

## · 前沿与进展 ·

ADVANCES IN  
PHARMACEUTICAL SCIENCES

## 质量源于设计与高端制剂的开发和质量控制

胡雪丹, 李菁, 孙敏捷\*

(中国药科大学药剂学教研室, 江苏 南京 210009)

**【摘要】**质量源于设计(QbD)是基于科学和质量风险管理原则的方法,在药物设计和制造中发挥重要作用。随着制剂技术的革新,药物制剂向复杂、高效、个性化的方向发展。在高端制剂/药物递送系统的开发中,由于制剂复杂多变、研究人员经验有限,QbD的实施仍会遇到许多挑战。结合案例重点介绍了QbD的主要元素、实施步骤及辅助工具,旨在强化对QbD流程和工具的理解;举例介绍了QbD在缓释制剂、纳米制剂和生物技术产品开发及分析方法开发中的应用和优势。QbD方法同样有助于高端制剂的开发,并最终给制造商、监管机构和患者带来更大的利益。

**【关键词】**质量源于设计;风险评估;设计空间;缓释制剂;纳米制剂;生物技术产品

**【中图分类号】**R943

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1001-5094(2024)02-0134-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.02.007

Development and Quality Control of High-End  
Pharmaceutical Preparations through Quality by  
Design

HU Xuedan, LI Jing, SUN Minjie

*(Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)*

**【Abstract】** Quality by design (QbD) is a method based on principles of science and quality risk management, which plays an important role in drug design and manufacturing. With the innovation of preparation technology, pharmaceutical preparations are developing in the direction of complexity, efficiency and individuality. In the development of high-end pharmaceutical preparations / drug delivery systems, the implementation of QbD still encounters many challenges due to the complexity and variability of formulations and the researchers' lack of experience. Combined with the cases, the main elements, implementation steps and auxiliary tools of QbD are introduced, aiming to strengthen the understanding of QbD process and tools. In addition, the application and advantages of QbD in the development of sustained and controlled release preparations, nanomedicine and biotech products, as well as the development of analytical methods, are introduced. Foreseeably, QbD will also play an important role in the development of high-end pharmaceutical preparations, and will ultimately bring greater benefits to manufacturers, regulatory agencies and patients.

**【Key words】** quality by design; risk assessment; design space; modified-release preparation; nanomedicine; biotech product

质量源于设计(quality by design, QbD)理念在21世纪初由美国食品和药品管理局(FDA)引入制药行业<sup>[1]</sup>。随后,人用药品注册技术要求国际协调会

(ICH)出台了药物开发(Q8)<sup>[2]</sup>、质量风险管理(Q9)<sup>[3]</sup>和药物质量体系(Q10)<sup>[4]</sup>等相关指南,详细阐述了QbD理念。作为一种系统的药物开发方法,QbD以预定义的产品目标为起点,以科学和质量风险管理为基础,强调对产品和过程的理解及过程控制<sup>[2]</sup>。QbD对于制药行业来说是一个机遇,为药品带来价值,为制药行业、监管部门和患者带来利益<sup>[5]</sup>。

尽管QbD的理念和优势已被广泛接受,但其在

**接受日期:** 2023-03-15

\* **通信作者:** 孙敏捷, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 生物药物/载体递送研究, 智能/多功能纳米制剂技术研究, 高端制剂研发与产业化;

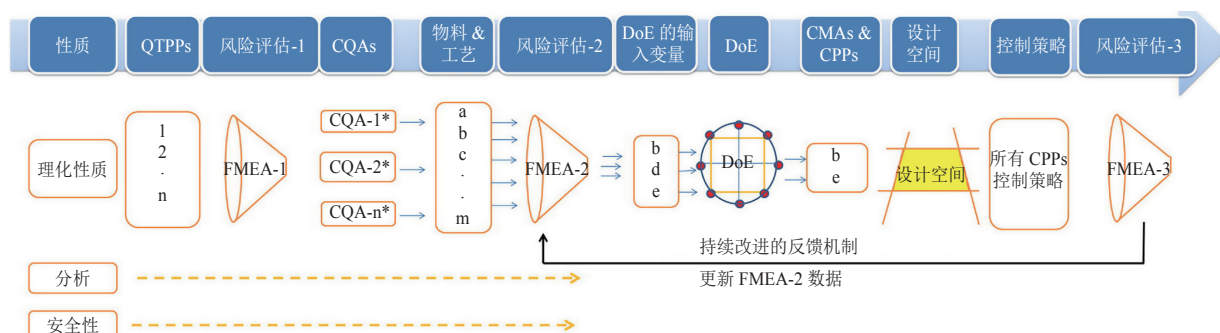
**Tel:** 025-83271098; **E-mail:** msun@cpu.edu.cn

制药行业中的应用尚未被完全开发。受资金、时间和经验的限制, 制药行业对 QbD 方法的实施和基础知识的掌握仍有欠缺<sup>[5-7]</sup>。Grangeia 等<sup>[5]</sup>的调查研究显示, QbD 方法主要应用于常规剂型, 如速释片。然而对于高端制剂或药物递送系统开发, 对其工艺如何影响产品质量的理解还不足, 产品开发阶段相当复杂, 需要大量的知识积累且耗费时间<sup>[8]</sup>。QbD 将是一种有效的策略, 增强对方剂和工艺的理解, 优化复杂给药系统。因此本文结合 QbD 方法实施

案例, 展开介绍了 QbD 的主要元素、实施步骤及辅助工具; 以缓控释制剂、纳米制剂、生物技术产品为主, 介绍了 QbD 在高端制剂开发中的应用及优势, 以期为国内制药行业更好地实施 QbD 提供思路; 此外, 分析方法作为药品研发中质量控制的手段, 其 QbD 方法的实施也将加以介绍。

## 1 质量源于设计的执行步骤与工具

QbD 的执行步骤如图 1 所示。



QTPP: 目标产品质量概况; CQAs: 关键质量属性; DoE: 实验设计; CMAs: 关键物料属性; CPPs: 关键工艺参数; FMEA: 失效模式及后果分析 (风险评估工具); \*: 一个步骤的 CQAs

图 1 质量源于设计 (QbD) 的执行步骤<sup>[9]</sup>

Figure 1 Sequence of steps for conducting quality by design (QbD)

### 1.1 目标产品质量概况和关键质量属性

明确目标药品的质量概况是实施 QbD 的第一步。ICH Q8 将目标产品质量概况 (quality target product profile, QTPP) 定义为“从理论上达到对药品质量特性的前瞻性总结, 确保预期的质量, 同时兼顾药品的安全性和有效性<sup>[2]</sup>”。FDA 发布了简略新药申请 (abbreviated new drug application, ANDA) 的 QbD: 分别选取缓释制剂<sup>[10]</sup>和速释制剂<sup>[11]</sup>的实例, 介绍了开发早期由原研药品的特点、说明书、质量标准及临床给药特点等方面总结 QTPP 的方法。同样的, 在开发高端药物制剂过程中, QTPP 可以从剂型、规格、给药途径、药动学、稳定性等方面入手<sup>[10]</sup>。以上这些质量要求被称为质量属性 (quality attributes, QAs), 其中受制剂处方或生产工艺的变动而受到影响的关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs) 是药物开发过程的研究重点<sup>[12]</sup>。

Sipos 等<sup>[13]</sup>开发了一种无增黏剂和防腐剂的美洛昔康 (meloxicam) 鼻腔给药聚合物胶束冻干粉

针, 其再分散性好, 2 s 内复溶为液体产品, 作为滴鼻剂或喷雾剂可随时使用。该产品 QTPP 被定义为基于 Soluplus<sup>®</sup> (聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物) 的含美洛昔康的聚合物胶束, 具有合适的粒径及分布、最佳的物理化学特性、适当的溶解性和渗透性, 以便通过鼻内给药到达中枢神经系统, 作为一种非甾体抗炎药用于成人患有神经退行性疾病的治疗。风险评估将可能影响最终产品的潜在因素分为材料特性、生产方法、产品特性和治疗期望。产品的 CQAs 为平均粒径、多分散性、zeta 电位、溶出时间、包封率、溶解性和渗透性、稳定性、毒性/刺激性, 对聚合物胶束的质量和疗效影响大, 由此进行控制, 指导产品和工艺开发, 以确保所需的产品质量。

### 1.2 风险评估

在建立了期望产品的 QTPP 和 CQAs 后, 需要对处方变量和工艺参数进行风险评估, 确定关键物料属性 (critical material attributes, CMAs) 和关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs)。风

险评估是实施 QbD 的重要工具, 也是质量风险管理过程的第一步, 这一过程包括识别、分析和评估, 用于识别风险发生的可能性及其后果和严重程度<sup>[3]</sup>。常见的风险评估工具包括: 石川图/鱼骨图、失效模式及后果分析 (failure mode and effects analysis, FMEA)、故障树形图分析、危害分析和关键控制点、风险排序和过滤等<sup>[3]</sup>。其中, 以 FMEA<sup>[14-15]</sup> 和石川图<sup>[16-17]</sup> 最为常用。

QbD 的开展需要进行充分的风险评估, 包括 CQAs 确定前、风险控制和风险控制完成后<sup>[9]</sup>。Mohammed 等<sup>[9]</sup> 演示了 QbD 方法的实施流程 (见图 1), 过程中使用了 3 次 FMEA, 在实验设计 (design of experiments, DoE) 完成后进行风险评估确定风险是否降低。如果风险没有降低, 那就说明可能使用了错误的 CPPs 或 CMAs, 应查明这些风险因素的可能性和潜在严重性以及由此产生的失效模式, 从而减轻风险因素。

### 1.3 实验设计、设计空间和控制策略

DoE 是 QbD 常用工具, 用于确定影响过程的输入因素 (如 CMAs、CPPs) 和该过程的输出 (即 CQAs) 之间的关系, 最终确定最佳工艺条件 and 设计空间<sup>[18]</sup>。DoE 一般包括筛选和优化设计。Plackett-Burman 设计是常用的筛选设计, 仅用于筛选关键因素<sup>[19]</sup>。响应面法是一种广泛使用的优化方法, 包括中心复合设计<sup>[20]</sup>、Box-Behnken 设计<sup>[17]</sup> 等, 运用数学模型和统计分析方法, 考察各变量或变量之间的交互作用对关键质量属性的影响, 从而获得最优条件。在药品的整个生命周期中, DoE 对产品设计的选择、稳健的商业生产流程、设计空间和总体控制策略均至关重要<sup>[21]</sup>。

合理的 DoE 将有效减少实验次数, 降低研究成本并确保结果可靠。Prentice 等<sup>[22]</sup> 在单抗纯化过程中, 基于 QbD 方法, 先后运用全因子实验设计和部分因子实验设计 (包括 2 个中心点), 依次评估了使用辛酸钠进行宿主细胞蛋白还原沉淀的 7 个工艺参数对产品质量 (沉淀产物和产品中的宿主细胞蛋白杂质、单体纯度、电荷变化) 和工艺性能 (步进收率和过滤性能) 的影响。相比于单一多变量全因子实验设计, 本研究的两步 DoE, 在不影响工艺理

解的情况下, 将实验总数由 128 个减少到 32 个。通过工艺建模和模型拟合分析最终获得设计空间和控制策略: 沉淀步骤中辛酸钠浓度  $\leq 1\%$  ( $m/v$ )、pH 5.0~6.0 可实现产品的宿主细胞蛋白含量小于 0.01%、沉淀步骤产率  $\geq 90\%$  的预期目标。沉淀步骤 pH 5.0~5.3 则可实现产品的宿主细胞蛋白含量小于 0.007%。

设计空间内的处方、工艺可最大限度地实现产品所需的 CQAs。Hales 等<sup>[20]</sup> 通过 QbD 开发了用于结肠靶向的负载姜黄素聚合物微粒 (Col-CUR-MPs) 口服给药系统。通过中心复合设计确定输入变量 [pH 依赖性肠溶性聚合物 Eudragit® FS 比例、姜黄素浓度和聚合物混合物 (Eudragit® FS-聚己内酯) 浓度] 和响应 (粒径和粒径分布、载药量和包封率、收率、体外释放) 之间的函数关系。实验设计的有效性和回归模型对实验数据的拟合度通过拟合优度 ( $R^2$ )、预测精度和方差分析来验证。设计空间被描述为二维等高线图。在设计空间内、外各选择了一个配方制备 Col-CUR-MPs, 结果显示, 设计空间内的配方所制备的产品, 其 CQAs 均达到期望, 而设计空间外的配方, 除粒径分布外, 所有实验结果均在期望范围之外。Kim 等<sup>[23]</sup> 运用 QbD 将替米沙坦和氨氯地平双层片开发成单层片 (TA), 随着 DoE 模型的开发和验证, 最终通过多维组合 CMAs 和 CPPs 对每个响应的单独接受区域得到最佳设计空间。在设计空间内制备的 TA 与双层市售产品 Twynstar® 具生物等效性, 但 TA 尺寸减少了 50%, 且无需再使用双层压片机, 简化了工艺, 实现了比传统双层片 (90%~95%) 更高的单层片产品产量 (95%~100%)。综上, 实施 QbD 的目的不仅限于得到某一最佳处方或工艺最优解, 关键在于建立一种可以在一定范围内调节偏差以保证产品质量的处方和工艺, 即设计空间。在对产品和工艺的理解上, 建立控制策略, 确保生产的产品在设计空间设定的质量标准之内, 并进行持续监控和改进, 保证产品在生命周期内质量一致。

### 1.4 过程分析技术

过程分析技术 (process analytical technology, PAT) 也是 QbD 开发中一个重要工具。常用的过程分析仪有拉曼光谱、近红外光谱、傅里叶变换红外

光谱、荧光光谱和紫外/可见光谱等<sup>[24-25]</sup>。PAT 通过对药物制造和生物加工过程进行实时近线、在线或线内测量, 快速、无损地提供化学和物理性质信息, 必要时有可能对参数立即进行调整, 以纠正错误, 增强对过程的控制<sup>[26-27]</sup>。

Gavan 等<sup>[28]</sup>采用微近红外光谱技术, 结合 DoE 和多元数据分析, 对含 2 种活性药物成分产品的流化床造粒过程的关键造粒参数——颗粒水分含量进行线内监测。该研究根据配方的特殊性对工艺参数进行精确控制, 实现了产品在设计空间内的维护, 消除了材料相关的变异性, 并提供了一个用户友好的过程控制策略。Won 等<sup>[29]</sup>在运用 QbD 方法开发由缓释层中的高剂量盐酸二甲双胍 (metformin) 和速释层中的低剂量酒石酸艾格列汀 (evogliptin tartrate) 组成的双层片剂过程中, 采用近线透射拉曼光谱, 实时测量双层片中小剂量药物的含量均匀性。该研究基于 QbD 和 PAT 解决了 2 种药物剂量差异较大的情况下, 对 CQA (如药物含量均匀度) 的负面影响。

## 2 基于质量源于设计的缓控释制剂开发

FDA 发布的 ANDA 中缓释制剂的实例<sup>[10]</sup>, 设计为速释颗粒、延迟释放包衣微丸和外加缓冲剂及其他辅料一起压制的刻痕片, 为缓释口服固体制剂研发中实施 QbD 提供了经验和知识。Kanwal 等<sup>[30]</sup>通过合理使用 QbD 方法和工具, 成功开发了苯磺酸氨氯地平 (amlodipine besylate) 和辛伐他汀 (simvastatin) 差速释放固定剂量复方片, Eudragit<sup>®</sup> RSPO-磷酸二钙共混物是控制药物释放的关键, 实现片剂中 2 种药物的差异释放。Patel 等<sup>[31]</sup>运用 QbD 方法制备供儿童患者使用的头孢泊肟酯 (cefepodoxime proxetil) 双释微丸型干混悬剂。该过程构建鱼骨图确定 CQAs, 再用 FMEA 定量评估速释微丸和缓释微丸的初始风险变量的风险优先级数。预实验确定 HPMC K100M 浓度和 Eudragit<sup>®</sup> RSPO 浓度是影响药物释放的关键。HPMC K100M 浓度和 Eudragit<sup>®</sup> RSPO 的浓度被选为 3<sup>2</sup> 全因子实验中的自变量,  $Q_2$  (2 h 药物累积释放量)、 $Q_{10}$  (10 h 药物累积释放量)、 $t_{50}$  (药物释放 50% 所需时间) 和

$t_{90}$  (药物释放 90% 所需时间) 为因变量, 通过响应面分析确定设计空间, 并制定双释微丸的控制策略: 滚圆速度 (1 200 r·min<sup>-1</sup>)、滚圆时间 (15 min)、挤出速度 (55 r·min<sup>-1</sup>)、挤出时间 (10 min)、混合时间 (5 min)、干燥时间 (10~15 min) 和黏合剂浓度 (1%~3%)。

Shinde 等<sup>[17]</sup>采用 QbD 法开发了聚乙二醇包衣的琥珀酸美托洛尔 (metoprolol succinate) 微丸型缓释片。该研究以微丸片的含量、释放度和硬度作为 CQAs; 通过石川图和 FMEA 分别定性、定量评估影响药品质量的潜在风险参数; 采用 Plackett-Burman 设计 (七因素两水平) 筛选显著因素, 选择羟丙甲纤维素、乙基纤维素、固化时间进行 Box-Behnken 设计优化变量范围。该羟丙甲纤维素微丸型缓释片的开发通过最少的实验来实现所需的药物释放特性, 从而减少开发时间、成本和劳动力, 最终配方和工艺在设计空间内能保证产品质量。

## 3 基于质量源于设计的纳米制剂开发

制药行业普遍重视开发纳米药物产品以提高药物的治疗性能, 拓展临床应用<sup>[32]</sup>。然而也由于纳米药物设计复杂、结构不稳定和在纳米尺度上的制药特性使得纳米工程药物的质量和安全性更难控制, 限制了其工业生产和临床应用<sup>[32]</sup>。因此有必要以一种更可控和更一致的方式开发纳米药物。QbD 及产品 CQAs 的识别和规范对于药物纳米材料的设计、开发和生产至关重要<sup>[33]</sup>。

广泛定义的 CQAs 一般包括纳米材料的形态、尺寸、多分散性、表面电荷、载药量、药物包封率、体外药物释放曲线、药代动力学性能、药物稳定性等<sup>[32-36]</sup>。以脂质体为例, Németh 等<sup>[35]</sup>基于 QbD 通过薄膜水合法制备了不含活性药物成分的脂质体制剂“中间体”, QTPP 为球形、大的单层囊泡。QbD 提供了一个实用的决策系统, 该系统能够根据未来需要的预定目标, 即活性成分、剂型和给药途径的要求, 改变脂质体性质, 快速得到质量稳定的目标产品。Lu 等<sup>[36]</sup>将 QbD 方法用于含有亲水活性药物成分的脂质体产品的制备。该研究选用局麻药布比卡因 (bupivacaine) 作为模型化合物, 定义并

评估了多囊脂质体药物产品的 3 个 CQAs: 粒径、形态和药物包封率, 使用风险评估来监控显著影响包封率和粒径的处方和工艺过程, 证明了 QbD 用于多囊脂质体系统的可行性和优势。

Rapalli 等<sup>[15]</sup> 基于 QbD 方法开发含有低表面活性剂浓度的酮康唑 (ketoconazole) 纳米立方液晶的外用水凝胶。该纳米立方液晶由弯曲的双连续的三维脂质双分子层和 2 个互穿但不接触的水相纳米通道组成, 立方体中间相的分隔作用可用于引入亲水、亲脂和两亲性的客体药物<sup>[37]</sup>。基于 QbD 方法开发的纳米立方液晶比前人的方法<sup>[38]</sup> 具有更高的经济效益和更低的表面活性剂含量, 实现了配方的优化, 且在批量扩大研究中成功应用。

#### 4 基于质量源于设计的生物技术产品开发

据 Ter Horst 等<sup>[6]</sup> 统计, 2014—2019 年通过欧盟全面申请提交并使用 QbD 开发的大多数医药产品是小分子产品, 而生物技术产品只占少数。生物技术产品及其制造过程复杂, 产品质量依赖于生产工艺的稳定性和耐受性以及全过程控制, 因此, 对生物技术产品实施 QbD 仍然是一项挑战<sup>[39]</sup>。生物技术产品 CQAs 可分为以下类别: 与产品相关的变体和杂质、宿主细胞杂质、设施相关的属性, 以及与确定生物疗法的特性和效力相关的属性<sup>[14]</sup>。

糖基化是许多抗体产品的 CQA, 抗体糖基化修饰决定了抗体产品的特性和效力<sup>[40]</sup>。Agarabi 等<sup>[41]</sup> 在细胞培养中实施 QbD, 以稳定的高质量抗体产量为目标, 利用 Plackett-Burman 设计筛选出影响单克隆抗体糖基化谱的关键因素为培养温度和非必需氨基酸的补充, 展示了一个能预测性改变单克隆抗体聚糖结构的单克隆抗体平行生物反应器培养模型。这项研究可用于指导未来的实验工作, 筛选细胞培养参数, 在产品产量和关键生化质量属性的一致性之间更好地取得平衡。

Rathore<sup>[14]</sup> 介绍了 QbD 在一个生物类似药——粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, GCSF) 的纯化过程中的应用。该研究主要围绕受下游工艺步骤影响的 CQAs: 与产品相关的变体和杂质, 如氧化、还原、聚集和甲酰甲硫氨酸化。

运用 DoE 筛选和优化了蛋白质折叠步骤、pH 调节步骤和单一色谱步骤 (基于 PAT 的混合模式色谱), 为色谱步骤开发创建高通量过程开发平台, 最终产品回收率可达 90.0%, 纯度水平大于 99.0%。对比 GCSF 商业工艺, 基于 QbD 的工艺不仅使工艺产量提高了近 3 倍, 而且使工艺时间缩短至原来的 1/3, 从而使工艺的总生产率提高了近 10 倍。

综上, 在生物技术产品的上、下游工艺中使用 QbD 方法, 围绕产品 CQAs, 展开实验设计和数据统计分析, 获得了稳健的设计空间。虽然有些步骤仍难以实现放大生产, 但是增强了研究者对生物加工过程和产品的理解, 并为 QbD 导向的生物技术产品开发提供了先验知识。

#### 5 基于质量源于设计的分析方法开发

在药品研发和评价过程中, 使用 QbD 和生命周期管理原则进行分析方法开发, 能确保在整个生命周期内获得可靠、准确和一致的性能方法, 并确保原料药和制剂的安全性和质量<sup>[42]</sup>。基于 QbD 的分析方法开发 (analytical quality by design, AQbD) 方法实施步骤如图 2 所示<sup>[43]</sup>, 工具与 QbD 类似。

AQbD 方法被广泛用于色谱方法开发。Tol 等<sup>[44]</sup> 运用 AQbD 方法, 成功开发了一种高效液相色谱 (HPLC) 方法, 同时测定阿巴卡韦 (abacavir)、拉米夫定 (lamivudine) 和多替拉韦 (dolutegravir) 组合的抗逆转录病毒制剂中的有关物质。该复方制剂中存在近 30 个峰, 包括 3 种原料药、11 种已知杂质和其他辅料, 其相关物质的分析非常具有挑战性。最初采用一次一因素 (one-factor-at-a-time, OFAT) 方法来开发, 结果需要用 2 种不同的 HPLC 法测定有关物质。因此建立了 AQbD 方法: 分析目标是分离所有的临界峰并达到足够的选择性。在 OFAT 实验基础上确定拉米夫定羧酸杂质的保留时间和 2 个阿巴卡韦杂质之间的分离度是最重要的 2 个关键方法属性 (critical method attributes, CMA)。选择柱温、流动相 B 组成、缓冲液 pH 为关键因素, 通过中心复合设计和实验结果的方差分析, 发现缓冲液 pH 是对 2 个 CMA 影响最大的因素。由于 2 个 CMA 的最优 pH 区域不同, 因此建立并验

证了2个设计空间, 每次忽略2个CMA中的一个。引入三元梯度程序解决了pH敏感问题。进行了蒙特卡罗模拟, 在设计空间内识别出具有低故障风险和高质量保证的正常工作范围, 建立了确定稳健色谱分离区域的方法可操作区域 (method operable design region, MODR)。与2种单独的分析方法相比, 该方法减少了约50%的分析时间、资源和溶剂消耗, 给制剂分析带来更多的便利和更高的成本效益。

Nompari 等<sup>[45]</sup>首次应用AQbD方法建立了一种快速、灵敏的超高效液相色谱法测定疫苗上清中乙

型脑膜炎抗原, 用于乙型脑膜炎疫苗 (Bexsero) 的常规分析。Iliou 等<sup>[46]</sup>基于AQbD开发液相色谱-质谱联用方法, 最短的分析时间内完成雷贝拉唑原料药中2种潜在基因毒性杂质的定量分析。AQbD方法在超高效液相色谱-质谱联用<sup>[47]</sup>、气相色谱-质谱联用<sup>[48]</sup>、超临界流体色谱<sup>[49]</sup>中也有应用, 用于鉴定、含量测定、稳定性研究、含量均匀度和杂质研究。在分析方法中运用QbD, 从整体的角度来考虑方法的稳健性以及过程和产品的可变性, 可实现产品质量控制的方法稳健性和在生命周期中的调节灵活性。



图2 基于QbD的分析方法开发(AQbD)工作流程的主要步骤<sup>[43]</sup>

Figure 2 Main steps of the analytical quality by design (AQbD) process

## 6 结语与展望

QbD在制剂研发、分析方法开发和生物制药等制药领域越来越重要。合理运用QbD方法进行高端制剂处方、工艺开发/验证或分析方法开发/验证, 可以为未来中试/工艺放大提供可靠的信息和先验知识, 从而使研发产品更好地在生产车间转化, 确保能够持续生产出安全、有效、高质量的药物。

高端制剂开发中QbD的成功实施不仅需要建立在对QbD概念和工具的良好理解掌握上, 还需要克服产品或分析方法系统的复杂性。因此, 研发早期对产品特性的充分理解、足够的资本和技术支持也格外重要。从长远来看, 在高端制剂研发中实施QbD, 建立能满足产品质量且工艺稳健的设计空间, 有利于提升产品转化成功率、生产工艺灵活性和制药

企业的成本效益。同时, QbD 辅助药物递送系统的

优化将促进个性化医疗的发展, 使患者用药得到保障。

### [ 参考文献 ]

- [1] Yu L X, Amidon G, Khan M A, *et al.* Understanding pharmaceutical quality by design[J]. *AAPS J*, 2014, 16(4): 771–783.
- [2] International Conference on Harmonization (ICH). ICH harmonised tripartite guideline Q8(R2) pharmaceutical development[EB/OL]. (2009-08-09)[2022-08-06]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.
- [3] International Conference on Harmonization (ICH). ICH harmonised tripartite guideline Q9 quality risk management[EB/OL]. (2005-11-09)[2022-08-06]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>.
- [4] International Conference on Harmonization (ICH). ICH harmonised tripartite guideline Q10 pharmaceutical quality system[EB/OL]. (2008-06-04)[2022-08-06]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>.
- [5] Grangeia H B, Silva C, Simões S P, *et al.* Quality by design in pharmaceutical manufacturing: a systematic review of current status, challenges and future perspectives[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 147: 19–37. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.12.007.
- [6] Ter Horst J P, Turimella S L, Metsers F, *et al.* Implementation of quality by design (QbD) principles in regulatory dossiers of medicinal products in the European Union (EU) between 2014 and 2019[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2021, 55(3): 583–590.
- [7] Kajiwara E, Kamizato H, Shikano M. Impact of quality by design development on the review period of new drug approval and product quality in Japan[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2020, 54(5): 1192–1198.
- [8] Jain K K. *Drug delivery systems*[M]. New York: Springer New York, 2020: 1–54.
- [9] Mohammed A Q, Sunkari P K, Srinivas P, *et al.* Quality by design in action 1: controlling critical quality attributes of an active pharmaceutical ingredient[J]. *Org Process Res Dev*, 2015, 19(11): 1634–1644.
- [10] US Food and Drug Administration. Quality by design for ANDAs: an example for modified release dosage forms[EB/OL]. (2011-12-11)[2022-08-06]. <https://www.fda.gov/media/82834/download>.
- [11] US Food and Drug Administration. Quality by design for ANDAs: an example for immediate-release dosage forms[EB/OL]. (2012-04-26)[2022-08-06]. <https://www.fda.gov/media/83664/download>.
- [12] Namjoshi S, Dabbaghi M, Roberts M S, *et al.* Quality by design: development of the quality target product profile (QTPP) for semisolid topical products[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(3): 287. DOI: 10.3390/pharmaceutics12030287.
- [13] Sipos B, Szabó-Révész P, Csóka I, *et al.* Quality by design based formulation study of meloxicam-loaded polymeric micelles for intranasal administration[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(8): 697. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080697.
- [14] Rathore A S. Quality by design (QbD)-based process development for purification of a biotherapeutic[J]. *Trends Biotechnol*, 2016, 34(5): 358–370.
- [15] Rapalli V K, Banerjee S, Khan S, *et al.* QbD-driven formulation development and evaluation of topical hydrogel containing ketoconazole loaded cubosomes[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 119: 111548. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111548.
- [16] Waghule T, Rapalli V K, Singhvi G, *et al.* Voriconazole loaded nanostructured lipid carriers based topical delivery system: QbD based designing, characterization, *in-vitro* and *ex-vivo* evaluation[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2019, 52: 303–315. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.04.026.
- [17] Shinde M B, Shinde G V, Patel R S, *et al.* Computational predictability of polyethylene glycol encapsulated modified release multiple unit pellets formulation of metoprolol succinate using different multivariate models[J]. *Mater Technol*, 2021: 1–16. DOI: 10.1080/10667857.2021.1889745.
- [18] González-Fernández F M, Bianchera A, Gasco P, *et al.* Lipid-based nanocarriers for ophthalmic administration: towards experimental design implementation[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4): 447. DOI: 10.3390/pharmaceutics13040447.
- [19] Elkady O A, Tadros M I, El-Laithy H M. QbD approach for novel crosslinker-free ionotropic gelation of risedronate sodium-chitosan nebulizable microspheres: optimization and characterization[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 21(1): 14. DOI: 10.1208/s12249-019-1561-2.
- [20] Hales D, Tefas L R, Tomuță I, *et al.* Development of a curcumin-loaded polymeric microparticulate oral drug delivery system for colon

- targeting by quality-by-design approach[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(11): 1027. DOI: 10.1010.3390/pharmaceutics12111027.
- [21] Singh B N. Product development, manufacturing, and packaging of solid dosage forms under QbD and PAT paradigm: DOE case studies for industrial applications[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(8): 313. DOI: 10.1208/s12249-019-1515-8.
- [22] Prentice J, Vu D, Robbins D, *et al.* Process characterization strategy for a precipitation step for host cell protein reduction[J]. *Biotechnol Prog*, 2020, 36(1): e2908. DOI: 10.1002/btpr.2908.
- [23] Kim J E, Park Y J. QbD consideration for developing a double-layered tablet into a single-layered tablet with telmisartan and amlodipine[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 377. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020377.
- [24] Feng H, Mohan S. Application of process analytical technology for pharmaceutical coating: challenges, pitfalls, and trends[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(5): 179. DOI: 10.1208/s12249-020-01727-8.
- [25] Helgers H, Schmidt A, Lohmann L, *et al.* Towards autonomous operation by advanced process control-process analytical technology for continuous biologics antibody manufacturing[J]. *Processes*, 2021, 9(1): 172. DOI: 10.3390/pr9010172.
- [26] Munir N, Nugent M, Whitaker D, *et al.* Machine learning for process monitoring and control of hot-melt extrusion: current state of the art and future directions[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1432. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091432.
- [27] Gerzon G, Sheng Y, Kirkitadze M. Process analytical technologies—advances in bioprocess integration and future perspectives[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 207: 114379. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114379.
- [28] Gavan A, Iurian S, Casian T, *et al.* Fluidised bed granulation of two APIs: QbD approach and development of a NIR in-line monitoring method[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(4): 506–517.
- [29] Won D H, Parke H, Ha E S, *et al.* Optimization of bilayer tablet manufacturing process for fixed dose combination of sustained release high-dose drug and immediate release low-dose drug based on quality by design (QbD)[J]. *Int J Pharm*, 2021, 605: 120838. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120838.
- [30] Kanwal U, Mukhtar S, Waheed M, *et al.* Fixed dose single tablet formulation with differential release of amlodipine besylate and simvastatin and its pharmacokinetic profile: QbD and risk assessment approach[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 2193–2210. DOI: 10.2147/DDDT.S240506.
- [31] Patel M S, Patel A D, Damor S. Design and development of dual release reconstitutable oral suspension of cefpodoxime proxetil for pediatric patient using risk-based quality by design approach[J]. *J Pharm Innov*, 2021: 1–24. DOI: 10.1007/s12247-021-09577-y.
- [32] Mitchell M J, Billingsley M M, Haley R M, *et al.* Engineering precision nanoparticles for drug delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(2): 101–124.
- [33] Rawal M, Singh A, Amiji M M. Quality-by-design concepts to improve nanotechnology-based drug development[J]. *Pharm Res*, 2019, 36(11): 153. DOI: 10.1007/s11095-019-2692-6.
- [34] US Food and Drug Administration. Liposome drug products chemistry, manufacturing, and controls; human pharmacokinetics and bioavailability; and labeling documentation[EB/OL]. (2018-04-05) [2022-08-09]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/liposome-drug-products-chemistry-manufacturing-and-controls-human-pharmacokinetics-and>.
- [35] Németh Z, Pallagi E, Dobó D G, *et al.* An updated risk assessment as part of the QbD-based liposome design and development[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(7): 1071. DOI: 10.3390/pharmaceutics13071071.
- [36] Lu B H, Ma Q Y, Zhang J, *et al.* Preparation and characterization of bupivacaine multivesicular liposome: a QbD study about the effects of formulation and process on critical quality attributes[J]. *Int J Pharm*, 2021, 598: 120335. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120335.
- [37] Singhvi G, Banerjee S, Khosa A. *Organic materials as smart nanocarriers for drug delivery*[M]. India: William Andrew Publishing, 2018: 471–517.
- [38] Guo C, Wang J, Cao F, *et al.* Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2010, 15(23/24): 1032–1040.
- [39] Crommelin D J A, Mastrobattista E, Hawe A, *et al.* Shifting paradigms revisited: biotechnology and the pharmaceutical sciences[J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(1): 30–43.
- [40] Boniface R, Schageman J, Sanderson B, *et al.* Profiling of glycosylation gene expression in CHO fed-batch cultures in response to glycosylation-enhancing medium components[J]. *BMC Proc*, 2013, 7(6): 99. DOI: 10.1186/1753-6561-7-S6-P99.
- [41] Agarabi C D, Schiel J E, Lute S C, *et al.* Bioreactor process parameter screening utilizing a plackett-burman design for a model monoclonal

- antibody[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(6): 1919–1928.
- [42] Volta E Sousa L, Gonçalves R, Menezes J C, *et al.* Analytical method lifecycle management in pharmaceutical industry: a review[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, 22(3): 128. DOI: 10.1208/s12249-021-01960-9.
- [43] Tome T, Žigart N, Časar Z, *et al.* Development and optimization of liquid chromatography analytical methods by using AQbD principles: overview and recent advances[J]. *Org Process Res Dev*, 2019, 23(9): 1784–1802.
- [44] Tol T, Kadam N, Raotole N, *et al.* A simultaneous determination of related substances by high performance liquid chromatography in a drug product using quality by design approach[J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1432: 26–38. DOI: 10.1016/j.chroma.2015.12.080.
- [45] Nompri L, Orlandini S, Pasquini B, *et al.* Quality by design approach in the development of an ultra-high-performance liquid chromatography method for Bexsero meningococcal group B vaccine[J]. *Talanta*, 2018, 178: 552–562. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.09.077.
- [46] Iliou K, Malenović A, Loukas Y L, *et al.* Analysis of potential genotoxic impurities in rabeprazole active pharmaceutical ingredient via liquid chromatography-tandem mass spectrometry, following quality-by-design principles for method development[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 149: 410–418. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.11.037.
- [47] Prabhu R C, Maruthapillai A, Senadi G C. Use of stage-wise AQbD and an orthogonality approach to develop a short-runtime method for the simultaneous quantification of Bosentan and impurities using UPLC equipped with PDA and ESI-MS[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(9): 4175–4182.
- [48] Freitas J, Silva P, Vaz-Pires P, *et al.* A systematic AQbD approach for optimization of the most influential experimental parameters on analysis of fish spoilage-related volatile amines[J]. *Foods*, 2020, 9(9): 1321. DOI: 10.3390/foods9091321.
- [49] Schmidtsdorff S, Neumann J, Schmidt A H, *et al.* Analytical lifecycle management for comprehensive and universal nitrosamine analysis in various pharmaceutical formulations by supercritical fluid chromatography[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 197: 113960. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.113960.



**【专家介绍】孙敏捷**: 教授, 博士生导师, 教育部长江学者特聘教授。中国药学会药剂专委会青年委员, 江苏省中医药学会新药研究与开发专委会常委, 江苏省药物研究与开发协会医疗器械与药学装备专委会委员, 白求恩医学专家委员会青年专家委员会委员, 《亚洲药物制剂科学》(*Asian J Pharm Sci*) 青年编委, 《中国化学快报(英文版)》编委, 中国药科大学药学院党委委员。2011年6月任中国药科大学药学院副教授, 2013年12月任内布拉斯加大学医学中心高级访问学者, 2017年3月任中国药科大学药学院特聘研究员, 2017年7月任中国药科大学药学院教授, 2019年5月任中国药科大学药学院药剂系主任, 现担任中国药科大学孟目的学院院长、教务处处长。

主要研究方向包括: 生物药物/载体递送; 智能/多功能纳米制剂技术; 高端制剂研发与产业化。2019年获国家自然科学基金面上项目——构建“三元联动”重塑肿瘤免疫微环境的ATP超敏纳米凝胶用于胰腺癌化疗免疫联合治疗研究, 为药物递送系统的构建做出了有益探索, 为抗肿瘤创新药物研发提供了新视角。先后承担国家、省市级课题20余项, 获省级科研成果一等奖2项; 参与编写专业书籍2部, 授权专利6项; 至今在 *Angewandte Chemie International Edition*, *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, *Science Advances*, *Advanced Functional Materials* 等期刊发表科研论文90余篇, 总被引用次数3000余次。2015年入选江苏省“六大人才高峰”高层次人才, 2018年入选江苏省“333高层次人才培养工程”第三层次培养对象, 2018年获得“江苏省普通学校本专科优秀毕业设计(论文)指导教师”, 2021年获得“江苏省优秀博士毕业论文指导教师”, 2021年获得“Young Investigator Award of Controlled Release Society(国际控释协会青年科学家奖)”等荣誉。