doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.03.02

从注射剂的基本要求浅谈化药注射剂装量 按规格管理的必要性

李丹,徐倩,梁先明,刘艳华,苏富琴,储小平,汪霞*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2021-11-30 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 03-0011-05 [中图分类号] S851.66

[摘要] 近年来我国兽用化学药品发展迅速,兽用注射剂药品种规格不断增加。兽药规格是兽药标准规定的内容之一,它与兽药的研究、生产、使用、质量检验等密切相关。兽用注射剂规格对兽药有效性、安全性和经济性等有直接关系。因此,兽用注射剂规格的确定、增加或改变必须严格管理,综合慎重考虑兽药典要求、注册要求、生产要求等,确保兽用注射剂药物的安全、有效、质量可控。

[关键词] 注射剂;装量;规格;兽药

Analysis the Necessarity of Managing the Volume of Chemical Drug Injection According to Specifications from the Basic Requirements of Injection

LI Dan, XU Qian, LIANG Xian-ming, LIU Yan-hua, SU Fu-qin, CHU Xiao-ping, WANG Xia*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: WANG Xia, E-mail: wangxia_0909@126.com

Abstract: In recent years, veterinary chemical drugs developed rapidly in China, and the varieties and specifications of veterinary injections have been increasing. Veterinary drug specification is one of the contents of veterinary drug standards, which is closely related to veterinary drug research, production, use and quality inspection. Veterinary injection specification is directly related to drug effectiveness, safety and economy. Therefore, the determination, increase or change of veterinary injection specifications must be strictly managed, and the veterinary pharmacopoeia requirements, registration requirements and production requirements must be carefully considered comprehensively to ensure the safety, effectiveness and quality control of veterinary injection drugs.

Key words: injection; volume; specifications; veterinary drug

作者简介:李丹,硕士,副研究员,从事兽药注册评审评价方向研究。

通讯作者:汪霞。E-mail:wangxia_0909@126.com

注射剂作用迅速可靠,不受 pH、酶、食物等影响,无首过效应,可发挥全身或局部定位作用,适用于不宜口服药物和不能内服的病患,但注射剂研制和生产过程复杂,安全性及机体适应性差,成本较高。注射剂制备的工艺流程一般包括原辅料的准备与处理、配制、灌装、灭菌、检查和包装等。由于注射剂注入体内或者直接注入血液内,毒副作用较大,对安全性的要求必须更加严格。对注射剂规格的严格管理也是出于确保兽药产品安全、有效、质量可控的目的。本文从兽药典要求、注册要求、生产要求、国内外兽药人药关于特殊注射剂管理介绍四个方面,阐述了化药注射剂装量按规格管理的必要性。

1 兽药典要求

1.1 注射剂概念、分类、常用容器、灌装及检查

1.1.1 注射剂概念、分类 《中国兽药典》制剂通则 0102 指明:注射剂系指原料药物或与适宜的辅料制成的供注入体内的无菌制剂^[1]。注射剂可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。目前兽药产品以前两者为主。注射液系指原料药物或与适宜的辅料制成的供注入体内的无菌液体制剂,包括溶液型、乳状液型或混悬型等注射液。可用于皮下注射、皮内注射、肌内注射、静脉注射、静脉滴注、鞘内注射、椎管内注射、乳房注入等。其中,供静脉滴注用的大容量注射液(除另有规定外,一般不小于 100 mL)也可称为输液。注射用无菌粉末系指原料药物或与适宜辅料制成的供临用前用无菌溶液配制成注射液的无菌粉末或无菌块状物,一般采用无菌分装或冷冻干燥法制得。可用适宜的注射用溶剂配制后注射,也可用静脉输液配制后静脉滴注。以冷冻干燥法制备的生物制品注射用无菌粉末,也可称为注射用冻干制剂。注射用浓溶液系指原料药物与适宜辅料制成的供临用前稀释后静脉滴注用的无菌浓溶液。

1.1.2 注射剂常用容器 注射剂常用容器有玻璃安瓿、玻璃瓶、塑料安瓿、塑料瓶(袋)、预装式注射器等。容器的密封性,须用适宜的方法确证。除另有规定外,容器应符合有关注射用玻璃容器和塑料

容器的国家标准规定。容器用胶塞特别是多剂量包装注射液用的胶塞要有足够的弹性和稳定性,其质量应符合有关国家标准规定^[2]。除另有规定外,容器应足够透明,以便内容物的检视。

1.1.3 注射剂灌装 灌装标示装量为不大于 50 mL 的注射剂时,应按表 1 适当增加装量。除另有规定外,多剂量包装的注射剂,每一容器的装量一般不得超过 10 次注射量,增加的装量应能保证每次注射用量。

表 1 注射剂灌装增加量控制表

Tab 1 Injection filling volume control table

标示装量/mL	增加量/mL	
	易流动液	黏稠液
0.5	0.10	0.12
1	0.10	0.15
2	0.15	0.25
5	0.30	0.50
10	0.50	0.70
20	0.60	0.90
50	1.0	1.5

注射剂灌装后应尽快熔封或严封。制备注射用冻干制剂时,分装后应及时冷冻干燥。注射剂熔封或严封后,一般应根据原料药物性质选用适宜的方法进行灭菌,必须保证制成品无菌。注射剂应采用适宜方法进行容器检漏。

1.1.4 注射剂检查 除另有规定外,注射剂应进行【装量】或【装量差异】、【渗透压摩尔浓度】、【可见异物】、【不溶性微粒】、【无菌】、【细菌内毒素】或【热原】、【中药注射剂有关物质】等检查。这些检查项目与注射剂的安全、有效密切相关。

2 注册要求

2.1 新兽药注册要求 新兽药注册要求注射剂规格确定的原则是科学、合理、必要^[3]。

未在国内外上市的药物规格确定的一般原则:

1. 根据临床研究确定的用法用量,从方便临床用药、满足临床用药需要的角度确定,可以伴随临床研究进行必要的修订。2. 根据工艺的可行性(如

可能要考虑溶解性、生产设备等的限制)。

在国外和/或国内已上市药物规格确定的一般原则:根据说明书中规定的用法用量,从方便临床应用、满足临床应用需要的角度确定,并应符合国家有关规定。

对于国内外已上市注射剂,根据当前对注射剂规格选择合理性的认知,如已上市规格合理,应选择已上市同剂型的相同规格。

2.2 变更规格要求 对于仿制国内外已上市产品同时增加规格、改变剂型产品的规格选择、对已上市产品增补规格的,应符合以下要求:1. 所选规格应在说明书规定的用法用量范围内,单剂量包装规格一般不得小于单次最小用量,或者大于单次最大用量。2. 所选规格一般应为常规规格(如小容量注射液体积常规为 1、2、5、10、20 mL;大容量注射液体积常规为 50、100、250、500 mL 等)。3. 所选规格应为临床必需,且能方便用药与管理。4. 对于新增规格特别是给药浓度发生变化的情况,应有充分数据说明此规格临床使用安全、有效。如新增规格涉及用药动物或品种/用法用量的改变,一般应进行安全性和有效性的系统研究。

如果增加浓度规格,要求更严格,首先,增加的规格应当符合科学、合理、必要的原则。浓度的变化必然伴随着配方中主药和辅料用量的变化,物质基础发生了一些变化,对于注射剂,规格的变化对安全性的影响是优先考虑的问题。一般需做三批中试验证,药学部分要做较为全面的研究包括工艺研究、质量研究、包材相容性研究与稳定性研究等,质量研究中的方法学验证要重新进行。

2.3 变更包材或规格要求 包材及其大小对注射剂的质量是有影响的,小规格注射液残留率高,药物损失量更大,影响剂量准确性;同时,小规格注射液容量小,药物配制及稀释过程中容易造成溶媒量不足的问题,致使药物不能充分溶解,影响浓度准确性;一次配药使用多个小规格注射剂,增加剥落的玻璃碎屑、不溶性微粒混入的风险。然而大规格注射剂半量使用及多次小剂量取用时,会增加药品污染的风险。因此改变必须经过试验验证并进行

变更注册^[4]。

2.3.1 规格相同,包材不同 安瓿与西林瓶材质不同,与药液的相容性不同,对药液的残留率也不同,小容量注射液相同规格下西林瓶的残留率高很多,小容量注射液用安瓿包装更合理,因此改变包装要进行验证^[5-6]。相同规格安瓿瓶与西林瓶的残留量比较见表 2,相同规格安瓿瓶与西林瓶的残留率比较见表 3。

2.3.2 包材相同,规格不同 如仅变更西林瓶大小,虽然材质没有变,但会改变玻璃瓶与兽药接触的面积,注射用水的加入等等;如包装都是安瓿,材料是一样的,就是大小不一样,原规格是 5 mL,拟增加 10 mL 规格,一般需做三批中试验证,要进行药学研究,包括工艺研究、质量研究与稳定性研究等^[7]。

表 2 相同规格安瓿瓶与西林瓶的残留量比较

Tab 2 Comparison of residual amount between amphorus and cillin in the same specification

	安瓿残留量/支	西林瓶残留量/支	P 值
2 mL	0.03 ± 0.03 (677)	0.15 ± 0.09 (468)	<0.001
5 mL	0.07 ± 0.07 (581)	0.36 ± 0.21 (641)	<0.001
10 mL	0.10 ± 0.08 (439)	0.42 ± 0.17 (482)	<0.001

表 3 相同规格安瓿瓶与西林瓶的残留率比较

Tab 3 Comparison of residual rate between amphorus and cillin in the same specification

	2 mL	5 mL	10 mL
安瓿残留率/%	1.35	1.34	1.03
西林瓶残留率/%	7.65	7.18	4.24

此外,从经济层面考虑,大处方用量使用多个小规格制剂,导致成本增加,小处方用量使用大规格制剂,导致药品浪费。因此,规格的确立和变更必须综合考虑有效性、安全性和经济性^[8-10]。针对注射剂规格对药品有效性、安全性和经济性的影响,在此提出几点建议,一是根据临床需求与药物性质,合理设置制剂不同规格。二是重视注射剂容器的研究与选择,除相容性、安全性研究,也应考虑不同包装设计对残留率的影响。三是开具处方时

要将药品规格纳入考虑,减少配药次数,减少药品浪费,降低成本。

3 生产要求

注射剂品种与规格的合理性以代表安全性的无菌保证水平为首先考虑因素,首先要考虑可采用灭菌工艺的无菌保证水平的高低,原则上首选剂型能采用终端灭菌工艺。对于有充分的依据证明不适宜采用终端灭菌工艺且临床上必须注射给药的品种,可考虑选择采用无菌生产工艺的剂型。大容量、小容量注射剂和粉针剂之间互改,所改剂型的无菌保证水平不得低于原剂型。大容量与小容量注射液是不同的 GMP 生产线,生产要求与条件不同,注射液大容量与小容量包装规格不能随意改变^[11]。例如,2011 年 9 月美国食品和药物管理局 (FDA) 警告医生,在佛罗里达州迈阿密,用重新包装的玻璃体内注射药物贝伐单抗治疗黄斑变性,已经造成一系列严重的链球菌性眼内感染和失明事件。FDA 表示,贝伐单抗从抗癌药物转换为黄斑变性 (AMD) 药物,意味着需要将其包装为更小的剂量,这是一个有问题的工序。没有适当的无菌技术重新包装无菌药品可以降低产品的无菌性,使患者有感染微生物的风险。又例如,在一项对头孢类抗菌药物皮试阳性分析的试验中^[12],不同规格的头孢类抗菌药物注射剂的临床皮试阳性率存在较大差异。这可能是头孢类抗菌药物引发过敏反应的机制除药物本身结构外,还与生产过程中混入的杂质蛋白及聚合物有关。因而使得不同规格的头孢类抗菌药物的致敏性不完全相同。

4 国内外兽药人药关于特殊注射剂或复杂注射液的管理介绍

4.1 我国人兽药关于特殊注射剂或复杂注射剂的管理 特殊注射剂是一类复杂的载药系统^[13],我国现有兽药法规和指南尚无特殊注射剂或复杂注射剂的统一定义,但是有多种混悬型注射剂、油溶液、长效注射剂、长效植入剂等注射剂产品,此类产品的制剂特性复杂,制剂因素可能影响药物体内药代动力学行为,制剂规格与制剂因素关系直接相关,因此规格与产品安全性、有效性和质量的关系

较水溶液等普通注射剂影响更大。规格不能随意变动。2020 年 5 月国家药品监督管理局药品审评中心发布的《化学药品注射剂(特殊注射剂)仿制药质量和疗效一致性技术评价技术要求》指出特殊注射剂的质量及其活性成分的体内行为受处方和工艺的影响较大,可能进一步影响制剂在体内的安全性和有效性,例如脂质体、静脉乳、微球、混悬型注射剂、油溶液、胶束等。

4.2 国外人兽药关于特殊注射剂或复杂注射液的管理 美国食品药品监督管理局 (FDA) “复杂产品”中涉及到的注射剂有脂质体、注射用混悬剂、长循环注射剂、长循环植入剂、自注射复杂药械组合产品等。在仿制药一致性评价中,美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 颁布了“单项品种生物等效性指导原则”,对特殊注射剂如何进行生物等效性试验进行了推荐和相应要求。

特殊注射剂因具有独特的制剂特点,可以满足未被满足的临床需求,其研发与生产难度较大,需要有相关制剂的技术平台、适合的辅料和商业化生产的能力,而商业化生产的能力很大程度由与规格相配套的合适的生产条件与设备决定。

5 结语

综上所述,兽药注射剂是保障畜牧业发展的重要及主要制剂剂型,在急救与治疗动物疾病方面发挥着重大作用,兽药注射剂种类多、品种多、给药途径多,各自又有不同的特点(如乳房注入用注射剂),但最基本的安全性要求是一致的,为确保安全性的前提,兽药注射剂的装量规格必须严格管理,未经充分试验验证与评价,不能随意改动。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国药典一部,2020 [S].
Veterinary Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S].
- [2] 中华人民共和国药典 四部,2020 [S].
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S].
- [3] 中华人民共和国国务院令 404 号. 兽药管理条例 [S].
Decree No. 404 of the State Council of the people's Republic of China. Regulations on Administration of veterinary drugs [S].
- [4] 中华人民共和国国务院令 第 44 号. 兽药注册办法 [S].

- Decree No. 44 of the State Council of the people's Republic of China. Measures for registration of veterinary drugs[S].
- [5] 朱文华. 注射剂品种规格问题探讨[J]. 中国药事, 2008, 22(5): 396-397.
- Zhu WH. Discussion Some Problems about the Pharmaceutical variety and Specifications of the injection[J]. China's pharmaceutical affairs, 2008, 22(5): 396-397.
- [6] 庄捷, 郑璇, 孙红. 小容量注射剂配置后残余药量的比较[J]. 海峡药学, 2009, 21(10): 24-25.
- Zhuang J, Zheng X, Sun H. Comparison of residual dose after configuration of small volume injection[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2009, 21(10): 24-25.
- [7] 冯欣, 王建娇, 田晓娟, 等. 变更药品规格补充申请常见问题分析及建议[J]. 首都医药, 2012, 19(22): 7.
- Feng X, Wang J J, Tian X J, *et al.* Analysis and Suggestions of frequently asked questions in supplementary application for changing drug specification. The Capital Medicine, 2012, 19(22): 7.
- [8] 陈红英, 陶姝娜, 张杰, 等. 合理使用注射剂规格与药物经济性和安全性探讨分析[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(2): 220-224.
- Chen H Y, Tao Z N, Zhang J, *et al.* Discussion and analysis of rational injection specification and drug economy and safety [J]. Practical Pharmacy And Clinical Remedies, 2019, 22(2): 220-224.
- [9] 吕银霞, 张亚茹, 翟培良. 合理使用中药注射剂规格与安全性和经济学探讨分析[J]. 现代中医药, 2009, 29(6): 88-89.
- Lv Y X, Zhang Ya R, Zhai P L. Rational use of TCM injections specification and safety and economic analysis[J]. Modern Traditional Chinese Medicine, 2009, 29(6): 88-89.
- [10] 郝瑞霞. 注射剂规格对用药安全的影响[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(7): 153.
- Hao R X. Influence of injection specification on drug safety [J]. Chinese Journal of Medicinal Guide, 2016, 18(7): 744-746.
- [11] 中华人民共和国农业农村部令 第 3 号[EB/OL]. 2020. Announcement No. 3 of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs, PRC[EB/OL]. 2020.
- [12] 吕萍, 施翠花. 23 例头孢类抗菌药物皮试阳性分析与思考[J]. 临床护理杂志, 2010, 9(2): 7-9.
- Lv P, Shi C H. Study of 23 cases of positive Reaction on the skin tests induced by cephalosporins[J]. Journal of Clinical Nursing, 2010, 9(2): 7-9.
- [13] 魏利军. 特殊注射剂的发展现状与市场概况[J]. 药学进展, 2018, 42(12): 913-921.
- Wei L J. Current status and market overview of special injections [J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2018, 42(12): 913-921.

(编辑:陈希)