

化学药品仿制药口服溶液剂药学研究 技术指导原则

2024 年 6 月

一、概述

口服溶液剂系指原料药溶解于适宜溶剂中制成的供口服的澄清液体制剂。口服溶液剂通常具有剂量分布均匀、给药剂量灵活、患者顺应性好等特点，部分品种服用时还可酌情加入水或饮料中，尤其适用于有吞咽困难的老人、儿童等患者。

本指导原则适用于有参比制剂的化学药品仿制药口服溶液剂。需要说明的是，本文所述的口服溶液剂活性成分一般为小分子化合物，对于复杂大分子化合物等特殊情形，需要视具体情况综合考虑。糖浆剂可参考本指导原则进行研究。

本指导原则结合口服溶液剂的剂型特点，提出仿制药开发过程中药学研究的技术要求，旨在为该类药品的研发提供技术指导。本指导原则未提及的一般性问题，可以参照已发布的相关指导原则或技术要求执行。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着相关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高，本指导原则将不断修订完善。

二、基本考虑

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，参照本指导原则和国内外其他相关指导原则开展仿制药与参比制剂的药学对比研究工作。

口服溶液剂的规格应明确装量与活性成分含量（如XXml:XXmg）。仿制药的活性成分浓度应与参比制剂保持一致，装量原则上应与参比制剂保持一致。

三、处方工艺

（一）处方

在处方开发过程中，申请人应结合参比制剂的质量研究概况，以产品的关键质量属性为考察指标，对辅料的种类和用量进行充分的研究。如果申请豁免人体生物等效性试验，应参照本指导原则第八部分要求进行处方开发。

各辅料的种类和用量应提供充分的依据，同时需符合口服用途的要求。所用辅料如果为混合物，应明确其组成成分以及各成分的含量范围。同时应关注辅料的种类和用量还需符合特定治疗人群的要求，符合相关指导原则要求，例如对于儿童患者，香精类矫味剂中可能含有的乙醇等可能会造成严重的不良反应。

处方中如需加入抑菌剂，应按照中国药典通则要求进行抑菌效力试验，以保证抑菌剂的用量符合微生物控制要求。

过量投料建议参考 ICH Q8 的相关要求。

（二）生产工艺

1、工艺开发与研究

口服溶液剂具有易发生降解、微生物污染风险高的特点，应结合制剂的关键质量属性（例如，性状、pH 值、澄清度与颜色、有关物质、含量、抑菌剂含量、抗氧剂含量、微生物限度等）进行生产工艺开发。应采取适宜的措施控制产品中的微生物负荷并保证贮藏过程中稳定，通过工艺验证拟定合理的生产时长。

根据制剂处方和生产工艺并基于风险评估结果（例如，处方中含有较高比例的醇类、工艺存在长时间的高温搅拌溶解等），参考相关指导原则酌情进行过滤器、管路类（如硅胶管）及密封

件等直接接触药液组件的相容性研究。

2、工艺控制和工艺验证

基于工艺研究结果，确定工艺控制要求，如配液参数（原辅料加入顺序、配液温度、搅拌转速与时间）、灌装参数（装量控制范围、灌装速度等）等。明确关键工艺步骤及工艺参数。

应建立适当的标准对中间产品（例如，配制后的药液）进行控制。

应提供生产工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告。

3、批量

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

四、原料药与辅料

（一）原料药

申请人应结合原料药生产工艺，根据国内外相关指导原则和药典标准，对原料药的质量进行充分研究与评估，制定合理的内控标准（应包含微生物限度控制等），以满足口服溶液剂的生产工艺和质量控制要求。

（二）辅料

口服溶液剂辅料的主要作用是改善原料药溶解度、提高药物稳定性、改良适口性等。除特殊情况外，辅料的质量标准应不低于现行中国药典的要求。

申请人应关注辅料中杂质可能引入的安全性风险或对产品稳定性的影响。例如，甘油、丙二醇等中可能含有的二甘醇及乙二醇等可能引起严重的不良反应。

五、包装材料与量取装置

（一）包装材料

仿制药包装材料建议与参比制剂一致。如不一致，需提供充分的依据。

（二）量取装置

多剂量包装的口服溶液剂，通常在包装中配备量取装置，如量杯、滴管或注射器等，所采用的量取装置应充分考虑使用时的便利性与安全性。仿制药量取装置建议与参比制剂一致。

量取装置应标明液体剂量单位（例如毫升），刻度单位应与说明书中的用量单位一致，以防止错误量取带来的安全性风险。申请人应根据说明书用法用量选择合理的量取装置，量取装置的量取量尽可能适用于所有的推荐剂量，不应明显大于说明书中的最大给药剂量，还应能准确量取说明书中的最小给药剂量。应根据说明书中的用法用量合理设计试验，对量取装置进行给药剂量准确性研究。

（三）相容性研究

口服溶液剂存在与包装材料发生相互作用的风险。因此，申请人应在风险评估的基础上，进行包装材料相容性研究，风险评估因素包括处方组成、包装材质等。例如，处方中含有醇类或其他助溶剂，与塑料和弹性体材质包装材料产生相互作用的风险较高，应进行相容性研究。相容性研究的思路和方法可参考《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》等。

六、质量研究与控制

根据目标产品的质量概况（QTPP）确立制剂的关键质量属

性 (CQA), 进行针对性研究。口服溶液剂的 CQA 通常包括但不限于以下研究: 性状、鉴别、pH 值、澄清度与颜色、有关物质、装量、微生物限度、抑菌剂和含量等项目。对于口服滴剂, 通常还应包含滴液速度和滴液均匀度。仿制药应与参比制剂进行全面的质量对比研究, 且质量不低于参比制剂。

由于口服溶液剂处方中辅料种类通常较多, 且为溶液状态, 其杂质谱通常较固体制剂更加复杂, 需特别关注原料药在溶液状态下可能形成的降解产物、原料药与辅料的反应产物。存在异构体情况的化合物, 在溶液状态可能易发生消旋或异构化, 应关注异构体杂质的研究。

应参照 ICH M7、ICH Q3D 等相关指导原则, 通过科学和基于风险的评估对潜在致突变杂质和元素杂质进行研究, 并制定合理的控制策略。

对于水性基质的口服溶液剂, 除了按照中国药典要求进行微生物限度检查和控制外, 还应对洋葱伯克霍尔德菌群进行风险评估和研究, 根据研究结果制定适当的控制策略, 必要时订入质量标准。

七、稳定性研究

申请人应参照 ICH Q1、《化学药物 (原料药和制剂) 稳定性研究技术指导原则》等开展稳定性研究。

稳定性研究内容一般包括影响因素试验、加速试验和长期试验, 必要时应进行中间条件试验。应结合参比制剂的贮藏条件合理设置稳定性研究考察条件。结合药液与包装材料的接触情况, 设置合理的放置方式, 例如正放和倒置 (或平放)。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，如性状、pH 值、澄清度与颜色、有关物质、含量、微生物限度等。如处方中含有抗氧化剂、抑菌剂等辅料，在稳定性研究中还需考察上述辅料含量的变化情况。

对采用半渗透性容器包装的水性基质的口服溶液剂，应进行低相对湿度条件下的稳定性考察，除常规考察指标外，还应包括失水率，放置条件应符合稳定性研究指导原则要求。低温下可能不稳定的口服溶液剂，应进行低温试验或冻融试验。

多剂量包装的口服溶液剂需提供使用中稳定性研究资料。建议尽可能采用近效期样品或所递交稳定性研究最后一个时间点的样品，结合说明书用法用量，模拟药物实际使用过程进行研究。考察包括理化性质、微生物限度等在内的关键指标的变化情况，研究结果应能支持产品开启后的使用中稳定性。

根据稳定性研究结果，结合参比制剂贮藏条件确定仿制药的贮藏条件。仿制药的稳定性应不低于参比制剂。

八、人体生物等效性试验豁免的考虑

根据《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》，当仿制药与参比制剂处方中均不含有可能显著影响药物吸收或生物利用度的辅料时，仿制药可以豁免人体生物等效性试验。

当参比制剂处方中含有可能显著影响药物吸收或生物利用度的辅料时（例如，糖醇类、表面活性剂等），如果仿制药申请豁免人体生物等效性试验，则这类辅料的种类应与参比制剂保持一致，用量与参比制剂相似（参比制剂同种辅料用量的±10%范围

内，可能影响吸收辅料的累积差异应在 10%范围内)，提供相关详细研究资料。

九、参考文献

1、《中国药典》2020 年版四部通则 0123 口服溶液剂 口服乳剂 口服混悬剂。

2、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）。

3、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）。

4、国家药品监督管理局药品审评中心. 《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》（2020 年第 67 号）。

5、《中国药典》2020 年版四部通则 1121 抑菌效力检查法。

6、ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development.2004.

7、USP PF<665、1665>.

8、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）》

9、FDA. Testing of Glycerin, Propylene Glycol, Maltitol Solution, Hydrogenated Starch Hydrolysate, Sorbitol Solution, and Other HighRisk Drug Components for Diethylene Glycol and Ethylene Glycol.2023.

10、FDA. Dosage Delivery Devices for Orally Ingested OTC Liquid Drug Products.2011.

11、FDA. Container Closure System for Packaging Human Drugs and Biologics.1999.

12 、 EMA. Guideline On Plastic Immediate Packaging Materials.2005.

13 、 ICH Q6A (R4). TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS:CHEMICAL SUBSTANCES. 1999.

14、 EP11.0 Liquid Preparations For Oral Use.

15、 FDA. Stability Testing of Drug Substances and Products Question and Answers.2014.

16、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）.

17、国家药品监督管理局药品审评中心. 《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》（2016 年第 61 号）.

18、 ICH. M9: Biopharmaceutics Classification System - based Biowaivers.2019.

19、 EMA. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010.