



信任为基
科技为翼

白皮书

技术转移: 收获回报, 减少风险

Thomas Dax

赛默飞工厂采购负责人

Mirko Gabriele

赛默飞技术运营总监

Paul Jorjorian

赛默飞生物制药副总裁兼总经理



摘要

工厂之间的技术转移可能带来风险,但同时也可能带来高回报。技术在不同工厂之间的转移通常会面临的挑战包括:物流问题、设备和工艺差异,以及技术接收工厂的人员配备。决策者会考虑的风险包括:收率可能过低,拒收产品导致无法向患者提供药物,并造成经济损失。

进行全面的风险评估至关重要,制定风险缓解计划及时解决问题能够提供相应的保障。人员配备应放在首位,重点是建立技术转出方和技术接收方之间的信任,对相应的投资还需慎重考虑。技术转移所带来的回报可能是产品优化、产量增加和经济收益等。一项思虑周全、计划严谨的生产技术转移带来的回报将远远大于风险。

前言

通过在不同的工厂之间进行生产技术转移，制药公司能够在药品生产领域获得诸多战略优势。启用多个工厂生产药品能够保障供应，将药品生产移至关键市场附近能够优化药品分发。通过将生产技术转移到资质更好、生产成本更低，或更能满足监管机构要求的工厂，制药公司还能够降低项目成本和风险。

出于若干原因，转移药品生产地点和生产技术可能蕴含风险。同一款药品使用不同的设备生产，其药效可能会有所不同，可能导致收率过低，甚至整个批次拒收。技术接收工厂的员工可能不具备执行特定工艺所需要的相应技术技能；或者工厂中经

过培训的员工人数根本不足以保证生产工作顺利完成。此外还有这种可能，即使公司不花费时间或精力来编制和提供完善的产品或工艺文件，其合作伙伴也不会投入必要的资源来确保药品生产效率和质量。

如果发生上述任何情况，您都会因采取补救措施而耽误时间和遭受资金损失，而且患者可能无法获得重要的药物。这些风险最终导致制药公司转移生产技术的频率没有达到应有的水平。

然而，赛默飞在药品生产技术转移方面拥有丰富的经验，开发的流程和技术能够助您在降低风险的同时获得高回报。

适用情况：生产技术转移的三大成功案例

1

产品 X

该产品是一种以 10 步法为客户生产的新型首创原料药 (API) 的注册中间体。其中一个高温步骤特别复杂，需要良好的控制来平衡质量和产量。为了顺利完成这个步骤，我们投入了非常多的时间和精力。同时，我们知道其他生产商可能会做得更好，因为他们在这项技术方面的经验更加丰富。因此，我们开始寻找能够接替我们完成这一生产步骤的生产商，我们最后在中国找到了一家能够为我们在奥地利的工厂供货的生产商。为了让中国供应商的工厂掌握该生产工艺并顺利进行生产，我们派了两名员工到中国工厂与他们共事一周；从第一批开始，产品就符合规格要求了。从项目启动到在中国工厂生产出第一批产品，总用时约为四个月，其中评估供应商用时四周，生成技术转移工作用时四周，原材料和交货用时五至八周。

2

产品 Y

该产品是一种进入 III 期临床试验的重组融合蛋白。客户已有一种部分开发的灌装工艺，希望在欧洲和亚太地区同时开始生产。客户的时间紧迫。我们将该工艺从客户处转移到我们在荷兰格罗宁根和澳大利亚布里斯班的工厂，在这两个地方同时进行放大生产，并且每个工厂编写一半的批次记录。从接收工艺信息、订购原材料到两个工厂投入全面生产的总用时为四个月，比行业平均速度快约 30-40%。

3

产品 Z

产品 Z 是一款小分子冻干产品。客户希望将通过我们的工厂实现商业化生产。可惜我们收到的产品和冻干循环 (冻干工艺) 方面的技术数据不够健全，无法保证产品始终保持高质量。而且历史数据表明，工艺循环没有挑战 CPP 工艺边界，即使在最佳条件下也存在若干不理想的粉饼外观问题。我们没有照搬原来的工艺，而是与客户合作对其进行改进优化，从而在第一时间推出理想的产品，与之前的工艺相比，产量和质量都得到了提高。

作用原理: 成功实现技术转移的框架

通过产品 X、Y 和 Z 的示例, 可以看到我们采用的方法中有四个要素。

1. 在转移前评估风险并制定风险缓解计划

为此, 我们采取了七个步骤, 称为 7Ms。包括:

- I. 机器设备 (Machine), 即产能以及产量预测分析。
- II. 原材料 (Material), 考虑交货时间、可用性、质量等供应问题, 以及我们预见的所有供应商可能面临的问题。
- III. 人力 (Manpower), 包括人员配备要求, 因为人员配备要求受需求波动影响。
- IV. 可制造性 (Manufacturability), 即考虑产品问题和工艺稳健性。
- V. 市场 (Market), 评估竞品对产量的影响, 以及市场接受度等因素。
- VI. 测量 (Measurement), 即对前五个 M 的限值进行建模。
- VII. 降险 (Mitigation), 我们在这一步制定一个全面的计划来管理发现的风险。

全面的风险评估会产生一系列可预测的工作, 可以根据评估结果构建计划。通过该计划, 所有利益相关者可齐心协力, 确保在实施技术转移之前, 技术转出团队和技术接收团队达成共识。此外, 这些步骤对工艺和产品进行了全面记录, 简化知识转移, 缩小信息差距。

一旦发现差距后就立即采取措施弥补, 并找出哪些步骤需要改进 (就像产品 Z 的冻干循环一样), 在技术转移之前解决问题。

2. 在技术转移之前解决问题

如前所述, 我们对产品 Z 的评估表明冻干循环中存在一个工艺缺陷, 特别是出现粉饼外观问题。因此, 我们与客户一起对产品及其配方进行了系统的表征, 以便更好地了解产品在冻干过程中的性能。我们在实验室中模拟了冻干过程, 确定了生产过程中可能发生变化的关键工艺参数, 如设备性能、温度、湿度, 以及时间和速度范围。然后, 我们在实验室中测量这些因素对产量、质量和外观的影响, 并对其进行更改, 从而了解哪些更改在所有量度下可得到最优质量。通过这种方式, 我们对影响生产的因素有了更全面的了解, 并确定了实现最优质量和最高产量的最佳范围。在这个过程中, 我们还能够更好地了解原料药的物理特性, 确保在生产中实现更可靠的性能, 限制这些变量对药品的影响。

赛默飞在技术转移方面拥有丰富的经验, 并且创造出了既能降低风险又能收获回报的流程和技术。

3. 流程和设备的标准化

对于重组融合蛋白产品 Y 赛默飞制药服务在格罗宁根和布里斯班的工厂拥有的上下游设备（例如色谱柱和平台设备）基本上相同，因此，我们可以确信，在一家工厂中行之有效的方法同样适用于另一家工厂。除了设备基本相同之外，这两家工厂的操作规程也十分相似。例如，两家工厂操作 500L 灌流生物反应器（这一工艺流程要求严苛）的方法相同，而且其常见下游工艺的标准操作规程几乎相同。因此，为一家工厂编写的批次记录可以轻松应用到另一家工厂。

我们还确保物料和供应商信息已经导入了两家工厂的系统中，因此，无论是物料还是其供应商，都不需要重新评估资格，从而节省了时间，并确保了一致性和质量。

4. 对人员和工艺给予同样的关注

通常情况下，技术转出工厂的员工拥有特定产品和工艺的专业知识。这些专业知识当然应该记录在文档资料中。然而，即使有文档资料，要找到某一个问题的具体答案可能并非易事，即使是最完善的文件，也可能遗漏细微差别。技术接收工厂的员工可能在产品或工艺类型方面拥有更丰富的专业知识，可用于改进现有工艺并简化技术转移。然而，只有在紧密、平等和融洽的合作关系下，技术转出方和技术接收方才能相互帮助，优化技术转移。双方之间的信任让这种关系在技术转移过程中可以发挥极佳的效果。而建立信任最可靠的方法便是双方之间的成功合作。

对于 Fc 融合蛋白，即产品 Y，两家工厂的团队就项目进展、面临的各种挑战、解决方案等进行实时沟通。定期进行联合项目团队会议，厂长之间也进行了良好沟通。鉴于所有的沟通都是远程进行的，格罗宁根工厂和布里斯班工厂的许多员工是老相识，并且之前就已经合作过，这当然有助于项目的顺利完成。

如果团队以前没有合作过，合作伙伴需要花时间和精力通过拉近彼此之间的距离，建立信任感。以我们转移到中国的产品 X 的原料药生产步骤为例，我们承担了不菲的费用将专业人士送到数千英里以外的工厂。这一投入的回报很可观。这样做有助于加速知识转移，当问题出现时（出现问题是难免的），接收工厂不会在没有足够支持的情况下自行解决。



在产品 Z 的案例中，我们与客户组建了一支联合团队，协作改进工艺，在技术转移之前，双方有充足的时间进行互相了解。因为联合团队能够在产品的整个生命周期内开展高效合作，在战略、供应、分发和监管等事务方面相互支持，所以技术转移让双方都获得较高的回报。

“双方之间的信任让这种关系在技术转移过程中可以发挥极佳的效果。而建立信任最可靠的方法便是双方之间的成功合作。”

制药公司对技术转移心存疑虑的原因

如前所述，技术转移的频率没有达到可能或应有的水平。制药公司有理由担心出现供应中断问题以及由此产生的成本。

然后是费用问题。制定一项全面的技术转移计划并认真执行需要大量的投资。为了将成本降到最低，制药公司有时会倾向于走捷径，根据以前类似产品的成功经验来制定计划。这样做并不划算。纵观我们的技术转移发展历程，我们发现通过模仿类似产品的技术转移而实现成功的概率不超过 50%，就跟抛硬币的概率差不多。相反，如果不参照其他类似的经验，从零开始制定计划并实施，则第一次就成功的概率超过 90%。

技术转移的确需要投资。但这个成本低于纠错成本。

此外，技术转移还提供了改进优化产品和工艺的机会，不进行技术转移可能会遗漏产品和工艺的某些缺陷。在实践中，生产工艺往往多年没有重大改进。总有其他更为紧迫的工作（包括新项目）分散了制药公司对已有产品的注意力。但在进行技术转移时，制药公司不得不做出更改；技术接收工厂总会面临需要调整适应的差异。这些更改如果计划周密和执行得当，则可降低生产或分发成本或提高制药公司在特定市场的竞争地位，从而保持持久的战略优势。

勇于承担风险

将工艺精良产品的生产从一个工厂转移到另一个或其他几个工厂，往往具有挑战性，还会面临风险。但是，如今的制药公司不仅有更多的机会来改善药品生产方式，还有更多的方案选择来保障供应，在离关键市场更近的地方进行药品生产，更灵活地应对需求的变化，并在技术难度较大的生产步骤中可获得有效的帮助。专家的专业知识、可靠的工艺、标准化的操作规程和设备相结合可将风险和成本降到最低。

“技术转移的确需要大量投资。但这个成本低于纠错成本。”

始终采取基于风险的方法，通过质量源于设计 (QbD) 和实验设计 (DOE) 计划，不断更新数据，将提高制药行业高效、有效和无缝转移生产的能力。回报可能是很可观的，技术转移应该是每个制药公司的首选。

关于我们

赛默飞通过旗下的 Patheon™ 品牌在药物开发、临床试验物流和商业化生产等领域为广大客户提供行业领先的制药服务解决方案。我们在全球拥有超过 55 个分支机构, 在开发的各个阶段提供一体化、端到端的支持, 包括原料药 (API)、生物制药、病毒载体、cGMP 质粒、处方、临床试验解决方案、物流服务、商业化生产及包装。我们由多种设施与多名技术专家组成的全球资源网遍布美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚, 可随时为各种规模的制药公司和生物技术公司提供支持服

务。我们在科学和技术上的卓越成就与声誉, 造就了我们的全球领先地位。通过 Quick to Care™ 计划, 我们能够根据您的药物开发计划, 为您量身定制一体化集成式药物开发和临床服务。作为一家行业领先的制药服务供应商, 我们可以为客户提供最优质、最可靠、最合规的产品与服务, 并始终与广大客户携手并进, 致力于快速将制药行业的多种可能性变为现实。



Thomas Dax

赛默飞工厂采购负责人

Thomas 负责赛默飞奥地利工厂的采购业务, 包括赛默飞在欧洲和北美的原料药生产基地的外部生产和外包业务。他在制药化学 CDMO 行业深耕二十余年, 积累了丰富的专业经验。Thomas 曾在项目管理、工艺研发和采购等部门担任过多个领导职务。他获得了约翰尼斯·开普勒林茨大学的有机化学博士学位。



Mirko Gabriele

赛默飞技术运营总监

Mirko 曾在技术转移、业务管理和运营部门担任过多个领导职务。Mirko 最初是原料药批量生产领域的研发科学家, 专注于新药开发和商业流程优化。他将自己在无菌产品生产放大领域的经验和职责从工厂和全球层面扩展到了生产和维护等运营领域。他在客户关系管理、运营管理、技术转移、工艺开发、工艺和设备验证等方面拥有丰富的经验。加入赛默飞之前, Mirko 曾就职于 Chemi Spa. 公司。Mirko 获得了意大利罗马大学的制药化学医学博士学位, 还获得了制药业工商管理硕士学位。他获得了 QP 证书, 目前是生物分子科学与化学专业的博士生。



Paul Jorjorian

赛默飞生物制药副总裁兼总经理

作为生物制药副总裁，Paul 负责监督赛默飞的全球生物制药原液生产和开发网络。Paul 曾在工艺开发、技术转移和运营部门担任过多个领导职务。在职业生涯中，Paul 开发、转移或生产了逾 75 种适用于各个临床阶段的生物治疗蛋白，其中包括多种已商业化的产品。他在经营策略制定、运营管理、技术转移、工艺开发、工艺表征和工艺验证方面拥有丰富的经验。加入赛默飞之前，Paul 曾就职于百时美施贵宝 (Bristol Myers Squibb) 和通用电气塑料集团 (GE Plastics, 现为沙特基础工业公司)。Paul 获得了印第安纳州西拉法叶市普渡大学的化学工程和管理学士学位，并且在纽约州伊萨卡市康奈尔大学的化学工程硕士学位。



关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • www.patheon.cn • pharmaservices@thermofisher.com

© 2021 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司保留所有权利。
发布日期: 2021/09

ThermoFisher
SCIENTIFIC