

附件 1：药品包装用塑料容器及组件通则征求意见稿

5300 药品包装用塑料容器及组件通则

1 范围

本通则规定了直接接触药品的包装材料和容器（以下简称药包材）中塑料容器及组件的生产、使用及质量控制的基本要求。

不与药品直接接触但对药品有额外保护功能的塑料组件可参照本通则执行。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成必不可少的条款，其最新版本（包括所有增补版、勘误表等形式）适用于相关通则。

通则 5301 注射液用塑料容器及组件通则（起草中）

通则 5302 滴眼剂用塑料瓶及组件通则（上网征求意见中）

通则 5303 外用液体药用塑料瓶及组件通则（上网征求意见中）

通则 5304 外用软膏剂用塑料复合管及组件通则（起草中）

通则 5305 口服液体药用塑料瓶及组件通则（上网征求意见中）

通则 5306 口服固体药用塑料瓶及组件通则（上网征求意见中）

通则 5307 口服固体药用塑料复合膜及袋通则（起草中）

通则 5308 口服固体药用塑料硬片通则（起草中）

通则 4002 包装材料红外光谱测定法（《中国药典》已收载）

通则 4012 药包材密度测定法（《中国药典》已收载）

通则 4204 药包材溶出物测定法（已上网征求意见）

通则 4214 药包材金属元素、离子测定法（已上网征求意见）

通则 9251 细菌内毒素检查法应用指导原则（药包材修订内容见起草说明）

指导原则 9650 药品包装系统密封性指导原则（已上网征求意见）

指导原则 9651 药包材生物学评价与试验选择指导原则（已公示）

指导原则 9652 药包材检验规则指导原则（已上网征求意见）

指导原则 9653 药包材微生物检测指导原则（起草中）

《药包材生产质量管理规范》（征求意见稿）

ICH Q3D 元素杂质指导原则

3 术语和定义

3.1 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、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。

3.2 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。通常受热后有软化或熔融范围。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。

3.3 塑料组件 (Plastic Component)

指药品包装系统中任何一个塑料组成部分，如通过塑化工艺制成一定形制的组件，如盖、接口等；挤出、压延工艺制成一定厚度的薄片（膜）如硬片、薄膜；通过复合或共挤工艺制成，如复合硬片、复合膜、封口垫片、共挤膜等。

3.4 塑料容器 (Plastic Container)

使用粒料（可添加各种添加剂），经塑化工艺制成一定形制的容器或上述塑料组件通过二次加工形成容器，用于容纳盛装药品，如塑料瓶、塑料袋、泡罩等。

3.5 包装系统 (Packaging system)

容纳和保护药品的所有包装容器、组件的总和。对制剂有充分的保护功能；具有良好的药物相容性；容器及组件材料必须安全，若有其他功能，形成包装系统后能保证其功能正常发挥。

3.6 典型样品 (Type Sample)

原始配方及工艺下稳定生产的产品。

4 分类

4.1 按材质分类：常用的药品包装用塑料容器及组件使用的材质有聚乙烯（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）、醋酸乙烯酯（EVA）、聚酰胺（尼龙 PA）等；以及由上述材料等通过复合方式形成的复合材料。

4.2 按包装药品给药途径分类：分为吸入制剂用塑料容器及组件、注射剂用塑料容器及组件、眼用制剂用塑料容器及组件、局部用（外用制剂用、耳用制剂、鼻用制剂等）塑料容器及组件、口服制剂用塑料容器及组件。

4.3 按包装药品剂量分类：一次性使用为单剂量容器，两次及以上使用为多剂量容器。

5 要求

5.1 生产要求

5.1.1 药品包装用的塑料容器及组件为不洗即用产品，应按照《药包材生产质量管理规范》开展生产。

5.1.2 选择塑料粒料时需评价粒料、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。对复合材料的粘合剂种类、溶剂的种类及残留量进行控制。

5.2 使用要求

5.2.1 选择的塑料容器及组件应与所包装的药品具有良好的药物相容性，不得影响药品质量安全有效。

5.2.2 使用塑料包装容器及组件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价其阻隔性能是否满足药品需求。

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

5.2.4 塑料容器及组件组合时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，按照药品包装系统密封性指导原则（指导原则 9650）选择适宜的方法开展评价，如注射剂用塑料包装系统。对某些在不同温度下遇热易软化，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，在使用时应关注材料变化对密封性等的影响。

5.2.5 不同材质及用途的药品包装用塑料容器及组件应按照药包材生物学评价与试验选择指导原则（指导原则 9651）进行相应的生物学安全性评价或试验。

5.2.6 不同供应方式及用途的药品包装用塑料容器及组件应按照药品包装微生物检测指导原则（指导原则 9653）选择相应的无菌、生物载荷或微生物限度进行检查。照细菌内毒素检查法应用指导原则（通则 9251）进行细菌内毒素检查。

6 产品质量控制

药品包装用塑料容器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，按照（但不限于）本通则及相关通则（通则 5301、5302、5303、5304、5305、5306、5307、5308）的要求，同时依据药包材检验规则指导原则（指导原则 9652），制定产品的企业标准或质量协议。

6.1 鉴别

用于鉴别塑料的材质。当药品包装用塑料容器及组件原料供应商、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。除以下方法外，适用时也可采用差示扫描量热法（DSC）等。

红外光谱（IR） 照包装材料红外光谱测定法（通则 4002）检查，所得图谱应与典型样品图谱一致。

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

6.2 溶出物试验

溶出物试验用于药品包装用塑料容器及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，控制直接接触药品的容器及组件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、加工工艺，照药包材溶出物测定法（通则 4204）选择适宜的溶出物试验项目进行控制。下表给出常用几类塑料容器及组件溶出物控制要求，各类产品适用的材料可参考相关通则，未列出的品类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 协调指导原则：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，照药包材金属元素、金属离子测定法（通则 4214）检查，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（通则 4204），选择适宜的方法制备供试液，进行不挥发物检测，应符合企业标准或质量协议的要求。

表 1 溶出物试验（注射液及滴眼剂用塑料容器及组件）

产品类别 试验项目	注射液用塑料容器及组件	滴眼剂用塑料瓶及组件（瓶嘴、瓶盖）
供试液制备	规则样品：方法一 不规则样品：方法三	瓶：方法五 瓶嘴、瓶盖：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)	≤1.0 (pH 变化值)
紫外吸光度 220~360 nm ≤	220-240nm: 0.08 241-350nm: 0.05	0.10
易氧化物 ≤	1.5ml	1.5ml

表 2 溶出物试验（外用液体及软膏剂用塑料容器及组件）

产品类别 试验项目	外用液体药用塑料瓶及组件（盖）	外用软膏药用塑料复合管及组件（管肩、管帽盖）
供试液制备	瓶：方法七 盖：方法八（如盖为组合结构，取与药液接触部位，每个盖进行十字形切割分为四部分）	管身：方法七 管肩/管帽盖：方法八（每个进行十字形切割分为 4 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 ≤	1.0	/
紫 外 吸 光 度 220~360 nm ≤	水供试液: 0.1 50%乙醇试液 ^a : 0.2	0.10
易氧化物 ≤	1.5ml	1.0ml

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规定。

表 3 溶出物试验（口服液体及口服固体药用塑料包装容器及组件）

产品类别 试验项目	口服液体药用塑料瓶及组件（盖）	口服固体剂塑料瓶及组件（盖、垫片、防潮组合盖）	口服固体药用塑料复合膜及袋通则	口服固体药用塑料硬片通则
供试液制备	瓶：方法七 盖：方法八（如盖为组合结构，取与药液接触	瓶：方法七 盖：方法八（每个盖进行十字形切割分	方法九	方法十

	部位，每个盖进行十字形切割分为四部分)	为四部分)		
澄清晰度	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 ≤	1.0			
紫 外 吸 光 度 220~360 nm≤	0.1			
易氧化物≤	1.5ml	1.5ml	1.5ml	非 PVDC 涂布:1.5ml PVDC 涂布（规格 40g/m ² 和 60g/m ² ）:2.0ml PVDC 涂布（规格 90g/m ² ）:2.5ml ^a

a:其他涂布量规格的产品，可根据产品情况，在企业标准中制定控制要求。

起草单位：上海市食品药品包装材料测试所

联系电话：021-38839700（51102）

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

药品包装用塑料容器及组件通则起草说明

一、制修订的目的意义

本通则起草梳理了现有塑料类药包材产品标准情况，对比研究国外同类产品标准相关内容，同时进一步体现全过程风险管理的理念。在控制产品质量的同时鼓励产品创新，促进行业高质量发展。

二、制修订的总体思路

1. 总体思路

中国药典药包材标准体系包括药用塑料包装容器及组件通则；注射液用塑料容器及组件通则、滴眼剂用塑料瓶及组件通则、外用液体药用塑料瓶及组件通则、外用软膏剂用塑料复合管及组件通则、口服液体药用塑料瓶及组件通则、口服固体药用塑料瓶及组件通则、口服固体药用塑料复合膜及袋通则、口服固体药用塑料硬片通则 8 个品类通则；细菌内毒素检查法指导原则、药品包装系统密封性指导原则、药包材生物学评价与试验选择指导原则、药包材检验规则指导原则、药包材微生物检测指导原则 5 个指导原则以及配套通用检测方法。

2. 主要内容

本通则从产品全过程质量控制和风险控制角度出发，明确了塑料包装容器及组件的生产要求和使用要求，收入共性关键质量控制项目，包括材质鉴别，溶出物试验。并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。

各品类通则从药品包装用塑料容器及组件的用途及材料特性出发，进行归类，提出不同质量控制要求。

三、需重点说明的内容

本通则内容包括范围、规范性引用文件、术语和定义、分类、要求、产品质量控制，涵盖塑料类包装容器及组件生命周期的主要阶段。

1. 关于微生物限度等检验项目：塑料容器及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将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。故本通则中，不做统一规定，各产品根据自身特点及药品质量要求制定相关规定。

2. 《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。