



与原料药专家对话

小分子原料药开发过程

对于新兴药企而言，小分子原料药开发过程中常常充满艰险。无论是早期开发还是后期开发，首要目标都是获得足够的物料来满足临床试验要求。然而，由于每个阶段的监管要求不同，需要的技能也不同。赛默飞的三位顶尖原料药专家在此探讨了小分子原料药开发过程中会面临哪些挑战、开发者取得成功需要哪些条件以及与实力强大的 CDMO 合作有哪些优势。

嘉宾：

- 原料药业务管理总监 Stephen Boppart
- 原料药高级业务经理 Matt Frizzle
- 原料药高级业务开发主管 Iain McGroarty

小分子原料药开发为何如此复杂？

MCGROARTY: 原料药开发就像一次旅行：已知最终目的地（交付符合监管要求的原料药），并且基本上知道顺利完成旅行需要携带哪些物品（原料药开发所需的数据）。然而，无论您准备得多么充分，都会遗漏重要的东西，直到到达目的地后才会想起，然后不得不花更多成本和时间来购买。

FRIZZLE: 这时，信誉良好且经验丰富的 CDMO 所能做的就是当您实现最终目标时（首次人体试验或工艺验证），确保您拥有必需的数据和物料来按计划开展研究，从而防止延误或增加成本。

“无论您准备得多么充分，都会遗漏重要的东西，直到到达目的地后才会想起。”

小分子药物开发的第一步是什么？

BOPPART: 以新化学实体从发现过渡到开发为例，重点是获得足够数量、质量合适的原料药来启动临床前毒理学研究。这一过程要快速启动但不要投入过多精力，因为您知道溶剂可能不够理想，批次纯度不是很高，可能需要在最后阶段进行层析纯化。要采取合适的分析方法，以便可靠地识别原料药并测定被分析物、纯度和残留溶剂。

临床前研究之后有哪些关键工序？

FRIZZLE: 成功完成新候选药物的临床前研究后，工作重点转为开发可用于处方开发的原料药。要开始建立原料药质量与最终制剂之间的联系，仔细察看工艺流程，并了解哪些关键质量属性 (CQA) 会影响最终产品。

BOPPART: 在这一阶段，需要了解物理性质、化学性质和微生物性质以及这些性质的变化会对质量产生哪些负面影响。例如，应评估最终制剂的原料药溶解度。如果产品的给药方式是吸入给药，则粒度至关重要。为了符合分析要求，必须证明已充分开发出原料药放行方法，以便在处方开发前正确识别原料药并确认化学纯度。



原料药开发的首要目标是获得足够的物料来满足临床试验要求。

何时开始考虑之后的工序和可放大性？

MCGROARTY: 永远不嫌早。在继续开展最初的处方工作的同时，考虑工艺路线的其他问题。事实上，在每次生产活动中都可以评估工艺并确定工艺对杂质的影响以及分析方法的杂质检测能力，然后进行改进。请思考这几个问题：

- 理想的商业化工艺是怎样的？
- 是能够进行高效的汇集成成，还是只能进行耗时更长的线性合成？
- 是合并多个步骤以加快生产速度，还是多个步骤分开进行以提高排程灵活性？
- 是采用更安全的试剂还是采用流动化学系统？
- 在怎样的温度和压力下使用哪种催化剂和溶剂能达到最佳收率和纯度？
- 是需要使用层析法，还是可以通过中间体结晶来清除杂质？
- 能否安全高效地放大工艺？

请记住，工艺变更越重大，或变更时间越晚，越需要进行新的毒理学研究或桥接研究。最坏的情况下，可能需要重复进行临床研究。

BOPPART: 还应考虑可能会对成本产生重大影响的监管性起始物料 (RSM)。如果采购策略执行不慎，则申报过程中可能会出现意外。RSM 应经过充分表征，容易买到，而且最好不要太昂贵。此外，还要确保所选原料供应商的可靠性和系统质量。

“评估工艺并确定工艺对杂质的影响以及分析方法的杂质检测能力，这些工作永远不嫌早。”

对于获得监管机构的批准，数据有什么作用？

FRIZZLE: 在不同的开发阶段，数据都很重要，但对于数据所体现的分子药物变更，监管机构有不同的要求。例如，在临床前评估的早期阶段，为了确定安全性和耐受性范围，分析师的主要工作是准确测定分子药物的给药量和纯度。

进入临床试验阶段后，数据的可靠性越来越重要。从 I 期临床试验直到产品上市，都要进行与阶段需求相适应的分析方法验证。您必须建立数据库，在此基础上进行注册申报并制定相应的质量标准，同时构建框架来确定分子药物的质量和可接受用途。



随着原料药开发的推进，确保能够安全高效地放大工艺。

MCGROARTY: 随着开发工作的推进, 对数据的要求会越来越高, 成本也会越来越高。因此, 要了解什么时候需要什么数据, 从而避免在可能无法实现最终目标的潜在原料药上耗费不必要的成本。

小分子药物开发的最后一步是什么?

MCGROARTY: 最后一步是从开发阶段转入商业化供应阶段, 工艺在这一步固定下来。您需要全面优化和验证化学工艺和分析方法, 还必须控制可能影响最终制剂质量的潜在杂质。工艺验证 (PV) 的原则很简单: 必须进行充分的工艺评估, 通过执行既定的工艺参数, 持续证明所生产的原料药在质量和数量上具有再现性。

FRIZZLE: 然而, 选择什么样的 PV 方法取决于多个因素, 包括工艺复杂性、工序数量和所采用的技术。这再次说明了必须选择能够指导您进入新原料药开发最后阶段的 CDMO。

CDMO 如何确保开发成功?

BOPPART: 新原料药从早期开发到实现商业化供应的过程既复杂又充满挑战。与兼具丰富原料药和制剂开发经验的 CDMO 合作非常重要。了解原料药开发与制剂开发的关系有助于避免制剂开发中的许多常见失误, 如溶解度差、物料流动性差以及固态形式不同。

FRIZZLE: 赛默飞的小分子原料药和制剂网络高度协调一致, 因而我们能够为客户提供真正的端到端先导候选药物服务, 覆盖从临床前、新药临床试验申请 (IND)、I 期至 III 期临床试验到商业化供应的各个阶段。换句话说, 您可以采取“单一供应商”策略。

MCGROARTY: 所有开发工作都难免弯路。因此, 选择能够指导您克服各种障碍的合作伙伴至关重要。我们的专家见多识广, 知道如何确保开发工作稳健高效地运行并取得成功, 帮助您在预算范围内按时达成最终目标。

即刻联系我们, 了解 Patheon 制药服务专家如何助您加快原料药开发。



与兼具丰富原料药和制剂开发经验的 CDMO 合作非常重要。



关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • thermofisher.com/patheon-cn • pharmaservices@thermofisher.com

© 2024 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司保留所有权利。

04/24 发布

patheon