

· 管理科学 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.16.025

原料药研发环节风险管理研究

刘泽华¹, 梁佳¹, 宋曼铜^{2△}

(1. 丽珠医药集团股份有限公司, 广东 珠海 519020; 2. 沈阳医学院, 辽宁 沈阳 110034)

摘要:目的 为从事药物研发的科研人员与企业提供全面的风险管理方法,降低药物研发风险。方法 对药物研发流程中原料药(API)研发环节的特征、风险因素进行分析,建立科学的风险管理体系。结果与结论 应将风险管理与药物研发流程中的API研发环节具体特点相结合,形成科学、全面的风险管理模式,从而有效降低API研发环节的风险。

关键词:原料药研发;风险管理;风险因素

中图分类号:R95;R979.9

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)16-0077-03

Research on Risk Management in Research and Development of Active Pharmaceutical Ingredient

LIU Zehua¹, LIANG Jia¹, SONG Mantong²

(1. Livzon Pharmaceutical Group Co., Ltd., Zhuhai, Guangdong, China 519020; 2. Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning, China 110034)

Abstract: Objective To provide a comprehensive risk management method for researchers and enterprises engaged in drug research and development, and to reduce the risk of drug research and development. **Methods** The characteristics and risk factors of active pharmaceutical ingredient (API) in the process of drug research and development were analyzed, and a scientific risk management system was established. **Results and Conclusion** We should combine risk management with the specific characteristics of research and development of API in the process of drug research and development to form a scientific and comprehensive risk management model, so as to effectively reduce the risk of research and development of API.

Key words: research and development of active pharmaceutical ingredient; risk management; risk factors

新药研发具有投资大、风险高、收益丰的特点,其高风险性增加了新药研发的总成本。一种新药从研发到上市,至少需要数千万的经费投入,以及数年甚至数十年的时间投入^[1],风险管理在该过程中起重要作用。目前对药物研发的风险管理主要是在宏观层面上对整个流程的控制,但药物从研发到上市的每个环节面临的风险都不同,需形成有针对性的风险管理体系。原料药(API)是药物发挥主要作用的主要物质,其质量优劣是药品质量控制的关键和源头,从根源上影响着药物的安全性与有效性^[2]。药物研发离不开API的研发,API研发作为药物研发的起始环节,直接决定后续环节的成败,而其影响因素较多,应成为药物研发重点关注的环节。以下详细分析API研发过程中所面临的各种风险及相应对策。

1 风险因素

1.1 技术风险

技术风险是指药物研发的技术层面所面临的风险,也是对药物研发影响极大的风险因素。药物研发是一种高技术需求活动,技术的先进性与成熟度将对药物研发项目的结果产生重要影响^[3]。技术水平会影响药物研发过程的难度,从而影响整个项目的成功率。社会技术不断革新在降低生产成本的同时,也会严重打击传统生产工艺。而过于先进的技术,即使在API研发阶段已经掌握,但往往因为产能转化或技术成本问题而不能取得实际的经济效益。

1.2 知识产权风险

药物研发尤其是API研发,必然涉及知识产权问题,主要是专利保护与专利规避之间的博弈。随着医药行业国际化的不断深入,知识产权保护的重要性更加凸显,药物研发所面临的知识产权风险比以往更加严峻。近年来,许多药物研发企业都陷入知识产权的法律纠纷中^[4]。知识产权风险大体分为两种:一是专利侵权的风险,主要是对专利文献搜集不完整,对专利分析不到位,或对专利法律法规认识不足,在专利有效期内,未经专利权人授权同意,使用专利保护方法进行生产研究以获取利润;二是专利被侵权的风险,由于我国知识产权保护起步较晚,许多研发企业知识产权意识淡薄,对专利申请不够重视,没有及时申请相关专利,一旦核心技术泄露被人抢注专利,投入的人力物力将全部为他人所用^[5]。

1.3 经费风险

就药物研发而言,在投入巨大资金后,其市场回报仍存在较大的不确定性。药物研发周期较长,经费预算不足和不合理运用会给整个项目带来较大风险^[6]。API研发作为药物研发的上游环节,如果经费预算不足,将导致后续工作无法继续进行,而一旦该环节费用成本太高,企业负担较重,又可能导致后期资金短缺,项目的预期目标无法实现。

1.4 管理风险

API研发是团队合作,低管理水平为该环节的重

第一作者:刘泽华,男,硕士研究生,研究方向为药物合成,(电子信箱)liuzhehua@163.com。

△通信作者:宋曼铜,女,博士研究生,讲师,研究方向为药物分析,(电子信箱)songmtong@163.com。

要风险。管理层的能力和其制订的管理模式直接决定整个研发项目的推进方式。合理、健全的管理体系能使团队中的人员最大限度地发挥其优势,从而快速推动项目进行,缩短项目周期^[7]。反之,则可能制约团队的发展与项目的进程,甚至导致团队人才流失,项目失败。

1.5 政策风险

药品是关系人们健康的特殊商品,因此受各种政策影响较大。政府在药物研发的各个环节均建立了相关政策,以保障药物从研发到最终上市的整个过程,营造利于药物创新活动的政策环境^[8]。从另一角度来看,国家政策的制订出发点也是保障广大人民群众的健康安全。如新出台的法规要求,进行仿制药研发的项目,必须要与原研产品各方面质量指标进行对照,确保与已上市品种的质量一致或生物等效,口服片剂要求溶出曲线与原研药品一致。从API研发角度来看,要求对原研药品的晶型研究必须透彻^[9],必然会延长项目的周期,增加研发成本,推迟药物上市时间。

1.6 生产风险

基于化学生产的特殊性,API在实验室小试与车间生产有许多不同之处。许多工艺由于各方面原因,放大过程中会产生各种风险^[10],首先是设备不匹配,实验室小试阶段所用设备与车间生产的设备有很大差异,有些实验室可以实现的操作在车间很难实现;其次是操作人员技术问题,从事实验室小试研发的人员往往学历较高,但对车间情况不了解,而车间技工较熟悉各种车间操作,却受知识储备限制不了解工艺本质特点。因此,实验室工艺转移至生产车间将面临许多风险因素,如原料方面的问题,主要包括找不到供应商,供应商生产能力跟不上,或供应商产品质量不达标等问题;化学反应本身局限的问题,如一些较剧烈的反应不适合放大等^[11]。

1.7 质量风险

药物的质量直接影响消费者的安全,因此对质量的风险管理研究最透彻。《药品生产质量管理规范》(GMP)对质量风险的管理主要集中在药品生产阶段,而对药物研发阶段特别是API研发环节的质量管理却缺少相应的规范性文件^[12]。根据质量源于设计(QbD)的理念,药品的质量是被设计出来的,故在研发各阶段必须时刻做好质量风险管理^[13]。

1.8 安全风险

与制剂、临床等其他环节相比,API生产因其独特的性质还面临安全风险。近两年化工厂安全事故频发,给社会和国家带来巨大损失,而对于企业来说,这种损失是致命的。API的生产过程是化合物的合成过程,API生产企业本质上属于化工企业,必须重视安全风险。生产上的安全风险除安全管理上的漏洞外,有相当部分原

因来自生产工艺,因此,从API研发阶段开始便应采取相应措施将安全风险降至最低^[14]。

2 应对策略

2.1 技术风险

加强技术投入,密切关注医药化学等各个领域的新科研动态,及时了解生物领域和化工医药行业的研发进展。鼓励对传统制药化工工艺的技术革新,提高API品质,增加药品的市场竞争力,有效降低因技术原因导致的风险。药物研发过程中必须充分考虑该项目所涉及的技术成熟度与企业自身的研发能力相匹配性,采取合理措施降低风险。对于与自身研发能力相匹配的项目,企业可根据自身能力开展多个项目以分摊风险,而一些项目中涉及的技术超出企业研发能力时,应考虑与有相应实力的研发机构合作,以降低风险。

2.2 知识产权风险

应注重药物研发机构的知识产权意识,根据企业具体情况成立专门的知识产权部门。仿制药研发的API环节应着重关注原研药品的专利动态,全面收集专利信息,评估专利侵权的风险。以下几种措施可成为减少专利侵权的备选方案:一是通过专利分析,发现无效的对方专利;二是发掘专利漏洞,突破对方专利;三是研发新工艺,规避对方专利。创新药研制过程中,应对一系列研发成果及时进行专利申请,以形成完整的专利保护体系,对该项目产品进行全方位保护。同时,从事研发的人员也应学习相关法律法规知识,关键技术与商业秘密应采取一定措施加以保护,严防泄露。

2.3 经费风险

药物研发项目立项之时应针对开发投入与投资回报来制订合理的预算及费用的分配方案。API研发作为整个项目的上游环节,资金分配更应合理。切忌投入过量的经费在设备设施方面。相对其他环节,API研发环节对资金的需求较小,但基于化学反应与生产的特殊性,批量的变化往往作为一个重要风险因素去对待,因此,即使前期研究,在材料购买方面的经费必须是充足的。应建立及时的财务问题反馈系统,按项目进度,实时评估经费风险,由有经验的财务人员指导项目研发团队完成项目经费预算及经费分配方案,为API开发环节提供合理、充足的经费。

2.4 管理风险

应加强建立高效的组织结构,每个项目配备项目经理,科室制度与项目组制度互相结合。聘用有经验的项目管理者,跟进药物研发项目进度,保证项目顺利进行。建立有效的工作激励模式,挖掘研发团队人员的创造潜能与自身优势,调动研发人员的研发热情。建立良好的团队内交流氛围,形成知识互补、能力协同与知识共享

的研发环境。建立完整的风险管理体系,每个项目组应有专门人员负责对 API 研发过程中各种风险进行识别、评估和管理。

2.5 政策风险

企业不应把国家政策作为发展的约束,而要认真学习政策精神,并将其作为企业发展的风向标。这就要求企业在立项时对相关政策法规进行深入研究,科学立项。在研发全阶段(包括 API 研发阶段)按相关技术指导原则科学地设计试验。实时关注国家政策的变化,根据变化调整项目安排,使项目进展紧贴政策要求,确保申报顺利。

2.6 生产风险

设备方面,立项时,项目负责人应先考察生产车间,确立设备大致情况,如当前设备不能满足该项目生产,应及时根据需求添置新设备;实验室小试阶段尽量考虑放大生产可能出现的设备方面的状况,尽量避免使用不适合工业化生产的生产工艺。人员方面,标准操作规程(SOP)的制订应尽量详细,避免研发人员和车间操作工因学历、经验不同造成认知分歧;工艺转移后,要对操作人员进行严格的产前培训,培训合格方能上岗。原料方面,在小试阶段应尽可能多地联系一些供应商,然后根据供应商资质、产品质量、供应能力、价格等因素对供应商进行筛选,最后应保留 2~3 家原料供应商,确立合作关系后要定期对供应商的质量概况进行审计。

2.7 质量风险

在 API 研发阶段即主动识别可能影响后续环节质量风险的因素,并对这些因素加以控制,从药物研发的源头开始保障药品的质量,一直覆盖药物生命周期的全过程。首先,在研发过程中的项目管理模式尽可能模拟生产的管理模式,前瞻性地预防生产过程中可能的质量风险。其次,保证实验室研发数据的真实性、完整性和可追溯性,企业研发团队必须建立良好的原始记录管理程序,对相关数据的生成、录入、备份、输出等各个环节进行风险控制^[15]。

2.8 安全风险

API 生产过程中使用的工艺助剂往往是导致安全风险的主要因素。进行实验室小试时,应重点考虑小试在放大生产中可能出现的安全隐患,尽量避免使用化学性质不稳定的试剂,同时,毒性试剂、易挥发试剂及易积聚静电的试剂都应谨慎考虑,经评估,可合理牺牲产率来降低安全风险。生产工艺是导致安全风险的另一重要因素,由于批量的差异,生产过程中一些化学现象往往在小试阶段难以发现,较为剧烈的化学反应在放大过程中虽较危险,但因其容易发现反而降低了安全风险的概率。另外,一些温和的反应易使人疏忽,尤其是具有潜放

热效应的化学反应,应尽早在小试阶段加以识别,放大生产时提前采取相应措施避免危险,必要时可改变工艺路线或直接购买中间体,缩短反应路线。

3 结语

药物研发是涉及多个学科、多个领域的创新工作,其目的为得到安全性、有效性良好及质量一致的药品,以保障广大人民群众的生命健康。基于药物研发的复杂过程,面临着诸多不确定因素。依据药物研发每个环节特点而制订相应的风险管理措施十分重要。API 是最能影响药品质量的因素,其研发环节是药物研发的上游阶段,因此,建立针对性的风险管理方法有重要意义。本文结合 API 研发与生产的特点,全面分析其研发工作面临的各种风险因素,并依据各种风险制订相应的应对策略,能有效降低药物研发过程中 API 环节风险发生的概率,降低研发风险,可为药物研发的风险管理提供参考。

参考文献:

- [1] 李章明,朱文良,刘兰茹,等. 基于药品研发周期构建多向风险管理机制[J]. 中国新药杂志,2015,24(7):737-740.
- [2] 郝杰,张哲峰,毕小平. 原料药杂质研究与控制浅析[J]. 中国现代应用药学,2015,32(6):757-763.
- [3] 蔡宇,徐炎,杨燕霞,等. 模糊综合评价模型在中药创新药物技术风险管理中的应用[J]. 中草药,2005,36(4):481-483.
- [4] 汪平中. 浅谈药品研发中的风险控制[J]. 化工管理,2015(21):28.
- [5] 杜方冬. 我国医药知识产权保护现状分析与对策研究[D]. 长沙:中南大学,2003.
- [6] 王可. XH 制药厂新药研发项目资金管理研究[D]. 济南:齐鲁工业大学,2017.
- [7] 黄哲,曹阳,李慧. 新药研发风险应对策略的生成方法与实证研究[J]. 中国新药杂志,2017,26(15):1744-1749.
- [8] 邱祥龙. 基于定性比较分析的政府新药政策研究[D]. 齐齐哈尔:哈尔滨工业大学,2013.
- [9] 杜冠华,吕扬. 仿制药一致性评价相关药物晶型的问题分析[J]. 医药导报,2017,36(6):593-596.
- [10] 赵婉璐. 原料药企业安全生产风险的信息评估与管理[J]. 中外企业家,2013(27):210-211.
- [11] 丁华平. 风险管理在原料药生产过程中的应用[D]. 上海:上海交通大学,2014.
- [12] 吕昀,李云飞,张闻,等. 药品研发质量管理体系分析和对策探讨[J]. 中国药事,2016,30(11):1063-1068.
- [13] 苏炯,高云佳. QbD 理念在药品研发中的应用[J]. 中国医药导报,2017,14(29):178-180.
- [14] 董春亮. 制药装备对药品生产安全的影响[J]. 中国个体防护装备,2011(5):51-53.
- [15] 徐侃敏. 浅析药品生产中的风险管理[J]. 海峡药学,2012,24(12):291-293.

(收稿日期:2018-11-17)