

国家药品监督管理局
国家药品包装容器(材料)标准
(试行)

YBB00052002

药用溴化丁基橡胶塞

Yaoyong Xiuhuadingji Xiangjiaosai
Bromobutyl Rubber Closures

本标准适用于直接与注射剂接触的溴化丁基橡胶塞。

【外观】 取本品数个, 目视检测, 表面色泽应均匀, 不得有污点、杂质、气泡、裂纹、缺胶、粗糙、胶丝、胶屑、海绵状、毛边; 不得有除边造成的残缺或锯齿现象; 不得有模具造成的明显痕迹。

【鉴别】 (1) 称取本品 5~20g, 置于干燥的试管中, 将长约 4 毫米的钠片一片置于固定并倾斜的试管中, 使其恰好位于试样之上, 用火焰的尖端加热试管, 将钠融化在试样上, 继续加热 2 分钟, 使呈深红色, 冷却后加入乙醇, 将过剩的钠醇化, 加水约 10ml 溶解, 过滤, 滤液备用。

A. 取滤液 1.5ml, 置于试管中, 加硝酸酸化, 煮沸 1~2 分钟, 加入硝酸银 1 滴, 应产生淡黄色沉淀。

B. 取滤液 0.2ml, 置于微量试管中, 加氯仿 1 滴, 加稀硫酸 1 滴, 加新配制的氨水 1 滴 (或 3% H_2O_2 溶液 2~3 滴), 经振荡混匀后, 静置 5 分钟, 氯仿层应显棕色。

(2) **红外光谱** 取本品约 3g 切成 3mm×3mm 小块, 置索氏抽提器中用丙酮或适宜的溶剂回流浸提 8 小时, 取残渣 80℃ 烘干, 取 0.1~0.2g 置于裂解管的底部, 然后用试管夹水平地将裂解管移到酒精灯上加热, 当出现裂解产物冷凝在裂解管冷端时, 再继续加热至裂解基本完全但没炭化为止, 取少许裂解物滴在溴化钾片上, 在 80℃ 烘干, 照分光光度法 (中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 IV C) 测定, 应与对照图谱基本一致。

【穿刺落屑】 输液瓶用胶塞: 取 10 只被测胶塞和 10 只已知穿刺落屑数的

胶塞分别装在与之相配的输液瓶上，每只瓶中注入半瓶水。加上铝盖，用手动封盖机封口，打开铝盖穿刺部位。按先被测胶塞再已知穿刺落屑数胶塞的顺序交替穿刺胶塞。穿刺时，胶塞保持直立，握持金属穿刺器（见图 1）垂直向胶塞标记区域内穿刺，晃动瓶数秒后拔出穿刺器。每次穿刺前用丙酮或甲基一异丁基酮擦拭穿刺器。穿刺器不得有损坏，并保持锋利（如穿刺器损坏，须换用新的）。直至所有胶塞被穿刺一次。取下被测胶塞，将瓶中水全部通过快速滤纸过滤，确保瓶中不残留落屑。在一般条件下，眼与滤纸距离为 25cm，用肉眼观察快速滤纸上的穿刺落屑数。对已知穿刺落屑数的胶塞同法操作。被测胶塞落屑总数不得过 20 粒（注：如果已知穿刺落屑数胶塞的结果与先前测得的结果具有一致性，则应判被测胶塞测得的结果有效。反之，则无效）。

单位 mm

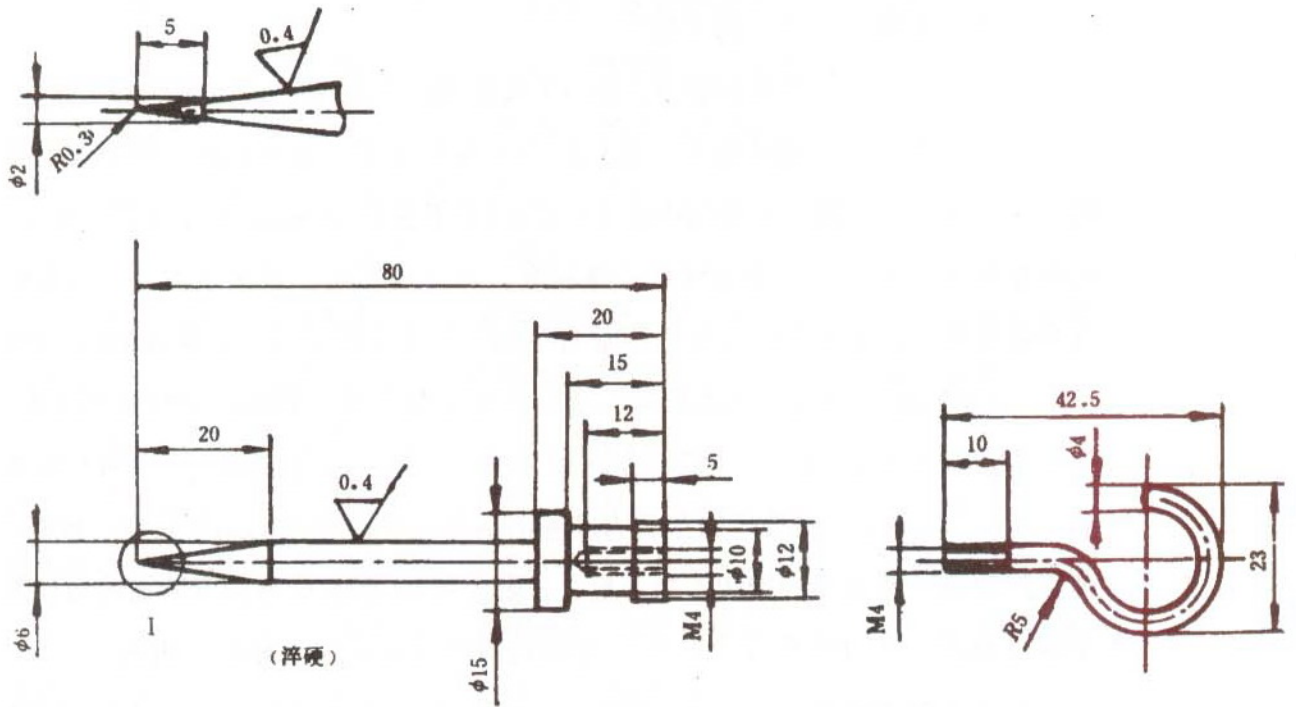


图 1 输液瓶用胶塞穿刺器

抗生素瓶用胶塞：

胶塞预处理：取适量胶塞加二倍胶塞总表面积（ A_{cm^2} ）的水（ $2A_{ml}$ ），煮沸 5min，用水冲洗 5 次，将胶塞放入三角烧瓶中，加 $2A_{ml}$ 水，用铝箔或一只硅硼酸盐烧杯将烧杯瓶口盖住，放入高压蒸汽消毒器中加热，在 30 分钟内升温至 $121^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ ，保持 30 分钟，于 20~30 分钟内冷却至室温，取出，在 $60^{\circ}C$ 条

件下烘 60min，贮存于密封的玻璃容器中备用。

选择 50 只与被测胶塞相配的注射剂瓶，每只瓶中注入半瓶水。将被测胶塞装在 25 只瓶上，将 25 只已知穿刺落屑数的胶塞装在另 25 只瓶上，胶塞均预处理过。加上铝盖，用手动封盖机封口，打开铝盖穿刺部位。按先被测胶塞再已知穿刺落屑数胶塞的顺序交替穿刺胶塞。穿刺时，胶塞保持直立，将注射器充水并除去注射针头（外径 0.8mm）上的水，垂直向胶塞标记区域内穿刺，再重复三次，最后一次拔出针头前，将 1ml 水注入瓶内。每次穿刺前用丙酮或甲基一异丁基酮擦拭注射针。每针刺 20 次后，更换一只注射针。直至所有胶塞被穿刺四次。取下被测胶塞，将瓶中水全部通过快速滤纸过滤，确保瓶中不残留落屑。在一般条件下，眼与滤纸距离为 25cm，用肉眼观察快速滤纸上的落屑数。对已知穿刺落屑数的胶塞同法操作。被测胶塞落屑总数：不得过 5 粒。（注：如果已知穿刺落屑数胶塞的结果与先前测得的结果具有一致性，则应判被测胶塞测得的结果有效。反之，则无效）。

【穿刺力】 输液瓶用胶塞：取 10 只被测胶塞和 10 只已知穿刺力的胶塞分别装在与之相配的输液瓶上，每只瓶中注入半瓶水。盖上铝盖，用手动封盖机封口，放入高压蒸汽消毒器中在 $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下保持 20min，降至室温，取出。用丙酮擦拭穿刺器，不能破坏针尖锋利度，将穿刺器装在穿刺装置上，将瓶放入穿刺装置中，使胶塞中心能受到垂直穿刺，用符合图 1 规定的穿刺器以 $(200 \pm 50) \text{ mm/min}$ 的速度，按先被测胶塞再已知穿刺力胶塞的顺序交替穿刺胶塞。记录刺透胶塞所施加的力。穿刺器刺 10 次后，更换一只穿刺器。直至所有胶塞被穿刺一次。（注：如果已知穿刺力胶塞的结果与先前测得的结果具有一致性，则应判被测胶塞测得的结果有效。反之，则无效）。穿刺被测胶塞所需的力最大不得过 80N，平均值不得过 75N，穿刺过程中不应有胶塞被推入瓶内。

抗生素瓶用胶塞：将 10 只被测胶塞（胶塞均照穿刺落屑项下预处理方法预处理过）装在与之相配的注射剂瓶上。加上铝盖，用手动封盖机封口，打开铝盖穿刺部位，将瓶放入穿刺装置中，使胶塞中心能受到垂直穿刺，用注射针（外径 0.8mm）以 $(200 \pm 50) \text{ mm/min}$ 的速度进行穿刺。记录刺透胶塞所施加的力，重复穿刺步骤，直至所有胶塞被穿刺一次。穿刺被测胶塞所需的力不得过 10N。

【密封性与穿刺器保持性】 输液瓶用胶塞：取 10 只胶塞在不浸水条件下

放入高压蒸汽消毒器中于 $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下保持 20min, 降至室温, 取出。取 10 只输液瓶加水至标示容量, 用被测胶塞盖上, 加上铝盖, 用手动封盖机封口, 打开铝盖穿刺部位。手握一只符合图 1 规定的穿刺器垂直于瓶上方, 对准胶塞穿刺部位对穿刺器垂直用力, 直至刺到底或手刺不动为止。将刺穿胶塞的瓶子, 瓶底向上, 固定。在穿刺器挂钩上施加 0.5Kg 重物, 保持 4h, 观察。用穿刺器穿刺胶塞时, 穿刺器应能刺到底: 穿刺器在 0.5kg 重物作用下, 能保持 4 小时不被拔出, 且胶塞穿刺部位应无水泄漏。

【自密封性】 抗生素瓶用胶塞: 试验前 2h 内对被测胶塞进行预处理: 将 10 只被测胶塞放入水中煮沸 5min 后取出, 在 70°C 恒温干燥箱中干燥 1h。在 10 只瓶中, 每只加半瓶水, 将胶塞和铝盖用手动封盖机封口后, 放入高压蒸汽消毒器中, $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 保持 30 分钟, 取出后冷却, 放置 24h。打开铝盖穿刺部位, 将瓶放入穿刺装置中, 用注射针 (外径 0.8mm) 以 (200 ± 50) mm/min 的速度在胶塞标记区域内不同位置穿刺 3 次。重复穿刺步骤, 直至所有胶塞被穿刺 3 次。每穿刺 10 次后换一只新注射针。将穿刺过的胶塞放进装有 10g/L 亚甲基蓝溶液的烧杯中, 使其完全浸没。将烧杯放入真空箱中, 抽真空至真空度为 75kPa, 维持 30min, 真空箱恢复至常压, 再维持 30min。取出, 用水冲洗瓶外, 以目力观察。亚甲基蓝溶液不得渗入瓶内。

【胶塞与容器密合性】 抗生素瓶用胶塞: 试验前 2h 内对被测胶塞进行预处理: 将 10 只被测胶塞放入水中煮沸 5min 后取出, 在 70°C 恒温干燥箱中干燥 1h。在 10 只瓶中, 每只加半瓶水, 将胶塞和铝盖用手动封盖机封口后, 放入高压蒸汽消毒器中, $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 保持 30 分钟, 取出后冷却, 放置 24h。然后将胶塞放进装有 10g/L 亚甲基蓝溶液的烧杯中, 使其完全浸没。将烧杯放入真空箱中, 抽真空至真空度为 75kPa, 维持 30min, 真空箱恢复至常压, 再维持 30min。取出, 用水冲洗瓶外, 以目力观察。亚甲基蓝溶液不得渗入瓶内。

【炽灼残渣】 取本品 2.0g, 依法检查 (中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 VIII N), 遗留残渣不得过 45.0%。

【挥发性硫化物】 取被测胶塞表面积 20 cm^2 (必要时可切割) 放入加有 2.0% 枸橼酸液 50 ml 的 100 ml 锥形瓶中, 将一张醋酸铅试纸 (将白色滤 (80g/m²) 裁成 15mm × 40mm 的纸条, 浸入 0.25mol/L 乙酸铅溶液中, 1h 后取出滤纸, 置于空气中晾干, 装入密封容器备用。也可采用市售乙酸铅试纸) 放在锥形瓶口上,

用烧杯反扣其上。另取一个100 ml的锥形瓶，加入标准硫化钠溶液（ $1.0 \times 10^{-5} \text{g/mL}$ ）5ml，枸橼酸液（8.0%）12.5ml和水32.5ml。将一张醋酸铅试纸放在锥形瓶口上，用烧杯反扣其上。将上述两个锥形瓶放入高压灭菌器内， $121^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ ，保持30min。供试液的醋酸铅试纸不得显色。如显色，与标准醋酸铅试纸的颜色比较不得更深（ $50 \mu\text{g}/20 \text{cm}^2$ ）。

【不溶性微粒】 取被测胶塞表面积 100cm^2 ，置于锥形瓶中加入 50 ml 注射用水至振荡器中（振荡频率 300~350 次/分钟）振荡 20 秒。取上述溶液，照不溶性微粒检查法测定（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 IX C），应符合表 1 规定。

表 1 不溶性微粒指标

粒子直径	粒子数 (个/ml)
$\geq 10\mu\text{m}$	20
$\geq 25\mu\text{m}$	2

【化学性能】 试验液制备 取被测胶塞 200cm^2 ，放在烧杯中，加入 400mL 水浸没，煮沸 5min，然后每次用 400mL 水冲洗，共冲洗 5 次。再置于锥形瓶中，加水 400ml，在高压灭菌器中，在 30 分钟内升温至 $121^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ ，保持 30 分钟，于 20~30 分钟内冷却至室温，即得试验液，备用，并同时制备空白液。做以下试验：

澄清度与颜色 取试验液 10 ml，依法检查（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 IX B），溶液应澄清；如显浑浊，输液瓶用胶塞与 2 号浊度标准液比较，不得更浓；抗生素瓶用胶塞，与 3 号浊度标准液比较不得更浓；如显色，依法检查（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 IX A）与黄绿色 5 号标准比色液比较，不得更深。

pH 变化值 取试验液和空白液各 20 ml，分别加入氯化钾液（1→1000）1 ml，依法检查（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 VI H），两者之差不得大于 1.0。

紫外吸收度 取试验液，用孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 的滤膜过滤，以空白液为对照，照分光光度法（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 IV A）测定，在波长 220~360nm 范围内进行扫描。220-360nm 间最大吸收度，输液瓶用胶塞不得过 0.1；抗生素瓶用胶塞不得过 0.2。

不挥发物 精密量取试验液及空白液 100ml, 置于已恒重的蒸发皿中, 水浴蒸干, 在 105℃干燥至恒重, 两者之差不得过 4.0mg。

易氧化物 精密量取试验液 20ml, 精密加入高锰酸钾滴定液 (0.002mol/L) 20ml 与稀硫酸 2ml, 煮沸 3 分钟, 迅速冷却。加 0.1g 碘化钾至试验液中, 用硫代硫酸钠滴定液(0.01mol/L) 滴定至浅棕色, 再加入 5 滴淀粉指示液后滴定至无色。另取水空白液同法操作, 二者消耗滴定液之差: 输液瓶用胶塞不得过 3.0 ml; 抗生素瓶用胶塞不得过 7.0 ml。

重金属 精密量取试验液10ml, 加醋酸盐缓冲液(pH3.5) 2ml, 依法检查(中华人民共和国药典2000版二部附录VIII H第一法), 含重金属不得过百万分之一。

铵离子 精密量取试验液 10 ml, 加碱性碘化汞钾试液 2ml, 放置 15 分钟; 如显色, 与氯化铵溶液(取氯化铵 31.5mg 加无氯水适量使溶解并稀释至 1000ml) 2.0ml, 加空白提取液 8ml 与碱性碘化汞钾试液 2ml 制成的对照液比较, 不得更深 (0.0002%)。

锌离子 取试验液, 用孔径0.45 μ m的滤膜过滤, 精密量取滤液10ml, 加2 mol/L盐酸1ml和亚铁氰化钾试液 (称取4.2g亚铁氰化钾三水化合物, 用水溶解并稀释至100mL, 摇匀, 即得) 3滴混合, 如显色与标准锌溶液(10μg/ml Zn²⁺) (临用前, 称取44.0mg硫酸锌七水化合物, 用新煮沸并冷却的水溶解并稀释至 1000ml, 摇匀) 3.0ml同法操作后比较, 不得更深 (0.0003%)。

电导率 在试验液制备5h内进行下述试验: 取空白液, 置电导率仪上, 用水冲洗测定电极(光亮铂电极或铂黑电极)几次, 再用空白液冲洗电极至少2次, 测定其电导率。其大小在20℃±1℃下应小于3.0μS/cm。然后再用试验液冲洗电极至少2次, 测定试验液的电导率。如果测定不是在20±℃下进行, 则应对温度进行校正。试验液的电导率不得过40.0μS/cm。

【生物试验】 热原 照医用输液、输血、注射器具检验方法第二部分生物试验方法 (GB/T14233.2-1994) 测定, 应符合规定。

溶血 照医用输液、输血、注射器具检验方法第二部分: 生物试验方法 (GB/T14233.2-1994) 测定, 应符合规定。

急性毒性试验 照医用输液、输血、注射器具检验方法第二部分: 生物试验方法(GB/T14233.2-1994) 测定, 应符合规定。

附件：

检验规则：外观按逐批检查计数抽样程序及抽样表（GB/T2828-87）规定进行，不合格分类、检查水平和合格质量水平见表 2

表 2 外观的检验规则

项目	外观		
	A 类	B 类	C 类
不合格分类	针刺圈内或与内容物接触面有污点、杂质 针刺圈内或密封面有气泡、裂纹	表面有污点、杂质、胶丝、胶屑、海绵状、毛边 塞颈部分粗糙明显缺胶	除边造成的残缺和锯齿由模具造成的痕迹色泽明显不均
合格质量水平	0.40	1.5	6.5
检查水平	一般检查水平 I		