

引言

腹膜透析作为一种有效的血液净化方式，具有操作简单、医疗成本低、便于普及应用的特点，对于提高我国尿毒症患者的救治率具有无可替代的作用。由于腹膜透析治疗方式本身的特点，其对包装系统的依赖程度相对较高，所以包装系统对腹膜透析液的药品质量以及对患者的治疗效果影响较大。

根据腹透包装系统部分组件在我国的不同监管现状，其中传输管路、引流袋、接头、保护帽划分为医疗器械，按照二类器械进行注册管理；软袋（溶液袋）、组件（端口管、加药组件、阀）这些和药液接触的作为包材，按照包材注册或关联审评审批要求进行管理。本指南作为药品包装产品技术指南，在编写过程中既兼顾了监管现状，如在具体技术要求中对以医疗器械管理的组件未做具体要求，只明确这些组件应符合相关法规要求，但由于这些组件是腹透包装系统不可分割的一部分，因而在整体包装系统技术要求编写中，又兼顾了组合后产品应能满足临床预期的性能要求，如体现在连接头配合性、灌注时间/排液时间等技术要求中，应符合相关要求。

本指南旨在通过上述系列指南性技术要求，引导企业从设计研发、生产、质量控制、技术要求、相容性研究到储运的持续改善提供指导，生产单位和使用单位应提供对产品使用充分的指导，保证患者用药安全，提高患者操作便利性和患者的生活品质。

前言

本标准旨在用于指导行业内腹膜透析液包装系统的技术研发、检验、生产及储运。

本标准按照 GB/T1.1-2009 给出的规则起草。

本标准由 xxxxx 提出。

本标准起草单位：xxxxx

本标准主要起草人：xxxxx

腹膜透析液包装系统技术指南

1 范围

1.1 本指南规定了腹膜透析液包装系统（以下简称为腹透包装系统）的术语与定义、结构示例及各组件功能性描述、设计要求、生产质量管理、包装材料和组件贮存和包装有效期、运输要求、功能及安全性要求、标签标识和使用说明书要求。

1.2 本指南适用于多种材质的腹膜透析液包装系统。

目前腹膜透析液包装系统中已经使用的材料包括聚氯乙烯、聚烯烃类、聚碳酸酯类和橡胶等。

1.3 本指南适用于多种类型的腹膜透析液袋，包装系统从使用方式划分包括单袋和双联双袋；溶液袋从结构划分包括单室袋、多室袋。

1.4 本指南适用于多种品规的腹膜透析液包装系统。

2 术语和定义

2.1

腹膜透析（Peritoneal Dialysis, PD）

是利用人体腹膜作为半透膜，以腹腔作为交换空间，通过弥散和透析作用，清除体内过多水分、代谢产物和毒素，达到血液净化、替代肾脏排泄功能的治疗技术。PD 在临床上又分持续非卧床腹膜透析（Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD）和自动腹膜透析（Automated Peritoneal Dialysis, APD）。

2.1.1

持续非卧床腹膜透析（Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD）

CAPD 指由患者或医护人员进行手动换液，换液成功后即可自由活动或从事日常工作。

2.1.2

自动腹膜透析（Automated Peritoneal Dialysis, APD）

APD 则泛指所有利用腹膜透析机进行腹透液交换的各种腹膜透析形式。

2.2

腹膜透析液包装系统 (Container Closure System of Peritoneal Dialysis Solution)

腹膜透析液包装系统是指腹膜透析液包材和其他功能组件的总和，一般包括溶液袋、加药组件、易折阀或输注组件、三通接头、传输管路、引流袋、外袋及其它组件等。腹膜透析液包装系统的用途旨在包装、保护和输注透析液，应能够保证腹膜透析液在生命周期内的安全性和有效性，以及能保证临床使用过程中的安全性和便利性。

3 总则

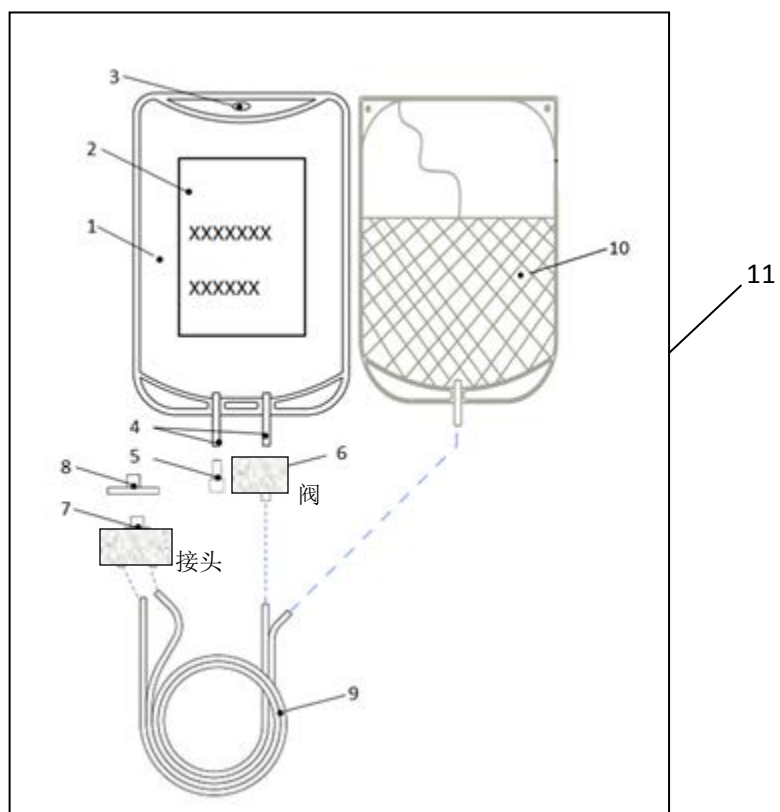
本指南目标是基于临床使用安全的考虑，起草并制定腹膜透析液包装系统技术指南，可为今后相关法律法规的完善提供科学、客观、可行的决策依据，同时也为行业内生产企业对该类产品的质量控制提供指南性依据。

指导企业从设计研发、生产、使用的持续改善提供指导，最大程度减少患者腹膜及腹膜功能退化，保证患者用药安全，提高患者操作便利性和患者的生活品质。

4 结构示例及各组件功能性描述

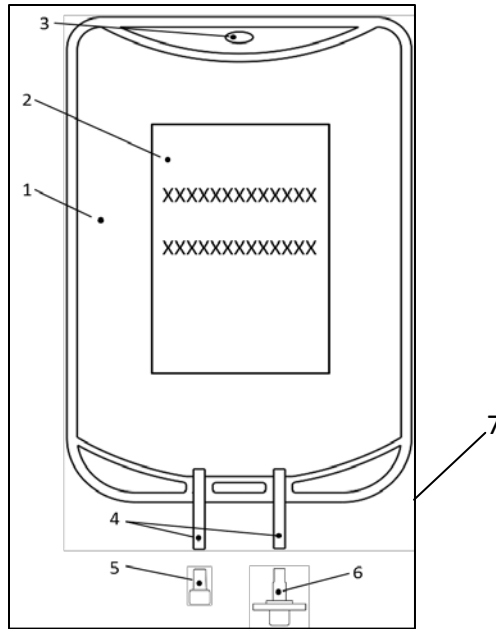
4.1 结构示例 结构命名和定义统一

图 1 以及图 2 给出了腹膜透析液包装系统基本结构示例的描述方式，用于实际产品的结构描述参考。



1. 溶液袋(Solution Bag)
2. 标签区 (Label Area)
3. 悬挂孔(Hole for hanging)
4. 端口管(Connective Tubing)
5. 加药组件 (Injection Port)
6. 阀(vavle) (如适用, 可有多种形式)
7. 接头(connector) (可有多种形式)
8. 保护帽(Protective Cap)
9. 传输管路(Transfer tubing)
10. 引流袋(Drainage Bag)
11. 外袋 (Overwrap bag)

图 1 双联双袋图示



1. 溶液袋 (Solution bag)
2. 标签区 (Label area)
3. 悬挂孔 (Hole for hanging)
4. 端口管 (Connective tubing)
5. 加药组件 (Injection port)
6. 阀和输注组件 (Vavle and Administration port)
7. 外袋 (Overwrap bag)

图 2 单袋图示

4.2 各组件功能性描述

4.2.1 溶液袋 Solution Bag

用于标识容量及腹膜透析液的存储、标识及使用。袋体带有悬挂孔，在透析治疗过程中用于悬挂溶液袋。表面带有标签区印刷产品标签。

4.2.2 端口管 Connective Tubing

溶液袋和引流袋上用于连接加药组件、易折阀、连接件等的短管

4.2.3 加药组件 Injection Port

用于加入药物的端口。

4.2.4 阀 Vavle(如适用)

用于连接溶液袋和溶液传输管路的一次性可激活阀，该阀在产品使用之前保持密闭状态，病人在临床使用时可以轻易打开，有多种形式，如易碎折头。

4.2.5 接头 Connector

用于连接传输管路和外接短管的连接器，可有多种形式。

4.2.6 保护帽 Protective Cap

在三通接头的患者端连接口处起到保护患者端连接端口无菌的作用。

4.2.7 传输管路 Transfer Tubing

用于输注腹膜透析液和排出引流液的管路。

4.2.8 引流袋 Drainage Bag

用于收集人体腹腔内引流液的容器。

4.2.9 阀和输注组件 Vavle and Administration Port

溶液袋上用于透析液灌注的端口。

4.2.10 外袋 Overwrap bag

用于保障腹膜透析液在药品有效期内处于无菌状态，且兼具防尘或阻隔水、气、光等功能的外袋，并方便患者开启使用。

5 设计要求

腹膜透析液包装系统应选用满足适用性和安全性需求的材料。腹膜透析治疗一般为居家治疗，是经过培训过的病人（或病人家属）在家中进行换液操作。因此腹膜透析包装系统有不同于一般药物包装的特殊需求，腹膜透析液包装系统的设计应能为透析液的生产、贮运及病人使用提供安全及便利。腹膜透析包装系统的设计应使透析液在生产、贮存、运输避免污染，及临床使用过程中将污染降至最低并达到预期功能性。

5.1 腹膜透析系统应设计为减少患者出现腹膜炎的风险，整个腹膜透析液包装系统应为全密闭系统。

5.2 药液袋应具透明性，在设计上应便于使用前观察液体情况；

5.3 药液管路的长度应便于患者使用及满足溶液袋悬挂在一定高度下，通过重力作用进行透析的全过程。

5.4 保护帽开启方式设计应方便一次性使用，保护帽应设计为内旋鲁尔或其他适直接头，便于形成最大限度的密封。

5.5 引流袋容积应大于标示容量，且方便使用者对透析后溶液进行称量。

5.6 引流袋应具有一定透明度，在设计上应以方便使用者对透析后溶液进行观察，如浑浊、絮状物及颜色等，引流袋灭菌后不得黏连。

5.7 标签区域内的信息要清晰，并易于辨识，药品通用名称、产品批号、规格、生产日期、有效期应明显标注。

5.8

(a) 端口管：端口管应具透明性，在设计上应便于药液灌注及加药组件与输注组件的插入，在插入加药组件与输注组件后可形成密封

(b) 加药组件：无严重缩痕缺陷，组件必须紧密嵌合，不得有松动或嵌合不到位的情况发生。

(c) 阀和输注组件：无严重缩痕缺陷，组件必须紧密嵌合，不得有松动或嵌合不到位的情况发生。

(d) 接头：应保证连接件之间的密封和紧密嵌合，避免污染。

其他组件应满足设计要求

5.9 腹膜透析液有不同的品规（如葡萄糖浓度、钙离子浓度等），腹膜透析液包装系统宜采用合理的设计帮助患者加以区别。

5.10 外袋的设计应考虑选用能耐受腹膜透析液灭菌方式的材质，确保外包袋在灭菌、储运过程中功能的完整性；应满足灭菌后方便观察腹膜透析液产品状态；应考虑不同腹膜透析液产品特性，提供相应的阻隔性能；同时应在材质或结构上考虑患者使用的方便性，如易撕膜或易撕缺口等设计。

5.11 纸箱尺寸应保证整齐水平放置药品的空间，纸箱标识信息要清晰，并易于辨识，药品通用名称、产品批号、规格、生产日期、有效期应明显标注。纸箱包装应可承受一定压

力，保证药品搬运和运输期间箱体紧密无遗漏和破损，保证药品堆放期间不会发生箱体挤压和破损。

5.12 腹膜透析产品的码垛方式应得到验证。

6 生产质量管理

6.1 生产条件

腹膜透析液包装系统制造，应符合国家相关法规规定。

腹膜透析液包装系统的生产条件与腹膜透析液的生产条件和质量要求相适应，有相应的风险防范措施。

6.2 原材料控制

腹膜透析液包装系统涉及的组件和种类较多，主要分属药包材和医疗器械两大类。如溶液袋、端口管、加药组件、阀和外袋等划分为药包材的组件，应符合药包材的相关法规和企业控制标准的要求；如传输管路、引流袋等划分为医疗器械的组件，应符合医疗器械的相关法规和企业控制标准的要求。

6.3 生产过程控制

腹膜透析液包装的生产工艺应经过可靠验证及论证，并具有稳定性。确认关键工艺点并阐明其对产品物理、化学、生物性能不会造成不可接受的影响。

根据生产工艺，要有经过验证的关键生产步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标来对生产过程进行控制。通用生产工艺流程示例如下：

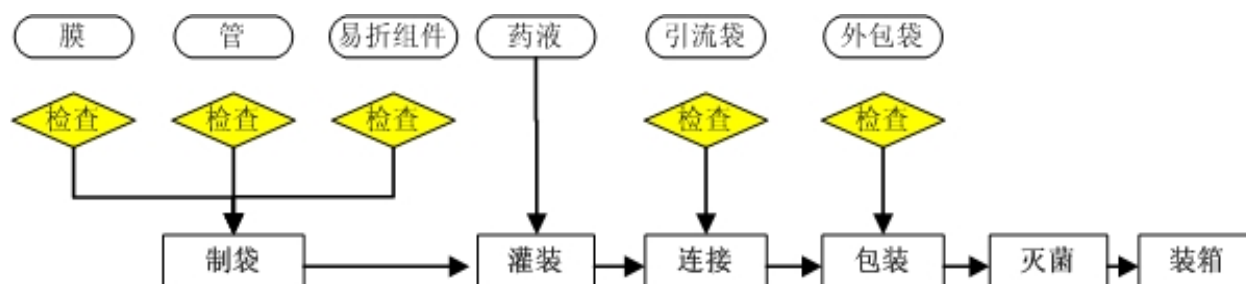


图 3 生产工艺流程示例图

6.4 腹膜透析液产品的灭菌。

腹膜透析液产品应经过湿热灭菌或其他验证过的方法灭菌，符合国家灭菌要求，保证所要求的无菌水平，经过验证并执行。包装系统与灭菌方法相适应，包装材料应耐受产品的灭菌条件。

灭菌后的产品密封严密，外包袋外观完好，无破损；透析液的成分含量及 5-羟甲基糠醛等杂质符合标准要求。

6.5 变更控制

6.5.1 企业应当建立变更控制流程，对变更进行评估和管理，以确认其符合法定标准和预期的使用要求，不会影响产品的安全性和有效性。

6.5.2 改变企业名称、生产地址、处方工艺、质量标准以及其它影响产品质量的因素时，企业应主动开展相应的评估，应对变更进行验证确认，及时通知药品生产企业，并按要求向食品药品监督管理部门报送相关资料。

6.5.3 变更确认的方法和活动应与存在的风险级别相适应。变更评价及确认应符合国家相关法规或技术文件要求。药品生产企业应及时掌握药包材变更情况，并按相关技术指导原则进行研究和评估，对影响药品质量的药包材变更应依据《药品注册管理办法》的相关规定申报药品补充申请，对不影响药品质量的药包材变更应依据《药品注册管理办法》附件 4 补充申请第 36 项向省级食品药品监管部门备案。

6.5.4 变更实施应当有相应的完整记录。质量管理部门应当保存所有变更的文件和记录。

7 包装材料和组件的贮存条件和使用期限

透析液所用的包材与组件在规定的贮存条件下应具有足够的稳定性，药包材的使用期限系指从药包材生产日期到药物有效期的整个货架周期内，药包材自身的稳定期限。包装材料和组件贮存条件和使用期限一般由药包材制造商进行验证和确认，研究结论作为使用信息之一提供给腹透药品生产企业，以指导药品生产企业在规定的条件下对包装材料和组件进行贮存；同时，药品生产企业根据药包材所包装药品的有效期，结合所提供的包装材料和组件的使用期限，确定适宜的药物生产环节使用的截止期限。

腹膜透析包装系统材料及组件的有效使用期限一般采用加速实验和长期实验确定，可参照国内外相关指南性文件的规定进行上述两项实验以确定包装系统材料及组件的有效使用期限。

加速实验和长期试验的数据和报告均应完整存档，用以支持后续有关包材有效期的法规和质量方面的文件要求。

需要注意的是由包装制造商提供的包材及组件的使用期限是在考虑贮存环境因素, 如温度、湿度、光照、氧化等环境影响因素基础上, 经过加速实验（通常对高分子材料来说被称做加速老化实验）和长期实验（通常也被称作实时老化实验）来确定的。由于腹透产品药品制造商在后续药品生产工艺过程中还涉及对包装材料及组件的加工工艺, 如端口管的焊接、终产品的灭菌等工艺工程, 这些工艺过程一般也可能成为影响包装材料及组件稳定性的因素。因而, 腹透药品制造商有责任在包装材料及组件使用过程中、灌装药物直至形成终产品过程中及后续药物贮存过程中验证并确认腹透包装系统在经历上述过程后能够满足相关功能性和保护性要求。

8 运输要求

腹膜透析液产品属于大容量注射液, 整个运输过程对包装的依赖性大, 腹膜透析液生产商在包装系统开发时应充分考虑产品上市后潜在客户的地理分布区域的气候特征以及采用的运输、存储和分发方式, 设计合理的包装系统外形、装箱方式以及外箱的堆码方式。

腹膜透析液生产商宜评价并确认腹膜透析液包装系统在流通过程中对腹膜透析液产品提供保护的能力, 应能满足技术要求。可以采用实验室模拟运输评估包装系统对产品的保护能力, 也可以采用产品实际运输方式进行评价。试验样品应采用最终定型的腹膜透析液产品。

实验室模拟运输测试可参考 ASTM D-4169 、ISTA 系列、ISO 4180 和 GB/T 4857 系列等国内外包装运输测试指南或标准的推荐, 结合产品运输方式、包装形式以及运输环境, 选择合适的测试条件进行模拟运输测试。宜充分考虑实际运输过程中可能遇到的情况, 如运输时的温湿度条件、气压、震动、冲击、跌落等状况, 选择合适的项目综合评估运输过程。

实际运输评价宜根据产品实际的储运要求, 评价运输季节、路线、路况、车辆等对产品的影响, 通过改善包装系统、包装形式、装载量、装载方式等条件, 以确保产品在流通过程中可能遇到的环境条件下包装系统对产品提供了有效的保护能力, 避免产品在客户端出现挤压变形或破损漏液等情况的出现, 便于使用。

9 技术要求

腹膜透析液包装系统根据产品（如药液袋体的厚度和尺寸）应满足设计预期用途，宜考虑的相关技术要求应包括但不限于本技术指南规定的内容。

9.1 物理要求

9.1.1 腹透包装袋体的厚度和尺寸：

不同规格的腹膜透析包装袋体应具有满足设计预期的厚度及尺寸，并具有适宜的允差范围。

9.1.2 包装系统密闭性（包装系统完整性）

腹膜透析液包装系统在承受外部环境及压力的情况下应保持密闭，以降低微生物或外来物质污染的风险，从而降低患者腹膜炎的发生。

9.1.3 抗跌落性

抗跌落要求用于表征模拟搬运及使用过程中可能出现的一定高度下的跌落，模拟跌落试验后，腹透包装系统应仍能满足密封性要求。属于与安全性相关的物理指标。腹膜透析液包装系统应能保护产品，且在经过适宜的跌落试验后，仍无破损及泄漏。

9.1.4 透明度和透光率

溶液袋在灭菌后应足够透明，以便于使用者观察溶液袋中可能出现的微粒及颜色异常等。外袋宜便于生产者和使用者透过外包袋观察溶液袋可能出现的漏液或其它不良状态。

9.1.5 水蒸气透过率

腹膜透析液包装系统应能考虑水分损失，并保证腹膜透析液，在一定的有效期内，成分含量仍符合要求。

9.1.6 不溶性微粒

腹膜透析液包装系统中与药液接触部分和流经部分中的不溶性微粒应符合现行中国药典要求。

9.1.7 注药点密封性

加药组件应方便使用者进行加药，加药过程中及加药后均不应有漏液。

9.1.8 易碎折头组件折断力（如适用）

易碎折头应能承受腹膜透析液产品经过生产、贮存及运输过程中受到的应力，在产品使用之前保持密闭状态，并能方便使用者在透析开始前轻易打开。

9.1.9 接头配合性

接头在去除保护帽后，应能方便与患者身体端导管或其它组件进行连接，且连接后应密闭。接头与所连接导管或组件间应能承受一定压力不泄露。且连接后应能承受一定拉力不松动。

9.1.10 悬挂力

溶液袋在使用过程中，应能方便患者进行悬挂，且悬挂孔眼能保证在一定时间内承受相应的拉伸负荷。

9.1.11 灌注时间/排液时间

腹膜透析药液灌注到患者体内的时间及由腹腔引流到废液袋的时间，宜采用适宜的方式进行评估。

9.1.12 保护帽

保护帽宜牢靠，但应易于拆除。

9.1.13 多腔开启控制

对于多腔袋产品，其多腔压力应满足临床需求和产品设计要求。多腔袋虚焊部位在生产、贮存和运输过程中应能实现腔室间严格隔离，同时在临床使用时在一定外力下即可开通。开通后微粒数符合药典规范。

9.2 化学要求

参照 YBB/ISO 等相关产品标准，结合腹膜透析包装系统特点论述并制定适宜的化学要求及试验方法。

9.3 微生物负荷

应能保证终端产品的无菌保证水平。

9.4 生物相容性

宜参照国内外相关标准进行适宜的生物学评价。

注：腹膜透析包装系统所用药液管路、引流袋等应符合相关法规要求。

10 包装系统的相容性（安全性）

腹膜透析液包装系统及其所灌装的药液应进行适宜的相容性研究。相容性的研究宜参考国家食品药品监督管理局发布的相关指导原则进行。包装系统的相容性研究，即满足它预期的适用性-安全性应满足以下条件：

- （1）包装系统应选用充分了解的材料
- （2）建立包装系统的生物相容性（见 8.3 部分）
- （3）安全性相容性研究就是结合化学测试和毒理学评估建立包装系统的安全性。包装系统的安全性是通过适当的化学测试，例如可提取物和浸出物研究，以及对这些化学测试的数据进行毒理学评估而确定的。

11 包装材料及组件的标签、标识和使用说明书

11.1 材料和组件供应商应提供相适宜的信息

11.2 腹膜透析液包装系统标签、标识和使用说明书

11.2.1 腹膜透析液包装系统标签应当包含

- （a）产品名称；
- （b）规格型号；
- （c）产品批号
- （d）生产日期、有效期
- （e）批准文号（药包材、医疗器械注册证编号或者备案凭证编号）
- （f）生产企业信息（名称、注册地址、生产地址、联系方式）
- （g）储存方法（应对需要特殊储存和操作条件进行说明）
- （h）必要的警示、注意事项

11.2.2 腹膜透析液包装系统使用说明书应当包含

- （a）产品名称；
- （b）规格型号；
- （c）生产企业信息（名称、注册地址、生产地址、联系方式）；
- （d）批准文号（药包材、医疗器械注册证编号或者备案凭证编号）；
- （e）产品技术要求的编号；
- （f）产品组成和结构；

- (g) 安装和使用说明或者图示，由消费者个人自行使用的医疗器械还应当具有安全使用的特别说明（单袋）；
- (h) 产品维护和保养方法，特殊储存、运输条件、方法；
- (i) 产品有效期
- (j) 标签上所用的图形、符号、缩写等内容的解释；
- (k) 说明书的编制或者修订日期；
- (l) 产品需要同其他医疗器械一起安装或者联合使用时，应当注明联合使用器械的要求、使用方法、注意事项；
- (m) 一次性使用产品应当注明“一次性使用”字样或者符号，已灭菌产品应当注明灭菌方式以及灭菌包装损坏后的处理方法，使用前需要消毒或者灭菌的应当说明消毒或者灭菌的方法；
- (n) 根据产品特性，应当提示操作者、使用者注意的其他事项

11.3.1 腹膜透析液包装系统各组件标签应当包含

- (a) 产品名称；
- (b) 规格型号；
- (c) 产品批号
- (d) 生产日期、有效期
- (e) 生产企业信息（名称、生产地址、联系方式）
- (f) 储存方法（应对需要特殊储存和操作条件进行说明）
- (g) 必要的警示、注意事项

11.3.2 腹膜透析液包装系统各组件使用说明书应当包含

- (a) 产品名称；
- (b) 规格型号；
- (c) 生产企业信息（名称、生产地址、联系方式）；
- (d) 组件材质说明和功能描述；
- (e) 产品维护和保养方法，特殊储存、运输条件、方法；
- (f) 产品有效期
- (g) 标签上所用的图形、符号、缩写等内容的解释；

- (h) 说明书的编制或者修订日期;
- (i) 产品需要同其他医疗器械一起安装或者联合使用时, 应当注明联合使用器械的要求、使用方法、注意事项;
- (j) 一次性使用产品应当注明“一次性使用”字样或者符号, 已灭菌产品应当注明灭菌方式以及灭菌包装损坏后的处理方法, 使用前需要消毒或者灭菌的应当说明消毒或者灭菌的方法;
- (k) 根据产品特性, 应当提示操作者、使用者注意的其他事项。