

低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶
Dimidujuyixi Yaoyong Diyanji Ping
LDPE Bottles for Eye Drops

本标准适用于以低密度聚乙烯(LDPE)为主要原料,采用注吹成型工艺生产的多剂量滴眼剂用内包装容器。本标准不适用于单剂量滴眼剂用内包装容器。

【外观】 取本品适量,在自然光线明亮处,正视目测。应厚薄均匀,表面光洁,色泽均匀,无凹凸点,瓶体内壁光洁,无易脱落物。瓶口、瓶盖螺纹清晰、光滑。

【鉴别】(1) 红外光谱 取本品适量,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 取本品 2 g,加水 100 ml,回流 2 小时,放冷,置 80 °C 干燥 2 小时。照密度测定法(YBB00132003—2015)测定,应为 0.910~0.935 g/cm³。

【密封性】(1) 取本品数个,在扭矩 55~80 N·cm 条件下,瓶口与瓶盖均应配合适宜,不得滑牙。

(2) 取本品数个,先打开瓶子,然后旋紧瓶盖(用测力扳手将瓶与盖旋紧,扭矩为 55~80 N·cm),置于带有抽气装置的容器内,加挡板,用水浸没,抽真空到真空度为 20 kPa,维持 2 分钟,瓶内不得有进水或冒泡现象。

【滴出量】 取本品数个,吸入标示容量的氯化钠注射液,擦干瓶口,先弃去前 10 滴,然后均匀收集(每分钟 10 滴) 50 滴,测定体积。计算平均滴出量,应为 0.05 ml±0.01 ml。

【可见异物】 取本品数个,加氯化钠溶液至标示容量,旋紧,振摇 1 分钟,依法检查(《中国药典》2015 年版四部通则 0904),应符合规定。

【溶出物试验】 供试液的制备:取本品平整部分内表面积 600 cm²,剪成 3 cm×0.3 cm 的小块,置 500 ml 具塞锥形瓶中,用水 150 ml 振荡洗涤后,弃去洗液。在 30~40 °C 干燥后,再加入 200 ml 注射用水,密塞,于 70 °C±2 °C 保持 24 小时,取出,放冷至室温,即得供试液。以同批水为空白溶液,依法进行下列试验。

澄清度 取供试液适量,依法检查(《中国药典》2015 年版四部通则 0902),溶液应澄清;如显浑浊,与 2 号浊度标准液比较,不得更浓。

pH 变化值 取供试液及空白溶液各 20 ml 分别加入氯化钾溶液(1→1000) 1 ml,依法测定(《中国药典》2015 年版四部通则 0631),二者之差不得过 1.0。

吸光度 取供试液适量,照紫外-可见分光光度法(《中国药典》2015 年版四部通则 0401)测定,220~360 nm 波长间,最大吸收度不得过 0.10。

易氧化物 精密量取供试液 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 至供试液中,在暗处放置 5 分钟,用硫代硫酸钠滴定液(0.01 mol/L)滴定至浅棕色,再加入淀粉指示液 5 滴,滴定至无色。同时做空白试验。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 精密量取供试液和空白溶液各 50.0 ml,置已恒重的蒸发皿中,水浴蒸干后,105 °C 干燥至恒重,两者之差不得过 5.0 mg。

重金属 精密量取供试液 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。

【炽灼残渣】 取本品 2.0 g, 精密称定, 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% (含遮光剂的瓶遗留残渣不得过 3.0%)。

【正己烷不挥发物】 取本品 5.0 g, 剪成约 3 cm×0.3 cm 小块, 置于圆底烧瓶中, 精密加入正己烷 50 ml, 加热回流 4 小时, 放冷, 过滤, 取滤液转移至已恒重的蒸发皿中, 在水浴上蒸干后, 置 105 °C 干燥 2 小时, 并用空白溶液校正, 不得过 60.0 mg。

【脱色试验】(着色瓶) 各取本品平整部分内表面积 50 cm² 剪成 2 cm×0.3 cm 小片, 分别置 3 个具塞锥形瓶中, 分别加入 4%醋酸溶液(60 °C±2 °C), 65%乙醇溶液(25 °C±2 °C), 正己烷(25 °C±2 °C) 50 ml 浸泡 2 小时, 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】 取本品数个, 加入 1/2 标示容量的氯化钠注射液, 将盖旋紧, 振摇 1 分钟, 即得供试液。供试液进行薄膜过滤后, 依法检查(《中国药典》2015 年版四部通则 1105、1106), 每瓶中细菌数不得过 100 cfu, 霉菌和酵母菌不得检出, 金黄色葡萄球菌不得检出, 铜绿假单胞菌不得检出。

【无菌】(创伤或手术滴眼剂瓶) 取本品 11 个, 加入 1/2 标示容量的氯化钠注射液, 将盖旋紧, 振摇 1 分钟, 合并提取液, 照无菌检查法(《中国药典》2015 年版四部通则 1101) 检查, 应符合规定。

【生物试验】* 取本品内表面积 120 cm², 剪成长度适宜, 宽 0.3 cm 的小块, 用注射用水荡洗两次, 每次 50 ml, 低温烘干。移至玻璃容器内, 加入氯化钠注射液 20 ml, 密封后, 置高压蒸汽灭菌器内, 在 110 °C 保持 30 分钟后, 放冷至室温, 作为供试液。同时以同批氯化钠注射液作为空白溶液, 进行下列试验:

异常毒性 取供试液, 静脉注射, 依法检查(《中国药典》2015 年版四部通则 1141), 应符合规定。

眼刺激试验 选取未做过眼刺激试验和没有眼病的 2~3 kg 健康家兔, 3 只为 1 组, 轻轻拉开下眼睑使之离开眼球形成一小窝, 注入约 200 μl 空白溶液, 合拢眼睑 30 秒, 在另一只眼内注入供试液 200 μl, 合拢眼睑 30 秒。记录观察 4, 24, 48, 72 小时的结果, 在观察期间如果在任何一只眼睛中显刺激反应, 即取 3 只家兔重复试验, 均不得出现刺激反应。

【贮藏】 滴眼剂瓶的内包装药用聚乙烯塑料袋密封, 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) 监督抽验。
- (4) 产品停产后重新恢复生产。

3. 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。

4. 外观、滴出量、可见异物、密封性、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) 检索的逐批检验抽样计划》(GB/T 2828.1—2012) 规定进行, 检验项目、检验水平及接收质量限见表 1。

注: 1. 带*的项目半年内至少检验一次。

2. 与瓶身配套的瓶盖、嘴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。

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
滴出量	S-3	4.0
可见异物	S-3	4.0
密封性	S-3	4.0
微生物限度	S-1	1.5