

1189

ICS 11.040.40
C 45

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1494—2016

血液透析及相关治疗用浓缩物包装材料 通用要求

Packaging materials for haemodialysis and related therapeutic concentrates—General requirements

2016-07-29 发布

2017-06-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布



目 次

前言 I

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 分类与性状 1

4 要求 1

5 试验方法 4

6 标志、包装、运输、贮存..... 9

参考文献 10

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由全国医用体外循环设备标准化技术委员会(SAC/TC 158)归口。

本标准起草单位：国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心、广州康盛生物科技有限公司。

本标准主要起草人：何燕英、陈校园、何晓帆、万易易、吕鹏举。

血液透析及相关治疗用浓缩物包装材料 通用要求

1 范围

本标准规定了血液透析及相关治疗用浓缩物包装材料质量检验的通用技术要求,包括分类与性状、要求、试验方法及标志、包装、运输、贮存。

本标准适用于血液透析及相关治疗用浓缩物包装材料。

本标准不适用于中央供液和医院配制的浓缩液的包装材料。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 1037 塑料薄膜和片材透水蒸气性试验方法 杯式法

GB/T 1038 塑料薄膜和薄片气体透过性试验方法 压差法

GB/T 5750.6—2006 生活饮用水标准检验方法 金属指标

GB/T 14233.1—2008 医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分:化学分析方法

GB/T 14233.2—2005 医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分:生物学试验方法

YY 0598 血液透析及相关治疗用浓缩物

中华人民共和国药典(2010年版二部)

3 分类与性状

3.1 浓缩物的包装材料一般分为浓缩液包装材料和干粉包装材料。

3.2 浓缩液的包装材料一般为高密度聚乙烯(HDPE)、低密度聚乙烯(LDPE)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)等。

3.3 干粉的包装材料一般分为低密度聚乙烯(LDPE)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、PTP铝箔、镀铝材料、尼龙/PE复合膜材料、SP复合膜材料等。

3.4 与浓缩物直接接触的包装材料应采用食用级以上(包括食品级)原料生产。

4 要求

4.1 浓缩液包装材料要求

4.1.1 外观

浓缩液包装材料应有均匀一致的色泽、不得有明显色差;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;桶口应平整、光滑。

4.1.2 红外光谱鉴别

红外光谱鉴别,应与对照图谱基本一致。

4.1.3 密度

高密度聚乙烯的密度应为 $0.935\text{ g/cm}^3 \sim 0.965\text{ g/cm}^3$, 低密度聚乙烯的密度应为 $0.910\text{ g/cm}^3 \sim 0.935\text{ g/cm}^3$, PET 的密度应为 $1.31\text{ g/cm}^3 \sim 1.38\text{ g/cm}^3$ 。

4.1.4 密封性

高密度聚乙烯桶或 PET 桶的桶口与桶盖应配合适宜, 带螺旋盖的桶, 桶与盖旋紧后, 不得滑牙; 盖紧盖子后, 整个容器应能承受 27 kPa 的负压。

4.1.5 抗跌性

进行跌落性能试验, 高密度聚乙烯桶或 PET 桶从 1 m 高度自然跌落至水平刚性光滑表面, 不得破裂; 低密度聚乙烯袋从规定的跌落高度自然跌落至水平刚性光滑表面, 不得有破裂和泄漏。

4.1.6 水蒸气透过量

进行水蒸气透过量试验时, 重量损失不得超过 0.2% 。

4.1.7 炽灼残渣

炽灼残渣不得超过 0.1% 。

4.1.8 溶出物试验

4.1.8.1 溶液澄清度

水浸出液应澄清, 如显浑浊, 应与 2 号浊度标准液比较, 不得更浓。

4.1.8.2 酸碱度

水浸出液与同批空白对照液对比, pH 值之差不得超过 1.0 。

4.1.8.3 易氧化物

20 mL 水浸出液与同批空白对照液所消耗的高锰酸钾溶液 [$c(\text{KMnO}_4) = 0.002\text{ mol/L}$] 的体积之差不超过 1.5 mL 。

4.1.8.4 重金属

当用比色法测定, 水浸出液所呈现的颜色不得超过质量浓度 $\rho(\text{Pb}^{2+}) = 1.0\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的标准对照液。

当用原子吸收分光光度计或电感耦合等离子体质谱仪进行测定时, 水浸出液中钡、铬、铜、锌、铝、铅、锡的总量应不超过 $1.0\text{ }\mu\text{g/mL}$, 镉的含量应不超过 $0.1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。

4.1.8.5 紫外吸光度

水浸出溶液的吸光度应不大于 0.1 。

4.1.8.6 不挥发物

水浸出溶液不挥发性残渣与其空白液残渣之差不得超过 12.0 mg , 65% 乙醇浸出液不挥发性残渣与其空白液残渣之差不得超过 50.0 mg 。

4.2 干粉包装材料要求

4.2.1 外观

包装膜：不得有穿孔、异物、异味、粘连、明显损伤、气泡、皱纹、脏污等缺陷，复合膜不得出现复合层间分离。热封部位应平整、无虚封。

干粉筒：应光洁、无异味，内外均无可见异物。

4.2.2 红外光谱鉴别

红外光谱鉴别，应与对照图谱基本一致。

4.2.3 水蒸气透过量

包装膜进行水蒸气透过量试验时，结果应符合表 1 的规定。

4.2.4 氧气透过量

包装膜进行氧气透过量试验时，结果应符合表 1 的规定。

表 1 水蒸气、氧气透过量

种类	水蒸气透过量 $\text{g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h})$	氧气透过量 $\text{cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot 0.1 \text{ MPa})$
I	≤ 15	$\leq 4\ 000$
II	≤ 5.5	$\leq 1\ 500$
III	≤ 2.0	≤ 10
IV	≤ 1.5	≤ 3.0
V	≤ 0.5	≤ 0.5

注：I 材质：纸、塑料；II 材质：塑料；III 材质：塑料、镀铝膜；IV 材质：纸、塑料、铝箔；V 材质：塑料（非单层）、铝箔。

4.2.5 耐压性能

包装膜进行耐压性能试验时，应不得破裂或泄漏。

4.2.6 密封性

干粉筒进行密封性试验时，应能承受 27 kPa 的负压。

4.2.7 跌落性能

进行跌落性能试验时，应不得破裂。

4.2.8 溶出物试验

4.2.8.1 溶液澄清度

水浸出液应澄清，如显浑浊，应与 2 号浊度标准液比较，不得更浓。

4.2.8.2 酸碱度

水浸出液与同批空白对照液对比，pH 值之差不得超过 1.0。

4.2.8.3 易氧化物

20 mL 水浸出液与同批空白对照液所消耗的高锰酸钾溶液 $[c(\text{KMnO}_4)=0.002 \text{ mol/L}]$ 的体积之差不得超过 1.5 mL。

4.2.8.4 重金属

用比色法测定,水浸出液所呈现的颜色不得超过质量浓度 $\rho(\text{Pb}^{2+})=1.0 \mu\text{g/mL}$ 的标准对照液。

当用原子吸收分光光度计或电感耦合等离子体质谱仪进行测定时,水浸出液中钡、铬、铜、锌、铝、铅、锡的总量应不超过 $1.0 \mu\text{g/mL}$,镉的含量应不超过 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 。

4.2.8.5 紫外吸光度

水浸出溶液的吸光度应不大于 0.1。

4.2.8.6 不挥发物

水浸出溶液不挥发性残渣与其空白液残渣之差不得超过 30.0 mg, 65%乙醇浸出液不挥发性残渣与其空白液残渣之差不得超过 30.0 mg。

4.3 生物性能

4.3.1 微生物限度

浓缩液包装材料、干粉筒:细菌总数不得超过 100 CFU/件,霉菌及酵母菌数不得超过 100 CFU/件,大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌不得检出。

包装膜:细菌总数不得超过 100 CFU/100 cm²,霉菌及酵母菌数不得超过 100 CFU/100 cm²,大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌不得检出。

4.3.2 异常毒性

包装材料中与血液间接接触的部分,应无异常毒性。

4.3.3 热原

包装材料中与血液间接接触的部分,产品应无热原。

4.4 相容性

包装材料生产商或浓缩物生产商应对包装材料进行浓缩物相容性试验,试验项目包括:pH 值、溶质浓度、微粒、微生物限度。

5 试验方法

5.1 浓缩液包装材料

5.1.1 外观

用正常视力或矫正视力,在自然光线明亮处,目视检验,应符合 4.1.1 的规定。

5.1.2 红外光谱鉴别

按红外分光光度法(中华人民共和国药典 2010 年版二部附录 IV C)测定,应与对照图谱基本一致。

5.1.3 密度

取包装材料 2 g,加水 100 mL,回流 2 h,放冷,80 ℃干燥 2 h 后,精密称定其质量(W_a),再置适当的溶剂(密度为 d)中,精密称定其质量(W_s)。按式(1)计算密度(ρ):

$$\rho = \frac{W_a}{W_a - W_s} \times d \quad \dots\dots\dots (1)$$

5.1.4 密封性

高密度聚乙烯桶或 PET 桶的桶口与桶盖应配合适宜;带螺旋盖的桶,用扭力扳手将桶与盖旋紧后(扭矩见表 2),不得滑牙。负压测试:盖紧盖子,带螺旋盖的桶,用扭力扳手将桶与盖旋紧(扭力见表 2),在 27 kPa 的负压环境中,维持 2 min,桶内应无进水或冒泡现象。

表 2 桶与盖的扭矩

盖直径 mm	扭力 N · cm
15~20	25~110
21~30	25~145
31~40	25~180

5.1.5 抗跌性

高密度聚乙烯桶或 PET 桶加水至标示容量,从 1 m 高度自然跌落至水平刚性光滑表面,不得有破裂或泄漏。

低密度聚乙烯袋加水至标示容量,从表 3 规定的跌落高度自然跌落至水平刚性光滑表面,不得有破裂或泄漏。

表 3 跌落高度

公称容量 mL	跌落高度 m
50~749	1.00
750~1 499	0.75
≥1 500	0.50

5.1.6 水蒸气透过量

取包装材料精密称重(W_0)后,加水至标示容量,旋紧桶盖或密封,精密称重(W_1)。在相对湿度 65%±5%和温度 20 ℃±5 ℃条件下,放置 14 d,取出后,再精密称重(W_2)。按式(2)计算,重量损失(WL)不得超过 0.2%。

$$WL = \frac{W_1 - W_2}{W_1 - W_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (2)$$

5.1.7 炽灼残渣

取包装材料 2.0 g,按炽灼残渣检查法(中华人民共和国药典 2010 年版二部附录Ⅷ N)测定,应符合

4.1.7 的规定。

5.1.8 溶出物试液的制备

分别取包装材料平整部分内表面积 600 cm^2 (分割成长 5 cm , 宽 0.3 cm 的小片) 两份置于塞锥形瓶中, 加水适量, 摇荡洗涤小片, 弃去水, 重复操作一次。

在 $30\text{ }^{\circ}\text{C}\sim 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 干燥后, 分别用水 ($70\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$)、65%乙醇 ($70\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) 200 mL 浸泡 24 h 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%乙醇为空白液。

5.1.8.1 溶液澄清度

取水浸出液置纳氏比色管中, 按澄清度检查法 (中华人民共和国药典 2010 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。

5.1.8.2 酸碱度

取水浸出液与水空白对照液各 20 mL, 分别加入氯化钾溶液 (0.1%) 1 mL, 按 pH 测定法 (中华人民共和国药典 2010 年版二部附录 VI H) 测定, 应符合 4.1.8.2 的规定。

5.1.8.3 易氧化物

取水浸出液与水空白对照液各 20 mL, 按 GB/T 14233.1—2008 中 5.2.2 规定进行检验, 应符合 4.1.8.3 的规定。

5.1.8.4 重金属

比色法: 水浸出液按 GB/T 14233.1—2008 中 5.6.1 规定进行检验, 应符合 4.1.8.4 的规定;

原子吸收法 (仲裁法): 水浸出液按 GB/T 14233.1—2008 中 5.9.1 规定进行检验, 应符合 4.1.8.4 的规定;

电感耦合等离子体质谱法: 水浸出液按 GB/T 5750.6—2006 中 1.5 规定进行检验, 应符合 4.1.8.4 的规定。

5.1.8.5 紫外吸光度

按 GB/T 14233.1—2008 中规定在 $220\text{ nm}\sim 360\text{ nm}$ 波长范围内进行检验, 应符合 4.1.8.5 的规定。

5.1.8.6 不挥发物

水浸出溶液、65%乙醇浸出液按 GB/T 14233.1—2008 中 5.5 规定进行检验, 应符合 4.1.8.6 的规定。

5.2 干粉包装材料

5.2.1 外观

用正常视力或矫正视力, 在自然光线明亮处, 目视检验, 或用其他常规方法, 应符合 4.2.1 的规定。

5.2.2 红外光谱鉴别

选取适宜方法, 取每层材料, 按红外分光光度法 (中华人民共和国药典 2010 年版二部附录 IV C) 测定, 应与对照图谱基本一致 (纸、铝成分可不作)。

5.2.3 水蒸气透过量

按 GB 1037 的规定进行试验,试验时垫封面向湿度低的一侧,试验温度 $38\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $90\%\pm 5\%$,应符合 4.2.3 的规定。

5.2.4 氧气透过量

按 GB 1038 的规定进行试验,试验时垫封面向氧气低压侧,试验温度 $23\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$,应符合 4.2.4 的规定。

5.2.5 耐压性能

取 5 个袋子,袋内填充约 1/2 袋容量的水,并热合封口(参照生产工艺采用的热合条件)。将试样逐个放在上、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。根据表 4 规定加砝码保持 1 min(负荷为上加压板与砝码重量之和),应符合 4.2.5 的规定。

表 4 袋的耐压性能

袋与内装物总质量 g	负荷 N	
	三边封袋	其他袋
≤ 30	100	80
31~100	200	120
101~400	400	200
≥ 401	600	300

5.2.6 密封性

干粉筒盖紧后,在 27 kPa 的负压环境中,维持 2 min,筒内应无进水或冒泡现象。

5.2.7 跌落性能

取 5 个袋子,填充约 1/2 容量的水,并封口或热合封口(参照生产工艺采用的热合条件)。将试样按表 5 高度逐个自由落于光滑、坚硬的水平面(如水泥地面),应符合 4.2.7 的规定。

表 5 跌落性能

包装与内装物总质量 g	跌落高度 mm
≤ 100	800
101~400	500
≥ 401	300

5.2.8 溶出物试液的制备

分别取包装材料平整部分内表面积 600 cm^2 (分割成长 3 cm,宽 0.3 cm 的小片)两份置具塞锥形瓶中,加水($70\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$)、65%乙醇($70\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$)浸泡 2 h 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%乙醇为空白液。

5.2.8.1 溶液澄清度

取水浸出液置纳氏比色管中,按澄清度检查法(中华人民共和国药典 2010 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。

5.2.8.2 酸碱度

取水浸出液与水空白对照液各 20 mL,按 pH 测定法(中华人民共和国药典 2010 年版二部附录 VI H)测定,应符合 4.2.8.2 的规定。

5.2.8.3 易氧化物

取水浸出液与水空白对照液各 20 mL,按 GB/T 14233.1—2008 中 5.2.2 规定进行检验,应符合 4.2.8.3 的规定。

5.2.8.4 重金属

比色法:水浸出液按 GB/T 14233.1—2008 中 5.6.1 规定进行检验,应符合 4.2.8.4 的规定;

原子吸收法(仲裁法):水浸出液按 GB/T 14233.1—2008 中 5.9.1 规定进行检验,应符合 4.2.8.4 的规定;

电感耦合等离子体质谱法:水浸出液按 GB/T 5750.6—2006 中 1.5 规定进行检验,应符合 4.2.8.4 的规定。

5.2.8.5 紫外吸光度

按 GB/T 14233.1—2008 中规定在 220 nm~360 nm 波长范围内进行检验,应符合 4.2.8.5 的规定。

5.2.8.6 不挥发物

水浸出溶液、65%乙醇浸出液按 GB/T 14233.1—2008 中 5.5 规定进行检验,应符合 4.2.8.6 的规定。

5.3 生物性能

5.3.1 微生物限度

浓缩液包装材料、干粉筒:取包装材料数个,加入适量的氯化钠注射液,将盖旋紧,振摇 1 min,提取液进行薄膜过滤,按微生物限度检查法(中华人民共和国药典 2010 年版二部附录 XI J)进行测定。应符合 4.3.1 的规定。

包装膜:按微生物限度检查法(中华人民共和国药典 2010 年版二部附录 XI J)进行测定。应符合 4.3.1 的规定。

5.3.2 异常毒性

将包装材料用水清洗干净,干燥后,取 500 cm²(以内表面积计)剪碎,加入氯化钠注射液 50 mL,110 ℃湿热灭菌 30 min 后取出,冷却备用,静脉注射,按异常毒性检查法(中华人民共和国药典 2010 年版二部附录 XI C)进行测定,应符合 4.3.2 的规定。

5.3.3 热原

按 GB/T 14233.2—2005 中第 5 章的规定进行检验,应符合 4.3.3 的规定。

5.4 相容性

将已装配浓缩物的包装材料,置于 $25\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $60\%\pm 10\%$ 环境内,在保质期内,每 3 个月取 1 次样,第 1 个月与最后 1 个月必须取样,按 YY 0598 进行 pH 值、溶质浓度、微粒、微生物限度检测。保质期后可按需要继续考察。

6 标志、包装、运输、贮存

6.1 产品外包装上应有下列标志:

- a) 制造商名称、地址和联系电话;
- b) 产品名称、型号规格;
- c) 产品批号或编号;
- d) 有效期。

6.2 运输要求按订货合同规定。

6.3 包装后的产品,应贮存在无腐蚀性气体和通风良好的室内。

参 考 文 献

- [1] GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理过程中的评价与试验
 - [2] YBB 0009—2002 口服液体药用高密度聚乙烯瓶(试行)
 - [3] YBB 0013—2002 药品包装用复合膜袋通则(试行)
 - [4] YBB 0014—2002 药品包装材料与药物相容性试验指导原则(试行)
 - [5] YBB 0039—2003 外用液体药用高密度聚乙烯瓶
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
血液透析及相关治疗用浓
缩物包装材料 通用要求
YY/T 1494—2016

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

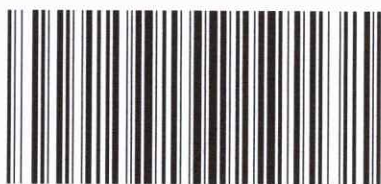
*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 22 千字
2017年4月第一版 2017年4月第一次印刷

*

书号: 155066·2-31512 定价 24.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 1494-2016