

无菌制剂的 开发与生产

灵活与优化兼备



Tony Pidgeon
高级产品经理
Patheon™ 制药服务部
英国斯温顿

事半功倍地完成无菌制剂的开发与生产

临床试验的成败有时可以决定客户整个公司的前途。例如，Tony 曾经遇到一家小型生物制药公司，这家客户当时正在寻找革命性疗法的制剂解决方案。他们最初制定的临床试验方案需要采用六种双盲制剂，但是他们的预算只够生产三个批次的临床试验用药。如果这家公司无法达成这一临床试验里程碑，就可能面临倒闭的风险。了解到这个问题后，Tony 建议调整临床试验方案，从而保证客户只需生产三个批次就可以收集所需的临床数据。临床试验方案调整之后，客户之前认为无法完成的临床试验得以顺利进行。现在这家小型生物制药公司可以继续研发，不断在行业内取得突破。

目录

5 基于全球网络的一体化供应

6 处方开发

临床前阶段、临床试验一期、临床试验二期阶段和临床试验三期阶段

8 制剂接触材料与组件选择

临床前阶段和临床试验一期阶段

9 临床试验材料

临床前阶段、临床试验一期阶段、临床试验二期阶段和临床试验三期阶段

10 分析方法开发和与开发阶段相适应的验证

临床前阶段、临床试验一期阶段、临床试验二期阶段和临床试验三期阶段

解决产品生命周期中的复杂难题

在过去的五年中，无菌制剂以 10% 的增速快速发展，这催生了扩大产能、创新开发和生产解决方案的需求。应对复杂的法规与监管环境、采集分析数据、促进工艺开发与优化、按时交付等都是确保无菌制剂获得成功的关键。我们提供多种灵活的解决方案和策略，满足客户在大分子药物开发方面的独特需求，并且

帮助他们解决遇到的各种难题，这将有助于客户成功实现早期开发的目标，并且为商业化的成功奠定基础。

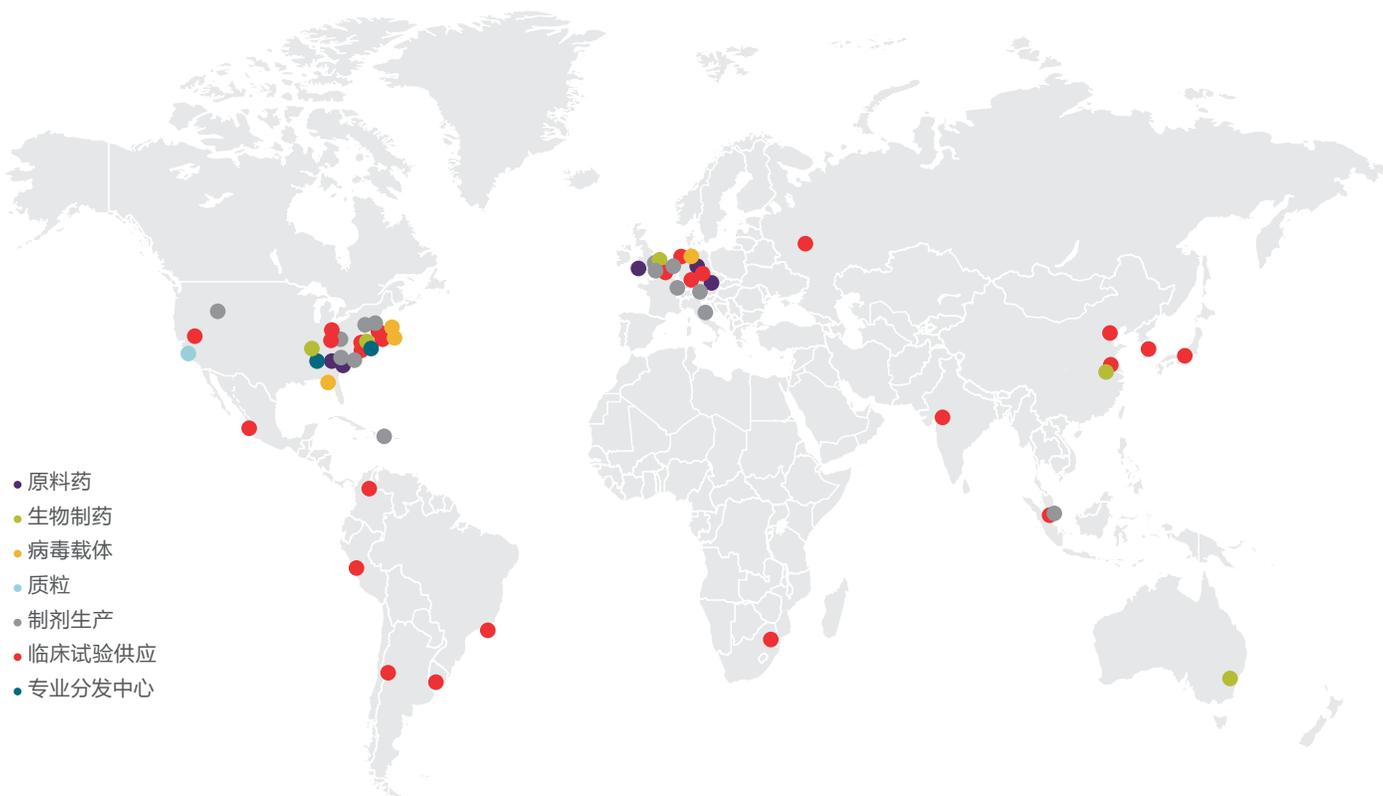
我们与 600 多家新兴生物制药和生物技术公司开展合作，此外，我们的合作伙伴还包括全球顶尖的 20 家制药公司——其中 17 家位列生物技术公司 20 强。

基于全球网络的一体化供应

赛默飞拥有一个由超过 65 家工厂组成的一体化全球网络,包括技术、质量和客户对接团队——在产品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。我们卓越的大分

子业务可提供稳健的原液、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、质量和客户对接团队组成的一体化全球网络将全程支持药物开发



65+家

全球开发制造工厂

100+国家

使用我们的商业化产品

通过 47 家

监管机构的检查和审批

我们的 Quick to Care™ 解决方案提供高效的大分子药物开发计划。该计划将原液和制剂开发、临床生产、预测、需求规划和临

床试验供应执行整合成一个解决方案,加速从药物发现到概念证明的过程。

处方开发

临床前阶段、临床试验一期阶段、临床试验二期阶段和临床试验三期阶段

从一开始就正确掌握制剂，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制剂，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。通过针对您的大分子药物和工艺定制的综合药物处方计划，帮助您克服以下领域的许多处方难题：

- 小分子和大分子药物——液体制剂与冻干制剂
- 冻干工艺优化
- 温度和剪切敏感化合物

- 难溶化合物
- 高活性化合物
- 容器密封系统的选择

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 获批数量是排名仅次于我们的四家 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处方和开发项目。

成熟的处方开发专业知识



“赛默飞 Patheon™ 制药服务的制剂团队确保了稳健性研究按时完成。”

——某家专注于抗生素疗法的美国小型生物技术公司

剂型

提供各种剂型，满足药物分子的独特需求

仅 2019 年，我们就生产了 1.32 亿瓶无菌液体制剂和冻干制剂。我们还开发和生产了 40 种不同的药物剂型，占有获批剂型的 72%。赛默飞深知无菌制剂药物开发中的传统适应症或特殊适应症会带来一系列独特难题，因此我们提供多种剂型来满足大分子药物的需求：

- 小容量和大容量注射剂
- 液体西林瓶
- 冻干西林瓶
- 各种尺寸 (包括 ISO 标准) 的西林瓶
- 预灌封注射器和卡式瓶



制剂接触材料与组件选择

临床前阶段和临床试验一期阶段

通过预先确认的工艺和系统降本保质

从质量和成本管理角度来看，确保早期开发过程的一致性至关重要。利用预先确认的组分和标准工艺，可以在阶段转换时保持项目一致性。赛默飞的制剂接触材料和组分选择缩短了时间，减少了资本性支出，无需清洁验证、培养基灌装和容器密封完整性 (CCI)。

- 采用由 1 型玻璃制成、带有氟素涂层瓶塞的 ISO 标准西林瓶
- 在整个全球网络中验证 2R-20R 西林瓶，在某些工厂验证了 50R 西林瓶
- 采用完全一次性产品管路，该管路符合所有 USP VI 类材料

冻干开发/优化

临床前阶段和临床试验一期阶段

简化工艺，确保制剂稳定性

从质量和生产角度来看，在早期开发中利用冻干开发和优化的优势颇多。

冻干：对质量的影响

- 在可能导致降解的工艺中保持产品的含量
- 确保产品的药物属性
- 确保临床试验用药和上市产品稳定且保存期限可控

冻干：对生产的影响

- 为一致、可再现的生产工艺奠定基础
- 确保周期可转移至 GMP 生产规模设备并与之相容
- 将剔除率降至最低——即将一批中的瓶数降至最低。
- 降低批次不合格的可能性——即降低对药物开发计划和市场供应时间表的影响
- 通过最大限度缩短冻干循环周期降低生产成本

非 GMP 小试生产批

临床前阶段和临床试验一期阶段

冗长的早期开发会增加成本

在临床前阶段和临床试验一期阶段，开发时间冗长是常见现象。为了帮助缩短时间、加速开发，我们提供了非 GMP 套件，确保设备的可扩展性。我们的非 GMP 生产线具有与 GMP 生产线类似的设置——采用相同的材料，但省去了 GMP 空间所需的无菌操作和相关成本。因此，我们的非 GMP 小试生产批能够确保：

- 缩短时间
- 稳定性研究
- 过滤能力评估
- 相容性研究

临床试验材料

临床前阶段、临床试验一期阶段、临床试验二期阶段和临床试验三期阶段

在各阶段提供优质的临床试验材料供法规监管部门审批

申请法规监管部门的批准时，您将获得根据需求和工作范围定制的优质临床试验材料。我们堪称典范的检查记录和可靠性可确保一次成功，按时交付。仅 2019 年，我们的平均按时交付率约为 90%，一次成功率约为 91%。

“赛默飞 Patheon™ 制药服务团队根据不断变化的法规监管里程碑调整生产计划，这对我们的帮助很大。”

——某家专注于抗生素疗法的美国制药公司

通过提供可靠灵活的定制化临床试验材料解决方案，我们得以：

- 最大限度降低昂贵产品的损失
- 通过注重质量的全球化和自动化流程，减少差异性和风险
- 最大限度缩短“脱离环境时间” (TOE)
- 消除代价高昂的瓶颈，提高效率

在短短 14 个月内提供一期临床材料

我们的无菌制剂 Quick to Clinic™ 可在短短 14 个月内提供优质的一期临床材料，加速产品开发。这比大多数标准时间表快了约六个月，包括至少一个月的稳定性数据。无菌制剂 Quick to Clinic™ 快速灵活的设计将确保您实现关键里程碑，更快地将产品带给患者。该计划包括：

- 细胞株开发——可选但非必需
- 细胞培养和纯化工艺
- 液体灌装型西林瓶制剂
- 分析方法
- 用于毒理学研究的早期非 GMP 物料
- 放行的 GMP 原液
- 放行的 GMP 制剂
- 病毒清除和稳定性研究数据

“赛默飞 Patheon™ 制药服务团队强大的技术能力加上有效的项目管理共同保障了按时交付。”

——某家专注于免疫疗法的英国生物技术公司

分析方法开发与与开发阶段相适应的验证

临床前阶段、临床试验一期阶段、临床试验二期阶段和临床试验三期阶段

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都至关重要。当涉及到法规监管资料提交时，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，从而增加各阶段的价值，有助于做出战略决策。凭借设备齐全的 cGMP 实验室，赛默飞提供全面的分析解决方案，通过下列方式帮助您将发现转化为最有可能获得审批的制剂：

- 物理化学性质表征
- 处方前研究
- 方法转移——分析方法风险和方法验证差距分析
- 原料放行检测
- 制剂放行检测
- 组件相容性测试
- 制剂接触部件相容性测试
- 容器密封完整性研究
- 方法开发和验证
- 中间制剂测试
- 临床试验材料稳定性测试
- 清洁方法开发和验证
- 微生物方法开发和验证
- ICH 稳定性测试

我们的各大生产和开发基地都设有 cGMP 实验室，并配备经验丰富的团队。只需少量原液或制剂，您就可获得科学可靠的数据用于法规监管资料提交并指导下一步工作。我们通过分析数据提供优质的产品、流程和业务决策，例如：

- 色谱分析：GC、HPLC 和 UPLC
- 光谱分析：UV、FTIR、ICP 和 AA
- 水分分析
- 流变学
- 粒度分析
- 热分析
- TOC
- 溶出度分析
- 薄层色谱分析

稳定性研究/扩展稳定性

临床前阶段、临床试验一期阶段、临床试验二期阶段和临床试验三期阶段

大分子药物稳定性研究

稳定性研究对早期开发阶段至关重要。通过我们的解决方案，您可以储存样品，并发往外部测试或进行内部测试，同时确保西林瓶和注射器的稳定性。我们的稳定性研究解决方案包括：

- 标准 ICH 条件
- 倒置、直立和随机放置
- 稳定性方案设计
- 支持性分析测试和微生物测试
- 可提供特定的温度

工艺优化和放大 临床试验二期阶段和临床试验三期阶段

构建最佳的灵活工艺设计

为了在产品生命周期内实现优质结果和可持续性，构建强大、敏捷、灵活的工艺将助您在放大时获得长期成功。我们的行业专家经验丰富，能够根据您的独特难题和需求开发最佳工艺，包括：

- 处方开发
- 冻干周期工艺开发和优化
- 生产工艺开发
- 混合和泵切研究
- 保持时间研究
- 冻融研究
- 清洁验证
- 制剂接触部分相容性研究
- 灭菌周期开发和验证
- 可工艺放大性研究

商业化生产

技术转移：以短期战略投资实现长期成本节省

无论是工艺放大还是转至其他工厂，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 个原液项目和 15 个开发项目。

我们敬业的全球专家们确保了：

- 工艺验证符合监管和 cGMP 指南
- 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

“赛默飞 Patheon™ 制药服务团队技术出色，反应迅速，灵活应变，态度积极，氛围友好。”

——某家专注于肿瘤疗法的美国制药公司

“赛默飞 Patheon™ 制药服务团队工厂之间配合默契，加快批次周转时间。”

——某家美国大型制药公司



案例研究

背景: 客户在全球工厂网络内的另一家工厂完成了小规模临床批次生产，之后希望扩大批量。有多个技术难题需要解决。

敏感性	保持时间	生产工艺
<ul style="list-style-type: none">• 氧• 不锈钢• 热• 吸湿性原料药	<ul style="list-style-type: none">• 从添加原料药到完成 pH 值调节 6 小时• 从添加原料药到冻干开始 20 小时, 包括中间过程控制 (IPC)• 从 SIP 到灌装结束的灌装线保持时间为 30 小时。	<ul style="list-style-type: none">• 一次性生产系统氮气保护• DO 测量• pH 值局部偏高• 主动冷却

解决方案: 我们采用了下列解决方案成功完成了注册和验证。

- 运营部门与质量控制实验室之间保持及时更新和良好沟通
- 生产期间客户在现场, 加快决策速度
- 为技术性强的批次提供非常具体的批记录说明和操作员培训

结果:

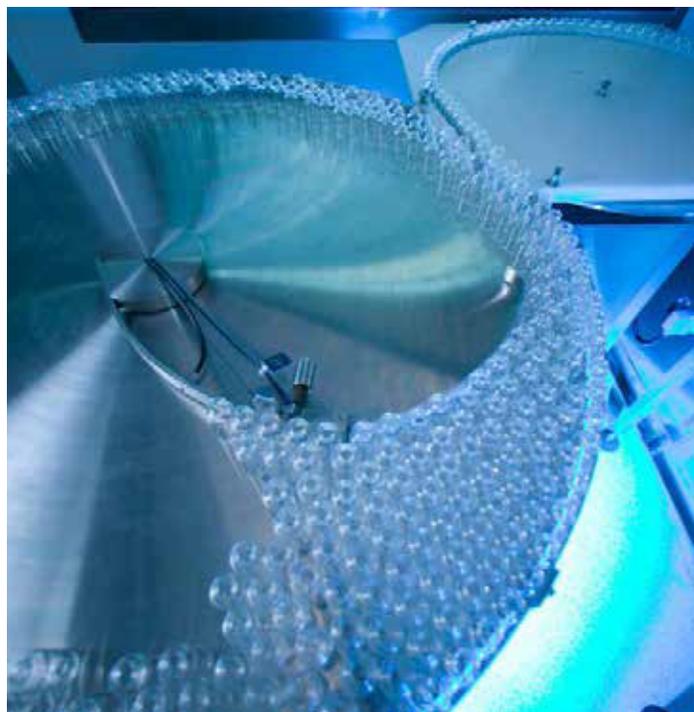
- 成功完成了三个注册批次
- 借助全球工厂网络内的另一家工厂实现了商业化上市
- 在此过程中进行了工艺改进, 在 PV 批量生产前设计并执行了稳健的工艺

最大程度提高获批几率

赛默飞具备广泛的无菌制剂灌装/成品商业能力, 以丰富的经验为您提供值得信赖的服务。在为客户实现无菌制剂商业化方面, 我们取得了巨大的成功。

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
- 冷链储存和物流
- 分发和物流
- 全球临床辅材管理



立即联系我们, 了解我们灵活的无菌制剂解决方案



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

© 2022 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司保留所有权利。
发布日期: 04/22

ThermoFisher
SCIENTIFIC