

霍尼韦尔 Aclar[®] 薄膜



Thomas Dries 博士 欧洲市场开发部经理
霍尼韦尔特性材料和技术集团，医疗保健及包装业务

泡罩包装口服固体制剂
——制药行业面临的挑战，以及对患者的影响

Honeywell

摘要

本文研究了制药业在选取泡罩包装遇到挑战时所需采取的策略：防止高级固体口服给药系统发生物理或化学降解；通过产品全球化创造市场优势；以及提高对患者治疗的有效性。本文着眼于公司如何通过采用超高阻隔膜热成型包装解决方案，如霍尼韦尔 Aclar 薄膜，提升产品和市场价值。高防潮泡罩包装技术为工艺合理化提供了机会。这项技术可以更为有效地为那些对湿度、氧气和 / 或光照敏感的新型固体制剂提供包装，为口服固体制剂的销售另辟蹊径。

介绍

在过去的 40 年里，由于泡罩包装在包装口服固体制剂工艺中所体现出的设计灵活性和高生产效率，全球制药行业都开始采用该种包装。

固有的单位剂量概念为患者所服用药物剂量提供了视觉和触觉上的证据。这样患者可通过吞服一定量的口服制剂，更容易依从他们的疗程。这是一种舒适和熟悉的服药途径，也是几十年来大多数市场在售药物采用胶囊和片剂剂型的主要原因。

观察制药公司的新药开发方向，可以发现，与其他剂型相比，口服固体制剂的绝对数量和所占比例正在下降。同时，口服固体药物对于使用超高防潮保护以提高稳定性和延长保质期的需求也在大幅增长。一旦离开了泡罩包装高品质、充分的保护，现在开发可以投放到市场的固体口服制剂将变得空前困难。

本白皮书中演示的内容包括，主包材选择和药品包装设计对利益相关者和病人产生的重大影响，以及可能对药物配方产生补充作用。

口服给药的趋势

更复杂的药物配方技术

药物需要在体内被吸收后才能起作用，否则他们将通过胃肠道排出而不会产生任何药理效应。随着不溶性药物越来越多，如何研发出一种可行的配方将是一个极大的挑战。将药物粒度降低到亚微米级是第一步，也是提高溶解速率最关键的一步。提高溶解度的方法包括改变物质形态，通过采用不稳定的多晶型或非晶型 API。多数情况下，通过亲水聚合物来控制药物释放度。例如，将良好分散的药物粒子在表面活性剂的帮助下嵌入聚合物载体中的第三代固体分散技术。显然，从包装的角度来看，没有防潮层保护的亲水聚合物在存储过程中会吸收水分，过早塑形。这会影响药物的物理稳定性，进而影响整个配方的性能。减少药物的粒径，所有药物粒子活性表面积都将大大增加；因此如果药物分子中含有对水分或氧气敏感的化学基团，则发生化学降解的可能性便会增加。鉴于此，制药公司和药物制剂公司正越来越多地求助于由高或超高防潮阻隔膜复合的泡罩包装，因为这样的包装可以保持药物产品的一致性并且确保药品在保质期内的有效性。

生命周期管理 (LCM) 项目数量正在增长

大量 LCM 项目专注于减少服药频率，从而获得预期的病人依从性和改善治疗结果。调释制剂 (MR)，比如控释制剂 (CR) 或

缓释制剂 (ER)、固定剂量复方制剂 (FDC) 和口服分散片 (ODT) 是其最突出的类别。我们观察到，几乎每一种药物产品推出的这些 LCM 类别产品都采用由高阻隔或超高防潮阻隔复合膜的泡罩包装。

为了配合特定的药物释放方式，一个可行的配方可能需要提高高性能辅料与 API 的用量，从而导致更大的剂量尺寸。任何通过创建亚微米级药物粒子以增加药物溶解速率的方法都会遇到类似问题，因为这涉及到在整体上增加药物的表面积，必然需要大量的与之匹配的辅料。FDC 和低效的 API 也存在类似问题，剂量越大，包装也越大。众所周知，大多数罹患慢性疾病的人更喜欢小包装药物，因为小包装更为灵活，易于携带并且服用方便。具有讽刺意味的是，如果包装太笨重甚至会影响患者服药的依从性（如 MR）。

克服湿度敏感

不少配方所包含得 API 不仅对湿度敏感，而且还表现出对氧气和 / 或光线的敏感。含有维生素的药物经常包装在可以防潮、隔氧甚至是防潮、隔氧、遮光的泡罩包装内。

泡罩包装标准 — 行业驱动力

全球化

目前，越来越多的药物产品正在全球范围内销售。许多情况下，只能应对温和的气候带的初级包装是不够的，还需要在炎热及干燥或炎热及潮湿的地区给予药品保护。因此，高阻隔和超高防潮 Aclar 薄膜越来越受到青睐，而且其对各种口服固体剂型的保护性能要超过中等和低等阻隔薄膜。

降低复杂性

在许多制药公司，建立有限数量、一致性且“第一选择”的主包装标准已成为常见的做法。主包装材料的主要选择标准包括：在各气候带维持药物稳定的能力；满足销售和包装操作人员双方的需要。此外，很多公司正在通过限制一致性变量的数量来减少复杂性，选择少量变量以减少并行的稳定性实验的时间和成本消耗。下游包装生产效益可以通过操作设备效率 (OEE) 体现，如转换更快，现场操作简单和规模经济。

减少商品成本

除了上述要求，制药公司对于包装运营的生产率目标同样充满信心，逐年提高。以现有生产设施增加产出或以较低的资本支出达到产品预算是关键因素。因此，通过选择包装工艺和设备

成为显著减少商品成本 (CoGs) 的考量因素。

包装的可持续性

越来越多的制药公司已经制定可持续性策略，力求减少能源消耗和浪费，尤其是包装方面。这样一来，更小的和更精简的包装需求便应运而生。

防止错误用药

许多口服固体制剂品牌旗下不止一种片剂或胶囊。实践证明，外纸盒上适当的彩色编码和 / 或剂量颜色差异加上清晰的泡罩包装，是防止错误用药的有效方法。

防儿童开启

设计一种儿童很难打开同时又方便成人，特别是老年人开启的包装方案，仍然是一个挑战。虽然现在有许多泡罩包装方案都注意到了防儿童开启 (US 16 CFR 1700-F=1 standard) 和老年人人性化，公司仍然在继续花费时间和精力去研发一种可以满足所有需求的包装。

泡罩包装标准 — 患者利益

很大一部分处方药物治疗不能取得最佳疗效的原因仅仅是因为患者忘记服药。为改善这种情况，制药公司正在寻求优化口服疗法的优势以更好地配合患者的生活方式。

此外，当患者在治疗过程中经历了与包装有关的问题后，极有可能不再依从正常疗程，因此也就不能获得最佳的治疗效果。

这会大大影响长期治疗，医生也可能就不会再倾向于开具该处方，从一个品牌所有者角度来看则是失去了病人。与此同时，越来越多的处方药品经理认为，包装设计本身可以促进治疗，获得更好的治疗效果和更高的收入。一个非常成功并且众所周知的例子是辉瑞的 Z-Pak (一种预制的单位剂量抗生素) 皮夹式包装。

高防潮包装的选择

有各种各样的包装可以满足高防潮、隔氧和遮光的需要，包括琥珀色玻璃瓶配合金属帽、多层 HDPE 瓶、冷成型箔 (CFF) 泡罩、热成型高阻隔膜泡罩包装。

美国以外的国家，高阻隔热成型和冷成型是用于包装对湿度敏感的口服固体制剂的最主要技术。

用于对湿度、氧气和光线高度敏感配方的稳定性试验，CFF 依然是一种选择。

Aclar/PVC 复合膜以及 PVdC 是最普遍热成型泡罩包装材料。在任何给定厚度情况下，Aclar 膜表现出最高的防潮性能。如果需要隔绝氧气，可以采用复合 EVOH 甚至 PVdC 的解决方案。

高阻隔和超高防潮阻隔膜范围始于 51 微米厚的 Aclar 薄膜或 120g PVdC 涂层薄膜。

所有聚合物热成型膜共同优点总结如下：

- 与 CFF 相比，泡罩尺寸更小 — 即使是大片剂或大胶囊。对于非常大的片剂或胶囊，最大可减小 65% 泡罩尺寸，平均尺寸减小约为 55%。
- 使用者易于接受，对病人来说更为灵活，便于携带并且方便取用。
- 减少材料使用，从热成型薄膜复合到盖材和纸盒板，材料可节省高达 60%。
- 减少能源使用和碳排放量 — 高达 25%。
- 提高泡罩包装线生产能力 — 高达 200%。

结论

给药价值创造一直专注于发展先进的解决方案以满足患者的需求。实现更好的治疗效果，其结果足以影响整个社会：长寿的病人和他们的家人在一起，享受更好的生活质量；社会保障体系可以降低急性救治和生活照料方面的成本；雇主受益于缺勤率的降低；医生可以为病人提供更好的关心和帮助。越来越多的制药公司努力提高治疗效果，力求在病人实际治疗过程中提高和改进效果，而不仅是在受控的临床试验中。

关于作者

Thomas Dries 博士是霍尼韦尔全球医疗保健及包装团队成员之一。在他作为欧洲市场开发经理期间，Thomas 使制药公司的关键利益相关者更好地了解霍尼韦尔 Aclar 高防潮阻隔膜的价值。

Thomas 在 2003 年 6 月当选为欧洲医疗合规包装委员会主席，并在 2007 年连任当选。

关于霍尼韦尔

霍尼韦尔特性材料和技术集团是全球领先的高性能特性材料供应商，其材料被广泛应用于工作和日常生活中。产品涉及碳氟化合物、特种薄膜、高性能纤维、试剂和实验室化学品、高纯电子材料、发光材料、精细和特殊化学品、中间体和特种添加剂，以及石油炼制、石油化工、天然气处理、可再生燃料行业

泡罩包装在这个平衡等式中已成为比以往更重要的角色。热成型薄膜可以使优化设计的泡罩包装更为整体化，使得药品制造商能够针对患者具体需求采取正确决策，并且能大幅提高包装操作的生产效率。聚合物薄膜用于泡罩包装的成功案例将会继续，尤其是新一代的薄膜将为先进的给药系统提供全球包装解决方案。

Thomas 是一位高分子物理学家，主要研究方向为聚合物薄膜，有超过 15 年的研发经历，以及超过 10 年的食品和药品包装薄膜营销经验。

所使用的工艺技术和产品。霍尼韦尔特性材料和技术集团生产各种应用于电信电子行业、自动化行业、环境控制技术、建筑、包装和颜料、以及农业和医药领域所需的高纯度和特高纯度的材料。霍尼韦尔全球总部位于美国新泽西州莫里斯镇，其生产基地遍布世界各地。

尽管霍尼韦尔国际公司相信此处所包含的信息准确且可靠，但霍尼韦尔对这些信息不承担任何形式的担保或责任，也不提供任何明示或暗示的声明或保证。很多因素可以影响包装的效果，如包装设计、薄膜类型、成型设备和工艺条件。此处提供的所有信息并不能免除用户自行执行评估、验证或安全协议的责任，并且用户须自行承担使用这些信息所产生的全部风险和责任，包括但不限于与成果、专利侵权、法规合规性。

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。