

放大生产的秘诀： 质量源于设计

药物研发对于原研药制造商来说是一场大规模的资金博弈——更快地完成研发、更早地投放市场以及享受更长时间的专利保护，这是所有原研药制造商的目标所在。原研药的成功上市需要采用系统化的方法，放大生产是其中极为重要的一个环节。

文 / Anke Geipel-Kern

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220742

提起“放大生产”，即便是未曾实际经历过这一过程的工艺工程师，也可能会略感不安。这是由于在医药生产失败原因的清单上，放大生产过程名列前茅。许多制药公司中都流传着由于在放大生产过程中的某些方案中途夭折，不仅使公司蒙受了巨大的资金损失，而且还让项目经理丢了工作这样的传闻。一旦放大生产过程不顺利，制药公司便会面临过程控制方面的难题，其最后极易导致产品品质的下降。有大量文献专门讨论了这一问题，而且每家设备制造商在设计时，都极其重视设备的可放大生产性，以上这些都证明了放大生产过程在医药生产中的重要性。

Norbert Pöllinger 是一位拥有博士学位的药剂师，在 Glatt 制药服务部担任经理一职已有 20 多



Norbert Pöllinger 是一位拥有博士学位的药剂师，在 Glatt 制药服务部担任经理一职已有 20 多年，有着非常丰富的放大生产经验

年，有着非常丰富的放大生产经验。“你不必担心放大生产。”这句是 Norbert Pöllinger 的名言，已在多年的实践经验中得到了验证。关于如何成功进行放大生产，Norbert Pöllinger 已了然于胸。多年以来，Glatt 制药服务部一直从事着固体药物剂型的开发和生产，

为临床研究和外部客户的市场供应提供服务。当然，其中也包括为客户实现从实验室到生产规模的无缝放大生产。

工艺开发，试错方案不可取

“一些制药公司想要将新药从实验室快速地投入生产，为此采取了一系列的试错方案，但这并不能帮助他们实现最终目标。” Norbert Pöllinger 表示。根据他的经验，大多数错误之所以发生，是因为制药公司在进行放大生产时忽视了方案本身隐藏的风险，并缩减了实验室试验的次数。相信“没有风险就没有乐趣”的人，最好还是在运动中实践这句话，而放大生产过程需要的是进行细致入微的试验，尽管这会消耗大量的脑力。在实验室中为配方开发所做的准备工作越多，之后向市场供应的过渡就会越安全、越顺畅。在这背后蕴含的理念被

本文作者系本刊德文版副主编。

称为质量源于设计 (QbD), 已在制药行业广为人知。近 20 年来, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 一直在推广这种方案, 并专门就放大生产这一主题给出了 4 份指南, 对药品制造商在药品获批后应如何启动生产作出了规定。在 2014 年的 FDA 最终指南中, 明确鼓励药品制造商在放大生产和批准后变更过程 (SUPAC) 期间, 进行评估设备变更时采用能尽量规避风险的方案。

熟知流程, 方能提高质量

然而并非所有的制药公司都遵循这一建议, 以及采取基于合理科学和质量风险管理的系统性方案。“QbD 特别注重对产品、过程的理解以及过程控制。” Norbert Pöllinger 强调道。因此 Glatt 医药服务部非常赞成 FDA 的建议, 并致力于与重要客户 (原研药制造商) 在这方面达成一致。“我们在实验室中为配方开发投入了大量工作。” Norbert Pöllinger 表示, 他还提供了一个例子对这一做法加以说明: 在开发时间紧迫的畅销药工艺时, Glatt 的制药师们以 4 kg



原研药的成功上市需要采用系统化的方法, 放大生产是其中极为重要的一个环节

的规模进行了 26 次小型试验, 才将规模放大到 80 kg, 之后又按这一规模进行了 8 次试验; 采用这种循序渐进的方法, 在批次规模达到 300 kg 时, 便仅需进行 3 次试验; 在最后规模放大到 600 kg 时, 就只需进行 2 次试验。Glatt 的制药师们通过实验设计支持试验, 在试验过程中掌握关键的产品和工艺参数, 并利用了几个有效成分批次来研究生产对有效成分质量的影响。Norbert Pöllinger 是利用统计学进行试验的忠实支持者,

因为该方法迫使人们建立模型, 以研究哪些过程参数较为重要、关键。“工艺开发就是要思考可能会面临哪些困难, 怎样才能避免出现问題。”他解释道。

实验设计, 投入便会有回报

Norbert Pöllinger 表示, 目前很多制药公司都回避了实验设计 (DoE), 仅经过一两次小规模试验, 就直接投入了大规模生产, 但在大规模生产中错误更难以纠正, 试错成本极高。实施 QbD 的一大优势便是, 一旦过程得到验证, 并获得监管机构的批准, 制药公司就可以在设计空间内灵活运用参数, 而不必再向监管机构报告每一项变更。因此对于一个希望迅速占领市场, 并以安全的市场供应为目标的制药公司而言, 计划周详的方法更可取。其回报是能更快地使药品上市、实现稳健的流程和更少的错误批次。如此一来, 一些人一听到放大生产这个词便会感到不安的情况, 就会成为过去时。



多年以来, Glatt 制药服务部一直从事着固体药物剂型的开发和生产, 为临床研究和外部客户的市场供应提供服务