蛇胆川贝液直接接触药品包装材料变更的药学研究

付彩群[1] 张瑜华[2*] 张霄吟[1] 胡建海[3]

1. 江西省药品检查员中心；2. 景德镇药学会；3. 江西盛翔制药有限公司

摘要：为提升产品安全性、环保性及患者用药便利性，对蛇胆川贝液的内包装材料进行变更，即将原有的钠钙玻璃管制口服液体瓶变更为聚酯/铝/流延聚丙烯（PET/AL/CPP）口服液体药用复合膜包装，并开展相应的药学研究以评估变更的合理性与可行性。对聚酯/铝/流延聚丙烯（PET/AL/CPP）口服液体药用复合膜进行相容性研究；进行工艺验证，确保变更后生产工艺的可靠性；并通过质量对比研究，对变更前后各连续3批产品进行全项质量标准检验；开展加速试验（40℃±2℃, RH75%±5%，6个月）与长期稳定性试验（25℃±2℃, RH60%±5%，24个月），考察变更后产品的稳定性。结果显示包装材料相容性良好；变更后的3批产品均符合质量标准要求；稳定性考察数据均符合质量标准，未出现不良趋势。得出的结论为研究方案设计科学、全面，符合《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》对中等变更的要求。此次包装材料变更是必要且合理的，变更后产品在质量、安全性上与变更前保持一致，且在生产效率、运输成本和患者体验方面具有显著优势。

关键词：蛇胆川贝液；直接接触药品包装材料；PET/AL/CPP复合膜；包材相容性；质量对比；稳定性研究

蛇胆川贝液作为一种常用的止咳化痰中成药，在临床应用中具有广泛的市场基础。其传统的直接接触药品的包装材料为钠钙玻璃管制口服液体瓶。尽管玻璃材质具有化学惰性的优点，但在长期的市场流通与使用过程中，也逐渐暴露出其固有的局限性：如易碎导致的运输破损与安全风险、重量较大带来的物流成本与碳排放增加，以及瓶口较小导致的取药不便与药品浪费等问题。

为应对上述挑战，顺应现代化制药工业对安全性、环保性及人性化设计的追求，经过前期调研与评估，本研究拟将内包装材料变更为聚酯 / 铝 / 流延聚丙烯（PET/AL/CPP）口服液体药用复合膜。该复合膜材质具有优异的阻隔性能（防潮、隔氧）、质轻、抗冲击、耐热耐寒、易于开启和携带等特点[1-3]。拟采用的 PET/AL/CPP 口服液体药用复合膜已获得药品包装用材料注册证，且关联审评状态为“A”（批准在上市药品中使用）。经初步评估，该材质化学性质稳定，不易与蛇胆川贝液中的成分发生反应、迁移或吸附，也不会改变药物的物质基础。因此，本次变更不会对药物的吸收、利用产生不良影响，不会引起药品安全性、有效性的改变。对蛇胆川贝液的内包材进行变更，不仅是解决现有问题的必然要求，也是推动中药制剂包装现代化、提升产品市场竞争力的重要举措。

在国内药品监管领域，国家药品监督管理局已发布《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》等关键技术文件，为药品上市后变更提供了明确的分类和研究路径。其中，直接接触药品包装材料的材质变更被明确为中等变更范畴，要求进行全面的质量对比和稳定性研究[4-5]。近年来，随着关联审评审批制度的深入推进，对药包材的质量及与药品的相容性研究提出了更高要求。国内外众多制药企业已开始在口服液、合剂等剂型中探索应用 PET/AL/CPP 等复合膜替代传统材料。相关研究报道和应用实例均表明，此类变更在提升产品物理稳定性、降低成本和改善用户体验方面成效显著[6-9]。然而，针对具体品种，尤其是像蛇胆川贝液这样的经典中药制剂，仍需开展个体化的深入研究，以证明其变更的专属适用性。

作者简介：第一作者付彩群，副主任中药师，担任江西省药品检查员中心第五检查所副所长，研究方向为药品检查；通讯作者张瑜华，就职于景德镇药学会，研究方向为药品质量分析。

1 研究内容与方法

本次变更中，药品的处方、制法、生产工艺及所用原料供应商均保持不变。本次变更属于《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》中规定的“中等变更”范畴。为确保变更的科学性与合规性，特制定本药学研究方案，通过系统的包装材料相容性研究、质量对比、稳定性考察及工艺验证，全面评估变更对产品质量的影响。

1.1 包装材料的相容性测试

PET/AL/CPP 药用复合膜由聚酯（PET）层、铝箔（AL）层和流延聚丙烯（CPP）层组成，具有优异的阻隔性、耐穿刺性和热封性。根据 ICH Q3D 及药用玻璃指导原则，对 PET/AL/CPP 药用复合膜进行相容性试验的安全性评价，确保它与蛇胆川贝液的相容性和安全性。

1.1.1 可提取物研究

首先采用提取溶剂对包装材料进行提取试验，采用多种仪器方法对提取出的元素和有机物进行分析，并筛选出潜在的浸出物进行毒理学评估。

1.1.2 毒理学评估研究

结合产品的用法用量，采用 PDE 法对包装材料中潜在的浸出物进行毒理学评估，以确定最终是否需要在产品中进行方法学开发和验证。需要进行浸出物研究的元素有 Li、B、Al、Si、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Zr、Mo、Cd、Sb、Ba、W、Pt、Hg、Pb。需要进行浸出物研究的有机物有邻苯二甲酸二丁酯、2- 甲基戊烷。

1.1.3 方法学研究

采用 ICP-MS 法对蛇胆川贝液中 23 种元素（Li、B、Al、Si、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Zr、Mo、Cd、Sb、Ba、W、Pt、Hg 和 Pb）的分析方法进行验证，包括专属性、线性、定量限、准确度、精密度（重复性和中间精密度）和溶液稳定性。

采用超高效液相色谱仪（UPLC-PDA）对蛇胆川贝液中邻苯二甲酸二丁酯的分析方法进行验证，包括专属性、线性、定量限、准确度、精密度（重复性和中间精密度）、溶液稳定性和耐用性。

采用顶空 - 气相色谱 - 质谱联用仪（HS-GC-MS）对蛇胆川贝液中 2- 甲基戊烷分析方法进行验证，包括专属性、线性、定量限、准确度、精密度（重复性和中间精密度）、溶液稳定性和耐用性。

1.1.4 浸出物研究

采用验证后的方法对稳定性样品中的元素和有机物进行测试，以判断该包装材料的浸出风险。

1.2 质量对比研究

1.2.1 试验批次样品

选取变更前（玻璃瓶包装）连续生产的 3 个批次产品，与变更后（PET/AL/CPP 复合膜包装）连续生产的 3 个批次产品进行对比。为控制变量，变更前后研究批次所用药材应为同一批号，以排除原料差异带来的干扰。

1.2.2 试验规模与设备

变更前批次采用常规 100 万毫升生产规模及相应设备。变更后批次采用新制定的 50 万毫升批量规程，配制设备与变更前一致，灌封使用经过验证的多列背封液体包装机。

1.2.3 考察指标

严格按照蛇胆川贝液现行质量标准进行全项检验，包括性状、相对密度、pH 值、含量测定、微生物限度等 [10]，全面比对产品质量属性。

1.3 工艺验证

利用质量对比研究中连续生产的 3 批变更后产品，进行同步工艺验证。验证内容涵盖从配液到灌封、包装的全过程，旨在证明在新的包装材料和设备条件下，生产工艺能够持续、稳定地生产出符合预定规格和质量标准的产品。

1.3.1 验证产品质量

将 3 批工艺验证产品按照质量标准进行全项检验。

1.3.2 产品得率对比

将变更前后各 3 批样品生产过程中的成品得率进行对比，以验证灌封工序变更的稳定性和合理性。

1.4 稳定性研究

1.4.1 样品来源

直接采用质量对比研究中的变更前后各 3 批样品。

1.4.2 样品包装

采用市售包装，即变更前为“玻璃瓶 + 纸盒”，变更后为“PET/AL/CPP 复合膜袋 + 纸盒”。

1.4.3 研究方案

1.4.3.1 加速稳定性试验

考察条件为 40 ℃ ±2 ℃、相对湿度为 75% ± 5%。考察时间点分别为 0、1、2、3、6 个月。

1.4.3.2 长期稳定性试验

考察条件为 25 ℃ ±2 ℃、相对湿度为 60% ± 5%。考察时间点分别为 0、3、6、9、12、18、24 个月。

1.4.3.3 考察项目

每个时间点均按质量标准进行全检。

2 研究结果

2.1 包装材料的相容性

2.1.1 可提取物研究

在可提取物研究中未发现包装材料中有元素超出 30% 限值，未发现包装材料中有特殊有机物（2MBT、亚硝胺类物质、多环芳香烃类物质) 超过限值，无需进行毒理评估。

2.1.2 浸出物结果

采用验证后的方法对 0 月的 3 批样品、长期 3 月平置的 3 批样品、加速 3 月平置的 3 批样品中的元素和有机物进行分析，结果显示未发现有元素超过限值或有机物超过限值。

2.1.3 方法学研究

表 1　变更前后 3 批样品的检验结果

项目批号		231001	231002	231003	231004	231005	231006
性状	本品应为浅黄色至浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
鉴别	薄层色谱：应检蛇胆汁、牛磺胆酸钠。薄层色谱：应检出平贝母	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠。检出平贝母	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠。检出平贝母	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠。检出平贝母	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠。检出平贝母	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠。检出平贝母	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠。检出平贝母
检查	相对密度：应为 1.21-1.25	1.23	1.24	1.24	1.23	1.23	1.23
	pH 值：应为 3.5-5.5	4.1	4.0	4.0	4.2	4.0	4.1
	装量：应符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
含量测定	每 1 ml 含杏仁水以氢氰酸（HCN）计，应为 10 ～ 30 μg. 每 1 ml 含蛇胆汁以牛磺胆酸（$C_{26}H_{45}NO_7S$）计，不得少于 105 μg	27 μg/ml 157 μg/ml	27 μg/ml 158 μg/ml	27 μg/ml 157 μg/ml	27 μg/ml 153 μg/ml	27 μg/ml 157 μg/ml	27 μg/ml 148 μg/ml
微生物限度检查	需氧菌总数应≤ 102 cfu/ml 霉菌 . 酵母菌数应≤ 101 cfu/ml 大肠埃希菌应不得检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出

所有验证指标的结果均满足接受标准的要求。

2.2　质量对比

变更前（玻璃瓶包装）连续生产的 3 个批次产品（批号：231004、231005、231006）与变更后（PET/AL/CPP 复合膜包装）连续生产的 3 个批次产品（批号：231001、231002、231004）按质量标准全项检验。对比结果见表 1。

2.3　工艺验证

工艺验证的 3 批产品质量均符合质量标准要求，具体见表 1。而变更前后的成品得率接近，均在规定范围内，详见表 2。

表 2　变更前后 3 批样品的平均得率

	批号	批量	成品数	成品数	平均得率
变更前	231004（钠钙玻璃瓶）	100 万毫升	10758 盒	10758 盒	95.1%
	231005（钠钙玻璃瓶）	100 万毫升	10758 盒	10758 盒	
	231006（钠钙玻璃瓶）	100 万毫升	10758 盒	10758 盒	
变更后	231001（PET/AL/CPP）	50 万毫升	4599 盒	4599 盒	93.6%
	231002（PET/AL/CPP）	50 万毫升	4649 盒	4649 盒	
	231003（PET/AL/CPP）	50 万毫升	4644 盒	4644 盒	

2.4　稳定性研究

变更前（玻璃瓶包装）连续生产的 3 个批次产品（批号：231004、231005、231006）与变更后（PET/AL/CPP 复合膜包装）连续生产的 3 个批次产品（批号：231001、231002、231004）按《中国药典》2020 年版进行加速和长期稳定性考察试验。检验结果均符合质量标准且数据接近，未出现不良趋势。加速试验和长期试验结果分别见表 3 和表 4。

3　讨论与结论

本研究所制定的方案全面覆盖了药品包装材料变更所需的核心研究内容。通过质量对比研究，可以直接判断变更前后产品的质量一致性；通过系统的稳定性研究，可以为变更后包装产品的有效期制定提供科学依据；通过严格的工艺验证，可以确保新生产工艺的可靠性与重现性。

基于 PET/AL/CPP 复合膜的优异特性，本次变更预期将带来以下积极效果：

- 安全性提升：复合膜抗冲击性能卓越，将极大降低因包装破损导致的药品损失和安全风险；
- 质量保障增强：复合膜的高阻隔性优于钠钙玻璃，能更有效地阻隔氧气和水分，有利于保持蛇胆川贝液中易氧化、易水解成分的稳定性，从而更好地保障药品在整个有效期内的质量；
- 经济效益与社会效益：包装重量的大幅减轻，将直接降低物流成本和碳排放。同时，独立袋装和易于撕开的设计，极大改善了患者的用药便利性，显著提升了用药依从性。

随着智能包装技术的不断发展，还可在此次变更的基础上，进一步探索集成二维码追溯、防伪开封等功能的智能化包装，持续推动中药产业的创新与发展。

本次变更基于充分的风险评估和科学的研究，目标明确，方案严谨。PET/AL/CPP 复合膜作为一种成熟、可靠的药品包装材料，其应用有望显著提升蛇胆川贝液的产品形象和市场适应性。通过执行本研究方案所获得的数据，充分证明此次变更是科学合理的。

变更后的蛇胆川贝液在保持原有疗效和安全性的基础上，实现了安全性、便携性和环保性的多重提升，更好地服务于临床与患者，同时增强了企业的市场竞争力。本研究方案的成功实施，不仅为蛇胆川贝液的产品升级奠定了坚实基础，也为整个中药制剂行业的包装现代化提供了可复制的范例。

表 3　变更前后 3 批样品的加速试验结果

考察项目	批号	标准规定	0 月（2023-10-20）	1 个月（2023-11-22）	2 个月（2023-12-18）	3 个月（2024-01-18）	6 个月（2024-04-25）
性状	231001	本品应为浅黄色至浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感
	231002						
	231003						
	231004						
	231005						
	231006						
鉴别	231001	薄层色谱：应检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠
	231002						
	231003						
	231004						
	231005						
	231006						
	231001	薄层色谱：应检出平贝母	检出平贝母	检出平贝母	检出平贝母	检出平贝母	检出平贝母
	231002						
	231003						
	231004						
	231005						
	231006						
检查	231001	相对密度：应为 1.21-1.25	1.23	1.23	1.23	1.23	1.23
	231002		1.24	1.24	1.24	1.24	1.24
	231003		1.24	1.24	1.24	1.24	1.24
	231004		1.23	1.23	1.23	1.23	1.23
	231005		1.23	1.23	1.23	1.23	1.23
	231006		1.23	1.23	1.23	1.23	1.23
	231001	pH 值：应为 3.5-5.5	4.1	4.1	4.1	4.1	4.0
	231002		4.0	4.0	4.0	4.0	3.9
	231003		4.0	4.0	4.0	4.0	3.9
	231004		4.2	4.1	4.2	4.2	4.0
	231005		4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	231006		4.1	4.0	4.0	4.0	4.0
	231001	装量：应符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	231002						
	231003						
	231004						
	231005						
	231006						
含量测定	231001	每 1 ml 含杏仁水以氢氰酸（HCN）计，应为 10 ～ 30 μg；每 1 ml 含蛇胆汁以牛磺胆酸（$C_{26}H_{45}NO_7S$）计，不得少于 105 μg	27 μg/ml 157 μg/ml	23 μg/ml 156 μg/ml	20 μg/ml 158 μg/ml	17 μg/ml 157 μg/ml	15 μg/ml 156 μg/ml
	231002		27 μg/ml 158 μg/ml	24 μg/ml 157 μg/ml	21 μg/ml 158 μg/ml	18 μg/ml 157 μg/ml	16 μg/ml 156 μg/ml
	231003		27 μg/ml 157 μg/ml	23 μg/ml 156 μg/ml	20 μg/ml 158 μg/ml	17 μg/ml 156 μg/ml	15 μg/ml 155 μg/ml
	231004		27 μg/ml 153 μg/ml	23 μg/ml 153 μg/ml	20 μg/ml 154 μg/ml	17 μg/ml 154 μg/ml	14 μg/ml 154 μg/ml
	231005		27 μg/ml 157 μg/ml	23 μg/ml 157 μg/ml	20 μg/ml 157 μg/ml	18 μg/ml 157 μg/ml	16 μg/ml 156 μg/ml
	231006		27 μg/ml 148 μg/ml	24 μg/ml 144 μg/ml	21 μg/ml 140 μg/ml	18 μg/ml 146 μg/ml	16 μg/ml 147 μg/ml
微生物限度检查	231001	需氧菌总数应≤ 102 cfu/ml 霉菌。酵母菌数应≤ 101 cfu/ml 大肠埃希菌应不得检出	< 10 cfu/ml < 10 cfu/ml 未检出	< 10 cfu/ml < 10 cfu/ml 未检出	< 10 cfu/ml < 10 cfu/ml 未检出	< 10 cfu/ml < 10 cfu/ml 未检出	< 10 cfu/ml < 10 cfu/ml 未检出
	231002						
	231003						
	231004						
	231005						
	231006						

表 4　变更前后 3 批样品的长期试验结果

考察项目	批号	标准规定	0 月（2022-03-16）	3 个月（2022-06-20）	6 个月（2022-09-19）	9 个月（2022-12-19）	12 个月（2023-03-18）	18 个月（2023-09-18）	24 个月（2024-03-19）
性状	231001	本品应为浅黄色至浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感	为浅黄棕色的澄清液体；味甜、微苦，有凉喉感
	231002								
	231003								
	231004								
	231005								
	231006								
鉴别	231001	薄层色谱：应检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠	检出蛇胆汁、牛磺胆酸钠
	231002								
	231003								
	231004								
	231005								
	231006								
	231001	薄层色谱：应检出平贝母	检出平贝母	检出平贝母	检出平贝母	检出平贝母	检出平贝母	检出平贝母	检出平贝母
	231002								
	231003								
	231004								
	231005								
	231006								
检查	231001	相对密度：应为 1.21-1.25	1.23	1.23	1.24	1.23	1.23	1.23	1.24
	231002		1.24	1.24	1.24	1.24	1.24	1.24	1.24
	231003		1.24	1.24	1.24	1.24	1.24	1.23	1.24
	231004		1.23	1.23	1.23	1.24	1.23	1.23	1.24
	231005		1.23	1.23	1.23	1.24	1.23	1.23	1.23
	231006		1.23	1.23	1.23	1.24	1.23	1.23	1.23
	231001	pH 值：应为 3.5-5.5	4.1	4.1	4.0	3.8	4.0	4.0	3.8
	231002		4.0	4.0	3.9	3.8	4.0	4.0	3.8
	231003		4.0	4.0	3.9	3.8	4.0	4.0	3.8
	231004		4.2	3.9	4.0	3.8	4.1	4.1	3.8
	231005		4.0	3.9	4.0	3.9	4.1	4.0	3.8
	231006		4.1	3.9	4.0	3.8	4.1	4.0	3.8
	231001	装量：应符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	231002								
	231003								
	231004								
	231005								
	231006								
含量测定	231001	每 1 ml 含杏仁水以氢氰酸（HCN）计，应为 10 ～ 30 μg；每 1 ml 含蛇胆汁以牛磺胆酸（$C_{26}H_{45}NO_7S$）计，不得少于 105 μg	27 μg/ml 157 μg/ml	25 μg/ml 146 μg/ml	24 μg/ml 157 μg/ml	21 μg/ml 153 μg/ml	16 μg/ml 143 μg/ml	15 μg/ml 144 μg/ml	12 μg/ml 143 μg/ml
	231002		27 μg/ml 158 μg/ml	26 μg/ml 145 μg/ml	23 μg/ml 157 μg/ml	20 μg/ml 154 μg/ml	16 μg/ml 152 μg/ml	15 μg/ml 149 μg/ml	12 μg/ml 150 μg/ml
	231003		27 μg/ml 157 μg/ml	25 μg/ml 144 μg/ml	23 μg/ml 157 μg/ml	19 μg/ml 156 μg/ml	15 μg/ml 155 μg/ml	14 μg/ml 149 μg/ml	12 μg/ml 148 μg/ml
	231004		27 μg/ml 153 μg/ml	26 μg/ml 154 μg/ml	24 μg/ml 155 μgg/ml	20 μg/ml 156 μg/ml	17 μg/ml 155 μg/ml	15 μg/ml 156 μg/ml	12 μg/ml 154 μg/ml
	231005		27 μg/ml 157 μg/ml	26 μg/ml 155 μg/ml	23 μg/ml 154 μg/ml	19 μg/ml 158 μg/ml	15 μg/ml 158 μg/ml	14 μg/ml 159 μg/ml	12 μg/ml 154 μg/ml
	231006		27 μg/ml 148 μg/ml	25 μg/ml 146 μg/ml	23 μg/ml 148 μg/ml	20 μg/ml 149 μg/ml	16 μg/ml 148 μg/ml	15 μg/ml 154 μg/ml	13 μg/ml 154 μg/ml
微生物限度检查	231001	需氧菌总数应≤ 102 cfu/ml 霉菌。酵母菌数应≤ 101 cfu/ml 大肠埃希菌应不得检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出	＜ 10 cfu/ml ＜ 10 cfu/ml 未检出
	231002								
	231003								
	231004								
	231005								
	231006								

参考文献：

[1] 柏金枝. 聚酯/铝/流延聚丙烯口服液体药用复合膜[Z]. 成都：四川汇利实业有限公司，2020-10-22.

[2] 中国医药包装协会. T/CNPPA 3019-2022上市药品包装变更等同性/可替代性及相容性研究指南[S]. 2022.

[3] 胡星宇. 常用药品包装材料及其与药物相容性研究[D]. 南昌：江西中医药大学，2019.

[4] 王淑华，李雪梅. 对《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》的解读[J]. 中国新药杂志，2021，30（15）：1365-1369.

[5] 国家药监局药审中心关于发布《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告（2021年第26号）[EB/OL]. (2021-04-01). https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1.

[6] 郑爱梅. 聚酯铝聚乙烯药品复合膜与双黄连口服液相容性研究[D]. 哈尔滨：哈尔滨商业大学，2022.

[7] 张颖，王瑞红. 变更药品包装材料补充申请相容性试验基本技术考虑[J]. 黑龙江医药，2018，31（04）：760-762.

[8] 洪燕，游媛，刘宁，等. 药用复合膜原料膜及添加物体外细胞毒性研究[J]. 药品评价，2022，19（15）：908-911.

[9] 刘畅. 聚酯铝聚乙烯药品复合膜与清热解毒口服液相容性研究[D]. 哈尔滨：哈尔滨商业大学，2022. DOI：10.27787/d.cnki.ghrbs.2022.000375.

[10] 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.

广告