

# 化学药品吸入液体制剂药学研究技术要求

## (征求意见稿)

### 目 录

一、前言 .....	1
二、基本考虑 .....	1
三、处方工艺技术要求 .....	2
(一) 处方 .....	2
(二) 生产工艺 .....	4
四、雾化装置 .....	5
(一) 雾化装置的选择 .....	5
(二) 雾化性能研究 .....	5
(三) 雾化装置信息的提示 .....	6
五、原辅包质量控制技术要求 .....	6
(一) 原料药 .....	6
(二) 辅料 .....	7
(三) 包装材料 .....	7
六、质量研究与控制技术要求 .....	8
(一) 质量研究 .....	8
(二) 质量标准 .....	10
七、稳定性研究 .....	10
参考文献 .....	11

## 1 一、前言

2 吸入液体制剂为经口吸入制剂的一种剂型，系指供雾化  
3 器用的液体制剂，即通过雾化器产生连续供吸入用气溶胶的  
4 溶液、混悬液等，吸入液体制剂包括吸入溶液、吸入混悬液、  
5 吸入用溶液（需稀释后使用的浓溶液）和吸入用粉末（需溶  
6 解后使用的无菌药物粉末）。现制定本技术要求，为工业界和  
7 监管机构提供关于上述吸入液体制剂的药学技术参考。乳液  
8 /脂质体型吸入液体制剂暂不包括在本技术要求讨论范围内。

9 本技术要求适用于化学药品新药（1类、2类）和仿制药  
10 （3类、4类）上市申请，化学药品5.1类和5.2类可分别参  
11 考本技术要求中新药和仿制药的要求。新药临床试验申请可  
12 参照本技术要求的相关研究。

13 本技术要求侧重讨论本剂型相关的药学特殊性问题，对  
14 于一般性药学问题，申请人可参考其他相关指导原则。

15 本技术要求的起草是基于当前科学认知，随着相关法规  
16 的不断完善以及药学研究和科学技术的不断进步，本技术要  
17 求将不断修订完善。

## 18 二、基本考虑

19 本技术要求是吸入液体制剂药学研究与评价的基本技  
20 术要求，除本技术要求外，申请人还可参考国内外其他关于  
21 吸入制剂的技术指导原则。

22 申请人作为申报产品的责任主体，对产品的研发与生产、

23 质量可控性、安全性等应有全面、准确的了解，并开展相应  
24 的研究工作。需结合产品特性，通过处方工艺与质量研究，  
25 明确关键物料属性，确定关键工艺步骤和关键工艺参数，建  
26 立有效的工艺过程控制。通过加强关键物料控制、工艺过程  
27 控制和产品质量控制等，使设计开发的生产工艺能够持续稳  
28 定生产出符合预期质量要求的产品。

29 不同原理、不同型号和品牌的雾化装置性能可能存在差  
30 异，对药液雾化效果影响较大，吸入液体制剂临床疗效与雾  
31 化装置关系密切。因此，申请人还应加强药液与雾化装置的  
32 关联性研究。

33 申请人应加强药品生命周期的管理，药品研发上市后仍  
34 需持续关注物料属性、处方工艺、生产设备、批量等因素对  
35 药品质量的潜在影响，不断完善对物料关键属性的控制、过  
36 程控制和产品质量控制，推动药品质量不断提升。

### 37 **三、处方工艺技术要求**

#### 38 **（一）处方**

39 1、吸入液体制剂的处方通常以水作为介质，除活性成分  
40 外，可含有适宜的辅料以改善处方的性质，常用辅料包括渗  
41 透压调节剂、pH 调节剂、表面活性剂及金属离子螯合剂等。  
42 吸入液体制剂所用辅料应对呼吸道粘膜和纤毛无刺激性、无  
43 毒性，应优先选择吸入给药常用的辅料，辅料的应用原则为  
44 尽量少用。辅料的浓度或用量应符合要求。

45 对于未在国内上市、改变给药途径使用或者超过常规  
46 用量的辅料应提供吸入途径的安全性支持性依据，不能简单  
47 以其他给药途径的安全性资料替代。

48 2、处方开发可参考 ICH Q8 指导原则，以制剂关键质量  
49 属性和产品特性（例如理化性质、递送特性、处方稳定性等）  
50 为指标，对处方辅料种类及其用量进行筛选和优化，同时应  
51 合理选择雾化装置。吸入混悬液还应考虑处方中原料药的多  
52 晶型、粒度和粒度分布、密度/悬浮能力和团聚情况，药物微  
53 粒与内包装之间的相互作用等。

54 对于仿制药，处方中辅料种类和用量通常应与参比制剂  
55 相同；如附带专用溶剂，应同时与参比制剂的专用溶剂处方  
56 相同。申请人可通过查阅参比制剂公开信息（例如药品监管  
57 机构审评文件、药品说明书、专利文献等），结合逆向工程等  
58 适当的处方解析手段，对参比制剂处方进行解析，并在此基  
59 础上对处方进行合理的开发。

60 3、吸入液体制剂通常采用单剂量包装，不使用抑菌  
61 剂。

62 4、应合理规定制剂的灌装量，提供确定依据。

63 5、过量投料（overage）：建议参考 ICH Q8 相关要求。

64 6、商业化生产拟定的制剂处方原则上应与代表性批次  
65 （如关键临床试验批、生物等效性试验批）的处方保持一致。

## 66 (二) 生产工艺

67 1、可参考 ICH Q8 进行生产工艺开发，并基于相关研究  
68 确认关键工艺步骤、关键工艺参数和可接受范围，建立关键  
69 中间产品控制及过程控制。对于吸入混悬液，如需对原料药  
70 进行微粉化处理，应明确微粉化工艺及工艺参数，并关注微  
71 粉化后原料药的相关属性，如粒度和粒度分布、晶型/无定型  
72 含量、外源性粒子等。

73 吸入液体制剂应为无菌制剂，申请人应根据选择的生  
74 产工艺进行灭菌/无菌工艺的研究。对于可耐受终端灭菌的  
75 吸入液体制剂，如根据患者获益等因素评估后选择低密度  
76 聚乙烯安瓿包装，也可以选择除菌过滤工艺。

77 2、制剂工艺验证通常包括生产工艺验证、灭菌/无菌验  
78 证、包装系统密封性验证、药液与生产组件的相容性验证等，  
79 具体可参考注射剂相关技术指导原则。对于吸入混悬液，注  
80 意根据所选择的灭菌工艺合理进行灭菌工艺研究和验证。

81 3、除特殊情况外，吸入液体制剂上市申请注册批量可参  
82 考已发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试  
83 行）》中注射剂的相关要求。

84 4、商业化生产拟定的生产工艺原则上应与代表性批次  
85 （例如关键临床试验批、生物等效性试验批等）的生产工艺  
86 保持一致。

## 87 四、雾化装置

### 88 (一) 雾化装置的选择

89 根据装置特点及原理不同，雾化装置可分为射流雾化器、  
90 振动筛孔雾化器和超声雾化器等。雾化装置的性能不尽相同，  
91 进而会导致临床疗效的差异。

92 对于新药，制剂开发时应根据不同雾化器的特点、雾化  
93 药物的理化性质、产品适应症、患者年龄及病情等综合因素  
94 合理选择雾化装置。例如，关注雾化装置的递送效能（将药  
95 物以粒径合适的液滴粒子递送至肺部的效率）、对药液可能  
96 的影响（例如雾化时导致药液升温而引起药物降解、改变药  
97 物粒度和粒度分布、吸附活性成分）、使用便利性（例如携带、  
98 清洗方便）、儿童用药的特殊要求等。

99 对于仿制药，申请人应充分调研参比制剂雾化装置相关  
100 公开信息（例如国外审评报告、说明书、临床试验雾化装置  
101 使用情况等），合理选择雾化装置进行仿制药和参比制剂质  
102 量一致性的评价。

### 103 (二) 雾化性能研究

104 1、对于新药，研发初期应重视与药品联用的雾化装置的  
105 研究和筛选。申报上市时建议采用相同的雾化装置（例如关  
106 键临床试验使用的雾化装置）对不同阶段样品批次（中试/放  
107 大批次、毒理批次、临床试验批次、注册/工艺验证批次等）  
108 进行递送速率和递送总量、APSD/微细粒子剂量、雾滴粒径

109 分布等雾化特性研究，保证样品质量可桥接。

110 2、对于仿制药，申请人应采用合理选择的雾化装置进行  
111 仿制药和参比制剂的递送速率和递送总量、APSD/微细粒子  
112 剂量、雾滴粒径分布等递送性能的对比研究。

113 3、注意进行制剂与雾化装置必要的相容性研究，例如考  
114 察雾化时装置对药物的吸附情况。

### 115 (三) 雾化装置信息的提示

116 1、申请人根据相关研究结果，在拟定的药品说明书用法  
117 用量项下合理增加雾化机和雾化杯的品牌、型号等雾化装置  
118 信息，说明本品的安全性和有效性数据（如关键性临床试验）  
119 是采用所述雾化装置获得，提示其他品牌和型号的雾化装置  
120 尚未在本品临床试验中使用和验证。

121 2、对于仿制药，如进行了临床试验，可在拟定说明书用  
122 法用量项下增加临床研究所用雾化装置的提示信息。

## 123 五、原辅包质量控制技术要求

### 124 (一) 原料药

125 制剂生产商需结合原料药生产工艺，根据相关指导原则、  
126 国内外药典标准，对原料药的质量进行充分研究与评估，关  
127 注溶液的澄清度和颜色、有关物质、残留溶剂、微生物限度  
128 等检查，以满足制剂工艺和质量的控制要求；同时需关注对  
129 致突变杂质和元素杂质的研究和评估。原料药内控标准原则  
130 上应不低于国内外现行版药典标准。

131 对于用于吸入混悬液的原料药，一般还应对其晶型/粒子  
132 形态、粒度和粒度分布等加以研究及控制。

### 133 (二) 辅料

134 应合理制定辅料内控标准。除特殊情况外，应不低于现行  
135 中国药典要求。

### 136 (三) 包装材料

137 1、申请人应根据药品的特性和临床使用情况选择能保证  
138 药品质量的包装材料和容器，提供包装材料的选择依据。吸  
139 入溶液/吸入混悬液/吸入用溶液常见的包装系统为半渗透性  
140 塑料包装(例如低密度聚乙烯安瓿)，并采用保护性材料进行  
141 外包装(例如铝箔袋)；吸入用粉末常见的包装形式为西林瓶  
142 +胶塞铝盖。

143 对于仿制药，包材质量和性能原则上不得低于参比制剂，  
144 以保证药品质量与参比制剂一致。

145 2、直接接触药品的包装材料和容器应符合国家药监局颁  
146 布的包材标准，或 USP、EP、JP 的要求。

147 3、可参照《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究  
148 技术指导原则(试行)》《化学药品注射剂与药用玻璃包装容  
149 器相容性研究技术指导原则(试行)》《化学药品与弹性体密  
150 封件相容性研究技术指导原则(试行)》等相关技术指导原则  
151 开展包装材料和容器的相容性研究。

152 对于半渗透性的塑料安瓿包装，建议采取在安瓿瓶身上



153 压制凸纹、凹纹或者增加瓶尾的方式制作内包装标签。如在  
154 塑料安瓿瓶上贴签/喷油墨印字，应对贴签中的粘合剂/油墨  
155 中浸出物对药品产生的安全性风险进行研究和评估。

## 156 **六、质量研究与控制技术要求**

### 157 **（一）质量研究**

158 1、建议根据产品特性和相关技术指导原则科学设计试  
159 验，提供充分的试验资料与文献资料。

160 2、根据目标产品的质量概况（QTPP）确立制剂的关键  
161 质量属性（CQA），针对性地进行研究。吸入液体制剂的 CQA  
162 通常包括但不限于以下研究：性状、溶液的澄清度和颜色、  
163 pH 值、渗透压摩尔浓度、有关物质、无菌、装量/装量差异、  
164 含量、递送速率和递送总量、空气动力学粒径分布（APSD）  
165 /微细粒子剂量、雾滴粒径分布等项目；吸入混悬液还应进行  
166 原料药晶型/粒子形态、粒度和粒度分布、沉降体积比/分散时  
167 间等研究；吸入用粉末需进行复溶时间的研究。

168 制剂递送特性项目的检查应注意合理建立分析方法，并  
169 且进行必要的方法学验证。应明确检测环境的温度和湿度要  
170 求。递送特性检查采用的雾化时间和气流速度对测定结果存  
171 在较大影响，注意进行相关考察。

172 吸入制剂为高风险制剂，根据 ICH Q3D 规定，通过科学  
173 和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质控制策略，包括原  
174 辅包、生产设备等可能引入的元素杂质。

175 3、申报上市时注意对不同阶段样品批次(中试/放大批次、  
176 毒理批次和临床试验批次(如有)、注册/工艺验证批次等)  
177 进行制剂递送速率和递送总量、APSD/微细粒子剂量、雾滴  
178 粒径分布等雾化特性的研究,保证样品质量可桥接。

179 4、对于仿制药,同时应与参比制剂进行全面的质量对比  
180 研究,质量对比项目应包括但不限于:性状、含量、pH值、  
181 有关物质、渗透压摩尔浓度、递送速率和递送总量、空气动力  
182 学粒径分布(APSD)/微细粒子剂量、雾滴粒径分布等;吸入  
183 混悬液仿制药还应与参比制剂进行药物粒子的晶型/粒子形  
184 态、粒度和粒度分布的对比。仿制药各项质量指标应与参比  
185 制剂无明显差异。

186 对于吸入混悬液、以及豁免临床试验研究的吸入溶液等  
187 仿制药,建议在合理选择雾化装置的基础上,采用自制品和  
188 参比制剂各至少3批样品(每批样品测定10个制剂单位)  
189 进行对比,并采用统计学方法进行数据分析,证明样品质量  
190 的一致性。递送速率和递送总量的研究中注意按照拟定的使  
191 用方法(例如分别采用成人模式、儿童模式、婴儿模式),考  
192 察自制品和参比制剂在递送速率和递送总量、回收率、药物  
193 残留、气雾损失等方面的差异。APSD研究中注意提供级联  
194 撞击器各层级粒子的沉积量。APSD、雾滴粒径分布等检查项  
195 目均应绘制相应的曲线图。

196 对于需进行临床试验研究的吸入溶液等仿制药,基于产

197 品特性、风险评估等进行制剂递送特性对比研究。

## 198 (二) 质量标准

199 对于新药，质量标准检测项目和限度的制定可参考 ICH  
200 Q6A。对于仿制药，依据质量应与参比制剂一致的原则，可  
201 根据 ICH 指导原则、国内外药典以及参比制剂多批样品检测  
202 数据等合理制定质量标准检测项目和限度。

203 吸入液体制剂质量标准项目通常包括性状、鉴别、溶液  
204 的澄清度和颜色、pH 值、有关物质、渗透压摩尔浓度、含量  
205 均匀度或装量/装量差异、可见异物、不溶性微粒、无菌、含  
206 量等。吸入混悬液还包括药物粒子的粒度和粒度分布。

207 此外，基于品种特性、历史批次研究数据等的风险评估，  
208 吸入混悬液必要时应将递送速率和递送总量、微细粒子剂量  
209 检查订入制剂放行标准。

## 210 七、稳定性研究

211 1、稳定性研究一般包括影响因素试验、加速试验和长期  
212 试验，必要时应考察中间条件下的稳定性。采用半渗透性塑  
213 料包装系统的制剂，应根据稳定性指导原则要求，采用低湿  
214 度条件进行稳定性考察。对低温下可能不稳定的吸入液体制  
215 剂还应进行低温试验和冻融试验研究。

216 参照 ICH Q1B 要求进行光照稳定性研究。

217 2、稳定性考察项目通常包括性状、溶液的澄清度和颜色、  
218 pH 值、渗透压摩尔浓度、有关物质、递送速率和递送总量、

219 空气动力学粒径分布(APSD)/微细粒子剂量、不溶性微粒、失  
220 水率(适用于半渗透性塑料包装)、无菌、含量等。对于吸入  
221 混悬液,还应在效期末进行药物粒子的晶型、粒度和粒度分  
222 布检查,并且建议采用显微镜等分析手段观察药物粒子的形  
223 态变化、团聚等情况。如果制剂处方中含有抗氧化剂等辅料,  
224 应考察这些辅料在稳定性研究过程中的含量变化。稳定性考  
225 察初期和末期进行无菌检查,其他时间点可采用包装系统密  
226 封性检查替代。

227 吸入液体制剂的稳定性应符合要求,根据稳定性研究结  
228 果合理拟定制剂贮藏条件和有效期。

229 对于仿制药,自制品稳定性应不低于参比制剂。吸入混悬  
230 液注意同时进行效期末自制品与参比制剂的 APSD 对比研究,  
231 保证仿制药和参比制剂全生命周期内的质量一致性。

232 3、进行使用中稳定性考察,例如去除外包装后塑料安瓿  
233 药液的稳定考察(包括放置条件及时间),根据研究结果合理  
234 拟定开启后的贮藏条件和有效期。如果说明书中规定产品可  
235 稀释配伍使用,应提供相关的稀释配伍稳定性研究资料。

236 除药品有效期外,建议根据研究结果在说明书中规定药  
237 品开启后(例如去除外包装)的使用有效期。

238

## 239 参考文献

240 1. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
241 Guideline Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and

- 242 Products. 2003
- 243 2. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
244 Guideline Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New  
245 Drug Substances and Products.1996
- 246 3. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
247 Guideline Q3D: Guideline for Elemental Impurities. 2014
- 248 4. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
249 Guideline Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance  
250 Criteria for new Drug Substances and New Drug Products:  
251 Chemical Substances. 1999
- 252 5. ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite  
253 Guideline Q8: Pharmaceutical Development. August, 2009
- 254 6. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
255 Guideline M7: Assessment and Control of DNA Reactive  
256 (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential  
257 Carcinogenic Risk. 2017
- 258 7. 中国药典 2020 年版四部，通则 0111 吸入制剂。
- 259 8. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《经口吸入制剂  
260 仿制药生物等效性研究指导原则》（2020 年第 49 号）
- 261 9. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学仿制药注  
262 册批生产规模的一般性要求（试行）》（2018 年 6 月）
- 263 10. 国家食品药品监督管理局. 《吸入制剂质量控制研究  
264 技术指导原则》（国食药监注[2007]643 号）
- 265 11. EMA. Requirements for clinical documentation for

266 orally inhaled products (OIP) including the requirements for  
267 demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled  
268 products for use in the treatment of Asthma and Chronic  
269 Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in adults and for use in  
270 the treatment of asthma in children and adolescents.  
271 (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). 2009: <https://www.ema.europa.eu>

272 12. EMA. Guideline on the pharmaceutical quality of  
273 inhalation and nasal (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr).  
274 2006: <https://www.ema.europa.eu>

275 13. FDA. Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension  
276 and Spray Drug Products-Chemistry, Manufacturing, and  
277 Controls Documentation. 2002: <https://www.fda.gov/>

278 14. 《雾化吸入疗法合理用药专家共识（2019年版）》。  
279 中华医学会临床药学分会。