

口服固体制剂常用包装材料及容器的研究进展

王伯阳, 王敏, 储藏, 赵彦忠

(中国人民解放军联勤保障部队药品仪器监督检验总站, 北京 100071)

摘要: **目的** 为不同口服固体制剂准确选用合适包装容器提供理论参考和现实依据。**方法** 从口服固体制剂常用包装容器的原材料和辅料特性入手, 通过解析不同包装容器的技术要求, 介绍国内药品包材审评制度和现阶段国家药监局药品审评中心药用包装材料登记数据, 对口服固体制剂不同包装容器的特点和使用进展进行综述。**结果** 对剂量要求精准、单日服用剂量较小的制剂宜选用单剂量独立包装的泡罩包装; 对需长期用药、单日服用剂量较大的药物宜选用塑料瓶包装; 颗粒剂和散剂多选用复合膜、袋包装; 包装规格较大但不宜用塑料瓶包装的芳香性、油脂性、挥发性及易氧化药物, 可选用玻璃瓶包装。**结论** 药品生产企业在选择药品包装时, 应结合包装原材料物化性质、与承装药品相容性、力学性能、装量范围、携带使用方便性和价格成本等多方面因素, 综合考虑选择合适的包装容器, 以保证药品质量稳定和安全有效。

关键词: 固体制剂; 包装; 泡罩包装; 药用塑料瓶; 药用复合膜、袋

中图分类号: TB484 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3563(2023)03-0087-09

DOI: 10.19554/j.cnki.1001-3563.2023.03.011

Research Progress of Common Packaging Materials and Containers of Oral Solid Preparations

WANG Bo-yang, WANG Min, CHU Cang, ZHAO Yan-zhong

(Administration for Drug and Instrument Supervision and Inspection of PLAJSF, Beijing 100071, China)

ABSTRACT: The work aims to provide theoretical reference and practical basis for accurately choosing the suitable packaging containers for different oral solid preparations. Based on the characteristics of raw materials and auxiliary materials in the commonly used packaging containers of oral solid preparations, the characteristics and research and application progress of different packaging containers for oral solid preparations were reviewed by analyzing the technical requirements of different packaging containers, and introducing the domestic review system of pharmaceutical packaging materials and the current registration information of pharmaceutical packaging materials in the Center for Drug Evaluation, NMPA. For preparations with precise dose requirements or small daily dose, the single-dose individually packaged blister packs should be chosen. For drugs requiring long-term medication or drugs with large daily dose, the pharmaceutical plastic bottles should be chosen. The pharmaceutical laminated films and pouches were mostly used for granules and powders. For aromatic, greasy, volatile and oxidizable drugs with larger packaging specifications but not suitable for storage in plastic bottles, glass bottles should be chosen. The drug manufacturers should comprehensively consider the physicochemical properties of packaging raw materials, compatibility with packaged drugs, mechanical properties, content, convenience in carrying and use, and price-cost when choosing drug packaging, and choose the appropriate packaging container to ensure the stability, safety and effectivity of drugs.

KEY WORDS: solid preparations; packaging; blister packs; pharmaceutical plastic bottles; pharmaceutical laminated films and pouches

收稿日期: 2022-04-05

作者简介: 王伯阳(1986—), 女, 博士。

通信作者: 赵彦忠(1978—), 男, 本科。

口服固体制剂是预防、治疗用药品使用最广泛、用量最多的一类制剂^[1],按照剂型类别可分为片剂、胶囊剂、颗粒剂和散剂等,具有药品稳定性好、生产成本较低、服用与携带方便等优点。近年来,随着医药领域相关政策的推行,如仿制药一致性评价、“4+7”集中带量采购等,对药品成本和质量的要求更高,药品包装行业也面临着新的挑战^[2]。药品包装伴随着药品生产、流通和使用全过程,是药品的重要组成部分,其所用材料的性能直接影响药品质量^[3-5]。为药品选择合适的包装容器,不仅可以避免药品污染、减少包装材料浪费,还可以降低生产成本、减轻患者经济负担^[6-9]。常用口服固体制剂包装容器主要有泡罩包装、药用塑料瓶、药用复合膜和复合袋等,每种包装容器的优点是什么?选择口服固体制剂包装的主要考量是什么?文中从上述药品包装使用的原材料和辅料特性入手,通过解析不同包装的技术要求,介绍国内药品包装材料审评制度和现阶段国家药品监督管理局药品审评中心药用包装材料登记数据,对口服固体制剂不同包装容器特点和使用研究进展进行综述。

1 各种固体制剂包装的使用情况

国家食品药品监督管理总局于 2016 年颁布了《关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事

项的公告》(2016 第 134 号)^[10],公告第三条指出:自本公告发布之日起,药包材、药用辅料应按程序与药品注册申请关联申报和审评审批,各级食品药品监督管理部门不再单独受理药包材、药用辅料注册申请,不再单独核发相关注册批准证明文件。本公告第一条明确了关联审评审批的适用范围:“在中华人民共和国境内研制、生产、进口和使用的药包材、药用辅料,适用本公告要求。进口药品中所用的药包材、药用辅料按照《药品注册管理办法》的相关规定执行。”另外,本公告第六条至第八条还明确了药包材药用辅料生产企业、药品注册申请人和监管方的各方责任:药包材、药用辅料生产企业应对产品质量负责;应配合药品生产企业开展供应商审计。药品注册申请人应确保所使用药包材、药用辅料符合药用要求;应加强药包材、药用辅料供应商审计;应及时掌握药包材、药用辅料的变更情况,并对变更带来的影响进行研究和评估,按照《药品注册管理办法》等有关规定向食品药品监督管理部门提交相应的补充申请。药包材、药用辅料生产企业所在地的食品药品监督管理部门应将行政区域内的药包材、药用辅料生产企业纳入日常监管范围。

根据《国家药包材标准(2015 年版)》中所列口服固体制剂常用包装材料,在国家药品监督管理局药品审评中心网站对这些药包材的相关信息进行检索,结果见表 1。

表 1 口服固体制剂常用药包材信息统计

Tab.1 Information statistics of commonly used pharmaceutical packaging materials for oral solid preparations

包装容器	包装材料	登记信息条目数	已通过与制剂关联审评的条目数
泡罩包装	药用铝箔	209	110
	聚氯乙烯固体药用硬片	140	94
	聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片	47	33
	聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片	27	16
	聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片	135	83
药用塑料瓶	口服固体药用高密度聚乙烯瓶	663	409
	口服固体药用聚丙烯瓶	172 (其中 5 条为口服固体药用聚丙烯瓶盖)	76 (其中 1 条为口服固体药用聚丙烯瓶盖)
	口服固体药用聚酯瓶	232	117
药用复合膜、袋	聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜、袋	138	53
	聚酯/低密度聚乙烯药用复合膜、袋	78	22
	双向拉伸聚丙烯/低密度聚乙烯药用复合膜、袋	11	11
	双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药用复合膜、袋	69	23
	玻璃纸/铝/聚乙烯药用复合膜、袋	8	3
药用玻璃瓶	钠钙玻璃管制药瓶	6	2
	低硼硅玻璃管制药瓶	13	1
	硼硅玻璃管制药瓶	22	1
药用陶瓷瓶	口服固体药用陶瓷瓶	4	1

由表1可知,已通过与制剂关联审评的药包材中,泡罩包装材料占31.85%,药用塑料瓶材料占57.06%,药用复合膜、袋材料占10.62%,玻璃瓶材料占0.38%,药用陶瓷瓶材料占0.09%(见图1)。由此可见,口服固体制剂使用较多的包装容器为药用塑料瓶和泡罩,其次是药用复合膜、袋,而药用玻璃瓶和陶瓷瓶使用较少。我国口服固体制剂的传统包装是玻璃瓶,但是其具有明显的弊端,即易破损、质重、不易携带。随着科技的不断进步,我国药品包装材料趋向功能化和轻量化,因此质轻、密封性能好、不易破损的塑料制品(如铝塑泡罩、药用塑料瓶、药用复合膜)应用逐渐增多。

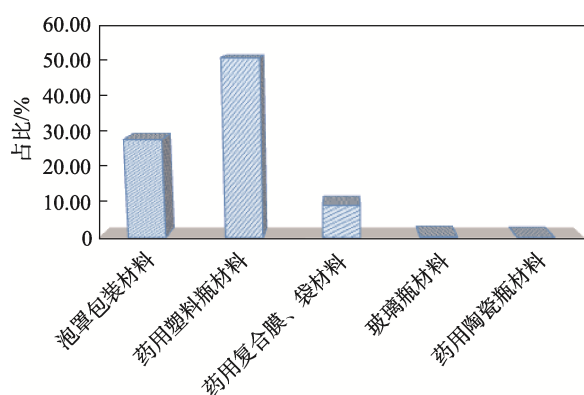


图1 已通过与制剂关联审评的药包材分布
Fig.1 Distribution graph of the pharmaceutical packaging materials that have passed the associate review of preparations

2 泡罩包装

药品泡罩包装是在通过真空吸泡(吹泡)或模压成型的泡罩内充填好药品后,使用铝箔等覆盖材料,在一定温度和时间条件下与成泡基材热合密封而成,又称为水泡眼包装^[11-12],简称为PTP(Press through Packaging),适用于片剂、胶囊、丸剂等固体制剂的机械化包装。

2.1 主要特点

泡罩包装由于具有以下几种明显优势,因此在医药领域得到广泛应用。

1) 单剂量独立包装。将药品互相隔开,减少甚至杜绝了药品在使用过程中造成的污染,且避免了运输过程中药品之间的碰撞,可以很好地保护药品^[13]。

2) 密封性能好。密封性是泡罩包装的关键质量属性,泡罩可阻断外部环境中的水蒸气、氧气等向内渗透,从而保证药品在有效期内的质量^[14]。

3) 携带和使用方便。质量轻,便于携带,使用时稍加压力便可将药物取出,方便快捷。

2.2 常用原材料

2.2.1 铝箔

药品泡罩包装中所用铝箔是采用纯度为99%的电解铝,经压延等处理手段制作而成的密封在塑料硬片上的封口材料(也称覆盖材料),亦称为PTP铝箔。铝箔无毒无味,耐腐蚀,阻气性、保味性和防潮性极高,且具有优质的遮光性^[15-16]。

2.2.2 聚氯乙烯(PVC)硬片及其复合片

PVC硬片及其系列复合片是药品泡罩包装最常用的基层材料。PVC硬片是由聚氯乙烯树脂添加一定的加工助剂,通过挤出、压延等加工方法生产而成,可独立分隔每粒药片、胶囊和丸剂,使之成为最小包装单位,从而提高用药准确性、安全性,并减少用药过程中的污染,但是,PVC硬片在阻湿和阻气等方面不尽理想,不能满足易受潮、氧化等药品的包装要求。

聚偏二氯乙烯(PVDC)的高分子密度大、结构规整、结晶度高,对空气中氧、水蒸气和二氧化碳的阻隔性能优于PVC。此外,PVDC的封口性能、耐用性、抗拉强度和抗冲击强度等指标均能满足药品包装的要求^[17],因此,对有防潮、抗氧化要求,或保质期要求较长的药品可选用PVC/PVDC或PVC/PE(聚乙烯)/PVDC复合片。

2.3 指标要求

《国家药包材标准(2015年版)》中规定了药用铝箔、聚氯乙烯固体药用硬片、聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片、聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片以及聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片的技术指标,标准号分别为YBB00152002—2015、YBB00212005—2015、YBB00222005—2015、YBB00202005—2015和YBB00242002—2015。

铝箔的主要检测指标有外观、针孔度、阻隔性能、黏合层热合强度、保护层黏合性、保护层耐热性、黏合剂涂布量差异、开卷性能、破裂强度、荧光物质、挥发物、微生物限度、异常毒性等。其中,针孔度是铝箔的关键性能指标,针孔数是穿透性缺陷,严重影响铝箔的阻隔性,YBB00152002—2015规定每一平方米中,不得有直径大于0.3 mm的针孔;直径为0.1~0.3 mm的针孔数不得过1个。

PVC硬片及其复合片的主要检测指标有外观、鉴别、物理性能(水蒸气透过量、氧气透过量、拉伸强度、耐冲击、加热伸缩率、热合强度)、溶剂残留量、聚乙烯单体、溶出物、微生物限度、异常毒性等。PVC硬片及其复合片要严格控制氯乙烯单体的含量^[18],YBB00212005—2015、YBB00222005—2015、YBB00202005—2015和YBB00242002—2015均规定:照氯乙烯单体测定法(YBB00142003—2015)测定,不得过百万分之一。

物理性能是衡量药品包装在生产、运输和使用等过程中对药品实施保护的基础指标, YBB00212005—2015、YBB00222005—2015、YBB00202005—2015 和 YBB00242002—2015 均规定了水蒸气透过量和氧气透过量的测定方法及控制标准。

1) 水蒸气透过量。按照水蒸气透过量测定法第一法试验条件 A 或第二法(试验温度为 $23\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $90\%\pm 2\%$)或第四法(试验温度为 $23\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $90\%\pm 2\%$)测定, 聚氯乙烯固体药用硬片的水蒸气透过量不得超过 $2.5\text{ g}/(\text{m}^2\cdot 24\text{ h})$; 聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片应符合表 2 的规定; 聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片的水蒸气透过量不得超过 $0.5\text{ g}/(\text{m}^2\cdot 24\text{ h})$ 。

2) 氧气透过量。按照气体透过量测定法(YBB00082003—2015)第一法测定, 聚氯乙烯固体药用硬片的氧气透过量不得超过 $30\text{ cm}^3/(\text{m}^2\cdot 24\text{ h}\cdot 0.1\text{ MPa})$; 聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片应符合表 2 的规定; 聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片的氧气透过量不得超过 $0.5\text{ cm}^3/(\text{m}^2\cdot 24\text{ h}\cdot 0.1\text{ MPa})$ 。

表 2 气体物理性能
Tab.2 Physical properties of gas

PVDC 涂布量/ $(\text{g}\cdot \text{m}^{-2})$	水蒸气透过量/ $[\text{g}\cdot (\text{m}^2\cdot 24\text{ h})^{-1}]$	氧气透过量/ $[\text{cm}^3\cdot (\text{m}^2\cdot 24\text{ h}\cdot 0.1\text{ MPa})^{-1}]$
40	≤ 0.8	
60	≤ 0.6	≤ 3.0
90	≤ 0.4	

3 药用塑料瓶

药用塑料瓶是以无毒的高分子聚合物(PE、PP、PET 等)为主要原料, 通过吹塑工艺加工成型, 适用于片剂、胶囊剂、颗粒剂等口服固体制剂的包装。

3.1 主要特点

药用塑料瓶在固体制剂的包装防护上有很大优势, 具有质轻、韧性强、不易破损^[19]、易于封口、卫生、携带方便、美观、价格低廉等优点^[20-21], 且耐水蒸气渗透性、密封性能优良^[22], 往往被用来代替玻璃材质的药用瓶, 但不宜用于芳香性、油脂性、挥发性及易氧化药物的包装。

3.2 常用原材料

3.2.1 聚乙烯

聚乙烯(PE)无毒、卫生, 具有良好的柔韧性, 易于加工成型。PE 的耐寒性、耐磨性、阻湿性较好, 但阻味性、耐油性、耐热性、印刷性较差。根据结构

性质不同, 聚乙烯可分为低密度聚乙烯和高密度聚乙烯, 高密度聚乙烯的性能优于低密度聚乙烯, 可以作为大部分固体药物塑料包装用瓶的主要原料。

3.2.2 聚丙烯

聚丙烯(PP)无毒、无味、无色、无臭, 化学稳定性较好, 耐多种有机溶剂和酸碱腐蚀; 力学性能坚韧, 耐冲击性能好; 耐热性高, 可在 $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的蒸汽中消毒 100 h 不被破坏^[23], 特别适用于制作需要高温消毒灭菌的塑料瓶。PP 的主要缺点是耐寒性、印刷性差。

3.2.3 聚酯

聚酯(PET)通常指饱和线性热塑性聚酯(聚对苯二甲酸乙二醇酯)。PET 质轻、透明、安全、卫生、耐低温性能较好、无毒, 化学稳定性高。PET 瓶强度较高, 可承受相当大的冲击力而不破裂, 对氧气、水蒸气和气味的阻隔性能好, 有利于延长药品的储存时间^[24]。PET 的主要缺点是不能热封且易带静电。

3.2.4 常用填充剂

1) 增塑剂。可以增强塑料产品的柔韧性, 使其易于加工, 但当增塑剂使用过量时会严重危害人们的身体健康, 如引起人体内分泌失调、危害男性生殖能力和促使女性早熟^[25]。

2) 着色剂。最常用的着色剂是钛白粉, 加入一定比例后使产品呈乳白色, 可起到避光的作用。

3) 润滑剂。如硬脂酸锌, 在塑料瓶成型时可起到润滑作用, 增加流动性, 从而方便脱模。

3.3 指标要求

《国家药包材标准(2015 年版)》中规定了口服固体药用高密度聚乙烯瓶、口服固体药用聚丙烯瓶和口服固体药用聚酯瓶的技术指标, 标准号分别为 YBB00122002—2015、YBB00112002—2015 和 YBB00262002—2015, 主要检测指标有外观、鉴别、密封性、振荡试验、水蒸气透过量、炽灼残渣、溶出物试验、微生物限度、异常毒性。

药品包装的阻隔性能是影响药品质量的重要因素, 也是确定药品货架期的重要参考指标^[26], 通过检测阻隔性能可指导选择合适的包装材料, 确保药品在存储期内安全有效^[27]。药用塑料瓶对阻隔性能有严格要求, YBB00122002—2015、YBB00112002—2015 和 YBB00262002—2015 中均规定了水蒸气透过量的测定方法及限度: 按照水蒸气透过量测定法(YBB00092003—2015)第三法(2)在温度为 $25\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $95\%\pm 5\%$ 的条件下测定, 不得超过 $100\text{ mg}/(24\text{ h}\cdot \text{L})$ 。

易氧化物是衡量塑料包装材料中可浸出还原物质总量的一个指标, 易氧化物可能会迁移至药品中而影响药效安全^[28-29]。YBB00122002—2015、YBB00112002—2015 和 YBB00262002—2015 中【溶

出物试验】项下均明确了易氧化物的测定方法及限度,要求水供试液与水空白液消耗硫代硫酸钠滴定液(0.01 mol/L)之差不得过 1.5 mL。

4 药用复合膜、袋

药用复合膜是指由各种塑料纸、金属或其他材料通过黏合剂组合而形成的多层结构复合膜^[30],将复合膜热封后可制成复合袋,用于包装颗粒剂、片剂、散剂,并可用作胶囊泡罩外的枕式包装袋^[31]。

根据组成材料不同,药用复合膜、袋主要包括聚酯(PET)/铝(Al)/聚乙烯(PE)药用复合膜、袋,聚酯(PET)/低密度聚乙烯(LDPE)药用复合膜、袋,双向拉伸聚丙烯(BOPP)/低密度聚乙烯药用复合膜、袋,双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯(VMCPP)药用复合膜、袋以及玻璃纸(PT)/铝/聚乙烯药用复合膜、袋。

4.1 特点

药用复合膜、袋主要有以下特点。

- 1) 保护性较强,具有防潮、防尘、阻气、隔氧、保香、避光等功能。
- 2) 可通过改变基材种类及层合数量调节复合材料的性能,以满足不同的包装需求。
- 3) 力学性能优良。抗拉强度较高,耐磨损、耐撕裂、耐折断、耐冲击、耐穿刺。
- 4) 机械包装适应性较好,具有一定的延伸率^[32],易成型、易热封,封口牢固、尺寸稳定,可用于大批量生产。
- 5) 质轻、易携带^[33]、易开启、使用方便且费用低。
- 6) 易印刷、造型,可增加花色,提高药品的陈列效果,从而促进药品的销售^[34]。

4.2 指标要求

《国家药包材标准(2015 年版)》中规定了药用复合膜、袋通则,以及 PET/Al/PE 药用复合膜、袋, PET/LDPE 药用复合膜、袋, BOPP/LDPE 药用复合膜、袋, BOPP/VMCPP 药用复合膜、袋和 PT/Al/PE 药用复合膜、袋的技术指标,标准号分别为 YBB00132002—2015、YBB00172002—2015、YBB00182002—2015、YBB00192002—2015、YBB00192004—2015 和 YBB00202004—2015,主要检测指标有外观、鉴别、阻隔性能、力学性能、复合袋的热合强度、溶出物试验、溶剂残留量、袋的耐压性能、袋的跌落性能、微生物限度和异常毒性等^[35]。

药用复合膜在生产过程中会使用乙醇、乙酸乙酯、苯和苯类等有机溶剂,这些溶剂可能会残留在包装材料中污染药品,甚至会对人们的身体健康造成危害^[36-37]。YBB00132002—2015 药用复合膜、袋通则

中对溶剂残留总量的要求是不得超过 5.0 mg/m²,并且苯及苯类每种溶剂的残留量均不得检出。

耐压性能和跌落性能是药用复合袋非常重要的指标,YBB00132002—2015 药用复合膜、袋通则中规定了这 2 个指标的检测方法和技术要求。

1) 袋的耐压性能。在 5 个复合袋内装入约二分之一容量的水,按照生产工艺中所用热合条件进行热合封口,然后将试验袋放在接触面光滑、保持水平状态的上、下板之间(板的面积应大于试验袋),根据表 3 规定加砝码施压(负荷为上加压板与砝码重量之和),并保持 1 min,要求目视不得破裂或泄露。

表 3 袋的耐压性能
Tab.3 Pressure resistance of pouches

袋与内装物总质量/g	负荷/N	
	三边封袋	其他袋
<30	100	80
31 ~ 100	200	120
101 ~ 400	400	200
401 ~ 1 000	600	300

2) 袋的跌落性能。在 5 个复合袋内装入约二分之一容量的水,按照生产工艺中所用热合条件进行热合封口,然后按照表 4 所列高度将试验袋一一自由落于光滑、坚硬的水平面上,要求目视不得破裂。

表 4 袋的抗跌落
Tab.4 Drop resistance of pouches

袋与内装物总质量/g	跌落高度/mm
<100	800
101 ~ 400	500
401 ~ 1 000	300

5 药用玻璃瓶

药用玻璃瓶具有易消毒、耐侵蚀、耐高温、透明、密封性能好等优点^[38],对药品的保护能力较强,且颜色样式多变,整体美观性较好,但是,玻璃瓶在运输过程中容易破裂,不便于携带和使用。另外,某些药品易与玻璃材料发生反应,从而影响药品质量^[39]。口服固体制剂包装用玻璃瓶主要有钠钙玻璃管制药瓶、低硼硅玻璃管制药瓶和硼硅玻璃管制药瓶,《国家药包材标准(2015 年版)》中规定了这些玻璃药瓶的技术指标,标准号分别为 YBB00362003—2015、YBB00352003—2015、YBB00042004—2015,主要检测指标有外观、鉴别、内表面耐水性、耐热冲击、内应力、垂直轴偏差以及砷、锑、铅、镉浸出量。

内应力对玻璃瓶的质量起着决定性作用,若内应力不达标会降低玻璃的机械强度及热稳定性,从而增加玻璃瓶在高温灭菌消毒,药品灌装、运输及存放等过程中破裂的概率。YBB00362003—2015、YBB00352003—2015、YBB00042004—2015均规定:按照内应力测定法(YBB00162003—2015)测定,退火后的最大永久应力造成的光程差不得超过40 nm/mm。

由于玻璃的化学稳定性高,很少有溶出物,故其检测指标主要是重金属的溶出量^[40]。YBB00362003—2015、YBB00352003—2015、YBB00042004—2015中规定了砷、铅、锑、镉浸出量限度:按照砷、铅、锑、镉浸出量测定法(YBB00372004—2015)测定,每升浸出液中砷不得超过0.2 mg、铅不得超过1.0 mg、锑不得超过0.7 mg、镉不得超过0.25 mg。

内表面耐水性是玻璃容器内表面耐水浸蚀能力的一种表示方法,可用于判断玻璃的化学稳定性。若耐水性较差,可能会导致玻璃水解,释放出碱性物质和粒状脱落物^[41],这些细微的玻璃脱片可能会导致肉芽肿或堵塞血管形成血栓^[42-43]。YBB00362003—2015、YBB00352003—2015、YBB00042004—2015分别对玻璃瓶的内表面耐水性进行了严格规定:照121℃内表面耐水性测定法和分级(YBB00242003—2015)测定,钠钙玻璃管制药瓶的内表面耐水性应不低于HC2级、低硼硅玻璃管制药瓶的内表面耐水性应符合HCB级、硼硅玻璃管制药瓶的内表面耐水性应符合HC1级。

6 药用陶瓷瓶

陶瓷瓶具有隔热、保味等性能,且易于清洗、美观,但是其脆性大,在运输搬运过程中极易损坏。《国家药包材标准(2015年版)》中规定了口服固体药用陶瓷瓶(YBB00162005—2015)的技术指标,主要包括外观、吸水率、微生物限度及铅、镉浸出量。

陶瓷制品的吸水率与其机械强度、化学稳定性和热稳定性密切相关,是衡量陶瓷制品质量的重要物理性能指标之一^[44]。YBB00162005—2015中规定:照药用陶瓷吸水率测定法(YBB00402004—2015)第二法测定,不得过1.0%。陶瓷生产过程中可能会存在铅、镉等重金属元素,这些元素会破坏人体的免疫系统,若含量过大会造成药品安全问题^[45],因此,YBB00162005—2015规定了铅、镉浸出量的限度:按照药用陶瓷容器铅、镉浸出量测定法(YBB00192005—2015)测定,每升浸出液中铅不得超过2.0 mg,镉不得超过0.30 mg。

7 讨论

药品包装作为药品的重要组成部分,其使用性能、安全性以及与药物之间的相容性至关重要。药

品包装原材料的透过性、安全性等性能必须符合《国家药包材标准》中规定的技术要求,应经过物理性能、化学性能和生物安全等评估,且具有一定的机械强度和化学稳定性,对人体无毒害。在选择药包材时必须进行药包材与药物的相容性研究,对包装所用原材料和填充剂等进行分析,然后通过提取试验、相互作用研究(包括迁移试验和吸附试验)和安全性研究,确认包装材料可以保证药品质量稳定,并与药品之间具有良好的相容性。虽然根据《中国药典》2020版第四部药包材通用要求指导原则中的药包材风险程度分类,与注射液、吸入气雾剂及喷雾剂、外用制剂、眼用液体制剂、栓剂、口服液体制剂等制剂相比,片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、散剂等口服固体制剂与药包材发生相互作用的可能性较低,但药品生产企业在实际工作中选择药品包装容器时,除了要考虑包装原材料的物化性质、与药品的相容性、力学性能之外,还应考虑药品本身及其供应特点,以及包装容器的功能性、使用方便性、经济性和环保性等。

泡罩能使每粒药物处于一个独立的密闭空间中,在用药过程中可避免因包装开启对药物造成污染,逐渐成为片剂和胶囊剂的主要包装容器,尤其是对剂量要求精准、单日服用剂量小的药品更宜选用泡罩包装。如第二类精神药品,《处方管理办法》规定第二类精神药品的每张处方一般不得超过7日常用量,对于每日服用一片的药品(如酒石酸唑吡坦片),如果采用多剂量包装的塑料瓶或复合袋包装,为满足处方管理规定,必须“拆零”,这不仅给药品调剂带来不便,而且存在药品污染的风险,因此,对该类药品可选用单剂量独立包装的泡罩包装,包装规格为7片/板/盒。

药用塑料瓶质轻、不易破损、易于携带,且耐水蒸气渗透性、密封性能优良,为多剂量包装容器。慢性病(如高血压、糖尿病等)患者需要长期服药,但由于门诊处方量的限制,慢性病患者需频繁就诊,使有限的医疗资源更加紧张,因此,对需长期用药、单日服用剂量较大的药物宜选用塑料瓶包装。如慢性乙型肝炎需长期服药控制病毒载量,其治疗药物富马酸替诺福韦二吡呋酯片(韦瑞德)采用药用塑料瓶包装,包装规格为30片/瓶;甲硝唑片用于厌氧菌感染时,每日服用3~6片,7~10日为一疗程,用药量较大,采用药用塑料瓶包装,包装规格为100片/瓶。对需长期用药、单日服用剂量较大的药物选用塑料瓶包装,不仅可以减少购药频次,还能避免包装材料浪费、利于环保、降低生产成本、减轻患者经济负担以及节约药品储存空间。

药用复合袋具有防潮、阻气、隔氧等优点,机械包装适应性较好,多用于颗粒剂和散剂包装,便于分剂量倾倒取用,且节约多剂量包装体积、降低包装成本。

8 结语

药品包装作为药品不可分割的一部分,应符合安全性、有效性、稳定性、经济性和便利性等要求。药品生产企业在选择药品包装时,应结合包装原材料物化性质、与承装药品相容性、力学性能、装量范围、携带使用方便性和价格成本等多方面因素,综合考虑选择合适的包装容器,以保证药品质量稳定和安全有效。

参考文献:

- [1] 蔡荣. 固体制剂药品包装材料的选择与要求[J]. 上海包装, 2008(4): 15.
CAI Rong. Choice and Request of Solid Preparation Medicinal Packaging Materials[J]. Shanghai Packaging, 2008(4): 15.
- [2] 苏毅, 张军. 口服固体制剂包装中药用铝箔及药用复合膜的质量控制[J]. 印刷技术, 2021(1): 40-42.
SU Yi, ZHANG Jun. Quality Control of Pharmaceutical Aluminium Foil and Pharmaceutical Laminated Films for Oral Solid Preparations Packaging[J]. Printing Technology, 2021(1): 40.
- [3] 贾晶晶, 张勇. 从药品包装的变化看我国药包材的发展特点[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(5): 127.
JIA Jing-jing, ZHANG Yong. On the Development Characteristics of Drug Packaging Materials in China from the Perspective of Drug Packaging Changes[J]. Clinical Research and Practice, 2017, 2(5): 127.
- [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.
WANG Dan-dan, JIN Hong, YU Hui, et al. Comparison of Foreign and Chinese Standards of Pharmaceutical Packing Materials[J]. Drug Standards of China, 2013, 14(3): 212-214.
- [5] 杨柳, 詹宇杰. 口服固体制剂用塑料瓶热封垫片的水蒸气透过量影响因素研究[J]. 中国药业, 2017, 26(7): 15-17.
YANG Liu, ZHAN Yu-jie. Influencing Factors of Water Vapor Transmission of Plastic Bottle Gasket Used for Oral Solid Preparation[J]. China Pharmaceuticals, 2017, 26(7): 15-17.
- [6] 吴东应, 郭以猛, 张鹍. 第二类精神药品包装规格与临床使用需求差异研究[J]. 首都食品与医药, 2015, 22(12): 8-9.
WU Dong-ying, GUO Yi-meng, ZHANG Li. Study on the Difference between Packaging Specifications and Clinical Use Requirements of Psychotropic Drugs of the Second Category[J]. Capital Medicine, 2015, 22(12): 8-9.
- [7] 郑京京, 李嘉, 朱珠. 我国慢性非传染性疾病的长期用药与药品适宜包装初探[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(2): 146-148.
ZHENG Jing-jing, LI Jia, ZHU Zhu. Preliminary Study on Long-Term Medication of Chronic Non-Communicable Diseases and Suitable Packaging of Drugs in China[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2011, 31(2): 146-148.
- [8] 金秀. 药品包装规格与药房调剂适应性的研究[J]. 中国农村卫生, 2016(1): 53-54.
JIN Xiu. Study on the Adaptability of Drug Packaging Specifications and Pharmacy Dispensing[J]. China Rural Health, 2016(1): 53-54.
- [9] 李国峰, 许素燕. 药品包装规格现状的分析与建议[J]. 中国医药指南, 2014, 12(28): 372-373.
LI Guo-feng, XU Su-yan. Analysis and Suggestions on the Current Situation of Drug Packaging Specifications[J]. Guide of China Medicine, 2014, 12(28): 372-373.
- [10] 国家药品监督管理局. 总局关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告(2016年第134号)[EB/OL]. (2016-08-10). <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160810115701940.html>.
National Medical Products Administration. Announcement of the General Administration on Matters Concerning the Related Review and Approval of Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients with Preparations (No. 134 of 2016) [EB/OL]. (2016-08-10). <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160810115701940.html>.
- [11] 宋利君, 张雅君, 王兴. PVC/PE复合硬片替代泡罩包装中PVC片的应用研究[J]. 包装与食品机械, 2015, 33(2): 66-68.
SONG Li-jun, ZHANG Ya-jun, WANG Xing. Study of Application on PVC / PE Film Replace PVC Film[J]. Packaging and Food Machinery, 2015, 33(2): 66-68.
- [12] 郭翀. 预防药用PTP包装误服标识设计研究[J]. 包装工程, 2012, 33(10): 5-7.
GUO Chong. Discussion on the Sign Design for Prevention of Taking Pharmaceutical PTP by Accidental Mistake[J]. Packaging Engineering, 2012, 33(10): 5-7.
- [13] 孙怀远, 顾青青, 孙波, 等. 药品泡罩包装技术及工艺分析[J]. 机电信息, 2015(8): 16-19.
SUN Huai-yuan, GU Qing-qing, SUN Bo, et al. Analysis of Pharmaceutical Blister Packaging Technology and Process[J]. Mechanical and Electrical Information, 2015(8): 16-19.

- [14] 陈永安, 罗清华, 向全生, 等. 影响药品铝塑泡罩包装质量的因素探讨[J]. 广东化工, 2020, 47(12): 100-101.
CHEN Yong-an, LUO Qing-hua, XIANG Quan-sheng, et al. Explore the Factors that Affect the Quality of Aluminum-Plastic Blister Packaging of Drugs[J]. Guangdong Chemical Industry, 2020, 47(12): 100-101.
- [15] 杨忠敏. 解读药品的铝塑泡罩包装的应用与发展[J]. 机电信息, 2015(5): 56-59.
YANG Zhong-min. Interpretation of the Application and Development of Aluminum-Plastic Blister Packaging for Drugs[J]. Mechanical and Electrical Information, 2015(5): 56-59.
- [16] 邓桂芳. 探究药用铝箔泡罩包装印刷的工艺技术[J]. 塑料包装, 2016, 26(5): 17-24.
DENG Gui-fang. To Explore the Process of Medicinal Aluminum Foil Blister Packaging and Printing Technology[J]. Plastics Packaging, 2016, 26(5): 17-24.
- [17] 王兴梁. 浅析药品泡罩包装材料发展[J]. 中国印刷, 2016, 34(1): 72-75.
WANG Xing-liang. Analysis of Development of Pharmaceutical Blister Packaging Materials[J]. China Print, 2016(1): 72-75.
- [18] 赵伟. 药品对塑料包装容器的技术要求[J]. 塑料包装, 2005, 15(3): 42-44.
ZHAO Wei. Technical Requirements of Drugs for Plastic Packaging Containers[J]. Plastics Packaging, 2005, 15(3): 42-44.
- [19] 洪金妹, 滑金功. 塑料容器包装药品存在的问题[J]. 淮海医药, 2000, 18(1): 229.
HONG Jin-mei, HUA Jin-gong. Problems in Packaging Drugs in Plastic Containers[J]. Journal of Huaihai Medicine, 2000, 18(1): 229.
- [20] 朱彦. 略谈环保包装为药品筑起安全防线的科学之策[J]. 塑料包装, 2019, 29(4): 10-16.
ZHU Yan. Just Talk about Environmental Protection Packaging for Building Safety Defence Science[J]. Plastics Packaging, 2019, 29(4): 10-16.
- [21] 武瑞平. 浅析药品包装[J]. 疾病监测与控制, 2016, 10(9): 772.
WU Rui-ping. Brief Analysis of Drug Packaging[J]. Journal of Diseases Monitor & Control, 2016, 10(9): 772.
- [22] 杨震, 胡方. 浅谈药用塑料瓶的发展[J]. 塑料包装, 2009, 19(6): 15-20.
YANG Zhen, HU Fang. Discussion on the Development of Medical Plastic Bottles[J]. Plastics Packaging, 2009, 19(6): 15-20.
- [23] 邓桂芳. 药品塑料瓶包装凸显优势和发展潜力(上)[J]. 塑料包装, 2016, 26(2): 8-11.
DENG Gui-fang. Pharmaceutical Plastic Packaging Highlights Advantages and Development Potential[J]. Plastics Packaging, 2016, 26(2): 8-11.
- [24] 潘焕玉. PET 聚酯瓶的制造工艺与应用[J]. 广州化工, 2014, 42(22): 36-37.
PAN Huan-yu. Manufacture Processing and Applications of Polyester Bottle[J]. Guangzhou Chemical Industry, 2014, 42(22): 36-37.
- [25] 谢斯彦. 基于患者体验的固体制剂药用塑料瓶设计研究[J]. 艺术与设计(理论), 2013, 2(11): 113-115.
XIE Si-yan. The Study of Solid Preparation Pharmaceutical Plastic Bottles' Human Oriented Design[J]. Art and Design, 2013, 2(11): 113-115.
- [26] 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.
CHEN Lei, KANG Xiao-bo, SONG Zong-hua, et al. Standard System of the Pharmaceutical Excipients and Packaging Materials in the Chinese Pharmacopoeia 2020[J]. Drug Standards of China, 2020, 21(4): 307-312.
- [27] 方曼, 谢新艺. 高分子材料的阻隔性能及在药包材上的应用[J]. 广州化工, 2011, 39(16): 38-39.
FANG Min, XIE Xin-yi. Barrier Properties of Polymer Materials and Its Application in Drug Packaging[J]. GuangZhou Chemical Industry and Technology, 2011, 39(16): 38-39.
- [28] 常亮, 熊马剑, 朱碧君. 药用复合膜易氧化物检验方法影响因素探讨[J]. 药品评价, 2020, 17(18): 20-22.
CHANG Liang, XIONG Ma-jian, ZHU Bi-jun. Discussion on Influencing Factors of Easily Oxidized Substance Determination Method for Pharmaceutical Composite Membrane[J]. Drug Evaluation, 2020, 17(18): 20-22.
- [29] 黄勇. 聚丙烯输液瓶易氧化物测量不确定度的评定[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(2): 340-342.
HUANG Yong. Evaluation to the Uncertainty Assessment of Easy Oxide in Polypropylene Infusion Bottle[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2013, 33(2): 340-342.
- [30] 袁怡, 姜南生. 药品包装用复合膜水蒸气透过量检测方法研究与测试[J]. 中国药师, 2017, 20(5): 943-945.
YUAN Yi, JIANG Nan-sheng. Research and Testing of Water Vapor Transmission of Laminated Films for Pharmaceutical Packaging[J]. China Pharmacist, 2017, 20(5): 943-945.
- [31] 常亮, 饶艳春, 陈珍珍. 药用复合膜在不同温度水中

- 甲苯二胺的浸出量比较[J]. 药品评价, 2020, 17(17): 27-29.
- CHANG Liang, RAO Yan-chun, CHEN Zhen-zhen. Comparison of Toluene Diamine Leaching Amount of Medicinal Composite Membrane in Water at Different Temperatures[J]. Drug Evaluation, 2020, 17(17): 27-29.
- [32] 殷强. 药包材: 喜看发展 献策建议 加强监管[J]. 机电信息, 2004(21): 4-7.
- YIN Qiang. Packaging Materials: I Like to See Development Suggestions and Suggestions to Strengthen Supervision[J]. Mechanical and Electrical Information, 2004(21): 4-7.
- [33] 杨斯斯, 李哲, 蔡向杰, 等. 药品包装用复合膜与通脉颗粒的相容性[J]. 中成药, 2018, 40(6): 1407-1409.
- YANG Si-si, LI Zhe, CAI Xiang-jie, et al. Compatibility of Composite Film for Drug Packaging with Tongmai Granules[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2018, 40(6): 1407-1409.
- [34] 李永安. 药品包装实用手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- LI Yong-an. Practical Handbook of Drug Packaging[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2003.
- [35] 中国食品药品检定研究院. 国家药包材标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 99-243.
- National Institutes for Food and Drug Control. National Standard for Pharmaceutical Packaging Materials[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 99-243.
- [36] 吴倩, 左军凤, 邹茄, 等. 气相色谱法测定新型口服液体药用复合硬片制瓶中 12 种残留溶剂[J]. 江西化工, 2019(4): 145-150.
- WU Qian, ZUO Jun-feng, ZOU Qie, et al. Determination of 12 Residual Solvents in New Oral Liquid Bottles Made of Composite Sheet for Preparation by Gas Chromatography[J]. Jiangxi Chemical Industry, 2019(4): 145-150.
- [37] 陈宁. 浅谈药品包装用复合膜材料中的溶剂残留和检验规定[J]. 科学中国人, 2017(17): 59.
- CHEN Ning. Discussion on Solvent Residues and Test Criterion in Laminated Films Materials for Pharmaceutical Packaging[J]. Scientific Chinese, 2017(17): 59.
- [38] 陆刚. 诠释药用包装玻璃瓶市场的发展前景乐观[J]. 网印工业, 2015(1): 46-51.
- LU Gang. The Development Prospect of Medical Packaging Glass Bottle Market is Optimistic[J]. Screen Printing Industry, 2015(1): 46-51.
- [39] 何子骞. 药品包装材料对药品质量的影响[J]. 生物化工, 2020, 6(2): 112-114.
- HE Zi-qian. Effects of Pharmaceutical Packaging Materials on Pharmaceutical Quality[J]. Shengwu Huagong, 2020, 6(2): 112-114.
- [40] 肖军. 安全环保的药品包装材料刍议[J]. 机电信息, 2015(2): 53-60.
- XIAO Jun. Discussion on Safe and Environmentally Friendly Pharmaceutical Packaging Materials[J]. Mechanical and Electrical Information, 2015(2): 53-60.
- [41] 朱则刚. 药品包装材料及其市场观察[J]. 湖南包装, 2014(3): 8-14.
- ZHU Ze-gang. Drug Packaging Materials and Its Market Observation[J]. HuNan BaoZhuang, 2014(3): 8-14.
- [42] 张杨红, 倪健. 谈中成药内包装与药物相容性问题[J]. 安徽医药, 2007, 11(4): 383-384.
- ZHANG Yang-hong, NI Jian. Discussion on the Compatibility between Internal Packaging and Drugs of Chinese Patent Medicine[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2007, 11(4): 383-384.
- [43] 姚家文. 小包装的大课题: 药品包装容器须重视[J]. 中国包装工业, 2006(3): 55.
- YAO Jia-wen. Big Topic of Small Packaging: We should Pay Attention to Medical Packaging Containers[J]. China Packaging Industry, 2006(3): 55.
- [44] 林子吉, 袁楠, 陈柏润, 等. 酒用陶瓷瓶吸水率测定方法的研究[J]. 酿酒科技, 2020(5): 83-86.
- LIN Zi-ji, YUAN Nan, CHEN Bai-run, et al. Determination of Water Absorption Rate of Ceramic Bottle for Alcohol Packaging[J]. Liquor-Making Science & Technology, 2020(5): 83-86.
- [45] 季子涵, 阮俊斌. 基于文献分析的陶瓷包装安全性探究[J]. 黑龙江科学, 2020, 11(2): 162-164.
- JI Zi-han, RUAN Jun-bin. Research on the Safety of Ceramic Packaging Based on Literature Analysis[J]. Heilongjiang Science, 2020, 11(2): 162-164.

责任编辑: 曾钰婵