

粉液双室袋产品检查指南

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

2025年10月

目录

1 目的	1
2 适用范围	1
3 粉液双室袋产品特点简介	2
3.1 处方工艺	3
3.2 关键质量属性	5
4 粉液双室袋产品风险因素分类	5
4.1 包装材料	5
4.2 原辅料	7
4.3 特殊工艺步骤风险	7
4.4 设施设备	10
5 粉液双室袋产品药品注册研制现场核查要点	11
5.1 处方和工艺	11
5.2 样品试制	12
5.3 原辅料与药品的包装材料和容器	12
5.4 质量控制	13
5.5 技术转移	13
5.6 稳定性研究	14
6 粉液双室袋产品药品注册生产现场核查要点	15
6.1 厂房与设施、设备	15
6.2 物料	16

6.3批量生产	16
6.4质量控制	17
7 粉液双室袋产品药品生产质量管理规范符合性检查要点	17
7.1质量管理体系	18
7.2厂房与设施、设备系统	19
7.3物料系统	21
7.4生产系统	21
7.5质量控制系统	25
7.6数据完整性和记录管理	26
8 术语	26
9 参考法规和指南	27

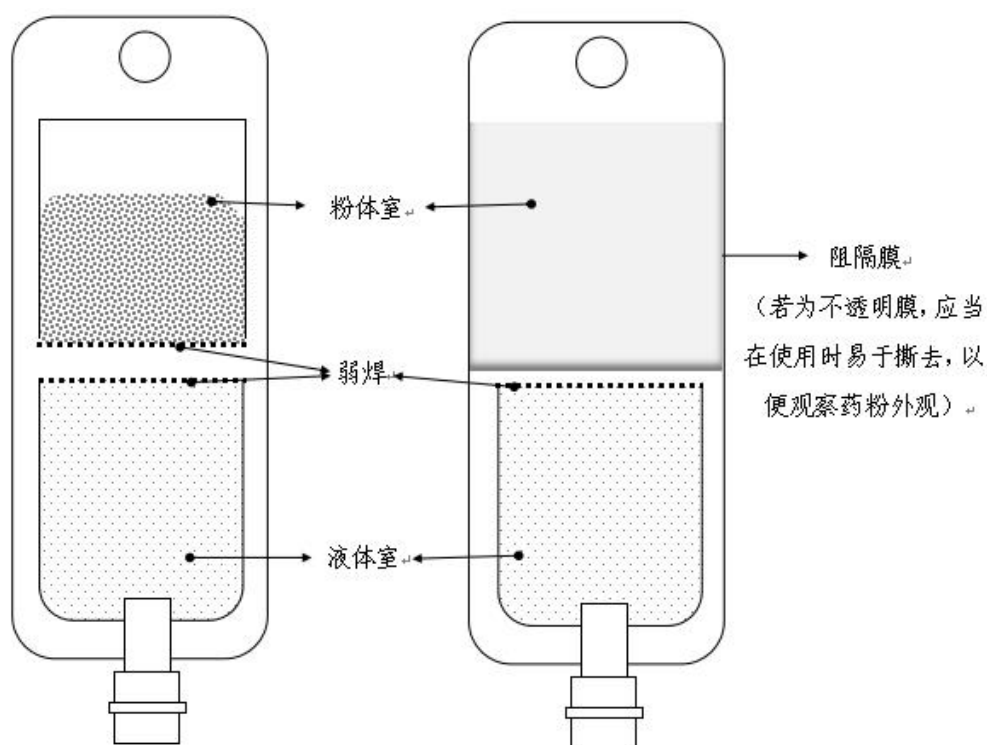
1 目的

粉液双室袋产品作为一种新型即配型输液配制系统，在工艺研制和生产过程中有其特殊性。本指南在我国现有法规标准要求基础上，基于风险的检查要求，围绕粉液双室袋产品工艺技术特点，对其检查过程中可能存在的区别于常规制剂的特殊关注点进行提示，为粉液双室袋产品现场检查提供参考性指导，提升检查员的专业化检查能力。

2 适用范围

本指南作为粉液双室袋产品注册现场核查及药品生产质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目前的生产技术条件、现行法规框架和粉液双室袋产品特点，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同于常规制剂的检查重点。

本指南仅针对弱焊结构的粉液双室袋产品，示意图如下：



注：部分粉液双室袋产品的粉体室和阻隔膜之间装有干燥剂、脱氧剂

3 粉液双室袋产品特点简介

粉液双室袋产品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，包括粉体室和液体室，分别封装固体药物和配伍溶液，临用时将两室贯通，混匀后用于静脉滴注的即配型注射剂。

粉液双室袋产品的生产工艺包含了液体室的最终灭菌生产工艺和粉体室的无菌生产工艺，其区别于常规注射剂的特殊性主要存在于制袋（弱焊）、灭菌干燥、灭菌干燥后无菌传递、无菌分装、阻隔包装等生产步骤。粉液双室袋产品中的弱焊结构与产品质量密切相关，是保证其在生产、贮存、流通时有效隔离，在临床使用时较小压力下

即可开通的关键。

粉液双室袋产品的无菌保证水平及产品质量应当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。直接接触药品的包装材料材质应当与药物无相互作用，同时应当能够耐受制剂的灭菌条件，有利于灭菌干燥后粉体室的无菌分装。

3.1 处方工艺

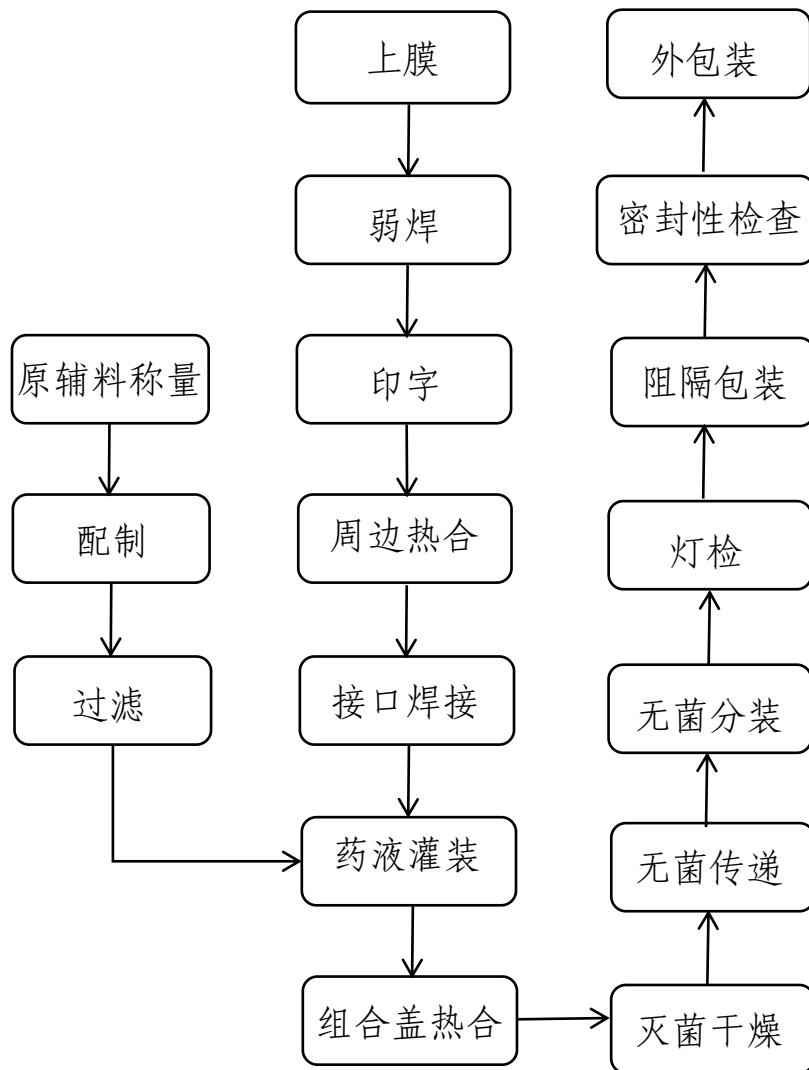
3.1.1 处方

粉液双室袋产品的处方包括两部分：（1）粉体室：无菌原料药（含混粉）；（2）液体室：粉体室的配伍溶液，多为氯化钠注射液、葡萄糖注射液等常规注射液。配伍溶液应当符合药品说明书中用法用量要求，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。

3.1.2 生产工艺

粉液双室袋产品的生产工艺主要包括液体室药液配制与过滤、制袋（弱焊）、灌封、灭菌干燥、灭菌干燥后无菌传递，粉体室无菌分装、阻隔包装、外包装等。

粉液双室袋产品常规生产工艺流程图：



注：部分工艺流程可能存在差异，如单独对液体室进行100%的密封性检查。

特殊工艺步骤如下：

（1）制袋（弱焊）：将包装材料制袋，并通过弱焊结构，将袋严格分隔成两个独立的腔室，可分别灌装配伍溶液和固体药物，临床使用时在较小压力下即可开通，使两室贯通。

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

(3) 灭菌干燥后无菌传递：灭菌干燥后的中间产品无菌传递至无菌分装区域。

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

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

(6) 密封性检查：粉体室和液体室分别封装固体药物和配伍溶液，均需开展密封性检查，两室密封性检查方法存在差异。

3.2 关键质量属性

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

4 粉液双室袋产品风险因素分类

本指南以风险管理为原则，结合粉液双室袋产品的特点，对存在的风险进行识别和分类。

4.1 包装材料

4.1.1 药品包装容器（材料）的选择

普通塑料包装材料的某些理化性质，如机械性能、透光、透水（蒸

汽)性等,无法应用于某些不稳定药物,且无法实现弱焊以及与阻隔膜的良好焊接,应当选择粉液双室袋产品适用的膜材。

应当对粉液双室袋产品膜材进行全面的物理、化学等性能考察,并关注膜材的微生物、不溶性微粒的控制水平。

对光、湿、氧气等敏感的药物,可在粉体室外层单侧或双侧覆阻隔膜等特殊包装材料作为保护性包装,并对阻隔膜的透光、透水(蒸汽)、透氧性和焊接热合强度等理化性质进行考察。

粉体室和阻隔膜间使用干燥剂、脱氧剂以除去水分、氧气的,应当依据包装材料的阻隔性能以及药物稳定性考察结果选择干燥剂、脱氧剂的种类和具体用量,并便于在生产及临床使用时观察粉体室药物状态等。

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

应当考察粉液双室袋包装容器静电、厚度等因素对无菌分装以及焊接的影响。

应当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适用性。

4.1.2 药品包装容器(材料)相容性研究

粉液双室袋产品包装容器(材料)的性质应当能够保障产品质量和安全性,包括粉体室、液体室及弱焊开通后的混合溶液。开展包装容器(材料)安全性(生物学和毒理学等)评价应当参照相关技术指

导原则进行注射剂与包装容器的相容性研究，重点考察直接接触药品的包装容器（材料）对产品的关键质量属性，如性状、溶液的澄清度与颜色、pH值、有关物质、不溶性微粒、可见异物、含量等检测指标的影响；评估包装容器（材料）中的元素杂质及各类可提取物是否存在迁移而导致的安全性风险。

4.1.3 印字油墨/色粉的选择

应当降低印字油墨/色粉脱落及迁移对粉液双室袋产品的质量风险，对印字油墨/色粉的脱落以及迁移进行研究，并确定印字油墨/色粉的生产商、种类、用量。

4.2 原辅料

4.2.1 原辅料的理化性质研究

原辅料的理化性质研究主要是为了判断对产品关键质量属性的影响，如某些原料药采用溶媒结晶法或冷冻干燥法进行生产，不同生产工艺所得产品的质量，如有关物质、复溶性等存在差异，应当基于风险对不同工艺生产的原料药进行杂质谱、复溶性等研究。

4.2.2 原料药（含混粉）的粉体学研究

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

4.3 特殊工艺步骤的风险

粉液双室袋产品的生产工艺除涵盖最终灭菌工艺和无菌生产工

艺的一般特点外，在制袋（弱焊）、灭菌干燥、灭菌干燥后无菌传递、无菌分装、阻隔包装、密封性检查等生产过程中还存在特殊工艺风险。粉液双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数外，还应当重点关注特殊工序的工艺参数和过程监测指标。

4.3.1 制袋（弱焊）

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

同时，弱焊结构存在物质剥落进入溶液形成内源性异物的可能。应当对弱焊开通前后溶液不溶性微粒的变化等情况进行研究。应当关注弱焊、印字、周边热合和接口焊接的温度、压力、时间。同时也应当关注工艺时限（灌装结束至灭菌开始）以及组合盖焊接温度、压力、时间等关键工艺参数。

4.3.2 灭菌干燥

灭菌干燥过程中可能存在粉液双室袋外表面被污染的风险，如灭菌爆袋、输送设备润滑油泄漏、印字油墨/色粉脱落等；干燥用气体质量不符合要求或置换不充分等也会影响粉液双室袋外表面微生物负荷水平和干燥效果。同时，灭菌条件达不到要求可能影响粉体室和液体室的无菌性。由于粉液双室袋包装材料的透水（蒸汽）性，在灭菌过程中，水蒸气不可避免地会进入呈封闭状态的粉体室内，若干燥不充分会影响粉体室药粉的稳定性。同时，干燥和冷却的温度和时间

也会影响液体室内热不稳定的药液。应当关注灭菌温度、压力、时间和升温、降温时间，干燥气体的质量，干燥温度、压力、时间，工艺时限（灭菌干燥结束至无菌分装结束）等关键工艺参数。

4.3.3 灭菌干燥后无菌传递

粉液双室袋中间产品灭菌干燥后至无菌分装前，应当保持无菌状态，灭菌干燥后的卸载方式、传输方式、生产环境均可能影响产品无菌状态。

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

4.3.4 无菌分装

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

应当关注装量、分装速度，以及焊接的温度、压力、时间，如需充惰性气体保护，则应当关注惰性气体的质量、流量、压力，工艺时限（无菌分装开始至阻隔包装结束）等关键工艺参数。

4.3.5 阻隔包装

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

应当关注阻隔包装焊接温度、压力、时间，充气流量（如适用）、干燥剂和/或脱氧剂（如适用）的种类和用量，工艺时限（阻隔包装开始至密封性检查结束）等关键工艺参数。

4.3.6 密封性检查

粉体室、液体室的密封性与产品的无菌性等质量属性直接相关，阻隔包装的密封性影响粉体室内药物的质量，应当关注粉体室、液体室和阻隔包装密封性检查的不同方法并确定相应的过程监测指标。

4.4 设施设备

4.4.1 环境

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

应当关注生产过程中产品暴露工序，并对其生产区域温度、湿度进行控制。

4.4.2 关键设备

粉液双室袋产品的关键生产设备包括用于制袋（弱焊）灌封、灭菌干燥、灭菌干燥后无菌传递、无菌分装、阻隔包装、密封性检查、粉末混合（如有）等的诸多设备，各设备对产品的关键质量属性可能产生影响，应当关注以下设备风险因素：

（1）制袋（弱焊）灌封设备：制袋密封性、弱焊强度。

（2）灭菌干燥设备：液体室及粉体空室无菌性、粉体空室干燥度。

（3）灭菌干燥后无菌传递设备：关注设备的自动装卸和运行方式、无菌保证水平。

（4）无菌分装设备：分装计量的准确性、粉体室焊接密封性、无菌保证水平。

（5）阻隔包装设备：焊接密封性。

(6) 密封性检查设备：密封性检查的灵敏性和准确性。

(7) 混粉设备（如有）：混粉均匀性。

4.4.3 无菌保证

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，与产品无菌性相关的生产过程主要包括药液过滤、制袋（弱焊）灌封、灭菌干燥、灭菌干燥后无菌传递、无菌分装等，其中制袋（弱焊）灌封过程应当尽可能降低微生物负荷，灭菌工艺应当能使液体室及粉体空室符合无菌要求，灭菌干燥后无菌传递、无菌分装过程需采用无菌生产工艺，确保产品免受微生物污染。

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

5 粉液双室袋产品药品注册研制现场核查要点

根据粉液双室袋产品特点，从处方和工艺、样品试制、原辅料与药品的包装材料和容器、质量控制、技术转移、稳定性研究等方面识别可能存在的风险，为药品注册核查实施提供参考。通用的核查要点参见《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》，粉液双室袋产品需额外关注如下内容：

5.1 处方和工艺

基于粉液双室袋产品特点，主要关注与产品质量和关键质量属性相关的研究内容。如原辅料理化性质研究、包材选择的支持性研究、混粉均匀性（如有）、制剂特性研究，以及关键工艺研究，如制袋（弱焊）、灭菌干燥、无菌分装、阻隔包装等的研究、关键工艺参数研究、

密封性检查方法研究等。

5.2 样品试制

应当关注粉液双室袋产品各关键生产工艺的控制及关键工艺参数的确认和变化，如制袋（弱焊）灌封、灭菌干燥、灭菌干燥后无菌传递、无菌分装、阻隔包装等关键工艺参数，同时应当关注工艺时限、批号管理，液体室与粉体室生产批次和批量的对应关系与可追溯性等。

5.3 原辅料与药品的包装材料和容器

5.3.1 原辅料

对于采用溶媒结晶法或冷冻干燥法进行生产的原料药，其有关物质、复溶性等存在差异，应当基于风险关注不同工艺生产的原料药的杂质谱、复溶性等研究资料。

原料药（含混粉）的晶型、粒度和粒度分布、引湿性、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关，应当关注原料药（含混粉）的粉体学研究资料，如有混粉工艺，还应当关注混粉均匀性研究。

5.3.2 药品的包装材料和容器

粉液双室袋产品直接接触药品的包装材料和容器应当与生产的品种相适应，应当关注药物与药品包装材料和容器的相容性研究。

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物与包装容器的相容性研究。同时，应当关注包装材料和容器的来源、规格是否与申报资料一致。

对光、湿、氧气等敏感的药物，还应当关注拟定膜材质量标准时，是否对遮光性能（对光敏感的药品）、水蒸气或氧气的透过率等进行

研究。

对于阻隔包装，关注阻隔包装焊接工艺是否对直接接触药品包装中的弱焊和粉体室内容物产生不良影响。

对于需要使用干燥剂、脱氧剂的情况，应当关注干燥剂、脱氧剂的来源及相关研究。

5.4 质量控制

粉液双室袋产品质量研究建立的分析方法均应当经过验证或确认。分析方法验证或确认应当按《中国药典》及其他法定技术标准要求完成相关研究工作，研究数据应当真实、完整、可追溯，分析方法验证或确认应当有明确的结论。

应当关注粉液双室袋产品的质量研究，包括中间产品和成品的关键质量属性、与对照药物的质量对比等。粉体室的关键质量属性包括性状、溶液澄清度与颜色、水分/干燥失重、含量均匀度/装量差异、有关物质、含量。液体室的关键质量属性包括失水率、性状、pH值、渗透压摩尔浓度、装量、有关物质、含量等。产品的关键质量属性包括弱焊开通后混合溶液的性状、pH值、渗透压摩尔浓度、有关物质、聚合物、可见异物、不溶性微粒、细菌内毒素/热原、无菌、复溶时间等。除此之外，还应当关注产品的弱焊开通力以及弱焊开通前后溶液不溶性微粒变化情况。

5.5 技术转移

5.5.1 工艺转移

根据粉液双室袋产品特点，在研发过程中确定的关键工艺参数可能并不适用于放大生产。因此，应当结合中试及商业化生产所涉及的

人员、设备、工艺、物料等因素进行评估，并在工艺转移过程中进行研究及确认，应当有完整的转移方案和评估报告并在检查中予以关注。特别是对关键工艺及参数，如制袋工序的弱焊、印字、热合、组合盖焊接；灭菌干燥工序的灭菌干燥方式；分装工序的焊接；阻隔包装工序的阻隔膜焊接；密封性检查等工艺参数的验证。因此，在工艺转移过程中需结合中试及商业化生产设备的特点进行研究及确认。

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

5.5.2 分析方法转移

在粉液双室袋产品的生命周期中，存在着工艺开发、规模放大、生产场地变更、上市申请、批准后商业化生产等阶段，分析方法转移可能在产品生命周期的不同阶段进行。需建立合适的分析方法转移方案和评价指标，确保关键质量属性检测的稳定性和准确性，从而保证商业化生产过程中药品的质量可控。

分析方法的转移应当经过确认，并有记录和报告。

5.5.3 清洁方法转移

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

5.6 稳定性研究

应当根据粉液双室袋产品特性，分别设置不同的考察条件（贮存条件、考察项目）对粉体室和液体室进行影响因素试验、加速试验和

长期试验稳定性考察等，并在检查中予以重点关注。

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

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

6 粉液双室袋产品药品注册生产现场核查要点

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

6.1 厂房与设施、设备

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，并符合药品生产质量管理规范的要求。

6.1.1 厂房与设施

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

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

6.1.2 设备

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

关键生产设备应当经过确认。制袋（弱焊）灌封设备应当重点关注封边强度、弱焊的隔离和开通效果及可靠性；灭菌干燥设备应当重点关注产品整体灭菌效果、灭菌后的干燥效果；无菌传递设备应当关注自动化运行情况；无菌分装设备应当重点关注分装精密度与稳定性、粉尘控制和惰性气体充填效果（如有）；阻隔包装焊接设备应当重点关注密封性能及对弱焊开通力的影响；密封性检查设备应当重点关注灵敏度和准确性。

6.2 物料

原辅料、药品包装材料和容器的质量标准、生产商/来源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和检验；按照管理规程进行供应商审计和管理，并建立供应商档案；贮存条件、贮存期限应当符合要求。

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

涉及混粉工艺时，应当关注混粉的生产条件及混粉均匀性。

6.3 批量生产

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

粉液双室袋产品由液体室和粉体室组成，应当关注产品批次划分、批号编制、有效期管理及可追溯性，必要时关注液体室和粉体室各自的批次划分；同时，应当关注制袋（弱焊）、灭菌干燥、灭菌干燥后无菌传递、无菌分装、阻隔包装、密封性检查等。

应当关注运输过程验证，确保粉液双室袋产品运输过程中弱焊结构的稳定性。

6.4 质量控制

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

应当重点关注弱焊开通力、复溶时间、弱焊开通前后溶液不溶性微粒变化情况。

应当重点关注直接接触药品的膜材的理化性能、微生物控制等。

稳定性研究详见本指南研制现场核查要点。

7 粉液双室袋产品药品生产质量管理规范符合性检查要点

根据粉液双室袋产品特点，从质量管理、厂房与设施、设备、物料管理、生产管理、质量控制、数据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。

通用的检查要点参见《药品生产质量管理规范》及其附录，粉液双室袋产品需额外关注如下内容：

7.1 质量管理

7.1.1 人员培训

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

7.1.2 质量风险管理

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

7.1.3 污染控制策略

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

7.1.4 偏差管理和纠正预防措施

应当关注偏差对产品的影响，如弱焊开通力不符合要求、灭菌干燥过程中发生爆袋、干燥用气体质量不符合要求、阻隔包装密封性不符合要求等，应当充分识别潜在的质量风险，调查根本原因，制定相

应的纠正预防措施。

7.1.5 变更控制

粉液双室袋产品可能存在生产用厂房与设施、设备、物料、生产批量、质量标准等多种情况的变更，应当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。

7.2 厂房与设施、设备

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，厂房与设施、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，并符合药品生产质量管理规范的要求。应当关注厂房与设施、设备是否按相关要求要求进行确认。

7.2.1 厂房与设施

粉液双室袋产品生产车间（线）布局除应当符合药品生产质量管理规范和《药品共线生产质量管理指南》等关于厂房与设施的要求外，还应当依据工艺设计需求合理布局。液体室生产区应当遵循最终灭菌工艺产品的生产环境要求。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所处区域应当不低于C级。粉体室生产区应当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。

双室袋灭菌后通过除菌过滤的气体干燥，干燥后产品需自动卸载并输送至无菌分装部位，应当关注灭菌后干燥和无菌传递过程的无菌

保证措施。

根据物料的特性，如使用的原辅料对温湿度较为敏感，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温湿度控制。

7.2.2 设备

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

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

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

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

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

（4）无菌分装设备：分装粉末飞扬可能影响粉体室封口效果，关注粉体性质、除静电设施；灌装后焊接影响密封性，关注焊接工艺参数（如焊接温度、压力、时间）；分装计量的准确性影响产品均一性，关注分装计量的精度、稳定性，分装速度等。

（5）阻隔包装设备：关注焊接的工艺参数对密封性能及弱焊开

通力的影响，如阻隔膜焊接温度、压力、时间。

（6）密封性检查设备：关注密封性检查的方法及工艺参数。

（7）混粉设备（如有）：关注混粉设备混合方式、混合时间、混合转速等参数。

7.2.3 维护保养、清洁

应当关注厂房设施和设备的清洁、消毒、灭菌、使用、维护和保养，清洁和消毒、灭菌效果应当经过确认。

7.3 物料管理

粉液双室袋产品涉及的物料主要包括原辅料、直接接触药品的包装材料（双室袋膜材、接口、组合盖等）、印字油墨/色粉、阻隔膜、干燥剂和/或脱氧剂、惰性保护气体等，应当关注供应商管理和物料与产品的接收、贮存、检验、放行、转运等。

涉及混粉工艺时，应当关注混粉的均匀性、无菌性等。

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

应当有足够的措施确保标签信息正确，应当关注批号打印是否有合适的监控措施，以防止漏印或印刷错误等，重点关注产品、标签平衡及偏差的处理。

7.4 生产管理

粉液双室袋产品应当按照药品生产质量管理规范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工艺生产，在生产的每一阶段最大限度降低微生物、不溶性微粒、细菌内毒素/热原的污染。

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

7.4.1 批号管理

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

7.4.2 防止污染、交叉污染的控制措施

根据粉液双室袋产品的特性、生产过程、预定用途、厂房设施与设备等因素，应当关注共线品种风险评估的合理性以及采取防止污染、交叉污染的控制措施；同时应当关注清洁方法的有效性。

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

（1）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。例如灭菌时爆袋，袋内药液混入灭菌介质中，污染产品外表；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；印字油墨/色粉经过输送及灭菌后可能脱落混入灭菌介质中，污染产品外表面。关注是否采取相应措施并避免粉液双室袋产品的外表面在灭菌干燥过程中受到污染。

（2）灭菌干燥后产品需自动卸载并传递至粉末分装区，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现，以降低污染的风险。关注灭菌干燥后产品无菌传递过程中无菌保证的详细操作要求及灭菌干燥后产品的存放时限。

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

7.4.3 工艺验证

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

(1) 制袋（弱焊）灌封工序应当对弱焊的隔离和开通效果及可靠性进行验证。

(2) 灭菌干燥工序应当对产品整体灭菌效果、灭菌后的干燥效果进行验证。

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

(4) 阻隔包装工序应当验证其焊接工艺不影响弱焊开通力和软袋四周密封性。

(5) 密封性检查方法应当进行验证。

7.4.4 清洁验证

粉液双室袋产品除按照常规的厂房与设施、设备开展清洁验证外，应当基于粉液双室袋产品的特点分别对液体室和粉体室的生产设备

开展清洁验证，应当至少重点关注以下内容：

（1）清洁残留限度的拟定依据。

（2）无菌分装设备（包括可拆卸和不可拆卸部分）的清洁方法及验证。

（3）如涉及混粉工艺时，混粉设备的清洁方法及验证。

7.4.5 无菌工艺模拟试验

粉液双室袋产品的无菌模拟试验可采用液体室灌装培养基、粉体室分装无菌模拟介质粉末，之后开通两室检测无菌性的方式开展。无菌模拟试验应当结合厂房设施及设备的确认情况，充分考虑硬件装备水平与无菌风险的关联性，结合无菌生产过程所涉及的工艺、设备、人员以及操作时限等因素针对性开展。尽可能模拟实际无菌生产全过程。应当特别关注暴露操作、人工干预等高风险过程。应当至少重点关注以下内容：

（1）培养基灭菌装载方式若与实际生产不一致，应当充分评估是否影响液体室和粉体空室的灭菌效果。

（2）分装在粉体室的无菌模拟介质粉末应当在培养时能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量应当确保弱焊开通后能够接触双室袋所有内表面。

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

（4）灭菌干燥后产品的存放时限。

（5）过程中若抽样进行密封性检查，除证实具有密封缺陷的样

品外，其他如弱焊不符合要求、外观缺陷、灌装量异常等不影响密封性的模拟样品也应当进行培养。

(6) 无菌工艺模拟试验后所用设备的清洁确认。

7.5 质量控制

质量控制实验室的人员、设施、设备应当与粉液双室袋产品性质和生产规模相适应。应当基于质量属性及物料用途制定物料的取样、检验和放行管理的标准，检验方法应当经过验证或确认。应当按批准工艺规程和放行标准对中间产品和成品进行放行检测，并按照规定留样。质量控制措施除符合基本要求外，还应当关注以下内容：

7.5.1 取样

关注原辅料、直接接触药品的包装材料和容器的取样，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施。

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

生产操作人员如在生产车间现场取样，应当在文件中明确规定，并经过培训取得授权，确保取样样品的代表性。

7.5.2 中间产品

应当关注中间产品的质量控制，如弱焊开通力、密封性检查等。

7.5.3 持续稳定性考察

应当根据粉液双室袋产品特性，设置不同的考察条件(贮存条件、

考察项目)对粉体室和液体室分别进行考察。

上市后变更研究的考察末期应当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/透光率、密封性以及弱焊开通力等。

7.6 数据完整性和记录管理

应当根据药品生命周期管理要求,采用一种或多种记录类型,保证全过程信息真实、准确、完整和可追溯。记录载体可采用纸质、电子或混合等一种或多种形式。工艺验证、设备确认、产品的生产和检验等过程中产生的数据,应当满足相应数据类型记录填写或数据录入的要求。

纸质记录的设计、印制、发放、使用、保存应当采用与记录重要性相当的受控方法,防止对记录进行替换或篡改。

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

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

8 术语

弱焊: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。

弱焊开通力:正常使用时打开弱焊结构的力值范围。

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

复溶时间:指粉液双室袋产品的复溶时间,为从粉体室和液体室

开通后开始计时，振摇直至药物全部溶解结束的时间。

9 参考法规和指南

[1]《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令2020年第27号）

[2]《药品生产监督管理办法》（国家市场监督管理总局令2020年第28号）

[3]《中华人民共和国药典》2025年版四部（国家药监局2025年第29号）

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

[5]《药品生产质量管理规范（2010年修订）无菌药品附录》（国家食品药品监督管理局2011年第16号）

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

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

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

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

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

[11]《药品记录与数据管理要求（试行）》（国家药监局2020年第74号）

[12]《药品共线生产质量风险指南》（国家药监局核查中心2023年3月发布）

[13]《清洁验证技术指南》（国家药监局核查中心2025年1月发布）

[14]《工艺验证检查指南》（国家药监局核查中心2025年4月发布）

[15]《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（试行）》（国食药监注〔2012〕267号）

[16]《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》（国家药品监督管理局2018年第14号）

[17]《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》（国家药监局药审中心2020年第33号）

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

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

[20]Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice.September 2004

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