

《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》解读

章俊麟¹, 代文兵², 张强², 黄芳华¹, 许真玉¹ (1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076; 2. 北京大学药学院, 分子药剂学与新释药系统北京市重点实验室, 北京 100191)

摘要:目的 对《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》进行解读,为纳米药物的开发提供参考。**方法** 通过系统调研国内外文献,结合指导原则起草背景,对纳米药物的定义和分类、质量研究和控制策略、生产过程控制、稳定性研究等内容进行探讨,结合案例提出纳米药物质量控制研究中的关注点。**结果与结论** 纳米药物特殊的纳米尺寸、结构和表面性质等可能明显改变药物的理化性质和体内行为,进而影响药物的安全性和有效性。药学研究贯穿于药品的全生命周期,纳米药物更是需要扎实的质量研究作为基础,应根据纳米药物的类型、组成和结构、临床使用情况等,结合工艺特点,对纳米特性相关的性能指标进行评价,基于药物评价的风险评估策略,重点关注纳米药物质量属性对其安全性和有效性的影响。

关键词: 纳米药物; 质量控制; 指导原则解读; 药物纳米粒; 载体类纳米药物

doi: 10. 11669/cpj. 2024. 19. 012 **中图分类号:** R95 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-2494(2024)19-1874-07

Interpretation of Guidance on Quality Control for Nanomedicines

ZHANG Junlin¹, DAI Wenbing², ZHANG Qiang², HUANG Fanghua¹, XU Zhenyu¹ (1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China; 2. Beijing Key Laboratory of Molecular Pharmaceutics and New Drug Delivery Systems, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To interpret Guidance on Quality Control for Nanomedicines (interim) issued by center for drug evaluation, NMPA, and provide reference for the development of nanomedicines. **METHODS** By conducting a systematic review of domestic and international literature and combining background of the guidance, this paper discussed the definition and classification of nanomedicines, quality research and control strategies, process control and stability research. It also proposes points of attention in the quality control studies of nanomedicines with cases. **RESULTS and CONCLUSION** The special nano-size, structure and surface properties of nanomedicines may significantly change the physicochemical properties and behaviors of active pharmaceutical ingredients *in vitro* and *in vivo*, which in turn affect their safety and efficacy. Quality research spans the entire lifecycle of nanomedicines. Critical quality attributes related to nano-characteristics should be evaluated based on the type, composition and structure of nanomedicines, manufacturing process, as well as their clinical use. Risk assessment strategy based on drug evaluation should focus on the impact of the quality attributes of nanomedicines on their safety and efficacy.

KEY WORDS: nanomedicine; quality control; guidance interpretation; drug nanoparticle; carrier-based nanomedicine

随着纳米技术在医药领域的应用和发展,纳米技术为药物研发领域所带来的获益已被广泛认可。纳米药物特殊的纳米尺寸、结构和表面性质等可能明显改变药物的理化性质和体内行为,进而影响药物的安全性和有效性。国家药品监督管理局药品审评中心组织起草并于2021年8月发布了纳米药物质量研究和非临床研究相关的指导原则,以规范和指导纳米药物的研发。药学研究贯穿于药品的全生命周期,纳米药物更是需要扎实的质量研究作为基础,本研究对《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》进行解读,结合案例探讨纳米药物质量控制研究中的关注点,为纳

米药物的开发提供参考。

1 指导原则的起草背景

虽然纳米类药物在最近二十年来发展较快,实际上纳米类药物的出现和研究由来已久。1955年就有聚合物偶联药物的报道,1990年第一个脂质体药物两性霉素B脂质体 AmBisome[®] 在爱尔兰上市,1995年第一个抗肿瘤药物脂质体多柔比星脂质体 Doxil[®] 在美国上市。目前,全球已有多种不同类型的纳米药物上市,主要包括脂质体、纳米混悬剂、PEG化(PEGylation)药物、抗体药物偶联物等,涉及的给药途径包括口服给药、静脉注射、肌肉注

作者简介:章俊麟,女,硕士,副主任药师 研究方向:化学药品技术审评 Tel:(010)80996370

射、肺部吸入等,涉及的适应症包括恶性肿瘤、多发性硬化症、精神分裂症、关节炎、黄斑变性、化疗后呕吐、缺铁性贫血、病毒性肝炎、流感等。国内市场也已有多种纳米药物上市(表1),并且随着我国药物

研发水平的迅速提升,国内自主研发的纳米药物已崭露头角,例如按化学药品2.2类获批的境内外均未上市的改良型新药注射用紫杉醇聚合物胶束、盐酸米托蒽醌脂质体注射液等。

表1 国内已上市的纳米药物

| 序号 | 通用名 | 适应症 | 中国首次批准年份/年 | 备注 |
|----|-------------------|-----------------------|------------|-------|
| 1 | 盐酸米托蒽醌脂质体注射液 | 外周T细胞淋巴瘤 | 2022 | 国产 |
| 2 | 羧基麦芽糖铁注射液 | 缺铁性贫血 | 2022 | 进口 |
| 3 | 盐酸伊立替康脂质体注射液 | 胰腺癌 | 2022 | 进口 |
| 4 | 注射用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物 | 深部真菌感染 | 2021 | 国产 |
| 5 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 非小细胞肺癌 | 2021 | 国产 |
| 6 | 醋酸甲地孕酮口服混悬液 | 获得性免疫缺陷综合征患者的厌食症及体重减轻 | 2021 | 进口 |
| 7 | 异麦芽糖酐铁注射液 | 缺铁性贫血 | 2021 | 进口 |
| 8 | 阿瑞匹坦胶囊 | 止吐 | 2013 | 进口/国产 |
| 9 | 西罗莫司片 | 预防器官移植排斥反应 | 2013 | 进口 |
| 10 | 蔗糖铁注射液 | 缺铁性贫血 | 2013 | 进口 |
| 11 | 棕榈酸帕利哌酮注射液 | 精神分裂症 | 2011 | 进口 |
| 12 | 注射用紫杉醇(白蛋白结合型) | 乳腺癌 | 2008 | 进口/国产 |
| 13 | 注射用维替泊芬脂质体 | 老年性视网膜黄斑变性 | 2004 | 进口 |
| 14 | 盐酸多柔比星脂质体注射液 | 卡波氏肉瘤 | 2004 | 进口/国产 |
| 15 | 注射用紫杉醇脂质体 | 卵巢癌、乳腺癌和非小细胞肺癌 | 2003 | 国产 |
| 16 | 注射用两性霉素B脂质体 | 深部真菌感染 | 2003 | 进口/国产 |

纳米药物特有的质量属性虽然会带来某些临床获益,然而这些属性也会给安全性和质量控制带来不确定性。为了促进行业健康发展,保障人民用药安全,2019年4月国家药品监督管理局(下文简称“国家药监局”)启动了“中国药品监管科学行动计划”,同年9月启动了首批重点项目,“纳米类药物安全性评价及质量控制研究”为首批重点项目之一,由国家药监局药品注册管理司牵头,国家药监局药品审评中心组织实施,与北京大学医学部、中国食品药品检定研究院、吉林大学、中国科学院国家纳米科学中心、国家药监局食品药品审核查验中心等科研单位和监管机构合作,并广泛征求业界意见,于2021年8月发布了《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则(试行)》和《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则(试行)》^[1-3]。3个指导原则相辅相成,共同构建纳米药物的技术要求。

基于当前业界对纳米药物的科学认知,在《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》(以下简称《指导原则》)中对所讨论的纳米药物进行了定义,并基于其组成和工艺特点等进行了分类,提出了区别于普通药物制剂的质量控制指标和方法,以规范和提高纳米药物的质量控制能力,促进质量稳定、

有效安全的纳米药物开发上市。

2 纳米药物的定义

在纳米研究领域一般认为至少有一维尺度处于100 nm以下的材料或物质才能称为纳米材料,而在药剂学领域一般认为纳米药物的尺度可以放宽至1 000 nm。但无论是学术界、产业界还是各国药品监管机构(表2),对于纳米药物尚未达成统一的定义,这也反映了纳米药物的复杂性。《指导原则》专家组经讨论认为,业界所关注的纳米药物应基于其特殊的纳米尺寸、纳米结构和表面性质等,引起药物体内行为的明显变化,从而实现临床获益。因此,《指导原则》中定义的纳米药物不仅需要大小达到纳米级别,更重要的是要显现纳米结构的尺度效应带来的临床价值。与普通制剂相比,纳米药物可能带来的临床价值潜力包括:①增加药物的溶解度,提高难溶性药物的口服吸收,或显著降低食物效应和个体间差异;②通过包载或复合药物,提高药物的体内稳定性,或改善药物的溶出或释放行为;③改善药物对组织器官或细胞的选择性,提高药物疗效和/或降低药物的不良反应;④制成特殊制剂后实现新的给药途径,优化药物联合治疗策略,或提高候选药物的成药性;⑤改变药物的最终制剂形态、贮存条件或给药方式等,降低贮存和运输成本,提高药

品生产和使用的便利性,或改善患者顺应性等。《指导原则》同时明确:纳米药物一般应具有明确

的物理界面,以充分地表征和评价其纳米尺寸、纳米结构和表面性质等。

表 2 部分监管机构对纳米药物的定义^[1,4-5]

| 监管机构 | 纳米药物的定义 |
|---|--|
| 欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA) | 纳米药物为应用纳米技术进行医学诊断或治疗或预防疾病,其利用了材料在纳米尺度上改进的且通常是新颖的物理、化学和生物性能。纳米技术为在纳米尺度上通过控制材料的形状和尺寸来生产和应用结构、器械和系统,纳米尺度范围从原子水平为约 0.2 ~ 100 nm |
| 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA) | 未建立纳米技术、纳米材料、纳米尺度或其他相关术语的监管定义。在监管时,以下两种情况视为纳米药物:①材料或药物终产品的外部尺寸或内部或表面结构至少其一在纳米尺度范围内(约 1 ~ 100 nm);②材料或药物终产品的特性或现象(物理或化学性质或生物学效应)归因于尺度,即使其尺度超出上述范围达到 1 000 nm |
| 国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA) | 在指导原则范围内,纳米药物系指利用纳米制备技术将原料药等制成的具有纳米尺度的颗粒,或以适当载体材料与原料药结合形成的具有纳米尺度的颗粒等,及其最终制成的药物制剂。纳米药物的最终产品或载体材料的外部尺寸、内部结构或表面结构具有纳米尺度(100 nm 及以下),或最终产品或载体材料的粒径通常在 1 000 nm 以下,且具有明显的尺度效应。纳米药物一般具有明确的物理界面 |

3 纳米药物的分类

随着全球制药行为对纳米药物的关注和投入,不同类型的纳米药物逐渐进入临床试验和上市,产品涉及小分子化学药物、蛋白多肽等大分子药物、核酸药物、疫苗、抗体药物偶联物等。结合我国纳米药物的研发和产业化现状,《指导原则》将纳米药物分为 3 类:药物纳米粒、载体类纳米药物和其他类纳米药物。

3.1 药物纳米粒

药物纳米粒通常采用自上而下(top-down)、自下而上(bottom-up)或其他方法直接将原料药等加工成纳米尺度的颗粒,然后再制成适用于不同给药途径的剂型,也常表述为药物纳米晶(drug nanocrystal)或药物纳米混悬剂(drug nanosuspension)。自上而下法通过研磨或均质法等将难溶性药物的大颗粒分散成小颗粒,一般无需有机溶剂,适用于难溶性药物。上市的药物纳米粒产品大多是采用自上而下的方法制备,如抗精神病药物阿立哌唑缓释注射液(肌肉注射的悬浮液)Aristada Initio[®]、免疫抑制药物西罗莫司片 Rapamune[®]、止吐药物阿瑞匹坦胶囊 Emend[®]、用于治疗获得性免疫缺陷综合征患者的厌食症、恶病质或不明原因的显著体重减轻的药物甲地孕酮口服混悬液 Megace[®] ES 等。自下而上法中常见的是沉淀法,为将难溶性药物溶解于良溶剂后,再与其不良溶剂混合,通过溶剂改变而使原料药析出,并通过机械搅拌等方法控制析出颗粒的大小和分布。

药物纳米粒的制备不需要额外的载体材料用于包载药物,不受药物包封率的限制,但由于高表面能的药物纳米粒子易结块或聚集,通常需要表面活性剂或/和聚合物提供立体屏障或/和电荷屏障,以维持药物纳米粒子的稳定。而粒径是否能够减小至预

期的尺寸取决于药物本身的理化性质、处方组成、制备技术和生产设备等。

3.2 载体类纳米药物

区别于药物纳米粒,载体类纳米药物需要借助载体材料,通过特定的制备工艺将药物包封入载体材料内,或将药物溶解或分散在材料中,或通过非共价键或共价键与载体材料结合,形成的具有纳米尺度的颗粒,实现药物的递送。常见的载体材料包括天然或合成的聚合物(如聚乳酸 PLA、聚乳酸-羟基乙酸共聚物 PLGA、聚氨基酸或其衍生物)、脂质(如磷脂和修饰磷脂、胆固醇)、蛋白类分子(如人血白蛋白)等。目前已上市的载体类纳米药物较多,包括脂质体(如注射用两性霉素 B 脂质体、注射用盐酸多柔比星脂质体、注射用维替泊芬脂质体)、聚合物胶束(如紫杉醇胶束)、蛋白结合纳米粒(如西罗莫司白蛋白结合型)等。

此类纳米药物常常需要合成或提取特殊优质的载体材料,而这些关键辅料的合成工艺和质量控制也相对复杂和困难,成本较高。同时基于不同的剂型特点和载药原理,制备工艺也相对复杂,能否实现商业化生产是此类纳米药物成功上市的关键之一。

3.3 其他类纳米药物

其他类纳米药物主要包括抗体药物偶联物、大分子修饰的蛋白质药物、融合蛋白、病毒样颗粒等,该类药物的尺寸通常在 10 nm 以内,部分文献将这类药物归类到纳米药物或纳米递送系统中。由于其他类纳米药物的结构、合成及制备方法、表征方法和质量控制策略等与前两类纳米药物区别较大,且情况复杂,现阶段认知有限,因此未在《指导原则》中讨论。

4 纳米药物质量研究和控制

基于纳米药物结构和所用材料的多样性,其不

同的物理、化学或生物学性质可能对药品的安全性、有效性和质量可控性产生重要影响。美国食品药品监督管理局(FDA)建议应基于风险的方法开展纳米药物的药学研究并确定质量控制策略,提出重点关注以下风险因素(不限于):①结构及其功能的充分表征;②结构的复杂性;③材料的理化性质影响其生物学效应的机制(如粒径大小对药动学参数的影响)的了解;④基于理化性质对体内释放机制的了解;⑤基于已建立的体外释放方法对体内释放的可预测性;⑥物理和化学稳定性;⑦纳米技术的成熟度(包括生产和分析方法);⑧生产工艺变化(包括过程控制及控制策略的稳健性)对关键质量属性(critical quality attributes, CQAs)的潜在影响;⑨给药过程中药物的物理状态;⑩给药途径;⑪溶出、生物利用、分布、生物降解和蓄积,以及基于理化参数和动物试验对其的预测性^[5]。

《指导原则》明确了纳米药物质量控制的整体思路,应基于纳米药物的类型、组成和结构,最终贮存形式、给药途径和方式、治疗目的,表征方法的准确性和适用性,制备工艺可控性,质量属性对药品贮存和使用过程中的稳定性、药物的体内释放、药物及其载体的药动学、体内分布、药效学、安全性以及作用机制的影响等,通过药物评价的风险评估策略,重点关注纳米药物质量属性对其安全性和有效性的影响。

4.1 纳米药物的基本信息

由于纳米药物结构、组成、功能、用法和临床用途等各不相同,质量控制研究策略需要具体问题具体分析、一品一策。在确定质量控制策略前,需要明确纳米药物的基本信息,如申请类型、制剂分类、组成、粒径、剂型、给药途径和具体给药方式等。基于纳米类药物的特点,仅仅罗列处方组成可能不足以解释产品制备或成形过程中的结构(如实心、囊泡、核壳或多层结构等),需明确各处方组成特别是纳米材料的功能(如增溶剂、药物载体、包衣稳定剂、配体修饰靶向递送剂等)。必要时还可结合制备工艺和工艺原理,说明药物与载体的结合方式,以及药物或载体材料在纳米结构中的空间分布等信息。如 Celator Pharmaceuticals 公司开发的 Vyxeos[®] 是柔红霉素和阿糖胞苷的固定组合脂质体,两种药物组分以摩尔比 1:5 包封于脂质体内,脂质辅料二硬脂酰磷脂酰胆碱(distearoyl phosphatidylcholine, DSPC)、二硬脂酰磷脂酰甘油(distearoyl phosphatidylglycerole, DSPG)和胆

固醇摩尔比为 7:2:1,另含有葡萄糖酸铜、三乙醇胺、蔗糖等辅料。该脂质体通过在细胞内环境中释放柔红霉素和阿糖胞苷,发挥协同抗肿瘤活性,用于急性髓系白血病的治疗。Vyxeos[®] 是目前唯一已批准上市的脂质体复方制剂,其结构和工艺均较复杂。Vyxeos[®] 在第一次载药时装载阿糖胞苷并在此过程中形成双层脂质体,然后采用葡萄糖酸铜/三乙醇胺梯度装载柔红霉素,终产品中以柔红霉素葡萄糖酸铜络合物沉淀形式存在^[6-7]。处方组成部分除明确最终产品中的脂质成分和非脂质成分的用量以及作用(如膜成分、膜稳定剂、装载梯度成分、冻干保护剂等)外,还明确了工艺过程中油相、水相、透析液等的组成和用量,以及工艺中使用但最终去除的非活性成分等的用量及作用。

4.2 质量控制指标和评价

纳米药物质量控制研究项目是指广义的质量控制,而不是局限于订入产品质量标准中的检查控制项。纳米药物更强调全面的表征、严格的过程控制以及临床使用和贮藏运输过程中稳定性的保障,不能仅以药品质量标准来评价产品的质量。《指导原则》将纳米药物的质量控制指标分为纳米相关特性和制剂基本特性两大类,质量评价部分阐述了常见的评价方面要求,实际研发和生产控制中需基于风险评估确定科学合理的 CQAs,不同的纳米药物表征内容的侧重点可能不同。例如:盐酸多柔比星脂质体注射液 Doxil[®] 是采用硫酸铵梯度法将盐酸多柔比星包裹于 PEG 化脂质体内形成纳米药物,其纳米相关的特性评价应包括纳米粒的形态、粒径及其分布、表面性质(表面电荷、PEG 密度、脂膜层数)、脂质体内环境和包封药物状态、体外释放和泄漏、晶型、杂质以及无菌和内毒素水平^[8]。药物纳米粒则应重点控制药物的粒度和粒度分布,以及研磨或均质等生产过程对药物晶型和稳定性的影响。

4.2.1 辅料的控制 关键辅料可能影响纳米药物的性能。例如 Oasmia Pharmaceutical AB 研发的紫杉醇胶束 Apealea[®],为了改善紫杉醇的溶解度,采用了衍生自半胱氨酸和维甲酸的新型胶束辅料 *N*-(全反式-视黄醇)-*L*-半精酸甲酯钠盐和 *N*-(13-顺式-视黄酰基)-*L*-半精酸甲酯钠盐。由于其使用的新型辅料对光敏感,因此制剂在生产、贮藏和使用过程中都需要采取光保护措施以避免降解^[9]。由于纳米药物的特殊性,对于仿制药,需要

特别关注关键辅料与参比制剂的质量属性一致性,例如脂质体仿制药中的脂质辅料应与参比制剂来源(天然的或合成的)相同,并提供脂质辅料的对比研究资料^[8,10]。

纳米药物中所使用的新辅料应按照《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告(2019年第56号)》附件要求^[11],通过辅料登记平台或制剂申报资料提供辅料的相关研究资料,包括完整的生产工艺、质量控制和稳定性等研究资料,并基于风险评估对可能影响制剂关键质量属性以及安全有效性的指标进行控制。例如,布比卡因脂质体注射液 EXPAREL® 的脂质体膜组分之一 DEPC(1,2-二芥酰-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱)为一种新型药用辅料,EMA 审评报告中明确对其微生物限度、细菌内毒素和非特定杂质提出了要求^[12]。必要时,还应对新辅料进行药动学研究和全面的安全性评价^[13]。

4.2.2 纳米特性相关性能的评价 相比普通制剂,纳米药物需要更多复杂的检测方法和分析手段来评价其纳米性能相关的 CQAs。《指导原则》对纳米药物常见的性能评价指标,如粒径、结构及形态、表面性质、包封率和载药量、体外溶出或释放等进行了详细阐述,明确了评价指标的定义和意义,列举了常见的评价方法和注意事项。

粒径及其分布是最常见的质量评价和控制指标,通常订入成品货架期标准。最常见的评价方法是动态光散射法(dynamic light scattering, DLS),并采用多分散系数(polydispersity index, PDI)评价粒径分布。在脂质体、胶束等纳米粒的仿制药的开发中,可采用体外群体生物等效性研究(population bioequivalence, PBE)评价仿制药与参比制剂粒径及其分布的等效。如FDA发布的两性霉素B脂质体、羟基麦芽糖铁注射液等个药指南^[10,14],我国发布的盐酸多柔比星脂质体注射液、紫杉醇(白蛋白结合型)仿制药研究技术指导原则^[8,15],均建议采用体外PBE的方法,基于D50和SPAN $[(D90-D10)/D50]$ 或PDI进行评价。PBE的具体评价方法可参考FDA吸入用布地奈德混悬液的个药指南^[16]。

与普通制剂一样,纳米药物体外溶出或释放评价方法也应能够区分制剂在处方工艺和质量等方面的差异,这些差异可能会影响药物的临床使用。理想情况下,溶出或释放方法应该能够筛选出与关键批次(如临床研究批次)不具有体内生物等效性的产品。溶出或释放研究应考察到纳米药物完整的体

外释放行为,建议释放达到平台期或释放80%以上。实际开发过程中可基于处方组成、释放机制、释放仪器或装置、释放介质和条件等确定合理的控制限度。释放度控制的时间点建议均匀分布于释放曲线的各个阶段,并注意评价药物的突释效应。对于利用载体来改变药物的体内分布或增加药物在靶部位释放量的纳米药物,应使药物在到达靶部位前基本不释放,到达靶部位后再将药物释放,可以结合纳米药物的体内稳定性和体外释放来综合评估。例如采用双放射性标记,即载体和药物用不同的放射性同位素标记,追踪这些成分在血液和组织中的生物分布^[17]。

由于现阶段对纳米药物质量属性和体内外行为的认识仍有待完善,且尚无标准化的检测和表征方法,因此评价方法的建立和验证尤其具有挑战。《指导原则》附录中列举了多种纳米药物属性的不同表征方法及优劣分析,可供参考,但鉴于纳米药物及其辅料的复杂性及多样性,即使已存在的方法,也应该结合自身产品的特征进行方法优化、验证和确认。例如纳米药物结构和形态的表征方法应能反映其在使用过程中真实的存在状态,包封率测定应关注药物在分离过程中的稳定性以及方法的回收率等。

4.3 生产过程控制

纳米药物制备工艺较普通药物制剂复杂,对生产条件和生产规模的变化敏感,越早确定CQAs越有利于快速确定关键工艺参数(critical process parameters, CPPs),建立过程控制策略,并实施有效的工艺验证。通过监测不同研究阶段多个关键批次(包括但不限于非临床研究批次、临床研究批次、工艺放大和验证批次等)的CQAs和CPPs,有助不同研发阶段产品质量的桥接,也有助于上市后变更的评价。

纳米药物的CPPs根据制剂特点各有不同。例如通过控制聚合物胶束的聚合步骤可获得目标粒径的产品,根据聚合方法的不同,建议评估反应的pH控制、引发剂的添加速度和方法、单体浓度、单体与引发剂的比例或共单体的比例等。脂质体的制备过程中,所使用的脂质类型、有机相与水相的比例、脂质浓度和制备过程中的搅拌速度等也决定脂质体的大小和形态等^[18]。

纳米药物的CQAs不仅限于成品的物理、化学和生物学等特性,还需要关注中间产品的质量属性。比如:药物纳米粒通常需要在生产过程中控制原料药的

粒径及其分布,并对原料药的形态、结晶性等进行研究。工艺过程中需制备空白脂质体再载药的产品,空白脂质体的粒径也应作为关键中间体确定 CQAs,例如采用硫酸铵梯度法制备的盐酸多柔比星脂质体 Doxil[®]。注射用两性霉素 B 脂质体 Ambisome[®] 药物嵌入脂质双分子膜内成为脂质体整体结构的重要组成部分,其制备过程中含有两性霉素 B 的脂质应作为关键中间体控制^[19]。

4.4 产品稳定性

纳米药物的稳定性可能影响药物的分布和毒性等,然而要找到合适的方法来评估稳定性并非易事。《指导原则》中对常用的评价指标提出了建议,但纳米药物的稳定性需要结合其自身特点建立相应的评价方法。例如,虽同为药物纳米粒,但基于剂型的不同对于稳定性过程中原料药粒径的评价方法有所差异。纳米混悬液中原料药混悬于基质中,稳定性过程中可直接监测原料药的粒径及其分布。而阿瑞匹坦胶囊 Emend[®] 是将湿法研磨至纳米级的原料药喷于微丸丸芯后装入胶囊,原料药的粒径已无法在成品中评价,因此通过溶出度间接反映稳定性过程中原料药粒径的变化^[20]。

除了储存期间的稳定性,纳米药物还应关注临床实际使用过程中的稳定性。对于临床使用前需采用基础输液或专用溶剂分散重组的纳米药物,应关注临床配制过程中以及临床最长使用时间范围内药物关键质量特性的变化。例如紫杉醇胶束 Apelea[®],其规格仅为每瓶 60 mg,典型的成人用量需要使用 8 瓶,每小瓶需采用市售乳酸或醋酸林格氏溶液单独在无菌避光条件下复溶。为了防止起泡不能搅拌,该过程可能需要长达 30 min,而后将小瓶的内容物转移到输液袋中使用。由于其配制过程过于复杂,分散重组后的纳米药物可用性以及剂量准确性等问题可能引发用药错误的风险,为此申请人在说明书中提供了详细的复溶说明,包括有关用于加速溶解而不会引起泡沫的振动台的信息,同时还研究了不种来源的乳酸或醋酸林格氏溶液的可用性。但 EMA 仍建议该产品研究其他更常见的复溶溶剂(如 0.9 g · 100 mL⁻¹ NaCl 溶液,5 g · 100 mL⁻¹ 葡萄糖溶液),包括胶束的特征和使用中的稳定性数据,并考虑开发额外的规格以简化复溶过程以降低用药错误的可能性^[10]。

5 不同申请类型的纳米药物质量控制研究

与普通药物制剂的研发规律一样,纳米药物在

不同研发和申报阶段质量研究的关注点各有侧重。对于创新药和改良型新药,在临床前研究阶段应对纳米药物进行全面的描述,明确目标产品质量概况(quality target product profile, QTPP),包括申请类型、注册分类、给药途径、剂型、规格、组成和结构、目标适应症和适用人群、临床用法和用量、贮藏运输和临床使用期间的稳定性等。由于此阶段所获得的信息相对有限,建立的质量标准和控制策略可能尚不成熟,但应能够保证纳米药物在临床试验期间的安全性。随着临床研究的推进,在积累更多的药物特性与体内行为相关性的知识后,结合研发和生产经验的积累,进一步明确 QTPP,并逐步完善质量控制。在研发阶段应尽可能多地收集临床前和临床研究批次的质量研究数据,如果出现较大的变异,建议评估其对纳米药物体内分布、生物利用度和毒性等的影响,鼓励建立纳米药物 CQAs 与非临床药理学/毒理学性质和临床安全性/有效性的相关性。

对于仿制药,应基于对参比制剂深入的剖析和理解确定 QTPP,并与参比制剂进行全面的对比研究,用于质量对比研究的参比制剂批次数量应基于研究结果的变异情况决定。药学研究结果应能够证明仿制药与参比制剂质量一致^[21]。如果国内外已有仿制药的个药指南,建议参考实施。同样,人体生物等效性研究或/和临床研究批次的质量研究数据至关重要,应尽可能全面收集和分析。

在药品的临床研究期间和产品上市后,都可能发生主动或被动的变更。变更研究的内容和深入程度应基于纳米药物自身特征、变更等级、变更发生的阶段等综合考虑。如果变更等级较低,且前期积累的关键批次样品的质量信息全面充分,变更后样品能够与关键批次质量良好地桥接,研究工作可能会相应减少。对于变更影响程度尚不明确或引起 CQAs 明显变化的变更,则需要开展非临床比较研究和/或人体生物等效性研究,甚至临床研究。

6 结语和展望

药品的全生命周期中最为重要的就是保障其安全性、有效性和质量可控性。《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》在药品通用技术要求的基础上,基于纳米药物的独特性,提出了质量研究和控制的关注要点,以期为我国纳米药物的药学研发和生产提出建议或提供研究方向。由于纳米药物的复杂性,《指导原则》不能面面俱到,无法涵盖各类纳米药物的全部情况,同时国内外对

于纳米药物的理解和认识也有待进一步深入,相关的法规和技术指南仍需完善,期待科研院所、工业界与监管机构共同努力,促进我国纳米医药研发和创新水平的提高。

REFERENCES

- [1] NMPA. Guidance on Quality Control for Nanomedicines (interim) [EB/OL]. [2021-08-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95945bb17a7dcd7b68638525ed38f66>.
- [2] NMPA. Guidance on non-clinical pharmacokinetic studies for Nanomedicines (interim) [EB/OL]. [2021-08-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95945bb17a7dcd7b68638525ed38f66>.
- [3] NMPA. Guidance on Non-clinical Safety Evaluation for Nanomedicines (interim) [EB/OL]. [2021-08-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95945bb17a7dcd7b68638525ed38f66>.
- [4] EMA. Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for Human Use [EB/OL]. [2006-06-29]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guide-line/reflection-paper-nanotechnology-based-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- [5] FDA. Guidance for Industry: Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials [EB/OL]. [2022-04-20]. <https://www.fda.gov/media/157812/download>.
- [6] EMA. Vyxeos; EPAR-Public assessment report [EB/OL]. [2022-03-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyxeos-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [7] FDA. Approved Drug Products: Vyxeos [EB/OL]. [2022-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209401s011lbl.pdf.
- [8] CDE. Guidance on Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection Generic Drugs (interim) [EB/OL]. [2020-10-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/548c025039cadeac94d0a45fce96d1b>.
- [9] EMA. Apealea; EPAR-Public assessment report [EB/OL]. [2018-09-20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/apealea-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [10] FDA. PSG_050740 Amphotericin [EB/OL]. [2020-08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_050740.pdf.
- [11] NMPA. Announcement of the National Medical Products Administration on Further Improving Joint Review, Approval and Supervision of Drugs (No. 56 of 2019) [EB/OL]. [2019-07-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20190716174501955.html>.
- [12] EMA. Exparel liposomal; EPAR-Public assessment report [EB/OL]. [2020-09-17]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exparel-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [13] HUANG F H, SHAO X, GENG X C, *et al.* Interpretation of guidance on non-clinical safety evaluation for nanomedicines [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2023, 58(4): 805-814.
- [14] FDA. FERRIC CARBOXYMALTOSE_injection_RLD 203565_RCO4-16 2016. [EB/OL]. [2016-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/FERRIC%20CARBOXYMALTOSE_injection_RLD%20203565_RCO4-16.pdf.
- [15] CDE. Guidance on Paclitaxel for Injection (Albumin Bound) Generic Drugs (interim) [EB/OL]. [2020-10-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/548c025039cadeac94d0a45fce96d1b>.
- [16] FDA. Draft Guidance on Budesonide [EB/OL]. [2012-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Budesonide_Inhalation_Sus_20929_RC_09-12.pdf.
- [17] CRIST R M, GROSSMAN J H, PATRI A K, *et al.* Common pitfalls in nanotechnology: lessons learned from NCI's Nanotechnology Characterization Laboratory [J]. *Integr Biol*, 2013, 5: 66-73.
- [18] RAWAL M, SINGH A, AMIJI M M. Quality-by-design concepts to improve nanotechnology-based drug development [J]. *Pharm Res*, 2019, 36(11):153.
- [19] FDA. AmBisome® (amphotericin B) liposome for injection [EB/OL]. [2021-02-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/050740Orig1s033lbl.pdf.
- [20] EMA. Emend; EPAR -Scientific Discussion [EB/OL]. [2006-505-09]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/emend-epar-scientific-discussion_en.pdf.

(收稿日期:2023-08-17)