包装材料/ 容器的变更研究思路

张 宁 (国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038)

摘要: 药品包装材料/ 容器变更主要分为变更直接接触药品的包装材料和容器, 变更包装材料/ 容器的大小、形状及厚度, 变更包装系统中的附属物 3 种情况。变更中需遵循的根本原则是变更后包装材料/ 容器对产品的保护作用不得降低、和产品之间不得发生不良相互作用以及在拟定的给药途径下是安全的。研究中需要考虑的具体因素为不同给药途径、不同剂型/ 物理状态以及包装材料/ 容器的特定性能。

关键词: 包装材料; 包装容器; 变更

中图分类号: TB484 **文献标识码**: A **文章编号**: 1002-7777 (2008) 05-0378-03

Ideas on the Changes to the container/ packaging material of pharmaceutical products

Zhang Ning (SFDA Center of Drug Evaluation, Beijing 100038)

ABSTRACT Changes to the container/ packaging material of pharmaceutical products are divided into three types: changes to the primary packaging material, changes to the size, thickness and shape of container, changes to the inert wadding or desiccant. When inclined to change container, the basic rule is new container can provide better protection, will not interact with pharmaceutical products and must be safe under specific route. Different routes, different dosages, different physical states and specific function of container should be considered during research.

KEY WORDS container; packaging material; changes

伴随着对产品特性了解的不断深入, 为了进一步满足市场需求, 提高产品质量, 降低生产成本, 上市后产品进行变更的补充申请申报量呈增加趋势, 其中变更包装材料/ 容器的补充申请占了相当的比例。根据药审中心 2006 年 3 月～8 月的申报数据统计, 包装材料/ 容器的变更占化药补充申请的 27 %。

总结分析包材变更的主要原因, 可归纳为以下几种情况: (1) 根据国家的相关要求进行变更。如由于安瓿装粉针生产线的废除, 将安瓿装粉针修订为西林瓶装; 由于天然胶塞质量的不稳定, 修订为氯化丁基胶塞等。(2) 改善贮存稳定性。(3) 降低包装成本。(4) 提高运输的方便性。如将输液由玻璃瓶改为多层共挤输液袋装。

针对以上变更原因, 变更的类型可分为以下几种情况: (1) 变更直接接触药品的包装材料和容器; (2) 变更包装材料/ 容器的大小、形状以及厚度; (3) 变更包装系统中的附属物, 如增加干燥剂、药棉等。

结合近段时间对于包材变更的审评实践以及对国外相关指导原则的学习, 笔者对于包材变更的研究思路提出如下思考, 供大家讨论。

1 总体思路

包装材料/ 容器变更需遵循的根本原则是[1-2]: (1) 变更后包装材料/ 容器对产品的保护作用不得降低, 即与原包装材料/ 容器相比, 变更后包材/ 容器能提供更好或至少一致的保护作用。(2) 变更后包装材料和产品之间不得发生不良相互作用。(3) 变更后包装材料/ 容器在拟定的给药途径下是安全的。

1.1 保护作用

包装材料/ 容器的保护作用是指其能在有效期内为产品提供足够的保护, 尽量避免外界因素 (如光照、温度) 对产品质量的影响。根据产品特点,

作者简介: 张宁, 硕士, 主管药师。E - mail: zhangning @cde. org. cn

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

需考虑的因素有光照、氧气的接触、溶剂的挥发、水蒸气的吸附以及微生物污染等。为了避光，可考虑选择不透明、棕色包装容器；为了避免氧气以及水蒸气的渗透，要考虑包装材料的可渗透性（如 LDPE 瓶防止水分渗透能力相对较差）、封口系统的密封性等。

1.2 不良相互作用

药物和包装材料/容器之间不得发生不良相互作用，即药物和包材/容器之间不发生相互作用；或者即使发生了相互作用，对于包材/容器以及药物本身引起的变化不至于引发安全性的担忧。不良相互作用可能会有如下体现：由于被吸附或包装材料中的渗出成份引发主药降解等导致主药/辅料的含量下降；产生沉淀；由于玻璃中碱性离子的释放等导致药液 pH 的改变；由于金属离子的影响等导致药物变色；脆碎度的改变等。

1.3 包材的安全性

包材的安全性是指所选用的包材应在已上市的相同给药途径的产品中已有使用，比如用于外用软膏的聚合物包装材料不能直接应用于眼用软膏，而是要经过安全性的验证后方可使用。

基于以上考虑，开展包材/容器变更的研究，首先要结合产品特点，对变更前后包材的相关特性进行对比，分析变更的合理性。比如药物本身对水份比较敏感，在水份存在的情况下易降解，则要重点比较变更前后包装材料防止水份渗透的性能。其次要结合变更目的以及药品特性，进行全面的稳定性研究，注意比较同原包装条件下产品稳定性的差别。如果在稳定性研究中发现一些异常改变，应引起关注，分析异常改变产生的原因，考虑是否由于包材和产品之间产生了相互作用而引起，必要时进行相互作用研究。

为了更好的说明上述观点，列举一个变更实例：某片剂，申请由聚丙烯铝塑（PP-铝箔）包装变更为聚氯乙烯铝塑（PVC-铝箔）包装。从产品特点分析，药物的主要降解途径是氧化降解，未发现水解等降解途径，故选择包装材料主要应考虑其防止氧气渗透的能力。将其拟变更前后包装材料的相关特性进行对比，见表 1。

表 1 PVC-铝箔和 PP-铝箔相关特性的比较

项目	水蒸气透过率	氧气透过率
PVC-铝箔	3.1g·(m²·d)⁻¹	12cm³·(m²·d·bar)⁻¹
PP-铝箔	<0.4g·(m²·d)⁻¹	<300cm³·(m²·d·bar)⁻¹

由表 1 可知，PVC-铝箔防止氧气渗透的能力优于 PP-铝箔。理论上分析，变更后包装材料能更好地阻断外界氧气的侵入，可对产品提供更好的保护作用，最终通过稳定性研究也确实证明了这一点。

2 具体考虑的因素

对于不同给药途径、不同剂型、不同物理状态的产品，研究中的考虑重点也有所不同。

2.1 不同给药途径

对于注射给药制剂、眼用制剂以及吸入制剂，如产品质量不符合要求，会对人体造成较大损害，并且此类制剂对于微生物限度要求较高，故以上制剂包材的变更要格外慎重，研究工作要全面。研究中需要考虑变更后的包装材料是否能耐受原有的灭菌条件，新的包装系统能否维持原有的无菌或微生物特性。

比如某注射液，聚丙烯瓶装，原采用乙丙基橡胶塞，拟修订为氯丁基橡胶塞。氯丁基胶塞已常规使用于注射剂，变更研究中需要重点关注 2 个问题：一是变更后的胶塞是否仍能维持容器系统的密封性，需要通过物理化学或微生物挑战的方法进行密封性研究[3]；二是变更后的胶塞是否会同药液产生相互作用，可以先通过提取试验进行预测，再进一步通过新包装的稳定性研究来确证。为了保证药液和胶塞的充分接触，考察用样品应采用倒置方式，并与正立情况下的结果进行对比。又比如，某注射液采用过度杀灭的灭菌条件，拟将包装容器由玻璃瓶变更为共挤输液袋，研究中需重点验证的问题是所选共挤输液袋能否耐受过度杀灭的灭菌条件，在较高的温度下，包装材料和药液之间是否会发生相互作用。

2.2 不同剂型/物理状态

通常对于固体制剂而言，包装材料和药物发生相互作用的可能性较小，故一般不需要考虑进行相互作用的研究[4]。对于液体制剂或半固体制剂，尤其是含有有机溶剂的制剂，产品和包材发生相互作用的可能性比较大，需考虑进行相互作用的研究。比如，塑料包装材料中通常含有抗氧剂、增塑剂、催化剂、引发剂，如上成份与产品长期接触可能会有迁移的可能，即从塑料包材中迁移至产品内。尤其是对于液体制剂而言迁移的可能性较大，因而需要考察是否存在迁移，具体的迁移成份、迁移量及可能对安全性产生的影响。

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

相互作用研究包括迁移试验和吸附试验[5]。迁移试验主要是考证包材中的某些成份（比如塑料材料中的增塑剂等）是否会转移至产品中，进而引起产品质量的改变。吸附试验是考证包装材料对于产品中的主药、防腐剂、抗氧剂、稳定剂等是否具有吸附作用，进而影响到产品的含量以及稳定性。吸附性可以通过在稳定性研究中测定以上成份的含量变化来考察，迁移性可以通过提取试验进行预测。根据 FDA 及 EMEA 等相关指导原则所述[6]，提取试验可照如下方法开展：将一定量的包材（为了增加表面积，通常是切割成小块），置于制剂所用的溶媒系统中（也可选用更强的溶剂系统），在较高温度下（为了提高提取速率），放置一定时间，分析提取液中的成份。如果提取试验显示包材中的某种成份有迁移至产品中的可能，则稳定性研究中需设置相关考察项目，考察在拟定的贮藏条件下该成份是否有渗出，以及具体的渗出量，分析可能产生的影响。

具体研究中需要有机结合考虑以上 2 个因素，见表 2。

表 2　不同给药途径及不同剂型产品包材选择的考虑要素

不同给药途径产品选择包材应给予的关注度	包材和产品发生相互作用的可能性		
	高	中	低
极高	吸入气雾剂和吸入溶液；注射液和注射混悬液。	无菌粉末；注射用冻干粉；干粉吸入剂。	
高	眼用溶液及混悬剂；透皮软膏及透皮贴剂；鼻用溶液及鼻用喷雾剂。		
低	外用溶液及混悬剂；外用气雾剂；口服溶液和口服混悬液。	外用粉末；口服粉末。	口服片剂和胶囊。

2.3　包装材料/容器的特定功能

如产品包装材料/容器具有防止儿童打开的特性、具有定量给药的特性（如气雾剂、吸入剂中的阀门系统）等，则变更后包装材料/容器应具有同样特性，对此需进行相关验证。

3　结语

开展包装材料/容器变更研究，首先需要明确变更目的，其次要了解药物的自身特性以及拟变更包装材料/容器的相关特性，在此基础上对变更可能产生的影响进行分析，然后有针对性地设计稳定性研究并对研究结果进行综合分析[7-12]。

参考文献：

[1] TGA. Australian Regulatory Guidelines for Prescription Drugs: Changesto Pharmaceutical and Quality Information of Registered Medicinal Products [EB/OL]. [2005-05-30] http://www.tga.gov.au/pmedsr/argpmap12.

[2] FDA. Guidance for Industry Changestoan Approved NDA or ANDA [EB/OL]. [2004-04-30] http://www.fda.gov/cder/guidance/3516fnl.htm.

[3] 国家食品药品监督管理局. 药品生产验证指南 [M]. 北京：化学工业出版社，2003：373.

[4] EMEA. Guide lineon Plastic Immediate Packaging Materials [EB/OL]. [2005-05-19] http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/435903en.

[5] FDA. Guidance for industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugsand Biologics [EB/OL]. [1999-05-30] http://www.fda.gov/cder/guidance/1714fnl.htm.

[6] 国家药品监督管理局. 直接接触药品的包装材料和容器标准汇编 [G]. 北京：2002：72.

[7] 杨会英，张庆生，贺瑞玲，等. 直接接触药品的包装的管理模式 [J]. 中国药事，2007，21（4）：221.

[8] 赵霞，胡昌勤，金少鸿. 对考察药用丁基胶塞与药物相容性的思考与建议 [J]. 中国药事，2007，21（10）：810.

[9] 贺小桂，冷文金. 浅谈加强对直接接触药品的包装材料和容器的质量监控 [J]. 中国药事，2007，21（4）：222.

[10] 国家食品监督管理局. 关于颁布低密度聚乙烯输液瓶等 14 项国家药包材标准（试行）的通知 [Z]. 国药监注 [2002] 239 号，2002.

[11] 中华人民共和国药品管理法 [S]. 中华人民共和国主席令第 45 号，2001.

[12] 中华人民共和国药品管理法实施条例 [S]. 中华人民共和国国务院令第 360 号，2002.

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net