**5408药用铝瓶**

**1 范围**

本通则适用于作为无菌化学原料药、口服液体制剂和口服固体制剂包装用药用铝瓶。

**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 5400 药品包装用金属组件和容器通则（起草中）

通则 4056 铝件机械性能测定法（起草中）

通则 4057 金属氧化膜厚度测定法（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）

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9652 药包材检验规则指导原则（已上网征求意见）

**3 技术要求**

**3.1 总体要求**

应符合药品包装用金属组件和容器通则（通则 5400）的规定，并符合下列质量控制的要求。

用于制造药用铝瓶的铝件材料机械性能（通则 4056）和药用铝瓶的规格尺寸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的规定。在贮存条件和经预期的灭菌条件处理后，药用铝瓶仍应保持完好无损的外观形态，与胶塞、胶圈等密封组件配合良好，具有保持药品内容物密闭相适应的性能。

**3.2 质量控制**

药用铝瓶应进行以下检验，检验水平和接收质量限应符合药包材检验规则指导原则（指导原则9652）的规定。

**3.2.1 外观** 组成药用铝瓶的各组件应色泽均匀、光滑，无肉眼可见的变形、破损、裂纹等缺陷。

**3.2.2 瓶身抗压强度** 将试样置于压力试验机和压板之间，以10mm/min±3mm/min的相对速度匀速移动对试样施加载荷，直至达到预定值或在达到预定值之前试样出现损坏现象为止，加载时不应出现超过预定峰值现象。如果试样先发生损坏，记录下此时达到的载荷数值。瓶身抗压强度应符合企业标准或质量协议的规定。

注：试验用压板应坚硬、平整，大于与其接触的试验样品的尺寸，两压板之间的最大行程应大于试验样品的高度。

**3.2.3 氧化膜厚度** 对于采用阳极氧化镀层的药用铝瓶，取瓶身和内盖的平整部位，按金属氧化膜厚度测定法（通则 4057）测定，氧化膜厚度应不小于2μm。

**3.2.4 密封性** 对于直接接触无菌化学原料药、口服液体制剂和口服固体制剂包装用药用铝瓶，按药品包装系统密封性指导原则（指导原则9650）《药品包装系统密封性液下气泡检查法》第一法测定，目视观察，瓶内不得有进水或冒泡现象。

**3.2.5 配合性** 对于直接接触无菌化学原料药包装用药用铝瓶，内盖（带胶圈）或胶塞应能轻松压入瓶口，内盖或胶塞与铝瓶的配合应松紧适宜，不得过紧。

对于包装口服液体制剂和口服固体制剂药用铝瓶，采用铝箔、胶塞或物理发泡垫片等封口后，应配合适宜，不得出现断裂和异常变形；预期用于终端蒸汽灭菌的药用铝瓶，取经上述封口处理后的包装系统，置121℃高压蒸汽灭菌30分钟处理，与处理前相比，配合性不应有任何明显的变化。

**3.2.6 双酚A迁移量** 用于内涂层为环氧酚醛树脂类涂料的口服液体制剂用药用铝瓶。取样品适量，加50%乙醇至标示容量，照金属涂料涂层中双酚A迁移量测定法（通则4255）测定，应企业标准或质量协议的规定。

**3.2.7 甲醛迁移量** 用于内涂层为环氧酚醛树脂类涂料的口服液体制剂用药用铝瓶。取样品适量，加50%乙醇至标示容量，照金属涂料涂层中甲醛迁移量测定法（通则4254）测定，应企业标准或质量协议的规定。

**4 包装与贮藏**

药用铝瓶的包装材料应符合药品包装的相关要求，包装应密封完整，包装整体需满足运输和贮藏过程的保护性能要求。贮藏于干燥、清洁、通风处，不得挤压。

起草单位：安徽省食品药品检验研究院 联系电话：0551-63358050

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、山东富海实业股份有限公司、河北省药品医疗器械检验研究院、齐鲁安替制药有限公司

# ****5408药用铝瓶通则起草说明****

**一、概况**

为加强药用铝瓶生产、质量控制和贮运等方面管理，保证药品安全，在调研药用铝瓶生产、质量控制和使用等环节基础上，参考YY0203-1995《药用铝瓶》、部分企业标准等内容，提出了适用于药用铝瓶的项目设立，通用部分依据《5400药品包装用金属组件和容器通则》执行。

**二、重点说明的问题**

1、外观：药用铝瓶在生产加工过程从铝材到成品，经历拉伸、切边、压延、冲压、收口、修边、碱洗、阳极化、封闭、烘干等环节，加工水平直接影响到产品的质量，外观可直接发现质量问题的存在。比如，由于氧化膜的存在，铝瓶在干热或湿热灭菌过程由于导热系数不同，特别边角等圆弧位置容易产生裂纹，破坏了氧化膜对基材的保护，最终可能会影响药品质量。

2、铝件材料机械性能：用于制造药用铝瓶的铝件材料应具有一定的金属强度和延展性，以保证铝瓶在贮存及使用过程中符合特定的物理要求，维持正常的密封组件功能和使用功能。

3、瓶身扩压强度：基于运输、贮存和使用要求，装入药品的药用铝瓶应能承受一定抗压强度的压力，保证药品质量。YY0203-95《药用铝瓶》规定“15L铝瓶瓶身抗压强度大于700N，3L铝瓶瓶身抗压强度应大于250N”，按照GB/T4857.4-2008《包装 运输包装件基本试验 第4部分 采用压力试验机进行的抗压和堆码试验方法》测定，将试样放置于压力试验机的压板中心，以10mm/min±3mm/min的相对速度匀速移动对试样施加载荷，直至达到预定值或在达到预定值之前试样出现损坏现象为止。

4、氧化膜：氧化膜是药用铝瓶的重要特征，是通过阳极氧化处理成膜。药用铝瓶的氧化膜使药用铝瓶表面钝化，起到保护药用铝瓶的作用。这种自保护性使药用铝瓶瓶具有较高的耐腐蚀性。除非是暴露在一种破坏氧化膜的物质或环境中，否则药用铝瓶就完全不会受到腐蚀。目前国内测量氧化膜厚度的方法一般依据GB/T 4957-2003《非磁性基体金属上非导电覆盖层 覆盖层厚度测量 涡流法》用涡流测厚仪测量，规定氧化膜厚度不小于6μm。氧化膜过厚的情况下，由于氧化铝和铝热膨胀系数不同，在原料药装入前干热灭菌时，氧化膜过厚会影响冷却收缩，产生裂纹。外盖不直接接触药品，主要用于轧盖固定内盖作用，如果氧化膜过厚会使其表面氢脆，降低轧盖密封性能，影响外观。目前欧洲标准药用铝瓶规定氧化膜厚度不小于2μm，证明2μm氧化膜是完全可以起到保护作用的。GB/T4957-2003标准中使用涡流测厚仪进行膜厚的测量，标准中明确指出：“太靠边缘或内转角处的测量将是不可靠的”、“在弯曲的试样上进行测量将是不可靠的”，因此测定时取产品的平整部位，避免测量圆弧面部位。

5、密封性：是考察药用铝瓶的一个重要性能指标，它对于药品的通透性、防潮性控制起关键作用。取铝瓶瓶身与配套的内盖、外盖、胶圈，将胶圈套在内盖底部将之盖入瓶口并塞紧，然后盖上外盖，压盖，置于带抽气装置的容器中，用水完全浸没瓶口，抽真空至真空度为27KPa，维持2分钟，目视观察瓶内不得有进水或冒泡现象。该项目依据密封性中通则要求执行。

6、配合性：为了使药用铝瓶封口配合更具严密性，内盖与瓶口使用了药用卤化丁基胶密封圈。要求内盖和胶圈应能轻松压入瓶口，不得过紧，用配套封口装置封口，应配合适宜。一般认为带密封圈的内盖与瓶身配合越紧，密封性越好。实际上，配合过紧在外盖压盖后或者收到外力挤压后，密封性反而表现较差。该项目依据配合性中通则要求执行。

7. 双酚A迁移量、甲醛迁移量：用于内涂层为双酚A型环氧酚醛树脂类涂料的安全性检查。作为药用铝瓶使用的内涂层材料，环氧酚醛树脂中可能存在双酚A单体，且有迁移入药品的潜在危害，应加以控制。本项目主要参考《食品安全国家标准》食品接触用涂料及涂层（GB4806.10-2016）中的双酚A 使用要求指标制定，由于为涉及安全性的质量控制项目，考虑到目前无相关药包材国家标准进行标准控制，考虑到行业平稳过渡所以未设定相关指标，由企业标准或质量协议来规定。