

3601 丁基橡胶瓶塞质量标准（标准草案）

1 外观

取样品数个，目视检测，应符合下列规定。

- 1.1 表面不应有污点、杂质。
- 1.2 表面不应有气泡、裂纹。
- 1.3 表面不应缺胶、粗糙。
- 1.4 表面不应有胶丝、胶屑、海绵状、毛边。
- 1.5 不应有除边造成的残缺或锯齿现象。
- 1.6 不应有模具造成的明显痕迹。
- 1.7 表面的色泽应均匀。

1.2 物理性能

供试品准备：取瓶塞若干进行清洁、干燥并高压灭菌，另取与瓶塞相配的且同数量的洁净瓶子，瓶中装入半瓶水，将胶塞分别装在瓶子上，盖上铝盖用封口机封口，打开穿刺部位。

1.1—硬度—邵氏 A 硬度应不超过规定值的±5 度。

1.2.1 针刺落屑 随机待检瓶塞 10 个，用记号笔在瓶塞中央区域画圈标记，取吸有 1ml 清洁的水注射器，用针头垂直向瓶塞标记区域内穿刺，重复三次，每次穿刺后均推注射器内水约 0.2ml，最后一次拔出针头前将剩余的水全部注入瓶内。每只胶塞重复同样的操作。所有胶塞被各穿刺四次后取下被测胶塞，将瓶中水全部通过滤纸过滤，用肉眼观察滤纸上的落屑数，10 个被测瓶塞针刺落屑总数应不超过 5 粒。

1.2.2 穿刺力 取待检瓶塞 10 个，用穿刺器以 200±20mm/分钟的速度垂直穿刺瓶塞中心，记录刺透瓶塞所施加的压力，直至所有胶塞被穿刺一次，穿刺瓶塞所需的力应不超过 10N。

1.2.3 瓶塞与容器密合性 瓶塞与所配套的瓶子应密合。取待检瓶塞 10 个，倒置放进装有 10g/L 亚甲蓝溶液的容器中，使胶塞部分完全浸没。将容器放入真空箱中，抽真空至真空度为 25kPa，维持 30 分钟，真空箱恢复至常压，再维持 30 分钟。取出，用水冲洗瓶外，以目测观察。亚甲蓝溶液不得渗入瓶内。

1.2.4 自密封性 瓶塞经 3 次穿刺，应符合自密封性试验，取供试品 10 个，在所有胶塞标记区域内不同位置穿刺 3 次。将穿刺过胶塞的瓶子倒置放进装有 10g/L 亚甲蓝溶液的容器中，使瓶塞部分完全浸没。将容器放入真空箱中，抽真空至真空度为 25kPa，维持 30 分钟，真空箱恢复至常压，再维持 30 分钟。取出，用水冲洗瓶外，以目测观察。亚甲蓝溶液不应得渗入瓶内。

2.3 化学性能

应符合下表的规定。

项 目	指 标
挥发性硫化物（以 $\text{Na}_2\text{S}/20\text{cm}^2$ 橡胶表面计）， μg	不超过 50
紫外吸光度（220~360nm）	不超过 0.2
还原物质（20ml 浸取液消耗 0.01mol/L 的 $1/5\text{KMnO}_4$ 的量），ml	不超过 7.0
电导率，mS/m	不超过 4.0
混浊度/级	不超过 3.0
pH 变化值	不超过 1.0
重金属（以 Pb^{2+} 计），mg/L	不超过 1.0
铵（以 NH_4^+ 计），mg/L	不超过 2.0
锌（以 Zn^{2+} 计），mg/L	不高于 3.0
不挥发物（每 100ml 浸取液）mg	不高于 4.0

供试液的制备：取样品若干经清洁干燥处理后装入玻璃容器中，加入同体积的水，高压灭菌后冷却至室温，即得供试液。同法制备空白液，进行下列试验。

3.1 挥发性硫化物 取供试液适量，按照硫化物检查法（《中国兽药典》一部附录 0803）

检测，挥发性硫化物（以 $\text{Na}_2\text{S}/20\text{cm}^2$ 橡胶表面计），不得超过 50ug。

3.2 紫外吸光度 取供试液适量，以空白液为对照，按照紫外-可见分光光度法（《中国兽药典》一部附录 0401）检测，在 220-360nm 波长范围内，最大吸光度不得超过 0.2。

3.3 还原物质 用移液管吸取 20.0ml 试验液，加入 250ml 具塞三角瓶中，加 2.0ml 硫酸溶液(1mol/L)和 20.0ml 高锰酸钾标准溶液（0.1mol/L），煮沸 3 分钟，迅速冷却，加 1.0g 碘化钾，立即用 0.01mol/L 硫代硫酸钠标准溶液滴定至淡黄色，再加 0.25ml 淀粉指示液(5g/L)，继续用 0.01mol/L 硫代硫酸钠标准溶液滴定至无色。用同样方法滴定空白液。以 20.0ml 试验液与 20.0ml 空白液所消耗的高锰酸钾标准溶液的体积之差表示结果，不得超过 7.0ml。

3.4 电导率 取供试液适量，按照制药用水电导率测定法（《中国兽药典》一部附录 0681）检测，供试液电导率不得超过 4.0Ms/m。

3.5 混浊度 将供试液与浊度标准液在适宜的背景下进行比较，混浊度不得超过 3.0 级。

3.6 pH 变化值 取供试液适量，按照 pH 测定法（《中国兽药典》一部附录 0631）进行测定，pH 变化值不超过 1.0。

3.7 重金属 取供试液适量，按照重金属检查法（《中国兽药典》一部附录 0821）测定，重金属（以 Pb^{2+} 计）不超过 1.0mg/L。

3.8 铵 取供试液适量，按照铵盐检查法（《中国兽药典》一部附录 0808）测定，铵（以 NH_4^+ 计）不超过 2.0mg/L。

3.9 锌 取供试液适量，用孔径 0.45um 的滤膜过滤，精密量取滤液 10.0ml，加 2mol/L 亚铁氰化钾溶液（需新鲜配制）3 滴混合，不得浑浊；若显浑浊，与标准锌溶液 3.0ml 加空白液 7.0ml 再加 2mol/L 亚铁氰化钾溶液 3 滴制成的对照液比较，不得更深。

3.10 不挥发物 瓷蒸发皿预先在 105℃ 恒温干燥箱中烘至恒重。用移液管吸取 100.0ml 供试液至蒸发皿中，置水浴锅中蒸干，于 105℃ 恒温干燥箱中烘至恒重。恒温箱不得鼓风。同法测定空白液。用供试液与空白液不挥发物之差表示结果，不得超过 4.0mg。

34 生物性能

~~3.14.1 致热原 取样品若干，加入 0.9%氯化钠注射液，振摇数分钟，使样品完全浸没为止，已灭菌的样品置 37℃ 2 小时，未灭菌的样品置 60℃ 2 小时。按照下列方法热原检查法（《中国兽药典》一部附录 1142）检测，应无致热原。~~

~~3.1.1 样品的预处理—取本品，放入一无菌具塞器皿内，按表面积每 3.0cm²加入 0.9%氯化钠注射液 1.0ml，振摇数分钟，使本品完全浸没为止，已灭菌的本品置 37℃ 2 小时，未灭菌的本品置 60℃ 2 小时。~~

~~3.1.2 试验用兔—体重 1.7~2.5kg 的健康兔。测温前至少 3 日应同一饲料喂养。在此期间内，体重应不减轻，精神、食欲、排泄等不得有异常。~~

~~3.1.2.1 应在试验前 1~3 日内预检体温挑选一次，挑选条件与检查供试品相同，但不注射供试品。测温探头插入肛门内深度约 6.0cm，间隔 1 小时测温 1 次，连测 5 次。4 小时内各兔体温均在 38.0~39.8℃，且最高、最低温差不得超过 0.5℃者，方可供试验用。~~

~~3.1.2.2 凡供试品判为符合规定的致热原试验用兔，休息 48 小时后可重复使用。~~

~~3.1.3 试验前准备~~

~~3.1.3.1 试验用的注射器、针头及一切与供试品接触的器皿，洗净后应经 250℃ 至少 30 分钟或 180℃ 至少 2 小时干烤灭活致热原。~~

~~3.1.3.2 测温探头的精确度应为 ±0.1℃。~~

~~3.1.3.3 致热原检查前 1~2 日，供试验用兔尽可能处于同一温度环境中。实验室温度保持在 15~25℃。试验全过程室温变化不得大于 3℃，并应保持安静，避免强阳光照射和噪声干扰。空气中氨含量应低于 20μl/L。~~

~~3.1.4 试验~~

~~3.1.4.1 供试品或稀释供试品的无致热原注射液，在注射前应预热至 38℃。供试品的注射剂量为每 1.0kg 体重不得少于 0.5ml 和不得大于 10ml。~~

~~3.1.4.2 每批供试品初试用 3 只兔，复试用 5 只兔。~~

~~3.1.4.3 试验前兔应禁食 2 小时以上再开始测量正常体温，共测四次，间隔 30~60 分钟，两次温差不得大于 0.2℃，以此两次体温的平均值为该兔的正常体温，同组兔间正常体温之差不得大于 1.0℃。兔固定 30~60 分钟后开始检测体温。~~

3.1.4.4—测兔正常体温后 15 分钟内，按规定剂量自耳静脉缓缓注入预热至 38℃的供试品，每隔 30 分钟测量体温 1 次，连测 6 次。

3.1.4.5—如果第 6 次较第 5 次升温超过 0.2℃并超过正常体温时，应连续测量，直至与前一次相比升温不超过 0.2℃。

3.1.5—结果判定—供试品注射后最高升温与各兔的正常体温之差，为该兔的应答反应。出现负值以 0 计算。

3.1.5.1—初试结果判定

3.1.5.1.1—符合下列情况者，判为合格：3 只兔升温均低于 0.6℃，并且 3 只兔升温总和不超过 1.4℃。

3.1.5.1.2—有下列情况之一者，复试一次：3 只兔中 1 只体温升高 0.6℃或 0.6℃以上；3 只兔升温总和超过 1.4℃。

3.1.5.1.3—有下列情况之一者，判为不合格：3 只兔中 2 只体温升高 0.6℃或 0.6℃以上；3 只兔升温总和为 1.8℃或超过 1.8℃。

3.1.5.2—复试结果判定

3.1.5.2.1—符合下列情况者，判为合格：初、复试 8 只兔中，2 只或 2 只以下升温 0.6℃或 0.6℃以上，并且升温总和不超过 3.5℃。

3.1.5.2.2—有下列情况之一者，判为不合格：初、复试 8 只或 3 只以上升温 0.6℃或 0.6℃以上；初、复试 8 只兔升温总和超过 3.5℃。

3.24.2 急性毒性 将本品放入一无菌具塞器皿内，按表面积每 3.0cm² 加入 0.9%氯化钠注射液 1ml，振摇数分钟，使样品完全浸没为止，置 60℃ 8 小时。取体重 17~23g 小鼠 5 只，将供试液经尾静脉接种，小鼠每 1.0g 体重注射剂量为 50μl，观察 3 日，应全部健活。

3.34.3 溶血作用 取样品 15g，切成 0.5cm×2.0cm 条状或块状。供试品组 3 支试管，每管加入样品 5.0g 及 0.9%氯化钠注射液 10ml；阴性对照组 3 支试管，每管加入 0.9%氯化钠注射液 10.0ml；阳性对照组 3 支试管，每管加入注射用水 10.0ml。全部试管放入恒温水浴中 37℃保温 30 分钟后，每支试管加入 0.2ml 稀释兔血（由健康兔心脏采血 20ml，加 2%草酸钾 1.0ml，制备成新鲜抗凝兔血。取新鲜抗凝兔血 8.0ml，加 0.9%氯化钠注射液 10.0ml 稀释），轻轻混匀，置 37℃水浴继续保温 60 分钟。倒出管内液体，以 2500r/min 离心 5 分钟。吸取上清液，移入比色皿内，按照紫外-可见分光光度法（《中国兽药典》一部附录 0401）在 545nm 波长处测定吸光度。供试组和对照组吸光度均取 3 支试管的平均值。阴性对照管的吸光度应不高于 0.03；阳性对照管的吸光度应为 0.8±0.3。

溶血率（%）按下式计算：

$$\text{溶血率}(\%) = (A-B)/(C-B) \times 100\%$$

式中

A——供试品组吸光度；

B——阴性对照组吸光度；

C——阳性对照组吸光度。

溶血率应小于 5.0%。