

药品包装材料质量控制和 USP <661.1> 的合规性要求

使用 Agilent Cary 630 FTIR 鉴定包装材料以实现质量控制和假冒药物检测

作者

Frank Higgins
Fabian Zieschang
安捷伦科技公司，美国

前言

包装材料的成分和质量对药品的性能、功能和生产成本具有很大的影响。包装不当会导致药物中的活性药物成分 (API) 更快降解，并缩短保质期。在包装过程或包装材料供货早期检测出问题、杂质或不正确的聚合物成分，可以避免从消费者处召回有缺陷的最终产品带来的高成本损失。

在鉴定制药、涂料和化学工业中所用聚合物、填料和添加剂的化学成分方面，中红外 FTIR 光谱具有悠久的历史。中红外光谱通常被称为材料的指纹谱图。这是因为该技术提供了丰富的细节，并能精准地确认已知成分。FTIR 光谱是一种快速且易于操作的技术，广泛用于筛查聚合物和其他包装材料。

FTIR 光谱可用于：

- 定性并鉴定药品包装要用的原材料是否合规
- 包装生产过程中的材料质量保证 (QA)
- 通过比较正品与来源不明产品的塑料包装成分差异，来鉴定疑似假冒药品

本应用简报的重点是使用 Agilent Cary 630 FTIR 光谱仪分析药品包装中所用的聚合物。本应用简报提供以下信息：

- 非处方感冒/流感品牌药和仿制药包装的 FTIR 光谱之间的差异。从泡罩包装所含聚合物的光谱中观察到的差异表明，FTIR 光谱可帮助解释任何包装质量控制 (QC) 问题
- 通过分析包装材料来检测假冒药品。高质量假药及其包装的获取渠道受到严格限制。因此，本研究分析的材料代表了在假冒产品和正品包装中观察到的成分差异
- Cary 630 FTIR 在 USP 第 <661.1> 章中塑料结构材料概述的药品包装法规中的应用^[1]

USP <661.1> 章节

USP <661.1> 章节塑料结构材料规定了用于确定塑料材料是否适用于制造药品包装系统的测试方法^[1,2]。

本章节要求使用红外光谱 (IR) 鉴定用于组成药品包装系统的塑料材料。红外光谱仪必须能够“以透射模式测量或配备内反射附件”^[1]。

USP 通则 <854> 概述了中红外光谱仪的仪器确认要求，并将衰减全反射 (ATR) 光谱法描述为一种内反射技术^[3]。此外，USP 通则 <197> 接受 FTIR 作为合适的鉴定方法，并将其称为“药典专著中使用最广泛的化学鉴定方法”^[4]。

Cary 630 FTIR 光谱仪符合 USP 要求的性能规格。根据 USP 第 <661.1> 章或 USP 第 <661> 章（如果比较早期未采用第 <661.1> 章时），它可用于识别药品包装系统中使用的塑料包装材料。USP 章节 <661.1> 将于 2025 年 12 月 1 日正式生效。不过，USP 通则 <659> 允许提前采用章节 <661.1>。在采用 <661.1> 之前，适用章节 <661> 中规定的要求^[5,6]。

仪器

本研究采用配备 KBr 光学元件的 Cary 630 FTIR 主机和钻石晶体的 ATR 附件^a。使用 Agilent MicroLab FTIR 软件采集数据并自动将样品光谱与谱库中标准聚合物的光谱进行比较。MicroLab 是一款简单易用的可视化软件，操作界面设计可逐步指导用户完成分析工作流程（图 1）。



图 1. MicroLab 软件能自动识别所安装的采样附件并应用正确的参数。该软件使用图示逐步引导用户完成分析工作流程。数据采集后直接报告带颜色标记的结果，使数据审核快速直观

MicroLab Pharma 软件模块是 Cary 630 FTIR 的可选软件包。该软件可帮助用户数据符合 21 CFR Part 11 和欧盟附录 11 等电子记录法规的要求。

^a 配备 ZnSe 光学元件的 Agilent Cary 630 FTIR 还覆盖了章节 <661.1> 规定的 3800–650 cm⁻¹ 的光谱范围。它还可以根据该章节的要求用于鉴定塑料结构材料

材料与方法

在药店购买非处方感冒液体胶囊泡罩包装药物。总共购买了五种仿制和四种品牌药。对泡罩包装样品的透明聚合物泡罩内外进行测量 (图 2A), 并对外层铝箔 (封盖) 的未印字部分进行测量 (图 2B)。

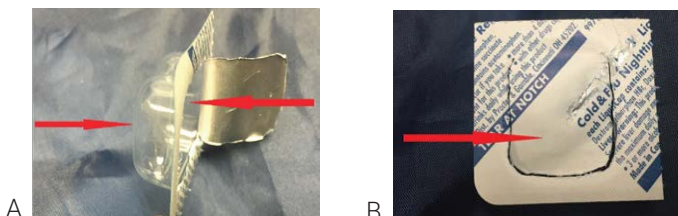


图 2. 通过 FTIR 测量的感冒液体胶囊泡罩包装区域: (A) 透明聚合物泡罩的内部和外部和 (B) 外层铝箔 (封盖) 的未印字区域

使用 Cary 630 FTIR 搭配钻石晶体 ATR 附件采集这些样品的红外光谱, 测量参数如下:

- 光谱范围 $4000-650\text{ cm}^{-1}$
- 扫描次数 64 次
- 分辨率 4 cm^{-1}

结果与讨论

包装材料的表征

对非处方仿制药和品牌药的包装进行比较。泡罩包装的透明塑料材料通常由双层聚合物组成 (图 2A)。使用粘合剂将封盖或铝箔 (图 2B) 粘到塑料泡罩上, 以密封产品。完整的泡罩包装为药品提供了干燥稳定的环境。泡罩包装中使用的双层聚合物的组成对泡罩包装的水蒸气渗透性有很大影响。水蒸气渗透性以水蒸气透过率 (WVTR) 来衡量。

聚氯乙烯 (PVC) 的鉴定

硬质聚氯乙烯 (PVC) 是一种行业标准泡罩包装材料, 具有低水蒸气透过率和优异的热成型特性。在每一个经过测试的泡罩包装中都至少有一层含有这种物质。最基本且成本最低的泡罩包装结构是 PVC/PVC 双层, 所测试的五种感冒仿制药中有一种采用了这种结构。正如本研究中的观点, 所有品牌药的外泡罩层均采用聚三氟氯乙烯 (PCTFE), 内层则采用 PVC。

图 3 显示了仿制药产品的外泡罩层 (红色) 与品牌药内泡罩层 (紫色) 光谱的比较。泡罩聚合物是 PVC, 其中含有约 2%–3% 的共聚物, 如聚丙烯酸酯或聚醋酸乙烯酯, 这可以由 1736 cm^{-1} 处存在弱酯羰基键来证明。该共聚物的浓度因制造商而异, 如图 3 所示。因此, 1736 cm^{-1} 处的谱带可以用于正品包装材料的质量控制检查或确认。

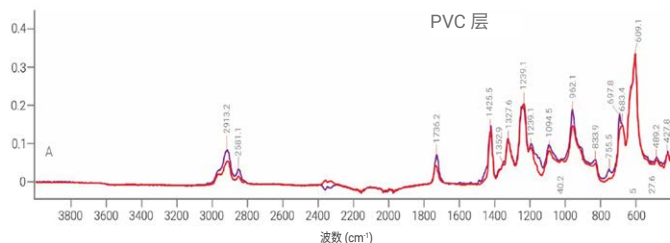


图 3. 使用配备钻石晶体 ATR 附件的 Cary 630 FTIR 采集非处方感冒药透明泡罩聚合物的红外光谱。将仿制药产品的外泡罩层 (红色) 与品牌药内泡罩层 (紫色) 光谱进行叠加。 1736 cm^{-1} 处的谱带表明存在约 2%–3% 的共聚物, 如聚丙烯酸酯或聚醋酸乙烯酯

经检测, 苯乙烯-丁二烯是部分 PVC 层中的共聚物, 且不同产品之间的浓度存在一定差异 (结果未显示)。苯乙烯-丁二烯共聚物通常被称为丁苯橡胶 (SBR) 或苯乙烯-丁二烯-苯乙烯 (SBS)。PVC 配方中可能会添加 SBR, 以改善泡罩包装的热成型或物理性能特征。

在图 4 中, 显示了另一种品牌药的内层 PVC (红色) 与仿制药的外层 PVC (蓝色) 的叠加光谱。红色光谱在 3026 cm^{-1} 、 2915 cm^{-1} 、 2850.5 cm^{-1} 、 1639 cm^{-1} 、 1601 cm^{-1} 、 1492 cm^{-1} 、 964 cm^{-1} 、 911 cm^{-1} 、 755.5 cm^{-1} 和 698 cm^{-1} 处观察到额外的 SBR 吸收。这些吸光谱带的强度与 PVC 中的 SBR 浓度成正比。使用 Cary 630 FTIR 和 MicroLab FTIR 软件可以精准测量 SBR 的浓度。

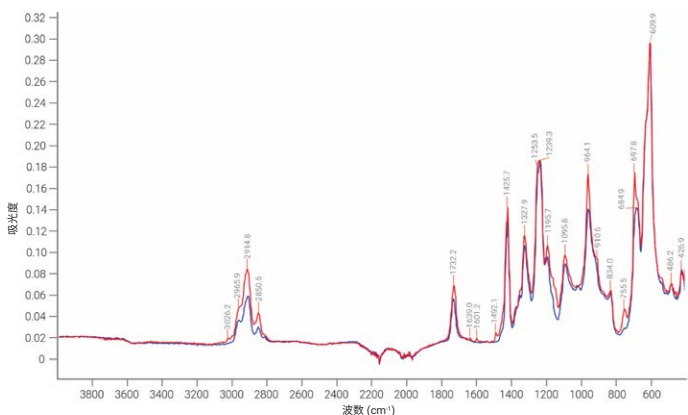


图 4. 仿制药 PVC 外泡罩层（蓝色）与品牌药内泡罩层（红色）的 FTIR 光谱叠加图，表明品牌药材料中的 PVC 中添加了 SBR 共聚物

MicroLab 方法可以自动计算和报告 SBR 含量，为共聚物中 SBR 的常规分析提供了快速简便的工作流程。该软件可设置绿色、黄色或红色阈值，来指示未知材料与已知材料的差异程度。对于 QA/QC 或仿冒品分析，警告级别可以设置为“良好”、“临界”或“严重”（图 5）。

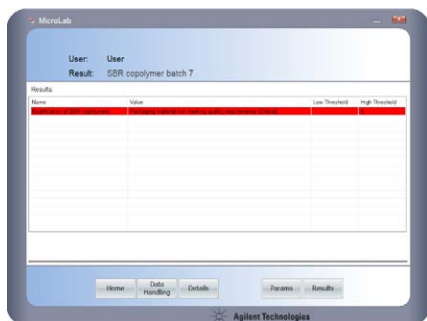


图 5. MicroLab 软件自动计算包装材料样品的 SBR 含量。按照方法的阈值设置，在数据采集后直接报告彩色标记的有指导意义的结果

FTIR 能够检测出泡罩聚合物中少量的 SBR 共聚物，可作为仿冒品鉴定手段。为了简单验证包装真伪，可以将具有特定红外特征的化合物添加到药品的一级或二级包装中。

聚偏二氯乙烯 (PVDC) 的鉴定

通常，PVC 用作仿制药泡罩包装的外层，聚偏二氯乙烯 (PVDC) 用作内层，面朝产品和封盖。PVDC 层使 WVTR 降低到 1/10–1/5^[7]，但这也使得泡罩包装的生产成本更高。图 6 显示了在 Cary 630 钻石晶体 ATR 附件上采集的一个仿制药样品的 PVDC 复合层红外光谱。

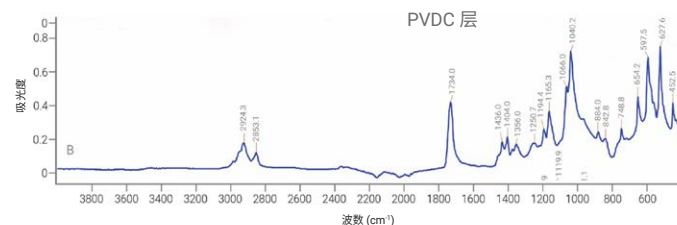


图 6. 仿制药透明泡罩包装内表面层的红外谱图（鉴定为 PVDC）

与预期相反的是，我们发现另一种仿制药泡罩包装的外层为 PVDC 涂层，而内表面层为 PVC。在假冒药重新包装操作中，泡罩包装成分的差异很容易被忽视，因此 FTIR 数据可以作为药品非正品的证据。

聚三氟氯乙烯的鉴定

所有品牌感冒药均采用的第三种泡罩包装成分。如图 7（绿色光谱）所示，采用聚三氟氯乙烯 (PCTFE) 作为外层，PVC 作为内层。与 PVC 相比，PCTFE 可将 WVTR 降低为 1/15，但价格却比 WVTR 相当的 PVC/PVDC 材料高出四到五倍^[8]。

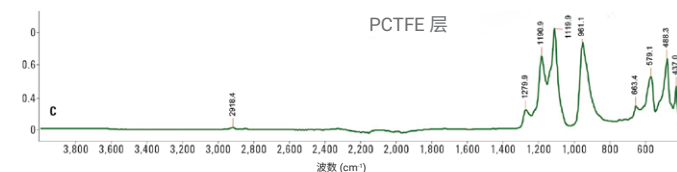


图 7. 鉴定为 PCTFE 的透明泡罩的红外谱图

FTIR 在鉴定假药包装中的应用

FTIR 分析最重要的优点之一是它能够快速测量单个样品的多个部分。此功能可实现制造过程中的额外质量保证，或提供假药应用中的篡改证据。图 8 显示了通过 FTIR 鉴定假冒包装的示例，该图是对泡罩包装纸质背衬的分析结果。大多数泡罩包装（品牌药或仿制药）的背衬都使用微晶纤维素纸粘在铝箔薄膜上（图 8 红色）。对一种品牌药泡罩包装（图 8 蓝色）的红外分析显示其使用了含有高浓度填充剂的聚合物背衬材料。

聚合物背衬材料的红外光谱表明，材料中包含苯乙烯-丙烯酸酯共聚物（ 3060 cm^{-1} 、 3026 cm^{-1} 、 1729 cm^{-1} 等），且含有较高含量的碳酸钙（ 1420 cm^{-1} 、 874 cm^{-1} ）和高岭土（ 3690 cm^{-1} 、 1026 cm^{-1} 、 910 cm^{-1} 等）。检测到相对低含量的苯乙烯-丙烯酸酯共聚物再次表明添加红外敏感聚合物对于鉴定假冒药泡罩包装非常有效。

独特的指纹式红外谱图可以快速鉴定是否发生了包装替换。配备 ATR 采样附件的 Cary 630 FTIR 可以测量一级和二级包装，并与已知参比标样进行比较^[5]。一级包装如泡罩包装会与药品直接接触，而二级包装如感冒药盒会与一级包装组件直接接触。

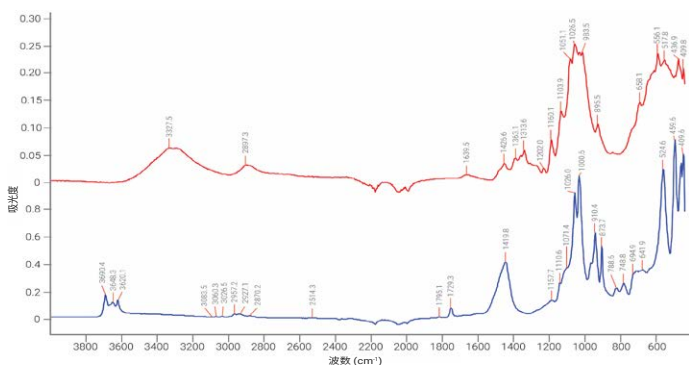


图 8. 使用配备钻石晶体 ATR 附件的 Agilent Cary 630 FTIR 采集感冒药泡罩包装纸质背衬的红外谱图叠加图。红色：微晶纤维素。蓝色：苯乙烯-丙烯酸酯共聚物。大多数泡罩包装使用微晶纤维素背衬（红色），但有一种品牌药使用苯乙烯-丙烯酸酯共聚物材料（蓝色），其中包含非常强的碳酸钙和高岭土谱带

Agilent Cary 630 FTIR 和 USP <661.1> 章节的合规性

USP 第 <661.1> 章指出“使用特征明确的材料构建包装系统是确保包装系统适合其预期用途的主要手段”。需根据章节 <661.1> 对塑料包装材料进行表征。表征特性包括：

- 聚合物定性分析
- 生物活性
- 一般物理化学性质
- 组成
- 溶出元素

章节 <661.1> 描述了如何通过红外光谱法鉴定以下聚合物：

- 环状烯烃
- 聚酰胺 6
- 聚碳酸酯
- 聚乙烯
- 聚对苯二甲酸乙二醇酯
- 聚对苯二甲酸乙二醇酯 G
- 聚(乙烯-醋酸乙烯酯)
- 聚丙烯
- 聚氯乙烯
- 聚氯乙烯，塑化

USP 出售可通过 FTIR 测量的上述聚合物的参比标样。根据章节 <661.1>，如果样品的吸收光谱与 USP 参比标样的吸收光谱基本相同，则鉴定为该种样品。不属于该列表的材料被称为“不明材料”。不明材料必须经过表征并满足与章节 <661.1> 所列材料相当的可接受标准。

USP 章节 <197> 允许将未知样品的光谱与同时测量的 USP 参比标样的光谱或 USP 参比标样的存储光谱进行比较。如果使用 USP 参比标样的存储光谱进行比较，则应使用与参比标样光谱采集相同的仪器和操作条件来获取未知样品的光谱。

将 USP 标准聚合物的 ATR 红外谱图添加到 MicroLab 软件的定性方法中，使用 Cary 630 FTIR 采集谱图后可自动完成对未知聚合物的定性分析，如图 9 所示。

使用匹配度指数（0 到 1 之间）算法自动量化匹配质量。完美匹配指数是 1.000。但相同聚合物通常报告匹配度 > 0.98。

图 9 中测量的 PVC 样品取自某品牌感冒药的内部泡罩聚合物层。最佳匹配度 0.996 的结果显示，样品成分为 PVC 和 SBR 共聚物。测试样品和参比标样之间的细微差异（例如添加剂或共聚物配方）都会影响匹配度结果。例如，不含 SBR 的 PVC 泡罩包装聚合物在匹配列表中排名第二，其匹配质量指数明显较低，为 0.964。

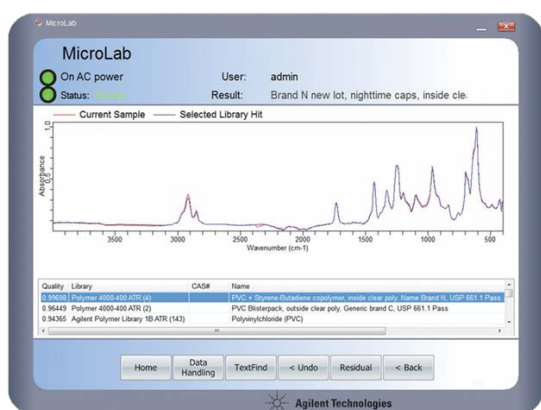


图 9. Cary 630 FTIR MicroLab 软件的 ATR 谱库定性结果。未知样品（红色光谱）是泡罩聚合物。匹配指数最高的结果与库材料 PVC 和 SBR 共聚物（蓝色光谱）近乎完美匹配（质量指数为 0.99698）

结论

配备钻石晶体 ATR 附件的 Agilent Cary 630 FTIR 可以快速轻松地鉴定品牌和仿制感冒药泡罩包装材料之间的差异。

在这项研究中，我们观察到品牌药使用的一级包装包含比仿制药泡罩包装中使用的标准 PVC 更昂贵的泡罩聚合物双层成分。即使是不同品牌药泡罩包装中使用的类似 PVC 材料，也包含不同量的苯乙烯-丁二烯共聚物，这些共聚物可以通过 Cary 630 FTIR 进行精确检测和测量。

按照 USP 章节 <661.1> 的要求，Cary 630 FTIR 使用 MicroLab 软件中的谱库定性方法进行聚合物筛查，展示了其聚合物鉴定能力。该软件自动将聚合物测试样品的 FTIR 光谱与 USP <661.1> 中描述的参比标样库中包含的光谱进行比较，给出匹配度值。匹配度值是衡量样品与 USP 聚合物参比标样匹配程度客观、量化的指标。

通过这种方法观察到的谱图差异通常很细微，但意义重大。它们可以鉴定包装使用的聚合物中存在的无意差异，这些差异可能会导致产品质量问题和代价高昂的产品召回。它们也可能提示假冒药。如果包装材料不符合厂家的标准，那么药品可能也不符合。

Cary 630 FTIR 具有鉴定假冒药品、应对 QC 和 USP 章节 <661.1> 合规性问题的能力和灵活性。

参考文献

1. USP 43-NF 38 General Chapter <661.1>, Plastic Materials of Construction. Chapter will become official December 1, 2025
2. USP 43-NF 38 General Chapter <1661>, Evaluation of Plastic Packaging Systems for Pharmaceutical Use and their Material of Construction
3. USP 34-NF 38 General Chapter <854>, Mid-Infrared Spectroscopy
4. USP 43-NF 38 General Chapter <197>, Spectrophotometric Identification Test
5. USP 43-NF 38 General Chapter <659>, Packaging and Storage Requirements
6. USP 43-NF 38 General Chapter <661>, Plastic Packaging and their Material of Construction
7. R. Pilchik, Pharmaceutical Blister Packaging, Part I: Rationale and Materials, Pharm. Technol. 2000, 24 (11), 68–78
8. Sepha Ltd. And Service Industries, "Considerations For Selecting Blister Packaging Materials For Pharmaceutical Products" Pharmaceutical Online, 2012, retrieved from <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/selecting-blister-packaging-materials-for-pharmaceutical-products-0001>

了解更多信息

这些数据仅代表典型的结果。有关我们的产品与服务的信息，请访问我们的网站 www.agilent.com/chem/ftir。

www.agilent.com

DE44361.7338078704

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2021
2021年6月15日，中国出版
5991-6978ZH-CN

查找当地的安捷伦客户中心：

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

