

让聚合物预灌封系统与功能标签相结合

由环烯烃共聚物等高质量聚合物制成的预灌封注射器具有极高的设计灵活性——因此备受药企青睐,但它与玻璃制成的注射器相比,存在对气体和氧气屏障较低的问题。为了有效地应付这些挑战, SCHOTT 和 Schreiner MediPharm 共同推出了一种功能标签解决方案。同时,功能标签也可以添加防紫外防护、首次开启显示等更多功能。

文 / Andreas Hofenauer Stefan Krauss Tom Van Ginneken

预灌封注射器的药物标签

预灌封注射器 (PFS) 作为一种方便的给药方式,市场份额正不断增加。特别是由一些环烯烃共聚物 (COC) 等高质量聚合物制成的 PFS, 具有更高的设计灵活性, 同时能降低整个价值链的破损率, 而且 COC 的性能和生产工艺决定了其不含重金属离子和钨, 并表现出低硅化或无硅化, 这使得它在医药包装中被广泛应用, 且极具吸引力。不过, COC 和硼硅玻璃具有不同的 E&L (可提取和浸出) 曲线与较低的氧气和气体屏障阈值, 这可能会增加药物的相互作用。

这些特性的差异在选择标签

时尤其需要关注。标签是一种获批和公认的形式, 可直接为内包材提供药品的信息。然而, 由于不干胶标签直接贴在容器上, 所以存在不干胶迁移至聚合物容器的潜在风险。这可以通过选用功能标签解决, 甚至可以通过增加特定功能强化内包材来解决, 这些特定功能包括: 非隐藏或隐藏的模拟和数字安全功能、有效的首次开启显示功能、紫外线防护及气体屏障功能。

注射器与标签匹配具有较高的协同效应潜力

为了充分挖掘功能标签的潜力, 并为制药行业客户提供全面的解决方案, 有必要将标签与内包材匹配。在这种情况下主要需要考虑的是标签必须适合容器, 并且可以在包装线中处理而不会产生任何问题。全球制药包装专家 SCHOTT 与专业标签和不干胶标签方案专家 Schreiner

MediPharm 推出的联合方法对 COC 注射器和标签解决方案进行了检查, 并且针对以下方面进行了重点评估:

- 低迁移标签与 COC 注射器的组合;
- 为 COC 注射器增加氧气屏障;
- 为 COC 注射器增加紫外线和光的防护;
- 为 COC 注射器增加首次开启显示。

COC 注射器与低迁移标签的组合

虽然我们一般不认为标签是内包材的一部分 (即不与药品直接接触), 但它们可能是让杂质通过内包材迁移到药品的源头。充分了解标签和粘合剂技术, 以及聚合物的物理特性可能对标签粘合剂迁移程度带来的影响, 是理解这种现象相关风险的关键。SCHOTT 和 Schreiner MediPharm 发起了一项关于可浸出物的研究,

* 更多信息请登录:
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码: 220348

本文作者 Andreas Hofenauer 系 Schreiner MediPharm 创新和战略伙伴关系经理, Stefan Krauss 系 Schreiner MediPharm 产品和工艺开发团队队长, Tom Van Ginneken 系 SCHOTT AG 全球产品经理。

主要研究了当 SCHOTT TOPPAC® COC PFS 注射器与标签配合时, 化学成分的迁移情况。

全球领先的实验室测试供应商 Nelson Labs 比较了带标签的注射器和没有标签的注射器(参考样品)在可浸出化合物方面的特性。先将样品注射器灌满注射用水(WFI), 并进行密封和标记, 然后在控制良好的室温条件下将其保存 36 个月。从迁移的角度考虑, 为了涵盖所有较低温度(即 2 ~ 8 °C)的存储条件, 实验温度被选定为 25 °C, 这是一个具有挑战性的测试环境。样品保存 36 个月后, 实验员清空注射器, 用多种分析方法对内容物进行检查, 以筛选模式检测所有潜在的化合物。分析方法允许筛选挥发性有机化合物、半挥发性有机化合物和非挥发性有机化合物。

结果显示带标签的注射器系统在老化 36 个月后, 与参考样品相比, 没有发现额外的化合物。这意味着 COC 注射器的阻隔特性与具有低迁移特性的标签概念相结合, 可保证化学成分不会从标签产生迁移。

利用功能标签为 COC 注射器增加氧气屏障

氧化会对药品, 特别是那些基于大分子和复杂分子的药品, 如生物制剂和生物仿制药的保质期产生明显影响。因此, 药品包装必须提供充分的保护, 防止氧化因素的影响。在这种情况下, 氧气屏障的功能对内包材来说尤为重要。如上文所述, 聚合物制成的内包材的气体与氧气屏障与玻璃相比均较低, 这可能使药企在生产氧敏感药物时不会选用 COC 包装。然而这个问题可

以在市场找到解决方案, 比如通过化学气相沉积, 在聚合物层上添加氧化硅无机层等; 或者选用三层结构(将聚酰胺阻隔层夹在两个环烯烃聚合物层之间), 这是另一种可用于环烯烃聚合物(COP)主容器的解决方案。这些方法能提供良好的氧气屏障, 但步骤复杂、成本高, 需要对现有工艺进行重大改造。

因此, SCHOTT 与 Schreiner MediPharm 共同测试了另一种方法。他们使用由气体阻隔膜制成的功能标签, 为 COC 预灌封注射器提供了额外的氧气屏障。标签设计旨在尽量覆盖注射器表面, 提供最强的保护; 并就标签材料的适用性、可印刷性、与压敏粘合剂的结合性以及作为额外氧气屏障的有效性, 测试了不同阻隔膜是否适合作为标签的原材料。测试使用了不带活塞的 COC 预灌封注射器(1 ml, 鲁尔锁结构)。注射器样品带有不同阻隔膜制成的标签, 使用氮气对样品进行冲洗, 然后在手套箱内使用硬塑料粘合剂将其贴在玻璃板上, 将样品暴露在 23 °C、50% 相对湿度的标准大气环境中, 以常规的氧传感器测量注射器内的氧含量。

图 1 展示了注射器内氧含

量随时间的变化情况以及屏障标签对氧渗透的显著影响。绿色曲线(带通用标签的注射器)与蓝色曲线(不带标签的注射器)几乎重合, 相比之下, 有屏障功能标签(“标签 2”和“标签 3”)的变化曲线斜率要小得多。而屏障标签 2(橙色曲线)的效果明显优于另一种测试的屏障标签(“标签 3”, 紫色曲线)。测试中, 贴有屏障标签 2 的注射器内的氧分压在超过 80 天后才达到 100 mbar, 比没有额外屏障保护的注射器达到同样数值的时间多出了两倍以上。这些初步结果表明, 屏障标签具有显著降低氧渗透的能力, 因此对于氧敏感但不需要 100% 气体屏障的药物来说, 它可能是一个不错的选择。这种方法的主要优点是可以通过功能标签的方式增加屏障功能, 而不需要进行额外的工艺改造、高成本投入或更改内包材。但根据客户各种不同的定制化需求, 需要增强效果并调整屏障水平, 还要做进一步的分析。

利用功能标签为 COC 注射器增加紫外线和光防护

紫外线和可见光会对光敏药品产生严重影响。有多种可为药

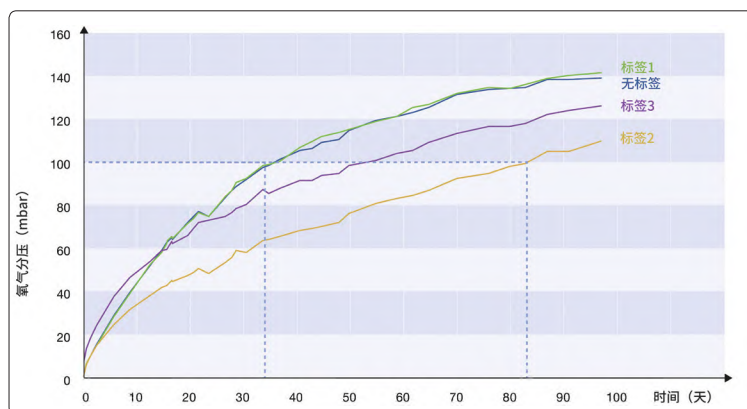


图 1 对贴有屏障功能标签的 COC 注射器进行氧渗透测试

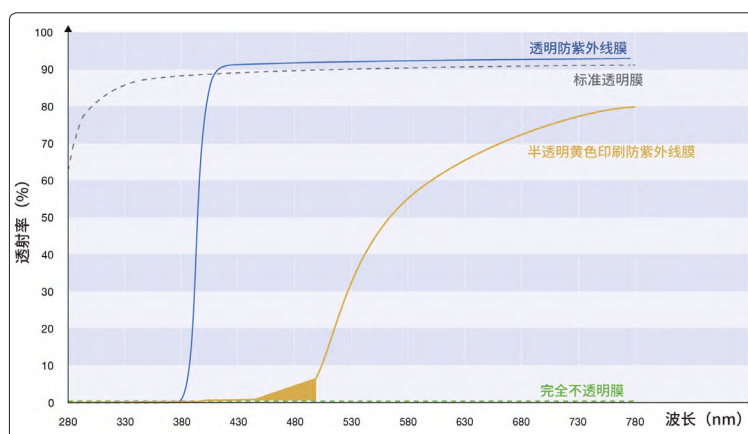


图2 不同薄膜的光 / 紫外线透射测试

物提供光线防护的方案,将有色玻璃(棕色玻璃)作为内包材是其中的一种。然而,有色玻璃往往会妨碍对物质的检查。特别是对于生物制剂和生物仿制药,为了通过识别变色、浊度或颗粒,确保不掺杂质,必须进行目视检查。因此,由完全透明的材料制成的内包材是生物制剂的首选。使用紫外线和光阻隔薄膜制成的标签是一种新的解决方案,它能为透明容器增加特定的紫外线和光防护。为方便检查药品真实的颜色,标签带有可多次开合的检查窗口,可以由此通过透明的内包材检查药品。

SCHOTT 与 Schreiner MediPharm 还就标签材料的适用性、可印刷性、与压敏粘合剂的相容性以及作为额外的紫外线和光屏障的有效性,选了不同阻隔

膜进行了测试。透光率测试证明了薄膜样品可提供一定水平的防护,如图2所示。图中不同颜色曲线代表不同透明度的阻隔膜,包括了标准透明膜(灰色曲线)、透明防紫外线膜(蓝色曲线)、半透明黄色印刷防紫外线膜(黄色曲线)和完全不透明膜(绿色曲线)。

标准透明 PET 薄膜即使在紫外光(<380 nm)范围内也表现出较高的透光率,因此不能提供相应的防护;测试的透明防紫外线膜在紫外线范围则表现出较低的透光率(<1%),在380 nm波段处有一个非常高的阈值;黄色印刷半透明薄膜对紫外线和蓝光(<480 nm)有明显的防护作用;完全不透明膜挡住了测试的整个光谱。该测试表明,使用防紫外线膜,可通过选择性地结合彩色印



图3 带有完整穿孔线的标签延伸到适配器。当打开注射器的盖子时,会产生不可还原的破坏。适配器与护帽互锁,不会产生额外的废物



图4 适配器套于护帽上,可填补护帽与注射器主体的直径差

刷,针对紫外线和可见光提供定制化的防护,即可以为预灌封注射器的客户,在特定的使用方案中加入具有紫外线和可见光防护性能的标签。

利用功能标签为COC注射器增加防盗功能

密封对证明内包材在使用前的完整性来说尤为关键,它可明确显示包装可能被拆封的痕迹,或防止内包材被重用造假。功能标签是一种实用和有效的防盗手段,其中有多种标签适用于密封注射器。图3显示了5 ml SCHOTT TOPPAC®注射器的解决方案。在这一方案中,主标签一直延伸到闭合的护帽。可通过套在护帽上的适配器(如图4所示)调整护帽与注射器主体之间的直径差,使标签延伸至顶部。利用标签上的穿孔线设计,可以实现局部破坏标签。注射器盖子在首次打开后,会留下清晰的显示。

总结与展望

以上种种联合方案和试验结果表明,将COC PFS与功能标签相匹配,可以通过附加功能强化药品包装。研究发现,测试的COC注射器的阻隔性能与具有低迁移特性的标签概念相结合,可防止化学成分从标签迁移。此外,通过使用定制标签解决方案,可为COC注射器添加氧气屏障、紫外线防护、首次开启显示等功能。可见医药标签不仅只是一种为内包材提供信息的方案。SCHOTT和Schreiner MediPharm将会进一步探索,通过易于整合的方案和模块化的方法,应对药品包装的各种挑战。