

中华人民共和国国家标准

GB/T 4771—2015
代替 GB/T 4771—1984

药用玻璃及其玻璃容器碱溶出量 试验方法

Released alkali tests of glasses and glass containers for
pharmaceutical preparations

2015-12-31 发布

2016-07-01 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

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
药用玻璃及其玻璃容器碱溶出量
试验方法

GB/T 4771—2015

*

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.gb168.cn

服务热线: 400-168-0010

010-68522006

2016年2月第一版

*

书号: 155066 • 1-53209

版权专有 侵权必究

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准代替 GB/T 4771—1984《药用玻璃及其玻璃容器碱溶出量试验方法》。

本标准与 GB/T 4771—1984 的主要差异如下：

- 在配制甲基红指示液时，参照 USP 标准规定的方法配制，修订原配制方法；
- 增加了表面刻蚀性试验方法；
- 粉末玻璃法修改为玻璃颗粒法耐水试验；
- 完整玻璃容器试验修改为玻璃容器内表面耐水试验；
- 增加了碱溶出量和灌装体积的术语和定义；
- 附录 A 和附录 B 的内容修改到标准正文中。

本标准由中国轻工业联合会提出。

本标准由全国玻璃仪器标准化技术委员会(SAC/TC 178)归口。

本标准起草单位：国家轻工业玻璃产品质量监督检测中心。

本标准主要起草人：袁春梅、梁叶。

本标准所代替标准的历次版本发布情况为：

- GB/T 4771—1984。

药用玻璃及其玻璃容器碱溶出量 试验方法

1 范围

本标准规定了药用玻璃及其玻璃容器碱溶出量试验方法。
本标准适用于药用玻璃的耐水性试验和分级。

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 622 化学试剂 盐酸
- GB/T 678 化学试剂 乙醇(无水乙醇)
- GB/T 686 化学试剂 丙酮
- GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法
- GB/T 12805 实验室玻璃仪器 滴定管
- GB/T 12808 实验室玻璃仪器 单标线吸量管
- GB/T 15723 实验室玻璃仪器 干燥器
- GB/T 15724 实验室玻璃仪器 烧杯
- GB/T 15725.6 实验室玻璃仪器 磨口烧瓶
- GB/T 22362 实验室玻璃仪器 烧瓶

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

碱溶出量 leaching of alkali

玻璃颗粒或玻璃容器经去离子水或蒸馏水在热压作用下,玻璃表面的碱金属离子部分被浸析,被浸析的碱溶出量的多少,用单位质量玻璃析出的碱所耗用 0.02 mol/L 盐酸溶液的体积或玻璃容器内表面析出的碱所耗用 0.01 mol/L 盐酸溶液的体积来表示,然后按本标准规定进行分级。

3.2

灌装体积 filling volume

待测容器加入的蒸馏水或去离子水体积。

注:对于药瓶、灌肠器和注射器,其灌装体积应为满口容量的 90%;对于安瓿,其灌装体积应至肩部。

4 原理

本试验方法是将玻璃容器内表面或将玻璃加工成一定颗粒度玻璃颗粒进行的试验。

GB/T 4771—2015

玻璃容器内表面在 121 °C 纯水中(蒸馏水或去离子水)热压作用下浸泡 60 min,通过分析浸出液中碱性氧化物的量计算纯水(蒸馏水或去离子水)对玻璃容器内表面侵蚀的程度。

将粒度为 300 μm ~425 μm 的 10.0 g 玻璃颗粒,在 121 °C 纯水中(蒸馏水或去离子水)热压作用下浸泡 30 min,通过分析浸出液中碱性氧化物的量计算纯水(蒸馏水或去离子水)对玻璃侵蚀的程度。

5 试剂

5.1 使用化学纯或化学纯以上的试剂。

5.2 实验用水:纯水(蒸馏水或去离子水),应符合 GB/T 6682 的规定。25 °C \pm 1 °C 时,水电导率应不大于 0.10 mS/cm,应不含铜离子。应在经老化处理的烧瓶中煮沸 15 min 以上,以除去溶解气体,如二氧化碳。可保存在具塞烧瓶中,在 24 h 内其 pH 值不改变。实验用水应对甲基红呈现中性,即在实验进行前,在 50 mL 实验用水中加入 4 滴甲基红指示液(5.4),实验用水呈现一种相当于 pH5.5 \pm 0.1 的橙红色(不是紫红色或黄色)。

5.3 盐酸(GB/T 622):分析纯,0.01 mol/L、0.02 mol/L 盐酸溶液。

5.4 甲基红指示液:将 25 mg 甲基红钠盐($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaO}_2$)溶解于 100 mL 实验用水中即可或称 0.1 g 甲基红于干净烧杯中,加入 0.05 mol/L 氢氧化钠溶液 7.4 mL,将甲基红溶解,加实验用水稀释至 200 mL 即可,转移到试剂瓶备用。

5.5 丙酮(GB/T 686)或无水乙醇(GB/T 678):分析纯或以上。

5.6 氢氟酸:约 22 mol/L。

5.7 盐酸(GB/T 622):分析纯。

6 仪器

6.1 天平:最小分度值为 5 mg 或更高精度。

6.2 滴定管(GB/T 12805):5 mL(分度值为 0.02 mL)、2 mL 或 1 mL(分度值为 0.01 mL),符合 GB/T 12805 中 A 级滴定管的要求。

6.3 单标线吸量管(GB/T 12808):容量为 50 mL、25 mL,符合 GB/T 12808 中 A 级吸量管的要求。

6.4 锥形烧瓶(GB/T 22362):容量为 100 mL、250 mL。

6.5 磨口烧瓶(GB/T 15725.6):容量为 1 000 mL,用透明石英玻璃或硼硅酸盐玻璃制造。使用前,每个新烧瓶按第 7 章试验过程进行预处理。

6.6 烧杯(GB/T 15724):容量为 100 mL。

6.7 称量瓶:容量应大于或等于 20 mL。

6.8 干燥器(GB/T 15723)。

6.9 锤子:质量约为 0.5 kg。

6.10 研钵和杵(见图 1):用淬火钢制成。

单位为毫米

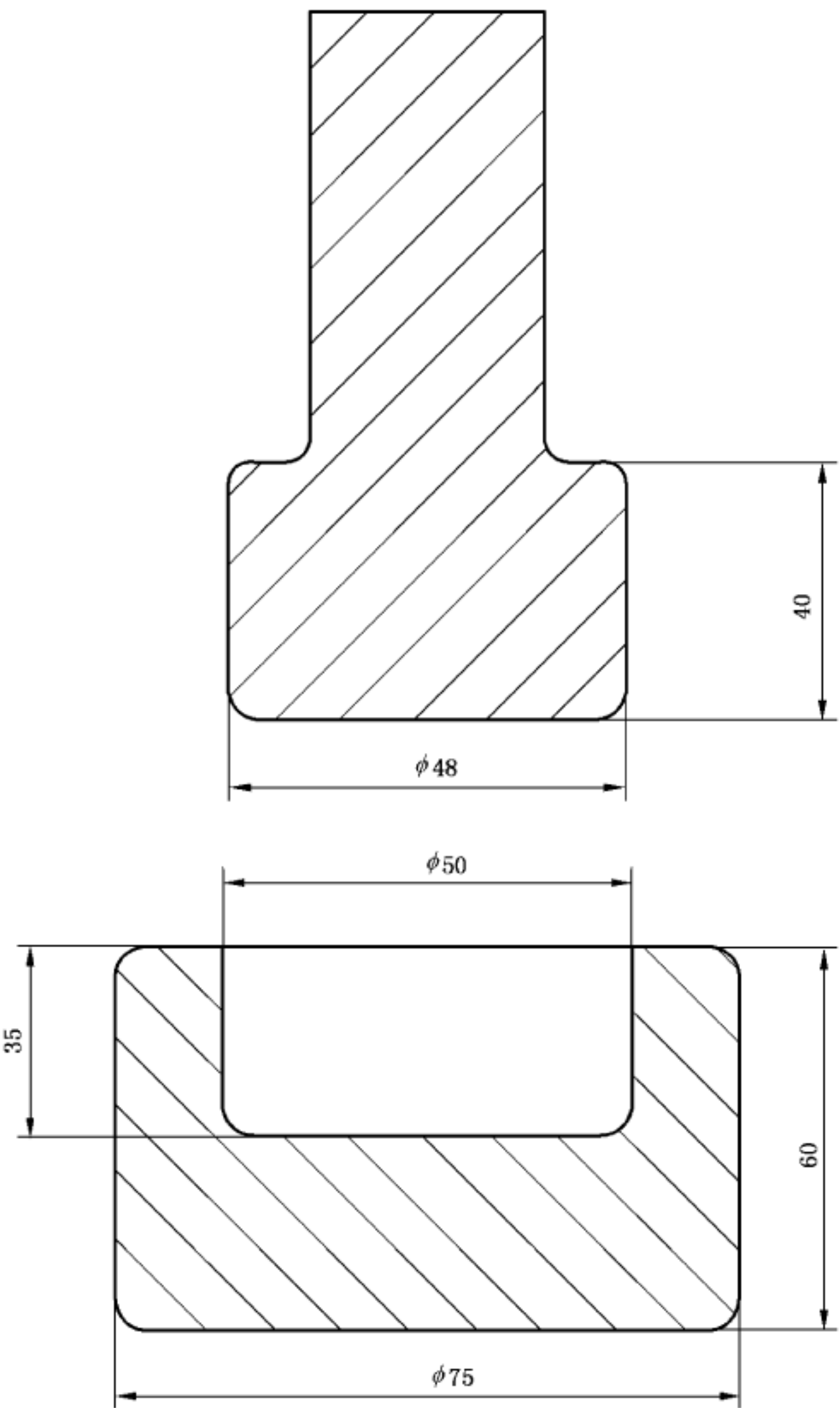


图 1 粉碎玻璃用特殊研钵和研杵

- 6.11 磁铁。
- 6.12 标准筛：一套不锈钢网目方孔筛，包括 425 μm 筛孔的 A 筛、300 μm 筛孔的 B 筛和 600 μm ～1 000 μm 筛孔的 O 筛。筛子的盖子、底盘，特别是筛框应为不锈钢或漆过的木头制成。
注：为了防止较大玻璃颗粒造成 A 筛的严重磨损，应使用 O 筛。
- 6.13 振筛机：能装配符合 6.12 要求的筛子。
- 6.14 烘箱：适于在 150 $^{\circ}\text{C}$ 以内操作。
- 6.15 温度计：测量范围 70 $^{\circ}\text{C}$ ～110 $^{\circ}\text{C}$ ，准确度为 0.2 $^{\circ}\text{C}$ 。
- 6.16 高压灭菌器：应能使温度保持在 121 $^{\circ}\text{C}$ ±1 $^{\circ}\text{C}$ 或具有相应压力的容器。
- 6.17 控温水浴锅：控温范围室温至 100 $^{\circ}\text{C}$ ，精度为±1 $^{\circ}\text{C}$ 。

GB/T 4771—2015

7 试样步骤

7.1 玻璃颗粒耐水试验

7.1.1 玻璃密度

20 °C时玻璃密度应为 $2.4 \text{ g/cm}^3 \pm 0.2 \text{ g/cm}^3$ 。

7.1.2 试样破碎

试样用干净纸包住,敲碎成直径不超过 30 mm 的碎块。

7.1.3 试样制备

7.1.3.1 打碎成直径不超过 30 mm 的玻璃碎块状样品(7.1.2)3 份,每份不少于 100 g。逐份放入研钵(6.10)中(依据研钵容量,不应放满),插入杵,人工或机械设备的锤子(6.9)猛击一次。

注:若在敲碎玻璃时用锤子敲击不止一次,则可能会使非常细的散粒结成团粒,这些团粒在试验过程中可能分开而影响试验结果。

7.1.3.2 将玻璃从研钵倒入配套标准筛(6.12)的上层 O 筛上,摇动套筛,以筛出较细的颗粒。把留在 A 筛和 O 筛上的玻璃再倒回研钵并重新敲碎和过筛,直到留在 B 筛上的玻璃有 10 g 以上为止。随后倒掉 O 筛和筛底的玻璃。用振筛机(6.13)摇动套筛 5 min,将通过 A 筛但留在 B 筛上的玻璃颗粒用于试验。

7.1.3.3 试样至少准备 3 份,每份不少于 10 g 样品。若需要敲碎和筛选更多的样品,则应将已得到的样品从 B 筛中倒出并贮存在称量瓶(6.7)中。

7.1.3.4 在完成全部敲碎和过筛后,将每份试样铺开在一张洁净的蜡光纸上,用磁铁(6.11)吸出所有铁屑,然后将样品转入烧杯(6.6)中清洗。

7.1.4 清洗

在每个烧杯(6.6)的玻璃颗粒中加入 30 mL 丙酮或无水乙醇(5.5)。紧握烧杯,使烧杯底与工作台面成 $30^\circ \sim 45^\circ$ 。用包有胶皮玻璃棒或塑料棒搅动。转动玻璃颗粒倒出丙酮或无水乙醇。再加入 30 mL 丙酮或无水乙醇,转动玻璃颗粒,倒出丙酮或无水乙醇。如上反复清洗直至丙酮或无水乙醇清澈为止。然后将烧杯在电热板上[如直接放入烘箱(6.14)中,烘箱温度应不高于 70 °C]低温加热除去残留的丙酮或无水乙醇,再转入烘箱中 140 °C 加热 20 min。将烘干的玻璃颗粒从烘箱转移至清洗干净干燥的称量瓶(6.7)中,盖上瓶盖,保存在干燥器(6.8)中冷却。玻璃颗粒贮存时间不应超过 24 h。

7.1.5 玻璃颗粒法耐水性试验过程

精确称量处理的样品 3 份 10.00 g 分别于 250 mL 经过老化处理的锥形烧瓶(6.4)中,用单标线吸量管(6.3)加入实验用水(5.2)50.0 mL,锥形烧瓶瓶口盖上洁净的滤纸,用经过老化处理的烧杯(6.6)或惰性材料(如铝箔)盖住所有锥形烧瓶瓶口。该试验过程应带 1 份空白。将以上锥形烧瓶放入高压灭菌器内,关上灭菌器盖子,保持排气阀的通畅。加热,直到排气阀不断冒出气体,再持续加热 10 min。关闭排气阀,继续加热,以平均 $1 \text{ }^\circ\text{C/min}$ 的速率将温度升至 121 °C,于 $121 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ 温度下保持 $30 \text{ min} \pm 1 \text{ min}$ 。减慢加热使高压灭菌器冷却,以平均 $0.5 \text{ }^\circ\text{C/min}$ 的速率将温度从 121 °C 冷却至 100 °C(必要时,打开排气阀,避免形成真空)。在温度降至 95 °C 以下时,可打开高压灭菌器,取出锥形烧瓶,立即用流动自来水冷却锥形烧瓶至室温,加入 4 滴甲基红溶液[每 25 mL 液体中加入 0.05 mL(2 滴)的甲基红溶液],立即用 0.02 mol/L 盐酸溶液(5.3)滴定,滴定终点的颜色应与空白液的颜色一致,如果预计滴定

液使用量不多于 10 mL,用一个微量滴定管。记录 10.00 g 玻璃样品消耗的 0.02 mol/L 盐酸用量,用空白对照校正。样品从高压灭菌器中取出到完成滴定的时间不应超过 1 h。

7.1.6 玻璃颗粒法结果计算

从 3 个样品测得的每个数值中减去空白值,然后计算每克样品结果的平均值,报告此值。

碱溶出量 = $\frac{(V - V_1) \times \frac{c}{0.02}}{m} \times 10 \dots\dots\dots (1)$

- 式中:
- V —— 试样消耗盐酸溶液的毫升数,单位为毫升(mL);
 - V₁ —— 相同于试液体积并经受试样同一试验条件的蒸馏水所消耗盐酸溶液的毫升数,单位为毫升(mL);
 - c —— 盐酸溶液浓度,单位为摩尔每升(mol/L);
 - 0.02 —— 本标准规定的盐酸浓度 0.02 mol/L;
 - m —— 试样质量,单位为克(g);
 - 碱溶出量 —— 每克试样消耗 0.02 mol/L 盐溶液的毫升数。

注: 如果去除玻璃颗粒再滴定会去除玻璃颗粒对滴定终点的干扰,终点更明显。3 份样品经 7.1.5 处理后,倒出上层清液至另一个 250 mL 的烧杯中。用 3 份 15 mL 的实验用水旋转,进行冲洗,将洗涤物加入主溶液中。加入甲基红溶液(每 25 mL 液体中加入 0.05 mL 的甲基红溶液)。如前滴定,直到溶液颜色与空白实验颜色一致。在此种情况下,取 45 mL 的实验用水及甲基红溶液(每 25 mL 液体中加入 0.05 mL 的甲基红溶液)作为空白溶液。

7.1.7 玻璃颗粒法结果判别

以计算值按表 1 所列的数值判别。

表 1 玻璃颗粒法试验的限度

玻璃类型	每克玻璃颗粒消耗 0.02 mol/L 盐酸溶液的体积	每克玻璃颗粒析出的碱性氧化物以氧化钠(Na ₂ O)的质量表示
1 级	≤0.1 mL	≤62 μg
2 级	>0.10 mL, ≤0.85 mL	63 μg~527 μg
3 级	>0.85 mL, ≤1.50 mL	528 μg~930 μg

7.1.8 实验结果误差

3 份实验结果的最高值和最低值不应超过表 2 的规定,否则,应重做实验。

表 2 实验结果误差允许范围

玻璃类型	每克玻璃颗粒消耗 0.02 mol/L 盐酸溶液的体积的平均值	允许范围
1 级	≤0.1 mL	平均值的 25%
2 级	>0.10 mL, ≤0.20 mL	平均值的 20%
3 级	>0.20 mL	平均值的 10%

GB/T 4771—2015

7.2 玻璃表面耐水性测试

7.2.1 灌装体积的测定

灌装体积是指待测容器加入的纯水(蒸馏水或去离子水)体积。对于小药瓶、瓶子、灌肠器和注射器,其灌装体积应为满口容量的 90%。

对于安瓿,其灌装体积应至肩部,取至少 6 个干燥的安瓿(或其他容器)置于平坦水平的表面上,用滴定管加入蒸馏水或去离子水至图 2 中 A 点处(或灌装体积),从 A 点处,安瓿(直径)开始缩小至肩部。读出加入蒸馏水或去离子水体积数,保留至小数点后 2 位,计算平均体积。平均体积保留至小数点后 1 位,即为该批次安瓿的灌装体积。灌装体积也可以用重量法测定。

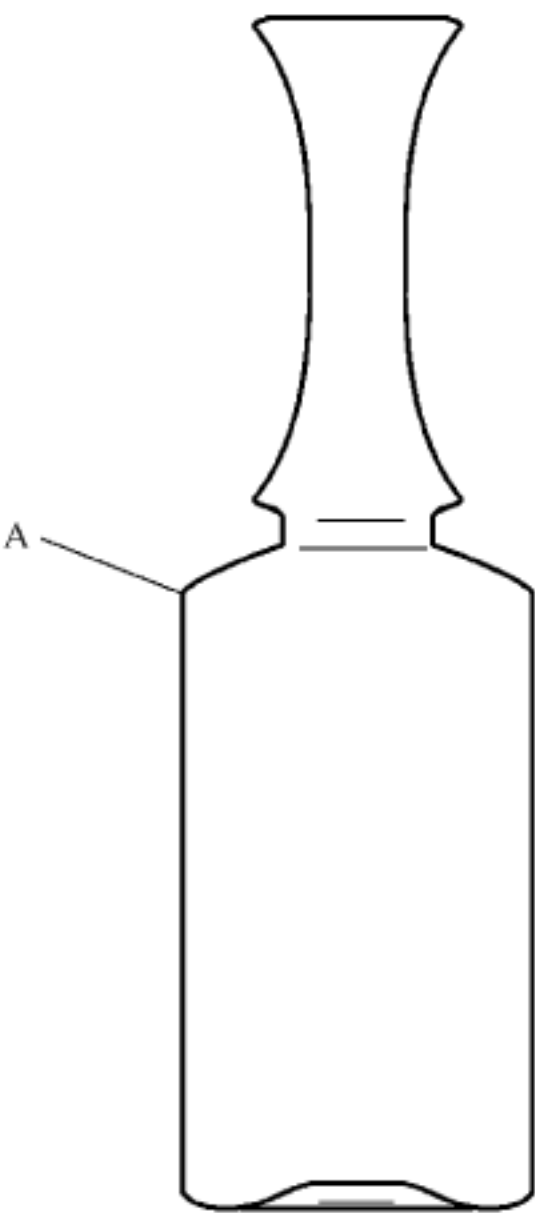


图 2 安瓿灌装体积

7.2.2 萃取液体积

测试采用的是未使用过的样品。萃取液体积和滴定次数可参照表 3。

表 3 萃取液体积和滴定样品数

灌装体积 V/mL	滴定样品份数	样品取样量/mL
$V \leq 3$	1	25.0
$3 < V \leq 30$	2	50.0
$30 < V \leq 100$	2	100.0
$V > 100$	3	100.0

7.2.3 玻璃表面耐水性测试过程

7.2.3.1 清洗

整个清洗过程从第一次冲洗开始至清洗完毕应在 20 min~25 min。先除去开口容器内的碎屑或

灰尘。试验前用室温的蒸馏水或去离子水将每个容器至少彻底冲洗 2 次后注入蒸馏水或去离子水放置。实验即将开始前,排空试样,再次用蒸馏水或去离子水冲洗容器 1 次,然后用实验用水(5.2)冲洗容器 1 次,让试样内的水完全排干。

7.2.3.2 灌装、封口及加热

将实验用水(5.2)灌入安瓿(或其他容器)至灌装体积。用惰性材料覆盖(确保不污染被测液的材料,如表面呈中性的玻璃器皿或铝箔,事先用蒸馏水或去离子水冲洗)。将安瓿(或其他容器)放置在高压灭菌器的托盘上,高压灭菌器中需放入一定量清洁的蒸馏水或去离子水。关闭高压灭菌器并加热至约 100 ℃,并从排气阀排气 10 min;关闭排气阀,以 1 ℃/min 的速度升至 121 ℃。在 121 ℃±1 ℃保持 60 min±1 min;以 0.5 ℃/min 的速度将温度从 121 ℃降至 100 ℃,打开排气阀,以免出现真空。冷却至 95 ℃之前不应打开灭菌器。将安瓿(或其他容器)从高压灭菌器中取出,放入 80 ℃的控温水浴锅(6.17)内,打开自来水龙头,水流流经水浴锅冷却样品,冷却水流经水浴锅的速率应使试样尽可能快地冷却到室温,但为了避免热冲击所致的破损,还应考虑试样的容量、壁厚以及玻璃材质等因素。冷却水不应碰到铝箔,以免沾污浸出液。冷却时间不超过 30 min。

7.2.3.3 滴定过程

冷却后萃取液按如下方法测定。将安瓿(或其他容器)中的液体合并混合,并按表 2 所规定的体积,取出规定量放入锥形瓶中。取相同体积的实验用水(5.2)于另一锥形瓶中做空白。每 25 mL(应准确量取)液体中加入 0.05 mL(2 滴)的甲基红溶液,用 0.01 mol/L 盐酸溶液(5.3)滴定空白。用同样方法滴定萃取液。萃取液终点的颜色应与空白液的颜色一致。萃取液与空白液的滴定之差即为萃取液消耗 0.01 mol/L 盐酸溶液(5.3)的体积,计算出每 100 mL 萃取液消耗 0.01 mol/L 盐酸溶液(5.3)的体积。滴定体积小于 1.0 mL,保留 2 位小数;滴定体积大于或等于 1.0 mL,则保留 1 位小数。

7.2.4 玻璃表面耐水性结果判别

以计算值按表 4 所列的数值判别。

表 4 玻璃容器表面法质量判别

容器的容量 (灌装体积,相当于平均 满口容量的 90%)/mL	每 100 mL 萃取液所消耗 0.01 mol/L 盐酸溶液的体积/mL			
	HC1 级或 HC2 级	HC3 级	HCB 级	HCD 级
≤1	2.0	20.0	4.0	32.0
>1,≤2	1.8	17.6	3.6	28.0
>2,≤5	1.3	13.2	2.6	21.0
>5,≤10	1.0	10.2	2.0	17.0
>10,≤20	0.80	8.1	1.6	13.5
>20,≤50	0.60	6.1	1.2	9.8
>50,≤100	0.50	4.8	1.0	7.8
>100,≤200	0.40	3.8	0.80	6.2
>200,≤500	0.30	2.9	0.60	4.6
>500	0.20	2.2	0.40	3.6
HC2 级玻璃(即经过适当脱碱的钠钙玻璃)的容器,通常用于盛装酸性和中性的注射用药物制剂。如果稳定性试验数据能证明其适用性,方可用于盛装碱性的注射用药物制剂,并只应使用一次。				

7.3 表面刻蚀性试验

7.3.1 概述

为了区别玻璃表面是否经过处理,进行表面刻蚀性试验。

7.3.2 试验方法

测试液体的体积参照表 3,用纯水(蒸馏水或去离子水)冲洗容器 2 次,将 1 份氢氟酸(5.6)和 9 份盐酸(5.7)混合溶液注入到试样的灌装体积处,室温放置 10 min。小心倒掉试样中的混合溶液,用纯水(蒸馏水或去离子水)冲洗 5 次。在测试前再用实验用水冲洗。如 7.2 试验同一个灭菌方法和流程测试。如果测试结果高于之前原始表面测试的结果约 5 倍~10 倍,则该容器的表面是经过处理的。

安瓿、灌肠器和注射器通常不需要进行内表面处理。如果需要确定安瓿、灌肠器和注射器是否经过内表面处理,则应使用已进行内表面试验的试样按 7.2.3 进行试验,如果安瓿没有经过内表面处理,则该测试值应略低于之前的玻璃表面耐水性试验数据。

7.3.3 区别 HC1 级和 HC2 级

将表面刻蚀性试验的结果与玻璃表面耐水性试验结果进行比较。如为 HC1 级玻璃容器,则二者的测试数据接近。如为 HC2 级玻璃容器,则表面刻蚀性试验数据远大于玻璃内表面耐水性试验数据,但同时又不大于 HC3 级玻璃容器玻璃内表面耐水性试验数据。

注:使用 I 级玻璃管制成的安瓿、灌肠器和注射器通常不经过内部表面处理。

8 试验报告

试验报告应包括以下内容:

- 用于试验的玻璃制品的情况;
- 每克玻璃颗粒耗用盐酸标准溶液毫升数的平均值;
- 若需要用析出碱的量表示,每克玻璃颗粒析出氧化钠(Na_2O)微克数的平均值;
- 玻璃颗粒耐水性标志;
- 20℃时玻璃密度,超过 $2.4\text{ g/cm}^3 \pm 0.2\text{ g/cm}^3$,需写明玻璃的密度;
- 用于试验的玻璃制品的退火质量(达不到要求时应注明)。

