

附件 1：注射液用塑料容器及组件征求意见稿

5301 注射液用塑料容器及组件通则

1 范围

本通则规定了注射液包装系统用塑料容器和组件生产、使用及质量控制的要求。

本通则适用于以塑料粒料为主要原料，采用塑料成型工艺生产的用于盛装注射液、注射用浓溶液等的容器及直接接触药品的组件。

本通则不适用于多腔室注射液包装系统。

冲洗剂包装系统可参照执行。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中规范性的引用而构成本通则必不可少的条款，其最新版本（包括所有增补、勘误表等形式）适用于本通则。

通则 5300 药品包装用塑料容器及组件通则（已上网征求意见）

通则 4002 包装材料红外光谱测定法（《中国药典》已收载）

通则 4005 拉伸性能测定法（《中国药典》已收载）

通则 4007 气体透过量测定法（《中国药典》已收载）

通则 4008 热合强度测定法（《中国药典》已收载）

通则 4010 水蒸气透过量测定法（《中国药典》已收载）

通则 4012 药包材密度测定法（《中国药典》已收载）

通则 4025 塑料抗跌落性能检查法（已上网征求意见）

通则 4028 塑料透光率测定法（已上网征求意见）

通则 4204 药包材溶出物测定法（已公示）

通则 4206 药包材不溶性微粒测定法（已公示）

通则 4214 药包材金属元素、离子测定法（已上网征求意见）

通则 5201 注射剂包装用橡胶密封件通则（已公示）

指导原则 9251 细菌内毒素检查法应用指导原则（药包材修订内容见起草说明）

指导原则 9650 药品包装系统密封性研究指导原则（已上网征求意见）

指导原则 9651 药包材生物学评价与试验选择指导原则（已公示）

指导原则 9652 药包材检验规则指导原则（已上网征求意见）

指导原则 9653 药包材微生物检测指导原则（起草中）

3 分类

3.1 注射液用塑料容器分类

按容器形制可分为：塑料安瓿、塑料瓶、塑料袋等。

3.2 注射液用塑料组件分类

组件与药液直接接触，有固定的形状和尺寸并具有多种结构以满足功能要求。组件按照

35 形状和结构分为密封盖、接口、共挤复合膜、软管等。

36 3.3 注射液用塑料包装系统分类

37 3.3.1 按照生产工艺分类：采用粒料注拉吹成型工艺制成，灌装药品后，可通过热封或者热
38 合组件形成注射液包装系统；采用吹灌封（BFS）一体化（式）工艺形成瓶身，灌装药品后，
39 直接熔封；采用共挤复合膜、焊接部分组件（如接口或软管等）后制成袋身，灌装药品后，
40 采用热合或其他方式封口形成注射液包装系统。

41 3.3.2 按装药剂量分类：一次性使用的单剂量包装系统；多次使用的多剂量包装系统。

42 4 生产要求

43 4.1 注射液包装用的塑料容器以及组件生产管理和质量控制应符合《药包材生产质量管理规
44 范》，其生产环境控制应参照《药品生产质量管理规范》的相关要求执行。

45 4.2 注射液包装系统应照药品包装系统密封性研究指导原则（指导原则 9650）在产品
46 设计、工艺验证、商业化生产以及产品稳定性考察等各环节开展密封性评价，同时基于风险评估
47 结果选择适宜的抽样方案制定企业标准。

48 5 使用要求

49 注射液用塑料容器及组件属于高风险制剂用包装材料，应符合药品包装用塑料容器及组
50 件通则（通则 5300）相关要求。

51 5.1 容器与各组件连接方式对包装系统的密封性的影响应进行评价。

52 5.2 规格、形状对保护性能和使用性能产生影响的应进行评价，必要时应设立图示明确控制
53 要求。包装系统若包含提高保护性能或使用功能的功能组件，应设立相关性能控制项目和要
54 求。

55 5.3 应采用适宜的方法考察运输、储存过程对注射液包装系统密封性的影响，包括并不限于
56 包装密封质量测试项目，如热合强度、抗跌落、泄漏率等项目。

57 5.4 制剂有特殊要求及配方和工艺需要添加其他易挥发成分时，应进一步关注注射液包装系
58 统对阻隔性能的要求，必要时使用具备高阻隔性能的外包装（次级包装）袋。应当结合制剂
59 处方及工艺特性，在企业标准中增加阻隔袋的氧气透过量、氮气透过量或二氧化碳透过量等
60 评价项目和限度要求。

61 5.5 临床使用要求应结合包装系统产品的特性、结构形式和说明书中的用法设置项目和要求。

62 6 质量控制

63 应符合药品包装用塑料容器及组件通则（通则 5300）中鉴别、溶出物试验等相关要求。

64 按照产品特性应在企业标准或质量协议中对以下项目进行控制与评价。

65 6.1 微生物控制

66 6.1.1 生物负载

67 适用时，照药包材微生物检测指导原则（指导原则 9653）中生物负载测定，应符合企
68 业标准或质量协议规定。

69 6.1.2 无菌检查

70 适用时，照药包材微生物检测指导原则（指导原则9653）中无菌检查法检查，应符合企
71 业标准或质量协议规定。

72 6.1.3 细菌内毒素控制

73 照细菌内毒素检查法应用指导原则（指导原则 9251）检查，应符合企业标准规定。

74 **6.2 生物学评价与试验**

75 照药包材生物学评价与试验选择指导原则（通则 9651）选择项目。容器、组件的生物检
76 查项目，可以与包装的制剂一并检查，应符合企业标准或质量协议规定。

77 **6.3 添加剂成分的评价**

78 添加剂应符合药品包装用塑料容器及组件通则（通则 5300）中生产要求和使用要求的
79 有关规定。根据可提取物的研究结果，在企业标准或质量协议中对添加剂组分及限度进行控
80 制，应符合企业标准或质量协议规定。

81 **6.4 物理性能**

82 应关注产品的透光率、水蒸气透过量、气体透过量、机械性能等项目。适用时，在企业
83 标准或质量协议中设立相关项目并进行试验，应符合企业标准或质量协议规定。

84 **6.5 临床使用性能**

85 6.5.1 根据注射液的临床使用方式，应关注临床使用性能项目：穿刺力、穿刺落屑、穿刺器
86 保持性和插入点不渗透性、注药点密封性、悬挂力（具有悬挂功能时）、抗跌落、开启力。
87 适用时，在企业标准中设立相关项目并进行试验，应符合企业标准规定。

88 6.5.2 其他注射液包装

89 6.5.2.1 塑料安瓿应设立开启力、水蒸气透过量、透光率项目，照企业标准中规定的方法进行
90 试验，应符合企业标准规定。

91 6.5.2.2 采用橡胶密封件的注射液包装应参注射剂包装用橡胶密封件通则(通则 5201)中使
92 用性能要求，结合包装系统特点，照企业标准或质量协议中规定的方法进行试验，应符合企
93 业标准或质量协议规定。

94 6.5.2.3 对于使用有特殊要求（如密闭输注）的包装系统应关注残留体积、排空时间等可能
95 影响临床使用的项目。适用时，在企业标准中设立相关项目并进行试验，应符合企业标准规
96 定。

97 6.5.2.4 对于多剂量的包装系统应关注多次使用密封性、剂量准确性等可能影响临床的项目。
98 适用时，在企业标准中设立相关项目并进行试验，应符合企业标准规定。

起草单位：浙江省药品化妆品审评中心联系电话：021-38839700（51102）

参与单位：苏州百特医疗用品有限公司、苏州大冢制药有限公司、四川科伦药业股份有限公
司、石家庄四药有限公司、华润双鹤药业股份有限公司、天津大冢制药有限公司、山东齐都

药业有限公司、雷诺丽特朗活医药耗材（北京）有限公司、江苏金扬子包装科技有限公司、上海市食品药品包装材料测试所、山东省医疗器械和药品包装检验研究院

5301 注射液用塑料容器及组件通则起草说明

一、制修订的目的和意义

2015 版《国家药包材标准》中刊载的注射液包装标准主要基于二十年前的注射液包装生产工艺、工艺水平、技术要求，不能完全与注射液包装相适应，不能满足注射液生产的个性化需求及临床要求。行业亟需注射液包装标准与时俱进，既满足生产要求、关注临床使用安全，也能助力注射液行业的发展和注射液产品包装创新。

二、制修订的总体思路

与新架构药包材通则保持同步，与塑料中通则格式体例保持一致。引入药品风险和全生命周期管理理念，参考国内外注射液包装标准，建立兼具刚性、拓展性和个性化的注射液包装标准体系。

三、需重点说明的问题

1. 依据注射液塑料包装现状和发展趋势，参考国内外无菌药品生产质量管理规范，新增加生物负载、添加剂成分的评价项目等。对已发布涉及注射液包装标准相关项目名称进行修改完善，如原“生物试验”项目修改为“生物学评价与试验”；原未进行归类物理试验项目通过“物理性能”“临床使用性能”进行分类，这些项目的评价可通过企业标准或质量协议制定方法，明确限度要求；对其他注射液包装和形式通过举例方式明确质量控制点，为注射液塑料包装开发预留空间。

2. 细菌内毒素检查法应用指导原则在细菌内毒素限值的设定部分拟增加如下内容：需要制定直接接触药品的包装材料和容器（简称药包材）的细菌内毒素限值时，应结合其所包装制剂的细菌内毒素限值一并考虑。

供试品的前处理方法拟增加如下内容：对于容器类药包材一般采用加入标示容量的内毒素检查用水浸泡容器内腔的方法进行供试液制备；对于非容器类的药包材，应将药包材置于无热原玻璃器皿内，一般加入不超过 40mL 的细菌内毒素检查用水进行供试液制备，其中针对体积较大或者较小的药包材，可以相应的增加或者减少提取液的体积，同时在内毒素限量方面做出相应的调整。对于无菌供应的药包材，应采用 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ，提取不少于 1h 的条件制备供试液；对于非无菌供应的包装无菌药品的药包材，应按照所包装制剂推荐的灭菌条件进行供试液制备。

附件 2：外用软膏剂用塑料复合管及组件通则征求意见稿

5304 外用软膏剂用塑料复合管及组件通则

1 范围

本通则规定了外用软膏剂用塑料复合管及组件的要求。

本通则适用于管身、管肩以聚乙烯、铝、共聚物等为主要原料；管盖以聚丙烯、聚乙烯等为主要原料；采用复合工艺生产的用于盛装外用软膏剂（乳膏剂、凝胶剂等可参考使用）的塑料复合软膏管及组件。

组件一般为管肩和管帽盖，不含封口膜。对于采用封口膜的外用软膏剂用塑料复合管，管身、管肩和管帽盖质量控制可参照本通则执行，另外需结合用途、封口膜材质以及封口方式等，控制封口膜质量以及配合性能。

本通则中涉及的外用软膏剂定义同《中国药典》制剂通则软膏剂（通则 0109），包装乳膏剂、凝胶剂等复合管可参考使用。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中规范性的引用而构成本通则必不可少的条款，其最新版本（包括所有增补、勘误表等形式）适用于本通则。

通则 0100 制剂通则（《中国药典》已收载）

通则 5300 药品包装用塑料容器及组件通则（已上网征求意见）

通则 4002 包装材料红外光谱测定法（《中国药典》已收载）

通则 4004 剥离强度测定法（《中国药典》已收载）

通则 4005 拉伸性能测定法（《中国药典》已收载）

通则 4007 气体透过量测定法（《中国药典》已收载）

通则 4010 水蒸气透过量测定法（《中国药典》已收载）

通则 4204 药包材溶出物测定法（已公示）

通则 4207 药包材溶剂残留量测定法（已上网征求意见）

通则 4212 塑料乙醇透过量测定法（已上网征求意见）

通则 4213 塑料透油量检查法（已网上征求意见）

指导原则 9652 药包材检验规则指导原则（已上网征求意见）

指导原则 9653 药包材微生物检测指导原则（起草中）

3 要求

外用软膏剂用塑料复合管及组件应符合药品包装用塑料容器及组件通则（通则 5300）的规定；外观、管身热合强度、管尾热合强度、微生物限度、无菌可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，符合企业标准或者质量协议规定；包装偏酸性制剂可通过制剂与包材相容性研究评估使用风险；外用软膏剂用塑料复合软膏管组件性能、组合性能等照药包材检验规则指导原则（指导原则 9652）拟定检验规则，按下列要求检验，

35 应符合下列要求。

36 3.1 管身/管肩/管帽盖

37 3.1.1 水蒸气透过量

38 取生产样品的同批号复合管材，照水蒸气透过量测定法（通则 4010）第二法条件 B 或
39 第三法试验条件 B 测定，结果应符合企业标准或质量协议规定。

40 3.1.2 氧气透过量

41 取生产样品的同批号复合管材，照气体透过量测定法（通则 4007）第一或第二法，结果
42 应符合企业标准或质量协议规定。

43 3.1.3 内层与次内层剥离强度

44 取管身样品适量，照剥离强度测定法（通则 4004）测定，纵、横向剥离强度平均值均不
45 得低于 5.0 N/15 mm。

46 3.1.4 拉伸强度

47 取生产样品的同批号复合管材，照拉伸性能测定法（通则 4005）测定，采用□型试样，
48 试验速度为 100 mm/min±10mm/min，记录第一层断裂时负荷，即为拉伸强度。纵、横向均
49 不得低于 16.0 MPa。

50 3.1.5 焊缝裸铝

51 适用于铝塑复合管管身。取样品适量，去除管帽盖，然后浸入酸性硫酸铜溶液（取硫酸
52 铜 2g 加入盐酸 10mL，甘油 0.05mL，加水至 100mL）至管尾 5 mm 处止，5min 后取出，剪
53 开管壁，焊缝处不得变黑。

54 3.1.6 溶剂残留量

55 取管身样品适量，照药包材溶剂残留量测定法（通则 4207）测定，溶剂残留总量不得过
56 5.0 mg/m²，其中苯及苯类每个溶剂残留量均不得检出（苯类检出限 0.01mg/m²）。

57 3.2 组合性能

58 3.2.1 耐压强度

59 取软膏管及配套的管帽盖，将管帽拧紧，将压缩空气从管尾加入，空气压力为 0.2 MPa，
60 置于 20□±2□水浴中，持续加压 30 s，管身及焊缝处无破裂或冒泡现象。

61 3.2.2 管身与管帽盖密封性

62 （1）取软膏管及配套的管帽盖，用扭矩仪将管帽盖固定，管帽盖与管身应配合适宜，
63 不得滑牙。

64 （2）取上述样品，装满水，倒置后固定管帽盖，1 分钟后观察，管头不得渗水。

65 3.2.3 乙醇透过量

66 取软膏管及配套的管帽盖，照塑料乙醇透过量测定法（通则 4212）测试，乙醇透过量不
67 得过 0.5%。

68 3.2.4 透油性

- 69 取软膏管及配套的管帽盖，照塑料透油量检查法（通则 4213）测试，滤纸上不得有油渍。
- 70 **4、包装与贮藏**
- 71 内包装用袋应符合药用要求，应密封，保存于干燥、清洁、通风处，不得挤压。

起草单位：江苏省医疗器械检验所

联系电话：025-69655968

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、江西省药品检验检测研究院、山西省检验检测中心、四川省药品检验研究院、三樱包装（江苏）有限公司、爱索尔（广州）包装有限公司、扬州市金鹏软管日化有限公司

5304 外用软膏剂用塑料复合管及组件通则编制说明

一、制修订的目的和意义

通过规范外用软膏剂用塑料复合管及组件的基本质量控制要求，促进相关企业对该产品关键质量属性的理解，提升相关方在外用软膏剂用塑料复合管及组件在生产和使用环节的质控水平。

二、制修订的总体思路及主要内容说明

在塑料中通则（通则 5300 药品包装用塑料容器及组件）的基础之上制定外用软膏剂用塑料复合管及组件通则，参考欧美日药典、国家药包材标准中有关内容，对外用软膏剂用塑料复合管及组件关键质量属性作出了要求，并对关键项目进行验证。

三、需重点说明的问题

1.水蒸气透过量。考虑到软膏管产品通常是在使用方灌装制剂后才热封管尾，生产方和使用方所用的热封仪器和热封条件很难保持一致，生产方对空管进行热封后做的水蒸气透过量数据不能代表使用时实际数据，所以水蒸气透过依然采用复合管材检测，强调为生产样品同批号管材。

2.氧气透过量。同水蒸气透过量检测，生产方对空管进行热封后做的氧气透过量数据不能代表使用时实际数据，所以氧气透过依然采用复合管材检测，强调为生产样品同批号管材。

3.溶剂残留量。软膏管由多种材料复合加工而成，原辅料中可能使用到油墨、粘合剂等，为保证软膏管在包装药品时安全有效，因此增加软膏管中残留量检测。

附件 3：口服固体药用塑料复合膜及袋通则征求意见稿

5307 口服固体药用塑料复合膜及袋通则

1 范围

本通则规定了口服固体药用塑料复合膜及袋的要求。

本通则适用于不同基材采用复合成型工艺生产用于包装口服固体制剂的复合膜及其通过热合方式加工制成的袋。其厚度一般不超过 0.25mm。

本通则所指复合膜主要以基材（塑料薄膜、镀铝塑料薄膜、铝箔、纸等）、油墨、胶黏剂、稀释溶剂等组成。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本通则必不可少的条款。其最新版本（包括增补本、勘误表等形式）适用于本通则。

通则 5300 药品包装用塑料容器及组件通则（已上网征求意见）

通则 4002 包装材料红外光谱测定法（《中国药典》已收载）

通则 4010 水蒸气透过量测定法（《中国药典》已收载）

通则 4007 气体透过量测定法（《中国药典》已收载）

通则 4004 剥离强度测定法（《中国药典》已收载）

通则 4008 热合强度测定法（《中国药典》已收载）

通则 4025 塑料抗跌落性能检查法（已上网征求意见）

通则 4037 塑料耐压性能检查法（已上网征求意见）

通则 4204 药包材溶出物测定法（已公示）

通则 4207 药包材溶剂残留量测定法（已上网征求意见）

指导原则 9652 药包材检验规则指导原则（已网上征求意见）

指导原则 9653 药包材微生物检测指导原则（起草中）

3 要求

口服固体药用复合膜及袋的材料及结构组成多种多样（见附注 1. 附表 A），复合膜的材料及结构会影响药品制剂的安全性和保护功能，应结合使用需求对复合膜材料、结构进行选择 and 评价。其设计需考虑配方和工艺对包装内容物的可能影响。

口服固体药用复合膜及袋应符合药品包装用塑料容器及组件通则（通则 5300）的规定；外观、微生物限度，可根据生产方和使用方对复合膜/袋质量的要求以及风险评估结果进行控制，应符合企业标准或质量协议规定；必要时，可根据生产方和使用方对产品质量的要求对所用粘合剂种类及残留量风险评估结果进行控制，符合企业标准或质量协议的要求；复合膜/袋的使用性能等项目照药包材检验规则指导原则（指导原则 9652）相关要求拟定检验规则，应符合下列要求。

3.1 阻隔性能

35 阻隔性能是评价复合膜保证药品质量关键指标之一，首次使用应按照《附表 A 药用复
36 合膜按材质结构分类》明确材质结构组成，除企业标准或质量协议另有规定外，相关项目选
37 择的方法和指标应符合要求。使用方应根据制剂的特点如氧气敏感等，宜按包装件的形式对
38 复合袋的阻隔性能风险进行充分的评估，必要时进行验证和控制。

39 3.1.1 氧气透过量

40 照气体透过量测定法（通则 4007）第一法或第二法测定，试验时热封面向氧气低压侧，
41 应符合表 1 中相应级别的规定。

42 表 1 氧气透过量分级及性能指标

分级	氧气透过量[cm ³ /(m ² ·24h·0.1MPa)]
高阻氧	≤0.5
中阻氧	≤10.0
低阻氧	≤1500

43 3.1.2 水蒸气透过量

44 照水蒸气透过量测定法（通则 4010）第一法 1（1）或第二法或第三法条件 B 测定，试
45 验时热封面向低湿度侧，应符合表 2 中相应级别的规定。

46 表 2 水蒸气透过量分级及性能指标

分级	水蒸气透过量 [g/(m ² ·24h)]
高阻水	≤0.5
中阻水	≤2.0
低阻水	≤5.5

47 3.2 剥离强度（适用于内层与次内层采用粘合剂复合工艺）

48 照剥离强度测定法（通则 4004）测定，试验时内层与次内层及以上为共挤复合工艺时
49 视为一层，纵向、横向剥离强度的平均值均应符合表 3 中相应级别的规定。

50 表 3 剥离强度分级及要求

分级	内层与次内层剥离强度 (N/15mm)
1	≥2.5
2	≥1.0
3*	≥0.5

51

52 注：1、当样品纵向、横向任意一向的平均值不符合要求时，则判定剥离强度不合格；

53 2、当样品纵向、横向任意一向的尺寸不能满足方法标准规定的取样要求时，则该方向
54 可不进行剥离强度的试验；

55 3、*仅适用于包装小规格制剂（如 0.2g）用复合膜/袋。

56 3.3 热合强度

57 照热合强度测定法（通则 4008）中有关材料（复合膜）或袋（复合袋）的要求进行测
58 定，平均值均应符合表 4 中相应级别的规定。

59 表 4 热合强度分级及要求

分级	热合强度 (N/15mm)
1	≥12.0
2	≥7.0
3*	≥3.0

60 注：1、复合膜则需取本品适量，裁取成 100mm×100mm 试样 4 片，将任意 2 个试片
61 热合面叠合，分别在纵向和横向热合。热合条件为：(155±5)℃、0.2MPa、1s，或者根据
62 产品、工艺、生产设备的特性自定热合条件；

63 2、*适用于易揭类型的复合膜/袋。

64 3.4 溶剂残留量

65 照药包材溶剂残留量测定法（通则 4207）测定，溶剂残留总量不得过 5.0mg/m²，其中
66 苯及苯类每个溶剂残留量均不得检出（检出限为 0.01mg/m²）。

67 4 包装与贮藏

68 包装用袋应符合药用要求，应密封，保存于干燥、清洁处。

69

70 【附注】1、复合膜按照材质结构组成可分为五类，有纸-塑、塑-塑、塑-镀铝、纸或塑
71 -铝箔、多层塑料-铝箔等，见附表 A。

72 附表 A 复合膜按材质结构分类

材质	典型示例
纸、塑料	纸或 PT/黏合层/PE 或 EVA、CPP、或其他树脂
塑料	BOPET 或 BOPP、BOPA/黏合层/PE 或 EVA、CPP
塑料、镀铝膜	BOPET 或 BOPP/黏合层/镀铝 CPP BOPET 或 BOPP/黏合层/镀铝 BOPET/黏合层/PE 或 EVA、CPP、EMA、 EAA、离子型聚合物
纸、铝箔、塑料	纸或 PT/黏合层/铝箔/黏合层/PE 或 EVA、CPP、EMA、EAA、离 子型聚合物 涂层/铝箔/黏合层/PE 或 CPP、EVA、EMA、EAA、离子型聚合物
塑料（非单 层）、铝箔	BOPET 或 BOPP、BOPA/黏合层/铝箔/黏合层/PE 或 CPP、EVA、EMA、 EAA、PVC、离子型聚合物

73 注 1、缩略语对应材质名称见附注；

74 注 2、复合膜复合方法包括干法复合、无溶剂复合、挤出复合等。干法复合和无溶剂复
75 合时，黏合层为一般的胶黏剂；挤出复合时，黏合层为 PE 或 EVA、EMA、EAA 等树脂。

76 2、在附表 B 中列出了几种常用固体塑料复合膜品种的阻隔性能试验参数及性能指标。

77 附表 B 常用结构复合膜阻隔性能试验参数及性能指标

序号	品种实例	水蒸气透过量		氧气透过量	
		试验方法及试验条件	限度值 [g/(m ² ·24h)]	试验方法及试验条件	限度值 [cm ³ /(m ² ·24h·0.1MPa)]
1	聚酯/铝/聚乙烯固体药用复合膜	第二法或第三法条件 B	≤0.5	第一法或第二法	≤0.5
2	玻璃纸/铝/聚乙烯固体药用复合膜	第二法或第三法条件 B	≤0.5	第一法或第二法	≤0.5
3	铝/聚乙烯固体药用复合膜	第二法或第三法条件 B	≤0.5	第一法或第二法	≤0.5
4	纸/铝/聚乙烯固体药用复合膜	第二法或第三法条件 B	≤0.5	第一法或第二法	≤0.5
5	双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯固体药用复合膜	第二法或第三法条件 B	≤2.0	第一法或第二法	≤10
6	聚酯/低密度聚乙烯固体药用复合膜	第一法 1(1)、第二法或第三法条件 B	≤5.5	第一法或第二法	≤1500
7	双向拉伸聚丙烯/低密度聚乙烯固体药用复合膜	第一法 1(1)、第二法或第三法条件 B	≤5.5	第一法或第二法	≤1500
8	聚酰胺/聚乙烯固体药用复合膜	第一法 1(1)、第二法或第三法条件 B	≤15.0	第一法或第二法	≤1500

78 3、在复合膜的命名及规格型号表述中常用到组成材料的英文缩写，故常用组成材料名称及对应的英文缩写列于附表 C 中。

80 附表 C 膜材常用缩略语

英文缩写	对应材料名称
BOPA	双向拉伸聚酰胺

BOPET	双向拉伸聚酯
BOPP	双向拉伸聚丙烯
CPP	流延聚丙烯
EAA	乙烯与丙烯酸共聚物
EMA	乙烯与甲基丙烯酸共聚物
EVA	乙烯与醋酸乙烯酯共聚物
PE	聚乙烯
PT	玻璃纸（赛璐玢）
ABS	丙烯腈/丁二烯/苯乙烯共聚物
AS	丙烯腈/苯乙烯共聚物
CPE	流延聚乙烯
EEA	乙烯/丙烯酸乙酯共聚物
EVOH	乙烯/乙烯醇共聚物
LDPE	低密度聚乙烯
MBS	甲基丙烯酸酯/丁二烯/苯乙烯共聚物
PAPER	纸
PC	聚碳酸酯
PO	聚烯烃
PVA	聚乙烯醇
VMBOPP	真空镀铝双向拉伸聚丙烯
VMCPP	真空镀铝流延聚丙烯
VMPET	真空镀铝聚酯
AL	铝箔

81 注：不在上述之列的材料应遵从规范的材料名称和英文缩写。

起草单位：江西省药品检验检测研究院 联系电话：0791-86208379

参与单位：中国食品药品检定研究院、国家食品药品监督管理局药品包装材料科研检验中心、安徽省食品药品检验研究院、浙江省食品药品检验研究院、江苏省医疗器械检验所、山西省检验检测中心、广东省医疗器械质量监督检验所包装材料容器检验中心、江西雅太药用包装有限公司、江苏中金玛泰医药包装有限公司、江苏宝柏包装有限公司、上海东峰医药包装科技有限公司

口服固体药用塑料复合膜及袋通则起草说明

一、制修订的目的意义

目前 YBB 标准体系中，复合膜涉及的标准有 1 个通则标准[药用复合膜、袋通则（YBB00132002-2015）]，5 个品种标准[聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜、袋（YBB00172002-2015）、聚酯/低密度聚乙烯药用复合膜、袋（YBB00182002-2015）、双向拉伸聚丙烯/低密度聚乙烯药用复合膜、袋（YBB00192002-2015）、双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药用复合膜、袋（YBB00192004-2015）、玻璃纸/铝/聚乙烯药用复合膜、袋（YBB00202004-2015）]。1 个通则适用范围为非注射剂，5 个品种标准适用范围为固体制剂。随着科技的进步，越来越多的新材料、新工艺的应用，现有标准难以满足需要。通过本通则的修订，规范口服固体药用塑料复合膜及袋的基本质量控制要求，促进相关企业对该产品关键质量属性的理解，提升相关方对口服固体药用塑料复合膜及袋在生产和使用环节的质控水平。

二、制修订的总体思路及主要内容说明

在塑料中通则（通则 5300 药品包装用塑料容器及组件）的基础之上，结合现有 6 个 YBB 复合膜相关标准制订完成，主要用于口服固体药用塑料复合膜（袋）的质量控制。

三、需要重点说明的内容

1.阻隔性能。塑料复合膜应有一定的阻隔性能，在包装药品时提供有效的保护。本通则依据《国家药包材标准》药用复合膜、袋通则（YBB00132002-2015）及其相关的 5 个品种标准中规定检验和评价，同时对不同阻隔性能的复合膜进行了分级判定，按照生产单位和使用单位的实际使用和需求情况分为高、中、低三级。特殊性产品也可按照企业标准或质量协议内容进行评价。对于复合袋这种密闭的包装件，则结合临床实际应用，对复合袋的阻隔性能风险进行充分的评估，必要时进行验证和控制。

2.剥离强度。本项目规定适用于内层与次内层采用粘合剂复合工艺的复合膜。塑料复合膜为多层材料复合工艺生产，本通则依据《国家药包材标准》药用复合膜、袋通则（YBB00132002-2015）及其相关的 5 个品种标准中规定，设置常用的 $\geq 2.5\text{N}/15\text{mm}$ 和 $\geq 1.0\text{N}/15\text{mm}$ 两个限度级别，根据调研结果，对于其中特殊的包装小规格制剂用复合膜、袋单独设置一级，限度根据实际使用场景和调研结果限度设置为 $\geq 0.5\text{N}/15\text{mm}$ ，并根据《中国药典》通则 4004 剥离强度测定方法

检验。

3.热合强度。为保证复合膜在包装药品时能提供有效保护，应具有良好的热合性能和结合力，复合袋的热合部位同样应具有良好的热合性能和结合力，该性能的优劣直接影响药品包装质量，故对复合材料热封结合力和复合袋的热合部位进行质量控制。本通则按照药用复合膜、袋通则（YBB00132002-2015）及其相关的 5 个品种标准中规定检验和评价，设置常用的 $\geq 12.0\text{N}/15\text{mm}$ 和 $\geq 7.0\text{N}/15\text{mm}$ 两个限度级别，对于其中特殊类型易揭类型的复合膜或袋进行单独设置一级，限度根据实际使用场景和调研结果限度设置为 $\geq 3.0\text{N}/15\text{mm}$ ，并根据《中国药典》通则 4008 热合强度测定法检验。

4.残留溶剂。复合膜、袋是由多种材料复合加工而成，原辅材料中有油墨、粘合剂、稀释溶剂等，生产过程中需要使用有机溶剂，为保证复合膜、袋在包装药品时安全有效，故对复合膜中有机溶剂的残留进行控制，为了减少各仪器精度之间的差异，在原有限度的基础上，明确苯类的检出限为 $0.01\text{mg}/\text{m}^2$ ，按照包装材料残留溶剂测定法（通则 4207）进行检验。

5.附注

附表 1 列出常见复合膜种类的典型示例，药用复合膜按照材质结构组成可分为五类，有纸-塑、塑-塑、塑-镀铝、纸或塑-铝箔、多层塑料-铝箔等，包括但不限于以上五种分类。

附表 2 列出常用固体塑料药用复合膜品种的阻隔性能试验参数及性能指标，为根据原 YBB 复合膜通则以及历年复合膜国抽数据结果得到，企业标准制定过程中可供参考。

为了规范各企业对产品缩写的表达，附表 3 列出常用膜材的英文缩写，未包含在内的可根据行业惯例命名。

附件4：口服固体药用塑料硬片通则征求意见稿

5308 口服固体药用塑料硬片通则

1 范围

本通则规定了口服固体药用塑料硬片的分类和要求。

本通则适用于口服固体药品（片剂、胶囊剂等）泡罩包装使用的硬片和复合硬片。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本通则必不可少的条款，其最新版本（包括增补本、勘误表等形式）适用于本通则。

通则 5300 药品包装用塑料组件及容器通则（已上网征求意见）

通则 4002 包装材料红外光谱测定法（《中国药典》已收载）

通则 4004 剥离强度测定法（《中国药典》已收载）

通则 4005 拉伸性能测定法（《中国药典》已收载）

通则 4007 气体透过量测定法（《中国药典》已收载）

通则 4008 热合强度测定法（《中国药典》已收载）

通则 4010 水蒸气透过量测定法（《中国药典》已收载）

通则 4027 塑料硬片加热伸缩率测定法（已上网征求意见）

通则 4204 药包材溶出物测定法（已公示）

通则 4207 药包材溶剂残留量测定法（已上网征求意见）

通则 4210 塑料硬片氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体测定法（已上网征求意见）

指导原则 9653 药包材微生物检测指导原则（起草中）

3 分类

硬片根据材质组成可以分成单层和多层（复合）硬片。

硬片根据泡罩的形成工艺不同可分为热成型和冷成型。

4 要求

口服固体药用塑料硬片在加工成型的过程中，会由于拉伸变形而使阻隔性能、机械性能等发生变化，其变化的趋势与所成型泡罩的形状和大小相关。使用单位应根据制剂的特点对这种变化带来的风险进行充分的评估，必要时进行验证和控制。

口服固体药用塑料硬片鉴别及溶出物试验应符合药品包装用塑料容器及组件通则（通则 5300）的规定；外观、耐冲击、微生物限度可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，应符合企业标准或质量协议规定。

4.1 阻隔性能

4.1.1 水蒸气透过量

照水蒸气透过量测定法（通则 4010）选取适宜的试验方法和试验条件，试验时热合面向低湿度侧，应符合企业标准或质量协议的规定。

35 4.1.2 氧气透过量

36 照气体透过量测定法(通则 4007)选取适宜的试验方法,试验时热合面向氧气低压侧,
37 应符合企业标准或质量协议的规定。

38 4.2 拉伸强度

39 照拉伸性能测定法(通则 4005)测定,试验速度为 100 ± 10 mm/min,试样为 I 型,应符
40 合企业标准或质量协议的规定。

41 4.3 热合强度

42 取本品适量,如产品与同质材料热合,则裁取成 $100\text{mm} \times 100\text{mm}$ 试样 4 片,分别在纵向
43 和横向两两热合;如产品与药用铝箔(或其他材料)热合,则裁取成 $100\text{mm} \times 100\text{mm}$ 试样 2
44 片,将热合面与同样尺寸的药用铝箔(或其他材料)叠合,分别在纵向和横向热合。热合条
45 件为: $(155 \pm 5)^\circ\text{C}$ 、0.2MPa、1s,或者根据产品、工艺、生产设备的特性自定热合条件。
46 照热合强度测定法(通则 4008)测定,应符合企业标准或质量协议的规定。

47 4.4 加热伸缩率(冷冲压成型硬片不适用)

48 照塑料硬片加热伸缩率测定法(通则 4027)测定,伸缩率应在 $\pm 6\%$ 以内。

49 4.5 聚偏二氯乙烯(PVDC)涂布量

50 适用于聚偏二氯乙烯(PVDC)涂布的产品。取本品适量,精确裁取 100cm^2 的样片 5 片,
51 将样片放在丙酮(或适当溶剂)中浸泡至可分离,必要时可适当加热,取出样片,小心分离
52 聚偏二氯乙烯(PVDC)层在 $80^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 中干燥 2 小时,在室温 $23^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 条件下,放置 30
53 分钟,精密称定每片聚偏二氯乙烯(PVDC)层重量,计算,以 g/m^2 表示聚偏二氯乙烯(PVDC)
54 的涂布量,与标称值的偏差应符合企业标准或质量协议的规定。

55 4.6 剥离强度

56 适用于含铝的冷成型硬片,照剥离强度测定法(通则 4004)检查,铝层与高分子材料
57 层间的剥离强度应符合企业标准或质量协议的规定。

58 4.7 溶剂残留量

59 适用于复合硬片,取适量样品,裁取内表面积 0.02m^2 照药包材溶剂残留量测定法(通
60 则 4207)测定,溶剂残留总量不得过 $5.0\text{mg}/\text{m}^2$,其中苯及苯类每个溶剂残留量均不得检出
61 (苯类检出限 $0.01\text{mg}/\text{m}^2$)。

62 4.8 单体残留量

63 对于含有聚氯乙烯(PVC)的硬片样品,取适量样品,照塑料硬片氯乙烯单体和偏二氯
64 乙烯单体测定法(通则 4210)测定,氯乙烯单体残留量不得过 $1\mu\text{g}/\text{g}$ 。

65 对于聚偏二氯乙烯(PVDC)涂布的硬片样品,取适量样品,照塑料硬片氯乙烯单体和偏
66 二氯乙烯单体测定法(通则 4210)测定,偏二氯乙烯单体残留量不得过 $3\mu\text{g}/\text{g}$ 。

67 5 包装与贮藏

68 应采用密闭包装,保存于避光、干燥、清洁处。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院联系电话：0531-82682915

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、江苏中金玛泰医药包装有限公司、江苏宝柏包装有限公司、杭州塑料工业有限公司、常州华健药用包装材料有限公司、江苏福鑫华康包装材料有限公司、科佩（苏州）特种材料有限公司、贝润医疗包装（苏州）有限公司

口服固体药用塑料硬片通则起草说明

一、制修订的目的和意义

随着药品管理制度的改革以及行业的发展，目前 YBB 标准涉及的口服固体药用塑料硬片相关标准《聚氯乙烯固体药用硬片》（YBB 00212005-2015）、《聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片》（YBB 00222005-2015）、《聚氯乙烯/低密度聚乙烯固体药用复合硬片》（YBB 00232005-2015）、《聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片》（YBB 00202005-2015）、《聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片》（YBB 00242002-2015）不能完全适用于制药行业发展的需求及监管的要求，为更好的适应目前药包管理方式的转变，通过对这类产品标准的更新制定，以保证药品质量为核心，促进相关企业对该产品关键质量属性的理解，提升相关方在生产和使用环节的质控水平。

二、制修订的总体思路及主要内容说明

在药品包装用塑料容器及组件通则（通则 5300）的基础之上制定，主要用于口服固体药用塑料硬片的质量控制。

三、需重点说明的内容

1. 经调研，目前市场上已有大量不在原 YBB 标准规定范围内的新材料、新工艺硬片产品，为增强本通则的适用性，在进行广泛调研及大量试验验证的基础上，将本通则的适用范围设定为用于口服固体药品（片剂、胶囊剂等）泡罩包装使用的硬片和复合硬片。

2. 口服固体药用塑料硬片产品在制剂企业会进行再次加工，在加工成型的过程中，会由于拉伸变形而使阻隔性能、机械性能等发生变化，其变化的趋势与所成型泡罩的形状和大小相关，制剂企业应根据制剂的特点对这种变化带来的风险进行充分的评估，必要时进行验证和控制。

3. 热合强度项目根据原 YBB 标准及试验验证情况，给出推荐的热合条件， $(155 \pm 5)^\circ\text{C}$ 、0.2MPa、1s，企业也可以根据产品、工艺、生产设备的特性自定热合条件。

4. 根据前期调研情况，原 YBB 标准中聚偏二氯乙烯（PVDC）涂布量项目试验时存在部分产品 PVDC 层分离困难的情况，根据意见反馈及试验验证情况，在试验方法中增加“必要时可适当加热”的描述。

5. 在药品包装用塑料容器及组件通则（通则 5300）中对于塑料类药包材的生物安全性控制，已经引入了风险评价的理念，按照“药包材生物学评价与试验选择指导原则”对塑料

类药包材进行生物安全评价。本通则不再设立生物试验项目，对于新材料及配方运用，企业可按照药品包装用塑料容器及组件通则（通则 5300）的要求开展评价及试验。

征求意见稿

附件 5：塑料耐压性能检查法征求意见稿

4026 塑料耐压性能检查法

塑料包装组件或容器在承载药品包装、成型、储存、使用等功能时需具备一定的特定性能，包括耐压性能、抗跌落性能等。

耐压性能系指通过模拟药包材包装药品后，包装整体对外界或外界负荷的承受能力。

本法适用于药用复合袋、复合软膏管、输液瓶或袋等产品的耐压性能检查。

本法主要分为内压法和外压法两种方法。

试样的预处理 根据样品的预期用途不同，按表 1 选择试样的预处理方法。

表 1 不同种类包材样品预处理方法

品种	非注射剂用复合袋	药用复合软膏管	输液瓶、袋
处理方法	取供试品 5 个，自袋的开口端填充约二分之一标示装量的水，并热合封口（热合条件：温度 $150^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 、压力 0.2MPa 、1s，或者根据产品、工艺、生产设备的特性自定热合条件）。	取本品，将管帽拧紧，扭力 $30 \sim 90\text{N cm}$ 。	取样品数个，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（输液袋再在 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下，放置 24 小时）

第一法 外压法（适用于非注射剂用复合袋）

仪器装置 耐压测定仪或耐压测定装置，灵敏度为 1N。

取按表 1 规定预处理的试样，分别置于耐压测定仪或耐压测定装置的上、下板之间，试验中上、下板应保持水平，不变形，与袋的接触面必须光滑，上、下板的面积应大于试验袋。按表 2 规定施加负荷（若使用砝码则为上加压板与砝码重量之和），保持 1 分钟，目视检查，不得出现破裂或泄漏。

表 2 耐压性能

袋与内容物总质量 (g)	负荷 (N)	
	三边封袋	其他袋
<30	100	80
31~100	200	120
101~400	400	200
>400	600	300

第二法 内压法

仪器装置 耐内压测定仪或耐内压测定装置，灵敏度为 0.001MPa 。

(1) **药用复合软膏管** 取按表 1 规定预处理的试样，将压缩空气从管尾加入，空气压

力为 0.2MPa，置 20 ± 2 水浴中，持续加压 30 秒，不得破裂，且焊缝处应无气泡产生。

(2) **输液瓶或袋** 取按表 1 规定预处理的试样，在 23 ± 2 条件下，将试样分别置于两平行平板之间，加压至内压为 67kPa，维持 10 分钟，应无液体漏出。

起草单位：江西省药品检验检测研究院

联系电话：0791-88158676

塑料耐压性能检查法起草说明

一、制修订的目的意义

耐压性能是软性药包材产品的一个重要评价指标，考察了其对药品在运输和使用过程中的保护性。在《国家药包材标准》YBB 里面多个标准对耐压性能有涉及，虽然检验项目名称并不一致，但是测定方法基本一致，有必要对涉及耐压性能的方法进行统一。

二、参考标准

参考《国家药包材标准》药用复合膜、袋通则（YBB00132002-2015）、聚乙烯/铝/聚乙烯复合药用软膏管（YBB00252005-2015）、低密度聚乙烯输液瓶（YBB00012002-2015）、聚丙烯输液瓶（YBB00022002-2015）、多层共挤输液用膜、袋通则（YBB00342002-2015）中均有与耐压性能相关的项目，归纳试验样品的预处理方法和测定方法，制定本测定法。

三、需重点说明的问题

本标准适用于非注射剂用复合袋、药用复合软膏管、输液瓶、输液袋中的“袋的耐压性能”、“耐压强度”、“温度适应性”等项目。

附件 6：塑料硬片加热伸缩率测定法征求意见稿

4027 塑料硬片加热伸缩率测定法

本方法适用于各类药用塑料硬片加热伸缩率的测定。

加热伸缩率指样品在一定时间内经历一定环境温度后尺寸的变化，以标点间距离的变化量与初始标点间距离之比的百分率表示。

仪器装置

加热装置：烘箱或环境试验箱，温度控制精度为 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 。

测量用尺：测量精度至少为 $\pm 0.2\text{mm}$ 。

测定法

试验前，试样应在 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $50\% \pm 5\%$ 环境中状态调节 4 小时以上。

沿硬片纵向切取边长为 $120\text{mm} \pm 1\text{mm}$ 的正方形试片二片（图 1）。通过中心点位置分别沿纵向和横向作出两条互相垂直的线段 AB、CD，两线段长度均为 $100\text{mm} \pm 1\text{mm}$ ，在两条线的顶端划出刻痕，准确测定每片试片上的线段长度后，对 AB、CD 线段分别取算术平均值（ L_1 ）。

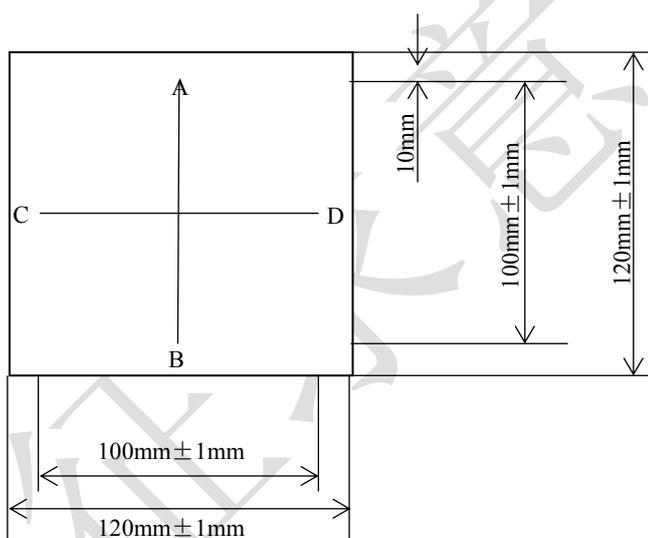


图 1 试片示意图

将试片平放在玻璃或金属板上，不应影响试片的自由变形，水平放置于 $100^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 的加热装置内，保持 10 分钟，取出冷却，并在与试样状态调节相同的环境中保持至少 30min，再次测量每片试片上的线段长度，对 AB、CD 线段分别取算术平均值（ L_2 ）。

结果表示

加热伸缩率（S）按下式计算：

$$S = \frac{L_2 - L_1}{L_1} \times 100\%$$

式中 S 为加热伸缩率，%；

L_1 为加热前 AB 或 CD 标点间距离的算术平均值, mm;

L_2 为加热后 AB 或 CD 标点间距离的算术平均值, mm。

起草单位: 山东省医疗器械和药品包装检验研究院

联系电话: 0531-82682915

塑料硬片加热伸缩率测定法起草说明

一、制定的目的意义

加热伸缩率是药用塑料硬片的重要物理性能之一,用于评价样品在一定时间内经历一定环境温度后尺寸的变化情况。加热伸缩率与硬片材料的配方和组成密切相关。加热伸缩率过大可能会导致包装密封时产生变形,从而进一步影响药品的包装外观和完整性。

现行 YBB00292004-2015《加热伸缩率测定法》与现行国标 GB/T 12027-2004《塑料 薄膜和薄片 加热尺寸变化率试验方法》相比,尚有些许不同及未考虑周全之处,起草小组对这些不同之处进行评估并进行初步验证后,对试验方法进行修订,以能够更加科学有效指导塑料硬片加热伸缩率的测定。

二、参考标准

GB/T 12027-2004 塑料 薄膜和薄片 加热尺寸变化率试验方法; ISO 11501: 1995 Plastics—Film and sheeting—Determination of dimensional change on heating ; YBB00292004-2015 加热伸缩率测定法。

三、需重点说明的问题

GB/T 12027-2004 是塑料薄膜和薄片加热伸缩率测量的通用方法,现行 YBB 标准与其相比,制样尺寸相同,不同之处主要有两点,见下表:

标准	状态调节	制样及测量
YBB00292004-2015	无	切取正方形试片,刀片切透中心点位置,做两条互相垂直的线段,测量线段长度。
GB/T 12027-2004	有	切取正方形试片,在试样中间标记纵向和横向的长度,测量试样纵横向尺寸。

现行 YBB 标准中无状态调节要求,而国标要求按 GB/T 2918-1998 规定的一种标准环境先进行状态调节再试验,试验后在状态调节同样的环境下保持至少 30min 再测量;YBB 标准在制样时要求用刀片切透中心点位置,再划线段进行测量,此操作较 GB 多了“切透”这一步骤。

本次修订主要针对以上两点内容进行技术性修订:在新标准中加入状态调节的要求,试验前在 $23 \pm 2^\circ\text{C}$,相对湿度 $50\% \pm 5\%$ 环境中状态调节 4 小时以上,状态调节温度和时间与塑料硬片其他试验的状态调节保持一致;另外删除了裁样时将试样中心点位置切透的步骤。通过对不同厂家的多规格样品进行试验验证,最终确定了标准内容。

附件 3：药包材溶剂残留量测定法征求意见稿

4207 药包材溶剂残留量测定法

本法适用于药品包装材料中溶剂残留量的测定。药包材中的残留溶剂系指药包材原辅材料和生产过程中使用的，但在药包材生产工艺过程中未能完全除去的有机挥发物，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、丁酮、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丁酯、乙酸丁酯、苯、甲苯、乙苯、对二甲苯、邻二甲苯、间二甲苯等。

本法以气-固平衡为基础，取一定面积的试样置于密封容器内，在一定的温度和时间条件下，试样中残留的有机溶剂受热挥发，达到平衡后，取顶空气体定量注入色谱仪中分析，以保留时间定性，峰面积定量。需要检测的溶剂种类，应根据产品配方工艺特点确定，不仅局限本标准中举例的溶剂。

本法照残留溶剂测定法（通则 0861）测定，残留溶剂的限度应符合各品种项下的要求，其中苯及苯类每个溶剂的方法检出限应不得高于 $0.01\text{mg}/\text{m}^2$ ，而且随着检验方法灵敏度的提高而改变。

色谱柱

色谱柱可选用能满足待测溶剂分离要求的毛细管柱或其他适宜色谱柱，经方法学验证后方可使用。常用色谱柱包括非极性色谱柱：100%二甲基聚硅氧烷、极性色谱柱：聚乙二醇 PEG20M、中极性色谱柱：6%氰丙基苯基-94%二甲基硅氧烷、弱极性色谱柱：5%苯基-95%甲基硅氧烷。

系统适用性试验

用待测物的色谱峰计算，毛细管色谱柱的理论塔板数一般不低于 5000。

色谱图中，待测物色谱峰与其相邻色谱峰的分离度应大于 1.5。

供试品的制备

取内表面为 200cm^2 的试样：剪成 $1\text{cm}\times 3\text{cm}$ 大小，置顶空瓶中，压盖，密封，平行试验 2 份，或按照企业标准或质量协议中规定的方式制备。

固体药用纸袋装硅胶干燥剂：取本品适量，除去干燥剂，取纸袋同法操作。

对照品溶液的制备

分别取供试品中含有的有机溶剂适量，加溶剂（该溶剂应不干扰所有组分的测定，推荐使用 N,N-二甲基甲酰胺或正己烷）稀释成一定浓度。

第一法中加至顶空瓶中的各对照品组分的质量应与供试品中残留溶剂的质量相近；

第二法中逐级稀释成不少于五个浓度的对照品溶液系列，加至顶空瓶中的各对照品组分的质量应包含供试品中残留溶剂的质量；

第三法中苯及苯类溶剂的对照品溶液浓度应与第一法或第二法中的苯及苯类溶剂检出限对应的浓度一致。

对照品溶液用微量进样器精密量取 20 μ l，注入顶空瓶中迅速压盖密封。

测定法

第一法 外标法

色谱条件 色谱柱采用以聚乙二醇为固定液的毛细管柱（如：INNOWAX 60m \times 0.25mm, 0.5 μ m），柱温起始温度一般为 50 $^{\circ}$ C，保持 10 分钟，再以每分钟 10 $^{\circ}$ C 的速率升温至 150 $^{\circ}$ C，保持 10 分钟；以氮气为载气，流速为每分钟 1ml/min；顶空温度为 100 $^{\circ}$ C，顶空平衡时间为 60min。进样口温度 200 $^{\circ}$ C，检测器（FID）温度 290 $^{\circ}$ C。

具体到具体品种的溶剂残留量检查时，可根据该品种项下残留溶剂的种类调整升温程序。

测定法 取对照品溶液和供试品，分别进样（对照品溶液应连续进样不少于 3 次，所得待测物峰面积的 RSD 应不大于 10%），测定待测峰的峰面积，按外标法计算供试品中各溶剂的含量。

第二法 标准曲线法

色谱条件 同第一法。

测定法 取供试品和系列对照品溶液，分别进样（选取中间浓度的对照品溶液连续进样不少于 3 次，所得待测物峰面积的 RSD 应不大于 10%；其余浓度的对照品溶液应连续进样不少于 2 次），测定待测峰的峰面积，绘制峰面积与对照品溶液浓度的标准曲线，其相关系数 r 应不小于 0.995，并从标准曲线读取各待测溶剂的浓度，计算供试品中各溶剂的含量。

第三法 气质联用色谱法

当第一法和第二法样品色谱图中溶剂存在与苯及苯类溶剂保留时间一致的色谱峰时，应参考下面的气质联用色谱法对苯及苯类溶剂进行定性定量验证。

色谱条件 柱温起始温度一般为 65 $^{\circ}$ C，保持 10min，以 10 $^{\circ}$ C/min 升温至 150 $^{\circ}$ C，保持 10min；以高纯氦气为载气，流速为每分钟 1ml/min；顶空温度为 100 $^{\circ}$ C，顶空平衡时间为 60min；进样口温度 260 $^{\circ}$ C，检测器为质谱（MS）。

质谱条件 以四级杆质谱仪检测，离子源为电子轰击源（EI），离子源温度 230 $^{\circ}$ C，质谱传输接口温度 200 $^{\circ}$ C。质谱监测模式为选择性离子（SIM）各化合物参考保留时间、监测离子对与检出限参考值见表 1。

测定法 取供试品和对照品溶液 20 μ l 顶空进样，根据选择性离子进行定性定量测定。

当用第一法和第二法测定样品中除苯及苯类之外的溶剂不符合规定时，可以参照第三法中色谱条件进行定性验证，溶剂保留时间、选择性离子参考值见表 1。

表 1 溶剂保留时间、选择性离子参考值（残留溶剂种类不局限以下举例的溶剂）

编号	溶剂中文名称	溶剂英文名称	保留时间	母离子	特征离子
----	--------	--------	------	-----	------

1	甲醇	methanol	8.720	32	15/29/31/32
2	乙醇	ethanol	9.890	46	27/29/31/43/45/46
3	异丙醇	isopropyl alcohol	9.523	-	27/29/43/45/59
4	正丁醇	1-Butanol	17.198	-	27/29/31/41/43/56
5	丙酮	acetone	7.027	58	27/29/31/42/43/58
6	丁酮	butanone	9.029	72	27/29/43/57/72
7	乙酸乙酯	ethyl acetate	8.494	88	29/43/45/61/70/88
8	乙酸丙酯	propyl acetate	11.503	-	43/61/73
9	乙酸异丁酯	isobutyl acetate	12.843	-	43/56/73/86
10	乙酸丁酯	butyl acetate	15.019	-	43/56/61/73
11	苯	Benzene	10.652	78	39/51/78
12	甲苯	Toluene	14.239	91	39/51/65/91
13	乙苯	Ethylbenzene	17.205	106	39/51/65/77/91/106
14	对二甲苯	p-xylene	17.456	106	39/51/65/77/91/106
15	邻二甲苯	o-xylene	17.667	106	39/51/65/77/91/106
16	间二甲苯	m-xylene	19.080	106	39/51/65/77/91/106
注：1.若样品中检出本标准举例范围外的残留溶剂，其特征离子可参考国内外相关文献确定。 2.本表中列出的保留时间为参考值，具体实验应以对照品的保留时间为准。					

起草单位：中国食品药品检定研究院

联系电话：6709 5095

参与单位：江西省药品检验检测研究院

药包材溶剂残留量测定法起草说明

一、制修订的目的意义

药用复合膜、复合硬片是应用广泛的药包材，溶剂残留量是复合膜、复合硬片中一项重要的安全性质量控制指标。在复合膜和复合硬片的生产过程中会用到粘合剂和油墨印刷，都会引入有机溶剂，它们对人体都有不同程度的毒性，但在生产过程中不能完全除去。在终产品中就需要对溶剂的残留进行限度控制，以免影响包装药物的安全性。

《国家药包材标准》中有收载，但该方法标准在标准的样品处理、系统适应性、定性能力和具体测定方法步骤等方面都亟待提高。

二、参考标准

参考《国家药包材标准》中《包装材料溶剂残留量测定法》（YBB00312004-2015）、国家标准《包装用塑料复合膜、袋 干法复合、挤出复合》（GB10004-2008）、烟草行业标准《卷烟条与盒包装纸中挥发性有机物的限量》（YC 263-2008）、欧洲包装标准包装 挠性包装材料 用静态净空气相色谱法测定残余溶剂（EN 13628-1-2002）等标准中的相关内容，结合实验研究结果和在日常试验时存在的问题，制定本测定法。

三、需重点说明的问题

1. 溶剂种类举例：通过对产品工艺的调研和日常检验的积累，溶剂举例中新增了 4 个溶剂。分别是乙醇、正丁醇、乙酸丙酯、乙酸异丁酯。同时强调“需要检测的溶剂种类，应根据产品配方工艺特点确定，不仅局限本标准中举例的溶剂。”。

2. 增加第三法：针对原标准定性能力不足，尤其是苯及苯类的定性，建立第三法气质联用色谱法，同时将溶剂保留时间、选择性离子参考值以表格形式列出。并规定“当用第一法和第二法测定样品中除苯及苯类之外的溶剂不符合规定时，可以参照第三法中色谱条件进行定性验证”。

3. 供试品制备：在《国家药包材标准》中，虽然不同类型的品种表述略有不同，但它表达的制样方式是相同的，即“取内表面为 200cm² 的样品，剪成 1cm×3cm 大小。”即“取内表面为 200cm² 的样品，剪成 1cm×3cm 大小。”故在本次修订中加入了“取内表面为 200cm² 的样品”。“固体药用纸袋装硅胶干燥剂”操作稍有不同故单独列出。

4. 对照品溶液的制备：将“上述有机溶剂”改为“供试品中含有的有机溶剂”，增加 N,N-二甲基甲酰胺做为推荐溶剂，增加了第一、二、三法对照品溶液的制备的描述。在第一法中强调“各对照组分的质量应与供试品中残留溶剂的质量相近”。

5. 色谱条件、色谱柱和系统适应性：按照药典习惯将色谱柱和系统适应性实验内容单独列出；删除填充柱信息；将色谱条件写入各方法下，并规定“具体到具体品种的溶剂残留量检查时，可根据该品种项下残留溶剂的种类调整升温程序”。

6. 第二法中增加了对照连续进样次数、RSD 和标准曲线相关系数 r 的规定。

附件 8：塑料硬片氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体测定法征求意见稿

4210 塑料硬片氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体测定法

本法适用于聚氯乙烯产品中残留氯乙烯单体和聚偏二氯乙烯产品中残留偏二氯乙烯单体的测定。

本法以气-液平衡为基础，试样在密封容器内，用合适的溶剂溶解。在一定温度下，氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体向空间扩散，达到平衡后，取定量顶空气体注入气相色谱仪中测定，以保留时间定性，以峰面积定量。

本法照气相色谱法（通则0521）测定。

色谱条件与系统适用性试验

用固定相为(6%)氰丙基苯基-(94%)二甲基聚硅氧烷或相似填料毛细管柱，程序升温，起始温度40℃保持12min，以60℃/min升至200℃，维持5min，再以60℃/min降温至40℃，维持2min，气化室温度190℃，火焰离子化检测器温度210℃，载气（氮气）流速为0.8ml/min，或根据仪器选择检测条件。

理论塔板数以氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体色谱峰计算，理论塔板数均不得低于5000。氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体色谱峰与其相邻色谱峰的分离度应大于1.5。测定所得待测物峰面积的相对标准偏差不大于10%。

测定法

精密量取氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体对照品适量，加甲醇定量稀释成每1ml中约含氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体0.2mg的对照品储备溶液。

取20ml顶空瓶数个，预先各加3ml的N,N-二甲基乙酰胺（DMAC），分别精密吸取氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体对照品储备溶液2.5 μ l、5 μ l、10 μ l、15 μ l、20 μ l、25 μ l，迅速注入顶空瓶溶剂中，压盖密封，振摇混匀，配成含氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体0.5 μ g、1.0 μ g、2.0 μ g、3.0 μ g、4.0 μ g、5.0 μ g的系列混合对照溶液。

将试样剪成约0.3cm \times 0.3cm的细小颗粒，取1.0g，精密称定，置于20ml顶空瓶中，加3ml DMAC后，立即压盖密闭，振摇使之充分溶散或溶胀，即得供试品溶液。

盛装对照品混合溶液和供试品溶液的顶空瓶，分别置于70℃ \pm 1℃的顶空炉中，平衡30分钟。取定量顶空瓶内气体注入气相色谱仪，记录色谱图。

分别以氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体对照溶液含量与相应峰面积做直线回归，求得直线回归方程，计算供试品中氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体含量（ μ g/g）。

【附注】（1）如只需测定氯乙烯单体或者偏二氯乙烯单体含量，对照品溶液配制时选取一种对照品即可，无需配制混合对照溶液。

（2）对照品溶液配制时需在通风柜中操作。

（3）因对照品沸点较低，极易挥发导致浓度发生变化，应快速取样，且在低温（如冰浴环境）下取样。

起草单位：浙江省食品药品检验研究院

联系电话：0571-87180327

复核单位：四川省食品药品检验检测院，天津市药品检验研究院

塑料硬片氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体测定法起草说明

目前药包材中氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体含量测定分别采用国家药包材标准 YBB00142003-2015 和 YBB00152003-2015 中规定方法。

氯乙烯单体测定法标准中采用外标法，查阅 USP 版和 EP10.0 版中氯乙烯单体测定法，均采用内标法；偏二氯乙烯单体测定法国外药典未收载。YBB 标准中偏二氯乙烯单体采用外标法，该方法与氯乙烯单体测定法在样品制备方法、色谱条件、系统适用性、顶空平衡温度和时间等方面均有差异。

由于氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体化学性质接近，采用一个分析系统同时测定氯乙烯单体和偏二氯乙烯单体含量，减少繁琐操作，大大提高工作效率。

附件9：药品包装用塑料容器及组件通则及配套通用检测方法反馈意见表

标准编号	行号	原文	建议修改为	说明	反馈意见单位及联系电话

备注：请一个意见填写一行，并在“行号”栏标注首行编号。