# 鼻用喷雾生物制剂研发中的生物黏附剂筛选和过程质量控制分析

刘　超，王邵娟*

（翔安创新实验室，传染病疫苗研发全国重点实验室，福建厦门 361102）

**摘要**：处方开发和质量评价是鼻用喷雾生物制剂药学研发的关键因素和前提保障。该文基于项目实践经验和资料总结分析，主要从处方、给药装置和质量控制方面分析制剂研究过程的技术要点，重点阐述了生物黏附剂的作用机制和选择依据，系统总结了鼻用喷雾特性与杂质的研究重点和控制方式，旨在结合鼻用喷雾剂的质量要求、临床需求及“质量源于设计”理念，为创新制剂研发的规范设计提供实用的参考和借鉴。

**关键词**：鼻用喷雾剂；生物制剂；生物黏附剂；剂型特征质量；过程分析

**中图分类号**：R944.9；TQ464　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)02-0153-08

**引用**：刘　超, 王邵娟. 鼻用喷雾生物制剂研发中的生物黏附剂筛选和过程质量控制分析[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(2): 153-160. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2026.02.002

# Screening of Bioadhesives and Process Quality Control Analysis in Development of Nasal Sprays of Biological Agent

LIU Chao, WANG Shaojuan*

(*Xiang An Biomedicine Lab., State Key Lab. of Vaccines for Infectious Diseases, Xiamen 361102*)

**ABSTRACT**: Formulation development and quality evaluation are key factors and guarantees for pharmaceutical research and development of biopharmaceutical formulation for nasal sprays. Based on the practical project experiences and a summary of research literature, this paper mainly analyzes the technical key points in the formulation development process from the aspects of formulation design, drug delivery device and quality control. More specifically, it elaborates on the action mechanism and selection basis of bioadhesive agents, and systematically summarizes the research emphasis and control methods for the characteristics and impurities of nasal spray. By integrating the quality requirements and clinical needs of nasal sprays with the quality by design (QbD) concept, this review aims to provide practical references and insights for the standardized design of innovative formulation research and development.

**Key Words**: nasal spray; biological agent; bioadhesive agent; dosage form characteristic quality; process analysis

人鼻腔呼吸区黏膜占鼻黏膜总面积（150 $cm^2$）的80%以上，血管化程度高，富含淋巴组织，具备制剂开发的生理条件。经喷雾装置定向、定量递送的鼻用喷雾剂无需专业医护人员操作，可避免肌内注射或静脉注射给药时因针头使用不当而造成的感染或污染风险，规避针头刺入的疼痛感和恐惧感，提高患者依从性；并且，相对于鼻用粉末、凝胶和滴剂，鼻用喷雾剂能使药物迅速均匀分布于鼻腔深部[1]。这使得多肽（如HY3000鼻喷雾剂[2]）、抗体（如F61鼻喷雾剂[3]）、重组蛋白质（如HH-120鼻喷雾剂[4]）、干细胞外泌体（如间充质干细胞来源的外泌体喷鼻剂[5]）等大分子以经鼻给药途径，在鼻腔黏膜损伤修复、鼻炎和鼻窦炎治疗、上呼吸道感染治疗、调节免疫应答、阻断病原体入侵

**收稿日期**：2025-06-06

**基金项目**：福建省自然科学基金项目（2025J011517）、传染病疫苗研发全国重点实验室自主研究课题（2024SKLVDzy05）

**作者简介**：刘　超，高级工程师，从事创新药物制剂研发。

**通信作者**：王邵娟，高级工程师，从事生物创新药物研究与产品开发。

等方面的应用成为可能。更重要的是，鼻黏膜表面是病原体侵入人体的重要感染部位，接触黏膜上皮后，可溶性抗原被动穿过鼻黏膜到达颈浅淋巴结，颗粒性抗原大部分被微皱褶细胞（microfold cell，M细胞）摄取传递给抗原呈递细胞，并经淋巴管迁移至颈深淋巴结。抗原在淋巴结诱导生成免疫球蛋白A（immunoglobulin A，IgA）抗体分泌细胞前体，后者分泌IgA二聚体；该二聚体与黏膜上皮细胞内层的多聚免疫球蛋白受体结合后，转移至细胞黏膜腔表面，并分解为分泌型IgA（secretory，sIgA）[6]，如在FluMist®疫苗接种者体内可检测到鼻分泌IgA抗体水平升高[1]。同时，抗原被人组织相容性复合体Ⅱ呈递到T淋巴细胞和B淋巴细胞，诱导生成免疫球蛋白G（IgG）抗体。IgA可防止抗原附着和/或渗透到鼻上皮，IgG可中和黏膜中的病毒，二者协同作用，可使鼻相关淋巴组织（nasal-associated lymphoid tissue，NALT）产生黏膜、细胞与体液三重免疫应答，有助于增强疫苗（如FluMist®和NasoVac®[1]）保护能力[7]。这促使疫苗成为鼻喷生物制剂开发的主要方向，已进入临床研究的严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2型鼻用疫苗就有灭活、减毒活、病毒载体、蛋白亚基、核酸等类型，为鼻喷雾生物制剂的开发拓展了更广阔的空间。

然而，鼻喷雾生物制剂也面临着如下挑战：厚度为10～15 μm的鼻黏膜组织被一层薄黏液覆盖，每10～15 min更新1次，促使鼻中异物和病原体等在与黏液紧密连接的纤毛带动下，以约5 mm/min的速度被鼻腔清除；鼻腔中氨肽酶和蛋白水解酶等酶类也会影响药物生物利用度；鼻腔的低容量使得可给药量仅约为100 μL[1]。将产品设计为包含合适递送辅料的高浓度制剂是克服这些障碍的主要方法，而制剂处方研究的重点是辅料选择与组合依据、物料间相互作用、处方含量、质控方法与标准确认。这就要求制剂研发应参照质量源于设计理念，深入解析目标产品质量概况（quality target product profile，QTPP），如剂型、含量、规格、浓度、用法、黏度、包装、有效期、稳定性、生产工艺兼容性、降解物质和纯度、药典符合性、二次包装及运输、适应证、作用机制等[8]，列出每个质量属性预定义目标和目标设定依据。通过风险评估确定影响制剂生物学活性、安全性、药代动力学和免疫原性的关键质量属性（critical quality attributes，CQA），包括强制CQA和潜在CQA（以下简称“pCQA”），使用风险排名工具列出可能影响CQA的关键物料属性（critical material attributes，CMA）和关键工艺参数（critical process parameter，CPP），并根据影响程度进行排序，从而探究CMA、CPP和产品CQA间的相互作用程度，生成总体分析评分结果，确定需要重点研究的方向与参数[8-9]。鼻喷雾剂的常规CQA项目如表1所示[10]。由于鼻喷雾剂是局部腔体用药，其生物利用度和生物等效性的主要体外评价参数还包括喷雾特性（包括雾滴粒度分布、喷雾模式、喷雾形态等）、处方黏度与触变性、装置设计和致动参数等[11-13]。

基于鼻腔喷雾用药的免疫机制和局部递送难点，本文从处方筛选原理与过程质量评价角度分析了生物制剂研发的主要风险点，重点总结了处方开发和质量研究的技术选择依据和经验参数范围，希望为相关产品开发和研发效率提升提供有益借鉴。

## 1　处方研究

### 1.1　常规辅料选择

在制剂开发的早期阶段，部分机构基于熟练的平台技术和先验知识，以及类似市售品的处方组成、项目经验和处方前探索，基于缓冲液5～100 mmol/L、盐0～300 mmol/L、稳定剂1%～10%、表面活性剂0.01%～0.1%等高频次使用辅料及其常规用量[14-15]，快速筛选合适的缓冲体系与pH值，平衡氯化钠、精氨酸、脯氨酸、甘氨酸和赖氨酸等[16]降黏辅料与蔗糖、海藻糖、山梨醇和聚山梨酯等抗聚集辅料的选择与搭配，考察使用金属螯合剂、甲硫氨酸、氮气等抗氧化剂与苯甲醇、间甲酚、苯扎氯胺、对羟基苯甲酸酯类等防腐剂种类的必要性，确认卡波姆、羧甲基纤维素钠等生物黏附剂的选择依据，设计经典通用处方[16]，用较少批次快速获得2～3个较优的基础处方并继续优化工艺，确认稳定性，快速提供用于临床Ⅰ期试验（安全性）并适应临床Ⅱ期试验（剂量探索研究）的样品。

**表 1 质量控制的常规检测项和经验风险评估**

Tab.1 General Inspection Projects and Experiential Risks Assessment for Quality Control

| 质量检测项 | 检测方法或仪器 | 风险类型 | 风险来源 | 经验 CQA 评估 |
|---|---|---|---|---|
| 质量标准项 | | | | |
| 鉴别试验 | | | | |
| 电泳法，肽图，质谱 | ChP 2025 年版通则 0541，HPLC，LC-MS | 安全性和有效性 | 分子固有 | pCQA |
| 相对结合活性 | 酶联免疫吸附试验或分子互作分析 | 安全性和有效性 | 分子固有 | pCQA |
| 理化鉴定 | | | | |
| 外观 | 目视法 | 安全性和有效性 | 过程和稳定性 | 强制 CQA |
| 澄清度 | ChP 2025 年版通则 0902 | 安全性和有效性 | 污染和稳定性 | — |
| 可见异物 | ChP 2025 年版通则 0904 | 安全性、免疫原性和有效性 | 过程和容器封闭系统 | 强制 CQA |
| 不溶性微粒 | ChP 2025 年版通则 0903 | 安全性、免疫原性和有效性 | 过程和容器封闭系统 | 强制 CQA |
| 装量 / 装量差异 | ChP 2025 年版通则 0102 | 安全性和有效性 | 过程 | 强制 CQA |
| pH 值 | ChP 2025 年版通则 0631 | 安全性 | 过程和稳定性 | 强制 CQA |
| 渗透压摩尔浓度 | ChP 2025 年版通则 0632 | 安全性 | 过程和稳定性 | 强制 CQA |
| 水分（冻干） | 卡尔费休法 | 稳定性 | 过程和稳定性 | 强制 CQA |
| 复溶时间（冻干） | 计时 | 安全性 | 过程 | — |
| 含量 | 劳里法和 HPLC 法 | 有效性 | 过程和稳定性 | 强制 CQA |
| 纯度和杂质 | 尺寸排阻色谱（size exclusion-high-performance liquid chromatography，SEC-HPLC），离子交换高效液相色谱（ion exchange high performance liquid chromatography，IEX-HPLC），还原和非还原毛细管电泳 - 十二烷基硫酸钠（capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate，CE-SDS） | 安全性和有效性 | 过程、物料和稳定性 | pCQA |
| 关键辅料含量 | ChP 2025 年版相关辅料检测方法 | 安全性和有效性 | 过程、物料和稳定性 | 强制 CQA |
| 生物学活性 | 细胞试验 / 动物试验 | 有效性 | 过程和稳定性 | pCQA |
| 微生物限度 | ChP 2025 年版通则 1101 | 安全性和有效性 | 过程和物料 | 强制 CQA |
| 细菌内毒素 | ChP 2025 年版通则 1143 | 安全性 | 过程和物料 | 强制 CQA |
| 异常毒性 | ChP 2025 年版通则 1141 | 安全性 | 分子固有 | — |
| 重金属 | ChP 2025 年版通则 0821 | 安全性 | 过程和物料 | — |
| 递送剂量均一性 | ChP 2025 年版通则 0106 鼻用制剂 | 安全性和有效性 | 物料和器械 | pCQA |
| 每瓶总喷次 | ChP 2025 年版通则 0112 喷雾剂 | 有效性 | 物料和器械 | — |
| 每喷喷量 / 每喷主药含量 | ChP 2025 年版通则 0112 喷雾剂 | 有效性 | 物料和器械 | pCQA |
| 过程评价项 | | | | |
| 黏度 | 黏度仪 | 安全性和有效性 | 物料 | pCQA |
| 表面电荷 | 纳米粒度与 ζ 电位测试仪 | 安全性和有效性 | 物料和稳定性 | pCQA |
| 雾滴大小分布 | 喷雾激光粒度分析仪 | 安全性和有效性 | 物料和器械 | pCQA |
| <10 μm 雾粒子比例 | 新一代药用撞击器 | 安全性和有效性 | 物料和器械 | pCQA |
| 喷雾模式和形态 | 喷雾模式与喷雾形态分析仪 | 安全性和有效性 | 物料和器械 | pCQA |
| 启喷和再启喷 | 含量检测 | 有效性 | 物料和器械 | — |
| 驱动力 | 质构仪 | 安全性 | 物料和器械 | — |
| 有关物质 | | | | |
| 聚集体 | SEC-HPLC | 安全性和有效性 | 过程、物料和稳定性 | pCQA |
| 片段 | 非还原 CE-SDS | 安全性和有效性 | 过程、物料和稳定性 | pCQA |
| 电荷变异体 | 弱阳 / 阴离子交换色谱 | 安全性和有效性 | 过程、物料和稳定性 | pCQA |

### 1.2 生物黏附剂

为促进鼻用制剂吸收、增加药物在黏膜表面的滞留时间，可在处方中添加高黏度和高触变性生物黏附剂以减缓纤毛清除速率和减小喷雾角度，从而辅助延长药物与鼻腔接触和渗透时间及药物在深鼻腔的沉积率。例如，FluMist® 四价鼻喷疫苗以 1%水解明胶为稳定剂和黏附剂；Dymista™ 和 Xhance™ 鼻喷混悬剂用 Avicel®（微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的组合物）延长鼻腔停留时间[17]；卡波姆和海藻酸钠可与黏膜糖蛋白形成氢键，从而减缓纤毛清除速率[6]；在酸性环境中，壳聚糖的氨基发生质子化而带正电荷，容易与带负电荷的黏蛋白通过静电吸

引产生黏附作用[18]。黏附剂可通过氢键、范德华力、静电作用力、疏水作用力、互穿聚合物网络作用等一种或多种作用力与生物黏膜紧密接触，尤其是与黏液层的糖蛋白分子相互作用，并吸收黏液层中的水分形成局部凝胶，产生黏附效应[18]。生物黏附剂会影响溶液的黏度、流变性和表面张力，而这些特性对雾滴大小和喷雾模式有直接影响。含不同辅料药液的流变行为存在差异，若在一定黏度范围内，含羧甲基纤维素钠的药液（接近牛顿流体特性）会随着黏度升高出现喷雾面积与喷雾角度显著降低的趋势；而同样情况下，含有卡波姆的药液，喷雾角度与宽度仅略有减小，黏度与喷雾面积之间未呈现明确的相关性[13,19]。由此可见，药液的喷雾特性和沉积模式主要受流变特性而不仅是处方黏度影响。不同的黏附剂能不同程度地促使药液黏度增加、液滴尺寸增大、羽流角度变窄和沉积时间缩短[20]，建议药液在低剪切条件下的黏度不高于 50 mPa·s[21]。药液的表面张力较小时，可通过降低喷雾黏度和粒径来增大喷雾沉积面积。例如，羧甲基纤维素钠中添加 0.5% 聚山梨酯 80 能使鼻喷剂喷雾面积增大，但与黏度相比，表面张力的影响较小[13,17,19]。此外，一项体外研究[13]表明，相对于高黏度（18.2 mPa·s）制剂，患者的呼吸特征对低黏度（4.0 mPa·s）制剂的鼻沉积影响较显著。

## 2　给药装置

鼻用喷雾剂作为药械组合产品，处方黏度、喷雾泵设计和致动参数之间复杂的相互作用共同决定着雾滴粒度分布、喷雾模式和喷雾形态等质量表征指标[19,21]。鼻用单剂量 / 多剂量喷雾系统是临床常用的喷雾给药装置，其触发器孔口的直径、形状、长度及定量阀容积，通过调控压缩力、摩擦力与喷雾速度参与喷雾的形成过程，进而影响喷雾特性，以及生物大分子在鼻腔内的沉积位置与沉积量[11,19,22]。一次性预灌封喷雾装置的喷雾设计相对简单，雾化控制效果稍弱，但由于简单、方便的特性，也越来越多地被应用于鼻腔单剂量疫苗递送。预灌封装置内常涂有硅油，以便柱塞能以适当的松解力和滑动力在玻璃筒全长度范围内滑动[9]，但硅油会在玻璃壁与液体的界面上形成疏水性的水 - 油界面及水 - 气界面，一旦受到扰动，便会促使蛋白质聚集[23-24]。含 0.2 ～ 1.0 mg 硅油的玻璃筒对蛋白质稳定性可能无影响，但继续增加硅油含量就可能在药液中观察到形成的亚可见颗粒[9]。因此，应尽量选用硅油含量低的容器[23]或在制剂中加聚山梨酯 20 以降低硅油引起的蛋白质聚集[24]。同时，选择装置材质时也应考虑包材的相容性。此外，与装置使用方法相关的头部方向、给药角度、喷嘴插入深度和呼吸剖面等参数也会影响喷雾特性的检测结果和临床沉积效果[13]，应明确正确的使用方法以供患者和医护人员参考。

## 3　剂型研发过程的关键质量研究

应通过分析国内外与鼻用喷雾剂相关的法规指南，参考 FDA 发布的 Dymista™、Valtoco®、Gimoti™、Tyrvaya™ 等药品的产品质量回顾（product quality reviews）与糠酸氟替卡松、糠酸莫米松、布地奈德、盐酸甲氧氯普胺等鼻喷剂型的特定药品指南（product-specific guidances），结合鼻用喷雾剂的剂型特征和生物制品研发的常规质量要求，制定研发质量常规检测项（如表 1 所示）。当然，特别的制剂还需要增加其他质控项，如偶联药物的药物偶联比值与分布、载药量分布和可偶联杂质等，脂质制剂的颗粒粒径与分布、包封率、ζ 电势、颗粒形态、药脂比等。生物黏附性能评价亦是鼻用喷雾剂过程质量控制的重点，在 FDA 官网可检索的相关产品注册资料中检索到评价方法。基于先验知识，流变学评价可以侧面评估药液的黏附特性；恒定流速冲洗黏膜 / 透明硅胶人鼻模型表面法，可作为研发过程中可供参考的生物黏附性评价方法；而药物的蟾蜍上腭黏膜纤毛输送速率检测及大鼠鼻腔内滞留时间检测，可考虑作为进一步的确认方法。在体外评价方法中，除以生物黏膜为实验对象直接反映制剂的黏附性能外，还可通过黏蛋白结合黏附剂后检测黏蛋白溶液的紫外吸光度变化来评估特异性黏附能力[18]。

### 3.1　鼻用喷雾剂的特性研究

鼻用喷雾剂给药剂量小，难以建立血药浓度与用药浓度的相关性，其质量表征高度依赖体外喷

雾特性研究[19,21]。在新药开发阶段，应完全收集 $d(0.1)$、$d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 等雾滴粒径参数并计算跨度，记录小于 9 或 10 μm 的液滴占比[11,22]。粒径 <10 μm 的雾滴会被吸入肺部，引起安全性问题，而 >300 μm 的雾滴从鼻腔中滑落的比例会增加[17]。雾滴粒度分布评价时，一般选择检测距离为 3 和 6 cm。随着致动距离的增加，测量区会发生大雾滴逃逸和沉降，以及雾滴的碰撞融合，造成 $d(0.1)$ 和 $d(0.5)$ 升高、$d(0.9)$ 降低，且液滴占比增加。因此，短距离致动可更真实地表征液滴粒度分布情况[11,21]。此外，$d(0.1)$ 和 $d(0.9)$ 数据易受偶然因素影响，建议以 $d(0.5)$ 为主要粒度评价指标[21]，控制其在 30 ～ 120 μm[11]，具体粒度目标参数如表 2 所示[12, 19,25]。

**表 2 鼻用喷雾剂特性参数的经验值**

Tab.2 Empirical Values of Characteristic Parameters of Nasal Sprays

| 喷雾参数 | 指标 | 特性参数的可参考经验值 | |
|---|---|---|---|
| | | 测量距离 3 cm | 测量距离 6 cm |
| 雾滴粒度 | d(0.1)/μm | 10 ～ 40 | 10 ～ 40 |
| | d(0.5)/μm | 40 ～ 100 | 40 ～ 100 |
| | d(0.9)/μm | 80 ～ 180 | 80 ～ 180 |
| | 跨度 | 1.0 ～ 2.0 | |
| | <10 μm 雾滴的占比 /% | <5，优选 <2 | |
| 喷雾模式 | 最短轴 /mm | 15 ～ 30 | 25 ～ 45 |
| | 最长轴 /mm | 15 ～ 40 | 25 ～ 55 |
| | 椭圆度 | <2.0，优选 <1.2 | |
| | 喷雾面积 /$mm^2$ | 200 ～ 800 | 500 ～ 1 800 |
| 喷雾形态 | 喷雾角度 /(°) | — | 20 ～ 50 |
| | 喷雾宽度 /mm | — | 20 ～ 40 |

从正面记录的喷雾模式（雾滴重心所在喷雾面中部的横截面的长短径、面积及椭圆度），与从侧面记录的喷雾形态（涵盖雾滴的形状、角度及宽度），是 FDA 推荐的喷雾特性关键互补参数，二者经可视化分析仪生成的电子图像可直观呈现制剂通过喷雾装置后形成的气溶胶状态[22]。而实际操作过程中，由于冲程长度、驱动力和驱动速度等驱动参数对喷雾量、雾滴粒度分布、喷雾形状和喷雾模式的影响较大，通过提供 40 ～ 60 N（模拟成人）或 32 N（模拟儿童）的自动触发装置而非手动方式操作，有助于获得可重复结果[11-12]。目前，出于解剖学角度等方面的考虑，大多在 3 和 6 cm 这 2 个距离下检测喷雾模式的相关参数；而喷雾形态的相关参数大多选择 6 cm 的测量距离[19,21]，具体目标参数如表 2 所示。喷雾角度和雾滴粒径对药物在鼻腔中的沉积深度影响显著。研究[21]显示，当喷雾角度从 62° 减至 29° 时，会有更多剂量的药物穿透鼻前庭与中庭，使呼吸区药物的沉积率增加近 30%。然而，较宽的喷雾角也可能导致后部沉积率增加。受多种因素影响，喷雾角和沉积率之间并无统一、明确的关系。总体上，窄喷雾角可能使雾滴更易穿透鼻瓣膜，在主鼻通道中沉积面积更大[13]；而高黏度药液导致雾滴粒径增加至一定程度（如 200 μm）时，可促使药物更多沉积于鼻前庭[21]。与向 2 个鼻孔喷雾 50 μL 剂量相比，向单鼻孔喷雾 100 μL 时药物的沉积面积更大，但较大容量的单鼻孔喷雾可能导致部分药液从鼻孔流出，不利于药物吸收[13]。此外，使用表面涂有 SARGEL® 试水膏的透明硅胶人鼻模型连接呼吸器泵来预测体内沉积模式也是一项重要体外评估方式[20]。

### 3.2 产品相关杂质研究

产品相关杂质是鼻喷生物制剂研发与生产过程产品纯度和杂质研究的关键项。产品相关杂质分析主要应从分子结构、处方筛选、工艺开发等方面出发，根据稳定性和分析方法变异性研究，预测与评估制剂可能发生的理化降解杂质风险。同时，应基于多种原理放行检验技术和先进分析技术，建立质量研究和特性分析研究方法，结合药理、毒理及临床安全性研究结果综合考虑，合理拟定可接受范围[26-27]。长期和加速稳定性试验中新发现的含量大于 0.1% 或 0.5% 的降解杂质，建议通过富集或分离鉴定等方式进行定性和 / 或定量研究；对于含量超出 0.5% 或 1.0% 的降解杂质，还需结合先验知识开展安全性（如 14 ～ 90 d 重复给药的动物毒性试验）和 / 或免疫原性评估，明确其对产品生物活性、临床安全和有效性的影响[28]。

纯度和杂质含量检测高度依赖分析方法的适用性和精度。一般，应基于降解杂质和原料药的化学结构、分子大小、疏水性、表面电荷等方面的差异及辅料影响，开发多种分析方法进行联合检测。常见的降解杂质种类与推荐检测方法如表 3 所示[9-10,29-31]。由于降解产物变异体的种类较多，且不同种类间可

能会相互影响，因此开发更精准、更先进及预处理过程影响最小的分析方法是充分表征与控制产品纯度和杂质水平的关键步骤。SEC-HPLC 法在分析可溶性共价及不可逆非共价聚集体的比例方面具有更高的客观性，而 CE-SDS 法则适用于检测共价聚集体，且在分析片段含量上更具优势[32]，成像毛细管等电聚焦电泳（imaged capillary isoelectric focusing，iCIEF）或 LC-MS 更适于氧化、脱酰胺化杂质的表征分析，肽图检测可用于 N- 端的谷氨酸 / 谷氨酰胺环化、氧化、脱酰胺化杂质分析。不溶性微粒（2 ～ 100 μm 的亚可见颗粒和 >100 μm 的可见颗粒）的放行检测一般采用光阻法（可分析粒径为 1 ～ 300 μm 的颗粒）；库尔特电阻法适用于检测稀释导电液体中研发样品的绝对颗粒数。上述 2 种方法都无法区分气泡、硅油、原辅料颗粒和外部引入颗粒；而微流成像法（micro-flow imaging，MFI）结合显微镜与图像处理系统，可同时定量分析和定性表征不同粒径颗粒的分布情况，并能区分开蛋白和非蛋白颗粒。

## 4　结语

鼻用喷雾生物制剂开发需要充分探索关键原辅料性质及其相互作用、工艺特征和放大风险、过程质量评价方法开发和质量标准制定依据、制剂降解和污染途径，以及稳定性控制策略等，以保证非临床和临床试验结果，优化上市后工艺变更策略。然而，平台经验不完善、临床时间规划紧、市场竞争压力大等因素常导致产品注册生产申请时出现产品特异性工艺开发和工艺验证不充分、产品特征质量和稳定性研究不足等问题。制剂工艺开发和验证还应结合生物黏附辅料特性与原液浓度，需关注原液冻融、混合、除菌过滤、无菌灌装、冷冻干燥等步骤的过程质量控制、参数确认和无菌保障，包括中间体暂存条件和时间及一次性配液袋、过滤器和硅胶管道的相容性评价及包材相容性研究等；同时，应保证工艺中样品过程状态的观测现象和质量参数的实时检测结果保持在小试研究中制定的各工艺步骤中间体和终产品的控制范围内。制剂质量研究应充分评估制剂的喷雾特性参数范围，使用经验证或确认的方法进行结构确证，并定性和定量分析已知与潜在的产品相关杂质。同时，制备各关键质量属性随时间变化的趋势图 / 表，明确不同条件下产品的降解趋势与杂质谱。应避免在设立质量标准限度时，过度依赖历史批次的放行质量数据及货架期末稳定性结果，却忽略对杂质的结构、含量、活性、毒性等方面的确认研究，以及杂质分析方法的确认与验证工作，最终使得质量标准的拟定缺乏科学合理的依据[28,33]。

**表 3　常见产品有关物质的控制策略**

Tab.3　Control Strategies for Common Product Related Substances

| 有关物质类型 | 成因 | 主要发生位点 | 可选检测方法 | 风险类型 | 风险程度 | 含量分析范围的可接受经验值/% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高分子量变异体（high molecular weight species，HMWS） | 聚集体 | — | SEC-HPLC，CE-SDS，分析型超速离心，多角度激光光散射，动态光散射 | 安全性，免疫原性和有效性 | 高 | 0～5 |
| 低分子量变异体（low molecular weight species，LMWS） | 碎片 | 天冬酰胺 | CE-SDS，SEC-HPLC | 安全性和有效性 | 高/中 | 0～3 |
| 酸性变异体 | 脱酰胺 | 天冬酰胺，谷氨酰胺 | IEX-HPLC，iCIEF | 安全性和有效性 | 高/中 | 0～35 |
| | 糖化 | 赖氨酸，N-端氨基酸 | LC-MS，IEX-HPLC | 有效性 | 中 | |
| | N末端谷氨酰胺环化 | 谷氨酰胺 | IEX-HPLC，反相高效液相色谱（RP-HPLC）、肽图 | 安全性和有效性 | 中 | |
| 碱性变异体 | 异构化 | 天冬氨酸，天冬酰胺 | 疏水相互作用色谱（hydrophobic interaction chromatography-high performance liquid chromatography，HIC-HPLC），RP-HPLC，IEX-HPLC | 安全性和有效性 | 中 | 0～40 |
| | 氧化 | 甲硫氨酸，半胱氨酸，组氨酸，色氨酸 | HIC-HPLC，RP-HPLC，IEX-HPLC，LC-MS | 安全性和有效性 | 高/中 | |

## 参考文献


[1] RIESE P, SAKTHIVEL P, TRITTEL S, *et al*. Intranasal formulations: promising strategy to deliver vaccines [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, **11**(10): 1619-1634.

[2] WU L, ZHENG A, TANG Y, *et al*. A pan-coronavirus peptide inhibitor prevents SARS-CoV-2 infection in mice by intranasal delivery [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, **66**(10): 2201-2213.

[3] PAN Y, DU J, LIU J, *et al*. Screening of potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 using convalescent patients-derived phage-display libraries [J]. *Cell Discov*, 2021, **7**(1): 57.

[4] SONG R, CHEN X, LI B, *et al*. Nasal spray of an IgM-like ACE2 fusion protein HH-120 accelerates SARS-CoV-2 clearance: a single-center propensity score-matched cohort study [J]. *J Med Virol*, 2023, **95**(5): e28805.

[5] XIE X, SONG Q, DAI C, *et al*. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase Ⅰ/Ⅱ clinical trial [J]. *Gen Psychiatr*, 2023; **36**(5): e101143.

[6] ZAMAN M, CHANDRUDU S, TOTH I. Strategies for intranasal delivery of vaccines [J]. *Drug Deliv and Transl Res*, 2013, **3**(1): 100-109.

[7] KEHAGIA E, PAPAKYRIAKOPOULOU P, VALSAMI G. Advances in intranasal vaccine delivery: a promising non-invasive route of immunization [J]. *Vaccine*, 2023, **41**(24): 3589-3603.

[8] 沈阳药科大学亦弘商学院. 生物类似药: 从研发到使用 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2021.

[9] JAMEEL F, SKOUG J W, NESBITT R R. Development of biopharmaceutical drug-device products [M]. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2020.

[10] 王志军. 生物技术药物研究开发和质量控制[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2018.

[11] SABRINA T, KLAUS W, RENE S, *et al*. Analytical challenges and regulatory requirements for nasal drug products in Europe and the U. S. [J]. *Pharmaceutics*, 2014, **6**(2): 159-219.

[12] MANNIELLO M D, HOSSEINI S, ALFAIFI A, *et al*. *In vitro* evaluation of regional nasal drug delivery using multiple anatomical nasal replicas of adult human subjects and two nasal sprays [J]. *Int J Pharmaceut*, 2021, **593**: 120103.

[13] GAO M, SHEN X, MAO S. Factors influencing drug deposition in the nasal cavity upon delivery via nasal sprays [J]. *J Pharm Invest*, 2020, **50**(3): 251-259.

[14] NIAZI S, LOKESH S. Biopharmaceutical manufacturing: regulatory processes [M]. Bristol: IOP Publishing, 2021: 4-44.

[15] 佘青清, 涂家生, 孙春萌. 高浓度抗体注射剂的黏度和稳定性控制策略[J]. 药学进展, 2023, **47**(12): 940-949.

[16] STRICKLEY R G, LAMBERT W J. A review of formulations of commercially available antibodies [J]. *J Pharm Sci*, 2021, **110**(7): 2590-2608.

[17] 吕 航, 陈 岚, 邵 奇. 助悬剂用量对糠酸氟替卡松鼻喷剂喷雾特性的影响[J]. 中国现代应用药学, 2023, **40**(20): 2818-2826.

[18] 李鹏跃, 杜守颖, 陆 洋, 等. 生物黏附递药系统的研究进展及其在中药领域的应用[J]. 中国中药杂志, 2017, **42**(24): 4687-4693.

[19] 于 铎, 孙 影, 申 欣, 等. 鼻喷剂喷雾模式与羽流几何测量方法及其与鼻腔沉积的相关性[J]. 药学学报, 2022, **57**(7): 2032-2040.

[20] PU Y, GOODEY A P, FANG X H, *et al*. A comparison of the deposition patterns of different nasal spray formulations using a nasal cast [J]. *Aerosol Sci Tech*, 2014, **48**: 920-938.

[21] 童 颖, 李文博. 混悬型鼻喷雾剂的喷雾特性评价[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(8): 1100-1106.

[22] U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action [EB/OL]. [2024-12-22]. https://www. fda. gov/media/70867/download.

[23] KOLLÁR V, BALÁZS B, TARI T, *et al*. Development challenges of high concentration monoclonal antibody formulations [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2020, **37**: 31-41.

[24] 邱 晓, 罗建辉. 重组单克隆抗体药物制剂处方的作用及相关审评要点[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(16): 1947-

1954.

[25] ESMAEILI A R, WILKINS J V, HOSSEINI S, *et al*. *In vitro* evaluation of intersubject variability in pediatric intranasal drug delivery using nasal spray suspension products [J]. *J Aerosol Sci*, 2024, **179**: 106387.

[26] 国家药品监督管理局药品审评中心. 重组糖蛋白激素类产品药学研究与评价技术指导原则[EB/OL]. (2025-10-29) [2024-12-22]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/11fc6ef8418697ad269a89937eb29b5e.

[27] 国家药品监督管理局药品审评中心. 新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-08-14) [2024-12-22]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/4cbbbe5b191c1110c4b73bbca35b3e0c.

[28] 刘伯宁, 徐刚领, 罗建辉. 关于我国单抗药物上市阶段药学评价的思考[J]. 药学学报, 2019, **54**(11): 2126-2134.

[29] CMC Biotech working group. A-Mab: a case study in bioprocess development, version 2. 1 [EB/OL]. (2009-10-30) [2024-12-22]. https://ispe. org/publications/guidance-documents/a-mab-case-study-in-bioprocess-development.

[30] 崔　靖, 韩冬梅, 徐隆昌, 等. 曲妥珠单抗生物类似药质量“相似性评价标准”探讨[J]. 药学学报, 2021, **56**(11): 3190-3197.

[31] 刘伯宁, 阚红金, 白　玉, 等. 关于利妥昔单抗生物类似药“质量相似性”评价标准的探讨[J]. 药学学报, 2019, **54**(11): 2118-2125.

[32] NOWAK C, CHEUNG J, DELLATORE S, *et al*. Forced degradation of recombinant monoclonal antibodies: a practical guide [J]. *Mabs*, 2017, **9**(8): 1217-1230.

[33] 周莉婷, 罗建辉. 生物制品上市申请药学申报资料常见问题和审评关注要点分析[J]. 中国新药杂志, 2022, **29**(3): 264-268.

