附件

局部起效化学仿制药物理化学及结构（Q3）特性研究技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 9 月

目录

一、概述 1

二、Q3特性研究内容 1

（一）性状 1

（二）相态 2

（三）微粒结构 2

（四）原料药晶型 2

（五）密度 2

（六）酸碱度 2

（七）油相基质 2

（八）流变特性 2

（九）水分活度和干燥速率 3

（十）形变相关特性 3

三、样品要求与评价标准 4

（一）样品要求 4

（二）评价标准 4

四、参考文献 4

一、概述

本指导原则主要适用于软膏剂、乳膏剂、凝胶剂等皮肤外用或经皮给药局部起效的化学仿制药，旨在为该类药物的质量控制研究提供技术指导。

本指导原则主要阐述局部起效化学仿制药的物理化学及结构（统称 Q3）特性研究的一般考虑和建议。Q3 特性研究主要包括以下内容: 性状、相态、微粒结构、原料药晶型、密度、酸碱度、油相基质、流变特性、水分活度和干燥速率、形变相关特性等。

本指导原则仅基于药品监管部门目前对于该研究方法的认知，提出科学性建议，其适用性应遵循具体问题具体分析的原则。随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，本指导原则也将逐步进行修订和完善。

二、Q3特性研究内容

进行药学研究时，应结合品种特性与剂型特点进行全面的评估，确定所需的研究项目。Q3特性研究主要包括以下内容。

（一）性状

性状可反映微粒形态（如原料药是否发生沉淀以及微粒形态、不溶性微粒等）、相分离等不稳定现象。需全面描述药物的颜色、澄清度/浑浊度、质地（触感）和气味等，可通过目视检查、高分辨率显微图像等进行详细表征。

（二）相态

应采用高分辨率显微成像等技术手段，结合详细的样品制备信息，对体系的相态进行充分的表征，包括原料药的溶解状态。需提供不同放大倍数的代表性高分辨显微图像。

（三）微粒结构

需对粒度分布、晶癖，多相体系的液滴粒径分布（如适用）进行研究，并提供所有相关样品的完整研究资料。应采用染色法、电导法等适宜的方法，对乳化类型进行研究。

（四）原料药晶型

当原料药（或其他微粒）混悬于制剂中时，应对原料药的晶型进行研究，必要时控制。

（五）密度

制剂生产过程中可能引入空气，从而影响药物密度及给药剂量的准确性，应开展密度研究。

（六）酸碱度

对于处方中含水的制剂，应研究酸碱度，并在处方中明确缓冲体系的组成（如适用）。

（七）油相基质

对于含70%（W/W）及以上油相（如凡士林）的软膏剂，应研究油相基质的组分，提供各组分的相对比例和含量。

（八）流变特性

在测定温度恒定时，牛顿流体的黏度值不随剪切速率发

生变化，而非牛顿流体的表观黏度随剪切速率或剪切应力的变化而改变。本指导原则涉及的剂型基本属于非牛顿流体。应采用合适的仪器对流变行为进行研究，包括完整的流动曲线测定，以剪切应力或黏度对剪切速率作图，测试应覆盖全部相关的剪切速率范围，并在该范围内选取足够数量的数据点。如有剪切平台，需识别并确认低剪切速率下的剪切平台与高剪切速率下的剪切平台。如无法获得完整的流动曲线，应至少进行低、中、高剪切速率下的表观黏度测定。对于呈现塑性流动特性的药物，还应提供屈服应力值。

黏弹性研究需提供储能模量（G'）、损耗模量（G"）、损耗因子（tanδ）随频率变化的趋势。还应研究触变性、蠕变性。流变特性研究可以参照相关指导原则和药典标准，科学合理地选择研究方法。

（九）水分活度和干燥速率

对于含水或醇等挥发性成分的制剂，需研究蒸发速率或干燥速率。对于水含量少于50%（w/w）的制剂，需研究水分活度。对于纯油相基质的软膏剂（如凡士林），可不测定水分活度或干燥速率。

（十）形变相关特性

如采用与参比制剂不同的包装系统，应评估使用过程中取用方式（如挤出）对Q3特性的影响。应在有效期内的不同时间点（自制制剂生产日期应尽可能接近参比制剂）考察药

物的形变情况，包括表观黏度变化及对粒径分布的影响。

三、样品要求与评价标准

（一）样品要求

应根据参比制剂特性（包括但不限于变异性）及自制制剂的研究数据，合理地确定 Q3 特性对比研究的批次数量及样本量。所选择的批次数量及样本量应具有足够的科学性和代表性，以保证研究结果的准确性和可靠性，从而充分支持评价结论。

（二）评价标准

在制定 Q3 评价标准时，需通过充分的论证以确定合理的评价标准，确保标准设定的科学性。

在开展 Q3 特性对比研究时，建议依据各检测项目的特点，采用经过全面方法学验证的分析方法进行研究。申报资料中，需提供详尽的方法开发、筛选过程及完整的方法学验证数据，以证明所采用方法的专属性和可靠性。

应根据参比制剂特性（包括但不限于变异性）、自制制剂的全面对比研究及稳定性考察数据，充分表征自制制剂与参比制剂的 Q3 特性。

如存在差异，需提供详细的说明和相关依据，以证明其不影响药物的质量，以及安全性与有效性。

四、参考文献

[1] FDA. Physicochemical and Structural (Q3) Characterization of Topical Drug Products Submitted in ANDAs [EB/OL]. Oct 2022. https://www.fda.gov/media/162471/download.

[2] United States Pharmacopeial Convention. USP NF2025 Issue2. <3> Topical and transdermal drug products—Product quality tests [S]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2025 .

[3] EMA. Guideline on quality and equivalence of locally applied, locally acting cutaneous products [EB/OL]. Oct 2024. https://www.ema.europa.eu/en/quality-equivalence-locally-applied-locally-acting-cutaneous-products-scientific-guideline.

[4] United States Pharmacopeial Convention.USP NF2025 Issue2. <1911>Rheometry [S]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2025 .

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 四部. 2025 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 12、18-19、618-621.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心.《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2021 年 3 月. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e790f4ad1cb21091e5a8bf4a107c535.