

申报药品：注射用头孢地嗪钠/5%葡萄糖注射液（粉液双室袋）

药品
基本
信息



名称：注射用头孢地嗪钠/5%葡萄糖注射液 **剂型：**粉液双室袋注射剂

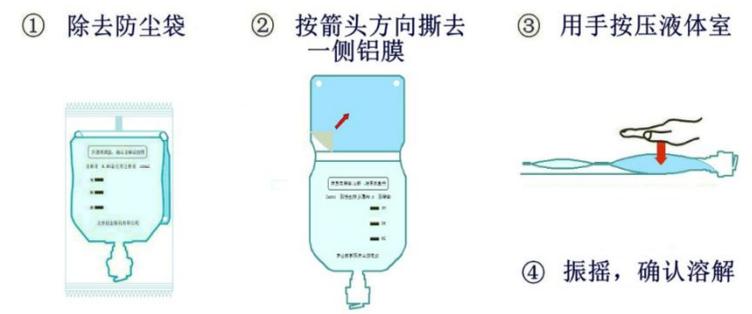
规格：1.0g/40ml 2.0g/40ml **上市时间：**2019-05-29

适应症：本品适合于对头孢地嗪敏感的链球菌、肺炎链球菌、淋球菌、卡他布兰汉菌、大肠杆菌、柠檬酸杆菌、克雷伯杆菌等所引起的上泌尿道感染（如肾盂肾炎）、下泌尿道感染（如膀胱炎 尿道炎）、下呼吸道感染（如支气管炎、支气管扩张伴感染、肺炎、慢性呼吸道疾患继发感染、肺脓肿、脓胸）。

用法用量：基础方案：每次1.0/2.0g，每日1-2次。总量不超过2g。

参照药品：注射用头孢哌酮舒巴坦

双室袋（Dualchamberbag）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^[1]。



1. 国家药监局《粉液双室袋产品技术审评要点》（试行）

传统注射剂配制过程引入各种风险因素，是当前静脉注射不良反应高发的重要原因

- 2020年全国ADR中心收到药品不良反应/事件报告167.6万份，静脉给药占了51.6%^[1]，与药品配制相关的比例高达70.9%^[2]。
- 不溶性微粒、细菌及病毒污染、降解杂质等引发患者热源反应、过敏反应、静脉炎、败血症等一系列输液反应，严重会危及患者生命^[3]。
- 传统注射器配液后可使纳米级不溶性微粒含量增至 4×10^6 个/ml^[4]，目前我国尚未对传统注射剂配液后的不溶性微粒进行质量标准控制。
- 配制及放置环境不达标，会增加细菌及病毒污染风险，而PIVAS建设需大量人力物力投入，至今我国仅6%的医院建成PIVAS^[5]。
- 集中配制影响使用时效性，以对使用时间有明确要求的头孢类抗生素为例，能在配制后2小时内及时使用的病例仅占57.3%^[6]。

传统注射剂配制方法增加医护人员工作量和暴露风险，诸多治疗场景无法满足安全配制要求

- 传统注射剂配制需医护人员专业操作，耗费大量人力资源，并增加医护人员职业暴露风险。医护人员血源性传染病80-90%由针刺伤所致^[7]。
- 我国大部分二级以下基层医疗机构，特别是广大农村医务室输液配制还是在护士站或治疗室进行^[8]，条件有限无法实现洁净环境配制。
- 在急救、抢险救灾、军事战争等诸多户外治疗场景下，传统注射剂无条件保障安全配制。

1. 数据来源：国家药品不良反应监测年度报告。

2. 简洁.临床输液反应的分析[J].中国医院药学杂志, 2001,21(9):573-574.

3. 《守护指尖上的安全——中国输液安全与防护专家共识》。

4. Microparticles and Nanoparticles Delivered in Intravenous Saline and in an Intravenous Solution of a Therapeutic Antibody Product. Journal of Pharmaceutical Sciences xxx (2016) 1-10.

5. 吕红梅,吴永佩.我国静脉用药集中调配模式的创建与现状[J].中国药房,2021,32(06):641-646.

6. 刘馨,李然,薛苏冬,沈云士,蒋凯,周琴.静脉输液合理用药监控平台的建立和应用[J].中国医院药学杂志,2020,40(23):2479-2483

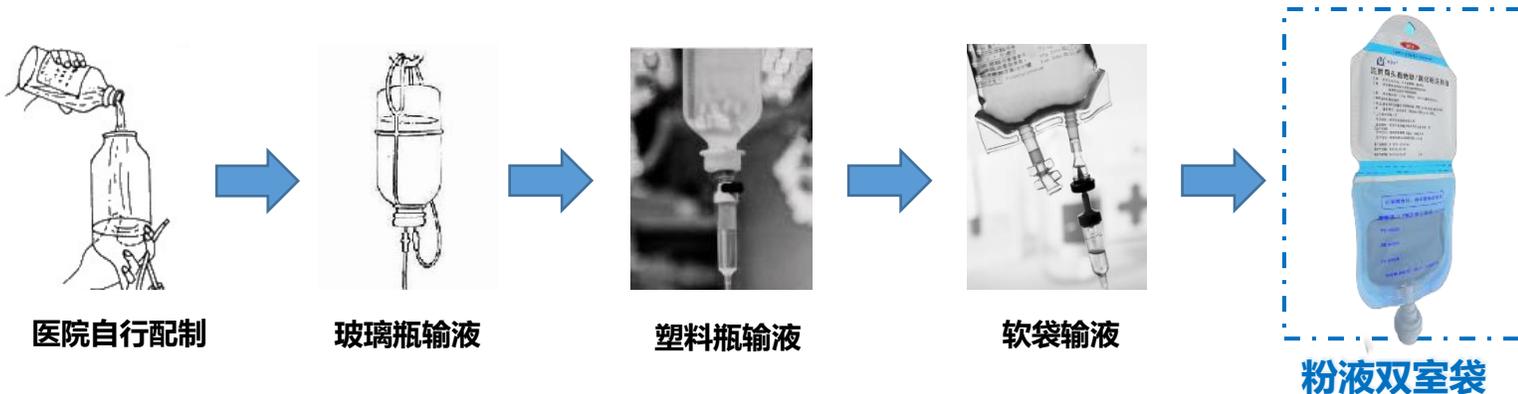
7. SIGN(全球安全注射联合会)对医护人员针刺伤的调查报告。

8. 临床输液不洁微粒污染及对策的研究进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2014,35(19):2898-2900.

粉液双室袋的国内外发展历程

剂型
创新性

静脉输液配制系统的发展即是解决装置安全、密闭、便捷的过程，粉液双室袋是目前最先进输液配制系统



全密闭配制 “一拍即合”
将GMP车间搬进治疗室

粉液双室袋工艺难度大，核心技术被国外封锁多年，北京锐业实现国产突破，推动行业标准建立

- 上世纪90年代，日本、美国输液企业研发并上市粉液双室袋，由于其突出的临床优势，得到临床广泛认可，**目前日本抗生素临床使用中，粉液双室袋剂型占有率已达40%**。
- 粉液双室袋生产工艺难度大、技术壁垒高，如**通风干燥灭菌技术、湿热灭菌技术、多层共挤膜技术、虚焊焊接技术、粉体灌装技术**等关键核心技术一直被国外企业掌握并封锁。
- 经过20年潜心攻关，北京锐业攻克粉液双室袋从研发到生产的各项关键技术，**在2019年上市首个国产粉液双室袋产品，实现了国产零的突破，并推动了《粉液双室袋产品技术审评要点》出台，引领我国粉液双室袋行业标准建立。**



从质量标准到临床实践，粉液双室袋全面控制配制污染，降低静脉输液安全风险

1 增加混合后质控指标，质量标准远高于普通粉针

双室袋混合溶液	
双室袋混合溶液系指粉体和液体室开盖后，粉液混合溶解后所得的溶液。	
【性状】本品为无色至淡黄色或淡黄绿色的澄明液体。	
【检查】pH值应为6.0~8.5(中国药典2015版四部通则0631)。	
渗透压摩尔浓度比取本品，依法检查(中国药典2015版四部通则0632)，渗透压摩尔浓度比应为1.0~1.2。	
可见异物 取本品，依法检查(中国药典2015版四部通则0904)，应符合规定。	
不溶性微粒 取本品，依法检查(中国药典2015版四部通则0903)，每1ml中含5μm及5μm以上的微粒数不得过200粒，含10μm及10μm以上的微粒数不得过60粒，含25μm及25μm以上的微粒数不得过6粒。	
细菌内毒素 取本品，依法检查(中国药典2015版四部通则1143)，每1ml中含内毒素的量应小于0.50EU。	
无菌 取本品，经薄膜过滤法处理，依法检查(中国药典2015版四部通则1101)，应符合规定。	

注册标准除粉体和液体室单独检测标准外，还增加了双室混合后溶液的不溶性微粒、细菌污染等质量控制指标（普通注射用粉针仅检测粉体）^[1]。

2 混合后不溶性微粒“零”增加

样品	≥5 μm	≥8 μm	≥10 μm	≥12 μm	≥25 μm	≥100 μm
注射器法 粉体1	32 (6)	11 (7)	6 (2)	3 (2)	0	0
液体1	1 (1)	0 (1)	0	0	0	0
溶液1	318 (63)	66 (43)	21 (15)	6 (5)	0	0
增加微粒数 ¹⁾	285 (163)	55 (43)	15 (15)	3 (5)	0	0
双室袋法 粉体2	26 (8) ³⁾	4 (3) ³⁾	2 (1) ³⁾	1 (0) ³⁾	0	0
液体2	1 (0)	0 (0)	0	0	0	0
溶液2	2 (1) ⁴⁾	0 (1) ⁴⁾	0 ⁴⁾	0 ⁴⁾	0	0
增加微粒数 ²⁾	0	0	0	0	0	0

临床实践数据证明，粉液双室袋配制后不溶性微粒“零”增加，而普通粉针注射器法配制后不溶性微粒数量显著增加^[2]。

粉液双室袋可大量节省配制时间，做到即配即用，无药品配制损耗，更加精准给药

3 减少近4倍配制时间，杜绝配药差错

表1 2种输液产品的配制时间比较

Tab. 1 Comparison of the preparation time between two kinds of infusion products

样品	配制时间/s	t	P
双室袋输液产品	22.5±4.7	-17.42	<0.0001
粉针输液产品	89.2±15.5		

较传统注射器配制法，粉液双室袋制剂可减少近4倍的配制时间^[3]，并实现临床治疗即用即配，杜绝配药差错，降低医护人员职业暴露风险。

4 减少配药残留，实现精准给药

表3 2种输液产品浓度测定结果

Tab. 3 Results of concentration of two kinds of infusion products

样品	理论浓度/(mg/mL)	实际浓度/(mg/mL)	残留量/mg
双室袋输液产品	2.00	1.93±0.08	0
粉针输液产品	2.00	1.94±0.08	20.0±9.6

粉液双室袋减少配药残留，精准给药^[4]。注射器法配制时，残留率可达3%-12%，无法保证药品用药剂量的配液要求^[3]。

1.注射用头孢地嗪钠/5%葡萄糖注射液注册质量标准 (YBH01262019)

3. 罗莉等.阿奇霉素粉-液双室袋与传统粉针配制的比较研究[J].中国抗生素杂志2017年8月第42卷第8期。669-672

2. 李英等.双室袋法与注射器法配制静脉输液的不溶性微粒比较[J].中国药理学杂志,2013,11(48):1969-1970.

4. 唐维英等双室袋法与注射器法所配静脉输液中药物含量的测定及比较[J].华西药理学杂志 W C J-P S 2018, 33(2) : 207209

粉液双室袋有效降低药品储运成本，减少医疗垃圾产生，更符合绿色环保理念

1 节省医疗机构存储及运输成本



粉液双室袋显著降低药品储运成本及医疗垃圾的处理成本，包括**节约25%的库房空间**，**50%的运输及医疗垃圾清运费用^[1]**。

2 减少耗材及医废，更加绿色环保



粉液双室袋相对于普通安瓶，减少了玻璃瓶、精密输液器、一次性塑料针管、不锈钢针头、铝合金瓶盖等多种配制，**减少产生医疗垃圾，更加绿色环保。**

粉液双室袋能够有效改善广大农村基层注射用药安全，适用抗震救灾等恶劣环境条件

3 改善基层医疗机构输液安全



目前仍有大量广大农村、边远山区基层医疗卫生机构无法满足安全用药的基本条件，**粉液双室袋能够有效改善广大基层机构注射用药安全。**

4 应急抢救，战备物资



粉液双室袋适合恶劣环境条件使用，如急救、抢险救灾、军事战争等。据悉，**粉液双室袋是美国军队战略储备药品。**

1. 王宇航等.即配型粉-液双室袋与传统包装形式的系统性对比[J].中国医院药学杂志,2013,33(21):1817-1819.

粉液双室袋为国家鼓励技术，北京锐业打破技术壁垒，掌握核心技术

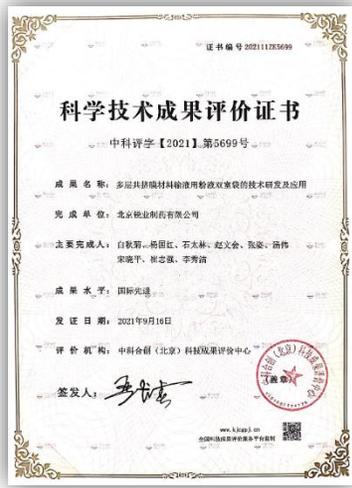
剂型
创新性

研制发展国产粉液双室袋技术，已被明确列入国家部委相关战略目标任务和产业发展规划



- 工信部《医药工业发展规划指南》（2016）
“开发新型包装系统及给药装置.....重点发展多室袋和具备去除不溶性微粒功能的输液包装等”
- 发改委《产业结构调整指导目录》（2019）
“新型药用包装材料与技术的开发和生产.....自动混药等新型包装给药系统及给药装置”

北京锐业20年如一日，突破重重障碍，坚持创新与质量，产品已达“国际先进”水平



- 粉液双室袋系列产品是北京锐业唯一产品线。经过20年专一、不懈努力，目前已拥有粉液双室袋产品研发的完全自主知识产权，拥有粉液双室袋相关专利40余项。覆盖研发生产各个环节，其中包括国家发明专利5项、国家实用新型专利31项。
- 有别于进口产品，北京锐业双室袋产品采用双面覆膜技术，避光隔潮性高，粉室药物稳定性更好，使用惰性气体隔离，无需使用干燥剂。采用聚丙烯材质包材，在包材耐高温、柔韧性等方面明显优于同类进口产品采用的聚乙烯材质。产品整体质量已达“国际先进”水平。

头孢地嗪钠兼具抗菌、免疫调节代表药物适用免疫缺陷者，双室袋优势明显

药品
有效性

头孢地嗪钠唯一兼具抗菌和免疫增强作用的头孢类抗生素，尤其适用免疫力缺陷患者

Abstract

Neisseria gonorrhoeae infections are common bacterial sexually transmitted diseases. Men will usually experience lower urinary tract symptoms attributed to urethritis, epididymitis, proctitis, or prostaticitis, with associated mucopurulent urethral discharge. Many women are asymptomatic. But, occasionally they have symptoms of vaginal and pelvic discomfort or dysuria, and these infections can lead to pelvic inflammatory disease. Recently, high prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* isolates resistant to antimicrobial agents is a serious problem in the treatment of gonorrhea. For example, in Fukui city, Japan, the proportion of the isolates resistant to ciprofloxacin (CIP) were 73.4% in 2006 and it was still so high. The proportion of the isolates resistant to tetracycline (TC) was 38.5% in 2006 and that of isolates resistant to penicillin G (PCG) was 17.5%. Owing to this high prevalence of antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Japan, the clinical efficacy rates of oral antimicrobial agents have become lower. So, as first-line therapy for gonococcal infections, only three parenteral regimens of single doses of ceftriaxone, cefixime or spectinomycin are recommended by the Japanese Society for Sexually Transmitted Diseases. In the circumstances, we studied *in vitro* activity of combinations of oral agents such as beta-lactam and azithromycin, fluoroquinolone and azithromycin, or beta-lactam and fluoroquinolone against *Neisseria gonorrhoeae*. The cefixime+azithromycin combination demonstrated greater synergy than other combinations.

- 患者抗感染，绝不是抗生素和细菌一对一的过程，而是需要机体免疫系统正常、内环境稳定才能有效地完成^[1]。**高效、低毒、可调节免疫力的抗生素**对于临床应用尤为重要。
- **头孢地嗪钠**是强力抗菌与免疫调节双重作用的**代表药物**，可增强人体中性粒细胞和单核细胞杀菌功能；增强吞噬细胞的趋化、吞噬和杀菌功能；调节与炎症过程有关的相关因子的产生^[2]。
- **头孢地嗪钠**尤其适用于免疫低下和肝肾功能不全者，如肿瘤、重症、儿童、老年及各种手术后等免疫力低下患者使用^[3]。粉液双室袋剂型有效降低不溶性微粒，可进一步保护免疫低下患者群体用药安全。

头孢地嗪钠高效、低毒，被原研国指南推荐一线治疗淋球菌感染用药



- **头孢地嗪钠**被原研国（日本）指南推荐一线治疗淋球菌感染用药^[3]，有效率接近100%^[4]。

[1]徐灵敏,张展,栾斌.头孢地嗪双重作用的基础和临床研究[J].儿科药理学杂志,2007(01):65-66.DOI:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108x.2007.01.034.

[2]郭代红,刘屏.抗菌药物对机体的免疫调节作用[J].药物不良反应杂志,2003(06):383-388.

[3]Furuya R, Tanaka M. [Neisseria gonorrhoeae infections]. [J]. Nihon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine, 2009, 67(1):129

[4] Stolz E, Chitwarakorn A, Franchini M, Dargosa EE. 0.25 g of cefodizime (CDZ) single dose i.m. proved as efficacious as 0.5g or 1.0 g CDZ in acute gonorrhoea. Poster. 17th International Congress of Chemotherapy, Berlin, June 23-28, pp. 36-37, 1991.

价值总结：注射用头孢地嗪钠/5%葡萄糖注射液（粉液双室袋）

临床价值

- ✓ 传统注射剂在配制过程会引入各种风险因素，是引发输液反应的重要原因。粉液双室袋作为目前最先进输液配制系统，**从质量标准到临床实践，全面控制配制污染，降低输液安全风险。**并能节省大量配制时间和工作量，做到及时用药、精准给药。
- ✓ 头孢地嗪钠是目前唯一有从作用机制到临床研究证据证明，具有提升机体免疫功能的抗菌素品种，适合肿瘤、重症、儿童及老年等免疫力低下患者使用**粉液双室袋剂型有效降低不溶性微粒，可进一步保护免疫低下患者群体用药安全。**

经济价值

- ✓ 粉液双室袋功能评分远超其它输液装置，与非PVC单室袋组合包装的输液产品相比，**可接受的粉液双室袋输液产品溢价为41.47元。**按最小成本法测算，仅从配制成本角度出发，**粉液双室袋较普通注射用粉针减少了包括溶媒、PIVAS配制费、精密输液器使用等费用，可节省大量医保基金支出。**

社会价值

- ✓ 粉液双室袋能**有效降低药品储运成本，减少医疗垃圾产生，更符合绿色环保理念。**能够**有效改善广大农村基层注射用药安全，适用抗震救灾等恶劣环境条件。**

创新价值

- ✓ 研制发展国产粉液双室袋技术，已被明确列入国家部委相关战略目标任务和产业发展规划。北京锐业20年如一日，**突破国外技术垄断，坚持创新与质量，推动行业标准建立，产品质量已达“国际先进”水平。**

预算影响

- ✓ **头孢地嗪双室袋产品拟申请医保支付标准合理，基金预算影响有限。**

恳请各位专家给予**头孢地嗪钠/5%葡萄糖注射剂（粉液双室袋）**进入目录机会，
我司定将以最大诚意惠及全国患者！