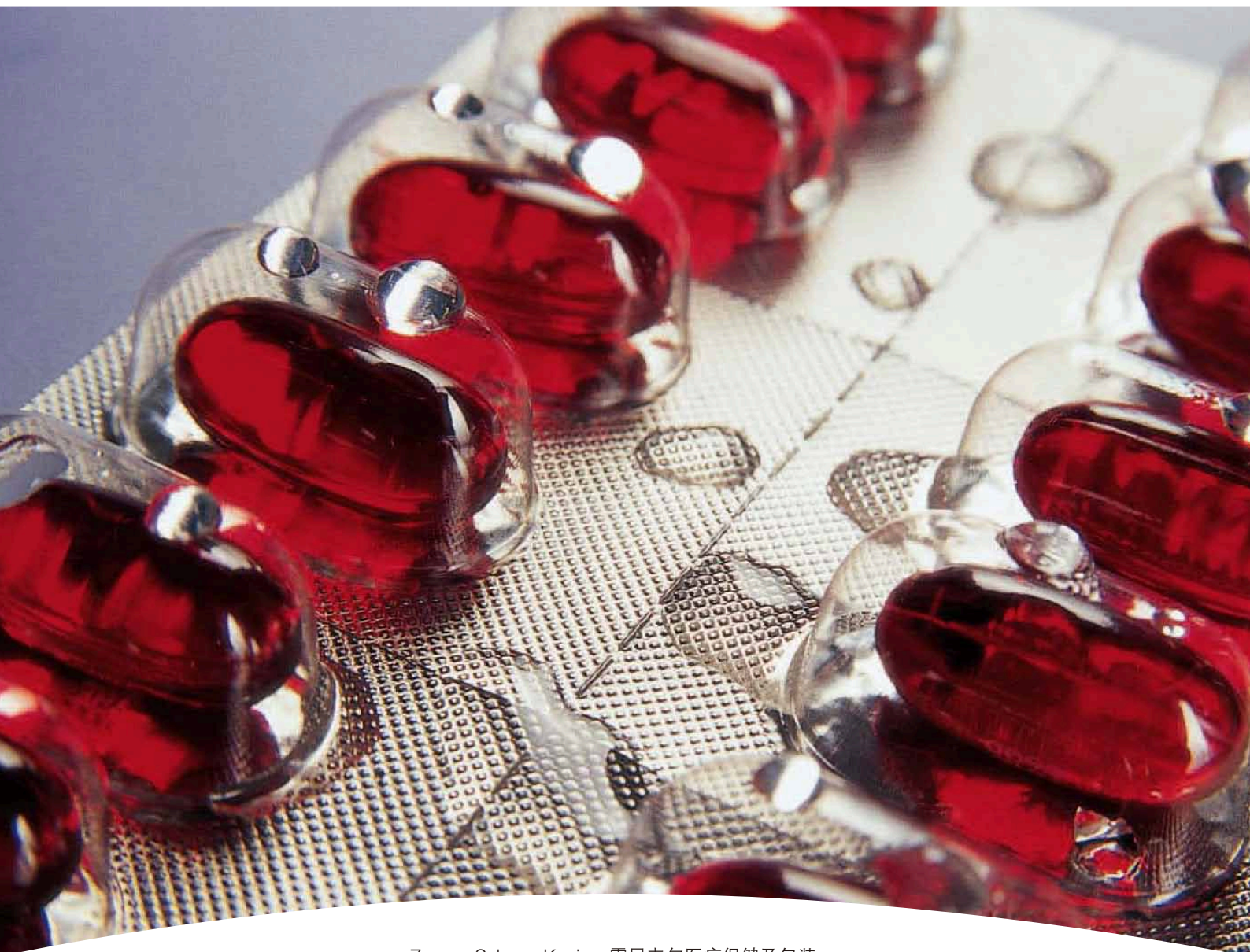


霍尼韦尔 Aclar® 薄膜



Zuzana Sabova-Kepic, 霍尼韦尔医疗保健及包装,
防潮包装分析实验室首席技术专家

避免由于包装的可靠性问题而导致稳定性试验
失败所造成的延误
——如何确保您的泡罩包装通过稳定性试验

Honeywell

摘要

制药公司都有相同的目标：向患者提供安全有效的药物。为实现这一目标，一方面要进行稳定性研究，向监管机构证明药物的配方是安全且有效的。每个药物及其包装都需进行稳定性研究以确保药品可以达到其标识的保质期要求。制药公司常常关注稳定性研究却极少考虑包装性能，没有意识到稳定性试验失败可能与药物本身无关，而失败可以归因于药品包装。

避免稳定性试验失败并获得对剂量敏感性的理解，需要在对药物本身进行评估的同时对药物的包装性能进行评估。包装的可靠性可以通过稳定性试验早早获得确定。这样做的好处就是可以提前识别并纠正一个潜在的失败因素，使得制药公司能避免在新药验证过程中由于包装因素造成的失败。这样一来，制药公司只要药物的包装是按设计执行，就可以顺利通过稳定性试验。

本白皮书将讨论三个指导原则：1、关于制药公司可以用来减少失败风险的阻隔薄膜；2、了解通过稳定性试验所需的阻隔措施；3、避免过度包装和潜在的延迟。

您的包装设计合适吗？

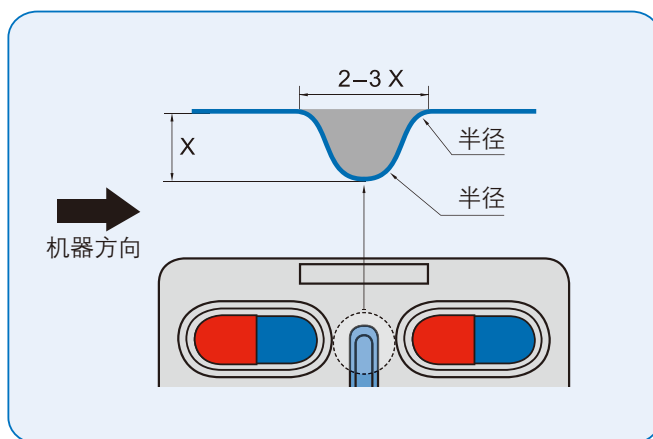
优化防潮泡罩，制药工程师应该在前期即进行准备和计划，考虑药物的敏感性、材料的选择和可用的机械类型。因为并不是所有的机器都能够很好的处理每一种材料，特别是阻隔材料，所以一定要分别与您的机械和材料供应商讨论机器和材料的兼容性。

包装工程师还应该密切关注包装设计和模具。一个成功的包装设计和后续模具设计可以大大提高泡罩的阻隔性能。以下列出了几个成功的模具设计指南：

- 最大的灵活性，所有热成型模具应设计成可适配高防潮材料的专用模具。相比于通用模具，专用模具可以提供更均匀的厚度分布，并改善防潮性能。
- 针对不同大小和形状的药片，使用专用泡罩尺寸。尽可能避免使用标准囊腔包装不同大小或形状的药片，因为大泡罩设计将增加腔室的表面积，当包装小药片时就会增加囊腔内的水分渗透。
- 计算包装的理论防潮率。（参见附加信息中“增重测试”部分的“防潮率的预测方法”）。

为优化包装的渗透速率，包装设计工程师还应该考虑以下建议：

- 泡罩尺寸必须允许在药剂与盖材之间存在适当的间隙，以便使药品可以有效填充，并使盖材能与泡罩密封。
- 若泡罩的深度超过 6 mm 或拉伸比超过 3:1，推荐使用辅助成型塞辅助成型。
- 垂直于机器方向设计加固或加强筋。加强筋宽深比应该在 2:1 - 3:1 为宜，以避免出现成型缺陷。在设计加强筋时需要设置足够的排气口以达到完全成型。



你的热成型工艺正确吗？

其次需要考虑的就是建立合适的热成型条件，以确保包装性能达到预期的防潮性能并且不容易渗漏。以下是一些保证高质量泡罩热成型和密封的指导原则：

- 使用适当的材料成型温度，因为成型温度随材料类型、厚度和制造商、热成型机、速度、时间和模具温度等而变化。更多关于 Aclar 热塑成型信息，请参考霍尼韦尔编制的《Aclar 膜热成型指南》
- 为获得完全成型泡罩囊腔，避免复合膜在成型之前冷却，以确保足够压力保证成型。若囊腔的深度超过 6 mm 或拉伸比超过 3:1，请使用辅助成型塞辅助成型以提高厚度分布和防潮性能。

您的测试方法足够吗？

除了使用正确的设计和热成型技术，制药公司必须以多种方式检查他们泡罩以确保包装的性能匹配预期的理论防潮性能。

泄漏检测试验

用于检测泡罩包装泄漏最常见的一种方法是进行亚甲蓝试验。将泡罩包装放在一个部分充满水和亚甲蓝染料的混合物的真空腔室内。将泡罩包装浸没于液体中，抽真空。让泡罩包装在指定真空度下放置一定时间。随后，让真空室破真空，检查每张泡罩包装板上的泡罩内是否渗入蓝色颜料以确定其密封性是否完好。这种方法的一个局限是实际测试样品不能用于后续的增量测试。试验时，须对试验的泡罩板进行统计抽样以验证方法的可信度。

也有新的基于加压膨胀或减压收缩泡腔的测试技术，不使用亚甲蓝染料，并且可以检测您的泡罩包装是否存在泄露。这些方法是无损的，可以用来检查所有用于稳定性试验的样品。

即使在检测试验中没有发现泄漏或开放的通道，也可能存在未被发现的微孔或盖材上的应力裂缝。因此，需要额外的测试来验证密封可靠性以及确保适当的膜厚度分布。

- 不同的盖材需要不同的热封条件。例如，当盖材热封与复合膜 Aclar 薄膜一侧时，必须使用专门设计的盖材热封涂料。如果热封于复合层 PVC 一侧，则须使用标准的 PVC 薄膜热封条件。

- 良好的热封是实现包装可靠性的关键因素。向您的盖材供应商咨询关于热封的建议，因为热封条件会随包装设计，铝箔类型和制造商，线速和机器类型而不同。热封涂料的选择取决于接触铝箔涂层的聚合物类型。如果接触层是一致的，则无需改变热封条件。例如，将 PVC 单膜、PVdC 涂层 PVC 和 Aclar/PVC 复合膜，如果铝箔都是热封于 PVC 一侧，则可以使用相同的热封条件。

偏光膜测试

这个测试可以查泡罩密封区的应力，方法如下：1、泡罩必须由透明的薄膜制成；2、泡罩的背面必须采用可反射性材料，如铝箔盖材或第二层偏光膜；3、将泡罩板放置于偏光膜下方，并与薄膜成 45 度角；4、检查密封区域的应力情况。如果存在应力，您将观察到色差；5、检查成型泡罩内的应力情况。对于 Aclar 复合材料，如果存在应力，随着应力的增加，您将观察到颜色从棕色变为蓝色，然后逐渐变为更鲜艳的颜色；对于 PVdC 材料，灰度则表示存在应力。

高强度光测试

这个简单的测试可以检查箔片裂缝，应该在每次进行稳定性试验时都测试。将密封的泡罩板置于暗室内，用手电筒照射板的一边。观察有无通过铝箔和塑料的光。如果泡罩包装是由阻止光线穿透板的不透明薄膜制成，使用少量采用透明材料的板进行测试以确保密封不存在小孔。



偏光膜

Magna-Mike® 厚度分布测试

这个测试用于检测泡腔的厚度分布。Magna-Mike 手持测厚仪，采用磁性测量原理，具有良好的可靠性和可重复性。这些测量是通过测量计的磁探针测试材料的一个表面，在相反的表面放置一个钢制目标球。然后，通过内置在探针内的霍尔传感器测量探针和目标球之间的距离。受特性限制，这种测试只能测量泡罩的某些点，而不是整个泡罩囊腔。

切片测试

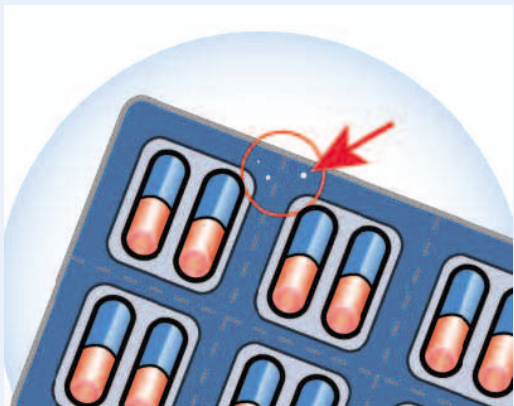
这是另一个用来测量厚度分布测试。把成型泡罩浸在环氧树脂中，固化环氧树脂，使用激光切片连同环氧树脂一起切割泡罩囊腔，用显微镜检查泡罩厚度分布。该测试比 Magna-Mike 更费时和昂贵，不适合调试机器及试机。该试验测试沿切割线的泡罩连续厚度分布，并假设如果腔是圆的，它将具有相同的厚度分布。对于胶囊形状泡罩，需要切割两次：一个囊腔纵向切割和一个囊腔横向切割。尽管这个测试不会衡量整个泡罩囊腔的厚度分布，但比 Magna-Mike 方法所测试的点更多，从而使包装工程师更好地理解泡罩的防潮厚度。

增重测试

泡罩包装最重要的一个测试是填充干燥剂后的增重测试。这个测试大约需要 40 天，类似于 USP < 671 >，是一种多单元胶囊和片剂泡罩透湿性测试。对填充干燥剂的包装进行增重测试，包装的渗透性研究可以在不填充药物的情况下研究。步骤总结如下：

- 首先，样本量必须符合统计学原理。通常，6 到 10 个干燥剂填充的泡罩板一起便可以满足国际协调会议 (ICH) 的要求。(ICH 已经建立了稳定性研究的四个条件：40°C / 75% RH；30°C / 65% RH；30°C / 75% RH；和 25°C / 60% RH)。
- 每个泡罩包装放在一个适当标记的托架上并且称重以确定其初始重量(天数零)。接下来，样品放进符合 ICH 的要求恒温恒湿环境中。
- 样本最好是前 10 天每天称重一次，或两天一次。研究早期更频繁的称重可以更快速评估所测试泡罩板的性能。10 天后，称重频率可以减少到每周。
- 在参照高标准 ICH 条件测量低防潮材料(如 40 g 重的 PVdC)时，前 10 天非常重要。因为干燥剂片剂会迅速饱和，绘制的的数据将不会是线性的。
- 增重结果报告为增重 (WGdayX)，单位为 g / 包装，并标注在图上。在解释研究结果时，包装工程师应该检查图的线性。非线性可能表明样本、饱和干燥剂片剂或数据收集方法存在问题。同样，包装工程师还应该检查样本之间的差异以确定其设计、包装和工艺是否一致。

如果增重结果是线性的，下一步是使用这些数据来计算每个囊腔每天的水分渗透速率。然后，将这些增重的结果与在设计阶段使用防潮预测方法【如有限元分析 (FEA)】确定的理论结果进行对比。



強光試驗

此外，增重测试提供了丰富的信息，对于研究和开发有很大的好处。该测试方法可以帮助包装工程师确定最好的药物防潮保护，使其能参考不同的空腔形状和材料增重数据的区别更好地了解设计的局限性和工艺过程。测试对于包装的运输也是有益的，如地点转移，因为它使得公司可以评估其他位置的标准并对比自己的标准。这有助于确保在不同包装位置确保包装性能的一致性。

结论

综上所述，可总结为以下三个原则：合适的设计，正确的热成型和足够的检查会生产出预期的、高品质泡罩包装。虽然剂量的稳定性研究着重于测试药物疗效和安全性，有干燥剂的增重测试可将药物的性能与包装的性能分开，通过直接测试无药物的包装以剔除药物的影响。

除了有限元分析，当选择 Aclar / PVC 复合材料时，对于一个给定的囊腔，霍尼韦尔公司还开发了一个简单的方法来计算预测防潮率。除了 Aclar 膜，模型不考虑其他复合层，这种模型只有当 Aclar 薄膜复合到 PVC 上，因为 PVC 对整体结构防潮无影响时，才能良好的运作。这个简单的方法计算了成型囊腔内的厚度分布并提供了一个对 WVTR 的预测。有关此理论防潮率预测方法的更多信息，请登录 www.aclar.com 联系霍尼韦尔公司。

增重测试的结果与理论防潮预测方法相比，其差异不应该大于 10% - 20%。如果最终的数据在这个百分比范围内，包装工程师便可以在 40 天的增重研究后证明他的包装会成功通过稳定性试验。如果比较结果大于 20%，包装工程师可以在早期即停止稳定性研究，因为包装已经失败了。增重测试提供了所需的信息，以确定需要什么样的包装变化才能使新的稳定性试验可以开始，从而节省成本和避免潜在的漫长的等待。

如果几个月后，稳定性试验没有获得有利的或预期结果，包装工程师将有足够的信息来确定包装不是失败的原因，而其他原因应该被调查。

关于作者

Zuzana Sabova-Kepic 女士是霍尼韦尔位于美国新泽西州莫里斯镇防潮包装分析实验室的经理，是霍尼韦尔医疗和包装业务的首席技术专家。

Zuzana 不仅为霍尼韦尔 Aclar 薄膜提供了技术支持，并与制药公司开展包装设计、初期稳定性研究和注册稳定性研究、新产品发布等方面的合作。此外，在她的协助下，霍尼韦尔开发了防潮计算、增重分析和价值计算器。

Zuzana 拥有斯洛伐克布拉迪斯拉发技术大学化学工程学士学位和分析物理化学硕士学位。她是六西格玛黑带大师，并参与由女性工程师协会开发的领导关系项目中，以及史密斯学院的高管教育项目。“从专家到运筹帷幄，Zuzana 堪称在科学、技术和工程领域的女性商业精英”。

1.Magna-Mike® 为奥林巴斯公司的注册商标

美洲

Honeywell International Inc.
101 Columbia Road
Morristown NJ, 07962

欧洲

Honeywell Belgium N.V.
Haasrode Research Park
Grauwmeer 1
3001 Heverlee
Belgium

亚洲

霍尼韦尔特性材料和技术集团
地址：上海张江高科技园区李冰路 430 号
电话：(86-21) 2894 2000
传真：(86-21) 5855 3543



RESPONSIBLE CARE®
OUR COMMITMENT TO SUSTAINABILITY

霍尼韦尔在此提供的信息均力求准确且可靠，但对此不承担任何明示或暗示的保障或保证。用户须自行承担信息使用和所获结果的全部风险和责任。在此做出的关于材料和工艺使用的声明或建议，并不代表或担保此类使用不会侵犯专利，也不表示建议侵犯任何专利。用户不应认为本材料中已列明了所有安全措施，或认为不再需要其他措施。