

附件 1

# 脂质体药物质量控制研究技术指导原则

药品审评中心

二〇二三年十月

# 目 录

一、概述.....	1
二、整体思路和适用范围 .....	2
(一) 整体思路.....	2
(二) 适用范围.....	3
三、脂质体药物的质量控制研究.....	4
(一) 脂质体药物的结构或功能性成分的质量控制 .....	4
1.1 脂质体结构或功能性成分的特征.....	4
1.2 脂质体结构或功能性成分的来源和生产 .....	5
1.3 脂质体结构或功能性成分的质量标准.....	5
1.4 脂质体结构或功能性成分的稳定性.....	6
(二) 脂质体药物的质量研究与控制.....	6
(三) 脂质体药物的质量标准 .....	10
(四) 脂质体药物的全过程质量控制.....	11
(五) 脂质体药物的稳定性研究 .....	12
(六) 脂质体药物的上市后变更 .....	14
四、参考文献.....	15

# 脂质体药物质量控制研究技术指导原则

## 一、概述

脂质体系指脂质双分子层形成的微小囊泡。脂质双分子层内部为水相隔室或被水相隔开，其粒径大小可以从几十纳米到几十微米。脂质体药物系指将一种或多种活性成分（Active Pharmaceutical Ingredient, API）包载于脂质体的脂质双分子层内或（和）内水相内而形成载药脂质体的一类药物制剂。其中，粒径处于纳米级的脂质体药物是一类具有代表性的载体类纳米药物。

与普通药物制剂相比，脂质体通过对药物的包载、结构组成的调整和表面的修饰，可以提高药物的体内外稳定性、改变活性成分的体内过程，进而可能改善药物的药代动力学行为及组织分布，最终实现药物的增效、减毒或（和）患者顺应性的提高。

脂质体药物的组成、结构、尺寸、表面性质、药物包封率、载药量、药物存在形式等可能显著影响其稳定性、药物释放以及脂质体-生物膜之间的相互作用，进而影响药物的安全性和有效性。因此，需对脂质体药物的质量进行深入研究和有效控制。

脂质体药物质量控制研究中涉及的一般性要求可参照

已发布的相关技术指导原则。具有纳米药物属性的脂质体药物的质量控制研究可参照《纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）》。除此之外，与其它载体类纳米药物相比，脂质体药物具备其自身的特征，包括以两亲性脂质作为主要载体材料，具有脂质双分子层和囊泡样结构（包括小单层脂质体、大单层脂质体、多层脂质体、多囊脂质体），药物在脂质体中独特的空间分布和存在形式等，因此，脂质体药物的质量控制研究具有其特殊性。

本指导原则在参考国内外已上市脂质体药物的相关信息、相关指导原则、科研文献等的基础上，结合我国脂质体药物的研发现状而起草，主要关注脂质体药物特有的技术要求，旨在为脂质体药物的质量控制研究提供技术指导，促进脂质体药物的合理开发与有效监管。

本指导原则的起草基于当前对脂质体药物的科学认知，随着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、整体思路和适用范围**

### **（一）整体思路**

脂质体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和从研发、生产到使用的全过程质量控制策略。

基于风险评估的质量控制研究应关注脂质体药物的质

量特性对药物的安全性和有效性的影响，重点包括以下几方面：1) 脂质体药物的类型、剂型、给药途径、临床应用方式和治疗目的等；2) 脂质体药物的组成、结构形态和完整性；3) 脂质体药物的粒径及其分布、表面电荷、包封率和相变温度；4) 脂质体药物的释药行为；5) 脂质体药物特殊的表面性质；6) 脂质体药物的稳定性；7) 脂质体药物表征方法的准确性和适用性。

与普通药物制剂相比，脂质体药物的全过程质量控制主要包括：1) 脂质体药物涉及的脂质以及其他功能性辅料的来源与质量控制；2) 结合脂质体的生产工艺、药物包封方法等，确定适宜的中间产品进行质量控制，并明确关键工艺步骤和工艺参数；3) 对脂质体药物的贮存、临床配制和使用过程分别进行相应的质量控制研究，避免关键质量属性（Critical quality attributes, CQAs）的显著变化影响药物的安全性和有效性等。

需对脂质体药物及其中间产品的表征方法进行筛选、优化和验证，在此基础上，对脂质体药物的质量属性进行重点研究，鼓励建立处方组成、工艺参数、中间产品质量控制等与脂质体药物质量属性之间的相关性。

## （二）适用范围

本指导原则主要适用于化学药物脂质体产品的质量研

究和质量控制，包括创新药、改良型新药和仿制药。另外，部分脂质体仿制药可参考个药指南（如适用）。本指导原则暂不包括单抗、多肽或小分子等配体修饰形成的主动靶向脂质体药物以及环境响应类脂质体药物，但整体思路和部分共性的质量研究可借鉴本指导原则。

### 三、脂质体药物的质量控制研究

#### （一）脂质体药物的结构或功能性成分的质量控制

脂质体药物一般由活性成分、结构或功能性成分（包括脂质、非脂质）和其它辅料构成。脂质中的磷脂用于形成脂质双分子层，胆固醇能够嵌入到磷脂膜中，调节膜的流动性，修饰磷脂（如聚乙二醇化磷脂）可以改善脂质体的理化性质或体内药代动力学行为。另外，一些非脂质成分也可参与脂质体结构形成、稳定脂质体或赋予脂质体新功能，同样应对其质量进行研究与控制。对于新辅料或超出常规用法用量的非活性成分，需提供充分完整的研究资料以支持其使用。

##### 1.1 脂质体结构或功能性成分的特征

对于合成或半合成的磷脂（如二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、氢化大豆卵磷脂等），应基于标准光谱、核磁共振、质谱或基于对照品的色谱等证明其结构，并明确脂质的组成（如各磷脂成分和脂肪酸的百分比、酰基侧链的具体位置、脂肪酸的不饱和程度）。对于天然来源的磷脂混合物（如蛋黄卵磷

脂或大豆卵磷脂），应提供主要磷脂成分的百分比范围，并对脂肪酸进行控制。

对于修饰磷脂，如聚乙二醇化磷脂，聚乙二醇的分子量及分布、聚乙二醇和磷脂的连接臂、聚乙二醇的端基修饰等，可能显著影响脂质体药物的制备、体内外稳定性、脂质体的粒径和药物的释放等属性，应准确表征其结构。

## **1.2 脂质体结构或功能性成分的来源和生产**

应根据脂质体结构或功能性成分的类型、特征或来源提供相应的信息，并进行相应的质量控制研究。

对于合成或半合成磷脂等结构或功能性成分，应确定起始原料、合成工艺和纯化步骤，并对关键步骤、关键工艺参数以及中间产品进行适当控制。应提供起始原料、其它原材料、溶剂或试剂的质量标准。

对于天然来源的磷脂混合物和用于制备半合成磷脂的天然来源的起始原料，应明确生物源（如鸡蛋）及其国家或地区、供应商等，并提供提取和纯化步骤的描述。应提供动物蛋白、病毒去除和/或灭活的研究及验证资料，并合理控制热原/细菌内毒素。

## **1.3 脂质体结构或功能性成分的质量标准**

磷脂或其它结构或功能性成分可能在非脂质体剂型中或类型显著不同的脂质体中使用，并具有药典标准或其它质

量标准。然而，以上标准中列出的成分特性及控制范围不一定能保证生产出符合质量要求的脂质体。因此，应提供磷脂或其它结构或功能性成分详细的质量标准，包括分析方法以及方法学研究和验证资料、标准品的来源及其制备、储存及使用方法等，证明其适用于拟开发的脂质体药物。

质量标准应包括成分的鉴别（应能区别相似结构的磷脂）、含量测定（应满足稳定性样品的含量检测要求）、杂质控制以及影响脂质体形成和质量的指标。对于天然磷脂，质量标准中还应包括脂肪酸侧链的不饱和度、脂质百分比和脂肪酸的测定。对于合成的磷脂，必要时还应包括脂肪酸、过氧化物和溶血磷脂等质控项目；如果脂质中使用了非电中性的磷脂，还应控制反离子和二价阳离子的含量。

#### **1.4 脂质体结构或功能性成分的稳定性**

应对磷脂等结构或功能性成分进行稳定性研究，确定贮存条件和有效期，了解以上成分的降解途径以及降解产物的性质，并开发适用于质量控制和稳定性研究的分析方法。

#### **（二）脂质体药物的质量研究与控制**

对脂质体药物进行详细的质量研究及理化性质表征，一方面可以评估处方组成和生产工艺对脂质体质量的影响，优化和确定工艺参数；另一方面，可以确定影响脂质体药物体内行为的关键质量属性，为质量标准的建立提供合理依据，



保证预期的药品质量。脂质体药物是一种非均相的复杂微粒体系，是不同粒径、不同结构、不同表面性质和不同载药量的微粒的集合体，因此，对脂质体药物质量的研究和表征应包括多个批次。

对于注射用冷冻干燥产品或无菌分装的脂质体药物，应研究和表征分散重组的脂质体药物混悬液。对于临床使用前载药的脂质体药物，除了表征载药前的产品和载药后的制剂外，还应评估载药过程的可控性和重现性。

脂质体药物质量研究和表征内容应根据“具体问题具体分析”的原则确定，一般需要进行以下质量研究。

**鉴别、含量测定和脂质相关降解产物检测：**包括对活性成分、结构或功能性成分（包括脂质、非脂质）进行鉴别和含量测定；还应包括对关键降解产物的定量检测（例如溶血磷脂、过氧化物等）。

**粒径及其分布：**脂质体药物的粒径及其分布影响脂质体包封药物的能力、脂质体微粒的稳定性、药物的释放行为以及体内药代动力学等。对脂质体粒径的测定应结合其粒径范围选择合适的方法（如动态光散射或激光衍射法），包括测定条件、粒径的分布模式等信息，必要时应说明选择的依据。

**结构和形态：**应检测脂质体的结构、脂质双分子层的层数以及聚集状态，可以根据需要使用冷冻透射电子显微镜、

原子力显微镜、磷核磁共振、小角度 X 射线散射、小角度中子散射以及浊度检测等技术表征和测定。如脂质体表面采用 PEG 修饰，可使用小角度 X 射线散射、电解质絮凝等合适的方法检测 PEG 的厚度。

**包封率：**包封率是指包封在脂质体内（包括水相和脂质双分子层）的药量占制剂中药物总量的百分比，应关注未包封药物与包封药物分离条件的适用性，尤其是测定方法可能导致的药物泄漏。

**表面电荷：**表面电荷影响脂质体的聚集、体内清除、组织分布以及和细胞的相互作用。一般通过测定 Zeta 电位来评估脂质体的表面电荷。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测试条件。

**脂膜的热力学性质：**可以通过差示扫描量热法或荧光法（如将具有温度依赖性荧光光谱的荧光探针插入脂膜）等评估脂膜的热力学性质，如放热和吸热曲线，以评估脂质双分子层的相变行为，以及脂膜的流动性、均匀性等。

**包封体积：**脂质体的包封体积是指每摩尔的脂质形成脂质体后所包封水相的体积，单位为 L/mol，能够一定程度地反映脂质体（尤其是多囊脂质体）的载药能力。

**包封药物的状态：**可采用电镜、小角度 X 射线散射和差

示扫描量热法等方法表征包封药物的物理状态，特别是当包封药物的状态对药物的释放及泄漏有重要影响时（如主动载药后，药物以胶态或沉淀的形式存在）。

**体外药物释放和药物泄漏：**为了保证不同批次的脂质体药物具有一致的体内药物释放行为（脂质体释放包封的药物而发挥药物活性的能力）和体内外包封稳定性（脂质体保留包封药物的能力），应建立适用的方法研究脂质体在不同条件下（如，pH、温度、血浆等）的体外药物释放和泄漏，以了解可能影响脂质体药物释放和泄漏的因素。体外释放和泄漏方法应尽量反映脂质体药物临床使用前所处环境和临床用药后经历的生理和病理条件。体外释放方法应具有一定的区分能力。体外释放和泄漏方法的设计、建立以及研究内容的完整性应充分考虑脂质体药物的设计目的、应用方式以及预期的用途。建议体外释放研究应达到平台期或释放 80% 以上的包封药物。

**其它项目：**包括 pH 值、脂质体药物的药脂比（定义为脂质体包封药物占总脂质的比例）、脂质体药物混悬液的黏度、无菌、热原/细菌内毒素等。

在以上质量研究与理化性质表征的基础上，应结合脂质体非临床研究数据，基于风险评估策略，建立脂质体药物的质量控制策略。关键质量属性及其限度范围的确定是质量控

制策略中尤为重要的一环。关键质量属性的早期建立有助于评估不同批次、不同批量的脂质体药物的差异。脂质体药物典型的关键质量属性可能包括脂质体的粒径及其分布、脂质体的结构和形态、结构或功能性成分在脂质体中的呈现状态、溶血磷脂的含量、脂质体的热力学性质、脂质体的体外药物释放以及包封体积等，同样应遵守“具体问题具体分析”的原则。

### （三）脂质体药物的质量标准

质量标准中一般应包括以下脂质体药物特有的指标：

鉴别：包括结构或功能性成分（包括脂质、非脂质）的鉴别；

含量测定：包括结构或功能性成分（包括脂质、非脂质）的含量测定；

粒径及其分布、电位以及药物体外释放：与载体类纳米药物具有相似性，可以参照《纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）》；

包封率：测定包封药物的含量和（或）未包封药物的含量后经计算而得；

浊度：评估脂质体的聚集状态；

脂质相关的降解产物：例如溶血磷脂、过氧化物、游离脂肪酸等；

其它一般检测项可能包括以下内容：如终产品需要分散重组和（或）临用前载药后形成载药脂质体的，需描述分散重组脂质体或载药脂质体的性状；活性成分的鉴别、有关物质和含量测定；供注射用的脂质体还应包括无菌、热原/细菌内毒素检查；pH 值；装量；渗透压；可见异物；不溶性微粒；残留溶剂等。

应当围绕脂质体药物的关键质量属性开发分析方法，分析方法应能评价产品质量并指示稳定性研究期间产品质量的变化。必要时，需通过不同方法之间的比较验证等证明方法选择的合理性。应对分析方法进行规范的方法学验证。

#### **（四）脂质体药物的全过程质量控制**

应重点关注脂质体生产全过程对脂质体药物质量的影响，建立工艺参数与其关键质量属性的相关性。生产条件（含生产规模）的改变可能影响脂质体药物的理化性质和质量属性等，从而影响药物的药代动力学和药效动力学，进而影响药物的疗效和安全性，因此应对脂质体药物的生产过程进行严格控制，对生产工艺进行验证，并关注生产批量的影响。

应详细描述脂质体药物的生产设备（设备原理）、制备过程、工艺参数及控制范围，明确过程控制策略，包括对中间产品的质量控制、存放条件和时限，成品放行标准的确定等。结合已建立和确认的关键质量属性和生产工艺验证情况，

进一步确认关键工艺参数(Critical process parameters, CPPs), 系统论述关键工艺参数控制范围和过程控制策略的合理性, 并证明生产工艺的稳健性。

脂质体药物的物理和化学性质复杂。一方面, 处方中的脂质成分易导致过滤器堵塞; 另一方面, 脂质体药物的粒径大小、粒径分布、结构特征等属性也会影响除菌过滤的效率以及过滤工艺的可行性。应合理设计除菌过滤工艺, 并结合处方工艺对脂质体药物的除菌过滤进行全面系统验证。

鉴于脂质体药物体内性能对生产条件变化的敏感性, 关键临床研究批次样品的批量和生产工艺(包括生产设备、关键工艺参数等)应与商业批保持一致, 否则需开展必要的桥接研究; 注册批样品的批量和生产工艺原则上应与商业批保持一致。

### **(五) 脂质体药物的稳定性研究**

应参考现有指导原则, 结合脂质体药物的制剂特征以及产品的设计、应用方式及目标, 制订脂质体药物的稳定性研究方案。稳定性研究应阐明脂质体药物的物理、化学和微生物稳定性。稳定性研究项目不仅应包括质量标准中的项目, 还可结合品种的情况, 增加额外的表征项目, 进而全面了解脂质体质量属性随时间的变化。稳定性研究中, 应持续关注脂质体药物的结构和完整性。脂质体药物的有效期一般应基

于长期稳定性试验来确立。

脂质体药物的物理稳定性受许多因素影响，如脂质体的粒径及其分布、表面电荷、脂质体的结构完整性、脂膜的性质、脂质中脂肪链的不饱和度等。脂质体在储存过程中易于发生融合（如脂质囊泡的粒径不可逆地变大）、聚集和包封药物的泄漏。脂质体的融合、聚集和药物泄漏既受脂质组成和脂质双分子层数的影响，也与被包封药物的性质相关。可通过差示扫描量热法、荧光法、显微镜观察、动态光散射或浊度测定来检测融合和聚集；通过包封率测定方法检测药物的泄漏。脂质体药物的物理稳定性可在一定程度上反映脂质体的粒径分布均一性和囊泡结构的完整性。

应同时评估包封药物和构成脂质体的脂质及其它结构或功能性辅料的化学稳定性。脂质的化学变化可引起脂膜相变行为的改变或脂质双分子层的破坏，从而影响脂质体的稳定性。含有不饱和脂肪酸的脂质易于氧化降解，饱和与不饱和脂质均易于水解形成溶血磷脂和游离脂肪酸。脂质体中的其它结构性或功能性辅料在长期储存过程中可能会逐渐与脂质体分离或发生构象变化（如 PEG），也会影响脂质体的结构完整性和关键质量属性。必要时，应考虑进行未载药脂质体的影响因素试验，以阐明脂质体本身的降解行为对脂质体药物质量属性和稳定性的影响。

在进行脂质体药物的影响因素试验和加速试验设计时，应考虑脂质体在接近或高于脂膜相变温度时可能表现出的稳定性的显著改变。

脂质体药物的稳定性研究还应结合脂质体的剂型、药物装载方式以及临床给药方式来设计。例如，如果拟上市产品是由单独包装的空白脂质体和活性成分组成，稳定性试验应针对单独包装的空白脂质体和药物进行设计，同时还应包括载药后脂质体在使用期间的稳定性。如果在临床使用前，脂质体药物需要用附带溶剂或其他已批准的药品（例如，大容量基础输液）进行分散重组，应评估分散重组后脂质体药物在使用期间的稳定性。

#### **（六）脂质体药物的上市后变更**

与普通制剂相比，作为复杂制剂的脂质体药物对药学方面的变更更为敏感。变更前后对比研究内容及深入程度，取决于脂质体药物的产品特点、变更类型及变更阶段等。药学对比研究提供的变更资料应至少包括：变更前后多批次脂质体药物的关键质量属性、其它常规检测指标以及稳定性的比较。建议采用关键批次用于变更前后的数据对比。对于不能确定变更影响程度或脂质体药学质量属性明显受变更影响的情况，需要开展非临床研究、人体生物等效性（Bioequivalence, BE）研究或（和）临床研究等。



#### 四、参考文献

- [1] FDA. Guidance for Industry: Liposome Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. 2015.
- [2] FDA. Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. 2014.
- [3] FDA. Guidance for Industry: Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials. 2022.
- [4] EMA. Data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. 2013.
- [5] MHLW. Guideline for the Development of Liposome Drug Products. 2016.
- [6] NMPA. 纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）. 2020.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Mamta Kapoor, Sau L. Lee, Katherine M. Tyner. Liposomal Drug Product Development and Quality: Current US Experience and Perspective. AAPS J . 2017, 19(3): 632-641