

# 粉液双室袋产品技术审评要点（试行）

二〇一五年七月

附件

## 粉液双室袋产品技术审评要点（试行）

双室袋（Dual chamber bag）包装制剂是在普通塑料输液袋的基础上，采用特殊技术将其隔成两个独立的封闭腔室，两室中分别封装不同的药物，临用时在密闭腔室内将两室贯通，混匀后用于静脉滴注的即配型输液配制系统。开发双室袋制剂的初衷是在应急的非常规情况下，避免临床输液配制过程中的二次污染，方便临床用药。根据腔室中药物的状态，通常分为液液双室袋和粉液双室袋两种类型。

本技术审评要点仅针对弱焊结构的粉液双室袋产品。

### 1. 立题、规格及命名规则

粉液双室袋产品的立题和规格设计应符合国家食品药品监督管理局目前的相关要求，技术要求应参照并符合《化学药品注射剂基本技术要求（试行）》（国食药监注〔2008〕7号）。

液体室中配伍溶液应符合粉体室中药品法定说明书的用量要求，以保证药物粉末在溶解后的浓度与临床使用时推荐的药物浓度一致。不得使用说明书以外的配伍溶液及体积。

粉液双室袋产品的命名规则由国家药典委员会另行制定。

### 2. 药品包装容器（材料）

基本要求：粉液双室袋产品应采用获得国家批准的药品包装容器(材料)（以下简称包装容器）。

在申报制剂时，需要提交以下资料：

### 2.1 包装容器及其配件的注册批件和质量标准

应提供包装容器及其配件生产企业的《营业执照》和包装容器的相关证明性文件。

对于包装容器中需要使用干燥剂、脱氧剂的情况，应该将干燥剂、脱氧剂与包装容器一并取得包装容器的注册证，包装容器中使用的干燥剂、脱氧剂的种类和用量范围应符合包装材料注册标准。

应提供包装容器的规格尺寸与包装药品规格的关系。

应提供 3 批包装容器样品的检验数据。

备注：对于采用弱焊结构的双室袋包装容器，通常情况下质量控制存在以下特点：

(1) 前提条件：应符合国家药品包装容器标准中对多层共挤输液袋的通用要求，并在此基础上针对双室袋产品的特点增加质控项目。

(2) 双室袋的关键是可开焊封在平常存放时严格隔离双室，使用时在一定外力下打开，使二室相通。双室袋质量标准中需有与弱焊开通力相关的检查项目，以保证在生产、流通时有效隔离，不发生破裂、泄漏等情况，同时，又可保证在临床使用时在较小压力下即可开通。

应提供申报产品的打开方式，并进行相关验证。首先，产品弱焊区能打开的力值范围应与使用者能力相适应。同时运输、贮存过程中应能避免打开的风险，提供相应的验证资料。

为了保证弱焊开通后，不会产生因弱焊而导致的微粒等异物，

双室袋质量标准中需有相应的质控指标(如弱焊开通前后溶液的微粒数量变化情况等), 并建议提供开通前后的检查数据。应提供弱焊部位打开后的宽度和平整度, 并与打开前进行比较。不得有明显的凸起, 以防止使用过程中不溶性微粒的增加。

(3) 普通塑料包装材料(如聚丙烯软袋)的某些理化性质, 如机械性能、透光、透水(蒸汽)性等, 使其无法应用于某些不稳定药物, 应选择粉液双室袋专用膜。目前, 粉液双室袋专用膜属于新材料的范畴, 因此需要对其进行全面的物理、化学等性能方面的考察, 同时需要开展相关的安全性(生物学和毒理学等)评价。对光、湿、氧气等敏感的药物, 在采用双室袋包装时, 可采用特殊的包装材料, 如粉体室外层(单侧或双侧, 采用单侧透明阻隔膜包装有助于对无菌灌装粉末进行目视检查)覆铝箔外袋、粉体室和外袋间使用干燥剂、脱氧剂或者其他技术, 以达到遮光并防止水蒸气穿透, 并便于在生产、贮存及临床使用时观察粉体室药物外观等目的。为防止光线、水蒸气、氧气对粉体室的影响, 通常应在高阻隔材料外袋(如透明膜、镀铝双向拉伸聚丙烯膜, BOPP膜或者镀铝的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜, PET膜)质量标准中增加对水蒸气、氧气的透过率以及遮光性能(对光敏感的药物)等检查项目。

(4) 双室袋包装容器应该能够耐受制剂的灭菌条件, 需注意包装容器注册标准中适应性温度与制剂灭菌温度的匹配性; 同时双室袋包装容器应有利于液体室灭菌干燥后粉体室的无菌分装。

## 2.2 双室袋所有包装组件的信息

应提供双室袋所有包装组件的信息, 如: 膜材、接口、干燥

剂、脱氧剂、阻隔膜等组件的材质及来源；提供粉体室和阻隔包装外袋之间独立包装的干燥剂、脱氧剂的材质及来源；提供包装组件中使用的添加剂、生产助剂等信息。

### 2.3 药物与包装容器的相容性研究

对于液体室，可参照相关技术指导原则进行注射剂与包装容器的相容性试验。考虑到粉液双室袋制剂所用配伍溶液多为氯化钠注射液、葡萄糖注射液等常规注射液，如在包装容器注册时采用上述注射剂进行了相容性试验，可提供包装容器注册时所进行的相应试验数据予以替代。

对于粉体室，因包材发生了很大的变化，应通过系统、全面地研究证明所用包材确实与粉体室中的药物无相互作用，包括采用经充分验证的分析方法对提取物、浸出物等进行分析与检测，具体可参考国内外相关技术指导原则及文献。长期放置情况下，塑料容器中可能存在迁移进入药物的浸出物，浸出物有时甚至可能与药物发生化学反应引入新的杂质，影响药物的质量可控和安全有效，在进行相容性研究时需重点关注包装容器中迁移物质对粉体质量的影响，以及浸出物可能与药物发生化学反应引入的新杂质。

对于弱焊开通，粉液混合均匀成为一个整体后，应参照《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》（国食药监注〔2012〕267号），考察药物与包装容器的相容性。

### 3. 处方工艺研究及工艺验证

基本要求：双室袋产品的无菌保障水平及产品质量应符合当前对注射剂产品的基本要求且不得低于分别采用常规容器包

装的同产品。

### 3.1 原辅料

对于采用双室袋包装的粉体原料药，需要关注原料药的流动性、松密度等粉体学性质以及包装材料易产生静电的性质，在生产中采取相应措施使其便于分装。

应该注意，某些原料药可采用溶媒结晶法和冷冻干燥法进行精制，不同精制方法所得产品的质量，如有关物质、复溶性等存在差异，有些采用溶媒结晶法制得的原料药复溶性较差，采用双室袋包装的粉末复溶性应不得差于市售玻璃瓶包装产品。

### 3.2 处方

应提供单剂量处方、中试处方和商业批处方，自小试处方至中试处方直至放大处方的变化情况及其依据。

应参照《化学药物制剂研究基本技术指导原则》（国食药监注〔2005〕106号）的要求，提供药物与配伍溶液的相容性研究资料。

塑料输液袋包装的液体制剂通常存在一定程度的水蒸气透过率，在长期放置后，可能使液体室溶剂因挥发而减少，导致渗透压升高并使粉体室药物溶解后浓度增加，建议提供数据证实在处方中是否有必要对液体室的溶剂采用过量投料。

可在高温、高湿、光照、氧化的条件下，对原料药及包装材料中加或不加阻隔材料、干燥剂、脱氧剂等进行影响因素试验，并根据试验结果，确定该产品是否需要避光、充氮、采用阻隔包装、在粉体室与外袋之间放置干燥剂或脱氧剂等。对于需采用干燥剂、脱氧剂的情况，应充分研究采用双室袋包装的必要性。如

确有必要，应结合包装材料的阻隔性能对干燥效能和脱氧效能进行考察，干燥剂、脱氧剂的种类和具体用量应根据包装材料的阻隔性能以及药物的稳定性进行筛选确定。

### 3.3 生产工艺

应提供商业化生产的详细生产设备及产能、生产工艺、工艺参数等信息。弱焊结构双室袋制剂的关键生产步骤以及质量控制要点如下：

#### 3.3.1 制袋工艺

对于即配型粉液双室袋制剂，双室袋弱焊（两室室间的隔断）是制袋工艺的关键步骤，需要根据膜材的特性，控制弱焊的温度、压力（上模及下模）以及时间。申报资料需提供上述关键工艺，以及在确定弱焊工艺条件时，所进行的相关研究数据，包括不同弱焊条件与开通力的研究数据。

另外需提供印刷的相关工艺、油墨的质量要求以及组成成分等信息。

#### 3.3.2 大容量注射液部分的灭菌及袋外表面干燥工艺

大容量注射液部分应采用湿热灭菌法，对于该部分采用注射用水、氯化钠注射液和葡萄糖注射液的情况，可参考国家食品药品监督管理局药品审评中心目前对糖盐水类注射液灭菌条件的相关技术要求，详见该中心《关于启用糖盐水类注射液审评模版的事宜》。

袋表面干燥：应提供详细的干燥（包括冷却）工艺和参数。对于采用无菌热风循环干燥工艺的情况，需要注意无菌空气的质控是否符合《药品生产质量管理规范》（药品 GMP）要求。提供

干燥后粉体室的水分控制要求以及依据,以保证粉末充填后产品的质量。

备注:湿热灭菌工艺应同时实现对产品灭菌和干燥(湿热灭菌柜兼有灭菌和无菌干燥功能)的目的,灭菌柜应为灭菌和干燥一体化设计,以保证干燥后粉体室的水分以及无菌状态符合要求。灭菌过程中可能存在使袋外表面污染的因素,增加粉末灌装过程中污染的可能性。如:(1)如果灭菌时爆袋,袋内药液混入灭菌介质中,污染产品外表。(2)部分产品在进入灭菌柜时外表可能被污染,如灌装时药液溅出,输送设备润滑油泄漏等。(3)印字色粉经过输送及灭菌后可能脱落混入灭菌介质中,污染产品外表。应提供相应的研究和验证数据,证实袋外表面在灭菌干燥过程中未受到污染。另外,在生产过程中应有保护弱焊不发生变形开裂以及液体室爆袋的控制方法、监测手段,以及发生爆袋时的处理方法。

### 3.3.3 灭菌后产品的传递

灭菌干燥后产品需卸载并输送至粉末分装部位,必须通过配置 A 级层流保护下的自动卸载设备和自动传输装置实现,以降低污染的风险。应提供在该过程中保证无菌的详细操作要求。

### 3.3.4 粉末分装

粉液双室袋产品中粉体室药物对热、湿多不稳定,无菌灌装的粉末吸湿较强且水分会影响药物稳定性,在生产过程中必须严格控制无菌混粉、灌装区域内的温度、相对湿度和固体室袋内的水分等,需提供相应的控制条件及其依据。

提供粉末分装的详细工艺,包括无菌分装时液体室溶液的温

度控制要求、产品灭菌后至粉末分装的间隔时间、粉体室袋内的水分控制等数据，以及上述参数相应的依据。某些对氧敏感的药物，如果需要在直接接触药品的包装内采用充氮工艺，需提供详细的充氮工艺，并定时抽样检测氧气浓度。粉末灌装后到阻隔膜包装的时间应该严格控制。

为了避免分装时粉末飞扬、塑料包材静电因素等影响粉末分装以及焊接，需说明是否采用相应的措施（如采用灌装头插入粉体室的分装方式等）、研究数据及其依据。

### 3.3.5 阻隔包装

粉末分装后，需根据药物的性质确定是否采用阻隔包装，并提供相应的依据。如采用阻隔包装，需提供阻隔包装的详细生产工艺以及相应的依据，如粉末分装工艺、粉末分装至阻隔包装的时间间隔、阻隔包装焊接温度及其依据等，提供数据说明阻隔包装焊接工艺是否对直接接触药品包装中的弱焊产生不良影响。

提供阻隔包装的密封性控制手段和/或检测措施（如：在粉体室与阻隔外袋之间可加入脱氧剂和干燥剂以除去氧气和水分；在粉体室与阻隔外袋之间充入惰性气体，灌封后便于检测包装的隔绝性能；对封口的熔封强度进行控制等）、测定数据及其依据。

对于使用脱氧剂和干燥剂的情况，应详细说明脱氧剂和干燥剂的包装工艺，并提供相应的研究数据。

备注：在生产现场检查时需根据该类产品的特点对生产工艺按药品 GMP 要求进行重点检查和关注。

## 3.4 工艺验证

由于产品涉及到大容量注射剂及无菌分装两部分，应结合产

品特点以及药品 GMP 要求，按相关要求分别提供湿热灭菌和无菌分装的生产工艺验证和灭菌工艺验证资料。需要注意的是，除了满足液体部分的终端过度杀灭的无菌条件、粉体灌装的无菌保障水平符合基本要求之外，粉液双室袋产品的生产与质控关键点还有以下（但不是全部）特殊要求：

(1) 需对制袋灌装设备及生产工艺进行验证，对封边强度、弱焊的隔离和开通效果及可靠性进行验证。

(2) 湿热灭菌工艺验证时需对粉体空室灭菌效果、灭菌后的干燥效果进行验证。

(3) 在粉末分装时，如果在直接接触药品的包装内采用充氮工艺，或者对塑料包材采用了除静电措施，均应提供相应的验证资料。

(4) 提供阻隔包装焊接工艺不影响弱焊的验证资料。

(5) 生产过程中，应对不同阶段的中间产品进行检漏，包括制袋的密封检查、湿热灭菌检漏、阻隔包装的密封检查等，以此保证产品的密封性能，并提供相应的验证数据。

#### 4. 质量研究和质量标准

基本要求：应符合目前对注射剂的质量要求，且应参照相关技术指导原则开展研究。

##### 4.1 质量研究

需根据产品的特点，按现行的技术要求，分别对固体粉末、溶液部分进行质量研究，提供 3 批中试以上规模（生产流程、设备的操作原理等应与商业化生产一致）样品的质量研究数据。

对于固体粉末部分，应进行全面的质量研究，如杂质谱、pH

值、溶液澄清度和颜色、水分、聚合物、含量等。无菌、细菌内毒素可在混合后进行考察。

对于有关物质检查项,应参照我国杂质研究技术指导原则以及当前对杂质研究的技术要求开展研究工作。具体要求如下:

结合所用原料药的杂质概况、制剂处方工艺、降解途径研究结果和相关文献资料(包括现行版欧洲药典及美国药典)对本品的杂质谱进行全面分析,明确各杂质的结构与溯源,有针对性地降解产物进行研究控制,并采用相应的杂质对照品对杂质分析方法进行系统的方法学验证,以证明所用分析方法确实能有效地检出相应的杂质;如国内外药典中已收载有关物质检查项,应对其分析方法进行比较,择优选用,并采用多种方法(如二极管阵列检测、高效液相-质谱法等)将样品与原研制剂的杂质谱进行比较,对质量研究与长期留样稳定性考察中超过鉴定限度的杂质进行必要的定性研究,以证明其与原研厂产品中所含杂质的结构是一致的,且杂质含量不高于原研厂产品或符合现行药典中最严格的要求。

对于溶液部分,由于通常为注射用水、氯化钠注射液或葡萄糖注射液,除无菌、细菌内毒素检查项以外,可按药典标准进行质量研究。

另外,应结合临床使用情况,对混合后的产品质量进行研究。重点考察复溶时间、可见异物、不溶性微粒、pH值、渗透压比、无菌、细菌内毒素等检查项。对于不溶性微粒检测项,在符合中国药典的基础上,需根据多层共挤输液膜(袋)的要求,重点关注和考察因弱焊开通引入的 $5\mu\text{m}$ 的微粒,并参考多层共挤输液

膜（袋）的要求订入质量标准，制订合理的限度。

## 4.2 质量标准

应结合当前的技术要求拟定质量标准，该标准通常包括三个部分：

粉体室的药品质量标准：通常应包括酸碱度、溶液澄清度与颜色、水分、有关物质、聚合物以及含量等关键检查项目，不溶性微粒、可见异物、细菌内毒素和无菌检查项均在混合后进行控制。对于有关物质检查项，质量标准需按结构已知的特定杂质、结构未知的特定杂质、非特定杂质和总杂质分别进行限度控制，非特定杂质的限度应符合欧盟相关杂质研究技术指导原则中鉴定限度的要求。

液体室药品的质量标准：如果溶液部分为注射用水、氯化钠注射液或葡萄糖注射液时，质量标准原则上应不低于现行版中国药典的要求，不溶性微粒、可见异物、细菌内毒素和无菌检查项均在混合后进行控制。

粉液混合后产品的质量标准：通常应包括可见异物、不溶性微粒、无菌、细菌内毒素、pH 值、渗透压比等。对于不易溶解的产品，应考虑将溶解时间订入质量标准。

上述标准应经省级药品检验机构复核认可。

## 5. 稳定性研究

基本要求：需采用三批至少中试以上规模的样品，对粉体室、液体室的内容物分别进行考察。双室袋产品的贮藏条件和有效期应与已上市产品相当，并应考察近效期产品粉液混合后的稳定性，以保证临床使用中产品的质量仍符合要求。

## 5.1 稳定性考察指标

参考粉体室、液体室、粉液混合后产品的质量标准进行设置，对于粉液混合后产品，还需增加含量、有关物质、聚合物等检查项。

建议在加速试验和长期试验末期增加包材的部分考察项目，如：外观（包括是否发生胀袋）、抗跌落、透明度、密封性以及弱焊开通力等。

## 5.2 稳定性考察条件和项目

加速试验和长期试验：参照《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》（国家食品药品监督管理局通告 2015 年第 3 号）的要求设置条件，分别对粉体室和液体室进行考察。对于拟冷藏的制剂，也应参照该指导原则设置试验条件。

由于粉体室内药物多对湿、热、光不稳定，而在干燥条件下则比较稳定，因此粉体室部分多采用遮光和/或防止水蒸气、氧气穿透的高阻隔材料（如透明膜、镀铝 BOPP 膜或者镀铝 PET 膜）。如果高阻隔材料焊接出现剥落，则可能影响其阻隔性，进而影响产品稳定性。因此在加速和长期试验时，需在高湿条件下对粉体室进行考察。

对于液体室，因配伍溶液对高湿条件并不敏感，且由于所用包装容器为半透性材料，稳定性试验时还需对潜在的失水性进行考察，因此可在低湿条件下进行考察，该部分内容与《糖盐水类注射液审评模版》的要求一致（详细内容可参考国家食品药品监督管理局药品审评中心网站发布的《关于启用糖盐水类注射液审评模版的事宜》）。

具体情况如下表所示：

	试验条件	粉体室	液体室
加速试验	40℃±2℃/75%±5%RH	+	-
	40℃±2℃/不超过（NMT） 25%RH	-	+
长期试验	25℃±2℃/60%RH±5%RH 或 30℃±2℃/65%RH±5%RH	+	-
	25℃±2℃/40%RH±5%RH 或 30℃±2℃/35%RH±5%RH	-	+

备注：上表中“+”代表考察；“-”代表无需考察。

粉液混合后的使用稳定性考察：建议采用高湿条件下接近效期的样品进行考察，混合后的时间应参考市售产品说明书中用法用量以及溶液配制方法进行设置，至少应达到临床使用时间的两倍。粉液双室袋产品的说明书中混合后至使用完的时间不应超过市售产品说明书的要求。

应开展与西林瓶包装同种粉针的比对试验，以证明此类包装与玻璃西林瓶产品有同等的贮存效果。着重考察加速放置条件下，水分的增加量不得超过玻璃包装同种药品的水分增加量。

## 6. 申报要求

粉液双室袋产品应按照现行注册分类提交新药或仿制药申请。

对于本要点发布前已受理的品种，根据本要点进行审评，审评通过的，按照现行分类原则确定的实际注册分类进行审批。

本要点发布后申报的品种，应按照上述原则提交申请。

## 7.生产现场检查

生产现场检查采用基于风险的检查方法，对注册品种的生产条件、生产能力和动态生产过程等实施全面检查，确认其与注册申报/核定的工艺、质量标准的一致性，评估核定生产工艺的可行性，以及生产活动是否符合药品 GMP 要求。粉液双室袋产品生产企业应采取措施，最大限度地降低生产过程中的污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。

对于要点发布前已受理的品种，由国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心组织开展生产现场检查及样品抽样。

对于要点发布后申报的品种，按照相应注册分类开展生产现场检查及样品抽样。

## 8.其他

8.1 本要点自发布之日起试行，国家食品药品监督管理总局药品审评中心按照国内外现行的技术指导原则、现行版《中华人民共和国药典》及本要点对申报的粉液双室袋产品进行技术审评。

8.2 国家食品药品监督管理总局将视具体情况组织开展后续修订工作。