

· 新药注册与审评技术 ·

采用激光衍射或散射技术测定原料药粒度及粒度分布的几点考虑

刘丹杏, 吴小飞, 张 歆, 王宏亮
(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] 目前药品上市注册申报资料中多采用激光衍射或散射技术测定需有严格控制要求的原料药粒度及粒度分布, 而该部分资料普遍存在完整性和规范性的问题。本文结合相关法规、指导原则的要求以及近年的审评经验, 阐述基于激光衍射或散射技术进行原料药粒度研究的一些考虑, 旨在为后续的研究提供参考, 以期有助于申请人提高申报资料质量。

[关键词] 粒度及粒度分布; 申报资料; 质量源于设计

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)17-1689-04

Some considerations on the application of laser diffraction or scattering method in the measurement of the particle size and distribution of API

LIU Dan-xing, WU Xiao-fei, ZHANG Xin, WANG Hong-liang
(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] The particle size and particle size distribution of API need to be strictly controlled and usually measured by laser diffraction or scattering method in drug marketing registration. However, this part of application dossiers are generally incomplete and non-standard. Based on the requirements of relevant regulations, guidelines and review experience in recent years, this paper expounds some considerations on the study of particle size of API, in order to provide some references for future research and help applicants to improve the quality of application dossiers.

[Key words] particle size and particle size distribution; application dossiers; quality by design

1 概述

用于制备固体制剂或混悬制剂的原料药, 其粒度分布(PSDS)可能会显著影响终产品的溶出速率、生物利用度、含量均匀度和/或稳定性。此外, 原料药的粒度分布也会影响药物的可生产性(如流动性、混合均匀度、可压性等), 最终可能影响药物的安全性、有效性和质量。在这种情况下, 应选用合适的方法进行粒度分布测试并建立可接受标准^[1], 无论是新药、仿制药还是一致性评价品种的申报, 申报

资料均要求分析原料药的粒度与制剂生产和制剂性能的相关性。同时, ICH Q6A 中提出了拟定原料药粒度标准的决策树, 对于固体制剂或含不溶性药物的液体制剂, 若原料药的粒度对溶出度、溶解度或生物利用度、制剂生产、制剂稳定性、制剂含量均匀度和产品外观等项中任何一条有关键影响, 均需制订粒度标准。

目前, 粒度分析的方法主要有筛分法、沉降法、显微镜法、激光散射法、库尔特电阻法、超声波衰减法等。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版、USP43 和 EP10.5 均收录了3种粒度测定方法, 分别为显微镜法、筛分法和激光散射法。此外, 各国药典在制剂通则项下还拟定了用于某种特定制剂粒度检测的分析方法及限度。

[作者简介] 刘丹杏, 女, 审评员, 工程师, 主要从事药品审评工作。
E-mail: liudanxing07@163.com。

[通讯作者] 王宏亮, 男, 副主任药师, 主要从事药品技术审评工作。
E-mail: wanghl@cde.org.cn。



激光衍射或散射技术的原理是单色光束照射到颗粒供试品后发生散射现象,由于散射光的能量分布与颗粒的大小有关,通过测量散射光的能量分布(散射角),依据米氏散射理论和弗朗霍夫近似理论,即可计算出颗粒的粒度分布。该项技术在光学模型中假设颗粒为球形,因此对于非球形颗粒,所报告的粒度分布是根据球形颗粒散射图样体积的理论值与实测的散射图样值相匹配得到,粒度分布结果可能与基于其他物理原理如沉降、筛分等方法测量得到的结果有所不同。该技术早期因计算机容量等限制,只可以利用衍射原理的激光器测定,近年来由于技术的进步,散射原理及更复杂的光学理论和数据分析技术均得到了广泛应用,但业界仍习惯沿用激光衍射这一术语^[2]。

激光衍射方法可用于粉末、喷雾、气溶胶、悬浮液、乳液和液体中的气泡等物质的粒度测定。目前激光衍射技术已经发展成为测定粒度分布的主流方法,市面上有可供选择的各种商业仪器,并且这项技术可以应用于各种广泛的微粒系统,具有适用性广、测试范围宽、检测速度快、准确性高、重现性好、可以实现自动化等优点^[2]。

2 原料药粒度研究的现状

对原料药粒度需有严格要求时,申请人多采用激光衍射法进行测定,而国内尚无该方法开发和验证的相关指导原则,以至于递交的申报资料质量参差不齐。很多申请人未提供完整的粒度分析方法、分析方法开发过程及方法学验证的内容,仅提供了若干份粒度测定最终报告或自行汇总的粒度测定结果用于申报,以至于审评中无法评估分析方法的可靠性及检测结果的准确性。

《中国药典》2020年版通则 0982 第三法、GB/T 19077-2016、USP43(429)^[3]、EP10.5(2.9.31)^[4] 收载的激光衍射法均基于 ISO13320:1999 和 ISO13320:2006 拟定,《中国药典》仅对仪器的一般要求及方法进行了简单的介绍。目前 ISO 标准已更新至 ISO13320:2020^[2],引入了质量源于设计(quality by design, QbD)进行粒度开发的一些理念。本文主要结合 ISO13320:2020、国内外相关指导原则及现行申报资料内存在的问题阐述基于激光衍射技术进行原料药粒度研究的一些考虑。

3 基于 QbD 理论的分析方法研究思路

QbD 理论^[5]已在药品开发中进行了深入的运用,ICH Q8 指南明确指出 QbD 理念同样可用于分

析方法的开发^[6],分析质量源于设计(analytical quality by design, AQbD)已在国内外有广泛的应用^[7]。Adamson^[8]概述了 QbD 原理应用于激光衍射方法开发的一个实例。首先,定义粒度测定的目标方法,例如目标原料药需为聚集状态,应注意方法不应使其分散,前期开发阶段可依据供应商建议或其他来源粗略制定一种基础方法;其次,在对各种影响因素充分了解的前提下,经过风险评估确定关键影响参数;最后,在对关键影响参数研究的基础上确定最终方法。ISO 13320:2020 用石传图(见图 1 和图 2)表示了一个完整的粒度分析方法的影响因素风险评估图。

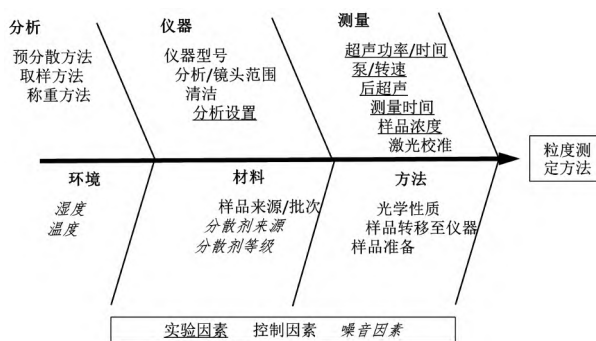


图 1 湿法分散方法的影响因素风险评估

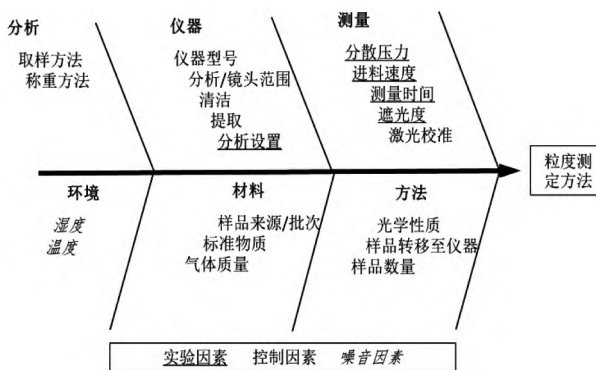


图 2 干法分散方法的影响因素风险评估

ISO 13320:2020 将可能的影响因素分为分析变量、环境变量、材料变量、仪器变量、方法变量等。分析变量主要是样品是如何获得和分散的;环境变量主要是测量的实验室条件可能的变化;材料变量主要是用于测量的样品、分散剂和任何对照品的来源和质量可能的变化;仪器变量主要是指仪器的设置及其基本功能可能的变化;方法变量主要是指与方法设置和选择过程相关的参数,如制备样品过程、光

学模型选择、样本量等。依据变量的特性又可将其分为噪音因素、控制因素和实验因素。噪音因素指非故意的变化,可能引起不可避免的微小结果差异;控制因素指构成分析方法的关键部分,例如样品的制备过程等,这些因素应在分析方法中详细表述;实验因素是方法开发的一部分,通过改变这些因素筛选最合适的分析程序。

方法筛选时应确定哪些是关键影响因素,并设计一系列实验确定最合适的选择。湿法分散方法可能的关键影响因素有搅拌速度、测量时间、超声功率和时间等;干法分散方法可能的关键影响因素有进料速度、分散压力、水分含量、样品数量、推动气体的温度波动度等。申请人应基于风险评估的结果对包括但不限于以上关键影响因素进行必要的方法筛选实验,并在方法中加以控制减少测量的差异性。目前国内尚无粒度方法学验证的相关指导原则,但仍需要对分析方法进行必要的方法学验证,建议确定方法后采用样品和标准物质进行必要的准确性、重复性、中间精密度和耐用性考察,并参考 USP/GB/ISO 等拟定合适的验证可接受标准。

4 关于取样和分散方法的考虑

ISO 13320:2020 指出,如果采用相同的散射模式,激光测量方法理论应得到相同的测定结果,但是样品的准备或者取样的变化会导致很多测量结果的不稳定。取样和分散是 2 个关键的步骤。

4.1 取样 正确的取样是质量保证系统不可或缺的重要部分。取样的合理性直接影响检验结果的真实性,少量样品要代表物料的整体状况,因此必须全面考虑取样的科学性、真实性与代表性。如果所取样品不具有代表性,药品检验也就失去了检验的意义,甚至造成误导,直接损害患者和厂家的利益^[9]。由于部分原料药的粉碎步骤在原料药生产厂开展,制剂厂购买粒度符合要求的原料药直接使用或通过简单的过筛步骤后使用,因此进厂检验时的取样尤为重要。此外,制剂厂使用的原料药多为粉末状,粉末状固体体系易分离,很难从一个非均一的粉末体系中获得一份理想样品,为了减轻颗粒粉末系统的分离倾向,制剂厂需要仔细制定一份取样计划^[10]。为了充分保障批次之间制剂产品的一致性,建议申请人应结合自己的制剂和原料药特性,参考 ICH Q7^[11],GMP(2010 年修订)及 USP 的相关要求等拟定严谨且个性的取样操作规程(旋转式分样器等)。

4.2 分散方法 干法测定中常采用无油、无水和无颗粒物的常温压缩气体分散,湿法测定中可采用各种合适的、已知折射率的光学透明液体。ISO13320:2020 中明确了分散介质的详细要求,申请人可基于原料药的特性进行选择。分散方法既要保证测定样品未发生粉碎,又要达到适当的分散程度,方法筛选时可以通过改变分散能量观察粒度测试结果,如果样品未发生粉碎或溶解且分散良好时,粒度测量结果不会发生显著变化。建议在确定分散方法时,对分散能量(如超声功率和时间、分散压力等)进行筛选,并进行不同粒度分析方法(如干湿法、显微镜法等)的辅助对比实验考察。

5 其他

结合业界对粒度的研究情况,有以下考虑:

- ① 基于申报时有限的研究数据,关于原料药粒度内控标准的限度主要参考临床试验批(包括生物等效性试验批)等拟定,建议申请人提供包含临床试验批、注册批及工艺验证批等在内的多批代表性批次的原料药粒度测定数据。所提供的粒度测定数据应为直接供制剂过程使用的原料药粒度测定数据,例如经过加工处理后(如粉碎步骤)的粒度测定数据。
- ② 申报资料内应提供完整的粒度分析方法、方法筛选及验证资料,其中粒度分析方法应包含所有的关键影响因素等参数,粒度分析报告项目可参考 ISO 及 GB 等拟定。
- ③ 如果原料药制备工艺发生重大变更,粒度分析方法应进行必要的方法适用性研究。

6 结语

原料药粒度与粒度分布的控制范围可能直接影响到制剂的批内批间均一性,甚至体内的安全性和有效性,因此建立一个严谨稳健的粒度分析方法至关重要。本文主要总结了激光衍射技术用于粉末状原料药粒度测定的一些研究考虑,该技术还可用于各种广泛的微粒系统,其他应用亦可以采用相似的研究思路开展。此外,由于粒度测定方法的特殊性,一些常规的方法学验证项目如线性、检测限、定量限并不适用于该方法^[12],专属性及准确性等项目该如何开展尚无明确定义,需要业界与监管部门的共同探讨。随着激光衍射技术在药学领域越来越广泛的应用,建立微粒系统的粒度方法筛选及验证的相关指导原则是一个较为可行的途径。

[参 考 文 献]

- [1] ICH. ICH Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance

- Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [EB/OL]. (1999-10-29). <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>.
- [2] International Organization for standardization. ISO13320: 2020: Particle size analysis—Laser diffraction methods[S]. 2020.
- [3] 美国药典委员会. USP43(429): Light Diffraction Measurement of Particle Size[S]. 2020.
- [4] 欧洲药典委员会. EP10.5(2.9.31): Particle Size Analysis by Laser Light Diffraction[S]. 2021.
- [5] JURAN JM. Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services[M]. New York: Free Press, 1992.
- [6] ICH. ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development [EB/OL]. (2009-08-20). <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.
- [7] 戴胜云 徐冰 张毅 等. 质量源于设计(QbD)在药物分析方法开发中的应用研究进展[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(6): 950-960.
- [8] ADAMSON JT. A quality by design approach for particle size analysis of an active pharmaceutical ingredient[J]. *Am Pharmaceutical Rev* 2013, 16(4): 46-53.
- [9] 原国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品GMP指南[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [10] 美国药典委员会. USP43(1097). Bulk Powder Sampling Procedures[S]. 2020.
- [11] ICH. Q7A. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients [EB/OL]. (2000-11-10). <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf>.
- [12] 美国药典委员会. USP43(1225). Validation of Compendial Procedures[S]. 2020.

编辑: 王宇梅/接受日期: 2022-05-05

