

中国医药包装协会

药包协字【2017】第001号

关于转发征求《化学药品与弹性体密封件相容性研究 技术指导原则》意见的通知

各会员单位：

为指导、规范化学药品与弹性体密封件相容性研究，由中国医药包装协会参与，药品审评中心组织起草的《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（征求意见稿）》于2016年12月30日起向社会公开征求意见。

请各有关会员单位尽快组织学习和研讨，汇总意见和建议，并及时反馈给我们，征求意见截止时间：自公布之日起2个月。

协会秘书处联系方式：

联系人：李拓 010-62267180；180 0110 9185；

Email: lituo@cnppa.org

药品审评中心联系方式：

联系人：霍秀敏 蒋煜

Email: huoxm@cde.org.cn；jiangy@cde.org.cn；

感谢您的参与和大力支持！（具体内容您可登录协会网站
www.cnppa.org 首页【政策法规】栏查阅相关内容的更新。

附件： 《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（征
求意见稿）》



附件：

**化学药品与弹性体密封件
相容性研究技术指导原则
(征求意见稿)**

2016年12月

化学药品与弹性体密封件相容性

研究技术指导原则

1、概述

本指导原则所述的弹性体密封件是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）密封件的总和（以下简称密封件）。作为包装组件，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国家食品药品监督管理局发布的《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）》和《化学药品注射剂与玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》的思路，借鉴了欧盟 EMA、美国 FDA、美国药典（USP）通则 381/1663/1664 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。药品生产企业应根据药品的剂型、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进行相应的相容性研究。

本指导原则在附件 1 中列出了部分密封件配方中常用的弹性体及添加剂品种清单，在附件 2 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，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

橡胶是一类线型柔性高分子聚合物；其分子链柔性好，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。按其来源橡胶可分为天然橡胶和合成橡胶两大类，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按照聚合反应所用的单体的不同，可以分为：聚异戊二烯橡胶、丁基橡胶、卤化丁基橡胶、硅橡胶、乙丙橡胶类；按照橡胶组件的结构和加工工艺，可分为：涂层密封件、非涂层密封件；涂层密封件包括覆膜、涂膜和镀膜等。

2.1.2 热塑性弹性体密封件

热塑性弹性体是由结成疏松化学交联网络的大分子组成；在特定温度下，其材料的软硬程度和形变难易取决于其物理内聚力。大多数普通热塑性弹性体材料在常温下柔软而易于变形，所以其又被称为类橡胶材料。

热塑性弹性体是具有类似于弹性体材料特性的热塑性塑料，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，这种特性取决于材料特定的分子结构。热塑性弹性体与弹性体的主要差别在于前者加热时可以熔融，即能够可逆地改变其力学状态，从而使一些在传统弹性体材料加工过程中不能使用的加工工艺可以在热塑性弹性体加工中得到应用。

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（Styrenic block copolymers, SBCs）、聚氨酯类（Thermoplastic polyurethanes, TPU）、聚酯类（Thermoplastic polyethylene elastomer, TPEE）、聚酰胺类（Thermoplastic Polyamide elastomer, TPAE）和聚烯烃类（Thermoplastic polyolefin, TPO）等。

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、液体制剂用密封件，其他密封件等。

注射剂用密封件有：注射液用卤化丁基橡胶塞，注射用无菌粉末卤化丁基橡胶塞，注射用冷冻干燥用卤化丁基橡胶塞，药用合成聚异戊二烯片，预灌封注射器组合件中的橡胶活塞，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。

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）。

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，橡胶生产企业是根据成品的性能要求，考虑加工工艺和成本等因素，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 橡胶的配合体系

一个完整的橡胶配合体系包括生胶体系、硫化体系、填充增强体系、软化增塑体系和防护体系，有时还包括其他配合体系。

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弹性体。如，异戊橡胶，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。目前使用的硫化剂有硫磺、含硫化合物、过氧化物、醌类化合物、胺类化合物、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。常用的促进剂按其化学结构分为噻唑类、秋兰姆类、亚磺酰胺类、胍类、二硫代氨基甲酸盐类、醛胺类、黄原酸盐类和硫脲类。

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，常用的有氧化锌等。

3) 填充增强体系：包括增强剂和填充剂，它们可以提高橡胶的力学性能，改善加工工艺性能，降低成本。增强剂是指可提高橡胶物理机械性能的物质，橡胶工业常用的增强剂主要有炭黑、白炭黑（二氧化硅）和其他矿物填料。填充剂是指在胶料中主要起增加容积作用的物质，橡胶制品中常用的填充剂主要有碳酸钙、陶土（二氧化硅、三氧化二铝、三氧化二铁、氧化钙、氧化镁等）、高岭土（水合硅酸铝）、滑石粉（碳酸镁）等。

4) 软化增塑体系：是一类分子量较低的化合物，其能够降低橡胶制品的硬度

和混炼胶的粘度，改善加工工艺性能。增塑剂按其来源不同可分为石油系增塑剂、煤焦油系增塑剂、松油系增塑剂、脂肪系增塑剂和合成系增塑剂。

5) 防护体系：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。根据其作用可分为抗氧化剂、抗臭氧剂、有害金属离子作用抑制剂、抗疲劳老化防紫外线辐射防老化剂。主要有胺类和酚类等防老剂。

6) 其他配合体系：主要是指一些特殊的配合体系，如阻燃、导电、磁性、着色（氧化铁、钛白粉、天然气炭黑）、发泡、香味等配合体系。

2.2.1.2 橡胶的加工工艺

橡胶制品的制备过程一般包括塑炼、混炼、压延、压出、成型、硫化等加工工艺。

1) 塑炼：是指使生胶由弹性状态转变为具有可塑性状态的工艺过程。

2) 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过程。

3) 压延：是指利用压延机辊筒之间的挤压力作用，使物料发生塑性流动变形，最终制成具有一定断面尺寸规格和规定断面几何形状的片状材料或薄膜状材料；或者将聚合物材料覆盖并附着于纺织物表面，制成具有一定断面厚度和断面几何形状要求的复合材料。

4) 压出：是指胶料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。

5) 成型：是指把构成制品的各部件，通过粘贴、压合等方法组合成具有一定形状的整体过程。

6) 硫化：是指胶料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变为高弹性的或硬质的交联橡胶，从而获得更完善的物理机械性能和化学性能，提高和拓宽了橡胶材料的使用价值和应用范围。硫化方法主要有冷硫化、室温硫化和热硫化。

2.2.1.3 典型密封件-橡胶塞的制造过程

1) 原材料配合工序：按照生产配方，对各种物料进行称量；

2) 混炼工序：将称量好的橡胶和各种助剂在密闭式炼胶机或开放式炼胶机中混合均匀，然后根据工艺要求，将混炼好的胶料压成合适的胶片；

3) 硫化工序：是密封件的成型工序；将混炼胶放入硫化模具中，经过高温高压和一定时间，橡胶发生化学交联反应而定型成为产品（为了便于密封件脱模，该

工序会使用乳化硅油做脱模剂)；

4) 冲切工序：将硫化成片的密封件用冲切设备冲成单只产品；

5) 清洗工序：使用纯化水或注射水对胶塞进行清洗、硅化，然后干燥（灭菌），清洗过程中会加入适量二甲基硅油（以下简称硅油）硅化，使胶塞滑爽、走机顺畅；

6) 包装工序：在 C+A 洁净区域，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 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压、挤出、吹塑、模压等加工工艺，无硫化工艺过程。热塑性弹性体的性能是由其结构决定的。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。由于热塑性弹性体使用的加工助剂和配合剂较少，其是一种相对洁净的高分子聚合物。

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：密度法、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、热源、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滑动性……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。

从配方组成和制造工艺可以看出密封件成份复杂多样，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至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及确认包装密封件时应以对药品的包装、储存、运输和使

用中起到保护药品质量、实现给药目的为原则。

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；且其产品质量符合国家 YBB 标准或其他等同标准。

药品生产企业在对医药用密封件产品的基本的质量要求进行选择和评价时，首先应了解其执行的质量标准（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，评估生产商使用的基体材料和配合剂的种类及添加量是否符合相关的法律法规，并通过审计要求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，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；研究常规的提取试验方法、制订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）或气相色谱-质谱（GC-MS）谱图进行密封件质量的定性、定量评估，并建立其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与理化性质，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，吸入制剂、注射剂与包装密封件发生相互作用的几率更高，风险更大；因此，对吸入制剂、注射剂，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密封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密封件发生相互作用的可能性

不同给药途径的剂型的风险分级	制剂与包装密封件发生相互作用的可能性		
	高	中	低
最高	吸入气雾剂和溶液， 注射液和注射用混悬液	无菌粉针剂及注射用分针 吸入粉雾剂	
高	眼用溶液和混悬液 鼻吸入气雾剂及喷雾剂 透皮软膏及贴剂		
低	局部用溶液和混悬液， 局部及舌下用气雾剂 口服溶液和混悬液	局部用粉剂 口服粉剂	片剂 胶囊等口服固体制剂

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
吸入气雾剂和溶液，鼻腔喷雾剂	乙丙橡胶密封件	
注射液，注射用混悬液	注射用卤化丁基橡胶塞，聚异戊二烯胶塞	
无菌粉末和注射用粉末	注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞	
局部用溶液和混悬液，局部用和口腔用气雾剂	三元乙丙橡胶密封件	
口服溶液和混悬液	卤化丁基橡胶密封件 硅橡胶密封件	

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是符合安全性要求的，还包括其与所包装药品具有相容性。相容性研究是证明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迁移进入药品，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，包括表面硅油等，迁移进入药品，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 As、Cd、Sb）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，会影响橡胶密封件的溶血性能，或导致细胞毒性超标等。

另，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份消失。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的吸附。

4.2 相容性研究的一般步骤

相容性研究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标准符合性，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。根据密封件的特点、药品的特点，确定试验样品的批次及数量；根据包装规格及每日最大使用剂量，通过化学计量学计算，制定提取试验样品的制备方法；根据密封件的配合及加工工艺，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，对于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、致癌性物质或其他的毒害物质，需慎重评价其风险的可控程度，并做出继续使用或更换密封件的决定。

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长期稳定性试验一同设计，检测稳定性试验相应时间点样品中的浸出物，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）、安全指数等。

6) 对药品与包装所用密封件的相容性进行评估；结合其它保护性、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 密封件配方关键性能表征：应视情况对密封件配方进行表征确认。

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 部分可提取物及分析方法的初步确定

根据配方和加工工艺，初步确定密封件可提取物的种类和检测方法，包括（但不限于）：硬脂酸和软脂酸（GC-MS）、正己烷（GC）、酚类抗氧化剂（BHT, Irganox1010; HPLC）、卤代低聚物（GC）、金属离子（Mg, Ca, Zn, Si, Ti, Al; ICP-OES）、硫、氯化物和溴化物（IC法）、亚硝胺及亚硝胺类化合物（GC-NPD, GC-MS）、2-巯基苯并噻唑（MBT）、多环芳香烃（GC-MS）等。可能用到的检测方法有，气相色谱-质谱联用法（GC-MS）、高效液相色谱法（HPLC）、气相色谱法（GC-FID、GC-NPD）、离子色谱法（IC）、电感耦合等离子体发射光谱法（ICP-OES）、原子吸收光谱法（AAS）等。

5.4 可提取物研究

可提取物研究包括材料提取试验和包装容器系统模拟提取试验。材料提取试验的关注点是材料本身具有的无机或有机可提取物，包括密封件配方组成成份及加工工艺过程中添加的物质等。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，采用提高灭菌温度、延长灭菌时间提取；对吸入制剂，采用高于加速试验条件放置一段时间提取等。

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，对密封件材料进行的提取试验研究；目的是通过良好设计的提取试验，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，提示预测潜在的目标浸出物，并依据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。

5.4.1 提取介质

材料提取试验提取介质的选择要充分考虑密封件配方成份的特点；包装容器系统提取试验的提取介质的选择要充分考虑药品的处方组成成份的特点。

提取介质首选药品溶液或复溶后的药品溶液。有些药品的处方成份比较复杂（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聚合；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份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 值及缓冲溶液、增溶剂、电解质（离子强度）等；研究者应根据药品的特性进行选择或者做适当调整，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（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 (仅适用于气雾剂或特定用途)。

5.4.2 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 (材料的表面积 (或重量) 与溶剂的体积比) 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到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; 在密封容器中采用加速提取的方式效果较好; 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。

5.4.3 检测方法及方法学验证

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的检测样本。

常用检测样本的制备方法: 1、直接测定: 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, 无需富集前处理; 2、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破坏的情况发生; 3、液相/固相萃取: 对于提取液或模拟提取液的浓度较低, 采用的分析方法的灵敏度达不到检测要求时, 可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, 并采用加内标的方法, 确保待测物能有效富集。

检测方法

无机物检测: 主要用水溶性样品, 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), 原子分光光度法 (AAS) 等;

有机物检测：有机介质样品或水性介质样品；主要方法有：HPLC-DAD、高效液相色谱-质谱法（HPLC-MS）、离子色谱法（IC）、气相色谱-氢火焰离子化检测器（GC-FID）、GC-MS 和傅里叶变换红外光谱法（FTIR-ART）等。

方法学验证

可以用定量或半定量的方法。

已知可提取物用定量方法；未知物可提取物可以用半定量的方法。

定量方法的方法学验证

选择已知物对照品，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。

半定量方法的方法学验证

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（检出限），选择合适的内标建立半定量分析方法。

分析方法的选择和使用

应根据待测物的性质和测试目的选择适宜的分析方法。对于有机物，一般采用色谱方法，如采用气相色谱-氢火焰离子化检测器/质谱检测器并联法（GC-FID/MS）测定半挥发性和挥发性的物质；采用高效液相色谱-二极管阵列检测器/质谱检测器串联法（HPLC-DAD/MS）测定不挥发的物质。对于元素的测定，一般采用电感耦合等离子体-质谱法或原子发射光谱法（ICP-MS/ICP-OES）。对于需要特别加以关注的物质，如多环芳香烃类、亚硝胺类、邻苯二甲酸酯类和巯基苯并噻唑，应开发高灵敏度的检测方法对密封件中的可能残留进行考察。

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（检出限）。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的效率等。

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，定量常采用通用型检测器，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它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。

5.4.4 可提取物分析

由于可提取物的检测常为半定量的方法，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，鉴定方法可以使用质谱图的特征离子峰等，被鉴定的可提取物可分为 3 类：a. 确定的：明确的质谱碎片峰，分子量（或元素组成），与标准品具有相同的光谱图和保留时间；b. 暂定的：只能获得一部分信息，碎片离子，部分基团；c. 未知的：信息不足。

5.4.5 密封件材料相关的常见的可提取物

化合物	CAS 登录号
茈	129-00-0
2-巯基苯并噻唑	149-30-4
四甲基秋兰姆二硫化物	137-26-8
二丁基羟基甲苯（BHT）	128-37-0
二苯胺	122-37-4
双（2-乙基己基）邻苯二甲酸酯	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

5.5 浸出物研究

浸出物研究应在药品的研发阶段进行，并证明所用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。

应至少选用三批药品，一批密封件进行浸出物研究。

5.5.1 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。在药品的加速稳定性试验以及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。

5.5.2 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，并观察浸出物的变化趋势。

5.5.3 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。

5.5.4 检测方法及方法学验证

检测样本的制备、检测方法、分析方法的选择和使用，与可提取物检测基本一致；通常可以采用可提取物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适用时，则应针对浸出物的实际情况建立新的分析测试方法，并对新建方法进行充分的方法学验证，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、稳定地检出药品中相关的浸出物。

5.5.5 浸出物分析

对于检出的超过 AET 的浸出物应进行鉴定，AET 的估值和终值计算应考虑制

剂的给药途径，并结合药品的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）。

5.6 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，进而导致的药物质量改变所进行的研究。

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（参考中国药典 2015 版通则 9001），考察含量的变化趋势。必要时应进行平行对照，扣除药品本身降解的影响。

6、试验结果分析与安全性评价

6.1 密封件安全性评估

6.1.1 密封件加工所用弹性体及助剂应符合相关法规要求。

6.1.2 密封件中应关注亚硝胺及类似结构化合物的检出。亚硝胺、亚硝基类物质在现有分析技术条件下应不得检出（欧盟指令为亚硝胺浸出不得过 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物质的检出。

6.1.4 密封件配方中慎用附件 2 中的化学物质，如巯基苯并噻唑类物质。

6.1.5 密封件中应关注邻苯二甲酸酯类物质的检出。

6.1.6 密封件可参照 USP 通则 V87/V88，或参考 ISO10993 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

根据制剂临床使用情况（每日最大用量），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（PDE）：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， 且又未进行相应的毒性试验时， 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。大于 SCT 的浸出物需进行鉴定。

当浸出物每日摄入量小于界定阈值 (Qualification Threshold, QT) 时， 可以忽略非致癌毒性， 对于不存在低剂量强效毒性 (如， 基因毒性或者呼吸道刺激性) 警示结构的浸出物， 无需对与化合物相关的风险进行评估。

美国产品质量研究学会 (Product Quality Research Institute, PQRI) 推荐吸入制剂的 SCT 为 0.15 μ g/日， QT 值为 5 μ g/天。对注射剂， 目前尚未有明确的 SCT 值和 QT 值， 暂时可参照 ICH M7 (Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk)， SCT 按 1.5 μ g/日。

对于毒性特别强的物质， 如， 亚硝胺类 (N-nitrosamine)、多环芳烃 (PAHs 或 PNAs) 或 2-巯基苯并噻唑 (2-mercaptobenzothiazole) 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)， 以及药物制剂规格、每日最大使用剂量等参数， 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， 计算最终 AET 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 作为最终 AET 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最终 AET 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。

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：

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

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 喷的喷雾剂，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最终 AET 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，无需进行鉴定以及其他研究。

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，在后续的浸出物试验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，按每日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，则需在后续的迁移试验中进行研究。

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，建议更换密封件，若无可更换应进行风险与获益权衡分析。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或功能性辅料存在较强的吸附，并对药品的质量产生显著影响，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：弹性体泛指在除去外力后能恢复原状的材料，然而具有弹性的材料并不一定是弹性体。弹性体只是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。橡胶和热塑性弹性体是弹性体的不同种类，二者存在本质的不同。

弹性体密封件：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：注射液用卤化丁基橡胶塞、注射用无菌粉末卤化丁基橡胶塞、注射用冷冻干燥用卤化丁基橡胶塞、预灌封注射器用卤化丁基橡胶塞和针头护帽、笔式注射器用卤化丁基橡胶塞、吸入剂用密封件、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。具有良好的化学稳定性和热稳定性，最突出的是气密性和水密性。它对空气的透过率仅为天然橡胶的 1/7，丁苯橡胶的 1/5，而对蒸汽的透过率则为天然橡胶的 1/200，丁苯橡胶的 1/140。是目前生产制作药物制剂用密封件的最佳材料，但加工性能不佳，应用受到限制。

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改性的产物。卤化丁基橡胶不仅具有丁基橡胶的全部优良特性，经过改性后又具有良好的加工性能，是目前国际上生产药物制剂用密封件的最佳材料。

聚异戊二烯橡胶：是以异戊二烯单体溶液聚合的高顺式-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。由于不含天然橡胶中常有的异蛋白等物质，在医用密封件方面成为天然橡胶的优良替代品。

乙丙橡胶：乙丙橡胶包括二元乙丙橡胶和三元乙丙橡胶，其中二元乙丙橡胶是指乙烯丙烯共聚物；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。

二烯烃具有特殊的结构，只有两键之一的才能共聚，不饱和的双键主要是作为交链处。另一个不饱和的不会成为聚合物主链，只会成为边侧链。乙丙橡胶的主要聚合物链是完全饱和的。这个特性使得乙丙橡胶可以抵抗热、光、氧气，尤其是臭氧。乙丙橡胶本质上是无极性的，对极性溶液和化学物质具有很好的抵抗性，吸水率低，具有良好的绝缘特性。

硅橡胶：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。普通的硅橡胶主要由含甲基和少量乙烯基的硅氧链节组成。硅橡胶耐低温性能良好，一般在-55℃下仍能工作。硅橡胶还具有生理惰性、不会导致凝血的突出特性，在医用领域应用广泛。在医用密封件方面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黏度。二甲基硅油无味无毒，具有生理惰性、良好的化学稳定性、电绝缘性和耐候性，粘度范围广，凝固点低，闪点高，疏水性能好，并具有很高的抗剪能力，可在 50~180℃ 温度内长期使用，广泛用作绝缘、润滑、防震、防尘油、介电液和热载体，以及用作消泡、脱膜、油漆和日用化妆品的添加剂等。

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物接触部位通过热压交联方式粘合上（非粘合剂粘合）粘上一层具有良好隔阻效果的高分子材料隔阻层，从而减少了胶塞内部物质向药物中迁移。根据膜层材料成分的不同，可分为聚四氟乙烯（Polytetrafluoroethylene, PTFE）、四氟乙烯-全氟丙烯共聚物（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，在成品胶塞关键部位聚合一层具有良好隔阻效果的高分子材料膜，从而减少了胶塞内部物质向药物中迁移。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。采用独特的真空气相沉积工艺制备，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，它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。这种室温沉积制备的 0.1-100 微米薄膜涂层，厚度均匀、致密无针孔、透明无应力、不含助剂、不损伤工件、有优异的电绝缘性和防护性，是当代最有效的隔阻防护材料。

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，从而减少了胶塞内部物质向药物中迁移。该类高分子材料可以是硅氧烷类、氟树脂类、聚酯类、偏二氯乙烯类等材料，并且必须保证在涂覆过程中不会引入有害物质，且涂层与胶塞本体的粘合度应保证涂层不易脱落。涂层厚度可以由生产企业根据研究数据确定。

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）浸出物均应定性定量，并报告进行潜在的毒性评估。

AET 估值：可由 SCT 估算；先将 SCT 由每日允许暴露量 ($\mu\text{g}/\text{d}$) 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）应要求 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。

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），除非浸出物存在警示性结构。

8、附件

附件 1：部分密封件配方中常用的弹性体和添加剂品种

物质名称或牌号	化学名称或化学结构式	CAS_NO	可能含有物质或可能产生的危险物质	备注
橡胶				
溴化丁基橡胶	含溴异丁烯和异戊二烯共聚物	68441-14-5	抗氧化剂 BHT (2,6-二叔丁基对甲酚) 抗氧化剂 1010 四[β-(3, 5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸]季戊四醇酯 3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸正十八碳醇酯 卤代低聚物 C13 ~ C21 稳定剂(环氧大豆油、硬脂酸钙)	
氯化丁基橡胶	含氯异丁烯和异戊二烯共聚物	68081-82-3		
聚异戊二烯橡胶	高顺式 1,4-异戊二烯聚合物	9003-31-0	抗氧化剂 1010, 抗氧化剂 1076 等	
阻隔层				
FEP 膜	四氟乙烯和六氟丙烯共聚物	25067-11-2		
ETFE 膜	乙烯-四氟乙烯共聚物	65324-12-1		
PET	聚对苯二甲酸乙二醇酯	25038-59-9		
PTFE 膜	聚四氟乙烯	9002-84-0		
Parylene 镀层	聚对二甲苯	1633-22-3		

聚二甲基硅氧烷	聚硅氧烷			
补强填充剂				
煅烧高岭土	$\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	1340-68-7	可能产生金属离子	
滑石粉	$3\text{MgO} \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	14807-96-6	石棉	
沉淀法白炭黑	$\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	10279-57-9		
轻质碳酸钙	CaCO_3	471-34-1	可能产生金属离子	
硫化剂				
硫磺	S	7704-34-9	游离的 S 离子	
酚醛树脂 SP1045	叔辛基苯酚甲醛树脂	9003-35-4	残留甲醛	
酚醛树脂 SP1055	溴甲基对叔辛基苯酚甲醛树脂	9003-35-4	残留甲醛	
Vultac 7#	烷基苯酚二硫化物	60303-68-6	活性硫	
硫化促进剂				
促进剂 TBzTD	二硫化四苄基秋兰姆	10591-85-2		

活化剂				
氧化锌	ZnO	1314-13-2		
氧化镁	MgO	1309-48-4		
硬脂酸	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	1957-11-4		
聚乙二醇 PEG4000	HO(CH ₂ CH ₂ O) _n H	25322-68-3		
加工助剂				
白油	C16~C31 正异构烷烃	8012-95-1	有残留和析出风险	
石蜡	固态高级烷烃混合物	8002-74-2	有残留和析出风险	
医用凡士林	固体石蜡烃+矿物润滑油	8009-03-8	有残留和析出风险	
聚异丁烯	(C ₄ H ₈) _n	115-11-7		
低分子量聚乙烯	(C ₂ H ₄) _n	9002-88-4	有残留和析出风险	
二甲基硅油	聚二甲基硅氧烷	63148-62-9	有残留风险	
着色剂				

天然气炭黑	C	1333-86-4		
钛白粉	TiO ₂	13463-67-7		
氧化铁	Fe ₂ O ₃	1332-37-2		

附件 2：密封件慎用的添加剂品种

物质名称	化学名称或可能含有的物质	CAS_NO	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-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 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 TRA	六硫化（四硫化）双五甲撑秋兰姆	120-54-7	亚硝酸类化合物	

促进剂 TT	二硫代四甲基秋兰姆	137-26-8	易喷出、挥发性亚硝胺	
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）
- (2) 化学药品注射剂与玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）
- (3) 化学品的注册、评估、授权和限制
- (4) 直接接触药品的塑料包装材料的指导原则
- (5) 人用药品和生物制品包装用容器密封系统指导原则
- (6) YBB00142002-2015 药品包装材料与药物相容性试验指导原则
- (7) 美国药典<381>、<1663>、<1664>
- (8) 中国药典 2015
- (9) 产品质量研究协会（PQRI）关于 5 种常用于非肠道和眼用药物中的弹性体中的可提取物研究
- (10) Leachables and Extractables Handbook
- (11) ICH M7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk