



中华人民共和国国家标准

GB/T 35511—2017

丁基橡胶瓶塞 生物性能要求与试验方法

Biological requirements and test methods for closures of butyl rubber

(ISO 8871-4:2006, Elastomeric parts of parenterals and for devices for pharmaceutical use—Part 4: Biological requirements and test methods, MOD)

2017-12-29 发布

2018-07-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 发布
中国国家标准化管理委员会

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准使用重新起草法修改采用 ISO 8871-4:2006《非肠道的药用器械用弹性件 第 4 部分:生物性能要求与试验方法》。

本标准与 ISO 8871-4:2006 的技术性差异及其原因如下:

——关于范围,本标准做了具有技术性差异的调整,调整的情况集中反映在第 1 章“范围”中,具体调整如下:

- 将 ISO 8871-4:2006 中的“本标准规定了丁基橡胶药用瓶塞的生物性能要求与试验方法,丁基橡胶药用瓶塞的萃取过程参考了药典和有关标准中关于生物试验的操作指南。本标准适用于以丁基橡胶药用瓶塞。”修改为“本标准规定了丁基橡胶瓶塞的生物性能要求与试验方法。本标准适用于以丁基橡胶为主体材料制成的药用瓶塞(以下简称“瓶塞”)”;

——关于规范性引用文件,本标准做了具有技术性差异的调整,以适应我国的技术条件,调整的情况集中反映在第 2 章“规范性引用文件”中,具体调整如下:

- 删除了美国药典;
- 用注日期等同采用国际标准的 GB/T 16886.5—2003 代替 ISO 10993-5;
- 增加了 GB/T 14233.2—2005、GB/T 16886.10—2005 和 GB/T 16886.11—2011;

——关于要求,由于国内已有关于细胞毒性、皮内反应、全身毒性试验的方法标准,因此,为方便标准的使用,本标准做了具有技术性差异的调整,调整的情况集中反映在第 4 章“要求”中,具体调整如下:

- 细菌内毒素,将“内毒素的含量应符合供应商与用户商定的要求,单位为每毫升萃取液含有的内毒素(EU/mL)或每平方厘米瓶塞含有的内毒素(EU/cm²)。试验方法应为有效。注:附录 A 包含一个使用的测定萃取液中细菌内毒素的试验方法”修改为“按附录 A 进行细菌内毒素的检验,瓶塞萃取液中内毒素的含量应符合供应商与用户商定的要求,单位为每毫升萃取液含有的内毒素(EU/mL)或每平方厘米瓶塞含有的内毒素(EU/cm²)”(见 4.2);
- 细胞毒性,将“应按照附录 B 进行测试。性能评定,参考美国药典第 87 章,生物反应试验,体外”修改为“按附录 B 进行测试,应无细胞毒性”(见 4.4.2);
- 皮内反应,将“应按照附录 C 进行测试。性能评定,参考美国药典第 88 章,生物反应试验,体内,皮内试验”修改为“按附录 C 进行测试,应无皮内反应”(见 4.4.3);
- 全身毒性,将“应按照附录 D 进行测试。性能评定,参考美国药典第 88 章”修改为“按附录 D 进行测试,应无全身毒性”(见 4.4.4);

——关于附录,根据国内实验室实际条件,为方便标准的使用,本标准做了具有技术性差异的调整,调整的情况集中反映在附录中:

- 将附录 A 资料性附录修改为规范性附录(见附录 A);
- 将“根据美国药典或者欧洲药典中规定的方法试验。”修改为“根据 GB/T 14233.2 中第 4 章规定的试验方法”(见 A.2);
- 将附录 B 中的 B.3 步骤修改为“按 GB/T 16886.5—2003 的规定进行”(见 B.3);
- 将 B.4 结果表示修改为“结果表示与判定,结果评价与报告按 GB/T 16886.5—2003 中 8.5 规定进行”(见 B.4);
- 将附录 C 中的 C.3 步骤修改为“按 GB/T 16886.10—2005 中的第 6 章、第 7 章的规定进

行”(见 C.3);

- 将 C.4 结果表示修改为“结果评价与报告,结果评价按 GB/T 16886.10—2005 中的 6.4.5.2、7.4.6 进行,结果报告按 GB/T 16886.10—2005 中的 6.4.5.3、7.4.7 进行”(见 C.4);
- 将附录 D 中的 D.3 萃取液的制备修改为“按 GB/T 16886.11—2011 的规定制备萃取液”(见 D.3);
- 将 D.4 步骤修改为“按 GB/T 16886.11—2011 的规定进行”(见 D.4);
- 将 D.5 结果表示修改为“结果评价与报告,结果评价按 GB/T 16886.11—2011 中 5.3.2 进行,结果报告按 GB/T 16886.11—2011 中 5.4 进行”(见 D.5)。

本标准做了下列编辑性修改:

——将标准名称修改为“丁基橡胶瓶塞生物性能要求与试验方法”;

——删除了参考文献。

本标准由中国石油和化学工业联合会提出。

本标准由全国橡胶与橡胶制品标准化技术委员会(SAC/TC 35)归口。

本标准起草单位:中国化工株洲橡胶研究设计院有限公司、深圳市医疗器械检测中心、国家乳胶制品质量监督检验中心、江阴出入境检验检疫局、广东凯威检测技术股份有限公司。

本标准主要起草人:邓一志、王晓炜、刘洪伟、徐炜区、谭运华、冯雷、崔留宇、高乃东、罗桂林、王金英。

丁基橡胶瓶塞

生物性能要求与试验方法

1 范围

本标准规定了丁基橡胶瓶塞的生物性能要求与试验方法。

本标准适用于以丁基橡胶为主体材料制成的药用瓶塞(以下简称“瓶塞”)。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 14233.2—2005 医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分:生物学试验方法

GB/T 16886.5—2003 医疗器械生物学评价 第5部分:体外细胞毒性试验(ISO 10993-5:1999, IDT)

GB/T 16886.10—2005 医疗器械生物学评价 第10部分:刺激与迟发型超敏反应试验(ISO 10993-10:2002, IDT)

GB/T 16886.11—2011 医疗器械生物学评价 第11部分:全身毒性试验(ISO 10993-11:2006, IDT)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

细菌内毒素 bacterial endotoxins

革兰氏阴性细菌上的脂多糖。

3.2

生物负载 bioburden

产品和(或)包装中存活的微生物总数。

[GB/T 19973.1—2015, 定义 3.1]

3.3

细胞毒性 cytotoxicity

体外培养的哺乳动物细胞对瓶塞萃取液的生物反应。

3.4

皮内反应 intracutaneous toxicity

将瓶塞萃取液皮内注射至兔子体内后产生的局部反应。

3.5

全身毒性 systemic toxicity

将瓶塞萃取液注射至老鼠体内后产生的全身反应。

4 生物性能要求

4.1 总则

瓶塞不应释放任何对药剂疗效和安全性产生不利影响的物质以及可发生有毒或发热反应的物质。

在生物试验选择以及结果分析时,应考虑周全,包括材料的化学组成、暴露的环境、材料的性质以及暴露的程度、频率和时间。

瓶塞的型式检验应包括细胞毒性、皮内毒性以及全身毒性。监测应包括细菌内毒素和生物负载。

4.2 细菌内毒素

按附录 A 进行细菌内毒素的检验,瓶塞萃取液中内毒素的含量应符合供应商与用户商定的要求,单位为每毫升萃取液含有的内毒素(EU/mL)或每平方厘米瓶塞含有的内毒素(EU/cm²)。

4.3 生物负载

生物负载应符合供应商与用户商定的要求,单位为每平方厘米的菌落形成单位(CFU/cm²)或每个瓶塞的菌落形成单位。

试验方法应进行验证。

注: GB/T 19973.1 可作为设立和验证试验方法的指南。

4.4 毒性

4.4.1 总则

根据 4.4.2 测定瓶塞萃取液在体外的细胞毒性。符合 4.4.2 要求的瓶塞不需要进一步试验,否则,应根据 4.4.3 和 4.4.4 分别测定瓶塞萃取液在体内的皮内反应和全身毒性。

4.4.2 细胞毒性

按附录 B 进行测试,应无细胞毒性。

4.4.3 皮内反应

按附录 C 进行测试,应无皮内反应。

4.4.4 全身毒性

按附录 D 进行测试,应无全身毒性。

附 录 A
(规范性附录)
细菌内毒素试验

A.1 总则

本附录规定了一种测定瓶塞表面的萃取液中细菌内毒素的常规方法。

A.2 原理

将瓶塞置于无内毒素水中,震荡后即制得萃取液。根据 GB/T 14233.2—2005 中第 4 章规定的试验方法,使用 LAL 试剂测定萃取液中细菌内毒素,LAL 试剂(又称鲎试剂)提取于马蹄蟹(鲎)中。

A.3 试剂和材料

A.3.1 无热原的玻璃器皿和耐热器具(例如:镊子)。

A.3.2 细菌内毒素检查用水。

A.3.3 细菌内毒素工作标准品,符合 GB/T 14233.2—2005 中第 4 章的规定。

A.4 玻璃器皿和耐热器具的去热原处理

A.4.1 用实验室洗碗机清洗器具,确保将器具表面残留的泡沫清除干净,清洗后再用细菌内毒素检查用水充分清洗。

A.4.2 器具清洗后应先晾干或烘干,再用铝箔包装器具,方法如下:

- 试管全部包装;
- 样品容器仅包装颈部;
- 镊子全部包装。

A.4.3 已包装的器具进行去热原处理,例如:在 250 °C 下至少干烘 30 min。

A.4.4 去热原处理后,器具仍置于铝箔中。

A.5 瓶塞萃取液

将表面积为 $(100 \pm 10) \text{ cm}^2$ 的瓶塞无菌转移至无热原的样品容器中。然后加入 100 mL 无内毒素水,用薄膜覆盖住容器瓶口并在室温下振荡(轨道振荡)5 min。

如果瓶塞的表面积超过 $(100 \pm 10) \text{ cm}^2$,则每增加 1 cm^2 表面积,水(A.3.2)的用量也相应地增加 $(1.0 \pm 0.1) \text{ mL}$ 。

如果瓶塞与萃取液的接触面积较小,例如: $\Phi 13 \text{ mm}$ 的冻干剂瓶塞、闪光球、针头保护套等,为了提高内毒素回收率,萃取前有必要切碎瓶塞,但结果表示时仅考虑瓶塞的原始表面积。

A.6 结果表示

试验结果为每平方厘米瓶塞含有的内毒素(EU/cm^2)或每毫升萃取液含有的内毒素(EU/mL)。

附 录 B
(规范性附录)
细胞毒性试验

B.1 原理

本试验是测定哺乳动物细胞在体外培养时,与瓶塞萃取液接触后发生的生物反应。

B.2 萃取液制备

以细胞完全培养基为浸提介质,按照 0.2 g/mL 的比例,(37±1)℃ 条件下浸提 24 h,根据 GB/T 16886.5—2003 中规定的浸提液法进行试验。

B.3 步骤

按 GB/T 16886.5—2003 的规定进行。

B.4 结果评价与报告

结果评价与报告按 GB/T 16886.5—2003 中 8.5 规定进行。

附 录 C
(规范性附录)
皮内毒性试验

C.1 原理

本试验是测定将瓶塞萃取液皮内注射至兔子体内后发生的局部反应和皮肤过敏。

C.2 萃取液制备

分别以生理盐水和植物油为浸提介质,按照 0.2 g/mL 的比例,(37±1)℃ 条件下浸提(72±2)h,根据 GB/T 16886.10—2005 中规定的皮内反应方法进行试验。

C.3 步骤

按 GB/T 16886.10—2005 中的第 6 章、第 7 章的规定进行。

C.4 结果评价与报告

结果评价按 GB/T 16886.10—2005 中的 6.4.5.2、7.4.6 进行,结果报告按 GB/T 16886.10—2005 中的 6.4.5.3、7.4.7 进行。

附 录 D
(规范性附录)
全身毒性试验

D.1 原理

本试验是测定将瓶塞萃取液注射至老鼠体内后的全身反应。

D.2 试验仪器

D.2.1 高压灭菌器,能在 $(121\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 的温度下使用,安装有温度计、压力表、排气阀、托架以及冷却水系统,托架能容纳且保持试验容器至水位以上,冷却水系统能在加热结束后立即将试验容器冷却至 20°C 左右,但不低于 20°C 。

D.2.2 烘箱,最好是强制循环加热模式,便于维持温度在 $(50\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 或者 $(70\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 。

D.2.3 萃取容器,仅使用 I 类玻璃制成的容器,例如:安瓿瓶或者带有螺帽的试管。试管用内衬为弹性体的螺帽密封。弹性体内衬露出的表面完全用 $0.05\text{ mm}\sim 0.075\text{ mm}$ 厚的惰性固体薄片保护。固体薄片可由聚四氟乙烯制得。

D.3 萃取液制备

按 GB/T 16886.11—2011 的规定制备萃取液。

D.4 步骤

按 GB/T 16886.11—2011 的规定进行。

D.5 结果评价与报告

结果评价按 GB/T 16886.11—2011 中 5.3.2 进行,结果报告按 GB/T 16886.11—2011 中 5.4 进行。

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准

丁基橡胶瓶塞
生物性能要求与试验方法

GB/T 35511—2017

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址: www.spc.org.cn

服务热线: 400-168-0010

2018年1月第一版

*

书号: 155066 · 1-58332

版权专有 侵权必究



GB/T 35511—2017