

· 质量管理 ·

专栏：药品包装材料的监管与质控

国家药包材标准物质的发展现状与展望

韩小旭, 赵霞*, 杨会英, 孙会敏* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的：介绍国家药包材标准物质的发展历程、现状，探究我国药包材标准物质的发展方向。方法：通过分析比对的方法，总结国家药包材标准物质现存的问题，为药包材标准物质的发展提出合理化建议。结果：国家药包材标准物质发布5年，在控制药包材质量和提升检测机构检验能力方面起到了很大的作用，但在覆盖面和推广度方面有待提高。结论：国家药包材标准物质是《中华人民共和国药典》2020年版和《国家药包材标准》2015年版顺利实施的重要保障，需进一步发挥药包材标准物质在国家标准中起到的“砝码”作用。目前所发行的药包材标准物质涵盖添加剂品种较少，各品类不能全覆盖，在实际检测中有局限性，亟待更多品种的研制与开发。

关键词：国家药品标准物质；药包材；化学对照品；物理对照物质；质量控制

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2022)09-0990-12

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.09.004

Development Status and Prospect of National Drug Packaging Material Reference Standards

Han Xiaoxu, Zhao Xia*, Yang Huiying, Sun Huimin* (National Institutes of Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To introduce the development history, current situation of national drug packaging material reference standards, and explore the development direction of reference standards for drug packaging materials in China. **Methods:** Through the analysis and comparison methods, the existing problems of the national drug packaging material reference standards were summarized, and the reasonable suggestions for the development of drug packaging material reference standards were put forward. **Results:** Since the release of the national drug packaging material reference standards 5 years ago, it has played a great role in controlling the quality of drug packaging materials and improving the inspection capabilities of testing institutions, while it needs to be improved in terms of coverage and promotion. **Conclusion:** The national drug packaging material reference standards are important guarantees for the smooth implementation of the 2020 edition of the "Chinese Pharmacopoeia" and the 2015 edition of "National Standard for Drug Packaging Materials". It is necessary to further play the role of "weight" in the national standards for the drug packaging material reference standards. The currently issued drug packaging material reference standards cover a small number of additives, and each

作者简介：韩小旭 Tel: (010) 67095095; E-mail: nifdc_hxx@126.com

通信作者：孙会敏 Tel: (010) 53852486; E-mail: sunhm@126.com

赵霞 Tel: (010) 67095095; E-mail: rayradix@126.com

category could not be fully covered. There are limitations in actual testing, and more varieties of research and development are urgently needed.

Keywords: national drug reference standards; drug packaging materials; chemical reference standards; physical reference standards; quality control

国家药品标准物质系指供国家药品标准中药品的物理、化学及生物学等测试用,具有确定的特性或量值,用于评价测量方法、给供试药品赋值或鉴别用的物质^[1]。标准物质是计量体系的重要组成部分,也是国家重要战略资源,发挥着“测量砝码”的重要作用^[2]。在生产检测和质量管理体系中,标准物质的应用也是不可或缺的主要环节^[3]。直接接触药品包装材料和容器(简称“药包材”)是药品中不可缺少的一部分,其良好的功能性、安全性、保护性和相容性,对于保障用药安全具有重大意义^[4],因此控制药包材质量变得尤为重要。药包材的质量控制离不开国家药包材标准物质的应用。国家药包材标准物质是用于校准测量仪器、评估测量过程、确定检测量值的“标尺”,是质量控制中的关键手段。

在国家药包材标准物质尚未推出前,药包材检测主要依据企业参考品或其他未经国家认证的标准物质,没有统一的标尺,从而出现测量数据缺乏可比性的问题。测量数据缺乏可比性则会导致药包材的关键质量控制项目难以发挥作用^[5]。例如,塑料类药包材的阻隔性能(包括气体透过量和水蒸气透过量)是质量控制的关键技术指标。药包材良好的阻隔性能对保障药品全生命周期的有效性、安全性和稳定性方面具有重要意义^[6]。然而,药用复合膜在历年的抽检过程中屡次出现阻隔性能不合格现象。2014年中国食品药品检定研究院(简称“中检院”)组织的塑料薄膜水蒸气透过量测定能力验证项目结果显示,参加实验室反馈的数据离散性大。不同方法测定结果间存在较大的差异,相同方法不同品牌仪器测定结果间也存在较大的差异^[7]。究其原因,组织者发现,缺少溯源一致的标准物质是问题的关键所在。

考虑到实际检测中存在的问题,中检院于2017年正式推出国家药包材标准物质,分为化学类和物理类两种。国家药包材标准物质的推出填补了我国药包材相关标准物质的空白,化学类药包材标

准物质为药包材的检验检测及与药物制剂间相容性研究提供了有利参考。物理类药包材标准物质的使用有效改善了实验数据的准确性及缺乏可比性、实验仪器结果溯源不一致的问题,提高了业内关键项目的质量控制水平。然而,与其他药品标准物质相比,药包材标准物质起步较晚,基础相对薄弱,物理对照物质的研制过程与其他药品标准物质有明显不同。我国与国外药包材标准物质相比还存在一定的差距。

本文通过将我国药包材标准物质与国外药包材标准物质的发展背景及现状进行对比,分析和探索我国药包材标准物质的现状和发展前景。

1 我国药包材标准物质的发展历程及现状

2015年10月,在原国家食品药品监督管理总局正式颁布《国家药包材标准》后,行业对药包材标准物质的需求越来越迫切,经过大量技术储备后,2017年中检院首次发行国家药包材标准物质,开创药包材领域标准物质新纪元。随后5年内,中检院持续发放药包材标准物质。截至目前,中检院共计发放药包材标准物质69种,包括42种化学类标准物质(化学对照品),27种物理类标准物质(物理对照物质),其中包括《中华人民共和国药典》2020年版涉及的15种药包材物理对照物质及《国家药包材标准》2015年版涉及的13种药包材标准物质^[8-9]。

1.1 药包材标准物质的研制流程

药包材标准物质的研制一般分为生产策划、样品采集与验收、样品分装、标定、包装、质量监测6个方面。首先,对标准物质的研制依据、预期用途、研制数量、研制方案进行考察评估,生产策划经专家讨论通过后方可进行后续研制工作。之后,采集并验收标准物质,以保证原料符合研制要求,必要时对原料进行提纯。根据所研制标准物质的理化性质及用途,确定分装规格,选择合适容器、适宜条件进行分装。标准物质的标定是整个研制过程的核心环节,必须保证标准物质具有符合要

求的均匀性及稳定性,一般采用多法联合定性验证化学结构,多法定量分析,确定特性量值^[10]。药包材化学对照品需要定值时,以质量平衡法确定其特性量值。药包材物理对照物质多用于分析检测系统适应性试验,关键指标结果常采用协作标定方法进行确定,并计算不确定度。标准物质完成标定后,对其进行包装,说明储存条件、使用范围、注意事项等。标准物质发放后,按照“先密后疏”的原则选择时间点进行质量监测活动,确保标准物质稳定且有效。

1.2 药包材化学对照品的技术要求及用途

药包材化学对照品的研制主要基于药包材与药物之间的相容性研究。《中华人民共和国药典》2020年版四部指导原则中9621药包材通用要求指导

原则指出,相容性研究是选择药包材的基础,药物制剂在选择药包材时必须进行药包材与药物的相容性研究^[11]。药包材对药物的相容性研究,包括药包材的提取和迁移,以及药包材对药品的吸附。在药包材提取和迁移试验中,重点关注包材配方中的添加剂、残留单体、小分子化合物、黏合剂、印刷物以及加工使用过程中产生的降解产物^[12-13]。如表1所示,目前中检院已发放的药包材化学对照品主要涉及药包材常用添加剂品种,如抗氧化剂、硫化剂、增塑剂、硫化促进剂等,主要用途为添加剂残留量的限度检查。标准物质使用时,可按照标示含量折算产品中对应物质的检出量。未标明标识含量的标准物质,可按含量100%折算。

表 1 现售国家药品标准物质(药包材化学对照品,共 42 种)

类别	品种个数	用途	品种编号	品种名称
抗氧化剂	16	残留量的限度检查	195004	二(十八烷基)二硫醚
			195005	2,4-二叔丁基苯酚
			195007	1,3,5-三甲基-2,4,6-三(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)苯(抗氧化剂330)
			195008	1,3,5-三(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)异氰尿酸(抗氧化剂3114)
			195009	3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)丙酸正十八烷醇酯(抗氧化剂1076)
			195010	三(2,4-二叔丁基酚)亚磷酸苯酯(抗氧化剂168)
			195011	三(壬基酚)亚磷酸酯(抗氧化剂1178)
			195012	四(2,4-二叔丁基酚)-4,4'-联苯基二亚磷酸酯(抗氧化剂P-EPQ)
			195013	苯乙烯
			195014	四(3,5-二叔丁基-4-羟基)苯丙酸季戊四醇酯(抗氧化剂1010)
			195046	硫代二丙酸双十二烷酯
			195047	硫代二丙酸双十八醇酯
			195049	双(2,4-二叔丁基苯酚)季戊四醇二亚磷酸酯(抗氧化剂626)
			195055	2,6-二叔丁基对甲酚(抗氧化剂264, BHT)
			195060	3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)丙酸(抗氧化剂1310)
			195069	季戊四醇二亚磷酸双十八酯

续表 1

类别	品种个数	用途	品种编号	品种名称
硫化促进剂	9	残留量的限度检查	195065	二硫化四甲基秋兰姆
			195066	2- 巯基苯并噻唑
			195067	二乙基二硫代氨基甲酸锌
			195068	二甲基二硫代氨基甲酸锌
			195070	二苯胺
			195071	4,4'- 二硫代二吗啉
			195074	二正丁基二硫代氨基甲酸锌
			195075	2,2'- 二硫代苯并噻唑
			195084	二乙胺
残留单体	8	残留量的限度检查	195076	八甲基环四硅氧烷
			195078	十二甲基环六硅氧烷
			195079	十甲基环五硅氧烷
			195080	对苯二甲酸
			195081	三苯基氧磷
			195083	对苯二甲酸二乙二醇酯
			195085	环己酮
			195086	盐酸二甲胺
残留溶剂	3	残留量的限度检查	195050	残留溶剂测定用醇酯类溶剂对照品
			195051	残留溶剂测定用苯类溶剂对照品
			195062	残留溶剂测定用酯类溶剂对照品
润滑剂、脱模剂	2	残留量的限度检查	195057	油酸酰胺
			195058	芥酸酰胺
挥发性硫化物	1	残留量的限度检查	195056	九水硫化钠
硫化剂	1	残留量的限度检查	195077	N, N- 间苯撑双马来酰亚胺
增塑剂	1	残留量的限度检查	195003	双酚 A
增塑剂合成原料	1	残留量的限度检查	195082	2- 乙基己醇

1.3 药包材物理对照物质的技术要求及用途

药包材物理对照物质多用于分析检测系统适应性试验, 确认仪器、方法或设备参数是否能支持现行试验正常进行, 同时, 也能保证检验检测数据溯源性, 如图1所示, 包含塑料类、橡胶类、金属类及玻璃类对照物质。该类标准物质主要适用于物理性能检测项目(如水蒸气透过量、氧气透过量、平均线热膨胀系数、密度、穿刺力、穿刺落屑等)。27种已发放的药包材物理对照物质中, 有3种不同规格的穿刺落屑用胶塞对照物质, 4种穿刺针(器), 7种不同阻隔性能的氧气或水蒸气透过量标准膜, 1种聚丙烯密度测定用对照物质, 以及12种不同材质、不同规格的玻璃平均线热膨胀系数对照物质, 具体情况见表2。

中检院发放标准膜多为单层膜, 两侧附有保护膜, 高阻隔透氧透湿标准膜为满足阻隔性能要求, 选用多层复合膜。标准膜研制过程中, 对其均匀性及稳定性进行检测, 取样点的分布充分考虑了薄膜的长度和宽度的代表性。为确保标准膜的普适性, 中检院用不同方法、不同仪器对标准膜进

行等效性验证。此外, 为保障标准膜特性量值的科学性, 我院组织了多个有资质的实验室进行协作标定, 并对标定结果进行不确定度计算。正如前文所述, 药包材阻隔性能测试方法之多, 所用仪器之广, 众多影响因素使得行业内阻隔指标的测试结果呈非单峰形式的离散分布, 不利于药品生产企业对药包材阻隔性能的评价^[14]。氧气透过量及水蒸气透过量标准膜的出现, 有效地改善了这一问题。标准膜的应用解决了不同品牌仪器和方法测试数据溯源不一致的问题, 保障了业内阻隔测试数据的稳定和统一^[7]。

此外, 聚丙烯密度测定用对照物质也是顺应行业发展的产物。目前市场上大部分聚丙烯输液类药包材的密度接近 0.900 g/cm^3 , 即允许范围的下限, 而密度测定试验对环境稳定性和操作规范性的要求较高^[15]。因此, 中检院研制了聚丙烯密度测定用对照物质, 试验时可作为随行对照, 并可多次使用。穿刺落屑用胶塞对照物质为一次性使用标准物质, 在进行穿刺落屑试验时, 须搭配中检院发放的金属穿刺针对照物质或金属穿刺器对照物质使用。

表2 现售药包材物理对照物质(共27种)

类别	品种个数	用途	品种编号	品种名称
玻璃	12	鉴别用	195001	低硼硅玻璃平均线热膨胀系数对照物质 (供线热膨胀系数鉴别用—拉丝法)
			195015	高硼硅玻璃平均线热膨胀系数对照物质 (供线热膨胀系数鉴别用—拉丝法)
			195026	中硼硅玻璃平均线热膨胀系数对照物质 (供线热膨胀系数鉴别用—拉丝法)
			195028	钠钙玻璃平均线热膨胀系数对照物质 (供线热膨胀系数鉴别用—拉丝法)
		检查用	195030	低硼硅玻璃平均线热膨胀系数对照物质
			195031	低硼硅玻璃平均线热膨胀系数对照物质
			195032	中硼硅玻璃平均线热膨胀系数对照物质
			195033	中硼硅玻璃平均线热膨胀系数对照物质
			195034	高硼硅玻璃平均线热膨胀系数对照物质
			195035	高硼硅玻璃平均线热膨胀系数对照物质
			195036	钠钙玻璃平均线热膨胀系数对照物质
			195037	钠钙玻璃平均线热膨胀系数对照物质

续表 2

类别	品种个数	用途	品种编号	品种名称
塑料	9	检查用	195017	氧气透过量标准膜（高阻隔 20）对照物质
			195018	氧气透过量标准膜（中阻隔 500）对照物质
			195019	氧气透过量标准膜（低阻隔 1000）对照物质
			195020	水蒸气透过量标准膜（高阻隔 0.5）对照物质
			195021	水蒸气透过量标准膜（中阻隔 3）对照物质
			195022	水蒸气透过量标准膜（低阻隔 7）对照物质
			195038	塑料穿刺器（ ϕ 5.2 mm）对照物质
			195041	氧气透过量标准膜（高阻隔 0.5）
			195043	聚丙烯密度测定用对照物质
金属	3	检查用	195024	标准金属穿刺器（ Φ 6 mm）对照物质
			195039	金属穿刺针（ Φ 0.8 mm）对照物质
			195040	金属穿刺针（ ϕ 1.6 mm）对照物质
橡胶	3	检查用	195042	穿刺落屑用胶塞对照物质（ Φ 20 mm）
			195063	穿刺落屑用胶塞对照物质（ Φ 32 mm）
			195064	穿刺落屑用胶塞对照物质（ Φ 28 mm）



图 1 药包材物理对照物质

2 国外药包材标准物质的现状

目前，国外药典体系，例如美国药典（the United States Pharmacopoeia, USP）、欧洲药典（the European Pharmacopoeia, EP）、日本药局方（the Japanese Pharmacopoeia, JP）均收录了药包材的相关标准^[16-17]。近年来，国外药典涉及的药包材内容呈现融合趋势，尤其USP借鉴EP增加了许多

包材中添加剂（如抗氧剂等）的含量控制要求^[18]。

2.1 美国药典中药包材标准物质的现状

美国药典（USP-NF 2022）<661.1>塑料组件材料中明确提供了包装系统用塑料组件材料的试验方法和规范，并在技术要求和试验方法中规定了涉及的标准物质，具体情况见表3。所列标准物质主要包括12种聚合物、16种塑料添加剂和4种其他相

关品种的标准物质, 共计32种, 均属于药包材化学对照品^[19]。此外, USP<87>和<88>两通则中提出将高密度聚乙烯标准物质作为生物试验阴性对照品, 将含二乙基二硫代氨基甲酸锌或二丁基二硫代氨基

甲酸锌的聚氨酯薄膜作为阳性对照品, 归属于药包材生物类标准物质。美国药典所发放的标准物质适用于美国药典具体项目的检测, 具有法定地位, 易被业界认可。

表 3 美国药典相关药包材化学类标准物质 (共 32 种)

类别	品种个数	用途	品种名称
聚合物标准物质 (Polymer Reference Standards)	12	红外和DSC鉴别用	环状烯烃共聚物标准物质 (USP Cyclic Olefin Copolymer RS)
			环状烯烃聚合物标准物质 (USP Cyclic Olefin Polymer RS)
			聚酰胺6标准物质 (USP Polyamide 6 RS)
			聚碳酸酯标准物质 (USP Polycarbonate RS)
			高密度聚乙烯标准物质 (USP High-Density Polyethylene RS)
			均聚聚丙烯标准物质 (USP Homopolymer Polypropylene RS)
			低密度聚乙烯标准物质 (USP Low-Density Polyethylene RS)
			聚对苯二甲酸乙二醇酯标准物质 (USP Polyethylene Terephthalate RS)
			聚对苯二甲酸乙二醇酯G标准物质 (USP Polyethylene Terephthalate G RS)
			聚(乙烯-乙酸乙烯酯)标准物质[USP Poly(ethylene-vinyl acetate) RS]
抗氧化剂 (Antioxidant)	9	残留量的限度检查	聚氯乙烯标准物质 (USP Polyvinyl Chloride RS)
			塑化聚氯乙烯标准物质 (USP Polyvinyl Chloride, Plasticized RS)
			丁羟甲苯 (USP Butylated Hydroxytoluene RS)
			季戊四醇四[3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸酯] (Pentaerythrityl tetrakis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionate])
			2,2,2,6,6,6-六叔丁基-4,4,4-[(2,4,6-三甲基-1,3,5-苯三烯基)三亚甲基]三酚 (2,2',2'',6,6',6''-Hexa-tert-butyl-4,4',4''-[(2,4,6-trimethyl-1,3,5-benzenetriyl) trismethylene] triphenol)
			3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸正十八烷醇酯 [Octadecyl 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionate]
			三(2,4-二叔丁基)亚磷酸苯酯[Tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphite]

续表 3

类别	品种个数	用途	品种名称
增塑剂 (Plasticizer)	5	残留量的限度检查	1,3,5-三(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)-1,3,5-三嗪-2,4,6 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-三酮[1,3,5-Tris(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxybenzyl)-s-triazine-2,4,6 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trione]
			二(十八烷基)二硫化物 (Dioctadecyl Disulfide)
			二癸基3,3-硫代二丙酸盐 (Didodecyl 3,3'-thiodipropionate)
			双十八基3,3-硫代二丙酸 (Dioctadecyl 3,3'-thiodipropionate)
			邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯[Di(2-ethylhexyl) phthalate]
			环氧大豆油 (Epoxidized Soya Oil)
			环氧亚麻油 (Epoxidized Linseed Oil)
润滑剂 (Lubricant)	3	残留量的限度检查	乙烯双[3,3-双[3-(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]丁酸盐] (Ethylene bis[3,3-bis[3-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]butanoate])
			双酚A (USP Bisphenol A RS)
			硬脂酸 (USP Stearic Acid RS)
稳定剂 (Stabilizer)	2	残留量的限度检查	油酸酰胺 (Oleamide)
			芥酸酰胺 (Erucamide)
			琥珀酸二甲酯与(4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-吡咯烷基)乙醇的共聚物[Copolymer of dimethyl succinate and (4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl) ethanol]
残留单体 (Residual Monomer)	1	残留量的限度检查	有机锡混合物 (Organotin Compound)
			己内酰胺 (USP Caprolactam RS)

美国药典中涉及的聚合物标准物质主要用于红外光谱法和差示扫描量热法 (DSC) 检查用。反观我国对于药包材主成分的检测, 主要依据对照图谱来判定结果, 该方法有利于鼓励药包材行业的创新发展, 但缺少了对基础材质的精准控制, 因此我国可参考美国药典有选择性地发展聚合物标准物质。

2.2 欧洲药典中药包材标准物质的现状

欧洲药典与药包材相关的内容主要有两部

分, <3.1>容器生产用材料和<3.2>容器^[20]。<3.1>章节根据不同的剂型用途进行分类, 对可能影响用药安全的物质进行限度要求^[21]。如表4所示, EP单独设立一小节 (即3.1.13) 来列举药典中涉及的塑料的添加剂, 并推出了相对应的EP标准物质, 可见欧洲药典对于药包材中塑料添加剂的重视。欧洲药典中要求的塑料添加剂类标准物质数量达27种, 均属于药包材化学对照品。与USP相比, EP涉及添加剂种类更加丰富。

表 4 欧洲药典相关药包材标准物质 (共 27 种)

类别	品种个数	用途	品种名称
抗氧化剂 (Antioxidant)	11	残留量的限度检查	2,6- 二叔丁基 -4- 甲基苯酚 (Butylated Hydroxytoluene)
			四 [3- (3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯基) 丙酸] 季戊四醇酯 (Pentaerythrityl tetrakis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionate])
			1,3,5- 三甲基 -2,4,6- 三 (3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯基) 苯 [1,3,5-Tris (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl) -s-triazine-2,4,6 (1H,3H,5H) -trione]
			3- (3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯基) 丙酸正十八碳醇酯 [Octadecyl 3- (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionate]
			三 (2,4- 二叔丁基苯基) 亚磷酸酯 [Tris (2,4-di-tert-butylphenyl) phosphite]
			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 [1,3,5-Tris (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl) -s-triazine-2,4,6 (1H,3H,5H) -trione]
			2,2' - 二 (十八烷基氧) -5,5' - 螺 [1,3,2- 二氧亚磷酸酯] [O,O'-dioctadecylpentaerythritol bis (phosphite)]
			双十八烷基二硫化物 (Dioctadecyl Disulfide)
			二 (十二烷基) 3,3' - 硫代二丙酸盐 (Didodecyl 3,3' -thiodipropionate)
			二 (十八烷基) 3,3' - 硫代二丙酸酯 (Dioctadecyl 3,3' -thiodipropionate)
增塑剂 (Plasticizer)	8	残留量的限度检查	四 (2,4- 二叔丁基酚) -4,4- 联苯基二亚磷酸酯 [Tetrakis (2,4-Di-tert-butylphenyl) 4,4' -biphenyldi]
			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 (Ethylene bis[3,3-bis[3- (1,1-dimethylethyl) -4-hydroxyphenyl] butanoate])
			邻苯二甲酸二 (2- 乙基己基) 酯 [Di (2-ethylhexyl) phthalate]
			环氧大豆油 (Epoxidized Soya Oil)
			环氧亚麻油 (Epoxidized Linseed Oil)
			环己烷 1,2- 二甲酸二异壬基酯 (Hexamoll Dinch)
			丁酰柠檬酸三正己酯 (Butyryl tri-n-hexyl citrate)
			偏苯三酸三辛酯 [Tris (2-ethylhexyl) benzene-1,2,4-tricarboxylate]
			对苯二甲酸二辛酯 [Bis (2-ethylhexyl) terephthalate]

续表 4

类别	品种个数	用途	品种名称
润滑剂 (Lubricant)	3	残留量的限度检查	硬脂酸 (Stearic Acid)
			油酸酰胺 (Oleamide)
			芥酸酰胺 (Erucamide)
着色剂 (Colorant)	3	残留量的限度检查	异辛酸锌 (Zinc Octanoate)
			<i>N,N'</i> -乙二胺烷基酰胺 (<i>N,N'</i> -Diacylethylenediamines)
			颜料蓝 29 (群青蓝) (Pigment Blue 29)
稳定剂 (Stabilizer)	2	残留量的限度检查	聚丁二酸 (4-羟基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶乙醇) 酯 [Copolymer of dimethyl succinate and (4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl) ethanol]
			有机锡混合物 (Organotin Compound)

纵观欧洲药典的更新迭代，发现塑料添加剂的安全使用一直备受关注，相应的标准物质品种逐年增多。EP标准物质在药包材检验检测行业中应用广泛，例如药包材相容性研究。我国发布的《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》也参考欧洲药典列出了值得重点关注和控制的22种塑料添加剂，但目前尚未明确要求相容性研究时需使用对应的标准物质进行检测。

2.3 日本药局方中药包材标准物质的现状

日本药局方对于药包材质量控制的内容较为简单，主要规范注射剂用容器的试验方法。日本药局方与美国药典和欧洲药典不同，没有对添加剂或其他物质进行限度要求。然而在细胞毒性试验中，提出了对照材料及对照物的概念，这些物质可用于确定试验的灵敏度、重现性等。日本药局方共提出3种对照材料（1种阴性，2种阳性）和2种对照物（见表5），均属于药包材生物类标准物质^[22]。

表 5 日本药局方相关药包材标准物质（共 5 种）

类别	用途	品种名称
阴性对照材料（ Negative Reference Material ）	细胞毒性试验用	高密度聚乙烯薄膜（ High-density Polyethylene Film ）
阳性对照材料（ Positive Reference Material ）		含有二乙基二硫代氨基甲酸锌（ 0.1% ）的聚氨酯膜（ Polyurethane Film Containing 0.1z Zinc Diethyldithiocarbamate ）
		含有二丁基二硫代氨基甲酸锌（ 0.25% ）的聚氨酯膜（ Polyurethane Film Containing 0.25z Zinc Dibutyldithiocarbamate ）
对照物（ Control Substances ）	细胞毒性试验用	二乙基二硫代氨基甲酸锌（ Zinc Diethyldithiocarbamate ）
		二丁基二硫代氨基甲酸锌（ Zinc Dibutyldithiocarbamate ）

与国外药典相比,药包材生物类标准物质是我国药包材标准物质的缺口,需要引起行业的关注。结合我国行业情况,需有针对性地发展药包材生物类标准物质。

3 我国药包材标准物质的发展方向

目前,我国研制的药包材标准物质正逐步被业内同行认可。已推出的药包材化学类标准物质涵盖了塑料橡胶类药包材常用的抗氧化剂、硫化剂及备受关注的残留溶剂等,满足了大部分企业及检测机构的需求。物理类药包材标准物质是创新与务实的结晶,是我国药包材标准物质的优势所在。但国家药包材标准物质属于新兴事物,还存在很大的发展空间需要探索,要将提升法律地位和创新研制相结合,才能发挥标准物质最大的价值。

国家药包材标准物质依托于国家药包材相关标准,现行国家标准中涉及的药包材标准物质品种有限,有待进一步发展。2002年起,我国药包材质量控制及监管主要依据国家药监局颁布的标准[《直接接触药品包装材料和容器标准汇编(试行)》,即YBB标准],该标准中仅涉及2种添加剂品种。随着药品生产企业和监管部门越来越重视标准在药包材质量控制和评价中起到的关键作用,国家药典委员会本着“总体规划,分步推进”的原则,于《中华人民共和国药典》2015年版四部指导原则中新增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>。《中华人民共和国药典》2020年版四部通则又增加了16个药包材检测方法,进一步丰富了药包材标准体系^[23],并听从企业呼声,明确规定了阳性对照胶塞的使用要求,由此国家药包材标准物质的发展迈上新的台阶。目前,添加剂等化学对照品存在于国家药监局出台的化学药品与药包材相容性指导原则中,暂时没有国家标准明确规定^[24-25]。借鉴欧洲药典与美国药典的经验,结合我国国情,药包材中添加剂的质量控制将是行业内的关注重点。添加剂种类繁多,想要做到精准质控,还需科学地优化国家标准,有重点地利用药包材标准物质。

目前所发行的药包材标准物质涵盖添加剂品种较少,各品类不能全覆盖,在实际检测中有局限性,亟待更多品种的研制与开发。药品包装材料一方面为药品提供保护,以满足其预期的安全有效性用途;另一方面还应与药品具有良好的相容

性,即不能引入可引发安全性风险的浸出物,或引入浸出物的水平符合安全性要求^[25-26]。药包材中含有大量添加剂,判定添加剂的种类及含量则需添加剂类标准物质发挥作用。例如聚氯乙烯(Polyvinyl Chloride, PVC)由于本身是硬质材料,作为药包材使用时,为使其成品具有柔软、有弹性且易于塑形的特点,通常会加入许多增塑剂。其中,邻苯二甲酸酯类(Phthalate Acid Esters, PAEs)的增塑剂用量最大,常用的PAEs有20多种^[27]。然而,值得强调的是,PVC类药包材中的增塑剂会迁移至包装内容物中,影响药品、食品的使用安全^[28]。目前,此类增塑剂的国家药包材标准物质仅涵盖其中的12种,并不能满足实际使用的需求,该系列标准物质亟待研制。此外,添加剂的降解产物越来越受到药品生产厂和药包材企业的关注^[29]。不论是塑料还是橡胶药包材,都会用到抗氧化剂,以目前质量监控的情况来看,抗氧化剂的使用品种和用量基本符合要求。但不容忽视的是,抗氧化剂是一种消耗性添加剂,在使用过程中必定会发生降解,然而其降解产物具有一定的毒性,影响包装内药品的质量,危害药品安全^[30-31]。因此,需重点关注添加剂及其降解产物与药物间的相容性。添加剂降解产物相应的标准物质也需尽早研制并应用。中检院作为国家药包材标准物质的研制单位,计划按添加剂种类,分类别逐步发展相应的标准物质,以期完善药包材化学类标准物质体系,为药包材的日常检验及质量监管提供可靠参考和依据。生物安全是药包材产品安全的重要指标,通过与国外药包材标准物质的现状进行比较,可以发现,我国药包材生物类标准物质目前还处于空白状态,不利于生物安全的质量控制。生物类标准物质的研制对我国药包材标准物质发展而言,是机遇也是挑战。

国家药包材标准物质已从基本满足需求过渡到谋求高质量发展阶段。为了进一步满足用户需求,药包材标准物质的研制将朝着精准化、多元化、定制化的方向前进。国家药包材标准物质的研究与发展,不仅提升了我国药包材市场监管和产品质控的水平,同时对于保障人民用药安全具有重要意义。

参考文献:

- [1] 陈亚飞,肖新月,李波.国外药品标准物质质量

- 管理介绍及对我国的启示[J]. 中国药事, 2013, 27 (12): 1258-1261.
- [2] 国家市场监督管理总局计量司. 市场监管总局关于加强标准物质建设和管理的指导意见[J]. 轻工标准与质量, 2021 (6): 19-22.
- [3] 朱红激. 浅谈药品标准物质标准样品[J]. 化学试剂, 2017, 39 (4): 379-384.
- [4] 王丹丹, 金宏, 俞辉, 等. 国内外药品包装材料标准的比较[J]. 中国药品标准, 2013, 14 (3): 212-214.
- [5] 谢兰桂, 赵霞, 孙会敏. 塑料薄膜氧气透过量测定能力验证研究[J]. 中国药事, 2019, 33 (4): 422-428.
- [6] 谢兰桂, 赵霞, 孙会敏. 塑料薄膜水蒸气透过量测定能力验证[J]. 塑料科技, 2019, 47 (6): 103-108.
- [7] 谢兰桂, 赵萌, 项新华, 等. 回顾分析药品包装材料阻隔性测定能力验证保障药品质量安全[J]. 中国药事, 2021, 35 (11): 1225-1231.
- [8] 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020: 547-548.
- [9] 中国食品药品检定研究院. 国家药包材标准[S]. 2015: 123-126.
- [10] 马玲云, 刘明理, 马双成. 国家药品标准物质的发展历程与现状[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47 (13): 1017-1021.
- [11] 王学芬, 陈祖坚, 闫超. 中国与欧美药品包装材料相容性研究规范[J]. 广州化工, 2014, 42 (5): 31-33, 50.
- [12] 国家药品监督管理局. 国家药监局第14号 关于发布化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)的通告[S]. 2018: 4.
- [13] 国家药品监督管理局. 国家药监局第40号 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[S]. 2015: 7.
- [14] 周亚菊, 姜骏, 朱燕, 等. 药包材气体透过量测定方法标准现状及展望[J]. 中国药品标准, 2022, 23 (1): 1-4.
- [15] 谢兰桂, 赵霞, 孙会敏. 基于定制试验设计法的聚丙烯输液瓶密度测量相关影响因素研究[J]. 药物分析杂志, 2019, 39 (7): 5.
- [16] 国家药典委员会, 中国医药包装协会. 欧美日药典药包材标准选编[M]. 北京: 化学工业出版社, 2019: 1-27.
- [17] 刘言. 药品包装材料与药物相容性研究的现状及展望[J]. 天津药学, 2013, 25 (6): 56-59.
- [18] 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.
- [19] United States Pharmacopoeia: <661.1>Plastic Materials of Construction[S]. 2021: 542-554.
- [20] European Pharmacopoeia: 3.1.13 Plastic Additives[S]. 2020: 441-445.
- [21] 陈超, 王丹丹, 程磊, 等. 《中华人民共和国药典》2020年版和国外药典的药包材标准体系概述[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52 (2): 267-271.
- [22] Japanese Pharmacopoeia: 7.02 Test Methods for Plastic Containers [S]. 2016: 179-184.
- [23] 陈蕾, 康笑博, 宋宗华, 等. 《中国药典》2020年版第四部药用辅料和药包材标准体系概述[J]. 中国药品标准, 2020, 21 (4): 307-312.
- [24] 国家药品监督管理局药审中心. 国家药监局药审中心通告第33号 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[S]. 2020: 2.
- [25] 国家食品药品监督管理局. 国食药监局267号 关于印发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)的通知[S]. 2012: 9.
- [26] 孟伟娟, 邱迎昕, 俞培富, 等. 我国药包材相关法规及卤化丁基药用胶塞与药物相容性分析方法研究进展[J]. 药物分析杂志, 2021, 41 (11): 1860-1867.
- [27] 张静, 陈会明. 邻苯二甲酸酯类增塑剂的危害及监管现状[J]. 现代化工, 2011, 31 (12): 1-6.
- [28] 秦青. 聚氯乙烯药品包装材料和容器中邻苯二甲酸酯类增塑剂的监管现状分析[J]. 中国包装, 2016 (4): 78-80.
- [29] 林黄静, 吴莹, 张毅兰. 三层共挤膜输液袋中抗氧化剂168降解产物DBP的提取和测定[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45 (7): 677-680.
- [30] 方旻, 林晓娟, 周建栋, 等. 塑料输液包装材料中抗氧化剂降解产物对药液的迁移研究[J]. 中国医疗器械信息, 2016, 23 (1): 50-52.
- [31] 杨岳平, 胡长鹰, 钟怀宁, 等. 抗氧化剂168的降解及其降解产物的测定[J]. 现代食品科技, 2016, 32 (6): 304-309.

(收稿日期 2022年2月17日 编辑 王雅雯)