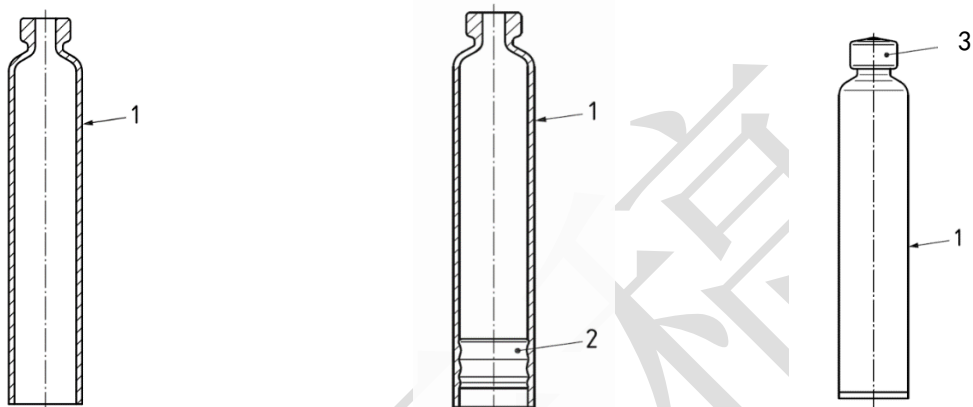


## 附件：笔式注射器用卡式瓶系统指导原则公示稿（第二次）

## 笔式注射器用卡式瓶系统指导原则

本指导原则适用于套筒材质为玻璃的单腔卡式瓶系统，其他材质或双腔卡式瓶系统可参照执行。

笔式注射器用卡式瓶系统中套筒组件可分为无菌包装和非无菌包装，其中无菌包装的组件通常包含以下三种形式，非无菌套筒通常采用单套筒方式供应。



a) 无菌套筒

b) 预活塞的无菌套筒

c) 预轧盖的无菌套筒

图例：1 套筒 2 活塞 3 含垫片的盖子

## 1 术语和定义

**笔式注射器** 预期与针头和容器配合使用，用于注射胃肠外药物的注射系统，通常由笔帽、笔芯架、螺旋杆、笔身、剂量调节栓和注射按钮等组成。

**笔式注射器用卡式瓶系统** 用于充装注射药品配合笔式注射器使用的容器系统，其组件包括套筒、活塞、垫片、盖子（如铝盖）。

## 2 基本要求

## 2.1 生产要求

笔式注射器用卡式瓶系统各组件的生产应符合各材质指导原则的要求，确保产品符合药用要求。同时应关注其预期装配的笔式注射器，确保与笔式注射器的组合是安全适配的。对于无菌供应的组件，其生产应关注以下内容：1、药包材生产企业如需对套筒内表面进行硅化处理以改善滑动特性，**应关注其对药品质量的影响**。2、无菌供应的组件应使用适宜经确认的灭菌方法进行灭菌，使无菌保证水平达到  $10^{-6}$ ，同时应确保灭菌过程不对组件的安全和性能产生影响。其包装系统应确保产品在其预期和规定期限内无菌。3. 无菌供应的保护袋可保护产品免受外部污染物（如灰尘或污垢）的污染。如声称保护袋在预期期限内可保持产品无菌，应对其无菌保持能力进行评价。4. 采用巢盒包装的无菌组件，其巢板、巢盒的尺寸需考虑与药品生产企业灌装设备的配合性。

## 24 2.2 使用要求

25 药品生产企业应通过风险评估，选择和使用卡式瓶系统，保证药品的质量和安全。1、  
26 应关注各组件的关键尺寸，以避免影响各组件间的配合性以及容器系统的密封性。2、药品  
27 生产企业如需对套筒内表面进行硅化处理以改善滑动特性，**应关注其对药品质量的影响**。3、  
28 **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（例如物理、微生物  
29 物）开展评价。4、**可**根据药品包装微生物检测指导原则（指导原则 9653）对非无菌供应的  
30 各组件进行生物负载控制，以指导产品灭菌。5、药品生产企业如果将产品预装、联合包装  
31 或在标签中说明与其他医疗器械和设备一起使用，应确保整个组合的安全性和有效性。6、  
32 应关注药品对笔式注射器用卡式瓶系统预期使用性能的影响，如高黏度药品应关注药品递送  
33 的顺畅性和有效性。

## 34 2.3 生物学评价

35 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）对笔式注射器用卡式  
36 瓶系统的生物学安全性进行评价。

## 37 2.4 组件和材料要求

38 笔式注射器用卡式瓶系统的垫片和活塞应符合药品包装用橡胶密封件通则（通则 5200）  
39 中 6 质量控制的要求，以及适用时符合注射剂包装用橡胶密封件通则（通则 5201）中不溶  
40 性微粒、生物负载、无菌、细菌内毒素或热原的要求；

41 笔式注射器用卡式瓶系统的套筒和玻璃珠应符合笔式注射器用玻璃组件通则（通则  
42 5105）的要求。

## 43 3 质量控制

44 **笔式注射器用卡式瓶系统及组件的生产方和使用方，应以保证药品质量可控、满足临床  
45 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（在满足 2.4  
46 组件和材料要求的基础上，包括但不限于以下要求），制定产品的企业标准或质量协议，并  
47 根据生产和使用的风险管理要求制定检验规则。**

### 48 3.1 密封件性能

49 密封件应按预期灭菌方式灭菌后再进行以下试验。

#### 50 3.1.1 垫片或活塞与套筒的密封性

51 用于评价卡式瓶系统中密封件的抗液体泄漏性。取装配有活塞/含垫片盖子的笔式注射  
52 器套筒，向其中加入标示装量的水，随后用含垫片盖子/活塞封口，尽可能保证装配完成的  
53 供试样品中无气泡。将供试样品放入套筒夹持装置中固定。对活塞施加按式（1）计算的力  
54 F，持续 1min。观察活塞及垫片处的液体泄漏情况，应符合企业标准或质量协议的要求。

$$F=0.64 \times d^2 \quad (1)$$

55 式中

56 F 施加的力，N；

- 57  $d$  玻璃套筒内径, mm;  
58 0.64 校正因子, N/mm<sup>2</sup>。  
59 注: 也可直接使用已灌装制剂的产品进行测试。

### 60 3.1.2 自密封性

61 用于评价多剂量产品的抗液体泄漏性。取装配有活塞/含垫片盖子的笔式注射器套筒,  
62 向其中加入标示装量的水, 随后用含垫片盖子/活塞封口, 尽可能保证装配完成的供试样品  
63 中无气泡。将供试样品放入配套使用的笔式注射器中, 模拟实际使用方式, 用指定规格中外  
64 径最大的笔式注射器专用针(如未指定规格, 则使用外径为 0.33mm 的皮下注射针)垂直穿  
65 刺垫片中间部位, 穿刺次数至少为预期使用中的最大穿刺次数。每次穿刺使用新的穿刺针。  
66 穿刺完成后取出供试样品, 将供试样品放入套筒夹持装置中固定。对活塞施加按式(2)计  
67 算的力  $F$ , 持续 1min。观察垫片穿刺处的液体泄漏情况, 应符合企业标准或质量协议的要  
68 求。

$$F = 0.106 \times d^2 \quad (2)$$

- 69 式中  $F$  施加的力, N;  
70  $d$  玻璃套筒内径, mm;  
71 0.106 校正因子, N/mm<sup>2</sup>。  
72 注: 也可直接使用已灌装制剂的产品进行测试。

### 73 3.1.3 穿刺落屑

74 取样品适量, 样品的数量需能够满足 100 次穿刺, 且最小样品量为 5 (例如: 若每个垫  
75 片预期穿刺次数为 10, 则样品数量为 10; 若每个垫片预期最大穿刺次数为 20, 则样品数量  
76 为 5)。向装配有活塞/含垫片盖子的笔式注射器套筒中加入标示装量的水, 用含供试垫片的  
77 盖子/活塞封口。将供试样品放入配套使用的笔式注射器中, 模拟实际使用方式, 用指定规  
78 格中外径最大的笔式注射器专用针(如未指定规格, 则使用外径为 0.33mm 的皮下注射针)  
79 垂直穿刺垫片中间部位, 穿刺次数为垫片的预期最大穿刺次数, 每次穿刺使用新的穿刺针。  
80 每次穿刺后, 均需用水冲洗针管, 将水全部通过快速滤纸过滤。所有穿刺完成后, 将套筒中  
81 剩余的水全部通过快速滤纸过滤, 确保套筒中不残留落屑。肉眼观察所有滤纸上的落屑数  
82 (相当于 50 $\mu$ m 以上微粒), 必要时可通过显微镜进一步证实落屑的大小和数量, 应符合企  
83 业标准或质量协议的要求。

## 84 3.2 滑动性能

85 将活塞放入套筒中, 并将套筒固定在材料试验机上, 以规定的速度(如 50mm/min  $\pm$   
86 5mm/min)推动活塞, 记录活塞滑动的最大力, 应符合企业标准或质量协议的要求。

87 注: 预轧盖的笔式注射器用卡式瓶系统在测试前应将盖去除。

## 88 3.3 无菌组件的专用要求

### 89 3.3.1 不溶性微粒

90 适用于无菌供应的组件, 照药包材不溶性微粒测定法(通则 4206)进行检测, 应符合企

91 业标准或质量协议的要求。

### 92 3.3.2 环氧乙烷残留量

93 用于评价采用环氧乙烷灭菌的组件灭菌剂残留量。如采用环氧乙烷灭菌，需考虑环氧乙  
94 烷给患者带来的风险以及对药物产生的影响。取样品，照药包材环氧乙烷测定法（通则 4209）  
95 进行试验，每支样品的环氧乙烷残留量应小于  $5\mu\text{g}$ 。

### 96 3.3.3 细菌内毒素

97 适用于无菌供应的组件，应采用无细菌内毒素、符合企业标准或质量协议中规定的活塞  
98 /垫片将套筒密封，参照细菌内毒素检查法指导原则（指导原则 9251）制备供试液。取供试  
99 液，照细菌内毒素检查法（通则 1143）进行试验，应符合企业标准或质量协议的要求。

### 100 3.3.4 无菌

101 适用于无菌供应的组件，参照药包材微生物检测指导原则（指导原则 9653）进行无菌  
102 检查，应无菌。

---

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：中国医药包装协会、苏州工业园区汇毓医药包装研究院、上海市食品药品包装材料测试所、欧璧医药包装科技（中国）有限公司、上海东峰医药包装科技有限公司、礼来苏州制药有限公司、赛诺菲（中国）投资有限公司、山东力诺特种玻璃股份有限公司、西氏医药包装（中国）有限公司、重庆首键药用包装材料有限公司、诺和诺德（中国）制药有限公司、甘李药业股份有限公司、通化东宝药业股份有限公司、山东省药用玻璃股份有限公司、山东威高普瑞医药包装有限公司、宁波正力药品包装有限公司

## 笔式注射器用卡式瓶系统指导原则起草说明

### 一、制修订的目的意义

根据《中国药典》2025 版药包材标准体系的整体规划和编制思路，针对笔式注射器用卡式瓶系统类药包材特点及关键质量属性，制定本通用技术要求。**为便于企业参考执行和平稳过渡，第二次公示时改为指导原则。**

### 二、需重点说明的内容

#### 1. 关于分类

根据市场调研，笔式注射器用卡式瓶系统的包装有无菌包装和非无菌包装两种形式。而无菌包装的组件一般由无菌套筒、预活塞无菌套筒和预轧盖无菌套筒 3 种形式，指导原则中以图示的方式进行了说明。

#### 2. 关于密封件性能的说明

密封件性能包括垫片/活塞与套筒的密封性、垫片的自密封性及穿刺落屑性能。其中密封性条款参考 ISO 13926-2、ISO 13926-3、ISO 21881 及 USP<382>制定。自密封性、穿刺落屑的试验方法参考 ISO 11608-3 制定。穿刺落屑性能参考 ISO 11608-3 及 USP<382>制定，其中垫片预处理步骤参考了《中国药典》（2020 年版）通则 4016 注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法。

#### 3. 关于滑动性能的说明

通则参照 ISO 21881:2019 给出了滑动性能的测试方法，本试验的目的是测试笔式注射器用卡式瓶系统整体的润滑质量，推荐以 50mm/min $\pm$ 5mm/min 的速度推动活塞，记录活塞滑动的最大力，应符合企业标准或质量协议的要求。

#### 4. 关于环氧乙烷残留量的说明

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 $\mu$ 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 $\mu$ g/day，因此将指标规定为 5 $\mu$ g/支。同时考虑到环氧乙烷化学性能比较活泼可能会给药物带来一些潜在的风险，因此在标准中给出相关描述加以提示。

### 三、意见反馈及处理情况

公示稿在公示期间收到的意见反馈及处理情况如下：

| 行号 | 原文 | 建议修改为                       | 说明 | 回复                          |
|----|----|-----------------------------|----|-----------------------------|
| 2  | 范围 | 建议明确哪些注射系统属于笔式注射器的范围，如自动注射器 | /  | 未采纳。在术语和定义部分已明确给出了笔式注射器的定义。 |

|       |  |  |   |   |
|-------|--|--|---|---|
| 6     | 规范性引用文件                                      | 请说明参考了哪些 ISO 标准或 ICH 指南  | /   | 未采纳。已删除规范性引用文件。                             |
| /     | 图 13) 含垫片的盖子                                 | 建议修改为含垫片的铝盖  | /   | 未采纳。根据企业前期的反馈,除了铝盖外还有其他材质的盖子。               |
| 24-26 | 其组件包括套筒、活塞、垫片、盖子(如铝盖)                        | 其组件包括套筒、活塞、垫片、铝盖(内含垫片)   | 盖子与包材法定名称不一致。                                       | 未采纳。理由同上。                                   |
| 36    | 5.1.1 药包材生产企业如需对套筒内表面进行硅化处理以改善滑动特性,不得影响药品质量。 | 建议修改为<br>“5.1.1 药包材生产企业如需对套筒内表面进行硅化处理以改善滑动特性,对药品质量的影响应进行充分评估。” | “不得影响药品质量”的说法太过绝对,药包材进行一定的处理后经过评估不对药品质量产生不可接受的影响即可。 | 部分采纳。修改为“应关注其对药品质量的影响”。                     |
| 47    | 5.2.2 药品生产企业如需对套筒内表面进行硅化处理以改善滑动特性,不得影响药品质量。  | 建议修改为<br>“5.2.2 药品生产企业如需对套筒内表面进行硅化处理以改善滑动特性,对药品质量的影响应进行充分评估。”  | “不得影响药品质量”的说法太过绝对,药包材经过一定的处理后经过评估不对药品质量产生不可接受的影响即可。 | 部分采纳。修改为“应关注其对药品质量的影响”。                     |
| /     | 6.1.2 自密封性                                   | 是否可以添加备注明确:不适用于一次性使用系统   | /   | 未采纳。本标准适用于卡式瓶系统,通过前期调研卡式瓶用于盛放多剂量注射剂,非一次性使用。 |

## 五、主要修改内容的说明

与上一版公示稿(第一次)相比,改动之处主要有以下几个方面:

1. 上一版公示稿(第一次)为通则形式,为便于企业参考执行和平稳过渡本次修改为指导原则。
2. 删除“规范性引用文件”部分。
3. 将上一版公示稿中的“分类”移到了本次公示稿的“范围”部分。
4. 在生产要求和使用要求部分,将“……如需对套筒内表面进行硅化处理以改善滑动特性,不得影响药品质量”修改为“……如需对套筒内表面进行硅化处理以改善滑动特性,应关注其对药品质量的影响”,进一步优化描述。
5. 在“自密封性”和“穿刺落屑”部分,将“用指定规格的笔式注射器专用针”修改为“用指定规格中外径最大的笔式注射器专用针”。另外,在“穿刺落屑”部分进一步明确了垫片的穿刺位置,即垂直穿刺垫片中间部位。