

# 国家药典委员会

药典通函〔2022〕294号

## 关于征求《中国药典》预灌封注射器通则 及配套通用检测方法意见的通知

各有关单位：

按照《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》和《中国药典》2025年版编制大纲的规划，我委组织有关单位及专家拟定了《中国药典》药包材标准体系及相应标准草案，现就体系中4个预灌封注射器通则和13个配套通用检测方法（详见附件1）征求相关单位意见。

为确保标准的科学性、合理性和适用性，请相关单位尽快组织认真研核，无论是否有异议，均请及时反馈。若有异议，请附相关说明和联系方式。

本次征求意见为期1个月，请将反馈意见表（见附件2）以EXCEL电子版形式发送至指定邮箱（shen1208@126.com）。

联系电话：18553129079（山东省医疗器械和药品包装  
检验研究院）；010-67079620（国家药典委员会）

- 附件：1. 预灌封注射器通则和配套通用检测方法草案  
2. 预灌封注射器通则及配套通用检测方法反馈  
意见表



## 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

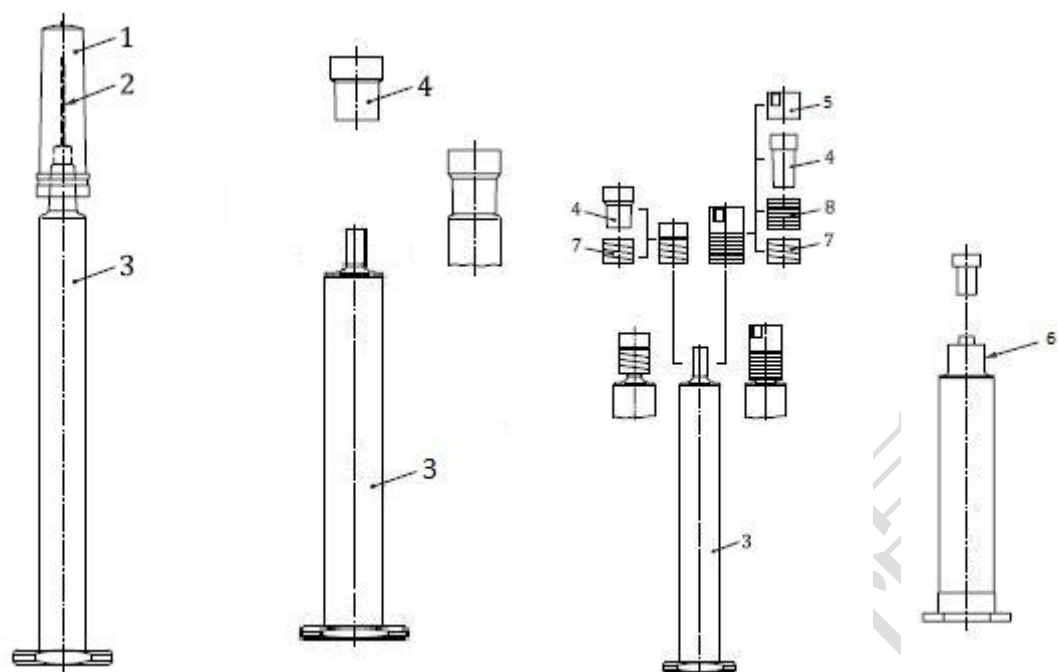
前端带有鲁尔圆锥接头的套筒。

#### 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 | 7 <sup>1</sup> | 鲁尔锁定适配件      |
| 4 | 锥头护帽  | 8 <sup>1</sup> | 刚性卡圈         |

注 1: 7 和 8 通常为一体化结构，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 $\begin{smallmatrix} 0 \\ 0.01 \end{smallmatrix}$ |      |
|-------|---------------------------------------------------------|------|
|       | 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  $100\text{mm/min} \pm 5\text{ mm/min}$  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：

$\geq 10\mu\text{m}$  的微粒：不得过 600 粒/支；

$\geq 25\mu\text{m}$  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  $10\mu\text{g/g}$ 。

#### 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  $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$  下浸提至少  $1\text{h} \pm 0.1\text{h}$ 。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（ $W_0$ ），向预灌封注射器内注入  $20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$  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（ $W_1$ ），（ $W_1-W_0$ ）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。

**附件 1-2 预灌封注射器用玻璃套筒通则征求意见稿****5511 预灌封注射器用玻璃套筒通则****1 适用范围**

本通则规定了预灌封注射器用玻璃套筒的分类和要求。

本通则适用于盛装注射液的预灌封注射器用玻璃套筒。

**2 规范性引用标准**

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 4003 玻璃容器内应力测定法

通则 5100 药品包装用玻璃容器通则

指导原则 9652 药包材检验规则指导原则

**3 分类**

预灌封注射器用玻璃套筒的材质为硼硅玻璃，有带注射针头或带鲁尔锥头两种形式。

**4 要求**

预灌封注射器用玻璃套筒的质量应符合药品包装用玻璃容器通则（通则 5100）的规定，并符合下列要求。

**4.1 外观**

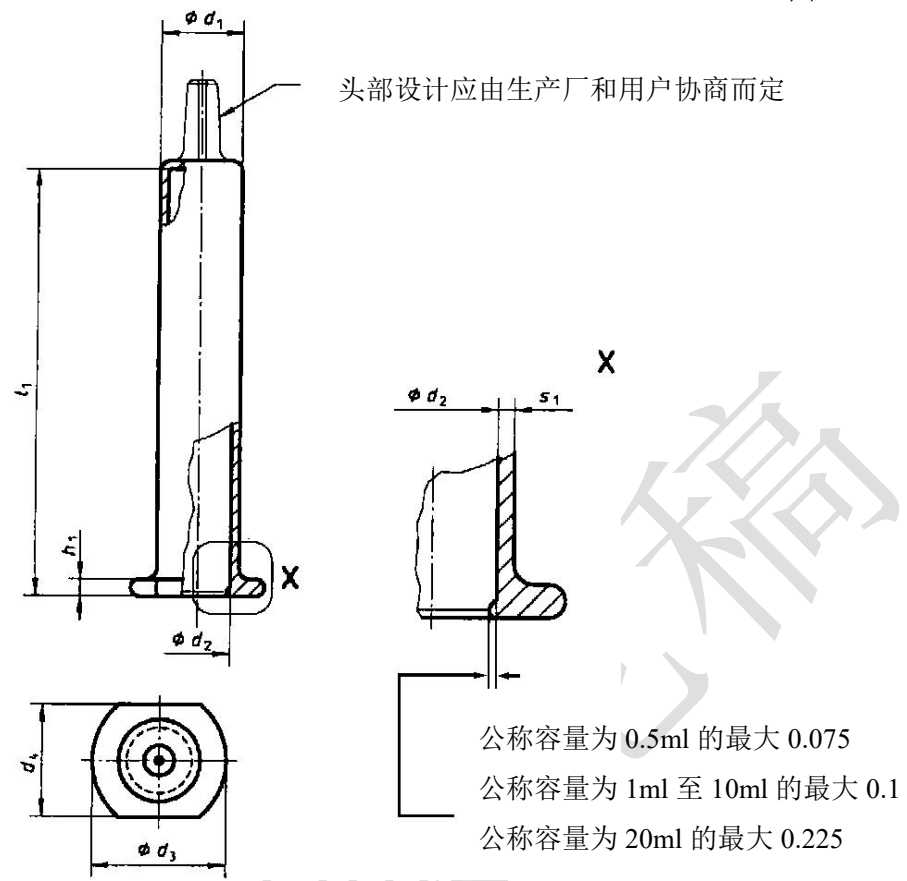
用于控制预灌封注射器用玻璃套筒的外观质量。在自然光线明亮处，正视目测。外观质量应符合企业标准或质量协议的规定。

**4.2 内应力**

用于控制预灌封注射器用玻璃套筒退火后残余的内应力，减少内应力对产品机械强度的影响。照玻璃容器内应力测定法（通则 4003）测定，退火后的最大永久应力造成的光程差不得过 40nm/mm。

**5 形状和尺寸（供参考，可由供需双方协议制定）**

单位：mm



24

图 1 预灌封注射器玻璃卷边示例

25

表 1 玻璃套筒尺寸

单位：mm

| 规格<br>(ml) | 玻璃套筒  |           |       |           |       |           |               | 卷边    |           |       |           |       |           |
|------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|---------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|
|            | $d_1$ | 偏差        | $d_2$ | 偏差        | $l_1$ | 偏差        | $s_1 \approx$ | $h_1$ | 偏差        | $d_3$ | 偏差        | $d_4$ | 偏差        |
| 0.5        | 6.85  | $\pm 0.1$ | 4.65  | $\pm 0.1$ | 47.6  | $\pm 0.5$ | 1.1           | 1.8   | $\pm 0.5$ | 13.4  | $\pm 0.4$ | 10.5  | $\pm 0.4$ |
| 1 (长)      | 8.15  |           | 6.35  | $\pm 0.1$ | 54    |           | 0.9           | 1.9   | $\pm 0.5$ | 13.8  | $\pm 0.4$ | 11    | $\pm 0.4$ |
| 1          | 10.85 |           | 8.65  | $\pm 0.2$ | 35.7  |           | 1.1           | 2.2   | $\pm 0.5$ | 17.75 | $\pm 0.7$ | 14.7  | $\pm 0.5$ |
| 2          | 10.85 |           | 8.65  |           | 49    |           | 1.1           | 2.2   |           | 17.75 |           | 14.7  |           |
| 2.25       | 10.85 |           | 8.65  |           | 54.4  |           | 1.1           | 2.2   |           | 17.75 |           | 14.7  |           |
| 3          | 10.85 |           | 8.65  |           | 72.2  |           | 1.1           | 2.2   |           | 17.75 |           | 14.7  |           |
| 5          | 14.45 | $\pm 0.2$ | 11.85 |           | 66.7  | $\pm 0.7$ | 1.3           | 2.4   | $\pm 0.6$ | 23    | $\pm 1$   | 19.5  | $\pm 0.6$ |
| 10         | 17.05 |           | 14.25 |           | 87.25 |           | 1.4           | 2.5   |           | 27    |           | 21.5  |           |
| 20         | 22.05 |           | 19.05 |           | 96.8  |           | 1.5           | 3.1   |           | 32.25 |           | 25.9  |           |

## 预灌封注射器用玻璃套筒通则起草说明

《预灌封注射器用玻璃套筒通则》是在《药品包装用玻璃容器通则》基础之上制订，主要用于预灌封注射器用玻璃套筒的质量控制，其内容拟由范围、规范性引用文件、分类和要求、形状和尺寸等五部分构成。

### 一、各部分内容起草说明如下：

（一）范围：明确本通则的内容及本通则适用的产品。

（二）规范性引用文件：列出与本通则相关标准。

（三）分类

根据实际使用产品情况及质量控制的要求，将预灌封注射器用玻璃套筒分为有带注射针头或带鲁尔锥头两种形式。

（四）要求

质量要求是通则的主要内容，本通则在 YBB00062004-2015 预灌封注射器用硼硅玻璃针管基础上，结合药包材标准体系的整体规划方案，制订预灌封注射器用玻璃套筒的质量要求。要求的内容包括总体要求和产品使用要求两部分。

#### 1 总体要求

预灌封注射器用玻璃套筒的质量应符合药品包装用玻璃容器通则（通则 5100）的规定，并符合下列要求。

通过总体要求，明确预灌封注射器用玻璃套筒的质量要求包括但不限于《药品包装用玻璃容器通则》中对玻璃材料性能要求和本通则中的使用要求。产品的检验规则应根据生产和使用的风险管理要求制定。

#### 2 使用要求

1) 外观 用于考察产品的外观质量，检验方法与 YBB 标准基本一致，对外观缺陷的要求与 YBB 标准不同，目的是改善原标准中对外观缺陷要求不明确，实际难以执行的情况。考虑外观缺陷的质量要求与生产企业的质量控制水平相关，本通则不做强制规定，具体要求由生产企业和使用企业参照《外观缺陷评估指导原则》制订企业标准或质量协议。

2) 内应力 用于考察预灌封注射器用玻璃套筒退火后残余的内应力，防止其在生产和使用过程中因内应力存在导致机械强度的降低。检验方法与 2020 年版《中国药典》内应力测定法（通则 4003）基本一致，限度指标与原 YBB 标准一致。

#### （五）形状和尺寸

鉴于本品的规格尺寸在产品使用中具有较高的要求，同时与其他配件的配合性要求较高，故将规格尺寸列入正文。

#### 二、需要说明的问题

1. 本通则产品名将原标准的预灌封用玻璃针管，规范为“预灌封注射器用玻璃套筒”。
2. 经调研原标准中耐热性项目设置的试验条件与实际生产不相符，不能在标准中统一，故本通则中不单列此项，生产和使用单位可根据工艺条件在企业标准或质量协议中规定。

## 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。

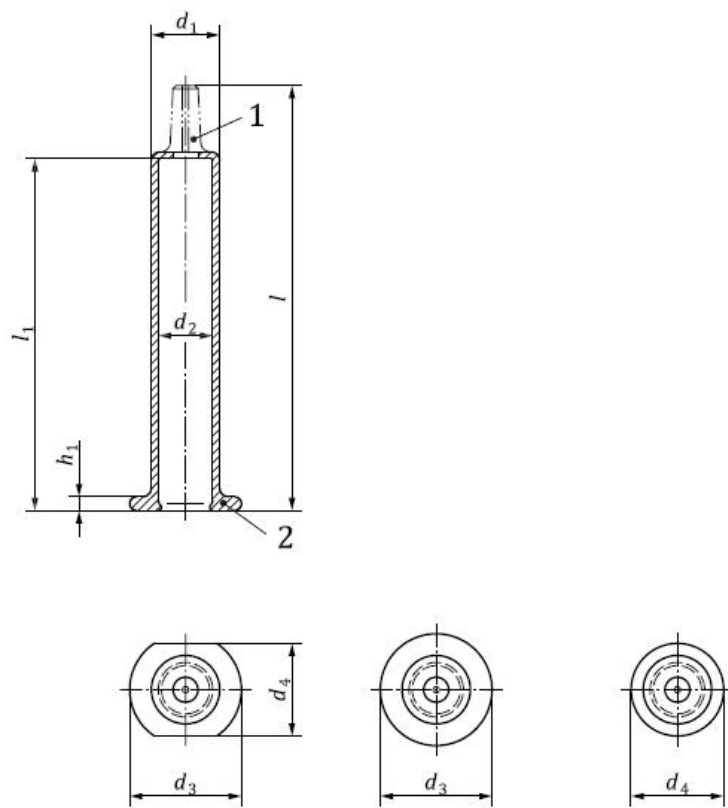
**3.3 炽灼残渣** 取本品 5.0g，精密称定，依法检查（通则 0841），炽灼温度为 550℃，遗留残渣不得过 0.10%。

**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

- 29 物、重金属及金属离子、总有机碳试验，应符合下述要求。
- 30 **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。
- 31 **3.5.2 pH 变化值** 供试液与空白液 pH 之差不得过 1.0。
- 32 **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
- 33 波长范围内，最大吸收度不得过 0.05。
- 34 **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
- 35 1.5ml。
- 36 **3.5.5 不挥发物** 供试液与空白液残渣之差不得过 2.5mg。
- 37 **3.5.6 重金属** 供试液含重金属不得过百万分之一。
- 38 **3.5.7 铵离子** 供试液含铵离子不得过 0.00008%。
- 39 **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；
- 40 铝不得过千万分之零点五。
- 41 **3.5.9 总有机碳** 供试液与空白液之差不得过 5mg/L。
- 42 **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
- 43 合图 1 和表 1。

44



45

46 图中

1 前端

2 后端

47

注 1: 边缘可略呈圆形。

48

注 2: 法兰的设计由制造商和客户商定。

49

图 1 预灌封注射器用塑料套筒和手指法兰的典型示例

50

表 1 预灌封注射器用塑料套筒尺寸

51

单位: mm

| 标称容量<br>ml     | 标称尺寸公差                                             |           |            |           |                          |           |                          |         |         |       |            |       |            |       |
|----------------|----------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|--------------------------|-----------|--------------------------|---------|---------|-------|------------|-------|------------|-------|
|                | $D_1$                                              |           | $d_2^a$    |           | $l$                      |           | $l_1$                    |         | $h_1$   |       | $d_3$      |       | $d_4$      |       |
|                | 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<br>6.8-9.7 <sup>b</sup>                    | ±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  |
| 1 <sup>c</sup> | 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  |       |
| 1 <sup>d</sup> | 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 | 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              | ±0.3      | 95.6-109.1               | ±0.3    | 2.0-3.1 | ±0.15 | 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      | 128.8-151.2 <sup>e</sup> | ±0.5      | 118.7-128.2 <sup>e</sup> |         | ±0.5    |       | 2.0-3.5    | ±0.2  | 45.00-50.1 | ±0.2  |
| 100            | 35.2-35.5                                          |           | 31.8-32.2  |           | 169.8                    |           | 156.4                    | 2.7-3.1 |         | 47.65 | 41.45      |       |            |       |
| a.             | 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。 |           |            |           |                          |           |                          |         |         |       |            |       |            |       |
| b.             | 该范围专用于带一体式鲁尔锁定的套筒。                                 |           |            |           |                          |           |                          |         |         |       |            |       |            |       |
| c.             | 长型。                                                |           |            |           |                          |           |                          |         |         |       |            |       |            |       |
| d.             | 短/标准型。                                             |           |            |           |                          |           |                          |         |         |       |            |       |            |       |
| e.             | 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水平和控制水平及检验规则相关，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。”

## 附件 1-4 预灌封注射器用不锈钢针通则征求意见稿

## 5513 预灌封注射器用不锈钢针通则

## 1 范围

本通则规定了桩针预灌封注射器用不锈钢针的基本要求、设计要求及质量控制要求。

本通则适用于组合在预灌封注射器套筒上，用于人体皮内、皮下、肌肉、静脉等注射用的不锈钢针。

## 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 5400 药品包装用金属组件和容器通则

指导原则 9651 药包材生物学评价与试验选择指导原则

## 3 要求

不锈钢针针管材料应符合药品包装用金属组件和容器通则（通则 5400）的规定。选用不锈钢材料时应考虑预期用途，例如长期接触药液，并且考虑与药液的相容性。

## 3.1 设计要求

不锈钢针的针尖形状应根据预期穿刺效果进行设计；针管直径的设计应考虑预期的药液流量需要和注射部位不同。

为了达到某些特定临床使用目的，可采用锥形针管，但制造商应规范刚性和韧性等功能试验。

## 3.2 质量控制

## 3.2.1 外观

取本品适量，在自然光线明亮处，正视目测。不锈钢针针管表面应清洁、无杂物，针管应平直，无金属屑和加工过程中产生的杂质。针尖不得有毛刺、弯钩等缺陷。

## 3.2.2 尺寸

推荐采用表 1 中列出的规格。如采用表 1 中的规格，则针管直径应符合表 1 的规定。

表 1 针管尺寸

单位：mm

| 针管<br>标称外径 | 规格 | 外径范围 |    | 针管内径 |    |
|------------|----|------|----|------|----|
|            |    | 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 |

### 3.2.3 刚性

取与套筒分离后的本品 5 支，置刚性试验仪器的上两个搁针架，跨距按照表 2 进行调节。确保施力推杆在两个搁针架的中间位置，以 1mm/min 的速率向下施加垂直作用于针管上的载荷（精度为 $\pm 0.1\text{N}$ ）。记录在表 2 规定的载荷下，施力点处的针管挠度，精确到 0.01mm。预灌封注射器用针应有良好的刚性，测得的挠度值不应超过表 2 给出最大挠度值。刚性试验仪器见图 2，其中施力推杆的下端由一个互成  $60^\circ$  夹角的楔形和曲率半径为 1mm 的圆柱面组成，其推杆宽度至少 5mm，仪器的位移测量精度为 0.01mm。

表 2 刚性试验条件和最大挠度

| 针管<br>标称外径<br>(mm) | 正常壁     |        |           | 薄壁      |        |           |
|--------------------|---------|--------|-----------|---------|--------|-----------|
|                    | 跨距 (mm) | 载荷 (N) | 最大挠度 (mm) | 跨距 (mm) | 载荷 (N) | 最大挠度 (mm) |
| 0.30               | 5.0     | 1.3    | 0.11      | 5.0     | 1.3    | 0.11      |
| 0.33               | 5.0     | 1.6    | 0.09      | 5.0     | 1.6    | 0.12      |
| 0.36               | 5.0     | 3.6    | 0.14      | 5.0     | 3.6    | 0.14      |
| 0.40               | 9.5     | 2.7    | 0.52      | 7.5     | 3.4    | 0.34      |
| 0.45               | 10.0    | 3.1    | 0.45      | 10.0    | 3.1    | 0.51      |
| 0.50               | 10.0    | 5.1    | 0.37      | 10.0    | 5.1    | 0.40      |

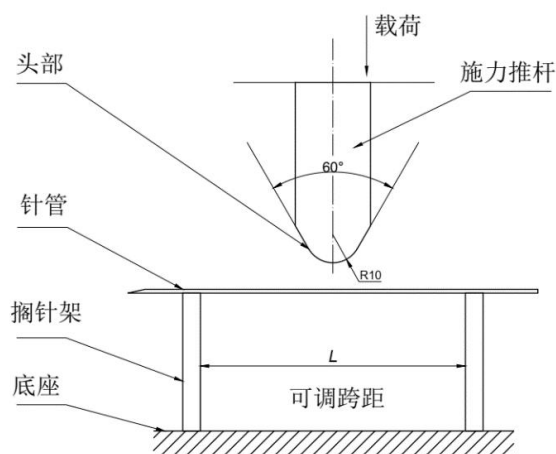


图 2 针管刚性试验示意图

## 37 3.2.4 韧性

38 取与套筒分离后的本品 5 支，将针管一端牢固地固定在夹具（可以对针管施加一个足够  
39 大的力，使其能从正反方向在同一个平面上弯曲 25°、20°、15°等 3 种角度）上，按表 3 规  
40 定调整被测针管所对应的规定跨距和选择以下弯曲角度，正常壁：25°、薄壁：20°、超薄壁：  
41 15°。在规定跨距位置施加一个足够大的力，以 0.5Hz 频率，双向施力 20 次，应不得折断。

42 表 3 韧性试验跨距

43 单位：mm

| 针管标称外径 | 跨距 | 针管标称外径 | 跨距 |
|--------|----|--------|----|
| 0.3    | 8  | 0.40   | 8  |
| 0.33   | 8  | 0.45   | 10 |
| 0.36   | 8  | 0.50   | 10 |

## 44 3.2.5 耐腐蚀性

45 取本品 5 支，将针管放入盛有 23℃±2℃的 0.5mol/L 氯化钠溶液的玻璃器皿中，使针管  
46 的一半长度浸入溶液中。并保持溶液和针管在 23℃±2℃放置 7h±5min。取出，用水漂洗并  
47 干燥，用正常或矫正视力对浸泡和未浸泡部位观察比较，应不得有由浸泡而导致的腐蚀痕迹。

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：0531-82682915

## 《预灌封注射器用不锈钢针通则》起草说明

## 一、背景情况

本通则参考 YBB 00092004-2015《预灌封注射器用不锈钢注射针》及 GB/T 18457-2015《制造医疗器械用不锈钢针管》等标准制定。原 YBB 00092004-2015《预灌封注射器用不锈钢注射针》中部分内容与 YBB 00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》重复，且部分性能需与套筒连接后方可进行试验。基于以上原因，以通则的标准形式对 YBB 00092004-2015《预灌封注射器用不锈钢注射针》进行了修订，并置于《预灌封注射器通则》领域内。

## 二、起草过程

药品包装用预灌封注射器通则起草小组首先对小通则的框架进行了讨论和确认，其中《预灌封注射器用不锈钢针通则》作为小通则之一列入制定计划。山东省医疗器械和药品包装检验研究院承担了该小通则制定任务，成立了起草小组，于 2022 年 7 月组确定最终标准。

### 三、总体思路

本通则参考 YBB 00092004-2015《预灌封注射器用不锈钢注射针》及 GB/T 18457-2015《制造医疗器械用不锈钢针管》等标准制定。删除与《预灌封注射器通则》重复的内容，保留重要的个性化项目，优化和调整了部分内容，对于部分指标不再做强制规定。

### 四、需要重点说明的内容

1. 外观：参考 YBB 00092004-2015《预灌封注射器用不锈钢注射针》的要求，删除了与《预灌封注射器通则》重复的内容。
2. 尺寸：参考 YBB 00092004-2015《预灌封注射器用不锈钢注射针》及 GB/T 18457-2015《制造医疗器械用不锈钢针管》等标准的要求，经调研确认“超薄壁”类型不再列出，0.5mm 以上规格的型号不再列出。
3. 刚性：与 YBB 00092004-2015《预灌封注射器用不锈钢注射针》相比无变化。
4. 韧性：与 YBB 00092004-2015《预灌封注射器用不锈钢注射针》相比无变化。
5. 耐腐蚀性：与 YBB 00092004-2015《预灌封注射器用不锈钢注射针》相比无变化。

## 附件 1-5 预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法征求意见稿

## 4040 预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法

预灌封注射器上所带鲁尔圆锥接头预期与注射针、导管、正压接头等器械相配合，本法用于检查预灌封注射器上鲁尔圆锥接头的配合性。

**标准测试接头**

标准测试接头是在检查过程中与预灌封注射器鲁尔圆锥接头配合的标准接头。

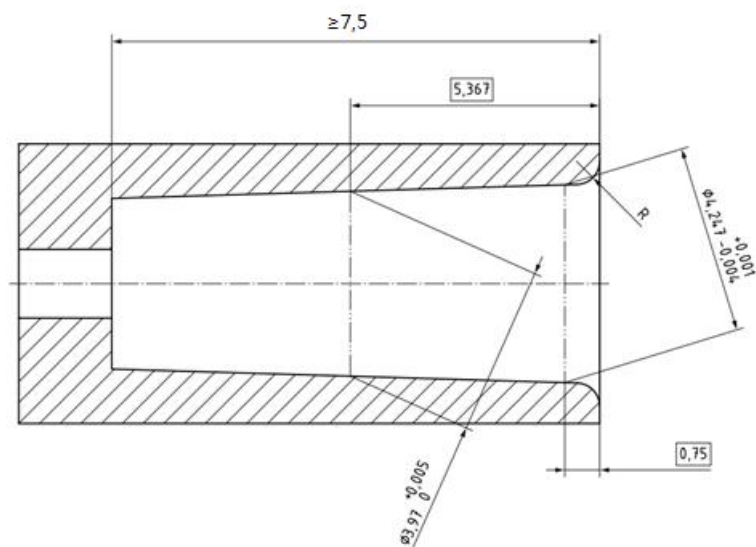
测试玻璃预灌封注射器套筒的标准测试接头应用半刚性材料制造，测试塑料预灌封注射器套筒的标准测试接头应用耐腐蚀刚性材料制造，关键表面的表面粗糙度 Ra 值不超过  $0.8\mu\text{m}$ 。

测试鲁尔非锁定圆锥接头选用图 1 规定的标准测试接头。测试鲁尔锁定圆锥接头的泄漏、旋开扭矩分离、应力开裂性能选用图 2 规定的标准测试接头，测试鲁尔锁定圆锥接头的轴向负载分离和抗过载（滑丝）性能选用图 3 规定的标准测试接头。

注：玻璃套筒的成型工艺导致鲁尔连接器表面具有“波浪形”外形，因而在液体和空气泄漏、分离力和旋开扭矩型式检验方面与钢制标准连接件不兼容。半刚性材料是指弯曲弹性模量或拉伸弹性模量在 700MPa 到 3433MPa 之间的材料，刚性材料指弯曲弹性模量或拉伸弹性模量大于 3422MPa 的材料。

19

除非另有规定，尺寸以毫米为单位



20

21 R 是不超过0.5mm的半径或倒角。

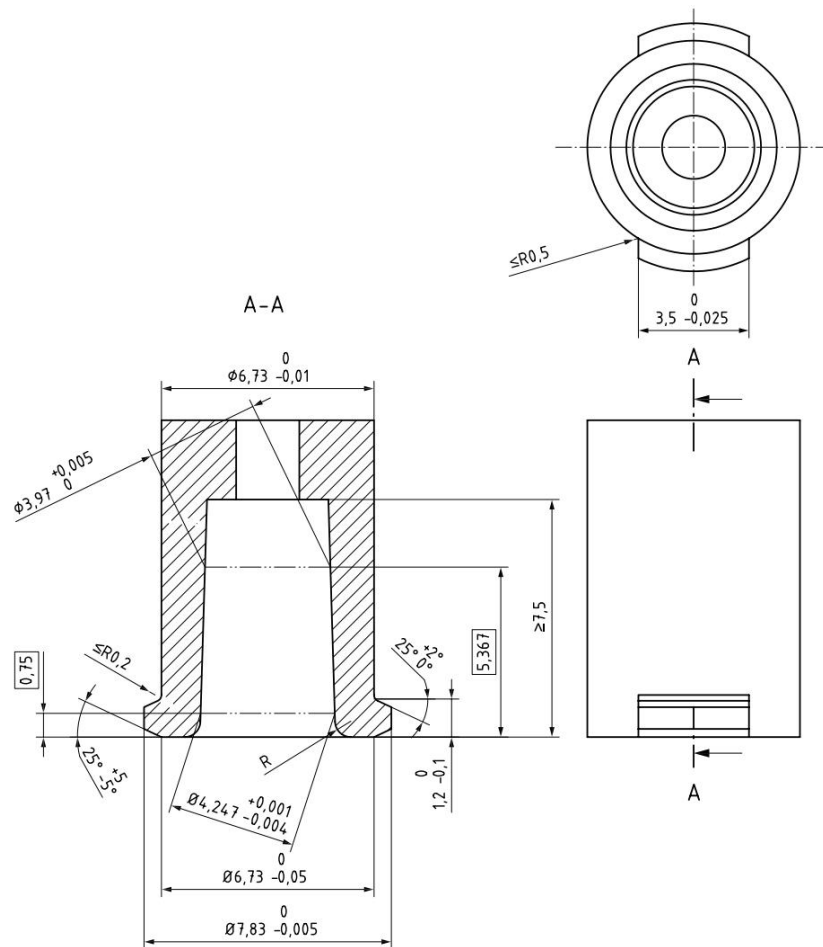
22 注：圆锥锥度（0.06:1）。

23

图 1 鲁尔非锁定圆锥接头试验用标准测试接头

24

除非另有规定，尺寸以毫米为单位



25

26

27

注：所有凸耳或螺纹型式的外边缘应有0.15~0.20mm的半径(除非另有规定)。R是不超过0.5mm的半径或倒角。

28

图2 鲁尔锁定圆锥接头泄漏、旋开扭矩分离和应力开裂试验用标准测试接头

29

The drawing consists of two views of a mechanical part:

- Front View (Top):** Shows a circular part with concentric rings. A dimension line indicates a radius of  $\leq R0,5$  for the outer ring. A horizontal dimension line below the part indicates a width of  $2,71$  with a tolerance of  $+0,025$  over  $0$ .
- Section View A-A (Bottom):** A vertical section view labeled 'A' at both ends. It shows a rectangular block with a smaller rectangular feature at the bottom center, which is hatched to indicate it is a different material or a specific section.

Technical drawing of a mechanical part, labeled A-A, showing a cross-section. The part has a central rectangular hole and a smaller rectangular hole on the left. Dimensions include diameters ( $\phi 6,25$ ,  $\phi 7,73$ ,  $\phi 4,247$ ,  $\phi 3,97$ ), radii ( $R$ ,  $SR0,2$ ), and angles ( $25^\circ$ ,  $30^\circ$ ,  $15^\circ$ ). Tolerances are specified for several dimensions. A section line A-A is indicated.

图3 鲁尔锁定圆锥接头轴向负载分离和抗过载(滑丝)试验用标准测试接头

## 状态调节

试验前, 将供试连接件在范围为  $20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$  的温度和  $50\%\pm 10\%$  的相对湿度下进行状态调节不少于 24h。对于由不吸湿材料制造的连接件不需要进行状态调节。

## 试验的环境条件

在范围为  $15\sim 30^{\circ}\text{C}$  的温度和  $25\sim 65\%$  的相对湿度下进行试验。

### 1. 正压液体泄漏试验

#### 仪器装置

标准测试接头 见图 1 或图 2。

装配装置 可同时施加轴向力和扭矩, 使被测鲁尔圆锥接头与标准测试接头组装的装置。

压力表 最低精度为 0.3% 的测量施加压力的装置。

计时器 精度为  $\pm 1\text{s}$ 。

加压介质 蒸馏水或饮用水, 可使用亚甲蓝将水染色。

#### 检查法

- a) 将预灌封注射器吸入约四分之一公称容量的水, 干燥接头外表面。
- b) 对鲁尔非锁定圆锥接头: 通过施加  $26.5\sim 27.5\text{N}$  的轴向力持续  $5\sim 6\text{s}$ , 同时施加  $0.08\sim 0.10\text{N}\cdot\text{m}$  的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装, 或旋转角度不超过  $90^{\circ}$ 。
- c) 对鲁尔锁定圆锥接头: 通过施加  $26.5\sim 27.5\text{N}$  的轴向力持续  $5\sim 6\text{s}$ , 同时施加  $0.08\sim 0.12\text{N}\cdot\text{m}$  的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装。
- d) 使组装后的连接件的轴线处于水平位置, 通过推杆固定活塞的位置, 避免因加压而使活塞移动。
- e) 通过标准测试接头的小孔对组装件施加  $300\sim 330\text{kPa}$  的水压, 并保持  $30\sim 35\text{s}$  的时间。目视检查连接。

#### 结果判定

如无水滴下, 则判为合格。

### 2. 应力开裂试验

#### 试验装置

标准测试接头 见图 1 或图 2。

装配装置 可同时施加轴向力和扭矩,使被测鲁尔圆锥接头与标准测试接头  
组装的装置。

### 检查法

- a) 干燥供试接头标准和测试接头。
- b) 对鲁尔非锁定圆锥接头:通过施加  $26.5\sim 27.5\text{N}$  的轴向力持续  $5\sim 6\text{s}$ ,同时施加  $0.08\sim 0.10\text{N}\cdot\text{m}$  的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装,或旋转角度不超过  $90^\circ$ 。
- c) 对鲁尔锁定圆锥接头:通过施加  $26.5\sim 27.5\text{N}$  的轴向力持续  $5\sim 6\text{s}$ ,同时施加  $0.08\sim 0.12\text{N}\cdot\text{m}$  的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装。
- d) 将供圆锥接头与标准测试接头组装后放置至少  $48\text{h}$ 。
- e) 目视检查,并进行流体泄漏试验。

### 结果判定

供试接头无可见开裂,且流体泄漏试验合格,则判为合格。

## 3. 抗轴向负载分离试验

### 试验装置

标准测试接头 见图 3。

装配装置 可同时施加轴向力和扭矩,使被测鲁尔圆锥接头与标准测试接头  
组装的装置。

计时器 精度为 $\pm 1\text{s}$ 。

加载装置 可施加至少  $35\text{N}$  轴向力的装置。

### 检查法

- a) 干燥供试接头标准和测试接头。
- b) 对鲁尔非锁定圆锥接头:通过施加  $26.5\sim 27.5\text{N}$  的轴向力持续  $5\sim 6\text{s}$ ,同时施加  $0.08\sim 0.10\text{N}\cdot\text{m}$  的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装,或旋转角度不超过  $90^\circ$ 。
- c) 对鲁尔锁定圆锥接头:通过施加  $26.5\sim 27.5\text{N}$  的轴向力持续  $5\sim 6\text{s}$ ,同时施加  $0.08\sim 0.12\text{N}\cdot\text{m}$  的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装。

d) 在试验夹具的分离方向上以约 10N/s 的速率, 对鲁尔非锁定圆锥接头施加 23~25N 的轴向力, 对鲁尔锁定圆锥接头施加 32~35N, 保持 10~15s。不要在其他方向施加任何力。

e) 检查供试圆锥接头与标准测试接头的接口处是否完全分离。

#### 结果判定

供试圆锥接头与标准测试接头的接口处未完全分离, 判为合格。

### 4. 抗旋开扭矩分离试验 (仅适用于鲁尔锁定圆锥接头)

#### 试验装置

标准测试接头 见图 2。

装配装置 可同时施加轴向力和扭矩, 使被测鲁尔圆锥接头与标准测试接头组装的装置。

计时器 精度为 $\pm 1s$ 。

加载装置 可施加 0.018~0.020N·m 扭矩的装置。

#### 检查法

a) 干燥供试接头标准和测试接头。

b) 对鲁尔锁定圆锥接头: 通过施加 26.5~27.5N 之间的轴向力持续 5~6s, 同时施加 0.08~0.12N·m 的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装。

c) 对组装件施加 0.018~0.020N·m 的旋开扭矩并保持 10~15s 的时间。

d) 检查供试圆锥接头与标准测试接头的接口处是否完全分离。

#### 结果判定

供试圆锥接头与标准测试接头的接口处未完全分离, 判为合格。

### 5. 抗过载 (滑丝) 试验 (仅适用于鲁尔锁定圆锥接头)

#### 试验装置

标准测试接头 见图 3。

装配装置 可同时施加轴向力和扭矩, 使被测鲁尔圆锥接头与标准测试接头组装的装置。

计时器 精度为 $\pm 1s$ 。

加载装置 可施加 0.15~0.17 N·m 扭矩的装置。

#### 检查法

- 122 a) 干燥供试接头标准和测试接头。
- 123 b) 对鲁尔锁定圆锥接头：通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s，同时施
- 124 加 0.08~0.12N·m 的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装。
- 125 c) 向供试组装件沿旋紧方向施加 0.15~0.17N·m 的扭矩，保持 5~10s 的时间。
- 126 不要在其他方向施加任何力或扭矩。
- 127 d) 检查供试接头是否能够承受上述扭矩和保持时间不滑丝。
- 128 **结果判定**
- 129 试接头能够承受上述扭矩和保持时间不滑丝，判为合格。

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：0531-82682915

### 预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法起草说明

#### 一、制定的目的意义

本标准用于检查预灌封注射器上鲁尔圆锥接头的配合性。现行药包材标准 YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》未对鲁尔圆锥接头的配合性进行规定，已无法满足当前行业发展需求。

#### 二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。
2. 根据与参与单位沟通交流，初步设计标准制定的方案，编写草案。
3. 形成“预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法”，进一步向企业和检验检测机构寻求意见，完善标准，确定征求意见稿。

#### 三、总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考 ISO 80369-20《医用液体和气体用小孔径连接件 第 20 部分：通用试验方法》，结合日常试验及标准验证时存在的问题，制定此检查法。

#### 四、需重点说明的问题

1. 按《中国药典》2020 年版格式编制本方法。

2. 按《中国药典》2020 年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法。

3. 本检查法依据预灌封注射器鲁尔圆锥接头的临床使用特性，有针对性的选取正压液体泄漏试验、应力开裂试验、抗轴向负载分离试验、抗旋开扭矩分离试验（仅适用于鲁尔锁定圆锥接头）、抗过载（滑丝）试验（仅适用于鲁尔锁定圆锥接头）五项，分别给出试验装置要求、检查法步骤、结果判定原则。

征求意见稿

## 附件 1-6 预灌封注射器护帽密封性检查法征求意见稿

## 4041 预灌封注射器护帽密封性检查法

本法用于检查护帽与针头或圆锥接头配合的耐液体泄漏性。

### 仪器装置

压力施加装置 拉压试验机或通过压缩空气加压的装置。

注：当壁摩擦可忽略时（按公式（1）计算试验力值，施加此力值后注射器内部压力在目标压力 95% 以上时），可使用通用拉压试验机[见图 1a)]施加压力。如果不能忽略壁摩擦，则优先考虑图 1b) 中所示的试验，在该试验中，通过在填充介质上施加压缩空气，在护帽上施加压力。

注射器夹具。

活塞和活塞推杆。

### 样品准备

泄漏试验应在护帽装配至少为 12h 后进行。试验前应注意不要损坏或松开护帽。

### 检查法

方法一：将供试样品放入夹具中固定[见图 1a)]。将供试样品中充装 1/3~2/3 公称容量的纯化水或注射用水。将活塞和推杆组装，装入套筒内，通过对推杆施加表 1 规定的载荷而使套筒内的压力达到 110kPa，并保持此压力 5s。释放压力。在试验期间和试验后检查供试样品护帽是否脱落以及泄漏情况。

可使用公式（1）、公式（2）和公式（3）按试验力与截面积之间的相关性由注射器标称内径确定注射器试验力值：

$$F = p \times A \quad (1)$$

其中

$$A = \frac{\pi}{4} \times d^2 \quad (2)$$

则

$$F = p \times \frac{\pi}{4} \times d^2 \times 10^{-3} \quad (3)$$

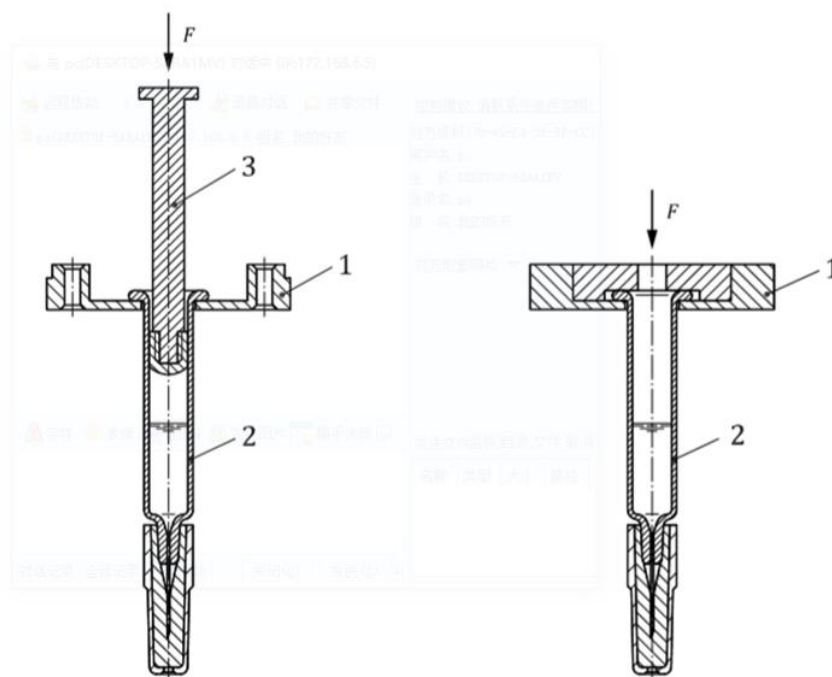
式中

F 为力值，N；

p 为目标内压，kPa（即 110kPa）；

A 为注射器套筒的横截面积,  $\text{mm}^2$ ;

d 为注射器套筒的标称内径,  $\text{mm}$ 。



a)在拉压试验机中通过活塞推杆和活塞施加压力 b)直接对充装介质施加压缩空气提供压力

1 注射器夹具 2 带护帽的注射器 3 活塞推杆和活塞

图 1 用于检查护帽密封性的试验装置示例

注: 本图示包括一个带有针头护帽的注射器作为示例。该试验同样适用于带有锥头护帽的注射器。

方法二: 将供试样品放入夹具中固定[见图 1b)]。将供试样品中充装  $1/3 \sim 2/3$  公称容量的纯化水或注射用水。封闭注射器末端, 同时在末端留出加压气道, 向注射器内施加  $110\text{kPa}$  的压力, 并保持此压力  $5\text{s}$ 。释放压力。在试验期间和试验后检查供试样品护帽是否脱落以及泄漏情况。

### 结果判定

通过检查各供试样品护帽是否脱落, 护帽外表面周围有无可见液滴(表面湿润)判定是否符合要求。

## 预灌封注射器护帽密封性检查法起草说明

### 一、制定的目的意义

本标准用于检查预灌封注射器护帽与针头或圆锥接头配合的耐液体泄漏性。现行药包材标准 YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》仅对带针注射器进行了规定，但未给出不带针注射器器身密合性的测定方法。同时，在日常试验时我们发现，有的预灌封注射器，参考 YBB00112004-2015 进行器身密合性试验、施加标准规定的 30N 压力时护帽连接处会发生泄漏，而按照 ISO11040 相关标准进行护帽密封性试验时，则不存在泄漏问题。该试验的目的是检查半组装预灌封注射器是否能够承受充装过程或运输过程中，注射器内可能产生的任何潜在过压，实际上该压力通常远小于 30N。该方法的制定能够科学有效指导预灌封注射器护帽密封性的测试。

### 二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。
2. 根据与参与单位沟通交流，初步设计标准制定的方案，编写草案。
3. 形成“预灌封注射器护帽密封性检查法”，进一步向企业和检验检测机构寻求意见，完善标准，确定征求意见稿。

### 三、总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考 ISO 11040-4:2015《预灌封注射器 第 4 部分：注射用玻璃套筒和灭菌后待充装的半组装注射器》和 ISO 11040-6:2019《预灌封注射器 第 6 部分：注射剂塑料套筒和灭菌后待充装的半组装注射器》中规定的护帽密封性相关试验方法，结合日常试验及标准验证时存在的问题，制定检测方法。

### 四、需重点说明的问题

1. 按《中国药典》2020 年版格式编制本方法。
2. 按《中国药典》2020 年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：预灌封注射器护帽密封性检查法。
3. 本标准给出了两种检查注射器护帽密封性的方法。方法一是通过拉压试验机向已装配好的注射器推杆施加压力；方法二是通过在注射器内填充介质上施

加压缩空气来施力。两种方法向注射器内施加的压力均为 110kPa，这一压力的大小是基于充装药液过程的过程条件确定的。当活塞与注射器内壁摩擦可忽略时，可使用通用拉压试验机施加压力。如果不能忽略壁摩擦，则优先考虑采用压缩空气的方式进行试验。当按标准中给出的公式计算试验力值，并向已装配好的注射器推杆施加该力时，如果注射器内部压力能够达到目标压力的 95%以上，则认为此时的摩擦力可忽略，可采用方法一进行试验。对于其他情况，为保证护帽密封质量，应采用方法二进行试验。

## 附件 1-7 预灌封注射器护帽拔出力测定法征求意见稿

## 4042 预灌封注射器护帽拔出力测定法

本法用于测定半组装注射器非锁定护帽的拔出力。

### 仪器装置

(1) 通用拉伸试验机 仪器的示值误差应在实际值的 $\pm 1\%$ 以内。

(2) 注射器夹具/底板 用于固定注射器套筒法兰端，见图 1 和图 2。

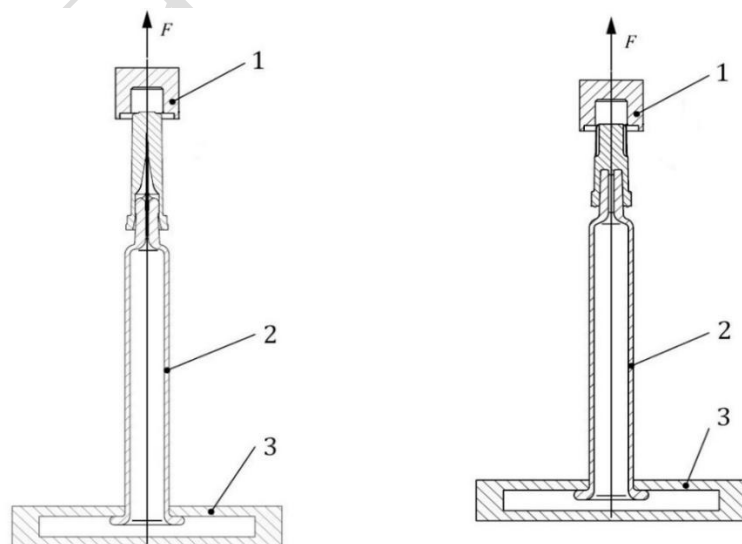
(3) 护帽夹持器/拉拔装置 用于夹持/拉拔护帽，见图 1/图 2。

### 测定法

将供试样品垂直放置，使护帽朝上置于与拉压试验机连接的夹持器（见图 1）或拉拔装置（见图 2）上。图 1 中夹持器对护帽施加压力，使护帽既不会滑动，也不会扭曲或变形。图 2 拉拔装置应避免对套筒的圆锥接头施力。在注射器未受限制的情况下，将力传感器载荷设置为“零”。将注射器法兰置于注射器夹具/底板中，使注射器在受到轴向拉力时被注射器夹具/底极限位。试验速率设置为 $100\text{mm}/\text{min} \pm 5\text{mm}/\text{min}$ ，试验机应记录力和位移曲线。当护帽从注射器锥头完全拔出后，停止试验。

### 结果表示

试验结果以力-位移曲线中的最大负荷为护帽的拔出力。

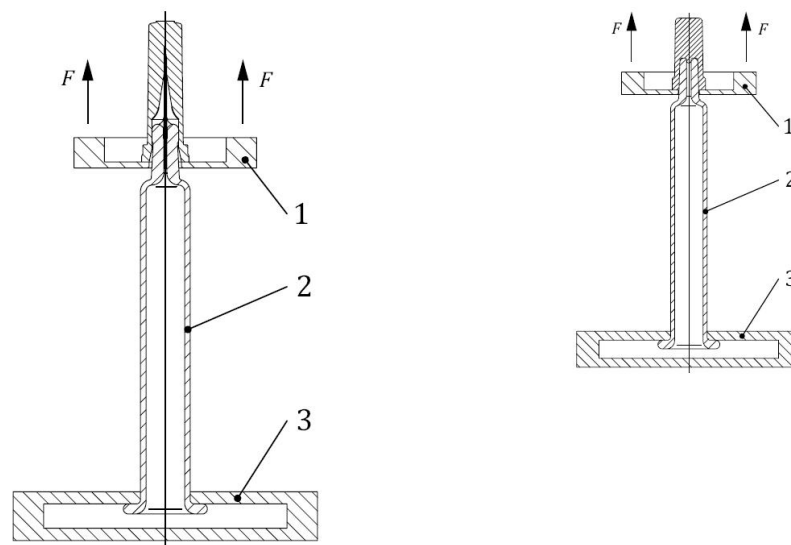


a) 带针头护帽的注射器

b) 带锥头护帽的注射器

1 与拉伸试验机连接的夹持器 2 带护帽的注射器 3 注射器夹具/底板

图 1 用于测定护帽拔出力的试验装置示例 1



a) 带针头护帽的注射器

b) 带锥头护帽的注射器

1 与拉伸试验机连接的拉拔装置

2 带护帽的注射器

3 注射器夹具/底板

图 2 用于测定护帽拔出力的试验装置示例 2

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：0531-82682915

### 预灌封注射器护帽拔出力测定法起草说明

#### 一、制定的目的意义

护帽拔出力考察的是（半组装）预灌封注射器针座与护套之间的配合性能，是保证预灌封注射器使用质量的重要指标的之一。拔出力过大，导致护帽难以拔出，影响护帽的临床易用性；拔出力过小，会导致护帽轻易脱落。现行药包材标准 YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》中仅对带针注射器的护帽拔出力进行了规定，但未给出不带针注射器护帽拔出力的测定方法。制定“护帽拔出力测定法”方法标准，能够科学有效指导预灌封注射器护帽拔出力的测定。

#### 二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。

2. 根据与参与单位沟通交流，初步设计标准制定的方案，编写草案。

3. 形成“预灌封注射器护帽拔出力测定法”，进一步向企业和检验检测机构寻求意见，完善标准，确定征求意见稿。

### 三、总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考 ISO 11040-4:2015《预灌封注射器 第 4 部分：注射用玻璃套筒和灭菌后待充装的半组装注射器》和 ISO 11040-6:2019《预灌封注射器 第 6 部分：注射剂塑料套筒和灭菌后待充装的半组装注射器》中规定的护帽拔出力相关试验方法，结合日常试验及标准验证时存在的问题，制定检测方法。

### 四、需重点说明的问题

1. 按《中国药典》2020 年版格式编制本方法。
2. 按《中国药典》2020 年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：预灌封注射器护帽拔出力测定法。
3. 本标准是新增方法标准。在现行 YBB 标准中，护帽拔出力的测定仅规定了“将针头护帽和注射针管固定在试验机上、下夹具内，试验速度为  $100\text{mm/min} \pm 5\text{mm/min}$ ”。将针头护帽夹在夹具中进行拉拔，夹持力的大小会对测试结果产生一定影响，夹具夹得越紧，护帽和套筒圆锥接头/针之间的摩擦力越大，拔出力的测试结果也会变大，现有 YBB 标准对试验细节未进行详细规定，试验方法的重复性和再现性都难以保证。
4. 本测定法中规定的测定护帽拔出力的方法，有两种实现方式。一种是用夹持器夹持护帽，然后拔出护帽。这种方式要求夹持时护帽不能滑动，也不能扭曲或变形。第二种方式是通过拉拔装置对护帽施加拔出力。

## 附件 1-8 预灌封注射器活塞密合性能检查法征求意见稿

## 4043 预灌封注射器活塞密合性能检查法

本法用于检查预灌封注射器推杆受压时活塞处的耐液体泄漏性能。

## 仪器装置

(1) 施加侧向于注射器推杆的装置 范围 0.25~3N。

(2) 施加轴向于套筒和/或推杆的装置 可产生 200kPa 和 300kPa 的压力。

## 检查法

将超过注射器公称容量体积的纯化水或注射用水抽入注射器。排出空气并将注射器中的水量调节至公称容量处。将注射器套筒锥孔/针孔连接压力表并封堵。从垂直于推杆的角度向按手施加侧向力，力的大小应符合表 1 的规定，使推杆定位在与轴向活塞成最大偏转的位置。向注射器施加轴向力，通过活塞和套筒的相对运动产生表 1 所规定的压力。将此压力保持  $(30_0^{+5})$  s。检查注射器是否有通过活塞的液体泄漏，但允许护帽处出现液体。

表 1 注射器密合性能试验力值

| 注射器套筒的公称容量<br>ml | 侧向力 ( $\pm 5\%$ )<br>N | 轴向压力 ( $\pm 5\%$ )<br>kPa |
|------------------|------------------------|---------------------------|
| $V < 2$          | 0.25                   | 300                       |
| $2 \leq V < 5$   | 1.0                    | 300                       |
| $5 \leq V < 20$  | 2.0                    | 300                       |
| $V \geq 20$      | 3.0                    | 200                       |

## 结果判定

通过检查活塞处有无泄漏判定是否符合要求。

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：0531-82682915

## 预灌封注射器活塞密合性能检查法起草说明

## 一、制定的目的意义

本标准用于检查预灌封注射器受压时活塞处的耐液体泄漏性能。现行药包材标准 YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》仅对带针注射器进

行了规定，但未给出不带针注射器器身密合性的测定方法。同时，在日常试验时我们发现，有的预灌封注射器，参考 YBB00112004-2015 进行器身密合性试验，施加 30N 压力时护帽连接处发生泄露，故无法对活塞处的密合性能进行判定。可见现有标准已无法满足当前行业发展需求。

## 二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。
2. 根据与参与单位沟通交流，初步设计标准制定的方案，编写草案。
3. 形成“预灌封注射器活塞密合性能检查法”，进一步向企业和检验检测机构寻求意见，完善标准，确定征求意见稿。

## 三、总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考 ISO 11040-8:2016《预灌封注射器 第 8 部分：成品预灌封注射器的要求和检验方法》和 ISO 7886-1:2017 中规定的活塞密合性能相关试验方法，结合日常试验及标准验证时存在的问题，制定检测方法。

## 四、需重点说明的问题

1. 按《中国药典》2020 年版格式编制本方法。
2. 按《中国药典》2020 年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：预灌封注射器护帽密封性检查法。
3. 本标准试验方法是先将预灌封注射器装入公称容量的水后，套筒锥孔/针孔连接压力表，确保前端密封，然后先从垂直于推杆的角度向按手施加规定的侧向力，向注射器施加规定的轴向力，保持 30~35s，检查活塞处是否有泄露。

在对带针预灌封注射器进行试验时，需要注意针与压力表可通过肝素帽或类似的方式进行连接，以避免前端产生泄漏。

在对玻璃类刚性圆锥接头测试时，可将锥头通过塑料两通半刚性接头与压力表进行连接，以避免前端产生泄漏。

## 附件 1-9 预灌封注射器鲁尔锁定刚性锥头护帽旋开扭矩测定法征求意见稿

## 4044 预灌封注射器鲁尔锁定刚性锥头护帽旋开扭矩测定法

本法用于测定半组装预灌封注射器刚性锥头护帽的旋开扭矩。

## 仪器装置

扭矩仪 带有一个旋转装置；仪器的示值误差应在实际值的 $\pm 1\%$ 以内；转速为 20r/min，或视情况而定。

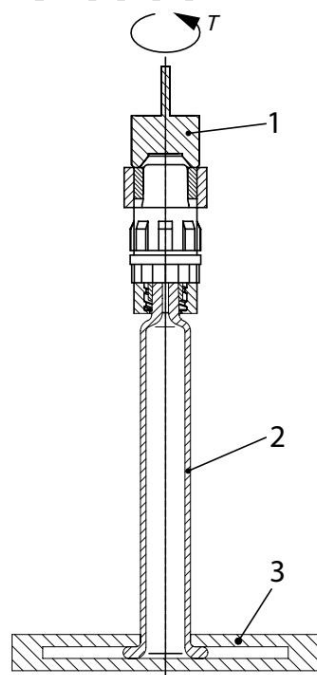
注：在本试验中，可旋转注射器套筒，或旋转锥头护帽。

夹持器 用于夹持锥头护帽。

注射器夹具 如果选择旋转注射器套筒，则夹具可旋转。

## 测定法

将供试样品垂直插入试验装置的注射器夹具中（见图 1）。用夹持器夹住与注射器连接的锥头护帽。将扭矩传感器设置为“零”。应注意勿施加显著的预扭矩。将转速设置为 20r/min，或视情况而定。开始试验，使锥头护帽按照旋开方向旋转  $90^\circ$ （或视情况确定旋转角度）。记录施加扭矩的峰值。



图中：1 含扭矩传感器的夹持器（可旋转） 2 带锥头护帽的注射器

3 注射器夹具 / 底座板

图 1 用于测定鲁尔锁定刚性锥头护帽旋开扭矩的试验装置示例

## 结果表示

19 记录最大扭矩峰值，即锥头护帽在注射器上开始旋转时的扭矩。

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：0531-82682915

## 预灌封注射器鲁尔锁定刚性锥头护帽旋开扭矩测定法起草说明

### 一、制定的目的意义

对于带有鲁尔锁定刚性锥头护帽的预灌封注射器，旋开扭矩是评价其使用质量的一个重要指标。锥头护帽旋开扭矩过大可能导致使用时难以开启，过小则可能对密封性能产生不利影响。现行药包材标准 YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》中仅对带针预灌封注射器的相关性能指标进行了规定，带有鲁尔连接的预灌封注射器，尚未有标准规范。制定“鲁尔锁定刚性锥头旋开扭矩测定法”方法标准，能够科学有效指导预灌封注射器旋开扭矩的测定。

### 二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。
2. 根据与参与单位沟通交流，初步设计标准制定的方案，编写草案。
3. 形成“预灌封注射器适配器卡圈抗扭力测定法”，进一步向企业和检验检测机构寻求意见，完善标准，确定征求意见稿。

### 三、总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考 ISO 11040-4:2015《预灌封注射器 第 4 部分：注射用玻璃套筒和灭菌后待充装的半组装注射器》和 ISO 11040-6:2019《预灌封注射器 第 6 部分：注射剂塑料套筒和灭菌后待充装的半组装注射器》中规定的鲁尔锁定刚性锥头旋开扭矩相关试验方法，结合日常试验及标准验证时存在的问题，制定检测方法。

### 四、需重点说明的问题

1. 按《中国药典》2020 年版格式编制本方法。
2. 按《中国药典》2020 年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：鲁尔锁定刚性锥头旋开扭矩测定法。
3. 本标准是新增方法标准。旋开扭矩在试验时，可以固定锥头护帽，旋转

注射器套筒，也可以固定注射器套筒，旋转锥头护帽。设定转速的目的是使试验方法具有良好的重复性和再现性。需要记录的结果是扭矩峰值。根据经验可知，旋开最大扭矩应出现在锥头护帽在注射器鲁尔接头上开始旋转时，因此，标准虽然有按照旋开方向旋转 90°的步骤，但一旦开始时刻的最大峰值出现，即可停止试验。

征求意见稿

## 附件 1-10 预灌封注射器适配器卡圈抗扭力测定法征求意见稿

## 4045 预灌封注射器适配器卡圈抗扭力测定法

本法用于测定半组装注射器鲁尔锁定接头适配器卡圈的抗扭力。

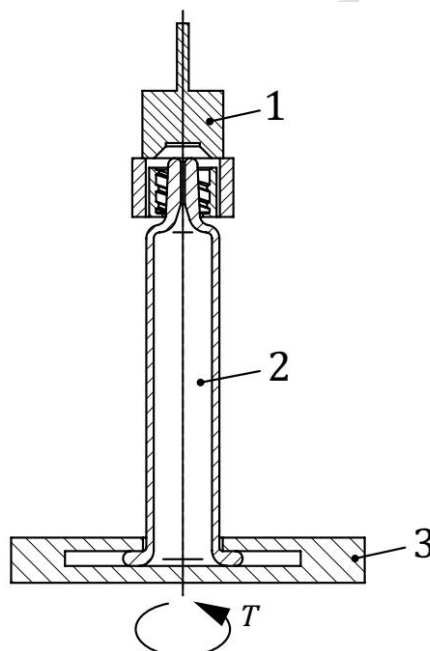
## 仪器装置

扭矩仪 带有一个旋转装置（见图 1）；仪器的示值误差应在实际值的 $\pm 1\%$ 以内；转速为 20r/min，或视情况而定。

注：在本试验中，旋转注射器套筒，或旋转适配器卡圈。

夹持器 用于夹持鲁尔锁定接头适配器卡圈。

注射器夹具 如果选择旋转注射器套筒，则夹具可旋转。



图中：

1-含扭矩传感器的鲁尔锁定接头适配器夹持器

2-带有鲁尔锁定接头适配器的注射器

3-注射器夹具/底板（可旋转）

图 1 用于测定鲁尔锁定适配器卡圈抗扭力的试验装置示例

## 测定法

将供试样品垂直插入试验装置的注射器夹具中，见图 1。去除锥头护帽，用夹持器夹住鲁尔锁定接头适配器卡圈。将扭矩传感器设置为“零”。应注意勿施

18 加显著的预扭矩。将转速设置为 20r/min，或视情况而定。开始试验，使适配器  
19 卡圈顺时针旋转或逆时针旋转 90° (或视情况确定旋转角度)。记录施加扭矩的峰  
20 值。

## 21 结果表示

22 记录最大扭矩峰值，即鲁尔锁定接头适配器卡圈在注射器上开始旋转时的扭  
23 矩。

---

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：0531-82682915

## 预灌封注射器适配器卡圈抗扭力测定法起草说明

### 一、制定的目的意义

适配器卡圈抗扭力，是鲁尔锁定预灌封注射器的一个重要性能指标。如果适配器卡圈承受的抗扭力过小，可能导致旋开锥头护帽时出现滑动，连接注射针后也会影响其使用性能。现行药包材标准 YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》中仅对带针预灌封注射器的相关性能指标进行了规定，带有鲁尔连接的预灌封注射器，尚未有标准规范。制定“适配器卡圈抗扭力测定法”方法标准，能够科学有效指导预灌封注射器适配器卡圈抗扭力的测定。

### 二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。
2. 根据与参与单位沟通交流，初步设计标准制定的方案，编写草案。
3. 形成“预灌封注射器适配器卡圈抗扭力测定法”，进一步向企业和检验检测机构寻求意见，完善标准，确定征求意见稿。

### 三、总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考 ISO 11040-4:2015《预灌封注射器 第 4 部分：注射用玻璃套筒和灭菌后待充装的半组装注射器》和 ISO 11040-6:2019《预灌封注射器 第 6 部分：注射剂塑料套筒和灭菌后待充装的半组装注射器》中规定的适配器卡圈抗扭力相关试验方法，结合日常试验及标准验证时存在的问题，制定检测方法。

#### 四、需重点说明的问题

1. 按《中国药典》2020 年版格式编制本方法。
2. 按《中国药典》2020 年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：预灌封注射器适配器卡圈抗扭力测定法。
3. 本标准是新增方法标准。抗扭力在试验时，可以固定鲁尔锁定接头适配器卡圈，旋转注射器套筒，也可以固定注射器套筒，旋转适配器卡圈。设定转速的目的是使试验方法具有良好的重复性和再现性。需要记录的结果是扭矩峰值。扭力峰值应出现在适配器卡圈在注射器上开始旋转时，因此，标准虽然有按照顺时针或逆时针方向旋转 90°的步骤，但一旦开始时刻的最大峰值出现，即可停止试验。

## 附件 1-11 预灌封注射器适配器卡圈拔出力测定法征求意见稿

## 4046 预灌封注射器适配器卡圈拔出力测定法

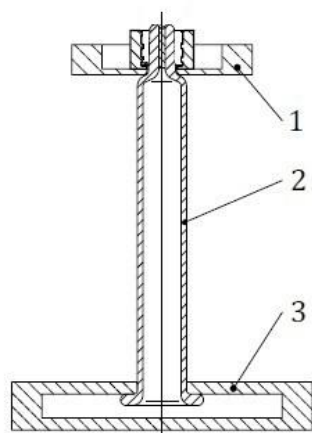
本法用于测定半组装预灌封注射器的鲁尔锁定适配器卡圈的拔出力。

## 仪器装置

通用拉压试验机 仪器的示值误差应在实际值的 $\pm 1\%$ 以内。

注射器夹具/底板 用于固定注射器套筒法兰端，见图 1。

拉拔装置 用于拉拔适配器卡圈，见图 1。



1.与拉压试验机连接的拉拔装置 2.带有适配器卡圈的注射器 3.注射器夹具/底板

图 1 用于测定鲁尔锁定适配器卡圈拔出力的试验装置示例

## 测定法

取下锥头护帽，将供试样品垂直放置，使适配器卡圈朝上置于与拉压试验机连接的拉拔装置上，注射器法兰置于注射器夹具/底板中。试验装配完成后应确保注射器夹具/底板未对注射器法兰施力，且当适配器卡圈受到轴向拉力时注射器能够被注射器夹具/底板限位。将力传感器载荷设置为“零”。试验速率设置为 20mm/min（或视情况而定），开始试验。记录力和位移曲线。在适配器卡圈从注射器锥头上明显脱出后，停止试验。

## 结果表示

试验结果以力-位移曲线中的峰值力为注射器适配器卡圈的拔出力。

## 预灌封注射器适配器卡圈拔出力测定法起草说明

### 一、制定的目的意义

适配器卡圈拔出力是鲁尔锁定预灌封注射器的一个重要性能指标。适宜的适配器卡圈的轴向拔出力，可以避免插入母 6%（鲁尔）圆锥锁定接头时使适配器卡圈从注射器套筒上分离。现行药包材标准 YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》中仅对带针注射器的相关性能进行了规定，带有鲁尔连接的预灌封注射器，尚未有标准规范。制定“适配器卡圈抗扭力测定法”方法标准，能够科学有效指导预灌封注射器适配器卡圈抗扭力的测定。

### 二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。
2. 根据与参与单位沟通交流，初步设计标准制定的方案，编写草案。
3. 形成“预灌封注射器适配器卡圈拔出力测定法”，进一步向企业和检验检测机构寻求意见，完善标准，确定征求意见稿。

### 三、总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考 ISO 11040-4:2015《预灌封注射器 第 4 部分：注射用玻璃套筒和灭菌后待充装的半组装注射器》和 ISO 11040-6:2019《预灌封注射器 第 6 部分：注射剂塑料套筒和灭菌后待充装的半组装注射器》中规定的适配器卡圈拔出力相关试验方法，结合日常试验及标准验证时存在的问题，制定检测方法。

### 四、需重点说明的问题

1. 按《中国药典》2020 年版格式编制本方法。
2. 按《中国药典》2020 年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：预灌封注射器适配器卡圈拔出力测定法。
3. 本标准是新增方法标准。通过连接通用拉压试验机的拉拔装置对预灌封注射器适配器卡圈施加拔出力。

## 附件 1-12 药包材溶出物测定法征求意见稿

### 4204 药包材溶出物测定法

药包材溶出物系指采用特定的浸提介质和浸提条件浸提药包材时，从药包材中释放的物质。溶出物的测定是药包材化学性能检验的重要内容，本法适用于药包材溶出物试验分析的化学分析。

#### 溶出物试验总则

本法给出的分析方法大部分为非特异性分析方法，这些方法和指标一般用于产品质量控制，同时也可用于药包材化学危害的初步评估。但是如果在具体试验中出现不符合标准的情况，并不能说明该项不合格带来的风险不可接受，需要采用特异性分析方法进行识别并结合拟包装药物综合评价其安全性。

由于不同给药途径药品的包装材料和容器的生物学风险程度存在差别，制造商应根据所包装药品的风险程度，结合材质、加工工艺，设定适合的溶出物试验项目及指标。

由于供试液长时间放置可能会影响部分试验项目的检验结果，如易氧化物、紫外吸收、总有机碳等，因此宜在供试液制备后 4 小时内开始试验。为减少偶然误差，本方法中所有分析试验应以两个平行试验组进行。

#### 溶出物的供试液制备

供试液制备是一个复杂的过程，受时间、温度、表面积（重量）与体积比、浸提介质以及材料的相平衡的影响。

**浸提容器** 浸提应在洁净、化学惰性、密闭的容器中进行。为确保浸提容器不干扰浸提液，除另有规定外，浸提容器应为硼硅酸盐玻璃容器。

**浸提介质** 选择浸提介质时，应充分考虑药包材的性质、使用以及所包装药品的成分特性。浸提介质的性质和种类应尽可能包括实际使用的所有状况。常用的浸提介质有：

- a) 水；
- b) 65%乙醇；
- c) 正己烷。

**浸提温度和时间** 浸提温度和时间的选择一般应参考药包材的工艺条件，结合生产、运输、贮存和使用的最差条件，特别是灭菌工艺条件，同时要与浸提介质相适应。聚合物的浸提温度应在其玻璃化转变温度以下，如果玻璃化转变温度低于使用温度，浸提温度应低于熔化温度。常用的浸提温度和时间有：

- a)  $58^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 24h;
- b)  $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 2h;
- c)  $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 24h;
- d)  $110^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 0.5h;
- e)  $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 0.5h。

**浸提比例** 浸提比例的选取一般应考虑药包材的形态及用途，使样品所有被测表面都浸没在浸提介质中。浸提之前可将材料切成小块，如切成约  $5\text{cm} \times 0.5\text{cm}$  或  $3\text{cm} \times 0.3\text{cm}$  的小块，表 1 中给出了推荐的切割尺寸，如品类通则中给出了具体的尺寸应按照品类通则执行。对于橡胶密封件、涂层材料、复合材料、多层材料等，考虑完整表面与切割表面存在潜在的溶出性能差异，应尽可能完整浸提。如需切割样品时，应考虑新暴露表面（如内腔或切面）的影响。一般按照表面积进行浸提，不规则形状样品可按照质量进行浸提，对于某些袋、瓶等容器类药包材的浸提可采用公称容量。常用的浸提比例有：

- a) 表面积/体积为  $6\text{cm}^2/\text{ml}$ ;
- b) 表面积/体积为  $3\text{cm}^2/\text{ml}$ ;
- c) 表面积/体积为  $0.5\text{cm}^2/\text{ml}$ ;
- d) 质量/体积为  $0.2\text{g}/\text{ml}$ ;
- e) 公称容量。

药包材溶出物测定常用的供试液制备方法见表 1。

表 1 药包材溶出物测定常用供试液制备方法

| 序号 | 供试液制备方法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一  | 取样品平整部分，切成 $5\text{cm} \times 0.5\text{cm}$ 的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 $6\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。然后加同体积水，密闭，置高压蒸汽灭菌器中，在 $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下浸提 0.5h（若加热至 $121^{\circ}\text{C}$ 导致材料被破坏则采用 $100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 浸提 2h），取出放冷至室温，将样品与液体分离，作为供试液。另取同批水不加样品，同法操作，作为空白液。 |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 二 | 取完整样品适量，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 $0.5\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例加水，煮沸 5 分钟，放冷，再用同体积水冲洗 5 次。移至玻璃容器中，加同体积水，密闭，置高压蒸汽灭菌器中，在 $121^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 下浸提 0.5h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，作为供试液。另取同批水不加样品，同法操作，作为空白液。                                                                                                                                                                                                                                  |
| 三 | 取样品适量，置于玻璃容器中，按质量/体积为 $0.2\text{g}/\text{ml}$ 的比例加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。然后加同体积水，密闭，置高压蒸汽灭菌器中，在 $121^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 下浸提 0.5h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，作为供试液。另取同批水不加样品，同法操作，作为空白液。                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 四 | 取样品平整部分，切成 $3\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 $3\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。然后加同体积水，密闭，置高压蒸汽灭菌器中，在 $110^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 下浸提 0.5h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，作为供试液。另取同批水不加样品，同法操作，作为空白液。                                                                                                                                                                                                           |
| 五 | 取样品平整部分，切成 $3\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 $6\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。然后加同体积水，密闭，在 $70^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 下浸提 24h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，作为供试液。另取同批水不加样品，同法操作，作为空白液。                                                                                                                                                                                                                       |
| 六 | 取样品平整部分，切成 $3\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 的小块，置于玻璃容器中，按质量/体积为 $0.2\text{g}/\text{ml}$ 的比例加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。然后加同体积水，密闭，在 $70^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 下浸提 24h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，作为供试液。另取同批水不加样品，同法操作，作为空白液。                                                                                                                                                                                                                         |
| 七 | 取样品平整部分，切成 $5\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 $6\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例分别加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。在 $30\sim 40^\circ\text{C}$ 下干燥后分别加同体积水、65%乙醇（50%乙醇） <sup>1</sup> 和正己烷，密闭，依次在 $70^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $70^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ （ $70^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ ）和 $58^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 下浸提 24h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，用同批试验用浸提介质补充至原体积作为供试液。另取同批水、65%乙醇和正己烷不加样品，同法操作，作为空白液。 |
| 八 | 取样品适量，切成 $1\text{cm}\times 1\text{cm}$ 的小块，置于玻璃容器中，按质量/体积为 $0.2\text{g}/\text{ml}$ 的比例分别加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。在 $30\sim 40^\circ\text{C}$ 下干燥后分别加同体积水、65%乙醇和正己烷，密闭，依次在 $70^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $70^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $58^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 下浸提 24h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，用同批试验用浸提介质补充至原体积作为供试液。另取同批水、65%乙醇和正己烷不加样品，同法操作，作为空白液。                                                                     |
| 九 | 取样品平整部分，切成 $3\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|    |                                                                                                                                                                                                    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 6cm <sup>2</sup> /ml 的比例分别加水、65%乙醇和正己烷，密闭，依次在 70°C±2°C、70°C±2°C 和 58°C±2°C 下浸提 2h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，用同批试验用浸提介质补充至原体积作为供试液。另取同批水、65%乙醇和正己烷不加样品，同法操作，作为空白液。                                           |
| 十  | 取样品平整部分，切成 3cm×0.3cm 的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 3cm <sup>2</sup> /ml 的比例分别加水、65%乙醇和正己烷，密闭，依次在 70°C±2°C、70°C±2°C 和 58°C±2°C 下浸提 2h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，用同批试验用浸提介质补充至原体积作为供试液。另取同批水、65%乙醇和正己烷不加样品，同法操作，作为空白液。 |
| 十一 | 取完整样品适量，置于玻璃容器中，按 0.05g/ml 的比例加水，加热回流 5h，放冷至室温，将样品与液体分离，作为供试液。另取同批水不加样品，同法操作，作为空白液。                                                                                                                |

注 1：50%乙醇仅适用于外用液体塑料瓶及组件。

### 溶出物分析方法

**澄清度与颜色** 取水供试液适量，照澄清度检查法（通则 0902）和溶液颜色检查法（通则 0901 第一法）检查。

**pH 变化值** 取水供试液和空白液各 20ml，加入氯化钾溶液（1→1000）1ml，照 pH 测定法（通则 0631）测定。

**酸/碱度** 取水供试液 20ml，加溴麝香草酚蓝溶液（取溴麝香草酚蓝 50mg，加 0.02mol/L 氢氧化钠溶液 4ml 和乙醇 20ml 的混合溶液，使溶解，再加水稀释至 100ml，即得）0.1ml，如溶液显黄色，用氢氧化钠滴定液（0.01mol/L）滴定至溶液显蓝色；如溶液显蓝色，用盐酸滴定液（0.01mol/L）滴定至溶液显黄色；如溶液显绿色，无需滴定。同法操作空白液校正。

**吸光度** 取供试液适量，必要时用孔径为 0.45μm 的滤膜过滤，照紫外-可见分光光度法（通则 0401）测定。

**易氧化物** 精密量取水供试液 20ml，精密加入 0.002mol/L 高锰酸钾溶液 20ml 与稀硫酸 1ml，煮沸 3 分钟，迅速冷却至室温，加碘化钾 0.1g，在暗处放置 5 分钟，用硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）滴定至浅棕色，再加入 5 滴淀粉指示液后滴定至无色。另取空白液同法操作。易氧化物含量以二者消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的体积之差表示，按下式计算：

$$V = \frac{(V_0 - V_s)C_s}{0.01}$$

式中  $V$ ——二者消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的体积之差，mL；

$V_s$ ——供试液消耗硫代硫酸钠滴定液的体积，mL；

$V_0$ ——空白液消耗硫代硫酸钠滴定液的体积，mL；

$C_s$ ——硫代硫酸钠滴定液的实际浓度，mol/L；

0.01——标准中规定的硫代硫酸钠滴定液的浓度，mol/L。

**不挥发物** 精密量取供试液及空白液各 50ml，分别置于已恒重的蒸发皿中，水浴蒸干，在 105℃干燥至恒重，计算二者之差。

**重金属** 精密量取水供试液 20ml，照重金属检查法（通则 0821 第一法）检查。

**金属离子** 取水供试液，照药包材中金属元素金属离子测定法（通则 4214）测定。

**电导率** 用水冲洗电导率仪的电极（光亮铂电极或铂黑电极）数次，取空白液冲洗电极至少 2 次，测定空白液的电导率不得过 3.0μS/cm（20℃±1℃）；再用水供试液冲洗电极至少 2 次，测定水供试液的电导率。若测定不是在 20℃±1℃条件下进行，则应对温度进行校正。

**铵离子** 取 25ml 纳氏比色管一支，加入水供试液 10ml，另取一支，加入规定浓度的氯化铵标准溶液 10ml，再分别加入碱性碘化汞钾试液 2ml，放置 15 分钟，目测比较。

**氯化铵标准贮备液：**称取 0.297g 氯化铵，置 1000ml 量瓶中，加水适量溶解，并稀释至刻度（每 1ml 相当于 0.1mg 的 NH<sub>4</sub>）。

**氯化铵标准溶液：**临用前精确量取氯化铵标准贮备液稀释至所需浓度。

**锌离子** 取 25ml 纳氏比色管一支，加入经孔径为 0.45μm 的滤膜过滤的水供试液 10ml，另取一支，加入标准锌溶液（称取 44.0mg 硫酸锌七水化合物，用新沸过的冷水溶解并稀释至 1000ml，应临用新制）3ml 和空白液 7ml，再分别加入 2mol/L 盐酸 1ml 和亚铁氰化钾溶液（称取亚铁氰化钾三水化合物 4.2g，加水溶解并稀释至 100ml，摇匀，即得）3 滴，混匀，目测比较。

**总有机碳（TOC）** 配制线性范围在 0.5~20mg/L 的标准曲线，照制药用水总有机碳测定法（通则 0682）分别测定水供试液和空白液，计算两者之差。如

99 果样品供试液超出了该线性范围的上限，则将其进行适当稀释后再分析。

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

## 药包材溶出物测定法起草说明

### 一、制修订的目的意义

1. 溶出物的测定是药包材化学性能检验的重要内容，一般用于产品质量控制，是评估药包材安全性的重要指标。因此考察药包材溶出物是非常有必要的。

2. 形成“药包材溶出物测定法”方法标准，科学有效指导药包材溶出物测定。

### 二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。

2. 根据与参与单位沟通交流，以及历史数据的收集，确定药包材溶出物测定法初稿。

3. 通过多次会议征求意见，优化完善溶出物测定法。

4. 形成“药包材溶出物测定法”征求意见稿。

### 三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考《国家药包材标准》、《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（试行）》国食药监注（2012）267号、GB/T14233.1-2008《医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法》、日本药方局、美国药典、欧洲药典等标准中的相关内容，结合在日常试验时存在的问题，制定本测定法。

### 四、需重点说明的问题

本标准是新增方法标准，按《中国药典》2020年版格式编制。本标准确定的主要内容是：

1. 名称：按《中国药典》2020年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：药包材溶出物测定法。

2. 适用范围：本标准适用于药包材溶出物试验分析的化学分析。

3. 溶出物试验总则：本标准制定了溶出物试验总则，加强了溶出物试验的科学性和规范性。

4. 溶出物的供试液制备：本标准给出了进行药包材供试液制备的关键浸提参数，并对各浸提参数进行了说明。以列表的形式给出了药包材常用的供试液制备方法，便于其他中小通则引用。

5. 溶出物分析方法：本标准确定了澄清度与颜色、pH 变化值、酸/碱度、吸光度、易氧化物、不挥发物、重金属、金属离子、电导率、铵离子、锌离子及总有机碳（TOC）共 12 项试验项目，并给出了相应的试验方法。除 TOC 和酸/碱度外，其余 10 项是现行国家药包材标准中原有的试验项目，本标准对这些试验项目的试验方法进行了统一，试验方法可以直接引用药典的，修改为药典方法，试验方法不能直接引用药典的，给出了具体的试验步骤。TOC 灵敏度高，可反映溶出物中有机物的总体情况，是评价药包材溶出特性的有效手段，因此参照中国药典及美国药典中的相关内容，增加了 TOC 试验项目及方法。

另外，本标准与方法标准，不设立限度。具体限度要求，参见各中小通则项下。

## 附件 1-13 药包材不溶性微粒测定法征求意见稿

## 4206 药包材不溶性微粒测定法

本法系用以测定药品包装材料和容器（以下简称药包材）中不溶性微粒的大小和数量。包括注射剂包装用橡胶塞、注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋、塑料输液容器用内盖和接口、免洗预灌封注射器用活塞和免洗笔式注射器用活塞、半组装预灌封注射器的不溶性微粒大小及数量的测定。

本法包括光阻法和显微计数法。当光阻法测定结果不符合规定或供试品不适用于光阻法测定时，应采用显微计数法进行测定，并以显微计数法的测定结果作为判定依据。

试验环境及检测，光阻法及显微镜法的测定原理、对仪器的一般要求、仪器的校准同中国药典 2020 版四部通则 0903 不溶性微粒检查法中的要求。

## 第一法 光阻法

（1）注射剂包装用橡胶塞：除另有规定外，取被测胶塞数个（总表面积约  $100\text{cm}^2$ ），置 250ml 锥形瓶中，加入微粒检查用水适量（取用微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为 1:1），用铝箔（或其他适宜的封口材料）盖住锥形瓶瓶口，置振荡器中（水平圆周转动，直径  $12\text{mm} \pm 1\text{mm}$ ，振荡频率  $300 \pm 10$  转/分钟）振荡 20 秒。小心移开铝箔（或其他适宜的封口材料），先倒出部分供试液冲洗开启口及取样瓶后，将供试液倒入取样瓶中（或直接置于取样器上），静置 15 分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使溶液均匀（或将供试品容器直接脱气后置于取样器上，不加搅拌），依法测定至少 3 次，每次取样量应不少于 5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

（2）注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋：除另有规定外，取被测样品适量，加入公称容量的微粒检查用水按照生产工艺进行灌装、封口、灭菌，用水将容器外壁洗净，小心翻转 20 次，使溶液混合均匀，立即小心开启容器，先倒出部分供试品溶液冲洗开启口，再将供试品溶液倒入取样杯中，静置 15 分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使溶液均匀（或将供试品容器直接脱气后置于

取样器上，不加搅拌），依法测定至少 3 次，每次取样应不少于 5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

（3）塑料输液容器用内盖和接口：除另有规定外，取塑料输液容器用内盖或塑料输液容器用接口 5 个，置 500ml 锥形瓶或适当容器中，加入 250ml 微粒检查用水，用铝箔（或其他适宜的封口材料）盖住锥形瓶瓶口，置振荡器中（水平圆周转动，直径  $12\text{mm} \pm 1\text{mm}$ ，振荡频率  $300 \pm 10$  转/分钟）振荡 20 秒。小心移开铝箔（或其他适宜的封口材料），先倒出部分供试液冲洗开启口及取样瓶后，将供试液倒入取样瓶中（或直接置于取样器上），静置 15 分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使溶液均匀（或将供试品容器直接脱气后置于取样器上，不加搅拌），依法测定至少 3 次，每次取样量应不少于 5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

（4）免洗预灌封注射器活塞和免洗笔式注射器用活塞：除另有规定外，取被测活塞数个（总表面积不少于  $50\text{cm}^2$ ），置 250ml 锥形瓶中，加入微粒检查用水适量（取用微粒检查用水的毫升数与被测活塞总面积的平方厘米数之比为 1:1），用铝箔（或其他适宜的封口材料）盖住锥形瓶瓶口，置振荡器中（水平圆周转动，直径  $12\text{mm} \pm 1\text{mm}$ ，振荡频率  $300 \pm 10$  转/分钟）振荡 20 秒。小心移开铝箔（或其他适宜的封口材料），先倒出部分供试液冲洗开启口及取样瓶后，将供试液倒入取样瓶中（或直接置于取样器上），静置 15 分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使溶液均匀（或将供试品容器直接脱气后置于取样器上，不加搅拌），依法测定至少 3 次，每次取样量应不少于 5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

（5）半组装预灌封注射器：除另有规定外，取灭菌后注射器适量，以标称体积的微粒检查用水充装注射器，并使用清洁活塞封闭，翻转注射器 20 次，翻转过程中可能需要振摇溶液，使微粒适当悬浮。取下锥头帽/针套，并用推杆下压活塞，将注射器内容物排至取样瓶中，静置 15 分钟或适当时间，依法测定至少 3 次，每次取样量应不少于 5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

## 第二法 显微计数法

(1) 注射剂包装用橡胶塞：除另有规定外，

a. 取完整被测胶塞数个（总表面积尽量约  $100\text{cm}^2$ ），置 250ml 三角烧杯中，加入微粒检查用水适量（取用微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为 1:1），用铝箔（或其他适宜的材料封口）盖住三角烧杯杯口，置振荡器中（水平圆周转动，直径  $12\text{mm} \pm 1\text{mm}$ ，振荡频率  $300 \pm 10$  转/分钟）振荡 20 秒。小心移开铝箔（或其他适宜的封口材料），供试液供进一步测试。

b. 用适宜的转移容器抽取或量取适量（不少于 25ml）的供试液，沿滤器内壁缓缓注入经预处理的滤器中，缓缓抽滤至滤膜近干（如所取供试液的量大于过滤漏斗容积，则在抽滤时分批注入）。供试液全部抽滤后，再用转移容器抽取或量取微粒检查用水 25ml 沿壁洗涤过滤漏斗，并抽滤至滤膜近干，保持抽滤状态下，移去过滤漏斗，关掉真空泵，用平头镊子将滤膜移至平皿上（必要时，可涂抹极薄层的甘油使滤膜平整），微启盖子使滤膜适当干燥后，将平皿闭合，置显微镜载物台上，调好入射光，放大 100 倍进行显微测量，调节显微镜使滤膜格栅清洗可见后，移动坐标轴，分别测量有效过滤面积上最长粒径大于规定粒径的微粒数，共进行平行试验两份，计算两次测定结果的平均值。

c. 按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。

(1) 注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋：除另有规定外，照光阻法（2）制备供试品溶液，照上述（1）b 同法测定，按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

(2) 塑料输液容器用内盖和接口：除质量协议或内控质量标准另有规定外，照光阻法（3）制备供试品溶液，照上述（1）b 同法测定，按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。

(3) 免洗预灌封注射器和免洗笔式注射器用活塞：除质量协议或内控质量标准另有规定外，照光阻法（4）制备供试品溶液，照上述（1）b 同法测定，按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。

(4) 半组装预灌封注射器：除质量协议或内控质量标准另有规定外，照光阻法（5）制备供试品溶液，照上述（1）b 同法测定，按规定粒径分别提交每支注射器所含的平均微粒数。

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：0531-82682925

## 药包材不溶性微粒测定法起草说明

### 一、制修订的目的与意义

药包材自身的不溶性微粒是关乎药包材质量的重要性能。通过药品和药包材传递给人体的微粒会给人体带来长期的严重的危害。中国药典 2020 版（四部）通则 0903 不溶性微粒检查法中详细介绍了药品（静脉用注射剂及供静脉注射用无菌原料药）中不溶性微粒的检查方法，给出了试验环境及检测，光阻法及显微镜法的测定原理、对仪器的一般要求、仪器的校准等方面的要求，并根据标示装量的不同给出了不同的结果判定指标。但因为药包材的形式多样，形状各异，受到形制、用途、材质三方面的约束，所盛装药品的风险等级不同，对不溶性微粒项目的指标也不相同，因此，有必要制定药包材的不溶性微粒检查法，满足药包材的生产、使用和监管需求。

### 二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。
2. 初步设计标准制定的方案，编写草案。
3. 形成“药包材不溶性微粒测定法”征求意见稿。

### 三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考了如下标准：中国药典 2020 版（四部）通则 0903 不溶性微粒检查法；ISO 11040-4《预充式注射器第 4 部分：注射用玻璃套筒和灭菌后待充装半组装注射器》；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》；ISO 11040-8《预充式注射器第 7 部分：成品预充式注射器的要求和检测方法》；YBB 00272004-2015 《包装材料不溶性微粒测定法》；YBB 00072004-2015《预灌封注射器用氯化丁基橡胶活塞》；YBB 00082004-2015《预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞》；YBB 00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》；YBB 00042005-2015《注射液用卤化丁基橡胶塞》；YBB 00052005-2015《注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞》；YBB 00022002-2015《聚丙烯输液瓶》；YBB

00342002-2015 《多层共挤输液用膜、袋通则》；YBB 00242004-2015 《塑料输液容器用聚丙烯组合盖（拉环式）》；YBB 00152004-2015 《笔式注射器用氯化丁基橡胶活塞和垫片》；YBB 00162004-2015 《笔式注射器用溴化丁基橡胶活塞和垫片》，对上述标准进行了比对，结合在日常试验时各品种测试存在的问题，增加该检测方法的可操作性，完善本测定法。

#### 四、需重点说明的问题

##### 1. 范围

依据现行的药包材国家标准，适用的药包材品种包括：注射剂包装用橡胶塞、注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋、塑料输液容器用内盖和接口、免洗预灌封注射器用活塞和免洗笔式注射器用活塞、半组装预灌封注射器，主要是高风险的药包材品种，并且此处的命名表述与塑料、橡胶、预灌封中通则的表述保持一致。

方法：与药典相似，包括光阻法和显微计数法。并给出了仲裁方法：显微计数法。

##### 2. 基本要求

因现行的包装材料不溶性微粒测定法（YBB 00272004-2015）在试验环境及检测，方法的测定原理、对仪器的一般要求、仪器的校准等几方面同中国药典 2020 版中的要求基本一致，故在此不再赘述。

##### 3. 测定方法

测定方法包括两部分：第一法光阻法和第二法显微计数法。

###### 3.1 光阻法

###### 3.1.1 供试液制备：

注射剂包装用橡胶塞：属于包装系统的一部分，供试液的制备遵循微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为 1:1 的原则，如总表面积为  $100\text{cm}^2$  的胶塞需要加入 100ml 的微粒检查用水；

注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋：考虑到有些情况可能无法完成对空包装的灌装、封口、灭菌，因此在“注”里明确：“如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂”。测试数量可根据抽样方案进一步确定。现行药包材标准 YBB00022002-2015 《聚丙烯输液瓶》标准中对不溶性微粒测试项目给出了检验

水平及接收质量限的要求。

塑料输液容器用内盖和接口：因接口尺寸过大，无法放入 500ml 锥形瓶，故“置 500ml 锥形瓶或适当容器中”。供试液的制备遵循微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为 1:1 的原则，取 5 个内盖或接口，加入 250ml 微粒检查用水。

免洗预灌封注射器用活塞和免洗笔式注射器用活塞：属于包装系统的一部分，供试液的制备遵循微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为 1:1 的原则，样品总表面积约 50cm<sup>2</sup> 是最低要求，以常用的 1ml 预灌封注射器用活塞为例，表面积约为 5cm<sup>2</sup>，测试数量约 10 个，低于 10 个会存在测试样品数量过少，测试结果不准确情况。

半组装预灌封注射器：依法测定至少 3 次，每次取样量不少于 5ml，总取样量不少于 25ml。预灌封注射器通则中对不溶性微粒指标要求是：

≥10μm 的微粒：不得过 600 粒/支；

≥25μm 的微粒：不得过 60 粒/支。因预灌封注射器规格较多，现行标准中最小 0.5ml，最大 20ml，所以测试时需要结合样品规格的大小，确定需要测试的注射器数量。

对于半组装预灌封注射器，属于包装容器，供试液的制备以标称体积的微粒检查用水充装注射器，并使用清洁活塞封闭，尽量排除活塞对半组装预灌封注射器不溶性微粒测试结果的影响。清洁活塞的说法参考 ISO 11040-4 附录 D.2 微粒测试中“D.2.3.7 以标称体积充装注射器，并使用清洁活塞封闭”。

3.1.2 振荡设备的要求：“置振荡器中（水平圆周转动，直径 12mm±1mm，振荡频率 300±10 转/分钟）振荡 20 秒”。

国内药包材标准 YBB00112004-2015 和国外标准 ISO 8871-3 中都对振荡条件（瓶直径、频率、时间）做了要求，避免不同实验条件对洗脱效果的影响。

3.1.3 振荡后静置时间的确定：标准概况：现行 YBB00272004-2015《包装材料不溶性微粒测定法》标准里光阻法部分对静置时间的要求是：“静置，在 15~30 分钟范围内连续测定 3 次”；中国药典 2020 版 0903 不溶性微粒检查法里的要求是：“…静置 2 分钟或适当时间脱气泡…”；ISO8871-3: 2003《非肠道和药用器械用弹性件第 3 部分：释出粒子计数测定》不溶性微粒测试时要求

“在振荡之后的起始 15 min 至终止 30min 的时间间隔内测试”；

对成品胶塞的测试结果表明：振荡完成后不静置直接测试，测试结果偏大，静置两分钟与静置 15 分钟相比，测试结果无影响。咨询企业胶塞的硅化标准，二级是  $5\text{-}10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，三级是  $10\text{-}15\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，以  $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$  为例，向 100ml 水中加入  $500\mu\text{g}$  硅油，静置 2 分钟与静置 15 分钟相比，静置时间越长，测试结果越小，

综上，静置时间越长，越能排除气泡和硅油对测试结果造成假阳性的影响，且方法中给出了测试过程中“开启搅拌器，缓慢搅拌使溶液均匀（或将供试品容器直接脱气后置于取样器上，不加搅拌）”，能够排除静置时间过长，不溶性微粒沉积到溶液下部导致假阴性的影响，因此，确定静置时间为：“静置 15 分钟或适当时间”。此处“静置 15 分钟或适当时间”有两个目的：一是排除气泡的影响，二是排除经硅化处理样品表面硅油对测试结果的影响。

### 3.2 显微计数法

#### 3.2.1 供试液制备：同光阻法。

3.2.2 测试次数：考虑到 YBB 标准的延续性，仍延续“共进行平行试验两份”的表述，一共进行两次测试。

3.2.3 测试结果：测量有效过滤面积上最长粒径大于规定粒径的微粒数，规定粒径及其指标要求在各品种通则中给出，本方法标准中不做规定。

## 附件 1-14 药包材环氧乙烷测定法征求意见稿

## 4209 药包材环氧乙烷测定法

本法适用于采用环氧乙烷灭菌的药包材中环氧乙烷残留量的测定。

本法在一定温度下,用水萃取样品中所含环氧乙烷,用顶空气相色谱法测定环氧乙烷的含量。

**色谱柱**

可选用能满足待测环氧乙烷分离要求的毛细管柱或其他适宜色谱柱。除另有规定外,极性相近的同类色谱柱之间可以互换使用。一般选用如下毛细管色谱柱:中等极性色谱柱,固定相一般为(6%)氰丙基苯-(94%)二甲基硅氧烷,如DB-624(30m×0.25mm×1.4μm)、DB-VRX(30m×0.25mm×1.4μm)。

**系统适用性试验**

(1) 用环氧乙烷峰计算,毛细管色谱柱的理论塔板数一般不低于5000。

(2) 色谱图中,环氧乙烷峰与其相邻色谱峰的分离度应大于1.5。

(3) 所用色谱条件应使供试品中的杂质和环氧乙烷完全分开,如应能保证环氧乙烷与乙醛实现完全分离。

**对照贮备液的制备**

取外部干燥的容量瓶,加入一定体积的水,加瓶塞,称重,精确到0.1mg。用注射器注入适当体积的环氧乙烷对照品(环氧乙烷纯品),不加瓶塞,轻轻摇匀,盖好瓶塞,称重,前后两次称重之差,即为溶液中所含环氧乙烷的重量,加水至刻度,摇匀,作为对照贮备液。也可采用市售有证环氧乙烷标准溶液作为对照贮备液。

**供试品溶液的制备**

供试品溶液的制备应在取样后立即进行,否则应将供试品封于由聚四氟乙烯密封的金属容器中保存。除另有规定外,供试品溶液的制备方法为:将供试品截为5mm的碎块,称取1.0g放入20ml顶空瓶中加5ml水,立即压盖密闭。

**测定法**

除另有规定外,测定方法一般采用第一法;当第一法测定结果不符合规定时,

应采用第二法进行复验或测定；当存在干扰峰或不能判定是否为目标物时，采用第三法对环氧乙烷进行定性验证。

### 第一法（外标法）

**色谱条件**（供参考） 柱温起始温度一般为50℃，保持10分钟；进样口温度为200℃；检测器（FID）温度为250℃；载气流速1.5ml/min。

**对照品溶液的制备** 对照品溶液浓度应与样品中残留浓度相近。在20ml顶空瓶中预先加入5ml水，用微量注射器精密吸取对照贮备液适量（根据供试品中环氧乙烷的实际残留量确定对照品溶液浓度，通常对照品溶液的色谱峰面积与供试品中对应的色谱峰面积比值不超过2倍），注入顶空瓶中，立即压盖密闭，摇匀。

**测定法** 将对照品溶液和供试品溶液，分别置于60℃±1℃的条件下平衡40分钟（如手动进样，进样器预热至相同温度）。分别取1ml液上气体注入气相色谱仪中，记录色谱图，测定环氧乙烷的峰面积。分别平行测定不少于2份对照品溶液和供试品溶液。按外标法以峰面积计算供试品溶液中的环氧乙烷浓度，按下式计算供试品中的环氧乙烷残留量（μg/g）。

$$X = \frac{5c}{m}$$

式中  $X$  为供试品中的环氧乙烷残留量，μg/g；

5为供试品溶液的体积，ml；

$c$ 为供试品溶液中环氧乙烷的浓度，μg/ml；

$m$ 为供试品的质量，g。

### 第二法（标准曲线法）

**色谱条件**（供参考） 同第一法。

**系列对照品溶液的制备** 系列对照品溶液的浓度范围应包含供试品中残留环氧乙烷的浓度。取20ml顶空瓶数个，预先各加5ml水，用微量注射器吸取一定体积的对照贮备液分别注入各项空瓶，立即压盖密闭，摇匀，配成0.4~20μg/ml系列对照品溶液，应不少于5个浓度点（必要时可根据供试品实际情况调整线性范围）。

**测定法** 将系列对照品溶液和供试品溶液分别置于60℃±1℃的条件下平衡40分钟（如手动进样，进样器预热至相同温度）。分别取1ml液上气体注入气相色谱仪中，测定环氧乙烷峰面积。分别平行测定不少于2份各系列对照品溶液和

供试品溶液。以峰面积为纵坐标，对照品溶液的浓度为横坐标，回归计算标准曲线。根据标准曲线求得供试品溶液中环氧乙烷的浓度，按第一法中的公式计算供试品中的环氧乙烷残留量（ $\mu\text{g/g}$ ）。

### 第三法（气质联用色谱法）

**色谱条件**（供参考） DB-VRX（ $60\text{m}\times 0.25\text{mm}\times 1.4\mu\text{m}$ ），起始柱温一般为 $35^{\circ}\text{C}$ ，保持10分钟；以高纯氦气为载气，流速为 $1.0\text{ml/min}$ ；进样口温度为 $200^{\circ}\text{C}$ ；检测器为质谱。

**质谱条件**（供参考） 离子源为电子轰击源（EI）；电离强度为 $70\text{eV}$ ；离子源温度为 $230^{\circ}\text{C}$ ；辅助加热温度为 $240^{\circ}\text{C}$ ；采用全扫描方式测定，扫描范围为 $29\sim 300\text{m/z}$ ；溶剂切除时间为5分钟。

**对照品溶液的制备** 对照品溶液的浓度应能够保证实现准确定性。在 $20\text{ml}$ 顶空瓶中预先加入 $5\text{ml}$ 水，用微量注射器精密吸取对照贮备液适量，注入顶空瓶中，立即压盖密闭，摇匀。

**测定法** 将对照品溶液和供试品溶液，分别置于 $60^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的条件下平衡40分钟（如手动进样，进样器预热至相同温度）。分别取 $1\text{ml}$ 液上气体注入气相色谱-质谱联用仪中，记录质谱图，所得质谱图与NIST谱库中的标准质谱图进行比对，同时，结合与对照品保留时间的一致性，定性判断是否为环氧乙烷。

**【附注】**（1）供试品溶液制备时，应优先取供试品中环氧乙烷残留量较大的部分，如高分子材料，一般情况下，金属、玻璃等环氧乙烷残留量较小。

（2）第三法的仪器检出限为 $1.3\mu\text{g/ml}$ 。

---

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

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、深圳市食品药品检验研究院

## 药包材环氧乙烷测定法起草说明

### 一、制修订的目的意义

1. 环氧乙烷是一种可刺激体表并引起强烈反应的易燃性气体。在很多情况下，环氧乙烷具有致突变性、胎儿毒性和致畸特性，对睾丸功能具有不良作用，并能对体内的多个器官系统产生损害。在动物致癌研究中，吸入 EO 可产生几种致癌性变化，包括白血病、脑肿瘤和乳房肿瘤，而食入或皮下注射 EO 仅在接触部位形成肿瘤。1994 年国际癌症研究机构（IARC）依据 EO 的作用机理，重新将其划分为人类致癌物质（一类）。基于此，建立符合中国药典要求的、稳定可靠的环氧乙烷测定法具有重要意义。

2. 形成“药包材环氧乙烷残留量测定法”方法标准，科学有效指导药包材环氧乙烷残留量测定。

### 二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准，并进行了标准比对。
2. 根据与参与单位沟通交流，初步确定了药包材环氧乙烷测定法。
3. 收集代表性样品进行了环氧乙烷残留量测定，对测定方法进行了实验验证和结果分析，以优化测定方法。
4. 形成“药包材环氧乙烷测定法”征求意见稿。

### 三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参照现行《国家药包材标准》环氧乙烷残留量测定法（YBB00242005-2015），并收集了在日常试验时存在的问题，提高该检测方法的适用性和可操作性，完善本测定法。

### 四、需重点说明的问题

本标准为新增方法标准，按《中国药典》2020 年版格式编制，确定的主要内容有：

1. 名称：按《中国药典》2020 年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：药包材环氧乙烷测定法。
2. 适用范围：标准适用于采用环氧乙烷灭菌的药包材环氧乙烷残留量的测定。

3. 色谱柱：环氧乙烷在药包材中的使用主要是作为灭菌剂，乙醛则是药包材中聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）材料的分解产生的，二者可能同时存在于同一产品中。由于乙醛与环氧乙烷二者极性相似，分子量相同，且都极易挥发，二者在色谱柱中均出峰较早，不容易分离。故根据二者的分离情况对色谱柱进行了考察，给出了可实现环氧乙烷和乙醛完全分离的推荐色谱柱，即中等极性色谱柱，固定相一般为(6%)氰丙基苯-(94%)二甲基硅氧烷，如 DB-624（30m×0.25mm×1.4μm）、DB-VRX（30m×0.25mm×1.4μm）。

4. 系统适用性：本标准规定了系统适用性试验应满足的要求，本标准确定了环氧乙烷残留量测定的色谱条件和系统适用性试验的要求，以环氧乙烷峰计算，毛细管色谱柱的理论塔板数一般不低于 5000，环氧乙烷峰与其相邻色谱峰的分离度应大于 1.5 且应能保证环氧乙烷与乙醛实现完全分离。

5. 对照品贮备液的制备：基于环氧乙烷对照品的市售情况调研结果及对市售对照品的试验验证，本标准规定可采用环氧乙烷纯品配制对照贮备液，也可采用市售有证环氧乙烷标准溶液作对照贮备液。

6. 供试品溶液的制备：基于试验验证，与 YBB00242005《环氧乙烷残留量测定法》相比删除了注射器或容器类样品的制备方法，并在附注中作了如下说明：供试品溶液制备时，应优先取供试品中环氧乙烷残留量较大的部分，如高分子材料，一般情况下，金属、玻璃等环氧乙烷残留量较小。其余内容与 YBB 标准保持一致。

7. 测定法：与 YBB00242005《环氧乙烷残留量测定法》相比增加了第三法（气质联用色谱法），以对环氧乙烷进行定性验证。基于试验验证，本标准对 YBB00242005《环氧乙烷残留量测定法》中的色谱条件进行了优化，给出了新的供参考的色谱条件。

本标准与方法标准，规定了药包材环氧乙烷残留量的检测方法，不设立限度。具体限度要求，参见各中小通则项下。

## 附件 1-15 预灌封注射器钨溶出量测定法征求意见稿

## 4226 预灌封注射器钨溶出量测定法

玻璃预灌封注射器通常由玻璃管通过热成型工艺生产。其中一个重要步骤是锥体通道的形成，通常使用一个由耐高温材料制成的细针打通，如钨针。在使用钨针的情况下，可能在玻璃套筒内表面造成钨残留。

本法适用于玻璃预灌封注射器中钨溶出量的测定。

本法照电感耦合等离子体原子发射光谱法（通则 0411）或电感耦合等离子体质谱法（通则 0412）测定。

**仪器装置**

电感耦合等离子体原子发射光谱仪（ICP-OES），照电感耦合等离子体原子发射光谱法（通则 0411）要求。

电感耦合等离子体质谱仪（ICP-MS），照电感耦合等离子体质谱法（通则 0412）要求。

超声波恒温清洗机、高压蒸汽灭菌器。

**供试品溶液的制备****第一法**

用于玻璃预灌封注射器中水溶性钨溶出量的测定。

**灌装** 取 1 支预灌封注射器，并装配好配套的活塞和推杆，作为参比。精确量取一定体积（公称容量）的纯水至适宜容器中，通过针头或鲁尔通道将全部体积的水抽吸到注射器中，注意不要吸入空气。将注射器尖端朝上，小心地推动推杆，去除意外吸入的空气。然后加上配套的注入纯水的护帽，将注射器密闭，用永久性记号笔标记此时的灌装水平（基准线位置）。然后用合适的方法，如直尺等，将此灌装水平转移到待测注射器中，见图 1。

另取预灌封注射器 60 支，并装配好配套的活塞和推杆，分别吸取纯水，使液面紧贴标记下方，注意不要吸入空气。在护帽中注入纯水，用其将注射器密闭。用纸巾擦去多余的液体。

26       **浸提** 将灌装好的预灌封注射器垂直（尖端朝下）放在架子上，再置于预先  
27 加热至  $75^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$  的超声波水浴中，在 45kHz，功率至少为 16W/L 条件下，浸提  
28 1 小时。然后取出架子，用纸巾轻轻擦拭每个注射器表面的液体。取出注射器，  
29 将其护帽朝上。敲击护帽，使气泡流向椎体通道，将活塞上的推杆旋紧，向后拉  
30 动推杆，将锥头/针头中的浸提液移出，然后取下护帽。将浸提液转移至样品管  
31 中。再在每个预灌封注射器中吸入纯水至标记处进行冲洗，合并冲洗液至同一样  
32 品管中，重复操作两次，完成第一次浸提。从“分别吸取纯水，使液面紧贴标记  
33 下方”起，重复操作，进行第二次浸提，合并浸提液至同一样品管中，即得供试  
34 品溶液。

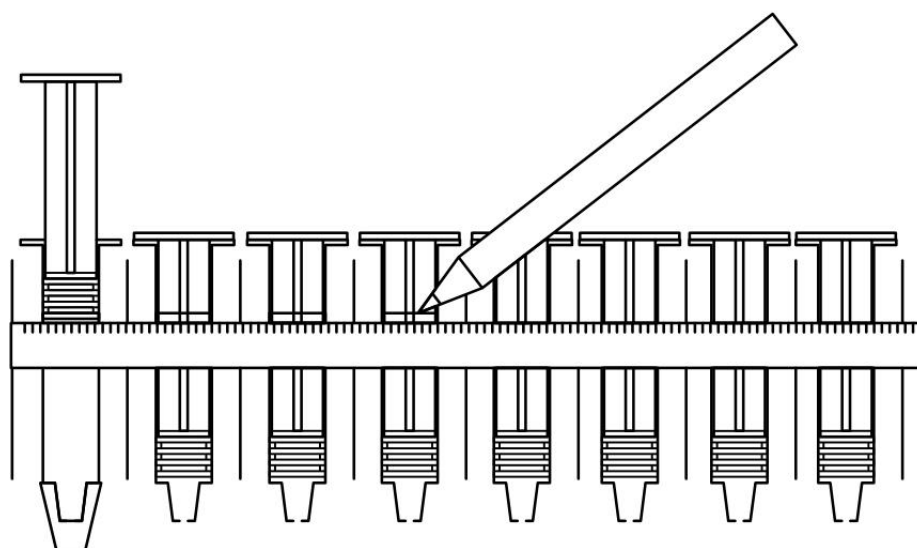


图 1 灌装水平转移示意图

## 第二法

用于玻璃预灌封注射器中不同形态钨溶出量的测定。

以“0.01mol/L 氢氧化钠溶液”为浸提介质和冲洗液，以“ $121^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ （高压蒸汽灭菌器），提取 1 小时”为浸提条件，照第一法操作进行两次浸提，制备供试品溶液。

## 标准溶液的制备

精密量取钨标准溶液适量，用适宜介质稀释成不同浓度的标准系列溶液，应至少包括 5 个浓度水平。

## 测定法

46 仪器应符合使用要求，工作参数根据具体情况进行优化。在选定的分析条件  
47 下，测定不同浓度的标准系列溶液和供试品溶液，以标准溶液的响应值为纵坐标  
48 （如使用内标法进行测定，则以标准溶液待测元素分析峰响应值与内标元素参比  
49 峰响应值的比值为纵坐标），浓度为横坐标，绘制标准曲线，计算回归方程，相  
50 关系数应不低于 0.99。根据回归方程，计算供试品溶液中钨的浓度。在同样的分  
51 析条件下，进行空白试验，根据仪器说明书要求扣除空白。如有必要，可将供试  
52 品溶液进行适当稀释后测定。

### 53 结果表示

54 根据测得的钨浓度（ng/ml）计算每支预灌封注射器钨溶出的绝对量，结果  
55 以每支预灌封注射器中的钨溶出量（ng/支注射器）表示。

56 【附注】实验过程中推荐使用硬质塑料容器，如聚四氟乙烯容器，如使用玻  
57 璃容器应注意使用的容器不应影响检测结果。

---

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

## 预灌封注射器钨溶出量测定法起草说明

### 一、制修订的目的意义

1. 玻璃预灌封注射器通常由玻璃管通过热成型工艺生产。其中一个重要步骤是锥体通道的形成，通常使用一个由耐高温材料制成的细针打通，如钨针。在使用钨针的情况下，可能在玻璃套筒内表面形成钨残留。这些残留钨会影响药品质量，例如导致蛋白质类药物的聚集。因此，考察玻璃预灌封注射器中的钨溶出量是非常有必要的。

2. 形成“预灌封注射器钨溶出量测定法”方法标准，科学有效地指导预灌封注射器中钨溶出量的测定。

### 二、起草过程

1. 查阅研究国内外相关标准，进行标准对比。

2. 参考 ISO 标准《Glass syringes-Determination of extractable tungsten》（ISO 3749:2022），与企业咨询沟通，以及初步的实验验证，确定了玻璃预灌封注

射器钨溶出量测定法初稿。

3. 收集代表性样品进行了钨溶出量测定，对测定方法进行了实验验证和结果分析，以优化测定方法。

4. 形成“预灌封注射器钨溶出量测定法”征求意见稿。

### 三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考国际标准 ISO 3749:2022 中相关内容，并结合玻璃预灌封注射器的预期用途及进行钨溶出量测定的目的，制定玻璃预灌封注射器钨溶出量测定法，并对关键方法进行验证，为实际检测提供可行可靠的方法依据。

### 四、需重点说明的问题

本标准为新增方法标准，按《中国药典》2020 年版格式编制，确定的主要内容有：

1. 名称：按《中国药典》2020 年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：预灌封注射器钨溶出量测定法。

2. 适用范围：本标准适用于玻璃预灌封注射器中钨溶出量的测定。

3. 仪器装置：本标准规定了可提取物测定使用的仪器装置，包括 ICP-OES、ICP-MS、超声波恒温清洗机、高压蒸汽灭菌器。

4. 供试品溶液的制备：参照 ISO 标准《Glass syringes-Determination of extractable tungsten》（ISO 3749:2022）规定了供试品溶液制备第一法，用于玻璃预灌封注射器中水溶性钨的测定。但是考虑到预灌封注射器与药液长期接触，并且接触的药液性质不局限于纯水，还包括酸性缓冲液、碱性缓冲液等。因此，该方法可能不能反映某些情况下钨的实际溶出量。因此，本标准在相关文献研究的基础上，结合残留钨的性质，通过试验考察了不同酸碱度的浸提介质对钨的溶出能力，并进行了极限浸提研究。最终，本标准确定了供试品溶液制备第二法，用于玻璃预灌封注射器中不同形态钨溶出量的测定。

5. 测定法：ISO 标准《Glass syringes-Determination of extractable tungsten》（ISO 3749:2022）和《中国药典》（2020 年版）规定了 2 种钨的测定法，分别为电感耦合等离子体原子发射光谱法（通则 0411）和电感耦合等离子体质谱法（通则 0412）测定，可根据具体情况，任选一种。

6. 结果表示：本标准规定结果以每支预灌封注射器中的钨溶出量（ng/支注射器）表示。另外，本标准为方法标准，规定玻璃预灌封注射器中钨溶出量的检测方法，不设立限度。具体限度要求，参见中通则项下。

征求意见稿

## 附件 1-16 预灌封注射器硅油量测定法征求意见稿

## 4227 预灌封注射器硅油量测定法

硅油是对预灌封注射器用套筒内表面进行润滑处理时的常用润滑剂，其目的是改善滑动性能。

本法适用于预灌封注射器用套筒中硅油含量的测定。

**仪器装置** 精度为 0.1mg 的电子天平，烘箱和水浴锅。

**测定法** 取本品 32 支（对于标示容量大于 3ml 的产品，可适当减少取样量），分别加入硅溶剂（如乙酸乙酯，分析纯）至套筒卷边处，静置 5 分钟使硅油溶解后，倾取硅溶剂至同一已恒重的蒸发皿（ $m_{11}$ ）中，再向每支套筒中加入硅溶剂 1ml，润洗套筒内表面，合并溶剂至前述蒸发皿中，作为供试液。然后置水浴上蒸干，移至烘箱中，在 105℃下干燥至恒重（ $m_{12}$ ）。

取相同体积的同批硅溶剂作为空白液，至已恒重的蒸发皿（ $m_{01}$ ）中，作为空白液。然后置水浴上蒸干，移至烘箱中，在 105℃下干燥至恒重（ $m_{02}$ ）。

按下式计算每个预灌封注射器套筒的平均硅油量。

$$M = \frac{[(m_{12} - m_{11}) - (m_{02} - m_{01})]}{32} \times 1000$$

式中  $M$ —每个预灌封注射器套筒的平均硅油量，mg；

$m_{11}$ —未加入供试液的蒸发皿质量，g；

$m_{12}$ —加入供试液的蒸发皿质量，g；

$m_{01}$ —未加入空白液的蒸发皿质量，g；

$m_{02}$ —加入空白液的蒸发皿质量，g。

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

## 预灌封注射器硅油量测定法起草说明

### 一、制修订的目的意义

1. 为使药液能够从注射器中顺利推出，通常需要对预灌封注射器套筒进行硅化处理。因硅油不溶于水，在药液中可能形成硅油滴，对硅油较为敏感的药物，如蛋白质，容易发生聚集，不但影响药物质量，还易导致形成不溶性微粒，引发安全风险。因此，考察预灌封注射器套筒的硅油含量是非常有必要的。

2. 形成“预灌封注射器硅油量测定法”方法标准，科学有效地指导预灌封注射器用套筒硅油含量测定。

### 二、起草过程

1. 查阅研究国内外相关标准，进行标准对比。
2. 根据 YBB 标准中的硅油量测定法，及与企业咨询沟通，初步确定了预灌封注射器用套筒硅油含量测定法初稿。
3. 收集代表性样品进行了硅油含量测定，对测定方法进行了实验验证和结果分析，以优化测定方法。
4. 形成“预灌封注射器硅油量测定法”征求意见稿。

### 三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考《国家药包材标准》预灌封注射器组合件（带注射针）（YBB00112004-2015），结合在日常硅油量测定时存在的问题，进一步提升该检测方法的可操作性，完善本测定法。

### 四、需重点说明的问题

本标准为新增方法标准，按《中国药典》2020 年版格式编制，确定的主要内容有：

1. 名称：按《中国药典》2020 年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：预灌封注射器硅油量测定法。
2. 适用范围：本标准适用于预灌封注射器用套筒中硅油含量的测定。
3. 仪器装置：本标准规定了硅油测定所用的仪器装置，包括精度为 0.1mg 的电子天平、烘箱和水浴锅。
4. 测定法：本标准参考《国家药包材标准》预灌封注射器组合件（带注射

针) (YBB00112004-2015) 中的硅油量测定法, 规定了取样量为 32 支, 对于标示容量大于 3ml 的产品, 可适当减少取样量。

本标准给出了推荐的硅溶剂乙酸乙酯, 该溶剂为实验室常用试剂, 对硅油有较强的溶解能力, 便于套筒内表面硅油的快速溶解, 同时在试验过程中玻璃及塑料套筒对该溶剂均有较强的耐受能力, 对硅油测定无干扰。

本标准规定了通过向套筒中加入硅溶剂静置 5min 的方式溶解硅油, 该方式操作简便。同时, 方法规定了采用同批硅溶剂进行空白试验对结果进行校正, 进一步提高了套筒硅油含量测定的准确性。

本标准与方法标准, 规定了预灌封注射器用套筒硅油含量的检测方法, 不设立限度。具体限度要求, 参见中通则项下。

附件 1-17 预灌封注射器主要通用检测方法标准草案汇总表

| 序号 | 标准名称                            | 《中国药典》2020<br>年版名称 | YBB 标准名称                             |
|----|---------------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| 1  | 4040 预灌封注射器鲁尔圆锥<br>接头检查法        | /                  | /                                    |
| 2  | 4041 预灌封注射器护帽密封<br>性检查法         | /                  | YBB00112004-2015 预灌封注<br>射器组合件（带注射针） |
| 3  | 4042 预灌封注射器护帽拔出<br>力测定法         | /                  | YBB00112004-2015 预灌封注<br>射器组合件（带注射针） |
| 4  | 4043 预灌封注射器活塞密合<br>性能检查法        | /                  | YBB00112004-2015 预灌封注<br>射器组合件（带注射针） |
| 5  | 4044 预灌封注射器鲁尔锁定<br>刚性锥头帽旋开扭矩测定法 | /                  | /                                    |
| 6  | 4045 预灌封注射器适配器卡<br>圈抗扭力测定法      | /                  | /                                    |
| 7  | 4046 预灌封注射器适配器卡<br>圈拔出力测定法      | /                  | /                                    |
| 8  | 4204 药包材溶出物测定法                  | /                  | /                                    |
| 9  | 4206 药包材不溶性微粒测定<br>法            | /                  | YBB00272004-2015 包装材<br>料不溶性微粒测定法    |
| 10 | 4209 药包材环氧乙烷测定法                 | /                  | YBB00242005-2015 环氧乙<br>烷残留量测定法      |
| 11 | 4226 预灌封注射器钨溶出量<br>测定法          | /                  | /                                    |
| 12 | 4227 预灌封注射器硅油量测<br>定法           | /                  | YBB00112004-2015 预灌封注<br>射器组合件（带注射针） |

附件2

预灌封注射器通则及配套通用检测方法反馈意见表

| 标准编号 | 行号 | 原文 | 建议修改为 | 说明 | 反馈意见单位及联系电话 |
|------|----|----|-------|----|-------------|
|      |    |    |       |    |             |
|      |    |    |       |    |             |
|      |    |    |       |    |             |

备注：请一个意见填写一行，并在“行号”栏标注首行编号。