

多剂量口服溶液开瓶扭矩影响因素的探究

黄璐嘉^a, 吴琼珠^b

(中国药科大学 a.生命科学与技术学院 b.药学院, 南京 210009)

摘要: **目的** 研究对口服溶液开瓶扭矩产生影响的因素, 作为制订口服溶液灌装、封盖和检验规程的理论基础。**方法** 运用单因素实验、独立样本 t 检验的研究和统计方法, 对口服溶液开瓶扭矩的影响因素, 即封盖扭矩、瓶盖内垫是否接触药液和封装完毕后药瓶的正立静置时间进行探究。**结果** 封盖扭矩在 136~226 N·cm 范围内时, 开瓶扭矩随封盖扭矩的增大而增大; 瓶盖内垫与药液接触 1 h 后, 开瓶扭矩显著增大; 以 169 N·cm 旋紧瓶盖后, 开瓶扭矩随静置时间延长而增大。**结论** 口服溶液的开瓶扭矩受到多因素影响, 包括封盖扭矩、瓶盖内垫与药液的接触和封瓶后的静置时间。在口服溶液的封装、检验、运输和储存中, 应控制这些因素, 使开瓶扭矩保持在合适范围内。除此以外, 开瓶扭矩随封盖扭矩和时间变化的趋势可为生产过程的参数设置提供数据支持。

关键词: 口服溶液; 开瓶扭矩; 质量检验

中图分类号: TQ460.6+9 文献标识码: A 文章编号: 1001-3563(2020)09-0081-04

DOI: 10.19554/j.cnki.1001-3563.2020.09.012

Factors Influencing the Cap Removal Torque of Multi-dose Oral Solution

HUANG Lu-jia^a, WU Qiong-zhu^b

(a.School of Life Science and Technology b.Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University,
Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: The work aims to study the factors influencing the cap removal torque of oral solution and regard them as the theoretical basis for developing the specifications for filling, capping and test of oral solution. The above-mentioned influence factors included the capping torque, the contact between inner cap seal and solution and the duration after capping. Single-factor experiment and independent sample t-test were applied to study these influence factors. The results were as follows: Cap removal torque was increased with capping torque when capping torque was in the range of 136-226 N·cm. After the inner cap seal was in contact with solution for 1 h, the cap removal torque was increased significantly. After the cap was tightened with 169 N·cm, the cap removal torque was increased with the extended duration. In conclusion, the cap removal torque of oral solution is affected by many factors, including the capping torque, the contact between inner cap seal and solution and the duration after capping. To keep the cap removal torque in an appropriate range, these factors should be controlled during the packaging, inspection, transportation and storage of oral solution. In addition, the trend of cap removal torque varying with capping torque and duration can provide data support for the parameter setting of production process.

KEY WORDS: oral solution; cap removal torque; quality control

收稿日期: 2019-10-08

作者简介: 黄璐嘉 (1999—), 男, 中国药科大学国家生命科学与技术人才培养基地本科生, 主攻药剂方向。

通信作者: 吴琼珠 (1963—), 女, 博士, 中国药科大学药学院副教授, 主要研究方向为药物新剂型与制剂新技术。

玻璃瓶和压旋盖是常用的药用口服溶液包装形式,而旋紧瓶盖是口服溶液生产的关键工序,其对于维持口服溶液的质量属性意义重大。现代药企一般使用自动旋盖设备,通过人机界面(Human Machine Interface)设置一定的封盖扭矩值,旋盖装置以此扭矩值旋紧瓶盖^[1-2]。生产过程中通过测量开瓶扭矩,可检测和控制设备的旋盖加工能力。开瓶扭矩过小会引起药液的渗漏,经前序实验发现 28 mm 压旋盖具有渗漏风险的最大开瓶扭矩约为 56.5 N·cm;开瓶扭矩过大则会让患者难以打开,影响使用体验。Lee 等^[3]指出,对于瓶盖直径为 25~30 mm 的容器,年轻女性所能接受的最大开瓶扭矩为 149 N·cm。因握持力的丧失及手腕灵活度受限,65 岁以上年长者的开瓶能力亦有下降^[4-7],因此,找到使开瓶扭矩保持在合适范围内的最优封盖扭矩并写入口服溶液生产的标准操作程序可以方便患者使用、稳定药品质量^[8]。

已有学者对某些容器的开瓶扭矩进行过相关研究。胡协方等^[9]研究了在货架上的存放时间对饮料瓶开瓶扭矩的影响,发现开瓶扭矩先缓慢增加,在 10 d 左右达到最大值,后逐渐下降。更为重要的是,瓶盖、瓶身及防盗环材料的差异以及封盖扭矩的大小均会影响开瓶扭矩^[10-13]。由此可见,开瓶扭矩的影响因素是多方面的。

开封饮品时瓶盖旋拧会出现 2 个开瓶扭矩峰值^[14],分别在克服瓶盖与瓶口螺纹间摩擦以及破坏瓶盖与防盗环连接点时产生。然而,与饮料等食品不同,口服溶液的封装使用玻璃瓶和塑料压旋盖。所用防盗环不影响密封性,且破坏其连接点所需阻力较小,可以忽略,故此封装的开瓶扭矩主要来自前者。目前对此类型瓶的扭矩研究是缺失的。该研究着眼于多剂量口服溶液开瓶扭矩的影响因素,希望给上述问题提供解决方案。

1 实验

1.1 材料与仪器

主要材料:28 mm 压旋盖(瓶盖材料为聚丙烯(PP),内垫材料为低密度聚乙烯(LDPE)),意大利 Bormioli Rocco 公司;150 mL 药用棕色玻璃瓶,意大利 Bormioli Rocco 公司;某口服溶液(密度为 1.15 g/mL,运动粘度为 6.09 mm²/s)。

主要仪器:2100 型扭矩仪,美国 Vibrac 公司,设备功能为将开启瓶盖时扭矩的变化转变为电信号以测量开瓶扭矩,或按人为设置的恒定扭矩旋紧瓶盖,最大测量扭矩为 226 N·cm,精确度(FS)为±0.5%,分辨率为 0.226 N·cm。

1.2 封盖扭矩对开瓶扭矩的影响

取 100 只未灌装瓶,平均分为 5 组,使用扭矩仪

分别以 136, 158, 181, 203, 226 N·cm 的扭矩旋盖,旋盖完毕立即测量相应开瓶扭矩。

1.3 瓶盖内垫与药液接触对开瓶扭矩的影响

未灌装组和灌装组均含 25 瓶样品。未灌装组样品直接使用扭矩仪以 169 N·cm 扭矩旋盖;灌装组样品在灌装规定量口服溶液后,使用扭矩仪以 169 N·cm 扭矩旋盖。将 2 组样品水平放置 1 h 后,按样品准备时顺序测量所有样品的开瓶扭矩。

1.4 封装后静置时间对开瓶扭矩的影响

设置 7 个观察组,每组含 25 瓶样品,将样品灌装规定量口服溶液,使用扭矩仪以 169 N·cm 扭矩旋盖完毕后,倒置 3 s,正立放置。分别放置 0, 0.5, 1, 3, 24, 168, 672 h 后,按样品准备时顺序测量开瓶扭矩。

2 结果

2.1 封盖扭矩对开瓶扭矩的影响

不同封盖扭矩下开瓶扭矩的分布情况见图 1。结果表明,口服溶液瓶盖的开瓶扭矩随封盖扭矩增大而增大,与理想开瓶扭矩范围 79~158 N·cm 比较,封盖扭矩选用 158 N·cm 时的开瓶扭矩标准偏差较小,选用 181 N·cm 时的开瓶扭矩分布范围较好。综合其他因素,该研究选用 169 N·cm 的封盖扭矩进行后续实验。

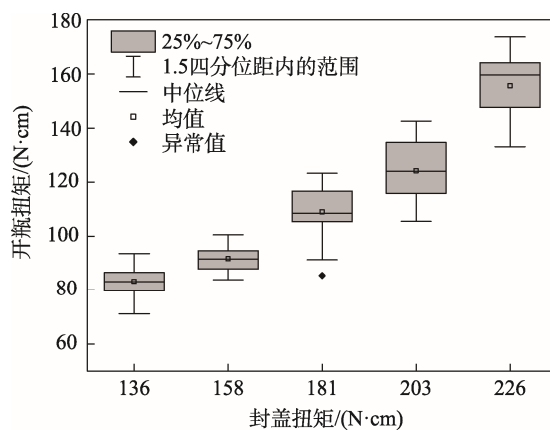


图 1 不同封盖扭矩下开瓶扭矩的分布情况

Fig.1 Distribution of cap removal torque under different capping torques

2.2 瓶盖内垫与药液接触对开瓶扭矩的影响

在封盖扭矩相同(169 N·cm)的条件下,灌装组和非灌装组的开瓶扭矩均值明显不同,且不同组间独立样本 t 检验显著性 $P < 0.05$,故认为 2 组数据存在显著性差异,瓶盖内垫与药液接触会使开瓶扭矩显著增大,结果见表 1。

表 1 水平放置 1 h 后灌装组和非灌装组的开瓶扭矩
($\bar{x} \pm s, n=25$)

Tab.1 Cap removal torque of filled group and unfilled group after horizontal placement for 1 h ($\bar{x} \pm s, n=25$)

| 实验组别 | 开瓶扭矩/(N·cm) |
|------|-------------|
| 非灌装组 | 105±9.72 |
| 灌装组 | 163±19.1 |

2.3 封装后静置时间对开瓶扭矩的影响

灌装药液封装后静置时间对开瓶扭矩的影响见图 2。结果表明，随着静置时间的延长开瓶扭矩呈增大的趋势。24 h 内随放置时间增加，开瓶扭矩急速增大；其后随放置时间的延长，开瓶扭矩的变化趋于平缓；当放置 168 h 后，开瓶扭矩超出了理想开瓶扭矩范围 79~158 N·cm。

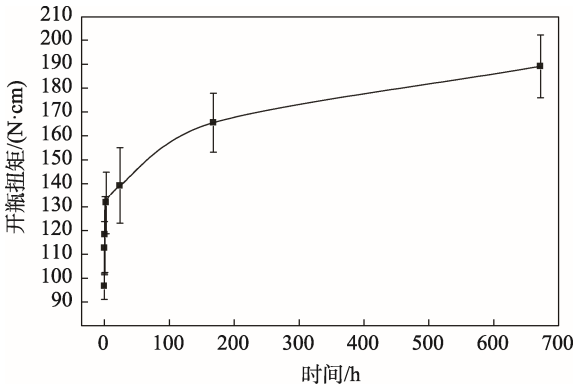


图 2 开瓶扭矩随封装后静置时间的变化
Fig.2 Cap removal torque changing with duration after capping

3 讨论

瓶盖内垫与药液接触使开瓶扭矩增大是该实验中发现的新现象。对其原因进行分析，推测药液浸润可能在一定程度上改变了瓶盖材料的物理性质，使瓶盖内侧与螺纹间的摩擦因数增大。

口服溶液的包装质量检验包含 2 个项目，即负压密闭性检验和开瓶扭矩检验。行业内通常做法是，同一批样品先进行密闭性检验，再进行开瓶扭矩检验。然而，进行密闭性检验时，将样品水平放置于负压腔体内，该操作显著增加了瓶盖内垫与药液的接触时间，会导致开瓶扭矩增大，对后续的开瓶扭矩检验结果产生干扰，因此，密闭性检验和开瓶扭矩检验应分别取样进行。在口服溶液的储存和运输中也应使药瓶尽可能保持正立状态。

为了方便患者打开瓶盖，并防止在运输过程中由于颠簸、跌落等原因，造成瓶盖松动而密封不良，口

服溶液封瓶时应采用合适的封盖扭矩，使开瓶扭矩在合理范围内^[15]。多剂量口服溶液的理想开瓶扭矩范围为 79~158 N·cm。实验结果发现，当设置封盖扭矩为 169 N·cm、灌装药液的样品放置时间超过 7 d 时，开瓶扭矩超过了理想区间的上限。考虑到口服溶液从生产到使用完毕时间跨度大，且在口服溶液的收瓶和运输过程中，药液难免与瓶盖内垫接触，将导致开瓶扭矩进一步增大，因此，目前使用的封盖扭矩 169 N·cm 偏大。可在小于 169 N·cm 的封盖扭矩区间内继续实验，找到最优封盖扭矩区间，使得开瓶扭矩在较长静置时间内均符合推荐值。

4 结语

文中以多剂量口服溶液开瓶扭矩的影响因素为研究对象，发现封盖扭矩的增大、瓶盖内垫与药液接触、封装完毕后药瓶正立静置时间的延长均使开瓶扭矩增大。为了保证口服溶液的密封性和患者的使用体验，必须在其封装、检验、运输和储存过程中对这些因素加以控制。与此同时，生产企业可以在文中实验的基础上探索最优封盖扭矩区间，并将其纳入该口服溶液生产及质量控制流程。

参考文献：

[1] 刘建文, 何士雯. 塑料瓶盖封口扭力矩对封口质量影响的研究[J]. 饮料工业, 2004(6): 28—33.
LIU Jian-wen, HE Shi-wen. Effect of Torsional Torque on Sealing Quality of Plastic Bottle Cap[J]. Industry of Drink, 2004(6): 28—33.

[2] 孙秀延. XG-8 全自动回转式旋盖机的研制[D]. 大连: 大连交通大学, 2008: 13—15.
SUN Xiu-yan. Development of XG-8 Automatic Rotary Capping Machine[D]. Dalian: Dalian Jiaotong University, 2008: 13—15.

[3] LEE K S, SHIN S H, SHON B C. Acceptable Cap Torques for Processed Food Containers for Aged Women[J]. Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting, Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications, 2002, 46(2): 197—200.

[4] WENK S, BROMBACH C, ARTIGAS G, et al. Evaluation of the Accessibility of Selected Packaging by Comparison of Quantitative Measurements of the Opening Forces and Qualitative Surveys through Focus Group Studies[J]. Packaging Technology and Science, 2016, 29(11): 559—570.

[5] YOXALL A, ROWSON J. Talking about Torque: Measuring Pack Accessibility—a Review[J]. Packaging Technology and Science, 2015, 28(1): 1—14.

[6] SILVA D C, PASCHOARELLI L C. Usability in the Opening of Soft Drinks Packagings: Age Influence in

- Biomechanical Forces[J]. *Advances in Usability Evaluation Part I*, 2012(1): 171—180.
- [7] BONFIM G H C, MEDOLA F O, PASCHOARELLI L C. Correlation among Cap Design, Gripping Technique and Age in the Opening of Squeeze-and-turn Packages: A Biomechanical Study[J]. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 2016, 54: 178—183.
- [8] CARSE B, THOMSON A, STANSFIELD B. A Novel Device for Evaluating Forces During the Dynamic Jar Opening Action-do Older and Younger Adults Do Things Differently[J]. *Medical Engineering & Physics*, 2011, 33(4): 521—525.
- [9] 胡协方, 李光, 谢帕德. 瓶盖密封力矩保持性分析[J]. *湖南工业大学学报*, 2001, 15(1): 15—16.
HU Xie-fang, LI Guang, SHEPARD M. Analysis of Bottle Capping Torque Retention[J]. *Hunan University of Technology*, 2001, 15(1): 15—16.
- [10] 胡协方, 李光, 保罗. 货架延时对瓶盖松开力矩的影响[J]. *包装工程*, 2001, 22(2): 34—35.
HU Xie-fang, LI Guang, PAUL S. Effect of Shelf Delay on Bottle Cap Loosening Torque[J]. *Packaging Engineering*, 2001, 22(2): 34—35.
- [11] SILVA D C, BONFIM G H C, PASCHOARELLI L C, et al. Evaluation of Two PET Bottles Caps: an Exploratory Study[J]. *Procedia Manufacturing*, 2015, 3: 6245—6252.
- [12] 王岳, 孙海滨, 洪伟奇, 等. 连接桥强度对塑料防盗瓶盖开启性能的影响[J]. *包装工程*, 2015, 36(5): 69—73.
WANG Yue, SUN Hai-bin, HONG Wei-qi, et al. Investigation of the Influence of Tamper-evident Band Bridge Strength on Opening Property of Tamper-evident Plastic Closures[J]. *Packaging Engineering*, 2015, 36(5): 69—73.
- [13] ANDREASSON E, JÖNSSON J. Advancements in Package Opening Simulations[J]. *Procedia Materials Science*, 2014, 3: 1441—1446.
- [14] 郝致恒, 程云青. 女高中生饮用水螺纹瓶盖开启能力实验研究[J]. *电脑知识与技术*, 2016(36): 225—227.
HAO Zhi-heng, CHENG Yun-qing. Experimental Study on Unlocking Ability of Drinking Water Screw Cap for High School Girls[J]. *Computer Knowledge and Technology*, 2016(36): 225—227.
- [15] YEN W T, FLINN S R, SOMMERICH C M, et al. Preference of Lid Design Characteristics by Older Adults with Limited Hand Function[J]. *Journal of Hand Therapy*, 2013, 26(3): 261—271.