

生技製藥機械發展前景

財團法人醫藥工業技術發展中心 楊智強 博士

一、引言：今年製藥工業的五大趨勢

過去一年，冠狀病毒疫苗的開發主導了製藥行業。隨著Pfizer-BioNTech疫苗成為在英國推出的首個預防該病毒的藥物，在2021年取得進一步進展。全球有 200多種COVID-19疫苗正在開發，其中 47種處於臨床開發階段，10種處於臨床開發階段 III 期臨床試驗。更多的試驗將開始進入臨床試驗的 II 期和 III 期，目的是提高冠狀病毒疫苗和療法的有效性。

趨勢一：冠狀病毒疫苗研發

冠狀病毒疫苗和療法開發將鼓勵組織之間進行更多合作。各組織將分享研發成果，以盡可能有效和高效地應對全球流行病。組織之間的合資和聯盟將為冠狀病毒的應對和準備創造更多的價值和機會。

Pfizer-BioNTech疫苗是一個有效推出的疫苗，隨著其他 COVID-19 疫苗開始被淘汰，將面臨許多挑戰。生技製藥公司必須能夠跟上藥物供應以滿足全球需求，流通中必須堅持藥品冷藏。對於某些國家向整個人口提供正確劑量的負擔能力和財務責任存在令人擔憂的困難。

趨勢二：工業數位化轉型

工業的數位化轉型逐年持續，技術創新將影響藥物開發和供應鏈。生技製藥公司對數位化進行投資，以幫助他們收集數據和見解以執行業務戰略。數字洞察將幫助公司改善患者訪問和支持，為贊助商提供價值，縮短生產過程的長度，並更有效地將產品推向市場。

供應鏈中的機器學習和人工智能有機會縮短生產週期。這項先進技術正在幫助製造商減少停機時間和產品浪費，並在安全的產品存儲和分配方面改善物流。這將使成本和流程更加高效和簡化，將有助於更快地將藥物推向市場並改善患者的治療效果。雖然許多公司已經採用了一些技術來改進業務戰略，但該行業仍有很多進展。到今年，預計會有更多公司嘗試使用數位化技術和數據來提高效率和簡化供應鏈。

趨勢三：生物仿製藥應用的增長

自2018年以來，生物仿製藥的受歡迎程度不斷提高，市場份額顯著增加。生物類似藥是與現有生物藥物高度相似且臨床等效的生物藥物。現在比以往任何時候都有更多機會採用生物仿製藥，特別是由於價格下降使這些藥物更便宜。

對於患者必須為自己的醫療保健付費的國家，例如美國，許多國家都面臨著負擔不起原廠生物藥物的困難。一些患者跳過劑量以使藥物投藥間隔更長時間，而一些患者未能及時使用處方。這會導致患者的不良結果，並影響可以改善藥物開發和患者支持的數據。為了改善患者的治療效果，重要的是生物仿製藥進入世界各地的市場，使藥物更便宜、更容易獲得。

趨勢四：對創新突破性療法的投資

製藥行業正面臨定價、藥物開發成本和不斷變化的商業模式方面的壓力。為了解決這個問題，預計生技製藥公司將尋求投資創新的突破性療法，以使其投資組合多樣化。

預計基因治療和腫瘤學將成為重點。腫瘤學是處於臨床試驗研究的前沿，基因和細胞療法可能會在近期取得重大進展，提供一種治療疾病的新方法。癌症治療一直在加速推進，通過細胞工程或基因療法提供臨床益處和更高的特異性。超過 70000 種癌症藥物處於後期開發階段，超過三分之一的試驗使用生物標誌物對患者進行分類，未來將有更多個人化和有效的癌症治療。

趨勢五：增加全球市場佔有率

全球市場份額預計將成為本年度藥廠的增長點，由於日本是世界上增長最快的醫藥市場之一，國際藥廠正將注意力轉向該國。日本正在增長和發展的研究、開發和製造能力預計將與一些最成熟的市場競爭，例如美國。因應世界藥業發展的趨勢，製藥機械也會推出相對應的生產設備，來支援藥品生產與上市。

二、核酸疫苗需要微流道技術進行包覆

微流道技術除了提供用於操作和內源性外泌體檢測，還可以開闢質量控制的新領域製備脂質奈米囊泡。隨著在癌症奈米醫學中興趣的增加，脂質奈米囊泡推進生物醫學應用的潛力。微流道製造與批量方法相比，具有幾個優點：快速製備、精確結構控制和高重現性，對功能性脂質奈米囊泡的生產提供一個可行的方案。

被脂質包圍的水性核的奈米級脂質體雙層膜可以裝載疏水/親水分子並用於體內藥物遞送。通常，載有核酸的脂質體，也稱為脂質-核酸性奈米複合物，是通過混合帶正電荷脂質體與帶電 siRNA 或 DNA，然後用渦旋或超聲均質化。這分散初始階段，混合不充分可能會導致生產低質量的奈米複合物。相比之下，微流道技術增強混合的平台，可以產生高質量、具有更高效率的奈米複合物批量製備。微流道技術引進脂質奈米顆粒生產裝置，可以製造 pH 敏感的脂質體-siRNA，通過將有機脂質溶液與水溶液混合製成核酸奈米複合物。

微流道平台提供了最先進的技術設計具有不同表面/核心特性的脂質奈米微粒的方法。包含特斯拉混合器的單級微流道裝置，已使脂質奈米微粒完全生成被脂質包裹著，表現出高穩定性生理環境。聚合物以外的核，具有無機核的納米粒子，具有潛在的生物醫學應用，如體內藥物遞送、核磁共振成像 (MRI) 和光熱成像效果，也可以在類似的一個階段中穩健地製造微流道生產技術。脂質和氧化鐵的混合在 T 型接頭微流體中與水的有機相中，設備生產的混合奈米粒子具有多種無機核中的粒子。但值得注意的是，該平台的流量速率可高達每小時 1200 mL，這幾乎是與批量方法的吞吐量可以相比。

微流道技術的多功能性，提供了探索脂質奈米囊泡，從精確操作到精緻結構的研究。合理設計的微流道裝置，可以用於從複雜的生物體液中分離外泌體，基於免疫親和性或大小，可以產生高回收率。融合的微流道平台，可實現來自癌症患者的血清/血漿外泌體足夠靈敏和定量的檢測，並提供一種用於癌症診斷的無創方式。為了促進外泌體分析的臨床水準，樣本整合預處理、外泌體純化和原位檢測單個微流道裝置將是可取的。

微流道技術提供了一種合成混合脂質奈米顆粒的工具，特別是具有內在特性的仿生脂質奈米顆粒，用可重現的、標準化的方式生產。這些微流道生產的奈米粒子可能在癌症治療中發揮重要作用，但需要付出更多努力，顯著提高生產量是值得的改善方向，更多試驗也需要進行測試，以驗證有效性的奈米粒子。微流體組裝的進一步研究，嘗試製備外泌體作為治療性奈米載體，因為外泌體同時具有診斷和治療作用價值。我們相信微流道技術可用於脂質奈米囊泡，從目前核酸疫苗開始，將來會有更多及更廣的應用。

三、數位化技術將引導製藥產業下一波改造

醫藥產業實施工業化 4.0 的關鍵是多個複雜數位化醫藥價值鏈的部分，嵌入網絡安全。開發所謂的“智能”的關鍵概念工廠，是工業物聯網（IoT），它是一種包含互聯計算設備的網絡物理系統，傳感器、儀器和設備在線集成到一個有凝聚力的網絡。物聯網需要數據數位化，這是將以前手動捕獲的數據，轉換為數字設備捕獲數據。在醫藥製造中，這可能包括供應鏈相關的信息，例如原材料的可變性和跨設施的材料全球跟蹤，製造車間相關信息，例如操作程序和操作員工作說明，通過視頻監控實時操作，基於視頻的反饋和集中質量事件數據以改進決策。

通過數位化的製造和物流平台，自主系統、機器人技術和進步的計算方式，工業 4.0 技術有可能改變製藥業。特別是在藥品供應鏈、生產過程、分銷、訂單框架下可能會有重大改進。未來的智能工廠，將具有自主功能，實現更高的生產靈活性和敏捷性。全面採用工業 4.0 的途徑，需要進步和創新，解決多種數據、計算和自動化風險和挑戰。整體行業和監管機構，都在培養以下各方面的能力為智能製造系統做準備：建模和模擬，傳感器系統、數據管理、數據分析、計算和控制工程方法，需要支持自主系統、人工智能和計算基礎設施。質量管理和培訓等企業級系統，可能需要重新設想。工廠應開始識別已知的或潛在的，或與這些新方法相關的風險，認識到與現有的監管合規方法，並最終發展支持工業4.0的監管框架。

採用工業先進製造技術4.0 可能對當前的監管框架构成挑戰，因為大多數法規都是在工業 2.0 範式中制定的傳統的批量生產。美國FDA已經開始努力確定，並實施監管結構的必要變化，以啟用新技術。例如，新的政策和監管主題與工業 4.0相關的包括管理數據豐富的環境、先進工藝驗證下，不斷發展的概念製造系統，以及批准後的監管監督此類系統的更改。國際監管協合作將有助於鼓勵行業採用新的製造技術。例如，現在正在努力制定的，持續生產原料藥的指南小分子和生物製品的藥品（即，ICH Q13），這將有助於減輕實現接受這些技術全球監管的負擔。這種合作方式，可能需要溝通以實現承諾工業4.0的好處。

當然，除了監管、技術和後勤與新的製藥革命相關的挑戰，還需要財政投資。初始投資用於轉換設施的資本和運營費用，可能對某些人構成進入壁壘。與任何投資，工業4.0可能不會提供立竿見影的回報。然而，這種新製造範式的長期價值應該使採用新技術的商業案例—更多的控制，更少的錯誤，反應更快，藥物短缺更少。未來，更容易獲得，實時的產品質量資訊將生成，並且它可能對購買者變得更加透明，付款人、醫療保健提供者和患者影響需求。這樣的透明度將進一步激勵對技術的投資，可以始終如一地製造高質量的產品。不過，製藥行業工業 4.0 的贏家應該不是藥品製造商或監管者，而是願意接受治療的患者，受益於更可靠的供應鏈與更高質量的藥物。

四、生物仿製藥加速無菌充填相關技術成長

在生物製藥過程中，相關雜質和需要對產品進行監控和控制濃度範圍廣，有關所涉及的數據分析的資訊在補充數據。考慮最低和最高污染物和產品的相關濃度，訂單濃度值的大小。此外，每物種是一組不同的物質。因此，在一組非常多樣化的蛋白質，使檢測或濃度測量複雜化這些污染物，雖然其他的多樣性生物製藥生產中的物種可能不一定是蛋白藥物，類似的論點也適用於DNA，或其他產物異構體。廣泛的濃度範圍與多樣性相結合，下游加工中的相關物種構成主要製程分析技術的挑戰，特別要關注與產品和流程相關的不同雜質，以及目前的方法如何進一步整合到整體監控過程。

對於工藝相關的雜質，可以實現在線監測的早期步驟是很重要的。量化多和 DNA 的光譜製程分析技術方法在下游過程即將結束時似乎非常具有挑戰性，在不久的將來可能無法實現。此外，在目前的研究狀態下，一個純粹的測量驅動的方法似乎不切實際監測和控制所有關鍵質量屬性(CQA) 在下游處理中實時進行。

五、新藥開發帶動難溶性藥物加工技術

一個巨大的機會以及潛在的挑戰，在大量獲得FDA批准的不溶性藥物，以及開發中的那些藥品。探索最近的進展不溶性藥物遞送技術，將有助於更好的治療應用以提高患者的依從性。另一方面，不溶性藥物遞送技術正在得到有效利用主要通過 NDA途徑獲得商業利益開發改進的配方。因此，進一步推進不溶性藥物遞送技術及其新探索藥物應用將在未來幾年更有希望。

固體分散技術，最近得到了廣泛的探索數十年的可溶性藥物。物理上，固體分散體是共晶混合物或固體溶液，其中含有藥物以分散在載體或載體中的無定形形式存在載體中的分子分散。固體分散體高濃度藥物的溶解增強能量無定形形成或溶解度增加導致超飽和。

增加的溶解度可以歸因於分散藥物分子水平和/或增溶作用聚合物。藥物在相當長的時間內保持亞穩態在過飽和狀態和聚合物載體轉而可以穩定亞穩態通過防止成核。熔體的進展-擠出和噴霧乾燥已加速工業應用用於遞送可溶性藥物的固體分散體。所有列出的產品已在臨床上產生通過在體內產生足夠的藥物水平的有益結果所需的治療濃度，從而提高生物利用度能力。除了潛在的臨床益處外，這些產品還具有產生了可觀的知識產權和商業成果交給製造商。

高壓均質粉碎法經常用於生產藥物奈米粒子的替代技術。然而，組合方法，具有預尺寸減小後的處理步驟也在應用中。超臨界流體技術是另一種奈米化方法，但與工業相比，上述技術在工業上並不成功。19 世紀初，多相催化劑首先出現在報導的奈米化技術。臨床前研究中，粒徑 169nm 達那唑奈米混懸液顯示增強的口服生物利用度。100-300 nm 範圍內的阿托伐顆粒使用均質化（微流化）成功生產技術，口服給藥後，奈米粒子製劑提高血漿中的藥物濃度從 15% 與微粉化相比，相當於劑量降低 40%。

2000 年 8 月，第一個包含奈米晶體的產品技術獲得美國食品藥品監督管理局的批准。惠氏的 Rapamunes（免疫抑制劑）使用類似技術開發在獲得批准後佔領了市場。Rapamunes 上市作為口服溶液並儲存在冷藏條件下。理論在給藥前給予橙汁溶液。西羅莫司奈米晶體分散體提供的藥物產品具有更高的生物利用度和更高的穩定性。

六、結論與展望

因此，隨著科學技術的開發，生技製藥也一直吸收新技術來解決藥品開發、生產及品管問題，目前新藥開發及隨後的學名藥生產，難溶性藥物生產設備將會是近期的需求，除了設備的開發，人員操作的訓練等，均是未來生技製藥機械發展重點。因應疫苗需求及生技產業生物相似藥品的開發，無菌製劑設備機械的需求將會持續增加，而為了減少生產過程的汙染，自動化產線的引進是整個產業發展的趨勢，搭配目前電腦資訊技術的發展，引進自動控制及形成生產資訊的資料庫，以邁向產線運用人工智慧，達成精密控管與訂單式投產，將會機械設計與國內生技製藥產業掀起革命性的進展。國內機械廠商發展多年，對於基礎設備及精密加工均有長足的經驗，隨著資訊時代的來臨，操作系統數位化，及自動化的引進，成效也是有目共睹，若能結合國內資訊化的基礎，發展智慧化產線，對未來人工智慧應用在生技製藥，將是成果可期。

參考資料

1. Microfluidic Platforms toward Rational Material Fabrication for Biomedical Applications. Small. 2020 Mar;16(9)
2. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. International Journal of Pharmaceutics 2021; 602, 1-8.
3. A critical review of recent trends, and a future perspective of optical spectroscopy as PAT in biopharmaceutical downstream processing. Analytical and Bioanalytical Chemistry (2020) 412:2047–2064.
4. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. Acta Pharmaceutica Sinica B 2015;5(5):442–453.