

塑料和橡胶类药包材自身稳定性研究指导原则

（第二次征求意见稿）

药包材自身稳定性研究的目的是对直接与药品接触的包装材料和容器（以下简称药包材）在规定的温度及湿度环境下随时间变化的规律进行考察，为药包材的贮存条件的确立以及药品生产企业确定药包材与药品结合的最后期限提供科学依据。药包材自身稳定性研究一般由药包材生产企业开展，以确认其产品在规定的贮存条件下的质量稳定期限，是药品生产企业在选择药包材进行适用性评价的重要考虑因素，并指导药品生产企业在规定条件下对药包材进行贮存、运输及使用。药包材的质量稳定期限系指从药包材生产日期到药物有效期内，药包材的稳定期限。该期限为药包材在规定的条件下或规定的贮存条件下，预期能保证质量特性的时间。

本指导原则适用于塑料、橡胶类等高分子材料制成的药包材自身稳定性研究。对于不与药品直接接触的功能性外袋可参照本指导原则执行。本指导原则是基于在我国获准上市药品使用的药包材质量标准及工艺制定的，仅供技术指导，其他特殊材料及工艺产品应考虑本指导原则的适用性。

1. 稳定性研究

药包材按材料和风险程度可以分为多种类别（通则<9621>）。从材料方面来看，用于药品包装的部分产品，由于材料原因受环境因素影响存在老化即稳定性问题，在国内外受到广泛关注，尤其是在药品包装领域被广泛应用的塑料、橡胶类产品。且该类高分子产品是目前绝大部分高风险药包材所采用的主要原材料或组件。药包材稳定性问题一方面会造成药包材产品由于稳定性原因失去其保护性和功能性，从而间接影响了药品在临床使用的安全性，另一方面材料及成品的老化，还存在着可提取物和潜在浸出物改变的风险。因而，药包材稳定性研究，既有助于为药包材生产企业进行合理的配方、加工工艺设计、质量稳定期限验证和确认提供依据，又对药品生产企业根据制剂的特性，进行药包材的选择和合理使用起到重要指导意义。

1.1 基本要求

药包材稳定性研究，首先应查阅与药包材材料及工艺相关的文献，通过文献研究，了解如温度、湿度、光照、氧化、过氧化物、臭氧、辐照等环境条件对材料及成品的影响。通常情况，药包材稳定性研究基本要求包括以下方面：

1.1.1 稳定性研究包括影响因素研究、加速试验和长期试验。若需要进行影响因素试验，则应采用至少 1 批（含 1 批）样品进行。加速试验与长期试验应采用至少 1 批（含 1 批）样品进行试验。

1.1.2 稳定性研究的样品应具有代表性。稳定性研究通常应采用稳定生产线、规模化生产的样品，其产品配方、生产工艺、产品规格及包装应与商业化生产的产品一致。样品的质量标准应与规模生产所采用的质量标准一致。

1.1.3 长期试验提供的数据为药包材质量稳定期限确立的最终依据。

1.1.4 对于包装容器系统，应在综合考虑每个组件稳定期限的基础上，确认包装容器系统的稳定期限。如果各包装组件的稳定期限存在差异，通常情况下，应以稳定期限最短的作为包装容器系统稳定期限。

1.2 评价考虑

1.2.1 影响因素研究

该项研究的目的是探讨影响药包材稳定性的因素及可能的降解途径，为药包材产品的加工、包装、贮存条件提供科学依据。影响因素研究所考虑的因素一般包括温度、湿度、光照、氧化、过氧化物、臭氧、辐照等。针对塑料和橡胶制品，国内外已有大量报道影响其稳定性的文献，尤其是国内外已发布的橡胶或塑料类制品的贮存条件指南性标准，为确认这两大类材料产品稳定性的影响因素提供了有益的文献研究基础。若文献研究不够充分，可进行影响因素试验，试验时可采用至少 1 批样品（含 1 批），参照国内外发布的塑料或橡胶类材料或制品的影响因素研究模型或权威文献研究模型进行试验。

1.2.2 加速试验

此项试验是在加速条件下进行，目的是通过加速药包材的老化，评价药包材的稳定性，为药包材的设计、使用、包装、运输、贮存及稳定期限的确立提供必要的资料。供试品要求至少 1 批，按市售包装或与市售包装相当的包装，在所选定的温度与湿度下放置至所需的加速老化时间。加速老化试验所用设备应能控制温度 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $\pm 5\%$ ，并能对真实温度与湿度进行实时监测和自动记录。

加速老化因子法是一个研究药包材长期影响的简单而又严谨的技术,加速试验宜与长期试验同时开展。加速老化原理和参数确定详细信息见附录 1。

1.2.3.长期试验

长期试验是在接近药包材的实际贮存条件下进行,其目的是为加速试验研究结果提供真实依据,并为制定药包材的质量稳定期限提供支持。

供试品至少 1 批,市售包装或与市售包装相当的包装,在温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $60\%\pm 10\%$ 的条件下,放置至期望的稳定期限(如,不低于 3 年)。建议按每 6 个月取样一次(包括零时刻),按稳定性考察项目检测。将测定结果采用获准的或拟定的药包材质量标准进行综合评估,以确定药包材的质量稳定期限。

对预期用于包装冷藏药品的药包材,长期试验条件除在温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $60\%\pm 10\%$ 的条件下放置(如,至少 1 年),还需随后在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 放置 2 年。按上述时间要求进行检测,以制定用于冷藏药品药包材的稳定期限。

对预期用于包装冷冻药品的药包材,长期试验条件除在温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $60\%\pm 10\%$ 的条件下放置(如,至少 1 年),还需随后在 $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 放置 2 年。按上述时间要求进行检测,以制定用于冷冻药品药包材的稳定期限。

对预期包装其他温度下贮存药物的药包材,长期试验条件除在温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $60\%\pm 10\%$ 的条件下放置(如,至少 1 年),还需随后在相应药物贮存温度下放置 2 年。按上述时间要求进行检测,以制定用于其他贮存条件下药品包装的稳定期限。

注:若冷藏、冷冻或其他温度贮存药物的有效期超过 2 年,则应在冷藏、冷冻或其他条件下放置至所需的时间。

2.考察项目

2.1 一般考虑要点

药包材稳定性考察项目一般应考虑满足产品的技术要求,如《中国药典》、《国家药包材标准》或产品的企业注册标准的要求。在实际考察项目选择时,可根据标准中不同项目考察的目的和意义,判定加速实验或长期试验对其是否造成影响,或者在经过加速实验或长期试验后,该项实验是否还具有考察意义。除此之外,根据生物学的理念和动物保护原则,需要进行生物学实验的产品也可

仅在稳定性试验 0 月及最后时间点进行实验,以确定药包材产品在稳定期限末仍具有足够的安全性。稳定性考察项目除考虑采用《国家药包材标准》和企业注册标准外,还宜根据产品的不同材料特性、加工工艺特性等考虑适宜的标准外相关测试项目。除此之外,由于国家药包材标准质控项目及指标的设置更多考虑其保护性、功能性和安全性,而进行稳定性研究时,除考虑上述因素外,还宜考虑与降解相关的考察因素,可供参考的项目见表 2。

以无菌状态供应的药包材产品,其包装设计应能在灌装前持续保持其密封强度和包装完整性,以证明其无菌状态保持性。

对于由多层结构组成的药包材产品,如覆膜胶塞类产品、多层共挤类产品、复合膜类产品或某些涂层产品等,还应证明其在稳定期限内仍能维持多层结构的稳定性或其变化可以接受。可供参考的项目见表 3。需要注意的是,由于对多层结构产品结构稳定性考察普遍缺乏通用的接受标准,对于某些产品即使发生一些轻微的变化,其稳定性不一定不可接受。因而,在适用本指导原则时,应根据产品的具体应用,结合综合性研究数据,考虑并论述多层结构产品稳定性的可接受性。

将稳定性实验获得的数据进行综合分析和评估,获得药包材稳定性研究结论。

2.2 考察项目

药包材产品主要品种的考察项目见表 1,表 1 中未列出的考察项目及品种,可根据药包材品种的特点制定。

表 1 塑料、橡胶类药包材产品考察项目参考表

拟包装剂型	功能性及保护性考察项目	安全性考察项目
注射剂	外观、显微特征*、温度适应性、抗跌落、透光率、穿刺力*、穿刺器保持性和插入点不渗透性、密封性、悬挂力*、气体透过量、拉伸强度、热合强度、拉环开启力*、热分析*	不溶性微粒、溶出物试验（澄清度与颜色、pH 值、吸光度、易氧化物）、

拟包装剂型	功能性及保护性考察项目	安全性考察项目
喷（气）雾剂	外观、穿刺力*、密合性、密封性、热分析*	穿刺落屑、不溶性微粒、化学性能（澄清度与颜色、吸光度、易氧化物）、
	外观、尺寸*、畅通性*、密封性、耐压性、拉脱力*、压脱力*、喷量误差、	溶出物试验（澄清度与颜色、pH 值、吸光度、易氧化物）、涂层质量、微生物限度*
滴眼剂	外观、密封性、滴出量*、热分析*	可见异物*、溶出物试验（澄清度、pH 值、吸光度、易氧化物）、正己烷不挥发物、脱色试验、无菌*（若适用，也可采用经验证的包装系统密封性评价方法）
膏（糊、凝胶、贴）剂	外观、耐压强度、剥离强度、拉伸强度、热合强度、密封性、气体透过量、乙醇透过量*、透油性*、热分析*	溶出物试验（澄清度、pH 值、吸光度、易氧化物）、微生物限度*、无菌*（若适用，也可采用经验证的包装系统密封性评价方法）
外用液体制剂	外观、密封性、抗跌落*、气体透过量、乙醇透过量*、透油性*、热分析*	溶出物试验（澄清度与颜色、pH 值、吸光度、易氧化物、正己烷不挥发物）、脱色试验、微生物限度*、无菌*（若适用，也可采用经验证的包装系统密封性评价方法）
栓剂	外观、密封性、气体透过量、拉伸强度、剥离强度、热合强度、热分析*	溶出物试验（易氧化物、正己烷不挥发物）、微生物限度*、无菌*（若适用，也可采用经验证的包装系统密封性评价方法）

拟包装剂型	功能性及保护性考察项目	安全性考察项目
口服制剂	外观、密封性、抗跌落*、振荡试验*、气体透过量、拉伸强度、剥离强度、热合强度、热分析*	溶出物试验（易氧化物、正己烷不挥发物）、脱色试验、微生物限度*
原料药	外观、气体透过量、拉伸强度、断裂伸长率、热合强度、热分析*	溶出物试验（易氧化物、正己烷不挥发物）

注：1. 考察项目可不限于表 1 中项目或根据所用制剂的要求选择。

2. *项目为选做项目，本指导原则使用者可根据药包材特性、预期使用用途等因素考虑是否需要进行考察。

表 2 与降解相关的其它考察项目参考举例

项目	考察或关注重点举例
外观	颜色变化、光泽度变化、裂纹
拉伸强度实验	拉伸强度、断裂伸长率变化
差示扫描量热分析	玻璃化转变温度（T _g ）和热焓值的变化
红外光谱测定	1710-1740cm ⁻¹ 附近特征峰及其变化
显微镜或扫描电镜观察	表面特性变化
抗氧化剂	抗氧化剂含量变化

表 3 多层结构组成的药包材产品结构稳定性考察参考举例

项目	考察或关注重点举例
外观	皱褶、颜色的变化、分层
扫描电镜或光学显微镜观察	多层结构的变化，包括是否有断裂发生； 多层膜 180°折叠展开后断面电镜观察
拉伸强度实验	断面是否分层
涂层粘附性	刮擦实验
剥离强度	复合产品剥离强度变化

附件：加速老化原理及参数确定

附件

加速老化原理及参数确定

加速老化是指材料或成品的安全性和功能随时间而加速变化。加速老化技术是基于这样的假定,即材料在退化中所包含的化学反应遵循阿列纽斯(Arrhenius)反应速度函数。这一函数表述了相同过程的温度每增加或降低 10℃,大约会造成其化学反应的速率加倍或减半(Q₁₀)。加速试验的步骤如下:

1. 材料或产品表征

加速老化理论及其应用与药包材的组成直接相关。可能影响加速老化研究结果的材料特性包括:组成;形态学[玻璃态、非结晶质的、半晶体、高晶体,%晶体等];热转化(材料熔化温度(T_m)、玻璃转化温度(T_g)、阿尔法温度(T_α);添加剂、加工助剂、催化剂、润滑剂、残留溶剂、腐蚀性气体和填料。选择加速老化温度(TAA)时要考虑研究药包材的热转化温度(T_m、T_g、T_α),老化温度宜低于药包材的任何转化温度或低于使药包材发生扭曲的温度。研究者宜收集试验样品材料的上述信息。

2. 加速老化方案步骤

2.1 加速老化采用的温度时间的公式:

$$AAF = Q_{10}^{[(T_{AA}-T_{RT})/10]} \quad AAT = \frac{\text{Desired}(RT)}{AAF}$$

加速老化因子(AAF): 一个计算的或估计的与药包材实际贮存条件达到同样水平性能变化的时间比率。

加速老化温度(TAA): 进行老化研究时所采用的某一较高温度,它是基于估计的贮存温度推算出来的。

加速老化时间(AAT): 进行加速老化试验的时间跨度。

环境温度(TRT): 进行实际时间老化样品时的贮存温度,该温度代表了实际贮存条件。

Desired(RT): 期望的有效期

老化因子(Q₁₀): 温度增加或降低 10℃ 的老化因子

2.2 加速老化方案步骤

2.2.1 选择老化因子 Q_{10} 值。

$Q_{10}=2$ 是通常使用的老化因子的保守数值。更加剧烈的反应速率因子也可以使用（如 $Q_{10}=2.2-2.5$ ），但所研究的包装材料在老化速率方面必须具有很好的文献表征。

2.2.2 根据市场需求、产品需求等明确所期望的药包材稳定期限。

2.2.3 确定室温或环境温度（ T_{RT} ）和加速老化温度（ T_{AA} ）。

室温或环境温度（ T_{RT} ）根据长期试验参数选择 25°C 。加速老化温度（ T_{AA} ）依据药包材所使用的材料的特性选择适宜的加速老化温度。推荐使用不高于 60°C 的温度。由材料表征表明提高温度进行老化不可行时，则只进行长期试验。

2.2.4 用 Q_{10} 、 T_{RT} 和 T_{AA} 计算试验周期。

2.2.5 确定老化试验的时间间隔，包括零时刻，一般不少于 5 次，如，采用 60°C 的加速老化温度（以 $Q_{10}=2$ 计），期望的稳定期限为 5 年，则宜分别于第 32 天、65 天、97 天、129 天、161 天取样，按稳定性考察项目检测。

2.2.6 确定相对湿度（RH）条件

可采用理化计算器，根据其不同温度下对应的水蒸气量计算其相对湿度。根据长期试验参数， 25°C 相对湿度 60% 条件下的水分浓度为 15128ppm，由此计算其它温度下所对应的相对湿度。

加速实验条件示例如下（室温 25°C ，相对湿度 60%， $Q_{10}=2$ 计）：

表 1 加速实验条件示例

期望有效期（年）	加速老化温度（ $^{\circ}\text{C}$ ）	相对湿度（%）	试验周期（天）
3	60	10	96
	50	15	193
	40	26	387
	30	45	774
5	60	10	161
	50	15	322
	40	26	645
	30	45	1290

在老化方案里加入湿度参数并不预期用来评估湿度对包装材料的影响。如果需要这方面的评估，应进行独立的包含事先确定湿度极限的非老化方案。

下图给出了水在空气中的浓度作为温度与相对湿度函数关系的示例

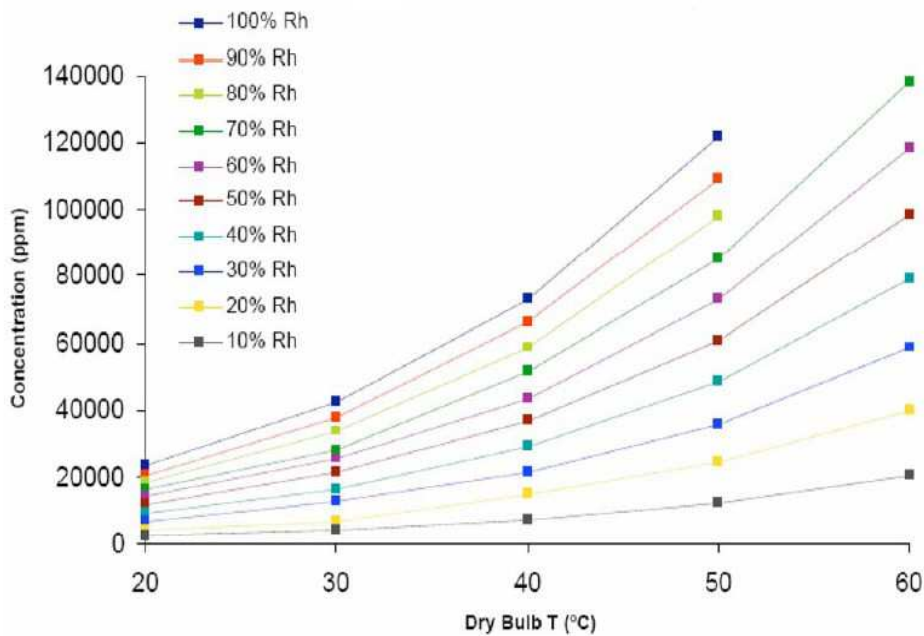


表 2 给出了在不同温度条件下，相对湿度与恒定水分含量之间的关系示例。

表 2 不同温度条件下相对湿度与恒定水分含量之间的关系示例

温度（℃）	相对湿度（%）	水分含量（ppm）
23	50.0	13750
40	19.1	13750
50	11.4	13750
55	9.0	13750
60	7.1	13750

【起草单位】山东省医疗器械产品质量检验中心、中国医药包装协会、中国食品药品检定研究院、山东齐都药业有限公司