

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）

YBB00112005

五层共挤输液用膜（I）、袋

Wuceng Gongji Shuyeyong Mo（I） Dai

5-layer Co-extrusion Films（I） and Bags Used for Infusion

酯类共聚物/乙烯甲基丙烯酸酯聚合物/聚乙烯/聚乙烯/改性乙烯-丙烯聚合物五层共挤膜系指采用共挤出工艺，不使用黏合剂所形成的5层输液用膜。

袋系指由酯类共聚物/乙烯甲基丙烯酸酯聚合物/聚乙烯/聚乙烯/改性乙烯-丙烯聚合物五层共挤输液用膜通过热合方法制成的输液袋。

【外观】 取本品适量，在自然光线明亮处正视目测，应透明、光洁、无肉眼可见的异物。

【鉴别】*（1）显微特征 取本品适量，切成适宜厚度，置显微镜下观察，横截面应显示清晰的五层。

（2）红外光谱 取本品适量，用切片器切成厚度适宜（小于 $50\mu\text{m}$ ）的薄片，置于显微红外仪上观察样品横截面。照包装材料红外光谱测定法（YBB00262004）第五法测定，每一层应分别与对照图谱基本一致。

【灭菌适应性试验】（袋）除另有规定外，取本品数个，加经 $0.45\mu\text{m}$ 孔径滤膜过滤的注射用水至标示容量，并封口。采用湿热灭菌法（标准灭菌 F_0 值 ≥ 8 ，如湿热灭菌 121°C ，15分钟）灭菌后，进行以下试验：

温度适应性 取上述样品数个，于 $-25^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 条件下，放置24小时，然后在 $50^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 条件下，继续放置24小时，再在 $23^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 条件下，放置24小时，将样品置于两平行平板之间，承受 67KPa 的内压，维持10分钟。应无液体漏出。

抗跌落 取上述样品数个，于 $-25^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 条件下，放置24小时，然后在 $50^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 条件下，继续放置24小时，再在 $23^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 条件下放置24小时，按表1的跌落高度，分别跌落于一硬质刚性的光滑表面上，不得有破裂和泄漏。

表 1 跌落高度

标示容量 (ml)	跌落高度 (m)
50~749	1.00
750~1499	0.75
1500~2499	0.50
≥2500	0.25

透明度 取上述样品数个, 另取空袋一个, 装入级号为 4 号的浊度标准液, 作为对照袋; 在黑色背景下, 用白炽灯以 2000 lx~3000 lx 照射 (避免照射试验人员的眼睛), 观察, 应能与对照袋区分。

不溶性微粒 取上述样品数个, 照包装材料不溶性微粒测定法 (YBB00272004) 中输液瓶和输液袋项下的方法测定, 粒子直径≥5、10、25μm 粒子数, 分别不得过 100、20、2 个/ml。

【使用适应性试验】(袋) 穿刺力 除另有规定外, 取本品数个, 用符合一次性使用输液器 重力输液式标准 (GB8368-2005) 的穿刺器, 在 200mm/min±20mm/min 的速度下, 穿刺袋的穿刺部位, 塑料穿刺器穿刺力不得过 100N, 金属穿刺器穿刺力不得过 80N。

穿刺器保持性和插入点不渗透性 除另有规定外, 取数个装液袋, 先用符合一次性使用输液器 重力输液式标准 (GB8368-2005) 的穿刺器穿刺袋的插入点, 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。拔出穿刺器后, 再将袋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。

注药点密封性 取数个装液袋, 用外径为 0.6mm 的注射针穿刺注药点并维持 15 秒, 拔出注射针后, 然后将袋置两个平行平板之间, 施加 20kPa 内压, 维持 15 秒, 注药点不得有泄漏。

悬挂力 取数个装液袋, 按表 2 施加拉力, 60 分钟内不得断裂。

表 2 拉力

标示容量	拉力
≤250ml	7N
>250ml	15N

【物理性能】水蒸气渗透 (膜) 照水蒸气透过量测定法 (YBB00092003) 第一法测定。采用温度 38℃±0.6℃, 相对湿度 90%±2% 的条件, 不得过 5.0g/(m²·24h)。

(袋) 取装液袋数个, 照水蒸气透过量测定法 (YBB00092003) 第三法测定。每个袋减少的重量均不得过 0.2%。

氧气透过量 (膜) 照气体透过量测定法 (YBB00082003) 第一法测定, 不得过 1200cm³/(m²·24h·0.1MPa)。

氮气透过量 (膜) 照气体透过量测定法 (YBB00082003) 第一法测定, 不得过 600cm³/(m²·24h·0.1MPa)。

拉伸强度 (膜) 取本品适量, 照拉伸性能测定法 (YBB00112003) 测定, 试样选择 II 型,

试验速度(空载)选择 500mm/min±50mm/min,纵向、横向拉伸强度平均值均不得低于 20MPa。

热合强度(袋) 照热合强度测定法(YBB00122003)中复合袋的方法测定,每个热合部位的平均值均不得低于 20N/15mm。

【透光率】 取本品平整部位,切成 5 个 0.9 cm×4cm 的切片,分别沿入射光垂直方向放入吸收池中,加满水,并以水作为空白,照紫外-可见分光光度法(中华人民共和国药典 2005 年版二部附录 IV A),在 450nm 处测定透光率,均不得低于 75%。

【炽灼残渣】 取本品适量,剪碎,精密称定 5.0g,置于已恒重的坩埚。加热至 100℃干燥 1 小时后缓缓炽灼至完全炭化,放冷,在 550℃炽灼使完全灰化,移至干燥器内,放冷,精密称定后,再在 550℃炽灼至恒重,即得。

【金属元素】* 取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 2005 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;

镉 在 228.8nm 波长处测定,不得过百万分之三;

铬 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;

镭 在 286.3nm 波长处测定,不得过百万分之三;

钡 在 553.6nm 波长处测定,不得过百万分之三。

【溶出物试验】 取本品平整部分内表面积 600cm²,切成 5cm×0.5cm 的小块,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,作为供试液;另取水同法操作,作为空白对照液,进行以下试验:

澄清度 取供试液,照澄清度检查法(中华人民共和国药典 2005 年版二部附录 IX B)测定,溶液应澄清;如显浑浊,与 2 号浊度标准液比较,不得更浓。

颜色 取供试液,依法检查(中华人民共和国药典 2005 年版二部附录 IX A),溶液应无色。

pH 值 取供试液 20ml,加入氯化钾溶液(1→1000)1ml,照 pH 值测定法(中华人民共和国药典 2005 年版二部附录 VI H)测定, pH 值应为 5.0~7.0。

紫外吸收度 取供试液,以空白液为对照。照紫外-可见分光光度法(中华人民共和国药典 2005 年版二部附录 IV A)测定,在波长 220~350nm 范围内进行扫描。220~240nm 间最大吸收值不得过 0.08; 241~350nm 间最大吸收值不得过 0.05。

不挥发物 取供试液 50ml,置已恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,并在 105℃干燥至恒重,同时进行空白对照试验,供试液与空白对照液残渣之差不得过 2.5mg。

易氧化物 精密量取供试液 20ml,精密加入高锰酸钾滴定液(0.002mol/L)10ml 和稀硫酸溶液 10.0ml,加热煮沸 3 分钟,冷却至室温。加 0.1g 碘化钾,用硫代硫酸钠滴定液(0.01mol/L)

滴定至浅棕色，再加入 5 滴淀粉指示液后继续滴定至无色。同时进行空白试验，供试液与空白对照液消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）之差不得过 1.5ml。

铵离子 取供试液 50ml，加碱性碘化汞钾试液 2ml，放置 15 分钟；如显色，与氯化铵溶液（取氯化铵 31.5mg 加无氨水适量使溶解并稀释至 1000ml）4.0ml，加空白液 46ml 与碱性碘化汞钾试液 2ml 制成的对照液比较，不得更深。（0.00008%）

钡离子* 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。

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。

镉离子* 取供试液适量，必要时可浓缩，照金属元素项下测定，不得过千万分之一。

铅离子* 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。

锡离子* 取供试液适量，必要时可浓缩，照金属元素项下测定，不得过千万分之一。

铬离子* 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。

铝离子* 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 2005 年版二部附录 IV D）在 309.3nm 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 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。

泡沫试验 取供试液 5ml，置于具塞试管（内径 15mm，高度约 200mm）中，剧烈振摇 3min，产生的泡沫应在 3min 内消失。

【细菌内毒素】（袋）取空袋，加入标示容量无热原水，封袋后，置于高压蒸汽灭菌器中，121℃±2℃灭菌 30 分钟，放冷，备用，作为试验液，照细菌内毒素检查法（中华人民共和国药典 2005 年版二部附录 XI E）方法 1 凝胶法测定，不得过 0.25EU/ml。

【生物试验】 细胞毒性** 照细胞毒性检查法（YBB00012003）第一法测定，以含血清培养基为浸提介质；样品表面积与浸提介质的比例为 6cm²/ml，应符合规定。

致敏试验 照皮肤致敏检查法（YBB00052003）测定，致敏反应不得过 I 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 照急性全身毒性检查法（YBB00042003）测定，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，应无急性全身毒性反应。

溶血试验 照溶血检查法（YBB00032003）测定，溶血率不得过 5%。

【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: 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) 监督抽验
 - (4) 产品停产后，重新恢复生产
- 3、有下列情况之一时，应按标准的要求，进行除“**”外项目检验。
 - (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“*”、“**”外项目检验。
- 5、膜外观每卷抽取 2 米检验；袋外观、温度适应性、抗跌性、透明度、不溶性微粒、穿刺力、穿刺器保持性和插入点不渗透性、注药点密封性、悬挂力、水蒸气渗透（袋），照计数抽样程序 第 1 部分：按接收质量限（AQL）检索的逐批抽样计划（GB/T2828.1—2003）的规定进行，检验项目、合格质量水平（AQL）及检查水平见表 3。

表 3 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 (袋)	一般检查水平 I	4.0
温度适应性	特殊检查水平 S—2	2.5
抗跌性	特殊检查水平 S—4	2.5
透明度	特殊检查水平 S—4	2.5
不溶性微粒	特殊检查水平 S—1	1.5
穿刺力	特殊检查水平 S—2	2.5
穿刺器保持性和插入点	特殊检查水平 S—2	2.5
注药点密封性	特殊检查水平 S—2	2.5
悬挂力	特殊检查水平 S—2	2.5
水蒸气渗透 (袋)	特殊检查水平 S—1	1.5

五层共挤输液用膜（I）、袋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药品下发的“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]，制定该标准。

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，本标准中项目的设立是在参考多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）、日本药局方（14 版）及塑料输液容器（ISO 15747：2003）的相关内容的基础上，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。选择的方法皆具有专属性强、重现性好、灵敏度高、操作简便、快速等特点。与多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）相比，增加了观察材料层数的物理构成项目。

（1）显微特征 与通则相比，增加了显微特征这一项目，采用显微镜观察法，可快速、简便的对材料的层数进行定性鉴别。

（2）红外光谱 采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中红外光谱项下的规定，方法采用包装材料红外光谱测定法（YBB00262004）第五法。

2、灭菌适应性试验、使用适应性试验均采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中灭菌适应性试验、使用适应性试验项下的规定，经实验验证，产品基本符合规定。

3、物理性能

（1）水蒸气渗透（膜） 设置本试验的目的是考察膜材对水蒸气的阻隔能力，试验方法采用水蒸气透过量测定法（YBB00092003）中的第一法，指标采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中的规定。

（2）水蒸气渗透（袋） 试验方法采用水蒸气透过量测定法（YBB00092003）中的第一法，指标采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中的规定。

（3）氧气透过量（膜） 设置本试验的目的是考察膜材对氧气的阻隔能力，试验方法采用气体透过量测定法（YBB00082003）中的第一法，指标采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中的规定。

（4）氮气透过量（膜） 设置本试验的目的是考察膜材对氮气的阻隔能力，试验方法采用气体透过量测定法（YBB00082003）中的第一法，指标采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中的规定。

（5）拉伸强度（膜） 设置本试验的目的是考察膜材的物理机械强度，由于多层共挤膜属于软质的、机械强度较大的材料，根据拉伸性能测定法（YBB00112003）中规定的速度选择原则，即软质塑料选择较高的试验速度，因此在本标准中对拉伸速度做了调整。指标采用多层共挤

输液用膜、袋通则（YBB00342002）中的规定。

(6) 热合强度（袋） 设置本试验的目的是考察成品输液袋各封边的牢固度，试验方法采用热合强度测定法（YBB00122003）中复合袋的测定方法，指标采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中的规定。

4、透光率 试验方法和指标均采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中透光率项下的规定。

5、炽灼残渣 主要控制粒料中各添加剂的无机总量，方法经试验验证采用了塑料输液容器（ISO 15747：2003）及聚丙烯输液瓶（YBB00022002）中炽灼残渣项下的方法，即在试验过程中不加硫酸直接在 550℃ 的条件下灼烧。这样既便于可利用炽灼残渣项下的残渣进行金属元素试验，同时也可避免材料在空气中灼烧时易发生的自燃现象。指标设置仍采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中炽灼残渣项下的规定。

6、金属元素 主要为了控制粒料聚合中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。试验方法和指标均采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中金属元素项下的规定。

7、溶出物试验 进行本试验的目的是为了控制输液膜材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。除增加了泡沫试验一项以外，其它项目的试验方法和指标均采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中溶出物试验项下的规定。经实验验证，产品基本符合规定。

(1) 泡沫试验 为控制材料中的表面活性剂成分，特设此项目，方法采用了日本药局方（14版）中对输液容器规定的检查方法。

8、细菌内毒素 试验方法和指标均采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中内毒素项下的规定。

9、生物性能

(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。试验方法采用，指标采用细胞毒性检查法（YBB00012003）中的第一法，指标采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中细胞毒性项下的规定。

(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体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。致敏试验方法采用皮肤致敏检查法（YBB00052003），皮内刺激试验方法采用皮内刺激检查法（YBB00062003），急性全身毒性采用急性全身毒性检查法（YBB00042003），溶血试验方法采用溶血检查法（YBB00032003），指标均采用多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002）中生物试验项下的规定。