

化学仿制药滴眼剂研究技术指导原则

（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 12 月

目 录

一、总体要求	1
二、参比制剂	1
三、药学研究技术要求	1
(一) 处方	1
(二) 生产工艺	2
(三) 原辅包质量控制	4
(四) 质量研究与控制	6
(五) 稳定性研究	8
四、非临床研究技术要求	9
五、临床研究技术要求	9
六、特殊滴眼剂的基本考虑	10
七、规格设计的一般考虑	10
参考文献	11

1 **一、总体要求**

2 眼用制剂系指直接用于眼部发挥治疗作用的无菌制剂。
3 眼用制剂可分为眼用液体制剂（滴眼剂、洗眼剂、眼内注射
4 溶液等）、眼用半固体制剂（眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用凝
5 胶剂等）、眼用固体制剂（眼膜剂、眼丸剂、眼内插入剂等）。
6 滴眼剂系指由原料药与适宜辅料制成的供滴入眼内的无菌
7 液体制剂，可分为溶液、混悬液或乳状液。

8 本指导原则适用于化学仿制药滴眼剂上市许可申请、一
9 致性评价申请及上市后变更。

10 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，其
11 中的相关要求为推荐性技术要求。随着科学研究的进展，本
12 指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则
13 时，还请同时参考国际人用药品注册技术协调会（ICH）相
14 关指导原则和其他国内外已发布的相关指导原则。

15 **二、参比制剂**

16 申请人应按照国家药品监督管理局发布的《化学仿制药
17 参比制剂遴选与确定程序》科学选择参比制剂。

18 **三、药学研究技术要求**

19 **（一）处方**

20 规格：参照《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写
21 指导原则（试行）》的相关要求，滴眼剂的规格建议采用浓
22 度结合装量的表述方式。单方滴眼液一般表述为：x%（Nml:

Xmg)、x% (Nml: Xmg, 按 $C_aH_bN_cO_d$ 计); 复方滴眼剂一般表述为Nml: 主药1 Xmg与主药2 Ymg。仿制药规格原则上应与参比制剂保持一致。

滴眼剂中辅料种类和用量通常应与参比制剂相同, 辅料的用量相同是指仿制药辅料用量为参比制剂相应辅料用量的95%~105%。对于来源、结构和组成等复杂的辅料, 需证明其与参比制剂相应辅料的一致性。可提交与参比制剂渗透压调节剂用量、缓冲剂用量和pH调节剂不同的处方, 但需标注不同之处, 阐述选择的理由, 并研究证明上述差异不影响所申请产品的质量属性(如渗透压摩尔浓度、缓冲容量、pH值等物理化学特性), 并证明不影响所申请产品的安全性和有效性。对于其他辅料种类和用量与参比制剂不一致的情况, 必要时需进行相应的非临床试验、临床试验作为支持性依据。

多剂量滴眼剂一般可加适当抑菌剂, 抑菌效力应符合中国药典四部通则抑菌效力检查法的规定, 并确保其可保障产品整个生命周期(包括使用期)的质量要求。抑菌剂的用量如果与参比制剂用量不一致, 请提供充分依据。通常不应使用含银或含汞的抑菌剂。

辅料的浓度或用量需符合相关辅料数据库中眼用用途的限度要求, 或提供充分依据。

过量投料建议参考 ICH Q8 相关要求。

(二) 生产工艺

1. 工艺研究

滴眼剂为无菌制剂，常用生产工艺为无菌工艺，应参考灭菌/无菌工艺相关的指导原则进行研究和验证。

在工艺研究中，应根据产品的关键质量属性、相关指导原则等开展相关工作，确定各步骤的工艺控制要求。根据研究结果拟定关键工艺步骤及工艺参数。建立适当的标准对中间产品进行质量控制。

应根据生产工艺进行过滤器相容性研究。参考《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》，根据溶液的特点和生产工艺进行管路类（硅胶管）、密封件等直接接触药液器件的相容性研究。

对于光和/或氧敏感的产品，应充分考察生产工艺中光照、氧对产品的质量影响，制定相应的控制策略。

2. 工艺验证

2.1 生产工艺验证

应提供工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告。

2.2 无菌工艺验证

对于无菌生产工艺，应至少进行并提交以下验证报告：

（1）除菌过滤系统验证；

（2）无菌工艺模拟试验验证；

（3）包装系统密封性验证：可参考《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》的相关要求。

（4）直接接触药品的内包材的灭菌方法及灭菌验证资料或供应商出具的相关证明资料。

（5）保持时间（含化学和微生物）验证。

如生产中部分工序采用了湿热灭菌工艺，还应进行灭菌工艺验证。

3. 无菌/灭菌工艺控制

基于产品开发及验证结果，确定无菌/灭菌工艺控制要求，如内包材的清洗灭菌参数、除菌过滤参数（除菌滤器上下游压差、滤器使用时间/次数、滤器完整性测试等）、灭菌参数（温度、时间）等，生产关键步骤的时间或保持时间。

对除菌过滤前/灭菌前料液的微生物污染水平进行常规中控监测。

4. 批量

注册批样品批量参照《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》执行。

应提交代表性批次的批生产记录及生产工艺信息表。

（三）原辅包质量控制

1. 原料药

需结合原料药生产工艺，根据现有指导原则和国内外药典标准等，对原料药的质量进行充分研究与评估，必要时修订有关物质检查方法，增加溶液的澄清度与颜色、溶剂残留、微生物限度等检查，并提供相关的验证资料，以满足滴眼剂

工艺和质量的控制要求；当原料药为高分子聚合物时，需关注影响制剂性能的功能性相关指标，如：分子量及其分布、聚合度、取代度、黏度、酯值（水解度）等；同时需关注对元素杂质和致突变杂质（含亚硝胺杂质）的研究和评估。

需根据滴眼剂持续稳定生产的需要，对原料药来源和质量进行全面的审计和评估，在后续的商业化生产中保证供应链的稳定。

2. 辅料

应根据滴眼剂质量要求，合理制定辅料的内控标准，关注辅料的质量特性对制剂关键质量属性的影响。对于来源、结构和组成等复杂的辅料，需关注分子量及其分布、聚合度、取代度、黏度、酯值（水解度）等功能性指标。除特殊情况外，辅料的内控标准应符合中国药典要求。

3. 包装材料和容器

应根据参比制剂所用包材和产品特点选择合适的包装材料和容器。原则上，选择的包材在对产品保护性、功能性等方面，应不低于参比制剂所用包材。

滴眼剂使用的包材应参照中国药典《药包材通用要求指导原则》《药品包装用塑料材料和容器指导原则》等规定，拟定内控标准。

可参考《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》《化学药品与弹性体密封件相容性研

究技术指导原则（试行）》等相关技术指导原则开展包装材料
和容器的相容性研究。

根据加速试验、长期试验和包材相容性研究结果确定包装材料
和容器的合理性，建议在稳定性考察过程中增加样品倒置或平放等
考察，以全面研究内容物与内塞等密封组件、标签和/或油墨的相容性。

（四）质量研究与控制

建议根据产品特性和相关技术指导原则科学设计试验，
提供充分的试验资料与文献资料。

滴眼剂的质量属性通常包括以下研究内容：性状、鉴别、澄清度、
溶液颜色、渗透压摩尔浓度、pH值、黏度、分子量与分子量分布、
相对密度、有关物质（异构体）、元素杂质、可见异物、无菌、
含量测定、滴出量、装量/装量差异、缓冲容量等。

若制剂处方中添加了抑菌剂、抗氧剂等，需对抑菌剂含量、
抗氧剂含量进行定量检查（包括整个货架期）。

1. 有关物质

重点对制剂的降解产物进行研究，包括原料药的降解产物或者
原料药与辅料和/或内包材的反应产物。根据产品的特点，按照相关
技术指导原则以及国内外药典的收载情况，科学合理的选择有关物质
检查方法，并进行规范的方法学验证。结合相关技术指导原则要求，
参考参比制剂的研究信息

和国内外药典收载的杂质信息，制定合理的有关物质限度。

2. 异构体

对于存在几何异构体和手性异构体等情况，根据产品特点和生产工艺等方面的研究，确定是否订入质量标准。

3. 致突变杂质

根据ICH M7等的规定，参考相关文献、参比制剂的情况，通过对生产工艺、产品降解途径的分析，判断是否可能产生潜在的致突变杂质（含亚硝胺杂质），必要时进行针对性的研究，根据研究结果按照相关技术指导原则进行控制。

4. 元素杂质

根据ICH Q3D的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略，包括原辅包、生产设备等可能引入的元素杂质。

5. 黏度

对于处方中含有高分子聚合物的滴眼剂，应对黏度进行研究，关注方法的选择与验证，拟定合理的控制策略。

6. 分子量与分子量分布

对于原料药为高分子聚合物的滴眼剂，应对分子量与分子量分布进行研究，依据产品特点科学合理的选择分析方法，并进行规范的方法学验证，根据研究结果拟定合理的控制策略。

7. 滴出量

仿制药的滴出量通常应与参比制剂一致，一般应在参比制剂滴出量的 $\pm 10\%$ 范围内。滴出量的检查应建立合理的分析方法，明确检测条件。

仿制药应与参比制剂进行全面的质量对比研究，保证仿制药与参比制剂质量一致。原则上应提供多批次参比制剂的考察数据。

（五）稳定性研究

滴眼剂稳定性研究内容主要包括加速试验和长期试验，必要时应进行中间条件试验考察。滴眼剂包装容器一般为半渗透性容器，需参照ICH Q1A、《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》等设计试验条件（低湿条件），并增加对失水率的考察。应根据药液与包装系统（含标签、油墨）的接触情况，设置合理的稳定性考察样品放置方式。对低温下可能不稳定的滴眼剂建议进行低温试验或冻融试验。

参照ICH Q1相关要求进行光照稳定性研究。

滴眼剂稳定性研究的加速试验、长期试验应在符合GMP条件下进行，可综合考虑申报滴眼剂产品的特点，按照相关技术指导原则设计稳定性研究方案，考察在贮藏过程中易发生变化的，可能影响制剂质量、安全性和/或有效性的项目。若滴眼剂处方中含有抗氧化剂、抑菌剂等辅料，在稳定性研究中还需考察上述辅料含量的变化情况。

依据参比制剂说明书进行使用中稳定性试验，建议采用近效期样品或所递交稳定性研究最后一个时间点的样品，结合说明书用法用量，模拟药物实际使用过程进行研究。使用次级包装的产品还应提供次级包装开启后的稳定性试验，根据研究结果合理拟定开启后的使用期限。

仿制药的稳定性应不低于参比制剂。根据稳定性研究结果，参照参比制剂确定贮藏条件。

需提交稳定性研究方案和承诺。稳定性研究方案至少包括样品批次、样品数量、试验地点、放置条件、取样时间点、考察指标、分析方法及可接受限度。通常，承诺批次的稳定性试验方案与申报批次的方案相同，若有变化，需提供科学合理的理由。需承诺在产品获得批准后，继续对工艺验证批进行稳定性考察；商业化批量发生变化时，需对最初通过生产验证的3批商业化规模生产的产品进行稳定性试验。

四、非临床研究技术要求

应参考相关指导原则，开展仿制药与参比制剂对比的眼刺激性试验。

五、临床研究技术要求

应基于药物特征，采取逐步递进的对比研究，依次开展药学、非临床和/或必要的临床对比研究，以支持仿制药与参比制剂的等效性评价。

对于溶液型的滴眼剂，如果仿制药与参比制剂的辅料种

类和用量均一致，且与多批参比制剂的关键质量属性达到一致，则可支持仿制药质量和疗效与参比制剂一致。对于辅料种类和用量与参比制剂不一致且不能证明对所申请仿制药的安全性和有效性无影响的，必要时需进行相应的临床试验作为支持性依据。

对于混悬型滴眼剂、乳状型滴眼剂等特殊制剂，如因制剂学等原因，难以通过药学和非临床对比研究评估仿制药与参比制剂的一致性，则应在药学对比研究显示与参比制剂基本一致、非临床研究显示与参比制剂一致（必要时）的基础上，进一步开展必要的临床对比研究。临床对比研究可包含以PK、PD参数为终点的生物等效性研究，以及以临床指标为终点的生物等效性研究。

六、特殊滴眼剂的基本考虑

特殊滴眼剂一般是指区别于溶液型滴眼剂的其他滴眼剂（如混悬型滴眼剂、乳状型滴眼剂等），其质量及活性成分的药代动力学行为等受处方和生产工艺的影响较大，可能进一步影响制剂的安全性和有效性。

化学仿制药特殊滴眼剂原则上应符合本指导原则，详细技术要求见《化学仿制药特殊滴眼剂研究技术指导原则》。

七、规格设计的一般考虑

仿制药的规格原则上应与参比制剂一致。若不一致，应结合临床需求、参比制剂批准的用法用量等，充分论证其科

学性、合理性和必要性。

参考文献

[1] ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite Guideline Q8: Pharmaceutical development [EB/OL]. August, 2009.<https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.

[2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S]. 2025版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.

[3] United States Pharmacopeial Convention. USP-NF 2025, <771> Ophthalmic Products-Quality Test[S]. 2025.

[4] United States Pharmacopeial Convention. USP-NF 2025, <1207> Package Integrity Evaluation-Sterile Products [S]. 2025.

[5] European Pharmacopoeia. EP11.8, <1163> Eye Preparations[S]. 2025.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心.《关于发布<化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求>等 3 个文件的通告》[EB/OL]. 2020 年 5 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11>.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品仿制

药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》[EB/OL]. 2023 年 2 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4a37370c92e2711fa80a3689700d7991>.

[8] 国家药品监督管理局.《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》[EB/OL]. 2023 年 2 月. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20190328162401710.html>.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》[EB/OL]. 2023 年 3 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/defca6a1f3ba33d0bad6f309e5a0b816>.

[10] 国家药品监督管理局.《除菌过滤技术及应用指南》[EB/OL]. 2018 年 7 月. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180911170301439.html>.

[11] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》[EB/OL]. 2020 年 12 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1c258dea8798a6c6d6c1e0a14d1c1f>.

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》[EB/OL]. 2020 年 10 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学仿制药注

册批生产规模的一般性要求（试行）》[EB/OL]. 2018 年 6 月.
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ed6b8e3c5c36edb40b1e19965092cfd7>.

[14] 国家药品监督管理局.《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》[EB/OL]. 2014 年 5 月. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20140513120001448.html>.

[15] FDA. ANDA Submissions-Refuse-to-Receive standards [EB/OL]. October 2017. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/anda-submissions-refuse-receive-standards-questions-and-answers-guidance-industry>.

[16] FDA. Quality considerations for topical ophthalmic drug products [EB/OL]. December 2023. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-topical-ophthalmic-drug-products>.

[17] FDA. Considerations for waiver requests for pH adjusters in generic drug products intended for parenteral, ophthalmic, or otic use [EB/OL]. April 2022. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/decoding-guidance-considerations-waiver-requests-ph-adjusters-generic-drug-products-intended>.

[18] FDA. Guidance for Industry ANDAs: Stability testing of drug substances and products questions and answers [EB/OL]. May 2014. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andas-stability-testing-drug-substances-and-products-questions-and-answers>.

[19] EMA. Draft guideline on quality and equivalence of topical products [EB/OL]. October 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-and-equivalence-topical-products_en.pdf.

[20] EMA. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container [EB/OL]. March 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-and-primary-container_en.pdf.