ICS ×××
C ××

CNPPA

团　　体　　标　　准

T/CNPPA XXXX—2025

清洗待灭菌橡胶密封件技术指南

Guidance of ready to sterilize rubber closures

（征求意见稿）

××××-××-××发布　　××××-××-××实施

中国医药包装协会 发布

目　次

前言 7
引言 7
1　范围 9
2　规范性引用文件 9
3　术语和定义 6
4　要求 6
5 确认与验证 10
6 变更管理 10
7 运输贮存 11
8 有效期 11
附录 A 12
参考文献 14

CHINA NATIONAL PHARMACEUTICAL PACKAGING ASSOCIATION 中国医药包装协会

前　　言

本文件按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则　第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规则起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国医药包装协会归口。

本文件起草单位：江苏华兰药用新材料股份有限公司、苏州汇毓医药包装技术研究院、江苏博生医用新材料股份有限公司、河北橡一医药科技股份有限公司、山东省药用玻璃股份有限公司、湖北华强科技股份有限公司、江阴市海华橡塑有限公司、盛州医药包装材料科技（中国）有限公司、西氏医药包装（中国）有限公司、应城市恒天药业包装有限公司、德特威勒医用包装（烟台）有限公司、阿普塔包装科技（苏州）有限公司、安徽华峰医药橡胶有限公司。

本文件主要起草人：华一敏、吴剑琴、赵丽英、王飞、王点点、宋甜、金宏、朱银华、张恩波、陈大红、吴锋、孙玉娥

CHINA NATIONAL PHARMACEUTICAL PACKAGING ASSOCIATION 中国医药包装协会

引　　言

本标准适用于清洗待灭菌橡胶密封件(RTS),符合无菌药品有关直接接触药品包装相关要求的规定，可以直接进入灭菌程序，无需进行进一步清洗，产品具有以下优点：节省了用户准备时间，减少了交叉污染的风险，将胶塞企业与用户对胶塞清洗程序合二为一，可以节约用水、清洗剂以及人工成本，减少了清洗过程中可能产生的废水，对环境友好。包装后，便于储存和运输，且储存条件相对宽松。国内外已广泛应用,但关于清洗待灭菌橡胶密封件并未有明确技术规范和要求,增加了用户对该产品选用风险，特制定本技术指南,目的是将待灭菌橡胶密封件按照无菌药品生产质量规范对直接接触药品包材的相关规定和程序完成清洗，供用户选用、评价及审计。明确该品种关键质量属性、控制要求，用于指导供需双方对上述目标达成一致。

CHINA NATIONAL PHARMACEUTICAL PACKAGING ASSOCIATION 中国医药包装协会

清洗待灭菌橡胶密封件技术指南

1 范围

本文件规定清洗待灭菌橡胶密封件过程控制要求、确认与验证、变更管理、运输贮存、有效期的要求。

本文件适用于无菌药品生产使用的清洗待灭菌橡胶密封件（包括胶塞、活塞、垫片）（以下简称密封件）。

卡式瓶用铝盖（含垫片）可参照执行。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录无菌药品

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录药包材

《中华人民共和国药典》四部 9099《分析方法确认指导原则》

《中华人民共和国药典》四部 1143《细菌内毒素检查法》

《中华人民共和国药典》四部 0903《不溶性微粒检查法》

《中华人民共和国药典》四部 9621《药包材通用要求指导原则》

《中华人民共和国药典》四部 9623《药品包装用橡胶密封件质量控制指导原则》

《中华人民共和国药典》四部 0261《制药用水》

《中华人民共和国药典》四部 0831《干燥失重测定法》

GB/T 36030-2018《制药机械(设备)在位清洗、灭菌通用技术要求》

JB/T 20100-2022《药用胶塞清洗机》

GB/Z 42344-2023《制药机械(设备)计算机化系统验证指南》

YBB00042005-2015《注射液用卤化丁基橡胶塞》

YBB00052005-2015《注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞》

T/CPAPE 01-2024《无菌药品生产污染控制策略技术指南》

T/CNPPA 3009-2020《药包材变更研究技术指南》

T/CNPPA 3023-2023《药包材用湿热灭菌包装袋应用指南》

T/CNPPA 3025-2023《药包材质量协议管理指南》

T/CNPPA 30**-2025《输液容器生物负载和验证指南》（待公布）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 清洗待灭菌橡胶密封件

指用户拆开外包装后仅需灭菌（包括使用后与制剂一并灭菌）即可，用于无菌药品或药械组合的药品包装密封件。

3.2 工艺用水

指密封件清洗工艺中使用的制药用水，如纯化水、注射用水。

3.3 初包装

指与密封件直接接触的包装材料（如药包材用湿热灭菌包装袋、聚乙烯袋）。

3.4 清洗剂

指用于清洁橡胶密封件表面的化学制剂，旨在去除异物。

3.5 硅化

指在橡胶密封件表面形成一层均匀的润滑膜的过程。

3.6JB/T 20100-2022 界定的气水冲击清洗、超声波清洗适用于本文件。

3.7 GB/T 36030-2018 界定的在位清洗（CIP）、残留物、喷淋装置、去除率、挑战性试验适用于本文件。

3.8 阳性样品

指用于验证试验结果的准确性，选择含有一定数量的标准物质，涂覆在密封件上。

3.9 其他 9621、9623 等引用文件中相关名词术语适用本文件。

4 要求

4.1密封件清洗过程控制和要求应符合《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录无菌药品、《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录药包材相关规定。

4.2 清洗机必要时应符合 JB/T 20100-2022、GB/T 36030-2018 规定。

4.2.1 清洗机可以按照工艺要求自动切换不同的清洗介质、给排水、工艺气体等。

4.2.2 清洗机可以按照工艺要求调节不同的清洗时间、转速、干燥温度等参数。

4.2.3 经过清洗的密封件宜从清洗机自动出料转移到包装袋中。

4.2.4 清洗机的清洗过程能有效的监控，所有操作能被记录、追溯，满足数据追踪要求。

4.2.5 清洗机具有计算机化控制系统应符合 GB/Z 42344-2023 的要求。

4.3 密封件清洗生产工艺应稳定可控，文件化管理操作规程，确定的工艺须经过验证。

4.4 密封件清洗工艺通常包括：预处理、加密封件（进料）、冲洗、精洗、漂洗、硅化（必要时）、干燥和出料。

4.4.1 使用前清洗机应已通过清洁确认。

4.4.2 加密封件数量应根据清洗机容量按照密封件结构和重量，规定允许一次清洗密封件的最大

和最小清洗数量，以保证密封件的清洗效果。加密封件方式宜采用真空法。

4.4.3 冲洗应尽可能降低密封件表面之间的摩擦，避免密封件互相粘在一起，可采用合用或单独使用气水冲击清洗、超声波清洗方式。

4.4.4 粗洗根据密封件数量可加入适量的清洗剂。尽可能上述方式，作用于密封件的表面（指对密封件表面的冲击力等），以提高清洗能力。

4.4.5 精洗使用纯化水去除清洗液、可见异物、不溶性微粒等。

4.4.6 漂洗必须使用注射用水，漂洗阶段和最终漂洗水的温度建议在 70° C 以上，以减少细菌内毒素和微生物负荷。

4.5 清洗效果评价从清洗机取样口对最终漂洗阶段（硅化前）的漂洗水进行取样，漂洗水应符合下表 1 规定。

表 1 漂洗水质量要求

项目	单位	指标
可见异物	/	符合内控标准
澄清度	NTU	应澄清：小于 0.5 号浊度液（目视法） ≤1.5（浊度仪法）
不溶性微粒	粒/ml	≥25μm：≤2 ≥10μm：≤200
电导率	μS/cm	≤10
细菌内毒素	EU/mL	≤0.125EU/mL

4.6 为减少橡胶密封件与机械和瓶子/容器的摩擦力，确保压塞顺利，需根据用户需求在一定量的密封件中加入适量的硅化剂，硅化剂的使用量与保证预期密封件表面硅油量相一致。硅化剂应采用医用级（Medical Grade）。

4.7 干燥通过热空气去除密封件表面的水分。

4.7.1 干燥应尽可能降低密封件表面之间的相互摩擦。干燥用空气应使用适宜方法过滤。

4.8出料密封件冷却后通过自动出料装置输出至具有洁净度达到A或B级包装区域。

4.9包装在上述区域按照预期灭菌方式选择不同包装形式，常用包装形式见下表2。每包装袋数量符合要求后密封。

表 2 常见包装形式

预期灭菌方式	包装形式
辐照灭菌	二层聚乙烯袋
湿热灭菌	外层聚乙烯袋，内层药包材用湿热灭菌包装袋

4.10产品质量 清洗后橡胶密封件除内控质量标准或质量协议另有规定外，应在确定橡胶密封件符合预期药用要求的基础上，遵照关联审评的相关规定，参考2025年版《中国药典》药包材相关指导原则和2015版YBB标准中的品种标准，确定质量标准，进行质量控制。

5 确认与验证

5.1 为保证产品质量稳定、均一性，需要通过确认与验证以证明清洗工艺可行性和稳定性。

5.2 生产前后需要对工艺规程的符合性进行确认。

5.2.1 为防止污染及交叉污染，生产前后必须对生产环境、设备按照工艺要求进行清洁和确认。

5.2.2 确认清洗机使用前无遗留密封件。

5.2.3 确认工艺用水、汽、清洗剂等符合工艺所需。

5.3 干燥按照工艺规程去除密封件表面及清洗机内部水分，密封件干燥失重应符合下表 3 规定。

表 3 密封件干燥失重要求

密封件名称	干燥失重[注]（%）
粉针胶塞	**≤0.25**
冻干胶塞	**≤0.2**
预灌封用活塞	**≤0.2**
注射液胶塞	**≤0.1**
垫片	**≤0.5**
注：105℃干燥2小时，冷却称重。	

5.4 为证明商业规模生产下清洗工艺设计的有效性和工艺控制策略的适用性，需要开展验证工作，可以分为变更验证、定期验证。

5.4.1 变更验证按照变更内容开展针对性验证，以确定变更对产品安全性、有效性和质量可控性的影响，证明变更实施的可行性，具有等同性/可替代性。

5.4.2 定期验证（再验证），通常为 1 年。

5.4.2.1 清洗机内残留物的检查（内筒外）。

5.4.2.2 所有控制单元的检查（如计算机化系统、水、汽等）。

5.4.2.3 开展挑战性试验除内控质量标准、质量协议另有规定外，可参照附录 A、B，试验结果应符合内控质量标准、质量协议规定。通常要求“细菌内毒素”、“不溶性微粒”阳性样品清洗后应下降 3 个数量级。

6 变更管理

6.1 清洗待灭菌密封件商业化生产使用的机、料、法、环发生超出设计要求的变化属于变更，如生产环境、生产设备、工艺参数、清洗剂、硅化液等发生变化均应按照 T/CNPPA 3009-2020 开展相应研究，必要时重新确认与验证。

6.2 根据变更研究结果，按照《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》附录药包材的要求和药包材登记平台要求上报或通知用户。

6.3 用户收到变更通知书后应开展评价和必要的研究，照药品变更研究指导原则确定清洗待灭菌密封件变更对药品生产变更级别，按程序上报。

6.4 常见变更风险级别识别表见下表 4。

表 4 变更风险级别识别表

变更内容	**药品变更级别[注]**		
	微小	**中等**	**重大**

厂房设施	√	√	/
清洗设备	/	√	√
清洗剂	/	√	√
变更去热原工艺	/	√	√
清洗批量	√	√	/
检测场地	√	√	/
注：1、变更级别仅供为参考，应以药品监管部门或与药品审评机构沟通交流结论为准。 2、不同药品类别会影响变更级别。			

7 包装可按照质量协议要求选择包装形式和包装数量，通常采用纸箱作为外包装。

8 运输贮存 产品为非危险品，对运输无特殊要求，但在运输和装卸过程中应有一定的防护措施，防止产品受潮、污染、破损。产品应置于干燥、通风，应远离热源。

9 有效期（可选）除质量协议另有规定外，有效期 3 年。

CHINA NATIONAL PHARMACEUTICAL PACKAGING ASSOCIATION 中国医药包装协会

附录 A
（资料性）

细菌内毒素挑战性试验

A．1 验证目的：满载密封件和阳性样品执行清洗程序，评价清洗前后阳性样品细菌内毒素结果（减少量），从而验证设备、清洗程序是否满足清洗待灭菌密封件去热原工艺要求。

A.2 **验证范围：**商业规模生产下的设备、工艺流程、工艺控制要求所有参数如工艺用水、汽、转速、温度等。

A.3 阳性样品：取密封件数个，标记（需满足清洗后仍能明显识别），在密封件难清洗部位（如胶塞塞颈内）直接接种 1ml 细菌内毒素对照液（如含量 1 x 106EU/ml）在材料表面，在干燥之后（80℃烘 2 小时 ）冷却备用。

A.4 阳性样品细菌内毒素含量测定：

A.4.1 按照《分析方法确认指导原则》完成“细菌内毒素检查法”确认与转移。

A.4.2 阳性样品回收率：取若干个阳性样品照《细菌内毒素检查法》测定，回收率应为 75%~120%。

A.4.3 对清洗前后阳性样品分别测定。

A.5 结果计算：

清洗前阳性样品/清洗后阳性样品细菌内毒素应大于 1000（即 3 个数量级即 3log）。

附录 B
（资料性）

不溶性微粒挑战性试验

A．1 验证目的：满载密封件和阳性样品执行清洗程序，评价清洗前后阳性样品不溶性微粒结果（减少量），从而验证设备、清洗程序是否满足清洗待灭菌密封件去除异物的要求。

A.2 **验证范围：**商业规模生产下的设备、工艺流程、工艺控制要求所有参数如工艺用水、汽、转速、温度等。

A.3 阳性样品：取密封件数个，标记（需满足清洗后仍能明显识别），在密封件难清洗部位（如胶塞塞颈内）直接接种 1ml 直径 10μm 聚苯乙烯对照液（如含量 1×10^6 粒/ml）在材料表面，在干燥之后备用。

A.4 阳性样品不溶性微粒含量测定：

A.4.1 按照《分析方法确认指导原则》完成“不溶性微粒检查法”确认与转移。

A.4.2 阳性样品回收率：取若干个阳性样品照《不溶性微粒检查法》测定，回收率应为 75%~120%。

A.4.3 对清洗前后阳性样品分别测定。

A.5 结果计算：

清洗前阳性样品/清洗后阳性样品直径 10μm 不溶性微粒数应大于 1000（即 3 个数量级即 3log）。

CHINA NATIONAL PHARMACEUTICAL PACKAGING ASSOCIATION 中国医药包装协会

参考文献

[1] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心《工艺验证检查指南（征求意见稿）》https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/16160.html
[2] 国家药品监督管理局药品审评中心《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1c258dea8798a6c6d6c1e0a14d1c1f
[3] 药品 GMP 指南（第二版）质量管理体系 中国医药科技出版社（2023）
[4] 药品 GMP 指南（第二版）无菌药品 中国医药科技出版社（2023）
[5]PDA technical Report No. 44 无菌工艺的质量风险管理
[6] PDA technical Report No. 90 药品生产污染物控制策略
[7] FDA《Container Closure System and Component Changes: Glass Vials and Stoppers Guidance for Industry》（2024）
[8] CN110694996B《一种高洁净度丁基胶塞的清洗工艺》（2022）
[9] EMA Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use（2022）
[10] 《药品上市后变更管理办法（试行）》https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210113142301136.html
[11] 《制药设备与工艺验证》化学工业出版社（2018）