·新药注册与审评技术·

腹膜透析液仿制药药学研究关注点探讨

孟永刚
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要] 腹膜透析液是腹膜透析治疗不可或缺的重要组成部分。腹膜透析液为药械组合类产品,其给药连接系统较复杂,在设计、生产、质量控制、运输配送及治疗过程中均具有一定的复杂性,腹膜透析液的质量直接影响患者的生存质量。本文结合审评工作经验,对腹膜透析液的处方工艺、质量研究和质量控制、稳定性和包装系统等方面进行探讨,旨在为此类产品的研发提供有价值的参考和借鉴,不断提升产品质量。

[关键词] 腹膜透析液;腹膜透析;糖降解产物;处方工艺;质量控制
[中图分类号] R95 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2026)14-1494-04

Discussion on the focus of pharmaceutical research for generic peritoneal dialysis fluids

MENG Yong-gang
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100076, *China*)

[**Abstract**] Peritoneal dialysis fluids are an indispensable and crucial component of peritoneal dialysis treatment. As a combination of drugs and medical devices, peritoneal dialysis fluids have a relatively complex drug delivery connection system. They present certain complexities in design, production, quality control, transportation and distribution, as well as treatment process. The quality of peritoneal dialysis fluids directly affects the quality of life of patients. This article, based on the experience of review work, discusses the prescription process, quality research and control, stability and packaging system of peritoneal dialysis fluids, in order to provide valuable references and lessons for the research and development of such products and continuously improve product quality.

[**Key words**] peritoneal dialysis fluid; peritoneal dialysis; glucose degradation product; formulation and manufacturing process; quality control

腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)作为一种有效的血液净化方式,具有操作简单、医疗成本低、便于普及应用的特点,对于提高我国尿毒症患者的救治率具有无可替代的作用[1]。腹膜透析液为药械组合类产品,其给药连接系统较复杂,腹膜透析液产品在设计、生产、质量控制、运输配送及治疗过程中均具有一定的复杂性、特殊性和个性化的特点,对药品上市许可持有人的全过程质量风险管理能力提出了更高的要求。目前国内尚无腹膜透析液类产品药学研究相关技术指导原则发布,本文结合审评工作经验,重点对腹膜透析液的处方工艺、质量研究和质量控制、稳定性和包装系统等方面进行探讨,旨在为此类产品的研发提供有价值的参考和借鉴,不断提高产品质量,以降低临床使用带来的安全性风险。

PD是利用人体腹膜作为半透膜,以腹腔作为交换空间,通过弥散和透析作用,清除体内过多水分、代谢产物和毒素,达到血液净化、替代肾脏排泄功能的治疗技术。PD在临床上又分为持续非卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)和自动腹膜透析(automated peritoneal dialysis, APD)[1],CAPD和APD对电解质和水的清除率存在一定的差异[2]。腹膜透析液从使用方式(如CAPD和APD)和包装形式上划分包括单袋和双联双袋(双联双袋包

[作者简介] 孟永刚,男,理学硕士,工程师,主要从事药品审评工作。联系电话:(010)80996235,E-mail:mengyg@cde.org.cn。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.14.006

装系统包含一个引流袋),其中溶液袋又可分为单室袋和多室袋(一般为双室袋)等包装形式。

腹膜透析液的溶液组分一般包括渗透物质(渗透剂)、缓冲剂和电解质等[3],这些组分被组合成各种处方,以制备出具有不同功能的腹膜透析液,目前临床常见的渗透剂包括艾考糊精、氨基酸和葡萄糖,其中以葡萄糖为渗透剂和以乳酸盐为缓冲剂的腹膜透析液最为常用[4]。表1列出了目前常用市售腹膜透析液的组分及浓度信息[5]。现根据上述腹膜透析液的分类特点分别对其相应的药学研究关注点和共性问题进行梳理和探讨。

表1 常用腹膜透析液组分及浓度

组分	浓度范围
渗透剂/%	
葡萄糖	1.36~4.25
艾考糊精	7.5
氨基酸	1.1
电解质/mEq·L^{-1}	
钠	132~135
钾	0
钙	2.5~4.0
镁	0.5~1.5
缓冲剂	
乳酸盐/mEq·L^{-1}	35~40
乳酸盐+碳酸氢盐/mEq·L^{-1}	10~15+25
碳酸氢盐/mEq·L^{-1}	34
pH	4.5~7.8

1 以葡萄糖为渗透剂的腹膜透析液研究关注点

葡萄糖因其成本低廉、易得,且为人体内源性物质,因此成为腹膜透析液最常用的渗透剂。基于葡萄糖的透析液有多种浓度1.5%、2.5%和4.25%(一水合物浓度,分别对应无水葡萄糖的浓度为1.36%、2.27%和3.86%),渗透压可在较大范围内设定(344~500 mOsm·L^{-1})[6-7]。

虽然葡萄糖是一种有效的渗透剂,但其并非一种理想的渗透剂,因为腹膜透析液在高温灭菌过程中,不可避免地会产生葡萄糖降解产物(glucose degradation products,GDPs),GDPs会与蛋白质和脂质结合,产生晚期糖基化终产物(advanced glycation end products,AGEs)[2,4,7]。因此,在含葡萄糖腹膜透析液的开发过程中,尽量减少GDPs的产生是非常重要的。酸性环境可以降低葡萄糖降解产物的产生,因此,传统透析液的pH值一般为4.5~5.5,被称为酸性透析液[5]。

由于肾衰竭患者往往会出现代谢性酸中毒,因此,酸性透析液中往往会加入缓冲剂(如乳酸盐、碳酸氢盐)来改善酸中毒状况。但低pH值环境和电解质中的钙、镁离子可能会与碳酸氢盐等缓冲剂不相容,而多腔室的腹膜透析液则可以解决这个问题,如腹膜透析液(碳酸氢盐-G 1.5%)被设计为双腔室,葡萄糖、氯化钙、氯化镁被设计在一个pH值较低的腔室,碳酸氢钠、氯化钠等在另外一个pH值较高的腔室,以便减少灭菌过程中GDPs的产生,使用前进行混合,混合后的透析液呈中性。与酸性透析液相比,中性透析液和低水平的GDPs可减少腹膜损伤[5]。

处方工艺方面,以葡萄糖为渗透剂的腹膜透析液应重点关注pH值对葡萄糖稳定性的影响,结合葡萄糖可能的降解产物(如果糖、5-羟甲基糠醛等醛类物质等)加强工艺控制(如pH值控制精度、配液温度/时间、灭菌时间和强度等),以降低GDPs水平。含碳酸氢盐的腹膜透析液一般套高阻隔外袋,内外袋间进行抽真空或充二氧化碳操作,稳定性期间应关注内外袋间二氧化碳气体浓度,建议与参比制剂进行对比研究,证明包装系统中二氧化碳浓度能够保证稳定性期间pH变化趋势及变化值在可接受的范围内。

2 以氨基酸为渗透剂的腹膜透析液研究关注点

接受PD的患者每天会损失约5 g的腹膜蛋白[8],这使他们面临营养不良的风险。1.1%的氨基酸腹膜透析液渗透压与含1.5%的葡萄糖腹膜透析液相当,使用含氨基酸的透析液在一定限度上可改善PD患者的蛋白质合成,但部分文献报告现有的临床数据并不充分[2,9-10]。

对氨基酸腹膜透析液的处方工艺研究应综合考虑投料温度、投料顺序、溶解时间等,以降低不稳定氨基酸的降解,重点关注对热和氧不稳定氨基酸降解杂质的研究和控制,如色氨酸、甲硫氨酸等。本品制备过程中一般需氮气保护,应结合产品的稳定性情况对溶氧量和顶空残氧量进行相应的控制。氨基酸腹膜透析液一般采用高阻隔外袋包装,应结合产品稳定性考察情况考虑内外袋间是否加入吸氧剂。

3 以艾考糊精为渗透剂的腹膜透析液研究关注点

艾考糊精是一种主链为α-1,4连接的葡萄糖聚

合物,支链为 α-1,6 连接,可维持胶体渗透梯度,艾考糊精腹膜透析液能通过胶体渗透压促进水分排出。与葡萄糖相比,艾考糊精吸收速率较慢、吸收程度较低,可减少葡萄糖负荷,对血糖水平的影响极小,且艾考糊精胶体渗透压梯度持续时间长,有助于体液管理[2,11-12]。葡萄糖聚合物键的差异对艾考糊精聚合物的代谢途径至关重要,因此,应控制艾考糊精 α-1,6 连接物的相对浓度,并对重均分子量进行相应的研究和控制。

4 其他共性问题

4.1 缓冲剂、电解质及注射用水的控制关注点

供制备腹膜透析液用的缓冲剂、电解质和注射用水应符合国内外药典 PD 用制剂要求,应结合制剂的质量控制需求增订铝盐和细菌内毒素的控制。

4.2 关于装量

腹膜透析液一般均有增量灌注,并在容器标签上注明。此外,引流袋容积应大于制剂的标示容量,且应具有一定的透明度,灭菌后不得黏连。建议与参比制剂的装量、可灌注量以及容器体积(包括引流袋容积)进行对比研究。

4.3 关于灭菌工艺

我国目前对于大容量注射剂要求进行终端灭菌。建议申请人尽量调研参比制剂/原研制剂的包装形式、灭菌条件,对于含葡萄糖的透析液,建议选择 HPLC 法进行自制品与参比制剂的葡萄糖含量对比,在此基础上优化灭菌工艺,关注内外袋间残留气体体积、灭菌温度/时间及灭菌过程中升降温速率等对产品质量的影响。此外,还应关注灭菌过程对包装系统的影响,如对弱焊部分开启力(不应出现弱焊结构过于牢固导致使用时无法正常开启等情形)、引流袋是否出现黏连以及整体包装系统密封性的影响。

4.4 包装系统

腹膜透析液包装系统一般包括溶液袋、加药组件、易折组件或输注组件、三通接头(Y 型管)、传输管路、引流袋、外袋及其他组件等。由于 PD 治疗方式本身的特点,其对包装系统的依赖程度相对较高,所以包装系统对腹膜透析液的药品质量以及对患者的治疗效果影响较大,属于高风险药包材[1],管路和引流袋等医疗器械组件应符合相关法规要求,临床使用时注意保证无菌,关注配套器械(如外接管)的使用情况和接口配套风险。加药组件应方便使用者进行加药,加药过程中及加药后均不应有漏液。输药组件如使用输药塞,应关注穿刺后不应有落屑和漏液情况;如使用折断塞,应关注可能引入的不溶性微粒情况。

生产过程中应重点关注包材结构、生产设备、工艺参数(如热合强度、热合压力和热合时间)的控制对成品质量的影响。由于腹膜透析液规格较大,其密封性风险也较高,应对实焊热合强度和产品密封性之间的关联性以及弱焊热合强度和开启力之间的关联性进行相应的研究,关注包装系统对拟定灭菌条件的温度适应性,建议灭菌后进行外观、密封性、热合强度检测、弱焊开启力、跌落实验和压力测试。对于多腔室包装的产品,应对弱焊部位打开后的宽度和平整度进行考察,并与打开前进行比较,不得有明显的凸起,以防止使用过程中不溶性微粒的增加(重点关注和考察因弱焊开启引入的 5 μm 的微粒)。

腹膜透析液包装系统所采用的材料和组件均应具有足够的稳定性,可参考《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(国食药监注[2012]267 号)》《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》(试行)《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》《美国药典》(USP)〈1663〉、USP〈1664〉等指导原则,进行包材相容性研究。各包装组件组装过程中可能会使用加工助剂异丙醇和环己酮,应注意对其残留和浸出情况进行研究。此外,折断塞如使用色素,应对其添加的色素在制剂成品中的迁移情况进行考察并进行相应的安全性评估。

4.5 稳定性

4.5.1 稳定性考察关注点　稳定性考察一般包括影响因素实验、加速实验、长期实验,加速实验和长期实验稳定性应在低湿条件下考察,关注失水率的变化。除常规稳定性考察外,建议进行低温/冻融循环实验,应对冻融循环后的样品采用经验证的方法进行密封性检查。对于多腔室包装的产品,还应伴随稳定性研究进行弱焊开启力的考察,关注开启后不溶性微粒的变化。

4.5.2 配伍稳定性/使用中稳定性　除说明书中规定本品不得添加其他溶液外,应参照参比制剂说明书并结合临床实际使用情况进行配伍稳定性研究。腹膜透析液本身不含钾,以避免高钾血症的风险,与血液透析相比,PD 清除钾的量较少,每天可清除 30~40 毫当量的钾[2],在血钾水平正常或低钾血症的情况下加入氯化钾(最高浓度为 4 $mEq\cdot L^{-1}$)以预防重度低钾血症[13-15],因此腹膜透析液一般还应考

察与氯化钾的配伍稳定性。此外,对于多腔室产品,应进行混合后溶液的稳定性研究,注意应涵盖临床最大使用时长。

4.5.3 模拟运输 可以采用实验室模拟运输评估包装系统对产品的保护能力,也可以采用产品实际运输方式进行评价。实验室模拟运输测试可参考ASTM D-4169、ISTA 系列、ISO 4180 和 GB/T 4857 系列等国内外包装运输测试指南或标准的推荐,结合产品运输方式、包装形式以及运输环境,选择合适的测试条件进行模拟运输测试。宜充分考虑实际运输过程中可能遇到的情况,如运输时的温湿度条件、气压、震动、冲击、跌落等状况,选择合适的项目综合评估运输过程[1]。应对模拟运输后的样品采用经验证的方法进行密封性检查。对于多腔室包装的产品,同时应关注弱焊部位的隔离性能,不应出现弱焊结构破裂、泄漏/微渗漏等情况。

5 结语

早期研究报告显示中性 pH 值、低 GDPs 的腹膜透析液可以显著降低流入的疼痛感[16-18],相关研究还显示使用低 GDPs 的腹膜透析液可以改善局部腹膜稳态并减轻全身炎症[19]。因此,加强生产过程中的工艺控制和质量控制,在不降低无菌保障水平的同时尽可能降低 GDPs 的含量,对于增加 PD 患者的生存质量是至关重要的。同时,随着人口老龄化加剧,接受透析治疗的患者数量也在不断增加,患者对生存质量的提高,使得临床个性化需求也在不断变化,从而对持续推进腹膜透析液类产品的创新和质量提升提出了新的要求和挑战。因此,减轻非生理透析液对腹膜的不良影响,提高腹膜透析液的生物相容性,以保持腹膜功能并预防腹膜硬化和腹膜炎的发生,是加强腹膜透析液类产品质量控制的努力方向。

[参 考 文 献]

[1] T/CNPPA 3002 — 2018, 腹膜透析液包装系统技术指南[S].
[2] LOW S, LIEW A. Peritoneal dialysis fluids[J]. *Semin Dial*, 2024, 37(1): 10-23.
[3] TEITELBAUM I, BURKART J. Peritoneal dialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(5): 1082-1096.
[4] 郭红霞, 唐雯. 新型腹膜透析液的研究进展[J]. 中国血液净化, 2020, 19(6): 403-409.
[5] HASHIMOTO K, KAMIJO Y. Current progress in peritoneal dialysis: a narrative review of progress in peritoneal dialysis fluid [J]. *Life (Basel)*, 2025, 15(2): 279.
[6] MARIKO Y, NANAE M. Variation of peritoneal dialysis solutions and about situation of its choice[J]. *Kidney Dial*, 2022, 92: 365-368.
[7] HANSSON JH, WATNICK S. Update on peritoneal dialysis: core curriculum 2016[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(1): 151-164.
[8] MALHO GUEDES A, MARQUES RC, DOMINGOS AT, *et al*. Peritoneal protein loss with time in peritoneal dialysis[J]. *Semin Dial*, 2024, 37(3): 242-248.
[9] LINDHOLM B, PARK MS, BERGSTRÖM J. Supplemented dialysis: amino acid-based solutions in peritoneal dialysis[J]. *Contrib Nephrol*, 1993, 103: 168-182.
[10] TJIONG HL, RIETVELD T, WATTIMENA JL, *et al*. Peritoneal dialysis with solutions containing amino acids plus glucose promotes protein synthesis during oral feeding[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(1): 74-80.
[11] WENS R, TAMINNE M, DEVRIENDT J, *et al*. A previously undescribed side effect of icodextrin: overestimation of glycemia by glucose analyzer[J]. *Perit Dial Int*, 1998, 18(6): 603-609.
[12] OYIBO SO, PRITCHARD GM, MCLAY L, *et al*. Blood glucose overestimation in diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis for end-stage renal disease[J]. *Diabet Med*, 2002, 19(8): 693-696.
[13] MUSSO CG. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease. Part II: patients on dialysis (stage 5)[J]. *Int Urol Nephrol*, 2004, 36(3): 469-472.
[14] TORLÉN K, KALANTAR-ZADEH K, MOLNAR MZ, *et al*. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(8): 1272-1284.
[15] YANG CY, HU XX, LING XT, *et al*. Hypokalemia in peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis of prevalence, treatment, and outcomes[J]. *Kidney Med*, 2024, 6(12): 100923.
[16] MACTIER RA, SPROSEN TS, GOKAL R, *et al*. Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain[J]. *Kidney Int*, 1998, 53(4): 1061-1067.
[17] RIPPE B, SIMONSEN O, HEIMBÜRGER O, *et al*. Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products[J]. *Kidney Int*, 2001, 59(1): 348-357.
[18] FUSSHOELLER A, PLAIL M, GRABENSEE B, *et al*. Biocompatibility pattern of a bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluid in APD: a prospective, randomized study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(8): 2101-2106.
[19] LAI KN, LAM MF, LEUNG JCK, *et al*. A study of the clinical and biochemical profile of peritoneal dialysis fluid low in glucose degradation products[J]. *Perit Dial Int*, 2012, 32(3): 280-291.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025-09-26