

氟¹⁸F]化钠注射液仿制药药学研究技术要求（试行）

2024 年 10 月

目 录

一、概述.....	1
二、参比制剂.....	1
三、基本信息.....	2
四、药学研究技术要求.....	2
3.2.P.1 剂型及产品组成.....	3
3.2.P.2 产品开发.....	3
3.2.P.3 生产.....	4
3.2.P.4 辅料的控制.....	5
3.2.P.5 制剂的质量控制.....	5
3.2.P.6 对照品.....	6
3.2.P.7 包装系统.....	6
3.2.P.8 稳定性.....	6
五、药学申报资料要求.....	7
六、制剂生产工艺信息表、质量标准、说明书（药学信息）和标签（药学信息）撰写要求.....	7
七、参考文献.....	12

氟¹⁸F]化钠注射液仿制药药学研究技术要求 (试行)

一、概述

氟¹⁸F]化钠 (Sodium Fluoride¹⁸F]) 注射液是一种正电子发射断层显像 (PET) 诊断的放射性药物, 由 GE Healthcare 公司研发, 最早于 1972 年在美国上市, 临床主要用于诊断成骨活性有改变的病灶等。

氟¹⁸F]化钠注射液已被现行版美国药典 (USP)、欧洲药典 (EP) 和英国药典 (BP) 收载。

本技术要求根据氟¹⁸F]化钠注射液特点, 提出氟¹⁸F]化钠注射液仿制药药学研究技术要求和申报资料要求, 为该品种仿制药的研发提供技术指导。

本技术要求仅代表药品监管部门目前对于氟¹⁸F]化钠注射液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、参比制剂

截至 2024 年 08 月 31 日, 国家药品监督管理局已发布氟¹⁸F]化钠注射液的参比制剂信息:

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
61-11	氟 ^[18F] 化钠注射液	SODIUM FLUORIDE F-18 Injection	10 ~ 200mCi/mL (0.37 ~ 7.40GBq/mL)	SOFIE Co. dba SOFIE	国际公 认的同 种药品	美 国 橙 皮 书

三、基本信息

通用名称：氟^[18F]化钠

英文名称：Sodium Fluoride^[18F]

分子式：Na^{18F}

分子量：40.99

理化性质：本品为无色的澄明液体。

放射性核素 ^{18F} 性质：主要通过发射带有正电荷的 β 粒子（正电子，β⁺）的方式进行放射性衰变，衰变成为稳定的 ^{18O}。^{18F} 的半衰期为 109.8 分钟（中国药典四部通则 1401）。

有效期：氟^[18F]化钠注射液有效期为自合成结束时间（End of Synthesis, EOS）起 12 小时内。

四、药学研究技术要求

申请人应当选择《仿制药参比制剂目录》中公布的氟^[18F]化钠注射液参比制剂作为仿制目标。根据参比制剂规格及国内临床应用需要确定规格，如与参比制剂规格不同，应进行自我评估并提供规格合理性的确定依据，并及时与临床审评团队进行沟通。

建议申请人深入调研参比制剂说明书/国外公开审评报告、文献专利等，根据氟^[18F]化钠注射液特点合理设计药学

研究方案，参考现行相关技术要求（如《化学药品注射剂基本技术要求》、《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等）开展全面研究工作。由于氟 ^{18}F 化钠注射液有效期较短，通常无法获得参比制剂进行质量对比研究，应通过研究证明本品工艺稳健、质量可控，包括：提供工艺稳健性和质控合理性的相关研究资料；提供多批次氟 ^{18}F 化钠注射液的质量数据，且不低于现行版药典收载标准。同时，对比评估拟商业化样品与临床样品的质量一致性（如适用）。

目前，氟 ^{18}F 化钠注射液普遍采用以下路线制备：氧 ^{18}O 水经回旋加速器加速质子辐照制得氟 ^{18}F 离子，经柱纯化、洗脱、稀配（如需要）、除菌过滤、分装得到氟 ^{18}F 化钠注射液。本技术要求主要基于上述技术路线制定，如申请人采用其他技术路线，或采用其他制备工艺，建议申报前与审评团队沟通。

3.2.P.1 剂型及产品组成

按照本技术要求第六章提供单位体积处方。

3.2.P.2 产品开发

结合质量标准中核素鉴别和化学鉴别开展特性鉴定研究。

提供产品处方工艺开发资料。重点包括：研究明确氧 ^{18}O 水的质量要求（ ^{18}O 同位素丰度、纯度、细菌内毒素、微生物限度等）；制备氟 ^{18}F 离子所用回旋加速器的辐照参数（如束

流强度、辐照时间、靶水体积等) 应有研究资料支持等。

相关文献显示回旋加速器生产氟 $[^{18}\text{F}]$ 离子过程中, 靶和靶膜材质可能引入长半衰期的放射性核素杂质(如 ^{52}Mn 、 ^{56}Co 、 $^{93\text{m}}\text{Mo}$ 、 ^{51}Cr 、 ^{55}Co 、 ^{57}Co 、 ^{95}Tc 、 ^{96}Tc 等), 氟 $[^{18}\text{F}]$ 离子纯化步骤为本品生产中的关键步骤, 需重点关注相关杂质(尤其是长半衰期核素杂质) 去除研究, 以支持纯化柱选择及纯化柱性能要求、各纯化步骤工艺参数的制定等。

如果采用多个来源和型号的回旋加速器, 应提供相关研究资料, 重点关注长半衰期核素杂质去除研究, 以支持回旋加速器的选择及各纯化步骤工艺参数的制定。

将纯化柱的类别、纯化工艺参数列入生产工艺信息表。

3.2.P.3 生产

提供批处方, 明确各物料投料量(或投料量范围), 包括氟 $[^{18}\text{F}]$ 离子、辅料、试剂等。

提供生产企业名称和地址、工艺流程图。

提供本品详细的生产工艺描述, 包括氟 $[^{18}\text{F}]$ 离子生产(氧 $[^{18}\text{O}]$ 水的用量等)、柱纯化操作过程及参数(纯化柱信息、洗脱液用量、洗脱参数等)、稀配(如需要)、除菌过滤、分装等操作过程及参数等。

氟 $[^{18}\text{F}]$ 化钠注射液生产应符合药品生产质量管理规范。

生产设备信息应提供回旋加速器来源、型号, 自动化合成仪来源、型号、合成程序版本等信息。

提供拟定的生产规模范围。

提供关键步骤和工艺参数、过程控制要求（如过滤后滤膜完整性检查等）。

提供生产工艺验证的方案及验证报告、无菌工艺验证、包材除热原验证、包装容器系统密封性研究验证。

需按照相关指导原则对药液与直接接触药液的生产组件（纯化柱、滤膜、管路、阀门等）的相容性进行风险评估，根据风险评估结果和需要，开展必要的研究。

需结合放射性药品特点和包材特性进行包材相容性风险评估，根据风险评估结果和需要，开展必要的研究。

3.2.P.4 辅料的控制

列表说明氟^[18F]化钠注射液所用辅料。提供所有辅料来源、质量标准、检验报告等。如采用国内已上市药品氯化钠注射液制备本品，可提供氯化钠注射液的来源、供货协议等。

3.2.P.5 制剂的质量控制

提供质量标准、分析方法及方法学验证资料，并说明质量研究样品的代表性。

列表分析产品中可能存在的杂质（核素杂质、非放射性杂质、放射化学杂质等），对于质量标准中是否进行控制以及控制的限度，应提供依据。

提供本品拟定的放行质量标准和注册标准，属于追溯性检验项目的，标示为*并在质量标准后进行说明。按照现行版

中国药典通则<9501 正电子类放射性药品质量控制指导原则>对性状、pH 值、放射化学纯度、放射性活度或浓度进行放行检验，其他项目可进行追溯性检验。

现行版美国药典、欧洲药典和英国药典均收录了氟^[18F]化钠注射液，申请人根据本品质量控制需要，参照现行版药典标准要求制定氟^[18F]化钠注射液质量标准。

提供不少于十批样品（建议包括三批放射性浓度/活度上限样品）的检验报告，包括放行检验项目和追溯性检验项目。

3.2.P.6 对照品

提供对照品来源、批号、含量和纯度标定过程等资料。

3.2.P.7 包装系统

列表提供内包材类型、来源及相关证明文件，简要描述外包装屏蔽容器。

3.2.P.8 稳定性

提供多批商业化代表性批次样品稳定性研究结果。

本品半衰期较短，稳定性考察进行多批注册样品（应包括三批放射性浓度/活度上限样品）长期留样（25℃或 30℃）考察，需要覆盖有效期，无需进行影响因素和加速试验，但需结合运输需要进行支持运输条件的稳定性考察，取样时间点建议包括 0 小时、6 小时、12 小时。0 小时、6 小时、12 小时考察放行检验项目，使用衰变后样品考察追溯性检验项目。

五、药学申报资料要求

按上述“药学研究技术要求”章节整理氟^[18F]化钠注射液申报资料。建议氟^[18F]化钠注射液药学资料按照CTD药学申报资料（模块3）3.2.P中整理提交，不适用的项目可注明“不适用”。模块2可按照相关要求撰写。

六、制剂生产工艺信息表、质量标准、说明书（药学信息）和标签（药学信息）撰写要求

1、化学制剂生产工艺信息表

列出氟^[18F]化钠注射液的药品上市许可持有人、生产企业（具体到厂房/车间、生产线）。

项目		内容			
处方	成分	浓度	注册核查/工艺验证批用量（范围）	拟定商业生产批用量（范围）	
		规格	规格	规格	
	氟 ^[18F] 化钠注射液（原料药氟 ^[18F] 化钠不分离，与制剂连续生产）				
	氟 ^[18F] 离子 (MBq)				
	试剂（如水等）				
	氯化钠注射液或者氯化钠、注射用水（ml）				
	...				
	总量				
	批量	—			
	备注：				
辅料、试剂等	辅料	名称/型号（如适用）	生产商	执行标准	登记号及登记状态（或批准文号）
	试剂、溶剂	名称	使用步骤（如，步骤	执行标准	

	等		代号		
直接接触药品的包装或容器	名称	规格	生产商	执行标准	登记号及登记状态
工艺流程图:	以各单元操作为依据,提供完整、直观、简洁的工艺流程图。建议以附件的形式附于此表后。				
生产工艺:	<p>生产工艺信息的基本要求</p> <p>1、提供完整的生产工艺,包括纯化柱的类别、纯化工艺参数等。工艺描述应与工艺规程内容一致,应能使经过培训的专业技术人员根据工艺描述可完整地重复生产过程,并制得符合其质量标准的产品。建议以附件的形式附于此表后。</p> <p>2、注册核查批次的生产应采用与商业生产一致的生产线和生产设备。</p> <p>3、按注册核查规模或工艺验证规模提供生产工艺描述,注明规模范围。</p> <p>注:氟^[18F]化钠注射液的生产工艺描述应注意提供自动合成仪的供应商来源、设备型号、合成程序版本等信息。</p>				
主要仪器设备等	<p>列明主要生产设备的生产厂、设备类型(如操作原理)、生产能力等信息。</p> <p>可以附件的形式附于此表后。</p>				
备注	生产工艺中如用到特殊仪器设备、操作方法、检验方法以及在常规GMP要求之外增加了其他过程控制要求的,应明确阐述、说明。				

注:

附件 1: 工流程图

附件 2: 生产工艺

附件 3: 主要仪器设备

附件 4: 关键工艺步骤及工艺参数

附件 5: 氧^[18O]水的来源及质控要求

附件 6: 辅料的质量标准(如适用)

附件 7: 氟^[18F]化钠注射液的放行标准

2、质量标准

氟^[18F]化钠注射液

Fu^[18F] huana Zhusheye

Sodium Fluoride^[18F] Injection

本品为氟^[18F]化钠的无菌水溶液。含氟^[18F]的放射性浓度，按其标签上记载的时间，应为标示量的 XX% ~ XX%。

【性状】

【鉴别】

- (1) 半衰期
- (2) 放射性核素鉴别
- (3) 放射性化学鉴别

...

【检查】 pH 值

细菌内毒素

无菌

...

【放射性核纯度】

【放射化学纯度】

【放射性浓度】

【类别】 放射性诊断用药。

【规格】 XX~XX MBq/ml

【贮藏】 置铅屏蔽容器内，密闭，不超过 XX℃保存。

容器表面辐射水平应符合规定。

【有效期】 自合成结束时间起 12 小时内。


【复核单位】

【药品上市许可持有人】

注：按照中国药典四部通则 9501《正电子类放射性药品质量控制指导原则》要求，含氟 ^{18}F 的放射性药物，每批药品使用前，应对如下项目进行质量控制：（1）性状检查；（2）pH 值检查；（3）放射性化学纯度测定；（4）放射性活度或浓度测定。其他项目进行追溯性检验，用*标注。

追溯性检验应符合中国药典四部通则 9501 的相关规定。

3、说明书（药学信息）

“放射性药品标识 ”。

【药品名称】

通用名称：氟 ^{18}F 化钠注射液

英文名称：Sodium Fluoride ^{18}F Injection

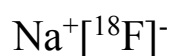
汉语拼音：Fu ^{18}F Huana Zhusheye

【成份】

本品活性成份为氟 ^{18}F 化钠，其中放射性核素为氟 ^{18}F 。

化学名称：氟 ^{18}F 化钠

化学结构式：



分子式： Na^{18}F

分子量：40.99

辅料：

【性状】

【放射性核素半衰期】

109.8 分钟。

【放射性活度和标示时间】

放射性活度： MBq； 体积： ml；

标示时间： 年 月 日 时 分。

【规格】

XX~XX MBq/ml

【贮藏】

置屏蔽容器内，密闭，不超过 XX℃ 保存。

容器表面辐射水平应符合规定。

根据支持运输条件的稳定性考察结果，制定运输过程中允许的条件。

【包装】

XXX 包装。

每个铅屏蔽容器放置 X 瓶。

【有效期】

自合成结束时间起 12 小时内。


【执行标准】

【批准文号】

【上市许可持有人】

【生产企业】

4、标签（药学信息）

应以说明书为依据撰写标签信息，建议包括：**放射性药品标识** 、**【药品名称】**、**【放射性活度和标示时间】**、**【贮藏】**、**【有效期至】**、**【批准文号】**、**【生产企业】**等。

七、参考文献

1. 国家药品监督管理局.《化学药品注射剂基本技术要求（试行）》.2008年1月.
2. 国家药品监督管理局.《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5月.
3. 《中国药典》(2020年版).中国医药科技出版社.2020.
4. 欧洲药典.第11版.2022:2902.
5. 国家药品监督管理局.《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3月.
6. 国家食品药品监督管理局.《放射性药品说明书规范细则》.2006年6月.
7. 国家药品监督管理局.《氟¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液仿制药药学研究技术要求（试行）》.2023年11月.
8. FDA. Guidance: PET drug applications—content and

format for NDAs and ANDAs(2011).

9. EMA. Guideline on radiopharmaceuticals(2008).

10. International Atomic Energy Agency. Production and Quality Control of Fluorine-18 Labelled Radiopharmaceuticals) [M]. IAEA, 2021.

11. EMA. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container(2019).