

国家药品监督管理局
国家药品包装容器(材料)标准
(试行)



YBB00342002

多层共挤输液用膜、袋通则

20031909

DuocengGongji Shuyeyong Mo、 Dai Tongze

Rules for Multi-layer Co-extrusion Films and Bags

Used for infusion

多层共挤膜系指采用共挤出工艺,不使用黏合剂所形成的二层以上的膜。

多层共挤输液用袋系指多层共挤膜,通过热合方法制成的袋。

本标准适用于 50 ml 及 50ml 以上输液用多层共挤膜、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】红外光谱:取本品适量,采用适宜的方法,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,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 除另有规定外,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℃±2℃条件下，继续放置 24 小时，再在 23℃±2℃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 级的浊度标准液，作为对照袋；在黑色背景下，用白炽灯以 2000 lx ~ 3000lx 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，照不溶性微粒检查法（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 IX C）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标准（GB8368-1998）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标准（GB8368-1998）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） 照塑料薄膜和片材透水蒸气性试验方法 杯式法（GB/T1037—1988）测定。采用温度 $38^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $90\% \pm 5\%$ 的条件，不得过 $5.0\text{g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h})$ 。

（袋）除另有规定外，取装液袋数个，置恒温湿箱内，在 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $60\% \pm 5\%$ 的条件下，放置 14 天，每个袋减少的重量均不得过 0.2%。

氧气透过量（膜） 除另有规定外，取本品平整部位，照塑料薄膜透气性试验方法（GB/T1038-2000）测定，不得过 $1200\text{cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$ 。

氮气透过量（膜） 除另有规定外，取平整部位，照塑料薄膜透气性试验方法（GB/T1038-2000）测定，不得过 $600\text{cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$ 。

拉伸强度（膜） 取本品适量，照塑料薄膜拉伸性能试验方法（GB/T13022-91）规定进行，试样为 II 型，试验速度（空载） $100\text{mm}/\text{min} \pm 10\text{mm}/\text{min}$ ，纵向、横向拉伸强度平均值均不得低于 20MPa。

热合强度（袋） 取本品适量，从每个热封部位各裁出 15 mm 宽的试样 10 条，至少从 3 个袋上裁取。置于拉力试验仪上，将试样两端分别夹在试验仪上、下夹具上，开动拉力试验仪进行剥离，试验速度（空载） $300\text{mm}/\text{min} \pm 30\text{mm}/\text{min}$ ，均不得低于 20N/15mm。

【透光率】 取本品平整部位，切成 5 个 $0.9\text{cm} \times 4\text{cm}$ 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，照分光光度法（中华人民共和国药典 2000 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】 除另有规定外，取本品 5.0g，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 0.05%。

【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 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;

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;

锡 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 600cm^2 , 切成 $5\text{cm} \times 0.5\text{cm}$ 的小块, 水洗, 室温干燥后, 置于 500ml 的锥形瓶中, 加水 200ml, 密封, 置高压蒸气灭菌器中, 121°C 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 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。

颜色 取供试液, 依法检查(中华人民共和国药典 2000 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 2000 年版二部附录 VI H)测定, pH 值应为 5.0~7.0。

紫外吸收度 取供试液, 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 220~350nm 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°C 干燥至恒重, 用空白液作空白校正, 遗留残渣不得过 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, 试验液与空白液消耗滴定液之差不得过 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 2000 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 2000 年版二部附录 VIII H 第一法), 不得过百万分之一。

【生物试验】细菌内毒素 试验液制备: 取空袋, 加入标示容量无热原水封袋后, 经 $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 30 分钟提取, 放冷, 备用, 作为试验液, 依法检查(中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 XI E), 不得过 0.25EU/ml。

细胞毒性* 照医用输液、输血、注射器具检验方法 第二部分: 生物试验方法 (GB/T14233.2-93) 测定, 相对增殖度不得过 2 级。

致敏试验* 照医用输液、输血、注射器具检验方法 第二部分: 生物试验方法 (GB/T14233.2-93) 测定, 应不产生致敏反应。

皮内刺激试验* 照医用输液、输血、注射器具检验方法 第二部分: 生物试验方法 (GB/T14233.2-93) 测定, 应无刺激作用。

急性全身毒性试验* 按医用输液、输血、注射器具检验方法 第二部分: 生物试验方法 (GB/T14233.2-93) 测定, 应无急性全身毒性。

溶血试验* 按医用输液、输血、注射器具检验方法 第二部分: 生物试验方法 (GB/T14233.2-93) 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 膜每卷抽取 2 米；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（袋适用），照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 2。

表 2 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
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 不渗透性	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（袋适用）	特殊检查水平 S—1	1.5

注：

带*的项目半年内至少检验一次

多层共挤输液用膜、袋通则的起草说明

一、概况 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,多层共挤输液用膜、袋质量标准中项目的设立是在参考中国药典、欧洲药典和德国标准 DIN58363-15: 1996 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. 名称 药包材标准应按材料来划分,一种材料(品种)一个标准;本标准的名称拟定为多层共挤输液用膜、袋。共挤膜系指各种塑料不使用黏合剂,采用共挤出工艺形成的膜。多层共挤膜系指二层以上共挤出膜。多层共挤输液用袋系指多层共挤膜通过热合方法制成的输液用袋。

2. 外观 根据塑料制品的质量要求,结合实样描述,应能充分体现产品的质量。

3. 鉴别 为有效控制产品的质量,加强对配方的监控,设置鉴别试验很有必要。在方法的选择上,我们选择了专属性强,重现性好,灵敏度高,操作简便,快速的红外鉴别方法。红外光谱为分子光谱,既能区分官能基团的差异,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。

4. 适应性试验 由于多层共挤注射剂用袋,根据使用的要求,应经灭菌处理,所以应进行该项检验。

(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。

(2) 抗跌落 输液产品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。

(3) 透明度 输液产品的使用、生产过程都需进行澄明度检查,该项目是确认在经过湿热灭菌后,包装材料是否会影响澄明度检查。

(4) 不溶性微粒 在中华人民共和国药典 2000 年版中,对输液产品设立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,设置了本项目。且指标严于中华人民共和国药典 2000 年版。

5.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。

6.穿刺部位不渗透性 进行本试验的目的是模拟使用输液装置的过程中,防止因注射器穿刺后,导致穿刺部位药液的渗漏,故应检查橡胶的密封性。

7.悬挂力 进行本试验的目的是模拟使用输液装置过程中,防止使用时输液瓶因悬挂不牢而断裂跌落,故应检查悬挂装置的牢固性。

8.水蒸汽渗透 对膜,主要考察材料本身的阻隔性能,故方法引用塑料薄膜和片材透水蒸气性试验方法 杯式法 (GB/T1037-88),指标拟定为 $5.0\text{g}/(\text{m}^2\cdot 24\text{h})$;对袋,鉴于药品的贮存期一般为二年,以 14 天失水 0.2%计,据此推算: $(730\text{天}/14\text{天})\times 0.2\%=10.4\%$ 失水率。符合大部分药品含量一般为标示量 90%~110%的符合规定。

9.透光率 为了控制注射剂用袋透明度并适时量化,同时检测多层共挤膜厚薄均匀性。指标拟定为不得低于 75%

10.炽灼残渣 样品取用量参照欧洲药典的取用量,方法采用中华人民共和国药典 2000 版二部 (附录 VIII N),指标引用德国标准 DIN58363-15: 1996 的指标。

11.金属元素 为了控制生产过程中引入的金属元素,需对有毒、有害金属进行针对性检查。

12.溶出物试验 进行本试验的目的是为了控制材料中的某些物质被水溶出,模拟注射剂用袋的实际使用状况,监控溶出物的量,以确保药液的安全、有效。

(1) 溶液澄清度与颜色 输液产品的质量控制中也有该项目的检测,为了防止注射剂用袋对药液的影响,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,为了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的总量,故有必要进行该项检验。

(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。

(6) 铵离子 输液产品的质量控制中也有该项目的检测,同时为了防止注射剂用袋对药液的影响,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,为切实把这些离子有效地控制在安全剂量范围内,有必要进行该项检验。

(8) 重金属 一是用以检查生产过程中,是否有重金属的污染。二是输液产品的质量控制中也有该项目的检测。故有必要进行该项检验。

13.细菌内毒素 输液产品中有该项目的检测,为了对制瓶期间生物污染程度的控制,避免注射剂用袋对药液的影响,故有必要进行该项检验。

14.细胞毒性 输液产品是一种安全性要求最高的品种之一,从安全的角度出发对多层共挤输液用膜也应进行安全性评价。为此,在本标准中我们设置了生物学评价中首选的体外筛选实验——细胞毒性试验。

15.致敏试验、皮内刺激和急性全身毒性溶血试验 鉴于多层共挤输液用膜是一种较新的材料,同时又与人体的安全与健康密切相关,故在本标准中设置了生物安全性评价试验:致敏试验、皮内刺激试验和急性全身毒性试验、溶血试验,应符合规定。