



# 交付

用目标与过程

白皮书

## 生物制药工艺过程的工艺表征和 验证中必须了解的相关知识

Frank Ritacco

赛默飞生物制药下游工艺开发部总监

Daniel Baskind

赛默飞科研技术事务部经理



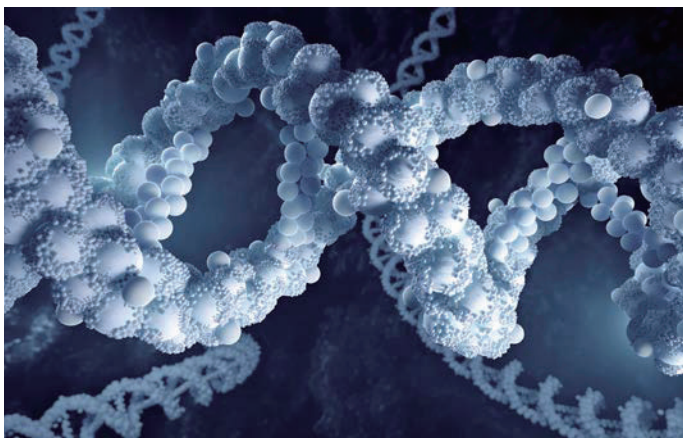
# 摘要

在过去的 20 年里，生物制药行业发展的一个主要因素是单克隆抗体的不断创新，现在单克隆抗体在整个生物治疗药物市场中的占比超过 50%<sup>1</sup>。这些治疗方式得以成功离不开在工艺开发和生产过程中对模板化工艺流程和分析平台的使用，从而缩短了开发周期，推动了工艺放大的进行<sup>2</sup>。由于单克隆抗体的普遍性，整个行业形成了强大的知识体系，可用于缓解生物药管理生命周期中的重大风险。其中包括生物药物分子商业化所需的工艺表征和验证的重要步骤，其中的过程控制策略可帮助最大限度减少风险并控制质量。

然而，生物制药行业最近发生了翻天覆地的变化，新一代疗法成为趋势，生产工艺因此变得越来越复杂，不再是“即插即用”<sup>3,4,5</sup>。由于人们通常不熟悉非单克隆抗体药物分子，所以他们通常更加关注其特定风险。如今，更加全面地了解工艺设计方式才能确保开发的药物分子具有适当的质量属性和安全性。因此，我们需要仔细巧妙地评估与药物分子相关的结构性不利因素、产品重要质量属性和工艺风险。如果缺乏对这些风险的评估和理解，可能会导致后期策略无法规划出成功的上市之路。

## 了解工艺风险

即使在早期的药物发现过程中，也有简化商业化路径的珍贵机会。在这个阶段，可能会对多个候选药物分子进行筛选，看它们能否结合特定的生物靶点并表现出预期的临床效果。通常情况下，有多个候选药物分子符合这些标准。当选择要进入开发阶段的候选药物时，要了解影响其结合亲和力、活性、可制造性和安全性的特性，这些特性需要在商业化生产中加以管理。



从早期开发开始直至商业化及之后的阶段，应该采用质量源于设计 (QbD) 概念。作为贯穿药物开发全程的系统化处理方法，QbD 将工艺设计和控制与产品的关键质量属性联系起来。QbD 利用在整个药物发现和开发生命周期中积累的知识来描述工艺性能风险及其对产品的潜在影响<sup>6</sup>。最好是将 QbD 原则应用于目标药物分子生产和纯化工艺和方法的初始设计，以及测量产品浓度、纯度和活性所需的分析方法<sup>3</sup>。然而，时间和资金的紧张可能会限制早期开发阶段的表征和了解。

随着药物分子进入商业化阶段，法规监管机构希望能够通过后开发中的表征工艺参数和方法稳健性，以全面了解和控制工艺变异性对产品造成的潜在风险。为了确保需要进行哪些研究来确保工艺稳健性和产品安全性，必须完成初步的风险评估，以根据迄今为止的开发工作和类似药物分子相关经验，获取已有工艺信息。

**如今需要更加全面地了解工艺设计方式，以确保开发的药物分子具有适当的质量属性和安全性。**

在工艺开发过程中，需要评估工艺参数对产品重要质量属性的影响。这种评估能够确定重要工艺参数 (KPP) 和关键工艺参数 (CPP) 及其对关键质量属性 (CQA) 的影响。国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 的监管指南将 CQA 定义为“为确保达到预期产品质量，应在适当的限度、范围或分布范围内的物理、化学、生物或微生物特性或特征。”

ICH 将 CPP 定义为“因其变异性对关键质量属性有影响而应进行监测或控制以确保过程产生预期质量的参数”。<sup>2</sup>

ICH 指南并没有对 KPP 给出具体定义, 这是因为虽然需要监测这些工艺参数以确保工艺性能的一致性, 但它们不会对 CQA 产生直接或明显的影响。

在进行初始风险评估时, 非常需要一支经验知识丰富且在临床到商业化的各个开发阶段与各类药物分子打过交道的团队。有经验的团队可结合以往项目中获得的知识与您药物分子的已知信息, 有把握地预测可能影响您工艺和产品质量的潜在风险。这些知识为您的评估打下坚实的基础, 使您和您的团队能够预见并适应不可避免的困难。技术熟练、经验丰富的团队所开展的实验会产生可靠的数据集, 这其中会包含适当的可用于指定生产和工艺验证控制策略的信息。



初步风险评估完成后, 团队将开始工艺表征研究。工艺表征是通过实验和统计学分析全面评估生产工艺。这种评估规定并确认可以控制的工艺参数和范围, 以保证产品的质量、安全性和有效性。工艺表征的工作范围取决于对现有风险的理解。

如果药物分子在工艺开发或早期临床研究中的不利因素越少, 为确保生产稳健性而需进行的研究就越少。

所需的表征工作量还取决于认定类型和患者需求。对于突破性疗法, 风险评估对于优先安排和加快完成最关键活动、开始工艺性能确认 (PPQ) 是至关重要的。

工艺表征的一个重要部分是开发和确认用于表示和模拟小规模生产工艺的缩小模型。如此就能以小试规模而不是在大规模 (时间和资源要求过于苛刻) 进行全面工艺表征通常所需的大量实验。

**在进行初始风险评估时, 非常需要一支经验知识丰富且在临床到商业化的各个开发阶段与各类药物分子打过交道的团队。**

大型生物制药公司有能力开发缩小模型, 并在内部进行全面的工艺表征, 从而详细了解工艺和药物分子的风险和不利因素。然而, 其他公司则需要与第三方合作, 以确保完成全面准确的评估。

除了设计和执行工艺表征实验外，第三方使用的质量体系还要能够为研究的成功完成提供指导和支持。因此，数据完整性和质量保证对于工艺至关重要，在评估和比较潜在的外包合作伙伴时必须考虑到这两点。

在工艺开发（特别是工艺表征）中，将实验设计（DoE）统计方法与高通量工艺和分析方法相结合很重要。这样能同时研究多个工艺参数，从而迅速确定它们对产品 CQA 的影响。根据所使用的具体设计，这些研究可以筛选出对 CQA 影响最大的参数，揭示参数之间的多变量相互作用，甚至确定最佳工艺设定值。对于工艺表征，DoE 很适合作为一种商业过程控制策略，用来定义工艺参数的已证实可接受范围（PAR）。这些研究越来越多地被纳入临床阶段的工艺开发活动中，以限制商业化准备所需的工艺变化。然后可以利用这些研究结果，排除深入工艺表征研究中的低风险参数，并大大减少工艺表征研究所需的时间和资源。



在工艺表征研究完成后，团队将进行失效模式与影响分析（FMEA）。作为一种风险评估方法，FMEA 回顾药物分子的整个产品和工艺历史，包括早期开发、生产和工艺表征的数据。FMEA 的用途是评估每个工艺参数以及这些参数如何影响对产品安全性和有效性至关重要的产品质量属性，FMEA 还用于确定有哪些工艺、设施、设备和测试缓解措施可以用来降低 CPP 的风险。该评估方法最终的目的是形成强大的中间过程控制（IPC）策略，验证大规模生产工艺。

**作为一种风险评估方法，FMEA 回顾药物分子的整个产品和工艺历史，包括早期开发、生产和工艺表征的数据。**

## 评估和控制产品质量

根据工艺表征的结果，制定最终的风险评估方法和中间过程控制（IPC）策略。IPC 策略在 FMEA 评估后产生，并作为生产工艺控制文件。这些工作确定哪些参数对工艺性能和药物分子的关键质量属性构成最大风险。例如，如果团队通过 FMEA 确定细胞培养 pH 值是一个可能对产品质量产生关键影响的工艺参数，那么工艺表征结果将被用来确定生物反应器在生产过程中必须在一个什么样的 pH 范围内运行才能确保产品质量。

然后规定所有 KPP 和 CPP 的运行范围，并将其纳入控制策略。由此，这个 IPC 策略确立了工艺参数和运行的指导原则和限制。偏离所规定的限度范围可能会导致批次受到影响或不合格<sup>5</sup>。

在制定 IPC 策略后，以工艺性能确认 (PPQ) 的形式进行工艺验证，以验证工艺并确认控制充分。过程是使用 IPC 策略以生产规模进行多次 PPQ，以确认稳健性和再现性，使产品质量始终可接受。这里需要注意的是，生物药物分子的工艺验证各不相同。

尽管传统上生物制药行业使用三个批次进行单克隆抗体 PPQ，但对于如今的新药来说，情况有所不同。用于验证的批次数量应取决于药物分子和工艺的复杂程度、生产过程中的预期风险以及对产品安全性和有效性的任何潜在影响。如果发现了大量风险或者现存风险确实很高，可能需要三个以上的批次才能确保工艺得到良好的控制。

**尽管传统上生物制药行业使用三个批次进行单克隆抗体 PPQ，但对于如今的新药来说，情况有所不同。**

即使是在突破性治疗认定和加速上市路径的情况下，工艺表征和验证仍然是生物药生产过程中的关键步骤。虽然加速审批可能会加快监管申报过程，但要使产品获准商业发布，始终需要深入了解工艺和药物分子的任何潜在风险。

## 向法规监管机构申报工艺

工艺表征完成，控制策略得到确认，并通过足够数量的 PPQ 进行工艺验证后，您的团队就可以为生产工艺申请法规监管审批了。工艺表征和验证数据以及控制策略将作为生物制药许可申请 (BLA) 等申报文件的一部分提交给法规监管机构。

法规监管机构将根据这些信息来确定工艺是否控制得当充分。如果法规监管机构认为工艺表征不完全，或因 PPQ 批次太少而验证不充分，则生产策略可能不会被接受，从而可能会延迟生物药的商业发布，给公司带来巨大损失。

总而言之，FDA 等监管机构的任务是确保生物药生产商对其生产工艺的每一步都有足够的了解和控制，从而使产品的安全性、质量和有效性达到最高水平。虽然工艺表征和验证具有一定难度，但使用基于风险的方法来制定适当的控制策略，能确保产品满足这些要求，有利于产品及时获批上市。

## 参考资料

1. Abhinav A. Shukla, et. al.(2017 March 2) Evolving trends in mAb production processes.Med.(1): 58–69.在线发布于 2017 年 4 月 3 日DOI: 10.1002/btm2.10061.检索自 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5689530/>
2. TreDenick, Tracy.(2018).The Evolution of Therapeutic Monoclonal Antibodies.Pharma Manufacturing.检索自 <https://www.pharmamanufacturing.com/articles/2018/the-evolution-of-therapeutic-monoclonal-antibodies/>
3. I.C.Ikechukwu et al.(2017).Development of Purification for Challenging Fc-Fusion Proteins.BioPharm International 30 (10).检索自 <http://www.biopharminternational.com/development-purification-challenging-fc-fusion-proteins>
4. Brinkmann U, Kontermann RE.The making of bispecific antibodies.MAbs.2017;9(2):182–212. doi:10.1080/19420862.2016.1268307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297537>
5. AlDeghather D., et al.(2015) Beyond peptides and mAbs--current status and future perspectives for biotherapeutics with novel constructs.J Clin Pharmacol.55 Suppl 3(03):S4–S20. doi:10.1002/jcph.407.检索自 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4340091/>
6. Lawrence X. Yu, et al.(2014).Understanding Pharmaceutical Quality by Design.The AAPS Journal, Vol. 16, No. 4, July 2014 (#2014), DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3 FDA.(2009).Q8 (R2) Pharmaceutical Development.检索自 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q8r2-pharmaceutical-development>

## 关于我们

赛默飞通过我们的 Patheon™ 品牌为客户提供行业领先的药物开发、临床试验物流和商业化生产等制药服务解决方案。我们在全世界拥有超过 65 个网点，在开发的各个阶段提供一体化、端到端的支持，包括原料药、生物制药、病毒载体、cGMP 质粒、配方、临床试验解决方案、物流服务和商业化生产及包装。各种规模的制药和生物技术公司都可随时访

问我们遍布美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚的全球设施和技术专家网络。我们的全球领先地位以世界闻名的卓越科技为基础。通过 Quick to Care™ 计划，我们为您的药物开发工作定制一体化的药物开发和临床服务。作为一家领先的制药服务提供商，我们提供无与伦比的质量、可靠性和合规性。我们与客户合作，迅速将制药行业的可能性变为现实。



## Frank Ritacco 博士

### 赛默飞生物制药下游工艺开发部总监

Frank Ritacco 拥有罗格斯大学的微生物学和分子遗传学博士学位，从事制药行业逾 20 年。加入赛默飞之前，Frank 曾就职于百时美施贵宝、尤尼金实验室和惠氏研究所。他的专业领域包括哺乳动物细胞培养、微生物发酵、细胞系开发、培养基开发和优化、工艺开发、工艺放大、技术转移和临床生产。Frank 目前在赛默飞的职责是监督生物工艺和生产科学领域的新技术开发，推动科学创新和内外合作伙伴之间的合作，同时也作为技术专家和联系人，与客户和生物制药行业进行交流互动。



## Daniel Baskind

### 赛默飞科研技术事务部经理

Daniel Baskind 是赛默飞生物制药原液事业部科研技术事务部的一名经理。Daniel 的职责是推动事业部技术开发，促进技术合作，以及为重要的客户项目提供技术监督和 CMC 支持。在整个职业生涯中，Daniel 一直负责生物制药工艺开发、工艺放大、生产和工艺验证，专注于各类药物分子的下游工艺。在 2019 年加入科研技术事务部之前，Daniel 带领团队，负责赛默飞多个早期和后期项目的开发和技术转移。在加入本公司之前，Daniel 在诺瓦瓦克斯公司从事新型疫苗的开发，包括下游工艺开发和生产运营。他拥有康奈尔大学的学士和硕士学位。



关注赛默飞 Patheon™ 中国  
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • [thermofisher.com/patheon-cn](http://thermofisher.com/patheon-cn) • [pharmaservices@thermofisher.com](mailto:pharmaservices@thermofisher.com)

© 2022 赛默飞世尔科技(中国)有限公司保留所有权利。  
02/22 发布

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC