

七、包衣材料

包衣可以掩盖药物异味、改善外观、保护活性成分、调节药物释放。包衣材料包括天然、半合成和合成材料。它们可能是粉末或者胶体分散体系(胶乳或伪胶乳),通常制成溶液或者水相及非水相体系的分散液。蜡类和脂类在其熔化状态时可直接用于包衣,而不使用任何溶剂。

包衣材料的功能性研究应针对:(1)溶解性,如肠溶包衣材料不溶于酸性介质而溶于中性介质;(2)成膜性;(3)黏度;(4)取代基及取代度;(5)抗拉强度;(6)透气性;(7)粒度等。

八、润湿剂和(或)增溶剂

增溶剂包含很多种不同的化学结构和等级。典型的增溶剂为阴离子型非解离型表面活性剂,在水中自发形成的胶束形态和结构,起到增溶作用。增溶机理常常与难溶性药物和增溶剂自组装体(如胶束)形成的内核间的相互作用力有关。还有一些类型的增溶剂利用与疏水性分子相互作用的聚合物链的变化,将难溶性药物溶入聚合物链中从而增加药物的溶解度。

增溶剂包括固态、液态或蜡质材料。它们的化学结构决定其物理特性。然而增溶剂的物理特性和功效取决于表面活性特性和亲水亲油平衡值(HLB)(通则 0713)。例如,十二烷基硫酸钠(HLB 值为 40)是亲水性的,易溶于水,一旦在水中分散,即自发形成胶束。增溶剂特殊的亲水和亲油特性可以由其临界胶束浓度(CMC)来表征。

与润湿剂/增溶剂有关的功能性指标包括:(1)HLB 值;(2)黏度;(3)组成,检查法可参考通则 0301、0601、0633、0631、0713、0661、0982 等;(4)临界胶束浓度等;(5)表面张力。

九、栓剂基质

栓剂基质为制造直肠栓剂和阴道栓剂的基质。常用栓剂基质包括:油脂性基质,如可可豆脂、半合成椰油酯、半合成或全合成脂肪酸甘油酯等;水溶性基质,如甘油明胶、聚乙二醇、泊洛沙姆等。

栓剂应在略低于体温(37°C)下融化或溶解而释放药物,其释放机制为溶蚀或扩散分配。高熔点脂肪栓剂基质在体温条件下应融化。水溶性基质应能够溶解或分散于水性介质中,药物释放机制是溶蚀和扩散机制。

栓剂基质最重要的物理性质便是它的融程。一般来说,栓剂基质的融程在 27~45°C。然而,单一栓剂基质的融程较窄,通常在 2~3°C 之间。基质融程的选择应考虑其他处方成分对最终产品融程的影响。

高熔点亲脂性栓剂基质是半合成的长链脂肪酸甘油三酯的混合物,包括单甘油酯、双甘油酯,也可能存在乙氧基脂肪酸。根据基质的融程、羟值、酸值、碘值、凝固点和皂化值,可将基质分为不同的级别。

亲水性栓剂基质通常是亲水性半固体材料的混合物,在室温条件下为固体,而当用于使用者时,药物会通过基质的熔融、溶蚀和溶出机制而释放出来。相对于高熔点栓剂基质,亲水性栓剂基质有更多羟基和其他亲水性基团。聚乙二

醇为一种亲水性基质,具有合适的融化和溶解行为。

因此,栓剂基质的功能性指标可参考通则 0107、0612 和通则 0613、0713 等。

十、助悬剂和(或)增稠剂

在药物制剂中,助悬剂和(或)增稠剂用于稳定分散系统(例如混悬剂或乳剂),其机制为减少溶质或颗粒运动的速率,或降低液体制剂的流动性。

助悬剂、增稠剂稳定分散体系或增稠效应有多种机制。常见的是大分子链或细黏土束缚溶剂导致黏度增加和层流中断。其余包括制剂中的辅料分子或颗粒形成三维结构的凝胶,和大分子或矿物质吸附于分散颗粒或液滴表面产生的立体作用。每种机制(黏度增加,凝胶形成或立体稳定性)是辅料流变学特性的体现,由于辅料的分子量大和粒径较大,其流变学的性质为非牛顿流体。此类辅料的分散体表现出一定的黏弹性。

助悬剂或增稠剂可以是低分子也可以是大分子或矿物质。低分子助悬剂或增稠剂如甘油、糖浆。大分子助悬剂或增稠剂包括(a)亲水性的碳水化合物高分子[阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、羧甲基纤维素、角叉(菜)胶、糊精、结冷胶、瓜尔豆胶、羟乙纤维素、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、麦芽糖糊精、甲基纤维素、果胶、丙二醇海藻酸、海藻酸钠、淀粉、西黄蓍胶和黄原胶树胶]和(b)非碳水化合物亲水性大分子,包括明胶、聚维酮、卡波姆、聚氧乙烯和聚乙烯醇。矿物质助悬剂或增稠剂包括硅镁土、皂土(斑脱土)、硅酸镁铝、二氧化硅等。单硬脂酸铝,按功能分类既非大分子也非矿物质类助悬剂或增稠剂。它主要包含不同组分比例的单硬脂酸铝和单棕榈酸铝。

助悬剂和增稠剂的功能性指标为黏度(通则 0633)等。

十一、软膏基质

软膏是黏稠的用于体表不同部位的半固体外用制剂。软膏基质是其主要组成成分并决定其物理性质。软膏基质可作为药物的外用载体并可作为润湿剂和皮肤保护剂。

软膏基质是具有相对高黏度的液体含混悬固体的稳定混合物。

软膏基质分为(a)油性基质:不溶于水,无水、不吸收水,难以用水去除(如凡士林);(b)吸收性软膏基质:无水,但能够吸收一定量的水,不溶于水而且不易用水去除(如羊毛脂);(c)乳剂型基质:通常是水包油或油包水型,其中含水,能够吸收水分,在水中也无法溶解(如乳膏);(d)水溶性软膏基质:本身无水,可以吸水,能溶于水,可用水去除(如聚乙二醇)。

被选择的软膏基质应惰性、化学稳定。

黏度和融程是乳膏基质的重要功能性指标,可参见通则 0633 和通则 0613。

9621 药包材通用要求指导原则

药包材即直接与药品接触的包装材料和容器,系指药品生产企业生产的药品和医疗机构配制的制剂所使用的直接与

药品接触的包装材料和容器。作为药品的一部分，药包材本身的质量、安全性、使用性能以及药包材与药物之间的相容性对药品质量有着十分重要的影响。药包材是由一种或多种材料制成的包装组件组合而成，应具有良好的安全性、适应性、稳定性、功能性、保护性和便利性，在药品的包装、贮藏、运输和使用过程中起到保护药品质量、安全、有效、实现给药目的(如气雾剂)的作用。

药包材可以按材质、形制和用途进行分类。

按材质分类 可分为塑料类、金属类、玻璃类、陶瓷类、橡胶类和其他类(如纸、干燥剂)等，也可以由两种或两种以上的材料复合或组合而成(如复合膜、铝塑组合盖等)。常用的塑料类药包材如药用低密度聚乙烯滴眼剂瓶、口服固体药用高密度聚乙烯瓶、聚丙烯输液瓶等；常用的玻璃类药包材有钠钙玻璃输液瓶、低硼硅玻璃安瓿、中硼硅管制注射剂瓶等；常用的橡胶类药包材有注射液用氯化丁基橡胶塞、药用合成聚异戊二烯垫片、口服液体药用硅橡胶垫片等；常用的金属类药包材如药用铝箔、铁制的清凉油盒。

按用途和形制分类 可分为输液瓶(袋、膜及配件)、安瓿、药用(注射剂、口服或者外用剂型)瓶(管、盖)、药用胶塞、药用预灌封注射器、药用滴眼(鼻、耳)剂瓶、药用硬片(膜)、药用铝箔、药用软膏管(盒)、药用喷(气)雾剂泵(阀门、罐、筒)、药用干燥剂等。

药包材的命名应按照用途、材质和形制的顺序编制，文字简洁，不使用夸大修饰语言，尽量不使用外文缩写。如口服液体药用聚丙烯瓶。

药包材在生产和应用中应符合下列要求。

药包材的原料应经过物理、化学性能和生物安全评估，应具有一定的机械强度、化学性质稳定、对人体无生物学意义上的毒害。药包材的生产条件应与所包装制剂的生产条件相适应；药包材生产环境和工艺流程应按照所要求的空气洁净度级别进行合理布局，生产不洗即用药包材，从产品成型及以后各工序其洁净度要求应与所包装的药品生产洁净度相同。根据不同的生产工艺及用途，药包材的微生物限度或无菌应符合要求；注射剂用药包材的热原或细菌内毒素、无菌等应符合所包装制剂的要求；眼用制剂用药包材的无菌等应符合所包装制剂的要求。

药品生产企业生产的药品及医疗机构配制的制剂应使用国家批准的、符合生产质量规范的药包材，药包材的使用范围应与所包装的药品给药途径和制剂类型相适应。药品应使用有质量保证的药包材，药包材在所包装药物的有效期内应保证质量稳定，多剂量包装的药包材应保证药品在使用期间质量稳定。不得使用不能确保药品质量和国家公布淘汰的药包材，以及可能存在安全隐患的药包材。

药包材与药物的相容性研究是选择药包材的基础，药物制剂在选择药包材时必须进行药包材与药物的相容性研究。药包材与药物的相容性试验应考虑剂型的风险水平和药物与药包材相互作用的可能性(表 1)，一般应包括以下几部分内容：①药包材对药物质量影响的研究，包括药包材(如印刷物、黏合物、添加剂、残留单体、小分子化合物以及加工和

使用过程中产生的分解物等)的提取、迁移研究及提取、迁移研究结果的毒理学评估，药物与药包材之间发生反应的可能性，药物活性成分或功能性辅料被药包材吸附或吸收的情况和内容物的逸出以及外来物的渗透等；②药物对药包材影响的研究，考察经包装药物后药包材完整性、功能性及质量的变化情况，如玻璃容器的脱片、胶塞变形等；③包装制剂后药物的质量变化(药物稳定性)，包括加速试验和长期试验药品质量的变化情况。

表 1 药包材风险程度分类

不同用途 药包材的 风险程度	制剂与药包材发生相互作用的可能性		
	高	中	低
最高	1. 吸入气雾剂及喷雾剂 2. 注射液、冲洗剂	1. 注射用无 菌粉末 2. 吸入粉雾剂 3. 植入剂	
高	1. 眼用液体制剂 2. 鼻吸入气雾剂及喷 雾剂 3. 软膏剂、乳膏剂、糊 剂、凝胶剂及贴膏 剂、膜剂		
低	1. 外用液体制剂 2. 外用及舌下给药用气 雾剂 3. 栓剂 4. 口服液体制剂	散剂、颗粒 剂、丸剂	口服片剂、 胶囊剂

药包材标准是为保证所包装药品的质量而制定的技术要求。国家药包材标准由国家颁布的药包材标准(YBB 标准)和产品注册标准组成。药包材质量标准分为方法标准和产品标准，药包材的质量标准应建立在经主管部门确认的生产条件、生产工艺以及原材料牌号、来源等基础上，按照所用材料的性质、产品结构特性、所包装药物的要求和临床使用要求制定试验方法和设置技术指标。上述因素如发生变化，均应重新制定药包材质量标准，并确认药包材质量标准的适用性，以确保药包材质量的可控性；制定药包材标准应满足对药品的安全性、适应性、稳定性、功能性、保护性和便利性的要求。不同给药途径的药包材，其规格和质量标准要求亦不相同，应根据实际情况在制剂规格范围内确定药包材的规格，并根据制剂要求、使用方式制定相应的质量控制项目。在制定药包材质量标准时既要考虑药包材自身的安全性，也要考虑药包材的配合性和影响药物的贮藏、运输、质量、安全性和有效性的要求。药包材产品应使用国家颁布的 YBB 标准，如需制定产品注册标准的，其项目设定和技术要求不得低于同类产品的 YBB 标准。

药包材产品标准的内容主要包括三部分：①物理性能：主要考察影响产品使用的物理参数、机械性能及功能性指标，如：橡胶类制品的穿刺力、穿刺落屑，塑料及复合膜类制品的密封性、阻隔性能等，物理性能的检测项目应根据标

准的检验规则确定抽样方案,并对检测结果进行判断。②化学性能:考察影响产品性能、质量和使用的化学指标,如溶出物试验、溶剂残留量等。③生物性能:考察项目应根据所包装药物制剂的要求制定,如注射剂类药包材的检验项目包括细胞毒性、急性全身毒性试验和溶血试验等;滴眼剂瓶应考察异常毒性、眼刺激试验等。

药包材的包装上应注明包装使用范围、规格及贮藏要求,并应注明使用期限。

9622 药用玻璃材料和容器指导原则

药用玻璃材料和容器用于直接接触各类药物制剂的包装,是药品的组成部分。玻璃是经高温熔融、冷却而得到的非晶态透明固体,是化学性能最稳定的材料之一。该类产品不仅具有良好的耐水性、耐酸性和一般的耐碱性,还具有良好的热稳定性、一定的机械强度、光洁、透明、易清洗消毒、高阻隔性、易于密封等一系列优点,可广泛地用于各类药物制剂的包装。

药用玻璃材料和容器可以从化学成分和性能、耐水性、成型方法等进行分类。

按化学成分和性能分类 药用玻璃国家药包材标准(YBB标准)根据线热膨胀系数和三氧化二硼含量的不同,结合玻璃性能要求将药用玻璃分为高硼硅玻璃、中硼硅玻璃、低硼硅玻璃和钠钙玻璃四类。各类玻璃的成分及性能要求如下表。

按耐水性能分类 药用玻璃材料按颗粒耐水性的不同分为Ⅰ类玻璃和Ⅲ类玻璃。Ⅰ类玻璃即为硼硅类玻璃,具有高

的耐水性;Ⅲ类玻璃即为钠钙类玻璃,具有中等耐水性。Ⅲ类玻璃制成容器的内表面经过中性化处理,可达到高的内表面耐水性,称为Ⅱ类玻璃容器。

按成型方法分类 药用玻璃容器根据成型工艺的不同可分为模制瓶和管制瓶。模制瓶的主要品种有大容量注射液包装用的输液瓶、小容量注射剂包装用的模制注射剂瓶(或称西林瓶)和口服制剂包装用的药瓶;管制瓶的主要品种有小容量注射剂包装用的安瓿、管制注射剂瓶(或称西林瓶)、预灌封注射器玻璃针管、笔式注射器玻璃套筒(或称卡氏瓶),口服制剂包装用的管制口服液体瓶、药瓶等。不同成型生产工艺对玻璃容器质量的影响不同,管制瓶热加工部位内表面的化学耐受性低于未受热的部位,同一种玻璃管加工成型后的产品质量可能不同。

药用玻璃材料和容器在生产、应用过程中应符合下列基本要求。

药用玻璃材料和容器的成分设计应满足产品性能的要求,生产中应严格控制玻璃配方,保证玻璃成分的稳定,控制有毒有害物质的引入,对生产中必须使用的有毒有害物质应符合国家规定,且不得影响药品的安全性。

药用玻璃材料和容器的生产工艺应与产品的质量要求相一致,不同窑炉、不同生产线生产的产品质量应具有有一致性,对玻璃内表面进行处理的产品在提高产品性能的同时不得给药品带来安全隐患,并保证其处理后有效性能的稳定性。

药用玻璃容器应清洁透明,以利于检查药液的可见异物、杂质以及变质情况,一般药物应选用无色玻璃,当药物有避光要求时,可选择棕色透明玻璃,不宜选择其他颜色的玻璃;应具有较好的热稳定性,保证高温灭菌或冷冻干燥中

化学组成及性能		玻璃类型			
		高硼硅玻璃	中硼硅玻璃	低硼硅玻璃	钠钙玻璃
B ₂ O ₃ (%)		≥12	≥8	≥5	<5
SiO ₂ * (%)		约 81	约 75	约 71	约 70
Na ₂ O+K ₂ O* (%)		约 4	4-8	约 11.5	12-16
MgO+CaO+BaO+(SrO)* (%)		/	约 5	约 5.5	约 12
Al ₂ O ₃ * (%)		2~3	2~7	3~6	0~3.5
平均线热膨胀系数 ^① : ×10 ⁻⁶ K ⁻¹ (20~300℃)		3.2~3.4	3.5~6.1	6.2~7.5	7.6~9.0
121℃颗粒耐水性 ^②		1级	1级	1级	2级
98℃颗粒耐水性 ^③		HGB1级	HGB1级	HGB1级或HGB2级	HGB2级或HGB3级
内表面耐水性 ^④		HC1级	HC1级	HC1级或HCB级	HC2级或HC3级
耐酸性能	重量法	1级	1级	1级	1~2级
	原子吸收分光光度法	100μg/dm ²	100μg/dm ²	/	/
耐碱性能		2级	2级	2级	2级

*各种玻璃的化学组成并不恒定,是在一定范围内波动,因此同类型玻璃化学组成允许有变化,不同的玻璃厂家生产的玻璃化学组成也稍有不同。

①参照《平均线热膨胀系数测定法》

②参照《玻璃颗粒在121℃耐水性测定法和分级》

③参照《玻璃颗粒在98℃耐水性测定法和分级》

④参照《121℃内表面耐水性测定法和分级》