

吸入制剂现场检查指南

修订版

2021 年 09 月

目 录

一、 目的.....	7
二、 总则.....	7
三、 范围.....	7
四、 吸入制剂概述.....	7
4.1 吸入气雾剂.....	9
4.1.1 处方工艺.....	10
4.1.2 关键质量属性.....	10
4.1.3 容器密闭系统.....	11
4.1.4 给药装置.....	11
4.1.5 主要风险.....	11
4.2 吸入粉雾剂.....	11
4.2.1 处方工艺.....	12
4.2.2 关键质量属性.....	12
4.2.3 给药装置.....	12
4.2.4 主要风险.....	13
4.3 吸入液体制剂.....	13
4.3.1 处方工艺.....	13
4.3.2 关键质量属性.....	14
4.3.3 直接接触药品的包装材料和容器.....	14
4.3.4 给药装置.....	14
4.3.5 主要风险.....	15
4.4 吸入喷雾剂.....	15
4.4.1 处方工艺.....	15
4.4.2 关键质量属性.....	15
4.4.3 直接接触药品包装材料和容器.....	15
4.4.4 给药装置.....	16
4.4.5 主要风险.....	16

五、 吸入制剂风险分类	16
5.1 人员安全	16
5.1.1 原辅料及给药装置.....	16
5.1.2 生产操作.....	17
5.1.3 检验操作.....	18
5.2 研发现场	18
5.2.1 原研反向工程.....	18
5.2.2 处方工艺研究.....	18
5.2.3 质量研究.....	19
5.3 技术转移	20
5.4 生产	20
六、 吸入制剂研制现场核查要点	21
6.1 吸入气雾剂	21
6.1.1 质量管理.....	21
6.1.2 处方工艺.....	22
6.1.3 样品试制.....	22
6.1.4 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器.....	23
6.1.5 质量控制.....	23
6.1.6 技术转移.....	23
6.1.7 对照品和参比制剂.....	23
6.1.8 稳定性研究.....	24
6.1.9 数据可靠性.....	24
6.2 吸入粉雾剂	24
6.2.1 质量管理.....	24
6.2.2 处方工艺.....	25
6.2.3 样品试制.....	25
6.2.4 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器.....	25
6.2.5 质量控制.....	25
6.2.6 技术转移.....	26

6.2.7 对照品和参比制剂.....	26
6.2.8 稳定性研究.....	26
6.2.9 数据可靠性.....	26
6.3 非压力吸入液体制剂	27
6.3.1 质量管理.....	27
6.3.2 处方工艺.....	27
6.3.3 样品试制.....	28
6.3.4 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器.....	28
6.3.5 质量控制.....	29
6.3.6 技术转移.....	29
6.3.7 对照品和参比制剂.....	29
6.3.8 稳定性研究.....	29
6.3.9 数据可靠性.....	30
七、 吸入制剂生产现场核查要点.....	30
7.1 吸入气雾剂	30
7.1.1 质量管理.....	30
7.1.2 厂房与设施、设备.....	30
7.1.3 物料.....	31
7.1.4 批量生产.....	31
7.1.5 质量控制.....	32
7.1.6 数据可靠性.....	32
7.2 吸入粉雾剂	32
7.2.1 质量管理.....	32
7.2.2 厂房与设施、设备.....	33
7.2.3 物料.....	33
7.2.4 批量生产.....	33
7.2.5 质量控制.....	33
7.2.6 数据可靠性.....	34
7.3 非压力型液体吸入制剂	34

7.3.1 质量管理.....	34
7.3.2 厂房与设施、设备.....	34
7.3.3 物料.....	34
7.3.4 批量生产.....	35
7.3.5 质量控制.....	35
7.3.6 数据可靠性.....	36
八、吸入制剂 GMP 符合性检查要点	36
8.1 吸入气雾剂检查要点	37
8.1.1 质量管理.....	37
8.1.2 厂房、设施及设备管理.....	37
8.1.3 物料管理.....	38
8.1.4 生产管理.....	38
8.1.5 质量控制.....	39
8.1.6 验证与确认.....	39
8.1.7 数据可靠性.....	39
8.2 吸入粉雾剂检查要点	39
8.2.1 质量管理.....	39
8.2.2 厂房、设施及设备管理.....	40
8.2.3 物料.....	40
8.2.4 生产管理.....	40
8.2.5 质量控制.....	40
8.2.6 验证与确认.....	41
8.2.7 数据可靠性.....	41
8.3 非压力型液体吸入制剂检查要点	41
8.3.1 质量管理.....	41
8.3.2 厂房、设施及设备管理.....	41
8.3.3 物料管理.....	42
8.3.4 生产管理.....	42
8.3.5 质量控制.....	43

8.3.6 验证与确认.....	43
8.3.7 数据可靠性.....	43
九、 名词解释.....	43
十、 起草说明.....	44

吸入制剂现场检查指南

一、目的

吸入制剂作为一种工艺相对复杂的制剂形式，在研制及生产过程中有其特殊的考虑。本指南以吸入制剂的特殊属性为基础，以风险控制为目的，研究吸入制剂研发及生产中的风险信号，为吸入制剂现场检查提供参考性指导，提升吸入制剂检查过程中对风险控制点的识别和检查能力，保证产品上市后安全。

二、总则

根据基于风险的检查要求，结合吸入制剂的剂型特点和风险分类，对各剂型在研发、技术转移及商业化生产过程等不同阶段的特殊风险进行提示，形成指南。

三、范围

指南作为吸入制剂注册现场核查及药品生产质量管理规范（GMP）符合性检查的技术指导文件，概述了各类吸入制剂的特点，提示研发、技术转移及商业化生产过程中的特殊风险点和分类解析，并结合各细分剂型分析可能影响产品有效性和安全性的关键质量属性，从物料（原料药、辅料及给药装置等）、设备、生产工艺和质量控制等各方面阐述吸入制剂不同于常规制剂的检查重点考虑。

本指南旨在帮助检查员识别吸入制剂的风险控制点，制定检查清单，提升检查员吸入制剂现场检查的能力。

四、吸入制剂概述

本指南所称吸入制剂，系指原料药物溶解或分散于适宜介质中，经给药装置递送至肺部发挥局部或全身作用的液体或固体制剂，具有起效快、全身副作用低、

可避免首过效应等优点，是哮喘、慢性阻塞性肺病等呼吸道疾病的首选疗法。

从支气管（第 1 级）至肺泡管共有 21 级，吸入药物的固体颗粒或液体雾滴只有在合适粒径范围内才能被递送至靶部位。通常来说，粒径小于 $5\mu\text{m}$ 的颗粒或者雾滴可有效到达肺部；如需进入外周气道，粒径要求更小。

利用数学模型可将肺部沉积与有效性检测仪器——如安德森撞击器（Anderson Cascade Impactor, ACI）和新一代撞击器（Next Generation Pharmaceutical Impactor, NGI）进行关联，图 1 为 ACI 的不同级段（28.3L/min 流速下）与肺部粒径沉积位置的进对应示意图。虽然这种数学模型仅为理论推测，样品检测时会受到温度、湿度、流速、预处理等因素的影响，同时肺部生理环境与级联撞击器差异较大，且更为复杂，因此并不能简单通过体外检测预测吸入制剂的体内沉降。但体外检测所收集数据对于评估产品质量差异，完善产品质量控制，具有重要的参考的意义。吸入制剂中药物活性成分的粒径控制，吸入后药物活性成分在有效部位的沉积，对于吸入制剂的安全性和有效性至关重要，是吸入制剂研发及检测中需要重点控制的关键质量属性。

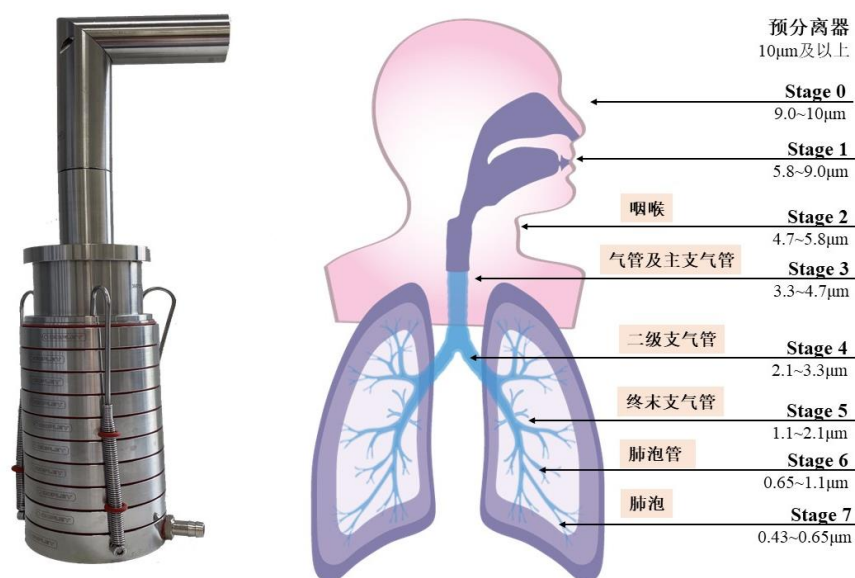


图 1. 一种 ACI 与人体呼吸道颗粒沉积的推测模型

吸入制剂按其物理形态，可分为固体吸入制剂和液体吸入制剂两大类。固体吸入制剂即为吸入粉雾剂。液体吸入制剂，又可分为压力型液体吸入制剂和非压力型液体吸入制剂；其中压力型液体吸入制剂即指吸入气雾剂，而非压力型液体

吸入制剂则包括吸入溶液、吸入混悬液和吸入喷雾剂等。

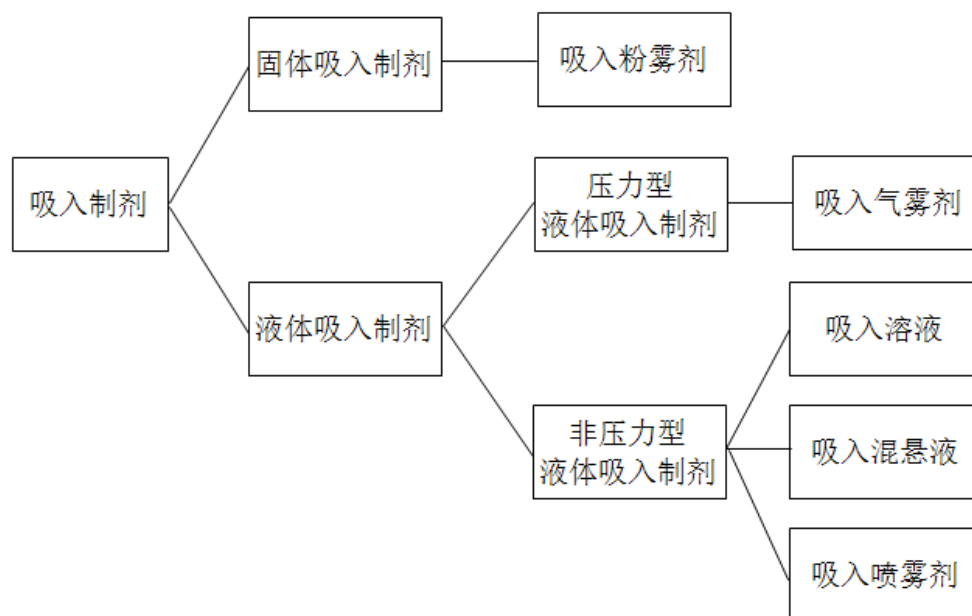


图 2. 吸入制剂分类

根据制剂类型，在吸入制剂的处方中可能含有抛射剂、共溶剂、稀释剂、抑菌剂、助溶剂和稳定剂等，所用辅料应不影响呼吸道黏膜或纤毛的功能。

吸入制剂的体外检测是为了从根本上保证药品在标示有效期内的稳定性、有效性和安全性，所含有的药物递送剂量准确性和重现性，且在吸入后实现药物的肺部有效沉积。因此，除常规的含量、有关物质、微生物/无菌等检项外，吸入制剂体外研究还包括产品的递送剂量及其均一性，以及微细粒子剂量。

4.1 吸入气雾剂

吸入气雾剂系指原料药或原料药和附加剂与适宜抛射剂共同装封于具有定量阀门系统和一定压力的耐压容器中，形成溶液、混悬液或乳液,使用时借助抛射剂的压力,将内容物呈雾状物喷出而用于肺部吸入的制剂。可添加共溶剂、增溶剂和稳定剂。

吸入气雾剂曾被形容为药品中最复杂的剂型。其主要由四部分组成：药液、容器、阀门和驱动器。每一部分对药品的临床疗效都非常关键。吸入气雾剂的喷雾是自发驱动的，容器内的压力使药液通过驱动器狭窄的喷嘴喷出，形成适合肺部沉积的气溶胶。早期的吸入气雾剂的抛射剂为氯氟烷烃，但目前正在替代为氢

氟烷烃。

4.1.1 处方工艺

目前已上市的吸入气雾剂有溶液型和混悬型二种，配方中除抛射剂外，可添加共溶剂、增溶剂和稳定剂。混悬型的配方包含悬浮在抛射剂中的微粉化药物，有时还会增加表面活性剂、共溶剂等。溶液型配方中，药物溶解在抛射剂或抛射剂和共溶剂的混合物中。代表性的共溶剂为乙醇。选择混悬型还是溶液型由药物在抛射剂中的溶解性来决定，这也关系到产品的吸入特性和化学稳定性。

吸入气雾剂生产工艺主要包括药液配制、灌装、检重检漏和包装等几个步骤。混悬型吸入气雾剂还要对原料药进行微粉化处理。

吸入气雾剂的药液配制、灌装和封阀有多种组合，按照药液灌装的方式，分为：一步法、两步法和冷灌法。

一步法工艺：产品所有的原辅料和抛射剂在特制容器中混合。阀门和金属罐提前完成封阀。药液配制完成后，经气雾剂阀门，将药液灌入金属罐中。

两步法工艺：灌装所用的药液会分成两份，通常原料药会和适宜的分散剂及其余辅料，在常温或低温下混合配制后，灌入吸入气雾剂的金属罐中，然后进行封阀。完成封阀后，剩余处方量的抛射剂，经阀门灌入金属罐。

冷灌法工艺：气雾剂的抛射剂在低温常压环境液化。将原辅料和抛射剂在适宜的容器中，进行混合分散。药液配制完成后，在低温环境下，将药液灌入金属罐中，再进行封阀。

检重检漏：吸入气雾剂为压力型液体制剂，检重和检漏是生产的重要工序之一。

4.1.2 关键质量属性

吸入气雾剂的关键质量属性中除有关物质和微生物等检测外，其含量检测通常与阀门的定量系统有关，考察产品的每揞主药含量；由于容器密闭系统可能存在一定泄漏和水分迁移的风险，其关键质量属性还包括产品的水分和泄漏率；制剂特性中，需研究产品的微细粒子剂量和罐内及罐间的递送剂量均一性；并考察产品的喷雾模式和喷雾形态。

4.1.3 容器密闭系统

吸入气雾剂的容器密闭系统由贮存药液的容器和定量阀门组成。吸入气雾剂的药液保存在容器密闭性系统中，该系统能耐受用于维持液态抛射剂所需的压力。容器一般由铝合金组成，也有使用不锈钢或玻璃材质的容器。在药品贮存的过程中，药物吸附于容器内壁会导致剂量不准确。定量阀门则是吸入气雾剂的关键部分，阀门必须在产品的整个生命周期内，都能将药液以喷雾形式释放，并且保证喷射的体积具有重现性。

吸入气雾剂因其药物处方以有机溶剂相为主，容器密闭系统结构复杂，涉及塑料、橡胶、金属等多种材料，产品与包材之间发生相容性的风险较高，应对产品进行包材相容性研究。

4.1.4 给药装置

吸入气雾剂的给药装置即为吸入气雾剂的驱动器。在使用吸入气雾剂时，整个容器罐是放置在塑料驱动器中，将阀门的阀杆紧密的卡在驱动器底座上，挤压使容器罐下行，驱动阀门，使得阀门定量腔内的药液，经驱动器小孔喷出，实现药物递送。驱动器上的喷孔孔径与吸入剂的制剂特性关系密切，上市产品中绝大多数驱动器的孔径在 0.4~0.6mm。因此在产品开发过程中，需结合递送剂量和微细粒子剂量的要求，对气雾剂的驱动器进行筛选，同时在产品的货架期内，需维持驱动器的关键尺寸和形状，不能用锐器去破坏驱动器。

4.1.5 特殊风险

人员风险主要为生产和检测过程中，发生的和药物活性成分吸入或过度暴露所产生的安全风险；吸入气雾剂为压力制剂，生产或检测过程中，存在因不规范操作，造成抛射剂大量泄漏或气化，引起的人员安全风险。

产品质量风险主要为药品放置方位和环境不当，而影响产品有效性的风险。

4.2 吸入粉雾剂

固体吸入制剂即吸入粉雾剂，系指固体微粉化原料药物单独或与合适载体混合后，以胶囊、泡罩或多剂量储库形式，采用特制的干粉吸入装置，由患者吸入雾化药物至肺部的制剂。

吸入粉雾剂的药物递送系统比较复杂。必须精确分配剂量、递送药物至呼吸道，并将粉末解聚为可吸入的微粒。因此吸入粉雾剂的配方和给药装置对吸入粉雾剂的安全性和有效性起着决定性作用。

4.2.1 处方工艺

吸入粉雾剂的处方一般可分为：1) 仅含微粉化药物的粉雾剂；2) 药物加适量的辅料，如载体、润滑剂等的均匀混合体。

为实现有效肺部递送，吸入粉雾剂的原料药粒度大小通常应控制在 $10\mu\text{m}$ 以下，其中大多数应在 $5\mu\text{m}$ 以下。在研发过程中需对原料药的粒度分布、粉末表面特征、粉末形状、晶型、水分等理化性质进行考察，并评价的微粉化对制剂特性的影响。

常用的载体为乳糖，乳糖作为口服级药用辅料已收载于多国药典，但作为粉雾剂的载体，除符合药典标准外，还应对辅料的粉体学特点如形态、粒度、堆密度、流动性等进行研究，同时对微生物的控制较普通口服辅料更加严格。

典型的吸入粉雾剂生产工艺包括原料药的微粉化处理、原辅料混合，粉末填充和包装。不同的混合方式对粉雾剂有效部位沉积率有影响。所以在处方工艺筛选中应注意混合方式和混合时间对产品质量的影响。

吸入粉雾剂单位剂量的装量一般在毫克范围，必须达到一定充填精度以保证含量（装量）均匀度符合要求，因此要求粉体性能与充填设备参数调试匹配；包装过程通常涉及加热，应充分评估包装参数对产品 CQA（例如杂质和降解物，递送剂量和空气动力学粒径分布（APSD））的影响，并建立适当的包装完整性（例如真空泄漏测试）和密封强度（例如剥离强度测试）检测和验收标准。

4.2.2 关键质量属性

吸入粉雾剂的关键质量属性除了常规的含量和有关物质外，水分的研究和控制需贯穿于产品的整个生命周期。

制剂特性方面则需考察递送剂量均一性和微细粒子剂量。由于吸入粉雾剂为被动型吸入剂，需考察不同流量和流速对产品性能的影响。

4.2.3 给药装置

吸入粉雾剂的给药装置是为了实现吸入粉末递送至靶部位。按药粉吸入器类

型，吸入粉雾剂可分为包括胶囊型、泡罩型和储库型三种。

药粉吸入器组成部件可能与制剂或患者直接接触。虽然该接触为固-固接触，且接触时间较短，相容性风险相对较低，但仍可能影响产品的安全性和有效性。因此，所用给药装置使用的各组成部件均应采用无毒、无刺激性、性质稳定、与处方粉末不起作用的材料制备。药粉吸入器的几何形状和尺寸等关键参数可直接影响装置阻力，气流，剪切力和湍流运动，从而影响产品的药物递送性能。

4.2.4 特殊风险

人员风险主要为生产和检测过程中，发生的和药物活性成分吸入或过度暴露所产生的安全风险；生产设备操作有关的风险安全风险。

产品质量风险主要为因环境因素导致的产品有效性下降的风险。

4.3 吸入液体制剂

吸入液体制剂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、混悬液或乳液，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）。

吸入用溶液使用前采用说明书规定溶剂稀释至一定体积。吸入用粉末使用前采用说明书规定量的无菌稀释液溶解稀释成供吸入用溶液。吸入液体制剂使用前其 pH 值应在 3~10 范围内；混悬液和乳液振摇后应具备良好的分散性，可保证递送剂量的准确性；除非制剂本身具有足够的抗菌活性，多剂量水性雾化溶液中可加入适宜浓度的抑菌剂。

4.3.1 处方工艺

吸入液体制剂的处方通常以水作为介质，除活性成分外，可含有适宜浓度的辅料以改善处方的性状，常用辅料包括渗透压调节剂、pH 调节剂和金属离子螯合剂等。在一些由糖皮质激素为活性成分的吸入液体制剂中，药物以微粉形态存在，处方中还可根据需要进行，加入适量润湿剂或表面活性剂。

非压力型液体吸入制剂最主要的是产品无菌工艺选择，药品生产过程主要包括配液、灭菌工艺、灌装和包装等步骤。

原料药微粉化处理：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的相关属性，如粒度和粒度分布、晶型/无定型含量、外源性粒子等。

配液：在配液过程中，通常需要注意原辅料加入顺序、混合方式、搅拌速度和时间等参数，配制完成后，对药液的性状、pH 和含量等进行检测。

无菌工艺：是非压力液体吸入制剂的生产过程的关键步骤，应根据国内外相关指导原则，选择合适的无菌工艺。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（LDPE）安瓿包装，也可以选择除菌过滤工艺。

灌装和包装：非压力型液体吸入制剂的存储包装一般有 LDPE 瓶或玻璃安瓿瓶。灌装时注意产品的装量控制及包装完整性。

4.3.2 关键质量属性

吸入液体制剂的关键质量属性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、空气动力学粒径分布（APSD）/微细粒子剂量、雾滴粒径分布等项目；吸入混悬液还应进行原料药晶型/粒子形态、粒度和粒度分布、沉降体积比/分散时间等研究；吸入用粉末需进行复溶时间的研究。

4.3.3 直接接触药品的包装材料和容器

吸入液体制剂长期浸泡于由水为主要溶剂的药瓶中。吸入液体制剂的药瓶通常为塑料或玻璃安瓿包装单剂量药物。因此在研究过程中，需根据所用材质，进行包材的相容性研究。

由于低密度聚乙烯包装为半渗透性包装，因此，对于采用该类包装的吸入液体制剂，在研发过程中，还需对产品的失水率进行研究，以考察所选定的包装系统，能否保证货架期内产品的含量符合限度要求。

4.3.4 给药装置

通常情况吸入溶液和吸入混悬液所用的给药装置分为超声雾化器、射流雾化器和振动筛孔雾化器三种。雾化装置的性能不尽相同，进而会导致临床疗效的

差异。在吸入液体制剂的新药开发时，应结合各种因素，合理选择雾化装置；而仿制药开发时，应充分调研参比制剂信息，合理选择雾化装置进行质量一致性的评价。

4.3.5 特殊风险

人员风险主要为生产和检测过程中，因药物活性成分吸入或过度暴露所产生的安全风险；

产品质量风险主要为生产过程中，无菌保障不力导致的安全性风险；由于药品存贮方式、环境不当和药品放置方位不当，而影响产品有效性的风险。

4.4 吸入喷雾剂

吸入喷雾剂系指通过预定量或定量雾化器产生供吸入用气溶胶的溶液、混悬液或乳液。使用时借动手动泵的压力、高压气体、超声振动或其他方法将内容物呈雾状物释出，可使一定量的雾化液体以气溶胶的形式在一次呼吸状态下被吸入。

4.4.1 处方工艺

吸入喷雾剂的处方工艺和吸入液体制剂类似，有药物活性成分、水以及 pH 调节剂、稳定性、渗透压调节剂等组成。吸入喷雾剂通常为多剂量制剂，其配方中通常添加苯扎氯铵等抑菌剂。

吸入喷雾剂的生产类似于多剂量吸入液体制剂。药液被分装于药瓶中，并根据产品特性，确定产品的无菌生产工艺。

4.4.2 关键质量属性

吸入喷雾剂由于为多剂量液体制剂，其关键质量属性类似于吸入气雾剂。除含量、有关物质和无菌外，吸入喷雾剂需对配方中加入的抑菌剂含量进行控制；制剂特性中，需研究产品的微细粒子剂量和罐内及罐间的递送剂量均一性。

4.4.3 直接接触药品包装材料和容器

吸入喷雾剂长期浸泡于由水为主要溶剂的药瓶中。和吸入液体制剂类似，在研究过程中，需进行根据所用材质，进行包材的相容性研究。

4.4.4 给药装置

吸入喷雾剂的给药装置结构和原理较为复杂。在使用吸入喷雾剂时，整个容器罐置于给药装置中，按照对应装置的说明书，触发装置，雾化药液，实现药物递送。在产品的货架期期内，需维持驱动器的关键尺寸和形状，不能用锐器去破坏给药装置。

4.4.5 特殊风险

人员风险主要为生产和检测过程中，发生的和药物活性成分吸入或过度暴露所产生的安全风险，

产品质量风险主要为生产过程中，无菌保障不力导致的安全性风险；由于药品存贮方式和环境不当，而影响产品有效性的风险。

五、吸入制剂风险分类

本指南以风险管控为原则，除人员安全风险外，按照吸入制剂的全生命周期，从研发、技术转移以及商业化生产，对存在的风险进行分类和识别。

5.1 人员安全

5.1.1 原辅料及给药装置

一般来说，吸入制剂在较低剂量下即可达到疗效。为了到达肺部起效部位，吸入制剂通常将活性成分（API）颗粒粒径控制在易于人体吸入的范围内。在生产和检测过程中，均需注意个人防护，防止吸入过量活性成分导致的安全风险。吸入制剂的所用原料主要为 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物和糖皮质激素。

β_2 受体激动剂分为短效 β_2 受体激动剂和长效 β_2 受体激动剂。短效 β_2 受体激动剂为急性发作时的缓解药物，作用维持4~6h，也称快速缓解药物，以沙丁胺醇（salbutamol）和特布他林（terbutaline）为代表。长效 β_2 受体激动剂以沙美特罗（salmeterol）和福莫特罗（formoterol）为代表，具有较高的亲脂性和受体选择性，易穿过细胞膜储存而持续起效。过量吸入后可能会引起口咽发干、恶心；心悸、头晕；骨骼肌震颤；低血钾；心律紊乱、代谢紊乱等副作用。

抗胆碱能药物即 M 胆碱受体阻滞剂,代表药有噻托溴铵(tiotropium bromide)、异丙托溴铵(ipratropium bromide)和格隆溴铵(glycopyrrolate Bromide)等,其作用机制是阻断节后迷走神经传出兴奋信号,降低迷走神经张力而舒张支气管。过量吸入后,会引起口干、皮肤干燥、体温升高、颜面潮红;瞳孔散大视力模糊,升高眼压等现象。

糖皮质激素是最有效的抗变态反应炎症的药物,目前使用最广泛的吸入糖皮质激素为丙酸倍氯米松(beclomethasone)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)和布地奈德(budesonide),可明显抑制气道炎症,有效控制哮喘,防止哮喘恶化,是平喘的一线药物。长期过量吸入会引起向心性肥胖,血糖升高,胃溃疡,高血压,骨质疏松,精神情绪的改变,抑制自身免疫,皮肤改变以及眼部疾病青光眼等副作用。

与辅料相关的风险主要在吸入气雾剂,其配方中的抛射剂在常温下为气态,生产过程中通过高压或者低温的方式,将抛射剂维持在液态。因此生产和检测过程中,均需注意由于操作不当导致抛射剂泄露后,人员接触造成的冻伤风险;在检测和存储过程中,需注意吸入气雾剂不能置于高温环境,以免容器密闭系统压力升高产生的安全性风险。

吸入制剂所用的给药装置大多为塑料部件,在存贮及使用过程中,需注意其零部件的完整性。吸嘴、雾化单元有瑕疵的部件,均不能用于吸入装置的组装。特别在吸入气雾剂的生产过程中,还需注意下装置的喷孔是否有堵塞或者破损之类的异常现象。

5.1.2 生产操作

吸入制剂生产操作风险,主要与所选用的工艺流程有关。

吸入粉雾剂的生产操作风险主要为粉末或胶囊在热封过程中,设备密封口处高温产生的安全风险;

吸入气雾剂的生产操作风险主要为高压或者低温灌装产生的安全风险;

吸入液体制剂和吸入喷雾剂需注意产品在线除菌、热压灭菌等产生的安全性风险。

5.1.3 检验操作

吸入制剂的检验操作安全性风险，主要为检测过程针对可吸入颗粒的人员防护以及试验过程中，接触有机试剂的人员防护。

5.2 研发现场

5.2.1 原研反向工程

原研逆向工程是仿制药研究过程中，非常重要的步骤。通过对原研制剂解析，确定产品所用辅料及用量，进行关键质量属性的判断和解析，确定自研产品的仿制目标。

5.2.2 处方工艺研究

(1) 原料药理化性质

原料药的理化性质研究主要为了判断 API 的理化性质对于产品关键质量属性的影响。如晶型对产品稳定性的影响；溶解性对混悬型液体制剂颗粒粒径的影响；以及 API 的颗粒对于产品吸入性能的影响。

(2) 原料药的微粉化研究

原料药微粉化研究需对其粒度分布、粉末表面特征、粉末形状、晶型、水分等理化性质进行考察，特别是微粉化前后 API 的特性差异；评价的微粉化对制剂特性的影响。

(3) 仿制药与原研药给药装置的等效性判定

对于吸入制剂的仿制药，和原研装置的等效性判断，是研发过程中重要一环。

吸入粉雾剂需要比较装置结构、装置阻力和递送性能的一致性；

吸入气雾剂需要比较驱动器孔径和递送性能的一致性；

吸入喷雾剂需要确定装置结构和递送性能的一致性。

(4) 关键工艺参数的选择及研究

剂型	吸入粉雾剂	吸入气雾剂	非压力吸入液体制剂
关键工艺参数	API 微粉化工艺选择及参数确定 混合工艺选择及参数确定 中间体存放条件及时间 包装工艺及包装参数	API 微粉化工艺选择及参数确定 (若有) 搅拌速度及时间 生产温度控制	API 微粉化工艺选择及参数确定 (若有) 搅拌速度及时间 无菌工艺选择及参数

		中间体存放时间 药液残留量控制（混悬 型）	中间体存放时间 药液残留量控制（混悬 型）
--	--	-----------------------------	-----------------------------

（5） 无菌工艺的选择

吸入液体制剂通常为无菌制剂，因此在研发过程中，需根据无菌决策树，进行产品无菌工艺的选择，并确定灭菌工艺方法及参数。

对于所用的过滤器，还需进行滤器完整性研究和滤器相容性等研究，确定滤芯对配方及工艺的适用性。

（6） 使用期间稳定性研究

为了让患者能更好的使用吸入制剂，且不会避免因外包装打开或者长时间不用，而引起的产品安全性及有效性风险。在吸入制剂研究过程中，均需使用期间稳定性研究。吸入气雾剂和吸入喷雾剂需要确定长时间不用后，再次使用产品的预喷次数；而吸入粉雾剂和吸入液体制剂需要确定产品的外包装打开后，对于产品稳定性的影响。

（7） 配伍稳定性研究

吸入液体制剂在临床上经常存在多个品种混合使用。因此需要进行产品的配伍稳定性研究，考察不同品种药液混合后，对产品的含量、有关物质以及制剂特性的影响。

（8） 包材相容性研究

主要针对吸入气雾剂、吸入液体制剂和吸入喷雾剂。在研发阶段，需要考察直接接触药品的包材对产品的关键质量属性的影响，以及包材中的可提取物，是否存在迁移而导致的安全性风险。

5.2.3 质量研究

（1） 制剂递送特性项目的确定

根据中国药典 2020 版四部通则 0111，吸入制剂的递送特性主要包括如下各项。在质量研究过程中，需对其进行充分研究，建立合适的检测及评价方法，保证产品未来上市后的安全性和有效性。

剂型	吸入粉雾剂	吸入气雾剂	吸入液体制剂	吸入喷雾剂
制剂递送特性	递送剂量均一性 微细粒子剂量 多剂量吸入粉雾	递送剂量均一性 微细粒子剂量 每罐总揆次	递送速率和递送 总量 微细粒子剂量	递送剂量均一性 微细粒子剂量 每瓶总揆次

	剂总吸次	每揆主药含量		
--	------	--------	--	--

(2) 流量计、激光粒度仪等设备的校准，期间核查是否完备

由于吸入制剂的特性评价，均需为模拟人体呼吸行为的一类检测方法，检测过程中需要通过真空泵，来模拟人的吸气流速，因此制剂特性检测所用的流量计、激光粒度仪均需有定期的校准和期间核查，才能保证检测准确性。

(3) 制剂样品检测环境对制剂特性的影响

质量研究过程中，需对环境温湿度对检测结果的影响进行确认。

(4) 一致性评价方法的科学性

在仿制药研发过程中，使用合适的方法或者统计学工具，对原研产品和自研产品的关键质量属性进行一致性评价，避免自研产品的安全性和有效性风险。

5.3 技术转移

(1) 工艺转移

根据不同剂型特点，在研发过程中，确定了相应的关键工艺参数。在工艺移交过程中，需进行研究及确认。

(2) 异常条件研究

根据所选的关键工艺参数，进行极限条件研究，确定在产品的安全参数范围，为商业化生产过程中，关键工艺参数异常情况的判断，提供依据。

(3) 分析转移

建立合适的分析转移方案和评价指标，确保关键质量属性检测的稳定性和准确；从而保证未来商业化生产过程中，药品的质量可控性。

(4) 稳定性方案设计

通过合适的稳定性方案设计，充分了解自研产品质量，为商业化产品的安全性和有效性提供数据支持。

(5) 清洁验证转移

吸入制剂中，多个活性成分均为难溶性药物，在技术转移过程中，需确定合适的清洁方式方法，并进行验证，避免商业化生产中的安全性风险。

5.4 生产

(1) 关键工艺参数控制

在商业化的生产过程中，通过关键工艺参数控制，确保所生产药品的质量。

(2) 生产环境温湿度控制

吸入粉雾剂生产环境温湿度控制要求较高，可直接影响到产品的有效性；吸入气雾剂生产环境的湿度，可能影响到未来产品中水分变化。

(3) 批量放大的设备变化及验证

主要集中于混悬型吸入制剂。吸入粉雾剂批量放大后，需考察混合方式及参数变化对产品质量的影响；吸入气雾剂批量放大后，需评价关键工艺参数的差异，对于灌装前后药液稳定性的影响；吸入混悬液批量放大后，需考察搅拌转速和时间对药液灌装的影响以及生产工艺的无菌保障能力。

六、吸入制剂研制现场核查要点

与普通制剂药品注册核查要求相同，吸入制剂药品注册核查也应满足真实性、一致性和数据可靠性的基本要求，应关注数据的可评价性。但由于吸入制剂特殊性，使其在研制过程中可能存在的风险与其他剂型不同。

本章节拟结合吸入制剂特点，从处方工艺、样品试制、原辅料与直接接触药品的包装材料和容器、质量控制、技术转移、对照品和参比制剂、稳定性研究、数据可靠性等方面识别可能存在的风险，为药品注册核查实施提供参考。

6.1 吸入气雾剂

6.1.1 质量管理

开展药物研究开发，应当建立与研究内容相适应的组织机构和质量管理体系，应当具有与药物研究内容相适应的人员、设施、设备、仪器等，制订相应的管理制度或标准操作规程并遵照实施。

6.1.1.1 组织机构和人员

应当建立与研究内容相适应的管理机构，以进行相应质量管理。

应当配备具有适当资质（含学历、培训或实践经验）的管理和研究人员，遵守国家相关法律法规的规定，保证试验数据与资料的真实性和可靠性。

6.1.1.2 研究条件

应当具有与研究内容相适应的、根据研制不同阶段和风险作出的场地、设施、设备、仪器和管理制度或标准操作规程，并与研究记录和申报资料一致。

6.1.1.3 文件和记录

应当建立文件和记录管理的制度或标准操作规程。药物研究开发全过程应有相应记录，包括预试验和探索性研究的数据和记录。

6.1.1.4 变更和偏差管理

至少在药物进入临床阶段后就应当建立与药物研发阶段相适应的变更、偏差和失败管理制度或标准操作规程，针对关键批次出现的偏差或失败应当得到适当的调查和/或分析，并进行记录。

6.1.1.5 委托研究

如委托其他单位进行研究、试制、检测等工作，委托方应当对受托方的研究能力、质量管理体系等进行评估，以确证其研究条件和研究情况。双方应当签订委托合同或其他有效证明，委托单位、时间、项目及方案、测试结果等应与申报资料一致。委托方应当对委托研究的过程和结果负责，并确保委托研究过程中的数据可靠性。受托方应当遵守相关要求，保证研究及样品制备过程规范、数据真实可靠、研制过程可追溯。

6.1.2 处方工艺

处方及工艺研究记录应有筛选、摸索等试验过程的具体内容（如原辅料相容性，处方筛选和优化、工艺研究、制剂中原料药的存在形式、包装材料和驱动器筛选研究等）；处方及工艺研究原始记录应完整保存，处方工艺研究确定的试验数据、时间，应当与申报资料一致。

6.1.3 样品试制

研制样品试制记录，关键批次样品的试制记录应完整保存。

关键批次样品的处方和生产工艺、过程控制、试制场地和生产线、使用的主要生产设备型号、技术参数及原始记录等应与申报资料一致。

样品试制过程中，特别关注各关键生产工艺及其控制工艺参数的确认和变化

过程。如气雾剂生产工艺抛射剂添加、封阀、检重、检漏、生产时限等过程控制。

样品试制量、剩余量与使用量之间应当能够对应。应保留试制样品实物，处方工艺确定后生产的关键批次样品在上市申请批准前不得销毁。

用于确证性临床试验、生物等效性研究等药物临床试验相关批次样品的生产应符合药品生产质量管理规范的相关要求。

6.1.4 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器

为保证足够剂量沉积于肺部，需控制原料药的粒径在 10 μm 以下，其中大多数应在 5 μm 以下；在辅料包材的筛选上，需关注辅料的种类、型号、组成及粒径，例如所用的吸入级别或更高级别的药用辅料，关注给药装置（如释药驱动器）对递送剂量均一性的影响，并进行原料药与辅料的相容性研究。

直接接触药物的包装容器均应无毒、无刺激性、性质稳定，应进行药物与内包材的相容性研究。

6.1.5 质量控制

关键批次研究使用的仪器设备应当经必要的检定或校验合格，有使用记录、维护记录和检定校验记录，与研究时间对应一致，记录内容与申报资料一致。

用于质量研究的样品批次、研究时间与样品试制时间应当能够对应。

质量研究各项目，如微细粒子剂量、递送剂量均一性、有关物质、含量、喷雾特性（如喷雾模式、喷雾几何学等）等关键质量属性研究及实验方法学考察的原始记录、实验图谱数据应当完整可靠，可溯源，数据格式应当与所用的仪器设备匹配。

6.1.6 技术转移

应完成研制到生产的技术文件转移，对技术转移过程中涉及的人员、设备、工艺、物料等因素进行评估，并采取措施降低风险。技术转移或工艺放大后应完成工艺验证。分析方法转移应有记录和报告，并符合要求。

6.1.7 对照品和参比制剂

对照品/标准品应具有合法来源，并提供来源证明，如为工作对照品，应有完整的标化记录且在效期内使用。

参比制剂应具有明确的来源及来源证明，除特殊说明外，应与总局网站公布的参比制剂一致。接收、发放、使用记录或凭证应与实际的研究/评价时间一致。

6.1.8 稳定性研究

应具有与稳定性研究相适应的场所、设备和仪器，如稳定性试验箱等。

应制定稳定性研究方案，稳定性研究的批次、样品放置条件、直接接触药品的包装材料及容器、各时间点原始检验记录数据应与申报资料一致。吸入气雾剂的稳定性研究特殊考察项目包括微细粒子剂量、递送剂量均一性、水分等，另需对放置方位进行考察。

6.1.9 数据可靠性

各项的记录、实验图谱及实验方法学考察内容应完整、可追溯，并与申报资料一致。相关图谱、记录，应与电脑中的电子图谱一致，仪器使用记录也应相对应，时间顺序能够相互印证，检验用的计算机设定不同权限，色谱软件的审计追踪记录能够正常反应真实情况。

6.2 吸入粉雾剂

6.2.1 质量管理

吸入粉雾剂研制现场质量管理，类似固体口服制剂，除 API 外，大部分的辅料均有较好的水溶性，且吸入粉雾剂为典型的药械组合，在研制现场核查时，亦需关注相关配套的设施、设备、仪器，及相关的文件记录、操作规程等。

6.2.1.1 组织机构和人员

和前述吸入气雾剂的研制现场的组织机构和人员核查要点类似。

6.2.1.2 研究条件

应当具有与研究内容相适应的、根据研制不同阶段和风险作出的场地、设施、设备、仪器和管理制度或标准操作规程，并与研究记录和申报资料一致。除了产品的制剂特性评价，也需关注研发单位对于装置的适用性评价条件。

6.2.1.3 文件和记录

和前述吸入气雾剂的研制现场的文件及记录核查要点类似。

6.2.1.4 变更和偏差管理

和前述吸入气雾剂研制现场的变更及偏差管理核查要点类似。

6.2.1.5 委托研究

和前述吸入气雾剂研制现场的委托研究核查要点类似。

6.2.2 处方工艺

应具有与处方工艺项目研究相适应的场所、设备和仪器。

工艺及处方筛选、摸索应有具体试验过程及记录，工艺研究及确定工艺的试验数据、时间应与申报资料一致。对影响粉雾剂的关键质量属性的主要因素进行充分的研究。对于粉雾剂，还需额外关注原料药与辅料的混合工艺对填充装量、微细粒子剂量的影响。

6.2.3 样品试制

应具有与样品试制相适应的场所、设备和仪器，如粉碎机、混合机、灌装机和包装设备，以及递送剂量均一性测定装置、微细粒子剂量测定装置、粒度测定仪等，并有相应的管理制度或标准操作规程。

试制样品如工艺放大批、工艺验证批的生产、检验、质量研究与评价过程应有记录，并与申报资料一致。在此阶段需对每罐灌装量、中间体混合均一性、中间体存放时限等进行验证。

6.2.4 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器

为保证足够剂量沉积于肺部，需控制原料药的粒径在 $10\mu\text{m}$ 以下，其中大多数应在 $5\mu\text{m}$ 以下；在辅料包材的筛选上，需关注辅料的种类、型号、组成及粒径，例如粉雾剂所用的载体辅料乳糖的形态、粒度、堆密度、流动性对填充装量、微细粒子剂量的影响，以及给药装置对递送剂量均一性的影响，并进行原料药与辅料的相容性研究。

此外所用给药装置使用的各接触药物的组成部分均应无毒、无刺激性、性质稳定，应进行原辅料混粉与内包材的相容性研究。

6.2.5 质量控制

应具有与质量研究相适应的场所、设备和仪器，如高效液相色谱仪、紫外分

光度计、递送剂量均一性测定装置、微细粒子剂量测定装置、水分测定仪等，并有相应的管理制度或标准操作规程。

核查仪器设备的校验状态、使用记录，关注研究时间、内容与申报资料的一致性；研究用样品批号、试制时间与研究时间的对应关系。

对于粉雾剂的质量研究，应进行有关物质、含量、微细粒子剂量、递送剂量均一性等项目的药学开发与验证，并与参比制剂进行质量对比研究。在微细粒子剂量的药学开发与验证中，应关注环境温湿度及不同流速对微细粒子剂量试验结果的影响，并有相应的温湿度控制记录及流量校准记录。

6.2.6 技术转移

应完成研制到生产的技术文件转移，对技术转移过程中涉及的人员、设备、工艺、物料等因素进行评估，并采取措施降低风险。技术转移或工艺放大后应完成工艺验证。分析方法转移应有记录和报告，并符合要求。

6.2.7 对照品和参比制剂

对照品/标准品应具有合法来源，并提供来源证明，如为工作对照品，应有完整的标化记录且在效期内使用。

参比制剂应具有明确的来源及来源证明。接收、发放、使用记录或凭证应与实际的研究/评价时间一致。

6.2.8 稳定性研究

应具有与稳定性研究相适应的场所、设备和仪器，如稳定性试验箱等。

应制定稳定性研究方案，稳定性研究的批次、样品放置条件、直接接触药品的包装材料及容器、各时间点原始检验记录数据应与申报资料一致。粉雾剂的稳定性研究特殊考察项目包括微细粒子剂量和递送剂量均一性、水分。

6.2.9 数据可靠性

各项目的记录、实验图谱及实验方法学考察内容应完整、可追溯，并与申报资料一致。相关数据、图谱应满足数据可靠性要求，如检验仪器计算机化系统的用户分级及权限管理、审计追踪功能的开启、数据定期备份等。

6.3 非压力吸入液体制剂

6.3.1 质量管理

在常规质量管理上，非压力吸入液体制剂的质量管理和吸入气雾剂（即吸入气雾剂）类似，但非压力吸入液体制剂作为无菌制剂，在研发质量管理中，也要关注在无菌保障和无菌工艺研究相关的内容。

6.3.1.1 组织机构和人员

和前述吸入气雾剂的研制现场的组织机构和人员核查要点类似。

6.3.1.2 研究条件

除了常规的研究条件外，应具有开展无菌制剂研究的条件。

6.3.1.3 文件和记录

和前述吸入气雾剂的研制现场的文件及记录核查要点类似。

6.3.1.4 变更和偏差管理

和前述吸入气雾剂研制现场的变更及偏差管理核查要点类似。

6.3.1.5 委托研究

和前述吸入气雾剂研制现场的委托研究核查要点类似。

6.3.2 处方工艺

处方和工艺研究过程应当完整科学、设计合理，相关研究记录应当真实完整，与申报资料一致。

应具有与处方工艺项目研究相适应的场所、设备和仪器。

工艺及处方筛选、摸索应有具体试验过程及记录，研究确定的处方组成、工艺流程、关键工艺参数和范围、试验数据、时间应与申报资料一致。对影响非压力型吸入液体制剂关键质量属性的主要因素进行充分的研究。

处方工艺研究与样品试制阶段所用仪器设备主要包括药液配制设备、灭菌或除菌设备（如有）、灌封设备、检漏（如有）等。

处方工艺筛选阶段，需关注的影响关键质量属性的主要因素与粉雾剂类似，但也有不同之处。比如应进行使用前的 pH 值研究，此外，还应关注雾化器的品牌、型号对产品雾化性能的影响等。混悬型非压力吸入液体制剂还需关注原料药

晶型和粒径对制剂递送特性的影响，混悬工艺对主药含量均一性的影响；吸入喷雾剂应进行抑菌效力研究。对于采用无菌工艺生产的非压力吸入液体制剂，应进行过滤工艺验证。对于终端灭菌工艺生产的非压力吸入液体制剂，应进行灭菌工艺的验证。根据溶液的特点和生产工艺进行直接接触药液的生产组件相容性研究。

6.3.3 样品试制

应具有与样品试制相适应的场所、设备和仪器，如称量设备、搅拌或均质设备、灌封设备、包装设备和检漏设备等生产设备，以及呼吸模拟测定装置、微细粒子剂量测定装置、粒度测定仪等检测设备，并有相应的管理制度或标准操作规程。

样品试制相关的记录应当保存完整。试制样品的处方、工艺、过程控制、使用的主要生产设备型号、技术参数及原始记录等应与申报资料一致。

样品的试制量、剩余量与使用量之间应有记录并能对应，应保留试制样品实物以备检查。

在样品试制期间，还需对保持时间（含化学和微生物）等进行验证。

6.3.4 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器

对于非压力吸入液体制剂，为保证足够剂量沉积于肺部，需控制雾滴粒径或原料药的粒径（混悬型）在 $10\mu\text{m}$ 以下，其中大多数应在 $5\mu\text{m}$ 以下；在辅料包材及雾化器的筛选上，需关注辅料的种类、用量，雾化器的类型、品牌、型号等。例如，不同的雾化器可能会对制剂产品的雾滴粒径分布、递送速率、沉积率等产生影响，并应进行原料药与辅料的相容性研究。

此外所用给药装置使用的接触药物的各组成部分均应无毒、无刺激性、性质稳定，应与药液进行相容性研究。

此外直接接触药品的内包材需进行除热原验证或供应商出具的相关证明资料；对于非压力吸入液体制剂需进行包装系统密封性验证，方法需经适当的验证。

关键批次样品试制所用的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器等具有合法来源（如供货协议、发票等）、检验报告、使用记录等，相关信息应与申报资料一致。

6.3.5 质量控制

应具有与质量研究相适应的场所、设备和仪器，如高效液相色谱仪、粒度测定仪、呼吸模拟器、递送剂量均一性测定装置、微细粒子剂量测定装置、pH 计等，并有相应的管理制度或标准操作规程。

仪器设备应经过检定或校准并在有效期内，研究时间、内容应与申报资料一致；研究用样品批号、试制时间应与研究时间对应。

非压力吸入液体制剂的质量研究，应包括递送速率、递送总量和无菌性。吸入喷雾剂应进行递送剂量均一性和抑菌效力研究。

6.3.6 技术转移

应完成研制到生产的技术文件转移，对技术转移过程中涉及的人员、设备、工艺、物料等因素进行评估，并在技术转移过程中采取措施降低风险。

技术转移或工艺放大后应完成工艺验证，验证数据应能支持商业化批量生产的关键工艺参数。

分析方法转移应经过转移方和接收方确认，有相应方案记录和报告，并符合要求。

6.3.7 对照品和参比制剂

对照品/标准品应具有合法来源，并提供来源证明，如为工作对照品，应有完整的标化记录且在效期内使用。对照品和参比制剂的接收、发放、实物数量、贮藏条件、使用记录或凭证应与实际的研究/评价时间一致。

所用的参比制剂应与申报资料一致，有明确的来源及来源证明，如购买发票、赠送证明等；有参比制剂的包装标签、说明书、剩余样品等；有参比制剂的接收、发放、使用记录或凭证，应与实际的研究/评价工作相吻合。

对照品/参比制剂应按其规定的贮藏条件保存，并与申报资料一致。

6.3.8 稳定性研究

应具有与稳定性研究相适应的场所、设备和仪器，如稳定性试验箱等。

应制定稳定性研究方案，稳定性研究的批次、样品放置条件、直接接触药品的包装材料及容器、各时间点原始检验记录数据应与申报资料一致。

非压力吸入液体制剂稳定性研究特殊考察项目通常包括：微细粒子剂量、递送速率及递送总量、无菌等。半渗透性包装的品种还应考察失水率。

6.3.9 数据可靠性

申报资料中的数据均应真实、准确、可溯源。各项目的原始记录、原始图谱及原始数据应完整、可追溯，并与申报资料一致。电子数据格式应与所用的仪器设备匹配。

研制单位应采取有效措施，如检验仪器计算机化系统的用户分级及权限管理、审计追踪功能的开启、数据定期备份等，防止数据的修改、删除、覆盖，以使相关数据、图谱满足数据可靠性要求。

七、吸入制剂生产现场核查要点

生产现场核查是对品种的生产条件和能力及其动态生产过程进行检查，确认相关生产和质量控制活动与申报的处方、生产工艺、生产条件、质量标准的一致性，以及药品生产是否符合《药品生产质量管理规范》要求。

7.1 吸入气雾剂

7.1.1 质量管理

公司应建立完整的组织机构，且有授权的人员行使质量活动的决定权。制定合理的培训计划，对涉及的生产工艺规程、岗位 SOP、验证、批生产记录、质量标准、检验 SOP、批检验记录、微生物知识及洁净区人员行为规范等进行人员培训，且培训内容应与生产质量管理匹配，培训记录和相应考核记录，应有保存管理。关注产品年度质量回顾、偏差/OOS 调查及处理、变更控制、CAPA 的有效性。

7.1.2 厂房与设施、设备

厂房与设施、设备应与品种批量生产相匹配，设备的使用、维修和保养有相应的管理文件，关键设备应进行验证、清洁和记录。对共线生产的品种进行合理的风险评估

吸入气雾剂的原辅料对于湿度均较为敏感，应关注原辅料和制剂成品的贮藏环境控制以及生产或检测过程中的温湿度控制。

吸入气雾剂生产过程，通常包括粉碎、混合、封阀、灌装、检漏、包装等工序。可能影响产品质量属性的关键设备包括粉碎机、混合配制锅、封阀机、灌装机、检漏机和其他包装设备。粉碎机需重点关注粉碎参数对物料粒径的影响；吸入气雾剂的剂量通常较小，对于混合配制过程需重点关注如何确保药液浓度的均一性；对于灌装机需重点关注设备内药液在密闭高压情况下对产品灌装量差异的控制。

7.1.3 物料

生产过程所需的物料应制定相应的管理文件，并遵照执行，包括进厂物料的验收、存储、发放以及供应商质量评审管理等。

原辅料和直接接触药品的包装材料储存条件、储存期限应符合要求，如气雾剂所用抛射剂对温湿度的要求。

仓库物料与产品发出量、库存量与实际生产量应相吻合，物料退库和销毁符合规定。

生产企业应制定供应商管理文件，对供应商进行分级管理、审计，并建立合格供应商名单。

7.1.4 批量生产

工艺验证生产批次的原辅料生产商、处方用量、生产工艺、批量、质量标准和设备应与申报资料一致。生产能力应与批量相适应，并应有相应的安全措施和防止污染与交叉污染的措施；应通过工艺验证证明工艺稳定性，工艺验证方案设计合理，并形成工艺验证报告。对清洁方法进行验证，制定清洁验证方案，并形成清洁验证报告。

申报注册批次样品应有完整的出入库记录，且实物与台账一致。

如共线生产应进行充分的风险评估及清洁验证。

关键设备的确认，如粉碎机的粉碎压力、配制锅的搅拌速度和时间、灌装机的灌装速度、装量控制等。

7.1.5 质量控制

实验室应有相应的场地、仪器设备和专业技术人员，并有与检验有关的实验室管理、取样、检验等管理文件，亦满足对原辅料与包装材料的取样、检测与放行管理要求和公司药品生产检验需求。仪器应按规定进行校准，具备日常检测和稳定性试验所需设备。

稳定性试验：制定稳定性考察相关管理文件。稳定性存取样按照方案进行管理，有相应的记录，留样与台账一致。

物料检验：应建立物料检验相关管理文件，包括原辅包、中间体、成品的取样、质量标准和检验操作规程等，均应按文件进行检测，原始记录应详细、保证数据溯源性。

分析方法转移/确认：应建立相关分析方法转移/确认的文件，且符合管理要求。

委托检验：应有文件，明确委托检验实验室的选择、现场审计、质量协议及合同实验室批准的流程。

留样：应有留样管理文件，留样实物与台账信息一致。

检验仪器应校验合格并在校验有效期内，使用记录时间与检测品种及检测时间对应一致。

样品、标准物质、试剂等应有合理的管理文件，领用记录与试验原始记录能够对应。

加速试验和长期稳定性试验的取样时间、考察项目及数量应符合要求，稳定性研究过程中各时间点的试验数据应符合规定并与申报资料一致。留样所用的直接接触药品的包装材料应与申报的一致。

7.1.6 数据可靠性

要求同研制现场核查。

7.2 吸入粉雾剂

7.2.1 质量管理

要求与吸入气雾剂类似。

7.2.2 厂房与设施、设备

厂房与设施、设备应与品种批量生产相匹配。

吸入粉雾剂及其原辅料对于湿度均较为敏感，应关注原辅料和制剂成品的贮藏环境控制以及生产或检测过程中的温湿度控制。

吸入粉雾剂生产过程，通常包括粉碎、混合、灌装、包装等工序。关键设备包括粉碎机、混合机、灌装机和其他包装设备。粉碎机需重点关注其对物料粒径的影响；吸入粉雾剂的剂量通常较小，对于混合机需重点关注如何确保原料和辅料混合均一性；对于灌装机需重点关注设备在微量情况下对重量差异的控制，以及设备对装量的过程控制方式。贮库型和泡罩型粉雾剂还应关注配套给药装置的组装设备。

7.2.3 物料

吸入粉雾剂原料的晶型，粒径；辅料的粒径、类型、表面形态等性质可能直接影响产品质量。需关注物料的来源、取样、储存等过程是否可能对上述特性产生影响。

7.2.4 批量生产

工艺规程、批生产记录与申报工艺应一致，批量生产的关键生产工艺参数应有验证数据支持并在规定范围内。

不同工序的收率及物料平衡应符合要求。

吸入粉雾剂的产生尘操作间应有防止粉尘扩散、避免交叉污染的措施；

生产中防止污染与交叉污染的措施、并评估其有效性，特别是激素类的吸入制剂。

如共线生产应进行充分的风险评估及清洁验证。

关键设备的确认，如粉碎机的粉碎频率、筛网目数，混合机转速，灌装机的灌装速度、装量控制等。

7.2.5 质量控制

检验仪器应校验合格并在校验有效期内，使用记录时间与检测品种及检测时间对应一致。

样品、标准物质、试剂等应按照规定管理和使用。

加速试验和长期稳定性试验的取样时间、考察项目及数量应符合要求，稳定性研究过程中各时间点的试验数据应符合规定并与申报资料一致。留样所用的直接接触药品的包装材料应与申报的一致。

对于吸入粉雾剂，微细粒子剂量、递送剂量均一性为其特殊检验项目，应重点关注检测能力是否满足产品检测需求，检测环境的温湿度控制，待测样品的保存条件，特殊仪器设备的校验及维护。

7.2.6 数据可靠性

要求同研制现场核查。

7.3 非压力型液体吸入制剂

7.3.1 质量管理

要求与吸入气雾剂类似。

7.3.2 厂房与设施、设备

厂房与设施、设备应与品种批量生产相匹配。

非压力型液体制剂通常为无菌制剂，厂房、设施及设备需满足无菌制剂的生产要求。

7.3.3 物料

原辅料和直接接触药品的包装材料储存条件、储存期限应符合要求。

能够按照管理规程对产品生产所用的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器的供应商进行审计和管理。

仓库物料与产品发出量、库存量与实际生产量应相吻合，物料退库和销毁符合规定。

关键批次样品试制所用的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器等具有合法来源（如供货协议、发票等），相关信息应与申报资料一致。

物料验收时，应关注包装容器的完整性。同时，应加强存放管理，注意污染风险、贮藏条件等，必要时建立相关 SOP。

原辅料和直接接触药品的包装材料和容器的质量标准、生产商/来源应当与注册申报资料一致，并按照相关标准操作规程进行取样和检验，并出具全项检验报告。

企业可根据成品法定标准或体系要求，制定物料取样规程或记录。

7.3.4 批量生产

注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》执行。

试制样品如工艺放大批、工艺验证批等的生产、检验、质量研究与评价过程应有完整记录，并与申报资料一致。

关键批次样品的处方和生产工艺、过程控制、试制场地和生产线、使用的主要生产设备型号、技术参数及原始记录等应与申报资料一致。

样品生产相关的记录应当保存完整。工艺规程、批生产记录与申报工艺应一致，批量生产的关键生产工艺参数应有验证数据支持并在规定范围内，不同工序的收率及物料平衡应符合要求。

样品的试制量、剩余量与使用量之间应有记录并能对应。应保留试制样品实物，处方工艺确定后生产的关键批次样品应妥善保存，以备核查。

原料药粉碎的产尘操作间应有防止粉尘扩散、避免交叉污染的措施；生产中应有防止污染与交叉污染的措施、并评估其有效性，特别是激素类吸入制剂。如共线生产应进行充分的风险评估及清洁验证。

非压力吸入液体制剂的无菌保障措施，如人员培训、培养基模拟灌装、除菌过滤验证、密封完整性验证等。

关键设备的确认，如粉碎机的粉碎频率、筛网目数，灭菌或无菌设备验证，灌装机的灌装速度、装量控制等。

用于确证性临床试验、生物等效性研究等药物临床试验相关批次样品的生产应符合相应药品生产质量管理规范的相关要求。

7.3.5 质量控制

检验仪器应校验合格并在校验有效期内，使用记录时间与检测品种及检测时间对应一致。

样品、参比制剂、标准物质、试剂等应按照规定管理和使用。

加速试验和长期稳定性试验的取样时间、考察项目及数量应符合要求，并与稳定性研究方案一致。稳定性研究过程中各时间点的试验数据应符合规定并与申报资料一致。留样所用的直接接触药品的包装材料应与申报的一致。

样品检验相关的记录应当保存完整。检验规程、批检验记录与质量标准应一致。

7.3.6 数据可靠性

相关原始记录，尤其是原始电子数据应与申报资料中的纸质数据一致。数据应当清晰、可读、易懂、可追溯，数据保存应当确保能够完整地重现数据产生的步骤和顺序。

生产和检验所用计算机化系统应当经过验证，相关用户分级管理与权限应设置合理。

根据生产、检验或其他相关记录中的签名能够追溯至数据的创建者、修改人员及其他操作人员。

关键批次的键数据产生应使用数据审计跟踪系统确保数据可靠性。不具备数据审计跟踪功能的仪器设备，应有足够的措施保证其数据可靠性。

质量研究各项目，例如制剂特性检查项、有关物质、含量/效价等关键质量属性研究的原始记录、实验图谱及实验方法学考察内容，其原始数据应完整可靠，电子数据格式应与所用的仪器设备匹配。

八、吸入制剂 GMP 符合性检查要点

药品生产管理和质量控制的基本要求，旨在最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。基于上述要求，进行药品检查需重点关注企业是否建立了完善的药品生产质量管理体系，是否运用质量风险管理的方法对质量风险进行评估、控制、沟通、审核，最大限度地降低药品生产过程中的污染、交叉污染以及混淆、差错等风险。

检查过程中，检查员应依据《药品生产质量管理规范（2010年修订）》及其

附录来确定检查缺陷的类别及条款。由于吸入制剂特殊性，在实际检查中应结合吸入制剂不同剂型在生产及质量控制过程中的特殊要求进行重点关注。

因第七章注册生产现场核查重点对上市前产品的生产条件和能力及其动态生产过程进行核查，关注与申报资料的一致性、数据真实性、商业化生产条件以及 GMP 合规性，本章节主要针对产品上市后的 GMP 持续合规性进行展开阐述，生产现场核查中的合规要求因雷同，在此不再赘述。

8.1 吸入气雾剂检查要点

8.1.1 质量管理

公司应建立完整的组织机构，并对岗位人员进行持续培训，确保按照岗位职责要求履行相应职责。

上市许可持有人应当建立药品质量保证体系，若涉及委托生产，上市许可持有人应对受托生产企业质量管理体系进行定期审核，监督其持续具备质量保证和控制能力。

上市许可持有人履行上市放行的职责，生产企业履行出厂放行的职责。

8.1.2 厂房、设施及设备管理

8.1.2.1 厂房与设施

厂房、空调系统、水系统、压缩空气系统、氮气系统（如涉及）等公用设施应按照年度预防维护计划进行维护保养，并有相关记录。上述设施设备应按规定进行持续确认，确保符合要求。

8.1.2.2 设备

吸入气雾剂在生产过程中，主要包括配液、灌装和检漏三道工序，不同的生产工艺，前后工序亦存在差异。影响产品质量的关键设备包括药液混合、灌装和检漏设备。应重点关注：

- 1) 设备的实际生产条件和能力，如配液系统与生产批量匹配性，灌装设备的灌装精度能否满足产品质量要求。
- 2) 如存在共线生产，应关注共线生产的评估报告，包括可能存在的死角和 API 易沉积处的清洁方式。

- 3) 设备的定期再确认, 以确保设备满足持续生产要求。
- 4) 设备变更的风险评估及相关验证, 按照 GMP 要求及的上市后变更指导原则进行报告、备案或批准。

8.1.3 物料管理

吸入气雾剂原辅料的粒径、晶型可能对产品的质量产生影响, 现场检查过程需确认其与验证批次控制标准一致。吸入气雾剂包装通常包括罐体和阀门, 需重点关注定量阀体积, 罐体材质和驱动器孔径。应关注物料来源、入厂检测及存储管理及批间差异可能对产品质量的影响。

仓库物料与产品发出量、库存量与实际生产量应吻合。每批产品均有发运记录。物料退库和销毁应符合规定。若涉及产品召回, 召回产品的储存应符合要求。

吸入气雾剂中抛射剂用量较大, 应关注其存放条件、出入库管理。对于贮存条件有特殊要求的原辅料、包材、成品, 关注仓储条件的温湿度验证、运输验证、产品发运记录等是否符合要求。

供应商管理应符合规定, 对于主要物料供应商应进行定期现场审计, 及时更新供应商档案。

8.1.4 生产管理

灌装是气雾剂最关键工序, 灌装工艺的好坏, 采用灌装工艺方法的正确与否, 都直接影响产品的质量。气雾剂的灌装工艺一般有一步冷灌法、两步压力罐装、一步压力罐装三种方法。通常气雾剂的生产过程中的装量差异、含量、水分、杂质、阀门系统的测定、密封性等采用在线控制, 需关注是否建立了合理的工艺控制指标及监测频次。另外, 还需关注生产过程中抛射剂是否有补充, 及其加入量、加入时间点。

生产所用原辅料、处方、生产工艺、批量、质量标准应与注册批准资料一致。通过持续的工艺验证证明能够持续、稳定生产出符合预期用途和注册要求的产品。

生产上有防止污染与交叉污染的措施。

多品种共线生产应进行风险评估, 通过清洁验证证明清洁方法合理、有效。

8.1.5 质量控制

吸入气雾剂质量控制关注点与吸入粉雾剂类似，应重点关注检测能力是否满足产品检测需求，特殊仪器设备的校验及维护。中国药典对吸入气雾剂的质量控制有部分特殊要求，需关注企业对产品的相关检验操作、质量标准和仪器设备是否符合药典通则的相关要求。

分析方法的变更应进行必要的确认或验证。

上市后产品应进行持续稳定性考察，明确考察批次及检验频次，制定考察方案，并按要求完成总结报告。

8.1.6 验证与确认

吸入气雾剂不同灌装工艺的关键工艺参数不同，相应的工艺验证要求亦不同。工艺验证应包括产品生产过程中的所有关键工艺步骤和工艺参数，并进行相应的风险评估。应明确工艺验证方式：首次验证、出现影响产品质量的重大变更后的验证，必要的再验证以及在产品生命周期中的持续工艺确认，以确保工艺始终处于验证状态。

大部分吸入气雾剂为混悬型制剂，需关注其清洁验证中可接受的残留限度以及清洁方法的合理性和适用性。

应对设施、设备和工艺，包括清洁方法应当进行定期评估，以确认其持续保持验证状态。

8.1.7 数据可靠性

数据可靠性要求同生产现场核查，此外应关注：

- (1) 应建立包含生产、检验相关的仪器设备的计算机化系统清单，并及时更新。
- (2) 生产、检验相关的仪器设备的计算机化系统如有变更，应对变更进行评估，并在计算机化系统生命周期中保持其验证状态。

8.2 吸入粉雾剂检查要点

8.2.1 质量管理

要求同吸入气雾剂。

8.2.2 厂房、设施及设备管理

厂房与设施、设备应满足吸入粉雾剂的要求，具体参见 7.2.2。

其余要求同吸入气雾剂。

8.2.3 物料

吸入粉雾剂原料的晶型，粒径；辅料的粒径、类型、表面形态等性质可能直接影响产品质量。需关注物料的来源、取样、储存等过程是否可能对上述特性产生影响。若对物料晶型、粒径有额外要求，供应商审计时需予以重点关注。

其余要求同吸入气雾剂。

8.2.4 生产管理

吸入粉雾剂生产过程，通常包括粉碎、混合、灌装和包装工序。粉碎过程需关注粉碎设备的工作原理、筛网型号、设备参数是否与验证批次一致。混合过程需关注混合方式及物料混合顺序。确保生产工艺参数与验证批次一致。

具体如下：

胶囊型粉雾剂生产过程中应关注胶囊灌装参数的设置范围以及产品的灌装精度。

泡囊型粉雾剂应关注粉末在泡囊内的分装、泡囊分装过程中的在线监控、异常样品处理以及给药装置和泡罩条的组装。

贮库型粉雾剂应关注粉末灌装精度以及灌装后装置的密封。

吸入制剂通常工艺较为复杂，需特别关注生产工艺和批量变化对产品质量可控性的影响。

生产所用原辅料、处方、生产工艺、批量、质量标准应与注册批准资料一致。通过持续的工艺验证证明能够持续、稳定生产出符合预期用途和注册要求的产品。

生产上有防止污染与交叉污染的措施。

多品种共线生产应进行风险评估，通过清洁验证证明清洁方法合理、有效。

8.2.5 质量控制

对于吸入粉雾剂，微细粒子剂量、递送剂量均一性为其特殊检验项目，应重点关注检测能力是否满足产品检测需求，检测环境的温湿度控制，待测样品的保

存条件，特殊仪器设备的校验及维护。

其余要求同吸入气雾剂。

8.2.6 验证与确认

与常规制剂要求一致。由于吸入粉雾剂的原料药多为难溶性药物，在确认与验证过程中应重点关注清洁验证中残留限度的确定以及清洁方法的合理性和适用性。

其余要求同吸入气雾剂。

8.2.7 数据可靠性

要求同吸入气雾剂。

8.3 非压力型液体吸入制剂检查要点

8.3.1 质量管理

在常规制剂要求基础上，非压力型的吸入液体制剂为无菌产品，检查过程还需重点关注人员的无菌操作培训及考核。

其余要求同吸入气雾剂。

8.3.2 厂房、设施及设备管理

企业的厂房、设施、关键生产设备、仓储条件等应当与商业化批量生产相匹配，药品生产过程中防止污染与交叉污染的措施应当有效。

与产品生产相关的厂房与设施、关键生产设备应经确认，包括设计确认、安装确认、运行确认和性能确认，并保持持续验证状态。

如非专用生产线，应当评估共线品种的合理性，评估共线生产带来的污染与交叉污染的风险，并采取防止污染与交叉污染的有效措施；应当建立有效的清洁程序并经验证。

8.3.2.1 厂房与设施

厂房与设施的布局必须满足整体设计，同时考虑房间特定功能，设计合适的气流方向、最佳的人流、物料放行，以便于生产操作、清洁和维护。一般包括生产区、仓储区、质量控制区和辅助区。

无菌非压力型吸入液体制剂的生产厂房需符合无菌药品生产相关要求。由于 API 处于溶解或分散状态，部分产品的贮藏条件可能有特殊要求，应关注制剂成品及中间产品的贮藏环境控制条件以及生产或检测过程中的温湿度控制。

因最终灭菌产品与非最终灭菌产品所要求的生产操作环境不同，生产过程中所需的无菌控制要求也不同。相较最终灭菌产品，非最终灭菌产品的控制要求严格得多。如企业采取最终灭菌产品与非最终灭菌产品的共线生产方式，应确认生产最终灭菌产品时生产控制要求及生产后生产设备、器具的清洁灭菌应与生产非最终灭菌产品等同，避免因生产最终灭菌产品对非最终灭菌产品的无菌保障造成不利影响。

8.3.2.2 设备

非压力型液体吸入制剂通常为无菌制剂，须符合无菌药品生产设备的相关要求。可能涉及到不同的包装工艺，应重点关注设备的无菌保障能力，无菌工艺和包装完整性验证。

8.3.3 物料管理

生产过程所需的原辅料和包装材料等应有相应管理制度并遵照执行，涉及相关物料的采购、接收、贮存、检验、放行、发放、使用、退库、销毁全过程，应当确保物料在上述过程不发生污染、交叉污染、混淆和差错。

非压力型液体吸入制剂的原辅料及包材的型号及质量直接影响产品质量，应重点关注物料来源、入厂检测（微生物限度、内毒素），储存过程。包括但不限于单剂量包装用的原材料 LDPE 粒料或玻璃安瓿瓶。

应按照管理规程对产品生产所用的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器的供应商进行审计和管理。

8.3.4 生产管理

原料药粉碎的产尘操作间应有防止粉尘扩散、避免交叉污染的措施；生产中应有防止污染与交叉污染的措施、并评估其有效性，特别是激素类吸入制剂。如共线生产应进行充分的风险评估及清洁验证。

重点关注非压力吸入液体制剂的无菌保障措施，如人员培训、培养基模拟灌装、除菌过滤验证、密封完整性验证等。

8.3.5 质量控制

原辅料和直接接触药品的包装材料和容器的质量标准、生产商/来源应当与注册批准资料一致,按照相关标准操作规程进行取样和检验,并出具全项检验报告。

应当尽可能减少物料的微生物污染程度。必要时,物料的质量标准中应当包括微生物限度、细菌内毒素或热原检查项目。

应建立适用于产品生命周期的每个阶段的质量控制标准,以保证物料和产品的质量、安全、有效和一致性。

非压力型液体吸入制剂质量控制关注点与吸入粉雾剂类似,应重点关注检测能力配套情况以及特殊仪器设备,如呼吸模拟器等。

8.3.6 验证与确认

企业的厂房、设施、设备和检验仪器应当经过确认,应当采用经过验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验,并保持持续的验证状态

采用新的生产处方或生产工艺前,应当验证其常规生产的适用性。工艺验证应包括产品生产的所有关键参数和关键质量属性,以及相应的风险评估。证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品。

需关注其清洁验证中可接受的标准以及清洁方法的合理性和适用性。清洁方法应当经过验证,证实其清洁的效果。

对于吸入液体制剂,应通过无菌工艺的验证、设备清洗灭菌验证、产品密封完整性验证、与产品直接接触的工器具、包装材料的灭菌验证等,证明相关无菌保障措施的有效性。

8.3.7 数据可靠性

要求同吸入气雾剂。

九、名词解释

1、递送剂量 (Delivered Dose, DD): 又称释药剂量,是系指吸入制剂在每次使用时从给药装置释放出的、具有重现性的药物剂量。

- 2、每揆主药含量：主要针对吸入气雾剂，指从阀门中喷出的药物量，一般也可以理解为递送剂量与驱动器残留药物量的和。
- 3、空气动力学粒径分布（Aerodynamic Particle Size Distribution, APSD）：从给药装置释放出的、粒径范围小至可进入肺部的药物颗粒所占的比例。通常用多级撞击器进行检测。
- 4、微细粒子剂量（Fine Particle Dose, FPD）：指空气动力学直径小于特定粒径、或在某个粒径范围的撞击器层级上沉积的药物量。
- 5、喷雾模式（Spray Pattern）：指从正面直接观察自阀门中喷出的雾团。
- 6、喷雾形态（Plume Geometry）：指从侧面观察自阀门中喷出的雾团。

十、起草说明

本《指南》拟参考的相关法规及国内外指导原则如下：

1. 《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（卫生部令第79号，2011年）
2. 《中国药典》2020年版四部
3. 《药品注册核查工作程序（试行）》（2020年）
4. 《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）》（2020年）
5. 《仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查指导原则》（2017年）
6. 《仿制药质量和疗效一致性评价生产现场核查指导原则》（2017年）
7. 纽曼(Byoon, P. R.). 呼吸道药物递送的基本理论与实践[M]. 化学工业出版社, 2011.
8. ICH. Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. November 2000.
9. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Draft Guidance for Industry: Current Good Manufacturing Practice—Guidance for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities Under Section 503B of the FD&C Act Guidance for Industry. JANUARY 2020.
10. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff: Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products. JANUARY

2017.

11. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products--Quality Considerations. April 2018.

12. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products--Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. July 2002.

13. Food and Drug Administration. Guide to Inspections of Lyophilization of Parenterals. November 2011.

14. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. June 2006.

15. European Medicines Agency (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.

16. European Medicines Agency (EMA). Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparations for Inhalation.

17. European Medicines Agency (EMA). Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version). November 2008.

18. World Health Organization (WHO). Guidelines on pre-approval inspections. 2002.

19. World Health Organization (WHO). Provisional Guidelines on the Inspection of Pharmaceutical Manufacturers. 1992.

20. Tougas TP, Mitchell JP, Lyapustina SA. Good Cascade Impactor Practices, AIM and EDA for Orally Inhaled Products [M]. Springer, 2013: 18-19.

21. 《药品生产监督管理办法》（2020 年）