

9623 药品包装用橡胶密封件指导原则

本指导原则适用于直接接触药品的包装用橡胶密封件的生产、使用和质量控制。

药品包装用橡胶密封件（以下称橡胶密封件）的基体材料由一种或多种橡胶，如常用的（卤化）丁基橡胶、聚异戊二烯橡胶、硅橡胶和其他橡胶，以及填充剂和交联剂等必要添加剂，经交联（如硫化）制得，通常以不同结构和形制，与其他包装组件配合使用，从而起到密封作用，满足不同药品的生产、储运及临床使用需求。部分品种还可能采用表面成膜或预处理工艺，以进一步满足特定药品的适用性要求。

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，避免使用影响药品质量的原辅料及加工助剂，应加强对有毒有害杂质的识别和控制，应关注橡胶密封件有机小分子残留、金属元素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，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，应加强对膜材完整性、均一性和厚度的控制。橡胶密封件应进行适宜的清洗和干燥，并根据预期用途要求，对清洗工艺进行清洗效果验证；如进行硅化，应使用符合药品质量控制要求的二甲硅油，并加强对二甲硅油用量和硅化均匀性的控制。如需灭菌处理，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、贮存、运输过程应关注所包装药品质量管理的相关要求。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，应明确所包装药品的生产洁净度要求，并确定橡胶密封件包装的保护性及有效期。

橡胶密封件使用时，应根据需要进行生物学评价和试验及相容性研究，参照元素杂质通则（通则0862）对元素杂质进行风险评估。应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。应关注橡胶密封件结构及规格尺寸与其他组件的配合性，具膜橡胶密封件还应关注膜材的覆盖范围及密封性能，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。

在明确符合预期用途的基础上，应根据全生命周期风险管理的要求，通过必要的研究和评估，确定橡胶密封件的关键质量属性，参照本指导原则（包含但不限于），拟定质量标准，进行质量控制。

鉴别 红外光谱可用于橡胶密封件基体材料和膜材的鉴别。橡胶密封件基体材料，取样品切开，截面部位参照药包材红外光谱测定法（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，参照药包材红外光谱测定法（通则 4002 第一法 3）检查。具膜橡胶密封件的膜材，用适宜的溶剂适量擦拭膜材部位，挥干后，取擦拭部位参照药包材红外光谱测定法（通则 4002 第二法）检查。

含无机填充剂的橡胶密封件，参照橡胶密封件灰分测定法（通则 4220）测定。

硅橡胶密封件，参照药包材密度测定法（通则 4012）测定。

理化性能 一般包括水溶出物和特定残留物检查，如橡胶密封件用于包装含非水溶液的制剂，应评估非水溶液的可能影响。

（1）水溶出物用于需耐受湿热灭菌的橡胶密封件，参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，应评估灭菌工艺的可能影响。

（卤化）丁基橡胶和聚异戊二烯橡胶密封件，按药包材溶出物测定法（通则 4204）表 1 方法二制备供试液和空白液。硅橡胶密封件时，按药包材溶出物测定法（通则 4204）表 1 方法十制备供试液和空白液。

35 水溶出物检查项目一般包括澄清度与颜色、pH 变化值或酸/碱度检查、吸光度（供试液 220~360nm 波
36 长范围内的最大吸光度）、易氧化物、不挥发物、铵离子等，并根据橡胶密封件中可能的有害元素和配方元
37 素种类，参照药包材元素杂质测定法（通则 4214）对金属离子进行测定。如 pH 变化值符合规定，一般不再
38 进行酸/碱度检查。注射剂包装用橡胶密封件应进行电导率测定。

39 （2）橡胶密封件的配方和工艺可能产生不同种类和含量的特定残留物。硅橡胶密封件按硅橡胶密封件
40 特定残留物检查法（通则 4223）进行含苯化合物、正己烷不挥发物、挥发性物质、矿物油等检查，过氧化
41 物交联的硅橡胶密封件还应进行过氧化物检查。使用硫或含硫化合物的橡胶密封件，参照橡胶密封件挥发
42 性硫化物检查法（通则 4219）检查。

43 下列品类除符合上述要求外，还应符合各自项下要求。

44 注射剂包装用橡胶密封件

45 用于冻干制剂的橡胶密封件，应关注结构设计，如定位体的位置和尺寸等，不得对橡胶密封件的密封
46 性能产生不良影响；应关注橡胶密封件的水分，评估配方和工艺对其影响，并根据制剂稳定性需求，制订
47 适宜的水分控制策略。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应考虑手动或自动给
48 药功能的不同要求。

49 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，橡胶密封件包装（适用时）应耐受灭菌
50 工艺，不得对灭菌效果产生不利影响，应满足药品生产质量管理要求及使用需求。包装应密封完整，内外
51 包装整体应满足运输和贮存过程的保护性能要求。

52 注射剂包装用橡胶密封件，必要时参照药包材不溶性微粒测定法（通则 4206）测定，参照细菌内毒素
53 检查法应用指导原则（指导原则 9251）进行内毒素检查，或参照热原检查法（通则 1142）检查。用于无菌
54 生产工艺的注射剂包装用橡胶密封件，必要时参照药包材无菌和微生物限度检查法（通则 4401）进行无菌
55 检查。

56 冻干制剂包装用橡胶密封件，必要时参照橡胶密封件水分测定法（通则 4221）进行测定。制剂质量可
57 能会受硅油影响的直接接触注射剂包装用橡胶密封件，必要时参照橡胶密封件表面硅油量测定法（通则
58 4222）进行测定。

59 **使用性能** 涉及注射针和输液器穿刺的橡胶密封件，参照注射针穿刺橡胶密封件和输液器穿刺橡胶密封
60 件的要求分别进行相应检查。

61 （1）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，按照质量标准要求的
62 条件进行冷冻预处理后，进行以下检查。

63 输液器穿刺橡胶塞，需关注临床使用性能的相关要求，除考察密封性与穿刺器保持性外，参照注射剂
64 包装用橡胶密封件穿刺落屑测定法（通则 4016）第一法测定，参照注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法
65 （通则 4015）第一法测定。

66 注射针穿刺橡胶塞，参照注射剂包装用橡胶密封件穿刺落屑测定法（通则 4016）第二法测定，参照注
67 射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法（通则 4015）第二法测定。注射针多次穿刺橡胶塞，仅需在与其他配
68 套组件组装后进行自密封性检查。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密封件与容

器密封性检查。凡规定检查自密封性的橡胶塞，一般无需进行密封件与容器密封性检查。

(2) 塑料输液容器组合盖用橡胶垫片应与其他配套组件组装后进行密封性与穿刺器保持性检查，参照注射剂包装用橡胶密封件穿刺落屑测定法（通则 4016）第三法测定，参照注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法（通则 4015）第三法测定。

其他塑料输液容器及组件用橡胶密封件应结合包装系统特点及临床使用方式，符合质量标准中相关临床使用性能项目的要求。

(3) 预灌封注射器及卡式瓶用橡胶密封件，应结合临床使用安全、便利需求，与其他配套组件半组装或组装后进行检查。

口服制剂包装用橡胶密封件

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。

口服制剂包装用橡胶密封件，必要时参照药包材无菌和微生物限度检查法（通则 4401）进行微生物限度检查。

与起紧固作用的组件配套使用的口服制剂包装用橡胶密封件，仅需在与其他配套组件组装后进行密封件与容器密封性检查。

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

药品包装用橡胶密封件指导原则起草说明

为便于行业平稳过渡，对本标准草案进行了部分内容的压缩，既往公示稿及起草说明中的内容仍可作为参考。