**附件：预灌封注射器通则和半组装预灌封注射器通则起草说明**

**预灌封注射器通则和半组装预灌封注射器通则起草说明**

**一、背景**

根据国家药包材标准体系的整体规划和编制思路制订本通则，着重体现全过程管理和风险管理理念。通过规范药品包装用预灌封注射器这一密闭系统标准体系，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、制修订的总体思路**

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。

预灌封注射器标准体系涉及预灌封注射器通则、半组装预灌封注射器通则、预灌封注射器用玻璃套筒3个专门的通则；药品包装用玻璃容器通则、药品包装用橡胶密封件通则、注射剂包装用橡胶密封件通则、药品包装用塑料容器及组件通则、药品包装用金属容器及组件通则5个相关通则；细菌内毒素检查法指导原则、药品包装系统密封性指导原则、药包材生物学评价与试验选择指导原则、药包材微生物检测指导原则4个指导原则；以及相关多个配套通用检测方法。

**三、需重点说明的内容**

**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“本通则适用于药品包装用巢盒包装无菌供应的预灌封注射器。药品包装用非无菌供应的预灌封注射器可参考本通则”。

**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（如环戊烯、降冰片烯）聚合物（COP）、环状烯烃（如环戊烯、降冰片烯）与烯烃（如乙烯或丙烯）的共聚物（COC）。同时ISO11040-6标准中给出的材质中还包含聚丙烯材质，但目前市场上大部分使用聚丙烯材质的预灌封注射器包装及灌装工艺与本标准中规定的巢盒式包装的产品存在不同。同时也存在巢盒包装的聚丙烯材质的预灌封注射器，因此结合市场调研和企业反馈意见，在材质说明部分增加了聚丙烯举例。

**3．关于术语和定义的说明**

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0.50mm的针，因此本通则将针的规格限定在0.30-0.50mm之间。

**5．关于环氧乙烷残留量的说明**

较第一次公开征求意见稿，本次对于环氧乙烷残留量控制指标和测定方法都进行了修改。依据ISO10993.7进行安全限值推导，成人（70kg）持久接触产品的可耐受接触量（TE）为100*μ*g/day，接触人群按照新生儿3.5kg的体重进行计算，其可耐受接触量（TE）为5*μ*g/day，因此将指标修改为5*μ*g/支。同时考虑到环氧乙烷化学性能比较活泼可能会药物带来一些潜在的风险，在标准中给出相关描述加以提示。

**6．关于滑动性能的说明**

ISO11040标准中给出了滑动性能测定目的，即用于评估套筒内壁硅油润滑的质量和黏稠度。但是市场上存在不喷涂硅油产品，同时该类产品也需评价滑动性能，用于评估活塞与套筒的配合性以及终产品的使用性能。综合考虑，将原半组装中的滑动性能调整到中通则中，同时删除活塞润滑性。

**7．9251 细菌内毒素检查法应用指导原则中拟修订的药包材内容**

细菌内毒素限值的设定拟增加如下内容：需要制定直接接触药品的包装材料和容器（简称药包材）的细菌内毒素限值时，应结合其所包装制剂的细菌内毒素限值一并考虑。

供试品的前处理方法拟增加如下内容：对于容器类药包材一般采用加入标示容量的内毒素检查用水浸泡容器内腔的方法进行供试液制备；对于非容器类的药包材，应将药包材置于无热原玻璃器皿内，一般加入不超过40ml的细菌内毒素检查用水进行供试液制备，其中针对体积较大或者较小的药包材，可以相应的增加或者减少提取液的体积，同时在内毒素限量方面做出相应的调整。对于无菌供应的药包材，应采用37℃±1℃，提取不少于1h的条件制备供试液；对于非无菌供应的包装无菌药品的药包材，应按照所包装制剂推荐的灭菌条件进行供试液制备。

**四. 反馈意见未采纳说明**

1. 通则5510中“产品质量控制”

建议将“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，选择合适的质量要求项目”修改为“为保证药品质量可控、满足临床需求和安全使用，药品生产企业和药包材生产企业就质量控制项目的责任达成一致”。

回复：未采纳。本通则不涉及药品生产企业和药包材生产企业关于质量控制责任方面的内容。

2. 通则5510中“范围”

建议明晰该通则是否仅适用于以无菌形式供应的预灌封注射器。对于非无菌形式供应的注射器散件（如制剂生产厂需进一步加工的玻璃注射针筒等），请明确是否涵盖在本通则要求中。或请明晰具体相关通则（如玻璃注射针筒是否仅需要符合通则5104等）。

回复：未采纳。适用范围已明确本通则适用于药品包装用巢盒包装无菌供应的预灌封注射器。药品包装用非无菌供应的预灌封注射器可参考本通则。

3. 通则5510中“组件和材料要求”

建议半组装预灌封注射器应符合半组装预灌封注射器通则（通则5511）的要求或符合预灌封注射器用玻璃套筒通则（通则5104）。

回复：未采纳。半组装预灌封注射器不仅包含套筒还包含护帽，且除玻璃半组装预灌封注射器外还包含塑料半组装预灌封注射器。

4. 通则5511中“生产要求”

即使灭菌工艺影响了套筒的颜色或透明度，只要符合规定，客户同意套筒的颜色和透明度，也可能不是问题，故建议删除“对于塑料半组装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”。

回复：未采纳。由于灭菌工艺可能会对塑料半组装预灌封注射器的套筒颜色及透明度产生影响，故本通则在生产要求中要求生产企业应对该方面问题进行关注，并非表示灭菌工艺影响了套筒颜色及透明度即不可接受。

5. 通则5511中“生产要求”

灌装设备也可以设计成适合半组装预灌装注射器的包装，建议将“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”修改为“包装的尺寸应由半组装预灌封注射器生产企业和买方协商确定”。

回复：未采纳。通则中的描述与建议并不矛盾，故未采纳。

6. 通则5511中“生产要求”

建议删除“保护袋可保护产品免受外部污染物（如灰尘或污垢）的污染 。如宣称保护袋在其货架期内可保持产品无菌，应对其无菌保持能力进行评价”，该要求已包含在“半组装预灌封注射器的包装系统应确保产品在其货架期内无菌”。

回复：未采纳。保持产品在其货架期内无菌并非是保护袋必需具备的功能，仅是宣称保护袋具有该功能时，应对其无菌保持能力进行评价。

7. 通则5511中“鲁尔圆锥接头”

半组装预灌封注射器不可用，因此无需进行临床安全性测试。建议将“用于评价不桩针半组装预灌封注射器鲁尔圆锥接头的适配性以及临床使用安全性”修改为“用于评价不桩针半组装预灌封注射器鲁尔圆锥接头的适配性以及临床前使用安全性”。

回复：未采纳。不桩针半组装预灌封注射器在生产后直到临床使用，这期间其鲁尔圆锥接头不再变化，因此需要对半组装预灌封注射器鲁尔圆锥接头的临床使用安全性进行评价。

8. 通则5511中“针”

半组装预灌封注射器不可用，因此无需进行临床安全性测试。建议将“用于评价桩针半组装预灌封注射器针的临床使用安全性及相关性能。”修改为“用于评价桩针半组装预灌封注射器针的临床前使用安全性及相关性能”

回复：未采纳。桩针半组装预灌封注射器在生产后直到临床使用，这期间其针不再变化，因此需要对半组装预灌封注射器鲁尔圆锥接头的临床使用安全性进行评价。

9. 通则5511中“环氧乙烷残留量”

建议修改为“用于评价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，需考虑环氧乙烷对患者带来的风险以及对药物产生的影响。取样品，照药包材环氧乙烷测定法（通则4209）进行试验，方法1中每支样品的环氧乙烷残留量应小于5 μg。当使用方法2时，应在考虑风险评估的情况下建立接受标准(因为样品的大小可能会对接受标准、目标人群、注射部位产生影响)。ISO 10993-7提供了计算接受标准的指南。如果工艺验证可以证明环氧乙烷残留量是符合的（在工艺验证时进行该项测试，然后根据工艺参数验证进行批次放行），那么可以在放行时免于该项测试”。

回复：未采纳。企业应制定企业标准或质量协议，规定放行要求。

10. 通则5511中“无菌”

建议修改为“照药包材微生物检测指导原则（指导原则9653）进行无菌检查，应无菌。如果工艺验证可以证明产品是无菌的（在工艺验证时进行该项测试，然后根据工艺参数验证进行批次放行），那么可以在放行时免于该项测试。”

回复：未采纳。企业应制定企业标准或质量协议，规定放行要求。

**六、参考文献**

[1] 国家食品药品监督管理总局. 化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则[R]. 2012.

[2] 国家食品药品监督管理总局.化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）[R]. 2015.

[3] 国家食品药品监督管理总局. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）[R]. 2021.

[4] 国家食品药品监督管理总局. YBB00112004-2015 预灌封注射器组合件（带注射针）[S].

[5] 国家食品药品监督管理总局. YBB00062004-2015 预灌封注射器用硼硅玻璃针管[S].

[6] 国家食品药品监督管理总局. YBB00092004-2015 预灌封注射器用不锈钢注射针[S].

[7] 国家食品药品监督管理总局. YBB00072004-2015 预灌封注射器用氯化丁基橡胶活塞[S].

[8] 国家食品药品监督管理总局. YBB00082004-2015 预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞[S].

[9] 国家食品药品监督管理总局. YBB00102004-2015 预灌封注射器用聚异戊二烯橡胶针头护帽[S].

[10] ISO11040.4预灌封注射器 第4部分 玻璃套筒和灭菌后待充装半组装注射器[S].

[11] ISO11040.5预灌封注射器 第5部分 注射剂活塞[S].

[12] ISO11040.6预灌封注射器 第6部分 塑料套筒和灭菌后待充装半组装注射器[S].

[13] ISO11040.7预灌封注射器 第7部分 灭菌后待充装半组装注射器用包装系统[S].

[14] ISO11040.8预灌封注射器 第8部分 成品预灌封注射器的要求和检测方法[S].

[15] PDA Technical Report No. 73 Prefilled Syringe User Requirements for Biotechnology Applications[R].

[16] 国家食品药品监督管理总局. GB/T18457-2015 制造医疗器械用不锈钢针管[S].

[17] 国家食品药品监督管理总局. GB15811-2016 一次性使用无菌注射针[S].

[18] ISO10993.7 医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量[S].