

应对研发和生产意外的秘诀：质量源于设计

专访广州玻思韬控释药业有限公司总裁兼首席科学官童伟勤博士——随着新药政策环境改善，资本大量涌入医药行业，中国新药开发进入全新时代。但是新药研发从药物发现到产品成功上市，是一个九死一生的过程。据悉，新药研发一般需要10年时间，10亿美金的投入，而成功率不到10%。为了应对新药研发投入大、研发周期长以及风险高的挑战，越来越多的企业在药品的研发、生产、审评和监管中引入了质量源于设计（QbD）理念，希望通过该理念更加科学地保证药品质量、降低监管风险、节约生产成本、提高生产收益和劳动效率。

文 / 本刊记者 邵丽竹

QbD 理念意味着药品从研发开始就要考虑最终产品的质量。在配方设计、工艺路线确定、工艺参数选择、物料控制等各个方面都要进行深入研究，积累翔实的数据，并依此确定最佳的产品配方和生产工艺。“但很多情况下，国内一些创新药企业由于缺乏质量源于设计的应用经验，在进行新药制剂研发和生产的过程中，没有从初始阶段就对影响最终产品质量的所有影响因素考虑周全，走了很多弯路。”童伟勤博士指出。童博士拥有美国爱荷华大学药剂学博士学位，

毕业后一直从事创新制剂及新型给药系统的研究和产业化工作，在复杂制剂的新药或仿制药开发和生产方面拥有丰富的经验，曾任梯瓦制药北美研发中心研发副总裁，



广州玻思韬控释药业有限公司总裁兼首席科学官童伟勤博士

诺华制药执行总监，现任广州玻思韬控释药业有限公司（以下简称“玻思韬”）总裁兼首席科学官。

对于很多创新药企来说，在药品的设计与研发阶段，将所有

影响质量的因素都考虑清楚，并不是一件容易的事情。玻思韬核心团队拥有丰富的中国及国际化制剂技术开发与产业化经验，可以帮助企业应对新药制剂从研发到生产中的常见挑战。自2013年创立以来，玻思韬一直从事制剂技术的开发及产业化工作，为企业提供常释和缓控释复杂制剂产品开发与GMP生产服务。目前，玻思韬已与众多知名制药企业建立合作关系，多个仿药、新药项目已申报及获批。玻思韬在应用QbD理念帮助企业以最短时间、最少的API用量开发出满足临床和商业化生产要求的产品，确保生产放大以及技术转移的成功方面，拥有自己的秘诀。

透彻理解质量源于设计理念
“药物产品研发过程中出现



广州玻思韬控释药业有限公司外景图

意外是灾难。”童博士强调。固体制剂的研发和生产中常见的溶出、生物利用度、稳定性、工艺和含量等问题都会引发产品质量问题。不合格产品不仅会使企业蒙受巨大的经济损失，还会对企业品牌价值带来负面影响。应对这些问题需要从 QbD 理念出发。

童博士指出，研发和生产过程中发生的问题都是因为对 QbD 理念及其影响产品质量的因素理解不够清楚。他介绍说，从理论来讲，首先需要制定产品质量目标特性，了解每种物料属性的变化对最终产品的质量会带来哪些影响。再有需要理解关键工艺参数，清楚工艺参数对产品最终质量存在哪些影响。对制剂和工艺理解之后，需要控制策略，制定控制策略之后，还需要不断积累生产

经验，考虑如何将设计空间扩大。

处方前研究，搞清药物的物理化学性质和制剂及工艺对这些性质的影响是质量源于设计的基础。常见的问题是：花了很长时间进行处方前研究，但是不清楚处方前研究的目的，对药物物理化学性质的理解没有很好地在制剂及工艺设计中得到应用。往往生产过程中出现的各种问题，都可以追溯到没有清楚理解影响关键产品质量属性的各种因素上。

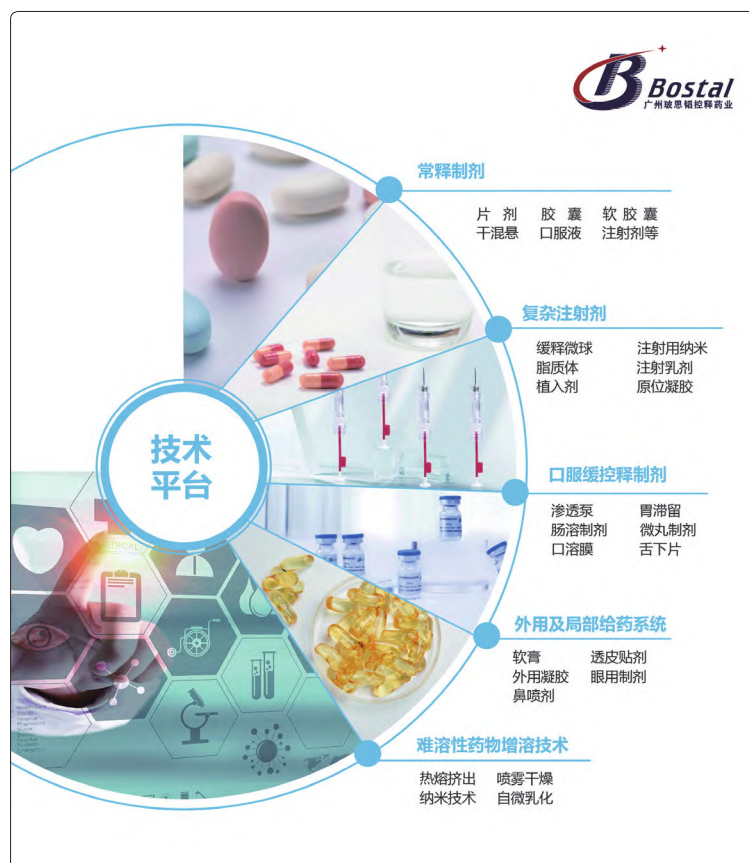
基于以终为始的理念做研发

“了解如何从根上保证质量，是质量源于设计的最终目的。”童博士表示，“但是当前国内不少企业并没有很好地理解和应用这一理念，往往只是机械性地按照政策要求进行研发和生产，而没有

从政策要求的初衷进行思考。”针对固体制剂研发，玻思韬坚持以终为始的研发，把成功完成工艺放大和转移作为研发成功的标准。

童博士强调，以终为始强调以质量为目标。为了保证质量一致，首先，企业在研发阶段就需要了解影响含量、工艺、稳定性和溶出度等众多因素。其次，需要理解透彻从小试到中试的过程中哪些影响因素发生了变化，找到导致变化的原因，然后通过模拟生产中可能发生的问题，从而避免生产过程中问题的发生。

以终为始的另一层意思是指，研发人员需要具备生产方面的相关经验，对目标产品有足够的了解。而生产人员也需要清楚产品从何而来，对前期药物发现、工艺开发过程有所了解，清楚生产过程受哪些



广州玻思翰控释药业技术平台

因素影响及相应的控制解决方案，从而保证生产质量。

重视质量标准制定和连续性

“质量标准非常重要，但很多创新药企业在质量标准的制定和连续性方面有很大的提升空间。”童博士指出，“为了保证标准的制定具有依据，企业需要在研发初始阶段就充分了解各个影响因素，尽早制定初步的质量标准，然后随着项目产生更多的数据，不断地调整，并将每次变化记录在案。”

为了更好地执行和落实质量标准，需要明确责任、明确法规要求，然后将影响因素理解透彻，并沟通和执行到位。“因此各部门之间的通力合作非常重要。”童博士强调。产品从研发初始阶段到中试再到放大阶段，企业各个部门需要持续沟通交流，这样才能

让研发、质量、法规、生产等部门的人员对整个过程以及相关变化有所了解，才能在研发和生产过程中充分地评估哪些因素会对质量造成影响，了解不同阶段需要采用何种控制手段。

而由专人负责产品整个过程的统筹安排，可以将研发和生产等环节很好地桥接起来，减少因为工作交流和衔接不畅而出现的问题。除了内部沟通，企业也需要与原料药、辅料厂家以及第三方合作伙伴紧密合作。

坚持专业的人来做专业的事

在人才培养和培训方面，童博士认为需要让专业的人做专业的事。针对制剂人员的能力提升，童博士给出了两点建议：首先需要将理论基础夯实扎实，因为制剂研发工作对人员的综合素质要求

很高，需要对物理、化学、生理、工程、法规等都有着透彻的理解。另外，制剂研发人员还需要具备很强的实操经验，能够对研发到生产的整个体系都有全面的了解。他强调，只有那些对理论有着深刻的理解、同时具备丰富实操经验的人员，在制剂研发时才能够得心应手。

成为一位真正拥有丰富经验的制剂人员需要付出很多的努力。制剂人员需要甘当幕后英雄。一款新药的成功面世，虽然更受关注的主要是疗效、安全性和上市速度，但制剂人员的默默付出不可或缺，因为制剂研发和生产是保证药品质量和产品快速上市的重要环节。在制剂人员培养方面，玻思翰和在美国的分公司 Austarpharma（美国奥思达药业）和沈阳药科大学、中国药科大学和广东药科大学合作，为培养专硕研究生提供培训基地，同时也为学生提供系统的药物开发系列培训课程。为我国制剂人才基础知识和实操经验的提升给予了专业的指导。

结束语

如何降低生产成本是个永恒的话题。对于药企来说，除了在工厂产能利用率、原料辅料国产替代、包装成本等方面进行思考之外，如何通过采用科学的、基于风险的质量体系来保证药品质量，尽量避免失败的发生，也是合理控制成本的有效途径。总之，将 QbD 理念有效地应用于药品的研发、生产、审评和监管，不但对提高研发效率，保证药品的质量，而且对创新药在中国的发展，走向世界，都有其现实意义和深远的历史意义。