



## 如何避免原料药与其处方不相容的后果？

### 作者

Matthew Jones

赛默飞高级经理兼结晶实验室负责人

### 摘要

在药物开发过程中，为制剂（如片剂）设计处方时需要特别注意原料药或原液的理化性质。此外，还要认识到某些物理属性（如原液的粒度分布）会随着加工条件和所用合成路线的改变而改变。处方包括用于制片的所有赋形剂，它能确保活性成分的释放度不仅能为患者提供最佳疗效，还能保护药物活性成分。如果原液与赋形剂发生不利的相互作用，就会缩短制剂的有效期，降低制剂的性能，还可能会对患者造成伤害。

因此，处方专家必须知道原料药与片剂赋形剂之间可能发生什么反应。这样有助于选对赋形剂，避免后期出现令人不快的意外，并将重点放在原液和制剂的生产放大上。那么，药企该如何发现不利的原液性质以及原料药与其处方之间的不相容性呢？如果及早找到这个问题的答案，药品生产企业就能在开发过程中避免可能会给患者带来的风险以及代价高昂的中断。

## 处方设计师不可忽视的原料药特性

新药开发的一大难点是协调原液生产工艺开发与制剂生产的时间。在大多数情况下，当处方设计师开始开发最终的商业化处方时，化学师和工程师已经基本完成了原液生产工艺的开发。通常情况下，化学师和工程师在完成开发工作时，会认为自己的任务已经完成——已经开发出了可以按照纯度规格生产原液的高效工艺——而处方设计师却要面对不适合用来开发产品的原液。

这种分离，加上工艺流程中缺乏重叠，可能会导致化学师和处方设计师对粉体学性质的认知存在重大差异。及早对原液性质进行表征，有助于发现并标记可能导致处方开发问题的所有潜在问题。这是因为原液的理化性质会直接影响制剂的处方要求。例如，溶解度和粒度这两种物理性质决定了药物活性成分的溶出速率及其在人体内的利用度。化学性质会导致产品中的成分相互之间发生意外反应，从而产生杂质，降低疗效，甚至对患者产生有害的副作用。

如果团队之间沟通不畅，开发化学师就无法充分了解处方开发的影响因素；反之，处方设计师也可能无法充分了解生产工艺对原液性质控制的限制。除了缺乏沟通，部门障碍也会带来挑战。通常情况下，化学工艺开发和药物（产品）开发由两个不同的部门进行，因此需要进行良好的沟通，以尽量减少配合不当对开发进度的影响。



下列几点说明了原液理化性质的重要性：

- **溶解度**——药物活性成分在生理性液体（胃液或肠液）中的溶解度非常重要，因为它体现了药物在这种环境中的浓度上限。
- **溶出速率**——如果药物活性成分在人体内的溶出速率不够快，就只是经过人体，而不会对患者有任何治疗作用。另一方面，如果药物活性成分的溶出速率过快，就会产生毒性，造成严重的安全性问题。药物能否达到最佳的吸收效果，取决于药物的颗粒性质和处方。
- **粉体学性质**——平均粒度和粒度分布尤为重要，因为它们决定了溶出速率，而溶出速率与溶解度共同决定了药物活性成分在人体内的吸收利用度。它们还会影响粉体的流动性。
- **流动性**——无论原液是像粗食糖一样可以自由流动，还是像细砂糖一样流动性差，都会对生产工艺和产品产生影响。“粘性”粉体会在加工设备中产生损耗，从而导致药品中的活性成分含量减少。如果原液-赋形剂混合物的流动性差，可能会导致成分分离，单次剂量中的活性成分含量均匀度不足。

在物理属性不相容的情况下,最简单的解决方案是重新开发最终分离工艺以适应处方需求,但如果要对工艺进行大量变更,则很可能需要另外进行临床研究,以证明产品的等效性,从而获得批准。原料药生产工艺确定后,甚至在监管机构注册后,即使是微小的变更也是不可行的。

正在开发新药的小型药企可能没有资金另外进行临床试验。这也会大大延缓开发进度,而这往往是药企无法承受的。

新药上市时间一般为 12 年,实现商业化后,任何延误都会缩短本已很短的投资回收时间。通过在早期开发阶段生成正确信息来缩短开发时间,不仅能让药企更快获得投资收益,更重要的是还能让患者更快获得药品。



若要避免原料药性质不相容或不合适造成的后果以及这种后果导致的时间延误,可以根据处方开发的需求调整原液开发(合成和最终分离)。这样做可以减少两个团队来回优化原液性质和改进处方的需求。

然而,由于业内普遍存在不同部门各自为政的现象,实现这一转变对很多药企来说十分艰难。尽管如此,如果药企能够消除沟通障碍,就能在对药物开发成功至关重要的两个部门之间建立必要的合作关系。

**通过在早期开发阶段生成正确信息来缩短开发时间,不仅能让药企更快获得投资收益,更重要的是还能让患者更快获得药品。**

## 沟通与合作: 推进项目的解决方案

有些人认为前期开发工作会明显增加风险和成本,所以不愿意协调原料药合成工艺和处方工艺。但是尽早深入了解有利于处方开发的关键信息,并不用耗费太多成本,可以说值得冒险。尤其是考虑到绝大多数候选药物最终都无法获批上市。

根据美国生物技术创新组织 (BIO) 最近开展的行业分析研究,“开发中的候选药物从进入临床 I 期到最终获批的概率 (LOA) 总体为 9.6%,对于抗肿瘤药物来说这个概率是 11.9%<sup>1</sup>。”

因此,即使不协调原料药合成工艺和处方工艺,药企也会面临成本增加的问题。对于有些药企来说,药物未能获批造成的成本太高,有时难以承担。

进行重新调整的一个简单方法是建立部门间的认识、了解和沟通渠道。这些渠道畅通后，加强协调的好处很快就会显现出来。处方设计师在设计原液的最终分离工艺时，可以从开发化学师或工程师那里获得大量信息。

处方设计师也会更加了解哪些因素会影响处方开发。与此同时，开发化学师能够深入了解原料药的化学性质，从而了解原料药与处方设计师将要使用的赋形剂之间可能发生哪些化学相互作用。

这样的重新调整是程序实施的一小步，而这些程序可能对整个流程来说十分关键。因此，这种信息沟通是发现并共同解决潜在问题的关键。

实施重大变更——例如企业程序的重大变更——可能会非常困难，如果没有资金和专业知识，这样的变更甚至无法实现。另一个办法是与已经考虑并解决这一问题的 CDMO 合作。

如果与经验丰富的合作伙伴合作，就没必要进行耗时且可能会造成破坏的组织变革。在制定从原液无缝过渡至制剂的最佳开发策略时，充分利用合作伙伴的知识和经验，还能迅速了解情况并节省时间。

## 参考资料

1. Biotechnology Innovation Organization (BIO), Clinical Development Success Rates 2006-2015—<https://www.bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>

## 关于赛默飞

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。赛默飞在全球拥有超过 65 个分支机构，在药物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、包装。遍布世界各地的多家工厂与多名技术专家共同构建了一个全球网络，让赛默飞可随时为遍布美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚的各种规模的药企

和生物技术企业提供支持服务。赛默飞在科学与技术上的卓越成就为其建立了全球领先地位。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。作为一家领先的制药服务提供商，我们提供无与伦比的质量、可靠性和合规性。赛默飞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。



### Matthew Jones

#### 赛默飞高级经理兼结晶实验室负责人

Matthew Jones 于 2016 年入职赛默飞林茨工厂，拥有 25 年以上的结晶工艺开发和固态表征经验。他在制药行业工作了 12 年，为小分子原料药的分离、纯化和颗粒工程开发了大量结晶工艺。进入赛默飞以来，Matthew 建立并负责管理专门的结晶工艺开发实验室，支持欧美原料药生产厂的化学工艺开发和生产。在美国南卡罗来纳州佛罗伦萨工厂的建设过程中，他还曾为该工厂的固态分析实验室提供现代化改造和专家招聘方面的指导意见。Matthew 曾在德国哈雷马丁·路德大学担任助理教授，在 Joachim Ulrich 教授手下工作，因此在蛋白质结晶技术方面积累了丰富经验。他发表了 50 多篇论文，获得 2 项专利，撰写了多篇书籍章节，著有一本关于蛋白质工业结晶的书籍。



关注赛默飞 Patheon™ 中国  
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • [www.patheon.cn](http://www.patheon.cn) • [pharmaservicesapac@thermofisher.com](mailto:pharmaservicesapac@thermofisher.com)

© 2024 赛默飞世尔科技(中国)有限公司保留所有权利。  
08/24 发布

patheon