注射剂包装材料和容器中等变更的研究验证要点分析

Analysis of Key Points of Research Verification of Medium Changes in Injection Packaging Materials and Containers

张灵娜，陈晴宇，黄榕珍，袁建龙*

（福建省药品审评与监测评价中心，福建福州 350003）

ZHANG Lingna, CHEN Qingyu, HUANG Rongzhen, YUAN Jianlong*

(*Fujian Center for Drug Evaluation and Monitoring, Fuzhou 350003*)

摘要：文章对2021年2月至2024年6月福建省药品监督管理局受理的注射剂包装材料和容器变更备案资料进行回顾性分析。结合近年来包装材料和容器相关法规及指导原则，围绕包装材料和容器特性对比、药品与包装材料相容性研究、包装系统密封性研究、工艺验证和稳定性考察等方面，梳理注射剂包装材料和容器中等变更中需关注的研究验证要点，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，切实履行自身主体责任，以期为注射剂包装材料和容器中等变更的研究验证工作提供一定参考。

关键词：注射剂；包装材料和容器；中等变更；相容性；密封性

中图分类号：R95；R944.1^{+}1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)01-0136-06

引用：张灵娜 , 陈晴宇 , 黄榕珍 , 等．注射剂包装材料和容器中等变更的研究验证要点分析 [J]．中国医药工业杂志 , 2025, 56(1): 136-141．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.01.017

直接接触药品包装材料和容器（以下简称“包材和容器”）变更是已上市药品变更的常见情形。包材和容器是药品的重要组成部分，变更可能对药品的理化性质、杂质水平及含量等产生影响，风险取决于药品的给药途径、包材和容器的性能以及与药品间的相互作用等。尤其是注射液这类直接进入人体组织的高风险制剂，对于包材和容器的质量和安全性要求更严格。因此，已上市注射剂的包材和容器变更需要合理的政策引导和监管。

2021年，NMPA发布了《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》等一系列已上市药品变更研究技术指导原则[1—3]，明确了变更包材和容器的情形，以及研究验证工作。同时明确，药品上市许可持有人（Marketing Authorization Holder，MAH）应根据相关技术指导原则，全面评估、验证包材和容器的变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。

2021年2月至2024年6月，福建省药品监督管理局共计受理了77个包材和容器的中等变更备案申请，涉及化学药品、中药和生物制品。其中，变更注射剂包材和容器供应商的备案申请为42个，需补充完善资料的为23个。本文对上述备案资料进行回顾性分析，结合近年来包材和容器相关法规及指导原则要求，梳理和总结注射剂包材和容器中等变更申请中需关注的研究验证要点，并列举了备案资料中出现的典型问题，以期为规范、准确地开展注射剂包材和容器变更的研究提供一定参考。

1　研究验证要点

1.1　变更情况概述

我国现行原料药、药用辅料、包材和容器（以下简称“原辅包”）与药品注册申请关联审评审批制度[4]。药品获得批准，也就说明与其关联的原辅

收稿日期：2024-08-17

基金项目：福建省药品监督管理局2022年度药品安全监管科研项目——已上市化学药品中等变更的审查标准研究（2022007）

作者简介：张灵娜（1989—），女，主管药师，从事药品技术审评和监测。

通信作者：袁建龙（1986—），男，主管药师，从事药品技术审评和监测。

E-mail：3222171615@qq.com

包通过了技术审评。通过审评的原辅包在药品审评中心（以下简称“药审中心”）原辅包登记信息平台上的标识为“A”；未通过技术审评或尚未与制剂注册进行关联的为“I”。申请人应确保所备案的包材和容器通过关联审评审批，并在已上市的同种剂型或同种给药途径的产品中已有过使用经验。若变更后的包材和容器尚未登记或登记标识为“I”，其所涉及的药品变更申请应按照重大变更管理，需向NMPA 提出补充申请。

申请人提交的备案资料中应说明变更包材和容器的原因，描述变更前后包材和容器的具体信息，包括基本特性、包装材料材质、尺寸 / 形状、供应商、登记标识及执行标准等；应提供与申请事项相关的药品批准证明文件，如生产许可证、营业执照、药品注册批件、药品质量标准等，若伴随其他关联变更，如放大生产批量、变更生产工艺等申请，备案内容应完整、准确地体现全部变更内容；应说明现有包装规格和包装材料的来源情况，并提供变更后包材和容器的相关证明性材料，如包材和容器的质量标准复印件、包材和容器登记信息的官网截图和出入厂检验报告等。对于多规格药品，若原辅料比例基本一致且药物浓度相同，可选择某个有代表性的规格进行研究（需提供选择的依据和理由）；若原辅料比例不一致或药物浓度不同，则应对每个规格进行研究。

典型问题举例。①某注射剂有 100、250 mL 等规格，并涉及钠钙玻璃输液瓶、五层共挤输液膜等不同包装形式，申请人未阐明变更的详细情况；②拟变更的包材和容器在药审中心原辅包登记信息平台的登记标识为“I”，说明变更后的包材和容器尚未登记或未通过与药品关联的审评审批，不属于中等变更情形；③拟变更冻干粉针剂西林瓶的尺寸 / 形状，未说明关联变更情形，如密封件是否有变更、是否涉及冻干工艺参数变更等。

由于我省受理的注射剂包材和容器变更申请大部分涉及化学药品，因此参考《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中包材和容器变更的研究工作要求，从包材和容器相关特性的对比研究、药品与包装材料相容性研究、包装系统密封性研究、工艺验证和稳定性考察等方面，整理注射剂包材和容器中等变更中需关注的研究验证要点，以便 MAH 更明确地开展变更研究工作。

1.2 包材和容器相关特性的对比研究

申请人在变更的初始阶段就应对包材和容器的变更进行风险评估，变更后的包材和容器不能改变原包装系统的特性，更不得对药品的保护性、功能性、安全性和质量产生不良影响。相关特性的对比研究应尽可能全面、充分地反映产品的变化情况，应根据剂型及品种的特点进行对比，关注关键质量属性，不局限于标准考察项目，可参照《上市药品包装变更等同性可替代性及相容性研究指南》[5] 中的具体工作方法开展等同性 / 可替代性研究。

对于变更注射剂包材和容器供应商、尺寸和 / 或性状的情形，即使变更前后包装材料的材质、标准一致，也需关注包装材料质量特性的对比数据。例如，变更注射剂的玻璃包装容器供应商时，应考虑不同生产工艺对玻璃制品质量的不同影响。管制玻璃容器内表面的化学耐受性受生产工艺影响较大，不同厂家、不同批次的管制玻璃容器可能存在质量差异。又如，对于输液多室袋包装系统，室间隔断是其制备的关键步骤，申请人在变更供应商时需要了解变更前后输液袋弱焊的温度、压力（上模及下模）以及时间，并提供上述工艺参数及质控指标的对比。

典型问题举例。①某大容量注射液品种，申请人申请变更五层共挤输液膜供应商，但未对变更前后输液袋的水蒸气透过量、氧气透过量等进行对比研究；②某注射剂品种，申请人未对变更前后三层共挤输液膜产品特性进行对比分析；③未提供变更前后包材和容器的质量标准。

1.3 药品与包装材料的相容性研究

一般来说，注射剂品种均需进行药品与包装材料的相容性研究，重点关注变更前后药物和包装材料之间是否发生相互作用。玻璃、塑料、橡胶是注射剂中常用的包装材料，相容性研究的主要内容包括提取（模拟）试验和相互作用研究（迁移试验和

吸附试验）。相容性研究的设计需根据包装材料的类型和组分确定重点考察项目，再结合药品的理化性质确定合适的提取方法和相互作用研究内容，避免盲目研究。

玻璃具有优越的保护性能和良好的化学稳定性，是较常用的注射剂包装容器材料。参考 ISO 12775—1997(E) 分类方法[6]，可将玻璃分为钠钙玻璃、高硼硅玻璃、中硼硅玻璃和低硼硅玻璃。相对于其他玻璃，中 / 高硼硅玻璃具有膨胀系数小，机械强度高，化学稳定性好，耐酸、耐碱、耐水级别高等优点。自 NMPA 发布《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求（征求意见稿）》《已上市化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价申报资料要求（征求意见稿）》以来，大部分注射剂一致性评价审评意见均建议将钠钙玻璃、低硼硅玻璃更换为中硼硅玻璃管制注射剂瓶，进行药品与包装材料相容性研究。2010—2011 年，欧美药品市场将大量玻璃包装注射剂召回，原因是在贮存期内，玻璃容器会发生非常细小的碎片剥离，造成严重的安全隐患，因此药用玻璃应符合《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）》[7]等相关技术指导原则中的要求。研究者在玻璃与药物的相容性研究设计中应重点考量以下方面：药物与玻璃长期接触时，玻璃中酸、碱、金属离子可能迁移至药液中，导致药物出现降解或引起 pH 值改变；对于微量、治疗窗较窄、易吸附于玻璃表面的药物，玻璃可能会影响药物含量甚至药效；对于一些含有机酸、络合剂、偏碱、高离子强度的注射剂，要重点关注玻璃容器被侵蚀后出现脱片、微粒（玻屑）的可能性。

塑料也常被用来制作注射剂的包装容器和组件，但会因冷、热、挤压作用而发生形变，影响容器的密封性。研究者应充分了解塑料包装和组件的具体成分（尤其是添加剂的成分），分析塑料包装对原辅料的吸附作用以及在药液中的浸出物相关信息。塑料中的添加剂，可能会迁移进入药液；含有表面活性剂、脂质体或有机溶剂的药液，浸出能力相对较高，塑料与药液接触可能会产生浸出物并在药液中持续存在，造成有效成分含量降低或理化性质改变，进而影响药品质量及患者用药安全性[8]。塑料与药物的相容性研究需重点关注以下方面：塑料包装对氧气和水蒸气的双向阻隔性能；油溶性药物、有机溶剂与塑料的相互作用；特定塑料材料中的有害物质等。

橡胶常被用作包装容器的密封件。注射剂密封件常用的橡胶材料有聚异戊二烯橡胶和卤化（氯化 / 溴化）丁基橡胶等。某些配方的橡胶在针头穿刺胶塞时会产生橡胶屑或异物。此外，橡胶的浸出物或其他不溶性成分也有可能迁移到药液中。例如，无涂层的溴化丁基橡胶塞对丁苯酞注射液中的丁苯酞具有强吸附作用，会造成有效成分大幅降低。值得注意的是，化学药品与弹性体密封件的相容性研究，还应关注亚硝胺及类似结构化合物、多环芳烃类物质、邻苯二甲酸酯类物质、毒性较大的元素或离子等[9]。

典型问题举例。某大容量注射液品种，申请人申请变更其五层共挤输液用袋供应商，但未开展该注射剂与新供应商输液袋的相容性研究[10]。

1.4　包装系统密封性研究

包装系统密封性指包装系统防止内容物损失、微生物侵入以及气体（氧气、空气、水蒸气等）或其他物质进入，保证药品持续符合安全性与质量要求的能力[11]。包装系统材料、设计及工艺等变更均可能对密封性产生影响，尤其是注射剂，其密封完整性至关重要。注射剂包装系统密封性检查分为确定性方法和概率性方法。确定性方法包括真空衰减法、压力衰减法、高压放电法、质量提取法、氦质谱法、激光气体顶空分析法等，概率性方法有色水法、微生物挑战法和气泡释放法等。不同的包装密封性检测方法各有优缺点，目前尚未形成公认的标准，研究者应根据药品特性和生产工艺，结合包装和密封件种类、预期要求，选择适宜的方法。其中，灵敏度是重要的考虑因素之一，指能够可靠检测的最小泄漏率或泄漏尺寸。研究表明，氦质谱法、激光气体顶空分析法的检漏灵敏度高，可检出 0.1 μm 的漏孔；真空衰

减法、压力衰减法、高压放电法、质量提取法灵敏度较高，可检出 1 ～ 5 μm 的漏孔；而色水法、微生物挑战法的最小检出限为 5 ～ 10 μm[12]。

《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》[11] 要求，若灵敏度无法达到产品最大允许泄漏限度水平，或最大允许泄漏限度不明确，应采用至少 2 种方法开展研究验证工作，其中 1 种推荐微生物挑战法。目前，美国药典及 FDA 均建议优先选择确定性方法[13]。我国的包装系统密封性研究起步相对较晚，国内企业在注册阶段多数采用色水法、微生物挑战法这 2 种传统检测技术[14]，仅部分药品在发补阶段被要求增加确定性方法，对比概率性方法和确定性方法的灵敏度。

典型问题举例。①变更注射剂包材和容器的尺寸、形状，但申请人未提供密封性验证资料；②注射剂胶塞、输液用铝塑组合塞未变更，但玻璃输液瓶供应商变更，涉及密封件组成变更，申请人未进行密封性研究。

1.5 工艺验证

包材和容器变更在生产过程中主要影响灌装、加塞、轧盖、灭菌等工艺步骤，可能涉及包装设备及产能、包装工艺、工艺参数的变化。申请人需提供变更后的包装工艺验证报告，确保使用变更后的包材和容器能够保证工艺过程的稳定性、可控性和可重现性。

包装工艺验证研究建议采用商业化生产样品，并提供商业化生产的详细信息；若采用中试规模样品，应提供充分的依据。注射剂的包材和容器变更可能影响药品的无菌水平，工艺设计应当符合无菌 / 灭菌要求。另外，灭菌工艺对玻璃稳定性有显著影响，需关注灭菌方法的选择和验证，对中间体细菌内毒素、微生物负荷等关键指标进行考察，以证明药品的无菌保证能力。

典型问题举例。注射剂正常商业生产批量为 2 万瓶，用于变更包材和容器的研究验证样品仅为 1 000 瓶，其验证结果不能代表商业化生产情况。

1.6 稳定性考察

变更包材和容器后的样品，需按照稳定性考察方案进行 3 ～ 6 个月加速和长期试验，同时提供考察样品的批号、批量、包装、温湿度等有关信息，与变更前药品的稳定性情况进行比较，不得劣于变更前。值得注意的是，玻璃容器脱片和产生微粒（玻屑）的风险与药品接触时间有直接关系，一般需 3 ～ 6 个月甚至更长时间才可观察到明显现象。因此，研究人员可适当延长稳定性考察时间，例如延长加速试验时间至 9 ～ 12 个月。涉及胶塞等弹性组件的变更，建议增加药品倒置情况的考察，以全面研究样品与胶塞的相容性[15]。

典型问题举例。①仅提供变更后样品 1 个月的稳定性研究资料；②未按批准的贮存条件设置稳定性考察的温湿度条件；③提供的稳定性考察数据汇总表，数值与样品检验报告不一致。

2 思考和建议

包材和容器作为药品不可或缺的一部分，在保障药品质量、提高药品安全性、延长药品有效期等方面有重要影响。包材和容器的选择应基于产品的设计，并且贯穿于药品的整个生命周期。MAH 和药品包装生产企业更应提高注射剂包材和容器变更的风险意识，切实做好变更管理和研究验证工作。

2.1 落实主体责任，健全质量体系

自 2016 年至今，NMPA 陆续出台了一系列原辅包与药品注册申请关联审评审批制度相关的政策文件，包材和容器由单独审评审批转变为与药品关联审评审批，其配方、工艺、质量标准等质量控制信息不再单独核准[4,16—19]。

MAH 和药品包装生产企业均应深刻意识到包材和容器对于药品质量、安全性和有效性的重要作用，各自落实在使用和生产环节的主体责任。MAH 不仅要对包材和容器使用环节的所有变更管理负主体责任，也需定期对药品包装生产企业开展质量评估，对产品质量控制和检验放行能力开展审核；药品包装生产企业应建立、健全质量管理体系，制定详细的管理文件和操作规程，配备相适应的人员或检验机构，按照关联审评的质量标准进行检验和放行。

2.2 提高风险意识，科学评估变更的影响

MAH 常因市场或不可控因素发起包材和容器变

更，较少因质量提升进行主动更改，存在风险评估不到位、研究方案不严谨、申报资料不规范等情况。MAH 大多无法准确获取其产品所用包材和容器的详细质量控制信息，多数药品包装生产企业也不清楚变更会给药品带来什么影响，从而影响对变更的风险等级评估[20]。

MAH 应与药品包装生产企业（供应商）签订质量协议，及时掌握所用包材和容器的变更情况，研究并评估变更对药品质量和稳定性产生的影响。另外，药品包装生产企业应主动开展生产工艺、原材料来源等评估，并及时告知 MAH。此外，根据“质量源于设计（quality by design）”理念，MAH 应在开发初期明确质量概况、关键质量属性、关键工艺步骤、关键工艺参数及关键物料属性等，以此评估变更风险、指导研究验证工作[21—22]。

2.3 加强沟通交流，控制变更风险

变更发生在商业化生产阶段，MAH 不仅需与药品包装生产企业保持沟通和交流，及时获取包装材料供应商的质量控制信息和变更情况，而且需与生产企业内部的注册、研发、生产、质管等部门通力合作，高效、规范地进行上市后变更风险评估和研究验证工作。

同时，建议 MAH 在涉及高风险品种、复杂工艺品种、新型包装材料或无法判断变更类别的申请事项时，积极与省级药品监督管理部门沟通、交流，科学评估变更的风险等级。监管部门也应从技术审查的角度，判断研究验证工作是否全面、合理，及时发现问题并提出纠正措施，辅助 MAH 高效完成变更工作。

参考文献：

[1] 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《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告［EB/OL］．(2021-02-10)［2024-07-01］．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113．

[2] 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《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告［EB/OL］．(2021-04-01)［2024-07-01］．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1．

[3] 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《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告［EB/OL］．(2021-06-25)［2024-07-01］．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c．

[4] 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［EB/OL］．(2016-08-09)［2024-07-01］．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160810115701940．html．

[5] 中国医药包装协会．《上市药品包装变更等同性 / 可替代性及相容性研究指南》［EB/OL］．(2022-01-20)［2024-04-27］．https://www．cnppa．org/index．php/Home/Bz/show_2019/id/1366/sortid/16．html．

[6] The International Organization for Standardization．Guidelines on types of glass of normal bulk-production composition and their test methods［EB/OL］．(1997-10-09)［2024-07-01］．https://standards．iteh．ai/catalog/standards/sist/0a7de238-a34b-4a7e-9871-e8a4ac64278f/iso-12775-1997．

[7] 国家食品药品监督管理局．国家食品药品监督管理总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)［2024-07-01］．https://www．nmpa．gov．cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150728120001551．html．

[8] 王　璐，胡延臣．化学注射剂生产所用塑料组件系统相容性风险评估研究及案例分析［J］．中国药学杂志，2022, **57**(10)：857-861．

[9] 国家药品监督管理局．国家药品监督管理局关于发布《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》（试行）的通告［EB/OL］．(2018-04-16)［2024-07-01］．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180426165301393．html．

[10] 袁建龙，张灵娜，陈晴宇，等．已上市化学药品中等变更的典型问题分析［J］．中国医药工业杂志，2023, **54**(10)：1517-1520．

[11] 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［EB/OL］．(2020-10-21)［2024-07-01］．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20201023152807106．html．

[12] 杨梦雨，赵　霞，孙会敏．无菌制剂容器密封完整性检测技术和相关法规研究进展［J］．中国新药杂志，2022, **31**(3)：

245-250.

[13] 齐 鹤. 关于化学药品注射剂密封性验证的几点思考 [J]. 黑龙江医药, 2022, **35**(3): 552-554.

[14] 王 焕. 氯化钙注射液包材变更质量研究 [J]. 上海医药, 2022, **43**(9): 77-81.

[15] 张兰平, 王 寅, 陈俊辰. 化学仿制药注射剂一致性评价研究要点解析 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(10): 1386-1395.

[16] 国家药品监督管理局. 总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告 [EB/OL]. (2017-11-23) [2024-07-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20171130163301730.html.

[17] 国家药品监督管理局. 国家药监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]. (2019-07-15) [2024-07-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20190716174501955.html.

[18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《化学原料药、药用辅料及药包材与药品制剂关联审评审批管理规定（征求意见稿）》意见的通知 [EB/OL]. (2020-04-30) [2024-07-01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/aca174e0e24869a8605f50e7ea9e94a0.

[19] 中国医药包装协会. 《药包材变更研究技术指南》[EB/OL]. (2020-05-29) [2024-07-01]. https://www.cnppa.org/index.php/Home/Bz/show_2019/id/1124.html.

[20] 赵燕君, 赵 霞, 谢兰桂, 等. 国内外对药品上市后包装材料的变更管理概述 [J]. 中国药事, 2022, **36**(8): 903-912.

[21] 翟铁伟, 丁恩峰, 高海燕. 药品包材法规最新进展和疑难问题讨论 [J]. 医药工程设计, 2013, **34**(6): 63-68.

[22] 蒋 煜, 杨建红, 王亚敏. “质量源于设计”在仿制注射剂处方工艺研究中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2014, **23**(8): 921-954.