

团 体 标 准

T/CNPPA 3020—2022

单剂量口服液体制剂选择 复合膜/袋研究指南

Study guideline of laminated film/bag for single-dose oral solution

2022-05-09 发布

2022-05-09 实施

中国医药包装协会 发布

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 选择要素	2
4.1 概述	2
4.2 符合性(合规性)	2
4.3 适用性	3
4.4 稳定性	3
4.5 复合膜/袋包装质量接收标准	3
4.6 其他影响因素	4



前 言

本文件按 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国医药包装协会提出并归口。

本文件起草单位：苏州工业园区汇毓医药包装技术研究院、江阴宝柏包装有限公司、江苏中金玛泰医药包装有限公司、金石包装(嘉兴)有限公司、江苏仅一联合智造有限公司、扬子江药业集团、杭州华润老桐君药业有限公司、鲁南厚普制药有限公司、北京同仁堂科技发展股份有限公司、上海上药信谊药厂有限公司、上海强生制药有限公司、苏州海顺包装材料有限公司。

本文件主要起草人：金宏、李全布、何建忠、卿前仲、陈娟、祁晓旭、潘沁、王永刚、王淑英、陈磊、洪伟君、孙怡、王芳颖、高海峰、李东明、魏小波。



引 言

口服液体制剂包括口服溶液剂、口服混悬剂、口服乳剂、糖浆剂、合剂、酒剂等,常见的口服液体制剂的包装有玻璃瓶、塑料瓶、复合硬片、复合膜/袋包装。

口服液体制剂包装根据剂型包装规格可分为多剂量包装和单剂量包装。复合膜/袋常用于口服液体制剂单剂量包装。单剂量包装规格一般不大于 30 mL。根据口服液体制剂特点及包装形式要求,可选择不同结构组成的复合膜/袋包装或其他包装形式。本文件认为常规的口服液体制剂在给药途径上属于非高风险,但制剂与包装组件接触相互之间发生作用可能性较大。

单剂量口服液体制剂复合膜/袋包装具有剂量准确,制剂配方可不添加抑菌剂且使用过程被污染风险低,易携带、储运方便、开启便捷等特点。复合膜/袋包装常采用预先印刷版面的方式,减少了常规外标签带入的不干胶黏合剂的迁移风险。

单剂量口服液体制剂选择复合膜/袋包装,应基于风险管理的理念和良好的科学原则,并根据每种结构和组成的复合膜/袋包装及其拟包装的药物制剂,确定必要的研究内容、试验方法和质量接收标准,并且要保证复合膜/袋包装批次间的稳定性和均一性。

本文件并未提供具体试验方法和质量接收标准,也并未提供试验总表。这些细节应根据每个特定容器/封装系统对应的特定药物制剂配方和工艺而定;同时,质量接收标准需要根据特定包装组分和容器封装系统来制定。

本文件可能无法覆盖到所有类型的口服液体制剂,相关方需结合实际情况进行分析并开展相关验证研究工作。本文件是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制订的。随着法规和标准的不断完善,以及科学技术的不断发展,本文件相关内容也将进行适当的调整。不包括注册审批所涉及的行政事项,亦不作为法规强制执行,应在遵循相关法规的前提下使用本文件。

单剂量口服液体制剂选择 复合膜/袋研究指南

1 范围

本文件提供了单剂量口服液体制剂包装用复合膜/袋(以下简称复合膜/袋)的选择要素,包括符合性(合规性)、适用性、稳定性、复合膜/袋包装质量标准以及其他影响因素应开展的研究内容。

本文件适用于药品上市许可持有人选择单剂量口服液体制剂包装用复合膜/袋的使用,同时可用于指导药品上市许可持有人开展相关验证研究工作。药品上市许可持有人选择多剂量口服液体制剂包装用复合膜可参考使用。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB 9685 食品安全国家标准 食品接触材料及制品用添加剂使用标准
 GB/T 17313 袋成型-充填-封口机通用技术条件
 GB 31604.1 食品安全国家标准 食品接触材料及制品迁移试验通则
 T/CNPPA 3017 塑料和橡胶类药包材自身稳定性研究指南
 药品生产质量管理规范(2010年修订)
 中华人民共和国药典(2020年版)(四部)
 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)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

多剂量包装 multiple-dose packaging

用于盛装单剂以上的药品,可以在不改变剩余部分药品安全性、剂量、质量或纯度的情况下,连续取出该药品剩余部分的容器密闭系统。

3.2

单剂量包装 single-dose packaging

用于盛装单个患者单次使用的药品,打开后能立即使用,能够一次性给药的容器密闭系统。

3.3

复合膜/袋包装 laminated film/bag

以袋的形式实现密闭系统,是单剂量口服液体制剂的包装形式之一。

3.4

风险源物质 risk source substance

本文件特指复合膜/袋包装中的小分子单体、添加剂、助剂及非有意添加物质(如:降解产物、反应副产物、杂质等),迁移进入药品可能会影响药品的有效性、安全性或质量稳定性,从而可能影响患者健康。

4 选择要素

4.1 概述

常用复合膜/袋包装的组成材料,包括:聚丙烯(PP)、聚乙烯(PE)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚酰胺(PA 或 OPA)、铝箔(Al)、油墨、黏合剂等。应根据实际应用需求进行材料的选择和产品结构的设计。

口服液体制剂选择复合膜/袋包装时,基于良好的风险管理和科学原则,选择合规的材料和供应商,充分考虑口服液体制剂的特性和要求,遵循符合性(合规性)要求;满足预期的适用性(如:保护性、安全性、相容性、功能性)和稳定性要求;明确稳定的生产和质量接收标准;以及满足其他影响因素的要求。

4.2 符合性(合规性)

单剂量口服液体制剂包装选用的复合膜/袋应符合相关法律法规及相应的质量保证体系、质量协议要求的内容。

4.3 适用性

4.3.1 概述

在本文件中,适用性研究是指为证明拟采用的复合膜/袋包装适用于对应的口服液体制剂的预期用途,而开展的符合相关指标的一系列测试和研究,包括充分的保护性、组成材料的安全性、与制剂的相容性和正常的功能性研究。

容器/包装系统和包装工艺的适用性要与制剂的有效期相适应。

4.3.2 保护性

保护性能一般包括以下性能:

密封性能,保证溶剂减失、微生物污染等指标符合制剂要求;

阻隔性能,对气体、光照的阻隔性能等;

储存运输性能,满足不同的湿度、温度、气压下的储存运输要求,如堆码、跌落要求;

灭菌耐受性,当口服液体制剂采用灭菌工艺时,选择的复合膜/袋包装应具有灭菌耐受性。

4.3.3 安全性

4.3.3.1 概述

安全性是指对复合膜/袋包装中涉及的风险源物质进行识别和控制,必要时进行风险源物质最大残留量和/或特定迁移量的测定和评价。

4.3.3.2 口服液体制剂复合膜/袋按照制剂的给药途径,属于非高风险药包材,可参考已有的食品安全标准(GB 9685、GB 4806.6、GB 4806.7 等)。

4.3.3.3 复合膜/袋包装所用添加剂宜满足药用要求,也可参考食品接触材料添加剂的法规 GB 9685、GB 31604.1 的要求,使用未被相关标准收载的材料和添加剂,应进行安全性研究和评估。

4.3.3.4 安全性评估应包括风险源物质的识别和鉴定,确认其使用量和最大残留量信息,判断这些风险源物质的最大迁移量是否超过其在法规中的特定迁移限值。

4.3.3.5 风险源物质的识别,根据配方中添加剂成分,可参考 GB 9685,确定添加剂限度要求,制定研究程序、试验条件、相关检测方法形成试验方案并实施;同时,应对实验结果进行评价。

4.3.3.6 复合膜/袋包装所用添加剂,若识别发现未被 GB 9685 收载或超过限量要求,应开展材料安全

性评估。

4.3.3.7 选用油墨和黏合剂时,应控制其安全风险。在可达到预期印刷和复合效果的情况下应尽可能减少油墨和黏合剂的使用量,保证药品质量和用药安全。

4.3.4 相容性

口服液体制剂使用的复合膜/袋包装的迁移风险评估,可参照 GB 31604.1—2015 进行迁移实验条件的选择和研究;如不适用,可参照《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)》进行相容性研究。

4.3.5 功能性

4.3.5.1 概述

复合膜/袋包装的形状、大小以及内外层材料的材质均可能影响产品的开启性、印刷适应性、耐压性等功能的实现和保证。

4.3.5.2 复合膜/袋包装形状一般采用条状、袋状。如采用撕开方式,撕开力应适宜,撕开后无明显拉丝、毛边,撕开过程无飞溅、滴漏等。需要时考虑采用儿童安全和老年友好的撕开方式。

4.3.5.3 耐压性:耐压性可通过跌落试验进行考察和验证。跌落试验可按照 GB/T 17313—2009。

4.3.5.4 印刷版面完整性、清晰度评价:生产方考虑在线印刷过程中印刷工艺对卷膜阻隔性的影响;供需双方对特殊工艺,如:灭菌对印刷字迹清晰度的影响;卷膜标签字迹清晰度;正常工艺过程中版面完整性、字迹清晰度评价项目、方法、要求达成一致。

4.4 稳定性

4.4.1 复合膜/袋包装自身稳定性

复合膜/袋包装自身稳定性按照相关技术要求开展研究,并根据研究结果确定其质量稳定期限。

复合膜/袋包装产品主要依据 T/CNPPA 3017—2021、《中华人民共和国药典(2020年版)(四部)》“9001 原料药与制剂稳定性试验指导原则”或国家药品监督管理局药品审评中心发布的相关稳定性研究技术指导原则的要求开展稳定性研究。

4.4.2 药品稳定性

药品的稳定性研究按照《中华人民共和国药典(2020年版)(四部)》“9001 原料药与制剂稳定性试验指导原则”进行。稳定性试验用样品应选择完整包装并与上市或商业化生产相同或相似的产品。

4.5 复合膜/袋包装质量接收标准

复合膜/袋包装质量标准内容能够反映产品质量稳定性和一致性,一般包括但不限于复合膜/袋包装的材料和结构、外观、鉴别、水蒸气透过量、溶剂残留量、微生物限度、复合膜/袋溶出物等。

复合膜/袋溶出物试验应与材料、工艺、包装规格相适应,溶出物试验可参照多剂量口服液体包装标准要求,检验项目一般包括澄清度、吸光度、pH 变化值、易氧化物、不挥发物、重金属等。当印刷对结果有影响时,应模拟实际使用状态。

4.6 其他影响因素

4.6.1 概述

口服液体制剂选择复合膜/袋包装,不仅需考虑不同的工艺、设备、贮存、运输条件带来的影响,还应考虑下列影响因素。

4.6.2 工艺及设备

选择适当的灌装、消毒或灭菌(如适用)、包装工艺及设备,保证袋的封口平整、压痕或压纹清晰、无褶皱、灼化和压穿现象。生产日期、生产批号、标识系统等清晰、牢固,打印(开口)位置应一致。封口强度、封口宽度、装量偏差等应符合工艺标准要求。

4.6.3 吸附和残留影响

吸附和残留可能影响给药剂量或降低有效成分。吸附主要是与复合膜/袋包装的内层材料有关,残留主要与复合膜/袋包装的设计有关。

4.6.4 适宜的干燥条件

不同的干燥形式对复合膜材料中的挥发性物质的残留有直接影响,需选用适宜的干燥参数,如:烘干温度、时间和真空度等。

