

# 从药典视角谈构建中国药包材标准体系的建议

王丹丹, 俞辉\* (浙江省食品药品检验研究院, 浙江省药品接触材料质量控制重点实验室, 杭州 310052)

**摘要:** 中国药典 2015 年版首次收录了药包材标准, 中国药典 2020 年版又收录了 16 种药包材检测方法, 自此中国药典的中药包材标准体系已初步搭建。本文从药典视角出发, 结合中国药包材管理现状, 谈下一步中国药包材标准体系发展方向, 为中国药典中药包材标准体系的构建提供帮助。

**关键词:** 药包材; 标准; 中国药典 2020 年版

中图分类号: R97 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)05-0537-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.05.005

引用本文: 王丹丹, 俞辉. 从药典视角谈构建中国药包材标准体系的建议[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(5): 537-540.

## Suggestions on Construction of Standard System of Drug Packaging Materials in China from the Perspective of Pharmacopoeia

WANG Dandan, YU Hui\* (Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Key Laboratory of Drug Contacting Materials Quality Control of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, China)

**ABSTRACT:** The Chinese Pharmacopoeia (ChP) 2015 Edition began to include drug packaging materials standards and the of ChP 2020 Edition contained 16 kinds of detection methods for drug packaging materials. Since then, the standard system of drug packaging materials in ChP has been initially established. From the perspective of pharmacopoeia, as well as the current situation of drug packaging materials management in China, this paper discuss the development direction of drug packaging materials standard system in China in future, and provide help for the construction of drug packaging materials standard system in ChP.

**KEYWORDS:** drug packaging materials; standard; Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition

直接接触药品包装材料和容器(简称“药包材”)是药品不可或缺的一部分<sup>[1-2]</sup>, 其保护性、功能性等属性, 对保障药品安全有效便利具有重要作用。加强药包材质量管理, 才能保证药品安全有效, 进而保障人民生命健康。

药包材从材质上看, 涵盖范围很广, 一般包含塑料、玻璃、橡胶、金属四大类; 从用途和形制上看, 分为口服塑料瓶、输液瓶、注射剂瓶、安瓿、胶塞、垫片、复合膜、硬片等<sup>[3]547-548</sup>。在中国, 药包材生产、销售、监管等环节遵循的法定标准是国家药包材标准(简称“YBB 标准”)。2015 年前, 药包材管理实行注册审批制, 由药包材企业申报注册资料, 取得注册证后即可供药品生产企业使用。随着《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44 号)、《国家食品药品监督管理总局关于药品注册审评审批若干政策的公告》(2015 年第 230 号)贯彻实施, 中国药包材管理开始实行关联审评审批制。关联审评审批制度下, 药包材生产企业在平台进

行资料登记备案, 药品注册人申请制剂注册时, 与使用的药包材平台登记资料关联, 国家药品审评机构将药包材与制剂一并审评审批。在此背景下, 研发和生产企业需从制剂角度考察药包材对其影响, 并制定科学合理的药包材质量标准, 研究药包材和药品相互影响, 进而保障药品质量安全<sup>[4]</sup>。

众所周知, 中国药典处于国家药品标准核心地位, 是药品生产、经营、使用及监督管理等各环节必须共同遵守的强制性技术准则和法定依据, 是具有国家法律效力的药品法典<sup>[5]</sup>。虽然 YBB 标准由国家药典委员会审定, 但一直未载入中国药典。中国药典 2015 年版首次新增 9621〈药包材通用技术要求指导原则〉和 9622〈药用玻璃材料和容器指导原则〉2 个药包材标准<sup>[6]</sup>。中国药典 2020 年版又新增 16 种常用药包材检测方法<sup>[3]374-390</sup>。药包材标准进入药典, 在行业内肯定了药包材是药品重要组成部分。将药包材质量管理融入到药品监管体系中, 形成完整的一套药品质量标准体

作者简介: 王丹丹, 女, 博士, 副主任药师 Tel: (0571)87180327  
药师 Tel: (0571)86456586 E-mail: ybc@zjyj.org.cn

E-mail: bailifenlan2009@126.com

\*通信作者: 俞辉, 男, 主任

系,有助于推动中国药品质量提高,促进医药产业健康发展。

本文借中国药典 2020 年版实施之际,从药典视角浅谈构建中国药包材标准体系的建议。

## 1 与国际接轨,引领世界先进水平

中国对药包材的关注起步很早。1985 年第一版《药品管理法》中第六章已经把药品包装写进法规。紧接着 20 世纪 90 年代初,原国家医药管理局初步在上海、浙江和山东成立了药包材检验机构,开始药包材的检验和研究。2001 年第二版《药品管理法》中明确规定药品生产企业不得使用未经批准的直接接触药品的包装材料和容器。2004 年 6 月 18 日,原国家食品药品监督管理局颁布 13 号令,公布并实施《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》,加强对药包材的监督管理。为有效控制药包材的质量,原国家食药监总局在 2002 年—2005 年陆续颁布药包材国家标准共 6 辑,收载药包材品种标准、测定方法、指导原则共 130 个。在过去的 20 多年中,国家药包材标准无疑在药包材质量控制方面起到了举足轻重的作用,推动了中国药包材行业的健康发展。

国外药包材管理模式和中国不同。例如美国食品药品监督管理局(FDA)实行药品主控文件(DMF)备案管理模式。关联审评审批制度的实施,意味着中国的药品注册制度与国外接轨。美国药典(USP)、欧洲药典(EP)<sup>[7]</sup>和日本药局方(JP)<sup>[8]</sup>很早就收载有药包材标准,但由于药包材管理模式不同,国外药典和中国药包材标准在收载方式、质控项目和测试方法等方面差异较大。主要体现在:

①USP 和 EP 涉及药包材内容篇幅章节较多,USP 以章节设置包材标准,EP 在“3.1 容器用材料”和“3.2 容器”2 个部分将材料和容器分开收载,JP 在第 7 章对玻璃、塑料、橡胶试验方法进行规定,中国药典自 2015 年版开始首次将药包材通则收载入药典,2020 年版又收载了 16 种常见药包材测定方法;②USP 注重生物试验测试,EP 注重对材料进行控制,JP 注重输液包装的质量控制,中国药典 2020 年版收载的是 2 个指导原则和 16 种测定法。近年来,欧、美、日药典收载的药包材内容深度融合,特别是 USP 借鉴 EP 增加了很多材料中抗氧化剂等添加剂的含量控制。USP 更新非常迅速,不仅增加了许多新材料的质量控制内容,还制修订玻璃脱片、提取迁移研究和包装完整性泄

露测试等章节<sup>[9]</sup>,引领药包材研究方向。随着关联审评审批制度改革,中国也在药包材监管方面取得了突飞猛进的进步,一系列政策、指导原则等相继出台,对药包材的管理也更严格。但不得不承认,中国对药包材研究还处于摸索阶段,虽然借鉴了很多先进经验,药包材质量也日益提高,但药包材研究的创新性和科学性还不够,国内药包材在高端产品研发水平方面还有待提高。在制度改革的大背景下,以药品上市许可持有人为责任主体的关联审评审批制度必然会加快药包材自我提升和自主创新。中国药包材企业必须开拓视野,对标对表,以国际视角审视产品质量并不断升级。中国药品监管部门需要建立以制剂安全为导向的药包材监管体系,调动企业自主研发积极性,建立科学严谨的质量标准,以标准促进技术创新,以技术带动标准进步,引领世界先进水平。

## 2 结合中国药包材现状,制定具有中国特色药包材标准体系

过去的 20 多年间在药包材注册行政审批制度下,药包材按品种注册。YBB 标准非常适合行政审批的要求,很大程度上控制了药包材质量,但也发现其存在一系列局限性,例如在早期工艺不成熟的情况下,为控制产品质量,玻璃标准对物理参数控制较多,但随着工艺的改进,物理参数项目完全可以由企业放行,不需要定入标准。就目前药包材标准体系现状,结合中国药典凡例、通用技术要求、各论各司其职的框架,建议具体从以下几个方面构建中国药典中药包材标准体系。

### 2.1 三位一体全方位多角度衔接

中国药典凡例、通用技术要求、品种正文 3 部分内容各司其职,环环相扣,形成整套标准体系。药包材标准载入中国药典,首先要符合凡例规定的基本要求。YBB 标准虽然参照中国药典凡例规定和格式编排,但由于当时情况的急迫性,标准制定比较仓促,有些和中国药典要求不一致。例如三氧化二硼测定法中,供试品“研磨至细粉(颗粒度应 $<100\ \mu\text{m}$ )”,与凡例中规定细粉“指能全部过五号筛,并含能通过六号筛不少于 95%的粉末”不符合。还比如 YBB 标准中品种项下“红外光谱”测定项目,规定样品“红外光谱应与对照图谱基本一致”,但对照图谱并没有官方提供,让标准使用者无法实操。还比如复合膜材(复合膜、复合硬片等)品种项下“溶剂残留量”项目,如何与中国

药典中“残留溶剂测定法”衔接而不冲突，也是需要首先考虑的问题。药包材标准与中国药典只有全方位多角度达到无缝连接、深度融合，才能使中国药典浑然一体，和谐统一。

## 2.2 循序渐进搭框架分步走收录

按照“技术和方法先行”的收录原则，中国药典已成功收载 2 个通则和 16 种药包材检测方法，成功搭建了药包材标准体系框架。上层建筑搭建好之后，如何充实体系内容，是下一步重点考虑的问题。在中国药典通用技术要求和品种标准收载板块，本文对药包材标准体系建立有以下建议。

### 2.2.1 通用技术要求板块

药包材按材质主要分为塑料、玻璃、橡胶、金属 4 类。中国药典已收载 9621〈药包材通用要求指导原则〉和 9622〈药用玻璃材料和容器指导原则〉。其他材质的通则，比如药用塑料材料和容器指导原则、药用橡胶密封件指导原则、药用金属材料和容器指导原则，需尽快制定，使药包材内容更丰富和全面。

药包材产品除满足最基本的产品标准外，还需满足容器包装系统适用性、密封完整性、材料自身稳定性和药品相容性等技术要求。随着药品关联审评审批制度的实施，国家药品审评中心已陆续发布了相关技术支持性指导原则，包括《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究指导原则(试行)》《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》《化学药品注射剂与玻璃包装相容性指导原则》《化学药品注射剂包装密封性研究技术指南》《化学药品注射剂生产所用塑料组件系统相容性研究技术指南》等。作为药品和药包材技术研究不可或缺的技术指导要求，载入中国药典，将夯实药包材研究基础，提升药品安全有效性。

16 种药包材测定方法已载入中国药典 2020 年版，包括玻璃容器(〈4001〉、〈4003〉、〈4006〉、〈4009〉)、红外光谱和密度鉴别(〈4002〉、〈4012〉)、水蒸气透过量 and 氧气透过量阻隔性能(〈4007〉、〈4010〉)、物理机械性能(〈4004〉、〈4005〉、〈4008〉、〈4015〉、〈4016〉)和生物安全性能(〈4011〉、〈4013〉、〈4014〉)测试方法。其他测定方法例如乙醛测定法、氯乙烯单体测定法、偏二氯乙烯单体测定法等常用测定方法，还需进一步提高后，尽快收载入中国药典，使药包材标准更加完善统一。

### 2.2.2 品种正文板块

YBB 标准中药包材品种标准还不完善，亟需整合提高之后才能收录到中国药典。例如相同给药途径、同类材质药包材品种标准中重复内容太多，这些品种标准可以合并成一个总的标准；有些项目及限度指标对产品质量控制意义不大，可以考虑删除或者修订；一些常见产品例如常用的冷冻干燥胶塞没有国家药包材标准，很多企业自己制定质量标准，且质量标准参差不齐，限度指标不统一，可以考虑随着市场需求新增相应国家药包材标准。

品种正文标准的收载建议采用以下原则：①坚持以制剂风险为中心，根据剂型和给药途径对药包材采取风险等级管理。高风险药包材采取风险点管理，例如将影响药物质量的密封性、不溶性微粒、热原、细菌内毒素等关键质量参数纳入注射剂用胶塞、聚丙烯输液瓶、多层共挤输液用袋标准中，保证包装容器对药物的安全、有效。低风险药包材建议由企业按照工艺要求，制定合理的物理技术参数工艺放行即可，不用列入标准中，例如对于药用复合膜中的热合强度中的热合条件，药品生产企业在实际生产工艺中对热合温度、压力、时间进行工艺参数优化和验证后，在后续生产中采取工艺参数放行，无需定入药包材质量标准。②加强药包材全过程控制。药包材质量标准必须涵盖原料、加工工艺、成品、运输使用和包装储存等全过程的控制。③加强化学安全指标控制。相比国外药典中药包材控制指标，YBB 标准中与使用者相关的物理控制指标，比如规格尺寸、满口容量等项目较多，化学安全性指标比如添加剂浸出量等规定略显不足。新标准修订需加强化学安全性指标控制方面的内容。

## 3 总结

药品安全是建设健康中国、保障人民对美好生活向往的重要内容。提高药包材质量安全水平，对全面建成小康社会具有重大意义。随着医药产业蓬勃向上发展，药包材已从满足基本保护性要求，上升到了谋求创新的高质量发展阶段，新材料、新包装形式将层出不穷，药包材标准体系的构建也将迎来越来越多的挑战。中国药典需不断满足新形势的要求，以强化药品全生命周期为重点，管理推进科学监管为抓手，不断完善药包材标准体系建设，进而保障人民群众的用药安全有效。

## REFERENCES

- [1] WANG D D, JIN H, YU H, et al. Introduction and comparison of foreign and Chinese standards of pharmaceutical packing materials[J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2013, 14(3): 212-214.
- [2] QIAN J Y, LIU B Y, YU Z. Suggestions to Chinese manufactures of pharmaceutical packing materials under the policy of associated evaluation[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2020, 29(9): 972-977.
- [3] 中国药典. 四部[S]. 2020: 547-548, 374-390.
- [4] LI X F, WU H, ZHU J, et al. Regulatory strategies for day-to-day supervision on active pharmaceutical ingredients, pharmaceutical excipients and packaging materials under the new situation[J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2019, 40(7): 6-9, 22.
- [5] CHEN L, KANG X B, SONG Z H, et al. Standard system of the pharmaceutical excipients and packaging materials in the Chinese Pharmacopoeia 2020[J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2020, 21(4): 307-312.
- [6] 中国药典. 四部[S]. 2015: 413-416.
- [7] EP. 10.0. Vol I [S]. 2019.
- [8] JP. 17[S]. 2017.
- [9] USP(43)-NF(38). 〈1660〉, 〈1663〉, 〈1664〉, 〈1207〉[S]. 2020.

收稿日期: 2020-12-09

(本文责编: 李艳芳)

中国现代应用药理学  
http://www.chinjmap.com