

# 吸入制剂现场检查指南

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

2023年3月

# 目录

一、 目的.....	5
二、 适用范围.....	5
三、 吸入制剂概述.....	5
(一) 吸入气雾剂.....	7
1 处方工艺.....	7
2 关键质量属性.....	8
3 容器密闭系统.....	8
4 给药装置.....	9
5 特殊风险.....	9
(二) 吸入粉雾剂.....	10
1 处方工艺.....	10
2 关键质量属性.....	10
3 给药装置.....	11
4 特殊风险.....	11
(三) 吸入液体制剂.....	11
1 处方工艺.....	11
2 关键质量属性.....	12
3 直接接触药品的包装材料和容器.....	12
4 给药装置.....	13
5 特殊风险.....	13
(四) 吸入喷雾剂.....	13
1 处方工艺.....	13
2 关键质量属性.....	14
3 直接接触药品包装材料和容器.....	14
4 给药装置.....	14
5 特殊风险.....	14
四、 吸入制剂风险因素分类.....	14

(一) 人员安全.....	14
1 原辅料及给药装置.....	14
2 生产操作.....	15
3 检验操作.....	16
(二) 研发现场.....	16
1 处方工艺研究.....	16
2 质量研究.....	17
(三) 技术转移.....	18
1 工艺转移.....	18
2 异常条件研究.....	18
3 分析方法转移.....	18
4 稳定性方案设计.....	18
5 清洁方法转移.....	18
(四) 生产.....	18
1 关键工艺参数控制.....	18
2 生产环境温湿度控制.....	19
3 批量放大的设备变化及验证.....	19
<b>五、 吸入制剂药学注册研制现场核查要点.....</b>	<b>19</b>
(一) 吸入气雾剂.....	19
1 处方工艺.....	19
2 样品试制.....	20
3 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器.....	20
4 质量控制.....	20
5 稳定性研究.....	20
(二) 吸入粉雾剂.....	20
1 处方工艺.....	20
2 样品试制.....	21
3 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器.....	21
4 质量控制.....	21

5 稳定性研究 .....	21
(三) 非压力型液体吸入制剂 .....	22
1 处方工艺 .....	22
2 样品试制 .....	22
3 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器 .....	22
4 质量控制 .....	23
5 稳定性研究 .....	23
<b>六、 吸入制剂药品注册生产现场核查要点 .....</b>	<b>23</b>
(一) 吸入气雾剂 .....	23
1 厂房与设施、设备 .....	23
2 物料 .....	24
3 批量生产 .....	24
4 质量控制 .....	25
(二) 吸入粉雾剂 .....	25
1 厂房与设施、设备 .....	25
2 物料 .....	25
3 批量生产 .....	25
4 质量控制 .....	26
(三) 非压力型液体吸入制剂 .....	26
1 厂房与设施、设备 .....	26
2 物料 .....	26
3 批量生产 .....	26
4 质量控制 .....	27
<b>七、 吸入制剂 GMP 符合性检查要点 .....</b>	<b>27</b>
(一) 吸入气雾剂 .....	27
1 厂房与设施、设备 .....	27
2 物料管理 .....	27
3 生产管理 .....	28
4 质量控制 .....	28

5 确认与验证 .....	28
(二) 吸入粉雾剂.....	28
1 厂房与设施、设备 .....	28
2 物料管理 .....	29
3 生产管理 .....	29
4 质量控制 .....	29
5 确认与验证 .....	29
(三) 非压力型液体吸入制剂.....	30
1 厂房与设施、设备 .....	30
2 物料管理 .....	30
3 生产管理 .....	30
4 质量控制 .....	30
5 确认与验证 .....	30
<b>八、 名词解释.....</b>	<b>31</b>
<b>参考法规、指南和文献 .....</b>	<b>31</b>

# 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。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，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。

## 二、适用范围

本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（good manufacturing practice, GMP）符合性检查的技术指导文件，基于目前现有法律框架下药品检查的不同阶段，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，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。

本指南旨在帮助检查员识别吸入制剂的风险控制点，指导检查员开展吸入制剂现场核查检查工作。

## 三、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，以气溶胶或蒸气形式递送至肺部发挥局部或全身作用的液体或固体制剂。吸入后药物颗粒或雾滴在有效部位的沉积，对于吸入制剂的安全性和有效性至关重要。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  $5\mu\text{m}$  的颗粒或雾滴可有效到达肺部；如需进入外周气道，颗粒或雾滴粒径将更小。

吸入制剂包括吸入气雾剂、吸入粉雾剂、吸入喷雾剂、吸入液体制剂和可转变成蒸气的制剂。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）。

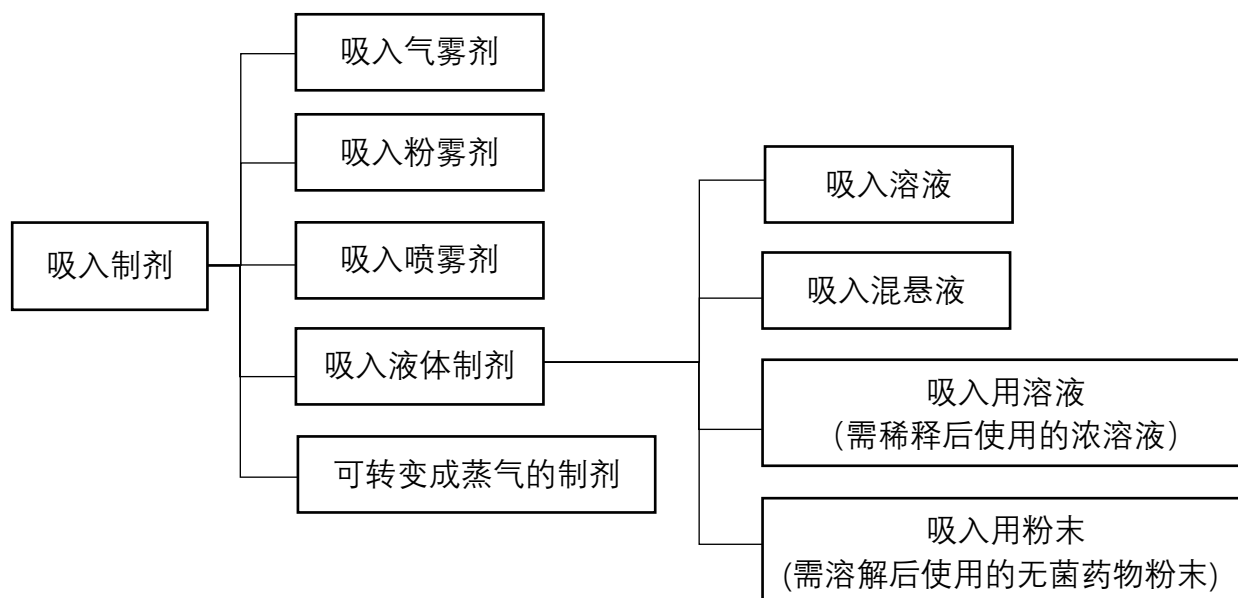


图 1. 常用吸入制剂分类（按《中国药典》2020 版四部通则）

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液体制剂（吸入溶液、吸入混悬液）和吸入喷雾剂等。

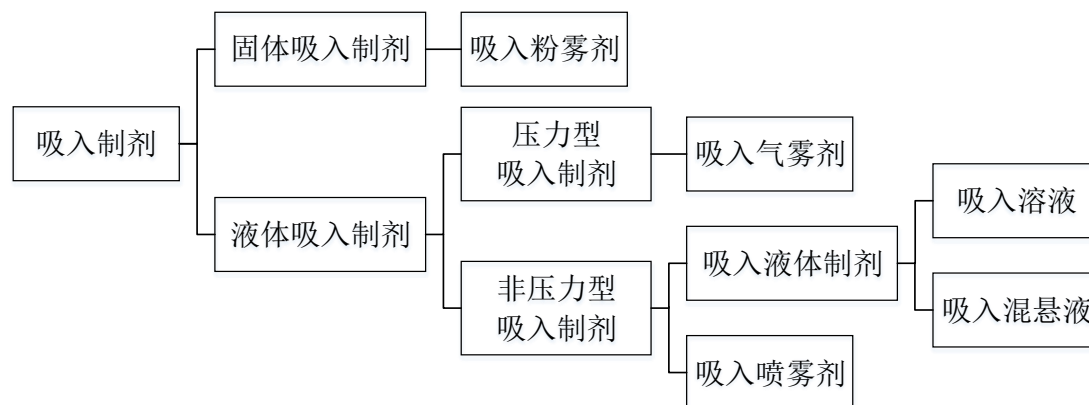


图 2. 常用吸入制剂分类

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，所用辅料应当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/无菌等检测项目外，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。

### （一）吸入气雾剂

吸入气雾剂系指原料药物或原料药物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。早期吸入气雾剂的抛射剂为氯氟烷烃，目前正在替代为氢氟烷烃。

## 1 处方工艺

吸入气雾剂有溶液型、混悬型和乳液型三种类型。处方中除抛射剂外，可添加共溶剂、增溶剂和稳定剂等。溶液型处方中，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。混悬型处方中，药物通常以微粉化状态悬浮在抛射剂中，有时会加入表面活性剂、共溶剂等。乳液型处方中，药物通常以乳化状态悬浮在抛射剂中，有时会加入表面活性剂、共溶剂等。同一种药物可能同时存在溶液型、混悬型或是乳液型，一般由药物在抛射剂中的溶解性决定，有可能使产品的吸入特性和化学稳定性有所区别。

吸入气雾剂的生产过程主要包括药液配制、灌装、检重检漏和包装等几个步骤。混悬型吸入气雾剂可能还需对原料药进行前处理，如微粉化等。

灌装是吸入气雾剂的关键生产工序。由于抛射剂在常温常压下为气态，生产时需通过加压或低温处理使抛射剂呈液态，因此灌装主要包括压力灌装法（常温高压）和冷冻灌装法（低温常压），又可分别细分为一步压力灌装、两步压力灌装和一步冷冻灌装、两步冷冻灌装。



压力灌装法工艺：(1)原辅料和抛射剂在常温压力容器中完成药液配制后，经阀门定量灌入已封阀的金属罐，即为一步压力灌装法；(2)原辅料在常温常压下完成药液配制（浓），先定量灌入金属罐后封阀，再将抛射剂经阀门定量灌入金属罐，即为两步压力灌装法。

冷冻灌装法工艺：(1)原辅料和抛射剂在低温常压容器中完成药液配制，定量分装至金属罐后封阀，即为一步冷冻灌装法；(2)原辅料在低温常压下完成药液配制（浓），定量分装至金属罐中，再定量加入液态抛射剂，最后封阀，即为两步冷冻灌装法。

一步法工艺原辅料和抛射剂先混合均匀后定量灌装至金属罐中，研发和生产过程中需重点关注每批样品的批间差异；两步法工艺原辅料和抛射剂分步定量灌装至金属罐后混合，因此除关注产品的批间差异外，更需关注同批样品的罐间差异。

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。检重一般采用电子天平完成，剔除药液灌装量、泄露不合格的样品。检漏一般采用高温水浴法，剔除漏气样品（水浴时有连续气泡逸出）。

包装：吸入气雾剂为压力型液体制剂，完成灌装后一般需倒置一定天数，使药液接触阀门垫片充分溶胀，保证气密性和剂量准确性。完成倒置后套装驱动器，部分对水分敏感的产品根据研究结果可与干燥剂一同封包至铝塑袋，根据产品稳定性的放置方位研究结果，正置或倒置装入纸盒，即完成包装。

## 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限度等外，主要包括每揆主药含量和递送剂量均一性，其通常与阀门的定量系统相关；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，采用“两步法”生产的品种更需关注罐间递送剂量均一性；对于吸入气雾剂，在研发过程中需考察产品的喷雾模式和喷雾形态。

## 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，并且保证喷射量具有重现性。

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，应当对产品进行包材相容性研究。

#### **4 给药装置**

吸入气雾剂的给药装置主要为驱动器，对于吸气协调困难者（例如儿童和老人），还可使用储雾器。驱动器的喷孔孔径参数与产品的递送性能密切相关，上市产品中大多数驱动器的孔径在 0.3~0.6mm。联用储雾器通常会影晌肺沉积，其性能取决于储雾器的体积和材料、内表面的静电性质等。因此在产品开发过程中，应对驱动器进行筛选和研究，一般还会进行储雾器的考察。在生产及检测过程中应避免用锐器破坏喷孔或驱动器，以维持驱动器的关键尺寸和形状。

#### **5 特殊风险**

吸入气雾剂相关的人员风险主要为：生产或检测过程中发生的原料药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所引起的安全风险；吸入气雾剂在完成灌装后或检测前存在因无适当防护措施造成预喷的雾滴在环境中扩散所产生的安全风险。

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。如长时间正置会造成阀门定量腔中药液回流，使药物递送剂量偏低，因此间隔较长时间后使用时需弃去适当的撇次，确保正常的给药剂量；环境温度过高时，会造成罐内抛射剂挥发膨胀，存在爆炸或泄漏的安全风险；环境温度过低时，产品的微细粒子剂量会明显降低，进而影响疗效。

## （二）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、泡囊或多剂量贮库形式，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。因此吸入粉雾剂的处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。

### 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。

为实现肺部有效递送，吸入粉雾剂的原料药物粒度大小通常应当控制在 $10\mu\text{m}$ 以下，其中大多数应当在 $5\mu\text{m}$ 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，还应当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。原辅料不同的混合方式对成品有效部位沉积率有影响。所以在处方工艺筛选中应当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，应当充分评估包装参数对产品关键质量属性（例如杂质和降解物，递送剂量和空气动力学粒径分布（areodynamic particle size distribution, APSD）的影响，并建立适当的包装密封性（例如真空泄漏测试）和密封强度（例如剥离强度测试）检测和接受标准。

### 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。由于吸入粉雾剂主要为被动型吸入剂，需考察不同流量和流速对产品性能的影响。

### 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。药粉吸入器组成部分可能与制剂或患者直接接触。虽然该接触为固-固接触，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当采用无毒、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 特殊风险

吸入粉雾剂相关的人员风险主要为生产和检测过程中，发生的原料药吸入或过度暴露所产生的安全风险；生产设备（如设备运行所需高温、高压条件等）操作有关的安全风险。

产品质量风险主要为因生产和贮存环境导致的产品有效性下降。产品检验风险主要为因检验环境因素（如温湿度控制）导致的产品有效性检测结果异常。

#### （三）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）。

#### 1 处方工艺

吸入液体制剂的处方通常以水作为介质，除原料药外，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、表面活性剂和金属离子螯合剂等。

非压力型液体吸入制剂为无菌制剂，应当进行无菌药品生产工艺的研究和

选择，制剂生产过程主要包括配液、无菌工艺、灌装和包装等步骤。

对于吸入混悬液，如需对原料药进行微粉化处理，应当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、晶型变化、外源性粒子等。

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，应当对药液进行必要的中控检测。

无菌药品生产工艺是非压力型液体吸入制剂的生产过程的关键步骤，应当参考国内外相关指导原则进行，确认合适的无菌工艺。

非压力型液体吸入制剂常见的包装系统为半渗透性塑料包装（例如低密度聚乙烯安瓿），并采用一些保护性功能材料进行外包装（如铝箔袋），以及无渗透性包装（如玻璃安瓿瓶）。吸入用粉末（需溶解后使用的无菌药物粉末）常见的容器密闭系统为西林瓶、胶塞和铝盖。灌装时产品的装量控制及包装系统密封性均需经过验证。

## 2 关键质量属性

吸入液体制剂的关键质量属性通常包括以下研究：性状、鉴别、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、可见异物、不溶性微粒、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；吸入混悬液通常还包括原料药品型、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（需溶解后使用的无菌药物粉末）通常还包括复溶时间的考察。

## 3 直接接触药品的包装材料和容器

吸入液体制剂以水为主要溶剂，长期浸泡于药瓶中。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，需根据所用包装材料，进行包装材料和容器的相容性研究。

由于低密度聚乙烯包装为半渗透性包装，还应当对产品的失水率进行研究，以确认选择的包装材料和容器，能保证货架期内产品的质量。

## 4 给药装置

吸入溶液和吸入混悬液所用的给药装置通常分为超声雾化器、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。对于新药,应当结合各种因素,合理选择雾化装置;对于仿制药,应当充分调研参比制剂雾化装置相关信息,合理选择雾化装置进行质量一致性的评价。

## 5 特殊风险

吸入液体制剂相关的人员风险主要为生产和检测过程中,因原料药吸入或过度暴露所产生的安全风险;吸入液体制剂为无菌制剂,在生产时存在由于高温高压的工序,引起的安全风险。

产品质量风险主要为生产过程中,无菌保障不力,如无菌生产环境的监控设计不当、人员无菌生产相关的培训和确认不到位等导致的安全性风险;吸入液体制剂在储存过程中,存在由于环境、放置方位不当,影响产品有效性的风险,如需置于低温的产品,未能按要求保存,造成产品降解;吸入混悬液未按说明书要求方位放置,影响产品的再分散性能等。

### (四) 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。

#### 1 处方工艺

吸入喷雾剂的处方工艺和吸入液体制剂类似,由原料药、水以及 pH 调节剂、稳定剂、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。

## 2 关键质量属性

吸入喷雾剂通常为多剂量液体制剂，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，一般需研究微细粒子剂量和罐内及罐间的递送剂量均一性。

## 3 直接接触药品包装材料和容器

与吸入液体制剂类似，吸入喷雾剂大多数为水性介质，包装容器和给药装置的定量部件等长期浸泡于药液中。在研究过程中，需对直接接触药品的包装材料进行相容性研究。

## 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，药液瓶置于给药装置中，按照对应给药装置的说明书，触发装置，雾化药液，实现药物递送。

## 5 特殊风险

吸入喷雾剂人员风险主要为生产和检测过程中，发生的原料药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，如出现超温现象，影响产品有效性的风险。

# 四、吸入制剂风险因素分类

本指南以风险管理的原则，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。

### （一）人员安全

#### 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，吸入制剂通常将原料药颗粒粒径控制在易于人体吸入的范围内。吸入制剂所用原

料主要为  $\beta_2$  受体激动剂、抗胆碱能药物和糖皮质激素。在生产和检测过程中，均需注意个人防护，防止因吸入过量原料药导致的安全风险。

$\beta_2$  受体激动剂分为短效  $\beta_2$  受体激动剂和长效  $\beta_2$  受体激动剂。短效  $\beta_2$  受体激动剂以沙丁胺醇（salbutamol）和特布他林（terbutaline）为代表。长效  $\beta_2$  受体激动剂以沙美特罗（salmeterol）和福莫特罗（formoterol）为代表。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、心律紊乱等副作用。

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。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。

糖皮质激素代表药为丙酸倍氯米松（beclomethasone）、丙酸氟替卡松（fluticasone propionate）和布地奈德（budesonide）。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、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，其处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。特别在吸入气雾剂和吸入喷雾剂的装配时，还需确认装置的喷孔是否有堵塞或者破损之类的异常现象。

## 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设备高温及高压产生的安全风险；

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除菌过滤、终端灭菌等产生的安全性风险。



### 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物质的人员防护以及试验过程中接触有机试剂的人员防护。

#### (二) 研发现场

##### 1 处方工艺研究

###### 1.1 原料药理化性质

原料药的理化性质研究主要为了判断原料药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；以及原料药的颗粒粒径对于产品吸入性能的影响。

###### 1.2 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，特别是微粉化前后原料药的差异；评价微粉化对制剂特性的影响。

###### 1.3 给药装置的关键性能研究

应当对给药装置的性能（如部件组成结构、关键尺寸和气流阻力等）及对产品递送的影响进行充分评估。

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。

吸入粉雾剂主要考察装置结构、装置阻力和递送性能；

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、原理和递送性能的一致性。

###### 1.4 关键工艺参数的选择及研究

剂型	吸入粉雾剂	吸入气雾剂	非压力型液体吸入制剂
关键工艺参数	原料药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	原料药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 中间体存放时间 药液残留量控制（混悬型）	原料药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）

###### 1.5 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，需根据产品特性进行产品无菌工艺的选择，并确定无菌工艺方法及参数。

对于无菌生产工艺所用的过滤器，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。

### 1.6 使用期间稳定性研究

为避免重复打开使用和关闭过程中引起的产品安全性及有效性风险，在吸入制剂研究过程中需开展使用期间的稳定性研究。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；多剂量吸入粉雾剂和吸入液体制剂需开展使用期间稳定性考察。

### 1.7 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，以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。

### 1.8 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，如溶液外观、pH、含量、有关物质或可见异物等检测指标的影响；评估包材中的元素杂质及各类可提取物，是否存在迁移而导致的安全性风险。

## 2 质量研究

### 2.1 制剂递送特性的研究

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。

	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 多剂量吸入粉雾剂总吸次	递送剂量均一性 微细粒子剂量 每罐总揆次 每揆主药含量	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

### 2.2 流量计、激光粒度仪等设备的准确性

由于吸入制剂的特性评价，均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，以模拟人的吸气流速，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检查，才能保证检测准确性。

## 2.3 制剂样品检测环境对制剂特性的影响

质量研究过程中，应当确认环境温湿度对检测结果的影响。

### （三）技术转移

#### 1 工艺转移

根据吸入制剂不同剂型特点，在研发过程中确定的关键工艺参数可能并不适用于放大生产。因此，在工艺转移过程中经常存在进一步研究的情况。在工艺移交过程中，需结合中试及商业化生产设备的特点进行研究及确认。

#### 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 分析方法转移

建立合适的分析方法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性；从而保证未来商业化生产过程中，药品的质量可控。

#### 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 清洁方法转移

吸入制剂中，大部分原料药均为难溶性药物，在技术转移过程中，需确定合适的清洁方式方法，避免商业化生产中的安全性风险。

### （四）生产

#### 1 关键工艺参数控制

关键工艺参数会对吸入制剂的关键质量属性产生重大影响，如吸入粉雾剂和混悬型吸入制剂的原料药粒径、吸入粉雾剂的混合工艺参数、吸入气雾剂罐体温

度和搅拌速度、非压力型液体吸入制剂的无菌生产工艺时限等。在商业化的生产过程中，通过控制关键工艺参数，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

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，需考察关键工艺参数对产品生产灌装过程中药液稳定性的影响；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。

# 五、吸入制剂药学注册研制现场核查要点

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、稳定性研究等方面识别可能存在的与吸入制剂特点相关的风险，为药品注册核查实施提供参考。通用的核查要点参见《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》，吸入制剂需额外关注如下内容：

### （一）吸入气雾剂

#### 1 处方工艺

处方及工艺研究记录应当有筛选、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）。对影响吸入气雾剂的关键质量属性（含量、有关物质、微细粒子剂量、罐内及罐间递送剂量均一性、喷雾模式和喷雾形态等）的主要因素进行充分的研究。对采用“两步法”生产的品种需重点考察罐间递送剂量均一性。对于混悬型吸入气雾剂，还需额外关注原料药与辅料的粒径对微细粒子剂量的影响。

## 2 样品试制

样品试制记录中，需关注各关键生产工艺的控制及关键工艺参数的确认和变化。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，以及搅拌循环时间、存放时限、封阀参数和灌装量等关键工艺参数。

## 3 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器

混悬型吸入气雾剂为保证足够剂量沉积于肺部，需控制原料药的粒径，一般应当在  $10\mu\text{m}$  以下，其中大多数应当在  $5\mu\text{m}$  以下，具体参数设置应当与申报资料一致。

需关注辅料的种类、来源、规格型号、组成及检验结果（如粒径等）是否符合吸入级药用辅料质量标准。

需关注给药装置（如驱动器）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材料和容器均应当无毒、无刺激性、性质稳定，需关注药物与内包材的相容性研究，以及其来源和规格是否与申报资料一致，检验报告是否符合相应的药用或医疗器械注册标准。

## 4 质量控制

吸入气雾剂的质量研究，需关注微细粒子剂量、递送剂量均一性、有关物质、含量等关键质量属性项目，并提供喷雾特性（如喷雾模式、喷雾形态等）的研究资料。

## 5 稳定性研究

吸入气雾剂的稳定性研究重点考察项目需关注不同放置方位（正、倒、水平）有关物质、微细粒子剂量、递送剂量均一性和泄露率等。

### （二）吸入粉雾剂

#### 1 处方工艺

需关注与水分、递送剂量均一性、微细粒子剂量等与关键质量属性相关联的关键物料属性和关键工艺参数的筛选和确定。

由于吸入粉雾剂中药物含量通常较低，因此需选用适宜的辅料和混合工艺，保证粉末具有良好的均匀度、流动性和递送性能；容器密闭系统和充填/包装工序应当能保证产品免受环境湿度的影响。

## 2 样品试制

和吸入气雾剂类似，样品试制记录中，需关注各关键生产工艺的控制及关键工艺参数的确认和变化。如生产工艺中的粉末混合、灌装、生产时限等过程控制，以及混合时间、转速、灌装参数和灌装量等关键工艺参数。

## 3 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器

需关注原料药的粒度分布、晶型、水分等研究和控制。为保证足够剂量沉积于肺部，需控制原料药的粒径，一般应当在  $10\mu\text{m}$  以下，其中大多数应当在  $5\mu\text{m}$  以下，并对微粉化原料潜在的晶型变化进行评估和必要控制。

需关注辅料的种类、来源、规格型号、组成及粒径，例如粉雾剂所用的载体辅料乳糖的晶型、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。

给药装置使用的各接触药物的组成部分均应当无毒、无刺激性、性质稳定，需关注是否对药粉吸入器与处方粉末的相互作用进行评估，其来源和规格是否与申报资料一致，检验报告是否符合相应的药用或医疗器械注册标准。

## 4 质量控制

吸入粉雾剂的质量研究，需关注有关物质、含量、微细粒子剂量、递送剂量均一性、多剂量吸入粉雾剂总吸次等项目的方法学开发与验证。在微细粒子剂量的方法学开发与验证中，应当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。另外，还需关注研制全过程中对水分的研究与控制。

## 5 稳定性研究

吸入粉雾剂的稳定性研究重点考察项目需关注微细粒子剂量、递送剂量均一性、水分和有关物质。

### **(三) 非压力型液体吸入制剂**

#### **1 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。

应当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、摸索应当有具体试验过程及记录，研究确定的处方组成、工艺流程、关键工艺参数和可接受范围、试验数据、时间应当与申报资料一致。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、检漏设备（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。比如应当进行使用前的 pH 值研究，此外，还应当关注雾化器的类型、品牌、型号对产品递送性能的影响等。混悬型的非压力型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；吸入喷雾剂应当进行抑菌效力研究。对于采用非最终灭菌工艺的非压力吸入液体制剂，应当进行除菌过滤相关验证。对于最终灭菌工艺生产的非压力型吸入液体制剂，应当进行最终灭菌工艺的验证。还需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。

#### **2 样品试制**

和吸入气雾剂类似，样品试制记录中，需关注各关键生产工艺的控制及关键工艺参数的确认和变化。如生产工艺中的配液、灭菌/除菌、灌装、生产时限等过程控制，以及最终灭菌参数/除菌过滤过滤参数、灌装参数和灌装量等关键工艺参数。

#### **3 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器**

对于非压力型液体吸入制剂，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，其中大多数应当在  $5\mu\text{m}$  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、递送速率和递送总量、沉积率等产生影响，并应当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、与药物接触的各组成部分均应当无毒、无刺激性、性质稳定，应当进行制剂与给药装置必要的相容性研究。

此外，直接接触药品的包装材料和容器，应当结合制剂特点或供应商出具的相关证明资料制定原辅料、直接接触药品的包装材料和容器的内控标准；对于非压力型液体吸入制剂应当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，相关信息应当与申报资料一致。

#### **4 质量控制**

吸入液体制剂的质量研究，应当包括递送速率、递送总量、微细粒子剂量和无菌。吸入喷雾剂应当进行递送剂量均一性、微细粒子剂量和抑菌效力研究。

#### **5 稳定性研究**

非压力型液体吸入制剂稳定性研究重点考察项目通常包括：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当考察失水率，并结合临床应用，进行使用期间稳定性考察。

## **六、吸入制剂药品注册生产现场核查要点**

本章节拟结合吸入制剂特点，从厂房与设施、设备、物料、批量生产、质量控制等方面识别可能存在的与吸入制剂特点相关的风险，为药品注册核查实施提供参考。通用的核查要点参见《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》，吸入制剂需额外关注如下内容：

### **（一）吸入气雾剂**

#### **1 厂房与设施、设备**

吸入气雾剂使用抛射剂，在密闭的空间内进行操作；清洗过程可能需使用大



量有机溶剂，应当注意房间内氧气浓度监测，厂房与设备需要关注防爆设计，评估厂房及设备的安全性。

根据物料的特性，如使用的原辅料对于湿度均较为敏感，应当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。

吸入气雾剂的生产过程，通常包括粉碎、混合、封阀、灌装、检重检漏、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及晶型的影响；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。

## 2 物料

原辅料和直接接触药品的包装材料储存条件、储存期限应当符合要求，并规定相应的取样方法。应当关注抛射剂储存场所及取样。吸入制剂原料经常涉及使用激素类原料药，需关注是否有足够的措施防止交叉污染。

## 3 批量生产

生产能力应当与批量相适应，并应当有相应的安全措施和防止污染与交叉污染的措施；应当通过工艺验证证明工艺稳定性，保证产品生产前中后的含量均一性。气雾剂灌装过程主要为压力灌装法（常温高压）和冷冻灌装法（低温常压）两种方式，又可细分为一步压力灌装、两步压力灌装、一步冷冻灌装和两步冷冻灌装，需关注不同的灌装方式可能引入的风险点。例如采用一步法工艺时需关注搅拌时间、搅拌转速、循环时间、灌装过程含量的区间范围、灌装结束点对产品的影响。采用冷冻灌装法时，需关注产品暴露环境的湿度对产品的影响，环境湿度过高可能有部分水分冷凝后进入产品充填头和包装中。采用两步压力灌装法时，由于主药及处方中非挥发性成分与抛射剂分两次充填至容器中，因此需关注设备的灌装精度对产品均一性的影响。

如物料需粉碎处理，需关注粉碎方法及混合方式，保证物料粒径的均一性。应当规定粉碎批次的划分方法。

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

的灌装速度和装量控制、封阀机封阀高度和宽度等。

## 4 质量控制

吸入气雾剂稳定性考察需关注是否开展不同放置方位（如正、倒、水平）的稳定性研究。

为保证检验的重复性，建议使用自动振摇装置。关注递送剂量均一性、微细粒子剂量的样品前处理、泄漏率的检测设备精度、微生物限度样品处理方法以及样品前处理场所温湿度的控制。

### （二）吸入粉雾剂

#### 1 厂房与设施、设备

厂房与设施、设备应当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，应当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。贮库型和泡囊型粉雾剂还应当关注配套给药装置的组装设备。

#### 2 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。当涉及激素类原料药，需关注取样和储存过程是否有交叉污染的风险。

#### 3 批量生产

吸入粉雾剂的产生尘操作间应当有防止粉尘扩散、避免交叉污染的措施；

生产中应当有防止污染与交叉污染的措施，并评估其有效性，特别是激素类的吸入制剂。

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。

## **4 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，应当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，特殊仪器设备的校准及维护。

### **(三) 非压力型液体吸入制剂**

#### **1 厂房与设施、设备**

厂房与设施、设备应当与品种批量生产相匹配，厂房及设备的清洁、消毒、使用、维修和保养有相应的管理文件。关键设备应当进行验证；对需要进行灭菌的设备需进行相应的灭菌效果确认。

非压力型吸入液体制剂为无菌制剂，厂房、设施及设备需满足无菌制剂的生产要求。

部分物料需要进行粉碎，粉碎机需重点关注粉碎参数对物料粒径的影响、晶型的影响，确定设备参数，如粉碎压力、进料速度等。

对于混悬型制剂，需关注均质设备的均质效果。

由于非压力型吸入液体制剂的包材、瓶型均可能存在差异，需关注检漏设备及检漏参数与产品的适用性。

使用吹灌封三合一设备（BFS 设备），需关注制瓶参数、装量控制、灌装环境洁净度要求。

#### **2 物料**

非压力型液体吸入制剂物料管理要求同吸入气雾剂，涉及激素类原料药时需关注在取样及储存过程是否已采取有效的措施防止交叉污染。

#### **3 批量生产**

非压力型液体吸入制剂为无菌制剂，需重点关注生产过程的无菌保障措施，如人员培训、培养基模拟灌装、除菌过滤验证和包装密封性检查方法验证等。

目前吸入液体制剂主要使用吹灌封设备进行生产时，需关注不同工作原理的吹灌封设备对无菌保障可能产生的风险。例如生产前的在线清洁、在线灭菌、除菌过滤器完整性检测等操作，无菌保障能力是否符合要求。

对于混悬型制剂，产品在生产过程应当保持药液的均一性，并有防沉降措施；如需对原料进行灭菌的，需考虑灭菌对原料的影响。

#### **4 质量控制**

非压力型液体吸入制剂需要进行制剂特性检测，涉及检测项目通常包括递送速率、递送总量、微细粒子剂量。此类检测项目需关注试验环境温度、不同品牌型号的雾化器对检验结果的影响。

使用半透性容器包装的药物制剂，还需关注待包装产品的稳定性考察及使用期间稳定性考察（开启稳定性）。

其他要求同吸入气雾剂。

## **七、吸入制剂 GMP 符合性检查要点**

本章节拟结合吸入制剂特点，从厂房设施及设备、物料管理、生产管理、质量控制、确认与验证等方面识别可能存在的与吸入制剂特点相关的风险，为 GMP 符合性检查实施提供参考。通用的检查要点参见《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》及其附录，吸入制剂需额外关注如下内容：

### **（一）吸入气雾剂**

#### **1 厂房与设施、设备**

吸入气雾剂在生产过程中，通常包括粉碎、混合、封阀、灌装、检重检漏、包装等工序，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、灌装和检重检漏设备。应当重点关注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 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

需确认其与注册标准一致。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。应当关注物料来源、入厂检测、存储管理及批间差异可能对产品质量的影响。

吸入气雾剂中抛射剂用量较大，应当关注其存放条件、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确认、运输验证、产品发运记录等是否符合要求。

### **3 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。通常气雾剂的生产过程中需对装量差异、含量、水分、杂质、阀门性能、密封性等进行控制，需关注工艺控制指标及监测频次。

### **4 质量控制**

吸入气雾剂质量控制应当重点关注检测能力是否满足产品检测需求。需关注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。例如吸入气雾剂递送剂量均一性，微细粒子剂量等制剂特性检测项目所使用的设备。

### **5 确认与验证**

吸入气雾剂灌装全过程的药液含量均匀性需进行验证，应确保药液含量均匀性的过程控制方法和工艺参数。大部分吸入气雾剂为混悬型制剂，由于没有助悬剂，溶液体系容易沉降或吸附，可能导致局部浓度较高，因此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。

## **(二) 吸入粉雾剂**

### **1 厂房与设施、设备**

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、制剂中间体和成品的贮藏环境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、混合机和灌装机等设备。应当重点关注设备的生产条件和能力，如灌装设备的灌装量和灌装精度能否满足产品质量要求。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。

## 2 物料管理

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。

## 3 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、设备参数是否与注册批准一致。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当关注胶囊灌装参数的设置范围以及产品的灌装精度。

泡囊型粉雾剂应当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囊条的组装。

贮库型粉雾剂应当关注粉末灌装精度以及灌装后装置的密封。

吸入粉雾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、质量标准应当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。

## 4 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，应当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。

## 5 确认与验证

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当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。

### **(三) 非压力型液体吸入制剂**

非压力型液体吸入制剂为无菌产品，检查过程需重点关注是否满足无菌制剂相关要求。

#### **1 厂房与设施、设备**

由于原料药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，应当关注制剂成品及中间产品的贮藏环境控制以及生产或检测过程中的温湿度控制。

非压力型液体吸入制剂可能涉及到不同的包装工艺，应当重点关注关键设备的确认及维护、无菌工艺验证和包装密封性验证。

#### **2 物料管理**

非压力型液体吸入制剂的原辅料及包材的型号和质量直接影响产品质量，应当重点关注物料来源、放行检测、储存过程。

#### **3 生产管理**

原料药粉碎的产尘操作间应当有防止粉尘扩散、避免交叉污染的措施；生产中应当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。

重点关注非压力型液体吸入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、密封性验证等。生产过程中的各关键工序时限应当符合要求，与批准工艺一致。

#### **4 质量控制**

非压力型液体吸入制剂质量控制应当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。

#### **5 确认与验证**

对于吸入液体制剂，应当通过无菌工艺的验证、设备清洗灭菌验证、产品密封性验证、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。

## 八、名词解释

- 1、递送剂量（Delivered Dose, DD）：又称释药剂量，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口接器处喷出的雾团。
- 6、喷雾形态（Plume Geometry）：指从侧面观察自口接器处喷出的雾团。

## 参考法规、指南和文献

[1] 《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（中华人民共和国卫生部令第79号，2011年）

[2] 2020年版《中华人民共和国药典》四部（国家药监局2020年第78号）

[3] 《药品注册核查工作程序（试行）》（国家药监局核查中心2021年第30号）

[4] 《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》（国家药监局核查中心2021年第30号）

[5] 《仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查指导原则》（食品药品监管总局2017年第77号）

[6] 《仿制药质量和疗效一致性评价生产现场核查指导原则》（食品药品监管



总局 2017 年第 77 号)

[7] 《药品生产监督管理办法》(国家市场监督管理总局令第 28 号, 2020 年)

[8] 《化学药品吸入液体制剂药学研究技术要求》(国家药监局药审中心 2021 年第 47 号)

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

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

[13] 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.

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

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

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