**附件3：**

**530****2 滴眼剂用塑料瓶及组件**

**1 范围**

本通则规定了滴眼剂用塑料瓶及组件在生产和使用时应当符合的要求。

本通则适用于瓶身以低密度聚乙烯或聚丙烯为主要原料，采用塑料成型工艺生产的用于盛装滴眼剂的塑料瓶及组件。

**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0841 炽灼残渣检查法（《中国药典》已收载）

通则0904 可见异物检查法（《中国药典》已收载）

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4012 药包材密度测定法（《中国药典》已收载）

通则4028塑料透光率测定法（已上网征求意见）

通则4204 药包材溶出物测定法（已公示）

通则4205 塑料脱色检查法（已上网征求意见）

通则4206 药包材不溶性微粒测定法（已公示）

通则4209 药包材环氧乙烷测定法（已公示）

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）

**3分类**

本通则中滴眼剂用塑料瓶按照不同的分类方式，可作以下分类：

按照瓶身材质的不同，可分为滴眼剂用低密度聚乙烯瓶和滴眼剂用聚丙烯瓶。

按照所包装的滴眼剂为一次性使用还是两次及以上使用，可分为单剂量滴眼剂用塑料瓶和多剂量滴眼剂用塑料瓶。

按照生产工艺不同，可分为采用吹灌封（BFS）一体化工艺生产的滴眼剂用塑料瓶，简称为滴眼剂用塑料BFS瓶；采用传统注吹、注拉吹、挤吹等工艺生产的滴眼剂用塑料瓶，简称为滴眼剂用塑料瓶。其中，滴眼剂用塑料BFS瓶又可分为单剂量滴眼剂用塑料BFS瓶和多剂量滴眼剂用塑料BFS瓶。多剂量滴眼剂用塑料BFS瓶通常需要配套瓶盖以便于临床使用。滴眼剂用塑料瓶通常为多剂量滴眼剂用塑料瓶，其一般由瓶身、瓶嘴（如有）、瓶盖组成。

**4 要求**

滴眼剂用塑料瓶及组件的生产要求、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。制剂企业在开展相容性研究和阻隔性能评价时应关注制剂配方中功能性辅料的变化，如抑菌剂等。

外观、透光率、炽灼残渣可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，符合企业标准或质量协议的要求。

应根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估的结果进行微生物控制，结合药包材微生物检测指导原则（指导原则9653）制定产品的企业标准或质量协议。

带附加功能的瓶盖，如阻菌盖、防篡改盖等，需对瓶盖的附加功能进行考察，并应符合企业标准或质量协议的要求。

滴眼剂用塑料瓶及组件的生产方和使用方，应以保证药品质量可控、满足临床需求和使用安全为目的，根据生产、使用的实际情况，结合本通则及药品包装用塑料容器及组件通则（通则5300）、药包材检验规则指导原则（指导原则9652）的相关要求，制定产品的企业标准或质量协议**。**

**4.1瓶身/瓶嘴/瓶盖**

**4.1.1脱色试验**

适用于着色的容器和组件。取样品，照塑料脱色检查法（通则4205）检查，各供试液颜色不得深于空白液。

**4.1.2正己烷不挥发物**

适用于瓶身正己烷不挥发物的测定。取瓶身5.0g，剪成尺寸适宜的小片，如3cm×0.3cm，置圆底烧瓶中，精密加入正己烷50ml，加热回流4小时，冰浴冷却后过滤，取滤液转移至已恒重的蒸发皿中，在水浴上蒸干后，置105℃干燥2小时，称重，并用空白液校正，结果应符合企业标准或质量协议的要求。

**4.2组合性能**

**4.2.1配合性**

适用于带有螺旋盖的产品，用于评价瓶身和瓶盖的配合性。取瓶身及配套瓶盖、瓶嘴（如有），按企业标准或质量协议中规定的要求组合旋紧，不得滑牙。

**4.2.2瓶身与组件的密封性**

用于滴眼剂用塑料瓶的密封性检查。对于多剂量滴眼剂用塑料BFS瓶，开启前应按4.2.2.2进行密封性检查，按企业标准或质量协议中规定的开启方式开启后应按4.2.2.1进行密封性检查。

**4.2.2.1适用于带有瓶盖的滴眼剂用塑料瓶**

取瓶身及配套瓶盖、瓶嘴（如有），按企业标准或质量协议中规定的要求组合密封，置于带有抽气装置的容器内，加挡板，用水浸没（可在瓶内预先加入玻璃珠或采用其他适宜方法），抽真空到真空度为20kPa，维持2分钟，瓶内不得有进水或冒泡现象。

**4.2.2.2适用于滴眼剂用塑料BFS瓶**

取样品，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20kPa，维持2分钟，瓶内不得有进水或冒泡现象。

**4.2.3水蒸气透过量**

取瓶身及配套瓶盖、瓶嘴（如有），按企业标准或质量协议中规定的要求组合，照水蒸气透过量测定法（通则4010第一法重量法中2减重法）测定，在温度40℃±2℃，相对湿度25%±5%的条件下，结果应符合企业标准或质量协议的要求。

对于滴眼剂用塑料BFS瓶，取预灌装标示装量水的样品进行试验，照水蒸气透过量测定法（通则4010第一法重量法中2减重法）测定，在温度40℃±2℃，相对湿度25%±5%的条件下，结果应符合企业标准或质量协议的要求。

**4.2.4可见异物**

适用于不洗即用的产品。取瓶身，加入0.9%氯化钠溶液或注射用水至标示装量，再取配套瓶盖、瓶嘴（如有），按企业标准或质量协议中规定的要求组合密封，振摇1分钟，照可见异物检查法（通则0904）检查，应符合企业标准或质量协议的要求。

对于滴眼剂用塑料BFS瓶，取预灌装0.9%氯化钠溶液或注射用水至标示装量的样品，振摇1分钟，照可见异物检查法（通则0904）检查，应符合企业标准或质量协议的要求。

**4.2.5滴出量**

适用于多剂量滴眼剂用塑料瓶。对于多剂量滴眼剂用塑料BFS瓶，试验前应按企业标准或质量协议中规定的开启方式开启。取瓶身，加入0.9%氯化钠溶液至标示装量，如有瓶嘴应按企业标准或质量协议中规定的要求组合，擦干瓶口，先弃去数滴，以避免气泡的影响。然后均匀收集50滴（10滴/分钟），精密称定所收集的液体质量（*m*），按下式计算平均滴出量（*V*），应符合企业标准或质量协议的要求。

$$V=\frac{m}{50ρ}$$

式中 *V*为平均滴出量，ml；

*m*为滴出溶液的质量，g；

*ρ*为0.9%氯化钠溶液的密度，以1.0g/ml计。

注：对于小容量的滴眼剂用塑料瓶样品可适当减少滴数，公式中50换为相应的滴数。

**4.2.6不溶性微粒**

取试样，照药包材不溶性微粒测定法（通则4206）测定，结果应符合企业标准或质量协议的要求。

**4.2.7环氧乙烷残留量**

适用于环氧乙烷灭菌的容器和组件。如采用环氧乙烷灭菌，取样品照药包材环氧乙烷测定法（通则4209）测定，不得过0.6*μ*g/ml。

**5 包装与贮藏**

对于无菌供应的产品，其包装应满足灭菌、提供物理保护、保持使用前的无菌状态以及无菌取用的要求。瓶身、瓶嘴、瓶盖宜分别包装，保存于干燥、清洁处。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院 联系电话：0531-82682912

参与单位：山西省检验检测中心、江西省药品检验检测研究院、沈阳兴齐眼药股份有限公司、山东博士伦福瑞达制药有限公司、参天制药（中国）有限公司、格雷斯海姆塑料包装（常州）有限公司、深圳博纳精密给药系统股份有限公司、江西珍视明药业有限公司、江西科伦药业有限公司

**滴眼剂用塑料瓶及组件通则起草说明**

**一、制修订的总体思路**

遵循国家药典委对药包材标准体系的架构思路，在通则5300药品包装用塑料容器及组件的基础之上制定滴眼剂用塑料瓶及组件通则，主要用于滴眼剂用塑料瓶及组件的质量控制。

**二、需重点说明的内容**

1. 本通则适用于瓶身以低密度聚乙烯或聚丙烯为主要原料，采用塑料成型工艺生产的用于盛装滴眼剂的塑料瓶及组件。对于PET、HDPE等其他材质的滴眼剂瓶尚且缺乏检验及研究数据积累，因此标准适用范围暂仅包含瓶身为LDPE和PP材质的滴眼剂用塑料瓶。

2. 滴眼剂用塑料瓶及组件的生产要求、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、透光率、炽灼残渣、微生物可根据生产方和使用方对产品质量的要求以及风险评估结果进行控制，符合企业标准或质量协议的要求。带附加功能的瓶盖，需对瓶盖的附加功能进行考察，并应符合企业标准或质量协议的要求。

3. 本通则未对检验规则进行统一规定，供需双方应根据生产和使用的风险管理要求，结合药包材检验规则指导原则（指导原则9652）制定产品检验规则。

4. 正己烷不挥发物仅适用于瓶身，原YBB标准中要求加热回流后，须“放冷，过滤”，但正常室温放冷后溶液浑浊，难以过滤。经试验验证与讨论，修改为“冰浴冷却后过滤”。

5. 不同材质、不同生产工艺的滴眼剂用塑料瓶的瓶身与瓶盖在旋紧时所需的扭矩不同，因此在配合性部分未给出瓶盖旋紧时的具体要求，生产方和使用方可根据产品情况在企业标准或质量协议中进行规定。

6. 由于滴眼剂的滴出量不仅受滴眼剂用塑料瓶的影响，同时还受滴眼剂本身特性，如密度、粘度等多种因素的影响。因此，本标准仅给出了滴出量测定的试验方法，未规定其指标要求。生产方和使用方可根据质量控制需求，在企业标准或质量协议中规定滴出量应符合的要求。

7. 依据GB/T 16886.7-2015中关于眼用器械人工晶状体的环氧乙烷残留量要求，即每个人工晶状体EO残留量每天不应超过0.5*μ*g，结合滴眼剂的每日临床最大接触量0.8ml（按每天滴8次，每次2滴，每滴体积为0.05ml计），推导出环氧乙烷残留量限值为0.6*μ*g/ml。

**三、尚存在的问题**

《中国药典》眼用制剂通则（通则0105）中规定，包装容器应无菌、不易破裂，其透明度应不影响可见异物检查。《日本药典》中G7-2-162部分亦有相关要求，即当需要通过目视检查药品的外来不溶物和/或浑浊度时，容器应具有所需的透明度。而《美国药典》和《欧洲药典》对滴眼剂用塑料瓶的透明度未有类似要求，且《美国药典》中明确眼用制剂可采用不透明容器包装。据悉，眼用制剂通则（通则0105）及相关通则也正在修订中。本通则将根据眼用制剂等通则的修订情况，对透明度进行相应的规定。