

团 体 标 准

T/CNPPA 3018—2021

药用玻璃容器分类和应用指南

Guidance for classification and application of pharmaceutical glass containers

2021-08-02 发布

2021-08-02 实施

中国医药包装协会 发 布

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 分类	2
4.1 总则	2
4.2 按材质分类	2
4.3 按性能分类	3
4.4 按成型工艺分类	3
4.5 按成型后表面处理分类	4
4.6 按形制分类	4
5 应用指南	4
5.1 不同类型药用玻璃容器应用特点	4
5.2 药物制剂选择玻璃容器的关注点	5
5.3 综合评估	7
参考文献	9

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。本文件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提出并归口。

本文件起草单位：山东力诺特种玻璃股份有限公司、山东省药用玻璃股份有限公司、肖特玻管（浙江）有限公司、康宁（上海）管理有限公司、双峰格雷斯海姆医药包装（镇江）有限公司、沧州四星玻璃股份有限公司、山东威高普瑞医药包装有限公司、宁波正力药品包装有限公司、凯盛君恒有限公司、欧壁医药包装科技（中国）有限公司、尼普洛医药包装容器（上海）有限公司、湛江圣华玻璃容器有限公司、重庆正川医药包装材料股份有限公司、山东正信药用玻璃有限公司。

本文件主要起草人：杨中辰、张海翔、袁恒新、薛军明、官子楸、姚文震、宋小龙、倪世利、叶欢、王立生、李云涛、秦文文、彭为轶、范勇、李道国、曲翠娟、蒋琼、武玉娟、张金云、王文松、滕建中、周爱梅、徐国鑫。



引 言

药用玻璃容器是常用的直接接触药品的包装容器。

本文件综合考虑药用玻璃的特性、发展趋势以及对药品质量的影响因素,选择了按材质、性能、成型工艺、成型后表面处理、形制等 5 种方式对药用玻璃容器进行分类,这些分类方式和相对应的应用场景是基于现有的产品和认知,可能存在着局限性和不合理之处,会随着科技和产业的发展进行相应的调整。

本文件希望能为促进药用玻璃产品的研发、推动生产技术的进步、满足新的应用需求等方面,提供理论依据和思想、实践路径方面的参考。

当药用玻璃生产企业根据本文件设计、研发、命名新产品,制定产品标准时,应充分了解和关注药品的类型、特性和要求;当药品企业通过本文件选用药用玻璃容器时,应根据药品特性、药品生产工艺、药品剂型等特点,综合考虑各种药用玻璃容器的分类的与应用,选择合适的产品类型。在开展必要的相容性研究的同时还要关注产品的质量稳定性、均一性,如玻璃的线热膨胀系数、三氧化二硼含量等指标的波动范围。

药品企业在选择了玻璃容器后,还应与药用玻璃生产企业签订质量协议,质量协议一般包括:

- 质量审计的内容;
- 产品标准(包含外观缺陷、几何形状、尺寸及偏差、物理化学性能、批次划分原则及可接受的质量水平等);
- 玻璃生产企业产品质量的变化监测方案;
- 工艺、配方、生产场地、产品标准等发生的变更时,开展相关研究及时通知客户的制度等。

药用玻璃容器分类和应用指南

1 范围

本文件给出了药用玻璃容器的分类和应用指导信息。

本文件适用于直接接触药品的玻璃容器。

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。

中国药典(四部,2020年版)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

药用玻璃容器 pharmaceutical glass containers

具有良好化学稳定性和透明性,与药品直接接触且能稳定贮存药品的玻璃容器。

3.2

管制玻璃容器 tubular glass containers

配合料经过玻璃窑炉熔融至符合成型要求的玻璃液后,将其拉制成用于管制瓶生产的玻璃管,在玻璃容器生产时再对玻璃管进行二次加工,制成具有一定几何形状的玻璃容器,管制成型是二次成型的生产工艺。

3.3

模制玻璃容器 molded glass containers

配合料经过玻璃窑炉熔融至符合成型要求的玻璃液后,采用成型设备借助各种不同形状的模具直接制成具有一定形状玻璃容器。模制成型是一次成型的生产工艺。

3.4

玻璃内表面耐受性 inner surface durability of glass containers

玻璃容器在其包装内容物期间,内表面承受水、酸、碱等化学物质的物理、化学侵蚀以及温度、压力等环境因素作用的能力。

3.5

脱片 delamination

由于内容物与玻璃容器相互作用导致玻璃容器内表面发生脱落,在内容物中产生的雪花状(或片状)的薄片,其尺寸可在 50 μm 至 200 μm 的范围内。

3.6

遮光性能 light protection

为避免内容药物受光影响,玻璃容器具有的阻挡特定波长的光透过的性能。

3.7

内表面处理 internal surface treatment

为提高和改善玻璃容器内表面的某些性能而进行的工艺处理。

注：如中性化处理和硅化处理等。

3.8

外表面处理 outer surface treatment

为提高药瓶强度,防划伤,对玻璃容器外表面进行的工艺处理。

注：如对玻璃外表面的热端涂层和冷端涂层。

3.9

中性化处理 neutralizing treatment

用于减少玻璃内表面碱金属离子的释放,常采用硫化处理。

3.10

硅化处理 siliconizing

用于改善玻璃容器内表面憎水性能或润滑性能。

注：如药用玻璃容器内表面经过硅油(乳液)处理并固化的工艺。

3.11

二氧化硅镀膜 SiO₂ coating

用于减少玻璃成分的迁移。如使用脉冲离子化学沉积法(PICVD),使玻璃包装容器内表面与含硅气体(六甲基二硅氧烷 HMDS)进行等离子反应,从而以共价键的方式形成致密均一的二氧化硅镀层。

3.12

玻璃表面化学强化处理 glass chemical strengthening

将玻璃容器浸在某些盐类的熔融物中加热,用离子半径较大的碱金属离子(如钾离子)交换玻璃中半径较小的碱金属离子(如钠离子),由于大离子占据玻璃网络结构中较小的空穴,产生挤压作用,使玻璃表面产生永久性压应力,改善玻璃表面的性能。

3.13

冷端涂层 the cold end coating

为提高玻璃容器的抗冲击强度和抗摩擦、防划伤能力,玻璃容器在退火到低温时用压缩空气将聚合物喷涂在容器的外表面,形成一层很薄的涂层。

3.14

热端涂层 the hot end coating

为显著地提高玻璃容器的抗内压强度,玻璃容器在成型后的较高温下用化学气相沉积法将涂层材料喷涂在容器的外表面。

3.15

形制 shape

反映产品制造的形状和构造。

4 分类

4.1 总则

药用玻璃容器按照材质、性能、成型工艺、成型后表面处理、形制等进行分类。

4.2 按材质分类

按照玻璃材质,药用玻璃可以分为石英玻璃、硼硅玻璃、铝硅玻璃、钠钙硅玻璃四类。每类玻璃的化

学组成并不恒定,可在一定范围内波动,同类型玻璃化学组成允许有差异,各类玻璃材质的化学组成及主要性能见表 1。

表 1 药用玻璃材质分类表及性能表

化学组成及性能	玻璃类型			
	石英玻璃	硼硅玻璃	铝硅玻璃 ^d	钠钙硅玻璃
SiO ₂ / %	>99	≈71~81	≈72~75	≈70
B ₂ O ₃ / % ^a	—	≥5	—	<5
Al ₂ O ₃ / %	—	≈2~7	≈9~12	≈0~4
碱金属氧化物 (Na ₂ O+K ₂ O)/ %	—	≈4~12	≈10~13	≈12~16
碱土金属氧化物 (CaO、MgO、BaO)/ %	—	0~5	0~5	≈12
平均线热膨胀系数 ×10 ⁻⁶ /K ⁻¹ (20~300 °C) ^b	<1	3.2~7.5	6.0~7.0	7.6~9.0
121 °C 颗粒耐水性 ^c	1 级	1 级	—	2 级
^a 参照《中国药典》(四部,2020 年版)4009 三氧化二硼测定法。 ^b 参照 YBB 00202003—2015。 ^c 参照《中国药典》(四部,2020 年版)4001 121 °C 玻璃颗粒耐水性测定法。 ^d 可经表面强化处理后使用。				

4.3 按性能分类

4.3.1 按玻璃容器内表面耐水性分类

药用玻璃容器按玻璃内表面耐水性可分为Ⅰ类玻璃、Ⅱ类玻璃、Ⅲ类玻璃。分类见表 2。

表 2 药用玻璃容器内表面耐水性分类

玻璃类型	内表面耐水性 ^a
Ⅰ类玻璃	具有高耐水性
Ⅱ类玻璃	经过中性化处理达到高耐水性
Ⅲ类玻璃	未经过中性化处理,具有中等耐水性
^a 具体数值可参照《中国药典》(四部,2020 年版)4006 内表面耐水性测定法。	

4.3.2 按遮光性分类

药用玻璃容器分为无色和有色两种。有色玻璃具有遮光性能,如棕色玻璃等。

4.4 按成型工艺分类

按照成型工艺的不同,药用玻璃容器分为管制瓶和模制瓶。

管制药用玻璃容器有管制注射剂瓶(西林瓶)、安瓿、笔式注射器套筒(卡式瓶)、预灌封注射器针管、管制口服液瓶、管制药瓶等。

模制的药用玻璃容器有输液瓶、注射剂瓶(西林瓶)及药瓶等。

4.5 按成型后表面处理分类

为改善某些性能对成型后的药用玻璃容器进行表面处理,可分为中性化、硅化、二氧化硅镀膜、化学强化、冷端涂层和热端涂层等处理。

4.6 按形制分类

药用玻璃容器按形制分为安瓿、注射剂瓶(西林瓶)、输液瓶、预灌封注射器、笔式注射器用玻璃套筒(卡式瓶)、管制口服液瓶、玻璃药瓶等。

5 应用指南

5.1 不同类型药用玻璃容器应用特点

不同类型的药用玻璃容器各有特点,在应用上也有一定的差异。各类玻璃容器的主要特点及应用见表3至表8。

表3 玻璃类型的特点与应用

玻璃类型	特点与应用
石英玻璃	成分中用二氧化硅,含量在99%以上。具有耐高温、耐酸腐蚀、热稳定性好、透光性好等优点,特别是其成分单一,用于包装对金属离子敏感的药品更为适宜
硼硅玻璃	玻璃成分中含有一定量的氧化硼,具有较高的化学稳定性和热稳定性,在药品包装中应用广泛
钠钙硅玻璃	氧化钠、氧化钙和二氧化硅是玻璃的主要组成,具有一定的化学稳定性和热稳定性,一般适用于对玻璃侵蚀性较弱的药品包装
铝硅玻璃	玻璃成分中含有一定量的氧化铝,制成的玻璃容器经表面强化处理后具有较高的机械强度

表4 耐水性分类的特点与应用

耐水性分类	特点与应用
I类玻璃	具有较高的耐水性,适用大多数注射类和非注射类药物产品的包装
II类玻璃	经过中性化处理后可达到较高的内表面耐水性,适用大多数酸性和中性注射类和非注射类药物产品的包装
III类玻璃	具有中等的耐水性,适用非注射类药物产品的包装,注射类药物产品需要经过合适的稳定性数据证明其适用

表5 遮光性能分类的特点与应用

遮光性能分类	特点与应用
无色玻璃	无色透明,便于对内容物的观察,适用于对光照不敏感的药品包装
有色玻璃	通过对玻璃着色减少光的透过,适用于有遮光要求药品的包装

表6 成型工艺分类的特点与应用

成型工艺	特点与应用
模制瓶	一次成型的生产工艺,壁较厚,机械强度高,表面性能均一性较好,产品的规格范围较大,可用于小容量制剂包装,也可用于大容量制剂的包装
管制瓶	二次成型的生产工艺,壁厚均匀,质量轻,一般适用于小容量制剂的包装

表7 成型后表面处理分类的特点与应用

成型后表面处理	特点与应用
中性化处理	通过中性化处理,降低了玻璃内表面的碱金属离子浓度,改进和提高玻璃容器内表面耐水性能
硅化处理	通过硅化处理,可增加玻璃容器内表面的憎水性能和润滑性,可减少药液的挂壁残留,有利于活塞在玻璃针管中的滑动
二氧化硅镀膜处理	通过离子脉冲化学沉积法在玻璃容器内表面形成致密均一的二氧化硅镀层,可以增加玻璃成分迁移的阻隔性,减少浸出物
化学强化	通过化学强化工艺,可显著提高玻璃容器的机械强度,减少玻璃容器的破碎、破损和裂纹
冷端涂层/热端涂层	通过对容器外表面涂层,可减小表面摩擦系数,防止划伤,保护玻璃容器的外表面,减少玻璃容器的微裂纹,提高玻璃容器的强度

表8 形制类型分类的特点与应用

按玻璃形制分类	特点与应用
安瓿	采用熔封工艺,密封性好,单一组件的包装系统,便于开启使用,一般用于水针制剂包装
注射剂瓶(西林瓶)	需用胶塞及组合盖或铝盖密封,一般适用于小容量注射剂的包装
输液瓶	需用胶塞及组合盖或铝盖密封,一般用于大容量的注射液的包装
预灌封注射器	与不锈钢针、护帽、活塞和推杆等组成的密闭系统,同时具有储存药物和注射的功能,可减少药液从玻璃包装容器到针筒的转移过程,减少药液残留,降低注射中的二次污染风险,使用便利。属于免洗免灭菌包材,常用于价值较高药品的包装,更有利于急救药品的使用
笔式注射器用玻璃套筒(卡式瓶)	与玻璃珠、活塞、垫片和铝盖组成的密闭系统用于笔式注射器,具有储存药物和便于注射的功能,可减少药液从玻璃包装容器到针筒的转移过程,减少药液残留,降低注射中的二次污染风险,使用便利、携带方便。常用于可分次精准控制注射剂用量的制剂
管制口服液瓶	与橡胶垫片、组合盖或铝盖密封,透明、易消毒、耐灭菌、耐侵蚀、密封性好,一般用于单剂量口服制剂的包装
玻璃药瓶	与橡胶垫片、塑料盖或铝盖密封,一般用于口服制剂、外用制剂的包装,便于灌装,方便开启,形制多样;或与药用喷雾泵密封可用于吸入或喷雾单剂量或多剂量制剂的包装,用药方便,避免使用时药物污染

5.2 药物制剂选择玻璃容器的关注点

基于风险管理和全生命周期的理念,对药品进行充分的分析和判定,在选择药用玻璃容器时,需根据药品特性(见表9)、药品生产工艺(见表10)、药品剂型(见表11)等特点,关注药用玻璃容器系统与药

品之间的相互影响。

表 9 药品特性与选择药用玻璃容器的关注要点

药品特性	选择药用玻璃容器的关注要点
药物处方 ^a 中含有容易与碱土金属发生络合作用的成分	需关注玻璃容器侵蚀和脱片的风险。一般宜选用Ⅰ类玻璃材质容器,并进行充分研究
对光敏感的药物	可选用有遮光性能的有色玻璃,并可在其外包装上增加避光的措施
偏酸偏碱以及对 pH 敏感的药物	- 宜选用Ⅰ类玻璃容器; - 如选用Ⅱ类玻璃容器,需评估容器内表面化学耐受性对药物稳定性的影响; - 关注容器内表面化学耐受性和脱片风险
对金属离子敏感的药物	- 需关注玻璃成分和杂质元素的浸出物风险,建立风险控制措施; - 需关注玻璃中金属离子对药物稳定性的影响; - 大容量注射剂、肠外营养剂等的大量长期给药,铝的每日允许暴露量为 25 $\mu\text{g}/\text{L}$
^a 处方中容易与碱土金属发生络合作用的成分,一般包括乙酸盐、枸橼酸盐、葡萄糖酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐等有机酸盐;磷酸盐缓冲液;乙二胺四乙酸等常用络合剂。	

表 10 药品生产工艺与选择药用玻璃容器的关注要点

药品生产工艺	选择药用玻璃容器的关注要点
湿热灭菌	- 关注容器表面缺损和裂纹; - 关注容器与其他组件配合部位的外观尺寸,从而保证包装系统的密封完整性,避免水分影响; - 关注容器内压力耐受性; - 如选用经内表面处理的玻璃容器,需关注容器内表面膜层的稳定性
热灌装	关注玻璃容器的耐热冲击性能
冷冻干燥	- 关注玻璃容器的平均线热膨胀系数,满足耐冷冻需求; - 关注玻璃容器底厚、壁厚均匀性和瓶口完整性; - 当药品冻干装量超过 1/3,壁厚需适当增厚
无菌分装	- 关注容器尺寸规范,影响密封性; - 关注容器表面缺损和裂纹,避免制剂受到微生物污染; - 关注容器密封性能,避免水分影响,避免活性气体影响; - 可选用符合要求的免洗免灭菌玻璃容器
辐照灭菌	- 适用于采用辐照灭菌的玻璃包装,如预灌装注射器等; - 可选用配方添加锆元素的玻璃容器
容器清洗	关注瓶口与其容量的匹配性,保证清洗液排出顺利彻底
精准给药(含治疗窗窄、治疗剂量要求高、具有细胞毒、附加值高的药品)	- 需关注给药递送量的准确性; - 关注玻璃容器的平整度、硅化后内表面疏水性能,内表面的吸附性能及容器构型(如 V 型底)等; - 关注玻璃容器机械强度

表 11 药品剂型与选择药用玻璃容器的关注要点

药品剂型	选择药用玻璃容器的关注要点
吸入制剂	● 关注容器密封系统的完整性,避免微生物侵入; ● 关注抛射剂与玻璃容器内表面的相互作用,避免影响到药物成分以及给药装置的喷射功能; ● 作为最高风险给药途径的制剂,需要对玻璃容器的化学稳定性和安全性进行确认; ● 满足压力容器的需求
注射液和 眼用制剂	● 关注容器密封系统的完整性,避免微生物侵入; ● 关注容器内表面耐水性、耐温度急变、元素杂质浸出; ● 关注可提取液中砷的限度
注射用无菌粉末(含冻干制剂)	● 关注容器密封系统的完整性,避免外界水分和微生物侵入; ● 关注玻璃容器的耐冷冻性能; ● 复溶的冻干制剂,需关注容器内表面耐水性,避免影响药物稳定性
口服制剂	● 满足相应药品的需求
生物制品(疫苗)	● 关注容器内表面耐水性、元素杂质浸出; ● 关注容器密封系统的完整性,避免外界水分和微生物侵入; ● 关注低温储存运输过程玻璃容器的耐受性; ● 关注在药物长期侵蚀作用下玻璃容器内表面铝离子、金属钨等物质的迁移量,可能导致蛋白质聚合或影响产品的免疫原性

5.3 综合评估

5.3.1 总则

选择玻璃包装容器时,需考虑药品整个生命周期,依据风险评估的理念,遵循质量源于设计的原则,对玻璃容器的选择和应用进行综合评估。综合评估的内容,不仅包括玻璃类型的特点与应用、药物制剂选择玻璃容器的关注点,还需进行其他评估,内容见(5.3.2~5.3.6)。

5.3.2 生产质量管理体系评估

药用玻璃容器生产商需建立相应的生产质量管理体系。

5.3.3 持续稳定供应产品的能力评估

具有持续稳定地供货能力和应急机制。

5.3.4 满足清洗、灌装、灭菌设备的适应性评估

满足药品智能化生产线、高速灌装、连续化生产所需要的产品性能,如玻璃容器的外观及缺陷、外径尺寸及偏差、玻璃瓶的垂直轴偏差,玻璃安瓿的圆跳动等。

5.3.5 玻璃容器的内表面耐受性评估

内表面耐水性测试结果是玻璃容器表面化学耐受性评估的一部分。玻璃容器通过中性化等化学处

理,在提高了内表面耐水性测试结果的同时,可能会降低玻璃内表面的化学耐受性,在灌装某些特定药物配方时,可能会增加玻璃微粒或脱片的倾向。

5.3.6 药品与玻璃容器直接接触后的相互影响评估

当药品与玻璃容器直接接触可能发生相互影响时,不仅需要对玻璃容器内表面的耐受性进行评估,还需根据相关指导原则开展必要的相容性研究,保证药品的关键质量属性和安全性在可接受范围内。



参 考 文 献

- [1] YBB 00202003—2015 平均线热膨胀系数测定法
- [2] 中华人民共和国药品管理法(2019 年修订)
- [3] 国家药包材标准.中国医药科技出版社,2015 年 10 月第 1 版.
- [4] 医药包装国际标准汇编(2020 版) 中国医药包装协会
- [5] 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 国家药品监督管理局(2015 年 7 月 28 日(2015 年第 40 号))
- [6] 国家药典委 中国医药包装协会 汇编.欧美日药典药包材标准选编.化学工业出版社,2019 年 8 月第 1 版
- [7] 药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令 2020 年第 27 号)
- [8] 田英良,孙诗兵.新编玻璃工艺学.中国轻工业出版社,2013 年 8 月第 1 版.
- [9] 田英良.医药玻璃.化学工业出版社.2015 年 5 月第 1 版.
- [10] 马玉楠,蔡弘,骆红宇.药品与包装相容性理论与实践.化学工业出版社.2019 年 10 月第 1 版.

