

口服固体药用低密度聚乙烯防潮组合瓶盖

Koufuguti Yaoyong Dimidujuyixi Fangchao Zuhe Pinggai

Moistureproof Combinational Closures of LDPE for Oral Solid Preparation

本标准适用于以低密度聚乙烯（LDPE）为主要原料生产的口服固体药用塑料瓶盖，并带有硅胶、大分子筛或混合干燥剂（如硅胶:大分子筛 4:6），以纸板为阻隔材料的防潮组合瓶盖。

【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。瓶盖的表面应光洁、平整，不得有变形和明显的擦痕。不得有砂眼、油污、气泡。防伪圈连接桥无损坏；透析纸板表面无污物，应平整，与瓶盖配合适宜；干燥剂色泽正常，无污物。

【鉴别】（1）红外光谱* 取瓶盖适量，照包装材料红外光谱测定法（YBB00262004—2015）第四法测定，应与对照图谱基本一致。

（2）密度 取外盖 2 g，照密度测定法（YBB00132003—2015）测定，应为 0.910~0.935 g/cm³。

【炽灼残渣】 取外盖 2.0 g，依法检查（《中国药典》2015 年版四部通则 0841），遗留残渣不得过 0.1%（含遮光剂的瓶盖炽灼残渣不得过 3.0%）。

【干燥剂含水率】 硅胶 在相对湿度不超过 75%的环境中，从封闭的包装袋中迅速取出瓶盖，并从瓶盖中取出干燥剂 5~7 g，置于已恒重的称量瓶（ W_1 ）中，称重（ W_2 ），置 180℃±10℃烘箱中（从打开瓶盖包装到干燥剂放入烘箱中的总时间不得超过 5 分钟）至恒重（称重为 W_3 ），按下式计算，含水率不得过 4.8%。

$$\text{干燥剂含水率} = \frac{W_2 - W_3}{W_2 - W_1} \times 100\%$$

大分子筛 在相对湿度不超过 75%的环境中，从封闭的包装中迅速取出瓶盖适量，用镊子取出瓶盖中的干燥剂，置于已恒重坩埚 W_0 中（每个坩埚加入 8~10 g），精密称定 W_1 ，置于 950℃高温炉中（从打开瓶盖包装袋到干燥剂放入高温炉中的总时间不得超过 5 分钟），烘干一小时，取出坩埚，冷却后精密称定 W_2 ，按下式计算，含水率不得过 4.8%。

$$\text{干燥剂含水率} = \frac{W_1 - W_2}{W_1 - W_0} \times 100\%$$

硅胶:大分子筛（4:6）混合物 参照大分子筛检验项下方法操作，按下式计算，含水率不得过 4.8%。

$$\text{干燥剂含水率} = \frac{W_1 - W_2}{W_1 - W_0} \times 100\% - A \times 5\%$$

（A 为硅胶在干燥剂中的百分含量）

【干燥剂饱和吸湿率】 在相对湿度小于 75%的环境中，从同一包装袋中取 5 个成品瓶盖，精密称量 W_0 ，把瓶盖放入温度为 23℃±2℃，相对湿度为 75%±5%的恒温恒湿箱中，第 8 天后取出，称量 W_1 ，小心取下纸板，取出已吸潮的干燥剂；把纸板和瓶盖擦拭干净，合并称量 W_2 。按下式计算，硅胶、大分子筛、硅胶:大分子筛（4:6）混合干燥剂的饱和吸湿率分别不得低于 30%、19%、24%。

$$\text{饱和吸湿率} = \frac{W_1 - W_0}{W_0 - W_2} \times 100\%$$

【干燥剂短期吸湿率】 在相对湿度小于 60%的环境中，从同一包装袋中取 5 个成品瓶盖，精密称量 W_0 ，

把瓶盖放入温度为 $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度为 $60\% \pm 5\%$ 的恒温恒湿箱中，1 小时后取出，称量 W_1 ，小心取下纸板，取出已吸潮的干燥剂；把纸板和瓶盖擦拭干净，合并称量 W_2 。按下式计算，硅胶、大分子筛、硅胶：大分子筛（4:6）混合干燥剂的短期吸湿率分别不得超过 3%、4.5%、3.5%。

$$\text{短期吸湿率} = \frac{W_1 - W_0}{W_0 - W_2} \times 100\%$$

【抗跌落】取瓶盖适量，置 1 m 高度处跌落，瓶盖不得破裂、干燥剂不得漏出。

【纸板含水率】在相对湿度不超过 75% 的环境中，从包装袋中取出瓶盖，并从瓶盖中取出纸板 5~7 g，置于已恒重的称量瓶（ W_1 ）中，称重（ W_2 ），置 $105\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 烘箱中，至恒重（称重为 W_3 ），按下式计算，含水率不得过 6.0%。

$$\text{纸板含水率} = \frac{W_2 - W_3}{W_2 - W_1} \times 100\%$$

【纸板的理化指标】砷（以 As 计）取纸板剪碎后称取 2.00 g 置于坩埚中，加氧化镁 1 g 及 15% 的硝酸镁溶液 10 ml，混匀，浸泡 4 小时。于低温或置水浴锅上蒸干，用小火炭化至无烟后移入高温炉中加热至 $550\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，灼烧 3~4 小时，冷却后取出。加 5 ml 水润湿后，用细玻璃棒搅拌，再用少量水洗下玻棒上附着的灰分至坩埚内。放水浴上蒸干后移入高温炉 $550\text{ }^{\circ}\text{C}$ 灼烧 2 小时，冷却后取出。加 2 ml 水润湿灰分，再慢慢加入 5 ml 盐酸溶液（1→2），然后将溶液移入测砷装置的锥形瓶中，坩埚用盐酸溶液（1→2）洗涤 3 次，每次 2 ml，再用水洗 3 次，每次 5 ml，洗液均并入锥形瓶中，照砷盐检查法测定（《中国药典》2015 年版四部通则 0822 第一法），含砷不得过 0.0001%。

铅（以 Pb 计）取纸板剪碎后称取 1.00 g 置于坩埚中，小心炭化，然后移入高温炉中 $550\text{ }^{\circ}\text{C}$ 灼烧后，取出坩埚，放冷后再加少量硝酸-高氯酸溶液（4:1），小火加热，不使干涸，必要时再加少许硝酸-高氯酸溶液（4:1），如此反复处理，直至残渣中无炭粒，待坩埚稍冷，加 50 ml 盐酸溶液（1→12）溶解残渣后，照原子吸收分光光度法（《中国药典》2015 年版四部通则 0406）测定，含铅不得过 0.0005%。

荧光检查 取纸板 100 cm^2 ，将接触药物面置于波长 365 nm 和 254 nm 紫外灯下检查，不得有片状荧光。

脱色试验 各取纸片 5 片，分别加入水（ $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ），正己烷（ $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）50 ml 浸泡 2 小时，另取两种同批溶剂作为空白对照液，供试品液颜色不得深于空白对照液。

【溶出物试验】供试液的制备：分别取瓶盖盖体（分割成长 1 cm，宽 1 cm 的小片）3 份，分置具塞锥形瓶中，加水适量，振摇洗涤小片，弃去水，重复操作两次。分别用水（ $70\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）、65%乙醇（ $70\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）、正己烷（ $58\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）按重量与浸提液体积（0.2 g/ml）的比例浸泡 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，即得供试液，同时以同批水、65%乙醇、正己烷制备空白液。做以下试验。

易氧化物 精密量取水供试液 20 ml，精密加入高锰酸钾滴定液（0.002 mol/L）20 ml 与稀硫酸 1 ml，煮沸 3 分钟，迅速冷却，加入碘化钾 0.1 g，在暗处放置 5 分钟，用硫代硫酸钠滴定液（0.01 mol/L）滴定，滴定至近终点时，加入 5 滴淀粉指示液，继续滴定至无色，另取水空白液同法操作，二者消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01 mol/L）之差不得过 1.5 ml。

不挥发物 分别精密量取水、65%乙醇、正己烷供试液与空白液各 50 ml 置于已恒重的蒸发皿中，水浴蒸干， $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ 干燥 2 小时，冷却后精密称定，水供试液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 200.0 mg。

重金属 精密量取水供试液 20 ml，加醋酸盐缓冲液（pH 3.5）2 ml，依法检查（《中国药典》2015 年版四部通则 0821 第一法），含重金属不得过百万分之一。

【微生物限度】取本品数只，在无菌环境下，将无菌棉签用氯化钠注射液稍蘸湿，擦拭瓶盖，每个瓶盖用 2 支棉签擦拭，每支棉签擦拭完后立即剪断（或烧断），投入盛有 10 ml 氯化钠注射液的试管中，振荡

混匀，即得供试液。取供试液薄膜过滤，依法检查（《中国药典》2015 年版四部通则 1105、1106），细菌数每个瓶盖不得过 1000 cfu，霉菌和酵母菌数每个瓶盖不得过 100 cfu，大肠埃希菌每个瓶盖不得检出。

【异常毒性】** 取本品数只，将外盖用水清洗干净后，按重量与浸提液体积（0.2 g/ml）的比例，分割成长 1 cm，宽 1 cm 的小片，加入氯化钠注射液 50 ml，置高压蒸汽灭菌器 110 ℃保持 30 分钟后取出，冷却，采用静脉注射，依法检查（《中国药典》2015 年版四部通则 1141），应无异常毒性。

【贮藏】 内包装用符合药用要求的含铝箔复合膜袋密封，保存于干燥、清洁处。

附件 检验规则

- 1. 产品检验分为全项检验和部分检验。
- 2. 有下列情况之一时，应按标准的要求进行全项检验。
 - (1) 产品注册。
 - (2) 产品出现重大质量事故后重新生产。
- 3. 有下列情况之一时，应按标准的要求进行除 “**” 外项目检验。
 - (1) 监督抽验。
 - (2) 产品停产后重新恢复生产。
- 4. 产品批准注册后，药包材生产、使用企业在原料产地、添加剂、生产工艺等没有变更的情形下，可按标准的要求，进行除 “*” 外项目检验。
- 5. 外观、抗跌落、微生物限度的检验，按《计数抽样检验程序 第 1 部分：按接收质量限（AQL）检索的逐批抽样计划》（GB/T 2828.1—2012）规定进行，检验水平及接收质量限见表 1。

表 1 检验项目、检验水平及接收质量限

检验项目	检验水平	接收质量限（AQL）
外观	I	4.0
微生物限度	S-1	1.5
抗跌落	S-3	2.5