

乳酸钠林格注射液等 6 个注射剂药学研究技术要求

根据《国家药监局关于开展化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的公告（2020 年第 62 号）》对临床价值明确但无法确定参比制剂的化学药品注射剂仿制药，如氯化钠注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、注射用水等，此类品种无需开展一致性评价，鼓励药品上市许可持有人按照《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等相关指导原则开展药品质量提升相关研究。

为推进注射剂的质量提升工作，药审中心组织撰写了乳酸钠林格注射液、醋酸钠林格注射液、复方醋酸钠林格注射液、碳酸氢钠林格注射液、碳酸氢钠注射液、甘露醇注射液等六个品种的药学研究技术要求（以下简称本《技术要求》），旨在为该类品种的研发提供技术指导。本《技术要求》是对上述品种的一般技术要求，药品上市许可持有人应在对产品 & 工艺不断深入理解的基础上，进一步加强药品研发、生产、包装、运输、贮藏环节的控制，建立全过程的药品质量控制体系，全面提升药品的质量控制水平。

（一）共性技术要求

作为注射剂仿制药，除满足仿制药注册申报的要求外，还应符合《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等技术要求。

1、处方

产品的处方组成包括活性成分与注射用水，处方中如使用 pH 调节剂，需在处方中列出 pH 调节剂名称，明确 pH 调节剂用量范围。不应添加抑菌剂。

过量投料建议参考 ICH Q8 相关要求。

2、生产工艺

2.1 工艺研究

按相关指导原则开展工艺研究，确定生产工艺关键步骤和关键工艺参数。注意以下方面：

（1）参考《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》进行灭菌条件筛选。

（2）为了有效控制热原（细菌内毒素），需加强对原辅包、生产过程等的控

制。

(3) 参考《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》等指导原则,对所用的塑料组件系统进行相容性研究。

(4) 过量灌装应符合相关指导原则要求。

2.2 工艺验证

(1) 灭菌工艺验证

参考《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(试行)》等指导原则,提供完整的灭菌工艺验证资料。

(2) 生产工艺验证

提供工艺验证资料,包括工艺验证方案和验证报告。

参考《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》的要求进行包装系统密封性验证。

3、原辅包质量控制

3.1 原料、辅料

制剂生产商需结合原料药生产工艺,根据现有指导原则和相关文件对原料药的质量进行充分研究与评估,必要时增加有关物质、细菌内毒素、微生物限度等检查,以满足注射剂工艺和质量的控制要求。

辅料应符合注射用要求,制定严格的内控标准。

3.2 包材

注射剂使用的直接接触药品的包装材料和容器应符合国家药监局颁布的包材标准,或 USP、EP、JP 的要求。需关注包材标准中的灭菌适应性试验条件和制剂的灭菌条件,判断包材能否耐受制剂的灭菌条件。

根据药品的特性和临床使用情况选择能保证药品质量的包装材料和容器。不得使用国家公布淘汰的药包材以及可能存在安全隐患的药包材(如聚氯乙烯等)。

4、质量研究与控制

根据目标产品的质量概况(QTPP)确立制剂的关键质量属性(CQA),在充分的药学研究基础上,参考国内外药典标准对注射剂标准进行提升。

元素杂质:应参照 ICH Q3D 相关规定,对本品原辅料、生产设备、包装材料等可能引入的元素杂质进行评估,制定合理的控制措施。

5、稳定性

提供常规稳定性试验数据，具体可参照稳定性试验相关指导原则。

一般应提供不少于 6 个月的稳定性研究数据。

依据中国药典标准拟定品种的贮藏条件。

（二）特定技术要求

不同品种由于处方、工艺及适应症的不同，其药学技术要求存在差异。具体要求见附录。

附录：

- 1、乳酸钠林格注射液药学研究技术要求
- 2、醋酸钠林格注射液药学研究技术要求
- 3、复方醋酸钠林格注射液药学研究技术要求
- 4、碳酸氢钠林格注射液药学研究技术要求
- 5、碳酸氢钠注射液药学研究技术要求
- 6、甘露醇注射液药学研究技术要求

附 1

乳酸钠林格注射液药学研究技术要求

一、品种概述

乳酸钠林格注射液是由乳酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙组成的复方制剂，为调节体液、电解质及酸碱平衡药。

国内已获批规格有 250ml、500ml 和 1000ml，本品已收载入各国药典。

二、药学研究技术要求

1. 处方与工艺

(1) 建议处方（以 1000ml 为例）：

处方组成	用量
乳酸钠 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{NaO}_3$)	3.10 g
氯化钠 (NaCl)	6.00 g
氯化钾 (KCl)	0.30 g
氯化钙 ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	0.20 g
注射用水	加至 1000 ml

若申报处方与建议处方不一致，需提供充分的研究数据证明申报处方的合理性。若使用 pH 值调节剂，请列入本品处方，建议根据工艺验证批次累计数据，在处方中明确 pH 值调节剂的浓度和用量。

(2) 生产工艺

本品采用常规的大容量注射剂的生产工艺。

灭菌工艺：建议采用过度杀灭法。

2. 原辅料

原料药内控标准一般应不低于国内外药典要求，辅料内控标准一般应不低于中国药典要求，其中微生物限度及细菌内毒素控制限度应满足制剂控制要求。

3. 包装材料

所选包材的质量和性能应保证产品质量要求，且稳定性研究结果支持包材的选择。

应关注包材是否可以耐受拟定的灭菌条件。

4.质量标准

本品已收载入各国药典。

建议的质量控制项目如下：性状、鉴别、pH 值、渗透压摩尔浓度、重金属、砷盐、细菌内毒素、无菌、装量、可见异物、不溶性微粒、总氯量、氯化钠或钠、氯化钾或钾、氯化钙或钙、乳酸钠等。

如处方中加入 pH 调节剂,建议考察 pH 调节剂对总钠量和/或总氯量的影响。

鼓励采用欧美日等监管机构批准的主流产品作为对照药开展质量对比研究。对照药的证明文件可参照参比制剂的相关要求。

5.稳定性

中国药典贮藏条件要求为：密闭保存。稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

附 2

醋酸钠林格注射液药学研究技术要求

一、品种概述

醋酸钠林格注射液为氯化钠、氯化钾、氯化钙和醋酸钠组成的复方制剂，临床用于循环血液量以及组织液减少时细胞外液的补充，及代谢性酸中毒。

FDA 于 1982 年批准了德国贝朗公司的醋酸钠林格注射液，目前已停止上市。国内已获批醋酸钠林格注射液规格均为 500ml，无进口产品。本品尚未被 USP、EP、JP 和 ChP 收载。

二、药学研究技术要求

1. 处方与工艺

（1）建议处方：

处方组成	用量
氯化钠（NaCl）	3.00 g
氯化钾（KCl）	0.15 g
氯化钙（CaCl ₂ ·2H ₂ O）	0.10 g
醋酸钠（C ₂ H ₃ NaO ₂ ·3H ₂ O）	1.90 g
注射用水	加至 500 ml

若申报处方与建议处方不一致，需提供充分的研究数据证明申报处方的合理性。若使用 pH 值调节剂，请列入本品处方，建议根据工艺验证批次累计数据，在处方中明确 pH 值调节剂的浓度和用量。

（2）生产工艺

本品采用常规的大容量注射剂的生产工艺。

灭菌工艺：建议采用过度杀灭法。

2. 原辅料

原料药内控标准一般应不低于国内外药典要求，辅料内控标准一般应不低于中国药典要求，其中微生物限度及细菌内毒素控制限度应满足制剂控制要求。

3. 包装材料

应提供包材相容性研究资料（含标签、油墨）和模拟运输研究资料。

4.质量研究

建议的质量控制项目如下：性状、鉴别、pH 值、渗透压摩尔浓度、不溶性微粒、可见异物、装量、砷盐、重金属、含量（氯、钠、钾、钙、醋酸根）、无菌、细菌内毒素等。

本品氯、钠、钾、钙和醋酸根的含量拟定标准限度应相当于标示量的95.0%~105.0%。

鼓励采用欧美日等监管机构批准的主流产品作为对照药开展质量对比研究。对照药的证明文件可参照参比制剂的相关要求。

5.稳定性

稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

附 3

复方醋酸钠林格注射液药学研究技术要求

一、品种概述

复方醋酸钠林格注射液（曾用名钠钾镁钙葡萄糖注射液）为氯化钠、氯化钾、氯化镁、葡萄糖酸钙、枸橼酸钠、醋酸钠和葡萄糖组成的复方制剂，为电解质（钠、钾、镁、钙离子）补充剂，临床用于补充水分与维持体内电解质平衡。

美国橙皮书未收载该品种。国内已获批复方醋酸钠林格注射液规格为 250ml 和 500ml，无进口产品。本品尚未被 USP、EP、JP 和 ChP 收载。

二、药学研究技术要求

1. 处方与工艺

（1）建议处方：

处方组成	用量	
	250ml 处方量	500ml 处方量
氯化钠（NaCl）	1.593 g	3.185 g
氯化钾（KCl）	0.075 g	0.149 g
氯化镁（MgCl ₂ ·6H ₂ O）	0.051 g	0.102 g
葡萄糖酸钙（C ₁₂ H ₂₂ CaO ₁₄ ·H ₂ O）	0.168 g	0.337 g
枸橼酸钠（C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ ·2H ₂ O）	0.147 g	0.294 g
醋酸钠（C ₂ H ₃ NaO ₂ ·3H ₂ O）	0.851 g	1.700 g
葡萄糖（C ₆ H ₁₂ O ₆ ·H ₂ O） 或 无水葡萄糖（C ₆ H ₁₂ O ₆ ）	2.500 g（以 C ₆ H ₁₂ O ₆ 计）	5.000 g（以 C ₆ H ₁₂ O ₆ 计）
注射用水	加至 250 ml	加至 500 ml

若申报处方与建议处方不一致，需提供充分的研究数据证明申报处方的合理性。若使用 pH 值调节剂，请列入本品处方，建议根据工艺验证批次累计数据，在处方中明确 pH 值调节剂的浓度和用量。

（2）生产工艺

本品采用常规的大容量注射剂的生产工艺。

灭菌工艺：建议采用过度杀灭法。

2.原辅料

原料药内控标准一般应不低于国内外药典要求，建议对原料药杂质进行研究（如 5-羟甲基糠醛、麦芽糖、异麦芽糖、麦芽三糖、果糖等杂质），制定合理的杂质控制策略。辅料内控标准一般应不低于中国药典要求，其中微生物限度及细菌内毒素控制限度应满足制剂控制要求。

3.包装材料

应提供包材相容性研究资料（含标签、油墨）和模拟运输研究资料。

4.质量研究

建议的质量控制项目如下：性状、鉴别、pH 值、有关物质（5-羟甲基糠醛等其他杂质）、渗透压摩尔浓度、不溶性微粒、可见异物、装量、砷盐、重金属、含量（氯、钠、钾、镁、钙、枸橼酸根、醋酸根、无水葡萄糖）、无菌、细菌内毒素等。

弱酸条件可能会导致葡萄糖降解，建议结合本品葡萄糖降解情况制定合理的 pH 值限度。

本品氯、钠、钾、镁、钙、枸橼酸根、醋酸根、无水葡萄糖的含量拟定标准限度应相当于标示量的 95.0%~105.0%。

鼓励采用欧美日等监管机构批准的主流产品作为对照药开展质量对比研究。对照药的证明文件可参照参比制剂的相关要求。

5.稳定性

稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

附 4

碳酸氢钠林格注射液药学研究技术要求

一、品种概述

碳酸氢钠林格注射液为氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、碳酸氢钠和枸橼酸钠的复方制剂，为电解质平衡液。

目前，国内已获批规格有 500ml 和 1000ml，各国药典均未收载本品。

二、药学研究技术要求

1. 处方与工艺

(1) 建议处方：

规格		用量	
		500ml 处方量	1000ml 处方量
处方组成	氯化钠 (NaCl)	2.92 g	5.84g
	氯化钾 (KCl)	0.15 g	0.30g
	氯化钙 ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	0.11 g	0.22g
	氯化镁 ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)	0.10 g	0.20g
	碳酸氢钠 (NaHCO_3)	1.175 g	2.35g
	枸橼酸钠 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	0.10g	0.20g
	注射用水	-	-

若申报处方与建议处方不一致，请提供充分的研究数据证明申报处方的合理性。若使用 pH 值调节剂，请列入本品处方，建议根据工艺验证批次累计数据，在处方中明确 pH 值调节剂的浓度和用量。

(2) 生产工艺

本品采用常规的大容量注射剂的生产工艺。

灭菌工艺：建议采用过度杀灭法。

碳酸氢钠受热易分解，配制过程中需对温度进行控制，因此需要关注灭菌前后 pH 变化情况。中间体控制应关注药液 pH 范围、碳酸氢钠含量等。

2. 原辅料

原料药内控标准一般应不低于国内外药典要求，辅料内控标准一般应不低于

中国药典要求，其中微生物限度及细菌内毒素控制限度应满足制剂控制要求。

3.包装材料

本品为偏碱性的溶液，且碳酸氢钠容易降解产生二氧化碳气体，应关注包材相容性和密封性问题，尤其关注二氧化碳气体的泄露情况。根据包材相容性和密封性研究情况选择合适的包装系统，以保证产品在效期内的稳定性，并明确是否需要加高阻隔外袋。如采用高阻隔外袋的包装形式作为包装系统，除应对内层包材进行常规的包材相容性研究外，还需关注以下内容：

应对高阻隔外袋的类别及结构组成进行说明，对二氧化碳透过速率的限度进行研究；根据实际研究情况，明确内外袋之间是否需要加二氧化碳指示剂；建议参考国家药包材标准并结合该包材的功能性特点制定整体包装系统的质量标准，提供包装系统检验报告。

应关注包材是否可以耐受拟定的灭菌条件。

建议将上述包装材料作为整体包装系统进行申报。

4.质量标准

各国药典暂未收载本品，目前国内尚无进口产品获批上市。

建议的质量控制项目如下：性状、鉴别、pH 值、渗透压摩尔浓度（或渗透压比）、重金属、砷盐、细菌内毒素、无菌、装量、可见异物、不溶性微粒、总氯量、总钠量、钾、钙、镁、碳酸氢根、枸橼酸根等。

处方中如加入 pH 调节剂，建议考察 pH 调节剂对碳酸氢根和枸橼酸根含量的影响，并提供相关研究资料。

鼓励采用欧美日等监管机构批准的主流产品作为对照药开展质量对比研究。对照药的证明文件可参照参比制剂的相关要求。

5.稳定性

稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

附 5

碳酸氢钠注射液药学研究技术要求

一、品种概述

碳酸氢钠是一种抗酸药，临床上主要用于治疗代谢性酸中毒、碱化尿液、治疗胃酸过多引起的各种症状。

国内碳酸氢钠注射液批准的浓度为 5%。

本品已收载各国药典。

二、药学研究技术要求

1. 处方与工艺

(1) 建议处方：

成分	用量	作用
碳酸氢钠	--	活性成分
二氧化碳	适量	pH 调节剂
注射用水	--	溶媒

(2) 生产工艺

本品采用常规的大容量注射剂的生产工艺。

灭菌工艺：建议采用过度杀灭法。

碳酸氢钠受热易分解，配制过程中需对温度进行控制，稀配过程中使用 CO₂ 调节 pH 值，采用终端灭菌后药液 pH 值升高，易超过上限，因此需要关注灭菌前后 pH 变化情况。中间体控制应关注药液 pH 范围、碳酸氢钠含量、直软和阻隔膜之间 CO₂ 浓度及体积。

覆膜包装系统中充入二氧化碳，是本品关键工艺之一，应提供详细的生产工艺，说明充入 CO₂ 的具体步骤、充入量及其依据。应对阻隔方式、充气体积、充气方式、充气回收率及是否添加二氧化碳泄漏指示剂、可工业化生产的连续充气设备选择进行研究。

2. 原辅料

原料药内控标准一般应不低于国内外药典要求，辅料内控标准一般应不低于中国药典要求，其中微生物限度及细菌内毒素控制限度应满足制剂控制要求。

3.包装材料

本品为偏碱性的溶液，采用隔离膜包装形式作为包装系统，可避免药液对包装容器的侵蚀。如采用隔离膜包装形式作为包装系统，除应对内层包材进行常规的包材相容性研究，还需关注以下内容：

应对外层高阻隔复合膜类别及结构组成进行说明，对二氧化碳透过速率的限度进行研究。外层阻隔复合膜内控标准应控制外观、耐压性、抗跌落、热合强度。建议参考包材国家标准并结合该包材的功能性特点制定整体包装系统的质量标准。提供包装系统检验报告。

应关注包材是否可以耐受拟定的灭菌条件。

建议将上述包装材料作为整体包装系统进行申报。

4.质量研究

本品已收载各国药典。

质量控制项目应包括性状、鉴别、pH 值、渗透压摩尔浓度、细菌内毒素、无菌、可见异物、不溶性微粒、装量、含量等。

5.稳定性

中国药典贮藏条件要求为：密闭保存。稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。

附 6

甘露醇注射液药学研究技术要求

一、品种概述

甘露醇注射液是一种非电解质强制性渗透利尿剂，临床常用于组织脱水、降低眼内压和颅内压、渗透利尿等。

国内已获批甘露醇注射液规格有 250ml:50g、100ml:20g、50ml:10g、2000ml:100g、3000ml:150g。

本品已收载各国药典。

二、药学研究技术要求

1.处方与工艺

(1) 建议处方：

成分	用量	作用
甘露醇	--	活性成分
注射用水	--	溶媒

若使用 pH 值调节剂，请列入本品处方，建议根据工艺验证批次累计数据，在处方中明确 pH 值调节剂的浓度和用量。

(2) 生产工艺

本品采用常规的大容量注射剂的生产工艺。

灭菌工艺：建议采用过度杀灭法。

2.原辅料

原料药内控标准一般应不低于国内外药典要求，辅料内控标准一般应不低于中国药典要求，其中微生物限度及细菌内毒素控制限度应满足制剂控制要求。

3.包装材料

所选内包材的质量和性能应符合相应的国家标准、满足本品灭菌工艺要求且能保证药品的质量。应提供除热原验证资料或供应商出具的相关证明资料、依据选用包材的特性开展的相容性研究资料等。采用的包装材料质量一般不应低于原研品采用的包装材料。关注包材能否耐受制剂的灭菌条件。

4.质量标准

本品已收载各国药典。

建议质量控制项目如下：性状、鉴别、比旋度、pH 值、有关物质、还原糖、渗透压摩尔浓度、重金属、不溶性微粒、可见异物、装量、细菌内毒素、无菌、含量等。

5.稳定性

中国药典贮藏条件要求为：遮光，密闭保存。稳定性试验条件和考察结果应支持拟定的贮藏条件和有效期。