

团 体 标 准

T/TPPA XXXX-XXXX

注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞质量标准（征求意见稿）

Quality standard for halogenated butyl rubber stopper of injectable freeze-dried sterile powder

20XX-XX-XX 发布

20XX-XX-XX 实施

天津市医药行业协会 发布

目 次

前言	I
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 要求	1
4.1 感官指标	1
4.2 理化指标	2
4.3 安全指标	3
5 试验方法	3
5.1 感官指标	3
5.2 理化指标	4
5.3 安全指标	7
6 检验规则	9
6.1 检验项目	9
6.2 取样规则	9
6.3 参考尺寸	10
6.4 判定规则	10
6.5 检验批	10
7 标志、包装、运输和贮存	10
7.1 标志	10
7.2 包装	10
7.3 运输	11
7.4 贮存	11

前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本文件由天津天士力之骄药业有限公司提出。

本文件由天津市医药行业协会归口。

本文件起草单位：天津天士力之骄药业有限公司、天津市药品检验研究院、天士力生物医药股份有限公司、重庆市涪陵三海兰陵有限责任公司、江阴市海华橡塑有限公司、天士力医药集团股份有限公司、现代中药创制全国重点实验室。

本文件主要起草人：陈雪艳、刘言、孟昭平、王悦雯、林梅、岳洪水、胡红艳、张燕欣、赵佩、陈维维、文霞、李阳、刘朋、宋丽丽、李洪英、卢卿、李子瞻、王嘉、王帅。

注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞质量标准

1 范围

本文件规定了注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞的技术要求、试验方法、检验规则、标志、包装、运输和贮存。

本文件适用于注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞的质量控制。部分品种还可能采用表面成膜或预处理工艺，以进一步满足特定药品的适用性要求。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 2818.1 计数抽样检验程序 第一部分：按接收质量限（AQL）检索的逐批检验抽样计划

ISO 8362-5 注射容器及附件 第5部分：注射瓶用冻干瓶塞 (Injection containers and accessories Part 5: Freeze drying closures for injection vials)

《中华人民共和国药典》四部

《国家药包材标准》(YBB00052005-2015)

3 术语和定义

注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞 halogenated butyl rubber stopper of injectable freeze-dried sterile powder

注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞由卤化丁基橡胶，以及填充剂和交联剂等必要添加剂，经交联（如硫化）制得，通常以不同结构和形制，与其他包装组件配合使用，从而起到密封作用，满足不同药品的生产、储运及临床使用需求。

本品为直接与注射用冷冻干燥无菌粉末接触的氯化或溴化丁基橡胶塞。范围包括：注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化或溴化丁基橡胶塞，注射用冷冻干燥无菌粉末用覆膜氯化或溴化丁基橡胶塞。注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞的覆膜种类主要有：聚四氟乙烯（PTFE）膜、聚全氟乙丙烯（FEP）膜、乙烯-四氟乙烯共聚物（ETFE）膜。

4 要求

4.1 感官指标

注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞感官指标应符合表 1 和（或）表 2 规定。

表 1 感官要求（通用）

项目	指标
外观	针刺圈内或内容物接触面不应有污点、杂质，针刺圈内或密封面不应有气泡、裂纹。表面不应有污点、杂质、胶丝、胶屑、海绵状、毛边，塞颈部分不应粗糙明显缺胶。除边造成的残缺和锯齿、由模具造成的痕迹、色泽不应明显不均。

表 2 感官要求（覆膜）

项目	指标
外观	与内容物接触面的覆膜部位不应有破损

4.2 理化指标

注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞理化指标应符合表 3、表 4 或表 5 规定。

表 3 理化指标（通用）

项目		指标	
鉴别*		(1) 化学反应，氯化胶塞应产生白色沉淀，溴化胶塞应产生淡黄色沉淀。 (2) 红外光谱测定，应与对照图谱一致。	
检 查	适 应 性 试 验	温度适应性	胶塞外观应不变形、不碎裂
		穿刺落屑	落屑数应不得过5粒
		穿刺力	穿刺过程中不应有胶塞被推入瓶内，穿刺瓶塞所需的力均不得过10 N。
		胶塞与容器密合性	亚甲蓝溶液不得渗入瓶内
		自密封性	亚甲蓝溶液不得渗入瓶内
	灰分		遗留残渣不得过50%
	挥发性硫化物*		胶塞供试品生成的硫斑与标准硫斑比较，颜色不得更深。
	不溶性微粒		每1 mL中含10 μm以上的微粒不得过60粒，含25 μm以上的微粒不得过6粒。
	水分*		若为免洗免灭菌胶塞，可直接使用，水分残留应不得过5 %。若经清洗灭菌再使用，水分残留应不得过1 %
	溶 出 物 试 验	澄清度与颜色	溶液应澄清无色。如显浑浊，与2号浊度标准液比较，不得更浓；如显色，与黄绿色5号标准比色液比较，不得更深。
		pH变化值及酸/碱度	(1) pH变化值：两者之差不得大于1.0
			(2) 酸/碱度：应符合滴定要求
		不挥发物	供试液及空白液各50 mL中不挥发物，两者之差不得过2.0 mg
铵离子		不得更深(0.0002%)	
总有机碳 (TOC) *	供试液及空白液，两者之差不得过10.0 mg · L ⁻¹ (10.0 ppm)		
备注：“*”号标记项目可依据企业标准选择性检验项目。			

表 4 理化指标（未覆膜）

项目		指标
溶出物 试验	吸光度	220 nm – 360 nm波长范围内，最大吸收度不得大于0.2。
	易氧化物	供试液与空白液，二者消耗硫代硫酸钠滴定液(0.01 mol • L ⁻¹)之差不得过7.0 mL。
	电导率	供试液的电导率应不得过40.0 μS • cm ⁻¹

表 5 理化指标（覆膜）

项目		指标
溶出物 试验	吸光度	220 nm – 360 nm波长范围内，最大吸收度不得大于0.08。
	易氧化物	供试液与空白液，二者消耗硫代硫酸钠滴定液(0.01 mol • L ⁻¹)之差不得过1.5 mL。
	电导率	供试液的电导率应不得过10.0 μS • cm ⁻¹ 。
膜的复合强度		(1) 针刺部位膜不应从覆膜胶塞表面脱落 (2) 目视观察膜与覆膜胶塞不得分离
覆膜厚度与均匀性*		最薄处厚度均不得小于10 μm，最薄处厚度的机对标准偏差不得大于25 %。
备注：“*”号标记项目可依据企业标准选择性检验项目。		

4.3 安全指标

注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞安全指标应符合表 6 和（或）表 7 规定。

表 6 安全指标（通用）

项目	指标
细菌内毒素	每1 mL供试液中内毒素含量应小于0.125 EU
微生物限度	每100 mL供试液中需氧菌、霉菌和酵母菌数总数不得过5 cfu。
无菌	应无菌生长
热原*	在初试的3只家兔中，体温升高均应低于0.6 °C，并且3只家兔体温升高总和应低于1.3 °C；或在复试的5只家兔中，体温升高0.6 °C或高于0.6 °C的家兔应不超过1只，并且初试、复试合并8只家兔的体温升高总和为3.5 °C或低于3.5 °C，均判定供试品的热原检查符合规定。
溶血**	溶血率应小于5 %
急性全身毒性试验**	如果观察期内供试品组小鼠的毒性反应不大于对照组小鼠，则判定供试品合格。
备注：“*”及“**”号标记项目可依据企业标准选择性检验项目。	

表 7 安全指标（覆膜）

项目	指标
皮内刺激试验**	应无刺激反应
皮肤致敏试验**	致敏反应不得过1度
细胞毒性**	供试品组相对增殖度（以第7天的细胞浓度计算）为0级或1级判为合格。
备注：“**”号标记项目可依据企业标准选择性检验项目。	

5 试验方法

5.1 感官指标

外观：取本品数个，在自然光线明亮处，正视目测。试样外观应符合表1和（或）表2的要求。

5.2 理化指标

5.2.1 鉴别*

（1）照注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞（《国家药包材标准》YBB00052005-2015）测定。

卤素 取本品（覆膜胶塞取冠部表面未覆膜部位）适量剪成小颗粒，称取2.0 g，置于30 mL坩埚中，加碳酸氢钠2.0 g均匀覆盖试样，置电炉上，缓缓加热至炭化，放冷，置马弗炉300 °C加热至完全灰化，取出后，放冷至室温，加水10 mL使溶解，滤过，取续滤液1.5 mL，置于试管中，加硝酸酸化，加入硝酸银试液1滴，氯化胶塞应产生白色沉淀，溴化胶塞应产生淡黄色沉淀。

（2）取本品（覆膜胶塞取冠部表面未覆膜部位）切开，截面部位照药包材红外光谱测定法（《中华人民共和国药典》2025年版 四部通则 4002）第二法测定，应与对照图谱基本一致。

（3）取与注射剂直接接触的覆膜部位，用丙酮或其它适宜的溶剂适量擦拭膜材部位，挥干后，取擦拭部位照药包材红外光谱测定法（《中华人民共和国药典》2025年版 四部通则 4002）第二法测定，应与膜材对照图谱基本一致。

5.2.2 适应性试验

胶塞预处理：估算所需被测胶塞总表面积为 $A(\text{cm}^2)$ 的本品50个，将胶塞置于合适的玻璃容器中，加入2倍胶塞总表面积 $2A$ 的水(mL)浸没，煮沸5分钟±15秒，放冷，每次用冷水冲洗，共冲洗5次。将洗过的胶塞放入广口锥形瓶中，加水2倍胶塞总表面积 $2A$ 的水(mL)浸没，用铝箔或一个硅硼酸盐玻璃烧杯将锥形瓶瓶口盖住。放入高压蒸汽灭菌器中加热，在30分钟内升温至 $121\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ ，保持30分钟，然后在30分钟内冷却至室温，取出。在 60 °C 热空气中干燥60分钟，取出，冷却。将胶塞贮存于密封的玻璃容器中备用。

5.2.2.1 温度适应性

取经预处理的胶塞20个，置于 $-40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ 条件下放置24小时，然后在 $50\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ 条件下继续放置24小时后，观察胶塞外观，应不变形、不碎裂。

5.2.2.2 穿刺落屑

取适量经预处理的胶塞置于 $-40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ 条件下放置24小时，然后在 $50\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ 条件下继续放置24小时后，取本品12个，照注射剂包装用橡胶密封件穿刺落屑测定法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4016）第二法直接法测定，落屑数应不得过5粒。

5.2.2.3 穿刺力

取适量经预处理的胶塞置于 $-40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ 条件下放置24小时，然后在 $50\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ 条件下继续放置24小时后，取本品10个，照注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4015）第二法测定。穿刺过程中不应有胶塞被推入瓶内。穿刺瓶塞所需的力均不得过10 N。

5.2.2.4 胶塞与容器密合性

适用于注射针单次穿刺的胶塞。取经温度适应性的胶塞10个，置烧杯中，加水煮沸5分钟，取出，在70℃干燥1小时，备用。另取10个与之配套的注射剂瓶加水至标示容量，用上述胶塞塞紧，再加上与之配套的铝盖，压盖。放入高压蒸汽灭菌器中，121℃±2℃保持30分钟，冷却至室温，放置24小时。将上述样品倒置，放入含有10%亚甲蓝溶液的带抽气装置的容器中，抽真空至真空度25 kPa，维持30分钟，真空装置恢复至常压，再放置30分钟取出，用水冲洗瓶外壁，观察，亚甲蓝溶液不得渗入瓶内。

5.2.2.5 自密封性

适用于注射针多次穿刺的胶塞。取经温度适应性的胶塞10个，另取10个与之配套的注射剂瓶加水至标示容量，用上述胶塞塞紧，再加上与之配套的铝盖，压盖。采用符合注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4015）第二法的注射针，向胶塞不同穿刺部位垂直刺穿胶塞，每个胶塞穿刺3次，每穿刺10次后更换注射针。将上述样品倒置，放入含有1 g·L⁻¹亚甲蓝溶液的带抽气装置的容器中，抽真空至真空度25 kPa，维持30分钟，真空装置恢复至常压，再放置30分钟，取出，用水冲洗瓶外壁，观察，亚甲蓝溶液不得渗入瓶内。

注：凡规定检查自密封性的橡胶塞，一般无需进行密封件与容器密封性检查。

5.2.3 灰分

取供试品适量，剪成大小不超过5 mm×5 mm×5 mm的颗粒，取1.0 g或适宜的重量，照橡胶密封件灰分测定法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4220）测定，遗留残渣不得过50%。

5.2.4 挥发性硫化物*

取本品，照橡胶密封件挥发性硫化物测定法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4219）第一法检查，胶塞供试品生成的硫斑与标准硫斑比较，颜色不得更深。

5.2.5 不溶性微粒

免洗待灭菌和免洗免灭菌胶塞：取相当于表面积100 cm²的完整胶塞若干个，照药包材不溶性微粒测定法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4206）注射剂包装用橡胶塞项下测定，每1 mL中含10 μm以上的微粒不得过60粒，含25 μm以上的微粒不得过6粒。

注：当光阻法检查结果不符合规定时，应采用显微计数法进行测定，并以显微计数法的测定结果作为判定依据。

5.2.6 水分*

照（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4221）法测定。第一法 卡式干燥炉-库伦滴定法**，第二法 烘干法（本法适用于不含或含少量挥发性成分的橡胶密封件）。若为免洗免灭菌胶塞，可直接使用，水分残留应不得过5%。若经清洗灭菌再使用，水分残留应不得过1%。

5.2.7 溶出物试验

供试品溶液的制备：取完整胶塞若干个，照药包材溶出物测定法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4204）表1方法二制备供试液和空白液，供试液和空白液制备后4小时内进行下列试验。

5.2.7.1 澄清度与颜色

取供试液适量，照溶液颜色检查法与澄清度检查法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则0901、0902）测定。溶液应澄清无色。如显浑浊，与2号浊度标准液比较，不得更浓；如显色，与黄绿色5号标准比色液比较，不得更深。

5.2.7.2 pH变化值及酸/碱度

pH变化值：取供试液和空白液各20 mL，分别加入氯化钾溶液（1→1000）1 mL，照pH值测定法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则0631）测定。两者之差不得大于1.0。

酸/碱度：取供试液20 mL，加溴麝香草酚蓝溶液（取溴麝香草酚蓝50 mg，加0.02 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液4 mL和乙醇20 mL的混合溶液，使溶解，再加水稀释至100 mL，即得）0.1 mL，如溶液显黄色，用氢氧化钠滴定液（0.01 mol·L⁻¹）滴定至溶液显蓝色，不得超过0.3 mL；如溶液显蓝色，用盐酸滴定液（0.01 mol·L⁻¹）滴定至溶液显黄色，不得超过0.8 mL；如溶液显绿色（中性），无需滴定。同法操作空白液校正。

注：如pH变化值检测结果符合规定，一般不再进行酸/碱度检查；如不符合规定，以酸/碱度检查作为判定依据。

5.2.7.3 吸光度

取供试液适量，以空白液为对照，必要时用孔径为0.45 μm的滤膜过滤，照紫外-可见分光光度法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则0401）测定。在波长190 nm - 800 nm范围内全波长扫描。220 nm - 360 nm波长范围内，胶塞（未覆膜）最大吸收度不得大于0.2，胶塞（覆膜）最大吸收度不得大于0.08。

5.2.7.4 易氧化物

照注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞（《国家药包材标准》YBB00052005-2015）测定。精密量取供试液20 mL，精密加入0.002 mol·L⁻¹高锰酸钾液20 mL与稀硫酸1 mL，煮沸3分钟，迅速冷却至室温，加碘化钾0.1 g，在暗处放置5分钟，用硫代硫酸钠滴定液（0.01 mol·L⁻¹）滴定至淡黄色，再加入5滴淀粉指示液后滴定至无色。另取空白液同法操作。胶塞（未覆膜）供试液与空白液，二者消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01 mol·L⁻¹）之差不得过7.0 mL。胶塞（覆膜）供试液与空白液，二者消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01 mol·L⁻¹）之差不得过1.5 mL。

5.2.7.5 不挥发物

量取供试液及空白液各50 mL，分别置于已恒重的蒸发皿中，水浴蒸干，在105℃干燥至恒重或经过验证的干燥时间后称重，两者之差不得过2.0 mg。

5.2.7.6 电导率

用水冲洗电导率仪的电极（光亮铂电极或铂黑电极）数次。取空白液冲洗电极至少2次，测定空白液电导率，不得过 $3.0 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ ($20 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)。再用供试液冲洗电极至少2次，测定供试液。如果测定不是在 $20 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ 下进行，则应对温度进行校正。供试液（未覆膜）的电导率应不得过 $40.0 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ ；供试液（覆膜）的电导率应不得过 $10.0 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ 。

5.2.7.7 铵离子

照注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞（《国家药包材标准》YBB00052005-2015）测定。取25 mL纳氏比色管一支，加入供试液10 mL，另取一支，加入氯化铵标准溶液[氯化铵标准贮备液：称取0.297 g氯化铵，置1000 mL容量瓶中，加水适量溶解，并稀释至刻度（每1 mL相当于0.1 mg的 NH_4 ）]。临用前精密量取氯化铵标准贮备液2 mL稀释至刻度（每1 mL相当于2 μg 的 NH_4 ），即得10 mL，再分别加入碱性碘化汞钾试液2 mL，放置15分钟，供试溶液颜色不得比氯化铵标准溶液的颜色更深（0.0002%）。

5.2.7.8 总有机碳（TOC）*

照制药用水中总有机碳测定法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则0682）分别测定供试液和空白液的TOC含量。两者之差不得过 $10.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

5.2.8 膜的复合强度

- （1）目视观察【穿刺力】项下已完成试验的覆膜胶塞，针刺部位膜不应从覆膜胶塞表面脱落。
- （2）取经【溶出物试验】处理后样品，目视观察膜与覆膜胶塞不得分离。

5.2.9 覆膜厚度与均匀性*

取本品10个，放入装有正庚烷溶剂的烧杯中，铝箔封口，常温放置使胶塞溶胀（如胶塞形状复杂，不利于溶胀，可切开后溶胀），除去膜上附着的大部分胶料后，用浓硫酸浸泡并加热。除去黏附膜表面的胶料后，纯化水冲洗干净后晾干。用万分表对覆膜厚度进行测量，每个覆测定20个点，并记录每个覆膜最薄处的厚度值。最薄处厚度均不得小于 $10 \mu\text{m}$ ，最薄处厚度的机对标准偏差不得大于25%。

注：按格拉布斯(Grubbs)法判断膜厚异常值，如有数值大于置信概率0.95，10次测定的临界值，即2.176，需舍去该数据重新实验。

5.3 安全指标

5.3.1 细菌内毒素

免洗待灭菌和免洗免灭胶塞：取面积约 100 cm^2 胶塞，按照胶塞表面积(cm^2)和细菌内毒素检查用水(mL) 1:1的比例，加入细菌内毒素检查用水，置于振荡器中振荡5分钟，制得供试液。照细菌内毒素检查法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则1143）测定。每1 mL供试中内毒素含量应小于0.125 EU。

5.3.2 微生物限度

免洗待灭菌胶塞：取表面积约100 cm²胶塞放入装有100 mL 0.9%无菌氯化钠注射液的锥形瓶中，置于振荡器中振荡15分钟，即得供试液。供试液进行薄膜过滤后，照非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则1105）测定，每100 mL供试中需氧菌、霉菌和酵母菌数总数不得过5 cfu。

5.3.3 无菌

免洗待灭菌胶塞：取本品至少40个，接种每种培养基的检验数量应相当。照无菌检查法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则1101）直接接种法测定，应无菌生长。

5.3.4 热原*

取本品，按不规则形状0.2 g·mL⁻¹比例加入0.9%氯化钠注射液，置高压蒸汽灭菌器中，采用115℃±2℃，保持30分钟，制得供试液。照热原检查法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则1142）测定。在初试的3只家兔中，体温升高均应低于0.6℃，并且3只家兔体温升高总和应低于1.3℃；或在复试的5只家兔中，体温升高0.6℃或高于0.6℃的家兔应不超过1只，并且初试、复试合并8只家兔的体温升高总和为3.5℃或低于3.5℃，均判定供试品的热原检查符合规定。在初试的3只家兔中，体温升高0.6℃或高于0.6℃的家兔超过1只；或在复试的5只家兔中，体温升高0.6℃或高于0.6℃的家兔超过1只；或在初试、复试合并8只家兔的体温升高总和超过3.5℃，均判定供试品的热原检查不符合规定。

5.3.5 溶血**

取本品，称取3份供试品，每份5 g，切成小块置于试管中，保证供试品与提取溶剂充分接触。由于完整表面与切割表面可能存在潜在的提取性能差异，必要时可保持供试品的完整性。每支试管中加入0.9%氯化钠注射液10 mL，制得供试液。照药包材溶血试验方法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4414）测定。溶血率应小于5%。

5.3.6 急性全身毒性试验**

取本品，按不规则形状0.2 g·mL⁻¹比例加入0.9%氯化钠注射液或，置高压蒸汽灭菌器中，采用115℃±2℃，保持30 min，制得供试液。照药包材急性全身毒性试验方法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4415）测定。如果观察期内供试品组小鼠的毒性反应不大于对照组小鼠，则判定供试品合格。如果供试品组小鼠有2只或2只以上出现中度毒性症状或死亡，或有3只或3只以上小鼠体重下降大于10%，则供试品不合格。如任何一供试品组小鼠显示有轻微的毒性反应，并且不超过1只小鼠显示有中度毒性反应的大体症状或死亡，则另取10只小鼠进行复试。在（72±2）小时观察期内，供试品组小鼠的反应不大于对照组小鼠，判定供试品合格。

5.3.7 皮内刺激试验**

取本品，按不规则形状比例加入0.9 %氯化钠注射液，置高压蒸汽灭菌器中，采用115 °C ± 2 °C，保持30 min，制得供试液。照药包材刺激试验方法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4413）第一部分“药包材皮内反应试验方法”测定，应无刺激反应。

5.3.8 皮肤致敏试验**

取本品，按不规则形状比例加入0.9 %氯化钠注射液，置高压蒸汽灭菌器中，采用115 °C ± 2 °C，保持30 min，制得供试液。照药包材皮肤致敏试验方法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4412）测定，致敏反应不得过 I 度。

5.3.9 细胞毒性**

取本品，按不规则形状比例加入提取溶剂，提取温度为37 °C ± 1 °C，提取时间为24 h ± 2 h，以含血清哺乳动物细胞培养基为提取介质，照药包材细胞毒性试验方法（《中华人民共和国药典》2025年版四部通则4411）第一法测定。供试品组相对增殖度（以第7天的细胞浓度计算）为0级或1级判为合格。供试品组相对增殖度为2级，应结合形态综合评价，轻微毒或无毒的判为合格。供试品组相对增殖度为3~5级判为不合格。

6 检验规则

6.1 检验项目

产品检验分为全项检验和部分项目检验。

有下列情况之一时，应按标准的要求，进行全项检验。

- (1) 产品注册；
- (2) 产品出现重大质量事故，重新生产；

有下列情况之一时，应按标准的要求，进行除“**”外项目检验。

- (1) 监督抽验；
- (2) 产品停产后，重新恢复生产；

产品批准注册后，药包材生产、使用企业在原料产地、添加剂、生产工艺等没有变更的情形下，可按标准的要求，进行除“*”、“**”外项目检验。

6.2 取样规则

外观、尺寸的检验，按 GB/T 2828.1 规定进行。

表 8 检验项目、检验水平及接受质量限

项目	外观			尺寸	
检验水平	一般检验水平 I				
接收质量限	0.40	1.5	6.5	2.5	4.0

(AQL)					
	A类	B类	C类	B类	C类
不合格分类	(1) 针刺圈内或内容物接触面有污点、杂质, 针刺圈内或密封面有气泡、裂纹。 (2) 与内容物接触面的覆膜部位有破损(覆膜胶塞)。	表面有污点、杂质、胶丝、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	冠部厚度超偏差	塞颈直径、冠部直径、总高度超偏差
接收质量限(AQL)亦可由供需双方在质量协议约定。					

6.3 参考尺寸

按照玻璃注射液瓶规格的大小, 分类管理, 固定瓶口及胶塞的对应尺寸。参照 ISO 8362-5, 注射用冷冻干燥无菌粉末用胶塞与注射剂瓶的配套尺寸如表 9 所示。

表 9 注射用冷冻干燥无菌粉末用胶塞与注射剂瓶的配套尺寸

胶塞型式	胶塞公称尺寸 (mm)	冠部直径 d1 ± 0.2 (mm)	塞颈直径 d2 (最小值) (mm)	冠部厚 h2 ± 0.25 (mm)	塞颈高度 h3 (最小值) (mm)	凹槽深 h4 (最小值) (mm)	匹配的注射剂瓶尺寸 (mL)
13 型	13	12.5	7.5	2.0	2.0	1.8	< 50
20 型	20	18.8	13.0	3.3	2.0	2.0	
28 型	28	27.1	19.6	3.4	4	2.2	
31 型	31	31	24	5	6.5	1.75	
32 型	32	30.8	23.6	4.0	4	3.7	

6.4 判定规则

检验结果全部符合本文件要求时, 判该批产品为合格; 检验结果中如出现不合格项时, 开展不合格原因调查, 根据调查结果, 如认为不合格是取样或测定等原因的, 可从原批产品中加倍抽样进行复验, 以复验结果为准。

6.5 检验批

用具有同一性质、质量和同一配方, 并在同一连续生产周期中生产出来的一定数量的产品为一批。

7 标志、包装、运输和贮存

7.1 标志

包装上应标注品名、执行标准、规格、生产日期、产品批号、保质期、贮藏、生产企业、生产地址、联系方式等内容。

7.2 包装

包装材料应选择无毒、无害、安全, 符合国家卫生要求的材料包装。包装规格按合同要求执行。

7.3 运输

运输、储存过程中避免过高堆放，避免外包装破损；运输工具应清洁、干燥、无异味；严禁与有毒、有害、易污染的货物混装、混运。

7.4 贮存

胶塞应储存在温度-15℃~+35℃、干燥、通风、无化学污染的环境内，距热源1米以外。