

附件 2

化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究 技术指南（试行）

化学药品注射剂生产过程使用的塑料组件系统，可能与液体接触并发生相互作用，导致相关浸出物的产生和积累。浸出物在液体中持续存在并最终传递至终产品中，可能影响产品质量和/或患者安全。

为科学选择化学药品注射剂生产过程中使用的塑料组件系统，确保塑料组件系统符合其预期用途，根据化学药品注射剂研发技术要求，借鉴国内外相关指导原则及标准，起草本技术指南，旨在阐述一种基于科学和风险的研究思路来开展注射剂生产过程中使用的塑料组件系统的相容性研究。制剂申请人作为第一责任主体，对确保生产使用的塑料组件系统符合预期用途负有最终责任。

本技术指南适用于化学药品注射剂生产过程中直接接触液体的管路类、过滤器类、密封件类、配液袋类等塑料组件系统。考虑到接触时间短、相容性风险低，用于称量、转移、配料的辅助类塑料组件系统通常不在本指南范围内，但若经分析存在风险，亦可参照本指南进行研究。

本技术指南的起草是基于对该问题的当前认知，也可采用经证明科学合理的其他替代方法。随着相关法规的不断完

善以及药物研究技术要求的提高，本指南将不断修订完善。

一、总体考虑

化学药品注射剂生产过程使用的塑料组件系统的相容性风险通常来源于与液体接触后产生的相关浸出物。在化学药品注射剂研究工作中，制剂申请人作为责任主体，应基于风险评估及必要的相容性研究，确认化学药品注射剂生产中使用的塑料组件系统的适用性。

制剂申请人/药品生产企业在选择组件系统时，应全面了解所用组件系统的材质及其表征、牌号/型号、生产过程中使用步骤、使用前预处理方式、与液体的接触条件（如接触时间、温度、面积等）等信息，对组件系统类型、液体特点、生产工艺等可能引入终产品浸出物的多个维度进行科学评估，基于风险评估结果开展相应的相容性研究工作。申请人也需关注塑料组件系统可能对药液组分产生吸附，注意进行研究。

二、组件系统的选择原则

材料表征是组件系统选择使用的前提。塑料材料一般应满足鉴别、生物反应性、物理化学特性、添加剂、可提取元素（如有必要）等方面的相关要求。

组件系统生产商应对所选材料的质量充分把关，避免使用有毒有害的添加剂，做到从源头控制风险。

制剂申请人/药品生产企业在选择组件系统时，应加强生

产商审计，对组件系统的质量及其生产商的质量保证体系进行全面评估，关注材料法规符合性声明、特殊关注物质的声明或承诺（如添加剂种类、用量限度符合性等）、检验报告或质量符合声明等。

三、风险评估

风险评估是进行相容性研究的前提和基础，有利于指导后续相容性研究方案的科学设计。

考虑到组件的相容性风险通常来源于组件与生产液体接触后产生的相关浸出物，风险评估应充分考虑浸出物在生产过程中产生并且能够持续保留至终产品这两大要素。风险评估的具体过程及方法由申请人建立，并在申报资料中详细说明风险评估具体方法及依据。在确定具体评估方法时，申请人应考虑到影响浸出可能性和持续存在的可能性的众多因素。风险评估维度建议关注以下方面：（1）接触材料或组件系统的化学和物理性质，体现材料或组件系统的浸出倾向；（2）接触液体的化学性质，体现液体的浸出能力；（3）接触条件，体现浸出的驱动力；（4）浸出物被制剂工艺消除或稀释的能力；（5）与产品有关的固有风险，如剂型、临床使用剂量、临床治疗时间等。可通过对每个维度建立分值，确定高、中、低风险级别。

申请人也可结合自身产品和工艺特点，及既有经验，自行建立风险评估方法。

对于不同规格的注射剂产品，申请人可以通过提交相关依据来支持该组件系统在不同规格产品之间的适用性，包括但不限于：组件系统的组成材料和加工工艺、发挥的功能、生产过程中使用条件和预处理方式、产品临床使用等相同。

四、提取研究

根据风险评估开展相应的提取研究工作。原则上，风险级别越高，所需的研究工作越深入全面。对于低风险级别，仅需开展部分简化的化学测试，如不挥发物（NVR）、紫外吸光度（UV）等，而高风险级别则需要全面严格的化学测试（包括有机提取物测试），以获取完整的有机提取物概况，必要时，进行元素杂质测试。

根据自身产品特点，下表中的研究工作可供参照。

风险级别	生物反应性 ^{1/}	提取试验	
		提取溶剂	提取物测试
低	无需测试	50%乙醇水	<ul style="list-style-type: none"> • NVR • UV 吸收
中	细胞毒性测试 ¹	50%乙醇水	<ul style="list-style-type: none"> • 低风险测试 • 有机提取物测试
高	细胞毒性测试 体内测试	pH3 的酸性提取液 pH10 的碱性提取液 50%乙醇水 ²	<ul style="list-style-type: none"> • 低风险测试 • 有机提取物测试 • 元素测试（如果需要）³

¹ 若不符合细胞毒性测试要求，则该组件系统不适用，无需再开展体内测试。

² pH3 的酸性提取液：取 14.9g 氯化钾溶解于 1L 纯化水中，配制成 0.2mol/L 的氯化钾溶液。用 0.2mol/L 盐酸调节 pH 至 3 ± 0.1 。另也可采用 0.1mol/L 的磷酸或其他酸调节 pH 值。

pH10 的碱性提取液：取 14.2g 磷酸氢二钠溶解于 1L 纯化水中，并用 0.1mol/L 的盐酸溶液或氢氧化钠溶液调节 pH 至 10 ± 0.1 。

50%乙醇水：如 500mL 纯化水和 500mL 乙醇。

³ 是否开展提取元素的测试应由组件系统使用者评估。

开展提取试验时，申请人应对提取方式、溶剂、提取比

例、温度、时间等进行合理选择和设计。提取方式建议采用动态方式(如搅拌或者循环),模拟实际生产工艺且强度不低于实际生产的情况,或采用其他科学合理的方法并说明选择依据;提取溶液可选择 pH3 的酸性提取液、pH10 的碱性提取液、50%乙醇水,同时根据液体特点,考虑极性、pH、离子强度等因素,适当对提取溶液进行替换或者调整;提取溶液的用量应保证组件系统表面积与溶液体积比在合适范围内;提取温度和时间通常不低于实际生产过程中组件系统和液体之间的接触温度和时间;提取过程中组件系统的处理方式一般应与实际使用时的处理方式保持一致。

提取试验完成后需对试验结果进行分析和评估。NVR、UV 等测试结果可提示提取物的相关特征信息。有机提取物检测结果的分析及评估可参考《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)》、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》等相关指南,需注意选择适当的分析方法,设置合理的报告限度,关注提取物概况的全面分析。元素测试结果分析和评估可参考 ICH Q3D。

对于硅胶管,需要关注有机溶剂的耐受性(尤其是含醇类的处方),除可能的抗氧化剂和增塑剂外,尤其关注硅橡胶低聚物成分(如 D3D4D5D6 环硅氧烷类)。对于过滤器,应对其结构组件、滤膜、支撑层和密封圈进行整体考虑,重点关注抗氧化剂和增塑剂、聚合物单体和寡聚物、硅橡胶低聚物(如

环硅氧烷物质)、多环(多核)芳烃类物质。除以上关注物质外,还需关注对未知提取物质的分析和研究。

考虑到拟评估的提取物是基于提取试验得到的,提取条件可能无法充分有效的模拟实际使用条件,评估主要目的是为组件系统的选择提供支持信息。如提取研究结果提示存在风险,需慎重评估,根据风险程度决定是继续使用或是更换。

五、浸出研究

根据提取研究结果,如需要进一步开展浸出试验,可参照相关包材相容性研究指南的思路开展研究,合理设计试验,基于可提取物信息分析预测潜在目标浸出物,重点关注提取研究检出量较大的、检测灵敏度低的或毒性高的物质,应证明在实际生产接触方式和条件下浸出物不会带来安全性风险或对产品质量产生不良影响。

六、参考文献

1. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求 (国家药品监督管理局药品审评中心 2020 年 2 号)
2. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则 (试行) (国家药品监督管理局通告 2018 年第 14 号)
3. 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) (国食药监注[2012] 267 号)
4. 《药品与包装相容性理论与实践》 化学工业出版社 2019 年

5. YBB00012003-2015 细胞毒性检查法
6. USP PF<665> Plastic Materials, Components, and Systems Used in the Manufacturing of Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products.
7. USP PF<1665> Characterization of Plastic Materials, Components, and Systems Used in the Manufacturing of Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products.
8. USP <87、 88> Biological Reactivity Tests
9. USP <381、 661、 1661、 1663、 1664>
10. EP 3.1.9. Silicone Elastomer for Closures and Tubing.
11. Sterilization Filtration of Liquids. PDA Technical Report 26. Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2008, 62.
12. ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities.
13. Perspectives on the PQRI Extractables and Leachables "Safety Thresholds and Best Practices" Recommendations for Inhalation Drug Products. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2013, 67 413-429.
14. The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP) .PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2013, 67 430-447.