

# 化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂药学研究技术指导原则（征求意见稿）

## 一、概述

鼻用制剂系指直接用于鼻腔，发挥局部或全身治疗作用的制剂。鼻用制剂可分为鼻用液体制剂（滴鼻剂、洗鼻剂、喷雾剂等）、鼻用半固体制剂（鼻用软膏剂、鼻用乳膏剂、鼻用凝胶剂等）、鼻用固体制剂（鼻用散剂、鼻用粉雾剂和鼻用棒剂等）。鼻用喷雾剂为原料药物与适宜辅料制成的澄明溶液、混悬液等，灌装到非加压容器内以喷雾形式递送固定剂量药物的鼻用液体制剂。本指导原则适用于发挥局部治疗作用的化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂<sup>[1,2]</sup>。

本指导原则结合混悬型鼻用喷雾剂仿制药的制剂特点，提出仿制药开发过程中药学研究的技术要求，旨在为该类仿制药的研发提供技术指导。涉及的一般性问题可参照已发布的相关指导原则执行。

本指导原则的起草是基于对该类药物的当前认知，随着相关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高，本技术指南将不断修订并完善。

## 二、参比制剂

申请人应按照国家药监局发布的《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》科学选择参比制剂，参照本技术要求和国内外相关技术指导原则开展仿制药与参比制剂的药学对比

研究工作<sup>[3]</sup>。

### 三、处方工艺

#### (一) 处方

仿制药的规格应与参比制剂保持一致。对于单方制剂，示例如下：Nml: XXmg, N 喷，每喷 YY $\mu$ g；对于复方制剂，示例如下：Nml：活性成分一 XXmg 与活性成分二 XXmg, N 喷，每喷含活性成分一 YY $\mu$ g 与活性成分二 YY $\mu$ g<sup>[4]</sup>。

辅料种类和用量建议与参比制剂相同，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%<sup>[5]</sup>。

除另有规定外，多剂量水性介质鼻用喷雾剂应当添加适宜浓度的抑菌剂，处方的抑菌效力应符合中国药典抑菌效力检查法的规定，制剂本身如有足够的抑菌性能，可不加抑菌剂。

辅料的浓度或用量需符合相关辅料数据库中鼻用用途的限度要求，或提供充分依据。

过量投料建议参考 ICHQ8 相关要求。

#### (二) 生产工艺

##### 1、工艺研究

鼻用喷雾剂一般为非无菌制剂，按相关指导原则开展工艺研究，确定生产工艺关键步骤和关键工艺参数以及中间体的控制标准。

如对原料药或辅料进行微粉化处理，应明确微粉化工艺设备及工艺参数、工艺控制要求，并充分验证该工艺，同时关注微粉化后原料药粒度和粒度分布、晶型变化。

参考《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》，结合自身产品和工艺特点，根据风险评估开展相应的研究<sup>[6,7]</sup>。

应结合参比制剂装量、产品临床使用情况及生产工艺，对装量合理性进行确认研究。

另外，对于用于手术、创伤或临床必须无菌的鼻用制剂，应参考无菌制剂相关指导原则进行工艺研究<sup>[8,9,10]</sup>。

## 2、工艺验证

提供制剂工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告。对于无菌混悬型鼻用喷雾剂，应参考灭菌/无菌工艺相关的指导原则进行研究和验证<sup>[11]</sup>。

## 3、批量

注册批样品批量建议与商业化生产规模一致。

同时应提交代表性批次的批生产记录及生产工艺信息表。

## 4、拟定生产工艺

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、原辅包质量研究与控制技术要求

### 1. 原料药

制剂生产商需结合原料药生产工艺，根据现有指导原则、相关文件和国内外药典标准对原料药的质量进行充分研究与评估，必要时修订有关物质检查方法，增加溶液澄清度与颜色、溶剂残留、微生物限度等检查，并提供相关的验证资料，以满足鼻用喷雾剂工艺和质量的控制要求；同时需关注对元素杂质和致突变杂质的研究和评估。

对影响制剂质量的原料药理化性质进行充分研究，包括密度、粒度和粒度分布、颗粒形态、溶剂化物和水合物、晶型、溶解性、吸湿性、残留溶剂、微生物限度、pH、pKa 等。同时，建议在质量标准中控制粒度和粒度分布；对于具有多晶型的，建议对晶型进行控制<sup>[2,13]</sup>。

制剂生产商需根据鼻用喷雾剂持续稳定生产的需要，对原料药来源和质量进行全面的审计和评估，在后续的商业化生产中保证供应链的稳定。

### 2. 辅料

应根据鼻用制剂质量要求，合理制定辅料的内控标准，除特殊情况外，辅料的内控标准应符合现行中国药典要求。

对于影响制剂质量属性的关键辅料，对于可影响混悬或颗粒性质的辅料（如微晶纤维素等）需对质量标准进行额外的控制（如，黏度），以保证药品的安全性和有效性，同时，需

考虑批间差异可能对产品质量产生的影响<sup>[2,13]</sup>。

### 3.直接接触药品的包装材料和容器

鼻用喷雾剂包装材料一般由储药罐、喷雾泵、驱动器、防尘盖等组成。包装材料的设计原理和使用方式应与参比制剂保持一致，如喷雾泵剂量、驱动器喷孔的直径应与参比制剂相同，驱动器插入鼻腔部分的结构应与参比制剂相当。同时，应考虑包装材料批间差异可能对产品质量产生的影响<sup>[2,5,13]</sup>。

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。

可参考《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<sup>[14,15,16]</sup>。

根据加速试验、长期试验和包材相容性研究结果确定所采用的包装材料和容器的合理性，建议在稳定性考察过程中增加样品倒置（平放）等考察，以全面研究内容物与垫片等密封组件的相容性。如采用半渗透性包材，应研究内容物与标签和/或油墨的相容性。

应对装置的耐用性（如掉落、摇晃、震荡等）进行研究。

## 五、质量研究与控制技术要求

(一) 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。

(二) 通常混悬型鼻用喷雾剂的关键质量属性包括但不限于以下研究项目: 性状、鉴别、pH 值、黏度(如适用)、渗透压摩尔浓度、有关物质(异构体)、元素杂质<sup>[17]</sup>、致突变杂质<sup>[18]</sup>、药物粒度分布、微生物限度、含量测定、递送剂量均一性、装量、每瓶总喷次、每喷主药含量(single actuation content)、雾滴分布(Droplet size Distribution by Laser Diffraction)、小颗粒/雾滴中的药物(Drug in small Particles/Droplets)、喷雾模式(Spray Pattern)、喷雾形态(Plume Geometry)、启喷和再启喷(Priming and Repriming)、溶出度等<sup>[2,5,19-27]</sup>。

若制剂处方中添加了抑菌剂、稳定剂等, 需进行定量检查(包括整个货架期)。

对于鼻腔给药的水性基质非无菌制剂, 应参照相关技术要求对洋葱伯克霍尔德菌进行研究, 根据风险评估和检查结果制定控制策略, 必要时订入放行/货架期标准<sup>[28]</sup>。

用于手术、创伤或临床必需无菌的鼻用制剂, 需进行无菌检查。

1、药物粒度分布: 应使用充分验证的分析方法(如, 拉曼成像技术等), 如果辅料也为混悬状态, 方法应能有效区分原料药和辅料。

2、每喷主药含量：在产品使用期的前期和末期测试<sup>1</sup>，推荐采用群体生物等效性（PBE）方法进行分析。

3、雾滴分布：在产品使用期的前期和末期测试，采用激光衍射法或其他经过适当验证的方法，建议明确每个阶段连续测定的喷次、测试点（激光成像）与驱动器喷孔的距离、两个测试距离间隔，推荐对两个选定测试点距离处的 D50 和跨度（ $(D90-D10)/D50$ ）进行 PBE 分析。

4、小颗粒/雾滴中的药物：在产品使用期的前期测试，推荐参考吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法或其他经验证的方法，尽量使用最少的喷次（通常不超过 10 喷）。计算质量平衡，限度为标示量的 85%~115%。推荐采用 PBE 单侧法分析小于 9.0 $\mu\text{m}$  的小颗粒/雾滴中的药物质量。

5、喷雾模式：在产品使用期的前期测试，建议明确两个测试距离间隔、测试点（激光成像）与驱动器喷孔的距离，使用撞击的方法（薄层色谱板撞击法）、非撞击方法（激光成像和高速数码相机法）或其他适宜方法测定。对于自动数据分析，定量分析真实形状边缘范围内的椭圆率和面积。对于手动数据分析，根据椭圆率（ $D_{\text{max}}$  与  $D_{\text{min}}$  的比值）和  $D_{\text{max}}$  进行定量分析。应对两个选定的距离处，定性比较喷雾形状；推荐采用 PBE 方法对自动喷射方法的椭圆率和面积以及手动喷射方法的椭圆率和  $D_{\text{max}}$  进行分析。

---

<sup>1</sup> 产品使用期前期、中期和后期分别指代：启喷后的第一喷、50%标示喷次、标示喷次。

6、喷雾形态：在产品使用期的前期测试，采用时间序列声控闪光摄影方法、激光成像技术、高速数码摄像机或其他适宜方法测定喷射后特定延迟时间下的喷雾几何形状。三批仿制制剂与三批参比制剂的喷射角和喷射宽度的几何平均数（对数变换后的数据）的比值应在 90-111%范围内。

7、启喷和再启喷：应参考参比制剂说明书对启喷和再启喷进行研究，推荐采用 PBE 方法进行分析。

另外，建议开发合理的方法对药物的溶出度进行研究，提供溶出方法的筛选依据和验证资料。

根据参比制剂说明书和标签标示的使用说明（如，摇晃说明、喷雾瓶的倾斜角度、清洁要求等）选择合适的指标对产品进行进一步的研究。

（三）仿制制剂应与参比制剂进行全面的质量对比研究。原则上应选用至少 3 批参比制剂和 3 批仿制制剂（建议采用 3 批原料药，3 批关键辅料，3 批包材生产）进行研究，部分考察项目推荐使用 PBE 等方法进行相似性比较。保证所申请产品与参比制剂质量一致。

## 六、稳定性研究技术要求<sup>[29,30,31]</sup>

稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，必要时应进行中间条件试验考察，并应进行低温试验、冻融试验。如采用半渗透性容器，需设计低湿条件，并增加对失水率的考察。



依据参比制剂说明书进行使用中稳定性试验，建议采用近效期样品，如不能获得近效期样品的数据，应在所递交的稳定性研究的最后一个时间点进行研究。

稳定性研究过程中，应考察在贮藏过程中易发生变化的，可能影响制剂质量、安全性和/或有效性的项目，如不同放置方位（正置和倒置/水平）样品的性状、pH值、黏度、有关物质（异构体）、递送剂量均一性、渗透压摩尔浓度、重量损失、微生物限度、含量、每瓶总喷次、雾滴分布等，建议采用近效期样品对每喷主药含量、小颗粒/雾滴中的药物、喷雾模式、喷雾形态、启喷和再启喷进行考察，如不能获得近效期样品的数据，应在所递交的稳定性研究的最后一个时间点进行研究。若处方中含有抗氧化剂、抑菌剂、螯合剂等辅料，在稳定性研究中还需考察上述辅料含量的变化情况。

仿制药的稳定性应不低于参比制剂。根据稳定性研究结果，参照参比制剂确定贮藏条件。

## 七、参考文献

1. 《中国药典》2020年版四部通则 0106 鼻用制剂.
2. FDA. Guidance for Industry Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products — Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation(CDER), July 2002.
3. 国家药品监督管理局. 化学仿制药参比制剂遴选与确定程序（2019年第25号）.

4. 国家药品监督管理局药品审评中心. 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年第20号).
5. FDA. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action (Draft Guidance, CDER) , April 2003.
6. USP<655>、<1664>、<1665>.
7. 国家药监局药审中心. 《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》(2020年第33号).
8. EMEA. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. 1 October 2019.
9. 《无菌制剂 GMP 实施指南》, 2010.
10. 国家药品监督管理局. 《除菌过滤技术及应用指南》(2018年第85号).
11. 国家药监局药审中心. 《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(试行)》的通告(2020年第53号).
12. 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).
13. EMA. GUIDELINE ON THE PHARMACEUTICAL QUALITY OF INHALATION AND NASAL PRODUCTS, June 2006.

14. 国家药监局药审中心.《化学药品注射剂与药用玻璃包装材料相容性研究技术指导原则(试行)》(2015年7月).
15. 国家食品药品监督管理总局.《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).
16. 国家食品药品监督管理总局.《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).
17. ICH. ICH Q3D (R1) Guideline for Elemental Impurities.2019.
18. ICH. ICH M7 (R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.2017.
19. FDA.Draft Guidance on Budesonide, August 2023: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_020746.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020746.pdf).
20. FDA.Draft Guidance on Fluticasone Propionate, May 2023: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_020121.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020121.pdf).
21. FDA.Draft Guidance on Fluticasone Furoate, May 2023: Furoate,[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_022051.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022051.pdf).
22. FDA. Draft Guidance on Mometasone Furoate, Ma

y 2023: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_020762.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020762.pdf).

23. FDA. Draft Guidance on Mometasone Furoate; Olopatadine Hydrochloride, August 2023: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_211746.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_211746.pdf).

24. FDA. Draft Guidance on Azelastine Hydrochloride; Fluticasone Propionate, May 2023: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_202236.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_202236.pdf).

25. FDA. Draft Guidance on Beclomethasone Dipropionate Monohydrate, August 2023: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_202236.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_202236.pdf).

26. Draft Guidance on Triamcinolone Acetonide, August 2023: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_020468.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020468.pdf).

27. FDA. Draft Guidance on Ciclesonide, August 2023: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_022004.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022004.pdf).

28. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则（试行）》（2023年第11号）.

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

Products. 2003.

30. 国家食品药品监督管理局.《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》.

31. EMA. Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicine Products. September 2001.