

碘^[131]I化钠口服溶液仿制药药学研究技术要求

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 1 月

目录

一、概述.....	1
二、总体要求.....	1
三、药学研究技术要求	2
（一）碘 ^[131I] 化钠溶液（核素溶液）	2
1. 制备工艺	3
2. 结构确证	4
3. 质量研究和标准	4
4. 包装系统.....	5
5. 稳定性.....	5
（二）碘 ^[131I] 化钠口服溶液.....	5
1. 处方工艺	5
2. 质量研究与标准	7
3. 对照品	8
4. 包装系统.....	8
5. 稳定性	8
四、上市后变更	9
五、参考文献.....	10

一、概述

碘^[131I]化钠口服溶液是一种用于甲状腺疾病治疗的放射性药品。由 BRACCO 公司研发，最早于 1957 年在美国上市。

放射性核素 ¹³¹I 主要通过 β 衰变转化为 ¹³¹Xe，同时释放出一个带负电荷的 β 粒子（负电子， β^- ）和 γ 射线，物理半衰期约为 8.02 天。

本技术要求根据碘^[131I]化钠口服溶液特点，提出碘^[131I]化钠口服溶液仿制药药学研究技术要求，为该品种仿制药的研发、申报及上市后变更提供技术指导。

本技术要求仅代表药品监管部门目前对于碘^[131I]化钠口服溶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、总体要求

申请人应当选择《化学仿制药参比制剂目录》中公布的碘^[131I]化钠口服溶液作为参比制剂。

建议根据国内临床应用需要及参比制剂规格确定规格，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，并及时与监管机构进行沟通。

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，根据碘^[131I]化钠口服溶液特点合理设计药

学研究方案，参考现行相关技术要求（如《放射性化学仿制药药学研究技术指导原则》、《化学药品仿制药口服溶液剂药学研究技术指导原则》等）开展全面研究工作。鉴于放射性药品的特殊性，若无法获得参比制剂进行对比研究，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；提供多批次碘 ^{131}I 化钠口服溶液的质量数据，且不低于现行版药典收载标准。

目前，碘 ^{131}I 化钠溶液（核素溶液）主要采用活化法（堆照法）或裂变法两种工艺制备：

（1）碲金属或其化合物（如二氧化碲， TeO_2 ）在反应堆中辐照，碲 ^{130}Te 通过 (n, γ) 反应生成碲 ^{131}Te ，再经 β -衰变得得到碘 ^{131}I ，将碘 ^{131}I 从碲靶中蒸馏出来，气态碘 ^{131}I 经冷却、氢氧化钠溶液捕集得到碘 ^{131}I 化钠溶液。

（2）铀 ^{235}U 通过核裂变 (n, f) 反应得到裂变产物碘 ^{131}I ；碘 ^{131}I 粗产品经分离纯化得到碘 ^{131}I 化钠溶液。

将上述路线制得的碘 ^{131}I 化钠溶液稀释到适宜浓度，用合适的缓冲溶液调节 pH 值，加入适量稳定剂（如亚硫酸钠或硫代硫酸钠溶液等），即得碘 ^{131}I 化钠口服溶液。

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制备工艺，建议申报前与监管机构沟通。

三、药学研究技术要求

（一）碘 ^{131}I 化钠溶液（核素溶液）

1. 制备工艺

1.1 生产工艺

应提供生产商的名称及生产地址、生产工艺描述、关键生产设备等。应详细描述核素纯化工艺，明确相关参数。

应提供工艺验证方案及验证报告，重点关注纯化工艺验证情况。

1.2 生产工艺开发

应提供核素溶液生产工艺开发资料，重点关注以下内容：

靶材质量对核素溶液质量影响较大，应研究靶材材质和纯度对核素溶液质量的影响，关注同位素杂质等在辐照条件下产生的非预期转化。

核素纯化步骤为本品生产中的关键步骤，应重点对核素纯化工艺及纯化工艺参数进行研究，如升华工艺及参数（升/降温程序等）、过滤除尘/除杂截留工艺及参数、捕集方式/工艺及参数等，重点关注长半衰期核素杂质、相关元素杂质等的去除研究，以支持各纯化步骤工艺参数的制定。鼓励核素纯化步骤在符合 GMP 条件下进行。

相关文献显示碘 $[^{131}\text{I}]$ 化钠在酸性溶液中形成易挥发的碘 $[^{131}\text{I}]$ ，在氧化环境中易被氧化成碘酸盐 $[^{131}\text{IO}_3^-]$ 。因此需开展相关研究，以确定合理的捕集溶液组成、pH、残氧量、溶液体积等。

1.3 物料控制

应关注靶材材质、纯度及可能引入的元素杂质，合理制定靶材的控制标准。

核素溶液生产过程涉及的氢氧化钠、水等，将保留至成品中，应对上述物料进行合理控制。

2. 结构确证

应采用代表性批次样品，结合质量标准中放射性核素鉴别和品种鉴别开展结构确证研究。

3. 质量研究和标准

3.1 质量研究

应结合生产工艺列表分析可能存在的杂质（放射性核素杂质、非放射性杂质、放射性化学杂质等），建议关注以下杂质：

放射性核素杂质	活化法（堆照法）： ^{130}I 、 ^{133}I 、 ^{135}I 、 $^{121\text{m}}\text{Te}$ 、 ^{121}Te 、 $^{123\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{125\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{127\text{m}}\text{Te}$ 、 ^{127}Te 、 $^{129\text{m}}\text{Te}$ 、 ^{129}Te 等
	裂变法： ^{129}I 、 ^{132}I 、 ^{133}I 、 ^{135}I 、 ^{85}Kr 、 ^{133}Xe 、 ^{99}Mo 、 ^{95}Nb 、 ^{95}Zr 、 ^{103}Ru 、 ^{140}Ba 等
非放射性杂质	靶材引入的元素杂质，以及铜、铁、碲、铅、铝等元素杂质。 硝酸根、硫酸根、氯离子、溴化物、碘化物、碘酸盐、偏铝酸盐等酸根离子。
放射性化学杂质	碘 $^{[131]\text{I}}$ 酸盐（ $^{131}\text{IO}_3^-$ ）、碘 $^{[131]\text{I}}$ 单质等。

应提供放射性核纯度、放射化学纯度、放射性活度或浓

度等项目的分析方法和方法学验证资料，明确各检测项目限度制定依据。

3.2 质量标准

质量标准检测项目应包含但不限于性状、放射性核素鉴别和品种鉴别、pH 值、放射性核纯度、放射化学纯度、放射性活度或浓度等。应明确质量标准制定依据。

4. 包装系统

应结合核素溶液特点选择适宜的包材。提供内包材类型、来源及相关证明文件，并简要描述外包装屏蔽容器。

5. 稳定性

建议参考《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》、ICH Q1 设计核素溶液的暂存稳定性考察方案。应根据拟定的最长暂存时间设置合理的取样时间点，考察指标应涵盖关键质量属性（包括但不限于性状、pH 值、放射性核纯度、放射化学纯度、放射性活度或浓度）。

应提供稳定性数据、稳定性总结和结论，根据稳定性试验结果确定贮藏条件和最长暂存时间。

应结合运输需要进行支持运输条件的稳定性考察（如适用），考察指标同暂存稳定性。

（二）碘^[131I]化钠口服溶液

1. 处方工艺

1.1 处方

应提供单位体积处方和批处方。明确碘^[131I]化钠溶液及各辅料投料量（或投料量范围）。

1.2 处方工艺开发

应结合参比制剂信息及相关研究，合理确定本品处方工艺，明确辅料种类选择和用量确定依据，关键工艺参数确定依据等。

参比制剂说明书明确当 $\text{pH} < 7.5$ 时形成易挥发的碘^[131I]，建议关注并科学合理确定 pH 范围。

应参考相关指导原则，结合放射性药品特点和生产组件特性、包材特性等进行风险评估，开展必要的相容性研究。

1.3 生产

应提供生产企业名称、生产地址、工艺流程图、生产工艺描述、生产设备信息及拟定的生产规模范围。

工艺描述信息应涵盖：辅料稀释液的配制（物料加入顺序、配液温度等）、溶液混合、除菌过滤（如适用）、分装（保证分装准确性）、轧盖等。明确生产结束时间和标示时间。此外，收率应在合理范围内。

应明确关键步骤，提供关键工艺参数、过程控制和中间产品内控标准。

建议加强生产过程中微生物污染水平的控制。

应提供生产工艺验证的方案及验证报告。

1.4 辅料控制

应列表说明碘^{[131]I}化钠口服溶液所用辅料，提供辅料来源、质量标准、检验报告等。

应对辅料的微生物限度进行控制，配制用水还应增加洋葱伯克霍尔德菌群（Bcc）控制。

2.质量研究与标准

2.1 质量标准

碘^{[131]I}化钠口服溶液已被现行版中国药典（ChP）、美国药典（USP）、欧洲药典（Ph. Eur.）、英国药典（BP）和日本药典（JP）收载。应根据本品质量控制需要，参照现行版药典标准要求制定碘^{[131]I}化钠口服溶液质量标准。

质量标准检测项目应包含但不限于性状、鉴别、pH值、放射性核纯度、放射化学纯度、放射性活度或浓度、碘化物等。如处方中使用了抗氧化剂、金属螯合剂等，应对其含量进行研究和控制，拟定合理限度。

应提供各检测项目的分析方法和方法学验证资料，并说明质量研究样品的代表性。放射性核纯度、放射化学纯度、放射性浓度/活度、抗氧化剂与螯合剂含量（如适用）分析方法，应进行全面的方法学验证（应涵盖专属性、准确度、精密度、线性与范围等）。

微生物限度（含洋葱伯克霍尔德菌群）：应对其进行研究，并提供相关研究资料。

应提供质量标准制定依据，并提供不少于三批样品（建

议涵盖三批放射性浓度/活度上下限样品,用不同批次的核素溶液生产)的检验报告。

2.2 杂质谱分析

应列表分析产品中可能存在的杂质(放射性核素杂质、非放射性杂质、放射性化学杂质等),建议关注以下杂质:

放射性核素杂质	活化法(堆照法): ^{130}I 、 ^{133}I 、 ^{135}I 、 $^{121\text{m}}\text{Te}$ 、 ^{121}Te 、 $^{123\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{125\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{127\text{m}}\text{Te}$ 、 ^{127}Te 、 $^{129\text{m}}\text{Te}$ 、 ^{129}Te 等。
	裂变法: ^{129}I 、 ^{132}I 、 ^{133}I 、 ^{135}I 、 ^{85}Kr 、 ^{133}Xe 、 ^{99}Mo 、 ^{95}Nb 、 ^{95}Zr 、 ^{103}Ru 、 ^{140}Ba 等。
非放射性杂质	可能引入的其他金属元素、阴离子等。
放射性化学杂质	碘[^{131}I]酸盐($^{131}\text{IO}_3^-$)、碘[^{131}I]单质等。

3. 对照品

应提供对照品来源、批号、含量和纯度标定过程等资料。

4. 包装系统

应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。

5. 稳定性

5.1 稳定性研究

建议参照《放射性化学仿制药药学研究技术指导原则》进行研究。应提供多批代表性批次样品(应包括三批放射性浓度/活度上下限样品)在长期条件(25°C 或 30°C)下的稳定性研究资料,考察时间至少覆盖有效期,应根据拟定的有效

期设置合理的取样时间点。

可不进行影响因素试验和加速试验的考察，但应结合运输需要进行支持运输条件的稳定性研究（试验设计应涵盖最差运输条件，覆盖最长运输时间）。

考察指标应涵盖关键质量属性（性状、鉴别、pH 值、放射性核纯度、放射化学纯度、放射性浓度、碘化物），还应包含抗氧化剂、金属螯合剂含量等。

5.2 使用中稳定性

本品为多剂量包装，临床使用时通常需用纯化水稀释，建议结合临床使用情况酌情开展相关研究。

四、上市后变更

建议按照《药品上市后变更管理办法（试行）》，参考《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》等指导原则，结合本品放射药品特性进行上市后变更研究。

持有人作为变更研究的主体，当发生变更时，应当清楚变更的原因、变更的情况及对本品的影响，针对变更设计并开展相应的研究工作。

现以对本品质量影响较大的核素来源变更为例，阐述变更研究思路。

核素来源变更，属于重大变更。建议按照本技术要求进行研究，并与变更前进行对比，明确变更前后核素产生途径是否发生变更。结合核素产生途径、纯化工艺对可能存在的

放射性核素杂质、放射性化学杂质、非放射性化学杂质等进行分析和研究，拟定合理控制策略。此外还应评估核素来源变更对制剂质量的影响，应对采用变更前和变更后核素制备的制剂进行质量和稳定性对比研究（均为多批），变更后产品的质量和稳定性应不低于变更前。证明变更不影响本品的质量可控性。

五、参考文献

1. 国家药品监督管理局药品审评中心.《放射性化学仿制药药学研究技术指导原则》[EB/OL]. 2024 年 2 月 .
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/89f4f9ffb874b84b50d6ebbdaf32e21>.
2. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学仿制药口服溶液剂药学研究技术指导原则》[EB/OL]. 2024 年 7 月 .
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2ae4d8b9cc009acc4096f5e7b61f652b>.
3. 国家药品监督管理局特殊药品检查中心.《放射性药品生产检查指南（试行）》[EB/OL]. 2024 年 12 月 .
<https://cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/16222.html>.
4. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2025 版. 北京：中国医药科技出版社，2025：1980.
5. European Pharmacopoeia Commission. Ph. Eur. 11.8, <6>

- Chemical Precursors for Radiopharmaceutical Preparations[S].
Strasbourg, France: Council of Europe, 2025.
6. United States Pharmacopeial Convention. USP41-NF36, Sodium Iodide I 131 Solution [S]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2025.
 7. EMA. Guideline on core SmPC and Package Leaflet for sodium iodide (^{131}I) for therapeutic use [EB/OL]. Mar 2018.
<https://www.ema.europa.eu/en/core-smpc-package-leaflet-sodium-iodide-131-i-therapeutic-use-scientific-guideline>.
 8. FDA. Draft Guidance on Sodium Iodide I-131[EB/OL].Nov 2021.https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/P SG_016517.pdf.
 9. EMA. Guideline on radiopharmaceuticals[EB/OL]. Nov 2008.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-radiopharmaceuticals-revision-1_en.pdf.