

门冬氨酸鸟氨酸注射液药学研究技术要求

(征求意见稿)

一、概述

门冬氨酸鸟氨酸 (Ornithine Aspartate) 是鸟氨酸和门冬氨酸在一定条件下反应形成的水溶性盐, 其在体内通过产生两种氨基酸——鸟氨酸和门冬氨酸, 作用于两个主要的氨解毒途径——尿素合成和谷氨酰胺合成。门冬氨酸鸟氨酸注射液临床用于因急、慢性肝病引发的血氨升高及治疗肝性脑病。

门冬氨酸鸟氨酸注射液不推荐参比制剂。为促进门冬氨酸鸟氨酸注射液的质量提升, 特制定本技术要求。

本技术要求仅代表药品监管部门目前对于本品的药学研究的观点和认识。在符合现行法规要求的前提下, 可采用替代的研究方法, 但应提供详细的研究资料或与监管机构进行沟通。

二、总体研究思路

本品不推荐参比制剂, 建议选择德国麦氏公司 (Merz Pharmaceuticals GmbH) 上市品 (商品名 Hepa-Merz[®], 规格 10ml: 5g) 作为药学研究的质量对照制剂。自研制剂与质量对照制剂药学的对比研究应全面且充分, 自研制剂质量不得低于质量对照制剂。

23 三、药学研究技术要求

24 自研制剂应基于注射剂仿制药的技术要求和产品特点
25 进行研究，应满足《化学药品注射剂基本技术要求》及《化
26 学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等相
27 关要求。此外，研究中还应重点关注以下内容：

28 1、处方

29 自研制剂的辅料种类和用量通常应与质量对照制剂相
30 同。原辅料应选择登记平台标识“A”或关联审评通过的品
31 种。

32 本品原料药应为门冬氨酸鸟氨酸，其质量应满足自研制
33 剂的质量需求，内控标准应不低于现行版中国药典要求，同
34 时建议关注手性中心引入的异构体研究（如比旋度、异构体
35 检查等）。原料药有关物质研究与限度规定可参考 ICH Q3A
36 相关要求，对于超过鉴定限的未知杂质应进行研究和评估。

37 2、制备工艺

38 应提供详细的生产工艺研究资料和工艺验证资料（包括
39 无菌工艺验证资料）。建议制定合理的生产过程控制策略，
40 如关键步骤的生产时限、关键中间体的质量控制标准和保持
41 时限等。

42 建议结合本品特性对充氮工艺进行研究，考察充氮与否
43 对产品的影响，确保自研制剂稳定性不低于质量对照制
44 剂。

45 需按照灭菌工艺选择决策树进行灭菌工艺的筛选，建议
46 采用过度杀灭的灭菌工艺。

47 批量应符合化学仿制药注册批生产规模的一般性要求。

48 3、质量研究

49 自研制剂应与质量对照制剂关键质量属性（CQAs）一致，
50 并与质量对照制剂进行全面的质量对比，保证自研制剂不低
51 于质量对照制剂质量。应提供多批次质量对照制剂考察数据。
52 除注射剂一般质量属性及控制要求外，建议关注：

53 （1）建议结合原料药结构特点以及制剂的生产工艺，
54 全面进行杂质研究，重点关注降解产物（如现行版中国药典
55 门冬氨酸鸟氨酸中规定的特定杂质 I 和杂质 II 等），对于制
56 剂稳定性研究中（如加速试验、长期试验等）超过鉴定限的
57 降解产物建议进行归属研究。有关物质检查应优选专属、灵
58 敏、精密、准确度高的分析方法，并关注方法对不同性质杂
59 质的检出能力，必要时应选择不同方法。制剂有关物质分析
60 方法的检测能力应与原料药方法相匹配。根据质量对照制剂
61 说明书，本品最大日剂量为 40g，未知单杂限度应严格至
62 0.10%，已知特定杂质和杂质总量需结合自研制剂与质量对
63 照制剂实测结果拟定合理限度。

64 （2）建议测定本品在 420nm 波长处的吸光度，并增加
65 溶液的颜色考察。建议开展相对密度、折光率相关研究。

66 4、稳定性研究

67 稳定性考察关键指标应包括性状、pH值、有关物质（包
68 括未知单杂和杂质总量）、吸光度、溶液的颜色、异构体、
69 含量、不溶性微粒、可见异物等。

70 按照质量对照制剂说明书的用量要求，配伍稳定性研究
71 应至少考察 5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液等常用配伍
72 溶剂的配伍使用情况，考察时间至少 6 小时以上，考察指标
73 除常规项目外，与葡萄糖注射液配伍时还应增加 5-羟甲基糠
74 醛检查。

75 建议对低温、冻融试验进行研究。

76 5、包材相容性

77 应结合产品特点、稳定性、包材相容性和容器密封性等
78 研究结果证明包材选择合理。包材相容性和容器密封性应参
79 照相关指导原则进行研究。

80 四、参考文献

- 81 1. 德国麦氏公司（Merz Pharmaceuticals GmbH）
82 Hepa-Merz^R（商品名）说明书
- 83 2. ICH-Q3A 《新原料药中的杂质》
- 84 3. 国家药品监督管理局.《化学药品注射剂基本技术要
85 求（试行）》（2008 年 1 月）
- 86 4. 国家药品监督管理局.《化学药品注射剂仿制药质量
87 和疗效一致性评价技术要求》（2020 年 5 月）
- 88 5. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学仿制药注

