

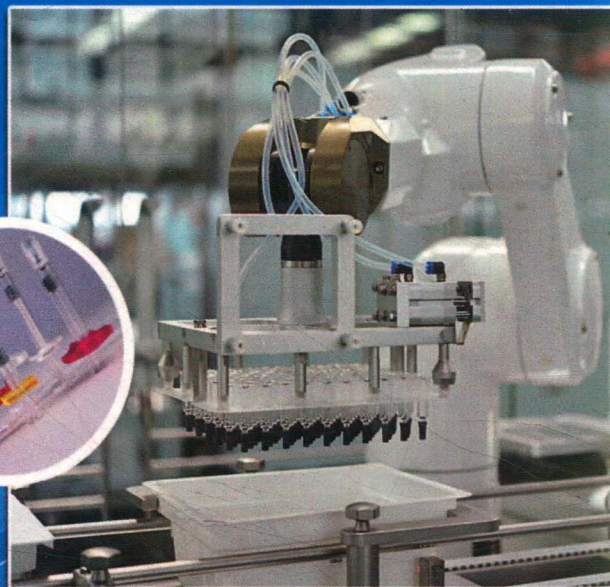
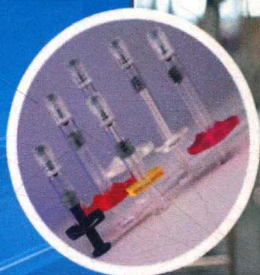
现代药物制剂实用新技术丛书

总主编 马贤鹏

# 预灌封注射剂 技术与应用

TECHNOLOGY AND APPLICATION  
OF PREFILLED INJECTION

主 编 马贤鹏





责任编辑 宛玲 孔沪晶  
文字编辑 朱宏芳 邹远扬  
图书设计 艺诚文化·郭芸芸

# 预灌封注射剂 技术与应用

TECHNOLOGY AND APPLICATION  
OF PREFILLED INJECTION



上海科学技术出版社  
[www.sstp.cn](http://www.sstp.cn)

上架建议：医药卫生·药学

ISBN 978-7-5478-3436-7 0 1 >



9 787547 834367

定价：258.00元  
易文网 [www.ewen.co](http://www.ewen.co)

现代药物制剂新技术丛书

总主编 马贤鹏

# 预灌封注射剂技术与应用

Technology and Application of Prefilled Injection



主编 马贤鹏

上海科学技术出版社

此为试读, 需要完整PDF请访问: [www.ertongbook.com](http://www.ertongbook.com)

## 图书在版编目(CIP)数据

预灌封注射剂技术与应用 / 马贤鹏主编. —上海:  
上海科学技术出版社, 2017. 4 (2018. 7 重印)

(现代药物制剂新技术丛书)

ISBN 978 - 7 - 5478 - 3436 - 7

I. ①预… II. ①马… III. ①注射剂 IV.  
①R944. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 014584 号

---

## 预灌封注射剂技术与应用

主编 马贤鹏

---

上海世纪出版股份有限公司 出版  
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行  
200001 上海福建中路 193 号 www. ewen. co

当纳利(上海)信息技术有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 24. 00 插页 4

字数 600 千字

2017 年 4 月第 1 版 2018 年 7 月第 2 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5478 - 3436 - 7/R · 1308

定价: 258. 00 元

# 内容提要

---

预灌封注射剂的发展已有 30 多年,无论化学药物还是生物药物,越来越多的剂型采用预灌封包装形式。本书汇集了制药、药物包装材料和医药装备等企业先进的生产理念,以及相关技术人员数十年来工作实践与丰富的经验,以实用为准则,以技术为重点,历经两年编写而成。

本书内容主要分为三大部分:第一,详细介绍了预灌封包装材料的生产工艺和质量控制技术,以及该领域最新的研究进展和发展动态。第二,重点阐述了预灌封灌装设备的选型、设计和制造工艺,包括灌装工艺和压塞工艺的设计原理和选择。第三,全面阐述了预灌封注射剂的生产工艺和质量控制工作要点,包括制剂生产工艺、相关设备、工艺验证及质量管理等方面。

本书的读者对象为医疗器械和制药工程技术人员、医药科研人员以及医药生产和质量管理人员,也可供相关专业的大专院校学生、研究生以及科研工作者参考。

# 编委会名单

总主编 马贤鹏

---

主 编 马贤鹏

---

编 委 (以章节为序)

马贤鹏 王 琼 杨永超 钱正祥 黄敏敏 杨昌盛  
何文汇 金修建 刘 昕 张 云

---

撰稿人 (以姓氏笔画为序)

马贤鹏 王 琼 王养静 田志强 朱冬开 刘 昕  
孙小伟 李文政 杨永超 杨昌盛 吴明登 何文汇  
汪 洋 张 云 陆佳桦 金修建 赵 曲 柏天桥  
袁健中 钱正祥 倪世利 唐勇刚 黄敏敏 曾凡云  
薛 亮

# 主编简介



**马贤鹏**

高级工程师, 执业药师

湖南景峰医药股份有限公司总工程师, 上海景峰制药有限公司副总经理。从事医药行业的技术研发和生产管理近 20 年, 2003 年开始致力于预灌封技术和无菌技术的研究与应用。在药物制剂研究、工艺放大和商业化生产中颇有建树。特别是在制药工艺和工程系统研究中, 以独到的量纲分析法研究工艺放大并指导工艺概念设计, 推动着工程新技术的实践; 同时将国外先进制药新技术应用到车间、设备设施的设计、施工及验证等领域, 推动着预灌封技术在制药行业的发展。

目前已申请专利 38 项, 涵盖了制药工艺研究和工程实践, 其中已授权发明专利 9 项。2012 年获得贵州省贵阳市科技进步三等奖, 2013 年获得上海市发明创造专利奖, 2010~2014 年连续获得上海市宝山区先进工作者称号, 2015 年设计建设的工程获得贵州省贵阳市优秀技术改造项目特等奖, 2016 年被评为上海市宝山区第八批拔尖人才。

# 序

---

我国《医药工业“十三五”发展规划》提出，医药工业实现升级发展的关键是核心技术的创新和突破。发展和突破的基础是新材料、生物医药等领域核心技术的研究。因此，要加快包装系统产品升级，开发应用安全性高、质量性能好的新型材料，逐步淘汰质量安全风险高的品种，重点加快注射剂包装由低硼硅玻璃瓶向中性硼硅玻璃瓶转换，发展注射器、输液袋、血袋等产品使用的环烯烃聚合物、苯乙烯类热塑性弹性体等新型材料、易潮可氧化药品用的高阻隔材料，提高医药级聚丙烯、聚乙烯和卤化丁基橡胶的质量水平。

---

同时，重点开发新型包装系统及给药装置，提供特定功能，满足制剂技术要求，提高患者依从性，保障用药安全，重点发展气雾剂和粉雾剂专用给药装置、自我给药注射器、预灌封注射器、自动混药装置等新型注射器，多室袋和具备去除不溶性微粒功能的输液包装，带有记忆功能、质量监控功能的智能化包装系统，家庭常用药的儿童安全包装和老年人友好包装等。

---

预灌封技术是注射剂包装的重要组成部分，它结合了药物包装和给药装置，相较于其他给药形式更具安全性。然而与发达国家相比，我国预灌封技术包装占比较低。大部分仍采用传统的安瓿、西林瓶包装形式。主要原因一方面在于预灌封注射器包材成本较高；另一方面药企对预灌封注射剂包装形式认识不足。

---

《预灌封注射剂技术与应用》一书详细阐述了预灌封注射剂的处方开

发、包装特点、生产线的设计和选型、生产和质量控制等过程。本书主编和编者团队长期从事药物的研发和生产操作,具有丰富的药品生产、设计等经验,在编写的过程中参考了 QbD 的理念和先进 GMP 法规,结合 ISPE、PDA 等指南和标准,全面阐述了预灌封注射剂整个产品周期的生产控制和质量要求。这本书对提高制药行业预灌封注射剂的生产 and 验证水平具有很高的借鉴价值。

制药领域的技术提升需要不断地总结和分享,来带动行业整体水平的提高。我真心感谢本书编者们的辛苦努力及为行业发展所做的贡献。




中国医药包装协会秘书长

国家 CFDA 药包材注册审评专家

2016 年 11 月

# 前 言



1981年,美国 Becton Dickinson 公司发明了世界上第一支无菌、清洁、可立即灌装的预灌封注射器,正式开启药品预灌封时代。1997年,预灌封注射器正式进入中国市场,开启了国内药品新的包装形式。预灌封注射器作为一种新型的特殊药用的注射用包装形式,目前已经被越来越多的制药企业开发并陆续应用于临床,主要用于高档药品的包装储存并直接用于注射或眼科、耳鼻喉科、骨科等手术冲洗。随着制药产业的飞速发展,未来预灌封注射器必然成为注射剂的主要包装方式,并逐步取代普通注射剂的地位。

本书系国内外第一部系统阐述和研究预灌封技术的专著。全书分为六章,分别对注射剂的处方开发、包装材料性质和设计、预灌封注射器的生产和质量控制、预灌封注射剂生产线的设备设计、预灌封注射剂的生产和质量保证以及预灌封注射剂未来的发展趋势进行了详细的讲解。本书的编写遵循质量源于设计(QbD)理念,从产品的关键质量属性到关键工艺参数,从具体工艺控制到设备的基本原理,都进行了详细的阐述。

本书汇聚了众多生产一线的技术专家多年来研究、实践的宝贵经验,可读性强。通过本书,“制药人”可以学习到预灌封针管和胶塞的生产工艺、预灌封灌装设备的设计、预灌封产品相关的工艺和设备验证以及最新的预灌封最终灭菌的解决方案等。感谢为本书编写付出努力的所有编者。希望本书的出版可以给药品的生产和研发企业提供预灌封产品技术的总结和参考。

本书编写人员来自不同单位和专业,所写内容均是其从事或熟悉的专业。内容上可能未能全面阐述预灌封注射剂的全部动态,在各章节之间的衔接、平衡及规范用语等诸多方面可能存在不足或缺陷。另外,成书时间仓促,书中难免存在不妥及错误之处,热切希望专家和广大读者不吝赐教,批评指正。

马贤鹏

2016年11月

# 目 录



<b>第一章</b>	<b>注射剂的处方开发</b>	<b>1</b>
<b>第一节</b>	<b>注射剂的发展和历史进程</b>	<b>2</b>
	一、注射剂的优势和劣势 · 2	
	二、注射剂给药途径 · 3	
	三、注射剂的质量属性 · 4	
	四、注射剂发展的里程碑事件 · 5	
	五、总结 · 6	
<b>第二节</b>	<b>小容量注射剂的处方开发策略</b>	<b>7</b>
	一、概述 · 7	
	二、处方开发原则 · 8	
	三、处方开发的影响因素 · 20	
	四、处方开发中的实验设计 · 22	
<b>第三节</b>	<b>特殊小容量注射剂的处方开发</b>	<b>25</b>
	一、混悬剂 · 25	
	二、乳剂 · 27	
	三、脂质体 · 29	
	四、纳米混悬剂 · 31	
	五、注射用无菌粉末 · 32	
	六、总结 · 33	

<b>第二章</b>	<b>注射药品的包装</b>	<b>35</b>
<b>第一节</b>	<b>注射剂的包装要求</b>	<b>36</b>
	一、概述 · 36	
	二、注射剂包装的分类 · 36	
	三、注射剂包装的作用和要求 · 37	
	四、注射剂包装的法规要求 · 44	
	五、注射剂包装的发展趋势 · 46	
	六、总结 · 47	
<b>第二节</b>	<b>注射剂的玻璃包装</b>	<b>48</b>
	一、玻璃的形态 · 48	
	二、硅酸盐玻璃分类 · 49	
	三、玻璃及玻管生产工艺 · 53	
	四、玻璃容器的设计和制造工艺 · 62	
	五、玻璃容器的性质特征 · 65	
	六、质量属性 · 67	
<b>第三节</b>	<b>注射剂的塑料包装</b>	<b>69</b>
	一、塑料制品的发展 · 69	
	二、塑料包装材料类型 · 70	
	三、塑料包装容器加工 · 72	
	四、新型塑料包装容器特性 · 73	
	五、质量管理 · 75	
	六、总结 · 75	
<b>第四节</b>	<b>注射剂包装的密封</b>	<b>77</b>
	一、弹性密封的生产工艺 · 77	
	二、注射剂弹性密封件的设计和类型 · 82	
	三、弹性密封的橡胶化合物 · 85	
	四、药用橡胶的性能和胶塞 · 88	
	五、注射用弹性胶塞的标准 · 95	

<b>第五节 注射剂包装密封的完整性测试</b>	97
一、概述 · 97	
二、泄漏理论 · 97	
三、包装泄漏接受范围 · 100	
四、泄漏检测方法 · 100	
五、产品生命周期的完整性测试要求 · 108	
六、结论 · 111	
<b>第三章 预灌封包材技术</b>	113
<b>第一节 预灌封注射器简介</b>	114
一、预灌封注射器特点 · 114	
二、预灌封注射器的发展趋势 · 115	
三、预灌封注射器的组成 · 116	
<b>第二节 预灌封注射器的生产</b>	117
一、预灌封注射器涉及内包材的质量标准 · 117	
二、预灌封注射器的生产工艺 · 124	
三、预灌封注射器的质量要求 · 137	
<b>第三节 预灌封包材的灭菌技术</b>	140
一、环氧乙烷灭菌技术 · 140	
二、 $\gamma$ 射线灭菌技术 · 148	
三、预灌封注射器密封性测试方法 · 149	
<b>第四章 预灌封生产线设计与应用</b>	151
<b>第一节 预灌封生产线厂房设计和布局</b>	152
一、洁净厂房设计和布局总体要求 · 152	
二、预灌封生产线洁净厂房设计 · 155	
三、公用工程设施配置要求 · 166	
四、自动化控制 · 176	

<b>第二节 灌装工艺和设备需求</b>	179
一、灌装方法选择 · 179	
二、预灌封灌装设备的选择 · 181	
三、预灌封生产线 URS(用户需求)的编写 · 182	
<b>第三节 预灌封灌装线结构和功能</b>	185
一、撕外袋工作站 · 186	
二、撕纸工作站 · 187	
三、灌装压塞工作站 · 188	
四、O-RABS/隔离器系统 · 203	
五、机器人技术在预灌封产品设计中的使用 · 204	
<b>第四节 预灌封灌装设备操作与安全</b>	207
一、人员要求 · 207	
二、设备的安全要求 · 211	
三、设备的安装 · 212	
四、灌装设备操作 · 213	
五、设备的维修和保养 · 215	
<b>第五节 预灌封注射剂制备</b>	217
一、配液 · 218	
二、灌装 · 233	
三、灭菌 · 248	
四、灯检 · 259	
五、旋杆贴标 · 262	
六、泡罩包装 · 263	
<b>第六节 一次性技术的应用</b>	266
一、一次性技术的应用策略和决策方法 · 266	
二、技术法规的达成和符合 · 268	
三、一次性产品的风险及策略 · 269	
四、预灌封生产线一次性产品的选型和确认 · 270	
五、预灌封生产线一次性产品的选择步骤 · 271	
六、总结 · 277	

	<b>第五章</b>	
	<b>预灌封产品的质量管理</b>	279
<b>第一节</b>	<b>预灌封产品的质量控制</b>	280
	一、质量风险管理 · 280	
	二、关键质量属性 · 282	
	三、基于关键物料属性进行处方设计 · 283	
	四、确定控制策略 · 287	
<b>第二节</b>	<b>预灌封注射剂的验证和确认</b>	292
	一、验证与确认的意义 · 292	
	二、验证生命周期 · 292	
	三、验证主计划 · 299	
	四、预灌封产品的设备验证 · 303	
	五、工艺验证 · 319	
<b>第三节</b>	<b>包材相容性</b>	333
	一、产品的特征 · 333	
	二、包材相容性 · 334	
	三、方法的建立 · 338	
	四、总结 · 343	
<b>第四节</b>	<b>预灌封注射剂产品临床安全有效性评价</b>	344
	一、临床范围背景 · 344	
	二、药品不良反应 · 345	
	三、预灌封注射用药物的处方与不良反应 · 346	
	四、预灌封产品引起不良反应的其他因素 · 354	
	五、定期安全性更新报告 · 355	
	<b>第六章</b>	
	<b>预灌封注射剂的未来发展趋势</b>	357
<b>第一节</b>	<b>预灌封注射剂的发展趋势</b>	358
	一、适应医药产业发展需要 · 359	

- 二、新型材料预灌封注射器 · 360
- 三、环保型注射器 · 361
- 四、预灌封注射器替代西林瓶、安瓿瓶 · 361
- 五、总结 · 362

## 第二节 新型预灌封注射器的设计和应用

363

- 一、双腔预灌封注射器 · 363
- 二、连续式预灌封注射系统 · 364
- 三、鼻喷式预灌封注射器 · 365
- 四、微量预灌封注射系统 · 365
- 五、总结 · 367