



# 药物研发中包装系统质量关注点

四川制药制剂有限公司研究院院长 曾裕建

# 目录

01

四川制药注射剂（粉针剂）  
常用包装系统种类及厂家



02

注射剂包材研究  
相关法规



03

研发阶段注射剂  
药包材相关研究项目



04

研发过程中常见  
质量问题及案例分享





# 01.四川制药注射剂 (粉针剂) 常用包装 系统种类及厂家

# 01.四川制药注射剂（粉针剂）常用包装系统种类及厂家

四川制药制剂有限公司前身为四川制药厂，主要从事青霉素，头孢、碳青霉烯及其他抗生素品种的生产，剂型主要包括无菌分装，冻干粉针，口服固体制剂等。



进行了**12**个无菌分装品种的申报，已获得**7**个生产批件。



进行了**4**个冻干制剂的申报，已获得**2**个批件。



在研无菌分装和冻干粉针项目**10**余个。

SCPC

# 01.四川制药注射剂（粉针剂）常用包装系统种类及厂家

序号	四川制药制剂种类	一致性评价和仿制药申报品种主要使用的包材	对应的项目	主要供应商
1	无菌分装粉针剂	<p>胶塞：覆膜卤化（溴化/氯化）丁基橡胶塞；</p> <p>玻璃瓶：中硼硅玻璃(管制/模制)注射剂瓶，其中青霉素线主要使用中硼硅模制瓶，头孢线主要使用中硼硅玻璃管制注射剂瓶</p>	<p>注射用青霉素钠，苯唑西林钠，阿莫西林钠克拉维酸钾，氨苄西林钠，氨苄西林钠/舒巴坦钠，哌拉西林钠，哌拉西林钠他唑坦钠，阿莫西林钠</p> <p>注射用头孢西丁，头孢地嗪，头孢呋辛钠，头孢他啶，头孢他啶/阿维巴坦，头孢曲松，头孢噻肟钠，头孢唑林钠，头孢哌酮钠舒巴坦钠</p>	<p>胶塞：山东药玻，安徽华峰，湖北华强，浙江金果</p> <p>中硼硅模制瓶：山东药玻</p> <p>中硼硅管制瓶：山东药玻，成都金股，重庆正川，沧州四星</p>
2	冻干粉针剂	<p>胶塞：覆膜卤化（溴化/氯化）丁基橡胶塞</p> <p>玻璃瓶：中硼硅玻璃（管制/模制）注射剂瓶；高硼硅玻璃注射剂瓶</p>	<p>注射用磷酸特地唑胺，厄他培南，帕瑞昔布钠，艾司奥美拉唑钠，醋酸卡泊芬净，氟氧头孢钠，奥玛环素，硫酸艾沙康唑等</p>	

# 01.四川制药注射剂（粉针剂）常用包装系统种类及厂家

序号	参比制剂胶塞使用情况	对应的项目
1	溴化丁基橡胶塞	注射用青霉素钠，苯唑西林钠，阿莫西林钠克拉维酸钾，氨苄西林钠，氨苄西林钠/舒巴坦钠，哌拉西林钠，帕瑞昔布钠，注射用头孢西丁，头孢他啶/阿维巴坦，头孢呋辛钠，头孢噻肟钠，头孢唑林钠，头孢哌酮钠舒巴坦钠，硫酸艾沙康唑，艾司奥美拉唑钠
2	氯化丁基橡胶塞	注射用头孢地嗪钠，头孢曲松钠，磷酸特地唑胺，厄他培南，醋酸卡泊芬净，氟氧头孢钠

# 01.四川制药注射剂（粉针剂）常用包装系统种类及厂家

序号	参比制剂玻璃瓶使用情况	对应的项目
1	钠钙玻璃模制注射剂瓶	注射用青霉素钠，阿莫西林钠克拉维酸钾，氨苄西林钠，氨苄西林钠/舒巴坦钠，注射用头孢西丁，头孢地嗪钠，头孢呋辛钠，头孢噻肟钠，头孢唑林钠
2	中硼硅玻璃注射剂瓶	注射用苯唑西林钠，哌拉西林钠，哌拉西林钠他唑坦钠，头孢他啶/阿维巴坦，头孢曲松，头孢哌酮钠舒巴坦钠，磷酸特地唑胺，厄他培南，帕瑞昔布钠，艾司奥美拉唑钠，卡泊芬净，氟氧头孢钠
3	高硼硅玻璃注射剂瓶	注射用硫酸艾沙康唑

# 01.四川制药注射剂（粉针剂）常用包装系统种类及厂家



## 包材选择经验总结



1

原研基本使用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶（较多未覆膜），但因为对成本影响不大，为增加注册的成功率，我司多数选择为覆膜卤化丁基胶塞。

2

玻璃瓶：无菌分装品种，中硼硅模制和管制瓶基本无差异，主要考虑成本问题；冻干品种，模制和管制瓶各有优劣，管制瓶重量均一性更好，但在有些品种的冻干工艺中，有炸裂的情况发生。

3

青霉素，头孢等PH中性或弱碱性的无菌分装品种，钠钙瓶与中硼硅玻璃没有大的差异，不会对产品质量造成影响。

4

注射用艾司奥美拉唑钠（碱性强），使用低硼硅玻璃瓶，包材相容性不合格。

# 01.四川制药注射剂（粉针剂）常用包装系统种类及厂家

元素	Al	Ba	Ce	Cr	Cu	Fe	Li	Mg	Mn	Mo	Ti	Zn	K
注射用氨苄西林钠	<5.0	<5.0	-	<5.0	<5.0	<5.0	<0.1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<20
注射用阿莫西林钠 克拉维酸钾	<0.25	<1.25	<0.005	<1.25	<0.25	<1.25	<0.005	<1.25	<0.25	<1.25	<1.25	<1.25	-
注射用头孢唑林钠	<1.0	<1.0	-	<1.0	<1.0	<1.134	<0.01	<1.0	<1.0	-	<1.0	<1.0	<2.0
注射用头孢西丁钠	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<3.186

元素	Ca	Si	Sn	Cd	Hg	Pb	Pd	Pt	Sb	As	Co	Ni	V
注射用氨苄西林钠	<10.0	<32.62	<0.1	<0.004	<0.004	<0.1	-	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.18	<0.05
注射用阿莫西林钠 克拉维酸钾	<2.5	<1.25	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
注射用头孢唑林钠	<2.0	<2.641	-	<0.01	<0.01	<0.01	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.311	<0.01
注射用头孢西丁钠	<1.0	<1.0	<1.0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.0085	<0.005

**注：1：注射用氨苄西林钠，阿莫西林钠克拉维酸钾使用中硼硅模制瓶，头孢唑林钠和头孢西丁钠使用中硼硅管制品；2：以上为效期末检测结果，元素杂质含量均低于AET值，符合要求。**



## 02.注射剂包材研究相关法规

## 02.注射剂包材研究相关法规



### 01 化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）

颁布 2020/10/21

### 02 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）

颁布 2015/07/28

### 03 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）

颁布 2018/04/26

### 04 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）

颁布 2020/10/21

### 05 化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）

颁布 2012/09/07

### 06 YBB00292005-2-2015国家药包材标准

### 07 ICH Q3D元素杂质指导原则



## 03.研发阶段注射剂药 包材相关研究项目

## 03.研发阶段注射剂药包材相关研究项目

### 包材相容性

评估注射剂包装材料和容器对药物的相互作用影响。

### 包材密封性

防止产品损失及降解、阻止微生物进入、限制有害气体或其他物质进入。

# 03.研发阶段注射剂药包材相关研究项目

## 包材相容性研究流程

1

### 可提取物试验

可提取物试验的目的是对包装材料进行研究，了解包材中大致会有哪些元素和有机物有检出。

2

### 初步毒理评估

对可提取物中检出的元素和有机物，通过文献和数据检索的方式，评估他们的毒性，并确定再浸出物中研究哪些物质。

3

### 方法学验证

浸出物研究在药品中准确的测试物质的结果，所以需要方法学进行验证。

4

### 浸出物测试

5

### 最终安全性评价

阶段1（可提取物研究E）针对包材，研究试验

阶段2（浸出物研究L）针对药品，测试试验，方法需要验证

最终确定包材的安全性

## 03.研发阶段注射剂药包材相关研究项目

### 包材相容性关注重点

- 01 弹性体特殊化合物（2-巯基苯并噻唑、亚硝胺、多环芳烃）研究
- 02 指导原则特殊关注物质（添加剂、加工助剂等）
- 03 稳定性样品放置方式：正置+倒置
- 04 不同规格样品的浸出物研究
- 05 近效期或效期末样品的迁移研究
- 06 玻璃内表面变化及脱片（亚甲基蓝染色试验，扫描电镜，可见异物，不溶性微粒及Si/Al、Si/B比值）
- 07 胶塞性能变化（胶塞脱屑、可见异物、不溶性微粒）



## 03.研发阶段注射剂药包材相关研究项目

### 包材密封性研究方法



我司西林瓶与胶塞密封性研究主要采用真空衰减法/质量提取法和微生物侵入法。最终采用灵敏度更高的真空衰减法，要求采用两套方法相互验证。



## 04.研发过程中常见质量问题及案例分享

## 04.研发过程中常见质量问题及案例分享

### 常见包材相关质量问题

问题	具体内容	解决方式
密封性问题	瓶子及胶塞的匹配性、加工精度、胶塞的硬度等对密封有影响	新包材组合需要上机进行匹配性研究，关注空瓶密封性、跳塞、运行速度等
澄清度问题	胶塞中的二甲基硅油。BHT（二叔丁基对甲酚），不饱和脂肪酸等物质，被药物吸附，影响溶液澄清度 (注射用头孢唑林钠，帕瑞昔布钠)	采用覆膜胶塞
水分问题	在某些冻干产品的稳定性考察期间，胶塞水分会向样品迁移，造成产品水分明显增加（前三月） (注射用醋酸卡泊芬净，艾司奥美拉唑钠)	采用覆膜胶塞或严格控制胶塞水分
裂瓶问题	出现在冻干产品，跟玻璃瓶的内应力清除、底部角度有关，也与冻干温度和时间有关系	调整冻干工艺，同时和厂家沟通解从玻璃瓶上解决

## 04.研发过程中常见质量问题及案例分享

### 常见包材相关发补案例分享

**例1：请提供本品直接接触产品的内包材除热源验证资料或供应商出具的相关证明。**

- 1：西林瓶：在隧道烘箱中进行满载热穿透及细菌内毒素挑战试验；**
- 2：胶塞：对全自动胶塞清洗机的清洗、灭菌参数进行了验证，同时进行了细菌内毒素挑战试验。**



## 04.研发过程中常见质量问题及案例分享

### 常见包材相关发补案例分享

**例2：本品偏碱性，参照国家药监局于加强药用玻璃包装注射剂药品监督管理的通知（食药监办注[2012]132号）要求，为保证自制制剂与参比制剂质量一致，药品上市后质量持续稳定，建议本品采用中硼硅玻璃注射剂瓶包装，并提供相应的包材相容性研究资料。**

**我司的注射用头孢西丁钠，头孢地嗪钠，阿莫西林钠克拉维酸钾，青霉素钠最初都用钠钙瓶，后变更为中硼硅玻璃瓶。**



## 04.研发过程中常见质量问题及案例分享

### 常见包材相关发补案例分享

**例3：请按照修订后的质量标准，提供本品（含倒置样品）的后续稳定性试验资料与图谱，明确包材成分向稳定性试验样品（含倒置样品）的迁移水平，以确定本品的有效期。请注意按照相关技术要求，稳定性考察初期和末期需进行无菌检查，其他时间点可采用包装系统密封性替代，方法需经过验证。请按照修订后的质量标准，提供本品（含倒置样品）的后续稳定性试验资料与图谱，明确包材成分向稳定性试验样品（含倒置样品）的迁移水平，以确定本品的有效期。请注意按照相关技术要求，稳定性考察初期和末期需进行无菌检查，其他时间点可采用包装系统密封性替代，方法需经过验证。**

**长期0,6,12,18,24,36 (如需要)月，加速3,6月。**



## 04.研发过程中常见质量问题及案例分享

### 常见包材相关发补案例分享

**例4：请提供参比制剂西林瓶的容量和瓶口直径数据，注意仿制药采用的中硼硅西林瓶大小和瓶口直径应与相同规格的参比制剂保持相似，满足临床复溶的要求。**

**为满足复溶要求，大小和直径尽量一致，少数品种由于生产线不能满足的原因而有差异。如注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠，原研为冻干，容量70-100ml**



## 04.研发过程中常见质量问题及案例分享

### 常见包材相关发补案例分享

**例5：请提供效期末样品的包材相容性研究和使用中稳定性研究资料，包材相容性考察重点关注玻璃内表面变化及脱片（建议显微镜观察）、胶塞性能变化（有无颗粒物增加等）及浸出物元素等研究。**



## 04.研发过程中常见质量问题及案例分享

### 常见包材相关发补案例分享

**例6: 请参照《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》和《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》等相关指南, 进一步完善稳定性试验末期样品与玻璃容器和胶塞的包材相容性考察, 注意了解玻璃的组成成分、生产工艺、内表面处理方式等信息, 应关注提取及迁移研究中测定注射液中不溶性微粒、pH值和试验液中Si元素浓度增加量、Si/B或Si/Al的比值变化 (注意提供具体检测数据) 以及玻璃内表面脱片情况; 注意了解胶塞的配方、生产工艺、清洗方式和清洗剂等, 采用合适的提取方式、提取介质对潜在的可提取物 (如亚硝胺类化合物、硬脂酸和软脂酸、2-巯基苯并噻唑、多环芳烃类化合物等) 进行定性、定量研究, 并进行安全风险评估, 对提示需重点关注的可提取物建立灵敏的、专属的方法进行考察, 并按照指南要求对提取及浸出结果进行科学评估。**





**演示结束**  
**感谢观看**