



Process
Characterization &
Process
Validation Guide

工艺表征及
工艺验证指南

Inspiration, Acceleration & Co-Creation

启发 加速 与 共创 生物药创新



CONTENTS

目录

工艺表征/工艺验证简介	1
相关概念	2
工艺表征	3
风险评估	3
缩小模型	5
实验设计	7
控制策略	9
工艺验证	11
验证主计划	11
验证准备	12
工艺性能确认	12
支持性验证	13
项目周期	14
蓬勃生物 - 一站式 CDMO 平台介绍	15

工艺表征 / 工艺验证简介

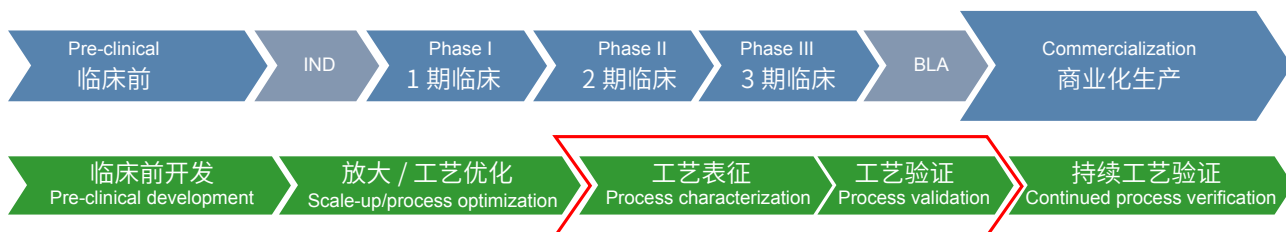


图1：工艺表征和工艺验证在药物研发流程中所处环节

工艺表征（Process Characterization, PC）是一套文档证明的研究，通过有目的地改变操作参数以确定其对产品质量属性和工艺性能的影响，使用来源于风险评估的信息来确定一整套工艺表征研究方法进而检验工艺参数预设的范围和交互作用。得到的信息被用于确定 PPQ 的范围和接受标准，即得到一套控制策略^[1]。

工艺表征是基于风险的活动，是整个质量风险管理过程的一部分。在工艺表征的初始阶段，确认每个单元操作研究可能的高风险参数，在以后的表征研究中，应当研究并确定高风险工艺参数的使用范围，以确保对 CQA 没有影响。

工艺验证（Process Validation, PV）指的是从工艺设计到商业化生产的整个过程中通过对数据的收集和评估，从而科学地证明该工艺能够持续性生产出符合质量标准的产品^[3]。

工艺验证是为了证明工艺能按预期进行，并可重复地获得满足质量要求的商业化产品。工艺验证应该在商业化生产批次放行之前进行，包括车间、设备、公用设施的设计和确认（需在工艺验证前完成）以及工艺性能确认（证明工艺变量的可控以及生产出符合预定质量属性的产品的能力）。

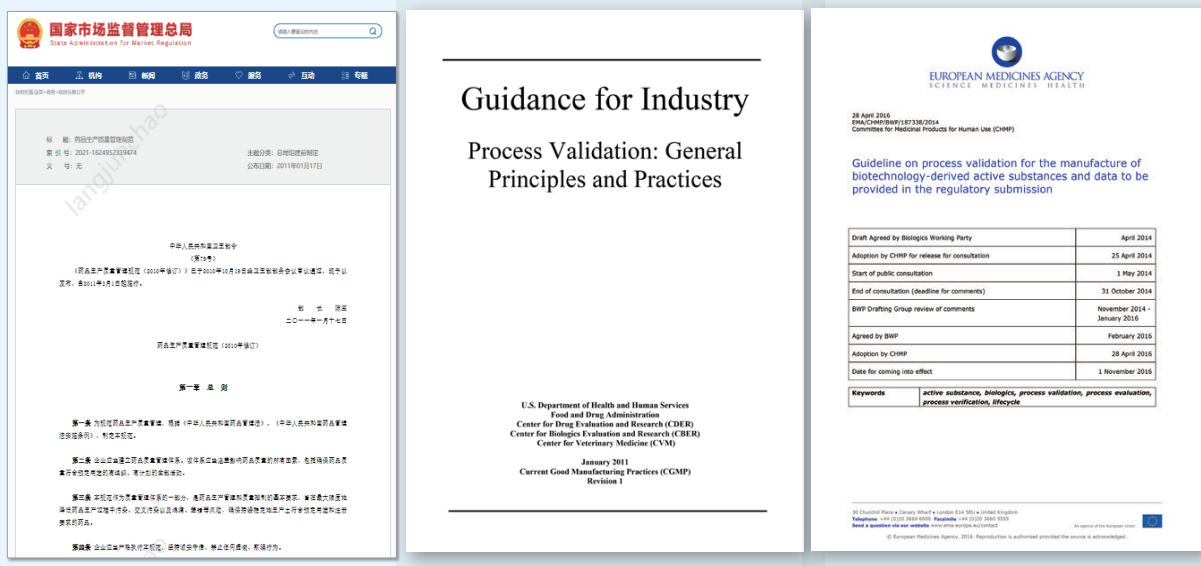


图2：全球各地区法规对工艺表征和工艺验证的要求

相关概念

QTPP (Quality Target Product Profile):

QTPP 即目标产品质量概况，总结了药品的质量属性，保证药品的安全性和有效性，QTPP 为产品质量属性关键性评估提供了一个起始点^[1]。

CQA (Critical Quality Attribute):

关键质量属性，产品的物理，化学，生物，或微生物学特性，应在适当限度范围内，以确保期望的产品质量^[2]。

CMA (Critical Material Attribute):

关键物料属性，输入材料的物理，化学，生物，或微生物学特性，应在适当限度范围内，以保证输出物料满足所需质量要求。

CPP (Critical Process Parameter):

关键工艺参数，过程参数，其可变性对CQA有影响，应处于监控之下以确保该生产过程产出达到质量要求的产品^[3]。

SDM (Scale-down Model):

基于商业化规模生产数据，建立的小规模模型，用于模拟生产工艺。

Design Space:

设计空间是自变量的多元组合，在这个范围内可确保提供稳健的优质产品。

Control Strategy:

来源于对当前产品和工艺理解的一套有计划的控制措施，确保工艺性能和产品质量满足要求。

PPQ (Process Performance Qualification):

即工艺性能确认，包括设施、工具、设备、商业化生产的个人培训、控制程序和商业化生产批次的组份等的综合。一个成功的 PPQ 可以确定工艺设计和证明商业化生产工艺是按照预期执行的。

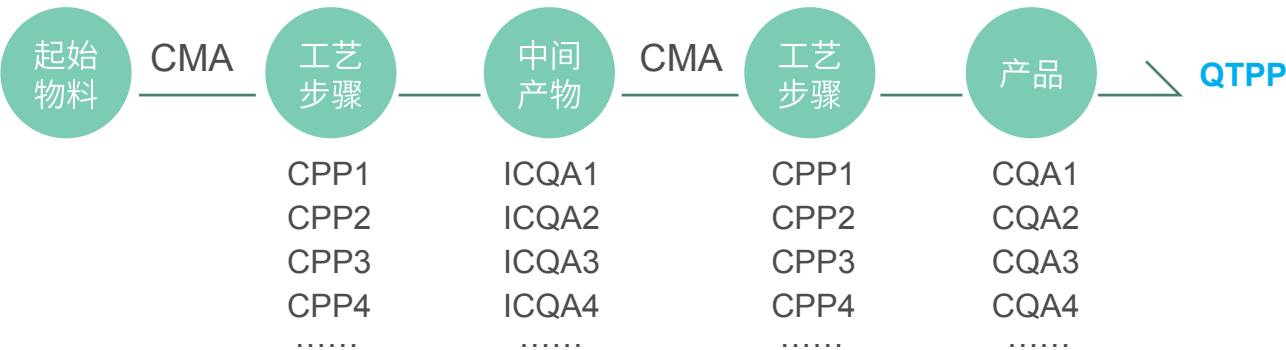


图 3：工艺表征过程相关概念解析

工艺表征

在药品上市前，除了临床实验数据的整理外，工艺表征实验数据作为向监管部门证明厂商具备长期稳定生产质量合格药品的证据，也成为了工艺开发和生产部门最为关注的细分方向。在整个工艺表征的体系之中，我们着重关注以下几个环节，对工艺表征的结果起到了关键性的作用。

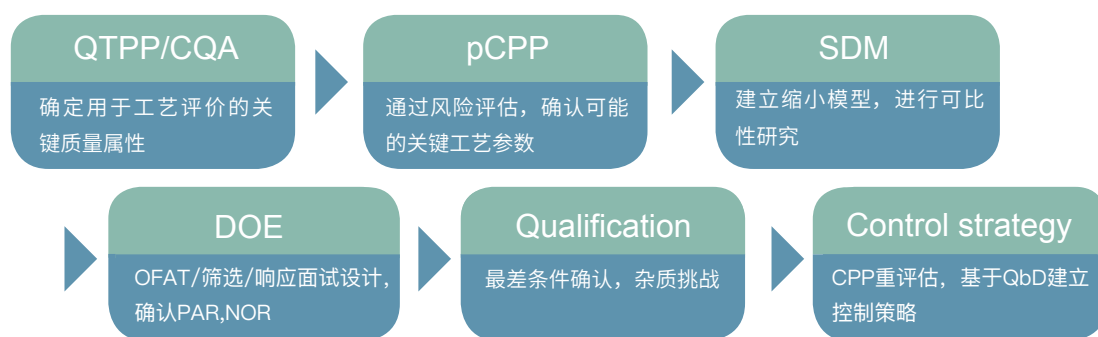


图 4：工艺表征过程的关键步骤

风险评估

通过FMEA、CE矩阵等方法评估出产品CQA，并根据CQA进一步评估上游、下游和制剂工艺中的CPP。一般而言，根据过往历史数据（包括产品QTPP、工艺开发数据、临床实验数据以及文献报道）和经验判断，只需要将在实际工艺过程中存在较高风险的环节进行工艺表征研究即可，从而可以一定程度上选择性忽略“不重要”的环节。

失效模式与影响分析 (FMEA)

根据不同的严重性、可能性和可探测性组合，查表确定风险控制的优先级（AP），进而用于评估产品的可能CQA，以及可能影响产品质量的CPP。

因果矩阵 (Cause & Effect Matrix)

将关键输入（工艺参数）与关键输出（质量属性）联系起来，利用相关性和重要性给输入计算得到一个衡量值。

CQA 评估

通过风险评估，结合对产品的理解，以及相关历史数据，评估出产品 CQA，这是表征活动的出发点。

CQA 主要由产品的 QTPP 概况引申而来，分别由其安全性和有效性决定。CQA 的评估主要基于产品对患者的影响，而不是工艺的能力或历史数据。

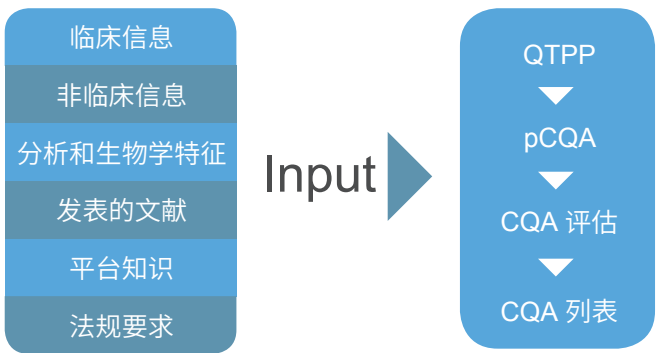


图 5：CQA 评估流程

CPP 评估

根据评估得到的 CQA，进一步采用风险评估的方法（如 FMEA、因果矩阵、流程图、鱼骨图）从大量的工艺参数中剔除出非关键的工艺参数，筛选出潜在的 CPP（pCPP），在后续实验中研究，进而获得稳健的控制策略。

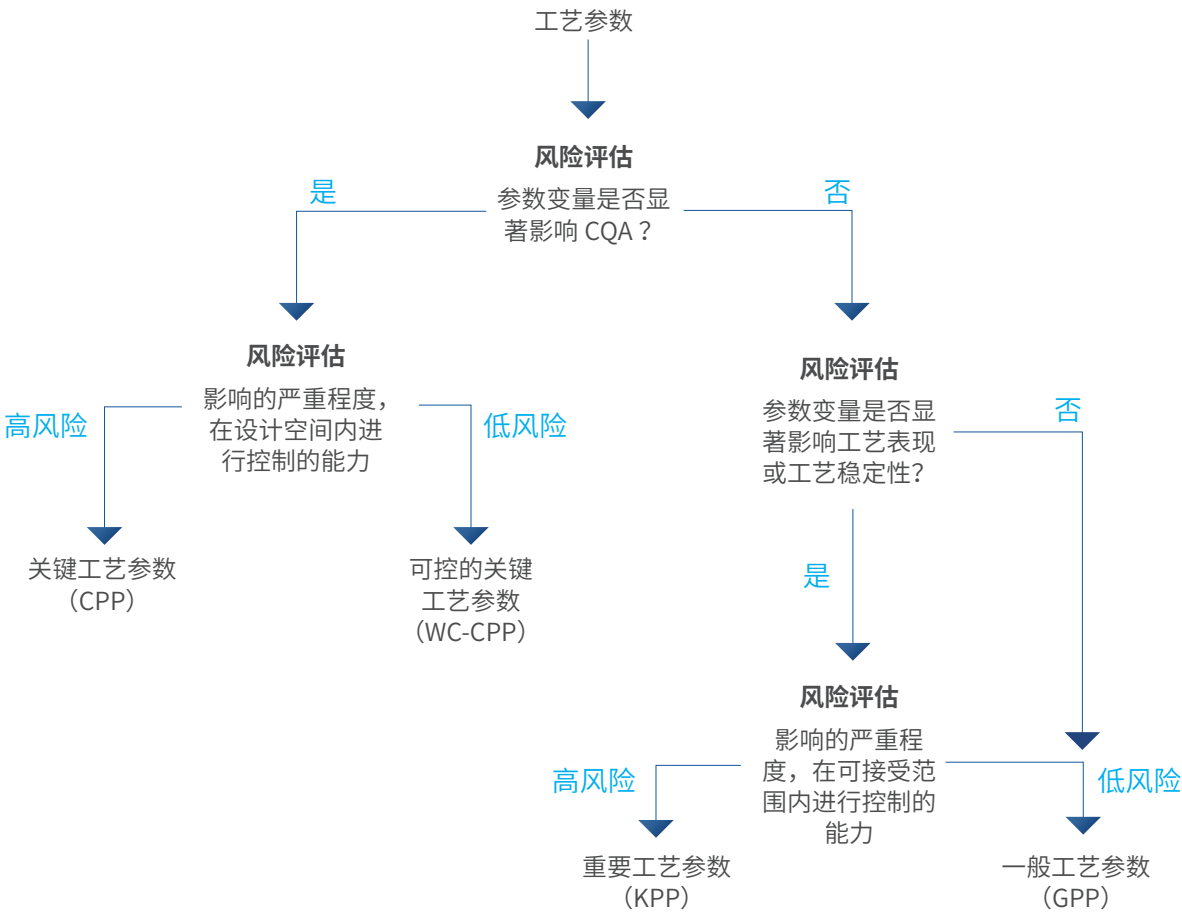


图 6：CPP 评估流程

缩小模型

建立可代表商业化生产工艺的缩小模型，用于各参数研究，在满足研究目的的同时降低研究成本。一个成功的缩小模型是能够代表商业化工艺流程的，可以看成是商业化生产工艺的缩小版本，因此必须要保证在具有延续性的工艺参数条件下，商业化规模与缩小模型的关键性能指标相近，并且关键性能指标对单位工艺参数变化的响应幅度也要一致。在一定程度上，缩小的倍数越大，实验的投入成本越小。

细胞培养缩小模型

在细胞培养缩小模型的建立过程中，一般来说体积无关参数与生产工艺保持一致（如 pH、温度、补料策略等）；对于体积相关参数，通常采用等 P/V 或等叶尖速度，从而保证搅拌效果一致；或者保持 O_2 、 CO_2 的 Kla 与商业化保持一致，以保证氧气传质和 CO_2 移除效率一致。

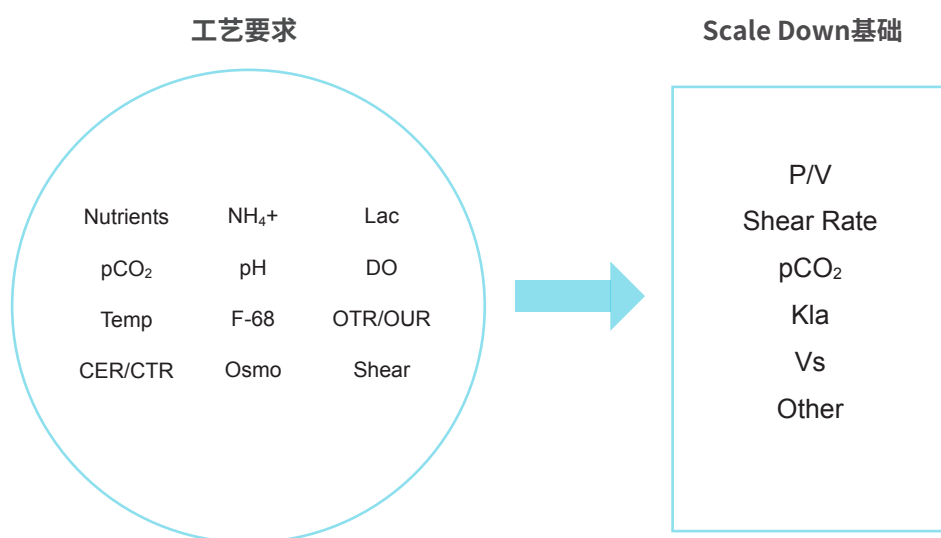
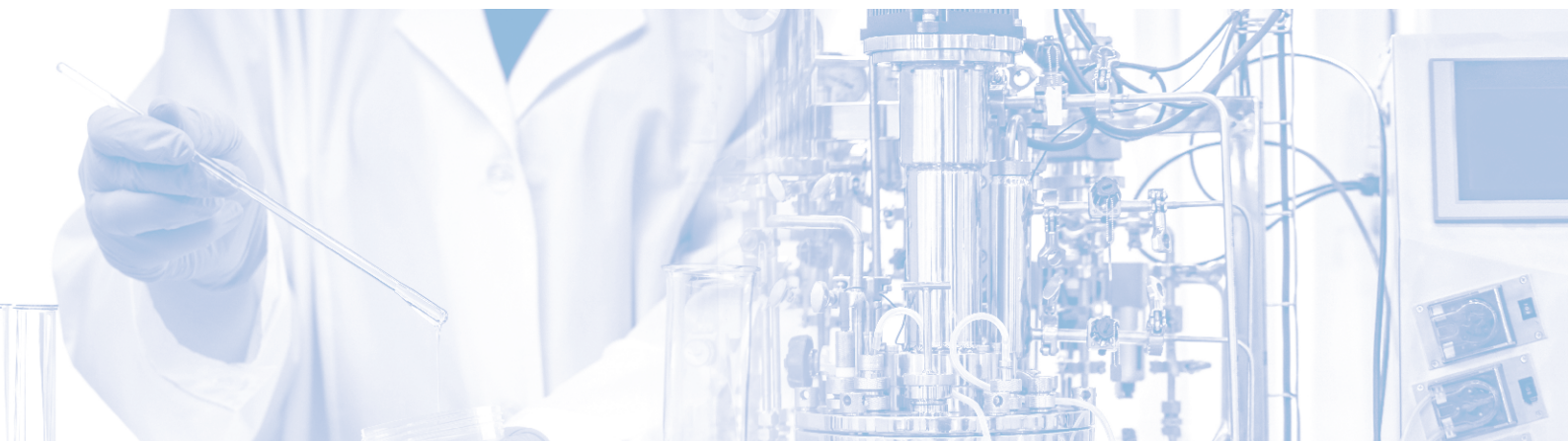


图 7：细胞培养缩小模型建立的参数要求



纯化工艺缩小模型

层析步骤中通常使保留时间、柱高和生产保持规模一致，在此基础上体积相关参数线性缩小；混匀步骤中体积相关参数按线性缩小，并采用等P/V等措施保证混匀效果；过滤步骤中采用线性缩小，保证载量、单位面积流速或者压力一致。



图8：纯化工艺缩小模型建立示意图

可比性研究

对建立的缩小模型，需要与生产批数据进行过程代谢，产品质量等方面进行可比性研究，确认缩小模型可代替商业化生产规模。

通常根据商业化生产规模，建立 ± 3 SD（图9虚线）或者95%置信区间（图10球形区域），细胞培养过程代谢参数，产品质量数据和过程数据若处于该区间内，则证明缩小模型可比。即该缩小模型可代替商业化规模，用于PC研究。

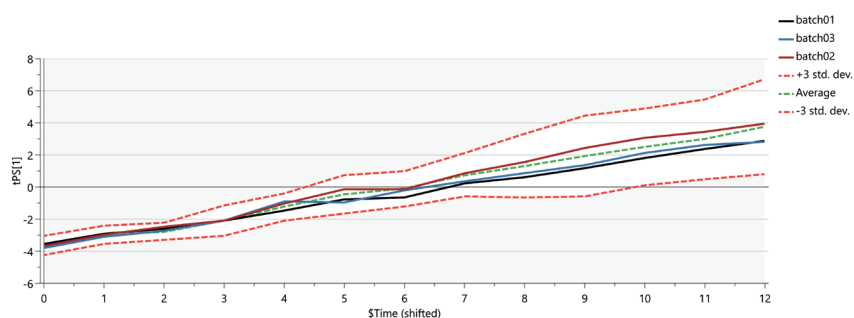


图9：不同天数细胞代谢曲线得分图（Simca软件）

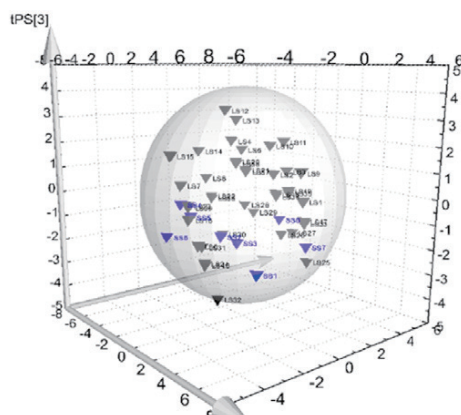


图10：产品质量得分图（Simca软件）

Simca：可基于商业化生产工艺和缩小模型的数据对比构建PCA/PLS模型

实验设计

实验设计 DOE 是一种结构化、有组织的方法，用于确定特定工艺过程中影响因素和输入结果之间的关系。在工艺表征过程中，需要进行科学合理的 DOE 实验设计对 CPP 进一步表征，从而确定出 CPP 的操作范围。这部分工作的主要目的是为了给商业化生产制定工艺操作范围的边界，最终确定控制策略。

常用实验设计类型：

部分析因设计：

可以使用较少的实验次数筛选出主效应，但不能识别交互作用和曲面效应；

全析因设计：

针对所有可能的因子设置组合都会运行实验，允许估计所有可能的交互作用，但实验量增加，不能识别曲面效应；

响应面实验设计：

在析因实验基础上增加中心点和轴点，可识别主效应，交互作用及曲面效应，但实验量太大，仅适用于 3-4 个因素以下实验；

确定性筛选实验设计：

大幅缩小实验规模，在满足显著因子稀疏性的条件下可以估算所有显著因子的主效应项、主效应二次项和二阶交互作用项的系数

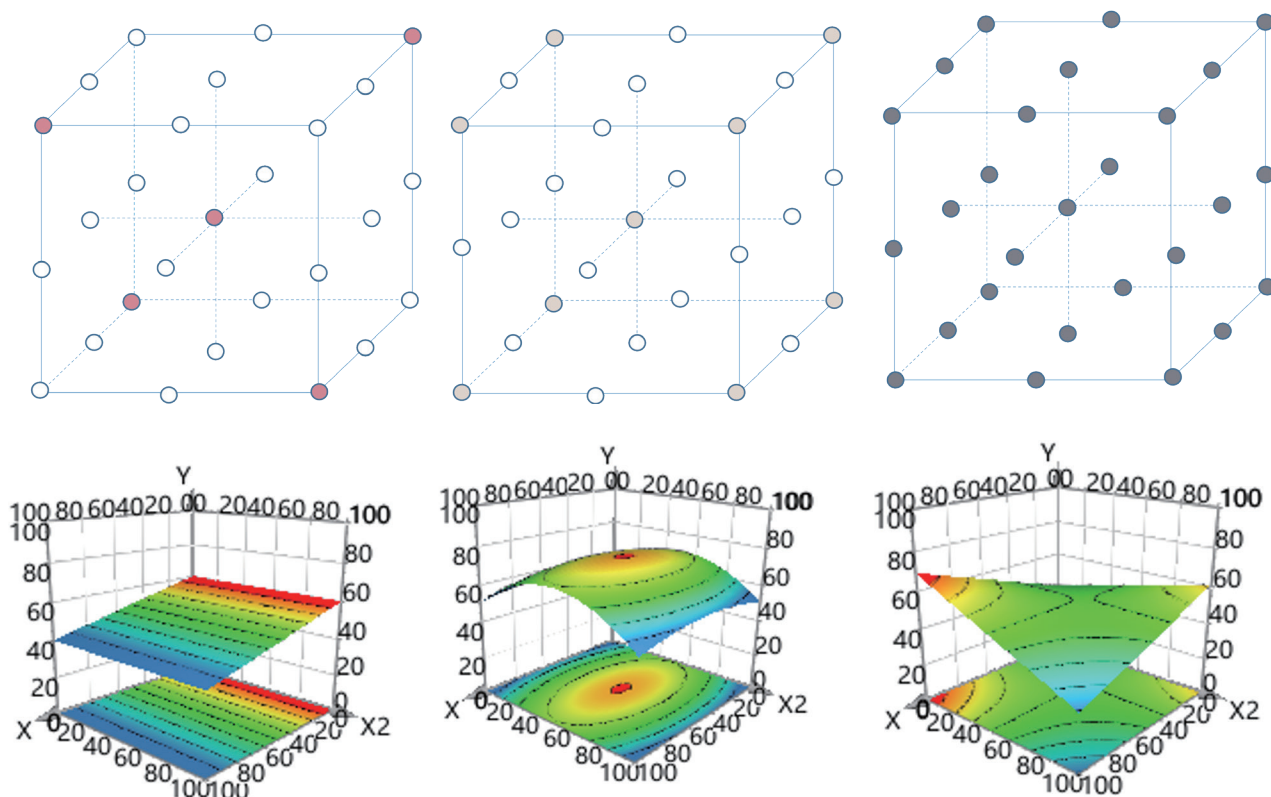


图 11：不同 DOE 设计原理示意图（MODDE 软件）

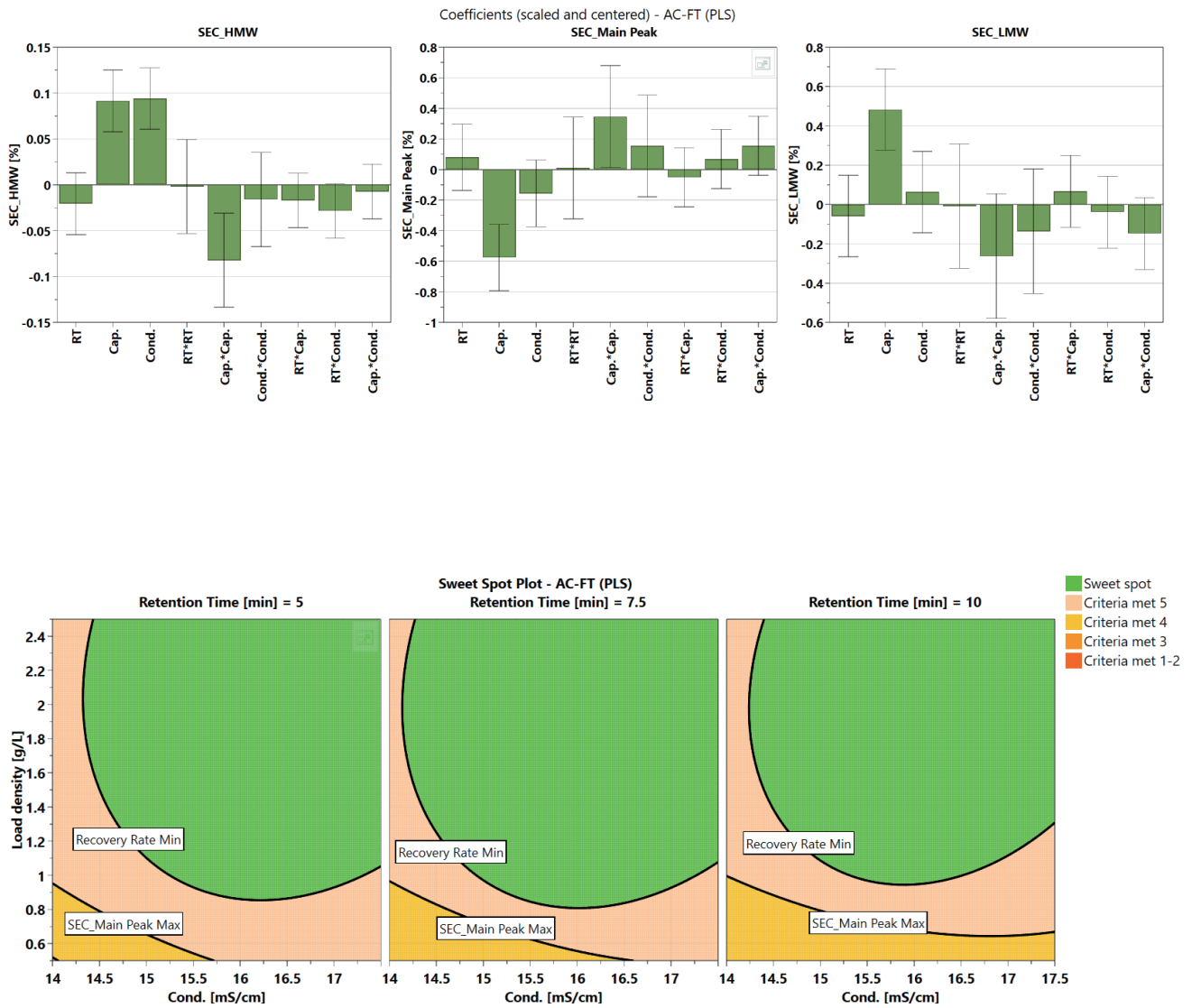


图12：设计空间示意图（MODDE软件）

根据筛选实验结果，确定有显著效应的参数，如需则进一步进行响应面实验设计。根据实验结果，确定参数设计空间。

控制策略

根据 DOE 实验结果或单因素 / 失败边缘考察，确定设计空间。

针对设计空间的边界可确定单因素的参数经验证的可接受范围（PAR），当保持其它参数恒定时，此参数范围内操作将生成符合相关质量标准的物料。

在参数设定中点上，结合设备和工艺的波动范围，在 PAR 范围内可确定正常操作范围（NOR）。

在商业化生产中工艺参数一旦超过 PAR/NOR 就表示该批次失败，而任何在设计空间范围内的变化都不视为变更，无需向监管部门提交补充申请并获得批准。

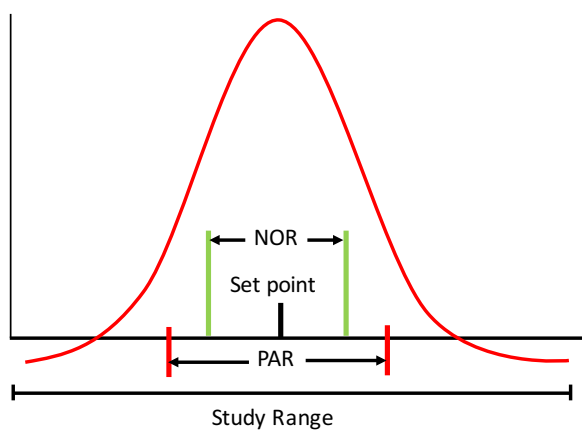


图 13：控制策略示意图



PC 阶段的主要目的是建立合适的、有效的控制策略。

在 PC 过程中随着产品知识增加，稳健的控制策略应包含过程中各个单元操作的所有元素。通过工艺输入即可持续稳定地确保工艺表现和最终产品质量均满足要求。

该控制策略将在后续工艺验证中被验证，并应用到今后商业化生产中。

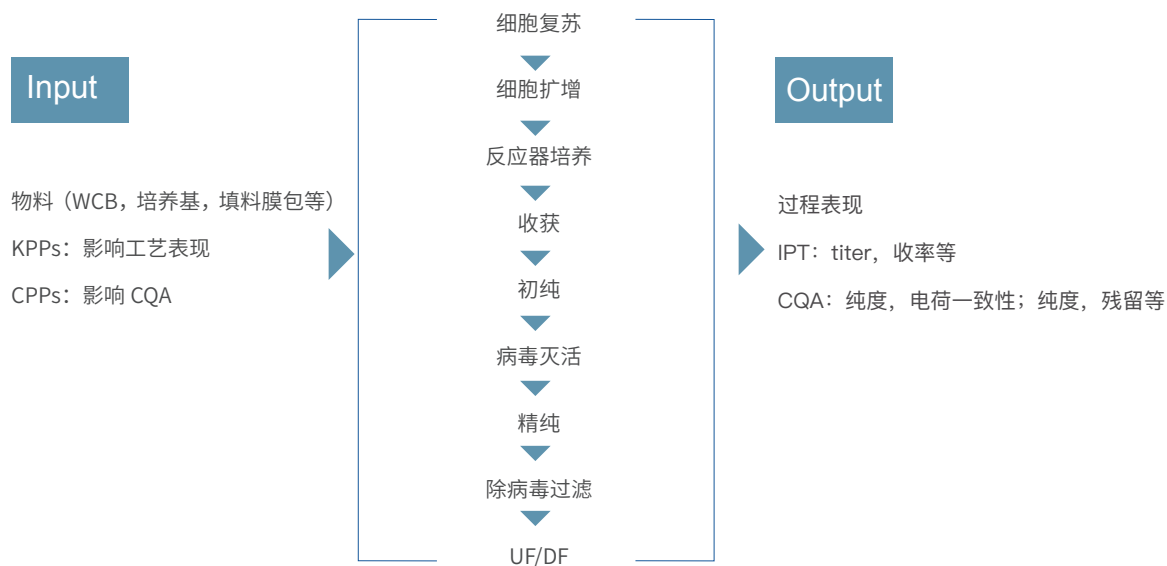


图14：各个单元操作中控制策略示意图



工艺验证

cGMP 法规要求对生产工艺进行设计与控制以保证中间产品和成品始终如一地符合质量要求。工艺验证过程即是为了证明按工艺表征阶段确定的工艺进行生产操作，产品的质量能持续满足质量要求。工艺验证应该在商业化生产批次放行之前进行，包括车间、设备、公用设施的设计和确认（需在工艺验证前完成）以及工艺性能确认（证明工艺变量的可控以及生产出符合预定质量属性的产品的能力）。cGMP 一般条款和具体条款中也规定，工艺验证是必要的^[4]。

验证主计划

工艺验证开始前应制定验证主计划（VMP），其定义了工艺验证范围、基本原理和包含了执行工艺验证研究列表等内容；该计划要求所有验证文件是在一个严格的文件控制流程里面，该文件的发布和修订由一个审批表控制，确定名称、签名、日期和签字人的权限级别。

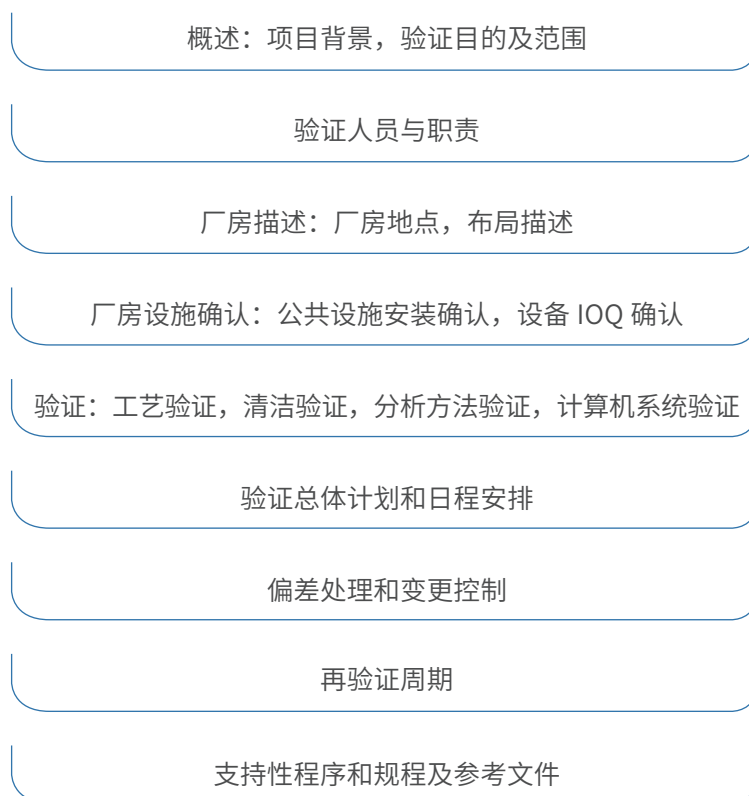


图15：验证主计划的主要内容

工艺验证的准备

在执行 PPQ 之前，应进行准备状态评估，已确定所需信息的可用性或完成时间，并确保有适当的设施、设备与训练有素的人员来成功完成实践。

设备	IOQ 验证，清洁验证，仪表计量，计算机系统验证……
厂房	环境验证，人流物流控制，生产厂房消毒程序……
分析方法	确认用于 PPQ 检测的是已验证的分析方法
原料	根据相关药典标准放行相关原辅料，确认 CMA
质量体系	完成偏差 & 变更关闭和人员培训……

图16：工艺验证的准备阶段

工艺性能确认

PPQ 是工艺验证的主要要素，以显示工艺的一致性、污染物清除，以满足 CPP、中间工艺控制、性能参数与 CQA 的可接受标准能力。

PPQ相关验证：

表1：工艺性能确认阶段的主要内容	
验证项目	验证内容
3批商业化PPQ验证（含DS/DP生产/放行）	按PC确定工艺进行3批商业化规模验证，确认控制策略可持续生产质量符合的产品
DS/DP稳定性研究	利用PPQ产品，验证DS / DP长期/加速/影响因素稳定性
中间品保存稳定性验证	PPQ阶段验证纯化中间品的稳定性
辅料、原液混匀验证	验证培养基配制，辅料添加过程中吐温、蔗糖和蛋白的混匀效果
验证批次表征分析	验证批次进行详细的结构表征
原液/成品运输验证	验证PPQ阶段原液/成品的运输稳定性
商业化规模EOPC检测	对三批未处理上清和至少一批PPQ生产的终末细胞进行检定，以控制生物制品潜在病毒污染
商业化规模UPB检测	
除病毒工艺验证	确认工艺对可能存在的病毒以及可能无法检测到的外源病毒的去除和灭活效果
相关物质研究（工艺相关杂质）	通过实验室规模研究与PPQ批中间工艺产品来评价杂质清除率

支持性验证

表2：工艺验证阶段的其他支持性验证内容

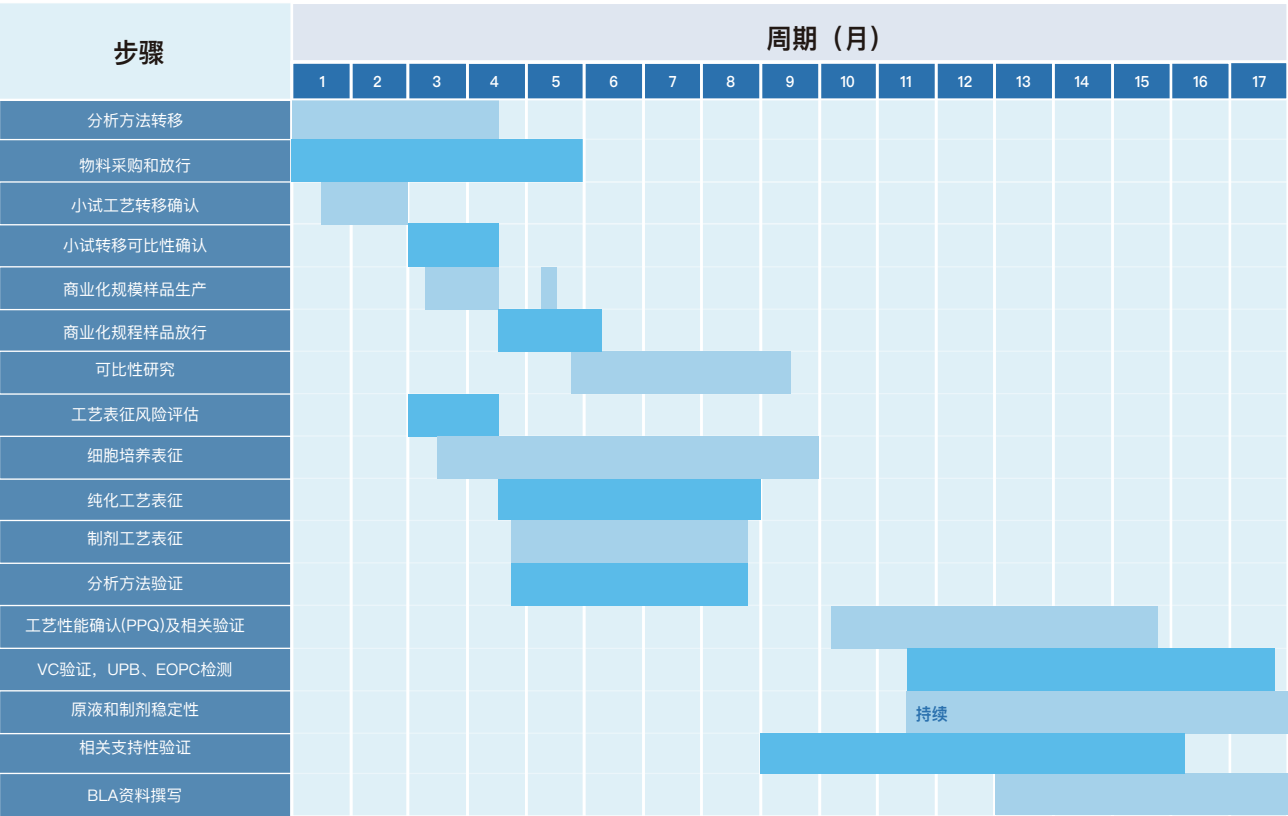
验证项目	验证内容
清洁验证（设备，层析柱）	验证清洁工艺效果
培养基有效期验证	验证培养基保存有效期
填料寿命验证	缩小模型验证确定工艺下填料最长使用寿命，同时持续进行大规模验证
超滤膜寿命验证	缩小模型验证确定工艺下膜包最长使用寿命，同时持续进行大规模验证
Buffer 有效期验证	验证 buffer 室温保存有效期
直接接触无菌物料和产品的设备/部件灭菌验证及除热源验证	验证无菌工艺中关键设备对物料、设备部件等的灭菌、热源去除及无菌保持能力
一次性耗材相容性验证	对不同风险级别的一次性耗材，制定相应检测方案，并进行可提取物或浸出物试验等安全性评估
滤芯验证	滤芯细菌截留试验和吸附评估
包材密封性验证	根据产品特性，选择微生物侵入法/色水法/真空衰减法等对产品的容器密封性进行验证
细胞库相关验证	验证细胞系单克隆源性及遗传稳定性
细胞库保存验证	验证细胞在储存环境下的稳定性



项目周期

金斯瑞蓬勃生物标准工艺表征方案通常需要7个月的时间。从技术转移开始计算，历经关键临床样品制备，工艺表征，和工艺验证，整个周期通常需要17个月。

我们同时还提供Fast PC快速工艺表征方案，可在4个月内将项目推进至PPQ阶段，14个月即可BLA准备就绪。Fast PC方案适用于单抗和对称型双抗水针，对采用加快上市注册程序的药品尤为适用。





金斯瑞蓬勃生物（GenScript ProBio）是南京金斯瑞生物科技有限公司旗下的生物医药CDMO业务。南京金斯瑞生物科技有限公司成立于2002年，并于2015年在港交所主板挂牌上市。集团植根于基因合成技术，业务范围涵盖生命科学服务及产品、工业合成生物产品、生物药CDMO及细胞治疗四大领域。

金斯瑞蓬勃生物的前身是南京金斯瑞生物科技有限公司生物药事业部（BDBU），该部于2019年1月成立。

"ProBio"代表了三种核心—Proactive、Professional以及Process。金斯瑞蓬勃生物继续以专业的解决方案和可控的质量流程主动提供端到端服务（发现到商业化），以加快为客户开发药物的过程。

目前金斯瑞蓬勃生物已建立整合的创新生物药CDMO平台，主要包括两大服务领域：治疗性抗体药和基因与细胞治疗。我们致力于推动创新，加速生物药从靶点开发到市场的过程。

金斯瑞蓬勃生物拥有一站式抗体药开发解决方案，涵盖抗体药发现（杂交瘤技术、噬菌体展示技术、单B细胞、全人源技术、双特异抗体技术）、抗体工程（人源化、亲和力成熟、成药性评价与优化），抗体药开发（稳定细胞系建立、工艺开发），以及临床与商业化生产。金斯瑞蓬勃生物的基因细胞治疗整体解决方案涵盖了IND申报资料撰写，临床样品生产和商业化生产。工艺开发质量体系确保了合规性，数据完整性和可追溯性，所有的试验偏差都被严格研究和记录。金斯瑞蓬勃生物始终以"提供最好的质量给客户，为客户的利益服务"为理念，致力于帮助客户缩短生物药物从开发到临床使用的时间，并显著为客户降低研发成本，加速医药转化，共建健康未来，助力2025医药行业"中国制造"。



参考文献

[1] PDA TR60-3

[2] ICH Q8

[3] FDA Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices

[4] FDA cGMP 21CFR part 210-211



金斯瑞生物



蓬勃生物

联系我们

网址：www.genscriptprobio.cn

邮箱：cdmo@genscript.com

电话：400-025-8686-3172

地址：江苏省南京市江宁科学园雍熙路 28 号