

合全药业高活业务，赋能未来的新引擎

编者按：

高活性原料药（Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients, HPAPI）因其低剂量、高药效的特点倍受市场青睐，这一领域发展几十年以来，在研发生产方面，欧美独占鳌头。据研究机构Research and Markets在2018年发布的调研报告，高活性原料药在欧美的市场份额为64%，亚太地区为19%；复合年增长率为8.7%，预计到2023年，全球高活原料药市场将超过260亿美元。尽管市场广阔，但对于包括中国在内的亚太国家来说，想要有所突破也并非易事。

欣慰的是，合全药业基于对市场需求的深刻洞察，凭借自己的专注和勤奋，迈进中国高活药物工艺研发-生产一体化能力的第一梯队，并已跻身国际高活性药物生产领域领先行列。本期我们一起走进合全药业高活性药物研发生产一体化平台，了解其背后的故事。

高活性药物

小剂量大能量

高活药物，顾名思义，指活性很高的化合物，是相对于低活性药物而言，优点是低剂量、高药效，使用十分微小的剂量常常可达到大剂量非高活药物所无法企及的效果。合全药业高活实验室业务负责人介绍称，“传统非高活的药物通常是成吨生产，而高活性药物的用量要小得多，每年所需用量也就几公斤到几十公斤，如阿霉素每年的全球供应量仅十公斤左右。”

目前，高活性药物主要集中在抗癌药物、细胞毒药物、前列腺药物及某些激素药物，但越来越多的医药产品开始含有高活原料。随着靶向药的发展，高活性药物分子除了能独立成药使用外，还可以和多种的靶向药偶联，如小分子、多肽、核酸、糖、生物大分子等偶联，形成“导弹”，将低剂量高活性药物安全有效地运输到癌细胞或病毒细胞位置，摧毁它们，因此愈发受到重视。

瞄准市场

快速布局

合全药业于2014年5月进入高活性药物的工艺研发及生产领域。每个公司对高活化合物的定义不尽相同，合全药业将OEL（Occupational Exposure Limit，职业暴露限值） $<1\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的化合物定义为高活化合物，采用全密闭的生产体系来确保操作人员、环境及产品的安全，密闭能力（Containment Performance Target, CPT）可达到OEL低至 $10\text{ng}/\text{m}^3$ 的控制要求。



硬质隔离器



柔性隔离器



将时间的钟表拨回到2012年11月，合全药业开始致力于建设一个高活性药物研发与生产技术平台。前期平台设计时，高活性药物的业务选址合全上海金山原料药生产基地，包括研发+克级到公斤级规模GMP生产。历时19个月，2014年5月，金山高活实验室正式建成投入使用，反应釜的规模从100ml到100L，合全药业也开启了高活性药物业务新里程。

为了满足不断增长的市场需求，提升平台能力，2019年1月，合全药业常州基地高活实验室正式启动设计，同年11月建成投入使用。另外，在今年年初全新高活生产厂房也在常州基地投入使用，面积达400平米，采用自带密闭隔离系统的三合一，反应釜的规模从250L到1000L。在2020年常州还将新添高活磨粉的能力以及高活性化合物氢化能力。未来2年内，合全还将向更高级别的密闭能力发起挑战，将高活密闭能力扩展至OEL值低至5ng/m³，测试目标值在0.5ng/m³。

层层防护 为安全加码

高活性药物的研发生产条件极为严苛，需要在保证工人安全 and 产品质量的高度密封与洁净环境下生产。因此，在整个实验室建设过程中，合全药业都恪守最高等级的质量和EHS标准。



据高活实验室业务负责人介绍，“在建设之初，我们就按照全球最严格的标准来设计。”在硬件上，合全药业特邀英国专家提供系统的密闭能力设计，采用全进口的密闭柔性隔离器进行设备的密闭，施行三重防护的密闭理念。在软件上，则建立了高活实验室的管理程序、应急处理程序、设备的清洗程序以及三废处理程序，确保高活性药物项目能够安全有效的开展。



“安全大于一切。”合全药业严格按照ISPE（国际制药工程协会，the International Society for Pharmaceutical Engineering）标准，对隔离器的密闭性能进行定期的工业卫生监测。在密闭性能目标值（CPT）为10ng/m³时，将现场监控的控制标准定在1ng/m³以下，在实际的测试中，实验室的检测结果也是<1ng/m³，为公司正常的研发生产提供一个10倍的安全缓冲余量。



当然，领先的硬件设备、先进的密闭技术都离不开人员来操作。经过近5年的发展，合全药业已经培养出一批优秀的高活研发及生产技术人才共近百人。他们经过了严格的培训，技术娴熟，有能力承接客户的各类高活项目。

发展提速 打造一站式服务平台

在提高产能的同时，合全药业也注重提升平台能力，从一开始的常规合成及结晶能力，扩展到液相制备与冻干能力、湿烘干能力，以业界高水平的技术能力，真正做到可以为广大客户提供从工艺设计、分析到生产的一站式服务。



正是基于不断提升的平台能力，合全药业正在赋能更多创新药研发合作伙伴，加速其新药上市进程。比如曾在某一项目之中，仅用14天就完成了“三步连投”高活中间体生产，在保证安全的情况下有效提高了生产效率，被客户赞誉为“值得长期合作的供应商”。后来，客户顺理成章将该项目的验证批次及后期商业化的生产交给合全药业。合全高活实验室不断提高的研发能力也获得了权威认可，根据美国专业机构检测数据，即使与国际高活性药物领域公司相比，合全亦趋于领先地位。



除了纯高活性小分子，合全在抗体偶联药物（Antibody-drug conjugates, ADC）领域也有布局。高活毒素小分子药物和生物大分子药物通过特定连接子（Linker）结合形成抗体偶联药物，优势在于利用生物抗体对靶细胞的特异性结合能力，输送高活性毒素小分子药物，以此来实现对癌变细胞的有效杀伤，被业内形象比喻为“生物导弹”。

高活性毒素小分子药物是“生物导弹”具有杀伤效力的“战斗部”，连接子则是ADC开发的关键，要保证ADC进入体内循环后处于稳定状态，还要在抵达靶细胞之后有效释放进而发挥对肿瘤细胞的杀伤作用。

合全具有高活性毒素小分子以及连接子（Linker）的工艺开发，是具备临床前生产及商业化生产能力的“一站式”服务平台，和药明生物（大分子CDMO）抗体研发生产合作，可以助力客户在ADC业务上快速发展。

坚定前行

因为怀揣梦想

从2014年第1个高活项目到今天，在高活性原料药的CDMO道路上，合全人秉承着“精益求精、高效执行、变革创新”的企业文化一路向前。

未来图景徐展，新的目标已近在眼前，合全药业在路上.....



✉ STA_info@wuxiapptec.com

🏠 www.STApharma.com.cn

🌐 www.linkedin.com/company/sta-pharmaceutical