

指导原则编号：【H】GPH4-1

化学药物制剂研究基本技术指导原则

二〇〇五年三月

目 录

一、概述	1
二、制剂研究的基本内容	1
三、剂型的选择	3
四、处方研究	4
五、制剂工艺研究	10
六、药品包装材料（容器）的选择	13
七、质量研究和稳定性研究	14
八、附录	15
九、参考文献	16
十、著者	16

化学药物制剂研究基本技术指导原则

一、概述

药物必须制成适宜的剂型才能用于临床。制剂研发的目的地就是要保证药物的安全、有效、稳定、使用方便。如果剂型选择不当，处方、工艺设计不合理，对产品质量会产生一定的影响，甚至影响到产品的药效及安全性。因此，制剂研究在药物研发中占有十分重要的地位。

本指导原则是根据国内药物研发实际状况，在参考国内外有关制剂研究的技术指导原则的基础上，考虑到目前制剂研究中容易被忽视的关键问题进行制订的。

由于药物剂型及生产工艺众多，且各种新剂型和新工艺也在不断出现，制剂研究中具体情况差异很大。本指导原则主要阐述制剂研究的基本思路和方法，为制剂研究提供基本的技术指导和帮助。关于各种剂型研究的详细技术要求，不在本指导原则中详述，药品申请人可参照本指导原则阐述的制剂研究的基本思路开展相应的研究工作。

二、制剂研究的基本内容

药物剂型种类很多，制剂工艺也各有特点，研究中会面临许多具体情况和特殊问题。但制剂研究的总体目标是一致的，即通过一系列研究工作，保证剂型选择的依据充分，处方合理，工艺稳定，生产过程能得到有效控制，适合工业化生产。制剂研究的基本内容一般包括以下方面：

（一）剂型的选择

药品申请人通过对原料药理化性质及生物学性质的考察，根据临床治

疗和应用的需要，选择适宜的剂型。

(二) 处方研究

根据药物理化性质、稳定性试验结果和药物吸收等情况，结合所选剂型的特点，确定适当的指标，选择适宜的辅料，进行处方筛选和优化，初步确定处方。

(三) 制剂工艺研究

根据剂型的特点，结合药物理化性质和稳定性等情况，考虑生产条件和设备，进行工艺研究，初步确定实验室样品的制备工艺，并建立相应的过程控制指标。

为保证制剂工业化生产，必须进行工艺放大研究，必要时对处方、工艺、设备等进行适当的调整。

(四) 药品包装材料（容器）的选择

主要侧重于药品内包装材料（容器）的考察。可通过文献调研，或制剂与包装材料相容性研究等实验，初步选择内包装材料（容器），并通过加速试验和长期留样试验继续进行考察。

(五) 质量研究和稳定性研究

质量研究和稳定性研究已分别制订相应的指导原则，涉及此部分工作可参照有关指导原则进行。

制剂研究的各项工作既有其侧重点和需要解决的关键问题，彼此之间又有着密切联系。剂型选择是以对药物的理化性质、生物学特性及临床应用需求等综合分析为基础的，而这些方面也正是处方及工艺研究中的重要问题。质量研究和稳定性考察是处方筛选和工艺优化的重要的科学基础，

同时，处方及工艺研究中获取的信息为药品质量控制（中控指标和质量标准）中项目的设定和建立提供了参考依据。因此，研究中需要注意加强各项工作间的沟通和协调，研究结果需注意进行全面、综合分析。

综上所述，制剂研究是一个循序渐进、不断完善的过程，制剂研发中需注意制剂研究与相关研究工作的紧密结合。在研发初期，根据药物理化性质、稳定性试验结果和体内药物吸收情况等数据，初步确定制剂处方及制备工艺。随着研究的进展，在完成有关临床研究（如药代动力学试验、生物利用度比较研究）以及后期工艺放大研究后，处方、工艺可能需要进行必要的调整。如这些调整可能影响药品的体内外行为，除重新进行有关体外研究工作（如溶出度检查）外，必要时还需要进行有关临床研究，具体要求可参考相关技术指导原则。

三、剂型的选择

剂型选择应首先对有关剂型的特点和国内外有关的研究、生产状况进行充分的了解，为剂型的选择提供参考。

剂型的选择和设计着重考虑以下三个方面：

（一）药物的理化性质和生物学特性

药物的理化性质和生物学特性是剂型选择的重要依据。例如对于在胃液中不稳定的药物，一般不宜开发为胃溶制剂。对一些稳定性差宜在固态下贮藏的药物（如某些头孢类抗生素），在溶液状态下易降解或产生聚合物，临床使用会引发安全性方面的问题，不适宜开发注射液、输液等溶液剂型。对存在明显肝脏首过效应的药物，可考虑制成非口服给药途径的制剂。

（二）临床治疗的需要

剂型的选择要考虑临床治疗的需要。例如用于出血、休克、中毒等急救治疗的药物，通常应选择注射剂型；心律失常抢救用药宜选择，静脉推注的注射剂；控制哮喘急性发作，宜选择吸入剂。

（三）临床用药的顺应性。

临床用药的顺应性也是剂型选择的重要因素。开发缓释、控释制剂可以减少给药次数，减小波动系数，平稳血药浓度，降低毒副作用，提高患者的顺应性。对于老年、儿童及吞咽困难的患者，选择口服溶液、泡腾片、分散片等剂型有一定优点。

另外，剂型选择还要考虑制剂工业化生产的可行性及生产成本。一些抗菌药物在剂型选择时应考虑到尽量减少耐药菌的产生，延长药物临床应用周期。

四、处方研究

处方研究包括对原料药和辅料的考察、处方设计、处方筛选和优化等工作。处方研究与制剂质量研究、稳定性实验和安全性、有效性评价密切相关。处方研究结果为制剂质量标准的设定和评估提供了参考和依据，也为药品生产过程控制参数的设定提供了参考。处方研究中需要注意实验数据的积累和分析。

（一）原料药

原料药理化性质、生物学性质及相容性等研究结果，可以为处方设计提供依据。

1、理化性质

原料药某些理化性质可能对制剂质量及制剂生产造成影响，包括原料药的色泽、嗅味、pH值、pka、粒度、晶型、比旋度、光学异构体、熔点、水分、溶解度、油/水分配系数、溶剂化/或水合状态等，以及原料药在固态和/或溶液状态下在光、热、湿、氧等条件下的稳定性情况。因此，建议根据剂型的特点及药品给药途径，对原料药有关关键理化性质进行了解，并通过试验考察其对制剂的影响。譬如，药物的溶解性可能对制剂性能及分析方法产生影响，是进行处方设计时需要考虑的重要理化常数之一。原料药粒度可能影响难溶性药物的溶解性能、液体中的混悬性、制剂的含量均匀性，有时还会对生物利用度及临床疗效产生显著影响。如果存在上述情况，则需要考察原料药粒度对制剂相关性质的影响。

如果研究结果证明某些参数变异大，而这些参数对保证制剂质量非常重要，这时，需要注意对原料药质控标准进行完善，增加这些参数的检查并规定限度。对于影响制剂生物利用度的重要参数（如粒度、晶型等），其限度的制订尚需要依据临床研究的结果。

2、生物学性质

原料药生物学性质包括对生物膜的通透性，在生理环境下的稳定性，原料药的吸收、分布、代谢、消除等药代动力学性质，药物的毒副作用及治疗窗等。原料药生物学性质对制剂研究有重要指导作用。对于口服吸收较差的药物，通过选择适当的制剂技术和处方，可能改善药物的吸收。如药代动力学研究结果提示药物口服吸收极差，可考虑选择注射剂等剂型。缓释、控释制剂对药物的半衰期、治疗指数、吸收部位等均有一定要求，

研发中需要特别注意。

3、相容性研究

本相容性研究指药物与辅料间及药物与药物间相互作用研究。前者将在下面辅料部分进行阐述。后者主要是复方制剂研究中需要考虑的问题，实验可参照药物稳定性指导原则中影响因素的实验方法进行。

(二) 辅料

1、辅料选择的一般原则

辅料是制剂中除主药外其他物料的总称，是药物制剂的重要组成部分。辅料可根据剂型的特点及药品给药途径的需要进行选择，所用辅料不应与主药发生不良相互作用，不影响制剂的含量测定及有关物质检查。生产药品所需的辅料必须符合药用要求。

2、相容性研究

药物与辅料相容性研究为处方中辅料的选择提供了有益的信息和参考。药品申请人可以通过前期调研，了解辅料与辅料间、辅料与药物间相互作用情况，以避免处方设计时选择不宜的辅料。对于缺乏相关研究数据的，可考虑进行相容性研究。例如口服固体制剂，可选若干种辅料，若辅料用量较大的（如稀释剂等），可按主药：辅料=1：5的比例混合，若用量较小的（如润滑剂等），可按主药：辅料=20：1的比例混合，取一定量，参照药物稳定性指导原则中影响因素的实验方法或其他适宜的实验方法，重点考察性状、含量、有关物质等等，必要时，可用原料药和辅料分别做平行对照实验，以判别是原料药本身的变化还是辅料的影响。

如处方中使用了与药物有相互作用的辅料，需要用实验数据证明处方

的合理性。

3、辅料的理化性质及用量

辅物理化性质（包括分子量及其分布、取代度、粘度、性状、粒度及其分布、流动性、水分、pH值等）的变化影响制剂的质量，例如，稀释剂的粒度、密度变化可能对固体制剂的含量均匀性产生影响，缓释、控释制剂中使用的高分子材料的分子量或粘度变化可能对药物释放行为有较显著的影响。辅物理化性质的变化可能是辅料生产过程造成的，也可能与辅料供货来源改变有关。因此，需要根据制剂的特点及药品给药途径，分析处方中辅料可能影响制剂质量的理化性质，如果研究证实这些参数对保证制剂质量非常重要，为保证辅料质量的稳定，应制订或完善相应的质控指标，注意选择适宜的供货来源，明确辅料的规格、型号。

了解辅料在上市药品中的给药途径及其合理用量范围是处方前研究工作的一项重要内容，这些信息可以为处方设计提供科学的依据。药品申请人可以通过检索FDA等国内外权威数据库，了解所考察的辅料在上市药品中的合理使用情况。对某些具有生理活性的辅料、超出常规用量且无文献支持的辅料、改变给药途径的辅料，需进行必要的安全性试验。

（三）处方设计

处方设计是在前期对药物和辅料有关研究的基础上，根据剂型的特点及临床应用的需 要，制订几种基本合理的处方，以便开展筛选和优化。除各种剂型的基本处方组成外，有时还需要考虑药物、辅料的性质。如片剂处方组成通常为稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等，对于难溶性药物，可考虑使用适量的改善药物溶出度的辅料。对于某些稳定性差的药物，处

方中可考虑使用适量的抗氧剂、金属离子络合剂等。

(四) 处方筛选和优化

制剂处方筛选和优化主要包括制剂基本性能评价、稳定性评价、临床前和临床评价。经制剂基本性能及稳定性评价初步确定的处方，为后续相关体内外研究提供了基础。但是，制剂处方的合理性最终需要根据临床前和临床研究（生物等效性研究、药代动力学研究等）的结果进行判定。对研究过程中发现影响制剂质量、稳定性、药效的重要因素，如原料药或辅料的某些指标，应进行控制，以保证药品质量和药效。

如在研制剂系国内外已生产并在临床上使用的品种，所采用的处方与已有品种的原料药、辅料的种类、规格及用量完全一致，则已有品种处方的可靠资料可做为在研制剂处方的参考。同样，制备工艺的研究亦可采用此思路。若只是辅料种类相同，而用量、规格、执行标准不同，仍应进行处方筛选和优化。

1、制剂基本性能评价

根据剂型的特点，从附表1中选择影响制剂质量的相关项目，进行制剂的基本性能考察。可采用经典的比较法，分别研究不同处方对制剂质量的影响。例如，对液体制剂的pH值考察，可以设计不同pH值的系列处方，考察一定条件下制剂质量的变化，以评价pH值对方剂质量及稳定性的影响，初步确定处方的合理pH范围。也可选用正交设计、均匀设计或其他科学的方法进行处方筛选和优化。上述研究应尽可能阐明对药品处方有显著性影响的因素，如原料药的粒度、晶型、辅料的流动性、分子量、制剂的pH值等。

对某些制剂还需要进行其他相关性能的研究，证明其合理性。例如，对带有刻痕的可分割片剂，需要首先明确分割后剂量在临床治疗中的合理性，在此基础上，对分割后片剂的含量均匀性进行检查，对分割后片剂的药物溶出行为与完整片剂进行比较，应符合该片剂标准规定。

2、稳定性评价

可考虑选择二个以上制剂基本项目考察合格的处方的样品进行影响因素考察。根据外观、pH值、药物溶出或释放行为、有关物质及含量等制剂关键项目考察结果，筛选出相对满意的处方。

上述影响因素的实验结果尚不能全面反映所选处方制剂的稳定性。该处方制剂还需通过加速实验及长期留样稳定性研究对处方进行评价。

对于某些制剂，还需根据具体情况进行相关研究。例如，制剂给药时拟使用专用溶剂的，或使用前需要用其他溶剂溶解、稀释的（如静脉注射用粉针和小针），还需要考虑对制剂与输液等稀释溶剂的配伍变化进行研究，主要考察制剂的物理及化学稳定性（如药物吸附、沉淀、变色、含量下降、杂质增加等）。考察项目的设置取决于剂型的特性及临床用药的要求，具体方法可参考稳定性实验有关指导原则进行。又如，溶液剂药物浓度很高或接近饱和，在温度改变时药物可能析出结晶，需要进行低温或冻融实验。上述研究结果可为药品的临床使用提供依据。

3、临床前及临床评价

药品申请人最终需要根据临床前和临床研究结果，对处方做出最终评价，这也是制剂处方筛选和优化的重要环节。例如，对于难溶性药物口服固体制剂，药物粒度改变对生物利用度可能有较大影响，处方中药物粒度

范围的最终确定主要依据有关临床前和临床研究的结果。而对于缓释、控释制剂，经皮给药制剂等，药代动力学研究结果是处方研究的重要依据。

（五）处方的调整与确定

一般通过制剂基本性能评价、稳定性评价和临床前评价，基本可以确定制剂的处方。

在完成有关临床研究和主要稳定性试验后，必要时可根据研究结果对制剂处方进行调整。药品申请人需要详细说明处方调整的情况，并通过实验证明这种变化的合理性，其基础研究思路和方法可参考上述处方研究内容进行，如体外比较性研究（如溶出曲线比较）和稳定性考察等，必要时还需考虑进行有关临床研究，如生物等效性试验。

五、制剂工艺研究

制剂工艺研究是制剂研究的一项重要内容，对保证药品质量稳定有重要作用，是药品工业化生产的重要基础。制剂工艺研究可以单独进行，也可结合处方研究进行。

制备工艺研究包括工艺设计、工艺研究和工艺放大三部分。尽管工艺研究过程不属于GMP的检查范畴，但在过程控制、数据积累等方面应参考GMP的基本要求，注意数据的记录和积累，为药品工业化生产和质量控制打下坚实的基础。

（一）工艺设计

可根据剂型的特点，结合已掌握的物理化学性质和生物学性质，设计几种基本合理的制剂工艺。如实验或文献资料明确显示药物存在多晶型现象，且晶型对其稳定性和/或生物利用度有较大影响的，可通过 IR、粉末 X

—射线衍射、DSC 等方法研究粉碎、制粒等过程对药物晶型的影响，避免药物晶型在工艺过程中发生变化。例如对湿不稳定的原料药，在注意对生产环境湿度控制的同时，制备工艺宜尽量避免水分的影响，可采用干法制粒、粉末直接压片工艺等。

工艺设计还需充分考虑与工业化生产的可衔接性，主要是工艺、操作、设备在工业化生产中的可行性，尽量选择与生产设备原理一致的实验设备，避免制剂研发与生产过程脱节。

（二）工艺研究

工艺研究的目的是保证生产过程中药品的质量及其重现性。制剂工艺通常由多个关键步骤组成，涉及多种生产设备，均可能对制剂生产造成影响。工艺研究的重点是确定影响制剂生产的关键环节和因素，并建立生产过程的控制指标和工艺参数。

1、工艺研究和过程控制

首先考察工艺过程各主要环节对产品质量的影响，可根据剂型及药物特点选择有代表性的检查项目作为考察指标，根据工艺过程各环节的考察结果，分析工艺过程中影响制剂质量的关键环节。如对普通片剂，原料药和辅料粉碎、混合，湿颗粒的干燥以及压片过程均可能对片剂质量产生较大影响。对于采用新方法、新技术、新设备的制剂，应对其制剂工艺进行更详细的研究。

在初步研究的基础上，应通过研究建立关键工艺环节的控制指标。可根据剂型与制剂工艺的特点，选择有代表性的检查项目作为考察指标，研究工艺条件、操作参数、设备型号等变化对制剂质量的影响。根据研究结

果，对工艺过程中关键环节建立控制指标，这是保证制剂生产和药品质量稳定的重要方法，也是工艺放大及向工业化生产过渡的重要参考。指标的制订宜根据剂型及工艺的特点进行。指标的允许波动范围应由研究结果确定，并随着对制备工艺研究的深入和完善不断修订，最终根据工艺放大和工业化生产有关数据确定合理范围。

2、工艺重现性研究

工艺重现性研究的主要目的是保证制剂质量的一致性，一般至少需要对连续三批样品的制备过程进行考察，详细记录制备过程的工艺条件、操作参数、生产设备型号等，及各批样品的质量检验结果。

3、研究数据的汇总和积累

制剂工艺研究过程提供了丰富的实验数据和信息。通过对这些数据的分析，对确定制剂工艺的关键环节，建立相应的控制指标，保证制剂生产和药品质量的重现性有重要意义。这些数据可为制剂工艺放大和工业化生产提供依据。

工艺研究数据主要包括以下方面：1) 使用的原料药及辅料情况（如货源、规格、质量标准等），2) 工艺操作步骤及参数，3) 关键工艺环节的控制指标及范围，4) 设备的种类和型号，5) 制备规模，6) 样品检验报告。

（三）工艺放大

工艺放大是工艺研究的重要内容，是实验室制备技术向工业化生产转移的必要阶段，是药品工业化生产的重要基础，同时也是制剂工艺进一步完善和优化过程。由于实验室制剂设备、操作条件等与工业化生产的差别，实验室建立的制剂工艺在工业化生产中常常会遇到问题。如胶囊剂工业化

生产采用的高速灌装设备与实验室设备不一致，实验室确定的处方颗粒的流动性可能并不完全适和生产的需要，可能导致重量差异变大；对于缓释、控释等新剂型，工艺放大研究更为重要。

研究重点主要有两方面，一是考察生产过程的主要环节，进一步优化工艺条件；二是确定适合工业化生产的设备和生产方法，保证工艺放大后产品的质量和重现性。研究中需要注意对数据的详实记录和积累，发现前期研究建立的制备工艺与生产工艺之间的差别，包括生产设备方面（设计原理及操作原理）存在的差别。如这些差别可能影响制剂的性能，则需要考虑进行进一步研究或改进。

六、药品包装材料（容器）的选择

药品的包装材料和容器是药品的组成部分，分为直接接触药品的包装材料（以下简称内包装）和外包装材料。包装主要起物流、传递信息和物理防护的作用。内包装不仅是药物的承载体，同时直接影响药品质量的稳定。包装材料的选择应考虑以下方面：1) 包装材料需有助于保证制剂质量在一定时间内保持稳定。对于光照或高湿条件下不稳定的制剂，可以考虑选择避光或防潮性能好的包装材料。2) 包装材料和制剂应有良好的相容性，不与制剂发生不良相互作用。液体或半固体制剂可能出现药物吸附于内包装表面，或内包装的某些组分释放到制剂中，引起制剂含量下降或产生安全性方面的问题，必要时对制剂包装材料需要进行仔细的选择。由于塑料类包装材料中的增塑剂等易在血浆、乳剂中更容易释放，需要提供详细的研究资料。3) 包装材料应与制剂工艺相适应。例如，静脉注射液等无菌制剂的内包装需满足湿热灭菌或辐射灭菌等工艺的要求。4) 对定量给药装置，

应能保证定量给药的准确性和重现性。

内包装需从符合国家药用包装材料标准，并获得药用包装材料和容器注册证的材料中选择。在选择内包装时，可以通过对同类药品及其包装材料的文献调研，为包装材料的选择提供参考，并通过加速试验和长期留样试验进行考察。

在文献资料不充分，或采用新的包装材料，或特定剂型等情况，需要进行药品与内包装的相容性考察。除稳定性实验需要考察的项目外，还需根据上述包装材料选择考虑的因素增加特定考察项目。例如，对输液及凝胶剂等，需注意考察容器的水蒸汽透过性能；对含乙醇的液体制剂，需要注意乙醇对包装材料的影响。包装材料的选择也为药品质量标准中是否需增加特殊的检查项目提供依据。例如，滴眼液或静脉输液等包装材料相容性研究结果显示包材中释放物的量低于公认的安全范围，且长期稳定性实验结果也证明这些释放物水平在贮藏过程中基本恒定，可以不进行该项目的检查和控制。

七、质量研究和稳定性研究

制剂研发与质量研究和稳定性研究密切相关。对不同制剂，应根据影响其质量的关键因素，进行相应的质量研究和稳定性考察。质量研究和稳定性研究的一般原则见相关的技术指导原则。

八、附录

附表1 主要剂型及其基本评价项目

剂型	制剂基本评价项目
片剂	性状、硬度、脆碎度、崩解时限、水分、溶出度或释放度、含量均匀度（小规格）、有关物质、含量
胶囊剂	性状、内容物的流动性和堆密度、水分、溶出度或释放度、含量均匀度（小规格）、有关物质、含量
颗粒剂	性状、粒度、流动性、溶出度或释放度、溶化性、干燥失重、有关物质、含量
注射剂	性状、溶液的颜色与澄清度、澄明度、pH值、不溶性微粒、渗透压、有关物质、含量、无菌、细菌内毒素或热原、刺激性等
滴眼剂	溶液型：性状、可见异物、pH值、渗透压、有关物质、含量 混悬型：性状、沉降体积比、粒度、渗透压、再分散性（多剂量产品）、pH值、有关物质、含量
软膏剂、乳膏剂、糊剂	性状、粒度（混悬型）、稠度或粘度、有关物质、含量
口服溶液剂、口服混悬剂、口服乳剂	溶液型：性状、溶液的颜色、澄清度、pH值、有关物质、含量 混悬型：性状、沉降体积比、粒度、pH值、再分散性、干燥失重（干混悬剂）、有关物质、含量 乳剂型：性状、物理稳定性、有关物质、含量
贴剂	性状、剥脱力、粘附强度、透皮速率、释放度、含量均匀性、有关物质、含量
凝胶剂	性状、pH值、粒度（混悬型）、粘度、有关物质、含量
栓剂	性状、融变时限、溶出度或释放度、有关物质、含量

九、参考文献

- 1、 Note for Guidance on Development Pharmaceuticals. EMEA 1998
- 2、 Development Pharmaceuticals and Process Validation. EMEA 3AQ1a, 1998
- 3、 Quality of Drug Products: The Selection and Development of Formulations. The proceedings of 4th ICH.
- 4、化学药品和治疗用生物制品研究指导原则(试行) 郑筱萸主编 2002年5月。
- 5、《中国药典》2000年版附录。
- 6、 Guidance for Industry Drug Product. Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. FDA January 2003
- 7、 Plastic Primary Packaging Materials. EMEA 3AQ10a,1994
- 8、直接接触药品包装材料和容器标准汇编 国家药品监督管理局 2002年12月
- 9、药剂学(第四版) 毕殿洲主编, 人民卫生出版社, 2002年

十、著者

《化学药物制剂研究基本技术指导原则》课题研究组