

**国家药品监督管理局**  
**国家药品包装容器(材料)标准**  
(试行)

YBB00042002

**药用氯化丁基橡胶塞**

Yaoyong Lǔhuadingji Xiangjiaosai

**Chlorobutyl Rubber Closures**

本标准适用于直接与注射剂接触的氯化丁基橡胶塞。

**【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，应产生白色沉淀。

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，静止 5 分钟，氯仿层应不显色。

(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

别装在与其相配的输液瓶上，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—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

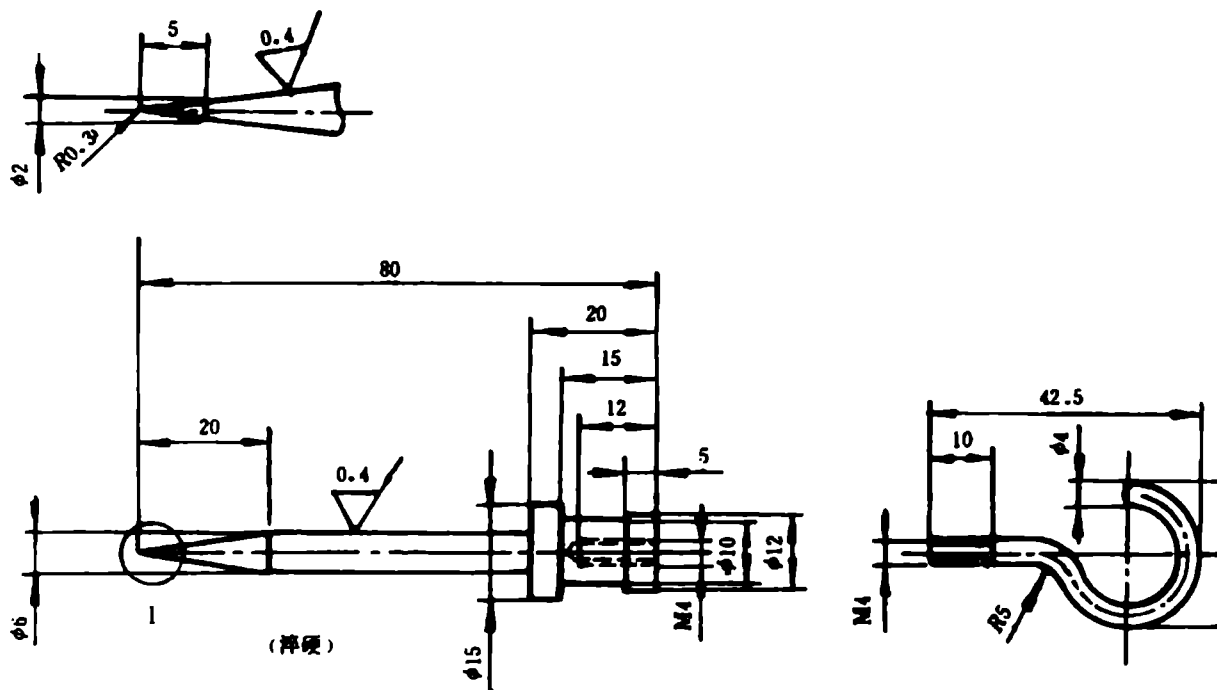


图 1 输液瓶用胶塞穿刺器

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 2Aml 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  $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，保持 30 分钟，于 20~30 分钟内冷却至室温，取出，在  $60^{\circ}\text{C}$  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其相配的输液瓶上，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  $(200 \pm 50)$  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）装在与其相配的注射剂瓶上。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  $(200 \pm 50)$  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  $70^{\circ}\text{C}$  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  $(200 \pm 50)$  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  $70^{\circ}\text{C}$  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  $20\text{ cm}^2$ （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（将白色滤纸

(80g/m<sup>2</sup>) 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100ml的锥形瓶, 加入标准硫化钠溶液(1.0×10<sup>-5</sup>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℃±2℃, 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(50μg/20cm<sup>2</sup>)。

**【不溶性微粒】** 取被测胶塞表面积 100 cm<sup>2</sup>, 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)
≥10μm	20
≥25μm	2

**【化学性能】** 试验液制备 取被测胶塞 200cm<sup>2</sup>, 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℃±2℃, 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 μm 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 Zn<sup>2+</sup>)（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		