

采用连续流生产工艺， 应对全球前所未有的 挑战

作者：赛默飞独立顾问 Ajaz Hussain 和连续生产高级总监 Jessica Settimi



全球肆虐的新冠肺炎疫情不仅对公众健康、经济和日常生活的造成了严重影响，还暴露了当今医药供应链中的重大风险。我们需要在上市速度和质量保证等方面做出改进，确保药物的安全有效和及时交付，还需为生产中断或其他的未来风险提供稳定性。

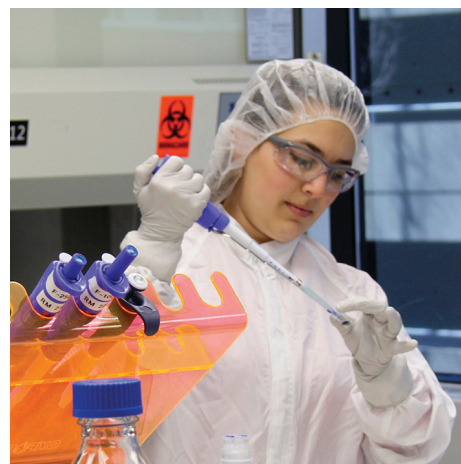
连续流生产工艺的优势包括缩短工艺时间、减少人为错误、提高产品一致性和产量、强化产品质量等等。连续流生产一直是解决传统方法中速度和质量挑战的可行方案。尽管在过去几年里，连续生产在制药业中的应用有所增加，但许多困难阻碍了这种方法的普及。为推进连续生产，我们需要仔细研究当前的全球挑战、连续流生产实施的困难、以及每个相关方的责任。

缺乏先进的生产方式将影响美国的市场主导地位

美国食品药品监督管理局 (FDA) 在 2004 年提出过程分析技术 (PAT) 框架时，是希望促进新技术的使用，更好地理解和控制生产过程，同时减少制药企业对于采用新技术后是否能够通过法规部门的监管的担忧。这些担忧一直阻碍着制药业的创新。¹ PAT 的理念在于产品质量不是检测出来的而是制造出来的。要做到这一点，需要更全面地监测关键物料的质量和过程工艺参数，以及它们产品质量和功效的影响。PAT 要求采用适当的工具去完整的测量、分析和预测生产过程中的各种化学，物理数据。例如，对于口服固体制剂 (OSD)，PAT 包括混合均一性的中间过程控制和检测、制粒工艺的终点确认、以及最终制剂的实时放行。PAT 计划最终催生了一批新技术，如使用拉曼、红外和近红外光谱技术实时检测产品质量。这些非接触式检测技术速度快，不会对产品造成破坏，可以提供原料药和制剂在加工过程中的化学和物理信息。

PAT 要求采用适当的工具去完整的测量、分析和预测生产过程中的各种化学和物理数据。

遵循 PAT 指导方针，引进更先进的检测方法，开发更高效和更有效的过程控制策略，对于打破批生产后进行有限实验室检测就放行产品的固有观念至关重要。尽管受到 FDA 的鼓励，PAT 的应用仍然滞后，部分是因为在劳动力成本较低的国家进行离岸生产是十分容易的。2019 年，在众议院能源和商务委员会面前，时任药物评价和研究中心主任的 Janet Woodcock 博士表示制药业正在转变为一项全球性事业，并解释了这种转变如何导致美国在原材料供应方面日益依赖国外生产商。²



制药业正在转向探索其他生产方法。

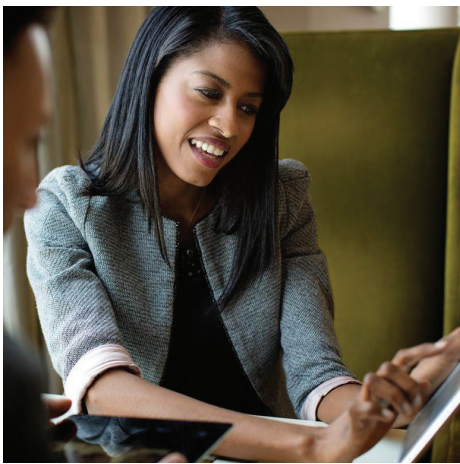
Woodcock 博士说明了成本压力如何促使许多美国公司在中国和印度等国建立更多海外工厂,在这些国家可以通过较低的劳动力成本和较宽松的环境法规节省开支。解决这些问题并让生产回流美国需要两方面的努力。首先,制药业必须进行投资来完善其质量管理体系。FDA 认为应通过成熟的质量管理体系来促进生产回流,通过这样的体系“买方能够比较质量差异,并选择是否对更可靠的生产商回以经济回报和更多的市场份额。”² 其次,建议 FDA 继续鼓励生产商投资连续流生产等先进生产技术。连续流生产利用基于实时数据而非意向性的风险评估体系,其科学严谨性提供了更高水平的可预测性和质量保证。在基于实证的系统中,数据和数据完整性是每一项关键决策的基础。

新冠肺炎危机使医药供应链的弱点进入公众视线中, FDA 再次呼吁生产商投资先进生产技术以支持公共卫生准备。³ 那么,我们能为连续流生产的普及做些什么呢?

推广连续流生产的障碍

生产商指出连续流生产普及最大的障碍之一是 FDA 批准时间不确定。不管是从批量生产转为连续流生产,还是直接采用连续流生产开发工艺,监管部门对连续流的工艺验证和治疗等效性的期望都可能导致批准时间的不确定性。生产商的许多问题似乎都集中在 FDA 指南《连续生产的质量考虑因素》上。⁴ 该指南就药品生产商如何使其符合 FDA 当前思路进行了深入介绍。然而,突破传统做法和思维模式仍会带来重大挑战。

虽然在日趋严峻复杂的市场中,连续流生产确实有诸多诱人优势,但确定连续流生产还是批量生产最适合您的产品是很重要的。您可以使用临床二期试验期间收集的数据进行小规模研究(如工艺表征),了解材料以及它们与工艺的相互作用,从而做出决定。⁷ 从批量生产转为连续流生产时,生产商需要确定经济效益是否足够可观,而这需要在申报备案方面投入大量时间和资金。FDA 认识到采用创新方法可能困难重重,因此创建了“新兴技术计划”,用于“在向监管机构提交合规证明文件之前,讨论、发现并解决新技术开发和实施中的潜在技术和监管问题。”⁵ 该小组可在提交药物申请之前为制药公司需要或期望的任何早期对话提供帮助。利用这样的途径尽早与 FDA 接触可以帮助生产商避免采用连续生产时常见的延误和问题。



连续生产利用基于实时数据而非意见的风险评估体系,其科学严谨性提供了更高水平的可预测性和质量保证。

许多监管审查和检查询问会涉及失败模式、风险评估的严格性和控制策略的有效性。在连续流生产工艺中引入实时测量和多元统计过程控制能力时，传统做法（如常规药典检测的小样本量和关键物理属性的粗略评估）可能难以奏效。此外，国际药典或市场标准难以统一，增加了业务不确定性^{6,7}。

CDMO 在变革中的作用

重点挑战当然是关于连续生产的监管问题，以及如何填补知识空白，成功实施连续生产。然而最大的挑战可能是从文化上转为连续生产。出于一些原因，制药业及其利益相关者通常不愿意转变。生产往往被视为制药业研发的继姐妹。CDMO 在这一转变中扮演着独特的角色，因为生产是其核心业务，使其成为推动新的创新平台的重要组成部分。



CDMO 继续在连续生产的发展中发挥独特的作用。

在过去五年中批准的所有新处方药中，有 63% 是小型制药公司的产品；未来，CDMO 将在患者健康和新药上市方面发挥重要作用。⁹

在过去的几十年里，在专利悬崖和高度复杂的原液等因素的推动下，药物开发和生产格局的演变导致 CDMO 市场大幅增长。2018 年，CDMO 市场价值超过 1300 亿美元；到 2026 年，这一数字预计将增长到近 2790 亿美元，这是出于许多业内人士对战略伙伴关系价值的认可。⁸ CDMO 能够提供专业的服务和知识，最重要的是，能够进行产能和技术投资，而小型和/或经验不足的公司没有资本进行这类投资（或不愿意承担风险）。在过去五年中批准的所有新处方药中，有 63% 是小型制药公司的产品；未来，CDMO 将在患者健康和新药上市方面发挥重要作用。⁹ 如果他们采取的方法（如连续生产）能更快、更具成本效益地提供高质量药物，他们就能推动制药业完成其所需的现代化生产变革。

例如，赛默飞正研究其团队如何改进现有技术（如设备或 PAT 工具）并将其融入现有产品或服务中，以多种方式扩展业务，满足不断变化的客户需求。处在不断增长的市场中，作为 CDMO 的赛默飞深知还须扩大产能来满足市场需求。2019 年，赛默飞宣布了一项投资，将在全球范围内扩充解决方案、产能和人才，包括在南卡罗来纳州佛罗伦萨和格林维尔、奥地利林茨、德国雷根斯堡和爱尔兰科克扩建原料药网络。赛默飞对现有人员进行培训并引进新人才，以支持即将扩展的连续生产能力和服务。这些工作突显了 CDMO 在快速变化的环境中需要做出的承诺。赛默飞将继续成为提供和推进更高效的药物开发路线和生产的关键参与者。

迈出第一步

今天的药物开发商和生产商网络要迈向连续生产的未来并不容易；然而，颠覆性但必要的变革向来都是如此。第一步是认识到这样做的必要性。2019 年，60% 的药物短缺是由生产和/或质量问题导致的供应链中断造成的，有些短缺可能会持续八年之久。¹⁰ 肆虐全球的新冠肺炎加剧了药物短缺的破坏性影响，因为治疗疟疾、类风湿性关节炎和狼疮的药物已被用作新冠肺炎的潜在疗法。¹¹ Woodcock 博士曾警告美国将因严重依赖中国而面临风险，这一警告已成为现实，因为研究发现，包括抗癌药和抗艾滋病药在内的 57 种药物可能因疫情期间在中国生产的问题而面临短缺。¹²

2020 年虽然艰难，但许多行业被迫采用新技术，在新冠疫情的困境中继续开展业务。这些方法最初可能只是作为临时解决方案，但一旦需要就后疫情时代的发展做出决定，实施这些方法所带来的优势和成本效益可能不会被遗忘。然而，制药业不需要再吸取更多教训来做出正确决定。我们对患者身负重任，形势所迫，我们不得不做出改变。连续生产只是一个开始。



我们对患者身负重任，形势所迫，我们不得不做出改变。

参考资料

1. FDA. (September 2004). *Guidance for Industry: PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*. <https://www.fda.gov/media/71012/download>
2. FDA. (30 Oct 2019). *Testimony: Safeguarding Pharmaceutical Supply Chains in a Global Economy*. <https://www.fda.gov/news-events/congressional-testimony/safeguarding-pharmaceutical-supply-chains-globaleconomy-10302019>
3. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/investing-advanced-manufacturing-support-public-health-preparedness>
4. FDA. (February 2019). *Quality Considerations for Continuous Manufacturing*. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-continuous-manufacturing>
5. FDA. *Emerging Technology Program*. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/emerging-technology-program>
6. Hussain, Ajaz. (November 2019). CPhI Annual Industry Report 2019: Expert Contribution. *Chaos to Continual Improvement: Path to Harmonization*. <https://www.cphi.com/content/dam/Informa/cphi/en/cphi-insights/HLN19-CPhI%20Insights-2019-Industry-Report.pdf>
7. Hussain, Ajaz (September 2018). *How To Break The Pharmaceutical 2-3 Sigma Barrier (Like Amgen)*. <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/how-to-break-the-pharmaceutical-sigma-barrier-like-amgen-0001>
8. Fortune Business Insights. (March 2020). *Contract Development and Manufacturing Organization Market Size, Share, and Industry Analysis*. <https://www.fortunebusinessinsights.com/contract-development-and-manufacturing-organization-cdmo-outsourcing-market-102502>
9. Robinson, Robin. (January 2020). *PharmaVOICE. Small Pharma Driving Big Pharma Innovation*. <https://www.pharmavoice.com/article/2020-01-pharma-innovation/>
10. Alvaro, David, et al. (September 2020). *Pharma's Almanac. The COVID-19 Pandemic Magnifies Pharmaceutical Supply Chain Issues*. <https://www.pharmasalmanac.com/articles/the-covid-19-pandemic-magnifies-pharmaceutical-supply-chain-issues#:~:text=Drug%2C%20Device%2C%20and%20Essential%20Supply%20Shortages&text=The%20shortages%20are%20lasting%20longer.manufacturing%20and%20For%20quality%20issues.&text=The%20situation%20has%20been%20exacerbated%20by%20the%20COVID%2D19%20pandemic>
11. McBirney, Samantha Sangita M. Baxi, Krishna B. Kumar, and Todd A. Richmond. *The Unintended Consequences of a Proposed Cure for COVID-19*. The RAND Blog. 29 Apr. 2020. Web.
12. Nawrat, Allie. *Covid-19 pandemic: knock-on effects for pharma supply chains*. Pharmaceutical Technology. Apr. 2020. Web.



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：10/2021

ThermoFisher
SCIENTIFIC