

# 纳米药物质量控制研究技术指导原则 (试行)

二〇二一年八月

# 目 录

一、概述.....	1
二、整体思路.....	2
三、纳米药物的分类.....	3
四、纳米药物的质量控制研究.....	5
(一) 纳米药物的基本信息.....	5
(二) 纳米药物的质量控制指标.....	5
(三) 纳米药物的质量评价.....	7
3.1 纳米药物的原辅料质量控制.....	8
3.2 纳米药物的粒径大小及分布.....	9
3.3 纳米药物的结构及形态.....	11
3.4 纳米药物的表面性质.....	11
3.5 纳米药物的包封率和载药量.....	12
3.6 纳米药物的体外溶出或释放.....	13
3.7 注射用纳米药物的内毒素和无菌控制.....	14
(四) 纳米药物全过程质量控制.....	14
(五) 纳米药物的稳定性研究.....	17
(六) 纳米药物的上市后变更.....	17
五、参考文献.....	17
六、附录.....	20

## 一、概述

本指导原则所述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（100nm 及以下），或最终产品或载体材料的粒径通常在 1000nm 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。

与普通药物制剂相比，纳米药物具有基于纳米结构的尺度效应，有可能具有以下潜力：（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，提高药物的体内外稳定性，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。

安全、有效、质量可控性是药物研发和评价所遵循的基本原则。纳米药物特殊的纳米尺寸、纳米结构和表面性质等可能导致药物体内外行为的明显变化，从而实现临床获益。同时，纳米尺度效应带来的安全性风险可能也会相应增加。

因此，对纳米药物质量的深入研究和有效控制，对保障纳米药物的有效性和安全性非常重要。鉴于纳米药物的组成、结构、理化性质、制备工艺、临床配制和使用方法等与传统药物可能具有较大差异，纳米药物的质量控制研究在遵循一般性的相关技术指导原则的基础上，可能需要重新设计、优化和验证纳米药物适用的分析和表征方法，对纳米药物相关的质量属性进行研究。

本指导原则在参考国内外已上市纳米药物的相关信息、相关指导原则、监管机构或行业协会的研讨报告、科研文献等的基础上，结合我国纳米药物研发现状而起草，旨在为纳米药物的质量控制研究提供技术指导。

本指导原则的起草基于当前对纳米药物的科学认知，随着纳米药物科学研究与技术的进展和经验积累，相关内容将不断完善和适时更新。

## 二、整体思路

纳米药物质量控制的整体思路是基于药物评价的风险评估策略，重点关注纳米药物的质量属性对安全性和有效性的影响。

基于风险评估的质量控制研究可包括以下几方面：（1）纳米药物的类型、组成和结构；（2）纳米药物最终贮存形式、给药途径和方式、治疗目的等；（3）纳米药物表征方法的准确性和适用性；（4）纳米药物制备工艺可控性，包括中间控

制、控制策略的耐用性等，对产品关键质量属性的影响；(5) 纳米药物的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、药物及其载体的药代动力学、体内分布、药效学、安全性以及作用机制的影响。

对纳米药物的关键质量属性进行重点研究和充分表征，不仅有利于纳米药物制备工艺参数的优化和关键质量属性的确定，为全面质量控制和药品质量标准的建立提供依据，也有利于探究纳米药物的生物学特性和作用机制等，提高纳米药物体内行为的可预测性，为非临床和临床研究提供参考。

### 三、纳米药物的分类

本指导原则将纳米药物分为三类：药物纳米粒、载体类纳米药物和其它类纳米药物。

药物纳米粒通常是采用特定制备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不同剂型。其中，常以药物活性物质为原料，通过自上而下、自下而上或其它方法制备相应的药物纳米粒。自上而下法常通过研磨或均质等方法，将难溶性药物的大颗粒分散成小颗粒，一般无需有机溶剂；自下而上法常将难溶性药物溶解于良溶剂后与其不良溶剂混合，并通过适当方法控制析出颗粒的大小和分布。

载体类纳米药物是指以天然或合成的聚合物、脂质材料、蛋白类分子、无机材料（可代谢排出）等作为药物递送的载

体材料，基于特定的制备工艺，将原料药包载、分散、非共价或共价结合于纳米载体形成的具有纳米尺度的颗粒。按载体材料的种类和结构等，载体类纳米药物包括但不限于脂质体（Liposomes）、聚合物纳米粒（Polymeric nanoparticles）、聚合物胶束（Polymeric micelles）、纳米乳（Nanoemulsions）、蛋白结合纳米粒（Protein-bound nanoparticles）、无机纳米粒（Inorganic nanoparticles）等。载体类纳米药物可通过高压均质法、薄膜分散法、溶剂注入法、乳化溶剂扩散法、乳化溶剂蒸发法等工艺制备。

其它类纳米药物包括具有纳米药物特征的抗体药物偶联物、大分子修饰的蛋白质药物等。

本指导原则适用于药物纳米粒和载体类纳米药物。药物纳米粒和载体类纳米药物通常在体内外均具有明确的物理界面，其纳米结构可表现出纳米尺度效应，应进行严格的质量控制研究。载体类纳米药物涉及载体材料，其质量控制研究与药物纳米粒有所不同。

#### **四、纳米药物的质量控制研究**

##### **（一）纳米药物的基本信息**

纳米药物的基本信息包括申请类型、制剂分类、组成、粒径、剂型、给药途径和具体给药方式等。由于纳米药物具有特殊的结构与尺度属性，因此除处方组成和辅料列表之外，还应对纳米药物和纳米载体材料的结构（实心、囊泡、核壳

或多层结构等)和形态(球状、棒状、圆盘状等)等进行详实描述;需明确各处方组成成分的主要功能(如增溶剂、载药载体、包衣稳定剂、配体修饰靶向递送剂等);还建议提供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。

## (二) 纳米药物的质量控制指标

在纳米药物的研发过程中,应对纳米药物和纳米材料质量相关的性能指标进行系统评价和考察。相对而言,性能指标可分为纳米相关特性和制剂基本特性两大类。应重点关注与纳米药物生产过程相关的质量指标(如无菌、冻干复溶等)和可能与体内行为相关的质量指标(如粒径、表面电荷、药物释放度等)。根据研究结果选择相应的质量控制指标,酌情列入纳米药物的质量标准中。

纳米特性相关的性能指标包括平均粒径及其分布、纳米粒结构特征、药物/聚合物摩尔比、微观形态、表面性质(电荷、比表面积、包衣及厚度、配体及密度、亲疏水性和软硬度等)、包封率、载药量、纳米粒浓度、纳米粒稳定性、药物从载体的释放,以及聚合物的平均分子量及其分布、临界胶束浓度、临界聚集浓度等。其中纳米粒的稳定性包括药物和载体的化学稳定性,以及纳米药物和载体的物理稳定性等,应关注纳米药物的聚集状态及演变过程。

制剂基本特性相关的质量控制指标包括特性鉴别、含量

测定、有关物质、残留溶剂等，以及不同剂型药典要求的质量评价指标，如注射液的 pH 值、黏度、渗透压、细菌内毒素、无菌、不溶性微粒等，口服固体制剂的重量差异、崩解时限、体外溶出度或释放度、微生物限度等。

需要注意的是，不同纳米药物的质量研究重点和内容可能不同，应根据纳米药物的结构、组成、功能、用法和临床用途等，按“具体问题具体分析”的原则，设置具有针对性的、科学合理的评价指标。例如：对于药物纳米粒可研究其结晶性等；对于载体类纳米药物可研究药物存在形式和状态、药物与载体的结合方式等；对临床即配型纳米药物应关注临床配制过程中关键纳米特性的变化等。

基于风险评估的纳米药物质量控制研究需要确定其关键质量属性。纳米药物的关键质量属性(Critical quality attributes, CQAs)及其限度范围的确定应考虑到影响产品性能的所有直接和潜在因素，包括制剂的质量属性、中间体的质量属性、载体材料和/或辅料等的质量属性等。应特别关注这些质量属性在制备、贮存和使用过程中的变化对最终产品性能的影响。应重点考察与纳米特性直接相关的质量属性。

纳米药物的质量控制指标和 CQAs 研究，可用于纳米药物的处方工艺筛选和稳定性考察等，并为后续的非临床研究乃至临床研究提供参考和依据。

### （三）纳米药物的质量评价

为了对纳米药物和载体材料进行全面的质量控制研究，必须建立相应的质量控制方法，并进行优化和验证。鉴于纳米药物和载体材料的多样性，对现有方法需进行规范的方法学验证；也可建立更具有针对性的检测方法并进行系统验证；应通过不同方法之间的比较验证等来证明方法选择的合理性。

在选择质量控制方法时，应注意不同方法提供的产品信息不同，应充分考虑不同方法之间的互补性，以实现纳米药物关键质量属性的全面覆盖和系统研究；同时应关注拟表征的质量属性与拟采用的检测方法之间的契合度，以保证研究方法的适用性。如：（1）采用何种检测方法能更好地表征纳米药物的特性（粒径测定可比较激光衍射、光散射或显微技术等）；（2）检测时样品的处理过程（如稀释、干燥、超声、过滤等）是否会改变纳米药物的性状等；（3）分析仪器或材料是否会与纳米药物发生相互作用（如滤膜吸附等）。

在进行相关质量控制研究时，应考虑分析样本的取样是否具有代表性，取样点是否代表各阶段产品的状态（生产中、中间体、成品、储存过程中、临床使用中），取样数量是否符合检验检测要求等。

纳米药物的质量评价包括但不限于以下方面。

### 3.1 纳米药物的原辅料质量控制

对于纳米药物，其原料药和关键辅料的质量是影响药物质量的重要因素，应考察不同来源原辅料的质量并进行相应的质量控制研究。

药物纳米粒一般由原料药、稳定剂和其他非活性成分组成。除对原料药进行常规质量控制之外，还应关注其粒径、晶型等。同时，鉴于相关辅料可能对药物纳米粒的形成、粒径大小、稳定性、生物利用度、生物相容性等产生重要影响，应对最终制剂中的相关辅料进行质量控制研究。药物纳米粒中其他非活性成分包括冻干保护剂、制备过程中用到的溶剂和试剂等。

载体类纳米药物一般由原料药、载体材料和其他非活性成分组成。载体材料包括天然或合成脂质、聚合物、蛋白类等。载体材料关系到活性成分的包载、保护以及最终产品的体内外性能，应明确载体类材料的规格、纯度、分子量和分子量分布范围等，并通过处方工艺和质量控制研究等证明载体材料选择的合理性。

在纳米药物的开发过程中，辅料的选择和使用应综合考虑其功能性和安全性。在纳米药物中按常规用量和方式使用药用辅料时，按一般药用辅料进行质量控制即可。为了获得特殊功能，有时在纳米药物的开发过程中需要改变常规辅料的性能、使用方式或用量，此时应重点关注这些改变带来的

安全性风险。如将现有常规辅料制备成具有纳米结构的辅料，或减小辅料粒径至纳米尺度后，应进行相应的质量控制研究；有时纳米药物开发中需要制备和使用新的纳米材料、载体材料或辅料，此时除按一般药用辅料的要求进行相应的质量控制研究外，在纳米药物的质量控制研究中，应选择其关键质量属性进行研究（见“（二）纳米药物的质量控制指标”），必要时部分质量指标可列入纳米药物的质量标准中。

在改变常规辅料性能或使用新辅料时，需要结合辅料及其组合物的真实暴露水平、暴露时间和给药途径等，开展系统的非临床安全性评价，具体可参考辅料非临床安全性评价相关指导原则。

### 3.2 纳米药物的粒径大小及分布

纳米药物的粒径大小不仅影响活性成分的载药量和释放行为，也与药代动力学、生物分布和清除途径等密切相关，甚至可能与纳米药物的递送机制相关。纳米药物的粒径分布涉及到纳米药物质量稳定或变化的程度。因此，纳米药物的粒径大小和分布对其质量和药效作用具有重要影响，是纳米药物重要的质量控制指标。准确的粒径及分布的控制对于保证纳米药物的质量稳定性是必需的。对纳米药物的粒径与分布的控制标准，可根据纳米药物的类型、给药途径和临床需求等综合选择制定。

应选择适当的测定方法对纳米药物的粒径及分布进行

研究，并进行完整的方法学验证及优化。粒径及分布通常采用动态光散射法 (Dynamic light scattering, DLS) 进行测定，需要使用有证标准物质 (Certified reference material, CRM) 进行校验，测定结果为流体动力学粒径 (Rh)，粒径分布一般采用多分散系数 (Polydispersity index, PDI) 表示。除此之外，显微成像技术 [如透射电镜 (Transmission electron microscopy, TEM)、扫描电镜 (Scanning electron microscopy, SEM) 和原子力显微镜 (Atomic force microscopy, AFM)]、纳米颗粒跟踪分析系统 (Nanoparticle tracking analysis, NTA)、小角 X 射线散射 (Small-angle X-ray scattering, SAXS) 和小角中子散射 (Small-angle neutron scattering, SANS) 等也可提供纳米药物粒径大小的信息。对于非单分散供试品，可考虑将粒径测定技术与其它分散或分离技术联用。

### 3.3 纳米药物的结构及形态

纳米药物的结构和形状可能影响纳米药物在体内与蛋白质和细胞膜的相互作用、药物的释放、纳米颗粒的降解和转运等。不同纳米技术制备的纳米结构包括实心纳米粒、空心纳米囊、核-壳结构或多层结构等；纳米药物常见的形状包括球状、类球状、棒状或纤维状等。纳米药物的结构形状可通过电子显微镜等不同的技术方法进行检测。

必要时可选择适当的方法，检测并控制纳米药物中包封药物的存在形式和/或晶体状态等，从而保证药物质量的可靠

性。研究方法包括电镜法 ( Electron microscopy, EM )、X 射线粉末衍射法 ( X-ray powder diffraction, XRD )、差示扫描量热法 ( Differential scanning calorimetry, DSC )、偏振光显微镜检查等。

### 3.4 纳米药物的表面性质

纳米药物的表面电荷可能影响其聚集性能和稳定性、与细胞的相互作用和生物分布等。表面电荷取决于纳米药物的粒径大小、组成以及分散介质等。纳米药物的表面电荷一般是基于 Zeta 电位进行评估。Zeta 电位的测定值依赖于测定条件，如分散介质、离子浓度、pH 和仪器参数等，应选择适当的方法和介质进行研究，如相分析动态光散射法 ( Phase analysis light scattering, PALS )、电泳光散射法 ( Electrophoretic light scattering, ELS ) 或可调电阻脉冲感应技术 ( Tunable resistive pulse sensing, TRPS ) 等。

纳米药物表面的包衣或功能化修饰可能改善其生物相容性、增加体内循环时间、实现靶向递送等。采用适当的表征技术对纳米药物的表面结构等进行分析可提供评价信息。相关研究方法包括 X 射线光电子能谱技术 ( X-ray photoelectron spectroscopy, XPS )、X 射线能量色散谱 ( Energy-dispersive X-ray spectroscopy, EDS )、飞行时间-次级离子质谱分析法 ( Time-of-flight secondary ion mass spectrometry, TOF-SIMS )、核磁共振 ( Nuclear magnetic resonance, NMR )、

元素分析（Elemental analysis）或高效液相色谱法（High Performance Liquid Chromatography, HPLC）等。

### 3.5 纳米药物的包封率和载药量

对于载体类纳米药物，药物的包封可以增加药物在体内外的稳定性、控制药物释放速度、改变药物的体内分布等，载体的载药能力需要满足临床使用剂量和给药方式的要求。包封率和载药量与纳米药物处方组成和制备工艺等密切相关，应结合具体药物的特点、给药途径以及治疗剂量等进行标准的制定。

包封率是指包封的药量与纳米药物中总药量的比值。包封率测定的关键是分离游离药物与包封药物，分离的方法包括葡聚糖凝胶柱法、超速离心法和超滤法等。应根据纳米药物的特点进行方法的适用性研究和验证。

载药量是指装载的药量与载体类纳米药物量（药量+载体量）的比值。载药量与药物-载体的相互作用程度有关。低载药量可能导致辅料使用量过多、纳米粒浓度增加或注射体积变大等，使得临床应用受限，且成本和安全性风险可能增加。

### 3.6 纳米药物的体外溶出或释放

药物的溶出或释放是纳米药物的重要质量属性，对药物的吸收、体内安全性和有效性、体内外稳定性等可能有明显影响。体外溶出或释放不仅是纳米药物的质量控制指标，也

可在一定程度上反映纳米药物的体内行为。

无论是使用现有方法，还是修订或重新建立方法，纳米药物的溶出或体外释放测定法均应经过充分验证，以确保方法的准确性和重现性；对于产品之间存在的可能影响其临床疗效的差异，应具有较好的区分性，对方剂和生产过程中的变化具有一定的敏感性。

在进行体外溶出或释放测定时，应重点关注游离药物与纳米药物的分离过程，应充分考虑方法的适用性，详细描述所用方法、试验条件和参数（如设备或仪器的型号规格、介质、搅拌或旋转速度、温度、pH值、表面活性剂的类型及其浓度、酶和蛋白等），以说明方法选择的合理性。一般应绘制完整的释放曲线，至释放达到平台期，或释放80%以上。

### 3.7 注射用纳米药物的内毒素和无菌控制

在评估纳米药物的免疫毒性和安全性时，无菌和细菌内毒素的控制非常重要。应根据纳米药物的特性和处方组成，选择适宜的无菌检测方法和检验条件，并证明方法适用性。内毒素通常用鲎试剂（*Limulus Amebocyte Lysate*, LAL）法测定，有三种形式：显色、浊度和凝胶检测。在一些情况下纳米颗粒可能会干扰LAL测定，导致结果不准确或重现性差。常见的干扰包括有色纳米制剂会干扰荧光测定，纳米混悬剂会干扰浊度测定，以及用纤维素滤器过滤的纳米颗粒会产生假阳性。在使用某一种LAL法测定受到干扰时，应考虑

采用另一种测定形式。

#### （四）纳米药物全过程质量控制

一般认为，仅通过检测最终产品的质量属性来保证产品质量是不充分的，有必要加强从生产到使用的全过程的质量控制，以确保纳米药物的质量。具体而言，要对纳米药物所用到的原料药、辅料、包装材料等以及生产阶段、运输阶段、临床配制和使用阶段等分别进行相应的质量控制研究，避免不同阶段纳米药物的关键质量属性产生明显变化，并影响其人体安全性和有效性等。

对于药物纳米粒，其原辅料的质量控制见“3.1 纳米药物的原辅料质量控制”部分。对于载体类纳米药物，聚合物等载体材料不仅应按照药用辅料标准进行检测，而且其生产过程也应作为纳米药物制备过程的一部分，进行严格的质量控制，以保证其制备工艺和质量的可靠性。对载体材料的过程控制一般应包括：合成、提取和纯化过程；任何起始材料的来源、规格、分子量及分布范围；生产过程中的杂质或反应副产物；关键中间体的识别和控制；生物来源或利用生物技术获得的物质作为起始材料时，应符合相关药用要求等。

为确保制备工艺的可靠性，应对纳米药物制备工艺参数和生产设备采取在线或过程控制，应提供详细的生产工艺开发研究资料、生产设备的厂家、型号等信息；应对制备过程和关键工艺参数进行详细的描述，并制定合理的过程控制策

略，如关键步骤的生产条件和时限、关键生产设备的规格和设置、关键中间体的质量控制标准、保存条件与时限等；建立和确定 CQAs 对于纳米药物制备的过程控制和优化都非常重要，应在系统研究的基础上根据纳米药物的特性建立完善合理的检测指标；应重视纳米药物关键生产工艺的优化和验证，如对药物纳米粒的均质工艺条件、无菌纳米药物的无菌工艺条件等进行充分的优化和筛选，并进行全面的验证。另外，纳米药物制备工艺研究是一个动态的持续的过程，应随着研究的进展进行相应的调整和验证，以保证最终产品质量连续可靠。

对于无菌纳米药物，由于许多纳米药物因其组成和结构的复杂性，可能无法通过常规的终端灭菌程序进行灭菌，除菌过滤工艺操作也存在一定的难度，应关注生产过程中对微生物负荷的控制和监测，如原辅料和内包材的质量控制、过滤系统的设计、灭菌/除菌过滤工艺参数的研究、生产时限控制等。

纳米药物的生产规模也会影响其质量、安全性和有效性。生产规模的改变可能会影响其表观理化性质、制剂或产品稳定性和工艺材料的残留等，从而影响纳米药物的体内作用、药代动力学与组织分布，进而影响药物的疗效和安全性。因此，应特别关注生产批量对纳米药物质量可控性的影响，在改变生产规模时应进行全面的质量对比检查。为了全面评估

批次间的一致性，不仅要考虑纳米药物的理化性质，还必须考察其生物功能、药物释放行为或其它因素。同样地，尽早建立 CQAs 并监测不同批次的相关参数，有助于不同批次纳米药物之间的质量衔接性（如早期开发批和正式商业批），保障纳米药物批间的一致性。当纳米药物应用于临床时，应评估其批间差异。注册批和商业批的生产工艺及批量原则上应保持一致。

#### （五）纳米药物的稳定性研究

除了开展常规的药物稳定性研究以外，建立适当的方法来准确评估纳米药物的稳定性非常重要。可能会影响纳米药物稳定性的因素包括：聚合物或纳米颗粒的降解、纳米颗粒的聚集、药物的降解、载体内药物的泄漏、表面修饰分子或包衣材料的降解等。通过简单的粒径和表面电荷测定有时难以全面评估纳米粒的稳定性，需要结合纳米药物自身特点，建立符合要求的评价方法或指标。

稳定性试验应关注但不限于以下指标及其变化：粒径及分布、粒子形状和电荷；药物或纳米颗粒的分散状态；纳米颗粒的再分散性；药物的体外溶出、释放或泄漏；纳米颗粒的降解（包括表面配体的清除或交换）；纳米颗粒与包材的相容性；配制和使用中与稀释液、注射器、输液袋等的相容性。

纳米药物稳定性的研究包括储存期间、配制阶段和临床使用中的稳定性以及影响因素考察。

## （六）纳米药物的上市后变更

纳米药物上市后的药学变更研究可参考相关指导原则，根据变更对产品质量的影响程度开展药学比较研究、非临床研究、体内生物等效性（Bioequivalence, BE）研究或临床研究等。应保留关键批次的样品用于变更前后的数据对比。

变更研究的深入程度取决于纳米药物自身特征、变更类型及变更阶段等。提供的变更资料应包括不同批次纳米药物的体外关键性质的比较，特别是可能受变更影响或不能确定影响程度的检测指标。体内研究则应证明变更后药品的安全性和有效性是否发生改变等。

## 五、参考文献

- [1] FDA. Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. 2014.
- [2] FDA. Guidance for Industry: Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials ( draft ) . 2017.
- [3] FDA. Nanotechnology: A report of the U.S. Food and Drug Administration Nanotechnology Task Force, 2007.
- [4] FDA. Guidance for Industry: Liposome Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. 2002.
- [5] US National Institutes of Health Campus. Report on the 2016 Global Summit on Regulatory Science (GSRs16): Nanotechnology Standards and Applications [EB/OL]. 2016.
- [6] EMA. Surface coatings: general issues for consideration regarding

- parenteral administration of coated nanomedicine products. 2013.
- [7] EMA. Data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product. 2015.
- [8] EMA. Data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. 2013.
- [9] EMA. Development of block-copolymer-micelle medicinal products. 2014.
- [10] MHLW. Reflection paper on nucleic acids (siRNA)-loaded nanotechnology-based drug products. 2016.
- [11] MHLW. Guideline for the Development of Liposome Drug Products. 2016.
- [12] Nanomedicine Characterisation Laboratory. Assay Cascade. <http://www.euncl.eu/about-us/assay-cascade>.
- [13] NMPA. 化学药品注射剂仿制药（特殊注射剂）质量和疗效一致性评价技术要求. 2020.
- [14] NMPA. 盐酸多柔比星脂质体注射液仿制药研究技术指导原则（试行）. 2020.
- [15] Taha MS, Padmakumar S, Singh A, et al. Critical quality attributes in the development of therapeutic nanomedicines toward clinical translation. *Drug delivery and translational research*. 2020, 10 (3): 766-790.
- [16] Tyner KM, Zheng N, Choi S, et al. How Has CDER Prepared for the Nano Revolution? A Review of Risk Assessment, Regulatory Research, and Guidance Activities. *The AAPS journal*. 2017, 19 (4): 1071-1083.
- [17] Crist RM, Grossman JH, Patri AK, et al. Common pitfalls in

- nanotechnology: lessons learned from NCI's Nanotechnology Characterization Laboratory. *Integrative Biology*. 2013, 5 (1): 66-73.
- [18] Rawal M, Singh A, Amiji MM. Quality-by-Design Concepts to Improve Nanotechnology-Based Drug Development. *Pharm Res*. 2019, 36 (11): 153.
- [19] Pallotta A, Boudier A, Creusot B, et al. Quality control of gold nanoparticles as pharmaceutical ingredients. *Int J Pharm*. 2019, 569: 118583.
- [20] Ansar SM, Mudalige T. Direct and simultaneous determination of intra-liposomal and external sulfate in liposomal doxorubicin formulations by capillary electrophoresis/inductively coupled plasma-tandem mass spectrometry (CE/ICP-MS/MS). *Int J Pharm*. 2019; 561: 283-288.
- [21] Coty J-B, Vauthier C. Characterization of nanomedicines: A reflection on a field under construction needed for clinical translation success. *J Control Release*. 2018, 275: 254-268.
- [22] Varenne F, Hillaireau H, Bataille J, et al. Application of validated protocols to characterize size and zeta potential of dispersed materials using light scattering methods. *Colloid Surface A*, 2019, 560, 418-425.
- [23] D'Souza S. A review of in vitro drug release test methods for nano-sized dosage forms. *Adv. Pharm.*, 2014, 2014 (2), 1-12.
- [24] Fontana F, Figueiredo P, Zhang P, et al. Production of pure drug nanocrystals and nano co-crystals by confinement methods. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2018, 131, 3-21.

## 六、附录

### 纳米药物物理化学属性的常用表征方法

属性	方法	测量参数	优势	劣势
粒径	动态光散射 (DLS)	液体动力学粒径	操作方便, 成本低, 速度快	不适合多分散体系, 分辨率低, 不适合非球形纳米药物
	粒子示踪分析 (NTA)	液体动力学粒径	操作方便, 成本低, 速度快, 逐粒测量	需要进行更多的方法优化, 小颗粒分辨率低, 不适用非球形纳米药物
	可调电阻脉冲感应技术 (TRPS)	原始粒径	操作方便, 成本低, 速度快, 逐粒测量	不适用于小颗粒 (<40 nm), 不适用非球形纳米药物
	差分离心沉降法 (DCS)	液体动力学粒径	操作方便, 可分离, 分辨率高	适用低密度粒子, 不适用非球形纳米药物
	场流分离串联多角度光散射检测器或 (FFF-MALS)	液体动力学粒径	高分辨率, 自动化, 形状区分	需要复杂的条件优化和校准, 偏向大颗粒, 需要专人操作
	电镜 (EM)	核粒径	直接可视化, 形状信息, 高分辨率	密集型, 低通量, 干燥样品, 低密度原子不太敏感
粒径分布	动态光散射 (DLS)	PDI	多分散性的简要描述	小颗粒被大颗粒隐藏, 不适用于多分散体系
	粒子示踪分析 (NTA)	粒子群大小	逐粒测量	分辨率有限
	可调电阻脉冲感应技术 (TRPS)	粒子群大小	逐粒测量	不适用于小粒径的纳米药物
	差分离心沉降法 (DCS)	粒子群大小	有分离性	不适用于多分散体系
	场流分离串联动态光散射或多角度光散射检测器 (FFF-DLS, FFF-MALS)	粒子群大小	有分离性, 高分辨率	对大颗粒有偏差, 需要专人操作
	电镜 (EM)	粒子群大小	高分辨率, 逐粒测量, 可视化	低能量
形状	电镜 (EM)	形态	直接可视化, 适用不同形状和结构	需要专人操作, 低能量, 低密度原子不太灵敏
	X 射线衍射 (XRD)	结构信息	非常敏感	需要高度的专业知识, 而不是直接获得形状
	原子力显微镜	形貌	超分子组装体	需要专业知识, 横向分辨率

	(AFM)			有限
表面电荷	电泳光散射法 (ELS)	Zeta 电位	高分辨率	不适合多分散, 高度依赖条件 (电导率、pH、溶剂等), 表观值
	Zeta 粒子示踪分析	Zeta 电位	操作方便, 成本低, 速度快	小颗粒分辨率有限, 表观值
	可调电阻脉冲感应技术 (TRPS)	Zeta 电位	操作方便, 成本低, 速度快, 逐粒	不适用小粒径的纳米药物, 表观值
	电声光谱	Zeta 电位	操作方便, 成本低, 速度快, 逐粒	模型复杂, 表观值
表面化学	X 射线光电子能谱法 (XPS)	表面组成	适合于浓缩样品	要干燥样品, 易产生偏差, 需要专人操作
	二次离子质谱 (SIMS)	表面组成	半定量, 化学分析	需要技术, 干燥样品和恶劣的条件可能改变纳米药物
	核磁共振 (NMR)	接枝大分子的数量	三维分辨率, 表面和内部成分分析, 高灵敏度	需要氘化介质, 没有构象信息
	色谱质谱联用	接枝大分子的数量	高灵敏度, 可自动化的	没有沉积、构象和同质性信息
	紫外可光或荧光光谱	靶分子连接	可用, 定量	没有配体方向的信息、依赖配体
	表面等离子共振技术 (SPR)	靶分子连接	低成本, 直接, 量化	间接, 缺乏可靠的方法
体外药物释放和载药量	液相色谱 (LC)	载药量	高灵敏度	需要样品制备、优化和纳米药物的溶解
	分子排阻色谱或固相萃取联用色谱	药物释放	定量、易自动化、灵敏度高	低通量, 需要稀释, 诱导药物释放
	透析	药物释放	稳健, 低洗脱量, 适用于复杂系统 (血浆)	耗时, 不适用于复杂介质, 活性成分易吸附于膜上
	超滤	药物释放	平衡条件, 软法, 介质连续性	膜被颗粒堵塞, 活性成分吸附于膜上, 方法苛刻

应谨慎选择表征纳米药物理化性能的仪器和技术, 充分理解仪器测量的基本原则和被测量物的实际性能, 应理解测量值与拟报告质量属性之间的相关性。另外, 还应了解仪器是否具有测定需要的精密度和准确性, 及其检测限和耐用性。