

两种不同形状内包装材料生产的人血白蛋白质量可比性研究

赵书艺, 杨灵通, 才辉, 任和, 张大满, 勾洋梅, 韩祥东, 杨晓东*
(国药集团兰州生物制药有限公司, 兰州 730046)

摘要: **目的** 比较 2 种不同形状的药包材包装的人血白蛋白质量, 为制剂企业选择可满足药品生产和使用要求的药包材提供依据, 保证药品质量, 满足临床需求和使用安全。**方法** 对 2 种药包材包装的人血白蛋白在 (25 ± 2) °C 进行 6 个月的稳定性考察, 观察不同时间点的产品质量指标变化, 并对 2 种药包材包装的人血白蛋白密封性进行分析。**结果** 加速稳定性考察中, 2 种内包材生产的人血白蛋白在各考察时间点的指标均符合《中华人民共和国药典》(2020 年版三部), 关键质量指标趋势变化一致。同时, 小规格药包材生产的人血白蛋白 pH 值、纯度、铝残留量的稳定性更好。2 种药包材生产的人血白蛋白经密封性测定均未发现泄漏。**结论** 2 种不同形状的内包装材料生产的人血白蛋白质量均符合要求, 且密封性良好, 能保障药品的质量安全。同时, 小规格药包材包装的人血白蛋白质量指标稳定性更好。

关键词: 人血白蛋白; 药包材; 加速稳定性考察; 相容性; 密封性

中图分类号: TB484; TG174.48⁺⁴ 文献标志码: A 文章编号: 1001-3563(2024)07-0038-07

DOI: 10.19554/j.cnki.1001-3563.2024.07.006

Comparability Study of Human Albumin Produced with Different Shapes of Internal Packaging Materials

ZHAO Shuyi, YANG Lingtong, CAI Hui, REN He, ZHANG Daman,
GOU Yangmei, HAN Xiangdong, YANG Xiaodong*

(Sinopharm Group Lanzhou Biopharmaceutical Co., Ltd., Lanzhou 730046, China)

ABSTRACT: The work aims to compare the quality of human albumin in two materials of different shapes, and provide a basis for preparation enterprises to choose pharmaceutical packaging materials that can meet the requirements of drug manufacturing and use, so as to ensure the quality of drugs, and meet clinical needs and use safety. The stability of human albumin in the two packages was investigated at (25 ± 2) °C for 6 months to observe the change of product quality index at different time points, and analyze the sealing of human albumin in the two internal packaging materials. The quality indexes at each time point of the inspection all met the "Pharmacopoeia of the People's Republic of China" (2020 edition), and the trends of key quality indicators were consistent. At the same time, small pharmaceutical packaging material of human albumin had better stability in pH, purity and aluminum residue. No leakage of human albumin was detected in two packages. Two internal packaging materials of different shapes have no significant effect on the quality of human albumin. They have good sealing, which can guarantee the quality and safety of drugs. At the same time, small specification pharmaceutical packaging material of human albumin has better stability.

KEY WORDS: human albumin; packaging material; accelerated stability observation; compatibility; sealing

收稿日期: 2023-01-04

基金项目: 甘肃省青年科技基金 (21JR7RA322)

*通信作者

药包材被定义为药品生产企业生产的药品和医疗机构配制的制剂所使用的直接接触药品的包装材料和容器^[1], 是构成药品的基本要素, 其材质、类型、质量以及与制剂之间的相互作用对评估药包材的等效性或可替代性至关重要^[2]。玻璃容器作为最常见药包材, 其稳定性好, 耐高温, 密封性较强, 可隔绝药品和空气, 避免药品变质, 但国内外通报有因玻璃破裂和脱屑问题发生的药品召回事件^[3-7]。玻璃容器一般与橡胶塞组成药品的内包装系统, 丁基橡胶塞的优点是气密性好, 耐酸碱, 可长期与制剂接触, 但其制造过程的添加剂易与药物发生反应^[3-7]。我国药品监管部门为指导药品与包装容器系统的相容性研究工作, 建立并完善药品与包装相容性研究指导原则体系, 国家药品监督管理局先后发布了《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)》^[8]和《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》^[9]。近年来, 药包材相容性研究发展迅速, 中国医药包装协会发布了《上市药品包装变更等同性可替代性及相容性研究指南》^[10]。以上技术指导原则和指南, 适用于生物制剂涉及包装材料变更评估, 且该评估是药品生产企业维护药品全生命周期质量风险管理的重要内容。国家药品监督管理局药品审评中心发布了《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》, 要求变更包装容器的形状和大小发生微小和重大变更时, 按照国内外指导原则, 对新包装材料和容器的密闭完整性以及与药品的相容性进行研究。通过有针对性地开展相应的研究工作证明新包装材料和容器对制剂质量、安全性的影响^[11]。药包材可保护药品在贮存和使用过程中免受环境影响, 保持药品的原有质量属性, 并具有易于使用、辨识等功能。目前制药行业产品包装创新能力提高, 越来越多的药品上市许可持有人在保证药品的安全性、有效性和质

量可控性的前提下, 为提高药品的使用便捷性和减少贮存和运输成本, 会选择较小规格的药包材, 即药品包装表现为大体积包装变更为小体积包装。药品包装材料的变更需根据影响因素, 从相容性和稳定性等进行考察和研究, 来确证 2 种药包材包装的药品质量^[12]。本研究采用加速稳定性考察的方法, 通过 2 种规格不同药包材包装的人血白蛋白质量可比性研究以及密封性研究, 以评估 2 种规格不同药包材对人血白蛋白质量的影响, 确保药品质量, 保障公众用药安全^[13]。

1 实验

1.1 材料

A 药包材和 B 药包材由大、小 2 种规格的中硼硅玻璃输液瓶和卤化丁基橡胶塞构成, 2 种药包材组件构成见表 1。其中, 中硼硅玻璃输液瓶(小规格: 50 mL, 批号为 a1、a2、a3; 大规格: 70 mL, 批号为 b1、b2、b3)由山东省药用玻璃股份有限公司生产, 卤化丁基橡胶塞(小规格: $\phi 20$ mm, 批号为 a4、a5、a6; 大规格: $\phi 32$ mm, 批号为 b4、b5、b6)由江苏省华兰药用新材料股份有限公司生产。A、B 2 种药包材在登记平台状态为已批准在上市制剂使用, 且符合《国家药包材标准》(2015 年版)。

使用 A、B 药包材包装的人血白蛋白 6 批(规格: 10 g/瓶, 批号为 A1、A2、A3、B1、B2、B3), 由兰州兰生血液制品有限公司生产。其中将 3 批 A 药包材分别包装的 1 批人血白蛋白设为 Aa 组, 包括 a1+a4+A1、a2+a5+A1、a3+a6+A1; 1 批 A 药包材分别包装的 3 批人血白蛋白设为 Ab 组, 包括 a1+a4+A1、a1+a4+A2、a1+a4+A3; 3 批 B 药包材分别包装的 3 批人血白蛋白设为 B 组, 包括 b1+b4+B1、b2+b5+B2、b3+b6+B3。3 组人血白蛋白的药包材和制剂的构成见表 2。

表 1 2 种药包材组件构成

Tab.1 Composition of two kinds of pharmaceutical packaging material

药包材信息	A 药包材		B 药包材	
	卤化丁基橡胶塞	中硼硅玻璃输液瓶	卤化丁基橡胶塞	中硼硅玻璃输液瓶
规格	$\phi 20$ mm	50 mL	$\phi 32$ mm	70 mL
材质	橡胶	中硼硅玻璃	橡胶	中硼硅玻璃
批号	a1、a2、a3	a4、a5、a6	b1、b2、b3	b4、b5、b6
生产企业	江苏省华兰药用新材料股份有限公司	山东省药用玻璃股份有限公司	江苏省华兰药用新材料股份有限公司	山东省药用玻璃股份有限公司

表 2 各组人血白蛋白药包材和制剂构成

Tab.2 Composition of pharmaceutical packaging material and drug preparation in each group of human albumin

构成	生产企业	批号								
		Aa 组			Ab 组			B 组		
玻璃瓶	江苏省华兰药用新材料股份有限公司	a1	a2	a3	a1	a1	a1	b1	b2	b3
胶塞	山东省药用玻璃股份有限公司	a4	a5	a6	a4	a4	a4	b4	b5	b6
人血白蛋白	兰州兰生血液制品有限公司	A1	A1	A1	A1	A2	A3	B1	B2	B3

1.2 方法

1.2.1 稳定性考察

依据《生物制品稳定性试验指导原则(试行)》^[14],对2种药包材包装的人血白蛋白在(25±2)°C进行6个月的稳定性考察,分别在0、1、2、3、6月取样检测。检测项目根据风险评估确定,包括外观、可见异物、pH值、蛋白质含量、钠离子含量、钾离子含量、纯度、多聚体含量、铝残留量和渗透压物质的量浓度。0月、6月检测项目增加不溶性微粒、热稳定性试验、吸光度、辛酸钠含量、激肽释放酶原激活剂含量、无菌检查、异常毒性检查、热原检查,分别对2种内包装材料包装的Aa组、Ab组和B组人血白蛋白样品的稳定性结果进行比对分析。其中,对不同考察时间稳定性结果的比对分析,是通过分别计算出Aa组、Ab组和B组6个月内所有时间点的pH值、蛋白质含量、纯度、多聚体、铝残留量的平均值,并采用 T 检验进行数据分析;对同一考察时间稳定性结果的比对分析,是通过分别计算出Aa组、Ab组和B组在0月、1月、2月、3月、6月各时间点的pH值、蛋白质含量、纯度、多聚体、铝残留量的平均值,并采用 T 检验(双尾检验)进行数据分析。

1.2.2 检测方法

本研究所有人血白蛋白样品各指标均按照《中国药典》(2020年版)检测^[15],关键质量指标检测方法。pH值按照《中国药典》(2020年版)“pH测定法”(通则0631)测定,pH值应为6.4~7.4;蛋白质含量按照《中国药典》(2020年版)“凯氏定氮法”(通则0731)测定,应为标示量的95.0%~110.0%;纯度按照《中国药典》(2020年版)“醋酸纤维素薄膜电泳法”(通则0541)测定,应不低于蛋白质总量的96%;多聚体按照《中国药典》(2020年版)“分子排阻色谱法”(通则3121)测定,应不高于5.0%;铝残留量按照

《中国药典》(2020年版)“原子吸收分光光度法”(通则3208)测定,应不高于200 μg/L。

1.2.3 密封性考察

根据《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》^[16],采用真空衰减法对2种药包材与人血白蛋白进行密闭完整性检测。

1.3 质量标准

2种药包材包装的人血白蛋白稳定性考察的所有样品质量应符合《中华人民共和国药典》(2020年版),密封性考察的所有样品应未发现泄漏。

2 结果

2.1 2种药包材包装的人血白蛋白加速稳定性考察结果

2.1.1 各质量指标结果

使用A药包材包装的人血白蛋白和B药包材包装的人血白蛋白在(25±2)°C条件下贮存6个月,所有质量指标均符合《中华人民共和国药典》(2020年版)要求,其中与人血白蛋白制品安全性相关的质量指标结果见表3。随考察时间增加,2种药包材包装的人血白蛋白关键质量指标的总趋势变化一致,包括pH值、蛋白质含量、纯度、多聚体、铝残留量。

2.1.1.1 人血白蛋白pH值结果

Aa组、Ab组和B组人血白蛋白pH值均在6.9~7.1,均符合《中国药典》标准(表4)。2种药包材包装的人血白蛋白pH值总体趋势略有下降(图1)。其中Aa组和B组的pH值随考察时间下降,Ab组pH值基本保持稳定。并且在同一考察时间,3组人血白蛋白的pH值无差异。A药包材包装比B药包材包装的人血白蛋白,pH值更稳定。

表3 2种药包材包装的人血白蛋白安全性相关质量指标结果

Tab.3 Safety-related quality index of human albumin in two kinds of pharmaceutical packaging material

人血白蛋白检测项目	考察时间/月	结果		
		Aa组	Ab组	B组
不溶性微粒	0、6	符合要求	符合要求	符合要求
激肽释放酶原激活剂含量	0、6	符合要求	符合要求	符合要求
无菌检查	0、6	符合要求	符合要求	符合要求
异常毒性检查	0、6	符合要求	符合要求	符合要求
热原检查	0、6	符合要求	符合要求	符合要求

表4 2种药包材包装的人血白蛋白pH值结果

Tab.4 pH of human albumin in two kinds of pharmaceutical packaging material

组别	样本数量/批	合格数量/批	pH值				Aa组和B组 $P(T \leq t)$	Ab组和B组 $P(T \leq t)$
			质量标准	平均值	最小值	最大值		
Aa组	3	3		6.96	6.9	7		
Ab组	3	3	6.4~7.4	6.98	6.9	7	0.11	
B组	3	3		6.99	6.9	7		

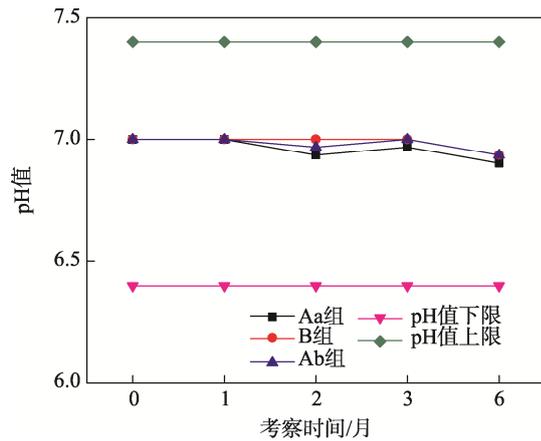


图 1 2 种药包材包装的人血白蛋白稳定性考察 pH 值趋势

Fig.1 pH trend of human albumin of two kinds of pharmaceutical packaging material in stability investigation

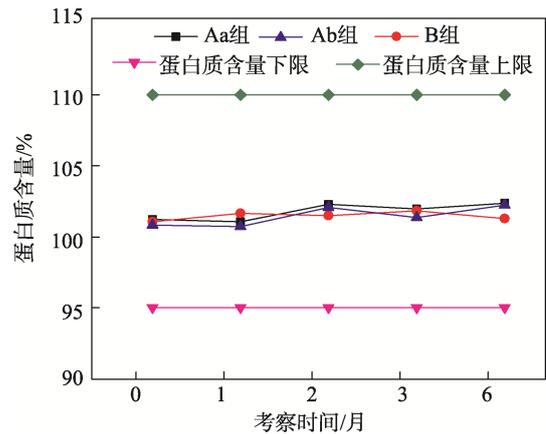


图 2 2 种药包材包装的人血白蛋白稳定性考察蛋白质含量趋势

Fig.2 Protein content trend of human albumin of two kinds of pharmaceutical packaging material in stability investigation

2.1.1.2 人血白蛋白蛋白质含量结果

Aa 组、Ab 组和 B 组人血白蛋白的蛋白质含量分别为标示量的 100.7%~102.8%、100.1%~102.8%和 100.7%~102.6%，均符合《中国药典》标准（表 5）。2 种药包材包装的人血白蛋白的蛋白质含量总体趋势基本保持稳定（图 2）。其中 3 组人血白蛋白的蛋白质含量在不同考察时间均无显著差异。并且在同一考察时间，3 组人血白蛋白的蛋白质含量无差异。A 药包材包装和 B 药包材包装的人血白蛋白，蛋白质含量均保持稳定。

表 5 2 种药包材包装的人血白蛋白的蛋白质含量结果
Tab.5 Protein content of human albumin in two kinds of pharmaceutical packaging material

组别	样本数量/批	合格数量/批	蛋白质含量/%				Aa 组和 B 组 $P(T<=t)$	Ab 组和 B 组 $P(T<=t)$
			质量标准	平均值	最小值	最大值		
Aa 组	3	3	101.88	100.7	102.8			
Ab 组	3	3	95.0~110.0	101.45	100.1	102.8	0.08 0.91	
B 组	3	3	101.47	100.7	102.6			

2.1.1.3 人血白蛋白纯度结果

Aa 组、Ab 组和 B 组人血白蛋白纯度分别在 97.2%~97.8%、97.2%~97.8%和 97%~98%，均符合《中国药典》标准（表 6）。2 种药包材包装的人血白蛋白纯度总体趋势基本保持稳定（图 3）。其中 3 组人血白蛋白纯度在不同考察时间均无差异，并且在考察 6 个月时，B 组人血白蛋白纯度低于 Aa 组和 Ab 组人血白蛋白纯度，而在其他考察月份，3 组人血白蛋白的纯度无差异。A 药包材包装相比 B 药包材包装的人血白蛋白，纯度更稳定。

表 6 2 种药包材包装的人血白蛋白纯度结果

Tab.6 Purity of human albumin in two kinds of pharmaceutical packaging material

组别	样本数量/批	合格数量/批	纯度/%			Aa 组和 B 组 $P(T<=t)$	Ab 组和 B 组 $P(T<=t)$
			质量标准	平均值	最小值		
Aa 组	3	3	97.55	97.2	97.8		
Ab 组	3	3	≥96	97.56	97.2	97.8	0.61 0.56
B 组	3	3	97.51	97	98		

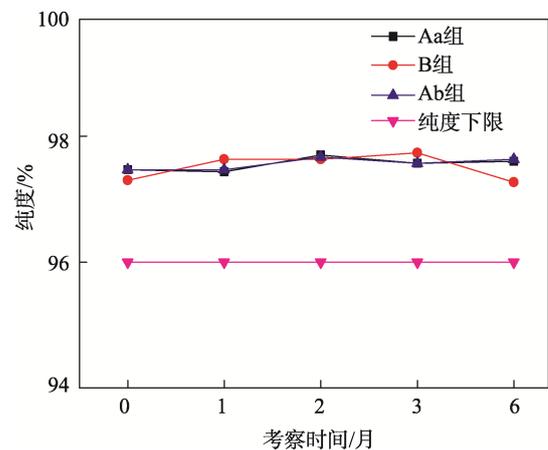


图 3 2 种药包材包装的人血白蛋白稳定性考察纯度趋势

Fig.3 Purity trend of human albumin of two kinds of pharmaceutical packaging material in stability investigation

2.1.1.4 人血白蛋白多聚体含量结果

Aa 组、Ab 组和 B 组人血白蛋白多聚体含量在分别为 2.4%~2.5%、2.3%~2.5%和 2.3%~2.5%，均符合《中国药典》标准（表 7）。2 种药包材包装的人血白

蛋白多聚体含量总体趋势略有上升(图4)。其中3组人血白蛋白多聚体含量在不同考察时间均无差异。并且在同一考察时间,3组人血白蛋白的多聚体含量无差异。A药包材包装和B药包材包装的人血白蛋白,多聚体含量均稳定。

表7 2种药包材包装的人血白蛋白多聚体含量结果
Tab.7 Polysome content of human albumin in two kinds of pharmaceutical packaging material

组别	样本数量/批	合格数量/批	多聚体含量/%			Aa组和B组 $P(T<=t)$	Ab组和B组 $P(T<=t)$
			质量标准	平均值	最小值		
Aa组	3	3		2.41	2.4	2.5	
Ab组	3	3	≤5.0	2.37	2.3	2.5	1 0.52
B组	3	3		2.41	2.3	2.5	

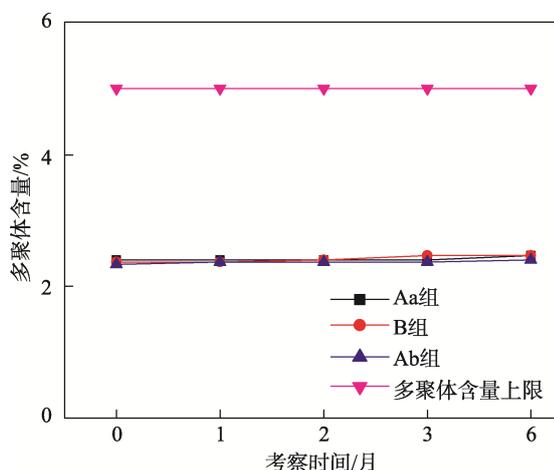


图4 2种药包材包装的人血白蛋白稳定性考察多聚体含量趋势

Fig.4 Polysome content trend of human albumin of two kinds of pharmaceutical packaging material in stability investigation

2.1.1.5 人血白蛋白铝残留量结果

Aa组、Ab组和B组的人血白蛋白铝残留量分别为14~28、5~27和7~35 μg/L,均符合《中国药典》标准(表8)。2种药包材包装的人血白蛋白铝残留量总体趋势略有上升(图5)。其中B组铝残留量随考察时间而上升,Aa组和Ab组人血白蛋白铝残留量在不同考察时间均无差异。在同一考察时间,3组人血白蛋白铝残留量无差异。A药包材包装比B药包材包装的人血白蛋白,铝残留量更稳定。

2.2 密封性结果

采用已验证的真空衰减法测试方法对2种药包材包装的人血白蛋白的密封性测定得出,所有测试样品结果均未发现泄漏。

表8 2种药包材包装的人血白蛋白铝残留量结果
Tab.8 Aluminum residue of human albumin in two kinds of pharmaceutical packaging material

组别	样本数量/批	合格数量/批	铝残留量/(μg·L ⁻¹)			Aa组和B组 $P(T<=t)$	Ab组和B组 $P(T<=t)$
			质量标准	平均值	最小值		
Aa组	3	3		21.4	14	28	
Ab组	3	3	≤200	20	5	27	0.54
B组	3	3		20.07	7	35	

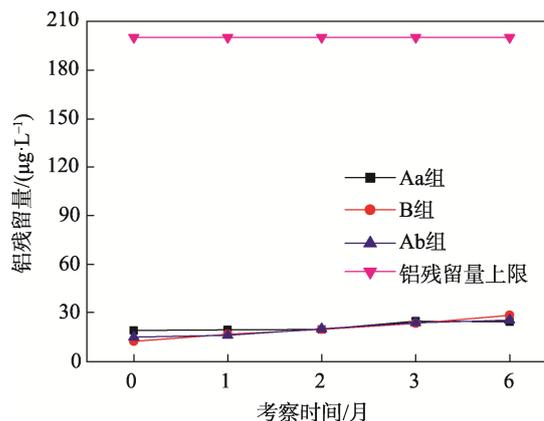


图5 2种药包材包装的人血白蛋白稳定性考察铝残留量趋势

Fig.5 Aluminum residue trend of human albumin of two kinds of pharmaceutical packaging material in stability investigation

3 结语

药品内包装材料直接影响药品质量,在药品内包材变更工作中,评估变更后内包装材料对药品质量影响对确保患者用药安全至关重要。本研究充分利用《上市药品包装变更等同性可替代性及相容性研究指南》《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)》的玻璃容器相容性研究决策树、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》的评估理念,在风险评估的基础上,通过对相同类型和材质,仅形状和规格不同的2种药包材包装的药品进行稳定性考察。考察结果为2种药包材包装的人血白蛋白各质量指标均符合《中华人民共和国药典》(2020年版)要求,且各关键指标趋势变化一致。同时分析3组人血白蛋白各关键指标随考察时间的变化以及在同一考察时间内该3组人血白蛋白关键指标的差异发现,小规格药包材包装的人血白蛋白在pH值、纯度、铝残留量检测项目的稳定性更好。2种药包材包装的人血白蛋白密封性检测均未发生泄漏。

已上市药品的内包装材料的变更是药品全生命周期质量管理的重要部分,主要变更情形包括药品上

市许可持有人新增或变更药包材生产厂家或供应商, 新增或变更不同材质、形状和大小的药包材, 以及药包材自身的生产场地、配方或质量控制变更等。目前, 我国的法规政策要求药品上市许可持有人在药包材变更时应主动开展相关研究, 根据对药品安全性、有效性和质量可控性的影响程度进行分类管理, 并且化药、中药和生物制品相关的指导原则列出了变更分类具体情形以及相应的研究工作。但缺乏如何识别和评估药包材变更风险, 需要开展哪些变更研究等全面指导。本研究基于国内已上市药品药包材变更的技术要求, 提出已上市血液制品药包材变更研究的普适性策略分为以下 3 步: 首先根据目前法规政策及技术指南进行全面的风险识别和评估; 其次, 确定变更前后药包材的等同性, 科学地开展稳定性考察和密封性测试研究; 最后应根据变更分类管理原则进行报告、备案或补充申请。

药包材的选用是上市许可持有人保证药品安全性、稳定性的重要的环节。本文对 2 种相同类型和材质, 不同形状和尺寸的药包材对产品质量进行可比性研究发现, 大小规格药包材均能保证人血白蛋白质量, 并且采用小规格药包材包装的人血白蛋白具有更好的稳定性。因此, 药品生产企业可选择小规格的药包材内包装材料。

参考文献:

- [1] 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[Z]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2004.
The State Food and Drug Administration. Measures for the Management of Packaging Materials and Containers for Direct Contact with Drugs[Z]. Beijing: The State Food and Drug Administration, 2004.
- [2] 中国食品药品检定研究院. 国家药包材标准: 2015[S]. 北京: 中国食品药品检定研究院, 2015: 1-2.
China Research Institute for Food and Drug Control. National Standard for Pharmaceutical Packaging Materials: 2015[S]. Beijing: China Research Institute for Food and Drug Control, 2015: 1-2.
- [3] 何子骞. 药品包装材料对药品质量的影响[J]. 生物化工, 2020, 6(2): 112-114.
HE Z Q. Effects of Pharmaceutical Packaging Materials on Pharmaceutical Quality[J]. Biological Chemical Engineering, 2020, 6(2): 112-114.
- [4] 杨柳. 药品包装材料的现状及发展趋势[J]. 海峡药学, 2017, 29(8): 16-18.
YANG L. Present Situation and Development Trend of Pharmaceutical Packaging Materials[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2017, 29(8): 16-18.
- [5] 黄惠华, 田维荣, 晏马成. 药品包装材料对液体药剂质量的影响[J]. 药学实践杂志, 2004, 22(6): 352-354.
HUANG H H, TIAN W R, YAN M C. The Effect of Packaging Materials for Pharmaceutical Products on Aqueous Medicine Solutions[J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2004, 22(6): 352-354.
- [6] 曾艳, 王博雅, 赵程程, 等. 各种大输液包装形式的特点和性能[J]. 中国药房, 2013, 24(29): 2779-2781.
ZENG Y, WANG B Y, ZHAO C C, et al. Characteristics and Performance of Various Large Infusion Packaging Forms[J]. China Pharmacy, 2013, 24(29): 2779-2781.
- [7] 吴倩. 药品包装材料和容器质量控制标准研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
WU Q. Quality Control Standard Study for Pharmaceutical Packaging Materials and Containers[D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 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)[EB/OL]. (2015-7-28) [2023-1-4]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150728120001551.html>
The China Food and Drug Administration. Technical Guidelines for the Compatibility Study of Chemical Injection and Pharmaceutical Glass Packaging Containers (Trial)[EB/OL]. (2015-7-28) [2023-1-4]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150728120001551.html>
- [9] 国家药品监督管理局. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2018-4-26) [2023-1-4]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180426165301393.html>
The National Medical Products Administration. Technical Guidelines for the Study Of Compatibility Between Chemical Drugs and Elastomer Seals (Trial)[EB/OL]. (2018-4-26) [2023-1-4]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180426165301393.html>
- [10] 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]. (2022-1-20) [2023-1-4]. https://www.cnppa.org/index.php/Home/Bz/show_2019/id/1366.html
China National Pharmaceutical Packaging Association. Guidelines for Equivalence / Replacement and Compatibility Studies[EB/OL]. (2022-1-20) [2023-1-4]. https://www.cnppa.org/index.php/Home/Bz/show_2019/id/1366.html
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市生物制品药学变

- 更研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-6-25) [2023-1-4]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>
- Center For Drug Evaluation. The National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Pharmaceutical Change Research (Trial)[EB/OL]. (2021-6-25) [2023-1-4]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>
- [12] 贾晶晶, 张勇. 从药品包装的变化看我国药包材的发展特点[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(5): 127.
- JIA J J, ZHANG Y. On the Development Characteristics of Drug Packaging Materials in China from the Perspective of Drug Packaging Changes[J]. Clinical Research and Practice, 2017, 2(5): 127.
- [13] 中华人民共和国药品管理法[Z]. 北京: 中华人民共和国全国人民代表大会常务委员会, 2019.
- Drug Administration Law of the People's Republic of China[Z]. Beijing: Standing Committee of the National People's Congress of the People's Republic of China, 2019.
- [14] 国家食品药品监督管理总局. 生物制品稳定性研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2015-04-15) [2023-1-4]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150415120001189.html>
- The China Food and Drug Administration. Technical Guidelines for the Stability Study of Biological Products (Trial)[EB/OL]. (2015-04-15) [2023-1-4]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150415120001189.html>
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 245-246.
- The National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of China: 2020[S]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020: 245-246.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)[S]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2020: 4-6.
- The Drug Evaluation Center of the National Medical Products Administration. Technical Guide for Airtightness of Chemical Injection Packaging System (Trial)[S]. Beijing, The Drug Evaluation Center of the National Medical Products Administration, 2020: 4-6.