

【化学药物质量控制专栏】

基于关键质量属性与质量源于设计的化学药物质量控制研究进展

张燕¹, 崔佳琪², 高珣², 朱汉帅¹, 闫占宽^{1,3}, 孔伟浩², 王洪森^{1,3*}

1. 江苏恒瑞医药股份有限公司, 江苏 连云港 222000

2. 江苏海洋大学 药学院, 江苏 连云港 222005

3. 江苏原创药物研发有限公司, 江苏 连云港 222000

摘要: 我国化学创新药物产业正蓬勃发展, 药物创新体系不断完善, 国产创新药及高端制剂处于快速发展阶段, 将为我 国新药研发格局带来深刻变革。化学药物质量控制是药物研发的重点, 是药品安全有效的前提。围绕化学药物产业发展战 略, 攻坚关键核心技术, 要重视科技创新。结合当前国内外前沿理念及技术, 未来我国化药制造将持续发展。从化药制造 关键质量属性辨识、化药生产质量源于设计和化药质量控制与剂型改良3个角度展开论述, 以近10余年国内外相关研究为 参考, 围绕化药产业发展战略, 紧扣关键质量属性与质量源于设计理念对化药质量控制相关内容进行归纳总结, 以期为我 国化药质量控制提供方向和参考。

关键词: 关键质量属性; 质量源于设计; 剂型改良; 质量控制; 化药制造

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 12-2505-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.001

Research progress on quality control based on critical quality attribute and quality by design

ZHANG Yan¹, CUI Jiaqi², GAO Xun², ZHU Hanshuai¹, YAN Zhankuan^{1,3}, KONG Weihao², WANG Hongsen^{1,3}

1. Jiangsu Hengrui Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222000, China

2. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China

3. Jiangsu Original Drug R&D Co., Ltd., Lianyungang 222000, China

Abstract: The chemical innovative drug industry of China is booming, the drug innovation system is constantly improving, and domestic innovative drugs and high-end preparations are in the stage of rapid development, which will bring profound changes to new drug research and development pattern of China. The quality control of chemical drugs is the key point of drug research and development, and is the premise of drug safety and effectiveness. Centering on the development strategy of the chemical drug industry, we should focus on scientific and technological innovation by tackling key core technologies. Combined with the current domestic and foreign cutting-edge concepts and technologies, chemical medicine manufacturing of China will continue to develop in the future. This paper discusses the identification of critical quality attributes, quality by design of chemical pharmaceutical production, chemical pharmaceutical quality control and dosage form improvement from three perspectives. Based on the relevant literature at home and abroad in the past decade, the relevant content of chemical pharmaceutical quality control is summarized around the development strategy of chemical pharmaceutical industry and closely related to the critical quality attribute and quality by design concept. In this paper, the identification of critical quality attribute, the concept of quality by design and the improvement of dosage form were reviewed in order to provide reference for the quality control of chemical drugs.

Key words: critical quality attribute; quality by design; formulation improvement; quality control; chemical medicine manufacturing

收稿日期: 2023-07-18

基金项目: 2022年江苏省产教融合《药物分析》一流课程; 江苏海洋大学专业学位研究生课程《药品质量控制》案例库建设项目(YJSZY202102); 江苏海洋大学2023年一流课程《药物仪器分析》建设项目; 连云港市政策引导产学研项目(CYX2202)

第一作者: 张燕(1980—), 女, 硕士研究生, 主要从事药品质量研究。E-mail: zhangyan_tg@163.com

*通信作者: 王洪森(1970—), 男, 本科, 副高级工程师, 化学药合成及质量标准研究。E-mail: wanghongsen163163@163.com

化学药物作为当今新药研发的重要组成部分,其质量控制是药物研发的重点内容之一。目前,化学药物质量控制通常包括原材料质量控制、生产过程中质量控制、药物的质量控制标准、药品安全性的常规性能检测和药品临床试验的质量保证5部分,其中药物的质量控制标准是保证药品质量的关键环节。近年来,化学药品的市场需求不断扩大,国内医疗保障体系也在不断完善^[1],为化学药品工艺优化及研发提供了良好环境。化学制药关乎民生福祉,医药卫生体制改革的推进伴随制药企业综合实力增强,化学制药行业表现出广阔的发展前景。

2021年12月,国家药品监督管理局等八部门联合印发《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》(以下简称“规划”)。“规划”中把促进药物高质量发展同人民美好生活需要联系起来,制备高质量的药物是实现人民美好生活需要的重要内容^[2]。2023年2月中共中央、国务院印发了《质量强国建设纲要》,明确提出要加速推进化学原料药质量标准提升,从而提升药品质量安全水平^[3]。目前我国已形成较为完善的药品生产供应体系,药物质量安全能得到充分保障。但国内制药企业药品质量管理体系管理成熟度与世界头部跨国制药企业存在一定差距,在持续有效的质量体系运行方面体现得较为明显^[4]。

本文围绕化学药品发展,以产品及工艺为导向,综合近年相关研究报道,对国内外相关研究进行汇总整理。重点针对化学药品制造关键质量属性(CQA)辨识、化药生产质量源于设计与产品研发、化药质量控制与剂型改良3个技术难题展开探讨,以期实现化学制药产业整体向好发展,为化药

质量控制提供参考。

1 化药制造CQA辨识

质量是化药制造的关键问题之一。CQA最早由国际人用药品注册技术协调会(ICH)药物研发指导原则(Q8)提出。文件中对原料药CQA内容做出描述,内容包括产品的物理、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。此外还对化学原料药与CQA之间的关系,起始物料的选择及CQA的控制进行了总结^[5]。ICH于2008年4月公开了关于指导原则Q11原料药开发与制造指南的概念性文件后^[6],随后开展对Q11文件的起草工作。2012年5月ICH-Q11正式实施,欧、美、日3个ICH缔约国药监部门开始采用此原则。而我国作为原料药出口大国,ICH-Q11的出台对我国原料药研发和生产乃至国内原料药注册文件与现场核查都有重要意义,我国原料药研发技术与国际水平进一步接轨,为我国原料药研发生产起到重要推动作用。Q11文件的发布为我国原料药的生产管理提供了指导,为原料药及制剂质量水平整体提高奠定了基础。

在原料药设计开发过程中,应考虑其在制剂中的用途,要了解影响制剂产品开发的物理、化学、生物与微生物属性信息,并在此基础上对原料药进行适当设计和开发^[7]。由于CQA发生偏差会影响药品的安全性及有效性,从而威胁患者用药安全,所以化药质量控制的重要依据聚焦于化学原料药与制剂CQA的辨识,该辨识也为化药制造全过程的质量控制提供了重要保障。因此对近年来针对化药制造CQA辨识的相关研究进行归纳汇总(表1)。

表1 化药制造CQA辨识相关研究
Table 1 Identification of key quality attributes in chemical drug manufacturing

载体类型	研究对象	测量技术方法	质量属性	解决的问题	参考文献
原料药	盐酸巴尼地平	基于高效薄层色谱法,结合绿色分析化学和质量源于设计方法相结合,通过失效模型与效应分析(FMEA)、风险评估和优化设计了盐酸巴尼地平定量分析的方法	保留因子、峰面积、盐酸巴尼地平含量	实现了盐酸巴尼地平的定量分析	8
	羟丙基甲基纤维素	基于近红外光谱法,采用区间偏最小二乘法(iPLS)、竞争性自适应重加权采样法(CARS)对模型进行优化	羟丙基甲基纤维素含量	证明近红外光谱可有效地预测羟丙基甲基纤维素中羟基丙氧基的含量,为近红外光谱用于关键材料质量属性控制提供了参考	9

续表1

载体 类型	研究 对象	测量技术方法	质量属性	解决的问题	参考 文献
	普鲁士 蓝	通过多元线性回归和主成分分析方法建立生理pH条件铈结合能力的分析方法	粒径、粒度分布、水 含量	比较了可溶性和不溶性普鲁士 蓝类似物与铈的结合能力， 确定了平衡时的最大结合能 力，为普鲁士蓝临床使用在 肠道内结合游离铈提供参考	10
	泊洛沙 姆188	开发了评估泊洛沙姆188与聚环氧丙烷长度的函数关系分析方法，基于核磁共振波谱和质谱法分析证实了分离的有效性，进行了实验设计和方法鉴定从而确定和优化关键工艺参数，建立了泊洛沙姆188关键材料属性的表征方法	摩尔质量分布、化学 成分分布、官能度 分布	实现了对泊洛沙姆188质量差 异的分析，为其质量控制提 供参考，对影响配方中蛋白 质质量属性的关键材料属性 辨识提供了帮助	11
	格列本 脲	使用拉曼光谱和差示扫描量热法对格列本脲样本进行表征，对CQA进行确认，建立了结晶溶剂的数学预测模型	物理稳定性、溶解行 为	确定研磨格列本脲样品的溶解 度优势，对pH 7.4磷酸盐缓冲 液中溶解行为进行分析，获得 了结晶溶剂的数学预测模型	12
制剂	盐酸美 西律滴 鼻剂	采用HPLC技术，建立了盐酸美西律滴鼻剂的含量测定模型	制剂酸度、盐酸美西 律含量	建立了盐酸美西律滴鼻剂质量 控制标准，可实现对盐酸美 西氯含量的定量测定	13
	维生素 B2片	采用HPLC方法建立并验证有关物质的测定方法，对溶出度进行测定并验证溶出曲线	维生素B2有关物质	建立了维生素B2含量测定方法，对 维生素B2片的一致性评价方法 作出补充，为无参比制剂的一致 性评价方法做出补充	14
	依诺肝 素钠注 射液	采用HPLC技术建立依诺肝素钠注射液治疗一致性评价方法	效价、分子量、分子 量分布	完成国内企业依诺肝素钠注射 液与原研制剂质量一致性评 价，为依诺肝素钠质量标准 设定提供参考	15
	劳拉西 泮片	采用HPLC技术测定劳拉西泮溶解液浓度，根据pH值建立溶解曲线。通过对不同参数下结果比较，采用篮法用于建立溶出度试验方法	有关物质、溶出度	实现了对劳拉西泮主要降解杂 质及来源的确认，对现行有 关物质检查标准进行考察， 并对现行溶出度检查方法做 出优化，为劳拉西泮片生产 工艺优化提供方法	16
	阿莫西 林克拉 维酸钾 片剂	基于HPLC结合柱切换HPLC-MS技术对有关物质含量进行分析并进行杂质结构确认	阿莫西林闭环二聚 体、阿莫西林噻唑 酸含量	完成了对阿莫西林克拉维酸钾 片仿制药评价模型的构建， 对生产工艺评价及药物质量 控制提供参考	17
	头孢拉 定颗粒	基于HPLC及柱切换HPLC-MS技术，结合粉末X-射线衍射方法创建了杂质分析模型	头孢拉定颗粒关键 指针性杂质	建立了特征杂质谱，对头孢拉 定颗粒剂中杂质结构进行辨 识，完成了关键指针性杂质 的确认，为头孢拉定颗粒的 工艺生产提供参考	18

续表1

载体类型	研究对象	测量技术方法	质量属性	解决的问题	参考文献
阿莫西林胶囊	基于近红外光谱技术通过多元线性回归构建关键物料属性(CMAs)、关键工艺参数(CPPs)和CQAs的量值关系	阿莫西林闭环二聚体	建立了阿莫西林胶囊的质量控制方案,可实现通过NIR对关键工艺过程的监测,为阿司匹林胶囊生产工艺优化及产品质量控制提供技术依据	19	
替米沙坦氨氯地平双层片	基于QbD理念,通过鱼骨分析法分析替米沙坦氨氯地平双层片CQA,依据筛选试验(PB)设计筛选关键工艺参数,建立用于制备过程分析的统计模型	含量、有关物质、溶出曲线	实现对生产重要影响因素条件的优化,为替米沙坦氨氯地平药品质量提高提供方法	20	
布比卡因多囊脂质体	基于QbD原理制备布比卡因多囊脂质体制剂,通过鱼骨分析法对CQA进行识别,建立了最佳设计方案的筛选模型	粒径、形态和药物包装效率	实现对变量之间的相互作用的分析,确定了最佳实验设计,对提高产品质量提供了方法	21	
泰比培南酯细粒剂	采用QbD理念建立CQAs控制标准	粒度分布、溶出曲线、有关物质和含量	建立了泰比培南酯细粒剂工艺控制策略,为泰比培南酯细粒剂仿制药的研发提供参考	22	
奥氮平口崩片	基于物理指纹图谱结合斯皮尔曼相关系数,采用了多重线性回归构建数学模型	松密度、振实密度、空隙率、比表面积、体积平均径、川北方程常数a、干燥失重	建立了崩解时间与PVPP CQA的数学模型,对方剂筛选提供了参考,有助于提高制药效率	23	
多肽微球缓释注射剂	基于凝胶渗透色谱法,核磁共振谱法、GPC三联检测器法及差示扫描量热分析法,建立了多肽微球注射剂中载体辅料CQA的表征方法	丙交酯乙交酯摩尔比(L:G)、支化度(g')、玻璃化转变温度(Tg)、丙交酯乙交酯共聚物含量	通过对多肽微球注射剂中PLGA CQA的表征,为此类制剂质量控制及体外释放度加速实验方法研究提供方法	24	
环孢素眼用乳剂	基于激光衍射、纳米颗粒跟踪分析、低温透射电子显微镜、动态光散射、非对称流场流分馏和二维扩散有序光谱核磁共振等技术建立了分析工艺和配方变量对产品CQA的影响的质量设计方案	球粒径分布、浊度、粘度、zeta电位、表面张力、渗透压	为环孢素眼用乳剂产品质量研究提供参考,促进了对复杂仿制药的开发和评估	25	
美沙拉嗪缓释片	基于正交偏最小二乘法(OPLS)建立羧甲基纤维素钠与原研制剂体外释放曲线相似因子间的关联模型,使用多变量统计建模方法确定CQA,通过绘制响应面图确定设计空间	松密度、重均分子量、振实密度、比表面积	完成了设计空间的确认,为仿制药研发中辅料选择提供了参考	26	
布洛芬片剂	采用实验设计方法对高载药量布洛芬片剂的相关性进行研究,利用多变量分析(MVA)确定回归模型	重量均匀性、硬度、孔隙率、拉伸强度	构建了布洛芬片剂的设计空间,建立了生产符合药典规定的高载药量布洛芬片剂的生产工艺	27	
氟比洛芬纳米混悬液	采用高速均质(HSH)结合高压均质技术(HPH)对混悬液进行制备,并基于全因子试验设计方法对工艺参数进行优化	粒径、多分散指数、Zeta电位	确定了高压均质技术关键工艺参数对氟比洛芬纳米混悬液CQA的影响,从而优化氟比洛芬纳米混悬液的生产参数	28	

CQA的辨识可用于评价药品质量。从化学原料药及制剂2个角度出发进行化药CQA研究。从化学原料药角度,相关研究者前期以测量技术、质量属性为牵引;借助多种技术结合适宜的测量及分析方法,完成对CQA的辨识,建立了多种化学原料药的专属定量分析方法。从化学药品制剂角度,以技术、质量属性为牵引;借助多种分析技术及统计学方法,确定了多种化学制剂生产过程中的CQA,为化学制剂的生产、质量控制及处方优化提供了参考。

2 化药生产质量源于设计与产品研制

2022年1月,国家医疗保障局、国家药品监督管理局、国家中医药管理局等九部门联合发布《“十四五”医药工业发展规划》^[29],提出要推动我国医药工业向创新驱动转型,重点提升产品质量。“十四五”时期,医药领域内外部环境面临复杂变化,国内医药市场处于高质量发展阶段,新发展阶段对医药工业有高要求,加快质量变革为新发展格局的形成提供了有力保障。质量源于设计(QbD)理念于2004年被美国食品药品监督管理局(FDA)正式提出^[30],ICH将其纳入质量管理体系中^[31]。质量管理体系理念经历了从质量源于检验(QbT)到质量源于生产过程(QbP)再到QbD理念的变化^[32]。QbD作为目前最先进的指导理念,以科学的药品研究方法为基础,系统化、结构化地对产品质量做出保证。QbD理念的应用对企业研发质量及效率的提升具有重要意义,QbD以目标产品质量为出发点确定CQA,

通过考察CQA与关键物料属性(CMA)、关键工艺参数(CPP)间的关联性,对关键工艺参数的设计空间进行确认,从而制定相应控制措施^[33],以保证产品质量,延长药品生命周期。

2.1 QbD贯穿于原料药生产中工艺开发全过程

QbD理念贯穿于工艺开发全过程(图1),FDA的工艺验证指南将整个产品生命周期的生产工艺验证分为3个阶段,分别为工艺设计阶段、工艺确认阶段、工艺验证阶段3部分^[34]。工艺设计阶段需明确目标分子质量要求、完成对工艺路线的设计和确认;工艺确认阶段中首先进行风险评估并基于实验设计方法对关键工艺参数进行确定,从而确定控制策略及相关参数的控制范围;工艺验证阶段中需明确与规模相关的工艺参数,从实验室规模到中试规模再到试生产规模,不断对参数控制范围进行调整。QbD理念在化药合成工艺开发中的应用使资源、要素及目标得到更充分的整合和优化,为化药工艺生产提供了科学可靠的理论指导。

2.2 QbD在制剂研发中的应用

QbD理念对于药品工艺研发有重要意义,在批准的设计空间内对参数进行调整无需重新向监管机构提交相关信息,可有效推进新药上市进程以及保障药品质量及功效一致性。QbD理念广泛应用于药品研发及工艺生产中,基于最新文献报道,对药品研发中QbD理念的应用进行总结归纳。

以处方工艺、建模技术为牵引:①以卡铂成品输液为研究载体,基于QbD理念以输液浓度、储存

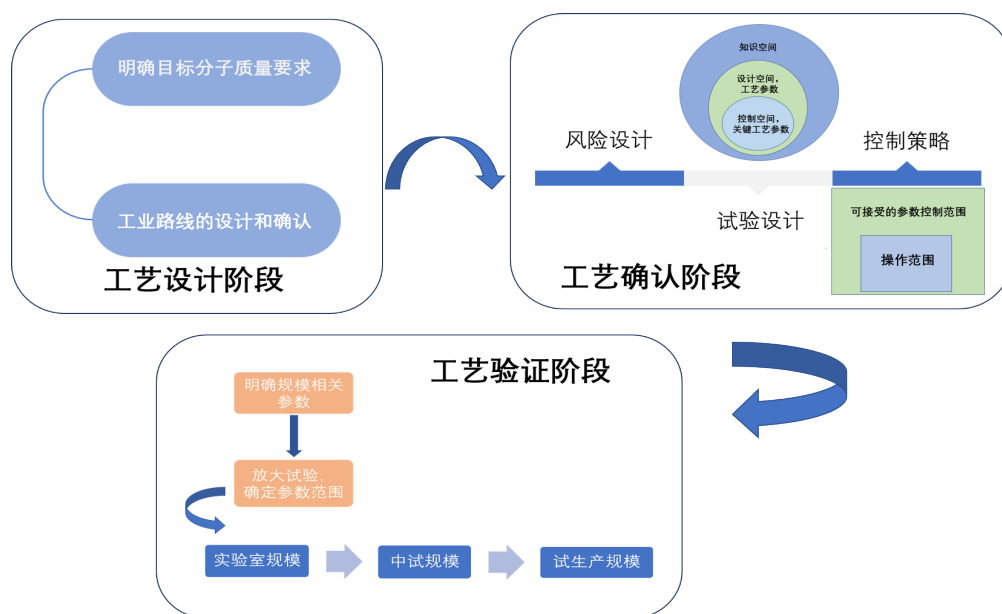


图1 QbD理念贯穿于工艺开发全过程

Fig. 1 QbD concept runs through the entire process of process development

时间及温度为关键影响因素(CPPs),卡铂含量为CQA。通过Box-Behnken响应面法建立卡铂输液质量控制区间并进行验证。最终确定卡铂成品输液浓度区间为 $0.2\sim 4.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,储存时间 $<35\text{ h}$,储存温度 $<27\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。建立的卡铂成品输液质量控制区间,可实现对卡铂成品输液质量的有效控制,保障了药品的安全性、有效性^[35]。②以布洛芬双释双层片为研究载体,基于QbD方法以聚乙烯吡咯烷酮、速释层黏合剂和硬脂酸镁等为CPPs,缓释层及双层片释放度、速释层溶出度的综合评分为CQA。通过单因素试验结合Plackett-Burman设计及Box-Behnken响应面法建立回归模型从而对设计空间进行确立和验证。确定布洛芬双释双层片崩解剂用量、缓释材料用量、制孔剂用量区间分别为 $6\%\sim 7\%$ 、 $15\%\sim 18\%$ 、 $5.5\%\sim 6.5\%$ 。设计空间的建立有效减少了资源浪费,降低了生产风险,为工业化生产提供了参考^[36]。③以甲磺酸萘莫司他速释片为研究载体,基于QbD理念以粘结剂、崩解剂为CQA。采用PHA和FMEA方法,建立了设计空间及最佳控制范围,最终确定选用直接压片法作为甲磺酸萘莫司他速释片压片工艺。通过药动学试验与参考药物相比,速释片剂的生物利用度比液体制剂高约25%,证明其具有治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的潜力^[37]。④以左旋多巴鼻腔干粉剂为研究载体,以QbD理念为基础,确定样品的粒径、粒度分布和溶解度等为CPPs,润湿性、溶解度、产品粒径为CQA,通过鱼骨图分析法对药物质量影响参数进行分析,确定粒径对最终产品质量和性能的影响最大。左旋多巴与透明质酸钠共同研磨可使粉末平均粒径更小,更有利于药物利用,为鼻腔用干粉剂研发提供了参考^[38]。⑤以可乐定口腔膜剂为研究载体,基于QbD理念构建鱼骨图,确定薄膜厚度,耐折叠性,崩解时间和药物溶解度为CQA,采用JMP软件进行实验设计并建立筛选模型,使用预测分析器有助于预测包含所需靶向响应的最佳配方的组成,优化后的可乐定口腔膜剂表现出良好的特性,90 min内药物溶解率超过8%。通过加速稳定性试验证明优化后的可乐定口腔膜剂具有良好的稳定性^[39]。⑥以富马酸喹硫平片为研究载体,基于QbD理念开发其配方优化方法,通过DOE软件进行因子设计,使用差示扫描量热法结合傅里叶红外光谱法对药物赋形剂进行相容性研究。经过物理评价及体外释放试验证明药物质量均一稳定,证明富马酸喹硫平适用于制成漂浮片剂^[40]。⑦以维生素E咀嚼

片为研究载体,基于目标QbD理念结合产品质量概况(QTPP)将含量、甜度、口感确定为CQA,通过DOE方法及正交试验对维生素E处方及工艺参数进行优化,最终确定处方中微晶纤维素、赤藓糖醇、乳粉、交联羧甲纤维素、硬脂酸镁用量分别为10%、60%、25%、2.5%、0.3%,有利于产品工艺稳定,适用于大规模生产^[41]。

3 化药质量控制与剂型改良

2022年5月,国家药品监督管理局发布《中华人民共和国药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》提出对首个批准上市的儿童专用新剂型给予一定市场独占期,鼓励开发新剂型^[42]。剂型改良可弥补传统剂型在安全性、疗效及便利性等方面的缺陷,以药动学差异为基础,对剂型进行优化。剂型改良不改变药物主成分,仅改变药物在组织器官内动态变化特征,是药品企业延长新药市场生命周期的常用办法^[43]。剂型改良的根本目的是提高药物的安全性、有效性及患者依从性,应以临床疗效作为改良剂型优劣的评价标准,将化药疗效发挥最大化。

本文对近年来代表性剂型改良药物进行列举,并对技术方法及优势进行分析汇总。以技术和剂型为牵引:①以替诺福韦艾拉酚胺(TAF)微针阵列贴片为研究载体,通过微成型技术制备微针阵列贴片,并根据机械性能进行表征。使用透析膜对体外释放曲线进行评估,药动学研究及统计分析显示,TAF完全代谢为替诺福韦(TFV)发挥疗效,在血浆中可检测到TFV长达7 d,证明新开发的TAF微针阵列贴片在艾滋病治疗中可起到良好效果。具有使用便捷,患者依从度高,不产生损伤性废物等优势,可替代口服制剂及注射剂用于艾滋病治疗^[44]。②以棕榈酸帕利哌酮长效注射剂为研究载体,通过无菌粉碎使原料药达到合适粒径并根据不同粒径建立了专属体外释放方法,采用纳米晶体技术(nanocrystal technology)制备棕榈酸帕利哌酮长效注射剂,利用体内体外相关性(IVIVC)研究对体内吸收情况进行预测,基于10 000名患者1年时间内的马尔可夫模型对1个月剂型的帕利哌酮棕榈酸盐(PP1M)、3个月剂型的棕榈酸帕利哌酮酯(PP3M)与对照组治疗中断(TI)组进行比较,结果显示PP1M和PP3M分别避免了0.38和0.49的残疾调整生命年(DALY),证明棕榈酸帕利哌酮长效注射剂在精神分裂症治疗中可发挥重要作用,适用于预防疾病复发,可作为长期接受抗精神病药物治疗患者

的一线疗法^[45-46]。③以卡维地洛纳米微球为研究载体,通过离子交联法将卡维地洛(CAR)包埋于载体材料埃洛石纳米管(HNTs)中开发出卡维地洛纳米微球新剂型。采用紫外-可见分光光度法、傅里叶变换红外光谱法、X-射线衍射法、扫描电镜、热重分析法及比表面积测试对明胶包封的HNTs/CAR微球进行了表征。通过模拟胃肠道pH评估CAR的体外释放情况并进行细胞毒性分析。结果显示,肠道条件下的药物可以达到控释效果,且使用便捷安全,可作为CAR控释的新型口服药物剂型用于高血压治疗中^[47]。④以盐酸四环素胃内漂浮微球为研究载体,基于差示分光光度法对盐酸四环素原料药进行含量测定,以碳酸氢钠为起泡剂制备胃内漂浮微球,基于正交试验结果确定生产最佳工艺为:壳聚糖质量浓度 $8\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,海藻酸钠与药物比例为4:1, CaCl_2 质量浓度为 $20\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,海藻酸钠与 NaHCO_3 比例为2:1。体外试验证明盐酸四环素胃内漂浮微球可在12 h内稳定释放,将用药频率从普通片剂的 $3\text{次}\cdot\text{d}^{-1}$ 优化为 $2\text{次}\cdot\text{d}^{-1}$ 。可提高患者用药依从性,从而保证对幽门螺旋杆菌的治疗效果,在临床中有良好的应用价值^[48]。

4 结语与展望

化药质量控制是药品研发和工业生产的重要基础。化药CQA的表征为化药制造全过程提供了重要保障。QbD理念在制药领域的重要性持续提升,贯穿于工艺开发全过程,为化药制药工艺研究及上市药品质量控制提供了有效参考。生产企业应从源头入手,对原辅料质量严格控制,将QbD理念植入各领域。在生产过程中需对各个环节进行严格管理,并严格执行生产标准要求。此理念在工艺研发和生产中广泛应用,使生产资源的优化更为清晰。监管机构对QbD理念积极响应并广泛应用于监管体系,极大提升了制药行业的监管效率。未来,我国药品质量安全监管体制及药品质量安全监管技术支撑体系势必更加完善。同时在国家政策的支持下,化药研发投入不断增加,化学改良药及创新药正快速发展,我国化药制造展现蓬勃生机,中国制药不断接轨国际,走向成熟。

随着新技术、新药物的出现,生产工艺自动化水平提升,制药行业将逐渐趋于智能制造。信息技术与工业生产的深度融合,将为制药行业发展带来新的动力。伴随计算机技术的迅速发展,计算机辅助药物设计应运而生,覆盖到新药研发的各个环节。结合人工智能(AI)、物联网、大数据等新技

术^[49],医药行业趋于向数字化转型,将从研发、生产到销售各环节为企业带来深度变革。结合《“十四五”工业绿色发展规划》,践行创新、协调、绿色、开放、共享的科学发展理念。未来我国制药行业将持续贯彻绿色、环保的思想,在国家政策的指导下不断转型升级、与国际紧密接轨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 庄琦. 始终把人民健康放在优先发展的战略地位: 党的十八大以来健康中国行动的成就与经验 [J]. 管理世界, 2022, 38(7): 24-37.
Zhuang Q. Always give top priority to the development of People's health: Achievements and experience of the healthy China action since the 18th national congress of the communist party of China [J]. J Manag World, 2022, 38(7): 24-37.
- [2] 李燕, 贺亚男, 张定堃, 等. 泥附子一步煎煮制备附子配方颗粒的创新工艺与质量评价研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(1): 135-140, 222.
Li Y, He Y N, Zhang D K, et al. Study on innovative technology and quality evaluation of aconite granules by one-step decoction of fresh Aconiti Lateralis Radix [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(1): 135-140, 222.
- [3] 李心怡. «十四五»市场监管现代化规划»将着力完善市场监管基础制度 [J]. 中国价格监管与反垄断, 2023 (3): 29-33.
Li X Y. The 14th Five-Year Plan for Modernization of Market Supervision will focus on improving the basic system of market supervision [J]. Price Superv Anti Monop China, 2023(3): 29-33.
- [4] 胡位歆, 和金周. 国内外制药企业质量管理成熟度现状及对我国药品生产监管的启示 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(8): 740-745.
Hu W X, He J Z. Current situation of quality management maturity of domestic and international drug manufacturers and its implications for drug production supervision [J]. Chin J Med Guide, 2022, 24(8): 740-745.
- [5] 张苏, 田晓娟, 周立新, 等. ICH指导原则Q11原料药开发与制造指南简介 [J]. 首都医药, 2012, 19(14): 10.
Zhang S, Tian X J, Zhou L X, et al. ICH guidelines Q11 brief introduction of API development and manufacturing guidelines [J]. Cap Med, 2012, 19(14): 10.
- [6] 王艳. 人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)简介 [J]. 安徽医药, 2009, 13(7): 862.
Wang Y. Brief introduction of ICH (international coordination meeting on technical requirements of drug registration for human use) [J]. Anhui Med Pharm J,

- 2009, 13(7): 862.
- [7] 刘知音. ICH—Q11:学习理解、借鉴吸收 [N]. 中国医药报, 2012-06-14(007).
Liu Z Y. ICH—Q11: Learning and understanding, drawing on and absorbing [N]. China Medical News, 2012-06-14 (007).
- [8] Shirkhedkar A A, Chaudhari S R. Exploring an experimental combination of analytical quality by design and green analytical chemistry approaches for development of HPTLC densitometric protocol for the analysis of barnidipine hydrochloride [J]. Biomed Chromatogr, 2022, doi: 10.1002/bmc.5244.
- [9] Guo Q L, Nie L, Li L, et al. Estimation of the critical quality attributes for hydroxypropyl methylcellulose with near-infrared spectroscopy and chemometrics [J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2017, 177: 158-163.
- [10] Faustino P J, Brown A, Lowry B, et al. Quantitative evaluation of the thallium binding of soluble and insoluble Prussian blue hexacyanoferrate analogs: A scientific comparison based on their critical quality attributes [J]. Int J Pharm, 2019, 569: 118600.
- [11] Chen W, Ross A, Steinhuber B, et al. The development and qualification of liquid adsorption chromatography for poloxamer 188 characterization [J]. J Chromatogr A, 2021, 1652: 462353.
- [12] Mah P T, Laaksonen T, Rades T, et al. Differential scanning calorimetry predicts the critical quality attributes of amorphous glibenclamide [J]. Eur J Pharm Sci, 2015, 80: 74-81.
- [13] 金伟华, 邓凯文, 蒲志强, 等. 盐酸美西律滴鼻剂的制备及质量控制 [J]. 中国药业, 2022, 31(21): 52-54.
Jin W H, Deng K W, Pu Z Q, et al. Preparation and quality control of mexiletine hydrochloride nasal drops [J]. China Pharm, 2022, 31(21): 52-54.
- [14] 薛晶, 李娅萍, 南楠, 等. 维生素B2片的一致性评价方法研究 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(8): 1253-1257.
Xue J, Li Y P, Nan N, et al. Discussion on consistency evaluation method of vitamin B2 tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2018, 35(8): 1253-1257.
- [15] 李春焕, 咸瑞卿, 薛维丽, 等. 依诺肝素钠注射液质量分析及一致性评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(2): 243-253.
Li C H, Xian R Q, Xue W L, et al. Quality analysis and consistency evaluation of enoxaparin sodium injection [J]. Chin J Pharm, 2023, 54(2): 243-253.
- [16] 尹婕, 金方方, 南楠, 等. 劳拉西泮片的关键质量属性研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(9): 1630-1639.
Yin J, Jin F F, Nan N, et al. Study on the critical quality attributes of Lorazepam Tablets [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(9): 1630-1639.
- [17] 崇小萌, 李进, 王琰, 等. 阿莫西林克拉维酸钾片剂的关键质量属性与控制 [J]. 药学学报, 2016, 51(7): 1121-1124.
Chong X M, Li J, Wang Y, et al. The control of the critical quality attributes of amoxicillin and clavulanate potassium tablet [J]. Acta Pharm Sin, 2016, 51(7): 1121-1124.
- [18] 崇小萌, 王立新, 王晨, 等. 头孢拉定颗粒有关物质分析及关键质量控制 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(22): 2664-2672.
Chong X M, Wang L X, Wang C, et al. The related substance analysis and critical quality attributes control of Cefradine Granules [J]. Chin J N Drugs, 2018, 27(22): 2664-2672.
- [19] 戚淑叶, 黄伟明, 王德刚, 等. 阿莫西林胶囊生产过程质量控制方案初探 [J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(6): 575-580.
Qi S Y, Huang W M, Wang D G, et al. Research on quality control during producing process of amoxicillin capsule [J]. Chin J Antibiot, 2022, 47(6): 575-580.
- [20] 张国松, 李东勲, 胡鹏翼, 等. 基于QbD理念的替米沙坦氨氯地平双层片制备工艺研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(12): 1758-1765.
Zhang G S, Li D X, Hu P Y, et al. Preparation technology research of telmisartan and amlodipine bilayer tablets based on quality by design [J]. Chin J Pharm, 2017, 48 (12): 1758-1765.
- [21] 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.
- [22] 肖全英, 王绛玉, 钟佳胜, 等. 泰比培南酯细粒剂的关键质量属性研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(22): 2841-2845.
Xiao Q Y, Wang J Y, Zhong J S, et al. Study on the critical quality attributes of tebipenem pivoxil fine granules [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(22): 2841-2845.
- [23] 王珏, 胡丽, 杨锐, 等. 基于交联聚维酮物理指纹图谱和关键质量属性预测奥氮平口崩片的崩解时限 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(10): 942-949.
Wang J, Hu L, Yang R, et al. Prediction of the disintegration time limit of olanzapine orally disintegrating tablets based on the physical fingerprint of crosopovidone and its critical quality attributes [J]. Chin J New Drugs, 2022, 31(10): 942-949.

- [24] 张伊洁, 郭宁子, 许丽晓, 等. 多肽微球缓释注射剂中载体辅料丙交酯乙交酯共聚物的关键质量属性分析 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(6): 988-998.
Zhang Y J, Guo N Z, Xu L X, et al. Analysis of the critical quality attributes of poly(lactide-co-glycolide) in polypeptide microsphere sustained release injection [J]. Chin J Pharm Anal, 2020, 40(6): 988-998.
- [25] Belenos A, Wood E L, Hu M, et al. Product quality research for developing and assessing regulatory submissions for generic cyclosporine ophthalmic emulsions [J]. AAPS J, 2023, 25(1): 20.
- [26] 张孝娜, 王珏, 孙考祥, 等. 美沙拉秦缓释片中羧甲基纤维素钠的关键质量属性辨识和控制 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(12): 1549-1557.
Zhang X N, Wang J, Sun K X, et al. Identification and control of critical quality attributes of carboxymethylcellulose sodium in mesalazine sustained-release tablets [J]. Chin J Pharm, 2020, 51(12): 1549-1557.
- [27] Matji A, Donato N, Gagol A, et al. Predicting the critical quality attributes of ibuprofen tablets via modelling of process parameters for roller compaction and tableting [J]. Int J Pharm, 2019, 565: 209-218.
- [28] Oktay A N, Ilbasimis-Tamer S, Celebi N. The effect of critical process parameters of the high pressure homogenization technique on the critical quality attributes of flurbiprofen nanosuspensions [J]. Pharm Dev Technol, 2019, 24(10): 1278-1286.
- [29] 国家九部门联合发布"十四五"医药工业发展规划 [J]. 化工时刊, 2022, 36(2): 29.
Nine national departments jointly issued the "14th Five-Year Plan" for the development of pharmaceutical industry [J]. Chem Ind Times, 2022, 36(2): 29.
- [30] 陈彬华, 文彬. QbD理念在药品研发、生产、质量控制过程中的应用 [J]. 上海医药, 2008, 29(10): 446-447.
Chen B H, Wen B. Application of QbD concept in drug research and development, production and quality control [J]. Shanghai Med Pharm J, 2008, 29(10): 446-447.
- [31] 王明娟, 胡晓茹, 戴忠, 等. 新型的药品质量管理理念"质量源于设计" [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(8): 948-954.
Wang M J, Hu X R, Dai Z, et al. A new concept of pharmaceutical management system: Quality-by-design (QbD) [J]. Chin J New Drugs, 2014, 23(8): 948-954.
- [32] 张东阁, 王凤霞, 杨宇杰, 等. 感冒清热颗粒挥发油包含工艺的优化 [J]. 中国药房, 2021, 32(14): 1734-1740.
Zhang D G, Wang F X, Yang Y J, et al. Optimization of inclusion technology of volatile oil from Ganmao Qingre Granules [J]. China Pharm, 2021, 32(14): 1734-1740.
- [33] 马飞. 从严打造"中国质量"闪亮名片 [N]. 医药经济报, 2023-02-13(1).
Ma F. Strictly create a shining business card of "Chinese quality" [N]. Medical Economic News, 2023-02-13 (1).
- [34] 丁满生, 代虎. 基于质量风险管理的生物制药工艺验证策略 [J]. 上海医药, 2017, 38(13): 48-51, 55.
Ding M S, Dai H. A risk-based approach for biopharmaceutical process validation [J]. Shanghai Med Pharm J, 2017, 38(13): 48-51, 55.
- [35] 王淼, 管敏. 基于质量源于设计(QbD)理念的卡铂成品输液含量稳定性研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(9): 966-970.
Wang M, Guan M. Study on the content stability of carboplatin infusion based on the concept of quality by design(QbD) [J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(9): 966-970.
- [36] 房辰晨, 孙敬蒙, 卢美彤, 等. 基于质量源于设计理念优化布洛芬双释双层片的处方工艺 [J]. 医药导报, 2021, 40(9): 1237-1242.
Fang C C, Sun J M, Lu M T, et al. Study of ibuprofen biphasic-release bilayer tablets based on quality by design (QbD) theory [J]. Her Med, 2021, 40(9): 1237-1242.
- [37] Kim H A, Kim J E. Development of nafamostat mesylate immediate-release tablet by drug repositioning using quality-by-design approach [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(6): 1219.
- [38] Bartos C, Pallagi E, Szabó-Révész P, et al. Formulation of levodopa containing dry powder for nasal delivery applying the quality-by-design approach [J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 123: 475-483.
- [39] Dangre P V, Phad R D, Surana S J, et al. Quality by design (QbD) assisted fabrication of fast dissolving buccal film for clonidine hydrochloride: Exploring the quality attributes [J]. Adv Polym Technol, 2019, 2019: 1-13.
- [40] Narendar D, Arjun N, Someshwar K, et al. Quality by design approach for development and optimization of Quetiapine Fumarate effervescent floating matrix tablets for improved oral bioavailability [J]. J Pharm Investig, 2016, 46(3): 253-263.
- [41] 邢耿佳, 黄仪友, 张黎, 等. 质量源于设计理念在维生素E咀嚼片开发中的应用 [J]. 食品工业, 2022, 43(5): 120-124.
Xing G J, Huang Y Y, Zhang L, et al. Application of quality by design in the development of vitamin E chewable tablets [J]. Food Ind, 2022, 43(5): 120-124.
- [42] 中国医药企业管理协会. 高速增长有所回落 创新转型深入推进: 2022年医药工业经济运行情况分析 [N]. 中国医药报, 2023-04-15(1).

- China Pharmaceutical Enterprise Management Association. Rapid growth has slowed down, and innovation and transformation are deepening: Analysis of the Economic Operation of the Pharmaceutical Industry in 2022 [N] China Medical Journal, 2023-04-15 (1).
- [43] 万志前, 张成. 药品生命周期管理策略的反垄断规制 [J]. 竞争政策研究, 2021(5): 64-78.
- Wan Z Q, Zhang C. Anti-monopoly regulation of drug product life-cycle management strategy [J]. Compet Policy Res, 2021(5): 64-78.
- [44] Paredes A J, Volpe-Zanutto F, Vora L K, et al. Systemic delivery of tenofovir alafenamide using dissolving and implantable microneedle patches [J]. Mater Today Bio, 2022, 13: 100217.
- [45] 司晓菲, 那馨竹, 章俊麟, 等. 棕榈酸帕利哌酮长效注射剂仿制药药学研究探究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(9): 1359-1363.
- Si X F, Na X Z, Zhang J L, et al. Discussion on the pharmaceutical development of generic long-acting injections of paliperidone palmitate [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(9): 1359-1363.
- [46] Debaveye S, De Smedt D, Heirman B, et al. Human health benefit and burden of the schizophrenia health care pathway in Belgium: Paliperidone palmitate long-acting injections [J]. BMC Health Serv Res, 2019, 19 (1): 1-16.
- [47] Jaberifard F, Arsalani N, Ghorbani M, et al. Incorporating halloysite nanotube/carvedilol nanohybrids into gelatin microsphere as a novel oral pH-sensitive drug delivery system [J]. Colloids Surf A, 2022, 637: 128122.
- [48] 钟磊, 卞芳, 赵朝阳, 等. 盐酸四环素胃内漂浮微球的研制 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(7): 23-26.
- Zhong L, Bian F, Zhao C Y, et al. Study on Tetracycline Hydrochloride gastric floating microspheres [J]. China Med Her, 2018, 15(7): 23-26.
- [49] 杨艳伟, 胡文元, 林志, 等. 大数据和人工智能技术用于计算机辅助药物设计的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(6): 1369-1375.
- Yang Y W, Hu W Y, Lin Z, et al. Research progress in big data and artificial intelligence techniques for computer-aided drug design [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(6): 1369-1375.

[责任编辑 刘东博]