



匠心打造
科技推动

白皮书

缩短首次人体试验周期的 无菌制剂策略

Christy Eatmon

赛默飞全球技术专家 (Global SME)



摘要

药物的上市之路耗时且投入巨大，为开展临床试验而制备分子药物的早期开发决策最为关键。从头设计一个复杂制剂会相应地增加各种挑战和困难，进而拖慢后期的上市进程。另一方面，急于求成导致的临床试验过程中收集的数据不完备，则会使加快药物上市速度成为一项艰巨的任务。此外，无菌注射药物有时对生产和包装有特殊的要求，而这些要求必须在制剂开发的过程中予以考虑，所以采用设计简单稳定的无菌注射制剂的策略十分重要，它能够为药物的整个生命周期奠定坚实的基础。

制剂开发与临床试验目标一致

为了良好地平衡药物质量和开发速度二者的关系，制剂开发必须符合每个临床试验阶段的目标。而实现这一点则首先要求我们确定目标产品特征 (TPP) 以及适用于其每个开发阶段的必备要求。由于 I 期临床试验的主要目标是测试药物安全性，确定最佳剂量，因此，在制备制剂时，应了解不同剂量的使用。在进行临床前试验时，必须展示有关原料药 (API) 施用在至少两种动物上的毒性和药代动力学 (PK) 的充分数据，从而确定是否可以进行人体试验。原料药 (API) 在健康志愿者或患者中的安全性和耐受性试验在 I 期临床试验阶段开展。



当进入 II 期临床试验时，该阶段的目标是根据已经验证的临床终点来评估原料药 (API) 的效果。虽然一些开发者可能想要使用单一批次的临床试验物料，但另外一种选择则是只使用较小的批量，以便适应整个临床试验过程中入组人数增加的情况。由于临床试验参与者人数的增长且基于每个临床阶段的准入关卡的验证要求，进入 III 期临床试验的处方要求发生了明显变化。每个阶段所招募的患者数量因适应症不同而各不相同。

减少风险，加快上市进程

在开发无菌注射药物时，应收集和考虑所有现有的药物开发数据，包括处方前开发筛选数据，以及其他已经完成的研究所提供的产品开发数据。对现有数据的评估可避免重复性的工作，从而有助于缩短开发周期，降低开发成本。在进行首次人体试验 (FIH) 研究之前，需要完成几项研究和开发工作，它们可以分为两大类：临床前处方研究和工艺开发。临床前工作之一便是概念验证研究，包括在实验室进行的处方开发和分析工作。一旦确定了稳定的处方，工艺开发随即开始。

工艺开发的目标是确保制剂在配液、过滤和无菌灌装的过程中保持足够的稳健性。在非 GMP 环境下进行的开发的工艺将被直接纳入用于准备首次人体试验 (FIH) 临床物料的流程之中。作为首次人体试验 (FIH) 临床研究准备工作的一部分，必须制定与开发阶段相适应的分析方法，同时还应考虑临床贴标签与分发方案。为缩短药物开发的完整周期，上述多项工作可同时进行。在确定药物开发周期和组织临床药物成功上市相关的必要活动时，一个优秀的项目经理可以起到关键作用。

赛默飞 Patheon™ 是如何开发制剂的？

虽然在制剂开发的过程中必须考虑许多因素，但正是有关分子药物的现有数据推动了决策进程。在开发无菌制剂时，也可以应用三种简单的方法：

- 1. 避免重复无用工。**尽可能使用经批准的赋形剂和标准工艺，且仅在其它方法失败时使用新的制剂开发方法。
- 2. 始终铭记目标。**考虑产品的灌装和施用方法，确保浓度目标与预期剂量相匹配，并制定可扩展且能够被验证的工艺。
- 3. 切勿使工艺变得过于复杂。**不妨思考一下美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准一个冗长且步骤繁多的工艺的可能性有多大，同时思考工程和运营团队能否妥善管理复杂的工艺和处方。

初步研究应包括溶解性，之后进行辅料和缓冲液的筛选。两者的目标是确定可否制备稳定的液体制剂，并了解哪种辅料和缓冲液矩阵可以产生最稳定的制剂。通常，应创建几个原型处方，并评估其短期内的加速稳定性。为了限制原型的数量，可以进行实验设计 (DOE)。在原料药 (API) 有限的情况下，也可以使用 DOE。

在对制剂进行评估后，应选择最优的一个或两个进行工艺优化放大及更加正式的稳定性研究。放大的批次用于开发和优化临床批次工艺以及处方和工艺参数。生物制品或大分子药物通常被运送到制剂生产场地，用作随时可进行灌装的冻存液。而对于这些产品，几乎无需进行处方开发，尽管有些产品可能会在灌装前被稀释，以达到配量策略所需的相应浓度。对于这些分子药物而言，稳定的处方通常是在原料药厂的上游环节研发出来的。但是，可能需要通过工艺研究来评估生产第一批可用于临床试验药物有关的所有风险。

制剂开发过程中的实际考量因素

一旦概念验证完成，并且确定了一个有望成功的处方之后，就必须决定如何将药物运送至临床试验地点，其中需要考量因素包括制剂的浓度、剂量、灌装量，以及开展批次就绪过程所需的批量。批次就绪涉及原料药和制剂说明书的编制、要求进行的所有过程测试及其测试方法、批次记录，以及其他 GMP 生产所需的文档资料。通常，处方开发过程中所生成的数据会形成许多适用于临床生产的参数。

批次就绪涉及原料药和药品说明书的编制、要求进行的所有过程测试及其测试方法、批次记录，以及其他 GMP 生产所需的文档资料。

批次就绪涉及原料药和制剂说明书的编制、要求进行的所有过程测试及其测试方法、批次记录，以及其他 GMP 生产所需的文档资料。

针对给药剂量递增的 I 期临床试验，应对给药剂量范围进行评估，确定最佳浓度和灌装量。该阶段的目标是尽可能地减少制剂在临床中的浪费，同时减少为验证给药剂量范围而生产的批次数量或不同浓度的制剂。一般而言，客户认为他们需要多种浓度或各种不同灌装量的制剂。而制备单一浓度和灌装量的制剂，并且低剂量采取药瓶部分灌装的策略，而最高剂量采用多药瓶灌装的策略，这种方法可能更加有效。在确定了浓度和灌装量之后，需要对 FIH 研究所需的药瓶量进行计算。在估算所需的药瓶量时，必须考虑过程测试和放行测试。此外，估算时应当考虑生产线损耗、微生物测试和稳定性研究所需的样品数量。



无菌剂型的注意事项

为了缩短药物开发周期，并使用开发成本最低的方案，西林瓶是无菌注射药物进行 FIH 研究的首选组件。一般来说，西林瓶很容易买到，而且它比注射器、药筒或其他非玻璃组件更加便宜。西林瓶和橡胶塞是常见配置，通常是经验证的合格组件，因此无需再支付额外费用再进行容器密闭测试和其他昂贵且耗时的工作。在某些情况下，如果药品商业化的周期进入了快速审批通道，则也可以为了稳定性而使用非西林瓶甚至是注射器。无论如何，组件的选择都应根据药物开发周期、用药途径和商业化的监管模式而确定。

在尝试缩短进入 FIH 研究的周期时，另一个需要着重考虑的因素是需要认识到产品不受其最初形态的约束，并且可以在 II 期临床试验阶段甚至 III 期临床试验阶段改变药物形态。在多数情况下，药品抵达临床试验地点的最快方式是采用西林瓶。当药品的稳定性未知或稳定性信息有限时，可以采取冻存液的形态。在获取了更多的稳定性数据之后，就可以决定是要将其转移到液体冷藏瓶之中，还是使用冻干制剂的形态。

支持药品形态改变的研究可能与 II 期临床试验同时进行，以便通往商业化产品推介会的道路在进入 III 期临床试验以后能够畅通无阻。

支持药品形态改变的研究可能与 II 期临床试验同时进行，以便通往商业化产品推介的道路在进入 III 期临床试验以后能够畅

通无阻。III 期临床试验所用的药品与商业推介会上所展示的药品应完全一致或非常接近，尤其是在时间紧迫的情况下。为了延长产品保质期或便于临床医生或患者使用产品，应考虑改变药品的剂型。如果将制剂从小瓶转变成注射器或药筒剂型，则还需要进行额外的稳定性研究，确保制剂在接触到物料材质（如硅和钨）时保持稳定。

随着药物开发进入临床阶段，可能还需要进行其他的工艺研究，例如过滤器验证、可提取物和浸出物研究、接触组件相容性、混合研究、剪应力评估等。此外，还应完成风险评估，确保时间紧迫并未造成过多的数据缺漏。

以数据为指导

在制剂开发过程中，使用风险导向方法能够避免那些可能导致药品商业化延期的关键性错误。在临床试验过程中不断地收集有价值的数据有助于证明药品的安全性和稳定性。当药物开发周期缩短或药品进入快速审批通道时，则只制备极少数的临床批次。

在这些情况下，从药物开发初期就注重收集可靠的数据在向监管机构提交批准申请时显得更为重要。而在开发过程中，根据数据制定决策是临床项目成功的关键，它为无菌制剂的商业化生产铺平了道路。

关于我们

赛默飞通过旗下的 Patheon™ 品牌在药物研发、临床试验物流和商业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 55 个分支机构, 在药物开发的各个阶段提供一体化、端到端服务, 包括原料药 (API)、生物制剂、病毒载体、cGMP 质粒、处方、临床试验解决方案、物流服务、商业化生产和包装。我们由多种设施与多名技术专家组成的全球资源网遍布美洲、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技术公司提供支持服务。

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集成式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诸多可能性变为现实。



Christy Eatmon

赛默飞全球技术专家 (Global SME)

Christy Eatmon 负责全球销售和业务开发部团队, 为赛默飞的无菌生产业务提供技术支持、制定战略, 以及开拓新的业务机遇。Christy 在制药行业拥有超过 15 年的丰富经验, 尤其是在工艺工程、产品开发、无菌生产和灌装领域。她拥有的深厚的实战经验涵盖从药物研发到无菌制剂商业化生产的所有阶段, 并且是小分子和大分子无菌制剂方面的专家。Christy 此前曾作为商务运营和药物开发服务领域的高级首席科学家供职于北卡罗来纳州格林维尔的工厂。



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: 2021/09

ThermoFisher
SCIENTIFIC