

小分子API：实现 药物战略与合作战 略的策应

推动外包决策的趋势和市场动态概览



将药物更快更经济的推向市场正在加速新药的开发生战略，以更好的支持业务和帮助患者。关键原料药，特别是新型小分子原料药 (API) 的开发，目前正被转移给外包合作伙伴，后者已成为产品整体开发和上市战略中不可或缺的主要驱动力。

为了满足全球各地不断增长的各种药物需求，并利用不断发展的药物科学带来的机遇，制药行业的领先企业已大力投资战略外包领域，以将其创新成果带给患者。

在这种趋势下，对包括API在内的各种外包服务的需求也在持续上升。当前，在开发和生产小分子API时，药物所有人有数百个合作伙伴可供选择，这可能使得从中选出最佳伙伴变得更为困难。

本白皮书中，我们探讨了对药企最重要的药物开发市场趋势，以及使整体药物开发战略与合作战略策应的重要性。我们还探讨了不断增加的创新新药的开发生如何影响药企产品的上市工作，并推动了对专业小分子API供应商的需求。

最后，我们讨论了如何利用Embedded CDMO合作伙伴的经验来执行小分子API开发项目。

药物管线被复杂的新型API所占据

当前，对于治疗癌症、器官排斥及其他病症的激素产品的需求，推动着高活性API (HPAPI) 市场大幅增长。根据MarketWatch的分析，预计到2024年前，HPAPI市场将以8.5%的复合年增长率 (CAGR) 增长到超过280亿美元¹。

在小分子API的开发和制造方面，也呈现出了使用生物线路进行绿色化学和API合成的趋势。具体而言，通过发酵缩短长合成路线来进行生产的情况正在增加。

产业对FDA采取新方法的回应

自2008年以来，新药申报 (NDA) 一直在不断增加，随之而来的是大量的FDA批准。2012年，美国国会通过《食品药品监督管理局安全与创新法案》 (FDASIA) ，加快了这一趋势²。

该法律提出了“突破性疗法” (BT) 的概念，指那些可证明在治疗严重的慢性和危及生命的疾病上相比现有疗法有实质性改善的新药。

提出突破性疗法为FDA促进和加快批准流程提供了另一种监管途径。FDASIA还规定了获得批准的另外三条“快速通道”：加速批准途径、快速通道和优先审查。

事实证明，该计划非常成功。2017年，FDA根据FDASIA批准了46种新药，或作为NDA下的新分子实体 (NME) ，或作为生物制剂许可申请 (BLA) 下的新治疗生物制剂³。显然，这只是拉开新药审批的序幕。FDA在2018年批准了59种新药⁴。新药开发的投资高达数十亿美元，因为它提供了更快以及 (也许) 风险更低的上市途径。显然，新药在最近的药物开发途径中占主导地位，并且如上所述，最近的大多数批准都是针对高活性的新药。很多产品可能是在小分子API供应商的协助下完成开发。

新药项目给开发商及其战略外包合作伙伴带来前所未有的挑战，不仅需要缩短开发时间，同时也需加快监管备案的速度，以此确保获得关键的早期开发批准以及放大和批准后变更 (SUPAC) 的验证。

对于CDMO，尤其是Embedded CDMO，其在早期开发阶段成功管理合规的内部经验比以往任何时候都重要。对于具有合适能力和经验的CDMO，这一新药趋势将在未来数年，或数十年内带来上百个项目。

神经类固醇的潜力大小不一

战略外包已成为制药公司的首选商业模式，以支持其主流创新新药 (IND) 的申报并执行其原料药商业生产计划。随着制药公司对新的、服务不足的和现有的患者群体的关注度不断增长，为这些疗法生产复杂API的难度和风险也会随之增加⁵。

例如，神经类固醇目前正在处于开发阶段，其目的是治疗一系列中枢神经系统 (CNS) 疾病，包括癫痫和阿尔茨海默氏病。这些生物合成的化合物很难发酵、合成和放大。这类药物在快速通道状态和标准IND申报中显示出巨大的治疗潜力。

在可预见的将来，复杂小分子产品将在待审批管线中占很大比例。尽管基于生物技术的药物已经有了明显增长，但当前研发管线中一半以上的疗法(60%)为小分子药物⁶。

原料药合作伙伴需要有才华横溢的团队、出色的科学知识和灵活的设施，才能对这些化合物进行商业化生产。原因是什么呢？因为神经类固醇的患者群体起初可以很小，但批准后有可能会迅速增长。

品牌和仿制药开发者也在以越来越快的速度外包API。对外包合作伙伴提供商业规模仿制API的需求也在增加。分析公司Research and Markets将其细分为品牌API生产和仿制API生产，并指出，仿制API生产在2018年收入增长中占比最大，并预计在2018至2025年间的复合年增长率为中等个位数⁷。Research and Markets解释说，这种增长将源于品牌药物的专利到期和非专利药物的可负担性。

目前，预计在2018-2025年期间，品牌API可以实现4.0%的复合年增长率。

API外包没有减弱的迹象

很明显，小分子API的合同开发商和生产商在当代药物开发战略中扮演着更加重要的角色。

例如，成熟的制药公司已减少生产足迹，来适应其研发和资本计划，选择兼具经验和专业知识的强大合作伙伴，可成功执行药物战略并完成项目。

根据Result Healthcare的“2017制药和生物技术——外包制造回顾”，鉴于API的需求在不断增长，CDMO亟待从药品供应链中获取更多价值。报告指出：“总体而言，目前的外包比例为24.6%，而且预计还会增长。”预计到2021年，外包比例将增长到26%以上⁸。

中小型药物创新公司也同样依赖于战略外包合作伙伴，他们通过虚拟公司路线执行产品上市计划。FDA的数据表明，过去10年批准的所有新药中，有一半以上来自员工人数少于500人的公司。Research and Markets预测，整个药品合同制造市场将快速增长，以5%的年复合增长率增长到2025年，并将实现960亿美元的收入。

Research and Markets的分析师将其分为API生产和制剂生产两个细分市场，他们发现API生产市场在2018年所占的份额最大，预计在2018到2025年期间将实现中等个位数的复合年增长率。

大量证据表明，外包API制造的趋势在加速增长。Coherent Market Insights预测，全球API市场将在预测期内(2018-2026年)以6.8%的复合年增长率增长，到2026年将超过2,749亿美元。在现有水平上这是一个飞跃；作为参考，Coherent Market Insights指出，2017年的API市场价值为1,534亿美元⁹。

药品上市面临众多挑战。要成功上市，就需要深厚、成熟的资源和运营专业知识。为确保成功，制药公司会将其开发风险分类，并交给其能找到的能力最强的外包合作伙伴。Embedded CDMO能根据药物开发和市场计划，也许能提供更好的项目风险管理。

“
总体而言，目前的外包比例为
24.6%，而且预计还会增长。”

外包战略成功的必备要素

综上所述，药企的开发人员需要强大、经验丰富的CDMO来生产API，以配合其快速开发的新药及用于治疗癌症、感染、中枢神经系统疾病、过敏和其他慢性衰弱病症的日益复杂的制剂。但成功合作需具备哪些要素？

药品的商业开发和上市速度取决于与API外包合作伙伴建立有效合作关系。寻找并选择最佳供应商来管理小分子API项目，并强有力地推动药物的商业化战略，已成为大多数当代药物开发商的首要任务。

要使原料药外包与商业药品战略有效地保持一致，就需要各方共同努力，

并有效沟通。

同样重要的是，必须评估和评价潜在的合作伙伴是否具备必须的行业专业知识，能规模化生产特定API以满足商业供应标准和供应目标。

要素一：合作伙伴的承诺

确保API项目成功的关键是供应商履行对客户承诺。无论药物上市的时间计划是什么，双方必须有长期的承诺。

合作伙伴持续对人员和生产设施投入的时间、金钱和资源是衡量其实现客户承诺的一种方式。专注于卓越运营和员工发展的合作伙伴可为合作奠定良好基础。

逐批、逐月、逐年的生产API，可能滋生对工艺现状的自满并引发问题。行业经验警示我们：“最昂贵的API批次是您无法使用或出售的批次。”

如果API供应商未持续专注于工艺改进，那么他们可能就不是成功的API项目所需要的战略合作伙伴。

要素二：灵活性和敏捷性

供应商的技术敏锐度、能力和运营资源必须足够灵活，才能应对药品生产商在加码原料药生产时所面临的众多已知及未知的挑战。在这里，经验意味着能力。CDMO组织应对挑战的能力与其经验密切相关——Embedded API供应商提供这一价值主张，因为能整合其母公司的经验并将其为客户伙伴所用。

战略性API外包合作的一个要素是，在面对不确定性时能提高收率和确保更好的质量，并在早期加以解决。很多挑战在签署协议并快速启动后就出现了。因此，API CDMO合作伙伴的选择已成为制药公司成功实现其药物开发宏图计划的一个成功因素。

要素三：监管专业知识

监管可能面临风险。由于存在许多难以生产的API，如何有效且及时地管理监管文件和注册申报文件中的化学、制造和控制(CMC)部分并及时申报仍然会让人产生焦虑，在API早期开发中尤为如此。药物开发人员的计划越来越全球化。更具战略性的合作伙伴会对全球范围内的监管领域了如指掌，这样才能更好地克服障碍，成功将客户的产品推向市场。

药物开发路径与通过监管审批有内在的联系。必须准确、全面地准备关键(CMC)的研究、提交文件、申请和提交技术转移文档，同时保持灵活性。

Genentech的Earl S. Dye等人在论文“被视为突破性治疗的药物开发项目的CMC注意事项”中解释说，由于临床计划加速，该突破性治疗路径最多可以比“常规”药物开发计划的时间缩短两年⁹。

面临的关键挑战包括：

- 解决被缩短的稳定性测试时间；开发人员将需要利用已有的稳定性数据。
- 具有足够的商业规模生产经验。
- 根据有限的数据得出可接受的质量标准范围。

智能合作至关重要

如果双方关系是基于经验以及深思熟虑的合作方式，那么小分子API CDMO 是最有可能实现客户的药物战略目标的一种选择。API CDMO 的专业团队、丰富资源及其各种资源的分配调度是保证项目顺利开展和客户满意的因素。

这要求CDMO 的专业和科学人员能更好地利用现有的全部资源和技术以确保最佳结果。这就帮助在项目过程中营造一种易于沟通、积极主动、反应迅速和灵活的工作氛围，保证项目有效执行。经验丰富的合作伙伴能为小分子API开发带来更加智能的方法，包括：

- 制定最佳的放大策略
- 开发更好、更高效的合成和更清洁的化学方法
- 减少工艺变化并理解工艺稳定性问题
- 节约原材料

依赖外包合作伙伴来提供小分子API的需求在增长，您需要确保获得所需的开发支持。如其他的重要业务关系一样，必须首先与CDMO进行针对性、结构化的对话，以快速设定项目预期，并在项目的最早阶段寻找优化和缩短流程时间的机会。

更好的API和成品药始于更有见地的合作。很显然，合作双方越早结合他们的知识和专业技能，API项目成功的可能性就越高。

总结

全球对各种药物的需求在不断增长，促成制药业领先企业的巨大创新。不过这一创新的代价不菲，制药公司转而寻求更有效的商业模式，以更具成本效益的方式来开发和生产药物。很多情况下，制药公司一方面寻求弥补自身能力和核心生产能力上的缺陷，另一方面也在寻求在原料药和制剂生产的合作。

为了降低风险并取得更好的开发和商业成果，药物开发公司已将药物战略的关键部分外包给合同制造合作伙伴，API的开发以及当今许多待批准和已在治疗患者疾病的最新药物尤为如此。

对专业外包API服务的需求随药物开发趋势的变化而变化。制药行业的研发管线中多是高活性且难以生产的配方。现在，制药行业比以往任何时候都需要特定的专业知识。在有数百家潜在的小分子API合同供应商可供选择的情况下，选择最佳合作伙伴就变成了一个巨大的挑战。

鉴于制药业最重要的药物开发和市场趋势，对于药物开发者而言，谨慎选择合作伙伴并使其药物开发战略与合作伙伴的能力保持一致至关重要。

相对来说，与合同制造商一起执行成功的药物战略绝非“易事”。虽然良好的API开发计划与选定的CDMO的运营和技术能力保持一致，但项目成功以及合作关系的可靠性往往还由其他因素来决定，其中包括合作的质量、CDMO预测问题和机会的能力，以及药物开发商是否随时可以联系到CDMO。

若要交付目前的高需求API，就需要经验最丰富的合作伙伴。EmbeddedCDMO可提供可靠的途径来利用当代药物开发商所需的最佳资源、人才和技术，从而生产出其制剂所需要的复杂API。

参考文献

1. <https://www.marketwatch.com/press-release/high-potency-api-and-hpapi-market-is-determined-to-exceed-us-24-billion-by-2024-2019-03-18>
2. <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/2017-New-Drug-Therapy-Approvals-Report.pdf>
3. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2017>
4. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2018>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310676/>
6. <https://www.prnewswire.com/news-releases/95-94-bn-pharmaceutical-contract-manufacturing-market-2025--300816385.html>
7. <https://pharmaintelligence.informa.com/~media/Informa-Shop-Window/Pharma/Files/PDFs/whitepapers/RD-Review-2017.pdf>
8. <http://resultshealthcare.com/insight/pharma-biotech-2017/>
9. <https://www.pharmacist.com/article/fda-helping-small-businesses-get-big-results>
10. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/89275/api-markets-to-grow-6-8-percent-by-2026/>
11. https://www.ispe.gr.jp/ISPE/02_katsudou/pdf/201602_en.pdf

与辉瑞CentreOne 开展智能合作

无论您的产品市场策略是什么，API所有人和API生产商往往需要以按时约定的方式达成共识。更成功的API生产始于更智能的合作，双方越早在达成透明公开的一致想法，合作就越有成效。

让我们携手合作，讨论您的需求。



www.pfizercentreone.com.cn

2021辉瑞公司版权所有。
辉瑞CentreOne是辉瑞公司的注册商标。
PC1-20-0009-CN 2021年6月-V2