医药用橡胶塞的性能要求及标准分析

魏献忠

(石家庄第一橡胶股份有限公司, 河北 石家庄 050031)

摘要: 将我国现行的医药用橡胶塞的国家级标准 GB 9890—88, YY 0169. 1—94, YY 0169. 2—94 和 HG 4-559—79 与国外先进的同类标准 ISO 8536-2, ISO 8362-2 和 DIN 58367 就物理、化学和生物性能逐一进行对比分析, 对各国家标准进行了评价, 并提出了医药用橡胶塞应设的检验项目及技术要求。

关键词: 医药用橡胶塞; 性能检测; 标准

中图分类号: T Q336. 6 文献标识码: A 文章编号: 1000-890X(2000)08-0491-06

医药用橡胶塞是用于封装抗生素、输液药物等各种药品的橡胶制品, 在使用过程中会直接或间接地与药物接触。为了避免橡胶塞对药物的污染, 各国对医药用橡胶塞都有非常严格的性能要求, 不仅要有良好的物理性能和使用功能, 而且要有优良的化学纯净性和生物性能。我国现行医药用橡胶塞的国家级标准有 4 个, 即: HG 4-559—79《抗菌素橡胶瓶塞》, GB 9890—88《医用输液橡胶瓶塞》, YY 0169. 1—94《丁基橡胶输液瓶塞》和 YY 0169. 2—94《丁基橡胶抗生素瓶塞》。

随着我国医疗卫生事业的发展, 对医药用橡胶塞的性能要求越来越严格。本工作通过对我国现行医药用橡胶塞标准与国际先进标准的对比分析, 对我国现行标准进行了初步评价。

1 物理性能及功能特性的对比

医药用橡胶塞的物理性能取决于橡胶塞的使用性能, 即功能特性。医药用橡胶塞的使用性能包括橡胶塞与瓶口的密封性、穿刺后的自密封性、耐穿刺性、不透气性、耐高温消毒和耐老化性能等。因此, 对医药用橡胶塞的物理性能要求应从实际使用性能出发, 设置合理的物理性能和功能特性检验项目。表 1 示出了各

标准的物理性能及功能特性检测项目及技术要求, 根据多年生产和研究医药用橡胶塞的经验得出的各检测项目的设置原因列于表 2。

由表 1 可见, HG 4-559—79 和 GB 9890—88 设置了一些与橡胶塞使用性能没有密切关系的检测项目(如胶料强伸性能等), 而未设置与橡胶塞使用性能密切相关的密封性、穿刺力、穿刺落屑等检测项目, YY 0169. 1 和 YY 0169. 2 已指定胶种为耐热性和耐老化性较好的丁基橡胶, 可以省去耐老化性能和耐高温消毒检测项目, 但应检测胶料的压缩永久变形性能, ISO 8362-2, ISO 8536-2 和 DIN 58367 未指明所用胶种, 对耐蒸煮消毒性或耐老化性能进行检测是合理的, 但也应检测压缩永久变形, 因其影响胶塞的密封性。

关于检测方法和技术要求, YY 0169. 1 和 YY 0169. 2 所规定的检测方法和技术要求除穿刺落屑外都是比较合理的。因为穿刺落屑的多少受弹性体的种类、交联剂的种类、硬度、针头尺寸及表面条件、针尖和侧面的几何形状及锋利度、针刺速度、胶层厚度、机械变形等各种因素的影响, 无法规定其数值。因此, 穿刺落屑只要规定一个简便易行的试验方法, 落屑数由供需双方协商即可。

2 化学性能的对比分析

医药用橡胶塞化学性能的检测是针对橡胶塞中的低分子可抽出物设置的。由于橡胶塞在

表1 各标准物理性能和功能特性检测项目及技术要求

检测项目	HG 4-559	GB 9890	YY 0169.1	YY 0169.2	ISO 8536-2	ISO 8362-2	DIN 58367
	-79	-88	-94	-94			
拉伸强度/MPa	≥17.6	≥9.0	—	—	—	—	—
扯断伸长率/%	≥550	≥450	—	—	—	—	—
扯断永久变形/%	≤30	—	—	—	—	—	—
压缩永久变形 (70℃×72h, 压缩20%)/%	—	≤50	—	—	—	—	—
邵尔A型硬度/度	48±5	50~60	商定值±5	商定值±5	商定值±5	商定值±5	商定值±15%
老化因数 (70℃×72h)	≥0.85	拉伸强度变化率 +15%~-20%, 扯断伸长率±15%	—	—	—	—	不同胶种要 求不同
穿刺落屑 (落屑量)/ [粒·(100次 ⁻¹)]	≥60%*	≤200	≤5	≤5	≤5	—	落屑尽可能 少
耐热性能 (121℃×2h)	不发粘、 变形	—	—	—	—	—	—
耐蒸煮消毒性 (121℃×30 min)	—	2次,无变形、 发粘、花斑	—	—	2次,不损失 物理、化学 及生物性能	2次,不损失 物理、化学 及生物性能	2次,性能 不变
穿刺力/N	—	—	最大≤80 平均≤75	≤10	最大≤80 平均≤75	≤10	≤100
与容器密合性	—	—	—	应密合	—	应密合	—
自密封性	—	—	—	3次穿刺亚甲 基兰溶液无 渗入	—	3次穿刺亚甲 基兰溶液无 渗入	—
密封性和穿刺器 保持性	—	—	穿刺器在0.5kg 重物作用下, 保持4h不被 拔出,穿刺部 位无泄漏	—	穿刺器在0.5kg 重物作用下, 保持4h不被 拔出,穿刺部 位无泄漏	—	穿刺器在0.5 kg重物作用 下保持5h 不被拔出, 穿刺部位 无泄漏

注: *不落屑率。

表2 医药用橡胶塞物理和功能特性应测项目及检测原因

检测项目	检测原因
硬度	影响分装工艺性能和密合性
压缩永久变形	对胶塞与容器密合性有影响
老化性能	影响胶塞使用寿命和药物储存期
耐热性能	影响胶塞消毒处理和使用寿命
耐蒸煮消毒性	影响胶塞消毒处理性能
穿刺落屑	对药物及人体有害
穿刺力、拔针阻力	影响胶塞使用性能
与容器密合性	影响药物封装严密程度
自密封性	保证药物使用过程中无泄漏
穿刺器保持性	保证药物正常使用

制造过程中需多种配合剂,而各种配合剂及其在硫化过程中的产物又具有不同程度的毒性及对药物的污染性,因此世界各国对医药用橡胶

塞的化学性能要求非常严格。表3列出了各标准中医药用橡胶塞的化学性能检测项目及技术要求。表中未区分抗生素瓶塞和输液瓶塞,但在结论中对检测项目和技术要求根据对比分析有不同的考虑。

由表3可以看出,除HG 4-559-79检测项目很少外,其它标准规定的检测项目大致相同,但技术要求有很大差别。以下按检测项目分别对各标准的技术要求及试验方法进行分析。

2.1 胶塞预处理方法及试验液制备

由于各标准中所规定的胶塞预处理及试验液制备方法不同,需有统一的计量单位才能对比,因此,这里将计量单位均折算成胶塞表面积与用水量之比。

GB 9890-88中胶塞表面积约为每只42

表 3 医药用橡胶塞各标准化学性能检测项目及技术要求

检验项目	HG 4-559-79	GB 9890-88	YY 0169. 1	YY 0169. 2
胶塞预处理	2% 碳酸钠溶液煮沸 30 min, 洗净, 烘干	25 只胶塞用 2% 氢氧化钠和 1% 盐酸 800 mL 各煮沸 60 min, 洗净, 800 mL 水在 121 °C 下抽提 30 min	150 cm ² 胶塞用 300 mL 水煮沸 5 min, 每次用 300 mL 水冲洗 5 次	150 cm ² 胶塞用 300 mL 水煮沸 5 min, 每次用 300 mL 水冲洗 5 次
试验液制备	pH 试验液为 10 g 胶塞用 100 mL 水煮沸 20 min, 其它为 10 g 胶塞用 2% 乙酸 100 mL 浸泡 24 h	10 只胶塞用 10 倍质量的水, 在 121 °C 下抽提 30 min	150 cm ² 胶塞用 300 mL 水在 121 °C 下抽提 30 min	150 cm ² 胶塞用 300 mL 水在 121 °C 下抽提 30 min
还原物质(每 100 mL 提取液消耗 0.01 M 1/5 KMnO ₄ 的体积)/mL	—	≤63	≤15	≤35
pH 值或酸碱度(100 mL 提取液消耗 5 mM 盐酸或氢氧化钠的体积)/mL	pH 值为 6.5~7.5	pH 值变化≤1.0	pH 值变化≤1.0	pH 值变化≤1.0
重金属(以 Pb ²⁺ 质量浓度计)/(mg·L ⁻¹)	—	≤1×10 ⁻⁶ *	≤1.0	≤1.0
铵离子(以 NH ₄ ⁺ 质量浓度计)/(mg·L ⁻¹)	—	—	≤2.0	≤2.0
锌离子(以 Zn ²⁺ 质量浓度计)/(mg·L ⁻¹)	≤20	≤5×10 ⁻⁶ *	≤3.0	≤3.0
挥发性硫化物(以硫化钠的面积浓度计)/(μg·cm ⁻²)	≤0.0015*	≤0.0010*	≤2.5	≤2.5
蒸发残渣(质量浓度)/(mg·L ⁻¹)	—	≤53	≤40	≤40
紫外吸光度	—	—	≤0.1	≤0.2
抽提液性状	—	无色澄清或几乎澄清	浊度≤二级	浊度≤三级
传导性(电导率)/(ms·m ⁻¹)	—	—	≤4.0	≤4.0
氯离子(以 Cl ⁻ 质量浓度计)/(mg·L ⁻¹)	—	—	—	—
检验项目	ISO 8536-2	ISO 8362-2	DIN 58367	日本药典
胶塞预处理	150 cm ² 胶塞用 300 mL 水煮沸 5 min 每次用 300 mL 水冲洗 5 次	150 cm ² 胶塞用 300 mL 水煮沸 5 min 每次用 300 mL 水冲洗 5 次	60 °C 水冲洗 2 次	常温水洗, 干燥
试验液制备	150 cm ² 胶塞用 300 mL 水在 121 °C 下抽提 30 min	150 cm ² 胶塞用 300 mL 水在 121 °C 下抽提 30 min	100 cm ² 胶塞用 200 mL 水在 121 °C 下抽提 30 min	检体 10 倍质量的水, 在 121 °C 下抽提 1 h
还原物质(每 100 mL 提取液消耗 0.01 M 1/5 KMnO ₄ 的体积)/mL	≤15	≤35	≤15	≤2.0
pH 值或酸碱度(100 mL 提取液消耗 5 mM 盐酸或氢氧化钠的体积)/mL	≤5.0	≤5.0	≤5.0	pH 值变化≤1.0
重金属(以 Pb ²⁺ 质量浓度计)/(mg·L ⁻¹)	≤1.0	≤1.0	≤1.0	<5×10 ⁻⁶ * (原子吸收法)
铵离子(以 NH ₄ ⁺ 质量浓度计)/(mg·L ⁻¹)	≤2.0	≤2.0	≤2.0	—

续表 3

检验项目	ISO 8536-2	ISO 8362-2	DIN 58367	日本药典
锌离子(以 Zn^{2+} 质量浓度计)/($mg \cdot L^{-1}$)	≤ 3.0	≤ 3.0	≤ 3.0	< 1.0
挥发性硫化物(以硫化钠的面积浓度计)/($\mu g \cdot cm^{-2}$)	≤ 2.5	≤ 2.5	≤ 2.5	$\leq 33 \mu g^{**}$
蒸发残渣(质量浓度)/($mg \cdot L^{-1}$)	≤ 40	≤ 40	≤ 40	< 20
紫外吸光度	—	—	—	≤ 0.2
抽提液性状	浊度 $\leq$ 二级	浊度 $\leq$ 三级	无色澄清	无色澄清, 430~650 nm 透光率 $\geq 99\%$
传导性(电导率)/($ms \cdot m^{-1}$)	≤ 4.0	≤ 4.0	—	—
氯离子(以 Cl^{-} 质量浓度计)/($mg \cdot L^{-1}$)	—	—	≤ 4	—

注: * 质量分数; ** 每只胶塞中的硫化钠质量。

cm^2 , 体积约为每只 $4.58 cm^3$, 质量约为每只 $6.5 g$, 这样, 其胶塞预处理条件为: $1050 cm^2$ 面积的胶塞加 $[800 - 114.5(\text{胶塞体积})] mL$ 水, 用 1% 盐酸和 2% 氢氧化钠各煮沸 $1 h$ 并在 $(121 \pm 2) ^\circ C$ 下抽提 $30 min$ 。试验液的制备条件为: $420 cm^2$ 面积胶塞加 $650 mL$ 水, $121 ^\circ C$ 下抽提 $30 min$, 即胶塞表面积与用水量之比为 $1:1.5$ 。

YY 0169.1, YY 0169.2, ISO 8362-2 和 ISO 8536-2 中规定的胶塞预处理及试验液制备方法相同, 均为 $150 cm^2$ 胶塞加 $300 mL$ 水, $121 ^\circ C$ 下抽提 $30 min$ 。

DIN 58367 中规定的胶塞预处理方法是用 $60 ^\circ C$ 水冲洗 2 次, 试验液制备的胶塞表面积与用水量之比为 $1:2$ 。

日本药典规定, 胶塞只经水洗, 无预处理, 试验液制备为用检体 10 倍质量的水。根据生产经验, 一个 $25 cm^2$ 面积的胶塞, 其质量约为 $5 g$, 这样, 按胶塞表面积计算, 其表面积与用水量之比大致也为 $1:2$ 。

综合其它条件, GB 9890—88 尽管试验液制备用水量较小, 但因其预处理太充分, 其试验结果已不能完全代表封装药液胶塞的质量水平。从胶塞的预处理和试验液的制备方法看, 日本药典最为严格, 其次是 DIN 58367, YY 0169.1, YY 0169.2 和 ISO 8362-2, 再次是 ISO 8536-2, GB 9890—88 最不严格。

2.2 还原物质

由于各标准中所用高锰酸钾溶液浓度是一

致的, 因此, 考虑到提取液的制备, 日本药典规定的 $100 mL$ 提取液消耗高锰酸钾溶液 $2.0 mL$ 以下最为严格, 其余依次是 DIN 58367, YY 0169.1, ISO 8536-2, YY 0169.2 和 ISO 8362-2。

按 GB 9890—88 中给定公式换算出其技术要求为 $20 mL$ 提取液消耗高锰酸钾溶液 $12.6 mL$, 按标准中的试验方法规定, 不可能测出此值。因此, GB 9890—88 中的规定不合理。

2.3 酸碱度

胶塞水提取液的酸碱度变化有两种不同的规定, 一种是酸碱滴定, 一种是 pH 差值。pH 差值测定方法简便易行, 试验结果精确, 酸碱滴定法则易造成较大误差, 故 pH 差值测定法能更有效地控制胶塞酸碱度对药物的影响。

2.4 重金属含量

GB 9890—88, YY 0169.1, YY 0169.2, ISO 8362-2, ISO 8536-2 和 DIN 58367 中有关重金属含量的技术要求是一致的, 均采用了简便易行的比色法, 切合实际, 试验方法合理。

日本药典采用了较繁琐的原子吸收分光光度法。

HG 4-559—79 规定测定乙酸浸出液中的重金属, 该方法不符合胶塞的实际使用情况。

2.5 铵离子含量

胶塞中的铵离子主要来源于硫化促进剂。HG 4-559—79 和 GB 9890—88 应增设此检测项目, 检验方法和技术要求可按 YY 0169.1。

2.6 锌离子含量

由于人体摄入过量的锌有害, 锌离子的检

测必不可少。HG 4-559-79 及日本药典的技术要求及试验方法, 因与重金属含量测定同样的原因, 不宜采用。GB 9890-88 的技术要求明显低于其它标准。其它标准中的技术要求适中, 试验方法可行。

2.7 挥发性硫化物

挥发性硫化物是必不可少的检测项目。可采用 YY 0169.1, YY 0169.2, ISO 8362-2 和 ISO 8536-2 中的技术要求和试验方法, HG 4-559-79 的试验方法繁琐, 技术要求不实际, 不宜采用。

2.8 蒸发残渣或不挥发物含量

蒸发残渣或不挥发物含量是检测胶塞中可被水抽出的不挥发固态物质总量的重要指标。日本药典的规定最严格, GB 9890-88 要求太松, HG 4-559-79 未设此检测项目。其它各标准的技术要求适中, 可以采用。

2.9 紫外吸光度

紫外吸光度是检测胶塞中可被水抽出的各种促进剂、防老剂等有机配合剂及其硫化产物含量的重要指标。日本药典的技术要求比其它标准严格得多。YY 0169.1 和 YY 0169.2 作为丁基胶塞标准, 其技术要求与 ISO 8362-2 和 ISO 8536-2 相同, 技术要求偏低, 而 HG 4-559-79 及 GB 9890-88 则应增设这一检测项目, 技术要求和试验方法可采用 YY 0169.1 或 YY 0169.2 之规定。

2.10 提取液性状

由于透光率检测并不复杂, 且检测结果准确, 因此用透光率表示提取液性状优于用比色法检验浊度。

2.11 传导性

上述各检测项目中既包括了检测不挥发性物质, 主要为无机盐类的蒸发残渣, 又包括了主要对有机化合物的紫外吸光度及高锰酸钾还原物的检测, 因此, 传导性检测的必要性不大。

3 生物性能的要求

医药用胶塞是用于封装药物的, 尤其是输液瓶塞, 其封装的药液将直接进入人体血液。因此, 生物性能检测是非常必要的, 其检测项目

应包括热原试验、急性毒性试验和溶血试验。其它检测项目可视具体情况增设。

4 规格尺寸及外观质量要求

医药用胶塞规格尺寸的技术要求因各国所用瓶口尺寸的不同而各不相同, 但尺寸的精度要求基本一致; 在外观质量要求方面, 则力求洁净和无缺陷, 具体技术要求如下:

- (1) 表面不应有污点、杂质;
- (2) 表面不应有气泡、裂纹;
- (3) 表面不应粗糙、有缺胶;
- (4) 表面不应有胶丝、胶屑、海绵状及毛边;
- (5) 不应有模具造成的明显痕迹;
- (6) 表面色泽均匀。

5 结论

通过对各国医药用橡胶塞标准的对比分析, 可以看出:

(1) 现用部标 HG 4-559-79《抗菌素橡胶瓶塞》和 GB 9890-88《医用输液橡胶瓶塞》, 不论是检测项目的设置, 还是试验方法的制定, 都与胶塞的实际使用情况有较大差距, 已不能满足日益提高的对医药用胶塞的质量要求。

(2) 医药行业标准 YY 0169.1-94《丁基橡胶输液瓶塞》和 YY 0169.2-94《丁基橡胶抗生素瓶塞》分别等效采用了国际标准 ISO 8536-2: 1992《医用输液器具——第二部分: 输液瓶塞》、ISO 8362-2: 1988《医用注射器具——第二部分: 注射瓶塞》和 ISO 8871: 1990《非肠道水制剂用弹性体》, 检测项目设置基本合理, 而且酸碱度变化由酸碱滴定改为 pH 差值检测, 有了进一步提高。建议: 抽提液性状检验应将浊度比色法改为检测透光率, 进一步提高技术要求和检验科学性; 针刺落屑应使用更为方便简捷的试验方法。

(3) 医药用橡胶瓶塞应有一个基本的标准要求, 如 ISO 8536-2, ISO 8362-2 和 DIN 58367 等均不是某一特定胶种瓶塞的标准, 而是针对胶塞用途区分的。这样, 将 YY 0169.1 和 YY 0169.2 限制为丁基橡胶瓶塞标准显得不太合理, 而应定为所有抗生素胶塞和输液瓶塞的标

准,以提高我国医药用橡胶塞的检测水平。

(4)通过对各标准的比较和讨论,对于医药用橡胶塞,考虑到其用途的不同,按抗生素瓶塞和输液瓶塞分别设置出一个统一的检测项目及

技术要求(列于表4),并可在此基础上制定不同胶种及用途的医药用橡胶塞标准。

(5)标准中还应有胶塞与药物的适应性方面的有关规定和胶塞洁净度方面的技术要求。

表4 医药用胶塞应设检验项目及技术要求

检验项目	技术要求
物理性能及功能特性	
规格尺寸/mm	塞颈直径 ± 0.2 ,冠部直径 ± 0.3 ,冠部厚度 ± 0.3 ,总高度 ± 0.4
外观质量	表面色泽均匀,不应粗糙、缺胶,不应有污点、杂质、气泡、裂纹、胶丝、胶屑、海绵状、毛边以及模具造成的明显痕迹
压缩永久变形(70℃ $\times$ 72h,压缩20%)	$\leq 50\%$
邵尔A型硬度/度	商定值(40~60) ± 5
70℃ $\times$ 72h老化后性能	
拉伸强度变化率/%	+15~-20
扯断伸长率变化率/%	± 15
耐热性能*(70℃ $\times$ 72h老化因数)	≥ 0.85
耐蒸煮消毒性(121℃ $\times$ 30min)	蒸煮消毒2次无变形,不发粘,无花斑
穿刺落屑	抗生素塞不落屑 $\geq 80\%$,输液胶塞 ≤ 20 粒 $(10$ 次) $^{-1}$
穿刺力/N	输液胶塞 ≤ 75 ,抗生素胶塞 ≤ 10
拔针阻力/N	输液胶塞 ≥ 5
与容器密合性	应密合
自密封性	3次穿刺亚甲基兰溶液无渗入
密封性和穿刺器保持性	穿刺器在0.5kg重物作用下,保持4h不被拔出,穿刺部位无泄漏
化学性能	
胶塞预处理	150cm ² 胶塞用300mL水煮沸5min,每次用300mL水冲洗5次
试验液制备	150cm ² 胶塞,用300mL水在121℃下抽提30min
还原物质(每100mL提取液消耗0.01M 1/5 KMnO ₄ 的体积)/mL	输液胶塞 ≤ 15.0 ,抗生素胶塞 ≤ 35.0
pH差值	≤ 1.0
重金属(以Pb ²⁺ 质量浓度计)/(mg·L ⁻¹)	≤ 1.0
锌离子(以Zn ²⁺ 质量浓度计)/(mg·L ⁻¹)	≤ 3.0
挥发性硫化物(硫化钠的面积浓度)/(μg·cm ⁻²)	≤ 2.5
蒸发残渣(质量浓度)/(mg·L ⁻¹)	≤ 40
紫外吸光度	≤ 0.1
提取液性状	无色澄清,430~650nm透光率 $\geq 97\%$
生物性能	
热原试验	无热原
溶血试验	无溶血
急性毒性试验	无急性毒性

注: * 不饱和橡胶检验项目。

收稿日期: 2000-03-04

《炭黑生产与应用手册》即将出版

由中橡集团炭黑工业研究设计院组织编写的《炭黑生产与应用手册》将由化学工业出版社出版。该书立足于我国炭黑生产与应用实际,力求反映国内外炭黑生产和应用科技的最新进展,是从事炭黑生产、应用、科研、设计、经营的科技人员和职工不可多得的参考资料,是一部兼有炭黑生产和应用知识,而又侧重于应用的炭黑专业工具书。欲订购者请速与全国橡胶工业信息总站炭黑分站联系。电话:(0813)2203350-8060。