

附件 1：5200 药品包装用橡胶密封件通则公示稿**5200 药品包装用橡胶密封件通则****1 范围**

本通则规定了药品包装用橡胶密封件（以下称橡胶密封件）生产和使用及质量控制的基本要求。

本通则适用于药品包装系统组成部分的橡胶密封件。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过橡胶密封件相关通则文中的规范性引用而构成必不可少的条款，其最新版本（包括所有增补版、勘误表等形式）适用于相关通则。

通则 5201 注射剂包装用橡胶密封件通则（已公示）

通则 5202 口服制剂包装用橡胶密封件通则（已公示）

通则 5301 注射液用塑料容器及组件（起草中）

通则 5510 预灌封注射器通则（已公示）

通则 5540 笔式注射器通则（起草中）

通则 1142 热原检查法（《中国药典》已收载）

通则 4002 包装材料红外光谱测定法（《中国药典》已收载）

通则 4012 药包材密度测定法（《中国药典》已收载）

通则 4015 注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（《中国药典》已收载）

通则 4016 注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法（《中国药典》已收载）

通则 4204 药包材溶出物测定法（已上网征求意见）

通则 4206 药包材不溶性微粒测定法（已公示）

通则 4214 药包材金属元素、金属离子测定法（已上网征求意见）

通则 4219 橡胶密封件挥发性硫化物检查法（已公示）

通则 4220 橡胶密封件灰分测定法（已公示）

通则 4221 橡胶密封件水分测定法（已公示）

通则 4222 橡胶密封件表面硅油量测定法（已公示）

通则 4223 硅橡胶密封件特定残留物测定法（已公示）

指导原则 9251 细菌内毒素检查法应用指导原则（药包材修订内容见起草说明）

指导原则 9651 药包材生物学评价与试验选择指导原则（已公示）

指导原则 9652 药包材检验规则指导原则（已上网征求意见）

指导原则 9653 药包材微生物检测指导原则（起草中）

3 术语与定义

下列术语和定义适用于橡胶密封件相关通则。

3.1 橡胶 Rubber

是指具有可逆形变的弹性高分子聚合物材料，在外力作用下能产生较大形变，除去外力后能快速恢复原状，经交联（如硫化）后，可溶胀但不溶于热的有机溶剂。橡胶分为天然橡胶与合成橡胶，天然橡胶是从橡胶树等植物中提取胶质后加工制成，合成橡胶由各种单体经聚合反应制得。

3.2 橡胶密封件 Rubber Closure

是指以一种或多种橡胶作为主体材料，使用填充剂及硫化剂等必要添加剂，经交联（如硫化）制成弹性体基体，以不同结构和形制，与其他包装密封系统组件配合使用，从而起到密封作用的包装组件。

4 分类

橡胶密封件可从用途、基体材料、整体结构、使用前处理等方面进行分类。

4.1 按用途分类 可分为注射剂包装用橡胶密封件、吸入制剂包装用橡胶密封件、口服制剂包装用橡胶密封件，以及其他制剂包装用橡胶密封件等。

4.2 按基体材料分类 可分为（卤化）丁基橡胶密封件、聚异戊二烯橡胶密封件、硅橡胶密封件、乙丙橡胶密封件、其他合成橡胶密封件等，以及由不同橡胶经混合或层接制成基体材料的橡胶密封件。

4.3 按整体结构分类 可分为普通橡胶密封件、层接橡胶密封件和具膜橡胶密封件。具膜橡胶密封件按成膜工艺可进一步分为覆膜、涂膜、镀膜橡胶密封件等，常用膜材包括有机氟、有机硅以及其他塑料材料。

4.4 按使用前处理分类 可分为常规、免洗、免洗免灭菌橡胶密封件等，其中免洗免灭菌橡胶密封件也称为即用型橡胶密封件。

5 总体要求

橡胶密封件在生产和使用期间应符合下列规定。

5.1 生产要求

橡胶密封件在进行配方设计和研究开发时，应确认相关材料及组分的合规性和安全性，不得使用再生橡胶或显著影响药品质量的原辅材料及加工助剂，应加强

对有毒有害杂质的识别和控制，需关注橡胶密封件有机小分子残留、金属残留或其他相关可提取物。

橡胶密封件的配方和生产工艺应经过充分验证，并根据相关生产质量管理规范进行有效控制，以确保质量均一性。具膜橡胶密封件如采用阻隔性膜材，需加强对膜材完整性和厚度的控制。

橡胶密封件应进行适宜的清洗和干燥，应根据预期用途要求，选用质量适宜的粗洗和精洗用水，必要时对清洗工艺应进行清洗效果验证；如进行硅化，宜使用符合药用要求的二甲硅油，并加强对硅油用量和硅化均匀性的控制。如需进行灭菌处理，应进行灭菌效果验证，并就灭菌工艺对橡胶密封件性能的影响进行充分评估。

橡胶密封件的生产、包装、贮藏、运输过程需关注所包装药品质量管理的相关要求。免洗和免洗免灭菌橡胶密封件的清洗、灭菌（适用时）和包装工艺应在受控生产环境中进行，需考虑所包装药品的生产洁净度要求。需关注免洗橡胶密封件和免洗免灭菌橡胶密封件包装的保护性及有效期。

5.2 使用要求

橡胶密封件使用前应按药包材生物学评价与试验选择指导原则（指导原则 9651），对橡胶密封件进行相应评价和试验；适用时，应满足相容性研究要求，加强对重点关注物质和元素杂质的风险评估；需评估并确认药品包装阶段的加工配合性能，药品全生命周期的保护性，以及药品临床使用阶段的功能性。

需关注橡胶密封件结构及规格尺寸与其他组件的配合性，具膜橡胶密封件还需关注膜材的覆盖范围及密封面的密封性能，避免由于不同材料的性质差异，导致膜材部分脱落或对密封性能产生不利影响。

应根据药品全生命周期风险管理的要求，通过必要的相关研究和评估，确定橡胶密封件的关键质量属性，并按照企业标准或质量协议进行严格控制，以保护药品的安全、有效和质量可控。

6 质量控制

橡胶密封件应进行以下鉴别和理化性能检查，并按各品类通则项下进行临床使用性能检查和其他检查。相关方应按照包括但不限于本通则及各品类通则的相关规定、药包材检验规则指导原则（指导原则 9652）的相关要求，合理确定测试项目、方法、限度和规则，对特定用途橡胶密封件进行质量控制。

6.1 鉴别

用于橡胶密封件基体材料及膜材（如有）的鉴别。为提高橡胶密封件表征的可靠性，宜结合采用包括下列方法在内的多种鉴别手段进行检查。

6.1.1 红外光谱 用于橡胶密封件基体材料。取样品切开，截面部位照包装材料红外光谱测定法（通则 4002 第二法）检查；如橡胶材料（含较多碳黑）无法反射红外光，照包装材料红外光谱测定法（通则 4002 第一法 3）检查。基体材料（含每层材料）红外光谱应符合企业标准或质量协议相关规定。

用于具膜橡胶密封件的膜材。用丙酮或其他适宜溶剂适量擦拭膜材部位，挥干后，取擦拭部位照包装材料红外光谱测定法（通则 4002 第二法）检查，膜材红外光谱应符合企业标准或质量协议相关规定。

6.1.2 灰分 用于含无机填充剂的橡胶密封件，照橡胶密封件灰分测定法（通则 4220）检查。含量在 10%以上，不得过企业标准或质量协议规定含量 $\pm 2.0\%$ ；含量在 10%及以下，应符合企业标准或质量协议相关规定。

6.1.3 密度 用于硅橡胶密封件。取样品 2g，加水 100ml 加热回流 2 小时，80℃干燥后，照药包材密度测定法（通则 4012）检查，应为 1.05~1.25g/cm³。

6.2 理化性能检查

用于橡胶密封件可能浸出物的日常评估。通常对受控提取条件下的水溶出物和特定残留物进行检查，以降低橡胶密封件实际使用时的相关风险。如橡胶密封件用于包装含非水溶剂的制剂，需评估非水溶剂的可能影响，必要时通过企业标准和质量协议予以控制。

6.2.1 水溶出物

用于需耐受湿热灭菌的橡胶密封件，照药包材溶出物测定法（通则 4204）进行以下相应检查。如采用其他灭菌工艺，如环氧乙烷灭菌、辐照灭菌等，需评估灭菌工艺的可能影响，必要时通过企业标准和质量协议予以控制。

用于（卤化）丁基橡胶和聚异戊二烯橡胶密封件。取完整样品适量（表面积接近于 200cm²），按药包材溶出物测定法（通则 4204）表 1 方法二制备供试液（免洗和免洗免灭菌橡胶密封件无需进行煮沸和冲洗）和空白液。

用于硅橡胶密封件。取完整样品适量（质量接近于 25g），按药包材溶出物测定法（通则 4204）表 1 方法十一制备供试液和空白液。

6.2.1.1 澄清度与颜色 供试液应澄清无色。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。

6.2.1.2 pH 变化值 注射剂包装用橡胶密封件应符合表 1 的规定，口服制剂包装用橡胶密封件应符合表 2 的规定。如符合规定，一般不再进行酸/碱度检查；如不符合规定，应进行酸/碱度检查，并以酸/碱度检查结果作为判定依据。

6.2.1.3 酸/碱度 消耗氢氧化钠滴定液（0.01mol/L）的体积不得过 0.3ml；消耗盐酸滴定液（0.01mol/L）的体积不得过 0.8ml。

6.2.1.4 吸光度 供试液在 220~360nm 波长范围内的最大吸光度，注射剂包装用橡胶密封件应符合表 1 的规定，口服制剂包装用橡胶密封件应符合表 2 的规定。

6.2.1.5 易氧化物 注射剂包装用橡胶密封件应符合表 1 的规定，口服制剂包装用橡胶密封件应符合表 2 的规定。

6.2.1.6 不挥发物 注射剂包装用橡胶密封件应符合表 1 的规定，口服制剂包装用橡胶密封件应符合表 2 的规定。

6.2.1.7 电导率 注射剂包装用橡胶密封件应符合表 1 的规定。

表 1

包装系统/ 组合件	橡胶密封件	限度				
		pH 变化 值	吸光度	易氧化物 (ml)	不挥发 物(mg)	电导率 ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
注射液用包装系统	胶塞	1.0	0.1	3.0	2.0	10.0
注射用无菌粉末用包装系统	胶塞	2.0	0.2	7.0	4.0	20.0
预灌封注射器、笔式注射器	活塞	1.0	0.1	3.0	2.0	20.0
	锥头护帽	2.0	0.2	3.0	2.0	20.0
	针头护帽	3.0	0.3	7.0	4.0	40.0
	（层接）垫片	2.0	0.2	3.0	2.0	20.0
塑料输液容器组合盖	垫片	3.0	0.3	3.0	4.0	40.0

表 2

包装系统	橡胶密封件	限度			
		pH 变化值	吸光度	易氧化物 (ml)	不挥发物 (mg)
口服制剂用包装系统	硅橡胶密封件	1.0	0.1	1.0	2.0
	（卤化）丁基橡胶、聚异戊二烯橡胶密封件	3.0	0.3	7.0	4.0

6.2.1.8 铵离子 用于使用或产生含胺基化合物的橡胶密封件。不得过 0.0002%。

6.2.1.9 金属离子 适用时，按橡胶密封件中可能的有害元素和配方元素种类，照药包材金属元素、金属离子测定法（通则 4214）检查，应符合企业标准或质量协议的相关规定。

6.2.2 特定残留物

残留物种类及含量主要取决于橡胶密封件的配方和工艺。（卤化）丁基橡胶和聚异戊二烯橡胶密封件应进行以下挥发性硫化物检查；硅橡胶密封件应按硅橡胶密封件特定残留物测定法（通则 4223）进行以下含苯化合物、正己烷不挥发物、挥发性物质、矿物油、过氧化物相应检查。

6.2.2.1 挥发性硫化物 用于使用硫或含硫化合物的橡胶密封件。照橡胶密封件挥发性硫化物检查法（通则 4219）检查，供试品硫斑颜色不得深于标准硫斑（以硫计不得过 $1.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）。

6.2.2.2 含苯化合物 最大吸光度不得过 0.4。

6.2.2.3 正己烷不挥发物 不得过 15mg。

6.2.2.4 挥发性物质 不得过 2.0%。

6.2.2.5 矿物油 应无荧光；若呈荧光，不得比对照溶液更强。

6.2.2.6 过氧化物 用于过氧化物交联的硅橡胶密封件。供试品与空白消耗滴定液之差不得过 2.0ml[相当于 0.08%二(2,4-二氯苯甲酰)过氧化物]。

起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 联系电话：021-50798250

参与单位：四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心）、江苏博生医用新材料股份有限公司、中国食品药品检定研究院、上海市食品药品检定研究院、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、江西省药品检验检测研究院、浙江省食品药品检验研究院、中国医药包装协会

附件 2：5201 注射剂包装用橡胶密封件通则公示稿**5201 注射剂包装用橡胶密封件通则****1 范围**

本通则规定了注射剂包装用橡胶密封件生产和使用时应符合的基本要求。

本通则适用于注射剂包装系统组成部分的橡胶密封件。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过本通则文中的规范性引用而构成必不可少的条款，其最新版本（包括所有增补版、勘误表等形式）适用于本通则。

通则 5200 药品包装用橡胶密封件通则（已公示）

通则 5301 注射液用塑料容器及组件通则（起草中）

通则 5510 预灌封注射器通则（已公示）

通则 5540 笔式注射器通则（起草中）

通则 1142 热原检查法（《中国药典》已收载）

通则 4015 注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（《中国药典》已收载）

通则 4016 注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法（《中国药典》已收载）

通则 4206 药包材不溶性微粒测定法（已公示）

通则 4221 橡胶密封件水分测定法（已公示）

通则 4222 橡胶密封件表面硅油量测定法（已公示）

指导原则 9251 细菌内毒素检查法应用指导原则（药包材修订内容见起草说明）

指导原则 9653 药包材微生物检测指导原则（起草中）

3 分类

除按药品包装用橡胶密封件通则（通则 5200）从基体材料、整体结构和使用前处理进行分类，注射剂包装用橡胶密封件还可从用途及形制、与制剂接触程度和临床使用方式进行分类。

3.1 按用途及形制分类 可分为玻璃输液瓶和玻璃注射剂瓶用橡胶塞、塑料输液容器及组件用橡胶密封件、预灌封注射器用橡胶密封件和笔式注射器用橡胶密封件等。塑料输液容器及组件用橡胶密封件包括塑料输液容器组合盖用橡胶垫片、塑料输液袋组合接口用橡胶塞和垫片、塑料输液瓶用橡胶塞等；预灌封注射器用橡

胶密封件包括活塞和护帽，护帽可分为针头护帽和锥头护帽；笔式注射器用橡胶密封件包括活塞和垫片，其中垫片一般与铝盖组合使用。

3.2 按与制剂接触程度分类 按与制剂直接接触时间，可分为持续接触、临时接触和非接触橡胶密封件；按与制剂直接接触状态，可分为注射液包装用橡胶密封件、注射用无菌粉末（含注射用冻干制剂）包装用橡胶密封件。

3.3 按临床使用方式分类 可分为经穿刺使用和非穿刺使用的橡胶密封件，经穿刺使用的橡胶密封件可进一步分为经输液器单次穿刺进行静脉滴注的橡胶密封件（以下称输液器穿刺橡胶密封件）和经注射针单次或多次穿刺进行药品溶解或转移的橡胶密封件（以下称注射针单次或多次穿刺橡胶密封件）。

4 总体要求

注射剂包装用橡胶密封件在生产和使用期间应符合下列规定。

注射剂包装用橡胶密封件应符合药品包装用橡胶密封件通则（通则 5200）总体要求项下的相关规定。

用于冻干制剂的橡胶密封件，需关注结构设计，如定位体的位置和尺寸等，不得对橡胶密封件的密封性能产生不良影响；需关注橡胶密封件的水分，必要时评价配方、工艺的可能影响，可采用适当技术评估水分含量及干燥工艺条件的有效性，并根据制剂稳定性需求，使用前对水分应进行有效控制。

预灌封注射器用橡胶密封件和笔式注射器用橡胶密封件的设计需考虑手动或自动给药功能的不同要求。

5 质量控制

注射剂包装用橡胶密封件应进行药品包装用橡胶密封件通则（通则 5200）质量控制项下的相关检查及以下检查。

5.1 理化性能检查

5.1.1 水分 用于免洗免灭菌的冻干制剂包装用橡胶密封件，必要时进行检查。照橡胶密封件水分测定法（通则 4221）第二法检查，应符合企业标准或质量协议相关规定。

5.1.2 表面硅油量 用于制剂质量可能会受硅油影响的直接接触注射剂包装用橡胶密封件，必要时进行检查。照橡胶密封件表面硅油量测定法（通则 4222）检查，应符合企业标准或质量协议相关规定。

5.2 临床使用性能检查

应根据药品生产工艺和临床使用实际情况,包括但不限于本通则规定的项目,进行相应检查。如橡胶密封件临床使用时可能同时涉及注射针和输液器穿刺,必要时,照注射针穿刺橡胶密封件和输液器穿刺橡胶密封件的要求分别进行相应检查,均应符合相关规定。

5.2.1 玻璃输液瓶和玻璃注射剂瓶用橡胶塞

玻璃输液瓶和玻璃注射剂瓶用橡胶塞进行以下检查。冻干制剂包装用橡胶塞,按照企业标准或质量协议规定的条件进行冷冻预处理后,进行以下检查。

5.2.1.1 穿刺落屑 用于输液器穿刺橡胶塞。照注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法(通则 4016)第一法检查,落屑数不得过 20 粒。

用于注射针穿刺橡胶塞。照注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法(通则 4016)第二法检查,落屑数不得过 5 粒。

5.2.1.2 穿刺力 用于输液器穿刺橡胶塞。照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法(通则 4015)第一法检查,平均穿刺力不得过 75N,且每个胶塞的穿刺力均不得过 80N,穿刺过程中不应有胶塞被推入瓶内。

用于注射针穿刺橡胶塞。照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法(通则 4015)第二法检查,穿刺力均不得过 10N。

5.2.1.3 密封性与穿刺器保持性 用于输液器穿刺橡胶塞。取样品 10 个,照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法(通则 4015)第一法进行预处理,另取 10 个与之配套的注射剂用瓶,加水至标示容量,再加上与之配套的铝盖或铝塑组合盖,压盖。采用注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法(通则 4015)第一法的金属穿刺器,向穿刺标记部位垂直穿刺,穿刺器刺穿胶塞,倒挂瓶,穿刺器悬挂 0.5kg 重物,穿刺器应保持 4 小时不被拔出,且瓶塞穿刺部位不得泄漏。

5.2.1.4 自密封性 用于注射针多次穿刺橡胶塞,仅需在与其他配套组件组装后进行。取样品 10 个,照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法(通则 4015)第二法进行预处理,另取 10 个与之配套的注射剂用瓶,加水至标示容量,用上述橡胶塞和与之配套的紧固件进行密封。采用注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法(通则 4015)第二法的注射针,向样品不同穿刺部位垂直刺穿,每个样品穿刺 3 次,每穿刺 10 次后更换注射针。将上述样品倒置,放入含有 0.1%亚甲蓝溶液的带抽气

装置的容器中，抽真空至低于常压 27kPa，维持 30 分钟，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。凡规定检查自密封性的橡胶塞，一般不再进行密封件与容器密封性检查。

5.2.1.5 密封件与容器密封性 用于注射针单次穿刺橡胶塞，仅需在与其他配套组件组装后进行。取样品 10 个，照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（通则 4015）第二法进行预处理，另取 10 个与之配套的注射剂用瓶，加水至标示容量，用上述橡胶塞和与之配套的紧固件进行密封。将上述供试品倒置，放入含有 0.1%亚甲蓝溶液的带抽气装置的容器中，抽真空至低于常压 27kPa，维持 30 分钟，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。如无法直接观察，可以用适宜方法取出溶液，目测观察，不得显蓝色。

5.2.2 塑料输液容器及组件用橡胶密封件

塑料输液容器组合盖用橡胶垫片进行以下检查，其他塑料输液容器及组件用橡胶密封件应符合注射液用塑料容器及组件（通则 5301）临床使用性能项下的相关规定。

5.2.2.1 穿刺落屑 照注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法（通则 4016）第三法进行检查（塑料输液包装系统可作为支撑装置。将垫片分别装配在配套使用的塑料输液容器上，在容器中灌入标示容量的水后封口，按预处理条件灭菌后进行检查），落屑数不得过 20 粒。

5.2.2.2 穿刺力 照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（通则 4015）第三法进行检查（塑料输液包装系统可作为支撑装置。将垫片分别装配在配套使用的塑料输液容器上，在容器中灌入标示容量的水后封口，按预处理条件灭菌后进行检查），平均穿刺力不得过 75N，且每个垫片的穿刺力均不得过 80N。

5.2.2.3 密封性与穿刺器保持性 仅需在与其他配套组件组装后进行。取样品 10 个，分别装配在配套使用的塑料输液容器上，在容器中灌入标示容量的水后封口。采用注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（通则 4015）第三法的塑料穿刺器，向垫片穿刺标记部位垂直穿刺，穿刺器穿刺垫片，倒挂容器，穿刺器悬挂 0.3kg 重物，穿刺器应保持 4 小时不被拔出，且垫片穿刺部位应无泄漏。

5.2.3 预灌封注射器用橡胶密封件

仅需在与其他配套组件半组装或组装后进行相应检查，应符合预灌封注射器

通则（通则 5510）的相关规定。

5.2.4 笔式注射器用橡胶密封件

仅需在与其他配套组件半组装或组装后进行相应检查，应符合笔式注射器通则（通则 5540）的相关规定。

5.3 其他检查

5.3.1 不溶性微粒 用于免洗待灭菌橡胶密封件和免洗免灭菌橡胶密封件，必要时进行检查。照药包材不溶性微粒测定法（通则 4206）检查，应符合表中的规定。

包装系统/组合件	橡胶密封件	限度（粒/ml）	
		10 μm 及以上	25 μm 及以上
注射液用包装系统	胶塞	30	3
注射用无菌粉末用包装系统	胶塞	60	6

5.3.2 生物负载 必要时，照药包材微生物检测指导原则（指导原则 9653），进行生物负载检查，应符合企业标准或质量协议的相关规定。凡规定检查无菌的注射剂包装用橡胶密封件，一般不再进行生物负载检查。

5.3.3 无菌 用于免洗免灭菌橡胶密封件。必要时，照药包材微生物检测指导原则（指导原则 9653）进行无菌检查，应符合规定。

5.3.4 细菌内毒素或热原 用于免洗待灭菌橡胶密封件和免洗免灭菌橡胶密封件。必要时，照细菌内毒素检查法应用指导原则（指导原则 9251）进行细菌内毒素检查，应符合各药品品种项下的相关规定；如无法明确药品品种及其相关规定，细菌内毒素应小于 0.25EU/ml，或取供试液适量，照热原检查法（通则 1142）检查，应符合规定。

6 包装与贮藏

直接接触橡胶密封件的包装材料应符合药品包装的相关要求，免洗免灭菌橡胶密封件包装需耐受灭菌工艺，并不对灭菌效果产生不利影响。包装应密封完整，内外包装整体需满足运输和贮藏过程的保护性能要求。免洗免灭菌橡胶密封件包装需满足药品生产质量管理和便利化要求。

宜保存于干燥，通风良好的室内清洁环境。

起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 联系电话：021-50798250

参与单位：四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心）、江苏博生医用新材料股份有限公司、中国食品药品检定研究院、上海市食品药品检定研究院、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、江西省药品检验检测研究院、浙江省食品药品检验研究院、中国医药包装协会

仅供内部参考

附件 3：5202 口服制剂包装用橡胶密封件通则公示稿**5202 口服制剂包装用橡胶密封件通则****1 范围**

本通则规定了口服制剂包装用橡胶密封件生产和使用时应符合的基本要求。

本通则适用于口服制剂包装系统组成部分的橡胶密封件。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过本通则文中的规范性引用而构成必不可少的条款，其最新版本（包括所有增补版、勘误表等形式）适用于本通则。

通则 5200 药品包装用橡胶密封件通则（已公示）

指导原则 9653 药包材微生物检测指导原则（起草中）

3 分类

除按药品包装用橡胶密封件通则（通则 5200）从基体材料、整体结构和使用前处理进行分类，口服制剂包装用橡胶密封件还可从形制进行分类，可分为胶塞、垫片、胶盖及其他。

4 总体要求

口服制剂包装用橡胶密封件在生产和使用期间应符合下列规定。

口服制剂包装用橡胶密封件应符合药品包装用橡胶密封件通则（通则 5200）总体要求项下的相关规定。

口服制剂包装用橡胶密封件的设计需考虑配方和工艺对嗅觉和味觉的可能影响。

5 质量控制

口服制剂包装用橡胶密封件应进行药品包装用橡胶密封件通则（通则 5200）质量控制项下的相关检查及以下检查。

5.1 使用性能检查

5.1.1 密封件与容器密封性 用于与紧固件配套使用的橡胶密封件，仅需在与其他配套组件组装后进行。取样品 10 个，至烧杯中，加水煮沸 5 分钟后取出，70℃干燥 1 小时，备用。另取 10 个与之配套的口服制剂用容器，加水至标示容量，用上述橡胶密封件和与之配套的紧固件进行密封。将上述供试品倒置，放入含有 0.1%亚甲蓝溶液的带抽气装置的容器中，抽真空至低于常压 27kPa，维持 30 分

29 钟，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
30 得渗入瓶内。如无法直接观察，可以用适宜方法取出溶液，目测观察，不得显蓝
31 色。

32 5.2 其他检查

33 5.2.1 微生物限度 用于免洗橡胶密封件。必要时，照药包材微生物检测指导原则
34 （指导原则 9653）进行相应检查，应符合企业标准或质量协议的相关规定。

35 6 包装与贮藏

36 直接接触橡胶密封件的包装材料应符合药品包装的相关要求，包装应密封完
37 整，内外包装整体需满足运输和贮藏过程的保护性能要求。

38 宜保存于干燥，通风良好的室内清洁环境。

起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 联系电话：021-50798250

参与单位：四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心）、江苏博生医用
新材料股份有限公司、中国食品药品检定研究院、上海市食品药品检定研究院、
山东省医疗器械和药品包装检验研究院、江西省药品检验检测研究院、浙江省食
品药品检验研究院、中国医药包装协会

附件 4

药品包装用橡胶密封件相关通则起草说明

一、背景情况

根据药包材标准体系的整体规划和编制思路，制定药品包装用橡胶密封件相关通则。旨在顺应药品质量管理要求的重要转变，着重体现全过程风险管理的理念。通过规范药品包装用橡胶密封件的基本质量控制要求，促进相关企业对药品包装用橡胶密封件关键质量属性的理解，提升相关方在橡胶密封件生产和使用阶段的质控能力，从而有效维护药品的安全、有效和质量可控。

二、制修订的总体思路及主要内容说明

（一）总体思路

1. 聚焦安全 橡胶密封件安全性包括自身安全性和应用安全性。自身安全性主要取决于橡胶密封件构成材料的安全性，应用安全性体现为满足药品储运和临床使用的需求。自身安全性是应用安全性的基础条件，应用安全性是自身安全性的实际输出，因此分别制定针对橡胶密封件构成材料和用途的相关通则。

2. 满足应用需求 不同药品由于给药途径的风险程度不同，不同性质制剂与橡胶密封件的相互作用程度不同，不同用途橡胶密封件的使用性能需求不同，因此通则根据橡胶密封件实际应用的质量管理需求，对项目和指标采用分类分级的方式加以规定。

3. 促进发展和协调 在充分考虑国内外相关橡胶密封件标准优缺点的基础上，科学吸取和借鉴各国药典标准的长处，结合我国现行标准的实践经验，形成更加科学的相关橡胶密封件通则，促进药包材行业的科学监管，逐步实现国际协调。

（二）主要内容

制定药品包装用橡胶密封件通则（通则 5200）、注射剂包装用橡胶密封件（通则 5201）和口服制剂包装用橡胶密封件（通则 5202）3 个通则。通则 5200 规定了药品包装用橡胶密封件的基本通用要求；品类通则 5201、5202 对特定用途橡胶密封件的基本应用要求加以规定。

通则的主要内容包括范围、规范性引用文件、术语和定义、分类、总体要求、质量控制和包装与贮藏等方面，涵盖橡胶密封件生命周期的各主要阶段。

三、重点说明的问题

（一）关于适用范围

本次制定橡胶密封件类通则的适用范围仅涉及硫化橡胶，不涉及热塑性弹性体；仅涉及药品包装系统，不涉及医疗器械组件和药品生产用组件领域。

与现行 YBB 相关品种标准相比，本次制定橡胶密封件类通则的适用范围涵盖现行 YBB 标准涉及的 8 个注射剂包装用橡胶密封件品种和 1 个口服制剂用橡胶密封件品种。通过规范总体要求，调整检查项目，及配套使用新制定的通用检测方法和指导原则，橡胶密封件类通则的适用范围得到拓展，涵盖了注射剂包装用橡胶密封件和口服制剂包装用橡胶密封件。

为满足强化安全底线的要求，鼓励创新并减少对药包材个性化需求的限制，通则标准侧重于安全相关的基本要求，属于基础通用标准，适用于橡胶密封件具体产品。但就橡胶密封件具体产品而言，通则所规定的内容无法覆盖具体产品的全部质量管理要求。供需双方需结合橡胶密封件产品特性和应用情况，制定橡胶密封件产品的企业标准或质量协议，对适用的关键质量属性加以控制。

（二）关于分类

通过需求分析和风险分析，确定相关橡胶密封件的安全需求及相关影响因素。橡胶密封件必须满足应用安全要求，主要取决于橡胶密封件的用途，影响因素包括配套使用的包装组件，与不同性质制剂的接触程度和接触时间，以及临床配药和给药方式等。基于自身安全角度分析，根据风险传递的原则，通过建立安全需求及相关影响因素与橡胶密封件关键质量属性的关联，本次制定的橡胶密封件通则明确各类橡胶密封件的关键质量属性，并在此基础上进行归纳和分类。通则 5200 主要从用途、基体材料、整体结构和使用前处理等方面进行分类，在此基础上，品类通则 5201 进一步从用途和形制、制剂接触程度和临床使用方式等方面进行分类，品类通则 5202 进一步从形制进行分类。

橡胶密封件的分类与品类通则中项目设置和指标分级设置密切相关，对于相关产品企业标准或质量协议的制定具有重要的指导作用。

（三）关于质量控制

本次制定的橡胶密封件通则对项目与指标进行设置，主要基于以下原则：参考现有相关标准的内容，使得橡胶密封件的质量评价具有连续性和可比性；参考国外相关标准的内容，使得质量评价逐步实现与国外药典的国际协调；根据性能

需求和风险等级，进行分类和分级管理，体现不同用途橡胶密封件质量控制的整体协调；对于原有标准中不能满足质量控制要求的项目，以及不合理的指标，进行必要的调整；引入符合现代药品质量管理理念的相关项目和方法，以满足橡胶密封件质量控制的实际发展需求。

橡胶密封件品种的质控项目一般涉及鉴别、生物学安全性检查、理化性能检查、使用性能检查和其他检查等方面。考虑橡胶密封件配方和工艺的复杂性，以及应用的多样性，对于橡胶密封件具体品种的全面质量控制将超出通则的规定内容，因此通则明确相关方应结合通则的相关要求，对特定用途橡胶密封件进行质量控制的扩展。

1. 理化性能检查

为降低橡胶密封件的质量波动对药品安全和质量可控的风险，国内外相关标准均设置理化性能项目，一般均包括水溶出物和特定残留物的相关检查。基于药品的临床使用主要采用水性溶剂的形式，因此通常对受控条件下水溶出物进行相关检查，同时考虑不同灭菌方式对橡胶密封件理化性能的实际影响，本次制定的橡胶密封件类通则明确相关理化性能检查的适用范围。

水溶出物：根据国内外相关标准项下有关水溶出物的检查项目规定，通则 5200 归纳不同橡胶材料供试液的制备方式，收载澄清度、颜色、pH 变化值、吸光度、易氧化物、不挥发物、铵离子、电导率等检查项目。根据 pH 计测试稳定性的反馈意见，通则 5200 增加酸/碱度项目作为判定依据，与国外药典相关标准进行协调；基于医药行业已按 ICH Q3D 要求对药品中有害元素进行质量控制的现状，通则 5200 增加金属离子检查项目，删除重金属和锌离子项目。

为满足不同用途橡胶密封件的质量控制需求，根据给药途径的风险程度，通则 5200 对口服制剂包装用橡胶密封件的水溶出物项目指标设置为不严于注射剂包装用橡胶密封件；根据橡胶密封件与注射剂的接触程度，参照国内外相关标准的规定，采纳行业反馈意见和建议，通则 5200 对 pH 变化值、吸光度、易氧化物、不挥发物、电导率项目的指标采用分级设置。

特定残留物：特定残留物的种类及含量主要取决于橡胶材料的配方和工艺。对于特定残留物相关检查项目的指标，通则 5200 参照现有相关标准，采纳相同的指标加以设置。考虑对药品质量的可能影响，通则 5201 增设水分和表面硅油

量项目。但由于不同药品受特定残留物的实际影响程度不同，具体通用指标无法满足药品实际质量控制要求，因此通则 5201 明确规定需符合企业标准或质量协议的相关规定，引导相关企业对橡胶密封件进行更有效的质量管理。

2. 使用性能检查

考虑药品生产工艺，如冻干工艺，对橡胶密封件物理机械性能的影响，可能对药品存储阶段和临床使用阶段相关性能产生影响，因此规定对冻干制剂包装用橡胶塞进行冷冻处理后进行相关测试。

药品储运阶段需关注橡胶密封件的保护性能，临床使用阶段需关注橡胶密封件对配药和给药过程便利性和安全性的影响，包括使用过程中的密封性能，以避免外部环境可能的污染。因此通则 5202 新增密封件与容器密封性项目，通则 5201 设置与穿刺过程相关的检查项目，包括穿刺力、穿刺落屑、密封性与穿刺器保持性和自密封性等。由于密封性与穿刺器保持性、密封件与容器密封性、自密封性的性能表现还取决于其他组件的配合性，因此明确橡胶密封件需与其他配套组件组装后进行检查。

由于塑料输液袋容器与组件用橡胶密封件一般与其他组件组装后，以接口组合件的形式与输液袋相连；预灌封注射器用橡胶密封件和笔式注射器用橡胶密封件的相关使用性能必须与其他组件配套使用后才可实现，考虑注射液用塑料容器及组件通则（通则 5301）、预灌封注射器通则（通则 5510）和笔式注射器通则（通则 5540）已经纳入药包材标准体系，因此通则 5201 规定相关橡胶密封件的临床使用性能应符合相关通则的质量控制要求。

3. 其他检查

虽然通过生物学安全性的评估和试验对与橡胶材料相关的自身安全进行控制，但从全过程风险管理的角度进行分析，可能存在因橡胶密封件储运阶段的外源性污染，包括不溶性微粒、微生物及其组分，对药品安全性的可能影响。因此根据橡胶密封件清洗和灭菌的实际状况，通则 5201 设置不溶性微粒项目，新增生物负载、无菌、细菌内毒素或热原项目；通则 5202 新增微生物限度项目，对橡胶密封件在包装药品前的洁净程度进行考察，并对相关项目的适用范围进行规定。

不溶性微粒、无菌项目和热原的指标参照现行相关标准加以设置。由于不同

药品的实际需求存在差异，通则5201项下生物负载、细菌内毒素项目和通则5202项下微生物限度项目均明确需符合企业标准或质量协议的相关规定。

《中国药典》9251 细菌内毒素检查法应用指导原则在细菌内毒素限值的设定部分拟增加如下内容：需要制定直接接触药品的包装材料和容器（简称药包材）的细菌内毒素限值时，应结合其所包装制剂的细菌内毒素限值一并考虑。供试品的前处理方法拟增加如下内容：对于容器类药包材一般采用加入标示容量的内毒素检查用水浸泡容器内腔的方法进行供试液制备；对于非容器类的药包材，应将药包材置于无热原玻璃器皿内，一般加入不超过40mL的细菌内毒素检查用水进行供试液制备，其中针对体积较大或者较小的药包材，可以相应的增加或者减少提取液的体积，同时在内毒素限量方面做出相应的调整。对于无菌供应的药包材，应采用 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ，提取不少于1h的条件制备供试液；对于非无菌供应的包装无菌药品的药包材，应按照所包装制剂推荐的灭菌条件进行供试液制备。

4. 检验规则

作为橡胶密封件类通则，未就橡胶密封件具体品种的检验规则进行具体规定。在通则 5200 项下明确，相关方应根据风险管理要求，按照药包材检验规则指导原则（指导原则 9652）制定具体橡胶密封件产品的检验规则。

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。