

## 附件 1: 0111 吸入制剂公示稿 (第一次)

## 0111 吸入制剂

1 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  
2 肺部发挥局部或全身作用的液体或固体制剂。根据制剂类型, 处方中可能含有抛射  
3 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  
4 或纤毛的功能。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  
5 剂和可转变成蒸气的制剂。

6 吸入制剂在生产和贮藏中应符合以下规定。

7 一、吸入制剂在确定处方时, 应评估和考察加入抑菌剂的必要性、抑菌剂类型  
8 和加入量; ~~的配方中若含有抑菌剂, 除另有规定外, 在制剂确定处方时, 该处方的~~  
9 抑菌效力应符合抑菌效力检查法 (通则 1121) 的规定。吸入喷雾剂和吸入液体制  
10 剂应为无菌制剂。

11 二、配制粉雾剂时, 为改善粉末的流动性, 可加入适宜的载体和润滑剂。吸入  
12 粉雾剂中所有附加剂均应为生理可接受物质, 且对呼吸道黏膜和纤毛无刺激性、无  
13 毒性。

14 三、给药装置是吸入制剂的重要组成部分, 独立的装置应在说明书中 ~~所用给药~~  
15 ~~装置标明型号~~, 使用的各接触药物的组成部件均应采用无毒、无刺激性、性质稳定  
16 的材料制备。直接接触药品的包装材料与原料药物应具有良好的相容性。

17 四、可被吸入的气溶胶粒子应达一定比例, 以保证有足够的剂量可沉积在肺  
18 部。吸入制剂中微细粒子剂量应采用相应方法进行表征。

19 五、吸入制剂中原料药物粒度大小通常应控制在  $10\ \mu\text{m}$  以下, 其中大多数应在  
20  $5\ \mu\text{m}$  以下。

21 六、吸入制剂应进行递送剂量均一性检查。多剂量吸入制剂应评价罐 (瓶) 内  
22 和罐 (瓶) 间的递送剂量均一性。

23 七、吸入气雾剂生产中应进行泄漏检查。

24 八、吸入气雾剂说明书应标明: (1) 总揆次; (2) 每揆主药含量及递送剂  
25 量; (3) 临床最小推荐剂量的揆次。

26 九、吸入喷雾剂说明书应标明：（1）总喷次；（2）递送剂量；（3）临床最  
27 小推荐剂量的喷次；（4）如有抑菌剂，应标明名称。

28 十、贮库型吸入粉雾剂说明书应标明：（1）总吸次；（2）递送剂量；（3）  
29 临床最小推荐剂量的吸次。胶囊型和泡囊型吸入粉雾剂说明书应标明：（1）每粒  
30 胶囊或泡囊中药物含量及递送剂量；（2）临床最小推荐剂量的吸次；（3）胶囊应  
31 置于吸入装置中吸入，而非吞服。

32 十一、吸入气雾剂、吸入喷雾剂和吸入粉雾剂标签上标明的规格为每揆/喷/吸  
33 递送剂量和 / 或主药含量和 / 或递送剂量。

#### 34 1. 吸入气雾剂

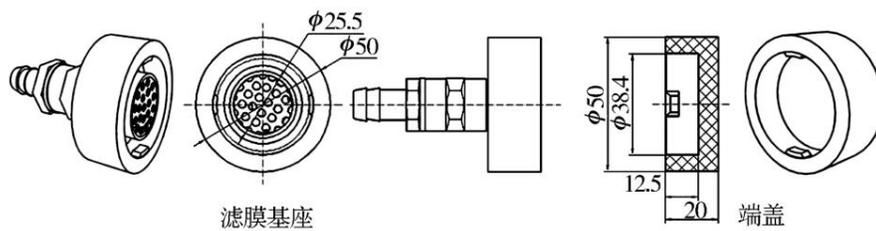
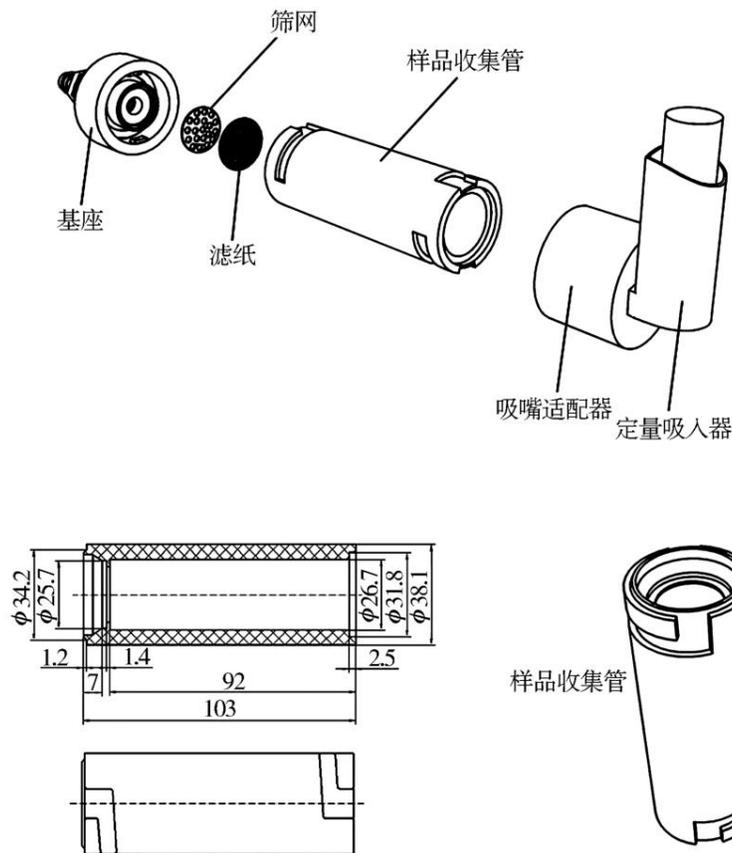
35 吸入气雾剂系指原料药物或原料药物和附加剂与适宜抛射剂共同装封于具有定  
36 量阀门系统和一定压力的耐压容器中，形成溶液、混悬液或乳液，使用时借助抛射  
37 剂的压力，将内容物呈雾状物喷出而用于肺部吸入的制剂。可添加共溶剂、增溶剂  
38 和稳定剂。

39 除另有规定外，吸入气雾剂应进行以下相应检查。

40 **【递送剂量均一性】** 从装置外释放出来的剂量即为递送剂量；多次测定的递  
41 送剂量与平均值的差异程度即为递送剂量均一性。除另有规定外，吸入气雾剂照下  
42 述方法测定，应符合规定。

43 **测定装置** 包括带有不锈钢筛网用以放置滤纸的基座和配有两个密封端盖的样  
44 品收集管以及吸嘴适配器，以确保样品收集管与吸嘴间的密封性（图 1）。

45 图 1 吸入气雾剂的递送剂量均一性测定装置（单位：mm）



46

47 采用合适的吸嘴适配器确保气雾剂吸嘴端口与样品收集管口或 2.5mm 的缩肩平  
 48 齐。在基座内放入直径为 25mm 的圆形滤纸，固定于样品收集管的一端。基座端口  
 49 连接真空泵、流量计。连接测定装置和待测气雾剂，调节真空泵使其能够以  
 50 28.3L/min ( $\pm 5\%$ ) 流速从整套装置（包括滤纸和待测气雾剂）抽气。空气应持续  
 51 性从装置抽出，避免活性物质损失进入空气。组装后装置各部件之间的连接应具有  
 52 气密性，从样品收集管中抽出的所有空气仅经过待测吸入气雾剂。

53 **罐内递送剂量均一性测定法** 取供试品 1 罐，振摇 5 秒，按产品说明书规定，  
 54 弃去若干揆次，将吸入装置插入吸嘴适配器内，揆射 1 次，抽气 5 秒，取下吸入装  
 55 置。重复上述过程收集产品说明书中的临床最小推荐剂量。用适当溶剂清洗滤纸和  
 56 收集管内部，合并清洗液并稀释至一定体积。

57 分别测定标示总揆次前（初始 3 个剂量）、中（ $n/2$  揆起 4 个剂量， $n$  为标示  
58 总揆次）、后（最后 3 个剂量），共 10 个递送剂量。

59 采用各品种项下规定的分析方法，测定各溶液中的药物含量。

60 对于含多个活性成分的吸入剂，各活性成分均应进行递送剂量均一性测定。

61 **结果判定** 除另有规定外，符合下述条件之一者，可判为符合规定。

62 （1）10 个测定结果中，若至少 9 个测定值在平均值的 75%~125%之间，且全  
63 部在平均值的 65%~135%之间。

64 （2）10 个测定结果中，若 2~3 个测定值超出 75%~125%，另取 2 罐供试品测  
65 定。若 30 个测定结果中，超出 75%~125%的测定值不多于 3 个，且全部在平均值  
66 的 65%~135%之间。

67 除另有规定外，平均值应在递送剂量标示量的 80%~120%。

68 **罐间递送剂量均一性测定法** 取供试品 1 罐，采用上述测定装置收集产品说明  
69 书中的临床最小推荐剂量，重复测定 10 罐供试品。其中 3 罐测定说明书规定的首  
70 揆，4 罐测定中间（ $n/2$ ）揆次，3 罐测定末揆。

71 **结果判定** 除另有规定外，符合下述条件之一者，可判为符合规定。

72 （1）10 个测定结果中，若至少 9 个测定值在平均值的 75%~125%之间，且全  
73 部在平均值的 65%~135%之间。

74 （2）10 个测定结果中，若 2~3 个测定值超出 75%~125%，但全部在平均值的  
75 65%~135%之间，另取 20 罐供试品测定。若 30 个剂量中，超出 75%~125%的测定  
76 值不多于 3 个，且全部在平均值的 65%~135%之间。

77 除另有规定外，平均值应在递送剂量标示量的 80%~120%。

78 **递送剂量** 除另有规定外，递送剂量为罐内和罐间平均递送剂量的均值。

79 **【每罐总揆次】** 照下述方法检查，应符合规定。

80 **检查法** 取供试品 1 罐，揆压阀门，释放内容物到废弃池中，每次揆压间隔不  
81 少于 5 秒。每罐总揆次应不少于标示总揆次（此检查可与递送剂量均一性测定结  
82 合）。

83 **【每揆主药含量】** 吸入气雾剂照下述方法检查，每揆主药含量应符合规定。

84 **检查法** 取供试品 1 罐，充分振摇，除去帽盖，按产品说明书规定，弃去若干  
85 揆次，用溶剂洗净套口，充分干燥后，倒置于已加入一定量吸收液的适宜烧杯中，

86 将套口浸入吸收液液面下（至少 25mm），撒射 10 次或 20 次（注意每次撒射间隔 5  
87 秒并缓缓振摇），取出供试品，用吸收液洗净套口内外，合并吸收液，转移至适宜  
88 量瓶中并稀释至刻度后，按各品种含量测定项下的方法测定，所得结果除以取样撒  
89 射次数，即为平均每撒主药含量。每撒主药含量应为每撒主药含量标示量的 80%~  
90 120%。

91 凡规定测定递送剂量均一性的气雾剂，一般不再进行每撒主药含量的测定。

92 **【微细粒子剂量】** 除另有规定外，照吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定  
93 法（通则 0951）检查，照各品种项下规定的装置与方法，依法测定，~~—~~。除另有规  
94 定外，装置收集的活性成分总量应为实测平均递送剂量的 75%~125%。

95 计算微细粒子剂量，应符合各品种项下规定。除另有规定外，微细药物粒子百  
96 分比应不少于标示剂量的 15%。

97 呼吸驱动的吸入气雾剂的上述操作可按各品种使用说明书进行相应调整。

98 **【泄漏率】**除另有规定外，吸入气雾剂照下述方法检查，年泄漏率应符合规定。

99 **检查法** 取供试品 12 罐，用乙醇将表面清洗干净，室温垂直放置 24 小时，分别  
100 精密称重（ $W_1$ ），再在室温放置 72 小时（精确至 30 分钟），分别精密称重（ $W_2$ ），  
101 置-4~20℃冷却后，迅速在铝盖上钻一小孔，放置至室温，待抛射剂完全气化挥尽  
102 后，将罐与阀分离，用乙醇洗净，干燥，分别精密称重（ $W_3$ ），按下式计算每罐年泄  
103 漏率。平均年泄漏率应小于 3.5%，并不得有 1 罐大于 5%。

104 
$$\text{年泄漏率} = 365 \times 24 \times (W_1 - W_2) / [72 \times (W_1 - W_3)] \times 100\%$$

105 **【微生物限度】** 除另有规定外，照非无菌产品微生物限度检查：微生物计数  
106 法（通则 1105）和控制菌检查法（通则 1106）及非无菌药品微生物限度标准（通  
107 则 1107）检查，应符合规定。

## 108 2. 吸入粉雾剂

109 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  
110 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  
111 剂。

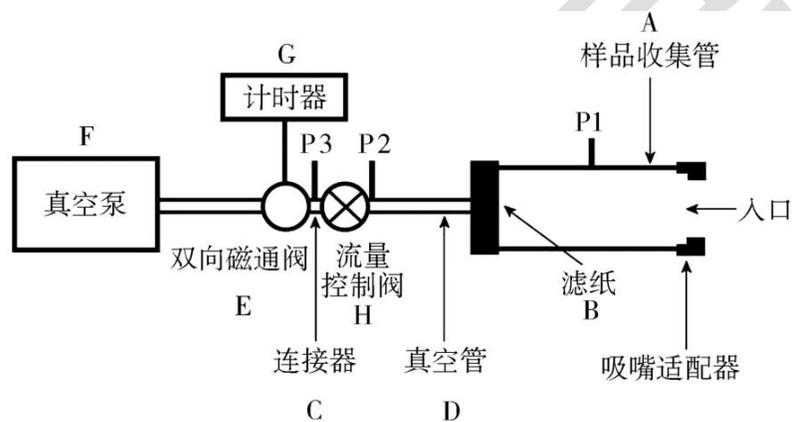
112 除另有规定，吸入粉雾剂应进行以下检查。

113 **【递送剂量均一性】** 除另有规定外，吸入粉雾剂照下述方法测定，应符合规  
114 定。

115 **测定装置** 与吸入气雾剂递送剂量均一性测定装置类似，但样品收集管和滤纸  
116 的尺寸需与测定流速相匹配，装置及参数如图 2 及附表 1。

117 装置入口端安装合适的吸嘴适配器，确保吸入剂吸嘴端口与样品收集管管口平  
118 齐。在基座内放入圆形滤纸，固定于样品收集管的一端。基座端口与真空泵相连。  
119 取吸入装置，插入适配器。开启真空泵，打开双向磁通阀，调节流量控制阀使吸入  
120 装置前后的压力差 ( $P_1$ ) 为 4.0kPa。取下吸入装置，在装置入口连接流量计，测定  
121 离开流量计的体积流量  $Q_{out}$ 。对于测定进入体积流量  $Q_{in}$  的流量计，可按下式换算：

122 图 2 吸入粉雾剂递送剂量均一性测定装置



123

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

124

125  $P_0$ 为大气压

126 式中  $\Delta P$ 为流量计前后压差。

127 若流速大于 100L/min，调节流量至 100L/min，若流速小于 100L/min，保持流  
128 速不变，流速记为  $Q_{out}$ 。计算抽气时间  $T = (4 \times 60) / Q_{out}$ ，单位为秒。记录  $P_2$  及  $P_3$   
129 值， $P_3/P_2$  应不大于 0.5。

130 根据产品说明书准备供试品，将供试品插入吸嘴适配器内，开启真空泵，抽吸  
131  $T$ 秒。关闭真空泵，取下吸入装置。重复上述过程收集产品说明书中的临床最小推  
132 荐剂量。以空白溶剂清洗滤纸和收集管内部，合并清洗液并稀释至一定体积。

133 胶囊或泡囊型粉雾剂重复上述过程测定 10 个剂量。贮库型粉雾剂分别测定标  
134 示总吸次前（初始 3 个剂量）、中 ( $n/2$  吸起 4 个剂量， $n$  为标示总吸次)、后  
135 （最后 3 个剂量），共 10 个递送剂量。

136 采用各品种项下规定的分析方法，测定各溶液中的药物含量。  
137 对于含多个活性成分的吸入剂，各活性成分均应进行递送剂量均一性测定。

138 **结果判定** 除另有规定外，符合下述条件之一者，可判为符合规定。

139 (1) 10 个测定结果中，若至少 9 个测定值在平均值的 75%~125%之间，且全  
140 部在平均值的 65%~135%之间。

141 (2) 10 个测定结果中，若 2~3 个测定值超出 75%~125%，但全部在平均值的  
142 65%~135%之间，另取 20 罐供试品测定。若 30 个剂量中，超出 75%~125%的测定  
143 值不多于 3 个，且全部在平均值的 65%~135%之间。

144 在经过论证和批准的情况下，65%~135%的范围可以扩大，但一般不得大于平  
145 均值的 150%或小于平均值的 50%。

146 除另有规定外，平均值应在递送剂量标示量的 80%~120%。

147 贮库型吸入粉雾剂瓶间递送剂量均一性测定同“吸入气雾剂”项下方法。

148 **【微细粒子剂量】** 除另有规定外，照吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定  
149 法（通则 0951）检查，照各品种项下规定的装置与方法，依法测定~~，~~。除另有规  
150 定外，装置收集的活性成分总量应为实测平均递送剂量的 75%~125%。

151 计算微细粒子剂量，应符合规定。除另有规定外，微细药物粒子百分比应不少  
152 于标示剂量的 10%。

153 **【多剂量吸入粉雾剂总吸次】** 在设定的气流下，将吸入剂揿空，记录吸次，  
154 不得低于标示的总吸次（该检查可与递送剂量均一性测定结合）。

155 **【微生物限度】** 除另有规定外，照非无菌产品微生物限度检查：微生物计数  
156 法（通则 1105）和控制菌检查法（通则 1106）及非无菌药品微生物限度标准（通  
157 则 1107）检查，应符合规定。

### 158 3. 吸入喷雾剂

159 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**无菌**溶液、混  
160 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  
161 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。

162 除另有规定外，吸入喷雾剂应进行以下相应检查。

163 **【递送剂量均一性】** 除另有规定外，吸入喷雾剂照吸入气雾剂项下方法测  
164 定，应符合吸入气雾剂项下规定。

165 **【每瓶总喷次】** 照下述方法检查，应符合规定。

166 **检查法** 取供试品 1 瓶，按压喷雾泵，释放内容物到废弃池中，每次按压间隔  
167 不少于 5 秒。每瓶总喷次应不少于标示总喷次（此检查可与递送剂量均一性测定结  
168 合）。

169 **【微细粒子剂量】** 除另有规定外，照吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定  
170 法（通则 0951）检查，照各品种项下规定的装置与方法，依法测定，~~—~~。除另有规  
171 定外，装置收集的活性成分总量应为实测平均递送剂量的 75%~125%。

172 计算微细粒子剂量，应符合各品种项下规定。除另有规定外，微细药物粒子百  
173 分比应不少于标示剂量的 15%。

174 **【无菌】** 除另有规定外，吸入喷雾剂照无菌检查法（通则 1101）检查，应符  
175 合规定。

#### 176 4. 吸入液体制剂

177 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  
178 溶胶的**无菌**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  
179 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  
180 末）。

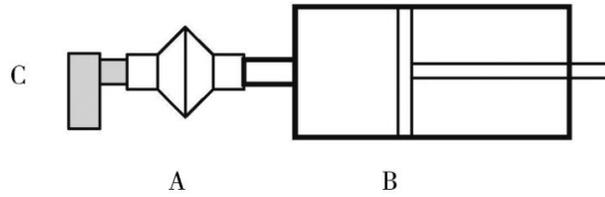
181 吸入用溶液使用前采用说明书规定溶剂稀释至一定体积。吸入用粉末使用前采  
182 用说明书规定量的无菌稀释液溶解稀释成供吸入用溶液。吸入液体制剂使用前其  
183 pH 值应在 3~10 范围内；混悬液和乳液振摇后应具备良好的分散性，可保证递送  
184 剂量的准确性；除非制剂本身具有足够的抗菌活性，多剂量水性雾化溶液中可加入  
185 适宜浓度的抑菌剂，除另有规定外，在制剂确定处方时，该处方的抑菌效力应符合  
186 抑菌效力检查法（通则 1121）的规定。

187 除另有规定外，吸入液体制剂应进行以下检查。

188 **【递送速率和递送总量】** 吸入液体制剂照下述方法测定，应符合规定。

189 **测定装置** 由呼吸模拟器和过滤系统组成（图 3）。呼吸模拟器需能够模拟不  
190 同呼吸特性（附表 2），过滤系统为经验证的低阻滤纸，能够定量收集气溶胶，并  
191 通过适宜溶剂回收活性物质。滤纸罩死体积应不超过呼吸模拟器潮气量的 10%。

192 图 3 吸入液体制剂递送速率和递送总量测定装置



193

194 **测定法** 连接呼吸模拟器（B）和滤纸（置于滤纸装置中）（A）。按药品说明  
195 书，取一定体积的药品置于雾化器（C）中。将雾化器吸嘴与滤纸装置连接，必要  
196 时使用吸嘴适配器保证气密性。为保证雾化器的放置方向与实际使用方向一致，可  
197 适当倾斜呼吸模拟器和滤纸装置。将呼吸模拟器设定为所需呼吸模式。

198 开启呼吸模拟器，将雾化器的工作时间设定为（ $60 \pm 1$ ）秒，在呼吸循环的起  
199 始时启动雾化器。雾化器的工作时间应能保证定量分析所需的活性物质的量。若  
200 60秒内滤纸上沉积的活性物质不能满足定量分析要求，可延长雾化器的工作时  
201 间；若滤纸饱和，则可缩短雾化器的工作时间。雾化结束后，关闭雾化器。

202 在过滤装置中放置一张新的滤纸，继续雾化，直至雾化完毕。为防止滤纸饱  
203 和，必要时可中断雾化更换滤纸。

204 **结果判定** 采用各品种项下规定的分析方法，测定各时间段内滤纸和滤纸装置  
205 中收集的活性物质量。第一张滤纸收集的活性物质的量与收集时间相比，即为递送  
206 速率，所有滤纸和滤纸装置收集的活性物质量的总和，即为递送总量。

207 **【微细粒子剂量】** 除另有规定外，照吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定  
208 法（通则 0951）检查，照各品种项下规定的装置与方法，依法测定，计算微细粒  
209 子剂量，应符合规定。

210 **【无菌】** 除另有规定外，吸入液体制剂照无菌检查法（通则 1101）检查，应  
211 符合规定。

## 212 5. 可转变成蒸气的制剂

213 可转变成蒸气的制剂系指可转变成蒸气的溶液、混悬液或固体制剂。通常将其  
214 加入到热水中，产生供吸入用的蒸气。

215 **【微生物限度】** 除另有规定外，照非无菌产品微生物限度检查：微生物计数  
216 法（通则 1105）和控制菌检查法（通则 1106）及非无菌药品微生物限度标准（通  
217 则 1107）检查，应符合规定。

附表 1 吸入粉雾剂递送剂量均一性测定装置的各组成部件

代码	项 目	说 明
A	样品收集管	定量收集递送剂量。与图 1 描述装置类似, 尺寸为 34.85mm(内径)×12cm(长)
B	滤纸	47mm 玻璃纤维滤纸
C	连接器	内径≥8mm, 与 P3 配套连接的含小直径分支的短金属
D	真空管	内径≥8mm, 内部容积为 25ml±5ml 合适长度的管道
E	双向磁通阀	孔口内径≥8mm, 开启时间≤100 毫秒, 具有最小气流阻力的双向双口磁通阀
F	真空泵	泵需能够以规定流速从整套测定装置和待测吸入剂抽气。为降低泵容量的要求, 使用短和(或)宽(内径≥10mm)真空管和连接器将泵与双向磁通阀相连
G	计时器	计时器需能够按照设定时间驱动双向磁通阀
P1	压力开关	内径为 2.2mm, 外径为 3.1mm。需与样品收集管内表面平齐, 位于中心位置, 边界清楚, 距入口 59mm。压力开关 P1 不能与大气相通
P2 P3	压力测量值	绝对压力(P2 和 P3)
H	流量控制阀	可调节流量的控制阀, 最大额定流量系数( $C_v$ )≥1

219

220

附表 2 呼吸模拟器不同呼吸特性

项 目	特 性			
	成人	新生儿	婴儿	儿童
潮气量	500ml	25ml	50ml	155ml
呼吸频率	15 循环/分钟	40 循环/分钟	30 循环/分钟	25 循环/分钟
呼吸波形	正弦型	正弦型	正弦型	正弦型
吸呼比	1 : 1	1 : 3	1 : 3	1 : 2

221

---

## 附件 2：0111 吸入制剂修订/起草说明

### 0111 吸入制剂起草说明

#### 一、抑菌剂加入必要性的评估及研究要求的修订

在吸入制剂生产与贮藏项下，针对确定处方与开发阶段，增加对抑菌剂加入必要性评估，明确对抑菌剂类型和用量的研究要求。

#### 二、吸入气雾剂、吸入喷雾剂和吸入粉雾剂标签要求的修订

递送剂量为直接进入患者口部的药量，与医生的临床用药依据及患者的实际使用疗效息息相关。通过比较各国药典中吸入气雾剂、吸入喷雾剂和吸入粉雾剂标签要求，结合国内外上市品种多为标示递送剂量的实际情况，进一步规范标签要求描述。

#### 三、吸入喷雾剂、吸入液体制剂定义的修订

参照美国药典调整，对吸入制剂各剂型的定义进行完善。

#### 四、吸入气雾剂质量检测项目的修订

2020 版中国药典 9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则中，针对吸入气雾剂稳定性重点考察项目列有泄漏率，即吸入气雾剂的实际质量控制要求包含泄漏率检查。故明确将泄漏率增补为吸入气雾剂质量检测项目，并沿用 2005 年版中国药典（二部）附录 II 气雾剂、粉雾剂、喷雾剂中的泄漏率检查方法及限度要求。

#### 五、微细粒子剂量测定要求的修订

微细粒子空气动力学特性测定是评价吸入制剂递送性能的重要指标，主要通过级联撞击器进行检测。通过比较和专题研究 EP 和 USP 中微细粒子剂量测定的质量平衡要求，在吸入气雾剂，吸入粉雾剂和吸入喷雾剂微细粒子剂量检测项下增补质量平衡要求。