

1 范围

本通则适用于**药品包装用**巢盒包装无菌供应的半组装预灌封注射器。**药品包装用**非无菌供应的半组装预灌封注射器可参考本通则。

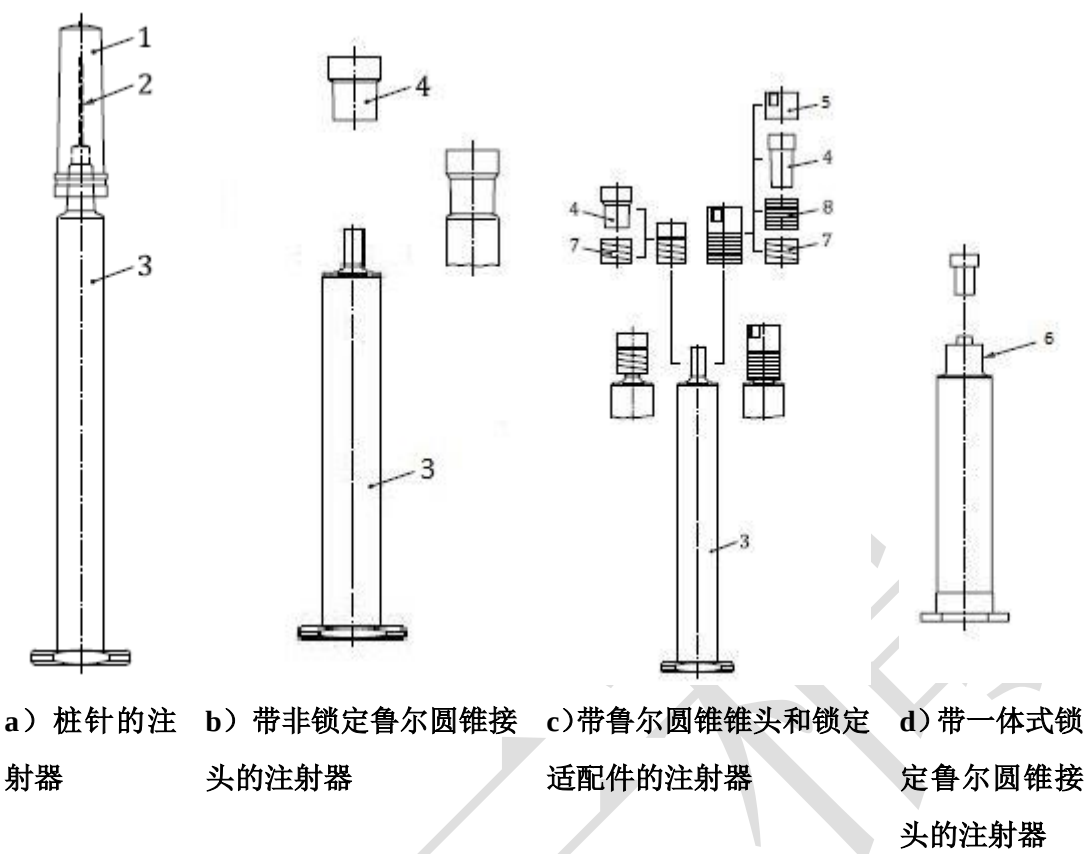
帶前端（魯爾接頭或樁針）和手指法蘭圈的圓形玻璃體或塑料體。

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。

前端帶有魯爾圓錐接頭的套筒。

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。

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。



图例

- | | | | |
|---|------|----------------|--------------|
| 1 | 针头护帽 | 5 | 保护性防盗（开启证据）帽 |
| 2 | 针 | 6 | 一体式锁定鲁尔圆锥接头 |
| 3 | 套筒 | 7 ¹ | 锁定鲁尔适配件 |
| 4 | 锥头护帽 | 8 ¹ | 半刚性卡圈 |

注 1：7 和 8 通常为一体化结构，即锁定鲁尔接头适配器卡圈

图 1 半组装预灌封注射器型式示例

3 分类

半组装预灌封注射器主要按套筒的材质及其前端形式分类。

3.1 按套筒材质分类

按照套筒材质不同，分为玻璃半组装预灌封注射器和塑料半组装预灌封注射器。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）和聚丙烯（PP）。

3.2 按套筒前端形式分类

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

4 要求

4.1 生产要求

半组装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。

4.1.1 如需对注射器套筒内表面喷涂硅油以改善滑动特性，使用的硅油应符合药用要求。

4.1.2 对于桩针半组装预灌封注射器，如需使用润滑剂（例如：硅油）对针头进行表面处理，使用的硅油应符合药用要求。同时需通过风险评估并结合临床使用情况综合评价针的穿刺力。

4.1.3 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。

4.1.4 如在套筒上喷涂刻度标记或指示线，应开展准确性验证。

4.1.5 应使用适宜的经验证的灭菌方法进行灭菌，使无菌保证水平达到 10^{-6} 。

4.1.6 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。

4.1.7 保护袋可保护产品免受外部污染物（如灰尘或污垢）的污染。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。

4.2 生物学评价

可参照药包材生物学评价与试验选择指导原则（指导原则 9651）对半组装预灌封注射器的生物学安全性进行评价。

4.3 组件和材料要求

4.3.1 护帽

护帽应符合药品包装用橡胶密封件通则（通则 5200）中 5 质量控制的要求。

4.3.2 不锈钢针

不锈钢针应符合药品包装用金属容器及组件通则（通则 5400）的规定。应对不锈钢针的刚性、韧性和耐腐蚀性进行评价。

4.3.3 套筒

玻璃套筒应符合预灌封注射器用玻璃套筒通则（通则 5104）的规定。

塑料套筒应符合药品包装用塑料容器及组件通则（通则 5300）5 产品质量控制的规定。

5 产品质量控制

半组装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，制定产品的企业标准或质量协议。在满足 4.3 组件和材料要求的基础上，半组装预灌封注射器还应满足以下要求。

5.1 外观

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或质量协议的要求。

5.2 鲁尔圆锥接头

68 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。

69 5.2.1 一般要求

70 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。

71 5.2.2 锁定鲁尔接头适配器卡圈拔出力

72 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圈
73 性能测定法（通则 4043 第二法）进行试验，适配器卡圈应承受至少 22N 的拔脱力不与套筒
74 脱离。

75 5.2.3 锁定鲁尔接头适配器卡圈抗扭力

76 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性能测
77 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。

78 5.3 针

79 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。

80 5.3.1 连接牢固度

81 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
82 得松动或分离。

83 5.3.2 针孔畅通性

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

86 a) 照表 1 规定的通针可以自由通过；

87 b) 取本品及相同规格和长度的标准针（尺寸见表 2），在不大于 100kPa 的水压下，分
88 别测定流量，样品流量应不小标准针流量的 80%。

89 表 1 通针直径

90 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

91 表 2 标准针尺寸

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

92 5.4 护帽

93 5.4.1 护帽与套筒的密封性

94 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
95 帽未脱落，护帽外表面周围无可见液滴（表面湿润）。

96 5.4.2 拔出力

97 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 4042
98 第一法）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

99 5.4.3 锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩

100 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
101 4042 第二法）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

102 5.5 硅油量

103 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）
104 进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

105 5.6 不溶性微粒

106 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
107 要求。

108 5.7 环氧乙烷残留量

109 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
110 烷对患者带来的风险以及对药物产生的影响。照药包材环氧乙烷测定法（通则 4209）进
111 行试验，每支样品的环氧乙烷残留量应小于 5μg。

112 5.8 细菌内毒素

113 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原
114 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（通则
115 1143）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

116 5.9 无菌

117 可参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。

118 5.10 钨残留（如适用）

119 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）

120 进行试验，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

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、肖特玻璃科技（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

1 范围

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。

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）。

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,保证药品的质量和安全。

3.1.8 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品递送的顺畅性和有效性。

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；活塞应符合药品包装用橡胶密封件通则（通则 5200）中 5 质量控制的要求，以及适用时应符合注射剂包装用橡胶密封件通则（通则 5201）中不溶性微粒、生物负载、无菌、细菌内毒素或热原的

要求。

4 产品质量控制

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，制定产品的企业标准或质量协议。在满足 3.3 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。

4.1 活塞与推杆的配合性

将推杆和活塞连接,把活塞完全插入装有标示装量一半水的预灌封注射器内,排除空气,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。

4.2 活塞与套筒的密封性

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，不得有通过活塞的液体泄漏。

4.3 滑动性能

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 $100\text{mm/min} \pm 5\text{mm/min}$ 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合企业标准或质量协议的要求。

4.4 残留容量

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)，吸入 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 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，应符合企业标准或质量协议的要求。

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、肖特玻璃科技（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

附件：预灌封注射器硅油量测定法公示稿（第二次）

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 取本品适量，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} ）。

按下式计算每支预灌封注射器套筒的平均硅油量。

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

式中 M 为每支预灌封注射器套筒的平均硅油量，mg/支；

m_{11} 为未加入供试液的蒸发皿质量，g；

m_{12} 为加入供试液的蒸发皿质量，g；

m_{01} 为未加入空白液的蒸发皿质量，g；

m_{02} 为加入空白液的蒸发皿质量，g；

n 为供试品数量，支。

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、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（苏州浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

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

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，有必要考察预灌封注射器套筒的硅油含量。

二、参考标准

YBB00112004-2015 预灌封注射器组合件（带注射针）。

三、需重点说明的问题

测定法：本标准未规定供试品数量，实验人员可根据套筒规格和预期的硅油涂布量选择适宜数量的套筒进行试验。

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，参见相关通则。

四、主要意见反馈及处理情况

本标准在上个公示期内未收到反馈意见。

附件：预灌封注射器适配器卡圈性能测定法公示稿（第二次）

4043 预灌封注射器适配器卡圈性能测定法

本法包括预灌封注射器适配器卡圈抗扭力和拔出力测定法

第一法 适配器卡圈抗扭力测定法

本法用于测定预灌封注射器锁定鲁尔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±5%以内；转速为 20r/min（或其它适宜的转速）。

注：在本试验中，旋转注射器套筒，或旋转适配器卡圈。

夹持器 用于夹持锁定鲁尔接头适配器卡圈。

注射器夹具 如果选择旋转注射器套筒，则夹具可旋转。

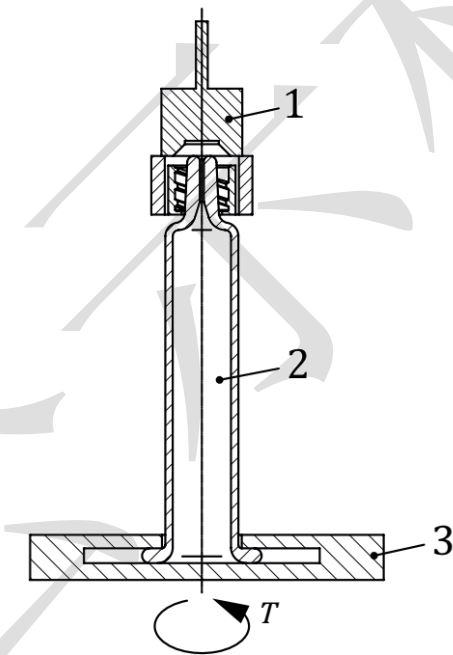


图 1 用于测定锁定鲁尔适配器卡圈抗扭力的试验装置示例

1. 含扭矩传感器的锁定鲁尔接头适配器夹持器；2. 带有锁定鲁尔接头适配器的注射器；
3. 注射器夹具/底板（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。去除锥头护帽，用夹持器夹住锁定鲁尔接头适配器卡圈。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（或其它适宜的转速）。开始试验，使适配器卡圈顺时针旋转或逆时针旋转

19 90°（或视情况确定旋转角度）。记录施加扭矩的峰值。

20 **结果表示**

21 记录最大扭矩峰值，即锁定鲁尔接头适配器卡圈在注射器上开始旋转时的扭矩。

22 **第二法 适配器卡圈拔出力测定法**

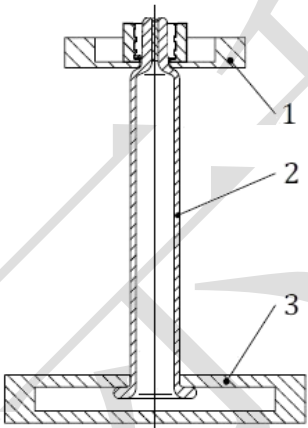
23 本法用于测定预灌封注射器的锁定鲁尔适配器卡圈的拔出力。

24 **仪器装置**

25 材料试验机 仪器的示值误差应在实际值的±1%以内。

26 注射器夹具/底板 用于固定注射器套筒法兰端，见图 1。

27 拉拔装置 用于拉拔适配器卡圈，见图 1。



28
29 图 1 用于测定锁定鲁尔适配器卡圈拔出力的试验装置示

30 1. 与材料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

31 **测定法**

32 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材料试验机连接的拉拔
33 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
34 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/底极限位。将
35 力传感器载荷设置为“零”。试验速率设置为 20mm/min（或其它适宜的速率），开始试验。记
36 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。

37 **结果表示**

38 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。

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
参与单位：江苏省医疗器械检验所、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（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

预灌封注射器适配器卡圈性能测定法起草说明

一、制定的目的意义

适配器卡圈性能包括抗扭力和拔出力，是锁定鲁尔预灌封注射器的重要性能指标。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“适配器卡圈性能测定法”方法标准，能够科学有效指导预灌封注射器适配器卡圈相关性能的测定。

二、参考标准

ISO 11040-4:2015 Prefilled syringes Part 4:Glass barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling 和 ISO 11040-6:2019 Prefilled syringes Part 6: Plastic barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling。

三、需重点说明的问题

测试抗扭力时，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。扭力峰值通常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。

测试拔出力时，通过连接材料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，在适配器卡圈从注射器锥头上明显脱出后停止试验。记录力-位移曲线，其中的峰值力为注射器适配器卡圈的拔出力。

四、本稿与上一稿相比修改之处

- 1、将适配器卡圈抗扭力和拔出力测定法合并为适配器卡圈性能测定法；
- 2、抗扭力测试中将仪器的示值误差修改为“在实际值的±5%以内”；
- 3、抗扭力测试中将转速修改为“20r/min（或其它适宜的转速）”；
- 4、拔出力测试中将试验速率修改为“20mm/min（或其它适宜的速率）”。

附件：预灌封注射器护帽开启性能测定法公示稿（第二次）

4042 预灌封注射器护帽开启性能测定法

本法包括预灌封注射器护帽拔出力测定法和锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩测定法。

第一法 护帽拔出力测定法

本法用于测定预灌封注射器非锁定护帽的拔出力。

仪器装置

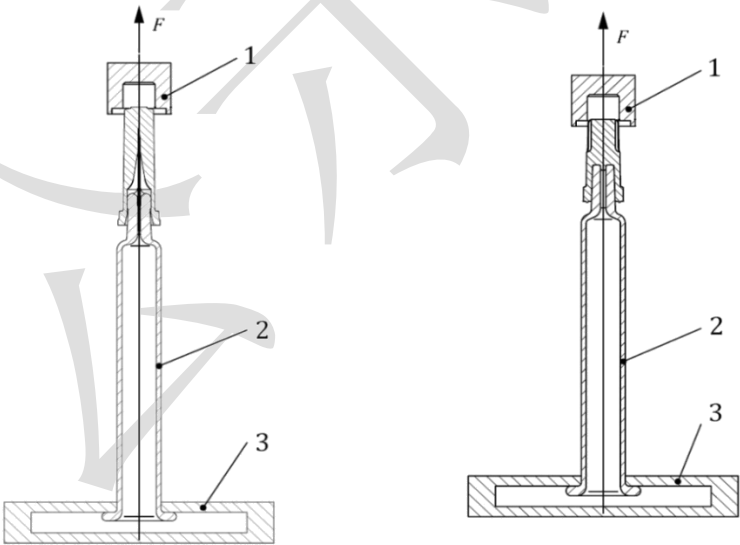
材料试验机 仪器的示值误差应在实际值的±1%以内。

注射器夹具/底板 用于固定注射器套筒法兰端，见图 1 和图 2。

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

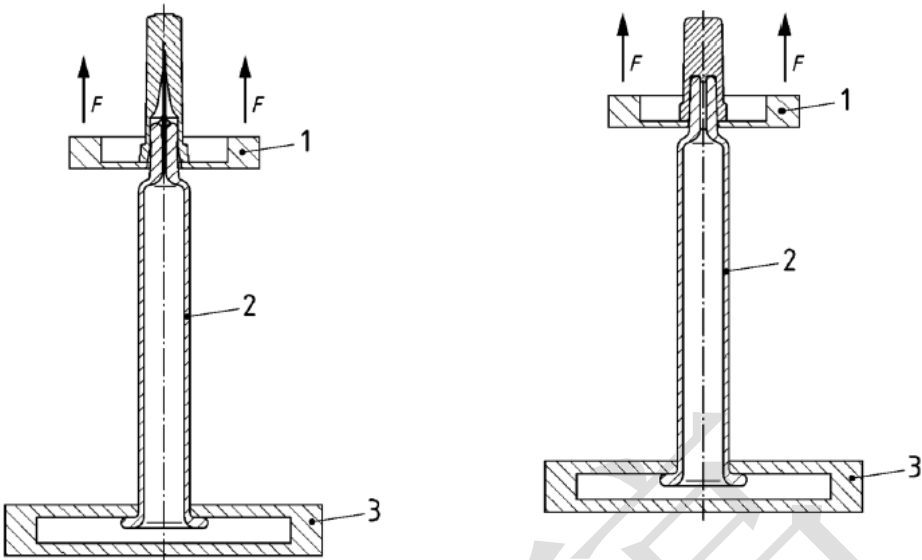
将供试样品垂直放置，使护帽朝上置于与材料试验机连接的夹持器（见图 1）或拉拔装置（见图 2）上。图 1 中夹持器对护帽施加夹持力，使护帽不会滑动，且尽可能不产生变形。图 2 拉拔装置应避免对套筒的锥头施力。在注射器未受限制的情况下，将力传感器载荷设置为“零”。将注射器法兰置于注射器夹具/底板中，使注射器在受到轴向拉力时被注射器夹具/底板限位。试验速率设置为 100mm/min（或其它适宜的速率），试验机应记录力和位移曲线。当护帽从注射器锥头完全拔出后，停止试验。



a. 带针头护帽的注射器 b. 带锥头护帽的注射器

图 1 用于测定护帽拔出力的试验装置示例 1

1. 与材料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



a. 带针头护帽的注射器 b. 带锥头护帽的注射器

图 2 用于测定护帽拔出力的试验装置示例 2

1. 与材料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

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。

第二法 锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩测定法

本法用于测定预灌封注射器锁定鲁尔半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±5%以内；转速为 20r/min
(或其它适宜的转速)。

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
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
(或其它适宜的转速)。开始试验，使锥头护帽按照旋开方向旋转 90°（或视情况确定旋转
角度）。记录施加扭矩的峰值。

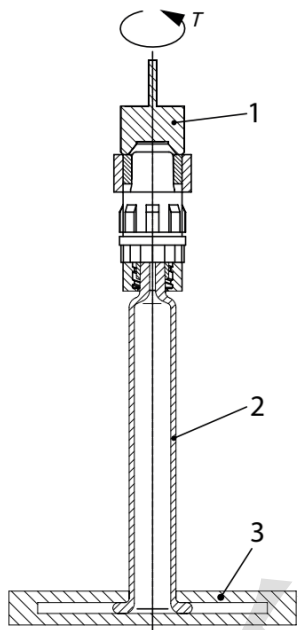


图1 用于测定锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩的试验装置示例

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

结果表示

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

参与单位:江苏省医疗器械检验所、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（浙江）有限公司、碧

迪医疗器械（上海）有限公司

预灌封注射器护帽开启性能测定法起草说明

一、制定的目的意义

本法包括预灌封注射器护帽拔出力测定法和锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩测定法。护帽拔出力过大，会导致护帽难以拔出，影响护帽的临床易用性；拔出力过小，会导致护帽轻易脱落。对于带有鲁尔锁定半刚性锥头护帽的预灌封注射器，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。制定相关测试方法标准，能够科学有效指导预灌封注射器护帽开启性能的测定。

二、参考标准

ISO 11040-4:2015 Prefilled syringes Part 4: Glass barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling 以及 ISO 11040-6:2019 Prefilled syringes Part 4: Plastic barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling。

三、需重点说明的问题

护帽拔出力的测定，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，且尽可能不产生扭曲或变形。第二种方式是通过拉拔装置对护帽施加拔出力。

锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩测定法所用设备是能设定转速的扭力仪。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，旋开最大扭矩通常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。

四、本稿与上一稿相比修改之处

1、将护帽拔出力测定法与锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩测定法合并为护帽开启性能测定法；

2、将护帽拔出力测定法中“夹持器对护帽施加压力”改为“夹持器对护帽施加夹持力”；

3、将护帽拔出力测定法中“使护帽既不会滑动，也不会扭曲或变形”修改为“使护帽不会滑动，且尽可能不产生变形”；

4、护帽拔出力试验速率由“100mm/min±5mm/min”修改为“100mm/min（或其它适宜的速率）”。

5、锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩测定法中仪器的示值误差修改为“在实际值的±5%以内”；

6、锁定鲁尔半刚性锥头护帽旋开扭矩测定法转速修改为“20r/min（或其它适宜的转速）”。

附件：预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法公示稿（第二次）

4040 预灌封注射器鲁尔圆锥接头检查法

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 0.8μm。半刚性材料是指弯曲弹性模量或拉伸弹性模量在 700~3433MPa 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 3433MPa 的材料。

测试非锁定鲁尔圆锥接头选用图 1 规定的标准测试接头，测试锁定鲁尔圆锥接头的泄漏、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，测试锁定鲁尔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。

单位：毫米

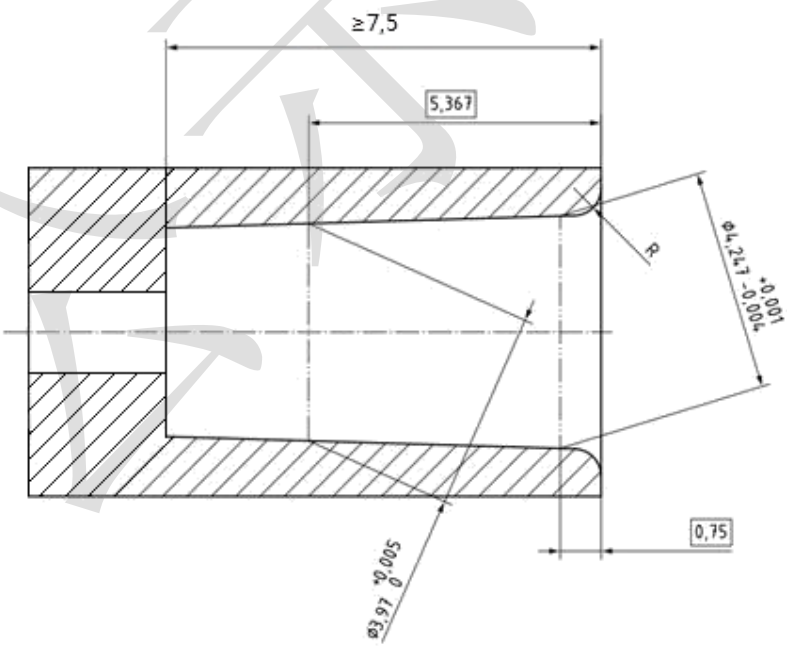
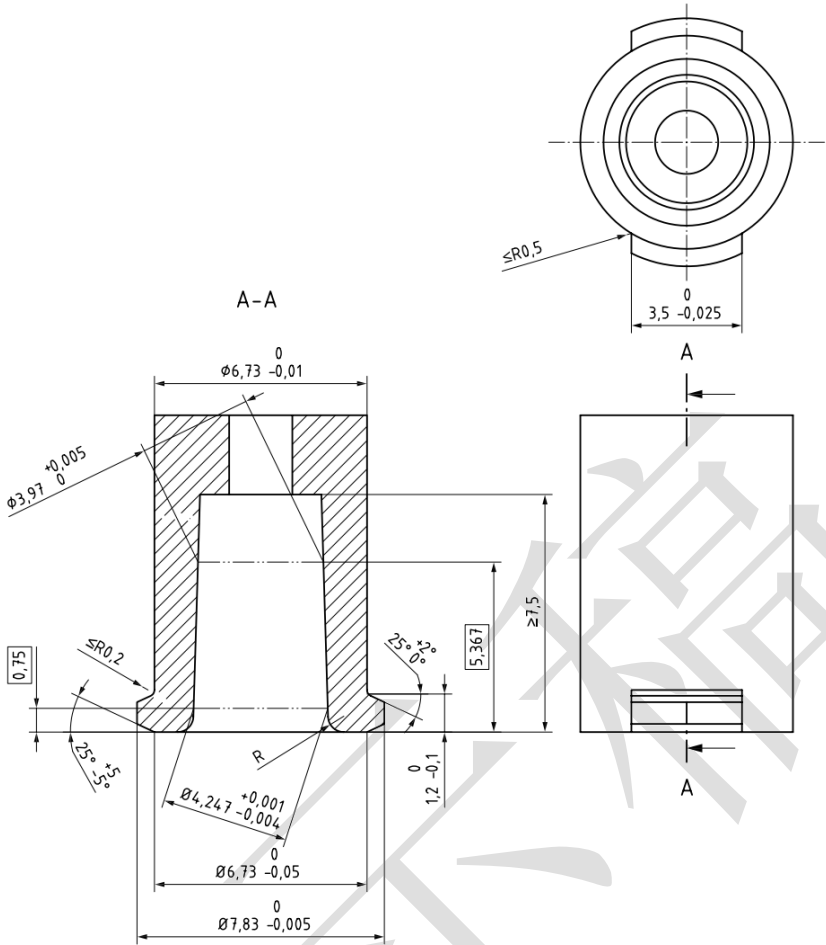


图 1 非锁定鲁尔圆锥接头试验用标准测试接头

注1：R是不超过0.5mm的半径或倒角。

注2：圆锥锥度0.06:1。



18

19

20

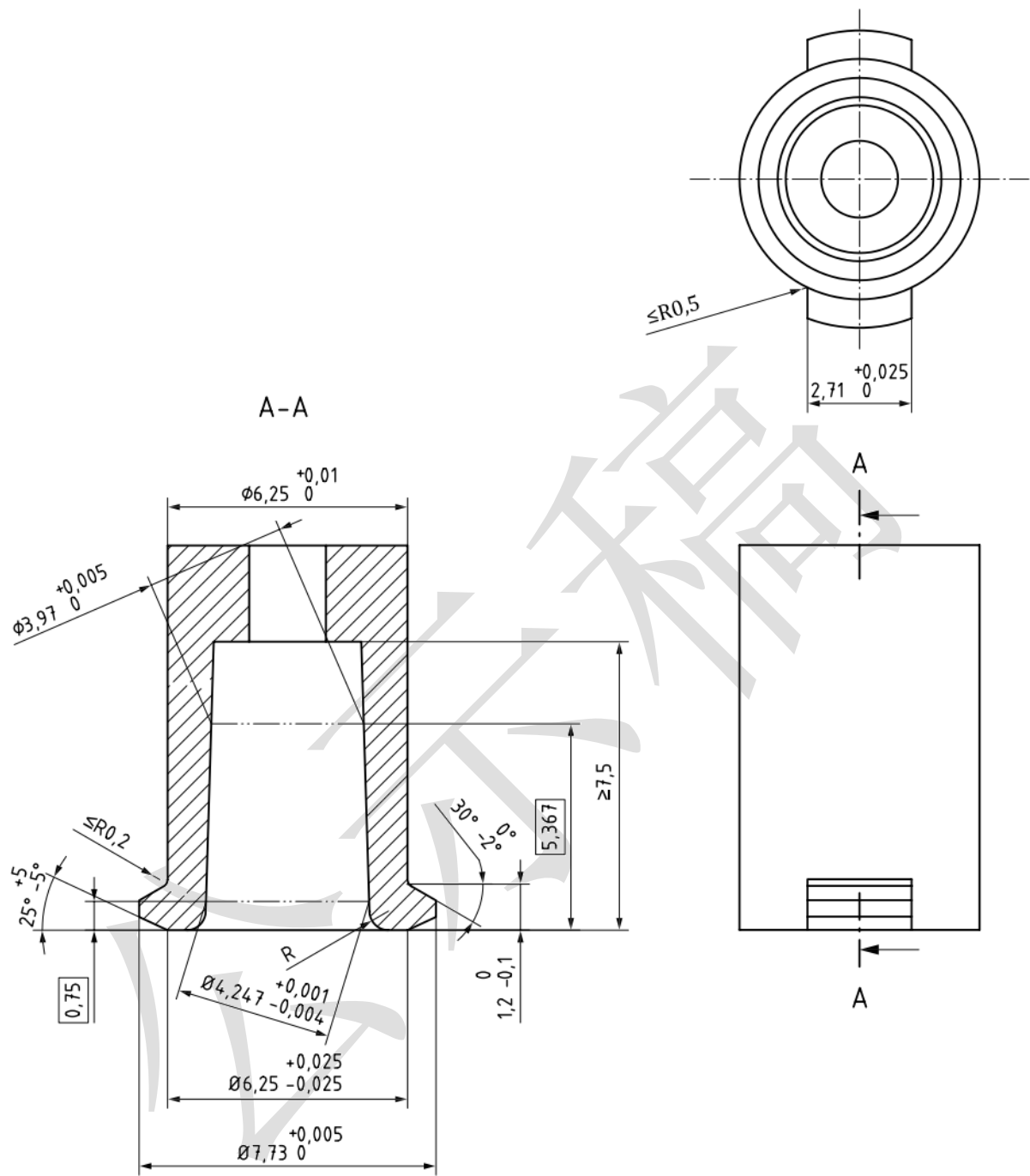
21

图 2 锁定鲁尔圆锥接头泄漏、旋开扭矩分离和应力开裂试验用标准测试接头

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

22

单位：毫米



23

24 图 3 锁定鲁尔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

25 注：所有凸耳或螺纹型式的外边缘应有0.15~0.20mm的半径。R是不超过0.5mm的半径
26 或倒角。

27 **试验的环境条件**

28 在温度 15~30℃和相对湿度 25~65%的条件下进行试验。

29 **1. 正压液体泄漏试验**

30 **仪器装置**

31 标准测试接头 见图 1 或图 2。

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

33 压力表 最低精度为 0.3%的测量施加压力的装置。

34 计时器 精度为±1s。

35 **检查法**

36 a) 将预灌封注射器吸入约四分之一标示装量的水,排气后干燥接头外表面。

37 b) 对非锁定鲁尔圆锥接头:通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s,同时施加
38 0.08~0.10N·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°。

39 c) 对锁定鲁尔圆锥接头:通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s,同时施加
40 0.08~0.12N·m 的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装。

41 d) 使组装后的连接件轴线处于水平位置,通过推杆固定活塞的位置,避免因加压而使活塞
42 移动。

43 e) 通过标准测试接头的小孔对组装件施加 300~330kPa 的水压,并保持 30~35s 的时间。
44 目视检查连接。

45 **结果判定**

46 如无水滴下,则判为合格。

47 **2. 应力开裂试验**

48 **仪器装置**

49 标准测试接头 见图 1 或图 2。

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

51 压力表 最低精度为 0.3%的测量施加压力的装置。

52 计时器 精度为±1s。

53 **检查法**

54 a) 干燥供试接头和标准测试接头。

55 b) 对非锁定鲁尔圆锥接头:通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s,同时施加
56 0.08~0.10N·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°。

57 c) 对锁定鲁尔圆锥接头:通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s,同时施加
58 0.08~0.12N·m 的扭矩旋转供试圆锥接头使之组装。

59 d) 将供试圆锥接头与标准测试接头组装后放置至少 48h。

- e) 目视检查, 并进行正压液体泄漏试验。

结果判定

供试接头无可见开裂, 且正压液体泄漏试验合格, 则判为合格。

3. 抗轴向负载分离试验

仪器装置

标准测试接头 见图 1 或图 3。

装配装置 可同时施加轴向力和扭矩, 使供试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 可施加至少 35N 轴向分离力的装置。

检查法

- a) 干燥供试接头和标准测试接头。
- b) 对非锁定鲁尔圆锥接头: 通过施加 26.5~27.5N 的轴向力持续 5~6s, 同时施加 0.08~0.10N·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°。
- c) 对锁定鲁尔圆锥接头: 通过施加 26.5~27.5N 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。
- 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, 对锁定鲁尔圆锥接头施加 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 (仅适用于锁定鲁尔圆锥接头)

仪器装置

标准测试接头 见图 2。

装配装置 可同时施加轴向力和扭矩, 使供试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) 干燥供试接头和标准测试接头。
- b) 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。

93 **结果判定**

94 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。

95 **5. 抗过载（滑丝）试验**（仅适用于锁定鲁尔圆锥接头）

96 **仪器装置**

97 标准测试接头 见图 3。

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

99 计时器 精度为 $\pm 1s$ 。

100 加载装置 可施加 $0.15\sim 0.17N\cdot m$ 扭矩的装置。

101 **检查法**

102 a) 干燥供试接头和标准测试接头。

103 b) 通过施加 $26.5\sim 27.5N$ 的轴向力持续 $5\sim 6s$ ，同时施加 $0.08\sim 0.12N\cdot m$ 的扭矩旋转供试
104 圆锥接头使之组装。

105 c) 向供试组装件沿旋紧方向施加 $0.15\sim 0.17N\cdot m$ 的扭矩，保持 $5\sim 10s$ 的时间。不要在其
106 他方向施加任何力或扭矩。

107 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。

108 **结果判定**

109 供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
参与单位：江苏省医疗器械检验所、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（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

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、参考标准

ISO 11040-4:2015 Prefilled syringes Part 4: Glass barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling、ISO 11040-6:2019 Prefilled syringes Part 4: Plastic barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling、ISO 80369-20: 2015 Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications Part 20: Common test methods、YY/T 0916.20-2019 医用液体和气体用小孔径连接件 第 20 部分：通用试验方法、ISO 80369-1:2018 Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications Part1: General requirements、YY/T 0916.1-2021 医用液体和气体用小孔径连接件 第 1 部分：通用要求、YY/T 0916.1-2014 医用液体和气体用小孔径连接件 第 1 部分：通用要求、ISO 80369-7:2021 Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare application Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic application、GB/T 1962.1-2015 注射器、注射针及其他医疗器械 6%（鲁尔）圆锥接头 第 1 部分：通用要求、GB/T 1962.2-2001 注射器、注射针及其他医疗器械 6%（鲁尔）圆锥接头 第 2 部分：锁定接头。

三、需重点说明的问题

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。

四、本稿与上一稿相比修改之处

- 1、正压液体泄漏试验检查法中“干燥外接头表面”前增加“排气后”；
- 2、删除仪器装置中“加压介质”内容，将标准中“注射用水或纯化水”修改为“水”，与药典中药包材其他物理性能测试用水的描述保持一致。

附件：预灌封注射器组件密封性检查法公示稿（第二次）

4041 预灌封注射器组件密封性检查法

本法包括预灌封注射器护帽与套筒密封性检查法和活塞与套筒密封性检查法。

第一法 护帽与套筒密封性检查法

本法用于检查预灌封注射器护帽与套筒的针头或鲁尔圆锥接头配合的耐液体泄漏性。

仪器装置

压力施加装置 材料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内压 95%以上时]，可使用材料试验机（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 12h 后进行。试验前应注意不要损坏或松开护帽。

检查法

方法 a：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 标示装量的水。将活塞和推杆组装，装入套筒内。通过对推杆施加按公式（1）计算的载荷而使套筒内的压力达到 110kPa，并保持此压力 5s。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。

可根据试验力值与注射器套筒横截面积之间的相关性，由公式（1）、公式（2）和公式（3）计算确定注射器的试验力值：

$$F = p \times A \tag{1}$$

其中

$$A = \frac{\pi}{4} \times d^2 \tag{2}$$

则

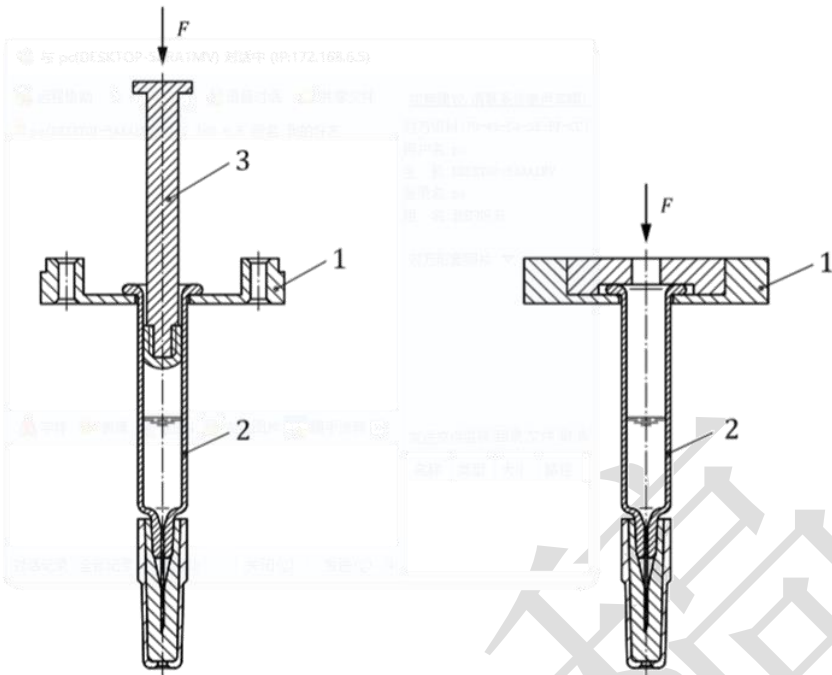
$$F = p \times \frac{\pi}{4} \times d^2 \times 10^{-3} \tag{3}$$

式中 F 为试验力值，N；

p 为目标内压，kPa（即 110kPa）；

A 为注射器套筒内的横截面积，mm²；

d 为注射器套筒的标称内径，mm。



a. 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

图 1 用于检查护帽与套筒密封性的试验装置示例

1. 注射器夹具；2. 带护帽的注射器；3. 活塞推杆和活塞

注：本图示使用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 b：将供试样品放入夹具中固定（见图 1b）。将供试样品中充装 1/3~2/3 标示装量的水。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 110kPa 的压力，并保持此压力 5s。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。

第二法 活塞与套筒密封性检查法

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

施加侧向力于注射器推杆的装置 力值范围 0.25~3N。

施加轴向力于套筒和/或推杆的装置 可产生 200kPa 和 300kPa 的压力。

检查法

将超过预灌封注射器标示装量的水抽入注射器。排出空气并将注射器中的水量调节至标示装量处。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。

49 检查注射器是否有通过活塞的液体泄漏，但允许密封圈之间出现液体。

50 表 1 注射器活塞与套筒密封性试验力值

注射器套筒的标示装量	侧向力 (±5%)	轴向压力 (±5%)
ml	N	kPa
V<2	0.25	300
2≤V<5	1.0	300
5≤V<20	2.0	300
V≥20	3.0	200

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

参与单位：江苏省医疗器械检验所、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（浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

预灌封注射器组件密封性检查法起草说明

一、制定的目的意义

本标准包括护帽与套筒密封性检查法和活塞与套筒密封性检查法。护帽与套筒密封性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。活塞与套筒密封性试验用于检查预灌封注射器受压时活塞处的耐液体泄漏性能。该方法的制定能够科学有效指导预灌封注射器组件密封性的测试。

二、参考标准

ISO 11040-4:2015 Prefilled syringes Part 4:Glass barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling、ISO 11040-6:2019 Prefilled syringes Part 6: Plastic barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling、ISO 11040-8:2016 Prefilled syringes Part 8: Requirements and test methods for finished prefilled syringes 和 ISO 7886-1:2017 Sterile hypodermic syringes for single use Part1: Syringes for manual use 中附件 D 规定的活塞处液体泄漏测试方法。

三、需重点说明的问题

护帽与套筒密封性检查法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 1 进行试验。对于其他情况,为保证护帽密封质量,应采用方法 2 进行试验。

活塞与套筒密封性检查法是将预灌封注射器装入标示装量的水后,套筒锥孔/针孔连接压力表,确保前端密封,然后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漏。

四、本稿与上一稿相比修改之处

- 1、将护帽与套筒密封性检查法和活塞与套筒密封性检查法合并为组件密封性测试法
- 2、将标准中“注射用水或纯化水”修改为“水”,与药典中药包材其他物理性能测试用水的描述保持一致;
- 3、护帽与套筒密封性检查法公式(1)中 A 的注释改为“注射器套筒内的横截面积”。

药品包装用泡罩包装系统指导原则

药品包装用泡罩（以下简称泡罩）是指先将硬片基材通过热/或冷加工形成泡罩型，再在泡型内填充药品，然后用铝箔等覆盖材料进行覆盖，在一定的温度、压力、时间条件下，覆盖材料与泡型材料或者由泡型材料热合密封而形成的包装系统。

本指导原则阐述了泡罩生产、使用及质量控制等通用要求。企业应基于风险管理的理念，结合泡罩所盛装的药品需要、泡罩基材本身特性进行风险评估和风险控制。

泡罩基材分覆盖材料和泡型材料（也称成泡材料）两类。其中覆盖材料指覆盖于泡罩泡型上的材料，通常为铝箔或多层（复合）铝箔，外表面可印刷药品信息；泡型材料指构成泡罩泡型的材料，通常为单层或多层（复合）硬片/膜。

泡罩泡型加工工艺常见有热成型工艺、冷冲压成型工艺。热成型工艺指利用抽真空将加热软化的硬片吸入成型模具内形成泡型（热吸塑）或利用压缩空气将加热软化的硬片吹入成型模具内形成泡型（热吹塑）。冷冲压成型工艺指在常温下利用冲头将硬片压入成型模具内，使其产生塑性变形形成泡型。另外还有相对比较少见的热吹塑加冲头辅助成型，热成型与冷冲压相结合（又称热带型）的加工形式。

泡罩开启方式有推破式、揭开式、揭开推破式等。

泡罩一般用于盛装口服固体制剂，也可用于栓剂、软膏剂等制剂。

一、生产要求

泡罩基材应按照药包材相关生产质量管理规范进行生产、运输和贮存。药品生产企业应根据药品特性选用不影响药物质量和安全的基材，必要时关注基材可提取物的研究和控制。

泡罩加工工艺设计应与药品生产工艺设计同步进行，药品生产企业应建立质量控制文件确保泡罩的泡型容积、壁厚、布局、泡罩板尺寸、密封面积、密封强度等可满足药品盛装、堆码、运输、储存等要求。单一或多品种共线的泡罩生产，生产线的机械设置和调节应有标准化的操作文件。泡罩的生产和包装应参照《药品生产质量管理规范》的相关要求执行。

必要时，应根据泡罩开启方式对成品泡罩进行开启力等力学研究。通过力值测试考察成品泡罩是否存在虚封或无法剥离等情况，从而进一步对生产工艺进行优化，以确保泡罩既可正常开启又能满足药品质量安全控制要求。对其它特殊要求如易撕/折线设计、儿童阻开设计等，也应在产品开发时一并考虑。

二、使用要求

泡罩基材、包装系统生产工艺所用物料如油墨、粘合剂、溶剂等，应评估其组分安全性。必要时可参照药包材生物学评价与试验选择指导原则（指导原则 9651），对特定材料和/或包装系统进行相应评价和试验。

泡罩不得影响所盛装药品的质量安全有效，必要时应开展泡罩与药品相容性评估。应根据药品全生命周期风险管理的要求，通过必要的相关研究和评估，确定泡罩的阻隔性能等关键质量属性满足药品质量控制要求，并制定企业标准或质量协议进行控制。

可参照药品包装系统密封性指导原则（指导原则 9650）选择适宜的方法，对泡罩进行包装系统密封性评价。

三、质量控制

1.物理性能

泡罩基材应符合相应材质通则的物理性能要求。泡罩包装系统应包括但不限于基材鉴别、泡罩外观、形状、尺寸、密封性能等质量控制项目。泡罩包装系统应对所盛装药品形成保护，应关注泡罩的透气性、透水性、透光性等对药品的影响，并选择相应的质量控制项目。

2.化学性能

泡罩基材应符合相应材质通则的化学性能要求。对成品泡罩必要时可参照药包材溶出物测定法（通则 4204）制定合适的溶出物试验项目及指标。可参照 ICH Q3D 识别泡罩已知或潜在元素杂质的来源，结合药品质量要求，对其进行风险控制。

3.微生物控制

可参照药包材微生物检测指导原则（指导原则 9653）对泡罩基材的微生物限度进行控制，确保包装系统满足制剂的要求。

四、包装与贮藏

泡罩基材应保存于干燥、清洁处。装药泡罩应按所包装药品的贮藏要求贮藏。

59

起草单位：上海市食品药品包装材料测试所

参与单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、江西省药品检验检测研究院、
江苏中金玛泰医药包装有限公司、江阴宝柏包装有限公司、中国医药包装协会

60

61

药品包装用泡罩包装系统指导原则起草说明

62

一、制修订的目的意义

63

64

65

66

根据药包材管理体系的整体规划和编制思路，制定药品包装用泡罩包装系统指导原则，明确泡罩的定义、组成、生产要求、使用要求和质量风险，强调运用风险评估，结合制剂企业对泡罩包装的不同预期用途，建立有针对性的企业标准并进行质量控制。

67

二、制修订的总体思路

68

69

70

71

72

73

不同与其它药包材产品可以作为独立的商品进行备案、生产、销售，泡罩包装成品由药品生产企业负责生产，其加工生产线是药品生产线的一部分，需与药品生产工艺同步设计，同步验证。本指导原则对泡罩基材、成泡工艺等进行介绍，提出生产、使用、质量控制过程中应满足的相关要求和应关注的风险点，指导药品生产企业以需求分析和风险分析为依据，制定科学合理的企业标准和质量控制手段，从而确保药品的安全、有效、质量可控。

74

三、需重点说明的内容

75

76

77

本指导原则主要用于指导制剂生产企业制定合理的泡罩包装系统质量控制标准，对成品泡罩的生产、使用及质量控制提出通用要求。泡罩用覆盖材料、泡型材料等基材的质量控制由药包材生产企业按照相关材质通则要求制定相应的标准。

78

79

80

81

82

83

由于成品泡罩单剂量泡型面积、体积通常都较小，直接取成品泡罩进行理化测试、微生物测试等在操作上存在一定难度，通常企业会通过对泡罩基材开展相关试验，间接性地对泡罩产品质量进行把控。故本指导原则未对成品泡罩给出具体的、明确的检测方法和质控参数，同时考虑生产企业、使用企业检测方法建立个性化、自主化的需求，鼓励供需双方根据风险管理要求建立合理的企业标准或质量协议对泡罩的产品特性进行约定。

附件：预灌封注射器钨溶出量测定法公示稿（第二次）

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。

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（标示装量）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。

浸提 将灌装好的预灌封注射器竖直（尖端朝下）放在架子上，再置于预先加热至 75℃±5℃的超声波水浴中，在频率为 45kHz、功率至少为 16W/L 条件下，浸提 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，将其护帽朝上。敲击护帽，使气泡流向锥体通道，将活塞上的推杆旋紧，向后拉动推杆，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品管中，重复操作两次，完成第一次浸提。从“分别吸取纯

29 水，使液面紧贴标记下方”起，重复操作，进行第二次浸提，合并浸提液至同一样品管中，
30 即得供试品溶液。

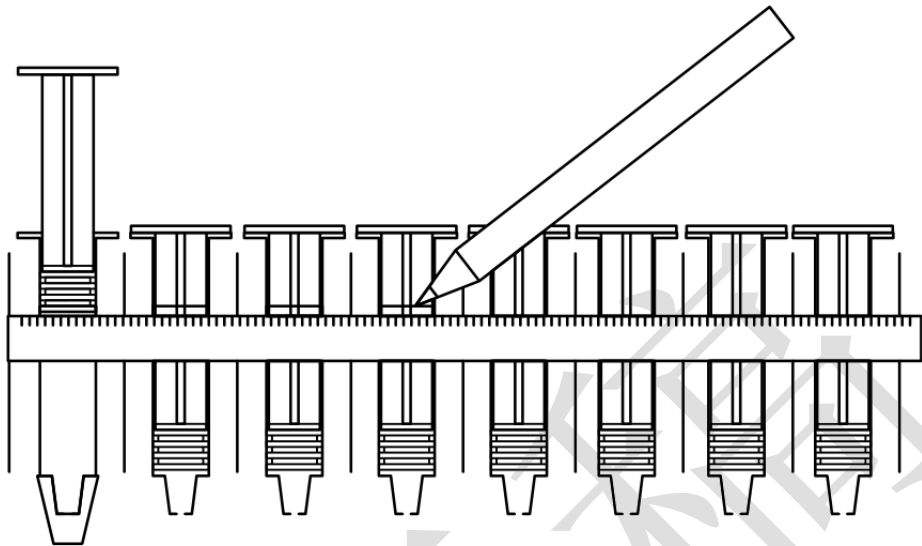


图 1 灌装水平转移示意图

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”作为浸提介质和冲洗液，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

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（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，可将供试品溶液进行适当稀释后测定。

结果表示

48 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，结果以每支预灌
49 封注射器中的钨溶出量（ng/支注射器）表示。

50 【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，如使用玻璃容器应注
51 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

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、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~~浙江）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司

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

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。

二、参考标准

ISO 3749:2022 中相关内容。

三、需重点说明的问题

供试品溶液的制备：参照 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。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。通过试验考察了不同酸碱度的浸提介质对残留钨的浸提能力，试验结果表明，0.01mol/L 的氢氧化钠溶液的浸提能力最强。基于此，本标准确定了以 0.01mol/L 的氢氧化钠溶液作为浸提介质和冲洗液的供试品溶液制备第二法，以用于玻璃预灌封注射器中不同形态钨溶出量的测定。使用本标准的各相关方，可根据玻璃预灌封注射器拟包装的药物性质及质量控制要求，选择采用第一法或第二法。

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，本标准与方法标准，仅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，参见相关通则。

四、主要意见反馈及处理情况

本标准在上一次公示期间未收到反馈意见。