

化学药品吸入液体制剂药学研究技术要求

2021年11月

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.....	3
四、雾化装置.....	4
(一) 雾化装置的选择.....	4
(二) 雾化装置递送性能研究.....	5
(三) 雾化装置信息.....	6
五、原辅包质量控制技术要求.....	6
(一) 原料药.....	6
(二) 辅料.....	6
(三) 直接接触药品的包装材料和容器.....	6
六、质量研究与控制技术要求.....	7
(一) 质量研究.....	7
(二) 质量标准.....	9
七、稳定性研究.....	10
参考文献.....	11

一、前言

吸入液体制剂为经口吸入制剂的一种剂型，系指供雾化器用的液体制剂，即通过雾化器产生连续供吸入用气溶胶的溶液、混悬液等，吸入液体制剂包括吸入溶液、吸入混悬液、吸入用溶液（需稀释后使用的浓溶液）和吸入用粉末（需溶解后使用的无菌药物粉末）。乳液/脂质体型吸入液体制剂暂不包括在本技术要求范围。

本技术要求提供化学药品吸入液体制剂药学研究技术指导，适用于化学药品新药（1类、2类）和仿制药（3类、4类）上市申请，化学药品5.1类和5.2类可分别参照本技术要求中新药和仿制药的要求。新药临床试验申请可参考本技术要求的相关研究。

本技术要求仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本技术要求中的相关内容将不断完善与更新。

二、基本考虑

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

申请人作为申报产品的责任主体，对产品的研发与生产、质量可控性、安全性等应有全面、准确的了解，并开展相应的研究工作。需结合产品特性，通过处方工艺与质量研究，

明确关键物料属性，确定关键工艺步骤和关键工艺参数，建立有效的工艺过程控制。通过加强关键物料控制、工艺过程控制和产品质量控制等，保证生产工艺能够持续稳定生产出符合预期质量要求的产品。

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

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

三、处方工艺技术要求

（一）处方

1、吸入液体制剂的处方通常以水作为介质，除活性成分外，可含有适宜的辅料以改善处方的性质，包括渗透压调节剂、pH调节剂、表面活性剂及金属离子螯合剂等。吸入液体制剂所用辅料应对呼吸道粘膜和纤毛无刺激性、无毒性，应优先选择吸入给药常用的辅料，辅料的应用原则为尽量少用，提供用量确定的合理依据。

对于未在国内外上市吸入产品中使用、改变给药途径使用或者超过常规用量的辅料应提供吸入途径的安全性支持

依据，不能简单以其他给药途径的安全性资料替代。

2、处方开发可参考 ICH Q8 指导原则，以制剂关键质量属性为指标，对方辅料种类及其用量进行筛选和优化，同时按照本技术要求第四章合理选择研究雾化装置。吸入混悬液还应考虑制剂中原料药的晶型、粒子形态、粒度和粒度分布、悬浮性和聚集情况，药物微粒与内包装之间的相互作用等。

对于仿制药，处方中辅料种类和用量通常应与参比制剂相同，辅料的用量相同是指仿制药辅料用量为参比制剂相应辅料用量的 95% ~ 105%。如附带专用溶剂，应同时与参比制剂的专用溶剂处方相同。申请人可通过查阅参比制剂公开信息（例如药品监管机构公开信息、药品说明书等），结合逆向工程等适当的处方解析手段，对参比制剂处方进行解析，并在此基础上对方剂进行合理的开发。

3、吸入液体制剂通常采用单剂量包装，不含抑菌剂。

4、应合理规定制剂的灌装量，提供确定依据。

5、过量投料（overage）：建议参考 ICH Q8 相关要求。

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

（二）生产工艺

1、可参考 ICH Q8 进行生产工艺开发，通过研究确认关键工艺步骤、关键工艺参数和可接受范围，建立关键中间产

品控制及过程控制。对于吸入混悬液，如需对原料药进行微粉化处理，应明确微粉化工艺及工艺参数，并关注微粉化后原料药粒度和粒度分布、晶型变化、外源性粒子等。

吸入液体制剂为无菌制剂，申请人应进行灭菌/无菌工艺研究。对于可耐受终端灭菌的吸入液体制剂，如根据患者获益等因素评估后选择低密度聚乙烯安瓿包装，也可以选择除菌过滤工艺。

申请人还需注意进行包装系统密封性研究、药液与生产组件的相容性研究。

2、制剂工艺验证通常包括生产工艺验证、灭菌/无菌工艺验证等，具体可参考注射剂相关技术指导原则。对于吸入混悬液，注意根据所选择的灭菌/无菌工艺合理进行灭菌/无菌工艺研究和验证。

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

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

四、雾化装置

（一）雾化装置的选择

根据装置特点及原理不同，雾化装置可分为射流雾化器、

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，进而会导致临床疗效的差异。

对于新药，制剂开发时应根据不同雾化器的特点、药物的理化性质、产品适应症、患者年龄及病情等综合因素合理选择雾化装置。例如雾化装置的递送性能、超声雾化装置因药液升温可能引起的药物降解、雾化装置对药物的吸附、携带清洗的便利性、儿童用药的特殊要求等。

对于仿制药，申请人应充分调研参比制剂雾化装置相关公开信息（例如药品监管机构公开信息、药品说明书、临床试验雾化装置使用情况等），合理选择雾化装置进行仿制药和参比制剂质量一致性的评价。

（二）雾化装置递送性能研究

1、对于新药，研发期间应重视与雾化装置的关联研究，进行递送速率和递送总量、空气动力学粒径分布（APSD）/微细粒子剂量、雾滴粒径分布（激光衍射法）等递送性能研究。如雾化装置发生变更，需对关键临床试验批、注册/工艺验证批次等进行对比桥接研究。申报上市时宜采用与关键临床试验批相同的雾化装置。

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

3、注意进行制剂与雾化装置必要的相容性研究，例如考

察雾化时装置对药物的吸附情况。

（三）雾化装置信息

对于新药，申请人根据相关研究结果，在拟定的药品说明书中增加雾化装置信息。

对于仿制药，如进行了临床试验，可在拟定说明书中增加临床研究所用雾化装置信息。

五、原辅包质量控制技术要求

（一）原料药

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

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

（二）辅料

应合理制定辅料内控标准。除特殊情况外，应符合现行中国药典要求。

（三）直接接触药品的包装材料和容器

1、申请人应根据药品的特性和临床使用情况选择能保证药品质量的包装材料和容器，提供包装材料的选择依据。吸入溶液/吸入混悬液/吸入用溶液常见的包装系统为半渗透性

塑料包装(例如低密度聚乙烯安瓿),并采用保护性材料进行外包装(例如铝箔袋);吸入用粉末常见的包装形式为西林瓶和胶塞铝盖。

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

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

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

对于半渗透性的塑料安瓿包装,应对贴签中的粘合剂/油墨中浸出物对药品产生的安全性风险进行评估和研究。

六、质量研究与控制技术要求

(一) 质量研究

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

2、根据目标产品的质量概况(QTPP)确立制剂的关键质量属性(CQA),针对性地进行研究。吸入液体制剂的 CQA 通常包括但不限于以下研究:性状、溶液的澄清度和颜色、pH 值、渗透压摩尔浓度、有关物质、无菌、装量/装量差异、

含量、递送速率和递送总量、APSD/微细粒子剂量等项目；吸入混悬液还应进行雾滴粒径分布、原料药晶型、粒子形态、粒度和粒度分布、沉降体积比/分散时间等研究；吸入用粉末还应进行复溶时间的研究。

制剂递送性能项目的检查应注意合理建立分析方法，并且进行必要的方法学验证。应明确检测的雾化时间和气流速度、环境的温度和湿度要求。递送性能检查采用的雾化时间对测定结果存在较大影响，注意进行相关考察。

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

申报上市时注意对关键临床试验批、生物等效性试验批、注册/工艺验证批次等进行递送性能对比研究。

3、对于仿制药，应与参比制剂进行全面的质量对比研究，包括但不限于：性状、含量、pH 值、有关物质、渗透压摩尔浓度、递送速率和递送总量、APSD/微细粒子剂量等；吸入混悬液仿制药还应与参比制剂进行雾滴粒径分布、药物粒子的晶型、粒子形态、粒度和粒度分布的对比。仿制药各项质量指标应与参比制剂无明显差异。

对于吸入混悬液、以及豁免临床试验研究的吸入溶液等仿制药，建议在合理选择雾化装置的基础上，采用自制品和参比制剂各至少 3 批样品（每批样品测定 10 个制剂单位）

进行递送性能对比研究，并采用统计学方法进行数据分析，证明样品质量的一致性。递送速率和递送总量的方法研究需注意考察回收率、药物残留、气雾损失等，按照拟定的使用方法（例如分别采用成人模式、儿童模式、婴儿模式），考察自制品和参比制剂递送速率和递送总量的差异。APSD 研究中注意提供级联撞击器各层级粒子的沉积量。APSD、雾滴粒径分布等检查项目均应绘制相应的曲线图。

对于需进行临床试验研究的吸入溶液等仿制药，基于产品特性、风险评估等进行制剂递送性能对比研究。

（二）质量标准

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

吸入液体制剂质量标准项目通常包括性状、鉴别、溶液的澄清度和颜色、pH 值、有关物质、渗透压摩尔浓度、含量均匀度或装量/装量差异、可见异物、不溶性微粒、无菌、含量等。吸入混悬液还包括药物粒子的粒度和粒度分布。吸入用粉末根据研究结果必要时将复溶时间订入质量标准。

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

七、稳定性研究

1、稳定性研究一般包括影响因素试验、加速试验和长期试验，必要时应考察中间条件下的稳定性。采用半渗透性塑料包装系统的制剂，应根据稳定性指导原则要求，采用低湿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剂，建议进行低温试验和冻融试验研究。

参照 ICH Q1B 要求进行光照稳定性研究。

2、稳定性考察项目通常包括性状、溶液的澄清度和颜色、pH 值、渗透压摩尔浓度、有关物质、递送速率和递送总量、APSD/微细粒子剂量、不溶性微粒、失水率（适用于半渗透性塑料包装）、无菌、含量等。对于吸入混悬液，还应在效期末进行药物粒子的晶型、粒度和粒度分布、雾滴粒径分布检查，并且建议采用显微镜等分析手段观察药物粒子的形态变化、聚集等情况。如果制剂处方中含有抗氧化剂等辅料，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封性检查替代。

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

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

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

除药品有效期外，建议根据研究结果在说明书中规定药品外包装开启后的使用期限。

参考文献

1. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products. 2003

2. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products. 1996

3. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3D: Guideline for Elemental Impurities. 2014

4. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for new Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. 1999

5. ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite Guideline Q8: Pharmaceutical Development. August, 2009

6. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline M7: Assessment and Control of DNA Reactive

(Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. 2017

7. 中国药典 2020 年版四部，通则 0111 吸入制剂.
8. 国家药品监督管理局.《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》(2020 年第 49 号)
9. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》(2018 年 6 月)
10. 国家食品药品监督管理局.《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》(2018 年第 14 号)
11. 国家食品药品监督管理局.《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》(2015 年第 40 号)
12. 国家食品药品监督管理局.《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)》(国食药监注〔2012〕267 号)
13. 国家食品药品监督管理局.《吸入制剂质量控制研究技术指导原则》(国食药监注〔2007〕643 号)
14. EMA. Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP) including the Requirements for Demonstration of Therapeutic Equivalence between two Inhaled Products for Use in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Adults and for Use in the Treatment of Asthma in Children and Adolescents.

(CPMP/EWP/4151/00 Rev.1). 2009: <https://www.ema.europa.eu>

15. EMA. Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr). 2006: <https://www.ema.europa.eu>

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

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