

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》

不破裂；应有足够的机械强度，能耐受热压灭菌时产生的较高压力差，并避免在生产、运输和贮存过程中所造成的破损；应具有良好的临床使用性，如安瓶折断力应符合标准规定；应有一定的化学稳定性，不与药品发生影响药品质量的物质交换，如不发生玻璃脱片、不引起药液的 pH 值变化等。

药品生产企业应根据药物的物理、化学性质以及相容性试验研究结果选择适合的药用玻璃容器。对生物制品、偏酸偏碱及对 pH 值敏感的注射剂，应选择 121℃ 颗粒法耐水性为 1 级及内表面耐水性为 HC1 级的药用玻璃容器或其他适宜的包装材料。

玻璃容器与药物的相容性研究应主要关注玻璃成分中金属离子向药液中的迁移，玻璃容器中有害物质的浸出量不得超过安全值，各种离子的浸出量不得影响药品的质量，如碱金属离子的浸出应不导致药液的 pH 值变化；药物对玻璃包装的作用应考察玻璃表面的侵蚀程度，以及药液中玻璃屑和玻璃脱片等，评估玻璃脱片及非肉眼可见和肉眼可见玻璃颗粒可能产生的危险程度，玻璃容器应能承受所包装药物的作用，药品贮藏的过程中玻璃容器的内表面结构不被破坏。

影响玻璃容器内表面耐受性的因素有很多，包括玻璃化学组成、管制瓶成型加工的温度和加工速度、玻璃容器内表面处理的方式(如硫化处理)、贮藏的温度和湿度、终端灭菌条件等；此外药物原料以及配方中的缓冲液(如醋酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液等)、有机酸盐(如葡萄糖酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐等)、高离子强度的碱金属盐、络合剂乙二胺四乙酸二钠等也会对玻璃容器内表面的耐受性产生不良影响。因此在相容性研究中应综合考察上述因素对玻璃容器内表面耐受性造成的影响。

9901 国家药品标准物质制备指导原则

本指导原则用于规范和指导国家药品标准物质的制备，保证国家药品标准的执行。

一、国家药品标准物质品种的确

根据国家药品标准制定及修订的需要，确定药品标准物质的品种。

二、候选国家药品标准物质原料的选择

1. 原料的选择应满足适用性、代表性及可获得性的原则。
2. 原料的性质应符合使用要求。
3. 原料的均匀性、稳定性及相应特性量值范围应适合该标准物质的用途。

三、候选国家药品标准物质的制备

1. 根据候选药品标准物质的理化性质，选择合理的制备方法和工艺流程，防止相应特性量值的变化，并避免被污染。
2. 对不易均匀的候选药品标准物质，在制备过程中除

采取必要的均匀措施外，还应进行均匀性初检。

3. 对相应特性量值不稳定的候选药品标准物质，在制备过程中应考察影响稳定性的因素，采取必要的措施保证其稳定性，并选择合适的储存条件。

4. 当候选药品标准物质制备量大时，为便于保存可采取分级分装。

5. 候选药品标准物质供应者须具备良好的实验条件和能力，并应提供以下资料。

(1) 试验方法、量值、试验重复次数、必要的波谱及色谱等资料；

(2) 符合稳定性要求的储存条件(温度、湿度和光照等)；

(3) 候选药品标准物质引湿性研究结果及说明；

(4) 加速稳定性研究结果；

(5) 有关物质的鉴别及百分比，国家药品标准中主组分的相对响应因子等具体资料；

(6) 涉及危害健康的最新的安全性资料。

四、候选国家药品标准物质的标定

候选药品标准物质按以下要求进行标定，必要时应与国际标准物质进行比对。

1. 化学结构或组分的确证

(1) 验证已知结构的化合物需要提供必要的理化参数及波谱数据，并提供相关文献及对比数据。如无文献记载，应提供完整的结构解析过程。

(2) 对于不能用现代理化方法确定结构的药品标准物质，应选用适当的方法对其组分进行确证。

2. 理化性质检查

应根据药品标准物质的特性和具体情况确定理化性质检验项目，如性状、熔点、比旋度、晶型以及干燥失重、引湿性等。

3. 纯度及有关物质检查

应根据药品标准物质的使用要求确定纯度及有关物质的检查项，如反应中间体、副产物及相关杂质等。

4. 均匀性检验

凡成批制备并分装成最小包装单元的候选药品标准物质，必须进行均匀性检验。对于分级分装的候选药品标准物质，凡由大包装分装成最小包装单元时，均应进行均匀性检验。

5. 定值

符合上述要求后，方可进行定值。

定值的测量方法应经方法学考察证明准确可靠。应先研究测量方法、测量过程和样品处理过程所固有的系统误差和随机误差，如溶解、分离等过程中被测样品的污染和损失；对测量仪器要定期进行校准，选用具有可溯源的基准物；要有可行的质量保证体系，以保证测量结果的溯源性。

(1) 定值原则

在测定一个候选化学标准品/对照品含量时，水分、有机溶剂、无机杂质和有机成分测定结果的总和应为 100%。