

# 基于 QbD 理念的缓释片剂工艺优化及产品市场开发

尚艳军 (山东方明药业集团股份有限公司, 山东 东明 274500)

**摘要:** 本文围绕基于质量源于设计 (QbD) 理念的缓释片剂工艺优化展开深入研究。首先, 阐述了 QbD 理念在缓释片剂开发中的重要意义, 介绍了其系统性方法旨在实现产品质量的可控性和工艺稳健性, 其次详细分析了 QbD 框架下的缓释片剂开发流程, 包括目标产品质量概况 (QTPP) 定义、关键质量属性 (CQAs) 与关键工艺参数 (CPPs) 识别以及风险评估与工艺优化的关键技术, 如处方设计优化、工艺参数控制以及模型与设计空间构建。通过分析工艺优化关键技术与实际应用情况, 展现了 QbD 理念的实践应用效果和对产品市场研发具有重要的意义。

**关键词:** 质量源于设计 (QbD); 缓释片剂; 工艺优化; 市场前景

**中图分类号:** TQ460.6      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1674-5167 (2025) 015-0004-03

## Process optimization and product market development of sustained-release tablets based on QbD concept

Shang Yanjun (Shandong Fangming Pharmaceutical Group Co., LTD, Dongming Shandong 274500, China)

**Abstract:** This paper focuses on the process optimization of sustained-release tablets based on the quality-derived design (QbD) concept. Firstly, the significance of QbD concept in the development of sustained-release tablets is expounded, its systematic approach is introduced to achieve controllability of product quality and process robustness, and the development process of sustained-release tablets under the framework of QbD is analyzed in detail. It includes the definition of target product quality profiles (QTPP), identification of key quality attributes (CQAs) and key process parameters (CPPs), as well as key techniques for risk assessment and process optimization, such as prescription design optimization, process parameter control, and model and design space construction. Through the analysis of the key technology and practical application of process optimization, the practical application effect of QbD concept and product market research and development have important significance.

**Key words:** Quality by design (QbD); Sustained-release tablets; Process optimization; Market prospect

在化学制药领域, 缓释片剂作为一种重要的剂型, 能够在较长时间内缓慢释放药物, 维持稳定的血药浓度, 减少服药次数, 提高患者的顺应性, 同时降低药物的毒副作用, 提高药物的治疗效果, 然而缓释片剂的制备工艺较为复杂, 受到多种因素的影响, 如处方组成、工艺参数等, 这些因素的微小变化都可能导致产品质量的波动, 进而影响药物的疗效和安全性。质量源于设计 (Quality by Design, QbD) 是一种全新的药品研发理念, 它强调在药品研发过程中运用科学的方法和风险管理的原则, 通过对产品和工艺的深入理解, 在设计阶段就对产品质量进行有效控制。QbD 理念的核心是基于对产品和工艺的全面认识, 确定目标产品质量概况 (QTPP), 识别关键质量属性 (CQAs) 和关键工艺参数 (CPPs), 通过风险评估和实验设计来优化工艺, 建立设计空间, 从而实现产品质量的可控性和工艺的稳健性。

### 1 QbD框架下的缓释片剂开发流程

#### 1.1 目标产品质量概况 (QTPP) 的概念和重要性

目标产品质量概况 (QTPP) 是指在药品研发过程中, 根据药物的治疗需求、临床应用和质量要

求, 对产品预期达到的质量特征进行的全面描述, QTPP 是 QbD 理念的基础, 它为后续的关键质量属性 (CQAs) 和关键工艺参数 (CPPs) 的识别以及工艺优化提供了明确的目标和方向, 通过准确地定义 QTPP, 可以确保产品在整个生命周期内满足临床需求和质量标准。

#### 1.2 缓释片剂 QTPP 的具体指标

缓释片剂的 QTPP 指标主要包括药物释放曲线、胃滞留时间、稳定性等, 药物释放曲线是缓释片剂最重要的质量指标之一, 它反映了药物在体内的释放速度和程度, 直接影响药物的疗效和安全性。例如, 对于一些需要在 24 小时内持续释放的药物, 其释放曲线应符合特定的要求, 以确保药物在体内能够维持稳定的血药浓度, 胃滞留时间也是缓释片剂的重要指标之一, 较长的胃滞留时间可以增加药物在胃肠道的吸收面积和吸收时间, 提高药物的生物利用度。例如, 一些胃滞留片的设计要求胃滞留时间大于 10 小时, 稳定性是指药物在储存和使用过程中保持其物理、化学和生物学性质不变的能力, 它直接影响药物的质量和有效期。

## 2 关键质量属性 (CQAs) 与关键工艺参数 (CPPs) 识别

### 2.1 CQAs 的概念和意义

关键质量属性 (CQAs) 是指那些对产品质量、安全性和有效性有直接影响的物理、化学、生物学或微生物学性质或特征, 识别 CQAs 是 QbD 理念的关键步骤之一, 它可以帮助研发人员确定需要重点控制的质量指标, 从而确保产品质量的稳定性和一致性。

### 2.2 缓释片剂的 CQAs 指标

缓释片剂的 CQAs 主要包括溶出曲线相似性、累积释放度、片剂硬度和脆碎度等, 溶出曲线相似性是指缓释片剂的溶出曲线与参比制剂的溶出曲线的相似程度, 它是评价缓释片剂质量的重要指标之一。累积释放度是指在一定时间内药物从片剂中释放的总量, 它反映了药物的释放程度, 片剂硬度是指片剂抵抗外力的能力, 适当的片剂硬度可以保证片剂在生产、储存和使用过程中不发生破碎。脆碎度是指片剂在震动或摩擦等外力作用下的破碎程度, 较低的脆碎度可以保证片剂的完整性和质量稳定性。

### 2.3 案例分析: 茶碱缓释片的 CQAs

以茶碱缓释片为例, 其 CQAs 以相似因子 ( $f_2$ ) 和特定时间点的累积释放度作为关键指标。相似因子 ( $f_2$ ) 是一种用于评价两条溶出曲线相似性的数学指标, 当  $f_2$  值在 50-100 之间时, 认为两条溶出曲线相似, 通过对相似因子 ( $f_2$ ) 和特定时间点的累积释放度的控制, 可以确保茶碱缓释片的质量和疗效与参比制剂相似。

### 2.4 CPPs 的概念和作用

关键工艺参数 (CPPs) 是指那些对 CQAs 有显著影响的工艺参数, 如稀释剂类型、黏合剂用量、压片压力、制粒方式等, 识别 CPPs 是 QbD 理念的另一个关键步骤, 它可以帮助研发人员确定需要重点控制的工艺参数, 从而优化工艺, 提高产品质量的可控性和工艺的稳健性。

### 2.5 缓释片剂的 CPPs 指标

缓释片剂的 CPPs 主要包括稀释剂类型、黏合剂用量、压片压力、制粒方式等。稀释剂类型的选择会影响片剂的硬度、崩解时间和药物释放速度等。黏合剂用量的多少会影响颗粒的可压性和片剂的硬度。压片压力的大小会影响片剂的硬度、脆碎度和药物释放速度等。制粒方式的不同会影响颗粒的粒度分布、流动性和可压性等。

## 3 风险评估

风险评估是 QbD 理念的重要组成部分, 帮助研发人员识别和评估可能影响产品质量和工艺稳健性的风险因素, 从而采取相应的措施来降低风险。常用的风

险评估方法包括风险优先级编号 (RPN) 和失败模式与影响分析 (FMEA) 等。采用风险优先级编号 (RPN) 或失败模式与影响分析 (FMEA) 筛选高风险因素, 风险优先级编号 (RPN) 是一种基于风险发生的可能性、严重程度和检测难度三个因素来评估风险大小的方法。失败模式与影响分析 (FMEA) 是一种通过识别潜在的失败模式及其影响, 评估风险等级, 并采取相应措施来消除或降低风险的方法。通过风险评估, 可以确定需要重点关注和控制的风险因素, 从而优化工艺, 提高产品质量的可控性和工艺的稳健性。

## 4 基于质量源于设计 (QbD) 理念的缓释片剂工艺优化关键技术

### 4.1 处方设计优化

第一, 聚合物选择。聚合物是缓释片剂中常用的辅料之一, 它可以控制药物的释放速度和程度。羟丙甲纤维素 (HPMC) 是一种常用的聚合物, 其取代度、粘度和粒度显著影响释放行为。例如, 在盐酸普萘洛尔缓释片中, HPMC 的羟丙氧基含量和粒度需控制在特定范围以维持释放稳定性, 不同取代度的 HPMC 具有不同的亲水性和溶解性, 从而影响药物的释放速度, 较高粘度的 HPMC 可以形成更致密的凝胶层, 延缓药物的释放。适当的粒度可以保证 HPMC 在片剂中的均匀分布, 从而确保药物释放的一致性。第二, 辅料组合也是处方设计优化的重要内容之一, 蜡骨架缓释片通过调节聚乙酸乙烯酯、卡波姆等比例控制释放速率。聚乙酸乙烯酯和卡波姆具有不同的性质, 通过调节它们的比例, 可以改变蜡骨架缓释片的药物释放速度和程度。例如, 增加聚乙酸乙烯酯的比例可以使蜡骨架更加致密, 延缓药物的释放; 增加卡波姆的比例可以提高蜡骨架的亲水性, 加快药物的释放。

### 4.2 工艺参数控制

第一, 压片压力和片径是影响缓释片剂质量的重要工艺参数, 茶碱缓释片的片径需控制在 9.07~9.33mm 以确保释放均一性, 适当的片径可以保证片剂在体内的稳定性和药物的释放速度。压片压力的大小会影响片剂的硬度、脆碎度和药物释放速度等, 过高的压片压力会使片剂过于坚硬, 导致药物释放缓慢; 过低的压片压力会使片剂的硬度不足, 容易破碎。第二, 制粒方式对缓释片剂的质量也有重要影响, 流化床制粒可减少细粉, 改善颗粒可压性, 从而提高氯雷伪麻片的脆碎度合格率。流化床制粒是一种将物料在流化状态下进行混合、制粒的方法, 它可以使颗粒的粒度分布更加均匀, 减少细粉的产生, 提高颗粒的可压性。通过采用流化床制粒, 可以提高氯雷伪麻片的质量和稳定性<sup>[4]</sup>。



### 4.3 模型与设计空间构建

第一,数学模型的建立。采用偏最小二乘法(PLS)或响应面法(RSM)建立数学模型,预测CPPs与CQAs的关系,偏最小二乘法(PLS)是一种多元统计分析方法,它可以同时考虑多个自变量和因变量之间的关系,通过建立数学模型来预测因变量的值。响应面法(RSM)是一种通过实验设计和数学建模来优化工艺参数的方法,通过建立响应面模型来预测工艺参数对CQAs的影响,可以更好理解CPPs与CQAs之间的关系,从而优化工艺参数,提高产品质量的可控性。第二,设计空间的验证。蒙特卡洛模拟验证设计空间的稳健性,确保95%以上的预测值符合质量要求。蒙特卡洛模拟是一种基于概率统计的模拟方法,它可以通过随机抽样的方式来模拟工艺参数的变化,从而验证设计空间的稳健性。通过蒙特卡洛模拟,可以确定设计空间的边界和范围,确保在设计空间内的工艺参数组合能够满足产品质量要求。

## 5 缓释片剂产品的市场开发及发展前景

### 5.1 研发成本与经济效益分析

相较于普通制剂,缓释片剂的研发面临更高的技术壁垒,其研发过程涉及复杂的制剂工艺与新型材料的运用。在制剂工艺方面,多层结构和脉冲释放等技术要求企业具备深厚的技术积累与精湛的工艺控制能力。多层结构可使药物在不同时间和部位释放,以满足不同的治疗需求;脉冲释放则能根据人体生理节律或疾病特点,在特定时间点释放药物,提高药物疗效。新型材料的使用也是缓释片剂研发的关键,聚合物载体和纳米颗粒等新型材料能改善药物的溶解性、稳定性和靶向性,提升药物性能,然而这些复杂工艺和新型材料的应用,使得缓释片剂的开发成本显著高于普通制剂。

### 5.2 专利保护与收益周期

专利保护对缓释片剂企业具有重要的战略意义,缓释技术的专利布局,如缓释包衣配方、控释系统等,能为企业提供5~10年的市场独占期,在这一独占期内,企业可凭借独特的技术优势,在市场上占据主导地位,获取高额利润。以喹硫平缓释片为例,原研药企在专利期内可实现60%~70%的毛利率,这是因为在专利保护期内,其他企业无法生产相同产品,原研药企可自主定价,从而获得较高的利润空间,然而随着专利期结束,仿制药开始进入市场。仿制药的上市会使产品价格下降,但企业可通过规模效应维持一定的利润水平。仿制药企业可利用成本优势,大规模生产产品,降低单位生产成本,即便在价格下降的情况下,仍可维持20%~30%的利润。这表明专利保护虽能为企业带来短期高额利润,但企业也需考虑在专利期结束后,

如何通过规模效应等手段继续保持盈利。

### 5.3 市场投入效果评估

医院终端在缓释片剂市场中占据重要地位,通常占有60%~70%的市场份额,这是因为医院是患者获取药物的主要场所,通过药品推广企业可提高产品在医生群体中的知名度和认可度,进而增加产品的处方量。随着互联网的发展,零售与电商渠道在缓释片剂销售中的地位日益凸显。线上渠道具有销售成本低的优势,这主要是因为线上渠道减少了中间环节,降低了店面租金、销售人员工资等成本,同时线上渠道还能提高产品的复购率。例如,某缓释片剂通过电商平台实现年增长45%。电商平台的大数据分析功能可帮助企业更好地了解消费者需求和购买行为,从而制定更精准的营销策略,提高产品销售业绩。

### 5.4 未来趋势与挑战

精准化技术升级是缓释片剂未来发展的重要方向之一,开发基于基因检测的个体化缓释方案,如肿瘤靶向缓释片,具有巨大的市场潜力,这种个体化的缓释方案能根据患者的基因特征和疾病特点,为患者提供更精准的治疗。通过精准化技术升级,企业可提升产品的定价能力30%~50%。这是因为个体化的治疗方案附加值更高,患者愿意为其支付更高价格。纳米载体技术也是精准化技术升级的重要内容,纳米载体技术可使药物更精准地到达病变部位,提高药物疗效,同时降低药物的毒副作用。此外,纳米载体技术还能降低药物成本20%,并延长专利期。这为企业带来了更高的经济效益和市场竞争能力。

## 6 结语

未来,智能化生产是降低缓释片剂生产成本的有效途径,引入连续化生产工艺(Continuous Manufacturing)可优化生产流程,减少原料损耗15%~20%,并使企业更快收回投资成本。AI辅助配方优化也是智能化生产的重要方面,其对大量数据的分析和模拟,快速找到最优的配方方案,可以降低研发风险与成本,为企业带来更大的经济效益。

### 参考文献:

- [1] 周培培,孙春艳,侯晓虹.雷诺嗪缓释片剂量倾泻方法学建立与验证[J].沈阳药科大学学报,2024,41(12):1627-1633.
- [2] 漆石平,雷卫娟.盐酸普拉克索缓释片联合血液透析滤过治疗尿毒症合并不宁腿综合征的临床效果研究[J].实用中西医结合临床,2024,24(23):41-44.

### 作者简介:

尚艳军(1978-),女,汉族,山东东明人,本科,工程师(中级),研究方向:药品制剂工艺研究相关,或者化学原料工艺研究相关,或药品分析相关。