

XXXX

XXXX

团体标准

T/CNPPA XXXX—XXXX

滴眼剂阻菌装置技术要求

(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 阻菌装置设计要求	1
5 阻菌功能研究	2
6 密封完整性研究	3
参 考 文 献	4



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：



滴眼剂阻菌装置技术要求

1 范围

本文件规定了滴眼剂阻菌装置的技术要求。

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）

3 术语和定义

3.1 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。

3.2 液体通道 Liquid channel

内容物由容器内递送至包装系统外所经过的通道。

3.3 气体通道 Ventilation channel

气体由包装系统外进入容器内所经过的通道。

3.4 物理配合密封 Physical Fit Seal

指通过两种不同组件表面紧密配合可实现的密封。

4 阻菌装置设计要求

4.1 总设计要求

滴眼剂阻菌装置应能够在允许递送的同时阻止微生物侵入，以保护剩余药液维持无菌状态。

为实现递送功能，阻菌装置应设计有液体通道，且液体通道应能够阻止微生物侵入剩余药液。递送过程会导致包装系统内因药液体积减少而产生负压，进而影响后续递送过程；因此，包装系统应有可平衡系统内负压的设计，且该设计应能够避免微生物侵入剩余药液。此外，应用阻菌装置的滴眼剂通常不含抑菌剂，递送结束后，滴孔外残留药液存在微生物增殖的风险，进而导致用药风险，

设计上应予以考虑。以上设计要求，已上市滴眼剂阻菌装置（如 OSD、Novelia 等）中已得到应用，但不同阻菌装置的具体设计并不相同，甚至涉及到设计专利。

4.2 液体通道设计要求

根据液体通道密封设计不同，可以分为滴孔密封设计和液体通道密封设计。

滴孔密封设计要求。滴孔处应设计有可移动的密封件，在非递送状态下能够使滴孔处于密封状态；递送过程中，在外力作用下密封件可发生位移以打开滴孔，药液经滴孔滴出；递送完毕后去除外力作用，密封件可复位使得滴孔恢复密封状态，以阻止微生物沿液体通道侵入剩余药液。

液体通道密封设计要求。滴孔处于非密封状态，液体通道中应设计有可移动的密封件，在非递送状态下能够使液体通道处于密封状态；递送过程中，在外力作用下密封件可发生位移以打开液体通道，药液经液体通道和滴孔滴出；递送完毕后去除外力作用，密封件可复位密封液体通道使得液体通道恢复密封状态，以阻止微生物沿液体通道侵入剩余药液。由于滴孔始终处于非密封状态，滴孔与密封件间的液体通道处于非密封状态；递送完毕后，该部分液体通道会填充药液，存在微生物增殖的风险；因此，在滴孔下方应设计有抑菌组件，以应对该风险。

4.3 平衡负压设计要求

根据平衡压差设计原理不同，可以分为无气体通道设计和有气体通道设计。

无气体通道设计要求。为平衡包装系统内因递送而产生的负压，阻菌装置应匹配自陷式容器，即通过自陷式容器形变以平衡包装系统内的负压。

有气体通道设计要求。为平衡包装系统内因递送而产生的负压，应设计有气体通道，且气体通道内应设计有阻菌组件。当包装系统内产生负压时，空气可沿气体通道进入到包装系统内以平衡负压；空气经过阻菌组件，以阻止微生物侵入包装系统内的剩余滴眼剂。

4.4 降低残留药液微生物增殖风险的设计考虑

微生物增殖风险，主要取决于滴孔外残留药液体积和微生物增殖速度；因此，可以从以下方面进行考虑：

- 优化滴孔处设计以减少滴孔外残留药液体积。
- 吸液组件将残留药液转移以减少滴孔外残留药液体积。
- 抑菌组件接触滴孔外残留药液与以抑制微生物增殖。

以上设计考虑，可以单独或组合使用；此外，必要时，应提示使用者正确处理滴孔外残留药液的方法。

5 阻菌功能研究

5.1 液体通道阻菌功能研究

在包装系统内灌装一定量的内容物，仅将滴孔浸没在菌液中并模拟递送过程，最终对剩余内容物进行无菌检查。可考虑以下研究要点：

- 微生物要求。应首选体积较小、可移动的微生物。
- 培养基要求。菌液所应用培养基应对所选择的微生物有促生长作用；当内容物为培养基时，其应对所选择的微生物有促生长作用。
- 微生物浓度要求。在整个测试过程中应满足适当的预定水平(通常使用最低浓度为 105 CFU/mL)。
- 内容物灌装量。在完成全部模拟递送过程后，包装系统内的内容物应有足够的剩余量，以满足无菌检查的要求。
- 模拟递送过程次数。应满足适当的预定水平。
- 测试期间的温度。建议温度足以支持微生物的增殖和生长。
- 培养温度和时间。所选择稳定应能够维持微生物的增殖和生长，所选择的时间应能够保证微生物的数量满足无菌检查要求。

5.2 气体通道阻菌功能研究

在包装系统内灌装一定量的培养基，将样品浸没在微生物气溶胶内并模拟递送过程，最终对剩余内容物进行无菌检查。可考虑以下研究要点：

- 微生物要求。应首选体积较小的微生物。
- 培养基要求。应对所选择的微生物有促生长作用。
- 微生物浓度要求。在整个测试过程中应满足适当的预定水平（应超出预期使用环境的微生物条件）。
- 内容物灌装量。在完成全部模拟递送过程后，包装系统内的内容物应有足够的剩余量，以满足无菌检查的要求。
- 模拟递送过程次数。应满足适当的预定水平。
- 测试期间的温度。建议温度足以支持微生物的增殖和生长。
- 培养温度和时间。所选择稳定应能够维持微生物的增殖和生长，所选择的时间应能够保证微生物的数量满足无菌检查要求。

或者，提供其他研究资料证明气体通道的阻菌功能。

6 密封完整性研究

阻菌装置是由多个组件通过物理配合密封组成，再与容器通过物理配合密封组成包装系统，通常无法达到理论可能的最大允许泄漏限度值；依据《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》，需至少采用两种方法（其中一种推荐微生物挑战法）进行密封完整性研究，并对两种方法的灵敏度进行比较研究。

在进行密封完整性研究时，需要特别关注包装系统与所选择方法的适用性；必要时，可对实验条件进行合理调整。

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》<0105>眼用制剂
- [3] 《中国药典》<9624> 药品包装用塑料包装系统及组件质量控制指导原则
- [4]FDA. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation (May 1999) .
- [5]FDA. Guidance for Industry:Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products.
- [6] USP<1207> Package integrity evaluation-sterile products.
- [7] USP<1207.2> Package integrity leak test technologies.

