

《中华人民共和国药典》(2025年版) 药品包装用橡胶密封件指导原则解读

徐俊¹, 杨美成¹, 陈蕾²

(1.上海市食品药品包装材料测试所,上海 201203; 2.国家药典委员会,北京 100061)

摘要 目的 解析《中华人民共和国药典》(2025年版)药品包装用橡胶密封件指导原则,促进相关方更好理解和合理使用该指导原则。方法 结合橡胶密封件质量控制需求,对指导原则制定的必要性及质量控制相关内容进行说明,并给出合理使用建议。结果 相关方应基于指导原则的通用要求,结合产品性质及实际应用情况,制定橡胶密封件产品的企业标准或质量协议。结论 基于全过程风险管理理念,经相关方积极参与制定的药品包装用橡胶密封件指导原则,明确了橡胶密封件的质量控制要求及关键质量属性,有助于促进橡胶密封件的质量控制。

关键词 药品包装; 橡胶密封件; 中华人民共和国药典; 指导原则; 解析

中图分类号 R95; R921 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2024)11-1754-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2024.11.009

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Interpretation of Guideline for Rubber Closures for Pharmaceutical Packaging in the Chinese Pharmacopoeia(2025 Edition)

XU Jun¹, YANG Meicheng¹, CHEN Lei² (1. Shanghai Food and Drug Packaging Material Control Center, Shanghai 201203, China; 2. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

ABSTRACT Objective To interpret the guideline for rubber closures for pharmaceutical packaging in the Chinese Pharmacopoeia (2025 Edition) for relative parties to facilitate their better understanding and reasonable application of the guideline. **Methods** Based on the considerations of lifecycle risk management and combined with the developing requirements for the quality management of rubber closures, the necessity of establishing the guideline was explained and the relevant contents of quality control were interpreted, and suggestions of the reasonable utilization of rubber closures were given. **Results** According to the rubber closures' properties and their actual application, relative parties should establish the enterprise standards or the quality agreements of the rubber closures, in line with the general baseline requirements settled by the guideline. **Conclusion** Based on the risk management concept in the whole process, the established guideline defining the quality control requirements of rubber closures and their critical quality attributes would be helpful to promote the quality control of rubber closures.

KEY WORDS Pharmaceutical packaging; Rubber closures; Chinese Pharmacopoeia; Guideline; Interpretation

药品包装作为药品的重要组成部分,对维护药品安全、有效和质量可控具有非常重要的作用,因此《中华人民共和国药品管理法》明确规定了药品包装的相关要求^[1]。药品包装及其组件应满足药用要求,通常被归纳为在药品生命周期内应具有适宜的保护性、相容性、安全性和功能性^[2]。就橡胶密封件而言,一般具有良好的保护性和功能性,能与容器良好配合,即便

于给药,又能减少或避免外界环境对制剂的影响。但由于橡胶密封件的配方工艺复杂,相关残留物及反应产物在特定应用条件下成为浸出物,可能导致药品出现质量问题,甚至发生安全危害,如粉针剂出现澄清度问题、生物制剂出现免疫原性。相关研究表明上述问题均可能与制剂所接触的橡胶密封件有关^[3-4],因此橡胶密封件的质量控制一直受到医药行业及监管机构的高度重视。本文主要结合橡胶密封件质量管理需求的发展,解读《中华人民共和国药典》(2025年版)拟收录的药品包装用橡胶密封件指导原则(简称指导原则)所涉及的质量要求,说明其质量控制项目设置相关内容,以期促进相关方更好理解、掌握和正确使用该指导原则。

1 质量标准发展

20世纪90年代,国内引入丁基橡胶密封件生产技术,并于21世纪初在医药行业全面取代天然橡胶密

收稿日期 2024-06-15 修回日期 2024-07-18

作者简介 徐俊(1972-),男,江苏无锡人,高级工程师,硕士,研究方向:药包材检验与质量评价。ORCID: 0009-0000-2557-4957,电话:021-50798250, E-mail: xujun@shpmcc.com。

通信作者 杨美成(1972-),女,江苏南通人,主任药师,博士,研究方向:药物分析。电话:021-50700020, E-mail: yangmeicheng@vip.sina.com。

通信作者 陈蕾(1975-),女,江苏溧阳人,主任药师,硕士,研究方向:药用辅料和药包材标准管理。电话:010-67079566, E-mail: chenlei@chp.org.cn。

封件^[5]。与此同时,为配合药包材的注册管理^[6],2002 年开始逐步制定直接接触的药品包装材料和容器标准(YBB 标准),并于 2015 年对已发布的 6 辑标准进行勘误合并,形成《国家药包材标准》(2015 年版)^[7],其中包括橡胶密封件产品标准 9 个。这些标准均主要参考国际标准化组织(International for Organization Standardization, ISO) 相关标准,并结合美国、欧洲、日本药典的相关要求制定,对于引导橡胶密封件的产业发展、提升行业整体质量起到了非常重要的作用。

橡胶密封件产品的 YBB 标准主要采用“一品一标准”模式,聚焦具体品种的质量控制,仅适用于特定用途、材质、形制的橡胶密封件品种。随着医药产业的快速发展,橡胶密封件的需求呈现多元化特点,随着关联审评制度的落实,橡胶密封件的研发与生产不断优化完善。截至 2023 年底,国家药品监督管理局药品审评中心网站药包材登记平台显示,橡胶密封件登记品种已超过 1 300 个,其中包括即用型、覆膜以及混胶品种等新材料和新形式的应用。这些应用已经超出现行《国家药包材标准》(2015 年版)的范畴,该版标准的原型是最早的 YBB 标准,并未及时更新,存在一定的滞后。如何对这些新品种生产、使用、质量控制提出更科学合理、与时俱进的要求面临挑战^[8]。

根据《中华人民共和国标准化法》对不同层次标准的规定^[9],为实现与相关法规、技术文件的衔接与互补,充分发挥药包材国家标准的基础作用和导向效应,《中华人民共和国药典》2025 年版编制大纲明确基于风险管理理念和全过程管理理念,完善通用技术要求体系,构建药包材标准体系^[10]。经药品及药包材生产、使用、检验、科研、社会团体等各类机构的积极参与,包括橡胶密封件在内的药包材相关通用技术要求陆续完成,并在国家药典委员会网站进行了多轮公示。

2 技术要求解析

2.1 总体思路 基于药品与药包材全生命周期的比较分析,药包材的使用环节实际涵盖药品的全生命周期。基于药品质量源于设计、源于生产的理念,药包材质量管理理念进一步扩展为质量来源于设计、质量落实于生产、质量确定于应用。药包材与药品生命周期关系见图 1。

基于药品全生命周期风险分析,橡胶密封件可能存在的风险来源于橡胶密封件本身,也与药品的给药途径、以及与制剂的相互作用有关,因此橡胶密封件的安全性大致可以归纳为自身安全和使用安全。自身安全主要取决于橡胶密封件构成材料的安全性,使用安

全体现为满足药品储运和临床运用的需求。由于不同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,因此需根据橡胶密封件的实际应用,明确橡胶密封件的关键质量属性,并就相关质量控制项目采用分类分级的方式进行设置。

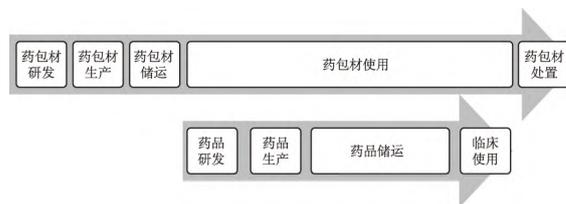


图 1 药包材与药品生命周期

Fig.1 Life cycle of pharmaceutical packages and drug

2.2 基本框架 指导原则包含通用要求和 2 种特定用途的附加要求,通用要求聚焦橡胶构成材料的安全性,2 种特定用途的附加要求明确不同用途橡胶密封件的使用性能要求,包含适用范围、概述、基本要求和质量控制等内容。基于全生命周期质量管理的考虑,基本要求项下主要对橡胶密封件在设计、生产和使用等阶段的关注点及相关要求加以明确;质量控制项包括鉴别、理化性能、使用性能和其他等方面内容,为橡胶密封件产品的基本质量控制提供指导。

2.3 适用范围 指导原则的适用范围涵盖 YBB 相关标准涉及的 8 个注射剂包装用橡胶密封件和 1 个口服制剂包装用橡胶密封件品种,并通过明确基本要求、调整检查项目及配套通用检测方法,进一步拓展其适用范围,可以涵盖 YBB 相关标准未涉及的其他工艺、形制及用途的橡胶密封件品种,如覆膜、冻干、无菌橡胶密封件等。指导原则与 YBB 相关标准对应关系见表 1。

2.4 分类 就质量控制而言,分类的目的在于根据橡胶密封件的风险控制需要,确定关键质量属性及其影响因素,从而进行针对性的有效控制,因此分类与质量控制项目设置和指标分级设置密切相关。由于橡胶密封件配方工艺复杂,广泛应用于多种制剂,且配套组件存在较大差别,因此可以从多个角度对橡胶密封件进行分类,如 ISO 相关标准主要从包装系统及化学性能角度进行分类^[11]。

从安全需求角度分析,使用安全主要取决于橡胶密封件的使用方式,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;自身安全角度相关重要影响因素包括基材材料、整体结构和使用前处理方式等。基于

表 1 指导原则适用范围

Tab.1 Scope of the application of the guideline

指导原则		YBB 标准
通用要求	附加要求	
药品包装用橡胶密封件指导原则	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

关键质量属性相关影响因素考虑,结合国内药包材备案的分类情况,指导原则从橡胶密封件的用途、基体材料、整体结构和使用前处理等方面进行分类,还根据注射剂包装用橡胶密封件的不同用途,结合其不同包装系统的形制、与制剂的接触程度以及临床使用方式进一步进行分类。

与美国、欧洲、日本药典相关标准相比^[12-14],由于指导原则的适用范围更广,并基于药品全生命周期适用性的考虑,涉及更多关键质量属性的影响因素,因此指导原则采用更多元化的分类方式,可以更好地指导相关橡胶密封件产品企业标准或质量协议的制定。

2.5 基本要求 指导原则从全生命周期管理的角度出发,明确了橡胶密封件研发、生产和使用期间的基本要求。

考虑到橡胶密封件生产所使用各种原辅料的安全性将直接影响橡胶密封件的自身安全,进而可能影响药品的安全和质量可控,明确在满足相关法规要求的基础上,加强对橡胶密封件中的可能浸出物进行控制。为降低各种非受控因素引发质量波动的相关风险,明确橡胶密封件质量均一性的总体要求,并就配方工艺验证、生产质量管理规范、阻隔性膜材完整性和厚度控制等过程控制提出要求。考虑清洗和灭菌工艺对橡胶密封件质量具有重大影响,特别强调相关工艺的验证及性能影响评估,明确清洗工艺涉及材料的质量要求。为衔接药品全生命周期管理要求,特别针对待灭菌和无菌橡胶密封件的生产环境、包装有效性及其维持提出相应要求。附加要求明确在满足通用要求的基础上,结合特定用途橡胶密封件的特点,分别就设计、过程管理、特定关键质量属性及其包装提出相关要求。

特定用途的橡胶密封件应具有足够的应用安全,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。在药品研发阶段,应就橡胶密封件的适用性进行研究和确认,其研究结果对于橡胶密封件的质量管理具有重要的指导意义。在药品日常生产阶段,需对所使用橡胶密封件的质量状况是否满足药品质量管理需求进行有效监控,因此通过要求强调关键质量属性、企业标准的重要性,引导药品生产企业对橡胶密封件开展针对性的质量管理。

2.6 质量控制 指导原则对于质量控制项目的设置,一方面参考了现行相关标准,使得橡胶密封件的质量评价具有连续性和可比性;另一方面参考了国外相关标准,使得质量评价逐步实现了与国外药典的国际协调;同时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。对于现行标准中不能满足质量控制要求的项目,进行必要的调整,并引入符合现代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。

2.6.1 鉴别 鉴别作为基础的质量控制项目,其结果与橡胶密封件特定配方工艺存在关联,在一定程度上可以快速识别并有效降低非受控变更所导致的风险。考虑鉴别项目的适用性和可操作性,指导原则仅收载红外光谱、灰分和密度等基础通用项目,分别对橡胶种类、膜材种类、无机添加剂比例和整体性状进行表征。

通过红外光谱可以解读基体材料和膜材中物质种类与含量的相关信息,但需要注意二甲硅油可能干扰结果,因此采用样品切开或有机溶剂擦拭的方式去除。为便于操作,一般采用衰减全反射法进行测试,但对碳黑含量较高的橡胶密封件,由于无法反射红外光,需采用热裂解法进行测试。灰分可用于区分橡胶密封件中有有机材料和无机材料所占比例,实际和橡胶密封件的物理机械性能存在相关性,考虑不同品种灰分含量的

个性化程度较高,可以将指标调整为允差范围。对于不使用无机填充剂的硅橡胶材料,密度相对比较稳定,因此指导原则沿用密度项目用于硅橡胶材料的鉴别。

由于橡胶密封件配方工艺的复杂性,仅采用一种方法无法进行全面准确的鉴别,指导原则推荐采用更多鉴别手段以提高表征可靠性,可以参考相关标准列举的项目^[15],如硬度、热重曲线、挥发性物质、提取物指纹图谱(薄层色谱、气相色谱、液相色谱)、水溶出物等,结合相容性研究结果进行针对性检查。

2.6.2 理化性能检查 橡胶密封件的理化性能对橡胶密封件的相容性和安全性均可能产生影响,是橡胶密封件质量控制的重要内容。橡胶密封件的实际理化性能取决于迁移进入制剂的有机小分子和无机元素,理论上可以通过对每一种物质进行定性和准确定量,从而实现对相关风险的准确评估及控制。但由于橡胶密封件用途的多样性、待测物的复杂性,以及现有检测技术的局限性,可行的质量控制策略是对橡胶密封件在受控提取条件下的水溶出物和特定残留物进行相关检查,以了解橡胶密封件的质量波动情况。当橡胶密封件应用于含非水溶剂的制剂时,水溶出物的测试结果与实际浸出物存在较大差异,因此指导原则明确相关方应进行必要的评估和控制。

考虑不同灭菌方式对橡胶密封件理化性能的可能影响,通用要求明确了理化性能检查相关项目的适用范围。根据国内外现行标准项下有关水溶出物的检查项目规定,通用要求归纳不同橡胶材料供试液的制备方式,收载澄清度、颜色、pH 值变化、吸光度、易氧化物、不挥发物、电导率、铵离子等检查项目。由于 pH 计测量低缓冲体系的影响因素较多,而滴定方法可以对提取液的酸碱性进行较准确的测试,因此增加酸/碱度项目,以实现与国外药典相关标准的协调;为配合按 ICH Q3D 原则对药品中关注元素进行质量控制^[16],增加金属离子检查以取代重金属和锌离子项目。

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,可以将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包装用橡胶密封件;根据橡胶密封件与注射剂的接触状态和接触时间,结合行业实际控制水平,可以对 pH 变化值、吸光度、易氧化物、不挥发物、电导率等项目的指标采用更多级别加以设置,与国外药典分为 2 个级别的方式存在差别。

不同配方工艺的橡胶密封件,由于加工过程涉及的原辅料和助剂有所不同,因此材料中各类残留物质的种类和含量存在差别。这些残留物存在向制剂迁移

的可能,因此需加以必要的控制以降低风险。根据橡胶密封件配方工艺的实际情况,通用要求参照 YBB 标准,并明确特定残留物各项目的适用范围。对于采用含硫(包括硫给予体)配方的(卤化)丁基橡胶和聚异戊二烯橡胶密封件,通用要求收载挥发性硫化物项目;对于硅橡胶材料,通用要求沿用相关项目及指标设置。考虑不同制剂的工艺及质量控制需求存在差别,附加要求收载水分、硅油等项目,作为特定用途橡胶密封件的关键质量属性,并明确应符合企业标准的要求。

2.6.3 使用性能检查 橡胶密封件的使用性能对药品生产、储运和临床实际使用的安全性均可能产生影响,同样属于橡胶密封件质量控制的重要内容。橡胶密封件的使用性能主要体现为药品生产阶段的加工性能、药品储运阶段的保护性能和药品临床使用阶段的功能性,主要取决于橡胶密封件的自身物理机械性能、规格尺寸及与其他配套组件或给药装置的配合性。

附加要求结合玻璃瓶、塑料容器、预灌封注射器和笔式注射器等不同包装系统的实际使用方式,考察橡胶密封件与应用安全相关的预期使用性能。为考察注射剂包装用橡胶密封件经穿刺器或注射针穿刺后,对配药和给药过程便利性和安全性的影响,附加要求收载与穿刺过程相关的常规检查项目,如穿刺落屑、穿刺力、密封性与穿刺器保持性、自密封性等,并明确不同项目的适用范围及穿刺方式,以及必要时采用注射针和穿刺器分别进行测试的要求。

考虑橡胶密封件的部分性能必须和其他组件组装后方可实现,以及存在不同配套组件的现状,附加要求在相关项目项下注明仅需在与其它配套组件半组装或组装后进行检查。考虑药品特定生产工艺,如冻干工艺条件可能对橡胶密封件的物理机械性能产生影响,附加要求明确冻干制剂包装用橡胶塞进行冷冻处理后进行相关测试。

2.6.4 其他检查 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生产、储运阶段的外源性污染,影响其洁净程度,进而对所接触药品的安全性造成影响。由于常规橡胶密封件在使用前一般由使用方进行经验证的清洗处理,因此附加要求明确相关检查的适用范围为特定品类橡胶密封件,并强调除热原、灭菌(适用时)验证的必要性,检查项目涉及不溶性微粒、无菌、细菌内毒素或热原等。考虑橡胶密封件的这类质量状况主要取决于清洗、灭菌、包装等相关工艺控制的有效性,因此附加要求明确应根据风险管理的要求,结合不同制剂的实际需求选择适用项目,必要时进行相应检查。

3 理解和使用

3.1 正确理解 指导原则基于全过程风险管理,明确不同用途橡胶密封件质量管理的基本要求,引导相关责任主体进行有效的质量管理;同时结合实际应用,兼顾开放性和包容性,明确部分关键质量属性及其适用范围,不对医药行业创新发展的多样性需求造成障碍。

指导原则属于基础安全的通用性技术要求,普遍适用于药品包装应用橡胶密封件产品。但就具体的橡胶密封件产品而言,指导原则所规定的内容不足以对具体产品进行全面的质量管理,因此不能将指导原则经简单转化或直接作为企业标准,进行橡胶密封件的质量控制。

3.2 合理使用 由于在橡胶密封件生命周期的不同阶段,相关方所关注的质量属性有所不同,因此相关方需根据全过程风险管理的理念,结合产品性质及实际应用情况,包括但不限于指导原则相关内容和建议,制定橡胶密封件产品的企业标准或质量协议。

对于橡胶密封件生产企业,应侧重于产品质量均一性的过程控制及证明,需结合配方工艺的特点,以及预设用途的需求,选择合适的项目和指标进行质量控制。对于药品生产企业,应聚焦适用性相关的质量控制,需特别关注鉴别项目的有效性,可根据适用性研究的结果,在指导原则的基础上进行扩充和完善,包括项目的增加或指标的加严,从而确保满足特定制剂的质量需求。橡胶密封件供需双方应根据各自质量控制能力与需求,在满足合规性的基础上,兼顾经济性和可行性,协调制定合理的质量协议,对橡胶密封件实现持续有效的质量控制,切实保证药品质量,满足药品储运和医疗使用要求^[1]。

参考文献

- [1] 全国人民代表大会.中华人民共和国药品管理法[EB/OL].(2019-08-26) [2024-05-20].http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/201908/t20190826_300489.html.
- [2] U.S.Food and Drug Administration.Guidance for industry on container closure systems for packaging human drugs and biologics; chemistry, manufacturing, and controls documentation[EB/OL].(1999-07-07) [2024-05-20].<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging->

human-drugs-and-biologics.

- [3] 付蒙,周姝,袁怡,等.卤化丁基胶塞对注射用西咪替丁与注射用多索茶碱澄清度的影响研究[J].药物分析杂志,2020,40(8):1459-1466.
- [4] BOVEN K,STRYKER S,KNIGHT J,et al.The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes[J].Kidney Int,2005,67(6):2346-2353.
- [5] 冯威.医用包装橡胶制品市场分析和发展趋势展望[J].中国橡胶,2018,(7):22-25.
- [6] 王丹丹,金宏,蔡荣,等.中国国家药包材标准体系的沿革与启示[J].医药导报,2023,42(8):1123-1129.
- [7] 孙会敏,张伟,邹健.国家药包材标准[M].北京:中国医药科技出版社,2015:1-382.
- [8] 张博,徐志洲,沈永,等.《中华人民共和国药典》药包材标准体系构建的调研与分析[J].医药导报,2023,42(10):1412-1416.
- [9] 全国人民代表大会.中华人民共和国标准化法[EB/OL].(2017-11-04) [2024-05-20].<http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201711/04d8afd2637d4f68bea84391-e46d986f.shtml>.
- [10] 国家药典委员会.关于发布《中华人民共和国药典》(2025年版)编制大纲的通知[EB/OL].(2022-12-19) [2024-05-20].<https://www.chp.org.cn/#/newsDetail?id=17490>.
- [11] 于晓慧,施燕平,高用华,等.ISO相关药包材标准体系概况及对我国标准体系构建的启示[J].医药导报,2023,42(7):1020-1025.
- [12] 张芳芳,杨美成,蔡荣,等.《美国药典》药包材标准体系概况与最新进展[J].医药导报,2023,42(7):1009-1014.
- [13] 徐俊,蔡荣,杨美成,等.《欧洲药典》包装标准体系概况与进展[J].医药导报,2023,42(7):1002-1008.
- [14] 陆维怡,杨美成,蔡荣,等.《日本药局方》药包材标准概况及对我国药包材标准建设的启示[J].医药导报,2023,42(7):1015-1019.
- [15] ISO.ISO8871-2Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use-Part 2: Identification and characterization[S].Geneva:ISO,2020:1-22.
- [16] 徐昕怡,洪小栩.从ICH Q3D元素杂质指导原则欧美药典实施历程探索《中华人民共和国药典》转化路径[J].中国食品药品监管,2020,(10):22-31.