

干货分享 | 高效原料药 (HPAPI) 生产趋势 —— 如何缩短高效药的生产周期

CAPSUGEL苏州胶囊 昨天

以下文章来源于龙沙制药与生物技术，作者Lonza龙沙



龙沙制药与生物技术

我们为全球的制药与生物技术公司提供CDMO和CMO服务，致力于助其降低资本风险...

如何缩短高效药的生产周期

高效原料药 (HPAPI) 在小分子药物开发过程中所占的比例日趋增大，由于这类药物能在癌症治疗中发挥作用，因此其发展速度要比小分子药物领域的整体发展速度要快。¹许多此类药物的审批和商业开发的时间有所缩短，这对需要跟上进度的药品开发商来说是一大挑战。

对药品开发的前端而言，in-silo预测工具等新技术有助于缩短确定候选药品的时间。²与此同时，得益于人工智能 (AI) 技术的发展，首个候选药品已经进入了临床开发阶段。³而对药品开发的后端而言，监管部门审批药品所需的时间正逐渐缩短：根据对2019年药品审批情况的分析，有近四分之三 (71%) 的药品通过“优先审评”获得了批准。⁴

随着肿瘤领域的竞争日益激烈，目前80%的新药都是由小型、新兴或虚拟的生物技术公司研发的。⁵这些公司通常缺乏有效开发用于临床试验的高效原料药产品的生产资源、能力和经验。此外，只要这些产品能够研制成功，就会投入商业生产。因此，这些公司倾向于将开发、临床和商业生产外包给资深的合同定制研发生产组织 (CDMO) 合作伙伴。

生物制药公司要确保及时提供足量成品药用于临床试验，才能保证参与临床试验的患者及时取得成品药。否则，患者可能会选择接受其他药品 (即竞争药品) 的治疗，并导致患者在参与临床试验期间不能使用其他替代产品进行治疗，因为他们一旦接受了其他药品的治疗就无法再参与临床

试验。因此，快速生产和扩大生产规模的能力，对于将高效原料药尽快推向临床阶段和市场来说至关重要，而这些能力的差距可能会导致药品开发时间延长。

考虑到这些临床动态，显然，想要从突破性适应证和加速审批途径中获益，必须解决临床供应所面临的挑战。**公司领导（尤其是那些小型公司或虚拟公司的领导）应当如何缩短他们高效原料药的生产时间呢？答案在于做出外包决策和选择CDMO合作伙伴，这样才能推动高效原料药化合物快速进入临床阶段或商业开发阶段。**就应对缩短后的高效原料药生产时间而言，创新生物技术的领导者可以从与CDMO的合作中受益，CDMO拥有开发原料药和产品方面的专业知识，可作为临床前、临床阶段和商业生产的单一开发合作伙伴。

开发高效原料药的注意事项

在临床开发的任何阶段，无论是早期还是晚期，所面临的首要问题都是要确保原料药（活性药物成分，API）的数量足以满足未来临床阶段的需求。然而，生产原料药的临床前生产阶段通常与临床后期的生产阶段大不相同。在临床后期，制药商的重点转移到提高产量和加强生产要素上，以此提高成本效率。

很多成熟的制药公司已经学会了如何平衡质量、时间和成本三者的关系。然而，对于在新药临床申报方面占较大份额的小公司而言，上述三者的关系尚不能完美平衡。虽然CDMO可以发挥关键作用，但是在高度分散的外包市场中，难以将经验丰富的和缺乏经验的CDMO区分开来。在选择CDMO合作伙伴以缩短高效原料药的生产时间时，应当考虑以下包括合作伙伴的原料药开发经验和专业水准方面的关键因素：

- **生产规模**：生产规模不仅要考虑到当前的生产需求，还要考虑到未来生产规模扩大后的需求。规模问题可能会引发生产重新验证和相关监管变化的问题，从而推迟项目进入临床阶段和市场的時間，并增加成本。生物技术公司所寻找的CDMO应在临床开发的早期就慎重考虑过并规划出符合各阶段要求的生产规模，以同时满足当前和未来的增长需求。
- **质量管理体系**：质量控制的方法必须适合早期阶段的工作，而且还要能够延用到后期的临床阶段或商业阶段，这些阶段需要验证、记录和保证产品与总

体策略一致的能力。CDMO必须在引导客户方面发挥积极作用，为临床应用和市场阶段提供相应的可持续质量控制方法（包括质量源于设计，QbD）

- **生产敏锐度**：在大多数情况下，低下的生产效率足以支撑早期阶段的工作，但是会延长早期阶段的时间，对开发时间和成本产生负面影响。如果在整个临床开发过程中始终存在生产效率低下的问题，则在未对监管文件进行实质性更改（意味着需要完成相关研究）的情况下，就无法实施工艺化学、工艺参数、中间体或产品规格的变更，推进项目商业化的时间会延长，成本也会相应增加。只要仍然可以在安全和简便的情况下改进工艺，经验丰富的CDMO就会建议继续改进。随着项目进入更大规模的临床研究阶段，这些合作伙伴仍然会对工艺的性能、稳定性和质量持批评态度。
- **控制措施**：对于高效原料药（HPAPI）而言，必须考虑到，控制措施解决方案通常是生产过程中出现的特定情况而设计的。由于公司需要保证合规以及确保员工的安全，如要改变生产规模、质量控制方法和单元操作（如向反应器中添加起始物料），可能需要改变既定的控制措施解决方案。在一个项目最初的技术转让过程中（如从小型过滤干燥机改为大型离心机），如果对控制措施的经验不足或对控制措施的重视不够，可能会导致单元操作发生变化，从而需要对规章进行更新。许多CDMO加大了对高效原料药性能的投资，并宣称其具有丰富的专业知识；然而，对于生物制药公司而言，更为重要的是，要挑选那些已经实施控制措施原则和安装控制措施硬件的潜在外包合作伙伴，从而确保技术转让和生产实施时间更加高效。

高效原料药的产品类别中有个重要组成部分，即抗体药物偶联物（ADC）连接基或有效负载。这一部分的发展十分迅猛，通常与审批程序的加快有关，有时甚至可以直接跨越临床阶段。到2024年⁵，ADC市场预计增长约30%， “速度需求” 会更为重要，想要找到一家在高效小分子、大分子生物制剂（单克隆抗体和偶联）和最终产品方面真正具有长期经验的CDMO，几乎没有任何难度。⁶ 高效处理经验、规模能力、稳定性以及质量和交付的良好记录是CDMO之间的关键差异，与纯小分子导向的化学经验相比，这些关键差异往往能在面向ADC的组合技术中发挥更大的作用。

而缺乏与上述领域相关的专业知识和资源则意味着复杂因素更多、成本更高、质量更低、监管备案更多，总体上而言，药物开发时间也 longer，进入市场的时间也会更晚，所有这些都是生物技术

创新者不想看到的结果。创新公司在与拥有大量高效原料药处理经验的CDMO合作过程中，不仅投资了设备和技术，还可能会缩短生产时间。

有助于成品药开发的CDMO特质

高效原料药生产后，在考虑成品药中间体 (DPI) 和成品药 (DP) 的开发和生产时，药物开发商很可能从与CDMO的合作中获益，这些CDMO已经展示出其在DPI和DP开发领域具备的专业水准，有助于药物开发商找到以下问题的答案：

- **制剂技术**：有关制剂的问题陈述是否有明确定义？采用哪种制剂方法能够满足产品目标特征？产品的生物利用度是否足够高？如需提高生物利用度，可采用哪些技术以及如何合理选择这些技术？
- **支持技术**：需要哪些支持技术和/或专业工艺？是否拥有符合非cGMP可行性和cGMP临床生产且适应阶段的工艺？是否具有独立商业化生产的能力？
- **设备**：患者需要通过何种特殊设备来使用这些药物？对制剂方法和/或剂型有何影响？
- **成品药供应**：在市场需求迅速增加或减少的情况下（如，获得加速审批、市场推广和获得额外适应证审批），产品供应能否得到支持？

更多成熟的CDMO将有能力在临床开发的较早阶段开展短期的可行性研究（最好在首次人体临床试验之前），在项目早期就能选出上述问题的最佳答案，并可能为长期开发节省时间。例如，通过可行性试验，我们可以判断候选药品临床效果不足到底是由候选药品本身还是由次优或不当制剂造成的。对于本可使用不同制剂方法优化的候选药品，这一过程就可有效避免出现直接放弃该候选药品的情况，从而在决定是否停止、终止或继续开发候选药品时做出更明智的决策。特别是随着从产品概念到投入市场的速度提高，“快速失败”（或适当失败）所带来的压力也相应增加。选择拥有合适成品药中间体（如喷雾干燥分散体）的CDMO，以及成品药相关的专业知识都有助于公司更有效地做出这些决策。

仅与一家综合性的CDMO合作伙伴合作的优势

快速开发用于临床试验的高效原料药产品，着眼于未来的商业开发，涉及从原料药到成品药的一系列专业知识。从传统意义上讲，制药领域的许多创新者在开发过程的不同阶段都会选择与不同的CDMO合作，比如，从一家CDMO处接收原料药，进行必要分析后，再交给另一家药品生产商。该价值链中的每位合作伙伴在进一步处理之前（如，为了规避责任问题），都将会再次取样、测试并公开接收到的产品，这样一来就会出现冗余操作，延长开发时间。

然而，在开发过程的不同阶段充斥着各种疑问和问题：

- 要想将原料药变成制剂，适合采用何种包装和支持技术？
- 为了避免在价值链的每个阶段对产品进行复验，我们应如何建立一致的质量控制和质量保证机制？
- 我们如何避免不同阶段的合作伙伴讨论责任问题？
- 我们如何预测开发进程和开发时间的变化？
- 我们如何优化整个价值链之间的协作？

解决这些问题最有效的方法可能是采取整体措施，而非在价值链的某一环节上进行解决。因此，为了降低问题的复杂性，节省精力、时间和成本，在价值链中尽量减少合作伙伴的数量可能会更加有利。最好是仅选择一家综合性合作伙伴，将所有活动交由一个整体统一的质量体系进行管理，该系统负责管理厂区之间所有产品的移交；合理安排原料药和成品药之间的包装（可对包装和控制措施联系进行协调）；顺利实现不同生产阶段的交接（无需进行多余的测试，在理想情况下，原料药无需按照“分析证书”进行测试即可用于制剂，最终包装后的成品药也是如此）；大幅缩短装运时间。同一CDMO也可能在同一厂区开展不同的生产阶段，从而跳过了运输环节，取得了效率上的优势。

挑选正确的合作伙伴

高效原料药产品日趋先进，其使用范围也愈发广泛，特别是应用于肿瘤治疗领域。法规流程加快也越来越有助于更好地确保新疗法的迅速发展。制药和生物技术公司的首要任务将仍是正确应对从产品概念到商业化的时间缩短的问题。CDMO在推动这些产品进入临床阶段和市场方面发挥着关键作用，全球各地的患者都能体验到他们所带来的好处。

如要区分不同的协作伙伴，我们应根据具体项目来评估他们的专业水准，并在未来项目开展的设施内对候选CDMO进行实地考察。对于一些较小的CDMO而言，我们可能只需考察一栋建筑，而对于其他CDMO而言，我们可能需要考察同一地点整个厂区内的多个设施，或对范围更广的厂区网络中的不同设施进行考察。对CDMO厂区管理进行充分考察，参观他们的实验室和设施，这些都将有助于确保选择正确的开发和生产合作伙伴。

作者简介

Maurits Janssen博士是龙沙制药与生物技术的商业开发、API开发和生产负责人。他在cGMP定制生产领域拥有从临床阶段到商业阶段的丰富技术开发经验，包括化学（API、高效药、细胞毒性、多肽和生物偶联物）和生物技术（哺乳动物、微生物、抗体药物偶联物、细胞疗法和病毒疗法）。Janssen博士在位于瑞士巴塞尔的公司总部工作。

参考文献

1. Citeline and internal Lonza Market Analysis
2. A. Mullard, "The Drugmaker's Guide to the Galaxy", Nature, September 2017, 549, p445-447.
3. "AI-designed drugs to enter human clinical trials for the first time", M. Murgia, Financial Times, January-31, 2020
4. K. Sharma (FDA), "CDER New Drugs Program: 2019 Update", FDA/CMS Summit, December-3, 1029
5. Citeline and internal Lonza Market Analysis.
6. Lonza has more than 20 years of experience in handling high potency programs and a proven track record of over 11 years in Antibody Drug Conjugate programs. Lonza has supported over 30% of all accelerated programs in the past 5 years and Lonza is the selected manufacturing partner for the majority of approved ADCs: See video on youtube: <https://www.youtube.com/watch?v=KkAKgU2A6qo>

阅读原文