

一体成型输液容器用密封件技术指南

(征求意见稿)

前言

本指南规定了一体成型生产塑料输液容器用密封件从设计,生产到质量控制的技术内容和要求。

本指南由中国医药包装协会提出。

本指南起草单位:

本指南主要起草人:

本指南按照 GB/T1. 1-2009 给出的规则起草

一体成型输液容器用密封件技术指南

1 范围

本指南规定了一体成型工艺生产的塑料输液容器用密封件产品（以下简称一体成型塑料密封件）的术语和定义、技术特点、设计要求、生产工艺及过程控制和技术要求。

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。

《中国药典》2015 版

《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》

GB/T 2828.1-2012 计数抽样检验程序 第1部分:按接收质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划

GB8368一次性使用输液器 重力输液式

GB15811《一次性使用无菌注射针》

YBB00232004药用合成聚异戊二烯垫片

YBB00242004塑料输液容器聚丙烯组合盖（拉环式）》

3 术语和定义

3.1 一体成型密封件

通过注射工艺依次注塑成型盖体部件、弹性体部件，并加具防护部件所构成的一体结构的输液包装容器用组合盖密封件。

3.2 盖体部件

盖体部件由塑料材料注塑成型而成，并作为组合盖密封件骨架材料，与弹性体部件和防护部件形成一体结构，该热塑性通常为聚烯烃、聚丙烯等，与输液容器接口具有良好焊接性能。

3.3 弹性体部件

弹性体部件用于输液注射剂的输注和其他药物的加入过程的密封性保障部件以及具有穿刺器夹持的功能。弹性体部件通过注塑工艺与盖体部形成一体结构，采用热塑性弹性体。

3.4 TPE

热塑性弹性体（Thermoplastic Elastomer）的结构特点具有化学键组成不同的树脂段和橡胶段。常用热塑性弹性体有苯乙烯类（SBS、SIS、SEBS、SEPS）、烯烃类（TPO、TPV）聚氨酯类 TPU 等。

3.5 防护部件

与盖体部件粘接，保证弹性体部件不被污染且使用时易于除去的一类密封材料，可以采用易撕膜结构、易折结构或拉环结构。

3.6 易撕膜结构

易撕膜是一种多层复合阻隔膜，内层材料可以通过热压（高频）与盖体部件形成一体。

3.7 易折柄（拉环）结构

盖体制造时在表面形成易折柄（拉环）的一种结构形式。

4. 一体成型密封件技术特点

一体成型密封件是通过一体成型的方式，在同一工序实现主体部分的制造加工的密封件。依据其设计原理，一体成型密封件制造方面可减少生产过程中外部环境对产品质量的影响，避免生产过程中可见异物、不溶性微粒等影响产品质量的物质的增加；另一方面能够提高产品各组件间的配合密封性，更好的保证药品质量。

4.1 生产系统设计

密封件的生产环境应与被包装的药品生产环境相同，设备至少安装在 C+A 级的洁净环境中。一体成型密封件在生产过程中应保证从成型到终端包装均始终处于 C+A 级的洁净环境下。

生产过程中与产品直接接触的压缩空气应符合《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》附录一 无菌药品 相关规定。

4.2 工艺设计

一体成型密封件在同工序完成产品的成型。密封件采用注塑方式一体成型，其原料由控制区打开，密闭输送，从而减少原料和产品由转运和组合等带来异物、微粒等外来物质引入，降低产品质量风险。

一体成型塑料密封件生产过程包含在线检测环节，可以保证产品质量。

5. 设计要求

一体成型密封件与吹灌封无菌灌装工艺的输液容器、塑料输液瓶，直立式软袋、输液袋等配合，组成输液包装系统（以下简称输液包装系统）。一体成型密封件中各部件应选用满足安全性和适用性的材料，设计应能为输液包装系统的生产、储存、及医护人员的使用提供安全及便利，同时设计应使其在生产、储存、运输中避免污染，由于一体成型用密封件是输液包装系统的一部分，在整个输注过程中充当输注、加药、输液器械连接和抱持及输注过程的密封功能。

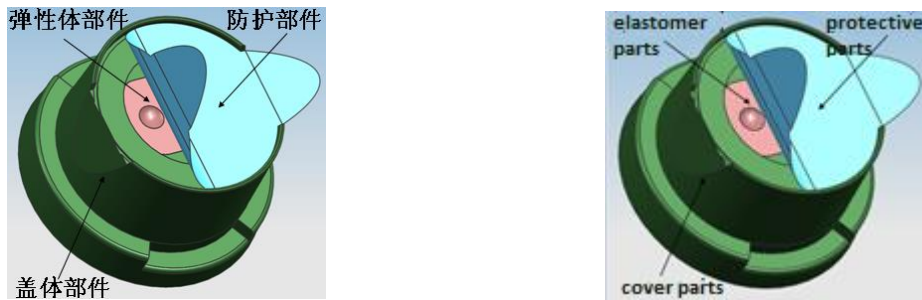
5.1 盖子整体部件设计要求

一体成型密封件构成组成如下：

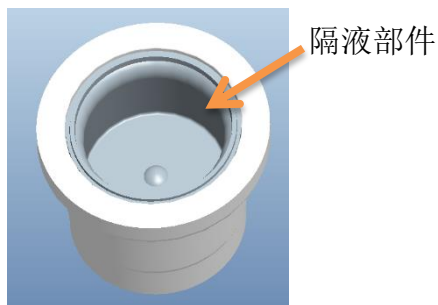
- 1) 盖体部件：选用满足安全性和适用性的材料，应设有弹性部件容纳结构；
- 2) 弹性体部件：选用满足安全性和适用性的材料，应与盖体紧密配合，弹性体与盖体之间应形成一体结构，穿刺部位大小应与符合 GB8368 标准的塑料穿刺器和符合 GB15811 《一次性使用无菌注射针》注射针头相匹配，弹性体穿刺部位应有明显标记
- 3) 防护部件：可设计为盖体的一部分。防护部件应对穿刺部位进行密封，且便于开

启与使用,可以采用易撕膜结构、易折结构或拉环结构。

4) 隔液部件: 隔绝弹性体部件和药液的部分, 用于跟塑料输液瓶和直立式软袋和输液袋相配合的情况。



易撕膜结构列如下图 1 所示 (供参考):



隔液部件的结构列如下图 2 所示 (供参考)

5.2 适应性设计要求

一体成型密封件设计应选择适宜的结构和规格尺寸以便捷地与输液包装配合, 形成密闭系统。

5.3 材质、结构设计要求

一体成型密封件的材质选用符合安全性和适应性要求 (如湿热灭菌), 确保生产、储存、运输、使用过程中功能的完整性。

一体成型密封件的结构设计在包装、运输及包装药品过程中应防止不溶性微粒的产生, 使用过程应减少穿刺落屑, 防护部件应在灌装药品后具有良好的阻隔性能。

5.4 包装设计要求

5.4.1) 一体成型密封件包装的设计应满足用户使用需求, 保证在储存、运输、被污染以及客户使用中交叉污染发生。

5.4.2) 一体成型密封件的包装标识信息应参照《国家药包材通则》的相关要求。

6、生产工艺及过程控制

6.1 生产条件

一体成型密封件制造过程涉及到的水、压缩空气等各类介质、生产环境均应符合《药品

生产质量管理规范（2010年修订）》。

一体成型密封件生产需在 C+A 洁净级别环境下进行加工成型。

原材料传送应采用管道输送方式或密封真空供料方式，确保生产过程环境洁净。

6.2 原材料控制

一体成型密封件通常由聚乙烯/聚丙烯(构成盖体部件)、热塑性弹性体 TPE（构成弹性体部件）以及铝箔/塑料膜/塑料盖等（构成防护部件）组成，其均应符合药包材的相关法规和企业控制标准的要求。

6.3 生产过程控制

一体成型密封件生产工艺应经过可靠性评价及验证以确认生产工艺条件不会对一体成型密封件的物理性能、化学性能产生影响。

一体成型密封件生产工艺具备对产品的外观质量、规格尺寸进行过程控制。

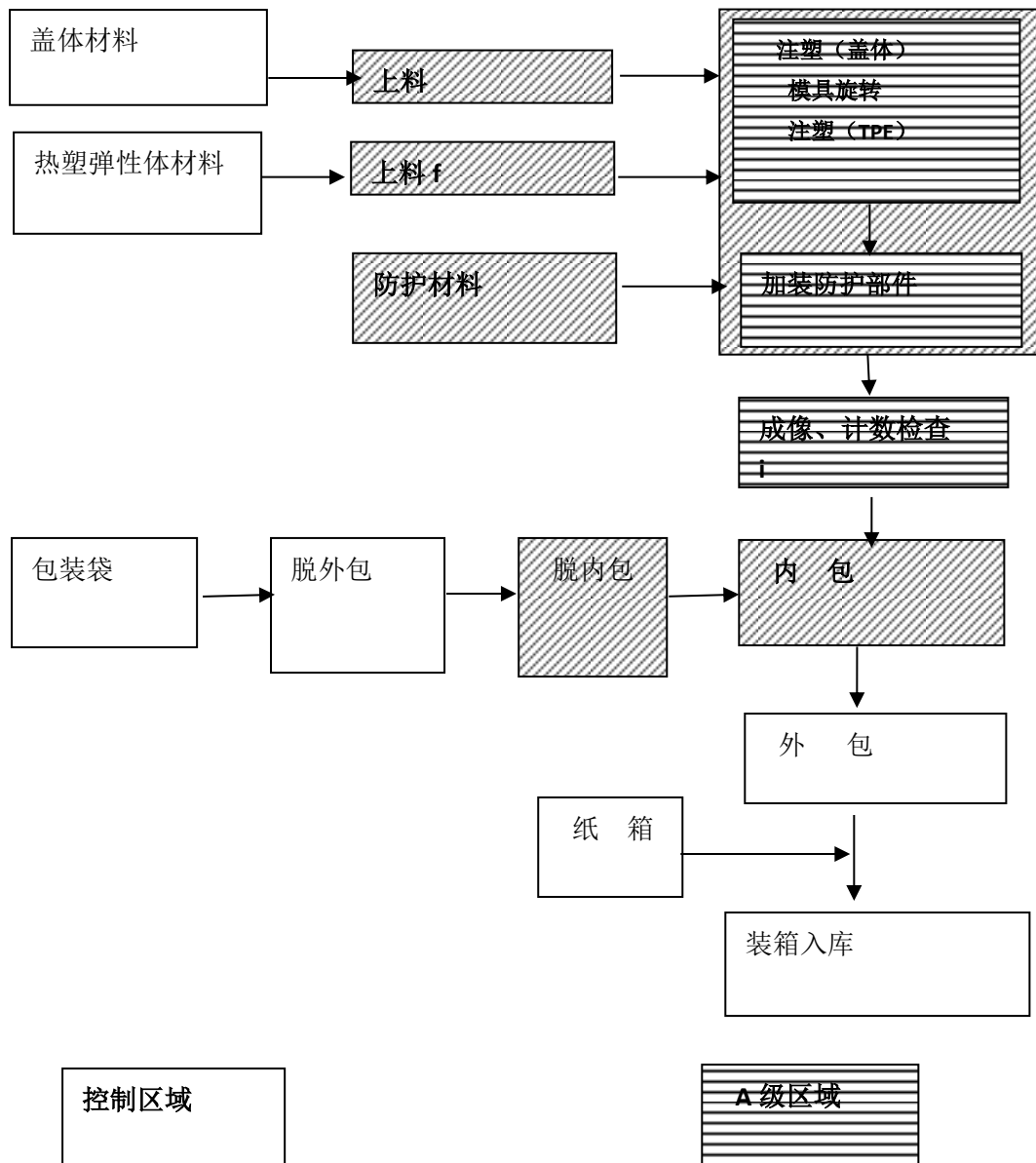
一体成型密封件生产过程应对防护部件的可靠性进行控制。

一体成型密封件生产按照《药品生产质量管理规范》批次管理要求进行，严防混批。

6.4 设备及模具

可采用双射注塑机，且其使用的一套模具是由二副具有良好互换性模具组成，该二副注塑模具通过不断的互换实现一体成型密封件的连续生产。

6.5 生产工艺流程



6.6 一体成型密封件质量控制

一体成型密封件应满足本指南第7项条款之规定和企业标准规定项的规定。

6.7 包装、贮存和运输

一体成型密封件的包装应保证贮存、运输中有效地防止污染。

直接接触一体成型密封件的内包装材料应使用药用级包装材料进行双层包装。

一体成型密封件应在适宜的温度和湿度条件下贮存和运输，并符合国家相关法规规定。

第七章附件

7.1 物理要求

7.1.1 外观

7.1.1.1 取本品 125 个，在自然光线明亮处，正视目测。不得有伤痕，割裂，气泡，异物混入，毛刺附着等现象。不符合上述要求的样品不得过 10 个。

7.1.1.2 根据质量合同进行检验。外观缺陷分严重缺陷和一般缺陷，按计数抽样检验程序第 1 部分：按接收质量限（AQL）检索的逐批检验抽样计划（GB/T 2828.1-2012）规定进行。

常见缺陷举例如下：

严重缺陷：

- 破损，未填满、开裂、细丝；
- 弹性体和盖体不黏连等；
- 药物接触面可见异物

一般缺陷：

- 盖体外表面可见异物
- 同批次产品色泽不均匀

正常一次抽样，接收质量限 AQL 由供需双方确定，如：严重缺陷 AQL 不高于 0.04，一般缺陷 AQL 不高于 0.65。

7.1.2 使用适应性

试验样品的制备：取一体成型密封件样品数个，采用湿热灭菌法（标准灭菌 F0 值 \geq 8，如盖体采用聚丙烯，应采用 121℃湿热灭菌 30 分钟）灭菌后，进行下列适应性试验。

7.1.2.1 灭菌后外观

取上述样品 5 个，于 $-25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下，放置 24 小时，然后在 $50^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下，继续放置 24 小时，再在 $23^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下，放置 24 小时，样品均不得变形、开裂。

7.1.2.2 密闭性

密闭性 1（适用于易撕膜型）：取上述样品 10 个，除去易撕膜，用渗透剂（65%乙醇：10g/L 亚甲蓝溶液为 100：5）填充至 2/3 高度，放置于滤纸上保持 60 分钟，不得泄露。

密闭性 2（适用于拉环、板折型）：取上述样品 10 个，倒置于渗透剂（65%乙醇：10g/L 亚甲蓝溶液为 100：5）容器中，抽真空， -75kPa ，保持 60 分钟，取出，洗净样品外壁的渗透剂，打开防护部件，密封件不得染色。

7.1.2.3 保持力

穿刺器动态保持力：取上述样品 10 个，去除防护部件，先用符合图 1 的穿刺器和符合 GB15811 的外径为 0.8mm 穿刺针穿刺标记部位，然后以 $200\text{mm}/\text{min}\pm 20\text{mm}/\text{min}$ 的速度拔下穿刺器、穿刺针，分离力应满足相应要求，如：塑料穿刺器分离力不得低于 5.0N；金属穿刺针分离力不得低于 1.0N。

穿刺器静态保持力：取上述样品 10 个，去除防护部件，进行适宜的组合（如分别装配

在配套使用的塑料输液容器上，在容器中灌入标示容量的注射用水后封口。)先用符合图 1 的塑料穿刺器，向穿刺标记部位垂直穿刺，倒挂容器，在穿刺器上垂直悬挂砝码，保持一定时间，穿刺器应保持不被拔出，且穿刺部位不得有泄漏。砝码重量与保持时间应满足相应要求，如砝码 0.3Kg，保持时间 4 小时。

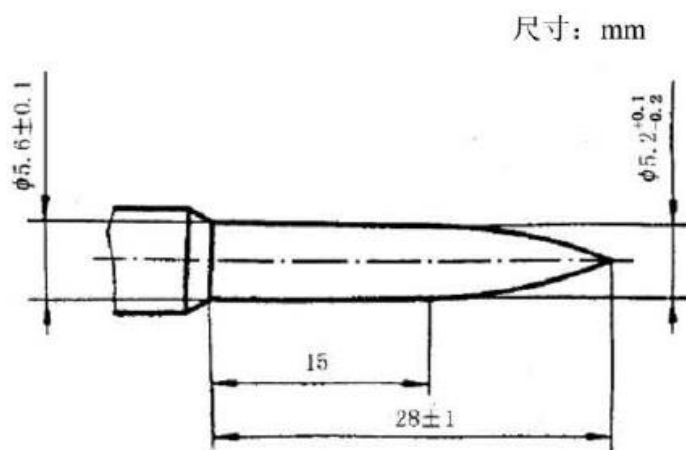


图 1 塑料穿刺器尺寸

7.1.2.4 开启力

开启力 1 (适用于易撕膜型): 取上述样品 10 个, 分别将外盖水平固定在测试仪下夹具上, 覆膜固定在上夹具, 以 $200\text{mm}/\text{min} \pm 20\text{mm}/\text{min}$ 的速度剥离覆膜, 每个样品的开启力应在 5—12.5N 之间。

开启力 2 (适用于拉环型): 取上述样品 10 个, 分别将外盖水平固定在测试仪下夹具上, 将拉环固定在上夹具。沿与垂直呈 23° 斜角的方向, 以 $200\text{mm}/\text{min} \pm 20\text{mm}/\text{min}$ 的速度对拉环施加拉力, 开启力不得过 80N。(试验过程中, 不应撕裂穿刺区周围的其它区域, 且拉环不得断裂)。

开启力 3 (适用于扳折型): 取上述样品 10 个, 分别将外盖水平固定在测试仪下夹具上, 将扳折固定在上夹具。沿与垂直呈 23° 斜角的方向, 以 $200\text{mm}/\text{min} \pm 20\text{mm}/\text{min}$ 的速度对阀片施加拉力, 记录阀片被启破的力值, 开启力不得过 80N。(试验过程中, 不得撕裂穿刺区周围的其它区域, 且阀片整体不得断裂)。

7.1.2.5 穿刺力及穿刺落屑

穿刺力: 取上述样品 10 个, 去除防护部件, 用符合图 1 的塑料穿刺器以 $200\text{mm}/\text{min} \pm 20\text{mm}/\text{min}$ 的速度对标记部位进行垂直穿刺。记录穿刺一体成型密封件所施加的力, 重复穿刺步骤, 直至所有样品被穿刺一次。判定基准应符合相应要求, 如平均穿刺力不得过 75N,

最大穿刺力不得过 80N。

穿刺落屑：取上述样品，进行适宜的组合（如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注射用水后封口。）分别用符合图 1 的穿刺器和符合 GB15811 外径为 0.8mm 的穿刺针（尾部连接一段软管）垂直穿刺去除防护部件的标记部位 1 次，共穿刺 30 个标记部位，拔出穿刺器前通过软管向穿刺器内注入 5ml 的水。重复上述步骤直至所有的一体成型密封件被穿刺，取下一体成型密封件，将容器中的水全部通过快速滤纸过滤，确保容器中无落屑残留。在一般条件下，眼与滤纸距离为 25cm，肉眼观察快速滤纸上的落屑数（直径等于或大于 50um）。判定基准应符合相应要求，如塑料及金属穿刺器的穿刺落屑数均不得**注药点密封性**

采用拟组合的塑料输液容器，在容器中灌入标示容量的注射用水后封口。采用湿热灭菌法（标准灭菌 F0 值 ≥ 8 ，如盖体采用聚丙烯，应采用 121℃ 湿热灭菌 30 分钟）灭菌后，进行下列试验。

测试方法：取上述样品 10 个，使用符合 GB15811 的同一注射针（外径 0.8mm）在去除防护部件的穿刺区域的不同点上垂直穿刺 3 次，拔出注射针后，将塑料输液容器置于两个平行平板之间，施加一定内压，维持一定时间，插入点不得有液体泄漏。（具体参数应根据合同和使用情况制定，如内压施加压力为 20KPa，维持时间为 15 秒）。

7.2 化学要求

7.2.1 弹性体部分

鉴别 取供试品适量，按照包装材料红外分光光度法第四法（中国药典2019年第二次公示稿<http://www.chp.org.cn/upload/userfiles/20190930/35301569812590231.pdf>）（或 YBB00262004）测定，应与对照图谱基本一致。

单体、特定迁移物（根据配方如适用，如聚苯醚）取本品适量，按《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》中可提取物研究项目的条件进行测定。

溶出物试验

Extractable test

供试液的制备：取相当表面积200cm²的弹性体至广口瓶中，煮沸5分钟，用冷纯化水冲洗5遍，用硼硅玻璃烧杯盖上瓶口。加400ml纯化水，称重。加热灭菌，使其温度在20到30分钟内升至121±2℃，并在此温度保持30分钟。在30分钟内冷却至室温。加入纯化水至原先的重量。摇晃并立即倾注将溶液与胶塞分离。每次测试前摇匀样品溶液。

空白液的制备：以400ml的纯化水作同样处理，作为空白溶液。

pH变化值：取供试液20ml，加入氯化钾溶液(1→1000) 1 ml，依法测定(中国药典2015年版通则0631)，pH值应为5.0-7.0。

紫外吸收 在制备供试液后的5小时内作测试。用于大约0.45um细孔的过滤纸，将供试液过滤，弃去初始的数毫升滤液。以空白溶液作参比，测定滤液在波长220nm至360nm间的吸收，吸收不得过0.2。

还原物质 在制备供试液后的4小时内作测试。精密量取供试液20ml，精密加入高锰酸钾滴定液(0.002mol/L) 20ml和1ml稀硫酸。加热煮沸3分钟，冷却至室温。加入1克碘化钾，在暗处放置5分钟，用硫代硫酸钠滴定液(0.01mol/L) 滴定至浅棕色，再加入0.25ml淀粉指示液继续滴定至无色。同时进行空白试验，供试液与空白液消耗硫代硫酸钠滴定液(0.01mol/L)之差不得过3.0ml。

重金属 精密量取供试液20ml，加醋酸盐缓冲液(pH3.5) 2ml，照重金属检查法(中国药典2015年版通则0821 第一法)测定，含重金属不得过百万分之二。

蒸发残渣 精密量取供试品溶液和空白溶液各 50ml，置已恒重的蒸发皿中，水浴蒸干，并在 105℃干燥至恒重，两者之差不得过2.0mg。

挥发性物质 取本品，照挥发性硫化物测定法 (YBB60052012) 测定，应符合规定。

7.2.2盖体部分Cap part

鉴别 取供试品适量，照包装材料红外分光光度法第四法(中国药典2019年第二次公示稿<http://www.chp.org.cn/upload/userfiles/20190930/35301569812590231.pdf>) (或YBB00262004) 测定，应与对照图谱基本一致。

溶出物试验(塑盖外盖部分)

供试液的制备：取样品40.0g，水洗，室温干燥后，置于500ml的锥形瓶中，加水200ml，密封，置高压蒸汽灭菌器中，加热至121℃，保持30分钟，冷却至室温，为供试液；另取水同法操作，作为空白液，进行下列试验：

不挥发物 精密量取供试液和空白溶液各50ml，置已恒重的蒸发皿中，水浴蒸干，并在105℃干燥至恒重，两者之差不得过12.5mg。

易氧化物 精密量取供试液20ml，精密加入高锰酸钾液滴定液(0.002mol/L) 20ml与稀硫酸2ml，煮沸3分钟，迅速冷却，加碘化钾0.1g，在暗处放置5分钟，用硫代硫酸钠滴定液(0.01mol/L) 滴定至浅棕色，再加入5滴淀粉指示液后滴定至无色。另取空白液同法操作，二者消耗硫代硫酸钠滴定液(0.01mol/L)之差不得过3.0ml。

重金属 精密量取供试液10ml，加醋酸盐缓冲液(pH3.5) 2ml，照重金属检查法(中国药典

2015年版通则0821 第一法)测定,含重金属不得过百万分之一。

7.2.3 易撕膜部分

鉴别 取供试品适量,照包装材料红外分光光度法第四法(中国药典2019年第二次公示稿<http://www.chp.org.cn/upload/userfiles/20190930/35301569812590231.pdf>)(或YBB00262004)测定,内外二层均应与对照图谱基本一致。

溶出物试验

取相当于表面积600cm²覆膜(可取同批号覆膜),水洗,室温干燥后,置于500ml的锥形瓶中,加水200ml,密封,置高压蒸气灭菌器中,121℃,保持30分钟,冷却至室温,作为供试液;另取水同法操作,作为空白液,进行以下试验:

不挥发物 精密量取供试液50ml,置已恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,并在105℃干燥至恒重,用空白液作空白校正,遗留残渣不得过12.5mg。

易氧化物 精密量取供试液20ml,精密加入高锰酸钾滴定液(0.002mol/L)20ml和稀硫酸溶液2ml,加热煮沸3分钟,冷却至室温。加0.1g碘化钾,用硫代硫酸钠滴定液(0.01mol/L)滴定至浅棕色,再加入5滴指示液后继续滴定至无色。同时进行空白试验,供试液与空白液消耗滴定液之差不得过3.0ml。

重金属 精密量取供试液10ml,加醋酸盐缓冲液(pH3.5)2ml,照重金属检查法(中国药典2015年版通则0821 第一法)测定,含重金属不得过百万分之一。

7.2.4 隔液部件(如果有)

应当包含不仅限于以下项目和限度要求。

鉴别 取供试品适量,照包装材料红外分光光度法第四法(中国药典2019年第二次公示稿<http://www.chp.org.cn/upload/userfiles/20190930/35301569812590231.pdf>)(或YBB00262004)测定,应与对照图谱基本一致。

溶出物试验可参照《聚丙烯输液瓶》YBB00022002-2015的项目和要求。

7.3 微生物限度和细菌内毒素

7.3.1 微生物限度

取供试品数个,加入100ml 无菌 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液中,混匀,得供试液。供试液进行薄膜过滤后,依法检查(中国药典2015年版通则1105),微生物限度:不得过10cfu/个。耐热菌:不得检出110℃时D值超过5分钟的耐热菌。

7.3.2 防护部件下的微生物要求

在无菌条件下去除防护部件,使用无菌棉签擦拭法进行穿刺部位表面取样,将棉签投入

胰酪大豆胨液体培养基（TSB）试管中，在 30-35℃培养 3-5 天，应无微生物生长。

7.3.3 细菌内毒素

取本品适量，按每个样品 50ml 细菌内毒素检查用水的比例混合，振摇 1 分钟，采用湿热灭菌法加热至 121℃±2℃，保持 30 分钟，冷却至室温，即为供试液，依法检查（中国药典 2015 年版通则 1143）查，每 1ml 供试液中含内毒素的量不得过 0.25EU。

7.4 生物学评价

与药液直接接触部分应当包含不仅限于以下项目和限度要求。

细胞毒性

取本品，照细胞毒性检查法（YBB00012003-2015）第四法测定，以含血清培养基为浸提介质；样品表面积与浸提介质的比例为 6cm²/ml，应符合规定。