

出國報告（出國類別：國際會議）

參加「奈米藥品-技術及法規標準研討會」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：范孟棋技正

出國地區：美國（羅克維爾）

出國期間：106年3月18日至3月24日

報告日期：106年5月4日

目 次

壹、目的.....	3
貳、行程與工作紀要.....	4
參、過程及會議內容.....	5
肆、心得及建議.....	21

摘要

美國藥典委員會(U.S. Pharmacopoeial Convention)舉辦「奈米藥品-技術及法規標準研討會(Nanomedicines : Technical and Regulatory Perspectives)」，參加者包括美國、歐盟官方單位、製藥界人士及學術研究機構等。研討會演講及討論內容涵蓋奈米相關名詞定義、奈米藥品製劑研發、奈米藥品之粒徑及表面電荷等物化特性檢驗技術、奈米藥品溶離度試驗、以生物學方法探討奈米藥品之藥物動力學、奈米檢測實驗室之運作、美國FDA及歐洲EMA對於奈米藥品之管理規範等。美國藥典委員會已組成專家小組，評估美國藥典收載內容與目前奈米藥品劑型之物化特性檢驗方法的落差，作為通則修訂的準備，可為中華藥典編修策略之參考。此外，國外已有很多微脂體藥品進行體外溶離度試驗之研究，是值得繼續探討的研究方向。

關鍵詞：奈米藥品、檢驗、溶離度試驗

壹、目的

美國藥典委員會(U.S. Pharmacopoeial Convention)於106年3月20日至3月22日舉辦「奈米藥品-技術及法規標準研討會(Nanomedicines : Technical and Regulatory Perspectives)」，主題包含奈米藥品之劑型研發成果、歐洲及美國對於奈米藥品之管理、奈米藥品檢驗技術等，參加者包括美國、歐盟官方單位、製藥界人士及學術研究機構等，活動形式包括專題演講及綜合討論。

為了解目前國際間有關微脂體或含奈米微粒藥品等新興生技藥品研發趨勢與檢驗分析技術，蒐集微脂體藥品物化特性檢驗技術，獲取國際間奈米相關領域之最新資訊、提升新興生技藥品檢驗技術與知能，並建立溝通管道，掌握此新興科技在藥品領域之最新動態，故參加此研討會，將有助於拓展實驗室人員視野，研訂與國際接軌之檢驗方法，並進行微脂體藥品檢驗技術之研究。面對迅速累積的藥學知識與日新月異的藥品新興科技，應抱持積極學習的態度，利用參加國際會議的機會，與世界各地之專家進行交流，吸收新資訊，加強自身專業知能。

貳、行程與工作紀要

日期	工作紀要
3月 18~19 日	啟程（台北→洛杉磯→羅克維爾）
3月 20~22 日	出席會議
3月 23~24 日	返程（羅克維爾→洛杉磯→台北）

參、過程及會議內容

美國藥典委員會(U.S. Pharmacopoeial Convention)於106年3月20日至3月22日舉辦「奈米藥品-技術及法規標準研討會(Nanomedicines : Technical and Regulatory Perspectives)」，主題包含奈米藥品之命名、美國及歐盟對於奈米藥品管理之態度及相關法規標準、奈米藥品關鍵製程參數、奈米藥品關鍵品質檢驗項目、微脂體等奈米藥品分析檢驗技術、奈米藥品溶離度試驗方法開發、奈米劑型研究等，演講者包括來自美國食品藥物管理局(FDA)、歐洲執行委員會(European Commission)、美國藥典委員會(USP Convention)及美國國家癌症研究所(NIC)、美國材料與試驗協會(ASTM)、製藥界人士、各大學及學術研究機構等人士，共28位講師，30場演講，參加人員達115位，活動形式包括專題演講及綜合討論。會議休息時間及研討會結束時，並開放參加人員參觀USP博物館，並有USP實驗室導覽的活動。

研討會開始時，首先由美國藥典通則部門主任Margareth Marques致歡迎詞，接著由奈米藥品各專業領域講師進行演講，每日上下午各有一場講師與參加人員間的問題討論。會議內容如下：

一、奈米藥品製劑相關研究

內容涵蓋奈米相關名詞定義、以免疫學方法研究奈米藥品體內及體外試驗相關性、奈米藥品劑型研發策略、奈米晶體之聚集現象對口服劑型的影響、聚合物粒子藥品傳輸系統之生醫材料、奈米粒子的生體相容性、以siRNA奈米藥品為例探討物化特性之檢驗須採多重方法的重要性、奈米科技未來發展方向、利用定量結構活性關係(QSAR)開發奈米藥品、建立生物組織中單核吞噬細胞平台以預測奈米藥物在體內的清除速率等，節錄如下：

(一) 奈米藥品研發策略

奈米藥品是較為複雜的藥品製劑，為使研發奈米劑型能有效地應用於臨床，須有一套全面性的研發策略。由於奈米藥品被賦予改善藥品動力學及提高療效的重要任務，其構造設計不免更加複雜，其複雜性來自於劑型組成分複雜、製程及設備複

雜、物理化學特性與生體內表現間相關性難以建立等方面。為有效掌控制劑研發進程，便須管控原料之關鍵品質因子(Critical Material Attribute)、製劑關鍵製程因子(Critical Process Parameter)及成品關鍵品質因子(Product Critical Quality Attribute)，分述如下：

1. 原料關鍵品質因子

奈米藥品常採用較複雜且具功能性之原料，原料若使用供應商之產品，須注意原料等級，有時須採用客製化原料，以獲取較好的製劑功能，但此舉會增加製程品質管制之複雜性。

有關原料品質的評估，須以量化的方式，建立原料之關鍵品質因子與成品關鍵品質因子兩者之間的相關性。以聚乳酸-聚乙二醇之共聚物(Copolymer of polylactic acid-polyethylene glycol, PLA-PEG)為原料製成之奈米藥品為例，其原料之嵌段聚合分子構造、分子比例、未聚合單體之含量等因素將會影響奈米藥品成品之表面特性、粒子大小、藥品釋放速率；經研究資料顯示，上述奈米製劑成品之釋放速率，係由擴散速率而決定，而擴散速率由玻璃轉化溫度(glass transition temperature, Tg)決定，玻璃轉化溫度則由原料PLA-PEG之分子量決定，便可以此方式建立原料之關鍵品質因子與成品關鍵品質因子兩者之間的相關性。

2. 製劑關鍵製程因子

奈米藥品製劑通常較為複雜，有許多需要評估的製程參數，各參數彼此間有很強的互動連結性，因此無法僅以控制單一變因的傳統方式評估，而須以較為特殊的方式，例如製程即時線上監控分析之技術。以奈米乳液製程中進行的均質化製程(Homegenizing)為例，由於均質機所施加壓力與所製成奈米粒子大小，具有反比關係，若將均質機連接光動態散射儀(Dynamic light scattering, DLS)進行線上檢測，可在製程中即時檢驗中間產物之粒徑，將檢驗結果回饋而調整均質機所施加壓力，便可掌控所製造出奈米粒徑。

3. 成品關鍵品質因子

使用整合性之風險評估工具例如(PKM)有助於發展產品品質可比較性(Comparability)，能有效地評估各項改變所造成品質衝擊的面向與程度，使研究者能

抓住重點，針對最為重要的因子進行測試，而獲得原料之關鍵品質因子、製劑關鍵製程因子及成品關鍵品質因子等更清楚的資訊，有助於設計品質管控策略，對於原料之管控更能把焦點放在關鍵品質因子，且更易於預測製程改變對於產品品質的衝擊。

(二) 聚合物粒子藥品傳輸系統之生醫材料

在藥品領域中「奈米粒子」一詞可以涵括數種藥品傳輸系統，包括聚合物奈米粒子、微脂體、聚合物奈米微胞等，列舉如下：

1. 聚乳酸奈米粒子：

聚乳酸(Polylactic Acid)是半晶質、疏水性分子，且能在體內水解吸收，若再添加聚乙二醇(Polyethylene Glycol, PEG)成分，則可增加水溶性，此特性可被用來設計其降解及釋放藥物的型態。此類藥品製程方法包括下列：

- (1) 乳液法：聚合物先溶於有機相，再利用界面活性劑，形成 o/w 乳液，再經均質化，製造成奈米粒徑。
- (2) 奈米沉澱法：聚合物先溶於有機相，加入抗溶劑，以產生奈米粒子沉澱。
- (3) 超臨界流體技術：聚合物溶於超臨界流體，當環境溫度、壓力失去超臨界流體條件時，產生奈米粒子沉澱。

2. 聚乙二醇奈米粒子：

聚乙二醇(Polyethylene Glycol, PEG)是水溶性、非生物分解性分子，分子量介於400~70000 Dalton。PEG可增加奈米聚合物的親水性，調控藥品釋放速率，且能避免被人體免疫系統清除，延長在血液循環系統停留時間，可比喻為奈米粒子的匿蹤防護罩。PEG與奈米聚合物之結合方式分成隨機性共聚物(例如PLA-PEG共聚物)及PEG定點修飾(例如PEG與蛋白質中Cysteine/Methionine胺基酸的定點結合)。

3. 結合白蛋白之奈米粒子：

白蛋白是人體血液中天然存在的大分子，大約佔有60%血漿蛋白的比例。可和多種疏水性藥品形成非共價性的結合，使藥品更易於擴散通過脂質雙層膜，進入腫瘤細胞。

4. 微脂體：

兩性分子-磷脂質的分子構造中含有親水端及疏水端，可依循物理化學原理，自發性組成雙層膜微粒構造。磷脂質來源有合成與天然來源。微脂體劑型中以不同磷脂質作為成分，可設計藥品釋放的模式。例如Dioleoylphosphatidyl ethanolamine可設計酸鹼依存性 (pH-dependent) 微脂體，當遇到酸性環境時，可釋放所含藥品；Dipalmitoyl phosphatidyl choline 及 Distearoylphosphatidyl choline 可設計熱感應 (Thermosensitive) 微脂體，當施以局部熱療，使局部腫瘤組織溫度升高的狀態下，才釋放所含藥品，作用於癌細胞。列舉已上市微脂體藥品如表一。

二、 奈米藥品檢驗技術

內容涵蓋粒徑檢驗技術、奈米藥品溶離度檢驗技術及方法開發、微脂體的檢驗、表面電荷量測、奈米藥物溶離度試驗即時分析檢驗技術、奈米藥物關鍵品質因子之檢驗方法、粒徑及粒子形狀檢測技術等，節錄如下：

(一) 微脂體的檢驗

目前已有不少微脂體藥品成功研發且上市，另有一些則尚在發展中。為確保微脂體藥品的品質及批次間再現性，無論在劑型開發階段、臨床試驗階段或成品製造階段都需建立詳細的品質評估項目與方法，才能確保產品品質。微脂體藥品品質檢驗項目，包括含量測定、pH值、滲透壓、磷脂質濃度、磷脂質降解產物、粒徑及分布、表面電荷、脂質膜是單層或雙層、未包覆於微脂體的藥物比例、藥品釋放速率、無菌性、熱原試驗等(表二)。經參考FDA發布之微脂體相關指引草案，FDA關切的微脂體品質議題大約可分生體可用率及化學製造管制兩方面，在生體可用率方面，包括藥品成分自微脂體的釋放情形、藥品是否到達人體中需作用的部位；在化學製造管制方面，包括產品的粒徑、脂質膜為單/雙層、藥品包覆率.....等。

表一、已上市微脂體藥品

Table 1. Marketed Liposomal and Lipid-Based Products

Trade Name (Company)	Lipid Platform	Drug	Size	Indication
<i>Anticancer</i>				
Doxil/Caelyx (Janssen)	PEG-liposome	Doxorubicin	100 nm	Kaposi's sarcoma, ovarian cancer, breast cancer, combination with bortezomib in multiple myeloma
DaunoXome (Galen)	Liposome	Daunorubicin	45–80 nm	Kaposi's sarcoma
DepoCyt (Pacira)	Liposome	Cytarabine	20 μm	Malignant lymphomatous meningitis
Marqibo (Talon)	Liposome	Vincristine	100 nm	Acute lymphoblastic leukemia
Myocet (Cephalon)	Liposome	Doxorubicin	80–90 nm	Combination therapy with cyclophosphamide in breast cancer
<i>Antifungal</i>				
Abelcet (Sigma-Tau)	Lipid drug particles	Amphotericin B	2–5 μm	Aspergillosis
AmBisome (Astellas)	Liposome	Amphotericin B	<100 nm	Antifungal, leishmaniasis
Amphotec (Alkopharma)	Micelle	Amphotericin B	115 nm	Aspergillosis
<i>Vaccine</i>				
Epaxal (Crucell)	Virosome	Hepatitis A antigen	150 nm	Hepatitis A
Inflexal V (Crucell)	Virosome	Influenza antigen	150 nm	Influenza
<i>Analgesics</i>				
Diprivan (Fresenius Kabi)	Lipid emulsion	Propofol	180 nm	Anesthesia
DepoDur (Pacira)	MV liposome	Morphine	17–23 μm	Postsurgical pain
Exparel (Pacira)	MV liposome	Bupivacaine	24–31 μm	Analgesia
<i>Other</i>				
Visudyne (QLT)	Liposome	Verteporfin	–	Age-related macular degeneration
Estrasorb (Medicis)	Micelle	Estradiol	600 μm	Menopausal therapy

MV, multivesicular.

Kraft et al., JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 103:29–52, 2014

DOI 10.1002/jps.23773

註：資料取自 Daan J.A. Crommelin, Ph.D.於 2017.03.21 在 USP Convention 演講內容

表二、微脂體檢驗項目：

<i>Assay/ Characterization</i>	<i>Methodology/Analytical Target</i>
pH	pH meter
Osmolarity	Osmometer
Phospholipid concentration	Lipid phosphorus content/HPLC
Phospholipid composition	TLC, HPLC
Cholesterol concentration	Cholesterol oxidase assay, HPLC
Drug concentration
PEG coating	NMR
<i>Chemical stability</i>	
pH	pH meter
Phospholipid peroxidation	conjugated dienes, lipid peroxides FA composition (GLC)
Phospholipid hydrolysis	HPLC, TLC, FA concentration
Cholesterol autooxidation	HPLC, TLC
Antioxidant degradation	HPLC, TLC

Physical stability

Vesicle size distribution	
submicron range	DLS
micron range	Coulter Counter, light microscopy laser diffraction, GEC
Electrical surface potential, surface pH/zeta-potential measurements, pH sensitive probes	
Numbers of bilayers	SAXS, NMR
Percentage of free drug	GEC, IEC, protamine precipitation
Dilution-dependent drug release	retention loss on dilution
Relevant body fluid induced leakage	GEC, IEC, protamine precipitation, stable isotope

Biological characterization

Sterility	aerobic and anaerobic cultures
Pyrogenicity	rabbit or LAL test
Animal toxicity	monitor survival, histology, pathology

(Based on Barenholz and Crommelin, 1994)

SAXS = small angle X-ray scattering, DLS = dynamic light scattering, GEC = gel exclusion chromatography, IEC = ion exchange chromatography, LAL = Limulus Amoebocyte Lysate, NMR = nuclear magnetic resonance, SAXS = small angle X-ray scattering, TLC = thin layer chromatography.

註：資料取自 Daan J.A. Crommelin, Ph.D.於 2017.03.21 在 USP Convention 演講內容

粒徑量測是微脂體檢驗規格中最重要項目，常用檢測方法有光動態散射分析儀(DLS)、雷射粒徑分析儀(Laser diffraction或Laser light scattering, LLS)、電子顯微鏡(包括SEM及TEM)、比表面積(Specific surface area, SSA)、共振式質量測定法(Mass resonance measurement, RMM)、奈米粒子追蹤分析儀(Nanoparticle tracking analysis, NTA)，此外還有X光繞射(X ray diffraction)、分子篩層析法(Size exclusion chromatography)、場流分離(Field flow fractionation—FFF)等(表三)。

表三：粒徑檢測方法比較

	Sensitivity to subpopulation of		Information on
	Fine particles	Coarse particles	Shape
DLS	lowest	highest	limited
LLS	low	high	limited
SSA	higher	low	limited
NTA	highest	lowest	limited
RMM	highest	lowest	limited
SEM	highest	lowest	yes
TEM	highest	lowest	yes

註：資料取自 Mario Hubert, Ph.D.於 2017.03.22 在 USP Convention 演講內容

DLS是最常使用的檢測粒徑法，此外，以電子顯微鏡檢測粒徑，也是常用方法，採用之技術包括負染色法(Negative staining)、冷凍碎裂技術(Freeze fracture)及冷凍電子顯微鏡技術(Cryo-TEM)。

脂質水解反應、脂質氧化作用等化學穩定性因素；以及粒子聚集、融合、藥品自微脂體滲漏等物理穩定性因素，都會影響微脂體貯存安定性。解決方案可考慮採用凍晶乾燥法製程、選擇適當磷脂質、填充狀態等方式。

(二) 表面電荷之量測

粒子表面特性決定奈米粒子與環境間交互作用的型態，因此，當粒子存在溶液中，表面環繞一層電荷，此現象對於奈米粒子的特性有很重要的影響。奈米粒子表面帶有電荷，主要因為粒子表面化學分子構造，在特定範圍pH值環境中能吸附或脫去離子。依據Stern學者提出粒子表面電荷的假設模型，假設距離球狀粒子表面一定距離存在一個剪力面(Slipping plane)，在此剪力面以內之電荷，將與粒子一體同時移動，而剪力面以外之電荷，在粒子移動時，並不隨粒子移動，故將粒子表面與剪力面之間電位差稱作Zeta potential，即為一般所討論之表面電荷。表面電荷將影響懸浮液穩定性，一般來說，在水性懸浮液中，大約需要30 mV之粒子表面電荷，才能維持懸浮液穩定性，否則會產生粒子團聚或聚集，粒徑將變大，甚至沉澱。表面電荷強度與穩定性的相關性如下表：

表四、表面電荷強度與穩定性的相關性

Stability Characteristics	Avg. ZP
	in millivolts
Maximum agglomeration and precipitation	0 to +3
Range of strong agglomeration and precipitation	+5 to -5
Threshold of agglomeration	-10 to -15
Threshold of delicate dispersion	-16 to -30
Moderate stability	-31 to -40
Fairly good stability	-41 to -60
Very good stability	-61 to -80
<i>Extremely good stability</i>	-81 to -100

**Thomas M. Riddick “Control of Colloid Stability through Zeta Potential: With a closing chapter on its relationship to cardiovascular disease”
Volume 1 Livingston Publishing Company (1968)**

註：資料取自 Alan Rawle, Ph.D.於 2017.03.21 在 USP Convention 演講內容

表面電荷強度之主要影響因子是粒子本身化學特性，但也受所處環境溶液之影響，例如pH值、溶液中離子強度等。此外，溶液中存在多價離子(例如 Ca^{2+})，將使表面電荷顯著下降，有關一種微乳液(Microemulsion)產品Intralipid之研究文獻顯示，隨著鈣離子濃度逐漸升高，粒子表面電荷強度逐漸下降，以至於最後產生絮凝作用 (flocculation)。

表面電荷之量測常用方法為電泳移動性(Electrophoretic mobility)量測：施以外加電場，藉由量測粒子電泳的方向與速率，以推得表面電荷。其原理係利用Henry's Equation，粒子移動速率影響因素包括Zeta potential、電場強度、介電常數及溶液黏滯度。此方法優點在於不受粒子間交互作用干擾，可以大量稀釋樣品，惟需利用電解質(例如0.001M NaCl)以產生導電性，且當緩衝溶液濃度很高時，須注意避免加熱現象及電解反應。

$$U_E = \frac{2 \varepsilon z F(k a)}{3 \eta}$$

U_E = electrophoretic mobility

z = zeta potential

ε = dielectric constant

η = viscosity

$F(k a)$ = Henry's function

註：資料取自 Alan Rawle, Ph.D.於 2017.03.21 在 USP Convention 演講內容

當待測粒子是蛋白質等生物性材料時，因為蛋白質是兩性分子(同時帶有正電和負電之分子官能基)，在施加電場進行電泳時，會產生一些問題。此外，也要注意蛋白質在施加電壓情況下產生蛋白質變性、電極碳化等，這些情況會導致量測結果變異性大。改善方法為盡量縮短實驗時間、降低電壓、拖長重複量測時間間隔。也可利用擴散阻礙層(Diffusion barrier)技術，使樣品與電極間有足夠距離而避免直接接觸，使蛋白質被電極破壞。

除了電泳移動性之量測方法，另有聲電效應量測 (Electroacoustic measurement)，常用於較高濃度之無機物量測，係利用粒子在電場中移動產生的聲波，進行量測。

三、美國及歐洲對於奈米藥品之管理規範

內容涵蓋非生物藥之特殊複雜性的藥品之管理、FDA對於奈米藥物的管理、FDA對於奈米藥物粒徑檢測的觀點、歐洲對於奈米藥物管理的觀點、歐盟奈米特性量測實驗室的運作、美國藥典委員會對於奈米藥物的觀點等，節錄如下：

(一) 非生物藥之特殊複雜性的藥品 (Non-Biological Complex Drug, NBCD) 之管理

隨著新興藥品科技的發展，除了傳統的小分子西藥成分以外，尚有一些不屬於生物性的藥品，而係藉由將人造成分組合成一個具有複雜構造的藥物，例如微脂體 (Liposome)、奈米乳液(Nanoemulsion)、樹枝狀聚合物藥物(Dendrimer)、鐵-碳水化合物聚合物(Iron-Carbohydrate Complex)等。這些藥物若以學名藥申請查驗登記時，須

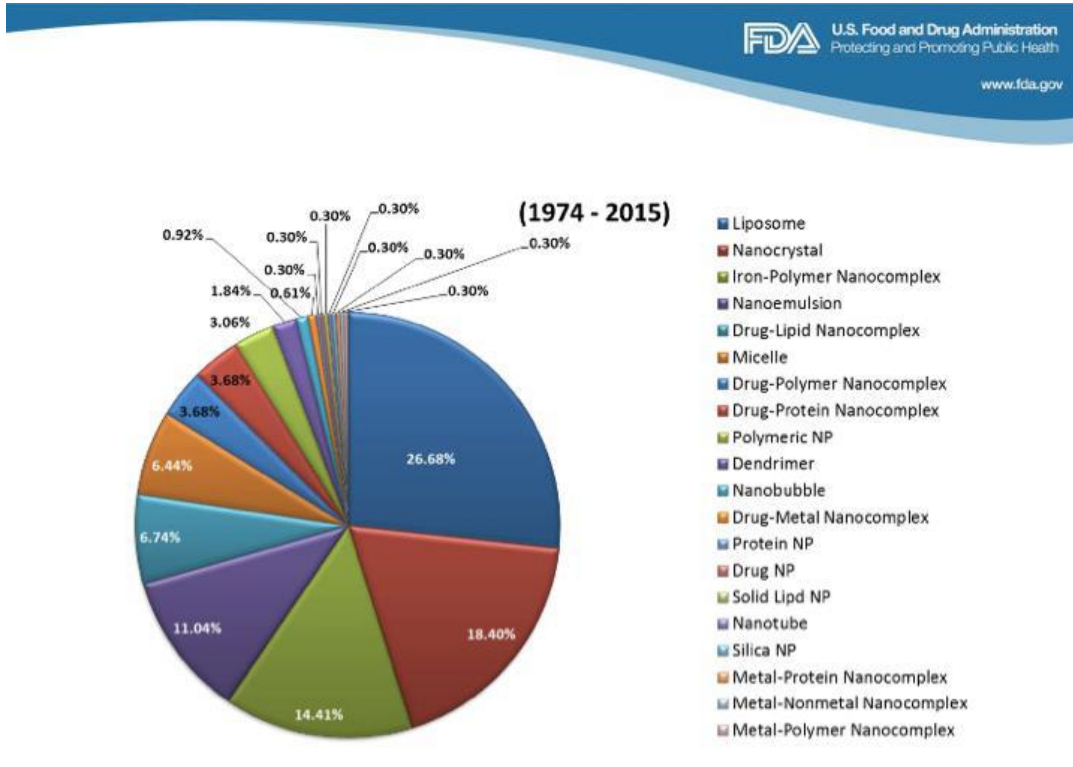
證明該學名藥與已上市之原開發廠藥品具有治療相等性，將會是一大挑戰。傳統小分子藥品之學名藥查驗登記申請流程，只需先證明製劑相等性及生體相等性，便可被承認其治療相等性。然而，對於NBCD而言，由於不易僅藉由物理化學分析方法就決定該藥品關鍵品質因子(Critical Quality attribute)，難以界定達到何種程度方可被視為兩種藥品相似，且美國FDA及歐盟EMA對於NBCD查驗登記要求不盡相同，故增加其查驗登記流程複雜性。演講者建議各國藥政管理單位可多參與此議題之討論，增加相關管理規範透明度，或發布相關指引文件。

(二) FDA 對於奈米藥物的管理

隨著奈米科技發展，奈米藥物申請送審的件數有增加的趨勢，FDA對於此類藥物的審查，除了依循既有的藥品審查原則，也必須針對奈米物質粒徑小、表面積大的特性，再多一層科學方面考量。由於奈米物質粒徑小、表面積大等2種特徵的組合，造就出全新的特性，使得奈米藥物具有增加生體可用率、改變在體內分布型態、提高療效、傳輸到特定作用部位等功能。

經統計分析，歷年送FDA審查的奈米藥物類型，從早期為增加生體可用率的微脂體、奈米晶體等型式，逐漸演變為近年來多功能、多組成分的複合式藥物。隨著奈米科技發展越加成熟，包括主成分、賦形劑都可能使用奈米物質，奈米藥品之給藥途徑可包括口服藥、注射劑及局部外用藥，且適應症愈多樣化。歷年查驗登記之奈米藥品如圖一。

圖一、歷年查驗登記之奈米藥品



K.M. Tyner et al., Product quality for nanomaterials: current US experience and perspective, WIREs Nanomed Nanobiotechnol 2015. doi: 10.1002/wnan.1338

註：資料取自 Anthony Hickey, Ph.D.於 2017.03.20 在 USP Convention 演講內容

FDA負責藥品審查單位為藥品評估與研究中心(CDER)，目前之管理架構及審查流程，可足以適當地評估奈米藥品，但有些奈米物質的物理化學特性(例如粒徑)對於藥品安全性及療效有顯著影響，故必須有適當的分析方法加以檢測。審查流程中，奈米藥物並未被視為異類，對於奈米藥物要求檢測粒徑，與對一般藥品要求檢測物理化學性質的原則一致。由於奈米物質的特性，傳統分析方法可能不再適用，有時必須採用新檢測技術或新的應用方式，例如溶離度試驗步驟中0.2微米規格的過濾膜將不適用於100 nm粒徑的奈米粒子。雖然粒徑檢測很重要，但並不是只要檢測粒徑就好，仍然有晶型、總表面積...等各種物理化學特性也須評估。奈米物質各項物理化學特性的評估，對於藥品品質管控很重要。

CDER已在組織內部由不同領域專家共同組成奈米科技工作小組，評估奈米藥物的療效、安全性、品質的風險，及管理方式的改善空間，並進行各項內部或外部

教育訓練，預計在2017年將出版奈米科技指引草案。CDER也和USP、ASTM及ISO等單位合作，致力於相關標準的建立。

FDA及CDER樂見奈米藥物的研發，並建議奈米藥物在研發初期，就能針對奈米藥物特性所造成製劑成品安全性、療效的衝擊等議題進行相互討論。FDA及CDER將更積極致力於建立一套奈米藥物的共同性標準，藉由這些標準改善奈米藥物文件審查的品質及審查流程時間表。

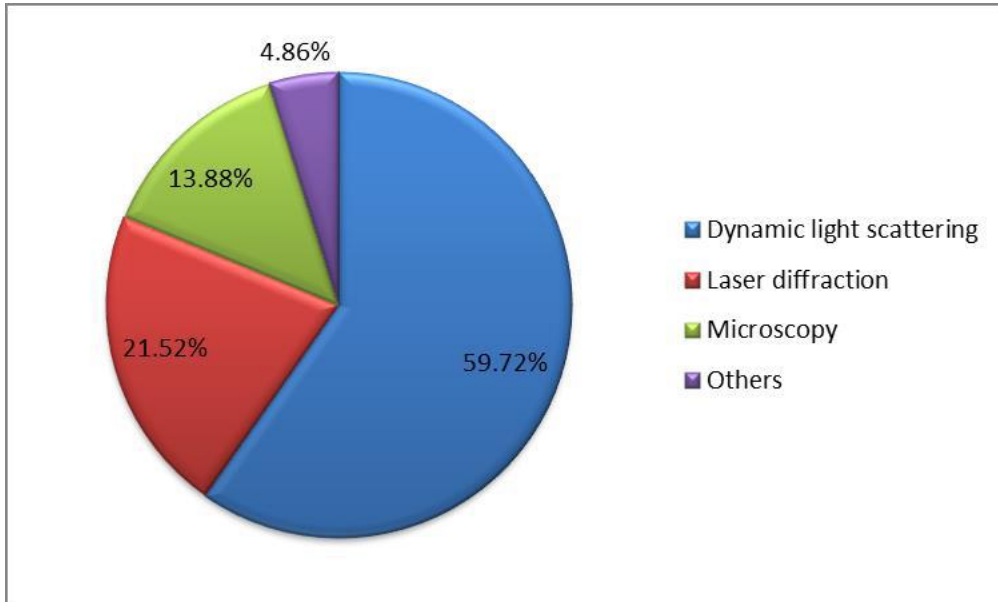
(三) FDA 對於奈米藥物粒徑檢測的觀點

FDA對於奈米藥品尚無官方版定義，且針對有關奈米科技是安全的或有害的議題，並不預設立場，FDA對於奈米藥品之管理，維持產品導向、科學實證等一貫的管理政策。

關於奈米物質之粒徑，除了考量原料或成品的粒徑是否落於奈米尺寸範圍(1nm—100nm)，若原料或成品的粒徑雖然超過奈米範圍(達到1000 nm)，但該粒徑的因子，將會密切影響著該產品的物理化學特性，則亦被視為需考慮粒徑特性的物質。一般來說，粒徑分布範圍愈窄愈好，若粒徑分布範圍太寬，則同時存在過大或過小的粒子，粒徑過小的粒子會有團聚或聚合現象，且增加毒性；反之，粒徑過大的粒子會造成溶離速率降低、傳輸效率差等問題。

常用粒徑檢測方法包括光動態散射分析儀(Dynamic light scattering)、雷射粒徑分析儀(Laser diffraction)、電子顯微鏡(Microscopy)等，根據FDA統計2015年藥品查驗登記送審資料(圖二)，採用DLS法者占最多數(約達59.7%)，其次為雷射粒徑分析儀(約21.5%)，再其次為電子顯微鏡(約13.8%)。每種方法有其應用範圍限制，各有優缺點，對於一種產品，建議採用兩種以上互補性方法檢測，才能對該奈米物質之粒徑特性有更清楚的了解。

圖二：2015 年 FDA 統計查驗登記採用之粒徑檢測方法



註：資料取自 Katherine Tyner, Ph.D.於 2017.03.20 在 USP Convention 演講內容

針對如何決定成品規格中是否須設定粒徑檢測項目，主要須依據國際藥品法規協和會文件ICH Q8(R2)：Quality by Design之規範，評估粒徑與製劑成品之相關聯性，即粒徑之改變，是否會影響藥品製劑安全性(毒性)、療效(藥品傳輸)及品質(安定性)。考量奈米物質之粒徑分布情形改變，是否會影響藥品製程之進行、製程穩定性及批次間一致性；製程參數的改變，是否會影響製程中間產物之粒徑。對製程管制而言，監測項目是否涵蓋粒徑檢測，則需評估粒徑對於關鍵品質因子的衝擊，製程中粒徑檢測管控範圍不限於奈米範圍尺寸，因為中間產物可能還未達到奈米粒徑。另，若有進行製程中粒徑檢測，將較能確保批次間一致性。

關於粒徑檢測方法的選擇，由於不同檢測方法之原理不同，其適用範圍也有差異，例如動態光散射分析(DLS)解析度較差，且不適用於粒徑分布很寬的檢體；動態光散射分析(DLS)及雷射粒徑分析(LD)對於粒徑大者，靈敏度較好；電子顯微鏡(Electronic microscopy)對於粒徑小者，靈敏度較好，且較適用於檢測非球形粒子。選擇粒徑檢測方法時，需考量粒子形狀的效應及樣品中是否有粒子聚集等因素。查驗登記送審的分析方法應詳細記載樣品配製方法、參考標準品之比對、儀器參數設定、計算公式及粒徑分布參數之報告格式等，資料須盡可能詳細，使他人可以重複同樣

檢測步驟並獲得相同結果。常見送審資料缺失包括缺少製程管制粒徑檢測方法、儀器參數資訊不足、缺少粒徑分布數據的演算法、缺少粒徑分布數據格式說明(例如粒徑分布頻率係以粒子數目或粒子體積計算)、缺少數據統計資料及實測圖表。

關於粒徑檢測方法確效，其確效參數與一般分析方法確效不同，如專一性、線性、偵測極限、定量極限等參數並不適用；準確性評估可用標準粒徑參考物質驗證方式進行；建議須執行重複性、中間精密度、再現性等項目；而可靠性(Robustness)評估尤其重要。在檢測方法建立之初即應開始評估方法可靠性，了解可能產生結果數據變異的來源，及各種因子對於檢測數據所造成的影響程度，有助於建立管控策略。可靠性評估之項目包括取樣方式、取樣量、濃度(稀釋量)、是否過濾、震搖或超音波震盪、檢測時間長短、黏度(針對DLS)、儀器參數設定、溫度、濕度、空白樣品等，須確保在上述項目小幅度變動的情況下，檢測結果仍能有可靠性。常見送審資料缺失有：製程管制粒徑檢測方法未進行確效、可靠性評估未包括取樣數量、缺少儀器參數設定的評估過程、缺少不同演算法的差異評估等。

關於粒徑檢測之規格制定，依據國際藥品法規協和會文件ICH Q6A，管控標準應包括落在特定粒徑範圍內的粒子比例，需詳細定義平均粒徑、高標粒徑及低標粒徑。粒徑規格之制定，需和製劑成品之療效及產品製程可行性之間建立連結性。若有合理化的科學驗證，則粒徑管控範圍可具有彈性，制定粒徑規格時，須基於對於產品本身特性及製程之知識，並考慮粒徑對於關鍵品質因子、關鍵製程因子的影響程度，適當地訂定合格範圍。送審資料常見缺失包括平均粒徑之訂定缺少評估過程、所訂平均粒徑或粒徑分布指數(Polydispersity index)規格遠高於歷次實測數據等。

由於奈米粒徑檢測方法各有其限制，建議同時採取兩種互補性粒徑檢測方法，不同方法可各自建立其合格標準，以確保奈米物質粒徑符合品質要求，惟因檢測方法原理不同，規格可不必相同。

(四) 歐洲對於奈米藥物管理的觀點

歐洲的藥品管理體系由歐盟執行委員會(European Commission)、歐洲藥物管理局(EMA)及約50個國家層級的藥政管理單位。以下列舉各單位目前對於奈米藥物的管

理現況：

1. 歐盟執行委員會：2011 年建議將奈米物質定義為粒徑 1~100 nm，並承認所定上限 100 nm 並未經過科學合理性驗證，而上述建議並不作為判定是否屬奈米藥物的必要條件。奈米藥品的定義仍在檢討修正的進程中，然而有關粒徑的定義不至於變動太大。2014 年在國際藥品法規組織(International Pharmaceutical Regulators Forum, IPRF)組織之下成立奈米工作小組，進行奈米藥品管理相關資訊分享與彙整，歐盟執行委員會為成員之一，該組織預計將要發表奈米藥物管理的共同性指引文件-「MAPPING NANOMEDICINE TERMINOLOGY IN THE REGULATORY LANDSCAPE」。
2. 歐洲藥物管理局：奈米藥品係含有人工合成的奈米尺寸物質，以作為臨床醫藥使用，具有明確界定的物化特性，且可連結到其所產生的功效或臨床用途(例如具有標靶功能、改變體內組織分布情形)。2006 年發表第 1 篇有關奈米科技藥品的 Reflection paper。此後更發表有關鐵-奈米膠體、微脂體、嵌段共聚物微胞等奈米藥品之指引文件。2009 年建立奈米藥品專家小組。定期參加臨床奈米醫藥會議 (Clinical Nanomedicine Conference, CLINAM)及其他各種奈米藥物會議，並在奈米藥物管理的議題上尋求與國際上的合作。
3. 歐洲理事會藥品品質及衛生保健局 (EDQM)：2011 年建立「非生物性複合性藥物(Non-biological complex, NBC)」工作小組，任務在於編纂歐洲藥典非生物性複合性藥物的品目。此工作小組成員來自歐洲各學術機關、製藥界及藥政管理單位。
4. 整體而言，藉由科學專家及藥政管理專家共同加入，歐洲目前的管理架構將可勝任奈米藥物的查驗登記審查，管理單位將繼續評估是否需要再新增奈米藥物相關指引文件，對於未在目前指引文件中敘明的項目，則將視個案情況進行審查。此外，歐洲 EMA 及國家藥政管理單位，對於有突破性治療效果或有治療病人需求的藥物，實施重點藥物計劃(PRIORITY MEDICINES, PRIME)，加速審查流程，嘉惠病患。業者在藥物發展早期階段，EMA 即與業者進行主動式溝通對話，提供科學性建議，有助於縮短審查時間，降低審查費用支出，增加審查成功機率，

更快取得上市許可。奈米藥品發展早期若能與管理單位互動，接受科學性建議，將更有成功機會。

肆、心得及建議

- 一、目前國內已有多種微脂體藥品上市或在臨床試驗階段，微脂體藥品的研發也有很好的成果，微脂體劑型不是新化學成分，卻可以改變藥物動力學表現，提高療效、降低副作用，甚至有標靶治療功效，對癌症治療有莫大助益。微脂體相對於其他奈米藥物而言，是發展得較為成熟的技術，若能在研發階段，參考 ICH 文件中 **quality by design** 的概念，審慎研究關鍵品質因子及關鍵製程參數與微脂體臨床療效表現的連結性，一方面有助於劑型開發成功，另一方面更能確保藥品品質。
- 二、針對奈米藥品製劑研發的蓬勃發展，美國藥典委員會由製劑、賦形劑、化學分析、物理分析等專家會議成員組成工作小組，評估美國藥典收載內容與目前奈米藥品劑型、物化特性檢驗方法(例如動態光散射分析檢測、表面電位檢測)的落差，並建議將上述內容排入各專家會議工作計畫中，以作為通則修訂的準備。中華藥典須和國際標準接軌，編修工作也可注意相關議題，跟上奈米藥物發展趨勢。
- 三、奈米粒子物化特性參數之評估，可概括為 **4S**，即 **Size**、**Shape**、**Solubility**、**Surface**，其中表面電荷即屬於 **Surface** 範疇，表面電荷對於奈米粒子整體特性的描述很重要，但有時卻被研究者忽略。為確保表面電荷量測結果的再現性，須對分析方法進行確效評估，並以標準參考物質進行儀器驗證。
- 四、會議中來自 **FDA** 講者及奈米劑型研究人員均認為：由於奈米藥品係新興生技產物，相關檢驗方法亦屬於較新開發的檢驗技術，只用一種檢驗方法決定奈米藥品的某項特性，無法確保所得數據能真實呈現奈米物質實際的狀況。對於奈米藥品物化特性評估，針對同一檢驗項目，須以不同原理檢驗方法重複檢驗，並比較檢驗數據，可以讓奈米藥品的特性更為明朗化，研究者獲得更多資訊，對於奈米藥品特性更能掌握，間接促成藥品研發更易於成功。
- 五、奈米藥品的體外釋放速率，可以讓研究者預測藥品在人體可能產生的療效、安全性，**FDA** 及歐洲藥物管理局對於微脂體藥品相關指引文件均要求藥品申請商提供體外溶離試驗數據，然而目前各國藥典尚未有微脂體或奈米藥品溶離度試驗相關規範。有關微脂體劑型溶離度試驗之實驗設計、溶離試驗儀器、定量分析方法等，已有很多研究文獻記載，也是值得繼續探討研究的方向。