



药品包装及容器材料选用及检测
-- 1. 滴眼液用包装材料与容器



一、滴眼液用包装的特点

滴眼液相较于其他剂型有其特殊性，主要表现为滴眼液通常为患者自主使用，且通过滴数作为使用剂量，因此滴眼液包装装置应保证临床使用方便及使用过程的安全。滴眼液包装通过工艺和结构的不断改进以满足临床需求及符合药品监管要求。

一、滴眼液用包装的特点

滴眼液(eyedrops)是最常用的眼药剂型，通常滴入眼结膜囊内,是由原料药与适宜辅料制成的供滴入眼内的无菌液体制剂。

滴眼液根据每个容器装量不同可分为单剂量和多剂量。

- 单剂量包装规格通常小于1mL,不超过10mL。
- 多剂量包装根据使用过程中对药液的无菌保障方式，多剂量可以分为两种，一种是在药液中添加抑菌剂，另一种不添加抑菌剂而依靠阻菌包装系统保证开启后的无菌性。滴眼液包装容器应无菌、不易破裂，其透明度应不影响可见异物检查,如果滴眼液包装的透明度不足以支持对产品直接进行可见异物检查时，可以将药液转移至透明度足够好的容器中进行可见异物检查。滴眼液的包装容器有玻璃和塑料。



一、滴眼液用包装的特点

1953年，爱尔康制药公司(Alcon Laboratories)的鲍勃·亚历山大(Bob Alexander)在美国得克萨斯州与当地的一名医生共同研制了塑料滴眼液瓶(Drop-Tainer)并申请了专利，从此滴眼液包装由玻璃转向塑料，**目前塑料包装成为眼科用产品的标准包装形式。**

一、滴眼液用包装的特点

目前滴眼液均为无菌制剂，欧美药典更早时候就要求滴眼液应为无菌制剂。

表 7-1 滴眼液用包装的比较

评价项目	塑 料	玻 璃
制剂无菌性	易实现	易实现
包装系统完整性	易实现	较难
包装系统透明性	中等	好
包装系统浸出物	易控制	橡胶部分难控制
对制剂成分的吸附	有	有
包装运输、储存过程破损性	不易	易破损
使用方式挤出方式	瓶身挤压	顶部挤压
工艺清洗	不用清洗	需要清洗
容器无菌性实现	化学灭菌等	橡胶湿热灭菌、玻璃干热灭菌
临床使用安全性	安全	不易控制
附加功能	易拓展	无法增加

二、滴眼液用包装的组成

滴眼液用包装根据容量不同可分为单剂量和多剂量。多剂量滴眼液用包装根据组件不同可分为瓶身、瓶嘴和瓶盖(图7-2)。

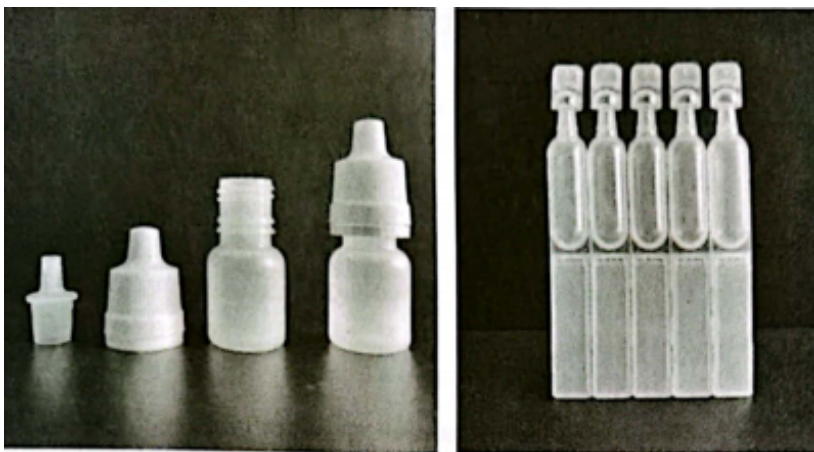


图 7-2 滴眼液用包装组件示例图





二、滴眼液用包装的组成

不同组件使用的材质分别为：

- (1) **瓶身**：通常使用聚丙烯、低密度聚乙烯材料。瓶身可以添加色母料。
- (2) **瓶嘴**：通常使用低密度聚乙烯材料。
- (3) **瓶盖**：通常使用聚丙烯、高密度聚乙烯材料。瓶盖通常可添加二氧化钛、色母料。



三、滴眼液用包装材料的选择

基于质量源于设计的理念，滴眼液用包装系统材料、组成、包装组件应按照设计要求，对粒料、包装组件从安全性、相容性、保护性、功能性等模块进行全面研究和评估。滴眼液生产企业针对首次使用的包装材料应对所使用粒料、组件材料的表征和添加成分进行识别并进行提取物验证。对可能影响药品安全性的特定物质进行控制，根据相容性研究结果规定限度要求，必要时应在标准中进行控制。根据相容性研究、生物学评价结果，在质量协议、内控质量标准中设置生物检查项目和限度要求。企业应对系统进行完整性、密封性等评价，包括优化工艺参数及运输、储存过程对完整性、密封性的影响，采用适宜的方法进行检查，确定合格标准、警戒限度(线)。



三、滴眼液用包装材料的选择

1、滴眼液用包装的常用材料：

滴眼液作为高风险制剂，其常用的包装材料欧美药典均有具体规定，目前纳入的材料为聚丙烯和低密度聚乙烯。



三、滴眼液用包装材料的选择

2、滴眼液用包装的表征方法：

物理表征、化学表征和生物表征。

(一) 物理表征

滴眼液用包装材料表征项目和试验方法见表7-2，相关塑料牌号数值来源于各材料生产商公开资料。

三、滴眼液用包装材料的选择

表 7-2 滴眼液用包装材料物理表征项目和试验方法

项目名称	单位	聚乙烯			聚丙烯		试验方法 参考标准
		3020D	DMD A8008	DFD A7042	Purell RP270G	1024	
熔融指数	g/10min	0.3	7.0	2.0	1.8	1.8	GB/T 3682; ASTM D 1238—98; ISO 1133
熔点	℃	114	130	107		164~ 170	《中国药典》四部 (0661), ISO 11357 - 1/-3
密度	g/cm ³	0.927	0.96	0.92	0.9	0.91	GB/T1033.1;《中国药 典》四部(4012) ISO 1183, ASTM D 1505
热变形温度	℃			70		122	GB/T 1634—2004; ISO 75, ASTM D648
软化点温度	℃	102			135	155	ISO 306, ASTM D 1525
洛氏硬度	R				45	110	GB/T 3398; ISO 2039, ASTM D785
拉伸强度与 伸长率	kg/cm ² 与%	13/ 300	20/ 600	12/ 633	27/ 1 000	400/200	GB/T 1040; ISO 527

注：实例牌号仅为示例,并不代表滴眼液用包装可以采用该牌号。

三、滴眼液用包装材料的选择

(二) 化学表征

医药用塑料包装材料特别关注化学表征，它是相容性研究中可提取的基础数据，为此各国药品监管部门通过标准规定的形式固化这些项目和要求，欧美药典中关注的化学表征主要有红外光谱、总有机碳、密度、熔点(与物理表征重复但是提供了限度变化范围)、添加剂成分、溶出物(包含可提取金属元素)等。

(1)滴眼液用包装材料如聚丙烯、低密度聚乙烯要求应符合《欧洲药典》第10.0版3.1.6、3.1.5相关内容(表7-3)。

(2)滴眼液用无添加剂低密度聚乙烯要求应符合《欧洲药典》第10.0版3.1.4节相关内容。



三、滴眼液用包装材料的选择

(三) 生物学表征

生物学表征是医药用塑料包装材料与工业用材料的主要区别项目之一，而且是评价直接接触药包材的基础指标。目前，滴眼液用塑料包装材料比较完整的评价项目和限度要求应符合《美国药典》第43版(88)规定，滴眼液用包装材料评价结果应符合生物学评价VI级。

三、滴眼液用包装材料的选择

表 7-3 滴眼液用包装材料聚丙烯、低密度聚乙烯要求

序号	名称	CAS号	限度要求 ^①	备注 ^②
1	2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚	[128-37-0]	不超过 0.125%	塑料添加剂 07
2	3-(1,1-二甲基乙基)-β-[3-(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-4-羟基-β-甲基苯甲酸-1,2-亚乙基酯	[32509-66-3]	不超过 0.3%	塑料添加剂 08
3	四[3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸]季戊四醇酯	[6683-19-8]	不超过 0.3%	塑料添加剂 09
4	1,3,5-三甲基-2,4,6-三(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)苯	[1709-70-2]	不超过 0.3%	塑料添加剂 10
5	3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸正十八醇酯	[2082-79-3]	不超过 0.3%	塑料添加剂 11
6	三(2,4-二叔丁基苯基)亚磷酸酯	[31570-04-4]	不超过 0.3%	塑料添加剂 12
7	1,3,5-三(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-S-三嗪-2,4,6-[1H,3H,5H]三酮	[27676-62-6]	不超过 0.3%	塑料添加剂 13
8	2,2'-(十八烷基氧)-5,5'-螺[1,3,2-二氧亚磷酸酯]	[3806-34-6]	不超过 0.3%	塑料添加剂 14

序号	名称	CAS号	限度要求	备注
9	1,1'-二(十八烷基)二硫化物	[2500-88-1]	不超过 0.3%	塑料添加剂 15
10	二(十二烷基)3,3'-硫代二丙酸盐	[123-28-4]	不超过 0.3%	塑料添加剂 16
11	二(十八烷基)3,3'-硫代二丙酸盐	[693-36-7]	不超过 0.3%	塑料添加剂 17
12	四(2,4-二叔丁基酚)-4,4-联苯基二亚磷酸酯	[119345-01-6]	不超过 0.1%	塑料添加剂 18
13	硬脂酸	[57-11-4]	不超过 0.5%	塑料添加剂 19
14	烷基酰胺	[05518-18-3]/[00110-30-5]	不超过 0.5%	塑料添加剂 03
15	油酸酰胺	[301-02-0]	不超过 0.5%	塑料添加剂 20
16	芥酸酰胺	[112-84-5]	不超过 0.5%	塑料添加剂 21
17	聚丁二酸(4-羟基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶乙醇)酯	[65447-77-0]	不超过 0.3%	塑料添加剂 22
18	水化碳酸氢氧化镁铝	—	不超过 0.5%	—
19	硅铝酸钠	—	不超过 0.5%	—
20	二氧化硅	—	不超过 0.5%	—
21	苯甲酸钠	—	不超过 0.5%	—
22	脂肪酸酯或盐	—	不超过 0.5%	—

23	磷酸钠	—	不超过 0.5%	—
24	液体石蜡	—	不超过 0.5%	—
25	氧化锌	—	不超过 0.5%	—
26	滑石粉	—	不超过 0.5%	—
27	氧化镁	—	不超过 0.2%	—
28	可提取铝	—	不超过 1 mg/L	—
29	可提取铬	—	不超过 0.05 mg/L	—
30	可提取钛	—	不超过 1 mg/L	—
31	可提取钒	—	不超过 0.1 mg/L	—
32	可提取锌	—	不超过 1 mg/L	—
33	可提取锆	—	不超过 0.1 mg/L	—

① 每种粒料中添加抗氧剂的种类不能超过 3 种,总量不得超过 0.3%。
 ② 资料来源:摘自《欧洲药典》第 10 版 3.1.5 节。



三、滴眼液用包装材料的选择

3、滴眼液用包装材料与容器的相容性研究：

与口服制剂相比，吸入气雾剂或喷雾剂、注射液或注射用混悬液、**眼用溶液或混悬液**、鼻吸入气雾剂或喷雾剂等制剂，**由于给药后将直接接触人体组织或进入血液系统，被认为是风险程度较高的品种**。基于滴眼液为高风险制剂，在选择使用相关包装材料时要**按照相关要求**进行实验和评估后开展相容性研究，考察制剂与包装组件发生相互作用的可能性及评估由此可能产生的安全性风险的结果，**按照相关要求**进行试验和评估。



三、滴眼液用包装材料的选择

滴眼液用包装材料的相容性研究目前国内外药品监管部门尚未出台相关研究指导原则，但滴眼剂生产工序、药品配方等诸多方面与化学注射剂相同，可以参照 **《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)》** 开展研究和评估。



三、滴眼液用包装材料的选择

药物与包装材料、容器相容性研究主要分为以下**6个步骤**。

- (1) 确定直接接触药品的包装组件(测试用组件以最终产品为宜)。
- (2) 了解或分析包装组件材料的组成、催化剂、添加剂等材料信息，以及包装组件与药品的接触方式和接触条件、生产工艺过程(包括加工工艺)。
- (3) 分别针对包装组件所采用的不同包装材料进行提取研究。
- (4) 进行制剂与包装材料的相互作用研究，包括迁移试验和吸附试验。
- (5) 对可提取物或制剂中的浸出物进行安全性评估。
- (6) 对药物与所用包装材料的相容性进行总结，得出包装系统是否适用于药品的结论。



三、滴眼液用包装材料的选择

在相容性研究中，提取研究的难度最大。提取研究指采用适宜的溶剂，在较剧烈的条件下，对包装组件材料进行的提取试验。提取溶剂通常选择与制剂相同或相似的理化性质，如pH、极性和离子强度等；提取条件一般根据产品的实际使用情况，通过提高温度或延长提取时间的方式尽可能多地提取出包装材料中的可提取物；同时，还应注意提取比例即材料的表面积(或重量)与溶剂的体积比。



三、滴眼液用包装材料的选择

分析测试方法通常采用顶空-气相色谱-质谱联用法、气相色谱-质谱法、液质色谱-质谱法、电感耦合等离子体质谱法等，根据产品的实际使用情况和毒理阈值建立合理的分析阈值。因为可提取物的种类繁多，利用这些分析手段是希望将所有提取出来的化学物质都鉴定出来，所以在化学报告中避免出现未知的化学物质是很重要的。如果报告中列出了未知的化学物质，那么监管机构将可能要求完成完整化学物质的鉴定。

滴眼液用包装材料不仅可以吸附药品，而且可以吸附多剂量滴眼液的抑菌剂辅料，在稳定性研究中应关注抑菌剂的情况。

三、滴眼液用包装材料的选择

4、滴眼液用包装的关键质量项目与控制方法：

滴眼液用单剂量包装采用吹灌封工艺，中间控制通常为在线监测，各生产设备应经过3Q验证。

下面介绍滴眼液用包装容器(包括瓶身、瓶嘴、瓶盖)关键质量项目与控制方法。

1.外观 质量标准中应明确检验数量及可接受质量水平，采用目测法进行检验。外观应厚薄均匀，表面光洁，色泽均匀，无凹凸点，容器、瓶嘴内壁光洁，无易脱落物。容器瓶口、瓶盖螺纹清晰、光滑。

2.鉴别 主要控制项目为红外光谱鉴别项、密度，各组件应符合设计要求和质量协议的检验频次。

3.密封性 质量协议应明确检验数量及可接受质量水平。

(1) 在扭矩为55~80N·cm条件下，瓶口与瓶盖均应配合适宜，不得划牙。

(2) 先打开瓶盖去除防盗圈(如有),将容器、瓶嘴组合后，旋紧瓶盖(用测力扳手将瓶与盖旋紧，扭矩为55~80N·cm),纸与带有抽气装置的容器内加挡板，用水浸没，抽真空到真空度为20kPa,维持2min,瓶内不得有进水或冒泡现象。

三、滴眼液用包装材料的选择

4.可见异物 将容器、瓶嘴组合后，加氯化钠溶液至标示容量，旋紧瓶盖，振摇1min,照可见异物检查法[《中国药典》(2020年版)四部通则0904]进行检查，应符合规定。

5.炽灼残渣 分别取容器、瓶嘴、瓶盖2g,缓缓炽灼至完全炭化，放冷；加硫酸0.5~1mL使其湿润，低温加热至硫酸蒸气除尽后，在700~800℃条件下炽灼至恒重，遗留残渣不得过0.1%。含遮光剂的炽灼残渣不得过3.0%。

6.正己烷不挥发物 除质量协议另有规定外，分别取容器，瓶嘴5.0 g,剪成2cm×0.3 cm小片，置圆底烧瓶，精密加入正己烷50mL,加热回流4h,冰浴冷却后过滤，取滤液转移至已恒重的蒸发皿中，在水浴上蒸干后，置105℃干燥2h,称重，并用空白溶液校正，不得超过60.0 mg。



三、滴眼液用包装材料的选择

7.脱色试验 仅适用于着色瓶。取3个容器，每个容器取内表面积为 50cm^2 的某部分，剪成 $2\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 小片，分置于3个具塞锥形瓶中，分别加入4%乙酸溶液50mL($60^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$)、65%乙醇溶液50mL($25^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$)、正己烷($25^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$)50mL浸泡2h，以同批4%乙酸溶液、65%乙醇溶液、正己烷为空白溶液，浸泡液颜色不得深于空白溶液。

三、滴眼液用包装材料的选择

8.溶出物 按要求制备供试液。

(1) 瓶身：取本品平整部分，并将其剪成 $3\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 的小块，置500mL具塞锥形瓶中，用水振荡洗涤后，弃去洗液。于 $30\sim 40^{\circ}\text{C}$ 干燥后，按内表面积 3cm^2 加1mL的比例加入实验用水，密塞，于 $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 保存24h,取出，放冷至室温，即得供试液。以同批水为空白溶液。

(2) 瓶盖：取本品，置500mL具塞锥形瓶中，用水振荡洗涤后，弃去洗液。于 $30\sim 40^{\circ}\text{C}$ 干燥后，按0.2g加1mL的比例加入实验用水，密塞，于 $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 保存24h,取出，放冷至室温，即得供试液。以同批水为空白溶液。

(3) 瓶嘴：取本品，置500mL具塞锥形瓶中，用水振荡洗涤后，弃去洗液。于 $30\sim 40^{\circ}\text{C}$ 干燥后，按0.2g加1mL的比例加入实验用水，密塞，于 $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 保存24h,取出，放冷至室温，即得供试液。以同批水为空白溶液。

溶出物的试验项目有澄清度、颜色、pH变化值、吸光度、易氧化物、重金属、不挥发物。



三、滴眼液用包装材料的选择

9.滴出量 将容器、瓶嘴组合后，瓶嘴浸入装有0.9%氯化钠溶液烧杯，吸入溶液至规格装量，取出擦干瓶口，先弃去前10滴，然后均匀收集50滴(10滴/分),测定体积。计算平均滴出量，应为 $0.05 \text{ mL} \pm 0.01 \text{ mL}$ 。

10.环氧乙烷残留量 适用于经环氧乙烷灭菌的组件，采用残留溶剂测定法第一法[《中国药典》(2020年版)四部通则0861]测定，根据风险评估结论设置限度。



三、滴眼液用包装材料的选择

5、滴眼液用包装的密封完整性：

药品包装密封完整性(container closure integrity)指包装系统能够防止内容物损失，阻止微生物及有害气体或其他物质的进入，从而保证药品长期符合安全与质量要求的能力，适用的范围为无菌药品包装系统。

在滴眼液的整个生命周期中，需要证明容器密封完整性并确保容器密封系统的完整性，所以完整性应从设计开始。生产过程使用的模具尺寸及各加工工艺参数应能有效地进行监控，并确保生产整体容器密闭系统所需的工艺参数得以持续保持一致。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/487054126201006153>