**附件4：**

**530****3 外用液体药用塑料瓶及组件**

**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、聚乙烯（低密度聚乙烯仅适用于特殊药品）、聚丙烯等为主要原料；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（已公示）

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（已公示）

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（已公示）

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（已上网征求意见）

**3 要求**

外用液体药用塑料瓶及组件的生产要求、使用要求、鉴别及溶出物试验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；塑料瓶及组件的组合性能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，两种供试液的吸光度均不得过0.150（相当于总对苯二甲酸不得过百万分之一）。

**3.1.4脱色试验**

适用于着色的容器和组件。取样品，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 |

**3.2.2抗跌落**

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（通则4025）检查，应不得破裂。

**3.2.3水蒸气透过量**

取瓶身及配套瓶盖，照水蒸气透过量测定法（通则4010第一法重量法中2减重法）测定，在温度25℃±2℃，相对湿度40%±5%的条件下，每套重量损失不得过0.2%。(盖紧瓶盖时，如为螺旋盖扭矩参见表1)。

**3.2.4乙醇透过量**

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法（通则4212）测定，重量损失不得过0.5%。

**3.2.5透油性**

适用于盛装油性液体制剂的瓶。照塑料透油性检查法（通则4213）检查，应符合规定。

**4包装与贮藏**

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、制修订的总体思路**

遵循国家药包材标准体系的架构思路，在药品包装用塑料容器及组件（通则5300）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、原有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。

**二、需重点说明的内容**

1.本通则适用于不含封口垫片和内塞的产品，对使用封口垫片的产品，瓶和盖组件的质量控制可以参考本通则，企业需结合用途、垫片材质以及封口方式等，增加相应的质量控制项目；对使用内塞的产品，企业需结合内塞材质和用途等，控制内塞质量及配合性能。

2.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）。有企业指出YBB中50%乙醇供试液吸光度项目的限度难以实现。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。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及企业建议，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。

3.考虑到产品规格、配方以及药厂质量需求不同，外观、炽灼残渣、微生物限度、无菌项目在本通则中不统一制定限度要求，但这些项目应在企业标准或质量协议中进行控制。

4.根据目前药典包材体系架构以及相关配套标准的出台，在中通则中对于塑料类药包材的生物安全性控制，已经引入了风险评价的理念，可以按照“药包材生物学评价与试验选择指导原则”对塑料类药包材进行生物安全评价，本通则不再设立生物试验项目。对于本通则之外的材料及配方运用，企业可按照中通则的要求开展评价及试验。

5.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。

6.脱色试验进行供试液制备时，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。

**7.**水蒸气透过量项目的实验条件，考虑到外用液体瓶为内部高湿、外部低湿的情况，根据《中国药典》水蒸气透过量测定法中外用液体制剂用容器适用的测试条件，结合美国药典<671>包装系统的水蒸气透过性中水基产品的透湿条件，将试验条件规定为温度25℃±2℃，相对湿度40%±5%。根据此条件下每年变化不超过5%的要求折算，将限度设为0.2%。