

类产品经适宜稀释剂水化分散后可得到均匀的亚微乳或纳米乳。

(5) 纳米粒 系指药物或与载体辅料经纳米化技术分散形成的粒径<500nm 的固体粒子。仅由药物分子组成的纳米粒称纳晶或纳米药物，以白蛋白作为药物载体形成的纳米粒称白蛋白纳米粒，以脂质材料作为药物载体形成的纳米粒称脂质纳米粒。

(6) 聚合物胶束，亦称高分子胶束，系指由两亲性嵌段高分子载体辅料在水中自组装包埋难溶性药物形成的粒径<500nm 的胶束溶液。属于热力学稳定体系。

二、常用载体辅料

载体辅料通常可分为以下三类。

(1) 天然材料 在体内生物相容和可生物降解的有明胶、蛋白质(如白蛋白)、淀粉、壳聚糖、海藻酸盐、磷脂、胆固醇、脂肪油、植物油等。

(2) 半合成材料 分为在体内可生物降解与不可生物降解两类。在体内可生物降解的有氢化大豆磷脂、聚乙二醇二硬脂酰磷脂酰乙醇胺等；不可生物降解的有甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲纤维素盐、羟丙甲纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素等。

(3) 合成材料 分为在体内可生物降解与不可生物降解两类。可生物降解材料应用较广的有聚乳酸、聚氨基酸、聚羟基丁酸酯、乙交酯-丙交酯共聚物等；不可生物降解的材料有聚酰胺、聚乙烯醇、丙烯酸树脂、硅橡胶等。

此外，在制备微粒制剂时，可加入适宜的润湿剂、乳化剂、抗氧剂或表面活性剂等。

三、生产与贮藏期间应检查的项目

(一) 有害有机溶剂的限度检查

在生产过程中引入有害有机溶剂时，应按残留溶剂测定法(通则 0861)测定，凡未规定限度者，可参考 ICH，否则应制定有害有机溶剂残留量的测定方法与限度。

(二) 形态、粒径及其分布的检查

(1) 形态观察 微粒制剂可采用光学显微镜、扫描或透射电子显微镜等观察，均应提供照片。

(2) 粒径及其分布 应提供粒径的平均值及其分布的数据或图形。测定粒径有多种方法，如光学显微镜法、电感应法、光感应法或激光衍射法等。

微粒制剂粒径分布数据，常用各粒径范围内的粒子数或百分率表示；有时也可用跨距表示，跨距愈小分布愈窄，即粒子大小愈均匀。

$$\text{跨距} = (D_{90} - D_{10}) / D_{50}$$

式中 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 分别指粒径累积分布图中 10%、50%、90% 处所对应的粒径。

如需作图，将所测得的粒径分布数据，以粒径为横坐标，以频率(每一粒径范围的粒子个数除以粒子总数所得的百分率)为纵坐标，即得粒径分布直方图；以各粒径范围的频率对各粒径范围的平均值可作粒径分布曲线。

(三) 载药量和包封率的检查

微粒制剂应提供载药量和包封率的数据。

载药量是指微粒制剂中所含药物的重量百分率，即

$$\text{载药量} = \frac{\text{微粒制剂中所含药物重}}{\text{微粒制剂的总重}} \times 100\%$$

若得到的是分散在液体介质中的微粒制剂，应通过适当方法(如凝胶柱色谱法、离心法或透析法)进行分离后测定，按下式计算包封率：

$$\text{包封率} = \frac{\text{微粒制剂中包封的药量}}{\text{微粒制剂中包封与未包封的总药量}} \times 100\%$$

$$= (1 - \frac{\text{液体介质中未包封的药量}}{\text{微粒制剂中包封与未包封的总药量}}) \times 100\%$$

包封率一般不得低于 80%。

(四) 突释效应或渗漏率的检查

药物在微粒制剂中的情况一般有三种，即吸附、包入和嵌入。在体外释放试验时，表面吸附的药物会快速释放，称为突释效应。开始 0.5 小时内的释放量要求低于 40%。

若微粒制剂产品分散在液体介质中贮存，应检查渗漏率，可由下式计算。

$$\text{渗漏率} = \frac{\text{产品在贮存一定时间后渗漏到介质中的药量}}{\text{产品在贮存前包封的药量}} \times 100\%$$

(五) 氧化程度的检查

含有磷脂、植物油等容易被氧化载体辅料的微粒制剂，需进行氧化程度的检查。在含有不饱和脂肪酸的脂质混合物中，磷脂的氧化分三个阶段：单个双键的偶合、氧化产物的形成、乙醛的形成及键断裂。因为各阶段产物不同，氧化程度很难用一种试验方法评价。

磷脂、植物油或其他易氧化载体辅料应采用适当的方法测定其氧化程度，并提出控制指标。

(六) 其他规定

微粒制剂，除应符合本指导原则的要求外，还应分别符合有关制剂通则(如片剂、胶囊剂、注射剂、眼用制剂、鼻用制剂、贴剂、气雾剂等)的规定。

若微粒制剂制成缓释、控释、迟释制剂，则应符合缓释、控释、迟释制剂指导原则(通则 9013)的要求。

(七) 靶向性评价

具有靶向作用的微粒制剂应提供靶向性的数据，如药物体内分布数据及体内分布动力学数据等。

9015 药品晶型研究及晶型质量控制指导原则

当固体药品存在多晶型现象，且不同晶型状态对药品的有效性、安全性或质量可产生影响时，应对药品固体制剂、半固体制剂、混悬剂等中的药用晶型物质状态进行定性或定量控制。药品的药用晶型应选择优势晶型，并保持制剂中晶型状态为优势晶型，以保证药品的有效性、安全性与质量可控。

优势晶型系指当药物存在有多种晶型状态时, 晶型物质状态的临床疗效佳、安全、稳定性高等, 且适合药品开发的晶型。

1. 药物多晶型的基本概念

用于描述固体化学药物物质状态, 由一组参量(晶胞参数、分子对称性、分析排列规律、分子作用力、分子构象、结晶水或结晶溶剂等)组成。当其中一种或几种参量发生变化而使其存在有两种或两种以上不同固体物质状态时, 称为多晶型现象(polymorphism)或称同质异晶现象。通常, 难溶性药物易存在多晶型现象。

固体物质是由分子堆积而成。由于分子堆积方式不同, 在固体物质中含有晶态物质状态(又称晶体)和非晶态物质状态(又称无定型态、玻璃体)。晶态物质中分子间堆积呈有序性、对称性与周期性; 非晶态物质中分子间堆积呈无序性。晶型物质范畴涵盖了固体物质中的晶态物质状态(分子有序)和无定型态物质状态(分子无序)。

优势药物晶型物质状态可以是一种或多种, 故可选择一种晶型作为药用晶型物质, 亦可按一定比例选择两种或多种晶型物质的混合状态作为药用晶型物质使用。

2. 晶型样品的制备

采用化学或物理方法, 通过改变结晶条件参数可获得不同的固体晶型样品。常用化学方法主要包括: 重结晶法、快速溶剂去除法、沉淀法、种晶法等; 常用物理方法主要包括: 熔融结晶法、晶格物理破坏法、物理转晶法等。晶型样品制备方法可以采用直接方法或间接方法。各种方法影响晶型物质形成的重要技术参数包括: 溶剂(类型、组成、配比等)、浓度、成核速率、生长速率、温度、湿度、光度、压力、粒度等。鉴于每种药物的化学结构不同, 故形成各种晶型物质状态的技术参数条件亦不同, 需要根据样品自身性质合理选择晶型样品的制备方法和条件。

3. 晶型物质状态的稳定性

自然界中的固体物质可处于稳定态、亚稳定态、不稳定态三种状态, 晶型物质亦如此。化合物晶型物质状态会随着环境条件变化(如: 温度、湿度、光照、压力等)而从某种晶型物质状态转变为另外一种晶型物质状态, 称为转晶现象。

由于药用晶型物质的稳定性会影响到药品的临床有效性和安全性, 故需要对多晶型药物制剂进行晶型物质状态的稳定性研究。研究内容包括: 原料药成分的晶型物质状态的稳定性, 原料药晶型物质与制剂处方中各种辅料的相容性, 制剂的制粒、成型、干燥等工艺对原料药晶型物质状态的影响等。

通过晶型物质状态的稳定性研究, 可为优势药物晶型物质状态选择、药物制剂处方、制备工艺过程控制、药品贮存条件等提供科学依据。稳定或亚稳定(有条件的稳定)的晶型物质具有成药性, 不稳定晶型物质不具有成药性。

根据稳定性试验项下的影响因素试验方法和条件, 考察晶型物质状态对高温、高湿、光照条件的稳定性; 采用压力

方法考察晶型物质状态对压力的稳定性, 观察晶型物质状态是否发生转晶现象。

4. 晶型药物的生物学评价

需要采用符合晶型物质的生物学评价的科学方法。溶状态下的体外细胞评价方法、已发生转晶的悬浮液体内给等评价方法无法反映固体晶型物质真实的生物学特征。故采用动物体内试验并采用固体给药方式, 可获得晶型物质真实的生物学评价数据。

5. 晶型药物的溶解性或溶出度评价

本法为体外晶型物质评价的辅助方法。

当原料晶型物质状态不同时, 晶型原料或固体制剂的解或溶出性质可能存在较大差异, 所以需要进行晶型物质—溶解或溶出性质的关系研究。以溶解度或溶出度、溶解速率或溶出速率作为评价指标。原料药采用溶解曲线法, 固体制剂采用溶出曲线法。

6. 药品晶型质量控制方法

不同药物的不同晶型物质状态对定性鉴别方法或成分量定量分析方法的特异性可以相同或不同, 方法包含绝对法和相对方法, 可选择有效的质量控制方法。

(1) 晶型种类鉴别——定性方法

绝对鉴别方法: 可独立完成晶型物质状态鉴别的方法方法仅适用于晶型原料药。

单晶 X 射线衍射法(SXRD): 属绝对晶型鉴别方法, 通过供试品的成分组成(化合物, 结晶水或溶剂)、晶胞参数(a , b , c , α , β , γ , V)、分子对称性(晶系, 空间群)、子键合方式(氢键, 盐键, 配位键)、分子构象等参量变化、现对固体晶型物质状态鉴别。方法适用于晶态晶型物质鉴别。

相对鉴别方法: 为需要借助已知晶型信息完成晶型种类鉴别的方法, 适用于不同晶型物质的图谱数据间存在差异晶型种类鉴别。利用相对晶型鉴别方法确定供试品晶型需与已知晶型样品的图谱数据进行比对。方法仅适用于晶型原料药。

方法 1 粉末 X 射线衍射法(PXRD)

晶态物质粉末 X 射线图谱呈锐峰, 无定型物质粉末射线图谱呈弥散峰。晶型鉴别时利用供试品衍射峰的数量位置(2θ 或 d)、强度(相对或绝对)、各峰强度之比等参量化实现对晶型物质状态的鉴别。方法适用于晶态与晶态、晶态与无定型态、无定型态与无定型态等各种晶型物质的鉴别。若判断两个晶态样品的晶型物质状态一致时, 应满足射峰数量相同、二者 2θ 值衍射峰位置误差范围在 $\pm 0.2^\circ$ 内、相同位置衍射峰的相对峰强度误差在 $\pm 5\%$ 内, 衍射峰的强弱顺序应一致; 若判断两个无定型态样品的晶型物质状态一致时, 应满足弥散衍射峰几何拓扑形状完全一致。

方法 2 红外光谱法(IR)

利用供试品不同晶型物质分子振动时特有的偶极矩化, 引起指定波长范围的红外光谱吸收峰的位置、强度、

形几何拓扑等参量变化实现对晶型物质状态的鉴别。方法适用于分子作用力变化的晶型物质状态的鉴别，对晶型物质状态鉴别推荐采用衰减全反射进样法，制样时应注意避免研磨、压片可能造成的转晶现象。

方法 3 拉曼光谱法(RM)

利用供试品不同晶型物质特有的分子极化率变化，引起指定波长范围的拉曼光谱吸收峰的位置、强度、峰形几何拓扑等参量变化实现对晶型物质状态的鉴别。

方法 4 差示扫描量热法(DSC)

利用供试品不同晶型物质特有的热力学性质，通过供试品吸热峰或放热峰的数量、位置、形状、吸热量(或吸热焓)等参量变化实现对晶型物质状态的鉴别。方法适用于不同晶型物质的熔融吸热峰值存在较大差异或供试品中含有不同数量和种类结晶溶剂(或水)的晶型物质的鉴别。

方法 5 热量法(TG)

利用供试品不同晶型物质特有的质量—失重百分率与温度关系参量的变化实现对晶型物质状态的鉴别。方法适用于供试品中含有不同数量和种类结晶溶剂(或水)的晶型物质的鉴别。

方法 6 毛细管熔点法(MP)

利用供试品不同晶型物质在加热时产生的相变过程、透光率等参量变化实现对晶型物质状态的鉴别。方法适用于熔点值差异大的晶型物质的鉴别。熔距可反映晶型纯度，熔距小于1℃时表明供试品的晶型纯度较高。制样时应注意避免研磨可能造成的转晶现象。

方法 7 光学显微法(LM)

当供试品不同晶型具有不同的固体外形特征时，可通过不同晶型物质特有的固体外形实现对晶型物质状态的鉴别。

方法 8 偏光显微法(PM)

供试品呈晶态与无定型态时的偏光效应参量变化，实现晶型物质状态的鉴别。

不同晶型判断

当供试品原料药化学物质确定且鉴别方法一致时，鉴别获得的图谱或数据若发生变化，说明样品中的晶型物质种类或成分发生了改变，可能由一种晶型变为另外一种晶型、或混晶物质种类或比例发生了改变。

(2) 晶型含量分析——定量方法

晶型物质含量是表征供试品中所包含的某种特定晶型物质成分量值，用百分数表示晶型含量。晶型含量分析方法指进行供试品晶型成分的定量或限量分析。

晶型药品质量控制应优先选择定量分析方法。定量分析方法有单晶 X 射线衍射法(SXRD)、粉末 X 射线衍射法(PXRD)、差示扫描量热法(DSC)、红外光谱法(IR)等。

方法学研究

采用的晶型定量或限量分析方法应符合《药品质量标准分析方法验证指导原则》的准确度、重复性、专属性、定量限、线性、范围、耐用性等内容。

鉴于不同定量或限量分析技术和方法的基本原理不同，

应选择能够表征晶型物质成分与含量呈线性关系的 1~3 个参数作为定量或限量分析的特征性参量。

晶型含量分析方法

方法 1 单晶 X 射线衍射法(SXRD)定量分析方法，获得原料药 100% 晶型纯品数据。

SXRD 分析对象仅为一颗单晶体，原理是利用 X 射线对晶体产生的衍射效应，其分析数据代表了某种晶型纯品的结果。SXRD 法可以揭示供试品晶型成因，给出晶型物质的晶体学各种定量数据。采用 SXRD 分析数据，通过理论计算获得 100% 晶型纯品的 PXRD 图谱和数据，作为晶型物质标准图谱。

方法 2 粉末 X 射线衍射法(PXRD)定量分析方法，获得供试品晶型含量数据。

PXRD 是表征供试品对 X 射线的衍射效应，即衍射峰位置(d 或 2θ 值)与衍射强度关系的图谱。晶型供试品的衍射峰数量与对称性和周期性相关，各个衍射峰位置用 d (Å) 或 2θ (°) 表示；衍射峰强度可用峰高度或峰面积表示，其绝对强度值等于每秒的计数点 CPS 单位，相对强度值等于(其他峰绝对值 ÷ 最强峰绝对值) × 100%；衍射峰强比例表示了供试品中各衍射峰间的相对强度关系和衍射峰形几何拓扑变化。

(a) 晶型原料药分析：为实现对原料药晶型物质的定量控制目的，需要①选取能够反映原料药晶型物质含量变化的 1~3 个特征衍射峰，特征衍射峰的强度应与晶型含量(或晶型质量)呈线性关系；②建立混晶原料药样品标准曲线：通过配制两种或多种晶型比例的混晶样品，建立混晶样品中的各种晶型含量与特征峰衍射强度关系的标准曲线，可以实现对原料药的混晶晶型种类和比例的含量测定；③为保证不同时间点的晶型检测，可通过建立随行标准曲线法或标准曲线加外标法进行原料药晶型含量测定，以实现对不同时间点供试品的晶型成分含量测定。

(b) 制剂中晶型原料药分析：为实现对制剂中晶型原料药的定量控制目的，①需要固体制剂、晶型原料药、空白辅料；②选取能够反映固体制剂中晶型原料药成分含量变化特征的 1~3 个衍射峰，特征衍射峰的强度应与晶型含量呈线性关系；③建立制剂中原料药晶型含量标准曲线：利用空白辅料与晶型原料药配制成不同比例的混合样品，建立固体制剂中晶型原料药含量与特征峰衍射强度关系的标准曲线，利用标准曲线可实现对固体制剂中原料药的晶型含量测定目的；④为保证不同时间点的晶型检测，可通过建立随行标准曲线法或标准曲线加外标法进行原料药晶型含量测定，对不同时间点供试品的晶型成分进行含量测定。

(c) 方法说明 ①定量方法需要借助 SXRD 数据通过理论计算获得 100% 晶型纯品的 PXRD 图谱和数据作为晶型物质标准或使用晶型标准品获得标准图谱作为晶型物质标准。②实验用样品需经前处理步骤，有机供试品应过 100 目筛，无机供试品过 200 目筛；定量检测时应精密称定实验用样品

量。③应注意固体制剂的晶型原料药含量应在标准曲线的线性范围内。④应使用外标标准物质 Al_2O_3 对仪器及数据进行校正。

方法 3 差示扫描量热法(DSC)定量分析方法, 获得供试品晶型含量数据。

采用 DSC 定量分析的晶型物质一般应具有不同的熔融吸热峰值, 且晶型样品质量与吸热量呈正比关系。

(a) 晶型原料药分析: 精密称量不同质量晶型样品, 建立质量与热量的热焓值的线性关系, 绘制标准曲线, 定量测定样品的晶型含量。

(b) 混晶原料药分析: 当不同晶型含量与热焓呈正比关系, 采用精密称量配制不同晶型含量的混晶样品, 建立晶型含量与热焓值的线性关系, 绘制标准曲线, 定量测定混晶样品中的晶型含量。

(c) 方法说明: ①仅适用于晶型原料药定量分析。②对熔融吸热峰值相差大的混晶原料供试品, 建立标准曲线时线性范围较宽; 熔融吸热峰值相差小的混晶样品, 建立标准曲线时线性范围较窄。③有时 DSC 法仅能作为限量检测方法。

方法 4 红外光谱(IR)定量分析方法, 获得供试品晶型含量数据。

采用 IR 法可以对晶型原料药或固体制剂进行定量分析, 常用的方法为相对峰强度法。

晶型特征峰选取原则: ①分别选取 2 种晶型特有的红外光谱吸收峰作为特征峰。②2 种晶型的特征峰应独立而不受对方干扰。③特征峰强度应与晶型成分含量呈对应线性关系。

对压力可致晶型状态发生转变的晶型原料供试品, 制样时应避免压片法。

(a) 晶型原料药分析: 采用相对峰强度法时分别选择 2 种晶型成分的特征吸收峰位置 b_1 与 b_2 , 在同一红外光谱图上读取 2 种晶型成分的特征吸收峰的吸光度值 A_1 与 A_2 , 计算二者特征吸收峰的吸光度比值 r 。通过配制一系列不同晶型比例的混晶样品, 建立特征吸收峰的吸光度比值的对数值与晶型含量间的线性关系, 绘制标准曲线, 实现对混晶样品的晶型含量进行定量分析。

(b) 制剂中晶型原料药成分分析: 采用相对峰强度法时分别选择晶型原料药特征吸收峰位置 b_1 与空白辅料的特征吸收峰位置 b_2 , 在同一红外光谱图上读取 2 种晶型成分的特征吸收峰的吸光度值 A_1 与 A_2 , 计算二者特征吸收峰的吸光度比值 r 。通过配制一系列含有不同质量晶型原料与空白辅料比例混合样品, 建立特征吸收峰的吸光度比值的对数值与晶型原料药含量间的线性关系, 绘制标准曲线, 实现对固体制剂中晶型原料药含量进行定量分析。

备注: 其他国际公认用于物相分析的方法也可对多晶型进行定性或定量分析。

9101 药品质量标准分析方法

验证指导原则

药品质量标准分析方法验证的目的是证明采用的方法适合于相应检测要求。在建立药品质量标准时, 分析方法需经验证; 在药品生产工艺变更、制剂的组分变更、原分析方法进行修订时, 则质量标准分析方法也需进行验证。方法验证理由、过程和结果均应记载在药品质量标准起草说明或修订说明中。生物制品质量控制中采用的方法包括理化分析方法和生物学测定方法, 其中理化分析方法的验证原则与化学药品基本相同, 所以可参照本指导原则进行, 但在进行具体验证时还需要结合生物制品的特点考虑; 相对于理化分析方法而言, 生物学测定方法存在更多的影响因素, 因此本指导原则不涉及生物学测定方法验证的内容。

验证的分析项目有: 鉴别试验、限量或定量检查、原料药或制剂中有效成分含量测定, 以及制剂中其他成分(如防腐剂等, 中药中其他残留物、添加剂等)的测定。药品溶出度、释放度等检查中, 其溶出量等的测定方法也应进行必要验证。

验证指标有: 准确度、精密度(包括重复性、中间精密度和重现性)、专属性、检测限、定量限、线性、范围和耐用性。在分析方法验证中, 须采用标准物质进行试验。由于分析方法具有各自的特点, 并随分析对象而变化, 因此需要视具体方法拟订验证的指标。表 1 中列出的分析项目和相应的验证指标可供参考。

表 1 检验项目和验证指标

项目 内容	鉴别	杂质测定		含量测定及 溶出量测定	校正因子
		定量	限度		
准确度	—	+	—	+	+
精密度					
重复性	—	+	—	+	+
中间精密度	—	①	—	①	+
专属性 ^②	+	+	+	+	+
检测限	—	③	+	—	—
定量限	—	+	—	—	+
线性	—	+	—	+	+
范围	—	+	—	+	+
耐用性	+	+	+	+	+

①已有重现性验证, 不需验证中间精密度。

②如一种方法不够专属, 可用其他分析方法予以补充。

③视具体情况予以验证。

一、准确度

准确度系指采用该方法测定的结果与真实值或参考值接近的程度, 一般用回收率(%)表示。准确度应在规定的范围内测定。