

注射用冻干制剂新药申报中的药学常见问题和基本考虑

张 芸, 王亚敏*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 注射用冻干制剂作为注射剂中的常用剂型之一, 在药品注册申报中占较高比例。基于剂型特点、风险防范, 梳理总结了注射用冻干制剂新药申报中常见的药学问题, 包括未进行合理的灭菌或无菌工艺筛选与研究, 未结合品种特点开展处方工艺开发, 有关物质分析方法的检出能力研究不充分, 配伍稳定性、输液管路相容性研究不全面等。结合相关行业指南及指导原则, 从处方工艺开发、质量研究、稳定性研究等方面, 阐述了注射用冻干制剂药学审评的基本考虑, 以期为该制剂的研发申报和技术评价提供参考。

关键词: 注射用冻干制剂; 新药申报; 药学研究; 工艺开发; 质量研究; 稳定性

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 09-1848-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.003

Common pharmaceutical problems and basic considerations in new drug application for lyophilized preparations for injection

ZHANG Yun, WANG Yamin

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: As one of the commonly used dosage forms in injection, lyophilized preparations for injection account for a high proportion in drug registration applications. Based on the characteristics of dosage forms and based on risks, this paper summarizes the common pharmaceutical problems of lyophilized preparations for injection in the new drug application. For example, the rationality of sterilization or aseptic process screening and research is insufficient, pharmaceutical development without considering the characteristics of the drug products, insufficient research on the detection ability of related substances analysis methods, incomplete research on compatibility stability and infusion pipeline compatibility, etc. Combining relevant industry guidelines and guidances, the basic considerations for pharmaceutical evaluation of freeze-dried formulations for injection were elaborated from the aspects of pharmaceutical development, quality studies, stability studies, etc, in order to provide reference for the research and development of such preparations.

Key words: lyophilized preparations for injection; new drug application; chemical, manufacturing and control (CMC); pharmaceutical development; quality studies; stability studies

注射剂是一种重要的临床常用药物剂型, 主要分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液等。其中以冷冻干燥法制备的注射用无菌粉末称为注射用冻干制剂^[1]。该类制剂是将无菌药品溶液迅速降温至共晶点以下, 再在真空条件下加热, 通过升华的方式除去水分, 制备成冻结状态良好的无菌粉针注射剂。

基于冷冻干燥的制备工艺特点, 注射用冻干制剂具有适用于热敏性药物、含水量低、提高药物稳

定性、复溶性良好、便于贮藏和运输等优点。该剂型作为注射剂重要组成之一, 在临床中广泛应用, 在药品注册申报中占据较高比例。据统计, 2017—2022年, 按受理号计, 国家药品监督管理局受理的申报上市或临床的化药注射剂3 112个, 其中注射用粉针剂申请数量为910个, 占注射剂申请数量的29%。注射用粉针申请中, 新药临床试验申请(IND)258个、新药上市申请(NDA)64个、仿制药上市申请(ANDA)557个、验证性临床31个(数据来

收稿日期: 2023-03-09

第一作者: 张 芸, 女, 主管药师, 主要从事化学药品技术审评工作。E-mail: zhangyun@cde.org.cn

*通信作者: 王亚敏, 男, 主任药师, 主要从事化学药品技术审评工作。E-mail: wangym@cde.org.cn

源于药智数据 <https://db.yaozh.com/>)。

目前国内外尚无专门针对注射用冻干粉针新药药学研究的指导原则。本文基于国际人用药品注册技术协调会(ICH)Q系列指导原则以及国内外已发布的注射剂相关指导原则,结合注射冻干制剂特点,围绕化学药品注射用冻干制剂在新药注册申报中的药学常见问题,从处方工艺、质量研究、稳定性研究等方面,总结并阐述了药学研究方面的审评关注点及基本考虑,以期规范该剂型的研发。

1 处方工艺

1.1 无菌工艺选择的合理性

注射剂为无菌制剂,其无菌保证水平直接关系到患者的生命安全,是注射剂最关键的质量属性之一。与仿制药相比,新药开发缺乏可参考的原研信息,且在新药注射剂的研发过程中,原料药理化特性、有关物质、处方工艺等研究是不断完善和深入的。因此,新药注射用冻干制剂在研究立项、剂型选择、处方工艺开发阶段,应首先进行灭菌工艺选择,确认无菌工艺选择的合理性。目前的申报资料中,该部分常见的问题是未提供灭菌工艺的选择依据及筛选研究数据,或提供的研究不够充分。

灭菌工艺筛选需参照指导原则灭菌工艺选择决策树进行研究,注射剂应首选终端灭菌工艺[无菌保证水平(SAL) $\leq 1 \times 10^{-6}$]^[2]。在评估能否进行终端灭菌时,研究者应进行全面研究,包括筛选最佳pH值、筛选辅料、包装容器、优化灭菌程序和生产条件等,并在处方工艺开发部分介绍相关情况^[3]。

杂质、无菌是影响注射剂安全性的重要评价指标,因此在灭菌工艺筛选研究中,科学评估降解杂质可以接受水平和灭菌或无菌工艺的选择,是需要综合评估的研究工作,需要综合考量无菌保证水平和杂质可接受水平,对于能采用终端灭菌工艺的品种应选择终端灭菌工艺。单纯基于降解杂质超出ICH Q3B 界定限^[4]而排除终端灭菌,在某些情形下是依据不充分的。比如,还需考虑超出界定限的降解杂质是否为体内代谢产物,或者是否已有安全性试验数据来论证支持杂质的安全性等。

在灭菌或无菌工艺筛选研究中,采用的有关物质检查方法需注意能够有效分离和检出潜在的降解产物,尤其是终端灭菌条件下的降解杂质。如果研究采用的有关物质方法学验证中未涵盖热降解条件样品考察,或热降解(如60℃、30 min)条件无法代表终端灭菌条件下产生的降解产物,采用该有

关物质方法进行灭菌工艺筛选研究是不妥的。这也是申报资料中常被研究者忽略的问题。应尽可能避免产生因方法缺乏指示性,而对研究结果产生误判的情形。灭菌或无菌工艺的研究与有关物质分析方法研究应紧密结合,综合评价。

新药注射用冻干制剂应在关键临床试验前确认采用无菌工艺的合理性,需要时申请人可及时与药学审评团队进行沟通交流。

1.2 处方工艺研究

新药注射用冻干制剂的处方工艺研究是否充分,是保证药品质量的基本前提,是决定产品质量特性是否满足拟定的临床用药开发目标的重要因素。原辅料特性、药液稳定性、无菌保证水平、冻干工艺稳健性、相容性^[5]、密封性^[6]等是注射用冻干制剂处方工艺研究的重要方面。目前申报资料中常见的问题是处方开发信息不全面;未关注辅料特性对制剂质量的潜在影响;工艺研究考察指标存在缺失;配液、过滤、冻干等工艺参数过于宽泛;工艺保持时限未进行充分验证;未建立有效的源头控制和过程控制等。处方工艺研究也是申报生产阶段最常被发回补充的部分。

建议参考ICH Q8 指导原则^[7]相关要求,全面开展注射用冻干制剂的处方工艺研究。基于产品开发的目標质量属性,明确冻干制剂的关键质量属性,并围绕制剂关键质量属性,考察原辅料关键物料属性,筛选处方设计,研究关键工艺和工艺参数。只有对风险进行了充分的识别和把控,才能更有利于合理建立有效的源头控制和过程控制。

结合新药申报资料中所发现的问题,建议申请人关注以下6方面的问题:

1.2.1 处方设计 合理的处方设计是形成良好的冻干制剂的重要基础。共晶点或共熔点是冻干制剂首先需测定的重要温度参数,根据共熔点温度确定是否需加入添加剂,如为提高冻干效率通常选择共熔点较高的冻干保护剂。需根据品种特性必要时选择适宜的缓冲剂、抗氧化剂、螯合剂、pH调节剂等,另外还需关注药液中固体物质浓度、每瓶容器内药液装量对冻干工艺的影响。

1.2.2 辅料特性 需关注辅料特性对制剂质量的潜在影响。比如,某些辅料中可能存在过氧化物,对于易氧化原料药,则需要结合原辅料相容性必要时增加过氧化物的内控。

1.2.3 生产工艺 需结合品种特点,开展全面、详细的生产工艺研究。包括但不限于以下方面:如原

辅料加入顺序、配液温度、pH值、是否需充氮、光线控制等,应基于研究建立合理的控制。需结合除菌过滤验证、培养基模拟灌装验证和工艺验证情况,明确除菌过滤参数(如滤芯型号、过滤温度、压差或体积流量、过滤时间和完整性检查等)、灌装参数(如灌装速度、灌装时间等)、冻干参数等。结合包材除热原验证、包装密封性验证情况,明确工艺中包材清洗灭菌、密封性检查等工艺参数。同时,稳健的冻干工艺是影响冻干制剂产品质量和稳定性的内在要素之一。建议充分考虑处方组成、装量、容器及冻干机的性能,结合共晶点、共熔点等研究,对冻干曲线3个阶段(预冻、第一阶段干燥、第二阶段干燥)的关键参数进行研究,例如各阶段温度、升或降温的速率、保温时间、真空度等参数信息,并结合工艺验证明确具体的冻干工艺参数。

1.2.4 工艺保持时限 工艺保持时限应有充分的研究验证数据支持。无菌药品的生产应尽可能缩短药液从开始配制到灭菌(或除菌过滤)的间隔时间,应通过研究确定药液配制后至过滤前的放置时间、过滤至灌装前的放置时间、过滤时间、药液过滤开始至灌装结束时间等工艺时限。药液从配制开始的药液可放置时限需通过考察药液稳定性研究确定,考察项目包括但不限于性状、溶液颜色与澄清度、pH值、有关物质、含量、可见异物、不溶性微粒、微生物限度等。药液过滤时间、压力、流量等参数应有细菌截留验证^[8]支持。除菌过滤开始至灌装结束、灌装开始至进箱结束时限、物料(如分装容器、无菌器具)灭菌后的最长放置时间等应有培养基模拟灌装验证^[9]的支持。比如,对于对空气中氧或二氧化碳敏感的品种,还需结合产品特性,必要时需关注生产过程中各工序样品与空气接触时间的控制,尤其是半加塞冻干前等与空气接触风险高的环节。

1.2.5 过量灌装 如涉及过量灌装应进行合理论证和说明。注射用冻干制剂在临床使用时需转移至注射器或与基础输液配伍后使用,药液转移过程中可抽取体积如不能满足要求,则可能引起临床给药剂量不足。建议参考ICH Q8相关要求,结合实际抽提损失量,合理论证本品灌装量和装量控制范围。

1.2.6 无菌保证 注射用冻干制剂作为无菌药品,由于无菌药品的特殊性及其无菌检查的局限性,其无菌保证水平需要通过合理设计和全面验证的灭菌或无菌工艺过程、良好的无菌工艺保证体系以及在生产过程中严格执行药品生产质量管理规

范(GMP)予以保证。研究者应参照《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)》等相关技术要求,开展规范、全面的除菌过滤验证和无菌工艺模拟验证。

1.3 生产批量

注射用冻干制剂拟定的商业化生产批量应具有相应无菌生产工艺验证和工艺验证的支持。新药注射用冻干制剂生产批量通常建议符合《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》,即注射剂的注册批3批中的2个批次应至少达到(1)拟定商业化生产规模的10%;或(2)如果每瓶或每支的灌装量大于2.0 mL,则为每批50 L,如果灌装量不超过2.0 mL,则为每批30 L;上述(1)或(2)应选择批量更大的(包装后)。申请人申报多种灌装规格(如1、2、3 mL)时,建议批量应至少达到50 L。第3个批次可以低于拟定商业化生产规模的10%,但应至少达到注册批最大批量的25%(包装后)^[10]。

需要关注的是,如存在1批药液使用多台冻干机进行冻干的情形,还应符合2010年版GMP相关要求,即冻干产品应以同一批配制的药液使用同一台冻干设备在同一生产周期内生产的均质产品为一批^[11]。每台冻干机每次生产的产品设为1个批次,以便于追溯管理。使用多台冻干机时需明确每台冻干机的编号,并且每台冻干机应有模拟灌装验证和工艺验证的支持。建议申请人在生产工艺信息表中明确总配液量及每台冻干机生产1次的批量。

新药注射用冻干制剂在不同临床研究阶段,普遍会存在批量放大的问题,需关注批量放大对产品关键质量属性的影响。尤其对于特殊冻干注射剂,如脂质体、微球等,批量放大通常具有较高风险,建议在关键临床试验前确定生产批量,尽量与拟定商业化生产批量一致。另外,针对用于罕见病治疗的注射用冻干制剂的注册批生产规模,申请人可在关键临床试验前与药审中心进行沟通。

2 质量研究

注射用冻干制剂应需涵盖一般注射剂的质量标准控制项目,如有关物质、含量、无菌等。同时,冻干制剂还应为完整的块状物或海绵状物,具有足够的强度,不易碎成粉,外形饱满不萎缩,色泽均一,干燥充分,保持药物稳定,加入溶剂后能快速复溶。新药注射用冻干制剂从临床至上市注册申报期间,伴随着质量研究的不断深入,分析方法发生变更的情形较为普遍。质量研究部分常见的问题

有:未充分评估变更后分析方法的检测能力,尤其是有关物质分析方法;溶液颜色检查方法的灵敏度不满足品种特性需要;较难复溶的产品未合理建立复溶时间检查方法等。

对于新药注射用冻干制剂而言,有关物质分析方法发生变更时,在评估变更前后方法检出能力时,除了常规的分析方法学验证外,还需额外关注待测样品的合理选择。建议采用含一定量杂质的样品(如适度降解、加速或长期稳定性末期样品)进行变更前后方法检测能力的对比研究。必要时,还需结合对毒理批样品采用变更后方法的检测结果,重新评估杂质安全性依据是否充分。

新药注射用冻干制剂质量标准建立关键依据毒理批样品、关键临床试验批样品和注册样品(含工艺验证样品)、注册稳定性试验样品。例如,有关物质特定杂质限度设定,首先需有毒理学试验样品实测数据支持,同时结合关键临床试验批样品、注册稳定性试验样品和注册样品(含工艺验证样品)的分析数据,综合确定。因此,新药注射用冻干制剂研发过程中,需要特别注意毒理批样品、关键临床批样品的良好保存。如果稳定性试验中发现新的毒理学试验样品未涵盖的超出界定限的降解产物,需参照相关技术指南说明其限度的安全性依据,必要时重新开展毒理学研究。在申报生产阶段,还需关注关键临床批、稳定性批、工艺验证批样品之间的质量一致性。

另外,结合申报资料的常见问题,建议申请人关注以下3个方面:(1)若稳定性考察提示溶液的颜色可能出现变化时,需将溶液的颜色修订入质量标准,若注射剂溶液颜色与有色杂质相关,建议采用灵敏度可满足检测要求的颜色检查方法,如吸光度法等。(2)较难复溶的产品需关注复溶时间检查方法的合理性和可操作性,建议参照临床实际配伍使用方法,明确振摇方式、振摇频率或强度等。(3)对于不溶性微粒、可见异物存在较高风险的品种,建议将品种特性酌情制定质量标准,必要时可考虑参考说明书用法配制上述检查项的供试品溶液,以便于使考察结果与临床使用具有一定的相关性。同时,建议结合产品特性控制适宜的含水量。各检查项限度的制定应具有合理性依据,需参考相关技术要求,并结合多批次样品实测情况制定合理控制限度。

3 稳定性研究

注射用冻干制剂稳定性研究除了需参照ICH

Q1等指导原则^[12]开展常规稳定性研究外,还需额外关注合理开展配伍稳定性、输液管路相容性研究。配伍稳定性及输液管相容性的研究结果,直接反映出进入患者体内前的药液质量特性,与安全给药密切相关,是非常重要的研究工作,应予以足够的重视。目前该部分的研究还不完善,是申报生产阶段较为常见的发回补充的原因。

对于需配伍使用的新药冻干注射剂,应按拟定说明书用法开展配伍稳定性考察,必要时还需考虑拟定上市的说明书用法与关键临床试验配伍方法是否一致,从而科学地评价产品在稀释溶剂配伍后的稳定性,以支持拟上市药品配伍安全性与关键临床试验药品相当。考察条件通常包括配伍溶剂种类、浓度、放置条件(时间、温度、光照)、输液管路(种类、材质)等。需在配伍稳定性考察过程中结合配伍溶液的理化特点,拟定与配伍溶液质量相关的考察指标,关注不溶性微粒的变化情况,并提供实测数据。对拟配伍药物的考察指标应明确分析方法,对方法的专属性和灵敏度等进行适当的验证。例如,与葡萄糖注射液配伍的药液,需考察5-羟甲基糠醛。如配伍溶液偏酸、偏碱或含有机溶剂,应评估与考察药品与给药器具的相容性。对于微量药物,应关注给药器具对药物的吸附性。对于稳定性差的产品,建议采用多批自制制剂(含近效期批次)开展配伍稳定性研究。

4 包材相容性研究

直接接触药品的药用包材作为注射用冻干粉针制剂的重要组成部分之一,包材质量将直接影响药品的质量。应基于药品特性及包材相容性研究结果,合理选择适宜的包装材料。国家食品药品监督管理局《关于加强药用玻璃包装注射剂药品监督管理的通知(食药监办注(2012)132号)》规定:应根据药品的特性选择能保证药品质量的包装材料;偏酸、偏碱及对pH敏感注射剂,应选择121℃颗粒法耐水性为1级及内表面耐水性为HC1级药用玻璃或其他适宜的包装材料。建议参考《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》^[13]、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》^[14]等相关技术指导原则,开展包装材料和容器的相容性研究。

5 结语

随着《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》^[15]、《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)》等相关技术要求

的发布实施,对我国注射剂的研发和生产提出了更高的要求。

新药注射剂与仿制药相比,其研究开发更具难度和挑战性,而注射用冻干制剂作为无菌药品,其无菌保障水平是制剂安全性的重要前提。此类化学药品的处方工艺开发,应首先关注灭菌或无菌工艺的筛选与研究,一方面需要注意通过处方(如pH值、辅料筛选)、工艺(如除氮、灭菌程序、生产条件)、包材等方面对灭菌工艺进行研究筛选;另一方面需要充分研究验证有关物质等分析方法对潜在降解杂质的检出能力(如热降解条件是否合理、是否采用降解样品对不同色谱条件进行筛选,必要时还需考虑不同原理的色谱条件等),两者应相互结合,共同论证和评价灭菌或无菌工艺选择的合理性。

在明确灭菌或无菌工艺合理性的基础上,建议参考相关行业指南及指导原则,围绕品种特性,全面开展处方工艺研究,包括进行合理的处方设计、研究辅料特性对制剂质量的潜在影响,工艺过程控制和工艺参数研究,稳健的冻干工艺的开发、生产批量的合理拟定,工艺保持时限的研究与验证,灭菌或无菌工艺过程的全面验证等。在质量研究方面,对于新药而言,还需关注从临床至上市注册申报期间的分析方法变更及质量桥接,稳定性期间新出现的杂质的安全性依据是否充分,关注杂质是否含警示结构,是否有安全性水平的数据支持等。在稳定性研究方面,除了常规稳定性研究外,还需额外关注结合临床使用合理开展配伍稳定性、输液管路相容性研究等。同时,应结合药液特性合理选择包装材料,并参照指导原则开展包材相容性研究。

本文未涵盖注射用粉针剂的所有技术要求,研究者作为申报产品的责任主体,应结合产品特性,参照国内外相关技术指南开展全面的药学研究,为患者提供更高质量的药品。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国药典[S]. 四部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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) [EB/OL]. (2020-12-30)[2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1c258dea8798a6c6d6c1e0a14d1c1f>.

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for the Study and Validation of Sterilization and Aseptic Processes for Chemical Injections (Trial) [EB/OL]. (2020-12-30) [2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1c258dea8798a6c6d6c1e0a14d1c1f>.

[3] EMA. Sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container [EB/OL]. (2019-10-01) [2023-03-06]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container_en.pdf.

[4] ICH. ICH Q3B(R2): Impurities In New Drug Products [EB/OL]. (2006-06-02)[2023-03-06]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf>.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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) [EB/OL]. (2020-10-21) [2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical Guidelines for System Compatibility Studies of Plastic Components Used in the Production of Chemical Injections (Trial) [EB/OL]. (2020-10-21)[2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行) [EB/OL]. (2020-10-21)[2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Tightness Research of Chemical Injectable Packaging Systems (Trial) [EB/OL]. (2020-10-21)[2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.

[7] ICH. ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development [EB/OL]. (2009-08-01)[2023-03-06]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.

[8] 国家药品监督管理局. 除菌过滤技术及应用指南 [EB/OL]. (2018-07-31)[2023-03-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxqtgg/20180911170301439.html>. National Medical Products Administration. Sterilization and filtration technology and application guide [EB/OL]. (2018-07-31)[2023-03-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxqtgg/20180911170301439.html>.

[9] 国家药品监督管理局. 无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂) [EB/OL]. (2018-07-31) [2023-03-06]. <https://www>.

- nmpa. gov. cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxqtgg/20180911170301439.html.
National Medical Products Administration. Aseptic Process Simulation Test Guide (Sterile Formulations) [EB/OL]. (2018-07-31) [2023-03-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxqtgg/20180911170301439.html>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行) [EB/OL]. (2018-06-22) [2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ed6b8e3c5c36edb40b1e19965092cfd7>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. General Requirements for the Scale of Registered Lot Production of Chemical Generic Drugs (Trial) [EB/OL]. (2018-06-22) [2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ed6b8e3c5c36edb40b1e19965092cfd7>.
- [11] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品GMP指南: 无菌药品 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
Drug Certification Administration Center of the State Food and Drug Administration. *GMP Guidelines for Pharmaceuticals, Sterile Medicines* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2011.
- [12] 国家食品药品监督管理局. 化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2015-02-05) [2023-03-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20150205120001100.html>.
China Food and Drug Administration. Technical guidelines for stability studies of chemical drugs (APIs and formulations) [EB/OL]. (2015-02-05) [2023-03-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20150205120001100.html>.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2015-07-28) [2023-03-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20150728120001551.html>.
China Food and Drug Administration. Technical guidelines for the study of the compatibility of chemical injectables and pharmaceutical glass packaging containers (trial) [EB/OL]. (2015-07-28) [2023-03-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20150728120001551.html>.
- [14] 国家药品监督管理局. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2018-04-16) [2023-03-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20180426165301393.html>.
National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Chemical and Elastomer Seal Compatibility Research (Trial) [EB/OL]. (2018-04-16) [2023-03-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20180426165301393.html>.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求 [EB/OL]. (2020-05-14) [2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical requirements for the consistency evaluation of the quality and efficacy of generic drugs of chemical injections [EB/OL]. (2020-05-14) [2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11>.

[责任编辑 李红珠]