

## 5200 药品包装用橡胶密封件通则

### 1 范围

本通则规定了药品包装用橡胶密封件（以下称橡胶密封件）生产和使用及质量控制的基本要求。

本通则适用于药品包装系统组成部分的橡胶密封件。

### 2 术语与定义

下列术语和定义适用于橡胶密封件相关通则。

#### 2.1 橡胶 Rubber

是指具有可逆形变的弹性高分子聚合物材料，在外力作用下能产生较大形变，除去外力后能快速恢复原状，经交联（如硫化）后，可溶胀但不溶于热的有机溶剂。橡胶分为天然橡胶与合成橡胶，天然橡胶是从橡胶树等植物中提取胶质后加工制成，合成橡胶由各种单体经聚合反应制得。

#### 2.2 橡胶密封件 Rubber Closure

是指以一种或多种橡胶作为主体材料，使用填充剂及交联剂等必要添加剂，经交联（如硫化）制成弹性体基体，以不同结构和形制，与其他包装密封系统组件配合使用，从而起到密封作用的包装组件。

### 3 分类

橡胶密封件可从用途、基体材料、整体结构、使用前处理等方面进行分类。

3.1 按用途分类可分为注射剂包装用橡胶密封件、吸入制剂包装用橡胶密封件、口服制剂包装用橡胶密封件，以及其他制剂包装用橡胶密封件等。

3.2 按基体材料分类可分为（卤化）丁基橡胶密封件、聚异戊二烯橡胶密封件、硅橡胶密封件、乙丙橡胶密封件、其他合成橡胶密封件等，以及由不同橡胶经混合或层接制成基体材料的橡胶密封件。

3.3 按整体结构分类可分为普通橡胶密封件、层接橡胶密封件和具膜橡胶密封件。

具膜橡胶密封件按成膜工艺可进一步分为覆膜、涂膜、镀膜橡胶密封件等，常用膜材包括有机氟、有机硅以及其他塑料材料。

3.4 按使用前处理分类可分为常规、免洗、免洗免灭菌橡胶密封件等，其中免洗免灭菌橡胶密封件也称为即用型橡胶密封件。

### 4 总体要求

橡胶密封件在生产和使用期间应符合下列规定。

#### 31 4.1 生产要求

32 橡胶密封件在进行配方设计和研究开发时，应确认相关材料及其组分的合规性和  
33 安全性，避免使用再生橡胶或显著影响药品质量的原辅材料及加工助剂，应加强  
34 对有毒有害杂质的识别和控制，需关注橡胶密封件有机小分子残留、金属残留或  
35 其他相关可提取物。

36 橡胶密封件的配方和生产工艺应经过充分验证，并根据相关生产质量管理规范  
37 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，需加强  
38 对膜材完整性和厚度的控制。

39 橡胶密封件应进行适宜的清洗和干燥，应根据预期用途要求，选用质量适宜的  
40 粗洗和精洗用水，必要时对清洗工艺应进行清洗效果验证；如进行硅化，宜使用  
41 符合药用要求的二甲硅油，并加强对硅油用量和硅化均匀性的控制。如需进行灭  
42 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  
43 评估。

44 橡胶密封件的生产、包装、贮藏、运输过程需关注所包装药品质量管理的相关  
45 要求。免洗和免洗免灭菌橡胶密封件的清洗、灭菌（适用时）和包装工艺应在受  
46 控生产环境中进行，需考虑所包装药品的生产洁净度要求。需关注免洗和免洗免  
47 灭菌橡胶密封件包装的保护性及有效期。

#### 48 4.2 使用要求

49 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  
50 9651），对橡胶密封件进行相应评价和试验；适用时，应满足相容性研究要求，加  
51 强对重点关注物质和元素杂质的风险评估；需评估并确认药品包装阶段的加工配  
52 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。

53 需关注橡胶密封件结构及规格尺寸与其他组件的配合性，具膜橡胶密封件还需  
54 关注膜材的覆盖范围及密封面的密封性能，避免由于不同材料的性质差异，导致  
55 膜材部分脱落或对密封性能产生不利影响。

56 应根据药品全生命周期风险管理的要求，通过必要的相关研究和评估，确定橡  
57 胶密封件的关键质量属性，并按照企业标准或质量协议进行严格控制，以保护药  
58 品的安全、有效和质量可控。

#### 59 5 质量控制

60 橡胶密封件应进行以下鉴别和理化性能检查，并按各品类通则项下进行临床使

61 用性能检查和其他检查。相关方应按照包括但不限于本通则及各品类通则的相关  
62 规定、药包材检验规则指导原则（指导原则 9652）的相关要求，合理确定测试项  
63 目、方法、限度和检验规则，对特定用途橡胶密封件进行质量控制。

## 64 **5.1 鉴别**

65 用于橡胶密封件基体材料及膜材（如有）的鉴别。为提高橡胶密封件表征的可  
66 靠性，宜结合采用包括下列方法在内的多种鉴别手段进行检查。

67 **5.1.1 红外光谱** 用于橡胶密封件基体材料。取样品切开，截面部位照包装材料红外  
68 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  
69 光，照包装材料红外光谱测定法（通则 4002 第一法 3）检查。基体材料（含每层  
70 材料）红外光谱应符合企业标准或质量协议相关规定。

71 用于具膜橡胶密封件的膜材。用丙酮或其他适宜溶剂适量擦拭膜材部位，挥干  
72 后，取擦拭部位照包装材料红外光谱测定法（通则 4002 第二法）检查，膜材红外  
73 光谱应符合企业标准或质量协议相关规定。

74 **5.1.2 灰分** 用于含无机填充剂的橡胶密封件，照橡胶密封件灰分测定法（通则 4220）  
75 检查。含量在 10% 以上，不得过企业标准或质量协议规定含量 $\pm 2.0\%$ ；含量在 10%  
76 及以下，应符合企业标准或质量协议相关规定。

77 **5.1.3 密度**用于硅橡胶密封件。取样品 2g，加水 100ml 加热回流 2 小时，80℃干燥  
78 后，照药包材密度测定法（通则 4012）检查，应为 1.05~1.25g/cm<sup>3</sup>。

## 79 **5.2 理化性能检查**

80 用于橡胶密封件可能浸出物的日常评估。通常对受控提取条件下的水溶出物和  
81 特定残留物进行检查，以降低橡胶密封件实际使用时的相关风险。如橡胶密封件  
82 用于包装含非水溶剂的制剂，需评估非水溶剂的可能影响，必要时通过企业标准  
83 和质量协议予以控制。

### 84 **5.2.1 水溶出物**

85 用于需耐受湿热灭菌的橡胶密封件，照药包材溶出物测定法（通则 4204）进  
86 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，需评估  
87 灭菌工艺的可能影响，必要时通过企业标准和质量协议予以控制。

88 用于（卤化）丁基橡胶和聚异戊二烯橡胶密封件。取完整样品适量（表面积接  
89 近于 200cm<sup>2</sup>），按药包材溶出物测定法（通则 4204）表 1 方法二制备供试液（免  
90 洗和免洗免灭菌橡胶密封件无需进行煮沸和冲洗）和空白液。

- 91 用于硅橡胶密封件。取完整样品适量（质量接近于 25g），按药包材溶出物测  
 92 定法（通则 4204）表 1 方法十一制备供试液和空白液。
- 93 5.2.1.1 澄清度与颜色 供试液应澄清无色。如显浑浊，与 2 号浊度标准液比较，不  
 94 得更浓。如显色，与黄绿色 5 号标准比色液比较，不得更深。
- 95 5.2.1.2 pH 变化值 注射剂包装用橡胶密封件应符合表 1 的规定，口服制剂包装用  
 96 橡胶密封件应符合表 2 的规定。如符合规定，一般不再进行酸/碱度检查；如不符  
 97 合规定，应进行酸/碱度检查，并以酸/碱度检查结果作为判定依据。
- 98 5.2.1.3 酸/碱度 消耗氢氧化钠滴定液（0.01mol/L）的体积不得过 0.3ml；消耗盐酸  
 99 滴定液（0.01mol/L）的体积不得过 0.8ml。
- 100 5.2.1.4 吸光度 供试液在 220~360nm 波长范围内的最大吸光度，注射剂包装用橡  
 101 胶密封件应符合表 1 的规定，口服制剂包装用橡胶密封件应符合表 2 的规定。
- 102 5.2.1.5 易氧化物 注射剂包装用橡胶密封件应符合表 1 的规定，口服制剂包装用橡  
 103 胶密封件应符合表 2 的规定。
- 104 5.2.1.6 不挥发物 注射剂包装用橡胶密封件应符合表 1 的规定，口服制剂包装用橡  
 105 胶密封件应符合表 2 的规定。
- 106 5.2.1.7 电导率 注射剂包装用橡胶密封件应符合表 1 的规定。

107

表 1

包装系统/ 组合件	橡胶密封件	限度				
		pH 变化 值	吸光度	易氧化物 (ml)	不挥发 物(mg)	电导率 ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )
注射液用包 装系统	胶塞	1.0	0.1	3.0	2.0	10.0
注射用无菌 粉末用包装 系统	胶塞	2.0	0.2	7.0	4.0	20.0
预灌封注射 器、笔式注 射器用卡式 瓶系统	活塞	1.0	0.1	3.0	2.0	20.0
	锥头护帽	2.0	0.2	3.0	2.0	20.0
	针头护帽	3.0	0.3	7.0	4.0	40.0
	(层接) 垫 片	2.0	0.2	3.0	2.0	20.0
塑料输液容 器组合盖	垫片	3.0	0.3	3.0	4.0	40.0

108

表 2

包装系统	橡胶密封件	限度			
		pH 变化值	吸光 度	易氧化物 (ml)	不挥发物 (mg)

口服制剂	硅橡胶密封件	1.0	0.1	1.0	2.0
用包装系统	(卤化)丁基橡胶、聚异戊二烯橡胶密封件	3.0	0.3	7.0	4.0

109 5.2.1.8 铵离子 用于使用或产生含胺基化合物的橡胶密封件。不得过 0.0002%。

110 5.2.1.9 金属离子 适用时，按橡胶密封件中可能的有害元素和配方元素种类，照药  
111 包材元素杂质测定法（通则 4214）检查，应符合企业标准或质量协议的相关规定。

## 112 5.2.2 特定残留物

113 残留物种类及含量主要取决于橡胶密封件的配方和工艺。（卤化）丁基橡胶和  
114 聚异戊二烯橡胶密封件应进行以下挥发性硫化物检查；硅橡胶密封件应按硅橡胶  
115 密封件特定残留物测定法（通则 4223）进行以下含苯化合物、正己烷不挥发物、  
116 挥发性物质、矿物油、过氧化物相应检查。

117 5.2.2.1 挥发性硫化物 用于使用硫或含硫化合物的橡胶密封件。照橡胶密封件挥发  
118 性硫化物检查法（通则 4219）检查，供试品硫斑颜色不得深于标准硫斑（以硫计  
119 不得过  $1.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）。

120 5.2.2.2 含苯化合物 最大吸光度不得过 0.4。

121 5.2.2.3 正己烷不挥发物 不得过 15mg。

122 5.2.2.4 挥发性物质 不得过 2.0%。

123 5.2.2.5 矿物油 应无荧光；若呈荧光，不得比对照溶液更强。

124 5.2.2.6 过氧化物 用于过氧化物交联的硅橡胶密封件。供试品与空白消耗滴定液之  
125 差不得过 2.0ml[相当于 0.08% 二(2,4-二氯苯甲酰)过氧化物]。

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