

附件：预灌封注射器指导原则公示稿

预灌封注射器指导原则

本指导原则适用于药品包装用巢盒包装无菌供应的预灌封注射器包装系统，药品包装用非无菌供应的预灌封注射器可参考本指导原则执行。

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）和聚丙烯（PP）。

按照套筒前端形式分为桩针预灌封注射器、不桩针预灌封注射器。其中不桩针预灌封注射器根据前端鲁尔锁定方式可分为锁定鲁尔预灌封注射器和非锁定鲁尔预灌封注射器。

1 术语和定义

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。

桩针套筒 syringe barrel with staked needle 前端形式为固定针的套筒。针的固定可通过嵌件模塑、胶合或其他粘合方法。

鲁尔接头套筒 syringe barrel with Luer conical fitting 前端形式为鲁尔圆锥接头的套筒。

护帽 tip cap/needle shield 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。

半组装预灌封注射器 subassembled prefilled syringes 已经过灭菌处理过的包装组件，包括套筒和护帽。

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）。

2 基本要求

2.1 生产要求

预灌封注射器各组件的生产应符合相关生产质量管理规范，确保产品符合药用要求。如需对注射器套筒内表面喷涂硅油以改善滑动特性，使用的硅油应符合药用要求。对于桩针预灌封注射器，选择不锈钢针时应关注原材料的刚性、韧性和耐腐蚀性信息。如需使用润滑剂（如硅油）对针进行表面处理，使用的硅油应符合药用要求，同时需结合临床使用情况综合评价针的穿刺力。应使用适宜经验证的灭菌方法进行灭菌，使无菌保证水平达到 10^{-6} ，并确保产品在其货架期内无菌，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。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。需考虑巢板、巢盒的尺寸与药品生产企业灌装设备的配合性。

2.2 使用要求

药品生产企业应通过风险评估，选择和使用适宜的预灌封注射器，保证药品的质量和

34 安全。应选择规格尺寸符合企业标准或质量协议要求的产品，以避免影响各组件间的配合
35 性以及容器系统的密封性，可参照无菌药品包装系统密封性指导原则（指导原则 9628）选
36 择适宜的方法（例如物理、微生物）开展评价。需对套筒上所有刻度标记或指示线（如预
37 印的或标签上）的准确性开展验证，以确保满足其预期使用要求。对于采用终端灭菌工艺
38 的产品，应关注二次灭菌对预灌封注射器各组件的影响，如组件间的密封性。需关注预灌
39 封注射器及其外包装系统对药品生产环境带来的微生物污染和 / 或微粒污染的风险以及硅
40 油、玻璃套筒中的钨残留对药物的影响。

41 药品生产企业需关注药品对预灌封注射器预期使用性能的影响，如高黏度药品关注药
42 品递送的顺畅性和有效性。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
43 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。

44 2.3 生物学评价

45 参照药包材生物学评价与试验选择指导原则（指导原则 9629）对预灌封注射器的生物
46 学安全性进行评价。

47 2.4 组件和材料要求

48 2.4.1 活塞与护帽

49 参照药品包装用橡胶密封件指导原则（指导原则 9623）中 3 质量控制的要求，以及适
50 用时参照药品包装用橡胶密封件（指导原则 9623）中附 1 生物负载、无菌、细菌内毒素或
51 热原的要求，对活塞和护帽进行质量控制。

52 2.4.2 不锈钢针

53 参照药品包装用金属组件指导原则（指导原则 9625）中 3.1 材料的要求对元素组成进
54 行质量控制。

55 2.4.3 套筒

56 参照药品包装用玻璃容器指导原则（指导原则 9622）中附 4 的要求对玻璃套筒进行质
57 量控制。

58 参照药品包装用塑料包装系统及组件指导原则（指导原则 9624）中 3 产品质量控制的
59 要求对塑料套筒进行质量控制。

60 3 产品质量控制

61 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
62 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，制定产品的企业标准或
63 质量协议。在满足 2.4 组件和材料要求的基础上，预灌封注射器还应满足以下要求。

64 3.1 半组装预灌封注射器

65 3.1.1 外观

66 用于评价产品的外观质量。在自然光线明亮处，正视目测。外观质量应符合企业标准
67 或质量协议的要求。

68 **3.1.2 鲁尔圆锥接头**

69 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。

70 **3.1.2.1 一般要求**

71 照预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法（通则 4040）进行试验，应符合结果判定标准。

72 **3.1.2.2 锁定鲁尔接头适配器卡圈拔出力**

73 用于评价非一体式锁定鲁尔接头适配器卡圈的连接牢固度。照预灌封注射器适配器卡
74 圈**牢固度**测定法（通则 4043 第二法）进行试验，适配器卡圈应承受至少 22N 的拔脱力不与
75 套筒脱离。

76 **3.1.2.3 锁定鲁尔接头适配器卡圈抗扭力**

77 用于评价非一体式锁定鲁尔接头适配卡圈的抗扭力。照预灌封注射器适配器卡圈**牢固
78 度**测定法（通则 4043 第一法）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

79 **3.1.3 针**

80 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。

81 **3.1.3.1 连接牢固度**

82 将套筒固定，以针拔出方向，在 22N 的载荷下对针做无冲击的拉拔试验，针和套筒不
83 得松动或分离。

84 **3.1.3.2 针孔畅通性**

85 照下列方法之一进行评价，针孔应畅通。如有其它规格的针，可参照本指导原则制定
86 相应的针孔通畅性评价方法。

87 a) 照表 1 规定的通针可以自由通过；

88 b) 取本品及相同规格和长度的针管（尺寸见表 2），在不大于 100kPa 的水压下，分别
89 测定流量，样品流量应不小于对应针管流量的 80%。

90 **表 1 通针直径**

91 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

92 **表 2 针管尺寸**

单位：mm

针标称外径	外径范围		最小内径	
	最小	最大	正常壁	薄壁

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

93 **3.1.4 护帽**

94 **3.1.4.1 护帽与套筒的密封性**

95 照预灌封注射器组件密封性检查法（通则 4041 第一法）进行试验，试验后供试样品护
96 帽未脱落，护帽外表面周围无可见液滴（表面湿润）。

97 **3.1.4.2 拔出力**

98 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开启性能测定法（通则
99 4042 第一法）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

100 **3.1.4.3 锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩**

101 用于评价锁定锥头护帽与套筒的配合性。照预灌封注射器护帽开启性能测定法（通则
102 4042 第二法）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

103 **3.1.5 硅油量**

104 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
105 4227）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

106 **3.1.6 不溶性微粒**

107 照药包材不溶性微粒测定法（通则 4206）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要
108 求。

109 **3.1.7 环氧乙烷残留量**

110 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
111 乙烷对患者带来的风险以及对药物产生的影响。如照药包材环氧乙烷测定法（通则 4209）
112 进行试验，每支样品的环氧乙烷残留量应小于 $5\mu\text{g}$ 。

113 **3.1.8 细菌内毒素**

114 采用无细菌内毒素、企业标准或质量协议中规定的活塞，参照细菌内毒素检查法指导
115 原则（指导原则 9251）中规定的容器类制备供试液。取供试液，照细菌内毒素检查法（通
116 则 1143）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

117 **3.1.9 无菌**

118 参照药包材微生物检测指导原则（指导原则 9627）进行无菌检查，应无菌。

119 **3.1.10 钨残留（如适用）**

120 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）
121 进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

122 3.2 预灌封注射器

123 3.2.1 活塞与推杆的配合性

124 将推杆和活塞连接，把活塞完全插入装有标示装量一半水的预灌封注射器内，排除空
125 气，装配护帽，缓慢向后撤出约 3mm 的距离。推杆保持稳定，不应与活塞分离。

126 3.2.2 活塞与套筒的密封性

127 照预灌封注射器组件密封性检查法（通则 4041 第二法）进行试验，不得有通过活塞的
128 液体泄漏。

129 3.2.3 滑动性能

130 将推杆和活塞连接后放入套筒中，将套筒固定在材料试验机上，以 100mm/min±
131 5mm/min 或其他适宜的速度推动推杆，使活塞滑动的初始力和活塞继续滑动的平均力应符
132 合企业标准或质量协议的要求。

133 3.2.4 残留容量

134 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)，吸入 20℃±5℃
135 标示装量的水，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（不排
136 尽针头或锥头内的液体），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
137 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

参与单位：浙江省食品药品检验研究院、上海市食品药品包装材料测试所、浙江省药品化
妆品审评中心、中国医药包装协会、汇毓医药包装技术研究院、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、肖特药品包装（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

预灌封注射器指导原则起草说明

一、背景

根据国家药包材标准体系的整体规划和编制思路起草，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。**第一次公示和第二次公示时为通则形式，第三次公示将通则 5510 和通则 5511 合并，并改为该指导原则。**

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。

三、需重点说明的内容

1. 关于标准适用范围的说明

本指导原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“本指导原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指导原则”。

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，因此本指导原则在针孔通畅性部分将针的规格限定在 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预灌封注射器项下，同时删除活塞润滑性。

四、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].

国家食品药品监督管理总局