

您的 API 準備好放大批量？對 CDMO 的要求

Oct2017

多數藥物化學家設計新型(novel)API，為獲得專利和知財權保護，而非為了創建(可放大的)製程。這是有道理的。他們正(與時間)賽跑，在取得成功前會歷經失敗，持續調整

當技轉到生產環境中，在實驗室中證明的合成，(通常)無法(完全)發揮作用。合成路徑(可能)出現製程失敗，或製程在商業規模上(可能)效率不高

若您與 CDMO 合作，需知道他們可(安全地)放大您的製程規模並(高效地)生產您的化合物。這項工作始於技轉

儘早開始

(儘早)發現障礙並(有條不紊地)解決，而非後端故障排除，(有助於)專案按計劃進行。您的 CDMO 應“按原樣”技轉您的技術，最好是(Phase 2 的)早期，並遵守(最初設計的)實驗室規模運行該製程。這使團隊(包括：分析化學家、有機化學家和生產工程師)能獲得(可衡量優化的)基線。更重要的是，為有效解決問題奠定基礎

發現放大批量的挑戰

隨團隊熟悉 API 製程和化學成分，會發現在工廠設備環境中(更大規模地)發生的問題。例如：乳液在搖瓶中的表現，(可能)不同於 150,000 升(或爆炸風險)，由於涉及很少的材料量，對實驗室(可能)構成(最小的)危險，在商業規模上(可能)是致命的

您的 CDMO 應與您的技術團隊合作進行評估，根據其(實驗室規模的)評估。必要時，重新設計製程。該製程專為 cGMP 生產環境而設計，解決(與化學和生產失敗相關的)大多數問題。然不應止步於此。您也希望提高效率，以實現(長期的)可持續性，並提高 API 的經濟性、產量和供應保證

優化反應條件

製造 API 時，時間是金錢。您的製程時間越長，成本越高：製備試劑時間、儲罐時間、過濾時間、運輸(中間體到下 1 個反應的)時間。若您能消除低效率，就可(在全面生產中)節省成本

為此，您需確定(關鍵製程參數(CPP)的)邊界。若您的原始製程要求在 35 C 下反應，那麼在 34 C 下能獲(更好的)結果？36C？乾燥材料：僅加熱是(最好的)條件？或加氮(會更好)？進下 1 反應前，您是否需遵守原始製程，將材料乾燥至 1%？或 5%？(這些)是您的 CDMO 團隊應在實驗室和/或中試規模，(提出和檢測的)問題類型 - 在將 API 推向商業生產前

Examples:

專案	挑戰	優化	結果
A	乳化液有問題，無法在製造工廠運行	更換萃取溶劑，解決乳化液問題	簡化、可放大的製程，可在製造工廠中平穩運行，提高 10%產量 其他優化，使循環時間縮短 30-40%
	原始製程無法放大	變更共沸溶劑，簡化操作	
	反應未完成並產生雜質	修訂溫度曲線，實現完全反應，同時改善雜質分佈	
B	製程具(爆炸的)安全問題	變更試劑和溶劑添加順序，避免產生(潛在)爆炸性混合物	降低爆炸風險

在 RFP 中要問什麼

不讓優化碰運氣。向(潛在) CDMO 提交的提案請求(RFP)中，讓(您的) CDMO 候選人知道您需他們來優化(您的) API 合成，實現可放大和生產效率。詢問他們(通常)如何應對(這些)挑戰。還要詢問如何與(您的)技術團隊合作。CDMO 無論多熟練，若沒(與您)並肩協作，是無法成功優化(您的)製程

最重要的是，您不希望 CDMO 只是“按原樣”執行(您的)製程並運行它。長遠而論，投入時間在實驗室規模上優化合成製程，以進行大規模生產，將為您帶來(可觀的)回報

Source: [Is your API ready for scale-up?](#)