

口服固体制剂

灵活的药物开发和生产解决方案



Mandy Bosse
北美制药服务
制剂总裁
俄亥俄州辛辛那提

连续 365 天三班倒的 800 名员工如何保持专注？

管理一家 24/7 运转、同时处理 90 多种药物分子的工厂，需要一位了解开发、生产技术、运营、物流和客户需求的领导。但是，如果问赛默飞现场总经理 Mandy Bosse，她会说她最重要的工作是激励人心。正因如此，她会定期邀请患者前来工厂，与团队谈论他们每天生产的药物。Tyler 就是这样一位患者，他患有肾病型胱氨酸症，并服用该厂生产的药物进行治疗。Tyler 正在超越患者的预期寿命标准，他带着怀着他们第一个孩子的妻子来到了工厂参观。对于一个以精准为工作前提，以同情心为工作动力的团队来说，这是一种良好的激励方式。

目录

5	基于全球网络的一体化服务
---	--------------

6	制剂开发
---	------

临床前、临床一期、临床二期、临床三期

9	临床试验材料
---	--------

临床前、临床一期、临床二期、临床三期

10	分析方法开发和开发阶段相适应的验证
----	-------------------

临床前、临床一期、临床二期、临床三期

解决产品生命周期中的复杂难题

口服固体制剂 (OSD) 市场规模为 3350 亿美元, 在过去五年中增长率不到百分之一。因此, 制药公司正在转变 OSD 制剂开发和生产的计划和执行方式。应对复杂的法规监管环境、分析数据和工艺的开发和优化、以及按时交付, 这些都是 OSD 制剂成功的关键。赛默飞提供一系列灵活的 OSD 解决方案, 可以帮助

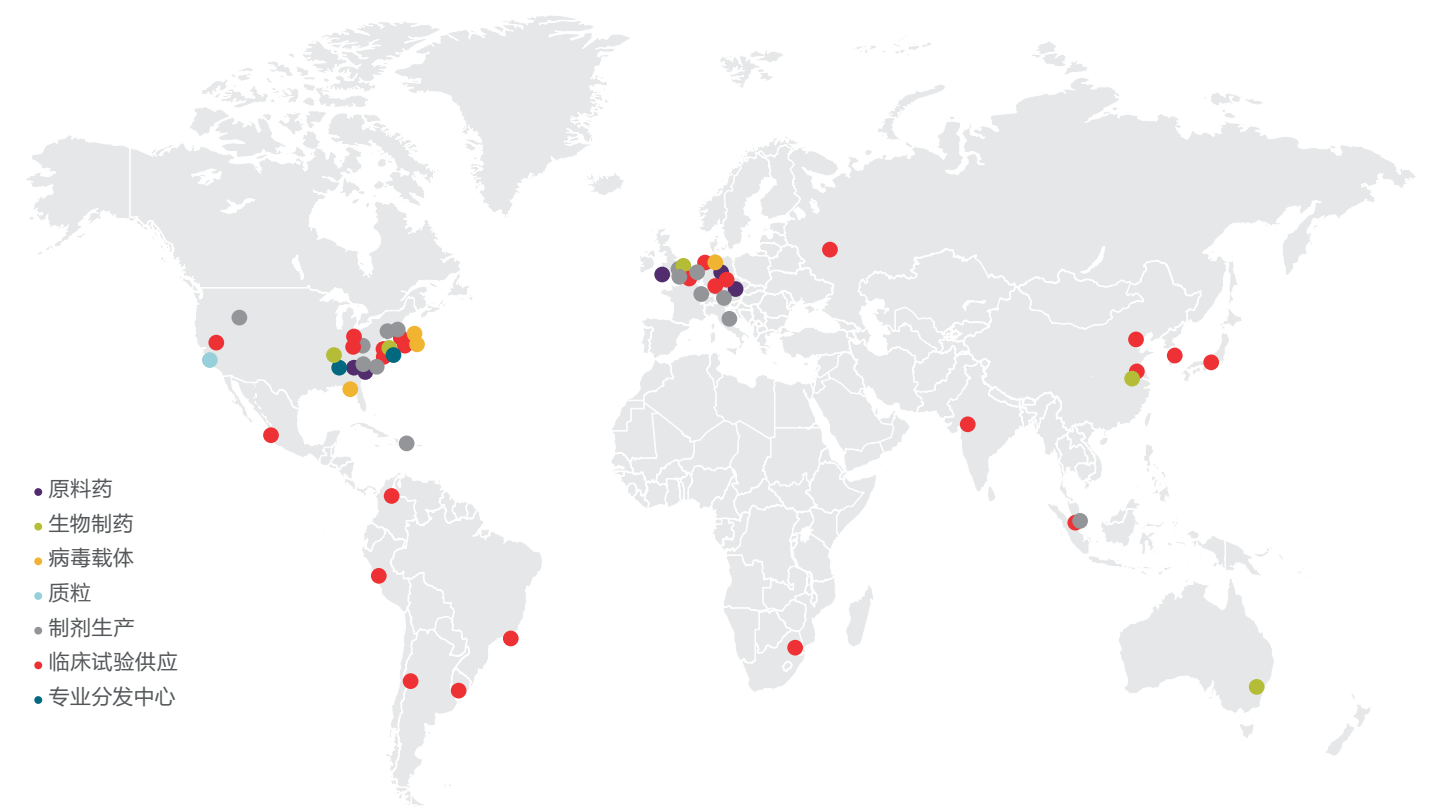
您轻松应对小分子药物的独特需求和挑战, 同时得到全球网络和行业专家的支持。

基于全球网络的一体化服务

赛默飞拥有一个由超过 55 家工厂组成的一体化全球网络, 包括技术、质量和客户互动团队——在 OSD 制剂生命周期的每一阶段, 都有相应的团队帮助提供支持并解决复杂难题。我们卓越的

小分子产品可提供强大的原料、制剂和临床试验供应解决方案, 贯穿从早期开发到商业化上市各个阶段。

由技术、质量和客户互动团队组成的一体化全球网络将全程支持药物开发



制剂开发

临床前、临床一期、临床二期、临床三期

从一开始就正确掌控制剂开发，避免返工和代价高昂的延误

在早期开发的初始阶段就正确掌握处方，可以帮助您在每个阶段和商业化的过程中节省时间和资金。我们的早期开发处方专家和科研人员随时准备好为您项目的每一步工作提供支持。通过综合药物制剂计划，获得量身定制的灵活解决方案，从而能够：

- 加快项目进度，早日进入首次人体试验 (FIH) 研究
- 迅速表征原料
- 快速评估制剂选项
- 克服生物利用度低等制剂难题
- 通过临床前和临床研究，清晰了解路径
- 开发和生产适合用途的早期临床材料
- 设计、验证并实施分析和工艺方法
- 生成研究性新药 (IND) 申请所需的数据

从 2010 年到 2019 年，在小分子药物和大分子药物领域，我们生产了 109 多种通过新药申请 (NDA) 审批的产品。在过去 10 年中，我们的 NDA 获批数量是排名超过了其它 4 家 CDMO 的总和，我们超过三分之一的商业化上市产品源自我们的制剂和开发项目。

“Patheon™ 的反应力和执行力之强难以言表。”

——某家专注于罕见病的美国生物制药公司

增溶

溶解度差的化合物通常表现出较低的生物利用度，这可能会降低原料或制剂的功效。大约 80% 的药物分子都存在生物利用度低的问题，因此尽早采取主动措施可节省时间和资金。

利用我们的 Quadrant 2™ 平台，可对制剂进行计算机化预测，有助于早期制剂开发。这种利用计算机化的制剂开发方法通过避免经验性的、更传统的试错法，节省了时间和成本。Quadrant 2™ 模型可分析化合物的分子结构、理化特性，并基于以下因素预测最有可能成功的溶解度增强技术和辅料组合：

- 原料药化学结构
- 理化特性
- 全面的分子建模
- 赛默飞开发的独家辅料描述符数据库

针对生物利用度低的问题，我们使用 Quadrant 2™ 分析了 250 多种药物分子。

喷雾干燥是一种战略性方案，用于解决许多原液和制剂普遍存在的生物利用度低或结晶问题。赛默飞提供的喷雾干燥策略可应用于从早期开发应用至商业化规模的各个阶段。我们在喷雾干燥热力学方面拥有丰富的专业知识和经验，已喷雾干燥处理了超过 120 种药物分子。我们的全球各大工厂采用了大量喷雾干燥技术，包括：

- Buchi B-290
- Anhydro 35
- 更大型的 GEA Mobile Minor™
- Anhydro MS-150
- Anhydro MS-400
- MS-1250 (2020)
- GEA PSD-3

“Patheon™ 在喷雾干燥固体分散体方面具备雄厚的技术力量。”

——某家专注于治疗自身免疫性疾病美国新兴生物制药公司



案例研究

将喷雾干燥技术从本德转移至弗洛伦斯 一种水基化合物的工艺开发和放大

背景: 为了解决化合物难溶的问题, 一家新兴制药公司需要从小试生产规模放大到商业化规模, 以满足批量大小的需求。客户需要增加颗粒粒度以方便小袋分装, 并专注于降低成本。

解决方案: 我们与客户一起将喷雾干燥应用于开发和商业化规模, 包括技术转移的无缝集成。我们在小试生产规模下评估了一个与批量大小无关、并适用于商业化生产的工艺窗。此外, 我们用旋转雾化代替双流体雾化, 以降低生产成本, 同时在放大之前确定影响粒度的工艺失败因素和强关联性。整个项目的重点是保持各方面的关键质量属性, 包括:

- 收率
- 粒度
- 松比容和密比容
- 水分

交付价值:

- 与商业化规模相比, 小试生产规模的原料药材料节省了三倍
- 简化了清洁方案, 以评估多种条件
- 为工艺放大的长期成功奠定了坚实基础
- 交付了数据, 以便在做出长期承诺和投资之前了解工艺的结果

热熔挤出 (HME) 是一种生产无定形固体分散体 (ASD) 的策略。利用赛默飞的 HME 解决方案可实现无溶剂加工和连续生产, 并降低商品成本 (COG)。

- 产量从 20 克/小时 至 2.5 千克/小时
- 产量 5 至 25 千克/小时

解决生物利用度和溶解度低问题的其他技术包括:

- 油脂类处方, 包括自微乳化给药系统 (SMEDDS)
- 微丸包衣
- 微粉化
- 环糊精包合物

“可靠透明, 反应积极。Patheon™ 始终严格履行交付承诺。”

——某家专注于罕见病的美国新兴生物技术公司

剂型

提供各种剂型, 满足药物分子的独特需求

提供各种简单和复杂的传统和专用剂型, 可根据药物分子的特性定制综合药物制剂策略。我们将与您一起确保药物开发过程中的概念证明阶段快速高效, 推动进入 FIH 研究的进程。

2019 年, 我们共生产了 160 亿个片剂、胶囊和软胶囊。与赛默飞 Patheon™ 合作, 您将能够获得各种可选的药物剂型和释放特性。

非 GMP 小试生产批

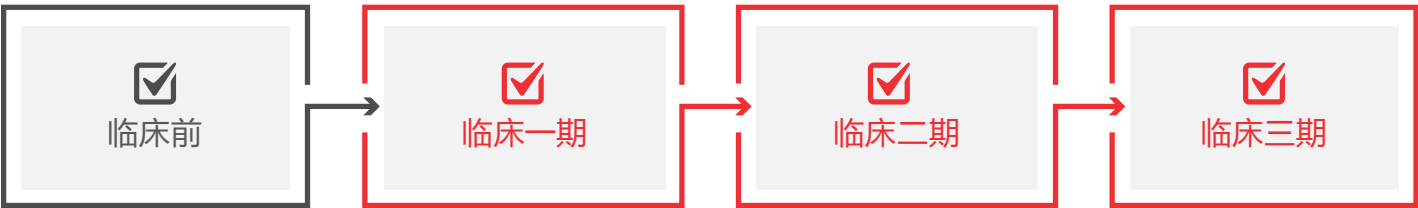
在早期开发阶段 (临床前和临床一期), 缩短时间和降低成本是常见的需求。为了帮助缩短时间、加速开发, 我们提供了非 GMP 工艺设备, 同时确保设备的可延伸性。



临床试验物料

临床前、临床一期、临床二期、临床三期

在各阶段提供优质的临床试验材料供法规监管部门审批



申请监管部门的批准时，您将获得根据需求和工作范围定制的优质临床试验材料。凭借堪称典范的检查记录和可靠性，我们可确保一次正确，按时交付。

“Patheon™ 在众多多全球监管机构中享有良好声誉。”
 ——某家美国大型制药公司

定制的临床试验材料解决方案包括：

- 所有规模的 cGMP 生产
- 口服固体和软胶囊剂型选项
- 质量源于设计 (QbD) 工艺开发
- 全面的分析支持和稳定性试验
- 双盲试验和安慰剂样品准备
- 剂量递增研究的样品
- 注册批次
- 用于法规注册申请的化学、生产和控制 (CMC) 文件

通过 Quick to Clinic™，加快进入一期临床试验

我们的口服固体制剂 Quick to Clinic™ 可在短短 14 周内提供高质量要求的一期临床材料，加速产品开发。OSD Quick to Clinic™ 快速灵活的设计将确保您突破关键项目节点，更快地将产品带给患者。

快速	灵活	全面
- 质量授权人 (QP) 在收到原料药后短短 14 周内将产品放行到临床 - 临床阶段相适应的制剂工艺开发 - 衔接的生产、包装和 QP 服务	- 多种剂型 - 完美的项目管理 - 技术专长——快速解决问题 - 反推式的计划安排	- 一个月稳定性数据 (IND/IMPD) - QP 放行到临床

分析方法开发和开发阶段相适应的验证

临床前、临床一期、临床二期、临床三期

获取科学数据, 支持战略决策

无论您是处于药物的早期开发还是商业化生产阶段, 获取制剂的优质科学数据至关重要。当涉及到监管提交时, 这些科学数据可以提高制剂效率并支持战略决策。科学数据为产品质量和所构建的流程提供支撑, 有助于做出战略决策, 从而增进进一步增加各阶段的价值。凭借设备齐全的 cGMP 实验室, 赛默飞为您提供全面的 OSD 制剂分析解决方案。

早期开发分析解决方案

- 理化定义分析
- 方法开发和验证
- 杂质溯源
- 生产过程中支持
- 针对国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 划分的各种气候带进行稳定性试验
- 遗传毒性研究
- PAR 研究

商业化生产分析解决方案

- 生产过程中中控支持
- 放行检测
- 针对国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 划分的各种气候带进行稳定性试验
- 遗传毒性研究
- PAR 研究
- IND/IMPd 文件支持

“科研水平高, 按时履行承诺。”

——某家专注于靶向治疗的美国新兴生物技术公司

稳定性研究

临床前、临床一期、临床二期、临床三期

了解 OSD 制剂的全部特性

深入了解反应特性以及起始物料、中间体和最终制剂的质量和物理形态是原料药开发的关键组成部分。我们提供全面的分析服务, 用于支持路线探索和工艺开发活动, 并加快临床项目研发。

我们的分析开发和质量控制团队内部拥有一整套最先进的分析技术, 并在以下方面具备丰富的经验:

- 分析方法的发展和验证
- 分析方法的转移
- ICH 稳定性研究
- 杂质溯源、分离和鉴定
- 对照品表征

工艺放大

临床二期和临床三期

构建最佳的灵活工艺设计

工艺放大将包括风险评估、已证实工艺窗 (PAR) 的研究、以及分析方法和生产工艺的验证。我们的 QA 及合规团队可以根据需要为您提交的 CMC 文件提供数据和支持。我们的临床试验用原料药由欧洲和北美最先进的工厂生产。所有工厂都符合 cGMP 规定, 并定期接受国家监管机构的审查。

专家团队将围绕您的药物发现来提供全方位的技术和分析服务, 从而高度灵活地运行项目, 并以出色的产量和卓越的质量按时交付。在后期试验及以后的阶段, 原料药将在一家 cGMP 商业化工厂中生产, 该工厂的专家团队将不断优化流程来提高产量和缩短时间。

我们的临床和商业批次生产能力包括:

- 在欧洲和北美都设有专门的早期和后期提供支持的开发工厂
- 从克到千克再到吨级生产

- 全面的开发技术、服务和解决方案
- 庞大的起始物料和高级中间体供应网络
- 可与制剂服务相结合, 形成精简的端到端供应链
- 符合大多数主要法规机构要求的质量体系
- 通过 CMC 文件提供全面的法规支持
- 灵活的商业化生产解决方案

“Patheon™ 的技术能力非常强大, 能在非常紧迫的时间内完成工作。”

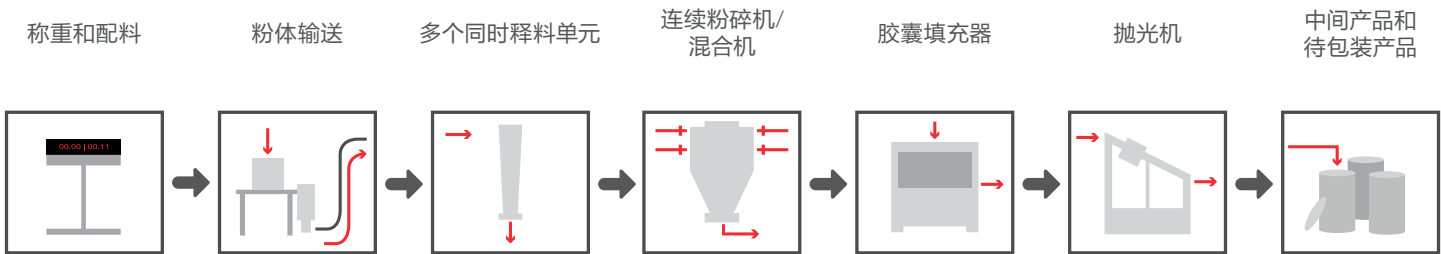
——某家美国大型制药公司



创新: 连续生产

减少原料药用量和总供应成本

胶囊填充



连续生产是一种创新的解决方案, 通过以下方式在您的 OSD 药物生产中提供灵活性并节省成本:

- 最大限度地减少原料药的用量
- 缩短开发时间
- 提高产品的质量和一致性
- 降低总拥有成本
- 加强对生产参数的控制
- 减小生产所需的占用空间
- 增加过程控制, 提高产量, 减少次品

商业化生产

保障供应链、简化物流的商业包装

赛默飞为您提供灵活、一体化、端到端的临床和商业包装解决方案和专业技术, 以及其他增值服务。

我们兼顾广度和深度的商业包装能力能够同时满足小批量和大批量产品的需求, 以尽可能提高成本效益的方式包装您的产品。

商业包装的优势包括:

- 简化物流
- 提供成熟的技术包装知识和经验
- 提供可靠的服务, 注重质量
- 灵活度高, 同时满足小批量和大批量产品
- 端到端解决方案, 覆盖开发至商业化阶段, 提高效率
- 灵活应变, 可根据产品生产增长情况或应急计划调整产能

“Patheon™ 的专家团队及科研人员知识渊博, 灵活变通, 了解小型生物技术公司的需求, 拥有丰富的行业经验。”

——某家专注于罕见病的美国小型生物技术公司

以短期战略投资实现长期成本节省

无论是放大还是转移至其他工厂, 技术转移都是正常业务过程的一部分。2019 年, 我们成功完成了 119 项技术转移——包括 44 个商业化项目、60 个 API 项目和 15 个开发阶段的项目。我们的全球专家们确保:

- 工艺验证符合法规和 cGMP 指南
- 快速敏捷, 使项目保持正轨, 维持产品供应
- 无缝执行, 一次交付
- 利用强大的系统管理产品生命周期
- 了解各阶段所需的所有阶段节点
- 获取稳定性研究数据、分析数据、放行检测和其他监管文件

最大程度提高获批几率

赛默飞具备广泛的灌装/成品商业能力, 以丰富的经验为您提供值得信赖的服务。在为客户实现口服固体制剂商业化方面, 我们取得了令人称羡的成功。

通过我们的商业化生产和临床试验解决方案, 您将有机会接触到大量全球技术专家, 并充分利用我们的规模、能力、全球监管洞察和运输服务。全球网络和解决方案覆盖以下领域:

- 全球临床试验包装和储存
- 临床供应优化
- 临床标签
- 分发和物流
- 全球临床辅材管理

联系我们, 了解我们的口服固体制剂解决方案



关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

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

© 2021 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司保留所有权利。
发布日期: 2021/10

ThermoFisher
SCIENTIFIC