药学管理与信息

小容量注射剂过量灌装限度的分析与讨论

Analysis and Discussion of Overfilling Limit of Small Volume Injection

黄翠苹[1]，王玉青[1]，张　娜[1]，张玉杰[1]，刘茜英[1,2]*

（1. 华润双鹤利民药业（济南）有限公司，山东济南 250200；2. 华润双鹤药业股份有限公司，北京 100102）

HUANG Cuiping[1], WANG Yuqing[1], ZHANG Na[1], ZHANG Yujie[1], LIU Qianying[1,2]*

(*1. China Resources Double-Crane Limin Pharmaceutical (Jinan) Co., Ltd., Jinan 250200; 2. China Resources Double-Crane Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100102*)

摘要：注射剂为临床常用的高风险剂型，特别是小容量注射剂，其灌装量对临床用药的安全性和有效性至关重要。该文结合各国法规、指南，对小容量注射剂过量灌装的确定方法进行分析和讨论，并通过举例说明过量灌装限度确定需要考虑的因素，以期为探索合理的、符合技术及法规要求的研究策略提供参考。

关键词：小容量注射剂；过量灌装；限度

中图分类号：R95；R944.1+1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)12-1713-05

引用：黄翠苹，王玉青，张　娜，等. 小容量注射剂过量灌装限度的分析与讨论 [J]. 中国医药工业杂志，2024, 55(12)：1713-1717.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.12.016

注射剂是指原料药或与适宜的辅料制成的供注入体内的无菌制剂，可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液等。因其直接进入血液或者组织，可直接通过血液循环输送到作用部位，起效迅速，也因此用药风险较大，是临床上使用安全风险较高的剂型。注射剂一般包括大容量注射剂（50 mL 以上）、小容量注射剂（20 mL 以下）以及粉针剂 3 种剂型[1]。注射剂的灌装量会直接影响药品的临床疗效和安全性。从笔者经手的注射剂申报品种来看，药品监管部门对注射剂特别是小容量注射剂（包括注射液、冻干粉针）的灌装量尤为关注。目前，国内对于注射剂灌装量的要求，仅以《化学仿制药注射剂过量灌装研究技术指导原则》[2] 为依据，而该指导原则于 2024 年 7 月正式生效。

本文结合国内外相关法规、药典，对小容量注射剂的过量灌装限度问题进行分析和讨论，以期探索合理的、符合技术及法规要求的研究策略。

1　过量灌装与过量投料的区别

本文所述的过量灌装，与过量投料不同。前者是指每个容器中药品的灌装量较标示量（即规定的体积或质量）适当增加，以确保实际给药剂量满足说明书中的规定用量[2]。后者是已知某一成分在生产或贮存期间含量会降低，生产时适当增加投料量，以保证有效期内产品的含量能符合规定。ICH《Q8(R2)：药品研发》中明确规定，不提倡在药品生产中过量加入原料，以补偿药品在生产或其有效期内的降解，或试图延长药品的货架期寿命[3]。药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）对过量投料和过量灌装的审评较为谨慎，要求以临床安全、有效为出发点，提供充分的依据。

2　明确过量灌装限度的必要性

临床上，注射剂通常需要经过注射器等进行给药，在转移或者配伍的过程中，药物可能在包装容器（如安瓿瓶、西林瓶）以及注射器的针头、针筒内附着，无法取出 100％的药物，导致临床用药量

收稿日期：2023-11-30

作者简介：黄翠苹（1980—），女，学士，从事化学药品研发质量管理研究。

通信作者：刘茜英（1972—），女，博士，从事化学药品研究与开发。E-mail：liuqianying@dcpc.com

降低，无法达到有效治疗剂量。因此，为了保证临床用药的有效性，注射剂生产时往往需要适当增加装量。例如：标示量为 5 mL 的注射剂，生产时可能会灌装 5.3 mL 的药液，以保证临床应用时的抽取量能达到 5 mL 的剂量；采用半渗透性材料包装的制剂，在放置过程中可能发生失水[4]，导致装量发生变化，因此生产时也需要考虑适当增加灌装量。另一方面，如果注射剂灌装过多的药品，对企业来说，会造成生产收率降低、成本增加；对临床使用来说，取出 1 个单位剂量后，剩余药品可能会被组合到第 2 个单位剂量中再次给药，存在给药剂量不准确和药品污染的风险，由此引起的安全隐患更应该得到重视。

因此，在注射剂生产时，需要明确合理的灌装量，使注射剂在使用时既可满足临床疗效，又可避免潜在的安全隐患。

3　过量灌装的法规依据

注射剂过量灌装在各国药典或指南文件中均有涉及，汇总信息如表 1 所示。

欧洲药典与日本药典在制剂通则中未明确描述灌装量，但也会在品种审评中关注灌装量的问题（如 EMA 在 Nplate[9]、Avastin[10] 的审评报告或技术讨论中均体现出应填充一定的过量体积以抵消转移过程或者复溶过程造成的损失）。

从法规要求可以看出，过量灌装的量与药液的黏度相关，黏度越大，在药液转移和配制过程中因黏附而损失的量越大，灌装时需额外增加更多的量。

4　灌装量限度的确定

4.1　装量的测定

临床应用和法规监管都要求小容量注射剂实施合理的过量灌装。确定过量灌装的限度，首先要准确测定注射剂的装量。

对装量的检查方法，各国药典都有涉及，具体信息如表 2 所示。

欧洲药典附录 2.9.17、日本药典附录 6.05 装量检查的操作方法同美国药典通则 <697>。对比国内外药典，装量检测方法差别不大。需注意的是，在进行装量检查时，注射器、量筒的选择应符合药典的要求，检查结果应不低于标示体积。

4.2　仿制药过量灌装限度的确认

仿制药是指具有与原研药品相同的活性成分、

表 1　与过量灌装相关的法规指南汇总

Tab.1　Summary of Regulatory Guidelines for Overfilling

法规来源	内容
ChP 2020 四部	注射剂的灌装标示量不大于 50 mL 时，按照标示装量（0.5、1、2、5、10、20 和 50 mL），易流动药液的增加装量分别为 0.10、0.10、0.15、0.30、0.50、0.60、1.0 mL；黏稠药液的增加装量则分别为 0.12、0.15、0.25、0.50、0.70、0.90、1.5 mL
《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》[5]	如参比制剂存在过量灌装，仿制药的过量灌装宜与参比制剂保持一致，如不一致，需提供合理性论证
USP 42 通则 <1> 注射剂和输液	产品质量检测项要求，注射剂产品每个容器中的灌装体积应符合标签的标示量
USP 42 通则 <1151> 药物剂型	每支注射剂的灌装量都应略大于标示装量。按照标示装量［0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0、30.0 和 50.0（及以上）mL］，易流动药液的推荐过量体积分别为 0.10、0.10、0.15、0.30、0.50、0.60、0.80、0.02 mL；黏稠药液的推荐过量体积则分别为 0.12、0.15、0.25、0.50、0.70、0.90、1.20、0.03 mL
FDA《注射药品和生物制品中允许的过量容量和标示小瓶灌装量》[6]	注射剂的过量灌装体积必须满足 USP 42 通则 <1151> 中对于过量灌装体积的要求，且实际提取量应满足注射剂的标示灌装量
FDA《MAPP 5019.1：注射剂和生物制品中允许的过量容量和含量》[7]	需要根据 USP 42 通则 <1151> 中过量灌装的建议，评估液体药品的最小灌装量，以确保每个注射剂包装单位都有足够的灌装体积 液体注射剂：标示灌装量 +USP 42 通则 <1151> 规定的过量体积（mL）= 总含量可接受标准下限； 最大灌装体积（mL）= 总含量可接受标准上限 固体制剂：复溶或稀释后的标示浓度 × 复溶或稀释后的体积 = 总含量可接受标准下限； 复溶或稀释后的标示浓度 × 原料药或蛋白质含量标准的上限 × 复溶或稀释后体积 = 总含量可接受标准上限
FDA《行业指南：简略新药申请——拒收标准》[8]	注射剂装量应与原研制剂一致，如不一致，应事先经适用性请愿程序批准，否则会被拒收
ICH《Q8（R2）：药品研发》[3]	对于制剂生产过程中出现的过量现象，应提供如下信息：过量的量；过量的原因（如补偿生产过程中出现的损失）；超出量的合理性说明，并应包含在制剂处方组成（3.2.P.3.2）中列出的原料药量中
《化学仿制药注射剂过量灌装研究技术指导原则》[2]	申请人可按下式计算灌装量范围： 灌装量下限 = 标示装量 + 过量体积（mL）；灌装量上限 = 标示装量 × 合理论证的系数 + 过量体积（mL）

表 2 装量检查方法汇总

Tab.2 Summary of Load Checking Methods

法规来源	内容
ChP 2020 四部	①装量：注射液及注射用浓溶液照下述方法检查，应符合规定。供试品标示装量不大于 2 mL 者，取供试品 5 支（瓶）；2 mL 以上至 50 mL 者，取供试品 3 支（瓶）。开启时注意避免损失，将内容物分别用相应体积的干燥注射器及注射针头抽尽，然后缓慢、连续地注入经标化的量入式量筒内，在室温下检视； ②装量差异：除另有规定外，注射用无菌粉末照下述方法检查，应符合规定。取供试品 5 瓶（支），除去标签、铝盖，容器外壁用乙醇擦净，干燥，开启时注意避免玻璃屑等异物落入容器中，分别迅速精密称定，然后倾出内容物，容器用水或乙醇洗净，在适宜的条件下干燥后，再分别精密称定每一容器的质量，求出每瓶（支）的装量与平均装量； ③含量均匀度检查法：除另有规定外，取供试品 10 个，照各品种项下规定的方法，分别测定每个单剂以标示量为 100 的相对含量 x_i
USP 42 通则 <679> 注射剂容器容积	供试品标示装量 10 mL 或以上，选择 1 支（瓶）；标示装量大于 3 mL 且小于 10 mL，选择 3 支（瓶）；标示装量为 3 mL 及以下，选择 5 支（瓶）。将所选容器中的全部内容物分别装入 1 个容量不超过待测体积 3 倍的干注射器中，注射器应配有长 2.5 cm（1 英寸）的 21 号针头。排出注射器和针头中的气泡，然后将注射器中的内容物排出，但不排空针头。在不拔出针头的情况下，将注射器中的内容物倒入一个标准的干燥量筒中，量筒的大小应使待测量的容积至少占其刻度容积的 40%。也可以用质量除以密度来计算内装物的体积。对于标示容积为 2 mL 或更小的容器，可将足够数量容器中的内容物集中起来，以获得测量所需的容积，但每个容器必须使用单独的干燥注射器组件。容积为 10 mL 或以上的容器，可通过打开容器并将其内容物直接倒入量筒或烧杯的方法来测定

剂型、规格、适应证、给药途径和用法用量的原料药及其制剂[11]。根据仿制药质量和疗效一致性评价技术要求，如参比制剂存在过量灌装，仿制药的过量灌装宜与参比制剂保持一致，如不一致，需提供合理性论证。

在仿制药研制过程中，建议对参比制剂的灌装量进行剖析，可采用的方法如下。①取参比制剂，去除外标签，掰断安瓿后称定质量（M_1）。如为冻干粉针剂，需去除铝盖和胶塞后称量。②测定参比制剂的装量。按照药典方法，用适宜体积的注射器移取药液，测定参比制剂的装量（可移取体积）V；如为注射用粉针剂，需先以溶剂溶解后移取，溶剂种类可参考使用说明书中的临床复溶用溶剂。③将安瓿或西林瓶洗净、干燥，称定质量（M_2）。④计算。参比制剂的可移取量 $=V\times$ 药液密度；参比制剂分装体积 $=(M_1-M_2)\div$ 药液密度；仿制药的分装体积应与参比制剂分装体积相近，并按照装量检查法，确认仿制药的可移取体积与参比制剂一致。

需注意的是，注射用粉针剂复溶后体积增加，在进行复溶操作时，应确保参比制剂和仿制药加入的溶剂体积相同；可移取体积一致并不代表临床安全性和有效性一致，实质上应保证的是临床使用剂量一致，因此，建议在比较可移取体积的基础上，计算可移取量，保证参比制剂和仿制药的可移取量一致。

4.3 无参比制剂产品过量灌装限度的确认

对于无参比制剂的产品，可根据前述法规、文件的要求确定分装量。

2022 年，在 FDA 仿制药发展促进会议中，WANG[12] 针对《MAPP 5019.1 Rev 1：注射剂和生物制品中允许的过量容量和含量》指南文件中总含量（实际灌装量）的确定进行了案例分析，阐述注射剂的实际灌装量应满足如下要求。

分装下限：标签标示体积 +USP 通则 <1151> 建议的过量体积。如：标示体积为 5 mL，USP 建议过量体积为 0.3 mL，分装下限为 5.3 mL。

分装上限：如某注射液标示量为 5 mL ∶ 500 mg（100 mg/mL），该注射液含量限度为 95.0 % ～ 105.0 %，即含量上限相当于 105 mg/mL，增加分装量应不超过 0.5 mL，即分装量上限为 5.3 mL+0.5 mL=5.8 mL。

冻干粉针剂复溶后体积会膨胀，在确认分装量时要综合考虑复溶后的实际总体积和药液浓度。

5 影响灌装量的因素

5.1 包装容器的材质和形状

小容量注射剂的常用包装容器为安瓿、西林瓶、卡式瓶，材质有塑料（聚丙烯、聚氯乙烯）和玻璃（低硼硅、中硼硅）。玻璃安瓿和西林瓶已有国家标准，塑料安瓿、卡式瓶尚无国家标准，仅有企业注册标准。在包装容器的标准中，均要求表面应光洁、平整。在符合标准的前提下，不同材质的包装容器对灌装量的影响可忽略。

卡式瓶在临床上可直接给药，减少注射器二次移取的损失，可适当减少过量灌装的量。西林瓶和

安瓿的瓶底直径、瓶底弧度均会影响可移取体积，在研究中，建议参考“**4.2**”项下方法，对自制品的可移取量和分装体积进行研究，以确定合理的过量灌装体积。

5.2 药液的黏度

受活性成分相对分子质量、浓度、辅料种类等因素的影响，不同品种注射剂的药液黏度差别较大；高黏度药液与包装容器、输注系统的黏附性高，会导致更多的可移取量损失。

5.3 灌装机的精度

灌装机的精度主要取决于输送泵的工作原理（柱塞泵、蠕动泵、双泵等）和材质（柱塞泵的材质有不锈钢、陶瓷、玻璃等），通常灌装精度为±0.5%～±2%，高灌装精度可达±0.25%以内。

需要定期对灌装机进行维保和检修，关注灌药器芯与外套的严密性、弹簧弹力的均匀性、灌药器在套筒内的稳固性等，确保灌装机的分装量准确、可控。

5.4 特殊产品过量灌装的考虑

半渗透性包装（如聚丙烯安瓿、聚乙烯安瓿）的注射剂在贮存期间会有少量水分透过包材，使容器内的药液量减少，但活性药物成分不会损失。对于此类产品，分装时需考虑水分损失导致可抽取体积减少的情况。基于失水时药液浓度变大的现象，建议在生产时合理控制中间体药液的浓度，以免因增加分装量导致活性成分超过标示值。

对于多剂量包装的注射剂，建议在研究中模拟临床使用情况，分次移取，考察移取损失总量，再确定合理的过量灌装体积，从而保证临床使用时的实际给药剂量达到说明书中规定的用量。

仿制药的药液浓度与参比制剂不同，如冻干粉针剂中间药液，参比制剂浓度为100 mg/mL，灌装体积为(2±0.2)mL，此时参比制剂活性成分的量为(200±20)mg；某仿制药，配液浓度为200 mg/mL，若灌装体积为(1±0.2)mL，则活性成分的量为(200±40)mg，灌装量的上下限将远宽于参比制剂，导致临床上实际给药量可能低于或高于参比制剂。对于这种情况，建议采用活性成分的量来确定灌装量，并结合药液浓度，确认灌装体积的上下限。

6 灌装体积发补研究案例

6.1 灌装体积发补研究案例1（某小容量注射液的发补意见）

某小容量注射剂仿制药，标示量为2 mL，玻璃安瓿包装；参比制剂标示量为2 mL，西林瓶包装。企业申报资料中灌装量拟定为大于2.10 mL。发补意见如下：本品生产中有过量灌装，建议开展自制制剂与参比制剂的过量灌装研究，因本品的包装（安瓿）与参比制剂的包装（西林瓶）不同，建议进行可转移剂量对比研究，自制制剂应与参比制剂具有相同的可转移剂量。

按照ChP 2020通则0102要求，测定参比制剂和自制制剂的可抽取体积：参比制剂除去标签及瓶盖，用棉球蘸酒精擦净表面后称定质量（M_1）。用一次性使用无菌注射器（5 mL）模拟临床使用，抽取药液并缓慢、连续地注入经标化的5 mL量入式量筒中，称定质量（量筒去皮重）（M_2）并读取药液体积（V_2）；小心开启包装，尤其要避免铝盖碎屑损失，收集包材，用纯化水洗净干燥，并称重（M_0）。

试验结果表明，采用西林瓶包装的参比制剂灌装量为2.26～2.29 mL，过量灌装0.26～0.29 mL，明显高于ChP 2020四部通则0102要求中的灌装量增加值（0.15 mL），可抽取体积约2.10 mL，推测西林瓶包装较玻璃安瓿包装在药液抽取时有更多残留。自制制剂按照(2.15±0.05)mL分装，可抽取体积与参比制剂相当。结合生产设备情况，药品监管机构同意将该仿制药灌装量定为(2.15±0.05) mL。

6.2 灌装体积发补研究案例2（某冻干粉针剂的发补意见）

某冻干制剂标示装量为0.5 g，临床用药时需用注射用水10 mL溶解。按照发补要求，将自制制剂与参比制剂分别用注射用水10 mL复溶，根据FDA《MAPP 5019.1：注射剂和生物制品中允许的过量容量和含量》[7]要求，采用注射器抽取10 mL，注入经校准的25 mL量筒中，测得参比制剂的可抽取体积为10.3 mL，抽取药液的浓度约47.9 mg/mL，可

抽取量约为 496 mg。

另取参比制剂，以 10 mL 注射用水复溶后，全量转移，测定含量，为 503.0 mg（相当于标示量 100.6%）。

自制制剂生产时中间药液的浓度为 3 mL：500 mg，采用溶剂 10 mL 复溶后体积为 10.6 mL，含量限度为标示量的 90.0%～110.0%，收严控制为 95.0%～105.0%，计算拟定生产时分装下限为：50 mg/mL×10.6 mL÷(500 mg/3 mL)≈3.18 mL。生产时分装上限为：50 mg/mL×105.0%×10.6 mL÷(500 mg/3 mL)≈3.34 mL。

7 小结

根据 ChP 2020 通则 0102 注射剂要求，对于标示装量不大于 50 mL 的注射剂，应根据药液流动性和黏稠度，在标示量的基础上适当增加装量。同时，应对参比制剂的灌装量进行研究。一般情况下，自制制剂的过量灌装应与参比制剂保持一致。此外，还需考虑设备情况、包材类型等。

2024 年 7 月，CDE 发布《化学仿制药注射剂过量灌装研究技术指导原则》[2]，对灌装范围进行了细致规定（如表 1 所示）。该文件的发布填补了国内对注射剂灌装量要求的空白。其中涉及的灌装量计算公式与 FDA 指南稍有不同，也未明确系数的论证方法。

本文汇总了各国对注射剂过量灌装的相关规定，并结合化学小容量注射剂研发中的案例，对小容量注射剂分装量的确认进行分析讨论。另外，注射剂使用时的损失量，与包装容器、药液黏度有很大的关系，建议在处方开发过程中关注药液黏度，并选择合理的包装容器，减少损失；生产设备不同，分装精度控制的差异较大，建议优化灌装设备的性能及灌装过程的检测方法，提高灌装精度。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心．关于发布化学药品注射剂和多组分生化药注射剂基本技术要求的通知 [EB/OL]．(2008-01-10) [2023-10-01]．https://www．cde．org．cn/main/policy/view/0531172e9e958620860f9130d31b1ea4．

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心．《化学仿制药注射剂过量灌装研究技术指导原则》[EB/OL]．(2024-07-03) [2024-09-27]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/d1903177899d450b9084ecd40194c34f．

[3] ICH. Guideline Q8(R2): pharmaceutical development(2009) [EB/OL]．[2023-10-01]．https://www．cde．org．cn/ich-Web/guideIch/toGuideIch/1/0．

[4] ICH. Guideline Q1A(R2): stability testing of new drug substances and products (2003) [EB/OL]．[2023-10-01]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0．

[5] 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) [2023-10-01]．https://www．cde．org．cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c272ab3b1d894b14cdb83c-b388ac503b．

[6] FDA．Guidance for allowable excess volume and labeled vial fill size in injectable drug and biological products [S]．U．S．Department of Health and Human Services．2014: 1-3．

[7] FDA．MAPP 5019．1 Rev 1: Allowable excess volume/content in injectable drug and biological products [S]．FDA．2021．

[8] FDA．ANDA submissions-refuse-to-receive standards guidance for industry [S]．U．S．Department of Health and Human Services．2016: 13-15．

[9] EMA．Assessment report for Nplate [EB/OL]．[2023-10-01]．https://www．ema．europa．eu/en/documents/assessment-report/nplate-epar-public-assessment-report_en．pdf．

[10] EMA．Scientific discussion [EB/OL]．[2023-10-01]．https://www．ema．europa．eu/en/documents/scientific-discussion/avastin-epar-scientific-discussion_en．pdf．

[11] 国家药品监督管理局．关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告（2016 年第 51 号）[EB/OL]．(2016-03-09) [2023-10-01]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160309151801706．htmL．

[12] WANG H．MAPP 5019．Allowable excess volume/contentin injectable drug and biological products [EB/OL]．(2022-09-20) [2023-10-01]．https://www．fda．gov/media/166583/download．