

《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）》起草说明

一、起草背景和目的

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。

FDA 于 2002 年和 2003 年分别发布了《Guidance for Industry Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products — Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation》、《Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols And Nasal Sprays for Local Action》对鼻用药品的质量以及疗效一致提供指导。FDA2023 年更新了 9 个发挥局部效应的混悬型鼻用喷雾剂的个药指南，对方剂一致性、装置一致性以及临床方面进行了要求。

EMA 于 2006 年发布了《GUIDELINE ON THE PHARMACEUTICAL QUALITY OF INHALATION AND

NASAL PRODUCTS 》旨在对吸入和鼻用药品的质量方面提供指导。

我国尚未有混悬型鼻用喷雾剂的相关指导原则；因此，拟制定相关指导原则，对鼻喷雾剂的处方研究、质量控制、稳定性研究等提出指导建议。

二、起草过程

本指导原则在起草初期，主要调研了EMA、FDA及国内相关的指导原则和文献，包括国内外药典鼻用制剂通则USP<5>、BP 0676、EMA鼻用制剂药学质量研究指导原则、FDA鼻用喷雾剂个药指南等指导原则、审评报告和文献。参考上述指导原则和文献，在充分考虑了我国研究现状的基础上制定本指导原则。

经中心内部讨论和技术委员会审核，并于2023年9月邀请学术界和工业界专家进行研讨，进一步完善后形成征求意见稿。

三、主要内容

本指导原则适用于发挥局部效应的化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂。

本指导原则的主要内容为概述、参比制剂、处方工艺、原辅包质量研究与控制技术要求、质量研究与控制技术要求、稳定性研究技术要求。

以下为本指导原则主要内容的起草依据：

（一）规格

FDA 个药指南对鼻用喷雾剂的规格表述为 XX mg/spray; EMA 说明书及标签中规格表述指南规定鼻用喷雾剂的规格表述为“XX mg/ml”; 中国药典 2020 年版二部对盐酸氮草斯汀鼻喷雾剂的规格表述为 Nml: XXmg, X 喷, 每喷 YYmg。

《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》“鼻用喷雾剂”规格表述为：装量（或体积）：主药含量，每瓶总喷数，每喷主药含量，如 Nml: XXmg, N 喷，每喷 YY μg。根据不同国家药监局对鼻用喷雾剂的规格表述方式，为便于临床医生及患者使用，本指导原则中将单方制剂的规格表述统一为“Nml: XXmg, N 喷，每喷 YYμg”，复方制剂的规格表述统一为“Nml :活性成分一 XXmg 与活性成分二 XXmg, N 喷, 每喷含活性成分一 YYμg 与活性成分二 YYμg”。

（二）处方

目前，FDA 个药指南明确了某些特定品种的辅料定性、定量要求，汇总统计了多个 FDA 已公布的混悬型鼻用喷雾剂个药指南，本指导原则建议辅料种类和用量与参比制剂相同，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%。

（三）工艺

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。

对于用于手术、创伤或临床必须无菌的鼻用制剂，应参考灭菌/无菌工艺相关的指导原则进行研究和验证。

（四）原辅包质量控制技术要求

参考 FDA、EMA 相关指导原则，制定原料药、辅料、包材质量控制要求；建议在原料药质量标准中控制粒度和粒度分布；对于具有多晶型的原料药，建议对晶型进行控制。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（如粘度）；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确保与参比制剂相当。同时，需考虑批间差异可能对产品质量产生的影响。

（五）质量研究与控制技术要求

质量研究与控制要求主要参考国内外药典鼻用制剂通则、FDA 个药指南等制订。仿制制剂应与参比制剂进行全面的质量对比研究，部分考察项目推荐使用 PBE 等方法进行相似性比较。

（六）稳定性研究技术要求

该部分内容主要依据为 ICH Q1A(R2)、FDA、EMA 及 NMPA 稳定性指南、EMA 使用中稳定性指南等。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。