



# 团 体 标 准

T/CNPPA 3033—2026

## 待灭菌橡胶密封件专用技术要求

Technical requirement for ready to sterilize rubber closures

2026-04-07 发布

2026-04-07 实施

中国医药包装协会 发布  
中国标准出版社 出版



# 目 次

前言 .....	III
引言 .....	IV
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
4 要求 .....	2
5 确认与验证 .....	3
6 变更管理 .....	4
7 包装 .....	4
8 运输贮存 .....	4
9 有效期(可选) .....	4
附录 A(资料性) 细菌内毒素挑战性试验 .....	5
附录 B(资料性) 不溶性微粒挑战性试验 .....	6
参考文献 .....	7





## 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、江苏博生医用新材料股份有限公司、苏州工业园区汇毓医药包装技术研究院、盛州医药包装材料科技(中国)有限公司、江阴市海华橡塑有限公司、湖北华强科技股份有限公司、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、应城市恒天药业包装有限公司、安徽华峰医药橡胶有限公司、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、重庆市涪陵三海兰陵有限责任公司。

本文件主要起草人：华一敏、金宏、朱银华、吴剑琴、张恩波、李静、孙玉娥、李阳、杨静、张宇澜、逯纪伟、夏汉桥、程继刚、邱晟、王丽红、王飞、陈大红、林俊德、詹爱娟、谭娟、陈红霞、马文胜、赵智、杨从日、吴锋。



## 引 言

本文件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。在无菌制剂生产领域,待灭菌橡胶密封件作为药品包装系统的核心屏障,其性能直接关系到药品的灭菌效果、稳定性、用药安全与合规性。国内外已广泛应用,但关于清洗待灭菌橡胶密封件并没有明确技术规范和要求,增加了用户对该产品的选用风险,特制定本文件,目的是将清洗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的药包材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。



# 待灭菌橡胶密封件专用技术要求

## 1 范围

本文件规定了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、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。

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  
YBB00072004—2015 预灌封注射器用氯化丁基橡胶活塞  
YBB00082004—2015 预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞  
YBB00152004—2015 笔式注射器用氯化丁基橡胶活塞和垫片  
YBB00162004—2015 笔式注射器用溴化丁基橡胶活塞和垫片  
T/CNPPA 3009—2020 药包材变更研究技术指南  
中华人民共和国药典(2025年版四部)  
药品生产质量管理规范(2010年修订)(附录无菌药品、药包材)

## 3 术语和定义

《中华人民共和国药典(2025年版四部)》界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

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

生产商清洗后,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,用于无菌药品或器械组合的药品包装密封件。

注:以下简称密封件。

### 3.2

**工艺用水 process water**

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 primary packaging**

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 cleaning solution**

用于清洁密封件表面的化学制剂,旨在去除异物。

### 3.5

#### 硅化 silicone

在密封件表面形成一层均匀的润滑膜的过程。

### 3.6

#### 阳性样品 positive control sample

在实验和检测过程中,含有已知目标成分和特征的样品,用于验证测试方法的有效性,灵敏度和特异性。

## 4 要求

### 4.1 通则

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)》附录无菌药品和附录药包材相关规定。

### 4.2 清洗机

- 4.2.1 清洗机可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。

### 4.3 密封件清洗工艺

- 4.3.1 密封件清洗工艺应稳定可控,所有的记录能被记录、追溯,满足追踪要求。清洗工艺通常包括:粗洗、精洗、硅化(必要时)、干燥和出料。使用前清洗机已通过清洁确认。
- 4.3.2 粗洗:根据密封件数量可加入适量的清洗剂。可采用合适的方式进行清洗。
- 4.3.3 精洗:使用纯化水或注射用水去除清洗剂、可见异物、不溶性微粒等。洗涤方式可合用或单独使用气水冲击清洗、超声波清洗方式等。
- 4.3.4 硅化:应使用注射用水。为减少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。硅化剂宜采用医用级(Medical Grade)。
- 4.3.5 干燥:通过热空气对密封件进行干燥。干燥的过程中,应尽量减少密封件之间相互摩擦,以防止产生微粒和胶屑。干燥用空气应使用适宜方法过滤。按照工艺规程去除密封件表面及清洗机内部水分。
- 4.3.6 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C级环境下的A或B级送风的包装区域。

### 4.4 清洗效果评价

从清洗机取样口对硅化前的清洗水进行取样,清洗水应符合表1规定。

表1 清洗水质量要求

项目	单位	指标
可见异物	—	符合内控标准
澄清度	NTU	应澄清;小于0.5号浊度液(目视法) ≤1.5(浊度仪法)

表1 清洗水质量要求(续)

项目	单位	指标
不溶性微粒	粒/mL	含 25 μm 以上的微粒不应超过 2 粒 含 10 μm 以上的微粒不应超过 200 粒
电导率	μS/cm	不应超过 10
细菌内毒素	EU/mL	不应超过 0.25 EU/mL

#### 4.5 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	双层聚乙烯袋
湿热灭菌	外层聚乙烯袋,内层药包材用湿热灭菌包装袋

注:内层药包材用湿热灭菌包装袋参考 T/CNPPA 3023—2023。

#### 4.6 产品质量

清洗后密封件除内控质量标准或质量协议另有规定外,应在确定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,按照《中华人民共和国药典(2025年版四部)》药包材相关指导原则和 YBB00042005—2015、YBB00052005—2015、YBB00072004—2015、YBB00082004—2015、YBB00152004—2015、YBB00162004—2015,确定质量标准,进行质量控制。

### 5 确认与验证

#### 5.1 确认与验证的意义

为保证产品质量稳定和均一性,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 工艺规程的符合性确认

5.2.1 生产前后需要对工艺规程的符合性进行确认。为防止污染及交叉污染,生产前后应对生产环境、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、气、清洗剂等符合工艺所需。

#### 5.3 验证

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。

a) 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。

b) 定期验证(再验证):

- 1) 再验证的频率基于风险评估制定;
- 2) 所有控制单元的检查(如计算机化系统、水、气等);
- 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、附录 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 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、硅化剂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对变更级别进行评估,并根据评估的变更级别按照药品变更研究指导原则的要求开展研究,研究结果按照相关法规文件规定程序处理。

## 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。产品应储存于合适的环境,避免阳光直射,应远离热源。

## 9 有效期(可选)

除质量协议另有规定外,根据稳定性试验结果制定有效期。

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、气、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1 mL细菌内毒素对照液(如含量 $1 \times 10^6$  EU/mL)在密封件表面,在干燥之后(80℃烘2 h)冷却备用。

#### A.4 阳性样品细菌内毒素含量测定

A.4.1 参照《中华人民共和国药典》(2025年版四部)通则“细菌内毒素检查法”进行干扰试验。

A.4.2 阳性样品回收率:取若干个阳性样品参照《中华人民共和国药典》(2025年版四部)通则“细菌内毒素检查法”测定,回收率为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大于1 000(即3个数量级3log)。

**附 录 B**  
(资料性)  
**不溶性微粒挑战性试验**

**B.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、清洗程序是否满足密封件去除异物的要求。

**B.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、气、转速、温度等。

**B.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1 mL直径10  $\mu\text{m}$ 聚苯乙烯对照液(如含量 $1 \times 10^6$ 粒/mL)在密封件表面,在干燥之后备用。

**B.4 阳性样品不溶性微粒含量测定**

**B.4.1** 参照《中华人民共和国药典》(2025年版四部)指导原则“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。

**B.4.2** 阳性样品回收率:取若干个阳性样品参照《中华人民共和国药典》(2025年版四部)通则“药包材不溶性微粒测定法”测定,回收率为75%~120%。

**B.4.3** 对清洗前后阳性样品分别测定。

**B.5 结果计算**

清洗前阳性样品/清洗后阳性样品直径10  $\mu\text{m}$ 不溶性微粒数大于1 000(即3个数量级3log)。

## 参 考 文 献

- [1] T/CNPPA 3023—2023 药包材用湿热灭菌包装袋应用指南
- [2] T/CNPPA 3025—2023 药包材质量协议管理指南
- [3] 工艺验证检查指南(2025)
- [4] 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)(2020)
- [5] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品GMP指南(第2版):质量管理体系[M]. 北京:中国医药科技出版社,2023.
- [6] 药品GMP指南(第2版):无菌制剂[M]. 北京:中国医药科技出版社,2023.
- [7] 袁牧歌,杨静,谭娟,等. 一种高洁净度丁基胶塞的清洗工艺:CN110694996B[P]. 2022-02-01.
- [8] 药品上市后变更管理办法(试行)(国家药监局公告2021年第8号)
- [9] 马义岭,郭永学. 制药设备与工艺验证[M]. 北京:化学工业出版社,2018.
- [10] 药品生产质量管理规范(2010年修订)(附录无菌药品)
- [11] 药品生产质量管理规范(2010年修订)(附录药包材)
- [12] Technical Report No. 44(TR 44):Quality Risk Management for Aseptic Processes
- [13] Technical Report No. 90: Contamination Control Strategy Development in Pharmaceutical Manufacturing
- [14] Container Closure System and Component Changes:Glass Vials and Stoppers Guidance for Industry
- [15] EMA Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use(2022)









中国医药包装协会  
团体标准  
待灭菌橡胶密封件专用技术要求  
T/CNPPA 3033—2026

\*

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)

网址 [www.spc.net.cn](http://www.spc.net.cn)

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社印刷

各地新华书店经销

\*

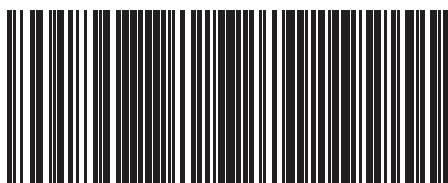
开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 17 千字  
2026年2月第1版 2026年2月第1次印刷

\*

书号:155066·5-20063 定价 31.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换  
版权专有 侵权必究

举报电话:(010)68510107



T/CNPPA 3033—2026