

附件 1: 4219 橡胶密封件挥发性硫化物检查法公示稿

1

2

4219 橡胶密封件挥发性硫化物检查法

3

4

5

6

橡胶材料常使用硫或含硫化合物作为交联剂,硫化过程中交联剂难以反应完全,过量的硫或含硫化合物会产生游离硫。将这种硫化的橡胶材料置于水溶液提取的介质中,在一定的酸度条件下,会形成挥发性硫化物,这种释放出来的硫化物可以通过与醋酸铅试纸反应生成硫斑,通过比较试纸上留下的硫斑目视测得。

7

本法适用于药品包装系统组成部分的橡胶密封件挥发性硫化物的测定。

8

9

10

11

12

13

标准硫化钠溶液的制备 临用新制。取硫化钠 1.0g,加水溶解成 200ml,摇匀。精密量取 50ml,置碘瓶中,精密加碘滴定液(0.05mol/L) 25ml 与盐酸 2ml,摇匀,用硫代硫酸钠滴定液(0.1mol/L) 滴定,至近终点时,加淀粉指示液 1ml,继续滴定至蓝色消失,并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 碘滴定液(0.05mol/L)相当于 1.603mg 的 S。根据上述测定结果,量取剩余的原溶液适量,用水精密稀释成每 1ml 中含有 20 μ g 的 S, 即得。

14

第一法

15

16

17

18

标准硫斑的制备 精密量取标准硫化钠溶液 1ml,加入锥形瓶(推荐使用口径: 19/26)中,再加 2%柠檬酸溶液 50ml,将一张醋酸铅试纸置于锥形瓶瓶口上,用烧杯反扣其上,置高压灭菌器内,121 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C 保持 30 分钟,取出醋酸铅试纸,即得。

19

20

21

22

23

测定法 取总表面积为 20cm² \pm 2cm² 的供试品(如有必要可切割),置于锥形瓶(推荐使用口径: 19/26)中,加水 1ml,再加 2%柠檬酸溶液 50ml,将一张醋酸铅试纸置于锥形瓶瓶口上,用烧杯反扣其上,置高压灭菌器内,121 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C 保持 30 分钟,取出醋酸铅试纸,将生成的硫斑与上述标准硫斑比较,颜色不得更深。

24

第二法

25

26

27

仪器装置 照砷盐检查法(通则 0822) 第一法(古蔡氏法)的仪器装置, A 为磨口锥形瓶(推荐使用口径: 19/26),测试时,上连导气管 C(其中不装入醋酸铅棉花),旋塞 D 的顶端平面上放一片醋酸铅试纸。

28

标准硫斑的制备 精密量取标准硫化钠溶液适量,用水精密稀释成每 1ml 中

29 含有 10.0 μg 的 S,精密量取该液 1ml,置于锥形瓶 A 中,加 2%柠檬酸溶液 50ml,
30 将黏合固定好醋酸铅试纸的导气管 C 密塞于 A 瓶中,置高压灭菌器内,121 $^{\circ}\text{C}$
31 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 保持 30 分钟,取出醋酸铅试纸,即得。

32 **测定法** 取总表面积为 10 $\text{cm}^2 \pm 1\text{cm}^2$ 的供试品(如有必要可切割),置于锥形
33 瓶 A 中,加水 1ml,再加 2%柠檬酸溶液 50ml,将黏合固定好醋酸铅试纸的导气
34 管 C 密塞于 A 瓶中,置高压灭菌器内,121 $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 保持 30 分钟,取出醋酸铅试
35 纸,将生成的硫斑与上述标准硫斑比较,颜色不得更深。

36 **【附注】**

37 (1) 若用硫化钠标准物质制备标准硫化钠溶液,则精密称取硫化钠标准物
38 质适量,加水溶解,并定量稀释制成每 1ml 中含有 20 μg 的 S,即得。

39 (2) 称取硫化钠时,应尽量避免使用潮解的试剂。

起草单位:四川省药品检验研究院(四川省医疗器械检测中心)、江西省药品检
验检测研究院 联系电话:028-64020264

参与单位:中国食品药品检定研究院、安徽省食品药品检验研究院、上海市食品
药品包装材料测试所、江苏博生医用新材料股份有限公司、山东省医疗器械和药
品包装检验研究院、中国医药包装协会、郑州翱翔医药科技股份有限公司、湖北
华润科技有限公司

橡胶密封件挥发性硫化物检查法起草说明

一、制修订的目的意义

完善橡胶密封件挥发性硫化物检查法的试验细节,提升了测定方法的灵敏度和
准确度,规范橡胶密封件挥发性硫化物检查法的操作,提高测定结果重现性。

二、参考标准

参考《国家药包材标准》YBB00302004-2015 挥发性硫化物检查法、《中国
药典》2020 年版四部通则 0803 硫化物检查法。

三、需说明的问题

1. 增加并统一了测定用磨口锥形瓶的使用口径为 19/26,提高了标准方法的
重现性、测定结果的准确度。

2. 将“标准硫化钠溶液的制备”方法另列,并增加了对标准硫化钠溶液进行

硫含量的标定或采用硫化钠标准物质配制的要求,提高了检测方法的准确性和可靠性。

3. 规范了硫斑限度的表述方法。用每 1ml 中含有 20 μg 的 S 替换了原标准中每 1ml 中含有 50 μg 的 Na_2S 的表示方法,将限量 50 $\mu\text{g Na}_2\text{S}/20\text{cm}^2$ 用 1.0 $\mu\text{g S}/\text{cm}^2$ 表示。限度规定,见相关通则项下。

4. 新增第二法。采用砷盐检查法(通则 0822)第一法的古蔡氏法测定仪器装置,使测定的仪器装置得到了统一,并与《中国药典》收载的“硫化物检查法”(《中国药典》2020 年版四部通则 0803)保持了一致,提升了测定方法的灵敏度和准确度。

5. 在第二法“标准硫斑的制备”及“测定法”项下对于“黏合固定好的导气管 C”改为了“黏合固定好醋酸铅试纸的导气管 C”,使标准更易理解。

附件 2：4220 橡胶密封件灰分测定法公示稿**1 4220 橡胶密封件灰分测定法**

2 本法适用于各类药品包装系统组成部分的橡胶密封件灰分的测定。

3 取供试品适量，剪成大小不超过 5mm×5mm×5mm 的颗粒，取 1.0g，置已炽
4 灼至恒重的坩埚中，精密称定，缓缓炽灼至完全炭化（应防止试样产生明火），
5 放冷；在 800℃±25℃ 炽灼 2 小时，冷却至 300℃ 左右，取出，移入干燥器中，放
6 冷，精密称定，计算灰分百分含量。

起草单位：四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心） 联系电话：
028-64020264

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、江苏博生医用新材料股份有限公司、
山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国医药包装协会、江阴市海华橡塑有
限公司

橡胶密封件灰分测定法起草说明**一、制修订的目的意义**

灰分是橡胶密封件的一个重要评价指标，在一定程度上反映了橡胶密封件的配方稳定性及其耐用性等，因此考察橡胶密封件灰分是非常有必要的。

二、参考标准

遵参考《国家药包材标准》YBB00262005-2015 橡胶灰分测定法。

三、需说明的问题

1. 将“橡胶灰分测定法”修订为“橡胶密封件灰分测定法”，适用范围修改为“本法适用于各类药品包装系统组成部分的橡胶密封件灰分的测定”，继续作为单独的方法标准，对于不同橡胶密封件产品的灰分限度要求在品类通则项下规定。

2. 将“800℃±25℃ 炽灼至恒重”，修改为了“800℃±25℃ 炽灼 2 小时”，取消恒重，既提高了灰分测定的效率，同时也能满足灰分限度检查的要求。

3. 对样品剪碎程度作了相应的要求：剪碎成大小不超过 5mm×5mm×5mm 的颗粒，以使样品测定结果更可控。

附件 3: 4221 橡胶密封件水分测定法公示稿

4221 橡胶密封件水分测定法

本法适用于橡胶密封件中水分含量的测定。

第一法（烘干法）

取供试品至少 10 个，分别从不同供试品冠部剪取适量，快速制成大小不超过 3mm×3mm×3mm 的颗粒，混匀，取 2~5g，平铺于干燥至恒重的扁形称量瓶中，厚度不超过 5mm，精密称定，在 110℃干燥 5 小时。根据减失的重量和取样量，计算供试品中水分含量（%）。

第二法（卡氏干燥炉-库仑滴定法）

1. 直接法

测定应在温度 23℃±2℃，相对湿度 50%±5%条件下进行。取供试品至少 10 个，从每个供试品冠部垂直切取至少一块，每个切块长度约为 4~7mm，取所有切块，精密称取适量（含水量约为 0.5~5mg），置卡氏干燥炉中，于 140℃±2℃条件下测定，以永停滴定法（通则 0701）指示终点；同时做空白试验。计算或从仪器直接读取供试品中水分含量，其中每 1mg 水相当于 10.72 库仑电量。

2. 外推法

测定应在温度 23℃±2℃，相对湿度 50%±5%条件下进行。取供试品至少 10 个，从每个供试品冠部垂直切取至少一块，每个切块长度约为 4~7mm，取所有切块，精密称取适量（含水量约为 0.5~5mg），置卡氏干燥炉中，于 140℃±2℃条件下测定，记录含水量随时间递增曲线直至曲线斜率为常数。取曲线斜率为常数的 5 个时间点（如 90、85、80、75、70 分钟）的数据，以测试时间为 X 轴，含水量为 Y 轴，绘制含水量曲线，截距即为供试品含水量；同时做空白试验。按下列公式计算：

$$\text{供试品中水分含量 (\%)} = \frac{m_1 - m_0}{m \times 1000} \times 100\%$$

式中 m 为供试品的重量，mg；

m₀ 为外推法测出的空白含水量，μg；

m₁ 为外推法测出的供试品含水量，μg。

【附注】采用第二法测定，当测试结果不符合要求时，以外推法结果为准。

起草单位：四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心） 联系电话：028-64020264

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、中国食品药品检定研究院、江西省药品检验检测研究院、江苏博生医用新材料股份有限公司、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国医药包装协会、山东绿叶制药有限公司、湖北华润科技有限公司

橡胶密封件水分测定法起草说明

一、制定的目的意义

冻干制剂是一种常见的注射用药物剂型，具有存储时间长、易于复溶和稳定性好等优点。但是其包装如果选择不恰当，冷冻干燥的优势往往难以体现，甚至还会影响药物质量，有文献报道冻干制剂的水分增加与所用橡胶密封件中所含水分相关，而《中国药典》2020 年版、《国家药包材标准》暂无橡胶密封件的水分测定方法。起草该方法对橡胶密封件的水分进行测定。

二、参考标准

参考 ISO 8871-2: 2020 附录 F、ISO 8362-5:2016 附录 A、ISO 8536-6: 2016 附录 E 卡氏干燥炉-库仑滴定法和冻干胶塞企业标准。

三、重点说明的问题

1. 本标准未收载样品的预处理方法，可根据产品的预期用途选择不同的预处理方法，可参考标准 ISO8871-2:2020(E)。

2. 考察了烘干法加热时间及样品切割。结果表明，完整供试品，加热失重速率较慢；而供试品颗粒，失重速率加快，加热 5 小时已基本达到平衡。故将供试品剪成大小不超过 3mm×3mm×3mm 的颗粒，110℃干燥 5 小时，进行烘干试验测定含水量。

3. 考察了测定方法。烘干法专属性差，一些挥发性物质在高温条件下会随水分一起挥发出来；而卡氏干燥炉-库仑滴定法是目前测定水分含量最为专属和准确的方法，结果更可靠。考虑到日常检查的便利性和水分测定仪的可获得性，橡胶密封件水分的测定采用两种方法，第一法为烘干法，第二法为卡氏干燥炉-库仑滴定法。

29 n 为橡胶密封件取样量，个。

30 或

31
$$X = \frac{c \times V}{n \times S} \times 1000$$

32 式中 X 为供试品硅油含量， $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ；

33 c 为标准曲线求出的供试品溶液中硅油浓度， mg/ml ；

34 V 为环己烷复溶体积， ml ；

35 n 为橡胶密封件取样量，个；

36 S 为橡胶密封件表面积， $\text{cm}^2/\text{个}$ 。

起草单位：四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心） 联系电话：
028-64020264

参与单位：国家食品药品监督管理局药品包装材料科研检验中心、上海市食品药品包装材料测试所、江苏博生医用新材料股份有限公司、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、湖北省药品监督检验研究院、中国医药包装协会

橡胶密封件表面硅油量测定法起草说明

一、制定的目的意义

橡胶密封件通常需要使用硅油以增加润滑性，使其在贮存及运输过程中减少因摩擦产生的微粒，便于胶塞的分装与压塞。但过多的硅油可能会影响药品质量和安全，因此对其进行控制是非常有必要的。现行国家药包材标准中仅有预灌封注射器用橡胶活塞产品设置有硅油量检测项目，其余橡胶密封件产品标准均未设置，应填补此空白。

二、参考标准

参考《国家药包材标准》中硅油量测定方法以及 ISO 国际标准、《美国药典》和《欧洲药典》。

三、重点说明的问题

1 规定了检测橡胶密封件表面硅油量所用仪器，包括傅里叶变换红外光谱仪，明确仪器需配备液体池附件。

2. 确定了供试品的制备方法。为保证使用仪器可准确测量，对样品的数量、溶剂比例及整个提取过程做了相应规定要求。对于测试含量超过标准曲线上限的样品应进行稀释后进样。

3. 测试方法的选用。考虑到企业自身仪器配置的不同，收载了透射法和衰减全反射法两种测试方法，满足不同需求。

4. 设置了两种结果表示方式。考虑到企业不同需求，分别采用两种结果表示方式评价橡胶密封件表面硅油量。

5. 本标准方法标准，限度规定见相关通则项下。

附件 5: 4223 硅橡胶密封件特定残留物测定法公示稿

1

2

4223 硅橡胶密封件特定残留物检查法

3

本法适用于硅橡胶密封件中来源于配方和工艺的特定残留物的测定。

4

5

6

含苯化合物 取供试品 2.0g, 精密称定, 加正己烷 100ml, 称重。加热回流 4 小时, 冷却至室温, 用正己烷补足减失重量。用垂熔漏斗快速滤过, 取续滤液作为供试液, 同法制备空白液。

7

8

取上述两种溶液, 照紫外-可见分光光度法 (通则 0401), 在 250~340nm 的波长处测定最大吸光度。

9

10

11

正己烷不挥发物 量取含苯化合物项下供试液及空白液各 25.0ml, 分别置已恒重的蒸发皿中, 水浴蒸干, 再在 105℃干燥 1 小时后称重, 计算两者重量之差。

12

$$X = m_0 - m_1$$

13

式中 m_0 为供试液不挥发物重量, mg;

14

m_1 为空白液不挥发物重量, mg。

15

16

挥发性物质 取经无水氯化钙干燥 48 小时后的供试品 5.0g, 精密称定, 置已恒重的称量瓶中, 在 200℃干燥 4 小时, 精密称定, 计算供试样减失重量。

17

$$X (\%) = \frac{(m_0 + m_b) - m_1}{m_0} \times 100\%$$

18

式中 X 为减失重量的百分比, %;

19

m_0 为供试品初始重量, g;

20

m_b 为已恒重称量瓶重量, g;

21

m_1 为加热干燥后供试品和称量瓶总重量, g。

22

23

24

25

矿物油 取供试品 2.0g, 置具塞锥形瓶中, 加氨水-吡啶(5:95)混合液 30ml, 振摇 2 小时, 滤过, 取续滤液, 置纳氏比色管中, 置 365nm 紫外光灯下检查, 观察是否呈荧光; 若呈荧光, 与每 1ml 含有 10 μ g 硫酸奎宁的 0.005mol/L 的硫酸溶液比较, 荧光不得更深。

26

27

28

过氧化物 (适用于以过氧化物为催化剂的硅橡胶密封件) 取供试品 5.0g, 加二氯甲烷 150ml, 密闭, 机械搅拌 16 小时。快速过滤, 滤液收集在碘量瓶中。使瓶中充满氮气, 加入 20%碘化钠冰醋酸溶液 1ml, 加塞密闭, 充分振摇, 避光

29 静置 30 分钟。加水 50ml, 用淀粉溶液 0.25ml 作为指示剂, 立即用硫代硫酸钠滴
30 定液 (0.01mol/L) 滴定至二氯甲烷层无色。同时做空白试验, 计算供试品与空白
31 消耗滴定液之差。

32 **铂 (适用于以铂为催化剂的硅橡胶密封件)** 取供试品 1.0g, 置于石英坩埚
33 中, 点燃并逐渐升温至生成白色残渣, 将残渣转移至石墨坩埚中。石英坩埚中加
34 入新配制的硝酸-盐酸 (1:3) 混合溶液 10ml, 水浴加热 1~2 分钟后转移至石墨
35 坩埚。石墨坩埚中加入氯化钾 5mg 和氢氟酸 5ml, 水浴蒸发至干。加入氢氟酸
36 5ml 并水浴蒸发至干, 重复操作两次。加入盐酸溶液 (1mol/L) 5ml, 水浴加热溶
37 解残渣。冷却后将溶液转移至盐酸溶液 (1 mol/L) 配制的氯化亚锡溶液 (250 g/L)
38 1ml 中, 再用少量盐酸溶液 (1mol/L) 冲洗石墨坩埚, 转移合并, 用盐酸溶液 (1mol/L)
39 稀释至 10.0ml, 作为供试液。

40 另取标准铂溶液 (30mg/L) 1ml, 加入盐酸溶液 (1 mol/L) 配制的氯化亚锡
41 溶液 (250g/L) 1ml, 用盐酸溶液 (1mol/L) 稀释至 10.0ml, 作为对照液。

42 比较对照液和供试液的颜色, 颜色不得更深。

起草单位: 四川省药品检验研究院 (四川省医疗器械检测中心) 联系电话: 028-
64020264

参与单位: 上海市食品药品包装材料测试所、江苏博生医用新材料股份有限公司、
山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国医药包装协会

硅橡胶密封件特定残留物检查法起草说明

一、制定的目的意义。配套《药品包装用橡胶密封件通则》的实施, 规范硅橡胶材料中特定残留物的检查。

二、制修订的总体思路。考虑与现有国家标准的衔接, 方法主体等同采用 YBB000222004-2015《口服制剂用硅橡胶胶塞、垫片》规定的检查方法; 考虑在部分硅橡胶中采用铂作为催化剂使用的现状以及与国外药典的协调, 等同采用 EP 3.1.9《管路及密封件用硅橡胶弹性体》规定的铂检查方法。

附件5：药品包装用橡胶密封件通则和通用检测方法反馈意见表

标准编号	行号	原文	建议修改为	说明	反馈意见单位及联系电话

备注：请一个意见填写一行，并在“行号”栏标注首行编号。