

# Case Study

合 / 全 / 案 / 例

合全药业如何助力一款多肽创新药在数月内完成IND申报？

**突破多肽新药的CMC瓶颈，加速创新疗法推进至临床**



“作为一家小型生物技术公司，我们更需要一个合作伙伴而非供应商，帮助我们从科学、预算、项目时间等多角度，代入理解我们的研发场景从而推进项目。而合全药业在CMC领域的透明度、能力驱使我们展开合作。”

美国Neuraly公司生物制药研发与生产执行总监  
Yen-Huei Lin博士

## Part 1 多肽药物发展 及应用趋势

多肽分子因其活性、选择性、低毒性，逐渐被大规模应用至包括肿瘤、疼痛、代谢性疾病等领域的新疗法研发中。<sup>[1]</sup>根据相关数据统计显示，2020年多肽药物市场价值达285亿美元，而其发展迅猛之势，预计未来5年市场价值将增长9%。<sup>[2]</sup>截至2021年2月，全球获批多肽药物约有80种，超过400多个多肽分子处于临床前研究<sup>[1]</sup>；2021年12月，全球有356个多肽分子处于临床开发阶段，相较2020年同比增长43.5%。<sup>[3]</sup>

## Part 2 多肽药物的 开发挑战

目前，多肽药物发展前景明朗。已有不少创新药物被证明安全有效，许多分子也极具临床开发潜力。然而不可避免的是，在将药物推进至临床及商业化生产时，不少生物技术公司会面临“缺乏合适的资源、需克服多挑战”的情况。

### 挑战1：工艺研发能力不完善。

由于缺乏全面的工艺研发能力，小型生物技术公司无法提供平台化的工艺研发支持其多肽药物从早期临床直至商业化的全流程。与小分子相比，多肽药物更为复杂，遇到诸如非天然氨基酸合成、肽库筛选、先导化合物合成（尤其涉及化学偶联）、工艺研发、分析方法开发及验证、多肽制剂开发等方面的多种需求，需要与外部伙伴、且往往是多个伙伴在不同阶段进行合作。

位于江苏常州的一体化工艺研发及生产基地（图片来源：合全药业）



### 挑战2：产能资源限制，放大复杂度高。

将多肽药物推进至后期临床及商业化阶段，是目前业界公认的障碍之一。后期临床阶段用药量大，需要更多产能支持，成本增加显而易见。此外还需满足严格的质量以及不同国家的申报需求，所以其放大复杂程度也将远高于早期临床阶段。

### 挑战3：平台单一，无法满足多种化学偶联药物的临床开发综合需求。

化学偶联药物的成功开发是多技术领域附加值的联合体现，比如与多肽偶联的药物开发，除了聚焦多肽领域的合成技术、生产工艺、纯度等问题，还需要结合有效载荷/连接子、乃至寡核苷酸等其他领域的工艺及生产能力。成功的、以临床需求为导向的偶联药物开发，离不开相关企业在各类分子形式CMC领域的能力是否全面、技术是否过硬、产能是否充盈、经验是否丰富以及质量体系是否统一完善，这几个方面的综合布局。

## Part 3 突破多肽药物开发 及生产瓶颈， CDMO优势渐显

总的来说，在技术、产能、项目管理、质量、经验等多领域都拥有强大优势的专业CDMO能具备将这些挑战和难点一一击破的可能性，从而将极具潜力的多肽新药从临床推向市场。

**首先，就技术而言，CDMO发展多年拥有高度专业技术平台。**专业技术团队与全面综合的平台能力，在不同阶段的各类项目积累了丰富的经验，多团队全面协作合理分工，不仅保证了专业性、更是全面地保障了项目的快速推进。

**再者，充盈的产能和完善的研发生产团队配置可快速响应并启动项目。**一旦候选化合物开始进行临床阶段的开发，人员、设备等即可快速运转，以支持其在不同阶段的研发及生产需求。

**一体化的项目管理全线跟踪项目进展，也是优势之一。**新药研发路漫漫，从多肽药物发现到商业化生产需历经多载，项目管理则成为CMC过程的纽带，将多肽原料药能力（涵盖非天然氨基酸目录产品，多肽和多肽偶联物）、制剂能力、分析能力、CMC申报资料撰写等能力进行串联。项目管理全线跟踪的模式，大大降低了项目延迟交付风险。

**此外，CDMO的质量体系、全球申报方面拥有极大优势。**在项目中不断打磨优化的质量体系，足以应对全球申报的CMC需求，项目中的风险预估、识别及解决也能及早进行，而非等到面临监管风险时再应对。

## Part 4 那么该如何选择 CDMO，快速摘取 “高处果实”？

选择CDMO时需评估其提供的一系列专业服务是否满足项目需求。同时，药物开发过程离不开在工艺研发和生产中人员、设备等方面多种资源的投入，所以成本也是重要考虑因素之一。而具有明确的知识产权保护条款也将有助于合作的顺利开展。还需要确保CDMO具有GMP资质以及完善的监管审查追踪记录，能避免项目因监管风险导致的延期。



另外，综合型CDMO在市场上渐受欢迎。简单举个例子，对于涉及到多肽药物的代谢稳定性挑战时，目前业界主要的解决方法是天然氨基酸掺入、N端乙酰化和C端酰胺化、骨架修饰以及使用化学偶联的方式，来提高半衰期并改善生物学功能。而这些对于多肽分子的修饰便离不开小分子和多肽领域的专业团队综合处理。

对于少量初创型生物技术公司来说可能具备足够的临床前研发能力实施上述解决方法。可一旦向临床推进，技术和产能的障碍仍然难以逾越。若想顺利摘取“高处果实”，必须具高效备应对能力，处理监管方对原料药和制剂工艺开发与生产环节中的各项反馈。而综合型CDMO具备垂直整合的、从非天然氨基酸、多肽或偶联物原料药和制剂的上下游研发生产能力，包括全面的分析化学能力和申报写作服务，可以将实验室阶段取得的良好进展不断向后推进直至上市，并做到真正的“研发平行推进、无缝链接生产”。

#### 案例分享

### 合全药业如何助力一款多肽创新药在数月内完成IND申报？

#### 背景介绍

美国生物制药公司Neuraly开发了一种与PEG偶联的环肽分子DD01，同时靶向GLP-1R和GCGR，在治疗糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪，性肝炎（NASH）等疾病领域具有较大潜力。客户计划在4个月内完成用于毒理批研究的样品，并在11个月内递交IND申请。

Neuraly综合考量备选CDMO的公司理念，以及在监管、合规、质量、技术能力、价格、项目团队等多方面因素后，选择合全药业作为其合作伙伴。由于该项目时间挑战大，项目初始阶段正值新冠疫情爆发波及全球供应链，原材料供应有限导致项目面临无法如期交付的潜在风险飙升。合全团队是如何做到快速赋能客户的临床进程并将新冠疫情对项目的影响最小化的呢？以下将简要分享：

#### 项目关键点

- 需快速完成non-GMP毒理批次样品工艺研发与生产，以及GMP临床批次样品用于IND申报以及临床一期试验使用，并完成分析方法开发及验证
- DD01是由30个氨基酸形成的环状多肽并含有用于偶联的游离半胱氨酸，需要使用制备级HPLC分别在偶联前后进行纯化
- 需开发注射剂的处方工艺及完成demo批制剂生产
- 需完成CMC申报资料撰写

#### 基于风险管理策略展开项目

因此原料药团队进行了全面的风险评估以确保项目顺利进行。首先，针对Neuraly DD01的线性合成，研究团队计划平行启动三个方案避免交付风险，确保项目交付：

**方案①** 优化常规的线性合成路线以及固相、关环策略

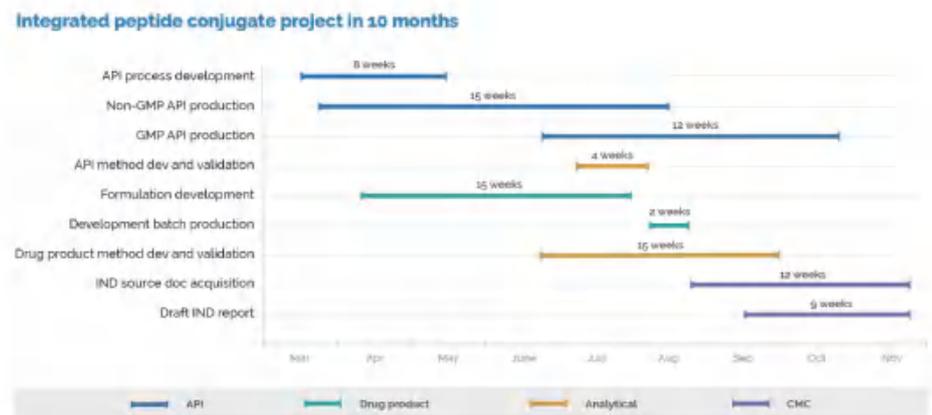
**方案②** 针对同一路线进行放大研究确保项目后续的需求（比如偶联、纯化、分析方法开发、稳定性研究、毒理研究、制剂处方研究等）

**方案③** 开发两条全新的合成路线，如果原路线不可用，避免项目失败。

经研究，原料药团队发现原始线性路线在进行相应的工艺和条件优化后，产品纯度仅5%，不适用于放大生产。而基于方案③的平行展开，研发团队快速找到了基于片段法和线性法合成的新路线，能将产品纯度提高至15%-20%，最终仅在6周内便生产了超过20批样品。

另外，由于多肽偶联所需某种原料库存有限，供应商交货时间长达1年。为了避免并完全解决客观存在的供应链风险，需要针对偶联进行优化才能减少对该原料的需求。合全研究团队在超过25个实验中对pH、温度、浓度、当量、反应时间等各种反应条件进行筛选，发现了一个更优化的偶联条件，将产率提高了4倍，大大减少了对该种原材料的用量，避免了供应链风险。

## 总结



最终，合全原料药团队采用了全新的**片段法+线性法**优化原始合成路线，将粗肽纯度提高35%，总收率提高4倍。依靠专业强大的技术支撑使偶联条件进一步优化，源头解决了客观存在的原材料供应链短缺。原料药、分析、制剂团队专业高效的平行工作模式，则加速了工艺研发、分析方法的发展和验证，以及下游制剂处方研究工作。最终结合CMC申报资料撰写团队“**全线跟踪项目进展、随研发及生产推进**”的工作模式，赋能客户提前1个月（总共用时10个月）完成递交IND申报所需的所有CMC工作，达到项目预期。



✉ STA\_info@wuxiapptec.com  
 🏠 www.STApharma.com.cn  
 👤 <https://www.linkedin.com/company/stapharmaceutical/>

参考资料:

- [1] Markus Muttenthaler et al., "Trends in Peptide Drug Discovery," Nat. Rev. Drug Discov. 20 (April 2021): 309–25, <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00135-8>
- [2] Peptide Therapeutics Market Growth, Trends, COVID-19 Impact, and Forecasts (2021-2026), Mordor Intelligence: 2021, <https://www.researchandmarkets.com/reports/5265155/peptide-therapeutics-market-growth-trends>
- [3] WuXi STA Business Information Platform Data Base
- [4] Picking the right CDMO partner for integrated and accelerated peptide therapeutic development, C&EN, ACS retrieved Dec.16, from [https://connect.acspubs.org/WuXiSTA\\_CDMOPartner?partnerref=CENbanners](https://connect.acspubs.org/WuXiSTA_CDMOPartner?partnerref=CENbanners)