变更给药包装：无菌注射制剂生命周期管理策略

执行摘要

变更无菌注射制剂的给药包装是有效管理产品生命周期的重要策略。根据具体情况，变更给药包装有助于加快药物的上市速度、增加药物的适用场景、提高供应商的成本效率，并且方便向患者给药。

例如，越来越多的生物制品供应商正将产品包装从散装玻璃西林瓶改为预灌封注射器，因为预灌封注射器使用方便并且能够避免剂量错误，从而加强患者安全。使用预灌封注射器可立即向患者给药，而使用西林瓶则需要在注射前进行多个步骤——翻开防尘盖、清洁瓶塞表面、准备注射器、抽取药液以及检查注射器中的剂量——这些步骤需要花费更多时间，并且增加了出错几率。

然而，在变更给药包装前必须考虑几个因素，包括技术考虑因素、工艺和成本影响、供应链要求、监管要求和交付时间。若想成功过渡，还需要全面了解药物的理化性质、药物与设备组件的潜在相互作用，以及处方和工艺变量对产品稳定性和质量的影响。

本白皮书深入介绍了变更治疗性化合物注射形式可获得的优势以及面临的挑战，具体侧重以下几个方面：

- 决策所需的物料、工艺信息和数据
- 确保产品完整性的技术和分析要求
- 产品商业化的监管合规考虑因素和时间考虑因素

前言

注射制剂是制药领域增长最快的细分市场之一，预计到 2022 年，注射制剂市场规模将达 5,103 亿美元，预测期内的复合年均增长率 (CAGR) 为 7.88%。[1] 人们对大分子药物日益青睐、全球对新冠疫苗的需求持续上升，以及心血管疾病、糖尿病和癌症等慢性病数量不断增加，这些因素都推动了注射制剂市场的增长。

随着市场的增长，对无菌注射制剂上市所需的各类一级包装的需求也相应增加。因此，供应趋紧，价格上涨，导致供应商考虑变更给药包装。此外，由于更多生物制品的专利将在未来三至四年内到期，预计仿制药和生物类似药注射制剂的需求将增加，供应商将承受更大压力，必须重新评估药物的给药包装。

除供应和成本外，与产品储存、质量、依从性、给药便利性和患者偏好相关的考虑因素也会影响供应商关于变更给药包装的决策。从商业角度看，变更给药包装能让产品在治疗适应症相同的竞品中脱颖而出，还能延长专利生产期。

常见的给药包装变更

无菌注射制剂的一级包装方案有很多。最常见的有安瓿瓶、液体西林瓶、冻干制剂西林瓶、预灌封注射器、预灌封卡式瓶，以及双腔预灌封注射器和卡式瓶。

常见的给药包装变更是从冷冻液体制剂西林瓶改为 2°C 至 8°C 下储存的液体制剂西林瓶，这是因为在冷冻状态下储存和分发药物的成本较高。然而，为了确保产品稳定性，许多产品一开始采用冷冻液体制剂西林瓶作为一级包装。药物（尤其是生物制品）的储存温度一般为 –70°C，除非有足够的数据表明可以改为在冷藏温度下液态储存。由于数据收集需要时间，因此药物在生命周期初期通常使用冷冻液体制剂西林瓶进行包装，以便尽快进入临床试验阶段。

除供应和成本外，与产品储存、质量、依从性、给药便利性和患者偏好相关的考虑因素也会影响供应商关于变更给药包装的决策。

如果需要将液体制剂或冷冻制剂运输至不具备冷藏条件的目的地或需要长期储存，往往是将冷藏液体制剂改为冻干制剂。冻干已成为最重要的生物制品保存工艺之一。[2] 该工艺需要让产品在低温下结晶，然后直接升华为气相。

随着复杂原料药和生物制品越来越普及，更多药企和生物技术企业转而采用冻干工艺来应对制剂稳定性方面的挑战，但是冻干过程复杂而漫长，需要优化工艺和处方变量。[3]

目前比较流行的一种给药包装变更是用预灌封注射器代替液体制剂西林瓶。事实上，由于技术的进步以及非经肠道给药制剂开发数量的增加，预灌封注射器已成为增长最快的给药器械之一。[4] 将给药包装从西林瓶改为预灌封注射器的主要原因包括依从性、易用性、患者安全和患者偏好。

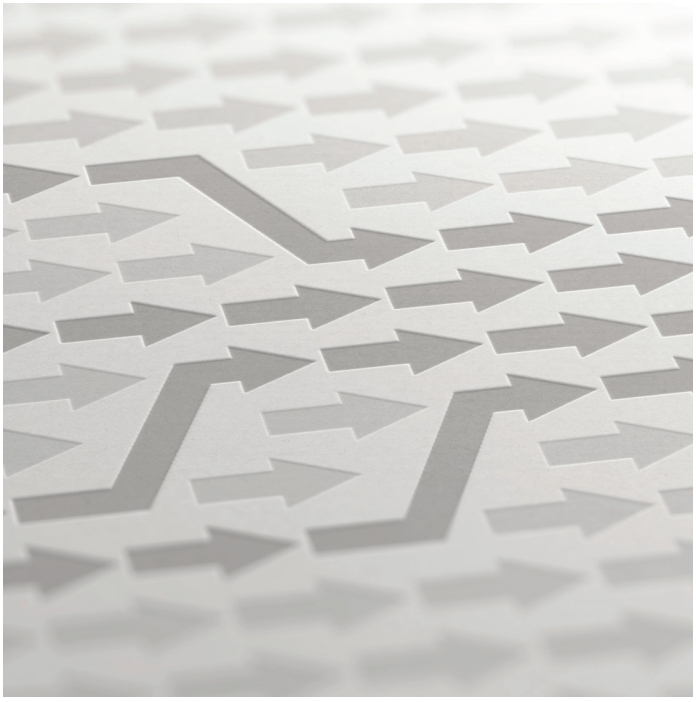
通过变更给药包装还能改进剂量控制，最大限度减少浪费，有助于开发者延长药物专利期并管理其产品的品牌生命周期。

如果药物极为稀有且价值极高，用预灌封注射器代替西林瓶还能节约成本和资源，因为这样有利于产品保存。药物的典型剂量非常低（低至 50 µL）时，预灌封注射器也很有用。有时，注射器灌装线灌装的药液量少于西林瓶容量。直到最近，2R 西林瓶（容量为 3 mL）还是市场上最小的西林瓶。如果药物剂量只有 50 µL，则西林瓶中必须装入约 0.3 mL 的药液，以使给药人员看见并抽吸药液。相比之下，注射器灌装线的灌装量可低至 0.2 mL 甚至 0.15 mL，从而提高了每批药物的灌装产量。

最后，预灌封注射器很适合已获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 突破性疗法认定和快速通道认定的药物。在临床研究时间紧迫的情况下，越早改用注射器，就能越早收集监管审批和商业化所需的稳定性数据。

变更给药包装时要考虑的关键因素

除了少数例外情况，大多数药物在开发之初都是采用散装玻璃西林瓶包装，因为这种包装相对简单、成本低廉，能让药物更快地进入临床试验阶段。在药物的生命周期初期，需要灵活调整剂量时（例如在最佳剂量或最佳浓度尚未确定的早期治疗阶段，或在剂量递增研究期间），西林瓶也往往是较好的给药包装。但是，在实现商业化之前的四年临床试验中，变更给药包装往往是明智之举。最终目的是确保药物能以最符合患者、供应商和市场需求的给药包装上市。



采取行动：给药包装变更指南

成功变更给药包装是一项涉及多个学科的复杂工作，需要产品开发、质量、工程、生产、供应链和监管合规团队的通力合作。确定最佳包装时需要考虑的因素包括药物分子类型、产品价值、长期储存目标、敏感性和技术考虑因素、时间、监管合规途径、给药途径和给药地点。下文将介绍一些关键考虑因素。

物料问题

变更给药包装时，必须密切关注化合物的理化性质，以防环境接触或生产过程中的任何状况影响质量。例如，将冷冻液体制剂改为 5°C 液体制剂或冻干制剂时，需要评估冷冻保护剂和填充剂等辅料是否会影响产品完整性。

用注射器代替西林瓶时，药物开发者需要对所有组件进行筛选，以防药物与注射器组件之间的直接接触产生不良影响。例如，玻璃注射器通常使用硅油喷涂或烘烤制成，桩针则使用钨制针尖。为确保药物与这些元素接触后不受影响，必须在非 GMP 环境下将药物填充入注射器，并使用西林瓶和其他弹性材料作为对照，进行稳定性和相容性研究。在试验过程中，必须考虑各种变量，例如使用塑料注射器还是玻璃注射器，以及不同类型瓶塞的优缺点。

除了这些物理试验，还需要进行功能试验，例如松脱力和滑动力试验。这类试验虽然对于西林瓶不是必需的，但对于注射器必不可少，因为必须通过这些试验来证明柱塞能够有效地将药物从注射器中推送出去。对于生物制品，剪切试验也至关重要。例如，如果使用 29 号小针头注射 150 mg/mL 至 200 mg/mL 的高浓度生物制品，就需要通过剪切试验来确定药物流经针头时是否会影响药物的化学相容性或化学稳定性。

时间问题

确定何时变更注射制剂的给药包装是一种战略性考量。正如上市速度是新药开发和重新进行制剂开发的关键因素，上市速度对于改进给药器械也很重要。如上所述，无菌注射制剂通常采用西林瓶包装，因为西林瓶包装可以使药物更快地获得监管机构的批准，尤其是在患者个体剂量存在差异的情况下。产品上市后，开发改进包装所需的合理时间取决于最初的产品形式是液体制剂还是冻干制剂。

无论是改变西林瓶的尺寸、更换生产企业、用即用型西林瓶代替散装西林瓶，还是用注射器代替西林瓶，每一次变更都会引发监管合规方面的考虑。

稳定性试验和相容性试验占据了大量时间，通常要对两到三种注射器进行试验，等待 6 至 12 个月才得到结果。这个时间流程直接影响到了注射器组件的订购时间。最好在 III 期临床试验前最终确定药物的商业化包装。这意味着在 II 期临床试验期间应开始桥接研究，这样到 III 期临床试验后期或工艺性能确认 (PPQ) 时，药物就能及时装入注射器，加快商业化上市。

监管合规问题

为了顺利获得监管机构的批准，药物申办者必须制定全面的策略，说明并记录生产、包装和运输过程中的所有计划性变更，并提供必要的数据来说明这些变更对药物的影响。

例如，药物包装从玻璃西林瓶改为塑料西林瓶需要满足特定的要求，包括进行可提取物研究和容器密封完整性测试 (CCIT)、符合 VI 级塑料标准以及提供牛海绵状脑病 (BSE)/传染性海绵状脑病 (TSE) 声明。其中，CCIT 尤为重要，因为它能确保药物在接触新组件后仍能保持无菌状态，而这正是处理无菌制剂时的首要问题。表 1 列出了这些要求和其他要求。无论是改变西林瓶的尺寸、更换生产企业、用即用型西林瓶代替散装西林瓶，还是用注射器代替西林瓶，每一次变更都会引发监管合规方面的考虑。

表 1

变更类型	要求
从玻璃改为其他材料（例如塑料）	通过浸出物/可提取物研究评估材料特性；通过 CCIT 评估表面处理；符合 VI 级塑料标准；提供 BSE/TSE 声明
改用不同成分或类型的玻璃	根据 USP<1660> 评估玻璃特性，以确定分层风险（与液体制剂相比，冻干制剂的分层风险较低）。需要评估耐水解力。稳定性试验必不可少
改变西林瓶尺寸	进行可加工性和容器密封完整性 (CCI) 研究
改变西林瓶灭菌或去热原方法（例如从湿热法改为干热法）	仅适用于 RTU 产品：评估工厂灭菌/去热原验证工作（确保有工艺确认）
改变瓶塞橡胶材料/弹性材料	进行证明相容性的稳定性研究。进行可提取物/浸出物研究。评估冻干制剂的残留水分。 进行可加工性试验和 CCIT
改变瓶塞供应方式（例如未加工、RTS 和 RTU）	供应商工艺验证包。评估内部蒸汽灭菌周期和灭菌前处理途径

结论

决定变更注射制剂给药包装可能是为了符合质量要求，确保药物的安全性和活性，也可能是为了开发更加以患者为中心的给药形式，或是为了提高药物依从性。这一策略通常能够延长生命周期。

在所有情况下，变更注射制剂给药包装都是涉及多个步骤的复杂过程，需要投入大量资源、精心规划，并且质量、工程、验证、采购和监管合规团队之间需要密切合作。

除了研究和记录产品的无菌度和纯度，还必须分析和记录药物分子在新容器和密封系统中的稳定性。测试期必须算入时间表，确保及时采购足够数量的正确物料。此外，项目的所有利益相关方都应清楚了解药物拟上市国家/地区的监管要求，确保不会出现合规障碍。

经过精心规划和严密管理，无菌注射制剂给药包装变更会成为一种有效的产品生命周期管理策略，不仅能提高企业研发投入的收益率，还能惠及患者和供应商。

参考资料

1 Mordor Intelligence. 2021. Injectable Drugs Market – Growth, Trends, COVID-19 Impact, and Forecast (2022–2027). https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/sterile-injectable-drugs-market

2 Liu B, Zhou X. Freeze-drying of proteins. *Methods Mol Biol.* 2021; 2180:683–702. doi:10.1007/978-1-0716-0783-1_37. PMID: 32797443.

3 Mehanna MM, Abla KK. Recent advances in freeze-drying: variables, cycle optimization, and innovative techniques. *Pharm Dev Technol.* 2022 Sep 29:1–66. doi:10.1080/10837450.2022.2129385. Epub ahead of print. PMID: 36174214.

4 “Global Prefilled Syringes Market Size: Growth, Trends and Forecast.” Press Release, ResearchandMarkets.com, April 23, 2020.

关于我们

赛默飞通过旗下的 Patheon™ 品牌在药物开发、临床试验物流和商业化生产等领域为广大客户提供行业领先的制药服务解决方案。赛默飞在全球拥有超过 65 个分支机构，在药物开发的各个阶段提供一体化、端到端的支持，包括原料药 (API)、生物制药、病毒载体、cGMP 质粒、处方、临床试验解决方案、物流服务、商业化生产、包装。赛默飞在科学与技术上的卓越成就为其打造了响彻全球的名声。遍布世界各地的多家工厂与多名专家共同构建了一个全球网络，让赛默飞可随时为遍布美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚的各种规模的制药公司和生物技术公司提供支持服务。通过 Quick to Care™ 计划，我们能够根据您的药物开发计划，为您量身定制药物开发和临床服务。我们针对大分子和小分子药物开发制定的 Quick to Care™ 计划可以帮助您在早期开发过程中平衡速度与风险，以便您可以快速申报新药临床试验，并成功通过审批。mysupply 平台和 Pharma 4.0 支持等数字化创新技术可提供实时数据、精简的操作体验。赛默飞始终与广大客户携手并进，致力于快速将制药行业的各种可能性变为现实。

关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • thermofisher.com/patheon-cn • pharmaservices@thermofisher.com

patheon

© 2023 赛默飞世尔科技（中国）有限公司保留所有权利。

11/23 发布