

药品包装材料与药物相容性研究的现状及展望

刘海平

广东省茂名市质量计量监督检测所 广东 茂名 52500

摘要:常用药品包装材料是指直接接触药品的包装材料和容器。目前主要药品包装材料有5类:玻璃、橡胶、塑料、陶瓷和金属。药品包装材料与药物是不可分割的,药品包装材料对保证内在药物质量的稳定性、有效性和安全性起着至关重要的作用。为了选择合适的药品包装材料,就必须要进行药品包装材料与药物的相容性试验,本文综述了药品包装材料与药物相容性试验的基本思路,包括玻璃材料、塑料材料及橡胶材料等与药物相容性试验的研究现状,并对我国的药物相容性研究进行了展望。

关键词:药品;药品包装材料;药物相容性

引言:药品是一种特殊商品,其质量和疗效与人体安全健康息息相关。药品的包装材料和包装容器,是药品不可分割的一部分。随着药品从生产、流通到使用环节的全过程,对保证内在药物质量的稳定性、有效性和安全性起着至关重要的作用。因此,必须重视药品包装材料的生产和使用,强化对药品包装材料的质量控制,一定要根据药物本身的物理化学特性和稳定性等数据,结合生产工艺,选择对光照、炎热、寒冷、放射线、氧气、水蒸气等外界因素屏蔽和阻隔性能优良且自身稳定性好、不与内在药物发生作用或互相迁移、吸附的材料和容器。为了合理地选择药品包装材料,需要一个评价药品包装材料性能质量优劣的方法,而药品包装材料与药物的相容性试验就是这样的评价方法之一。

我国从2002年开始由国家药品监督管理局发布药品包装材料与药品相容性的指导原则(YBB00142002),并在2012年9月27日发布《国家食品药品监督管理局关于印发化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)的通知》(国食药监注[[2012]267号),并在2012年12月3日发布《国家食品药品监督管理局办公室关于加强药用玻璃包装注射剂药品监督管理的通知》,以规范药品包装材料与药物相容性的研究,从而保证人民用药的安全有效。

1 药品包装材料与药物相容性试验的研究思路

药品包装材料与药物相容性的研究,在药品研发初期或是对包装材料、容器的选择阶段就应着手进行,并贯穿于药品研发的整个过程。首先,对包装材料、容器进行安全性评估(对包装材料、容器的处方成分的毒性进行评估),并对内在药物和需要选择的包装、容器进行初步稳定性试验(考查包装材料、容器系统对内在药物稳定性的影响;包装材料中的有毒有害物质是否迁移到药物中以及包装材料对药物活性成分与功能性辅料的吸附等),用以选择药物安全性、稳定性良好的包装材料。

药品包装材料与药物相容性的研究一般由以下6个方面组成:确定直接接触药品的包装材料或容器的处方和成

分;了解包装材料或容器与内在药物的接触方式和条件,以及相应的生产工艺;分别对包装材料或容器进行提取研究,以证实材料相关的处方成分组成及工艺等信息;进行包装材料与内在药物的活性成分和功能性辅料的相互作用研究,包括迁移试验和吸附试验;对包装材料或容器中的可提取物是否超过分析评价阈值及制剂中的浸出物的安全性进行评估;对药品包装材料与药物相容性试验进行总结,得出包装材料或容器是否适用于内在药物的结论。

2 我国药物相容性试验的研究现状

目前我国直接接触药品的包装材料和容器有药用玻璃、塑料(容器、片材、膜)、复合片(膜)、橡胶、陶瓷及金属等五大类六十多个品种。由于我国开展药品包装材料研发和生产的时间短,药品包装材料生产企业整体水平比较低,药品包装材料的品种还比较少,整体水平明显低于发达国家水平。^[3]

我国在这方面起步较晚,开始的时候只是对于药品生产企业必须依据《中国药典》附录中有关药物稳定性试验指导原则,对于直接接触药品的包装材料或容器与内在药物进行稳定性试验的研究。21世纪,随着国家对药品包装材料重视程度的增加,国家药品监督管理局于2002年出台了《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》,但该指导原则不细化,只是规范了相容性的一般原则;随着技术的发展,在2012年下半年,又颁布了《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)》,该指导原则对化学药品注射剂与塑料包装材料相容性试验的研究思路及具体步骤都做出了明确的要求,使生产企业和使用单位有了可以参照的原则规范,极大地推动了我国药品包装材料的相容性研究工作。目前,我国对于常用药品包装材料品种的相容性试验具有了一定的研究能力,但仍处于起步阶段。玻璃、塑料和橡胶等材料是相容性研究最常用的材料。

2.1 玻璃材料

玻璃由于具有化学性质稳定、阻隔性好、价格便宜、可回收等优点,成为药物最常用的包装材料,广泛应用于注

射剂(大容量注射液、小容量注射剂、粉针剂、冻干粉针剂、生物制品及血液制品)、口服液等药品包装中。目前我国使用的玻璃材质有3种,分别为I型、II型、非I非II型。一些药物可与玻璃容器发生作用,进而影响药品质量。因此,必须在使用前考查玻璃与药物的相容性,如玻璃脱片是否会改变药物的可见异物的数量;光线是否会透过玻璃使药物分解;玻璃是否易吸收蛋白质和多肽药物等问题。

2.2 塑料材料

药用塑料包装材料具有无毒、耐腐蚀、强度高、阻隔性好、耐热防潮,阻光透明、可高压灭菌及质轻携带方便等优点,已广泛用于固体制剂和各种注射剂的包装。塑料药品包装材料与药物的相容性试验,主要包括三方面:提取试验、迁移试验和吸附试验。提取试验要求采用适宜的溶剂,在较剧烈的破坏条件下,对药品包装组件材料或容器进行提取研究,尽可能发现潜在的浸出物并定量测定。迁移试验是指测定药品包装材料或容器中的增塑剂和抗氧化剂等有毒有害物质迁移至制剂中的含量。^[3]通常是采用加速试验和长期稳定性试验的样品,通过适宜的提取方法,检测药品中含有的浸出物的种类和含量。吸附试验是指研究制剂中的活性成分或功能性辅料是否会被药品包装材料或容器吸附,而导致的制剂活性成分含量的改变甚至安全性的缺失的方法 Cis7。^[4]其次,塑料材料最后,通过上述分析,可以得出药品包装材料或容器浸出物的种类和含量,归属浸出物的毒安全性风险级别,通过相关公式换算为成人每日PDE,进而可以得出所使用的药品包装材料或容器是否与内在药物具有相容性的结论。最后,塑料包装质量轻,耐久性能好,对于长途运输来说,能起到减轻运输重量、便于运输,避免经济损耗等作用。这是玻璃、金属材料所不能比拟的。

2.3 橡胶材料

目前我国使用的橡胶包装主要为橡胶塞,分为丁基橡胶塞和天然橡胶塞两种。

天然橡胶塞的组成成分比较复杂,与注射剂共用时,可引起注射剂中的微粒数量的增加并产生异物,出现人体器官组织损伤等不良反应,因此国家药品监督管理局宣布从2005年1月1日起我国停止使用普通天然橡胶塞作为药品包装材料^[6]。]而丁基橡胶塞(特别是卤化丁基橡胶塞),以其优异的化学、物理和生物特性得到药品包装材料使用单位的认可,已取代天然橡胶塞,在药品包装行业得到广泛应用药用丁基橡胶塞具有良好的密封性和化学惰性,作为药品包装一般都是与药物直接接触,因此必然存在胶塞与药物的相互作用,甚至影响药物本身的物理化学性质和药理毒理等安全指标 CzoC。^[2]由于丁基橡胶塞在加工过程中需要加入硫化剂等多种助剂,因而在胶塞中不可避免地会残存一些未被化学键合或者分解硫化的物质。通过吸附、渗透等方式可能

会与药物发生反应,从而影响药物的活性物质含量,进而威胁药物的安全性。^[1]

3 药物相容性研究展望

我国医药包装协会网站的数据显示,目前我国有1500多家药品包装材料生产企业,3200多张药包材产品注册证。但是,国内医药包装材料行业问题突出。

主要表现在企业数量多、规模小,低水平扩张、自主创新能力强、药品包装材料与药品相容性和安全性的研究不够深入等。近年来,由药品包装材料相容性引发

的不良反应事件,如玻璃脱片、PVC材料内表面溶出增塑剂邻苯二甲酸及其衍生物以及药用胶囊重金属铬超标等事件愈发引起大众对药品包材安全性的关注。^[4]

《医药包装“十二五”规划》指出,包装材料相容性将是监管部门2012年重点开展的工作内容《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)》的出台只是药包材相容性试验体系的一部分,各种药用包装材料的评价程序和方法将陆续出台。因此,药用包装材料生产企业应在充分保证产品的安全性、有效性的前提下,重点推动开展药品包装材料与药物的相容性研究和安全性评价工作。

结语:综上所述,药品包装材料与药物的相容性研究是法规的要求,也是保证药包材质量的有效途径,更是药品质量与安全性评价的重要内容。^[5]相信在监管部门领导下以及科研机构对药包材相容性的不断深入研究,将更快推动我国药包材生产水平的不断提高。

参考文献

- [1] 薛忠良.丁基胶塞在输液生产中的澄明度问题探讨田.制剂技术,2001,10(9):31
 - [2] 赵福兰,江启蓉.浅析丁基胶塞使用在人输液中遇到的问题田.现代医药卫生,2006}22(6):926
 - [3] 周健丘,梅丹.药品包装材料对药品质量和安全性的影响田.药物不良反应杂志,201113(1):5
 - [4] 蔡荣.药包材与药物的相容性试验简介田.上海包装,2004 6:12Dennis Jenke.药品与包装材料的相容性:可提取物和浸出物相关安全性研究[姻.北京:化学工业出版社,2012:1
 - [5] 霍秀敏,马玉楠,蒋煌.药品与包装容器系统相容性研究探讨田.中国新药杂志,2012 21(19):2226
 - [6] 钱秋娟,赵小洁,马庆华,等.药品包装材料与B型流感嗜血杆菌结合疫苗相容性研究田.微生物学免疫学进展,2012}40(5):42
- 通讯作者:刘海平、男、汉族、1982.09.06、籍贯:广东、学历:本科、职称:工程师 研究方向:轻工塑料、高分子材料、邮箱:waynelau@163.com