

2016-2020年云南省药包材抽验与质量初步分析

马晓彬¹, 孙磊¹, 李生法², 刘丹丹^{2*} (1. 云南省医疗器械检验研究院, 昆明 650106; 2. 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 昆明 650500)

摘要 目的: 分析2016-2020年云南省药品包装材料产品质量监督抽验情况, 掌握辖区内药包材的质量状况, 为未来监管工作提供参考。方法: 对云南省2016-2020年药包材监督抽验数据进行分析。结果与结论: 目前药包材质量总体稳定。监督抽验可以有效督促生产企业加强药包材质量控制, 特别是药包材关联审评审批制度实施后, 更能有效防控质量风险。

关键词: 药包材; 质量监督; 质量控制; 抽验; 分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)07-0785-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.07.007

Analysis to Sampling Inspection and Its Quality of Pharmaceutical Packaging Materials in Yunnan Province from 2016 to 2020

Ma Xiaobin¹, Sun Lei¹, Li Shengfa², Liu Dandan^{2*} (1. Yunnan Institute of Medical Device Testing, Kunming 650106, China; 2. School of Pharmaceutical Science, Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

Abstract Objective: To analyze the product quality supervision and sampling inspection of drug packaging materials in Yunnan province from 2016 to 2020 and master the quality status of drug packaging materials within the jurisdiction in order to provide references for the next supervision. **Methods:** The supervision and sampling inspection data of drug packaging materials in Yunnan province from 2016 to 2020 were analyzed. **Results:** The quality of drug packaging materials is generally stable at present. **Conclusion:** Supervision and sampling inspection can effectively urge manufacturers to strengthen the quality control of drug packaging materials, especially after the implementation of DMF system for pharmaceutical packaging materials. It can more effectively prevent and control quality risks.

Keywords: drug packaging materials; quality supervision; quality control; sampling inspection; analysis

2016年8月,原国家食品药品监督管理总局发布了《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》^[1],药品包装材料的监管从注册管理制度过渡到药包材关联审评审批(DMF)制度,药包材质量主体第一人发生了变化。2016-2020年为原药包材注册证期满,DMF制度推行的过渡时间^[2],本文对这5年期间云南省药品包装材料质量监督抽验情况进行了统计分析,通过数据掌握药包材质量状况,为药包材监督检查和抽验工作提供参

考,防范质量风险^[3]。

1 抽样情况

为全面监督和控制药包材质量,云南省药品监督管理局自2008年开始了对药包材进行年度省级质量抽验。2016-2020年间对全省药品生产企业、药包材生产企业和医疗机构制剂室进行了监督检查和抽验,5年共抽验药包材449批,覆盖全省15个州市。抽验品种和批次见表1,抽样州市及批次情况见表2。

表1 2016-2020年云南省药包材抽验品种和批次

抽样品种	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	合计
聚酯药用滴眼剂瓶	0	0	0	0	1	1
药用镀铝膜	0	0	0	0	1	1
直立式聚丙烯输液袋	0	0	0	1	0	1
钠钙玻璃输液瓶	0	0	0	0	2	2
低硼硅玻璃管制注射剂瓶	0	0	0	0	2	2
口服固体药用聚丙烯瓶	0	2	0	0	0	2
多层共挤输液袋	2	0	0	1	0	3
钠钙玻璃管制口服液体瓶	0	0	0	0	4	4
中硼硅玻璃安瓿	0	1	2	1	2	6
聚丙烯输液瓶	0	3	2	1	2	8
低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶	4	2	2	2	2	12
丁基橡胶塞	3	2	4	2	2	13
口服液体药用高密度聚乙烯瓶	7	1	3	2	2	15
低硼硅玻璃安瓿	9	4	4	2	1	20
口服液体药用聚酯瓶	8	5	6	7	4	30
药品包装用复合膜	10	9	13	21	14	67
口服固体药用高密度聚乙烯瓶	11	13	14	19	18	75
聚氯乙烯固体药用硬片	10	23	24	20	15	92
药用铝箔	12	23	21	25	14	95

表2 云南省历年抽样州市及批次

抽样州市	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	合计
省稽查局	18	15	0	0	0	33
昆明	12	25	46	50	30	163
玉溪	6	4	4	5	5	24
曲靖	4	3	5	5	5	22
红河	3	4	4	5	5	21
楚雄	6	4	4	5	5	24
文山	2	4	4	5	5	20
普洱	6	4	2	4	4	20
保山	2	4	2	5	5	18
大理	3	5	5	5	5	23
丽江	0	0	0	0	0	0
版纳	2	4	5	5	5	21
昭通	5	4	4	5	5	23
德宏	4	3	4	0	5	16
临沧	3	3	4	3	2	15
迪庆	0	2	2	2	0	6
合计	76	88	95	104	86	449

2 检验依据

执行《国家药包材标准》YBB系列标准和经过药品监管部门注册批准/备案的企业标准^[4],部分检测方法涉及《中华人民共和国药典》(以下称《中

国药典》)2015年版四部。

3 抽检结果

2016-2020年云南省药包材质量监督抽检情况,见表3~表6。

表3 抽样产品涉及的省份企业

省份	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	合计
云南	28	30	32	39	37	166
四川	14	16	15	15	13	73
广东	7	9	9	12	7	44
贵州	6	6	8	10	7	37
湖南	7	7	6	4	6	30

续表 3

省份	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	合计
江苏	4	6	9	6	2	27
浙江	5	5	6	3	4	23
陕西	1	2	6	10	3	22
重庆	2	2	1	2	3	10
安徽	1	1	2	0	1	5
上海	0	2	0	1	0	3
湖北	0	0	1	1	1	3
河北	0	1	0	0	1	2
江西	0	1	0	0	0	1
河南	1	0	0	0	0	1

表 4 药包材检验情况

年份	批次	不合格	不合格率 /%
2016	76	1	1.32
2017	88	2	2.27
2018	95	1	1.05
2019	104	3	2.88
2020	86	2	2.33
合计	449	9	2.00

表 5 不合格品种及项目

不合格品种	批次	不合格项目
低硼硅玻璃安瓿	1	折断力
口服固体药用聚丙烯瓶	1	溶剂残留量
药用复合膜	6	①密度, ②炽灼残渣, ③不挥发物(正己烷), ④红外光谱, ⑤溶剂残留量
口服液体药用高密度聚乙烯瓶	1	密度
合计	9	/

表6 不合格产品所在的州市及批数

年份	抽样州市							合计
	昆明	红河	保山	临沧	版纳	文山	德宏	
2016		1						1
2017			1	1				2
2018					1			1
2019	2					1		3
2020						1	1	2
合计/批	2	1	1	1	1	2	1	9

4 监督抽验情况分析和讨论

4.1 抽验品种

由表1可知, 2016–2020年共对19个品种的药包材进行了监督抽验, 抽验品种基本覆盖了云南辖区内药品生产企业使用和药包材生产企业生产的品种, 其中药品包装用复合膜、口服固体药用高密度聚乙烯瓶、聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔4个品种为使用和抽样量较多的品种。

4.2 抽验范围

由表2和表3可知, 抽样覆盖了云南省全境, 这与我省抽样制度由各州市进行抽验工作相得益彰, 可以有效监督辖区内的生产和使用环节。同时昆明地区抽验占比最高, 主要跟云南省医药产业相对集中于昆明地区的实际情况相符。抽验产品来自全国15个省市, 抽样量前5的地区分别是云南、四川、广东、贵州、湖南。

4.3 不合格率和不合格项目

由表4和表5可知, 药包材质量抽验不合格率5年来基本保持稳定, 均低于3%。从不合格产品分析: 低硼硅玻璃安瓿折断力不合格, 主要是生产企业工艺、材质均匀性不佳。塑料瓶密度和炽灼残渣不合格, 存在部分企业为增加硬度, 于聚乙烯中加入少量聚丙烯, 或者原料本身不满足质量要求。复合膜溶剂残留量不合格, 分析认为复合膜在生产过程中的印刷、复合、涂布工序中使用了大量的有机溶剂, 如乙酸乙酯、丁酮、乙酸丁酯、乙醇、异丙醇等, 这些溶剂或多或少地残留在包装材料中, 生产工艺中如烘道加热温度不合适、烘干风量不足、添加剂涂布不均匀、生产速度不合理等现象都可以

引起溶剂残留量超标。对溶剂残留量的检测, 苯类成分均未检出, 不合格指标为溶剂残留总量, 研究发现通过裁剪不同位置复合膜材料进行检验, 发现部分产品是因为药品生产企业对其药品的信息、介绍、商标、图片广告的印刷要求, 油墨比较集中位置溶剂残留总量超标。

4.4 不合格产品分布

由表6可知, 不合格产品的分布较为平均, 没有集中于某地某企业, 不合格项目分布较为分散, 没有集中多发趋势存在。

4.5 讨论

通过分析5年的监督抽样工作开展情况, 可以看出药包材的抽样还存在几个“不覆盖”: 一是辖区内药品生产企业使用的药包材未全覆盖, 药包材生产企业基本做到全覆盖; 二是医疗机构制剂室使用的药包材未全覆盖, 5年来作为药包材检验机构也基本没有受理过医疗机构送检的药包材品种, 其使用的药包材质量情况未知; 三是药包材的质量抽样工作委托给各州市药品监督管理部门进行, 监管部门5年中又进行了改革, 成立市场监督管理局, 人员变动较大, 新手较多, 抽样工作不规范, 经常出现抽样单信息缺失, 如盖章、签字、样品基数错误, 对于一些特殊药包材的抽样也未按要求填写包材材质、添加剂等信息; 四是监督抽验的靶向性不强, 基本以完成工作任务为主。

5 建议和对策

5.1 科学编制药包材抽验方案

提高监督抽验工作的科学性和靶向性, 监督抽验工作的目的是通过对市场中使用和生产产品抽

验发现质量缺陷,有效防控风险,通过监督手段不断促进企业加强产品的控制,更好地保证人民群众的用药安全^[5]。抽验方案的科学性对发现产品质量的真实情况具有重要意义。抽验方案应该合理规划和布局,覆盖辖区内所有州市,要结合产业发展、生产布局、抽验数量、检验项目、执行标准、复检项目等多方面进行综合考量^[6]。

5.2 加强对抽验和质检人员的药包材知识培训

药包材品种不像药品和医疗器械属于成品或单个包装的产品,产品上无商品名称和标签,有无菌包装也有非无菌包装,包装数量和规格完全根据使用方要求进行。抽验工作基本在物料库和生产线,如何有效分离大件样品,有效按照产品基数随机抽取样品,防止样品污染,以及如何能分辨药包材的产品材质,需要索取哪些资料和说明,均需要一定的经验和知识。所以,应对抽验人员开展相关专业知识的培训,以便能高效开展药包材抽验工作^[7]。

5.3 通过监督抽验强化药品生产企业对药包材质量的重视

之前我国对药包材和药品实施分别注册管理模式,药包材的质量主体责任为药包材企业,这使得药品生产企业存在重药轻包材的惯性思维,不愿意严格控制药包材,药包材的质检也是空白,目前仅有少量企业可以开展药包材质量全项目检验工作。通过关联审评和质量监督抽验,必然会进一步加强药品生产企业对药包材质量的重视,提前关注包装后药品的质量安全风险,特别是对于目前为止还在使用具有药包材注册证的药品生产企业。通过监督抽检能够强化生产企业对药包材质量的重视,能够督促相关企业在产品质量管理中以“预防为主”的思想,建立更完善的质量管理机制。

5.4 提升药包材生产能力和科技革新能力

我省药包材企业多呈现“小、偏、散”的特点,多有“低水平、重复生产”情况发生,普遍存在科研能力弱、创新能力不足的问题。关联审批以后,药包材企业的发展进一步跟药品生产企业挂钩,息息相关,不再以“证”说话,供需结合,完全以药品的质量需求、美观销售为主,必然督促相关企业提升生产工艺,引进新的包装形式,促进产业变革,从而达到提升我省药包材产品核心竞争力的目的。生产企业应跟上科技发展的脚步,不断改进生产工艺,加强生产监管,提高产品质量^[8]。

5.5 药包材标准和检验方法的提升改进

2015年药包材标准YBB进行了一次以勘误为主的修订工作,发布了2015版《国家药包材标准》,使用过程中依然存在一些疑问和矛盾之处,随着技术和市场的发展,加强药包材标准重新制修订迫在眉睫。虽然《中国药典》2020年版收录了部分药包材检测方法^[9-10],逐步将药包材的重要性提升到药品一样的高度,但是跟实际工作的结合还有脱节,还不能满足监管和检验需要。因此需要顺应时代发展,提升改进药包材标准、检验方法和药监部门管理流程^[11-12],具体可从以下几个方面开展:①简化审评程序,避免重复审评,实行关联登记管理^[13];②对于不同药包材,建立风险管理分级制度,强调药包材功能性、稳定性、保护性和相容性^[14-15];③明确责任人主体,加强包材企业审计工作;④加强日常管理,加快药包材标准建设进度,构建药包材的标准体系,筑牢安全的药品质量底线,扎实落实“四个最严”的药品监管责任和目标。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 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[EB/OL]. (2016-08-10) [2021-07-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160810115701940.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告[EB/OL]. (2019-07-16) [2021-07-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20190716174501955.html>.
- [3] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法[S]. 2015.
- [4] 国家药典委员会. 国家药包材标准[S]. 2015.
- [5] 李茂忠, 孙会敏, 谢兰桂, 等. 中国药包材的监管和质量控制[J]. 中国药事, 2012, 26(2): 109-111.
- [6] 陆维怡, 杨会英. 药包材监督抽验现状及思考[J]. 中国药事, 2010, 24(3): 219-221.
- [7] 田甜, 李纲, 袁怡. 湖北省药包材监督抽验情况分析[J]. 中国药事, 2017, 30(1): 25-26.
- [8] 刘恕. 关联审评审批制度下药品生产企业如何做好药包材的质量控制[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(8): 1191-1194.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 伍静文. 金属元素检测技术在药包材常规检测、相容性研究中的应用及探讨[J]. 中国医药导刊, 2020, 22(5): 331-335.
- [13] 钱景怡, 刘伯炎, 余正. 关联审评制度下对我国药包材生成企业的建议[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(9): 972-977.
- [14] 李海芳, 叶青. 浅谈“三品一械一包材”微生物检验实验室的建设与质量管理[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(17): 2160-2163.
- [15] 张淼, 蒋朝军, 孙召慧. 药品原辅包供应商质量管理的方法探究[J]. 中国药事, 2021, 35(9): 978-987.

(收稿日期 2021年9月29日 编辑 肖妍)