

# 国家药品监督管理局 国家药品包装容器(材料)标准

YBB00252005

替代原 YBB00252002

## 药用聚乙烯/铝/聚乙烯复合软管

### Yaoyong Juyixi/lü/juyixi Fuhe Ruangaoguan

#### Composite Pipe (PE/AL/PE) for Pharmaceutical Cream Packaging

本标准适用于盛放软膏剂的聚乙烯/铝/聚乙烯复合管。

**【外观】** 取本品适量，在自然光线明亮处，正视目测。不得有歪管肩及管肩缺料，磨损，拉毛和明显皱纹。管身光洁平整、无塑料破损及焊缝露铝现象。管内外洁净，不得有刮伤、碰伤、加工残屑及其他异物。

**【鉴别】红外光谱\*** 取本品适量，采用内表面反射法，照包装材料红外光谱测定法（YBB00262004）测定，内、外层 PE 均应与对照图谱基本一致。

**【耐压强度】** 取本品适量，将管帽拧紧，扭力  $30\text{N}\cdot\text{cm}\sim 90\text{N}\cdot\text{cm}$ ，压缩空气从管尾加入，空气压力为  $0.2\text{MPa}$ ，置  $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  水浴中，持续加压 30 秒，不得破裂，且焊缝处应无气泡产生。

**【内层与次内层剥离强度】** 取本品适量，照剥离强度测定法（YBB00102003）的方法检查，纵、横向剥离强度平均值均不得低于  $5.0\text{N}/15\text{mm}$ 。

**【拉伸强度】** 取同批号的复合管材，照拉伸性能测定法（YBB00112003）测定。采用 II 型试样，试验速度为  $100\text{mm}/\text{min}\pm 10\text{mm}/\text{min}$ 。记录第一层材料断裂时负荷，即为拉伸强度。纵、横向均不得低于  $16.0\text{MPa}$ 。

**【管身热合强度】** 取本品适量，沿宽度方向均匀截取  $15\text{mm}$  宽的试样 5 条，将试样两端分别夹在试验机的上下夹头上，试验速度为  $100\text{mm}/\text{min}\pm 10\text{mm}/\text{min}$ ，均不低于  $70.0\text{N}/15\text{mm}$ 。

**【管尾热合强度】** 取本品适量，沿尾部方向均匀截取  $15\text{mm}$  宽的试样 5 条，将试样两端分别夹在试验机的上下夹头上，试验速度为  $100\text{mm}/\text{min}\pm 10\text{mm}/\text{min}$ ，均不低于  $20.0\text{N}/15\text{mm}$ 。

**【密封性】** (1) 取本品适量，用扭矩仪将样管帽盖固定，在扭力  $30\text{N}\cdot\text{cm}\sim 90\text{N}\cdot\text{cm}$  条件下，管盖与管身应配合适宜，不得滑牙。

(2) 取上述样品，装满水，倒置后固定管帽，1 分钟后观察，管头不得渗水。

**【阻隔性能】\* 水蒸气透过量** 取同批号的膜，照水蒸气透过量测定法(YBB00092003)测定，试验温度为  $38^{\circ}\text{C} \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度为  $90\% \pm 2\%$ ，试验时热封面向湿度低的一侧。水蒸气透过量不得过  $0.5 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$ 。

**氧气透过量** 取同批号的膜，照气体透过量测定法 (YBB00082003)测定，试验时热封面向氧气低压一侧，温度试验为  $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。氧气透过量不得过  $0.5 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa}$ 。

**乙醇透过量** 取本品适量，将尾部热封（除另有规定外，用热封仪热合，条件  $140^{\circ}\text{C} \sim 170^{\circ}\text{C}$ ，压力  $0.2\text{MPa} \sim 0.4\text{MPa}$ ，时间 2 秒），加入 50%乙醇溶液至标示容量，盖紧管盖（扭力  $30\text{N} \cdot \text{cm} \sim 90\text{N} \cdot \text{cm}$ ），精密称定 ( $W_0$ )，在温度  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  下，放置 7 天，取出后，再精密称定 ( $W_1$ )。按下式计算，乙醇透过量不得过 0.5 %。

$$\frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100\%$$

**透油性** 取本品适量，尾部热封（用热封仪热合，条件  $140^{\circ}\text{C} \sim 170^{\circ}\text{C}$ ，压力  $0.2\text{MPa} \sim 0.4\text{MPa}$ ，时间 2 秒），加入液体石蜡至标示容量，盖紧管盖（扭力  $30\text{N} \cdot \text{cm} \sim 90\text{N} \cdot \text{cm}$ ），用慢速定量滤纸紧密包裹管身，在温度  $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  下，放置 72 小时，取出，观察滤纸，不得有油渍产生。

**【焊缝裸铝】**取样品适量，将管盖去除，然后浸入酸性硫酸铜溶液（取硫酸铜 2g 加盐酸 10ml，甘油 0.05ml，加水至 100ml）至管尾 5mm 处止，5 分钟后剪开管壁，观察焊缝处，焊缝处不得变黑。

**【溶出物试验】**溶出物试液的制备：取本品内表面积  $600\text{cm}^2$ （分割成长 5cm，宽 0.3cm 的小片）三份，分别置于具塞锥形瓶中，加水适量，振摇洗涤，弃去水，重复操作二次。在  $30 \sim 40^{\circ}\text{C}$  干燥后，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（ $58^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ）200ml 浸泡 24 小时后，取出，放冷至室温，分别用相应的溶剂补充至原体积，摇匀，作为浸出液，以相应的溶剂为对照液。

**重金属** 精密取水浸出液 20ml，加醋酸盐缓冲液(pH3.5) 2ml，依法检查(中华人民共和国药典 2005 年版二部附录 VIII H 第一法)，不得过百万分之一。

**紫外吸收度** 除另有规定外，取水浸出液适量，以水空白液为对照，照分光光度法（中华人民共和国药典 2005 年版二部附录 IV A）测定，220~360nm 波长间的最大吸收度不得过 0.10。

**易氧化物** 精密量取水浸出液 20ml，精密加入高锰酸钾滴定液（0.002mol/L）20ml 与稀硫酸 1ml，煮沸 3 分钟，迅速冷却，加入碘化钾 0.1g，在暗处放置 5 分钟，用硫代硫酸钠滴

定液(0.01mol/L)滴定, 滴定至近终点时, 加入淀粉指示液5滴, 继续滴定至无色, 同时以水对照液作空白试验, 二者消耗滴定液之差不得过1.0 ml。

不挥发物 分别精密量取水、65%乙醇、正己烷浸出液与相应的对照液各50ml 置于已恒重的蒸发皿中, 水浴蒸干, 105℃干燥2小时, 冷却后精密称定, 水不挥发物残渣与相应的对照液残渣之差不得过12.0 mg; 65%乙醇不挥发物残渣与相应的对照液残渣之差不得过50.0 mg; 正己烷不挥发物残渣与相应的对照液残渣之差不得过75.0 mg。

**【微生物限度】** 取本品10支, 向每支加入标示容量2/3量的0.9%无菌氯化钠溶液, 振荡1分钟后, 合并提取液备用。照微生物限度检查法(中华人民共和国药典2005版二部附录XIJ)测定。细菌数每支不得过100个, 霉菌、酵母菌数每支不得过100个, 金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌每支均不得检出。

**【无菌】**(大面积烧伤及严重损伤皮肤用) 取本品11支, 向每支加入标示容量1/2量的0.9%无菌氯化钠溶液, 振摇1分钟, 合并提取液, 照无菌检查法(中华人民共和国药典2005年版二部附录XI H)中薄膜过滤法检查, 应无菌。

**【皮肤刺激】\*\*** 取本品5支, 向每支加入标示容量的0.9%氯化钠注射液, 振荡5分钟后, 合并提取液备用。照原发性皮肤刺激检查法(YBB00072003)测定, 应符合规定。

**【异常毒性】\*\*** 取本品内表面积300cm<sup>2</sup>, 剪成5cm×0.3cm小片, 加入0.9%氯化钠注射液50ml, 115℃湿热灭菌30分钟后取出, 提取液放冷, 以同批氯化钠注射液做空白, 依法测定(中华人民共和国药典2005版二部附录XIC), 静脉注射给药, 应符合规定。

**【贮藏】** 内包装用低密度聚乙烯固体药用袋密封, 保持于清洁、通风处。不得挤压。

## 附件：检验规则

- 1、产品检验分为全项检验和部分检验。
- 2、有下列情况之一时，应按标准的要求，进行全项检验。
  - (1) 产品注册
  - (2) 产品出现重大质量事故后，重新生产
- 3、有下列情况之一时，应按标准的要求，进行除“\*\*”项目外所有项目的部分检验。
  - (1) 监督抽验
  - (2) 产品停产后，重新恢复生产
- 4、产品批准注册后，药包材生产、使用企业在原料产地、添加剂、生产工艺等没有变更的情形下，可按标准的要求，进行除“\*”、“\*\*”项目外所有项目的部分检验。
- 5、外观、耐压强度、密封性、乙醇透过量、焊缝露铝、透油性检验按逐批检查计数抽样程序及抽样表（GB /T2828—87）规定进行，检验项目、合格质量水平（AQL）及检查水平见表1。

表1 检验项目、检验水平及合格质量水平

检 验 项 目	检 查 水 平	合 格 质 量 水 平 (AQL)
外观	一般检查水平 I	4.0
耐压强度	特殊检查水平 S—1	1.5
密封性	特殊检查水平 S—3	4.0
乙醇透过量	特殊检查水平 S—1	1.5
焊缝露铝	特殊检查水平 S—1	1.5
透油性	特殊检查水平 S—1	1.5

注：

- 1) 软膏管的管肩、管帽盖部分可根据需要选择不同的材料，按复合软管标准中的鉴别试验、溶出物试验（溶出物试液的制备按试验样品重量与浸提介质体积为 0.2g/ml 比例浸提）、异常毒性项目进行试验，应符合有关项下的规定。

# 药用聚乙烯/铝/聚乙烯复合软膏管质量标准的起草说明

## 一、概况

根据国家食品药品监督管理局下发的“关于下发 2005 年药包材标准制（修）定工作计划的函”[食药监注函[2005]3 号], 对 YBB00252002 聚乙烯/铝/聚乙烯复合药用软膏管标准进行了修订。

为了加强对药包材产品的质量控制, 保证药品质量, 便于药品生产企业的使用, 聚乙烯/铝/聚乙烯复合药用软膏管质量标准中项目的设立是在参考药用软膏铝管相关内容的基础上, 按中国药典编写格式进行起草的。

## 二、关于标准项目设立及要求的说明

- 1、鉴别 为了有效控制产品的质量, 加强对配方的监控而设定该项目, 选用专属性强的红外光谱法。
- 2、耐压强度 由于复合软管是用复合膜通过热合过程将膜制成管, 若制作工艺不稳定, 首先会使膜材损伤, 导致强度下降; 其次会使管肩部存在裂纹等。
- 3、内层与次内层剥离强度 由于内层与铝层是通过黏结方法结合在一起, 是用来判定复合状态重要参数, 所以应进行该项检验。
- 4、拉伸强度 用于判断材料机械性能的重要指标, 方法引用拉伸性能测定法(YBB00112003), 由于该材料为复合材料, 故记录第一层材料断裂时负荷, 即为拉伸强度。
- 5、管身热合强度 用于判断用膜制成管时焊接强度, 所以应进行该项检验。
- 6、管尾热合强度 用于模拟使用状态, 判断该材料使用性能, 所以应进行该项检验。
- 7、密封性 用于模拟使用状态, 考察管帽的密封性能, 所以应进行该项检验。
- 8、阻隔性能 是考察材料的阻隔性能的一个重要性能指标, 它对于软膏的通透性、防酸败、防变色、防变硬、防油水分离等控制起关键作用, 所以应进行该项检验。
- 9、焊缝裸铝 用于控制内层材料在热封条件下, 对中间层(铝)保护性能, 所以应进行该项检验。
- 10、透油性 用于判断样品在贮藏过程是否会发生油性物质逸出, 与材料的特性和厚度有关, 所以应进行该项检验。
- 11、溶出物试验 进行本试验的目的是为了控制材料中的某些物质被水、乙醇、正己烷溶出, 考察溶出物的量, 以保证软膏的安全、有效。所以应进行该项检验。
- 12、微生物限度 因为软膏剂产品有该项检验项目, 必须控制本产品的洁净度以保证其对包

装物不产生影响，所以应进行该项检验。

13、无菌 大面积烧伤及严重损伤皮肤用软膏剂，要求必须无菌，为确保该类产品的质量，所以用于该产品的包装应进行该项检验。

14、皮肤刺激 由于该产品用于皮肤用药的包装，故有必要评价所用材料是否对皮肤有刺激反应。

15、异常毒性 目的是对产品做一个初步的生物学评价。