

药用硬片概述

泡罩包装 (blister packaging) 是药品包装的主要形式之一(图 1-1), 适用于片剂、胶囊、丸剂、栓剂、粉剂等剂型的自动化包装。药用硬片是泡罩包装中重要组成部分, 是成型泡罩的基础材料。

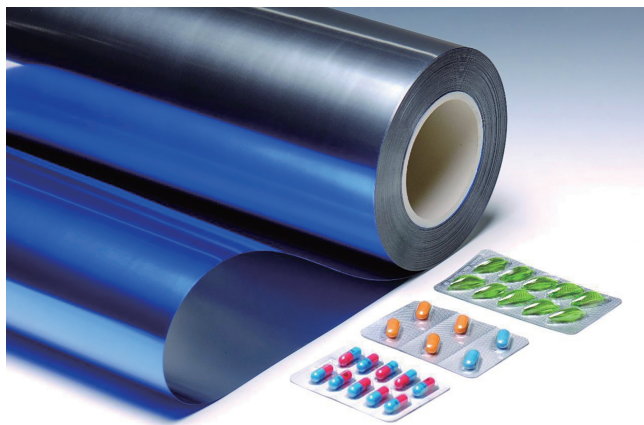


图 1-1 药品泡罩包装

第一节 泡罩包装系统简介

泡罩包装系统是在通过加热成型或冷冲压成型的药用硬片泡罩腔内充填好药品后, 使用铝箔等覆盖材料, 在一定温度、压力、时间条件下与泡罩成型材料热合密封所形成的密闭包装系统。药品的泡罩包装系统又称为水泡眼包装, 简称为 PTP (press through packaging) 包装 (或铝塑包装), 随着开启方式的多样化, 现在称为泡罩包装。

1.1 泡罩包装系统的历史和发展

早在 20 世纪 30 年代, 药品 PTP 包装已在欧洲开始使用, 并稳步发展。国内在

20 世纪 70 年代初引进铝塑包装机并进口聚氯乙烯 (polyvinyl chloride, PVC) 和药用铝箔用于口服固体制剂的包装, 直到 80 年代才逐步实现国产化。随着改革开放和技术进步, 各种新型的药品泡罩包装材料不断被开发应用, 极大地满足了医药工业的发展需求。药品泡罩包装系统一般由泡罩成型材料 (blister material) 和覆盖材料 (lidding material) 组成, 或者通过泡罩成型材料热封层之间热封形成容器, 通常是单剂量包装。覆盖材料通常采用药用铝箔 (或复合铝箔), 而泡罩成型材料一般统称为药用硬片 (film for drugs), 包括单一材质硬片和由不同材质通过复合、涂布等制成的复合硬片。泡罩包装使每颗药片、丸剂或胶囊独立, 是一种单剂量包装形式, 使得用药的准确性、安全性提高, 而且该包装方式方法简单、生产效率高, 因此一直在迅速发展, 业界也在开发新材料用作泡罩材料。泡罩包装根据泡罩成型材料阻隔性能、成型方式、避光性和特殊功能及包装系统的开启方式可以有不同的分类, 在设计药品泡罩包装系统时可以根据药品的特性选择相应的泡罩包装。

1.2 泡罩包装系统基本概念

1.2.1 覆盖材料

覆盖于泡罩腔上的材料, 通常为铝箔或复合铝箔, 起到密封和承载文字图案信息的作用, 是泡罩包装系统的组件。主要由医药工业用铝箔, 两侧分别涂布油墨、保护层、黏合层而组成, 也称作 PTP 铝箔。也可以根据功能性要求, 在铝箔一侧复合纸张、聚酯薄膜等材料, 称为药用复合铝箔。

1.2.2 泡罩成型材料

成型泡罩腔的基材, 通常为聚氯乙烯硬片 (图 1-2), 是泡罩包装系统的组件, 也可以根据保护性要求, 在其表面涂布聚偏二氯乙烯 (polyvinylidene chloride, PVDC), 或复合聚酰胺、铝箔 (称作冷冲压成型固体药用复合硬片或冷成型铝), 或复合聚三氟氯乙烯薄膜 (称作阿克拉), 以改善其对水蒸气、氧气的阻隔性能。也可以在药用聚氯乙烯硬片的配方中加入色母料、抗紫外线剂等成分, 实现对可见光、紫外线等的阻隔。随着科技发展, 新型的泡罩成型材料也在不断地被开发应用, 比如: 聚丙烯 (polypropylene, PP)、聚酯 (polyester, PET) 等硬片。

1.2.3 泡罩包装机

泡罩包装机是实现口服固体剂泡罩包装的设备, 目前泡罩包装设备有全自动、自动和半自动泡罩包装机。结构主要包含: 机体、放卷器、加热器、成型部、加料部、

热合部、夹送装置、打印装置、冲裁、控制系统等。



图 1-2 聚氯乙烯药用硬片

1.2.3.1 泡罩包装机的放卷装置主要有两种形式

(1) 卷膜手动拼接

泡罩卷膜在使用完成后，一般会通过拼接台，将新的卷膜通过耐热胶带粘贴到设备中的卷膜接头处。手动拼接卷膜需要将设备停机，拼接完成后再开机生产。该过程一般会停机 3 ~ 5 min，不利于生产效率的提升。在此过程中人工干预操作的情况也比较多。

(2) 卷膜自动拼接

泡罩卷膜在使用完成后，卷膜接头通过自动拼接台，自动拼接工位检测到卷膜接头后，自动拼接台拼接机构会自行将两卷进行有效拼接。在拼接过程中，设备可以连续运转，提高生产效率。整个自动拼接过程中，无须人工干预即可实现全自动拼接。

1.2.3.2 泡罩包装机加热成型结构上有两种形式

(1) 卷膜整体成型加热式

室温卷膜通过双层加热板，经过多次加热达到有效成型温度后，卷膜进入成型工位，通过不同形式的成型功能，实现泡罩成型。一般成型后，热态卷膜收缩变形，会引起泡罩板冲切后形变量大。为改变泡罩板形变大的问题，通常会在泡罩板中间增加一条或多条加强筋，来有效控制泡罩板形变。此方法会导致泡罩板偏大，有效利用面积降低。

(2) 局部加热成型式

室温卷膜进入成型工位后，通过局部加热功能，将泡眼工位进行加热成型，在

极短的时间内，实现泡罩的加热成型。在整个成型过程中，非成型区不受热，成型后的泡罩板版型平整。因此不需要在泡罩板设置加强筋，具有成本优势。

1.2.3.3 泡罩包装机的热封结构主要有两种形式

(1) 辊压式

将已填料的成型泡罩与铝箔通过连续转动的两辊之间，经由热压使其封合。成型模一侧的辊轮应预先设计有与泡腔形状相同的空腔，使得成型模可紧贴辊轮，并可升温至热封温度并保持恒定。铝箔一侧的辊轮应平整且能够提供恒定的压力。该封合方式为连续式。

(2) 平板式

当已填料的成型模和铝箔到达热封工位时，通过加热的热封板和下模板与封合材料表面接触，将其紧密压在一起并提供压力将其封合，封合后，热封板和下模板迅速分开，完成一个循环。该封合方式为间歇式。

1.2.3.4 控制和检测系统

(1) 控制系统

采用可靠的自动控制系统监控关键工艺参数，包括成型预热温度和成型温度、成型压力、冷却温度、热封温度和压力。

(2) 检测系统

视觉检测的照相系统安装在填装工位之后，可以探测泡腔内产品缺失、破损、颜色或形状不正确等缺陷。有缺陷的泡罩将在所有工序完成后被设备自动剔除。该技术是通过与预存于设备数据库中的图像进行比较，从而对泡罩产品进行检测。

1.2.4 泡罩成型方式

1.2.4.1 热吸塑成型（负压成型）

利用抽真空将加热软化的硬片吸入成型模的泡罩窝内，形成具有特定几何形状的泡罩成型方式。

1.2.4.2 热吹塑成型（正压成型）

利用压缩空气将加热软化的硬片吹入成型模的泡罩窝内，形成具有特定几何形状的泡罩成型方式。

1.2.4.3 冲头辅助热吹塑成型

利用冲头将加热软化的硬片压入成型模的泡罩窝内，当冲头完全压入时，通入压缩空气，使薄膜紧贴成型模腔内壁，形成具有特定几何形状的泡罩成型方式。

1.2.4.4 冷冲压成型

在常温下利用冲头将硬片压入成型模的泡罩窝内，使其产生塑性变形，形成具有特定几何形状的泡罩成型方式。

第二节 药用硬片简介

药用硬片按材质一般分为单一材质药用硬片（简称为硬片）和药用复合硬片（简称为复合硬片）。

2.1 硬片

硬片目前使用的以 PVC 硬片为主，但 PP、PET、聚乙烯（polyethylene, PE）等新材料的应用已是大势所趋。

2.1.1 PVC 药用硬片

PVC 药用硬片是主要由 PVC 树脂添加一定的加工助剂，通过挤出、压延等加工方法，生产出来的符合药用要求的一种包装材料（图 1-3）。PVC 药用硬片具有一定的透明性、阻隔性，具有较好的刚性、成型性，是目前普遍使用的药用泡罩包装材料。

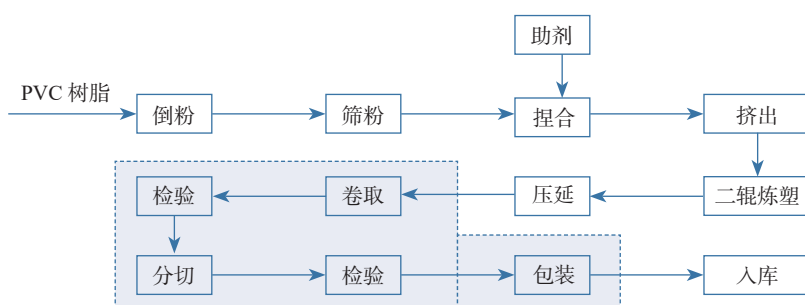


图 1-3 PVC 药用硬片生产工艺流程

PVC 药用硬片的原料主要有 PVC 树脂、稳定剂、加工助剂、增强剂、润滑剂等。原料的选用不仅要考虑硬片加工性和二次加工性（进行 PTP 包装），还要考虑药品生产的安全性。

2.1.1.1 PVC 树脂

PVC 树脂结构式为： $-\text{[CH}_2\text{-CHCl-]}_n-$ ，它是由氯乙烯单体（vinyl chloride monomer, VCM）以悬浮法聚合而成。PVC 树脂的熔融温度与热分解温度很接近，非常难加工，因此在加工过程中必须添加稳定剂等各种助剂。

2.1.1.2 稳定剂

稳定剂的作用是阻止 PVC 在高温下分解，使加工过程正常进行。PVC 加工所用的热稳定剂主要是硫醇甲基锡和辛基锡。

2.1.1.3 增强剂

为了改善 PVC 的脆性，必须在加工过程中加入增强剂（也称抗冲改性剂），以提高它的抗冲击强度，保证在二次加工中的正常使用。主要是甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯共聚物（methacrylate-butadiene-styrene copolymer, MBS）。

2.1.1.4 其他助剂

PVC 加工过程中还需加入润滑剂、加工助剂等其他助剂，主要是提高生产效率、片材塑性及二次加工的性能，除此之外还可以根据包装药品的特殊要求，如遮光、抗紫外线等添加遮光剂或紫外吸收剂。

2.1.2 PET 药用硬片

PET 药用硬片是以聚对苯二甲酸乙二酯（简称聚酯）树脂为原料（或可添加极少量滑爽剂），采用挤出成型工艺生产的药用硬片（图 1-4），是目前塑料硬片中成分最纯净的，其安全性较高，基本可以做到完全重复回收利用，以降低碳排放，因此是一种绿色环保的塑料包装材料。PET 药用硬片具有优异的刚性、透明性，与 PVC 类似的阻隔性、成型性，是未来替代 PVC 的首选的材料。

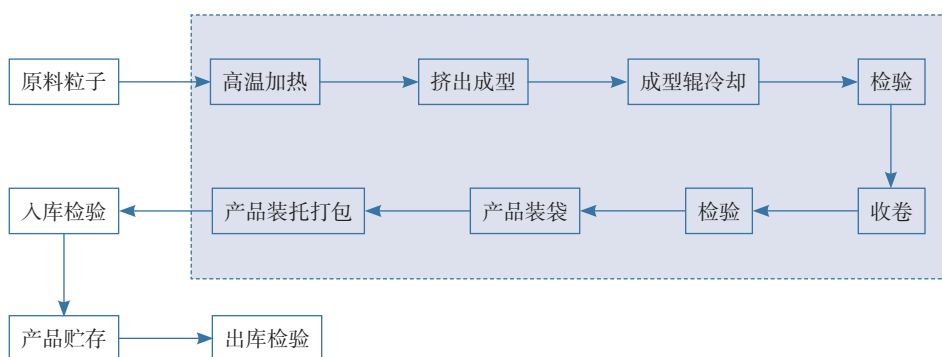


图 1-4 PET 药用硬片生产工艺流程

2.1.3 PP 药用硬片

PP 药用硬片是以 PP、高阻水聚丙烯（ α -PP）为原料，采用共挤成型工艺生产的药用单片（图 1-5），作为替代 PVC 的绿色环保新材料，目前在日本、欧洲、美国使用较多。PP 药用硬片具有较高的水汽阻隔性，但透明性、成型性一般，阻氧性能较差。

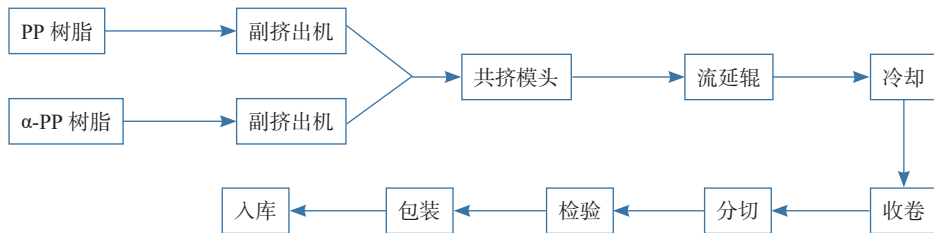


图 1-5 PP 药用硬片生产工艺流程

2.2 药用复合硬片

药用复合硬片一般是指不同材质的塑料材料通过共挤、复合或涂布等工艺制成的复合硬片，它组合了不同材质的优势性能，弥补了各自的性能“短板”，使得药用复合硬片关键性能远优于硬片。

2.2.1 PVDC 药用复合硬片

以 PVC 药用硬片作为基材涂布 PVDC 乳液制成的复合硬片，它既有 PVC 良好的刚性和成型性，又有 PVDC 提供的高阻隔性，可以更好地防止药品受潮、氧化，延长药品有效期。PVDC 药用复合硬片主要有三种结构（图 1-6）。PVC/PVDC 复合片的生产工艺是逆向凹版涂布，生产工艺流程见图 1-7。

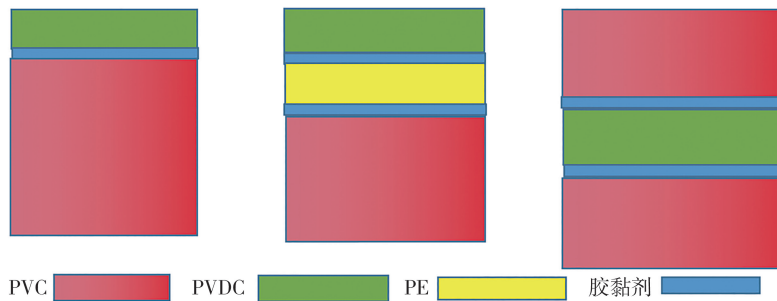


图 1-6 PVDC 复合硬片结构示意图

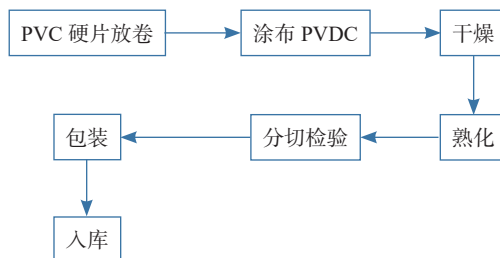


图 1-7 PVDC 复合硬片生产工艺流程

2.2.2 PE 药用复合硬片

以药用硬片（PVC、PET 等）为基材，涂布胶黏剂再与低密度聚乙烯（low density polyethylene, LDPE）膜复合制成的复合硬片，它既有药用单片良好的刚性、成型性，也有 PE 膜优良的热封性能，可实现复合硬片之间 PE 的热封，再经成型模具吹塑成型形成容器，用于灌装液体、栓剂药品。PE 药用复合药品主要有 2 种结构（图 1-8）。

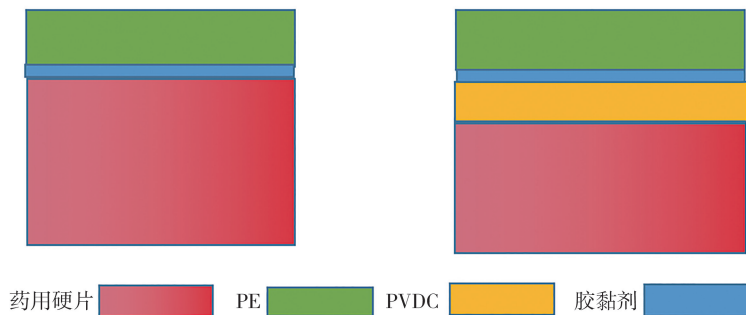


图 1-8 PE 药用复合硬片结构示意图

PE 药用复合硬片的生产采用干式复合工艺，现在也有部分企业采用了无溶剂复合工艺（从本质上来说，无溶剂复合可以认为是干式复合，只是不需要溶剂烘干），生产工艺流程见图 1-9。

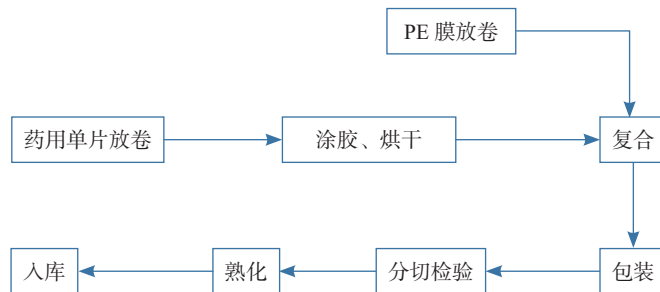


图 1-9 PE 药用复合硬片生产工艺流程

2.2.3 聚三氟氯乙烯药用复合硬片

以 PVC 药用硬片为基材，涂布胶黏剂再与聚三氟氯乙烯（polychlorotrifluoroethylene, PCTFE）膜复合制成的复合硬片，它既有 PVC 药用单片良好的刚性、成型性，又有 PCTFE 提供的超高水汽阻隔性，可以更好地防止易潮解药品变质，延长药品有效期。PCTFE 是现有的水汽阻隔性最好的高分子材料。PCTFE 药用复合药品主要有 2 种结构（图 1-10）。PCTFE 药用复合硬片的生产采用干式复合工艺，

生产工艺流程见图 1-11。

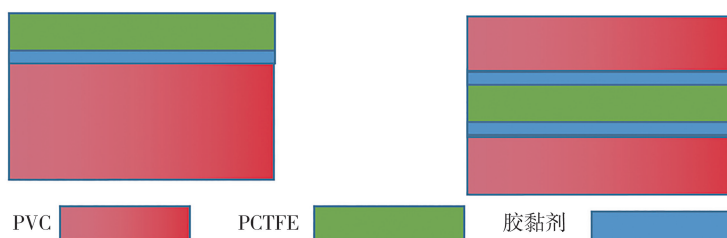


图 1-10 PCTFE 药用复合硬片结构示意图

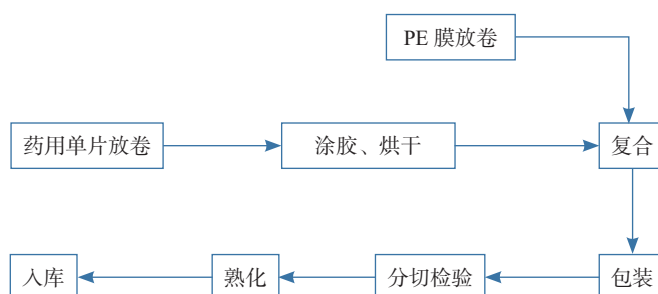


图 1-11 PCTFE 药用复合硬片生产工艺流程

2.2.4 冷成型铝复合硬片

冷成型铝复合硬片（简称冷铝）是使用胶黏剂将聚酰胺（polyamide, PA）、软态铝箔（Alu）、PVC 三层材料通过干式复合制成的复合硬片。它组合了双向拉伸 PA 具有对铝箔冲压成型的保护作用及铝箔表面的保护作用（尼龙的抗穿刺性），金属铝箔的高阻隔性，PVC 与药用铝箔的热封性及与药品的相容性，形成一个整体性能完全超越单一材质的药品包装材料。冷铝典型生产工艺是采用干式复合工艺（图 1-12），虚线框内的过程在 D 级洁净区域进行。

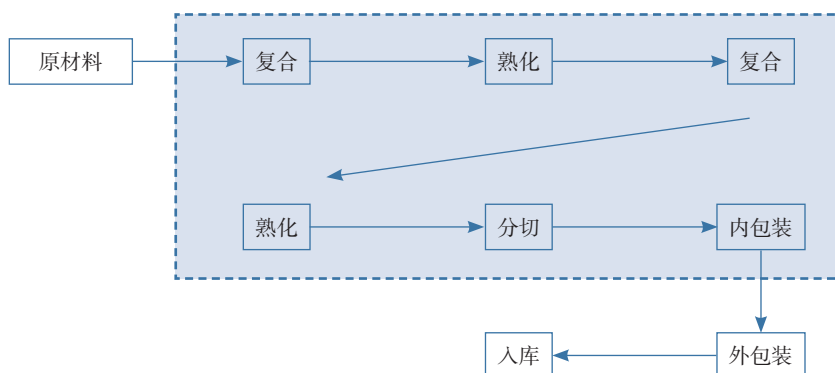


图 1-12 冷成型铝复合硬片药用复合硬片生产工艺流程

冷铝通用结构是由 25 μm PA、45 μm 软铝、60 μm PVC 单片三层组成，它在使用时与其他药用复合硬片的加热吹塑成型方式不同，采用冷冲压成型（cold punch molding to the forming），即在常温下利用冲头将硬片压入成型模的泡罩腔内，使其产生塑性变形，形成具有特定几何形状的泡罩成型方式。

2.2.5 环烯烃共聚物药用复合硬片

环烯烃共聚物（copolymers of cycloolefin, COC）药用复合硬片是以 COC、PP 为原料，采用共挤成型工艺生产的药用复合硬片（图 1-13），作为部分替代 PVDC 的绿色环保新材料，目前在日本、欧洲、美国使用较多。COC 药用复合硬片具有较高的水汽阻隔性，高透明性，成型性一般，阻氧性能较差。COC 药用复合硬片市售产品结构见图 1-14。

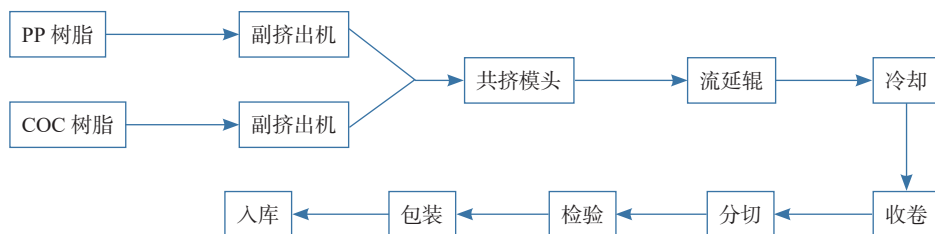


图 1-13 COC 药用复合硬片生产工艺流程

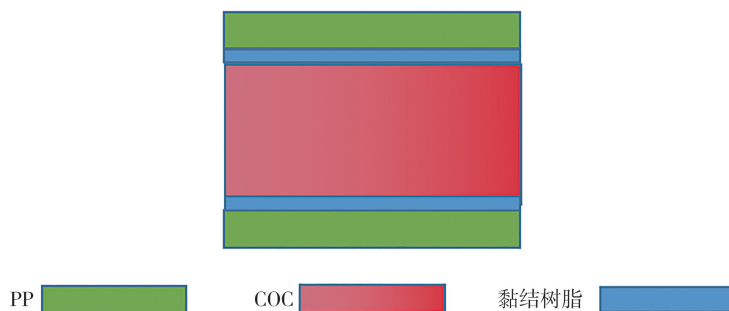


图 1-14 COC 药用复合硬片结构示意图

由于 COC 树脂可以单独制成 COC 膜，它也可与其他的单片或复合硬片复合，组合出不同的结构，这些组合结构有共同的特点，弥补 COC 阻氧性能的“短板”。

第三节 药用硬片的分类

药用硬片可以根据材质、阻隔性能、成型方式进行分类，也可以按所包装的药品制剂来分类。

3.1 材质

药用硬片可以按材质分类，比如：单一材质与复合材质，或关键材质如：PVDC、PCTFE 等，亦可按含卤素材质与非卤素材质分类（表 1-1）。用非卤素材料替代卤素材料或者说尽量减少含卤素材料的使用量是绿色环保的要求，也是药用硬片的发展方向。

表 1-1 材质分类表

材质	典型材料结构
含氯（卤素）	PVC、PVC/PVDC、PVC/PE/PVDC、PVC/PE、PVC/PCTFE、PA/AL/PVC、PVC/PVDC/PE、PET/PVDC/PE
非卤素	PET、PP、COC、PET/PE、AL/PE

3.2 阻隔性能

药用硬片阻隔性能主要分为阻水性能和阻氧性能两种。根据阻水性能按水蒸气透过量不同可分成高阻隔、中阻隔、一般阻隔三种（表 1-2）。

表 1-2 阻水性能分类表

阻隔性能	水蒸气透过量 (mg/24 h/ 泡罩)
高阻隔	≤ 0.5
中阻隔	≤ 5
一般阻隔	≤ 20

注：试验条件为温度为 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ ，相对湿度为 $(75 \pm 5)\% \text{RH}$ （《中华人民共和国药典》4010 水蒸气透过量测定法）。

药用硬片按阻水性能分类，可分为高阻隔、中阻隔、一般阻隔（表 1-3）。

表 1-3 阻隔性能分类表

阻隔性能	典型材料结构
高阻隔	PVC/PCTFE、PVC/PE/PVDC、PA/AL/PVC
中阻隔	PP、COC、PVC/PVDC
一般阻隔	PVC、PET、PVC/PE

3.3 成型方式

药用硬片按成型方式分类，可分为热成型、冷冲压成型、热成型 + 冷冲压成型（表 1-4）。

表 1-4 成型分类表

成型方式	典型材料结构
热成型	PVC、PP、PET、COC、PVC/PE、PVC/PVDC、PVC/PE/PVDC、PVC/PCTFE
冷冲压成型	AL/PE、PA/AL/PVC
热成型 + 冷冲压成型	PVC+PA/AL/HSL

3.4 药品制剂

药用硬片按所包装药品制剂分类，可分为口服固体制剂、栓剂、口服液体制剂等（表 1-5）。

表 1-5 包装药品制剂分类表

药品制剂	典型材料结构
口服固体制剂	PVC、PP、PET、COC、PVC/PVDC、PVC/PE/PVDC、PVC/PCTFE、PA/AL/PVC
栓剂	PVC/PE、AL/PE
口服液体制剂	PVC/PE、PVC/PVDC/PE、PET/PE、PET/PVDC/PE

第四节 药用硬片的应用历史及发展趋势

4.1 药用硬片应用历史

早在 20 世纪 30 年代，药品的泡罩包装首先在欧洲开始应用，并稳步发展，在世界范围内传播使用。1962 年，PVC 硬片被首次应用在药品泡罩包装；1966 年，PVDC 乳液涂布复合的 PVC/PVDC 复合硬片被首次应用在药品泡罩包装，极大地改善了 PVC 硬片的阻隔性能。我国 70 年代初引进药用泡罩机械设备，但泡罩包装用 PVC、铝箔等材料仍需依赖进口，直到 1984 年杭州塑料厂等国内生产厂家开始引进国外的大型 PVC 压延生产线，开始生产 PVC 药用硬片；1986 年开始从日本引进药用铝箔生产线，到 20 世纪 90 年代才逐渐实现泡罩包装材料的国产化，推动了药品泡罩包装的快速发展。PVC/PVDC 药用复合硬片在 1992 年由杭州塑料工业有限公司开发上市，开始取代进口产品，在高阻隔包装中的使用逐步增加。据 QYResearch（北京恒州博智国际信息咨询有限公司）调查，2019 年全球药品泡罩包装市场价值为 64.5 亿美元，并以每年 5.6% 的速度持续增长，PVC/PVDC 药用复合硬片作为药品泡罩包装的主力军，在欧洲、美国是高阻隔包装的主流，在国内也呈快速增长趋势。2021 年国内市场规模约 1.5 万吨。在国外，瑞士 Perlen Converting AG、新加坡 BILCARE SINGAPORE PTE.LIMITED、德国 KLOCKNER PENTAPLAST GMBH

&CO.KG、泰国 Kloeckner Pentaplast Ltd、印度 ACG Pharmapack Pvt Ltd、日本住友电木株式会社都是国际知名的具有 PVC/PVDC 药用复合硬片产品的先进药用包装制造商，在国外市场中超过 1/3 的药品泡罩包装使用 PVC/PVDC 复合硬片。

进入 21 世纪以来，药用硬片有了长足的发展，主要表现在药品包装中泡罩包装占比增加、增长速度最快，新材料（如 PP、COC、PET 等）的使用。

4.2 药用硬片的发展趋势

PVC 硬片在药品泡罩包装发展过程中有着非常重要的地位，对制药行业的快速发展起了非常重要的作用，在目前药用硬片中占据了 60% 以上的份额，如果算上 PVC 为基材的复合硬片则占比会更高。PVC 材料本身包含以下特点：

(1) PVC 配方复杂，添加剂（包含有增塑剂、有机锡稳定剂等）占比 10% 以上，安全风险较大。

(2) PVC 聚合单体氯乙烯（VCM），被列入一类致癌物清单。

(3) 在对氯乙烯等含氯塑料的焚烧过程中，若焚烧温度低于 800 °C，含氯垃圾不完全燃烧，极易生成二噁英。

为了保护环境及保护人体健康，各国陆续颁布法规或技术标准，逐步限制 PVC 的使用。欧洲的一些制药公司希望在 2030 年前实现用 PET 完全替代 PVC，目前此项目正处于起步阶段。

近年来欧盟颁布指令，禁止直接接触食品的包装物含有氟化物，因此对出口欧洲的包材或使用含氟包材的药品应谨慎对待。

从以上情况看，应用非 PVC 药用硬片是非常明显的发展趋势。对于复合硬片采用绿色环保的原料也是方兴未艾，PET、PP 硬片作为复合基材，使用水剂胶黏剂、无溶剂黏合剂替代溶剂胶黏剂，也成为发展方向。根据在研药品的特性个性化定制药用硬片也是泡罩材料的发展方向，比如抗紫外线甚至部分可见光波段的透明硬片、含有吸氧特性的硬片可以吸附透过硬片的氧分子、超高阻隔性能的药用硬片等。

与泡罩材料密切相关的泡罩包装设备的发展，比如加工速度提升、设备幅宽增加以提升生产效率，以及智能制造的应用，对药用硬片的上机性能提出了更高的要求。

近年来创新药、生物药等高新领域的研究发展迅速，生态、绿色、环保理念日益深入人心。材料学、电子信息学等领域的科学技术进展，对药包材提出了新的需求，推动了药包材产业的快速发展。药包材在满足基本的安全保护要求的基础上，还需要实现环保、智能、便利等更高层次的需求。

绿色包装是以环境友好、资源节约为核心要素，在包装设计、研发、生产、使

用和再生循环的全生命周期中，对生态环境和人类健康无害或危害小，并且能够节能降耗，符合可持续发展理念的包装产品及相关技术。随着科技的进一步发展，新型生物可降解等绿色包装材料逐步展现出与传统材料相似或更优的功能和特性，同时又符合可持续发展理念，是未来药包材发展的必然趋势。

用药安全性主要体现在药品开启方式的创新，特别是在儿童安全、长者便利等方面。信息型智能泡罩包装一方面有助于改善患者的服药依从性，避免服药错误，从而保障用药安全，例如智能泡罩包装可以跟踪每个药品取出的时间和位置信息，有利于政府和企业对药品的流通环节进行监管，方便药品信息溯源。

根据国家药典委员会的计划，药包材标准体系将进行全面修订，将药包材标准纳入 2025 年版《中华人民共和国药典》，形成以类别中通则与品类小通则的形式规定药包材的生产要求、使用要求、安全性要求和质量控制要求，对一些非安全性指标以企业标准或质量协议来规定，基于风险管理和生命周期全过程管理，围绕保障药品安全性和有效性的理念，借鉴欧洲、美国、日本等国家和地区药典标准的优点，设置更合理的标准架构和技术要求，与国际水平接轨，形成更符合行业发展需求的监管体系等，从而更好地推动药包材与药品行业的高质量发展。因此对制药企业来说，药用硬片个性化的要求将盛行，也是药用硬片生产企业技术能力的体现。