

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志



2018-8
第49卷·第8期

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊



关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣
您可信赖的供应商

www.colorcon.com.cn

Colorcon



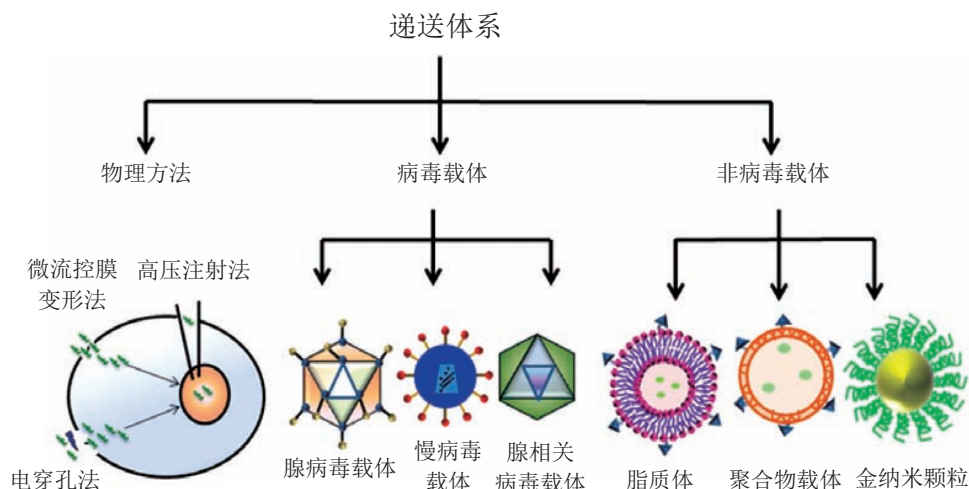
主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会



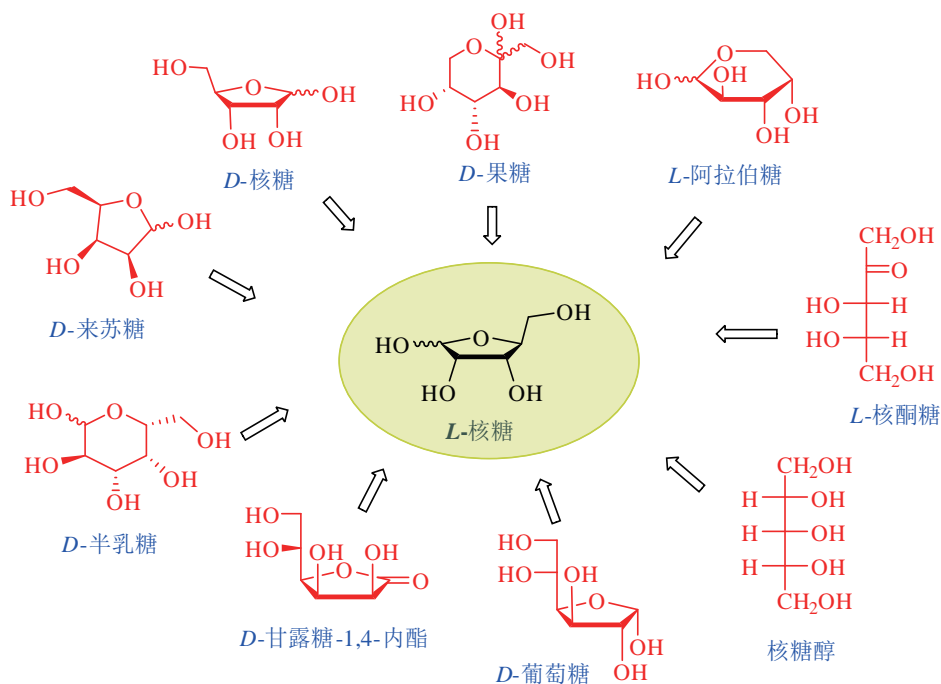
微信号 : cjph-cjph

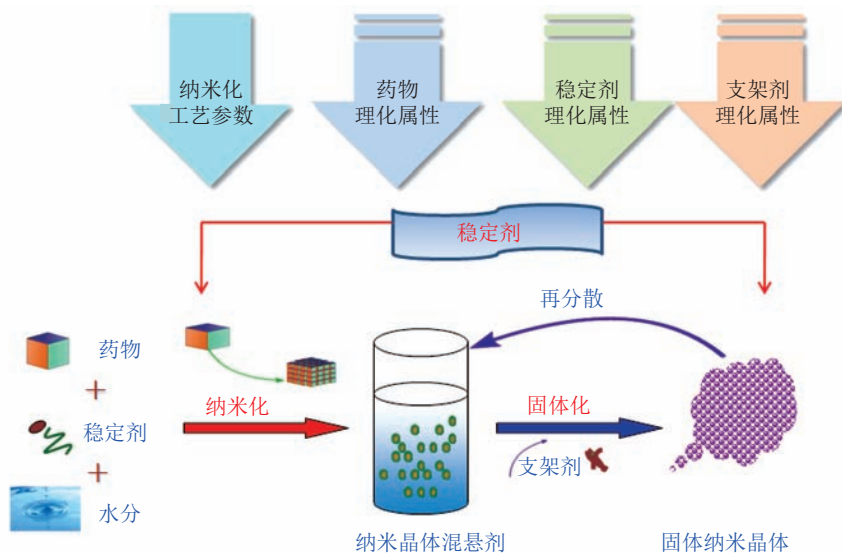
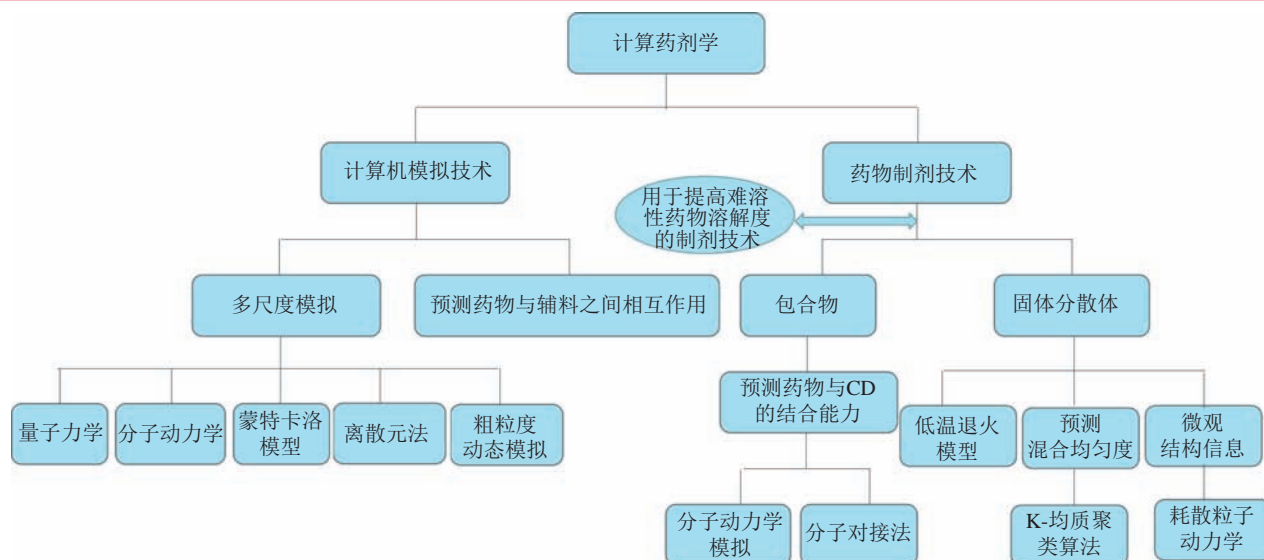
· 专论与综述 ·

- 1041** CRISPR 药物递送系统的研究现状及发展趋势.....沈洁, 李燕, 卢治国, 张田露, 张欣*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053** L-核糖的合成研究进展.....邹晔, 苏为科*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

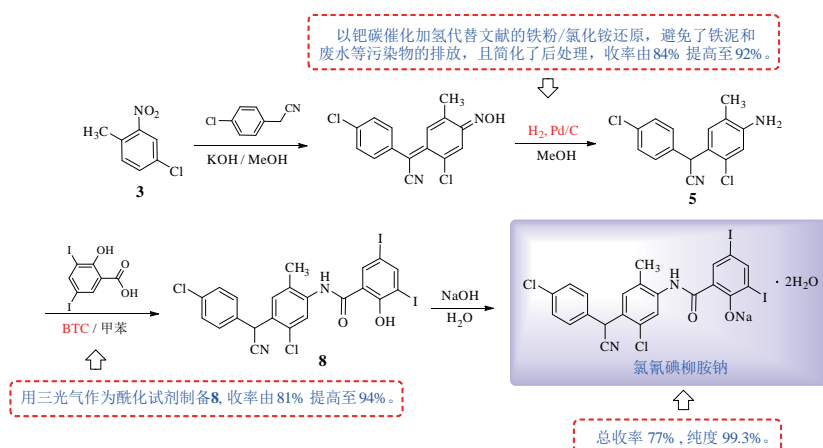




喷雾冷冻干燥(SFD)技术在吸入制剂中的应用

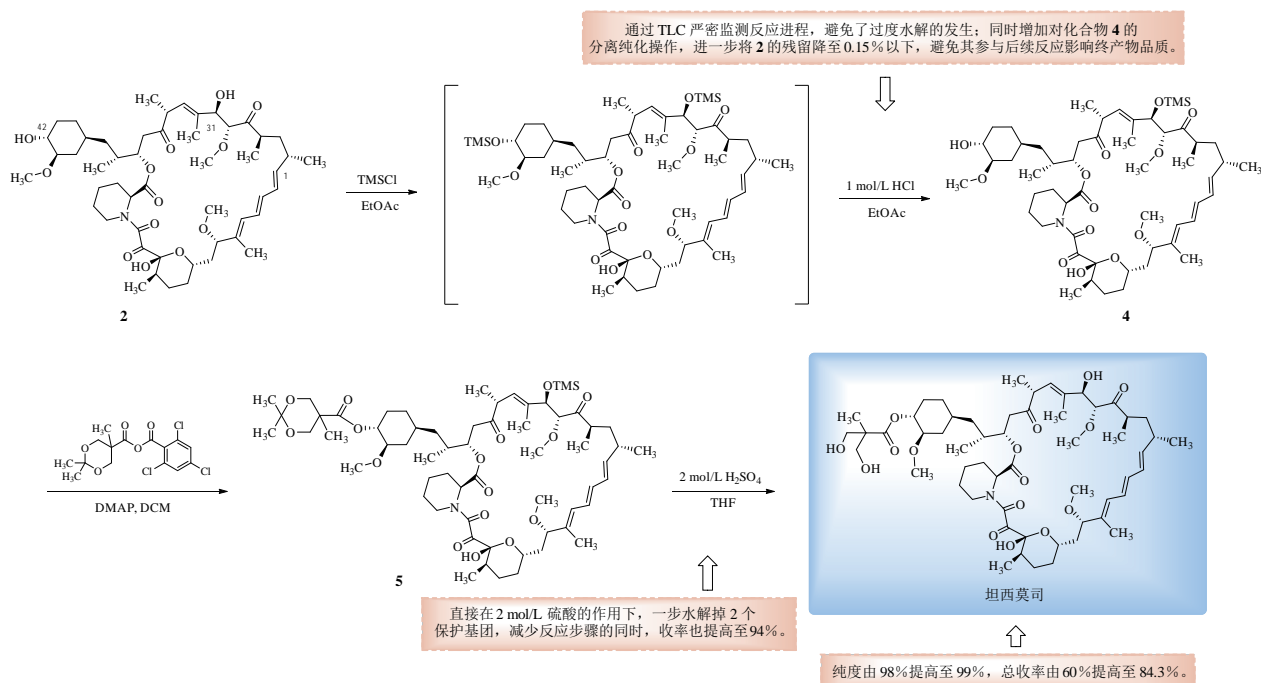
1091 氯氰碘柳胺钠的合成工艺改进.....邹 晔, 李林玲, 陈仁尔, 苏为科*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



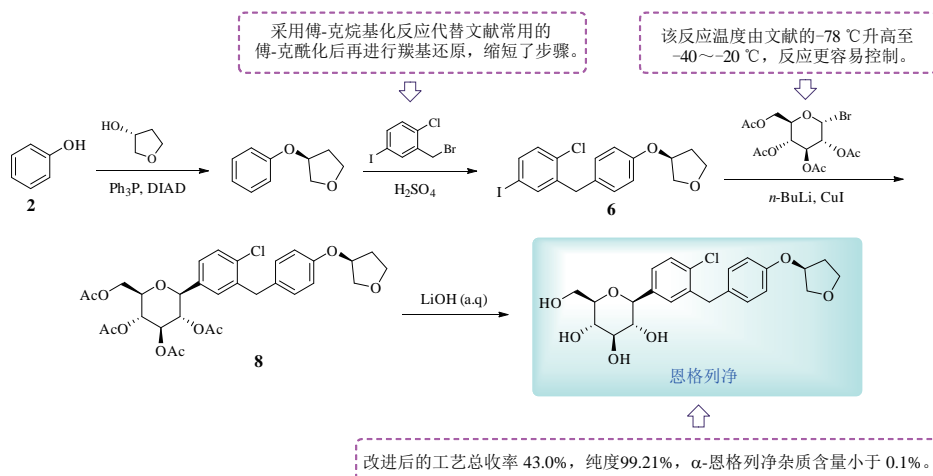
1095 坦西莫司的合成工艺优化.....白文钦, 唐贞波, 宋传玲, 张贵民*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007

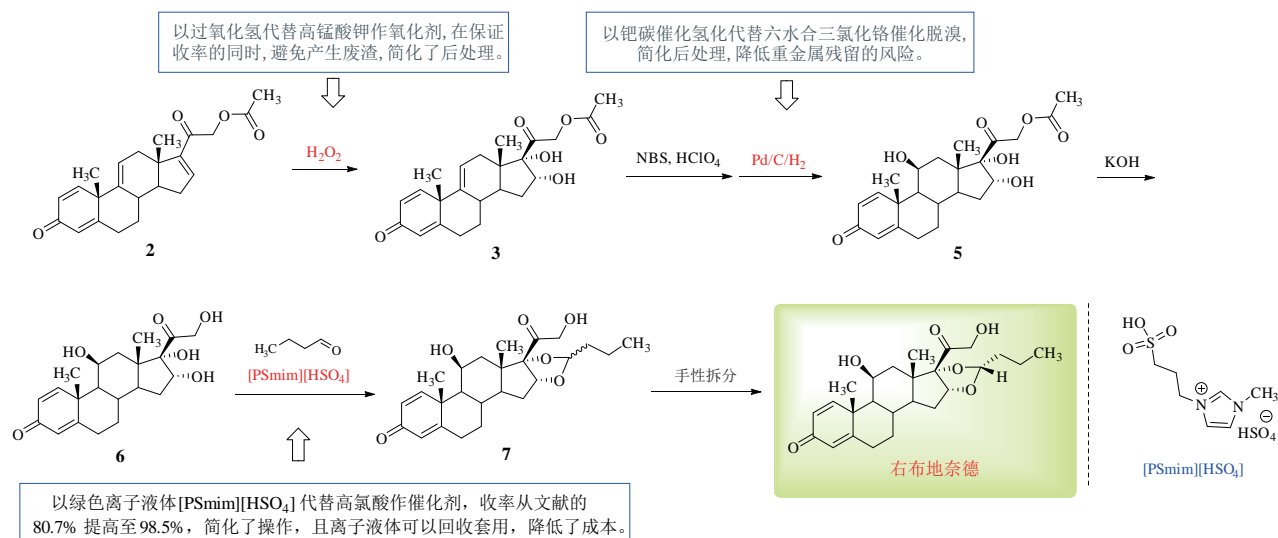


1100 恩格列净合成工艺改进.....石克金, 陈 林*, 李江红, 任凤英, 杨 晨, 苟小军

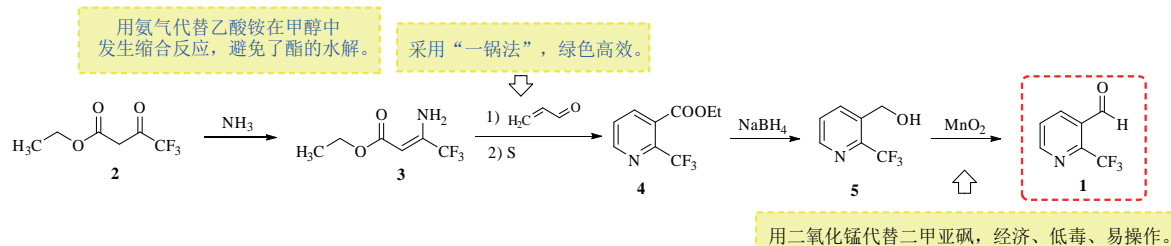
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



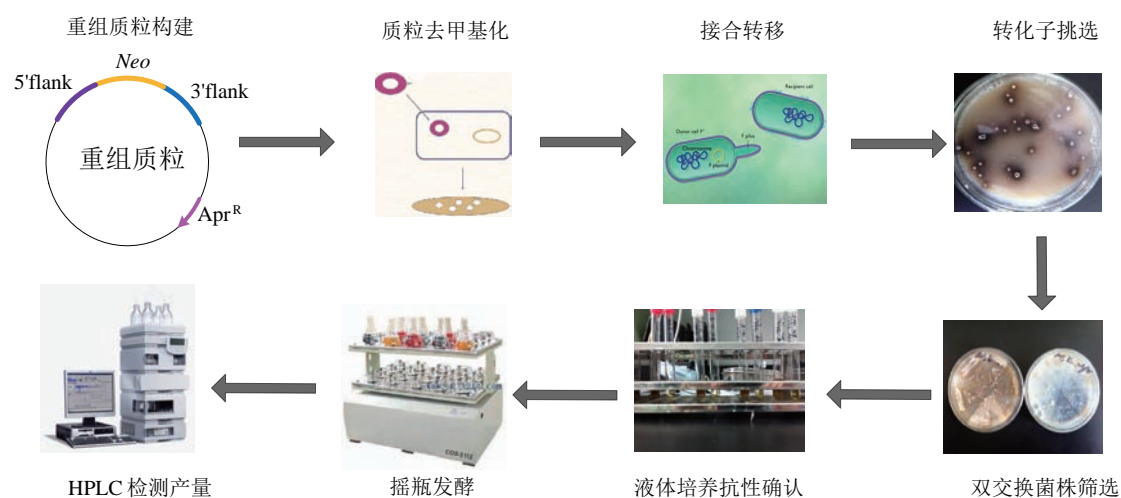
1104 右布地奈德的合成工艺改进.....邢丽华
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



1109 2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛的合成.....陆 杨, 王萍萍, 钱 超^{*}
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010

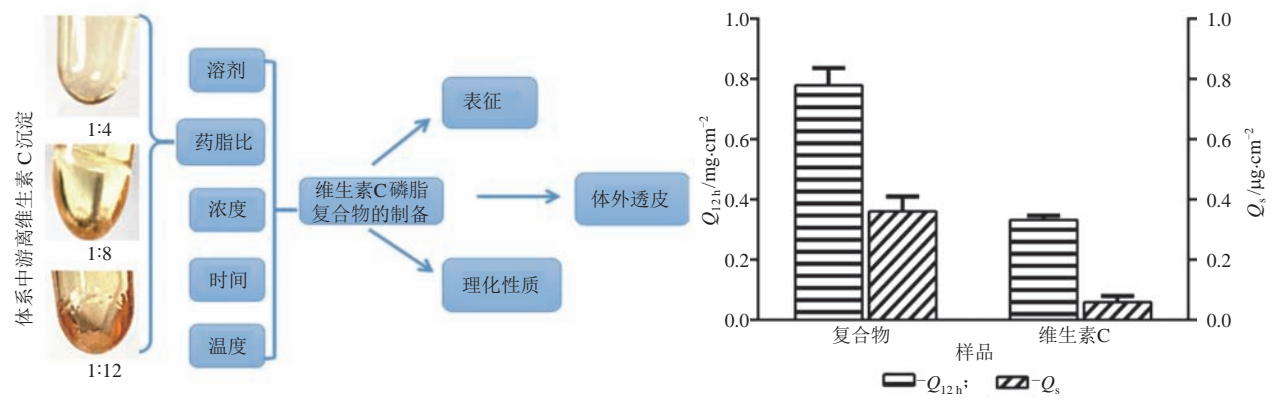


1112 阿维链霉菌转化系统的优化及其不同 PKS 敲除菌株的构建.....孟令卓, 王 勇, 储 炬^{*}
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011

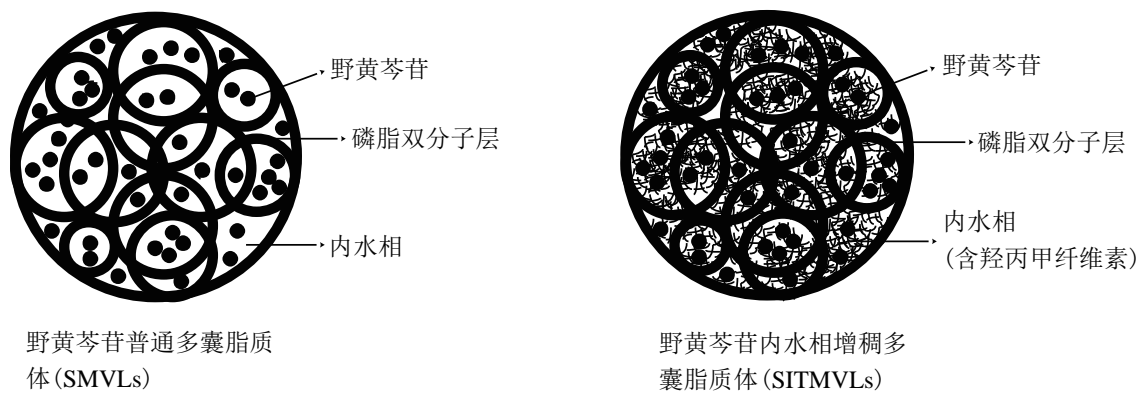


基因敲除菌构建、发酵以及产量测定流程示意图

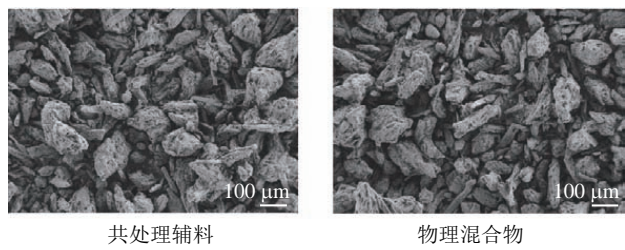
1121
维生素 C 磷脂复合物的制备及其理化性质及透皮性能考察.....黄 蓓, 黄传利, 张彩凤, 陆伴仪, 龙晓英*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



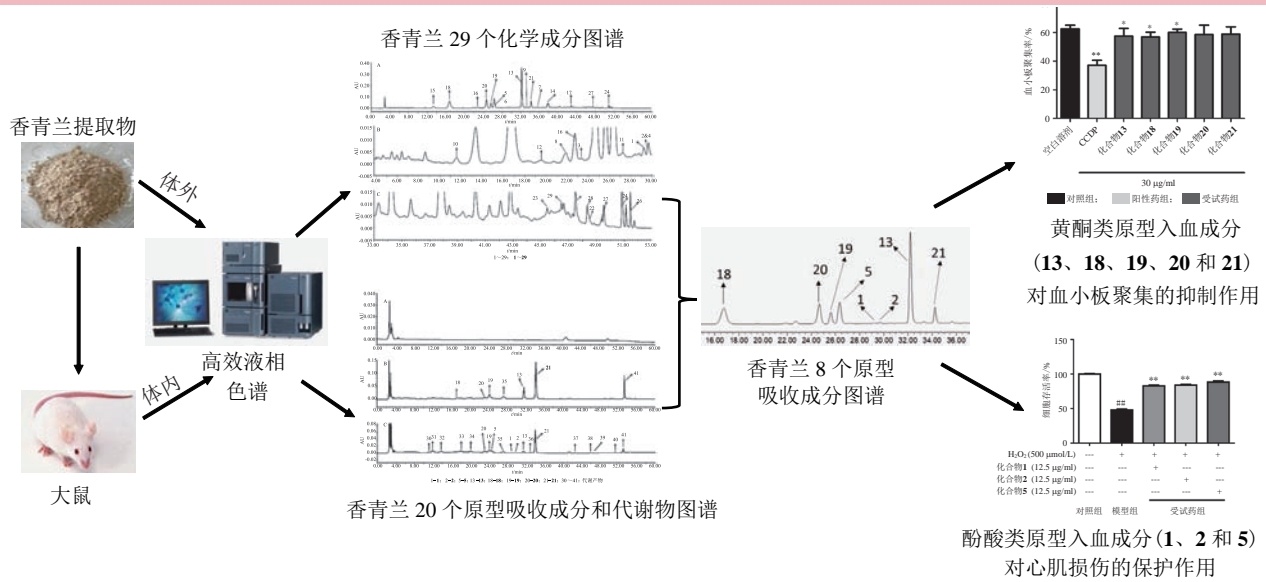
1129
野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察.....李海刚, 徐佳敏, 徐 康
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



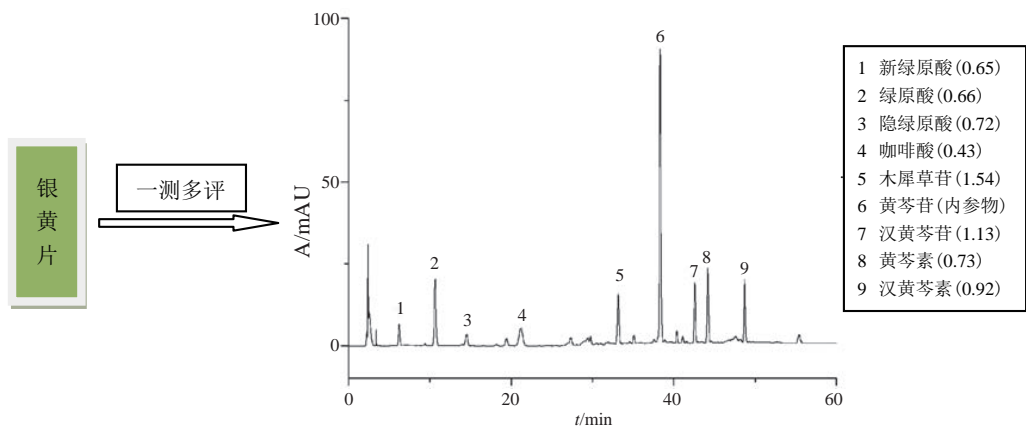
1136
微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用.....蔡 杰, 顾王文, 丁亚萍*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



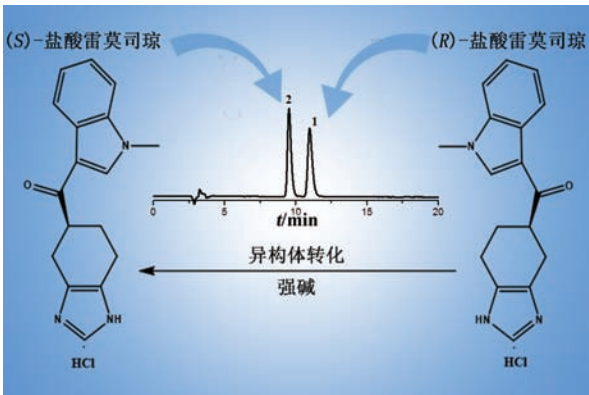
1142 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分.....李志红, 颜仁杰, 邢建国, 吴 彤, 刘 莉*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



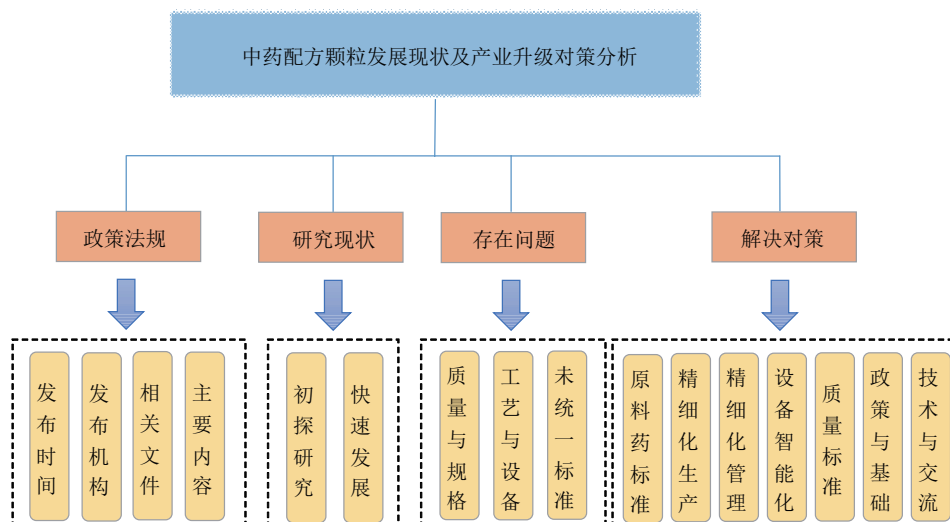
1149 一测多评法测定银黄片中的 9 种有效成分.....宁淑博, 王加锋, 展照双, 周明波, 辛 丹, 滕佳林*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



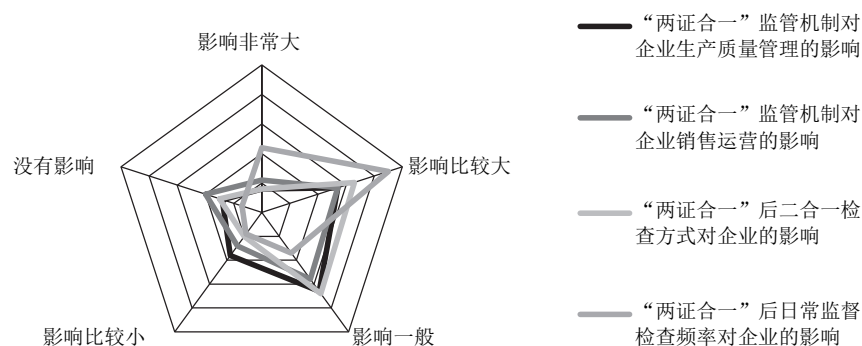
1155 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素.....沈 晨, 夏 旭, 高文彦, 曾珊珊, 叶金翠*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析.....林环玉, 伍振峰*, 曾丽华, 王学成, 杨 明*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

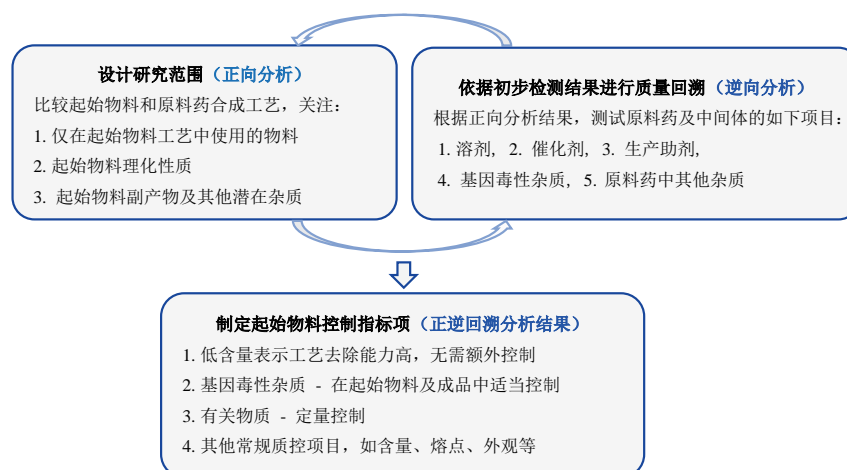


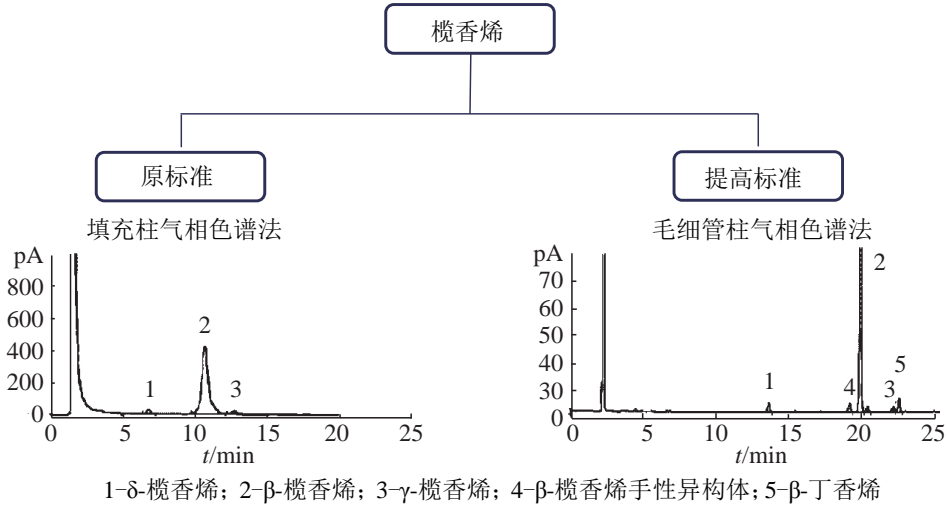
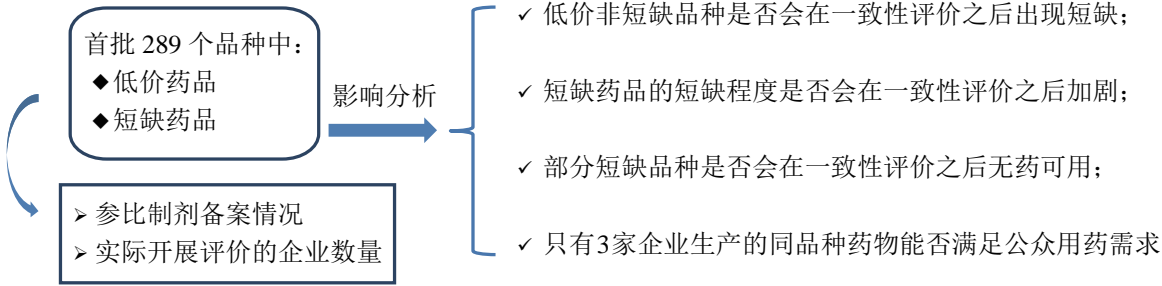
- 1166** 浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响.....颀孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019

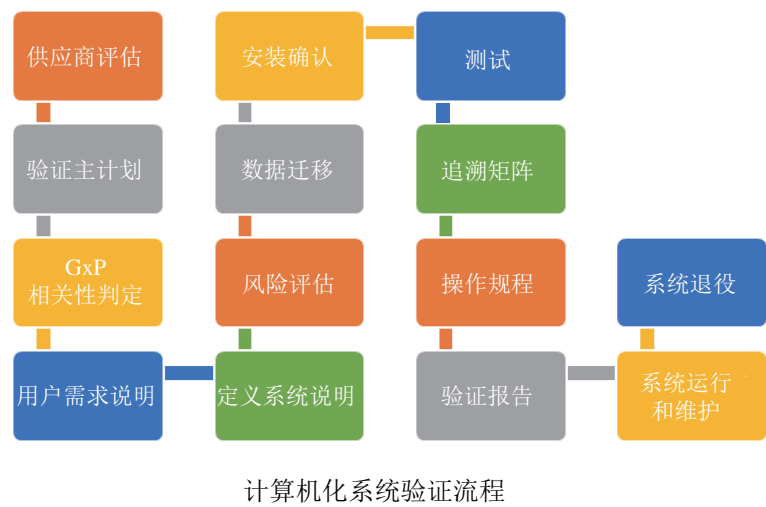
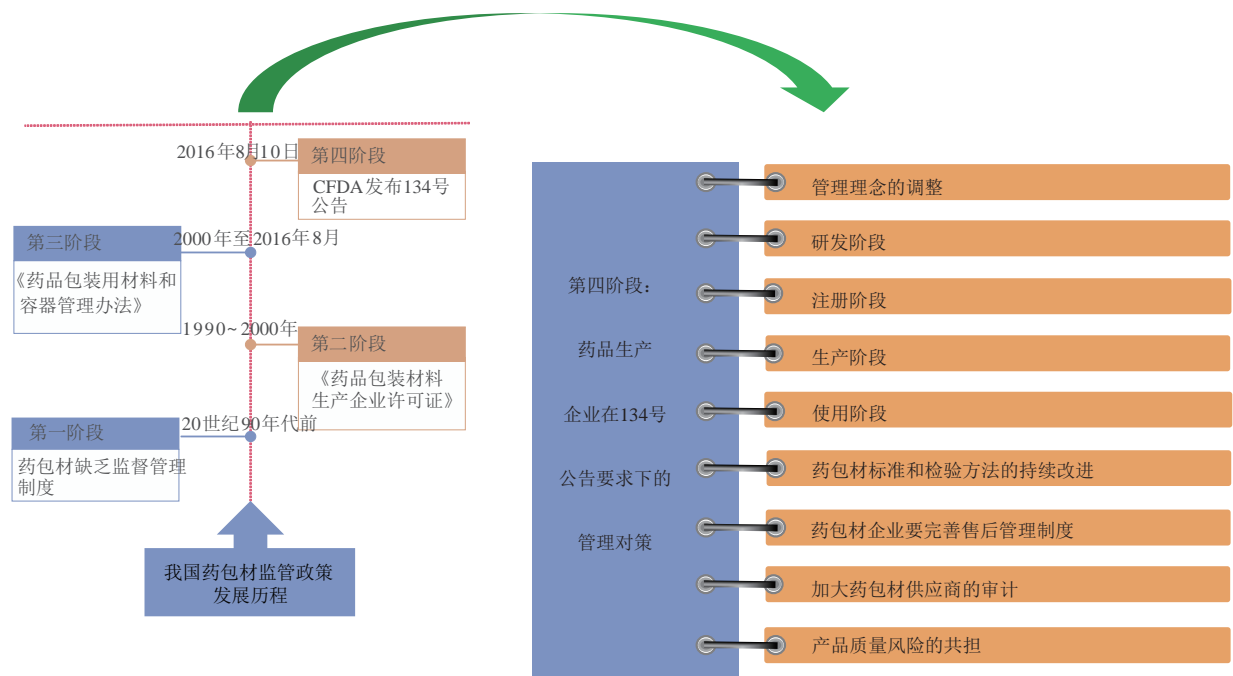


“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响

- 1172** 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制.....杜 爽, 梁 毅*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020







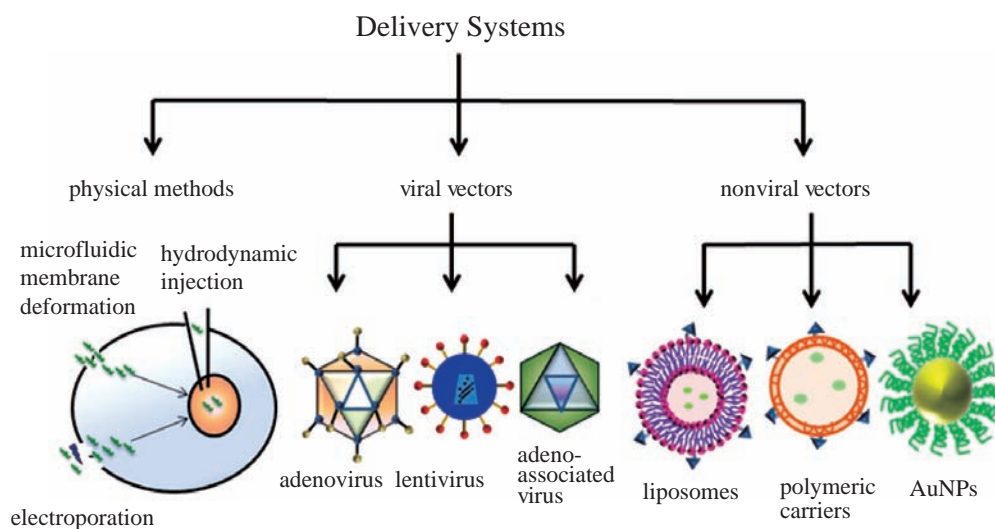
· 其他 ·

广告索引(1071)

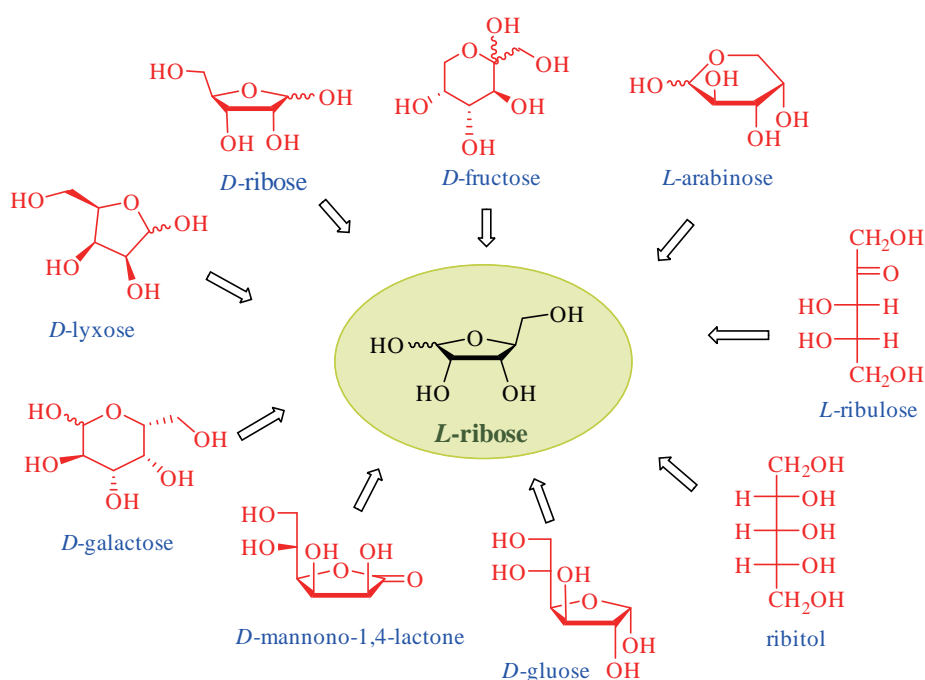
制剂技术文摘 P49-34~35(1107) P49-36~37(1119) P49-38~39(1134) P49-40~41(1194)

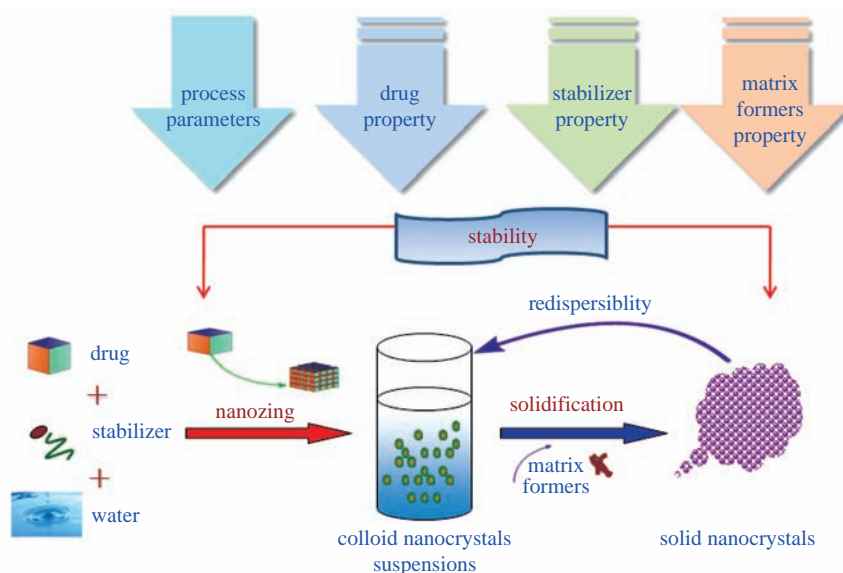
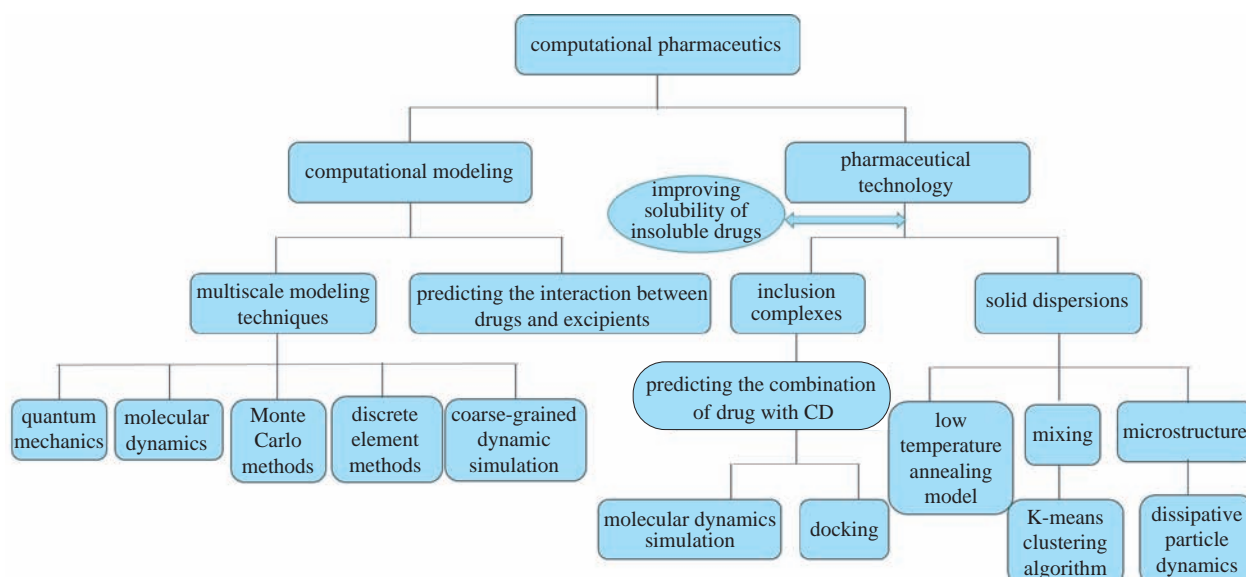
Perspectives & Review

- 1041** Research Status and Trends of CRISPR Delivery Systems.....*SHEN J, LI Y, LU Z G, ZHANG T L, ZHANG X**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053** Progress in Synthesis of *L*-Ribose.....*ZOU Y, SU W K**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

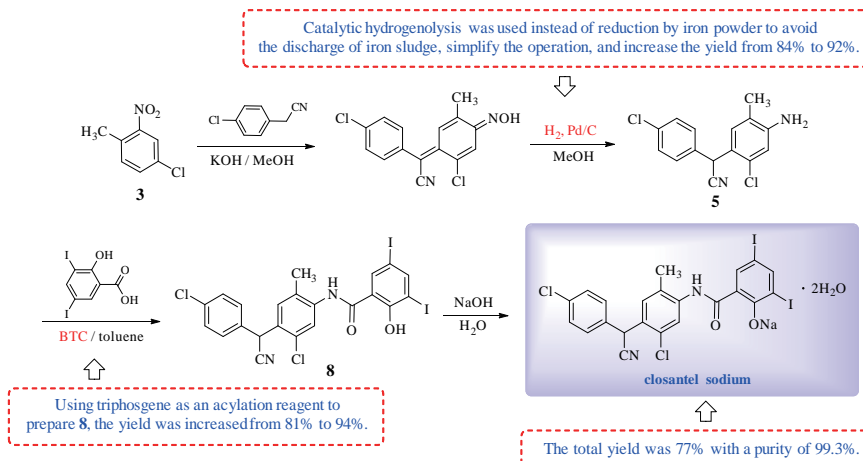




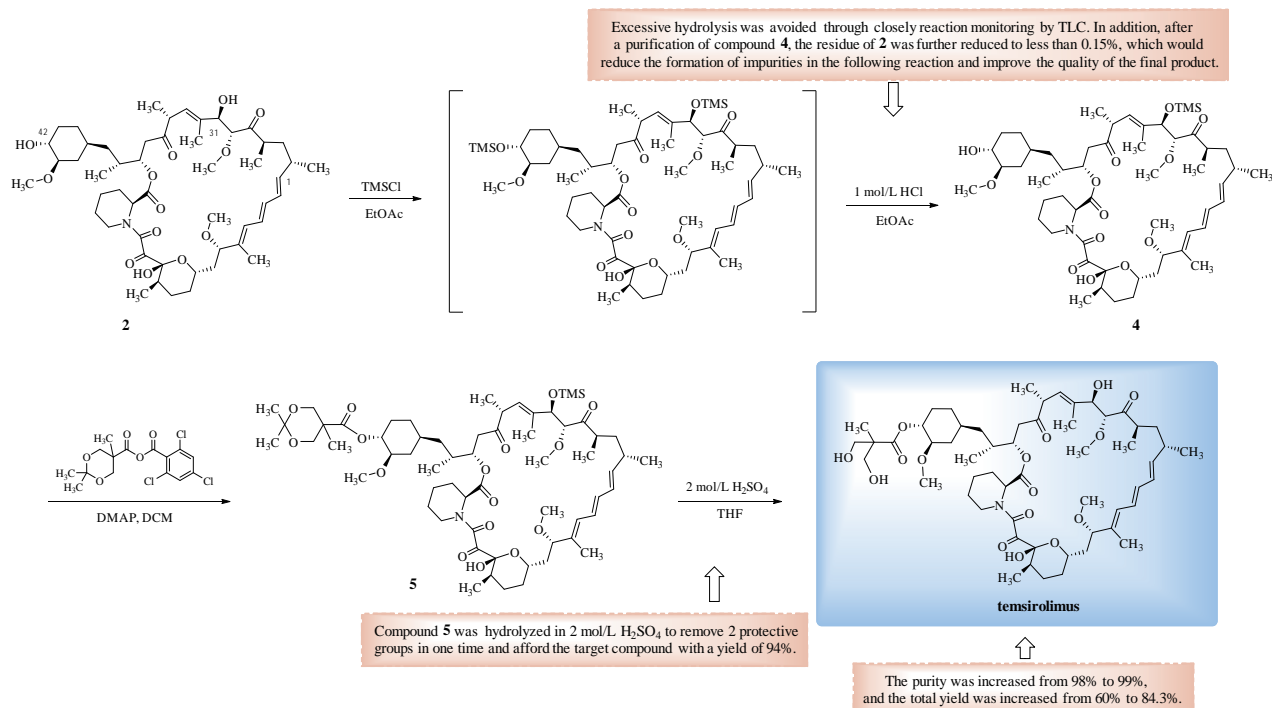
SFD	Dry Powder	Application
spray ↓ freeze ↓ dry	<ul style="list-style-type: none"> ➤ spherical ➤ low-density ➤ highly porous 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ small molecules ➤ peptides/proteins ➤ DNA/RNA ➤ vaccines

Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations

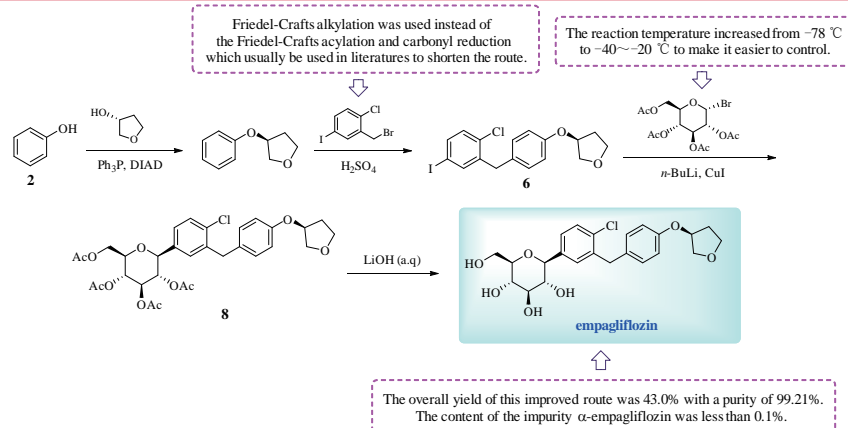
1091 Improved Synthesis of Closantel Sodium.....*ZOU Y, LI L L, CHEN R E, SU W K**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



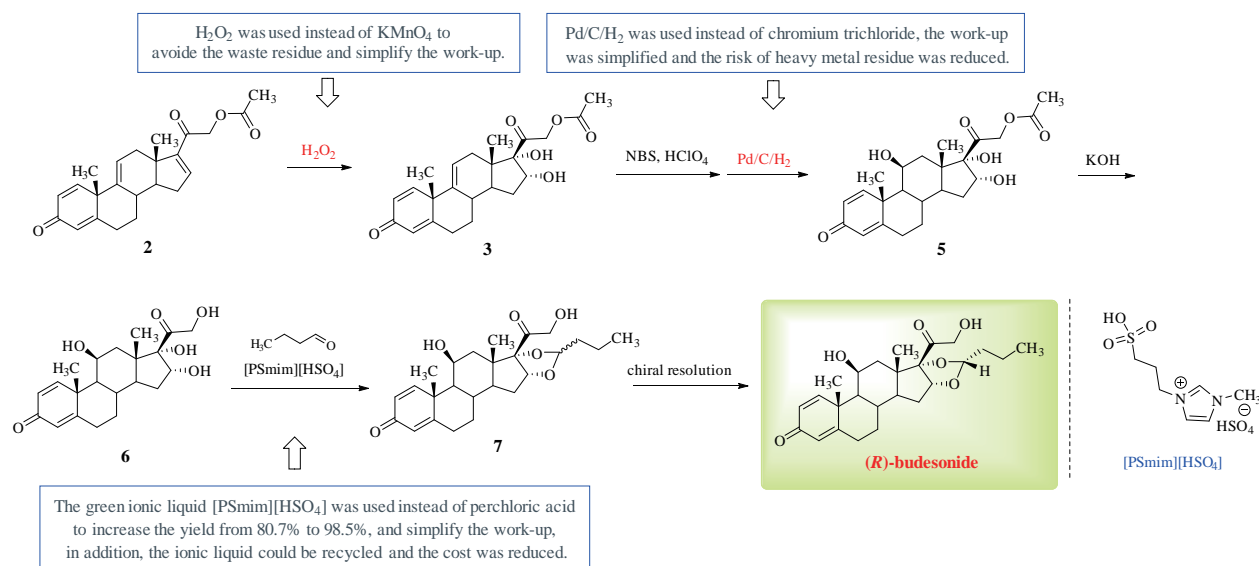
1095 Improved Synthesis of Temsirolimus.....*BAI W Q, TANG Z B, SONG C L, ZHANG G M**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



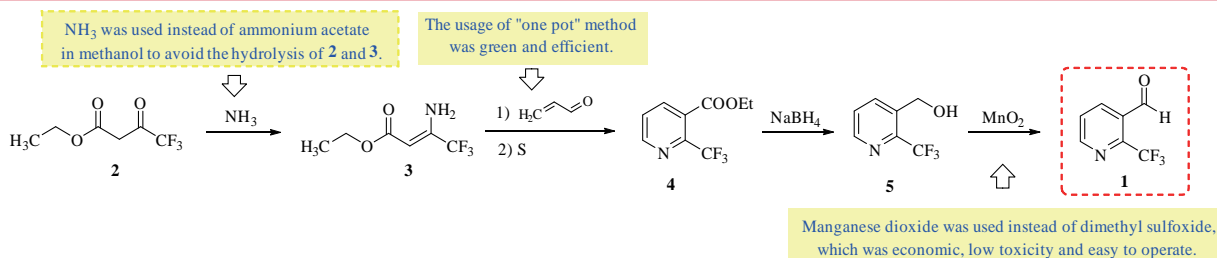
1100 Improved Synthetic Process of Empagliflozin.....*SHI K J, CHEN L*, LI J H, REN F Y, YANG C, GOU X J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



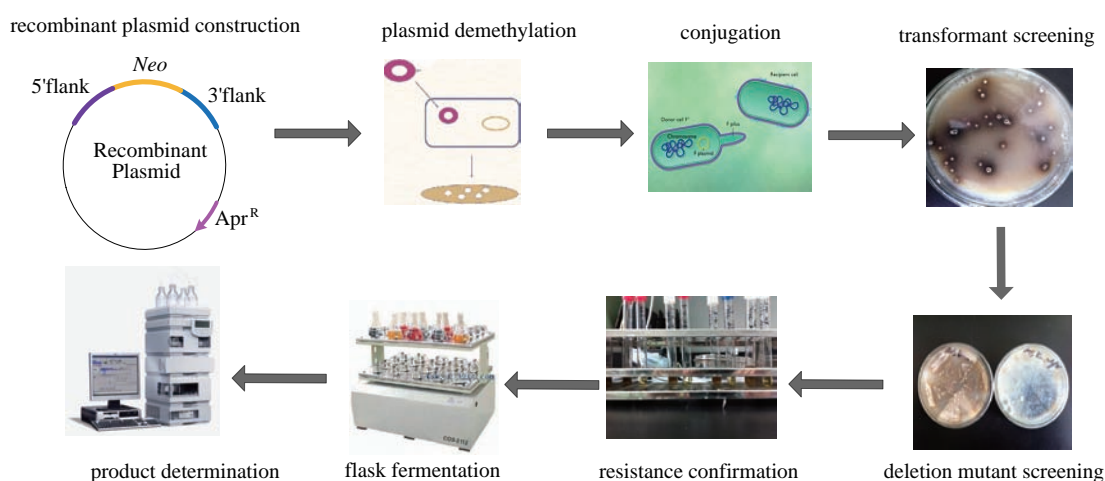
1104 Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide.....XING L H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



1109 Improved Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridine-3-carboxaldehyde....LU Y, WANG P P, QIAN C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010

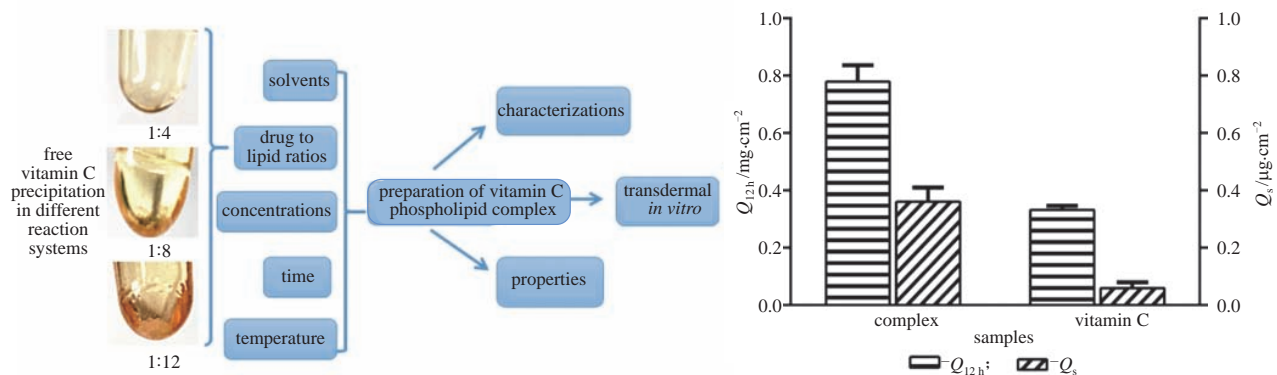


1112 Construction of 7 PKS-deleted Mutants for *Streptomyces avermitilis* and Improvement of Conjugal Transformation System.....MENG L Z, WANG Y, CHU J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011

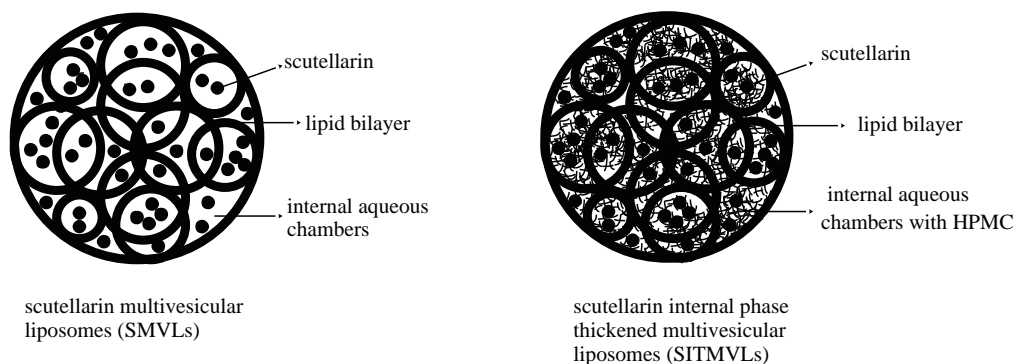


The Flow Diagram of the Deletion Mutants Construction, Fermentation and Product Determination

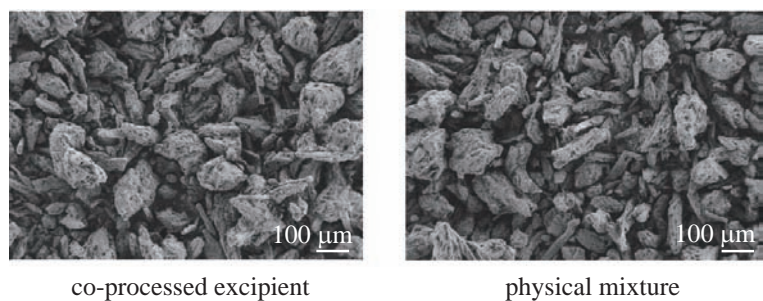
1121 Preparation, Physicochemical Properties and Transdermal Performance of Vitamin C Phospholipid Complex.....HUANG B, HUANG C L, ZHANG C F, LU B Y, LONG X Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



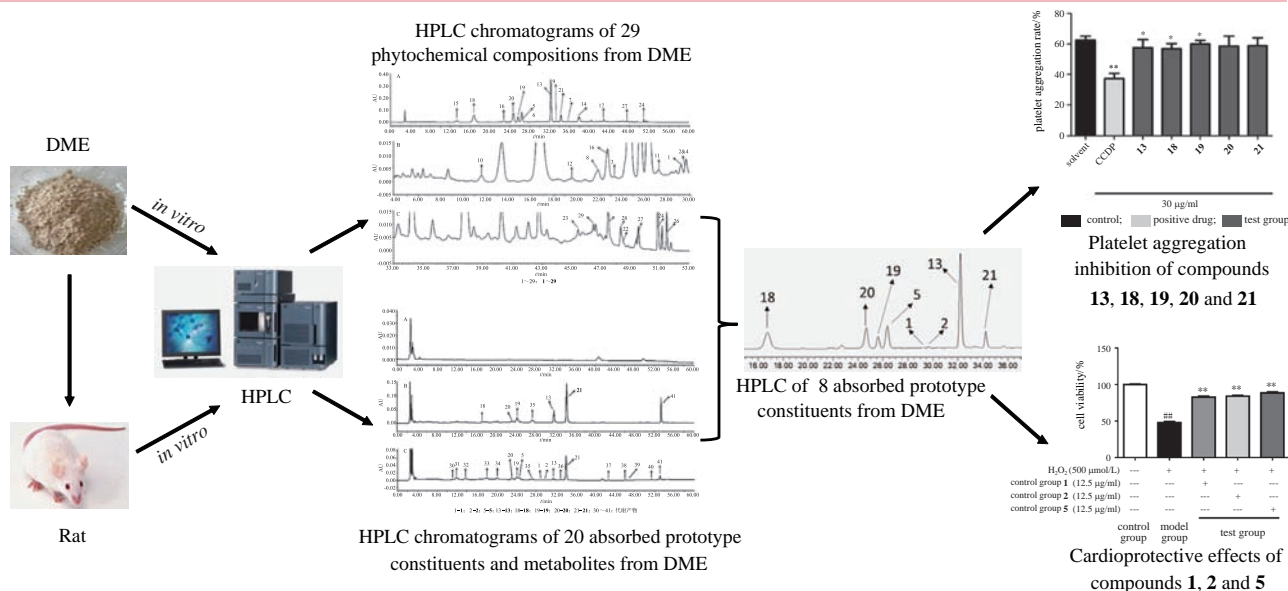
1129 Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes.....LI H G, XU J M, XU K
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



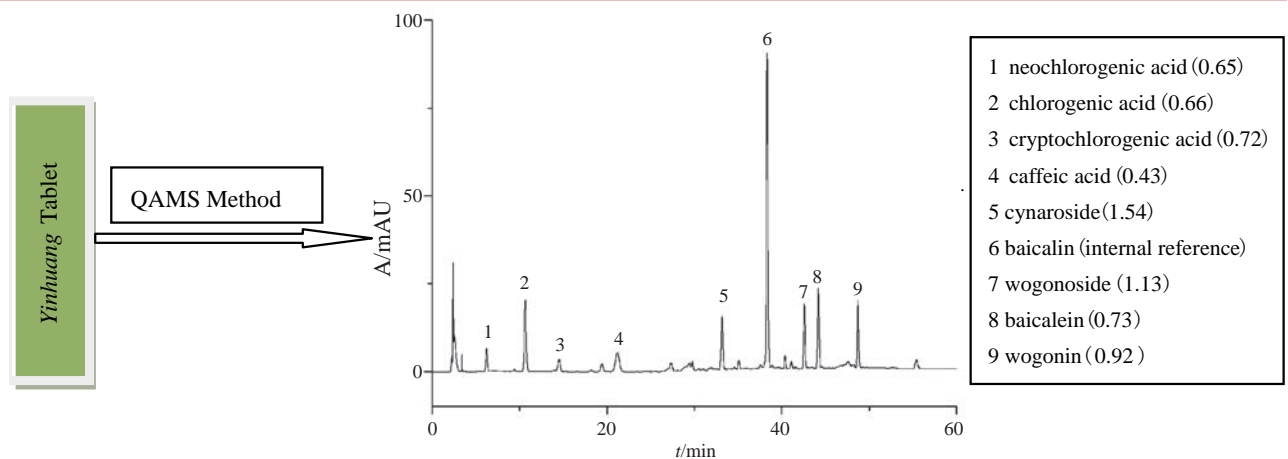
1136 Properties of the Co-processed Excipient Including Microcellulose and Application in Direct Compression.....CAI J, GU W W, DING Y P*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



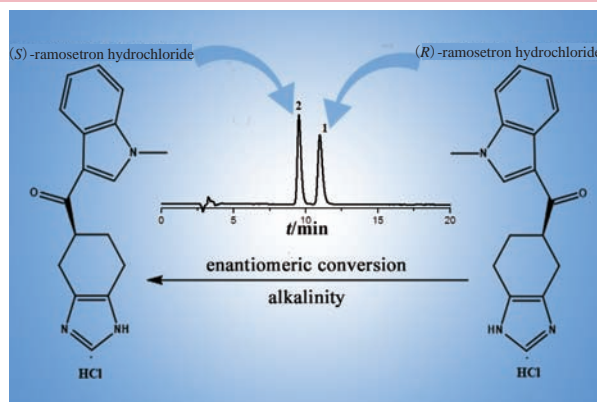
1142 Anti-myocardial Ischemia Components from *Dracocephalum moldavica* Extraction Based on Serum Pharmacochimistry Analysis.....*LI Z H, YAN R J, XING J G, WU T, LIU L**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



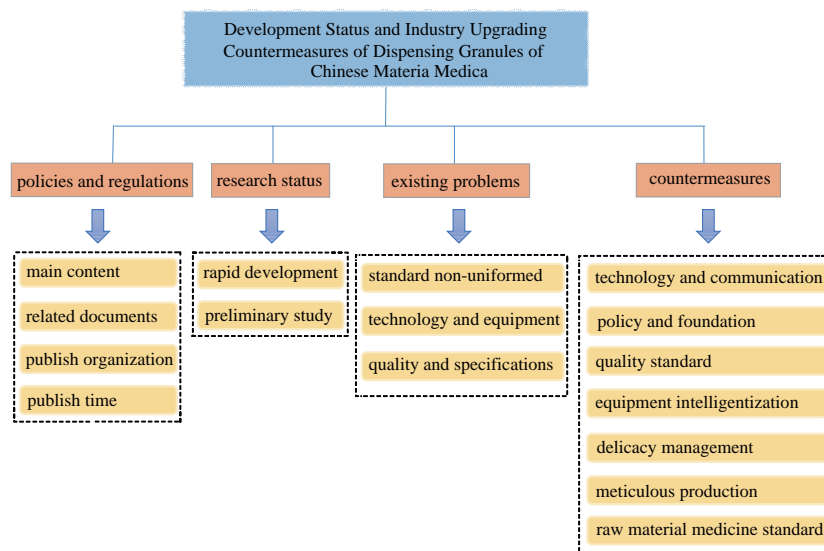
1149 Determination of Nine Active Components in *Yinhuang* Tablets by QAMS Method.....*NING S B, WANG J F, ZHAN Z S, ZHOU M B, XIN D, TENG J L**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



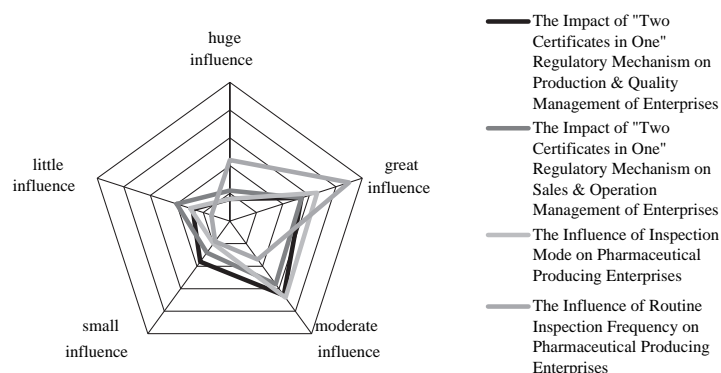
1155 Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion.....*SHEN C, XIA X, GAO W Y, ZENG S S, YE J C**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** Development Status and Industry Upgrading Countermeasures of Dispensing Granules of Chinese Materia Medica.....*LIN H Y, WU Z F*, ZENG L H, WANG X C, YANG M**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

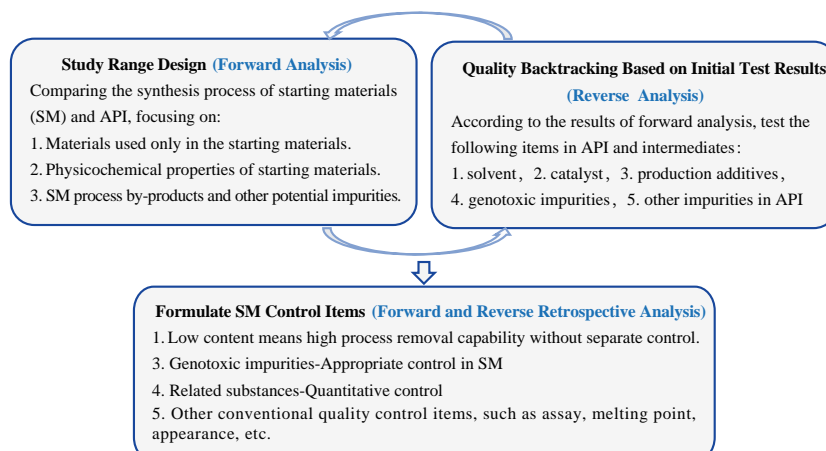


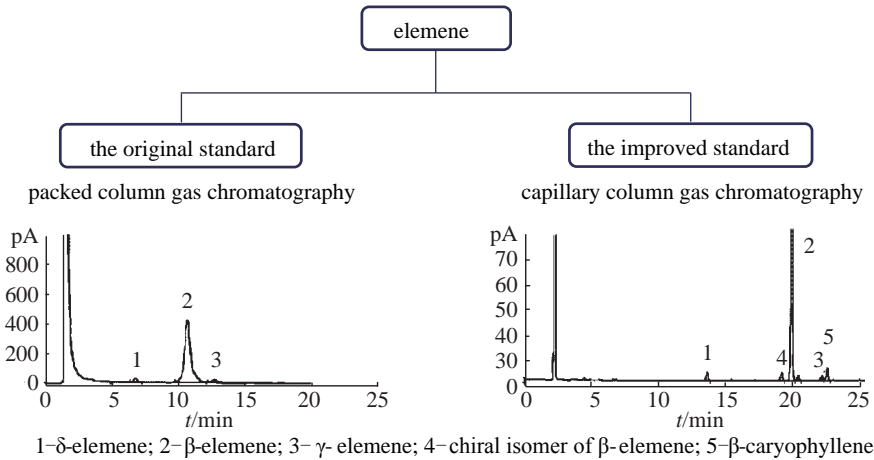
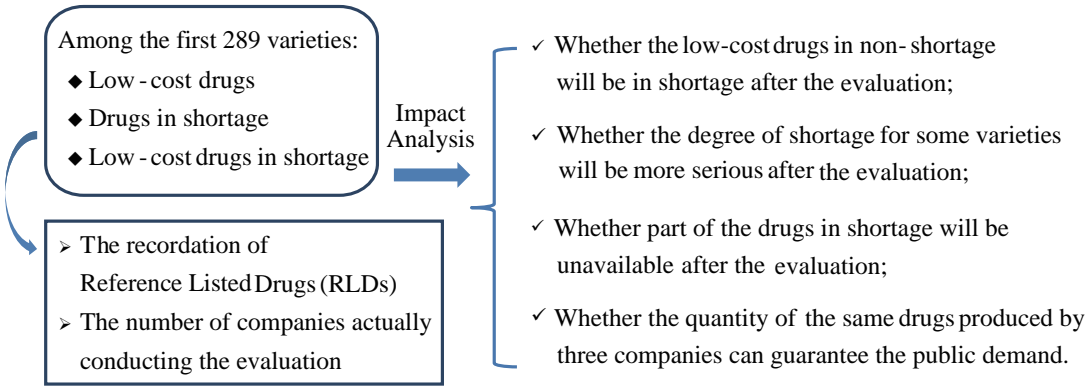
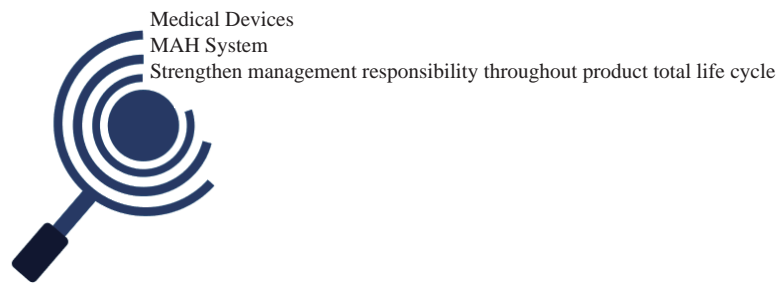
- 1166** Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises...*ZHUANSUN Y, YU J N, ZHU J X**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



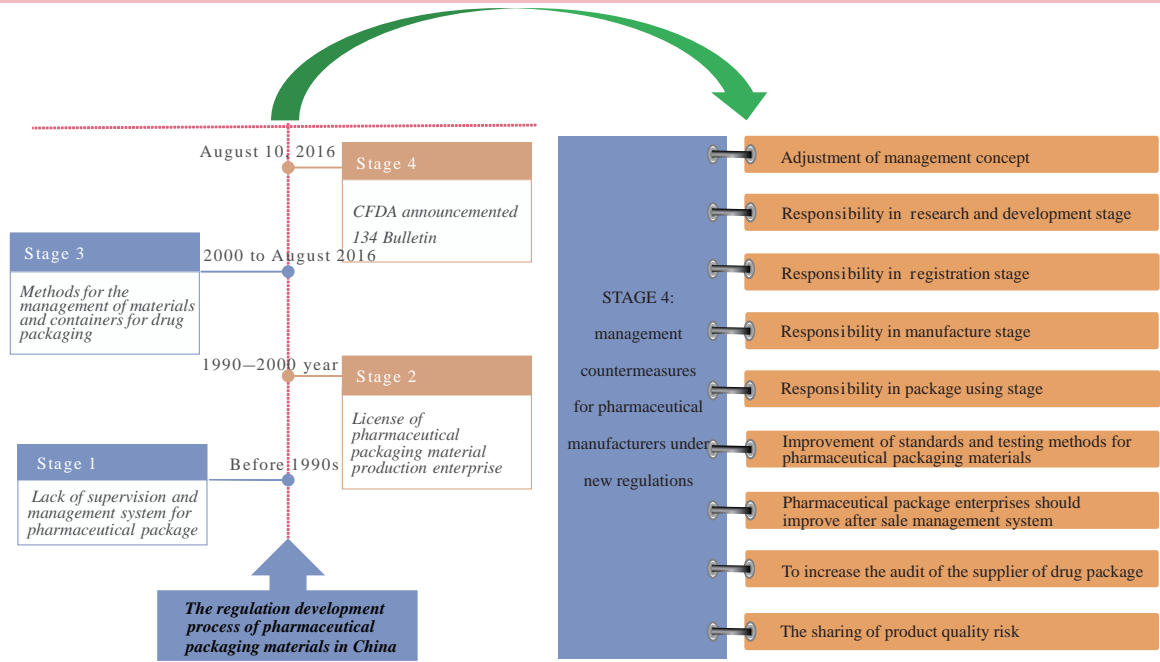
The Impact of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism on Pharmaceutical Producing Enterprises

- 1172** Selection and Control of Starting Materials in the Process of Chemical Synthetic APIs Submission*DU S, LIANG Y**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020

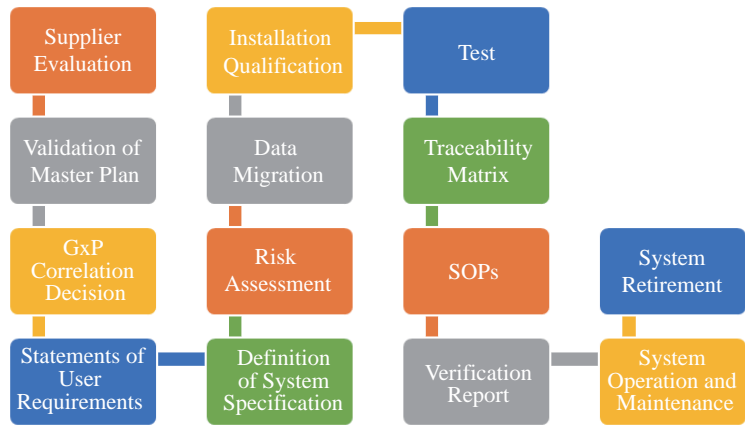




1191 Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients.....LIU S
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024



1195 Application of Computerized System Validation Based on GAMP5.....SHEN C, LU Z Y, XU X H, XU R, LAI C C
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025



Computerized System Validation Process

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第8期 8月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.8 August 10, 2018

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	吴霖萍	Executive Editor	WU Linping
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*162*zh*P*20.00* *25*2018-08

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信
微信号: cjph-cjph



公众微博
weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》
(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

顾问 (CONSULTANT)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

孔德云 (KONG Deyun)

王广基* (WANG Guangji)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

李绍顺 (LI Shaoshun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

白 骅 (BAI Hua)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

唐 岳 (TANG Yue)

魏宝康 (WEI Baokang)

张 霁 (ZHANG Ji)

周 斌 (ZHOU Bin)

陈 兵 (CHEN Bing)

胡文浩 (HU Wenhao)

王 浩△ (WANG Hao)

杨 超 (YANG Chao)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

李明华 (LI Minghua)

王军志 (WANG Junzhi)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 燕 (ZHOU Yan)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

邓卫平 (DENG Weiping)

董树沛 (DONG Shupe)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙飘扬 (SUN Piaoyang)

孙 逊 (四川大学) (SUN Xun)

屠永锐 (TU Yongrui)

王 旻 (WANG Min)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨玉社 (YANG Yushe)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘新泳 (LIU Xinyong)

陆伟根 (LU Weigen)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨 明 (YANG Ming)

殷 明 (YIN Ming)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

程卯生 (CHENG Maosheng)

董江萍 (DONG Jiangping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 菱 (HE Ling)

胡又佳 (HU Youjia)

李建其 (LI Jianqi)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

吕 扬 (Lǚ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

孙 逊 (复旦大学) (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 健 (WANG Jian)

王善春 (WANG Shanchun)

吴 彤 (WU Tong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨苏蓓 (YANG Subei)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 吴霖萍 (WU Linping), 郭琳琳 (GUO Linlin)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 陶旭辉 (TAO Xuhui), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

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

Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients

刘 恕

(上海市食品药品监督管理局认证审评中心, 上海 200020)

LIU Shu

(Center for Drug Evaluation and Certification of Shanghai Food and Drug Administration, Shanghai 200020)

摘要: 本文针对原国家食品药品监督管理总局对于药包材、辅料和制剂关联审评审批的改革形势下, 药品生产企业如何做好药包材的质量控制进行了分析讨论。回顾了我国药包材法规发展的四个阶段, 就目前我国药包材生产企业存在的不足进行了探讨, 剖析了药品生产企业之前对于药包材管理存在的问题和不足, 在新的法规要求下, 分析讨论了药品生产企业对于药包材的质量控制对策。结论是在我国实行药包材、辅料和制剂的关联审评审批的制度, 明确了药品生产者质量责任主体, 进一步凸显监管的重点, 将有助于提高药品生产企业对于药包材的质量控制。

关键词: 药包材; 关联审评审批; 药品生产企业; 药包材生产企业

中图分类号: R95 **文献标志码:** C **文章编号:** 1001-8255(2018)08-1191-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024

原 CFDA 于 2016 年发布第 134 号公告《关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》。在新的政策下, 药品生产企业如何做好药包材的质量控制管理是一个新的问题, 亟待提出有效的应对之策。

1 药包材监管政策发展历程

我国药包材监管政策的发展历程大体分为以下 4 个阶段:

第一阶段是 20 世纪 90 年代前, 药包材行业发展处于较低的水平, 从业者没有有效选择和检测药包材的方法, 药包材缺乏监督管理制度。

第二阶段是 1990—2000 年, 对药包材实施生产许可制度。明确规定药包材生产企业, 生产药品包装用 PTP 铝箔等 8 类药包材需获得《药品包装材料生产企业许可证》, 但很多药品生产企业采购时,

并不检查药包材企业是否持有许可证, 这就导致药包材生产企业对于是否拿到许可证没有积极性, 所以这个管理制度的实施效果不够理想。

第三阶段是 2000 年至 2016 年 8 月, 《药品包装材料与容器管理办法》的颁布确立了使用注册文号进行监管^[1]。2004 年, 当时的国家药监局发布了 13 号令(即局令第 13 号)^[2], 其中明确了 11 类产品注册管理制度, 并对药包材管理的不同环节进行了明确要求。

第四阶段, 原 CFDA 于 2016 年 8 月 10 日发布了 134 号公告, 主要内容是关于药包材药用辅料与药品关联审评审批的有关事项^[3]。

2 我国药包材生产企业现状

我国药包材企业呈现“多、散、小”的特点, 整体发展水平不高。这种情况就企业而言存在的客观原因有很多, 如多数药包材生产企业科研能力弱、缺乏必要设施设备、很难引入高素质质量管理人才、缺少检测方法等。但也存在主观原因, 如企业降低标准、偷工减料、未经全检即出厂等。因此造成我国药包材市场产品质量低下, 偶有的不安全事件的

收稿日期: 2018-03-12

作者简介: 刘 恕(1974—), 女, 高级工程师, 从事药品、药包材的注册核查, 以及化妆品生产许可及产品备案的技术审查等工作。

Tel: 18918376893

E-mail: liushu@smda.gov.cn

发生也常常是由于不合格药包材的使用所引起。表1汇总了2017年CFDA公布的抽检不合格的药包材部分信息,从中可以看出常见的溶剂残留量、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(来源:CFDA官网)。

3 关联审评审批前药品生产企业对药包材的管理情况

在关联审评审批前,药品生产企业主要依靠CFDA发布的《药包材生产现场考核通则》中规定的药包材生产企业对于药包材产品的质量管理要求对药包材进行管理。根据现有管理办法,在注册阶段似乎可以对药包材质量有效控制,但质量控制不尽到位。①在药包材的研发阶段,针对研发的质量管理比较不足,比如药包材生产企业常常游离于药品生产企业对于药包材研发的相关过程之外。②药包材生产的质量控制,第一是企业自身的质量管理,第二是依靠监管机构的抽查,第三还会依靠采购方供应商管理,但由于责任方的模糊,造成相关方都不愿承担质量问题,实际中不利于质量问题的沟通和解决。③之前我国对药包材和药品实施分别

注册模式管理,药包材的质量责任不明确,这使得部分药品生产企业宁愿“多一事不如少一事”,不愿去严格评估药包材^[4],药品生产企业在使用中发现问题也不能及时有效与药包材生产企业进行沟通反馈。④对药包材“重审批,轻监管”的管理模式,不是有的放矢,没有做到全环节、全生命周期对于药包材进行管理,只有对药品生产企业和药包材生产企业的责任进一步明确,并针对性地加强监管,才有可能改善药品生产企业对药包材的质量管理。

4 药品生产企业在新法规要求下的管理对策

4.1 管理理念的调整

美国实施的药物主控文件(drug master file, DMF)制度是经实践检验比较有效的一种监管方式,通过借鉴DMF制度,明确了药品的主体责任,以制剂为总抓手,关联原辅包,形成关联管理系统。在新的制度要求下,药品生产企业要改变之前的管理模式,改变管理措施。对应地,药包材企业首先要做好自身的质量管理,同时和药品生产企业进行质量管理的融合连接。

4.2 研发阶段

表1 2017年CFDA公布的抽检不合格药包材信息汇总

Tab.1 The Summary of Unqualified Test Items of Pharmaceutical Package from CFDA Sampled in 2017

序号	品名	检验依据	不合格项目
1	口服固体药用聚丙烯瓶	国家药包材标准YBB00112002-2015《口服固体药用聚丙烯瓶》	[溶出物试验](不挥发物)
2	注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞	国家药包材标准YBB00052005-2015	[鉴别]((1)化学反应)
3	聚酯/铝/聚乙烯药品包装用复合膜	《国家药包材标准》YBB00172002-2015	[溶剂残留量](总量)
4	聚酯/铝/聚乙烯药品包装用复合膜	《国家药包材标准》YBB00172002-2015	[溶剂残留量](苯及苯类)
			[热合强度](纵向)、(横向)
			[鉴别]红外光谱(PE层)
			[溶剂残留量](总量)、(苯及苯类)
			[溶剂残留量](总量)、(苯及苯类), [溶出物试验](不挥发物-正己烷)
			[鉴别](红外光谱-PET层)、(红外光谱-PE层), [阻隔性能](水蒸气透过量)、(氧气透过量)
5	注射用无菌粉末用覆全氟乙丙烯膜溴化丁基橡胶塞	安徽华峰医药橡胶有限公司企业药品包装容器(材料)标准Q/HF.J007-03-2015《注射用无菌粉末用覆全氟乙丙烯膜溴化丁基橡胶塞》	[鉴别]((1)溴化丁基橡胶A)
6	口服固体药用聚丙烯瓶	国家药包材标准YBB00112002-2015《口服固体药用聚丙烯瓶》	[溶出物试验](不挥发物)
7	药用铝箔	《国家药包材标准》(YBB00152002-2015)	[溶出物试验](易氧化物)
8	聚酯/聚乙烯药品包装用复合膜	Q/QHDZB01-2015	[阻隔性能](水蒸气透过量)
9	聚酯/低密度聚乙烯药品包装用复合膜	《国家药包材标准》YBB00182002-2015	[阻隔性能](水蒸气透过量)
			[溶剂残留量](总量)

在药品的研发阶段,药包材生产企业也要融入药品生产企业对于药品的研发过程,只有这样才有可能根据药品本身的具体要求进行研发,从而避免研发出来的药包材和药品制剂出现脱节情况。药品生产企业始终要把制剂的整体科学性作为研发质量关注的重要方面,不仅关注原料、辅料、药包材的单独研发,同时要加大考察各个部分之间的协调关系。

4.3 注册阶段

公告指出将建立特定的药辅包信息平台,主要包括“原辅包登记平台”、“药包材数据库”。这为原辅包企业分别提交资料提供了平台基础。同时要求提交资料的药辅包企业在提交资料后,截至1年期限,到时要提供1份年度报告,阐明过去1年发生的新的授权、变更和总结情况。这是监管部门为了及时更新药包材生产企业的任何变更内容,用于保证登记的药包材信息都是得到确认的最新信息。制剂通过审评后,药品生产企业与药包材生产企业可能要共同面对监管部门的检查以及共同面对和处理产品的检验结果,这就要求药品生产企业和药包材生产企业在注册阶段中要密切合作、信息互通。

4.4 生产阶段

药包材的生产方与采购方要签订合同,进行授权规定,同时授权采购方对供应商进行质量监督。同时药品生产企业建立供应链质量制度和药包材生产企业进行质量管理制度的对接,及时有效地进行风险信息的沟通。在生产药包材时,药包材生产商要结合采购方供应商的监管进行生产质量管理,这样在生产阶段进一步加强质量控制。生产至出厂环节必须要加强药包材的出厂检测,有条件的药包材生产企业要建立符合要求的检测实验室和配置符合要求的检测仪器设备;如果没有条件实现在企业内部进行检测,可以寻求符合要求的第三方检测机构,针对出厂的产品严把质量关,严格执行放行标准。

4.5 使用阶段

药品生产企业要对采购的药包材进行严格的检测验收管理,严把检测质量关,使得入库的药包材全部达到药包材的质量标准。药包材在使用中被发

现存在质量问题,使用方必须及时和供应方沟通。药包材企业对于自己生产的药包材发现任何可能引起药品质量隐患的问题,要及时与药品生产企业沟通并做出处理,必要时可及时召回问题产品。同时药包材生产企业对对应的药包材问题进行调查,采取纠正预防措施。这样做可使药品生产企业尽早避免问题产品向下流动,同时药包材生产企业也会根据得到的问题反馈,进行产品调整和改进。

4.6 药包材标准和检验方法的开发与改进

中国药典2015年版收录了药包材通则,这把药包材的重要性提高到了和药品一样的高度。目前我国有30多家检测机构具备了通则要求的条件^[5],但依据现有的通用标准检测,对于控制质量还是不够的。需要药品生产企业和药包材生产企业等有关方面进一步加强药包材品种质量标准的研究、检验方法的开发,为药包材的质量控制打下技术基础。

4.7 药包材企业要完善售后管理制度

药包材生产企业还需要在药包材的销售、投诉和召回上加强制度化,确保发现问题可以追溯到问题批次的产品,必要时可以及时召回问题产品。同时要建立和药包材使用方的售后沟通机制,以确保及时沟通和处理问题。

4.8 要加大药包材供应商的审计

公告明确了责任主体,要求药品生产企业必须加大以定期和不定期抽查方式,对药包材供应企业进行审核。通过审计可以推动双方在质量管理体系上更加趋于一致与统一,以保障药包材的质量。

4.9 产品质量风险的共担

面对药品的质量问题,双方涉及的是同一个对象,责任方是一个利益的共同体,双方要共同承担风险。这种利益共同体的捆绑行为,势必让药品生产企业更加深入参与药包材产品的质量管理和控制,由于责任主体压力的传递,增加了另外一个力量推动药包材生产企业不断提高自身的质量管理水平。只有双方在管理上形成高度关联,才有可能做到共同降低风险,规避风险。

5 结论

总之,目前CFDA对于药包材的审评提到:“基

于风险评估的审评审批是,药包材要自身达标,还要很好的匹配制剂,审评时以制剂为中心选择包材,而不是本末倒置^[6]。”通过明确药品和药包材生产企业双方的责任,弄清楚药品质量的责任主体,凸显监管的重点,通过药品生产企业来增强药包材生产企业的质量管理,进而可能从根本上弥补我国因为药包材不合格而引入药品安全风险的短板。

参考文献:

- [1] 刘东,魏晶.美国DMF备案制度的实施对我国药包材监管制度变革的启示研究[J].中国新药杂志,2016,25(14): 1572-1576.
- [2] CFDA.直接接触药品的包装材料和容器管理办法(局令第13号)[EB/OL]. [2018-03-07]. <http://www.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24499.html>.
- [3] 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.
- [4] 白莹余,刘黎.中美药品包装研发概述与比较[J].上海医药,2015,36(15): 59-61.
- [5] 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.
- [6] 落楠.“风险控制”成为药包材行业关键词[N].中国医药报,2017-08-0(8).

P49-40 含2种粒径颗粒的混合物的可压缩性和片剂成型性的试验研究和数值模拟 NORDSTRÖM J等 [Int J Pharm, 2018, 540(1/2): 120]

采用试验研究和离散元 (DEM) 数值模拟考察了由2种粒径微晶纤维素颗粒组成的混合物的可压缩性和片剂成型性。采用 Kawakita 方程分析试验所得的压缩性数据,结果显示由 Kawakita 方程得到的参数 a 和 $1/b$ 都非单调地依赖于组成(大粒径颗粒的质量分数)。对于参数 a , 它的依赖性可用初始颗粒孔隙率的变异来解释;对于参数 $1/b$, 其他因素也被认为是十分重要的。DEM 数值模拟中采用多体接触定律来解释因塑性不可压缩性/几何硬化造成的接触依赖性。数值模拟结果与试验结果具有可比性,证明了在高相对密度下 DEM 法的有效性,也表明可使用多粒子接触模型。在受试范围内,所得片剂的抗张强度随压力增大而增加,随混合物中大颗粒比例的增加而减小;并且对于颗粒间粒径差异大的片剂,抗张强度下降得更快。造成上述现象的原因可能是大颗粒附近的小颗粒提供的侧向支撑存在差异。

[王盈编译]

P49-41 辊压设计、过程参数和物料变形行为对条带相对密度的影响 CSORDAS K等 [Drug Dev Ind Pharm, 2018, 44(8): 1295]

考察了不同的辊压设计和过程参数、物料变形行为对辊压所得条带相对密度的影响。以微晶纤维素(MCC)、甘露醇及二者50:50的混合物为模型,分别采用4种不同的辊压机(AlexanderWerk BT120、Hosokawa Alpine Pharmapaktor C250、L.B. Bohle BRC 25和Gerteis Mini-Pactor),按照多级全因子设计制备不同的条带。以条带相对密度为响应值,对特定压力(SCF)/液压(HP)、间隙宽度(GW)、辊压速度和MCC比例进行定量分析,对辊压表面和密封系统进行定性分析。结果显示,SCF/HP在每种模型中都是影响最显著的因素。在采用光滑辊的AlexanderWerk BT120、Pharmapaktor C250和BRC 25辊压机模型中,GW因素显示出十分显著的负效应。基于AlexanderWerk BT120和Mini-Pactor辊压机所得的数据集,介绍了转换因子(cf)建立的原理。这将有利于不同类型辊压机之间辊压工艺的相互转换。

[王盈编译]