

QbD-----实现药品研发的“以终为始”

Carrie Xie

篇首语：药品研发的关键质量理念：QbD

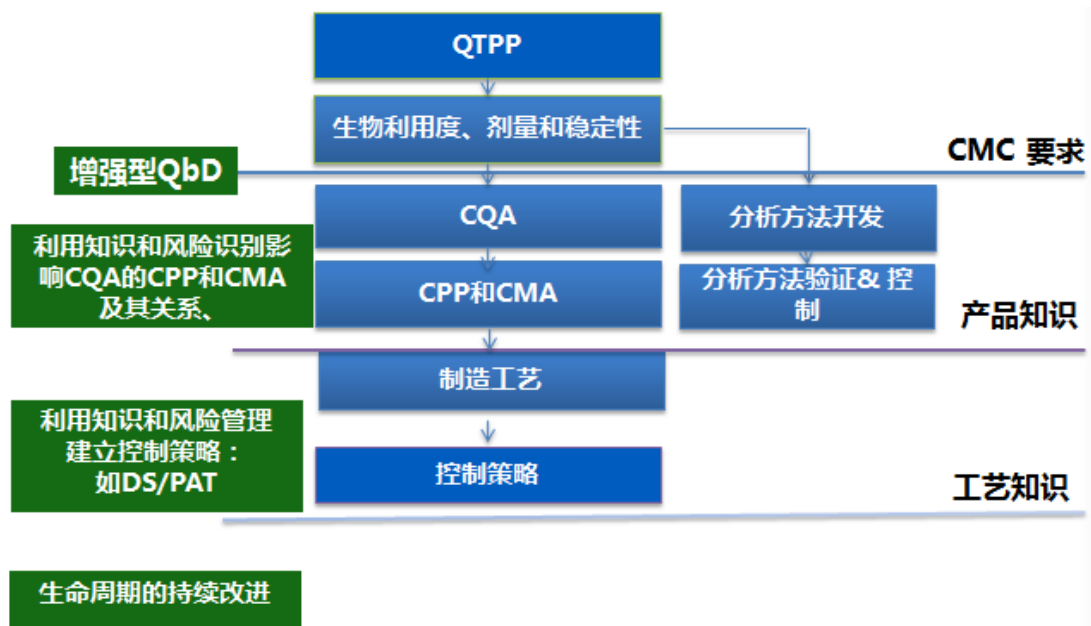
2004 年 FDA 在“21 世纪制药行业 GMP：基于风险的方法”指南中，首次提出基于风险的药品管理和 QbD 概念。2005 年 ICH 公布 Q8 药品研发 (PD)，随后 Q9 质量风险管理 (QRM)、Q10 制药质量体系 (PQS)、Q11 原料药研发和生产，为了实现药品质量的控制状态，必须从 PD、QRM、PQS 三个方面着手。2009 年 ICH Q8 补充件 R2 中给出 QbD 的定义：质量源于设计 (Quality by Design) 是一种系统的研发方法，以预先设定目标为起始，基于可靠的科学和质量风险管理，强调对产品和生产过程的理解，及对工艺的控制。也就是说 QbD 的药品研发应该包括：在整个生命周期中利用早期积累的知识，使用风险分析管理和知识管理，通过实验设计获得的研究结果。

我们经历了“药品标准检验控制”到“cGMP 生产工艺控制”即从质量源于检验到质量源于生产的改变，开启“研发设计控制”即质量源于设计，又可以给制药业带来什么？

传统的药品开发	现代药品开发 (QbD)
1. 成品测试式的质量控制	1. 法规符合性，必须遵循 ICH 及在药品开发和验证方面的指南
2. 很少或没有在产品 and 工艺设计上进行详细审查	2. FDA 和 EMA 和其他的国家强制要求执行基于 QbD 的申请
3. 不够合理的产品质量标准，高 OOS 率	3. 可增加 BLA 获得批准的可能性
4. 没有根据对科学理解水平调整审核并建立工艺理解	4. 更好的理解产品和工艺
5. 从产品设计到生产到产品质量标准在安全、有效性方面并没有足够的关注	5. 增加 CMC 和 GMP 开发团队的技巧
6. 在产品开发工作中没有对知识和风险进行平衡	6. 降低开发成本
7. 大量的生产偏差	7. 加快开发时间
	8. 大大降低 GMP 生产的复杂性和成本
	9. 增加收率、生产率并降低 OOS 率
	10. 增强药品稳定性

药品研发 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) 的基础上，基于风险评估和

试验研究，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定的控制策略，并实现生命周期的管理和持续改进。



如上图，蓝色为 ICH Q8 药品开发的基本流程，绿色部分为一个增强型的 QbD 流程模型，可见知识管理、风险管理作为 Q10 制药质量体系模型中的两个助推器，体现出在药品研发中的重要性。如何体现和运用，我们将这两点带入制药企业非常熟悉的概念，比如偏差管理，在运用知识管理和风险管理时，最重要的是用历史数据、分析数据、调查数据等知识进行充分的风险评估和风险控制，并且将其过程充分记录和体现出来。质量源于设计理念的药品研发也是如此，利用知识和风险管理识别影响 CQA 的 CPP 和 CMA 以及这些参数的关系，建立控制策略。并且最重要的是，运用先进的技术工具将这些研发阶段的过程充分呈现出来。逐步实现 QbD 的理想目标状态，如建立起产品和工艺的设计空间或实时放行检测技术（PAT）。QbD 也可以说是 PAT 概念和法规程序整合的一个良好途径。实施 QbD 应注意以下几项关键要素：

1. 从临床到产品放行和持续稳定性研究，建立清晰的关注点
2. 研发各个方面的质量风险管理（QTPP、CQA、风险评估）
3. 增强的产品知识（产品性质研究、配方、稳定性）
4. 制剂和原料药分析方法的理解和控制
5. 工艺理解和特征描述（工艺描述、NOR/PAR、CPP）
6. 产品质量标准的限度及其理由

7. 稳健的设计空间（实现监管弹性）
8. 现代控制策略和 PAT 的使用（增强的工艺控制）
9. 贯穿产品生命周期的持续改进和验证

自 2013 年 1 月起,美国 FDA 要求所有仿制药的开发与生产必须采用质量源于设计 (QbD) 的理念。5 年过去了,国内企业整体还处于 QbD 的概念接收阶段,制药行业经过两到三年的数据可靠性整顿,大多数药品生产和研发企业已经开始回归药品生产和研发的本真。中国国家药品监督管理局在 2017 年已加入 ICH 组织,前不久当选为 ICH 管理委员会成员,因此我们必须面对法规国际化的趋势。随着 QbD 理念在国内制药行业的继续推广,相信会有越来越多的企业开始实践。

术语说明:

关键工艺参数 (Critical Process Parameter ,CPP): 指其波动会影响到产品关键质量属性而应该被监测或控制的工艺参数,, 以确保能生产出预期质量的产品。

关键质量属性 (Critical Quality Attribute, CQA): 指产品的物理、化学、生物或微生物性质或特征,应在适当的限度、范围或分布之内,以确保预期的产品质量。

关键物料属性 (Critical Material Attribute, CMA): 为达到目标产品质量,物料的物理、化学和生物学性质必须限定和控制一定范围内,或在一定范围内分布。这些对产品质量属性有明显影响的物料属性即为 CMA。

设计空间 (Design Space, DS): 设计空间是已被证明能保证产品质量的输入变量(如物料属性)和工艺参数的多维组合和交互作用的范围。在设计空间内的变动,在监管上不被视为变更。而一旦超出设计空间,则应视为变更,并应启动上市后的变更申请。设计空间由申报者提出,送交管理当局审评并批准。

生物制品注册申报 (Biologics License Agreement, BLA): 美国食品及药物管理局 FDA 注册类型的一种。另有 IND ((investigational new drug 临床研究)、NDA (New Drug Application 创新药物及其制剂)、ANDA (Abbreviated New Drug Application 仿制药)、OTC (Over-the-Counter Drugs 非处方药)。

CMC (chemical、manufacturing and control, 化学、制造和控制): 生产工艺、杂质研究、质量研究,稳定性研究等药学研究资料,是药品申报资料的重要部分。

正常操作范围 (Normal Operating Range, NOR): 定义一个范围,在可接受范围内,按照

受控的工艺参数范围和目标制定生产指令,加工单元可使操作材料和最终产品满足公布的标准和关键质量属性。

过程分析技术 (Process Analytical Technology, PAT): 设计、分析、并通过对关键质量标准、原料的性能属性、过程中材料和工艺的实时测量 (如加工处理期间) 来控制生产,目的是确保最终产品质量的一套系统。

已证明了的可接受范围(Proven Acceptable Range, PAR): 一个确定的工艺参数范围,在保持其它参数不变的前提下,在该参数范围内的任何运行均可生产出符合相关质量标准的产品。

目标产品质量概况 (Quality Target Product Profile, QTPP): 指理论上可以达到的、并将药品的安全性和有效性考虑在内的关于药品质量特性的前瞻性概述。

实时放行检测 (Real Time Release Testing): 一个基于工艺数据来评估和确保中控/或者成品质量的能力。通常包括测量原材料属性和工艺控制的有效组合。

控制策略 (Control Strategy): 一个有计划的一系列控制,来源于用来确保工艺性能和产品质量的对当前产品和工艺理解。包括原药和成品的组成、设施和设备操作、中控、成品质量标准、相关监控方法和频率的参数和指标。

生命周期: 一个产品从开始研发到上市,直至产品终止的所有阶段。

参考文献:

1. FDA's Pharmaceutical for the 21st Century: A Risk based Approach, 2004
FDA 21 世纪制药行业 GMP: 基于风险的方法, 2004 年
2. ICH Q8(R2) PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT, 2009
ICH Q8(R2) 药物开发, 2009 年
3. ICH Q9 QUALITY RISK MANAGEMENT, 2005
ICH Q9 质量风险管理, 2005 年
4. ICH Q10 PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM, 2008
ICH Q10 制药质量体系, 2008 年
5. ICH Q11 DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES, 2012
ICH Q11 原料药开发与生产, 2012 年