

国家药品监督管理局 国家药品包装容器(材料)标准 (试行)

YBB00262002

口服固体药用聚酯瓶

KoufuGuti Yaoyong Juzhi Ping

PET Bottles for Oral Solid Preparation

本标准适用于以聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)为主要原料,采用注吹成型工艺生产的口服固体制剂用塑料瓶。

【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,采用内表面反射法,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,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)。再置水中,精密称定(w_s)。按下式计算:

$$\frac{w_a}{w_a - w_s} \times d \text{ (水的密度)}$$

PET的密度应为1.31~1.38 (g/cm³)。

【密封性】 取本品适量,分别在瓶内装入适量玻璃珠,旋紧瓶盖(带有螺旋盖的试瓶,用测力扳手将瓶与盖旋紧,扭力见表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 瓶与盖的扭力

盖直径 (mm)	扭力 (N·cm)
15~22	59~78
23~48	98~118
49~70	147~176

【振荡试验】 取本品适量,于每个瓶内装入酸性水为标示剂,盖紧瓶盖(带有螺旋盖的

试瓶，用测力扳手将瓶与盖旋紧，扭力见表 1) 用溴酚蓝试纸将滤纸浸入稀释 5 倍的溴酚蓝试液，浸透后取出干燥) 紧包瓶的颈部，置振荡器 (振荡频率为每分钟 200 次±10 次) 振荡 30 分钟后，溴酚蓝试纸应不得变色。

【水蒸气渗透】 取本品适量，用绸布擦净每个试瓶，将瓶盖连续开、关 30 次后，在试瓶内加入干燥剂无水氯化钙 (除去过 4 目筛的细粉，置 110℃干燥 1 小时)；20ml 或 20ml 以上的试瓶，加入干燥剂至距瓶口 13mm 处；小于 20ml 的试瓶，加入的干燥剂量为容积的 2/3，立即将盖盖紧。另取两个试瓶装入与干燥剂相等量的玻璃小球，作对照用。试瓶紧盖后分别称定重量，然后将试瓶置于相对湿度为 95%±5%，温度为 25℃±2℃的环境中，放置 72 小时，取出，室温放置 45 分钟，分别称重。按下式计算水蒸气渗透量，不得过 100 mg/24h·L。

$$\text{水蒸气渗透量 (mg/24h} \cdot \text{L)} = \frac{1000}{3V} [(T_1 - T_i) - (C_1 - C_i)]$$

式中：V —— 试瓶的容积 (ml)；T₁ —— 试瓶试验前的重量 (mg)；

C₁ —— 对照瓶试验前的平均重量 (mg)；T₂ —— 试瓶试验后的重量 (mg)；

C₂ —— 对照瓶试验后的平均重量 (mg)。

【乙醛】 照气相色谱法 (中华人民共和国药典 2000 版二部附录 V E) 测定，不得过千万分之二。

色谱条件与系统适应性试验 色谱柱：乙基乙烯苯二乙烯苯共聚物；柱温 130℃。理论塔板数应不低于 500。

标准溶液的制备 取乙醛溶液 1ml，置于 250ml 烧瓶中，加水 100ml，加 (1→2) 硫酸溶液 10ml，投入玻璃珠数粒，加热蒸馏，用装有少量水的烧杯收集溜出液，尾接管要插入水面以下，烧杯放在冰水浴内。收集溜出液约 50ml，停止蒸馏。将烧杯内的水转移至 250ml 容量瓶中，并稀释至刻度，摇匀标定后作为标准溶液，备用。

乙醛标准溶液的标定 精密量取标准溶液上述溜出液 10ml，置于 250ml 碘量瓶中，精密加入 0.05mol/L 亚硫酸氢钠溶液 25ml，混匀后在暗处放置 30 分钟，精密加碘滴定液 (0.1mol/L) 50ml，再在暗处放置 5 分钟。用硫代硫酸钠滴定液 (0.1mol/L) 滴定，滴定至近终点时，加入淀粉指示液 1ml，继续滴定无色。并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 硫代硫酸钠滴定液 (0.1mol/L) 相当于 22.03mgC₂H₄O。

乙醛含量的计算(mg/ml)：

$$\frac{C \times (V_{\text{H}} - V_{\text{空}}) \times 22.03}{10}$$

C: 硫代硫酸钠滴定液的摩尔浓度 (mol/L)

供试品制备 取本品数个, 剪碎, 称取 5g, 置于 250ml 玻璃瓶中, 用纯氮气冲洗并赶走瓶内的空气, 然后迅速用四氟乙烯涂覆的橡胶塞密闭, 置于 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下, 恒温 24 小时。

对照品制备 用纯氮气冲洗并赶走 250ml 玻璃瓶瓶内的空气, 然后迅速用聚四氟乙烯涂覆的橡胶塞密闭, 注入 1 μl 已知浓度 (约 1mg/ml) 的乙醛溶液, 在 40°C 温度下放置 15 分钟, 使其完全挥发, 取出后在 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下放置 30 分钟。

测定 分别从供试品瓶及对照品瓶中抽取 1~5 ml 气体, 注入气相色谱仪中, 测定, 计算, 即得。

【炽灼残渣】 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), 不得过 0.1%。

【溶出物试验】 溶出物试液的制备 分别取本品内表面积 600cm^2 (分割成长 5cm, 宽 0.3cm 的小片) 三份置具塞锥形瓶中, 加水适量, 振摇洗涤小片, 弃去水, 重复操作二次。在 $30^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ 干燥后, 分别用水 ($70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)、65%乙醇 ($70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)、正己烷 ($58^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) 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、正己烷为空白液。

易氧化物 精密量取水浸液 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 精密量取水浸液 20ml, 加醋酸缓冲液 (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°C 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。

【微生物限度】 取本品适量, 加入标示容量 1/2 量的 0.9% 无菌氯化钠溶液, 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 1000 个, 霉菌、酵母菌数每瓶不得过 100 个, 大肠杆菌每瓶不得检出。

【异常毒性】* 取本品 500cm^2 (以内表面积计), 剪成长 3cm, 宽 0.3cm 的小片, 加入

0.9%氯化钠注射液 50ml, 110℃湿热灭菌 30 分钟后取出, 冷却后备用, 静脉注射, 依法(中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 XI C) 测定, 应符合规定。

【贮藏】 固体瓶的内包装用低密度聚乙烯固体药用袋密封, 保存于干燥、清洁处。

附件:

检验规则 外观、密封性、振荡试验、水蒸气渗透、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 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
密封性	特殊检查水平 S-3	4.0
振荡试验	特殊检查水平 S-3	2.5
水蒸气渗透	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) 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。

2) 带*的项目半年内至少检验一次。