**5400药品包装用金属组件和容器**

**1 范围**

本通则规定了药品包装系统用金属组件和容器研发、生产、使用、质量控制时应当符合的基本要求。

本通则适用于作为药品包装用的金属组件和容器。

**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5401 药用金属软膏管通则（已上网征求意见）

通则5402 吸入气雾剂用金属罐通则（已上网征求意见）

通则5403 外用制剂用铁盒及盖通则（已上网征求意见）

通则5404 外用气雾剂用金属罐通则（已上网征求意见）

通则5405 铝塑组合盖通则（已上网征求意见）

通则5406 铝盖通则（已上网征求意见）

通则5407 药用铝箔通则（已上网征求意见）

通则5408 药用铝瓶通则（已上网征求意见）

通则4050 金属耐腐蚀性能测定法（起草中）

通则4058 金属内涂层连续性测定法（起草中）

通则4204 药包材溶出物测定法（已上网公示）

通则4214 药包材元素杂质测定法（已上网征求意见）

通则4250 金属材料元素含量测定法（起草中）

通则4251 金属涂料涂层中己内酰胺迁移量测定法（起草中）

通则4252 金属涂料涂层中丙烯酸迁移量测定法（起草中）

通则4253 金属涂料涂层中丁二醇迁移量测定法（起草中）

通则4254 金属涂料涂层中甲醛迁移量测定法（起草中）

通则 4255 金属涂料涂层中双酚A迁移量测定法（起草中）

通则4256 金属涂料涂层中对苯二甲酸迁移量测定法（起草中）

指导原则9650 药品包装系统密封性指导原则（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 术语和定义**

**3.1** **金属基材**

构成金属组件及容器基体的材料，不包括表面涂层和金属镀层。

**3.2 药品包装用金属材料**

在正常使用条件下，预期或已经应用于药品包装的各种金属（包含各种金属镀层及合金以及配合使用的金属）材料。

**3.3 药品包装用金属组件**

在正常使用条件下，预期或已经应用于药品包装的各种金属（包含各种金属镀层及合金）材料经锻造、拉伸、压延等工艺等制成的一定形式的金属包装组件。

**3.4 药品包装用金属容器**

在正常使用条件下，预期或已经应用于药品包装的各种金属（包含各种金属镀层及合金）材料制成的容器。

**3.5 金属镀层**

通过各种金属表面处理工艺在固体材料或包装的接触药品表面上形成的金属覆盖层，例如：阳极氧化镀层。

**3.6 金属组件用涂料和涂层**

涂覆在药用金属组件和容器内、外表面上的涂料及其经固化等工艺形成的涂层（膜）。

**3.7 合金元素**

冶炼金属时，为达到某些性能要求（如拉伸强度、硬度、耐磨性、耐腐蚀性等）而加入的一种或多种金属或非金属元素。金属合金元素如铝、铜、铬、锰、钼、镍、锌、锡、钴等；非金属合金元素如碳、硅等。

**4 分类**

药用金属组件与容器可从直接接触类型、剂型用途、金属基材等方面进行分类：

按照是否接触药品分类可分为直接接触药品类与非直接接触药品类。

按照接触药品的剂型用途分类可分为注射剂包装用、吸入制剂包装系统用、口服制剂包装用、外用制剂包装用以及其他制剂包装用。

按照金属基材分类可分为不锈钢、镀锡薄钢板、铝及铝合金、铝箔等。

**5 基本要求**

**5.1 材料要求**

金属组件及容器使用的金属基材、金属镀层、涂层不应对人体健康造成危害。

金属组件及容器生产企业应对金属表面处理（如酸洗、氧化、磷化、抛光、防锈涂油等）过程中使用和残留的物质进行控制，需要时进行相容性研究，以确保其符合安全性的要求。

金属基材和镀层所用的金属材料的杂质元素含量应得到有效控制。

**5.2 生产要求**

药品包装用的金属容器、组件，其生产、包装、储存、运输过程应符合药品质量的相关要求，需符合所包装药品的生产洁净度需求。生产应按照相关法规要求进行生产，配方、生产工艺等应经过充分验证及有效控制。直接接触药品的金属材料的涂层涂料的使用应使用验证过的工艺方案，并进行评估，保证质量安全。

**5.3 使用要求**

药用金属组件与容器的选择和使用应保证药品的质量和安全，与药品制剂接触的金属组件与容器，药品生产企业应根据相容性、安全性、保护性研究结果选择适宜的金属组件与容器。与玻璃、塑料、胶塞等组件等配合使用的金属包装还需要关注功能性等。由于不同制剂对金属包装材料与容器的功能性要求有所不同，因此相关方应根据药品包装系统质量控制，以及不同制剂贮藏、运输和临床使用的实际需求，结合工艺特性，选择适宜的检查项目。因此供需双方应根据药品包装系统的质量控制要求，结合产品临床使用方法、储存运输的实际情况，结合产品及制剂的配方和工艺特点，选择合适的检查项目，使用前应对金属组件与容器，按照剂型风险程度进行评估，保障药品的安全、有效和质量可控，在满足本通则和其他金属类药包材品类通则的基础上，制定企业标准和质量协议。

直接接触药品的药用金属组件与容器使用前应进行评价；适用时，应满足相容性研究要求，加强对涂层涂料可提取物和元素杂质的风险评估；需评估并确认药品全生命周期关键质量属性。组件、容器配合使用时，应具有良好的配合性能，不得影响包装系统的密封性，需要时根据药品风险评估，按照药品包装系统密封性指导原则（指导原则9650）选择适宜的方法开展评价。直接接触药品的药品包装用金属组件容器应按照药包材生物学评价与试验选择指导原则（指导原则9651）进行生物学安全性评价。

对于非直接接触药品的铝盖和铝塑组合盖开启性能结合工艺特性，对开启力等进行检查，选择适宜的检查项目，应符合品类通则、企业标准或质量协议的相关规定。

吸入气雾剂、外用气雾剂用金属罐包装系统进行耐压功能性按照金属罐耐压性能测定法（通则4051），应符合吸入气雾剂用金属罐（通则5402）、外用气雾剂用金属罐（通则5404）要求。同时，对于包装系统结合阀门的使用性能对产品选择合适的检查项目，包装系统应符合吸入气雾剂包装系统指导原则的规定。

**6 质量控制要求**

金属组件与容器应按照质量风险控制等要求，选择适当的质量要求项目，包括但不限于本通则及品类通则（通则5401、5402、5403、5404、5405、5406、5407和5408）的规定，制定产品的企业标准或质量协议，并根据生产和使用的风险管理要求制定检验规则。在生产和使用过程中，应根据特定制剂的需求，包括但不限于本通则的规定，在品类通则项下选用适宜的项目进行检查。对于与安全直接或间接相关的检查项目，一般应采用限度指标加以控制。

**6.1鉴别**

用于金属材料的鉴别，对于直接接触药品的金属组件、容器，其所用金属基材和镀层等材料成分应与产品所定义或标识成分、牌号的相应成分一致，按照供需双方确认的检验频率，金属基材按照金属材料元素含量测定法（通则4250），成分和/或杂质含量应符合企业标准或质量协议相关规定。

**6.2 理化性能**

对于直接接触药品的金属组件和容器，需进行理化性能测试。目的是控制直接接触药品的组件或容器接触面溶出可能对药品质量产生的影响。使用涂层的金属组件及容器，供需双方应根据所包装药品的风险程度，结合不同材质、加工工艺，制定适宜的涂层、涂料单体溶出物试验等项目及指标。同时应关注直接接触药品的金属容器产生的颗粒物质（包含不溶性微粒、可见异物等）对包装药品的影响并进行评估。

预灌封注射器用不锈钢针应符合半组装预灌封注射器通则（通则5511）的要求。

药用铝箔等条带状金属药品包装：取完整样品适量（表面积接近于200cm2），按4204 药包材溶出物测定法 表1方法四制备供试液和空白液。

金属容器类包装：取完整样品适量，按照药包材溶出物测定法（通则4204） 采用浸提介质水、4%乙酸、50%乙醇灌装至标示容量70℃±2℃保持24h，采用浸提介质正己烷灌装至标示容量58℃±2℃保持24h，药品包装用金属组件和容器溶出物制备详见表1。

**表1药品包装用金属组件和容器溶出物制备**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 品类 | 接触药物制剂形态 | 制剂类型 | 提取溶剂 | |
| 有机可提取物 | 可提取元素 |
| 金属组件容器（无涂层） | 液体-水相 | 吸入制剂 | / | 水  4%乙酸 |
| 金属组件容器（含涂层） | 液体-水相 | 吸入制剂 | 水  50%乙醇 |
| 液体-有机相 | 吸入制剂 | 水  50%乙醇  正己烷 |
| 半固体 | 透皮、外用、软膏、眼用等 | 水  50%乙醇 |
| 固体 | 吸入粉末、透皮、粉末、固体等 | 水 |

照药包材溶出物测定法（通则4204） 测定以下项目。

**6.2.1易氧化物** 按照表1 制备样品溶液，取水提取液药包材溶出物测定法（通则4204）测定，应符合表2的规定。

**6.2.2 不挥发物** 按照表1 制备样品溶液，取有机可提取物溶液按照药包材溶出物测定法（通则4204），应符合表2的规定。

**6.2.3 总有机碳（TOC）** 按照表1 制备样品溶液，取水提取物溶液按照药包材溶出物测定法（通则4204），参考制药用水中总有机碳测定法（通则0682），应符合表2的规定。

**表2 药品包装用金属组件和容器溶出物指标**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 品类 | 接触药物制剂形态 | 制剂类型 | 有机可提取物 | | | | 金属离子(mg/L) |
| 易氧化物  不得过(ml) | 不挥发物不得过（mg） | 总有机碳  不得过(mg/L) | 涂料单体(mg/L) | 参照6.2.4 |
| 金属组件容器（无涂层） | 液体-水相 | 吸入制剂 | / | | |  |
| 金属组件容器（含涂层） | 液体-水相 | 吸入制剂 | 1.5 | 15 | 5 | 参照6.2.5 |
| 液体-有机相 | 吸入制剂 | 1.5 | 15 | 5 |
| 半固体 | 透皮、外用、软膏、眼用等 | 1.5 | 15 | 5 |
| 固体 | 吸入粉末、透皮粉末、固体等 | 1.5 | 15 | 5 | / |

**6.2.4 金属离子** 关注金属材料配方及工艺中的有害元素种类，元素杂质检查参照ICH Q3D 元素杂质指导原则，为吸入、肠外、皮肤、经皮和口服给药等途径提取元素杂质的安全性评估提供指导，识别已知或潜在元素杂质的来源，结合药品质量要求，对杂质元素进行风险评估。由于用于药品包装用金属组件和容器的配方组成已知，ICH Q3D 元素杂质指导原则为毒理学关注的每个元素建立了允许的每日暴露（PDE），并采用基于风险的方法来控制药品中的元素杂质。

验收标准：按照表1 直接接触药品的药品包装用金属组件和容器溶出物制备模拟选择合适的浸泡介质，参照表3进行元素评估，对可提取元素参照ICH Q3D程序相一致的定量毒理学安全风险评估，酌情使用ICH Q3D PDE值，参照30%的阈值用于确定是否需要控制特定可提取元素的手段。同时参照表3关注材料中的其他类型元素结合药品制剂形式建立评估方法，评估包装材料的影响。根据评估结果，适用时，照药包材元素杂质测定法（通则4214）检查，应符合企业标准或质量协议的相关规定。

**表3 根据ICH Q3D分类情况关注的金属离子**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 药品包装 | ICH Q3D（R2）分类 | | | |
| 1类 | 2A类 | 3类 | 其他元素 |
| 不锈钢 | As，Cd，Hg, Pb | Co, Ni, V | Cr, Cu, Mo | Fe |
| 铝 | As，Cd，Hg, Pb | Co, Ni, V | Cr, Cu | Al, Fe, Mn, Mg, Zn |

**6.2.5 涂料单体迁移量** 对于使用有机涂层涂料的金属组件与包装，需关注涂层涂料单体的迁移（包含但不限于双酚A、对苯二甲酸、丙烯酸、己内酰胺、丁二醇、甲醛等\*）按照表1 直接接触药品的药品包装用金属组件和容器溶出物制备，基于剂型的风险程度设立限度指标，应符合品类通则、企业标准或质量协议的规定。

**\***包含不限于上述涂层涂料单体，药包材生产和使用方应该结合使用的涂层涂料类型制定适合的涂层涂料单体标准和指标，并制定相关的协议。

**6.2.6内涂层连续性：**对于使用内涂层和镀层的金属容器，照金属内涂层连续性测定法（通则 4058）检查，测定电流不得过40mA。

**6.2.7** **耐腐蚀性能：**对于直接接触药品的金属组件和容器，适用时，照金属耐腐蚀性能测定法（通则4050）检查，应未见明显腐蚀。

**6.3 其他要求**

不同用途及生产使用方式的药品包装用金属组件和容器应结合实际情况，药品包装微生物检测指导原则（指导原则9653）选择相应的无菌、微生物限度或生物负载等进行检查。

起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 联系电话：021-50798235

参与单位：江西省药品检验检测研究院，山东省医疗器械和药品包装检验研究院，安徽省食品药品检验研究院，中国食品药品检定研究院，浙江省食品药品检验研究院，四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心），山西省检验检测中心（山西省标准计量技术研究院），天津市药品检验研究院

5400药品包装用金属组件和容器通则起草说明

1. **制修订目的意义**

根据中国药典2025版药包材标准体系的整体规划和编制思路，针对金属类药包材特点及关键质量属性，制订药品包装用金属组件和容器相关通则。

1. **总体思路及主要内容**

目前我国YBB标准仅涉及8个金属类药包材标准，如下表：

|  |  |
| --- | --- |
| **标准编号** | **标准名称** |
| YBB00082005-2015 | 注射剂瓶用铝盖 |
| YBB00092005-2015 | 输液瓶用铝盖 |
| YBB00382003-2015 | 口服液瓶用撕拉铝盖 |
| YBB00142004-2015 | 笔式注射器用铝盖 |
| YBB00372003-2015 | 抗生素瓶用铝塑组合盖 |
| YBB00402003-2015 | 输液瓶用铝塑组合盖 |
| YBB00152002-2015 | 药用铝箔 |
| YBB0062002-2015 | 铝制药用软膏管 |

通过行业调研，本次拟制定的《中国药典》药包材标准包括本次征求意见的通则[药品包装用金属组件和容器通则（通则5400）、药用金属软膏管通则（通则5401）、吸入气雾剂用金属罐通则（通则5402）、外用制剂用铁盒及盖通则（通则5403）、外用气雾剂用金属罐通则（通则5404）、铝塑组合盖通则（通则5405）、铝盖通则（通则5406）、 药用铝箔通则（通则5407）、药用铝瓶（通则5408）讨论稿]，以及后续拟征求意见的配套通用检测方法[金属耐腐蚀性能测定法（通则4050）、金属罐耐压性能测定法（通则4051）、金属内外涂层附着力测定法（通则4052）、金属外涂层硬度测定法（通则4053）、铝塑组合盖开启力测定法（通则4054）、金属耐破强度测定法（通则4055）、铝件机械性能测定法（通则4056）、金属氧化膜厚度测定法（通则4057）、金属内涂层连续性测定法（通则4058）、铝盖开启力测定法（通则4059）、金属材料元素含量测定法（通则4250）、金属涂料涂层中己内酰胺迁移量测定法（通则4251）、金属涂料涂层中丙烯酸迁移量测定法（通则4252）、金属涂料涂层中丁二醇迁移量测定法（通则4253）、金属涂料涂层中甲醛迁移量测定法（通则4254）、金属涂料涂层中双酚A迁移量测定法（通则4255）、金属涂料涂层中对苯二甲酸迁移量测定法（通则4256）、金属可提取元素测定法（通则4257）、金属软膏管韧性测定法（通则4060）、金属涂层表面能测定法（通则4061）、金属涂层接触角测定法（通则4062）等]。

通则内容包括范围、规范性引用文件、术语和定义、分类、基本要求、质量控制要求等方面。

1. **需要重点说明的问题**

1．分类。结合药包材的实际使用方式（经口鼻吸入制剂、眼用、外用、口服、注射等），从直接接触类型、剂型用途、金属基材等方面进行分类。本章节不涉及从涂层、镀层等类型进行分类。

2．生产要求。基于药品包装用的金属容器、组件全生命周期各个环节都可能会对金属类药包材产生影响，所以提出了生产要求。同时对生产涉及的环境生产洁净度提出了要求。

3．使用要求。从药品使用角度出发，侧重考虑药用金属组件与容器的选择和使用应关注其相容性、安全性、保护性、研究结果选择适宜的金属组件与容器。

4．质量控制要求

4.1 鉴别。基于金属材料成分的情况对金属类药包材设定鉴别项目。本章主要目的在于指导企业和监管机构对原材料的把关，从源头上加强安全控制；通过原料成分的限制要求，明确原料生产供应商在供应链中的责任和义务，包括原材料质量控制和信息传递的责任和义务，结合供需双方的企业标准和质量协议内容鉴别要求，未限定具体元素含量指标范围，鼓励供需双方在保证质量安全稳定的前提下，设定检测频率。

4.2理化性能。对于直接接触药品的金属类药包材目前YBB收载标准相关项目无化学溶出性能的检测。经过前期企业调研，外用制剂用气雾剂罐、药用铝瓶等金属类药包材生产和使用企业提出针对相关金属类药包材化学溶出性能、安全卫生性能等建立统一规范。因此，对金属类材料的关键质量属性，按照剂型的风险程度结合产品特点，建立相关限度指标。同时，直接接触药品的金属容器生产、使用等过程中产生的颗粒物质会对药品产生质量安全影响，因此增加对直接接触药品的金属容器产生的颗粒物质相关表述。基于目前国内已经转化应用ICH Q3D 要求对药品中有害元素进行质量控制的现状通则5400 增加金属离子检查项目，关注金属材料配方及有害元素种类，按照1类、2A类、3类、其他元素分别建立关注及考察元素范围等。

4.3 其他要求。关于微生物限度、无菌、生物负载等检验项目：参考药包材微生物检测指导原则（指导原则9653）（已上网征求意见）在药包材微生物检测指导原则中将对不同检测项目的适用品种、方法建立、指标制定以及常规检测等给出指南。故本通则中，引用药包材微生物检测指导原则（指导原则9653）（已上网征求意见）。