皮肤外用制剂物理化学和结构特性表征的要求概述

毛可阳，朱慧勇，罗华菲*，蒲 奎
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：皮肤外用制剂，特别是局部起效的仿制药，难以采用基于药动学（PK）终点的生物等效性（BE）评估方法，而基于临床终点的等效性研究又存在成本高、操作复杂等问题，促使各监管机构致力于开发基于非临床终点的体内外替代评估方法。其中，外用制剂的物理化学和结构特性（Q3）表征作为一种体外测试方法，通过评估制剂的物理化学和结构特性，可有效预测和比较产品质量与药物性能，为外用制剂的体外 BE 论证提供科学依据。文章基于各监管机构发布的指导文件和国内外相关文献，系统总结了皮肤外用制剂 Q3 表征的研究进展。

关键词：皮肤外用制剂；微观结构；物理化学和结构特性（Q3）；生物等效性；研究进展
中图分类号：R944.9；TQ460 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)03-0293-10
引用：毛可阳，朱慧勇，罗华菲，等．皮肤外用制剂物理化学和结构特性表征的要求概述［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(3): 293-302．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.03.003

Overview of Requirements for Physicochemical and Structural Characterization of Topical Dermatological Preparations

MAO Keyang, ZHU Huiyong, LUO Huafei*, PU Kui
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Topical dermatological preparations, particularly locally acting generic products, face challenges in bioequivalence (BE) assessment due to the inapplicability of pharmacokinetic (PK)-based endpoints and the high cost and complexity of clinical endpoint studies. This problem has prompted regulatory agencies to develop alternative *in vitro* and *in vivo* methods based on non-clinical endpoints for BE evaluation. Among these approaches, the characterization of physicochemical and structural properties (Q3) serves as an *in vitro* testing method that predicts and compares product quality and drug performance by assessing the physicochemical and structural attributes of formulations, thereby providing scientific supports for *in vitro* BE demonstration of topical preparations. This article systematically reviews the progress in Q3 characterization of topical dermatological preparations based on guidance documents issued by regulatory agencies and relevant literature worldwide.

Key Words: topical dermatological preparation; microstructure; physicochemical and structural property (Q3); bioequivalence; research progress

皮肤外用制剂作为一类经皮给药发挥局部或全身治疗作用的制剂，主要以软膏剂、乳膏剂以及凝胶剂等半固体剂型存在[1]。由于辅料成分和制剂特性复杂，该类制剂的处方组成和生产工艺参数发生微小差异便可能导致产品内部微观结构发生变化[2]，从而无法保证自制制剂与参比制剂（reference listed drug，RLD）的质量和疗效一致。因此，皮肤外用制剂的仿制药开发面临严峻的挑战。

根据传统方法，建立外用制剂生物等效性（bioequivalence，BE）通常涉及临床终点研究，即通过比较不同制剂间的临床试验结果评价 BE[3]。但这

收稿日期：2024-08-13
作者简介：毛可阳（2000—），女，硕士研究生，专业方向：经皮药物递送。
通信作者：罗华菲（1977—），女，研究员，博士生导师，从事经皮 / 黏膜药物递送与新型黏附技术研究。
E-mail：luohuafei01@sinopharm.com

种方式昂贵、耗时，且数据之间变异性高、灵敏度差，是开发低成本皮肤外用产品和仿制药申请的主要障碍之一[4—5]。基于此背景，不同监管机构提出通过非临床终点的体内外替代方法进行 BE 评估，以优化外用制剂治疗过程中的 BE 监管要求。

证明 BE 的非临床终点替代方法通常有体外和体内研究 2 种，并有可能采用体外研究替代体内研究。FDA 发布了一系列针对外用产品开发的特定指南，其体外测试方法主要包括制剂处方的定性 / 定量（Q1/Q2）等同性评估、物理化学和结构特性（Q3）表征，以及药物的体外释放试验（*in vitro* release test，IVRT）和体外渗透试验（*in vitro* permeation test，IVPT）。Q1/Q2 等同性评估和 Q3 表征主要作为产品质量的测试方法，通过表征配方物理化学和结构属性来确保所需的产品质量属性及关联的产品性能[6—7]。而 IVPT 和 IVRT 则主要作为产品的性能测试方法，用于评估药品在特定条件下如何发挥作用，以提供与药物体内性能相关的信息。本文在 Q1/Q2 等同性评估的基础上，主要阐述针对 Q3 表征的要求，聚焦如何通过评估产品的质量特性以证明产品药学质量的一致性。

1　皮肤外用制剂的质量评估

1.1　Q1/Q2 等同性评估

外用制剂的经皮递送作为一种复杂过程，涉及 API 理化性质、皮肤状态、制剂组成（赋形剂的理化特性和含量），以及三者（即 API、皮肤和赋形剂）的相互作用[5]。制剂组成对治疗效果至关重要，除可直接影响 API 的溶解度、热力学活性和释放效果外，还会对皮肤屏障特性以及药物的经皮透过行为产生影响[8]。因此，为提高不同制剂间 BE 试验的成功概率，美国和欧洲药品监管机构均要求证明受试制剂与 RLD 之间的 Q1/Q2 等同性（Q1 要求与 RLD 处方组分相同；Q2 要求与 RLD 处方组分相同且含量相同，定量差异在 ±5% 范围内）[9—11]；而针对与产品性能和给药无关的赋形剂（即抗氧化剂、防腐剂、色素等），定量差异可提高至在 ±10% 范围内[12]。

确定产品之间的 Q1 等同性相对简单，而 Q2 等同性的证明则主要通过逆向工程进行。例如，沈丹丹等[13]通过逆向解析 RLD 的处方组成（Q1）及关键功能性辅料用量（Q2），为开展仿制药产品的一致性评价提供了思路。同样，赵娇娇[14]通过逆向工程对软膏剂 Abreva 进行组分破解研究，从而推断出产品的设计原理以及生产工艺要素。

1.2　Q3 表征

由于外用制剂处方组成和制造工艺参数的复杂性，尽管 Q1/Q2 等同制剂的产品质量及性能相关的失效风险较小，但即便将制剂中可能影响 API 热力学活性的关键赋形剂的定量差异控制在 ±5% 的可接受范围内，仍可能对产品性能产生显著影响。SHARMA 等[15]曾以 Q1/Q2 等同的不同批次甲硝唑乳膏为例，通过评估 Tween-80 质量分数的增量对产品质量属性及性能的影响，证实 Tween-80 质量分数在 ±5% 范围内的增量差异便可导致 API 的热力学活性发生改变，从而影响产品的皮肤渗透特性。此时，还需进行其他体外研究以减小 ±5% 范围内的定量差异所导致的相关风险。Q3 的全面表征是重要的评估外用制剂质量属性方法，可进一步关联产品性能。将 Q3 表征与 IVRT 和 IVPT 研究相结合，通过分析产品关键质量属性（critical quality attribute，CQA）与体外性能之间的相关性，可有效支持 BE 评估[12,16]。

在制剂开发过程中，API 的粒度分布及制剂流变学特性等 CQA 会显著影响药物释放行为[17—18]。通过结合制剂的 Q3（包括微观结构、宏观形态及分子排列）表征与 IVRT，可有效识别影响产品质量属性与功能表现的关键工艺参数，从而降低开发失败的风险。此外，对利多卡因 / 丙胺卡因外用制剂的研究[19]表明，受试制剂与 RLD 的 Q3 表征结果的相似度与二者生物利用度（bioavailability，BA）等效性存在显著相关性，证实 Q3 表征可作为预测制剂性能的工具以支持 BE 评估。同时，FDA 发布的行业指南[11]中提出，通过系统比对受试制剂与 RLD 的 Q3 基础特性（包括外观质地、相态及物质结构组成），能够为拟申报制剂的剂型确认提供科学依据。

Q1/Q2 等同而 Q3 不等同的剂型包括：仅在晶体结构上不同的固体制剂，或仅在粒度分布上不同

的混悬剂、乳剂，以及仅在交联程度上不同的凝胶剂[5]。对于处于热力学平衡状态的药物剂型，如小分子溶液剂，制剂的 Q3 取决于温度、压力以及 Q2 的规格；而针对大多数不处于热力学平衡状态的外用制剂，其 Q3 往往易表现为物理特性的差异[5]。根据 FDA 公布的最新外用半固体制剂仿制药指导原则以及 EMA 提出的指南草案，外用制剂的 Q3 表征主要包括以下几个方面。

1.2.1 外观和质地特性

针对产品外观和质地特性，EMA 仅在指南草案[12]中提出了外观特性表征的要求。FDA 则对涉及受试产品感官特性的表征指标作出了更全面的描述，包括颜色、澄清度或浑浊度、质地、气味、均匀性和其他属性（是否含不溶性微粒或 API 微粒形态）等[11]。其中，制剂中药物含量的均匀性对其临床疗效至关重要，常采用检验和外观检测（如目视）等方法检查制剂是否出现 API 沉淀以及相分离。相分离受生产工艺的影响，涉及制剂的稳定性，还可能导致产品在实际应用过程中的药物浓度异常增加，从而影响产品性能和皮肤安全性[20]。

1.2.2 相态特性

FDA 关于相态特性的表征要求包括提供高分辨率显微照片（以证明是否存在未溶解颗粒）以及详细的样品制备信息[11]。通过高放大倍数的高分辨率显微照片可直观观察制剂中是否含未溶解的不溶性微粒，作为区分单相制剂、多相制剂（如，乳剂）和含有悬浮活性成分（或无不溶性微粒）制剂的支持性依据。相应的，EMA 在草案中也提到需提供可证明 API 溶解状态、分散和不混溶相及制剂类型等证据[12]。

1.2.3 物质结构组成特性

FDA 和 EMA 针对物质结构组成特性的表征要求主要涵盖粒径大小及分布、晶型、液滴尺寸分布以及多相制剂类型（例如水包油型或油包水型）的评估[11—12]。

针对悬浮在外用制剂中的 API，粒径及其分布作为产品重要的属性，不仅可以改变 BA，还可能影响皮肤递送特性，导致某些 API 经皮渗透的途径（即跨细胞、细胞间和附属器途径）发生变化[21]。尤其是混悬剂，在有效期内，制剂中悬浮 API 的粒径可能因聚集、相分离或多晶型而发生变化，导致药物 BA 与对应的外用产品之间产生差异[20,22]。因此，在产品稳定性的研究过程中，除需要证明 API 晶型没有发生任何变化外，还需监测颗粒之间的动态变化（聚集或分离）以控制 API 的粒径大小。此外，粒径还可能会影响产品的皮肤感官特性，例如光滑度和细腻度（是否有砂砾感），进而影响患者用药依从性[20]。

对于互不混溶的配方制剂，其物质结构组成特性的表征主要是对液滴尺寸分布及其外观的考察。乳膏和乳液是常见的多相剂型，由至少 2 种互不混溶的液体（例如油和水）组成，其中 1 种液体以小液滴的形式分散在另 1 种液体中。液滴大小取决于液滴体积与分散相体积的比值（即分散相体积分数），还通常受各种工艺参数，如各组分的添加顺序、均质化速率和持续时间、温度等的影响，从而影响产品的物理稳定性和释放特性[23]。当液滴大小控制不当时，可能使制剂发生相分离、乳化或破裂，导致产品性能失效。此外，液滴大小还可能影响液滴中所涵盖的药物量以及药物在制剂不同相内的分配情况，导致药物的皮肤释放速率和累积通量发生变化[7,24]。

在外用制剂物质结构组成特性的表征方法中，稀释法、导电法、染色法等可用于评估多相制剂类型[25]；而粒度分布及液滴尺寸测定方法的选择则通常取决于制剂剂型和形态。药物制剂国家工程研究中心团队[6]已总结了检测微粒粒度分布的不同技术的优势、局限性和应用情况。本文主要针对液滴尺寸的不同表征方法进行总结，如表 1[26—34] 所示。

1.2.4 API 晶型表征

对于混悬制剂，除需对 API 的粒度分布进行分析外，还应对其多晶型进行表征。“多晶型现象”通常被定义为物质能以 2 个或多个晶相存在的现象[35]。同一 API 的不同晶型可表现出不同的理化性质，包括粒径大小、外观、溶解度、稳定性、熔点、密度、质地特性等。作为产品关键物料属性（critical material attribute，CMA），API 晶型的变化不仅会改

表 1　液滴尺寸分布表征方法的技术特征、主要优势和主要局限性

Tab.1　Technical Characteristics, Main Advantages, and Main Limitations of Droplet Size Distribution Characterization Methods

检测技术	技术特征	主要优势	主要局限性
光学显微镜[26—27]	是目前表征外用制剂液滴尺寸分布等微观结构的最广泛方法	样品用量少，成本低，分析快速	尺寸受限（≥ 1 μm）；可能具备破坏性；分辨率低，对比度差；仅适用于光学透明体系
激光扫描共聚焦显微镜（confocal laser scanning microscopy，CLSM）[28—29]	利用激光光源和光学系统进行成像	分辨率高，对比度好；可构建样品的 3D 图像和表面轮廓；能实时观察乳液的微观结构	过程烦琐；需避光
动态光散射（dynamic light scattering，DLS）[30]	根据液滴布朗运动测量散射光在特定时间内的强度波动	操作简单，快速分析	仅适用于光学透明体系；液滴尺寸较大（>1 μm）的乳液不适用
超声波光谱法[31—32]	通过检测频率范围内样品的超声速度和衰减系数以测定液滴尺寸分布和样品浓度	快速，无损；光学不透明体系适用	含小气泡以及较稀（质量分数 <1%）的乳液不适用
扩散波光谱技术（diffusing wave spectroscopy，DWS）[33]	通过检测胶体粒子布朗运动引起散射光的时变强度进行自相关分析测定	快速，无损，重复性好；浑浊度高的胶体样品适用	数据处理复杂
低场磁共振（low-field nuclear magnetic resonance，LF-NMR）[34]	利用无线电波与氢原子核之间的相互作用测定样品微观结构	无损；光学不透明体系适用	检测成本高，操作复杂；测定结果易出现偏差

变其物理和化学特性，同时也可影响体系的微观结构，导致制剂的溶出度、经皮吸收特性和稳定性发生变化[36—37]。

用于表征物质多晶型的技术主要包括晶体学表征、光谱表征和热分析方法。表 2[38—45] 对常见的多晶型检测手段进行了总结和归纳。由于皮肤外用制剂的大多数 API 以无定型态分布在不同基质中，因此需根据剂型特点选用特定技术来表征 API 的晶型变化。

1.2.5　流变特性

流动特性作为外用半固体制剂的关键属性之一，涉及制剂微观结构，会影响产品的稳定性、物理外观和性能[22]。半固体制剂的流变特性主要涉及剪切应力对其表观黏度的影响。非牛顿流体的黏度会随剪切速率的增加而逐渐降低。在外界施加的力低于临界应力水平（即屈服应力）时，结构化材料表现出弹性特征；而在超过临界应力水平时，材料结构将发生断裂和流动，表现出黏性特征[46]。因此，半

表 2　物质多晶型表征方法的技术特征、主要优势和主要局限性

Tab.2　Technical Characteristics, Main Advantages, and Main Limitations of Characterization Methods of Polycrystalline Materials

类别	表征技术	主要优势	主要局限性
晶体学表征	PXRD[38]	破坏性小；简单，检测速度快；灵敏度高；能进行相纯度和结晶度分析；可实时监控	容易信息丢失；易受相互元素或叠加峰的影响；多相混合材料的检测限受限
	单晶 X 射线衍射（single crystal X-ray diffraction，SC-XRD）[39]	破坏性小；能进行晶体有关的分子几何信息以及晶面距离分析；能继续电荷密度分析；能揭示分子手性特点；可实时监控	样品条件受限（晶体需光学透明且稳定）；孪晶晶体的处理困难；无法区分空间无序和动态无序；数据收集慢
光谱表征	中红外（mid-infrared，MIR）光谱[40]	适用范围广，适用于固、液、气态样品；频率范围精确，信噪比高；特征性强；能进行定量研究；可实时监控	成本高，耐化学性较差；操作复杂
	近红外（near infrared，NIR）光谱[41]	快速，无损；特征性强；检测灵活；可实时监控	样品受限（样品需有明显特征峰）；定量检测复杂
	太赫兹（terahertz，THz）光谱[42]	无损；可区分对映体；能进行化学成像；可实时监控	测定条件敏感
	拉曼（Raman）光谱[43]	快速，无损；空间分辨率高；检测灵活；灵敏度高；可实时监控	样品可能光降解
热分析方法	DSC[44]	简单，快速，直观；温度范围广，可控温；样品用量少；可实时监控	样品破坏；测定条件敏感
	TGA[45]	简单，快速；灵敏度高；样品用量少；可实时监控	样品破坏；样品范围受限；检测时间长；不适合定性分析

固体制剂的黏度与其铺展性成反比，黏度过高易使铺展性变差，影响皮肤感官特性和患者用药依从性。同时，在微观结构水平上，黏度可以反向影响药物从制剂中释放出来的速度，从而阻碍药物经皮吸收的速度和程度[47]。

此外，制剂的流变特性与微观结构直接相关，可能会影响产品的制造工艺参数。由于流变特性高度依赖于 CMA 和关键工艺参数（critical process parameter，CPP）[48]，因此可通过实时、密切的流变监测获得关于制剂微观结构的重要信息（包括赋形剂变异性、工艺参数等），以作为指导和缩短产品开发时间的有用工具，同时还可确保产品质量并减小制造过程中的批间变异。

不同的监管机构建议对外用制剂流变特性实施的表征内容存在差异，表 3[11—12, 49—50] 对此进行了概括。

1.2.6 水活度和干燥速率的表征

水活度（a_w）被定义为水的热力学能量状态，数学上表示为平衡温度下水分蒸气压（ρ）与纯水蒸气压（ρ_o）的比值，测量范围在 0（绝对干燥）至 1.0（纯水）之间[51]。针对含水等挥发性赋形剂的产品，a_w 可影响产品的整体性能以及 API 的经皮递送。

一方面，a_w 较低的制剂可能改变皮肤的流体动力学并导致角质层结构发生变化[52]。同时，溶剂水可能通过分子间作用力与各种配方赋形剂产生相互作用，导致系统的原位热力学能量状况发生变化[52]。FDA 指出，检测含水量少于 50%（质量分数）的外用制剂的 a_w，将有利于评估生产工艺参数对制剂各组分间相互作用的影响[11]。此外，在产品开发过程中，制剂中赋形剂的干燥（蒸发）速率也是需要考虑的重要因素。由于存在溶剂挥发、制剂经皮吸收和药物分子之间相互作用等影响因素，外用制剂给药后药物性质可能会发生变化，进而导致皮肤残留制剂中的组分也发生变化[7]。市售皮肤用产品常使用挥发性赋形剂（如水、乙醇和丙二醇等）作为药物载体，并依据其在制剂中的占比确定不同的剂型（如溶液剂、混悬剂、洗剂、凝胶剂、乳膏剂、软膏剂等）。挥发性赋形剂的干燥速率主要受其浓度的影响，挥发过程可能会导致系统过饱和、药物颗粒结晶、API 热力学活性以及制剂黏度的变化，从而影响产品 CQA 及使用性能[20]。因此，FDA 建议对含挥发性成分（包括水）的外用制剂的挥发速率进行评估，尤其是给药后易快速挥发的醇基凝胶剂等；而针对只含油脂组分的凡士林基质软膏剂，则无需测定 a_w 或干燥速率[11]。

另一方面，a_w 除影响制剂中 API 的物理和化学稳定性外，还与微生物的生长、繁殖密切相关，常作为微生物生长或化学降解的潜力指标[53]。在药物配制过程中，任何含水的制剂都需防止微生物污染，以延长产品的使用期限，确保用药安全。而不同微生物的生长过程对应不同的 a_w。因此，a_w 的检测结果可用于评估外用制剂的微生物污染风险，在防腐应用方面发挥重要作用。

关于制剂 a_w 的检测方法，USP 的专论中主要推荐采用露点冷镜测量仪、电子湿度计（电解 / 电阻式、电容式）、光学湿度计和近红外光谱仪进行测定的 4 种方法（表 4）。

1.2.7 pH 值和缓冲系统特性

针对含水的药物制剂，应测定 pH 值，并对缓冲系统进行描述（如相关）[11]。pH 值作为外用制剂

表 3 不同监管机构针对外用制剂流变特性表征的主要要求概括

Tab.3 Summary of the Main Requirements for the Characterization of Rheological Properties of Topical Preparations by Different Regulatory Agencies

监管机构	流变特性的表征内容	参考文献
FDA	①完整的流动曲线（以剪切应力或黏度对剪切速率作图），并表征低、中和高剪切速率下的表观黏度；②屈服应力值（检测材料表现出塑性流动特性）；③线性黏弹性响应（检测储能模量、损耗模量与频率之间的关系）	[11]
EMA	①完整的流动曲线（以剪切应力或黏度对剪切速率作图），并通过拟合后的幂律方程进行表征；②根据剪切和时间效应归类产品的流变行为，表征流动曲线指定剪切速率下的表观黏度、触变环相对面积、储能模量和损耗模量、表观黏度、损耗因子（tanδ）；③屈服应力和蠕变试验；④线性黏弹性响应（储能模量、损耗模量与频率之间的关系）	[12]
CDE	①对于牛顿流体，测定黏度（黏度计）；②对于非牛顿流体，检测完整的流动曲线（以剪切应力或黏度对剪切速率作图）；③线性黏弹性响应（储能模量、损耗模量与频率之间的关系）；④屈服应力	[49—50]

表 4　a_w 的表征方法及其主要优势和局限性

Tab.4　Characterization Methods of a_w and Their Main Advantages and Limitations

检测仪器	简要工作原理	主要优势	局限性
露点冷镜测量仪	通过检测在镜子上发生冷凝对应的温度（即露点温度）和样品室温度之间的差异，确定相对湿度	灵敏度高，稳定性好	成本高，微粉化粉末及含挥发性成分的样品不适用
电阻 / 电解式湿度计	电阻器中的液体电解质能吸收或失去水分，使样品室空气的电阻值发生变化，再利用电阻与相对湿度成正比的关系来计算	灵敏度高	使用前定期校准；挥发性液体制剂的测定受限，需安装过滤器
电容式湿度计	电容器中的吸湿性聚合物通过吸收或失去水分而改变样品室空气的电容值，再利用电容与相对湿度成正比的关系来计算	灵敏度高，稳定性好，含挥发性成分的样品适用	使用前定期校准，a_w 较高的样品不适用
光学湿度计（可调谐二极管激光器）	通过顶部空间衰减和未衰减的激光强度来计算顶部空间的蒸气压	含挥发性成分的样品适用，非侵入式测定	成本高
NIR 光谱仪	结合红外光谱与 a_w 生成预测模型后可快速预测其他样品的 a_w	快速分析	无直观结果

的 CQA 之一，涉及对 API 溶解度、解离状态、多晶型、制剂黏度和稳定性皮肤刺激性等多种属性的影响 [22,54]。阿昔洛韦乳膏是常见的皮肤用抗病毒产品，其 API 在水相中的溶解程度是影响产品性能和治疗结果的关键因素。根据阿昔洛韦在不同 pH 值水相中的解离特性（解离常数分别为 2.27 和 9.25），该药物能以阳离子、两性离子和阴离子 3 种不同形式存在，导致其乳膏的经皮渗透能力存在显著差异 [55]。此外，受 ζ 电位的影响，改变 pH 值可能影响制剂的液滴尺寸分布、水合层厚度以及分子间静电相互作用，从而影响制剂的黏度和稳定性 [20]。通常，外用制剂的 pH 值应根据皮肤表面生理 pH 值进行调整以确保皮肤安全性和局部耐受性。这对于存在潜在病变的皮肤尤为重要。因此，应考虑药物固有性质、制剂内赋形剂相互作用以及制造工艺（如组分添加顺序）对终产品 pH 值的影响，并监测 pH 值的变化，以证明仿制产品与 RLD 的等效性。

1.2.8　油脂组分表征

制剂中油脂组分的表征主要针对含 70%（质量分数）或更高比例油脂组分的凡士林基质软膏剂。凡士林是石油经分馏后所得的烷系烃或饱和烃类半液态混合物，在皮肤外用制剂中可充当油脂性基质，用于调节制剂稠度并增加体系的稳定性。凡士林的凝结可能影响制剂的流变特性，使其黏弹性发生改变；同时还会影响体系均匀性，导致相分离，影响制剂的生物性能（即 API 的体外释放和经皮渗透性能）。针对含油脂组分的外用制剂，FDA 建议，需根据 USP 在关于“凡士林”的专论中所列内容（包括无机杂质、有机杂质、颜色、比重、融化范围或温度、锥入度、碱度、酸度、固定油、脂肪和松香）进行测定，并报告每项测试内容的具体定量结果，同时需对所含烃类化合物的比例进行表征 [11]。

1.2.9　密度（比重）表征

密度也是外用制剂的 CQA，其变化可能由制造过程中所截留的空气引起。这间接说明可能需要增加脱气过程以除去产品截留的空气 [11]。通常，样品密度可直接影响给定体积内的实际用药剂量：与高密度制剂相比，密度较低的制剂中含药量较少。因此，在制剂 Q3 表征过程中也应进行分析和比较，以简化 BE 证明。然而，目前鲜有研究探讨 Q1/Q2 等同的局部外用制剂中密度变化对产品性能的影响。如涉及简略新药申请（abbreviated new drug application，ANDA），需对产品批次间的密度变化进行详细研究。

1.2.10　形变相关特性表征

在药物分配过程中，应分别采用不同的包装系统分装药物，依次评估其对 Q3 的影响 [11]。通常，所选密封包装系统的结构材料应与 RLD 所用材料相同。当所选材料与 RLD 不一致时，应说明所选密闭系统的适用性并证明其合理性。应评估的内容包括：材料的选择，如适用，需进一步说明材料对湿度、空气和光照的阻隔作用；相容性；剂量；可用性和安全性 [12]。密封包装系统的选择主要取决于制剂的流动特性，不同的分配模式可能会对产品施加不同的剪切力，导致产品微观结构发生变化，从而影响产品性能 [20]。因此，FDA 指出，在产品整个货架期内，需在不同时间点考察制剂的形变情

况，包括表观黏度的变化以及对制剂粒径大小和分布情况的影响[11]。此外，由于部分外用制剂的含水量较高，易与容器发生相互作用，导致API降解[53]。因此，在产品开发过程中建议使用最终处方进行初步稳定性研究，以证明包装系统的兼容性；而在评估产品的中试批次时，应对预计进入市场的实际容器进行稳定性研究，以减少产品分装前后的治疗性能差异。

2 Q3可比性及其对BE的影响

Q3可描述制剂中物质的结构排列，不同制剂间Q3的比较可支持外用制剂的BE论证。值得注意的是，FDA在《ANDA中递交的外用药物产品物理化学和结构（Q3）表征》[Physicochemical and Structural（Q3）Characterization of Topical Drug Products Submitted in ANDAs][11]中指出：由于配方制剂的Q3仅描述该特定配方中物质的排列，故Q3本质上并不具备可比性。因此，当比较受试制剂和RLD的Q3时，需采用单独的概念（即，Q3相同性、相似性和不同性）详细描述2种产品Q3的可比性结果。关于FDA建议的Q3比较，本文总结了简要示意图（图1）。结合FDA最新提出的指导原则，本文对外用制剂中Q3可比性及其与支持外用制剂BE论证的潜在相关性进行了总结概括（表5）。

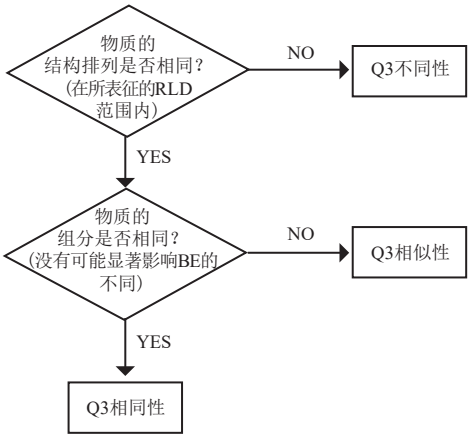


图1 Q3相同性、Q3相似性和Q3不同性定义的简要示意图

Fig.1 A Simplified Illustration of Definitions of Q3 Sameness, Q3 Similarity, and Q3 Difference

3 总结和展望

由于性质、制造过程以及组分之间的相互作用关系，皮肤外用制剂中软膏、乳膏和凝胶等半固体制剂的微观结构非常复杂，其产品变异性以及失效模式数量较高。同时，涉及证明产品BE的特殊性，外用制剂在仿制药开发方面一直面临独特的挑战。皮肤外用制剂的Q3表征作为产品质量测试方法之一，一方面可作为仿制药开发中证明其与RLD为相同剂型的标准；另一方面，其表征涵盖对制剂性能

表5 外用制剂中Q3可比性及其对BE论证的影响

Tab.5 Q3 Comparability and Implications for Bioequivalence Demonstration in Topical Preparations

针对Q3可比性的不同概念	针对不同概念的具体说明	支持外用制剂BE论证的潜在相关性
Q3相同性	经表征的多个外用批次的相关Q3：自研外用制剂多个批次的Q3被证明均在RLD特征范围内；由监管机构确定在RLD的可接受变异范围内；自研外用制剂的成分或组成与RLD相比，不存在可能影响系统或局部利用度的显著差异[1)]	可大幅降低BE试验失败的潜在风险；针对皮肤外用溶液，可直接豁免体内BA或BE试验；针对半固体外用制剂，提供其他证据（体外、生物信息学概念、体内），即可支持BE论证[2)]
Q3相似性	经表征的多个外用批次的相关Q3：自研外用制剂多个批次的Q3被证明均在RLD特征范围内；由监管机构确定在RLD的可接受变异范围内；自研外用制剂与RLD的成分或组成不同，可能显著影响系统或局部利用度	可大幅降低BE试验失败的潜在风险，但不针对与RLD成分或组成存在特定差异的自研外用制剂；针对皮肤外用溶液，不能豁免体内BA或BE研究；外用半固体制剂则需提供BE论证[3)]
Q3不同性	经表征的多个外用批次的相关Q3：自研外用制剂多个批次的Q3未被证明在RLD特征范围内；未被监管机构确定在RLD的可接受变异范围内；自研外用制剂的成分或组成与RLD相比，可能相同，也可能存在差异，继而可能会显著影响系统或局部利用度	无法支持外用制剂BE论证

注：[1)] 自研外用制剂与RLD之间存在的可能显著影响系统或局部利用度的差异不包括：pH调节剂的用量差异；针对RLD中使用的预混组分，在自研外用制剂中，采用相同量（或在用量范围内）的每个亚组分；使用与RLD种类相同但级别不同的非活性成分。[2)] BE论证包括将自研外用制剂的Q3与RLD进行全面对比，以及通过IVRT证明自研外用制剂中API的释放速率与RLD一致。针对乳剂，建议采用与其作用部位和机制相关的IVPT，证明BA相同。[3)] BE论证包括证明自研外用制剂的Q3与RLD相同，以及提供与“自研外用制剂的成分或组成与RLD差异”相关的、可降低BE试验失败风险的证据。

起关键作用的基本质量属性，可作为外用制剂潜在的替代临床的体外研究方法，在一定程度上支持外用制剂的体外 BE 论证。本文参考 FDA、EMA 提出的相关指导原则以及国内外文献，在 Q1/Q2 等同性评估的基础上，主要从外用制剂 Q3 角度阐述产品质量测试要求，讨论支持外用制剂体外 BE 论证的相关性，从而为皮肤外用制剂研究与一致性评价提供参考。

参考文献：

[1] BUHSE L, KOLINSKI R, WESTENBERGER B, *et al*. Topical drug classification [J]. *Int J Pharm*, 2005, **295**(1/2): 101-112.

[2] 朱亚芳, 张自强, 徐　成. 皮肤局部外用制剂的研发要求和体内外一致性的评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(4): 524-531.

[3] RANEY S G, FRANZ T J, LEHMAN P A, *et al*. Pharmacokinetics-based approaches for bioequivalence evaluation of topical dermatological drug products [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2015, **54**: 1095-1106.

[4] KWA M C, TEGTMEYER K, WELTY L J, *et al*. The relationship between the number of available therapeutic options and government payer (medicare part D) spending on topical drug products [J]. *Arch Dermatol Res*, 2020, **312**(8): 559-565.

[5] YACOBI A, SHAH V P, BASHAW E D, *et al*. Current challenges in bioequivalence, quality, and novel assessment technologies for topical products [J]. *Pharm Res*, 2014, **31**(4): 837-846.

[6] 武余波, 黄乐乐, 卢望丁, 等. 皮肤局部外用制剂 Q3 等同性研究技术要点解析 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(5): 601-610.

[7] JIN X P, IMRAN M, MOHAMMED Y. Topical semisolid products—understanding the impact of metamorphosis on skin penetration and physicochemical properties [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(11): 2487.

[8] SIMÕES A, VEIGA F, VITORINO C, *et al*. A tutorial for developing a topical cream formulation based on the quality by design approach [J]. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(10): 2653-2662.

[9] 郭涤亮, 徐萍蔚, 王亚敏. 皮肤局部外用仿制药质量等同性评价的一般考虑 [J]. 中国新药杂志, 2018, **27**(18): 2116-2120.

[10] MANGAS-SANJUÁN V, PLEGUEZUELOS-VILLA M, MERINO-SANJUÁN M, *et al*. Assessment of the inter-batch variability of microstructure parameters in topical semisolids and impact on the demonstration of equivalence [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(10): 503.

[11] FDA. Physicochemical and structural (Q3) characterization of topical drug products submitted in ANDAs [EB/OL]. [2024-01-10]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/physicochemical-and-structural-q3-characterization-topical-drug-products-submitted-andas.

[12] EMA. Draft guideline on quality and equivalence of topical products [EB/OL]. [2024-01-10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-transdermal-patches_en.pdf.

[13] 沈丹丹, 吴　群, 沈　川, 等. 曲安奈德益康唑乳膏处方及微观结构特性评价的比较研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2022, **47**(7): 691-696.

[14] 赵娇娇. 软膏剂 Abreva 成分检测的逆向工程技术研究 [D]. 杭州：中国计量学院硕士学位论文, 2016.

[15] SHARMA P K, PANDA A, PARAJULI S, *et al*. Effect of surfactant on quality and performance attributes of topical semisolids [J]. *Int J Pharm*, 2021, **596**: 120210.

[16] MOHAMMED Y H, NAMJOSHI S N, JUNG N, *et al*. Topical semisolid drug product critical quality attributes with relevance to cutaneous bioavailability and pharmacokinetics: part Ⅰ—bioequivalence of acyclovir topical creams [J]. *Pharm Res*, 2024, **41**(7): 1507-1520.

[17] ILIĆ T, PANTELIĆ I, SAVIĆ S. The implications of regulatory framework for topical semisolid drug products: from critical quality and performance attributes towards establishing bioequivalence [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(5): 710.

[18] WELLINGTON H, RATH S, ABBOO S, *et al*. Utility of *in vitro* release testing (IVRT) to assess 'sameness' of 1 % clotrimazole creams for use as a biowaiver [J]. *AAPS Open*, 2023, **9**(1): 18.

[19] FDA. Correlation of physico-structural (Q3) properties of lidocaine/prilocaine topical products with product performance *in vitro* and *in vivo* [EB/OL]. [2024-11-20]. https://www.fda.gov/science-research/fda-science-forum/correlation-physico-structural-q3-properties-lidocaineprilocaine-topical-products-product#:~:text=In % 20the % 20past % 20few % 20years.

[20] NAMJOSHI S, DABBAGHI M, ROBERTS M S, *et al*. Quality by design: development of the quality target product profile (QTPP) for semisolid topical products [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(3): 287.

[21] OSBORNE D W, DAHL K, PARIKH H. Determination of particle size and microstructure in topical pharmaceuticals [M]//LANGLEY N, MICHNIAK-KOHN B, OSBORNE D W. The Role of Microstructure in Topical Drug Product Development. Berlin: Springer, 2019: 89-106.

[22] OSBORNE D. Impact of quality by design on topical product excipient suppliers, part Ⅰ: a drug manufacturer's perspective [J]. *Pharm Technol*, 2016, **40**(10): 38-43.

[23] SIMÕES A, VEIGA F, VITORINO C. Progressing towards the sustainable development of cream formulations [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(7): 647.

[24] PATEL H K, BAROT B S, PAREJIYA P B, *et al*. Topical delivery of clobetasol propionate loaded microemulsion based gel for effective treatment of vitiligo: *ex vivo* permeation and skin irritation studies [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, **102**: 86-94.

[25] BADRUDDOZA A Z M, YEOH T, SHAH J C, *et al*. Assessing and predicting physical stability of emulsion-based topical semisolid products: a review [J]. *J Pharm Sci*, 2023, **112**(7): 1772-1793.

[26] RAPOSO S, SALGADO A, ECCLESTON G, *et al*. Cold processed oil-in-water emulsions for dermatological purpose: formulation design and structure analysis [J]. *Pharm Dev Technol*, 2014, **19**(4): 417-429.

[27] BONACUCINA G, PERINELLI D R, CESPI M, *et al*. Acoustic spectroscopy: a powerful analytical method for the pharmaceutical field? [J]. *Int J Pharm*, 2016, **503**(1/2): 174-195.

[28] LOW L E, SIVA S P, HO Y K, *et al*. Recent advances of characterization techniques for the formation, physical properties and stability of Pickering emulsion [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2020, **277**: 102117.

[29] MENG Y W, NICOLAI T, BENYAHIA L, *et al*. Utilization of xanthan to stabilize water in water emulsions and modulate their viscosity [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, **277**: 118812.

[30] HU Y T, TING Y W, HU J Y, *et al*. Techniques and methods to study functional characteristics of emulsion systems [J]. *J Food Drug Anal*, 2017, **25**(1): 16-26.

[31] MCCLEMENTS D J, COUPLAND J N. Theory of droplet size distribution measurements in emulsions using ultrasonic spectroscopy [J]. *Colloids Surf A*, 1996, **117**(1/2): 161-170.

[32] BIELAS R, JAMEEL B, JÓZEFCZAK A. Monitoring of pickering emulsion stability during magnetic heating using ultrasound measurements [J]. *Meas*, 2021, **178**: 109431.

[33] BADRUDDOZA A Z M, MACWILLIAMS S V, SEBBEN D A, *et al*. Diffusing wave spectroscopy (DWS) methods applied to double emulsions [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2018, **37**: 74-87.

[34] LING N A N, HABER A, MAY E, *et al*. NMR studies of emulsion microstructure approaching the phase inversion point [J]. *Colloids Surf A*, 2014, **462**: 244-251.

[35] HALEBLIAN J, MCCRONE W. Pharmaceutical applications of polymorphism [J]. *J Pharm Sci*, 1969, **58**(8): 911-929.

[36] CHAUDHARY A, NAGAICH U, JAIN N G, *et al*. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: a recent review [J]. *J Adv Pharm Educ Res*, 2012, **2**(1): 32-67.

[37] BAUER J F. Polymorphism—a critical consideration in pharmaceutical development, manufacturing, and stability [J]. *J Valid Technol*, 2008, **14**(5): 15-24.

[38] JAIN A, SHAH H S, JOHNSON P R, *et al*. Crystal anisotropy explains structure-mechanics impact on tableting performance of flufenamic acid polymorphs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, **132**: 83-92.

[39] PINDELSKA E, SOKAL A, KOLODZIEJSKI W. Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: advanced characterization techniques [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, **117**: 111-146.

[40] VIOGLIO P C, CHIEROTTI M R, GOBETTO R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, **117**: 86-110.

[41] BERRY D J, STEED J W. Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, **117**: 3-24.

[42] 张 琪, 方虹霞, 张慧丽, 等. 硫代巴比妥酸多晶型的太赫兹光谱和 DFT 理论分析 [J]. 光谱学与光谱分析, 2017, **37**(12): 3677-3682.

[43] SUN Z Y, LIN B, YANG X C, *et al*. Review of the application of raman spectroscopy in qualitative and quantitative analysis of drug polymorphism [J]. *Curr Top Med Chem*, 2023, **23**(14): 1340-1351.

[44] 王 丽, 袁鹏辉, 杨德智, 等. 热分析技术在药物共晶研究

中的应用［J］. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(3): 290-298.

［45］ 傅　琳 , 雷勇胜 , 郝英魁 , 等. 热分析法在药物多晶型研究中的应用［J］. 中国新药杂志 , 2017, **26**(2): 174-178.

［46］ STOKES J R, TELFORD J H. Measuring the yield behaviour of structured fluids［J］. *J Non-Newtonian Fluid Mech*, 2004, **124**(1-3): 137-146.

［47］ BINDER L, MAZÁL J, PETZ R, *et al*. The role of viscosity on skin penetration from cellulose ether-based hydrogels［J］. *Skin Res Technol*, 2019, **25**(5): 725-734.

［48］ GHICA M V, HÎRJĂU M, LUPULEASA D, *et al*. Flow and thixotropic parameters for rheological characterization of hydrogels［J］. *Molecules*, 2016, **21**(6): 786.

［49］ 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]. [2024-01-10]. https://www. cde. org. cn/main/news/nfommon/4e790f4ad1cb21091e5a8bf4a107c535.

［50］ 国家药典委员会. 流变学指导原则公示稿（第一次）[EB/OL]. [2024-01-15]. http://yaochangyun. com/YPYiLiao/Itemhyzx81c0b85fbda9dc50. html.

［51］ BLANDAMER M J, ENGBERTS J B F N, GLEESON P T, *et al*. Activity of water in aqueous systems; a frequently neglected property［J］. *Chem Soc Rev*, 2005, **34**(5): 440-458.

［52］ ANGAMUTHU M, SHANKAR V K, MURTHY S N. Water activity and its significance in topical dosage forms［J］. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(6): 1656-1666.

［53］ CHANG R K, RAW A, LIONBERGER R, *et al*. Generic development of topical dermatologic products: formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products［J］. *AAPS J*, 2012, **15**(1): 41-52.

［54］ SHANLEY A. Topical formulation: moving from art to science［J］. *Pharm Technol*, 2016, **2016 Supplement**(3): S26-S29.

［55］ KAMAL N S, KRISHNAIAH Y S, XU X M, *et al*. Identification of critical formulation parameters affecting the *in vitro* release, permeation, and rheological properties of the acyclovir topical cream［J］. *Int J Pharm*, 2020, **590**: 119914.

