**附件1-3 预灌封注射器用塑料套筒通则征求意见稿**

**5512 预灌封注射器用塑料套筒通则**

**1 范围**

本通则规定了预灌封注射器用塑料套筒的质量控制要求。

本通则适用于以环烯烃（例如环戊烯，降冰片烯）聚合物（COP）或环状烯烃（例如环戊烯，降冰片烯）与烯烃（例如乙烯或丙烯）的共聚物（COC）为主要原料生产的预灌封注射器用塑料套筒。

**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5300 药品包装用塑料组件及容器通则

通则4002 包装材料红外光谱测定法

通则0841 炽灼残渣检查法

通则4214 药包材中金属元素、金属离子测定法

通则4204 药包材溶出物测定法

**3 基本要求**

预灌封注射器用塑料套筒的质量应符合药品包装用塑料组件及容器通则（通则5300）的规定，并符合下列要求。

**3.1 外观** 在300~700lx的照度下，用正常视力或矫正至正常的视力通过肉眼观察，预灌封注射器用塑料套筒与注射液接触的表面应清洁、无微粒、无异物，预灌封注射器用塑料套筒不应有毛边、毛刺、塑流、缺损，应有足够的透明度。

**3.2 鉴别** 取本品适量，照包装材料红外光谱测定法（通则4002第二法）测定，所得图谱应与典型样品图谱一致。

**3.3 炽灼残渣** 取本品5.0g，精密称定，依法检查（通则0841），炽灼温度为550℃，遗留残渣不得过0.10%。

**3.4 金属元素** 照药包材中金属元素金属离子测定法（通则4214）测定，铜、镉、铬、铅、锡、钡均不得过百万分之三。

**3.5 溶出物试验** 取本品适量，照药包材溶出物测定法（通则4204）表1方法三制备供试液和空白液，照溶出物分析方法进行澄清度与颜色、pH变化值、吸光度、易氧化物、不挥发物、重金属及金属离子、总有机碳试验，应符合下述要求。

**3.5.1 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，不得更浓。

**3.5.2 pH变化值** 供试液与空白液pH之差不得过1.0。

**3.5.3 吸光度** 供试液在220~240nm波长范围内，最大吸收度不得过0.08；在241~350nm波长范围内，最大吸收度不得过0.05。

**3.5.4 易氧化物** 供试液与空白溶液二者消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）之差不得过1.5ml。

**3.5.5 不挥发物** 供试液与空白液残渣之差不得过2.5mg。

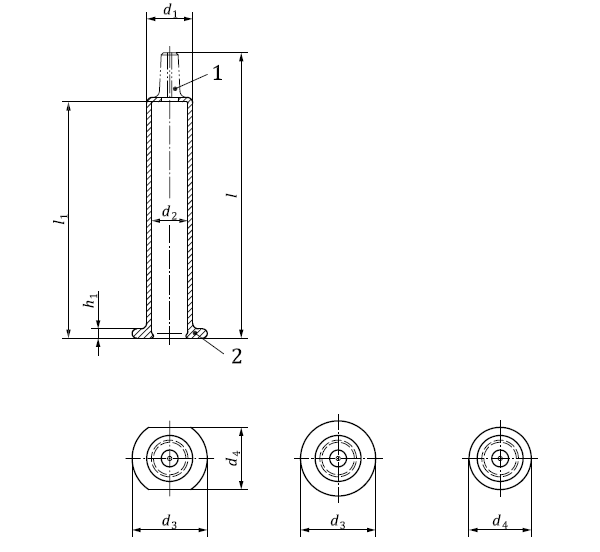
**3.5.6 重金属** 供试液含重金属不得过百万分之一。

**3.5.7 铵离子** 供试液含铵离子不得过0.00008%。

**3.5.8 金属离子** 供试液含钡、铬、铜、铅不得过百万分之一；锡、镉不得过千万分之一；铝不得过千万分之零点五。

**3.5.9 总有机碳** 供试液与空白液之差不得过5mg/L。

**3.****6 形状和尺寸**除企业标准或质量协议另有规定外，预灌封注射器用塑料套筒的尺寸应符合图1和表1。



**图中**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 前端 | 2 | 后端 |

注1：边缘可略呈圆形。

注2：法兰的设计由制造商和客户商定。

图1 预灌封注射器用塑料套筒和手指法兰的典型示例

表1 预灌封注射器用塑料套筒尺寸

单位：mm

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 标称容量ml | 标称尺寸公差 | | | | | | | | | | | | | |
| *D*1 | | *d2*a | | *l* | | *l*1 | | *h*1 | | *d*3 | | *d*4 | |
| 标称值 | 公差 | 标称值 | 公差 | 标称值 | 公差 | 标称值 | 公差 | 标称值 | 公差 | 标称值 | 公差 | 标称值 | 公差 |
| 0.5 | 6.8-8.2  6.8-9.7b | ±0.1 | 4.6-4.8 | ±0.1 | 57.0-64.8 | ±0.2 | 47.5-54.1 | ±0.2 | 1.8-2.1 | ±0.1 | 13.4-13.8 | ±0.1 | 10.5-11.0 | ±0.1 |
| 1c | 8.1-9.7 | 6.3-6.5 | 64.0-64.5 | 54.0-54.5 | 1.9-2.3 | 13.7-13.8 | 10.5-11.0 |
| 1d | 10.8-11.4 | 8.5-8.75 | 45.9-46.9 | 35.2-35.9 | 1.9-2.3 | 17.75 | 14.70 |
| 2.25 | 10.8-11.4 | 8.5-8.75 | 64.4-66.8 | 53.9-54.6 | 1.9-2.3 | 17.75 | 14.70 |
| 3 | 10.8-11.6 | 8.5-8.75 | 82.4-84.6 | 71.7-72.4 | 1.9-2.3 | 17.75 | 14.70 |
| 5 | 14.4-15.0 | 11.7-12.2 | 76.5-80.0 | 64.3-66.7 | 2.0-3.1 | ±0.15 | 22.9-23.1 | 19.40-19.9 |
| 10 | 16.6-18.0 | 14.1-14.7 | 97.7-100.5 | ±0.3 | 86.2-87.3 | 2.0-3.1 | 26.9-27.4 | 21.50-21.9 |
| 20 | 21.2-22.7 | ±0.15 | 18.2-19.1 | ±0.15 | 107.3-120.2 | 95.6-109.1 | 2.0-3.1 | 32.25-39.0 | ±0.15 | 25.15-26.1 | ±0.15 |
| 50 | 29.2-32.3 | ±0.2 | 26.4-29.3 | ±0.2 | 128.8-151.2e | ±0.5 | 118.7-128.2e | ±0.5 | 2.0-3.5 | ±0.2 | 45.00-50.1 | ±0.2 | 33.2-39.10 | ±0.2 |
| 100 | 35.2-35.5 | 31.8-32.2 | 169.8 | 156.4 | 2.7-3.1 | 47.65 | 41.45 |
| 1. 内径的规范应考虑活塞的规范，包括松脱力和保持力以及活塞/套筒密封性。内径的规格也取决于聚合物材料。 2. 该范围专用于带一体式鲁尔锁定的套筒。 3. 长型。 4. 短/标准型。 5. 考虑特殊应用，要求处于该范围，例如：泵和注射器。 | | | | | | | | | | | | | | |

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

**预灌封注射器用塑料套筒通则起草说明**

《预灌封注射器用塑料套筒通则》是在《药品包装用塑料组件及容器通则》和《药品包装用预灌封注射器通则》基础之上制定的，主要用于预灌封注射器用塑料套筒的质量控制，其内容拟由范围、规范性引用文件和要求共三部分构成。本通则规定了预灌封注射器用塑料套筒的质量控制要求。

**一、各部分内容起草说明如下：**

（一）范围：是为明确本通则适用的产品而设置，适用的产品为“本通则适用于以环烯烃（例如环戊烯，降冰片烯）聚合物（COP）或环状烯烃（例如环戊烯，降冰片烯）与烯烃（例如乙烯或丙烯）的共聚物（COC）为主要原料生产的预灌封注射器用塑料套筒”。

（二）规范性引用文件：为便于本通则中质量控制项目的方法确认及使用，列出所引用的相关标准名称及编号。

（三）要求

质量要求是通则的主要内容。预灌封注射器用塑料套筒属于预灌封注射器用组件，本通则无对应的YBB标准，在参考ISO 11040-6《预充式注射器 第6部分：注射用塑料套筒和灭菌后待充装半组装注射器》、YBB00012002-2015《低密度聚乙烯输液瓶》、YBB00022002-2015《聚丙烯输液瓶》、YBB00242004-2015《塑料输液容器用聚丙烯组合盖》、YBB00342002-2015《多层共挤输液用膜、袋通则》等注射液用塑料药包材的相关YBB标准及其他塑料小通则、美国药典等相关内容的基础上，结合药包材体系的整体规划方案，制定预灌封注射器用塑料套筒技术要求。本通则偏重于材料的安全性和尺寸要求，对于其功能性和与其他组件的配合性能要求在《药品包装用预灌封注射器通则》中均有规定。技术要求的内容包括总体要求和使用要求两部分。

1 总体要求

预灌封注射器用塑料套筒应符合《药品包装用塑料组件及容器通则》（通则5300）的要求。

通过总体要求，明确预灌封注射器用塑料套筒的要求包括但不限于《药品包装用塑料组件及容器通则》中的有关规定和本通则中的使用要求。

2 使用要求

1）外观：用于考察产品的外观质量，该组件生产工艺为注塑加工，结合产品临床使用要求，外观项目主要包括对表面污染物的控制要求，如预灌封注射器用塑料套筒与注射液接触的表面应清洁、无微粒、无异物；对加工工艺造成的影响的控制要求，如预灌封注射器用塑料套筒不应有毛边、毛刺、塑流、缺损。同时，对透明度进行了控制，应有足够的透明度，能清晰看到基准线。考虑到外观检验的取样量与产品的质量控制水平和检验规则相关，因此本通则未对取样量进行规定。供需双方企业应根据生产和使用的风险管理的要求，参照药包材检验规则指导原则制定产品检验规则，并纳入企业标准或质量协议，以保证产品质量可控。

2）鉴别：用于塑料套筒主要成分的定性分析，以考察产品在其生命周期内材质的一致性。红外光谱法是对物质进行定性鉴别的有效方法，利用不同材料在红外波段具有不同的特征吸收，可以对其主要成分进行定性分析。因此，本通则参照USP中对于该类材料的鉴别方法，设置红外鉴别项目。检验方法采用2020年版《中国药典》包装材料红外光谱测定法（通则4002 第二法），要求为所得图谱应与典型样品图谱一致。

3）炽灼残渣：用于控制原材料及组件生产过程中引入的无机盐，如该类材料在合成过程中使用的金属催化剂。检验方法采用2020年版《中国药典》炽灼残渣检查法（通则0841），并规定炽灼温度为550℃。指标参考YBB标准中注射液用塑料药包材相关标准，并结合样品试验验证情况设定为0.10%。

4）金属元素：用于控制产品中残留的有害金属元素的量。检验方法采用药包材中金属元素、金属离子测定法（通则4214）。指标参考原YBB标准中注射液用塑料药包材相关标准设定为铜、镉、铬、铅、锡、钡均不得过百万分之三。

5）溶出物试验：溶出物试验项目主要包括澄清度与颜色、pH变化值、吸光度、易氧化物、不挥发物、重金属、铵离子、金属离子。设置该项目的目的主要包括两方面：1）初步评估产品的风险，如紫外吸光度、易氧化物、总有机碳项目可用于评估组件中溶出有机物的量；2）用于控制产品质量的稳定性。另外，参考美国药典661.1中环烯烃聚合物的要求，增加总有机碳项目。溶出物试验各项目的检验方法均采用药包材溶出物测定法分析方法采用药包材溶出物测定法（通则4204）中规定的方法，指标参考YBB标准中注射液用塑料药包材相关标准设定。

需特别说明的是，YBB标准中注射液用塑料药包材相关标准中pH值项目为直接测定法，受不同地区实验用水pH值差异的影响，实验结果不确定性较高，因此，将此项目修改为更加科学合理的pH变化值，即测定样品供试液与空白液的pH之差。

关于供试液制备：因产品材料厚度较厚，采用面积法在不破碎样品的情况下无法完全浸没，加之材料硬度较高，难以破碎，且破碎后形状不规则，致使与水接触面积不易控制，因此，在样品供试液制备时按0.2g/ml的比例加入实验用水。浸提条件依然参考原YBB标准中注射液用塑料药包材相关标准，采用121℃保持30分钟的方式。

6）形状和尺寸：用于控制塑料套筒的形状和尺寸。基于套筒的形状和尺寸要求，有助于其他组件如活塞，实现标准化。内容参考ISO 11040-6《预充式注射器 第6部分：注射用塑料套筒和灭菌后待充装半组装注射器》，并强调“除企业标准或质量协议另有规定外，预灌封注射器用塑料套筒的尺寸应符合图1和表1。”