

注射剂药用玻璃内包材的变更研究浅析

闫李丽 孟兰贞* 原茵 蔡伊科 周星妮 陈倩茹

广东省药品监督管理局审评认证中心

摘要：本文对近年广东省药品监督管理局受理的注射剂包材变更资料进行回顾分析。结合国家对注射剂包装材料和容器的相关法规及指导原则，梳理变更包装材料和容器材质的相关要求，包括包材变更原因、可比性研究、相容性研究、密封性研究、工艺验证（含包装工艺验证）及稳定性等方面，并探讨存在的变更问题，旨在督促药品上市许可持有人和药品包装生产企业提高注射剂包装材料和容器变更的风险意识，切实履行主体责任，为包材变更的研究工作提供一定参考。

关键词：注射剂；玻璃包材；技术要求；问题分析；建议

1 前言

1.1 国家对注射剂包材的法规要求

药包材主要是指直接接触药品的包装材料和容器，应具有良好的保护性、相容性、安全性、功能性及自身稳定性，在药品的包装、贮存、运输和使用过程中保证药品的安全有效和质量，实现给药目的^[1]。

国家食品药品监督管理局于2004年7月20日发布并施行《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》，内容包括药包材的标准、药包材的注册、药包材的再注册、药包材的补充申请、复审、监督与检查以及法律责任等^[2]。该办法于2021年4月22日宣布废止。

国家药监局于2025年1月2日发

布，2026年1月1日正式实施的《药品生产质量管理规范》药包材附录，从质量管理、机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、产品发运与召回、合同管理等多个方面对药包材生产企业进行了相关规定，旨在确保持续稳定地生产出符合药用要求和预定用途的药包材^[3]。除常规生产和质量相关规定外，第十二章合同管理规定药包材生产企业应当与药品上市许可持有人签订质量协议；建立合同评审相关规程；接受并配合药品上市许可持有人的审核工作。

《中华人民共和国药典》2025年版在2015年版药典首次收载药包材通用要求和玻璃类药包材2个指导原则、2020年版药典首次收载16个药包材通用检测方法的基础上，形成了“1项通用指导原则+4项材质指导原则+58项检测方法”的主要框架^[4]，具体内容详见表1。

国家食品药品监督管理局于2012年11月8日发布的《国家食品药品监

督管理局办公室关于加强药用玻璃包装注射剂药品监督管理的通知》对注射剂的药用玻璃包装进行了相关规定，药品生产企业应根据药品的特性选择能保证药品质量的包装材料^[5]。对生物制品、偏酸偏碱及对pH敏感的注射剂，应选择121℃颗粒法耐水性为1级且内表面耐水性为HC1级的药用玻璃或其他适宜的包装材料。除此之外，该通知还规定相容性研究需符合《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》（YBB00142002）等相关技术指导原则的要求。

《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》（YBB00142002-2015）对相容性试验测试方法的建立、相容性试验的条件（光照试验、加速试验、长期试验、特别要求、过程要求等）、重点考察项目（包材、原料药及制剂相容性）进行了相关规定。其中，注射剂的相容性重点考察项目包括外观色泽、含量、pH值、澄明度、有关物质、不溶性微粒、紫外吸收和胶塞的外观。

《化学药品注射剂与药用玻璃包装

基金项目：广东省药品监督管理局科技创新项目（编号：2022TDB06）。

作者简介：第一作者闫李丽，副主任药师，就职于广东省药品监督管理局审评认证中心，主要从事药品技术审查、药品质量标准研究；通讯作者孟兰贞，副主任药师，就职于广东省药品监督管理局审评认证中心，主要从事药品技术审查、药品质量标准研究。

表 1 2025 年版药典收录的药包材标准体系（斜体部分为 2025 版药典新增内容）

指导原则	9621	药包材通用要求指导原则	通则	4201	121℃玻璃颗粒耐水性测定法
	9622	药品包装用玻璃材料和容器指导原则		4202	玻璃容器内表面耐水性测定法
	9623	药品包装用橡胶密封件指导原则		4203	玻璃三氧化二硼含量测定法
	9624	药品包装用塑料材料和容器指导原则		4204	药包材溶出物测定法
	9625	药品包装用金属材料和容器指导原则		4205	塑料脱色检查法
通则	4002	药包材红外光谱测定法	通则	4206	药包材不溶性微粒测定法
	4003	玻璃容器内应力测定法		4207	药包材溶剂残留量测定法
	4004	塑料剥离强度测定法		4208	塑料乙醛测定法
	4005	塑料拉伸性能测定法		4209	药包材环氧乙烷测定法
	4007	药包材气体透过量测定法		4210	塑料氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体测定法
	4008	药包材热合强度测定法		4211	防潮组合瓶盖干燥剂吸湿率测定法
	4010	药包材水蒸气透过量测定法		4212	塑料容器乙醇透过量测定法
	4012	药包材密度测定法		4213	塑料容器乙二醇测定法
	4015	注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法		4214	药包材元素杂质测定法
	4016	注射剂包装用橡胶密封件穿刺落屑测定法		4215	塑料容器总对苯二甲酸测定法
	4017	玻璃容器耐内压力测定法		4219	橡胶密封件挥发性硫化物检查法
	4019	玻璃容器热冲击和热冲击强度测定法		4220	橡胶密封件灰分测定法
	4020	玻璃容器垂直轴偏差和圆跳动测定法		4221	橡胶密封件水分测定法
	4021	玻璃线热膨胀系数测定法		4222	橡胶密封件表面硅油量测定法
	4022	玻璃平均线热膨胀系数测定法		4223	硅橡胶密封件特定残留物检查法
	4023	有色玻璃容器遮光性测定法		4225	口服固体药用干燥剂含水率和饱和吸湿率测定法
	4024	玻璃容器容量测定法		4226	预灌封注射器钨溶出量测定法
	4025	塑料包装系统抗跌落性能测定法		4227	预灌封注射器硅油量测定法
	4027	硬片加热伸缩率测定法		4228	药品包装用陶瓷吸水率测定法
	4040	预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法		4229	金属涂料涂层双酚 A 单体浸出量测定法
	4041	预灌封注射器组件密封性检查法		4401	药包材无菌和微生物限度检查法
	4042	预灌封注射器护帽开启性能测定法		4411	药包材细胞毒性试验方法
	4043	预灌封注射器适配器卡圈牢固度测定法		4412	药包材皮肤致敏试验方法
	4051	金属罐耐压性能测定法		4413	药包材刺激试验方法
	4055	铝箔物理性能测定法		4414	药包材溶血试验方法
	4058	金属内涂层连续性测定法		4415	药包材急性全身毒性试验方法
	4060	金属软管管物理性能测定法			

容器相容性研究技术指导原则（试行）》于 2015 年 7 月 28 日发布，对相容性研究的考虑要点、相容性研究的主要内容与分析方法、试验结果分析与安全性评估进行了规定^[6]。指导原则中，注射剂与使用的药用玻璃包装容器相容性重点关注内容包括：玻璃的类型、玻璃的化学组成、玻璃容器的生产工艺、规格大小、玻璃成型后的处理方式；药品和处方的性质，如药液的 pH 值、离子强度等；以及制剂生产过程中的清洗、灭菌等工艺对玻璃容器的影响，如洗瓶阶段的干热灭菌工艺、制剂冷冻干燥工艺、终端灭菌工艺等。

1.2 注射剂中硼硅药用玻璃发展现状和趋势

药包材按材质可分为玻璃类、橡胶类、塑料类、金属类、陶瓷类和其他类（如纸、干燥剂），也可以由两种或两种以上的材料复合或组合而成（如复合膜、铝塑组合盖等）。

常用的药品包装用玻璃材料有硼硅玻璃和钠钙硅玻璃（后者亦简称为钠钙玻璃）两大类^[1]。硼硅玻璃可根据配方中硼含量、线热膨胀系数、耐水性能等细分为高硼硅玻璃、中硼硅玻璃和低硼硅玻璃。根据耐水性能或其他特征可分为不同级别的耐水玻璃，

如 I 类玻璃、II 类玻璃和 III 类玻璃。药品包装用玻璃容器主要有玻璃输液瓶、玻璃安瓿、玻璃注射剂瓶、预灌封注射器用玻璃套筒、笔式注射器用玻璃组件和玻璃药瓶等产品。

《药用玻璃成分分类及理化参数》（YBB00342003-2015）对高硼硅玻璃、中硼硅玻璃、低硼硅玻璃和钠钙玻璃的化学组成及性能进行了规定。其中，中硼硅玻璃的成分标准为：B₂O₃ 含量 ≥ 8%，SiO₂ 含量约为 75%，Na₂O+K₂O 含量约为 4% ~ 8%，MgO+CaO+BaO+SrO 含量约为 5%，Al₂O₃ 含量为 2% ~ 7%，平均线热膨胀

系数 (20 ~ 300℃) 为 3.5 ~ 6.1 10⁶K⁻¹, 121℃ 颗粒耐水性为 1 级, 98℃ 颗粒耐水性为 HGB1 级, 耐酸性能为 1 级 /100 μg/dm², 耐碱性能为 2 级。国家药包材标准 (2015 年版) 中对中硼硅玻璃的药包材标准详见表 2。

目前, 在国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 的原辅包登记信息平台上, 可查询到中硼硅包材信息 417 条, 其中已激活的有 180 条。在这 180 条已激活的包材信息中, 126 条为国产包材, 54 条为进口包材。其中有 87 条为注射剂瓶, 61 条为安瓿, 15 条为玻璃管, 7 条为输液瓶, 7 条为注射器用玻璃套筒/针管, 3 条为其他玻璃药包材, 详见图 1。

1910 年, 德国肖特公司 (Schott) 发明了中硼硅玻璃, 目前该公司占据全球约 50% 的中硼硅玻璃市场, 美国康宁公司 (Corning) 和日本电气硝子株式会社 (NEG) 占据了全球约 30% 的份额^[7]。由于在中硼硅玻璃的研发进度、生产技术和质量标准体系等方面存在较大差异, 我国中硼硅玻璃市场也主要由这三家公司垄断供应。2020 年, 国内少数几家企业只占据不到 13% 的市场份额^[8]。在相关政策的引领下, 国产中硼硅包材正逐步进行更新换代, 国内部分药品生产企业也开始使用国产中硼硅包材替代进口包材。

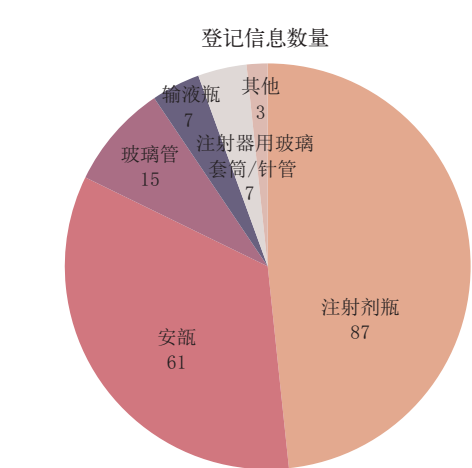


图 1 CDE 原辅包登记平台上登记的中硼硅包材信息

表 2 中硼硅玻璃药包材标准

编号	品种
YBB00022005-2-2015	中硼硅玻璃输液瓶
YBB00322005-2-2015	中硼硅玻璃安瓿
YBB00292005-2-2015	中硼硅玻璃管制注射剂瓶
YBB00062005-2-2015	中硼硅玻璃模制注射剂瓶
YBB00012005-2-2015	药用中硼硅玻璃管

2 内包材变更的技术要求及常见问题分析

CDE 发布的《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则 (试行)》《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则 (试行)》和《已上市中药药学变更研究技术指导原则 (试行)》分别对生物制品、化药和中药的上市后变更作出了相关规定, 其中对于注射剂的内包材材质变更, 分级均为重大变更。

将内包材材质由低硼硅变更为中硼硅, 根据前述通知^[5]的要求, 可以在省级药品监管部门进行备案, 并按照重大变更的技术指导原则要求进行研究, 变更所需的申报资料主要包括以下几类。

2.1 包材的变更原因, 变更后包材情况, 包材的选择依据、合理性和适用性

企业需提供合理的包材变更原因。化药和中药的变更指导原则中, 只需要提供变更后的情况和质量标准; 生物制品的变更指导原则要求提供包材的选择依据、合理性和适用性, 且要求不得使用国家禁止或淘汰的内包材。

变更审评时应关注企业提交的相关资料是否齐全, 变更依据是否充分。以下为典型问题示例:

- 包装材料由“钠钙玻璃模制药瓶和儿童安全阻开盖 (EVA 垫片)”变更为“口服液体药用聚酯瓶 (含配套瓶盖)”, 该品种适用人群包括儿童。依据药审中心 2020 年发布的《儿童用药 (化学药品) 药学开发指导原则 (试行)》的要求, “包装系统必须考虑将药物包装在防儿童开启的容器内, 如儿童防护封闭设备 / 儿童安全盖, 以避免误

服。”建议企业在变更包材时, 同时考虑儿童给药安全性要求;

- 拟新增五层共挤输液用膜的供应商, 企业提供变更前包材的成分对比显示各层包材组成成分不一致;
- 企业未能提供药用包材作为该品种包装材料的批准证明性文件。

2.2 变更前后包材的对比信息及相关等同性 / 可替代性研究

化药和中药的变更指导原则要求企业进行包材的等同性 / 可替代性研究; 生物制品的变更指导原则要求进行变更前后的对比, 如涉及相关内容, 应提供包材的关联审批信息。

除国家药包材标准 (YBB) 外, 部分药包材生产企业制定了内部标准。在变更审评时需关注新旧包材的相关质量标准是否存在差异, 原则上变更后包材质量不应低于变更前。以下为典型问题示例:

- 企业未提供不同供应商包材的特性对比研究及配方信息;
- 未提供变更前后包材的质量标准, 未结合新增供应商的质量标准制定相应的包材内控标准;
- 企业未能提供变更前后各一批包材的自检报告 (含关键质量属性), 如透光率、内表面耐水性及砷、锑、铅、镉的浸出量等。

2.3 包材相容性研究、密闭完整性研究

指导原则规定, 中药注射剂可根据品种情况进行包材相容性研究; 化药注射剂酌情进行包材相容性研究; 生物制品需按照国内外指导原则进行新包装材料和容器与药品的相容性研究, 以证明新包装材料和容器对制剂质量

和安全性的影响。

指导原则规定，中药和化药的密封件应开展包装密封性研究；生物制品需按照国内外指导原则对密闭完整性进行研究。

2.3.1 相容性研究

相容性研究一般应包括以下几部分内容：

- 药包材对药物质量影响的研究，包括药包材的提取、迁移研究及提取、迁移研究结果的毒理学评估，药物与药包材之间发生反应的可能性，药物活性成分或功能性辅料被药包材吸附或吸收的情况和内容物的逸出及外来物的渗透等；
- 药物对药包材影响的研究，考察经包装药物后药包材的完整性、功能性及质量的变化情况，如玻璃容器的脱片、胶塞变形等；
- 包装制剂后药物的质量变化（稳定性），包括加速试验和长期试验药品质量的变化情况。

对于存在多种包装规格的注射剂应选用比表面积最大的规格。模拟溶剂的首选为对应药液，若药物对分析方法产生干扰，可经评估选择与制剂具有相同或相似理化性质的模拟溶剂。不同浓度的注射剂可参考 ICH 的括号法或矩阵法进行稳定性研究。玻璃容器相容性研究决策树见图 2。

2.3.1.1 玻璃容器对药品质量的影响

玻璃容器对药品质量的影响包括对药品常规检查项目的影响，即对药品稳定性的影响，以及是否会引起可见异物、不溶性微粒、重金属含量超标等问题。还包括对离子迁移的影响，需结合玻璃容器的组分以及添加物质的信息进行检查评估（常规金属元素包括 Pb、Co、Cd、As、Li、Sb、Ba、Fe、Zn、Cr 等），还需对提示玻璃被侵蚀或产生脱片趋势的元素（如 Al、B、Si 等）进行检查。对于微量、治疗窗窄、存在易于与玻璃发生吸附的官能团的

药物，还需进行吸附试验。可选择加速试验以及长期稳定性试验的考察时间点，按照药品标准进行检验，并根据考察对象（如功能性辅料）适量增加检验项目。

2.3.1.2 药品对玻璃容器的影响

药品对玻璃容器的影响体现在玻璃容器被侵蚀后可能会出现脱片和微粒（玻璃屑）的现象。通常存放时间越长，产生脱片的倾向越高。因此可适当延长考察时间，例如在加速条件下进行 9 ~ 12 个月的考察，以及在长期条件下进行相关评估。此外，也可以采用加速脱片的试验方法。根据美国药典（USP）<1660> 玻璃内表面耐受性评估指南，加速脱片的溶剂包括 pH8.0 的 0.9%KCl 溶液、pH8.0 的 3% 枸橼酸钠溶液和 pH10.0 的 20 mM 甘氨酸溶液。

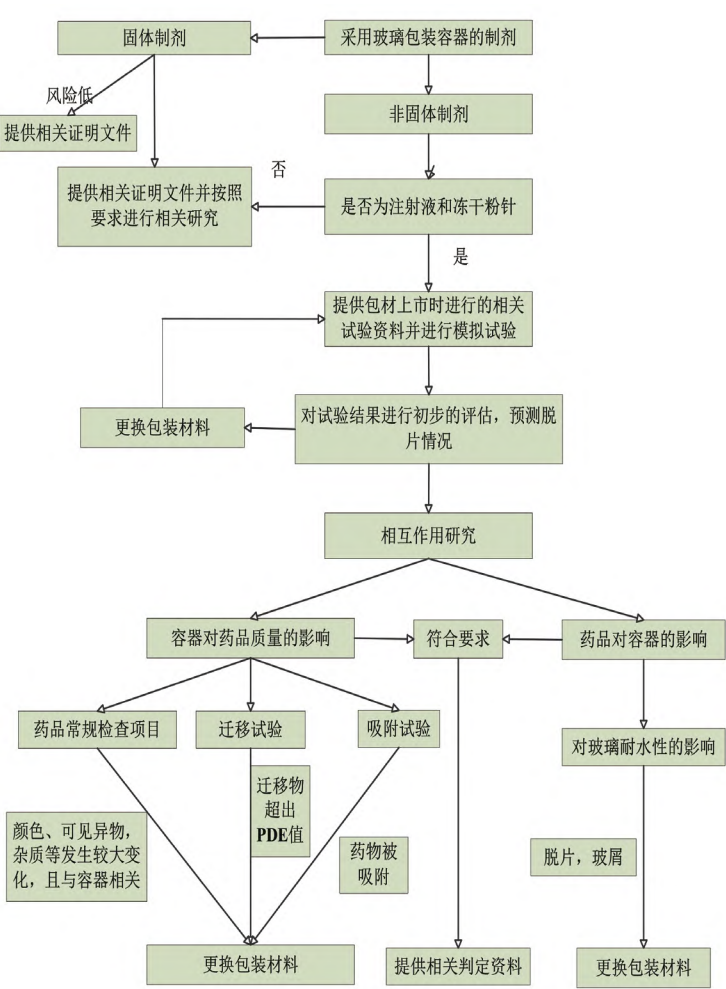


图 2 玻璃容器相容性研究决策树

在评估过程中，可通过玻璃内表面的侵蚀痕迹、注射液中的可见异物、注射液中的不溶性微粒以及 Si 元素或金属离子的变化趋势来进行综合分析评估。

2.3.1.3 包装制剂后药物的质量变化

需考察药品在贮存、运输及使用过程中可能面临的最极端条件。可参考稳定性试验的时间点设置，对注射液采用正立和倒置的方式分别进行试验。

国内部分药品上市许可持有人不具备进行相容性研究的检测能力，因此将对应研究委托给相关检测机构。在审评时应关注是否使用药液进行相容性研究，检测机构提供的报告是否研究充分，以及报告提交后委托方是否对报告进行了严格审核。

药品的内包材作为一个整体，在进行玻璃内包材的变更相容性研究时，除了考察制剂与玻璃包装容器的相容性外，还应关注制剂与其他组件及材料的相容性，如胶塞等也需进行相容性研究。以下为典型问题示例：

- 未提供包材相容性研究资料；
- 提取液的选择仅限于强酸和强碱提取，未包含药液提取；
- 提取试验选择的溶剂和模拟条件，未涵盖样品的 pH 范围及实际生产工艺条件；
- 企业在开展包材相容性研究的同时，也进行了元素杂质研究，但未按照 ICH Q3D 的要求，对注射剂必须研究的 1+2A 元素中 1 类元素 Cd, Pb, Hg 建立相应方法（含分析方法学验证）并制定合理的控制策略；
- 由于玻璃预灌封注射器的加工工艺导致钨在玻璃套筒内残留，影响其内表面耐受，进而引发蛋白质聚集或沉淀^[12]，因此应控制预灌封注射器中钨的溶出量；

● 企业一次性申报了不同规格和浓度的产品变更包材供应商，但仅对低浓度样品开展了浸出物研究(0 月、3 月、6 月)，未对高浓度的样品开展相应的浸出物研究。

2.3.2 密封性研究

包装系统密封性是指包装系统防止内容物损失、微生物侵入以及气体或其他物质进入，保证药品持续符合安全与质量要求的能力^[9]。《中国药典》通则 0102 注射剂规定，容器的密封性须采用适宜的方法进行确证。注射剂包装系统的泄漏类型包括微生物侵入、药品逸出或外部液体/固体的侵入以及顶空气体含量的改变。常见的密封性检查方法及其特性见表 3^[10-11]。

微生物挑战法和色水法属于概率性方法，而高压放电法、激光顶空分析法和真空衰减法则属于确定性方法。指导原则建议至少选择两种方法（其

表 3 常见的密封性检查方法及其特性

检测方法	原理	优势	劣势	泄漏孔径尺寸
微生物挑战法	将产品按常规方式密封，倒置浸没在高浓度菌液中一定时间，消毒容器外表面并进行培养，观察微生物生长情况来判断包装密封性	能直观反映包装在实际使用环境下抵御微生物侵入的能力，结果可靠性高；适用于多种包装材料规格	检测周期长；操作复杂；存在假阳性和假阴性概率	5 ~ 10 μm
色水法	将产品按常规方式密封，倒置浸没于装有亚甲基蓝溶液的容器中，抽真空并维持一段时间，观察亚甲基蓝溶液是否渗入瓶内	操作简单，成本低；能直观显示泄漏位置	可能污染药品；只能检测较大泄漏；受环境因素影响大	5 ~ 10 μm
高压放电法	在待检样品上外加高压电，根据电学参数及表征差异确认待检样品的密封性	灵敏度高；测试效率高；结果客观，对样品无污染	要求包装不导电，内装药品导电；设备造价高，需专业人员操作维护	1 ~ 5 μm
激光顶空分析法	发射近红外激光穿透容器顶空，检测激光吸收量计算氧含量	灵敏度高；测试速度快	包装应透明；产品需低水汽、内部包装压力低、顶空含量需低氧或低二氧化碳	1 ~ 5 μm
真空衰减法	将产品置于测试腔体内，抽真空，仪器压力传感器监测压力变化，与标准值进行比较判定是否泄漏	无损检测；检测精度高；检测速度快；操作简便，结果准确客观	对测试环境要求高；不适用于高粘度生物制品及易堵塞泄漏通道的粉末状产品	1 ~ 5 μm

中一种推荐微生物挑战法）进行密封性研究，并对这两种方法的灵敏度进行比较研究。

在变更审评时应关注企业是否综合评估产品特性以确定密封性检测方法，以及该方法是否进行了适当的方法学验证。如产品有多个规格，则每个规格都需要进行密封性研究。以下为典型问题示例：

- 变更注射剂包材和容器供应商、尺寸或形状，但未开展密封性研究；
- 包装密封性研究未考虑变更后不同供应商包装组件的密封性，若包材变更涉及多个生产场地，应考虑不同场地包材密封性的研究/验证；
- 变更产品的检漏方法，未提供密封性研究验证资料或未对不同检漏方法的灵敏度进行比较；
- 检漏工序中色水溶液由“0.05% 亚甲基蓝”变更为“0.03% 胭脂红”，但未对变更前后的色水检漏法进行平行验证。

2.4 生产工艺验证、过程控制

中药和化药注射剂的变更指导原则仅要求进行包装工艺验证，若为无菌制剂，必要时还需进行无菌/灭菌工艺验证。生物制品变更指导原则要求提供变更后连续生产三批制剂的生产工艺和过程控制资料，并与变更前进行对比；必要时还需进行产品的扩展性质量研究。

无菌制剂的无菌/灭菌工艺验证需经评估选择适宜的批量，通常批量应与生产批量相同。产品的所有规格都应进行无菌/灭菌工艺验证。除无菌/灭菌工艺验证外，还需关注湿热灭菌/干热灭菌所涉及的相关设备的确认/验证结果，以及培养基模拟灌装的方案和报告。这些应与生产实际相符，且符合相关法规要求。以下为典型问题示例：

- 工艺验证报告的灭菌工艺“121℃ 12min F₀ ≥ 12”与批准文件载明的灭菌工艺“121℃ 15min F₀ ≥ 12”不一致；

灭菌工艺验证未按照工艺规程规定的温度和时间进行研究, 申请人未能提供相关灭菌工艺温度变更的证明文件, 因此不认可其灭菌验证参数;

- 未对产品进行包装工艺验证, 注射剂的包装工艺未按照商业化批量进行验证;

- 工艺验证过程中, 其中一批采用了延长灭菌时间的方式进行纠正, 企业未能提供合理解释;

- 未提供无菌工艺验证资料。

2.5 变更后连续三批产品的批检验报告

检验结果应符合质量标准的规定。

如果经评估需发起注册检验, 注册检验的结果也应符合质量标准的规定, 且与企业自检结果无较大差异。指导原则仅要求提供批检验报告, 但在实际变更审评过程中, 还需同步提供涉及的三批产品的生产信息, 如规格、批号、批量等。以下为典型问题示例:

- 变更后产品的检验报告未包含产品批量信息, 部分检验结果如过氧化值、不溶性微粒、有关物质等仅标注符合规定, 未给出实际检测结果;

- 自检报告与稳定性总结报告数据不一致;

- 部分检验结果在省所自检报告与企业自检报告之间存在较大差异, 企业未能给出合理解释。

2.6 稳定性研究资料

中药指导原则仅要求提供稳定性研究资料并与变更前的稳定性情况进行对比; 化药指导原则要求对三批样品进行加速和长期稳定性研究, 申请时需提供3~6个月的稳定性资料并与变更前的稳定性情况进行对比, 确保变更后的稳定性不低于变更前, 酌情进行使用中的稳定性研究; 生物制品指导原则要求提供商业化规模生产的新包装制剂至少3个月的加速/强制降解稳定性数据和至少3~6个月的长期稳定性数据, 并与变更前的稳定性情况进行对比。同时需制定稳定性方案,

继续进行稳定性研究, 并承诺及时报告长期稳定性研究中出现的任何不合格情况。

根据化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究指导原则(试行)^[6], 由于不同生产工艺对玻璃制品质量的影响不同, 模制玻璃容器内表面的耐受性基本相容, 而管制玻璃由于工艺不同, 其内表面的耐受性有所差异。为了尽可能保证溶液与玻璃容器底部应力环部位与肩部接触, 注射剂在稳定性考察期间应分别采用正立和倒置的方式进行试验。

根据《中国药典》9402 生物制品稳定性试验指导原则的相关规定, 生物制品液体制剂应考虑与密闭系统的相互作用, 样品应以倒立放置或水平放置、正立放置两种情况进行稳定性试验, 原则上液体制剂应与密闭系统充分接触。

产品稳定性可与包材相容性试验同步进行, 方案设计时应考虑对应的考察时间点、考察项目和检验用量等因素, 选取足够数量的产品进行稳定性研究, 以节省时间和人力成本。

考察项目应全面且具有代表性, 原则上关键时间点应进行全检。变更后的稳定性数据应与变更前的稳定性数据进行对比, 含量、杂质等的变化应能证明变更后产品质量与变更前相当或更优。以下为典型问题示例:

- 稳定性试验未采取倒置的方式考察粉末分装工艺的样品与新增供应商胶塞的相互作用情况;

- 未提供变更前后稳定性数据的对比研究资料, 应提供变更后至少加速6个月和长期6个月的稳定性(含浸出物)考察数据;

- 未按照产品实际贮存条件开展稳定性试验考察, 若产品为常温保存, 建议长期试验在 $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $65\%\pm 5\%\text{RH}$ 的环境下开展稳定性研究;

- 不同规格样品采用相同材质(装

量一致)的包装形式, 选择最差工艺条件对其中一个规格进行3批工艺验证, 但未提供其他规格样品的稳定性试验数据;

- 稳定性研究数据显示, 变更后加速6个月杂质总量数据增长幅度明显高于变更前, 变更后样品稳定性低于变更前, 企业未能给出合理解释;

- 变更后稳定性考察过程中不溶性微粒增长趋势较变更前明显, 未结合包材相容性试验结果进行合理分析。

2.7 其他技术要求

修订质量标准、说明书及标签等信息。根据生物制品指导原则的要求, 若适用, 必须进行特殊安全性试验(如过敏、溶血和血管刺激等)。

3 小结与建议

随着药用包装材料监管法规的不断健全与质量标准体系的不断完善, 我国药用玻璃的质量正在不断提高。中性硼硅玻璃与药物相容性研究为高质量药用玻璃包装材料的使用做好了充足的准备, 为新药研发与包装材料的选择提供了参考^[13]。

药包材从单独申请注册证变更为药品关联审评, 从剥离状态变为与原辅料地位一致, 成为药品的一部分, 凸显了它对于药品质量安全的重要性。药品上市许可持有人和药包材生产企业应重视包材的质量, 提高制剂风险防控意识, 做好包材变更的研究验证相关工作。

3.1 完善质量管理体系, 确保产品持续合规

国家药监局于2025年发布了《药品生产质量管理规范(2010年修订)》药用辅料附录、药包材附录公告, 并将于2026年1月1日实施。药用辅料和药包材生产企业应及时改进设施设备并完善质量管理体系, 确保符合药用辅料附录和药包材附录的各项要求。此外, 国家药监局于2025年11月21

日发布了《药包材附录检查指导原则》的通知,省级监督管理部门应加强对包材生产企业的监督管理,药包材生产企业应保证产品持续合规。

随着药包材的质量要求及监管要求的不断提升,药品持有人和药包材生产企业应落实持有人主体责任,不断完善质量管理体系,加强产品质量建设。核心内包材(如特殊规格西林瓶、生物制剂用膜材)供应商集中度较高,部分企业为降低成本选择“非头部供应商”,但对其生产过程(如原料纯度、洁净度控制)的审计频次不足,易导致批次质量波动。基于产品质量源于设计的理念,制剂企业应加强对包材供应商的审计,谨慎变更包材,并对变更后的包材进行充分筛选研究,确保产品的关键质量属性在有效期内符合质量要求。

3.2 强化法规及指导原则的学习,筑牢产品安全防线

在药品包材变更审评中,相容性研究是确保安全的核心环节。然而,部分企业对此的关注仍局限于“药品注册阶段”,忽视了产品上市后因处方微调、储存条件变更或包材供应商工艺升级而触发的相容性再评估。这种“静态合规”的思维,可能导致溶出物超标或有效成分吸附等潜在风险。随着国家药监局药审中心(CDE)就ICH《Q3E:可提取物与浸出物指导原则》草案征求意见,相关评估体系正日趋完善。为此,药品上市许可持有人必须树立全生命周期管理理念,主动跟踪指南更新,严格依据现行规范设计与开展相容性研究,并精准撰写申报资料。这不仅是确保包材变更申报合规、高效推进的保障,更是从根本上规避药品安全风险的必然要求。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国

药典:四部[M]. 2025年版. 北京:中国医药科技出版社, 2025.

[2] 国家食品药品监督管理局. 直接接触药品的包装材料和容器管理办法: 国家食品药品监督管理局令第13号[EB/OL]. (2004-07-20) [2025-08-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20040720010101543.html>.

[3] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》药用辅料附录、药包材附录的公告[EB/OL]. (2025-01-02) [2025-08-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20250102142249169.html>.

[4] 陈蕾, 俞辉, 王彦, 等. 2025年版《中国药典》药包材标准体系概述[J]. 中国药品标准, 2025, 26(01): 67-76. DOI: 10.19778/j.chp.2025.01.010.

[5] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局办公室关于加强药用玻璃包装注射剂药品监督管理的通知[EB/OL]. (2012-11-08) [2025-08-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20121108120001728.html>.

[6] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局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[EB/OL]. (2015-07-28) [2025-08-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150728120001551.html>.

[7] 李朝圆, 李秀英, 贺一峰, 等. 医药包装用玻璃材料的研究进展[J]. 陶瓷学报, 2023, 44(06): 1103-1115. DOI: 10.13957/j.cnki.tctxb.2023.06.005.

[8] 蔡冬雪, 匡波, 毛露路, 等. 中硼硅药用玻璃发展现状和趋势[J]. 玻璃, 2023, 50(01): 20-29.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》和《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(试行)》的通告(2020年第33号)[EB/OL]. (2020-10-21) [2025-08-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.

[10] 付沛林, 王明建, 王亮. 药品密封性检测: 用户需求与优化[J]. 流程工业, 2025(04): 36-40.

[11] 封二飞, 张筱宜, 赵明. 无菌药品容器密封完整性检测方法对比研究[J]. 中国药业, 2021, 30(14): 51-54.

[12] 刘春月, 张曼茹, 秦洋, 等. 预灌封注射器钨溶出量测定法制订与解析[J]. 医药导报, 2025, 44(07): 1055-1056.

[13] 陈婧, 等. 中性硼硅玻璃与药物相容性研究进展[J]. 包装工程, 2021, 42(10): 41.