药学管理与信息

口服混悬剂质量研究与标准制定的关注点

Concerns about Quality Study and Specification of Oral Suspensions

申际丽，王志东，付　盟，张新房*

SHEN Jili, WANG Zhidong, FU Meng, ZHANG Xinfang*

（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022)

摘要：口服混悬剂是为吞咽困难患者设计的一种非均相液体制剂，较其他口服制剂加入了更多种类的功能性辅料来维持体系的稳定性及适口性，故其质量研究与控制难度大、潜在的安全性风险高。文章通过调研不同药品监管机构规定、指导原则、药典等文件并结合药品审评经验，全面阐述如何开展该剂型的质量研究与控制，强调了易被忽略的问题，以期为业界开发高质量的口服混悬剂提供参考。

关键词：口服混悬液；口服干混悬剂；质量标准；溶出；稳定性

中图分类号：Q95；R944^{+}.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)07-0956-09

引用：申际丽，王志东，付　盟，等．口服混悬剂质量研究与标准制定的关注点［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(7)：956-964．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.07.016

吞咽困难患者（如儿童、老人）不宜服用片剂等常见固体制剂，口服混悬剂等液体制剂因而应运而生。然而，混悬剂属于非均相体系，所含辅料种类多，且稳定性易受环境等因素影响，导致其质量研究时需关注的问题较多，开发难度较大。WHO于2025年发布的《儿科药物的处方开发要点（指南草案）》(Draft Working Document for Comments: Development of Paediatric Medicines Points to Consider in Formulation，以下简称“WHO指南”)[1]提出，尽管口服液体制剂具有给药剂量灵活的优点，但须加入稳定剂和矫味剂，导致该剂型化学稳定性较差，须控制贮存条件。FDA发布的《口服溶液和混悬液检查指南》[Oral Solutions and Suspensions (8/94)/Guide to Inspections Oral Solutions and Suspensions，以下简称“FDA指南”][2]提到，口服液体制剂常因微生物、疗效和稳定性的问题被召回。通常，儿童（包括新生儿）和老人会使用该类制剂以替代固体制剂。倘若该类制剂存在缺陷，会导致更大的风险。因此本文聚焦风险较高的混悬剂，即口服混悬液和干混悬剂，探讨其质量研究和标准制定。

由于该剂型适应证人群有限，药典收载及上市品种较少，不同申请人的质量研究程度及标准设置项目参差不齐。目前，针对口服混悬剂药学研究的技术文件有限且信息较分散，本文汇总分析了不同来源的相关信息［如ICH Q6A《质量标准：新原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准：化学药物》[3]、WHO指南[1]、《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》(以下简称“中国指南”)[4]、FDA《鼻用喷雾和吸入用溶液和混悬剂指南》[5]、各国主流药典］等，并结合审评实践，系统阐述该剂型质量研究时的一般考虑并强调容易被忽略的问题，提高婴幼儿等高风险人群的用药安全性。

1　总体考虑

为保证口服混悬液和干混悬剂（介质通常为水，引入微生物的风险高）的稳定性及适口性，常需添加多种功能性辅料，如稳定剂、混悬剂、矫味剂、

收稿日期：2025-03-10

作者简介：申际丽，女，硕士，审评员，从事化药药学的技术审评工作。

通信作者：张新房，男，副主任药师，主审审评员，从事化药药学的技术审评工作。

E-mail：zhangxf@cde.org.cn

抑菌剂等。上述辅料的性质直接影响制剂的质量，因此应首先严格控制辅料质量，并制定合理的内控标准（尤其是与制剂性能相关的指标）。

综合 ICH Q6A[3] 及各国药典的要求，研究项目包括但不限于：性状、鉴别、有关物质、溶出度 / 溶出曲线、酸碱度 /pH 值、水分 / 干燥失重、沉降体积比、黏度、密度、抑菌剂含量、再分散性（分散时间和分散均一性）、单位剂量均匀度（含量均匀度和重量差异）、递送剂量的均一性和准确性、粒度分布、晶型、最低装量、可转移体积、微生物限度（含洋葱伯克霍尔德菌群）、含量测定。其中，ChP 2025 年版未收载的项目，如可转移体积、递送剂量的均一性和准确性，可参考 USP 2025、EP 11.8 等开展研究。此外，应重点关注各国药典中可能存在的、方法或限度要求不同的项目（如微生物限度检查），一些进口产品在注册检验时可能会出现方法不适用的情况。

另外，中国指南 [4] 中的口服混悬剂关键质量属性，如黏度、起泡性、空气滞留、沉降，以及混悬的药物对内包装容器和量取装置的黏附性等，也应予以关注。

需要提醒的是，应重视代表性批次样品（如关键临床批、生物等效性批、初级稳定性批、生产批）的全面质量研究及样品实测数据的累积（用于支持限度制定）。在开始关键的临床或生物等效性研究前，应确定全面、明确的药品质量特性，建立经过验证的分析方法和相应标准；申报时所提交的检测结果，对于定义和控制这些特性至关重要 [5]。

综上所述，可根据 ICH Q6A[3]、各国药典、各药品监管机构公开的信息（如审评报告、个药指南）、专利文献等开展研究，经风险评估，建立合理的控制策略。对于仿制药而言，质量应与参比制剂一致。

2 质量研究项目

以下主要阐述口服混悬剂的重点关注项目；一些常规检项，如性状、鉴别（至少 2 种原理）、单位剂量均匀性等，则不再赘述。

需开展分析方法验证的项目（如有关物质、溶出度、含量、粒度分布等），可参考 ICH Q2(R2)《分析方法验证》[6] 附表中给出的示例。

2.1 酸碱度 /pH 值

混悬液的 pH 值可能会影响原料药及部分辅料（如抑菌剂）的溶解性及含量 [2]、抑菌剂有效性 [7]、杂质（如酸碱降解产物）、稳定性、药物释放行为及包衣膜性能等。

《英国药典》(British Pharmacopoeia，BP) 2025 年版指出，pH 值可能与处方有关，在活性物质的稳定性受 pH 值影响的情况下，应订入标准。目前，批准的标准通常都有 pH 值检项。对于仿制药而言，应尽量与参比制剂的控制范围一致，以减少潜在风险。但有时存在一些特殊情况（如辅料等的差异）无法一致，则在保证质量一致的前提下，pH 值可与参比制剂略有不同，但不宜差异过大（如酸碱性不一致）。同时，应关注 pH 值变化对适口性、有关物质、稳定性、生物等效性、抑菌剂溶解性及抑菌效力等的可能影响，充分论证限度的合理性。

2.2 杂质

2.2.1 一般杂质

口服混悬剂处方中通常含有其他固体剂型较少用到的辅料，如矫味剂、pH 调节剂等，因此需额外关注药物受辅料（包括其夹带杂质）影响产生的新杂质。例如，EMA 于 2005 年发布的磷酸奥司他韦原研制剂科学讨论 [8] 显示，相较于磷酸奥司他韦胶囊，干混悬剂中新增了辅料山梨醇，其中残留的还原糖会与原料药（含伯胺基团）发生美拉德反应，产生葡萄糖加合杂质 (Ro 68-7010)，以及二级降解产物呋喃杂质 (Ro 69-4458)，并在稳定性考察过程中杂质有增加的趋势。

在建立分析方法时，应结合国内外药典、原研或参比制剂的相关信息、拟开发产品的特有杂质等情况，经对比研究后优选适宜的方法。同时，应重视强制降解试验（研究不充分是申报时的一大缺陷），须采用有一定破坏强度的强制降解试验样品考察方法的专属性，一般推荐的破坏程度为 5%～ 20%［该范围涵盖了小分子药品（制剂的含量限度为标示量的 ±10%）通常允许的 10% 降解率］且质量应守恒 [9]。通常采用二极管阵列检测器 (diode-array detector，DAD) 开展上述研究，同

时关注各杂质的分离度、校正因子。此外，还需重视供试品溶液的配制方法（如稀释剂的选择、超声及振摇时间等对杂质检出的影响）及系统适用性要求。

2.2.2 致突变杂质（包括亚硝胺类）

可参考 ICH M7《评估和控制药物中的 DNA 活性（致突变）杂质以限制潜在的致癌风险》[10]，以及 FDA、EMA 等权威药品监管机构公布的信息，基于风险评估的理念开展致突变杂质研究。应重点关注降解产生的、辅料引入的及原辅料反应产生的杂质（如湿法制粒工艺中溶剂乙醇与原料药中的磺酸基团反应生成的磺酸酯类潜在致突变杂质）。其中，对于仅由原料药引入的工艺杂质，若已在原料药质量研究中考察过，则制剂质量研究中可不重复开展。在确定采用何种控制策略（如常规 / 定期检测）时，应关注并明确分析方法的检测限 / 定量限，并注重多批次数据的积累。

2.2.3 残留溶剂

当制粒工艺中使用乙醇时，一般须将其订入标准。对于儿童制剂，WHO 指南[1]给出了乙醇等几种常见溶剂的限度；FDA 要求用于 6 岁以下患儿的口服 OTC 产品中乙醇含量不超过 0.5%；EMA 推荐血液中乙醇量不超过 1 mg/dL（6 岁以下儿童）、12.5 mg/dL（6 岁以上儿童）。此外，可结合儿科辅料毒性和安全性（Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics，STEP）数据库（https://step-db.ucl.ac.uk/eupfi.）中的相关信息，进一步评估拟定限度在目标适应证人群的安全性。

2.3 溶出研究

2.3.1 研究思路

溶出研究是产品开发和质量控制中的关键内容。口服混悬剂在给药前呈均一且具有一定黏性的混悬液，多剂量混悬剂还存在多次取用的情形，故应关注口服混悬剂的溶出特点，结合原料药的溶解性、规格、用法用量、黏度、包装形式等，选择合适的溶出转速、投样量和投样方式等，并合理制定相关限度。

可参考不同药品监管机构［如 FDA、EMA、日本药品及医疗器械管理局（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，PMDA）］公开的相关信息，包括《速释口服制剂体外溶出测试指南和资源的汇编》（Compilation of FDA Guidance and Resources for *in vitro* Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms）[11]（2025 年 2 月发布，汇总了所有 FDA 指南及 USP 章节的相关信息）、个药指南、审评报告、IF 文件、溶出度数据库及各国药典标准。当上述方法均不适用时，亦可自建方法，但须提供充分的论证资料，包括方法的筛选过程及依据，以及药物在人体生理范围内的 pH- 溶解度曲线（测定方法可参考 ICH M9《基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免》[12]）。ANAND 等[13]提供了决策树，详细阐述该如何选择 FDA 推荐方法、USP 方法及自建方法，总体要求是采用的方法应具有区分力［ICH Q2（R2）[6] 给出了区分力定义］。

应注意，当经研究选择的方法与药品监管机构公开的、药典收载的方法不同时，也应在注册申报资料中递交采用官方已公开的溶出度 / 溶出曲线方法测得的数据，并与自建方法的测定结果进行对比。当没有官方公开方法时，可参考 USP（如通则<1092><1711>）及 BP 等相关章节及类似品种个药指南。WHO 指南[1]提到混悬剂等剂型的溶出度研究可参照国际药学联合会（International Pharmaceutical Federation，FIP）/ 美国药学科学家协会（American Association of Pharmaceutical Scientists，AAPS）的特殊剂型溶出指南[14]。

2.3.2 溶出度

①溶出装置及转速

USP<1711> 指出混悬剂应采用桨法。

基于混悬液的黏度和组成，搅拌速度应具有准确性、重现性。虽然任何黏度的混悬液服用后在体内都将暴露于相似的剪切力环境，但在体外测试时仍应选择能区分不同批次、不同释放行为样品的转速。USP<1711> 明确指出混悬型更适合采用较低的转速；USP<1092> 中描述 25 ～ 50 r/min 的转速通常是可被接受。一般而言，对于低黏度的混悬剂，通常采用 25 r/min 的转速；对于高黏度的样品，可能

会需要更高的转速（如 50 r/min），以防止样品固定在杯底。

②供试品来源

FDA 分别已于 2007 年、2014 年发布的泊沙康唑混悬液、盐酸哌甲酯口服缓释干混悬剂等个药指南[15—16]，可供参考。同时，ANAND 等[13]的报道指出，溶出测试用的 12 个单位剂量样品应来自 12 个不同的瓶。USP<1711> 中也明确，对于单次使用的混悬剂，样品应来自不同包装。

我国药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）官网发布的“化学仿制药共性问题”[17]中明确：“对于混悬剂而言，溶出测试用供试品通常来源于不同的包装容器。对于自检和注册检验样品的溶出度检查，建议使用至少 6 瓶，分别制备 6 份供试品；对于质量研究中的溶出曲线对比试验，建议使用至少 12 瓶，分别制备 12 份供试品；在稳定性等其他研究中，建议根据药品特性、批量及风险评估的需要进行综合考虑。”

③供试品投料量

各国对投料量的要求存在些许不同。BP 指出，理想情况下，投料量应相当于产品的一个常规剂量；然而，有时采用常规剂量无法满足漏槽条件（被定义为完全溶解剂型中 3 倍目标药量所需的介质体积），此时推荐采用减少投样量的方式（如常用剂量的 10％～ 20％）。相较于直接在溶出介质中添加表面活性剂以增加药物溶解度的方式，该操作对于满足漏槽条件要求的效果更优。WHO 指南[1]对于投料量的要求与 BP 基本一致；但 WHO 的溶出度指南[18]及 USP<1711> 对投料量的规定更为严格且较为一致。综合上述信息并基于仿制药的审评经验，CDE 发布了“化学仿制药共性问题”，将投料量的要求明确为[19]：“溶出度、溶出曲线试验投样量通常采用说明书中用法用量项下的单次给药剂量。若根据体质量或年龄有不同给药剂量时，建议采用单次最大给药剂量。同时，仿制药可参考原研产品或参比制剂的相关信息选择合理的投样量。”此外，WHO 指南[18]表明，相较于体积而言，以称重方式确定的投料量更为准确。

④供试品投样形式（干混悬剂）

ChP 2025 年版 <0931> 溶出度与释放度测定法中明确，“除另有规定外，颗粒剂或干混悬剂的投样应在溶出介质表面分散投样，避免集中投样。”《日本药局方》（Japanese Pharmacopoeia，JP）18 版中的阿昔洛韦干糖浆剂质量标准显示为固体投料。USP<1711> 中则明确，测试前须将混悬剂配制成混悬液，且应制定振摇和混合的标准操作规程以制备均匀的、有代表性的样品，避免产生太多气泡而影响剂量的准确性，同时应在最终的标准中详细描述供试品的制备方法；WHO 的溶出度指南[18]与 USP 一致，均要求配制成混悬液后测定溶出。

综上所述，ChP、JP（以固体投样）与 USP、WHO 指南（以液体投样）的投样形式不同。我国早期已批准的上市药品以单剂量包装为主（比多剂量产品的处方组成简单），如阿奇霉素干混悬剂，说明书显示服用前用水溶解，但未明确水的用量，故多采用固体形式投样来测定溶出情况。近年来，我国进口的干混悬剂大多为欧美上市的多剂量包装产品，处方中通常使用一定量的助悬剂以增加药液黏度。而不同的投样方式可能会导致不同的溶出行为，如药物过早释放，或产生聚集、成团的现象，导致溶出介质无法有效润湿、药物无法正常溶出。因此，CDE 官网发布的相关共性问题[20]明确：“建议早期研究时分别采用‘固体形式’与‘混悬液形式’投样进行溶出曲线对比研究，根据两种方式下的溶出行为和溶出现象，并结合说明书中使用方法、制剂特性指标（如黏度、分散状态等）、早期时间点（5 ～ 10 min）溶出量及溶出试验的可操作性和重现性等，选择合理的投样方式。”此处，合理的投样方式通常指具有区分力（即溶出偏慢）的方法。

⑤供试品的投样位置和溶出液的取样位置

供试品可通过注射器或配备的给药器具加至溶出仪中。USP<1711> 提出，应采用一种能被快速分散的方式将混悬液加至介质中，分散的位置及时间应进行评估和论证。例如，USP 收载的阿奇霉素干混悬剂质量标准要求在较低转速（低于标准转速）下加入供试品。推测这种方式可让混悬液快速分散，

避免静止状态下投样可能发生的团聚现象。

BP 详细阐述了溶出度测试时的投样方法（如距离溶出杯壁不少于 1 cm、投样位置尽可能低、允许样品到达溶出杯底部）和取样方法（在介质表面与旋转桨之间的中间区域、距离溶出杯壁不少于 1 cm）。目前，ChP 未对该剂型的投取样位置有要求。但当搅拌转速慢时，可能存在浓度梯度，导致不同位置取样测得的溶出度存在一定差异。因此，建议结合 USP、EP、BP 等要求，根据产品特点，经研究确定并制定标准操作规程，避免由投样和取样位置差异导致的溶出结果变异性增加，确保能真实评价产品的批间、批内溶出一致性。

⑥溶出度限度的制定

体外溶出度限度主要基于处方工艺筛选经验和关键临床试验批或其他生物等效性批的实测结果而制定。实际上，可根据 ICH Q6A[3] 提供的决策树、EMA 溶出度标准建立的反思文件 [21]，基于临床批、生物等效性批等样品的实测值，确定具体产品的限度。例如，当生物等效性批样品的 15 min 时溶出率平均值大于 85%时，标准应制定为：15 min 时取样测定，溶出度限度选择 75%、80%、85%中最接近生物等效性批均值 - 10%的数值。

2.3.3 溶出曲线研究

取样时间点的选择应能充分反映溶出曲线的形状（例如上升和平台阶段，以及溶出度随时间变化曲线的曲率）和持续时间。USP 的 <1711> 和 <1092> 提到，早期（5 ～ 10 min）获得的溶出度信息具备一定的参考价值；而对于释放速率慢的产品，60 min 之后的溶出也可能具有参考价值。例如，对于溶出速率快的磷酸奥司他韦干混悬剂，FDA 溶出度数据库中规定的取样点为 5、10、15、20 和 30 min；而在溶出速率慢的盐酸哌甲酯口服缓释干混悬剂个药指南 [16] 中，溶出取样点为 1、2 和 4 h，直到溶出达到 80%以上。USP <1092> 中还提到，所谓的无穷点在开发研究中也是有意义的，为了获得这个点，在最后一个时间点运行结束后增大转速并维持一段时间（通常为 15 ～ 60 min），然后取样测定。比较这个无穷点的结果与含量均匀度数据，可评估处方特点或方法的偏差。FDA 在“溶出方法数据库常见问题”[22] 中答复：“通常建议最后一个取样点的溶出度至少达到 75%～ 90%”。

溶出曲线除用于仿制药与参比制剂的对比外，还经常用于产品上市后发生变更时与变更前关键批次（如生物等效性批或临床批）样品进行相似性对比，以确保产品变更前后的持续批间等效性。因此，开发早期应充分考察上述关键批次样品在不同溶出条件（包括不同的介质种类、转速、方法等）下的溶出曲线，为上市后变更的溶出曲线对比积累足够的原始数据。

2.4 抑菌剂含量

EMA《药品上市申请中关于抑菌剂和抗氧剂的申报资料要求指南》[7] 表明，抗氧剂和抑菌剂可通过延缓活性成分（原料药）和辅料的氧化、减少微生物的增殖来延长药品的有效期，但这些物质由于具有特定的对于活细胞有攻击性的化学基团，具有产生不良反应的风险。因此，若无绝对的必要，应避免使用抑菌剂。

ChP 2025 年版亦明确所有抑菌剂均是有一定毒性的。对于需加入抑菌剂的口服液体制剂，应制定抑菌剂的含量测定及认可限度，并订入成品注册标准。认可限度应根据在整个使用期间和货架期能保证制剂微生物限度符合要求的抑菌剂含量水平来确定。应通过使用等于或小于规定的最低量抑菌剂对制备的药品进行微生物挑战试验，从而证明最低含量限度是合理的。应采用抑菌效力试验来确定抑菌剂的最低有效浓度。在稳定性考察过程中（特别是稳定性 / 有效期末期、使用中稳定性末期），应考察抑菌剂的含量及抑菌效力，以证明抑菌剂的有效性 [3]。

添加抗氧剂的混悬剂较少见，本文不再展开。总之，当不得不使用这些辅料时，可结合 ICH Q6A[3] 的要求，参考 EMA 的相关指南 [7] 及《儿童用药中使用抑菌剂时的关注点及注册申报要求》[23] 开展研究。

2.5 递送剂量的均一性及准确性

EP 11.8 版 <2.9.27 > 规定，对于多剂量包装，

应考察递送剂量的均一性和准确性，即从 1 瓶或多瓶中用配备的给药器具量取 20 个剂量单位测定含量，应符合规定。

若混悬剂放置后有沉淀、絮凝现象，经振摇应很容易再次混悬，以减少因振摇不充分、药物分布不均匀而导致给药剂量错误的风险。尽管这项指标直接影响患者服用时的有效性和安全性，ChP 2025 年版尚未对此作出要求。

为了保证混悬后药品（尤其是治疗窗窄、不良反应与剂量密切相关的高风险药品）的均匀性和给药剂量的准确性，可参考 EP 进行递送剂量的均一性及准确性研究，并根据产品在稳定性期间对该检项有影响的指标（如粒度分布、再分散性）的变化情况，基于风险评估，酌情订入标准。

2.6 装量

对于多剂量包装的干混悬剂仿制药，按照说明书配制成混悬液的药物浓度应与参比制剂一致；装量宜与参比制剂保持一致，若不一致，须合理论证。应参照 ChP 2025 年版四部通则 0123 进行装量检查。

2.7 可转移体积

USP <698> 规定，对于混悬用的颗粒、粉末等，应按说明书配制成混悬液后考察可转移体积，先从 10 个包装中取样测定，若不符合规定，则再从 20 个包装中取样，应满足说明书中标示体积的要求。FDA 发布的《基于问题的审评：口服溶液和混悬剂》（LRB QbR for oral solutions and suspensions）[24] 中提出，若配制时加入的液体体积与参比制剂不同，应进行论证。

为保证配成混悬液后的药液体积满足疗程用药要求（即不少于一定体积），可参照 USP 进行研究。另外，混悬液在贮存过程中可能会失水，至少应在稳定性末期考察可转移体积是否发生变化，酌情进行控制。

2.8 粒度分布

ICH Q6A[3] 表明，原料药粒径可能会显著影响药物的溶出速率、生物利用度和稳定性，并给出了决策树以指导如何控制粒度分布；对于口服混悬剂，应建立适宜的粒度分布测定方法并制定合理的限度。

粒径对混悬剂稳定性（如再分散性）有直接影响。在开发早期就应考察颗粒团聚、粒径增大的可能性，并在稳定性考察过程中考察粒径的变化情况。例如，对于原料药以悬浮颗粒形式存在的苯妥英混悬液 [2]，应对建立的粒径测定方法进行规范验证，关注分散介质的溶解性对粒径测定的影响，详细描述仪器参数及测定方法，结合代表性批次样品的实测值（如临床批、BE 批）制订合理的限度要求［通常包括 $d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$］。

此外，悬浮原料药与容器封闭系统各种内部组件的相互作用也可能导致原料药分布不均匀。上述现象可能会随着时间的推移而加剧，从而导致粒度分布不一致 [3]，须予以关注。

2.9 晶型

对于含有难溶性、多晶型原料药的液体制剂，ICH Q6A[3] 提供了决策树，用以指导是否需在制剂中进行多晶型检测及其含量比例的测定。总体上，以是否影响制剂的安全性、有效性和质量性能（如溶出度），确定采用何种控制策略，具体研究时可参考《化学药物晶型研究指导原则（试行）》[25] 开展。

2.10 流体学特性（黏度 / 密度）

ICH Q6A[3] 提出，相对黏稠的混悬液一般含有影响黏度的辅料，有必要在标准中制订流体学特性（黏性、比重、密度）检测，应说明具体的检测方法并论证限度的合理性。

FDA 指南 [2] 表明，黏度对于减少药液的分层 / 离析是至关重要的，此外，黏度也被证明与生物等效性有关。因此，黏度检查通常被订入标准，但在注册检验时方法的可行性易出现问题。考虑到黏度测定时易受气泡等的影响，且不同设备间测得的结果可能存在差异，需关注所用设备、方法适用性和重现性等问题。建立的黏度检测方法应进行系统验证，以降低注册检验中的风险。

能否准确测量密度将影响生产过程中灌装量的准确性，亦会涉及标准中其他项目的计算，因此应说明方法的选择依据。

2.11 再分散性

若混悬液放置后经振摇不能重新分散、悬浮，

可能会导致给药剂量不足或过量，特别是治疗窗窄的药物，将引起婴幼儿等高危人群的严重不良反应。例如，FDA 官网显示某公司的苯妥英口服混悬液曾因该问题被召回。因此，应重视再分散性的研究。

ChP 2025 年版通则 <0123> 规定口服混悬剂应分散均匀，放置后若有沉淀物，经振摇应易再分散。WHO 指南[1]指出，口服混悬剂在使用前应进行振摇，以确保按体积量取剂量时液体是均匀的，由于贮存期间会产生沉积或结块，进而可能会引起剂量错误的严重风险，因此，再分散性应是表征稳定性的一个关键质量属性。

2.11.1 再分散时间

根据 ICH Q6A[3]，应在放行和货架期标准中规定再分散时间，明确检查方法。对贮存时会沉降（产生沉淀）的口服混悬剂，应在说明书等文件中体现再分散性的认可限度，如“振摇一定时间后，样品应分散均匀，无结块”。检查方法参照说明书，并明确规定用指定的方法达到混悬状态所需的再分散时间，应满足说明书的要求。仿制药的再分散方法与时间应参考参比制剂说明书确定。

如果不正确振摇会导致给药过量或不足，并给儿童健康带来潜在的风险，应在说明书中明确提出警告，并考虑采用单剂量包装或改用其他剂型等措施予以避免。

2.11.2 再分散均一性

上述对分散均匀性、沉淀（肉眼观察）及分散时间的测定方法，均无法定量表征药物颗粒是否真正达到均匀分布。

BP Unlicensed Medicines 章节详细阐述了再分散均一性的测定方法。在 1 瓶混悬液中连续取 10 个剂量进行含量测定，每个剂量中的药物含量应为均值的 85%～115%。另外，结合药品实际审评情况，基于风险评估，取样点最好能涵盖混悬液瓶的底部、中部及顶部，必要时增加抑菌剂含量的检测。

通过对样品含量的测定，能更直观、准确地反映混悬剂按说明书中的方法配制后是否能得到含量均匀的溶液。考虑到药品贮存时可能会发生沉积等现象，应在稳定性试验中证明混悬液经再分散后瓶内药物含量是均匀的。

2.12 微生物限度

口服混悬剂为非无菌产品，且常用于婴幼儿及老年人等免疫力弱的群体，若微生物限度不合格，则会导致更严重的安全性问题。因此，应重视口服混悬剂的微生物控制，参考 ICH Q6A[3] 及我国相关指南[26]进行研究并检测微生物限度。需强调的是，ChP 2025 年版通则 1109 新增了洋葱伯克霍尔德菌群检查法，须依法进行研究与控制。此外，应重视对微生物检测方法的充分验证，避免在注册检验时出现不适用的情况。当药物有抗菌活性时，须参考 CDE 官网发布的“化学仿制药共性问题”的要求描述方法并列入标准。

2.13 含量

应采用专属性强、能反映含量稳定性的含量测定方法。对于含手性药物的制剂，如已证明制剂的生产和贮存过程中发生外消旋化的可能性微乎其微，采用非手性含量测定方法即可；如果会发生外消旋化，可通过手性药物含量测定或对映体杂质检查来确证其手性。

对于有包衣的药物颗粒，需关注供试品溶液的配制方法能否破坏包衣膜、使药物彻底从包衣颗粒中释放出来。

有时需考虑原料药与封闭容器之间的黏附，以及溶剂蒸发（对于半透性包装）的潜在影响，应关注从蒸发效应中获得明显的含量增加，从而抵消降解造成的含量降低的情况。

2.14 其他检项

混悬液和干混悬剂（配制成溶液后）的沉降体积比应满足 ChP 2025 年版的要求。干混悬剂还需考察水分或干燥失重（明晰吸附水与结晶水之间的影响关系）。

3 质量标准的建立

在充分的质量研究后，应基于风险评估结果制定成品标准。对于稳定性考察期间可能发生变化的项目，应根据有效期末期的结果，制定更为严格的放行标准，以确保货架期内产品的质量符合规定。

应注重收集代表性批次样品的实测数据，以支持标准限度的拟定。原则上，建立的标准应能达到监测药品批内、批间质量一致性的目的。

4 稳定性研究

稳定性研究的考察指标包括可能在稳定性期间发生变化的项目，如性状、含量、有关物质、水分 / 干燥失重、抑菌剂含量、粒度分布、黏度、再分散性及再分散均一性、沉降体积比、溶出、可转移体积、晶型、递送剂量的均一性和准确性等。

对于混悬液，若采用半透性包装，应参考 ICH 相关指南考察低湿度条件下的稳定性，并评估失水率对可转移体积、药液浓度等的影响。

5 总结与讨论

口服混悬剂主要用于吞咽困难并常伴随免疫力偏低的患者，应重视其质量研究与控制。可依据 ICH Q6A[3]、各国药典、相关指南文件、原研 / 参比制剂的公开信息等开展质量研究，对于某些要求尚存在不一致的项目（如再分散性、溶出测试、递送剂量均一性和准确性），应予以重点关注。总体上，应基于对产品的深入理解，在风险评估的基础上，结合当地药品监管机构的要求，经充分研究后建立科学、合理的标准，保证药品的安全、有效及质量可控。同时，应加强原辅料源头及生产工艺过程控制，建立完善的药品质量体系，确保药品在全生命周期内质量始终如一。若产品发生微生物污染、再分散性不符合要求等问题时，应及时采取相应措施。

另外，WHO 指南提到，药师或患者可能会忘记在使用前振摇，导致混悬剂比溶液型制剂更易发生给药剂量不准确的风险[1]。因此，可在药品（特别是对于治疗窗窄的药品）标签、说明书的醒目部位标记使用前的振摇方法，提醒未经正确振摇使用时可能产生的风险。

免责声明：本论文仅代表作者观点，不代表药审中心观点或政策。

参考文献：

[1] WHO. Draft working document for comments: development of paediatric medicines points to consider in formulation [EB/OL]. [2025-03-10]. https://cdn. who. int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/current-projects/qas24. 950_paediatric_medicines. pdf?sfvrsn=59fed2f_1.

[2] FDA. Oral solutions and suspensions (8/94). Guide to inspections oral solutions and suspensions [EB/OL]. (2014-11-17) [2025-03-10]. https://www. fda. gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/oral-solutions-and-suspensions-894

[3] ICH. Q6A 质量标准：新原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准： 化学药物 [EB/OL]. (1999-10-06) [2025-03-10]. https://www. cde. org. cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0.

[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）[EB/OL]. (2020-12-31) [2025-03-10]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b24aa57426796f1624dff698b233ba05.

[5] FDA. Nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products —chemistry, manufacturing, and controls documentation [EB/OL]. [2025-03-10]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nasal-spray-and-inhalation-solution-suspension-and-spray-drug-products-chemistry-manufacturing-and.

[6] ICH. Q2(R2): 分析方法验证 [EB/OL]. (2023-11-01) [2025-06-20]. https://www. cde. org. cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0.

[7] EMA. Note for guidance on excipients, antioxidants andantimicrobial preservatives in the dossier forapplication for marketing authorisation of amedicinal product [EB/OL]. (2003-02-20) [2025-03-10]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/draft-note-guidance-excipients-antioxidants-antimicrobial-preservatives-dossier-application_en. pdf.

[8] EMA. Tamiflu: EPAR-scientific discussion [EB/OL]. (2005-10-21) [2025-06-20]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-discussion/tamiflu-epar-scientific-discussion_en. pdf.

[9] MAHESWARAN R. FDA Perspectives: scientific considerations offorced degradation studies in ANDA submissions [J]. *Pharm Tech*, 2012, **36**(5): 73-80.

[10] ICH. M7: 评估和控制药物中的 DNA 反应性（致突变）杂质以限制潜在致癌风险 [EB/OL]. (2023-04-03) [2025-05-10]. https://www. cde. org. cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/4/0.

[11] FDA. Compilation of FDA guidance and resources for *in*

vitro dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms [EB/OL]. (2025-02-20) [2025-03-10]. https://www.fda.gov/animal-veterinary/new-animal-drug-applications/compilation-fda-guidance-and-resources-*in*-*vitro*-dissolution-testing-immediate-release-solid-oral-dosage.

[12] ICH. M9: Biopharmaceutics classification system-based biowaivers and Q&As on biopharmaceutics classification system-based biowaivers [EB/OL]. (2019-11-20) [2025-03-10]. https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines.

[13] ANAND O, YU L X, CONNER D P, *et al*. Dissolution testing for generic drugs an FDA perspective [J]. *AAPS J*, 2011, **13**(3): 328-335.

[14] SIEWERT M, DRESSMAN J, BROWN C K, *et al*. FIP/AAPS guidelines to dissolution/*in vitro* release testing of novel/special dosage forms [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2003, **4**.

[15] FDA. Specific product guidance: draft guidance on posaconazole oral suspension [EB/OL]. [2025-03-10]. https://www. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/Posaconazole_Susp_22003_RC11-07.pdf.

[16] FDA. Specific product guidance: methylphenidate hydrochloride_draft_oral suspension [EB/OL]. [2025-03-10]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/Methylphenidate % 20Hydrochloride_draft_Oral % 20suspER_RLD% 20202100_RC12-14. pdf.

[17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药共性问题“口服多剂量包装干混悬剂溶出度、溶出曲线研究时供试品该如何取样？”[EB/OL]. (2025-05-23) [2025-06-20]. https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/07edef25f1e7354bfd8490baa0ce056b.

[18] WHO. QAS_Dissolution_test_for_solid_oral_dosage_forms [EB/OL]. (2020-06) [2025-03-10]. https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/current-projects/qas20-837-dissolution-test-for-solid-oral-dosage-forms.pdf.

[19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药共性问题“多剂量包装干混悬剂的溶出度、溶出曲线试验投样量该如何确定？”[EB/OL]. (2025-05-23) [2025-06-20]. https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/07edef25f1e7354bfd8490baa0ce056b.

[20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药共性问题“口服多剂量包装干混悬剂的溶出度、溶出曲线试验投样方式应选择“固体（粉末/颗粒）形式”还是“混悬液形式？”[EB/OL]. (2025-05-23) [2025-06-20]. https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/07edef25f1e7354bfd8490baa0ce056b.

[21] EMA. Reflection paper on the dissolution specification for generic-solid oral immediate release products with systemic action [EB/OL]. (2017-07) [2025-03-10]. https://www.tga.gov.au/resources/resource/international-scientific-guidelines/reflection-paper-dissolution-specification-generic-solid-oral-immediate-release-products-systemic-action#:~:text=Reflection-paper-on-the-dissolution-specification-for-generic-solid-oral-immediate-release-products-with-systemic-action% 20% 5BPDF% 2C% 20156.9% 20KB% 5D% 20Adopted,by% 20the% 20TGA% 3A% 208% 20June% 202023.

[22] FDA. Dissolution methods database frequently asked questions [EB/OL]. (2022-03-01) [2025-06-20]. https://www.fda.gov/drugs/development-resources/dissolution-methods-database-frequently-asked-questions#7.

[23] 申际丽，龚　青，张新房. 儿童用药中使用抑菌剂时的关注点及注册申报要求 [J]. 中国医药工业杂志，2022, **53**(11): 1599-1605.

[24] FDA. LRB QbR for oral solutions and suspensions [EB/OL]. (2021-05-06) [2025-03-10]. https://www.fda.gov/drugs/how-drugs-are-developed-and-approved/lrb-qbr-oral-solutions-and-suspensions.

[25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药晶型研究技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2023-03-21) [2025-03-10]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=9c628f356cbaa79302e2d8149c187ec2.

[26] 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）[EB/OL]. (2023-02-21) [2025-03-10]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=cd40042c3b58ca4f20eea30893fe23d7.