

团 体 标 准

T/CNPPA XXXX-2025
代替YBX-2005-2014

药品包装用橡胶密封件生产质量管理指南

(征求意见稿)

Guidance of good manufacturing practice for
pharmaceutical rubber closures

XXXXX-XX-XX发布

XXXXX-XX-XX实施

中国医药包装协会 发布



目 次	I
前 言	II
引 言	3
1 范围.....	4
2 规范性引用文件.....	4
3 术语和定义.....	4
4 厂房和设施.....	5
5 设备.....	6
6 确认与验证.....	7
7 供应商及物料管理.....	7
8 产品设计与开发.....	8
9 生产管理.....	8
10 变更控制.....	12
附 录 A	13
附 录 B	14



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。

本文件代替 YBX-2005-2014《药用胶塞生产质量管理规范》，与前一版 YBX-2005-2014 相比，未涉及章节，如：质量管理体系、机构、职责和人员要求、质量控制与质量保证、客户管理与售后服务等；已有章节中未涉及内容，如：洁净区控制要求、设备总体要求、标识和可追溯性、批生产记录管理等；可参照国家药品监督管理局发布的《药包材生产质量管理规范（征求意见稿）》（2022-06-02）、中国医药包装协会发布的《药包材生产质量管理指南》（T/CNPPA 3005）。除编辑性修改外的主要技术变化如下：

- a) 文件名称“药用胶塞生产质量管理规范”修改为“药品包装用橡胶密封件生产质量管理指南”；
- b) “胶塞”统一修改为“橡胶密封件”；
- c) 增加了“引言”（见引言）；
- d) 修改“1 目的、范围与原则”为“1 范围”（见 1），将“1 范围”文中表格修改为“附录 A”（见附录 A）；
- e) 增加了“2 规范性引用文件”（见 2），“3 术语和定义”（见 3）；
- f) 修改“4 厂房和设施”，内容增加了“4.1 总则”、区分“4.2 厂区和厂房要求”和“4.3 设施”（见 4）；
- g) 修改“5 设备”，内容修改为“5.1 关键生产设备”、“5.2 设备管理”、“5.3 模具管理”，增加“表 1 关键生产设备一览表”（见 5）；
- h) 修改“6 采购控制与物料管理”为“6 供应商及物料管理”，内容修改为“6.1 供应商管理”、“6.2 物料管理”、增加“6.3 委托生产、异地生产”（见 6）；
- i) 修改“7 生产管理”为“8 生产管理”，内容修改为“8.1 批次划分与批号制订”、“8.2 物料传递管理”、“8.3 生产过程”、“8.4 工艺规程”、“8.5 生产过程控制”、“8.6 物料回收”、“8.7 不合格品管理”，增加“表 2 橡胶密封件成型工艺分类”、“表 3 橡胶密封件清洗工艺分类”、“表 4 关键工序基本定义及主要控制项目一览表”（见 8）；
- j) 修改“8 产品设计与开发”为“7 产品设计与开发”，内容修改为“7.1 产品设计与开发策划”、“7.2 产品设计与开发确认、验证与评审”（见 7）；
- k) 删除了“2 质量管理体系”、“3 机构和人员”、“9 质量控制与质量保证”、“10 客户管理与售后服务”、“名字解释”；
- l) 增加 9.8 待使用橡胶密封件的生产质量管理要求；
- m) 增加附录 B 常见关键变更案例及研究推荐

本文件由中国医药包装协会提出并归口。

本文件起草单位：江苏华兰药用新材料股份有限公司、苏州汇毓医药包装技术研究院、江苏博生医用新材料股份有限公司、河北橡一医药科技股份有限公司、山东省药用玻璃股份有限公司、湖北华强科技股份有限公司、江阴市海华橡塑有限公司、盛州医药包装材料科技（中国）有限公司、西氏医药包装（中国）有限公司、应城市恒天药业包装有限公司、德特威勒医用包装（烟台）有限公司、阿普塔包装科技（苏州）有限公司、安徽华峰医药橡胶有限公司、杭州临安达远工贸有限公司。

本文件主要起草人：陈起迅、金宏、华一敏、吴剑琴、赵丽英、王飞、王点点、宋甜、顿昕、吴军、孙怡、朱银华、张恩波、陈大红。

本文件历次版本发布情况：

- 首次发布为 2014 年 09 月 18 日；
- 本次为第 1 次修订（根据最新法规要求更新内容）。

引 言

药包材作为药品的重要组成部分，是影响药品质量的关键因素。为进一步提升我国药品生产质量管理水平，保障药品持续安全有效，除执行《药品生产质量管理规范》外，探究符合现代化药品监管法规体系的药包材行业管理规范亦十分必要。

国家药品监督管理局《药品生产质量管理规范》（2010修订）附录药包材及《药包材生产质量管理指南》（T/CNPPA 3005）仅对药包材的行业通用要求做原则性规定，并未详述各类细分药包材的具体管理特点，而药包材行业涵盖了如：橡胶、塑料、玻璃、金属或其组合产品等诸多细分产品类别，其中药品包装用橡胶密封件作为直接接触药品的内包材，管理尤为复杂。

为加强药品包装用橡胶密封件（以下简称“橡胶密封件”）的生产质量管理，健全橡胶密封件行业生产质量管理措施，保证药品的安全、有效和质量可控，参照《药品生产质量管理规范》（2010 修订）附录无菌药品（征求意见稿）及现行法规单独设立《药品包装用橡胶密封件生产质量管理指南》。



药品包装用橡胶密封件生产质量管理指南

1 范围

- 2 本指南适用于直接接触药品的包装橡胶密封件的生产管理、质量控制和橡胶密封件使用者质量审计。药品包装用橡胶密封件生产质量管理按照《药品生产质量管理规范》（2010年修订）附录药包材的规定执行，本指南对药品包装用橡胶密封件的生产质量管理特殊要求进行相应的规定。

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。

中国药典四部

国家药品监督管理局《药品生产质量管理规范》（2010修订）

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录药包材《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录无菌药品（征求意见稿）

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录确认与验证

9623《药品包装用橡胶密封件指导原则》中华人民共和国药典2025年版国家药包材标准（2015）

T/CNPPA 3005-2019《药包材生产质量管理指南》

T/CNPPA 3009-2020《药包材变更研究技术指南》

T/CNPPA 3025-2023《药包材质量协议管理指南》

《上市药品包装变更等同性/可替代性及相容性研究指南》（T/CNPPA 3019-2022）

T/CNPPA 30**-2025《输液容器生物负载和验证指南》

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件，《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录药包材中的术语和定义均适用于本指南。

3.1

配料 dispensing

按既定配方规定的原辅料品种及重量，采用适当的衡器进行准确称量并放入规定容器的过程。

3.2

炼胶 mixing

将各种配合剂均匀分散在橡胶中，以形成一个以橡胶为介质或者橡胶与某些能和它相溶配合的组分的混合物为介质，以与橡胶不能相容的配合剂为分散相的多相分散体系的过程；简言之，就是用混炼设备将规定的配合剂、填充剂均匀地分散于橡胶中的过程。

3.3

预成型 preforming

为了能够向硫化模具中填充材料时更容易、更均匀、更快地操作，预先将混炼胶裁断、称重的操作。

3.4

硫化 Molding

橡胶的线性大分子链通过化学交联而构成三维网状结构的化学变化过程；简言之，就是混炼胶填充至硫化模具在热的作用下、经过一定的时间在压力作用下变成橡胶密封件的过程。

3.5

冲边 trimming

把硫化好的胶片放入对应的冲切模具中在冲压机上进行的操作过程，目的是把硫化后的整片橡胶密封件变成单个橡胶密封件。

3.6

清洗 washing

用合适的清洗用水清除橡胶密封件表面异物的过程，该过程可以与硫化、烘干和冷却等过程进行整合。

3.7

返工 rework

重复部分生产过程。

3.8

回料 recyclable material

可再次使用的物料

3.9

常规橡胶密封件 standard rubber closures

仅进行初步清洗和硫化烘干的橡胶密封件，使用前仍需进行清洗和灭菌等处理、合格后方可使用。

3.10

清洗待灭菌橡胶密封件 rubber closures ready to sterilize

使用前不需要清洗、仅需进行灭菌处理等操作的橡胶密封件。注：又称免洗待灭菌橡胶密封件

3.11

待使用橡胶密封件 rubber closures ready to use

使用前不需要任何处理可以直接使用的橡胶密封件。注：俗称免洗免灭菌橡胶密封件。

3.12

外观（缺陷） cosmetic defects

各工序段产生并体现于橡胶密封件成品的外观缺陷，含不可脱落污染物。

3.13

洁净（度） cleanliness

橡胶密封件经漂洗后，可释放出的可见与不可见微粒，含可脱落污染物。

4 厂房和设施

4.1 总则

生产药品包装用橡胶密封件的厂房设施需经验证/确认合格后投入使用；应建立厂房设施的清洁、维护保养及必要的日常监测规程，确保厂房设施满足药品包装用橡胶密封件的生产需求。企业可根据厂房设施的清洁、维护保养及必要的日常监测等结果进行风险评估后制定再验证/确认周期。

4.2 厂区和厂房要求

4.2.1 应当根据厂房及生产防护措施综合考虑选址。企业应有整洁的生产环境，厂区的地面、路面及运输等不应为橡胶密封件的生产造成污染。厂房、设施的设计和安装应当能够有效防止昆虫或其它动物进入。

4.2.2 橡胶密封件生产、包装、检验和储存所用的厂房和设施应便于清洁、维修和保养，以保持良好的状态。洁净区的内表面（墙壁、天棚、地面和门窗）应当平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落，避免积尘，便于有效清洁，必要时应当进行消毒。

4.2.3 橡胶密封件各生产工序应在相应环境区域中按工艺要求进行控制，其中：

- 1) 一般区：配料、炼胶、预成型。
- 2) 控制区：硫化、冲边生产区域为密闭空间，送风需经过滤，为防止交叉污染，可采用梯度设计。
- 3) D级洁净区：清洗，属去污染区。
- 4) C级洁净区：常规橡胶密封件的包装区域。
- 5) C级环境下的局部A级送风：清洗待灭菌橡胶密封件内包装区域，属生物负荷、微粒控制区。湿热灭菌密封件暂存区。

4.2.4 质量控制实验室

质量控制实验室通常应当与生产区分开。当生产操作不影响检验结果的准确性，且检验操作对生产也无不利影响时，中间控制实验室可设在生产区内。

4.2.5 仓储

仓储区域应保持清洁，根据物料、产品的贮存要求建立温湿度控制标准并定期监控。仓储区域应有足够的空间确保物料、成品的正确接收、贮存、发放，防止污染、交叉污染、混淆和差错。

4.3 设施

4.3.1 工艺用水系统

生产常规橡胶密封件应有纯化水制备系统，生产清洗待灭菌橡胶密封件及待使用橡胶密封件应有注射水制备系统。清洗待灭菌及免洗免灭菌橡胶密封件的最后一步清洗水应为注射用水。

4.3.2 压缩空气系统

压缩空气系统设计安装应符合国家现行的有关标准规定，满足生产需求。与橡胶密封件最终产品接触的压缩空气应经除油，除水及除菌。

5 设备

5.1 生产设备

生产设备一览表，见表1。

表1 生产设备一览表

工序	生产设备
配料	配料设备，如切胶机、全自动（半自动）配料机等
炼胶	炼胶设备，如密炼机、开炼机等

预成型	预成型设备，如压延机、挤出机等
硫化	硫化设备，如平板硫化机、注射成型硫化机等
冲边 (如有)	冲边设备，如冲边机等
缺陷品识别	灯检、自动检查设备，如自动视觉检测机、金属检测机等
清洗	清洗设备，如预洗装置、清洗烘干机
包装	自动包装机等
灭菌 (如有)	灭菌设备，如湿热灭菌柜、辐射灭菌机等

5.2 设备管理

关键设备在投入使用前，需经过确认；使用过程中，根据风险评估结论制定再验证周期。橡胶密封件生产及检验设备仪器应做好相应的校准和检定。

5.3 模具管理

6 确认与验证

橡胶密封件硫化与冲边模具应编号进行分类管理，并根据模具材质的特点与工艺要求，进行全生命周期管理。

6.1 原则

6.1.1 企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制，如涉及可能改变橡胶密封件的功能性、安全性、密封性及无菌性的变更时。

6.1.2 确认和验证的范围和程度应根据风险评估的结果确认。

6.1.3 确认与验证应当贯穿于产品生命周期的全过程。

6.2 确认与验证管理

确认与验证的管理参照《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录确认与验证的要求进行。

7 供应商及物料管理

7.1 供应商管理

橡胶密封件的物料变更或引入新物料时，应经过相应评估流程，建立合格供应商名单及质量档案。供应商的变更应履行变更程序，并进行必要的评估审计、验证。根据物料变更风险程度及评估结果，采取必要措施，必要时告知客户并更新法规登记。

7.2 物料管理

7.2.1 橡胶密封件的物料包括橡胶、填充剂、硫化剂、着色剂、生产助剂、包装材料等。根据对产品质量影响的风险程度确立物料的管理等级。

7.2.2 入库接收：确认品名、数量、规格、批号等信息与要求一致。

7.2.3 储存管理

7.2.3.1 应根据物料的贮存条件、性质特征、管理要求进行分类储存。

7.2.3.2 不合格物料应有明显状态标识、独立区域或其他有效手段避免进入生产工序。

7.2.4 出库发放：确认质量状态，品名、数量、规格、批号、有效期等信息与要求一致，遵守先进先出和近效期先出的原则。

8 产品设计与开发

8.1 产品设计与开发策划

8.1.1 质量源于产品设计，体现于产品关键质量要求，详见附录 A 药品包装用橡胶密封件生命周期各阶段与关键质量要求关联表。

8.1.2 应当建立橡胶密封件设计与开发部门，并配备足够的人员、设备与设施资源。

8.1.3 应当建立橡胶密封件开发管理规程，橡胶密封件开发的过程记录应当予以保存。橡胶密封件新规格、新工艺、新原辅料、新配方等设计与开发，应当明确工作流程、工作职责、工作标准、计划，并需评审、确认等管理要求。

8.1.4 橡胶密封件设计与开发完成时，设计开发部门应当向橡胶密封件生产部门、质量控制部门转移相关的产品开发技术标准、工艺规程、物料质量标准等相关技术文件，由质量部门会同相关部门对正式生产阶段的生产工艺规程、批生产记录、生产过程控制标准、质量标准进行审核。

8.2 产品设计与开发确认、验证与评审

8.2.1 根据确认或验证的对象制定确认或验证方案，经审核、批准。确认或验证工作完成后，形成验证报告，经审核、批准。确认或验证的结果和结论（包括评价和建议）应有记录并存档。

8.2.2 在橡胶密封件产品设计与开发不同阶段的评审内容，应当包括以下内容：

- a) 产品的质量特性满足预定的产品质量标准；
- b) 产品的生产工艺、操作方法、质量标准与检测方法的有效性、适宜性；
- c) 设计与开发阶段中出现的变更措施实效性；
- d) 是否需要改进及相应措施等内容。

9 生产管理

9.1 批次划分、批号制订及批生产记录

9.1.1 应当建立划分产品生产批次的操作规程，生产批次的划分应当能够确保同一批次产品质量和特性的均一性。

9.1.2 应当建立编制橡胶密封件批号和确定生产日期的操作规程。每批产品均应当编制唯一的批号。

9.1.3 橡胶密封件是连续化规模生产，其产品和工艺具有多样性和连续性，其批次划分可能会有多种方式。橡胶密封件批次划分可按照同一配方，同一规格，同一工艺在连续生产周期中生产出来的一定数量的橡胶密封件为一批，提供给客户的一个商业批可由一个或多个生产批组成。可采用亚批，所有批及亚批可追溯。

9.1.4 批量：按照分批原则，连续生产时间段内生产的产品数量。

9.1.5 每批产品均应当有相应的批生产记录，可追溯该批产品的生产历史以及与该批产品质量有关的情况。

9.2 物料传递管理

进入配料区的原辅料，应确保外包装无可掉杂质、污染物，必要时应脱外包装后进入车间。进入洁净区的物料，应脱去外包装，不能脱外包装的物料，应进行清洁或消毒后通过传递窗进入洁净生产区。

9.3 生产过程

9.3.1 配料

按照配方规定的原辅料品种及用量，采用适当的衡器进行称量，按先后顺序放入规定容器中。为防止原辅料受潮，开袋原辅料及时封口；所配物料及时炼胶。

9.3.2 炼胶

将称量好的各种物料按照工艺要求的顺序，在密炼机内进行混合，控制时间、压力、温度，将混合后的混炼胶通过开炼机开炼，进一步将物料分散均匀，保证混炼胶质量的均一性。

9.3.3 预成型

混炼胶经挤出、冷却、压片，，依据橡胶密封件规格及相应的硫化模具制成定长、定宽、定重的胶片。预成型胶片要求平整、无破损等，裁切的胶片进行物理隔开。

注：适用于模压硫化成型。

9.3.4 硫化

9.3.4.1 将加工好的预成型胶片，放入已设定好时间、温度、压力的硫化设备中进行硫化。硫化首模橡胶密封件需确认（主要确认首模硫化胶片的外观、冠厚尺寸）。

9.3.4.2 橡胶密封件成型工艺分类见表 2。

表 2 橡胶密封件成型工艺分类

橡胶密封件类型		橡胶密封件成型工艺
普通		预成型胶片直接平板硫化或注射硫化
具膜	覆膜	预成型胶片+膜片叠合在一起硫化
	涂膜	预成型胶片直接硫化，然后含氟硅介质喷(浸)涂
	镀膜	预成型胶片直接硫化，然后气相沉积镀层

9.3.4.3 以上产品使用的工艺介质均需经评估。涂膜、镀膜主要起润滑作用。

9.3.5 冲边

9.3.5.1 硫化好的胶片，进行冲边处理，必要时涂抹冲边润滑剂，除去废边，形成单个橡胶密封件。

9.3.5.2 首模冲切前需对冲边模具进行清洁处理，避免冲边橡胶密封件交叉污染。

9.3.6 清洗、包装

9.3.6.1 将一定量的待清洗橡胶密封件装入清洗设备，通过工艺用水（如纯化水）和添加清洗剂（必要时），使橡胶密封件满足客户使用要求。9.3.6.2 橡胶密封件清洗工艺分类见表 3。

表 3 橡胶密封件清洗工艺分类

产品类型	清洗用水要求	内包装袋要求	生产控制特点
常规橡胶密封件	使用纯化水	PE 袋等	橡胶密封件生产企业仅对橡胶密封件进行初步的清洗和硫化，橡胶密封件使用方需确保其洁净水平、硫化性能等。
清洗待灭菌橡胶密封件	纯化水+注射用水（最后一步清洗使用注射用水）	PE 袋（辐射灭菌）、呼吸袋+PE 袋（湿热灭菌）等	橡胶密封件生产企业需确保橡胶密封件的洁净水平、硫化性能，橡胶密封件使用方需确保其细菌内毒素、不溶性微粒等保证。
待使用橡胶密封件	纯化水+注射用水（最后一步使用注射用	PE 袋（辐射灭菌）、呼吸袋+PE 袋（湿热灭	应符合无菌药品有关密封件相关要求。

	水)	菌)等	
--	----	-----	--

9.3.7 待使用橡胶密封件要求

9.3.7.1 待使用灭菌橡胶密封件应符合无菌药品有关密封件相关要求并按规定执行。

9.3.7.1 应建立灭菌的验证文件，灭菌验证结果应记录并保存。

9.3.7.2 待使用灭菌橡胶密封件，应确保灭菌过程符合要求。

9.3.7.3 应对每批待使用橡胶密封件所用的灭菌过程参数进行记录并保存，以便追溯。

9.3.7.4 待使用橡胶密封件的包装应清洁、无破损，运输中应防止污染、损坏。

9.4 工艺规程

9.4.1 建立相应的生产工艺规程。应根据风险评估结论制定再验证周期。

9.4.2 橡胶密封件生产和包装均应按照批准的工艺规程和操作规程进行操作并有相关记录，以确保橡胶密封件达到规定的质量标准，并符合药包材登记备案要求。

9.4.3 工艺规程的内容至少应当包括：

A. 产品配方：产品名称或代码；

B. 生产操作要求：

- 对配料、炼胶、预成型、硫化、冲边、清洗（包括清洗剂、硅油）、包装等工序、试剂和所用关键设备的信息；

- 主要生产步骤和工艺参数信息（如物料的核对、预处理、加入物料的顺序、时间、温度；清洗过程转速、清洗温度、清洗剂种类和用量、硅油种类和用量、干燥时间和温度等）；

- 中间控制方法及标准；

- 包装产品的贮存要求，包括外包装、标签及特殊贮存条件。

9.5 生产过程控制

关键工序主要控制项目，见表4。

表4 关键工序描述及主要控制项目一览表

序号	生产工序	描述	控制项目
1	配料	按既定配方规定的原辅料品种及用量，采用适当衡器准确称量	物料、重量复核
2	炼胶	将称量好的各种原辅材料按工艺要求，在密炼机内进行混合，将密炼后混炼胶通过开炼机相向不等速运动的辊筒剪切力，进一步分散，保证混炼胶质量均一	流变、外观、硬度、比重
3	预成型	按工艺要求停放的混炼胶经挤出或开炼、压片、冷却，依据产品规格及相应的硫化模具制成定长、定宽、定重的胶片或其它可直接用于硫化工序的中间形态	尺寸、重量
4	硫化	根据硫化模具尺寸及相应工艺（平板模压、注射模压、注射成型等），将预成型中间品在特定工艺条件下（时间、温度、压力）加工为具目标性能半成品的过程	外观、尺寸
5	冲边（如有）	将硫化后胶片通过特定冲切模具除去封模边，形成单只橡胶密封件的过程	外观
6	缺陷品识别	在橡胶密封件硫化冲边后或清洗后，通过专用设备设定视觉检测模板，将外观或尺寸缺陷的产品剔除，以达到提高橡胶密封件质量的效果。	外观、尺寸

序号	生产工序	描述	控制项目
7	清洗	将一定量的橡胶密封件装入特定清洗容器，加入工艺用水、清洗剂（如有），使橡胶密封件在该清洗容器内翻转，利用橡胶密封件与水、橡胶密封件间相互作用的原理，将橡胶密封件在前道工序过程累积的污染物通过工艺用水带走，使橡胶密封件达到相关洁净度要求，需要时加入特定润滑剂（如硅油）并均匀分布。	外观、洁净度、硅化量
8	干燥	将洁净橡胶密封件按要求通过热空气交换去除密封件表面水分得到下一步工艺使用要求。	干燥失重
9	包装	将洁净橡胶密封件按使用需求包装，防止使用前、运输、储藏过程的污染。	标识
10	灭菌（如有）	通过灭菌工艺生产过程控制及具体灭菌技术的应用使橡胶密封件达到无菌的效果	无菌保证水平

9.6 回料

硫化后半成品、冲边后封模边料不得作为回料再次使用；未硫化半成品可作为回料且需建立回料使用管理制度。

9.7 不合格品管理

应当建立不合格品控制程序，不合格的原材料、半成品、成品应得到控制。

9.8 待使用橡胶密封件的生产质量管理要求

9.8.1 基本要求

9.8.1.1 待使用橡胶密封件的生产须满足其质量和预定用途的要求，应当最大限度降低微生物、微粒和细菌内毒素/热原的污染，并遵循以下要求：

（一）待使用橡胶密封件的生产必须严格按照经验证的方法及规程进行，以保障产品的无菌性。无菌药品生产用厂房、设施、设备应当经过确认或验证，并保持持续的验证状态。

应当考虑使用适当的技术（如限制进入屏障系统（RABS）、隔离器、机器人系统），以加强对产品的保护，使其免受人员、物料和周围环境等潜在的微生物、微粒和细菌内毒素/热原的外来污染源的影响，并考虑使用快速/替代方法和连续监测系统，以快速检测环境和产品中的潜在污染物。

（二）人员应当具备足够的资质和经验，经过培训，掌握行为规范，并在生产、包装和发运过程中重点关注待使用橡胶密封件的保护。

（三）应当对物料进行充分的控制和检验，确保其微生物负荷和细菌内毒素/热原水平适合其预定用途。

（四）产品的无菌或其他质量特性绝不能仅依赖于任何形式的最终处理或成品检验（包括无菌检查）。

9.8.1.2 应当按照质量风险管理的原则对工艺、设备、设施和生产活动进行管理，从而主动识别、科学评估和控制潜在质量风险，以确保产品免受微生物、微粒和细菌内毒素/热原污染。

9.8.1.3 企业应当建立污染控制策略（CCS），确定所有关键控制点，并评估待使用胶塞密封件质量管理、风险控制以及监测措施的有效性。CCS 的综合策略应当能够建立有效的污染预防保障措施。CCS 应当经过审核并适时更新，以持续改进生产和控制方法，其有效性应当定期评估。现有控制系统如有效并受控，可以不作替换，但应当纳入 CCS 中，并阐明各系统的相互关联关系。

9.8.1.4 降低微生物、微粒和细菌内毒素/热原等污染风险所采取的控制措施通常包括一系列相互关联的活动，可分别进行评估、控制和监测，但应当综合考虑其整体有效性。

9.8.1.5 应当根据充分的技术和工艺知识制定 CCS，CCS 中考虑的要素应当至少包括：

- (一) 厂房和工艺的设计。
- (二) 设施和设备。
- (三) 人员。
- (四) 公用系统。
- (五) 原辅料控制（包含过程控制）。
- (六) 产品容器和密封系统。
- (七) 供应商的批准（关键物料和关键服务的供应商，包括提供组件和一次性使用系统（SUS）灭菌等服务的供应商）。
- (八) 委托活动（如委托灭菌服务）的管理及沟通。
- (九) 工艺相关的风险管理。
- (十) 工艺验证。
- (十一) 灭菌工艺验证。
- (十二) 预防性维护。
- (十三) 清洁和消毒。
- (十四) 监测系统。
- (十五) 纠正措施和预防措施。
- (十六) 基于上述信息的持续改进。

9.8.1.6 制定 CCS 应当全面考虑，并持续更新和定期回顾，必要时应当对质量体系进行更新。现有体系如发生变更，应当在变更执行前后评估其对 CCS 的影响。

10 变更控制

10.1 产品开发阶段变更控制

当设计和开发阶段后发生变更时，在执行变更时应对受影响的生产与质量管理文件进行评审和修改

10.2 产品上市后变更控制

当用于上市药品橡胶密封件后发生变更时，应参照《药包材变更研究技术指南》T/CNPPA 3009 及相关的法规指南开展相关研究，风险识别及评估，根据评估结论按照法规要求上报。根据《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》附录药包材要求通知用户，必要时按照质量协议要求确定实施时间及开展质量审计。

附录 A

(资料性)

药品包装用橡胶密封件生命周期各阶段与关键质量要求关联表

	关键质量要求	设计开发	物料	配料炼胶	预成型	硫化	冲边(如有)	缺陷品识别	清洗	包装	灭菌(如有)	运输	使用
组件端	合规物料	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	物料稳定	-	++	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-
	外观	++	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	尺寸	++	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	洁净	++	+	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-
	润滑	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
	灭菌耐受性	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
无菌保障	+	-	-	-	-	-	-	-	++	++	+	-	
应用端	上机顺畅度	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
	密封完整性	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
	相容性	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
法规端	产品备案标准	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

备注：++表示关键影响，+表示有影响，-表示不适用。



附 录 B

(资料性)

常见关键变更案例及研究推荐

变更内容	研究内容
橡胶密封件生产地址变更	新旧地址生产的橡胶密封件质量比对； 新地址生产批次的稳定性研究（三批）； 新旧地址生产的橡胶密封件稳定性结果比对；
待使用橡胶密封件灭菌地址/设备变更	新设备灭菌效果验证
橡胶密封件检验地址变更	新检验地址测试能力的全面评估
带灭菌橡胶密封件清洗工艺变更	除热源能力确认
橡胶密封件硅化工艺变更	如使用新的硅化剂则需要进行容器密封性完整性测试 可提取物和浸出物研究 加速和常规稳定性研究



《中国医药包装协会标准征求意见反馈表》

标准名称：《药品包装用橡胶密封件生产质量管理指南（征求意见稿）》

反馈单位：

联系人姓名：

电话：

邮箱：

序号	章节编号	标准内容	存在的问题	建议修订意见	理由及依据
1					
2					
3					
4					
5					

ICS xxx
C xx

CNPPA

团 体 标 准

T/CNPPA XXXX—2025

清洗待灭菌橡胶密封件技术指南

Guidance of ready to sterilize rubber closures

(征求意见稿)

××××-××-××发布

××××-××-××实施

中国医药包装协会 发布

目 次

前言	7
引言	7
1 范围	9
2 规范性引用文件	9
3 术语和定义	6
4 要求	6
5 确认与验证	10
6 变更管理	10
7 运输贮存	11
8 有效期	11
附录 A	12
参考文献	14



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》的规则起草。

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专利的责任。

本文件由中国医药包装协会归口。

本文件起草单位：江苏华兰药用新材料股份有限公司、苏州汇毓医药包装技术研究院、江苏博生医用新材料股份有限公司、河北橡一医药科技股份有限公司、山东省药用玻璃股份有限公司、湖北华强科技股份有限公司、江阴市海华橡塑有限公司、盛州医药包装材料科技（中国）有限公司、西氏医药包装（中国）有限公司、应城市恒天药业包装有限公司、德特威勒医用包装（烟台）有限公司、阿普塔包装科技（苏州）有限公司、安徽华峰医药橡胶有限公司。

本文件主要起草人：华一敏、吴剑琴、赵丽英、王飞、王点点、宋甜、金宏、朱银华、张恩波、陈大红、吴锋、孙玉娥



引 言

本标准适用于清洗待灭菌橡胶密封件(RTS),符合无菌药品有关直接接触药品包装相关要求的规定,可以直接进入灭菌程序,无需进行进一步清洗,产品具有以下优点:节省了用户准备时间,减少了交叉污染的风险,将胶塞企业与用户对胶塞清洗程序合二为一,可以节约用水、清洗剂以及人工成本,减少了清洗过程中可能产生的废水,对环境友好。包装后,便于储存和运输,且储存条件相对宽松。国内外已广泛应用,但关于清洗待灭菌橡胶密封件并未有明确技术规范和要求,增加了用户对该产品选用风险,特制定本技术指南,目的是将待灭菌橡胶密封件按照无菌药品生产质量规范对直接接触药品包材的相关规定和程序完成清洗,供用户选用、评价及审计。明确该品种关键质量属性、控制要求,用于指导供需双方对上述目标达成一致。



清洗待灭菌橡胶密封件技术指南

1 范围

本文件规定清洗待灭菌橡胶密封件过程控制要求、确认与验证、变更管理、运输贮存、有效期的要求。

本文件适用于无菌药品生产使用的清洗待灭菌橡胶密封件（包括胶塞、活塞、垫片）（以下简称密封件）。

卡式瓶用铝盖（含垫片）可参照执行。

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。

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录无菌药品

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录药包材

《中华人民共和国药典》四部 9099 《分析方法确认指导原则》

《中华人民共和国药典》四部 1143 《细菌内毒素检查法》

《中华人民共和国药典》四部 0903 《不溶性微粒检查法》

《中华人民共和国药典》四部 9621 《药包材通用要求指导原则》

《中华人民共和国药典》四部 9623 《药品包装用橡胶密封件质量控制指导原则》

《中华人民共和国药典》四部 0261 《制药用水》

《中华人民共和国药典》四部 0831 《干燥失重测定法》

GB/T 36030-2018 《制药机械(设备)在位清洗、灭菌通用技术要求》

JB/T 20100-2022 《药用胶塞清洗机》

GB/Z 42344-2023 《制药机械(设备)计算机化系统验证指南》

YBB00042005-2015 《注射液用卤化丁基橡胶塞》

YBB00052005-2015 《注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞》

T/CPAPE 01-2024 《无菌药品生产污染控制策略技术指南》

T/CNPPA 3009-2020 《药包材变更研究技术指南》

T/CNPPA 3023-2023 《药包材用湿热灭菌包装袋应用指南》

T/CNPPA 3025-2023 《药包材质量协议管理指南》

T/CNPPA 30**-2025 《输液容器生物负载和验证指南》（待公布）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 清洗待灭菌橡胶密封件

指用户拆开外包装后仅需灭菌（包括使用后与制剂一并灭菌）即可，用于无菌药品或药械组合的药品包装密封件。

3.2 工艺用水

指密封件清洗工艺中使用的制药用水，如纯化水、注射用水。

3.3 初包装

指与密封件直接接触的包装材料（如药包材用湿热灭菌包装袋、聚乙烯袋）。

3.4 清洗剂

指用于清洁橡胶密封件表面的化学制剂，旨在去除异物。

3.5 硅化

指在橡胶密封件表面形成一层均匀的润滑膜的过程。

3.6 JB/T 20100-2022 界定的气水冲击清洗、超声波清洗适用于本文件。

3.7 GB/T 36030-2018 界定的在位清洗（CIP）、残留物、喷淋装置、去除率、挑战性试验适用于本文件。

3.8 阳性样品

指用于验证试验结果的准确性，选择含有一定数量的标准物质，涂覆在密封件上。

3.9 其他 9621、9623 等引用文件中相关名词术语适用本文件。

4 要求

4.1 密封件清洗过程控制和要求应符合《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录无菌药品、

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录药包材相关规定。

4.2 清洗机必要时应符合 JB/T 20100-2022、GB/T 36030-2018 规定。

4.2.1 清洗机可以按照工艺要求自动切换不同的清洗介质、给排水、工艺气体等。

4.2.2 清洗机可以按照工艺要求调节不同的清洗时间、转速、干燥温度等参数。

4.2.3 经过清洗的密封件宜从清洗机自动出料转移到包装袋中。

4.2.4 清洗机的清洗过程能有效的监控，所有操作能被记录、追溯，满足数据追踪要求。

4.2.5 清洗机具有计算机化控制系统应符合 GB/Z 42344-2023 的要求。

4.3 密封件清洗生产工艺应稳定可控，文件化管理操作规程，确定的工艺须经过验证。

4.4 密封件清洗工艺通常包括：预处理、加密封件（进料）、冲洗、精洗、漂洗、硅化（必要时）、干燥和出料。

4.4.1 使用前清洗机应已通过清洁确认。

4.4.2 加密封件数量应根据清洗机容量按照密封件结构和重量，规定允许一次清洗密封件的最大

和最小清洗数量，以保证密封件的清洗效果。加密封件方式宜采用真空法。

4.4.3 冲洗应尽可能降低密封件表面之间的摩擦，避免密封件互相粘在一起，可采用合用或单独使用气水冲击清洗、超声波清洗方式。

4.4.4 粗洗根据密封件数量可加入适量的清洗剂。尽可能上述方式，作用于密封件的表面（指对密封件表面的冲击力等），以提高清洗能力。

4.4.5 精洗使用纯化水去除清洗液、可见异物、不溶性微粒等。

4.4.6 漂洗必须使用注射用水，漂洗阶段和最终漂洗水的温度建议在 70° C 以上，以减少细菌内毒素和微生物负荷。

4.5 清洗效果评价从清洗机取样口对最终漂洗阶段（硅化前）的漂洗水进行取样，漂洗水应符合下表 1 规定。

表 1 漂洗水质量要求

项目	单位	指标
可见异物	/	符合内控标准
澄清晰度	NTU	应澄清；小于 0.5 号浊度液（目视法） ≤1.5（浊度仪法）
不溶性微粒	粒/ml	≥25 μm: ≤2 ≥10 μm: ≤200
电导率	μS/cm	≤10
细菌内毒素	EU/mL	≤0.125EU/mL

4.6 为减少橡胶密封件与机械和瓶子/容器的摩擦力，确保压塞顺利，需根据用户需求在一定量的密封件中加入适量的硅化剂，硅化剂的使用量与保证预期密封件表面硅油量相一致。硅化剂应采用医用级（Medical Grade）。

4.7 干燥通过热空气去除密封件表面的水分。

4.7.1 干燥应尽可能降低密封件表面之间的相互摩擦。干燥用空气应使用适宜方法过滤。

4.8 出料密封件冷却后通过自动出料装置输出至具有洁净度达到A或B级包装区域。

4.9 包装在上述区域按照预期灭菌方式选择不同包装形式，常用包装形式见下表2。每包装袋数量符合要求后密封。

表 2 常见包装形式

预期灭菌方式	包装形式
辐照灭菌	二层聚乙烯袋
湿热灭菌	外层聚乙烯袋，内层药包材用湿热灭菌包装袋

4.10 产品质量 清洗后橡胶密封件除内控质量标准或质量协议另有规定外，应在确定橡胶密封件符合预期药用要求的基础上，遵照关联审评的相关规定，参考2025年版《中国药典》药包材相关指导原则和2015版YBB标准中的品种标准，确定质量标准，进行质量控制。

5 确认与验证

- 5.1 为保证产品质量稳定、均一性，需要通过确认与验证以证明清洗工艺可行性和稳定性。
- 5.2 生产前后需要对工艺规程的符合性进行确认。
- 5.2.1 为防止污染及交叉污染，生产前后必须对生产环境、设备按照工艺要求进行清洁和确认。
- 5.2.2 确认清洗机使用前无遗留密封件。
- 5.2.3 确认工艺用水、汽、清洗剂等符合工艺所需。
- 5.3 干燥按照工艺规程去除密封件表面及清洗机内部水分，密封件干燥失重应符合下表 3 规定。

表 3 密封件干燥失重要求

密封件名称	干燥失重 ^注 (%)
粉针胶塞	≤0.25
冻干胶塞	≤0.2
预灌封用活塞	≤0.2
注射液胶塞	≤0.1
垫片	≤0.5
注：105℃干燥2小时，冷却称重。	

5.4 为证明商业规模生产下清洗工艺设计的有效性和工艺控制策略的适用性，需要开展验证工作，可以分为变更验证、定期验证。

5.4.1 变更验证按照变更内容开展针对性验证，以确定变更对产品安全性、有效性和质量可控性的影响，证明变更实施的可行性，具有等同性/可替代性。

5.4.2 定期验证（再验证），通常为 1 年。

5.4.2.1 清洗机内残留物的检查（内筒外）。

5.4.2.2 所有控制单元的检查（如计算机化系统、水、汽等）。

5.4.2.3 开展挑战性试验除内控质量标准、质量协议另有规定外，可参照附录 A、B，试验结果应符合内控质量标准、质量协议规定。通常要求“细菌内毒素”、“不溶性微粒”阳性样品清洗后应下降 3 个数量级。

6 变更管理

6.1 清洗待灭菌密封件商业化生产使用的机、料、法、环发生超出设计要求的变化属于变更，如生产环境、生产设备、工艺参数、清洗剂、硅化液等发生变化均应按照 T/CNPPA 3009-2020 开展相应研究，必要时重新确认与验证。

6.2 根据变更研究结果，按照《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》附录药包材的要求和药包材登记平台要求上报或通知用户。

6.3 用户收到变更通知书后应开展评价和必要的研究，照药品变更研究指导原则确定清洗待灭菌密封件变更对药品生产变更级别，按程序上报。

6.4 常见变更风险级别识别表见下表 4。

表 4 变更风险级别识别表

变更内容	药品变更级别 ^注		
	微小	中等	重大

厂房设施	√	√	/
清洗设备	/	√	√
清洗剂	/	√	√
变更去热原工艺	/	√	√
清洗批量	√	√	/
检测场地	√	√	/
注：1、变更级别仅供为参考，应以药品监管部门或与药品审评机构沟通交流结论为准。 2、不同药品类别会影响变更级别。			

7 包装可按照质量协议要求选择包装形式和包装数量，通常采用纸箱作为外包装。

8 运输贮存 产品为非危险品，对运输无特殊要求，但在运输和装卸过程中应有一定的防护措施，防止产品受潮、污染、破损。产品应置于干燥、通风，应远离热源。

9 有效期（可选）除质量协议另有规定外，有效期3年。



附录 A
(资料性)

细菌内毒素挑战性试验

A. 1 验证目的：满载密封件和阳性样品执行清洗程序，评价清洗前后阳性样品细菌内毒素结果（减少量），从而验证设备、清洗程序是否满足清洗待灭菌密封件去热原工艺要求。

A. 2 验证范围：商业规模生产下的设备、工艺流程、工艺控制要求所有参数如工艺用水、汽、转速、温度等。

A. 3 阳性样品：取密封件数个，标记（需满足清洗后仍能明显识别），在密封件难清洗部位（如胶塞塞颈内）直接接种 1ml 细菌内毒素对照液（如含量 1×10^6 EU/ml）在材料表面，在干燥之后（80℃烘 2 小时）冷却备用。

A. 4 阳性样品细菌内毒素含量测定：

A. 4.1 按照《分析方法确认指导原则》完成“细菌内毒素检查法”确认与转移。

A. 4.2 阳性样品回收率：取若干个阳性样品照《细菌内毒素检查法》测定，回收率应为 75%~120%。

A. 4.3 对清洗前后阳性样品分别测定。

A. 5 结果计算：

清洗前阳性样品/清洗后阳性样品细菌内毒素应大于 1000（即 3 个数量级即 3log）。

附录 B (资料性)

不溶性微粒挑战性试验

A. 1 验证目的：满载密封件和阳性样品执行清洗程序，评价清洗前后阳性样品不溶性微粒结果（减少量），从而验证设备、清洗程序是否满足清洗待灭菌密封件去除异物的要求。

A. 2 验证范围：商业规模生产下的设备、工艺流程、工艺控制要求所有参数如工艺用水、汽、转速、温度等。

A. 3 阳性样品：取密封件数个，标记（需满足清洗后仍能明显识别），在密封件难清洗部位（如胶塞塞颈内）直接接种 1ml 直径 $10\ \mu\text{m}$ 聚苯乙烯对照液（如含量 1×10^6 粒/ml）在材料表面，在干燥之后备用。

A. 4 阳性样品不溶性微粒含量测定：

A. 4.1 按照《分析方法确认指导原则》完成“不溶性微粒检查法”确认与转移。

A. 4.2 阳性样品回收率：取若干个阳性样品照《不溶性微粒检查法》测定，回收率应为 75%~120%。

A. 4.3 对清洗前后阳性样品分别测定。

A. 5 结果计算：

清洗前阳性样品/清洗后阳性样品直径 $10\ \mu\text{m}$ 不溶性微粒数应大于 1000（即 3 个数量级即 3log）。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心《工艺验证检查指南（征求意见稿）》
<https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/16160.html>
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1c258dea8798a6c6d6c1e0a14d1c1f>
- [3] 药品 GMP 指南（第二版）质量管理体系 中国医药科技出版社（2023）
- [4] 药品 GMP 指南（第二版）无菌药品 中国医药科技出版社（2023）
- [5] PDA technical Report No. 44 无菌工艺的质量风险管理
- [6] PDA technical Report No. 90 药品生产污染物控制策略
- [7] FDA《Container Closure System and Component Changes: Glass Vials and Stoppers Guidance for Industry》（2024）
- [8] CN110694996B《一种高洁净度丁基胶塞的清洗工艺》（2022）
- [9] EMA Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use（2022）
- [10]《药品上市后变更管理办法（试行）》
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210113142301136.html>
- [11]《制药设备与工艺验证》化学工业出版社（2018）



《中国医药包装协会标准征求意见反馈表》

标准名称：《清洗待灭菌橡胶密封件技术指南（征求意见稿）》

反馈单位：

联系人姓名：

电话：

邮箱：

序号	章节编号	标准内容	存在的问题	建议修订意见	理由及依据
1					
2					
3					
4					
5					