

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

1 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
2 等功能的塑料组件可参照本指导原则执行。

3 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
4 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
5 （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
6 等通过共挤、复合方式形成的复合材料。

7 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
8 量包装系统。

9 1 术语和定义

10 **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，
11 如增塑剂、稳定剂、抗氧化剂、润滑剂、着色剂等，经加工成型的塑性材料。

12 **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
13 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
14 量范围、熔融指数等。

15 **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
16 塑料容器和一定形制的部件。

17 **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。

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

19 **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
20 产品的配方、工艺及用途与其一致。

21 2 基本要求

22 2.1 生产要求

23 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。

24 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
25 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。

26 2.2 使用要求

27 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。

28 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
29 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。

30 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
31 解物残留等。

32 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
33 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
34 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
35 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
36 统密封性等的影响。

37 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
38 学评价与试验选择指导原则（指导原则 9629）。

39 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
40 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
41 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
42 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。

43 3 产品质量控制

44 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
45 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
46 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
47 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。

48 3.1 鉴别

49 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
50 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
51 （DSC）等其他适宜方法。

52 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
53 较，应符合企业标准或质量协议的要求。

54 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。

55 3.2 溶出物试验

56 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
57 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
58 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
59 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
60 溶出物控制要求，未列出的产品可参考且不限于以下内容。

61 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
62 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。
63 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
64 定控制要求。

65 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
澄清晰度	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	/	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

73 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。

74

75

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

76 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。

78

79 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。

80 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。

81 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
82 量包装系统。

83 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。

84 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
85 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
86 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
87 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
88 定性考察各环节开展密封性评价。

89 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
90 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
91 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
92 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
93 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。
94 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
95 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
96 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
97 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
98 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
99 物进行控制，应符合企业标准或质量协议的要求。

100 1 微生物控制

101 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
102 或质量协议的要求。

103 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
104 准或质量协议的要求。

105 2 细菌内毒素

106 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。

107 3 物理性能

108 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
109 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。

110 4 不溶性微粒

111 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。

112 5 使用性能

113 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
114 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
115 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。

116 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
117 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。

118 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
119 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，
120 应符合企业标准或质量协议的要求。

121 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
122 使用的性能项目。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。

123 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性能项目。适
124 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。

125

126 附 2：滴眼剂用塑料瓶系统及组件

127 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
128 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。

129 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。

130 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。

131 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、
132 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。

133 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，
134 并符合下列产品质量控制要求。

135 1 总体要求

136 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
137 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
138 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。

139 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
140 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。

141 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
142 准或质量协议的要求。

143 2 脱色试验

144 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。

145 3 正己烷不挥发物

146 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

147 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
148 105℃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。

149 4 组合性能

150 4.1 配合性

151 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
152 企业标准或质量协议中规定的要求组合旋紧, 不得滑牙。

153 4.2 组件密封性

154 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
155 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
156 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
157 进水或持续冒泡现象。

158 4.3 水蒸气透过量

159 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
160 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
161 量协议的要求。

162 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
163 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
164 或质量协议的要求。

165 5 可见异物

166 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
167 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
168 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。

169 6 滴出量

170 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
171 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
172 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
173 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),
174 应符合企业标准或质量协议的要求。

$$175 \quad V = \frac{m}{50\rho}$$

176 式中 V 为平均滴出量, ml;

177 m 为滴出溶液的质量, g;

178 ρ 为 0.9%氯化钠溶液的密度, 以 1.0g/ml 计。

179 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。

180 7 环氧乙烷残留量

181 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
182 试品溶液中环氧乙烷残留量不得过 $0.6\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

183

附 3：外用软膏剂用塑料复合管系统及组件

184 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
185 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
186 的复合管可参考使用。

187 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
188 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）
189 可使用单一或复合材料。

190 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
191 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、
192 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
193 制封口膜质量以及配合性能。

194 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。

195 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
196 控制要求。

197 1 总体要求

198 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
199 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
200 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，
201 如不同酸碱度的制剂、油性制剂与药包材的相互作用。

202 2 阻隔性能

203 2.1 水蒸气透过量

204 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
205 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。

206 2.2 氧气透过量

207 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，
208 应符合企业标准或质量协议的要求。

209 3 焊缝裸铝

210 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
211 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
212 得变黑。

213 4 溶剂残留量

214 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
215 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
216 0.01 mg/m^2 时视为未检出）。

217 5 组合性能

218 5.1 管身与管帽盖密封性

219 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
220 适宜，不得滑牙。

221 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。

222 5.2 乙醇透过量

223 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
224 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

225 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
226 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
227 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
228 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。

229 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、
230 垫片材质以及封口方式等，控制垫片质量以及配合性能。

231 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，
232 控制内塞质量及配合性能。

233 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。

234 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
235 要求。

236 1 总体要求

237 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，
238 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
239 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
240 业标准或质量协议的要求。

241 2 乙醛

242 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。

243 3 乙二醇

244 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
245 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）。

246 **4 总对苯二甲酰**

247 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
248 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）。

249 **5 脱色试验**

250 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。

251 **6 组合性能**252 **6.1 瓶与瓶盖密封性**

253 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
254 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
255 分钟，瓶内不得有进水或持续冒泡现象。

256 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

257 **6.2 抗跌落**

258 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
259 定法（通则 4025）检查，应不得破裂。

260 **6.3 水蒸气透过量**

261 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
262 （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
263 盖，扭矩可参见表 4）。

264 **6.4 乙醇透过量**

265 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
266 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

267 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
268 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
269 瓶系统。瓶盖为单盖或组合结构的盖，不使用垫片。

270 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、
271 垫片材质以及封口方式等，控制垫片质量以及配合性能。

272 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。

273 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

274 要求。

275 1 总体要求

276 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，
277 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
278 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
279 要求。

280 2 乙醛

281 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。

282 3 乙二醇

283 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
284 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）。

285 4 总对苯二甲酰

286 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
287 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）。

288 5 脱色试验

289 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。

290 6 组合性能

291 6.1 瓶与瓶盖密封性

292 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
293 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
294 得有进水或持续冒泡现象。

295 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

296 6.2 抗跌落

297 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
298 定法（通则 4025）检查，应不得破裂。

299 6.3 水蒸气透过量

300 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
301 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）。

302

附 6：口服固体药用塑料瓶系统及组件

303 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、
304 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
305 多剂量口服固体制剂的塑料瓶系统。

306 瓶盖可带封口垫片，也可以带干燥剂，具有多种结构及功能。

307 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。

308 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
309 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
310 密封。

311 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
312 要求。

313 1 总体要求

314 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。

315 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
316 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。

317 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，
318 包含且不限于宣称功能的考察。

319 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、
320 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
321 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
322 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。

323 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
324 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
325 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
326 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。

327 2 乙醛

328 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。

329 3 纸板荧光

330 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
331 灯下，在波长 254nm 和 365nm 观察，不得有片状荧光。

332 4 干燥剂吸湿率

333 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、
334 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
335 不得过 3%、4.5%、3.5%。

336 5 组合性能

337 **5.1 瓶与瓶盖密封性**

338 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
 339 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
 340 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。

341 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

342 **5.2 水蒸气透过量**

343 **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
 344 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
 345 盖，扭矩可参见表 6）。

346 **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
 347 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
 348 25mg/24h·L。

附 7：口服固体药用复合膜及袋

349 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
 350 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
 351 膜、镀氧化物膜、铝箔、纸等）、油墨、胶粘剂等组成。

352 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。

353 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。

354 **1 总体要求**

355 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
 356 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
 357 成和工艺对包装制剂的可能影响。

358 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
 359 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
 360 标准或质量协议的要求。

361 **2 阻隔性能**

362 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
 363 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

364 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
365 时进行验证和控制。

366 2.1 氧气透过量

367 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，
368 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）。
369 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
370 议的要求。

371 2.2 水蒸气透过量

372 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
373 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）
374 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
375 控要求，应符合企业标准或质量协议的要求。

376 3 剥离强度（适用于内层与次内层采用粘合剂复合工艺）

377 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
378 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。

379 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

380 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
381 不进行剥离强度的试验；

382 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。

383 4 热合强度

384 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
385 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）；
386 易揭类型的复合膜袋不低于 3 (N/15mm)。

387 5 溶剂残留量

388 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
389 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）。

390 【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
391 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、
392 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
393 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
AlO _x -BOPET	镀氧化铝-双向拉伸聚酯	Aluminum oxide coated - biaxially oriented polyester
AlO _x -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
SiO _x -BOPET	镀氧化硅-双向拉伸聚酯	Silicon oxide coated - biaxially oriented polyester
SiO _x -BOPP	镀氧化硅-双向拉伸聚丙烯	Silicon oxide coated - biaxially oriented polypropylene
SiO _x -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，

403 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
404 进行充分的评估，必要时进行验证和控制。

405 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
406 结果进行控制，应符合企业标准或质量协议的要求。

407 2 阻隔性能

408 2.1 水蒸气透过量

409 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
410 低湿度侧，应符合企业标准或质量协议的要求。

411 2.2 氧气透过量

412 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，
413 应符合企业标准或质量协议的要求。

414 3 拉伸强度

415 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
416 标准或质量协议的要求。

417 4 热合强度

418 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
419 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，
420 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：
421 $(155\pm 5)\text{ }^\circ\text{C}$ 、 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
422 定法（通则 4008）测定，应符合企业标准或质量协议的要求。

423 5 加热伸缩率（冷冲压成型硬片不适用）

424 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。

425 6 聚偏二氯乙烯（PVDC）涂布量

426 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
427 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
428 烯（PVDC）层在 $80\text{ }^\circ\text{C}\pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ 中干燥 2 小时（或等效的干燥方式），在室温 $23\text{ }^\circ\text{C}\pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下，放置
429 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）
430 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。

431 7 剥离强度

432 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
433 的剥离强度应符合企业标准或质量协议的要求。

434 8 溶剂残留量

435 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）
436 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 ）

437 时视为未检出)。

438 9 单体残留量

439 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
440 定法 (通则 4210) 测定, 氯乙烯单体残留量不得过 $1\mu\text{g/g}$ 。

441 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
442 单体测定法 (通则 4210) 测定, 偏二氯乙烯单体残留量不得过 $3\mu\text{g/g}$ 。

443

444 附件 9: 采用吹灌封 (BFS) 技术生产的无菌药品包装系统

445 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
446 量控制。

447 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
448 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。

449 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
450 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
451 型坯两种形式。

452 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
453 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
454 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)
455 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
456 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)
457 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
458 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
459 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。

460 1 技术要求

461 1.1 塑料粒料的选择要求

462 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
463 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
464 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,
465 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
466 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)
467 使用性能; (5) 灭菌耐受性等。

468 1.2 药品包装容器的设计要求

469 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）、
470 耐热性（如需要）等方面，以满足预期用途。

471 1.3 BFS 技术的确认与验证

472 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，
473 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。

474 2 质量控制

475 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
476 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
477 用要求。

478 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
479 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
480 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
481 测。

482 2.1 微生物控制

483 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
484 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。

485 2.2 细菌内毒素

486 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
487 料包装系统及组件等相关制剂包装系统的要求。

488 2.3 不溶性微粒

489 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
490 统及组件等相关制剂包装系统要求。

491 2.4 可见异物

492 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。
493

494 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来控制。

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。