

持续工艺验证， 生物工艺管理的重要环节

生物制品的生产过程会随着时间而变化，过程会不断改进，需要企业不断进行回顾——因此监管机构希望企业长期关注如何能确保生产工艺持续始终保持如最初验证过的一样。美国食品药品监督管理局（FDA）对此建议企业开展持续工艺验证（CPV，Continued Process Verification）。

文 / Christopher Taylor

当企业的生物工艺已经被设计与开发出来，相关的 DoEs 实验已经执行并经过了妥善分析，工艺验证也已经完成（可能是三个批次的生产）并且生成了验证报告；继而 FDA 或其他监管机构批准并同意继续整个过程，企业甚至已经有了一些基于数据的放行标准，此时工艺部门是不是就可以进行庆祝并将剩下的工作全部交给质量和运营部门了呢？并不完全是这样。

不容忽视的是，GMP 生物制品的生产过程会随时间发生不断的更新和改变，在未来不一定还会与最初设计的过程完全相同。对此，FDA 建议的解决方法是开展持续工艺验证（CPV）。在 FDA 的工艺验证指南中，提到了三个阶段的工艺验证方法论，第三阶段便是在阐述 CPV 的问题。CPV

是质量源于设计（QbD）工艺开发理念中极容易被低估的部分：它持续时间长，却经常在最后关头才被提及，工艺工程部门对其投入的资源不足，质量部门也往往不够重视。

1. CPV 的基础与核心

CPV 的基础工作要求其实非常简单直白，其中基本的要求是药企必须持续不断地验证关键质量属性（CQAs，Critical Quality Attributes）、关键过程参数（CPPs，

Critical Process Parameters）以及其他相关的工艺信息，以确保对已验证状态的维护。这个过程不仅包括对可接受条件的检查，还包括使用合适的软件程序对这些属性和参数进行趋势化分析与详细的监控。

那么实行 CPV 应从哪里着手呢？首先，FDA 的《工艺验证指南：一般原则和实践》（Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices）为我们提供了纲要：“工艺验证被定义为对



本文作者就职于柯尔柏医药软件有限公司。

对生物工艺过程的数据管理越早开始越好

数据的收集与整理过程。该过程从工艺设计阶段持续到生产阶段，建立了一个科学的依据以证明工艺可以持续的交付质量合格的产品。”

此外，CPV 也是一个收集和分析数据的框架，可以确保药品生产工艺处于持续的控制状态。这种对工艺过程的控制状态也与工艺验证的最终目标一致，这就是为什么 FDA 将其纳入了整体验证方法：“必须建立一个持续的项目来收集和分析与产品质量有关的产品生产和工艺数据。所收集的数据应该包括相关的工艺过程趋势和工艺输入物料、在制品物料以及称配质量数据。”[《工艺验证指南》§ 211.180(e)]

目前，网上有许多描述 CPV 方法的论文和大量执行良好的案例可供研究。对于总体验证策略的快速回顾，过程通常可以被分为 3 个阶段：

- (1) 工艺表征研究；
- (2) 工艺性能确认；
- (3) 持续工艺验证。

显而易见，CPV 是工艺表征研究和性能确认的延续。但是这并不仅是一个简单的分阶段过程，后文会对其进行详细介绍，来自过程 (1) 和过程 (2) 的信息均应该包括在 CPV 中。

CPV 可以有多种形式，但其核心是一个持续研究计划。该计划包括了在 GMP 生物制品生产过程中需要持续监控的参数和属性列表。不合格的标准、偏差和发展趋势必须定期与工程、制造和质量部门的主题专家进行评审，以确保工艺尽可能地时刻都保持在受控的状态。通常我们能够在控制图上对这些关键的参数值和属性值进行监测，但需要注意，



协作数据分析平台可协助开发出工艺数据的隐藏潜力

控制图的绘制采样频率需与生产制造节奏相匹配。

那么实行 CPV 能为企业带来什么收益呢？通常有以下 3 点：

- (1) 确保合规。

实际上，企业必须这么做，FDA 对此也有明确的要求。因为 FDA 会认定 CPV 是工艺验证计划的一部分，所以他们会在 GMP 审核的时候检查确认企业的持续工艺验证计划。如果没有足够的证据来证明对生物生产过程进行了充分的检测，企业将会收到监管机构发出的警告信。这也是我们观察到的很常见的检查缺陷项之一。

- (2) 避免批次损失。

生物制品商业化生产过程中出现的一个失败批次可能会耗费公司数百万美元的成本。而采用一个健全的持续工艺验证程序和正确的控制策略，可以有效地避免商业化生产中出现的失败批次。甚至即使当无法挽救整批产品的失败，也可通过迅速完成调研并解决问题来缩短处理时间，从而给企业整体生产过程带来巨大的收益。

- (3) 缓解偏差。

通过 CPV 方案可以轻易地发现工艺的长期发展趋势和可能发生的偏差。报警限提醒、软件趋势监测、甚至是对工艺过程的

多变量分析控制，都能够在首次检验结果超标 (OOS, Out of Specification) 发生很久之前提醒负责的人员注意。实行 CPV 后，不论是材料（如凝胶或介质）降解又或是细胞生成降解，OOS 均可以有效缓解。

2. 进行 CPV 需要考虑的问题

2.1 CPV 使用的数据来源

正如本文一开始便提到的，所有之前的步骤产生的信息对 CPV 方案的建立都是有帮助的，其中最常见的信息包括：

- 工艺开发数据：工艺表现的基本信息，包括在工艺开发过程中的各种时序性数据与特征数据。

- 工艺表征数据：基于工艺表现形成的先进的工艺模型可以用于设计 CPV 方案的统计复杂性。

- 风险分析：确定哪些属性与参数是关键的（如 CPPs/CQAs 等），并对其重点关注。

- 商业化生产批次和过程：放大工艺模型并确定生产的频率，这将决定检测的频率。

- 工艺性能确认 (PPQ, Process Performance Qualification) 数据：工艺知识的验证并确定验收标准。



操作员在使用维隆 PAS-X Savvy 进行数据管理

2.2 监测频率

通常监测的频率是由生产计划所决定。一年只生产 2 个批次便不需要每周都检测工艺数据，而一年使用 100 次的生产工艺显然不能等到季度的质量回顾时才进行监测。找到一个完美匹配的频率可能会很困难，但这将会帮助企业在潜在问题的监测过度 and 监测不足之间找到平衡点。

2.3 必要的统计复杂性

企业的数科学团队或许可以对所有可行参数都执行多变量数据分析，但是企业真的需要这么做吗？具备 1 个简单的控制图就足够了吗？企业是否存有足够大的数据集以便去使用强大但需要充足数据支持的过程能力指数（CpK）值？这些问题非常重要，思考这些问题时应特别注意：不要先入为主地认为越复杂越好。

2.4 合适的报警线

举例来说，假设企业决定激活每个 CQA 的所有可能的报警限制（如 Western-Electric rules 中定义的限制线），那么不出一个月，将会产生海量的调查文件堆积在办公桌上。不仅如此，我们还会发现其中大多数问题都是由流程的自然波动变化引起的，那么作为结果，可能需要彻底取消该程

序并从头开始重新设定。这个例子告诉我们：过度保守的监测并不意味着对过程有更严格的控制，在监测不到警告信息和获得太多不必要的警告信息间寻找平衡同样非常关键。

3. 建立持续工艺验证项目的基本思路

3.1 人员

FDA 建议：“应由统计学专家或是在统计过程控制方面受到过充分培训的人员制定数据收集计划，以及用于测量和评估过程稳定性和过程能力的统计方法与程序。”

本文建议更进一步：工艺工程师、数据科学家、生产部门和质量部门的专家都应当参与建立良好的 CPV 方案。因为虽然统计学专家可以帮助建立规则，但是工艺的理解和质量的要求来自工厂的各个部门，每个部门都需要贡献观点，否则很可能会遗漏关键的意见。

3.2 方式

(1) 选择参数：应先从 CQAs 开始，因为这些参数是更接近本质的；然后是 CPPs，也可以对它们进行监测，这能为工艺过程的变化提供很好的指示效果；除此

之外，还应注意步骤产量、细胞计数和其他不直接影响质量但能够强烈表现工艺是否被充分执行的过程参数，并且最后还要再加上能够预示转变与趋势的物料的属性。

(2) 确定工具：企业有什么监测软件可以使用？企业是通过传统的表格与计算器进行统计还是通过全自动的数据平台（它可以高效地提供多变量数据分析和稀疏恢复回归）？

对此，本文提供的建议是：只监测以电子形式存在的数据，并确保需要监测的数据以电子形式记录。如果每次收集数据均需要手动在批记录中翻找，无疑会令人无法接受。因此建议尽早将数据电子化归档管理。也只有到那时，企业才有精力去选择合适的统计分析软件。推荐使用实时生物工艺数据管理与分析工具，如柯尔柏的维隆 PAS-X Savvy，以确保企业的关键属性和参数能以电子数据的形式进行管理。

(3) 数据分析方法：确定将使用哪些统计学应用程序，建议在过程中寻求企业数据分析专家建议。

(4) 实施计划并确保参与：确保有适当的人员真正定期执行监测计划。CPV 的良好执行依赖于按计划实施而不是在最后关头临时抱佛脚。

3.3 开展时间

事实上对于工艺过程的监控永远是越早进行越好。让工艺开发人员现在就开始考虑传感器和实验室科技能够在未来电子化实验数据时事半功倍。另外，让工程师现在就开始准备数据的电子化也能够从第一天开始就对数据进行良好的监控和管理。 ●