mm)。
- 减小灌装容量 (≤0.5mL)。
- 选择防松脱力和防滑动力较强的胶塞。

总而言之,主要观察结论是:胶塞移动是可以控制的,可通过选择适当初级包装以及灌装参数包括:灌装量、预留空间大小、胶塞类型和材质等,避免打破无菌屏障。

注射器冷冻之前 (无推杆)



注射器在-80°C温度下冷冻 (无推杆)



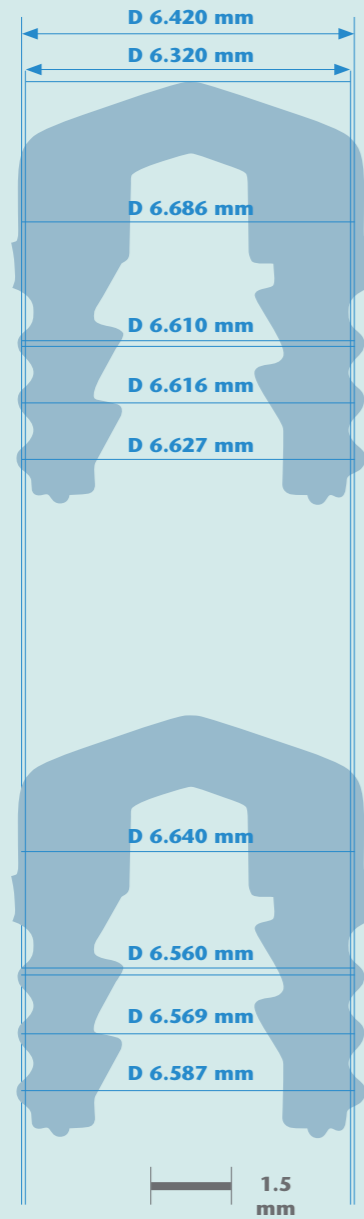
即使在-100°C温度下,也能保持容器密闭完整性 (CCI)

预灌装注射器是多个组件构成的复杂系统:顶部护帽、胶塞以及注射器针筒。组件采用氯化丁基橡胶、溴化丁基橡胶等广泛材质,注射器针筒和胶塞采用各种涂层。所有这些材料具有不同的热膨胀系数,也就是说,在冷冻时会有不同的收缩率。这对容器密闭完整性来说极其重要的,因为减少胶塞与针筒之间的密封性会大大增加出现容器密闭完整性问题的风险。

以胶塞为例做出说明:胶塞具有两个功能——提供防止药物泄漏和微生物侵入的屏障,保持药物的稳定性,以及在给药过程中的适当功能。良好的密闭性与尽可能小的滑动力之间存在一定的平衡。对于mRNA特定的冷链条件,胶塞和针筒会随着相应的材料特性分别开始收缩。COC材料的收缩率与橡胶组件相似,这一点可在图1中看出。COC注射器的内径大约收缩0.044mm,而胶塞三个相应密封圈的外径分别收缩0.050mm、0.047mm和0.040mm (图2),这些绝对收缩值具有可比性。因此,即使在-100°C温度下,COC注射器也未见容器密闭完整性受损。

如果采用其他初包装材料如玻璃时,这种情况看起来完全不同。I类玻璃的热膨胀系数比COC或橡胶组件低至少10倍。玻璃容器的收缩率远低于橡胶胶塞,因此降低了胶塞与注射器针筒之间的密封性,并可能最终造成药品泄漏或者微生物侵入的风险。

图表1：
相同COC注射器系统在不同温度下的CT扫描图

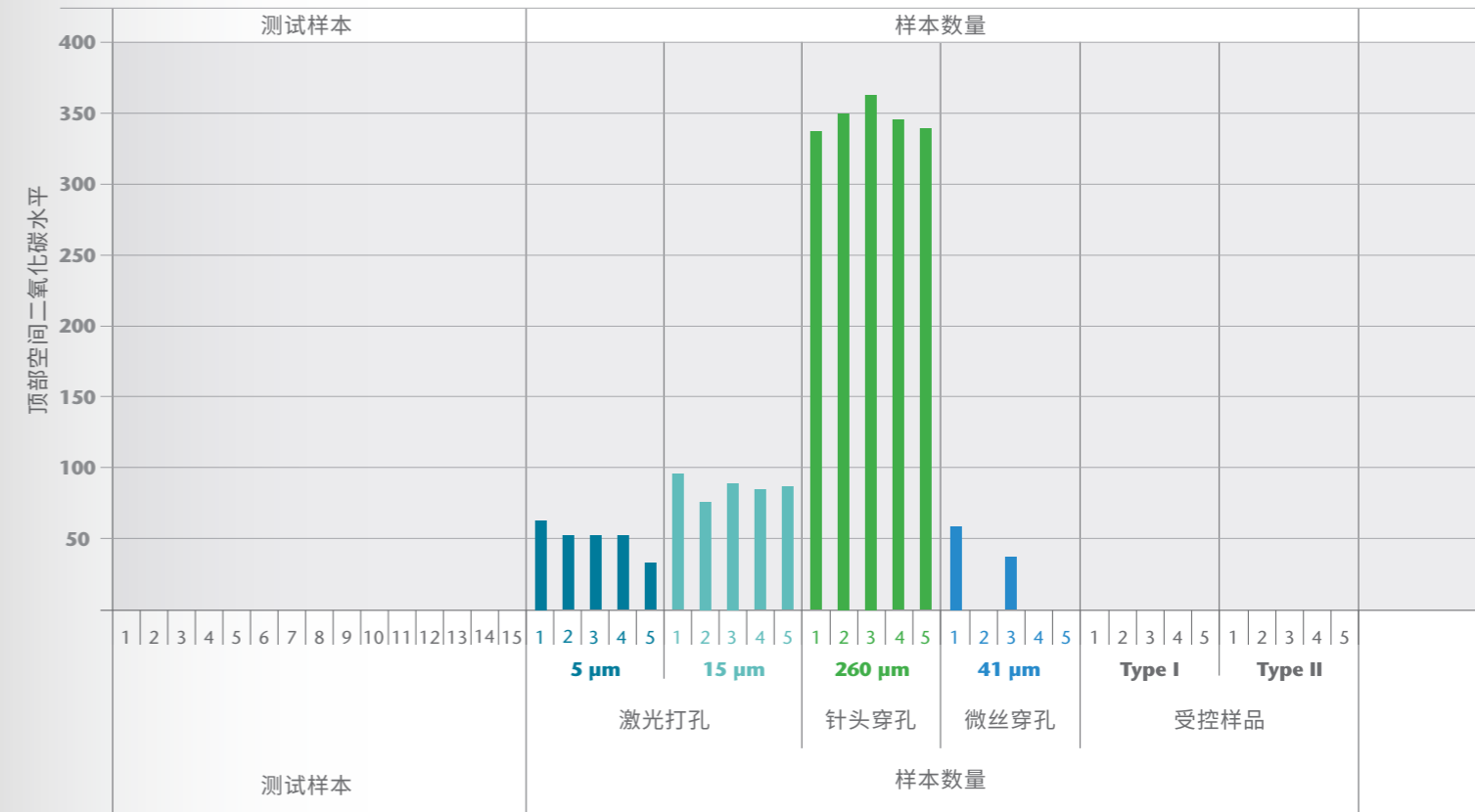


图表2：
相同胶塞在未压缩状态下(未插入注射器内)
的CT扫描图

通过开展对顶部预留空间研究,对此项密封性缩减假设做进一步研究。将15个空的COC注射器在-100°C干冰上存放24小时。采用合格的Lighthouse Instruments FMS二氧化碳预留空间分析仪(型号FMS-CO2),对注射器进行测试。在测试方案中添加不同阳性对照样本(胶塞中的激光钻孔、针头或绕过胶塞密封圈的微丝)以确认测试方法。还对顶部护帽和胶塞分别进行测试,以找出泄漏源位置(若有)。

15个样本均未呈现出二氧化碳侵入迹象。数据清楚表明即使在 -100°C 极低温度下, COC 注射器系统仍能保持良好的容器密闭完整性。

图表5：
在干冰上存放24小时后顶部预留空间的二氧化碳含量



可通过交联硅化减小可能发生的药物相互作用

标准预灌装注射器带有润滑层,便于胶塞在针筒内移动。润滑技术有很多,但最常见的一种是喷涂硅油。此处所用的硅油通常对人体无毒,但过量硅油会产生不溶性微粒,可能与药物发生反应,降低药效。

一项初步评估是确定可滤取的游离硅量,也就是可能与原料药产生相互作用的游离硅油的量。此数值表明药物与润滑剂可能产生相互作用的风险。

针对每种变体,给五个注射器灌装注射用水,然后在-20°C温度下历经三个冻融循环或者储

存在5°C下。汇集五个样本的萃取物,通过石墨炉原子吸收法分析游离硅油的量。这种测试方法的检出限为0.2mg/L。

表1表明喷涂硅油与交联硅油之间的明显差异。即便是储存在5°C温度下的参考样本,采用喷涂硅油时的可滤取硅油量也至少高出5倍。这些结果在温度更低时甚至更加显著。在-20°C温度下历经三个冻融循环之后,两种硅化技术中可滤取的硅油量都有增加。但喷涂硅油受到的影响远大于交联硅化;注射器采用喷涂硅化技术时观察到的游离硅油高出24倍。

	时间	游离硅胶 (毫克/升)	游离硅胶与标准 SCHOTT TOPPAC® 对比	游离硅胶 (毫克/升)	游离硅胶与标准 SCHOTT TOPPAC® 对比
		-20°C下三次冻融 循环		储存温度为5°C	
SCHOTT TOPPAC® 交联硅化 标准交联硅化	0d	0.23	不适用	< 0.2	不适用
SCHOTT TOPPAC® 喷涂硅化 喷涂在DC360 上,0.55毫克/针筒	0d	5.6	24倍	1.09	5倍

表1:
两种硅化技术中可滤取的游离硅油量

关于硅化技术的第二个考虑因素是可能与药物发生反应并对药效造成不良影响的不溶性微粒的量。

在此项研究中,为评估硅化技术对不溶性微粒的影响,对四种硅化技术做了对比:交联硅化;将相同硅化混合物用于交联硅化,但不启动交联过程;硅油;加上用于对照的无硅油注射器。

通过美国药典<788>光阻法中所述的方法,确定不溶性微粒量。

给注射器灌装无微粒注射用水,然后存放在不同储存条件下:室温、冷藏温度(2-8°C)、-20°C以及40°C高温。注射器储存时间长短分为三种情况:12小时、31天和121天。

图表6显示四条主要信息。

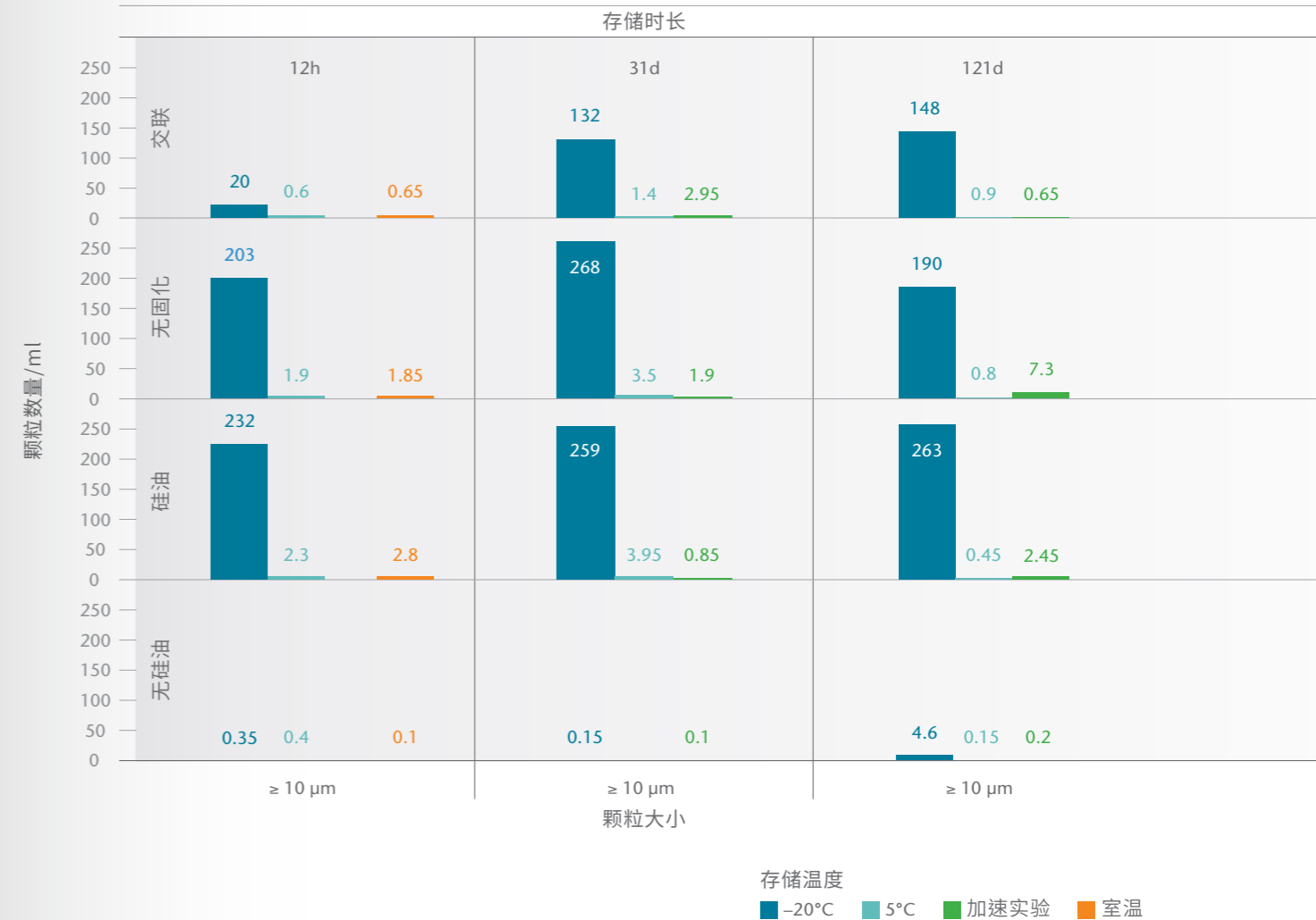
1. 储存在冷冻条件下,不溶性微粒情况糟糕。对所有硅化技术来说,冻融循环显现出的不溶性微粒明显更多。
2. 储存时间延长,不溶性微粒往往会略有增加。
3. 观察到的微粒有很大概率来自硅化过程,因为无硅油注射器几乎未呈现出不可溶性微粒。
4. 硅化技术对不溶性微粒量具有显著影响。

试验表明硅化确实会影响不溶性微粒量,还有可能影响药物稳定性。因此,考虑硅化技术对特定药物应用的影响非常重要。在-20°C温度下采集的结果可能适用于低至-100°C的温度,因为对润滑层造成影响的是冷冻过程的热力学相变(结晶)效应,而不是温度本身。

此项研究建议在mRNA应用中采用交联硅化技术,因为此技术在可滤取游离硅油量和不溶性微粒量方面提供了更好的结果。这个交联硅化过程是SCHOTT TOPPAC® COC注射器方案的标准过程。固定润滑层不仅在不同储存条件下提供出色的药物稳定性,还提供稳定的滑动性能,下文将对此做进一步探讨。

此项研究建议在mRNA应用中采用交联硅化技术,因为此技术在可滤取游离硅油量和不溶性微粒量方面提供了更好的结果。

图表6:
储存条件和硅化技术对不溶性微粒量的影响



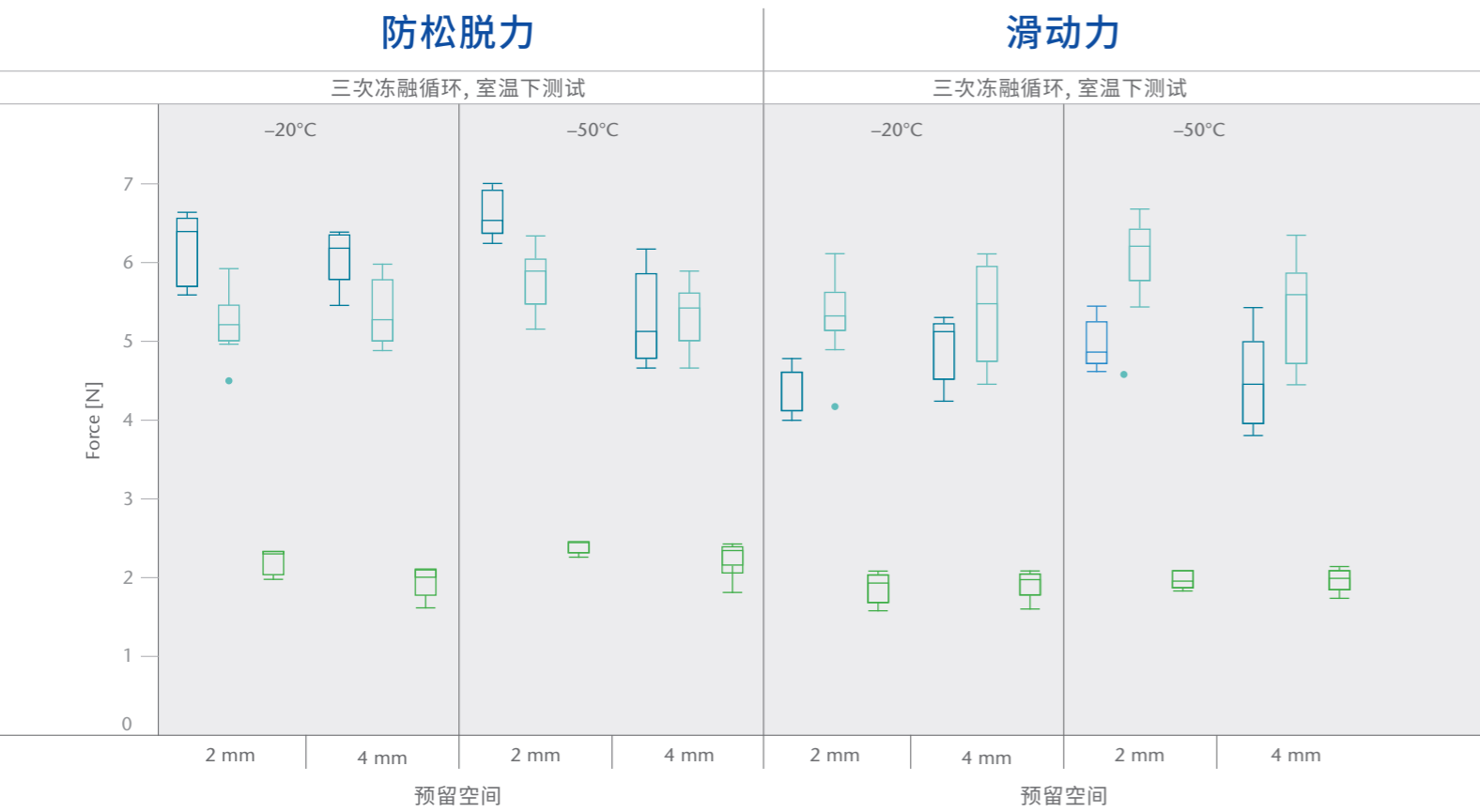
注射器功能不受低温储存影响

控制胶塞移动，拥有能保持容器密闭完整性的无菌注射系统，对一个稳健系统而言必不可少，但低温储存后，注射器也需要发挥良好性能。如果低温增大了断裂概率或者增大了胶塞冷冻后无法移动的可能性，注射器系统就会失去效用。因此，SCHOTT开展研究，对冷冻和室温储存后的聚合物预灌封注射器功能做对比。

给注射器灌装注射用水，然后历经三个-20°C和-50°C冷冻和室温融化循环。在室温下，测试防松脱力和滑动力。



图表7：
温度和胶塞类型对防松脱力和滑动力的影响



	-20°C	-50°C	-80°C
光学性质	■	■	■
应力开裂	■	■	■
断裂-裂纹	■	■	■
鲁尔锁适配器损坏	■	■	■

■ 与室温相比，注射器功能没有显著变化

表2：
温度对注射器功能的影响

图表7显示此项研究的结果：

- 防松脱力与滑动力之间存在有限差异。由于橡胶的粘性效应，防松脱力往往会随着时间推移而增大。在此应用中，由于冷冻和融化过程中的胶塞移动，融化过程已经使胶塞发生移动。因此，几乎未观察到防松脱力增大。
- 在储存温度之间未观察到显著差异。-20°C和-50°C温度下的防松脱力和滑动力与储存在室温下的注射器具有可比性。看起来冷冻过程对注射操作所需要的力不产生显著影响。也就是说，即使在-100°C温度下，预计注射力与室温储存的注射器仍具有可比性。
- 顶部预留空间似乎对这两种力不产生影响。
- 可观察到胶塞类型的显著影响，这一点已经预计到。不同胶塞类型具有各自的滑动模式和特点。平滑性经过改良的胶塞具有最佳性能。

储存温度极低的另一个风险在于预灌封注射器的光学性质变化或断裂。表2列明不同温度下测试的最重要功能与室温储存的注射器之间的对比概况。未观察到显著变化。

脂质纳米颗粒 (LNP) 在聚合物注射器中的稳定性与在玻璃瓶中的稳定性完全一样

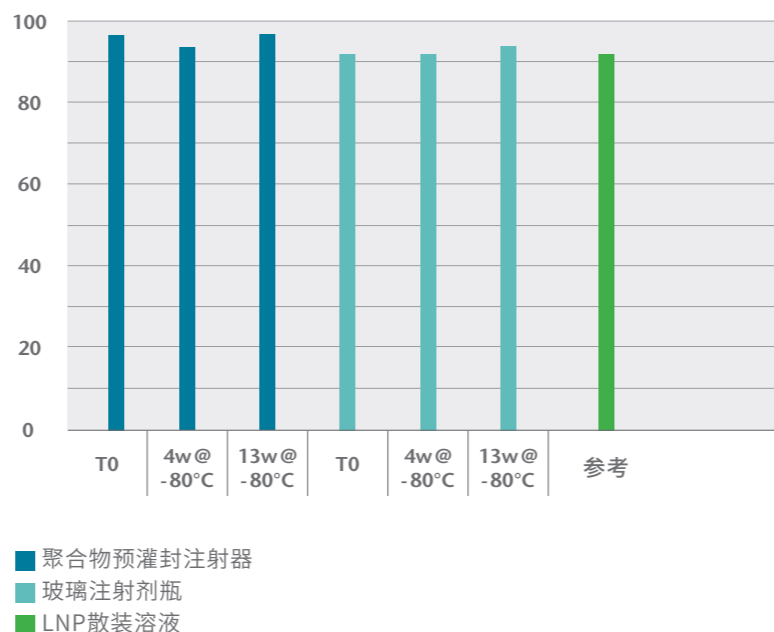
将未受保护的mRNA注射到体内，无法得到理想的治疗结果。mRNA极其脆弱，我们体内的酶在mRNA到达目标细胞之前会攻击并摧毁mRNA。脂质纳米颗粒将mRNA完全包裹住从而保护mRNA的脂质层，护送mRNA到达特定细胞，发挥疗效。这些脂质纳米颗粒的稳定性对维持mRNA的稳定性和正常作用至关重要。

选用以下三种分析方法，判断注射器与脂质纳米颗粒的兼容性：

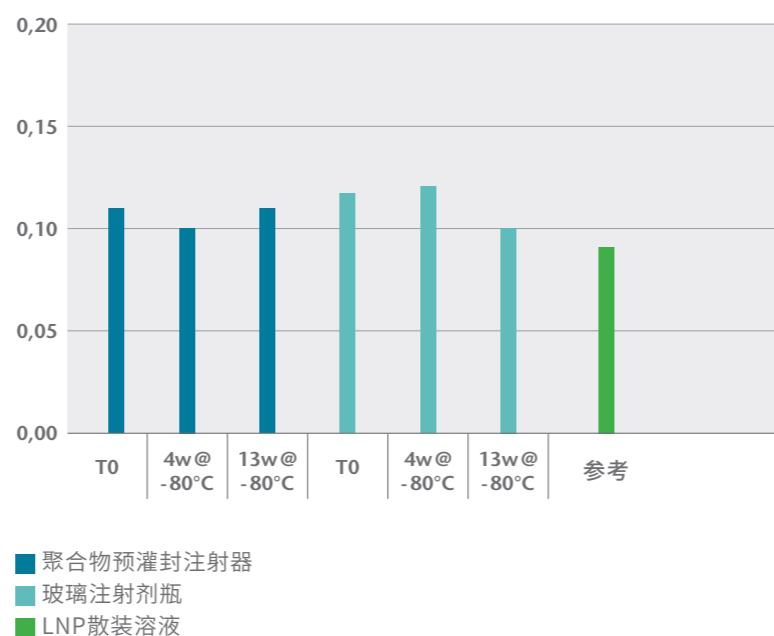
1. 脂质纳米颗粒大小
2. 聚合物分散性指数
3. 脂质纳米颗粒吸附

1 采用来自 Zetasizer 的动态光散射技术，测量脂质纳米颗粒大小。与 IPBW (Institut für Pharmazeutische und Biomedizinische Wissenschaft) 携手在美因茨大学开展试验。SCHOTT TOPPAC® 注射器在-80°C下存储后与玻璃注射剂瓶作对比。存储在玻璃瓶或聚合物注射器中的溶液之间，脂质纳米颗粒大小未见显著差异。

图表8：
直径nm

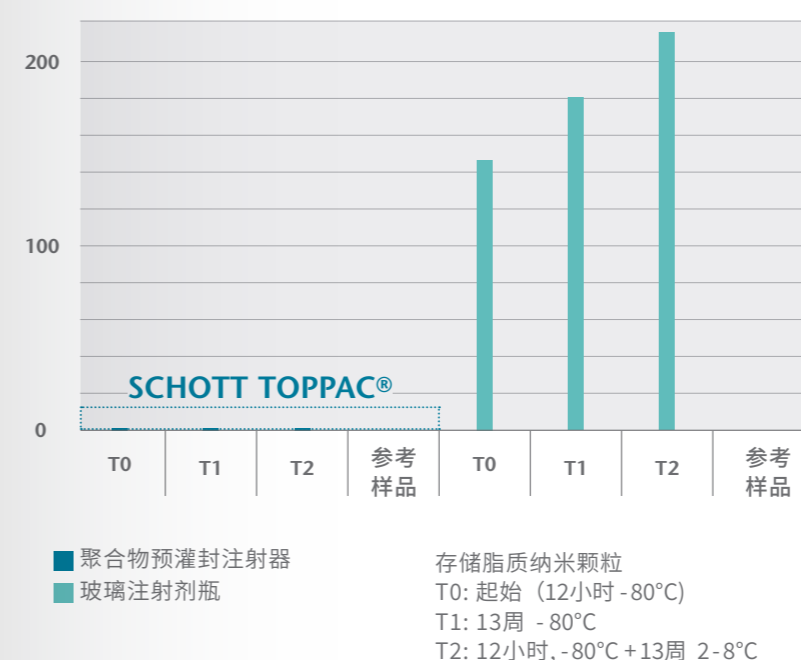


图表9：
PDI in nm



2 聚合物分散性指数 (PDI) 大致表明颗粒大小的均匀性，因此可以针对颗粒稳定性和/或结块可能性提供有价值的反馈信息。PDI 采用来自 Zetasizer 的动态光散射技术测量。与 IPBW 携手在美因茨大学开展了试验。SCHOTT TOPPAC® 注射器在-80°C下存储后与玻璃瓶作对比。PDI 越小，颗粒大小分布越低，因而表明脂质纳米颗粒稳定性越高。对于采用脂质载体的药物递送情况而言，在实践中0.3及以下的数值通常被视为可接受数值。无论是存储在玻璃瓶或聚合物注射器中的溶液，脂质纳米颗粒 PDI 均未见显著差异。

图表10：
脂质因子评分(x1012)



3 容器内表面的脂质纳米颗粒吸附会降低活性药物成分的浓度。吸附力低更符合需求，因为这表明容器具有化学惰性。对容器内表面进行分析，采用二次离子质谱法 (ToF-SIMS) 识别沉淀物。采用多变量曲线分辨率 (MCR) 技术，从包含混合材料信息的 ToF-SIMS 光谱上提取纯组分光谱。通过多变量曲线分辨率提取的纯组分光谱对于选择样本所含每种材料中的重要碎片离子来讲非常有效。这些纯组分光谱被称为“加载项”，可与所分析样本（比如：硅油）的预期信号模式相匹配。为了比较不同样本集和各种时间点，同时针对所有样本执行多变量曲线分辨率技术。对于每个加载项（纯组分光谱）而言，得出评分以描述在所记录的光谱中出现此加载项的情况。为了方便对比，将一个加载项的评分规范为最大分值，显示于堆叠条形图上。

在三个老化和温度点，我们都看到 SCHOTT TOPPAC® 聚合物注射器的吸附力明显低于玻璃瓶。

这三种分析方法可靠地表明了脂质纳米颗粒溶液储存在聚合物注射器中的稳定性。在玻璃瓶与聚合物注射器之间，未见粒径或聚合物分散性的显著差异。甚至在基准样本与注射器储存的溶液之间，也未见显著差异。只注意到聚合物注射器的脂质纳米颗粒吸附力低于玻璃瓶。

总而言之，对 mRNA 疫苗要求进行了分析，SCHOTT TOPPAC® 注射器受这些条件约束。所生成的广泛数据包表明这些 COC 注射器极其适用于低温疫苗储存，同时得出以下主要结论：

- 胶塞移动不会打破预灌封注射器的无菌屏障，但了解注射器和/或具有影响的灌装/参数有助于控制这种现象。
- COC 预灌封注射器可在温度低至 -100°C 时保持容器密闭完整性，因为不同注射器组件的热膨胀系数相似。
- 交联硅化在可滤取硅油量和不溶性微粒量方面提供更好的性能。这降低了药物产生相互作用并失去药效的风险。
- 即使储存温度低至 -100°C，注射器也能保持正常功能。
- 脂质纳米颗粒 (LNP) 在聚合物注射器中的稳定性可与玻璃瓶媲美。



更多信息，请访问

www.schott.com/pharma

TOM VAN GINNEKEN

Tom Van Ginneken 在安特卫普学习化学工程，并在University of Sankt Gallen 获得MBA 学位。在比利时化学医药部工作三年后，于2008年加入肖特。在医药产品研发部多个岗位任职后，成为 SCHOTT TOPPAC® 产品管理团队的核心成员，关注于战略方向和产品创新。

tom.van-ginneken@schott.com



SCHOTT Pharma AG & Co. KGaA
Hattenbergstrasse 10
55122 Mainz, Germany
phone: +49 (0) 6131/66-1589
mailto: pharmaceutical_packaging@schott.com
http://www.schott.com/pharma

picture credits: Courtesy of SCHOTT AG,
page 1: istockphoto.com