

ICS 11.120.10

CCS C 10



团 标 准

T/CEATEC XXX—2025

智能响应型载体递送系统评价通则

General principles for evaluation of intelligent responsive carrier delivery

system

(征求意见稿)

2025-XX-XX 发布

2025-XX-XX 实施

中国欧洲经济技术合作协会 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 系统分类与组成	2
4.1 分类	2
4.2 系统组成	3
5 评价指标体系	3
5.1 指标体系构成	3
5.2 物理化学性能评价	3
5.3 技术性能评价	4
5.4 生物安全评价	4
5.5 制备工艺与质量控制评价	4
5.6 临床转化潜力指标	5
6 测试方法	5
6.1 物理化学性能测试	5
6.2 技术性能测试	5
6.3 生物安全性能测试	6
6.4 制备工艺与质量可控性测试	6
6.5 临床转化潜力指标	7
7 评价流程	7
7.1 评价准备阶段	7
7.2 评价实施阶段	7
7.3 评价报告阶段	8
附 录 A (资料性) 评价指标推荐权重	9
附 录 B (资料性) 评价流程图	10
参 考 文 献	11

前言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国欧洲经济技术合作协会提出并归口。

本文件主要起草单位：。

本文件主要起草人：。

本文件为首次编制。

智能响应型载体递送系统评价通则

1 范围

本文件规定了智能响应型载体递送系统的分类与组成、评价指标体系、测试方法、评价流程。本文件适用于以药物、核酸、功能性食品活性成分为荷载对象的智能响应型载体递送系统的研发、生产、质量控制和性能评价。
本文件不适用于传统非响应型载体系统或非载体型制剂系统的评价。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

- GB/T 16631 高效液相色谱法通则
- GB/T 16886.4 医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择
- GB/T 29022 粒度分析 动态光散射法(DLS)
- GB/T 37617 纳滤膜表面Zeta电位测试方法 流动电位法
- JY/T 001 傅里叶变换红外光谱方法通则
- JY/T 0579 电子顺磁共振波谱分析方法通则
- JY/T 0581 透射电子显微镜分析方法通则
- JY/T 0584 扫描电子显微镜分析方法通则
- YY/T 0993 医疗器械生物学评价 纳米材料：体外细胞毒性试验(MTT试验和LDH试验)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 智能响应型载体递送系统 intelligent responsive carrier delivery system

能够感知特定内源性刺激或外源性刺激，并通过其结构或物理化学性质的改变，实现药物、核酸、功能性食品活性成分等载荷对象在预定时间、部位以可控速率释放的载体系统。

3.2 粒径与粒度分布 particle size and size distribution

描述递送系统中载体颗粒大小及其均匀程度的物理参数。粒径指载体颗粒的直径，通常以基于光散射强度的平均粒径报告；粒度分布指体系中颗粒大小的分散情况，常用多分散指数(PDI)表征，其值越小表明体系单分散性越好，颗粒大小越均一。

3.3 Zeta 电位 Zeta potential

表征载体颗粒在分散体系中表面带电情况的物理量，反映分散体系的物理稳定性。

3.4

刺激响应性 stimulus responsiveness

智能响应型载体递送系统对环境中的特定物理、化学或生物信号做出反应，并导致其自身性质发生可逆或不可逆变化的能力。

3.5

响应灵敏度 response sensitivity

系统对特定刺激产生显著响应所需的最小刺激强度或最短作用时间。

3.6

控制释放特性 controlled release characteristics

递送系统能够按预设程序或响应特定刺激，控制载荷物质释放速率、释放时间及释放部位的特性。

3.7

递送效率 delivery efficiency

用于综合评价递送系统将在和物质有效输送至目标部位并发挥作用的效能指标，主要包括载药量和包封率。

3.8

载药量 intelligent responsive carrier delivery system

载体中所负载的载荷物质质量占载体总质量（包括载体材料和载荷物质）的百分比。

3.9

包封率 intelligent responsive carrier delivery system

被成功包封或装载于载体内的载荷物质质量占载体系统总质量的百分比。

3.10

靶向 targeting

系统精准识别并作用于特定目标（如病变组织、细胞）的能力。

3.11

系统稳定性 system stability

递送系统在体内外环境中保持自身结构、性质及功能稳定的能力。

4 系统分类与组成

4.1 分类

4.1.1 按响应刺激类型分类

智能响应型载体递送系统可根据其响应的刺激信号来源进行分类，具体分类见表1。

表1 智能响应型载体递送系统按刺激信号分类

分类	响应类型	典型刺激信号	载体示例
内源性响应	pH响应	肿瘤微环境 ($\text{pH} \approx 6.5$)、溶酶体 ($\text{pH} \approx 4.5$)	聚组氨酸修饰脂质体、腙键连接聚合物
	酶响应	基质金属蛋白酶、磷脂酶、糖苷酶	酶解性胶束、多肽-药物缀合物
	氧化还原	谷胱甘肽 (GSH)、活性氧 (ROS)	二硫键交联纳米粒、硫缩酮胶束

	响应		
外源性响应	温度响应	热疗(40~45℃)、近红外光热效应	PNIPAAm水凝胶、热敏脂质体
	光响应	紫外/可见光(250~700nm)、近红外光(700~900nm)	偶氮苯修饰载体、上转换纳米颗粒
	超声响应	超声频率(1~3MHz)、声空化效应	全氟己烷纳米液滴、微泡载体
	磁响应	交变磁场、磁热效应	Fe3O4纳米粒、磁性脂质体
多重响应	双重/多重响应	pH/温度、pH/酶、光/磁等组合	仿生杂化纳米粒、金属有机骨架

4.1.2 按载体材料构成分类

根据载体材料的来源和化学性质，可分为以下三类：

- a) 有机高分子载体：包括天然高分子（如壳聚糖、透明质酸）和合成高分子（如聚乳酸-羟基乙酸共聚物PLGA、聚己内酯PCL）；特点是生物相容性通常较好，降解性能可调。
- b) 无机载体：包括介孔二氧化硅纳米粒、金属有机框架材料（如ZIF-8）、层状双金属氢氧化物等；通常具有规整的孔道结构，利于药物负载，且某些无机成分（如CuFe2O4）本身可能具备催化或磁热等功能。
- c) 复合/杂化载体：通过有机/无机材料复合（如ZIF@聚合物核壳结构）构建，以整合不同材料的优势，实现多功能化与性能优化。

4.2 系统组成

智能响应型载体递送系统由以下部分组成：

- a) 载体材料：构成载体的基本材料基质，负责提供结构支撑并负载载荷物质，如脂质体、聚合物纳米粒、介孔二氧化硅、金属有机骨架、仿生载体等；其选择应综合考虑生物相容性、降解性、载药量及制剂可行性等因素；
- b) 智能响应元件：系统的“智能”核心，负责识别特定刺激信号并触发载体结构或性质的改变（如降解、电荷转换、亲疏水性变化），进而控制载荷物质释放。此单元可以是载体材料固有的性质（如pH敏感键（腙键、缩醛键）、二硫键等），也可以是额外引入的功能分子或基团（如光敏基团、酶底物肽等）；
- c) 荷载物质：系统所要递送的具有生物活性的功能成分，是产生最终疗效的实体，如化学药物、核酸类药物、蛋白质多肽、食品活性成分等；药物与载体之间的相互作用（如静电作用、疏水作用、化学偶联）直接影响载药效率和释放行为。
- d) 靶向与功能化单元（可选）：为增强系统特异性而引入的组件，通过特异性识别靶点（如细胞表面受体），提高系统在病灶部位的富集，如靶向配体（抗体、多肽、叶酸等）用于提高病变部位的富集；成像对比剂用于诊疗一体化；表面修饰分子（如聚乙二醇PEG）用于延长体内循环时间。

5 评价指标体系

5.1 指标体系构成

智能响应型载体递送系统的评价指标体系包括物理化学性能、技术性能、生物安全、制备工艺、质量控制和临床转化五类一级指标。各项指标的推荐权重参见附录A。

5.2 物理化学性能评价

物理化学性能评价指标如表2所示。

表2 物理化学性能评价指标

一级指标	二级指标	评价要求
粒径与粒度分布	平均粒径	粒径大小应符合制剂设计目标与应用途径（如静脉递送通常为10~200 nm）。应明确报告基于强度的平均粒径（Z-Average）。

	粒度分布（多分散指数，PDI）	PDI 值应小于 0.3
表面特性	Zeta 电位	Zeta 电位的绝对值宜大于 30 mV
形态与结构	形态学特征	载体应具有设计预期的规则形态（如球形、棒状），表面光滑，无显著粘连或破裂。
	微观结构	对于具有特殊结构（如核壳、多孔）的载体，应清晰呈现其内部结构特征，并与设计功能相符。

5.3 技术性能评价

技术性能评价指标如表3所示。

表3 技术性能评价指标

一级指标	二级指标	评价要求
刺激响应性	响应灵敏度	系统应对特定刺激（如 pH、温度、酶、光、磁场等）具有高度的敏感性，响应阈值应低于目标生理或病理环境的刺激强度。
	控制释放特性	在特定刺激下，系统的载荷物质释放动力学曲线应符合设计预期，具备可控的释放速率和较低的突释效应（通常低于 20%）。
递送效率	载药量与包封率	系统应具备较高的载荷物质负载能力（载药量通常不宜低于 5%）和包封效率（通常不宜低于 80%）。
	靶向效率	系统应能有效地将载荷物质递送至目标组织或细胞，主动靶向系统的靶向效率不宜低于 80%。
系统稳定性	递送过程稳定性	系统在血液循环或递送途中应保持结构完整性和载荷物质稳定性，并应对复杂的体内环境（如酶、剪切力）具有一定的抵抗能力

5.4 生物安全评价

生物安全评价指标如表4所示。

表4 生物安全评价指标

一级指标	二级指标	评价要求
体外生物相容性	细胞毒性	系统不应引起显著的细胞毒性反应，细胞相对增殖率（RGR）应不低于 80%。
	溶血性	对于经血管给药的系统，其溶血率应低于 5%。
体内安全性	急性与亚急性毒性	在动物模型中，系统在有效剂量下不应产生明显的急性或重复给药毒性反应。
	免疫原性	系统应避免引起机体产生不必要的特异性或非特异性免疫反应。

5.5 制备工艺与质量控制评价

制备工艺与质量控制评价指标如表5所示。

表5 制备工艺与质量控制评价指标

一级指标	二级指标	评价要求
工艺稳健性	批间一致性	连续多批产品的关键质量属性（如粒径、载药量）应具有高度的一致性，相对标准偏差（RSD）通常不大于 5%。
	工艺可放大性	实验室成功的制备工艺应具备向规模化生产转移的可行性，且能保持产品质量一致。
质量可控性	载体特性鉴定	粒径、分布、电位等符合要求（见 5.2 物理化学性能评价）。
	稳定性	产品在规定的贮存条件下，应在预设的有效期内（通常不低于 6 个

		月)保持物理化学性质及载药量的稳定。
--	--	--------------------

5.6 临床转化潜力指标

临床转化潜力评价指标如表6所示。

表6 临床转化潜力评价指标

一级指标	二级指标	评价要求
有效性与成药性	临床前药效学评价	在相关的疾病模型中，系统应表现出优于对照组的治疗效果。
	药代动力学特性	系统应具备良好的体内过程特征，如适宜的体内滞留时间、较高的靶区生物利用度等。
转化可行性	法规符合性	系统的研究、开发和质量控制应遵循相关的技术指导原则和法规要求。

6 测试方法

6.1 物理化学性能测试

物理化学性能测试方法应符合表7的规定。

表7 物理化学性能测试方法

评价指标	测试方法概要	参考标准/方法
平均粒径与粒度分布 (PDI)	动态光散射法 (DLS)：将载体分散于适宜介质（如水或缓冲液）中，置于仪器样品池，在特定温度下测量激光被颗粒散射光强度的波动，通过相关函数分析得出流体力学直径及其分布。	按照 GB/T 29022 的规定执行
Zeta 电位	激光多普勒电泳法：将分散体系置于电场中，带电颗粒将发生定向泳动，通过测量其电泳速率，利用亨利公式计算 Zeta 电位。	参考 GB/T 37617 的规定执行
形态结构	透射电子显微镜法：将载体分散液滴加至载网支持膜上，染色（如磷钨酸）后置于电镜真空中观察，高能电子束穿透样品形成明暗反差图像。	按照 JY/T 0581 的规定执行
	扫描电子显微镜法：载体样品经固定、脱水、干燥及喷金处理后，在真空环境中用聚焦电子束扫描样品表面，检测二次电子信号成像。	按照 JY/T 0584 的规定执行

6.2 技术性能测试

技术性能测试方法应符合表8的规定。

表8 技术性能测试方法

评价指标	测试方法概要	参考标准/方法
响应灵敏度	在体外模拟不同刺激条件（如不同 pH 值的缓冲液、特定酶溶液、特定温度或光照），采用透析袋法或流通池法，于预定时间点取样，用 HPLC 或 UV-Vis 测定载荷物质浓度，计算累积释放率，绘制释放曲线。测定引发释放率发生显著变化（如超过基线 20%）所需的最小刺激强度或最短时间。	《中华人民共和国药典》溶出度与释放度测定法
控制释放特性	同上，在特定刺激下进行长期释放实验。分析释放曲线，计算突释效应，并采用模型（如零级、一级、Higuchi 模	《中华人民共和国药典》药物释放度测定

	型)拟合释放动力学。	法
载药量与包封率	采用适当溶剂完全破坏载体后,使用HPLC法测定载荷物质总量。或采用超速离心/超滤分离游离载荷物质后测定。计算载药量和包封率。	按照GB/T 16631的规定执行
靶向效率	建立体外细胞模型(如不同受体表达量的细胞系)或采用共培养模型,通过荧光标记、放射性标记等手段,定量考察载体在不同细胞的摄取差异。体内则通过动物实验,测定载荷物质在靶组织与非靶组织的分布。	/
系统稳定性(递送过程)	将载体置于模拟生理环境(如含血清的PBS,37°C)中孵育,于不同时间点取样,通过DLS测定粒径分布和Zeta电位变化,通过HPLC测定载荷物质保留率。	/

6.3 生物安全性能测试

生物安全性能测试方法应符合表9的规定。

表9 生物安全性能测试方法

评价指标	测试方法概要	参考标准/方法
细胞毒性	采用标准细胞系(如L929成纤维细胞),将载体与细胞共培养后,使用MTT、CCK-8等方法检测细胞代谢活性,计算细胞相对增殖率(RGR)。	按照GB/T 16886.5的规定执行
溶血性	将一定浓度的载体与稀释后的新鲜抗凝兔血或人血在37°C下共孵育,离心后测定上清液在540nm处的吸光度,计算溶血率。	按照YY/T 0993的规定执行
急性与亚急性毒性	通过动物实验(如小鼠、大鼠),单次或短期多次给予高剂量载体,观察动物体重、行为、死亡率等,并进行大体解剖和组织病理学检查。	《药物单次给药毒性研究技术指导原则》
免疫原性	通过动物实验,在给药后特定时间点采集血清,使用ELISA法检测特异性抗体水平,或利用液相芯片技术(Luminex)分析炎症因子(如TNF-α, IL-6)的浓度变化。	/

6.4 制备工艺与质量可控性测试

制备工艺与质量控制性能测试方法应符合表10的规定。

表10 制备工艺与质量可控性测试方法

评价指标	测试方法概要	参考标准/方法
批间一致性	在相同工艺条件下,连续制备至少三批载体。分别测定各批次产品的关键质量属性(CQAs),如粒径、Zeta电位、载药量、包封率等,计算各指标的平均值、标准偏差(SD)和相对标准偏差(RSD)	/
载体特性鉴定	粒径与分布(PDI、Zeta电位、形态结构)见物理化学性能测试。 化学结构:采用傅里叶变换红外光谱(FTIR)、核磁共振(NMR)等进行确证。	按照JY/T 001、JY/T 0579的规定执行
稳定性	进行加速试验(如40°C±2°C/75%RH±5%RH条件下放置6个月)和长期稳定性试验(在规定的贮存条件下进行)。定期取样检测上述载体特性及载药量等关键指标的变化。	应符合ICH Q1A(R2) 《Stability Testing of New Drug Substances and Products》(新原料药和制剂的稳定性试

	验)》中第2.2.7.1条的规定
--	------------------

6.5 临床转化潜力指标

临床转化潜力评价指标如表11所示。

表11 临床转化潜力测试方法

评价指标	测试方法概要
临床前药效学评价	在相关的疾病动物模型（如肿瘤模型、炎症模型）中评价系统的治疗效果。通过监测肿瘤体积变化、生物标志物水平、组织病理学切片等指标，系统评估其治疗效果，并与空白对照组及阳性药物对照组进行比较
药代动力学特性	通过动物实验研究载体系统在体内的动态过程。给药后于不同时间点采集血液及组织样本，采用HPLC-MS/MS等方法测定载荷物质浓度，计算药时曲线下面积（AUC）、半衰期（ $t_{1/2}$ ）、清除率（CL）等关键参数，并分析其组织分布特性
制剂可行性与规模化生产评估	对制剂处方和工艺进行中试放大验证，评估其在不同生产规模下的可行性。关键评估指标包括但不限于：批间质量一致性、关键工艺参数的操作范围、原材料与生产成本的可接受度，以及是否符合药品生产质量管理规范（GMP）的基本要求。
法规符合性	系统性地审查和研究数据，确保其完整性和质量，以满足药品注册申报的要求。评估内容应覆盖药学研究、非临床安全性评价（GLP符合性）和临床前药效学数据，确保其符合国家药品监督管理局（NMPA）等相关技术指导原则的要求。

7 评价流程

7.1 评价准备阶段

7.1.1 评价任务启动

启动阶段应明确评价目的、评价对象（如载体类型、负载载荷物质、目标适应症）和评价范围。委托方应提供完整的技术资料，包括载体设计说明、制备工艺、质量研究数据、体外体内有效性及安全性数据等。

7.1.2 评价组组建

评价实施机构应组建具备相应专业能力的评价专家组。评价组应由5-9名奇数成员组成，涵盖载荷物质递送技术、制剂工艺、生物安全性评价、药理学、毒理学及相关临床医学等领域专家。评价组成员应签署利益冲突声明，确保评价的独立性与公正性。

7.1.3 评价方案制定

评价组应根据本标准及具体评价目标，制定详细的评价方案。评价方案应经评价组全体成员审议通过后执行。方案内容应包括但不限于以下内容：

- a) 评价的依据和原则；
- b) 评价的具体指标及权重建议（参考附录A）；
- c) 选定的评价方法及其依据；
- d) 实验设计和样本量要求（如适用）；
- e) 评价的时间节点与任务分工；
- f) 所需资源保障和预算。

7.2 评价实施阶段

7.2.1 资料审查

评价组应对委托方提交的全部技术资料的完整性、规范性、科学性进行详细审查。应重点关注实验设计的合理性、数据的真实性、统计分析的准确性以及结论的逻辑性。必要时，可要求委托方进行澄清或补充。

7.2.2 实验验证

应根据评价方案，开展必要的实验验证工作。所有实验过程应严格遵守良好实验室规范，详细记录原始数据。实验验证宜包括但不限于以下内容：

- a) 关键性能复核：对载体的关键质量属性（如粒径、载药量）和核心功能（如刺激响应释放行为）进行复核性检测；
- b) 方法学验证：对评价方案中采用的非标准方法进行验证，确保其适用于当前评价对象；
- c) 补充测试：根据资料审查情况或评价需要，进行方案中预设的补充性体外或体内实验。

7.2.3 数据分析与会议

对资料审查结果和实验验证获得的数据进行综合分析。应采用适当的统计学方法处理数据，确保结论的科学性。评价组应召开会议，每位专家独立评判，充分讨论各项指标的符合情况，并初步形成一致性评价意见。

7.2.4 结果判定

评价组应召开会议，依据本标准第5章建立的评价指标体系，对各项指标的符合性进行逐项判定。根据综合评价得分和关键指标达标情况，将系统划分为四个等级，具体规则见表12。

表12 综合评价等级判定规则

综合评价等级	核心判定标准	关键指标项
A 级（优秀）	所有关键指标达标，且总分 ≥ 90 分。	控制释放特性 载药量 细胞毒性 溶血性 急性与亚急性毒性 批间一致性
B 级（良好）	所有关键指标达标，且总分为 80–89 分。	
C 级（合格）	所有关键指标达标，且总分为 60–79 分。	
D 级（不合格）	出现任一关键指标不达标，或总分 < 60 分。	

7.3 评价报告阶段

7.3.1 评价报告编制

评价组应编制详细的评价报告。报告内容应客观、准确、完整、清晰，至少包括下列内容：

- a) 评价背景、目的和依据；
- b) 评价对象基本信息；
- c) 评价组成员构成；
- d) 评价方法与过程简述；
- e) 各项指标的评价结果与分析；
- f) 综合评价得分与等级结论；
- g) 存在的问题与改进建议（如适用）；
- h) 附件：支持性材料（如重要原始数据、图表、专家签名页等）。

7.3.2 评价结论审核与发布

评价报告初稿应经评价组内部审核，确保内容无误、结论有据。最终报告应由评价组全体成员签字确认。评价结论应正式交付委托方及相关方。所有与评价相关的记录、数据和报告应保存至少10年，确保可追溯性。电子版和纸质版应同步保存。

附录 A

(资料性)

评价指标推荐权重

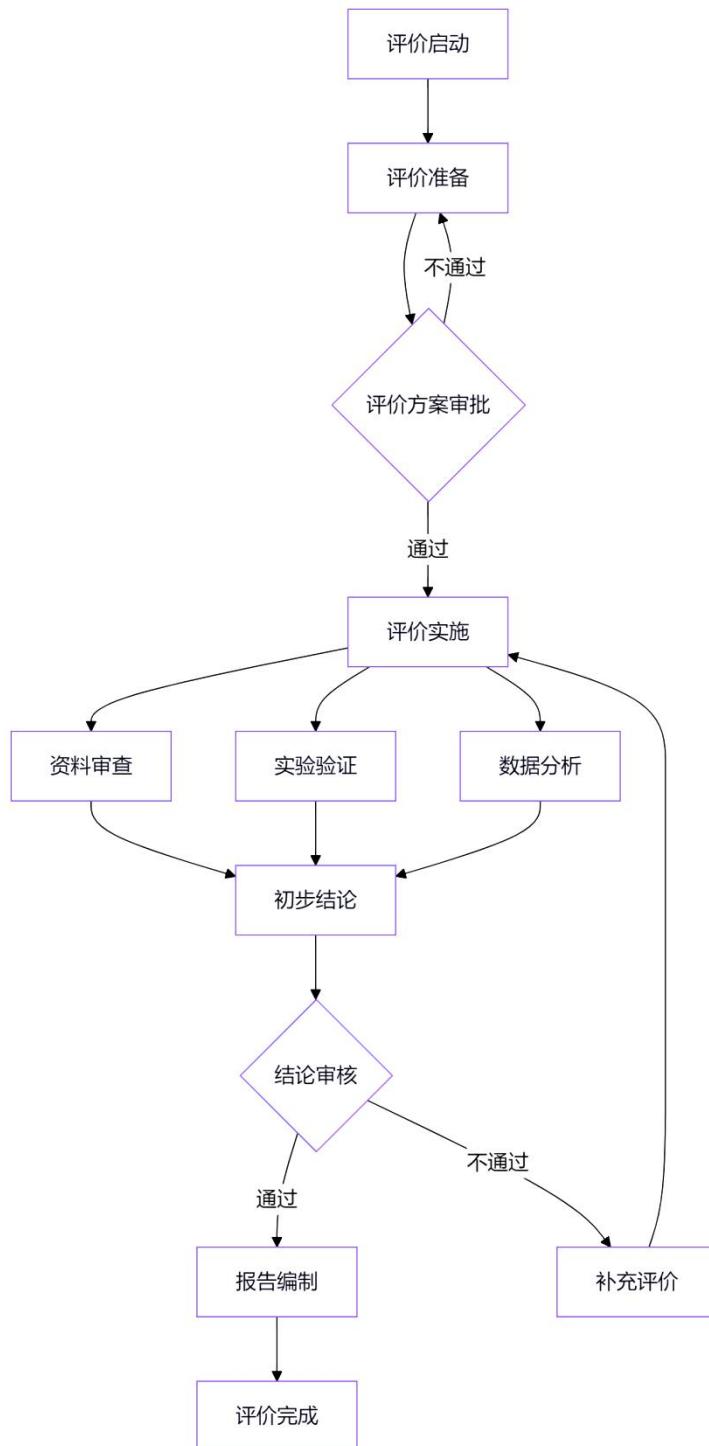
表A.1 智能响应型载体递送系统评价指标推荐权重

评价类别	建议权重	一级指标	二级指标	权重分配
物理化学性能	15	粒径与粒度分布	平均粒径	3
			粒度分布 (PDI)	3
		形态与结构	Zeta 电位	3
			形态学特征	3
			微观结构	3
技术性能	35	刺激响应性	响应灵敏度	7
			控制释放特性	7
		递送效率	载药量与包封率	7
			靶向效率	7
		系统稳定性	系统稳定性	7
生物安全性	28	体外生物相容性	细胞毒性	7
			溶血性	7
		特内安全性	急性与亚急性毒性	7
			免疫原性	7
制备工艺与质量可控性	10	工艺稳健性	批间一致性	5
		质量可控性	稳定性	5
临床转化潜力	12	有效与成药性	临床前药效学评价	3
			药代动力学特性	3
		转化可行性	制剂可行性和规模化生产评估	3
			法规符合性	3

附录 B

(资料性)

评价流程图



图B.1 智能响应型载体递送系统评价流程图

参 考 文 献

- [1] 国家市场监督管理总局. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 2025年10月1日.
 - [2] 国家食品药品监督管理总局. 药物非临床研究质量管理规范 [Z]. 2017年9月1日.
 - [3] 国家食品药品监督管理总局. 药物单次给药毒性试验技术研究技术指导原则 [Z]. 2014年5月13日.
 - [4] ICH (国际人用药品注册技术协调会) . ICH Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products (新原料药和制剂的稳定性试验) .
-