

QbD与药品研发

概念和实例

王兴旺 编著



Quality
by
Design



知识产权出版社

全国百佳图书出版单位

QbD与药品研发

概念和实例

王兴旺 编著



Quality
by
Design



知识产权出版社

全国百佳图书出版单位

图书在版编目 (CIP) 数据

QbD 与药品研发: 概念和实例/王兴旺编著. —北京: 知识产权出版社, 2014.11
ISBN 978-7-5130-2835-6

I. ①Q… II. ①王… III. ①药物-产品开发 IV. ①TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 152736 号

内容提要

本书介绍了目前国际上正在应用的一种药品研发的全新方法——质量源于设计(QbD), 主要涉及工艺设计与分析方法验证的 QbD 研发体系, QbD 方法的重要工具, 如过程分析技术(PAT)、风险评估、实验设计(DoE)、模型与模拟、先前知识与知识管理、质量体系等, 并对其在药品研发中的具体应用以实例形式进行了叙述。本书具有科学性和创新性, 也具有很强的实用性, 是一部涉及国际上药品研发最新理论与最新技术的现代药品研发方法学著作, 填补了我国药品研发领域的空白。本书可作为我国医药院校、科研院所相关专业本科生及研究生的教材, 也可供制药企业、药品研发机构、药品审评监管部门及相关咨询机构从事药品研发和管理等人员参考。

责任编辑: 张 珑

QbD 与药品研发: 概念和实例

QbD YU YAOPIN YANFA: GAINIAN HE SHILI

王兴旺 编著

出版发行: 知识产权出版社有限责任公司	网 址: http://www.ipph.cn
电 话: 010-82004826	http://www.laichushu.com
社 址: 北京市海淀区马甸南村1号	邮 编: 100088
责编电话: 010-82000860 转 8540	责编邮箱: riantjade@sina.com
发行电话: 010-82000860 转 8101 / 8029	发行传真: 010-82000893 / 82003279
印 刷: 三河市国英印务有限公司	经 销: 各大网上书店、新华书店及相关专业书店
开 本: 720mm×1000mm 1/16	印 张: 18
版 次: 2014年11月第1版	印 次: 2014年11月第1次印刷
字 数: 256千字	定 价: 65.80元

ISBN 978-7-5130-2835-6

出版权专有 侵权必究

如有印装质量问题, 本社负责调换。

序 一

药理学学科的任务是研究与开发可预防、诊断和治疗疾病的药物。我国药物应用的历史悠久。早在数千年前，古人通过尝试自然界的各种物质而发现药物可以说是药学发展的最初阶段。随着时间的推移，长期经验的积累升华为理论，逐渐形成了誉满全球的中医药学。从19世纪开始，药物研发进入到了一个新阶段，科学家从天然产物中分离出许多有效成分，并开发成为药物。进入20世纪后，利用人工合成的化合物及改造天然有效成分的分子结构等，药理学步入了迅猛发展的历史阶段，成功研制出许多新药。例如，我所在的中国科学院上海药物研究所就曾在20世纪中后期研究开发过延胡索乙素（颠通定）、加兰他敏、羟基喜树碱、高三尖杉酯碱、消卡芥和更生霉素等。它们至今还在临床上广为应用。

然而，从国内外药物研发的历史来看，过去几十年，寻找和评估药物的方法，基本上是凭经验、靠运气和盲目筛选；药物质量的决策侧重于遵守法规，研究尚不够系统深入和全面。靠这种传统方法虽然研发出了一大批药物，但它的不可预见性、盲目性及人力、物力、财力等方面的巨大浪费，加之成功率愈来愈低，药物的质量稳定性和有效性、安全性也难以得到保证，此等现状迫使人们必须寻找和发展更合适的方法。令人欣慰的是，进入21世纪以后，特别是最近几年，药物研发方法从美国开始，由传统方法向质量源于设计（QbD）方法的历史性转变已悄然发生。该方法强调对产品和工艺（或分析方法）的深刻理解，旨在通过初始设计（研发）确保最终质量，是药物研发领域最前沿和最领先的思想和方法，其深刻内涵以及在药物研发中的具体应用对制药行业的发展可以说具有里程碑式的意义。

王兴旺教授早年在中国科学院上海药物研究所获得博士学位，后在中国制药企业产学研结合的第一线从事药物研发和管理工作多年，实践经验丰富。最近，王兴旺教授结合自己多年的研发工作及对 QbD 基本理论的潜心研究，并参考国内外大量文献资料（尤其是美国 FDA 推荐的实例），精心编写了《QbD 与药品研发：概念和实例》一书，向我国读者详细介绍国际上药物研发的最新理论和最新技术，填补了国内这方面的空白。

该书理论上有所创新，实用性也较强，能充分吸取和借鉴国际上药学前沿的最先进理论与技术方法，使从事药物研发的人员从中受到启迪，促进我国药物研发事业的进一步发展，是一部生命科学领域基础理论与实际应用密切结合、系统介绍药物研发新理论与新技术的学术专著。为此，我十分乐意向广大读者推荐此书。

胥 彬

中国科学院新药专家委员会委员

国家药品审评委员会委员

2014年6月于上海

序 二

国际上，药品质量管理模式已经从生产与检验相结合的模式发展成为设计（研发）模式。以美国为代表的ICH成员国率先采用质量源于设计（QbD）方法进行药品研发和注册申请，从源头设计开始抓最终质量，强调过程控制和风险评估，注重建立控制策略和持续改进。这些理念和方法对于全面提升我国药品质量，真正实现药品的有效、安全和稳定，都有着十分重要的借鉴和引导作用。在当前国家食品药品监督管理局全面推进药品标准提高行动和仿制药一致性评价，在国家新修订《中华人民共和国药品管理法》的大背景与大趋势下，王兴旺教授参考国内外大量文献，并结合自己多年的研发经验，精心编著了《QbD与药品研发：概念和实例》一书。此书为在我国宣传学习QbD提供了一部极好的辅导材料。这本书不仅填补了我国药品研发领域的空白，而且它所体现的理念与方法对于我国制药行业的发展也必将起到极大的推动作用，因而具有重要的现实意义和深远的历史意义。

为此，我十分乐意为王兴旺教授编著的《QbD与药品研发：概念和实例》一书写序。尽管采用QbD方法进行药品研发在我国的具体实施还尚待时日，但是一定要理念先行，这是大势所趋。期待着我国药品质量管理模式早日迈进QbD时代。

金少鸿

WHO国际药典及药品专家委员会委员

国家药品评价中心前主任

2014年6月于北京

前 言

质量源于设计 (QbD), 顾名思义, 质量是设计出来的。其相关概念源于20世纪70年代日本 Toyota (丰田) 公司为提高汽车制造质量而提出, 并经过在通信和航空等领域的发展而逐渐形成。在制药行业应用 QbD, 源于本世纪初。早在2002年, 美国制药工业界对美国食品药品监督管理局 (FDA) 多有抱怨, 认为美国 FDA 管得太严, 使企业在生产过程中缺乏灵活变通空间。美国 FDA 反思后认为, 工业界的抱怨也有一定道理, 可以考虑给工业界一定的自主权, 进行弹性监管。但弹性监管的前提是要让美国 FDA 了解所需要了解的东西, 包括了解产品的质量属性, 了解工艺对产品的影响, 了解变异的来源, 等等。作为制药界, 更要对产品的质量属性有透彻的理解, 对工艺进行详实的研究, 对风险有科学的评估。更为重要的是, 工业界要把这些信息与美国 FDA 共享, 从科学的角度增加美国 FDA 的信心。于是, 为了协调各方面的立场, 在美国制药工业界与监管机构中, 药品 QbD 模式应运而生。2004年9月, 在美国 FDA 正式发布的“21世纪制药行业 GMP: 基于风险的方法” (*Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century—A Risk-based Approach, Final Report*) 指南中, 首次提出基于风险的药品管理方法和药品 QbD 概念, 并被人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 纳入药品质量管理体系中。在 ICH 发布的质量系列指导原则: Q8 (药品研发)、Q9 (药品质量风险管理)、Q10 (药品质量体系) 和 Q11 (原料药研发和生产) 中, 明确提出: 要想达到理想的药品质量控制状态, 必须从研发、风险管理和质量体系这3个方面入手, 即 Q8~Q11 的组合。其中, Q8 首次明确指出: 药品质量不是检验出来的, 而是通过设计和生产所赋予的。这就将

药品质量控制模式前移，以通过初始设计（研发）来确保最终质量。

就概念而言，药品 QbD 是一种始于预先设定的目标，强调基于合理的科学方法和风险评估来理解产品和生产过程的全面主动的可选择性系统化方法。根据 QbD 定义，从研发开始，就要考虑最终质量，在产品研发、工艺路线确定、工艺参数选择和物料控制等各个方面均要进行深入研究，积累详实的数据，在对物料属性、工艺参数以及它们与产品质量属性之间关系透彻理解的基础上，确定最佳的产品和生产工艺。

如前所述，美国 FDA 和 ICH 是药品 QbD 这一继 GMP 之后崭新理念最积极的倡导者和推动者，使制药工业界的药品质量观正积极地向 QbD 模式迈进。QbD 贯穿于产品整个生命周期，是对产品研发、技术转移、生产、质量管理、上市、监管和退市等进行的系统和规范化的管理。实施 QbD，强调通过设计提高质量，能实现生产企业、监管机构和患者的三方共赢：对于制药企业，可以减少监管压力和降低生产成本；对于监管机构，可以在不牺牲质量的前提下，减少监管压力；对于患者来说，可以获得有效和安全的药品，药品质量能有更好的保障。

所以说，尽管 QbD 是一种质量理念，一种技术概念，一种研发方法，本身属于技术层面，但实施 QbD，有助于全面提升药品质量，有助于全面提升药品研发水平，长远来看，也有助于全面提升我国制药行业在国际上的竞争力。从这一层面来看，QbD 是药品质量监管的新的风向标，绝对是值得我国制药工业界关注和重视的一个新理念。笔者认为，推动 QbD 的原动力还是来自于制药工业界。QbD 对我国制药企业的挑战，一是理念上的挑战，二是现有体系的整合。QbD 与现有的 GMP 等并不矛盾，而是不断加深，QbD 本来就是 GMP 的基本组成部分。在我国于 2010 年颁布的 GMP 中也已引入部分 QbD 思想。在我国制药工业界实施 QbD，已是大势所趋。对这一本世纪发展起来的绝对基础也是绝对重要的质量管理新理念，我国制药工业界必须认真学习，深刻领会，先形成共识，再转化为具体行动。

本书主要论述 QbD 在药品研发中的应用。首先介绍 QbD 的定义、分类及其在药品研发中的应用进展等基本概念和基本情况，接着以较大篇幅用

大量实例详细描述 QbD 在工艺设计和分析方法验证等方面的具体应用。最后，本书还对过程分析技术（PAT）和风险评估这两个实施 QbD 的核心工具进行详细介绍和实例分享。

本书可供从事药品研发和管理的人员参考，包括各医药院校和科研机构从事药品研发的科研人员、硕士生、博士生、博士后，各制药企业和研发公司的研发人员，各级药品审评监管部门和相关咨询机构的人员等。尤其是，本书的出版，可以为各大专院校和科研机构的同学们（尤其是硕士生、博士生和博士后）走向制药工业界搭建一座桥梁，可以使他们从本书中学到国际一流的药品研发方法。如果读者能从本书中领悟到些许，直至在自己的实际工作中学会应用有关方法和工具，笔者将感到十分欣慰。

制药行业一直被认为是永不衰败的朝阳行业，对制药行业的人才需求是我国未来发展的大趋势。把 QbD 理念和方法引入我国并传递下去是所有真正从事药品研发的同行们的共同期盼。我国现已从推出通用技术文件（CTD）开始，迈入一个真正进行药品研发的年代。笔者深刻感受到我国制药行业与发达国家的巨大差距，在强烈的使命感和责任感的驱使下，怀着要为这个行业做点事和期望广大国人能真正用得上品质优良且价廉物美的药品（这也是所有业内同仁共同奋斗的目标）的想法，毅然决定将目前国际上正在推行的 QbD 方法编写成书，系统介绍给国内读者。回归专业，注重细节，避免浮躁，是笔者与全体研发人的共勉，也是笔者花费大量时间精心编著本书的初衷。

笔者很荣幸地请到了中国科学院上海药物研究所著名药物学家、我国肿瘤药理学奠基人之一的胥彬先生和中国食品药品检定研究院著名科学家、国际合作高级顾问金少鸿先生在百忙之中为本书作序，为本书增色不少，在此谨向两位德高望重的老前辈致以最崇高的敬意！

本书的出版还得到北京知识产权出版社的大力支持。此外，在写作过程中，笔者也参考了许多专家学者的专著和论文资料，特别是重点参考了美国 FDA 和日本厚生省（MHLW）等组织发布的许多 QbD 案例和培训材料等，书中未列出所有参考资料，笔者在此一并表示由衷的谢意！

由于总体上 QbD 在国际上还处于早期发展阶段，在国内仍处在学习培训阶段，可供查阅的文献资料不多，尤其本书对分析方法验证的 QbD 暂未能提供系统而又完整的实例，对 QbD 在生物技术产品/生物制品中的具体应用也未较多涉及（如美国 FDA 发布的疫苗实例和单克隆抗体实例），加上笔者学识有限，书中定有许多不足之处，恳请读者批评指正，以便再版时修改完善。

编者

2014年6月 于太湖·灵山

目 录

第一章 QbD 基本概念	1
第一节 定义	1
一、ICH Q8(R2)	2
二、ICH Q9	3
三、ICH Q10	4
四、ICH Q11	5
五、ICH Q8/Q9/Q10 问答	6
六、ICH Q8/Q9/Q10 考虑重点(R2)	7
七、ICH Q8~Q11 之间的关系及 QbD 在其中的体现	7
八、小结	11
第二节 分类	11
一、工艺验证的 QbD	11
二、分析方法验证的 QbD	29
三、小结	37
第三节 在药品研发中的应用	37
一、美国 FDA 推荐的速释片实例简介	39
二、美国 FDA 推荐的缓释片实例简介	40
三、在我国药品研发领域的应用展望	42
第二章 基于 QbD 的工艺设计概论	44
第一节 一般过程	44
一、确定 QTPP	44

二、确定产品CQA	45
三、产品开发和理解	45
四、工艺开发和理解	48
第二节 特别关注点	49
第三节 小结	55
第三章 基于QbD的工艺设计实例	57
第一节 确定QTPP和产品CQA	60
第二节 产品开发和理解	62
一、处方前研究	62
二、处方开发和理解	76
第三节 工艺开发和理解	92
一、工艺变量初始风险评估	93
二、预混工艺开发和理解	97
三、干法制粒和整粒工艺开发和理解	102
四、终混工艺开发和理解	117
五、压片工艺开发和理解	120
六、中试放大研究	129
七、人体生物等效正式试验	135
八、工艺变量风险评估更新	135
第四节 建立控制策略	137
一、物料属性控制策略	140
二、预混工艺控制策略	141
三、干法制粒和整粒工艺控制策略	141
四、终混工艺控制策略	141
五、压片工艺控制策略	142
第四章 基于QbD的分析方法验证	143
第一节 基于QbD的方法设计	143
一、确定ATP和方法关键性能特性	143

二、方法开发和理解	146
第二节 基于QbD的方法确认和持续方法确证	155
第三节 基于QbD的方法转移	157
第五章 基于QbD的药品研发与PAT	160
第一节 概述	160
第二节 PAT应用过程	162
一、数据采集	162
二、数据分析和模型形成	163
三、过程实时监控	164
第三节 PAT在QbD及药品研发中的作用	164
第四节 小结	166
第六章 基于QbD的药品研发与风险评估	167
第一节 概述	167
第二节 风险评估工具	170
第三节 应用实例	172
一、制剂研发中的应用实例	172
二、原料药研发中的应用实例	178
三、分析方法验证中的应用实例	179
第四节 小结	183
主要参考文献	185
附录1	188
附录1.1 美国FDA发布的速释片实例英文原文（摘要部分）	188
附录1.2 美国FDA发布的缓释片实例英文原文（摘要部分）	190
附录1.3 美国FDA发布的QbD系列课程目录	193
附录1.4 ICH Q8——药品研发（节选）	194
附录1.5 ICH Q11——原料药研发和生产（节选）	197
附录1.6 美国FDA发布的行业指南——工艺验证：一般原则和 方法（工艺设计部分）	212

附录 1.7	ICH Q10——药品质量体系（节选）	217
附录 1.8	体内外相关性：基础知识、模型建立时的考虑因素及应用（节选）	220
附录 1.9	分析方法的 QbD——方法验证和转移的可能影响（节选）	222
附录 1.10	美国 FDA 发布的行业指南：创新的药物研发、生产和质量保证框架体系——PAT	225
附录 1.11	ICH Q9——药品质量风险管理（节选）	261
附录 2	缩略语表	266
后 记		269

第一章 QbD 基本概念

第一节 定义

当人们已经普遍接受药品质量是生产出来的而不是检验出来这一质量理念之后，国际上近年来已开始推行 QbD，即如图 1.1 所示的药品质量控制模式变迁。从图 1.1 中可以看出，质量源于检验 (QbT) 专注于对产品质量仅进行终点 (成品) 检测，滞后且属于单点控制，经常失败且成本高。将控制重心前移至生产阶段，即为质量源于生产 (QbP)。该模式强调过程控制，为事中、同步和多点控制，又增加书面记录系统，对产品质量有一定保障。将控制重心再前移至设计 (研发) 阶段，即为质量源于设计 (QbD)。该模式为事前控制，产品的质量、有效性和安全性由设计 (研发) 所赋予或融入到产品和工艺中，当属最先进和最有效的质控模式。

所谓药品 QbD，按照 ICH Q8 (R2) 的定义就是：在充分的科学知识和风险评估基础之上，始于预先设定的目标，并强调对产品与工艺的理解及过程控制的一种系统化方法。实施 QbD 的理想状态是：不需要药政部门过多的监管，能持续可靠且高效灵活地生产出高质量的产品。本书将按此定义进行的药品研发和生产等活动统称为 QbD 方法，以与传统方法相区别。

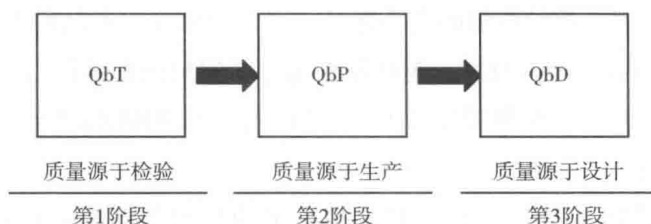


图 1.1 药品质量控制模式变迁

药品QbD的基本内容是:以预先设定的目标产品质量概况(QTPP)作为研发的起点,在确定产品关键质量属性(CQA)基础上,基于风险评估和实验研究,确定关键物料属性(CMA)和关键工艺参数(CPP),进而建立能满足产品性能且工艺稳健的控制策略,并实施产品和工艺的生命周期管理(包括持续改进)。

QbD将风险评估、过程分析技术(PAT)、实验设计(DoE)、模型与模拟、先前知识与知识管理、文件、技术转移、质量体系等重要工具综合应用于药品研发和生产等,其目的不是消除变异,而是建立可以在一定范围内调节变异来保证产品质量稳定的生产工艺。

从以上叙述中可以看出,目前正在国际上实施的QbD方法,主要针对的是工艺验证,但其概念和方法同样适用于分析方法验证等。

QbD方法的具体应用集中体现在ICH质量系列指导原则Q8~Q11中。因此,本书将这4个指导原则合称为QbD系列指导原则。下面就ICH Q8~Q11以及它们之间的关系做一简要的介绍,以使读者更清晰地理解ICH Q8~Q11指导原则与QbD之间的关系以及QbD定义的精髓。

一、ICH Q8 (R2)

ICH Q8 (R2): 药品研发^[1]。该指导原则最早于2005年出台;后于2008年进行过补充,形成Q8 (R1);2009年,ICH又将Q8和Q8 (R1)合并为Q8 (R2)。

现行的Q8 (R2)共分两大部分:第1部分为药品研发,第2部分为附加文本。

第1部分为本指导原则的主要部分,又分为简介、药品研发和术语3小部分。核心内容为药品研发,包括制剂组分(原料药和辅料),制剂(处方研发、过量、理化与生物学特性),工艺研发,容器密闭系统,微生物学特性和相容性等。

在第2部分“附加文本”中,提出了药品研发的6大要素:①确定QTPP;②确定产品CQA;③联系物料属性、工艺参数与产品CQA的风险

评估；④设计空间；⑤控制策略；⑥产品生命周期管理和持续改进。

此外，本指导原则还有两个附件。附件1为药品研发的不同方案；附件2为示例。示例包括风险评估工具的应用、交互作用描述和设计空间的呈现。其中，设计空间的呈现包括3个示例。这3个示例是：用响应面图和等高线图呈现溶出度的响应；根据能同时满足多个产品CQA的可操作范围共同区域确定的设计空间；干燥步骤的设计空间依赖于随时间变化的温度和（或）压力的路径。

总之，本指导原则首次提出QbD概念，期望采用QbD方法寻求一种预期的状态，即通过有效的产品和工艺开发与理解来达到并保证产品质量和性能，产品标准基于对产品和工艺如何影响产品性能的理解，如何影响持续改进和持续实时确保产品质量的能力。

二、ICH Q9

ICH Q9：药品质量风险管理^[2]。本指导原则全文共分绪论、范围、药品质量风险管理的原则、药品质量风险管理的基本程序、风险管理方法学、将药品质量风险管理融入工业界和监管机构的活动中以及定义等章节，并有风险管理方法和工具以及药品质量风险管理的可能应用两个附录部分。

本指导原则指出：药品质量风险管理就是在药品的整个生命周期内对质量风险进行评估、控制、沟通和审核的系统化程序。本指导原则提出了药品质量风险管理的两大基本原则，即①药品质量风险的评估应以科学知识为基础，并最终与保护患者相联系；②药品质量风险管理流程的投入水平、正式程度及文件化程度应与风险水平相对应。本指导原则还特别设计了药品质量风险管理的基本程序，用于协调、推动和改进与药品质量风险有关的基于科学知识的决策。在“风险管理方法学”一章中，支持采用基于科学知识和实用的方法进行决策，指出药品质量风险管理的严格和正式程度应该与所处理问题的复杂性和危害程度以及现有的相关知识相一致。附录1提供了风险管理的主要工具，如失效模式影响分析（FMEA）和危害