



技术转移 指南

TECHNOLOGY
TRANSFER
GUIDE

www.genscriptprobio.cn

目 录

技术转移简介 01

技术转移管理 02

技术转移流程 03

技术转移要点 04

文件转移 04

差距分析 05

风险评估 06

案例分享 07

技术转移总结 11

技术转移简介

ICH Q10 中对技术转移有清晰的定义。技术转移活动的目标是通过在研发和生产之间，两个生产场所之内或之间转移产品和工艺知识来实现产品的商业目标。这些知识形成了生产工艺、控制策略、工艺验证方法和持续性改进的基础。

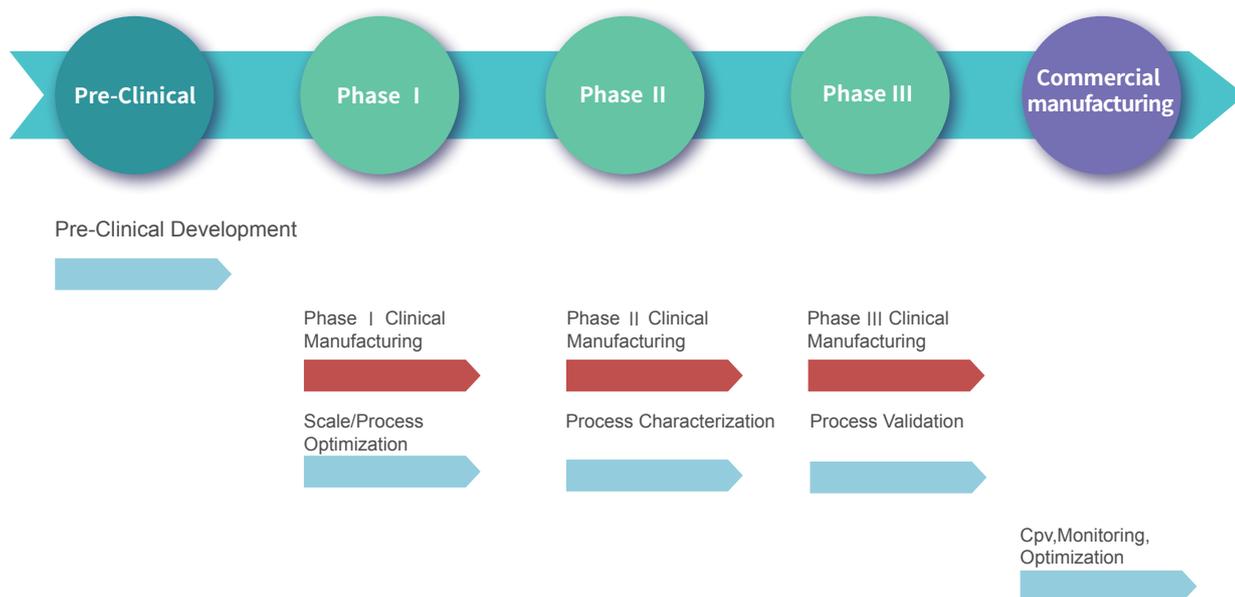


图 1 技术转移发生的阶段

从定义上来看，技术转移贯穿于整个药物的生命周期。从早期临床前的研发阶段到临床 I 期样品的生产过程，往往需要进行产地的转移和规模上的放大。随着临床的进展，在临床 II 期会面临规模的放大，因此也需要进行技术转移。对于临床 III 期样品生产，建议和商业化产地及规模保持一致，因此往往会面临产地变更和规模变更。而在商业化阶段，由于现有产量不能满足市场销售的增长，或者为了保证供应，往往需要建立新的生产线，或者引进新技术以降低生产成本，这些都需要进行相应的技术转移。

技术转移可以发生在同一个公司不同的部门间，也经常发生在不同的公司之间。在同一个公司内部，从研发到临床和商业化生产，都需要技术转移来处理工艺放大、产地转移和工艺变更活动的管理。公司内部转移的优势在于，接收方和转移方在同一个公司体系下，具有相似的程序、理念和管理系统，更有益于技术转移的管理。在这种情况下，技术转移的目的是将研发工艺转化成耐用性好、可持续供应市场的商业化工艺。

对于需要和 CDMO 合作的企业来说，技术转移更是一个常规而频繁的操作，并且牵涉到不同公司之间的转移，即生产工艺从一个产地转移到另一个产地。这里面临的挑战也就更大，双方的设备、厂房、质量体系及人员均会有差异，而且对于工艺信息的传递和接收，也有沟通上的障碍。在此情况下，技术转移成功的要素之一就在于转移方愿意分享所有的技术细节，而不仅仅是文档。

技术转移管理

技术转移管理，特别是组织和交流，对任何公司都是一个挑战。通常技术转移管理采取三级组织结构。第一级是转移公司的决策层，负责转移项目的决策、预算、里程碑管理以及重大的变更批准。第二层级是项目经理及各功能部门的主管，主要负责项目管理和一些问题的决策。第三层级是各职能部门的一线人员，包括研发、生产、分析、质量、法规注册、工程、财务、供应链、法务及 EHS 部门，主要是解决各模块的技术问题。

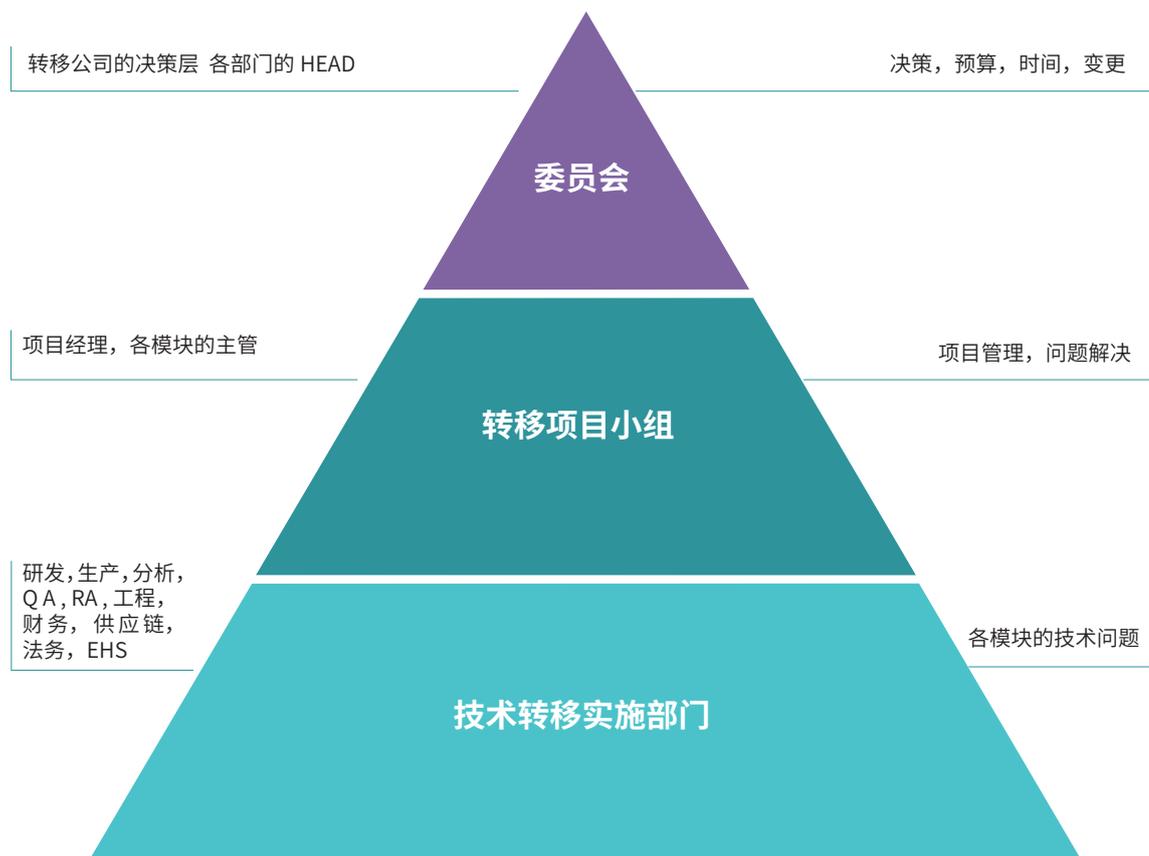


图 2 技术转移管理的组织架构

技术转移流程

ICH Q10 中对技术转移有清晰的定义。技术转移活动的目标是通过在研发和生产之间，两个生产场所之内或之间转移产品和工艺知识来实现产品的商业目标。这些知识形成了生产工艺、控制策略、工艺验证方法和持续性改进的基础。

一、可行性评估

质量协议，团队，制定标准

二、信息交换和转移方案制定

差距分析，风险评估，降低风险措施，转移方案制定

三、实施转移

小试确认，规程和文件建立 / 确认，设备确认，物料放行，分析方法确认，测试批次 / 工程批，PPQ

四、技术转移报告

相似性 / 可比性分析报告完成，稳定性报告完成，技术转移总结报告

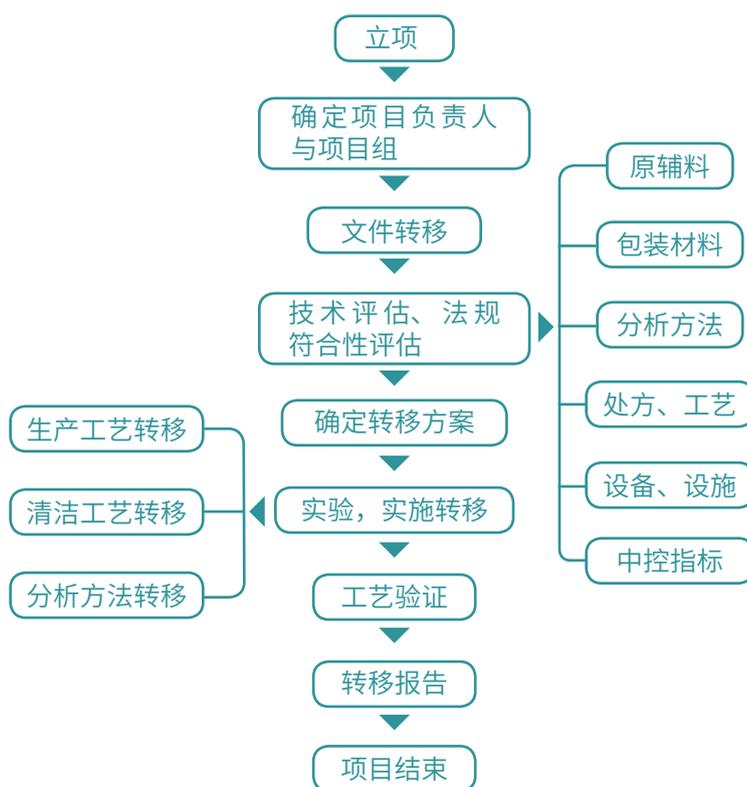


图 3 技术转移的流程

在 PDA TR65 中，对于技术转移的内容和流程都有比较详细的描述。通常技术转移过程可以分为四个步骤：

第一步是可行性评估，由决策层主导，包括转移项目的可行性评估、相应的质量协议、组建技术转移团队以及制定可接受的转移标准。项目的可行性分析一定要在项目执行之前确定。

第二步是信息交换和转移方案制定，这一步是技术转移成功的基础。转移双方根据收集的信息，对设备、耗材、工艺、人员等进行差距分析，并对差距进行风险评估。对于可能影响产品质量的风险点，要制定相应的风险降低措施，最终制定转移方案。

第三步是实施转移，包括分析方法转移、生产工艺转移、清洁工艺转移以及相应的工程批、验证批。

最后一步，根据过程的相似性和产品质量的可比性，完成技术转移报告。

技术转移要点

在技术转移流程中，第二步充分的信息交换非常关键。接下来，我们将着重介绍第二步信息交换和转移方案制定中的技术要点。

文件转移



图 4 技术转移要点 - 文件转移

对于文件和信息转移，可以从以下四个方面考虑。

- 1、分析方法：**包括原辅料、中控、原液、成品的放行方法和确认证验报告，以及用到的设备和耗材。
- 2、质量标准：**包括原辅料、中间品、原液、包材、半成品、成品和公用介质的质量标准。
- 3、生产工艺：**包括工艺开发报告、工艺规程、批记录、生产设备清单、原辅料信息以及初步评估的 CQA、CPP、中间品稳定性数据。
- 4、验证：**这部分主要是临床后期要考虑的内容，包括工艺验证、介质和膜包寿命、运输及保存条件、包材和存储介质的相容性以及生物安全性相关的验证报告。

建议转移双方提前准备转移文件清单，并根据清单进行技术转移和确认。以分析方法转移为例，技术转移过程中所需文件清单包括：

- 参比品质量标准和 CoA
- 原液和成品的放行检验方法 SOP
- 原液和成品放行检验方法开发报告
- 原液和成品放行检验方法验证报告
- 中控检验方法 SOP 及检定报告
- 原辅料的检验方法确认报告及方法 SOP
- 所有分析设备仪器及关键试剂和耗材清单

差距分析



图5 技术转移要点 - 差距分析

在收集到相应的信息后，可以从以下六个方面进行差距分析：

1、人员资质：

生物大分子的工艺需要操作人员有一定的专业技术背景，因此需要明确相关人员是否经过相应的培训。

2、设 备：

除了关键的生产、工艺设备的性能参数外，对于中间检测的仪器设备，也要考虑相应的差距。

3、材 料：

要考虑原辅料和耗材是否一致，同时要考虑供应链是否能够支持生产需求。

4、方 法：

工艺规程是否能够在接收方实现。

5、环 境：

主要是在生产产地转移的时候，对于厂房的布局、洁净级别、温湿度和光线情况的差异分析。

6、测 试：

主要是分析方法、设备、耗材和参考品的差异。

风险评估

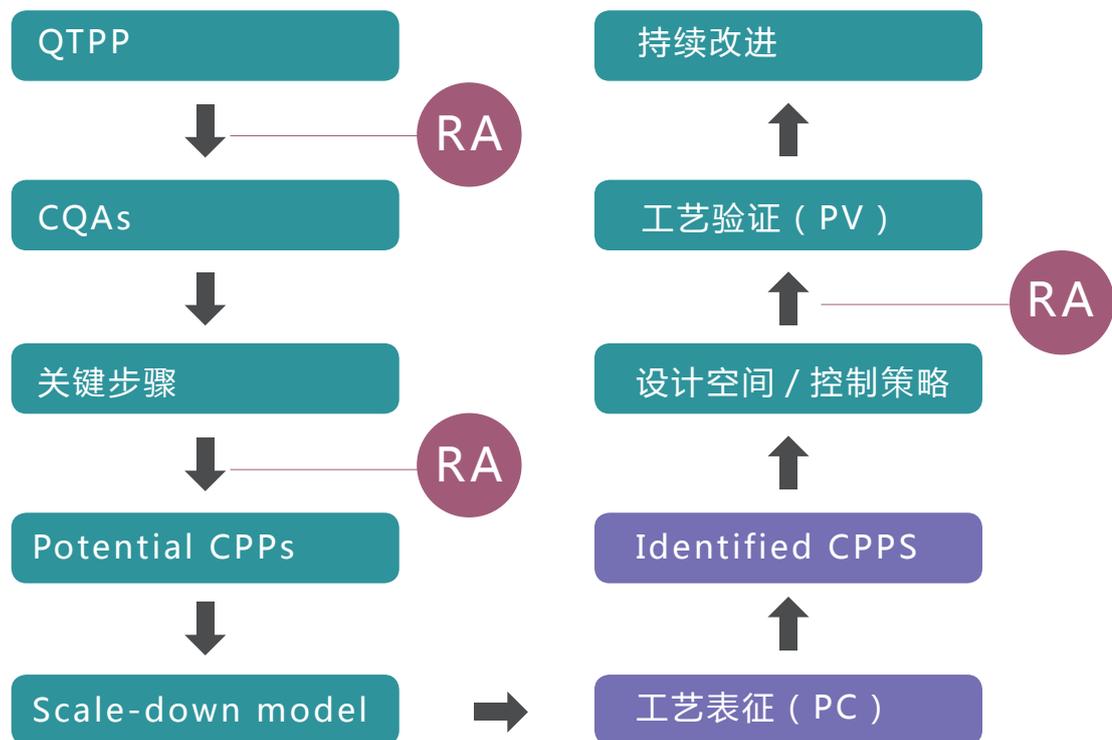


图6 技术转移要点 - 风险评估

针对差距分析的结果，对其进行风险评估。风险评估贯穿于整个药品的生命周期，在早期开发过程中，要进行初步风险评估，确定 CQA 和 CPP。随着对产品了解的深入，以及工艺表征和工艺验证的完善，会持续对 CQA 和 CPP 进行风险评估。ICH Q9 中提到的风险管理工具有 FMEA 失败模型和影响分析，FMECA 失败模式、影响和关键性分析，FTA 失败树分析，HACCP 危害分析和关键控制点，HAZOP 危害与可操作性分析等。

差距分析



图 7 技术转移要点 - 不同规模参数转换

在技术转移的过程中，还要注意规模的变化对技术参数的影响。对于与规模相关的参数，需要进行相应的计算转换。例如在细胞培养过程中，pH 控制策略、温度、补料策略都是与规模无关的，而搅拌速率、通气大小和培养体积则需要相应的计算转换。再比如在纯化过程中，柱高和柱效维持在一定的范围，保留时间、载量和洗脱条件维持不变，而柱体积和上样体积需要随着规模变化。膜工艺中，膜的载量、型号维持不变，而膜面积和流速则需要进行相应的改变。

案例分享

接下来，我们将通过实际案例来展示如何进行技术转移中的差距分析。在细胞培养过程中，会遇到不同规模和品牌的生物反应器之间的转移，需要对不同反应器进行参数转化，关注温度、转速、通气等关键参数。在层析阶段，会遇到不同品牌的层析设备或者同一品牌层析设备的不同型号，需要对不同的层析设备进行吸光度差别的确认和对比测试。在超滤步骤，如果超滤设备的原理一致，需要关注膜面积和泵速，并评估泵速是否满足生产需要。对于物料，如不同厂家的 NaOH，则需要对比质量标准。

工艺流程	名称规格	生产厂家	关键参数	名称规格	生产厂家	关键参数	差距
	SU			RU			
细胞培养	20L EZ-Control 生物反应器	Applikon	微泡孔径 15um 大泡孔径 1mm pH、DO、温度、转速	Hyperforma 200L 一次性生物反应器	Thermo	温度、转速、通气、DO 等	不同反应器操作参数有差异，需进行 scale-up 策略分析
亲和 / AEX/CEX 层析	AKTA Avant/ AKTA Pure25/ AKTA Pure150	Cytiva	UV 光程 2mm. 最大流速 25ml/min/150ml/min	AKTA Ready	Cytiva	1、UV 光程 2mm 2、流速范围：3-175L/H (Low flow kit) 3、流速范围：7.5-500L/H (High flow kit)	与设备供应商确认吸光度是否有差别，并进行同一样品对比测试
超滤	SMTTF20008	Millipore	一次性系统，工艺泵速 200 LMH	MC0SP01FS1	Millipore	不锈钢系统，最大泵速 5L/min	原理一致，需要根据膜面积，评估泵速是否能满足生产需要
物料	NaOH	Merck	USP	NaOH	江苏勤奋	CHP	用于系统清洁，不与产品直接接触，对比质量标准。

图 8 差距分析案例

Parameters	Bioreactor A			Bioreactor B			Bioreactor C			Bioreactor D			
	3L	15L	B-50	B-200	B-500	B-1000	B-2000	C-50	C-50	C-250	C-500	D-200	D-500
Standard Parameters													
Max Working Volume(L)	2.1	12	50	200	500	1000	2000	50	50	250	500	200	500
Min Working Volume(L)	0.6	3	22	40	100	200	400	25	10	50	100	50	125
H/D	1.5	1.45	2.3	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.8	1.8
Di/Dt	0.34	0.34	0.72	0.39	0.35	0.34	0.34	0.318	0.318	0.335	0.332	0.38	0.38
Impeller diameter (in) applikon (mm)	45	74	8.7	8.7	10.4	12.7	16.5	111.1	111.1	200	251	225	310
Impeller type (M40E)	marine	marine	blade	blade	blade	blade	blade		marine	marine	marine	blade	blade
mpeller Np													
Max Agitator (RPM)													
HeadswEEP (sLPM)													
Air sparge (sLPM)-1 mm													
Max Oxygen sparge (sLPM)-20 um													
P/V (W/m ³) * Must < 100 W/m ³													
Modified P/V (W/m ³)*													
Tip speed (m/s) * Must < 2.5 m/s													

在技术转移过程中，双方的反应器在规模和品牌上，都有可能不同。那么，针对不同品牌的反应器，需要收集其结构和功能参数，构建相应的转换模型。同时针对不同的规模，还要建立相应的放大和缩小模型。如果对于不同品牌的反应器的转换没有经验，可以采取先对转移方进行缩小模型确认，然后根据接收方的放大经验和模型进行转换。金斯瑞针对主流生物反应器之间建立了参数转换模型，图 9 中展示了部分转换数据。

图 9- 不同反应器参数转换案例

除了关键的生产设备以外，还要额外关注中控检测设备之间的差异。例如，对于细胞密度和活率的测定，不同的仪器在不同的范围，会产生一定的差异。因此，需要分析这种差异对接种密度检测的影响。

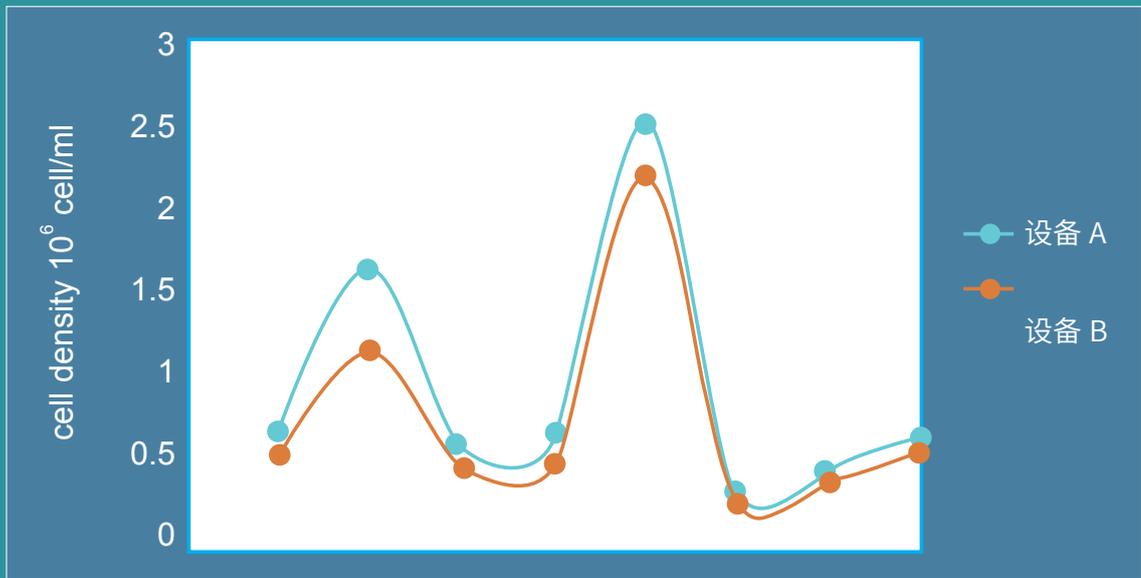


图 10- 不同检测仪器数值差异转换案例

下游纯化仪器中，收集样品的紫外吸光范围是一个关键的参数，因此要考虑层析系统光程的差异并进行相应的换算。例如采用一定的标准品，分别在不同的仪器上测定其紫外吸收值，进行数据拟合和转换。

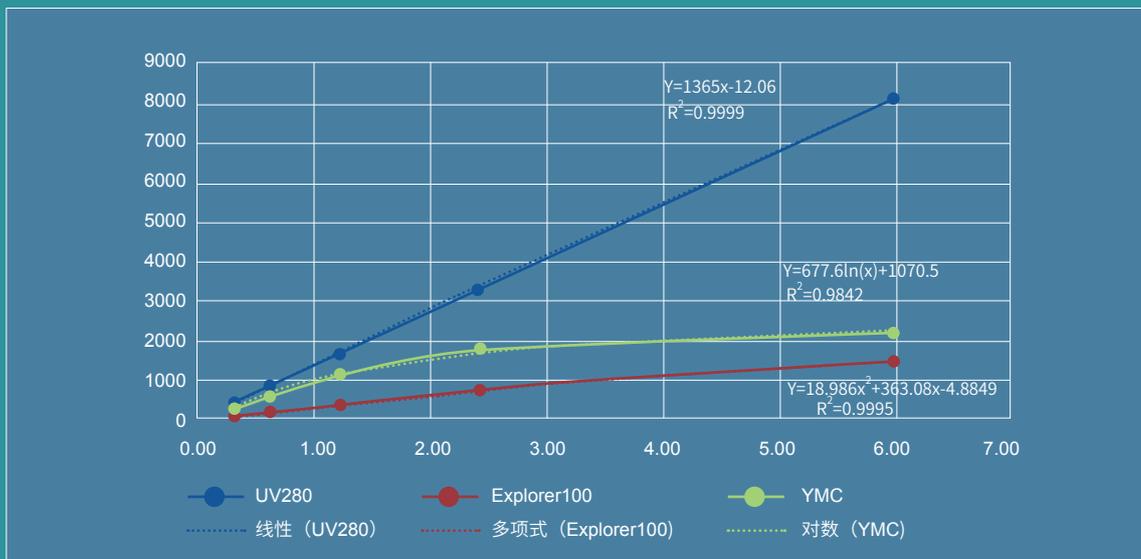


图 11 - 不同层析设备紫外信号转换案例

技术转移总结

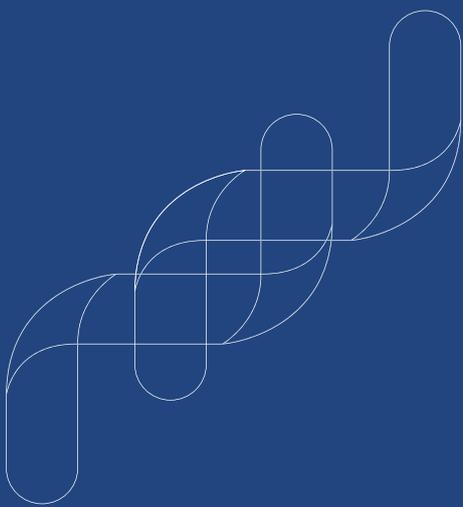
技术转移贯穿于整个药物的生命周期中。一个成功的技术转移，除了要按照一定的流程和指导原则执行外，还有一些其他因素，包括双方要基于良好的工作关系，遵循公平、信任、尊重的原则，才能更有利于双方的沟通。另外，转移方要愿意分享自己的知识，并不仅限于文件，更重要的是在项目中的经验。同时，技术转移要基于双方优秀的团队，以成功转移为共同的目标，相互协作，才能快速解决问题。双方在早期就沟通工艺细节，建立合理的控制策略，也是促进技术转移成功的因素。

在本手册中，仅粗略介绍了技术转移的一些流程和要素，更加详细的内容，可以参考 PDA TR65 Technology Transfer 及 WHO 发布的《药品生产技术转移指南》。



技术转移指南

TECHNOLOGY
TRANSFER
GUIDE



江苏省南京市 江宁科学园雍熙路 28 号

电话 / 400-025-8686-3172

Email / cdmo@genscript.com