



用灵活与专注

交付

白皮书

咨询顾问指南—— 灵活的生物制药解决方案

John Foy

赛默飞企业管理副总裁

• API

• 生物制药

• 病毒载体服务

• 药物早期和后期开发

• 临床试验解决方案

• 物流服务

• 商业化生产

patheon™



摘要

虽然大多数时间生物制药公司或生物技术企业的顾问都是居于幕后，但是他们的工作对小型生物制药企业是否能取得长期成功发挥着至关重要的作用。无论是帮助规划产品生命周期管理，还是提供市场营销建议，顾问不仅能够弥补制药企业在相关方面的知识欠缺，而且还能为客户制定合适的新型生产策略。通过为客户提供咨询服务，帮助客户找到合适的解决方案，尤其是在充满挑战的生物制药开发流程中为客户规避风险，顾问可以促进整个行业和消费者之间的共赢。本指南为药企和生物技术企业的咨询顾问提供重要策略参考，以便更好服务小型生物制药公司客户。

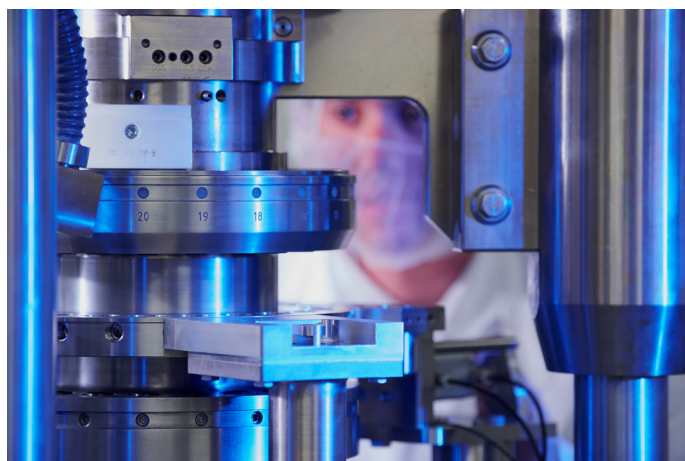
客户需求: 安全的市场供应预测

解决方案: 提高生产规模的灵活性

生物制剂的开发周期很长, 而且在这一过程中充满着各种难以预料的因素, 投入的大量资金经常会因为市场的突变而付之东流。在这种情况下, 制药公司必须对未来几年的临床研究产能乃至商业化产能进行预测。市场趋势是很难预测的, 而一旦预测不准确, 高估或低估了实际需求, 就会导致开发成本的增加或令开发进程陷入停滞状态。对很多制药企业来说, 可能在遇到生产断供问题的时候, 才会意识到增加生物制剂的产能需要投入大量的资金。如果某项临床研究再增设一个 2,000 L 的生物反应器, 可能要花费一年甚至更长的时间。而确保产能的另一个方法是构建专属的扩展容量, 但是对于预算和开发时间有限的小型生物制药公司来说, 采用该方案的可能性微乎其微。

对很多制药企业来说, 可能在遇到生产供应问题的时候, 才会意识到增加生物制剂的产能需要投入大量的资金。

此外, 贸然高估市场对生物制剂的需求也并不是一个明智的策略; 未能消化的产能最终会浪费大量宝贵资源并削弱企业的盈利能力。面对这些复杂的情况, 客户选择与一家可灵活制定生产解决方案的供应商合作, 可利用其带来的诸多优势, 通过使用多种生产方案满足不同的产量需求, 同时顺利完成临床研究的不同阶段, 并最终实现生物制剂的商业化供应。例如可以采用多样化的策略, 其一便是由 CDMO 企业将几个一次性生物反应器加入工艺流程, 从而提高下游规模或缩短工艺周期。这种灵活、可放大的生产方案能够为生物制药企业量身打造解决方案, 从而灵活地面对难以预测的、严峻的市场形势。



赛默飞对工艺产能和产品的需求有更深刻的了解, 因此在与客户合作时, 能够为其提供多种选择。如果根据产品需求, 必须增设多个 2,000 L 的生物反应器, 我们也能够提供合理的解决方案, 从而确定如何以及何时扩大产能。通过适当的技术途径对工艺流程进行改良, 赛默飞可以提供更灵活的业务方案, 也可以为客户及产品构建专用的扩展产能。业务洽谈最关键的地方在于: (1) 了解我们的工艺放大方案; (2) 就扩大产能的交付时间, 与客户达成一致。

此外, 模块化、多样化的方法可另辟蹊径为客户节约时间, 即在工艺放大阶段节省再次验证的时间和精力。如果我们在评估工艺流程时预计客户将来可能需要扩大产能, 我们会在最初的工艺流程设计时就考虑到这部分, 以此避免进行工艺放大时的再次工艺验证。

最后, 多样化的策略让客户可以集中精力开发更优质、更可靠的工艺流程, 而无需花费时间预测自己需要哪种规模的生物反应器。对生物制药企业来说, 无论其自身的规模大小, 多样化的策略可以让他们先把更多精力放在工艺放大上, 继而才是生物反应器规模, 因此可以减少验证批成本, 并避免物资的浪费。

由于在设计工艺流程之前，生物制药企业就已经确定药物生产的滴度，因此，可以估算出每克生物制剂原料药的成本（以美元计算）。如此一来，就可以根据成本设计出最佳的生产规模。在配备专属扩展容量的情况下，大型原研药制药企业一般能够以 100–150 美元/克的成本生产单克隆抗体。然而，如果生产规模较小，两到三个 2,000 L 的生物反应器外包生产就可以满足产量需求，并且预计成本是 350 美元/克，将其外包出去则是最好的选择。通过多样化的策略也可以实现必要的工艺放大。如果预计的成本是 150-350 美元/克，综合使用内部生产和外包生产模式会是一种不错的选择。¹

赛默飞的厅式上游生产套件特别适合某些客户，该套件可以在密闭条件下，让多个工艺流程在同一个培养室中同时进行。而如果需要扩大产能，则最多可以将在一个套件中接连不断的运行四个生物反应器，然后再将其导入共同的下游流程中。

最重要的一点就是，通过与能够提供多样化、灵活性解决方案的 CDMO 合作，生物制药公司能够更快地完成生产供应，同时更好地实现最终目标、保证项目进度。

客户需求: 快速完成技术转移

解决方案: 更好的评估工艺过程

从本质上说，以工艺放大为目的的技术转移就是将一个项目从一个工厂转移到另一个工厂，并且向该工厂分享产品生产的关键信息。在技术转移过程中，如果有一家经验丰富的 CDMO 参与，哪怕是在项目中期参与，也会将项目提升到一个新的高度。采用前沿生产技术的 CDMO 能够提高生物制药公司工艺流程开发的效率，并且让其具备战略优势。

这对于习惯在技术转移上消耗大量时间和精力的生物制药公司来说可能是难以置信的，尤其是在他们遇到沟通不到位、流程路径不清晰和工艺数据缺失等情况下，更是如此。

事实上，技术转移并不需要如此复杂。我们都知道，想要量身打造工艺流程，首先需要建立一个完善的新产品引导流程。赛默飞不仅会考虑工厂的规模和扩展性是否适合项目后期阶段的需求，还会考虑各种灵活的技术方案是否适合，并且会针对不同的项目，考虑最佳的地理位置、专业设备和工艺放大方案。



想要为顾客的临床试验项目量身定制灵活的解决方案，就必须将细胞系相关工作、生产规模和工艺的扩展性等方方面面考虑进去。例如，在灌注车间，针对某个商业化项目，我们会采用交替式切向流 (ATF) 技术，而针对另一个项目，我们则采用另一种截然不同的收获技术。与此同时，如果需要对早期分子进行额外的开发，我们会在开发之前，想办法填补这方面数据的空白。

根据我们的经验，若想要快速地完成技术转移，就需要建立一套完善、高效的引导流程，这能够让技术转移的时间从项目启动到第一次生产运行缩短到四至六个月。我们相信，在选择 CDMO 时，能否高效地完成技术转移是一个非常重要的参考因素。

客户需求: 简化供应链

解决方案: 整合供应商

无论生物制药公司的规模如何, 供应链都是非常复杂且难以管理的。一个典型的开发项目如果采用多家供应商, 就可能面临 10 多种耗时且造成成本浪费的风险因素, 这些风险可能涉及以下方面: 从多家供应商手中采购物料、协调项目的诸多细节和进程安排、与多家供应商协商合同事宜、为了工艺放大而协调技术转移问题、对生产工艺的多个步骤进行再次验证、从早期阶段就开始记录药品的检测数据等。

如果客户能够优化自己的供应链, 从生物原液到生物制剂一直使用一家供应商, 则可以将整个药物开发流程变成一个更为高效的系统, 这样做不仅能够节约时间和成本, 甚至能够生产出更好的最终产品。

以 Thermo Fisher OneSource™ 为例, 该服务已经成为一种系统化的方法, 赛默飞通过 Thermo Fisher OneSource™ 可以将原材料供应商、专业制造企业、包装供应商等诸多供应商整合在同一个网络中。该网络建立起了一个共同的项目管理框架, 使客户不仅可以具备完整的原液生产能力, 还能充分利用生物制剂灌装服务的优势。



通过将多家供应商整合到同一个网络中, 可以减少很多交接工作和重复性验证工作。通过完美整合多家供应商, 我们可将大分子药物开发周期缩短 14 至 20 周, 极大节约开发时间。

此外, 从药物的早中期开发阶段一直到后期的生产阶段, 一家 CDMO 的参与可将诸多行业专家整合在一个网络中, 彼此更便捷地分享与药物开发相关的信息和专业知识, 则能够为生物制药公司提供更合理的指导, 从而助其顺利完成药物开发的各个阶段并进入商业化生产。赛默飞坚信, 一个专业的技术团队在项目启动之初就参与是项目顺利推进到后期生产阶段的一大保证。

客户需求: 降低制剂生产成本

解决方案: 采用灵活的细胞培养收获方案

无论是哪种规模的生物制药公司, 其研发管线中的日益复杂的生物分子药物所占的比例越来越高, 在这种情况下, 一家 CDMO 能否更好地满足客户的需求, 很大程度上取决于其能够提供什么样的细胞培养平台。

在评估工艺流程时, CDMO 必须充分考虑分子药物开发流程中的多种因素, 并且确保自身有能力为客户提供最符合项目需求的方案, 例如灌流培养、高密度补料分批培养或其他细胞培养方式等。我们认为, 与采用一种通用的细胞培养方式相比, 采用灵活的解决方案为客户提供多种不同的细胞培养平台, 才能确保降低不同项目的制剂生产成本。

例如, 我们会评估产品的稳定性, 然后根据评估结果, 确定灌流培养是否是一种最佳选择。灌流细胞培养方式能够以较小的生产规模获得更高的产量, 从而有利于降低客户的制剂生产成本。这种技术能够提高高密度细胞培养的产量。通过不断地将细胞培养液替换并添加到生物反应器之中、不断地收获成熟细胞, 从而培养出高活性的培养物。

尤其是对接触到有毒副产物后容易降解的细胞来说, 这种技术具备极大优势。此外, 我们认为灌流培养技术固有的稳态条件, 可以让最终培养物具有极高的一致性²。

最后, 通过灌流培养技术, 我们可以使用较小的生物反应器生产出大型生物反应器才能培养出的生物材料, 从而节约了成本, 也节省了空间, 便于安装更多的生物反应器。

客户需求: 为 IND 申报打下更坚实的基础

解决方案: 提供监管和 CMC 方面的专业知识

使用虚拟生物技术研发药物, 其人员配置往往比较精简、灵活。这种模式虽然因其成本低而具有很大的吸引力, 但是经常会在 CMC 和监管方面缺乏专业知识。如果不具备这些方面的具体知识, 生物制药公司很可能无法意识到, 在药物开发流程中, 必须尽早收集到足够的数据。对新药临床试验 (IND) 申报来说, 收集的信息越完善, 就越能避免 CMC 因素拖慢监管审批的进度。

顾问应该详细了解其客户将要与之合作的 CDMO 团队。该团队是否就主要安排了一个项目经理? 还是安排了几名专家, 让他们专门抽出时间、精力, 利用自身的专业知识确保项目的成功?

我们深信, 只有在 CDMO 明白如何将 cGMP 整合到工艺设计中并构建了起了可实现目标的网络时, 才能为客户提供最好的服务。例如, 如果赛默飞某一个客户的产品需要进行大量的工艺开发, 我们会将该项目分配给普林斯顿或圣路易斯的工厂, 让它们完成前期工作。这些工厂拥有充足的设备和专门负责工艺开发的人手, 也是赛默飞卓越中心的一部分。这两个工厂一共有大约 140 名工程师和科学家, 他们都相当雄厚的工艺开发实力。

此外, 我们还有强大的项目管理方法, 能够以谨慎、合理的流程帮助项目实现重要过渡, 这也会为生物制药公司带来极大的便利。我们认为, 为每一个项目安排几名行业专家 (SME), 并且由他们负责管控产品生命周期的不同阶段, 并为 IND 申报收集充足的 CMC 数据, 这一点对项目的顺利完成极为关键。赛默飞与一家全球项目管理组织合作, 该组织为我们提供了丰富的专业知识, 帮助我们将多个领域的行业专家联合在一起, 制定出一种常见的方案为客户提供一流的产品和服务。

作为解决方案供应商, 从监管角度来看, 这是一种非常宝贵的手段。无论客户遇到什么问题, 我们都希望提供可行的解决方案, 让客户的项目可以顺利进行。最后, 在与客户沟通药物开发路径时, 我们也有责任为其 CMC 战略提供支持, 帮助客户做好充分准备, 成功完成药物开发。

前行之路

身为顾问, 在帮助客户做好准备, 以便更好地应对技术转移和工艺放大过程中的挑战时, 最重要的是帮助客户选择一家不仅能够保证设备可用性, 而且还可以提供更多服务的 CDMO 合作伙伴。该 CDMO 合作伙伴可以在 IND 申报、临床试验和商业化生产阶段, 利用自身丰富的技术和监管知识, 确保客户的分子药物获得成功。此外, CDMO 合作伙伴还应该为客户提供多种灵活的解决方案 (多重并行生物反应器、简化的供应商网络、合理的生产工厂选择等), 保证客户的项目按时、按预算、按监管要求顺利完成, 最终成功上市。

参考资料

1. S. Lam, "Managing Demand Uncertainty in Biologics," June 2017, <https://patheon.com/resource-library/whitepapers/managing-demand-uncertainty-in-biologics-production/>.
2. P.I Jorjorian and D. Kenyon, "How to Set Up a Perfusion Process for Higher Productivity and Quality," April 17, 2017, <http://www.bioprocessintl.com/upstreamprocessing/perfusion-cell-culture/set-perfusion-process-higher-productivity-quality>.

关于我们

赛默飞通过旗下的 Patheon™ 品牌在药物开发、临床试验物流和商业化生产等领域为广大客户提供行业领先的制药服务解决方案。我们在全球拥有超过 65 个分支机构, 在开发的各个阶段提供一体化、端到端的支持, 包括原料药 (API)、生物制药、病毒载体、cGMP 质粒、处方、临床试验解决方案、物流服务、商业化生产与包装。我们由多家工厂与多名技术专家组成的全球网络遍布美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚, 可

随时为各种规模的制药公司和生物科技公司提供支持服务。我们在科学和技术上的卓越成就与声誉, 造就了我们的全球领先地位。通过 Quick to Care™ 计划, 我们能够根据您的药物开发计划, 为您量身定制一体化的药物开发和临床服务。作为一家行业领先的制药服务供应商, 我们可以为客户提供最优质、最可靠、最合规的产品与服务, 并始终与广大客户携手并进, 致力于快速将制药行业的各种可能性变为现实。



John Foy

赛默飞企业管理副总裁

John Foy 是赛默飞生物制剂产能部企业管理副总裁。作为赛默飞的高级领导人员, 他已经在行业内披荆斩棘了 27 年, 最初在 Fujifilm Diosynth Biotechnologies 从事销售岗位工作, 逐步成长为公司的项目规划负责人, 并最终晋升为首席商务官。他获得了理海大学的机械工程学士学位。从北卡罗来纳大学格林斯伯勒分校考取工商管理硕士学位之前, John 曾在美国空军服役四年, 担任飞机维修军官。



关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源