

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)

YBB00392003-2015

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/cm<sup>3</sup>)。

**【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<sub>1</sub>: 试验前液体瓶及溶剂的重量 (g);      W<sub>0</sub>: 空液体瓶重量 (g);

W<sub>2</sub>: 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 600cm<sup>2</sup>（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 cm<sup>2</sup> (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 600cm<sup>2</sup>,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 500cm<sup>2</sup>(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。

## 外用液体药用高密度聚乙烯瓶标准的起草说明

### 一、概况：

#### 1、任务来源：

根据国家药品监督管理局药品注册司颁布的药监注函[2003]22 号文“关于做好 2003 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：

本标准适用于外用液体药用高密度聚乙烯瓶。

#### 4、起草原则：

本标准项目的设立是在参照欧洲药典、美国药典、日本药局方和口服液体药用高密度聚乙烯瓶（试行）（YBB00092002）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 指标根据外用液体高密度聚乙烯瓶的质量要求，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. 密封性 是考察瓶与盖的配合性及防止药液渗漏的能力，故有必要进行该项检验。鉴于瓶盖种类繁多，不全是带螺旋盖，特将密封性试验（1）分为两种：一种为不带螺旋盖的试瓶，要求瓶口与瓶盖应配合适宜；一种为带有螺旋盖的试瓶，要求用扭力扳手将瓶与盖旋紧，瓶口与瓶盖应配合适宜，不得滑牙，其扭力的设置参考口服液体药用高密度聚乙烯瓶（试行）（YBB00092002）。

4. 抗跌性 外用液体瓶应能承受在不同气候带条件下运输、贮存、使用过程中可能发生的坠落破坏，故有必要进行该项检验。方法和指标参照口服药用高密度聚乙烯瓶（试行）（YBB00092002）。

5. 阻隔性能 目的考察外用液体瓶的阻隔性能，以确保药液在贮存过程中，不会被浓缩，变质。由于外用液体制剂常用溶剂为水、乙醇和油，故对液体瓶对这三种溶剂的阻隔性能都进行考察。

(1) 水蒸气透过量 方法和指标根据装液瓶的实际储存条件, 结合药液有效期, 并参照日本药局方制定。

(2) 乙醇透过量 考虑到外用液体制剂所用溶剂乙醇浓度一般不超过 50%, 故乙醇透过量试验选用 50%乙醇为试验液体。方法和指标参照聚乙烯/铝/聚乙烯复合药用软膏管(试行)(YBB00252002)制定。

(3) 透油性 本项目选用常用油类溶剂液体石蜡为试验液, 方法和指标参照聚乙烯/铝/聚乙烯复合药用软膏管(试行)(YBB00252002)制定。

6. 炽灼残渣 进行本试验的目的是控制外用液体瓶中的无机杂质。方法参照欧洲药典和日本药局方, 指标欧洲药典和日本药局方指标分别为 0.2%和 0.1%, 本标准采用 0.1%的指标。

## 7. 溶出物试验

(1) 溶液澄清晰度 为了防止外用液体聚乙烯瓶对药液的影响, 故有必要进行该项检验, 方法和指标参照欧洲药典。

(2) 水浸液紫外吸收度 为控制产品中含有的水溶性浸出物尤其是添加剂的量, 故有必要进行该项检验, 欧洲药典对该项目指标控制为 220~360nm 波长间的最大吸收度不得过 0.2。经验证并参照口服药用高密度聚乙烯瓶(试行)(YBB00092002), 本标准指标定为 220~360nm 波长间的最大吸收度不得过 0.1。

(3) 乙醇浸液紫外吸收度 为了防止醇类溶剂对药液的影响, 考虑到外用液体制剂所用溶剂乙醇浓度一般不超过 50%, 故本试验选用 50%乙醇为试验液体, 测定方法参照中国药典; 考虑到用药安全因素, 对乙醇浸液紫外吸收度的控制应与水浸液一致, 故指标设定为 220~360nm 波长间的最大吸收度不得过 0.1。

(4)pH 变化值 为了防止外用液体聚乙烯瓶对药液酸碱度的影响, 故有必要进行该项检验, 测定方法参照中国药典, 指标为 pH 变化值不得过 1.0。

(5) 易氧化物 为控制产品水溶性浸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。

(6) 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。

(7) 不挥发物 为控制浸出物总量, 故有必要进行该项检验, 方法参照美国药典, 指标与口服药用高密度聚乙烯瓶(试行)(YBB00092002)一致。要特别指出的是在正己烷不挥发物指标上, 虽然美国药典为 100.0mg, 但提取方式略有不同, 为了加强对外用液体瓶在使用上的安全控制, 防止对药液的污染, 故对其不挥发物总量的控制与口服液体瓶一样严格, 正

己烷不挥发物指标仍定为 75.0mg。

9. 脱色试验：为了防止着色瓶中颜色溶出，影响药液质量，故有必要进行该项检验，方法模拟液体瓶在实际使用中遇酸、遇酒、遇油的情况。

10. 微生物限度 采用了中国药典的薄膜过滤法，细菌数不得过 100 个/瓶；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。

11. 无菌：大面积烧伤及严重损伤皮肤用制剂，要求必须无菌，为确保该类产品的质量，所以用于该产品的外用液体瓶应进行该项检验，方法和指标参照中国药典。

12. 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，方法和指标参照原发性皮肤刺激检查法（试行）（YBB00072003）。

13. 异常毒性 为了加强对外用液体瓶在使用上的安全控制，特设制此项，其方法和指标参照中国药典。