

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)

YBB00322004

注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法
Zhushejiyongjiaosai dianpian chuancili cedingfa
Test method for penetration force of closures

本法适用于注射剂(含注射液及注射用无菌粉末)用胶塞、垫片穿刺力的测定。

穿刺力是指在穿刺试验中,穿刺器刺透胶塞或垫片的最大力值,用牛顿(N)表示。

第一法

适用范围:与注射液配套的胶塞或冻干胶塞

仪器装置

材料试验机:该仪器能使穿刺器以 $200\text{mm}/\text{min} \pm 20\text{mm}/\text{min}$ 速度作垂直运动,运动期间穿刺器受到的反作用力能被记录,精度为 $\pm 2\text{N}$;轴向应有合适的位置放置注射剂瓶,以使注射剂瓶上的胶塞标记位置能被垂直穿刺。

注射剂瓶:与被测胶塞配套,装量50ml以上(含50ml),10个。

铝盖或铝塑组合盖:与被测胶塞配套,10个。

手动封盖机:与被测胶塞配套,一把。

金属穿刺器:不锈钢(如1Cr18Ni9Ti)长针,规格尺寸见图1,共2个。

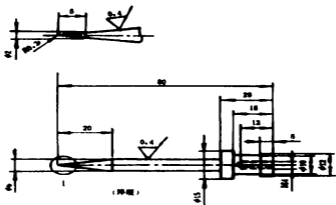


图1 金属穿刺器

测定法 除另有规定外,对胶囊进行如下预处理:取10个被测胶囊分别装在配套注射剂瓶上,每个瓶内加1/2公称容量的水,盖紧铝盖或铝塑组合盖,用手动封盖机封口,放入高压蒸汽消毒器中,在121℃±2℃下保持30min,取出,冷却至室温。

用丙酮或其它适当的有机溶剂擦拭一个穿刺器尽可能不使其钝化,将其置于材料试验机上,将上述10个预处理过的注射剂瓶分别放入穿刺装置中,打开铝盖或铝塑组合盖,露出胶囊标记部位,以200mm/min的速度对胶囊标记位置进行垂直穿刺,记录刺透胶囊所施加的最大力值,重复上述步骤,穿刺接下来的4个注射剂瓶,每次穿刺前,都要用丙酮或其它适当的有机溶剂擦拭穿刺器,待5个注射剂瓶均被穿刺一次后,更换一个穿刺器,重复上述步骤穿刺剩下的5个注射剂瓶。

结果表示 以刺透胶囊所施加的最大力值表示,若10个瓶中任意2瓶之间穿刺力的差值大于50N,则需重新试验,重新试验差值仍大于50N,则更换两根金属穿刺器重新整个试验。在穿刺过程中,若有两个以上(含两个)胶囊在穿刺过程中被推入瓶中,则判该项不合格;若10个被测胶囊中有一个被推入瓶中,则需另取10个胶囊重新试验,不得有胶囊被推入瓶中。

第二法

适用范围：与注射用无热粉末配套的胶塞或冻干胶塞。

仪器装置

材料试验机：该仪器能使穿刺器以 $200\text{mm}/\text{min} \pm 20\text{mm}/\text{min}$ 速度作垂直运动，运动期间穿刺器受到的反作用力能被记录，精度为 $\pm 0.25\text{N}$ ；轴向应有合适的位置放置注射剂瓶，以使注射剂瓶上的胶塞标记位置能被垂直穿刺。

注射剂瓶：与被测胶塞配套，装量 50ml 以下，10 个。

铝盖或铝塑组合盖：与被测胶塞配套，10 个。

手动封盖机：与被测胶塞配套，一把。

注射针：外径 0.8mm 、斜角型号 L 型（长型），斜角 $12^\circ \pm 2^\circ$ ，10 个，使用前用内酯或甲基—分丁基酮擦拭。

测定法 除另有规定外，对胶塞进行如下预处理：估算所需 10 个被测胶塞总面积（ Acm^2 ），将胶塞置于合适的玻璃容器内，加二倍胶塞总面积的水（ 2Aml ），煮沸 $5\text{min} \pm 15\text{s}$ ，用冷的水冲洗 5 次，将洗过的胶塞放入广口锥形瓶中，加二倍胶塞总面积的水（ 2Aml ），用铝盖或一个硅硼酸盐烧杯将锥形瓶瓶口盖住，放入高压蒸汽消毒器中加热，在 30 分钟内升温至 $121^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ ，保持 30 分钟，然后 30 分钟内冷却至室温，取出，在 60°C 热空气中干燥 60min，取出，将胶塞贮存于密封的玻璃容器中备用。

取 10 个配套的注射剂瓶，分别加入公称容量的水，装上预处理过的被测胶塞，加上铝盖或铝塑组合盖，用手动封盖机封口。将一个注射针置于材料试验机上固定，将注射剂瓶放入材料试验机中，打开铝盖或铝塑组合盖，露出胶塞标记部位，以 $200\text{mm}/\text{min}$ 的速度对胶塞标记位置进行垂直穿刺，记录刺透胶塞所施加的最大力值，更换一个注射针重复上述步骤，直至所有胶塞被穿刺一次。

结果表示 以刺透胶塞所施加的最大力值表示。

第三法

适用范围：与注射液配套的垫片。

仪器装置

材料试验机：该仪器能使穿刺器以 $200\text{mm}/\text{min} \pm 20\text{mm}/\text{min}$ 速度作垂直运动，运动期间穿刺器受到的反作用力能被记录，精度为 $\pm 2\text{N}$ ；轴向应有合适的位置放置垫片支撑装置，以使支撑装置上的垫片标记部位能被垂直穿刺。

垫片支撑装置：该装置为带有垫片夹持器的钢瓶，当用夹持器将垫片夹持在该装置顶部时，该装置能支撑，固定住垫片在被穿刺时不被刺入瓶内，瓶内容量 50ml 以上（含 50ml）；也可采用其它合适的垫片支撑装置进行本法。

穿刺器：金属穿刺器（图 1 所示）或符合一次性使用输液器（GB8368）的穿刺器。

测定法 除另有规定外，对垫片进行如下预处理：取 10 个被测垫片，放入高压蒸汽消毒器中，在 $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下保持 30min，取出，冷却至室温。如果用于大容量注射剂用塑料组合盖中的弹性体不能在 $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下保持 30min，则以实际生产中采用的灭菌温度对垫片进行预处理。

取一个预处理过的垫片，置于支撑装置中，将穿刺器置于材料试验机上固定，以 200mm/min 的速度对垫片标记部位进行垂直穿刺，记录刺透垫片所施加的最大力值，另取一个垫片重复上述步骤，直至 10 个垫片均被穿刺一次。穿刺器使用前，检查穿刺器的锋利度，穿刺器应保持其原始锋利度未遭破坏。

结果表示 以刺透垫片所施加的最大力值表示，并在结果中注明所用穿刺器类型。

注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法标准起草说明

一、概况

1、任务来源：根据国家食品药品监督管理局药品注册司颁布的药监注函[2004]26号文“关于做好2004年药包材标准制(修)定工作的通知”的相关要求,制定该标准。

2、目的：为了进一步规范注射剂用胶塞、垫片产品标准中关于穿刺力项目的测定方法,便于实际操作,特制定此方法。

3、适用范围：本标准适用于注射剂用包装容器(材料)产品中的胶塞、垫片等穿刺力的测定。

4、起草原则：本标准项目的设立是在参照ISO标准: ISO8362系列、ISO8536系列、ISO15759以及欧洲药典2000版有关注射剂用胶塞和冻干胶塞章节的基础上按中国药典附录编写格式进行制订的,具体内容按方法名称、仪器装置、测定法、结果表示的顺序进行编写。

本标准在方法设立上,按产品类型分为三种方法编写。

5、国内外相关标准：目前国外有关注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定方面的标准主要有以下几个：

(1) Injection containers for injectables and accessories—Part 2: Closures for injection vials[ISO 8362-2: 1988(E)]

(2) Injection containers for injectables and accessories—Part 5: Freeze drying closures for injection vials [ISO8362-5: 1995(E)];

(3) Infusion equipment for medical use—Part 2: Closures for infusion bottles[ISO 8536-2: 2001(E)] ;

(4) Infusion equipment for medical use—Part 6: Freeze drying closures for infusion bottles [ISO 8536-6: 1995(E)];

(5) Medical infusion equipment—Plastics caps with inserted elastomeric liner for containers manufactured by the Blow-Fill-Seal(BFS)process [ISO15759: 2002(E)];

(6) 欧洲药典2000版注射剂用胶塞和冻干胶塞章节

国内有关注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定方面的标准主要是YBB标准系列：

(1) 药用氯化丁基橡胶塞(YBB00042002)

(2) 药用溴化丁基橡胶塞(YBB00052002)

二、关于标准项目说明

1、第一法：

操作方法及结果表示在参考 ISO 8536-2: 2001(E)和 ISO 8536-6: 1995(E)有关穿刺力测定方法的基础上进行编写。

在 ISO 8536-2: 2001(E)和 ISO 8536-6: 1995(E)标准中，前者在穿刺力的测定中没有使用已知穿刺力的胶塞，而后者使用了，考虑到实际可操作性以及两份标准颁布的前后顺序，并根据大量验证数据，本法在穿刺力的测定上采用了不使用已知穿刺力胶塞的测定方法。

2、第二法：

操作方法在参考 ISO 8362-2: 1988(E), ISO8362-5: 1995(E)和欧洲药典 2000 版有关注射用胶塞和冻上胶塞章节的基础上进行编写。

3、第三法：

操作方法在参考 ISO15759: 2002(E)有关穿刺力测定方法的基础上进行编写。

由于垫片使用与胶塞不同，不能直接盖在输液容器上，故需特别的垫片支撑装置，考虑到实际可操作性，本法只对垫片支撑装置的基本功能加以说明，对该装置的具体形式不加限制，只要满足试验要求即可使用。