

## 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。

2021 年 10 月受国家药典委员会委托，由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工作小组。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，于 2022 年 7 月在国家药典委员会网站进行了为期 1 个月的公开征求意见。根据反馈的意见，针对征求意见稿的架构进行了修改。2022 年 11 月，经国家药典委员会药包材专委会审议建议公示。

### 二、产品情况

截止到 2022 年 11 月，国家药品监督管理局药物审评中心药包材登记数据库登记的资料，共有预灌封注射器生产厂家 17 家，其中进口企业 8 家，国内企业 9 家。通过备案产品名称涵盖的信息可以看出目前预灌封注射器的材质主要包括：硼硅玻璃、COC、COP 和 PP。

目前预灌封注射器在药品领域主要用于一些高附加值的产品，如抗癌药物、疫苗等生物制剂。除此之外，在医疗器械领域如医美产品也被广泛使用。

### 三、制修订的总体思路及主要内容说明

#### 1. 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、药包材检验规则指导原则、药包材微生物检测指导原则 5 个指导原则；以及 13 个配套通用检测方法。

#### 2. 主要内容

预灌封注射器通则仅规定预灌封注射器这一完整密闭系统的相关内容，主要内容包括：范围、规范性引用文件、术语和定义、要求和产品质量控制。其中要求部分包括使用要求、

生物学评价、组件和材料要求这三部分内容；产品质量控制方面涉及活塞和推杆的配合性、活塞与套筒的密封性、滑动性能、残留容量。由于组件的通则中均给出了相关的生产要求，因此中通则中为避免内容重复，未给出生产要求。

半组装预灌封注射器通则主要内容包括：范围、规范性引用文件、术语和定义、分类、要求和产品质量控制。生产要求在本通则中体现。质量控制方面包括外观、鲁尔接头、针、护帽、硅油量、不溶性微粒、环氧乙烷残留量、细菌内毒素、无菌和钨残留 11 个控制项目。

其他通则和指导原则的主要内容见相应公示稿。

#### 四、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  $\mu\text{g}/\text{day}$ ，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  $\mu\text{g}/\text{day}$ ，因此将指标修改为 5  $\mu\text{g}/\text{支}$ 。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通则中，同时删除活塞润滑性。

## 7. 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，结合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。

## 8. 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  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ，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。

## 五、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].

行 政 学 部