
粉液双室袋产品技术审评要点

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，临用时将两室贯通，混匀后用于静脉滴注的即配型包装产品。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-液双室袋和固-液双室袋两种类型，其中液-液双室袋主要用于全营养输液和透析液等，以克服溶液间的配伍稳定性问题；粉液双室袋中固体内容物大多是在溶液中不稳定的药物，如 β -内酰胺类抗生素。

本技术审评要点仅针对弱焊结构的粉液双室袋产品。

1 立题以及规格

应符合国家食品药品监督管理局以及药品审评中心目前对上市药品立题和规格设计的相关要求，且该包装形式的产品已在海外批准上市。

固体室中内容物应为在溶液中不稳定的 β -内酰胺类抗生素。液体室中配伍溶液的种类以及体积，应符合固体室中药品的法定说明书的用法用量要求，并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。

2 药品包装容器（材料）

基本要求：粉液双室袋产品所采用的药品包装容器(材料)（以下简称包装容器）必须先行获得国家批准，取得注册证，方可用于制剂生产。

在申报制剂时，需要提交以下证明性文件：

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《药品包装用材料和容器注册证》等证明性文件。

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 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

①前提条件:应符合国家药品包装容器(材料)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,而使用时在一定外力下打开,使二室相通,应注意双室袋是否具有质控指标对打开外力进行控制。

结合双室袋的特点,应在质量标准中增加与弱焊开通力相关的检查项目。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。

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,应有相应的质控指标(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。

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。对光、湿、氧气等敏感的药物,在采用双室袋包装时,应采用特殊的包装材料,如固体室外层覆铝箔、使用干燥剂、脱氧剂或者其他技术,以达到遮光并防止水蒸汽穿透的目的。为防止光线、水蒸气、氧气对抗生素的影响,通常应在高阻隔材料(透明膜、铝膜)质量标准中增加对水蒸气、氧气的透过率以及遮光性能等检查项目,进行严格控制。

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下一步的无菌分装。

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、脱氧剂等的材质、来源;包装组件中使用的添加剂、生产助剂等信息。

2.3 包装容器相容性研究

应提供获得包装容器注册证时所进行的相容性研究资料,例如采用有机溶剂、注射用水、氯化钠注射液或葡萄糖注射液所进行的提取研究数据。

备注:已经上市的双室袋产品大多采用特殊的非PVC复合膜,应注意复合膜(包括各分层)的种类、来源;粒料牌号、成份、添加物质等信息。以上第2、3点是为制剂进行相容性试验提供支持性信息。

3 药物与包装材料的相容性研究

对于液体室，考虑到配伍溶液多为氯化钠注射液、或葡萄糖注射液等常规注射液，如果在包装容器注册时进行了提取试验，且提取溶剂的理化性质如 pH 值、离子强度等与配伍溶液部分相似，可提供上述试验数据替代提取试验和迁移试验。

对于固体室，如果所选包材已在上市产品中用于该固体药物，考虑到固体情况下药物与包装材料发生相互作用的可能性相对较小，一般情况下暂未要求对固体部分内容物与包装材料的相容性进行考察，该部分要求将随着相关数据的进一步积累予以调整。

4 处方工艺以及工艺验证

基本要求：采用终端灭菌的溶液部分的无菌保障水平以及产品质量不得低于同类产品的要求；固体粉末采用无菌分装工艺，亦不得降低其无菌保障水平以及产品质量。

4.1 原辅料

应该注意，某些抗生素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。

对于采用双室袋包装的抗生素原料药，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。

4.2 处方

应提供单剂量处方、中试和商业批批处方。小试、中试、放大处方的变化情况及其依据。固体室药品的处方应与原研同品种或常规容器包装同产品保持一致。

提供药物与配伍溶液的相容性研究资料。如果采用同品种原研说明书中推荐的临床配伍溶液，可无需进行该项试验。

应在高温、高湿、光照、氧化的条件下，对原料药，以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、采用阻隔包装、干燥剂或脱氧剂等。对于需采用干燥剂、脱氧剂时，应结合包装材料的阻隔性能对干燥效能和脱氧效能进行研究和优化。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。

4.3 生产工艺

应提供详细的生产设备及产能、生产工艺、工艺参数等信息。

以下为弱焊结构双室袋制剂的关键生产步骤以及质量控制要点：

4.3.1 制袋工艺

对于即配型抗生素固-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（上模以及下模等）及时间。申报资料应提供上述关键工艺，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。

另外应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。

4.3.2 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/或葡萄糖注射液的情况，可参考药审中心目前对糖盐类注射液灭菌条件的技术要求，详见药审中心网站《关于启用糖盐类注射液审评模版的事宜》。

袋外表面干燥：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 **GMP** 要求。提供干燥后固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：灭菌柜应为灭菌和干燥一体化设计，以保证干燥后固体室的无菌状态符合要求。

4.3.3 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。

备注：在生产现场检查时需对该部分内容按 **GMP** 要求进行重点检查和关注。

4.3.4 粉末分装

提供无菌分装的详细工艺，包括无菌分装时溶液部分的温度控制要求（是否降至常温）、产品灭菌后至粉末分装的间隔时间等数据、生产环境要求，如环境温湿度的控制条件等以及相应的依据。

为了避免因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及其研究依据。

4.3.5 阻隔包装

粉末分装后，应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，应详细说明阻隔包装的材质、包装工艺、粉末分装至阻隔包装的

时间间隔及其依据，并提供密封性检测措施和数据。

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

4.4 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 GMP 要求，按相关要求分别提供湿热灭菌和无菌分装的工艺验证资料。

由于该产品为复杂组合包装密闭系统，应采用整体包装进行容器密封性试验。

4.5 动态检查与抽检

为保证生产工艺的大生产的可行性，应由省局负责对本品在拟定的实际生产线上进行一批样品的动态生产现场检查，并抽取该批样品送省药检所，按照完善后的质量标准检验应符合要求。

5 质量研究和质量标准

基本要求：应符合目前对抗生素的质量要求，且不得低于已上市原研同品种的质量。

5.1 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 批中试以上规模样品的质量研究数据。

对于固体粉末部分，应与原研制剂进行全面的质量对比研究，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，应按照国家以及欧盟的抗生素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（包括现行版欧美药典）对本品的杂质谱进行全面分析，明确各杂质的结构与溯源，有针对性地对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 DAD、LC-MS 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 μ 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。

5.2 质量标准

应在比较同品种国内外质量标准的基础上，并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：

固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抗生素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。

固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。

上述标准应经省药检所复核认可。

6 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，对固体室、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固液混合后的稳定性，以保证临床使用中产品的质量仍符合要求。

6.1 稳定性考察指标

参考固体室、液体室、固液混合后产品的质量标准进行设置，对于固液混合后产品，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。

6.2 稳定性考察条件和项目

加速试验和长期试验：参考《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》的要求设置条件，分别对固体室和液体室进行考察。对于拟冷藏的制剂，也应参考该指导原则设置试验条件。

由于固体室内药物多对湿、热、光不稳定，而在干燥条件下则比较稳定，因此固体室部分多采用遮光和/或防止水蒸汽、氧气穿透的高阻隔材料（透明膜、铝膜）。如果铝膜焊接出现剥落，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，需在高湿条件下对固体室进行考察。

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，该部分内容与药审中心网站发布的糖盐水类注射液审评模版的要求一致。

具体情况如下表所示：

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

备注：

+: 考察

-: 无需考察

固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。

7 其它

我们将按照国内外现行的技术指导原则、现行版药典与以上审评要点对申报的粉液双室袋产品进行技术审评，如需补充研究资料，申请人应在法规要求的时限内

按照发补通知的要求一次性补充提供相应的资料。