

附件 1-4

药品包装用橡胶密封件 3 个通则起草说明

一、制修订目的和意义

为落实国家药典委“十四五”期间国家药包材标准体系建设要求，根据药包材标准体系的整体规划和编制思路，制订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、起草过程

在完成前期工作的基础上，2021 年 8 月受国家药典委的委托，上海市食品药品包装材料测试所牵头负责，四川省药品检验技术研究院（四川省医疗器械检测中心）和江苏博生医用新材料股份有限公司参与通则的起草工作，经多次会议审议，汇总了相关检验机构、行业协会、药品生产企业和橡胶密封件生产企业的意见建议，形成了本次的公开征求意见稿。

三、总体思路

根据《中国药典》药包材标准体系框架设计要求，根据以下思路制订橡胶密封件相关通则。

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，因此分别制订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，根据现行药典标准体系框架，形成更加科学的相关橡胶密封件通则，从而有助于医药相关行业发展，促进药包材行业的科学监管，逐步实现国际协调。

四、主要内容

目前已制订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 规定了特定用途橡胶密封件的基本应用要求。

通则内容包括范围、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。

五、需要重点说明的问题

1. 适用范围

3 个橡胶密封件类通则的适用范围涵盖现行 YBB 相关标准涉及的 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，见表 1。通过规范总体要求，调整检查项目，及配套使用新制订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。

表 1 橡胶密封件类通则与 YBB 相关标准

材质通则	品类通则	与 YBB 标准对应关系
药品包装用 橡胶密封件	注射剂包装用 橡胶密封件	YBB00042005-2015 注射液用卤化丁基橡胶塞
		YBB00052005-2015 注射用无菌粉末卤化丁基橡胶塞
		YBB00232004-2015 药用合成聚异戊二烯垫片
		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
		YBB00102004-2015 预灌封注射器用聚异戊二烯橡胶针头护帽
		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
	口服制剂包装用橡胶密封件	YBB00222004-2015 口服制剂用硅橡胶胶塞、垫片

2. 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。从安全需求角度分析，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。根据风险传递的原则，从自身安全角度分析，相关重要影响因素包括基体材料、整体结构和使用前处理方式等。

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，进而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。

3. 生产要求

质量源于设计、质量源于生产，因此通则对橡胶密封件的相关设计和生产环节提出明确要求。

考虑橡胶密封件生产所使用各种原辅料的安全性会影响药品的安全性，通则 5200 明确在满足相关法规要求的基础上，对橡胶密封件原辅料的管理，对影响药品安全和质量可控的可能来源进行明确。为降低质量波动所引入的风险，通则 5200 明确对配方和工艺质量均一性的总体要求。考虑清洗和灭菌工艺对橡胶密封件的质量存在重大影响，通则 5200 强调相关工艺的验证并要求对橡胶密封件性能的影响进行评估。为落实药品全生命周期管理要求，需关注橡胶密封件的过程管理，通则 5200 对免洗和免洗免灭菌橡胶密封件相关生产工艺的环境提出相应要求。根据应用导向原则，通则 5201 和通则 5202 分别对特定用途橡胶密封件的设计提出相关要求。

4. 使用要求

特定用途的橡胶密封件应具有足够的應用安全，其质量最终体现为药品生产、储运和临床使用阶段的适用性。通则 5200 结合应用情况，明确橡胶密封件的安

全性、相容性、保护性和功能性的通用要求。考虑密封件的保护作用还取决于其他配套使用的包装组件，因此明确结构、规格尺寸以及具膜橡胶密封件可能带来的影响。通则 5201 结合冻干制剂的质控要求，进一步明确水分评估及控制的相关要求。

就药品的生命周期而言，橡胶密封件的选用仅属于药品的研发阶段。对于药品的日常生产，需对所使用橡胶密封件的质量状况是否满足药品质量需求进行有效的监控，因此通则强调关键质量属性、企业标准和质量协议的重要性，引导相关企业对橡胶密封件进行针对性的质量管理。

5. 质量控制

参考现有相关标准的内容，通则对项目与指标进行设置，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 3 个通则的规定内容，因此通则明确相关方应结合 3 个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。

5.1 鉴别

为降低使用非预期橡胶密封件所导致的风险，应通过相关鉴别对橡胶密封件进行初步确认。考虑项目及方法的通用性和可行性，通则 5200 规定了部分通用的鉴别项目，包括红外光谱、灰分和密度，分别针对橡胶种类、膜材种类、无机添加剂比例和橡胶密封件整体进行表征。考虑化学鉴别中沉淀的颜色及其稳定性会受到配方中其他添加剂的可能影响，因此通则 5200 未收载化学鉴别项目。

由于橡胶材料配方的多样性，为了能从多角度对具体橡胶材料进行更为精准的表征，通则 5200 建议采用多种鉴别手段进行检查；由于具体通用指标并不适用个性化的橡胶材料，因此通则 5200 规定需符合企业标准或质量协议的相关规

定。

5.2 生物学安全性检查

在通则 5200 使用要求项下已规定“橡胶密封件使用前应按药包材生物学评价与试验选择指导原则(指导原则 9651)进行相应评价和试验”，由于指导原则 9651 已经明确相关试验的要求及操作，因此通则 5200 未就生物学安全性检查的具体项目进行重复规定。

5.3 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，通则明确相关理化性能检查的适用范围。

5.3.1 项目设置及调整

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、重金属、锌离子、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/碱度项目作为判别依据，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，并注明其对重金属和锌离子项目的可替代性。

特定残留物一般与材料的配方和工艺有关，通则 5200 归纳国内外相关标准中不同橡胶材料特定残留物检查项目，收载挥发性硫化物、含苯化合物、正己烷不挥发物、挥发性物质、矿物油和过氧化物等检查项目，并明确各项目的适用范围。根据特定制剂质量控制的性能需求，通则 5201 增加水分和表面硅油量项目，以降低橡胶密封件引入的可能相关风险。

5.3.2 指标设置及调整

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理化性能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进行设置。

对于特定残留物相关检查项目，通则 5200 参照现有相关标准，采纳相同的指标加以设置。考虑不同药品的质量控制受特定残留物的影响程度不同，具体通用指标无法满足药品实际质量控制要求，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。

5.4 使用性能检查

5.4.1 项目设置及调整

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、密封性和自密封性等。由于密封性与穿刺器保持性、密封性和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。

考虑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，对橡胶密封件单独进行检查无实际意义。作为药包材标准体系的组成部分，预灌封注射器通则和笔式注射器通则已经纳入包装系统通则，因此通则 5201 规定应符合相关包装系统的要求。

5.4.2 指标设置及调整

相关项目的指标参照现行相关标准加以设置。

5.5 其他检查

5.5.1 项目设置及调整

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。

5.5.2 指标设置及调整

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规定需符合企业标准或质量协议的相关规定。

5.6 包装与贮藏

在橡胶密封件的储运阶段，其质量可能会受到包装材料以及外部环境的影响，继而影响橡胶密封件的自身安全和应用安全，因此通则 5201 和通则 5202 分别规定不同用途橡胶密封件的包装要求。同时考虑药品生产的实际情况，通则 5201 规定免洗免灭菌橡胶密封件的包装需满足药品包装阶段的配合性要求及生产管理要求。

5.7 检验规则

作为橡胶密封件类通则，并未对橡胶密封件品种的检验规则进行具体规定。但在通则 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。