

变革性创新
利用计算机建模推进药物开发

途径：利用计算机建模推进药物开发

执行摘要

执行摘要

科技的进步与药理学的发展让药物研发人员有望攻克以往无法治愈的疾病，因此，药物研发管线中具有挑战性且生产难度较大的分子药物数量也在增多。随着药物处方和生产日益复杂，缩短药物开发时间并降低开发成本的竞争压力越来越大，药品市场准入要求也愈发严格。

为了提高新药临床试验的成功率和新药开发的投资回报率，制药公司与生物技术公司正在寻求各种创新方法，以期加速推进药物开发进程，并降低药物开发在作用机制、成本和交付方面的固有风险。无论是在药物开发的早期阶段，亦或是包括生物原液、制剂和临床试验在内的整个药品生命周期中，实现上述目标最有前景的途径之一就是使用计算机建模。得益于高质量数据库和数据分析新策略的应用，计算机建模方法可以简化药物开发，而且还可以减少试错式实验法带来的相关风险。

例如，计算机建模可以更准确地表征药物，并预测最佳的开发途径。计算机建模可以为处方开发和临床试验设计提供指导，包括剂量选择和优化。

计算机建模还能评估监管审查的关键考虑因素，包括评估计算机模拟的药物吸收、分布、代谢、排泄和药代动力学 (ADME-PK) 特性。此外，计算机建模还能确定工艺开发和优化相关的问题，加速药品稳定性检测，而且在获得审批后，计算机建模还可以帮助制定药品生命周期计划。

在任何时候，数据就是知识，而知识就是力量，但前提是数据可以反映药物作用。预测建模能够协助开发功能强大的药物开发和生产平台。

然而, 如想充分发挥该技术的潜力, 就需要谨慎选择和应用计算机建模策略, 而且还需要深入了解如何解读数据并从中获得最有价值的洞见。

本篇报告通过概述了最能发挥计算机建模方法作用的部分工艺过程, 并确定了有助于加速药物开发进程、降低开发各阶段风险的计算机模拟能力, 为研发人员深入了解如何解读数据并从中获得最有价值的洞见提供框架。在本篇报告中, 我们还将讨论一些关键的建模功能, 包括:

- 可评估提高溶解度和生物利用度的预测建模
- 可检测药物有效期和包装的加速稳定性建模
- 材料科学、压实模拟和工艺建模
- ADME-PK 建模可预测 API 理化性质和药代动力学特性的影响

计算机建模所具备的功能, 无论是单个功能还是整体功能, 都有助于缩短药物开发的时间, 降低研发成本, 而且还能增加药物开发各个阶段技术成功的可能性。¹

无论是在药物开发的早期阶段, 亦或是在药品整个生命周期过程中, 计算机建模都可以简化药物开发的工艺过程, 并且可以减少试错式实验法带来的相关风险。



前言

新药研发的过程充满了不确定性。候选化合物从临床试验启动到获得上市批准，估计成功的可能性为 10% 至 15%。² 与此同时，研发成本正在飙升，预计到 2026 年全球药物研发成本将超过 25,00 亿美元。³ 在这种形势下，制药公司和生物技术公司面临的压力越来越大，它们需要加速开发最有效、风险最小的候选药物，而且还需要开展安全、高效的临床开发，并降低成本。在此背景下，计算机建模已经成为了加速药物开发进程并降低开发项目风险所不可或缺的一环。

计算机建模是一种科学探究方法，利用真实世界系统提供的信息构建计算模型，从而生成预测数据，可用于进一步的检测。在药物发现和开发过程中，计算机建模用于预测药物分子的各种属性，包括药代动力学特性和药物效应动力学特性，这可以帮助药物研发人员确定并筛选出成功率较高的化合物，而且能够过滤掉成功率较低的化合物。⁴

除了可以在药物开发和处方设计方面为研发人员提供帮助以外，计算机建模提供的结果还可用于临床试验设计的规划、实施和评估，可以帮助优化所有开发阶段的生产线，而且还能简化供应链管理。⁵

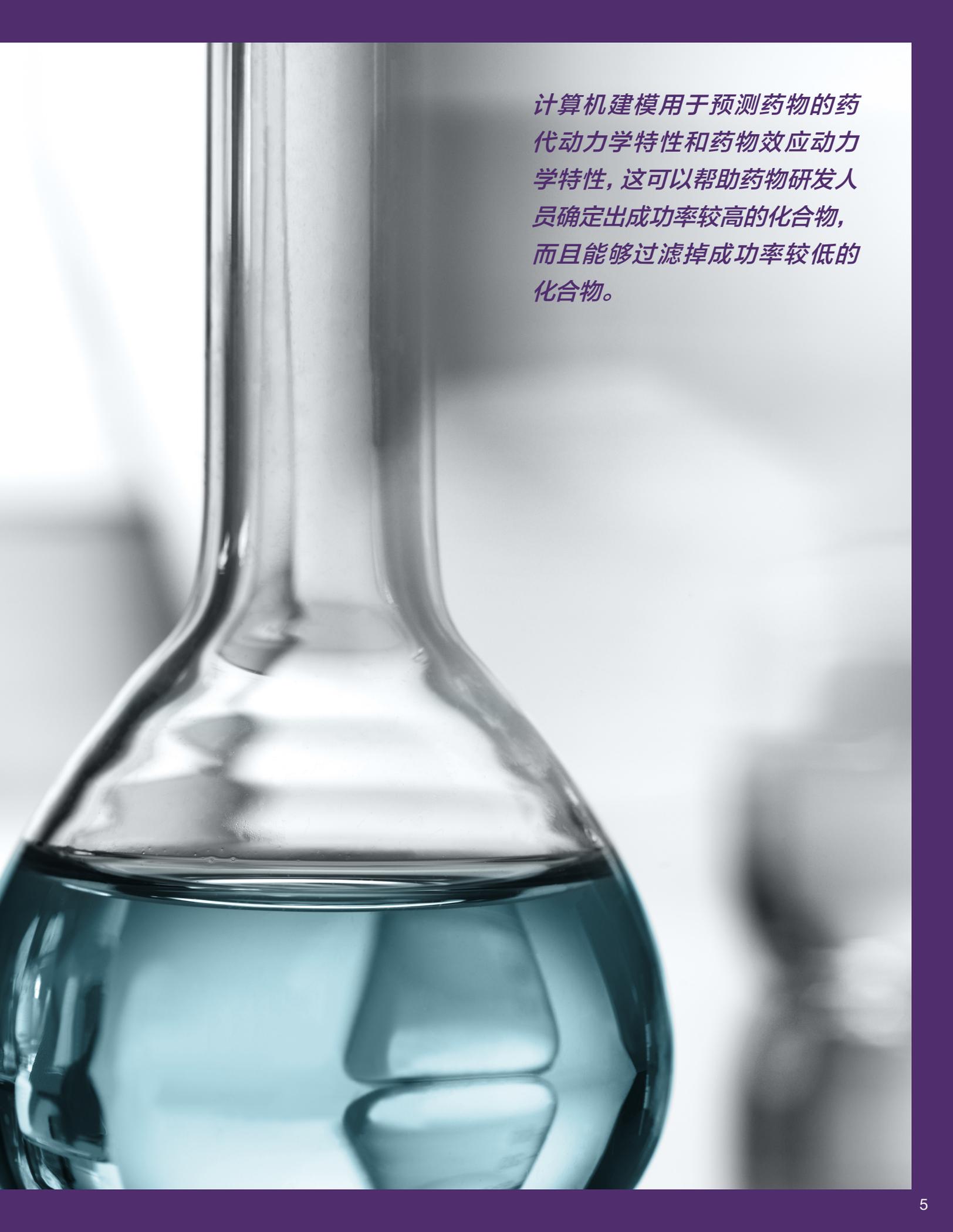
虽然经验模型长期以来一直是药物研发的事实标准，但是计算机建模方法的作用已经广为人知。实际上，计算机模型生成的数字证据现在及将来都会被纳入到提交给监管机构的申报资料中。在某些情况下，计算机模拟实验数据可作为药物开发计划和提交给监管机构的相关申报资料的关键证据来源。⁶

目前我们正利用一系列计算机技术获取相关数据，为新药开发和整个药品生命周期过程中的关键决策制定提供帮助。本篇报告的以下内容将详细介绍计算机建模在药物发现至商业化/获批后多个阶段的应用情况。

预测提高溶解度和生物利用度

药物开发管线中的新化学实体有 70%-80% 的溶解度较低，这就可能导致生物利用度低、差异较大，而且可能造成药物无效。解决生物利用度低最大的阻碍之一就是不熟悉能够增加候选分子药物溶解度的递送机制和药用辅料的功能性。这是一个严重的问题，因为选对相应的辅助技术是确保成功执行处方策略的基础。

必须在处方开发的早期阶段就考虑到处方策略对生物利用度和溶解度的影响，从而可以避免在后期开发阶段出现成本巨大的错误。纵观历史，药物研发人员一直使用试错式试验法来选择可以提高溶解度和生物利用度的技术和处方。



计算机建模用于预测药物的药代动力学特性和药物效应动力学特性, 这可以帮助药物研发人员确定出成功率较高的化合物, 而且能够过滤掉成功率较低的化合物。

计算机模型模拟 API 与聚合物的相互作用，用更合理、更有效的策略取代了过去依靠的经验。

这些模型所使用的数据有化合物的特定分子结构、物理化学性质，以及独特的靶向药物特性。

这一过程涉及到利用独家算法获得的计算结果，这些算法结合了各种计算方法，包括量子力学、分子动力学、定量构效关系 (QSAR)、统计分析和内部开发的模型。



加速稳定性评估程序研究所使用的计算方法是功能强大的工具，可以快速准确地预测药品有效期和包装方案。

这些计算方法还有助于预测生物制药分类和可开发性分类，这是处方开发需要实际考虑的因素。模型提供的深刻见解有助于预测最佳的增溶技术和药用辅料组合，从而提高生物利用度。

计算机建模与处方开发相关的另一个应用例子就是选择制备无定形分散体的聚合物，以提高化合物的溶解度和溶出度。

计算机模型可以计算出任何给定 API 的结果，而且结果可以符合一系列用于制备无定形分散体的药用辅料，无论采用的是喷雾干燥工艺，亦或是热熔挤出工艺，都能让药物研发人员对最佳的药用辅料进行排序，从而选择可用于实验筛选的药用辅料。分子动力学模拟实验通过计算任何给定药物和聚合物之间的相互作用，为药物研发人员提供了更多的深刻见解。

此外, 计算机 ADME-PK 建模和模拟实验可用于确定溶解度低、渗透性低的化合物通道, 以提高其生物利用度。这些功能减少了不必要的实验, 节省了大量时间和成本。

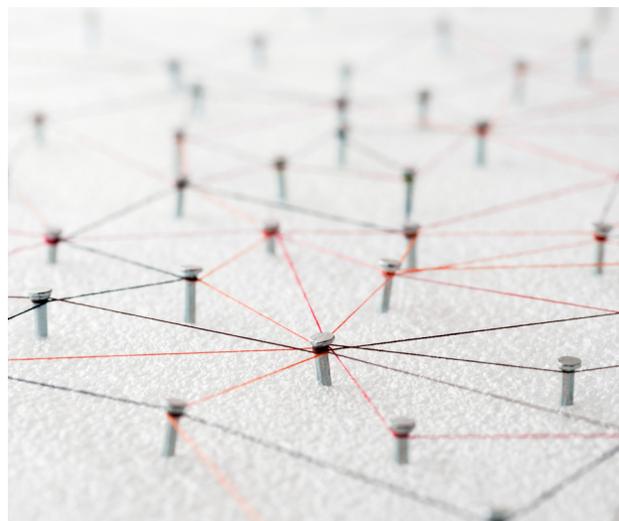
通过加速稳定性建模确定药品有效期和包装

确定药品有效期是药品的监管要求, 也是包装选择的一项重要考虑因素。药物实体的稳定性特质主要取决于生物原液和制剂的理化性质。

预测加速药物稳定性研究可以通过检测、追踪、量化如降解、热性能、结晶度、颜色、粘度和粒度等表示稳定性属性的短期研究结果的外推来表征原液或制剂的长期稳定性特性。这种方法与传统的强制降解不同, 因为开展这些研究是为了预测药品有效期, 而不是确定长期强力条件下的实时降解速率。加速稳定性评估程序 (ASAP) 研究所使用的计算方法都是功能强大的工具, 可以快速准确地预测片剂、胶囊、软胶囊、中间体、颗粒剂、混合物、溶液和悬浮液等产品有效期和包装方案。

这些 ASAP 研究使用了等转化率法, 从样品暴露于高温和湿度环境中时, 开始分析失效时间。利用修改后的阿伦尼乌斯公式解释温度和湿度的关系, 药品有效期和包装可以通过从失效开始时间反推计算来预测。典型的 ASAP 研究可以在三到四周内完成, 而传统的药物稳定性研究则需要两年才能完成。采用这种方法最明显的一个优势就是可以选择合适的包装组件, 不需

要进行多次包装筛选研究。基于这些分析结果预测的药品有效期可以为药物存储建议提供指导, 并证明材料使用的合理性。



从监管角度来看, 稳定性预测建模在全球范围内被广泛接受, 并用于早期临床试验 (IND/IMPd)。获得的预测数据还用于新药上市申请 (NDA), 可满足以下目的:

- 根据 ICH 数据证明模型的有效性
- 推动临床到商业化阶段的变化
- 证明规格限值、处方或工艺变更的合理性
- 选择商业包装
- 定义关键质量属性

新药上市申请获得批准后, 其应用还包括证实采用保护功能较低包装的合理性以及接受运输后出现偏差。

材料科学、压实模拟和工艺建模

药物剂型开发采用质量源于设计 (QbD) 方法, 需要仔细表征和了解药物及工艺的特性与局限性。计算机工艺建模提供压实模拟、离散元建模 (DEM) 和计算流体力学 (CFD) 建模等先进技术, 适用于材料表征、处方开发、工艺放大和技术转移等多种应用。

就口服固体制剂而言, 片剂是最常见且成本最低的剂型, 可用于确定 API 的剂量。然而, 由于受到实验室检测和生产工艺放大可用 API 数量有限且成本过高的影响, 片剂早期开发受阻。此外, 由于压片需要用到复杂的粉体力学, 提高压片速度和压力、延长压片时间等工艺变更可能会导致片剂处方无法用于新设备。同样, 模具设计即使出现微小的变化也会影响到粉末压制成形特性, 而且会出现揭盖或叠层造成片剂失效。

合理的生产决策树系统可以给出一种在应对这些挑战的同时还能节约材料的方案, 无论是针对处方开发, 亦或是工艺放大后的行为预测都适用。为了评估工艺性能和可制造性, 关键决策树数据包括压实行为和粉体流动特性。

材料的压实行为可以使用压实模拟和分析技术进行评估。

压实模拟器是由计算机控制的设备, 经过编程可实时精确模拟任何压片过程的循环并记录参数, 从而能够在相同的生产条件下评估片剂性能 (规格、崩解度和溶出度) 以及基本的压实机理、工艺放大参数、材料堆积效应、工艺或模具变化造成的影响。这些模拟实验可以对药物活性成分、药用辅料和处方进行科学的“指纹识别”。压实模拟实验的目的是预测获得具有目标性能的坚固片剂所需的设备参数, 但不会浪费昂贵的 API, 也无需进行大规模试验。开展压实模拟研究有多种目的, 包括:

- 评估潜在的压实风险, 例如揭盖、产生裂片、高推片力以及对速度的灵敏度
- 针对压实速度、压实力和片剂硬度范围制定策略
- 评估粘冲或粘连风险
- 开发所需剂量强度的片剂处方
- 开发干法制粒工艺
- 工艺放大策略规划和制定

除了压实行为以外, 影响粉体工艺性能的粉体流动特性也至关重要。使用粉体流变仪可以在工艺相关的研究中实现粉体表征, 流变仪对粉体在从非流动性转变到流动性过程中的剪切特性和行为进行了定量分析。



数据还可用于评估处方对压片速度的灵敏度, 以及根据材料特性指导修改处方。离散元建模 (DEM) 是另外一种可以了解粉体在加工过程中的行为特征并用于设计工艺放大策略的强大工具。离散元建模和计算流体动力学 (CFD) 建模相结合, 可以揭示粉体体系颗粒动力学的作用机制, 并为锅包衣、喷雾干燥、流化床加工和连续生产等制药单元操作提供关键见解。制药行业的常见应用包括混合、片剂破损、压模装料、研磨、制粒片剂压实、粉体流态化和包衣。例如, 就混合应用而言, DEM 可以指导最佳的加料操作或者最佳的加料量, 以便提高工艺放大过程中的物料混合性能和整体工艺效率。⁷

计算机建模是制药行业中加速药物开发和临床研究的一种方法。

预测 API 理化性质和药代动力学特性

口服药物的吸收是一个复杂的过程，会受到很多因素的影响，包括药物的理化性质、处方特性以及胃肠道生理学和生物学的相互作用。在早期发现和临床前开发阶段，使用计算机模型研究新化学实体的 ADME-PK 特性的做法日益普遍，可用于给候选药物选择、ADME 表征、暴露量和效应的转化提供信息。⁸

近年来，这些建模工具发挥的作用已经超出了早期开发阶段的范畴。群体药代动力学 (PopPK)/药效学 (PD) 建模由于可以通过帮助选择首次人体临床试验的剂量和提供 ADME 数据的作用机制评估结果，正成为临床开发的一大优势工具。这些模型还有助于预测生物等效性，以及特殊人群（如儿科人群）药代动力学特性。⁹

ADME-PK 建模可以利用现有的数据为每个开发阶段构建功能日益强大的模型，如表 1 所示。

ADME-PK 建模的一些关键应用包括：

- 剂量生物利用度
- 灵敏度分析
- 指导处方设计
- 作用机理体外/体内相关性
- 了解食物效应
- 以生理学为基础的临床前和临床数据 PK 建模
- 预测动物实验和首次人体临床试验的剂量
- 评估药物与药物之间的相互作用

通过稳健且经过验证的建模，可以尽早且准确地预测药物的药代动力学特性，从而提高候选药物的整体质量和开发成功率。

表 1.

阶段	使用的数据	获得的结果
药物发现和临床前阶段	<ul style="list-style-type: none"> • 2D 结构 • 熔点 • 可用的理化数据 	<ul style="list-style-type: none"> • 预测理化性质 • 预测 BCS/DCS/ECCS 分类 • 预测药物的吸收、代谢和排泄特性 • 口服制剂的技术/辅料选择 • 预测剂量和食品效应
临床前阶段	<ul style="list-style-type: none"> • 实验理化性质 • 溶出度实验数据 • 体外 ADME 数据 • 动物体内药代动力学研究 (静脉注射和口服制剂) 	<ul style="list-style-type: none"> • 评估处方对药代动力学特性的影响 • 动物实验药代动力学数据的分区分析 • 静脉注射和口服给药动物实验的 PBPK 建模 • 评估动物实验中的生物利用度和药代动力学特性 • 适用于首次人体临床试验药代动力学特性和临床药物剂量确定策略的人体 PBPK 模型
临床阶段	<ul style="list-style-type: none"> • 实验理化性质 • 溶出度实验数据 • 体外 ADME 实验数据 • 人体内药代动力学研究 	<ul style="list-style-type: none"> • 适用于人体的 PBPK 建模 • 评估人体临床试验中的生物利用度和药代动力学特性 • 评估以药代动力学特征为指导的给药剂量递增研究 • 评估不同特殊群体之间的差异性



结论

计算机建模已经从真实世界数据源的一种可有可无的替代方法发展成为了药物开发所必不可少的一种工具。计算机建模以真实世界数据为依据，并且可以指导药物研发人员深入理解药物开发各方面之间的相互作用，成为了制药行业中加速药物开发和临床研究的一种方法。

本篇报告概述了在药物开发的所有阶段采用计算机建模方法的框架，尤其侧重于以下应用：

- 在早期开发阶段提高溶解度和生物利用度
- 贯穿临床前阶段至商业化阶段的稳定性建模
- 贯穿临床前阶段至商业化阶段的处方和生产工艺建模
- 从药物发现至商业化/审批后的吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 和药代动力学研究

本篇报告所述的预测建模工具和技术以及药物开发和临床研究所用的其他工具及技术如能系统地集成到完整的开发过程中，并且将在上一个阶段积累的经验应用到下一个阶段之中，便能够给药物研发人员提供关键洞见，还能发挥更重要的作用。

如需了解计算机建模如何应用到药物开发计划之中，请访问 Patheon.cn。



参考文献

- ¹ Paul S, Mytelka D, Dunwiddie C, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Mar;9(3):203–214. <https://doi.org/10.1038/nrd3078>
- ² Yamaguchi S, Kaneko M, Narukawa M. Approval success rates of drug candidates based on target, action, modality, application, and their combinations. *Clin Transl Sci.* 2021 May;14(3):1113–1122. <https://doi.org/10.1111/cts.12980>
- ³ Markets and Markets. Drug Discovery Services Market by Process (Target Selection, Validation, Hit-to-lead), Type (Chemistry, Biology), Drug Type (Small molecules, biologics), Therapeutic Area <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/drug-discovery-services-market-138732129.html>
- ⁴ Moffat JG, Vincent F, Lee JA, et al. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Aug;16(8):531–543. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.111>
- ⁵ Prieto-Martínez FD, López-López E, Eurídice Juárez-Mercado K, Medina-Franco JL. Computational drug design methods—current and future perspectives. In: Roy K (ed.), *In Silico Drug Design*. Elsevier; 2019: 19–44.
- ⁶ Morrison T. FDA Grand Rounds: How Simulation Can Transform Regulatory Pathways [webcast]. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/science-research/about-science-research-fda/how-simulation-can-transform-regulatory-pathways>
- ⁷ Pandey P. and Bharadwaj R. (Eds) (2017). *Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations*, Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-01077-5>
- ⁸ Lippert J, Milligan PA, Rohou S, et al. Good practices in model-informed drug discovery and development: practice, application, and documentation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016 Mar; 5(3):93–122. <https://doi.org/10.1002/psp4.12049>
- ⁹ Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;2(4):e38. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.14>

