**附件10：**

**5309口服液体药用复合膜及袋**

**1范围**

本通则规定了口服液体药用复合膜及袋的要求。

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液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。

本通则复合膜主要以基材（塑料薄膜、镀铝塑料薄膜、铝箔、镀氧化材料等）、油墨、胶粘剂、稀释溶剂等组成。

复合袋一般为条形，开启方式有撕拉、扭开或其他适于临床需要的便利开启方式，需要时应考虑采用儿童安全和老年友好的撕开方式。

对于特殊类型（如易揭类型）的口服液体药用复合膜及袋，可根据实际使用需求参照执行。

**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（已公示）

通则5307口服固体药用复合膜及袋通则（已公示）

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4026 塑料耐压性能检查法（已上网征求意见）

通则4025 塑料抗跌落性能检查法（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 药包材残留溶剂测定法（已上网征求意见）

通则4215药包材芳香伯胺浸出量测定法（起草中）

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（已上网征求意见）

GB 9685 食品安全国家标准食品接触材料及制品用添加剂使用标准

**3要求**

口服液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、结构进行选择和评价。

口服液体药用复合膜及袋的生产要求、使用要求、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、微生物限度（生物负载）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。复合膜及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。

原辅材料添加剂使用种类、使用量、袋的特定物质迁移量或最大残留量、工艺残留物（如杂质元素、芳香伯胺浸出物）等，可参照《食品安全国家标准食品接触材料及制品用添加剂使用标准》的相关要求，结合产品使用情况，开展风险评估，必要时，在企业标准或质量协议中进行控制。

复合袋应满足临床使用要求，撕开力（如采用撕开方式）及开启后质量等使用性能，应结合产品特点在企业标准或质量协议中进行控制，并符合要求。

**3.1阻隔性能**

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。

**3.1.1 氧气透过量**

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

表1 氧气透过量分级及性能指标

|  |  |
| --- | --- |
| 分级 | 氧气透过量[cm3/（m2·24h·0.1MPa）] |
| 高阻氧 | ≤0.5 |
| 中阻氧 | ≤10.0 |

**3.1.2水蒸气透过量**

膜 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，试验时热合面向高湿度侧，应符合表2中相应级别的规定。

表2 水蒸气透过量分级及性能指标

|  |  |
| --- | --- |
| 分级 | 水蒸气透过量 [g/（m2·24h）] |
| 高阻水 | ≤0.5 |
| 中阻水 | ≤2.0 |

袋照水蒸气透过量测定法（通则4010）第一法重量法中2减重法条件B测定，在温度25℃±2℃，相对湿度40%±5%的条件下，每个袋重量损失不得过0.2%。

**3.2 剥离强度（适用于内层与次内层采用粘合剂复合工艺）**

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。

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 |

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；

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，则该方向可不进行剥离强度的试验；

3、\*仅适用于包装小规格制剂（*如小于5ml*）用复合膜/袋。

**3.3热合强度**

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

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 |

注：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，或者根据产品、工艺、生产设备的特性自定热合条件。

**3.4****拉伸强度和断裂伸长率**

照拉伸性能测定法（通则 4005）测定，试验速度（空载）200±20mm/min，试样Ⅳ型。纵向、横向拉伸强度平均值均不得低于 40MPa；断裂伸长率平均值均不得低于35%。

**3.5 耐热性**

取样品适量（膜需按照拟制袋性状及制袋热合参数成袋），充入水至袋灌装体积，封口。

**3.5.1 非灭菌产品**

产品置水浴加热至95℃，放置30分钟，取出，放冷至室温，检查，袋应无明显变形，不得影响印刷文字、图案的阅读和识别；袋不得破裂；热封部位不得剥离；按照推荐开启方式打开，层间应不得分离。

**3.5.2 灭菌产品**

产品采用湿热灭菌法（灭菌锅需带反压装置，在灭菌过程中确认反压装置有效），经121℃，15分钟，降温，取出放冷至室温，照3.5.1检查。

**3.6 特定迁移物**

**3.6.1溶剂残留量**

取样品适量，裁取内表面积0.02m2，照药包材残留溶剂测定法（通则4207）测定，溶剂残留总量不得过5.0mg/m2，其中苯及苯类每个溶剂残留量均不得检出（检出限为0.01mg/m2）。

**3.7 袋的耐压性能**

膜需按照标示包装规格制袋。照塑料耐压性能检查法（通则4026）检查，应不得破裂或泄漏。

**3.8 袋的跌落性能**

膜需按照标示包装规格热封制袋。照塑料抗跌落性能检查法（通则4025）检查，应不得破裂。

**4** **包装与贮藏**

包装用袋应符合药用要求，应密封，保存于干燥、清洁处。

**【****附注】**1、复合膜按照材质结构组成常见附表A几种类型，材料组成主要有塑-塑、塑或多层塑料-镀铝、塑（或多层塑料）-铝箔、塑-镀氧化材料等。

附表A 复合膜按材质结构分类

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **需求要素** | **复合膜组成** | **透明性** | **耐灭菌性** |
| **1** | 常规 | PET/AL/PE | 不透明 | 一般不大于115℃ |
| **2** | PET/AL/PET/PE |
| **3** | PET/PE/AL/PE/PE |
| **4** | PET/AL/PA/PE |
| **5** | 需要灭菌 | PET/AL/CPP | 不透明 | 可耐受121℃ |
| **6** | PET/OPA/AL/CPP |
| **7** | PET/AL/PET/CPP |
| **8** | 需要透明 | PET/OPA/CPP | 透明 | 可耐受121℃ |
| **9** | 高阻隔、透明 | OPP/SiOx-OPP/CPP | 透明 | 可耐受121℃ |

注：缩略语对应材质名称可参见通则5307。

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

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、四川省药品检验研究院、安徽省食品药品检验研究院、浙江省食品药品检验研究院、山西省检验检测中心、四川汇利实业有限公司、江苏中金玛泰医药包装有限公司

**口服液体药用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）]。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，CDE登记备案用于液体制剂包装的复合膜也逐年递增，故制定口服液体制剂用复合膜通则顺应了市场发展需求。通过本通则的修订，规范口服液体药用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，提升相关方对口服液体药用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**

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，主要用于口服液体药用复合膜及袋的质量控制。

**三、需要重点说明的内容**

**1.阻隔性能** 液体复合膜应具有较好的阻隔性能，在包装药品时提供有效的保护。本通则依据药用复合膜、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模进行了分级判定，按照生产单位和使用单位的实际使用和需求情况分为高、中两级。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，其袋的水蒸气透过量宜按照水蒸气透过量测定法（通则4010）第一法重量法中2减重法条件B测定，限值为每个袋重量损失不得过0.2%。

**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≥2.5N/15mm和≥1.0N/15mm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≥0.5N/15mm，并根据《中国药典》通则4004剥离强度测定方法进行试验。

**3.热合强度** 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≥12.0N/15mm和≥7.0N/15mm两个限度级别，并根据《中国药典》通则4008热合强度测定法进行试验。对于其中特殊类型易揭类的复合膜及袋，可根据实际使用需求参照执行。

**4.拉伸强度和断裂伸长率** 经调研部分液体复合膜生产企业有设置该项目，液体复合膜在使用过程中更容易出现局部受压的情形，在GB/T 21302-2007 包装用复合膜、袋通则中也有设置拉断力和拉伸强度等类似项目该项目的设置是为了对复合膜包装的保护性提出更高的要求。

**5.耐热性** 复合膜/袋在受热过程中可能出现变形、层间剥离、热封部位剥离等异常现象，影响产品的保护性，故设置该项目对该产品的耐热性进行控制。

**6.溶剂残留量** 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0.01mg/m2，按照药包材溶剂残留量测定法（通则4207）进行试验。

**7.袋的耐压性能** 针对口服液体药用复合袋设置了耐压性能，考察复合袋的保护性能，参照药包材耐压性能测定法（通则4026）进行检验和判定。

**8.袋的跌落性能** 针对口服液体药用塑料复合袋设置了抗跌落性能，考察复合袋的保护性能，参照药包材抗跌落性能测定法（通则4025）进行检验和判定。

**9.附注** 附表A列出常见复合膜种类的典型示例。