



SINCE 1988

药品包装与药品相容性 研究思路探讨

广东省医疗器械质量监督检验所

方旻

2019.11.18



目录

CONTENT

01

相容性概述

02

研究思路简介

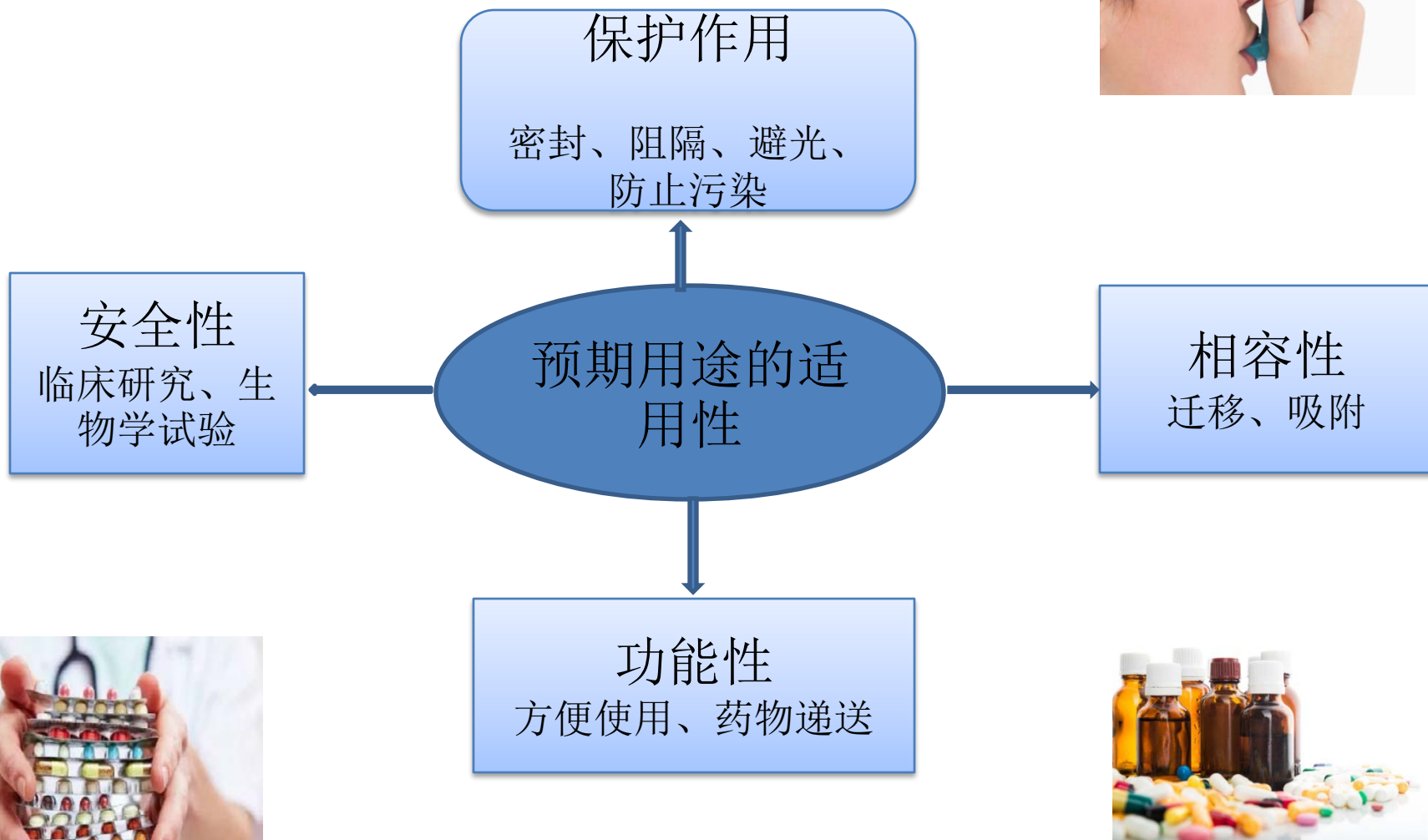
03

检测方案探讨

相容性概述

第一部分

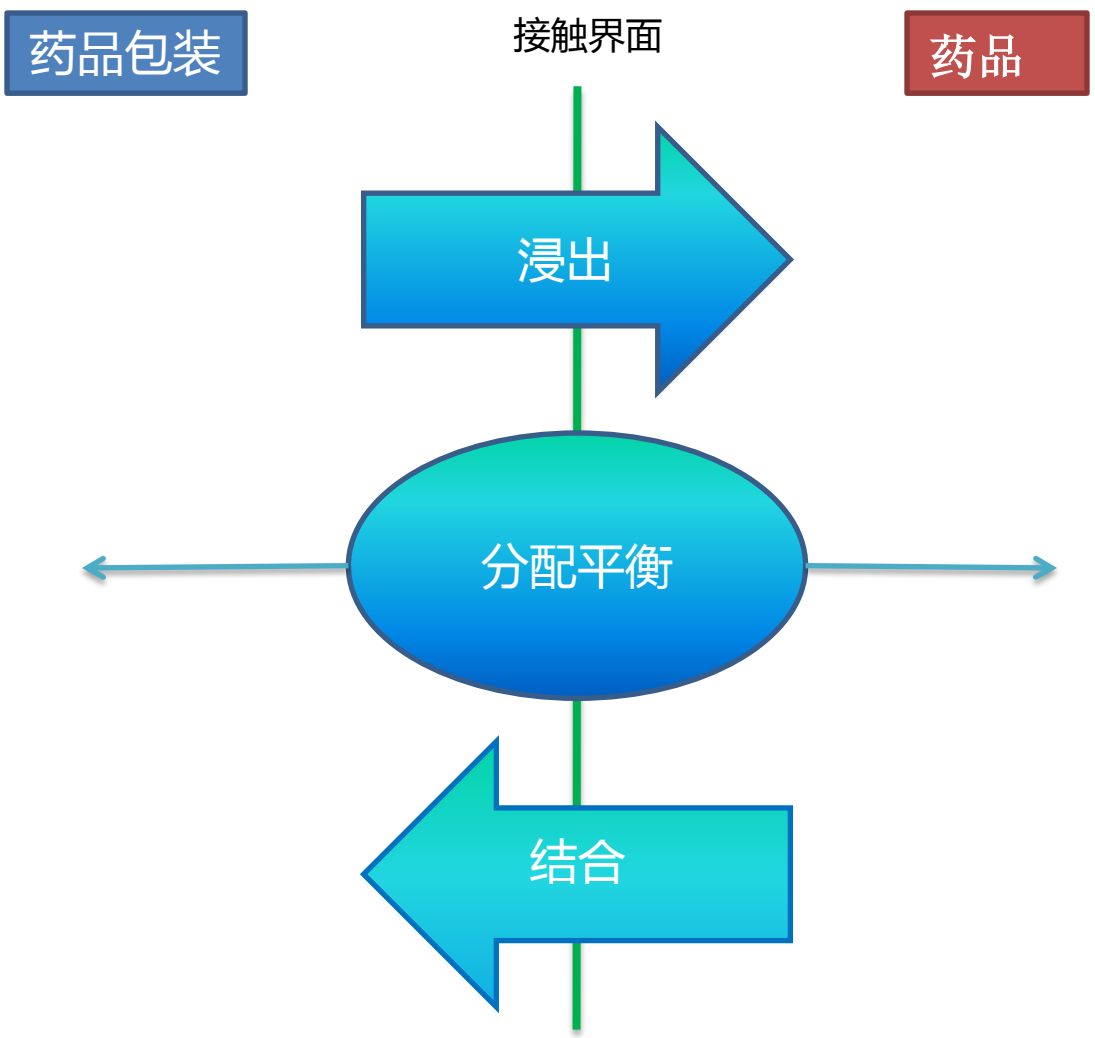
相容性概述



FDA发布的工业指导原则《人用药物和生物制剂包装容器密闭系统》

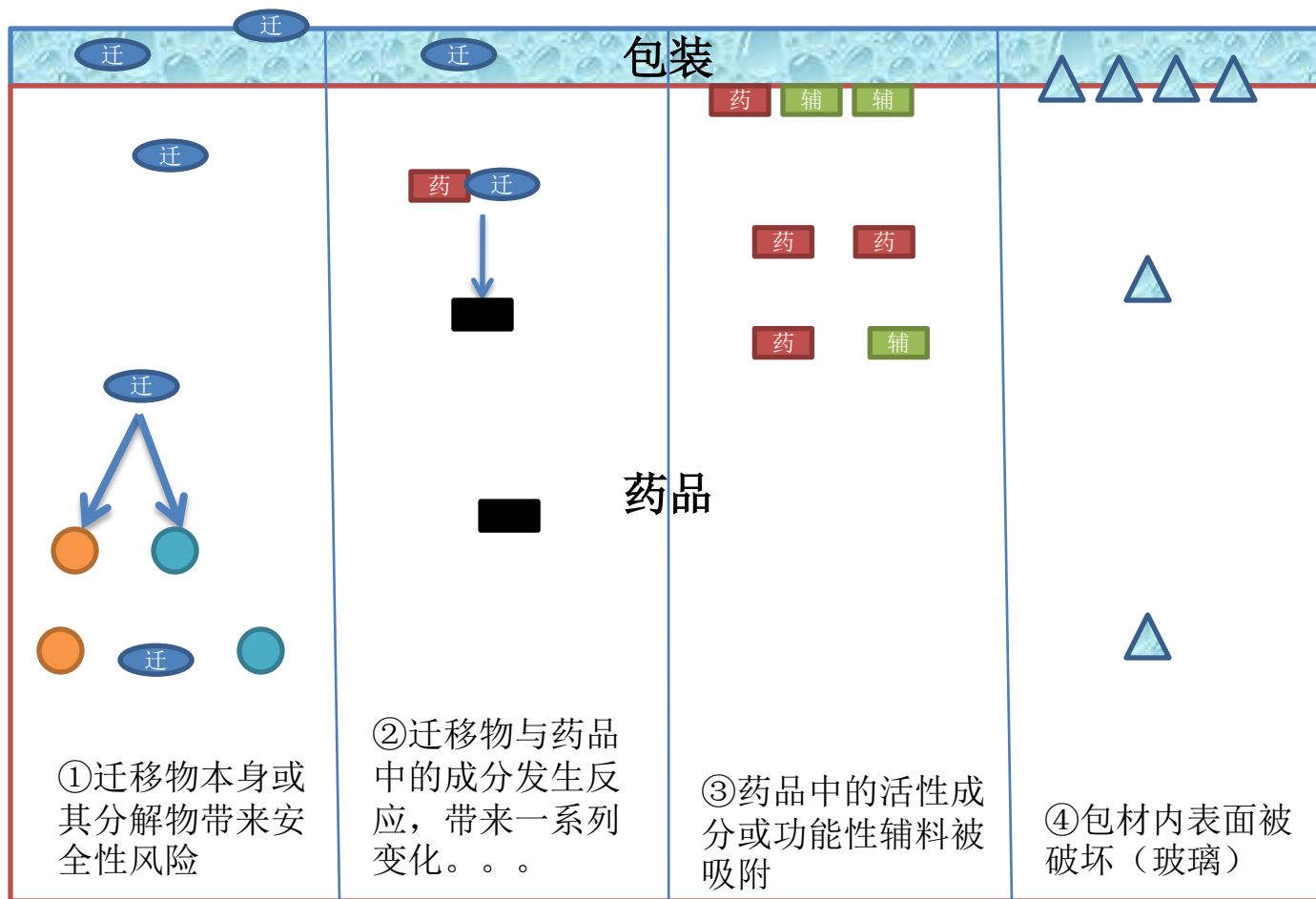
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070551.pdf>

相容性概述



相容性概述

几种典型的相互作用（图例）



不可避免的、错综复杂的、相互的、缓慢的、动态的相互作用
对药品的影响

① 有效性

直接影响：因吸附导致的含量下降、因浸出物导致的活性成分降解等

间接影响：沉淀、pH值变化、变色、包装破坏等

① 安全性

浸出物本身导致的安全性风险等

与稳定性实验的关系

有相互印证的部分，又有严格的区分
有项目一致的部分，又有不同的目的

包装材料与制剂具有相容性是指“**包装系统与内容物的相互作用**不足以使药品或者包装发生**不可接受**的改变”

FDA发布的工业指导原则《人用药物和生物制剂包装容器密闭系统》

- 1, 明确对象, 涉及两个个体 (药品和包装)
- 2, 相互作用包含着复杂的机理, 如何用数据准确表达?
- 3, 何为“不可接受”? (即数据的评价)

《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》（局令第13号）

附件2药包材生产申请资料要求（十）与采用申报产品包装的药品同时进行的**稳定性试验（药物相容性试验）**研究资料。

附件3药包材进口申请资料要求（九）与采用申报产品包装的药品共同进行的**稳定性试验（药物相容性试验）**研究资料。

2016年第155号：总局关于发布药包材药用辅料申报资料要求（试行）的通告

用于**吸入制剂、注射剂和眼用制剂**的药包材：无明确证据应用于此类包装的材料和添加剂，需提供相应的毒理学研究报告。为证明相容性，对有可能发生药品与包装物料发生相互作用的情况，应提交可提取物以及可能的迁移物质的毒理学研究和安全评价资料；应提交已知可提取物的结构（包括结构已知且毒理学数据明确的可提取物，以及结构已知但毒理学数据不明确的可提取物）。

对于**非高风险制剂使用的药包材**，暂不要求提供3.4工艺验证和评价及7安全性和相容性研究料。采用无菌工艺的外用制剂、液体制剂使用的药包材应视情况开展相应的研究。

2017年第146号：总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评事项的通告

五、药包材登记资料主要内容：企业基本信息、药包材基本信息、生产信息、质量控制、批检验报告、稳定性研究、安全性和**相容性研究**等。具体内容应当符合2016年第155号通告中药包材申报资料要求。

研究思路简介

第二部分



依据文件:

YBB00142002-2015药品包装材料与药物相容性试验指导原则

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）（2012-09-07）

化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）的通告（2015年第40号）（2015-07-28）

化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）（2018-4-26）.

主要研究思路

拟定方案

- 一、确定直接接触药品的包装组件。（法规符合性、质量标准符合性）
- 二、了解或分析包装组件材料的组成、包装组件与药品的接触方式与接触条件、生产工艺过程。（拟定试验方案）

试验部分

- 三、分别针对包装组件所采用的不同包装材料进行提取研究，对可提取物进行初步的风险评估并预测潜在的浸出物。（可根据风险程度决定是继续使用或更换）
- 四、进行制剂与包装材料的相互作用研究，包括迁移试验和吸附试验。

评价部分

- 五、对制剂中的浸出物进行安全性评估，对吸附实验结果进行评价。
- 六、对药品与所用包装材料的相容性进行总结，得出包装系统是否适用于药品的结论。

主要研究思路

拟定方案

- 一、确定直接接触药品的包装组件。
- 二、了解或分析包装组件材料的组成、包装组件与药品的接触方式与接触条件、生产工艺过程。

试验部分

- 三、对玻璃包装进行模拟试验，预测玻璃容器是否会产生脱片以及其他问题。
- 四、进行制剂与包装材料的相互作用研究，主要考察玻璃容器对药品的影响以及药品对玻璃容器的影响，应进行药品常规检查项目检查、迁移实验、吸附试验、同时对玻璃内表面的侵蚀性进行考察。

评价部分

- 五、对试验结果进行分析，安全性评估和/或研究。
- 六、对药品与所用包装材料的相容性进行总结，得出包装系统是否适用于药品的结论。

来自《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》



主要研究思路

拟定方案

- 一、确认密封件组分的法规符合性以及密封件产品的质量标准符合性，收集进行相容性试验所需要的基本信息。
- 二、拟定相容性研究的试验方案。

试验部分

- 三、对密封件进行提取试验和/或模拟提取试验。
- 四、采用使用密封件的拟市售包装的药品进行浸出物研究。

评价部分

- 五、进行可提取物和/或浸出物安全性评估。
- 六、对药品与所用包装材料的相容性进行评估，结合其他如保护性、功能性等适用性要求得出密封件是否适用于药品包装的结论。

来自《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》

相容性检测方案探讨

提取、迁移、吸附

第三部分

提取试验：采用适宜的溶剂，在较剧烈的条件下，对包装组件材料进行的试验研究。

快速了解材料

了解

前期筛选，属于包装材料本身性质

筛选

无法判定是否相容

预测

- ◆获得已知可提取物的种类和水平信息（可提取物库）
- ◆预测潜在的可能浸出物。
- ◆初步的风险评估
- ◆建立灵敏专属的分析方法
- ◆确认材料的组成（主成分、助剂）
- ◆对于玻璃容器而言，本步骤可对于玻璃容器的侵蚀倾向进行预判断。

检测方案探讨

①提取试验从了解材料入手 药品研发初期，为药品挑选包材时。

◆法规符合性、质量标准符合性、组成、助剂。

◆检测从简单到复杂，从低端设备到高端设备，从通用型检测器到选择型检测器。

◆用水对材料进行提取试验，检测TOC、紫外、pH值、颜色等

TOC：有机物的总量（>1mg/L）

紫外（190-400nm）：高度共轭的芳香族化合物

pH值：酸性或碱性化合物

◆适当利用溶出物试验结果

6	溶出物试验	易氧化物	/	二者消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）之差不得过 1.5ml	0.5ml
		不挥发物	/	水不挥发物残渣与空白液之差不得过 30.0mg	0.1mg
				65%乙醇不挥发物残渣与空白液残渣之差不得过 30.0mg	4.0mg
				正己烷不挥发物残渣与空白液残渣之差不得过 30.0mg	7.3mg
重金属	/	含重金属不得过百万分之一	符合要求		

材料中可溶出的可氧化的物质，可能为有机物，也可能为无机物。

材料在不同性质液体中的溶出总量

如何设计提取试验？

根据其预期用途而定。

浸提考虑三要素，提取对象、接触介质、接触方式

◆用于确定材料助剂成分，提取溶剂可选择剧烈溶剂，如甲苯、强酸等。

◆用于考察材料性能，提取溶剂应覆盖多种性质（酸碱度、极性、络合剂等）

◆用于为某种药品挑选包材，提取溶剂应尽可能与药品性质一致。

对于药品生产商，提取溶剂应尽可能与药品性质一致。**首选药品溶液或复溶后的药品溶液**、不含活性成分的空白制剂、与制剂性质相似的提取溶剂。

对于包材生产商，提取溶剂应考虑多种性质，有不同性质的极端溶剂，也有缓和溶剂。

溴化丁基橡胶塞在不同性质提取溶剂中的离子色谱图

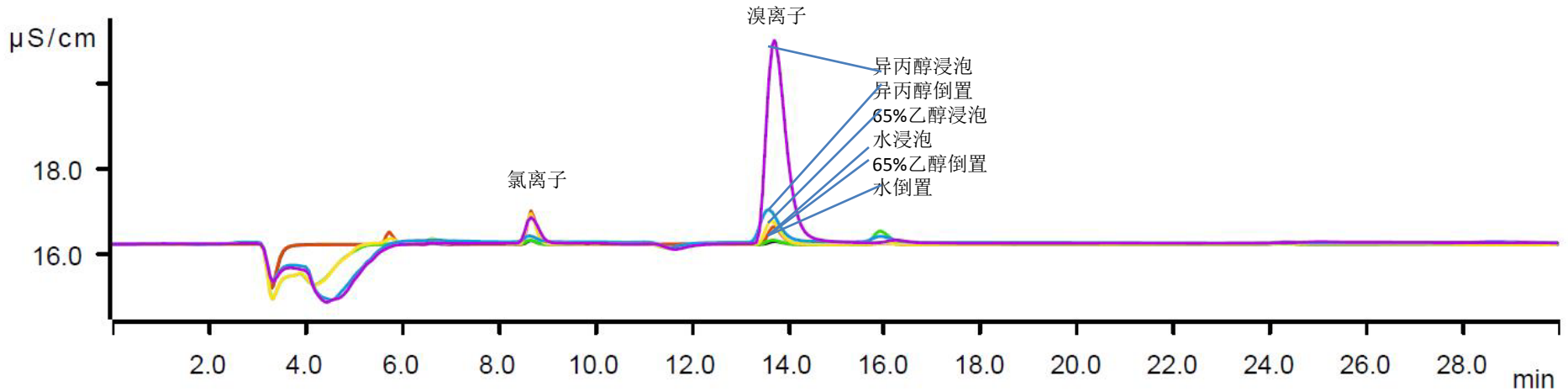


图3: 1#溴化胶塞在不同提取溶剂中的阴离子试验结果

检测方案探讨

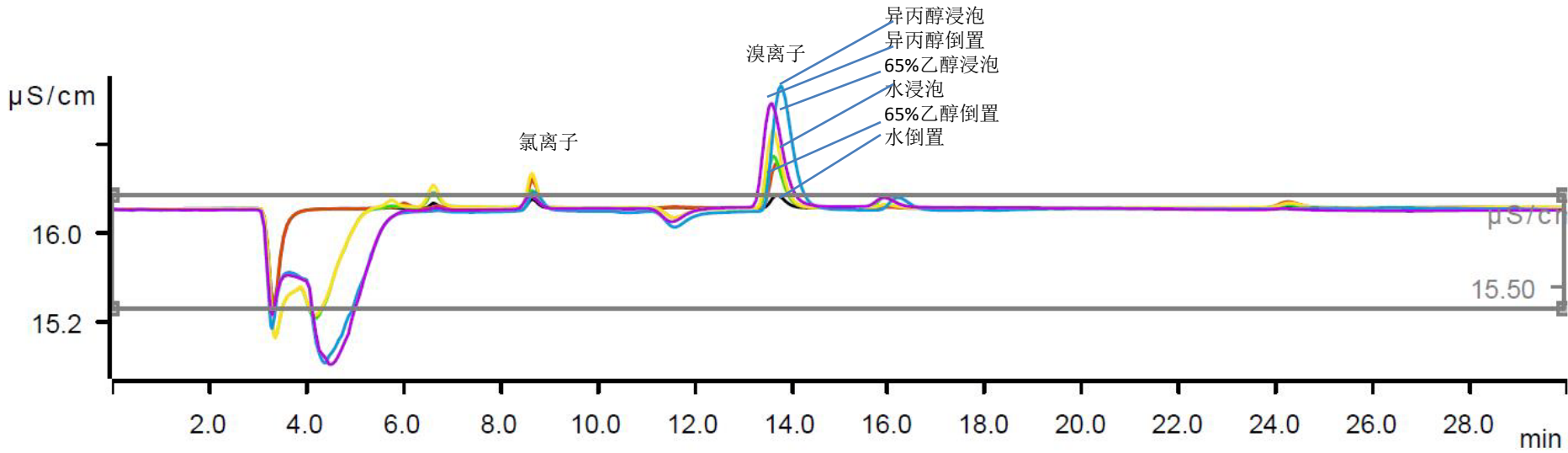


图4: 2#溴化胶塞在不同提取溶剂中的阴离子试验结果

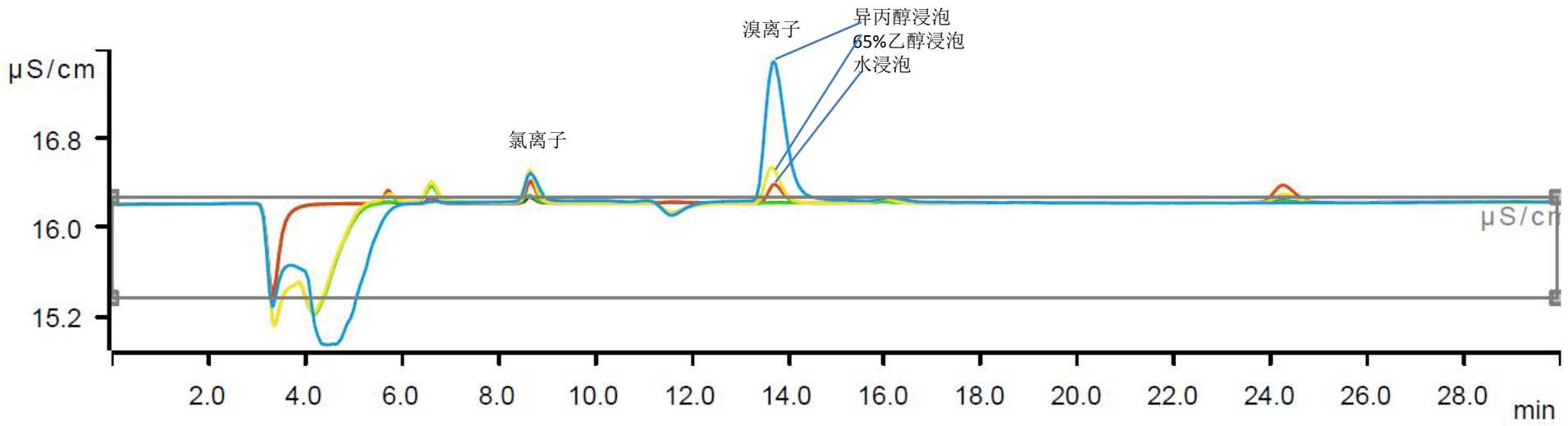


图5: 3#溴化胶塞在不同提取溶剂中的阴离子试验结果



提取液中溴离子含量的测定结果

一、胶塞中溴离子的提取量与提取溶剂、前处理方法、胶塞厂家、是否覆膜等因素密切相关。采用不同的提取参数对溴化胶塞进行提取试验，提取效率为：异丙醇>65%乙醇>水，浸泡处理>倒置处理。二、覆膜胶塞在三种倒置提取液中均未检出溴离子，说明覆膜对于溴离子的迁移有较好的阻隔作用。三、在为脂溶性药物、低极性药物，以及在工艺上需经历严苛条件（如高温灭菌）的药物挑选胶塞时，应格外留意胶塞中溴离子的迁移。同时溴离子被大量提取出来，不仅导致药液中溴离子浓度的急剧增加进而影响药品质量，也可能会导致胶塞性能下降。

提取试验建议尽早引入毒理学评价，尤其是大输液产品，这对于检测方法的选择和检测限的确定大有帮助。

如抗氧剂1076口服最大日暴露量TDI：0.1mg/kg b.w. 《Plastic Packaging Interaction with food and pharmaceuticals》（Edited by Otto G.Pirigner and Albert L.Baner, WILEY-VCH），进而推算静脉注射液最大日暴露量（以50kg/人计算）为0.5mg/d。按照ICH Q3D 3.4在推算每日最大暴露量时，肠外用药每日最大用量超过2L的药物可以按照2L为最大用量进行计算。即待测液中抗氧剂1076的检测限**至少应达到0.25mg/L才可以满足评价要求。**

当检测限无法达到评价限度时，应及时调整检测方法，如使用精度更高的设备，前处理增加浓缩环节，衍生化提高响应值等。

是否要做空白试验和阳性试验

指导原则规定：在进行提取试验、迁移试验和吸附试验时，某些情况下需要进行空白干扰试验，以排除供试品本底干扰，避免出现假阳性结果

空白对照液：应经历与提取液同样的提取过程。本实验室使用聚四氟乙烯瓶。

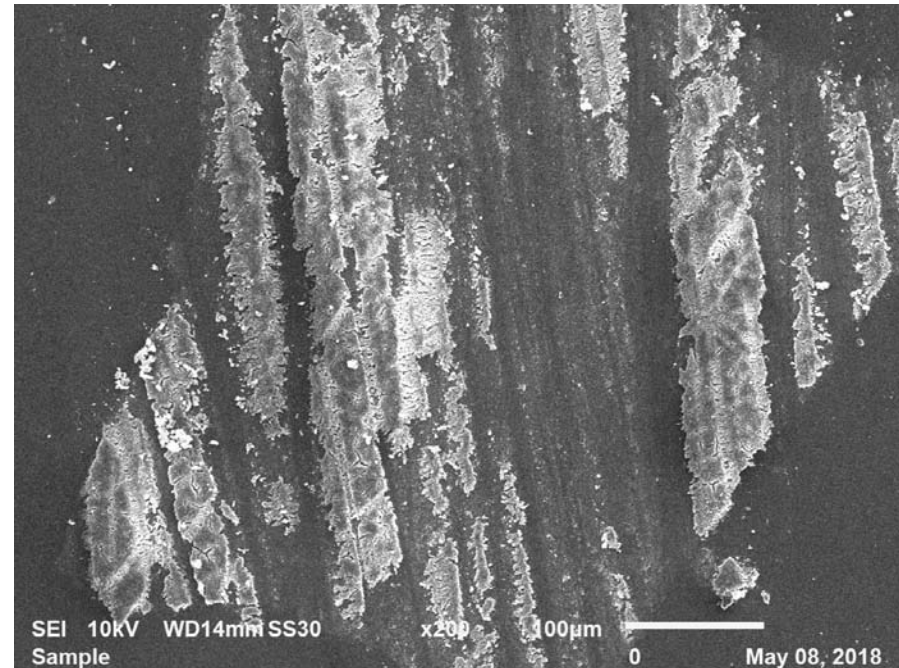
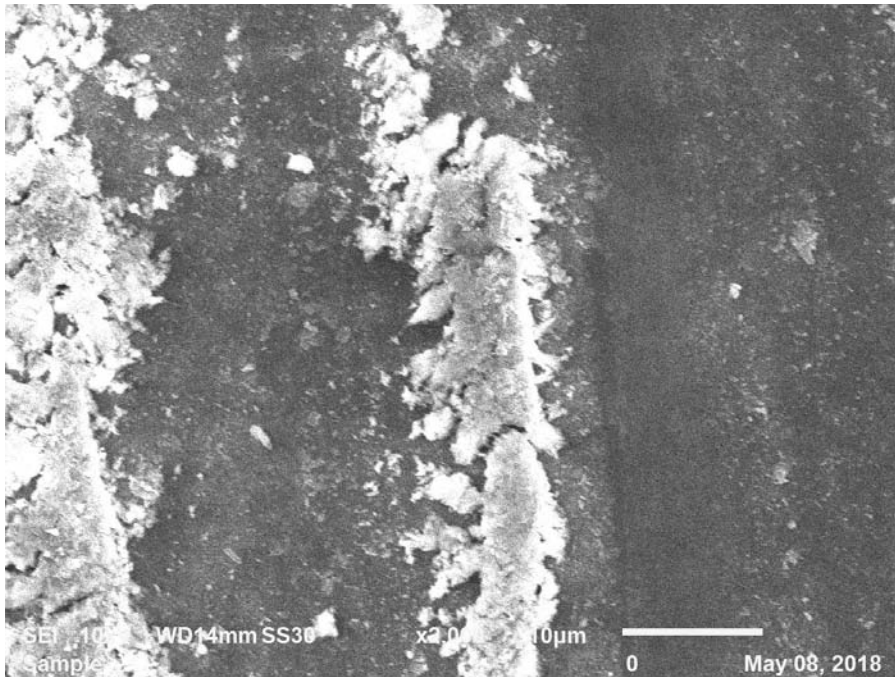
在以下几种情况建议做空白试验

- ◆ **以真实药物制剂作为提取溶剂**
- ◆ **玻璃模拟液**
- ◆ **提取量异常等其他情况**

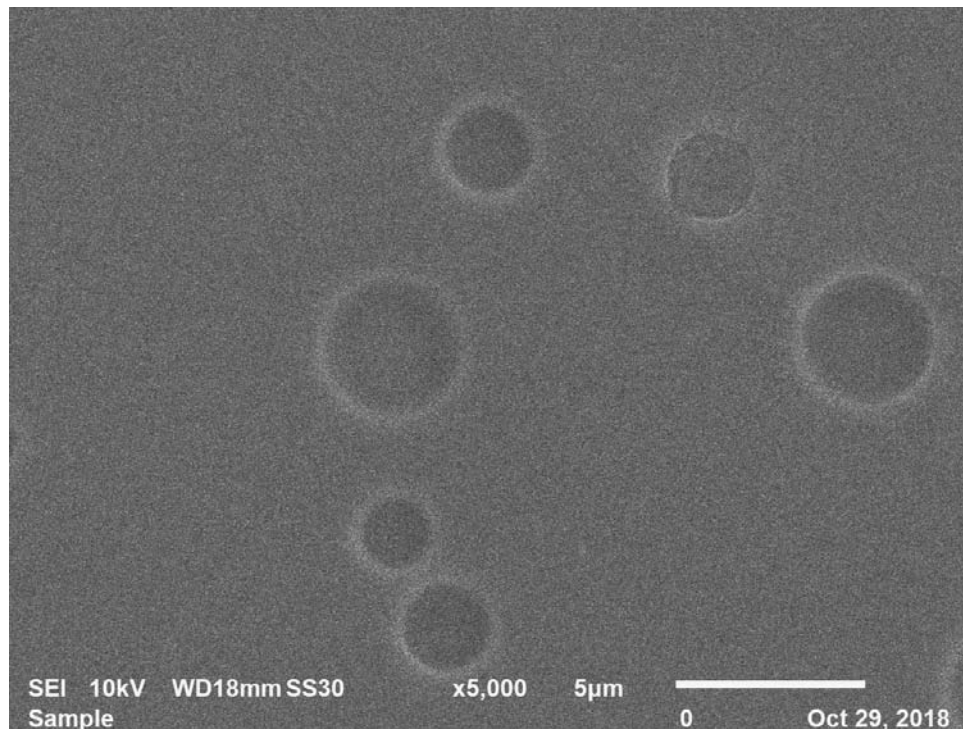
在电镜考察时需要制备阳性及阴性样品，并提供典型阳性形态照片。

检测方案探讨

将0.5mol/L的NaOH溶液灌入空的玻璃容器中，121℃灭菌1h，在室温中放置96h，倒出NaOH溶液，用纯水冲洗后截取部分内表面，用少许无水乙醇擦拭后，挥干，喷金，用扫描电子显微镜调整适当倍数后观察，扫描电子显微镜图谱如下：



将20mmol/L的甘氨酸溶液（pH10.0）灌入中硼硅玻璃安瓿空瓶中，置于50℃烘箱中24h，倒出甘氨酸溶液，截取部分内表面，分别用纯水、无水乙醇超声30min清洗，用少许无水乙醇擦拭后，挥干，喷金，用扫描电子显微镜调整适当倍数后观察，扫描电子显微镜图谱如下：



不同材料的关注点

- **塑料包装**：塑料添加剂、残留单体、降解物、反应产物、无机离子、印刷油墨
- **玻璃容器**：无机离子、脱片的可能性、微粒变化，密切关注硅铝比和硅硼比
- **丁基胶塞**：无机离子、低聚物、卤族元素、加工助剂（生胶体系、硫化体系、补强填充体系、软化体系、防老体系、着色体系）、镀膜或镀膜材料中的添加剂、聚合单体、降解物、反应产物、表面硅油、特别关注物质（亚硝酸胺、多环芳烃、巯基苯并噻唑、毒性较大的元素、邻苯二甲酸酯等）

检测方法

无机物（元素）：ICP-MS、AAS、AFS、IC。。。

有机物：TOC、HPLC-DAD、HPLC-MS、GC-FID、GC-MS、FTIR-ATR。。。

相互作用

- ◆迁移实验（迁移物检测）
 - ◆吸附实验（活性物质及功能性辅料的含量）
 - ◆对包装容器的影响（玻璃容器）
 - ◆药品常规检查（pH值、澄清度、可见异物、不溶性微粒、重金属、有关物质等）
-
- 以拟市售包装的三批药品作为检测对象
 - 时间点的选择。加速试验0、3、6月，长期试验0、3、6、12、18、24、36（货架期满）
 - 与稳定性实验同期开展（“缓慢的”）
 - 设置放置位置时需充分考虑密封件、标签或油墨的接触或影响。
 - 可判断是否相容。

迁移试验考察项目

- 提取试验中分析预测的可能潜在浸出物。
- 提取物≠迁移物
- 在药品放置过程中，材料成分可能有进一步降解或者与药品处方中的成分发生反应生产新的物质，在迁移试验中应增加对这些降解产物和新生成的物质进行考察。
- 检测方法的选择，与提取试验基本一致。
- 非标方法，应进行全面的方法学验证。

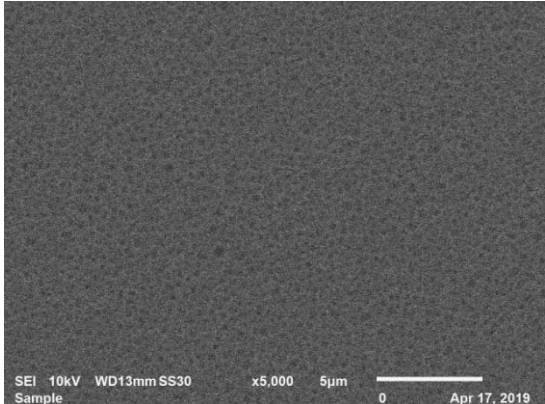
迁移可能是一个缓慢的过程



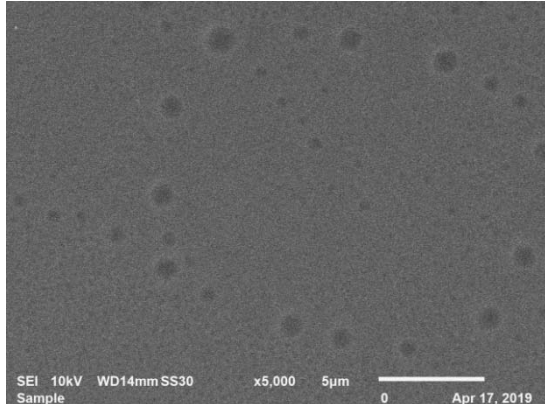


检测方案探讨

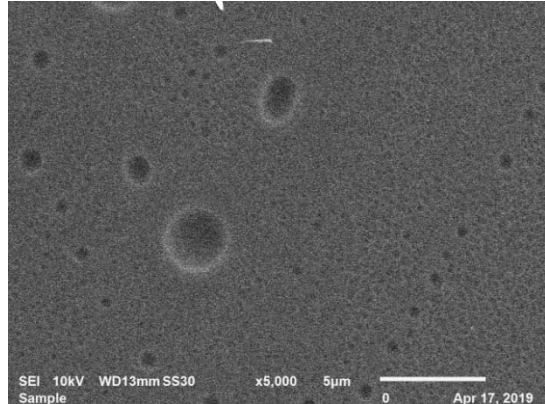
案例2（玻璃容器）



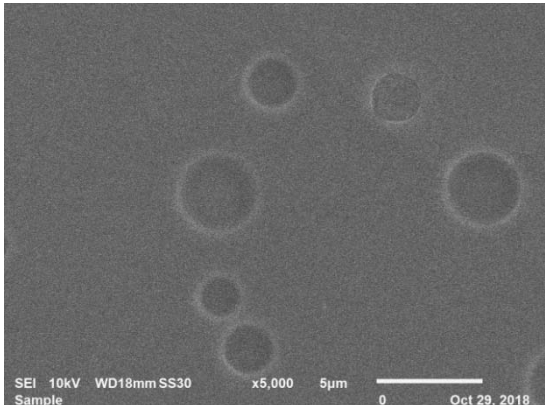
0个月



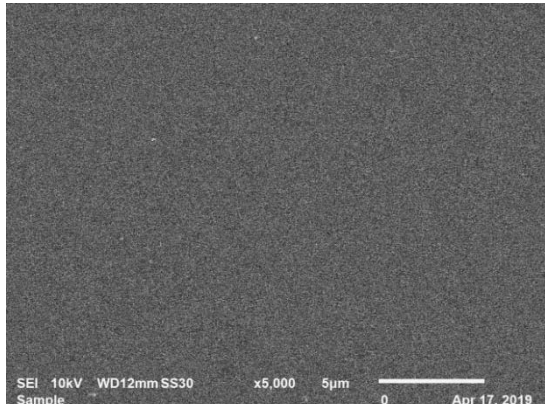
加速3个月



加速6个月



阳性试验



阴性试验

结合多种分析手段
综合分析，持续观察

如果证明药品质量已产生显著影响，建议更换包装

图5： 玻璃容器内表面在不同时间点的SEM图

检测方案探讨

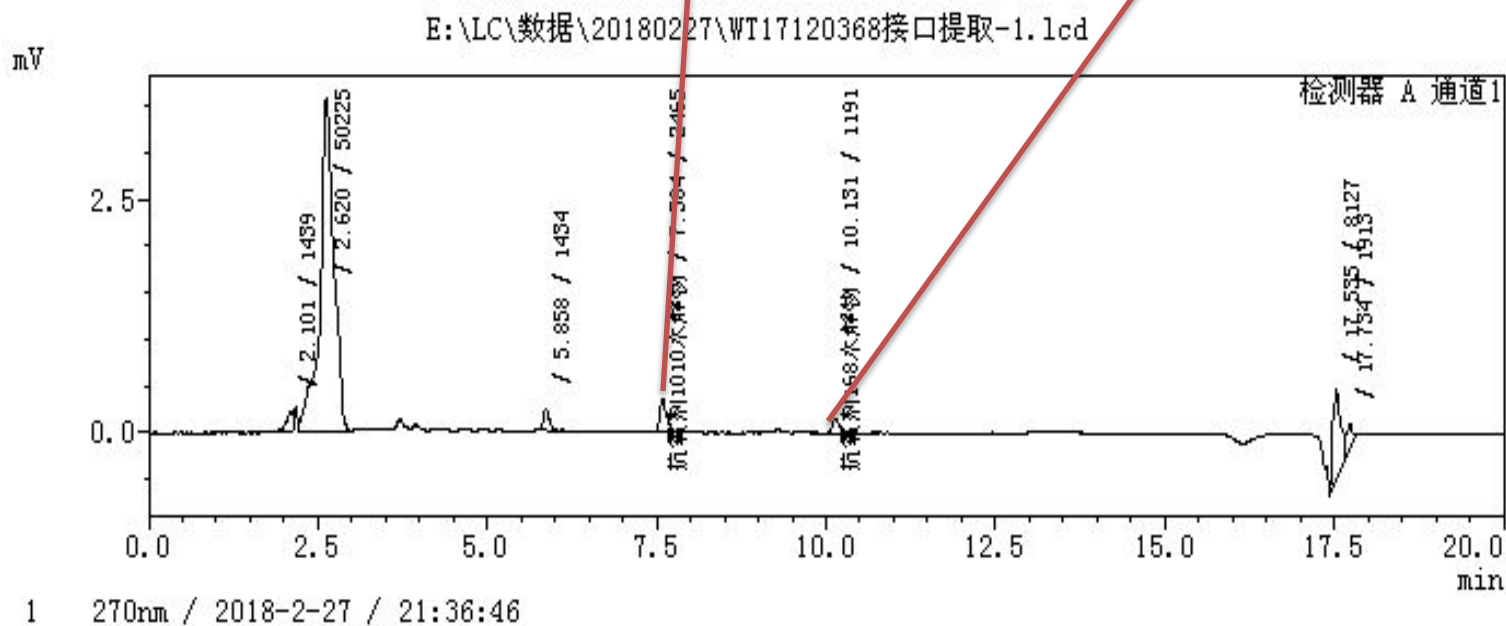


图3: 塑料包材的提取试验 (提取溶剂为拟包装的注射液, 灭菌提取)

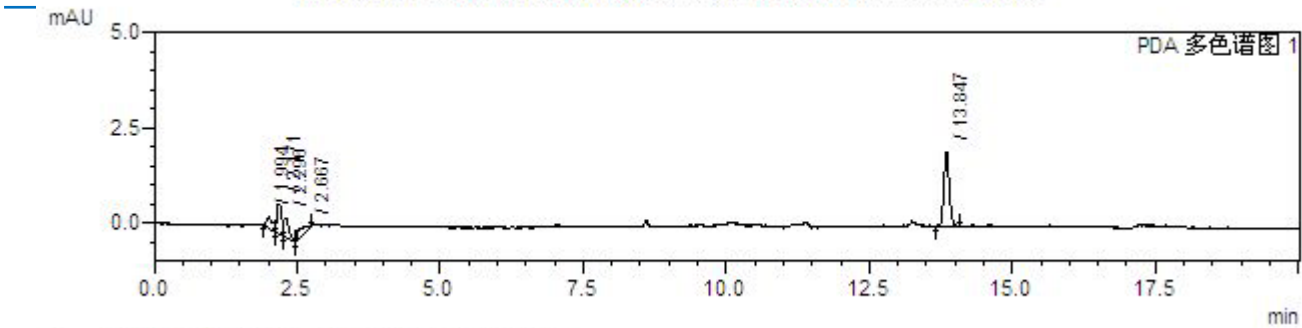
关注降解产物, 及其对产品有效性的影响

考虑目标物的性质



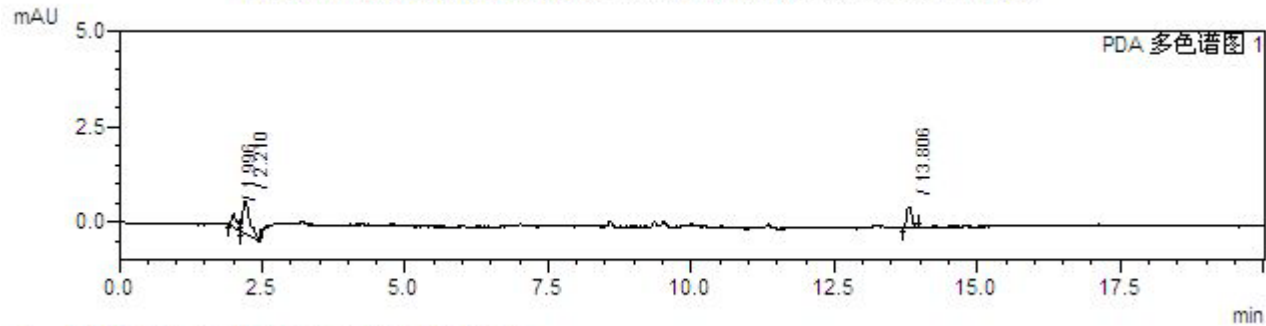
检测方案探讨

E:\LC\data-PCS\2019date\20190308水解物\WT18120724迁移0个月Y1-1.lcd



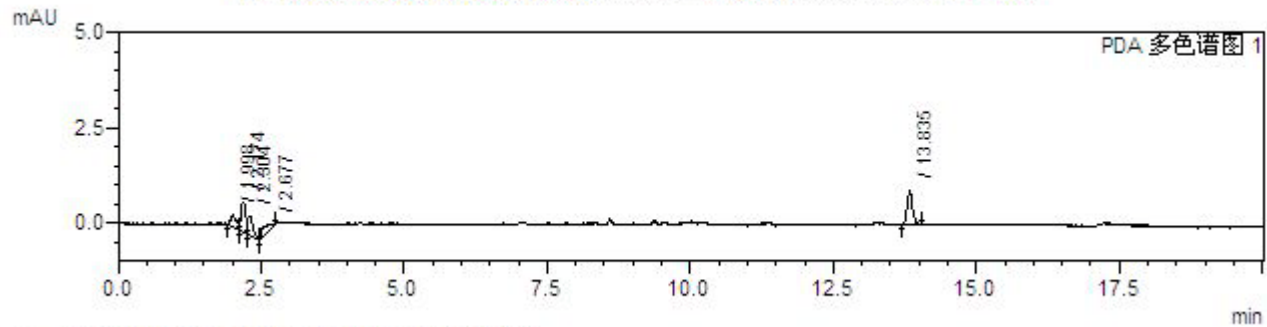
0个月

E:\LC\data-PCS\2019date\20190308水解物\WT18120724迁移加速3个月Y1-1.lcd



加速3个月

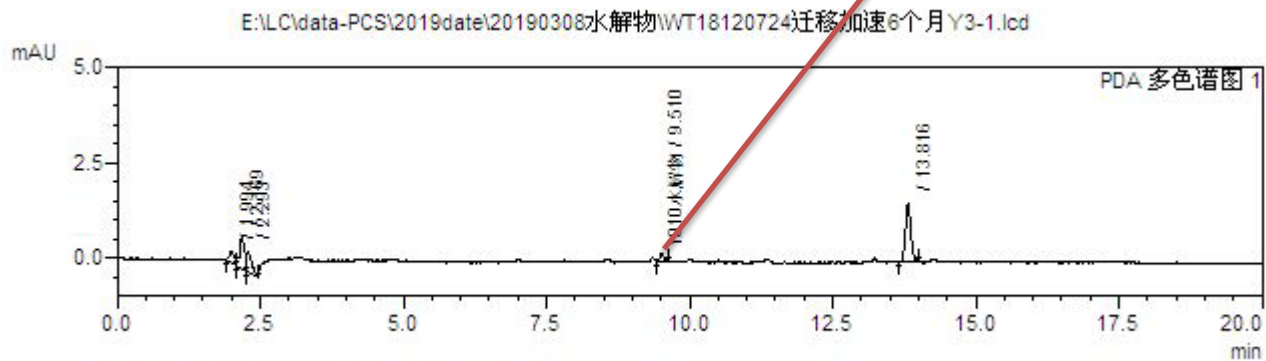
E:\LC\data-PCS\2019date\20190308水解物\WT18120724迁移长期3个月Y1-1.lcd



长期3个月

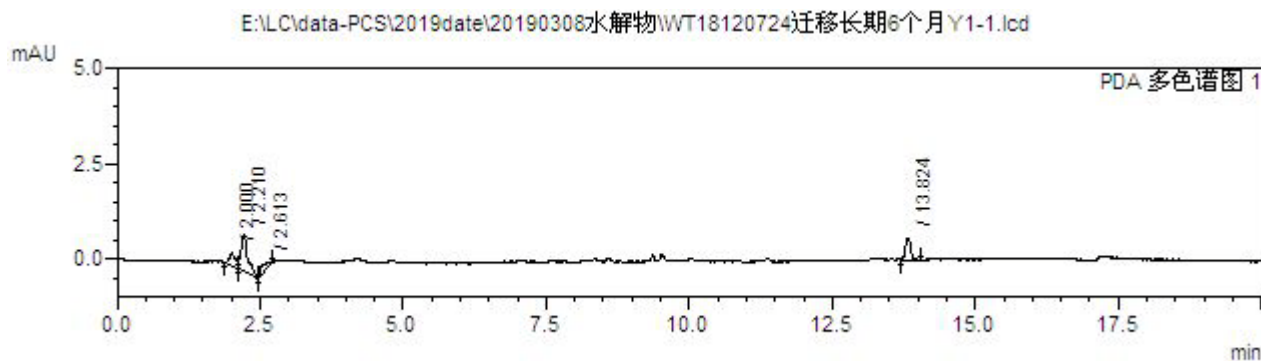
检测方案探讨

3,5-二叔丁基-4-羟基苯丙酸
(抗氧化剂1010、1076的降解产物)



1 PDA 多色谱图 1/275nm 4nm/ 2019-3-9 / 2:20:42

加速6个月



1 PDA 多色谱图 1/275nm 4nm/ 2019-3-8 / 22:55:44

长期6个月

图4：不同时间点的迁移试验

迁移物浓度随时间的变化趋势，必要时应延长观察时间

药物的吸附实验

材料	药物	起始液	15min	30min	60min	90min	120min
PVC	硝酸甘油注射液（氯化钠注射液为溶媒）	100.00%	76.90%	79.90%	83.23%	83.97%	94.48%
TPE		100.00%	99.54%	98.52%	98.72%	98.72%	98.67%
PU		100.00%	71.87%	76.13%	85.51%	87.85%	90.78%

备注：以药物未接触试验材料前的含量定为100%。

- ◆ PVC及PU均表现出了不同程度的吸附，TPE材料对于硝酸甘油基本无吸附，表明材质是影响药物吸附的关键因素。
- ◆ PVC及PU均在输注15分钟时吸附率达到最高，随着时间的推移，其吸附率逐渐减少，这说明了硝酸甘油与材料的吸附过程存在可逆过程，吸附与解吸是并存的，并处于动态变化中。
- ◆ 在输注第120分钟时PU和PVC对硝酸甘油仍有不足10%的吸附率，说明了材料对于硝酸甘油的吸附过程中也存在一定的不可逆过程。

数据的评价

迁移试验

浓度水平—PDE法，SCT或QT法，结合每日最大使用剂量
变化趋势—对不同时间点的浓度变化趋势进行统计分析，必要时延长考察时间。

药品常规检查

药品标准

吸附试验

药品标准（扣除药品本身的降解），含量趋势变化

对玻璃容器内表面的影响

综合分析，硅铝比硅硼比变化趋势，可见及不可见微粒、肉眼观察、SEM观察。

以上任意一个项目不符合要求，且确认是由包装引起的，应考虑更换包装。

不当之处， 敬请指教

02066602575

fangmin1007@126.com