

XXXX

XXXX

团体标准

T/CNPPA XXXX—XXXX

滴眼剂包装系统技术指南

(征求意见稿)

202X-0X-XX 发布

202X-0X-XX 实施

中国医药包装协会 发布

目 次

1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 滴眼剂包装系统常规分类及应用	2
5 构成材料技术要求	3
6 生产环境和过程控制技术要求	3
7 质量研究	4
8 自身稳定性研究	5
附 录 A	6
附 录 B	7
参 考 文 献	8



前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国医药包装协会归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：



引 言

依据《中国药典》2020年版<9621>药包材通用要求指导原则和《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》附件2《药包材登记资料要求（试行）》的规定，滴眼剂包装系统为高风险药包材，应进行技术研究。

本文在参照《药包材登记资料要求（试行）》研究内容的基础之上，从滴眼剂的角度出发，结合参考国内外和国际组织与药包材研究相关的法规、标准和指南进行编写。

本文旨在引导药包材登记人与药品上市许可持有人（药品制剂注册申请人），对适用于滴眼剂的包装系统在技术上达成共识。



滴眼剂包装系统技术指南

1 范围

本文件适用于滴眼剂包装系统，规定了滴眼剂包装系统的技术要求。

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本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》（国家药品监督管理局药品审评中心 2020 年第 33 号通告）

《药品生产质量管理规范（2010 年修订）无菌药品附录》（卫生部令第 79 号）

T/CNPPA 3025-2023《药包材质量协议管理指南》

T/CNPPA 3017-2021《塑料和橡胶类药包材自身稳定性研究指南》

3 术语和定义

3.1 多剂量包装系统 Multi-Dose Packaging System

指用于容纳多次使用剂量且在使用过程中不改变剩余制剂质量属性的容器密封系统。

3.2 阻菌装置 Container closure system to prevent microbial ingress

指在允许递送的同时能够阻止微生物侵入从而保护剩余内容物维持无菌状态的装置。

3.3 单剂量包装系统 Single-Dose Packaging System

指用于容纳一次性使用剂量的容器密封系统。

3.4 BFIS

属于 BFS 的一种。在包装容器吹塑成型、药品灌装后，插入包装组件，再进行容器封口。

3.5 构成材料 Constituent Material

指用来制造包装组件的物质。

3.6 包装组件 Packaging Component

包装系统的任何一个部分。

3.7 容器 Container

指与制剂直接接触且能够容纳制剂的包装组件，如瓶（俗称瓶身、瓶体）。

3.8 适用性 Applicability

指包装系统与制剂相互适用的能力，从而确保药品符合所有必要的安全与质量标准。包括保护性、相容性、安全性和功能性。

3.9 保护性 Protection

指包装系统为制剂提供保护作用的能力。通过避免引发制剂质量下降的因素，确保制剂在其货架期内的质量。

3.10 相容性 Compatibility

指包装组件与制剂不会发生过多的相互作用而导致制剂或包装组件发生不可接受的质量变化。

3.11 安全性 Safety

指病人接受该制剂治疗时，构成材料应不会浸出有害或过量的物质，以确保病人的用药安全。通常包括化学安全性和生物安全性。化学安全性，指通过对包装组件进行可提取物研究，以确定可能迁移到制剂中化学物质的类型（必要时确定浓度），对这些物质进行毒理学评价，来确定特定给药途径的安全暴露水平。生物安全性，指通过对包装组件进行与特定给药途径相适应的生物试验，为组分材料安全性提供证据。

3.12 功能性 Functionality

指包装系统按照设计的方式发挥功能的能力。主要考虑包装系统功能和制剂递送功能。包装系统功能，指能够提高患者依从性、减少浪费、方便使用等功能。制剂递送功能，指包装系统能够以一定量或一定速度输出药剂的能力。

4 滴眼剂包装系统常规分类及应用

滴眼剂包装系统分类要素，见 A.1；常规滴眼剂包装系统分类，见 A.2。

各类滴眼剂包装系统的应用，如下：

- 多剂量滴眼剂包装系统：应用时，在使用期内滴眼剂应具备防止有害微生物污染的能力。
- 阻菌多剂量滴眼剂包装系统：应用时，在使用期内阻菌装置应具备防止有害微生物污染滴眼剂的能力。
- BFS 单剂量滴眼剂包装系统：通过降低瓶容积和滴眼剂灌装量，以实现一次性使用；应用时，滴眼剂无需具备防止有害微生物污染的能力。
- BFS 多剂量滴眼剂包装系统：应用时，使用工具（例如瓶盖内尖刺）形成滴孔，在使用

期内滴眼剂应具备防止有害微生物污染的能力。

—— **BFS** 多剂量滴眼剂包装系统：为更好的控制滴出量，吹瓶、灌装后插入预制无菌包装组件，而后再进行密封；当插入的包装组件不具备阻菌功能时，在使用期内滴眼剂应具备防止有害微生物污染的能力；当插入的包装组件具备阻菌功能时，在使用期内阻菌装置应具备防止有害微生物污染滴眼剂的能力。

5 构成材料技术要求

5.1 符合预期适用性要求

配方是包装组件和包装系统满足预期适用性要求的基础，在配方研究过程中应综合考虑预期适用性要求。

保护性和功能性考虑。包装组件的保护性和功能性，与配方中各物料的物性最为相关，应依据包装组件预期的保护性和功能性要求选择构成材料。

相容性和安全性考虑。包装组件的相容性和安全性，与配方中各物料的相容性和安全性直接相关。滴眼剂作为高风险制剂，对于包装组件的相容性和安全性要求较高，即对于配方中各物料的相容性和安全性要求较高。在配方研究过程中，可参考既有的法规和标准选择构成材料。

5.2 与生产工艺相适应

包装组件配方应与预期制造工艺相适应。如塑料容器制造工艺通常包括注吹工艺、注拉吹工艺、挤吹工艺（含 BFS 工艺），三种工艺对于配方中各物料的物性要求不同，应依据预期制造工艺选择适用的构成材料；除容器外的其他塑料包装组件，通常采用注塑工艺制造，应依据注塑工艺选择适用的构成材料。

包装组件配方应与灭菌工艺相适应。除 BFS 工艺制造的容器外，其他包装组件需通过灭菌工艺实现无菌。灭菌工艺通常包括辐射灭菌工艺和化学灭菌工艺。辐射灭菌常见 γ 射线辐射灭菌、电子束辐射灭菌，该类方法易对高分子材料分子结构产生影响，在应用时应考虑配方是否耐受最大辐射剂量。化学灭菌常见环氧乙烷灭菌，该方法易使包装组件残留有环氧乙烷以及其他副产物（如 2-氯乙醇），应开发适用的解析工艺。

6 生产环境和过程控制技术要求

6.1 生产环境要求

应重点关注生产环境对于包装组件和/或包装系统的可见异物和微生物负荷的影响。

采用灭菌工艺生产的包装组件，其生产环境应与所包装制剂的生产环境相适应。包装组件的生产环境应能够有效降低引入可见异物的风险，应能够保证包装组件的微生物负荷应符合预期微生物限度要求。洁净区级别应参照《药品生产质量管理规范（2010 年修订）无菌药品附录》。

采用 BFS 工艺生产的包装系统，其生产环境应符合《药品生产质量管理规范（2010 年修订）无

菌药品附录》的要求；应用 BFIS 工艺时，应在 A 级环境下插入包装组件。

6.2 生产过程控制要求

与包装组件和包装系统适用性相关的质量属性，应作为关键质量属性；依据关键质量属性识别相关的工艺参数，应作为关键工艺参数，关键工艺参数应进行控制；依据关键质量属性识别相关的设备，应作为关键设备，关键设备应进行控制。

生产工艺应经过充分的验证，或者提供足够信息以证明生产工艺能稳定生产出符合质量要求的包装组件和/或包装系统。辐射灭菌工艺的灭菌有效性验证可参考 ISO 11137；环氧乙烷灭菌工艺的灭菌有效性验证可参考 ISO 11135，该工艺易使包装组件残留有环氧乙烷（EO）和 2-氯乙醇（ECH），应控制 EO、ECH 的残留量在合理范围内以确保安全性。

包装要求。由全部包装材料所组成的包装，应满足包装组件在其使用期限内的运输和贮存要求，应满足使用时的传递要求。在洁净区内应用的包装材料，应符合洁净区的管理要求。与包装组件直接接触的包装材料，其可见异物水平不得对包装组件产生超出可见异物合格限度的污染；其微生物负荷不得超出灭菌工艺的灭菌效力。采用辐射灭菌工艺时，经最大剂量辐照后，包装仍应满足包装组件在使用期限内的运输和贮存要求；采用气体灭菌工艺时，包装（尤其是起到无菌屏障作用的包装材料）应具备透气性，以保证最终灭菌效力。

7 质量研究

7.1 构成材料的质量研究

应依据预期适用性要求，以及国内外相关法规和标准（见 B.1），制定构成材料的具体研究内容。

7.2 包装组件和包装系统的质量研究

依据预期适用性要求（见 B.2），并结合适用的国内外可参考依据（见 B.3），制定包装组件和包装系统的具体研究内容。

7.3 密封完整性研究

包装系统的密封完整性研究，可在与制剂关联后进行，应参照《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》。

7.4 质量标准

应依据构成材料、包装组件和包装系统的质量研究结果，并结合生产工艺进行风险评估，将风险较高的检验项目收录于质量标准中，形成构成材料、包装组件和包装系统的登记标准。

当包装组件和/或包装系统与具体制剂进行关联时，还应充分考虑该制剂及其药品上市许可持有人（或药品制剂注册申请人）的额外要求，必要时制定协议标准和/或关联标准。

以上内容可参照 T/CNPPA 3025-2023《药包材质量协议管理指南》。

8 自身稳定性研究

材料相关的自身稳定性研究，应按 T/CNPPA 3017-2021《塑料和橡胶类药包材自身稳定性研究指南》制定相应的考察内容，依据考察结果制定使用期限；功能相关的自身稳定性研究，应评估包装系统全生命周期中与功能性相关的风险，根据评估结果制定相应的考察内容。



附录 A

(规范性)

滴眼剂包装系统分类

A.1 滴眼剂包装系统分类要素

无菌实现方式	使用次数	特殊功能
灭菌工艺	多次	阻菌
BFS 技术	一次性	
BFIS 技术+灭菌工艺		

A.2 常规滴眼剂包装系统分类表

分类名称	实现无菌方式	使用次数	特殊功能
多剂量滴眼剂包装系统	灭菌工艺	多次	无
多剂量滴眼剂阻菌包装系统	灭菌工艺	多次	阻菌
单剂量滴眼剂包装系统	BFS 技术	一次性	无
BFS 多剂量滴眼剂包装系统	BFS 技术	多次	无
BFIS 多剂量滴眼剂包装系统	BFIS 技术+灭菌工艺	多次	无

附录 B

(资料性)

质量研究参考法规、标准和指南

B.1 树脂质量研究可参考法规和标准

序号	标准	举例
1	欧盟	<3.1.4>、<3.1.5>、<3.1.6>等适用章节
2	美国	21CFR PART 177 适用章节、USP<661.1>、<87>等适用章节
3	ICH	ICH Q3D

B.2 包装组件和包装系统适用性研究项目

序号	适用性分类	举例
1	保护性	密封完整性、水蒸气透过率、气体（如氧气）透过率、透光率等
2	相容性	添加剂、可提取元素等
3	安全性	可提取物化学安全性、生物安全性等
4	功能性	滴出量、防篡改、挤出力、阻菌功能、剩余内容物监测功能等

B.3 包装组件和包装系统质量研究

序号	标准	举例
1	中国	国家药包材标准、《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》以及相关指南
2	欧盟	EP<3.2.2>以及相关指南
3	美国	USP<661.2>、<87>、<1663>、<1207>等适用章节
4	ICH	ICH Q3D、ICH M7

参 考 文 献

- [1] 国家药品监督管理局.《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》附件2《药包材登记资料要求(试行)》(2019年 第56号公告)
- [2] 《中国药典》2020年版<0105>眼用制剂
- [3] ICH. Q3D (R2): 元素杂质指导原则
- [4] ICH. M7 (R2) 附录: ICH M7 原则在化合物可接受摄入量计算中的应用
- [5] 国家药典委员会.《中国药典》2025年版<5302>滴眼剂用塑料瓶及组件通则(征求意见稿)
- [6] 国家药监局.《药包材生产质量管理规范》(征求意见稿)(2024年)
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》(2023年第8号通告)
- [8] USP<87>Biological Reactivity Tests, In Vitro
- [9] USP<659>Packaging and Storage Requirements.
- [10] USP <661.1> Plastic Materials of Construction
- [11] USP <661.2>Plastic Packaging Systems for Pharmaceutical Use
- [12] USP<1207> Package Integrity Evaluation-sterile Products.
- [13] USP <1663>Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems
- [14]FDA. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation (May 1999) .
- [15]FDA. Guidance for Industry:Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products Guidance for Industry
- [16]21 Cfr§ 177 Indirect Food Additives:Polymers
- [17]21 Cfr§ 211.132 Tamper-evident Packaging Requirements for Over-the-counter (OTC) Human Drug Products.
- [18] EP<3.1.4> Polyethylene without Additives for Containers for Parenteral Preparations and for Ophthalmic Preparations
- [19] EP<3.1.5> Polyethylene with Additives for Containers for Parenteral Preparations and for Ophthalmic Preparations
- [20] EP<3.1.6> Polypropylene for Containers and Closures for Parenteral Preparations and Ophthalmic Preparations
- [21] EP<3.2.2> Plastic Containers and Closures for Pharmaceutical Use
- [22] EU. Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use- Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products
- [23] ISO 11135: Sterilization of Health-care Products– Ethylene Oxide
- [24] ISO 11137: Sterilization of Health-care Products – Radiation
- [25] ISO 14644: Cleanrooms and Associated Controlled Environments