

药包材管理的问题分析和应对措施

刘向萍, 蒋周芹, 朱 珠, 韩宏昇*

云南省食品药品审核查验中心, 云南 昆明 650000

摘 要: 药包材是保障药品质量稳定和安全的要素, 药包材附录的发布标志着我国药包材监管迈入系统化、规范化的新阶段。梳理了药包材管理过程中药包材生产企业、药品生产企业和药品监管部门存在的典型问题, 并提出强化企业主体责任、完善监管机制、发挥社会技术力量的针对性的应对措施, 可为药包材生产企业、药品生产企业和药品监管部门开展药包材管理提供参考。

关键词: 药包材; 药包材管理; 典型问题; 应对措施

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)06-1820-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.036

Analysis of issues and measures in management of pharmaceutical packaging material

LIU Xiangping, JIANG Zhouqin, ZHU Zhu, HAN Hongsheng

Center for Food and Drug Inspection of Yunnan Province, Kunming 650000, China

Abstract: Pharmaceutical packaging materials are an important element in ensuring the stability and safety of drug quality, and the release of the appendix of pharmaceutical packaging materials marks a new stage of systematic and standardized supervision of pharmaceutical packaging materials in China. This article summarizes the typical problems that exist in the management process of pharmaceutical packaging materials in pharmaceutical packaging material production enterprises, drug production enterprises, and drug regulatory authorities. It also proposes targeted measures to strengthen the main responsibility of enterprises, improve regulatory mechanisms, and leverage social and technological capabilities. These measures can provide reference for pharmaceutical packaging material production enterprises, drug production enterprises, and drug regulatory authorities to carry out pharmaceutical packaging material management.

Key words: pharmaceutical packaging material; management of pharmaceutical packaging material; typical problem; measure

药包材是保障药品质量稳定和安全的要素, 尤其是与药品直接接触的包装材料和容器, 通过其自身材质的机械性能为药品提供物理支撑、屏障保护作用, 其保护作用贯穿药品包装、流通、储存、使用的整个过程, 保障药品安全性、有效性。制药企业常用的药包材包括玻璃、塑料、橡胶、金属、陶瓷等传统材质, 近年来也出现了高阻隔、低渗出、耐热、抗菌自洁净、绿色可降解、智能化等新型药包材, 不但提升了对药品质量的保护作用, 也可以实现药品质量防伪、计量等特定功能^[1-4]。我国对药包材的监管先后经历了不监管、生产许可管

理、注册审批管理、关联审评审批管理 4 个阶段, 国家药品监督管理局先后出台了多个涉及原辅包登记和关联审评方面的法律法规和指导文件^[5-7], 并在 2025 年 1 月 2 日发布《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), 正式将药包材的生产质量管理要求纳入药品质量管理体系中, 对加强药品全生命周期管理、促进医药产业链协同发展有着重要意义^[8]。药包材附录的发布标志着我国药包材监管迈入系统化、规范化的新阶段。本文梳理了药包材管理过程中药包材生产企业、药品生产企

收稿日期: 2025-03-31

作者简介: 刘向萍(1990—), 女(彝族), 云南人, 主管药师, 本科, 研究方向为药品生产审核查验。E-mail: lxpzc@126.com

*通信作者: 韩宏昇(1977—), 男, 河北人, 副主任药师, 硕士, 研究方向为药品生产审核查验。E-mail: 44980846@qq.com

业和药品监管部门存在的典型问题,并提出强化企业主体责任、完善监管机制、发挥社会技术力量的针对性的应对措施,可为药包材生产企业、药品生产企业和药品监管部门开展药包材管理提供参考。

1 存在的典型问题

1.1 药包材生产企业存在的问题

我国药包材企业呈现多、散、小的特点,企业发展水平参差不齐,大部分企业生产规模小,生产技术和自身检验能力不足,普遍存在科研能力弱、创新不足、中低端产品重复建设的问题^[6-7]。药包材生产企业自关联评审政策实施以来,普遍未再接受过药品监管部门的监督检查,大多自行按照ISO 9001等标准开展生产质量管理,并接受客户(如药品生产企业)的供应商审计,部分企业高层领导对产品质量的重视度不足,对药品生产质量管理规范的要求了解不够深入,质量管理体系相对薄弱,尤其体现在以下方面:

1.1.1 人员配置与专业能力不足 企业配备的质量部门人员过少,难以全面开展质量管理活动,导致质量体系运行流于形式;关键岗位人员对最新行业政策法规要求、生产产品性质理解不深入,主要依赖人员经验操作,且人员流动性大,企业未建立与岗位需求匹配的持续教育机制。周亚菊等^[6]通过调研发现上海市近1/3的药包材生产企业反馈关键检测技术和研究技术上存在难点,尤其是相容性研究、变更评估等领域技术力量薄弱。

1.1.2 厂房设施、设备管理薄弱 部分药包材生产企业厂房设施老旧,生产区域洁净度不满足药包材附录的要求,甚至缺乏纯化水等必要的公用系统,且设施设备日常维护保养随意,未进行过设备确认;关键设备未制定清洁与维护规程,校准记录缺失,部分生产设备表面粗糙或材质不兼容,存在污染风险。如部分药包材企业仍使用百级、万级、十万级来划分洁净区级别,未能参照药包材对应的药品生产要求进行洁净区设置与管理。王妮等^[9]通过调研发现,即便药包材生产企业按照药品生产要求设置了洁净区,大多数非无菌药包材生产企业仍然更多开展洁净环境静态监控,未重视对生产环境的动态监控,表明企业对于药包材生产环境的控制仍然缺乏防止污染、交叉污染的管理意识。

1.1.3 原材料供应链风险隐患 部分原材料依赖进口,一旦出现紧急情况,容易产生供应风险,如高品质的塑料粒子、中硼硅药用玻璃管等。虽然部

分国产原材料的质量水平较以往有提升,但由于生产工艺、配方等影响,仍存在质量不稳定、不均一的问题。通过调研发现,“长三角”地区药包材生产企业原材料供应的风险点集中体现在质量均一性、供应不足或不稳定、性能不满足使用需求等方面^[9]。因此药包材生产企业往往忽视对原材料供应商的管理,存在未进行充分评估即随意更换原材料供应商的情况。

1.1.4 质量管理体系运行效能不足 常常未能基于风险对关键工艺流程实施过程管理;质量体系文件脱离实际,不仅内容简单、流于形式,且多年未结合实际运行情况进行修订;缺乏验证管理概念,未开展相应的验证与确认管理,验证工作浮于表面,验证项目设置不合理。以变更管理为例,药包材生产企业在质量管理工程中,多出现原材料和配方变更、生产工艺和过程控制变更和质量标准变更,与药品生产企业就变更类别的风险判定或验证工作可能产生不同意见^[9]。结合笔者工作经验,在变更实际的操作过程中,企业普遍存在变更管理不到位,未能有效识别变更事项,以及变更研究不充分等问题,尤其对于变更事项,双方可能受限于各自风险识别能力、药包材供应等因素,变更信息未能充分沟通,未能切实开展变更研究,尤其对于高风险药品使用的药包材(如玻璃安瓿、弹性胶塞等),都将会给药品质量带来较大的影响。

1.1.5 生产管理粗放 大部分小型药包材生产企业的相关生产记录无法有效追溯过程信息;生产用模具未进行编号管理,尤其是部分药包材涉及文字印刷,其印刷模板往往较多,存在管理混乱的问题。田甜等^[10]、马晓彬等^[11]结合药包材抽检结果指出,塑料瓶密度、炽灼残渣不合格,体现出部分企业可能更改了生产配方,在原材料中添加回收料或遮光剂等;复合膜溶剂残留量不合格,可能是企业在复合膜印刷、复合、涂布工序的生产过程中因烘干参数控制不当、添加剂涂布不均、印刷油墨集中等造成,这些情况也展现出药包材生产企业在实际生产过程工艺控制不严、管理松散等问题。

1.1.6 质量控制能力不足 王妮等^[9]、胡光南等^[12]通过调研发现,多家药包材生产企业因检验设备或人员配备不足、检测成本考虑、测试项目缺乏资质等因素而采用“部分自检+部分委外检验”的质量控制方式,企业的全项检验能力仍有一定困难。由于检验人员过少,流动性大,质量控制实验室检

验操作和流程管理不规范, 检验仪器配置不足, 物料、产品检验随意, 现阶段较多企业均存在数据追溯和可靠性方面的问题。

1.1.7 外部协作不畅 药包材企业生产使用的原材料、配方、生产工艺变更后未及时通知药品生产企业, 尤其部分药品生产企业通过销售代理采购药包材, 无法有效获知药包材生产企业发生的变更情况。另外, 因药品生产企业需进行药包材供应商审计, 较多客户的审计工作可能对药包材企业的日常生产管理造成干扰。

1.2 药品生产企业存在的问题

1.2.1 供应商管理不到位 部分药品生产企业对药包材的关键风险点把控不足, 未充分结合药包材在药品生产过程中的使用需求识别风险点, 导致对供应商的审计浮于表面, 如现在较多企业采购免清洗、免灭菌的药包材用于注射剂、口服液等药品的生产, 药品生产企业在对此类药包材的供应商管理时, 未能结合药品生产的需要去重点关注药包材生产的洁净环境、生产过程控制情况, 以降低药包材带来的污染。同时, 因药包材供应商可能变更了生产配方、工艺等, 未及时获知相关变更信息, 未能及时基于风险对产品开展相容性研究。

1.2.2 质量控制不足 药包材质量标准项目较多, 部分药品生产企业无法配备全部的检验仪器, 药包材的入厂检验大多采取定期送第三方进行全部质量项目的检验、同时自行选取部分项目检验的方式完成, 由于对药包材关键属性识别不足, 导致选取的质量控制项目未能有效进行质量把关, 对后续生产造成不良影响。刘恕^[5]、马晓彬等^[11]分别基于国家和云南省公布的抽检不合格药包材信息, 均发现玻璃安瓿的折断力、药用聚丙烯瓶的密度、不挥发物、药用复合膜的溶剂残留量、溶出物试验、阻隔性能和鉴别试验等方面的不合格项比较集中, 因此药品生产企业在制定相应药包材的质量控制标准时, 应对此类控制项目重点关注, 避免采购的药包材不满足使用需求。

1.3 药品监管部门存在的问题

1.3.1 变更指导类政策尚有待完善 国家药品监督管理局药品审评中心按化学药、中药等分类出台了相应的变更指导原则, 都涉及到了包装材料和容器的变更事项, 包括包装装量、包材材质和/或类型的变更, 包材供应商、尺寸和/或形状等^[13-14], 要求做的研究验证工作也主要是针对药品生产企业。赵

燕君等^[15]提出, 与药品关联审评审批后, 药包材的配方、工艺、质量标准等质量控制信息不再单独核准, 多数药品生产企业无法准确获取药包材的详细质量控制信息, 而药包材生产企业也不清楚自身的变更会给药品带来的影响。结合笔者工作经验, 尤其是一家药包材生产企业的产品供多家药品生产企业或多个药品品种使用时, 更容易导致药包材自身发生变更后对药品质量影响开展的变更研究不足。目前针对药包材自身发生变更的情形仍然缺乏有效的政策指导。

1.3.2 生产监管覆盖不足 我国近年来对药包材生产企业多为被动监管模式, 存在监管滞后的情形。一方面原辅包登记平台由国家药品监督管理局药品审评中心负责运行和维护, 平台中的批准信息仅对登记人开放, 目前的药包材登记备案信息存在信息可及化问题^[16], 省级药品监管部门未能有效获知药包材相关工艺、质量标准等信息, 难以主动依据这些信息开展日常监督。在日常监管中, 一般只能基于已经出现的风险信号对其采取监管措施, 如药品抽检结果异常时, 针对线索问题对药包材生产企业开展延伸检查。另一方面, 药品监管部门在对药品生产企业的监管检查中查看供应商管理和企业发现的药包材质量控制情况, 关注发生药包材对药品质量的不利影响, 间接推动药包材生产企业开展规范化生产。

2 应对措施

2.1 强化企业主体责任

药包材生产企业应基于企业自身实际, 主动开展合规性自查: (1) 对照药包材附录的要求, 全面梳理现有体系, 确保建立的体系覆盖药包材生产全生命周期; (2) 查找设施、文件、流程与附录要求的差距, 制定整改计划, 重点提升洁净区管理、设备验证等薄弱环节; (3) 建立变更管理体系和风险管理体系, 对生产工艺、原材料、生产场地等可能影响质量的变更进行风险评估, 并与药品生产企业充分沟通变更情况, 变更后及时更新原辅包登记平台信息; (4) 完善管理文件和操作规程, 包括生产、检验、设备维护、清场管理、变更控制等, 确保记录真实、准确、可追溯; (5) 加强原材料溯源和质量控制, 建立供应商档案, 确保原材料符合药用要求; (6) 强化人员配置和培训管理, 加强质量管理人员储备, 并重点开展药包材附录、生产工艺关键控制点、洁净区人员微生物知识等内容培训, 提高

企业人员生产质量管理技能。

药品生产企业应结合本公司产品的制剂特性、药包材对制剂产品质量的影响程度进行科学评估,研判药包材的风险等级,做好风险把控和质量管控:(1)完善供应商审计制度,与药包材企业签订质量协议,明确双方责任,必要时修订供应商管理制度和审计评价标准;(2)组织供应商审计人员围绕药包材附录、《中国药典》2025 年版的药包材标准的具体变化和要求进行培训,提升供应商审计能力,并结合新规要求,基于风险重新制定或调整 2025 年供应商审计计划;(3)在现场审计等供应商管理过程中督促药包材生产企业执行药包材附录,确认所使用的药包材符合 GMP 要求,对于未开展现场审计的供应商,应要求供应商反馈自查情况;(4)因部分药包材企业可能涉及硬件改造,供货方面可能存在困难,药品生产企业应提前做好物料储备或其他备选方案,并可视情况对风险高或能力弱的关键核心物料供应商进行培训或帮扶。

2.2 完善监管机制

药品监管部门应建立基于药包材风险导向的监管机制,充分利用国家和地方信息数据,并结合审评、检查、检验等多环节监管风险信号开展日常监管。同时,为提高监管效能,建议根据用途对药包材企业进行分类,对注射剂、眼用制剂等高风险制剂药品使用的药包材重点监管,并基于药包材登记情况、既往抽检和检查处罚等情况进行分级管理,对风险等级较高的药包材生产企业适当增加检查频次。

另外,目前国家药品监督管理局药品审评中心的“原辅包登记信息”平台显示的药包材信息较简单,建议进一步优化该平台信息化建设,加强信息共享。一方面药包材企业定期更新登记信息(如生产工艺变更、质量标准升级),并对相关信息进行动态维护;信息公开的内容可进一步优化,有利于药品生产企业筛选供应商;另一方面,对省级药品监管部门开放满足日常监督检查和质量抽检所需要的关键信息,如药包材产品的备案登记质量标准、相应的变更情况等^[16]。

2.3 发挥社会技术力量

因部分药包材企业、中小型药品生产企业技术力量薄弱,第三方技术机构可为其提供药包材相容性研究、变更评估、委托检验等技术支持,既是技术资源的有效利用,也能有效推动药包材行业技术

发展。同时药包材行业协会可以通过制定行业指南(如《药包材变更管理指南》)、组织培训等形式,加强行业自律,引导药包材生产企业增强合规意识和质量意识,提升生产质量管理水平。

3 结语

当前医药行业发展日益精细化,药包材的质量管理逐渐成为保障药品安全和有效性的重要环节。药包材附录的发布标志着我国药包材监管迈入系统化、规范化的新阶段,不仅促使企业优化质量管理体系,推动生产管理从经验化向基于风险的全生命周期管理模式转变,也为药包材生产监管提供了明确的监管标准和依据,拓宽了药品生产全链条和全生命周期监管的范畴。

为应对这一变化,药包材生产企业、药品生产企业要严格落实主体责任,通过技术改造、人员培训和供应链协同积极应对,合力控制药品质量风险,确保药品的质量和安全性;监管方也要基于风险原则不断完善监管机制,尽快完善配套监管流程,建立科学合理的监管体系。随着药包材附录的进一步实施,通过企业自律和监管强化的持续协同推进,相信未来一定能够切实提高药包材技术和质量水平,为药品提供更安全有效的包装保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 谢兰桂,肖新月,赵霞,等.我国药品包装材料行业发展及监管概况与发展趋势分析[J].中国药事,2024,38(10):1101-1107.
- [2] 康可欣,李莎,韩祥东,等.我国药品包装材料的应用现状及发展方向[J].医药导报,2024(5):722-726.
- [3] 林黄静,田绍琼,梅蕾,等.药品包装材料的研究进展[J].中国医药工业杂志,2023,54(3):339-346.
- [4] 朱欣然.浅谈药品包装材料的优化应用及新材料发展趋势[J].中国包装,2022(1):30-34.
- [5] 刘恕.关联审评审批制度下药品生产企业如何做好药包材的质量控制[J].中国医药工业杂志,2018,49(8):1191-1194.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 国家药监局.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)[2025-03-

- 28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20250102142249169.html>
- [9] 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.
- [10] 田甜, 李纲, 袁怡, 等. 湖北省药包材监督抽验情况分析 [J]. 中国药事, 2017, 31(1): 23-26.
- [11] 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, 2020, 36(7): 785-791.
- [12] 胡光南, 徐俊, 周亚菊. 长江三角洲地区制药企业药品包装材料应用现状调研分析 [J]. 中国药业, 2025, 34(11): 18-21.
- [13] 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(2021 年第 15 号) [EB/OL]. (2021-02-10) [2025-03-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113>.
- [14] 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(2021 年第 26 号) [EB/OL]. (2021-04-02) [2025-03-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.
- [15] 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.
- [16] 王佳, 袁利佳. 原料药、药用辅料和药包材登记和关联审评管理工作现状及优化建议 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(24): 3397-3400.

[责任编辑 解学星]