

附件

化学药品与弹性体密封件相容性 研究技术指导原则（试行）

1. 概述

本指导原则所述的弹性体密封件主要指药品包装系统中直接接触药品的橡胶密封件、热塑性弹性体（Thermoplastic Elastomer, TPE）密封件（以下简称密封件）。作为药品包装组件，密封件一方面应满足包装系统对密封性的要求，为药品提供保护并符合包装预期的使用功能；另一方面还应与药品具有良好的相容性，即不可引入存在安全性风险的浸出物，或浸出物水平符合安全性要求，且不会因为吸附药品中的有效成分或功能性辅料，影响药品的质量、疗效和安全性。

本指导原则沿用和参考了原国家食品药品监督管理局印发的《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）和原国家食品药品监督管理局发布的《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》（国家食品药品监督管理局通告2015年第40号）的思路，借鉴了欧洲药品管理

局 (European Medicine Agency, EMA)、美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA)、美国药典 (U.S. Pharmacopeia, USP) 通则<381>/<1381>/<1663>/<1664>等相关指导原则、标准及有关专著，重点阐述药品与密封件的相容性，旨在指导药品生产企业系统、规范地进行密封件与药品的相容性研究。药品生产企业应基于药品的剂型、给药途径的风险程度及其与密封件发生相互作用的可能性，评估可能的安全性风险，并根据风险程度设计、进行相容性研究。

本指导原则在附件中列出了密封件慎用的添加剂品种清单，目的是提醒密封件生产企业和药品生产企业予以足够的重视；密封件生产企业在密封件的生产过程中尽量避免使用慎用清单的添加剂，并注意可用添加剂的使用量，在密封件生产的源头控制风险；药品生产企业在密封件的选择及相容性研究中重点关注慎用清单所列添加剂与可用添加剂超量使用可能引入的安全性风险。

本指导原则的起草是基于现行法规和标准体系，以及对该问题的当前认知，其他方法如经验证科学合理也可采用。同时，随着相关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高，本指导原则将不断修订并完善。

2. 密封件

2.1 密封件的分类及用途

2.1.1 橡胶类密封件

橡胶由生胶制备，生胶是一类线型柔性高分子聚合物；其分子链柔性好，经硫化后形成网状结构，在外力的作用下可产生较大形变，除去外力后能迅速恢复原状；橡胶的特点是在很宽的温度范围内具有优异的弹性，所以又称弹性体；由于成型时发生不可逆的交联反应，橡胶也被称为热固性弹性体。另，天然橡胶不在本文讨论之列，本文只讨论合成橡胶。

药品包装常用的橡胶材料主要有：聚异戊二烯橡胶、丁基橡胶、卤化（氯化/溴化）丁基橡胶、硅橡胶、三元乙丙橡胶等；按照橡胶组件的结构，可分为：有隔层密封件、无隔层密封件；按照加工工艺，可分为：覆膜工艺、涂膜工艺和镀膜工艺等。

2.1.2 热塑性弹性体密封件

热塑性弹性体是具有类似于橡胶特性的热塑性材料，在常温下显示橡胶的高弹性，在高温下又能塑化成型的高分子材料。热塑性弹性体按照制备方法分为共聚型（化学合成型）热塑性弹性体和共混型（橡胶共混型）热塑性弹性体。按照化学结构可分为苯乙烯系嵌段共聚类（Styreneic block copolymers, SBCs）、聚氨酯类（Thermoplastic polyurethanes, TPU）、聚酯类（Thermoplastic polyethylene elastomer, TPEE）

和聚烯烃类（Thermoplastic polyolefin，TPO）等。TPU、TPEE、TPO 等，在医疗器械领域广泛应用；目前用于药品密封件的热塑性弹性体主要是以苯乙烯嵌段聚合物为主的共混体系、高分子弹性体和塑料通过动态硫化的共混体系。

2.1.3 药品包装用密封件

按照药品的剂型及给药途径，密封件可分为：注射剂用密封件、吸入制剂用密封件、液体（口服/外用）制剂用密封件，其他制剂用密封件等。

注射剂用密封件有：注射液用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶塞，注射用无菌粉末用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶塞，注射用冷冻干燥用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶塞，药用合成聚异戊二烯垫片，预灌封注射器用氯（溴）化丁基橡胶活塞，预灌封注射器用聚异戊二烯橡胶针头护帽，笔式注射器用氯（溴）化丁基橡胶活塞和垫片等。

吸入制剂用密封件如气雾剂阀的内、外密封圈，其材料主要为三元乙丙橡胶（Ethylene propylene diene monomer, EPDM）和热塑性弹性体密封圈。

其他液体制剂用密封件有硅橡胶垫片等。

2.2 密封件配合（方）与加工工艺

2.2.1 橡胶密封件

通常情况下，橡胶密封件生产企业根据成品的性能要

求，考虑加工工艺等因素，选择确定橡胶材料和各种配合剂的类型及其用量。

2.2.1.1 配合体系

一个完整的橡胶配合体系包括生胶体系、硫化体系、补强填充体系、软化体系、防老体系、着色体系。

1) 生胶体系：称之为母体材料或基体材料；是用化学合成的方法制得的未经过任何加工的高分子材料。如，异戊二烯橡胶、丁基橡胶、卤化（氯化/溴化）丁基橡胶、乙丙橡胶等。

2) 硫化体系：其与橡胶大分子起化学作用，使橡胶线型大分子交联形成空间网状结构，提高橡胶的性能及稳定形态。硫化体系包括硫化剂、硫化促进剂和硫化活性剂。

① 硫化剂：是指在一定条件下能使橡胶发生交联的物质。目前常用的硫化剂有硫磺、含硫化合物、过氧化物、酚醛树脂和金属化合物等。

② 硫化促进剂：是指能加快硫化速率、缩短硫化时间的物质，简称促进剂。使用促进剂可减少硫化剂的用量，或降低硫化温度，并可提高硫化胶的物理机械性能。

③ 硫化活性剂：是指能增加促进剂活性，从而减少促进剂用量或缩短硫化时间，改善硫化胶性能的物质，简称活性剂。活性剂多为金属氧化物，常用的有氧化锌、氧化镁等。

3) 补强填充体系：包括补强剂和填充剂，它们可以提高橡胶的力学性能，改善加工工艺性能。补强剂是指可提高橡胶物理机械性能的物质，常用的补强剂有天然气炭黑、白炭黑（二氧化硅）和其他矿物填料；填充剂是指在胶料中起增加容积作用的物质，常用的填充剂有碳酸钙、煅烧高岭土（水合硅酸铝）、滑石粉（硅酸镁）等。

4) 软化体系：是一类分子量较低的化合物，其能够降低橡胶制品的硬度和混炼胶的黏度，改善加工工艺性能。常用的有药用凡士林、低分子聚乙烯（如聚乙烯蜡）等。

5) 防老体系：是指能防止和延缓橡胶老化，提高橡胶制品使用寿命的化学物质；也称为防老剂。主要有酚类1010、1076等。

6) 着色体系：主要是为了调整橡胶制品的标识色，常用的着色剂有氧化铁（红色）、钛白粉（白色）、天然气炭黑（灰色）等。

2.2.1.2 加工工艺

橡胶密封件的制备过程一般包括混炼、压延或压出、硫化、冲切、清洗、包装等工序。

1) 混炼：是指将各种配合剂混入生胶中制成质量均匀的混炼胶的工艺过程。

2) 压延：是指利用压延机辊筒之间的挤压力作用，使

混炼胶发生塑性流动变形，最终制成具有一定断面尺寸和几何形状的片状材料的工艺过程。

3) 压出：是指混炼胶在压出机机筒和螺杆间的挤压作用下，连续地通过一定形状的口型，制成各种复杂断面形状的半成品的工艺过程。

4) 硫化：是橡胶密封件的成型工序；是指混炼胶在一定的压力和温度下，橡胶大分子由线型结构变成网状结构的交联过程。硫化后的橡胶由塑性的混炼胶转变为高弹性的交联橡胶，从而获得更完善的物理机械性能和化学性能。硫化方法主要有注射模压工艺和常规模压工艺。

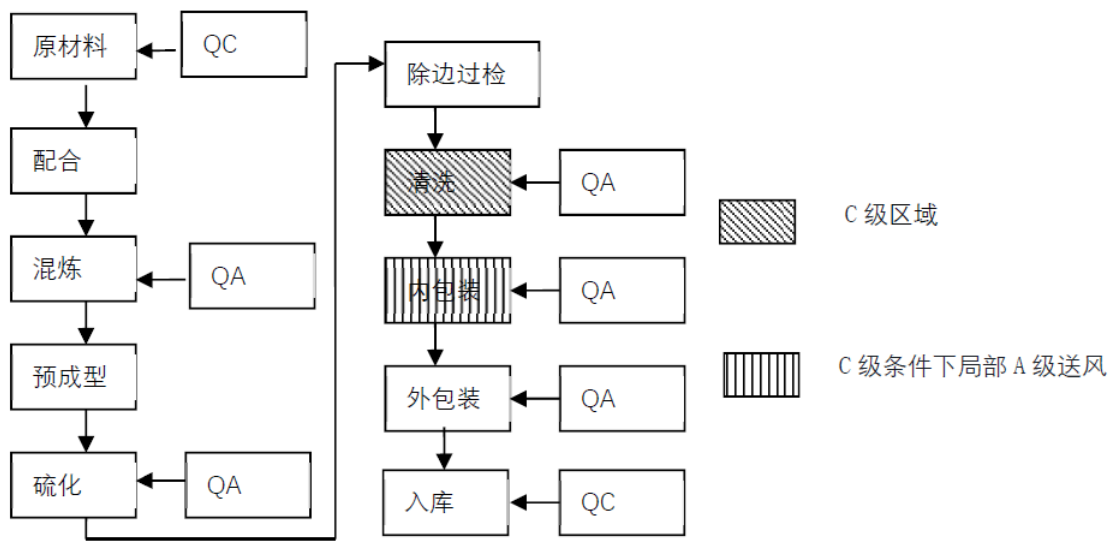
5) 冲切：将硫化好的成片橡胶密封件用冲切设备冲成单只产品。

6) 清洗：使用纯化水或注射用水对橡胶密封件进行清洗、硅化，然后干燥（灭菌）；清洗后会加入适量二甲基硅油（以下简称硅油）硅化，使橡胶密封件清爽、走机顺畅。

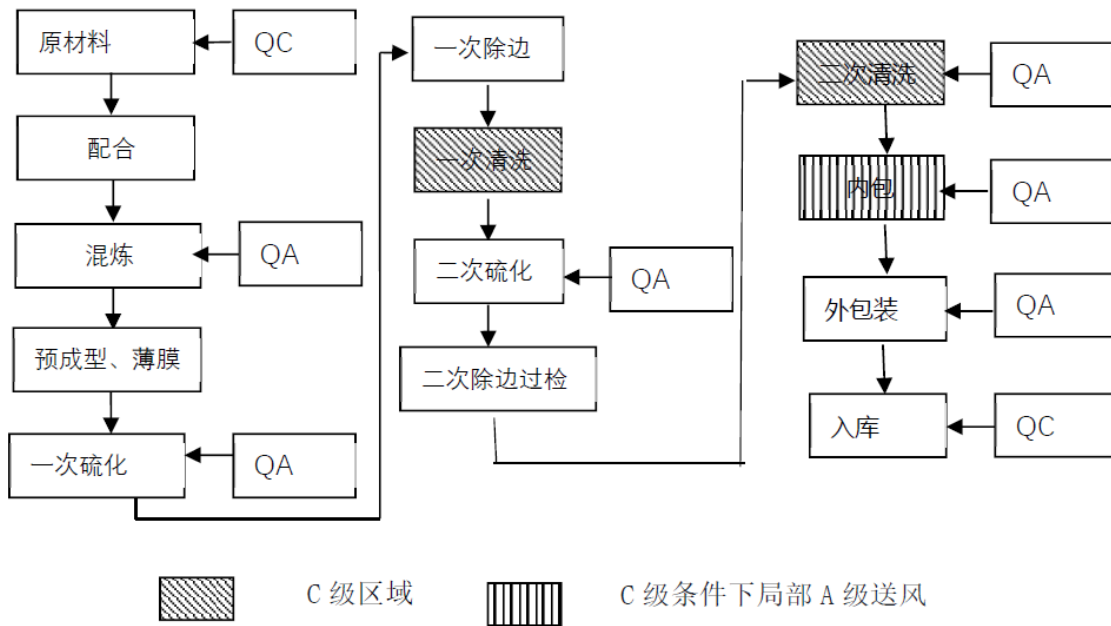
7) 包装：在 C+A 洁净区域，用双层塑料洁净袋包装（免清洗橡胶塞应使用无菌袋），然后移到外包装间纸箱封装。

2.2.1.3 丁基胶塞的典型制造过程

1) 丁基胶塞的工艺流程图



2) 覆膜丁基胶塞的工艺流程图



2.2.2 热塑性弹性体密封件

热塑性弹性体密封件在高温时可以像塑料一样采用注塑、挤出、吹塑、模压等加工工艺。热塑性弹性体一般为多相结构，至少由两相组成，各相的性能及其之间的相互作用

将决定热塑性弹性体的最终性能。

2.2.2.1 配方体系

用于药品密封件的热塑性弹性体主要有两种：1) A-B-A 苯乙烯嵌段聚合物系热塑性弹性体；2) 高分子弹性体和塑胶动态硫化热塑性弹性体。

一个完整的热塑性弹性体配方体系包括弹性相、塑胶相、增塑剂、填充剂、抗氧化剂等。

1) 弹性相：苯乙烯嵌段聚合物为主的共混体系的 A-B-A 结构中，B 嵌段为弹性相，常见的有聚丁二烯、聚异戊二烯等。高分子弹性体和塑胶通过动态硫化（交联）的共混体系中的弹性相是已交联的高分子弹性体颗粒，常用的有三元乙丙共聚物、乙丙共聚物、异丁聚合物/卤代乙丙共聚物、丙烯腈丁二烯共聚物等。

2) 塑胶相：苯乙烯嵌段聚合物为主的共混体系的 A-B-A 结构中，聚苯乙烯 A 嵌段为塑胶相。此外，热塑性弹性体为了达到所要求的物理强度及抗温性，一般需要和塑胶共混，常用的共混塑胶是聚烯烃类，如，聚丙烯、聚乙烯等，根据需要也可以使用其他塑胶。

3) 增塑剂：为了提高弹性，降低硬度，热塑性弹性体通常含有增塑剂。常用的增塑剂有矿物油和合成基础油等。

4) 填充剂：苯乙烯嵌段聚合物为主的共混体系通常不

加填充剂，但在特殊情况下也会加填充剂。热塑性弹性体中常用的填充剂和橡胶类似，主要有碳酸钙、煅烧高岭土（水合硅酸铝）、滑石粉（硅酸镁）等。

5) 抗氧化剂：因热塑性弹性体的共混和成型都在高温下进行，一般都会在共混时加入抗氧化剂以防止材料氧化降解。主要抗氧化剂有酚类抗氧化剂，如 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚或者二丁基羟基甲苯，屏蔽酚无灰抗氧化剂[3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙烯酸异辛酯]等。协同抗氧化剂如亚磷酸三(2,4-二叔丁基苯基)酯等。

6) 硫化剂：用于动态硫化热塑性弹性体中高分子弹性体的交联。硫化剂取决于所用的交联高分子弹性体，如果高分子弹性体是三元乙丙共聚物，硫化剂可用酚醛树脂、有机过氧化物和硅氢加成反应硫化系统。

2.2.2.2 加工工艺

1) 共混：

简单共混：指将各种配料混合充分而制成质量均匀的共混物的过程。苯乙烯嵌段聚合物为主的共混体系是通过共混工艺制得，共混在高于塑胶熔点的温度下进行。

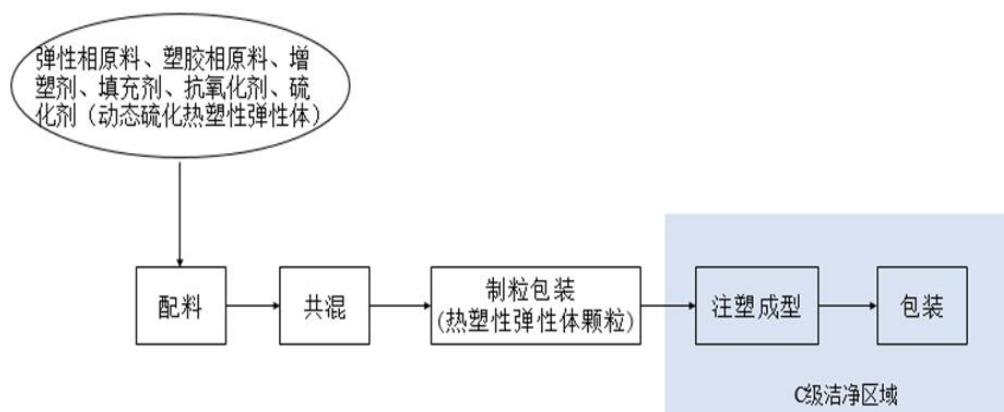
动态硫化共混：高分子弹性体在高温和高剪切力下与融化的塑胶共混的同时发生交联，交联后的弹性体被高剪切力

绞碎成颗粒后分散在塑胶中。理想的颗粒大小在 5 微米以下，圆球形状。高分子弹性体和塑胶动态硫化的共混体系是通过动态硫化工艺制得的。

2) 注塑成型：将融化的原料以注塑成型的工艺注入模具中冷却成型。成型通常在洁净室中进行。

3) 包装：用双层无菌塑料袋包装，然后移到外包装间纸箱封装。

2.2.2.3 热塑性弹性体密封件的典型制造过程



2.3 密封件的主要性能及质量指标

根据密封件的实际使用要求，其检测项目和检测内容会有所不同。通常的检测项目和常用的测试方法包括：

- a. 物理和化学鉴别：灰分测试、红外光谱法（IR）等；
- b. 通用性能测试：不溶性微粒、易挥发性硫化物、邵氏 A 硬度、穿刺力、穿刺落屑、自密封性等；

c. 化学性能：澄清度与色泽、紫外吸光度、易氧化物、pH 变化值、不挥发物、电导率、重金属、铵离子、锌离子等；

d. 生物性能：溶血、热原、急性全身毒性试验等；

e. 功能性：预灌封注射器用橡胶活塞的启动力、持续推动力等。

对于具体的密封件产品，详细的测试项目和测试方法可参考相应的 YBB 标准或其他等同标准。

从配方组成和制造工艺可以看出密封件成分复杂多样，而密封件的质控项目也只是针对常规配方工艺的通用性项目，并不能对所有可能的影响药品质量安全的因素进行控制。因此，药品生产企业须与密封件生产企业建立良好的紧密的联系，了解拟用密封件中存在的可能引入药品中需要进行研究及控制的项目，建立有针对性的密封件内控质量标准。

2.4 密封件的选择及确认原则

药品生产企业在选择包装密封件时应以其对药品的包装、储存、运输和使用中起到保护药品质量稳定、实现给药目的为原则，在确认包装密封件时则应有与药品相容性研究结果的支持。

密封件生产商在进行配方设计和开发时，应依据相关的

法律法规选择符合食品、医药品的配合（方）体系和用量，并能确保密封件产品配方的一致性和生产加工工艺的稳定性；且其产品质量应符合国家 YBB 标准或其他等同标准，特别是安全性控制指标不能低于 YBB 标准。

药品生产企业在选择医药用密封件产品时，应对密封件产品的质量及其生产商的质量保证体系进行评估。应了解密封件产品执行的质量标准（如《国家药包材标准》（2015 年版）或等同标准）和质量保证体系（如 ISO15378 或等同标准）等，选用标准符合性好，质量保证体系完善、信誉好，能够建立良好沟通、预见有产品适用性的密封件生产商的产品。

然后，再从药品与密封件相容性研究的角度收集密封件的基体材料和配合剂信息，评估密封件生产商使用的基体材料和配合剂的种类及其添加量是否符合相关的法律法规，并通过审计要求密封件生产商确保密封件产品的配合和加工工艺稳定，如有变更应及时通知药品生产企业。

最后，进行密封件的选择及确认研究；包括体内外生物反应性试验，以及与药品的相容性研究。通过估评基体材料和配合剂的质量，以及体内外生物反应性试验选择密封件，根据与药品的相容性研究及安全性评估结果确认密封件是否适用于该特定药品及预期的临床使用方式，并做出密封件适合或不适合包装相应药品的结论。如经研究确认密封件适合

包装相应的药品，则最终确定选用密封件生产商的产品名称、型号、规格及质量标准。

另外，建议药品生产企业采用专属性强的检测方法，加强密封件的质量控制；如研究常规提取试验方法、制定常规提取试验可提取物的可接受标准；用可提取物检测的高效液相色谱-二极管阵列（HPLC-DAD）、气相色谱-质谱（GC-MS）、电感耦合等离子体-质谱（ICP-MS）或者电感耦合等离子体原子发射光谱（ICP-OES）的图谱进行密封件质量的定性、定量评估，并建立常规提取试验可提取物质量标准与迁移试验浸出物安全性水平的相关性。

3. 药品与密封件发生相容性风险分级

根据药品的剂型、临床给药途径，制剂处方的物理形态及理化性质，以及与所用包装密封件发生相互作用的可能性，可将药品的使用风险分为最高风险（直接接触人体组织或进入血液系统）、高风险和低风险几个等级；可将药品与包装密封件发生相互作用的可能性分为高风险（液体制剂）、中等风险和低风险几个等级。实际应用和相关研究表明：吸入气雾剂、喷雾剂及溶液剂，注射液与包装密封件发生相互作用的可能性更高，风险更大；因此，对吸入制剂、注射液，特别要注意进行药品与包装密封件的相容性研究。对其他液体制剂，可在进行相关风险分析评估的基础上，酌情进行与包装密封件的相容性研究。表 1 列出了不同给药途

径药品的风险分级及其与包装组件发生相互作用的可能性。

表 2 列出了不同剂型药品常用的密封件。

表 1 不同给药途径药品的风险分级及其与包装组件发生相互作用的可能性

| 不同给药途径 的风险分级 | 制剂与包装组件发生相互作用的可能性 | | |
|-----------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| | 高 | 中 | 低 |
| 最高 | 吸入气雾剂及喷雾剂 | 注射液和注射用混悬液 吸入溶液剂 | 无菌粉末和注射用粉末 吸入粉雾剂 |
| 高 | 透皮软膏及贴剂 | 眼用溶液及混悬液 鼻用气雾剂及喷雾剂 | |
| 低 | 局部用溶液及混悬液 局部及舌下用气雾剂 口服溶液及混悬液 | | 口服片剂和口服（硬和软明胶）胶囊 局部用粉剂 口服散剂 |

表 2 不同剂型药品常用的密封件

| 给药途径/剂型 | 常用的密封件 | 备注 |
|------------------|-----------------------------|----|
| 吸入气雾剂和吸入溶液剂，鼻喷雾剂 | 三元乙丙橡胶密封件，热塑性弹性体密封件 | |
| 注射液，注射用混悬液 | 注射液用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶塞，聚异戊二烯橡胶塞 | |

| | | |
|----------------------|--|--|
| 无菌粉末和注射用粉末 | 注射用无菌粉末用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶塞 注射用冻干粉末用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶塞 | |
| 局部用溶液及混悬液，局部用和口腔用气雾剂 | 三元乙丙橡胶密封件 | |
| 口服溶液及混悬液 | 卤化（氯化/溴化）丁基橡胶密封件 硅橡胶密封件 热塑性弹性体密封件 | |

4. 相容性研究的考虑要点

密封件在选择和使用时，应具备如下特性：保护性、安全性、相容性与功能性。安全性除包括所用密封件材料和制造过程中引入的物质符合安全性要求外，还包括其应与所包装药品具有相容性。相容性研究是证明在药品生产、放置及使用过程中密封件与药品之间没有发生严重的相互作用，并导致药品有效性和稳定性发生改变，或者产生安全性风险的过程。

4.1 药品与密封件的相互作用

药品与密封件长期接触后，可能会发生密封件组分（和/或组分的降解产物）向药品中迁移，以及密封件对药品处方中组分的吸附，并发生进一步的物理和/或化学反应。

发生迁移所致的可能反应包括：密封件中某些具有化学活性的低分子有机物，如硫化体系中的添加物等迁移进入药

品中，可催化或与药品成分发生化学反应，导致药品颜色加深、产生沉淀、出现可见异物，活性成分降解速度加快等；密封件中某些非化学活性的低分子有机物，如表面硅油等迁移进入药品中，造成不溶性微粒增多，并可能絮凝成线状物，造成可见异物超标；密封件无机填料引入的元素或离子（如：Mg、Zn、Al、Si；及有害的Pb、As、Cd、Co、Sb等）会迁移到药品中，导致某些药物产生沉淀，或产生潜在的安全性风险等；密封件中某些具有生物毒性的有机物，会导致潜在生物学反应，影响密封件的溶血性能，或导致细胞毒性超标等。

另外，因可能存在容易被橡胶吸附的化学结构，有些药物活性成分和/或辅料会被直接接触药品的密封件吸附，造成药品有效成分和/或功能性辅料含量降低，以及理化性质等改变；如无涂层的溴化丁基橡胶塞对丁苯酞注射液中的丁苯酞具有极强的吸附作用，短时间就会造成药品中有效成分大幅度降低。对橡胶密封件用作脂溶性活性成分的包装，要特别关注密封件对药物活性成分的吸附。

再有，某些溶液制剂包装密封件，经长期接触后可能会发生溶胀并导致密封件功能改变，从而影响制剂的临床使用；某些特殊配方制剂包装密封件，经长期接触后可能会变脆并导致密封件的密封性变差，从而影响制剂的包装完整

性。

4.2 相容性研究的过程

相容性研究的过程主要分为如下六个步骤：

1) 确认密封件组分的法规符合性以及密封件产品的质量符合性，收集进行相容性试验所需要的基本信息；包括：与密封件有关的配方信息、加工助剂信息、清洗剂和清洗方式、硅油、涂层材料（如有）、灭菌（如有）等信息；与药品有关的处方组成、关键工艺参数、规格、装量、储存条件、给药途径、给药方式和每日最大临床使用剂量等信息。

2) 拟定相容性研究的试验方案。根据密封件及药品的特点，确定试验样品的批次及数量；根据包装规格及药品的每日最大临床使用剂量，通过化学计量学计算，制定提取试验样品的制备方法；根据密封件的配方及加工工艺，开发针对相应可提取物的检测方法等。

3) 对密封件进行提取试验和/或模拟提取试验，对覆膜胶塞和镀膜胶塞可以一起也可以分别进行提取试验；对可提取物的检测方法进行方法学研究；对可提取物进行风险评估并预测可能潜在的浸出物；如果可提取物中出现基因毒性、致癌性物质或其他毒害物质，需慎重评价其可能的风险，并根据风险程度决定是继续使用或是更换密封件。

4) 采用使用密封件的拟市售包装的药品进行浸出物研究(迁移试验)。对浸出物的检测方法进行充分的方法学研究,确认检测方法能专属、准确、灵敏、稳定地检出待测的浸出物。迁移试验可与药品的加速和/或长期稳定性试验一同设计,检测稳定性试验相应时间点药品中的浸出物,观察浸出物的变化趋势,对试验数据进行必要的统计分析和总结。

5) 进行可提取物和/或浸出物安全性评估,建议采用列表的方式;可提取物包括检测项目(可提取物名称)、提取溶媒及提取条件、分析方法,以及可提取物的来源分析;浸出物包括检测项目(浸出物名称)、检测到的最高含量水平、人每日最大摄入量、人每日允许暴露量(Permitted Daily Exposure, PDE)、安全指数(浸出物检测最高浓度计算的每日最大摄入量与PDE的比值)等。

6) 对药品与包装所用密封件的相容性进行评估;结合其他如保护性、功能性等适用性要求得出密封件是否适用于药品包装的结论。

5. 相容性研究的主要内容与试验方法

5.1 密封件配方信息的确认

应视情况对密封件的配方信息进行确认;可采用物理的和/或化学的方法。

5.2 药品与密封件相关信息的收集

在设计相容性研究试验方案之前，必须要了解密封件与药品的接触方式及接触条件，以及密封件的配方、生产工艺、清洗方式和清洗剂等；因一些在工艺过程中用到或接触的物质可能会在生产过程中被带入到密封件中。同时，收集药物制剂的处方、工艺、给药途径、给药频率及给药剂量，以及疗程等信息。

5.3 可提取物研究

可提取物研究包括密封件的提取试验和/或包装容器系统的模拟提取试验。密封件提取试验的关注点是材料本身含有的无机或有机可提取物，包括密封件基体材料成分及加工工艺过程中添加的物质（基体组成和加工助剂等）、配方添加物质的降解物，以及其之间的反应产物等。包装容器系统模拟提取试验的关注点则是在药品或模拟药品（当药品成分复杂，对可提取物的检测有干扰时采用模拟药品）与密封件实际接触的情况下，采用超出正常生产、贮藏条件提取得到的无机或有机可提取物。例如，对最终灭菌工艺的注射剂，采用适当提高灭菌温度、延长灭菌时间模拟提取；对吸入制剂，采用高于加速试验条件放置一段时间模拟提取等。

可提取物研究是指采用适宜的溶媒、药品或模拟药品，选用一定的提取方式和提取条件，在较严苛的条件下，对密封件材料或包装容器系统进行的提取试验/模拟提取试验研

究；目的是通过良好设计的提取试验/模拟提取试验，对密封件组分中可提取的无机物和有机物进行可能的定性定量研究，用化学分析的方式，同时借助相关文献对可提取物（密封件中溶出的添加剂、覆膜或镀膜材料中添加剂、加工助剂、聚合单体及其降解物等）进行初步的风险评估，提示预测可能潜在的目标浸出物，并依据提取试验/模拟提取试验研究中获得的已知可提取物的种类和水平信息，建立灵敏的、专属的分析方法，以指导后续的浸出物研究。

5.3.1 提取介质

密封件材料提取试验提取介质的选择要充分考虑密封件配方成分的特性；包装容器系统模拟提取试验提取介质的选择要充分考虑药品处方组成成分的特性。

提取介质首选药品溶液或复溶后的药品溶液。有些药品的处方成分比较复杂（如脂肪乳等），或在相对剧烈的提取条件下药品及辅料可能会降解或发生缩合；当以药品溶液或复溶后的药品溶液为提取介质存在明显的测定干扰时，可优先选择不含活性成分的空白制剂溶液或接近药品溶液性质的替代溶液（模拟药品）。提取介质的选择应兼顾药物制剂处方中辅料的结构或极性的相似性，对于酸性和碱性药物，还应特别考虑提取介质的酸碱性与之相似。选择提取介质的关键因素包括：溶媒的极性、pH 值、离子强度等；研究者应根

据药品的理化特性选择提取介质或者是在药品溶液的基础上做适当的调整，以下几种提取溶媒仅作为选择的参考（不代表该介质适合特定的药品）：

- 1) 不含活性成分的空白制剂溶液；
- 2) 纯化水；
- 3) 酸性缓冲溶液（ $\text{pH}=2.5$ ， pH 值应不高于药品实际处方）；
- 4) 碱性缓冲溶液（ pH 值应不低于药品实际处方）；
- 5) 不同浓度的醇溶液（醇浓度应不低于药品实际处方）；
- 6) 正己烷或二氯甲烷（适用于气雾剂或特定用途）。

5.3.2 提取方式

选择提取方式应重点考虑药品的制备工艺条件及与密封件接触的实际情况；如，可以将密封件按照一定的比例浸泡于提取溶媒中。为减小样品的尺寸，或得到更多的可提取物信息，可将密封件切割成小条或块，但应避免如碾磨等剧烈手段；也可以将提取溶媒加入与密封件配套的包装容器（如西林瓶、铝罐等）中，并用密封件密封后进行提取。

常用的提取方式包括在提高温度条件下的加速提取、超声提取、索氏提取、回流提取和强化的灭菌工艺循环提取等。各种提取方式都具有各自的优点和局限；如回流提取的

效率较高，但提取介质为水溶液时，由于水的沸点较高，回流提取则过于苛刻，可能导致某些有机可提取物发生进一步的降解；在密封容器中采用超出加速试验条件的方式提取可能更接近实际的迁移效果；研究者可根据药品及密封件的特性综合考虑选择适合的提取方式。

5.3.3 检测方法与方法学验证

根据密封件的配方和加工工艺，初步确定其可提取物的种类及性质；再根据待测物的性质和测试目的选择适宜的分析方法。

密封件可提取物及分析方法，包括（但不限于）：硬脂酸和软脂酸（GC-MS）、正己烷（GC、HPLC）、酚类抗氧化剂（BHT，Irganox 1010，Irganox 1076；HPLC）、卤代低聚物（GC）、元素离子（Mg，Ca，Zn，Si，Ti，Al；ICP-OES）、硫、氯化物和溴化物（IC）、亚硝胺及亚硝胺类化合物（GC-NPD、GC-MS、GC-TEA）、2-巯基苯并噻唑（GC-FPD）、多环芳烃（GC-MS）等。

检测样本的制备

应根据待测物的性质及检测方法的灵敏度，制备检测样本；因提取液或模拟提取液中可提取物的浓度通常较低，需经过适当的前处理过程制备可提取物检测样本。

如分析方法足够灵敏，可采用提取液或模拟提取液直接

进行分析测定，无需富集处理；如直接测定提取液或模拟提取液，分析方法的灵敏度达不到检测要求时，常用的检测样本制备方法有：①减压浓缩富集：采用减压旋转蒸发浓缩的方法制备检测样本，但需注意防止温度过高影响样本中待测物的稳定性，避免样本在富集处理过程中待测物进一步降解的情况发生；②液相/固相萃取：对提取液或模拟提取液进行液相/固相萃取；但需注意液相萃取溶剂和固相填料及洗脱溶剂的选择，建议采用加内标的方法，确保待测物的有效富集。③衍生化：为提高待测物的挥发性或紫外吸收强度，可选择适宜的衍生化试剂对待测物进行衍生化处理。

检测方法

无机物（元素）：主要为水性介质样品，检测方法有：电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-OES），电感耦合等离子体-质谱法（ICP-MS），原子吸收分光光度法（AAS）等；

有机物：有机介质样品或水性介质样品，主要检测方法有：高效液相色谱-二极管阵列检测法（HPLC-DAD）、高效液相色谱-质谱法（HPLC-MS）、离子色谱法（IC）、气相色谱-氢火焰离子化检测法（GC-FID）、气相色谱-火焰光度检测法（GC-FPD）、气相色谱-氮磷检测法（GC-NPD）、气相色谱-热能检测法（GC-TEA）、气相色

谱 - 质谱法 (GC-MS) 和 傅里叶变换红外光谱法 (FTIR-ART) 等。

对于需要特别加以关注的物质，如多环芳烃类 (PAHs 或 PNA s)、N-亚硝酸胺类、邻苯二甲酸酯类和巯基苯并噻唑 (MBT) 等，应开发高灵敏度的检测方法对密封件中的可能残留进行检测。

方法学

首先采用半定量的方法对全部可提取物进行测定，建立方法的 AET，然后对超过 AET 的可提取物进行鉴定，对经鉴定确认结构的可提取物采用对照品/内标法进行定量/半定量测定。

半定量方法的方法学确认

半定量方法的确认重点考察方法的系统适用性和灵敏度；例如 GC-MS 法，选择合适的标准品来评价仪器的系统适用性和灵敏度 (检测限)，选择合适的内标 (可提取物对照品不能获得或其结构尚不能完全确认) 建立半定量的分析方法。

定量方法的方法学验证

对确定结构的可提取物，采用对照品，进行全面的方法学验证，包括准确度或回收率、精密度 (重复性、中间精密度)、专属性、检测限、定量限，线性和范围等。

进行密封件可提取物测定时需注意：

1) 应根据提取液及待测物性质的不同，选择适宜的分析测试方法和样本的前处理方法。如，对水性溶液宜选择合适的溶剂进行萃取转换和浓缩后采用 GC-MS/FID 进行挥发性物质的分析；对于水性溶液可以直接进样 HPLC-MS/DAD 进行不挥发性物质的分析；对有机相溶液，一般不使用 ICP-MS/OES 方法等。

2) 应选择合适的标准品来评价仪器的系统适用性和灵敏度（检测限）。如使用适宜的混合标样来评价 GC-MS/FID 的系统适用性；如在溶剂转换前加入内标用于评价溶剂转换效率等。

3) 常用半定量分析方法对所有被检出的可提取物进行测定。由于离子化效率存在差异，质谱检测器多用于定性分析，定量则常采用通用型的检测器，如 FID、紫外-可见检测器（UV）等；对于已经被鉴定的可提取物，如果可行，应采用合法对照品进行定量分析；对于那些无法获得合法对照品的可提取物，可以比较可提取物与内标或其他相似分子结构的替代参比物质的响应（或响应因子）来估算水平；应使用一种或多种合适的内标来提高方法的准确度和精密度。

由于密封件组分非常复杂且存在较多的变更风险（密封件配方中所用物料的供应商发生变更，密封件的配方或加工

工艺发生变更等)，建议研究者积累密封件提取试验获得的可提取物数据（尽可能规范可提取物的检测条件），建立可提取物数据库，可提取物数据库即可有助于可提取物的鉴别还可以用于密封件常规的质量控制。

5.3.4 可提取物结果分析

由于初始可提取物的筛选检测常为半定量的方法，且考虑可提取物结构差异响应因子的不同，因此在应用分析评价阈值（Analytical Evaluation Threshold, AET）的时候，应设立适当的不确定度；对于 GC/MS 来说常用的不确定度为 50%，即将 50% AET 作为最终的 AET。对于检出的超过 AET 的可提取物应进行鉴定，鉴定方法可以用质谱图的特征离子峰等，被鉴定的可提取物可分为 4 类：①确定的：可用现有数据推断化合物的身份或为其身份鉴别提供有力的证据，并有权威标准作为其二维证据；通过相关的研究信息推断待测物的结构，并与标准物质进行比对最终确认。如，通过质谱的分子离子峰推断化合物的分子量（或元素组成）、碎片峰分析推断其化学结构，并与标准品具有相同的波谱特征和保留时间。②可能的：可以从现有数据推断化合物的身份或对其身份鉴别提供有力的证据，但缺乏权威标准作为其二维证明。如，通过质谱的分子离子峰推断化合物的分子量（或元素组成）、碎片峰分析推断其化学结构。③不确定的：可以用现

有数据进行鉴定；但数据不够明确或者不够有力。如，只能获得一部分信息，碎片离子，部分基团。④未知的：现有数据无法对化合物进行定性；如，没有或信息不足。

5.3.5 密封件材料可能需要重点关注的可提取物（但不限于）

| 化合物 | CAS # |
|-----------------------|---------------------------------|
| 硫 | 7704-34-9 |
| 萘 | 91-20-3 |
| 芘 | 129-00-0 |
| 蒽 | 120-12-7 |
| 菲 | 85-01-8 |
| 苯并芘 | 50-32-8 192-97-2 191-24-2 |
| 苯并蒽 | 56-55-3 |
| 苯并噻唑 | 95-16-9 |
| 2-巯基苯并噻唑（2-MBT） | 149-30-4 |
| 二硫化四甲基秋兰姆 | 137-26-8 |
| 二丁基羟基甲苯（BHT） | 128-37-0 |
| 二苯胺 | 122-37-4 |
| 对苯二甲酸二甲酯 | 120-61-6 |
| 邻苯二甲酸二丁酯（DBP） | 84-74-2 |
| 双（2-乙基己基）邻苯二甲酸酯（DEHP） | 117-81-7 |
| 双（十二烷基）邻苯二甲酸酯 | 2432-90-8 |
| 硬脂酸 | 57-11-4 |
| 2-乙基己醇 | 104-76-7 |
| 二甲胺 | 506-59-2 |
| 二乙胺 | 109-89-7 |

| 化合物 | CAS # |
|----------------------------|-----------|
| 苯胺 | 62-53-3 |
| N-亚硝基二甲胺 | 62-75-9 |
| N-亚硝基二乙胺 | 55-18-5 |
| N-亚硝基吡咯烷 | 930-55-2 |
| 1,1,2,2-四氯乙烯 | 127-18-4 |
| 1,1,2,2-四氯乙烷 | 79-34-5 |
| 三苯基氧磷 | 791-28-6 |
| 抗氧化剂 1010 (Irganox 1010) | 6683-19-8 |
| 抗氧化剂 1076 (Irganox 1076) | 2082-79-3 |

5.4 浸出物研究

潜在的浸出物研究应在药品研发阶段的早期进行，是通过对弹性体材料的模拟提取试验获得的可提取物信息预测潜在的浸出物，为材料的筛选提供支持。正式的浸出物研究则应采用最终包装的药品进行，证明所用包装系统的密封件在拟定的接触方式及接触条件下，浸出物（包括种类和含量）不会改变药物的有效性和稳定性，且不会产生安全性方面的风险。

应至少采用三批药品进行浸出物研究。

5.4.1 试验条件

确定浸出物研究试验条件时，应充分考虑药品在生产、贮存、运输及使用过程中可能面临的最极端条件。如果药品存在多种包装规格，一般建议选择该药品上市包装中比表面积最大的密封件。在药品的加速和/或长期稳定性试验的条件

下进行浸出物研究。在对不同浓度的产品进行研究时，可采用矩阵法设计进行试验。进行迁移试验时应注意样品的放置方式，应使密封件尽可能与药品充分接触。

5.4.2 试验时间

可参考加速及长期稳定性试验的考察时间点设置。加速试验至少应包括 0 月、3 月和 6 月的时间点；长期试验应按照稳定性试验的时间点要求，在 6 个月以后继续累积数据直至货架期，以观察浸出物的变化趋势。

5.4.3 考察项目

首先应考虑由提取试验中获得的可提取物信息分析预测的可能潜在浸出物。由于提取试验中的提取溶媒和模拟药品与实际药品的性质仍存在一定的差异，因此在药品放置过程中，密封件中的成分可能会有进一步的降解或者与药品处方中的成分发生反应生成新的物质等，因此在浸出物研究中应增加对这些降解产物和新生成的物质进行考察。

5.4.4 检测方法与方法学验证

浸出物检测样本的制备以及检测方法的选择和使用，与可提取物检测基本一致；通常可以先考虑采用可提取物的测定方法进行浸出物研究，如果浸出物与可提取物的种类不一致，即浸出物超出了可提取物的范畴（首先使用全谱扫描方法进行初步筛选，确定是否有进一步降解物和新的物质产生），且可提取物的检测方法不能适用时，则应针对浸出物

的实际情况，在可提取物测定方法的基础上进行优化，并对优化后确定的方法进行全面的的方法学验证，包括准确度（回收率）、精密度（重复性、中间精密度）、专属性、检测限、定量限，线性和范围等；以确保所建方法可灵敏、准确、稳定地检出药品中的浸出物。

5.4.5 浸出物结果分析

对于检出的超过 AET 的浸出物应进行鉴定并评估其毒性；对单独某种浸出物采用每日摄入量 $1.5\mu\text{g}/\text{day}$ 的 SCT 值计算 AET 估值。AET 估值和终值的转换应考虑所用的分析技术及浸出物的响应因子；在浸出物结构完全未知的情况下，建议不确定度采用 50%；如果浸出物的结构类型已知，但结构尚不能完全表征时，可用类似结构的已知化合物的响应因子，计算 AET 终值。

结合药品的临床每日最大使用剂量进行毒理学评估，以确定浸出物水平是否超出人体每日允许暴露量（PDE）。

5.5 吸附研究

吸附研究是对药物活性成分或功能性辅料是否会被吸附或迁移至密封件中，进而导致的药品质量和疗效改变所进行的研究。

吸附研究通常也是与药物稳定性试验同时进行；样品的放置要求与迁移试验相同。

通常可选择加速及长期稳定性试验的考察时间点，主要

对药品活性成分的含量以及功能性辅料的含量进行检测，考察含量的变化趋势。必要时应进行平行对照，以扣除药品本身降解的影响。

6. 试验结果分析与安全性评估

6.1 密封件的安全性评估

6.1.1 密封件加工所用的基体材料及加工助剂应符合相关法规要求。

6.1.2 密封件中应关注亚硝酸胺及类似结构化合物的检出。亚硝酸胺、亚硝基类物质在现有分析技术条件下应不得检出（欧盟指令-93/11/EEC 为亚硝酸胺浸出不得过 0.01mg/kg 弹性体，亚硝基类物质浸出不得过 0.1mg/kg 弹性体）。

6.1.3 密封件中应关注多环芳烃类（PAHs 或 PNAs）物质的检出。

6.1.4 密封件中应关注邻苯二甲酸酯类物质的检出。

6.1.5 密封件中应关注毒性较大的元素或离子的检出。

6.1.6 密封件配方中慎用附件中的化学物质，如巯基苯并噻唑类物质等。

6.1.7 必要时密封件可参照 USP 通则<87>/<88>，或参考 ISO 10993 进行体内外生物反应性测试。

6.2 试验结果的评价

6.2.1 PDE 法

根据制剂的临床使用情况（每日最大使用剂量），由浸

出物浓度计算出人每日最大摄入的浸出物量，并与该浸出物人每日允许暴露量（PDE）进行比较，得出该浸出物水平是否符合安全性要求、该密封件是否与药品具有相容性的结论。

人每日允许暴露量：1）由文献、毒性数据库获得浸出物的PDE；2）通过进行相应的安全性试验获得浸出物的PDE（具体的计算方法可参考ICH Q3C、Q3D，并与毒理学专家共同商定）。

毒性数据可从结构活性数据库，如DEREK，ToxTree，LeadScope，CCRIS，HSDB，TOXNET，RTECS，TOXLINE CORE，TOXLINE SPECIAL，TOXBIO和TOXCAS，以及互联网等毒理学参考文献中获得。

6.2.2 SCT 或 QT 法

由文献、毒性数据库无法获得浸出物的PDE，且又未进行相关的毒性试验时，可采用安全性阈值（Safety Concern Threshold，SCT）进行评估（不同给药途径的SCT不同）。

对于无文献或无安全性数据的浸出物，当每日摄入量小于SCT时，即使该浸出物具有致癌性，其对安全性的影响也可以忽略不计。无需鉴定SCT以下的浸出物及进行其他研究。对大于SCT的浸出物需进行鉴定。

对不含警示结构的非致癌毒性的浸出物，如每日最大摄入量小于界定阈值（Qualification Threshold，QT）时，也无需

进行安全性评估。

美国产品质量研究所 (Product Quality Research Institute, PQRI) 推荐吸入制剂的 SCT 为 $0.15\mu\text{g}/\text{日}$, QT 值为 $5\mu\text{g}/\text{日}$ 。 ICH M7 (Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk) , DNA 诱变杂质的 TTC 为 $1.5\mu\text{g}/\text{日}$; 与 PQRI 推荐的注射剂和眼用制剂的 SCT 相同。

对于毒性特别强的物质 , 如 , N- 亚硝胺类 (N-nitrosamine) 、多环芳烃 (PAHs 或 PNAs) 或 2-巯基苯并噻唑 (2-mercaptobenzothiozole) 等 , 不可采用以上两种评估方法 , 需根据具体情况制定更低的可接受限度。

6.3 分析评价阈值 (Analytical Evaluation Threshold, AET)

基于安全性阈值 (SCT) , 以及药物制剂的规格、每日最大临床使用剂量等因素 , 将 SCT 转化为分析评价阈值 (AET) ; 然后结合提取试验中与提取溶媒直接接触的密封件表面积/重量以及提取溶媒的用量 , 计算提取试验的 AET 估计值 ; 或者结合制剂生产、运输、贮藏和使用过程中与药液直接接触部分的密封件表面积/重量以及药液体积 , 计算浸出物研究的 AET 估计值 ; 最后 , 根据分析方法的不确定度等 , 计算 AET 最终值。不确定度通常取 50% AET 估计值或者与标准品比较的响应因子法 , 二者取较大值。对于 GC/MS

法，一般可采用 AET 估计值的 1/2 作为 AET 最终值。可提取物和浸出物在测试样本中多为痕量水平，分析方法的灵敏度必须满足 AET 最终值浓度水平的测定需要。

对于浓度水平达到或超过 AET 值的可提取物和/或浸出物，需要对其进行鉴定及安全性评估。

对于吸入制剂，将 SCT 转换为 AET 的通用公式如下：

$$\text{AET} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{容器}} \right) = \left(\frac{0.15\mu\text{g}/\text{天}}{\text{给药剂量}/\text{天}} \right) \times \left(\frac{\text{标示剂量}}{\text{容器}} \right)$$

对于液体制剂，公式为：

$$\text{AET} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) = \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{容器}} \right) \div \left(\frac{\text{mL}}{\text{容器}} \right)$$

对于固体制剂，公式为：

$$\text{AET} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{g}} \right) = \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{容器}} \right) \div \left(\frac{\text{g}}{\text{容器}} \right)$$

例如：某标示量为 200 喷的气雾剂，每日推荐使用剂量为 12 喷，橡胶垫片的重量为 200mg。橡胶垫片的 AET 估计值为 $0.15 (\mu\text{g}/\text{日}) \div 12 (\text{喷}/\text{天}) \times 200 (\text{喷}/\text{瓶}) \div 0.2 (\text{g}/\text{瓶}) = 12.5\mu\text{g}/\text{g}$ 。按照 GC/MS 法，不确定度为 1/2，如果采用 100ml 溶剂提取 50 个垫片（10g），最终折算出的提取液中 AET 最终值为 $0.625\mu\text{g}/\text{ml}$ 。即，对于提取液中小于 $0.625\mu\text{g}/\text{ml}$ 的组分，无需进行鉴定及其他研究。

6.4 可提取物研究结果评价

6.4.1 对于不超过 AET 的可提取物，可认为该可提取物导致的安全性风险小，在后续的浸出物研究试验中可省略对

该可提取物的研究。

6.4.2 对于高于 AET 的可提取物，需进行鉴别或结构确认以及半定量分析，进行初步毒理学评估以判断该物质是否对人体有害。若该可提取物对人体无特殊安全性风险或未表现出结构活性关系（SAR）的风险，按每日临床使用最大剂量折算的可提取物量低于 QT 值，则在后续的浸出物研究试验中可省略对该可提取物的研究，若该可提取物对人体有特殊的安全性风险或具有结构活性关系（SAR）的相关风险，则需在后续的迁移试验中进行该可提取物的研究。

但是，上述评估应基于良好设计的提取试验获得的可提取物结果，即可提取物能反映浸出物的情况；否则仍应在后续的迁移试验中进行相应可提取物的研究。

6.5 浸出物研究结果评价

如果浸出物含量低于人每日允许暴露量（PDE）或 SCT 时，可认为浸出物的水平对人体产生的风险是可以接受的。

如果浸出物的含量高于 PDE，则认为浸出物的水平所产生的风险是不可以接受的。在这种情况下，如确认高于 PDE 的浸出物源于密封件，则建议更换密封件（相同材质密封件的不同供应商或不同材质的密封件），若无可更换（经研究后已无其他更好的选择）则应进行风险与获益分析权衡利弊，确保风险可控。如果浸出物的含量高于 SCT，需对化合物进行鉴定，并明确是否存在警示结构。如存在警示结构，

建议进行该浸出物的细菌回复突变（Ames）试验；如其 Ames 试验结果为阳性，则建议更换密封件；如不存在警示结构，则该浸出物的含量不得超过 QT 值，否则应进行毒理学评估。

6.6 吸附研究结果评价

如果吸附试验结果显示密封件对药品活性成分或功能性辅料存在较强的吸附，并对药品的质量及疗效产生显著影响时，建议采用适宜的方法消除这种影响；例如：更换弹性体品种或采用覆膜胶塞等。

7. 名词解释

弹性体：是指在弱应力下形变显著，应力松弛后能迅速恢复到接近原有状态和尺寸的高分子材料。本文中的弹性体包括合成橡胶和热塑性弹性体。

弹性体密封件：是指用于包装药品且直接接触药品的橡胶密封件、热塑性弹性体密封件的总和。包括但不限于：注射液用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶塞、注射用无菌粉末用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶塞、注射用冷冻干燥用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶塞、预灌封注射器用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶塞和针头护帽、笔式注射器用卤化（氯化/溴化）丁基橡胶塞、吸入制剂用密封件、其他液体制剂用密封件等。

热塑性弹性体：是指在高温下能塑化成型，在常温下又能显示橡胶弹性的一种材料。这类材料兼有热塑性塑料的加

工成型的特征和硫化橡胶的橡胶弹性性能。

丁基橡胶：是由异丁烯和少量异戊二烯单体聚合而成的高饱和度橡胶；其具有较好的化学稳定性和热稳定性，以及较好的气密性和水密性。

卤化丁基橡胶：包括氯化丁基橡胶和溴化丁基橡胶，是丁基橡胶与氯或溴反应的改性产物。卤化丁基橡胶具有丁基橡胶的全部特性，改性后改善了加工性能。

聚异戊二烯橡胶：是以异戊二烯单体聚合而成的高顺式-1,4-聚异戊二烯橡胶。由于与天然橡胶化学结构类似，也称为合成天然橡胶。因不含天然橡胶中常有的异蛋白等物质，在医用领域成为天然橡胶的替代品。

三元乙丙橡胶：是指乙烯、丙烯和非共轭二烯烃的三元共聚物。三元乙丙橡胶的主要聚合物链是完全饱和的，这一特性使得其可以抵抗热、光、氧气，尤其是臭氧。三元乙丙橡胶本身无极性，对极性溶液和化学物质具有较好的抵抗性，吸水率低，有良好绝缘特性。

硅橡胶：是指主链由硅和氧原子交替构成，硅原子上通常连有两个有机基团的橡胶。硅橡胶主要由含甲基和少量乙烯基的硅氧链节组成，其耐低温性能良好，具生理惰性。医用密封件通常使用热硫化型硅橡胶。

二甲基硅油：为二甲基硅氧烷的线性聚合物，是由二氯二甲基硅烷与少量一氯三甲基硅烷经水解、缩聚而得，因聚

合度不同而有不同的黏度。二甲基硅油具有生理惰性、疏水性、化学稳定性、电绝缘性和耐候性。

覆膜胶塞：为改善胶塞与药品的相容性，在胶塞硫化成型时在与药品的接触部位通过热压交联方式黏合上（非黏合剂黏合）一层具有良好阻隔效果的高分子材料阻隔层，从而减少胶塞内部的物质向制剂中迁移。根据膜层材料成分的不同，可分为聚四氟乙烯（Polytetrafluoroethylene, PTFE）覆膜胶塞、四氟乙烯-六氟丙烯共聚物（Fluorinated ethylene propylene, FEP）覆膜胶塞、乙烯-四氟乙烯共聚物（Ethylene-tetra-fluoro-ethylene, ETFE）覆膜胶塞、聚对苯二甲酸乙二醇酯（Polyethylene terephthalate, PET）覆膜胶塞。

镀膜胶塞：为改善胶塞与药品的相容性，在成品胶塞的关键部位聚合一层具有良好阻隔效果的高分子材料膜，从而减少胶塞内部的物质向制剂中迁移。该材料为聚对二甲苯（Parylene），是一种完全线性的高度结晶结构的高分子聚合物。采用真空气相沉积工艺，由对二甲苯双聚体高温裂解成活性小分子在基材表面“生长”出完全敷形的聚合物薄膜涂层，其能涂敷到各种形状的表面，包括尖锐的棱边，裂缝里和内表面。

涂膜胶塞：为改善胶塞与药品的相容性，在成品胶塞的关键部位通过喷涂、刷涂、浸涂等方式涂覆一层具有良好阻隔效果的高分子材料，从而减少胶塞内部的物质向制剂中迁

移。涂覆的高分子材料可以是硅氧烷类、氟树脂类、聚酯类、偏二氯乙烯类等。

分析评价阈值 (Analytical Evaluation Threshold, AET)：其含义是在这个阈值以上的可提取物和 (或) 浸出物均应定性及定量，并报告同时进行潜在的毒性评估。

AET 估值：可由 SCT 估算；先将 SCT ($\mu\text{g}/\text{日}$) 转换为产品单位剂量中的量，例如， $\mu\text{g}/\text{罐}$ 、 $\mu\text{g}/\text{剂}$ 、 $\mu\text{g}/\text{粒}$ ；再根据产品中各组件的质量和数量将这个值转换为每克组件中的量，例如， $\mu\text{g}/\text{g}$ ，即产品中的量与组件质量的比值；此结果就是 AET 估值。分析方法的灵敏度 (定量限 LOQ) 要求 AET 估值可被定量测定。

AET 终值：应对用于确认可提取物与浸出物谱的分析方法的不确定性进行估计。估计不确定性的一种方法是建立一个通过可靠的标准品 (可获得的) 得到的可提取物响应因子 (RF) 的数据库。对方法的不确定性进行的评估用于由 AET 估值计算出 AET 终值。该计算过程允许分析学家修订原始的 AET 估值；如有必要，也可对未经评估的可提取物与浸出物进行鉴定。

安全性阈值 (Safety Concern Threshold, SCT)：其含义是只要低于这个阈值，浸出物无论是否具有致癌性，均可忽略其安全性风险。SCT 是绝对暴露量，每日的总摄入量；进行相容性研究时将其转化为特定药品中单个浸出物的浓度限

值。

界定阈值 (Qualification Threshold , QT) : 其含义是在这个阈值下如果浸出物是非致癌性物质 , 则无需进行安全性界定 (毒理学评估) , 除非浸出物存在结构活性风险。

8. 附件

密封件慎用的添加剂品种

| 商品名称 | 化学名称或可能含有的物质 | CAS # | 可能产生的危险物质 | 备注 |
|--------------------|------------------|-----------|--------------|----|
| 硫化剂及硫化促进剂 | | | | |
| Diak 1# | 六亚甲基二胺氨基甲酸盐 | 143-06-6 | 有毒 | |
| 促进剂 M (2-MBT) | 2-巯基苯并噻唑 | 149-30-4 | 亚硝酸 | |
| 促进剂 DM | 2,2'-二硫代二苯并噻唑 | 120-78-5 | 分解成 2-巯基苯并噻唑 | |
| 硫化剂 HVA-2 | N,N-间苯撑双马来酰亚胺 | 3006-93-7 | 有致癌性 | |
| 促进剂 BZ | 二正丁基二硫代氨基甲酸 锌 | 136-23-2 | 亚硝酸类化合物 | |
| 促进剂 EZ | 二乙基二硫代氨基甲酸锌 | 136-94-7 | 亚硝酸类化合物 | |
| 促进剂 PZ | 二甲基二硫代氨基甲酸锌 | 137-30-4 | 亚硝酸类化合物 | |
| 促进剂 DTDM | 4,4' -二硫代二吗啉 | 103-34-4 | 有毒 | |
| 促进剂 TT | 二硫代四甲基秋兰姆 | 137-26-8 | 易喷出、挥发性亚硝酸 | |
| 其他 | | | | |
| 炉法炭黑 | C | 1333-86-4 | 含多环芳烃类物质 | |

9. 参考资料

1) 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)

2) 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则 (试行) (国家食品药品监督管理总局通告2015年第40号)

3) 《中华人民共和国药典》2015 年版 通则 9621、9622

4) YBB00142002-2015 药品包装材料与药物相容性试验指导原则

5) ICH M7 (R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.

6) ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities.

7) EMEA Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials. (2005)

8) European Pharmacopoeia (Ph.Eur) Chapter 3 “Materials and Containers”.

9) United States Pharmacopeia (USP) Chapter 87, 88, 381, 1381, 1663, 1664.

10) Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products, PQRI

Leachables and Extractables Working Group. (2006)

11) Comprehensive Determination of Extractables from Five Different Brands of Stoppers Used for Injectable Products. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2009, 63 527-536.

12) Experimental Protocol for Qualitative Controlled Extraction Studies on Material Test Articles Representative of Prefilled Syringe (PFS) and Small Volume Parenteral (SVP) Container Closure Systems. PQRI Parenteral and Ophthalmic Drug Products Leachables and Extractables Working Group. (2011)

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.

15) Extractables Characterization for Five Materials of

Construction Representative of Packaging Systems Used for Parenteral and Ophthalmic Drug Products. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2013, 67 448-511.

16) Simulated Leaching (Migration) Study for a Model Container-closure System Applicable to Parenteral and Ophthalmic Drug Products (PODPs) . PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2016, 70 1-46.

17) Jenke, D. Compatibility of Pharmaceutical Products and Contact Materials. Safety Considerations Associated with Extractables and Leachables. Hoboken, NJ. John Wiley & Sons. 2009.

18) Ball, Douglas J., Norwood, Daniel L., Stults, Cheryl L.M., Nagao, Lee M., ed.

Leachables and Extractables Handbook: Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices Applied to Inhalation Drug Products. Hoboken, NJ. John Wiley & Sons. 2012.