

9623 药品包装用橡胶密封件指导原则

本指导原则适用于药品包装系统组成部分的橡胶密封件。

药品包装用橡胶密封件（以下称橡胶密封件）可从用途、基体材料、整体结构、使用前处理等方面进行分类。

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。

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。

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。

按使用前处理分类可分为常规、待灭菌、无菌橡胶密封件等，其中无菌橡胶密封件也称为即用型橡胶密封件。

1 术语与定义

橡胶密封件 Rubber Closure 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。

2 基本要求

2.1 生产要求

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，避免使用显著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，需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，并根据相关生产质量管理规范进行有效控制，以确保质量均一性。具膜橡胶密封件如采用阻隔性膜材，需加强对膜材完整性和厚度的控制。

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，宜使用符合药用要求的二甲硅油，并加强对二甲硅油用量和硅化均匀性的控制。如需进

31 行灭菌处理，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
32 充分评估。

33 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
34 要求。待灭菌和无菌橡胶密封件的清洗、灭菌（适用时）和包装工艺应在受控生
35 产环境中进行，需考虑所包装药品的生产洁净度要求。需关注待灭菌和无菌橡胶
36 密封件包装的保护性及有效期。

37 2.2 使用要求

38 必要时可参照药包材生物学评价与试验选择指导原则（指导原则9629），对橡
39 胶密封件进行相应评价和试验；根据需要开展相容性研究，关注对元素杂质的风
40 险评估；需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，
41 以及药品临床使用阶段的功能性。

42 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
43 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
44 膜材部分脱落或对密封性能产生不利影响。

45 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
46 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，以确保药
47 品的安全、有效和质量可控。

48 3 质量控制

49 橡胶密封件的生产方和使用方，应以保证药品质量可控、满足临床需求和使用
50 安全为目的，根据生产、使用的实际情况，包括但不限于本指导原则正文及附 1
51 或附 2 的规定，确定适当的质量控制项目，制定企业标准或质量协议，并根据生
52 产和使用的风险管理要求制定检验规则。

53 3.1 鉴别

54 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
55 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。

56 3.1.1 红外光谱 用于橡胶密封件基体材料。取样品切开，截面部位照药包材红外
57 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
58 光，照药包材红外光谱测定法（通则 4002 第一法 3）检查。基体材料（含每层材
59 料）红外光谱应符合企业标准或质量协议的要求。

60 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

61 后，取擦拭部位照药包材红外光谱测定法（通则 4002 第二法）检查，膜材红外光
62 谱应符合企业标准或质量协议的要求。

63 3.1.2 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）
64 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%
65 及以下，应符合企业标准或质量协议的要求。

66 3.1.3 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
67 燥后，照药包材密度测定法（通则 4012）检查，应为 1.05~1.25g/cm³。

68 3.2 理化性能检查

69 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
70 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
71 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
72 和质量协议予以控制。

73 3.2.1 水溶出物

74 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
75 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
76 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。

77 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
78 近于 200cm²），按药包材溶出物测定法（通则 4204）表 1 方法二制备供试液（待灭
79 菌和无菌橡胶密封件无需进行煮沸和冲洗）和空白液。

80 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
81 定法（通则 4204）表 1 方法十一制备供试液和空白液。

82 3.2.1.1 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，
83 不得更浓。如显色，与黄绿色 5 号标准比色液比较，不得更深。

84 3.2.1.2 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
85 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
86 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。

87 3.2.1.3 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
88 盐酸滴定液（0.01mol/L）的体积不得过 0.8ml。

89 3.2.1.4 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
90 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。

91 3.2.1.5 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
92 橡胶密封件应符合表 2 的规定。

93 3.2.1.6 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
94 橡胶密封件应符合表 2 的规定。

95 3.2.1.7 电导率 注射剂包装用橡胶密封件应符合表 1 的规定。

96 表 1

包装系统/ 组件	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 (μ S/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
塑料输液容 器组合盖	(层接) 垫 片	2.0	0.2	3.0	2.0	20.0
	垫片	3.0	0.3	3.0	4.0	40.0

97 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 用包装系 统	硅橡胶密封件	1.0	0.1	1.0	2.0
	(卤化)丁基橡胶、聚 异戊二烯橡胶密封件	3.0	0.3	7.0	4.0

98 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%。

99 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
100 药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要求。

101 3.2.2 特定残留物

102 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
103 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
104 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、
105 挥发性物质、矿物油、过氧化物检查。

106 3.2.2.1 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
107 发性硫化物检查法(通则 4219)检查,供试品硫斑颜色不得深于标准硫斑(以硫
108 计不得过 $1.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

109 3.2.2.2 含苯化合物 最大吸光度不得过 0.4。

110 3.2.2.3 正己烷不挥发物 不得过 15mg。

111 3.2.2.4 挥发性物质 不得过 2.0%。

112 3.2.2.5 矿物油 应无荧光;若呈荧光,不得比对照溶液更强。

113 3.2.2.6 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
114 之差不得过 2.0ml[相当于 0.08%二(2,4-二氯苯甲酰)过氧化物]。

115 附 1: 注射剂包装用橡胶密封件

116 本附件适用于注射剂包装系统组成部分的橡胶密封件。

117 除按正文部分进行分类外,注射剂包装用橡胶密封件还可从用途及形制、与
118 制剂接触程度和临床使用方式进行分类。

119 按用途及形制分类可分为玻璃输液瓶和玻璃注射剂瓶用橡胶塞、塑料输液容
120 器及组件用橡胶密封件、预灌封注射器用橡胶密封件和笔式注射器用橡胶密封件
121 等。塑料输液容器及组件用橡胶密封件包括塑料输液容器组合盖用橡胶垫片、塑
122 料输液袋组合接口用橡胶塞和垫片、塑料输液瓶用橡胶塞等;预灌封注射器用橡
123 胶密封件包括活塞和护帽,护帽可分为针头护帽和锥头护帽;笔式注射器用橡胶
124 密封件包括活塞和垫片,其中垫片一般与铝盖组合使用。

125 按与制剂直接接触时间,可分为持续接触、临时接触和非接触橡胶密封件;
126 按与制剂直接接触状态,可分为注射液包装用橡胶密封件、注射用无菌粉末(含
127 注射用冻干制剂)包装用橡胶密封件。

128 按临床使用方式分类可分为经穿刺使用和非穿刺使用的橡胶密封件,经穿刺

129 使用的橡胶密封件可进一步分为经输液器单次穿刺进行静脉滴注的橡胶密封件
130 （以下称输液器穿刺橡胶密封件）、经注射针单次或多次穿刺进行药品溶解或转移
131 的橡胶密封件（以下称注射针单次或多次穿刺橡胶密封件）。

132 注射剂包装用橡胶密封件应符合本指导原则正文部分的相关要求，并符合下
133 列要求。

134 1 总体要求

135 用于注射剂的待灭菌和无菌橡胶密封件应进行除热原、灭菌（适用时）验证。

136 用于冻干制剂的橡胶密封件，需关注结构设计，如定位体的位置和尺寸等，不
137 得对橡胶密封件的密封性能产生不良影响；需关注橡胶密封件的水分，必要时评
138 价配方、工艺的可能影响，可采用适当技术评估水分含量及干燥工艺条件的有效
139 性，并根据制剂稳定性需求，使用前对水分进行有效控制。

140 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需考虑手动或
141 自动给药功能的不同要求。

142 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，无菌橡胶密封件
143 包装需耐受灭菌工艺，不得对灭菌效果产生不利影响，需满足药品生产质量管理
144 要求及使用需求。包装应密封完整，内外包装整体需满足运输和贮藏过程的保护
145 性能要求。宜保存于干燥、清洁、通风良好的室内环境。

146 2 理化性能检查

147 2.1 水分 用于冻干制剂包装用无菌橡胶密封件，必要时进行检查。照橡胶密封件
148 水分测定法（通则 4221）第二法检查，应符合企业标准或质量协议的要求。

149 2.2 表面硅油量 用于制剂质量可能会受硅油影响的直接接触注射剂包装用橡胶密
150 封件，必要时进行检查。照橡胶密封件表面硅油量测定法（通则 4222）检查，应
151 符合企业标准或质量协议的要求。

152 3 临床使用性能检查

153 如橡胶密封件临床使用时可能同时涉及注射针和输液器穿刺，必要时，照注
154 射针穿刺橡胶密封件和输液器穿刺橡胶密封件的要求分别进行相应检查，均应符
155 合相关规定。

156 3.1 玻璃输液瓶和玻璃注射剂瓶用橡胶塞

157 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，
158 按照企业标准或质量协议要求的条件进行冷冻预处理后，进行以下检查。

159 3.1.1 穿刺落屑 用于输液器穿刺橡胶塞。照注射剂包装用橡胶密封件穿刺落屑测
160 定法（通则 4016）第一法检查，落屑数不得过 20 粒。

161 用于注射针穿刺橡胶塞。照注射剂包装用橡胶密封件穿刺落屑测定法（通则
162 4016）第二法检查，落屑数不得过 5 粒。

163 3.1.2 穿刺力 用于输液器穿刺橡胶塞。照注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法
164 （通则 4015）第一法检查，平均穿刺力不得过 75N，且每个胶塞的穿刺力均不得
165 过 80N，穿刺过程中不应有胶塞被推入瓶内。

166 用于注射针穿刺橡胶塞。照注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法（通则 4015）
167 第二法检查，穿刺力均不得过 10N。

168 3.1.3 密封性与穿刺器保持性 用于输液器穿刺橡胶塞。取样品 10 个，照注射剂包
169 装用橡胶密封件穿刺力测定法（通则 4015）第一法进行预处理，另取 10 个与之配
170 套的注射剂用瓶，加水至标示容量，再加上与之配套的铝盖或铝塑组合盖，压盖。
171 采用注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法（通则 4015）第一法的金属穿刺器，
172 向穿刺标记部位垂直穿刺，穿刺器刺穿胶塞，倒挂瓶，穿刺器悬挂 0.5kg 重物，
173 穿刺器应保持 4 小时不被拔出，且瓶塞穿刺部位不得泄漏。

174 3.1.4 自密封性 用于注射针多次穿刺橡胶塞，仅需在与其他配套组件组装后进行。
175 取样品 10 个，照注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法（通则 4015）第二法进行
176 预处理，另取 10 个与之配套的注射剂用瓶，加水至标示容量，用上述橡胶塞和与
177 之配套的紧固件进行密封。采用注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法（通则 4015）
178 第二法的注射针，向样品不同穿刺部位垂直刺穿，每个样品穿刺 3 次，每穿刺 10
179 次后更换注射针。将上述样品倒置，放入含有 0.1%亚甲蓝溶液的带抽气装置的容
180 器中，抽真空至低于常压 27kPa，维持 30 分钟，恢复至常压，再放置 30 分钟，取
181 出，用水冲洗瓶外壁，观察，亚甲蓝溶液不得渗入瓶内。凡规定检查自密封性的
182 橡胶塞，一般不再进行密封件与容器密封性检查。

183 3.1.5 密封件与容器密封性 用于注射针单次穿刺橡胶塞，仅需在与其他配套组件
184 组装后进行。取样品 10 个，照注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法（通则 4015）
185 第二法进行预处理，另取 10 个与之配套的注射剂用瓶，加水至标示容量，用上述
186 橡胶塞和与之配套的紧固件进行密封。将上述供试品倒置，放入含有 0.1%亚甲蓝
187 溶液的带抽气装置的容器中，抽真空至低于常压 27kPa，维持 30 分钟，恢复至常
188 压，再放置 30 分钟取出，用水冲洗瓶外壁，观察，亚甲蓝溶液不得渗入瓶内。如

189 无法直接观察，可以用适宜方法取出溶液，目测观察，不得显蓝色。

190 3.2 塑料输液容器及组件用橡胶密封件

191 塑料输液容器组合盖用橡胶垫片进行以下检查，其他塑料输液容器及组件用橡
192 胶密封件应结合包装系统特点及临床使用方式，符合企业标准或质量协议中相关
193 临床使用性能项目的要求。

194 3.2.1 穿刺落屑 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
195 进行检查（塑料输液包装系统可作为支撑装置。将垫片分别装配在配套使用的塑
196 料输液容器上，在容器中灌入标示容量的水后封口，按预处理条件灭菌后进行检
197 查），落屑数不得过 20 粒。

198 3.2.2 穿刺力 照注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法（通则 4015）第三法进行
199 检查（塑料输液包装系统可作为支撑装置。将垫片分别装配在配套使用的塑料输
200 液容器上，在容器中灌入标示容量的水后封口，按预处理条件灭菌后进行检查），
201 平均穿刺力不得过 75N，且每个垫片的穿刺力均不得过 80N。

202 3.2.3 密封性与穿刺器保持性 仅需在与其他配套组件组装后进行。取样品 10 个，
203 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水后封口。采
204 用注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法（通则 4015）第三法的塑料穿刺器，向
205 垫片穿刺标记部位垂直穿刺，穿刺器穿刺垫片，倒挂容器，穿刺器悬挂 0.3kg 重
206 物，穿刺器应保持 4 小时不被拔出，且垫片穿刺部位应无泄漏。

207 3.3 预灌封注射器用橡胶密封件

208 仅需在与其他配套组件半组装或组装后进行相应检查，应符合预灌封注射器的
209 相关要求（指导原则 9626 附 1）。

210 3.4 笔式注射器用橡胶密封件

211 仅需在与其他配套组件半组装或组装后进行相应检查，应符合笔式注射器用卡
212 式瓶系统的相关要求（指导原则 9626 附 2）。

213 4 其他检查

214 4.1 不溶性微粒 用于注射剂包装用待灭菌橡胶密封件和无菌橡胶密封件，必要时
215 进行检查。照药包材不溶性微粒测定法（通则 4206）检查，应符合表中的规定。

包装系统/组合件	橡胶密封件	限度（粒/ml）	
		10 μ m 及以上	25 μ m 及以上

注射液用包装系统	胶塞	30	3
注射用无菌粉末用包装系统	胶塞	60	6

216 4.2 生物负载 必要时，可参照药包材微生物检测指导原则（指导原则 9627），进
217 行生物负载检查，应符合企业标准或质量协议的要求。凡规定检查无菌的注射剂
218 包装用橡胶密封件，一般不再进行生物负载检查。

219 4.3 无菌 用于注射剂包装用无菌橡胶密封件。必要时，可参照药包材微生物检测
220 指导原则（指导原则 9627）进行无菌检查，应符合规定。

221 4.4 细菌内毒素或热原 用于注射剂包装用待灭菌橡胶密封件和无菌橡胶密封件。
222 必要时，可参照细菌内毒素检查法应用指导原则（指导原则 9251）进行细菌内毒
223 素检查，应符合各药品品种项下的相关规定；如无法明确药品品种及其相关规定，
224 细菌内毒素一般应小于 0.25EU/ml，或取供试液适量，照热原检查法（通则 1142）
225 检查，应符合规定。

226 附 2：口服制剂包装用橡胶密封件：

227 本附件适用于口服制剂包装系统组成部分的橡胶密封件。

228 直接接触口服制剂包装用橡胶密封件的包装材料应符合药品包装的相关要求，
229 包装应密封完整，内外包装整体需满足运输和贮藏过程的保护性能要求。宜保存
230 于干燥，清洁，通风良好的室内环境。

231 口服制剂包装用橡胶密封件应符合本指导原则正文部分的要求，并符合下列要
232 求。

233 1 总体要求

234 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
235 响。

236 2 密封件与容器密封性

237 用于与紧固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
238 件组装后进行。取样品 10 个，至烧杯中，加水煮沸 5 分钟后取出，70℃干燥 1 小
239 时，备用。另取 10 个与之配套的口服制剂用容器，加水至标示容量，用上述橡胶
240 密封件和与之配套的紧固件进行密封。将上述供试品倒置，放入含有 0.1%亚甲蓝
241 溶液的带抽气装置的容器中，抽真空至低于常压 27kPa，维持 30 分钟，恢复至常
242 压，再放置 30 分钟取出，用水冲洗瓶外壁，观察，亚甲蓝溶液不得渗入瓶内。如
243 无法直接观察，可以用适宜方法取出溶液，目测观察，不得显蓝色。

244 **3 微生物限度**

245 用于口服制剂包装用待灭菌橡胶密封件。必要时，可参照药包材微生物检测
246 指导原则（指导原则 9627）进行相应检查，应符合企业标准或质量协议的要求。

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