**附件1-1 预灌封注射器通则征求意见稿**

**5510** **预灌封注射器通则**

**1 范围**

本通则规定了预灌封注射器的生产要求、使用要求及产品质量要求。

本通则适用于无菌供应的药品包装用预灌封注射器。非无菌供应的药品包装用预灌封注射器可参照本通则执行。

**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通则必不可少的条款。其最新版本（包括增补本、勘误表等形式）适用于本通则。

通则5100 药品包装用玻璃容器通则（已上网征求意见）

通则5201 注射剂包装系统用橡胶密封件通则（近期上网征求意见）

通则5300 药品包装用塑料组件及容器通则（起草中）

通则5400 药品包装用金属组件和容器通则（起草中）

通则5511 预灌封注射器用玻璃套筒通则（已上网征求意见）

通则5512 预灌封注射器用塑料套筒通则（已上网征求意见）

通则5513 预灌封注射器用不锈钢针通则（已上网征求意见）

通则0841 炽灼残渣检查法（《中国药典》已收载）

通则4002 包装材料红外光谱测定法（《中国药典》已收载）

通则4003 玻璃容器内应力测定法（已上网征求意见）

通则4040 预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法（已上网征求意见）

通则4041 预灌封注射器护帽密封性检查法（已上网征求意见）

通则4042 预灌封注射器护帽拔出力测定法（已上网征求意见）

通则4043 预灌封注射器活塞密合性能检查法（已上网征求意见）

通则4044 预灌封注射器鲁尔锁定刚性锥头帽旋开扭矩测定法（已上网征求意见）

通则4045 预灌封注射器适配器卡圈抗扭力测定法（已上网征求意见）

通则4046 预灌封注射器适配器卡圈拔出力测定法（已上网征求意见）

通则4204 药包材溶出物测定法（已上网征求意见）

通则4206 药包材不溶性微粒测定法（已上网征求意见）

通则4209 药包材环氧乙烷测定法（已上网征求意见）

通则4214 药包材中金属元素、金属离子测定法（近期上网征求意见）

通则4226 预灌封注射器钨溶出量测定法（已上网征求意见）

通则4227 预灌封注射器硅油量测定法（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）

指导原则9650 药品包装系统密封完整性指导原则（已上网征求意见）

指导原则9651 药包材生物学评价与试验选择指导原则（已上网征求意见）

指导原则9652 药包材检验规则指导原则（已上网征求意见）

**3 术语和定义**

**3.1 套筒 syringe barrel**

带前端（鲁尔接头或桩针）和手指法兰圈的圆形玻璃体或塑料体。

**3.2 桩针套筒 syringe barrel with staked needle**

前端装有固定针的套筒。针的固定可通过嵌件模塑、胶合或其他粘合方法。

**3.3 鲁尔接头套筒 syringe barrel with luer conical fitting**

前端带有鲁尔圆锥接头的套筒。

**3.4 护帽 protective cap**

在套筒前端设计成密闭注射器系统的组件或多组件系统，不影响对锥头或桩针进行灭菌，并使注射器内容物在注射前保持无菌，如锥头护帽、针头护帽。根据与套筒的连接方法，可分为锁定式护帽和非锁定式护帽。

**3.5 半组装预灌封注射器 sterilized subassembled syringe ready for filling**

已经过灭菌处理过的包装组件，包括套筒和护帽。半组装预灌封注射器型式示例如图1所示。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
| **a）桩针的注射器** | **b）带鲁尔非锁定圆锥接头的注射器** | **c）带鲁尔圆锥锥头和锁定适配件的注射器** | **d）带一体式鲁尔锁定圆锥接头的注射器** |

图例

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 针头护帽 | 5 | 保护性防盗（开启证据）帽 |
| 2 | 针 | 6 | 一体式鲁尔锁定圆锥接头 |
| 3 | 注射器套筒 | 71 | 鲁尔锁定适配件 |
| 4 | 锥头护帽 | 81 | 刚性卡圈 |

注1：7和8通常为一体结构，即鲁尔锁定接头适配器卡圈

图1 半组装预灌封注射器的示例

**3.6 预灌封注射器 prefilled syringes**

用于充装注射剂产品准备注射的容器系统，其组件包括半组装预灌封注射器、活塞、推杆、助推器（如有）。

**4 分类**

预灌封注射器主要按套筒的材质及其前端形式分类。

**4.1 按套筒材质分类**

按照套筒材质不同，分为玻璃预灌封注射器和塑料预灌封注射器。玻璃套筒材质主要为硼硅玻璃；常见的塑料套筒材质有环烯烃（例如环戊烯，降冰片烯）聚合物（COP）、环状烯烃（例如环戊烯，降冰片烯）与烯烃（例如乙烯或丙烯）的共聚物（COC）。

**4.2 按套筒前端形式分类**

按照套筒前端形式分为桩针预灌封注射器、锁定鲁尔预灌封注射器和非锁定鲁尔预灌封注射器。

**5 要求**

玻璃套筒应符合预灌封注射器用玻璃套筒通则（通则5511）的要求；塑料套筒应符合预灌封注射器用塑料套筒通则（通则5512）的要求；针应符合预灌封注射器用不锈钢针通则（通则5513）的要求；护帽和活塞应符合注射剂包装用橡胶密封件通则（通则5201）的要求。

**5.1 生产要求**

预灌封注射器的生产应符合相关的生产质量管理规范，确保产品符合药用要求。

5.1.1 如需对注射器套筒内表面喷涂硅油以改善滑动特性，使用的硅油宜符合药用要求。

5.1.2 对于桩针预灌封注射器，如需使用润滑剂（例如：硅油）对针头进行表面处理，使用的硅油宜符合药用要求。同时需通过风险评估和可用性工程综合确定针的穿刺力限值。

5.1.3 对于塑料预灌封注射器应关注灭菌工艺对套筒颜色及透明度的影响。

5.1.4 如在套筒上喷涂刻度标记或指示线，应开展准确性验证。

5.1.5 应使用适宜的经确认的灭菌方法进行灭菌，使无菌保证水平达到10-6。

5.1.6 半组装预灌封注射器的包装系统应确保产品在其货架寿命期内无菌。巢板、巢盒的尺寸需考虑与药品生产企业灌装设备的配合性。

5.1.7 保护袋可保护产品免受外部污染物（如灰尘或污垢）的污染，理想情况下，保护袋还可在其货架寿命内保持产品无菌性，并能在使用时进行生物负载控制。

5.1.8 预灌封注射器用活塞通常为免洗免灭菌的产品，应使用多层无菌包装。

**5.2 使用要求**

药品生产企业应通过风险评估，选择和使用预灌封注射器，保证药品的质量和安全。

5.2.1 如分别采购半组装预灌封注射器和活塞，在使用过程中应关注组件之间配合性和预灌封注射器的密闭性。

5.2.2 对于生物大分子药物，应关注硅油、玻璃套筒中钨残留等对药物的影响。

5.2.3 对于采用终端灭菌工艺的产品，应关注灭菌工艺对预灌封注射器各组件的影响，如过量的辐照灭菌可能影响套筒的颜色及透明度。

5.2.4 拆外包装时应关注外袋对于巢盒以及环境带来的微生物和颗粒污染；拆内包装时应关注微粒对药品质量的影响。

5.2.5 应按照药品包装系统密封完整性指导原则（指导原则9650）选择适宜的方法（例如物理、微生物）开展评价。

5.2.6 应关注套筒上所有刻度标记或指示线（如预印的或标签上）的准确性，以满足其预期使用。

5.2.7 药品生产企业如果将产品预装、联合包装或在标签中说明与其他医疗器械和设备一起使用，应确保整个组合（包括连接系统）是安全、可用的。

**5.3 生物学评价**

照药包材生物学评价与试验选择指导原则（指导原则9651）对预灌封注射器的生物学安全性评价或试验。

**5.4 产品质量要求**

预灌封注射器的生产方和使用方，应以保证药品质量可控、满足临床需求和使用安全为目的，根据生产、使用的实际情况，选择适当的质量要求项目，包括但不限于本通则及组件通则（通则5511、5512和5513）的规定、药包材检验规则指导原则（指导原则9652）的相关要求，制定产品的企业标准或质量协议**。**

5.4.1 半组装预灌封注射器

5.4.1.1 外观

取本品适量，在自然光线明亮处，正视目测。套筒应无裂缝或裂痕，法兰圈应无变形；套筒外表面就无斑点、污点、擦痕、划痕；无影响使用的印刷缺陷（如适用）。

5.4.1.2 鲁尔圆锥接头（如适用）

5.4.1.2.1 一般要求

用于评价产品临床使用时的配合性。照预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法（通则4040）进行试验，鲁尔圆锥接头应符合规定。

5.4.1.2.2 鲁尔锁定接头适配器卡圈拔出力

用于表征非一体式鲁尔锁定接头适配卡圈的连接牢固度。照预灌封注射器适配器卡圈拔出力测定法（通则4046）进行试验，适配件卡圈应承受至少22 N的拔脱力不与套筒脱离。

5.4.1.2.3鲁尔锁定接头适配器卡圈抗扭力

用于表征非一体式鲁尔锁定接头适配卡圈的连接牢固度。照预灌封注射器适配器卡圈抗扭力测定法（通则4045）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

5.4.1.3 针（如适用）

5.4.1.3.1 外观

取样品适量，在300~700lx照度下，用正常或矫正视力在不经放大条件下观察针表面应清洁无异物。在放到2.5倍条件下，用正常或矫正视力检查针尖应锋利，无毛边、毛刺和弯钩等缺陷。用正常或矫正视力检查针与套筒连接应正直，不得有明显的歪斜；针表面使用润滑剂时，针表面应无可见的润滑剂积聚。

5.4.1.3.2 连接牢固度

用于评价针与套筒的连接牢固度，保证其临床使用的安全性。将桩针套筒固定在专用仪器上，以针拔出方向，在22N的载荷下做无冲击的拉拔试验，两者不得松动或分离。

5.4.1.3.3 针孔畅通性

用于评价针孔的畅通性。照下列方法之一进行评价，针孔应畅通。

a）照表1规定的通针可以自由通过；

b）取本品适量在不大于100kPa的水压下，流量应不小于相同外径和长度及表2规定的最小内径的针管流量的80%。

表1 通针直径

单位：mm

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 针标称外径 | 通针的直径0 0.01 | |
| 正常壁 | 薄壁 |
| 0.30 | 0.11 | 0.13 |
| 0.33 | 0.11 | 0.15 |
| 0.36 | 0.11 | 0.15 |
| 0.40 | 0.15 | 0.19 |
| 0.45 | 0.18 | 0.23 |
| 0.50 | 0.18 | 0.23 |

表2 针尺寸

单位：mm

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 规格 | 外径范围 | | 内径 | |
| 最小 | 最大 | 正常壁 | 薄壁 |
| 最小 | 最小 |
| 0.30（30G） | 0.298 | 0.320 | 0.133 | 0.165 |
| 0.33（29G） | 0.324 | 0.351 | 0.133 | 0.190 |
| 0.36（28G） | 0.349 | 0.370 | 0.133 | 0.190 |
| 0.40（27G） | 0.400 | 0.420 | 0.184 | 0.241 |
| 0.45（26G） | 0.440 | 0.470 | 0.232 | 0.292 |
| 0.50（25G） | 0.500 | 0.530 | 0.232 | 0.292 |

5.4.1.4 护帽

5.4.1.4.1 护帽密封性

用于评价护帽与针头或锥头之间的抗液体泄漏性。照预灌封注射器护帽密封性能检查法（通则4041）进行试验，应符合要求。

5.4.1.4.2 拔出力（如适用）

用于评价非锁定护帽与套筒的配合性。照预灌封注射器护帽拔出力测定法（通则4042）进行试验，拔出力应符合企业标准或质量协议的要求。

5.4.1.4.3 鲁尔锁定刚性锥头护帽旋开扭矩

用于评价锁定锥头护帽与套筒的配合性。照预灌封注射器鲁尔锁定刚性锥头护帽旋开扭矩测定法（通则4044）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

5.4.1.5 硅油量（如适用）

用于评价内表面喷涂硅油的套筒硅油喷涂量。照预灌封注射器硅油量测定法（通则4227）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

5.4.1.6 滑动性能（如适用）

用于评估套筒内壁硅油润滑的质量和黏稠度。将推杆和活塞连接后放入套筒中，以100mm/min±5 mm/min的速度推动推杆，使活塞滑动的初始力和活塞继续滑动的平均力应符合企业标准或质量协议的要求。

注：试验用活塞应在企业标准或质量协议中规定。

5.4.1.7 不溶性微粒

用于表征半组装预灌封注射器中残留的微粒数量。照药包材不溶性微粒测定法（通则4206）进行检测，应符合：

≥10*μ*m的微粒：不得过600粒/支；

≥25*μ*m的微粒：不得过60粒/支。

5.4.1.8 环氧乙烷残留量（如适用）

用于表征采用环氧乙烷灭菌的产品灭菌剂残留量。如采用环氧乙烷灭菌，照药包材环氧乙烷测定法（通则4209）进行试验，环氧乙烷残留量应不大于10*μ*g/g。

5.4.1.9 细菌内毒素

采用无细菌内毒素、企业标准或质量协议中规定的活塞，以无菌操作方式组装3~10支预灌封注射器，抽取内毒素检查用水至公称容量，在37℃±1℃下浸提至少1h±0.1h。取供试液，照药包材细菌内毒素检查法（通则4406）进行试验，结果应小于0.25EU/ml。

5.4.1.10 无菌

照药包材无菌检查法（通则4405）进行无菌试验，应符合规定。

5.4.1.11 钨残留（如适用）

用于评价玻璃预灌封注射器的钨溶出量。照预灌封注射器钨溶出量测定法（通则4226）进行试验，结果应符合企业标准或质量协议的要求。

5.4.2 预灌封注射器

半组装预灌封注射器应符合5.4.1的要求，其中不溶性微粒、细菌内毒素、硅油量试验、滑动性能应采用配套的活塞。

5.4.2.1 活塞与推杆的配合性

用于评价活塞与推杆的配合性。将推杆和活塞连接，把活塞完全插入装满一半纯化水或注射用水的预灌封注射器内，排除空气，在注射器上插上护帽，缓慢向后撤出约3mm的距离。推杆保持稳定，不应与活塞分离。

5.4.2.2 活塞密合性能

用于评价活塞与套筒之间的密封性能。照预灌封注射器活塞密合性能检查法（通则4043）进行试验，检查预灌封注射器是否有通过活塞的液体泄漏。

5.4.2.3 活塞润滑性

用于评价活塞与套筒的配合性能。将活塞插入套筒中，用推杆将活塞推入整个套筒中，推杆活塞应平滑的移动，不应有突然的停顿。

5.4.2.4 残留容量

用于表征预灌封注射器的残留液体量。取本品适量，用精度0.1mg的天平，称取空预灌封注射器重量（W0），向预灌封注射器内注入20℃±5℃公称容量的纯化水或注射用水，仔细排出所有气泡，擦干预灌封注射器外表面，推动活塞将水排除，重新称量预灌封注射器重量（W1），（W1-W0）即为残留体积，应符合企业标准或质量协议的要求。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院 联系电话：0531-82682912

**预灌封注射器通则起草说明**

##### 一、制修订的目的意义

随着原辅包与制剂关联审评审批的持续深化，2015 版《国家药包材标准》（YBB）中收载的预灌封注射器组合件标准体系不能完全适用于制药行业发展的需求及监管的要求。特别随着材料科学的发展，一些新材料也用于预灌封注射器的生产。根据药包材标准体系的整体规划和编制思路制订本通则，旨在顺应药品质量管理要求的重要转变，着重体现全过程管理和风险管理的理念。通过规范药品包装用预灌封注射器密闭系统标准体系，以达到促进相关企业对该产品关键质量属性的理解，从而确保药品的安全、有效和质量可控。

##### 二、起草过程

2021年10月受国家药典委的委托，山东省医疗器械和药品包装检验研究院牵头负责，浙江省食品药品检验研究院、浙江省药品化妆品审评中心、中国医药包装协会的技术顾问参与，起草本通则。牵头单位组建了包括山东威高普瑞医药包装有限公司、山东省药用玻璃有限公司、宁波正力药品包装有限公司、山东永聚医药科技有限公司、肖特玻璃科技（苏州）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司等多家药包材生产企业的起草小组。经多次会议审议，汇总了各药包材检验机构、行业协会和相关企业的意见建议，形成了本次的公开征求意见稿。

##### 三、总体思路

与ISO标准、欧美药典等相关标准指南相协调，引入全生命周期管理和风险管理的理念，建立兼具刚性和延展性的预灌封注射器标准体系。预灌封注射剂通则（简称中通则）规定半组装预灌封注射器和预灌封注射器两种终端销售的产品的生产要求、使用要求、质量要求，其中质量要求重点考察项目包括安全性能、质量控制、各组件配合性能、临床使用性能。各组件的具体要求由预灌封注射器用玻璃套筒通则、预灌封注射器用塑料套筒通则、预灌封注射器用不锈钢针通则（简称小通则）规定。

##### 四、需要说明的内容

**1. 关于标准适用范围的说明**

本通则仅适用于无菌供应的预灌封注射器产品，通过市场调研，目前采用预灌封注射器包装的药品大都是采用非终端灭菌工艺，对于部分采用终端灭菌工艺的产品其采用的包材也为非无菌产品。因此在标准范围中增加限定“本通则适用于无菌供应的药品包装用预灌封注射器。非无菌供应的药品包装用预灌封注射器可参照本通则执行。

**2. 关于材质的说明**

通过前期市场调研和标准研究，目前套筒的材质主要包括硼硅玻璃、环烯烃（例如环戊烯，降冰片烯）聚合物（COP）、环状烯烃（例如环戊烯，降冰片烯）与烯烃如乙烯或丙烯的共聚物（COC）。虽然ISO11040-6标准中给出的材质中还包含聚丙烯材质，但使用聚丙烯材质的预灌封注射器生产工艺与传统的预灌封注射器不同，同时我国监管部门对于该材质产品的界定为药械组合产品。因此本通则在材质中不包含聚丙烯。

**3. 关于术语和定义的说明**

本通则为了进一步规范组件名称，给出了6个术语定义，为了区分药品生产企业单独配置一次性使用无菌注射针的情况，将以往的预灌封注射器（带针）修订为桩针预灌封注射器。同时将针筒修订为套筒，将不配置活塞和推杆的产品定义为半组装预灌封注射器。

**4. 关于两种产品质量要求的说明**

本通则根据市场上两种销售形式，分别给出了质量要求即条款5.4.1和5.4.2，药包材生产企业应根据自己产品的形式分别按照中通则的质量要求制定企业标准或质量协议开展质量控制。对于药品生产企业，应依据条款5.4.2对整个药品包装系统进行质量控制。

**5. 关于针尺寸规格的说明**

ISO11040、GB/T18457、GB15811、YBB00092004-2015中关于桩针的尺寸规格均不相同。通过市场调研，预灌封注射器产品不会用到大于0.50的针，因此本通则将针的规格限定在0.30-0.50之间。

**6. 关于检验规则的说明**

本通则未对检验规则统一规定，供需双方应根据生产和使用的风险管理要求，依据药包材检验规则指导原则（指导原则9652）制定产品检验规则，以保证药品质量可控、临床使用安全。