

附件 1: 9017 吸入和鼻用制剂喷雾特性评价指导原则 (新增) 公示稿 (第 2 次)

9017 吸入和鼻用制剂喷雾特性评价指导原则

吸入和鼻用制剂喷雾特性对评估药物沉积部位和有效剂量具有重要影响,是评价制剂质量和泵输送系统性能的重要参数。

本指导原则涉及:喷雾模式、喷雾形态和雾滴/颗粒粒度分布的测定方法、实验设计、结果分析和文件要求等内容,为吸入和鼻用制剂喷雾特性评价提供指导。适用吸入和鼻用制剂的定量气雾剂、定量喷雾剂以及定量粉雾剂。

喷雾模式

喷雾模式是指垂直于喷雾轴线的气溶胶横截面。吸入气雾剂、鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂的喷雾模式特征对于评估装置定量阀门和驱动器性能非常重要,建议作为药品放行的常规检查项目,在产品使用期的前期进行测试¹。

测定方法

对喷射过程中或撞击在合适目标之后的喷雾进行表征,测定方式可分为非碰撞系统、碰撞系统或其他适宜方法。

非碰撞系统 一般使用基于激光成像和高速数码相机组成的系统测定喷雾模式,能够得到垂直于喷雾轴线的可视化图像。

碰撞系统 可采用薄层色谱板进行测试,建议使用针对制剂中原料药的可视化试剂(如果研究证明没有特异性显色剂,可使用非特异性显色剂),并调整显色剂用量以保证图像强度的质量。

实验设计

喷雾模式测定方法通常因药品不同而异。应采用经验证的实验方法并建立验收标准,包括驱动器喷孔与测量平面或采集面之间的距离、具代表性的喷雾模式的最小驱动次数、采集面相对于驱动器喷孔的方向以及详细的方法操作流程描述等。同时,可以通过提高方法的灵敏度和对分析人员进行专业培训的措施减小检测偏差。

建议根据以下要求确定喷雾模式测试程序:

(1) 非碰撞系统每个喷雾模式测试的喷雾次数为 1 次;碰撞系统优选为 1 次。

¹ 产品使用期前期、中期和后期分别指代:启喷后的第一喷、50%标示喷次、标示喷次。

26 (2) 选择两个测试距离（驱动器喷孔至采集面）进行相关参数测定，并证明测
27 定结果具有最佳的区分性。其中鼻用喷雾剂应选择距离驱动器喷孔 3~7 cm 之间的两
28 个测试距离（间隔至少 3 cm）。

29 (3) 使用自动触发方法进行测定。

30 结果分析

31 喷雾模式的可接受标准应包括图案形状（如相对密度均匀的椭圆）、图案大小（如
32 椭圆率应在规定范围内）。可通过自动或手动图像分析方式进行表征和定量。

33 **自动图像分析** 可识别质量中心（COM）和重心（COG），可以在单次喷雾持续
34 时间内使用时间-平均图像的自动分析来确定图像真实形状的边缘、边缘范围内的面
35 积（在测量时间内液滴强度>95%的面积）、通过 COM 或 COG 并延伸到真实形状边
36 缘的最大直径(D_{\max})及最小直径(D_{\min})。根据真实形状边缘范围内的椭圆率(D_{\max}/D_{\min})
37 和面积的测定进行两个测试距离下喷雾模式的定量分析。

38 **手动图像分析** 可识别近似 COM，并通过 COM 绘制 D_{\max} 和 D_{\min} 。根据椭圆率
39 和 D_{\max} 的测定进行两个测试距离下的喷雾模式的定量分析。

40 上述情况适用于 COM 或 COG 落在实际喷雾模式图像内，且 D_{\max} 轴不延伸到图
41 像边缘之外的情况。对于喷雾模式测定结果为马蹄形或其他形状时（COM 或 COG 落
42 在实际喷雾模式图像之外，且 D_{\max} 轴可能穿过图像边界），建议使用能够将真实喷雾
43 模式图像进行几何形状拟合为标准几何形状的系统进行自动分析，得到 D_{\max} 和 D_{\min} 。
44 根据真实形状边缘范围内椭圆率和面积的测定结果进行两个测试距离下喷雾模式的
45 定量分析。

46 如装置喷出药液与入厂检验的模拟介质具有相同的喷雾模式图像，喷雾泵入厂喷
47 雾模式检测结果可以代替药品的喷雾模式放行测试。

48 文件要求

49 使用手动图像分析进行喷雾模式图像研究时（如薄层色谱板撞击法），建议提供
50 两个测试距离具有代表性的喷雾模式图像的复印件，每个喷雾模式图像上应标记有可
51 供目测分析的 COM、 D_{\max} 和 D_{\min} 等参数，并提供椭圆率。

52 使用自动图像分析软件进行喷雾模式图像研究时，建议提供电子图像和电子文件
53 （当自动分析软件不包括图像的自动定量功能时，应在电子图像上呈现定量参数）。
54 同时提供一些屏幕图像的纸质副本作为参考样本。

55 提供文件内容应包括图像（显示 COG 或 COM、真实形状的边缘、测量刻度）和
56 定量报告。应提供占总测样品量 20%以上的代表性数据作为支持数据。

57 喷雾形态

58 喷雾形态是指平行于喷雾轴线的气溶胶纵截面，又称喷雾几何学。吸入气雾剂、
59 吸入喷雾剂、鼻用喷雾剂、鼻用气雾剂和鼻用粉雾剂的喷雾形态完整表征对于评估装
60 置输送系统的性能非常重要。作为喷雾模式的一种补充，喷雾形态也应在产品使用期
61 的前期进行测试。

62 测定方法

63 喷雾形态是对喷射后特定延迟时间下（喷雾全部喷出后仍与驱动器喷孔接触时）
64 的喷雾几何形状进行表征。可采用时间序列声控闪光摄影方法、激光成像技术、高速
65 数码摄像机或其他适宜的方法进行测定。

66 实验设计

67 喷雾形态测定方法通常因药品不同而异。应采用经验证的实验方法并建立验收标
68 准，包括喷雾后的成像时间和测定方位，详细的方法操作流程描述等。可通过对分析
69 人员进行专业培训的措施减小检测偏差。

70 建议根据以下要求确定喷雾形态测试程序：

71 (1) 从两个方位（呈 90°角）进行测定从平行于喷雾轴线的 1~2 个方位进行测
72 定。

73 (2) 采用喷雾模式测定中两个距离的较大距离为喷雾形态测试距离。

74 (3) 使用自动触发方式进行测定。

75 结果分析

76 喷雾形态应建立提供喷雾角度、宽度和高度的标准限度。可通过手动或自动图像
77 分析方法定量。

78 相关参数测量结果建议以平均值、几何平均值和变异系数等形式展示。

79 文件要求

80 喷雾形态图像为单次特定延迟时间测得的照片。提供的材料应包括手动图像分析
81 进行定量的照片，或通过自动图像分析进行定量的电子图像。图像应清楚显示喷雾角
82 度、宽度、高度和延迟时间等参数，并标记有用于测量的刻度。应证明喷雾在选定的
83 延迟时间内完全形成。

84 应提供占总测样品量 20%以上的代表性数据作为支持数据。

85 雾滴/颗粒粒度分布

86 吸入和鼻用喷雾剂、气雾剂、粉雾剂喷射后的雾滴/颗粒粒度分布是影响药物沉
87 积的重要属性，应在产品使用期的前~~期~~和~~中~~、后期进行完整表征。可采用激光衍射
88 法、级联撞击器法或其他经验证的方法进行测定。

89 1. 激光衍射法

90 由于溶液型和混悬型鼻用制剂产生的雾滴通常比级联撞击器的检测范围大，所以
91 常用激光衍射法进行测定。吸入制剂在生产过程中可以采用激光衍射法进行测定。

92 原理

93 激光衍射法利用单色光束照射通过测量区的雾滴/颗粒产生的光散射图像，在迭
94 代过程中形成基于雾滴/颗粒体积的尺寸分布。依据米氏散射理论或弗朗霍夫近似理
95 论，即可计算出雾滴/颗粒的粒度分布。

96 实验设计

97 一般采用具有自动触发装置的开放式工作台结构系统，使用时需进行校准，检查
98 喷雾装置与激光光束/测距透镜的对准情况，以及遮光度（光学浓度）上下限范围。选
99 择适宜的理论光学模型（米氏散射理论或弗朗霍夫近似理论）。

100 ~~雾滴/颗粒粒度分布应纳入制剂质量标准中。~~分析方法应经过验证且详细描述有
101 关仪器和配件信息、理论模型、软件版本、样品相对于激光衍射仪器光学工作台的放
102 置方式、激光触发条件、测量范围、光束宽度、与测量序列启动和终止相关的激光触
103 发条件、检测下限、遮光度上限（以雾滴/颗粒浓度表示的检测范围上限）等信息。

104 建议明确每个阶段连续测定的喷次、测试点（激光成像）与驱动器喷孔的距离、
105 两个测试距离间隔。其中鼻用喷雾剂应选择距离驱动器喷孔 2~7 cm 之间的两个测试
106 距离（间隔至少 3 cm）。

107 结果分析

108 可以提供单次喷雾整个生命周期内的遮光度。在喷雾形成阶段，遮光度迅速增加，
109 达到喷雾完全形成阶段（平台期）；在喷雾消散阶段，遮光度迅速减少。

110 雾滴/颗粒粒度分布数据常用 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 、跨度 $[(D_{90}-D_{10})/D_{50}]$ 和粒径小于 10
111 μm 的雾滴/颗粒百分数来表示。

112 对于鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂， D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 的平均值可以通过单位包装使用
第二次公示稿修改处用黄色底标注

113 期中最多连续三个喷次的明确连续测定喷次后进行数据计算。为了评估精确度，应报
114 告单次喷雾的雾滴/颗粒粒度分布数据。

115 文件要求

116 提供单次喷雾整个生命周期内的遮光度，和两个选定测试距离处的雾滴/颗粒粒
117 度分布数据及分布图。建议在仪器的遮光度范围内进行操作，并在文件中说明。

118 提供占总测样品量 20%以上的代表性数据作为支持数据。

119 2. 级联撞击器法

120 吸入气雾剂、吸入喷雾剂、吸入粉雾剂、鼻用气雾剂和鼻用粉雾剂的雾滴/颗粒粒
121 度分布可采用级联撞击器法进行测定。

122 原理

123 通过级联撞击器一系列的采样层级分离并收集不同空气动力学粒径的雾滴/颗粒，
124 确定喷雾中的液滴/颗粒的尺寸分布。

125 实验设计

126 吸入制剂产品的雾滴/颗粒粒度分布采用空气动力学直径分布表示，照吸入制剂
127 微细粒子空气动力学特性测定法（通则 0951）检查。

128 对于鼻用气雾剂，建议使用吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法（通则 0951）
129 中装置 2（ACI，气体流速 28.3 L/min（±5%））或装置 3（NGI，气体流速 30 L/min
130 （±5%））的标准配置与测定法，搭配鼻适配器，进行雾滴粒度分布研究。

131 对于鼻用粉雾剂，建议在上述鼻用气雾剂使用装置的基础上搭配预分离器进行测
132 定。

133 结果分析

134 根据溶液的分析结果，计算每揆（喷、吸）在吸嘴适配器或鼻适配器、L 型连接
135 管、预分离器（如使用）及各层级的沉积量。从最后的收集部位（滤纸）开始，计算
136 规定层级的累积质量。

137 文件要求

138 提供级联撞击法测定的雾滴/颗粒粒度分布的数据和质量平衡数据（限度为标示
139 量的 85%–115%）。

9017 吸入和鼻用制剂喷雾特性评价指导原则第二次公示稿修订说明

根据首次吸入和鼻用制剂喷雾特性评价指导原则公示稿的反馈意见和建议，在第一次公示稿的基础上修订了部分内容，主要为：

1. 删除喷雾模式作为药品放行检查的要求；
2. 将喷雾形态的测定方位从两个方位（呈 90° 角）修改为平行于喷雾轴线的 1~2 个方位；
3. 删除喷雾形态对于喷雾角度、宽度和高度的标准限度要求；
4. 删除雾滴/颗粒粒度分布应纳入制剂质量标准的要求；
5. 删除采用级联撞击器法测定雾滴/颗粒粒度分布的文件要求；
- 6 调整并优化相关描述。