

附件 3：外用液体药用塑料瓶及组件通则征求意见稿**5303 外用液体药用塑料瓶及组件通则****1 范围**

本通则规定了外用液体药用塑料瓶及组件的要求。

本通则适用于瓶身以聚酯、高密度聚乙烯、聚丙烯、低密度聚乙烯（仅适用于特殊药品）等为主要原料；瓶盖以聚乙烯、聚丙烯等为主要原料，可添加遮光剂，着色剂等；采用塑料成型工艺生产、用于包装外用液体制剂的塑料瓶和组件。

组件一般为瓶盖，单盖或组合结构的盖，不含封口垫片。对于采用封口垫片的外用液体药用塑料瓶及组件产品，瓶和盖质量控制可参照本通则执行，另外需结合用途、垫片材质以及封口方式等，控制垫片质量以及配合性能。

对于含内塞的外用液体药用塑料瓶及组件产品。瓶身可参照本通则执行，另外需结合内塞材质和用途等，控制内塞质量及配合性能。

本通则中涉及的外用液体制剂是指《中国药典》制剂通则（通则 0100）中的搽剂、涂剂、涂膜剂及部分配方的凝胶剂、酊剂和洗剂。

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通则必不可少的条款，其最新版本（包括增补本、勘误表等形式）适用于本通则。

通则 0100 制剂通则（《中国药典》已收载）

通则 5300 药品包装用塑料容器及组件通则（已上网征求意见）

通则 0841 炽灼残渣检查法（《中国药典》已收载）

通则 4002 包装材料红外光谱测定法（《中国药典》已收载）

通则 4010 水蒸气透过量测定法（《中国药典》已收载）

通则 4012 药包材密度测定法（《中国药典》已收载）

通则 4025 塑料抗跌落性能检查法（已上网征求意见）

通则 4204 药包材溶出物测定法（已上网征求意见）

通则 4205 塑料脱色检查法（已上网征求意见）

通则 4208 塑料乙醛测定法（已上网征求意见）

通则 4212 塑料乙醇透过量测定法（已上网征求意见）

通则 4213 塑料透油性检查法（已上网征求意见）

通则 4214 药包材金属元素、离子测定法（已上网征求意见）

通则 4215 塑料乙二醇测定法（已上网征求意见）

通则 4216 塑料对苯二甲酸测定法（已上网征求意见）

指导原则 9651 药包材生物学评价与试验选择指导原则（已上网征求意见）

指导原则 9652 药包材检验规则指导原则（已上网征求意见）

指导原则 9653 药包材微生物检测指导原则（起草中）

3 要求

外用液体药用塑料瓶及组件应符合药品包装用塑料容器及组件通则（通则 5300）的规定；外观、炽灼残渣、微生物限度、无菌、皮肤刺激，可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，应符合企业标准或质量协议规定；塑料瓶及组件的单体、组合性能等项目照药包材检验规则指导原则（指导原则 9652）相关要求拟定检验规则，按照下列要求检验，应符合企业标准或质量协议规定。

3.1 瓶身/瓶盖

3.1.1 乙醛

适用于聚酯材料。照塑料乙醛测定法（通则 4208）测定，含乙醛不得过千万分之二。

3.1.2 乙二醇

适用于聚酯材料。照塑料乙二醇测定法（通则 4215）测定，供试液吸光度应不大于标准溶液吸光度（相当于乙二醇不得过百万分之一）。

3.1.3 对苯二甲酸

适用于聚酯材料。照塑料对苯二甲酸测定法（通则 4216）测定，吸光度不得过 0.150（相当于总对苯二甲酸不得过百万分之一）。

3.1.4 脱色

照塑料脱色检查法（通则 4205）检查，各供试液颜色不得深于空白液。

3.2 组合性能

3.2.1 瓶与瓶盖密封性

取瓶及配套瓶盖，盖紧瓶盖（如螺旋盖扭矩参见表 1），置于带抽气装置的容器中用水浸没（可瓶内预先加入玻璃珠或其他适用方法），抽真空至真空度为 27kPa，维持 2 分钟，瓶内不得有进水或冒泡现象。

表 1 瓶与盖的扭矩

盖直径（mm）	扭矩（N·cm）
15～20	25～110
21～30	25～145
31～40	25～180

58 **3.2.2 抗跌落**

59 取瓶及配套瓶盖，盖紧瓶盖（如螺旋盖扭矩参见表 1），照塑料抗跌落性能检查法（通
60 则 4025）检查，应不得破裂。

61 **3.2.3 水蒸气透过量**

62 取瓶身及配套瓶盖，盖紧瓶盖（如螺旋盖扭矩参见表 1），照水蒸气透过量测定法（通
63 则 4010 第一法重量法中 2 减重法）测定，在温度 40℃±2℃，相对湿度 25%±5%的条件下，
64 每套重量损失不得过 0.7%。

65 **3.2.4 乙醇透过量**

66 适用于盛装以乙醇为溶剂的液体制剂的瓶。取瓶身及配套瓶盖，照塑料乙醇透过量测定
67 法（通则 4212）测定，重量损失不得过 0.5%。

68 **3.2.5 透油性**

69 适用于盛装油性药液的瓶。照塑料透油性检查法（通则 4213）检查，应符合规定。

70 **4 包装与贮藏**

71 瓶身、瓶盖宜分别包装。包装用袋应符合药用要求，应密封，保存于干燥、清洁处。

起草单位：中国食品药品检定研究院 联系电话：010-67095095

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、浙江省药品化妆品审评中心、浙江省食品药品
检验研究院、苏州洁之宝塑料制品有限公司、天津博科林药品包装技术有限公司、贵州千叶
药品包装有限公司、佛山市南方包装有限公司、江西仁和药用塑胶制品有限公司、泗县宁林
塑料制品有限责任公司、塞纳医药包装材料（昆山）有限公司、扬子江药业集团、上海海昌
医用塑胶有限公司、上海东峰医药包装科技有限公司、安徽省食品药品检验研究院、浙江华
诺医药包装有限公司

外用液体药用塑料瓶及组件通则起草说明

一、制修订的目的和意义

通过规范外用液体药用塑料瓶及组件的基本质量控制要求,促进相关企业对该产品关键质量属性的理解,提升相关方在外用液体药用塑料瓶及组件在生产和使用环节的质控水平。

二、制修订的总体思路及主要内容说明

遵循国家药典委对药包材标准体系的架构思路,在塑料中通则(通则 5300 药品包装用塑料容器及组件)的基础之上制定外用液体药用塑料瓶及组件,在参考欧美日药典、国家药包材标准中有关内容的基础上,结合药包材标准体系的整体规划,对外用液体药用塑料瓶及组件的关键质量属性作出了要求,并对关键项目进行验证。

本通则主要用于外用液体药用塑料瓶及组件的质量控制,其内容拟由范围、规范性引用文件、要求、包装与贮藏共 4 部分构成。

四、需重点说明的内容

本通则是新起草通则,按《中国药典》2020 年版格式编制。对重点内容说明如下:

1. 适用范围

本通则明确了适用范围。本通则适用于以塑料为主要原料,采用塑料成型工艺生产的用于包装外用液体制剂的瓶及组件。其中本通则提及的塑料瓶及组件包括瓶身和瓶盖,不含封口垫片和内塞。封口垫片及内塞的质量控制也应关注,应符合企业标准或质量协议要求。此外,本通则明确了外用液体瓶中瓶身及瓶盖的主要原料,其中提及的低密度聚乙烯仅作为特殊药品用瓶身的主要原料时被允许。

《中国药典》没有外用液体制剂的定义,根据制剂通则(通则 0100)中制剂的性状,在范围内对外用液体制剂涉及的范围进行明确。

2. 要求

要求部分是本通则的主要内容,包括总体要求、瓶身/瓶盖要求和组合性能要求。

(1) 总体要求

首先外用液体药用塑料瓶及组件应符合药品包装用塑料容器及组件通则(通则 5300)的要求。即外用液体药用塑料瓶及组件应符合通则 5300 要求中的生产要求、使用要求和质量控制要求(鉴别、溶出物试验)。在通则讨论会议中,有企业对 50%乙醇供试液吸光度项目提出问题,指出目前很多生产厂家很难实现吸光度在 0.1 以下,尤其是聚酯瓶。考虑到乙醇吸光度与外用液体瓶的安全性有关,因此此项目仍保留。收到意见后,起草单位收集样

品，展开实验验证，结果显示不同材质吸光度差异明显，且多数超过 0.1 限度，其中聚酯瓶偏大的吸光度可能与对苯二甲酸有关，因此，该项目的限度与 YBB 相比进行了调整。参考美国药典关于吸光度的要求(最大吸光度为 0.2)，结合实验验证的结果以企业建议，将限度调整为除聚酯瓶外，50%乙醇供试液吸光度限度为 0.2，聚酯瓶的限度则应符合企业标准或质量协议。

外观、炽灼残渣、皮肤刺激、无菌、微生物限度可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，符合企业标准或质量协议的要求。本通则则在规范性引用文件部分也给出了炽灼残渣、皮肤刺激、无菌和微生物限度的试验方法，涉及到通则 0841 和指导原则 9651 和指导原则 9653。

本通则未对检验规则进行统一规定，供需双方应根据生产和使用的风险管理要求，结合药包材检验规则指导原则（指导原则 9652）制定产品检验规则，以保证药品质量可控、临床使用安全。

（2）瓶身/瓶盖

1) 乙醛/乙二醇/对苯二甲酸 为控制聚酯瓶中乙醛、乙二醇和对苯二甲酸小分子迁出的风险，对于聚酯瓶及组件应对三种小分子进行检查，并符合相应的要求。

2) 脱色 为控制着色外用液体瓶及组件的脱色风险，对于着色的瓶身/瓶盖，应照塑料脱色检查法（通则 4205）检查，各浸泡液颜色不得深于空白液。需要特别说明的是，对于形状规则组件（如瓶身），可按表面积进行浸提；对于形状不规则的组件（如瓶盖），可按质量进行浸提。

（3）组合性能

本部分对外用液体药用塑料瓶包装系统需要满足的性能要求做出了规定，包括瓶与瓶盖密封性、抗跌落、水蒸气透过量、乙醇透过量以及透油性。五个项目的试验方法及限度与 YBB 标准基本一致，其中需要重点说明的是：

水蒸气透过量 水蒸气透过量是评价外用液体药用塑料瓶阻隔性能的一项重要指标，其直接影响着药品在货架有效期内的质量。考虑到外用液体瓶实际使用情况，与 YBB 相比，本通则对该项目的试验条件进行调整。参考 ICH Q1A（新原料药和制剂的稳定性试验）指导原则中的要求，并考虑到外用液体瓶为内部高湿、外部低湿的情况，将试验条件规定为温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $25\% \pm 5\%$ 。根据此条件下 3 个月内制剂含量与初始值相差不得过 5%的要求计算，将限度设为 0.7%。