

# 包装之外的药品保护

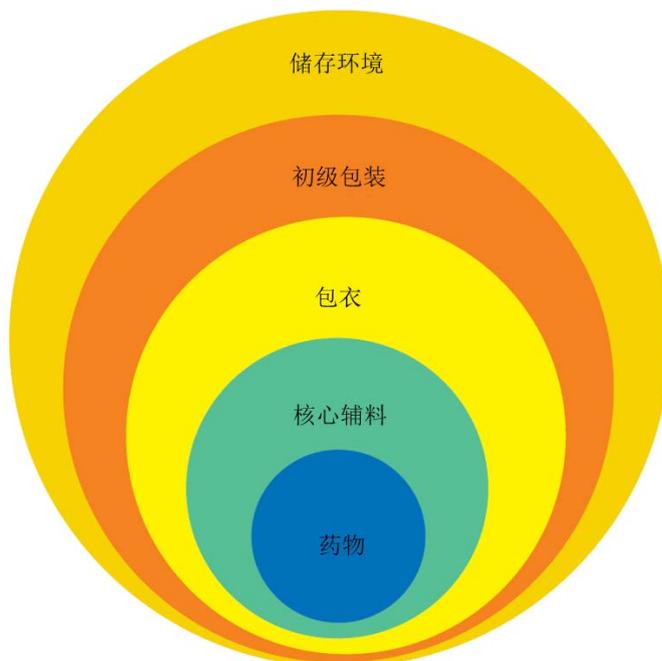
应用技术资料

## 药物质量保证

追求药品质量保证需要考虑诸多因素——包括环境湿度，稳定性以及包装解决方案。如果在整个制造和储存过程中，所有这些方方面面的因素得到完美解决，那么就可以保护产品的质量和功效免受所有可能存在的威胁。

药品暴露于潮湿环境下可能会导致敏感活性药物成分的降解，严重的话，还会进一步影响药物产品的稳定性和功效。传统方法上来讲，一般使用低渗透率的防潮材料来包装这些产品，或者使用除湿干燥剂进行包装。虽然这些方法有一定的解决效果，但相应的成本也相对较高。当在处理低利润产品，比如仿制药或非处方药时，这些费用支出显得尤为重要。因此，我们需要深思熟虑进行产品设计及其成分研究，必须包含多层防潮，且无需增加大量的成本。(见图 1)

图 1: 配方研发和设计水平影响防潮性能



### 保持完整性

了解产品的稳定性需要掌握很多知识并得从多个角度去考虑。长期稳定性测试一直是医药产品开发的一个支柱，具有明确定义的环境条件进行加速和实时研究。

近日，欧洲药品管理局(EMA)颁布了人用药品在使用中的稳定性测试指南，旨在考虑并应对药物一旦到达患者手里会发生什么样的情况<sup>1</sup>。这一指南适用于置于多剂量容器内的医药产品以及其他可能会引起降解的药剂。而多剂量容器可能会使产品暴露于有害的环境中。稳定性测试需要进行模拟实践，并在正常环境条件下取样，然后在规定的时间内隔取出剂型，进行疗效分析。

产品质量保证同样必须考虑产品在移出初级包装之前或之后可能会出现温度与湿度波动，包括散装储存，运输或再包装。剂型一旦分发到药剂师，护理人员或患者使用后，往往就会对剂型储存条件的考虑有所欠缺。比如，将患者药物放入药丸分类器中，或随意的放进任一便利的容器内——甚至是衣服口袋内，这些情况屡见不鲜。

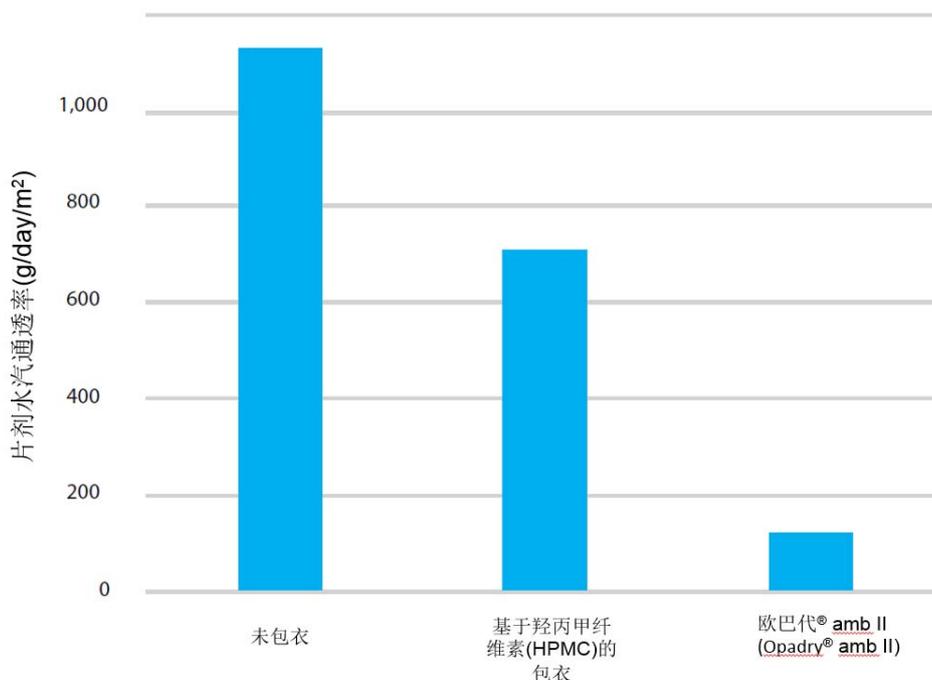
一旦固体口服制剂移出初级包装，保持其完整性，仍然是确保产品功效首先要考虑的事情；因此，初级包装不应被视为湿度敏感型剂型的唯一保护手段。

## 剂型设计和产品稳定性

虽然初级包装和干燥剂被认为是剂型主要的保护手段，但是剂型设计和药物产品的自身成分同样会影响成品的湿度敏感性。

基于种种原因，包括式样美观，气味掩盖，光线和环境保护以及作为水分的物理势垒等，必须采用薄膜包衣系统。合适的薄膜包衣配方可提供功能性保障，通过降低湿透率提高湿度敏感型化合物的稳定性，如图 2 所示。

图 2: 水汽通透率对比(安慰剂片剂)显示，与未包衣或基于羟丙甲纤维素(HPMC)的包衣相比，欧巴代® amb II (Opadry® amb II) 防潮型包衣的湿透率有所下降。



与未包衣的片剂相比，传统的基于羟丙甲纤维素(HPMC)包衣的片剂会阻止水分摄取，而使用聚乙烯醇(PVA)作为成膜剂的包衣则大大减少了水分的传输<sup>2</sup>。而特别研发的以聚乙烯醇(PVA)为成膜剂且不含聚乙二醇的高效能防潮型欧巴代 amb II 薄膜包衣系统可完美解决这一难题。

## 案例研究

案例研究检测了薄膜包衣对阿莫西林/克拉维酸片剂长期加速和在使用中的稳定性条件的影响。众所周知，由于克拉维酸对湿度敏感，可选择这一结合来研究创新型包衣系统与传统型包衣系统的防潮性能。市售版的这一结合的产品通常使用基于羟丙甲纤维素(HPMC)的包衣系统进行包衣，同时，在这项研究中，对未包衣的，基于羟丙甲纤维素(HPMC)包衣的以及欧巴代 amb II 包衣的片剂的药物成分稳定性进行了监测。

进行长期加速稳定性的研究(40°C/75%相对湿度(RH))，对三种不同的包装配置进行评估：乙炔泡罩，铝箔(AA)泡罩以及内置干燥剂的高密度聚乙烯瓶(见图 3)。羟丙甲纤维素(HPMC)包衣的和未包衣的片剂克拉维酸发生显著的降解，而欧巴代 amb II 包衣的片剂在所有包装方式下显示出卓越的稳定性。有趣的是，稳定性趋势更匹配薄膜包衣而不是包装。这些研究结果证明，薄膜包衣与包装相结合大大提高了产品的稳定性。

为了模拟患者使用，将包衣和未包衣的片剂每周一次放置在一个标准的药丸分类器中并在常温下(25°C/60%RH)储存 10 天(抗生素给药方案的标准期限)。4 天后，羟丙甲纤维素(HPMC)包衣的和未包衣的片剂克拉维酸已经显示出大量的降解；而在 10 天期限结束时，已经检测不到克拉维酸(见图 4)。与此相反，欧巴代 amb II 包衣的片剂在整个给药方案期限内保持稳定，保护广谱抗生素作用。因此，防潮薄膜的应用提高了片剂稳定性，即使是在片剂移出初级包装后，依旧发挥作用。

~ ~

图 3: 长期加速的克拉维酸的稳定性。在 40°C/75% RH, 将包装过的片剂储存 6 个月

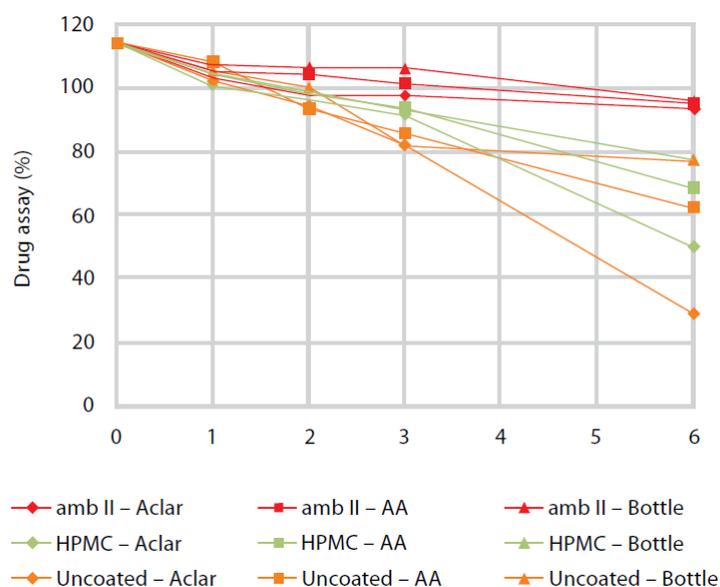
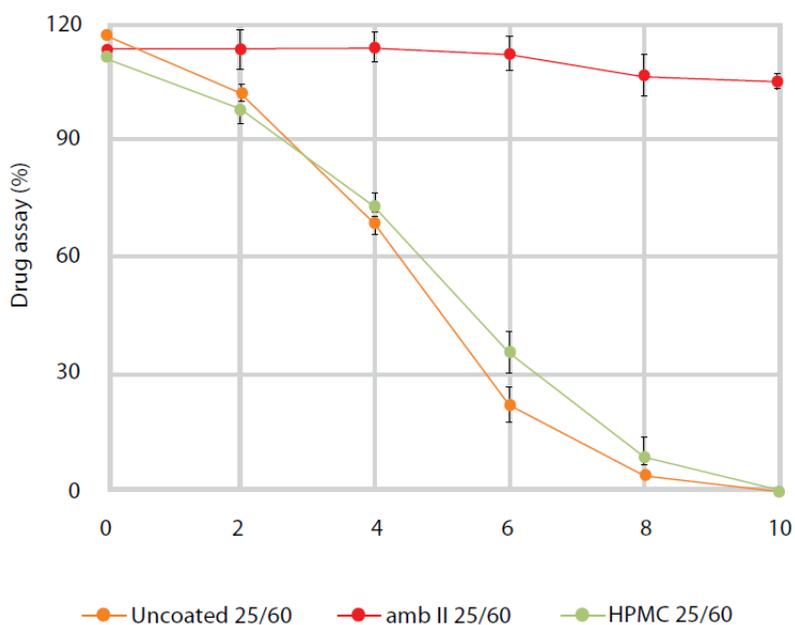


图 4: 克拉维酸在使用中的稳定性。片剂放置在药丸分类器中并在 25°C/60% RH 储存 10 天。欧巴代 amb II 包衣的片剂在整个给药方案期间保持稳定。



### 活性，非所容物

辅料选择和核心配方会影响湿度敏感型化合物的稳定性。围绕材料选择的一个常见误区是辅料水分含量的重要性。很多科学家认为水分含量直接影响水分诱发降解；然而，水分活性才是不良反应的触发器，绝不是水分含量。

水分以游离和运动的形式存在，可与其他材料进行有效化学反应，或以不能自由反应的粘附形式存在。举例来说，善达™(Starch 1500®)—部分预胶部分预胶化玉米淀粉，具有相当高的水分含量，范围从 6-14%，如同干燥失重测定的那样(LOD)。然而，它的水分活性等于或低于其他含较低水分含量的辅料(见图 5)。多项研究显示，低水分活性的善达提高了产品稳定性并降低了活性降解产物的形成，包括阿司匹林，氢氯噻嗪和法莫替丁<sup>3-6</sup>。据说，辅料充当水分清道夫的角色，隔离可能存在于配方中的游离水<sup>7</sup>。

超级崩解剂，就其本质而言，旨在快速吸收水分分裂片剂。然而，这种吸湿作用可能不利于湿度敏感型片剂配方，加速水气诱发降解。崩解剂的内含物比如善达，可以减少和/或消除吸湿超级崩解剂的不利影响，同时仍然符合崩解剂规范<sup>3-6</sup>。

## 水分管理

当与湿度敏感型活性成分一起作用时，实现多个层次的保护以保证产品稳定性和始终如一的质量，这点很重要。而不是只考虑防潮或包装水平，配方设计师应当考虑配方由内而外的水分管理——包括低水分活性辅料，久经验证的防潮薄膜包衣以及低透水性包装材料。

## 参考文献

1. Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products, Committee for Proprietary Medicinal Products, EMA, 2001
2. To D, Teckoe J and Rajabi-Siahboomi A, A novel method to evaluate on-tablet moisture barrier performance of opadry film coating systems, American Association of Pharmaceutical Scientists(AAPS) Annual Meeting, 2014
3. Cunningham C, Kinsey B and Scattergood L, Formulation of acetylsalicylic acid tablets for aqueous enteric film coating, Pharm Tech Eur, 2001
4. Cunningham C et al, Evaluation of a partially pregelatinized starch in comparison with superdisintegrants in a direct-compression hydrochlorothiazide formulation, AAPS Annual Meeting, 1999
5. Cunningham C et al, Effect of Starch 1500 on the stability of aspirin tablets stored under accelerated conditions, AAPS Annual Meeting, 2001
6. LaBella G and Hughes K, Enhancing the stability of a famotidine tablet formulation through the use of Starch 1500, AAPS Annual Meeting, 2015
7. Rajabi-Siahboomi A et al, Excipient selection in oral solid dosage formulations containing moisture sensitive drugs, in Narang A and Boddu SHS (editors), Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery, Springer International Publishing Switzerland, pp385-421, 2015

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不承担客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611-传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing\_cn@colorcon.com

北美  
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲  
+44-(0)-1322-293000

亚太区  
+65-6438-0318

拉丁美洲  
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2016. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

\* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有