

# 药包材监管实践分析及美国模式的思考

陆业俊 朱必林

(江苏省医疗器械检验所 江苏 南京 210013)

**[摘要]** 药品包装用材料和容器, 简称药包材, 指的是直接接触药品的内包装。对药包材的监管一直是药品包装是否安全、质量可靠的重要保证。本文主要针对我国药包材监管、美国监管模式等内容, 开展了一些探讨和思考, 仅供交流。

**[关键词]** 药品包装; 材料和容器; 监管模式

**[DOI]** 10.12252/j.issn.2096-6261.2021.07.320

## 一、引言

我国原有的药包材的监管由国家食品药品监督管理局负责, 下设有31个省(自治区、直辖市)食品药品监督管理局, 各省(市)食品药品监督管理局药包材主管部门为药品注册处, 一般设有专职人员负责管理。

监管法规包括法律、局令、规范3个层次。法律包括《药品管理法》和《药品管理法实施条例》。局令包括《药品注册管理办法》(28号局令)和《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》(13号局令), 分别对药品和药包材的注册监管做出详细的规定。2010版《药品生产质量管理规范》(GMP)有关章节对药品生产过程中直接接触药品的包装材料和容器管理提出了要求。

随着关联审评审批政策的实施以及13号局令的废止, 药包材的监管进入了真空期, 在这期间, 药企作为第一责任人, 承担了药包材供应商审计工作, 但由于药包材工艺、材料特点跟药品工艺巨大的差异, 造成了一定的检查难度, 有必要对目前的监管模式进行探讨和研究, 促进药包材产业的健康稳定发展。

## 二、实际的监管现状与问题

我们知道, 直接接触药品的包装材料是药品的一部分, 它伴随着药品生产、流通及使用的全过程, 尤其是药物制剂中一些剂型本身就依附包装而存在, 对其进行监管是必须的。

药包材对保证药品的稳定性起着重要作用, 其质量优劣将直接关系到人民群众的用药安全。目前, 与药品质量管理相比, 现阶段的药包材质量管理相对有点滞后, 监管部门在日常的监管工作中也存在诸多的困难和挑战, 比如: ①监管体制的不适应。有的药包材企业不配合甚至拒绝药监部门的监管、有刁难之嫌疑; 有的基层药监部门对辖区内的药包材产品缺乏了解, 监管较弱。②药包材生产及使用单位质量管理意识不强。企业重经济效益、轻质量管理的现象还十分突出, 导致实际生产中存在诸多安全隐患。药包材使用单位也缺乏对所使用的药包材的规范管理, 相当一部分药品生产企业和医疗机构制剂室未制定药包材的采购、验收、使用等管理制度, 更缺乏对其所用药包材的检测能力。③技术监督手段的落后。对药包材质量的定性需要依靠专业的检测设备, 近年江苏省内市场各方, 都要求不断增多药包材检测项目, 涉及专业性较强, 对检测仪器条件以及要求越来越高, 对药包材质量检测能力是一个考验。省内一些地区基层各项基础设施和设备与实际的监管要求还存在很大的差距, 在一定程度上也制约了监管工作的开展。④相关法律法规的需要不断完

善、优化。相关法规没有明确的生产环节的管理要求, 监管部门在执法过程中缺乏切实可行的具有可操作性的监督检查程序和标准。⑤监管人员专业技术知识的匮乏、参加相关方面的专业培训机会少, 市场上能找到的相关书籍少; 药包材监管和科普的社会基础不牢固、扎实。

## 三、美国经验的借鉴分析

医药以及医药包装市场的特点是与其监管模式紧密相关的, 在监管模式主体框架形成于20世纪90年代的美国, 两者之间的关系主要体现在以下两个方面: 一方面, 由于市场已经规范并趋于稳定, 美国食品药品监督管理局(FDA)的监管重点放在了对药品生产企业的管理上, 依赖医药企业的质量控制和供应商管理体系对包装企业进行监管, 形成FDA监管医药企业, 医药企业监管包装企业的局面。另一方面, FDA的法规体系较为完善, 包括法律法规、行业指导文件、各种建议和指南, 在药品包装材料和容器(以下简称药包材)生产和使用过程中有法可依。美国的法规体系框架也较为稳定, 主体法规基本处于不断完善的状态, 在这种监管模式下, 医药包装市场经过长期发展与市场竞争, 最终形成了稳定且高度集中的市场格局。美国对药品生产商和包装物料生产商的责任区分较为明确, 即有关包装的适宜性、可接受性、安全性和相容性以及性能等的责任在于药品申请人(药品生产企业), 包装物料生产商承担的是和药品生产商拥有保证包装物料品质的共同责任。比如: ①药物评价研究中心明确要求药品申请人(医药企业)具有决定和演示包装容器测试可接受性的责任(2); ②药品申请人(医药企业)有验证包装物料供应商的责任(供应商评估); ③仿制药申请者/创新药申请者有对其使用的包装物料的可接受性、适宜性进行鉴别的责任。在这种责任压力和高要求下, 药品生产企业十分重视和了解包装, 对包装企业监管也更深入细致, 力度也要大得多。包装产品的关键指标和规格书一般都由药品生产企业制定。所有USP中列出的相关测试或其他必要的测试, 比如USP <661>, 药品生产企业均会自己或委托第三方实验室进行测试, 并决定其测试频率。包装企业只按要求进行验证, 因此多数包装企业注重自己的原料和过程控制, 很少或几乎不进行微生物限度、生物毒性、析出物的测试, 这些方面依赖于药品生产企业的测试。稳定性和相容性考察均由生产企业进行, 自己拥有考察结果, 不与包装企业分享。生产企业对包装企业的审计是其重要的日常工作, 一般的频度是一年一次, 对于大中型包装工厂, 几乎每周都有医药企业的现场审核。

总的来看, 美国FDA对医药包装的监管理念, 主要是抓住

医药包装与药品安全性、有效性和质量可控的关系，通过赋予药品生产企业明确的责任，设立严格的测试和评价标准，对医药包装审批和审批后的改变严格把关，从而对包装安全性和有效性进行有效控制。而在质量可控上，则一方面要求包装企业执行cGMP，另一方面依赖生产企业的质量控制和供应商管理体系对包装企业进行监管。最后形成FDA监管医药企业，医药企业监管包装企业的局面。

#### 四、对我国目前药包材监管的启示

总结分析国外的药包材监管经验，现阶段我国药品包装材料监管上，应突出几点重要任务：①健全药包材生产管理的相关法律法规以及与其配套的法律法规，如对药包材包装、标签、使用管理等等。②充分利用目前的监管资源，如检验检测机构，收集药包材十几年的注册检验、监督抽验数据，建立数据库系统，利用大数据筛查，研究高风险药包材名目及项目，建立诚信机制，必要时与药品生产企业共享。③继续强化药品生产企业第一责任人意识，监管部门加强对药企相关人员培训，逐步让其具备相应检验检测能力，充分利用好供应商审计这一手段，让药企监管药包材企业。④在法律法规完善的前提下，有针对性、有因由进行市场抽验，做到精准性监督，确实落实好“放管服”大方针下的有法可依、务实高效的监管。

#### 五、药包材监管的实践对策、建议

##### （一）不断完善药包材配套监督管理法律法规

目前对药包材生产的监管尚且缺乏操作性强的检查标准，建议细化药包材生产监督管理办法，不断明确各级药监部门的职能和职责，切实加强对药包材企业生产质量体系的监督检查；参照药品生产企业gmp制度对药包材生产企业实行认证准入制度，从源头上保证药包材质量；对药包材的包装、标签及流通环节也须做出明确规定或发布操作性强的配套性文件；对药品生产企业、医院制剂室等药包材使用环节的监管也应有法可依。只有相关法律法规完善了才能使监管部门对药包材生产、流通、使用环节的监管更加科学化、规范化、程序化。

##### （二）研究、推进药包材关联审评制度

为了贯彻落实国务院2015年8月13日发布的《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号），简化药品审批流程，厘清责任主体，国家食品药品监督管理总局公布了一系列公告，通告及政策解读。药包材的管理部门、行业界、学术界、有关领导和专家，应深入分析我国药包材监管制度的发展历史、调研现阶段存在的客观实际问题，并对药包材，药用辅料关联审评审批制度进行解读、推进，分析和研究好相关政策实施可行性和效果。

##### （三）继续加强药监部门检测机构和检测能力建设

重视对基层药监部门的资金投入、检验设施的配备更新，将药包材的检测划入市级药品检验所的检验范畴，以方便基层的抽验、送检等工作。药包材生产企业因自身条件限制不能检测的项目，可委托药包材检测机构进行检测，从而达到既能满足监管要求，又能帮助企业把好产品质量关。同时，还应建立和健全药包材质量抽检机制，根据抽检结果，建立药包材质量公告制度，定期公布药包材抽检结果，充分

发挥技术监督的作用，强化药包材的质量技术监督。

（四）加大宣传和培训力度，积极引导企业规范药包材生产和使用行为

一方面，监管者本身应加强学习和培训。建议国家局或省局积极组织编制药包材相关知识的书籍并组织培训学习，加强药包材标准、检验、药包材与药物的相容性试验等知识的培训，切实提高监管者的理论水平和业务技能；另一方面，各级药监部门应利用多种形式加大对药包材相关法律、法规的宣传力度，提高药包材生产企业和使用单位的法律意识和质量意识，实现监管由事后监督向事前预防的转变，引导企业自觉规范生产及使用行为。

#### 六、结束语

综上所述，直接接触药品的包装材料和容器（简称药包材）对保证药品质量和保障人体用药安全具有重要的作用。为进一步加强药包材的日常监管，切实保证药包材产品质量，药品监管部门应该：①加强药包材生产环节监管。严格按照“直接接触药品的包装材料和容器管理办法”和国家药包材标准及注册标准，切实加强对药包材生产企业的日常监督。重点监督检查药包材生产企业是否按照产品注册时的要求坚持质量保证体系始终到位。主要包括：洁净度是否达到要求；检验仪器和设备是否具备；检验人员技能是否符合要求；是否坚持原材料的验收标准；药品生产企业对其产品经过药物相容性试验选定后，产品配方是否做了改动等。特别要加强监督用于注射剂的药包材（如塑料输液瓶、多层共挤膜输液袋、药用丁基橡胶塞等）。②加强药包材使用环节监管。重点监督检查药品生产企业是否依据所要包装的药品品种、生产工艺特征，按照规定的药物稳定性试验要求做好药包材与药物的相容性试验；生产过程中药包材是否按规定检验合格后入库保存使用等。③组织开展药包材质量监督抽验工作。认真严肃开展药包材质量的监督抽验、日常抽验工作，做好药包材抽验计划和经费安排，做好药包材质量的一般抽验及重点产品抽验，尤其是注射剂使用的药包材。要把药包材生产企业成品库和药品生产企业原材料库中的药包材作为抽样重点，加强对其质量监督抽验。对抽验不合格的，包括已包装药品的药包材，应按《药品管理法》《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》的有关规定进行处理。此外，也希望相关企业更好地准备申报产品的注册申报资料，从源头抓好药品质量与安全，控制药品研发与生产风险。

#### 参考文献

- [1]直接接触药品的包装材料和容器管理办法[J].中华人民共和国国务院公报, 2005, (16): 45-48, 44.
- [2]关于实施《药品包装用材料、容器管理办法》(暂行)加强药包材监督管理工作的通知[J].中华人民共和国国务院公报, 2001, (22): 37-39.
- [3]刘东, 魏晶. 美国DMF备案制度的实施对我国药包材监管制度变革的启示研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(14): 1572-1576.
- [4]国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2015(25): 22-25.