

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。