

附件

9651 药包材生物学评价与试验选择指导原则

1 本指导原则阐述了直接接触药品的包装材料和容器（以下简称药包材）生物
2 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。

3 1 术语与定义

4 1.1 生物学风险 Biological risk

5 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。

6 1.2 提取液 Extract

7 由样品或对照样品提取而得的液体。

8 1.3 可提取物 Extractables

9 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。

10 1.4 浸出物 Leachables

11 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
12 包装制剂中的有机和无机化学物质。

13 1.5 终点 Endpoint

14 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。

15 1.6 毒理学风险 Toxicological risk

16 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。

17 2 药包材生物学评价基本原则

18 2.1 生物学评价应由掌握理论知识和具有经验的专业人员来策划、实施并形成文
19 件。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。

20 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：

21 2.2.1 确定直接接触药品的包装系统及组件；

22 2.2.2 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；

23 2.2.3 确定是否存在可比的具有安全使用史的药包材；

24 2.2.4 药包材与药品的接触方式、拟包装药品的给药途径；

25 2.2.5 药包材的生产工艺，包括灭菌过程（如有）、存储条件等；

26 2.2.6 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；

27 2.2.7 生物学终点和/或试验的选择（见附 1）；

- 28 2.2.8 毒理学风险评估，得出药包材是否具有生物学风险的结论。
- 29 2.3 在进行药包材生物学评价时应考虑：
- 30 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
31 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；
- 32 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
33 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
34 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
35 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、
36 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。
- 37 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
38 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
39 的相互作用可能会不相同。例如，对于某些特定处方注射液，采用塑料包装或玻
40 璃包装，两者发生相互作用的可能性就会不同。
- 41 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
42 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
43 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
44 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
45 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。
- 46 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
47 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：
- 48 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
49 物学评价终点相同；
- 50 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
51 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
52 考虑的方面：
- 53 a) 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
54 更低；
- 55 b) 材料配方相同或所关注毒性物质减少；
- 56 c) 可提取物的数量和种类相同或更低；

57 d) 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/
58 加工助剂具有更高水平的毒理学安全性;

59 e) 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。

60 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
61 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
62 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
63 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
64 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、
65 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
66 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
67 验。

68 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:

69 a) 材料来源或与生物学评价相关的技术标准的改变;

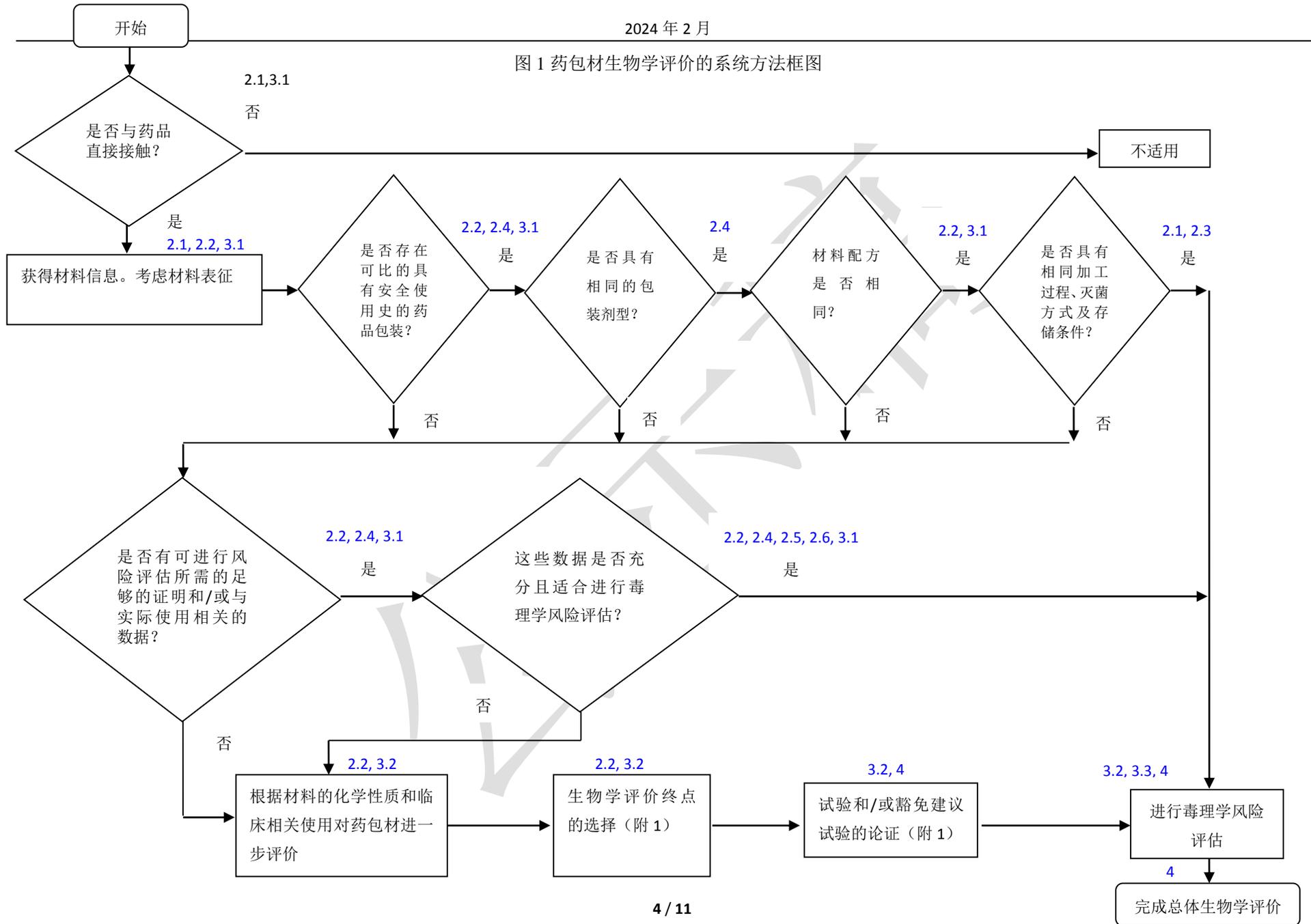
70 b) 组成药包材的材料的配方、工艺或灭菌的任何改变;

71 c) 预期用途的任何改变;

72 d) 临床出现了与药包材相关不良生物反应的任何证据。

73 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
74 物学试验。

图 1 药包材生物学评价的系统方法框图



1 3 生物学评价过程

2 3.1 收集生物学风险分析的信息

3 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
4 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
5 信息等。此外还包括已有安全使用史数据。

6 3.1.1 对于药包材组件及材料，收集的信息包括但不限于：

- 7 a) 材料的配方组成、添加剂（如助剂、涂层、表面处理等）；
- 8 b) 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。

9 3.1.2 对于药包材，收集的信息还可包括：

- 10 a) 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；
- 11 b) 清洗、灭菌等加工工艺信息；
- 12 c) 理化试验结果；
- 13 d) 生物学试验结果及方法适用性；
- 14 e) 适用时，提取物研究结果；
- 15 f) 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
16 硝胺类、巯基苯并噻唑（MBT）等]；
- 17 g) 浸出物研究结果，试验和/或研究的毒理学评价结果。

18 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
19 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
20 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
21 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
22 出生物学风险等同的结论。

23 3.2 已有数据的应用

24 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（见附1和第2
25 章），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
26 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
27 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
28 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
29 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

30 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
31 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。

32 3.3 生物学评价终点的选择

33 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、
34 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
35 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
36 终点（附 1）。对于所选择的评价终点，可通过：

37 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
38 包括：

39 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
40 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
41 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
42 关注阈值来评估致癌风险；

43 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
44 许限量或其他专业数据。

45 3.3.2 生物学试验进行评价。

46 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
47 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
48 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，
49 可能要考虑更多附表 1 以外的终点。

50 3.4 生物学试验

51 3.4.1 总则

52 除了第 2 章规定的基本原则之外，当认为有必要进行药包材生物学试验时还
53 应做到以下几点：

54 3.4.1.1 试验时应考虑：

55 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
56 留物（如加工助剂或添加剂）；

57 b) 药包材的化学特性；

58 c) 药包材配方中化学物质的毒理学特性；

59 d) 已有的文献、以前的经验和生物学试验方面的信息;

60 e) 试验的灵敏度和特异性对有关生物学评价的影响;

61 f) 充分考虑动物福利, 尽可能减少动物的痛苦。

62 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
63 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。

64 3.4.1.3 适宜时, 使用阳性对照和阴性对照;

65 3.4.1.4 当生物学试验出现异常结果时, 可参照附 2 进行原因分析。

66 3.4.2 样品的选择与制备

67 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:

68 a) 对无菌药包材样品, 制样时应无菌操作;

69 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
70 避免在制样过程中引入污染; 如果试验需要对样品进行灭菌时, 如细胞毒性试验,
71 应考虑灭菌过程对样品的影响;

72 c) 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
73 荐的灭菌方法灭菌, 采用无菌操作制样;

74 d) 样品在生物学试验前一般不应进行清洗;

75 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
76 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
77 表面(如内腔或切面)的影响。切割工具应清洁避免污染;

78 f) 进行生物学试验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
79 入的添加材料。

80 3.4.3 样品提取液制备

81 3.4.3.1 提取容器

82 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
83 材料提取液, 提取容器应为:

84 a) 硼硅酸盐玻璃试管, 其密封盖内衬为惰性材料(如聚四氟乙烯);

85 b) 特定材料和/或提取程序所需的其他惰性提取容器。

86 3.4.3.2 提取条件的选择

87 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

88 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、
89 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
90 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
91 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
92 用温度，提取温度应低于熔化温度。

93 3.4.3.2.1 温度和时间

94 应选择下列条件之一进行提取：

- 95 a) $(37\pm 1)^\circ\text{C}$, $(24\pm 2)\text{h}$;
- 96 b) $(37\pm 1)^\circ\text{C}$, $(72\pm 2)\text{h}$;
- 97 c) $(50\pm 2)^\circ\text{C}$, $(72\pm 2)\text{h}$;
- 98 d) $(70\pm 2)^\circ\text{C}$, $(24\pm 2)\text{h}$;
- 99 e) $(121\pm 2)^\circ\text{C}$, $(1\pm 0.1)\text{h}$ 。

100 3.4.3.2.2 提取比例

101 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
102 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
103 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
104 料切成小块，如切成约 $10\text{mm}\times 50\text{mm}$ 或 $5\text{mm}\times 25\text{mm}$ 的小块。

105 表 2 提取比例的选择

厚度 mm	提取比例 (表面积或质量/体积) $\pm 10\%$	材料形态举例
≤ 0.5	$6\text{cm}^2/\text{mL}$	膜、薄片、管
> 0.5	$3\text{cm}^2/\text{mL}$	管、厚片
不规则形状	$0.2\text{g}/\text{mL}$	弹性密封件、输液接口

106 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，
107 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
108 量进行提取。

109 3.4.3.3 提取溶剂的选择

110 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
111 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

112 溶剂有：

- 113 a) 氯化钠注射液；
- 114 b) 植物油（如棉籽油或芝麻油）；
- 115 c) 含有乙醇(1:20)的氯化钠注射液；
- 116 d) 聚乙二醇 400；
- 117 e) 制剂溶剂（如适用）；
- 118 f) 无血清或含血清的哺乳动物细胞培养基

119 药包材推荐提取条件见附 2。

120 3.4.3.4 提取时的其他要求

121 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
122 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
123 条件下提取液的稳定性和均一性。

124 3.4.4 细胞毒性试验

125 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）、
126 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 4）
127 进行试验。

128 3.4.5 皮肤致敏试验（最大剂量法）

129 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
130 照药包材皮肤致敏试验方法（附 5）进行试验。

131 3.4.6 刺激性试验

132 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
133 在刺激作用。应按照药包材刺激性试验方法（附 6-附 9）进行试验。其中，皮内
134 反应试验（附 6）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
135 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
136 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
137 包材应进行眼刺激性试验。

138 3.4.7 溶血试验

139 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
140 的程度。应按照药包材溶血试验方法（附 10）进行试验。

141 3.4.8 热原试验

142 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
143 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
144 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
145 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
146 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）
147 进行试验。

148 3.4.9 急性全身毒性试验

149 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
150 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 11）进行试验。

151 3.4.10 遗传毒性试验

152 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
153 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
154 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 12-附 15）进
155 行试验。

156 4 生物学评价数据的解释和结论

157 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，
158 包括但不限于：

- 159 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；
- 160 b) 药包材生物学评价的策略和计划的内容；
- 161 c) 材料表征的充分性；
- 162 d) 选择和/或豁免试验的说明；
- 163 e) 已有数据和试验结果的解释；
- 164 f) 完成生物学评价所需的其他数据；
- 165 g) 毒理学风险评估；
- 166 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

指导原则正文及附 1-附 3 参与单位：中国食品药品检验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4-附15 试验方法参与单位: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。

国家药监局