

药用注射剂与塑料包装材料的相容性研究进展

张悦, 孙春萌, 涂家生*

(中国药科大学药学院药剂系, 南京 210009)

摘要 以塑料包装材料为例, 重点总结了国内外药品与包装材料相容性研究相关的药典通则和部门指导原则, 进一步参考相关专著和文献, 归纳并探讨了提取试验和相互作用研究的研究目的和具体方法, 并提出了目前相容性研究中存在的问题和解决方案, 以期对相关研究提供理论参考。

关键词 注射剂; 塑料包装材料; 相容性; 提取试验; 浸出物

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)01-0019-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200103

引用本文 张悦, 孙春萌, 涂家生. 药用注射剂与塑料包装材料的相容性研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(1): 19-23.

Cite this article as: ZHANG Yue, SUN Chunmeng, TU Jiasheng. Research progress on compatibility between pharmaceutical injections and plastic packaging materials[J]. *J China Pharm Univ*, 2020, 51(1): 19-23.

Research progress on compatibility between pharmaceutical injections and plastic packaging materials

ZHANG Yue, SUN Chunmeng, TU Jiasheng*

Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Taking plastic packaging materials as an example, this paper mainly summarizes the general principles of pharmacopoeias and guiding principles of relevant government departments related to the compatibility studies of drugs and packaging materials at home and abroad, with much reference to relevant monographs and literature. The purpose and specific methods of extraction and interaction studies are summarized and discussed. The existing problems and solutions in compatibility research are also proposed in this review to provide some reference for researchers in relevant fields.

Key words injection; plastic packaging materials; compatibility; migration studies; leachables

直接接触药品的包装材料和容器是药品不可或缺的重要组成部分, 对保证药品安全性、稳定性和有效性起着至关重要的作用。塑料因其阻隔性好、强度高、外观透明、质量轻等优点, 广泛应用于药品包装材料中^[1]。常用于药品包装的塑料容器材料主要有: 聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚苯乙烯(PS)、聚碳酸酯(PC)、聚氯乙烯(PVC)等, 适用剂型包括: 片剂、胶囊剂、注射剂、滴眼剂等^[2]。而注射剂作为高风险制剂, 包装材料和容器对其全生命周期过程中的质量控制和无菌保证具有至关重要的作用, 常见的塑料包装形式有: 输液瓶、多层共挤

膜(袋)、塑料(软)袋、塑料安瓶和预灌封注射器。然而, 包装材料和容器自身的质量对注射剂质量也会产生重要影响, 塑料容器虽然在注射剂包装材料中应用广泛, 但其在耐热性能以及化学稳定性等方面不如玻璃容器; 作为注射剂的包装材料, 为了让包装材料的外观更加持久, 塑料中往往会加入有稳定、润滑、增塑、着色作用的化学成分, 这些成分可能迁移进入注射液增加药液中的杂质, 塑料包装上的油墨在长期的存放、使用过程中也有可能将苯系物引入注射剂, 还有一些药液中成分(如防腐剂等)也可能被塑料所吸附, 从而使主要含量下降,

影响注射剂的稳定性及有效性。例如, PVC 软袋包装中添加的增塑剂邻苯二甲酸酯(DEHP)可渗入药物进入人体, 增加人体内分泌失调和免疫力下降的风险, 严重者可导致肝癌^[3], 国内外均已限制其在药品塑料包装材料中的使用, 2012 年美国食品药品监督管理局(FDA)发布指导草案, 建议制药行业避免使用 DEHP 和邻苯二甲酸二丁酯(DBP), 草案中还提供了来自 FDA 药品评价和研究中心(CDER)的相关意见^[4]。因此, 加强药品和包装材料相容性研究规范就显得至关重要, 相容性研究近年来也一直是药品监管当局高度关注的问题。

为提高研究人员对相容性研究相关要求的了解, 本文系统梳理了国内外相关规范以及指南等文件, 并对相关研究方法进行了探讨, 以期对制药企业及研究机构的相关研究提供理论参考。

1 国内外药品包装材料相容性研究规范

1.1 中国关于注射剂塑料包装材料相容性的法规要求

2002 年, 国家药品监督管理局发布了《药品包装材料与药物相容性试验指导原则(YBB00142002)》^[5], 初步确定了包装材料相容性的研究内容; 2004 年, 规范药品包装材料管理, 新组建的国家食品药品监督管理局(SFDA)发布了《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》(局令第 13 号)^[6]; 2012 年 9 月, 针对塑料包装材料相容性研究, SFDA 又发布了《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术的指导原则(试行)》^[7], 明确了设计思路与基本要求。

此外, 《中华人民共和国药典: 四部》(2015 年版) 也收录了《药包装材料通用要求指导原则(9621)》^[8]。

1.2 美国关于注射剂塑料包装材料相容性的法规要求

FDA 早在 1999 年 5 月就发布了《人用药品和生物制品包装用容器密封系统指导原则(Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics)》, 指出动态药品生产管理规范(cGMP)、美国消费品安全委员会(CPSC)和美国药典(USP)对包装容器的要求, 以及新药临床试验申请(IND)注册申报资料对包装容器的要求, 包括包装组件的合格性确认和质量控制等内容^[9]。该指导原则要

求注射剂与塑料包装材料的相容性研究应参照 USP “ < 661 > Plastic Packaging Systems and Their Materials of Construction ” 中的相关要求^[10]。

1.3 欧盟关于注射剂塑料包装材料相容性的法规

2003 年 10 月, 欧盟药品评价管理局(EMEA)起草了《直接接触药品的塑料包装材料指导原则(Guideline on Plastic Immediate Package Materials)》^[11]。

欧洲药典(EP)在“材料和容器”(Materials and Containers)中提出, 包括一系列对塑料包装材料和容器的规定^[12], 在药品包装材料的相容性试验中, 制定了有关塑料包装材料和容器以及其中添加剂用量的标准, 为确定包装材料是否符合要求提供了初步的判断依据。

2 药用注射剂与塑料包装材料的相容性研究方法

我国的《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术的指导原则(试行)》提出了相容性研究的基本思路, 对相容性研究过程中的 6 个步骤进行了详细说明, 并指出注射剂与包装材料的相容性试验包括提取试验、迁移试验和吸附试验^[7]。各国法典对于相容性研究的要求和思路各不相同, 但随着各国相容性指导原则和法规的推进, 相关的研究和报道也逐渐增多。

2.1 提取试验

EMEA 将提取试验定义为: 用合适的溶剂系统在极端条件下对组件样品进行提取, 以得到最大量的包装材料可提取物的试验方法^[11]。EP 9.0 “3.1. Materials Used for the Manufacture of Container” 规定了用于注射剂包装的聚乙烯和聚丙烯塑料常用添加剂以及在塑料中的限度, 并要求添加抗氧剂的种类不能超过 3 种, 总量不得超过 0.3%。规定了包装材料提取的方法为: 将包装材料碎片用甲苯回流 90 min, 并通过高效液相法检测不同抗氧剂的含量。其中, 还规定了包装材料通过 1 mol/L 盐酸回流提取 1 h 后, 提取液中铝、铬、钛、钒、钨、镉及重金属总量的限度及测定方法。“3.2.2. Plastic Containers and Closures for Pharmaceutical” 规定了塑料容器的选用条件和输液剂用塑料容器各项指标的检测方法和限度, 具体为将容器中加入水后 121 ℃ 灭菌提取 30 min 考察其提取液的外观、酸碱度、吸收度、还原性物质及透明度^[12]。

USP40-NF35 中的“< 661 > Plastic Packing System and Their Materials of Construction”提供了 5 种提取溶剂的提取方法,并详细规定 3 类聚烯烃类塑料包装材料的提取方法和可提取物限度,其中聚乙烯、环烯烃和聚丙烯类塑料包装材料的甲苯提取方法和检测方法与 EP9.0 一致,但其限度没有规定,提交检测结果即可。而在可提取金属元素的检测上,相比 EP9.0,USP 更详细地规定了 3 类聚烯烃类塑料包装材料分别需特别关注的金属元素及其限度,元素种类较 EP9.0 更多^[10]。

日本药典(JP17)中的“7.02 Test Methods for Plastic Containers”同样规定了塑料容器的可提取物的测定方法,即将包装材料碎片放入灭菌器内 121 °C 提取 1 h,对提取液进行消泡试验、pH 检测、高锰酸钾还原物检测、UV 光谱和蒸发残留物的测定,并对不同材料的塑料包装材料各项检测指标的限度进行了规定^[13]。

我国药典和相关指导原则中并没有明确提取试验的条件和检测方法,只是给出了参考的提取溶剂如注射用水、0.9% 氯化钠注射液、pH 3.5 缓冲液、pH 8.0 缓冲液、10% 或 15% 乙醇等,提取条件有加热、索氏提取、回流或超声等^[7]。

近年来,包装材料相容性研究的相关报道也逐渐增多,Jenke 等^[14-16]建立了二元乙醇/水溶剂模型和聚烯烃材料相互作用模型,考察了不同极性的溶剂模型对非 PVC 聚烯烃材料中可提取物的影响,也考察了在药品生产过程中接触到的几种塑料材料在几种典型的提取剂中可能存在的可提取物与浸出物;Green 等^[17]归纳了大量关于样品前处理的报道,总结出目前常用的前处理方法和可提取物如抗氧化剂等的测定方法,常用的提取方法包括索氏萃取、溶解/再沉淀、微波萃取、快速溶解萃取、超声萃取、超临界流体萃取等,并比较了几种方法的优缺点。Stults 等^[18]对高分子材料提取物进行了评估,Gao 等^[19]提出了生物制药中的提取物和溶出物问题。林黄静等^[20]将包装材料中加入 20% 乙醇置于真空干燥箱 55 °C 放置 3 d,可从包装材料中提取到抗氧化剂 168 的水解产物 2,4-二叔丁基苯酚,从而通过液相方法检测其含量。李樾等^[21]参照 EP 的甲苯提取方法,并改进为将包装材料碎片用甲苯-甲醇(2:3)溶液 100 °C 微波萃取 30 min,方法的可操作性更强。同时还将包装材料碎片置于高

压灭菌器中 121 °C 提取 60 min,并进行酸液和碱液的萃取,模拟各种极端的提取条件测定塑料包装材料中的可提取物。

2.2 相互作用研究

EMA 的《直接接触药品的塑料包装材料指导原则(Guideline on Plastic Immediate Package Materials)》与我国的《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术的指导原则(试行)》将迁移试验和吸附试验统称为相互作用研究。对于注射剂,相互作用试验是用于评估包装材料的功能性特性确保药物或活性成分在放置过程中质量不会发生超出限度的变化。

2.2.1 迁移试验 EMA 将迁移定义为塑料包装材料中的浸出物的在使用过程中的释放。而使用过程包括生产、贮存、运输和给药,包装材料与药液直接接触产生了相互作用,浸出物则进入药液。迁移试验是在确定包装材料的可提取物之后进行的,需在使用过程中选取有代表性的条件验证包装材料中不会有物质迁移进入药物改变其稳定性、有效性和安全性。迁移试验通常在正式的稳定性研究中进行,包括长期和加速试验。

李樾等^[21]通过固相萃取方法直接测定药液中迁移的抗氧化剂含量作为迁移试验的指标。王峰等^[22]还通过电感耦合等离子体原子发射光谱仪测定了药液中迁移的铝离子和镁离子浓度,并根据 EP7.0 中水滑石的限度规定药液中铝、镁的迁移量分别不得多于 0.12% 和 0.04%。刘清萍^[23]建立了苯乙烯单体和热印袋(油墨)中甲苯的气相检测方法,并在长期放样的迁移研究中考察了包括苯乙烯单体和甲苯在内的药液中可能出现的浸出物。赵霞等^[24]则建立了 3 层共挤输液袋中残留苯乙烯单体的高效液相色谱检测方法,并对样品中苯乙烯单体的迁移量进行了测定。

2.2.2 吸附试验 吸附是在指由于包装材料的物理化学性质或者活性成分、其他可溶性物质的化学性质导致的药液与包装材料的结合。吸附试验是为考察活性成分或辅料是否会被吸附或浸入包装材料,进而导致的制剂质量改变所进行的研究。主要针对微量、治疗窗窄、结构上存在易与包装材料发生吸附的官能团,以及处方中含有微量的功能性辅料的药物^[25]。吸附试验通常和稳定性试验同时进行,通过检测制剂中主药成分的变化判断包装材

料是否对制剂有吸附作用。必要时应设置阴性对照组,选择通常认为不会对药液发生吸附的包装材料(如玻璃等)作为对照,进行平行放样和检测。

EMA 明确规定在稳定性研究中观察到药物产品的稳定性变化时,必须进行吸附研究,这些变化可能是由于包装材料对主药吸附造成的^[11]。暴铨等^[26]考察了加速试验条件下注射剂放置 1、2 个月后,包装材料提取液中的主药含量,从而推断出包装材料对主药的吸附作用。刘清萍^[23]将 3 批塑料包装注射剂和一批玻璃包装注射剂放样 18 个月后对比其中主药的含量,与 0 个月检测结果对比从而判断包装材料对主药的吸附。

3 药用注射剂与塑料包装材料相容性研究中存在的问题和解决方案

虽然目前各国都已经制定药典通则和相关指南来推进包装材料相容性研究的规范性,但还是存在一些亟待解决的问题。

3.1 药用注射剂塑料包装容器的监管

首先,从其他国家法典中的规定可以看出,各国药品监管机构不仅对包装材料相容性内容有所管控,还从包装材料本身的保护性、安全性和功能性上进行了规范。比如 EP 9.0“3.1. Materials Used for the Manufacture of Container”和“3.2. Containers”分别从材料和容器两个方面强调了包装材料一些特性指标和添加剂的检测方法和限度。FDA 在《人用药品和生物制品包装用容器密封系统指导原则(Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics)》则规定了不同用途的包装用容器需进行的研究和提供的资料,不仅有相容性研究,更多是关于包装材料本身的保护性、安全性的要求^[9]。JP17 同样对包装容器需要进行的检测方法和限度进行了详细的说明^[13]。另外,EP9.0、USP40 和 JP17 都将塑料包装容器根据材料特性分类规范,不同材料规定不同的检测指标、试验方法和限度要求。由此可以看出,欧美日等发达国家和

地区均对包装材料和容器的质量控制有严格要求,进而有利于保证药品制剂的质量,因此我国应加强在用注射剂包装材料上的监管力度。

其次,我国已发布的相关文件中,并未规定包装材料生产企业和制剂研发企业在相容性研究中应扮演的角色。笔者认为,包装材料生产企业应作为提取试验研究的主体,相关企业应主动选择不同类型溶剂进行全面研究并作为包装材料备案资料提交,相关研究结果还可供制剂研发企业参考,为包装材料选择提供初步判定,从而避免不同制剂研发企业开展重复研究导致的资源浪费,提高新药研发效率;同时,包装材料生产企业还应主动向用户提供包装材料中的主要添加剂,以便制剂研发企业开展有针对性的监测和控制。

3.2 药用注射剂与塑料包装材料相容性研究的监管

目前我国的包装材料相容性研究并没有明确统一、成熟的方法,对企业在进行包装材料相容性研究时带来一定困扰,同时也对新药审评部门对不同申报资料中所选择研究方法的合理性判定带来一定挑战。因此,尽快出台具有实操性的包装材料相容性研究技术指南,有利于统一审评尺度,降低新药研发成本,加快我国药品包装材料相容性研究的进程。

另外,针对塑料包装材料在相容性研究时必须关注的元素杂质,各国均未明确规定。通过查阅各国法规文件和指导原则、参考相关文献,除 ICH Q3D 中规定的 1 类和 2A 类元素杂质外,各国药典还对不同包装材料须关注其他元素进行了规定(表 1)。笔者调研发现,由于我国尚无明确要求,目前开展相容性研究时,大多数企业或研究机构均会选择尽量多的元素杂质进行研究,以避免研究不充分而被药品审评部门要求进行补充研究。因此,为规范研究内容,有必要对包装材料相容性研究中元素杂质的研究范围、研究思路、含量计算方法等进行统一要求。

表 1 各国药典对不同材料塑料容器的金属元素限度要求^[10,12-13]

材料	EP9.0	USP40-NF35	JP17
聚乙烯和聚丙烯	Al、Cr、Ti、V、Zn、Zr	Al、As、Cd、Co、Cr、Hg、Ni、Pb、Ti、V、Zn、Zr	Pb、Cd
聚对苯二甲酸乙二醇酯和聚对苯二甲酸乙二醇酯 G	Al、Sb、Ba、Co、Ge、Mn、Ti、Zn	Al、Sb、As、Cd、Pb、Hg、Co、Ni、V、Ba、Ge、Mn、Ti、Zn	N/A
增塑聚氯乙烯	Ba、Ca、Cd、Ti、Zn	As、Ba、Ca、Cd、Co、Hg、Ni、Pb、Sn、V、Zn	Pb、Cd、Sn

N/A: 不适用

参考文献

- [1] Jin GY, Wang CM, Mo QP. Simultaneous determination of 5 kinds of antioxidants in drug plastic packaging materials by HPLC[J]. *Chin Med Pharm* (中国医药科学), 2018, 8(17): 62–65.
- [2] Zhang WH. Study on compatibility of new type compound amino acids injection and packaging materials (新型复方氨基酸注射液的内包装材料相容性研究) [D]. Beijing University of Chemical Technology, 2016.
- [3] Zhang Y, Yuan Q, Jiang M, et al. Research progress in toxicity and detection methods of phthalic acid esters[J]. *Environ Chem* (环境化学), 2019, 38(5): 1035–1046.
- [4] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products[EB/OL]. [2012-12-21]. <https://www.fda.gov/media/83029/download>.
- [5] China Food and Drug Administration. YBB00142002 Guideline of Evaluating Compatibility between Pharmaceutical Packaging and Pharmaceuticals (药品包装材料与药物相容性试验指导原则) [S]. 2002; 72–74.
- [6] China Food and Drug Administration. Regulations on immediate package materials and containers of drugs. (直接接触药品的包装材料和容器管理办法) [EB/OL]. [2004-07-20]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24499.html>.
- [7] China Food and Drug Administration. Technical Guidelines for the Research on the Compatibility of Chemical Medicine Injection and Glass Packing Container (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) [S]. 2015.
- [8] Chinese Pharmacopoeia Commission. *Chinese Pharmacopoeia: part 4* (中华人民共和国药典: 四部) [S]. Beijing: China Medical Science Press, 2015; 413–416.
- [9] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. container closure systems for packaging human drugs and biologics [EB/OL]. [1999-05-01]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070551.pdf>.
- [10] United States Pharmacopoeia Convention. *United States Pharmacopoeia* 40 [S]. United States Pharmacopoeia Convention, 2017; 541–554.
- [11] European Medicines Agency. Guideline on plastic immediate packaging materials [EB/OL]. [2005-05-19]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003448.pdf.
- [12] European Directorate for the Quality of Medicines. *European Pharmacopoeia* 9.0 [S]. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, 2017; 390–430.
- [13] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. *The Japanese Pharmacopoeia* 17 [S]. Ministry of Health, Labour and Welfare, 2016; 166–179.
- [14] Jenke D, Odudu A, Poss M. The effect of solvent polarity on the accumulation of leachables from pharmaceutical product containers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 27(2/3): 133–142.
- [15] Jenke DR, Story J, Lalani R. Extractables/leachables from plastic tubing used in product manufacturing [J]. *Int J Pharm*, 2006, 315(1/2): 75–92.
- [16] Jenke DR, Stults CL, Paskiet DM, et al. Materials in manufacturing and packaging systems as sources of elemental impurities in packaged drug products: a literature review [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2015, 69(1): 1–48.
- [17] Green S, Bai S, Cheatham M, et al. Determination of antioxidants in polyolefins using total dissolution methodology followed by RPLC [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33(22): 3455–3462.
- [18] Stults CL, Ansell JM, Shaw AJ, et al. Evaluation of extractables in processed and unprocessed polymer materials used for pharmaceutical applications [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2015, 16(1): 150–164.
- [19] Gao Y, Allison N. Extractables and leachables issues with the application of single use technology in the biopharmaceutical industry [J]. *J Chem Technol Biot*, 2016, 91(2): 289–295.
- [20] Lin HJ, Wu Y, Zhang YL. Extraction and determination of DBP degraded from Irgafos 168 in three-layer co-extrusion film for infusion bag [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2014, 45(7): 677–680.
- [21] Li Y, Sun HM, Zhang X. Determination of antioxidants in plastic infusion packaging materials and containers and the migration to injections [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2016, 51(19): 1699–1705.
- [22] Wang F, Li Y, Sun HM. Migration studies on the additives of polypropylene infusion bottle [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2012, 32(3): 414–415.
- [23] Liu QP. Research of ambroxol hydrochloride glucose infusion packed by multi-layer co-extruded injection film (多层共挤膜输液袋盐酸氨溴索葡萄糖注射液的研究) [D]. Tianjin University, 2016.
- [24] Zhao X, He X, Sun HM. Study on the migration of residual styrene to injection from three-layer co-extrusion bags [J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2014, 28(8): 835–838.
- [25] Liu XH, Yin H, Yan F, et al. Compatibility of pre-filled syringes with pharmaceutical products [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学), 2016, 47(3): 275–281.
- [26] Bao Y, Geng Z, Yuan WX, et al. Adsorption of urapidil by urapidil injection and urapidil hydrochloride injection packaging materials [J]. *Pharm J Chin PLA* (解放军药学报), 2017, 33(5): 448–450.