

# 药用塑料瓶与相关部件不挥发物测试方法异同分析

济南兰光机电技术有限公司

药用塑料瓶,是一种优良的药用包装容器,具有瓶体强度高、抗内压能力强、质量轻盈、易于携带、灌装便捷等优点,广泛应用于口服固体药品和口服液体药品的包装。随着塑料包装逐渐成为医药包装的重要分支,全球药用塑料瓶的需求量呈每年 4.3% 的速度递增,向着多品种和专业化的方向迅速发展。

## 1 药用塑料瓶及部件的技术要求——不挥发物

药用塑料瓶及其相关部件构成的药包系统,其本身的质量、安全性、使用性能对药品品质具有重要影响。相关研究表明,高分子塑料容器的透气透湿性能、添加剂的浸出以及对药物的吸附作用都会威胁到药物的稳定性。于是,从 1981 年,国家医药管理局制定发布了我国第一个医药包装规章《药品包装管理办法》(试行)在全国实施,到 2015 年食品药品监督管理局发布了 130 项直接接触药品的包装材料和容器国家标准,这些规章、标准为药包材的质量和性能管理明确了法律依据,要求必须满足药用要求,符合保障人体健康安全的标准。

根据 2015 年 12 月 1 日实施的药包材国家标准,药用塑料瓶主要指的是聚酯瓶、聚丙烯瓶、高密度聚乙烯瓶三类,相关部件包括口服固体药用低密度聚乙烯防潮组合瓶盖以及药用铝塑封口垫片。

标准中,检验项目涉及外观、鉴别、密封性、水蒸气透过量、炽灼残渣、不挥发物等。就不挥发物而言,指的是药品接触材料上迁移进入药物的一类物质,这些物质来源于包装材料、容器以及密封组件。以塑料为例,它是不同单体形式经过加成聚合或缩聚,并通过添加一定助剂,在特定条件下形成的高分子聚合物材料。当塑料包装材料与药物接触时,其单体、低聚物以及添加剂、交联剂、固化剂、塑化剂等向药物发生表面扩散,进而被溶剂化或溶解,从而迁移到药物中。当患者服用此类药物后,上述物质在人体内长期累积,对各脏器、免疫系统、生殖系统产生不可逆的损害。

## 2 药用塑料瓶及部件不挥发物测试方法的异同

根据 2015 年 12 月 1 日实施的药包材国家标准,接下来笔者对比了药用塑料瓶及相关部件的不挥发物测试方法的异同。

### 2.1 口服液体药用瓶和外用液体药用瓶

从材质分类来看,口服液体药用瓶包括聚丙烯瓶、高密度聚乙烯瓶、聚酯瓶,外用液体药用瓶主要指的是高密度聚乙烯瓶。这类药用塑料瓶的不挥发物测试方法如下:

#### 2.1.1 制备供试液

取本品平整部分内表面积  $600\text{cm}^2$ , (分割成长  $5\text{cm}$ ,宽  $0.3\text{cm}$  的小片) 3 份,分置具塞

锥形瓶中，加水适量，振摇洗涤小片，弃去水，重复操作一次。在 30~40°C 干燥后，分别用水（70°C±2°C）、65%乙醇（70°C±2°C）、正己烷（58°C±2°C）200ml 浸泡 24 小时后，取出放冷至室温，用同批试验用溶剂补充至原体积作为供试液，以同批水、65%乙醇、正己烷为空白液。

## 2.1.2 不挥发物测试

分别精密量取水、65%乙醇、正己烷供试液与空白溶液各 50ml，分别置于已恒重的蒸发皿中，水浴蒸干，105°C 干燥 2 小时，冷却后，精密称定，水不挥发物残渣与其空白液残渣之差不得过 12.0mg；65%乙醇不挥发物残渣与其空白液残渣之差不得过 50.0mg；正己烷不挥发物残渣与其空白液彩扎之差不得过 75.0mg。

## 2.2 口服固体药用瓶

这类药用包装瓶主要有聚丙烯瓶、高密度聚乙烯瓶和聚酯瓶。在不挥发物的测试方法上，与口服液体药用瓶的一致。唯一不同是，供试液制备环节，洗涤流程需重复操作两次。

## 2.3 口服固体药用瓶封口垫片

口服固体药用瓶封口垫片主要采用复合膜与纸板通过粘合剂制成。对于不同材质的口服固体药用瓶，复合膜的结构也有差异。根据《直接接触药品的包装材料和容器》国家标准规定，口服固体药用聚丙烯瓶口应采用 PET/AL/PP 复合膜制得的封口垫片热合密封，口服固体药用聚酯瓶口应采用 PET/AL/PET 复合膜制得的封口垫片热合密封，口服固体药用高密度聚乙烯瓶口应采用 PET/AL/PE 复合膜制得的封口垫片热合密封。

与药用瓶的不挥发物测试方法相比，封口垫片的供试液制备环节的试样尺寸、洗涤浸泡，以及不挥发物测试环节的取样量和测试结果要求均有不同。

### （1）试样尺寸

取封口垫片内表面积 600cm<sup>2</sup>，分割成长 3cm，宽 0.3cm 的小片试样。与药用瓶的测试试样尺寸相比，长度缩减了 2cm，宽度未变。

### （2）洗涤与浸泡

制备封口垫片三份置具塞锥形瓶中，无需洗涤与干燥程序，加水（70°C±2°C）、65%乙醇（70°C±2°C）、正己烷（58°C±2°C）200ml 浸泡 2 小时取出，放冷至室温，用同批试验用溶剂补充至原体积作为供试液，以同批水、65%乙醇、正己烷为空白液。需要注意的是浸泡时间，相比药用瓶不挥发物测试中的浸泡时间缩短到 2 小时。

### （3）不挥发物测试

封口垫片的不挥发物的测试方法与药用瓶的一致，不同点在于：供试液和空白液的取样量增多，为 100ml。对于测试结果的限量要求更是有大幅的变化，标准规定，封口垫片的水不挥发物残渣、65%乙醇不挥发物残渣、正己烷不挥发物残渣与各自空白液残渣之差均

不得超过 30.0mg。

## 2.4 口服固体药用低密度聚乙烯防潮组合瓶盖

口服固体药用低密度聚乙烯是以低密度聚乙烯 ( LDPE ) 为主要原料生产的口服固体药用塑料瓶盖, 并带有硅胶干燥剂 ( 硅胶 : 大分子筛 4:6 ), 以纸板为阻隔材料的防潮组合瓶盖。这类材料的不挥发物测试方法与药用瓶相比, 又有很大的差异, 具体表现在试样制取规格增大、供试液需按比例制取、测试结果限量要求等。

### 2.4.1 供试液的制备

分别取瓶盖盖体( 分割成长 1cm, 宽 1cm 的小片 )3 份, 分置具塞锥形瓶中, 加水适量, 振摇洗涤小片, 弃去水, 重复操作两次。分别用水 (  $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  )、65%乙醇 (  $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  )、正己烷 (  $58^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  ) 按重量与浸提液体积 ( 0.2g/ml ) 的比例浸泡 24 小时后, 取出放冷至室温, 用同批试验用溶剂补充至原体积作为供试液, 以同批水、65%乙醇、正己烷为空白液, 进行下列试验。

### 2.4.2 不挥发物测试

分别精密量取水、65%乙醇、正己烷供试液与空白溶液各 50ml, 分别置于已恒重的蒸发皿中, 水浴蒸干,  $105^{\circ}\text{C}$  干燥 2 小时, 冷却后, 精密称定, 水不挥发物残渣与其空白液残渣之差不得过 12.0mg; 65%乙醇不挥发物残渣与其空白液残渣之差不得过 50.0mg; 正己烷不挥发物残渣与其空白液残渣之差不得过 200.0mg。

## 3 药用塑料瓶及部件不挥发物测试的自动化发展方向

随着药包新国标的实施, 药用塑料瓶及部件不挥发物测试将成为医药企业和药包企业必检的项目。然而, 测试的高效、精准和安全又成为一个亟待解决的新问题。

不挥发物测试过程中, 蒸发、烘干、称重是不可或缺的环节, 同样也是最为耗时的步骤。通常采用人工操作的不挥发物测试试验, 往往需要花费至少 4 个小时。过程中, 需要人工移动装有供试液和空白液的容器在蒸发、烘干、称重设备间移动, 试验过程繁琐单调, 而且人工操作对试验结果影响较大。此外, 部分试验试剂具有毒性, 如正己烷。这是一种低毒的液体, 通过呼吸道、皮肤等途径进入人体, 长期接触可导致人体出现头痛、麻木等慢性中毒症状, 威胁人体健康。

近年来, 药用瓶及其部件不挥发物测试的自动化发展愈演愈烈。采用自动化设备可自动完成蒸发、干燥、称重工序, 避免试验人员进行重复性试验操作, 试验效率也有所提高。

笔者对口服固体药用聚丙烯瓶和药用聚酯/铝/聚丙烯封口垫片的不挥发物项目分别进行了人工试验和自动化试验, 自动化试验采用的仪器是 Labthink C830 迁移量及不挥发物测定仪。从测试结果来看, 两种试验方法的结果偏差较小, 相对偏差为 0.7% 和 1.2%。从试验用时来看, 自动化试验方法用时仅为人工试验时间的 70%~80%。这是源于 C830 仪器集蒸发、烘干、称重功能于一体, 节省了人工试验中试剂的移动时间和试验装置启动准备时

间。同时，国际先进的快速蒸发技术的应用，将试剂处于接近沸腾前的最快蒸发状态，进一步缩短了蒸发时间。安全性方面，自动化设备设计了专门的试剂蒸气气密回收系统，一方面增强了试验人员的安全性，同时实现了试剂高效回收，降低试验成本。

## 4、结论

药用塑料瓶是当前乃至未来占有重要地位的药用包装系统。2015年12月1日实施的药包材国家标准规定，“不挥发物”是药用塑料瓶及其相关部件，如封口垫片、组合瓶盖的必检项目，这关系到药品安全和患者人身健康。通过对比发现，药用塑料瓶及其相关部件的不挥发物测试过程和限量要求存在很大的差异，相关检测工作者应加强重视。