

化学药品注射剂配伍稳定性药学研究技术 指导原则（试行）

2024年6月

目 录

一、概述	1
二、总体考虑	1
三、配伍稳定性研究	2
(一) 试验样品	2
(二) 试验设计	3
1、样品制备.....	3
2、配伍溶剂选择.....	3
3、试验条件.....	4
4、考察指标和方法.....	4
(三) 试验结果评估	5
(四) 说明书相关内容撰写.....	5
四、参考文献	6

化学药品注射剂配伍稳定性药学研究技术指导原则（试行）

一、概述

对于临床使用过程中需复溶和/或稀释后使用的化学药品注射剂，如注射用无菌粉末和注射用浓溶液等，需进行配伍稳定性研究，考察药物在临床配制、存放和使用过程中质量随时间的变化情况，为注射剂药品的配制、配制后药液的存放条件和允许时限等提供依据。本指导原则重点阐述化学药品注射剂复溶和/或稀释配伍稳定性研究的试验样品、试验设计、试验结果评估和说明书相关内容撰写等方面内容，为研发和技术审评提供参考。

本指导原则主要适用于化学药品注射剂上市申请与一致性评价申请，不包括放射性药品。

本指导原则仅代表药品监管机构当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体考虑

根据药品特性与临床使用情况开展配伍稳定性研究。上市注册申报配伍稳定性试验的样品应具有代表性。配伍稳定性药液的浓度应涵盖临床使用中的最高和最低浓度，考察时间应不短于说明书中允许时限，研究时应尽可能模拟药物临

床使用中的实际情况。由于稀释后药物浓度降低可能导致杂质无法准确检出，或配伍后可能产生新杂质，应注意评估分析方法的适用性。

新药可根据药品特性、临床需要、临床使用条件（时间、温度、光照等）等合理设计试验，参照本指导原则开展配伍稳定性研究，对配伍稳定性中出现的新杂质应按杂质研究相关指导原则进行归属研究，必要时进行安全性研究或提供其他安全性依据。根据研究结果在说明书中明确药品的配制方法、保存条件和允许时限等相关内容。

仿制药应参照参比制剂说明书进行临床配伍稳定性研究。参比制剂说明书中配伍相关信息不明确的，建议参照本指导原则新药要求开展配伍稳定性研究，并与参比制剂进行对比研究。

三、配伍稳定性研究

（一）试验样品

试验样品需采用代表注册批质量的样品。

新药配伍稳定性研究通常至少包括两个批次的样品（涵盖新生产样品和近效期样品），根据研究需要，也可在上市后稳定性研究方案中承诺进行效期末样品配伍稳定性研究；对于稳定性差的药品，近效期样品建议采用三批，必要时可提供加速试验末期样品配伍稳定性研究资料，作为配伍稳定性试验支持性研究数据。

仿制药配伍稳定性研究可选择一批样品进行；对于稳定性差的药品，应选择至少两批样品（其中一批为近效期样品或加速末期样品）。

对于多规格药品，仅装量不同的普通注射剂，可选择最大和/或最小规格进行考察。

（二）试验设计

1、样品制备

配伍稳定性试验按照临床使用情况制备样品，复溶/分散、稀释时应模拟临床实际操作的方式（倒转、旋转等），振摇的力度、方式应便于临床操作，必要时通过适宜的仪器装置规范配制方法。如复溶或稀释后在冷藏条件下暂存并需恢复至室温再进行后续操作的，该过程也应模拟。

配伍稳定性研究药液的浓度应包含临床拟定用法中的最高与最低浓度。

2、配伍溶剂选择

新药的配伍溶剂可根据药品特性和临床需要进行选择。建议首选0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液等。如需使用专用溶剂，应说明原因并提供合理性依据和支持性研究资料。选择配伍溶剂时，还需关注配伍溶剂的包材（玻璃瓶、软袋等）等对配伍稳定性的影响。对于处方中含有表面活性剂、脂溶性辅料或醇类溶剂等的药品（如脂质体、脂肪乳等），配伍稳定性试验还需注意与软袋、输液器具等的相容性考察，

必要时增加浸出物研究。另外，当配伍后药液的pH值对药液质量影响较大时，还需注意考察配伍溶剂pH值上下限对配伍后药液稳定性的影响。

仿制药应参照参比制剂说明书选择配伍溶剂开展配伍稳定性研究。如参比制剂说明书中配伍溶剂种类较多，建议首先考察临床常用的0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、注射用水、林格注射液等；对于参比制剂说明书中列出的其他配伍溶剂，建议根据药品特性和配伍溶剂的特性，基于配伍溶剂pH值、离子强度、极性、微生物增长风险等进行风险评估，选择有代表性的配伍溶剂，合理设计试验。

3、试验条件

新药需结合药品特性与临床需要对配伍稳定性试验温度进行考察，建议考察2-8℃、25℃、30℃条件。对光敏感的药物，除根据临床使用光照情况进行配伍稳定性试验外，建议同时采用遮光措施（例如：采用遮光材料等）进行平行对照研究。仿制药应参照参比制剂说明书对配伍稳定性试验的温度、光照进行考察，建议进行30℃配伍稳定性试验。

4、考察指标和方法

配伍稳定性试验根据研究需要通常应主要考察性状、溶液的澄清度与颜色、pH值、不溶性微粒、可见异物、有关物质和含量等，特殊注射剂需根据制剂特性增加相关考察指标，包括配伍后形成胶束的特殊注射剂。当配伍后药液需在2-8℃

下保存超过24小时或25℃/30℃保存超过4小时，建议参照相关要求^[12,13]进行微生物挑战试验，微生物增长应不超过0.5lg值。配伍稳定性考察时间应不短于拟定说明书中的允许时限。

配伍稳定性试验采用的分析方法可参照拟定质量标准方法，考虑到配伍后药液浓度较低、配伍溶剂可能产生干扰或可能产生新的降解杂质等，需对方法的适用性进行研究和确认，进行必要的验证。

（三）试验结果评估

申请人需对配伍稳定性试验研究结果进行汇总，包括相容性研究，分析各批次配伍稳定性试验初始和末期考察指标的变化趋势，可见异物、不溶性微粒等应符合《中国药典》相关规定。对于新药，需对考察指标的变化情况进行研究和分析，详细评估和说明考察指标变化对药品质量、临床使用安全性、有效性的影响，说明配伍稳定性试验结果可接受的合理性。对于配伍稳定性试验杂质水平超出拟定质量标准杂质限度的，需按照ICH指导原则要求说明杂质水平的合理性，如无法说明或配伍稳定性试验出现新增杂质，需考虑进行必要的安全性评估。对于仿制药，考察指标变化趋势应不差于参比制剂。

（四）说明书相关内容撰写

根据配伍稳定性试验结果，参照《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》相关要求，在说明

书相关章节明确药品临床使用的配制方法、配伍后放置条件和允许时限。仿制药通常与参比制剂说明书中相关信息一致，需要时可根据配伍稳定性研究结果增加相关信息。

四、参考文献

1. 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》（2015年第3号）
2. 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》（2020年第2号）
3. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》（2023年第20号）
4. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题及相关技术要求》（2021年第48号）
5. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学药品注射剂基本技术要求（试行）》（2008年）
6. 中国药典 2020年版
7. ICHQ1A(R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products.2003.
8. WHO, Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. 2018.
9. EMA, Note for Guidance on In-use Stability Testing of

Human Medicinal Products. 2001.

10. EMA, Note for Guidance on Maximum Shelf-life for Sterile Products for Human Use After First Opening of Following Reconstitution. 1998.

11. TGA, Stability testing for prescription medicines. 2017.

12. FDA, Current Good Manufacturing Practice-Guidance for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities Under Section 503B of the FD&C Act. 2020.

13. USP43 General Chapters<51>: Antimicrobial Effectiveness Testing.