

# 制药业药品接触材料选择

毛昆

PH: 13319236932



# 目录

一. 法规对接触药品材料的要求

二. 奥氏体不锈钢使用中的风险

三. 制药设备表面需光洁

四. 铝，选择

五. 有机材料使用中的风险

# 一. 法规对制药设备材料的要求

**CFDA**

**国家食品药品监督管理局**  
China Food and Drug Administration

2010版GMP

第七十四条 生产设备不得对药品质量产生任何不利影响。与药品直接接触的生产设备表面应当**平整、光洁、易清洗或消毒、耐腐蚀，不得与药品发生化学反应、吸附药品或向药品中释放物质。**

2001版《中华人民共和国药品管理法》

第五十二条 直接接触药品的包装材料和容器，**必须符合药用要求，符合保障人体健康、安全**的标准，并由药品监督管理部门在审批药品时一并审批。

(药品包装材料与药物相容性试验指导原则**YBB00142002-2001**)

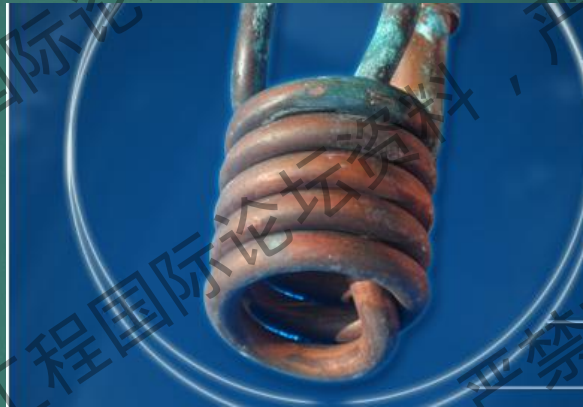
哪类金属材料具有：**平整、光洁、易清洗或消毒、耐腐蚀，不与药品发生化学反应、吸附药品或向药品中释放物质。**

碳钢锈蚀-表面

$\text{Fe}_2\text{O}_3$



铜锈蚀-表面CuO



铝-表面氧化铝致密  
层



不锈钢-表面氧化铬  
致密层



# 接触药品材料-法规定向性要求

没有规定通用材料标准

理论上都需做相容性试验

# 接触食品不锈钢国标GB9684-2011

## 理化指标

序号	项目	浸泡液	指标 (mg/L)	检验方法
1	铅 (以 Pb 计)	4% (体积分数) 乙酸	$\leq 0.01$	GB/T5009.81
2	铬 (以 Cr 计)		$\leq 0.4$	
3	镍 (以 Ni 计)		$\leq 0.1$	
4	镉 (以 Cd 计)		$\leq 0.005$	
5	砷 (以 As 计)		$\leq 0.008$	

注 1: 煮沸 30min, 再室温放置 24h。

2: 马氏体型不锈钢材料不检测铬指标。

# 为什么选择奥氏体铬镍不锈钢？

铬含量 $>16\%$ --不氧化

低碳 $<0.1\%$ --高温耐腐蚀

韧性好强度高—机械性能好

加工性好—易切削、易焊接

# 奥氏体不锈钢特性

牌号	SUS304	SUS 316L	SUS 304N1	优碳合金钢
中国牌号	0Gr18Ni9	00Gr17Ni14Mo2	0Gr19Ni9N	40Gr
含碳量	<0.08%	<0.03%	<0.08%	0.37--0.44%
含铬量	17--19%	16--18%	18--20%	0.8--1.1%
含镍量	8--10%	13--15%	7--10%	<0.3%
含铝量	0	2%	氮 0.1-0.2%	
含锰量	2%	2%	2.5%	0.5--0.8%
抗氧化性	强	更强	较强	差
抗氯离子腐蚀性	中	较强	强	差
抗拉强度	≥520 N/mm <sup>2</sup>	≥480 N/mm <sup>2</sup>	≥550	≥600
表面硬度	HB 178	HB 178	HB217	HB197
热处理淬火硬度	不变	不变	不变	HRC55
可焊接性	优	优	优	差
韧性	很好	很好	很好	好 8



# 通常不锈钢在接触药品中使用惯例

SUS304用于:

压缩空气、  
淀粉类固体、  
设施设备表面

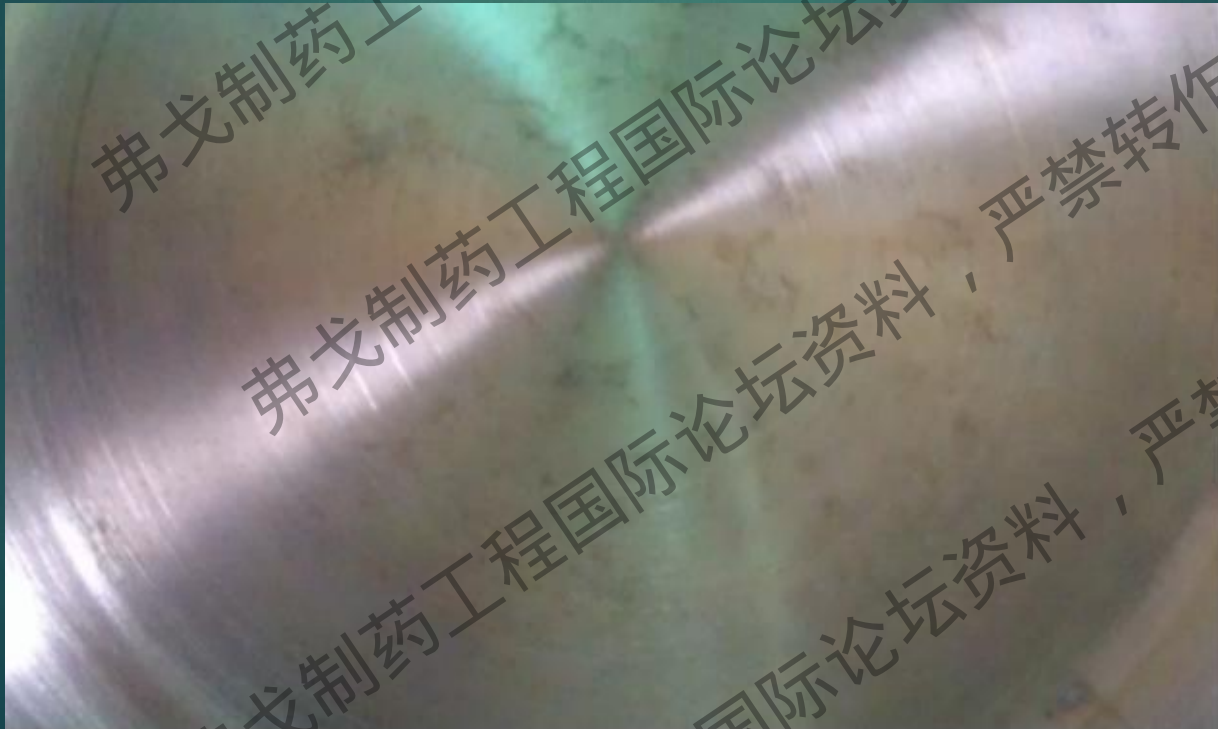
SUS316L用于:

纯水、注射用水、  
不含卤素的药品原辅料

## 二.奥氏体不锈钢使用中的风险

Several risk for corrosion of austenitic stainless steel

304、316L 奥氏体低碳不锈钢会生锈吗？



# 1. 奥氏体不锈钢电离腐蚀

Ionization corrosion of austenitic stainless steel

70度高温纯水中 $[H^+]$ 离子浓度和 $[OH^-]$ 离子浓度是常温纯化水的55倍

导致游离的铁素体与水中 $[OH^-]$ 离子发生化学反应，最终脱水生成 $FeO$ ---发生红锈现象



## 2.表面渗铁碳腐蚀

Iron carbon surface corrosion

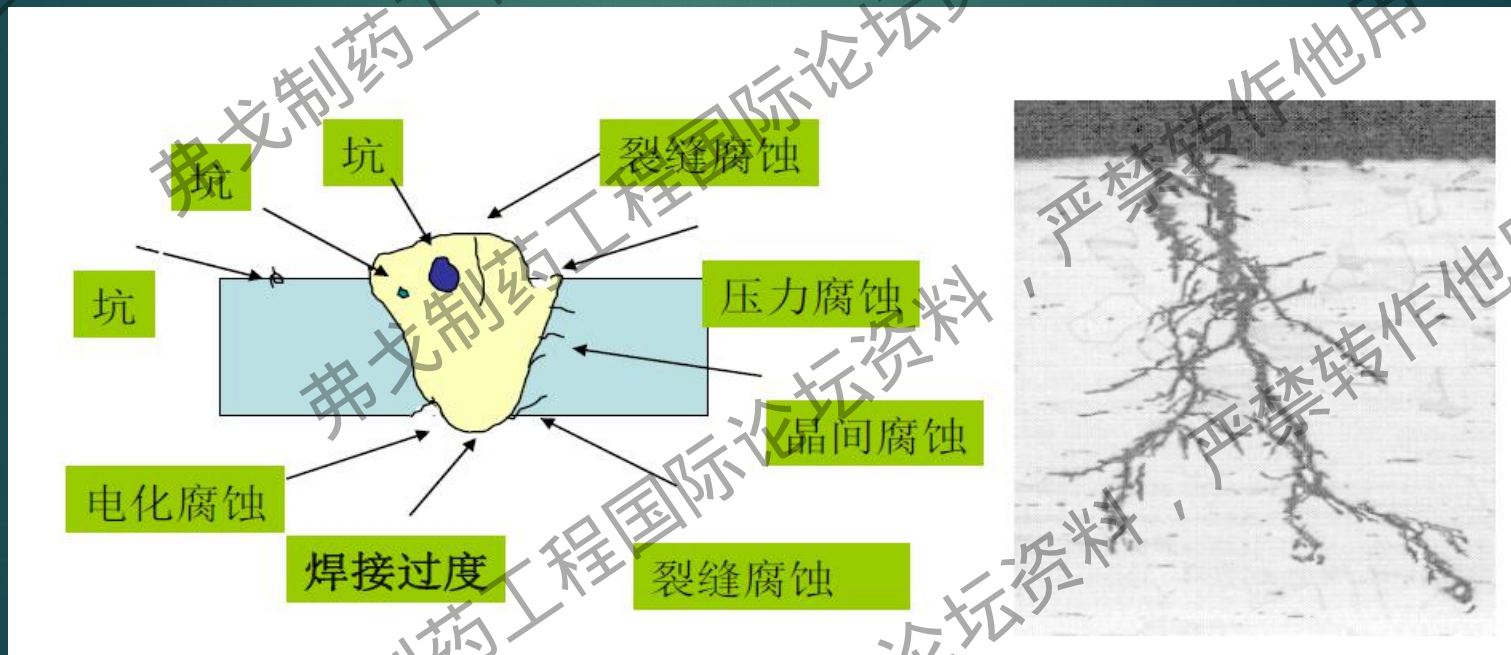
在不锈钢设备与部件存放环境中较多的铁碳粉末，这些粉末会渗入不锈钢表面，成形表面渗透后接触水蒸气会产生表面锈蚀



# 3.焊接对不锈钢的影响

The influence of welding to stainless steel

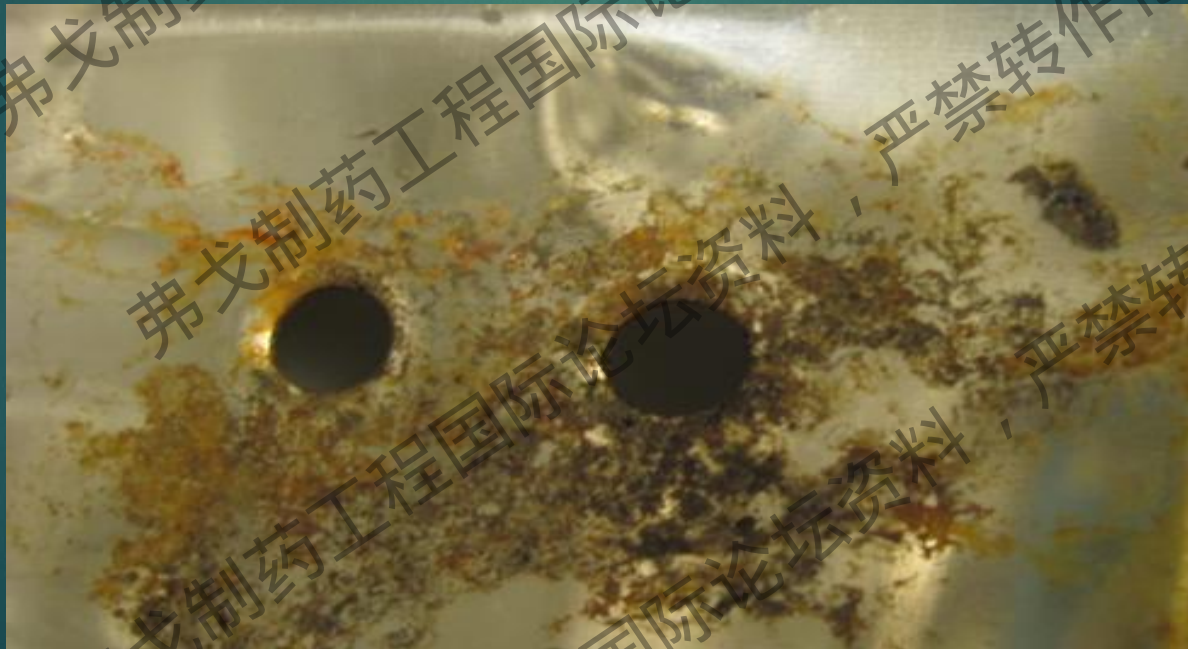
不锈钢设备在焊接过程 影响了不锈钢部件表面质量，破坏了其表面的氧化膜，可以发生腐蚀



# 4. 不锈钢加工过程造成局部损伤

Partly destroyed during the processing

不锈钢设备在加工过程影响了不锈钢设备与部件表面质量，破坏了其表面的氧化膜，降低了钢的抗全面腐蚀性能和抗局部腐蚀性能(包括点蚀、缝隙腐蚀)，甚至会导致应力腐蚀破裂



# 5. 不锈钢与强氧化剂

Stainless steel and strong oxidant

不锈钢材料是晶格结构，晶格的形变和温度升高都会使其失去电子呈现+2、+4、+6价的铬

用强氧化性的化学药剂如苏打、漂白粉、次氯酸钠等进行高温接触，同样会置换金属离子产生其它盐类

表1 不同材质的不锈钢中铬离子的迁移量

Table 1 The chromium ion migration of stainless steel with different materials

显微组织	材料 牌号	化学成分/%							Cr 迁移量 (mg/L)
		C	Si	Mn	P	S	Cr	Ni	
奥氏体	304	0.070	0.52	1.33	0.049	0.029	18.22	8.08	0.006
	201	0.074	0.50	6.12	0.042	0.002	17.18	3.52	0.020
	J4	0.099	0.30	10.13	0.043	0.001	15.03	1.06	0.010
马氏体	410	0.036	0.38	0.38	0.020	0.002	12.28	0.067	1.049
	410*	0.036	0.34	0.24	0.023	0.001	12.39	0.14	0.032
	410*	0.20	0.55	0.37	0.027	0.010	12.62	0.18	0.252
	409*	0.006	0.442	0.214	0.012	0.002	11.6	0.076	0.010
铁素体	430	0.071	0.43	0.28	0.022	0.003	16.04	0.086	0.046

# 奥氏体不锈钢何时应钝化处理

passivating treatment of austenitic stainless steel

不锈钢设备与部件在成形、加工、组装、焊接、焊缝检查 (如探伤、耐压试验) 及有铁碳元素共同存放等过程中带来表面烧痕、油污、铁锈、非金属脏物等，需要钝化处





# 不锈钢电解产生碳化物--不溶颗粒

Stainless steel electrolytic production of carbide - insoluble particles

不溶性颗粒污染：电解产生碳化物--表面处理不好时

1mm的312不锈钢板经草酸电解腐蚀的金相组织照片

小黑点是沿晶界析出的碳化物



200倍-1.jpg

# 不锈钢磨损释放不溶微粒

The impact of particle from abrasion

药典要求许多药品 重金属铬含量不超过 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ ，磨损出的铬粉末进入产品中，如：锚式搅拌罐、胶囊灌装机的计量盘，使重金属超标



# 设备表面、皮带、轴承等磨损会释放尘埃 5um 放大800倍



非活性粒子可以携带微生物（细菌和病毒内毒素）等一起运动，由此会污染到其它微粒。

## 微生物可附着在尘埃上飘扬：

# 对制药设备材料选择1:

Pharmaceutical equipment material requirements 1:

少磨损、不产尘、不腐蚀

表面坚硬、比重大的材料产尘少

不锈钢、合金铝、有机材料

# 三、用于制药设备表面需光洁

The surface of equipment should be bright and clean

**2010GMP—与药品直接接触的生产设备表面应当**

平整、

光洁、

易清洗或消毒

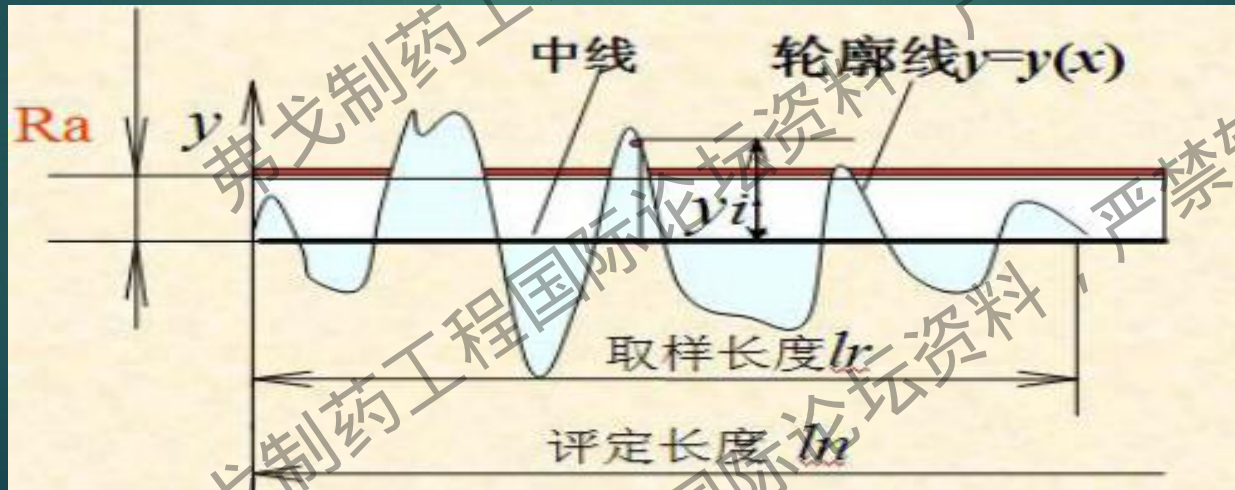
# 设备表面光洁的度量-表面粗糙度

surface roughness

表面抛光等级用表面粗糙度Ra表示： Ra0.2

Ra—表面轮廓的算术平均偏差，单位um

数学表达式： $Ra = \sum |Y_i| / n$



# 表面粗糙Ra0.8可以吗?

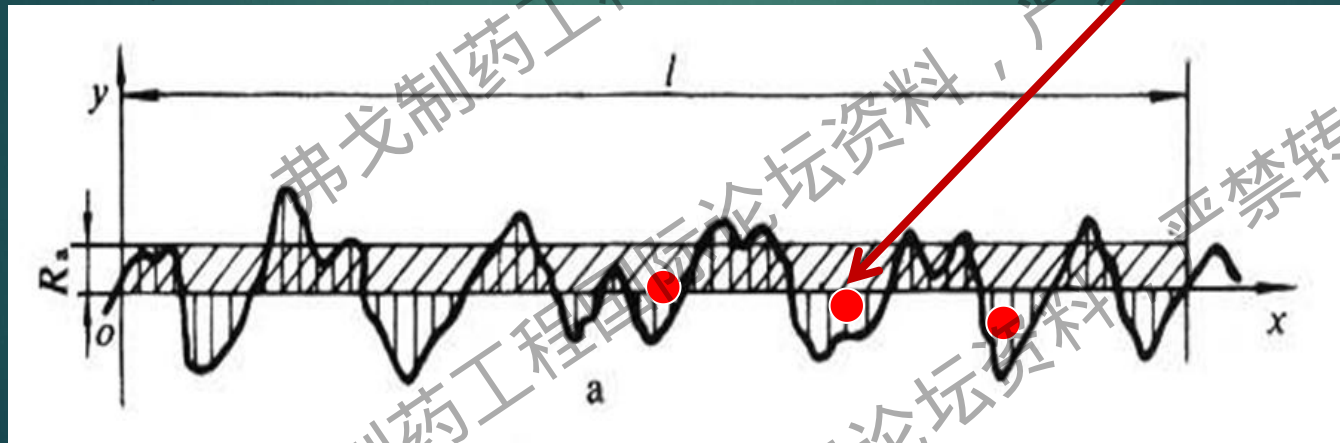
The surface roughness will hide the dust or microorganisms

如果 Ra0.8

表面峰谷最大 $Y_{max}=3.2\mu m$

通常许多致病微生物为 $0.8\sim 10\mu m$

影响清洗质量。表面越粗糙越难以清洗洁净：通常要求 Ra0.2?



微生物 $1\mu m$

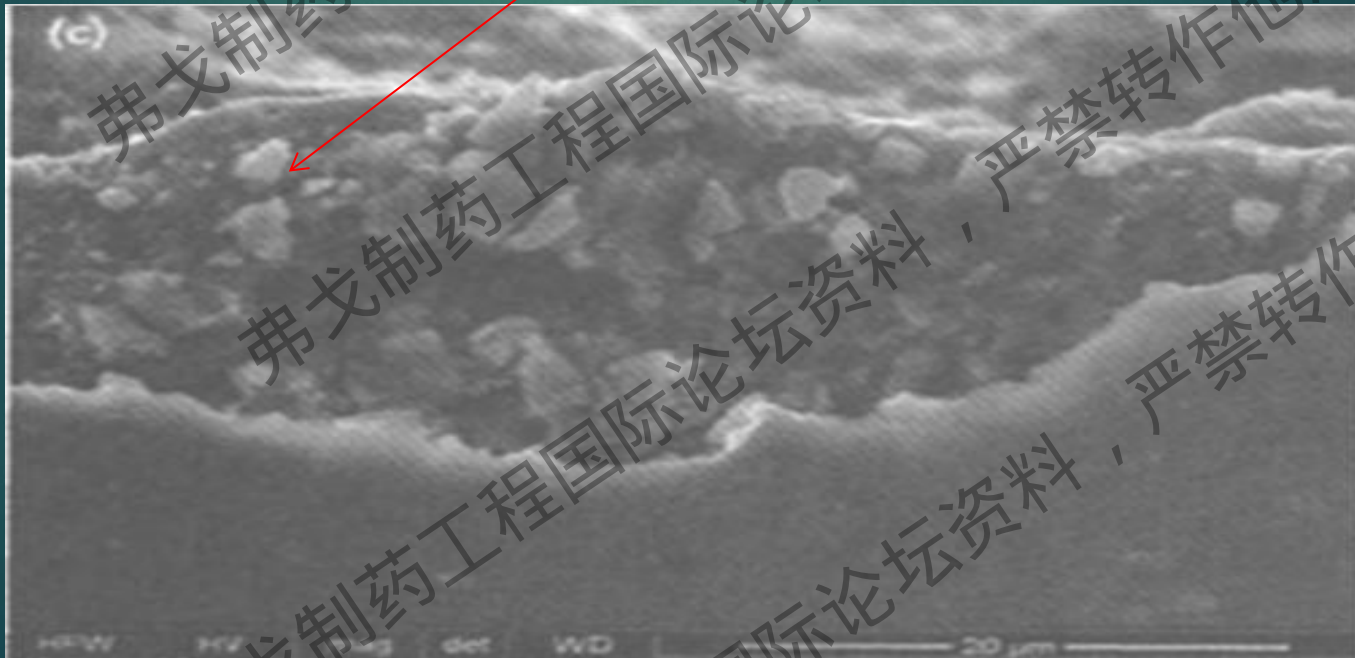
$Y_{max} 3.2\mu m$

# 304不锈钢粗糙表面微观

304 stainless steel micro rough surface

未抛光304不锈钢表面，放大600倍：其表面峰谷间含有基材颗粒、尘埃粒子，均黏附在机体表面，且难清洗

尘埃粒子颗粒Dust particles





# 不锈钢316L、304材料性能表

Surface properties of 316L stainless steel materials, 304

项目/Items	304	316L	Q235	45#
钢种类/Type	奥氏体不锈钢	奥氏体不锈钢	普碳	优质碳素
含碳量C	<0.1%	<0.03%	0.17~0.24	0.42--0.5%
抗拉强度 strength	≥520 N/mm <sup>2</sup>	≥480 N/mm <sup>2</sup>	≥420	≥600
表面硬度	HB 178	HB 178	HB156	HB197
热处理淬火硬度	不变	不变	HRC36	HRC55
可焊接性	优	优	优	差
可加工性	略好	略好	好	好

# 奥氏体不锈钢316L、304材料表面硬度较低—耐磨性差

The surface hardness of austenitic stainless steel 316L 304 materials, low

1. 因含碳低热处理不能提高硬度，通常最高**HB185**
2. 由于表面硬度低，使用过程中保持Ra0.2抛光等级几乎不可能

# 四. 铝, 选择

The selection of aluminum

1. 铝的密度很小, 仅为 $2.7 \text{ g/cm}^3$ —轻金属
2. 铝有较好的延展性, 在 $100 \text{ }^\circ\text{C} \sim 150 \text{ }^\circ\text{C}$ 时可制成薄于 $0.01 \text{ mm}$ 的铝箔
3. 铝是活泼金属, 在干燥空气中铝的表面立即形成厚约 $5 \mu\text{m}$ 的致密氧化膜 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), 耐腐蚀
4. 隔绝性与遮光性良好。能防潮、不透气及具有保香性能, 可以防止包装内 物的吸潮、氧化和挥发变质

# 铝合金机械性能

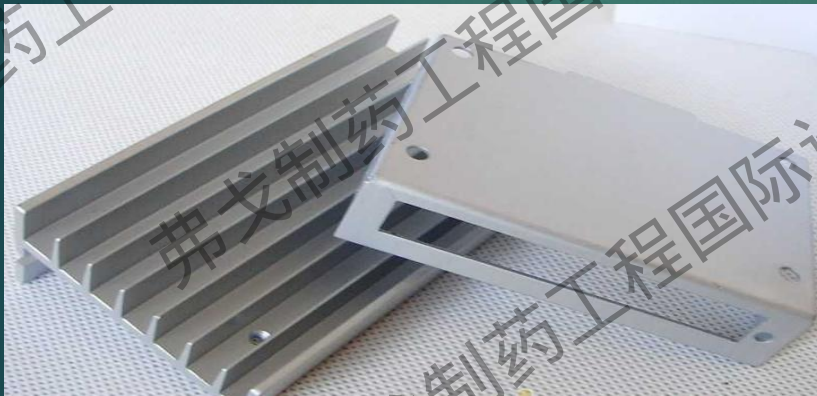
The mechanical properties of aluminum alloy

牌号及状态	抗拉强度 25C Mpa	屈服强度 25C Mpa	表面硬度 (布氏)	延展率 (1/16in厚度)	耐腐蚀性
1100-H12 (纯铝)	110	105	28	12	较差
2024-T351 (铝铜镁)	470	325	120	20	较好
3004-H38 (铝锰)	285	250	77	5	较好
5052-H112 (铝镁)	157	195	60	12	较好

铝合金：强度高、硬度较好、耐蚀性较好

# 铝合金经过表面处理

合金铝阳极氧化--表面硬度一般在(HB285-470), 比不锈钢要高了



铝本身硬度是没有改变的, 变硬的只是铝材外面那层氧化膜, 易于磨损有不溶性颗粒产生。

# 铝，毒性

Aluminum, toxicity

铝性脑病：铝在脑中蓄积可引起大脑神经的退化，记忆力衰退，智能明显降低，理解力、分析综合能力、判断力都明显下降，行为异常，易怒，会沉积于骨中，导致骨软化，肌无力等症状。

WTO的评估，规定铝的每日摄入量为0-0.6mg/kg  
中国《食品添加剂使用标准GB2760-2011》规定，铝的残留量要小于100mg/kg。

# 铝，溶出

Aluminum, dissolving out

- 铝的溶出量可随酸度增高而增加，（例如：铝锅制作番茄等酸性食品时）
- 用铝在80°C（353k）长时间会使铝溶出增加。
- 铝制品直接接触氯化钠后可见明显的腐蚀现象。

表2 不同温度对铝瓢中水样溶出铝量的影响

	T/K		
	常温	323	353
吸光度	0.000	0.002	0.007
$\rho(\text{Al})/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	0.000 0	1.619 2	2.178 0

表3 353 K 时不同酸碱盐条件对铝瓢中水样溶出铝量的影响

	5% 盐水	5% 苏打水	5% 醋
吸光度	0.031	0.025	0.011
$\rho(\text{Al})/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	4.868 9	4.196 5	2.627 8

# 铝材的选择需考虑

Need to consider the choice of aluminum

铝溶出对药物稳定性的影响

不溶性颗粒产生污染



# 五. 有机材料使用中的风险

The selection risk of organic materials

材料名称	缩写	食品业 容器代 码	耐热性	透明 度	光洁性	耐腐蚀 性	对人体有害 性
聚四氟乙烯	PTFE		耐高温 200~260度 耐低温—在- 100度性能不 变	不透明	光洁	极好	常用于与药品直 接接触密封场合, 甚至体内植入材 料
聚酰胺 (尼龙 Nylon)	尼龙6、 66、 1010等		耐高温	不透明	不光洁	好	毒性, 刺激皮肤 和黏膜

材料名称	缩写	食品业 容器代 码	耐热性	透明 度	光洁性	耐腐蚀 性	对人体有害性
聚乙烯	PE	1	70℃	透明	光洁	好	释放少量添加剂
高密度聚乙烯	HDPE	2	110℃	不透明	不光、难 清洗	好	释放少量添加剂
聚氯乙烯	PVC	3	81℃	透明	光洁	好	容易释放有害物质，不完全燃烧产生二恶英
低密度聚乙烯	LDPE	4	不耐热，	透明	光洁	好	保鲜膜在温度超过110℃时会出现热熔现象，会留下一些人体无法分解的塑料制剂
聚丙烯	PP	5	130℃	透明度 差	光洁	好	无毒！微波炉餐盒采用这种材质制成

# 绝大多数含有塑化剂——增加塑性

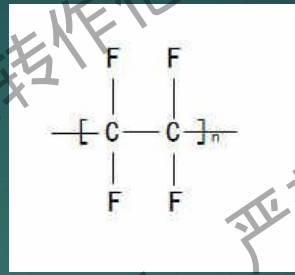
plasticizer – to enhance the plasticity

- 略高温度释放，以DEHP增塑剂（邻苯二甲酸酯类）最为普遍这种增塑剂对生殖系统有毒害作用，还是致癌物质
- 添加了大量的塑化剂，并非以化学键结於聚合物中，所以容易受到外在环境因素如温度、使用时间、pH值的影响而释放到环境中。即使并未加热，塑化剂也有机会渗出
- 根据我国YBB《直接接触药品的包装材料和容器标准》塑料类中规定，溶出限量标准为1.5ppm以下



# 聚四氟乙烯

PTFE



- 耐高温200~260度，但高温570°C裂解产生剧毒的副产物氟光气和全氟异丁烯等
- 冷脆性— 在-100度时仍柔软
- 能耐强酸水和一切有机溶剂，
- 具有生理惰性，人体代用动脉、静脉血管、心脏膜、内窥镜、钳导管，气管
- 抗氧化—塑料中最佳的老化寿命
- 高润滑—具有塑料中最小的摩擦系数（0.04）





Q & A

谢谢各位!  
Thanks!