

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)

YBB00392003

外用液体药用高密度聚乙烯瓶

Waiyongyeti Yaoyong Gaomidujuyixi Ping

HDPE Bottles for external use

本标准适用于以高密度聚乙烯(HDPE)为主要原料,采用注吹成型工艺生产的外用液体制剂用塑料瓶。

【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。瓶口应平整、光滑。

【鉴别】 (1) **红外光谱*** 取本品适量,敷于微热的溴化钾晶片上,照分光光度法(中华人民共和国药典2000年版二部附录IV C)测定,应与对照图谱基本一致。

(2) **密度** 取本品2g,加水100ml,回流2小时,放冷,80℃干燥2小时后,精密称定(w_a)。再置无水乙醇(密度为d)中,精密称定(w_s)。按下式计算:

$$\frac{w_a}{w_a - w_s} \times d$$

HDPE的密度应为0.935~0.965(g/cm³)。

【密封性】 1) 取本品适量,盖紧瓶盖,瓶口与瓶盖应配合适宜;带螺旋盖的试瓶,用扭力扳手将瓶与盖旋紧(扭矩见表1),瓶口与瓶盖应配合适宜,不得滑牙。

(2) 取本品适量,分别在瓶内装入适量玻璃珠,盖紧瓶盖(带螺旋盖的试瓶,用扭力扳手将瓶与盖旋紧,扭矩见表1),置于带抽气装置的容器中,用水浸没,抽真空至真空度为27kPa,维持2分钟,瓶内不得有进水或冒泡现象。

表1 瓶与盖的扭矩

盖直径 (mm)	扭力 (N·cm)
15~20	25~110
21~30	25~145
31~40	25~180

【抗跌性】 取本品适量，加水至标示容量，从规定高度（表2）自然跌落至水平刚性光滑表面，不得破裂。

表2 跌落高度

规格 (ml)	跌落高度 (m)
<120	1.2
≥120	1.0

【阻隔性能】水蒸气透过量* 取本品适量，在瓶中加入水至标示容量，旋紧瓶盖，精密称重。在相对湿度 65%±5%和温度 20℃±2℃条件下，放置 14 天，取出后，再精密称重。按公式（1）计算，重量损失不得过 0.2%。

$$\frac{W_1 - W_2}{W_1 - W_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots \text{公式 (1)}$$

W_1 : 试验前液体瓶及溶剂的重量 (g); W_0 : 空液体瓶重量 (g);

W_2 : 实验后液体瓶及溶剂的重量 (g)。

乙醇透过量* 取本品适量，在瓶中加入 50%乙醇至标示容量，旋紧瓶盖，精密称重。在温度 40℃±2℃条件下，放置 7 天，取出后，再精密称重。按公式（1）计算，重量损失不得过 0.5%。

透油性*（以油为溶剂的瓶适用）取本品适量，在瓶中加入液体石蜡至标示容量，旋紧瓶盖，在温度 60℃±2℃条件下，放置 72 小时，取出，用滤纸擦拭瓶身外壁，不得有油渍。

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

【溶出物试验】溶出物试液的制备 分别取本品平整部分内表面积 600cm²（分割成长 5cm，宽 0.3cm 的小片）四份置具塞锥形瓶中，加水适量，振摇洗涤小片，弃去水，重复操作一次。

在 30℃~40℃干燥后,分别用水(70℃±2℃)、65%乙醇(70℃±2℃)、50%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作为浸出液,以同批水、65%乙醇、50%乙醇、正己烷为空白液,进行下列试验:

溶液澄清度 取水浸出液置纳氏比色管中,照澄清度检查法(中华人民共和国药典 2000 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。

水浸液紫外吸收度 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 2000 年版二部附录 IV A)测定,220~360nm 波长间的最大吸收度不得过 0.1。

乙醇浸液紫外吸收度 除另有规定外,取 50%乙醇浸出液适量,以 50%乙醇空白液为对照,照分光光度法(中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 IV A)测定,220~360nm 波长间的最大吸收度不得过 0.1。

pH 变化值 取水浸液与水空白液各 20ml,分别加入氯化钾溶液(1→1000) 1ml,照 pH 值测定法(中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 VI H)测定,二者之差不得过 1.0。

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 0.25ml,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 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 VIII H 第一法),含重金属不得过百万分之一。

不挥发物 分别取水、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 12.0 mg; 65%乙醇不挥发物残渣与其空白液残渣之差不得过 50.0 mg; 正己烷不挥发物残渣与其空白液残渣之差不得过 75.0 mg。

【脱色试验】 (着色瓶)分别取试瓶表面积 50 cm² (以内表面计),剪成 2×0.3cm 小片,分置三个具塞锥形瓶中,分别加入 4%醋酸溶液(60℃±2℃、2 小时),65%乙醇溶液(25℃±2℃、2 小时),正己烷(25℃±2℃、2 小时) 50ml 浸泡,以同批 4%醋酸溶液、65%乙醇溶液、正己烷为空白液,浸泡液颜色不得深于空白液。

【微生物限度】 取数个试瓶,加入 1/2 标示容量的氯化钠注射液,将盖旋紧,振摇 1 分钟,提取液进行薄膜过滤,照微生物限度法(中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 XI J)测定。细菌数每瓶不得过 100 个,霉菌、酵母菌数每瓶不得过 100 个,金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌每瓶不得检出。

【**无菌**】(大面积烧伤及严重损伤皮肤用)取本品 11 个,加入 1/2 标示容量的氯化钠注射液,振摇 5 分钟,合并取提取液,依法(中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 XI H)测定,应无菌。

【**皮肤刺激**】* 将试瓶用水清洗干净,干燥后,取平整部位表面积 600cm²,剪碎,加入氯化钠注射液 100ml,70℃放置 24 小时后取出,冷却备用。照原发性皮肤刺激检查法(试行)(YBB00072003)测定,应符合规定。

【**异常毒性**】* 将试瓶用水清洗干净,干燥后,取 500cm²(以内表面积计),剪碎,加入氯化钠注射液 50ml,110℃湿热灭菌 30 分钟后取出,冷却备用,静脉注射,依法测定(中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 XI C),应符合规定。

【**贮藏**】外用液体瓶的内包装用符合药用要求的聚乙烯塑料袋密封,保存于干燥、清洁处。

检验规则 外观、密封性、抗跌性、水蒸气透过量、乙醇透过量、透油性、微生物限度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 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	一般检查水平 I	4.0
密封性	特殊检查水平 S-3	4.0
抗跌性	特殊检查水平 S-3	4.0
水蒸气透过量	特殊检查水平 S-2	4.0
乙醇透过量	特殊检查水平 S-2	4.0
透油性	特殊检查水平 S-2	4.0
微生物限度	特殊检查水平 S-1	1.5

注:

- 1、带*的项目半年内至少检验一次。
- 2、与瓶身配套的瓶盖可根据需要选择不同的材料,按标准中的溶出物试验、异常毒性项目进行试验,应符合有关项下的规定。