



临床 III 期阶段的生产工艺放大：未来是一帆风顺还是充满暴风骤雨？

作者

Sanjay Konagurthu 博士
赛默飞科学与创新高级总监
John W. Burke
赛默飞生产科学高级经理

摘要

假设目前您的小规模药物研究进展顺利，早期临床试验中收集的数据表明制剂是安全的，并且在目标适应症治疗方面具有巨大潜力。决定成败的临床 III 期研究即将进行，以证明药物在大量患者中的安全性和有效性。

您的团队是否已准备好生产更大批量的药物来支持临床 III 期研究？

无论您的团队是从临床 I 期阶段开始就一直在为工艺放大认真规划，还是将工艺放大工作推迟到现在，临床 III 期的研究未必是一帆风顺。实际情况是，无论产品和工艺开发团队多么技术娴熟，临床 III 期阶段都可能出现一些生产性问题，造成代价高昂的延误。

本文介绍了为确保成功实现制剂的大规模生产，各种规模和经验水平的药企必须考虑的一些因素。

成功的三大支柱

药物处方设计师一开始就要注意药物的性能、稳定性和可制造性，并将这种思维贯穿于制剂和工艺开发的始终，以便顺利进行大批量生产。在药物的早期开发阶段（临床 I 期和 II 期阶段），虽然开发人员通常会进行制剂开发并努力提高稳定性，但并不会一直将可生产性作为研究重点。然而，他们不知道的是，除非开发出适用于所有生产规模的工艺知识，否则工艺放大至关重要且不可预测。开发人员应该根据这些知识选择设备、关联关键工艺参数（CPP）与关键质量属性（CQA）以及建立设计空间（DS）。在扩大制药单元操作的规模时，应尽可能采用可靠的科学/工程原理和机理模型。此外，若要成功实现工艺放大，还需要在各个开发阶段实施基于质量源于设计（QbD）原则的健全风险评估计划。

药物处方设计师一开始就要注意药物的性能、稳定性和可制造性，并将这种思维贯穿于制剂和工艺开发的始终，以便顺利进行大批量生产。

当制剂准备进入大规模生产阶段时，难免要使用不同的必要生产设备。虽然用于大批量生产的设备看起来与之前的设备相似，只是体积更大，但其实大有不同。此外，由于种种原因，从开发转为商业化生产时，设备的设计/厂商也可能大不相同（例如，封装或包衣单元操作）。

因此，将小试规模的研发成果转移到中试工厂，最终实现大规模生产，这并非易事。如果对工艺放大没有透彻的了解，大型设备对制剂成分的影响可能与小型设备完全不同。生产规模的变化会改变制剂的可制造性，在某些项目中问题会凸显或加重。

生产规模的变化会改变制剂的可制造性，在某些项目中问题会凸显或加重。

意外情况

开发人员在工艺放大过程中通常会遇到哪些陷阱？下面举例说明开发人员在进入后期开发阶段时经常会面临的问题。

混合问题。对于固体制剂，工艺放大时粉体成分之间的物理相互作用会产生许多问题。例如，在粉体混合等典型的单元操作中，如果改用形状不同的混合机（例如，用料斗式混合机代替 V 型混合机），在不同的规模下改变填充水平，并且在改变混合机速度不变的同时保持混合时间不变，就会出现常见问题。在开发和工艺放大过程中，过程分析技术（PAT）工具能够有效监测混合均匀度。

离析也是混合不佳或不完全造成的一大产品一致性问题。粉体在料斗中的流动性对于了解工艺放大时的离析趋势十分关键。了解离析机制并控制粉体搬运和转移过程中的离析现象，对于确保产品一致性至关重要。

制粒。制粒工艺被广泛用于粉体致密化,以提高产品的含量均匀度和流动性。常见方法包括湿法制粒(如高剪切制粒、流化床制粒)和干法制粒(如滚压制粒)。根据所使用的制粒方法,需要了解从小试到中试再到商业化规模的工艺放大过程开发策略。湿法和干法制粒工艺的颗粒形成机制截然不同,因此必须从颗粒层面上了解每种制粒方法的颗粒形成机制。然后应该利用适当的工艺控制策略、中间控制检验、可用的 PAT 工具和终点检测指导工艺放大策略的制定。

制片。对于制片应用,工艺放大包括在同一模腔内以不同的速度进行生产。随着片剂的生产设备从小规模研究用压片机变为高速机器,可以通过在制剂开发实验室中模拟生产条件来消除潜在的工艺放大问题。通过了解片剂压片压力、抗张强度与固形分数之间的动态关系,处方设计师可以在早期开发阶段获得很多信息。使用压实模拟器或仿真器有助于消除在不同设计的压片机之间进行转移的风险,以及制剂开发和生产所用压片机之间的应变率敏感性/驻留时间差异。

包衣。另一个问题是喷雾包衣工艺(如流化床或锅包衣工艺)的放大,这些工艺有许多相互影响的工艺变量。为这些单元操作中发生的耦合传热传质开发合适的热力学模型,对于工艺模拟非常重要。目标明确、针对 CPP 并且关联 CQA 的实验设计(DOE)有助于高效绘制 DS。因此,将第一性原理数学建模与有针对性的实验设计相结合,是一种非常有效的工艺放大策略。

灌装。在无菌制剂的开发过程中也会出现难以预测的工艺放大问题,纠正这些问题既费时又费钱,尤其是对于冻干制剂而言。处方设计师和工艺工程师在初期收集的项目 DS 信息越多,就越容易减少工艺放大过程中的问题。明确且易于理解的 CPP 以及明确的目标产品质量概况(QTP)有助于在工艺放大过程中实现顺利过渡。冻干制剂返工会严重延误项目进度并增加项目成本。如果未能使用传统技术和新技术收集 DS 和 QTP 相关数据,则会产生知识空白,从长远角度来看,这对项目十分不利。



此外,当需要放大冻干工艺时,无论是大型药企还是小型药企,往往都会忘记进行真正的热分析。我们无数次发现,利用冻干显微镜法、差示扫描量热法和热重分析法等方法进行全面的热分析,可以非常详细地了解药物分子的结构和性能在冻干工艺的影响下发生了哪些变化,这样的信息十分宝贵。对于某些客户来说,详细的热分析有助于发现产品无法达到制剂预期的关键热性质(如玻璃化转变温度(T_g)或塌陷温度(T_c)),如果不做调整就进行下一步,则会出现回熔问题。

此外,有些药企在不了解如何实现西林瓶高速灌装(目前只能使用慢速或半自动工艺灌装)的情况下就盲目进入临床 III 期阶段。例如,如果客户未完成强力试验,以此了解产品是否受剪切力影响或西林瓶顶部是否冒泡,在进入商业化阶段时就有可能出现各种问题。



为临床 III 期研究保驾护航

药企如何防止临床 III 期研究出现意外?

理想情况下,从事早期开发项目的处方设计师会敏锐地意识到,他们所做的每一个决定都会对药物能否在多年后成功实现工艺放大产生很大的影响。遗憾的是,由于急于上市,而且大规模生产经验有限,小型生物技术企业往往没有足够的能力针对临床 III 期阶段可能出现的挑战制定相应计划。

药企最应明白的一点是,在早期开发阶段进行工艺放大方面的投资,从长远来看是有利的。在这一阶段,处方设计师和工艺工程师应尽可能多地从机理层面了解制剂和工艺,因为在工艺早期发现和解决可制造性问题的成本要比后期低得多。

此外,对工艺开发方法和关键工艺属性进行评估有助于减少工艺放大问题。QbD 方法不仅是实现监管合规的必要手段,而且也能为药企省下重新进行工艺开发的时间和资金。第一种合成塑料——Bakelite 酚醛树脂——的发明者 Leo Baekeland 的名言用在这里非常贴切:“小规模犯错,大规模获利。”

在整个药物开发过程中,周密考虑工艺的可放大性能够为临床 III 期阶段成功实现工艺放大打好基础,尽管工艺放大过程永远无法完全预测。因此,在后期开发阶段与资深 CDMO 合作对于进一步确保工艺开发成功来说也很重要。

药企最应明白的一点是,在早期开发阶段进行工艺放大方面的投资,从长远来看是有利的。

资深 CDMO 能够在严格的技术转移过程中帮助客户增加临床 III 期阶段的产品知识,并在(可能会失败的)大规模生产之前进行风险评估,以发现潜在的不足。通过这种方法还能收集足够的数据,向监管机构证明工艺的稳健性足以应对商业化过程中可能发生的诸多变化。

这一点很关键,因为许多药企在早期开发阶段未考虑 QbD 原则,但到了后期开发阶段,绘制 DS 变得至关重要。当客户与熟练使用 QbD 原则(尤其是在临床 III 期阶段)的 CDMO 合作时,就为顺利通过监管机构审批奠定了基础。合作重点包括确定 CPP、CQA 和工艺控制策略。

除了帮助客户在产品开发中采用 QbD 原则, 经验丰富的 CDMO 还经手过许多药物的临床 III 期项目, 因此可以运用深厚的知识解决后期开发过程中伴随特定生产挑战出现的各种问题。向一流的 CDMO 进行详细技术转移获得的优势, 有利于药物开发者加强关键工艺验证。

总结

有些药物开发者从一开始就认真考虑了制剂工艺的可放大性, 为临床 III 期阶段的大规模生产做好了充分准备。在为大规模生产做准备时, 他们的任务基本上只剩下提交必要的注册申报文件并继续前进。

遗憾的是, 无论是片剂、西林瓶还是其他给药包装, 进入临床 III 期阶段后往往都会出现难以预测的问题。在整个制剂开发过程中考虑工艺的可放大性, 以及在临床 III 期阶段将项目转移给经验丰富的 CDMO, 都有助于问题的缓解。



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。



Sanjay Konagurthu 博士

赛默飞科学与创新高级总监

Sanjay 拥有 22 年以上的药物开发 (从药物发现到临床和商业化生产) 经验, 其专业知识横跨多个治疗领域, 涉及增溶和调释等平台口服给药技术的预测模型、制剂和工艺开发。他经手过许多新化学实体 (NCE) 项目, 并且从事过已上市药品的生命周期管理工作。他已经获得以及正在申请的专利共计 8 项, 撰写或合著的论文、创作或参与创作的海报、主讲或合讲的网络讲座数量共计 40。Konagurthu 博士曾在印度理工学院马德拉斯分校和美国科罗拉多大学博尔德分校攻读化学工程专业, 分别获得工学学士学位和博士学位。



John W. Burke

赛默飞生产科学高级经理

John 在制药行业工作了 20 多年, 在分析方法开发、制剂开发、技术转移和生产支持等方面拥有丰富的经验。目前, 他任职于位于美国北卡罗来纳州格林维尔的赛默飞工厂, 率领一支由八人科研团队促进各个开发阶段的药物开发和技术转移。刚入行时, John 起先在分析实验室工作, 为各种产品和测试技术提供支持。在分析实验室工作期间, 他进行过原料检测以及火焰原子吸收、气相色谱 (GC) 和高效液相色谱 (HPLC) 实验。之后, 他转入制剂开发领域, 为非经肠道给药制剂和冻干制剂的新药上市申请 (NDA) 和简化新药上市申请 (ANDA) 项目提供支持。他已经成功地将多个项目转移到内部和外部的生产设施。John 拥有美国费佛尔大学的化学学士学位和美国北卡罗来纳大学威明顿分校的化学硕士学位。攻读硕士学位期间, 他利用一种模型药物合成多种盐, 并评估了合成的新盐对冻干珠特性的影响。



关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • www.patheon.cn • 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