从不合格情况的角度探讨药包材的质量风险及监管建议

Discussion on Quality Risks and Regulatory Suggestions from the Perspective of Non-conforming Drug Packaging Materials

周亚菊，徐　俊 *

（上海市食品药品包装材料测试所，上海 201203）

ZHOU Yaju, XU Jun *

(*Shanghai Food and Drug Packaging Material Control Center, Shanghai 201203*)

摘要：以上海市辖区为主，综合部分省级药品监督管理局的质量抽检情况，对 2020—2024 年药包材不合格情况进行数据分析。同时，对 2020—2024 年间该所承接的委托检验样品中涉及不符合技术要求规定指标的药包材情况进行统计。在此基础上，从不合格产品类别和不合格项目情况 2 个维度进行分析，探讨如何防范药包材质量风险，对药包材生产企业、使用企业和药品监管部门提出了相应的意见和建议。药品生产企业应强化质量意识，落实好主体责任，加强供应商审计；监管部门应进一步加强日常监管，做好标准宣贯和技术培训指导，有效防控药包材对药品质量造成的风险。

关键词：药包材；质量控制；监管；风险；安全性

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)12-1602-05

引用：周亚菊，徐　俊．从不合格情况的角度探讨药包材的质量风险及监管建议［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(12)：1602-1606．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.12.016

药包材作为药品不可分割的一部分，贯穿于药品的整个生命周期，其质量对保障药品的安全性和有效性有着重要影响。包材在与药品直接接触后，由于本身的材质成分、生产工艺以及使用的添加剂等，可能会影响药品质量，产生一定的安全风险[1]。

2015 年，国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，提出了“药包材、药用辅料关联审评”的概念。关联审评模式厘清了药包材和药品的关系，将药包材纳入药品的全生命周期管理，带来了长远而深刻的影响[2]。药品上市许可持有人作为“质量第一责任人”，应落实主体责任。基于现阶段关联评审制度已实施近 10 年，药包材行业发生了较大变化，本文旨在对 2020—2024 年这 5 年间的药包材不合格情况进行统计分析，以上海市辖区内的数据为基础，综合采集国家药品监督管理局和各省级药品监督管理局官网的质量抽检公告中药包材不合格的数据，进行整理、统计和分析，以期掌握目前药包材的质量风险，深入探讨不合格项目产生的原因，对发现的主要质量问题进行挖掘和梳理，并为药包材的科学监管提供建议，从而有效防范药品质量风险。

1　药包材不合格情况现状

收集 2020—2024 年间上海市及其他部分省份的药包材质量抽检不合格数据（主要来源于国家和省级药品监督管理局官网的质量抽检公告），同时统计了本所承接的委托检验样品中涉及不符合技术要求规定指标的药包材情况。

1.1　药包材质量抽检不合格情况

2020—2024 年药包材质量抽检不合格情况的整理结果如表 1 所示。这 5 年间，共 43 批次药包材的质量抽检出现不合格项目，主要为塑料类产品，批次数占比约 91%。不合格率较高的项目为：不挥发物、溶剂残留量、阻隔性能等。

1.2　药包材检测结果不符合技术要求的情况

2020—2024 年本所承接的委托检测样品中涉及不符合技术要求规定指标的药包材情况如表 2 所示。

收稿日期：2025-03-02

基金项目：2023 年上海市药品监督管理局专项课题（ZX-2023-04）、2025 年上海市市场监督管理局政策研究课题（20250284）

作者简介：周亚菊，硕士，高级工程师，从事药包材质量控制和研究。

通信作者：徐　俊，硕士，高级工程师，从事药包材质量控制和研究。

表 1 2020—2024 年部分省市[1)]药包材质量抽检不合格品种类别情况

Tab.1 Quality Inspection Results of Non-conforming Drug Packaging Materials in Selected Provinces from 2020 to 2024

品种大类	产品类别	不合格批次数[2)]	不合格项目（批次数）
塑料类	瓶（盖）类	8	正己烷不挥发物 (6)、抗跌落 (1)、水蒸气透过量 (1)
	复合膜类	15	溶剂残留量 (10)、阻隔性能 (4)、剥离强度 (1)、红外光谱 (1)
	硬片类	6	易氧化物 (5)、溶剂残留量 (1)
	低密度聚乙烯袋	10	正己烷不挥发物 (6)、氧气透过量 (3)、断裂伸长率 (1)、炽灼残渣 (1)
玻璃类		2	折断力 (1)、121 ℃颗粒耐水性 (1)
金属类		2	易氧化物 (2)
合计		43	

注：[1)] 主要涉及上海、山东、湖北、云南、江苏、广西、吉林、陕西、重庆；[2)] 部分批次出现的不合格项目不止 1 项。

表 2 2020—2024 年本所承接的药包材委托检测中不符合要求的品种类别情况

Tab.2 The Situation of Non-conforming Drug Packaging Materials in the Entrusted Tests Undertaken by Our Institute from 2020 to 2024

品种大类	产品类别	不符合批次数[1)]	不符合项目（批次数）
塑料类	瓶（盖）类	23	正己烷不挥发物 (15)、吸光度 (6)、透光率 (1)、水蒸气透过量 (1)、乙醛 (1)
	复合膜类	10	正己烷不挥发物 (4)、水蒸气透过量 (3)、溶剂残留量 (2)、易氧化物 (1)、剥离强度 (1)
	硬片类	12	65%乙醇不挥发物 (5)、拉伸强度 (4)、溶剂残留量 (3)、剥离强度 (3)、易氧化物 (1)、偏二氯乙烯涂布量 (1)
	低密度聚乙烯袋	6	炽灼残渣 (3)、正己烷不挥发物 (2)、氧气透过量 (1)
	其他	13	正己烷不挥发物 (9)、断裂强度 (1)、苯乙烯 - 乙烯 - 丁二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物含量 (1)、细胞毒性 (2)
橡胶类		13	水分 (7)、苯乙烯单体 (3)、灰分 (2)、一氯对二甲苯二聚体单体含量 (1)
玻璃类		9	内表面耐水性 (6)、121 ℃颗粒耐水性 (2)、三氧化二硼含量 (2)
金属类		3	易氧化物 (1)、溶剂残留量 (3)
其他类	干燥剂	3	含水率 (1)、吸湿率 (2)
合计		92	

注：1）部分批次出现的不符合要求的项目不止 1 项。

这些样品中，有些为药品生产企业筛选或使用的药包材产品，有些为药包材生产企业在研究阶段的试验批次。检测依据涉及《国家药包材标准（2015 年版）》（YBB 系列标准）、行业标准、企业标准等。这 5 年内，涉及不符合规定要求的品种为 92 批次，其中以塑料类产品最多，其次为橡胶类和玻璃类。经统计，不符合规定要求的塑料类品种前 3 个产品类别依次为塑料瓶（盖）类、硬片类、复合膜类。超出限度指标占比较高的项目为：不挥发物、溶剂残留量等。橡胶类品种不符合规定要求的项目主要为水分，该测试项目并非 YBB 系列标准中规定的检测项目，检测依据和检测方法主要来自企业标准。玻璃类药包材产品易出现耐水性测试不符合要求的情况，包括内表面耐水性和 121 ℃颗粒耐水性。

2 药包材常见不合格项目的分析与讨论

将 2020—2024 年药包材质量抽检不合格项目以及委托检测中的不符合情况合并，统计结果如图 1 所示。可见，易出现不合格和不符合要求的项目频次较高的依次为正己烷不挥发物、溶剂残留量、阻隔性能等。

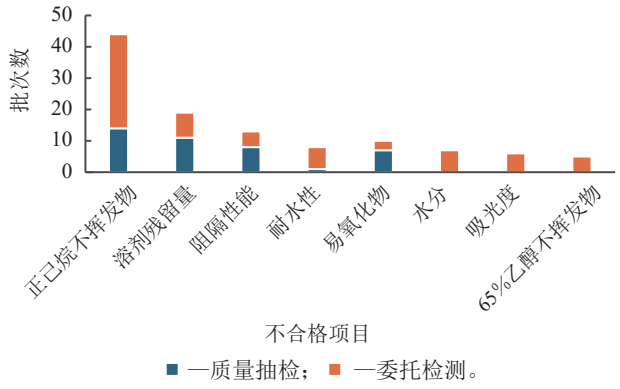


图 1 2020—2024 年药包材常见不合格项目分布

Fig.1 Distribution of Common Non-conforming Items in Drug Packaging Materials from 2020 to 2024

2.1 不挥发物项目不合格原因分析

在药包材的质量控制中，溶出物试验是一项重要的理化测试项目。不挥发物测试通常用于化学溶出物总量的控制。其中，正己烷不挥发物控制溶出物中弱

极性或非极性物质的总量，而水不挥发物、65%乙醇不挥发物则分别控制溶出物中极性或中等极性物质的总量[3]。从图 1 可见，正己烷不挥发物的不合格情况较为突出，是塑料类药包材常见的不合格项目。聚烯烃中的正己烷不挥发物主要成分为寡聚物，小部分成分为添加剂[3]。因此，该项目检测结果能在一定程度上反映材料的配方组成情况。以本所长期开展的聚丙烯粒料中正己烷不挥发物的检测为例，对来源于同一厂家、同一牌号但送检批次不同的粒料进行测试，所得的正己烷不挥发物含量为 80.0 ～ 122.0 mg（图 2），存在一定的波动性。可见，对于药包材所用的原材料来说，材料组成中添加剂的种类和含量等是影响该项目测试结果的主要因素之一。

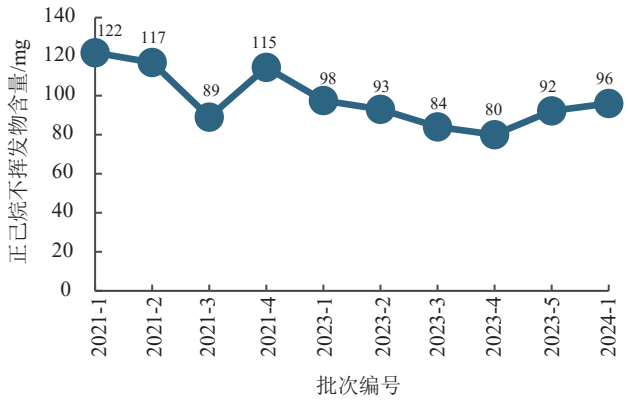


图 2　同一牌号聚丙烯粒料中正己烷不挥发物的测试结果

Fig.2　Test Results of Non-volatile Substances in *n*-Hexane in Polypropylene Pellets of the Same Grade

塑料类药包材在放置过程中，受到外界高温或紫外线辐照，高分子链会断裂，产生降解产物或反应中间体。通过正己烷不挥发物测试也可获得这些物质的含量，以避免造成用药安全隐患[4]。

因此，在原材料选择、工艺流程控制以及后续产品储运和使用过程中均应关注该类有关物质的产生和控制。

2.2　溶剂残留量项目不合格原因分析

药包材中的残留溶剂包括生产过程（如涂布、复合）、油墨印刷等工序中使用的大量有机溶剂，如甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯以及苯系物等。这些溶剂在工艺过程中如未被完全去除，将残留在包装材料中，容易导致所包装药品的质量风险增加。溶剂残留量与生产过程中使用溶剂的种类、含水量、油墨印刷面积、黏合剂性质，以及烘干工艺的温度、风量、生产速度等多种因素有关。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能引起溶剂残留量超标[5]。这就要求药包材生产企业在生产过程中要做好源头控制，如使用无苯油墨、无溶剂黏合剂、无溶剂复合工艺、新型改性基材，以及需要安全、卫生的生产环境等，从而提高产品质量，保证用药安全[6]。

2.3　阻隔性能测试项目不合格原因分析

阻隔性能作为药包材保护性的一部分，是影响药品在货架期内质量安全、有效的重要因素，通常用气体透过量和水蒸气透过量进行表征，这也是半透性药包材质量控制的关键项目。氧气透过量可反映包装材料阻隔氧气透过的能力，如果阻隔性能不足，易导致所包装药品氧化变质，影响药品的安全性和有效性。水蒸气透过量通常用于评价包装材料和容器的水蒸气阻隔性能，如果性能不佳，易引起所包装药物潮解、变质。阻隔性能不合格的样品多见于低密度聚乙烯袋，以及不含铝层的复合膜类样品。因样品材料本身具有半透性，阻隔性能通常与其厚度呈一定的相关性。出现水蒸气透过量项目不合格的情况除见于膜类样品外，包装容器也易发生，这主要是由于容器密封系统组件的匹配度不够，如容器具和瓶盖的适配性不强，或未配置封口垫片等，导致整个包装系统的阻隔性能不能满足要求。

2.4　其他项目不合格分析

其他不合格项目也与材料配方、工艺、加工及使用方式有一定的关系。耐水性测试是常用的玻璃化学稳定性检测手段之一，可用于药用玻璃安全性的控制。玻璃抵抗水、酸、碱、盐、大气等介质侵蚀的能力被称为玻璃的化学稳定性，其中耐水性是其抵抗水侵蚀的能力，通常与玻璃配方有直接关联。玻璃耐水性与碱金属的溶出量相关，金属氧化物含量越高，化学稳定性就越差[7]。

易氧化物是衡量药包材中可浸出还原物质总量的一个指标，通常来源于包装材料的降解产物或添

加物，如不饱和烃、抗氧剂、塑化剂[8]。药包材所用原材料（如塑料聚合物中的单体烯烃、添加剂），涉及的胶黏剂、油墨及其他材质的组成成分（如游离析出物等）均能造成易氧化物含量增大，并可能迁移至包装内的药品中，影响药效和安全性[9]。吸光度是考察药包材溶出物中迁移物质的一个重要手段，能反映材料中添加剂的组成情况。因此，易氧化物含量、吸光度是衡量药包材安全性的关键检测项目之一；若不合格，则提示药包材配方或生产工艺环节出现了问题。

3 药包材质量提升和科学监管的策略与建议

3.1 药包材生产企业应增强质量意识，落实产品质量主体责任

2025 年 1 月，NMPA 发布了《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》[10]，企业应对照附录要求，建立健全质量管理体系，严格变更管理，强化外部沟通协作。具体举措如下。①优化原材料选择和供应商管理，建立严格的供应商评估体系，定期对原材料进行质量审查，定期对生产药包材所用原材料的生产企业进行质量评估，确保原材料质量稳定、可靠。②完善生产工艺，提高过程控制水平。通过引入先进的生产设备和自动化控制系统，减少人为因素对产品质量的影响。同时，加强对关键工艺参数的监控和优化，确保生产过程稳定可控。③完善质量控制体系，加强检测能力建设。按照质量标准对每批产品进行检验，经质量管理部门审核、批准后方可放行。建立健全从原材料入厂到成品出厂的全过程质量控制体系，增加关键质量控制点的检测频次。引进先进的检测设备和技术，提高检测方法的准确性和效率。④建立质量追溯体系，强化责任意识。通过信息化手段实现产品全生命周期的质量追溯，明确各环节的质量责任，增强全员质量意识。⑤提升企业标准制定能力。自关联审评制度实施以来，企业在药包材质量控制中采用自行制定的产品质量标准的情况相当普遍。然而，许多企业标准仅机械套用国家标准项目，未能充分考虑包材自身特性。例如，部分新型药包材产品未被《国家药包材标准》、国内外药典或行业标准收载，其本身由多种材料复合而成，材料结构与 YBB 系列标准中的规定存在差异。对此，生硬套用 YBB 系列标准会导致部分检测项目无法开展，限度指标亦不适用，所得的不合格结果也并不能真实反映产品的质量水平。因此，企业应充分识别产品关键质量属性，制定科学、合理的企业标准，从而实施有效的质量控制。

3.2 药包材使用企业应落实药品质量安全主体责任，加强供应商管理能力

关联审评制度实施后，对药包材使用企业的生产和管理水平提出了新要求。①增强药包材质量的控制意识，找准药包材质量与药品安全性关联的关键点。②加强供应商审计，重点关注药包材生产质量保证体系，以及采取何种措施确保供应的产品始终处于受控状态，包括原材料追溯、生产工艺和贮存条件等。应依据风险管理原则，对供应商的质量管理体系定期进行现场审核。③加强药包材质量审核。应主动掌握药包材质量控制的关键参数，制定科学、合理的企业标准，并严格按要求进行入厂检验，依据包材产品的质量属性，合理安排检验频次和复验周期。④增强药包材变更管理能力。药企应具有评估变更风险的能力，承担申报的责任，更应具备判断药包材变更对自身药品影响的能力。

3.3 监管部门应进一步加强日常监管，做好标准宣贯和技术培训指导

在实施关联审评制度的情况下，监管部门可采取多维度举措进行药包材的日常监管，确保其质量可控。①督促药品上市许可持有人落实主体责任，完善供应商审计内容，建立可靠的质量管理体系，特别是要加强对风险等级高的药包材品种的日常监督。监管部门要有针对性地检查药品生产企业是否落实对药包材企业的审计和监督责任。②逐步引入和放开“第三方审计”机制，允许第三方审计机构对药包材企业进行审计，这样既能解决制剂企业对药包材生产不熟悉、不了解的问题，也可以对不同药品关联的同一包材进行合并审计，减轻药包材生产企业的负担，避免重复、频繁的现场审计工作。③日常监督突出重点。在每年的质量抽检和飞行检

查中，监管部门应重点关注近年来发生变更的制剂和药包材，检查企业落实变更管理的情况。加强信息化管理，加大对违法违规行为的处罚力度，加大对历史不合格产品的抽检频次。④加大药包材标准宣贯和培训力度，指导企业更深入地理解相关法规和指导原则等，以提高企业对于药包材质量控制的认识水平。监管部门应指导企业制定符合制剂特点和满足安全、可控要求的药包材质量标准，科学、合理地设置项目和指标。适时开展药包材检验技术、研究技术的培训指导，通过培训统一标准，帮助企业提升检测能力，确保药包材质量的安全、可控。

参考文献：

[1] 周亚菊, 徐　俊, 杨美成. 新形势下药包材质量控制现状及监管对策思考 [J]. 中国现代应用药学, 2025, **42**(7): 1188-1194.

[2] 王　妮, 周亚菊, 徐　俊, 等. 关联评审制度后长三角地区 46 家药包材生产企业现状的调研分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(10): 1436-1441.

[3] 毕清华. 聚丙烯、聚乙烯类药包材正己烷不挥发物的组成分析和安全性研究 [D]. 北京: 中国食品药品检定研究院硕士学位论文, 2019.

[4] 李　颖, 韩小旭, 袁淑胜, 等. 国产粒料制与进口粒料制聚丙烯输液瓶的质量对比评估初探 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(2): 259-267.

[5] 马晓彬, 孙　磊, 李生法, 等. 2016—2020 年云南省药包材抽验与质量初步分析 [J]. 中国药事, 2022, **36**(7): 785-791.

[6] 毛　娅. 药用复合膜、药用复合硬片及药用铝箔中残留溶剂的检测研究与应用 [D]. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2023.

[7] 韦存茜, 石鎏杰, 张丽媛, 等. 玻璃颗粒耐水性影响因素探究 [J]. 上海包装, 2019, (1): 23-25.

[8] 聂　蕾, 缪俊蓉, 刘颖玲, 等. 剪碎法和成袋法浸提液制备对药用纸 /AL/PE 复合膜易氧化物检测结果影响的研究 [J]. 中南药学, 2019, **17**(3): 376-378.

[9] 常　亮, 熊马剑, 朱碧君. 药用复合膜易氧化物检验方法影响因素探讨 [J]. 药物评价, 2020, **17**(18): 20-22.

[10] 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 (2025 年第 1 号)[EB/OL]. (2025-01-02)[2025-02-04]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20250102142249169.html.

（上接第 1601 页）

of treatment [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2011, **2**(3):192-194.

[9] AHMED S, AMIN M M, SAYED S. Ocular drug delivery: a comprehensive review [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **24**(2): 66.

[10] MOORE D B, HAMMER J D, AKHTARI R, *et al*. Squeeze me if you can: variability in force requirements to extract a drop from common glaucoma medications [J]. *J Glaucoma*, 2016, **25**(9): 780-784.

[11] FDA. Quality considerations for topical ophthalmic drug products [EB/OL]. [2025-09-02]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-topical-ophthalmic-drug-products.

[12] 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《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》的通告 [EB/OL]. (2023-02-06)[2025-09-02]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4a37370c92e2711fa80a3689700d7991.

[13] 沈　永, 薄晓文, 刘雪婷, 等. 2025 年版《中华人民共和国药典》滴眼剂用塑料瓶系统及组件标准解读 [J]. 医药导报, 2025, **44**(7): 1040-1044.