**附件1-2 注射剂包装用橡胶密封件通则征求意见稿**

**5201 注射剂包装用橡胶密封件通则**

**1 范围**

本通则规定了注射剂包装用橡胶密封件生产和使用时应符合的基本要求。

本通则适用于注射剂包装系统组成部分的橡胶密封件。

**2规范性引用文件**

下列文件中的内容通过本通则文中的规范性引用而构成必不可少的条款，其最新版本（包括所有增补版、勘误表等形式）适用于本通则。

通则5200 药品包装用橡胶密封件通则（已上网征求意见）

通则1142 热原检查法（《中国药典》已收载）

通则4015 注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（《中国药典》已收载）

通则4016 注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法（《中国药典》已收载）

通则4206 药包材不溶性微粒测定法（已上网征求意见）

通则4221 橡胶密封件水分测定法（已上网征求意见）

通则4222 橡胶密封件表面硅油量测定法（已上网征求意见）

通则4405 药包材无菌检查法（起草中）

通则4406 药包材细菌内毒素检查法（起草中）

通则5510 预灌封注射器通则（已上网征求意见）

通则5540 笔式注射器通则（起草中）

指导原则9653 药包材生物负载控制指导原则（起草中）

**3分类**

除按药品包装用橡胶密封件通则（通则5200）从基体材料、整体结构和使用前处理进行分类，注射剂包装用橡胶密封件还可从用途及形制、与制剂接触程度和临床使用方式进行分类。

3.1按用途及形制分类 可分为注射剂包装用橡胶塞、塑料输液容器组合盖用橡胶垫片、预灌封注射器用橡胶密封件和笔式注射器用橡胶密封件等。预灌封注射器用橡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；笔式注射器用橡胶密封件包括活塞和垫片，其中垫片一般与铝盖组合使用。

3.2按与制剂接触程度分类 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；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（含注射用冻干制剂）包装用橡胶密封件。

3.3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（以下称输液器穿刺橡胶密封件）和经注射针单次或多次穿刺进行药品溶解或转移的橡胶密封件（以下称注射针单次或多次穿刺橡胶密封件）。

**4总体要求**

注射剂包装用橡胶密封件在生产和使用期间应符合下列规定。

注射剂包装用橡胶密封件应符合药品包装用橡胶密封件通则（通则5200）总体要求项下的相关规定。

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性，并根据制剂稳定性需求，使用前应对水分进行有效控制。

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自动给药功能的不同要求。

**5 质量控制**

注射剂包装用橡胶密封件应进行药品包装用橡胶密封件通则（通则5200）质量控制项下的相关检查及以下检查。

**5.1 理化性能检查**

5.1.1水分 用于免洗免灭菌的冻干制剂包装用橡胶密封件，必要时进行检查。照橡胶密封件水分测定法（通则4221）第二法检查，应符合企业标准或质量协议相关规定。

5.1.2表面硅油量 用于直接接触制剂质量可能会受硅油影响的注射剂包装用橡胶密封件，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，应符合企业标准或质量协议相关规定。

**5.2 使用性能检查**

应根据药品生产工艺和临床使用实际情况进行相应检查。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，均应符合相关规定。

**5.2.1 注射剂包装用橡胶塞**

注射剂包装用橡胶塞进行以下相应检查。冻干制剂包装用橡胶塞，按照企业标准或质量协议规定的条件进行冷冻预处理；如无相关规定，可按下列各检查项下规定进行预处理后，于-40℃±2℃条件保持24小时后，再于23℃±2℃条件保持24小时；进行以下相应检查。

5.2.1.1穿刺落屑 输液器穿刺橡胶塞，除不采用阳性对照胶塞外，照注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法（通则4016）第一法检查，落屑数不得过10粒。如落屑数超过10粒，照注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法（通则4016）第一法检查，落屑数不得过20粒。

注射针穿刺橡胶塞，照注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法（通则4016）第二法检查，落屑数不得过5粒。

5.2.1.2穿刺力 输液器穿刺橡胶塞，照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（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过80N，穿刺过程中不应有胶塞被推入瓶内。

注射针穿刺橡胶塞，照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（通则4015）第二法检查，穿刺力均不得过10N。

5.2.1.3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，照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（通则4015）第一法进行预处理，另取10个与之配套的注射剂用瓶，加水至标示容量，再加上与之配套的铝盖或铝塑组合盖，压盖。采用注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（通则4015）第一法的金属穿刺器，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，穿刺器应保持4小时不被拔出，且瓶塞穿刺部位不得泄漏。

5.2.1.4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组装后进行。取样品10个，照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（通则4015）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，用上述橡胶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。

5.2.1.5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。取样品10个，照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（通则4015）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，用上述橡胶密封件和与之配套的紧固件进行密封。采用注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（通则4015）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，取出，用水冲洗瓶外壁，观察，亚甲蓝溶液不得渗入瓶内。

**5.2.2 塑料输液容器组合盖用橡胶垫片**

塑料输液容器组合盖用橡胶垫片进行以下相应检查。

5.2.2.1穿刺落屑 照注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法（通则4016）第三法检查，落屑数不得过20粒。

5.2.2.2穿刺力 照注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（通则4015）第三法检查，平均穿刺力不得过75N，且每个垫片的穿刺力均不得过80N。

5.2.2.3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，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。采用注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法（通则4015）第三法的塑料穿刺器，向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 重物，穿刺器应保持4小时不被拔出，且胶垫穿刺部位应无泄漏。

**5.2.3 预灌封注射器用橡胶密封件**

仅需在与其他配套组件半组装或组装后进行相应检查，应符合药品包装用预灌封注射器通则（通则5510）的相关规定。

**5.2.4 笔式注射器用橡胶密封件**

仅需在与其他配套组件半组装或组装后进行相应检查，应符合笔式注射器通则（通则5540）的相关规定。

**5.3 其他检查**

5.3.1不溶性微粒 用于免洗待灭菌橡胶密封件和免洗免灭菌橡胶密封件，必要时进行检查。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 μm及以上 | 25 μm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 |
| 预灌封注射器、笔式注射器 | 活塞 | 60 | 6 |

5.3.2生物负载 必要时，照药包材生物负载控制指导原则（指导原则9653），对注射剂包装用橡胶密封件进行相应检查，应符合企业标准或质量协议的相关规定。凡规定检查无菌的注射剂包装用橡胶密封件，一般不再进行生物负载检查。

5.3.3无菌 用于免洗免灭菌橡胶密封件，必要时进行检查。照药包材无菌检查法（通则4405）检查，应符合无菌规定。

5.3.4细菌内毒素或热原 用于免洗待灭菌橡胶密封件和免洗免灭菌橡胶密封件，必要时进行检查。照药包材细菌内毒素检查法（通则4406）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，细菌内毒素应小于0.25EU/ml，或取供试液适量，照热原检查法（通则1142）检查，应符合规定。

**6 包装与贮藏**

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，免洗免灭菌橡胶密封件包装需耐受灭菌工艺，并不对灭菌效果产生不利影响。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。免洗免灭菌橡胶密封件包装需满足药品生产质量管理和便利化要求。

宜保存于干燥，通风良好的室内清洁环境。

起草单位：上海市食品药品包装材料测试所

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