

粉液双室袋产品检查指南  
(征求意见稿)

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

2024年12月

# 目录

一、目的 .....	1
二、适用范围 .....	1
三、粉液双室袋产品特点简介 .....	2
(一) 处方工艺 .....	3
1 处方 .....	3
2 生产工艺 .....	3
(二) 关键质量属性 .....	5
四、粉液双室袋产品风险因素分类 .....	5
(一) 包装材料 .....	5
1 药品包装容器（材料）的选择 .....	5
2 药品包装容器（材料）相容性研究 .....	6
3 印字油墨/色粉的选择 .....	7
(二) 原辅料 .....	7
1 原辅料的理化性质研究 .....	7
2 原料药（含混粉）的粉体学研究 .....	7
(三) 特殊工艺风险 .....	8
1 弱焊结构（制袋） .....	8
2 灭菌干燥 .....	8
3 灭菌干燥后传递 .....	9
4 无菌分装 .....	9

5 阻隔包装 .....	9
6 密封性检查 .....	10
(四) 设施设备 .....	10
1 环境 .....	10
2 关键设备 .....	10
3 无菌保证 .....	11
<b>五、粉液双室袋产品药品注册研制现场核查要点 .....</b>	<b>11</b>
(一) 处方和工艺 .....	12
(二) 样品试制 .....	12
(三) 原辅料与药品的包装材料和容器 .....	12
1 原辅料 .....	12
2 药品的包装材料和容器 .....	13
(四) 质量控制 .....	13
(五) 技术转移 .....	14
1 工艺转移 .....	14
2 分析方法转移 .....	14
3 清洁方法转移 .....	15
(六) 稳定性研究 .....	15
<b>六、粉液双室袋产品药品注册生产现场核查要点 .....</b>	<b>15</b>
(一) 厂房与设施、设备 .....	16
1 厂房与设施 .....	16
2 设备 .....	16

(二) 物料 .....	17
(三) 批量生产 .....	17
(四) 质量控制 .....	18
<b>七、粉液双室袋产品药品生产质量管理规范符合性检查要点</b> .....	<b>18</b>
(一) 质量管理体系 .....	19
1 人员培训 .....	19
2 质量风险管理 .....	19
3 污染控制策略 .....	19
4 偏差管理和纠正预防措施 .....	19
5 变更控制 .....	20
(二) 厂房与设施、设备系统 .....	20
1 厂房与设施 .....	20
2 设备 .....	21
3 维护保养、清洁 .....	22
(三) 物料系统 .....	22
(四) 生产系统 .....	23
1 批号管理 .....	23
2 防止污染和交叉污染的控制措施 .....	23
3 工艺验证 .....	24
4 清洁验证 .....	25
5 无菌工艺模拟试验 .....	25

(五) 质量控制系统 .....	26
1 取样 .....	27
2 中间产品 .....	27
3 持续稳定性考察 .....	27
(六) 数据完整性和记录管理 .....	27
八、术语 .....	<b>28</b>
九、参考法规和指南 .....	<b>28</b>

# 1 粉液双室袋产品检查指南（初稿）

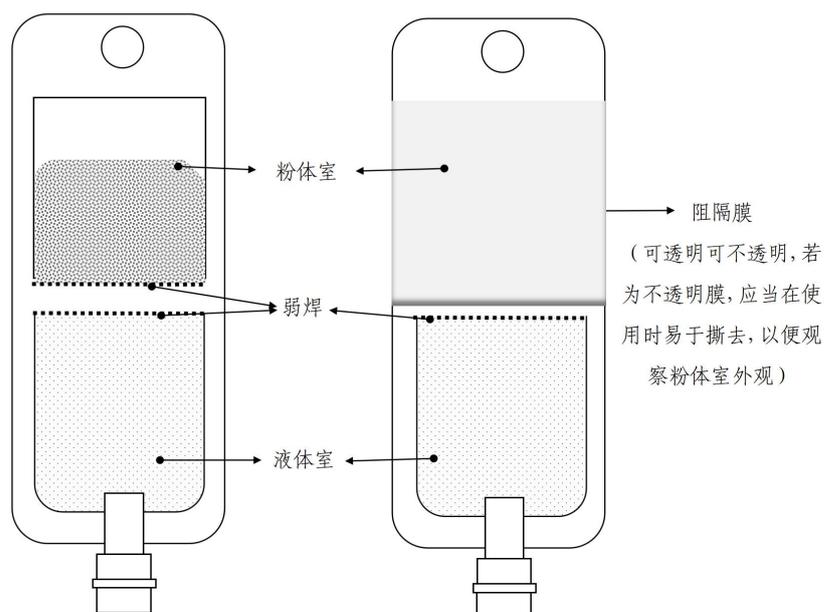
## 3 一、目的

4 本指南以粉液双室袋产品的特殊属性为基础，以风险控制为  
5 目的，基于风险和系统的检查要求，结合粉液双室袋产品的剂  
6 型特点和风险分类，对区别于常规制剂的特殊关注点进行提示，  
7 为粉液双室袋产品现场检查提供参考性指导。

## 8 二、适用范围

9 本指南作为粉液双室袋产品注册现场核查及药品生产质  
10 量管理规范符合性检查的技术指导文件，基于粉液双室袋产品  
11 目前的生产技术条件、现有法规框架和粉液双室袋产品特点，  
12 分析可能影响产品质量的风险，阐述粉液双室袋产品在注册研  
13 制和生产现场核查与药品生产质量管理规范符合性检查中不  
14 同于常规制剂的检查重点。

15 本指南仅针对弱焊结构的粉液双室袋产品，示意图如下：



16

17 注：部分粉液双室袋产品的粉体室和阻隔膜之间包装有干燥剂和/或脱氧剂

### 18 三、粉液双室袋产品特点简介

19 粉液双室袋产品是在普通塑料输液袋的基础上，采用特  
20 殊技术将其隔成两个独立的封闭腔室，包括粉体室和液体室，  
21 分别封装不同的药物和溶媒，临用时将两室贯通，混匀后用  
22 于静脉滴注的即配型制剂。

23 粉液双室袋产品的生产工艺包含了液体室的最终灭菌  
24 生产工艺和粉体室的无菌生产工艺，其制袋（弱焊）、灭菌  
25 干燥、干燥后传递至无菌分装、阻隔包装等是整个生产工艺  
26 的主要特点。粉液双室袋产品中的弱焊结构与产品质量密切  
27 相关，是保证其在生产、流通、贮存时有效隔离，在使用时  
28 较小压力下即可开通的关键。

29 粉液双室袋产品的无菌保证水平及产品质量应符合当  
30 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

31 包装的同产品。直接接触的包装材料材质应与药物无相互作用  
32 用，同时应能够耐受制剂的灭菌条件，有利于灭菌干燥后粉  
33 体室的无菌分装。

## 34 (一) 处方工艺

### 35 1 处方

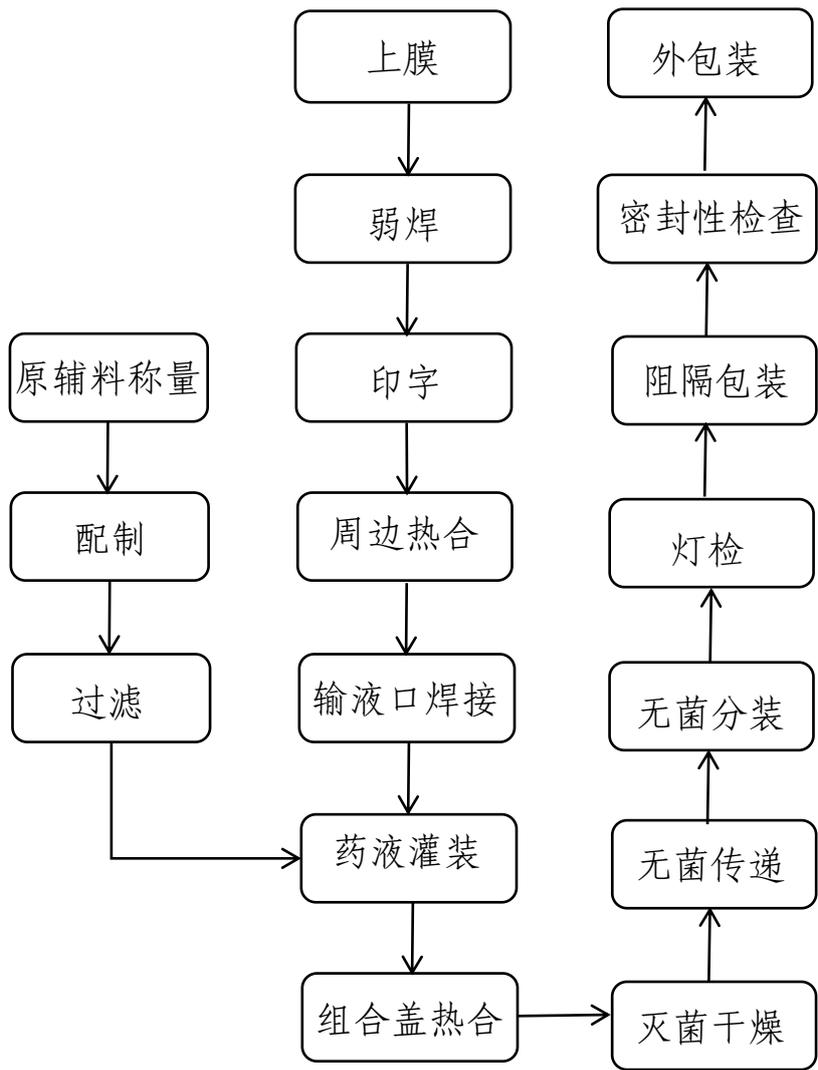
36 粉液双室袋产品的处方包括两部分：（1）粉体室：无  
37 菌原料药（含混粉）；（2）液体室：粉体室的配伍溶液，  
38 多为氯化钠注射液、葡萄糖注射液等常规注射液。液体室中  
39 配伍溶液应符合粉体室中药品核准的说明书中用法用量要  
40 求，以保证药物粉末在溶解后的浓度与临床使用时推荐的药  
41 物浓度一致。不得使用说明书以外的配伍溶液及体积。

### 42 2 生产工艺

43 粉液双室袋产品的生产过程主要包括液体室药液配制  
44 与过滤、制袋灌封、灭菌干燥、粉体室无菌分装、阻隔包装、  
45 外包装等步骤。

46 粉液双室袋产品常规生产工艺流程图：  
47

48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61



62 注：部分工艺流程可能存在差异。

63 特殊工序如下：

64 (1) 制袋：双室袋产品通过弱焊结构实现使用前液体  
65 室和粉体室严格隔断，使用时通过较小压力下即可开通，使  
66 两室贯通。

67 (2) 灭菌干燥：一般采用湿热灭菌工艺，并对灭菌后  
68 双室袋进行干燥，以保证无菌状态及干燥后粉体室的水分符  
69 合要求。

70 (3) 灭菌干燥后传递：灭菌干燥后的中间产品无菌传  
71 递至分装区域。

72 (4) 无菌分装：经除静电、切口开袋、粉末分装、焊  
73 接密封。可根据粉体室药物理化特性充入惰性气体进行保护。

74 (5) 阻隔包装：鉴于粉体室某些药物对光、湿、氧气  
75 等敏感，通常采用特殊的包装材料，如粉体室外层单侧或双  
76 侧覆阻隔膜、粉体室和阻隔膜间使用干燥剂和/或脱氧剂及其  
77 他材料，以达到遮光、防止水蒸气穿透、隔氧等目的。

78 (6) 外包装：应采用保护弱焊结构的外包装方式，避  
79 免弱焊意外开通。

## 80 (二) 关键质量属性

81 粉液双室袋产品作为兼有粉体和液体的无菌制剂，在关  
82 键质量属性设计时，除微生物、不溶性微粒、细菌内毒素或  
83 热原以外，应对粉体室和液体室的内容物进行研究，依据产  
84 品特点设置。此外，基于粉液双室袋产品的特点，还包括弱  
85 焊开通力以及弱焊开通前后溶液中的不溶性微粒等。

## 86 四、粉液双室袋产品风险因素分类

87 本指南以风险管理为原则，结合粉液双室袋产品特点，  
88 对存在的风险进行分类和识别。

### 89 (一) 包装材料

#### 90 1 药品包装容器（材料）的选择

91 普通塑料包装材料的某些理化性质，如机械性能、透光、

92 透水（蒸汽）性等，无法应用于某些不稳定药物，且无法实  
93 现弱焊以及与阻隔膜的良好焊接，应选择粉液双室袋产品适  
94 用的膜材。

95 粉液双室袋产品应对膜材进行全面的物理、化学等性能  
96 方面的考察。

97 对光、湿、氧气等敏感的药物，在粉体室外层单侧或双  
98 侧覆阻隔膜等特殊的包装材料作为保护性包装，并对其透光、  
99 透水（蒸汽）、透氧和焊接热合强度等理化性质进行考察。

100 粉体室和阻隔膜间使用干燥剂和/或脱氧剂以除去水分  
101 和/或氧气的，应依据包装材料的阻隔性能以及药物稳定性考  
102 察结果选择干燥剂和/或脱氧剂的种类和具体用量，并便于在  
103 生产及临床使用时观察粉体室药物外观等。

104 粉液双室袋包装容器（材料）应对其能耐受制剂的灭菌条  
105 件进行考察，需评估包装容器适应性温度与灭菌温度的匹配性；  
106 同时评估灭菌干燥后对粉体室无菌分装的影响。

107 应考察静电、厚度等因素对无菌分装以及焊接的影响。应  
108 研究粉液双室袋包装容器的规格尺寸与被包装药品规格的  
109 适用性。

## 110 **2 药品包装容器（材料）相容性研究**

111 粉液双室袋产品包装容器（材料）的性质应保障产品质  
112 量 and 安全性，包括粉体室、液体室及弱焊开通后的粉液混合  
113 体。开展包装容器（材料）安全性（生物学和毒理学等）评

114 价应参照相关技术指导原则进行注射剂与包装容器的相容  
115 性研究，重点考察直接接触药品的包装容器（材料）对产品  
116 的关键质量属性，如溶液澄清度、颜色、pH值、含量、有关  
117 物质、不溶性微粒或可见异物等检测指标的影响；评估包装  
118 容器（材料）中的元素杂质及各类可提取物是否存在迁移而  
119 导致的安全性风险。

### 120 **3 印字油墨/色粉的选择**

121 应降低印字油墨/色粉脱落及迁移对粉液双室袋产品的  
122 质量风险，对印字油墨/色粉的脱落以及迁移进行研究，并确  
123 定印字油墨/色粉的供应商、种类、用量。

## 124 **（二）原辅料**

### 125 **1 原辅料的理化性质研究**

126 原辅料的理化性质研究主要是为了判断对产品关键质  
127 量属性的影响，如某些原料药采用溶媒结晶法或冷冻干燥法  
128 进行生产，不同生产工艺所得产品的质量，如有关物质、复  
129 溶性等存在差异，应对原料药的杂质谱和复溶性进行研究。

### 130 **2 原料药（含混粉）的粉体学研究**

131 由于粉体室系采用无菌原料药（含混粉）直接分装，因  
132 此其原料药（含混粉）的晶型、粒度和粒度分布、引湿性、  
133 流动性、松密度等粉体学性质直接影响分装效果，在生产中  
134 应采取相应措施使其便于分装。涉及混粉工艺的，应对混粉  
135 均匀性进行研究。

### 136 (三) 工艺风险

137 粉液双室袋产品的生产过程主要包括液体室药液配制  
138 与过滤、制袋灌封、灭菌干燥、粉体室无菌分装、阻隔包装、  
139 密封性检查等，其生产工艺除涵盖最终灭菌工艺和无菌生产  
140 工艺的一般特点外，特殊工艺风险还包括制袋（弱焊）、灭  
141 菌干燥、灭菌干燥后传递、无菌分装、阻隔包装等。粉液双  
142 室袋产品除重点关注软袋输液生产和粉针剂分装的工艺参  
143 数外，还应重点关注特殊工序的工艺参数和过程监测指标。

#### 144 1 制袋（弱焊）

145 弱焊结构应保证粉液双室袋产品在生产、贮存、流通时  
146 双室有效隔离，且使用时方便开通。不应出现弱焊结构破裂、  
147 泄漏等情况使双室非预期开通，或弱焊结构过于牢固导致使  
148 用时无法正常开通等情形。

149 同时，弱焊结构存在物质剥落进入溶液形成内源性异物的  
150 的可能。应对弱焊开通前后溶液不溶性微粒数量变化等进行  
151 研究。应关注弱焊、印字、周边热合和输液口焊接的温度、  
152 压力、时间，组合盖焊接温度、压力、时间，工艺时限（灌  
153 装结束至灭菌开始）等关键工艺参数。

#### 154 2 灭菌干燥

155 灭菌干燥过程中可能存在粉液双室袋外表面被污染的风  
156 险，如灭菌爆袋、输送设备润滑油泄漏、印字油墨/色粉脱  
157 落等；干燥用气体质量不符合要求或置换不充分等也会影响

158 粉液双室袋外表面微生物负荷水平和干燥效果。同时，灭菌  
159 条件达不到要求可能影响粉体室和液体室的无菌性。由于粉  
160 液双室袋包装材料的透水（蒸汽）性，在灭菌过程中，水蒸  
161 气不可避免地会进入呈封闭状态的粉体室内，若干燥不充分  
162 会影响粉体室产品的稳定性。同时，干燥和冷却的温度和时  
163 间也会影响热不稳定的液体室内的药液。应关注灭菌温度、  
164 压力、时间和升温、降温时间，干燥气体的质量、干燥温度、  
165 压力、时间，工艺时限（灭菌干燥结束至无菌分装结束）等  
166 关键工艺参数等。

### 167 **3 灭菌干燥后传递**

168 粉液双室袋产品灭菌干燥后至无菌分装前，应保持无菌  
169 状态，灭菌干燥后的卸载方式、传输方式、生产环境均可能  
170 影响产品无菌状态。

171 粉液双室袋产品干燥后应当在A级环境，采用自动卸载  
172 的方式输送至无菌分装工序。

### 173 **4 无菌分装**

174 粉末飞扬及粉液双室袋膜材的静电，容易导致粉末粘连  
175 在焊接部位，进而影响焊接效果。

176 应关注装量，分装速度，焊接温度、压力、时间，如需  
177 充惰性气体保护则应关注惰性气体的质量、流量、压力，工  
178 艺时限（无菌分装开始至阻隔包装结束）。

### 179 **5 阻隔包装**

180 阻隔包装焊接工艺直接影响阻隔包装的密封性，同时可  
181 能对弱焊、软袋周边密封性以及粉体室内容物产生不良影响。

182 应关注阻隔包装焊接温度、压力、时间，充气流量（如  
183 适用）、干燥剂和/或脱氧剂（如适用）的种类和用量，工艺  
184 时限（阻隔包装开始至密封性检查结束）等。

## 185 **6 密封性检查**

186 粉体室、液体室的密封性与产品的无菌性等质量属性直  
187 接相关，阻隔包装的密封性影响粉体室效期内质量，应关注  
188 粉体室、液体室和阻隔包装密封性检查的不同方法并确定相  
189 应的过程监测指标。

### 190 **（四）设施设备**

#### 191 **1 环境**

192 粉液双室袋产品中如粉体室药物对热、湿不稳定，应  
193 根据产品的特性控制生产环境温湿度。

194 应关注生产过程中产品暴露工序，并对其生产区域温  
195 度、相对湿度进行控制。

#### 196 **2 关键设备**

197 粉液双室袋产品的关键生产设备包括制袋灌封、灭菌干  
198 燥、灭菌干燥后传递、无菌分装、阻隔包装焊接、密封性检  
199 查、粉末混合（如有）等设备，各设备对产品的关键质量属  
200 性可能产生影响，应当关注以下设备风险因素：

201 **（1）制袋灌封设备：制袋密封性、弱焊强度。**

202           (2) 灭菌干燥设备：液体室及粉体空室无菌性、粉体  
203 空室干燥度。

204           (3) 灭菌干燥后传递设备：关注设备的自动装卸和运  
205 行方式。

206           (4) 无菌分装设备：分装计量的准确性、粉体室焊接  
207 密封性、无菌保证水平。

208           (5) 阻隔包装焊接设备：焊接密封性。

209           (6) 密封性检查设备：密封性检查的灵敏性和准确性。

210           (7) 混粉设备（如有）：混粉均匀性。

### 211           **3 无菌保证**

212           粉液双室袋产品生产涵盖最终灭菌生产工艺和无菌生  
213 产工艺，与产品无菌性相关的生产过程主要包括药液过滤、  
214 制袋灌封、灭菌干燥、灭菌干燥后传递、无菌分装等，其中  
215 制袋灌封过程应尽可能降低微生物负荷，灭菌工艺应能使液  
216 体室及粉体室符合无菌要求，灭菌干燥后传递、无菌分装过  
217 程需采用无菌生产工艺，确保产品免受微生物污染。

218           液体室需根据产品和包装材料的特性进行产品灭菌工  
219 艺的选择，并确定灭菌工艺方法及参数。

### 220           **五、粉液双室袋产品药品注册研制现场核查要点**

221           根据粉液双室袋产品特点，从处方和工艺、样品试制、  
222 原辅料与药品的包装材料和容器、质量控制、技术转移、  
223 稳定性研究等方面识别可能存在的风险，为药品注册核查

224 实施提供参考。通用的核查要点参见《药品注册核查要点  
225 与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》，粉液双  
226 室袋产品需额外关注如下内容：

### 227 （一）处方和工艺

228 基于粉液双室袋产品特点，主要关注与产品质量和关键  
229 质量属性相关的研究内容。如原辅物理化性质研究、包材选  
230 择的支持性研究、混粉均匀性（如有）、制剂特性研究、关  
231 键工艺（如制袋灌封、灭菌干燥、无菌分装、阻隔包装）及  
232 参数研究、密封性检查方法研究等。

### 233 （二）样品试制

234 应关注粉液双室袋产品各关键生产工艺的控制及关键  
235 工艺参数的确认和变化，如配液过滤、制袋灌封、灭菌干燥、  
236 灭菌干燥后传递、无菌分装、阻隔包装等关键工艺参数，同  
237 时应关注工艺时限、批号管理，液体室与粉体室生产批次和  
238 批量的对应关系与可追溯性等。

### 239 （三）原辅料与药品的包装材料和容器

#### 240 1 原辅料

241 原料药（含混粉）的晶型、粒度和粒度分布、引湿性、  
242 流动性、松密度等粉体学性质与分装计量的准确性等密切相  
243 关，应关注原料药（含混粉）的粉体学研究，如有混粉工艺，  
244 应关注混粉均匀性。

245 对于采用溶媒结晶法或冷冻干燥法进行生产的原料药，

246 其有关物质、复溶性等存在差异，还需关注粉末复溶性的研  
247 究资料。

## 248 **2 药品的包装材料和容器**

249 粉液双室袋产品直接接触药品的药品包装材料和容器  
250 应与生产的品种相适应，应关注药物与药品包装材料和容器  
251 的相容性研究，重点关注包装容器中迁移物质对产品质量影  
252 响的研究，包括弱焊开通后粉液混合均匀成为一个整体时药  
253 物与包装容器的相容性研究。同时，应关注包装材料和容器  
254 的来源和规格是否与申报资料一致。

255 采用阻隔包装应关注阻隔包装焊接工艺是否对直接接  
256 触药品包装中的弱焊和粉体室内容物产生不良影响。

257 对于需要使用干燥剂和/或脱氧剂的情况，应关注干燥剂、  
258 脱氧剂的来源及相关研究。

### 259 **（四）质量控制**

260 粉液双室袋产品质量研究建立的分析方法均应经过验  
261 证或确认。分析方法的验证应按《中国药典》及其他法定技  
262 术标准要求完成相关研究工作，研究数据应真实、完整、可  
263 追溯，分析方法验证应有明确的结论。

264 粉液双室袋产品的质量研究，应关注粉体室物料的关键  
265 质量属性，液体室物料的失水率，包括水分或干燥失重、有  
266 关物质、含量、含量均匀度或装量差异和液体室的溶液澄清  
267 度、颜色、pH值、渗透压摩尔浓度、装量、含量等弱焊开通

268 力，弱焊开通前后溶液微粒数量变化。弱焊开通后应关注混  
269 合溶液的澄清度、颜色、pH值、渗透压摩尔浓度、有关物质、  
270 聚合物、可见异物、不溶性微粒、细菌内毒素/热原、无菌、  
271 复溶时间等关键质量属性。

## 272 (五) 技术转移

### 273 1 工艺转移

274 根据粉液双室袋产品特点，在研发过程中确定的关键工  
275 艺参数可能并不适用于放大生产。因此，应结合中试及商业  
276 化生产所涉及的人员、设备、工艺、物料等因素进行评估，  
277 并在工艺转移过程中进行研究及确认，应有完整的转移方案  
278 和评估报告并在检查中予以关注。特别是在进行生产工艺转  
279 移时对关键工艺及参数，如制袋工序的弱焊、印字、热合、  
280 组合盖焊接；灭菌干燥工序的灭菌干燥方式；分装工序的焊  
281 接；阻隔包装工序的阻隔膜焊接；密封性检查等工艺参数的  
282 验证。因此，在工艺转移过程中需结合中试及商业化生产设  
283 备的特点进行研究及确认。

284 应通过试验研究确定具体的工艺参数，以及工艺参数控  
285 制范围的合理性，为商业化生产过程中关键工艺参数范围的  
286 确定提供依据。

### 287 2 分析方法转移

288 在粉液双室袋产品的生命周期中，存在着工艺开发、规  
289 模放大、生产场地变更、上市申请、批准后商业化生产等阶

290 段，分析方法转移可能在产品生命周期的不同阶段进行。需  
291 建立合适的分析方法转移方案和评价指标，确保关键质量属  
292 性检测的稳定性和准确性，从而保证商业化生产过程中，药  
293 品的质量可控。

294 分析方法的转移应经过确认并有记录和报告。

### 295 **3 清洁方法转移**

296 粉液双室袋产品清洁方法的开发应结合产品的理化性  
297 质、工艺特点和生产设备的特性，转移过程中需确定合适的  
298 清洁方式方法，避免商业化生产中的安全性风险。

#### 299 **（六）稳定性研究**

300 应根据粉液双室袋产品特性，分别设置不同的考察条件  
301 （贮存条件、考察项目）对粉体室和液体室进行影响因素试  
302 验、加速试验和长期试验稳定性考察，并在检查中予以重点  
303 关注。

304 应关注加速试验和长期试验末期包材的外观（包括是否  
305 发生胀袋）、抗跌落、透明度/透光率、密封性以及弱焊开通  
306 力等考察项目。

307 同时，也应关注弱焊开通后混合溶液的相容性考察项目，  
308 如含量、有关物质、聚合物等，以及近效期产品粉液混合后  
309 的相容性考察，以保证临床使用中产品的质量仍符合要求。

### 310 **六、粉液双室袋产品药品注册生产现场核查要点**

311 根据粉液双室袋产品特点，从厂房与设施、关键生产设

312 备、物料、批量生产、质量控制等方面识别可能存在的风险，  
313 为药品注册核查实施提供参考。通用的核查要点参见《药品  
314 注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》，  
315 粉液双室袋产品需额外关注如下内容：

## 316 （一）厂房与设施、设备

317 粉液双室袋产品生产涵盖最终灭菌生产工艺和无菌生  
318 产工艺，为降低污染、交叉污染的风险，厂房、生产设施和  
319 设备应当根据产品的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求  
320 合理设计、布局和使用，并符合现行版药品生产质量管理规  
321 范的要求。

### 322 1 厂房与设施

323 粉液双室袋产品的厂房设计应尽可能避免无菌分装区  
324 域对中间产品灭菌干燥后传递过程的污染。

325 非专用生产线应当评估共线品种的合理性及共线生产  
326 带来的污染、交叉污染的风险，以及采取防止污染、交叉污  
327 染的控制措施；应当建立有效的清洁程序并经验证。

### 328 2 设备

329 粉液双室袋产品的生产过程，通常包括药液配制过滤、  
330 制袋灌封、灭菌干燥、无菌分装、阻隔包装、密封性检查等。  
331 可能影响产品质量属性的关键生产设备包括：制袋灌封设备、  
332 干燥灭菌设备、灭菌干燥后传递设备、无菌分装设备、阻隔  
333 包装焊接设备、密封性检查设备等。

334 关键生产设备应经过确认。制袋灌装设备应重点关注封  
335 边强度、弱焊的隔离和开通效果及可靠性；灭菌干燥设备应  
336 重点关注产品整体灭菌效果、灭菌后的干燥效果；传递设备  
337 应关注自动化运行情况；无菌分装设备应重点关注分装精密  
338 度与稳定性、粉尘控制和充惰性气体效果（如有）；阻隔包  
339 装焊接设备应重点关注密封性能及对弱焊开通力的影响；密  
340 封性检查设备应重点关注灵敏度和准确性。

## 341 （二）物料

342 原辅料、药品包装材料和容器的质量标准、生产商/来源  
343 应当与注册申报资料一致，按照相关标准操作规程进行取样  
344 和检验；按照管理规程进行供应商审计和管理，并建立供应  
345 商档案；储存条件、储存期限应当符合要求。

346 涉及高致敏性（如青霉素类）、 $\beta$ -内酰胺结构类、细胞  
347 毒性类等原料时，需关注取样、储存过程中是否有防止交叉  
348 污染的措施。

349 涉及混粉工艺时，应关注混粉的生产条件及混粉均匀性。

## 350 （三）批量生产

351 重点关注商业规模生产工艺验证，确认生产工艺与注册  
352 申报工艺的一致性，现有生产能力应当满足商业化生产条件，  
353 并应有防止污染、交叉污染的措施。

354 粉液双室袋产品由液体室和粉体室组成，应关注产品批  
355 次划分、批号编制、效期管理及可追溯性，必要时关注液体

356 室和粉体室各自的批次划分；同时，应关注弱焊开通力、灭  
357 菌干燥、灭菌干燥后传递、无菌分装、阻隔包装、密封性检  
358 查等。

359 应关注运输过程验证，确保粉液双室袋产品运输过程中  
360 弱焊结构的稳定性。

#### 361 **（四）质量控制**

362 粉液双室袋产品无菌检查的取样计划应根据风险评估  
363 结果制定，样品应当包括微生物污染风险最大的产品，取样  
364 应综合考虑湿热灭菌可能的冷点位置 and 无菌分装整个生产  
365 过程包括最初、最终分装的产品及分装过程中发生较大偏差  
366 后的产品。

367 应重点关注弱焊开通力、复溶时间、弱焊开通前后溶液  
368 微粒数量变化等检验项目。

369 稳定性研究详见本指南研制现场核查要点。

### 370 **七、粉液双室袋产品药品生产质量管理规范符合性检查** 371 **要点**

372 根据粉液双室袋产品特点，从质量管理体系、厂房与设  
373 施、设备系统、物料系统、生产系统、质量控制系统、数据  
374 完整性和记录管理等方面识别可能存在的风险，为药品生产  
375 质量管理规范符合性检查实施提供参考。通用的检查要点参  
376 见现行版《药品生产质量管理规范》及其附录，粉液双室袋  
377 产品需额外关注如下内容：

## 378           **(一) 质量管理体系**

### 379           **1 人员培训**

380           应关注洁净区工作人员的卫生和微生物方面基础知识的  
381 的培训，应重点关注无菌生产工艺操作区域人员的无菌更衣  
382 和无菌操作的培训。

### 383           **2 质量风险管理**

384           针对已识别的粉液双室袋产品风险因素，应关注产品的  
385 关键工艺参数、关键质量属性和工艺参数操作范围的控制措  
386 施。

### 387           **3 污染控制策略**

388           应针对粉液双室袋产品生产工艺涵盖最终灭菌工艺和  
389 无菌生产工艺的特点，充分识别污染风险因素，制定针对微  
390 生物、不溶性微粒、细菌内毒素或热原的控制措施，如灭菌  
391 干燥后产品应采用自动卸载装置、粉液双室袋膜材生产过程  
392 的微生物控制水平等。应关注对原辅料与产品的组成和成分、  
393 设施和设备运行状态、过程控制、成品质量标准等相关参数  
394 和属性的设定以及监控方法和频次的执行情况。

### 395           **4 偏差管理和纠正预防措施**

396           应关注偏差对产品的影响，如弱焊开通力不符合要求、  
397 灭菌干燥过程中发生爆袋、干燥用气体质量不符合要求、阻  
398 隔包装密封性不符合要求等，应充分识别潜在的质量风险，  
399 调查根本原因，制定相应的纠正预防措施。

400

## 5 变更控制

401

402

403

404

粉液双室袋产品可能存在生产用厂房设施、设备、物料、生产批量、质量标准等多种情况的变更，应关注变更控制系统和操作规程的建立，变更对产品质量潜在影响的评估，变更行动措施与变更分类级别的适应性和法规符合性。

405

### (二) 厂房与设施、设备系统

406

407

408

409

410

411

粉液双室袋产品生产涵盖最终灭菌生产工艺和无菌生产工艺，为降低污染、交叉污染的风险，厂房、生产设施和设备应当根据产品的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用，并符合现行版药品生产质量管理规范的要求。应关注厂房与设施、设备是否按相关要求进行了确认。

412

### 1 厂房与设施

413

414

415

416

417

418

419

420

421

粉液双室袋产品液体室生产过程应依据工艺设计需求合理布局，并遵循最终灭菌工艺产品的生产环境布局要求。鉴于粉液双室袋产品的特点，为降低产品外袋对无菌分装环境带来不必要的微粒污染，液体室生产工序中灌封后至灭菌前的操作过程洁净区应不低于C级。粉体室生产车间（线）布局除应符合现行版药品生产质量管理规范和《药品共线生产质量管理指南》关于厂房设施的要求外，还应考虑采取有效措施避免粉体室生产区域存在的粉尘污染对非粉体室生产区域带来不利影响。

422 双室袋灭菌后通过除菌过滤的气体干燥，干燥后产品需  
423 自动卸载并输送至无菌分装部位，应关注灭菌干燥后传递过  
424 程的无菌保证措施。

425 根据物料的特性，如使用的原辅料对温湿度较为敏感，  
426 应当关注原辅料和制剂成品的贮存环境以及生产过程中的  
427 温湿度控制。

## 428 2 设备

429 粉液双室袋产品的生产过程，通常包括药液配制过滤、  
430 制袋灌封、灭菌干燥、灭菌干燥后传递、无菌分装、阻隔包  
431 装、密封性检查等。关键生产设备包括：制袋灌封设备、灭  
432 菌干燥设备、无菌分装设备、阻隔包装焊接设备、密封性检  
433 查设备、混粉设备（如有）等。

434 生产设备应当经过确认，应关注运行参数是否与验证状  
435 态一致，且能持续满足粉液双室袋产品的生产需求。

436 （1）制袋灌封设备：关注影响弱焊效果的设备运行参  
437 数，如弱焊温度、压力、时间。

438 （2）灭菌干燥设备：关注影响灭菌效果及干燥效果的  
439 设备运行参数，如灭菌温度、时间和干燥（降温）温度、时  
440 间等。

441 （3）灭菌干燥后传递设备：关注设备卸载方式、传输  
442 方式、对生产环境和产品的影响。

443 （3）无菌分装设备：分装粉末飞扬可能影响粉体室封

444 口效果，关注粉体性质、除静电设施；关注焊接工艺参数对  
445 焊接效果的影响（如焊接温度、压力、时间）；分装计量的  
446 准确性影响产品均一性，关注分装计量的精度、稳定性，分  
447 装速度等。

448 （4）阻隔包装焊接设备：关注焊接的工艺参数对密封  
449 性能及弱焊开通力的影响，如阻隔膜焊接温度、压力、时间。

450 （5）密封性检查设备：关注密封性检查的方法及工艺  
451 参数。

452 （6）混粉设备（如有）：关注混粉设备混合方式、混  
453 合时间、混合转速等参数。

### 454 3 维护保养、清洁

455 应关注厂房设施和设备的清洁、消毒、灭菌、使用、维  
456 护和保养，清洁和消毒效果应经过确认。

### 457 （三）物料系统

458 粉液双室袋产品涉及的物料主要包括原辅料、直接接触  
459 药品的包装材料（双室袋膜材、接口、组合盖等）、印字油  
460 墨/色粉、阻隔膜、干燥剂和/或脱氧剂等，应关注供应商管  
461 理和物料与产品的接收、贮存、检验、放行、转运等。

462 涉及混粉工艺时，应关注混粉的均匀性、无菌性等。

463 直接接触药品的包装材料生产商发生变更时，应关注材  
464 质及其处方工艺是否发生变化。

465 应有足够的措施确保标签信息正确，应关注是否对打印

466 批号有合适的监控措施，以防止漏印或印刷错误等，重点关  
467 注产品、标签平衡及偏差的处理。

#### 468 (四) 生产系统

469 粉液双室袋产品应按照现行版药品生产质量管理规范  
470 以及其附录的相关要求进行生产管理，按照注册核准的处方  
471 工艺生产，在生产的每一阶段最大限度的降低微生物、不溶  
472 性微粒、细菌内毒素/热原的污染。

473 重点关注各工序工艺时限控制、制袋工艺、弱焊条件与  
474 开通力、灭菌（灭菌干燥设备确认、灭菌参数、灭菌工艺验  
475 证）、干燥（干燥气体的质量、干燥后粉体空室的水分控制  
476 和无菌性）、灭菌干燥后传递、无菌粉末分装（无菌操作、  
477 环境监测、无菌工艺模拟试验）、阻隔包装、密封性检查及  
478 相应参数等。此外，还需重点关注以下内容：

##### 479 1 批号管理

480 鉴于粉液双室袋产品同时具有大（小）容量注射剂和粉  
481 针剂的特点，应结合无菌药品批次划分原则，建立划分产品  
482 生产批次的操作规程，保障液体室与粉体室生产批次、批量  
483 的对应关系和可追溯性。

##### 484 2 防止污染、交叉污染的控制措施

485 根据药品的特性、生产过程、预定用途、厂房设施与设  
486 备等因素，应关注共线品种风险评估的合理性以及采取防止  
487 污染、交叉污染的控制措施；同时应关注清洁方法的有效性。

488 根据共线生产风险评估结果，关注降低污染、交叉污染  
489 的控制措施，确保污染、交叉污染风险得到有效控制。包括  
490 但不限于以下内容：

491 （1）灭菌过程中可能存在使袋外表面污染的因素，增  
492 加粉末灌装过程中污染的可能性。例如灭菌时爆袋，袋内药  
493 液混入灭菌介质中，污染产品外表；部分产品在进入灭菌柜  
494 时外表可能被污染，如灌装时药液溅出，输送设备润滑油泄  
495 漏等；印字油墨/色粉经过输送及灭菌后可能脱落混入灭菌介  
496 质中，污染产品外表。关注是否采取相应措施并避免粉液双  
497 室袋产品的外表面在灭菌干燥过程中未受到污染。

498 （2）灭菌干燥后产品需自动卸载并传递至粉末分装区，  
499 必须通过配置A级环境下的自动卸载设备和自动传输装置实  
500 现，以降低污染的风险。关注灭菌干燥后产品传递过程中无  
501 菌保证的详细操作要求及灭菌干燥后产品的保存时限。

502 （3）无菌分装应关注相应的控制措施，如灌装头插入  
503 粉体室的高度、真空或压缩空气压力（如采用气流分装机）、  
504 粉尘控制效果等。分装过程中装量的监测应尽可能采用自动  
505 监测技术以减少人为干预带来的风险。

### 506 3 工艺验证

507 粉液双室袋产品的工艺验证除满足液体部分的灭菌条  
508 件、粉体分装的无菌保证水平符合基本要求之外，还应关注  
509 以下内容：

510 (1) 制袋灌装工序应对弱焊的隔离和开通效果及可靠  
511 性进行验证。

512 (2) 灭菌干燥工序应对产品整体灭菌效果、灭菌后的  
513 干燥效果进行验证。

514 (3) 无菌分装工序如果在直接接触药品的包装内采用  
515 充惰性气体保护，应开展相应验证工作。

516 (4) 阻隔包装工序应验证其焊接工艺不影响弱焊开通  
517 力和软袋四周密封性。

518 (5) 密封性检查方法应进行验证。

#### 519 **4 清洁验证**

520 粉液双室袋产品除按照常规的厂房与设施、设备开展清  
521 洁验证外，应基于粉液双室袋产品的特点分别对液体室生产  
522 设备和粉体室生产设备分别开展清洁验证，应至少重点关注  
523 以下内容：

524 (1) 清洁残留限度的拟定依据。

525 (2) 无菌分装设备（包括可拆卸和不可拆卸部分）的  
526 清洁方法及验证。

527 如涉及混粉工艺时，混粉设备的清洁方法及验证。

#### 528 **5 无菌工艺模拟试验**

529 粉液双室袋产品可采用液体室灌装培养基、粉体室分装  
530 无菌模拟介质粉末，开通两室后检测无菌工艺模拟试验产品  
531 的无菌性的方式开展。模拟试验应充分考虑硬件装备水平与

532 无菌风险的关联性，结合无菌生产过程所涉及到的工艺、设  
533 备、人员以及操作时限等因素针对性开展。尽可能模拟实际  
534 无菌生产全过程。应特别关注暴露操作、人工干预等高风险  
535 过程。应至少重点关注以下内容：

536       （1）培养基灭菌装载方式若与实际生产不一致，应充  
537 分评估是否影响粉体空室的灭菌效果。

538       （2）分装在粉体室的无菌模拟介质粉末应在培养时能  
539 够完全溶解于培养基中，培养基和无菌模拟介质粉末的灌装  
540 量应确保弱焊开通后能够接触双室袋所有内表面。

541       （3）用于模拟抑菌性产品的培养基，需评估抑菌性产  
542 品残存对其促生长能力及模拟试验结果的影响。

543       （4）灭菌干燥后产品的存放时限。

544       （5）过程中若抽样进行密封性检查，除证实具有密封  
545 缺陷的样品外，其他如弱焊不符合要求、外观缺陷、灌装量  
546 异常等不影响密封性的模拟样品也应进行培养。

547       （6）无菌工艺模拟试验后所用设备的清洁确认。

## 548       **（五）质量控制系统**

549       质量控制实验室的人员、设施、设备应与粉液双室袋产  
550 品性质和生产规模相适应。应基于质量属性及物料在生产工  
551 艺用途制定物料的取样、检验和放行管理的标准，检验方法  
552 应经过确认或验证。应按批准工艺规程和放行标准对中间产  
553 品和成品进行放行检测，并按照规定留样。质量控制措施除

554 符合基本要求外，还应关注以下内容：

### 555 **1 取样**

556 关注原辅料、直接接触药品的包装材料和容器的取样，  
557 重点关注无菌原辅料的取样过程是否有防止污染的控制措  
558 施。

559 粉液双室袋产品无菌检查的取样计划应根据风险评估  
560 结果制定，样品应当包括微生物污染风险最大的产品。取样  
561 应综合考虑湿热灭菌可能的冷点位置和无菌分装整个生产  
562 过程包括最初、最终分装的产品及分装过程中发生较大偏差  
563 后的产品，应关注无菌取样策略。

564 由生产操作人员在生产车间现场取样的，应经过培训并  
565 取得授权，应有规定并明确职责，确保取样样品代表性。

### 566 **2 中间产品**

567 应关注中间产品的质量控制，如弱焊开通力、密封性检  
568 查等。

### 569 **3 持续稳定性考察**

570 应根据粉液双室袋产品特性，分别设置不同的考察条件  
571 （贮存条件、考察项目）对粉体室和液体室分别进行考察。

572 上市后变更研究的考察末期应增加包材的部分考察项  
573 目，如：外观（包括是否发生胀袋）、抗跌落、透明度/透光  
574 率、密封性以及弱焊开通力等。

### 575 **（六）数据完整性和记录管理**

576 工艺验证、设备确认、产品的生产和检验等过程产生的  
577 数据，应满足相应数据类型记录填写或数据录入的要求，保  
578 证数据真实、准确、完整和可追溯。

579 关注纸质记录的印制与发放是否根据记录的不同用途  
580 与类型，采用与记录重要性相当的受控方法，防止对记录进  
581 行替换或篡改。

582 由于粉液双室袋产品自动化程度较高，应当尽可能采用  
583 设备自动生成的记录或数据。

584 采用计算机（化）系统生成记录或数据的，关注相应的  
585 管理措施与技术手段，以保证生成的信息真实、准确、完整  
586 和可追溯。

## 587 八、术语

588 **弱焊：**可开焊封，在平常存放时严格隔离双室，使用时  
589 在一定外力下打开，使二室相通。

590 **弱焊开通力：**打开弱焊结构所需的最小压力。

591 **阻隔包装：**采用具有遮光、防止水蒸气穿透的特殊的包  
592 装材料将产品与光、空气阻隔开来的包装形式。

593 **复溶时间：**针对粉液双室袋产品的复溶时间为粉体室和  
594 液体室开通后开始计时，振摇直至药物全部溶解结束的时间。

## 595 九、参考法规和指南

596 [1]《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（中华人  
597 民共和国卫生部令第79号，2011年）

598 [2]2020年版《中华人民共和国药典》四部（国家药监局  
599 2020年第78号）

600 [3]《药品注册核查工作程序（试行）》（国家药监局核  
601 查中心2021年第30号）

602 [4]《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现  
603 场）（试行）》（国家药监局核查中心2021年第30号）

604 [5]《仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查指导原  
605 则》（食品药品监管总局2017年第77号）

606 [6]《药品生产监督管理办法》（国家市场监督管理总局  
607 令2020年第28号）

608 [7]《粉液双室袋产品技术审评要点（试行）》（食品药  
609 品监管总局2015年第39号）

610 [8]《无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）》（国家药监  
611 局2018年第85号）

612 [9]PIC/S GMP Annex 1 manufacture of sterile medicinal  
613 products. June 2023

614 [10]The Rules Governing Medicinal Products in the  
615 European Union Volume 4 EU Guidelines for Good  
616 Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and  
617 Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal  
618 Products.March 2022

619 [11]Food and Drug Administration, Center for Drug

620 Evaluation and Research (CDER).Guidance for Industry: Sterile  
621 Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good  
622 Manufacturing Practice.September 2004

623 [12]Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical  
624 Products by Aseptic Processing With the support of a Grant for  
625 Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and  
626 Medical Devices from Ministry of Health, Labour and Welfare  
627 of Japan.April 2011

## 附件 2

### 《粉液双室袋产品检查指南（征求意见稿）》

#### 征求意见反馈表

单位/企业名称： 填写人：				
联系电话/手机： 电子邮箱：				
序号	修订的位置 (页码和行数)	修订的内容 (原文)	修订的建议	理由或依据
1				
2				
3				