

包材相容性研究

陈雪帆

2023.11.27



药包材的定义



- 药包材即直接与药品接触的包装材料和容器，系指药品生产企业生产的药品和医疗机构配制的制剂所使用的直接与药品接触的包装材料和容器。
- 作为药品的一部分，药包材本身的质量、安全性、使用性能以及药包材与药物之间的相容性对药品质量有着十分重要的影响。
- 药包材是由一种或多种材料制成的包装组件组合而成，应具有良好的安全性、适应性、稳定性、功能性、保护性和便利性，在药品的包装、贮藏、运输和使用过程中起到保护药品质量、安全、有效、实现给药目的(如气雾剂)的作用。



药包材分类-材质



塑料类	金属类	玻璃类	陶瓷类	橡胶类	其他类
药用低密度聚乙烯滴眼瓶	药用铝箔	钠钙玻璃输液瓶	陶瓷药瓶	氯化丁基橡胶塞	纸类
口服固体药用高密度聚乙烯瓶	铁制清凉油盒	低硼硅玻璃安瓿		聚异戊二烯垫片	干燥剂类
聚丙烯输液瓶		中硼硅管制注射剂瓶		硅橡胶垫片	

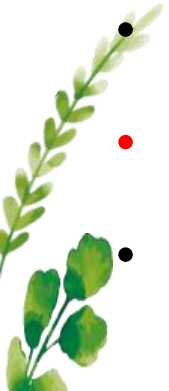
复合材料：复合膜、铝塑组合盖



药包材分类-用途和形制



- 输液瓶（袋、膜及配件）
- 安瓿
- 药用（注射剂、口服或者外用剂型）瓶（管、盖）
- 药用胶塞
- 药用预灌封注射器
- 药用滴眼（鼻、耳）剂瓶
- 药用硬片（膜）
- 药用铝箔
- 药用喷（气）雾剂泵（阀门、罐、筒）
- 药用干燥剂





药包材的命名

- 按照用途、材质和形制的顺序编制，文字简洁
- 不使用夸大修饰语言
- 尽量不使用外文缩写
- 如：口服 液体 药用 聚丙烯 瓶



药包材的应用要求



- 原料应经过物理、化学性能和生物安全评估，具有一定的机械强度、化学性质稳定、对人体无生物学意义上的毒害
- 生产条件应与所包装制剂的生产条件相适应
- 生产环境和工艺流程应按照所要求的空气洁净度级别进行合理布局
- 微生物限度和无菌应符合要求
- 注射剂、眼用药包材的热原或细菌内毒素、无菌等应符合所包装制剂的要求





药包材风险程度分类

“不同用途”药包材的风险程度	制剂与药包材发生相互作用的可能性		
	高	中	低
最高	<ul style="list-style-type: none">1、吸入气雾剂及喷雾剂2、注射液、冲洗剂	<ul style="list-style-type: none">1、注射用无菌粉末2、吸入粉雾剂3、植入剂	
高	<ul style="list-style-type: none">1、眼用液体制剂2、鼻吸入气雾剂及喷雾剂3、软（乳）膏剂、糊剂、凝胶剂及贴膏剂、膜剂		
低	<ul style="list-style-type: none">1、外用液体制剂2、外用及舌下给药用气雾剂3、栓剂4、口服液体制剂	散剂、颗粒剂、丸剂	口服片剂、胶囊剂



药包材研究的考量



对药物的影响

- 材料的提取、迁移研究
- 毒理学评估
- 药物活性成分或辅料被吸附或吸收，外来物的渗透等

对包材的影响

- 包材的完整性、功能性及质量
- 如玻璃脱片、胶塞变形等

包装成制剂后药物质量的变化

- 药物稳定性
- 加速实验质量变化
- 长期实验质量变化

药包材的质量要求



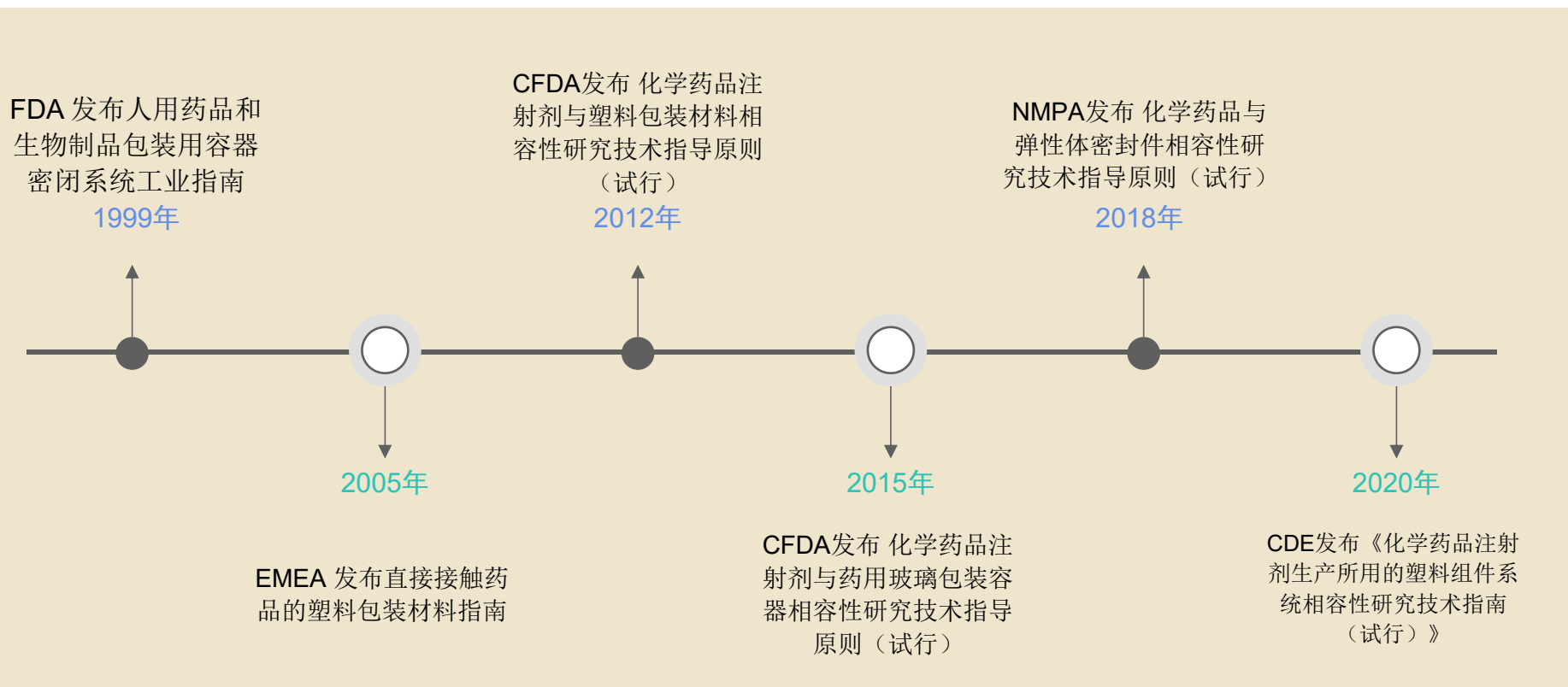
- 物理性能：物理参数、机械性能、功能性指标，如橡胶类制品的穿刺力、穿刺落屑，密封性、阻隔性等。
- 化学性能：考察影响产品的性能、质量和使用的化学指标，如溶出物试验、溶剂残留等。
- 生物性能：根据所包装药物制剂的要求制定，如注射剂类药包材检验项目有细胞毒性、急性全身毒性试验和溶血试验等，滴眼剂瓶应考察异常毒性、眼刺激试验。





包材相容性

- 包材相容性研究定义：系证明**器具、包装系统与药品**之间没有发生严重的相互作用，并导致器具、包装系统和药品质量发生改变，以及产生安全性风险的过程；
- 研究内容包括器具、包装系统对药品的影响及药品对器具、包装系统的影响。





名称	摘要
<p>药包材通用要求以及药用玻璃材料和容器指导原则 (《中国药典》2020年版四部通则9621\9622)</p>	<p>药包材与药物的相容性试验应考虑剂型的风险水平和药物与药包材相互作用的可能性，一般应包括以下几部分内容：①药包材对药物质量影响的研究。②药物对药包材影响的研究。③包装制剂后药物的质量变化（药物稳定性）。</p>
<p>YBB00142002 药品包装材料与药物相容性试验指导原则</p>	<p>相容性试验测试方法的建立； 相容性试验的条件； 包材与药物相容性的重点考察项目。</p>
<p>《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》 (局令第13号)</p>	<p>药包材生产和注册</p>





名称	摘要
<p>国家食品药品监督管理局关于印发《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》的通告（2020年第33号）</p>	<p>按照药品给药途径的风险程度及其与包装材料发生相互作用的可能性分级，这些制剂被列为与包装材料发生相互作用可能性较高的高风险制剂。对上述制剂必须进行药品与包装材料的相容性研究，以证实包装材料与制剂具有良好的相容性。</p> <p>相容性研究的基本思路，主要内容，分析方法和结果分析等。</p>
<p>国家食品药品监督管理总局关于发布《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）</p>	<p>相容性研究的基本思路，主要内容，分析方法和结果分析等。</p>





名称	摘要-相容性研究的考虑要点
<p>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年第14号)</p>	<p>相容性研究的过程主要分为六个步骤</p> <ol style="list-style-type: none">1) 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；2) 拟定相容性研究的试验方案；3)对密封件进行提取试验和/或模拟提取试验，对覆膜胶塞和镀膜胶塞可以一起也可以分别进行提取试验；4)采用使用密封件的拟市售包装的药品进行浸出物研究；5) 进行可提取物和/或浸出物安全性评估，建议采用列表的方式；6)对药品与包装所用密封件的相容性进行评估。 <p>相容性研究的主要内容与试验方法 试验结果分析与安全性评估</p>



药包材相容性研究法规汇总-欧盟



名称	摘要
Glass Containers for Pharmaceutical Use (EP 3.2.1) Plastic Containers and Closures for Pharmaceutical Use (EP 3.2.2)	The container does not interact physically or chemically with the contents in a way that alters their quality beyond the limits tolerated by official requirements.
EMA直接接触塑料包装材料指导原则 Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials	指出原液和成品都需要做相关研究。 未明确提供迁移试验的试验条件，但说明药品塑料包材应一并考虑食品法规的规定。
欧盟食品接触塑料法规(EU) Commission Regulation No. 10/2011 (on Plastic Materials and Articles Intended to Come into Contact with Food)	提出来三项评估塑料包材物质释放指标； 附件III建议了六种食品模拟物作为设计相关试验时取代食品的选择，并提供了八大所建议使用的食品模拟物； 附件V建议了试验的设计方式。



药包材相容性研究法规汇总-美国



名称	摘要
Containers-Plastics (USP <661>)	各种塑料包材的质量标准。
Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems (USP <1663>)	Extractables
Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems (USP <1664>)	Leachables
Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics	主要针对成品，明确指出了IND和BLA阶段需要递交什么资料
Biological reactivity tests, <i>in vivo</i> (USP <88>)	Classification of plastics (six)
Biological reactivity tests, <i>in vitro</i> (USP <87>)	/





相容性实验条件

- 光照试验：4500±500Lx，放置

5d、10d后取样

- 加速实验：T40°C，RH90%，0、1、2、3、6月

- 长期实验：T25°C，RH60%，0、1、2、3、6、9、12月





不同材质重点项目

- 玻璃
- 金属
- 塑料
- 橡胶





玻璃

- 玻璃容器常用于注射剂、片剂、口服溶液剂，按材质可分硼硅酸、中性、钠钙玻璃
- 玻璃中碱性离子释放对药液pH的影响
- 有害金属元素释放
- 不同酸碱度玻璃脱片
- 有着色剂玻璃透过
- 玻璃对药物的吸附





金属

- 常用于软膏剂、气雾剂、片剂等
- 药物对金属的腐蚀
- 金属离子对药物稳定性影响
- 金属上保护膜试验前后完整性





塑料

- 常用于片剂、胶囊剂、注射剂、滴眼剂等，分高、低密度聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚氯乙烯等
- 水蒸气、氧气的渗入
- 水分、挥发性药物的透出
- 酯溶性药物、抑菌剂向塑料的转移
- 塑料对药物的吸附
- 溶剂与塑料的作用
- 塑料中添加剂、加工时分解产物对药物的影响
- 微粒、密封性





橡胶

- 作为容器的塞、垫圈等，可分为异戊二烯、聚异戊二烯、卤代丁基橡胶、硅橡胶垫片等。
- 各种添加剂（如**色料**：氧化铁、硒化镉、硫化锑等无机和有机色料；**抗氧化剂**；**交联剂**：硫磺、过氧化苯甲酰等）的溶出对药物的作用。
- 橡胶对药物的吸附及填充材料在溶液中的脱落。





常用药品剂型

- ✓ 原料药
- ✓ 片剂
- ✓ 胶囊剂
- ✓ 注射剂
- ✓ 栓剂
- ✓ 软膏剂
- ✓ 眼膏剂
- ✓ 滴眼剂
- ✓ 丸剂
- ✓ 口服溶液剂、糖浆剂、口服乳剂
- ✓ 散剂
- ✓ 吸入气（粉）雾剂
- ✓ 散剂
- ✓ 颗粒剂
- ✓ 透皮贴剂
- ✓ 搽剂、洗剂





不同剂型的重点考察项目

剂型	重点项目
原料药	性状、熔点、含量、有关物质、水分
片剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度、脆碎度、水分、颜色
胶囊剂	外观、内容物色泽、含量、有关物质、崩解时限或溶出度、水分、黏连
注射剂	外观色泽、含量、pH值、澄明度、有关物质、不溶性微粒、紫外吸收、 胶塞外观
栓剂	性状、含量、融变时限、有关物质、 包装物内表面性状
软膏剂	性状、结皮、失重、水分、均匀性、含量、有关物质、膏体易氧化值、碘值、酸败、 包装物内表面性状
眼膏剂	形状、结皮、均匀性、含量、粒度、有关物质、膏体易氧化值、碘值、酸败、 包装物内表面性状





不同剂型的重点考察项目

剂型	重点项目
滴眼剂	性状、澄明度、含量、pH、有关物质、失重、紫外吸收、 渗透压
丸剂	性状、含量、色泽、有关物质、溶散时限、水分
吸入气（粉）雾剂	容器严密性、含量、有关物质、每揆主要含量、 有效部位药物沉积量、包装物内表面性状
颗粒剂	性状、含量、粒度、有关物质、溶化性、水分、 包装物吸附量
透皮贴剂	性状、含量、释放度、粘着性、 包装物内表面颜色及吸附量
搽剂、洗剂	性状、含量、有关物质、 包装内表面颜色



药物相容性

➤ 药包材对药物质量的影响

- 印刷物、黏合物、添加剂、残留单体、小分子化合物及加工和使用过程中的分解物的提取
- 迁移研究及提取
- 迁移研究的毒理学评估
- 药物与药包材发生反应的可能性
- 内容物溢出及外来物渗透等





药物相容性

➤ 药物对药包材质量的影响

□ 药包材完整性

□ 功能性

□ 质量变化情况（玻璃容器脱片、胶塞变形）





药物相容性

➤ 包装制剂后药物的质量变化

□ 药物稳定性

□ 加速实验变化情况

□ 长期实验变化情况





包材相容性重要项目

- 提取和浸出物
- 塑料中抗氧化剂
- 元素杂质



提取和浸出物



	提取	浸出物（萃取）
定义	在 实验室条件下 ，可以从药品包装系统和给药系统、包装组件或包装材料中释放的有机和无机化学实体。	在 常规储存 条件下或者在 加速稳定性 研究中从药品包装系统和给药系统、包装组件或包装材料中 迁移 进入相关药品制剂的有机与无机化学实体。
特点	实验室条件：溶剂、温度、计量法等； 加速或加剧 在常规储存条件下已经完成包装的药物的提取。	浸出物一般来自内包装与外包装。



提取和浸出物



	提取	浸出物（萃取）
来源	从包材内部； 从工艺设备和/或包装组件中提取	从产品内部； 从推荐的储存和使用条件下； 从工艺设备和/或包装组件中迁移出
方法	使用过高的温度、有机溶剂、pH、极限离子强度等加速条件，将组件暴露于合适的溶剂系统并置于 极端条件 下，最大限度将可提取物 从包材提取到溶剂中 的检测	药物制剂的常规稳定性试验方法， 模拟使用条件 ，浸出物从 组件中释放进入容器内容物 的过程。





提取研究

- 提取介质的化学性质：**使用最终制剂为最佳选择**；如不可行，则选择药品赋形剂或安慰剂。
 - 极性水溶液药物包括原料药、缓冲液和稀释液，对于**有机可提取物**来说，其提取能力主要是由**药品pH值**决定的，所以应使用合适的缓冲液。
 - 对于无机可提取物，使用与药物赋形剂相似的金属螯合特性的模拟溶剂，如EDTA（乙二胺四乙酸）。
 - 如药物介于极性与非极性的中间状态，比如含脂类的产品、含蛋白的生物制品、多肽类药物和血液制品，需要一种和药品极性一致的溶剂，如**混合溶剂（乙醇 / 水）**。
 - 对于高风险的剂型，以及较高风险的给药途径的药品，如吸入气溶胶与溶液、注射药物，推荐使用多种溶剂。





提取制备

- ❶ **一般可直接分析提取物而无需繁复的制备或浓缩过程。**许多有机溶剂提取液（如二氯甲烷，乙酸乙酯，己烷）可直接注入气相色谱。如有机溶剂的理化性质不适合进行直接GC分析，应改为更合适的溶剂。
- ❷ 某些提取物（如脂肪酸 - 棕榈酸、硬脂酸）可转化为其他甲酯或三甲基酯的形式后，在气相色谱中的表现更好。
- ❸ **LC, LC - MS适合对水性提取物进行直接分析。**无水溶性的有机溶剂（如己烷）不建议直接注入反相LC系统，应将其干燥后将残渣转入适合LC的溶剂中（如乙腈、甲醇等）。



提取物表征



探查

获得一般化学信息

UV, IR, pH, GC,
LC, MS, ICP,
AAS

发现/监测

寻找最后发现提取物中的各种有机和无机化学物质

GC, LC

定性/鉴别

确定结构与元素组成

GC - MS, LC
- MS

定量

测量可提取物中某一有机物或无机物的水平或浓度的过程

每一提取物被分离且呈比例关系





塑料中的抗氧化剂

- ☞ 塑料是日常生活中的重要材料，但无论是天然的高分子材料还是合成材料，都容易发生氧化反应，使材料褪色、泛黄、硬化、龟裂、丧失光泽或透明等，进而导致抗冲击强度、抗张强度等物理性能的大幅降低，影响塑料制品的正常使用。
- ☞ 抗氧化剂：抑制或延缓高聚物受大气中氧或臭氧作用而降解的添加剂，**是塑料中应用最广泛的助剂。**





抗氧化剂的分类

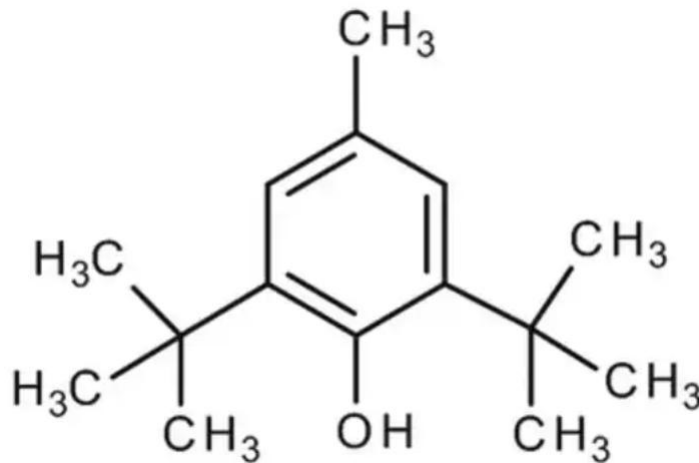
- ❑ 受阻酚类抗氧化剂（BHT、双酚A等）
- ❑ 亚磷酸酯类抗氧化剂
- ❑ 含硫抗氧化剂
- ❑ 复合抗氧化剂





受阻酚类抗氧化剂

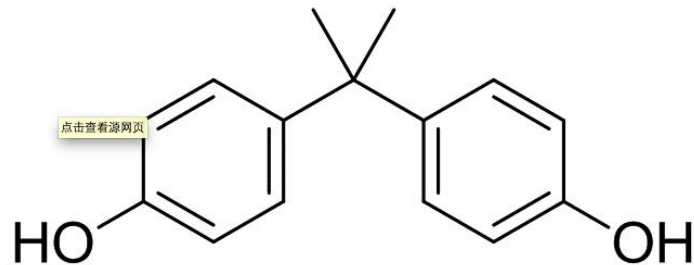
- ❑ 单酚类抗氧化剂：2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚，BHT（抗氧化剂264）
- ❑ $C_{15}H_{24}O$ ，CAS：128-37-0
- ❑ 能抑制或延缓塑料或橡胶的氧化降解而延长使用寿命。主要用于橡胶制品、化妆品、医药的稳定剂，一般添加量0.01%~2%。
- ❑ 也可作为食品添加剂能延迟食物的酸败。常用于动植物油脂以及含动植物油脂的食品中。





受阻酚类抗氧化剂

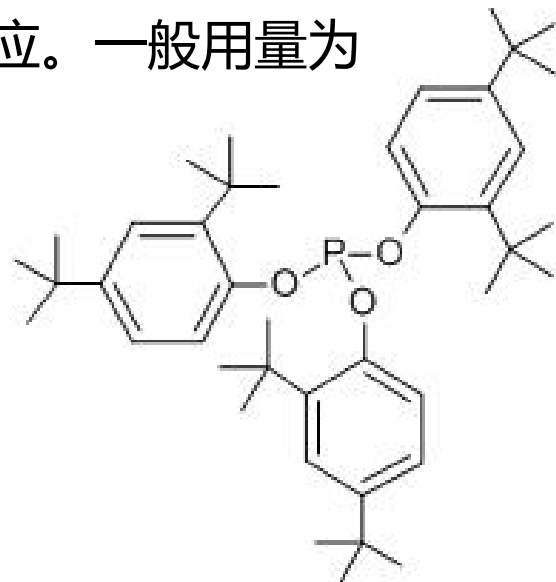
- ❑ 双酚类抗氧化剂：双酚A，BPA（2, 2-二（4-羟基苯基）丙烷）
- ❑ $C_{15}H_{16}O_2$ ，CAS：80-05-7
- ❑ 主要用于制作环氧树脂、聚碳酸酯、聚酚氧等，特别是应用于生活塑料制品中包括饮用水瓶、奶瓶等。在塑料制品的制造过程中，添加双酚A可以使其具有无色透、耐用、轻巧和突出的防冲击性等特性，尤其能防止酸性蔬菜和水果从内部侵蚀金属容器，因此广泛用于罐头食品和饮料的包装、奶瓶、水瓶、牙齿填充物所用的密封胶、眼镜片以及其他数百种日用品的制造过程中。





亚磷酸酯类抗氧化剂

- ❑ 作为辅助抗氧化剂，可分解氧化物、螯合金属和路易斯酸，于其他抗氧化剂有很好的协同作用。
- ❑ 主要有抗氧化剂168、626、618
- ❑ **抗氧化剂168：三(2,4-二叔丁基)亚磷酸苯酯**
- ❑ 为低挥发性有机合成抗氧化阻聚剂，广泛用于聚丙烯、聚乙烯、ABS、聚碳酸纤维及聚酯树脂等各类塑料的合成与加工。
- ❑ 与主抗氧化剂1010及1076等并用时有极好的协同效应。一般用量为0.1% ~ 1.0%





胶塞中抗氧化剂

- 专属性
- 定量限/检测限
- 线性
- 精密度
- 重复性
- 稳定性
- 耐用性



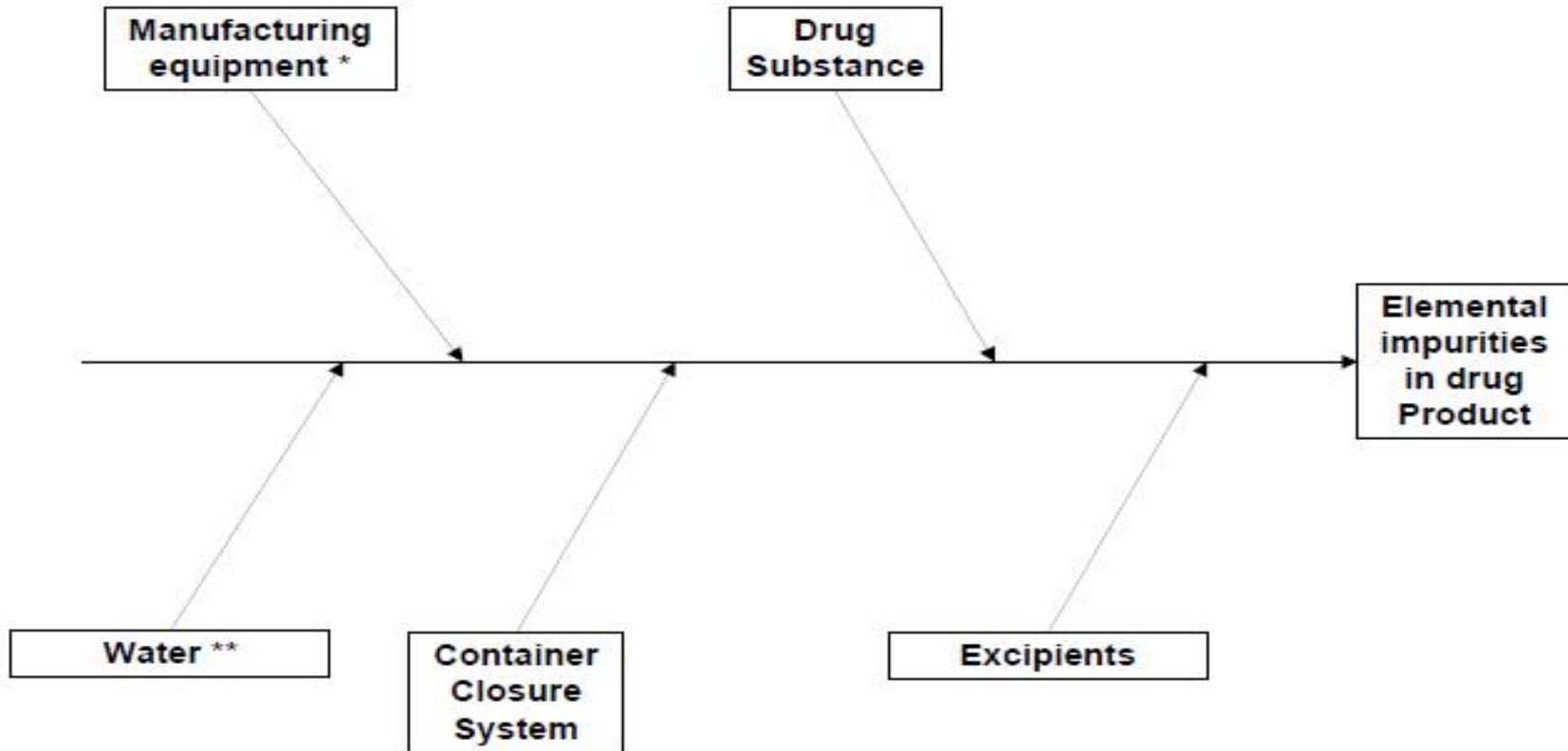


- 定义：又称为重金属。。
- 来源：可能存在于原料、辅料或制剂中，来源于合成中催化剂残留、药品生产制备过程中引入或辅料中存在的、生产设备引入、或容器密闭系统引入。
- 危害：不仅对药品的稳定性、保质期产生不利影响，还可能因为潜在的毒性引发药物副反应。





Q3D Elemental Impurities



* The risk of inclusion of elemental impurities can be reduced through process understanding, equipment selection, equipment qualification and Good Manufacturing Practice (GMP) processes.

** The risk of inclusion of elemental impurities from water can be reduced by complying with compendial (e.g., European Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia, US Pharmacopoeial Convention) water quality requirements, if purified water or water for injection is used in the manufacturing process(es).





ICH对元素杂质的评估

Table V.1 (5.1): Elements To Be Considered in the Risk Assessment

Element	Class	If intentionally added (all routes)	If not intentionally added		
			Oral	Parenteral	Inhalation
Cd	1	yes	yes	yes	yes
Pb	1	yes	yes	yes	yes
As	1	yes	yes	yes	yes
Hg	1	yes	yes	yes	yes
Co	2A	yes	yes	yes	yes
V	2A	yes	yes	yes	yes
Ni	2A	yes	yes	yes	yes
Tl	2B	yes	no	no	no
Au	2B	yes	no	no	no
Pd	2B	yes	no	no	no
Ir	2B	yes	no	no	no
Os	2B	yes	no	no	no
Rh	2B	yes	no	no	no
Ru	2B	yes	no	no	no
Se	2B	yes	no	no	no
Ag	2B	yes	no	no	no
Pt	2B	yes	no	no	no
Li	3	yes	no	yes	yes
Sb	3	yes	no	yes	yes
Ba	3	yes	no	no	yes
Mo	3	yes	no	no	yes
Cu	3	yes	no	yes	yes
Sn	3	yes	no	no	yes
Cr	3	yes	no	no	yes



元素杂质分类与限量



- ✎ 第1类：对人有毒性的物质，药品生产中不得使用或限制使用，通常来源于矿物赋形剂。所有给药途径的风险评估中都必须评价这4种元素——**铅砷汞镉**。
- ✎ 第2类：一般被认为是与药物的给药途径有关的物质，分为2A和2B两类。
 - ① 2A类：在药品中出现可能性相对较高的元素，因而需要对所有元素杂质的潜在来源及所有摄入途径进行风险评估。**钴、钒、镍**。
 - ② 2B类：出现在药品中的概率较低。除非这些元素在原料药、辅料或其它药品成分的生产中有意添加，否则无需进行风险评估。



元素杂质分类与限量



✦ 第3类：此类元素口服给药途径的毒性相对较低（高PDE值，通常 $>500\mu\text{g}/\text{天}$ ），但在吸入和注射给药途径中的风险评估中仍需考虑。如铜、钡、锡等。

✦ 其他类：由于固有毒性低和/或区域监管的差异性，有些元素杂质的PDE值还未建立。如药品包含的这些元素，应遵从适用于特定元素的其它指导原则和/或地方法规和规范。例如：铝导致肾功能损害、锰和锌导致肝功能损伤等。

