

指导原则编号：

【	H	】	G	P	H	9	-	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---

# 吸入制剂质量控制研究技术指导原则

二〇〇七年九月

## 目 录

一、概述	2
二、吸入制剂的分类	3
三、质量控制研究	3
(一) 吸入制剂质量控制的主要指标和参数	3
(二) 气雾剂	4
(三) 喷雾剂	12
(四) 粉雾剂	14
四、需要关注的几个问题	19
五、参考文献	22

六、附录.....	24
七、著者.....	24

# 吸入制剂质量控制研究技术指导原则

## 一、概述

吸入制剂系指通过特定的装置将药物以雾状形式传输至呼吸道和/或肺部以发挥局部或全身作用的制剂。与普通口服制剂相比，吸入制剂的药物可直接达到吸收或作用部位，吸收或作用快，可避免肝脏首过效应、减少用药剂量；而与注射制剂相比，可提高患者依从性，同时可减轻或避免部分药物不良反应。因而近年来越来越为药物研发者所关注。

吸入制剂在制剂处方、给药装置、制剂工艺、质量研究、稳定性研究等方面均有其特殊关注点，可对吸入制剂的质量可控性、安全性与有效性产生至关重要的影响，因此质量控制研究部分是吸入制剂的临床前乃至临床研究重点之一。

本指导原则是在参考国内外相关指导原则和文献的基础上，结合我国吸入制剂研发的现状，通过分析质量控制研究与安全有效性和质量可控性之间的内在关系而制定的。旨在为药物研发者在吸入制剂质量控制研究过程提供基本的技术指导，也力求使药物研发者和评价者对药物评价过程中需要关注的问题达成共识。

本指导原则所讨论内容仅限于经口腔吸入制剂在质量控制研究

工作方面的特殊研究内容，经鼻吸入制剂暂不纳入本指导原则。其他一般性要求参见国家食品药品监督管理局颁布的相关指导原则。

由于新制剂技术的不断涌现以及临床上的特殊需求，在吸入制剂研发过程中会遇到很多难以预料的问题，因此本指导原则只是一个一般性原则，药物研发者应从药物研发的客观规律出发，具体问题具体分析，必要时根据实际情况采用其他有效的方法和手段进行研究。

本指导原则适用于吸入制剂研发的整个过程。

## **二、吸入制剂的分类**

根据处方、制剂工艺的不同，吸入制剂表现出多种制剂形式，目前国内外有多种剂型名称并存，相互之间既有交叉也有覆盖，不利于药物研发和评价。为此，本指导原则从分类的科学性出发，同时参考国内外指导原则和相关文献，将吸入制剂分为气雾剂、喷雾剂和粉雾剂，以便有针对性地提出各自的质量控制要求。需要说明的是，多数疾病均需定量给药，因此本指导原则所涉及内容均以定量吸入制剂为对象。

气雾剂系指将含药溶液、乳状液或混悬液与适宜的抛射剂共同分装于具有特制阀门系统的耐压容器中，使用时借助抛射剂的压力将内容物成雾状喷出，吸入后发挥局部或全身治疗作用。气雾剂一般由药物、辅料、耐压容器、定量阀门系统和喷射装置组成。

喷雾剂系指含药溶液、乳状液或混悬液置于特制的装置，使用时借助适当的雾化系统将内容物呈雾状释出，用于患者吸入的制剂。喷雾剂一般由药物、辅料、容器、雾化装置等组成。

粉雾剂系指将微粉化的药物或/和载体以单剂量或多剂量储库形式，采用特制的干粉吸入装置，由患者主动吸入雾化药物至呼吸道或肺部的制剂。

### **三、质量控制研究**

#### **(一) 吸入制剂质量控制的主要指标和参数**

根据吸入制剂的制剂特点以及临床应用特点，气雾剂、喷雾剂和粉雾剂的质量控制指标/参数主要有药物/雾滴的粒度和粒度分布、喷射模式、每揿主药含量/每喷主药含量/每吸主药含量、每瓶总揿次/每瓶总喷次/每瓶总吸次，在吸入制剂的处方工艺研究、质量研究和稳定性研究的全过程中都需结合上述四个方面进行具体研究。此外，各具体剂型还有一些个体化要求，如单剂量或多剂量的粉雾剂需考察含量均匀度和排空率。

#### **(二) 气雾剂**

##### **1、处方基本组成**

气雾剂按照处方组成可分为：溶液型、乳剂型和混悬型气雾剂。根据处方中辅料的不同，大致可分为四种：1) 药物、抛射剂系统；

- 2) 药物、助溶剂、抛射剂系统; 3) 药物、表面活性剂、抛射剂系统;
- 4) 药物、表面活性剂、助溶剂、抛射剂系统。

## 2、处方工艺研究

气雾剂处方工艺研究包括对原料药和辅料的考察、处方的设计和优化、工艺过程中各主要环节对产品质量的影响等研究工作。处方工艺研究与气雾剂的质量研究、稳定性乃至安全性和有效性密切相关,是制剂质量研究的基础。

### 2.1 原料药

主药的理化性质对制剂性能有重大影响,因此首先应对其有清晰的了解和认识。影响气雾剂的理化性质主要有 pH 值、pKa 值、密度、粒度分布、粉末表面特征、粉末形状、晶型、水分、溶解度、溶剂化/或水合状态等。对于混悬型气雾剂,可能因药物在粉碎或贮藏条件下发生转晶或粒径发生变化而影响疗效。此外,也应考察原料药的残留溶剂、杂质限度等。关于原料药的质量研究、杂质检查以及残留溶剂检查详见有关指导原则。

### 2.2 辅料

气雾剂中添加的辅料均应对呼吸道粘膜和纤毛无刺激性、无毒性,辅料的选择以及具体用量应在处方筛选以及优化过程中确定,但以尽量少加为宜。

### 2.2.1 抛射剂

抛射剂系气雾剂中的驱动力。常用的抛射剂有氢氟烷烃类 (HFA) 如四氟乙烷 (HFA134a) 和七氟丙烷 (HFA227)。在处方中常见一种或几种抛射剂联合使用, 以达到理想的抛射动力和稳定性。原来尚有氯氟烷烃类 (CFC 氟里昂) 抛射剂, 但由于其对臭氧层的破坏和对环境的影响, 已被对环境破坏作用小的氢氟烷烃所取代。

### 2.2.2 其它辅料

气雾剂根据处方的需要, 通常还添加助溶剂、表面活性剂等其他辅料。在处方研究时, 应对这些辅料的种类和用量进行筛选确定, 以排除对药品质量的影响。如处方中加入过量的吐温 80 可能会使整个体系的粘度增加, 在药物喷射过程中可能由于粘度的变化而使每喷主药含量不均匀、喷出药物的粒度变大、药物在容器中的残留量增加等。这些将直接导致给药剂量的不准确, 影响药物的安全性和疗效。

## 2.3 原辅料的安全性评价

对于未在国内上市原料药/辅料或改变给药途径的原料药/辅料, 以及用量超过常规限度的辅料, 在用于吸入制剂前应进行吸入途径的安全性系统研究, 不能简单以其他给药途径的安全性资料作为代替。例如可采用合适的细胞模型, 通过观察细胞形态学变化、细胞完整性和细胞活力来判断待测物质的安全性。

## 2.4 药物的粒度及微粉化工艺

根据呼吸道生理结构，为使药物有效的分布或沉积在治疗部位，药物的粒度通常在  $7\mu\text{m}$  以下。粒度过大（大于  $10\mu\text{m}$ ）或过小（小于  $0.5\mu\text{m}$ ）可能会使药物不能有效沉积，疗效降低。对于混悬型气雾剂，首先要进行药物的微粉化处理。对于混悬型气雾剂，在处方筛选过程中，要求将药物粉碎在  $7\mu\text{m}$  以下，控制微粉化药物的粒度分布，求出  $d_{10}, d_{50}, d_{90}$  的粒度分布数据。

常用的微粉化工艺有研磨法（球磨机、能流磨）、喷雾干燥法以及结晶法。在微粉化工艺中，对微粉化过程（饲料的速度、空气压力、空气流速、颗粒粉碎循环时间、粉末的粒度、主药高温降解情况以及可能的微生物污染等）应该进行系统的研究；特别对于多晶型的药物，如晶型对药物的疗效有明确影响，则在使用研磨法进行微粉化处理时，应对药物晶型的变化进行详细的考察和研究。在利用喷雾干燥法进行微粉化处理，需要注意无定型物的产生，同时对于此过程可能产生的水分或其他有机溶剂也需要在处方筛选时严加控制。此外，也应对微粉化后的粉末的粒度分布、流动性、堆密度、表面电荷、粉末表面的形态等粉体学特性有必要的了解。

## 2.5 水分和环境湿度的控制

处方中的水分含量较高可能对气雾剂性能（例如化学稳定性、物

理稳定性、可吸入性) 有潜在影响。产品中水分的来源主要有: 1) 原料和辅料中带入; 2) 生产环境引入; 3) 容器和生产用具带入。所以在处方筛选过程中, 应严格控制原料药和辅料的水分, 也要避免生产环境以及生产用具、容器中水分的带进, 以最大限度地避免水分带来的影响。

## 2.6 药物的聚集

混悬型气雾剂的处方筛选过程中应关注药物的聚集和微晶的增长。作为混悬液, 药物和分散溶媒存在密度差, 必然会在一定时间内造成聚集并产生沉降。如果这种沉降现象不能在振摇条件下分散均匀, 势必严重影响药品的使用。

## 2.7 抛射剂配比

如果单一抛射剂不能满足临床使用要求, 可能需要不同蒸汽压的抛射剂混合使用。当两种抛射剂混合使用时, 则应该按照每种抛射剂的蒸汽压以及所占的摩尔分数, 计算混合后的蒸汽压。通过调节抛射剂的比例以达到适宜的蒸汽压。

## 2.8 灌装工艺

灌装是气雾剂生产工艺的重要步骤, 灌装工艺的不同直接影响产品的质量。常用的灌装工艺有一步冷冻灌装、两步压力灌装、一步压力灌装以及盖下灌装四种方法, 每一种灌装工艺都应该结合具体的处

方进行考虑和筛选，同时灌装前应去除溶液型气雾剂中不溶性微粒。

需要说明的是，由于气雾剂在使用和贮藏条件下，可能存在以下现象：1) 多次使用后，部分药液由于抛射剂的压力降低而残留在容器中；2) 药物吸附在容器壁和阀门系统，造成部分药物无法随抛射剂喷出，特别是对于混悬型气雾剂这种现象较易产生；3) 喷射出的药液附着在喷嘴，没有完全被患者吸入；4) 由于阀门系统的密封性不好，导致抛射剂在贮藏条件下的泄漏，使部分药物残留在容器中而无法使用。因此气雾剂在使用过程中，可能导致实际喷出的药量低于从阀门系统给出的剂量。更进一步的，当药物喷入口腔时，也会因药物沉积于口腔等部位而导致进入有效部位的剂量进一步降低。基于此，在处方筛选和研究时应该综合质量研究以及临床研究的结果，全面分析不同因素导致的损失，适当增加装量。

## 2.9 其他

应对气雾剂的生产过程中的装量差异、含量、水分、杂质、溶液型气雾剂的渗透压、阀门系统的测定、密封性等进行在线控制。通过关键工艺和参数对气雾剂质量的研究，建立合理的工艺控制指标，这为保证产品质量的一致性以及良好的重现性提供数据支持。相应要求可参见《化学药物制剂研究基本技术指导原则》。

## 3、质量研究和质量标准

### 3.1 研究项目的确定

气雾剂的质量研究既应该体现出处方研究的结果,又能为制备工艺的过程控制提供技术参数,同时又应该反映出产品的内在质量并为制定质量标准提供依据。

在开始进行临床研究和治疗等效性试验前,对气雾剂的质量情况应当有全面和清晰的了解。

### 3.2 主要研究内容

气雾剂的质量研究可以分为制剂内容物特性研究和与特制的装置相关的研究两部分。

制剂内容物的特性研究包括药液性状、鉴别、检查和含量测定,相关要求可参照相关技术指导原则进行。以下列出气雾剂的质量研究关键项目。

#### 3.2.1 最低装量

气雾剂在制备过程中应该对产品的最低装量进行在线检查和验证,在检查最低装量的同时,气雾剂的含量均匀性和喷出后的药物粒度或雾滴粒度也应该符合要求。

#### 3.2.2 泄漏率

泄漏率是体现气雾剂密封性的重要指标。泄漏率对每揆主药含量、含量均匀性、喷出药物/雾滴的粒径密切相关。泄漏率是稳定性实验

重要检查项目。在相同的实验条件以及容器和阀门系统一定的情况下，药品在有效期内的泄漏率与装量直接相关。因而在稳定性实验中检查药品的泄漏率非常必要。泄漏率的具体测定方法以及评判标准可以参考现行版中国药典的有关内容。

### 3.2.3 每揆主药含量

由于每揆主药含量是处方因素的综合体现，也是容器和阀门系统质量的体现，因而该项是气雾剂重要的过程控制和终点控制项目之一。通过对批间和批内每揆主药含量的测定，可以有效地控制产品的质量，保证临床给药的一致性，确保临床疗效。每揆主药含量的测定方法可以参考现行版中国药典或其它文献方法。

### 3.2.4 含量均一性

除进行每揆主药含量检查外，建议在确定的最佳检查条件下进行含量均一性（Spray Content Uniformity, SCU）检查，评估同一容器初始和后期多揆的药物含量的一致性，及容器之间和批次之间的均一性，该项研究可以从整体上反映制剂处方、生产工艺、给药装置等因素变化对给药剂量的影响。每揆含量均一性测定应当在标示喷次的初始和终末检查。

### 3.2.5 每瓶总揆数

为保证每瓶气雾剂的给药次数不低于规定的次数，需要进行每

瓶总揆数的测定。每瓶总揆数与每揆主药含量一样，也是气雾剂重要的检查和控制项目。影响每瓶总揆数的主要因素有：生产过程中的装量差异以及泄漏率。相应检查方法可参考现行版中国药典的有关内容。

### 3.2.6 雾滴的粒度或粒度分布

由于药物随抛射剂喷出后，药物的粒度除与处方因素（原料药的粒度分布、水分、粘度、表面活性剂的使用、抛射剂等）有关外，阀门系统、环境温度等也对药物粒度具有较大影响。因此，从质量控制的角度出发，气雾剂喷出后的雾滴粒度以及粒度分布的测定非常重要。目前其测定方法有显微镜测定法、撞击器法、光学测定法等。

显微镜测定方法简单，可观察颗粒的形状以及判断分散情况，有些显微镜系统还可用图像分析来获得数量分布。但这种方法只检查相对较少的颗粒，有可能采样不具有代表性，同时测得的也是静态粒径。

撞击器法系将气雾剂经过一系列的不同粒径过滤器收集后采用专一性的理化方法测定药物含量，根据每一级的相应粒径可以获得空气动力学粒度直径分布。本法获得的药物分布数值不受颗粒中辅料等的影响，重现性和稳定性强，是目前用于评价吸入制剂的较好方法，但工作量大、耗费时间，其中空气流速是影响测定的主要因素。测定装置可参见附录（一）。

光学颗粒测定方法主要有激光衍射测定法和激光飞行时间测定法，可以作为气雾剂空气动力学粒度以及粒度分布研究的方法。

由于不同气雾剂在给药设计和操作模式上可能存在很大差别，没有一种单一的方法能满足吸入制剂研究和成品质量控制的所有要求。基于这一原因，在吸入剂研究过程中，可以根据本身具有的条件和需要，选择合适的粒度和粒度分布测定方法。

粒度测定可采用现行版中国药典收载方法进行测定，以控制最终质量。

### 3.2.7 药物在装置中的残留

由于药物随抛射剂喷射出容器时，可能在阀门系统的“死腔”沉积或滞留，致使一部分药物无法喷出，此外喷出的药物可能因为喷嘴的大小、形状以及剂型因素（如药物颗粒在喷嘴处聚集，较大的颗粒镶嵌在喷嘴处、颗粒之间的静电作用等），也使部分药物残留在喷嘴处，而无法被患者吸入，对于这些部位的药物残留，应该在处方筛选以及制备工艺中检查测定。通过试验可以确切了解药物每喷揷出量，并为临床给药的准确性提供依据。

### 3.2.8 分散性试验

使用前需要振摇的混悬型气雾剂可能由于药物颗粒沉降而聚集成块，故需进行分散性试验。同时对处方中可能存在的表面活性剂在

过度振摇可能发泡而带来的每揆主药含量的不准确，也应该在质量研究过程中予以研究。可以每揆主药含量以及药物/雾滴的粒度及粒度分布、喷射模式等为考察指标。通过考察，既应能够确认通过合适的振摇，药物是否可以重新分散，又应能够确定合适的振摇方式。

### 3.2.9 喷射模式 (Spray Pattern)

为验证气雾剂批间和批内动态喷射状态的一致性或均匀性，还可在条件允许的前提下对气雾剂的喷射模式进行研究。气雾剂的喷射模式除与阀门系统、喷口的大小、形状有关外。与抛射剂的蒸汽压、药物颗粒的大小以及处方组成等也有关系。

喷射模式试验可以通过以下几个技术参数评估，1) 喷嘴到靶板的喷射距离；2) 同一喷射模式下的喷射次数；3) 靶板与喷嘴的相对位置和方向；4) 喷雾的视觉体现。测定装置可参见附录（二）。

### 3.2.10 低温条件下的质量研究

由于抛射剂的蒸汽压随温度降低而降低，而溶液的粘度则随着温度的降低而增加，故在低温条件下，对气雾剂各检查项目均有一定的影响。为保证气雾剂在不同温度条件下的使用，需要考察在低温条件下影响气雾剂质量的含量均匀性、每揆主药含量、雾滴的粒度及粒度分布各项指标，了解低温条件对使用的影响。

## 3.3 质量标准项目的选择和设定

质量标准项目的选择和设定需结合制剂特性、给药装置的性质、制剂工艺、原辅料特性等因素综合进行, 兼顾特殊和一般性研究项目, 以保证制剂质量稳定, 给药剂量准确和重现。

#### 4、稳定性研究

作为气雾剂, 其稳定性研究设计要点、试验方法以及数据分析, 均应参照《化学药物稳定性研究技术指导原则》的要求执行。但也应该从气雾剂的剂型特点, 对稳定性研究的实验方法进行适当的调整。比如, 气雾剂除了进行加速试验和长期试验, 为考察在不同环境和温度情况下阀门系统的密封性以及对产品关键检查项目(每揞主药含量、雾滴的粒度和粒度分布、喷射模式、每瓶总揞数、微生物限度等)的影响, 需要进行样品的低温试验和温度循环试验。通过上述实验可以为气雾剂的临床使用提供信息。

此外对于混悬型气雾剂, 由于药物的沉积, 可能在不同放置状态对气雾剂的质量产生影响, 所以应该在稳定性研究实验考察不同放置状态, 如倒立、侧放、直立等情况下对气雾剂关键检查项目的影响。

### **(三) 喷雾剂**

#### 1、处方组成

喷雾剂按照处方组成可分为: 溶液型、乳剂型和混悬型。喷雾剂的处方组成与气雾剂比较, 除没有抛射剂外, 其它组成基本一致。喷

雾剂一般由药物、溶剂、助溶剂、表面活性剂组成，有时根据药物理化性质的不同加入稳定剂。如使用防腐剂，应关注其对安全性的影响。

## 2、处方工艺研究

由于喷雾剂的处方组成与气雾剂相比除没有抛射剂外，其它组成基本一致，故有关原料药、辅料、雾滴的粒度和粒度分布以及微粉化工艺、药物的聚集、灌装工艺以及其他方面均参见气雾剂有关内容。

## 3、质量研究和质量标准

### 3.1 研究项目的确定

喷雾剂主要研究项目与气雾剂相似，可以参照气雾剂相关章节进行研究。但由于喷雾剂与气雾剂在制剂特性、辅料组成、包装容器等方面存在差异，研究项目的选择还需考虑结合制剂特点进行。

在开始进行临床研究和治疗等效性试验前，对喷雾剂的质量情况应当有全面和清晰的了解。

### 3.2 主要研究内容

喷雾剂部分项目要求与气雾剂相同，但也有其关键研究项目。

#### 3.2.1 每喷喷量及每喷主药含量

由于每喷喷量是处方因素的综合体现，也是容器和阀门系统质量的体现，因而该项是喷雾剂重要的过程控制和终点控制项目之一。通过对批间和批内每喷喷量的测定，为处方筛选等提供依据，同时保证

临床给药的一致性，确保临床疗效。每喷喷量的测定方法可以参考现行版中国药典或其它文献方法。除另有规定外，凡测定每喷主药含量的喷雾剂，可不再进行每喷喷量的测定。

### 3.2.2 每瓶总喷次

为保证每瓶喷雾剂的给药次数不低于规定的次数，需要进行每瓶总喷次的测定。每瓶总喷次与每喷喷量一样，也是喷雾剂重要的检查和控制项目。相应检查方法可参考现行版中国药典的有关内容。每瓶总喷次均应不少于每瓶标示总喷次。

### 3.2.3 失重检查

吸入喷雾剂放置过程中的密闭性，包括采用不同放置方式（如倒置、斜置等方式）下的密闭性是需要进行研究的内容，可通过失重检查进行评估。与气雾剂和粉雾剂不同，一些吸入喷雾剂可以选择半透性容器，对于此类制剂，可以通过失重检查评估容器对水蒸汽的透过作用和外层容器的保护作用。还可进一步判断蒸发失重引起含量增加和降解作用引起含量下降等对测定的影响。

需注意对研究数据的积累和汇总分析。

### 3.2.4 其他

关于最低装量、雾滴的粒度及粒度分布、药物在装置中的残留、分散性试验、喷射模式、低温条件下的质量研究等参见气雾剂相关内

容。pH 值的测定参见相关指导原则。

### 3.3 质量标准项目的选择和设定

质量标准项目的选择和设定需结合制剂特性、给药装置的性质，制剂工艺、原辅料特性等因素综合进行，兼顾特殊和一般性研究项目，以保证制剂质量稳定，给药剂量准确和重现。

## 4、稳定性试验

喷雾剂稳定性研究基本原则和方法总体上可参照气雾剂相关内容。需要注意的是，对于采用半透性容器的制剂，需注意失重检查，加速试验可在  $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/\text{RH}25\%$  以下进行，以评估容器对水蒸汽的传递性质及外层容器的保护作用，对于处方中使用防腐剂等的，需在试验中注意对其含量的检查，以反映其对制剂稳定作用的变化。

## **(四) 粉雾剂**

### 1、处方基本组成

粉雾剂按照处方组成可分为单剂量型（胶囊型和泡囊型）和多剂量型（储库型）两种。根据药物与辅料的组成，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，如润滑剂和助流剂，以改善粉末之间的流动性；3) 一定比例的药物和载体均匀混合体；4) 药物、适当的润滑剂、助流剂以及抗静电剂和载体的均匀混合体。

## 2、处方工艺研究

粉雾剂的处方应主要针对影响粉雾剂质量以及稳定性的因素加以研究。虽然粉雾剂的处方较简单，但影响处方的因素较多。这些都需要在处方研究予以考虑，在粉雾剂的处方研究中主要考虑以下问题。

### 2.1 原料药

参见气雾剂有关内容。

### 2.2 辅料

#### 2.2.1 载体

粉雾剂常用的载体为乳糖，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，还应该针对粉雾剂的剂型特点做出进一步的要求。例如，表面光滑的乳糖可能在气道中较易与药物分离；不同形态的乳糖和无定形态的乳糖，对微粉的吸附力可能不同，就可能导致粉雾剂在质量和疗效上的差异；所以作为粉雾剂的载体的乳糖除需要满足药典的要求外，还需要对乳糖的粉体学特点如形态、粒度、堆密度、流动性等进行研究。

甘露醇、氨基酸和磷脂等也可以作为粉雾剂的载体。对于采用其它载体的粉雾剂，在处方筛选前需要明确这种载体是否可用于吸入给药途径，同时还应该关注所选用的载体的安全性。

#### 2.2.2 其它辅料

粉雾剂除了加入一定量的载体外,有时为了改善粉末的粉体学特性、改善载体的表面性质以及抗静电性能,以便得到流动性更好、粒度分布更均匀的粉末,常在处方中加入一定量的润滑剂、助流剂以及抗静电剂等。

上述辅料也通过试验或文献确认其可用于吸入给药途径。对于国内外均未见吸入制剂使用的辅料,需要提供相应的安全性数据。

## 2.3 药物和辅料的微粉化

### 2.3.1 微粉化工艺和粉体学测定

微粉化工艺参见气雾剂有关内容。

在获得微粉化产物后,由于药物的微粉化粉末之间、粉末与辅料以及与容器系统之间复杂的相互作用可能直接关系到产品的质量甚至安全性和有效性,故需对微粉化处理后药物的粉体学特性进行研究测定。粉体学参数一般包括:1) 粉体的粒径以及分布测定。2) 充填粉体临界相对湿度的测定。药物在进行微粉化处理后,由于比表面积的增大,吸湿性可能明显发生变化,而水分又是粉雾剂严格控制的检查项目,所以应该测定微粉化药物的临界相对湿度(Critical Relative Humidity, CRH)。

此外,如有试验条件,可进行:1)堆密度和孔隙率。孔隙率是指基体中形成的空隙体积占总体积的比率。药物进行微粉化处理后,其

堆密度、孔隙率均发生较大的变化，可能造成药物与辅料的密度差，造成混合均匀性上的困难。所以微粉化的药物应该进行堆密度和孔隙率测定。2) 制剂粉体流动性测定。在重力、范德华力、静电作用及毛细作用力的影响下，粉雾剂内的不同粉末会表现出不同的流体动力学性质，可通过休止角确定；3) 粉体荷电性的测定。不同的微粉化处理方法可能得到不同电荷的粉末，而静电作用对主药颗粒、辅料颗粒、以及容器内表面间的吸引和附着有重要影响，所以可对粉体的表面电荷进行测定，可通过测定表面电位的方法确定；4) 粉体的比表面积。药物经过微粉化处理后，由于其比表面积增大，存在较大的表面自由能，其吸附性会有明显的变化，从而对粉雾剂的质量产生较明显的影响，故可对比表面积进行测定。

### 2.3.2 载体和辅料的粉碎

改善粉末流动性最常用的方法就是加入一些粒径较大的颗粒作为载体或辅料。不同粒度的载体对微粉化药物的吸附力不同。太细的载体或辅料与微粉化的药物吸附力过强，并且可能进入肺部，导致安全性隐患，所以载体和辅料的粉碎粒度需要进行筛选，以满足粉末流动性和给药剂量均匀性的要求。

### 2.4 药物与载体的比例

对于在处方中加入载体的粉雾剂，需要在处方工艺筛选中考察药

物与载体的不同比例对有效部位沉积量的影响。

## 2.5 药物与载体的混合方式

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。

## 2.6 水分和环境湿度的控制

水分对粉雾剂的质量具有较大的影响，水分含量较高直接导致粉体的流动性降低，粒度增大，影响产品的质量。所以在处方筛选过程中，应保证原料药的水分保持一定，对微粉化的药物及辅料的水分进行检查。同时在混合和灌装过程中，应控制生产环境的相对湿度，是环境湿度低于药物和辅料的临界相对湿度。对于易吸湿的成分，应采用一定的措施保持其干燥。

## 2.7 其它

参见气雾剂有关内容。

# 3、质量研究和质量标准

## 3.1 研究项目的确定

粉雾剂部分研究项目与气雾剂相似，可以参照气雾剂相关章节进行研究。但由于粉雾剂与气雾剂在制剂特性、辅料组成、包装容器等方面存在差异，研究项目的选择还需考虑结合制剂特点进行。

在开始进行临床研究和治疗等效性试验前，对粉雾剂的质量情况

应当有全面和清晰的了解。

## 3.2 主要研究内容

粉雾剂的质量研究可以分为制剂内容物特性研究和与特制的装置相关的研究两部分。

制剂内容物的特性研究包括粉体性状、鉴别、检查和含量测定等，相关要求可参照相关技术指导原则进行，以下列出粉雾剂的质量研究特殊项目。

### 3.2.1 每吸主药含量（储库型）

由于每吸主药含量是处方因素的综合体现，也是容器和阀门系统质量的体现，因而该项是粉雾剂重要的过程控制和终点控制项目之一。通过对批间和批内每吸主药含量的测定，可以有效的控制产品的质量，保证临床给药的一致性，确保临床疗效。每吸主药含量的测定方法可以参考现行版中国药典或其它文献方法。

### 3.2.2 每瓶总吸次（储库型）

为保证每瓶粉雾剂的给药次数不低于规定的次数，需要进行每瓶总吸次的测定。每瓶总吸次与每吸主药含量一样，也是粉雾剂重要的检查和控制项目，相应检查方法可参考现行版中国药典的有关内容。每瓶总吸次均应不少于每瓶标示总吸次。

### 3.2.3 含量均匀性（胶囊型和泡囊型）

对于单剂量给药的胶囊型和泡囊型粉雾剂，为了保证每一剂量给药的准确性，应进行含量均匀性检查，相应检查方法可参考现行版中国药典的有关内容。

#### 3.2.4 排空率

对于单剂量给药的胶囊型和泡囊型粉雾剂，为了保证每一剂量给药的准确性，应进行排空率检查，相应检查方法可参考现行版中国药典的有关内容。

#### 3.2.5 水分

水分对粉雾剂的粒径分布、雾化程度、含量均匀度、结晶度、稳定性及微生物污染等方面均有显著影响，因此应对粉雾剂的水分进行严格控制，相应检查方法可参考现行版中国药典的有关内容。

#### 3.2.6 其它

关于粉末的粒度及粒度分布、药物在装置中的残留等参见气雾剂有关内容。

### 3.3 质量标准项目的选择和设定

质量标准项目的选择和设定需结合制剂特性、给药装置的性质，制剂工艺、原辅料特性等因素综合进行，兼顾专属性和一般性研究项目，以保证制剂质量稳定，给药剂量准确和重现。

## 4、稳定性试验

粉雾剂稳定性研究基本原则和方法总体上可参照气雾剂相关内容。对于胶囊型粉雾剂，应关注囊壳吸水对制剂性能的影响；对于多剂量贮库型粉雾剂，建议另外在除去装置瓶盖的条件下进行湿度影响试验，以考察在患者使用不当时制剂对水分的敏感性。

对于采用半透性容器的制剂，需注意药物吸湿，加速试验可在  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{RH}75\%$  进行，以评估容器对水蒸汽的传递性质以及外层容器的保护作用。

#### **四、需要关注的几个问题**

吸入制剂需借助特殊装置通过使用者主动呼吸后进入体内发挥药效，因此需要特别关注吸入制剂的容器系统以及患者的具体情况对质量控制方面的影响；同时，产品变更与质量控制研究之间的关系也需要明确。

##### **（一）直接接触药品的容器系统的一般考虑**

吸入制剂的容器系统各组成部件均应采用无毒、无刺激性、性质稳定、与药物不起相互作用的材料制备。

作为直接接触药品的包装材料，吸入制剂的容器系统有别于其它剂型，其容器系统既作为吸入制剂的承载体，又可控制药物定量进入体内发挥药效，因此它对吸入制剂的质量以及产品的安全有效性起着决定性作用。吸入制剂所采用的容器系统应当可以不连续、精确地释

放一定状态的小剂量药物成分。吸入制剂的给药剂量依赖于所用装置包括阀门系统、喷嘴、泵等的设计、性能和重现性，在确定采用何种装置前，对装置的外观、材料、各项性能指标等需要有全面的了解，同时根据药物组方的特性如处方与容器系统的相容性、黏度、密度、表面张力、流变学特性等选择合适的装置，以保证给药剂量的准确性能够防止患者按说明书使用时给药剂量出现偏差，满足治疗的需求。

此外，为了用药安全，对于容器系统中可能在生产、贮藏过程中出现浸出物的，应考虑对浸出物进行研究。这项研究可以通过在稳定性研究的加速试验和留样试验的有代表性的时间点或末期测定药物或空白对照中的浸出物达稳态水平来进行分析。如果研究结果提示有浸出物，应进行进一步的毒理学研究，确认浸出物水平符合安全性要求。

对于带有可替换容器且依靠装置计量的产品，整套容器系统只能和已经经过研究的药物组方配合使用，而不能和其他的未经过研究的药物组方配合使用，即采用何种容器系统与药物及其处方密切相关。

对于多剂量给药的产品，建议使用可调的活动计量装置以提高病患的适应性。必要时，建议采用带用防止无意识的偶然的多次给药和连续吸入作用的安全性装置。

如容器系统需反复多次使用，则建议建立各项性能参数的控制标

准。这项研究既可以用于在容器系统使用的全过程中控制该装置的质量，也可以用于决定更换容器系统的时间间隔。

## **(二) 患者的具体情况**

吸入制剂的临床治疗效果不仅仅与制剂本身有关，也与使用者的主动呼吸情况，如使用者的性别、年龄、病理状况、呼吸的深度、力度、速度、持续时间等密切相关。因此必要时需要通过考察使用者的呼吸情况对给药剂量和临床疗效的影响，以决定是否需采用相应的措施保证给药的准确性。

吸入制剂的给药情况与使用者对装置的操作情况，如使用者嘴部与装置的接触情况（包括使用时嘴部与装置的闭合情况或者装置深入嘴部的情况）、使用者的呼吸与装置操作的协调一致性、使用者对装置的操作正确与否等密切相关。需要保证所用使用者都具有正确操作装置的能力。如果必要，需要通过专门的训练以保证使用者能够正确操作装置。

此外应结合患者使用情况对于容器性能是否产生影响加以考虑，需要通过合适的试验来进行验证。可以通过对临床研究中使用的装置在使用后再次测定相关的各项性能参数，比如每揆主药含量/每喷主药含量/每吸主药含量、粒度分布、水分、微生物限度等进行考察。

## **(三) 产品变更与质量控制研究的关系**

吸入制剂产品在获得上市许可后,仍有多种可能需进行多方面的变更。研发者应判断变更的程度,制定相应的研究方案,并通过试验结果进行调整。如已上市吸入制剂变更抛射剂,从 CFC 变更为 HFA,为保持气雾剂的临床分散度的一致性,应通过变更前后的产品进行全面的对比研究,根据蒸汽压等指标进行筛选,选择一种或几种抛射剂联合使用,以达到与原产品一致的抛射动力和稳定性,从质量的角度尽可能保证变更前后产品安全有效性方面的一致。但应当指出,变更前后样品质量的等同,并不能完全说明二者在有效性和安全性方面可以相互替代。还应针对药品的特点进行具体分析,必要时采用临床研究来进一步确认变更的合理性。

## **五、参考文献**

1. EMEA Note for Guidance on Requirements for Pharmaceutical Documentation for Pressurized Metered Dose Inhalation Products, Mar. 2002

2. EMEA Note for Guidance on Dry Powder Inhalers, June 1998

3. EMEA Concept Paper on The Development of A Committee For Propriety Medicinal Products (CPMP) Note For Guidance On Requirements For Pharmaceutical

Documentation For Metered Dose Inhalers, Nov. 1999

4. EMEA Guideline for PMS Studies for Metered Dose Inhalers with New Propellants

5. EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Concept Paper on 1. The Revision of the CPMP Notes for Guidance on Dry Powder Inhalers and Pressurized Metered Dose Inhalers; 2. The Development of A CPMP Guideline on Nasal Products, Products for Nebulization, and Hand-Held Nebulizer Products, Apr. 2004

6. EMEA Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products, Feb. 2005

7. EMEA Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products, Feb. 2005

8. EMEA Guideline for PMS Studies for Metered Dose Inhalers with New Propellants

9. FDA Guidance for Industry Sterility Requirement for Aqueous Based Drug Products for Oral Inhalation — Small Entity Compliance Guide, Nov. 2001

10. FDA Guidance for Industry Container Closure Systems

for Packaging Human Drugs and Biologics, May 1999

11. FDA Guidance for Industry Inhalation Drug Products Packaged in Semi-permeable Container Closure Systems, July 2002

12. FDA Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA, Nov. 1999

13. FDA Guidance for Industry Integration of Dose-Counting Mechanisms into MDI Drug Products, March 2003

14. FDA Guidance for Industry Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, And Spray Drug Products — Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation, July 2002

15. FDA Guidance for Industry Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products, October 1998

16、中国药典2005年版二部

17、欧洲药典第四版

18、美国药典28版

## **六、附录**

### **(一) 撞击分级取样器**

撞击分级取样器是测定动态雾滴粒度的有效实验方法。该装置依

据空气动力学原理, 可以将抛物内射出的药物颗粒或雾滴分级截留在不同的取样器中并收集, 通过测定不同分馏器中的药物粒度, 可以比较全面的了解药物的动态粒度分布, 尤其适合测定粒度小的部分的空气动力学颗粒直径分布。为了保证测定的准确性并具有良好的重现性, 在使用多级撞击分级取样器测定粒度分布时, 需要对撞击器的气流速度、测定持续时间、膨胀室的形状以及容积等进行校对, 确定操作步骤、附属设备。此外, 测定过程环境湿度和温度对测定的结果也有影响。

## **(二) 喷雾几何学 (Plume Geometry)**

喷雾几何学研究是评价喷射模式的一种可行方式, 可以通过高速照相、摄影等特定技术进行分析, 观察气雾剂喷出的药物/雾滴形成的喷雾形状和其随时间的变化。由于喷雾几何法不能区分气雾剂喷出的具体成份, 也不能反映雾滴中药物的密度分布情况, 只是整体上反应气雾剂喷射模式, 可部分作为吸入制剂药物/雾滴分布研究的补充。同时, 该项研究有助于更好地反映不同产品间或产品变更前后的药物/雾滴分布情况, 降低后续研究工作的风险。

## **七、著者**

《吸入制剂质量控制研究技术指导原则》课题研究组