

# 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 ( 试行 )

## 一、概述

包装系统是指容纳和保护药品的所有包装组件的总和, 包括直接接触药品的包装组件和次级包装组件, 后者用于药品的额外保护。本指导原则主要针对直接接触药品的包装系统进行阐述。包装系统一方面为药品提供保护, 以满足其预期的安全有效性用途; 另一方面还应与药品具有良好的相容性, 即不能引入可引发安全性风险的浸出物, 或引入浸出物的水平符合安全性要求。

是否需要进行相容性研究, 以及进行何种相容性研究, 应基于对制剂与包装材料发生相互作用的可能性以及评估由此可能产生安全性风险的结果。与口服制剂相比, 吸入气雾剂或喷雾剂、注射液或注射用混悬液、眼用溶液或混悬液、鼻吸入气雾剂或喷雾剂等制剂, 由于给药后将直接接触人体组织或进入血液系统, 被认为是风险程度较高的品种; 另外, 大多液体制剂在处方中除活性成分外还含有一些功能性辅料(助溶剂、防腐剂、抗氧化剂等), 这些功能性辅料的存在, 可促进包装材料中成分的溶出, 因此与

包装材料发生相互作用的可能性较大；按照药品给药途径的风险程度及其与包装材料发生相互作用的可能性分级，这些制剂被列为与包装材料发生相互作用可能性较高的高风险制剂。对上述制剂必须进行药品与包装材料的相容性研究，以证实包装材料与制剂具有良好的相容性。

本指导原则主要针对注射剂与塑料包装材料的相容性研究进行阐述，内容包括相容性研究的基本思路、相容性研究的主要内容、相容性试验内容与分析方法，以及试验结果分析与安全性评价等，旨在指导药品研发及生产企业系统、规范地进行药品与包装材料的相容性研究，在药品研发初期对包装材料进行选择，并在整个研发过程中对包装系统适用性进行确认，以有效避免包装材料可能引入的安全性风险，从而选择使用与药品具有良好相容性的包装材料。

本指导原则主要阐述注射剂与塑料包装材料的相容性研究，其他剂型与包装材料的相容性研究不在本指导原则中详述，药品研发及生产企业可参照本指导原则的基本思路及主要研究内容，开展其他剂型与包装材料的相容性研究。

本指导原则是基于《直接接触药品的包装材料和容器管理办

法》(局令第 13 号), 借鉴国外相关的指导原则及有关专著, 同时根据我国药物研发的实际情况制定的; 并将随着相关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高而进一步修订完善。

## 二、相容性研究的基本思路

对药品来说, 包装应适用于其预期的临床用途, 并应具备如下特性: 保护作用、相容性、安全性与功能性。相容性是药品包装必须具备的特性之一; 相容性研究则是证明包装材料与药品之间没有发生严重的相互作用, 并导致药品有效性和稳定性发生改变, 或者产生安全性风险的过程; 研究内容应包括包装材料对药品的影响以及药品对包装材料的影响。药品与包装材料的相容性研究, 应在药品研发初期或是包装材料的选择时就开始进行, 并贯穿于药品研发的整个过程。首先, 应对包装组件所用材料以及添加剂等进行分析, 然后通过初步的稳定性试验、加速试验和长期稳定性试验考察包装材料对药品稳定性的影响, 并通过药物与包装材料的相容性研究考察包装材料中成分迁移进入药品的程度、包装材料对制剂中活性成分与功能性辅料的吸附程度, 确认包装材料可以保证药品质量稳定, 并与药品相容性良好。上市后, 如需变更包装, 则应评估该变更对药品质量可能产生的影响, 并

根据影响程度设计相关的试验进行研究，特别是应进行变更后包装材料与药品的相容性研究，证明这种变更不足以对药品质量以及包装材料功能性产生不可接受的变化，即不会导致安全性风险。

除药品对包装材料产生影响并导致其功能性改变需要更换包材的情况外，相容性研究主要是针对包装材料对药品的影响进行。相容性研究过程主要分为如下六个步骤：1) 确定直接接触药品的包装组件；2) 了解或分析包装组件材料的组成、包装组件与药品的接触方式与接触条件、生产工艺过程；3) 分别对包装组件所采用的不同包装材料进行提取试验，对可提取物进行初步的风险评估并预测潜在的浸出物；4) 进行制剂与包装容器系统的相互作用研究，包括迁移试验和吸附试验，获得包装容器系统对主辅料的吸附及在制剂中出现的浸出物信息；5) 对制剂中的浸出物水平进行安全性评估；6) 对药品与所用包装材料的相容性进行总结，得出包装系统是否适用于药品的结论。

### 三、相容性研究的主要内容

药品与包装材料相容性研究的内容主要包括三个方面：提取

试验、相互作用研究（包括迁移试验和吸附试验）和安全性研究。

相容性研究的试验材料可能是塑料材料，或者塑料组件，也可能是塑料包装容器。

### 1. 提取试验

提取试验是指采用适宜的溶剂，在较剧烈的条件下，对包装组件材料进行的提取试验研究；目的是通过提取试验，对可提取物（包装材料中溶出的添加物、单体及其降解物等）进行初步的风险评估并明确潜在的目标浸出物，并依据提取试验研究中获得的可提取物种类和水平信息，建立灵敏的、专属的分析方法，以指导后续的浸出物研究（迁移试验）。

提取溶剂通常应具有与制剂相同或相似的理化性质，重点考虑 pH、极性及离子强度等。提取条件一般应参考制剂的工艺条件，特别是灭菌工艺条件，通过适当提高加热温度和延长加热时间的方式尽量多地提取出包装材料中的可提取物；但应注意提取条件不能太过剧烈，以避免可提取物完全不能反映浸出物的情况的发生；同时还应注意提取材料的制备及与提取溶剂适宜的计量配比（根据临床用法用量设计），即材料的表面积（或重量）与溶剂的体积比。

分析测试方法通常采用气相色谱-质谱 (GC-MS)、液相色谱-质谱 (LC-MS)、离子色谱 (IC)、电感耦合等离子体发射光谱 (ICP)、原子吸收光谱法 (AAS) 等。一般根据包装的安全性要求计算出分析评价阈值 (Analytical Evaluation Threshold, AET), 选择可达到其能灵敏检出的分析方法; 并进行方法灵敏度、专属性等简单的方法学验证。

## 2. 相互作用研究

相互作用研究包括迁移试验和吸附试验。迁移试验用于考察从包装材料中迁移并进入制剂中的物质; 吸附试验则用于考察由于包材吸附可能引发的活性成分或功能性辅料含量的下降。

有些相互作用可在包装适用性研究阶段发现, 有些相互作用则在稳定性研究中方可显现。如在稳定性研究中发现药品与包装材料发生相互作用并对药品的质量或安全性产生影响时, 则应查找原因并采取相应的措施, 如变更包装, 或变更贮藏条件等。

通过加速和/或长期稳定性试验 (注意药品应与包装材料充分接触) 增加相应潜在目标浸出物的检测指标, 获得药品中含有的浸出物信息及包装材料对药物的吸附数据。

### 2.1 迁移试验

迁移试验有必要在研发阶段进行，并证明所用包装材料在拟定的接触方式及接触条件下，浸出物（包括种类和含量）不会改变制剂的有效性和稳定性，且不至于产生安全性方面的风险。

通常，提取试验中采用的提取溶剂只是在极性、pH 值及离子强度等方面与拟包装的药品相近，并不一定是制剂的实际处方，由于制剂中的活性成分或者某些辅料的影响，使得提取溶剂、真实制剂与包装材料发生的相互作用可能不同，即提取试验获得的可提取物与真实制剂迁移试验获得的浸出物可能不一致。实际上，提取试验的目的是尽可能多的了解包装组件材料中可能的添加物质，并从提取试验中获得的可提取物种类和水平信息，预测潜在的浸出物；同时根据包装的安全性要求计算出的分析评价阈值（AET），选择可达到其能灵敏检出的分析方法。而迁移试验的目的是采用建立的灵敏、专属、可行的方法检测制剂在有效期内真实的浸出物情况，并据此进行安全性评估。另应注意的是，塑料包装材料中某些组分虽然可在提取试验中获得，而在迁移试验中该组分并不会迁移至制剂中（是可提取物而不是浸出物）；但是，该物质有可能在放置过程中发生降解或与其他成分发生反应，而这些降解产物或反应产物可以迁移至制剂中。因此，在进

行提取试验的基础上，仍应采用真实制剂进行迁移试验。

迁移试验所用的分析方法通常会采用提取试验研究过程中选择确定的分析测试方法，但在进行浸出物测定时，因浸出物的浓度往往远低于可提取物，且浸出物的测定结果是进行安全性评估的数据依据，故应对浸出物的测定方法进行全面的的方法学验证，包括准确度、精密度（重复性、中间精密度和重现性）、专属性、检测限、定量限，线性及范围和耐用性等；以证实其方法能灵敏、准确、稳定地检出制剂中的浸出物。如果浸出物与可提取物的种类不一致，即浸出物超出了可提取物的范畴，且可提取物的检测方法不适用时，则应针对浸出物的实际情况建立新的分析测试方法，并对新建方法进行充分的方法学验证，以确保所建方法可灵敏、准确、稳定地检出制剂中相关的浸出物。

如果包装材料由不同的材料分层组成，则不仅需要评估最内层成分迁移至药品中的可能性，还应考虑中层、外层成分迁移至药品中的可能性；同时还必须要证明在外层的油墨或粘合剂不会迁移入药品中（多层共挤膜外层的油墨或粘合剂因直接附着在外层膜上，且塑料膜属半透性材料，油墨或粘合剂有可能渗透至制剂中，故油墨或粘合剂是否会渗透至制剂中，应一并在迁移试验

中进行研究)。

## 2.2 吸附试验

吸附试验是对活性成分或辅料是否会被吸附或浸入包装材料，进而导致的制剂质量改变所进行的研究。

通常，吸附试验可通过在制剂的稳定性试验中增加相应的检测指标进行。例如，活性成分、防腐剂、抗氧化剂含量等。吸附试验中应注意扣除降解的含量降低部分，以及抗氧化剂、防腐剂的常规消耗量。

## 3. 安全性研究

根据提取试验获得的可提取物信息及迁移试验获得的浸出物信息，分析汇总可提取物及浸出物的种类及含量，进行必要的化合物归属或结构鉴定，并根据结构类型归属其安全性风险级别。

通过文献及毒性数据库查询相关的毒性资料，换算成人每日允许最大暴露量 (Permitted Daily Exposure, PDE); 评估浸出物是否存在安全性风险，即根据测定的浸出物水平计算实际的每日暴露量与毒理学评估中得到的 PDE 进行比较，做出包装系统是否与药品具有相容性的结论。

如果文献及毒性数据库无相关浸出物的毒性资料，则可对相应的浸出物进行安全性研究，得到相应的毒性数据，换算成人每日允许最大暴露量（PDE）；评估浸出物是否存在安全性风险，做出包装系统是否与药品具有相容性的结论。

如果文献及毒性数据库无相关浸出物的毒性资料，也未采用相应的浸出物进行安全性研究，则可依据安全性阈值（Safety Concern Threshold, SCT），评估浸出物是否存在安全性风险，做出包装系统是否与药品具有相容性的结论。

#### 四、相容性试验内容与分析方法

相容性试验包括提取试验、迁移试验和吸附试验。建议采用相容性试验常用的试验方法和分析测试方法，如有其他合适的试验方法和分析测试方法，经验证可行，也可使用。

##### 1. 提取试验

提取试验主要针对包装材料进行，应对包装系统中的不同包装组件分别进行提取试验。

值得注意的是，在包装材料注册前，为了对包装材料的性质进行全面评估，包装材料生产企业会采取不同溶剂进行一定程度的提取试验，以了解包装材料在不同条件下可能产生的可提取

物；在对药物制剂进行研究时，药品研发及生产企业则是在包装材料性质已知的前提下，在包装材料企业提供的包装材料成分信息以及提取试验的基础上，进行药物制剂与包装材料的提取试验。因此，本指导原则强调的注射剂与塑料包装材料的提取试验，与支持包装材料注册所进行的研究目的不同，所选择的提取溶剂和提取条件（见 1.2，1.3）也有所侧重，但是包装材料生产企业进行的提取试验可为注射剂与包装材料的相容性试验提供一定的支持性信息。

### 1.1 包装材料样品的前处理

将包装材料清洗干净，滤纸吸干后切成 0.5cm×2cm 条状，作为供试品，放入密闭容器内，加入提取溶剂浸没供试品进行浸提。可按下表所示选择供试品与提取溶剂的加入量，建议优先按供试品表面积选择与提取溶剂的比例，当样品的表面积不能确定时，则按供试品重量与提取溶剂的比例进行试验。

表 供试品表面积或重量与提取溶剂的比例

供试品厚度 (mm)	表面积或重量与提取溶剂体积的比例
≤0.5	6cm <sup>2</sup> /ml
> 0.5 ~ 1.0	3cm <sup>2</sup> /ml

> 1.0	1.25cm <sup>2</sup> /ml
不规则形状	0.2g/ml

也可采用多个包装容器组件（如多个接口），以增加提取物的浓度，或对提取样品进行富集，使之符合分析仪器的灵敏度要求。需要测定的数据包括：包装样品的尺寸（长、宽、高、直径）；正常包装情况下药品与包装材料直接接触部分的面积以及提取试验中包装材料与提取溶剂直接接触部分的表面积，如果包装样品与提取溶剂为双面接触，则应计算两面的总面积；如果采用多个包装容器组件，则应计算样品的总面积。包装材料与提取溶剂的接触表面积应高于包装材料与药品的实际接触面积，以尽可能增加可提取物的种类和数量，模拟生产、运输、贮存和使用最差的条件。

## 1.2 提取溶剂的选择

在包装材料注册前，需对包装材料的性质进行全面评估，这时多采用性质各异的提取溶剂对其进行提取试验，理论上，提取溶剂的性质和种类应包括实际使用的所有状况。常可选择的提取溶剂包括注射用水、0.9%氯化钠注射液、pH 3.5 缓冲液、pH 8.0 缓冲液、10%或 15%乙醇等。为了解析包装材料的组分，一般

选择的提取条件相对剧烈，有时会选择能将塑料包装材料完全溶解的提取溶剂，但是这种试验并不能反映组分的提取和迁移的真实情况，也远超出生产、运输、贮存和使用的实际最差条件，与药物制剂进行的提取试验目的并不相同。

对注射剂进行提取试验研究时，应将包装材料注册前进行的全面评估数据作为基础。在此前提下，提取试验中所用的提取溶剂性质应尽可能与实际包装的制剂相同或类似，重点考虑 pH、极性及离子强度等因素，建议在条件许可的前提下，优先选择拟包装的制剂作为提取溶剂，也可根据制剂的特性选择其他适宜的提取溶剂（如不含药物的空白制剂）。

### 1.3 提取条件的确定

一般情况下，物质在高温状态下的迁移速度要高于常温或低温状态，因此，提取试验需在较剧烈的条件下进行。应结合药品在生产、贮存、运输及使用过程中的最差条件，确定适宜的提取方法，如加热、索氏提取、回流或超声等。

对于注射剂，常采用将前处理后的包装材料置于密封容器中，用提取溶剂加热进行提取。试验时需要考虑生产工艺中可能的加热因素，如灭菌温度和时间。另外，也要注意，在比灭菌

温度更加剧烈的条件下,对塑料材料会产生在常温或灭菌条件下不会发生的破坏作用,因此需对提取温度和时间进行分析和考察,以保证从包装材料中提取出尽可能多的可提取物,但又不致使添加物过度降解以致干扰试验。建议在选择提取温度时,优先选择灭菌温度或在其基础上适当增加,但不应使包装材料产生变形。

例如:某注射剂采用 121℃, 15 分钟作为灭菌条件,在进行提取试验时,提取条件的强度应高于该灭菌条件,可选择 121℃, 60 分钟或适当提高温度,并延长提取时间,或选择其他适宜条件作为提取条件。

#### 1.4 可提取物信息分析

对在提取试验研究中获得的高于分析评价阈值 (AET) 水平的可提取物进行鉴别,预测潜在的可浸出物,包括单体、起始物质、残留物、降解物质、添加剂等。

## 2. 相互作用研究

一般应选择按正常条件生产、包装、放置的注射剂的包装容器,而不是各包装组件进行相互作用研究,并根据原料药或辅料的理化性质以及制剂的特点确定相互作用研究的具体内容以及

试验强度，相互作用研究考察项目可分为物理、化学、生物等几个方面。应至少采用 3 批制剂与 1 批包装容器进行研究。

## 2.1 迁移试验

### 2.1.1 确定迁移试验条件

确定迁移试验条件时，应充分考虑药品在生产、贮存、运输及使用过程中可能面临的最极端条件。一般建议选择该药品上市包装的最高浓度，在加速稳定性试验以及长期稳定性试验的条件下进行试验。在对不同浓度的产品进行研究时，可采用矩阵法进行试验。

### 2.1.2 考察时间点

考察时间点的设置应基于对药品包装材料性质的认识，包装材料与药品相互影响的趋势而设置。一般可参考影响因素试验、加速稳定性试验以及长期稳定性试验的考察时间点进行设置，至少应包括起点和终点，中间点可适当调整。

### 2.1.3 考察项目

一般情况下，应根据材料性质、药品的质量要求设置考察项目。迁移试验的考察项目除质量标准规定的项目外，还应根据提取试验中获得的可提取物信息设定潜在的目标浸出物，以及在放

置过程中，包装材料成分中的降解物质或其他新生成物质。

#### 2.1.4 考察样品的放置

考察过程中，药品与包装容器应充分接触，并模拟药品的实际使用状况，设置放置位置时需充分考虑密封件、标签或油墨的接触或影响。

2.1.5 在迁移试验中应对高于分析评价阈值 (AET) 水平的相  
关浸出物进行鉴别、定量，并评估浸出物的安全性。

### 2.2 吸附试验

推荐选择该药品加速试验以及长期留样试验条件 (温度和时间) 进行吸附试验，通常可选择加速试验以及长期留样试验的考察时间点，按照药品标准进行检验，并根据考察对象如功能性辅料等适当增加检验项目，主要对药品以及拟考察辅料的含量、pH 等项目进行检查。

考察样品的放置要求与迁移试验相同。

### 3. 空白干扰试验

在进行提取试验、迁移试验和吸附试验时，某些情况下需要进行空白干扰试验，以排除供试品本底干扰，避免出现假阳性结果。

例如：在对塑料包装容器进行提取试验时，可选择硼硅玻璃瓶或聚四氟乙烯瓶，以及聚四氟乙烯或聚丙烯塞，或其他惰性容器进行平行对照试验，但不宜选择橡胶塞作为密封件。在进行吸附试验时，某些成分，如某些抗氧化剂本身可在放置过程中发生降解，为避免干扰试验结果，可设对照组，选择通常认为不会发生吸附的包装材料（如玻璃等）作对照，进行平行试验。

#### 4. 分析方法

进行提取试验和迁移试验应采用专属性强、准确、精密、灵敏的分析方法，以保证试验结果的可靠性。目前可采用各种光谱、色谱以及联用方法，分别用于检测易挥发性物质、半挥发性物质、不挥发性物质、金属元素、无机离子等组分。应针对不同的待测目标化合物选择适宜的分析方法。

在进行定性研究时，一般可选择如下方法：液相色谱-质谱（LC-MS）、液相色谱-核磁共振波谱（LC-NMR）、气相色谱-质谱（GC-MS）、气相色谱-红外光谱（GC-IR）、离子色谱-质谱（IC-MS）等联用技术。

在进行定量研究时，一般可选择如下方法：总有机碳（TOC）、总无机碳（TOA）、气相色谱-红外光谱（GC-IR）、液相色谱（UV、

ELSD、ECD 检测器等)、液相色谱-质谱 (LC-MS)、离子色谱 (IC)、气相色谱 (GC)、气相色谱-质谱 (GC-MS)、高效毛细管电泳法 (HPCE)、原子分光光度法 (AAS) 等。

通常情况下, 气相色谱-质谱 (GC-MS) 用于可挥发或半挥发有机物分析; 液相色谱-质谱 (LC-MS) 用于半挥发及不挥发有机物分析; 离子色谱 (IC) 用于无机或有机阳离子和阴离子分析以及有机酸、碱分析; 电感耦合等离子体原子发射光谱法 (ICP-AES)、电感耦合等离子体发射光谱-质谱法 (ICP-MS) 可用于测定无机元素类提取物 (如微量元素和重金属等)。

另外, 在适宜条件下并经验证可行时, 也可选择其他分析方法。

在确定分析方法前, 可以根据安全性信息来确定可提取物和/或浸出物的允许限度, 并将该相应浓度水平作为分析评价阈值 (AET), 以此来确定分析方法是否拥有检测这些物质的灵敏度。

为了保证分析方法的可靠性, 需对分析方法进行验证。提取试验主要进行方法专属性、灵敏度等简单的方法学验证; 迁移试验的方法学验证内容包括: 准确度、精密度 (重复性、中间精密度和重现性)、专属性、检测限、定量限, 线性及范围和耐用性

等。由于痕量分析的特殊性，应特别关注分析仪器、各验证内容的可接受性。

## 五、试验结果分析与安全性评价

根据提取试验及迁移试验获得的可提取物、浸出物信息，分析汇总浸出物和可提取物的种类及含量，进行结构鉴定，通过安全性研究分析其安全性风险程度，结合吸附试验结果，分析判断包装系统是否与药品具有相容性。

### 1. 塑料包装材料的安全性评价

如果包装容器各组件所用塑料材料中的添加剂为附件 4 所列的常用添加剂，且在包装材料中的含量符合附件 4 的要求，可以认为包装材料中所含添加剂的量符合要求。如果采用的添加剂未列入附件 4，则应提供该添加剂在包装材料中使用和用量的依据。

### 2. 确定分析评价阈值 (AET)

2.1 根据文献或试验获得各浸出物或可提取物的人每日允许最大暴露量 (PDE)。

2.2 如果不能获得 PDE 数据时，研究者可参考目前可获得的

已知化合物安全性数据库相关信息,并结合所研究药品的给药途径、用药周期、浸出物或可提取物化学结构等实际情况,确定合适的安全性阈值(SCT)。目前欧洲药品局(European Medicines Agency, EMA)推荐的遗传毒性致癌物的安全性阈值(SCT)为 1.5ug/日,国际药用气雾剂联盟(International Pharmaceutical Aerosol Consortium, IPAC)推荐的吸入制剂的安全性阈值(SCT)为 0.15ug/日。

根据浸出物或可提取物的 PDE 或 SCT 数值、每日最大用药剂量以及制剂包装情况(提取试验中使用容器的数量;与提取溶剂直接接触的表面积;制剂生产、运输、贮藏和使用过程中与药液直接接触部分的表面积等)计算每个包装容器中,各浸出物或可提取物的最大允许的实际浓度,并在此基础上经计算得到分析评价限度(AET),分析测试方法应满足该 AET 值的测定要求。

在提交注册资料时,应提供浸出物或可提取物的 PDE、SCT、AET 等数值及其计算过程。

### 3. 可提取物的安全性评价

如果包装材料注册的提取试验以及对药物制剂进行的提取试验结果均显示,提取溶液中某可提取物的含量低于其 PDE 或

SCT, 则一般认为由该可提取物导致的安全性风险小, 在后续的迁移试验可省略对该成分的研究, 但仍应该在后续的迁移试验中对该成分可能产生的降解产物或者相关产物等进行考察。

如果提取溶液中可提取物的含量高于 PDE 或 SCT 时, 可以选择进行后续的相互作用研究并对浸出物进行相关的安全性评估, 也可以选择更换包装材料重新进行提取试验。

如果认为无需对某提取物进行后续的迁移试验, 需提供相应的支持性数据以及分析报告。

#### 4. 浸出物的安全性评价

如果浸出物含量低于 PDE 或 SCT 时, 可认为浸出物的量不会改变药品的有效性及安全性, 对患者的安全性风险小, 包装材料与药品具有相容性。

如果浸出物的含量高于 SCT, 建议选择更换包装材料。在不更换包装材料时, 应进行相关的安全性评估, 评估浸出物的安全性风险。

如果浸出物的含量高于 PDE, 则认为包装材料与药品不具有相容性, 建议更换包装材料。

#### 5. 吸附试验结果分析:

如果吸附试验结果显示包装材料对药品或辅料存在较强吸附，并对药品质量产生了显著影响，建议更换包装材料。

## 六、名词解释

**相容性研究：**包装系统与药物相容性研究是指考察包装系统与药物之间是否发生迁移或吸附等，进而影响药物质量和安全性而进行的试验过程。

**包装系统：**指容纳和保护药品的所有包装组件的总和。包装系统包括直接接触药品的包装组件和次级包装组件。容器密闭系统等同于包装系统。次级包装组件具有为药品提供额外保护的功能。

**包装组件：**指容器密闭系统中的任何一个组成部件。包装组件分为直接接触药品的包装组件和次级包装组件，次级包装组件指的是不与药物直接接触的包装组件。

**塑料：**是指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、阻燃剂、润滑剂、着色剂等，经加工成型的塑性材料，或固化交联形成的刚性材料。

**可提取物：**通过提取试验获得的从包装材料中溶出的物质。

**浸出物：**通过迁移试验获得的从包装系统中迁移或因此而产

生的并进入至药品中的物质。

**人每日允许最大暴露量 (permitted daily exposure, PDE):** 指某一物质被允许摄入而不产生毒性的日平均最大剂量, 某一具体物质的 PDE 值是由不产生反应量、体重调整系数、种属之间差异的系数、个体差异、短期接触急性毒性研究的可变系数等推算出的。

**安全性阈值 (Safety Concern Threshold, SCT):** 当浸出物的水平低于这个值时, 其致癌和非致癌的毒性作用及安全性影响可忽略不计。

**分析评价阈值 (Analytical Evaluation Threshold AET):** 根据人每日允许最大暴露量或安全性阈值/限定阈值、用药剂量以及制剂包装特点等计算每单个包装容器中特定的可提取物和/或浸出物含量, 当一个特定的可提取物和/或浸出物水平达到或超过这个量值时, 需要开始对这个可提取物/浸出物进行分析, 并需要报告给相关部门以便开始进行安全性评估。

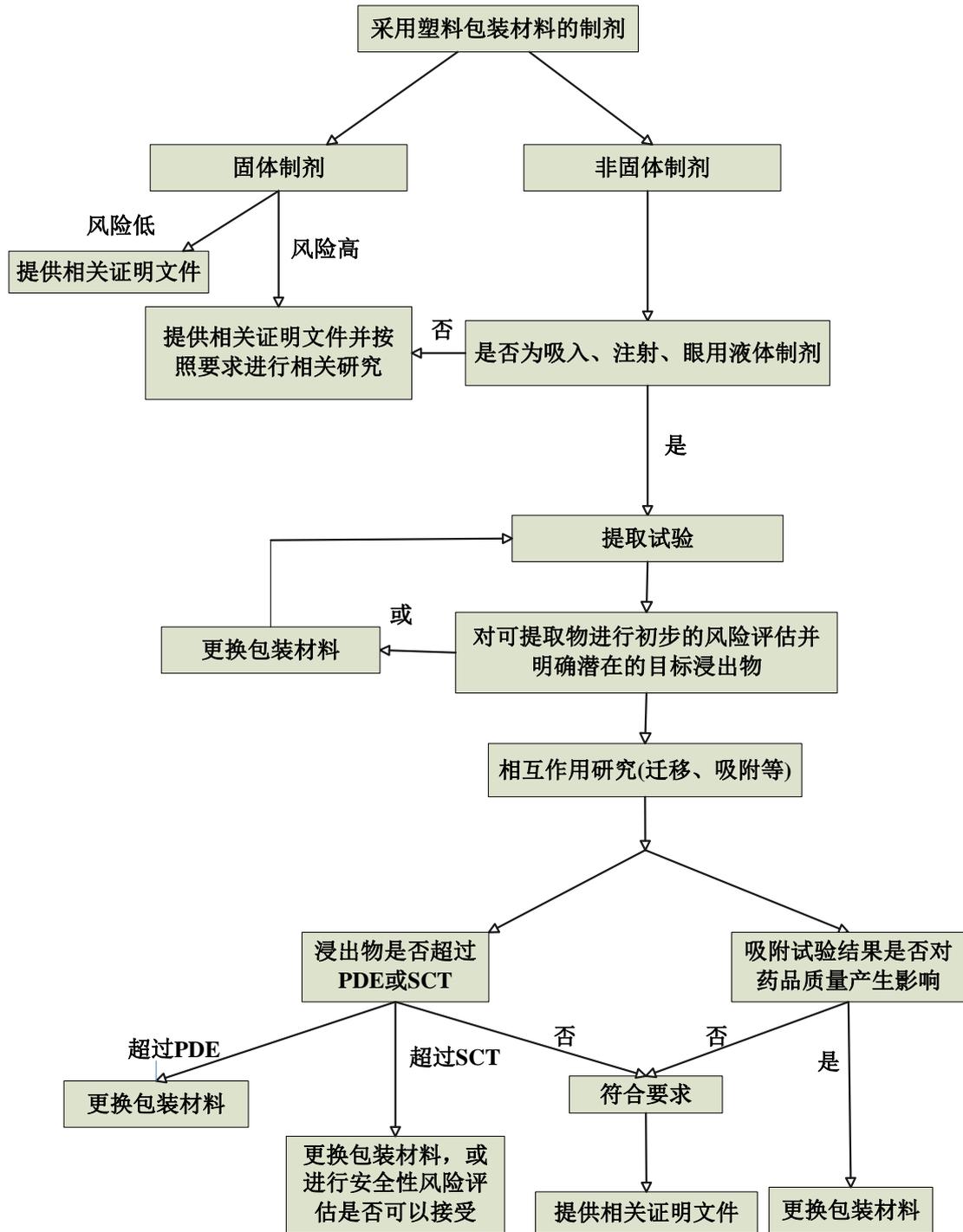
## 七、附件 (1-4)

### 1. 不同给药途径制剂与包装系统发生相互作用的风险分级表

不同给药途径的剂型的风险程度	制剂与包装系统发生相互作用的可能性
----------------	-------------------

	高	中	低
最高	吸入气雾剂及喷雾剂 注射液和注射用混悬液	无菌粉针剂及注射用 粉针 吸入粉雾剂	
高	眼用溶液及混悬液 鼻吸入气雾剂及喷雾剂 透皮软膏及贴剂		
低	局部用溶液及混悬液 局部及舌下用气雾剂 口服溶液及混悬液	局部用粉剂 口服粉剂	口服片剂 胶囊等固 体制剂

## 2. 化学药品采用塑料包装材料相容性研究的决策树



### 3. 化学药品注射液常用的塑料包装材料及形式

塑料是由树脂和添加剂组成：树脂是塑料的主要成分，它决定了塑料制品的基本性能。添加剂或助剂的作用是改善成型工艺性能、改善制品的使用性能或降低成本。

**树脂种类：**聚乙烯（PE），聚丙烯（PP），环状聚烯烃（COC）等。

#### 注射液常用的塑料包装形式

包装形式：	
输液瓶	PP 瓶，PE 瓶
多层共挤膜（袋）	PP/PE 或改性 PP 塑料，如：三层共挤膜（袋）、五层共挤膜（袋）等，包括接口、组合盖
塑料（软）袋	PP 直立式（软）袋，PP/PE 或改性 PP 塑料（软）袋
塑料安瓿	PE 安瓿，PP 安瓿
预灌封注射器	COC（器身）注射器

#### 4. 塑料包装材料常用添加剂及限度要求

欧洲药典中添加剂编号	名称	CAS 号	限度要求	备注
塑料添加剂 03	烷基酰胺 alkenamides	[05518-18-3] / [00110-30-5]	不超过 0.5%	3.1.13
塑料添加剂 07	2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol	[128-37-0]	不超过 0.125%	3.1.13
塑料添加剂 08	3-(1,1-二甲基乙基)-β-[3-(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-4-羟基-β-甲基苯甲酸-1,2-亚乙基酯 Ethylene bis[3,3-bis[3-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]butanoate]	[32509-66-3]	不超过 0.3%	3.1.13
塑料添加剂 09	四[3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸]季戊四醇酯 methanetetryltetramethyl tetrakis[3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]propanoate]	[6683-19-8]	不超过 0.3%	3.1.13

欧洲药典中添加剂编号	名称	CAS 号	限度要求	备注
塑料添加剂 10	1,3,5-三甲基-2,4,6-三(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)苯 4,4',4''-[(2,4,6-trimethylbenzene-1,3,5-triyl)tris(methylene)]tris[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol]	[1709-70-2]	不超过0.3%	3.1.13
塑料添加剂 11	3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)丙酸正十八碳醇酯 octadecyl 3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]propanoate	[2082-79-3]	不超过0.3%	3.1.13
塑料添加剂 12	三(2,4-二叔丁基苄基)亚磷酸酯 tris[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)phenyl]phosphite	[31570-04-4]	不超过0.3%	3.1.13
塑料添加剂 13	1,3,5-三(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)-S-三嗪-2,4,6[1H,3H,5H]三酮 1,3,5-tris[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxybenzyl]-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione	[27676-62-6]	不超过0.3%	3.1.13
塑料添加剂 14	2,2'-二(十八烷基氧)-5,5'-螺[1,3,2-二氧亚磷酸酯] 2,2'-bis(octadecyloxy)-5,5'-spirobi[1,3,2-dioxaphosphinane]	[3806-34-6]	不超过0.3%	3.1.13
塑料添加剂 15	1,1'-二(十八烷基)二硫化物 1,1'-disulphanediyl dioctadecane	[2500-88-1]	不超过0.3%	3.1.13
塑料添加剂 16	二(十二烷基)3,3'-硫代二丙酸盐 didodecyl 3,3'-sulphanediyl dipropanoate	[123-28-4]	不超过0.3%	3.1.13
塑料添加剂 17	二(十八烷基)3,3'-硫代二丙酸盐 dioctadecyl 3,3'-sulphanediyl dipropanoate	[693-36-7]	不超过0.3%	3.1.13
塑料添加剂 18	四(2,4-二叔丁基酚)-4,4-联苯基二亚磷酸酯 mixture of seven products corresponding to reaction product of di- <i>tert</i> -butyl phosphonite with biphosphorous trichloride,	[119345-01-6]	-	不超过0.1% (出自3.1.3聚

欧洲药典中添加剂编号	名称	CAS 号	限度要求	备注
	reaction products with biphenyl and 2,4-bis(1,1-dimethylethyl) phenol			烯烃)
塑料添加剂 19	硬脂酸 stearic acid	[57-11-4]	不超过 0.5%	3.1.13
塑料添加剂 20	油酸酰胺 oleamide	[301-02-0]	不超过 0.5%	3.1.13
塑料添加剂 21	芥酸酰胺 erucamide	[112-84-5]	不超过 0.5%	3.1.13
塑料添加剂 22	聚丁二酸(4-羟基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶乙醇)酯 copolymer of dimethyl butanedioate and 1-(2-hydroxyethyl)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-ol	[65447-77-0]	-	不超过 0.3% (出自 3.1.3 聚烯烃)
	水化碳酸氢氧化镁铝 hydrotalcite		不超过 0.5%	
	硅铝酸钠 sodium silico-aluminate		不超过 0.5%	
	二氧化硅 silica		不超过 0.5%	
	苯甲酸钠 sodium benzoate		不超过 0.5%	
	脂肪酸酯或盐 fatty acid esters or salts		不超过 0.5%	
	磷酸钠 trisodium phosphate		不超过 0.5%	
	液体石蜡 liquid paraffin		不超过 0.5%	
	氧化锌 zinc oxide		不超过 0.5%	
	滑石粉 talc		不超过 0.5%	
	氧化镁 magnesium oxide		不超过 0.2%	

注：塑料包装材料常用添加剂及限度指用于注射剂包装的聚乙烯和聚丙烯塑料常用添加剂以及在塑料中的限度。上面所列添加剂中，每种树脂中添加抗氧剂的种类不能超过 3 种，总量不得超过 0.3%。上表内容引自欧洲药典 7.0 版 附录 3.1 materials used for the manufacture of containers。