附件 1：滴眼剂用塑料瓶及组件通则征求意见稿

1 5302 滴眼剂用塑料瓶及组件通则

2 1 范围

3 本通则规定了滴眼剂用塑料瓶及组件在生产和使用时应当符合的要求。

4 本通则适用于瓶身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
5 盛装滴眼剂的塑料瓶及组件。

6 2 规范性引用文件

7 下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本通则必不可少的条款,其最新版本
8 (包括增补本、勘误表等形式)适用于本通则。

9 通则 5300 药品包装用塑料容器及组件通则(已上网征求意见)

10 通则 0841 炽灼残渣检查法(《中国药典》已收载)

11 通则 0904 可见异物检查法(《中国药典》已收载)

12 通则 4002 包装材料红外光谱测定法(《中国药典》已收载)

13 通则 4010 水蒸气透过量测定法(《中国药典》已收载)

14 通则 4012 药包材密度测定法(《中国药典》已收载)

15 通则 4028 塑料透光率测定法(已上网征求意见)

16 通则 4204 药包材溶出物测定法(已上网征求意见)

17 通则 4205 塑料脱色检查法(已上网征求意见)

18 通则 4206 药包材不溶性微粒测定法(已上网公示)

19 通则 4209 药包材环氧乙烷测定法(已上网公示)

20 指导原则 9652 药包材检验规则指导原则(已上网征求意见)

21 指导原则 9653 药包材微生物检测指导原则(起草中)

22 3 分类

23 本通则中滴眼剂用塑料瓶按照不同的分类方式,可作以下分类:

24 按照瓶身材质的不同,可分为滴眼剂用低密度聚乙烯瓶和滴眼剂用聚丙烯瓶。

25 按照所包装的滴眼剂为一次性使用还是两次及以上使用,可分为单剂量滴眼剂用塑料瓶
26 和多剂量滴眼剂用塑料瓶。

27 按照生产工艺不同,可分为采用吹灌封(BFS)一体化工艺生产的滴眼剂用塑料瓶,简

28 称为 BFS 滴眼剂用塑料瓶；采用传统注吹、注拉吹、挤吹等工艺生产的滴眼剂用塑料瓶，
29 简称为非 BFS 滴眼剂用塑料瓶。其中，BFS 滴眼剂用塑料瓶又可分为单剂量 BFS 滴眼剂用
30 塑料瓶和多剂量 BFS 滴眼剂用塑料瓶。多剂量 BFS 滴眼剂用塑料瓶通常需要配套瓶盖以便
31 于临床使用。非 BFS 滴眼剂用塑料瓶通常为多剂量滴眼剂用塑料瓶，其一般由瓶身、瓶嘴
32 （如有）、瓶盖组成。

33 4 要求

34 滴眼剂用塑料瓶及组件应符合药品包装用塑料容器及组件通则（通则 5300）的要求。
35 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
36 剂等。

37 外观、透光率、炽灼残渣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
38 行控制，符合企业标准或质量协议的要求。

39 应根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估的结果进行微生物控制，结合药
40 包材微生物检测指导原则（指导原则 9653）制定产品的企业标准或质量协议。

41 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
42 企业标准或质量协议的要求。

43 滴眼剂用塑料瓶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
44 用安全为目的，根据生产、使用的实际情况，结合本通则及药品包装用塑料容器及组件通则
45 （通则 5300）、药包材检验规则指导原则（指导原则 9652）的相关要求，制定产品的企业标
46 准或质量协议。

47 4.1 瓶身/瓶嘴/瓶盖

48 4.1.1 脱色

49 适用于着色的容器和组件。取试样，照塑料脱色检查法（通则 4205）检查，各浸泡液
50 颜色不得深于空白液。

51 4.1.2 正己烷不挥发物

52 适用于瓶身正己烷不挥发物的测定。取瓶身 5.0g，剪成尺寸适宜的小片，如 3cm×0.3cm，
53 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，取滤液转移至
54 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
55 应符合企业标准或质量协议的要求。

56 4.2 组合性能

57 4.2.1 配合性

58 适用于带有螺旋盖的产品，用于评价瓶身和瓶盖的配合性。取瓶身及配套瓶盖，如有瓶
59 嘴应按要求组合，在企业标准或质量协议中规定的扭矩条件下旋紧，不得滑牙。

60 4.2.2 瓶身与组件的密封性

61 用于滴眼剂用塑料瓶的密封性检查。对于多剂量 BFS 滴眼剂用塑料瓶应按 4.2.2.1 和
62 4.2.2.2 分别进行开启前后的密封性检查。

63 4.2.2.1 适用于带有瓶盖的滴眼剂用塑料瓶

64 取瓶及配套瓶盖，如有瓶嘴应按要求组合，盖紧瓶盖（如为螺旋盖，按 4.2.1 的条件组
65 合并旋紧），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
66 采用其他适宜方法），抽真空到真空度为 20kPa，维持 2 分钟，瓶内不得有进水或冒泡现象。

67 4.2.2.2 适用于 BFS 滴眼剂用塑料瓶

68 取试样，置于带有抽气装置的容器内，加挡板，用水浸没，抽真空到真空度为 20kPa，
69 维持 2 分钟，瓶内不得有进水或冒泡现象。

70 4.2.3 水蒸气透过量

71 取瓶身及配套瓶盖，如有瓶嘴应按要求组合，照水蒸气透过量测定法（通则 4010 第一
72 法重量法中 2 减重法）测定，在温度 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $25\%\pm 5\%$ 的条件下，结果应符合
73 企业标准或质量协议的要求。

74 对于 BFS 滴眼剂用塑料瓶，取预灌装标示装量水的样品进行试验，照水蒸气透过量测
75 定法（通则 4010 第一法重量法中 2 减重法）测定，在温度 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $25\%\pm 5\%$ 的
76 条件下，结果应符合企业标准或质量协议的要求。

77 4.2.4 可见异物

78 适用于不洗即用的产品。取试样，如有瓶嘴应按要求组合，加入标示装量的 0.9%氯化
79 钠溶液或注射用水，盖紧，振摇 1 分钟，照可见异物检查法（通则 0904）检查，应符合企
80 业标准或质量协议的要求。

81 对于 BFS 滴眼剂用塑料瓶，取预灌装标示装量 0.9%氯化钠溶液或注射用水的样品，振
82 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。

83 4.2.5 滴出量

84 适用于多剂量滴眼剂用塑料瓶。取样品，如有瓶嘴应按要求组合，加入标示装量的 0.9%
85 氯化钠溶液，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），
86 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
87 议的要求。

88
$$V = \frac{m}{50\rho}$$

89 式中 V 为平均滴出量, ml;

90 m 为滴出溶液的质量, g;

91 ρ 为 0.9%氯化钠溶液的密度, 以 1.0g/ml 计。

92 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。

93 4.2.6 不溶性微粒

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

96 4.2.7 环氧乙烷残留量

97 适用于环氧乙烷灭菌的容器和组件。如采用环氧乙烷灭菌, 取样品照药包材环氧乙烷测
98 定法 (通则 4209) 测定, 不得过 0.6 μ g/ml。

99 5 包装与贮藏

100 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
101 无菌取用的要求。瓶身、瓶嘴、瓶盖宜分别包装, 保存于干燥、清洁处。

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

滴眼剂用塑料瓶及组件通则起草说明

一、制修订的目的和意义

通过规范滴眼剂用塑料瓶及组件的基本质量控制要求,促进相关企业对该产品关键质量属性的理解,提升相关方在滴眼剂用塑料瓶及组件在生产和使用环节的质控水平。

二、制修订的总体思路及主要内容说明

遵循国家药典委对药包材标准体系的架构思路,在通则 5300 药品包装用塑料容器及组件)的基础之上制定滴眼剂用塑料瓶及组件通则,主要用于滴眼剂用塑料瓶及组件的质量控制,其内容拟由范围、规范性引用文件、分类、要求、包装与贮藏共 5 部分构成。

质量要求是本通则的主要内容,在参考欧美日药典、国家药包材标准中有关内容的基础上,结合药包材标准体系的整体规划,对滴眼剂用塑料瓶及组件的关键质量属性作出了要求,并给出了相应的试验方法。

三、需重点说明的内容

1. 适用范围

本通则适用于瓶身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及组件。通过调研,目前滴眼剂用塑料瓶的瓶身材质主要包括 LDPE、PP、PET 和 HDPE,其中以 LDPE 为主。但是,目前《欧洲药典》和《国家药包材标准》均仅收录了 LDPE 和 PP 材质的眼用制剂/滴眼剂用药包材标准。因此,对于 PET、HDPE 等其他材质的滴眼剂瓶尚且缺乏检验及研究数据积累,标准适用范围暂仅包含瓶身为 LDPE 和 PP 材质的滴眼剂用塑料瓶。

2. 要求

(1) 总体要求

首先滴眼剂用塑料瓶及组件应符合药品包装用塑料容器及组件通则(通则 5300)的要求。即滴眼剂用塑料瓶及组件应符合通则 5300 要求中的生产要求、使用要求和质量控制要求(鉴别、溶出物试验)。其次,滴眼剂中一般会加入调节渗透压、pH 值、黏度以及增加原料药溶解度和制剂稳定的辅料。多剂量滴眼剂中一般还会加入适当的抑菌剂。因此,本通则要求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。

外观、透光率、炽灼残渣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。其中，透光率适用于避光的容器。本通则在规定性引用文件部分也给出了透光率和炽灼残渣的试验方法，分别为通则 4028 和通则 0841。

《中国药典》眼用制剂通则（通则 0105）中规定滴眼剂为无菌制剂，其包装容器也应无菌。因此，需要对滴眼剂用塑料瓶及组件进行微生物控制。通过调研，目前市场上没有采用终端灭菌的滴眼剂品种。而目前市场上的滴眼剂用塑料瓶及组件的存在无菌供应和非无菌供应两种供应方式。无菌供应的滴眼剂用塑料瓶及组件应进行无菌检查。非无菌供应的滴眼剂用塑料瓶及组件，一般由制剂企业进行灭菌处理，需要进行微生物负载控制。基于以上考虑，本通则规定“应根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估的结果进行微生物控制，结合药包材微生物检测指导原则（指导原则 9653）制定产品的企业标准或质量协议”。

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。为了避免多剂量滴眼剂中抑菌剂的使用，目前市场上出现了带阻菌盖的滴眼剂瓶，用于保证瓶内滴眼剂在不添加抑菌剂的情况下依然保持无菌。目前，滴眼剂瓶阻菌盖的阻菌原理主要有滤膜阻菌和银离子抑菌两种。基于不同的阻菌原理，阻菌盖的设计差异较大，质量控制要求也不尽相同。另外，目前市场上部分滴眼剂采用防篡改盖来达到防篡改包装的要求。防篡改盖的防篡改条用于不可逆地显示容器是否已被打开。美国 FDA 在 2016 年 3 月曾发出相关警告，有些滴眼剂瓶在消费者倾斜药瓶或挤压药瓶时发生密封环或防篡改条脱落、掉进患者眼睛的情况，对眼睛造成安全风险。因此，对于带有防篡改盖的滴眼剂瓶，除了需对其防篡改功能进行考察，还应关注防篡改条的脱落风险。本通则未对带附加功能的瓶盖展开要求，生产方和使用方可根据具体情况，在企业标准或质量协议中对瓶盖宣称的附加功能进行规定。

本通则未对检验规则进行统一规定，供需双方应根据生产和使用的风险管理要求，结合药包材检验规则指导原则（指导原则 9652）制定产品检验规则，以保证药品质量可控、临床使用安全。

（2）瓶身/瓶嘴/瓶盖

1）脱色

为控制着色滴眼剂瓶组件的脱色风险，对于着色的瓶身/瓶嘴/瓶盖，应照塑料脱色检查法（通则 4205）检查，各浸泡液颜色不得深于空白液。需要特别说明的是，对于形状规则组件（如瓶身），可按表面积进行浸提；对于形状不规则的组件（如瓶嘴和瓶盖），可按质量进行浸提。

2) 正己烷不挥发物

正己烷不挥发物与瓶身材质、瓶身厚度等因素有关。生产方和使用方应结合滴眼剂用塑料瓶预期包装药品的特性及风险评估结果对正己烷不挥发物进行控制,并在企业标准或质量协议中设置科学合理的要求。本通则给出了正己烷不挥发物的测定方法,需特别说明的是,原 YBB 标准中要求加热回流后,须“放冷,过滤”,但正常室温放冷后溶液浑浊,难以过滤。经试验验证与讨论,修改为“冰浴冷却后过滤”。

(3) 组合性能

本部分对滴眼剂用塑料瓶包装系统需要满足的性能要求做出了规定,包括与保护性和使用性能相关的配合性、瓶身与组件的密封性、水蒸气透过量、滴出量,以及与安全相关的环氧乙烷残留量、可见异物、不溶性微粒。

1) 配合性

适用于带有螺旋盖的产品,用于评价瓶身和瓶盖的配合性。不同材质、不同生产工艺的滴眼剂用塑料瓶的瓶身与瓶盖在旋紧时所需的扭矩不同,因此本通则中未给出瓶盖旋紧时的具体扭矩条件,生产方和使用方可根据产品情况在企业标准或质量协议中进行规定。

2) 瓶身与组件的密封性

用于滴眼剂用塑料瓶的密封性检查。密封性试验方法与 YBB 标准基本一致。由于 BFS 滴眼剂用塑料瓶的特殊性,其用于密封性检查的样品是未灌装的空包材。另外,由于多剂量 BFS 滴眼剂用塑料瓶通常配有瓶盖,用于开启后滴眼剂瓶的密封,因此其开启前后的密封性均需要考察。

3) 水蒸气透过量

水蒸气透过量是评价滴眼剂用塑料瓶阻隔性能的一项重要指标,其直接影响着药品在货架有效期内的质量。目前,滴眼剂生产企业除了通过控制滴眼剂用塑料瓶的水蒸气透过量外,一般还会通过使用有阻隔功能的外包装等方式,满足药品需求。因此,本通则仅给出了水蒸气透过量的试验方法,未规定水蒸气透过量的限值要求。生产方和使用方可根据质量控制需求,在企业标准或质量协议中规定水蒸气透过量应符合的要求。

4) 可见异物

适用于不洗即用的产品。应对滴眼剂用塑料瓶的可见异物进行控制,以满足《中国药典》对其所包装的滴眼剂可见异物要求。本通则给出了可见异物的试验方法,未规定具体要求。生产方和使用方可根据质量控制需求,在企业标准或质量协议中规定可见异物应符合的要求。

5) 滴出量

适用于多剂量滴眼剂用塑料瓶。文献资料表明，正常结膜囊最多可容纳 $30\mu\text{l}$ ，其中泪液为 $7\sim 9\mu\text{l}$ ，因此眼结膜囊最多容纳 $20\mu\text{l}$ 左右的药液。滴出量过小，可能导致用药不足，影响治疗效果。滴出量过大，会造成药液浪费甚至可能引起不良的非预期状况。《美国药典》中要求滴眼剂的滴出量为每滴 $20\sim 70\mu\text{l}$ 。因此，有必要对滴眼剂用塑料瓶的滴出量进行控制，以保证滴眼剂使用的有效性和安全性。但是由于滴眼剂的滴出量不仅受滴眼剂用塑料瓶的影响，同时还受滴眼剂本身特性，如密度、粘度等多种因素的影响。因此，本标准仅给出了滴出量测定的试验方法，未规定其指标要求。生产方和使用方可根据质量控制需求，在企业标准或质量协议中规定滴出量应符合的要求。

6) 不溶性微粒

滴眼剂属于高风险制剂，国外药典对滴眼剂均有不溶性微粒的相关要求。国家药典委员会制剂专委会的专家表示，2025 年版《中国药典》的眼用制剂通则（通则 0105）中计划增加不溶性微粒的有关要求。因此，本通则增加了不溶性微粒的检测，给出了相应的试验方法（通则 4206），但未规定其指标要求。生产方和使用方可根据滴眼剂对不溶性微粒的控制需求，在企业标准或质量协议中规定滴眼剂用塑料瓶不溶性微粒应符合的要求。

7) 环氧乙烷残留量

适用于环氧乙烷灭菌的容器和组件。环氧乙烷不仅有急性毒性，在很多情况下，环氧乙烷具有致突变性、胎儿毒性和致畸特性，对睾丸功能具有不良作用，并能对体内的多个器官系统产生损害，因此需要对环氧乙烷残留量进行控制。本通则根据 GB/T 16886.7-2015《医疗器械生物学评价 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量》中关于眼用器械人工晶状体的环氧乙烷残留量要求，即每个人工晶状体 EO 残留量每天不应超过 $0.5\mu\text{g}$ ，结合滴眼剂的每日临床最大接触量 0.8ml （按每天滴 8 次，每次 2 滴，每滴体积为 0.05ml 计），推导出滴眼剂用塑料瓶的环氧乙烷残留量限值为 $0.6\mu\text{g}/\text{ml}$ 。另外，本通则给出了环氧乙烷残留量的测定方法，即采用药包材环氧乙烷测定法（通则 4209）中规定的方法。

5. 包装与贮藏

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。瓶身、瓶嘴、瓶盖宜分别包装，保存于干燥、清洁处。

四、尚存在的问题

透明度

《中国药典》眼用制剂通则（通则 0105）中规定，包装容器应无菌、不易破裂，其透明度应不影响可见异物检查。《日本药典》中 G7-2-162 部分亦有相关要求，即当需要通过

目视检查药品的外来不溶物和/或浑浊度时，容器应具有所需的透明度。而《美国药典》和《欧洲药典》对滴眼剂用塑料瓶的透明度未有类似要求，且《美国药典》中明确眼用制剂可采用不透明容器包装。据悉，眼用制剂通则（通则 0105）及相关通则也正在修订中。本通则将根据眼用制剂等通则的修订情况，对透明度进行相应的规定。

征求意见稿