Lyophilization
Stoppers and Moisture Considerations

Help Protect Your Lyophilized Drug from Degradation

West

Lyophilization Stoppers and End-Product Moisture Evaluation

1. Introduction

ความชื้นที่เหลือตกค้าง (residual moisture) ในจุกยางสามารถทำให้เกิดการสลายตัวของผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตโดยวิธีการทำแห้งแบบเยือกแข็ง (lyophilized drug product) ได้ ก่อนนำมาใช้ในขั้นตอนการบรรจุยา จุกยางจะผ่านการล้างตามกรรมวิธี ฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำ (steam sterilized) และอบแห้ง กระบวนการฆ่าเชื้อนี้จะผลักดันความชื้นเข้าไปในจุกยาง ถ้าการอบแห้งจุกยางนั้นไม่ได้ประสิทธิภาพสูงสุด (optimize) เมื่อเวลาผ่านไปความชื้นที่ตกค้างอยู่จะสามารถถ่ายเทเข้าไปในผลิตภัณฑ์ยาที่ผ่านการทำแห้งได้ การศึกษานี้ได้ตรวจสอบกับจุกยางสูตร 4432/50 Gray Chloro-butyl, 4432/50 Gray Chlorobutyl with fluoropolymer laminate, D21-7S Chlorobutyl with fluoropolymer laminate, D777-1 Butyl with fluoropolymer laminate และ 4023/50 Gray Bromo-butyl

โดยนำจุกยางทั้งหมดมาล้างตามกระบวนการล้างทางเภสัชกรรม หลังจากนั้นทำการวิเคราะห์จุกยางก่อนและหลังการฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 121°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง และอบแห้งที่อุณหภูมิ 105°C เป็น 3 ช่วงเวลา คือ 1, 4 และ 8 ชั่วโมง เริ่มต้นทำการศึกษาด้วยการตรวจสอบขวดยาฉีดที่ปิดผนึก (sealed vial) เพื่อยืนยันการปิดที่แนบสนิทระหว่างขวดกับจุกยาง โดยการตรวจหารอยรั่วด้วย Helium leak detection เมื่อได้ตามความต้องการแล้วจึงนำจุกยางมาปิดขวดยาฉีดที่บรรจุ 5% lactose solution แล้วไปผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง ตรวจวัดปริมาณความชื้นในจุกยางและใน lactose ในช่วงระยะเวลา 36 เดือน โดยเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิ 25°C/60% ความชื้นสัมพัทธ์ (±2°C/±2% RH) ตรวจหาค่าความชื้นของจุกยางและ lactose ที่ผ่านการทำแห้งนี้ด้วยเครื่อง coulometric Karl Fisher titrator นำค่าความชื้นของจุกยางและ lactose ที่ได้มาทำเป็นกราฟเพื่อทำการเปรียบเทียบ

2. Experimentation

ก่อนเข้าสู่กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง (lyophilization process) และทำการตรวจสอบความชื้นที่อยู่ในจุกยางและ lactose จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องหาตัวแปร (parameter) ต่างๆที่มีผลต่อการปิดขวดยาฉีดกับจุกยางให้แนบสนิท เนื่องจากปริมาณความชื้นใน lactose cake ที่ตรวจพบต้องได้รับการพิจารณาว่ามาจากจุกยางและไม่ได้มาจากการปิดผนึกที่ไม่ดี จุกยางถูกนำมาปิดขวดยาฉีดและครอบรัดให้แน่นด้วยฝาครอบอลูมิเนียม โดยการตั้งแรงกด (percent compression) ให้เท่ากับที่ใช้ในการปิดขวดยาฉีดหลังผ่านขั้นตอนการทำแห้งแล้วและตรวจหารอยรั่วด้วย Helium leak detection ขวดตัวอย่างที่นำมาทดสอบหารอยรั่วด้วย Helium จะถูกเตรียมโดยการสอดท่อโลหะที่เป็นทางผ่านของ Helium ผ่านจุกยางลงไปในขวดยาฉีด ปล่อย Helium เข้าไปให้เต็มขวด แล้วปิดรูเล็กๆบนจุกยางด้วย epoxy ขวดยาฉีดที่ปิดผนึกแล้วสำหรับใช้กับการศึกษานี้ต้องมีอัตราการรั่วไหลของ Helium ต่ำกว่า $6x10^{-6}$ std cc/sec

นำจุกยางที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ กับจุกยางที่ผ่านการฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำและอบแห้ง และตัวอย่างที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแล้วมาวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณความชื้น ด้วยวิธี Karl Fisher coulometric titration ที่พัฒนาขึ้นโดย West Pharmaceutical Services สำหรับตัวอย่างที่ผ่านกระบวนการทำแห้งมาแล้วให้ทำการแยกจุกยางออกจากขวดยาฉีดและนำไปตรวจสอบหาความชื้น ส่วน lactose ก็นำออกจากขวดยาฉีดเพื่อตรวจหาความชื้นด้วยเช่นกัน โดยนำตัวอย่างออกจาก stability chamber ที่เวลา 1 เดือน, 3 เดือน, 6 เดือน, 12 เดือน, 18 เดือน, 24 เดือน และ 36 เดือน เพื่อทำการวิเคราะห์ ตัวอย่างแต่ละชุดประกอบด้วยจุกยางที่ผ่านการอบแห้งทั้งสามช่วงเวลาและ lactose cake ที่ปิดด้วยจุกยางนั้นๆ หลังจากนั้นรายงานผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย (average)

ของข้อมูลที่ได้จากการตรวจสอบ

วิธีที่ West นำมาใช้ในการศึกษา คือ

- Selblty-12: Helium Leak Testing on Pharmaceutical Packaging, Revision: New and 0
- Titrate-08: Determination of Water in an Elastomeric Closure by Karl Fischer Titration, Revision: 0 and 1

3. Results

ตารางข้างล่างแสดงค่าเฉลี่ยของผลการวิเคราะห์ทั้งสาม รายงานความชื้นของจุกยางเป็นหน่วยมิลลิกรัมของน้ำต่อหนึ่งจุกยาง (mg water/stopper) และรายงานความชื้นของ lactose เป็นร้อยละของความชื้น (percent moisture) ผลลัพธ์ที่ได้แสดงในรูปของกราฟตาม Attachment 1-4

Moisture Results Before Autoclave/Dry Cycles		
Sample	**Condition**	**Average (mg water/stopper)**
4432/50 Gray	**Unprocessed**	**3.989**
4432/50 Gray w/Fluoropolymer laminate	**Unprocessed**	**3.568**
D21-7S w/Fluoropolymer laminate	**Unprocessed**	**5.707**
D777-1 w/Fluoropolymer laminate	**Unprocessed**	**0.540**
4023/50 Gray	**Unprocessed**	**3.771**

West
Delivering Innovative Solutions

Lyophilization Stoppers and End-Product Moisture Evaluation

Average Stopper Moisture Results										
		Average (mg water/stopper)								
Sample	Processing Condition	Autoclaved/ Dried*	Time 0	1 Month	3 Months	6 Months	12 Months	18 Months	24 Months	36 Months
4432/50 Gray	1	4.670	4.287	4.610	4.995	5.059	4.704	5.012	5.017	4.821
4432/50 Gray w/Fluoropolymer Laminate	1	4.348	4.057	4.305	4.712	4.487	4.122	4.582	4.535	4.361
D21-7S w/Fluoropolymer Laminate	1	5.897	5.418	6.004	5.920	6.054	5.580	5.740	5.790	5.754
D777-1 w/Fluoropolymer Laminate	1	0.611	0.329	0.394	0.514	0.565	0.381	0.584	0.459	0.419
4023/50 Gray	1	4.291	3.902	4.468	5.117	4.779	4.891	5.437	5.612	5.564
4432/50 Gray	2	3.843	3.902	4.277	3.797	4.804	4.455	4.751	5.100	4.575
4432/50 Gray w/Fluoropolymer Laminate	2	3.657	3.449	3.896	3.655	4.534	4.034	4.572	4.609	4.047
D21-7S w/Fluoropolymer Laminate	2	3.985	4.031	4.821	5.321	5.492	4.916	5.773	5.854	5.129
D777-1 w/Fluoropolymer Laminate	2	0.264	0.168	0.327	0.480	0.577	0.400	0.563	0.545	0.354
4023/50 Gray	2	3.649	3.646	4.114	3.831	5.193	4.669	5.001	5.557	5.079
4432/50 Gray	3	3.009	3.103	3.715	4.045	4.473	4.205	4.657	4.593	4.528
4432/50 Gray w/Fluoropolymer Laminate	3	2.395	2.493	3.119	3.952	4.048	3.721	4.206	4.169	4.063
D21-7S w/Fluoropolymer Laminate	3	2.809	2.883	3.812	4.070	4.816	3.896	5.056	5.081	5.012
D777-1 w/Fluoropolymer Laminate	3	0.149	0.116	0.327	0.434	0.550	0.356	0.505	0.447	0.420
4023/50 Gray	3	2.804	3.382	3.736	4.171	4.547	4.327	5.034	5.115	5.301

Processing Condition 1: Autoclaved 1 hour @ 121 °C; Dried 1 hour @ 105 °C
Processing Condition 2: Autoclaved 1 hour @ 121 °C; Dried 4 hours @ 105 °C
Processing Condition 3: Autoclaved 1 hour @ 121 °C; Dried 8 hours @ 105 °C
*Before being placed on vials for the lyophilization process.

West
Delivering Innovative Solutions

Lyophilization Stoppers and End-Product Moisture Evaluation

Average Lactose Moisture Results									
		Lactose (% moisture/lactose cake)							
Sample	Processing Condition	Time 0	1 Month	3 Months	6 Months	12 Months	18 Months	24 Months	36 Months
4432/50 Gray	1	0.364	0.637	1.318	1.951	1.414	1.972	1.871	2.277
4432/50 Gray w/Fluoropolymer Laminate	1	0.303	0.613	1.393	1.718	1.496	2.032	2.041	2.514
D21-7S w/Fluoropolymer Laminate	1	0.570	0.844	1.472	1.817	1.821	2.097	2.097	2.505
D777-1 w/Fluoropolymer Laminate	1	0.352	0.426	1.488	1.043	1.124	1.527	1.704	2.237
4023/50 Gray	1	0.274	0.513	1.160	1.339	1.061	1.317	1.216	1.351
4432/50 Gray	2	0.279	0.594	1.586	1.567	1.240	1.771	1.913	2.180
4432/50 Gray w/Fluoropolymer Laminate	2	0.292	0.566	1.495	1.510	1.324	1.778	2.006	2.322
D21-7S w/Fluoropolymer Laminate	2	0.450	0.546	1.013	1.398	1.341	1.636	1.826	2.014
D777-1 w/Fluoropolymer Laminate	2	0.274	0.358	0.782	1.142	0.978	1.441	1.753	2.186
4023/50 Gray	2	0.243	0.455	0.862	1.171	0.872	1.144	1.212	1.222
4432/50 Gray	3	0.324	0.433	1.210	1.099	0.973	1.390	1.533	2.105
4432/50 Gray w/Fluoropolymer Laminate	3	0.225	0.418	0.929	1.073	0.978	1.452	1.613	2.199
D21-7S w/Fluoropolymer Laminate	3	0.432	0.453	1.325	1.019	0.836	1.296	1.350	1.667
D777-1 w/Fluoropolymer Laminate	3	0.270	0.381	0.874	1.197	1.006	1.406	1.577	2.293
4023/50 Gray	3	0.315	0.460	0.901	0.911	0.809	0.940	0.867	1.054

Processing Condition 1: Autoclaved 1 hour @ 121 °C; Dried 1 hour @ 105 °C
Processing Condition 2: Autoclaved 1 hour @ 121 °C; Dried 4 hours @ 105 °C
Processing Condition 3: Autoclaved 1 hour @ 121 °C; Dried 8 hours @ 105 °C

4. Conclusion

จากข้อมูลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ระยะเวลาในการอบแห้ง 1 ชั่วโมง ไม่เพียงพอต่อการขจัดความชื้นที่เข้าไปในจุกยางระหว่างการฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำ จำเป็นต้องอบจุกยางให้แห้งเป็นเวลาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง เพื่อลดปริมาณความชื้นในจุกยางให้เท่ากับปริมาณความชื้นของจุกยางก่อนทำการฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำ จากการสังเกตพบว่าความชื้นที่เหลือตกค้างภายในจุกยางจะเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไปและลดลงในระดับหนึ่งในช่วง 18 หรือ 24 เดือน ลักษณะเช่นนี้ได้ถูกพบใน lactose cake ด้วยเช่นกัน

เมื่อทำการเปรียบเทียบระยะเวลาที่ใช้อบแห้งจุกยางกับความชื้นในจุกยางและใน lactose จากข้อมูลเป็นที่แน่ชัดว่าระยะเวลาอบแห้ง 4 ชั่วโมงหรือ 8 ชั่วโมง ให้ผลความชื้นที่เหลือตกค้างในจุกยางและ lactose cake น้อยมาก และจุกยางสูตร 4432/50 Gray Chlorobutyl *with* fluoropolymer laminate ช่วยลดปริมาณความชื้นที่ตกค้างในจุกยางและใน lactose cake ได้อีกเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับจุกยางสูตร 4432/50 Gray Chlorobutyl *without* fluoropolymer laminate

จากการทดสอบเริ่มต้น จุกยางสูตร D777-1 Butyl มีปริมาณความชื้นที่เหลือตกค้างน้อยที่สุดและคงความชื้นที่น้อยที่สุดตลอดระยะเวลาของการทดสอบ ส่วนจุกยางสูตร 4023/50 Gray Bromobutyl คงปริมาณความชื้นไว้ได้เท่ากันกับจุกยางสูตร 4432/50 Chlorobutyl แต่ปริมาณความชื้นของจุกยางทั้งสองสูตรมากกว่าปริมาณความชื้นของจุกยางสูตร D777-1 Butyl อย่างมีนัยสำคัญ สิ่งที่น่าสนใจ คือ ขณะที่จุกยางสูตร D777-1 Butyl เก็บรักษาความชื้นไว้ในตัวมันได้เล็กน้อย แต่ปริมาณความชื้นใน lactose cake นั้นเท่ากับและบางครั้งก็มากกว่าปริมาณความชื้นของ lactose cake ที่ปิดด้วยจุกยางสูตรอื่นๆทั้งหมด นี่เป็นผลมาจากความแตกต่างของอัตราการถ่ายเทไอความชื้น (moisture vapor

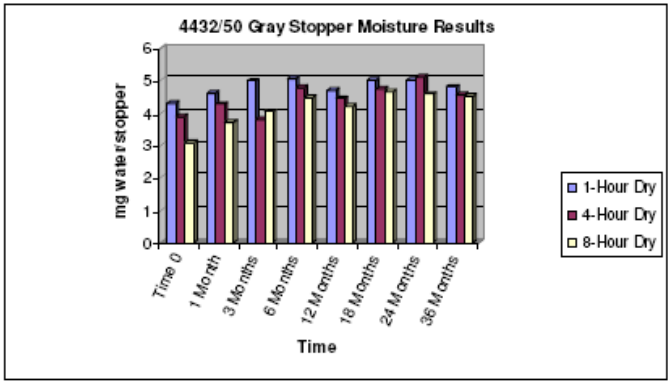
transmission rate) ของสูตรยางแต่ละสูตร ในขณะที่จุกยางสูตร D777-1 Butyl เก็บความชื้นได้น้อยกว่าแต่ด้วยอัตราการถ่ายเทไอความชื้นที่มากกว่า ทำให้ความชื้นเข้าไปใน lactose cake ได้ในระดับเดียวกับจุกยางสูตรอื่นๆ

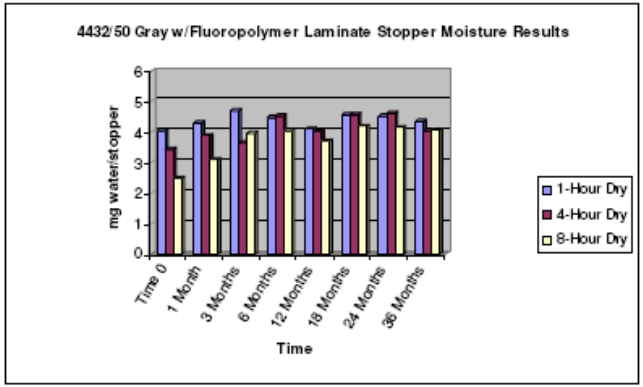
การเคลือบ fluoropolymer laminate ของจุกยางสูตร 4432/50 Gray Chlorobutyl ช่วยลดปริมาณความชื้นที่ตกค้างในจุกยางและใน lactose cake ได้เล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับจุกยางสูตรเดียวกันที่ไม่ได้เคลือบ สูตรยาง 4023/50 Gray Bromobutyl เก็บความชื้นได้น้อยกว่าสูตรยาง D21-7S Chlorobutyl with fluoropolymer laminate และพบว่าความชื้นของ lactose ที่ถูกปิดด้วยจุกยาง 4023/50 Gray Bromobutyl ก็มีปริมาณน้อยกว่าเช่นเดียวกัน จึงนำไปสู่การสรุปได้ว่าความแตกต่างของสูตรยางเป็นสาเหตุที่ทำให้จุกยางสูตร 4023/50 Gray Bromobutyl เก็บและถ่ายเทความชื้นไปยัง lactose cake ได้น้อยกว่าจุกยางสูตร D21-7S Chlorobutyl with Fluoropolymer laminate

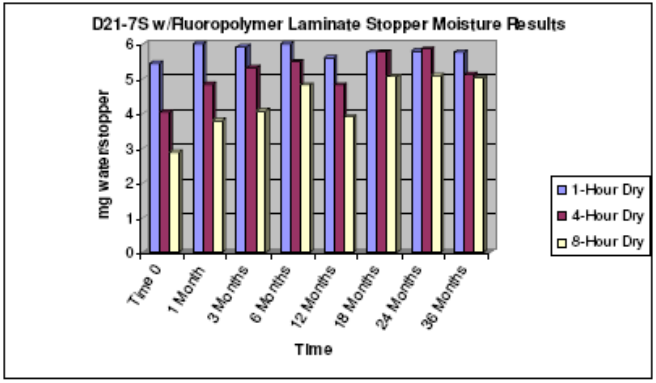
จากตัวอย่างทั้งหมดแสดงให้เห็นว่า มีการถ่ายเทความชื้นจากสภาพแวดล้อม (environment) เข้าไปในจุกยาง จากที่เคยคิดกันว่าหลังอบแห้งจุกยางแล้วจะมีเพียงความชื้นที่เหลือตกค้างอยู่ในจุกยางเท่านั้นและเมื่อเวลาผ่านไปความชื้นจะไม่เพิ่มขึ้นอีก อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าเมื่อเวลาผ่านไป ความชื้นจะแทรกซึม (migrate) จากสภาพแวดล้อมเข้าไปในจุกยางและเข้าสู่ lyophilized cake ตามลำดับ ปริมาณความชื้นที่เหลือตกค้างในจุกยางจะขึ้นกับสูตรยาง (อัตราการถ่ายเทความชื้นของสูตรยางนั้นๆ) เช่นเดียวกับระยะเวลาที่ใช้ในการอบแห้ง การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า ในขณะที่จำเป็นต้องใช้เวลาในการอบแห้งเพื่อลดความชื้นที่

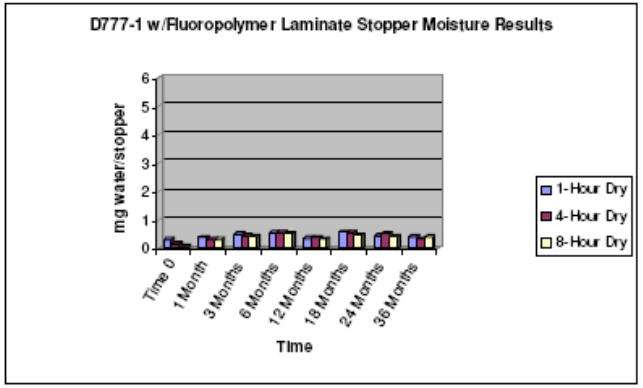
เหลือตกค้างให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด (optimize) แล้ว การเลือกสูตรยางที่ถูกต้องก็เป็นสิ่งสำคัญอีกสิ่งหนึ่งที่ช่วยลดการถ่ายเทความชื้นไปยัง lyophilized cake เช่นกัน

Attachment 1

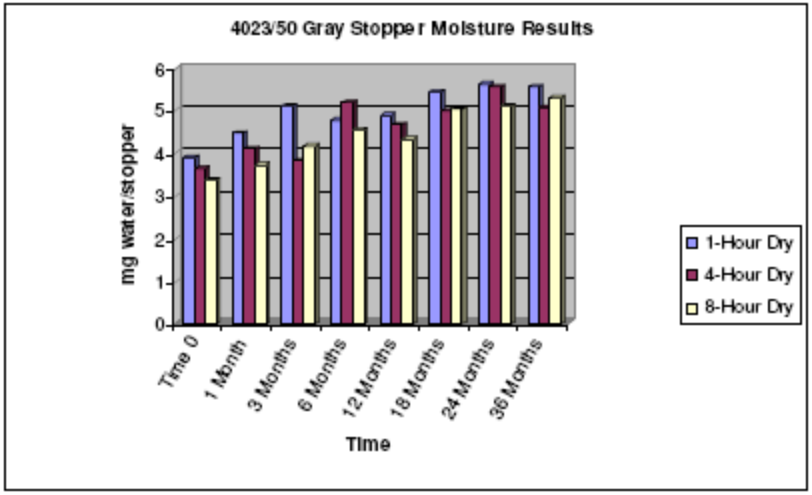






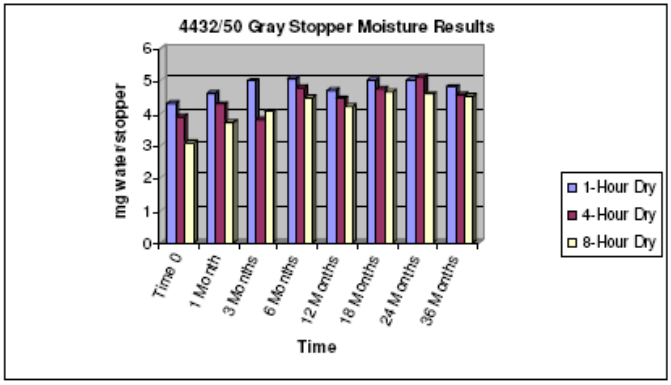


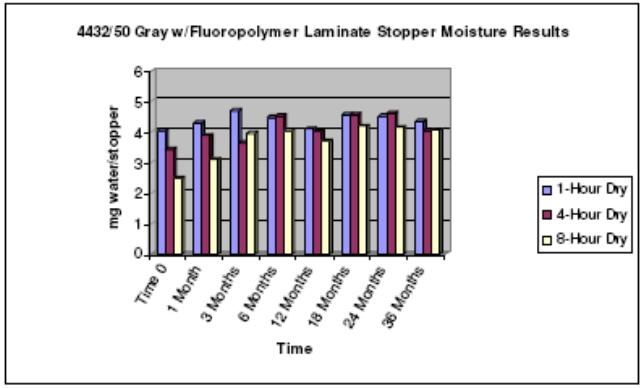
Attachment 2

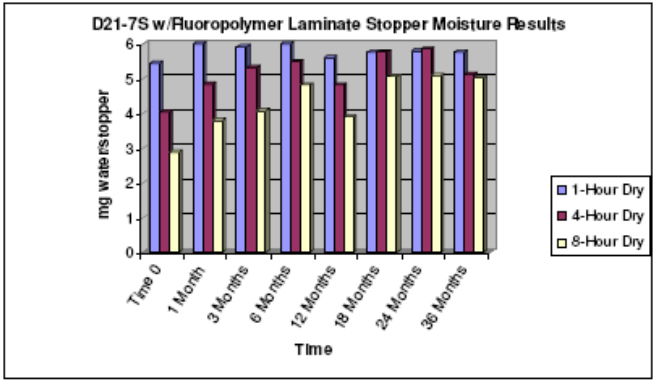


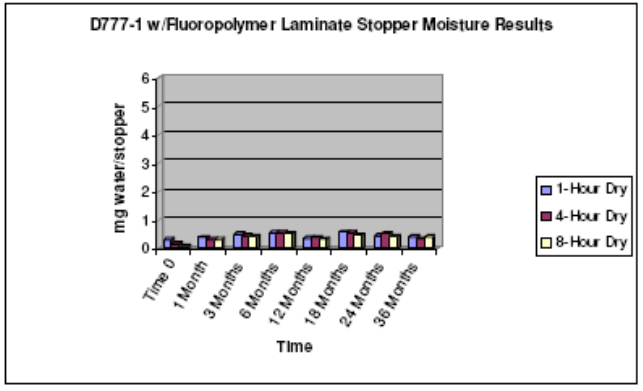
Technical Report # 2007/116: Lyophilization Stoppers and End Product Moisture Evaluation

Attachment 3









Attachment 4