

国家食品药品监督管理局
国家药品包装容器（材料）标准
(试行)

YBB00232004

药用合成聚异戊二烯垫片
Yaoyonghecheng Juyiwuerxi Dianpian
Synthetic Polyisoprene Liners for Pharmaceutical use

本标准适用于装配在输液容器用聚丙烯组合盖中的合成聚异戊二烯垫片（以下简称“垫片”）。

【外观】 取本品125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】红外光谱* 取本品适量，照包装材料红外分光光度法（YBB00262004）第三法或第四法测定，应与对照图谱基本一致。

【使用适应性试验】 取本品数个，与配套使用的塑料外盖、内盖装配成组合盖，采用湿热灭菌法121℃，30分钟灭菌（如产品不适合在121℃条件下灭菌30分钟，试验时可采用产品生产时所用的灭菌条件），放冷至室温后，进行以下试验。

穿刺力 取上述样品10个，开启拉环，用符合一次性使用输液器标准（GB8368-1998）的塑料穿刺器以200mm/min±20mm/min的速度对组合盖垫片标记部位进行垂直穿刺，记录穿刺组合盖所施加的力，重复穿刺5个，直至所有样品被穿刺一次，平均值不得过75N，最大力不得过80N。

穿刺漏菌 除另有规定外，取上述样品10个分别装配在配套的容器上，在容器中注入约一半体积的水，开启拉环，分别用符合一次性使用输液器标准（GB8368-1998）的塑料及金属穿刺器（尾部连接一段软管）分别垂直穿刺组合盖垫片的标记部位3次，拔出穿刺器前通过软管向穿刺器内注入5ml的水，重复上述步骤直至所有的组合盖被穿刺。取下组合盖，将容器中的水全部通过快速滤纸过滤，确保容器中无落屑残留。在一般条件下，眼与滤纸距离为25cm，肉眼观察快速滤纸上的落屑数（直径等于或大于50μm），塑料及金属穿刺器的穿刺落屑数均不得

过 20 粒。

密封性与穿刺器保持性 取上述样品 10 个，分别装配在配套使用的塑料输液容器上，在容器中注入标示容量的注射用水后封口，先用符合一次性使用输液器标准（GB8368-1998）的塑料穿刺器，向伞片穿刺标记部位垂直穿刺，穿刺器刺穿胶垫，倒挂容器，穿刺器悬挂 0.3kg 重物，穿刺器应保持 4 小时不被拔出，且胶垫穿刺部位应无泄漏。

【灰分】 取本品 2.0g，置已灼灼至恒重的坩锅中，精密称定，缓缓灼灼至完全灰化，再在 800℃灼灼至完全灰化，移置于干燥器内，放冷至室温，精密称定后，再在 800℃灼灼至恒重，遗留残渣不得过 25%。

【挥发性硫化物】 取本品，照挥发性硫化物测定法（YBB00302004）测定，应符合规定。

【渗出物试验】 试验液的制备：取相当于表面积 200 cm² 的本品若干个，放在烧杯中，加入 400mL 水浸没，煮沸 5min，放冷，用水冲洗，每次用 400mL，共冲洗 5 次，移置锥形瓶中，加水 400ml，置高压灭菌器中，在 30 分钟内升温至 121℃±2℃，保持 30 分钟，于 20~30 分钟内冷却至室温，移出，即得试验液；并同时制备空白液，备用，进行下列试验：

澄明度与颜色 取试验液 10 ml，应澄清无色，如显浑浊，与 2 号浊度标准液（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 IX B）比较，不得更浓，如显色，与黄绿色 5 号标准比色液（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 IX A）比较，不得更深。

pH 变化值 取试验液和空白液各 20ml，分别加入氢氧化钾液（1→1000）1ml，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 0.45μm 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 范围内进行扫描测定，220~360nm 范围内，最大吸收度不得过 0.30。

不挥发物 精密量取试验液及空白液 100ml，分别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。

亚氧化物 精密量取试验液 20ml，精密加入 0.002mol/L 高锰酸钾液 20ml 与稀硫酸 2ml，煮沸 3 分钟，迅速冷却，加 0.1g 碘化钾，在暗处放置 5 分钟，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，另取空白液同法操作，二者消耗滴定液之差不得过 3.0 ml。

重金属 精密量取试验液 10ml，加醋酸铵缓冲液（pH3.5）2ml，照重金属检查法（中华人民共和国药典 2000 年版二部附录 VIII B 第一法）测定，含重金属不得过百万分之

镉离子 精密量取试验液 10 ml, 加碱性碘化汞钾试液 2ml, 放置 15 分钟, 不得显色; 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 1000.0ml) 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。

钾离子 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 亚铁氰化钾三水合物, 用水溶解并稀释至 100mL, 摇匀, 即得) 3 滴混合, 不得显色; 如显色, 与标准钾溶液 (临用前, 称取 44.0mg 硫酸钾七水化合物, 用新煮沸并冷却的水溶解并稀释至 1000.0ml) 3.0ml, 加空白液 8ml 与 2 mol/L 盐酸 1ml 和亚铁氰化钾试液 3 滴对照液比较, 不得更深。

电导率 试验液应在制备 5 小时内进行下述试验; 用电导率仪测定, 用水冲洗测定电极 (光亮铂电极或铂黑电极) 数次, 取空白液冲洗电极至少 2 次, 测定空白液的电导率不得过 3.0 μ S/cm (20 $^{\circ}$ C \pm 1 $^{\circ}$ C), 再用试验液冲洗电极至少 2 次, 测定试验液的电导率, 应不得过 40.0 μ S/cm。如果测定不是在 20 \pm 1 $^{\circ}$ C 下进行, 则应对温度进行校正。

【生物试验】急性全身毒性试验** 照急性全身毒性检查法 (YBB00042003) 测定, 样品表面积与浸提介质的比例为 6cm²/ml, 浸提温度为 37 $^{\circ}$ C \pm 1 $^{\circ}$ C, 浸提时间为 24h \pm 2h, 应无急性全身毒性反应。

溶血试验** 照溶血检查法 (YBB00032003) 测定, 溶血率不得过 5%。

热原* 照热原检查法 (YBB00022003) 测定, 应符合规定。

【贮藏】 内包装用低密度聚乙烯固体药用袋密封, 保持于清洁、通风处。

附件 檢驗規則

- 1、產品檢驗分為全項檢驗和部分項目檢驗。
- 2、有下列情況之一時，應按標準的要求，進行全項檢驗。
 - (1) 產品註冊
 - (2) 產品出現重大質量事故後，重新生產
- 3、有下列情況之一時，應按標準的要求，進行除“**”外項目檢驗。
 - (1) 監督抽驗
 - (2) 產品停產後，重新恢復生產
- 4、產品批准註冊後，藥包材生產、使用企業在藥料產地、添加劑、生產工藝等沒有變更的情形下，可按標準的要求，進行除“*”、“**”外項目檢驗。
- 5、外觀按計數抽樣檢驗程序 第1部分：按接受質量限（AQL）檢索的逐批檢驗抽樣計劃（GB/T2828.1-2003）規定進行，不合格分類、檢查水平和接受質量限見表1。

表1 外觀的檢驗規則

項目	外觀		
接受質量限	0.40	1.5	6.5
檢查水平	一般檢查水平Ⅰ		
不合格分類	A類	B類	C類
	針刺層內或與內容物接觸面有污點、雜質，針刺層內或密封面有氣泡、裂紋	表面有污點、雜質、膠絲、膠膜、海绵狀、毛邊，塞頸部分粗糙	除邊造成的殘缺和磨損由模具造成的痕迹色澤明顯不均
	明顯缺膠		

药用合成聚戊二烯垫片质量标准的起草说明

一、概况

为了有效地加强对药包材质量的控制,便于生产企业的使用,药用合成聚戊二烯垫片质量标准中项目及指标的设立是在参考医用输液器具(吹灌封(BFS))工艺制造的容器用内含弹性垫片的塑料盖(ISO 15759:2003)及氯化丁基胶塞(YBB00042002)及溴化丁基胶塞(YBB00052002)等标准的相关内容的基础上,按中国药典编写格式进行起草的。

二、关于标准项目设立及要求的说明

1. 名称 根据一个品种一个名称的原则,本标准的名称拟定为药用合成聚戊二烯垫片。
2. 外观 根据产品的质量要求,结合试样描述,应能充分体现产品的质量。
3. 鉴别 为了有效的控制产品质量,加强对配方的监控,设置鉴别试验很有必要,选择具有专属性强、重现性好、灵敏度、操作简便、快速等特点的红外光谱方法,红外光谱为分子光谱,既能区分官能团的差异,也能根据指纹区的不同提高鉴别的专属性,是一种常用的鉴别方法。

4. 使用适应性试验

(1) 穿刺力 进行本试验的目的是模拟护士使用输液装置的过程中,防止因阻力太大不易穿刺或有可能导致注射针断裂,导致意外事件的发生,试验方法及指标都采用了吹灌封(BFS)工艺制造的容器用内含弹性垫片的塑料盖(ISO 15759:2003)中穿刺力项下的规定。

(2) 穿刺落屑 进行本试验的目的是控制护士在输液过程中,由于穿刺器穿刺输液瓶可能产生的落屑对患者带来的危害,试验方法在ISO标准的基础上进行了一些调整,先用塑料穿刺器进行穿刺,再利用塑料穿刺器尾端的软管注入水,最后用过滤水的方法对落屑进行计数,该试验方法针对组合盖产品设计,方便可行。

(3) 穿刺器保持性 进行本试验的目的是控制输液的静态过程中,确保垫片能在一定的时间内承受一定的重力,避免穿刺器的滑落,吹灌封(BFS)工艺制造的容器用内含弹性垫片的塑料盖(ISO 15759:2003)中的相关项目要求承受1kg的重力,试验验证用垫片均无法达到该指标,故方法采用了氯化丁基胶塞(YBB00042002)及溴化丁基胶塞(YBB00052002)中密封性与穿刺器保持性项下的规定,承受重力为0.3kg。

5. 组织残渣 主要控制垫片中的含胶量,试验采用不加硫酸的组织方法,指标设置根据验证结果定为不得过25%。

6. 挥发性硫化物 目的是控制橡胶硫化工艺中的噻唑类物质,方法采用非肠道和药用器械用弹性件 第 1 部分: 高压蒸汽(灭菌水溶液中的溶出物 (ISO8871-1: 2003) 项下的规定。指标采用氯化丁基橡胶塞 (YBB0042002)、溴化丁基橡胶塞 (YBB00052002) 中的规定, 限度为 $50\mu\text{g Na}_2\text{S}/20\text{cm}^2$, 相当于 ISO8871-1: 2003 标准中的 $0.154\text{mg Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}/20\text{cm}^2$ 。

7. 溶出物试验 进行本试验的目的是为了控制垫片材料中的某些物质被水溶出, 模拟输液的使用情况, 监控溶出物的量, 以确保药液的安全、有效。项目设置参照非肠道和药用器械用弹性件 第 1 部分: 高压蒸汽(灭菌水溶液中的溶出物 (ISO8871-1: 2003)、氯化丁基橡胶塞 (YBB00042002) 及溴化丁基橡胶塞 (YBB00052002) 中化学性能项下的规定。

(1) 澄清度与颜色 输液产品的质量控制中也有此项目的检测, 为了防止垫片对药液的影响, 故有必要进行该项检验。指标采用氯化丁基橡胶塞 (YBB00042002) 及溴化丁基橡胶塞 (YBB00052002) 中对输液胶塞的规定。

(2) pH 变化值 为防止垫片对药液酸度的影响, 故有必要进行该项检验。指标采用氯化丁基橡胶塞 (YBB00042002) 及溴化丁基橡胶塞 (YBB00052002) 中对输液胶塞的规定。

(3) 紫外吸收度 为控制产品中含有的水溶性浸出物尤其是添加物的量, 故有必要进行该项检验。

(4) 不挥发物 为控制产品中含有的水溶性浸出物总量, 故有必要进行该项检验。指标采用氯化丁基橡胶塞 (YBB00042002) 及溴化丁基橡胶塞 (YBB00052002) 中对输液胶塞的规定。

(5) 易氧化物 为控制水溶性浸出物中的可能会影响药液安全性的杂质, 故有必要进行该项检验。指标采用氯化丁基橡胶塞 (YBB00042002) 及溴化丁基橡胶塞 (YBB00052002) 中对输液胶塞的规定。

(6) 重金属 是用于检查生产过程中, 是否有重金属的污染。二是输液产品的质量控制中也有该项目的检验, 故有必要进行该项检验。指标采用氯化丁基橡胶塞 (YBB00042002) 及溴化丁基橡胶塞 (YBB00052002) 中对输液胶塞的规定。

(7) 铵离子 输液产品的质量控制中也有该项检验。同时为了防止垫片对药液的影响, 故有必要进行该项检验。指标采用氯化丁基橡胶塞 (YBB00042002) 及溴化丁基橡胶塞 (YBB00052002) 中对输液胶塞的规定。

(8) 锌离子 垫片中含有的特殊离子, 为将其控制在安全的剂量范围内, 故有必要进行该项检验。指标采用氯化丁基橡胶塞 (YBB00042002) 及溴化丁基橡胶塞 (YBB00052002) 中对输液胶塞的规定。

(9) 电导率 方法和指标均采用氯化丁基橡胶塞(YBB0042002)、溴化丁基胶塞(YBB00052002)中的电导率指标。

8. 生物试验

热原、溶血和急性全身毒性试验 根据橡胶类产品的特性，在本标准中设置了生物安全性评价试验：急性全身毒性、溶血和热原试验。