

冻干粉针制剂关键工艺参数（CPP）对产品外观及复溶性的影响研究

吴祚波

湖南赛隆药业（长沙）有限公司 湖南长沙

【摘要】冻干粉针制剂作为一种重要的生物制剂形式，其外观质量与复溶性能直接影响产品的稳定性与临床应用效果。本文围绕冻干粉针的关键工艺参数（CPP），系统分析预冻速率、升华温度、干燥时间及压力控制等因素对产品外观结构和复溶时间的影响机制。通过实验设计与数据分析，探讨各参数的最佳控制范围，并提出优化方案以提升产品质量一致性。研究表明，合理调控关键工艺参数不仅能改善冻干产品的物理外观，还能显著提高复溶效率，为冻干粉针制剂的工业化生产提供理论依据和技术支持。

【关键词】冻干粉针；关键工艺参数；产品外观；复溶性；预冻速率

【收稿日期】2025 年 5 月 16 日

【出刊日期】2025 年 6 月 21 日

【DOI】10.12208/j.jccr.20250026

Research on the influence of key process parameters (CPP) of lyophilized powder injection on product appearance and redispersibility

Zuobo Wu

Hunan Sailong Pharmaceutical (Changsha) Co., Ltd, Changsha, Hunan

【Abstract】As an important form of biological preparations, the appearance quality and redispersibility of lyophilized powder injections directly affect the stability and clinical application effect of products. This paper focuses on the key process parameters (CPP) of lyophilized powder injections, systematically analyzing the influence mechanisms of factors such as pre-freezing rate, sublimation temperature, drying time, and pressure control on the appearance structure and redispersion time of products. Through experimental design and data analysis, the optimal control ranges of each parameter are discussed, and optimization schemes are proposed to improve product quality consistency. The study shows that reasonable regulation of key process parameters can not only improve the physical appearance of lyophilized products but also significantly enhance redispersion efficiency, providing a theoretical basis and technical support for the industrial production of lyophilized powder injections.

【Keywords】Lyophilized powder injection; Key process parameters; Product appearance; Redispersibility; Pre-freezing rate

引言

冻干粉针制剂因其良好的稳定性和便于运输储存的特点，在生物制药中占据重要地位。然而，其制备过程中涉及多个关键工艺参数，任何细微变化都可能影响最终产品的外观质量和复溶性能。外观缺陷如塌陷、裂片不仅影响视觉判断，更可能暗示结构不稳定；而复溶时间过长则会严重影响临床使用效率。明确关键工艺参数对产品性能的具体影响，成为保障冻干粉针质量一致性的核心问题。本文基于这一实际需求，深入探讨不同冻干条件下对产品外观与复溶性的调控机制，旨在为冻干工艺的科学设定与优化提供参考，推动高质量

冻干粉针制剂的研发与生产。

1 冻干粉针制剂的基本工艺流程与质量要求

冻干粉针制剂是将药液在无菌条件下灌装后，通过冷冻干燥技术去除水分而制成的一种固体制剂，广泛应用于蛋白类、多肽类及热敏感性药物的制备。其基本工艺流程包括溶液配制、除菌过滤、灌装、预冻、一次干燥（升华干燥）、二次干燥（解析干燥）以及压塞封口等关键步骤。整个过程需在严格控制的温湿度和洁净环境下进行，以确保产品的无菌性和稳定性。其中，冷冻干燥环节尤为关键，涉及多个可变参数，如预冻速率、冷阱温度、腔体压力与加热方式等，这些因素共同

决定了最终产品的物理结构与质量特性。

在冻干过程中,产品外观质量是直观反映冻干工艺合理性的指标之一。良好的冻干产品应具有完整、疏松多孔的结构,色泽均匀,无塌陷、裂片或萎缩现象。若预冻速率过快,可能导致溶液形成细小冰晶,影响升华效率并造成表面结壳;反之,过慢的降温速率则可能促使溶质迁移,造成局部浓度偏高,引发结构不均。干燥阶段的温度控制也直接影响残留水分含量与产品形态,进而对长期稳定性构成潜在影响。在实际生产中必须结合处方组成与设备性能,科学设定各项工艺参数。

复溶性作为评价冻干粉针质量的核心功能指标之一,直接关系到临床使用时药物的溶解速度与完整性。理想的冻干产品应在加入适量溶剂后迅速恢复原有溶液状态,无明显颗粒残留或溶解迟缓现象^[1]。影响复溶性的主要因素包括冻干结构的孔隙率、水分残留量以及赋形剂种类等,而这些又均受控于冻干过程中的关键工艺参数。适当提高二次干燥温度有助于降低水分,但过度升温可能引起蛋白质变性或结构塌陷,反而影响复溶效果。在实际操作中应综合考虑各参数之间的相互作用,以实现产品质量与性能的最优化控制。

2 关键工艺参数对产品外观的影响机制

冻干粉针剂的产品外观是其质量控制的重要指标之一,直接反映冻干工艺的合理性与稳定性。在众多关键工艺参数中,预冻速率对产品结构的影响尤为显著。预冻阶段决定了冰晶的形成方式与分布状态,快速预冻易导致冰晶细小且分布均匀,从而在升华过程中形成致密的干燥层,影响孔隙结构和水分逸出效率;而慢速预冻则可能促使大冰晶生成,造成局部溶质浓缩,最终引发结构塌陷或表面裂纹。在实际操作中需根据药液特性选择适宜的降温速率,以获得理想的产品形态。

升华温度与压力条件是影响一次干燥阶段水分去除效率的关键因素,同时对产品外观完整性具有决定性作用。若升华温度过高或系统压力过大,可能导致物料局部过热甚至熔融,出现塌陷、鼓泡等不良现象;反之,温度过低则会延长干燥时间,增加批间差异风险。冷阱温度的设定也间接影响腔体压力与升华效率,合理的冷阱控制可确保水蒸气有效凝结,避免反向沉积对产品表面造成污染或结构破坏。这些参数的协同调控对于维持冻干过程的稳定性和成品外观的一致性至关重要。

二次干燥阶段的主要目标是进一步去除一次干燥后仍残留在产品中的吸附水,以降低最终含水量,提高

制剂的物理和化学稳定性。此阶段若解析干燥温度设置不合理,特别是温度偏低或加热时间不足,会导致水分脱除不彻底,增加产品在储存过程中吸湿、潮解甚至结块的风险,严重影响复溶性能与外观质量。若升温速率过快,易造成物料表面与内部之间产生较大的温差梯度,引发局部收缩不均,从而导致表面皱缩、塌陷或结构破坏等不良现象^[2-6]。在二次干燥过程中,应根据产品特性及一次干燥后的物料状态,科学调整加热速率与系统真空度,确保热量均匀传递,使水分有效逸出,同时维持良好的孔隙结构和产品外形完整性,为获得高质量冻干粉针奠定关键基础。

3 关键工艺参数对复溶性能的作用分析

冻干粉针剂的复溶性能是评价其临床适用性的重要功能指标,直接影响药物在使用前的溶解速度与溶液均匀性。复溶过程本质上是水分重新进入干燥物料孔隙结构并迅速扩散的过程,冻干产品的微观结构、残留水分含量及赋形剂分布状态均对其复溶速率产生显著影响。其中,预冻阶段所形成的冰晶形态直接决定了干燥后骨架的孔隙率和连通性,若预冻速率控制不当,导致冰晶过小或分布不均,则可能形成致密结构,阻碍水分渗透,从而延长复溶时间。

升华干燥阶段的温度与压力参数对复溶性能的影响尤为关键。该阶段的主要任务是通过控制加热温度与系统真空度实现冰的升华脱除,若一次干燥温度设置过高,可能导致物料表层过早形成硬壳,降低内部水蒸气逸出效率,同时造成表面封闭结构,使复溶时水分难以快速渗入;而温度过低则会导致升华速率下降,延长工艺周期,增加产品批次间差异风险^[7]。腔体压力过高会抑制水蒸气的有效迁移,影响整体干燥效果,进而间接降低复溶性能。在实际生产中需结合配方特性与设备能力,设定合理的升华温度曲线与真空控制策略,以确保获得良好的多孔结构和优异的复溶表现。

二次干燥阶段虽主要以去除残余吸附水为目的,但其温度控制同样对复溶性能具有不可忽视的影响。此阶段若升温速率过快或终点温度过高,可能引起部分热敏感成分的变性或结构塌陷,破坏原有孔道体系,导致复溶困难;反之,若解析干燥不充分,残留水分偏高,则可能在长期储存过程中引发吸湿结块或活性成分降解,影响使用时的溶解完整性。为保障复溶性能稳定,通常需借助水分测定技术(如 Karl Fischer 滴定)与物理结构分析手段(如扫描电镜观察)综合评估冻干终点,并据此优化干燥参数组合,实现产品质量与功能的双重保障。

4 关键工艺参数的优化策略与实践验证

在冻干粉针剂的生产过程中, 关键工艺参数的优化是提升产品质量一致性与工艺稳健性的核心环节。由于冻干过程复杂且影响因素众多, 单一参数的调整往往难以达到理想效果, 因此需采用系统化的方法对预冻速率、升华温度、干燥时间及系统压力等进行综合优化。近年来, 质量源于设计(QbD)理念在冻干工艺开发中得到广泛应用, 通过建立设计空间(Design Space), 明确各参数的操作范围及其相互作用关系, 从而实现对产品外观和复溶性能的有效控制。借助统计学实验设计(如响应面法、正交试验等), 可以高效筛选出对产品质量影响显著的关键参数, 并通过模型预测找到最优组合, 减少试错成本并提高工艺开发效率。

在实际应用中, 冻干工艺的优化还需结合处方组成与设备特性进行个性化调整。对于含有蛋白质或多肽类成分的制剂, 过快的预冻速率可能导致分子结构受损, 影响复溶后活性; 而对于含高浓度赋形剂(如甘露醇、蔗糖)的配方, 则需关注其共熔点与玻璃化转变温度(T_g'), 以避免在升华阶段发生局部熔融或塌陷。不同型号的冻干机在热传导效率、真空响应速度等方面存在差异, 这些都会影响工艺参数的实际执行效果。在优化过程中应充分考虑设备能力边界, 并通过小试、中试到大生产的逐级放大验证, 确保所确立的工艺参数具有良好的可重复性与可转移性。引入过程分析技术(PAT)实时监控关键质量属性(CQA), 如产品温度、腔体压力波动及水分残留变化, 有助于动态调整参数设定, 提升整体工艺控制水平。

为验证优化策略的可行性与稳定性, 通常需要开展多批次的工艺验证试验, 并结合加速稳定性考察评估长期储存条件下产品的外观保持性与复溶性能变化趋势。通过对优化前后样品的物理性质(如外观评分、水分含量、复溶时间)及化学稳定性(如有关物质、活性保留率)进行对比分析, 可直观反映参数调整对最终质量的影响^[8]。在合理设计的冻干工艺下, 不仅能显著缩短复溶时间, 还能有效避免产品在储存过程中出现潮解、结块或色泽变深等问题。综上所述, 基于科学原理与数据驱动的参数优化策略, 不仅提升了冻干粉针剂的工艺可控性和产品质量, 也为工业化生产提供了坚实的技术支撑。

5 结语

冻干粉针剂的质量受关键工艺参数的直接影响, 尤其在产品外观与复溶性能方面表现显著。通过对预冻速率、升华温度、干燥时间及压力等参数的系统优化, 并结合处方与设备特性进行科学调控, 能够有效提升产品的物理结构完整性与溶解性能。实践表明, 基于QbD理念与过程分析技术的工艺控制策略, 不仅增强了冻干过程的可预测性和可控性, 也为实现高质量冻干制剂的稳定生产提供了保障。未来, 在制药工业化与智能化发展的背景下, 进一步深化对关键工艺参数的理解与应用, 将有助于推动冻干技术向更高水平发展。

参考文献

- [1] 宋庆国.注射用阿扎胞苷冻干粉针.四川省,健进制药有限公司,2023-07-26.
- [2] 李玫锦.包载 E5 优势表位肽多囊脂质体冻干粉针制剂的制备及表征[D].中国医科大学,2023.
- [3] 马艳,何小玲,黄武平,等.冻干粉针用溴化丁基胶塞中溴化物的迁移及安全性评价[J].分析测试技术与仪器,2021,27(04): 286-291.
- [4] 王可,刘伟剑.关于冻干粉针车间设计的探讨[J].化工与医药工程,2020,41(05):32-38.
- [5] 杭从荣.减少冻干粉针剂灌装不合格品数的措施[J].化工设计通讯,2020,46(05):189-190.
- [6] 于英杰,朱红,董优,等.紫杉醇还原敏感胶束冻干粉针制备及溶血研究[J].福建中医药,2020,51(01):78-80.
- [7] 陆振宇,徐蓉,戴巍,等.兰索拉唑冻干粉针制备工艺及稳定性研究(英文)[J].Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences,2018,27(06):442-450.
- [8] 姚玉成.装备隔离器的冻干粉针车间设计若干问题的探讨[J].化工与医药工程,2018,39(03):22-25.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS