

药包材生物学评价与试验选择指导原则起草说明（第二次公示）

一、总体思路

本指导原则在《中国药典》中药包材标准体系框架下，在内容上综合现有国内外药包材生物学评价经验以及《中国药典》和国家药包材标准（YBB），采用对已有数据进行评审与必要时选择补充试验相结合的方式，对药包材进行全面的生物学评价，旨在建立一个基于风险评价理念的药包材生物学安全评价和试验选择的原则，改变完全依赖试验的做法，指导相关方进行科学的评价和试验，减少不必要的重复试验，力争做到既不过度试验，又能控制风险。同时，本指导原则给出常见药包材生物学试验样品制备和试验条件选择依据，对实验条件进行了规范。

二、需重点说明的问题

1. 范围。本指导原则只规定与药品发生直接接触的药包材的生物学评价与试验原则，不包括次级包装、三级包装等不与药品直接接触的药包材。其中，对于在临床使用阶段发生直接接触的药包材，也可参考本指导原则，如口服液体药用聚丙烯瓶等。

2. 关于“终点”定义。终点源自于毒理学中对毒物引起机体反应的定义。这里指的是能被客观检测的不良生物学作用，如刺激性、遗传毒性等。

3. 关于“评价”与“试验”。这是两个既有区别又有联系的概念。“评价”不等于“试验”。药包材的生物学风险控制可以通过收集资料进行评价，当已有充分数据时，则不需要再进行试验。也可以通过已有数据评审和补充的生物学试验来实现。本指导原则的一个重要目标就是要求使用者掌握风险管理的基础知识，建立药包材生物学“评价”的理念和熟悉评价方法，使药包材生物学风险的控制行之有效。

4. 生物学等同性。本指导原则中生物学等同性的概念参考了 GB/T16886.18 以及药包材等同性协会标准，生物学等同性主要包括：（1）预期使用等同性，即两种药包材的预期使用足够相似，以至于所确定的生物学评价终点相同；（2）化学等同性，即两种药包材的化学特性足够相似，以至于其组成和加工不会导致额外的或不同的毒理学问题。在实际评价过程中，一般都是先做化学等同性分析，在此基础上再进行生物学等同性分析。当某一药包材与可证实具有安全使用史的药包材有生物学等同性时，表明其生物学安全性不低于已有的药包材，则可以完

成生物学评价。

5. 生物学评价的路径。本指导原则中生物学评价路径包括：（1）等同性比较。分析比较是否存在可比的具有安全使用史的药包材。如果可比药包材与待评价药包材在与生物学风险相关的方面均等同，则可直接得出生物学风险等同的结论；（2）已有信息评价。将收集到的已有信息与药包材风险评估所需的数据进行比较，确定是否可以完成评价或进行风险评估还需要补充的其他数据。（3）终点评价。对所表征出的化合物结合相关毒理学阈值/推导出的允许暴露量来评价需要实施或豁免生物学试验。最后进行毒理学风险评估，得出药包材是否具有生物学风险的结论。

6. 重新进行药包材生物学评价时机的选择。一般情况下，药包材的生物学评价只在首次生产或发生指导原则中 3.7 规定的情况时进行。当药包材生产、使用企业在原材料产地、添加剂、生产工艺等没有变更的情形下，可以豁免相应的评价与试验。应注意：重新评价应当在以往评价所形成文件的基础上开展，以避免重复不必要的生物学试验。

7. 生物学试验中样品以及提取溶剂和提取条件的选择。药包材的生物学风险大部分来自于其在所包装制剂中的浸出物。因此，所选择的提取溶剂的性质和种类应尽可能包括实际使用的所有状况，即要充分考虑药包材的材料特性、所包装制剂的预期用途以及所包装制剂的配方特性。例如，在临床进行输液时，一般会在普通输液袋中加入不同的药物，这些药物可能含有乙醇、脂肪等物质，这种情况下，在选取提取溶剂时，应尽可能的包括实际使用的所有状况，但是，还要考虑所选择的提取溶剂必须要和生物学试验体系相容，例如，细胞毒性试验首选细胞培养液作为提取溶剂，热原和溶血试验均应选择氯化钠注射液作为提取溶剂等。在提取温度的选择上，应在考虑材料特性的基础上，选择适度加严挑战的温度条件，以涵盖实际可能的“最差条件”。在提取时间选择上，应考虑两个方面：一方面是药包材与所包装制剂的接触时间应该考虑其储存期限，另一方面是患者使用制剂的频次及时间。故一般应选择相对严苛的时间条件。同时，在选定具体生物学试验项目后，根据相应的生物学检查法来确定所需的批次样品量。

附件：药包材生物学评价与试验选择指导原则公示稿（第二次）

9629 药包材生物学评价与试验选择指导原则

本指导原则阐述了药包材生物学评价与试验选择的基本原则，适用于药包材生物学评价方法与试验条件的选择。

1 术语与定义

生物学风险 Biological risk 指药包材的浸出物引起人体伤害的可能性与该伤害严重程度组合。

提取液 Extract 由样品或对照样品提取而得的液体。

可提取物 Extractables 实验室条件下，可从药包材中释放并进入提取溶剂中的有机和无机化学物质。

浸出物 Leachables 在正常贮存、使用条件下或者药品的稳定性研究期间，从药包材中浸出到所包装制剂中的有机和无机化学物质。

终点 Endpoint 能被客观检测的不良生物学作用，如刺激性、急性全身毒性、致热性等。

毒理学风险 Toxicological risk 针对药包材浸出物接触水平发生特定程度不良反应的可能性。

2 药包材生物学评价基本原则

2.1 药包材的生物学评价一般只在首次生产或发生 2.7 中规定的情况时进行。

2.2 药包材生物学评价应按图 1 所示的程序来进行，主要包括：确定直接接触药品的包装系统及组件；收集各种组件材料的组成、添加剂（如助剂、涂层、表面处理等）信息；确定是否存在可比的具有安全使用史的药包材；药包材与药品的接触方式、拟包装药品的给药途径；药包材的生产工艺，包括灭菌过程（如有）、存储条件等；药包材的材料组分、添加剂等已有的毒理学和其他生物学安全数据；生物学终点和/或试验的选择（见表 1）；毒理学风险评估，得出药包材是否具有生物学风险的结论。

25 表 1 生物学评价终点示例

分类		生物学评价终点						
拟包装制剂 给药途径	拟包装制剂	细 胞 毒性	致 敏 反应	刺激 ^b	热原 ^c	溶血	遗 传 毒性 ^d	急性全身 毒性
口服 ^a	口服片制剂、胶囊剂、散剂、 颗粒剂、丸剂、 口服液体制剂							
皮肤 黏膜	外用液体制剂 外用膏、糊、凝胶、膜剂 外用及舌下给药用气雾剂 鼻吸入气雾剂及喷雾剂 栓剂	E	E	E			E	E ^e
眼	眼用液体制剂	E	E	E			E	E ^e
吸入	吸入粉雾剂、吸入粉末	E		E				
	吸入气雾剂及喷雾剂	E	E	E			E	E
胃肠外	植入剂	E		E				
	注射用无菌粉末	E			E			E
	注射液及冲洗剂	E	E	E	E	E	E	E

注 1：本表是一个生物学评价终点示例，不是核查清单。对一些特殊药包材，可能需要不同的终点组合，或多于或少于本表所包括的终点。

注 2：E 表示生物学风险评估可能需要的评价终点，当已有充分数据时，则不需要再进行试验。

注 3：通常情况下，玻璃（如：钠钙、硼硅玻璃），不含铅、镍、铬、钴等的金属与合金以及陶瓷类的药包材无需进行生物学试验，含涂层、复合材料的此类材料除外。

注 4：除了表中所列的终点外，一般对于没有安全应用史的新材料，新工艺制备的药包材，还宜在风险评估的基础上根据药包材预期使用状况考虑（亚）慢性毒性、致癌性、免疫毒性、生殖/发育毒性或其他器官特异性毒性终点。

a：对于包装口服制剂的药包材，如果材料符合食品接触材料及制品相关标准法规要求，经评估后一般无需进行生物学试验；如果进行试验，材料应至少满足皮肤给药项下的接受准则。

b：刺激试验的进行应与使用或接触的途径（皮肤、眼和黏膜）和时间相适应，如包装眼用液体制剂的药包材应进行眼刺激试验。预期接触特定部位的药包材（如接触直肠等制剂的药包材），在用其他方法不能得到安全性数据的情况下，考虑进行接触部位的刺激试验。

c：热原试验不能区分致热性是因材料本身还是由细菌内毒素、革兰氏阳性菌或真菌等物质污染所致。对于无安全使用史的新材料，应考虑进行热原试验；对于具有可证实安全使用史的已上市材料，则不应再考虑进行热原试验。

d：如果药包材可能含有遗传毒性物质，宜在风险评估中考虑该终点。

e：有细胞毒性时，需开展的试验。

2.3 在进行药包材生物学评价时应考虑如下方面：

2.3.1 药包材的组成、添加剂、加工过程的加工助剂和污染物、粘合剂和残留物以及药包材向预期包装的药品迁移化学物并作用于患者的可能性。

2.3.2 药包材的实际使用状况决定了其生物学风险程度。应根据拟包装药品的给药途径以及药品与药包材相互作用的可能性对药包材的风险程度进行分类，在分类的基础上识别和选择完成生物学评价所需要的数据。常见的给药途径包括口服、皮肤/黏膜、眼、吸入、胃肠外等。高风险药包材一般包括用于吸入制剂、注射剂、眼用制剂的药包材。不同给药途径药包材的风险程度不同。

2.3.3 药包材与拟包装药品之间的相互作用决定了浸出物的种类和数量，常用药包材如玻璃、陶瓷、金属、塑料、橡胶材料与所包装制剂，特别是液体制剂之间的相互作用可能会不相同。如对于某些特定处方注射液，采用塑料包装或玻璃包装，两者发生相互作用的可能性就会不同。

2.4 材料表征是药包材生物学评价过程中重要的一步（见图 1），用来鉴别材料及获取材料中化学物质的定性定量信息。这些信息可从材料技术规范或材料供应商处直接获得，必要时也可采用适当的分析技术获得。表征的程度取决于药包材用于包装药品的已有使用史和毒理学数据以及该药包材预期使用状况，但至少应涉

及组成药包材的化学组分和生产中可能残留的加工助剂或添加剂等。

2.5 当某一药包材与可证实具有安全使用史的药包材有生物学等同性时，表明其生物学安全性不低于已有的药包材，则可以完成生物学评价。生物学等同性包括：

2.5.1 预期使用等同性，即两种药包材的预期使用足够相似，以至于所确定的生物学评价终点相同。

2.5.2 化学等同性，即两种药包材的化学特性足够相似，以至于其组成和加工不会导致额外的或不同的毒理学问题。下面列出的示例是判定生物学等同性时需要考虑的方面：拟包装药品与药包材发生相互作用的可能性以及给药途径的风险程度相同或更低；材料配方相同或所关注毒性物质减少；可提取物的数量和种类相同或更低；添加剂/加工助剂/残留物水平有所降低或完全去除，或所选择的替代添加剂/加工助剂具有更高水平的毒理学安全性；加工过程和工艺相同或能维持或减少可提取物的数量和/或水平。

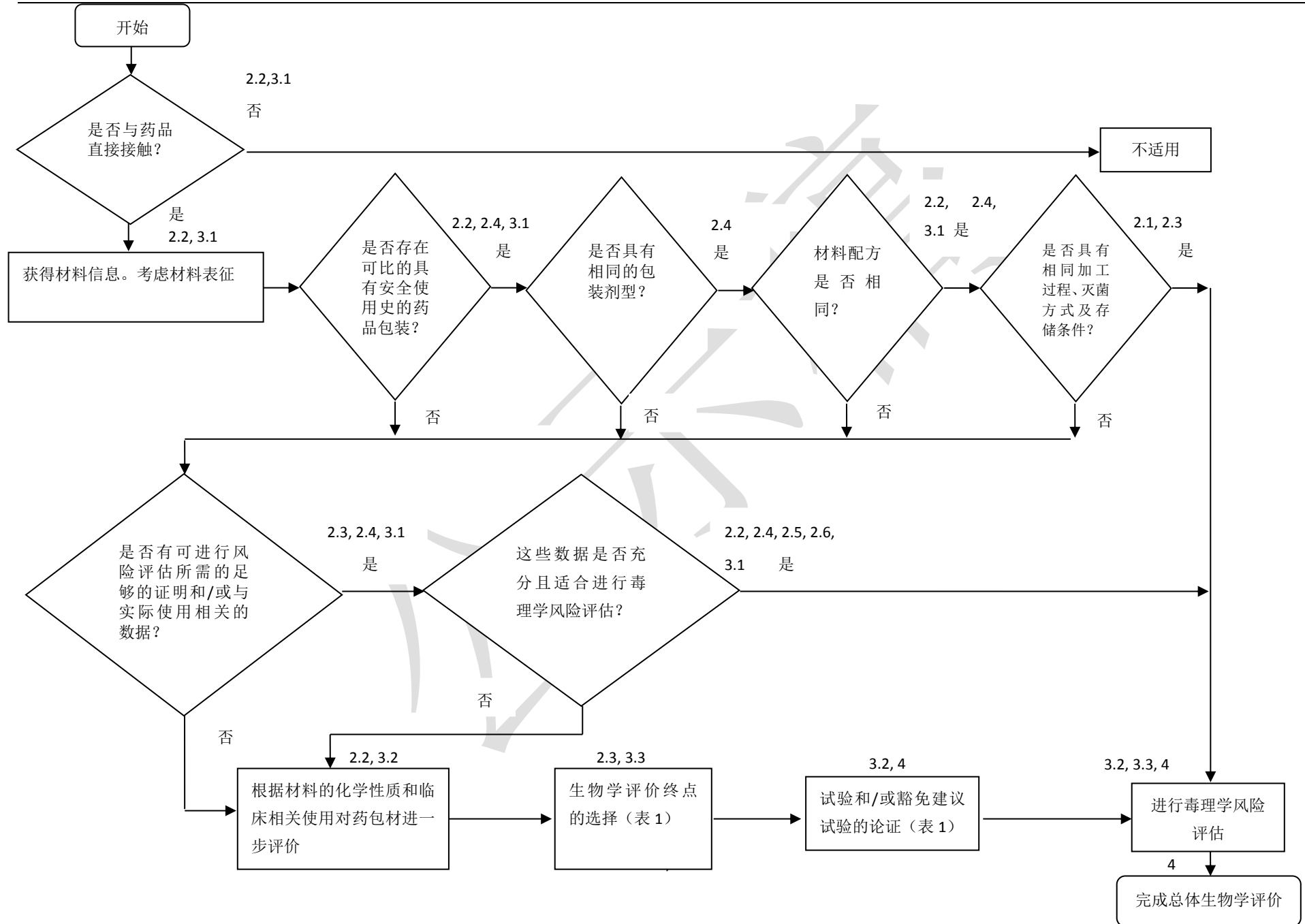
2.6 在进行生物学评价过程中应当注重运用已有信息（包括材料、文献资料、体外和体内试验数据、使用史），不应当局限在生物学试验上。若对已有数据的评价得出药包材所用材料具有可证实的安全使用史，并且与所评价的药包材具有等同的实际使用状况，或有足够的证明和/或可用的试验数据表明药包材的风险程度可接受时，则不需要进行试验。如果需要进行试验，应根据药包材的风险程度、与拟包装药品发生相互作用的可能性来选择相应的、合理且具有可操作性、可靠性和重复性的体外或体内试验。只要可能，应在体内试验之前先进行体外筛选试验。

2.7 在下列任一情况下，应考虑对药包材重新进行生物学评价：a) 材料来源或与生物学评价相关的技术标准的改变；b) 组成药包材的材料的配方、工艺或灭菌的任何改变；c) 预期用途的任何改变；d) 临床出现了与药包材相关不良生物反应的任何证据。重新评价应当在以往评价所形成文件的基础上开展，以避免重复不必要的生物学试验。

图 1 药包材生物学评价的系统方法框图

72

73



3 生物学评价过程

3.1 收集生物学风险分析的信息

收集药包材的信息是生物学评价过程至关重要的第一步。这些信息可从材料技术规范或材料供应商处直接获得，如供应商提供的材料安全数据单、登记备案信息等。此外还包括已有安全使用史数据。

对于药包材组件及材料，收集的信息包括但不限于：材料的配方组成、添加剂（如助剂、涂层、表面处理等）；相关的生物学试验结果及方法适用性，相关毒理学和其他生物安全性数据。

对于药包材，收集的信息还可包括：加工助剂、涂层材料、表面处理材料等添加剂的定性、定量信息；清洗、灭菌等加工工艺信息；理化试验结果；生物学试验结果及方法适用性；适用时，提取物研究结果；可能存在的需要特殊关注安全性的化合物[如邻苯二甲酸酯类、多环芳烃、亚硝胺类、巯基苯并噻唑（MBT）等]；浸出物研究结果，试验和/或研究的毒理学评价结果。

在收集到药包材数据信息后，分析比较是否存在可比的具有安全使用史的药包材。可比药包材一般为生物学评价证据链完整的药包材。如果可比药包材与待评价药包材在与生物学风险相关的方面（如材料配方、加工过程、灭菌方式及存储条件、拟包装药品的风险程度和每日最大药品用量等）均等同，则可直接得出生物学风险等同的结论。

3.2 已有数据的应用

将收集到的已有信息与药包材风险评估所需的数据进行比较（见表 1 和“2 药包材生物学评价基本原则”）确定进行风险评估还需要补充的其他数据。药包材的材料表征是用来对提取液中存在的超过一定水平或阈值的化学物质进行识别、定性和定量。材料表征获得的信息可用于支持生物学风险评估。如果收集到的已有信息对生物学风险评估足够充分，则不必进行材料表征。否则，可能需要通过适当的化学分析技术获得材料表征的数据，将获得的定性和定量信息用于毒理学风险评估。当药包材发生变更需要考虑再评价时，如 2.7 的 a) 和 b)，则一般基于已有信息，必要时，结合适宜的补充数据来评价生物学等同性，从而完成生物学再评价。

3.3 生物学评价终点的选择

根据药包材的实际使用状况对其生物学风险进行分析，如拟包装制剂的剂型、给药途径和频次、给药时间等。将已有的信息与待评价药包材生物学安全所需的数据进行比较，识别出进行生物学风险评价需要的数据，选择相应的生物学评价终点（见表1）。对于所选择的评价终点，可通过：

3.3.1 所表征出的化合物结合相关毒理学阈值/推导出的允许暴露量来评价，具体包括：a) 对于表征出的具有足够致癌性数据但无阈值的化合物：致突变致癌原，一般以终生暴露产生的致癌风险小于十万分之一作为可忽略致癌风险；对于未经致突变性测试或评估的突变原或具有潜在致突变但未经鉴别的化合物，可通过毒理学关注阈值来评估致癌风险。b) 对于有实际阈值的化合物：可以直接使用适宜的法规指南中规定的日暴露允许限量或其他专业数据。

3.3.2 生物学试验进行评价。这两种评价方式可以单独进行，也可相互补充。例如，对于某一透析液包装的遗传毒性终点，如表征出的化合物的量小于相关毒理学阈值，则可以豁免遗传毒性试验。应注意的是，对于没有安全应用史的新材料，新工艺制备的药包材，可能要考虑除表1以外更多的终点。

3.4 生物学试验

3.4.1 总则

除了“2 药包材生物学评价基本原则”的规定外，当认为有必要进行药包材生物学试验时还应做到以下几点：

3.4.1.1 试验时应考虑：a) 药包材的风险程度、与拟包装制剂发生相互作用的可能性、加工过程中的残留物（如加工助剂或添加剂）；b) 药包材的化学特性；c) 药包材配方中化学物质的毒理学活性；d) 已有的文献、以前的经验和生物学试验方面的信息；e) 试验的灵敏度和特异性对有关生物学评价的影响；f) 充分考虑动物福利，尽可能减少动物的痛苦。

3.4.1.2 制备药包材的提取液时，所用溶剂及提取条件应考虑该药包材的性质、拟包装制剂的类型以及试验方法的适用性，并根据5.4.3进行。

3.4.1.3 适宜时，使用阳性对照和阴性对照。

3.4.2 样品的选择与制备

样品的选择应考虑能够代表药包材的实际使用情况。在样品制备时，应注意：a) 对无菌药包材样品，制样时应无菌操作。b) 对非无菌状态供应但后续不要求灭菌的药包材，一般直接取样制备样品，并避免在制样过程中引入污染；如果试

133 验需要对样品进行灭菌时，如细胞毒性试验，应考虑灭菌过程对样品的影响。c)
134 对非无菌状态供应但后续要求灭菌的药包材，如可能，制样前应按制造商推荐的
135 灭菌方法灭菌，采用无菌操作制样。d) 样品在生物学试验前一般不应进行清洗。
136 e) 对于弹性体、涂层材料、复合材料、多层材料等，考虑完整表面与切割表面
137 存在潜在的提取性能差异，应尽可能完整提取。如需切割样品时，应考虑新暴露
138 表面（如内腔或切面）的影响。切割工具应清洁避免污染。f) 进行生物学试验
139 的样品一般不包括油墨、标签粘合剂等非药包材制造过程引入的添加材料。

140 3.4.3 样品提取液制备

141 3.4.3.1 提取容器

142 提取应在洁净、化学惰性、密闭的容器中进行。为确保提取容器不干扰试验
143 材料提取液，提取容器应为：a) 硼硅酸盐玻璃试管，其密封盖内衬为惰性材料
144 （如聚四氟乙烯）。b) 特定材料和/或提取程序所需的其他惰性提取容器。

145 3.4.3.2 提取条件的选择

146 提取是一个复杂的过程，受时间、温度、表面积与体积比、提取溶剂以及材
147 料的相平衡的影响。提取条件一般应参考制剂的工艺条件，即结合生产、运输、
148 贮存和使用最差的条件，特别是灭菌工艺条件，通过适当提高提取温度和延长提
149 取时间的方式，以合理增加包装材料中的可提取物；但应注意提取不应使材料发
150 生降解。聚合物提取温度应在玻璃化转变温度以下。如果玻璃化转变温度低于使
151 用温度，提取温度应低于熔化温度。

152 温度和时间应选择下列条件之一进行提取：(37±1) °C, (24±2) h; (37±1) °C,
153 (72±2) h; (50±2) °C, (72±2) h; (70±2) °C, (24±2) h; (121±2) °C, (1±0.1) h。

154 按照表 2 选择提取比例，应使材料浸没在提取溶剂中。标准表面积包括所有
155 与拟包装制剂接触的样品面积的总和，不包括不确定和不规则面积。当由于样品
156 外形不能确定其表面积时，应使用质量/提取液体积。适用时，提取之前可将材
157 料切成小块，如切成约 10mm×50mm 或 5mm×25mm 的小块。

158 表 2 提取比例的选择

厚度 mm	提取比例 (表面积或质量/体积) ±10%	材料形态举例
≤0.5	6cm²/mL	膜、薄片、管
>0.5	3cm²/mL	管、厚片
不规则形状	0.2g/mL	弹性密封件、输液接口

对于袋、瓶（适用时）等容器类药包材，可按表 2 给出的比例充注提取溶剂，但应保证内表面与提取溶剂充分接触。预灌封类药包材可充注提取溶剂至标示容量进行提取。

3.4.3.3 提取溶剂的选择

选择提取溶剂时，应充分考虑药包材的材料特性、使用以及拟包装制剂的配方特性。提取溶剂的性质和种类应尽可能包括实际使用的所有状况。常见的提取溶剂有：氯化钠注射液；植物油（如棉籽油或芝麻油）；含有乙醇(1:20)的氯化钠注射液；聚乙二醇 400；制剂溶剂（如适用）；无血清或含血清的哺乳动物细胞培养基。

细胞毒性试验的提取溶剂可选择氯化钠注射液、无血清哺乳动物细胞培养基、含血清哺乳动物细胞培养基。采用以下方式提取：以含血清哺乳动物细胞培养基为提取溶剂时， $(37\pm1)^{\circ}\text{C}$ 至少提取 (24 ± 2) h；以无血清哺乳动物细胞培养基为提取溶剂时， $(37\pm1)^{\circ}\text{C}$ 提取 (72 ± 2) h；以氯化钠注射液为提取溶剂时， $(121\pm2)^{\circ}\text{C}$ 提取 (1 ± 0.1) h。

热原和溶血试验均应选择氯化钠注射液作为提取溶剂，根据表 3 选择适宜的温度和时间。

对于包装药品后需经高压蒸汽灭菌工艺的药包材，提取温度及时间应选择 $(121\pm2)^{\circ}\text{C}$ ， (1 ± 0.1) h；注射用胶塞及其他包装药品后不经高压蒸汽灭菌工艺的药包材，按表 3 选择适宜的提取条件。

表 3 中推荐的提取条件为通常采用的条件，需要时也可采用其它经论证的提取条件。

表 3 药包材推荐提取条件

	制剂		提取条件	
			提取溶剂	温度时间
药包材 ^a	液体、半固体	非极性	植物油	$(70\pm2)^{\circ}\text{C}$ ， (24 ± 2) h
		极性	氯化钠注射液	
		其他	乙醇(1:20)的氯化钠注射液；聚乙二醇 400；制剂溶剂	
	固体		氯化钠注射液	$(50\pm2)^{\circ}\text{C}$ ， (72 ± 2) h
注射	非极性		植物油	$(121\pm2)^{\circ}\text{C}$ ， (1 ± 0.1) h

用胶 塞	极性	氯化钠注射液	
	其他	乙醇(1:20)的氯化钠注射液； 聚乙二醇 400；制剂溶剂	根据提取溶剂的性质选择适宜的提取条件
注 1：聚合物提取温度应在玻璃化转变温度以下。如果玻璃化转变温度低于使用温度，提取温度应低于熔化温度。			
a：指注射用胶塞及其他包装药品后不经高压蒸汽灭菌工艺的药包材。			

3.4.3.4 提取时的其他要求

如可能，提取应在振摇的条件下进行。提取液应在制备后尽快使用，以防止吸附在提取容器上或成分发生其他变化。提取液如存放超过 24h，则应验证贮存条件下提取液的稳定性和均一性。

3.4.4 细胞毒性试验

细胞毒性试验用于测定由药包材提取液引起的培养细胞死亡（如细胞溶解）、细胞生长抑制和其他细胞方面的作用。应按照药包材细胞毒性试验方法（附 1）进行试验。

3.4.5 皮肤致敏试验（最大剂量法）

皮肤致敏试验（最大剂量法）用于测定药包材提取液引起的致敏反应。应按照药包材皮肤致敏试验方法（附 2）进行试验。

3.4.6 刺激性试验

刺激性试验用于测定药包材提取液在相应部位（如皮肤、眼和黏膜）上的潜在刺激作用。应按照药包材刺激性试验方法（附 3-附 6）进行试验。其中，皮内反应试验（附 3）可用来评价组织对药包材提取液的局部反应，还可用于不适宜于用皮肤或黏膜试验测定刺激性的药包材。刺激性试验的选择应与拟包装制剂的使用或接触的途径（皮肤、眼和黏膜）和时间相适应，如包装眼用液体制剂的药包材应进行眼刺激性试验。

3.4.7 溶血试验

溶血试验用于在体外测定由药包材提取液导致的红细胞破裂，释放血红蛋白的程度。应按照药包材溶血试验方法（附 7）进行试验。

3.4.8 热原试验

热原试验用于测定药包材提取液的致热反应。致热反应可能是由材料、内毒素或其他物质所介导，如革兰氏阳性细菌和真菌成分所介导。内毒素污染导致的

致热反应不应与材料介导的致热反应相混淆。对于无安全使用史的新材料或材料变更时可能含有致热性物质时，应考虑进行热原试验；对于具有可证实安全使用史的已上市材料，则不应再考虑进行热原试验。应按照热原检查法（通则 1142）进行试验。

3.4.9 急性全身毒性试验

急性全身毒性试验用于测定在 24h 内一次或多次接触药包材提取液导致的急性全身毒性反应。应按照药包材急性全身毒性试验方法（附 8）进行试验。

3.4.10 遗传毒性试验

遗传毒性试验用于测定由药包材提取液引起的基因突变、染色体结构和数量的改变以及其他 DNA 或基因毒性。若药包材中可能含有遗传毒性物质时，应在风险评估中考虑进行该试验。应按照药包材遗传毒性试验方法（附 9-附 12）进行试验。

3.4.11 当生物学试验出现异常结果时，应进行原因分析。

3.4.11.1 初步考虑

当某一生物学试验出现异常结果时，在进行组件或材料理化测试前，首先需要考虑从以下几个方面进行原因分析：

- a) 实验人员：进行生物学试验的人员应经过培训、具备足够的知识和技术能力，能够给出一致、可靠的试验结果；
- b) 仪器设备：仪器设备应进行适当的维护、校准，并证明其处于可使用的状态下。这不仅包括精密的分析仪器，还包括与样品制备和贮存有关的设备（例如，培养箱、pH 计）；
- c) 药包材样品：样品的完整性和状态对于试验结果的可信性至关重要。首先应确认样品的特征、运输和转运条件，以确保样品不会发生任何形式的降解或分解。对样品组成配方、加工工艺和处理条件的了解将有助于实验结果的解释。样品制备的条件（如温度、时间、提取溶剂等）应与样品特性匹配。应考虑样品的制备、处理和贮存（例如，持续时间、温度、相对湿度、光照）、降解和样品制备过程中可能受到的污染等因素，以确保试验样品的完整性不受影响；
- d) 试验方法：主要考虑试验过程或影响因素分析是否可靠，试验材料（试剂、培养基、细胞等）的储存和维护是否适当，且未在过期后使用、受到污染或发生降解，动物试验系统的分析等；

e) 实验室环境：实验室的环境条件应适用于所进行的试验，并能尽可能降低试验样品发生污染或降解的可能性，环境对动物试验的影响等。

3.4.11.2 化学评估的作用

生物学试验异常结果提示该药包材或组件在临床使用时可能会发生生物学作用，例如刺激性、皮肤致敏、遗传毒性等。应基于风险来研究生物学试验的异常结果，这将有助于理解异常结果的性质、原因和潜在影响。化学评估可以为生物学试验异常结果的研究提供补充说明，但前提是：必须充分了解各项生物学试验的优点和局限性，明确异常结果的类型及潜在影响。对生物学试验异常结果的研究需要考虑以下方面：

a) 评估试验样品的特性，包括材料成分、样品制备或加工以及可提取化学物质的鉴定和评估结果；

b) 比较生物学试验和化学评估所采用的提取和分析条件，在两者检测结果之间建立相关性，将有助于为异常结果提供科学合理的理由，包括评估化学物质的毒理学意义；

c) 考虑到生物学试验系统的复杂性，在将化学评估得到的单一或多个化学物质与生物学试验结果相关联时，需要经过合理且严谨的科学判断。因为可能无法确定生物学试验结果是否是由单一化学物质或多个化学物质相加或协同作用造成；

d) 了解材料配方、添加剂和加工助剂、加工条件（例如成型、清洁、灭菌）以及药品贮存和使用条件。在制定改进措施时，可考虑更换或修改组件或材料，减少或消除材料或部件中特定的化学物质，以及改进成型、加工、清洁或灭菌条件等；

e) 当采取改进措施后，仍有一项或多项生物学试验无法获得理想结果时，应重点关注所有可能影响患者安全的因素，包括给药剂量、频次、给药途径和持续时间，以及相关阈值的应用。采用对患者安全和药品质量风险/受益的影响来进行科学合理的评估。

4 生物学评价数据的解释和结论

应由具有相应理论知识和实践经验的专家进行评价数据的解释并形成结论，包括但不限于：a) 所包装的药品及药包材的使用、贮存等基本信息和使用情况的描述；b) 药包材生物学评价的策略和计划的内容；c) 材料表征的充分性；d) 选择和/或豁免试验的说明；e) 已有数据和试验结果的解释，生物学试验出现

265 异常结果的原因分析; f) 完成生物学评价所需的其他数据; g) 毒理学风险评估;
266 h) 药包材生物学评价的结论。

起草单位: 山东省医疗器械和药包材检验研究院 联系电话: 0531-82682901

指导原则正文参与单位: 中国食品药品检定研究院药用辅料和包装材料检定所、
深圳市药品检验研究院、苏州百特医疗用品有限公司

附 1-附 12 参与单位: 江苏省医疗器械检验所、深圳市药品检验研究院(深圳市医疗器械检测中心)、中国食品药品检定研究院安全评价研究所、北京市药品包装材料检验所、四川省药品检验研究院(四川省医疗器械检测中心)、昭衍(苏州)新药研究中心有限公司、成都华西海圻医药科技有限公司。

附 1：药包材细胞毒性试验方法

本法系将供试品或供试品溶液接触细胞，通过对细胞形态、增殖和抑制影响的观察，评价供试品对体外细胞的毒性作用。

试验用细胞 推荐使用小鼠成纤维细胞 L-929。试验时采用传代 48~72 小时生长旺盛的细胞。

试验前的准备 与样品及细胞接触的所有器具均需无菌。必要时可采用湿热灭菌，如 115℃保持 30 分钟；干热灭菌，如 250℃保持 30 分钟或用 180℃保持 2 小时。

供试液的制备 取供试品，按照本指导原则中生物学试验的要求制备供试品溶液。

第一法 相对增殖度法

阴性对照液制备 为不加供试品的细胞培养液。

阳性对照液制备 取生物毒性阳性参比物质，照供试液制备项下的规定进行，也可使用 6.3%苯酚的细胞培养液。

试验方法 取 33 个培养瓶，分别加入 4×10^4 个/mL 浓度细胞悬液 1mL，细胞培养液 4mL，置 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ， $5\% \pm 1\% \text{CO}_2$ 的条件下培养 24 小时。培养 24 小时后弃去原培养液。

阴性对照组：取 13 个培养瓶加入 5mL 阴性对照液；

阳性对照组：取 10 个培养瓶加入 5mL 阳性对照液。

试验组：取 10 个培养瓶加入 5mL 含 50%供试品溶液的细胞培养液，置 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ， $5\% \pm 1\% \text{CO}_2$ 的条件下继续培养 7 天。

细胞形态学观察和计数：在更换细胞培养液的当天，取 3 瓶阴性对照组，并在更换后第 2、4、7 天，每组各取 3 瓶进行细胞形态观察和细胞计数。

毒性评定 细胞形态分析标准按表 1 规定。细胞相对增殖度分级标准按表 2 规定。

表 1 细胞形态分析表

反应程度	细胞形态
无毒	细胞形态正常，贴壁生长良好，细胞呈棱形或不规则三角形
轻微毒	细胞贴壁生长好，但可见少数细胞圆缩，偶见悬浮死细胞
中度毒	细胞贴壁生长不佳，细胞圆缩较多，达 1/3 以上，见悬浮死细胞
重度毒	细胞基本不贴壁，90%以上呈悬浮死细胞

表 2 细胞相对增殖度分级表

分级	相对增殖度)(%)
0	≥ 100
1	75~99
2	50~74
3	25~49
4	1~24

5

0

根据各组细胞浓度按下式计算细胞相对增殖度 (RGR)。

$$RGR = \frac{\text{供试品组 (或阳性对照组) 细胞浓度平均值}}{\text{阴性对照组细胞浓度平均值}} \times 100\%$$

结果评价 试验组相对增殖度 (以第 7 天的细胞浓度计算) 为 0 级或 1 级判为合格。试验组相对增殖度为 2 级, 应结合形态综合评价, 轻微毒或无毒的判为合格。试验组相对增殖度为 3~5 级判为不合格。

第二法 琼脂扩散法

本法适用于弹性体细胞毒性的测定。当聚合物样品中可滤取的化学物质扩散时, 琼脂层可起到隔垫的作用保护细胞免受机械损伤。材料中的提取物将通过一张滤纸 (表面积不小于 100mm²) 被进行试验。

阴性对照制备 取无生物毒性参比物质, 例如高密度聚乙烯, 按照供试液制备项下的规定进行。

阳性对照制备 取生物毒性阳性参比物质, 例如二乙基二硫代氨基甲酸锌的聚氨酯 (ZDEC), 按照供试液制备项下的规定进行。可采用 10%二甲基亚砷 (DMSO) 溶液, 附着到生物惰性吸收性 (例如超细硼硅玻璃纤维滤纸) 的基质上。

试验方法 取细胞悬浮液 (1×10⁵ 个/mL) 7mL, 均匀分散至直径 60mm 的培养皿中。置于含 5%±1% CO₂ 气体的细胞培养箱中培养 24 小时至近汇合单层细胞, 弃去培养皿中培养基, 将溶化琼脂冷却至 48℃左右与含 20%血清的 2 倍新鲜哺乳动物细胞培养基混合, 使琼脂最终质量浓度不大于 2%, 在每只培养皿内加入新制备的含琼脂培养基 (要足够薄以利于可沥滤物的扩散)。

含琼脂培养基凝固后, 可用适当的染色方法染色。将供试品、阴性对照、阳性对照小心地放在培养皿的固化琼脂层表面。

每个供试品、阴性对照、阳性对照试样间尽量保持合适的距离并远离培养皿壁, 每一培养皿中放置不超过 3 个试样, 每个试样至少设置 2 个平行。置 37℃±1℃, 5%±1%CO₂ 的细胞培养箱中至少培养 24 小时±2 小时。用显微镜观察每个供试品、阴性对照、阳性对照试样反应区域。用活体染料, 如中性红可有助于检测细胞毒性。

结果评价 按表 3 进行细胞毒性评价和分级。如阴性对照为 0 级 (无毒)、阳性对照不小于 3 级 (中度毒), 则细胞培养试验系统有效。

表 3 琼脂扩散试验的毒性分级

分级	毒性	毒性区域的描述
0	无毒	试样周围和试样下面无可见的毒性区域
1	轻微毒	试样下面有一些退化或畸变的细胞
2	轻度毒	毒性区域不超出试样边缘 0.45cm

3	中度毒	毒性区域超出试样边缘 0.45-1.0cm
4	重度毒	毒性区域超出试样边缘大于 1.0cm

供试品和/或供试品溶液细胞毒性分级不大于 2 级（轻度毒）时，则判为合格。

第三法 直接接触法

供试品制备 采用供试品的平整部分，表面积不小于 100mm²。

阴性对照制备 取高密度聚乙烯或无生物毒性参比物质，照供试液制备项下的规定进行。

阳性对照制备 取生物毒性阳性参比物质，照供试液制备项下的规定进行。

试验方法 取生长旺盛的细胞悬浮液（ 1×10^5 个/mL）2mL，置直径 35mm 的平皿中培养单层细胞。置于细胞培养箱中培养 24 小时至近汇合单层细胞，吸去培养基，替换为 0.8mL 的新鲜培养基。

在每个培养皿中单独放置 1 个供试品、阳性对照或阴性对照，每个试样至少设置 2 个平行。将所有的培养物置 $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 含 $5\% \pm 1\% \text{CO}_2$ 的细胞培养箱中至少培养 24 小时，培养箱宜保持适当的湿度。显微镜下观察每个供试品、阴性对照、阳性对照周围，必要时应进行染色。

结果评价 按照琼脂扩散法结果评价项下的规定进行。若样品不超过 2 级（轻度毒），则样品判为合格。若试验系统无效需重复试验过程。

第四法 浸提法

阴性对照制备 取高密度聚乙烯或无生物毒性参比物质，照供试液制备项下的规定进行。

阳性对照制备 取生物毒性阳性参比物质，照供试液制备项下的规定进行。

试验方法 取生长旺盛的细胞悬浮液（ 1×10^5 个/mL）2mL，置直径 35mm 的平皿中培养单层细胞。培养不少于 24 小时至细胞至少达到 80% 近汇合后，吸去培养基，替换为供试品溶液、阴性对照液或阳性对照液。含血清培养基提取液和不含血清培养基提取液无需稀释，每个试样至少设置 2 个平行。0.9% 氯化钠注射液为介质的提取液用含血清的细胞培养基稀释至提取液浓度为 25%，每个试样至少设置 2 个平行。所有的培养物在 $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ ，含 $5\% \pm 1\% \text{CO}_2$ 的培养箱中培养 48 小时。48 小时后，在显微镜下观察培养物，如有必要，进行染色。

结果评价 按表 4 进行毒性评价和分级。若试验系统不成立，重复试验。供试品不超过 2 级（轻度毒），则判为合格。如需进行剂量-反应程度评价，可通过定量稀释样品提取液，重复试验。

表 4 浸提法毒性分级

分级	毒性	毒性区域的描述
0	无毒	胞内颗粒明显，无细胞溶解
1	极轻微	圆缩、贴壁不佳及无胞内颗粒的细胞不超过 20%，偶

		见悬浮死细胞
2	轻微毒	圆缩细胞及胞内颗粒溶解的细胞不超过 50%，无严重的细胞溶解现象，细胞间无较大空隙
3	中度毒	圆缩或溶解的细胞不超过 70%
4	严重毒	几乎所有细胞坏死

附 2：药包材皮肤致敏试验方法

本法系将供试品溶液与豚鼠皮肤接触，在规定时间内观察豚鼠皮肤的红斑和水肿反应，以判定供试品在试验条件下使豚鼠产生皮肤致敏反应的一种方法。

试验用动物 使用健康、初成年的 Hartley 白豚鼠作为皮肤致敏实验动物，试验开始时体重应为 300g~500g，雌（未孕）雄不限。对于一种提取介质，供试品组 10 只动物，阴性对照组 5 只动物；复试时供试品组 20 只动物，阴性对照组 10 只动物。试验开始之前剃除豚鼠背部 4cm×6cm 区域毛发。

供试品溶液的制备 取供试品，按照本指导原则中生物学试验的要求制备供试品溶液。

阴性对照液的制备 采用供试品溶液制备同批号的提取溶剂（不含供试品），以相同的方式制备作为阴性对照液。供试品溶液和阴性对照液应在制备后 24 小时内使用，在试验前应平衡至室温并确保可提取物充分混匀。

试验方法（豚鼠最大剂量法）

（1）皮内诱导：按图 1 所示（A、B 和 C），在每只动物去毛的肩胛骨内侧部位成对皮内注射 0.1mL。

- 部位 A：注射弗氏完全佐剂与提取溶剂以 1:1（体积比）比例混合的稳定乳化剂。
- 部位 B：注射供试品溶液；对照组动物仅注射阴性对照液。
- 部位 C：供试品溶液以 1:1 的体积比例与弗氏完全佐剂和提取溶剂配制成的乳化剂混合后进行皮内注射；对照组注射阴性对照液与弗氏完全佐剂以 1:1 的体积比混合的稳定乳化剂。

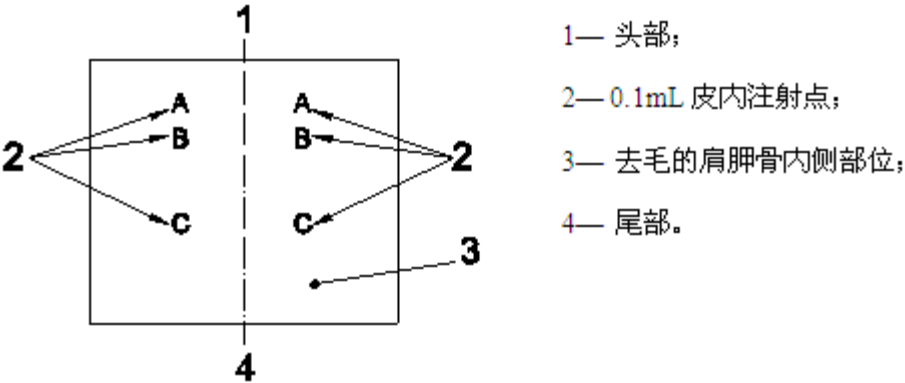


图 1 皮内注射点部位

(2) 局部诱导：皮内诱导后 (7 ± 1) 天，在注射部位再次剃毛，将 $2\text{cm}\times 4\text{cm}$ 的敷贴片（滤纸或吸水性纱布块）置于供试品溶液或阴性对照液中浸透，局部贴敷于动物剃毛区，覆盖诱导注射点。在局部敷贴应用前 (24 ± 2) 小时，如皮内诱导阶段部位 B 未产生刺激反应，试验区用 10% 十二烷基硫酸钠进行预处理，按摩导入皮肤。用封闭式包扎带固定敷贴片，并于 (48 ± 2) 小时后除去包扎带和敷贴片。对照组动物使用阴性对照液同法操作。

(3) 激发：局部诱导后 (14 ± 1) 天，在豚鼠左右腹侧未试验部位剃毛，将 $2\text{cm}\times 2\text{cm}$ 的敷贴片置于供试品溶液或阴性对照液中浸透，局部贴敷于动物剃毛区。用封闭式包扎带固定，并于 (24 ± 2) 小时后除去包扎带和敷贴片。

动物观察 除去敷贴片后 (24 ± 2) 小时和 (48 ± 2) 小时观察供试品组和对照组动物激发部位的红斑和水肿，按表 1 给出的 Magnusson 和 Kligman 分级标准评级。

表 1 Magnusson 和 Kligman 分级

红斑形成	分级
无红斑	0
散发性或斑点状红斑	1
中度融合红斑	2
重度红斑和/或水肿	3

结果判定 对照组动物分级小于 1，而供试品组分级大于等于 1 时提示致敏。如对照组动物分级大于等于 1 时，供试品组动物反应超过对照组中最严重的反应则认为致敏。如为疑似反应，或供试品组出现反应的动物数量多于对照组，但反应强度并不超过对照组时，可在首次激发后 1 周~2 周进行再次激发，以明确反应。所用方法与首次激发相同，采用动物未试验的一侧部位。将出现致敏反应的动物数除以该组试验动物数，求得致敏反应率(%), 按表 2 致敏反应率分级标准评定致敏反应发生程度。

表 2 致敏反应率分级

致敏率(%)	分级	致敏性
0	0	无致敏性
<10	1	极轻微
10~30	2	轻微
31~60	3	中度
61~80	4	强烈
81~100	5	极强

注：当 20 只动物/组时，致敏率应为 5% 的倍数。

120

121 为了确保试验的再现性和敏感性，应定期进行阳性对照试验。巯基苯并噻唑、己基肉桂
 122 醛和苯佐卡因是已知的致敏剂，也可采用中度致敏剂（如甲醛）和强致敏剂（如二硝基氯苯，
 123 DNCB）。至少每 6 个月采用 10 只动物进行阳性对照试验；时间间隔小于 6 个月时，至少采
 124 用 5 只动物。

附 3：药包材皮内反应试验方法

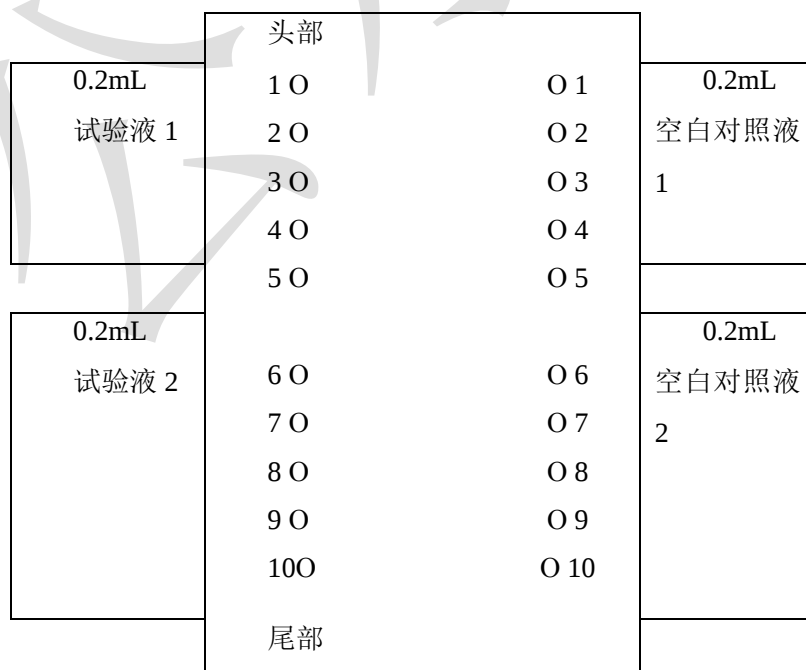
125 本法系将一定量的供试品溶液注入兔皮内，在规定时间内观察皮内注射部位红斑和水
 126 肿反应，以判定供试品是否具有刺激性的一种方法。

127 **试验用动物** 选择健康、初成年的白兔，同一品系，性别不限，雌性动物应未育并无孕，
 128 体重应不低于 2kg，无任何皮肤疾病或损伤，未做过任何试验。初试用兔 3 只，复试用兔 3
 129 只。试验前至少 4 小时在兔脊柱两侧各剪剃 5cm×15cm 区域兔毛，作为试验和观察部位，除
 130 毛过程中应避免机械刺激或损伤皮肤。

131 **供试品溶液的制备** 取供试品，按照本指导原则中生物学试验的要求制备供试品溶液。

132 **空白对照液** 采用供试品溶液制备同批号的提取溶剂（不含供试品），以相同的方式制
 133 备作为空白对照液。供试品溶液和空白对照液应在制备后 24 小时内使用，注射前溶液应平
 134 衡至室温，剧烈振荡，确保可提取物充分混匀。

135 **试验方法** 用 75%乙醇轻轻擦拭家兔去毛区，晾干后进行皮内注射。在每只兔脊椎一
 136 侧去毛区的 5 个点，皮内注射 0.2mL 供试品溶液；另一侧的 5 个点，皮内注射相同提取介
 137 质的空白对照液 0.2mL（见图 1 示例）。



138

139

图 1 注射点示例

注射后立即观察注射点即时反应，在注射后（24±2）小时、（48±2）小时、（72±2）小时观察每只动物注射局部及其周围皮肤的红斑和水肿反应，按照表 1 进行反应记分，计算每只动物每一评分时间点的红斑和水肿的平均记分。

表 1 皮肤反应记分标准

红斑和焦痂形成	记分	水肿形成	记分
无红斑	0	无水肿	0
极轻微红斑（勉强可见）	1	极轻微水肿（勉强可见）	1
清晰红斑	2	清晰水肿（肿起，轮廓清楚）	2
中度红斑	3	中度水肿（肿起约 1mm）	3
重度红斑（紫红色至焦痂形成）	4	重度水肿（肿起超过 1mm，并超出接触区）	4

结果判断 在（72±2）小时评分后，分别将每只动物试验样品或空白对照的（24±2）h、（48±2）h 和（72±2）h 的全部红斑与水肿记分相加，再除以 15[3（记分时间点）×5（试验样品或空白对照注射点）]，计算出每只动物试验样品或空白对照的记分。3 只动物记分相加后除以 3 得出每一试验样品和相应空白对照的总平均记分。试验样品记分减去空白对照记分可得出试验样品最终记分。如试验样品最终记分不大于 1.0，即认为供试品对接触部位无刺激性。在任何观察期，如供试品平均反应疑似大于对照反应，应另取 3 只家兔复试，如供试品平均记分与空白对照平均记分之差大于 1.0，即认为供试品对接触部位无刺激性。

附 4：药包材皮肤刺激试验方法

本法系将供试品溶液与动物皮肤在规定时间内接触，通过动物皮肤的局部反应情况来评价供试品对皮肤的原发性刺激作用。

试验用动物 选择健康、初成年的白兔，同一品系，性别不限，雌性动物应未育并无孕，体重应不低于 2kg，每组 3 只。试验前至少 4h 彻底除去家兔被毛，脊柱两侧各选 3cm×3cm 面积的去毛区，间距 10cm，除毛过程中应避免机械刺激或损伤皮肤。

供试品溶液的制备 取供试品，按照本指导原则中生物学试验的要求制备供试品溶液。

空白对照液 采用供试品溶液制备同批号的提取溶剂（不含供试品），以相同的方式制备作为空白对照液。供试品溶液和空白对照液应在制备后 24 小时内使用，在试验前应平衡至室温并确保可提取物充分混匀。

试验方法 用 75%乙醇轻轻擦拭家兔去毛区，晾干后用 2.5cm×2.5cm 滤纸块浸泡于供试品溶液中至饱和，贴敷于试验部位（见图 1 示例）。贴敷后，立即用 3cm×3cm 纱布块覆盖，最外层用胶布固定。



图 1 接触点排列

贴敷固定 24 小时后，除去敷贴物，用温水清洁试验部位。在除去贴敷物 (1 ± 0.1) 小时、 (24 ± 2) 小时、 (48 ± 2) 小时、 (72 ± 2) 小时对试验部位进行观察后记分。应注意由于皮肤温度的改变或者皮肤破损造成的感染所引起的红斑和水肿与供试品所引起的刺激反应相区别。按照下表（表 1）观察并记录每只动物试验部位红斑和水肿反应记分，计算每只动物每一评分时间点的红斑和水肿的平均记分。

表 1 皮肤反应记分标准

红斑和焦痂形成	记分	水肿形成	记分
无红斑	0	无水肿	0
极轻微的红斑（勉强可见）	1	极轻微水肿（勉强可见）	1
清晰的红斑（淡红色）	2	轻度水肿（边缘明显高出周围皮面）	2
中等到严重的红斑（鲜红色，界限分明）	3	中等水肿（水肿区高出周围皮面约 1mm）	3
极严重的红斑（紫红色）至焦痂形成	4	严重水肿（水肿高出周围皮面 1mm 以上，面积超出斑贴区）	4

结果判定 在 (72 ± 2) 小时评分后，分别将每只动物试验部位 (24 ± 2) 小时、 (48 ± 2) 小时和 (72 ± 2) 小时的全部红斑与水肿记分相加，再除以 6（即 2 个试验部位 $\times$ 3 个时间点），计算出每只动物试验部位的平均记分；同法计算每只动物对照部位的平均记分。试验部位的平均记分减去对照部位的平均记分即为每只动物原发性刺激记分。将各受试动物的原发性刺激记分之和除以动物总数得出原发性刺激指数（PII），按表 2 进行皮肤反应评级。

表 2 皮肤反应分级标准

反应分级	原发性刺激指数（PII）
无	0.0~0.4

轻微	0.5~1.9
中度	2.0~4.9
重度	5.0~8.0

附 5：药包材口腔黏膜刺激试验方法

本法系将一定量的供试品溶液置入金黄地鼠颊囊处，通过观察接触部位的口腔黏膜及其周围组织反应情况，以评价供试品在试验条件下对口腔的刺激作用。

试验用动物 检疫合格初成年的金黄色地鼠，同一品系，雌雄不限，雌性动物应未育并无孕，试验前检查动物颊囊表面有无充血、肿胀、糜烂以及溃疡等情况，若存在，应淘汰，试验时 3 只动物入组进行试验。

供试品溶液的制备 按照本指导原则中生物学试验的要求制备供试品溶液。

对照液 提取溶剂（不含有供试品）按照制备供试品溶液相同的提取条件制备作为对照液。供试品溶液和对照液应在制备后 24 小时内使用，注射前溶液应平衡至室温并确保可提取物充分混匀。

试验方法 用生理盐水冲洗颊囊后检查动物颊囊表面有无充血、肿胀、糜烂以及溃疡等情况，如需要可对动物进行麻醉。按表 1 进行记分。试验时用直径约 10mm 棉球浸透供试品溶液，放入动物的一侧颊囊内，共 4 次，每次接触时间不少于 5 分钟，每次间隔(1±0.1)小时，对侧颊囊同法接触对照液。

结果判断 每次试验操作前检查动物颊囊黏膜表面情况，按表 1 进行记分。末次接触（24±2）小时后，肉眼观察供试品溶液放置部位黏膜情况，如需要可对动物进行麻醉。按表 1 进行记分，每一观察记分相加后再除以观察总数得出每只动物平均记分（首次接触前的初始观察结果不包括在平均记分中），并记录观察的红斑和或焦痂，有助于组织学评价。

表 1 口腔反应记分系统

反应	记分
红斑和焦痂形成	
无红斑	0
极轻微红斑（勉强可见）	1
清晰红斑	2
中度红斑	3
重度红斑（紫红色）至干扰红斑分级的焦痂形成	4

注：记录并报告组织的其他异常情况。

肉眼大体观察并记分后超剂量麻醉或其他无痛方法处死动物，取接触部位的颊囊组织，放入 10%福尔马林固定液中固定，石蜡包埋，切片后按照表 2 口腔组织反应显微镜检查记分系统进行组织病理学检查并记分。对照侧颊囊显微镜评价总分大于 9 时，需另取 3 只动物

199 进行复试。

200 表 2 口腔组织反应显微镜检查记分系统

反应	记分
1.上皮	
正常，完好无损	0
细胞变性或变扁平	1
组织变形	2
局部糜烂	3
广泛糜烂	4
2.白细胞浸润（每个高倍视野）	
无	0
极少（少于 25）	1
轻度（26~50）	2
中度（51~100）	3
重度（大于 100）	4
3.血管充血	
无	0
极轻	1
轻度	2
中度	3
重度伴血管破裂	4
4.水肿：	
无	0
极轻	1
轻度	2
中度	3
重度	4

201 试验组动物显微镜评价记分相加后再除以观察总数得出试验组平均记分。对照组同法
 202 计算，试验组平均记分减去对照组平均记分得出刺激指数，刺激指数判定等级见表 3。

203 表 3 刺激指数

平均记分	反应程度
0	无
1~4	极轻
5~8	轻度
9~11	中度
12~16	重度

204

附 6：药包材眼刺激试验方法

205 本法系将一定量的供试品溶液与动物眼部接触，在规定时间内通过观察动物眼部刺激反
206 应，以判定供试品是否具有眼刺激性的一种方法。

207 **试验用动物** 推荐使用健康、初成年且未做过眼刺激试验的白兔，体重为(2~3) kg，同
208 一品系，雌（未孕）雄不限。每组 3 只。试验前 24 小时内检查每只兔的双眼是否有异常现
209 象，如发现异常应淘汰该兔。

210 **供试品溶液的制备** 取供试品，按照本指导原则中生物学试验的要求制备供试品溶液。

211 **空白对照液的制备** 采用供试品溶液制备同批号的提取溶剂（不含供试品），以相同的方
212 式制备作为空白对照液。供试品溶液和空白对照液应在制备后 24 小时内使用，试验前应平
213 衡至室温并确保可提取物充分混匀。

214 **试验方法** 轻轻拉开下眼睑使之离开眼球形成一小窝，滴入约 0.1mL 空白溶液，合拢眼
215 睑 10 秒钟；在另一只眼内滴入供试品溶液 0.1mL，合拢眼睑 10 秒钟。

216 **动物观察** 分别在滴注后(1±0.1)小时、(24±2)小时、(48±2)小时和(72±2)小时，可采
217 用荧光素染色，并使用裂隙灯、检眼镜等辅助手段检查每只动物的双眼。按表 1 规定的眼损
218 伤记分系统对观察到的反应记分并记录。

219 表 1 眼损伤记分系统

反 应	记分
1. 角膜	
浑浊程度（最致密区域）：	
透明	0
云翳或弥散混浊区，虹膜清晰可见	1 ^a
易识别的半透明区，虹膜清晰可见	2 ^a
乳白色区，看不见虹膜，勉强可见瞳孔	3 ^a
浑浊，看不见虹膜	4 ^a
角膜受累范围	
大于 0，小于或等于 1/4	0
大于 1/4，小于 1/2	1

大于 1/2, 小于 3/4	2
大于 3/4 直至整个角膜区域	3
2. 虹膜	
正常	0
超出正常皱襞, 充血水肿, 角膜缘充血(其中一种或全部), 仍有对光反应(反应迟	1 ^a
无对光反射, 出血性严重结构破坏(其中一种或全部)	2 ^a
3. 结膜	
充血(累及睑结膜和球结膜, 不包括角膜和虹膜)	
血管正常	0
血管明显充血	1
弥散性充血, 呈深红色, 血管纹理不清	2 ^a
弥散性充血, 呈紫红色	3 ^a
水肿	
无水肿	0
轻微水肿(包括瞬膜)	1
明显水肿伴部分睑外翻	2 ^a
眼睑水肿使眼呈半闭合状	3 ^a
眼睑水肿使眼呈半闭合乃至全闭合状	4 ^a
分泌物	
无分泌物	0
超过正常分泌量(不包括正常动物眼内眦少量分泌物)	1
分泌物浸湿眼睑及眼睑邻近睫毛	2
分泌物浸湿眼睑、睫毛和眼周围区域	3

^a 阳性结果

220

221 **结果评价** 如果 3 只动物试验眼均无阳性结果, 即认为该供试品无眼刺激性, 如果有 1

222 只以上动物试验眼在任何观察阶段呈现阳性结果(表 1 中有脚注的记分), 即认为该供试品

223 具有眼刺激性。如 3 只动物试验眼中仅有 1 只呈疑似反应, 则另取 3 只动物重复试验, 如果

224 任一复试动物呈现阳性结果, 即认为该供试品具有眼刺激性。

225

226 附 7: 药包材溶血试验方法

227 本法系将供试品与血液接触, 通过测定红细胞释放的血红蛋白量, 以检测供试品体外溶

228 血程度的一种方法。

229 **稀释兔血制备** 采集健康兔新鲜血液, 制备成新鲜抗凝兔血。常见抗凝剂有 3.2%枸橼酸

230 钠, 与血液的体积比为 1:9; 或 2%草酸钾, 与血液的体积比为 1:20。取新鲜抗凝兔血 8mL,

231 加入 0.9%氯化钠注射液 10mL 稀释。

232 **提取溶剂** 0.9%氯化钠注射液。

供试品制备 称取 3 份供试品，每份 5g，切成小块置于试管中，保证供试品与提取溶剂充分接触。由于完整表面与切割表面可能存在潜在的提取性能差异，必要时可保持供试品的完整性。每支试管加入 0.9%氯化钠注射液 10mL。

阴性对照 不加供试品的 0.9%氯化钠注射液 10mL，平行制备 3 管。

阳性对照 纯化水 10mL，平行制备 3 管。

试验方法 全部试管置于 37℃±1℃恒温水浴中孵育 30 分钟后，每支试管加入 0.2mL 稀释兔血轻轻混匀，置 37℃±1℃水浴中继续孵育 60 分钟。倒出管内液体离心 5 分钟（800g）。吸取上清液移入比色皿内使用分光光度计或移入酶标板内采用酶标仪，按照紫外-可见分光光度法（通则 0401），于 545nm 波长处测定吸光度。

结果计算 供试品组和对照组吸光度均取 3 支管的平均值。阴性对照管的吸光度应不大于 0.03，阳性对照管的吸光度应为 0.8±0.3，否则重新实验。溶血率按下式计算：

$$\text{溶血率 (\%)} = \frac{\text{供试品组吸光度} - \text{阴性对照组吸光度}}{\text{阳性对照组吸光度} - \text{阴性对照组吸光度}} \times 100$$

结果判定 溶血率应小于 5%。

附 8：药包材急性全身毒性试验方法

本法系将一定剂量的供试品溶液注入小鼠体内，在规定时间内观察小鼠有无毒性反应和死亡情况，以判定供试品是否具有急性全身毒性的一种方法。

试验用小鼠 试验用小鼠应健康合格。须在同一饲养条件下饲养，同一来源，同一品种，性别不限，体重 17~23g。雌性动物应未育并无孕。做过本试验的小鼠不得重复使用。将小鼠随机分为试验和对照两组，每组 5 只。复试时每组取 18~19g 的小鼠 10 只。

供试品溶液的制备 取供试品，按照本指导原则中生物学试验的要求制备供试品溶液。

对照液 浸提介质（不含有供试品）以相同的方式制备作为对照液。

供试品溶液和对照液应在制备后 24 小时内使用，注射前溶液应平衡至室温，并确保可浸提物充分混匀。

试验方法 按照表 1 规定各组 5 只小鼠分别注射供试品溶液或对照液，缓慢注射。PEG400 供试品溶液及介质对照液在注射前应使用 0.9%氯化钠注射液以 4.1 倍稀释至终浓度 200mg/ml 后注射。注射后观察小鼠即时反应，于 4 小时、24 小时、48 小时、72 小时观察和记录试验组和对照组小鼠的一般状态、毒性表现和死亡小鼠数，并在 72 小时称量小鼠体重。小鼠反应观察判断按表 2 进行。

表 1 注射程序

供试品溶液或对照液	剂量	注射途径
0.9%氯化钠注射液	50ml/kg	IV
乙醇- 0.9%氯化钠注射液（1:20）	50 ml/kg	IV

PEG 400	10 g/kg	IP
新鲜精制植物油（如棉籽油等）	50 ml/kg	IP

262 注：IV. 静脉注射；IP. 腹腔注射。

263 表 2 注射后小鼠反应观察指标

程度	症状
无	注射后未见毒性症状
轻	注射后有轻微症状但无运动减少，呼吸困难或腹部刺激症状
中	出现明显的腹部刺激症状，呼吸困难，运动减少，眼睑下垂，腹泻，体重下降，通常下降至 15~17g
重	衰竭，发绀，震颤，严重腹部刺激症状，眼睑下垂，呼吸困难，体重急剧下降，通常低于 15g
死亡	注射后死亡

264

265 **结果判定** 如果观察期内供试品组小鼠的毒性反应不大于对照组小鼠，则判定供试品合格。如果供试品组小鼠有 2 只或 2 只以上出现中度毒性症状或死亡，或有 3 只或 3 只以上小鼠体重下降大于 2g，则供试品不合格。如任何一供试品组小鼠显示有轻微的毒性反应，并且不超过 1 只小鼠显示有中度毒性反应的大体症状或死亡，则另取 10 只小鼠进行复试。在 72 小时观察期内，供试品组小鼠的反应不大于对照组小鼠，判定供试品合格。

270 附 9：药包材细菌回复突变试验方法

271 本法系在有和无代谢活化系统的条件下，通过观察一定量的供试品溶液诱导组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌株和色氨酸缺陷型的大肠杆菌发生回复突变的情况，以评价供试品潜在的致突变性。

274 **试验用菌株** 采用 5 种鼠伤寒沙门氏菌突变型菌株进行试验，菌株特性鉴定需符合要求，推荐的菌株组合为：

- 276 a) 组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌株 TA97 或 TA1537 或 TA97a；
- 277 b) 组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌株 TA98；
- 278 c) 组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌株 TA100；
- 279 d) 组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌株 TA102，或大肠杆菌 WP2 uvrA，或 WP2 uvrA(pKM101)；
- 280 e) 组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌株 TA1535。

282 **供试品溶液的制备** 取供试品，按照本指导原则中生物学试验的要求制备供试品溶液，还可选择与试验体系相容的其他提取溶剂，如二甲基亚砜（DMSO）等。

284 **阴性对照液的制备** 采用供试品溶液制备同批号的提取溶剂（不含供试品），以相同的方

式制备作为阴性对照液。常用的阴性对照物包括水（或 0.9%氯化钠注射液）、含血清培养基、DMSO 等。通常 DMSO 在培养液中的终浓度不应超过 1.0%，水（或 0.9%氯化钠注射液）不应超过 10%。供试品溶液和阴性对照液应在制备后 24 小时内使用，在试验前应平衡至室温，并确保充分混匀。

阳性对照 按表 1 和表 2 为试验所用阳性对照的举例，亦可使用其他具有菌株特异性的已知阳性对照物。当使用 2-氨基蒽作为有代谢活化系统的阳性对照时，2-氨基蒽不能作为所有菌株的唯一阳性对照，还应使用其他阳性对照，如苯并(a)蒽或 7,12-二甲基苯并[a]蒽等。阳性对照应现用现配。

表 1 Ames 试验阳性对照举例（有代谢活化系统）

化学物	CAS No.
9,10-二甲基噁或	781-43-1
7, 12-二甲基苯并[a]蒽或	57-97-6
刚果红 (用于还原代谢活化法)或	573-58-0
苯并(a)蒽或	50-32-8
环磷酸胺(一水)或	50-18-0, 6055-19-2
2-氨基蒽	613-13-8

表 2 Ames 试验阳性对照举例（无代谢活化系统）

化学物	CAS No.	菌株
叠氮化钠	26628-22-8	TA1535 和 TA100
2-硝基苄	607-57-8	TA98
9-氨基吡啶或 ICR191	90-45-9 或 17070-45-0	TA1537,TA97 和 TA97a
过氧化氢异丙烯	80-15-9	TA102
丝裂霉素 C	50-07-7	WP2uvrA 和 TA102
N-乙基-N-硝基-N-亚硝基胍或	4245-77-6 或	
N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍或	70-25-7 或	WP2, WP2 uvrA, 和 WP2 uvrA (pkM101)
4 硝基喹啉 1-氧化物	56-57-5	
呋喃基呋喃酰胺 AF2	3688-53-7	WP2 uvrA （含质粒的菌株）

试验方法 在试验中应同时包括阴性对照和阳性对照，且代谢活化和非代谢活化两种测试过程应同时进行。其中，代谢活化系统是经过酶诱导剂处理的肝脏所提取的带有辅助因子和微粒体部分的测试系统。

供试品溶液的细菌毒性表现为回变菌落数量减少，微菌落变大，背景菌苔变薄、稀疏或减少。按表 3 对细菌回复突变试验中背景菌苔进行分级。对于背景菌苔正常，无细菌毒性的

供试液，可以使用 100%浓度的供试品溶液进行试验，不需要梯度稀释。如果 100%浓度的供试品溶液出现细菌毒性或显示出明显的沉淀，以 100%浓度的供试品溶液作为最高浓度组梯度稀释不少于 5 个浓度，浓度范围包括细菌毒性从最大到小或无细菌毒性。

表 3 细菌回复突变试验背景菌苔分级标准

分级	类型	特征
1	正常	健康的微小菌落
2	轻度减少	与空白对照相比，背景菌苔明显变薄，微菌落的大小可能略有增加
3	中度减少	与空白对照相比，背景菌苔的显著变薄导致微菌落的大小显著增加
4	重度减少	与空白对照相比，背景菌苔的极度稀疏导致微菌落的大小增加，从而使背景菌苔以孤立菌落的形式肉眼可见。
5	无	平板中大于等于 90%的区域完全缺乏任何背景菌苔
6	被样品颗粒覆盖	由于试验样品颗粒无法准确评价背景菌苔
7	无干扰性沉淀	在平板上有肉眼可见的沉淀物，但沉淀物颗粒总数小于或等于回变菌落数的 10%
8	有干扰性沉淀	在平板上有肉眼可见的沉淀物，但沉淀物颗粒总数大于回变菌落数的 10%

制备试验菌液：将菌株接种于含有 5mL 营养肉汤培养基的无菌试管中，在 (37±1)℃、115r/min 条件下振荡培养 (10-12) 小时至对数增长期，活菌数不少于 1×10⁹ 个/mL。

方法一平板掺入法 融化顶层培养基分装于无菌小试管，每管 2 mL，在 45℃ 水浴中保温。供试品组每管加入 0.1 mL 供试品溶液，0.1mL 试验菌液（至少含有 10⁸ 个活细胞），其中有代谢活化系统组每管加入 0.5 mL 代谢活化系统，无代谢活化系统组每管加入 0.5 mL 磷酸盐缓冲液，每组 3 管，再混匀，迅速将每管溶液分别倒在底层培养基表面，转动平板使顶层培养基均匀分布在底层上，平放固化。阴性对照组分别加入 0.1 mL 阴性对照液，0.1mL 试验菌液（至少含有 10⁸ 个活细胞），其中有代谢活化系统组每管加入 0.5 mL 代谢活化系统，无代谢活化系统组每管加入 0.5 mL 磷酸盐缓冲液；阳性对照组分别加入表 1 和表 2 列出的阳性物质 0.1 mL，0.1mL 试验菌液（至少含有 10⁸ 个活细胞），有代谢活化系统组每管加入 0.5 mL 代谢活化系统，无代谢活化系统组每管加入 0.5 mL 磷酸盐缓冲液，其他步骤均同供试品组。全部平板于 37℃ 培养箱中倒置培养，48 小时-72 小时后观察每个平板中回变菌落情况。

方法二预孵育法 融化顶层培养基分装于无菌小试管，每管 2 mL，在 45℃ 水浴中保温。将 0.5mL 供试品溶液或阴性对照或阳性对照与 0.1mL 试验菌液（至少含有 10⁸ 个活细胞）、0.5mL 代谢活化系统或磷酸盐缓冲液搅拌均匀，在 37℃ 下预孵育不少于 20 分钟，每组 3 管，

然后与顶层培养基混合并倒在底层培养基表面，转动平板使顶层培养基均匀分布在底层上，平放固化。全部平板于 37℃ 培养箱中倒置培养，48 小时后观察每个平板中回变菌落情况。

结果判断 计算每个平板中回变菌落的数量、平均值和标准偏差。阴性对照组回变菌落数和阳性对照组回变菌落数应在历史对照数据范围内，阳性对照组回变菌落数应至少为阴性对照的 3 倍，否则对不符合的菌株应重新试验。如供试品组的回变菌落数出现有统计学意义的剂量反应性增长或在背景菌苔生长良好条件下，供试品组回变菌落数至少为阴性对照组回变菌落数的两倍或两倍以上即为阳性反应。

附 10：药包材体外哺乳动物细胞染色体畸变试验方法

本法系在有和无外源代谢活化系统的条件下，将一定量的供试品溶液与体外哺乳动物细胞共培养，在规定的时间内观察分裂中期细胞分裂相的情况，以判定供试品在试验条件下是否诱导体外哺乳动物细胞的染色体结构畸变。

试验细胞 选用的细胞系包括中国仓鼠肺细胞（CHL）、中国仓鼠卵巢细胞（CHO）等。需定期检查细胞系核型和染色体数目的稳定性以及支原体污染情况，否则不宜使用。

供试品溶液的制备 取供试品，按照本指导原则中生物学试验的要求制备供试品溶液，还可选择与试验体系相容的其他提取溶剂，如二甲基亚砜（DMSO）等。

阴性对照液 提取溶剂（不含有供试品）按照制备供试品溶液相同的提取条件制备作为对照液。常用的阴性对照物包括水（或 0.9%氯化钠注射液）、含血清培养基、DMSO 等。通常 DMSO 在培养液中的终浓度不应超过 1.0%，水（或 0.9%氯化钠注射液）不应超过 10%。供试品溶液和阴性对照液应在制备后 24 小时内使用，在试验前应平衡至室温，并确保充分混匀。

阳性对照液 阳性对照物举例见表 1，如有充分理由时也可采用其他适宜的阳性对照物。阳性对照应现用现配。

表 1 体外哺乳动物细胞染色体畸变试验阳性对照举例

代谢活化条件	阳性对照物	CAS No.
无外源性代谢活化系统	甲磺酸甲酯	66-27-3
	丝裂霉素 C	50-07-7
	阿糖胞苷	147-94-4
	4-硝基喹啉-N-氧化物	56-57-5
有外源性代谢活化系统	苯并(a)芘	50-32-8
	环磷酸胺	50-18-0
	环磷酸胺一水化合物	6055-19-2

试验方法 在试验中应同时包括阴性对照和阳性对照，且代谢活化和非代谢活化两种测试过程应同时进行。其中，代谢活化系统是经过酶诱导剂处理的肝脏所提取的带有辅助因子

和微粒体部分的测试系统。

对于无细胞毒性的供试品溶液，可以使用 100%浓度的供试品溶液进行试验，不需要梯度稀释。如果 100%浓度的供试品溶液出现细胞毒性，则应以供试品溶液原液作为最高浓度组进行梯度稀释，即在收获细胞时试验用最高浓度的相对群体倍增数（RPD）或相对细胞增长数（RICC）达到(55±5)%的稀释浓度，所选剂量浓度范围的细胞毒性包括从最大到小或无细胞毒性。（公式 1 和公式 2 分别用于计算 RPD 和 RICC）。

$$RPD = \frac{PD_m}{PD_M} \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

式中：

RPD——相对群体倍增数；

PD——群体倍增数，其值等于 $\lg(\text{处理后细胞数量} \div \text{初始细胞数量}) \div \lg 2$ ；

PD_m——试验样品培养物中群体倍增数；

PD_M——对照品培养物中群体倍增数。

$$RICC = \frac{d_1 - d_0}{D_1 - D_0} \times 100\% \dots \dots \dots (2)$$

式中：

RICC——相对细胞增长数；

d₁ ——试验样品培养物中细胞的最终数量；

d₀ ——试验样品培养物中细胞的起始数量；

D₁ ——对照品培养物中细胞的最终数量；

D₀ ——对照品培养物中细胞的起始数量。

将一定浓度的细胞接种于培养皿（瓶）内，置于培养箱（37℃，5%CO₂）内培养，保证细胞在收获期处于对数生长状态。试验分为：短期接触组（有和无代谢活化系统）和长期接触组（无代谢活化系统）。弃去培养皿（瓶）中的培养液，在处于对数生长状态的细胞中加入供试品溶液或对照液、代谢活化系统（无代谢活化系统时，需用细胞培养液补足）和细胞培养液，置于培养箱（37℃，5%CO₂）中。

短期接触组：接触（3~6）小时，弃去培养皿（瓶）中的液体，用生理等渗液洗细胞 3 次，加入新鲜细胞培养液继续培养至约为 1.5 个-2 个的正常细胞周期时收获细胞。

长期接触组：持续接触时间约为 1.5 个-2 个的正常细胞周期。

于收获前(1~3)小时加入细胞分裂中期阻断剂。收获细胞后，在 37℃ 水浴中采用 0.075M 氯化钾溶液对细胞进行低渗处理，加入固定液（甲醇：冰醋酸的体积比为 3：1）对细胞进行固定，以 200g 离心 5 分钟，弃去上清液，经过滴片、姬姆萨染色后，在显微镜下观察中期分裂相细胞中染色单体断裂、染色体断裂、单体互换等染色体结构畸变。由于固定步骤会导致中期分裂相细胞的部分染色体丢失，因此，记录的细胞数可等于细胞模式数的 $2n \pm 2$ (n

为细胞染色体单倍数)。

结果判断 显微镜下每一试验组至少选择 300 个分散良好的中期分裂相细胞进行染色体畸变观察。将出现染色畸变的细胞数除以该组实际分析的总细胞数,求得染色体畸变率(%)。当观察到具有大量染色体畸变的细胞时,中期分裂相的细胞数目可以减少,并且供试品被认为是明显的阳性。记录染色体结构畸变类型(含或不含裂隙)。染色单体与染色体型畸变应分开记录,同时区分亚型(如断裂、互换等)。

阳性对照畸变率应在历史阳性数据范围内,并且与阴性对照相比显著增加,具有统计学意义;阴性对照畸变率应在历史阴性数据范围内。则试验系统成立。

在试验系统成立的前提下,与阴性对照组相比,当短期接触组(有和无代谢活化系统)和长期接触组(无代谢活化系统)中任一组供试品的结果在一个或多个浓度下,染色体结构畸变率显著增加或染色体结构畸变率的增加存在剂量反应关系或任一组结果超出了历史的阴性对照数据范围,即认为是阳性结果,否则即为阴性结果。染色体畸变试验的阳性结果表明,在试验条件下,供试品溶液具有诱发体外哺乳动物细胞染色体结构畸变的潜能。阴性结果表明,在试验条件下,供试品溶液对试验细胞无致染色体畸变作用。

附 11: 药包材体外哺乳动物细胞 TK 基因突变试验方法

本法系在有和无外源代谢活化系统存在的情况下,将一定量的供试品溶液与小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y TK⁺-3.7.2C 共培养,在规定的时间内,观察细胞克隆形成集落的情况,以判定供试品在试验条件下是否诱导体外小鼠淋巴瘤细胞的 TK 基因突变。

试验用细胞 应选择使用小鼠淋巴瘤细胞系(L5178Y TK⁺-3.7.2C)。鉴于细胞性状稳定性要求,试验细胞系最好新取自冻存细胞。细胞在 37℃, 5% CO₂ 条件下培养,细胞的增殖周期为 10 小时左右。经过传代培养后,保证细胞呈对数生长状态,细胞持续培养最多不超过 3 个月。

供试品溶液的制备 取供试品,按照本指导原则中生物学试验的要求制备供试品溶液,还可选择与试验体系相容的其他提取溶剂,如二甲基亚砜(DMSO)等。

阴性对照液的制备 采用供试品溶液制备同批号的提取溶剂(不含供试品),以相同的方式制备作为阴性对照液。常用的阴性对照物包括水(或 0.9%氯化钠注射液)、含血清培养基、二甲基亚砜(DMSO)等。通常二甲基亚砜(DMSO)在培养液中的终浓度不应超过 1.0%,水(或 0.9%氯化钠注射液)不应超过 10%。供试品溶液和阴性对照液应在制备后 24 小时内使用,在试验前应平衡至室温,确保充分混匀。

阳性对照液 阳性对照物举例见表 1,如有充分理由时也可采用其他适宜的阳性对照物。阳性对照应现用现配。

表 1 体外小鼠淋巴瘤试验阳性对照物质举例

代谢活化条件	阳性对照物	CAS No.
--------	-------	---------

无外源性代谢 活化系统	甲磺酸甲酯	66-27-3
	丝裂霉素 C	50-07-7
	4-硝基喹啉-N-氧化物	56-57-5
有外源性代谢 活化系统	苯并(a)芘	50-32-8
	环磷酸胺	50-18-0
	环磷酸胺一水化合物	6055-19-2
	7,12-二甲基苯蒽	57-97-6
	3-甲基胆蒽	56-49-5

试验方法 在试验中应同时包括阴性对照和阳性对照，且代谢活化和非代谢活化两种测试过程应同时进行。其中，代谢活化系统是经过酶诱导剂处理的肝脏所提取的带有辅助因子和微粒体部分的测试系统。

对于无细胞毒性的供试品溶液，可以使用 100%浓度的供试品溶液进行试验，不需要梯度稀释。如果 100%浓度的供试品溶液出现细胞毒性，则应以供试品溶液原液作为最高浓度组进行梯度稀释，最高的试验浓度为细胞相对总生长（RTG）在 10%~20%的浓度，梯度稀释宜包括从中到小或无细胞毒性的浓度范围。在一些情况下，如供试液具有陡峭的浓度反应曲线，则可适当缩小浓度稀释间距。

在总体积为 10mL 的试验体系中，有外源活化系统组分别加入 1mL 代谢活化系统、供试品溶液以及细胞悬液（细胞总数为 6×10^6 个），置于培养箱（37℃，5%CO₂）中振荡培养（3~4）小时；无活化系统组分别加入 1mL PBS、供试品溶液以及细胞悬液（细胞总数为 6×10^6 个），置于培养箱（37℃，5%CO₂）中分别振荡培养（3~4）小时和 24 小时（24 小时组额外添加生长培养基/供试液至 20mL）。培养结束后用培养基洗涤细胞两次，调整细胞浓度为 3×10^5 个/mL，在 20mL 生长培养基中继续培养 2 天，每天对细胞浓度计数并按公式 1 计算悬浮生长数（SG）。

$$SG = \frac{day2_a}{day1_b} \times \frac{day3_a}{day2_b} \dots \quad (1)$$

式中：

SG——悬浮生长数

a——表达期计数细胞浓度

b——细胞初始/调整细胞浓度，若不存在细胞毒性干扰的情况下，应为 3×10^5 个/mL。

注：当计算 24h 组悬浮生长数时，需延长 1d 计算 SG。

表达培养 2d 结束后，取适量细胞悬液，用含 20%血清的培养基梯度稀释至细胞浓度为 8 个/mL，取 200μL 细胞悬液接种至 96 孔板；同时取适量细胞悬液，调整细胞浓度至 1×10^4 个/mL，加入三氟胸苷（TFT，终浓度为 3μg/mL）混匀，取 200μL 细胞悬液接种至 96 孔板。将全部平板置于培养箱（37℃，5%CO₂）中，培养 10 天~12 天。平板内细胞培养结束后，

通过目视或在显微镜及其他适宜用具下观察计数平板中集落生长的孔数。分别根据公式 2 与公式 3，计算出细胞的克隆效率（CE）与突变频率（MF）。注：突变集落按大集落（LC：直径 $\geq 1/4$ 孔径，呈薄层分布，密度低）和小集落（SC：直径 $< 1/4$ 孔径，呈块状，密度高）分别计数，极小集落可再继续培养 3 天后计数。

$$CE = \frac{-\ln(EW/TW)}{N} \times 100\% \quad (2)$$

式中：

CE ——克隆效率；

EW ——无细胞集落孔数；

TW ——平板总孔数；

N ——每孔平均细胞数

$$MF = \frac{CE_M}{CE_V} \quad (3)$$

式中：

MF——总突变频率；

CE_m——TFT 选择培养基细胞克隆效率；

CE_v——生长培养基细胞克隆效率；

注：当计算大集落突变频率（L-MF）和小集落突变频率（S-MF）时，EW 分别指无大集落生长和无小集落生长的孔数。

细胞相对总生长（RTG）由公式 4 和公式 5 计算得出。

$$RSG = SG_S / SG_C \times 100\% \quad (4)$$

式中：

RSG——相对悬浮生长率

SG_s——试验组悬浮生长数；

SG_c——对照组悬浮生长数。

$$RTG = RSG \times RCE \quad (5)$$

式中：

RTG——相对总生长

RSG——相对悬浮生长率；

RCE——相对克隆效率。

结果判断 阴性对照满足克隆效率（CE）在 65%~120%，突变频率（MF）在 50×10^{-6} ~ 170×10^{-6} ，或在实验室历史数据范围内，同时短期处理组（3 小时~4 小时）的悬浮生长数应在 8~32 倍，长期处理组（24 小时）的悬浮生长数应在 32~180 倍；阳性对照总突变频率绝对增加，比阴性对照突变频率增加 300×10^{-6} 以上，其中小集落突变频率应占 40%

以上，或阳性对照的小集落突变频率比阴性对照高 150×10^{-6} 以上，则试验系统成立。

在试验成立的前提下，当供试品溶液的 MF 值高于阴性对照且超过总评价因子（GEF， 126×10^{-6} ），则判定试验结果呈阳性，该供试品具有诱导体外哺乳动物细胞 TK 基因突变的潜能；否则试验结果为阴性。

附 12：药包材体外哺乳动物细胞微核试验方法

本法系在有和无外源代谢活化系统存在的情况下，将一定量的供试品溶液与体外哺乳动物细胞共培养，在规定的时间内观察双核细胞中微核的情况，以判定供试品在试验条件下是否诱导体外哺乳动物细胞出现微核。

试验细胞 选用的细胞系包括中国仓鼠肺细胞（CHL）、中国仓鼠卵巢细胞（CHO）、中国仓鼠肺细胞（V79）、小鼠淋巴瘤细胞（L5178Y）或人细胞系如 TK6 等。需定期检查细胞系核型和染色体数目的稳定性以及支原体污染情况。

供试品溶液的制备 取供试品，按照本指导原则中生物学试验的要求制备供试品溶液，还可选择与试验体系相容的其他提取溶剂，如二甲基亚砜（DMSO）等。

阴性对照液 提取溶剂（不含有供试品）按照制备供试品溶液相同的提取条件制备作为对照液。常用的阴性对照物包括水（或 0.9%氯化钠注射液）、含血清培养基、DMSO 等。通常 DMSO 在培养液中的终浓度不应超过 1.0%，水（或 0.9%氯化钠注射液）不应超过 10%。供试品溶液和阴性对照液应在制备后 24 小时内使用，在试验前应平衡至室温，并确保充分混匀。

阳性对照液 阳性对照物举例见表 1，如有充分理由时也可采用其他适宜的阳性对照物。

表 1 体外哺乳动物细胞微核试验阳性对照举例

代谢活化条件	阳性对照物	CAS No.
无外源性代谢活化系统	甲磺酸甲酯	66-27-3
	丝裂霉素 C	50-07-7
	阿糖胞苷	147-94-4
	4-硝基喹啉-N-氧化物	56-57-5
有外源性代谢活化系统	苯并(a)芘	50-32-8
	环磷酰胺	50-18-0
	环磷酰胺一水化合物	6055-19-2
非整倍体剂	秋水仙素	64-86-8
	长春碱	865-21-4

试验方法 在试验中应同时包括阴性对照和阳性对照，且代谢活化和非代谢活化两种测试过程应同时进行。其中，代谢活化系统是从经过酶诱导剂处理的肝脏中所提取的带有辅助因子和微粒体部分的测试系统。

对于无细胞毒性的供试品溶液，可以使用 100%浓度的供试品溶液进行试验，不需要梯度稀释。如果 100%浓度的供试品溶液出现细胞毒性，则应以供试品溶液原液作为最高浓度组进行梯度稀释，即在收获细胞时试验用最高浓度的细胞毒性发生率应控制在（55±5）%，所选剂量浓度的细胞毒性范围包括从最大到小或无细胞毒性。

使用含细胞松弛素 B（CytoB）处理时，使用 CBPI[见公式（1）、公式（2）]或 RI[见公式（3）、公式（4）]来评价细胞毒性。

$$CBPI = \frac{[S + (2 \times D) + (3 \times M)]}{T_0} \dots\dots\dots (1)$$

式中：

CBPI——胞质分裂阻断增殖指数；

S——单个核细胞数；

D——双核细胞数；

M——多核细胞数；

To——细胞总数。

$$Cytostasis = \left(1 - \frac{CBPI_T - 1}{CBPI_C - 1}\right) \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

式中：

Cytostasis——细胞阻滞

T——试验样品组；

C——阴性对照组或未处理对照组。

$$RI = \frac{[D_T + (2 \times M_T)] \div T_T}{[D_C + (2 \times M_C)] \div T_C} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

式中：

RI——复制指数；

D_T——试验样品组双核细胞数；

D_C——阴性对照组或未处理对照组双核细胞数；

M_T——试验样品组多核细胞数；

M_C——阴性对照组或未处理对照组多核细胞数；

T_T——试验样品组细胞总数；

T_C——阴性对照组或未处理对照组细胞总数。

$$Cytostasis = (1 - RI) \times 100\% \dots\dots\dots (4)$$

未经 CytoB 处理时，使用 RICCI[见公式（5）]或 RPD[见公式（6）]来评价细胞毒性。

$$RICC = \frac{d_1 - d_0}{D_1 - D_0} \times 100\% \dots \dots \dots (5)$$

式中：

RICC——相对细胞增长数；

d_1 ——试验样品培养物中细胞的最终数量；

d_0 ——试验样品培养物中细胞的起始数量；

D_1 ——对照品培养物中细胞的最终数量；

D_0 ——对照品培养物中细胞的起始数量。

$$RPD = \frac{PD_m}{PD_M} \times 100\% \dots \dots \dots (6)$$

式中：

RPD——相对群体倍增数；

PD——群体倍增数，其值等于 $\lg(\text{处理后细胞数量} \div \text{初始细胞数量}) \div \lg 2$ ；

PD_m ——试验样品培养物中群体倍增数；

PD_M ——对照品培养物中群体倍增数。

将一定浓度的细胞接种于培养皿（瓶）内，置于培养箱（37℃，5%CO₂）内培养，保证细胞在收获期处于对数生长状态。试验分为短期接触组（有和无代谢活化系统）和长期接触组（无代谢活化系统）。弃去培养皿（瓶）中的培养液，在处于对数生长状态的细胞中加入供试品溶液或对照品、代谢活化系统（不加代谢活化系统时，需用培养液补足）和含或不含 CytoB 的细胞培养液，置于培养箱（37℃，5%CO₂）中。

短期接触组：接触（3~6）小时，弃去培养皿（瓶）中的液体，用生理等渗液洗细胞 3 次，加入含或不含 CytoB 新鲜细胞培养液继续培养至约为 1.5 个-2 个的正常细胞周期时收获细胞。

长期接触组：持续接触时间约 1.5 个-2 个的正常细胞周期。

收获细胞后进行在 37℃ 水浴中低渗，采用 0.075M 氯化钾溶液对细胞进行低渗处理，加入固定液（甲醇：冰醋酸体积比为 3：1）进行细胞固定，以 200g 离心 5min，弃去上清液。经过滴片，姬姆萨染色后，显微镜对分散良好的双核细胞进行微核观察。

结果判断 显微镜下每一试验组至少分析计数 2000 个分散良好的双核细胞。将出现微核的双核细胞数除以该组实际分析的总双核细胞数，求得微核率(%)。

阳性对照微核率应在历史阳性数据范围内，并且与阴性对照相比显著增加，具有统计学意义；阴性对照微核率也应在历史阴性数据范围内。则试验系统成立。

在试验系统成立的前提下，与阴性对照相比，当短期接触组（有和无代谢活化系统）和长期接触组（无代谢活化系统）中任一组供试品的结果在一个或多个浓度下，微核率在统计上有显著的增加或微核率的增加存在剂量反应关系或任一组结果超出了历史的阴性对照数

552 据的分布范围，即认为是阳性结果，否则即为阴性结果。体外哺乳动物细胞微核试验的阳性
553 结果表明，在试验条件下，供试品溶液具有诱发体外哺乳动物细胞产生微核的潜能。阴性结
554 果表明，在试验条件下，供试品溶液对试验细胞无微核诱变作用。

仅供内部参考

附件：口服固体药用干燥剂指导原则公示稿

口服固体药用干燥剂指导原则

本指导原则适用于口服固体制剂中使用的常见固体药用干燥剂，其他制剂用干燥剂则可参照本指导原则执行。

干燥剂指能通过物理和/或化学作用，将相应密封包装内的湿度降低至一定程度，并能保持一定时间的产品。

干燥剂密封包装指放置干燥剂的容器或包裹材料。该包装可防止尘土异物进入，但具有一定半透性。

固体药用干燥剂按材质可分为硅胶干燥剂、分子筛干燥剂、混合型干燥剂等，其常用产品见表 1。

表 1 干燥剂分类

种类	常用产品
硅胶干燥剂	A 型硅胶
分子筛干燥剂	4A 分子筛，3A 分子筛
混合型干燥剂	硅胶与分子筛混合

常见的固体药用干燥剂的密封包装形式有袋、囊、柱、管、罐和筒等；包装所用材料包括纸、高密度聚乙烯、低密度聚乙烯、聚丙烯及复合材料等。

1 基本要求

1.1 生产要求

固体药用干燥剂，应按照相关生产质量管理规范开展生产，关注生产过程中水分的控制，确保产品符合所包装的口服固体制剂的要求。

固体药用干燥剂的配方组成与生产工艺应满足产品性能的要求，生产工艺与配方组成应稳定，确保批内的均一性和批间的一致性。

1.2 使用要求

药品与所用的固体药用干燥剂应有良好的相容性，不得影响药品质量。

使用方需根据药品的特性和要求，基于药品风险管理和全生命周期管理的理念，对药品及其包装系统进行充分的分析及研究，以选择和使用适宜的固体药用干燥剂，保证药品质量和安全。

2. 质量控制

固体药用干燥剂的生产方和使用方，应以保证药品质量可控、满足临床需求

和使用安全为目的，根据生产、使用的实际情况，选择适当的质量要求项目，包括但不限于本指导原则的规定，制定产品的企业标准或质量协议，并根据生产和使用的风险管理要求制定检验规则。

干燥剂及密封包装的外观、抗跌落、微生物限度应进行控制，应符合企业标准或质量协议的要求。

2.1 干燥剂

吸湿率和含水率 照口服固体药用干燥剂含水率和饱和吸湿率测定法（通则 4225）测定，各类型干燥剂的吸湿率和含水率应符合企业标准或质量协议的要求。

2.2 干燥剂密封包装

干燥剂包装的化学安全性，应符合下列要求。

2.2.1 溶剂残留量（适用于有印刷的干燥剂包装或使用胶黏剂的干燥剂包装）

取带包装的干燥剂适量，除去干燥剂，照药包材溶剂残留量测定法（通则 4207）测定，溶剂残留总量不得过 5.0 mg/m^2 ，其中苯及苯类每个溶剂残留量不得检出（小于 0.01 mg/m^2 时视为未检出）。

2.2.2 荧光检查

2.2.2.1 纸袋：取带包装的干燥剂 10 袋，除去干燥剂，将接触药物面的纸袋置于波长 365 nm 和 254 nm 紫外灯下检查，均不得有片状荧光。

2.2.2.2 纸板：取纸板适量，总表面积为 100 cm^2 ，将接触药物面置于波长 365 nm 和 254 nm 紫外灯下检查，不得有片状荧光。

2.2.3 溶出物试验

适用于干燥剂的塑料包装。供需双方可参考药品包装用塑料包装系统及组件指导原则（指导原则 9624）中口服固体药用塑料瓶系统及组件（附 6）和口服固体药用复合膜及袋（附 7）的要求，照药包材溶出物测定法（通则 4204）制定适宜的溶出物试验项目及指标。

起草单位：中国食品药品检定研究院

联系电话：010-67095110

参与单位：江西省药品检验检测研究院、浙江省食品药品检验研究院、江苏新励德医疗器械科技有限公司

固体药用干燥剂指导原则起草说明

一、制修订的总体思路

本指导原则从产品全过程质量控制和风险控制角度出发,对固体药用干燥剂针对生产方和使用方侧重点不同,明确生产要求和使用要求。将产品的共性关键质量控制项目收入指导原则,包括干燥剂及密封包装所涉及项目。明确了项目设立的意义,为企业制定个性化的产品质量标准提供依据和参考。第一次公示按 5902 固体药用干燥剂通则公示,为便于企业平稳过渡,本次改为指导原则公示。

二、需重点说明的内容

1. 干燥剂: 定义来源于 GB/T 41897-2022《食品用干燥剂质量要求》。

2. 生产要求: 固体药用干燥剂,可直接接触药品,所以应从生产角度出发控制质量,按照药包材、药品生产质量管理规范执行。

3. 干燥剂吸湿率和含水率: 针对干燥剂功能,吸湿率和含水率是需要重点关注的项目。同时,干燥剂本身并不直接接触药品。故本指导原则中,只设立了该项目。

4. 干燥剂密封包装: 干燥剂的密封包装,可直接接触药品,对应设立项目应按照药包材生产质量管理规范执行。对于有印刷或使用了胶黏剂的包装,需要控制由油墨或胶黏剂带来的残留溶剂的风险,因此设立残留溶剂项目;对于纸包装,需要控制荧光增白剂添加和回收纸使用的风险,因此设立荧光检查和元素杂质项目;对于塑料包装,可参考药品包装用塑料容器及组件通则,以口服制剂塑料包装的控制要求,设定溶出物的项目。

附件：口服固体药用干燥剂含水率和饱和吸湿率测定法公示稿（第二次）

4225 口服固体药用干燥剂含水率和饱和吸湿率测定法

本法适用于硅胶、分子筛等干燥剂含水率和饱和吸湿率的测定。

含水率 已知质量的干燥剂在指定温度下干燥一定时间后，损失重量与初始干燥剂重量的百分比。

饱和吸湿率 干燥剂吸附水蒸气达到平衡后测得的吸湿率。

试验环境 应在温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下进行试验。

一、含水率

仪器装置 分析天平，精度为 0.1 mg ；烘箱，能控制温度在 $180^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 或 $150^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ ；高温炉，能控制温度在 $575^{\circ}\text{C}\pm 25^{\circ}\text{C}$ 或 $950^{\circ}\text{C}\pm 25^{\circ}\text{C}$ 。

硅胶 去除固体药用干燥剂包装，取出干燥剂 $3\sim 5\text{ g}$ ，置于已恒重的称量瓶 (W_0) 中，精密称定 (W_1)，干燥剂在瓶内的厚度须均匀，且厚度不超过 10mm 。置 $180^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 或 $150^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的烘箱中加热干燥 4 小时，取出放置于干燥器内，冷却，精密称定 (W_2)，按下式计算含水率，平行测定两份。

分子筛 去除固体药用干燥剂包装，取出干燥剂适量，置于已恒重的坩埚 (W_0) 中（每个坩埚加入 $3\sim 5\text{ g}$ ），精密称定 (W_1)。置 $575^{\circ}\text{C}\pm 25^{\circ}\text{C}$ 或 $950^{\circ}\text{C}\pm 25^{\circ}\text{C}$ 的高温炉中，烘干 1 小时，取出，放入干燥器内，冷却，精密称定 (W_2)，按下式计算含水率，平行测定两份。

$$\text{含水率} = \frac{W_1 - W_2}{W_1 - W_0} \times 100\%$$

二、饱和吸湿率

仪器装置 分析天平，精度为 0.1 mg ；恒温恒湿箱，温度精度为 0.6°C ，相对湿度精度为 5% 。

试验条件 参考（但不限于）的常用试验条件如下（可根据干燥剂实际使用的环境湿度范围，选择适宜的测定湿度）：

硅胶 温度： $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度： $20\%\pm 5\%$

温度： $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度： $50\%\pm 5\%$

温度： $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度： $90\%\pm 5\%$

分子筛 温度： $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度： $20\%\pm 5\%$

温度： $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度： $40\%\pm 5\%$

温度：25℃±2℃，相对湿度：80%±5%

供试品制备及测定 去除固体药用干燥剂包装，取出干燥剂3~5g，置于称量瓶（ W_0 ）中，精密称定（ W_1 ），将该称量瓶放入恒温恒湿箱中，每隔一定时间（24小时或24小时倍数）取出快速精密称定（ W_2 ），直至连续两次称量重量差异不超过3 mg/g时视为吸湿达到平衡，方可结束试验。按下式计算饱和吸湿率，平行测定两份。

$$\text{饱和吸湿率} = \frac{W_2 - W_1}{W_1 - W_0} \times 100\%$$

起草单位：中国食品药品检定研究院

联系电话：010-67095110

参与单位：江西省药品检验检测研究院、浙江省食品药品检验研究院、江苏新励德医疗器械科技有限公司

固体药用干燥剂含水率和饱和吸湿率测定法起草说明

本测定法用于固体药用干燥剂通则中含水率和饱和吸湿率的测定。

饱和吸湿率决定干燥剂吸水性能的本征属性，不同干燥剂的运用环境存在差异，需要根据干燥剂的种类选择合适的湿度环境进行测定，参考 USP<670>和 BB/T 0049-2021《包装用干燥剂》中硅胶和分子筛常用的湿度条件，结合实际使用情况，在本方法中罗列出，以供参考。

附件：预灌封注射器指导原则公示稿

预灌封注射器指导原则

本指导原则适用于药品包装用巢盒包装无菌供应的预灌封注射器包装系统，药品包装用非无菌供应的预灌封注射器可参考本指导原则执行。

按照套筒材质不同，分为玻璃预灌封注射器和塑料预灌封注射器。玻璃套筒材质主要为硼硅玻璃；常见的塑料套筒材质有环烯烃（例如环戊烯，降冰片烯）聚合物（COP）、环烯烃（例如环戊烯，降冰片烯）与烯烃（例如乙烯或丙烯）的共聚物（COC）和聚丙烯（PP）。

按照套筒前端形式分为桩针预灌封注射器、不桩针预灌封注射器。其中不桩针预灌封注射器根据前端鲁尔锁定方式可分为锁定鲁尔预灌封注射器和非锁定鲁尔预灌封注射器。

1 术语和定义

套筒 syringe barrel 带前端（鲁尔接头或桩针）和手指法兰圈的圆形玻璃体或塑料体。

桩针套筒 syringe barrel with staked needle 前端形式为固定针的套筒。针的固定可通过嵌件模塑、胶合或其他粘合方法。

鲁尔接头套筒 syringe barrel with Luer conical fitting 前端形式为鲁尔圆锥接头的套筒。

护帽 tip cap/needle shield 在套筒前端设计成密闭注射器系统的组件或多组件系统，不影响对锥头或桩针进行灭菌，并使注射器内容物在注射前保持无菌，如锥头护帽、针头护帽。根据与套筒的连接方法，可分为锁定式护帽和非锁定式护帽。

半组装预灌封注射器 subassembled prefilled syringes 已经过灭菌处理过的包装组件，包括套筒和护帽。

预灌封注射器 prefilled syringes 用于充装注射剂产品准备注射的容器系统，其组件包括半组装预灌封注射器、活塞、推杆、助推器（如有）。

2 基本要求

2.1 生产要求

预灌封注射器各组件的生产应符合相关生产质量管理规范，确保产品符合药用要求。如需对注射器套筒内表面喷涂硅油以改善滑动特性，使用的硅油应符合药用要求。对于桩针预灌封注射器，选择不锈钢针时应关注原材料的刚性、韧性和耐腐蚀性信息。如需使用润滑剂（如硅油）对针进行表面处理，使用的硅油应符合药用要求，同时需结合临床使用情况综合评价针的穿刺力。应使用适宜经验证的灭菌方法进行灭菌，使无菌保证水平达到 10^{-6} ，并确保产品在其货架期内无菌，如宣称保护袋在其货架期内可保持产品无菌，应对其无菌保持能力进行评价。对于塑料预灌封注射器应关注灭菌工艺对套筒颜色及透明度的影响。需考虑巢板、巢盒的尺寸与药品生产企业灌装设备的配合性。

2.2 使用要求

药品生产企业应通过风险评估，选择和使用适宜的预灌封注射器，保证药品的质量和

安全。应选择规格尺寸符合企业标准或质量协议要求的产品，以避免影响各组件间的配合性以及容器系统的密封性，可参照无菌药品包装系统密封性指导原则（指导原则 9628）选择适宜的方法（例如物理、微生物）开展评价。需对套筒上所有刻度标记或指示线（如预印的或标签上）的准确性开展验证，以确保满足其预期使用要求。对于采用终端灭菌工艺的产品，应关注二次灭菌对预灌封注射器各组件的影响，如组件间的密封性。需关注预灌封注射器及其外包装系统对药品生产环境带来的微生物污染和 / 或微粒污染的风险以及硅油、玻璃套筒中的钨残留对药物的影响。

药品生产企业需关注药品对预灌封注射器预期使用性能的影响，如高黏度药品关注药品递送的顺畅性和有效性。如果将产品预装、联合包装或在标签中说明与其他医疗器械和设备一起使用，应确保整个组合（包括连接系统）是安全、可用的。

2.3 生物学评价

参照药包材生物学评价与试验选择指导原则（指导原则 9629）对预灌封注射器的生物学安全性进行评价。

2.4 组件和材料要求

2.4.1 活塞与护帽

参照药品包装用橡胶密封件指导原则（指导原则 9623）中 3 质量控制的要求，以及适用时参照药品包装用橡胶密封件（指导原则 9623）中附 1 生物负载、无菌、细菌内毒素或热原的要求，对活塞和护帽进行质量控制。

2.4.2 不锈钢针

参照药品包装用金属组件指导原则（指导原则 9625）中 3.1 材料的要求对元素组成进行质量控制。

2.4.3 套筒

参照药品包装用玻璃容器指导原则（指导原则 9622）中附 4 的要求对玻璃套筒进行质量控制。

参照药品包装用塑料包装系统及组件指导原则（指导原则 9624）中 3 产品质量控制的要求对塑料套筒进行质量控制。

3 产品质量控制

预灌封注射器的生产方和使用方，应以保证药品质量可控、满足临床需求和使用安全为目的，根据生产、使用的实际情况，选择合适的质量要求项目，制定产品的企业标准或质量协议。在满足 2.4 组件和材料要求的基础上，预灌封注射器还应满足以下要求。

3.1 半组装预灌封注射器

3.1.1 外观

用于评价产品的外观质量。在自然光线明亮处，正视目测。外观质量应符合企业标准或质量协议的要求。

3.1.2 鲁尔圆锥接头

用于评价不桩针半组装预灌封注射器鲁尔圆锥接头的适配性以及临床使用安全性。

3.1.2.1 一般要求

照预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法（通则 4040）进行试验，应符合结果判定标准。

3.1.2.2 锁定鲁尔接头适配器卡圈拔出力

用于评价非一体式锁定鲁尔接头适配器卡圈的连接牢固度。照预灌封注射器适配器卡圈牢固度测定法（通则 4043 第二法）进行试验，适配器卡圈应承受至少 22N 的拔脱力不与套筒脱离。

3.1.2.3 锁定鲁尔接头适配器卡圈抗扭力

用于评价非一体式锁定鲁尔接头适配卡圈的抗扭力。照预灌封注射器适配器卡圈牢固度测定法（通则 4043 第一法）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

3.1.3 针

用于评价桩针半组装预灌封注射器针的临床使用安全性及相关性能。

3.1.3.1 连接牢固度

将套筒固定，以针拔出方向，在 22N 的载荷下对针做无冲击的拉拔试验，针和套筒不得松动或分离。

3.1.3.2 针孔畅通性

照下列方法之一进行评价，针孔应畅通。如有其它规格的针，可参照本指导原则制定相应的针孔通畅性评价方法。

a) 照表 1 规定的通针可以自由通过；

b) 取本品及相同规格和长度的针管（尺寸见表 2），在不大于 100kPa 的水压下，分别测定流量，样品流量应不小于对应针管流量的 80%。

表 1 通针直径

单位：mm

针标称外径	通针的直径 ⁰ _{0.01}	
	正常壁	薄壁
0.30	0.11	0.13
0.33	0.11	0.15
0.36	0.11	0.15
0.40	0.15	0.19
0.45	0.18	0.23
0.50	0.18	0.23

表 2 针管尺寸

单位：mm

针标称外径	外径范围		最小内径	
	最小	最大	正常壁	薄壁

0.30 (30G)	0.298	0.320	0.133	0.165
0.33 (29G)	0.324	0.351	0.133	0.190
0.36 (28G)	0.349	0.370	0.133	0.190
0.40 (27G)	0.400	0.420	0.184	0.241
0.45 (26G)	0.440	0.470	0.232	0.292
0.50 (25G)	0.500	0.530	0.232	0.292

3.1.4 护帽

3.1.4.1 护帽与套筒的密封性

照预灌封注射器组件密封性检查法（通则 4041 第一法）进行试验，试验后供试样品护帽未脱落，护帽外表面周围无可见液滴（表面湿润）。

3.1.4.2 拔出力

用于评价非锁定护帽与套筒的配合性。照预灌封注射器护帽开启性能测定法（通则 4042 第一法）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

3.1.4.3 锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩

用于评价锁定锥头护帽与套筒的配合性。照预灌封注射器护帽开启性能测定法（通则 4042 第二法）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

3.1.5 硅油量

用于评价内表面喷涂硅油的套筒硅油喷涂量。照预灌封注射器硅油量测定法（通则 4227）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

3.1.6 不溶性微粒

照药包材不溶性微粒测定法（通则 4206）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

3.1.7 环氧乙烷残留量

用于评价采用环氧乙烷灭菌的产品灭菌剂残留量。如采用环氧乙烷灭菌，需考虑环氧乙烷对患者带来的风险以及对药物产生的影响。如照药包材环氧乙烷测定法（通则 4209）进行试验，每支样品的环氧乙烷残留量应小于 $5\mu\text{g}$ 。

3.1.8 细菌内毒素

采用无细菌内毒素、企业标准或质量协议中规定的活塞，参照细菌内毒素检查法指导原则（指导原则 9251）中规定的容器类制备供试液。取供试液，照细菌内毒素检查法（通则 1143）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

3.1.9 无菌

参照药包材微生物检测指导原则（指导原则 9627）进行无菌检查，应无菌。

3.1.10 钨残留（如适用）

用于评价玻璃预灌封注射器的钨溶出量。照预灌封注射器钨溶出量测定法（通则 4226）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

3.2 预灌封注射器

3.2.1 活塞与推杆的配合性

将推杆和活塞连接，把活塞完全插入装有标示装量一半水的预灌封注射器内，排除空气，装配护帽，缓慢向后撤出约 3mm 的距离。推杆保持稳定，不应与活塞分离。

3.2.2 活塞与套筒的密封性

照预灌封注射器组件密封性检查法（通则 4041 第二法）进行试验，不得有通过活塞的液体泄漏。

3.2.3 滑动性能

将推杆和活塞连接后放入套筒中，将套筒固定在材料试验机上，以 100mm/min±5mm/min 或其他适宜的速度推动推杆，使活塞滑动的初始力和活塞继续滑动的平均力应符合企业标准或质量协议的要求。

3.2.4 残留容量

取本品适量，用精度 0.1mg 的天平，称取空预灌封注射器重量 (W_0)，吸入 20℃±5℃ 标示装量的水，仔细排出所有气泡，擦干预灌封注射器外表面，推动活塞将水排除（不排尽针头或锥头内的液体），重新称量预灌封注射器重量 (W_1)， W_1-W_0 即为残留体积，应符合企业标准或质量协议的要求。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

联系电话：0531-82682912

参与单位：浙江省食品药品检验研究院、上海市食品药品包装材料测试所、浙江省药品化妆品审评中心、中国医药包装协会、汇毓医药包装技术研究院、山东威高普瑞医药包装有限公司、山东省药用玻璃有限公司、宁波正力药品包装有限公司、山东永聚医药科技有限公司、肖特药品包装（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

预灌封注射器指导原则起草说明

一、背景

根据国家药包材标准体系的整体规划和编制思路起草，着重体现全过程管理和风险管理理念。通过规范药品包装用预灌封注射器这一密闭系统标准体系，促进相关企业对该产品关键质量属性的理解，从而确保药品的安全、有效和质量可控。**第一次公示和第二次公示时为通则形式，第三次公示将通则 5510 和通则 5511 合并，并改为该指导原则。**

二、制修订的总体思路

与 ISO 标准、欧美药典等相关标准指南相协调，引入全生命周期管理和风险管理理念，建立兼具刚性和延展性的预灌封注射器标准体系。

三、需重点说明的内容

1. 关于标准适用范围的说明

本指导原则仅适用于无菌供应的预灌封注射器产品，通过市场调研，目前采用预灌封注射器包装的药品大都是采用非终端灭菌工艺，对于部分采用终端灭菌工艺的产品其采用的包材也为非无菌产品。因此在标准范围中增加限定“本指导原则适用于药品包装用巢盒包装无菌供应的预灌封注射器。药品包装用非无菌供应的预灌封注射器可参考本指导原则”。

2. 关于材质的说明

通过前期市场调研和标准研究，目前套筒的材质主要包括硼硅玻璃、环烯烃（如环戊烯、降冰片烯）聚合物（COP）、环烯烃（如环戊烯、降冰片烯）与烯烃（如乙烯或丙烯）的共聚物（COC）。同时 ISO11040-6 标准中给出的材质中还包含聚丙烯材质，但目前市场上大部分使用聚丙烯材质的预灌封注射器包装及灌装工艺与本标准中规定的巢盒式包装的产品存在不同。同时也存在巢盒包装的聚丙烯材质的预灌封注射器，因此结合市场调研和企业反馈意见，在材质说明部分增加了聚丙烯举例。

3. 关于术语和定义的说明

为了区分药品生产企业单独配置一次性使用无菌注射针的情况，将以往的预灌封注射器（带针）修订为桩针预灌封注射器。同时将针筒修订为套筒，将不配置活塞和推杆的产品定义为半组装预灌封注射器。

4. 关于针尺寸规格的说明

ISO11040、GB/T18457、GB15811、YBB00092004-2015 中关于桩针的尺寸规格均不相同。通过市场调研，预灌封注射器产品不会用到大于 0.50mm 的针，因此本指导原则在针孔通畅性部分将针的规格限定在 0.30-0.50mm 之间。

5. 关于环氧乙烷残留量的说明

较第一次公开征求意见稿，本次对于环氧乙烷残留量控制指标和测定方法都进行了修改。依据 ISO10993.7 进行安全限值推导，成人（70kg）持久接触产品的可耐受接触量（TE）为 100 μ g/day，接触人群按照新生儿 3.5kg 的体重进行计算，其可耐受接触量（TE）为 5 μ g/day，因此将指标修改为 5 μ g/支。同时考虑到环氧乙烷化学性能比较活泼可能会药物带来一些潜在的风险，在标准中给出相关描述加以提示。

6. 关于滑动性能的说明

ISO11040 标准中给出了滑动性能测定目的，即用于评估套筒内壁硅油润滑的质量和黏稠度。但是市场上存在不喷涂硅油产品，同时该类产品也需评价滑动性能，用于评估活塞与套筒的配合性以及终产品的使用性能。综合考虑，将原半组装中的滑动性能调整到预灌封注射器项下，同时删除活塞润滑性。

四、参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则 [R]. 2012.
- [2] 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）[R]. 2015.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）[R]. 2021.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. YBB00112004-2015 预灌封注射器组合件（带注射针）[S].
- [5] 国家食品药品监督管理总局. YBB00062004-2015 预灌封注射器用硼硅玻璃针管[S].
- [6] 国家食品药品监督管理总局. YBB00092004-2015 预灌封注射器用不锈钢注射针[S].
- [7] 国家食品药品监督管理总局. YBB00072004-2015 预灌封注射器用氯化丁基橡胶活塞[S].
- [8] 国家食品药品监督管理总局. YBB00082004-2015 预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞[S].
- [9] 国家食品药品监督管理总局. YBB00102004-2015 预灌封注射器用聚异戊二烯橡胶针头护帽[S].
- [10] ISO11040.4 预灌封注射器 第 4 部分 玻璃套筒和灭菌后待充装半组装注射器[S].
- [11] ISO11040.5 预灌封注射器 第 5 部分 注射剂活塞[S].
- [12] ISO11040.6 预灌封注射器 第 6 部分 塑料套筒和灭菌后待充装半组装注射器[S].
- [13] ISO11040.7 预灌封注射器 第 7 部分 灭菌后待充装半组装注射器用包装系统[S].
- [14] ISO11040.8 预灌封注射器 第 8 部分 成品预灌封注射器的要求和检测方法[S].

[15] PDA Technical Report No. 73 Prefilled Syringe User Requirements for Biotechnology Applications[R].

[16] 国家食品药品监督管理总局. GB/T18457-2015 制造医疗器械用不锈钢针管[S].

[17] 国家食品药品监督管理总局. GB15811-2016 一次性使用无菌注射针[S].

[18] ISO10993.7 医疗器械生物学评价 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量[S].

内部资料

附件：预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法公示稿（第三次）

4040 预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法

本法用于检查预灌封注射器上鲁尔圆锥接头的配合性。

标准测试接头

标准测试接头是在检查过程中与预灌封注射器鲁尔圆锥接头配合的标准接头。

测试玻璃预灌封注射器套筒的标准测试接头应用半刚性材料制造，测试塑料预灌封注射器套筒的标准测试接头应用耐腐蚀刚性材料制造，关键表面的表面粗糙度 R_a 值不超过 $0.8\mu\text{m}$ 。半刚性材料是指弯曲弹性模量或拉伸弹性模量在 $700\sim 3433\text{MPa}$ 之间的材料，刚性材料指弯曲弹性模量或拉伸弹性模量大于 3433MPa 的材料。

测试非锁定鲁尔圆锥接头选用图 1 规定的标准测试接头，测试锁定鲁尔圆锥接头的泄漏、旋开扭矩分离、应力开裂性能选用图 2 规定的标准测试接头，测试锁定鲁尔圆锥接头的轴向负载分离和抗过载（滑丝）性能选用图 3 规定的标准测试接头。

单位：毫米

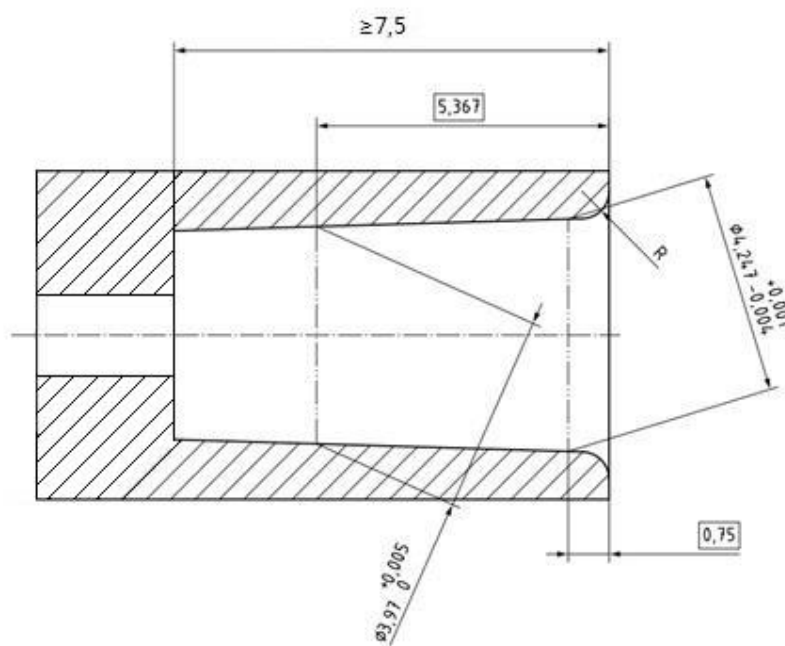


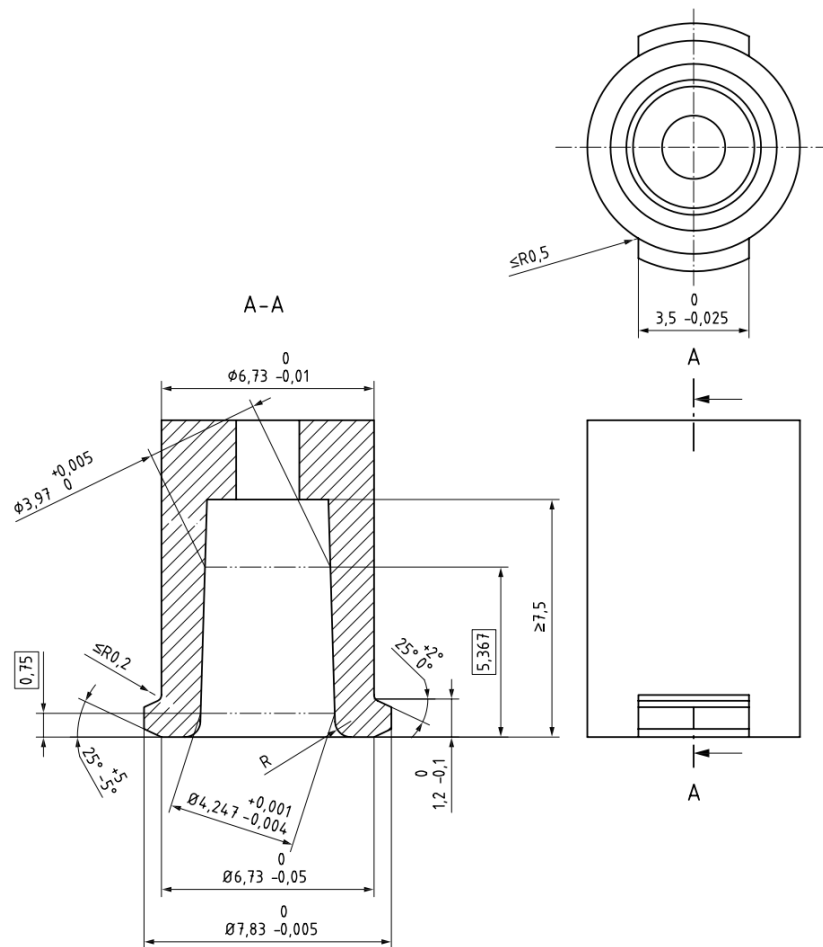
图 1 非锁定鲁尔圆锥接头试验用标准测试接头

注1：R是不超过0.5mm的半径或倒角。

注2：圆锥锥度0.06:1。

17

单位：毫米

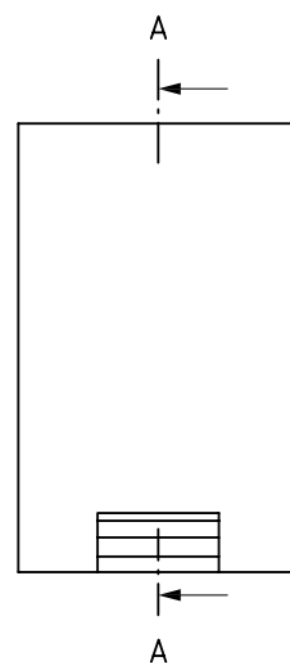
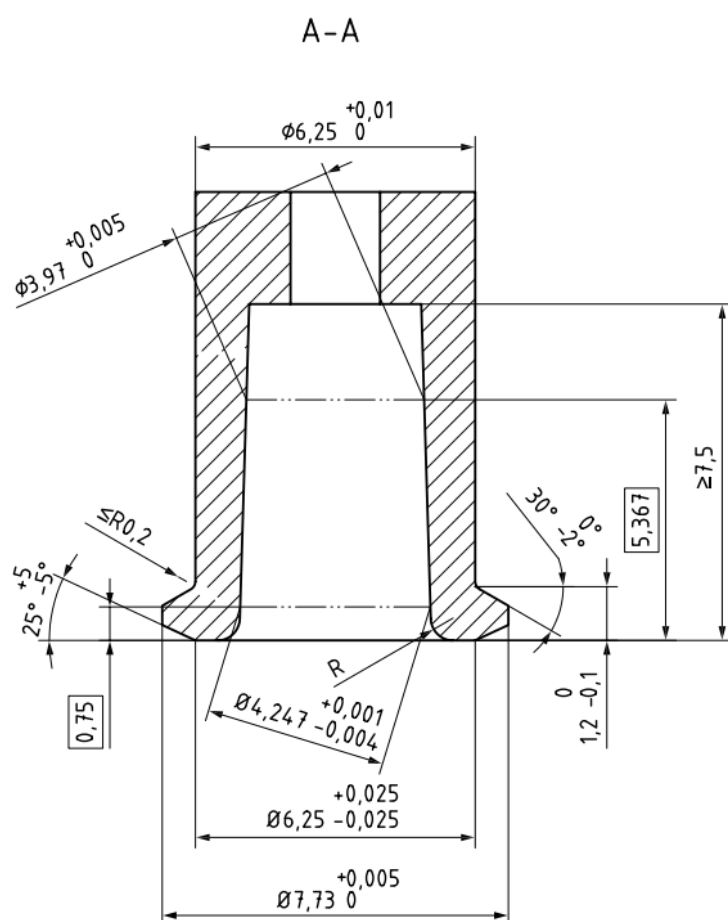


18

19 图 2 锁定鲁尔圆锥接头泄漏、旋开扭矩分离和应力开裂试验用标准测试接头

20 注：所有凸耳或螺纹型式的外边缘应有0.15~0.20mm的半径。R是不超过0.5mm的半径
21 或倒角。

Technical drawing of a mechanical part showing a cross-section with concentric circles. The drawing includes a dimension line indicating a radius of $\leq R0,5$ and a dimension line indicating a diameter of $2,71$ with a tolerance of $+0,025$ over 0 .



注：所有凸耳或螺纹型式的外边缘应有0.15~0.20mm的半径。R是不超过0.5mm的半径或倒角。

27 试验的环境条件

28 在温度 15~30℃和相对湿度 25~65%的条件下进行试验。

29 1. 正压液体泄漏试验

30 仪器装置

31 标准测试接头 见图 1 或图 2。

32 装配装置 可同时施加轴向力和扭矩,使供试鲁尔圆锥接头与标准测试接头组装的装置。

33 压力表 最低精度为 0.3%的测量施加压力的装置。

34 计时器 精度为 $\pm 1s$ 。

35 检查法

36 a) 将预灌封注射器吸入约四分之一标示装量的水,排气后干燥接头外表面。

37 b) 对非锁定鲁尔圆锥接头:通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s,同时施加
38 0.08~0.10N·m 的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装,或旋转角度不超过 90°。

39 c) 对锁定鲁尔圆锥接头:通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s,同时施加
40 0.08~0.12N·m 的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装。

41 d) 使组装后的连接件轴线处于水平位置,通过推杆固定活塞的位置,避免因加压而使活塞
42 移动。

43 e) 通过标准测试接头的小孔对组装件施加 300~330kPa 的水压,并保持 30~35s 的时间。
44 目视检查连接。

45 结果判定

46 如无水滴下,则判为合格。

47 2. 应力开裂试验

48 仪器装置

49 标准测试接头 见图 1 或图 2。

50 装配装置 可同时施加轴向力和扭矩,使供试鲁尔圆锥接头与标准测试接头组装的装置。

51 压力表 最低精度为 0.3%的测量施加压力的装置。

52 计时器 精度为 $\pm 1s$ 。

53 检查法

54 a) 干燥供试接头和标准测试接头。

55 b) 对非锁定鲁尔圆锥接头:通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s,同时施加
56 0.08~0.10N·m 的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装,或旋转角度不超过 90°。

57 c) 对锁定鲁尔圆锥接头:通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s,同时施加
58 0.08~0.12N·m 的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装。

59 d) 将供试圆锥接头与标准测试接头组装后放置至少 48h。

60 e) 目视检查, 并进行正压液体泄漏试验。

61 **结果判定**

62 供试接头无可见开裂, 且正压液体泄漏试验合格, 则判为合格。

63 **3. 抗轴向负载分离试验**

64 **仪器装置**

65 标准测试接头 见图 1 或图 3。

66 装配装置 可同时施加轴向力和扭矩, 使供试鲁尔圆锥接头与标准测试接头组装的装置。

67 计时器 精度为 $\pm 1s$ 。

68 加载装置 可施加至少 35N 轴向分离力的装置。

69 **检查法**

70 a) 干燥供试接头和标准测试接头。

71 b) 对非锁定鲁尔圆锥接头: 通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s, 同时施加
72 0.08~0.10N·m 的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装, 或旋转角度不超过 90°。

73 c) 对锁定鲁尔圆锥接头: 通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s, 同时施加
74 0.08~0.12N·m 的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装。

75 d) 在试验夹具的分离方向上以约 10N/s 的速率, 对鲁尔非锁定圆锥接头施加 23~25N 的
76 轴向力, 对锁定鲁尔圆锥接头施加 32~35N, 保持 10~15s。不要在其他方向施加任何
77 力。

78 e) 检查供试圆锥接头与标准测试接头的接口处是否完全分离。

79 **结果判定**

80 供试圆锥接头与标准测试接头的接口处未完全分离, 判为合格。

81 **4. 抗旋开扭矩分离试验** (仅适用于锁定鲁尔圆锥接头)

82 **仪器装置**

83 标准测试接头 见图 2。

84 装配装置 可同时施加轴向力和扭矩, 使供试鲁尔圆锥接头与标准测试接头组装的装置。

85 计时器 精度为 $\pm 1s$ 。

86 加载装置 可施加 0.018~0.020N·m 扭矩的装置。

87 **检查法**

88 a) 干燥供试接头和标准测试接头。

89 b) 通过施加 26.5~27.5N 之间的轴向力持续 5~6s, 同时施加 0.08~0.12N·m 的扭矩旋转
90 供试圆锥接头使之组装。

91 c) 对组装件施加 0.018~0.020N·m 的旋开扭矩并保持 10~15s 的时间。

92 d) 检查供试圆锥接头与标准测试接头的接口处是否完全分离。

结果判定

供试圆锥接头与标准测试接头的接口处未完全分离，判为合格。

5. 抗过载（滑丝）试验（仅适用于锁定鲁尔圆锥接头）**仪器装置**

标准测试接头 见图 3。

装配装置 可同时施加轴向力和扭矩，使供试鲁尔圆锥接头与标准测试接头组装的装置。

计时器 精度为 $\pm 1\text{s}$ 。

加载装置 可施加 $0.15\sim 0.17\text{N}\cdot\text{m}$ 扭矩的装置。

检查法

a) 干燥供试接头和标准测试接头。

b) 通过施加 $26.5\sim 27.5\text{N}$ 的轴向力持续 $5\sim 6\text{s}$ ，同时施加 $0.08\sim 0.12\text{N}\cdot\text{m}$ 的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装。

c) 向供试组装件沿旋紧方向施加 $0.15\sim 0.17\text{N}\cdot\text{m}$ 的扭矩，保持 $5\sim 10\text{s}$ 的时间。不要在其他方向施加任何力或扭矩。

d) 检查供试接头是否能够承受上述扭矩和保持时间不滑丝。

结果判定

供试接头能够承受上述扭矩和保持时间不滑丝，判为合格。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

联系电话：0531-82682915

参与单位：江苏省医疗器械检验所、山东威高普瑞医药包装有限公司、山东省药用玻璃有限公司、宁波正力药品包装有限公司、山东永聚医药科技有限公司、肖特药品包装（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法起草说明

一、制定的目的意义

本标准用于检查预灌封注射器上鲁尔圆锥接头的配合性。现行药包材标准 YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》未对鲁尔圆锥接头的配合性进行规定，已无法满足当前行业发展需求。

二、参考标准

ISO 11040-4:2015 Prefilled syringes Part 4: Glass barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling、ISO 11040-6:2019 Prefilled syringes Part 4: Plastic barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling、ISO 80369-20: 2015 Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications Part 20: Common test methods、YY/T 0916.20-2019 医用液体和气体用小孔径连接件 第 20 部分：通用试验方法、ISO 80369-1:2018 Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications Part1: General requirements、YY/T 0916.1-2021 医用液体和气体用小孔径连接件 第 1 部分：通用要求、YY/T 0916.1-2014 医用液体和气体用小孔径连接件 第 1 部分：通用要求、ISO 80369-7:2021 Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare application Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic application、GB/T 1962.1-2015 注射器、注射针及其他医疗器械 6%（鲁尔）圆锥接头 第 1 部分：通用要求、GB/T 1962.2-2001 注射器、注射针及其他医疗器械 6%（鲁尔）圆锥接头 第 2 部分：锁定接头。

三、需重点说明的问题

．本检查法依据预灌封注射器鲁尔圆锥接头的临床使用特性，有针对性的选取正压液体泄漏试验、应力开裂试验、抗轴向负载分离试验、抗旋开扭矩分离试验（仅适用于鲁尔锁定圆锥接头）、抗过载（滑丝）试验（仅适用于鲁尔锁定圆锥接头）五项，分别给出试验装置要求、检查法步骤、结果判定原则。

附件：预灌封注射器组件密封性检查法公示稿（第三次）

4041 预灌封注射器组件密封性检查法

本法包括预灌封注射器护帽与套筒密封性检查法和活塞与套筒密封性检查法。

第一法 护帽与套筒密封性检查法

本法用于检查预灌封注射器护帽与套筒的针头或鲁尔圆锥接头配合的耐液体泄漏性。

仪器装置

压力施加装置 材料试验机或通过压缩空气加压的装置。

注：当壁摩擦可忽略时[按公式（1）计算试验力值，施加此力值后注射器内部压力在目标内压 95%以上时]，可使用材料试验机（见图 1a）施加压力。如果不能忽略壁摩擦，则优先考虑图 1b 中所示的试验，在该试验中，通过在填充介质上施加压缩空气，在护帽上施加压力。

注射器夹具。

活塞和活塞推杆。

样品准备

泄漏试验应在护帽装配至少 12h 后进行。试验前应注意不要损坏或松开护帽。

检查法

方法 a：将供试样品放入夹具中固定（见图 1a）。将供试样品中充装 1/3~2/3 标示装量的水。将活塞和推杆组装，装入套筒内。通过对推杆施加按公式（1）计算的载荷而使套筒内的压力达到 110kPa，并保持此压力 5s。在试验期间和试验后检查供试样品护帽是否脱落以及泄漏情况。

可根据试验力值与注射器套筒横截面积之间的相关性，由公式（1）、公式（2）和公式（3）计算确定注射器的试验力值：

$$F = p \times A \quad (1)$$

其中

$$A = \frac{\pi}{4} \times d^2 \quad (2)$$

则

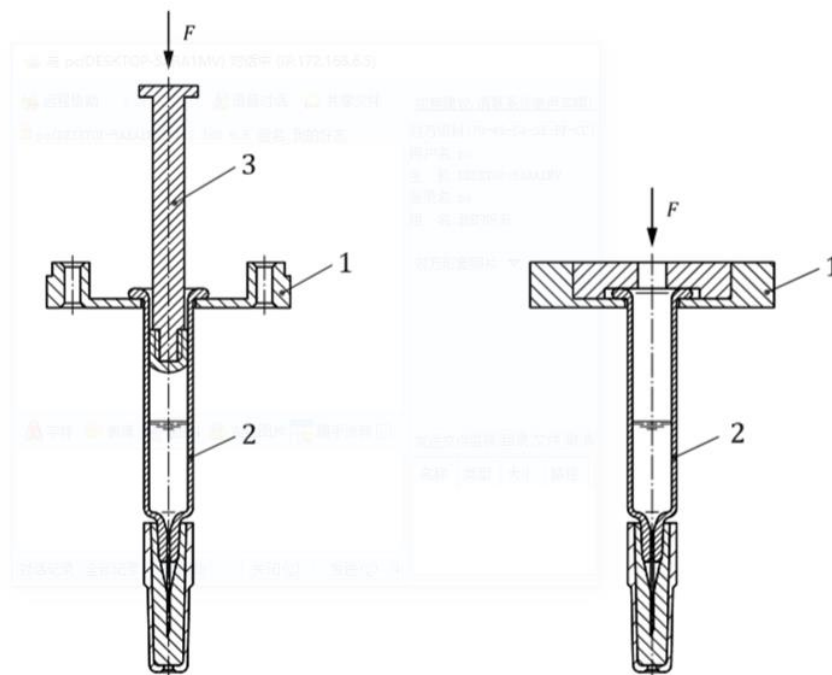
$$F = p \times \frac{\pi}{4} \times d^2 \times 10^{-3} \quad (3)$$

式中 F 为试验力值，N；

p 为目标内压，kPa（即 110kPa）；

A 为注射器套筒内的横截面积，mm²；

d 为注射器套筒的标称内径，mm。



a. 通过活塞推杆和活塞施加压力 b. 直接对充装介质施加压缩空气提供压力

图 1 用于检查护帽与套筒密封性的试验装置示例

1. 注射器夹具；2. 带护帽的注射器；3. 活塞推杆和活塞

注：本图示使用一个带有针头护帽的注射器作为示例。该试验同样适用于带有锥头护帽的注射器。

方法 b：将供试样品放入夹具中固定（见图 1b）。将供试样品中充装 $1/3 \sim 2/3$ 标示装量的水。封闭注射器末端，同时在末端留出加压气道。向注射器内施加 110kPa 的压力，并保持此压力 5s 。在试验期间和试验后检查供试样品护帽是否脱落以及泄漏情况。

第二法 活塞与套筒密封性检查法

本法用于检查预灌封注射器推杆受压时活塞处的耐液体泄漏性能。

仪器装置

施加侧向力于注射器推杆的装置 力值范围 $0.25 \sim 3\text{N}$ 。

施加轴向力于套筒和/或推杆的装置 可产生 200kPa 和 300kPa 的压力。

检查法

将超过预灌封注射器标示装量的水抽入注射器。排出空气并将注射器中的水量调节至标示装量处。将注射器套筒锥孔/针孔连接压力表并封堵。从垂直于推杆的角度向按手施加侧向力，力的大小应符合表 1 的规定，使推杆定位在与轴向活塞成最大偏转的位置。向注射器施加轴向力，通过活塞和套筒的相对运动产生表 1 所规定的压力。将此压力保持 $(30_0^{+5})\text{s}$ 。

49 检查注射器是否有通过活塞的液体泄漏，但允许密封圈之间出现液体。

50 表 1 注射器活塞与套筒密封性试验力值

注射器套筒的标示装量	侧向力 ($\pm 5\%$)	轴向压力 ($\pm 5\%$)
ml	N	kPa
$V < 2$	0.25	300
$2 \leq V < 5$	1.0	300
$5 \leq V < 20$	2.0	300
$V \geq 20$	3.0	200

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

联系电话：0531-82682915

参与单位：江苏省医疗器械检验所、山东威高普瑞医药包装有限公司、山东省药用玻璃有限公司、宁波正力药品包装有限公司、山东永聚医药科技有限公司、肖特药品包装（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

预灌封注射器组件密封性检查法起草说明

一、制定的目的意义

本标准包括护帽与套筒密封性检查法和活塞与套筒密封性检查法。护帽与套筒密封性试验的目的是检查半组装预灌封注射器是否能够承受充装过程或运输过程中，注射器内可能产生的任何潜在过压。活塞与套筒密封性试验用于检查预灌封注射器受压时活塞处的耐液体泄漏性能。该方法的制定能够科学有效指导预灌封注射器组件密封性的测试。

二、参考标准

ISO 11040-4:2015 Prefilled syringes Part 4:Glass barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling、ISO 11040-6:2019 Prefilled syringes Part 6: Plastic barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling、ISO 11040-8:2016 Prefilled syringes Part 8: Requirements and test methods for finished prefilled syringes 和 ISO 7886-1:2017 Sterile hypodermic syringes for single use Part1: Syringes for manual use 中附件 D 规定的活塞处液体泄漏测试方法。

三、需重点说明的问题

护帽与套筒密封性检查法给出了两种检查注射器护帽密封性的方法。方法一是通过拉压试验机向已装配好的注射器推杆施加压力；方法二是通过在注射器内填充介质上施加压缩空气来施力。两种方法向注射器内施加的压力均为 110kPa，这一压力的大小是基于充装药液过程的过程条件确定的。当活塞与注射器内壁摩擦可忽略时，可使用通用拉压试验机施加压力。如果不能忽略壁摩擦，则优先考虑采用压缩空气的方式进行试验。当按标准中给出的公式计算试验力值，并向已装配好的注射器推杆施加该力时，如果注射器内部压力能够达到目标压力的 95%以上，则认为此时的摩擦力可忽略，可采用方法 1 进行试验。对于其他情况，为保证护帽密封质量，应采用方法 2 进行试验。

活塞与套筒密封性检查法是将预灌封注射器装入标示装量的水后，套筒锥孔/针孔连接压力表，确保前端密封，然后从垂直于推杆的角度向按手施加规定的侧向力，向注射器施加规定的轴向力，保持 30~35s，检查活塞处是否有泄漏。

附件：预灌封注射器护帽开启性能测定法公示稿（第三次）

4042 预灌封注射器护帽开启性能测定法

本法包括预灌封注射器护帽拔出力测定法和锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩测定法。

第一法 护帽拔出力测定法

本法用于测定预灌封注射器非锁定护帽的拔出力。

仪器装置

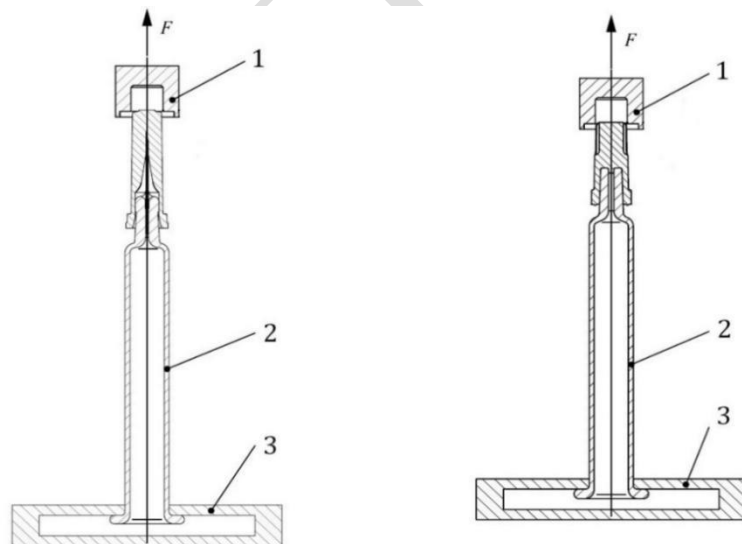
材料试验机或能满足本试验要求的其他装置 仪器的示值误差应在实际值的 $\pm 1\%$ 以内。

注射器夹具/底板 用于固定注射器套筒法兰端，见图 1 和图 2。

护帽夹持器/拉拔装置 用于夹持/拉拔护帽，见图 1/图 2。

测定法

将供试样品垂直放置，使护帽朝上置于与材料试验机连接的夹持器（见图 1）或拉拔装置（见图 2）上。图 1 中夹持器对护帽施加夹持力，使护帽不会滑动，且尽可能不产生变形。图 2 拉拔装置应避免对套筒的锥头施力。在注射器未受限制的情况下，将力传感器载荷设置为“零”。将注射器法兰置于注射器夹具/底板中，使注射器在受到轴向拉力时被注射器夹具/底板限位。试验速率设置为 100mm/min （或其它适宜的速率），试验机应记录力和位移曲线。当护帽从注射器锥头完全拔出后，停止试验。

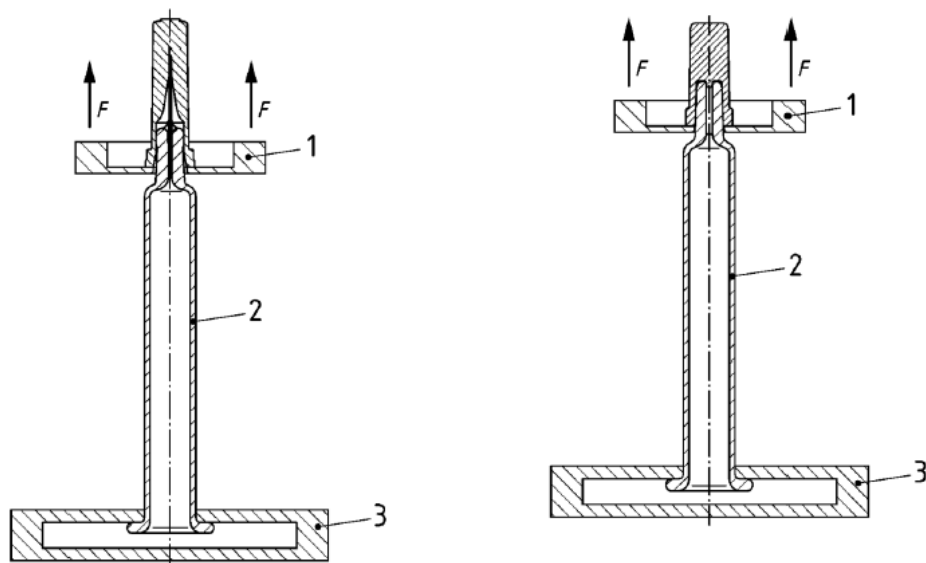


a. 带针头护帽的注射器

b. 带锥头护帽的注射器

图 1 用于测定护帽拔出力的试验装置示例 1

1. 与材料试验机连接的夹持器；2. 带护帽的注射器；3. 注射器夹具/底板



a. 带针头护帽的注射器

b. 带锥头护帽的注射器

图 2 用于测定护帽拔出力的试验装置示例 2

1. 与材料试验机连接的拉拔装置；2. 带护帽的注射器；3. 注射器夹具/底板

结果表示

试验结果以力-位移曲线中的最大负荷为护帽的拔出力。

第二法 锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩测定法

本法用于测定预灌封注射器锁定鲁尔半刚性锥头护帽的旋开扭矩。

仪器装置

扭矩仪 带有一个旋转装置；仪器的示值误差应在实际值的 $\pm 5\%$ 以内；转速为 20r/min（或其它适宜的转速）。

注：在本试验中，可旋转注射器套筒，或旋转锥头护帽。

夹持器 用于夹持锥头护帽。

注射器夹具 如果选择旋转注射器套筒，则夹具可旋转。

测定法

将供试样品垂直插入试验装置的注射器夹具中（见图 3）。用夹持器夹住与注射器连接的锥头护帽。将扭矩传感器设置为“零”。应注意勿施加显著的预扭矩。将转速设置为 20r/min（或其它适宜的转速）。开始试验，使锥头护帽按照旋开方向旋转 90° （或视情况确定旋转角度）。记录施加扭矩的峰值。

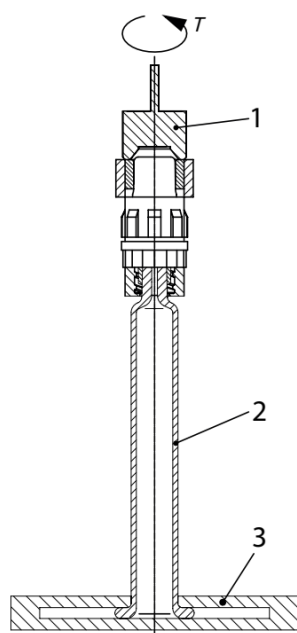


图 3 用于测定锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩的试验装置示例

1. 含扭矩传感器的夹持器（可旋转）；2. 带锥头护帽的注射器；3. 注射器夹具 / 底座板

结果表示

记录最大扭矩峰值，即锥头护帽在注射器上开始旋转时的扭矩。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

联系电话：0531-82682915

参与单位：江苏省医疗器械检验所、山东威高普瑞医药包装有限公司、山东省药用玻璃有限公司、宁波正力药品包装有限公司、山东永聚医药科技有限公司、肖特药品包装（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

预灌封注射器护帽开启性能测定法起草说明

一、制定的目的意义

本法包括预灌封注射器护帽拔出力测定法和锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩测定法。护帽拔出力过大，会导致护帽难以拔出，影响护帽的临床易用性；拔出力过小，会导致护帽轻易脱落。对于带有鲁尔锁定半刚性锥头护帽的预灌封注射器，锥头护帽旋开扭矩过大可能导致使用时难以开启，过小则可能对密封性能产生不利影响。制定相关测试方法标准，能够科学有效指导预灌封注射器护帽开启性能的测定。

二、参考标准

ISO 11040-4:2015 Prefilled syringes Part 4: Glass barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling 以及 ISO 11040-6:2019 Prefilled syringes Part 4: Plastic barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling。

三、需重点说明的问题

护帽拔出力的测定，有两种实现方式。一种是用夹持器夹持护帽，然后拔出护帽。这种方式要求夹持时护帽不能滑动，且尽可能不产生扭曲或变形。第二种方式是通过拉拔装置对护帽施加拔出力。

锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩测定法所用设备是能设定转速的扭力仪。设定转速的目的是使试验方法具有良好的重复性和再现性。需要记录的结果是扭矩峰值。根据经验可知，旋开最大扭矩通常出现在锥头护帽在注射器鲁尔接头上开始旋转时，因此，标准虽然有按照旋开方向旋转 90° 的步骤，但一旦开始时刻的最大峰值出现，即可停止试验。

四、本稿与上一稿相比修改之处

第一法“仪器装置”中“材料试验机”改为“材料试验机或能满足本试验要求的其他装置”。

附件：预灌封注射器适配器卡圈牢固度测定法公示稿（第三次）

4043 预灌封注射器适配器卡圈牢固度测定法

本法包括预灌封注射器适配器卡圈抗扭力和拔出力测定法

第一法 适配器卡圈抗扭力测定法

本法用于测定预灌封注射器锁定鲁尔适配器卡圈的抗扭力。

仪器装置

扭矩仪 带有一个旋转装置（见图 1）；仪器的示值误差应在实际值的 $\pm 5\%$ 以内；转速为 20r/min（或其它适宜的转速）。

注：在本试验中，旋转注射器套筒，或旋转适配器卡圈。

夹持器 用于夹持锁定鲁尔接头适配器卡圈。

注射器夹具 如果选择旋转注射器套筒，则夹具可旋转。

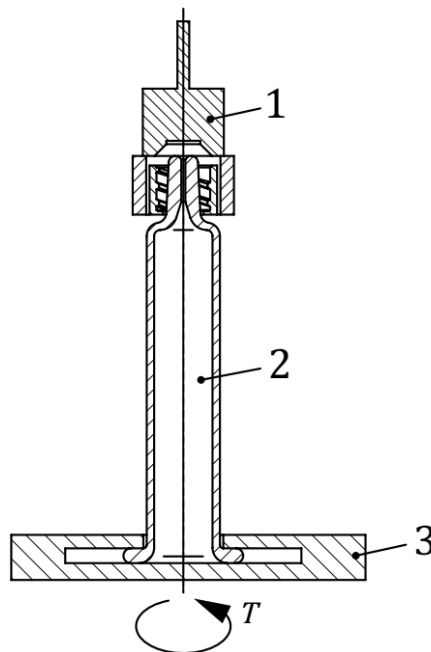


图 1 用于测定锁定鲁尔适配器卡圈抗扭力的试验装置示例

1. 含扭矩传感器的锁定鲁尔接头适配器夹持器；2. 带有锁定鲁尔接头适配器的注射器；
3. 注射器夹具/底板（可旋转）

测定法

将供试样品垂直插入试验装置的注射器夹具中，见图 1。去除锥头护帽，用夹持器夹住锁定鲁尔接头适配器卡圈。将扭矩传感器设置为“零”。应注意勿施加显著的预扭矩。将转速设置为 20r/min（或其它适宜的转速）。开始试验，使适配器卡圈顺时针旋转或逆时针旋转 90°

(或视情况确定旋转角度)。记录施加扭矩的峰值。

结果表示

记录最大扭矩峰值，即锁定鲁尔接头适配器卡圈在注射器上开始旋转时的扭矩。

第二法 适配器卡圈拔出力测定法

本法用于测定预灌封注射器的锁定鲁尔适配器卡圈的拔出力。

仪器装置

材料试验机或能满足本试验要求的其他装置 仪器的示值误差应在实际值的 $\pm 1\%$ 以内。

注射器夹具/底板 用于固定注射器套筒法兰端，见图 2。

拉拔装置 用于拉拔适配器卡圈，见图 2。

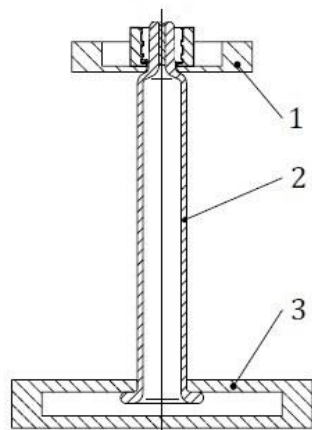


图 2 用于测定锁定鲁尔适配器卡圈拔出力的试验装置示

1. 与材料试验机连接的拉拔装置；2. 带有适配器卡圈的注射器；3. 注射器夹具/底板

测定法

取下锥头护帽，将供试样品垂直放置，使适配器卡圈朝上置于与材料试验机连接的拉拔装置上，注射器法兰置于注射器夹具/底板中。试验装配完成后应确保注射器夹具/底板未对注射器法兰施力，且当适配器卡圈受到轴向拉力时注射器能够被注射器夹具/底板限位。将力传感器载荷设置为“零”。试验速率设置为 20mm/min （或其它适宜的速率），开始试验。记录力和位移曲线。在适配器卡圈从注射器锥头上明显脱出后，停止试验。

结果表示

试验结果以力-位移曲线中的峰值力为注射器适配器卡圈的拔出力。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

联系电话：0531-82682915

参与单位：江苏省医疗器械检验所、山东威高普瑞医药包装有限公司、山东省药用玻璃有限

公司、宁波正力药品包装有限公司、山东永聚医药科技有限公司、肖特药品包装（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

内部资料

预灌封注射器适配器卡圈牢固度测定法起草说明

一、制定的目的意义

适配器卡圈牢固度包括抗扭力和拔出力，是锁定鲁尔预灌封注射器的重要性能指标。现行药包材标准 YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》中仅对带针预灌封注射器的相关性能指标进行了规定，带有鲁尔连接的预灌封注射器，尚未有标准规范。制定“适配器卡圈牢固度测定法”方法标准，能够科学有效指导预灌封注射器适配器卡圈牢固性的测定。

二、参考标准

ISO 11040-4:2015 Prefilled syringes Part 4:Glass barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling 和 ISO 11040-6:2019 Prefilled syringes Part 6: Plastic barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling。

三、需重点说明的问题

测试抗扭力时，设定转速的目的是使试验方法具有良好的重复性和再现性。需要记录的结果是扭矩峰值。扭力峰值通常出现在适配器卡圈在注射器上开始旋转时，因此，标准虽然有按照顺时针或逆时针方向旋转 90°的步骤，但一旦开始时刻的最大峰值出现，即可停止试验。

测试拔出力时，通过连接材料试验机的拉拔装置对预灌封注射器适配器卡圈施加拔出力，在适配器卡圈从注射器锥头上明显脱出后停止试验。记录力-位移曲线，其中的峰值力为注射器适配器卡圈的拔出力。

四、本稿与上一稿相比修改之处

- 1、将标题中“适配器卡圈性能”改为“适配器卡圈牢固度”。
- 2、第二法“仪器装置”中“材料试验机”改为“材料试验机或能满足本试验要求的其他装置”。

附件：4226 预灌封注射器钨溶出量测定法公示稿（第三次）及起草说明**4226 预灌封注射器钨溶出量测定法**

玻璃预灌封注射器通常由玻璃管通过热成型工艺生产，其中一个重要步骤是锥体通道的形成，通常使用一个由耐高温材料制成的细针打通，如钨针。在使用钨针的情况下，可能在玻璃套筒内表面造成钨残留。本法适用于玻璃预灌封注射器中钨溶出量的测定。

本法照电感耦合等离子体原子发射光谱法（通则 0411）或电感耦合等离子体质谱法（通则 0412）测定。

仪器装置

电感耦合等离子体原子发射光谱仪（ICP-OES），照电感耦合等离子体原子发射光谱法（通则 0411）要求。

电感耦合等离子体质谱仪（ICP-MS），照电感耦合等离子体质谱法（通则 0412）要求。

超声波恒温清洗机。

供试品溶液的制备**第一法**

用于玻璃预灌封注射器中水溶性钨溶出量的测定。

灌装 取 1 支预灌封注射器，并装配好配套的活塞和推杆，作为参比。精确量取一定体积（标示装量）的水至适宜容器中，通过针头或鲁尔通道将全部体积的水抽吸到注射器中，注意不要吸入空气。将注射器尖端朝上，小心地推动推杆，去除意外吸入的空气。然后加上配套的注入纯水的护帽，将注射器密闭，用永久性记号笔标记此时的灌装水平（基准线位置）。然后用合适的方法，如直尺等，将此灌装水平转移到待测注射器中，见图 1。

另取预灌封注射器 60 支，并装配好配套的活塞和推杆，分别吸取水，使液面紧贴标记下方，注意不要吸入空气。在护帽中注入水，用其将注射器密闭。用纸巾擦去多余的液体。

浸提 将灌装好的预灌封注射器竖直（尖端朝下）放在架子上，再置于预先加热至 $75^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 的超声波水浴中，在频率为 45kHz、功率至少为 16W/L 条件下，浸提 1 小时。然后取出架子，用纸巾轻轻擦拭每个注射器表面的液体。取出注射器，将其护帽朝上。敲击护帽，使气泡流向锥体通道，将活塞上的推杆旋紧，向后拉动推杆，将锥头/针头中的浸提液移出，然后取下护帽。将浸提液转移至样品管中。再在每个预灌封注射器中吸入水至标记处进行冲洗，合并冲洗液至同一样品管中，重复操作两次，完成第一次浸提。从“分别吸取水，使液面紧贴标记下方”起，重复操作，进行第二次浸提，合并浸提液至同一样品管中，即得供试品溶液。

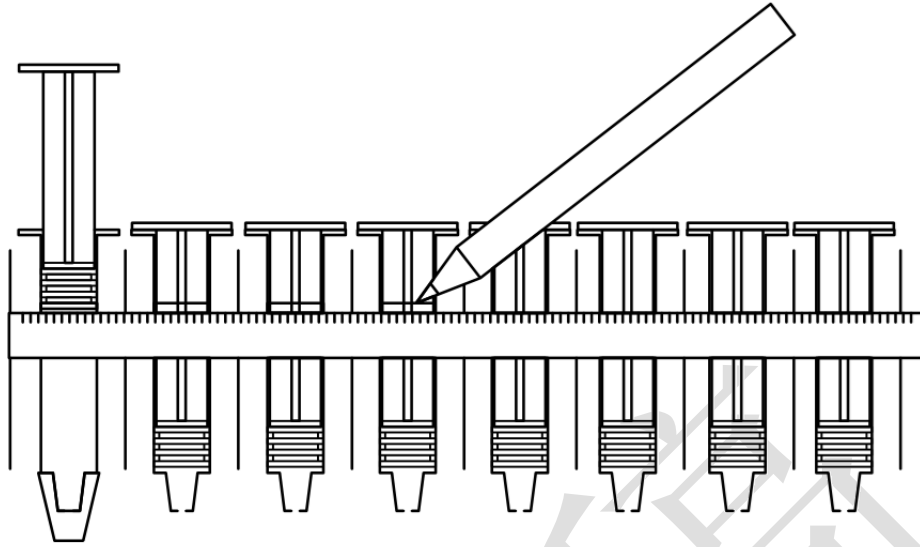


图 1 灌装水平转移示意图

第二法

用于玻璃预灌封注射器中不同形态钨溶出量的测定。

以“0.01mol/L 氢氧化钠溶液”作为浸提介质和冲洗液，照第一法操作进行两次浸提，制备供试品溶液。

标准溶液的制备

精密量取钨标准溶液适量，用适宜介质稀释成不同浓度的标准系列溶液，应至少包括 5 个浓度水平。

测定法

仪器应符合使用要求，工作参数根据具体情况进行优化。在选定的分析条件下，测定不同浓度的标准系列溶液和供试品溶液，以标准溶液的响应值为纵坐标（如使用内标法进行测定，则以标准溶液待测元素分析峰响应值与内标元素参比峰响应值的比值为纵坐标），浓度为横坐标，绘制标准曲线，计算回归方程，相关系数应不低于 0.99。根据回归方程，计算供试品溶液中钨的浓度。在同样的分析条件下，进行空白试验，根据仪器说明书要求扣除空白。如有必要，可将供试品溶液进行适当稀释后测定。

结果表示

根据测得的钨浓度（ng/ml）计算每支预灌封注射器钨溶出的绝对量，结果以每支预灌封注射器中的钨溶出量（ng/支注射器）表示。

49 【附注】实验过程中推荐使用硬质塑料容器，如聚四氟乙烯容器，如使用玻璃容器应注
50 意使用的容器不应影响检测结果。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

联系电话：0531-82682912

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、山东威高普瑞医药包装有限公司、山东省药用玻璃有限公司、宁波正力药品包装有限公司、山东永聚医药科技有限公司、肖特药品包装（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

预灌封注射器钨溶出量测定法起草说明

一、制修订的目的意义

玻璃预灌封注射器通常由玻璃管通过热成型工艺生产。其中一个重要步骤是锥体通道的形成，通常使用一个由耐高温材料制成的细针打通，如钨针。在使用钨针的情况下，可能在玻璃套筒内表面形成钨残留。这些残留钨会影响药品质量，例如导致蛋白质类药物的聚集。

二、参考标准

ISO 3749:2022 中相关内容。

三、需重点说明的问题

供试品溶液的制备：参照 ISO 3749:2022 规定了供试品溶液制备第一法，用于玻璃预灌封注射器中水溶性钨的测定。预灌封注射器与药液长期接触，并且接触的药液性质不局限于纯水，还包括酸性缓冲液、碱性缓冲液等。通过试验考察了不同酸碱度的浸提介质对残留钨的浸提能力，试验结果表明，0.01mol/L 的氢氧化钠溶液的浸提能力最强。基于此，本标准确定了以 0.01mol/L 的氢氧化钠溶液作为浸提介质和冲洗液的供试品溶液制备第二法，以用于玻璃预灌封注射器中不同形态钨溶出量的测定。使用本标准的各相关方，可根据玻璃预灌封注射器拟包装的药物性质及质量控制要求，选择采用第一法或第二法。

结果表示：本标准规定结果以每支预灌封注射器中的钨溶出量（ng/支注射器）表示。另外，本标准与方法标准，仅规定玻璃预灌封注射器中钨溶出量的检测方法，不设立限度。具体限度要求，参见相关通则。

四、主要意见反馈及处理情况

本标准在上一次公示期间未收到反馈意见。

附件：预灌封注射器硅油量测定法公示稿（第三次）及起草说明

4227 预灌封注射器硅油量测定法

硅油是对预灌封注射器用套筒内表面进行润滑处理时的常用润滑剂，其目的是改善滑动性能。本法适用于预灌封注射器用套筒中硅油含量的测定。

仪器装置 精度为0.1mg的电子天平，烘箱和水浴锅。

测定法 取本品适量，分别加入硅溶剂（如乙酸乙酯，分析纯）至套筒卷边处，静置5分钟使硅油溶解后，倾取硅溶剂至已恒重的蒸发皿（ m_{11} ）中，再向每支套筒中加入硅溶剂1ml，润洗套筒内表面，合并溶剂至前述蒸发皿中，作为供试液。然后置水浴上蒸干，移至烘箱中，在105℃下干燥至恒重（ m_{12} ）。

取相同体积的同批硅溶剂，至已恒重的蒸发皿（ m_{01} ）中，作为空白液。然后置水浴上蒸干，移至烘箱中，在105℃下干燥至恒重（ m_{02} ）。

按下式计算每支预灌封注射器套筒的平均硅油量。

$$M = \frac{[(m_{12} - m_{11}) - (m_{02} - m_{01})]}{n} \times 1000$$

式中 M 为每支预灌封注射器套筒的平均硅油量，mg/支；

m_{11} 为未加入供试液的蒸发皿质量，g；

m_{12} 为加入供试液的蒸发皿质量，g；

m_{01} 为未加入空白液的蒸发皿质量，g；

m_{02} 为加入空白液的蒸发皿质量，g；

n 为供试品数量，支。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

联系电话：0531-82682912

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、山东威高普瑞医药包装有限公司、山东省药用玻璃有限公司、宁波正力药品包装有限公司、山东永聚医药科技有限公司、肖特药品包装（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

预灌封注射器硅油量测定法起草说明

一、制修订的目的意义

为使药液能够从注射器中顺利推出，通常需要对预灌封注射器套筒进行硅化处理。因硅油不溶于水，在药液中可能形成硅油滴。对硅油较为敏感的药物（如蛋白质）容易发生聚集，不但影响药物质量，还易导致形成不溶性微粒，引发安全风险。因此，有必要考察预灌封注射器套筒的硅油含量。

二、参考标准

YBB00112004-2015 预灌封注射器组合件（带注射针）。

三、需重点说明的问题

测定法：本标准未规定供试品数量，实验人员可根据套筒规格和预期的硅油涂布量选择适宜数量的套筒进行试验。

本标准给出了推荐的硅溶剂乙酸乙酯，该溶剂为实验室常用试剂，对硅油有较强的溶解能力，便于套筒内表面硅油的快速溶解，同时在试验过程中玻璃及塑料套筒对该溶剂均有较强的耐受能力，对硅油测定无干扰。

本标准规定了通过向套筒中加入硅溶剂静置 5min 的方式溶解硅油，该方式操作简便。同时，方法规定了采用同批硅溶剂进行空白试验对结果进行校正，进一步提高了套筒硅油含量测定的准确性。

本标准与方法标准，规定了预灌封注射器用套筒硅油含量的检测方法，不设立限度。具体限度要求，参见相关通则。

四、主要意见反馈及处理情况

本标准在上个公示期内未收到反馈意见。

附件：9624 药品包装用塑料包装系统及组件指导原则公示稿（第二次）

9624 药品包装用塑料包装系统及组件指导原则

本指导原则适用于直接接触药品的塑料包装系统及组件，不与药品直接接触但提供保护或递送等功能的塑料组件可参照本指导原则执行。

药品包装用塑料组件按材质分类，常用材质有聚乙烯（PE）、聚丙烯（PP）、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）、聚碳酸酯（PC）、环状聚烯烃（COC、COP 等）、聚氯乙烯（PVC）、聚偏二氯乙烯（PVDC）、聚（乙烯-醋酸乙烯酯）（EVA）、聚酰胺（PA）、聚甲醛（POM）等；以及由上述材料等通过共挤、复合方式形成的复合材料。

按包装药品剂量分类，所装药品为单次使用量的为单剂量包装系统，单次以上使用量的为多剂量包装系统。

1 术语和定义

塑料 Plastic 可塑性高分子材料的简称。以高分子量的合成树脂为主要组分，加入适当添加剂，如增塑剂、稳定剂、抗氧剂、润滑剂、着色剂等，经加工成型的塑性材料。

粒料 Pellet 广义上是加工塑料制品的原料，由高分子聚合物（树脂）制成的颗粒状化合物。通常受热后有软化温度范围和熔融温度范围。具有唯一性编号如牌号，明确的适用范围，一定的分子量范围、熔融指数等。

塑料组件 Plastic Component 指药品包装系统中任何一个塑料（或塑料为主）组成部分，包括塑料容器和一定形制的部件。

塑料容器 Plastic Container 由塑料（或塑料为主）制得可容纳盛装药品的容器。

塑料包装系统 Plastic Packaging system 由塑料组件组成的药品包装系统。

定型样品 Type Sample 经过评估满足使用要求的确定配方及稳定工艺下生产的产品。批量生产产品的配方、工艺及用途与其一致。

2 基本要求

2.1 生产要求

药品包装用的塑料包装系统及各组件，应按照相关生产质量管理规范开展生产。

选择塑料粒料时需评估所用粒料、添加剂的安全风险，如添加剂种类及最大使用量、单体残留量、金属残留量和相关可提取物检测结果。对复合材料粘合剂种类、溶剂的种类及残留量进行控制。

2.2 使用要求

药品与选择的各塑料组件应有良好的相容性，不得影响药品质量。

使用塑料包装系统时需根据所包装药品的质量要求，结合不同材质、加工工艺、材料厚度及包装规格、有效期等对阻隔性能进行考察，根据药品质量要求评估其阻隔性能是否满足药品需求。

应关注工艺对材料的影响，设立检测项目和限度要求，如化学灭菌法灭菌时应控制灭菌剂、降解物残留等。

包装系统中各塑料组件（或与其他材料组件）配套使用时，应具有良好的配合性能，不得影响包装系统的密封性，需要时根据药品风险评估，参照无菌药品包装系统密封性指导原则（指导原则 9628）选择适宜的方法开展评价。对某些遇热易软化，过冷易脆化，在某些制剂配方中溶媒作用下会发生溶胀、易于变形的塑料容器，应根据预期用途和存储条件，在使用时关注材料变化对包装系统密封性等的影响。

不同材质及用途的药品包装用塑料组件如需进行生物学安全性评价或试验，可参照药包材生物学评价与试验选择指导原则（指导原则 9629）。

基于风险建立微生物污染控制策略，应关注药包材生产工艺、环境、设备设施等对产品微生物影响，选择不同供应形式的产品，必要时进行处理。不同供应形式的药品包装用塑料组件可参照药包材微生物检测指导原则（指导原则 9627）选择相应的无菌、生物负载或微生物限度进行检查。参照细菌内毒素检查法应用指导原则（指导原则 9251）进行细菌内毒素检查。

3 产品质量控制

药品包装用塑料包装系统及组件的生产方和使用方，应以保证药品质量可控、满足临床需求和使用安全为目的，根据生产、使用的实际情况，选择适当的质量控制项目，包括但不限于本指导原则正文及附 1 至附 8 的规定，制定产品的企业标准或质量协议，并根据生产和使用的风险管理要求制定检验规则。吹灌封（BFS）技术的无菌药品包装系统质量控制要求可参考附 9。

3.1 鉴别

用于鉴别塑料的材质。当药品包装用塑料组件原料供应商、生产工艺发生变化时，或产品有质量问题等情况时，需进行适宜的鉴别试验。除以下常用方法外，必要时也可采用差示扫描量热法（DSC）等其他适宜方法。

红外光谱（IR） 照包装材料红外光谱测定法（通则 4002）测定，所得图谱与定型样品图谱比较，应符合企业标准或质量协议的要求。

密度 照药包材密度测定法（通则 4012）测定，应符合企业标准或质量协议的要求。

3.2 溶出物试验

溶出物试验用于药品包装用各塑料组件总的可提取物和特定可提取物的评价，可用于产品的初步风险评估以及监控产品质量的稳定性，控制其可能对药品质量产生的影响。供需双方应根据所包装药品的风险程度，相容性研究结果，结合不同材质、形制、加工工艺，照药包材溶出物测定法（通则 4204）选择适宜的供试液制备方法和溶出物试验项目进行控制。表 1-3 给出常用的几类塑料产品溶出物控制要求，未列出的产品可参考且不限于以下内容。

除下表所列项目外，元素杂质检查可参照 ICH 元素杂质指导原则（Q3D），根据不同产品的材料及生产工艺，识别已知或潜在元素杂质的来源，结合药品质量要求，对杂质元素进行风险评估。根据评估结果，适用时，照药包材元素杂质测定法（通则 4214）测定，在企业标准或质量协议中制定控制要求。

不挥发物的控制应结合产品预期包装药品的特性及风险程度，适用时，照药包材溶出物测定法

66 （通则 4204）测定，选择适宜的方法制备供试液，进行不挥发物测定，应符合企业标准或质量协议
67 的要求。

68 表 1 溶出物试验（注射液及滴眼剂用塑料产品）

产品类别 试验项目	注射液用塑料包装组件	滴眼剂用塑料瓶/盖
供试液制备	规则样品 ^b ：通则 4204 方法一 不规则样品：通则 4204 方法三	瓶：通则 4204 方法五 瓶嘴、瓶盖：通则 4204 方法六
澄清度	供试液应澄清；如显浑浊，与 2 号浊度标准液比较，不得更浓	供试液应澄清；如显浑浊，与 2 号浊度标准液比较，不得更浓
颜色	应无色	/
pH 值或 pH 变化值	5.0-7.0（pH 值）	不得过 1.0（pH 变化值）
紫外吸光度 ^a	220-240nm：不得过 0.08 241-350nm：不得过 0.05	220~350 nm：不得过 0.10
易氧化物（消耗 0.01mol/L 硫代硫酸钠滴定液体积之差）	不得过 1.5ml	不得过 1.5ml

69 a：适用于聚乙烯、聚丙烯等聚烯烃材质，其他材质应符合企业标准或质量协议的要求。

70 b：易于获取试样平整部位以及表面积，如瓶、袋等。

71

72 表 2 溶出物试验（外用液体及外用软膏剂用塑料产品）

产品类别 试验项目	外用软膏剂用塑料复合管/管肩/管帽盖	外用液体药用塑料瓶/盖
供试液制备	管：通则 4204 方法七 管肩/管帽盖：通则 4204 方法八（需要时，可每个进行十字形切割分为四部分）	瓶：通则 4204 方法七 盖：通则 4204 方法八（如盖为组合结构，取与药液接触部位，需要时，可每个盖进行十字形切割分为四部分）
澄清度	/	应澄清；如显浑浊，与 2 号浊度标准液比较，不得更浓
pH 变化值	/	不得过 1.0
紫外吸光度	不得过 0.1	水供试液：不得过 0.1

(220~350 nm)		50%乙醇试液 ^a : 不得过 0.2
易氧化物 (消耗 0.01mol/L 硫代硫酸钠滴定液体积之差)	不得过 1.0ml	不得过 1.5ml

a: 适用于盛装以乙醇为溶剂制成的液体制剂的瓶，其中聚酯瓶应符合企业标准或质量协议的要求。

表 3 溶出物试验（口服药用塑料产品）

产品类别 试验项目	口服液体药用塑料瓶/盖	口服固体药用塑料瓶/盖	口服固体药用复合膜及袋	口服固体药用硬片
供试液制备	瓶：通则 4204 方法七 盖：通则 4204 方法八（如盖为组合结构，取与药液接触部位，需要时，可每个盖进行十字形切割分为四部分）	瓶：通则 4204 方法七 盖：通则 4204 方法八（如盖为组合结构，取与药品接触部位，需要时，可每个盖进行十字形切割分为四部分）	通则 4204 方法九	通则 4204 方法十
澄清度	应澄清；如显浑浊，与 2 号浊度标准液比较，不得更浓	/	/	/
pH 变化值	不得过 1.0	/	/	/
紫 外 吸 光 度 (220~360 nm)	不得过 0.1	/	/	/
易氧化物 (消耗 0.01mol/L 硫代硫酸钠滴定液体积之差)	不得过 1.5ml	不得过 1.5ml	不得过 1.5ml	不得过 1.5ml

附 1：注射液用塑料包装系统及组件

本附件适用于以塑料粒料为主要原料，采用塑料成型工艺生产的用于盛装注射液、注射用浓溶液等的塑料包装系统和组件。不适用于多腔室注射液包装系统。冲洗剂包装系统可参照执行。吹灌封（BFS）技术的注射液用塑料包装系统质量控制要求可参考附 9。

注射液用塑料容器按形制可分为塑料安瓿、塑料瓶、塑料袋等。

注射液用其他塑料组件（除容器外）按照形状和结构可分为密封盖、接口、软管等。

按包装药品剂量分类，所装药品为单次使用量的为单剂量包装系统，单次以上使用量的为多剂量包装系统。

注射液用塑料包装系统应符合本指导原则正文部分的要求，并符合下列要求。

注射液用塑料包装系统及各组件的生产管理和质量控制应符合相关生产质量管理规范，其生产环境控制应参照《药品生产质量管理规范》的相关要求执行。选择材料时需评价材料、添加剂的安全风险，如添加剂种类及最大使用量、单体残留量、杂质元素等。注射液包装系统可参照无菌药品包装系统密封性研究指导原则（指导原则 9628），在产品研发、工艺验证、商业化生产以及产品稳定性考察等各环节开展密封性评价。

注射液用塑料包装属于高风险制剂用包装，其使用环节按风险评估原则应进一步开展相关评价和控制：1. 包装系统各组件连接方式对包装系统密封性影响的评价。2. 规格、形状对保护性能和使用性能产生影响的评价，必要时应设立图示明确控制要求。包装系统若包含提高保护性能或使用功能的功能组件，应设立相关性能控制项目和要求。3. 应采用适宜的方法考察运输、储存过程对注射液包装系统密封性的影响，包括但不限于包装密封质量测试项目，如热合强度、抗跌落、泄漏率等。4. 制剂有特殊要求及配方和工艺需要添加其他易挥发成分时，应进一步控制注射液塑料包装系统阻隔性能的要求，必要时使用具备高阻隔性能的次级包装袋。应当结合制剂配方及工艺特性，在企业标准中增加次级包装的氧气透过量、氮气透过量或二氧化碳透过量等项目和限度要求。5. 临床使用要求应结合包装系统产品的特性、结构形式和说明书中的用法设立项目和要求。6. 根据可提取物的研究结果，必要时，在企业标准或质量协议中对可提取物研究获得的可能影响药品质量的特定提取物进行控制，应符合企业标准或质量协议的要求。

1 微生物控制

适用时，参照药包材微生物检测指导原则（指导原则 9627）中生物负载测定，应符合企业标准或质量协议的要求。

适用时，参照药包材微生物检测指导原则（指导原则9627）中无菌检查法检查，应符合企业标准或质量协议的要求。

2 细菌内毒素

适用时，参照细菌内毒素检查法应用指导原则（指导原则 9251）检查，应符合企业标准的要求。

3 物理性能

应关注产品的透光率、水蒸气透过量、气体透过量、机械性能等项目。适用时，在企业标准或质量协议中设立相关项目并进行测定，应符合企业标准或质量协议的要求。

4 不溶性微粒

照药包材不溶性微粒测定法（通则 4206）测定，应符合企业标准或质量协议的要求。

5 使用性能

5.1 根据输液袋、瓶的临床使用方式，应关注临床使用性能项目：穿刺力、穿刺落屑、穿刺器保持性和插入点不渗透性、注药点密封性、悬挂力（具有悬挂功能时）、抗跌落、开启力。适用时，在企业标准中设立相关项目并进行测定，应符合企业标准的要求。

5.2 塑料安瓿应设立开启力项目，照企业标准中规定的方法进行测定，应符合企业标准的要求。采用次级包装时应关注水蒸气透过量、透光率项目，应符合企业标准的要求。

5.3 采用橡胶密封件的注射液包装系统，适用时，参照药品包装用橡胶密封件指导原则（指导原则 9623）中使用性能要求，也可结合包装系统特点，照企业标准或质量协议中规定的方法进行测定，应符合企业标准或质量协议的要求。

5.4 对于使用有特殊要求（如密闭输注）的包装系统，应关注残留体积、排空时间等可能影响临床使用的项目。适用时，在企业标准中设立相关项目并进行测定，应符合企业标准的要求。

5.5 对于多剂量的包装系统，应关注多次使用密封性、剂量准确性等可能影响临床使用的项目。适用时，在企业标准中设立相关项目并进行测定，应符合企业标准的要求。

附 2：滴眼剂用塑料瓶系统及组件

本附件适用于瓶以低密度聚乙烯或聚丙烯为主要原料，采用塑料成型工艺生产的用于盛装滴眼剂的塑料瓶系统。吹灌封（BFS）技术的滴眼剂用塑料瓶质量控制要求可参考附 9。

按瓶材质分类，可分为滴眼剂用低密度聚乙烯瓶和滴眼剂用聚丙烯瓶。

按包装的滴眼剂剂量分类，可分为单剂量滴眼剂用塑料瓶和多剂量滴眼剂用塑料瓶。

瓶、瓶嘴、瓶盖宜分别包装，保存于干燥、清洁处。对于无菌供应的产品，其包装应满足灭菌、提供物理保护、保持使用前的无菌状态以及无菌取用的要求。

滴眼剂用塑料瓶系统及组件应符合药品包装用塑料包装系统及组件指导原则正文部分的要求，并符合下列产品质量控制要求。

1 总体要求

滴眼剂用塑料瓶系统各组件的生产方和使用方，应以保证药品质量可控、满足临床需求和使用安全为目的，根据生产、使用的实际情况，制定产品的企业标准或质量协议。制剂企业在开展相容性研究和阻隔性能评价时应关注制剂配方中功能性辅料的变化，如抑菌剂等。

滴眼剂用塑料瓶系统各组件外观、透光率、炽灼残渣、微生物控制可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，符合企业标准或质量协议的要求。

带附加功能的瓶盖，如阻菌盖、防篡改盖等，需对瓶盖的附加功能进行考察，并应符合企业标准或质量协议的要求。

2 脱色试验

适用于着色瓶。取试样，照塑料脱色检查法（通则 4205）检查，各供试液颜色不得深于空白液。

3 正己烷不挥发物

适用于瓶。取瓶 5.0g，剪成尺寸适宜的小片，如 3cm×0.3cm，置圆底烧瓶中，精密加入正己烷

50ml，加热回流 4 小时，冰浴冷却后过滤，将滤液转移至已恒重的蒸发皿中，在水浴上蒸干后，置 105℃干燥 2 小时，称重，并用空白液校正，结果应符合企业标准或质量协议的要求。

4 组合性能

4.1 配合性

适用于带有螺旋盖的产品，用于评价瓶和瓶盖的配合性。取瓶及配套瓶盖、瓶嘴（如有），按企业标准或质量协议中规定的要求组合旋紧，不得滑牙。

4.2 组件密封性

适用于非吹灌封（BFS）技术的滴眼剂用塑料瓶系统。取瓶及配套瓶盖、瓶嘴（如有），按企业标准或质量协议中规定的要求组合密封，置于带有抽气装置的容器内，加挡板，用水浸没（可在瓶内预先加入玻璃珠或采用其他适宜方法），抽真空到真空度为 20kPa，维持 2 分钟，瓶内不得有进水或持续冒泡现象。

4.3 水蒸气透过量

取瓶及配套瓶盖、瓶嘴（如有），按企业标准或质量协议中规定的要求组合，照药包材水蒸气透过量测定法（通则 4010 第一法重量法中 2 减重法，试验条件 B）测定，结果应符合企业标准或质量协议的要求。

对于吹灌封（BFS）技术的滴眼剂用塑料瓶，取预灌装标示装量水或药品的样品，照药包材水蒸气透过量测定法（通则 4010 第一法重量法中 2 减重法，试验条件 B）测定，结果应符合企业标准或质量协议的要求。

5 可见异物

适用于待灭菌的非吹灌封（BFS）技术的滴眼剂用塑料瓶系统。取瓶，加入 0.9%氯化钠注射液或注射用水至标示装量，再取配套瓶盖、瓶嘴（如有），按企业标准或质量协议中规定的要求组合密封，振摇 1 分钟，照可见异物检查法（通则 0904）检查，应符合企业标准或质量协议的要求。

6 滴出量

适用于多剂量滴眼剂用塑料瓶。对于吹灌封（BFS）技术的多剂量滴眼剂用塑料瓶，试验前应按企业标准或质量协议中规定的开启方式开启。取瓶，加入 0.9%氯化钠溶液至标示装量，如有瓶嘴应按企业标准或质量协议中规定的要求组合，擦干瓶口，先弃去数滴，以避免气泡的影响。然后均匀收集 50 滴（10 滴/分钟），精密称定所收集的液体质量（m），按下式计算平均滴出量（V），应符合企业标准或质量协议的要求。

$$V = \frac{m}{50\rho}$$

式中 V 为平均滴出量，ml；

m 为滴出溶液的质量，g；

ρ 为 0.9%氯化钠溶液的密度，以 1.0g/ml 计。

注：对于小容量的滴眼剂用塑料瓶样品可适当减少滴数，公式中 50 换为相应的滴数。

7 环氧乙烷残留量

适用于经环氧乙烷灭菌处理的组件。取样品，照药包材环氧乙烷测定法（通则 4209）测定，供试品溶液中环氧乙烷残留量不得过 $0.6\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

附 3：外用软膏剂用塑料复合管系统及组件

本附件中涉及的外用软膏剂是指制剂通则（通则 0109）中的软膏剂，包装乳膏剂、凝胶剂、眼用半固体制剂等的复合管可参考使用，同时根据制剂风险控制产品相关质量；采用共挤出工艺生产的复合管可参考使用。

本附件适用于管以聚乙烯、铝、共聚物等为主要原料；管盖、管肩（尖）以聚丙烯、聚乙烯等为主要原料，用于盛装外用软膏剂的塑料复合管系统，其中管采用复合工艺生产，管盖、管肩（尖）可使用单一或复合材料。

组件一般为管肩（尖）和管帽盖，管肩与管尖通常一体化（少数产品带有非一体部件，如提高产品使用便捷性的功能嘴），不含封口膜。对于采用封口膜的外用软膏剂用塑料复合管系统，管、管肩（尖）和管帽盖质量控制可参照本附件执行，并需结合用途、封口膜材质以及封口方式等，控制封口膜质量以及配合性能。

包装用袋应符合药用要求，应密封，保存于干燥、清洁处，不得挤压。

外用软膏剂用塑料复合管系统及组件应符合本指导原则正文部分的要求，并符合下列产品质量控制要求。

1 总体要求

外用软膏剂用塑料复合管系统各组件外观、管身热合强度、管尾热合强度、内层与次内层剥离强度、拉伸强度、耐压强度、微生物限度（或无菌）可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，应符合企业标准或者质量协议的要求；必要时应关注制剂特性带来的风险，如不同酸碱度的制剂、油性制剂与药包材的相互作用。

2 阻隔性能

2.1 水蒸气透过量

取生产样品的同批号复合管材，照药包材水蒸气透过量测定法（通则 4010 第二法试验条件 B 或第三法试验条件 B）测定，应符合企业标准或质量协议的要求。

2.2 氧气透过量

取生产样品的同批号复合管材，照药包材气体透过量测定法（通则 4007 第一或第二法）测定，应符合企业标准或质量协议的要求。

3 焊缝裸铝

适用于铝塑复合管。取样品适量，去除管帽盖，然后浸入酸性硫酸铜溶液（取硫酸铜 2g 加入盐酸 10mL，甘油 0.05mL，加水至 100mL）至管尾 5 mm 处止，5min 后取出，剪开管壁，焊缝处不得变黑。

4 溶剂残留量

适用于外层印刷及采用复合工艺生产的复合管。取管样品适量，照药包材溶剂残留量测定法（通则 4207）测定，溶剂残留总量不得过 5.0 mg/m^2 ，其中苯及苯类每个溶剂残留量均不得检出（小于 0.01 mg/m^2 时视为未检出）。

5 组合性能

5.1 管身与管帽盖密封性

取软膏管及配套的管帽盖，按企业标准或质量协议中规定的要求组合旋紧，管帽盖与管应配合适宜，不得滑牙。

取上述样品，装满水，倒置后固定管帽盖，1 分钟后观察，管头不得渗水。

5.2 乙醇透过量

适用于盛装含乙醇制剂的复合管，取软膏管及配套的管帽盖，照塑料容器乙醇透过量测定法（通则 4212）测定，乙醇透过量不得过 0.5%。

附 4：外用液体药用塑料瓶系统及组件

本附件中涉及的外用液体制剂是指制剂通则（通则 0100）中的搽剂、涂剂、涂膜剂及部分配方的凝胶剂、酊剂和洗剂。本附件适用于瓶以聚酯、聚乙烯（低密度聚乙烯仅适用于特殊药品）、聚丙烯等为主要原料；瓶盖以聚乙烯、聚丙烯等为主要原料，可添加遮光剂，着色剂等；采用塑料成型工艺生产、用于包装外用液体制剂的塑料瓶系统。瓶盖为单盖或组合结构的盖，不含垫片。

对于采用垫片的外用液体药用塑料瓶系统，瓶和盖质量控制可参照本附件执行，并需结合用途、垫片材质以及封口方式等，控制垫片质量以及配合性能。

对于含内塞的外用液体药用塑料瓶系统，瓶可参照本附件执行，并需结合内塞材质和用途等，控制内塞质量及配合性能。

瓶、瓶盖宜分别包装。包装用袋应符合药用要求，应密封，保存于干燥、清洁处。

外用液体药用塑料瓶系统及组件应符合本指导原则正文部分的要求，并符合下列产品质量控制要求。

1 总体要求

瓶盖有附加功能如儿童阻开盖、老人易开盖等，开启方式应符合企业标准或质量协议的要求，包含且不限于宣称功能的考察。外用液体药用塑料瓶系统各组件的外观、炽灼残渣、透油性、微生物限度（或无菌）可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，应符合企业标准或质量协议的要求。

2 乙醛

适用于聚酯材料的瓶/瓶盖。照塑料乙醛测定法（通则 4208）测定，含乙醛不得过千万分之二。

3 乙二醇

适用于聚酯材料的瓶/瓶盖。照塑料容器乙二醇和总对苯二甲酰测定法（通则 4213 第一法）测定，供试液吸光度应不大于标准溶液吸光度（相当于乙二醇不得过百万分之一）。

4 总对苯二甲酰

适用于聚酯材料的瓶/瓶盖。照塑料容器乙二醇和总对苯二甲酰测定法（通则 4213 第二法）测定，两种供试液的吸光度均不得过 0.150（相当于总对苯二甲酰不得过百万分之一）。

5 脱色试验

适用于着色瓶。取样品，照塑料脱色检查法（通则 4205）检查，各供试液颜色不得深于空白液。

6 组合性能

6.1 瓶与瓶盖密封性

取瓶及配套瓶盖，盖紧瓶盖（如为螺旋盖，扭矩可参见表 4），置于带抽气装置的容器中用水浸没（可瓶内预先加入玻璃珠或其他适用方法），对测试装置抽真空，至真空度为 27kPa，维持 2 分钟，瓶内不得有进水或持续冒泡现象。

表 4 瓶与盖的扭矩

盖直径（mm）	扭矩（N·cm）
15~20	25~110
21~30	25~145
31~40	25~180

6.2 抗跌落

取瓶及配套瓶盖，盖紧瓶盖（如为螺旋盖，扭矩可参见表 4），照塑料包装系统抗跌落性能测定法（通则 4025）检查，应不得破裂。

6.3 水蒸气透过量

适用于盛装以水为主要溶剂的液体制剂的瓶。取瓶及配套瓶盖，照药包材水蒸气透过量测定法（通则 4010 第一法重量法中 2 减重法，试验条件 B）测定，每套重量损失不得过 0.2%。（如为螺旋盖，扭矩可参见表 4）。

6.4 乙醇透过量

适用于盛装含有乙醇溶剂的液体制剂的瓶。取瓶及配套瓶盖，照塑料容器乙醇透过量测定法（通则 4212）测定，重量损失不得过 0.5%。

附 5：口服液体药用塑料瓶系统及组件

本附件适用于瓶以聚酯、高密度聚乙烯、聚丙烯等为主要原料；瓶盖以聚乙烯、聚丙烯等为主要原料，可添加遮光剂、着色剂等；采用塑料成型工艺生产、用于包装多剂量口服液体制剂的塑料瓶系统。瓶盖为单盖或组合结构的盖，不使用垫片。

对于采用垫片的口服液体药用塑料瓶系统，瓶和盖质量控制可参照本附件执行，并需结合用途、垫片材质以及封口方式等，控制垫片质量以及配合性能。

瓶、瓶盖宜分别包装。包装用袋应符合药用要求，应密封，保存于干燥、清洁处。

口服液体药用塑料瓶系统及组件应符合本指导原则正文部分的要求，并符合下列产品质量控制

要求。

1 总体要求

瓶盖有附加功能如儿童阻开盖、老人易开盖等，开启方式应符合企业标准或质量协议的要求，包含且不限于宣称功能的考察。口服液体药用塑料瓶系统各组件的外观、炽灼残渣、微生物限度可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，应符合企业标准或质量协议的要求。

2 乙醛

适用于聚酯材料的瓶/瓶盖。照塑料乙醛测定法（通则 4208）测定，含乙醛不得过千万分之二。

3 乙二醇

适用于聚酯材料的瓶/瓶盖。照塑料容器乙二醇和总对苯二甲酰测定法（通则 4213 第一法）测定，供试液吸光度应不大于标准溶液吸光度（相当于乙二醇不得过百万分之一）。

4 总对苯二甲酰

适用于聚酯材料的瓶/瓶盖。照塑料容器乙二醇和总对苯二甲酰测定法（通则 4213 第二法）测定，两种供试液的吸光度均不得过 0.150（相当于总对苯二甲酰不得过百万分之一）。

5 脱色试验

适用于着色瓶。取样品，照塑料脱色检查法（通则 4205）检查，各供试液颜色不得深于空白液。

6 组合性能

6.1 瓶与瓶盖密封性

取瓶及配套瓶盖，盖紧瓶盖（如为螺旋盖，扭矩可参见表 5），置于带抽气装置的容器中用水浸没（可瓶内预先加入玻璃珠或其他适用方法），抽真空至真空度为 27kPa，维持 2 分钟，瓶内不得有进水或持续冒泡现象。

表 5 瓶与盖的扭矩

盖直径（mm）	扭矩（N·cm）
15～20	25～110
21～30	25～145
31～40	25～180

6.2 抗跌落

取瓶及配套瓶盖，盖紧瓶盖（如为螺旋盖，扭矩可参见表 5），照塑料包装系统抗跌落性能测定法（通则 4025）检查，应不得破裂。

6.3 水蒸气透过量

取瓶及配套瓶盖，照药包材水蒸气透过量测定法（通则 4010 第一法重量法中 2 减重法，试验条件 B）测定，每套重量损失不得过 0.2%。（如为螺旋盖，扭矩可参见表 5）。

附 6：口服固体药用塑料瓶系统及组件

本附件适用于瓶以高密度聚乙烯、聚丙烯、聚酯等为主要原料，瓶盖以高密度聚乙烯、聚丙烯、低密度聚乙烯等为主要原料，可添加遮光剂、着色剂或增强剂，采用塑料成型工艺生产的用于盛装多剂量口服固体制剂的塑料瓶系统。

瓶盖可带封口垫片，也可以带干燥剂，具有多种结构及功能。

本附件中带热合封口垫片的产品，封口垫片由铝塑复合膜加纸板组成。

瓶、瓶盖（可含封口垫片）、封口垫片（如有）宜分别包装。包装用袋应符合药用要求，应密封，保存于干燥、清洁处。含干燥剂的盖应采用符合药用要求的高阻隔性能复合袋如含铝层复合袋密封。

口服固体药用塑料瓶系统及组件应符合本指导原则正文部分的要求，并符合下列产品质量控制要求。

1 总体要求

热合封口垫片用铝塑复合膜应符合附 7 口服固体药用塑料复合膜及袋的相关规定。

瓶与瓶盖具有不同的组合方式如螺旋式和掀压式组合，其瓶口形状、结构对固体制剂的保护性能和使用性能可能会产生不同影响，应进行评价，必要时可用示意图明示。

瓶盖有附加功能如儿童阻开盖、老人易开盖等，开启方式应符合企业标准或质量协议的要求，包含且不限于宣称功能的考察。

垫片封口方式主要有热合、压缩、粘合。应根据封口方式关注开启性能，包含且不限于开启力、宣称功能等的考察（如热合封口方式关注垫片封口的高温分离性能及热封强度），同时应结合制剂稳定性（产品的包装形式和说明书中的用法、用量，开展使用中产品稳定性考察），控制其再保护功能，不限于开启前水蒸汽透过量考察，应符合企业标准或质量协议的要求。

采用具有防潮功能的盖时，结合盖的结构组成以及干燥剂的品种等，对干燥剂的含水率、纸板含水率等进行控制，对吸湿率的控制不限于以下标准方法和要求，应符合企业标准或质量协议的要求。口服固体药用塑料瓶系统各组件的外观、炽灼残渣、微生物限度可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，应符合企业标准或质量协议的要求。

2 乙醛

适用于聚酯材料的瓶/瓶盖。照塑料乙醛测定法（通则 4208）测定，含乙醛不得过千万分之二。

3 纸板荧光

适用于由铝塑复合膜加纸板组成的热合封口垫片，取表面积 100cm² 的垫片，将纸板面置于紫外灯下，在波长 254nm 和 365nm 观察，不得有片状荧光。

4 干燥剂吸湿率

适用于防潮组合盖，照防潮组合瓶盖干燥剂吸湿率测定法（通则 4211）测定，硅胶、大分子筛、硅胶：大分子筛（4:6）混合干燥剂的饱和吸湿率分别不得低于 30%、19%、24%。短期吸湿率分别不得过 3%、4.5%、3.5%。

5 组合性能

5.1 瓶与瓶盖密封性

取瓶及配套瓶盖，盖紧瓶盖（如为螺旋盖，扭矩可参见表 6），含封口垫片包装系统，参考药品包装热封工艺分别热封，置于带抽气装置的容器中用水浸没（可瓶内预先加入玻璃珠或采用其他适宜方法），抽真空至真空度为 27kPa，维持 2 分钟，瓶内不得有进水或持续冒泡现象。

表 6 瓶与瓶盖的扭矩

瓶盖直径（mm）	扭矩（N·cm）
15～22	59～78
23～48	98～118
49～70	147～176

5.2 水蒸气透过量

不含封口垫片包装系统 取瓶及配套瓶盖，照药包材水蒸气透过量测定法（通则 4010 第一法重量法中（2）容器法，试验条件 C）放置 72h（3 天）测定，每套不得过 100mg/24h·L。（如为螺旋盖，扭矩可参见表 6）。

热合封口垫片包装系统 取瓶及配套瓶盖（含封口垫片），照药包材水蒸气透过量测定法（通则 4010 第一法重量法中（2）容器法，试验条件 C）放置 336±1 小时（14 天）测定，每套不得过 25mg/24h·L。

附 7：口服固体药用复合膜及袋

本附件适用于不同基材采用复合成型工艺生产用于包装口服固体制剂的复合膜及其通过热合方式加工制成的袋。其厚度一般不超过 0.25mm。所指复合膜主要以基材（塑料薄膜、镀铝塑料薄膜、镀氧化物膜、铝箔、纸等）、油墨、胶粘剂等组成。

口服固体药用复合膜及袋应符合药用要求，应密封，保存于干燥、清洁处。

口服固体药用复合膜及袋应符合本指导原则正文部分的要求，并符合下列产品质量控制要求。

1 总体要求

口服固体药用复合膜及袋的材料及结构组成多种多样，复合膜的材料及结构会影响药品制剂的安全性和保护功能，应结合使用需求对复合膜材料、结构进行选择 and 评价。其选择时需考虑结构组成和工艺对包装制剂的可能影响。

口服固体药用复合膜及袋的外观、微生物限度，可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制；必要时，对所用粘合剂种类及残留量风险评估结果进行控制，应符合企业标准或质量协议的要求。

2 阻隔性能

阻隔性能是评价复合膜保证药品质量关键指标之一，首次使用应明确其材质及结构组成，除企业标准或质量协议另有规定外，相关项目选择的方法和指标应符合要求。使用方应根据制剂的特殊

要求如氧化（对氧气敏感）等，宜按包装件的形式对复合袋的阻隔性能风险进行充分的评估，必要时进行验证和控制。

2.1 氧气透过量

照药包材气体透过量测定法（通则 4007 第一法或第二法）测定，试验时热合面向氧气低压侧，其氧气透过量应 $\leq 0.5\text{cm}^3/(\text{m}^2\cdot 24\text{h}\cdot 0.1\text{MPa})$ （高阻氧）或 $\leq 10.0\text{cm}^3/(\text{m}^2\cdot 24\text{h}\cdot 0.1\text{MPa})$ （中阻氧）。对于特定的低阻氧型产品，需结合材料组成特点与包装制剂的质控要求，应符合企业标准或质量协议的要求。

2.2 水蒸气透过量

照药包材水蒸气透过量测定法（通则 4010 第一法 1（1）试验条件 B 或第二法试验条件 B 或第三法试验条件 B）测定，试验时热合面向低湿度侧，其水蒸气透过量应 $\leq 0.5\text{g}/(\text{m}^2\cdot 24\text{h})$ （高阻水）或 $\leq 2.0\text{g}/(\text{m}^2\cdot 24\text{h})$ （中阻水）。对于特定的低阻水型产品，需结合材料组成特点与包装制剂的质控要求，应符合企业标准或质量协议的要求。

3 剥离强度（适用于内层与次内层采用粘合剂复合工艺）

照塑料剥离强度测定法（通则 4004）测定，试验时内层与次内层及以上为共挤复合工艺时视为一层，纵向、横向剥离强度的平均值均应符合表 7 中相应级别的规定。

表 7 剥离强度分级及要求^注

分级	内层与次内层剥离强度（N/15mm）
1	≥ 2.5
2	≥ 1.0
3	≥ 0.5

注：1、当样品纵向、横向任意一向的尺寸不能满足方法标准规定的取样要求时，则该方向可不进行剥离强度的试验；

2、分级 3 仅适用于包装小规格制剂（如 $\leq 0.2\text{g}$ 等）用复合膜/袋。

4 热合强度

照热合强度测定法（通则 4008）中有关材料（复合膜）或袋（复合袋）的要求进行测定，热合强度与内层材料和厚度相关，其平均值一般不低于 12.0 或 7.0（N/15mm）（可根据材质组成选择）；易揭类型的复合膜袋不低于 3（N/15mm）。

5 溶剂残留量

取样品适量，裁取内表面积 0.02m^2 ，照药包材溶剂残留量测定法（通则 4207）测定，溶剂残留总量不得过 $5.0\text{mg}/\text{m}^2$ ，其中苯及苯类每个溶剂残留量不得检出（小于 $0.01\text{mg}/\text{m}^2$ 时视为未检出）。

【附注】1、口服固体药用复合膜及袋的材料及结构组成多种多样，其材质结构组成有：纸-塑膜、塑膜-塑膜、塑膜-镀铝、纸或塑膜-铝箔、多层塑膜-铝箔、镀氧化膜-塑膜或多层塑膜等。2、在复合膜的命名及规格型号表述中常用到组成材料的英文缩写，常用组成材料名称及对应的英文缩写列于表 8 中。

表 8 膜材常用缩略语

英文缩写	对应材料名称	英文全称
ABS	丙烯腈/丁二烯/苯乙烯共聚物	Acrylonitrile butadiene styrene
AL	铝箔	Aluminum foil
AlOx-BOPET	镀氧化铝-双向拉伸聚酯	Aluminum oxide coated - biaxially oriented polyester
AlOx-BOPP	镀氧化铝-双向拉伸聚丙烯	Aluminum oxide coated - biaxially oriented polypropylene
AS	丙烯腈/苯乙烯共聚物	Acrylonitrile-styrene copolymer
BOPA	双向拉伸聚酰胺	Biaxially oriented polyamide
BOPET	双向拉伸聚酯	Biaxially oriented polyester
BOPP	双向拉伸聚丙烯	Biaxially oriented polypropylene
CPE	流延聚乙烯	Cast polyethylene
CPP	流延聚丙烯	Cast Polypropylene
EAA	乙烯/丙烯酸共聚物	Ethylene-acrylic acid copolymer
EEA	乙烯/丙烯酸乙酯共聚物	Ethylene-ethyl acrylate copolymer
EMA	乙烯/甲基丙烯酸共聚物	Ethylene-methacrylic acid copolymer
EVA	乙烯/醋酸乙烯酯共聚物	Ethylene-vinyl acetate copolymer
EVOH	乙烯/乙烯醇共聚物	Ethylene-vinyl alcohol copolymer
LDPE	低密度聚乙烯	Low density polyethylen
MBS	甲基丙烯酸酯/丁二烯/苯乙烯共聚物	Methacrylate-butadiene-styrene copolymer
OPA	拉伸聚酰胺	Oriented polyamide
OPP	拉伸聚丙烯	Oriented polypropylene
PAPER	纸	Paper
PC	聚碳酸酯	Polycarbonate
PE	聚乙烯	Polyethylene
PO	聚烯烃	Polyolefin
PT	玻璃纸（赛璐玢）	Plane Transparent Cellophane
PVA	聚乙烯醇	Polyvinyl alcohol
SiOx-BOPET	镀氧化硅-双向拉伸聚酯	Silicon oxide coated - biaxially oriented polyester
SiOx-BOPP	镀氧化硅-双向拉伸聚丙烯	Silicon oxide coated - biaxially oriented polypropylene
SiOx-OPP	镀氧化硅-拉伸聚丙烯	Silicon oxide coating - oriented polypropylene
VMBOPP	真空镀铝双向拉伸聚丙烯	Vacuum aluminum plated biaxially oriented polypropylene
VMCPP	真空镀铝流延聚丙烯	Vacuum aluminum plated cast polypropylene
VMPET	真空镀铝聚酯	Vacuum aluminized polyester

注：不在上述之列的材料应遵从规范的材料名称和英文缩写。

395 附 8：口服固体药用硬片

396 本附件适用于口服固体药品（片剂、胶囊剂等）泡罩包装使用的硬片和复合硬片。

397 硬片根据材质组成可以分成单层和多层（复合）硬片。

398 硬片根据泡罩的形成工艺不同可分为热成型和冷成型。

399 包装用袋应符合药用要求，应密封，保存于避光、干燥、清洁处。

400 口服固体药用硬片应符合本指导原则正文部分的要求，并符合下列产品质量控制要求。

401 1 总体要求

402 口服固体药用硬片在加工成型的过程中，会由于拉伸变形而使阻隔性能、机械性能等发生变化，

其变化的趋势与所成型泡罩的形状和大小相关。使用单位应根据制剂的特点对这种变化带来的风险进行充分的评估，必要时进行验证和控制。

口服固体药用硬片的外观、微生物限度可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，应符合企业标准或质量协议的要求。

2 阻隔性能

2.1 水蒸气透过量

照药包材水蒸气透过量测定法（通则 4010）选取适宜的试验方法和试验条件，试验时热合面向低湿度侧，应符合企业标准或质量协议的要求。

2.2 氧气透过量

照药包材气体透过量测定法（通则 4007）选取适宜的试验方法，试验时热合面向氧气低压侧，应符合企业标准或质量协议的要求。

3 拉伸强度

照拉伸性能测定法（通则 4005）测定，试验速度为 $100\pm 10\text{mm/min}$ ，试样为 I 型，应符合企业标准或质量协议的要求。

4 热合强度

取适量样品，如产品与同质材料热合，则裁取成 $100\text{mm}\times 100\text{mm}$ 试样 4 片，将热合面叠合，分别在纵向和横向热合；如产品与药用铝箔（或其他材料）热合，则裁取成 $100\text{mm}\times 100\text{mm}$ 试样 2 片，将热合面与同样尺寸的药用铝箔（或其他材料）叠合，分别在纵向和横向热合。热合条件为： $(155\pm 5)^{\circ}\text{C}$ 、 0.2MPa 、1s，或者根据产品、工艺、生产设备的特性自定热合条件。照热合强度测定法（通则 4008）测定，应符合企业标准或质量协议的要求。

5 加热伸缩率（冷冲压成型硬片不适用）

照药用硬片加热伸缩率测定法（通则 4027）测定，应符合企业标准或质量协议的要求。

6 聚偏二氯乙烯（PVDC）涂布量

适用于聚偏二氯乙烯（PVDC）涂布的产品。取适量样品，精确裁取 100cm^2 的样片 5 片，将样片放在丙酮（或适当溶剂）中浸泡至可分离，必要时可适当加热，取出样片，小心分离聚偏二氯乙烯（PVDC）层在 $80^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 中干燥 2 小时（或等效的干燥方式），在室温 $23^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下，放置 30 分钟，精密称定每片聚偏二氯乙烯（PVDC）层重量，计算，以 g/m^2 表示聚偏二氯乙烯（PVDC）的涂布量，与标称值的偏差应符合企业标准或质量协议的要求。

7 剥离强度

适用于含铝的冷成型硬片，照塑料剥离强度测定法（通则 4004）测定，铝层与高分子材料层间的剥离强度应符合企业标准或质量协议的要求。

8 溶剂残留量

适用于复合硬片，取适量样品，裁取内表面积 0.02m^2 照药包材溶剂残留量测定法（通则 4207）测定，溶剂残留总量不得过 5.0 mg/m^2 ，其中苯及苯类每个溶剂残留量不得检出（小于 0.01 mg/m^2 ）。

时视为未检出)。

9 单体残留量

对于含有聚氯乙烯 (PVC) 的硬片样品, 取适量样品, 照塑料氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体测定法 (通则 4210) 测定, 氯乙烯单体残留量不得过 $1\mu\text{g/g}$ 。

对于聚偏二氯乙烯 (PVDC) 涂布的硬片样品, 取适量样品, 照塑料氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体测定法 (通则 4210) 测定, 偏二氯乙烯单体残留量不得过 $3\mu\text{g/g}$ 。

附件 9: 采用吹灌封 (BFS) 技术生产的无菌药品包装系统

本附件用于指导采用吹灌封技术 (简称 BFS 技术) 生产的无菌药品包装系统的质量控制。

BFS 技术是指通过一体化设备将塑料粒料加热挤出, 在同一设备内完成药品包装容器的吹塑成型、药品灌装及容器封口, 且能保证无菌水平的自动化生产技术。

吹灌封设备 (简称 BFS 设备) 是将热塑性材料吹制成容器并完成灌装和密封的全自动生产设备, 可连续进行吹塑、灌装、密封的操作。BFS 设备有开放式型坯及封闭式型坯两种形式。

BFS 技术主要用于注射剂、吸入制剂、滴眼剂、滴鼻剂、冲洗剂等制剂的包装系统的制造。BFS 技术生产的包装容器从成型、灌装到封口不间断工作, 减少人员干扰、暴露在环境中时间少, 从而获得高的无菌保障水平。BFS 技术的关键工艺分为 5 部分: (1) 挤出: 塑料粒料经加热挤出, 生成管坯, 进入打开的吹塑模具中; (2) 成型: 主模具合拢, 同时将容器底部密封, 使用无菌压缩空气或 (与) 真空系统将管坯制成容器; (3) 灌装: 经计量单元精确计量的药品, 通过特制的芯轴单元被灌入容器; (4) 封口: 完成药品灌装后, 头模合拢, 完成封口; (5) 模具打开: 模具打开后, 容器被输送出设备, 设备开始进行下一个生产周期。通过传输系统, 容器被送至下一工序。

1 技术要求

1.1 塑料粒料的选择要求

用于 BFS 技术的塑料粒料应符合相关标准的要求, 与药品包装容器的种类和给药途径相匹配, 并适用于 BFS 设备的挤出加工。BFS 技术的无菌药品包装系统采用的塑料粒料通常有聚乙烯和聚丙烯两种。选择塑料粒料时应评估粒料及添加剂的安全风险, 同时应基于药品包装容器的特性、产品稳定性和最终用户的需求评估以下要素, 包括但不限于: (1) 与药物的相容性; (2) 包装容器的机械特性; (3) 加工工艺特性; (4) 使用性能; (5) 灭菌耐受性等。

1.2 药品包装容器的设计要求

药品包装容器的设计应考虑形状、刚性、韧性、壁厚、阻隔性能、遮光性（透光性）、耐热性（如需要）等方面，以满足预期用途。

1.3 BFS 技术的确认与验证

BFS 技术的确认与验证应基于质量风险管理的原则并结合 BFS 技术特点来确定，落实生命周期方法，在过程中整体持续改进的基础上，达到污染控制的目标。

2 质量控制

BFS 技术生产的无菌药品包装系统应符合本指导原则正文部分的要求。药品包装系统外观、规格尺寸、壁厚、密封性、透光率、阻隔性能、机械性能应符合设计及药品使用要求。

根据药品包装系统用途不同，确定质量控制项目，并应满足相关要求，以保证药品质量可控、满足临床需求和使用安全。BFS 技术生产的无菌药品包装系统应重点关注以下项目的考察，对于成品制剂质量控制中已包含的项目，适用时，可免除包装系统的检测。

2.1 微生物控制

参照药品包装微生物检测指导原则（指导原则 9653）中生物负载测定，应符合注射液用塑料包装系统及组件、滴眼剂用塑料瓶系统及组件等相关制剂包装系统的要求。

2.2 细菌内毒素

参照细菌内毒素检查法应用指导原则（指导原则 9251）检查，应符合注射液用塑料包装系统及组件等相关制剂包装系统的要求。

2.3 不溶性微粒

照药包材不溶性微粒测定法（通则 4206）测定，结果应符合注射液用塑料包装系统及组件等相关制剂包装系统要求。

2.4 可见异物

照可见异物检查法（通则 0904）检查，结果应符合相关制剂包装系统要求。

指导原则正文部分起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 联系电话：021-50798213

参与单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、浙江省药品化妆品审评中心、中国食品药品检定研究院、江西省药品检验检测研究院、江苏省医疗器械检验所、北京市药品检验研究院

附 1 起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 **联系电话：**021-50798213

参与单位：浙江省药品化妆品审评中心、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、苏州百特医疗用品有限公司、苏州大冢制药有限公司、四川科伦药业股份有限公司、石家庄四药有限公司、华润双鹤药业股份有限公司、天津大冢制药有限公司、山东齐都药业有限公司、雷诺丽特朗活医药耗材（北京）有限公司、江苏金扬子包装科技有限公司

附 2 起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院 **联系电话：**0531-82682912

参与单位：山西省检验检测中心、江西省药品检验检测研究院、沈阳兴齐眼药股份有限公司、山东博士伦福瑞达制药有限公司、参天制药（中国）有限公司、格雷斯海姆塑料包装（常州）有限公司、深圳博纳精密给药系统股份有限公司、江西珍视明药业有限公司、江西科伦药业有限公司

附 3 起草单位：江苏省医疗器械检验所 **联系电话：**025-69655968

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、江西省药品检验检测研究院、山西省检验检测中心、四川省药品检验研究院、三樱包装（江苏）有限公司、爱索尔（广州）包装有限公司、扬州市金鹏软管日化有限公司

附 4 起草单位：中国食品药品检定研究院 **联系电话：**010-67095095

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、浙江省药品化妆品审评中心、浙江省食品药品检验研究院、苏州洁之宝塑料制品有限公司、天津博科林药品包装技术有限公司、贵州千叶药品包装有限公司、佛山市南方包装有限公司、江西仁和药用塑胶制品有限公司、泗县宁林塑料制品有限责任公司、塞纳医药包装材料（昆山）有限公司、扬子江药业集团、上海海昌医用塑胶有限公司、上海东峰医药包装科技有限公司、安徽省食品药品检验研究院、浙江华诺医药包装有限公司

附 5 起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 **联系电话：**021-50798213

参与单位：中国食品药品检定研究院、浙江省药品化妆品审评中心、浙江省食品药品检验研究院、山西省检验检测中心、上海海昌医用塑胶有限公司、苏州洁之宝塑料制品有限公司、天津博科林药品包装技术有限公司、贵州千叶药品包装有限公司、佛山市南方包装有限公司、塞纳医药包装材料（昆山）有限公司、扬子江药业集团

附 6 起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 **联系电话：**021-50798213

参与单位：浙江省药品化妆品审评中心、中国食品药品检定研究院、浙江省食品药品检验研究院、上海海昌医用塑胶有限公司、苏州洁之宝塑料制品有限公司、天津博科林药品包装技术有限公司、贵州千叶药品包装有限公司、佛山市南方包装有限公司、浙江华海医药包装制品有限公司、塞纳医

药包装材料（昆山）有限公司、扬子江药业集团。

附 7 起草单位：江西省药品检验检测研究院

联系电话：0791-86208379

参与单位：中国食品药品检定研究院、国家食品药品监督管理局药品包装材料科研检验中心、安徽省食品药品检验研究院、浙江省食品药品检验研究院、江苏省医疗器械检验所、山西省检验检测中心、广东省医疗器械质量监督检验所包装材料容器检验中心、江西雅太药用包装有限公司、江苏中金玛泰医药包装有限公司、江阴宝柏包装有限公司、常州市华健药用包装有限公司

附 8 起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

联系电话：0531-82682915

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、江苏中金玛泰医药包装有限公司、江阴宝柏包装有限公司、杭州塑料工业有限公司、常州华健药用包装材料有限公司、江苏福鑫华康包装材料有限公司、科佩（苏州）特种材料有限公司、贝润医疗包装（苏州）有限公司

起草单位：中国食品药品检定研究院

联系电话：010-67095110

参与单位：中国医药设备工程协会、中国医药包装协会、华润双鹤药业股份有限公司、武汉滨湖双鹤药业有限责任公司、湖北远大天天明制药有限公司、广东洛斯特制药有限公司、山东博士伦福瑞达制药有限公司、沈阳兴齐眼药股份有限公司、瑞士罗姆来格股份有限公司、利安德巴赛尔公司

药品包装用塑料包装系统及组件指导原则起草说明

一、制修订的总体思路

根据中国药典药包材标准体系规划起草。第一次公示时为通则形式，第二次公示改为指导原则。

本指导原则从产品全过程质量控制和风险控制角度出发，将塑料类药品包装各类别产品的共性关键质量控制项目纳入正文部分，包括材质鉴别、溶出物试验。各附件从药品包装用塑料组件的用途及材料特性出发，纳入各自的质量控制要求。为企业制定个性化的产品质量标准提供依据和参考。

二、需重点说明的内容

（一）正文

1. 生产要求：塑料组件多为生产后不清洗直接包装药品，所以应从生产角度出发控制质量，按照药包材、药品生产质量管理规范执行。

2. 使用要求：从药品使用角度出发，侧重考虑：1) 各塑料组件使用时与药品发生相互作用的风险；2) 塑料材料本身作为有一定通透性的材料，其阻隔性能是否满足药品需求；3) 生产工艺对塑料材料的影响；4) 各塑料组件组合或其他包装配套使用时，其配合性能以及整个包装系统的密封性；5) 塑料组件生物安全性评价以及微生物检测结果等应满足药品质量要求。

3. 微生物限度等检验项目：塑料组件为不洗即用产品，其微生物检测项目主要包括无菌检查、生物负载测定和微生物限度检查。在药包材微生物检测指导原则中对不同检测项目的适用品种、方法建立、指标制定以及常规检测等给出指南，各产品根据自身特点及药品质量要求制定相关规定。

4. 《中国药典》细菌内毒素检查法应用指导原则在细菌内毒素限值的设定部分拟增加如下内容：需要制定直接接触药品的包装材料和容器（简称药包材）的细菌内毒素限值时，应结合其所包装制剂的细菌内毒素限值一并考虑。

供试品的前处理方法拟增加如下内容：对于容器类药包材一般采用加入标示容量的内毒素检查用水浸泡容器内腔的方法进行供试液制备；对于非容器类的药包材，应将药包材置于无热原玻璃器皿内，一般加入不超过 40mL 的细菌内毒素检查用水进行供试液制备，其中针对体积较大或者较小的药包材，可以相应的增加或者减少提取液的体积，同时在内毒素限量方面做出相应的调整。对于无菌供应的药包材，应采用 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ，提取不少于 1h 的条件制备供试液；对于非无菌供应的包装无菌药品的药包材，应按照所包装制剂推荐的灭菌条件进行供试液制备。

（二）附 1 注射液用塑料包装系统及组件

1、依据注射液塑料包装现状和发展趋势，引入可提取物研究理念，针对产品有针对性制定目标浸出物，不局限原来具体品种项下添加剂。

2、结合容器和组件的不同形制用途等，在物理性能项下开展阻隔性能、机械性能等考察，不再一一设定具体项目和指标。这些项目的评价可通过企业标准或质量协议制定方法，明确限度要求，为注射液塑料包装开发预留空间。

（三）附 2 滴眼剂用塑料瓶系统及组件

1. 优化了按生产工艺分类的滴眼剂用塑料瓶的名称表述，即修改为“采用吹灌封（BFS）一体化工艺生产的滴眼剂用塑料瓶，简称为滴眼剂用 BFS 瓶；采用传统注吹、注拉吹、挤吹等工艺生产的滴眼剂用塑料瓶，简称为滴眼剂用非 BFS 瓶”。

2. 将水蒸气透过量测试时的温湿度条件修改为“温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $40\% \pm 5\%$ ”，即通则 4010 第一法重量法中 2 减重法，试验条件 B，与国内外相关标准协调一致。另外，结合实际情况，对于滴眼剂用 BFS 瓶的水蒸气透过量测试可采用预灌装标示装量水或药品的样品进行试验。

3. 鉴于滴眼剂用 BFS 瓶从成型到封口，极少暴露在环境中，引入可见异物的概率较低，并且 0105 眼用制剂通则中已有滴眼剂可见异物检查的相关要求，因此在本次公示稿中删除了滴眼剂用 BFS 瓶的可见异物要求，进一步明确可见异物适用于已预清洗、待灭菌的滴眼剂用非 BFS 瓶。

4. 鉴于《中国药典》2020 年版四部 0105 眼用制剂通则中尚无不溶性微粒方面的要求，因此本次公示稿中删除了“不溶性微粒”

5. 密封性主要用于考察组件间的配合性，因此本次公示稿中删除了滴眼剂用 BFS 瓶密封性的相关内容。

（四）附 3 外用软膏剂用塑料复合管系统及组件

1、考虑产品多样性和实际风险，外观、管身热合强度、管尾热合强度、内层与次内层剥离强

度、拉伸强度、耐压强度、微生物限度或无菌可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，符合企业标准或者质量协议的要求。必要时应通过制剂与包材相容性研究评估产品的使用风险，应关注制剂特性带来的风险，如不同酸碱度的制剂、油性制剂与包材的相互作用。

2、水蒸气透过量及氧气透过量，考虑到软膏管产品通常是在使用企业灌装制剂后才热封管尾，生产企业和使用企业所用的热封仪器和条件往往不一致，空管在生产企业热封后做的成品水蒸气透过量数据不能代表实际状况，所以水蒸气透过依然采用复合管材检测，强调为生产样品同批号管材。

（五）附 4 外用液体药用塑料瓶系统及组件

1、对 50%乙醇供试液吸光度项目展开实验验证，结合实验验证的结果以及企业建议，将限度调整为除聚酯瓶外，50%乙醇供试液吸光度限度为 0.2，聚酯瓶的限度则应符合企业标准或质量协议。

2、水蒸气透过量项目的实验条件，考虑到外用液体瓶为内部高湿、外部低湿的情况，结合美国药典<671>包装系统的水蒸气透过性中水基产品的透湿条件，将试验条件规定为温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $40\% \pm 5\%$ 。根据此条件下每年变化不超过 5%的要求折算，将限度设为 0.2%。

（六）附 5 口服液体药用塑料瓶系统及组件

1、从药包材安全性考虑，聚酯材料的产品增加了乙二醇、总对苯二甲酰项目。

2 水蒸气透过量实验条件，考虑到外用液体瓶为内部高湿、外部低湿的情况，同时参考美国药典透湿方法，将试验条件选为温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $40\% \pm 5\%$ 。根据此条件下，每年变化不超过 5%的要求折算，将限度设为 0.2%。

（七）附 6 口服固体药用塑料瓶系统及组件

1、热合封口方式，瓶口又有全热封和部分热封之分；容器材质和热封口膜材质不同需要选择不同热封条件；封口设备不同也需要调整。故删除封口垫片热合强度和纸板高温分离性能，可结合具体产品及封口条件由企业进行控制。

2、由于带防潮功能的盖可有不同结构和干燥剂的品种，故干燥剂含水率、纸板含水率企业可根据具体盖子的情况，从满足药品对水分控制要求出发，进行关注和控制，不在本标准中统一制定。删减了原标准中抗跌落、脱色试验，振荡试验，结合产品使用风险，可由企业关注。

3、在组合性能中，对使用封口垫片和不使用封口垫片的包装系统，在水蒸气透过项目上加以区分，不含封口垫片的产品采用现有药典方法标准（通则 4010 第一法重量法中增重法（2）容器法）温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $75\% \pm 5\%$ 的条件下进行试验；对于带封口垫片的产品，参考 USP671 中对于固体制剂带封口垫片热封形式的试验方法，采用通则 4010 第一法重量法中（2）增重法项下容器法条件（C）温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $75\% \pm 5\%$ ，时间 14 天进行考察。

（八）附 7 口服固体药用复合膜及袋

1、按照生产方和使用方的实际使用和需求进行分级优化，低阻隔类型产品可结合材料组成特点与包装制剂的质控要求，按照企业标准或质量协议进行控制。对于复合袋这种密闭的包装件，则结合临床实际应用，对复合袋的阻隔性能风险进行充分的评估，必要时进行验证和控制。

2、剥离强度则明确规定适用于内层与次内层采用粘合剂复合工艺的复合膜。同时根据调研结

果，增加了分级 3，并限定其仅适用于特定的小规格制剂（如 $\leq 0.2\text{g}$ 等）使用情况。

3、热合强度在常用的 $\geq 12.0\text{N}/15\text{mm}$ 和 $\geq 7.0\text{N}/15\text{mm}$ 两个限度级别的基础上，增加了易揭类型的复合膜或袋使用要求。

（九）附 8 口服固体药用硬片

1、口服固体药用硬片产品在制剂企业会进行再次加工，在加工成型的过程中，会由于拉伸变形而使阻隔性能、机械性能等发生变化，其变化的趋势与所成型泡罩的形状和大小相关，制剂企业应根据制剂的特点对这种变化带来的风险进行充分的评估，必要时进行验证和控制。

2、删减的项目：（1）聚偏二氯乙烯（PVDC）鉴别中颜色反应此方法特异性不佳，不再要求。（2）耐冲击经过调研验证，耐冲击项目与实际运输存储及生产中碎裂现象相关性不高，不再要求。（3）钡末单列项目，引入 ICH 杂质金属控制理念及配套方法，明确项目控制的必要性，也提供控制的针对性。

（十）附件 9 采用吹灌封（BFS）技术生产的无菌药品包装系统

1、本附件列出了与吹灌封直接相关的两个术语，吹灌封技术、吹灌封设备。其中吹灌封技术的定义参考了国内外标准中的相关定义。

2、本附件是在欧美日相关法规及技术报告的基础上，对 BFS 技术生产的无菌药品包装系统的质量控制提出要求。对于 BFS 技术的生产过程，应满足对应生产药品的质量和预期用途的要求。本附件规定了塑料粒料的选择、药品包装容器的设计、BFS 技术的确认和验证环节应满足的要求。

3、吹灌封（BFS）技术的无菌药品包装系统应首先满足药品包装用塑料系统及组件指导原则的生产和使用要求，进而根据用途不同，确定质量控制项目，应满足相关要求，保证药品质量可控、满足临床需求和使用安全。

附件：塑料剥离强度测定法（修订）公示稿（第二次）

4004 塑料剥离强度测定法

对于粘合在一起的多层材料，采用测定从接触面进行剥离时产生的力，来反映材料的黏合强度。

剥离强度系指将规定宽度的试样，在一定速度下，进行 T 型剥离，测定所得的复合层与基材的平均剥离力。

本法适用于塑料复合在塑料或其他基材（如铝箔、纸等）上的各种软质、硬质复合塑料材料剥离强度的测定。

仪器装置 可使用材料试验机，或能满足本试验要求的其他装置。仪器的示值误差应在实际值的 $\pm 1\%$ 以内。

试验环境 样品应在温度 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $50\% \pm 5\%$ 的环境中放置 4 小时以上，并在此条件下进行试验。

试样制备 取样品适量，均匀截取纵、横向宽度为 $15.0\text{mm} \pm 0.1\text{mm}$ ，长度 $\geq 200\text{mm}$ 的试样各 5 条（当样品实际长度不足 200mm 时，应满足测定法的要求）。复合方向为纵向。

沿试样长度方向一端将复合层与基材预先剥开长度 $\geq 50\text{mm}$ 备用，被剥开部分不得有明显损伤。若试样不易剥开，可将试样一端约 20mm 浸入适当的溶剂（常用乙酸乙酯、丙酮）中处理，待溶剂完全挥发后，再进行剥离强度的试验。

若复合层经上述方法的处理，仍不能与基材分离，则试验不可进行，判定为不能剥离。

测定法 将试样剥开部分的两端分别夹在试验机上下夹具中，使试样剥开部分的纵轴与上、下夹具中心连线重合，并松紧适宜。试验开始时，未剥开部分与拉伸方向呈 T 型，见图 1，试验速度为 $300\text{mm}/\text{min} \pm 30\text{mm}/\text{min}$ ，试验过程中，未剥开部分与拉伸方向角度不限，并确保实际剥离（而非拉伸）距离不少于 100mm （取值若能在剥离曲线平稳的范围内，最低不能低于 50mm ）。记录试样剥离过程中的剥离力曲线。

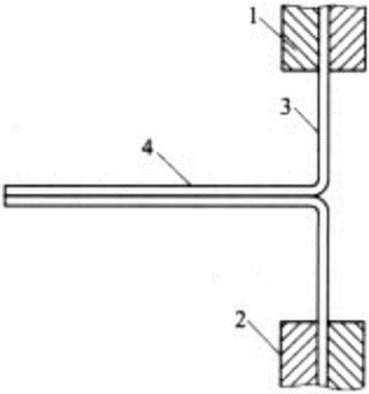


图 1 样品夹持示意图

1. 上夹具, 2. 下夹具, 3. 剥开部分, 4. 未剥部分

结果判定 参照图 2 前后各舍去 25%的数据, 取中间 50%数据的平均值。每组试样分别计算其纵、横向剥离强度算术平均值为试验结果, 取两位有效数字, 单位以 N/15mm 表示。

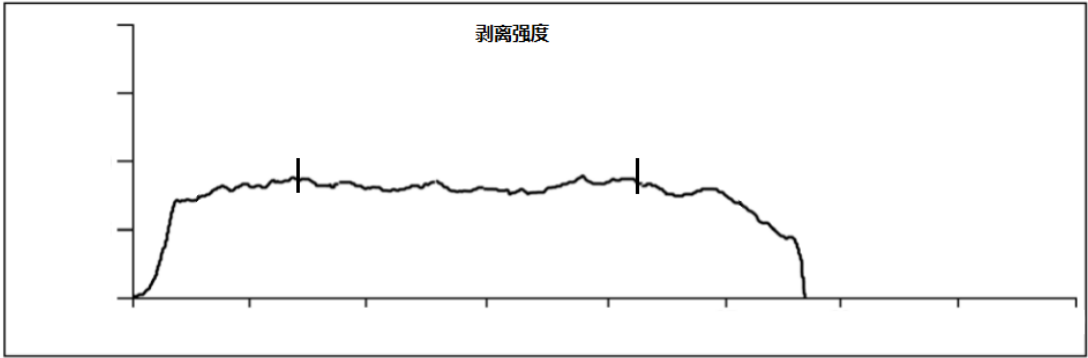


图 2 剥离力曲线的参考取值范围图示
(竖线区间为试样的取值范围)

若复合层不能剥离或复合层断裂时, 其剥离强度为合格。

起草单位: 国家食品药品监督管理局药品包装材料科研检验中心 联系电话: 021-51320213

参与单位: 江西省药品检验检测研究院

塑料剥离强度测定法修订说明

一、制修订的目的和意义

剥离强度能如实反映粘合剂在连接两层或多层材料时的效果，粘合剂的抗剥离性也可以如实反映其的固化程度。对于具有阻隔性能的产品包装（例如冷成型铝、聚酯/铝/聚乙烯复合膜（袋）、Aclar/PVC 复合硬片等）剥离强度是其在物理性能方面的重要指标之一，制修订剥离强度的测定方法标准具有重要意义。

二、参考标准

YBB00102003-2015《剥离强度测定法》、GB 8808-1988《软质复合塑料材料剥离试验方法》、GB/T 2791-1995《胶粘剂 T 剥离强度试验方法 挠性材料对挠性材料》、ISO 11339:2022《粘合剂软材料和软材料粘接组件的 T 型剥离试验》、ASTM F88-2023《柔性屏障材料密封强度强度的标准试验方法》。

三、需重点说明的问题

试样制备部分，结合实际样品及实际操作删除了“将样品宽度方向两端除去 50mm”，细化了样品制备的长度要求，修改了预剥离长度。

测定法部分，明确了试验开始时未剥部分与拉伸方向的角度为 T 型，试验过程中“角度不限”。增加了对样品实际剥离长度的要求。

结果判定部分，更新了参考剥离力曲线图示及取值范围。

附件：药包材气体透过量测定法（修订）公示稿（第二次）

4007 药包材气体透过量测定法

本法用于测定药用包装材料或容器的气体透过量。本法包括压差法和电量分析法。压差法仅适用于检测药用薄膜或薄片，电量分析法仅适用于检测氧气透过量。

气体透过率系指在规定温湿度条件下，单位时间内稳定透过单位面积或单个容器供试品的气体体积，通常以标准温度和 1 个标准大气压下的体积值表示。药用薄膜或薄片气体透过率的常用单位为： $\text{cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h})$ ，容器气体透过率的常用单位为： $\text{cm}^3/(\text{个} \cdot 24\text{h})$ 。

气体透过量系指在规定温湿度条件下，在单位压力差下，单位时间内稳定透过单位面积或单个容器供试品的气体体积，通常以标准温度和 1 个标准大气压下的体积值表示。药用薄膜或薄片气体透过量的常用单位为： $\text{cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$ ，容器气体透过量的常用单位为： $\text{cm}^3/(\text{个} \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$ 。

气体透过系数系指在规定温湿度条件下，在单位压力差下，单位面积和单位时间内稳定透过单位厚度供试品的气体体积，通常以标准温度和 1 个标准大气压下的体积值表示，常用单位为： $\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$ 。

测试环境：温度： $23^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

第一法 压差法

药用薄膜或薄片将低压室和高压室分开，高压室充约 0.1MPa 的试验气体，低压室的体积已知。供试品密封后用真空泵将低压室内的空气抽到接近零值。用测压计测量低压室的压力增量 Δp ，可确定试验气体由高压室透过供试品到低压室的以时间为函数的气体量，但应排除气体透过速度随时间而变化的初始阶段。

仪器装置 压差法气体透过量测定仪，主要包括以下几部分。

透气室 由上、下两部分组成，当装入供试品时，上部为高压室，用于存放试验气体，装有气体进样管。下部为低压室，用于贮存透过的气体并测定透气过程中的前后压差。

测压装置 高、低压室应分别有一个测压装置，高压室的测压装置灵敏度应不低于 100Pa，低压室测压装置的灵敏度应不低于 5Pa。

真空泵 应能使低压室的压力不大于 10Pa。

试验气体 纯度应大于 99.5%。

测定法 选取厚度均匀，无褶皱、折痕、针孔及其他缺陷的适宜尺寸的供试品 3 片，在供试品朝向试验气体的一面做好标记，在 $23^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 环境下，置于干燥器中，放置 48 小时以

29 上,用适宜的量具分别测量供试品厚度,精确到 0.001mm,每片至少测量 5 个点,取算术
30 平均值。置仪器上,进行试验。为剔除开始试验时的非线性阶段,应进行 10 分钟的预透气
31 试验,继续试验直到在相同的时间间隔内压差的变化保持恒定,达到稳定透过。

32 气体透过量 (P_g) 可按下式计算。

33
$$P_g = \frac{\Delta P}{\Delta t} \times \frac{V}{S} \times \frac{T_0}{P_0 T} \times \frac{24}{(P_1 - P_2)}$$

34 式中 P_g 为供试品的气体透过量, $\text{cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$;

35 $\Delta P/\Delta t$ 为在稳定透过时,单位时间内低压室气体变化的算术平均值, Pa/h ;

36 V 为低压室体积, cm^3 ;

37 S 为供试品的试验面积, m^2 ;

38 T 为试验温度, K ;

39 $P_1 - P_2$ 为供试品两侧的压差, Pa ;

40 T_0 为标准状态下的温度 (273.15K);

41 P_0 为 1 个标准大气压 (0.1MPa)。

42 气体透过系数 (P'_g) 可按下式计算。

43
$$P'_g = \frac{\Delta P}{\Delta t} \times \frac{V}{S} \times \frac{T_0}{P_0 T} \times \frac{24 \times D}{(P_1 - P_2)} = P_g \times D$$

44 式中 P'_g 为供试品的气体透过系数, $\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$;

45 $\Delta P/\Delta t$ 为在稳定透过时,单位时间内低压室气体压力变化的算术平均值, Pa/h ;

46 T 为试验温度, K ;

47 D 为供试品厚度, cm 。

48 试验结果以三个供试品的算术平均值表示,除高阻隔性能供试品 [气体透过量结果小于
49 等于 $0.5\text{cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$] 外,每一个供试品测定值与平均值的差值不得超过平均值的
50 $\pm 10\%$ 。高阻隔性能供试品每次测定值均不得大于 $0.5\text{cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$ 。

51 **第二法 电量分析法 (库仑计法)**

52 供试品将透气室分为两部分。供试品的一侧通氧气,另一侧通氮气载气。透过供试品的
53 氧气随氮气载气一起进入电量分析检测仪中进行化学反应并产生电压,该电压与单位时间内
54 通过电量分析检测仪的氧气量成正比。

55 **仪器装置** 电量分析法气体透过量测定仪,仪器主要包括以下几部分。

56 透气室 由两部分构成,应配有测温装置,还需装配适宜的密封件,供试品测试面积根

据测试范围调整，通常应在 $1\text{cm}^2\sim 150\text{cm}^2$ 之间。

载气 通常为氮气或者含一定比率的氢气的氮氢混合气。

试验气体 纯度应不低于 99.5%。

电量检测器（库仑计） 对氧气敏感，运行特性恒定，用来测量透过的氧气量。

测定法 选取厚度均匀、平整、无褶皱、折痕、针孔及其他缺陷的适宜尺寸的供试品 3 片，在供试品朝向试验气体的一面做好标记，在 $23^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 环境下，置于干燥器中，放置 48 小时以上，用适宜的量具测量供试品厚度，精确到 0.001mm ，至少测量 5 个点，取算术平均值。将供试品放入透气室，然后进行试验，当仪器显示的值已稳定一段时间后，测试结束。

氧气透过率（ O_2GTR ）可按下式计算。

$$O_2GTR = \frac{(E_e - E_0) \times Q}{A \times R}$$

式中 O_2GTR 为氧气透过率， $\text{cm}^3/(\text{m}^2\cdot 24\text{h})$ ；

E_e 为稳态时测试电压， mV ；

E_0 为试验前零电压， mV ；

A 为供试品面积， m^2 ；

Q 为仪器校准常数 $\text{cm}^3\cdot\Omega/(\text{mV}\cdot 24\text{h})$ ；

R 为负载电阻值， Ω 。

氧气透过量（ P_{O_2} ）可按下式进行计算。

$$P_{O_2} = \frac{O_2GTR}{P}$$

式中 P_{O_2} 为氧气透过量， $\text{cm}^3/(\text{m}^2\cdot 24\text{h}\cdot 0.1\text{MPa})$ ；

O_2GTR 为氧气透过率， $\text{cm}^3/(\text{m}^2\cdot 24\text{h})$ ；

P 为透气室中试验气体侧的氧气分压，单位为 MPa ；即氧气的摩尔分数乘以总压力（通常为 1 个大气压）。载气侧的氧气分压视为零。

氧气透过系数（ P'_{O_2} ）可按下式进行计算。

$$P'_{O_2} = P_{O_2} \times D$$

式中 P'_{O_2} 为氧气透过系数， $\text{cm}^3/(\text{m}\cdot 24\text{h}\cdot 0.1\text{MPa})$ ；

P_{O_2} 为氧气透过量， $\text{cm}^3/(\text{m}^2\cdot 24\text{h}\cdot 0.1\text{MPa})$ ；

D 为供试品平均厚度， m 。

84 试验结果以三个供试品的算术平均值表示，除高阻隔性能供试品〔气体透过量结果小于
85 等于 $0.5\text{cm}^3/(\text{m}^2\cdot 24\text{h}\cdot 0.1\text{MPa})$ 〕外，每一个供试品测定值与平均值的差值不得超过平均值的
86 $\pm 10\%$ 。高阻隔性能供试品每次测定值均不得大于 $0.5\text{cm}^3/(\text{m}^2\cdot 24\text{h}\cdot 0.1\text{MPa})$ 。

87 **【附注】**

88 在受控温湿度条件下，配置有适宜包装容器试验支架的测试仪可扩展用于容器氧气透过
89 量的测定，按照仪器使用说明书进行。

起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 联系电话：021-50798250

参与单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

药包材气体透过量测定法修订说明

一、标准制修订的目的和意义

气体透过量则是表征药包材阻隔性能的重要参数之一，也是半透性药包材质量控制的关键项目。原通则内容基于 YBB00082003-2015《气体透过量测定法》、GB/T1038-2000《塑料薄膜和薄片气体透过性试验方法压差法》、GB/T 31354-2014《包装件和容器氧气透过性能测试方法库仑计检测法》等相关标准制定，适用于药用薄膜和薄片气体透过量的测定。根据目前药包材产业飞速发展，包装容器形式日趋多样的行业现状，现对通则进行修订，增加包装容器氧气透过量测定的内容，扩展通则的适用范围。

二、参考标准

YBB00082003-2015 气体透过量测定法

GB/T 1038.1-2022（ISO 15105-1:2007，MOD）塑料制品薄膜和薄片气体透过性试验方法第一部分：压差法

GB/T 1038.2-2022（ISO 15105-1:2007，MOD）塑料制品薄膜和薄片气体透过性试验方法第二部分：等压法

GB/T 31354-2014 包装件和容器氧气透过性能测试方法库仑计检测法

ASTM D1434-2015 塑料在大气压下测定薄膜和薄片的气体透过率-压差法

ASTM D3985-17 氧气透过量塑料薄膜和薄片库仑计法

ASTM F1927-14 氧气传输速率的测定使用库仑检测器在受控相对湿度下通过阻隔材料的透过率和透过量

ASTM F1307-20 利用库仑传感器的干燥包装件氧透过率的标准试验方法

三、需重点说明的问题

- 1、 对于药包材气体透过量测定法的适用范围进行了修订，根据测定原理压差法仅适用于薄膜和薄片；电量法不仅适用于薄膜和薄片，也适用于包装件，扩展了通则的适用范围。
- 2、 对于术语定义的修订，在原通则第二法电量法中存在氧气透过率的计算公式，因此在术语部分增加了气体透过率的概念。同时对原有的气体透过量和气体透过系数的概念进行修订，与现行的相关标准协调一致。
- 3、 对于气体透过量、气体透过率、气体透过系数、氧气透过率、氧气透过量、氧气透过系数等术语的字母缩写进行了协调。原通则主要根据 GB/T 1038-2000 和 GB/T 31354-2014 两个标准进行术语描述，现行 GB/T 1038-2000 已升版为 GB/T 1038.1-2022，术语已发生变化。国内外主要标准中相关术语的字母缩写详见表 1，在本通则中由于气体透过率通常使用 gas transmission rate 首字母缩写 GTR，则氧气透过率则使用 O_2GTR ；气体透过量使用字母 P_g 表示既与相关标准协调又能与压力字母缩写 P 进行区分，则氧气透过量使用 P_{O_2} ；气体透过系数使用字母 P'_g ，则氧气透过系数使用 P'_{O_2} 。

表 1 各国标准术语字母缩写表

标准号	术语 1	缩写 1	术语 2	缩写 2	术语 3	缩写 3
ISO 15105	/	/	gas transmission rate	GTR	gas permeability; coefficient of gas permeability	P
GB/T 1038	/	/	气体透过率, gas transmission rate	GTR	气体透过系数 gas permeability; coefficient of gas permeability	P
GB/T 31354-2014	氧气透过率	R (O ₂)	氧气透过量	P (O ₂)	/	/
GB/T 19789-2021	/	/	氧气透过率	O ₂ GTR	氧 气 透 过 系 数 coefficient of gas permeability	P
ASTM D1434-2015	gas transmission rate	GTR	permeance	P	permeability	<u>P</u>
ASTM D3985-17	oxygen transmission rate	OTR	oxygen permeance	PO ₂	oxygen permeability coefficient	P'O ₂
ASTM F1927-14	oxygen transmission rate	O ₂ GTR	oxygen permeance	PO ₂	oxygen permeability coefficient	P'O ₂
ASTM F1307-20	oxygen transmission rate	O ₂ GTR	oxygen permeance	PO ₂	Oxygen permeability coefficient	P'O ₂

- 4、 在第二法项下增订了附注，使通则能够适用于包装容器的氧气透过量测定。

附件：药包材水蒸气透过量测定法（修订）公示稿（第二次）

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

4010 药包材水蒸气透过量测定法

本法用于测定药用包装材料或容器的水蒸气透过量,包括但不限于药用薄膜或薄片及药用包装容器的水蒸气透过量测定。水蒸气透过量系指在规定的温度、相对湿度、一定的水蒸气气压差下,供试品在一定时间内透过水蒸气的量。

本法包括重量法、电解分析法和红外检测器法。

第一法 重量法

本法主要有两种方法,采用基于干燥剂的增重和基于水溶液的减重的重量变化得到水蒸气透过量。

1. 增重法

测定在规定的温度、相对湿度环境下,材料或容器透入的水蒸气量,通常用干燥剂的重量增重来计算。增重法通常又可分为杯式法和容器法两种。

(1) 杯式法 系指将供试品固定在特制的装有干燥剂的透湿杯上,通过透湿杯的重量增量来计算药用薄膜或薄片的水蒸气透过量。一般适用于水蒸气透过量不低于 $2\text{g}/(\text{m}^2\cdot24\text{h})$ 的薄膜或薄片。

仪器装置 恒温恒湿箱 温度精度为 $\pm 0.6^{\circ}\text{C}$;相对湿度精度为 $\pm 2\%$;风速为 $0.5\sim 2.5\text{m/s}$;恒温恒湿箱关闭后,15 分钟内应重新达到规定的温、湿度。

分析天平 灵敏度为 0.1mg 。

透湿杯 应由质轻、耐腐蚀、不透水、不透气的材料制成;有效测定面积不得低于 25cm^2 。可参考的透湿杯如图 1 所示,也可选用满足本试验要求的其他形状结构的透湿杯。

试验条件 包括但不限于以下常用试验条件:

- A: 温度 $23^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $90\%\pm 5\%$
- B: 温度 $38^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $90\%\pm 5\%$
- C: 温度 $23^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $50\%\pm 5\%$

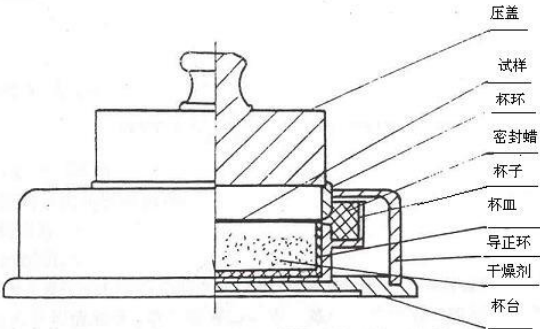


图 1 透湿杯组装图

测定法 选取厚度均匀,无皱褶、折痕、针孔及其他缺陷的供试品三片。如采用图 1

27 所示透湿杯，则分别用圆片冲刀冲切，供试品直径应介于杯环直径与杯子直径之间。将干燥
28 剂放入清洁的杯皿中，加入量应使干燥剂距供试品表面约 3mm 为宜。将盛有干燥剂的杯皿
29 放入杯子中，然后将杯子放到杯台上，供试品放在杯子正中，加上杯环后，用导正环固定好
30 供试品的位置，再加上压盖。小心地取下导正环，将熔融的密封剂浇灌至杯子的凹槽中，密
31 封剂凝固后不允许产生裂纹及气泡。待密封剂凝固后，取下压盖和杯台，并清除粘在透湿杯
32 边及底部的密封剂。如采用其它透湿杯，按产品相应使用说明进行封装。在 23℃±2℃环境
33 中放置 30 分钟，称量封好的透湿杯。将透湿杯放入已调好温度、湿度的恒温恒湿箱中，16
34 小时后从箱中取出，放在处于 23℃±2℃环境中的干燥器中，平衡 30 分钟后进行称量，称量
35 后将透湿杯重新放入恒温恒湿箱内，以后每两次称量的间隔时间为 24、48 或 96 小时，称量
36 前均应先放在处于 23℃±2℃环境中的干燥器中，平衡 30 分钟。直到前后两次质量增量相差
37 不大于 5%时，方可结束试验。同时取一个供试品进行空白试验。按下式计算水蒸气透过量
38 (WVT)：

39
$$WVT = \frac{24 \times (\Delta m_1 - \Delta m_2)}{A \times t}$$

40 式中 WVT 为供试品的水蒸气透过量，g/(m²·24h)；

41 t 为质量增量稳定后的两次间隔时间，h；

42 Δm₁ 为 t 时间内的供试品试验质量增量，g；

43 Δm₂ 为 t 时间内的空白试验质量增量，g；

44 A 为供试品透水蒸气的面积，m²。

45 试验结果以三个供试品的算术平均值表示，每一个供试品测定值与平均值的差值不得超
46 过平均值的±10%。

47 **【附注】**

48 (1) 密封剂 密封剂应在温度 38℃、相对湿度 90%条件下暴露不会软化变形。若暴露
49 表面积为 50cm²，则在 24 小时内质量变化不能超过 1mg。例如：a) 85%石蜡(熔点为 50℃~52℃)
50 和 15%蜂蜡组成；b) 80%石蜡(熔点为 50℃~52℃)和 20%黏稠聚异丁烯(低聚合度)组成。

51 (2) 干燥剂 无水氯化钙粒度直径为 0.60~2.36mm。使用前应在 200℃±2℃烘箱中，
52 干燥 2 小时。如使用其他干燥剂，如硅胶、分子筛等，使用前应进行有效活化。

53 (3) 每次称量后应轻微晃动杯子中的干燥剂，使其上下混合。

54 (4) 试验结束后，干燥剂吸湿总增量应不得过 10%。

- 55 (5) 空白试验系指除杯中不加干燥剂外，其它试验步骤同供试品试验。
- 56 (6) 可采用具有温湿度控制及自动连续称量功能，经验证等效的仪器进行测定。

57 (2) **容器法** 系指在规定的温度、相对湿度环境下，包装容器内透入的水蒸气量。一般

58 适用于口服固体制剂用包装容器，如固体瓶等。

59 **仪器装置** 恒温恒湿箱 温度精度为±0.6℃；相对湿度精度为±2%；风速为 0.5~2.5m/s。

60 恒温恒湿箱关闭之后，15 分钟内应重新达到规定的温、湿度。

61 分析天平 灵敏度为 0.1mg（当称重量大于 200g 时，灵敏度可不大于 1mg；当称重量大

62 于 1000g 时，灵敏度可不大于称重量的 0.01%）。

63 **试验条件** 包括但不限于以下常用试验条件：

64 A：温度 40℃±2℃，相对湿度 75%±5%

65 B：温度 30℃±2℃，相对湿度 65%±5%

66 C：温度 25℃±2℃，相对湿度 75%±5%

67 **测定法** 取试验容器适量，用干燥绸布擦净每个容器，将容器盖连续开、关 30 次后，在

68 容器内加入干燥剂：20ml 或 20ml 以上的容器，加入干燥剂至距瓶口 13mm 处；小于 20ml

69 的容器，加入的干燥剂量为容积的 2/3，立即将盖盖紧。另取两个容器装入与干燥剂相等量

70 的玻璃小球，作对照用。如有配套封口垫片，可采用适宜条件进行热封，并对热封效果进行

71 确认，需要时可去除瓶盖和纸板以避免干扰。容器分别精密称定，然后将容器置于恒温恒湿

72 箱中，按规定的时间放置后，取出，用干燥绸布擦干每个容器，室温放置 45 分钟，分别精

73 密称定。按下式计算水蒸气透过量（WVT）：

74
$$WVT = \frac{1000}{nV} \left[(T_t - T_i) - (C_t - C_i) \right]$$

75 式中 WVT为供试品的水蒸气透过量，mg/(24h·L)；

76 V为容器的容积，ml；

77 T_i为试验容器试验前的重量，mg；

78 C_i为对照容器试验前的平均重量，mg；

79 T_t为试验容器试验后的重量，mg；

80 C_t为对照容器试验后的平均重量，mg。

81 n为放置天数，天。

82 **【附注】**

83 干燥剂：一般为无水氯化钙，粒度直径应为2.36mm~4.75mm。使用前应在200℃±2℃

2. 減重法

仪器装置 恒温恒湿箱 温度精度为 $\pm 0.6^{\circ}\text{C}$; 相对湿度精度为 $\pm 2\%$; 风速为 $0.5\sim 2.5\text{m/s}$ 。

分析天平 灵敏度为 0.1mg （当称重量大于 200g 时，灵敏度可不大于 1mg；当称重量

试验条件 包括但不限于以下常用试验条件:

B: 温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $40\%\pm 5\%$

测定法 取试验容器适量，在容器中加入水至标示容量，旋紧瓶盖，如有配套封口垫片，

$$\text{水分损失百分率 (\%)} = \frac{W_1 - W_2}{W_1 - W_0} \times 100\%$$

W_1 为试验前容器及水溶液的重量, g;

W_2 为实验后容器及水溶液的重量, g。

$$\text{水分损失百分率 (\%)} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

W_1 为试验前容器及水溶液的重量, g;

4 / 9

第二法 电解分析法

本法系指水蒸气遇电极电解为氢气和氧气,通过电解电流的数值计算出一定时间内透过单位面积供试品的水蒸气透过总量的水蒸气透过量分析方法。

仪器装置 水蒸气透过量测定仪, 仪器主要包括:

透湿室 上端测试皿为高湿腔, 通常包含一个在饱和盐溶液中浸泡过的毛玻璃板, 以保持供试品一端的恒定的湿度环境, 下端为与电解槽相通。

电解传感器 可定量测定在其中所携带的水蒸气。

试验条件 包括但不限于以下常用试验条件:

A: 温度 23℃±0.5℃, 相对湿度 85%±2%

B: 温度 38℃±0.5℃, 相对湿度 90%±2%

测定法 选取厚度均匀, 无皱褶、折痕、针孔及其他缺陷的供试品三片, 供试品应在 23℃±2℃, 相对湿度 50%±10%的条件下, 进行供试品调节, 调节时间至少 4 小时。按仪器使用说明书, 进行试验操作, 当显示的值稳定后, 测试结束 (一般来说, 相邻 3 次电流采样值波动幅度相差不大于 5%时, 可视为达到稳定状态)。所需相对湿度可通过盐溶液调节。常用的温湿度配制方法见下表。

表 相对湿度的配制

温度	相对湿度	溶液
23℃	85%	KCl 饱和溶液
38℃	90%	KNO ₃ 饱和溶液

水蒸气透过量 (WVT) 也可由仪器所带的计算机分析软件进行直接计算得到, 也可按下式进行计算:

$$WVT = 8.067 \times \frac{I}{S}$$

式中 WVT 为供试品的水蒸气透过量, g/(m²·24h);

S 为供试品的透过面积, m²;

I 为电解电流, A;

8.067 为常数, g/(A·24h)。

试验结果以三个供试品的算术平均值表示, 除高阻隔性能供试品 [水蒸气透过量结果小于等于 0.5g/(m²·24h)] 外, 每一个供试品测定值与平均值的差值不得超过平均值的±10%。

高阻隔性能供试品每次测定值均不得大于 $0.5\text{g}/(\text{m}^2\cdot 24\text{h})$ 。

第三法 红外检测器法

本法常用于药用薄膜或薄片等材料片材的水蒸气透过量的测定。当供试品置于测试腔时，供试品将测试腔隔为两腔。供试品一边为低湿腔，另一边为高湿腔，里面充满水蒸气且温度已知。由于存在一定的湿度差，水蒸气从高湿腔通过供试品渗透到低湿腔，由载气传送到红外检测器产生一定量的电信号，当试验达到稳定状态后，通过输出的电信号计算出供试品水蒸气透过率。

仪器装置 红外透湿仪（图 2），由湿度调节装置、测试腔、红外检测器、干燥管及流量表等组成。高湿腔的湿度调节可采用载气加湿的方式或饱和盐溶液的方式调节，红外检测器与低湿腔相连测定水蒸气浓度。红外传感器对水蒸气的灵敏度至少为 $1\mu\text{g}/\text{L}$ 或 $1\text{mm}^3/\text{dm}^3$ 。

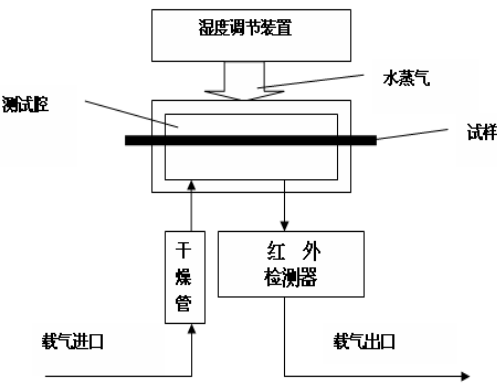


图 2 红外透湿仪示意图

试验条件 包括但不限于以下常用试验条件：

- A：温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $90\%\pm 2\%$
- B：温度 $38^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $90\%\pm 2\%$
- C：温度 $40^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $90\%\pm 2\%$
- D：温度 $23^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $85\%\pm 2\%$
- E：温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $75\%\pm 2\%$

测定法 选取具有代表性、厚度均匀、无皱褶、折痕、针孔及其他缺陷的适宜尺寸的供试品 3 片，供试品应在 $23^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $50\%\pm 10\%$ 的条件下，进行供试品调节，调节时间至少 4 小时。然后进行试验，当仪器显示的值稳定后，测试结束（一般来说，输出的电压值或仪器显示的水蒸气透过率值前后两次变化相差不大于 5% 时，可视为达到稳定状态。如果连续两次输出值变化未在 5% 以内，应在报告里就试验终止情况加以说明）。

水蒸气透过量（WVT）也可由仪器所带的计算机分析软件进行直接计算得到，也可按下式计算：

$$WVT = \frac{S \times (E_S - E_0)}{(E_R - E_0)} \times \frac{A_R}{A_S}$$

式中 WVT 为供试品的水蒸气透过量，g/(m²·24h)；

E₀ 为零点漂移值电压，V；

E_R 为参考膜测试稳定时电压，V；

S 为参考膜水蒸气透过率，g/(m²·24h)；

E_S 为供试品测试稳定时电压，V；

A_R 为参考膜测试面积，m²；

A_S 为供试品测试面积，m²。

试验结果以三个供试品的算术平均值表示，除高阻隔性能供试品〔水蒸气透过量结果小于等于 0.5g/(m²·24h)〕外，每一个供试品测定值与平均值的差值不得超过平均值的±10%。高阻隔性能供试品每次测定值均不得大于 0.5g/(m²·24h)。

【附注】

（1）试验具体操作如零点漂移测定、载气流量调节等应根据所测材料阻隔性能的高低，按照仪器使用说明书的要求进行。

（2）在受控温湿度条件下，配置有适宜容器试验支架的测试仪可扩展用于容器水蒸气透过量的测定，按照仪器使用说明书进行。

起草单位：上海市食品药品包装材料测试所

联系电话：021-50798250

参与单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

药包材水蒸气透过量测定法修订说明

一、标准制修订的目的和意义

水蒸气透过量是药品包装材料重要的性能控制指标。水蒸气透过量可指导药包材选择，避免药物在有效期内因水分变化而引发质量问题。原通则基于 YBB00092003-2015 水蒸气透过量测定法制定，为适应行业与技术发展，结合药包材的实际使用情况，协同中国药典新增品类通则，现对水蒸气透过量测定法进行修订。

二、参考标准

中国药典 2020 版四部通则 4010 水蒸气透过量测定法

YBB00092003-2015 水蒸气透过量测定法

GB/T 1037-2021 塑料薄膜和片材透水蒸气性试验方法 杯式增重与减重法

ASTM E96/E96M 测定材料水蒸气渗透性的标准试验方法

USP <671> 容器性能测试

GB/T 21529-2008 塑料薄膜和薄片水蒸气透过率的测定电解传感器法

ASTM F 3299-2018 用电解检测传感器（库仑式 P_2O_5 传感器）测定通过塑料薄膜和薄片的水蒸气传输速率的标准试验方法

GB / T 26253-2010 塑料薄膜和薄片水蒸气透过率的测定红外检测器法

GB / T 31355-2014 包装件和容器水蒸气透过性测试方法红外传感器法

ASTM F1249 红外法测定塑料薄膜和薄片水蒸气透过率

三、需重点说明的问题

1、第一法 重量法 1 增重法项下（1）杯式法修订内容说明如下：

（1）对仪器装置中的透湿杯进行修订。GB/T 1037-2021 塑料薄膜和片材透水蒸气性试验方法 杯式增重与减重法中规定了三种不同型号的透湿杯，分别为使用密封剂的圆形透湿杯、不使用密封剂的圆形透湿杯及方形透湿杯、使用密封剂的方形透湿杯，以适应不同的检测仪器与检测方法。而原通则沿用 YBB 方法标准，仅规定了一种型号的透湿杯。为满足试验方法发展需求，现对透湿杯的结构形状及封装不做规定，只需满足试验要求即可。

（2）对试验条件进行说明，调整为“包括但不限于以下常用试验条件”，并参照 GB/T 1037-2021 塑料薄膜和片材透水蒸气性试验方法 杯式增重与减重法，新增“C：温度 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $50\% \pm 5\%$ ”，可供有相关需求的药包材产品进行选择。

（3）对密封剂种类进行修订。参照 GB/T 1037-2021 塑料薄膜和片材透水蒸气性试验方法 杯式增重与减重法，举例中新增含粘稠聚异丁烯的密封剂品种可供选择。

（4）对干燥剂品种进行修订。GB/T 1037-2021 塑料薄膜和片材透水蒸气性试验方法 杯式增重与减重法、ASTM E96/E96M-2014 测定材料水蒸气渗透性的标准试验方法均说明除氯化钙外，尚可选用其它品种的干燥剂，但使用前应进行有效活化。如使用除氯化钙外的其它品种干燥剂，可参考市售产品说明进行活化。

(5)新增关于杯式法水蒸气透过量测定仪的选用说明。根据市场相关仪器产品资料调研,目前已有不同企业生产的杯式法水蒸气透过量测定仪,可自动进行温湿度控制及自动连续称量功能。如经试验验证等效,则可选用仪器法进行试验。

(6)关于杯式法中未增加减重法的说明。

GB/T 1037-2021 塑料薄膜和片材透水蒸气性试验方法 杯式增重与减重法、ASTM E96/E96M-2014 测定材料水蒸气渗透性的标准试验方法、ISO 2528 中的杯式法均含有减重法与增重法两种方法,上述各标准均适用于各领域范围内的片材与膜材,与药包材实际情况存在差异。

如涉及膜材包装液体药品,如共挤膜、口服液体药用复合膜等,选用容器法中的减重法更具实际意义。另膜材的使用具有方向性,水装填可能对材料性能造成影响。

根据水蒸气透过率测定仪生产商提供的数据,增重法与减重法测定数据存在较大差别,在实际应用过程中可能对结果判定产生影响。综上,本次修订该方法未予新增。

2、第一法 重量法 1 增重法项下(2)容器法修订内容说明如下:

(1)参照 USP 671 明确固体瓶垫片热封情况,基于与产品通则协同修订的原则,对放置时间及计算公式进行修订。

(2)对干燥剂的粒径及干燥条件进行修订。原通则 4010 沿用 YBB 方法标准,采用大于 4 目的无水氯化钙作为干燥剂。目前市售无水氯化钙已无此规格。考虑到方法的可操作性,参照 USP671 对干燥剂粒径进行修订,USP 671 中注明 4-8 目无水氯化钙为国际上现行有效的 VWR 测试用干燥剂。经计算,对应干燥剂粒径为 2.36-4.75mm。干燥条件与杯式法协同为 $200^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 烘箱中,干燥 2 小时。

3、第一法 重量法 2 减重法项下修订内容说明如下:

(1)协同固体瓶,明确液体瓶垫片热封情况。

(2)已灌装好液体的包装中新增关于口服液体包装的说明。

4、第三法 红外检测器法项下修订内容说明如下:

(1)删除有效位数的保留,避免与各产品通则项下技术要求矛盾。

(2)新增关于红外检测器法进行容器水蒸气透过量的测定。根据市场相关仪器产品资料调研,目前已有企业生产相关仪器,可按照仪器说明,采用仪器法进行容器水蒸气透过量测定。

附件：塑料包装系统抗跌落性能测定法公示稿（第三次）

4025 塑料包装系统抗跌落性能测定法

药品包装用塑料包装系统在承载药品包装、成型、储存、使用等功能时需具备一定的抗跌落性能。

抗跌落性能系指通过模拟药包材包装药品后，使其自一定的高度自由跌落的承受能力。

本法适用于注射液用塑料包装系统、口服液体药用塑料瓶系统、外用液体药用塑料瓶系统等产品的抗跌落性能检查。

供试品的预处理 根据样品的预期用途不同，按表 1 中预处理方法操作。

测定法 将预处理的供试品，按表 1 中的跌落高度，瓶口朝上（如为袋则平放），分别跌落于一硬质刚性的光滑表面，观察试样表面是否有泄漏或破裂情况。

表 1 供试品的预处理方法及跌落高度

药包材类型	供试品的预处理方法	标示装量(ml)	跌落高度(m)
注射液用塑料包装系统	取已灌封灭菌的试样数个（加经 0.45μm 孔径滤膜过滤的注射用水至标示装量，并封口，采用湿热灭菌法灭菌），于 -25℃±2℃ 条件下，放置 24 小时，然后在 50℃±2℃ 条件下，继续放置 24 小时，再在 23℃±2℃ 条件下，放置 24 小时	50～749	1.00
		750～1000	0.75
口服、外用液体药用塑料瓶系统	取试样数个，加入水至标示装量，用测力扳手或测力装置，根据瓶盖尺寸和配合实际情况，在适当扭矩范围（参考值 25～180N·cm），将瓶与盖旋紧	<120	1.20
		≥120	1.00

【附注】

1. 特殊规格（如>1000ml 等）的样品，如适用，可根据生产方和使用方对产品抗跌落性能的要求，参照本法中预处理方法，以适宜的跌落高度执行。

2. 已灌装药品的塑料容器可不进行预处理。

起草单位：江西省药品检验检测研究院

联系电话：0791-88158676

塑料包装系统抗跌落性能测定法起草说明

一、制修订的目的意义

抗跌落性能是塑料药包材包装完整性检验的重要内容，一般用于产品质量控制，是评估药包材安全性的重要指标。

二、参考标准

参考《国家药包材标准》，低密度聚乙烯输液瓶（YBB00012002-2015）、聚丙烯输液瓶（YBB00022002-2015）、多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002-2015）、口服液体药用聚丙烯瓶（YBB00082002-2015）、口服液体药用高密度聚乙烯瓶（YBB00092002-015）、口服液体药用聚酯瓶（YBB00102002-2015）、外用液体药用高密度聚乙烯瓶中与抗跌落性能相关的项目，归纳统一试验样品的预处理方法和规格、跌落高度等参数，制定本测定法。

三、需重点说明的问题

1. 抗跌落性能的预处理方法及跌落高度：本标准给出了注射液用塑料容器，口服、外用液体药用塑料瓶等包装材料的预处理方法及跌落高度，列出了不同类型包装容器的标示装量（ml）与跌落高度的对应表，便于其他标准引用。
2. 将口服、外用液体药用塑料瓶的供试品的预处理方法修订为使用“测力扳手或测力装置”。

附件：药用硬片加热伸缩率测定法公示稿（第三次）

4027 药用硬片加热伸缩率测定法

本方法适用于各类药用硬片加热伸缩率的测定。
加热伸缩率指样品在一定时间内经历一定环境温度后尺寸的变化，以标点间距离的变化量与初始标点间距离之比的百分率表示。

仪器装置

加热装置：烘箱或环境试验箱，温度控制精度为±2℃。
测量用尺：测量精度至少为±0.2mm。

测定法

试验前，试样应在 23℃±2℃，相对湿度 50%±5%环境中状态调节 4 小时以上。
沿硬片纵向切取边长为 120mm±1mm 的正方形供试品二片（图 1）。通过中心点位置分别沿纵向和横向作出两条互相垂直的线段 AB、CD，两线段长度均为 100mm±1mm。在两条线的顶端划出刻痕，准确测定每片供试品上的线段长度后，对 AB、CD 线段分别取算术平均值（L₁）。

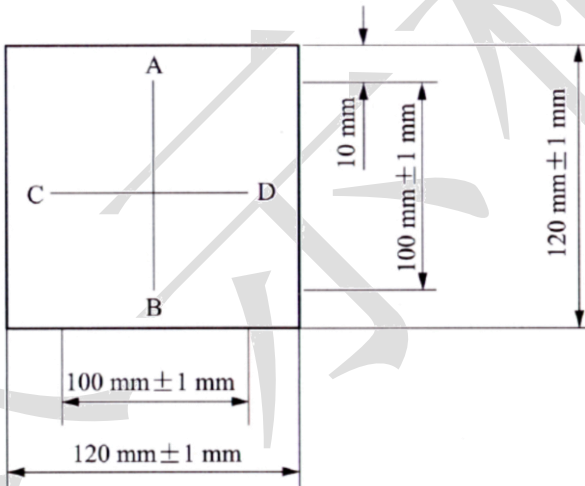


图 1 供试品尺寸示意图

将供试品平放在玻璃或金属板上，不应影响供试品的自由变形，水平放置于 100℃±1℃的加热装置内，保持 10 分钟，取出冷却，并在与试样状态调节相同的环境中保持至少 30 分钟，再次测量每片供试品上的线段长度，对 AB、CD 线段分别取算术平均值（L₂）。

结果表示

加热伸缩率（S）按下式计算：

$$S = \frac{L_2 - L_1}{L_1} \times 100\%$$

式中 S 为加热伸缩率，%；

L₁ 为加热前 AB 或 CD 标点间距离的算术平均值，mm；

L₂ 为加热后 AB 或 CD 标点间距离的算术平均值，mm。

药用硬片加热伸缩率测定法起草说明

一、制定的目的意义

加热伸缩率是药用硬片的重要物理性能之一，用于评价样品在一定时间内经历一定环境温度后尺寸的变化情况。加热伸缩率与硬片材料的配方和组成密切相关。加热伸缩率过大可能会导致包装密封时产生变形，从而进一步影响药品的包装外观和完整性。

现行 YBB00292004-2015《加热伸缩率测定法》与现行国标 GB/T 12027-2004《塑料薄膜和薄片加热尺寸变化率试验方法》相比，尚有些许不同及未考虑周全之处，起草小组对这些不同之处进行评估并进行初步验证后，对试验方法进行修订，以能够更加科学有效指导药用硬片加热伸缩率的测定。

二、参考标准

GB/T 12027-2004 塑料薄膜和薄片加热尺寸变化率试验方法； ISO 11501： 1995 Plastics—Film and sheeting—Determination of dimensional change on heating； YBB00292004-2015 加热伸缩率测定法。

三、需重点说明的问题

GB/T 12027-2004 是塑料薄膜和薄片加热伸缩率测量的通用方法，现行 YBB 标准与其相比，制样尺寸相同，不同之处主要有两点，见下表：

标准	状态调节	制样及测量
YBB00292004-2015	无	切取正方形试片，刀片切透中心点位置，做两条互相垂直的线段，测量线段长度。
GB/T 12027-2004	有	切取正方形试片，在试样中间标记纵向和横向的长度，测量试样纵横向尺寸。

现行 YBB 标准中无状态调节要求，而国标要求按 GB/T 2918-1998 规定的一种标准环境先进行状态调节再试验，试验后在状态调节同样的环境下保持至少 30min 再测量；YBB 标准在制样时要求用刀片切透中心点位置，再划线段进行测量，此操作较 GB 多了“切透”这一步骤。

本次修订主要针对以上两点内容进行技术性修订：在新标准中加入状态调节的要求，试验前在 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $50\%\pm 5\%$ 环境中状态调节 4 小时以上，状态调节温度和时间与药用硬片其他试验的状态调节保持一致；另外删除了裁样时将试样中心点位置切透的步骤。通过对不同厂家的多规格样品进行试验验证，最终确定了标准内容。

需要注意的是，标准规定试片放置不应影响其自由变形。因此试验过程中样片应无约束放置，以免外力对试验结果产生影响。

附件：塑料脱色检查法公示稿（第三次）

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 4205 塑料脱色检查法
- 本法适用于添加着色剂的药品包装用塑料组件。
- 供试液的制备** 取试样，截取平整部分内表面积 50cm²（对于不规则试样，称取 10g）3 份，剪成 2cm×0.3cm 或更小的尺寸，分别置于 3 个具塞玻璃锥形瓶中。向上述锥形瓶中分别加入 4%醋酸溶液、65%乙醇溶液和正己烷各 50ml，密闭，分别在 60℃±2℃、25℃±2℃ 和 25℃±2℃ 下浸提 2 小时，取出放冷至室温，将试样与液体分离，得供试液。
- 空白液的制备** 用制备供试液的同批 4%醋酸溶液、65%乙醇溶液和正己烷，不加试样，同法制备空白液。
- 检查法** 取 25ml 纳氏比色管两支，分别加入供试液和空白液各 10ml，同置白色背景下，比较颜色深浅。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院 联系电话：0531-82682912

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所

塑料脱色检查法起草说明

一、制修订的目的和意义

着色剂是塑料中一种常用的加工助剂，不仅可以给塑料上色，还可以起到耐候性、提高力学性能、改进光学性能等作用。但是添加着色剂的药品包装用塑料组件与药品长期接触，存在着色剂向药品迁移的风险，影响药品质量。因此，有必要建立塑料脱色检查法以评估塑料药包材中着色剂的迁移风险。

二、参考标准

GB 31604.7-2016《食品安全国家标准 食品接触材料及制品 脱色试验》、YBB00062002-2015《低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶》、YBB00072002-2015《聚丙烯药用滴眼剂瓶》、YBB00082002-2015《口服液体药用聚丙烯瓶》、YBB00092002-2015《口服液体药用高密度聚乙烯瓶》、YBB00102002-2015《口服液体药用聚酯瓶》和 YBB00392002-2015《外用液体药用高密度聚乙烯瓶》中的脱色试验方法。

三、需重点说明的问题

检查法：本标准参考相关标准中的脱色试验方法，给出了用于脱色检查的 3 种浸提介质，包括 4%醋酸溶液、65%乙醇和正己烷，并规定了相应的浸提温度和浸提时间。另外，本标准对比色操作进行了规范，即需取样品供试液和空白液各 10ml，分别转移至相同规格的纳氏比色管中，同置白色背景下，比较颜色深浅。

附件：塑料乙醛测定法公示稿（第三次）

- 1

4208 塑料乙醛测定法
- 2

本法适用于药品包装用聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）产品中乙醛的测定。
- 3

本法以气-固平衡为基础，样品放置在密封容器内。一定温度下，乙醛向空间扩散，达
- 4

到平衡后，取定量顶空气体注入气相色谱仪中测定，以保留时间定性，以峰面积定量。
- 5

照气相色谱法（通则0521）测定。
- 6

色谱条件与系统适用性试验 固定相为(6%)氰丙基苯基-(94%)二甲基硅氧烷或极性相
- 7

似的毛细管柱；柱温为40℃，保持10min；进样口温度为220℃，火焰离子化检测器温度为
- 8

250℃；载气流速为1.5ml/min（推荐，可根据选择的色谱柱调整）。
- 9

乙醛色谱峰与其相邻色谱峰的分离度应大于1.5。乙醛对照品峰面积的RSD不大于10%。
- 10

对照品溶液的制备 取20ml顶空瓶，精密量取乙醛对照品溶液（1000μg/ml）1μl，注入
- 11

顶空瓶中，迅速压盖密封。平行制备不少于3份。
- 12

供试品的制备 取试样平整部位，剪成长条状（0.5cm×3cm；若试样长度不足3cm，按
- 13

试样最大长度剪裁）。取5.0g，精密称定，置于20ml顶空瓶中，迅速压盖密封。平行制备2
- 14

份。
- 15

测定法 取盛装对照品溶液和供试品的顶空瓶，分别置于40℃±2℃的顶空炉中平衡1小
- 16

时。取定量顶空气体注入气相色谱仪中，记录色谱图。
- 17

按外标法计算供试品中乙醛的含量。
- 18

【附注】1、必要时考察乙醛与环氧乙烷的分离度；
- 19

2、供试品制备后，应立即进样测定。

起草单位：浙江省食品药品检验研究院

联系电话：0571-87180327

复核单位：四川省药品检验研究院，山西省检验检测中心

塑料乙醛测定法起草说明

一、制修订的目的意义

乙醛是聚酯（PET）类材料及产品中残留的挥发物质。2017 年世界卫生组织国际癌症研究机构公布的致癌物清单初步整理参考，与酒精饮料摄入有关的乙醛在 2 类致癌物清单中。此外，乙醛迁移到内容物，会使内容物变味，影响口感。所以有必要对乙醛残留量进行测定。

目前药包材中乙醛含量测定采用 YBB00282004-2015 中规定方法。现行乙醛测定法标准自 2004 年制定以来，未做过重大修订提高，标准中测定条件（包括对照品的配制、样品顶空温度和时间等）在实际操作中难以适应仪器自动化的要求，需要进一步提高优化。基于以上原因，在目前 YBB00282004-2015 乙醛测定法的基础上，结合发展需要，对乙醛测定方法加以提高，建立符合中国药典要求的、稳定、可靠的乙醛测定法。

二、参考标准

- 1、YBB00282004-2015；
- 2、ASTM F 2013-10（美国材料与试验协会标准）；
- 3、SH/T 1817-2017（中华人民共和国石油化工行业标准）；
- 4、QB/T 1868-2004（中华人民共和国轻工行业标准）（2018 年已废止，无替代）；
- 5、SN/T3385-2012（中华人民共和国出入境检验检疫行业标准食品接触材料高分子材料 PET 树脂及其制品中乙醛的测定 顶空气相色谱法）；
- 6、BB/T0060-2012（中华人民共和国包装行业标准包装容器 PET 瓶胚）。

参考标准中，乙醛测定现有两种前处理方法：剪条法和粉碎法。综合评估，最终选择采用剪条法进行乙醛残留量测定的前处理方法。本标准在乙醛测定法（YBB00282004-2015）基础上，对现有乙醛测定法进行优化提高，考察并确定了试样剪切大小、试样和对照品保温顶空温度和顶空时间等条件，建立的乙醛分析方法经过考察，均能满足方法学验证的要求。

本法适用于药品包装用聚氯乙烯产品中残留氯乙烯单体和聚偏二氯乙烯产品中残留偏二氯乙烯单体的测定。

本法照气相色谱法（通则0521）测定。

对照品溶液色谱图中，各成分峰之间的分离度均应符合要求。

供试品溶液的制备 将试样剪成约0.3cm×0.3cm的细小颗粒，取1.0g，精密称定，置于100ml顶空瓶中，精密加入3ml DMAC后，立即压盖密闭，振摇使之充分溶散或溶胀，即得供试品溶液。平行制备2份。

分别以氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体对照品溶液含量与相应峰面积做直线回归,求得直线回归方程(相关系数应不小于0.99),计算试样中氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体含量($\mu\text{g/g}$)

2、对照品溶液配制时需在通风柜中操作。

1 / 2

塑料氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体测定法起草说明

一、制修订的目的意义

硬片类药包材产品有药用聚氯乙烯硬片、药用聚氯乙烯和聚偏二氯乙烯复合硬片等。为提高聚氯乙烯硬片的阻隔性能，往往在其之上涂布一层薄PVDC，其中残留的氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体分别来自PVC和PVDC产品。由于氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体均具有刺激性，即使短时间接触其低浓度样品，也能刺激眼睛、皮肤和呼吸道黏膜，对中枢神经也有影响，所以有必要对氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体残留量进行测定并加以控制。

本次修订旨在对国内外现有的氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体测定法进行比较，考察内标法和外标法对测定结果的影响，并探索将两个测定系统合并为一个分析系统，对样品制备方法、顶空平衡条件、色谱条件进行优化，最终建立一个合理、科学、稳定、可靠的氯乙烯和偏二氯乙烯单体的含量测定系统。

二、参考标准及修订过程

- 1、YBB00142003-2015 和 YBB00152003-2015;
- 2、YBB00152003-2015;
- 3、USP 2024;
- 4、EP11.0。

国家药包材标准中对于含有聚氯乙烯和聚偏二氯乙烯的硬片是需要测定氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体含量，测定方法分别为YBB00142003-2015和YBB00152003-2015，均采用顶空-气相色谱法进行测定，采用外标法计算结果，但两种分析系统在样品制备方法、色谱条件、顶空平衡温度和时间等方面均有差异。USP 2022和EP11.0未收载偏二氯乙烯单体测定方法，收载的氯乙烯单体采用HS-GC法进行测定，采用内标法（乙醚为内标物）计算结果，且样品制备方法、色谱条件、顶空平衡温度和时间等方面均与YBB00142003-2015均有差异。

本次修订在以上参考标准的基础上，将两种单体合并并在同一个分析系统中进行测定，并比较了YBB 标准中外标法和国外药典中内标法两种计算方法对结果测定的差异，考察了样品制备方法、顶空平衡温度和平衡时间等对测定结果的影响，最终建立了科学合理的氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体测定法。建立的方法经过方法学验证均能满足要求，内标法和外标法测定结果一致，鉴于外标法比内标法更简便，所以选择外标法作为最终的测得方法。

本法适用于带有硅胶、大分子筛或混合干燥剂[如硅胶：大分子筛（4：6）]，以纸板为阻隔材料的防潮组合盖中干燥剂吸湿率的测定。

饱和吸湿率 干燥剂吸附水蒸气达到平衡后测得的吸湿率。

试验环境 应在温度 $23^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下进行试验。

干燥剂饱和吸湿率

$$\text{饱和吸湿率} = \frac{W_1 - W_0}{W_0 - W_2} \times 100\%$$

供试品制备及测定 在相对湿度小于 60%的环境中，从封闭的包装袋中取 5 个成品瓶精密称定 (W_0)，把瓶盖放入温度为 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度为 $60\% \pm 5\%$ 的恒温恒湿箱中，1h 后取出，精密称定 (W_1)，用镊子辅助小心取下纸板，取出已吸潮的干燥剂；把纸板用干布擦拭干净，合并精密称定 (W_2)。按下式计算短期吸湿率，平行测定两份取算术平均值。

平行测定结果的相对偏差不大于 10%。

$$\text{短期吸湿率} = \frac{W_1 - W_0}{W_0 - W_2} \times 100\%$$

参与单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

防潮组合瓶盖干燥剂含水率和吸湿率测定法起草说明

饱和吸湿率供试品制备及测定

根据实验需要，将“同一包装袋中”改为“封闭的包装袋中”。

参考标准 DIN 55473-2021 袋装干燥剂, GB/T 34709-2017 硅胶通用试验方法, HGB 2765-2005 硅胶试验方法, GJB 2714-1996 包装用静态吸湿袋活性干燥剂通则, USP43<670>辅助包装组件及企标 Q/320583 XCSN001-2016 口服固体药用高密度聚乙烯防潮组合盖[塞纳医药包装材料（昆山）有限公司], 并进行了实验验证, 结果显示不同干燥剂样品吸湿率达到饱和时间不同, 即使同样是硅胶干燥剂吸湿率达饱和时间也有差异, 因此不规定具体放置天数, 而根据实际样品判断。

此外各标准中关于吸湿达到平衡没有统一的定义, 有规定连续两次重量差不超过 1mg、5mg、10mg 或 3mg/g 视为平衡, 经过实验验证并结合实际应用, 以连续两次称量重量差异不超过 3mg/g 为吸湿达平衡的指标。

参考标准

- [1] GB/T 10455-1989 包装用硅胶干燥剂（参 JIS Z 0701-1977 包装用硅胶干燥剂）。
- [2] BB/T 0049-2021 包装用矿物干燥剂。
- [3] HG/T 2524-2010 4A 分子筛。
- [4] GB/T 34709-2017 硅胶通用试验方法。
- [5] GB/T 6287-2021 分子筛静态吸湿率测定。
- [6] HG/T 4220-2011 制冷剂用球形分子筛干燥剂。
- [7] BS 7554-1992 颗粒硅胶干燥剂规范。
- [8] BS 3482-2-1991 干燥剂实验方法 2: 含水率测定。
- [9] DIN 55473-2021 袋装干燥剂。
- [10] USP43<670> 辅助包装组件。
- [11] Q/320583 XCSN001-2016 口服固体药用高密度聚乙烯防潮组合盖[塞纳医药包装材料（昆山）有限公司]。

附件：塑料容器乙醇透过量测定法公示稿（第三次）

4212 塑料容器乙醇透过量测定法

本法适用于盛装含乙醇制剂的外用液体药用塑料瓶和外用软膏剂用塑料复合管乙醇透
过量的测定。

供试品的制备 取试样适量，精密称重，向瓶（管）中加入 50%乙醇至标示装量，旋
紧瓶（管帽）盖 [药用管将尾部热封(用热封仪热合，条件 140~170℃，压力 0.2~0.4MPa，
时间 2 秒，或者根据产品、工艺、生产设备的特性自定热合条件和密封方式)]。

表 1 瓶与盖的扭矩

盖直径（mm）	扭矩（N•cm）
15~20	25~110
21~30	25~145
31~40	25~180

注 1：带螺旋盖的外用液体药用塑料瓶，以适当扭矩将瓶与盖旋紧（扭矩见表 1）；

注 2：对于外用软膏药用塑料复合管，为保证管嘴处密封，必要时应根据复合管的形状、尺寸等因素
以适当扭矩将管帽盖与管身旋紧。

测定法 将制备好的供试品精密称重。在温度 40℃±2℃ 条件下，放置 7 天，取出后，
冷却至室温，立即精密称重。按下式计算：

乙醇透过量=
$$\frac{W_1 - W_2}{W_1 - W_0} \times 100\%$$

式中 W₀ 为空瓶（管）重量，g；

W₁ 为试验前瓶（管）及溶剂重量，g；

W₂ 为试验后瓶（管）及溶剂重量，g。

起草单位：江苏省医疗器械检验所

联系电话：025-69655968

塑料容器乙醇透过量测定法起草说明

一、制修订的目的意义

为了有效加强对药用塑料材料和容器的质量控制，保证药品质量，便于药品生产企业的使用，参照《国家药包材标准》中乙醇透过量检测方法建立塑料容器乙醇透过量测定法。

二、参考标准

结合《国家药包材标准》标准执行以来多方意见的反馈，对原标准中 YBB00392003-2015《外用液体药用高密度聚乙烯瓶》和 YBB00252005-2015《聚乙烯/铝/聚乙烯复合药用软膏管》乙醇透过量进行合并整理，制订《塑料容器乙醇透过量测定法》。

三、需重点说明的问题

本标准方法标准，具体限度要求，参见相关指导原则项下。

附件：塑料容器乙二醇和总对苯二甲酰测定法公示稿（第三次）

4213 塑料容器乙二醇和总对苯二甲酰测定法

第一法 塑料容器乙二醇测定法

本法适用于以聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）或聚对苯二甲酸乙二醇酯 G（PET G）为主要原料生产的塑料容器中乙二醇的测定。

试剂

（1）高碘酸溶液 称取高碘酸125mg，将其溶解于10ml水中，即得。

（2）硫酸溶液 将50ml硫酸缓慢加入50ml水中，在加入过程中不断搅拌，并将其冷却至室温，即得。

（3）亚硫酸氢钠溶液 称取亚硫酸氢钠100mg，将其溶解于10ml水中，即得。本溶液配制后7日内使用。

（4）变色酸钠溶液 称取变色酸二钠二水合物100mg，将其溶解于100ml硫酸中，即得。本溶液应避光保存，并在配制后7日内使用。

对照品溶液的制备 取乙二醇对照品适量，精密称定，并用水溶解，再逐级稀释成浓度约为1μg/ml的对照品溶液。

供试液的制备 取试样适量，加入提取介质水至其标示装量的90%，并使提取液总量不少于30ml。将试样用防渗透密封装置，如铝箔和适用的盖，密封。然后在49℃±2℃下放置10天，取出，并冷却至室温，作为供试液。

空白液的制备 另取洁净的玻璃容器，加入用于制备供试液的同批水，同法制备空白液。

测定法

取10ml容量瓶三只，分别精密加入对照品溶液、供试液和空白液各1.0ml。向上述3个容量瓶中各分别加入高碘酸溶液100μl，混匀后，静置60min。然后，向各容量瓶中分别加入亚硫酸氢钠溶液1.0ml，混匀。再向各容量瓶中加入变色酸钠溶液100μl，混匀。再向各容量瓶内小心加入硫酸6ml，混匀，并冷却至室温。

用硫酸溶液将各溶液稀释至刻度，并混匀。照紫外-可见分光光度法（通则0401），采用1cm吸收池，以空白液所制溶液为参比，在波长575nm处分别测定对照品溶液和供试液的吸光度。

【附注】所有溶液宜在加入变色酸钠溶液后1小时内测定。

第二法 塑料容器总对苯二甲酰测定法

本法适用于以聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）或聚对苯二甲酸乙二醇酯 G（PET G）为主要原料生产的塑料容器中总对苯二甲酰的测定。

提取介质 50%乙醇（PET 材质）或 25%乙醇（PET G 材质）、正庚烷。

32 **供试液的制备** 取试样适量，分别加入上述各提取介质至其标示装量的 90%，并使每种
33 介质的提取液总量不少于 30ml。将试样用防渗透密封装置，如铝箔和适用的盖，密封。然
34 后在 $49^{\circ}\pm 2^{\circ}$ 下放置 10 天，取出，并冷却至室温，作为供试液。

35 **空白液的制备** 另取洁净的玻璃容器，分别加入用于供试液制备的同批提取介质，同法
36 制备相应的空白液。

37 **测定法**

38 照紫外-可见分光光度法(通则 0401)，采用 1cm 吸收池，以空白液为参比，在波长 244nm
39 处测定 50%乙醇或 25%乙醇供试液的吸光度。

40 照紫外-可见分光光度法(通则 0401)，采用 1cm 吸收池，以空白液为参比，在波长 240nm
41 处测定正庚烷供试液的吸光度。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

联系电话：0531-82682912

参与单位：中国食品药品检定研究院、上海市食品药品包装材料测试所

塑料容器乙二醇和总对苯二甲酰测定法起草说明

一、制修订的目的和意义

PET 或 PET G 材质的容器在与药物的长期接触过程中，可能会迁移出乙二醇和总对苯二甲酰类物质，进而影响药物的安全有效性。因此，考察塑料容器中的乙二醇和总对苯二甲酰是必要的。

二、参考标准

USP <661.2>中乙二醇和总对苯二甲酰测定法。

三、需重点说明的问题

1. 试剂和标准溶液的配制：本标准中给出了乙二醇测试过程中所用试剂及对照品溶液的配制方法。

2. 供试液的制备：本标准参照 USP <661.2>制定了供试液制备方法，因乙二醇与水互溶，故采用水作为提取介质。采用 50%乙醇（25%乙醇用于 PET G 材质）、正庚烷作为提取介质，对塑料容器中的总对苯二甲酰进行提取。

3. 测定法：本标准参考 USP <661.2>，采用变色酸法进行乙二醇的测定。测定原理如下：供试液中的乙二醇与高碘酸反应生成甲醛，过量的高碘酸被后续加入的亚硫酸氢钠还原，甲醛与变色酸钠在酸性条件下反应生成紫红色复合物，用比色法测定供试液中的乙二醇含量。该方法操作简便，成本较低，易于推广。本标准参考 USP <661.2>，根据总对苯二甲酰在特定的紫外波长下有吸收峰，其含量与吸光度值成正比的原理，采用紫外-可见分光光度法进行总对苯二甲酰的测定。该方法操作简便，成本较低，易于推广。

4. 本标准方法标准，具体限度要求，参见相关指导原则项下。