

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)

YBB00242004

塑料输液容器用聚丙烯组合盖（拉环式）
Sullaoshuyongqiyong Jühéngài Zuhegài (Lahuanshi)
Combinational Closures for Plastic Infusion
Containers (with pull open cap)

本标准适用于塑料输液容器用聚丙烯组合盖，组合盖由拉环式外盖（以聚丙烯为主要原料）、内盖（以聚丙烯为主要原料）以及垫片组成。

组合盖中的聚丙烯 垫片应符合塑料输液容器用聚丙烯 垫片（YBB00232004）的要求。

第 1 部分：外盖

【外观】取本品 125 个，在自然光线明亮处正视图测，不得有伤痕、割裂、气泡、异物混入，毛刺附着等现象，不符合上述要求的样品不得过 10 个。

【拉环开启力】除另有规定外，取本品 10 个，采用湿热灭菌法 121℃、30 分钟灭菌，放冷至室温后，固定在拉伸仪的夹具上，将拉环固定在另一移动夹具上，沿与垂直呈 23° 斜角的方向，以 200mm/min ± 20mm/min 的速度对拉环施加拉力，记录拉环被启破的力值，开启力不得过 80N，试验过程中，不应撕裂穿刺口周围的其它区域，且拉环不得断裂。（试验过程中，若拉环断裂在夹具，则另取样品重新试验。）

【拉环切口处密封性】除另有规定外，取本品 10 个，采用湿热灭菌法 121℃、30 分钟灭菌，放冷至室温后，用渗透剂（65%乙醇：10g/L 亚甲基蓝溶液为 100：5）填充至 2/3 高度，放置于滤纸上保持 60 分钟，切口处不得渗漏。

【溶出物试验】取外盖 40.0g，水洗，室温干燥后，置于 500ml 的锥形瓶中，加水 200ml，密封，置高压蒸汽灭菌器中，121℃加热 30 分钟，放冷至室温，为试验液；另取水同法操作，作为空白液，进行以下试验。

不挥发物 精密量取试验液 50ml，置已恒重的蒸发皿中，水浴蒸干，并在 105℃ 干燥恒重，用空白液作空白校正，遗留残渣不得过 12.5mg。

亚氧化物 精密量取试验液 20ml，精密加入 0.002mol/L 高锰酸钾液 20ml 与稀硫酸 2ml，煮沸 3 分钟，迅速冷却，加 0.1g 碘化钾，在暗处放置 5 分钟，用碘代硫酸钠滴定液(0.01mol/L) 滴定至浅棕色，再加入 5 滴淀粉指示液后滴定至无色，另取空白液回法操作，二者消耗滴定液之差不得过 3.0 ml。

重金属 精密量取试验液 10ml，加醋酸缓冲液(pH3.5) 2ml，照重金属检查法(中华人民共和国药典 2000 年版二部附录Ⅷ H 第二法)测定，含重金属不得过百万分之一。

第 2 部分：内装

【外观】取本品 125 个，在自然光线明亮处正视目测，不得有伤痕、割裂、气泡、异物混入，毛刺附着等现象，不符合上述要求的样品不得过 10 个。

【鉴别】红外光谱* 取本品适量，照包装材料红外光谱测定法(YB800262004)第一法测定，应与对照图谱基本一致。

密度* 取本品 2g，加水 100ml，回流 2 小时，放冷，80℃ 干燥 2 小时后，照密度测定法(YBB00132003)测定，应为： 0.890g/cm^3 - 0.915g/cm^3 。

【不溶性微粒】 照包装材料不溶性微粒测定法(YB800272004)塑料输液容器用内盖项下测定，粒子直径 $\geq 5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $25\mu\text{m}$ 粒子数，分别不得过 100、20、2 个/ml。

【灼灼残渣】 取内盖 5.0g 精密称定，置于已恒重的坩埚，缓缓灼灼至完全炭化，再于 550℃ 灼烧至恒重，遗留残渣不得过 0.10%。

【金属元素】* 取内盖灼烧残渣项下残渣加盐酸(1→2) 25ml 溶解后，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，应符合以下规定：

铜 在 324.8nm 波长处测定，不得过百万分之三；

钼 在 228.8nm 波长处测定，不得过百万分之三；

锡 在 357.9nm 波长处测定，不得过百万分之三；

铅 在 217.0nm 波长处测定，不得过百万分之三；

镍 在 286.3nm 波长处测定，不得过百万分之三；

钨 在 553.6nm 波长处测定，不得过百万分之三。

【溶出物试验】 试验液的制备：取相当于表面积 600cm^2 的本品若十个，切成约 0.5cm 宽的小块，放在烧杯中，加入 400ml 水洗，室温干燥后，移置于锥形瓶中，加水 200ml，置高压

灭菌器中，加热至 $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，保持 30 分钟，冷却至室温，移出，即得试验液；并同时制备空白对照溶液，备用，进行下列试验：

澄明度与颜色 取试验液 10 ml，应澄清无色，如显浑浊，与 2 号浊度标准液（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 IX B）比较，不得更浓。

pH 值 取试验液 20 ml，加入氯化钾溶液（1→1000）1 ml，照 pH 值测定法（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 VI H）测定，pH 值应为 5.0~7.0。

紫外吸收度 取试验液，以空白液为对照，照分光光度法（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 VI H）测定，在波长 220~350 nm 范围内进行扫描测定，220~240 nm 范围内最大吸收值不得过 0.08；241~350 nm 范围内最大吸收值不得过 0.05。

不挥发物 精密量取试验液 100 ml，置已恒重的蒸发皿中，水浴蒸干，并在 105°C 下继续恒重，用空白液作空白校正，遗留残渣不得过 5.0 mg。

亚氧化物 精密量取试验液 20 ml，精密加入 0.002 mol/L 高锰酸钾液 20 ml 与稀硫酸 2 ml，煮沸 3 分钟，迅速冷却，加 0.1 g 碘化钾，在暗处放置 5 分钟，用硫代硫酸钠滴定液（0.01 mol/L）滴定至浅棕色，再加入 5 滴淀粉指示液后滴定至无色。另取空白液同法操作，二者消耗滴定液之差不得过 1.5 ml。

铁离子 取试验液 50 ml，加碱性碘化汞钾试液 2 ml，放置 15 分钟；如显色，与氯化铵溶液（取氯化铵 31.5 mg 加无氨水适量使溶解并稀释至 1000.0 ml）4.0 ml，加空白液 46 ml 与碱性碘化汞钾试液 2 ml 制成的对照液比较，不得更深。（0.00008%）

铜离子* 取供试液适量，必要时可浓缩，照金属元素项下测定，不得过百万分之一。

镍离子* 取供试液适量，必要时可浓缩，照金属元素项下测定，不得过百万分之一。

钴离子* 取供试液适量，必要时可浓缩，照金属元素项下测定，不得过百万分之一。

铂离子* 取供试液适量，必要时可浓缩，照金属元素项下测定，不得过百万分之一。

铋离子* 取供试液适量，必要时可浓缩，照金属元素项下测定，不得过百万分之一。

铊离子* 取供试液适量，必要时可浓缩，照金属元素项下测定，不得过百万分之一。

钡离子* 取供试液适量，必要时可浓缩，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）在 309.3 nm 的波长处测定，不得过百万分之零点零五。

重金属 精密量取供试液 20 ml，加醋酸铵缓冲液（pH3.5）2 ml，依法检查（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 VIII B 法），不得过百万分之一。

【生物试验】 细菌毒性** 按样品表面积与浸提介质的比例为 $6\text{cm}^2/\text{ml}$ ，浸提温度为

37℃±1℃，浸提时间为 24h±2h，以含血清培养基为浸提介质，照细胞毒性检查法（YBB00012003）第一法测定，应符合规定。

皮肤致敏试验 照皮肤致敏检查法（YBB00052003）测定，致敏反应不得超过1度。

皮内刺激试验 照皮内刺激检查法（YBB00062003）测定，应无刺激反应。

急性全身毒性试验 样品表面积与浸提介质的比例为 6cm²/ml，浸提温度为 37℃±1℃，浸提时间为 24h±2h，照急性全身毒性检查法（YBB00042003）测定，应无急性全身毒性反应。

溶血试验 照溶血检查法（YBB00032003）测定，溶血率不得超过5%。

第3部分：组合盖

【外观】取本品 125 个，在自然光线明亮处正视目测，不得有伤痕、割裂、气泡、异物混入，毛刺附着等现象，不符合上述要求的样品不得超过 10 个。

【使用适应性试验】取装配垫片的组合盖样品数个，采用湿热灭菌法 121℃，30 分钟灭菌（如产品不适合在 121℃ 条件下灭菌 30 分钟，试验时可采用产品生产时所用的灭菌条件）后，进行以下试验：

温度适应性取上述样品 5 个，于-25℃±2℃条件下，放置 24 小时，然后在 50℃±2℃条件下，继续放置 24 小时，再在 23℃±2℃条件下，放置 24 小时，样品均不得变形。

穿刺力取上述样品 10 个，用符合一次性使用输液器标准（GB8368-1998）的塑料穿刺器以 200mm/min±20mm/min 的速度对组合盖垫片标记部位进行垂直穿刺（刺透内盖），记录穿刺组合盖所施加的力，重复穿刺步骤，直至所有样品被穿刺一次，平均值不得过 75N，最大值不得过 80N。

穿刺脱落除另有规定外，取上述样品 10 个分别装配在配套的容器上，在容器中注入约半体积的水，开启拉环，分别用符合一次性使用输液器标准（GB8368-1998）的塑料及金属穿刺器（尾部连接一段软管）分别垂直穿刺组合盖垫片的标记部位 3 次（刺透内盖），拔出穿刺器前通过软管向穿刺器内注入 5ml 的水，重复上述步骤直至所有的组合盖被穿刺，取下组合盖，将容器中的水全部通过快速滤纸过滤，确保容器内无落屑残留。在一般条件下，眼与滤纸距离为 25cm，肉眼观察快速滤纸上的落屑数（直径等于或大于 50μm），塑料及金属穿刺器的穿刺落屑数均不得过 20 粒。

穿刺器动态保持力取上述样品 10 个，分别装配在配套使用的塑料输液容器上，在容器中灌入标示容量的注射用水后封口，先用符合一次性使用输液器标准（GB8368-1998）的穿刺器穿刺组合盖的垫片标记部位，然后以 200mm/min±20mm/min 的速度拔下穿刺器，塑料穿刺器

分离力不得低于 5.0N；金属穿刺器分离力不得低于 1.0N。

穿刺器静态保持力 取上述样品 10 个，分别装配在配套使用的塑料输液容器上，在容器中灌入标示容量的注射用水后封口。先用符合一次性使用输液器标准（GB8368-1998）的塑料穿刺器，向垫片穿刺标记部位垂直穿刺，穿刺器刺穿胶垫、内盖，倒挂容器，穿刺器悬挂 0.3kg 重物，穿刺器应保持 4 小时不被拔出，且穿刺部位应无泄漏。

注滴点密封性 取上述样品 10 个分别装配在配套使用的塑料输液容器上，在容器中灌入标示容量的注射用水后封口，使用同一注射针（外径 0.8mm）在组合盖垫片穿刺区域的不同点上垂直穿刺 3 次，拔出注射针后，将塑料输液容器置于两个平行平板之间，施加 20kPa 内压，维持 15 秒，插入点不得有液体泄漏。

【细菌内毒素】 取本品适量，按每个样品加 50ml 无热原水的比例混和，振荡 1min，采用湿热灭菌法 121℃，30 分钟灭菌，放冷，即为试验液，取试验液依法检查（中华人民共和国药典 2000 版二部附录 XI E），含细菌内毒素不得过 0.25EU/ml。

【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。

附件 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。

输液容器用聚丙烯组合盖质量标准的起草说明

一、概况

为了有效地加强对药包材质量的控制，便于生产企业的使用，输液容器用聚丙烯组合盖质量标准中项目及指标的设立是在参考医用输液器具—吹灌封（BFS）工艺制造的容器用内含弹性垫片的塑料盖（ISO 15759：2003）、聚丙烯输液瓶（YBB00022002）及多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）等标准的相关内容的基础上，按中国药典编写格式进行起草的。根据组合盖的结构包括外盖、内盖及最终的装配成品型式，故在本标准设立对应的三个部分的内容。

二、关于标准项目设立及要求的说明

1. 名称 根据一个品种一个名称的原则，根据本产品的塑料外盖、内盖主成分为聚丙烯，本标准的名称拟定为输液容器用聚丙烯组合盖。

2. 第1部分：外盖

2.1 外观 根据产品的质量要求，结合实样描述，应能充分体现产品的质量。

2.2 拉环开启力 本试验模拟护士开启拉环的动作，开启力的大小既会影响护士的操作，也和密封性能密切相关。试验方法及指标都采用了吹灌封（BFS）工艺制造的容器用内含弹性垫片的塑料盖（ISO 15759：2003）中开启力项下的规定。

2.3 拉环切痕处密封性 进行本试验的目的是考察拉环切痕处在未开启前是否保持足够的密封性能，以取保药品的安全性。试验方法及指标都采用了吹灌封（BFS）工艺制造的容器用内含弹性垫片的塑料盖（ISO 15759：2003）中塑料盖密封性项下的规定。

2.4 溶出物试验 进行本试验的目的是为了控制外盖粒料中的某些物质被水溶出，模拟输液的使用情况，监控溶出物的量，以确保药液的安全、有效。各项目的检测方法均采用聚丙烯输液瓶（YBB00022002）溶出物试验项下的规定。指标结合聚丙烯输液瓶（YBB00022002）有关项目的指标和试验验证结果设定。

3. 第2部分：内盖

3.1 外观 根据产品的质量要求，结合实样描述，应能充分体现产品的质量。

3.2 鉴别 为了有效的控制产品质量，加强对配方的监控，设置鉴别试验很有必要。选择的办法皆具有专属性强、重现性好、灵敏度高、操作简便、快速等特点。

(1) 红外光谱 红外光谱为分子光谱,既能区分官能团的差异,也能根据指纹区的不同提高鉴别的专属性,是一种常用的鉴别方法,主要针对组合盖的内盖和垫片两部分,对它们分别进行红外光谱试验。

(2) 密度试验 为材料物理特性的鉴别,测定材料密度专属性强,对配方的控制有一定作用,本标准中对直接接触药液的内盖设置了密度试验,聚丙烯输液瓶(YBB00022002)中规定的聚丙烯的密度范围为0.900~0.915,而本次标准验证的密度值主要集中在0.895附近,为控制内盖材料中添加剂的量,同时结合产品验证数据,指标下限略微下调,设置为0.890~0.915。

3.3 不溶性微粒 在中华人民共和国药典2000年版中,对输液产品设置了不溶性微粒检查项,为了防止包装材料污染药液,严控包材生产过程污染程度和材料本身微粒的脱落,本标准设置了此项目,试验方法中的样品预处理条件是模拟1个组合盖成品装配在最小规格的公告容量为50ml/瓶(袋)的输液来设计的,指标值参照聚丙烯输液瓶(YBB00022002)中不溶性微粒项下的规定,过较严格的按小规格输液成品的限度来控制,确保产品安全性。

3.4 炽灼残渣 主要控制聚丙烯等粒料的制粒生产工艺中常添加的改性剂、润滑剂、抗氧化剂、光剂、透亮剂等,其毒性未知,为严格控制上述物质的加入量,故有必要进行该项检验,方法和采用聚丙烯输液瓶(YBB00022002)炽灼残渣项下的规定。

3.5 金属元素 主要为控制直接接触药液的内盖生产中的催化剂及生产管道等设备中混入的金属元素,需对有毒、有害金属进行针对性检查。

3.6 溶出物试验 进行本试验的目的是为了控内盖料中的某些物质被水溶出,模拟输液的使用情况,监控溶出物的量,以确保药液的安全、有效,所设置各项目的方法和指标均采用聚丙烯输液瓶(YBB00022002)溶出物试验项下的规定。

(1) 澄明度与颜色 输液产品的质量控制中也有此项目的检测,为了防止内盖对药液的影响,故有必要进行该项检验。

(2) 酸度 由于人体血液为弱酸性,而通常输液的pH值为5~7,为防止包装物对药液的影响,故有必要进行该项检验。

(3) 紫外吸收度 为控制产品中含有的水溶性浸出物尤其是添加物的量,故有必要进行该项检验。

(4) 不挥发物 为控制产品中含有的水溶性浸出物总量,故有必要进行该项检验。

(5) 易氧化物 为控制水溶性浸出物中的可能会影响药液安全性的杂质,故有必要进行该项检验。

(6) 铵离子 输液产品的质量控制中也有该项检验,同时为了防止内盖对药液的影响,故有必要进行该项检验。

(7) 金属离子 为控制水溶性浸出物中有毒、有害金属离子的渗出,而进行的针对性试验,它不同于重金属检查,由于输液直接进入血液,且用量较大,为把这些离子的量在安全范围内,为故有必要进行该项检验。

(8) 重金属 是用于检查生产过程中,是否有重金属的污染。是输液产品的质量控制中也有该项目的检验,故有必要进行该项检验。

3.7 生物试验

(1) 细胞毒性 输液产品是一种安全性要求极高的品种,从安全的角度出发,我们在标准中设置了生物学评价中首选的体外筛选试验——细胞毒性试验。

(2) 致敏试验、皮内刺激、急性全身毒性和溶血试验 鉴于该包材的使用与人的安全和健康密切相关,故在本标准中设置了生物安全线评价试验:致敏试验、皮内刺激、急性全身毒性和溶血试验。

4. 第 3 部分:组合盖

4.1 使用适应性试验

(1) 温度适应性 输液产品在贮存、使用时,应能耐受不同温度、不同气候带的影响,本试验是一种模拟试验,它对产品的性能情况,提供了一种有益的启示,方法参照聚丙烯输液瓶(YBB00022002)中的规定,指标结合组合盖产品的实际情况,控制其外观不得变形。

(2) 不溶性微粒 在中华人民共和国药典 2000 年版中,对输液产品设置了不溶性微粒检查项,为了防止包装材料污染药液,监控包材生产过程污染程度和材料本身微粒的脱落,本标准设置了此项目,试验方法中的样品预处理条件是模拟 1 个组合盖成品装配在最小规格的公称容量为 50ml/瓶(袋)的输液瓶来设计的,指标参照聚丙烯输液瓶(YBB00022002)中不溶性微粒项下的规定,过较严格的按小规格输液成品的限度来控制,确保产品安全性。

(3) 穿刺力 进行本试验的目的是模拟护士使用输液装置的过程中,防止因阻力太大不易穿刺或有可能导致注射针断裂,导致意外事件的发生,试验方法及指标都采用了吹灌封(BFS)工艺制造的容器用内含弹性垫片的塑料盖(ISO 15759:2003)中穿刺力项下的规定。

(4) 穿刺落屑 进行本试验的目的是控制护士在输液过程中,由于穿刺器穿刺输液瓶可能产生的落屑对病人带来的危害,指标采用了吹灌封(BFS)工艺制造的容器用内含弹性垫片的塑料盖(ISO 15759:2003)中穿刺落屑项下的规定,试验方法在 ISO 标准的基础上进行了一些

调整，先用塑料穿刺器进行穿刺，再利用塑料穿刺器尾端的软管注入水，最后用过滤水的方法对落屑进行计数，该试验方法针对组合盖产品设计，方便可行。

(5) 穿刺器动态保持力 进行本试验的目的是控制输液过程中，确保在动态的情况下，垫片对穿刺器有足够的保持力，避免穿刺器的滑落，引用吹灌封（BFS）工艺制造的容器用内含弹性垫片的塑料盖（ISO 15759：2003）中穿刺器动态保持力项下的试验方法，指标经实验验证采用符合聚丙烯输液瓶（YBB00022002）项下的规定。

(6) 穿刺器静态保持力 进行本试验的目的是控制输液的静态过程中，确保垫片能在一定的时间内承受一定的重力，避免穿刺器的滑落，采用了吹灌封（BFS）工艺制造的容器用内含弹性垫片的塑料盖（ISO 15759：2003）中穿刺器静态保持力项下的试验方法，指标根据实验验证，将承受重力定为 0.3kg。

(7) 注药点密封性 进行本试验的目的是控制垫片经注射针加药穿刺后，能维持足够的密封性，防止药液渗漏，指标采用了吹灌封（BFS）工艺制造的容器用内含弹性垫片的塑料盖（ISO 15759：2003）中再次密封性项下的规定，试验方法中，将向空瓶内充 20kPa 的气体压力改为向装液瓶施加 20kPa 的内压，试验用针采用了聚丙烯输液瓶（YBB00022002）标准中的外径 0.8mm 的注射针。

4.2 细菌内毒素 为了控制组合盖成品在生产期间以及贮存期间的微生物污染程度，避免其对药液的影响，故有必要进行该项检验。试验方法中的浸提浓度是模拟 1 个组合盖成品装配在最小规格的公称容量为 50ml 每瓶/袋的输液来设计的，指标参照聚丙烯输液瓶（YBB00022002）中内毒素项下的规定，通过较严格的按小规格输液成品的限度来控制，确保产品安全性。