

国内外药品包装系统密封完整性研究与保障药品质量安全的思考

陆维怡, 蔡荣 (上海市食品药品包装材料测试所, 上海 201203)

摘要 目的: 通过比较国内外药品包装系统密封完整性研究现有的法规和技术标准, 找出我国药品包装系统密封完整性研究工作存在的问题, 提出在药品管理新政下开展我国药品包装系统密封性研究工作思路。方法: 归纳美国及欧盟对药品包装系统密封完整性的监管要求和技术标准的情况, 对照我国的现状, 发现我国目前开展密封性研究存在的问题, 提出今后提高和完善的方向。结果: 我国药品包装系统密封完整性研究工作已经启动, 但是实践中有待进一步提高理解, 尚欠缺不同测试方法相应的技术标准。结论: 目前我国药品包装系统密封完整性研究的技术规范已与国际接轨。后续可进一步完善技术性指南, 建立方法标准体系, 从风险管理角度出发开展实践, 进一步提高药品包装系统对药品的保护作用, 保证药品质量。

关键词: 药品包装系统; 密封完整性; 研究与应用

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)07-0828-07
doi:10.16153/j.1002-7777.2021.07.015

Study on Sealing Integrity of Drug Packaging System at Home and Abroad and Consideration on Ensuring Drug Quality and Safety

Lu Weiyi, Cai Rong (Shanghai Food and Drug Packaging Material Control Center, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To compare regulations and technical standards on the sealing integrity of pharmaceutical packaging system at home and abroad, the problems of the research on the sealing integrity of pharmaceutical packaging system existing in our country were found, the idea of carrying out research on the sealing integrity of pharmaceutical packaging system in China under the New Drug Administration Policy was put forward. **Methods:** To summarize the regulatory requirements and technical standards on the sealing integrity of pharmaceutical packaging system in the United States and the European Union, compare with the current situation in China, find out the problems existing in our country, and suggest directions for future improvement and refinement. **Results:** The research on sealing integrity of pharmaceutical packaging system in the country has already started, but the understanding needs to be further improved in practice, and there is still a lack of corresponding technical standards for different testing methods. **Conclusion:** At present, the technical specifications of sealing integrity of pharmaceutical packaging system in China have been in line with international standards. In the future, relevant technical guidelines can be further improved, method standard

system can be established, practices were carried out from the perspective of risk management to further improve the protective effect of medicine packaging system and ensure the quality of medicines.

Keywords: pharmaceutical packaging system; sealing integrity; research and application

药品包装系统密封完整性指包装系统能够防止药品内容物损失,阻止微生物污染及有害气体或其他物质的进入,从而保证药品持续符合安全与质量要求的能力,是包装容器保护性能的重要体现,也是保证药品在整个生命周期内质量安全的重要因素。

药品包装系统密封完整性的缺陷,可能导致药品被污染或导致药品有效成分损失,从而产生药品质量风险。欧美国家的药品监管部门正是由于此类药品的质量问题,较早认识到药品包装系统密封完整性对药品安全的重要意义,出台了相关的监管要求和法规指南。我国对药品包装系统密封完整性要求最早在2010版GMP中提及,近年来随着我国药品监管模式的转变和对药品质量影响因素理解的深入,在2020年相继出台了《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》(以下简称《技术要求》)^[1]和《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》(以下简称《技术指南》)^[2],这也是我国药品监管部门在该领域的第一份技术要求和规范。

本文通过汇总分析目前国内外药品包装系统密封完整性研究的法规和技术现状,分析我国在现阶段这项工作中存在的问题,提出相关的解决思路,以期为后续工作的开展提供方向,从而更好地评估药品包装系统对药品的保护功能,保证药品生命周期的安全、有效、可及,提升药品监管的成效。

1 国外药品包装系统密封完整性研究

1.1 相关法规和技术指南

药品的无菌检测是证明产品包装完整的传统手段,但由于无菌检测存在着检验数量有限、样品破坏、不能复测等局限性,加之运输等因素影响或者药品包装本身存在未被发现的密封性缺陷,导致无菌检验合格的产品仍发生污染造成质量事故。因此,药品监管部门逐渐认识到无菌检测的结果并不能确保所有药品的包装完整性,美国食品药品监督管理局(FDA)等药监机构和组织陆续发布或出版

了一系列关于药品包装系统密封性考察的指南,以更好地开展药品包装系统密封完整性评价,来确保药品全生命周期的质量。

1.1.1 美国

美国的药品包装系统密封完整性相关法规由FDA发布,且服务药品监管需要进行持续的更新,目的就是为了更好地保证药品质量。

美国联邦法规(1998年版)第21章第211节《药品生产质量管理规范(cGMP)》(CGMP)^[3],提出药品包装系统应当能够对药品保存和使用过程中可预见的能导致药品降解或污染的外在因素提供足够的防护(21 CFR 211.94)。

1998年,FDA发布草案“Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products”(容器密闭系统完整性测试代替无菌测试作为无菌产品稳定性协议的组成部分),首次提出了在无菌药品稳定性考察期间可用密闭系统完整性测试的方法来替代无菌检测,直到2008年2月该草案才作为正式工业指南出台^[4-5],明确了在无菌药品稳定性考察期间可用密闭系统完整性测试的方法来替代无菌检测。但是,该测试不能取代产品放行前的无菌检测。

1999年,FDA又发布指南“Guidance Documents: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics”(人用药品和生物制品包装用容器密封系统指导原则)^[6],明确要求药品申请资料中需包含密封完整性的内容,例如:溶剂挥发或泄漏、微生物污染(无菌/容器密封完整性,生物负荷量的增加,微生物限度)等资料。这些要求代表了FDA关于人用药品和生物制品包装用容器密封系统保护功能的现行观点。

1.1.2 欧盟

欧盟没有对药品包装系统密封完整性的单独指南,其要求主要体现在药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP)中。GMP 2008版^[7-8]在无菌产品的附录里提出“无菌产品最

终处理应采用经验证的适当方法完成产品的密封。融封的产品(如玻璃或塑料安瓿瓶)应作100%的检漏试验”。在2020版欧盟无菌产品的附录征求意见稿^[9-10]中,不仅提出除安瓿外,还需对吹-灌-封(Blow-Fill-Seal, BFS)、成型-灌-封(Form-Fill-Seal, FFS)、小容量注射(Fsmall Volume Parenterals, SVP)与大容量注射(Large Volume Parenterals, LVP)袋等产品也需采用经过验证的方法检测完整性,还明确了生产和运输过程均应保证容器密封完整性,避免产品受污染或降解。虽然目前还是征求意见稿,但是这些增加的内容提示了欧盟对于药包材容器密封完整性的管理趋势,不仅扩大了容器密封完整性的适用对象,而且也强调了药品生命周期中密封完整性保障的重要性,以更好地满足药品质量的需要。

从上述法规的发展可见,欧美药品监管部门对药品包装密封完整性的认识也是一个漫长的实践和改进的过程。从最初的概括要求,到各指南的出台完善,也为后续药品质量的保证提供了更有力的措施。

1.2 技术规范

目前,药品包装容器密封完整性的技术规范比较完整的是美国。美国注射剂协会(Parenteral Drug Association, PDA)、美国药典委、美国材料实验协会都发布了相关的技术规范。其中PDA和美国药典委发布的指南内容有相似之处,系统性地阐述了相关定义及如何开展密封完整性研究工作。而美国材料实验协会则发布检测技术的方法标准,为某个点的研究提供具体方法,这些技术规范在不同层面互为补充,为药品监管要求的实施提供了指导和依据。

1.2.1 PDA技术报告

PDA于1983年发布4号技术公告“容器/密封完整性”,讲述了药品包装系统密封完整性的复杂及相关的测试方法。该公告于1998年被27号技术报告^[11]“药品包装完整性”替代。27号技术报告完善涵盖了贯穿产品开发和产品生命中保证完整性、泄漏率等内容,提供了18种考察方法及决策树,旨在帮助用户制定在产品生命周期阶段使用的完整性评估策略,为行业内的生产企业在该领域的工作提供了指导。

1.2.2 美国药典

2013年美国药典USP37版收录了容器密封完整性的指导内容<1207>“无菌产品包装-完整性评估”,明确要求容器密闭完整性(Container Closure Integrity, CCI)应该在药品初始研究(包材选择和工艺评估)阶段就进行检测。但是,该版药典只是列出常用的物理检测方法和微生物测试方法,关于详细的测试设计和术语解释没有提及。2016年修订为USP39版增补本,在<1207>^[12]“包装完整性评估-无菌产品”的基础上,扩展了3个子章节:<1207.1>^[13]“产品生命周期中包装完整性测试方法选择和验证”,<1207.2>^[14]“包装完整性泄漏测试技术”,<1207.3>^[15]“包装密封质量检测技术”。近一步阐述了产品生命周期中各个阶段密封完整性验证的重要性、如何选择和验证泄漏测试方法,以及介绍表征和控制包装密封质量的测试方法等内容。目前,2020年版USP43版无实质性修改,这也是目前较为完善和系统的关于容器密封完整性考察的技术文件。

1.2.3 ASTM 标准

目前,美国材料与试验协会(American Society for Testing and Materials, ASTM)发布的密封性测试方法标准可以分为两类:一类是用于表征容器密封完整性的考察方法^[16-20],包括确定性泄漏测试技术和概率泄漏测试技术;另一类是用于表征和监控与包装密封相关的参数的质量和一致性的检查方法^[21-23]。这些标准作为密封性考察的实施手段,为密封性考察工作提供了操作依据,也是USP中方法选择的引用标准。

1.2.4 ISO 标准

ISO标准作为国际标准,主要在输液类产品中有与容器密封性有关的考察内容,例如ISO 8536^[24]和8362^[25-26]中关于胶塞的密封性和自密封性,可定性测定含密封件的硬包装;ISO 15747^[27]《静脉输液用塑料容器》中定性的密封性考察方法。对于目前的药品包装系统密封完整性研究可借鉴意义不大。

2 我国药品包装系统密封完整性研究

我国对药品包装容器的保护性能的关注,早期主要通过药品的无菌试验来证明,药品生产企业也采用微生物挑战法或色水法这些概率性的方法对上市前无菌注射剂进行验证性的考察,上市后产品的稳定性考察均采用无菌检测来证明容器的密封完

整性。随着近年我国药品监管水平的不断提升,药品包装形式的不断发展,现阶段,对于该领域的监管要求已基本与国际接轨^[28-29],结合我国的国情,也出台了相关的要求。

2.1 相关法规

我国从21世纪初开始对直接接触药品的包装材料实施注册管理,重点关注的是药品包装材料自身的质量。对药品包装系统保护性能的认识比较缺乏,仅在中国2010年版药品GMP指南无菌药品附录^[30-32]中提及,要求无菌药品包装容器的密封性应当经过验证,避免产品遭受污染。熔封的产品(例如玻璃安瓿瓶或塑料安瓿瓶)应当做100%的检漏试验等。无论是适用范围还是考察方式都比较单一。近年随着药品监管模式改变,逐渐形成了以服务药品质量为核心的包装材料关联审评模式,药品监管部门和药品生产企业开始关注药品包装系统完整性对药品质量的影响。国家药品监督管理局药品审评中心于2020年发布《技术要求》^[1],首次明确了包装系统密封性验证的要求,并提出了在稳定性考察初期和末期进行无菌检查,其他时间点可采用包装系统密封性试验替代等。这些要求已与USP和PDA技术报告的内容接轨,说明随着我国对药品包装与药品质量认识的不断深入,药品包装密封完整性的重要性被广泛接受,为满足药品监管的要求,在药品申报中必须开展密封性的研究工作。

2.2 技术规范

我国的药品包装系统密封完整性的技术规范目前仅有国家药品监督管理局药品审评中心于2020年10月发布的《技术指南》^[2]。该指南的目的是规范化学药品注射剂包装系统密封性研究,服务于化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的开展。内容包括密封性考察的设计思路、包装系统密封性方法及相关验证要求等,为现阶段化学药品注射剂密封完整性考察提供了指导。其基本内容和评价要求等已与目前国际要求一致。

在密封性考察的方法标准方面,目前基本处于缺失状态,仅仅在YBB药包材标准体系^[33]的部分产品标准中有测定密封性能的项目。此外,有个别国家推荐的方法标准,但是测定的方法检测限度较低,这些内容已不能满足高风险药品对包装密封完整性的要求。

3 讨论

3.1 存在问题

从上述分析可知,现阶段各国药监部门和机构组织出台的法规和技术规范不仅包含了更多的考察方法,灵敏度更高,同时也强调了包装系统密封完整性在药品全生命周期中的重要影响,其目的就是通过密封完整性研究最大程度地降低由于包装密封缺陷导致的药品污染等质量事故,更充分保证药品的质量。目前,我国已出台实施的《技术要求》^[1]和《技术指南》^[2]明确了注射剂产品开展容器密封完整性考察的必要性,也标志着我国容器密封完整性这项工作已实质性启动。但是与国外相比,还存在一定差距:

3.1.1 法规等层面

我国起步较晚,技术指导性文件没有形成体系,目前仅有一个《技术指南》^[2]作为注射剂一致性评价开展密封完整性考察的依据;且该指南主要满足化学药品注射剂一致性评价工作的需要,对于其他需要无菌保障的药品,良好的包装系统密封完整性也是药品质量的重要保证,后续还需根据药品的质量要求进一步研究拓展密封完整性研究的适用范围。另一方面,目前还缺乏不同的密封完整性考察方法的技术标准,也不利于这项工作的实施。

3.1.2 实践角度

我国开展容器密封完整性考察的时间不长,且原有相关完整性考察主要手段是采用定性方法(例如色水法或微生物挑战法)^[34-35],所以,对于目前倡导的定量测试方法的运用还处于起步阶段,在实施过程中也存在不同程度的困惑:例如不同的药品及包装系统如何选择测试方法;对样品可允许最大泄漏限度如何设定最为合理;《技术指南》^[1]中提到的“如方法灵敏度无法达到产品最大允许泄漏限度水平或产品最大允许泄漏限度不明确,建议至少采用两种方法(其中一种推荐微生物挑战法)进行密封性研究”时,这项工作如何实施等。

3.2 解决思路

3.2.1 进一步完善密封性研究工作的相关指南

参考国外的先进经验,建议完善对密封完整性测试方法、方法验证要求的研究,从不同方法的特点出发,研究其适用范围以及对密封完整性

结果的评估等。国家药典委员会已立项编写《药包材密封完整性测试指导原则》，预期未来也可对密封完整性工作的开展给予指导。此外，密封完整性考察工作实施主体是药品生产企业，也可探讨行业协会收集企业需求反馈，在适当时候从企业运用的实操角度出发，出台相关的指导性文件，从不同维度构建一个密封完整性研究工作的指导体系。

3.2.2 针对不同方法制定相应的方法标准

评价一个包装系统的完整性，其方法的合理选择非常重要，不存在一个方法可以满足各种产品及包装的需求。随着检测技术的不断发展，我国有必要出台相关的方法标准，为开展这项工作提供多样化的手段^[36-38]。例如确定性考察方法真空衰减法、压力衰减法、质量提取法等。此外，还可制定与完整性密切相关的表征参数密封性能的检测方法，例如柔性材料密封强度的试验方法，玻璃瓶/橡胶塞密闭系统的残余密封力测试等，为密封完整性考察提供标准依据，便于企业根据需要选定适宜的方法开展容器密封完整性的考察。

3.2.3 从风险管理出发开展密封完整性研究

企业应结合各自产品的特点，配备适宜的检测设备，树立风险管理的理念^[39]，积极开展药品的密封完整性考察工作，积累考察数据；同时，结合日常质量控制情况进行综合分析，制定每个品种的质量控制水平。

4 结语

为了更好地保证药品质量，我国药监部门已经从药包材的注册管理转变为与药品关联审评的模式，对包装系统的要求也从简单的包材质量控制，发展到结合药品需求开展包装材料功能性研究^[40-42]的新阶段。从以上欧美药监机构等组织发布的指南和技术规范可以看出，为保证药品质量，对药品包装系统密封完整性考察已经成为不可或缺的一项重要内容；且随着药品监管理念的更新和检测技术的进步，这些要求也在持续更新。我国的药品监管部门也需在现有基础上，围绕监管需求，组织相关部门给予更多的技术指导，不断推进对容器密封完整性的评价工作的开展，不仅要选择适宜的方法，而且要覆盖产品全生命周期，以确保生产、运输和储存全过程的药品质

量。而企业需要树立风险管理的理念，符合不断发展的法规和监管要求，且有责任根据产品自身的特点和产品的不同发展阶段，选取并验证合适的检漏测试方法，基于质量分析的综合结果建立泄漏的可接受标准。随着我国对容器密封完整性研究工作的不断深入，在药品监管部门及企业的共同努力下，形成“法规-指导原则-方法-实践”这样一个完整的容器密封性评价体系，将有利于更好地保证药品生命周期的安全、有效、可及。

参考文献：

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求[EB/OL]. (2020-05-14) [2021-02-22]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=273fc1d71980a553>.
- [2] 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)[EB/OL]. (2020-10-21) [2021-02-22]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=25e20e27564a85cf>.
- [3] FDA. CFR - Code of Federal Regulations Title 21:Sec. 211.94 Drug product containers and closures[DB/OL]. (2020-04-01) [2021-02-22]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>.
- [4] FDA Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products[EB/OL]. (2008-02) [2021-02-22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-and-closure-system-integrity-testing-lieu-sterility-testing-component-stability-protocol>.
- [5] 马骏威, 郭涤亮, 刘涓, 等. 胶塞/玻璃瓶容器密封完整性研究的探讨[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(5): 394-396.
- [6] FDA. Guidance Documents: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics[EB/OL]. (1999-05) [2021-02-22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics>.
- [7] The European Commission. EU Guideline to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use 2008 Annex 1 Manufacture of Sterile

- Medicinal Products[DB/OL]. (2009-03-01) [2021-02-23]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf.
- [8] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 欧盟药品GMP指南第1版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008: 105-118.
- [9] The European Commission. EU Guideline to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use 2020 Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products[DB/OL]. (2020-02-20) [2021-02-23]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2020_annex1ps_sterile_medicinal_products_en.pdf.
- [10] 郑金旺. 2020版欧盟GMP附录1草案的主要变化解读及对国内无菌产品生产的影响分析[J]. 化工与医药工程, 2020, 41(2): 65-70.
- [11] Technical Report No.27, Pharmaceutical Packaging Integrity [J]. PDA J Pharma Sci Technol, 1998, 52(4): 112.
- [12] The United States Pharmacopieial Convention. United States Pharmacopeia 43 General Chapter 1207 Package Integrity Evaluation—sterile Products[S]. 2020.
- [13] The United States Pharmacopieial Convention. United States Pharmacopeia 43 General Chapter 1207.1 Package Testing in the Product Life Cycle—test Method Selection and Validation[S]. 2020.
- [14] The United States Pharmacopieial Convention. United States Pharmacopeia 43 General Chapter 1207.2 Package Integrity Leak Test Technologies[S]. 2020.
- [15] The United States Pharmacopieial Convention. United States Pharmacopeia 43 General Chapter 1207.3 Package Seal Quality Test Technologies[S]. 2020.
- [16] American Society of Testing Materials. ASTM F2338. Standard Test Method for Nondestructive Detection of Leaks in Packages by Vacuum Decay Method[S]. 2013.
- [17] American Society of Testing Materials. ASTM D2095 Standard Test Methods for Pressure Decay Leak Test for Flexible Packages with and without Restraining Plates[S]. 2015.
- [18] American Society of Testing Materials. ASTM F2391 Standard Test Method for Measuring Package and Seal Integrity Using Helium as the Tracer Gas[S]. 2016.
- [19] American Society of Testing Materials. ASTM F3287 Standard Test Method for Nondestructive Detection of Leaks in Packages by Mass Extraction Method[S]. 2017.
- [20] American Society of Testing Materials. ASTM F2096 Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurization (bubble test)[S]. 2011.
- [21] American Society of Testing Materials. ASTM F3004. Standard Test Method for Evaluation of Seal Quality and Integrity Using Airborne Ultrasound[S]. 2013.
- [22] American Society of Testing Materials. ASTM F88/F88M. Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials[S]. 2009.
- [23] American Society of Testing Materials. ASTM F1140/F1140M. Standard Test Methods for Internal Pressurization Failure Resistance of Unrestrained Packages[S]. 2013.
- [24] ISO 8536-2 Infusion Equipment for Medical Use—Part 2: Closures for Infusion Bottles[S]. 2010.
- [25] ISO 8362-2 Injection Containers and Accessories—Part 2: Closures for Injection Vials[S]. 2015.
- [26] ISO 8362-5 Injection Containers and Accessories—Part 5: Freeze Drying Closures for Injection Vials[S]. 2016.
- [27] ISO 15747 Plastic Containers for Intravenous Injections[S]. 2018.
- [28] 马玉楠, 霍秀敏, 蒋煜. 在药品申报中关于包装系统研究内容的探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(8): 629-632.
- [29] 霍秀敏. 注射剂无菌安全存在的问题及对策思考[J]. 中国执业药师, 2009, 6(10): 37-39.
- [30] 卫生部. 卫生部令第79号 药品生产质量管理规范(2010年修订) [EB/OL]. (2011-01-17) [2021-02-23]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201102/e1783dd3c9684f0cb875d71170a96d17.shtml>.
- [31] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局公告2011年第16号《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品附录[EB/OL]. (2011-02-24) [2021-02-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20110224164501312.html>.
- [32] 颜建周, 李玲, 邵蓉. 我国2010年修订GMP与国外典型GMP实施内容的比较研究[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(19): 2179-2182.
- [33] 国家食品药品监督管理局. 国家药包材标准[S].

- 2015.
- [34] 童玉玺, 杜柏桥, 沙洁. 染料渗透法检测包装密封泄漏的标准解读及实践应用[J]. 中国医疗器械信息, 2020, (13): 13-16.
- [35] 范素俊, 夏洁敏. 预灌封注射器密封系统完整性研究[J]. 上海医药, 2012, 33(7): 36-37.
- [36] 王冬伟, 张磊, 张祥龙, 等. 真空衰减法测试西林瓶药品包装的密封完整性[J]. 中国药事, 2020, 34(5): 589-595.
- [37] 陈江, 王俊苏, 关天横, 等. 注射剂包装密封完整性检测技术研究进展[J]. 中国药业, 2021, 30(2): 5-10.
- [38] 封二飞. 无菌药品包装完整性研究[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(11): 1352-1357.
- [39] 钱景怡, 刘伯炎, 余正. 关联审评制度下对我国药包材生产企业的建议[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(9): 972-977.
- [40] 李茂忠, 孙会敏, 谢兰桂, 等. 中国药包材的监管和质量控制[J]. 中国药事, 2012, 26(2): 107-111.
- [41] 章俊麟, 何伍. 结合仿制药一致性评价浅谈我国化药注射剂药学要求的提升[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(14): 1688-1692.
- [42] 任连杰, 马玉楠, 蒋煜, 等. 对药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项公告的解读与思考[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(19): 2261-2265.

(收稿日期 2021年3月11日 编辑 郑丽娥)