

国家食品药品监督管理局
国家药品包装容器（材料）标准
（试行）

YBB00172004

口服固体药用低密度聚乙烯防潮组合瓶盖
Koufugutiyayong Dimidujuyixi Fangchaozuhepinggai
LDPE Bottle Caps with Drying agent for Oral Solid Preparation

本标准适用于以低密度聚乙烯(LDPE)为主要原料生产的口服固体药用塑料瓶盖,并带有硅胶、大分子筛或混合干燥剂(如硅胶:大分子筛 4:6),以纸板为阻隔材料的防潮组合瓶盖。

【外观】 取本品适量,在自然光线明亮处,正视目测,应具有均匀一致的色泽,不得有明显色差,瓶盖的表面应光洁、平整,不得有变形和明显的擦痕,不得有砂眼、油污、气泡,防伪圈连接桥无损坏;透析纸板表面无污物,应平整,与瓶盖配合适宜;干燥剂色泽正常,无污物。

【鉴别】 (1) **红外光谱** 取瓶盖适量,照包装材料红外光谱测定法(YBB00262004)第法或第四法测定,应与对照图谱基本一致。

(2) **密度** 取外盖2g,照密度测定法(YBB00132003)测定,应为0.910-0.935(g/cm³)。

【炽灼残渣】 取外盖2.0g,依法检查(中华人民共和国药典2000年版二部附录V N),遗留残渣不得过0.1%,(含遮光剂的瓶盖炽灼残渣不得过3.0%)。

【干燥剂含水率】

硅胶 在相对湿度不超过75%的环境中,从封闭的包装袋中迅速取出瓶盖,并从瓶盖中取出干燥剂5-7g,置于已恒重的称量瓶(W₁)中,称重(W₂),置(180±10)℃烘箱中(从打开瓶盖包装到干燥剂放入烘箱中的总时间不得超过5分钟)至恒重(称重为W₃),按下式计算,含水率不得过4.8%。

$$\text{干燥剂含水率} = \frac{W_2 - W_3}{W_2 - W_1} \times 100\%$$

大分子筛 在相对湿度不超过75%的环境中,从封闭的包装中迅速取出瓶盖适量,用镊子取出瓶盖中的干燥剂,置于已恒重坩埚W₀中(每个坩埚加入8-10g),精密称定W₁,置于950℃高温炉中(从打开瓶盖包装袋到干燥剂放入高温炉中的总时间不得超过5分钟),烘1

小时，取出用筛，冷却后精密称定 W_2 ，按下式计算，含水率不得过 4.8%。

$$\text{干燥剂含水率} = \frac{W_1 - W_2}{W_1 - W_0} \times 100\%$$

硅胶：大分子筛（4：6）混合物 参照大分子筛检验项下方法操作，按下式计算，含水率不得过 4.8%。

$$\text{干燥剂含水率} = \frac{W_1 - W_2}{W_1 - W_0} \times 100\% - A \times 5\% \quad (\text{其中 } A \text{ 为硅胶在干燥剂中的百分含量})$$

【干燥剂饱和吸湿率】 在相对湿度小于 75% 的环境中，从同一包装袋中取 5 个成品瓶盖，精密称量 G_0 ，把瓶盖放入温度为 $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ ，相对湿度为 $(75 \pm 5)\%$ 的恒温恒湿箱中，第 8 天后取出，称量 G_1 ，小心取下纸板，取出已吸潮的干燥剂；把纸板和瓶盖擦拭干净，合并称量 G_2 。按下式计算，硅胶、大分子筛、硅胶：大分子筛（4：6）混合干燥剂的饱和吸湿率分别不得低于 30%、19%、24%。

$$\text{饱和吸湿率} = \frac{G_1 - G_0}{G_0 - G_2} \times 100\%$$

【干燥剂短期吸湿率】 在相对湿度小于 60% 的环境中，从同一包装袋中取 5 个成品瓶盖，精密称量 G_0 ，把瓶盖放入温度为 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ ，相对湿度为 $(60 \pm 5)\%$ 的恒温恒湿箱中，1 小时后取出，称量 G_1 ，小心取下纸板，取出已吸潮的干燥剂；把纸板和瓶盖擦拭干净，合并称量 G_2 。按下式计算，硅胶、大分子筛、硅胶：大分子筛（4：6）混合干燥剂的短期吸湿率分别不得超过 3%、4.5%、3.5%。

$$\text{短期吸湿率} = \frac{G_1 - G_0}{G_0 - G_2} \times 100\%$$

【抗跌落性能】 取瓶盖适量，置 1 米高度处跌落，瓶盖不得破裂，干燥剂不得漏出。

【纸板含水率】 在相对湿度不超过 75% 的环境中，从包装袋中取出瓶盖，并从瓶盖中取出纸板 5~7g，置于已恒重的称量瓶 (W_1) 中，称量 (W_2)，置 $(105 \pm 2)^\circ\text{C}$ 烘箱中，至恒重 (称量为 W_3)，按下式计算，含水率不得过 6.0%。

$$\text{纸板含水率} = \frac{W_2 - W_1}{W_2 - W_3} \times 100\%$$

【纸板的理化指标】

砷（以 As 计） 取纸板剪碎后称取 2.00g 置于坩埚中，加 1g 氧化镁及 10ml 硝酸铵溶液，混匀，浸泡 4 小时，于低温或置水浴锅上蒸干，用小火炭化至无烟后移入高温炉中加热至 550℃，灼烧 3-4 小时，冷却后取出，加 5ml 水润湿，用细玻璃棒搅拌，再用少量水洗下玻璃棒上附着的灰分至坩埚内，放水浴上蒸干后移入高温炉 550℃ 灰化 2 小时，冷却后取出，加 2ml 水润湿灰分，再慢慢加入 5ml 盐酸（1→2），然后将溶液移入测砷装置的锥形瓶中，用稀盐酸（1→2）洗涤 3 次，每次 2ml，再用水洗 3 次，每次 5ml，洗液均并入锥形瓶中，照砷盐检查法第一法（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 J）测定，含砷不得过 0.0001%。

铅（以 Pb 计） 取纸板剪碎后称取 1.00g 置于坩埚中，小心炭化，然后移入高温炉中 550℃ 灰化后，取出坩埚，放冷后再加少量硝酸-高氯酸溶液（4:1），小火加热，不使干涸，必要时再加少许硝酸-高氯酸溶液（4:1），如此反复处理，直至残渣中无炭粒，待坩埚稍冷，加 50ml 盐酸（1→12）溶解残渣后，照原子吸收分光光度法（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 IV D）测定，含铅不得过 0.0005%。

荧光检查 取纸板 100cm²，将接触药物面置于波长 365nm 和 254nm 紫外灯下检查，不得有片状荧光。

显色试验 各取纸片 5 片，分别加入水（60℃±2℃，2 小时）、正己烷（25℃±2℃，2 小时）50ml 浸泡，另取两种同批溶剂作为空白对照液，供试品液颜色不得深于空白对照液。

【溶出物试验】 试验液的制备 分别取药盒按重量与浸提液体积（0.2g/ml）的比例（分割成长 1cm，宽 1cm 的小片）三份置具塞锥形瓶中，加水适量，振荡洗涤小片，弃去水，重复操作三次，分别用水（70℃±2℃）、65%乙醇（70℃±2℃）、正己烷（58℃±2℃）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，即得试验液，备用。同时以同批水、65%乙醇、正己烷制备空白液，做以下试验：

亚氧化物 精密量取水试验液 20ml，精密加入 0.002mol/L 高锰酸钾液 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 0.25ml 淀粉指示液，继续滴定至无色，另取水空白液同法操作，二者消耗滴定液之差不得过 1.5ml。

重金属 精密量取水浸液 20ml，加醋酸盐缓冲液（pH3.5）2ml，依法检查（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 H 第一法），含重金属不得过百万分之一。

不挥发物 分别精密量取水、65%乙醇、正己烷浸出液与空白液各 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。

【微生物限度】 取待测产品数个，在无菌环境下，将无菌棉签用氯化钠注射液稍沾湿，擦拭瓶盖，每个瓶盖用2支棉签擦拭，每支棉签擦拭完后立即剪断（或烧断），投入盛有10ml氯化钠注射液的试管中，振荡混匀，即得供试液。取供试液照微生物限度法（中华人民共和国药典2000年版二部附录XJ）测定，细菌数每个瓶盖不得过1000个，霉菌、酵母菌数每个瓶盖不得过100个，大肠杆菌每个瓶盖不得检出。

【异常毒性】** 将外盖用水清洗1净后，按重量与浸提液体积（0.2g/ml）的比例（分割成长1cm，宽1cm的小片）加入氯化钠注射液50ml，110℃湿热灭菌30分钟后取出，冷却，采用静脉注射，照异常毒性检查法（中华人民共和国药典2000年版二部附录XC）检查，应符合规定。

【贮藏】 内包装用符合药用要求含铝箔复合膜袋密封，保存于干燥、清洁处。

附件1：檢驗規則

- 1、產品檢驗分為全項檢驗和部分項目檢驗。
- 2、有下列情況之一時，應按標準的要求，進行全項檢驗。
 - (1) 產品註冊
 - (2) 產品出現重大質量事故後，重新生產
- 3、有下列情況之一時，應按標準的要求，進行除“**”外項目檢驗。
 - (1) 監督抽驗
 - (2) 產品停產後，重新恢復生產
- 4、產品批准註冊後，藥包材生產、使用企業在原料產地、添加劑、生產工藝等沒有變更的情形下，可按標準的要求，進行除“*”、“**”外項目檢驗。
- 5、外觀、微生物限度檢驗，按計數抽樣檢驗程序 第1部分；按接受質量限(AQL)檢索的逐批抽樣計劃(GB/T2828.1—2003)規定進行，檢驗水平及接受質量限見表2。

表2 檢驗項目、檢驗水平及接受質量限

檢驗項目	檢驗水平	接受質量限(AQL)
外觀	一般檢驗水平 I	4.0
微生物限度	特殊檢驗水平 S-1	1.5
抗跌落性能	特殊檢驗水平 S-3	2.5

口服固体药用低密度聚乙烯防潮组合瓶盖质量标准的起草说明

一、概况

1. 任务来源:

根据国家药品监督管理局药品注册司食药监注函[2004]26号文“关于做好2004年药包材标准制(修)定工作的通知”的相关要求,制定该标准。

2. 目的:

为了有效地加强对药包材产品的质量控制,便于药品生产企业的使用,便于实际操作,特制定此方法。

3. 适用范围:

本标准适用于口服固体药用低密度聚乙烯防潮组合瓶盖,干燥剂有硅胶、分子筛和混合干燥剂。

4. 起草原则:

本标准项目的设立是在参照欧洲药典、硅胶及试验方法(HG/T2765.1-2765.5-1996)、食品包装用原纸卫生标准(GB11680-89)、食品包装用原纸卫生标准的分析方法(GB/T5009.78-2003)和口服固体高密度聚乙烯瓶(试行)(YBB00122002)的基础上,按中国药典编写格式进行制订的。

二、关于标准项目设立及要求的说明

1. 外观 指标根据口服固体药用低密度聚乙烯防潮组合瓶盖的质量要求,结合实样描述,本着充分体现产品质量的目的而制定。

2. 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,方法选择上,参照欧洲药典的方法,选用红外光谱和密度试验,指标也与其一致。

3. 炽灼残渣 进行本试验的目的是控制瓶盖中的无机杂质。

4. 干燥剂含水率 干燥剂是一吸水性很强的物质,在生产过程中可能吸收水分,为保证产品的质量,需控制干燥剂含水率,确保产品使用前的质量。

5. 干燥剂饱和吸湿率 干燥剂的吸湿能力是考察干燥剂质量的重要指标,不同干燥剂的饱和吸湿周期是不同的,为达到吸湿的饱和性,8天后取出至恒重。

6. 干燥剂短期吸湿率 干燥剂的短期吸湿能力也是考察干燥剂质量的重要指标,模拟产品使用过程中的吸湿性。

7. 纸板含水率 作为干燥剂的衬垫物，纸板的水分会影响产品的质量，故应控制。
8. 抗跌落性能 本产品为一组合件，应考虑产品的组合性能。
9. 纸板的理化指标 根据食品包装用原纸卫生标准（GB11680-89），设立了纸板的理化指标。

10. 溶出物试验

(1) 易氧化物 为控制产品水溶性溶出物中的可能会影响药液安全有效的杂质，故有必要进行该项检验。方法和指标参照欧洲药典。

(2) 重金属 为控制重金属总量，故有必要进行该项检验，方法采用中国药典的方法，指标与美国药典相同。

(3) 不挥发物 为控制溶出物总量，故有必要进行该项检验，其中正己烷指标为 200.0mg，换算成重量百分比为 2.0%，比欧洲药典 3.1.5 “用于非胃肠道和服用制剂加添剂的聚乙烯”的正己烷指标 5%要求严，虽然浸提条件略有不同，但指标还是比欧洲药典严格。

11. 微生物限度 采用了中国药典的方法，应符合规定。

12. 异常毒性 采用了中国药典的方法，应符合规定。