

国家药品监督管理局 直接接触药品包装材料和容器标准 (试行)

YBB00142002

药品包装材料与药物相容性试验指导原则

Yaopinbaozhuangcailiao yu yaowu xiangrongxingshiyan zhidao yuanze

Guidelines of evaluating compatibility

between pharmaceutical packaging and pharmaceuticals

药品包装材料与药物相容性试验是指为考察药品包装材料与药物之间是否发生迁移或吸附等现象，进而影响药物质量而进行的一种试验。由于包装材料众多、包装容器的各异及被包装制剂的不同，为方便、有效地进行本试验，特制定本指导原则。

一、相容性试验测试方法的建立

在考察药品包装材料时，应选用三批包装材料制成的容器对拟包装的一批药品进行相容性试验；考察药品时，应选用三批药物用拟上市包装的一批材料或容器包装后进行相容性试验。当进行药品包装材料与药物的相容性试验时，可参照药物及该包装材料或容器的质量标准，建立测试方法。必要时，进行方法学的研究。

二、相容性试验的条件

1、光照试验 采用避光或遮光包装材料或容器包装的药品，应进行强光照射试验。将供试品置于装有日光灯的光照箱或其它适宜的光照装置内，放置 10 天，照照射试验。

将供试品置于装有日光灯的光照箱或其它适宜的光照装置内，放置 10 天，照度条件为：4500lx±500lx，于第 5 天和第 10 天取样，按重点考察项目，进行检测。

2、加速试验 将供试品置于温度 _____、相对湿度为 90%±10%或 20%±5%的恒温恒湿箱内，放置 6 个月，分别于 0、1、2、3、6 月取出，进行检测。对温度敏感的药物，可在 25 _____、相对湿度为 60%±10%条件下，放置 6 个月后，进行检测。用以预测包装对药物保护性的有效性，推测药物的有效期。

3、长期试验 将供试品置于温度_____、相对湿度为 $60\% \pm 10\%$ 的恒温恒湿箱内，放置 12 个月，分别于 0、3、6、9、12 月取出，进行检测。12 个月以后，仍需按有关规定继续考察，分别于 18、24、36 月取出，进行检测，以确定包装对药物有效期的影响。对温度敏感的药物，可在_____条件下放置。

4、特别要求 将供试品置于温度_____、相对湿度为 $20\% \pm 5\%$ 或温度_____、相对湿度 $90\% \pm 10\%$ 的条件下，放置 1、2、3、6 个月。本试验主要对象为塑料容器包装的眼药水、注射剂、混悬液等液体制剂及铝塑泡罩包装的固体制剂等，以考察水分是否会逸出或渗入包装容器。

5、过程要求 在整个试验过程中，药物与药品包装容器应充分接触，并模拟实际使用状况。如考察注射剂、软膏剂、口服溶液剂时，包装容器应倒置、侧放；多剂量包装应进行多次开启。

6、必要时 应考察使用过程的相容性。

三、包装材料与药物相容性的重点考察项目

1、包装材料重点考察项目：

取经过上述试验条件放置后的装有药物的三批包装材料或容器，弃去药物，测试包装材料或容器中是否有药物溶入、添加剂释出及包装材料是否变形、失去光泽等。

(1)玻璃 玻璃容器常用于注射剂、片剂、口服溶液剂等剂型包装。玻璃按材质可分为 3.3 硼硅酸、中性、钠钙玻璃。不同成分的材质其性能有较大差别，应重点考察玻璃中碱性离子的释放对药液 PH 的影响；有害金属元素的释放；不同温度(尤其冷冻干燥时)、不同酸碱条件下玻璃的脱片；含有着色剂的避光玻璃被某些波长的光线透过，使药物分解；玻璃对药物的吸附以及玻璃容器的针孔、瓶口歪斜等问题。

(2)金属 常用于软膏剂、气雾剂、片剂等的包装。应重点考察药物对金属的腐蚀；金属离子对药物稳定性的影响；金属上保护膜试验前后的完整性等。

(3)塑料 塑料常用于片剂、胶囊剂、注射剂、滴眼剂等剂型的包装。按材质可分为高、低密度聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚氯乙烯等。应重点考察水蒸气、氧气的渗入；水分、挥发性药物的透出；酯溶性药物、抑菌剂向塑料的转移；塑料对药

物的吸附；溶剂与塑料的作用；塑料中添加剂、加工时分解产物对药物的影响；以及微粒、密封性等问题。

(4)橡胶 通常作为容器的塞、垫圈。按材质可分为异戊二烯、卤代丁基橡胶。鉴于橡胶配方的复杂性，应重点考察其中各种添加物的溶出对药物的作用；橡胶对药物的吸附以及填充材料在溶液中的脱落。在进行注射剂、粉针、口服溶液剂等试验时，瓶子应倒置、侧放，使药液能充分与橡胶塞接触。

2、原料药及药物制剂相容性重点考察项目(见附表)

取经过上述试验条件放置后带包装容器的三批药物，取出药物，按附表项目考察药物的相容性，并观察包装容器。

附表 原料药及药物制剂相容性重点考察项目

剂型	相容性重点考察项目
原料药	性状、熔点、含量、有关物质、水分
片剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度、脆碎度、水分、颜色
胶囊剂	外观、内容物色泽、含量、有关物质、崩解时限或溶出度、水分(含囊材)、粘连
注射剂	外观色泽、含量、PH 值、澄明度、有关物质、不溶性微粒、紫外吸收、胶塞的外观
栓剂	性状、含量、融变时限、有关物质、包装物内表面性状
软膏剂	性状、结皮、失重、水分、均匀性、含量、有关物质(乳膏还应检查有无分层现象)、膏体易氧化值、碘值、酸败、包装物内表面性状
眼膏剂	性状、结皮、均匀性、含量、粒度、有关物质、膏体易氧化值、碘值、酸败、包装物内表面性状
滴眼剂	性状、澄明度、含量、PH 值、有关物质、失重、紫外吸收、渗透压
丸剂	性状、含量、色泽、有关物质、溶散时限、水分
口服溶液剂、糖浆剂	性状、含量、澄清度、相对密度、有关物质、失重、PH 值、紫外吸收、包装物内表面性状
口服乳剂	性状、含量、色泽、有关物质
散剂	性状、含量、粒度、有关物质、外观均匀度、水分、包装物吸附量
吸入气(粉)雾剂	容器严密性、含量、有关物质、每揆(吸)主药含量、有效部位药物沉积量、包装物内表面性状
颗粒剂	性状、含量、粒度、有关物质、溶化性、水分、包装物吸附量
透皮贴剂	性状、含量、释放度、粘着性、包装物内表面颜色及吸附量
搽剂、洗剂	性状、含量、有关物质、包装物内表面颜色

注：表中未列出的剂型，可参照要求制定项目

药品包装材料与药物相容性试验指导原则起草说明

一、药品包装材料与药物相容性试验的目的

药品包装材料对保证药品的稳定性起着重要作用，因而药用包装材料将直接影响用药的安全性。直接接触药品的包装材料、容器是药品的一部分，尤其是药物制剂中，一些剂型本身就是依附包装而存在的(如气雾剂等)。由于药品包装材料(容器)组成配方、所选择的原辅料及生产工艺的不同，导致不恰当的材料引起活性成分的迁移，吸附甚至发生化学反应，使药物失效，有的还会产生严重的副作用。为此，SDA发布了《药品包装用材料容器管理办法》(暂行)、《药品包装、标签和说明书管理规定》(暂行)二个局长令，以切实从根本上保证用药的安全性、有效性、均一性。这就要求在为药品选择包装容器(材料)之前，必须检验证实其是否适用于预期用途，必须充分评价其对药物稳定性的影响，评定其在长期的贮存过程中，在不同环境条件下(如温度、湿度、光线等)，在运输使用过程中(如与药物接触反应、对药物的吸附等)、容器(材料)对药物的保护效果和本身物理、化学、生物惰性，所以在使用药包材之前需进行相容性试验。

二、定义

通过对药品包装材料与药物相容性试验进行定义，以界定如何考察药品包装材料与药物间的相互影响，并进而进行该试验。药品包装材料与药物相容性试验提供的是一种试验方法，是一种试验信息的反映，它对于选择适宜的包装材料(形式)起指导作用。

三、相容性试验测试方法的建立

根据考察对象的不同，在考察药品包装材料时，应选用三批包装材料制成的容器对拟包装的一批药品进行相容性试验；考察药品时，应选用三批药物用拟上市包装的一批材料或容器包装后进行相容性试验。必要时，进行方法学的研究。

四、药用包装材料与药物相容性试验的基本内容，应包含以下二个部分：

1、试验条件

本试验是在较激烈的条件下进行，以探讨药物固有的稳定性、了解影响其稳定性的因素及可能的降解途径、降解产物以发生物质迁移的途径与迁移物质，为药物生产工艺、包装材料的选择、贮存条件与建立降解产物的分析方法提供科学的依据。

(1) 强光照射试验

将供试品置于装有日光灯的光照箱或其它适宜的光照装置内，于照度为 $4500\text{lx}\pm 500\text{lx}$ 条件下放置 10 天，于第 5 天和第 10 天取样，按本试验所设计的药品及药包材相应的考察项目进行检测，特别要注意供试品的外观变化。

(2) 加速试验

此试验是在超常的条件下进行的。将供试品置于温度 _____、相对湿度为 $90\%\pm 10\%$ 或 $20\%\pm 5\%$ 的恒温恒湿箱内，放置 6 个月，分别于 0、1、2、3、6 月取出，进行检测。对温度敏感的药物，可在 _____、相对湿度为 $60\%\pm 10\%$ 条件下，放置 6 个月，进行检测。用以预测包装对药物保护性的有效性，推测药物的有效期。

(3) 长期试验

长期试验是在药品包装材料、容器包装药物后，在模拟药物的实际贮存的条件下进行试验，以考察药用包装材料对药物的保护功能，确保药物在有效期内的质量。

将供试品置于温度 _____、相对湿度为 $60\%\pm 10\%$ 的恒温恒湿箱内，放置 12 个月，分别于 0、3、6、9、12 月取出，进行检测。12 个月以后，仍需按有关规定继续考察，分别于 18、24、36 月取出，进行检测，以确定包装对药物有效期的影响。对温度敏感的药物，可在 _____ 条件下放置。

2、试验项目

(1) 包装材料与药物相容性的重点考察项目

根据目前常用的药品包装材料包装药物制剂的实际情况，重点考察药品包装材料的项目，按材料划分为：

玻璃：重点考察玻璃中碱性离子的释放对药液 PH 的影响；有害金属元素的释放；不同温度(尤其冷冻干燥时)、不同酸碱条件下玻璃的脱片；含有着色剂的避光玻璃被某些波长的光线透过，使药物分解；玻璃对药物的吸附以及玻璃容器的针孔、瓶口歪斜等问题。

金属：应重点考察药物对金属的腐蚀；金属离子对药物稳定性的影响；金属上保护膜试验前后的完整性等。

塑料：重点考察水蒸气、氧气的渗入；水分、挥发性药物的透出；酯溶性药物、抑菌剂向塑料的转移；塑料对药物的吸附；溶剂与塑料的作用；塑料中添加剂、加工时分解产物对药物的影响；以及微粒、密封性等。

橡胶：重点考察其中各种添加物的溶出对药物的作用；橡胶对药物的吸附以及填充材料在溶液中的脱落。

(2)原料药及药物制剂相容性重点考察项目

考察原料药及药物制剂相容性试验的项目，是在参照中华人民共和国药典 2000 年版稳定性试验的基础上，结合部分包装材料的项目而制定。而表中未列出的剂型，可参照要求制定项目。