生物大分子药物生产工艺技术转移关键点探讨

范宝庆，王振玉*
（杰科（天津）生物医药有限公司，天津 300480）

摘要：技术转移贯穿于生物大分子药物的整个生命周期。考虑到生物大分子药物结构的复杂性及生产的不可控性，该文将生物大分子药物的生产工艺技术转移分为临床前和早期临床样品生产，以及关键性临床和商业化阶段样品生产 2 个阶段，分别进行探讨。根据每个阶段的目标任务，从细胞株、原材料、生产工艺、外源因子安全性评价以及可比性研究等方面细化生产工艺技术转移的关键控制点，据此提出相对应的技术转移策略，并列举了生物大分子药物技术转移过程当中经常遇到的问题，以期为生物制药企业进行生产工艺技术转移提供参考。

关键词：生物大分子药物；生产工艺；技术转移；关键控制点
中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)02-0210-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.006

Exploring the Key Points of Technology Transfer for Production Process of Biological Macromolecules

FAN Baoqing, WANG Zhenyu*
(*Jecho (Tianjin) BioPharmaceuticals Co., Ltd., Tianjin 300480*)

ABSTRACT: Technology transfer is crucial throughout the entire lifecycle of biological macromolecules. Given the intricate structure and the unpredictable production of biological macromolecules, this review categorizes the technology transfer of production process of biological macromolecules into two phases: preclinical and early clinical sample production, as well as pivotal clinical and commercialization stage sample production. Depending on the objectives and tasks of each phase, key control points for technology transfer in production processes, encompassing cell lines, raw materials, production processes, safety evaluation of exogenous factors, and comparability studies, are identified. And the corresponding technology transfer strategies are suggested, accompanied by a compilation of common challenges faced during the technology transfer process of biological macromolecules, with the aim to serve as a guide for biopharmaceutical companies in their technology transfer for production process.

Key Words: biological macromolecule; production process; technology transfer; key control point

近年，我国生物大分子药物产业蓬勃发展，处于临床阶段的多个产品将在 2020—2025 年内陆续进入产业化阶段。生物大分子药物的产业化投入大，需要具备中试规模或以上的 GMP 生产能力，而目前新兴生物制药公司多缺乏中试生产能力，而大型药企对于自建生产车间又较谨慎。国家推出药品上市许可持有人（Marketing Authorization Holder，MAH）制度后，市场上提供专业化研发和产业化技术服务的合同研发生产组织（Contract Development Manufacture Organization，CDMO）增多。生物制药企业为规避风险，主动选择与 CDMO 企业合作，进行临床样品和商业化产品的生产。因此，MAH 与 CDMO 企业之间存在从实验室到生产车间的技

收稿日期：2023-06-17
作者简介：范宝庆(1982—)，男，高级工程师，从事大分子生物药的下游分离纯化研究。
通信作者：王振玉(1986—)，男，博士，从事大分子生物药研发与 CMC。
E-mail：zhenyu.wang@jeohobio.com

术转移。技术转移可以是将小试或中试规模的工艺转移至更大的生产规模，可以是将现有生产规模的技术提升或设备和平台等二次改进，也可以是制剂或者原液等不同单元操作工序的转移。技术转移的最终目的是获得符合预期质量标准的生产工艺，可以持续、稳定地进行生产满足临床需求的高质量生物大分子药物[1]。在技术转移的过程中，若商业化生产的产品质量达不到研究阶段的产品质量，往往会造成人力和财力的巨大浪费[2—3]。

生物大分子药物相对分子质量大、结构复杂，且存在翻译后修饰，呈现高度的异质性。而且，生物大分子药物的给药途径主要是静脉注射，故对制剂的均一性、安全性、稳定性、有效性等都有严格要求。因此，生物大分子药物的生产工艺比小分子化学药更复杂[4]。从早期生产工艺研发、毒理学样品生产、临床样品生产到药物上市后的商业化生产，技术转移在每一个阶段均存在复杂性和不确定性，具有较高的难度和挑战，易因缺少有效的技术转移方式或方法，以及对生产工艺细节把控不够，导致技术转移不彻底[5]。

本综述在总结生物大分子药物生产工艺技术转移经验的基础上，针对生物大分子药物具有复杂结构及较高生产难度等特点，结合相应的法规、指导原则与监管政策，将其生产工艺技术转移分为临床前及早期临床样品生产工艺转移和关键性临床及商业化阶段样品生产工艺转移两个阶段，并根据每个阶段的目标任务，从细胞株、原材料、生产工艺、外源因子去除评价、可比性研究等方面，细化、探讨生产工艺技术转移的关键控制点，以期为生物制药企业开展的生产工艺技术转移提供参考。

1 生物大分子药物临床前及早期临床阶段生产工艺技术转移的关键点

从实验室研发到生产车间，主要是进行临床前毒理批样品以及早期临床样品的生产，可参照2020年9月国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）发布的《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》（征求意见稿）展开[6]。这个阶段主要的技术转移工作是生产工艺的持续优化及生产规模的逐步放大，从非GMP环境向GMP车间转移，呈现渐进性和阶段性。这期间实验室小试工艺的稳定性、可放大性，以及技术转移前后产品质量的可比性尤为重要，是放大生产的技术基础。做好小试工艺与中试工艺的差异性分析，并在正式放大前尽可能地在实验室中建立好差异点的缩小模型，用以模拟各种不可控的因素，制定中试生产的应对策略。对于不能模拟放大的参数也应尽可能找出中试条件的解决方案。在正式的技术转移过程中，用于中试的料液也要在实验室中进行同步模拟工作，以排查技术转移过程中中试车间出现的各种突发问题，制定解决方案[7]。技术转移在这一阶段要把握好以下差异点。

1.1 工程细胞的差异性

小试工艺通常采用原始细胞库（primary cell bank，PCB）进行细胞培养，然后进行纯化及制剂工艺的开发。而毒理批以及临床样品的生产所使用的细胞株是基于PCB在GMP条件下建立的主细胞库（master cell bank，MCB）和工作细胞库（working cell bank，WCB），其细胞特性与PCB可能有异，导致上游目的蛋白表达特性发生改变，继而可能导致生物大分子药物的药效或安全性改变，最终使技术转移失败[8]。例如，某医药企业为了加快某单抗药的研发进度，采取未经单克隆分选的混克隆细胞系进行毒理学样品的生产及安全性评价，而临床样品生产采用经过单克隆分选后的MCB进行生产。药品监管机构对这2个不同细胞株生产的样品的临床疗效一致性提出了挑战，要求增加比对试验，最终反而延迟了项目的进度。在此阶段，适用的技术转移策略是在新药临床Ⅰ期样品生产及毒理学样品生产中采用同一细胞株，且尽可能采用相同的生产工艺进行生产，避免引入不必要的可比性研究[7]。

1.2 原材料的差异性

首先，要进行小试原材料与临床样品生产原材料的差异性对比，尽量保证一致。其次，在小试阶段应尽量规避动物源性材料。然而，目前国内部分生物药企业在种子扩增阶段还经常用到胎牛血清；有的药企在利用大肠埃希菌表达目的蛋白时，培养

基中也添加有动物源性的酪蛋白水解物。这些动物源性材料的批间差异较大，且被病毒污染的风险高，增加了后续商业化生产质量控制的挑战。因此，应按照不同风险等级对生物制品原材料制定相应的质量控制标准。对于关键原材料，如添加的蛋白酶等，在小试阶段就要明确质量标准[9]。此外，为保护操作员和环境的安全，在工艺开发早期就应采用低毒性甚至是无毒性的原材料，尽可能使用难燃、难爆的材料以及同质、安全的设备[10—11]。

1.3 生产工艺的差异性

小试工艺与生产工艺的差异主要体现在设备、方法设计与过程实现，以及检测方法等方面。

1.3.1 设备差异

例如：在蛋白纯化阶段，输出的收集目标蛋白参数是紫外吸光度值。但小试设备和商业化生产设备的检测池光程不一致，会导致吸光度值测定结果不一致。此外，小试工艺使用的磁力搅拌器与商业化生产中使用机械搅拌桨存在差异；小试规模的细胞发酵与生产车间大体积生物反应器在通气搅拌上存在差异；小试阶段发酵收获液的澄清操作采用杯式离心机离心，而生产车间采用管式或者碟式离心机；下游色谱柱的放大过程也可能由于硬件的限制做不到完全线性。

1.3.2 方法设计与过程实现的差异

例如：一些对温度比较敏感的蛋白，小试阶段易实现发酵收获液降温至 2 ～ 8 ℃的操作，而在商业化生产中，难以实现 2 000 L 规模发酵液（37 ℃）迅速降温度至 2 ～ 8 ℃的操作。又如：冻干工艺中，冻干总时长为 36 h，在商业化生产中需要夜班，对人员的需求比小试阶段多 2 倍。小试工艺开发阶段培养基准备以及下游纯化缓冲液的配制以升为单位来确定最终体积，而生产阶段通常采用称定质量的方式来定最终体积，也会产生差异。

1.3.3 检验方法差异

小试时的细胞计数采用台酚蓝染色计数，商业化生产使用 NC200 型细胞计数仪。小试使用高精度检测设备，在商业化生产中不能找到对应的型号或者对应的生产设备价格昂贵[12—13]。

1.4 实验室与 GMP 生产车间的环境及质量体系的差异

早期临床用药生产需要在 GMP-like 的生产车间进行，而小试工艺开发是在实验室进行的。一方面，两者环境存在差异。小试在实验室的非 GMP 条件下进行，未进行完整的温度和湿度控制，而中试样品生产在 GMP-Like 车间进行，两者环境的差别，特别是温度的差异有可能会导致终产品质量不一致；尤其是对于温敏性药物，有可能会导致蛋白结构的不同而出现生物学活性的差异[14]。另一方面，实验室阶段可能更关注工艺开发、优化及药物质量的可比性等与技术相关的部分，而放大过程中不仅注重技术，还强调合规性，须建立与之匹配的质量管理体系。考虑到生物药研发过程的渐进性和阶段性等特点，在放大阶段要根据上市产品的 GMP 要求适当做减法，如过分强调药物制造过程合规性，可能造成生产资源的浪费及项目时间的迟滞。特别是参与生产一线的员工可能忙于做各种变更和偏差分析而失去工艺改进的积极性，影响未来商业化生产的工艺稳定性、经济性和环境友好等方面的竞争力[14]。

综上所述，在技术转移过程中，不可避免会出现很多偏差甚至不可控的情况。解决这些差异一个比较好的措施就是利用风险分析工具，识别在放大过程中出现的各种不可控情况，采用失效模型评价高风险点，利用实验室的缩小模型反复模拟放大规模下可能出现的实际情况，制定高风险的应对措施。表 1 列举了某生物药中试放大过程纯化工艺的解决方案[15]。

2 关键性临床及商业化阶段生产工艺技术转移的关键点

关键性临床样品生产工艺或商业化生产工艺在该阶段已确定，因此，更强调工艺稳定性和批间一致性。该阶段主要是完成商业化生产工艺的技术转移。在接收方处成功完成商业化批量验证并按要求完成注册申报，则可视为商业化生产工艺的成功转移。

要达到此要求，首先要理解技术转移和工艺验

表 1 某生物药中试放大过程中纯化工艺的解决方案

Tab.1 Solution for Purification Process of a Bio-drug Pilot Scale-up Process

原小试纯化操作参数	500 L中试样品生产操作	小试纯化操作参数调整方案
纯化工作缓冲液均采用先配制母液，在母液基础上进行稀释操作，且按体积定容的方式进行	用天平直接称量各试剂后，按照质量配制工作缓冲液的量	模拟生产配制方法，按照质量配制工作缓冲液
色谱柱放置在色谱冷柜里，色谱过程及所用缓冲液在纯化过程中也维持在2～8 ℃	纯化缓冲液可维持2～8 ℃，但由于色谱柱体积太大，无控温装置	模拟生产纯化过程，纯化缓冲液维持2～8 ℃，色谱柱不控温
某柱色谱过程体积流速为50 mL/min	按照线性流速不变、柱高不变，等比放大至内径60 cm的色谱柱后，Capto Q柱的体积流速为400 L/h，而目前车间所用的AKTA Process流速范围为4～180 L/h，为了保障设备的安全与稳定，需在小试降低流速去模拟生产过程	取中试流速160 L/h，在小试试验中等比缩小，体积流速降为20 mL/min
某色谱过程对应的色谱柱采用Tricorn 10/20色谱柱，耐压性高，柱效在10 000以上	Tricorn 10/20色谱柱等比放大至生产，对应的色谱柱为Fineline 100色谱柱；由于纯化过程当中使用0.5 mol/L氯化钠溶液（pH<4），而Fineline色谱柱为不锈钢柱子，不耐盐、易腐蚀，需要更换为玻璃柱	在实验室级别，使用常规玻璃色谱柱，将装柱压力4 MPa降至0.6 MPa，在柱效降低的情况下模拟纯化过程

证的关系。在工艺设计阶段，技术转移要求对所转移的工艺有深入理解，须在关键性临床生产工艺确定后对生产工艺进行表征。生产工艺的表征即通过研究工艺输入对工艺输出的影响，以确定工艺参数的控制范围，提高工艺的稳定性，减少批次间差异，降低失败的风险。通过临床试验数据及临床用药生产的研发数据，参照拟上市药品规模，确定生物大分子药物的关键质量属性（CQA）。通过工艺表征，阐明关键工艺参数（CPP）、关键物料参数（CMA）与 CQA 的关系，建立控制策略，使其在设计范围内能稳定生产。在此基础上开展正式的商业化生产工艺验证，由接收方监控，如能依据确定的生产工艺稳定地生产符合质量标准药物，表明技术转移成功。

下面详述商业化生产工艺验证前，除了工艺表征外，生产工艺的技术转移关键点。

2.1 细胞库

此阶段要对细胞的单克隆源性进行充分确证。工程细胞的传代稳定性研究要模拟实际生产条件（如扩增和生产阶段加压或不加压，传代周期、培养表达工艺条件等），考察细胞水平、基因水平以及蛋白水平的稳定性，明确生产限传代次，细胞株的稳定性和产品表达必须完全覆盖商业化生产时间。细胞的安全性评估应包括对病毒、支原体等微生物的检测。如某国外药企的 WCB 稳定性研究是在摇瓶条件下进行的，但由于摇瓶规模和生产反应器规模的细胞在生长、代谢、质量等方面存在较大差异，药品监管部门建议重新开展细胞株稳定性研究，且需要在经过验证、能代表生产规模的缩小模型下进行。此外，在进行生产工艺变更后，细胞株稳定性研究仍采用变更之前的工艺作为最高限传代次的，药品监管部门也建议采用最终生产工艺重新开展细胞株稳定性研究。在开展细胞株稳定性研究时，未考察遗传稳定性研究内容的，也要重新开展稳定性研究，进行遗传稳定性研究 [16]。

2.2 原材料

生物大分子药物生产过程中使用的各种原材料来源复杂，可能引入外源因子或毒性化学材料，应按照 ChP 2020 年版“生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程”对原材料进行全面风险评估和质量控制。在上市申请时，还需在资料中明确临床试验期间生产用原材料是否发生过变更以及开展了哪些变更研究和评估。对于生产中所用的关键原材料应明确质量标准，并进行严格的供应商审计。特别是下游纯化所用的色谱填料及超滤膜包，还要开展寿命测试，以支持未来的商业化生产 [17]。以 SP 琼脂糖凝胶 FF 填料纯化病毒样颗粒（VLP）疫苗为例，根据 VLP 疫苗的生产制造规程，此步色谱的收率为 75%～ 85%，纯度为 75%～ 85%，那界定填料

的寿命时，就定义为当使用的收率小于75%或者纯度小于75%的状态即为填料的寿命终止。在验证时，通过缩小模型循环至这个数值时的次数就是填料的寿命。目前临床试验后期，国内大部分企业出于成本的考虑，存在用国产填料替代进口填料、国产试剂替换进口试剂的情况，应在申请上市时提供详细的工艺验证及可比性研究数据[18]。

2.3 生产工艺

由于生物大分子药物的制备工艺复杂，该阶段应结合实际工艺完善对关键工艺步骤和中间体的控制策略；明确生产工艺、生产规模、生产场地以及中间体的控制限度。在Ⅲ期临床研究后、注册上市申报前，应尽量避免发生变更。如果确实需要变更，应尽早开展变更研究以便将变更后的产品用于关键性临床试验。在上市申请时应提供合理的变更依据以及相关的支持性验证研究资料，包括各阶段生产工艺和产品质量的可比性研究资料，评价变更对产品质量的影响以及拟上市商业化工艺批次与关键临床批次工艺及产品之间的可比性/可代表性[19—20]。例如，诺华制药的雷珠单抗注射液在上市前，生产工艺经历过一系列重大变更，包括细胞系改变、细胞培养条件变化、发酵工艺参数调整、纯化工艺变化、成品处方变化等。并且，早期临床试验使用的样品为冻干制剂，而Ⅲ期临床研究的所用剂型被调整为液体制剂，且雷珠单抗质量浓度被设置为6和10 mg/mL 2种。这些变更均进行了广泛的可比性研究，包括全面的物理化学表征、稳定性研究、非临床研究和临床研究，证实了雷珠单抗药品质量的一致性。工艺变更及可比性研究数据在申请上市时要详细阐明其内在的联系[21]。

2.4 包材相容性

包装系统，特别是直接接触药品的内包材质量会直接影响药品质量。商业化报批应按照包材相容性原则对原液和制剂开展系统的包材相容性和密闭性研究[22]。例如，平玲等[23]系统评价了Sabin株脊髓灰质炎灭活疫苗与3种玻璃包材的相容性。结果显示Sabin株脊髓灰质炎灭活疫苗在硼硅玻璃管制西林瓶、中性硼硅玻璃管制西林瓶、预灌封注射器中于(37±2)℃保存14 d、(25±2)℃保存6个月和2～8 ℃保存36个月后，外观、装量、pH值、无菌试验、细菌内毒素、D抗原含量等项指标检测结果均合格，且Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型D抗原回收率均无显著差异，说明Sabin株脊髓灰质炎灭活疫苗与3种不同玻璃包材相容性良好。

2.5 外源因子安全性评估

外源因子的安全性是生物大分子药物的重要质量评价指标，贯穿于整个生产过程，需对原材料、细胞系和细胞库进行风险评估、质量控制及全面外源性因子检定。对于特定啮齿类细胞，如中国仓鼠卵巢瘤细胞（CHO细胞），还应确定其未加工收获液（unprocessed bulk，UPB）中病毒颗粒的量及是否具有感染性逆转录病毒，根据ICH Q5A等指导原则进行病毒去除和灭活能力验证，明确去除或灭活病毒的生产步骤，并通过可代表商业化规模工艺的缩小模型，选择合适的模型病毒和有代表性的批次样品进行病毒清除研究。应结合UPB病毒检测结果和整个工艺的病毒去除或灭活能力，综合评价该生物药的安全性[24]。例如，某药企向缩小的纯化模型中加入鼠细小病毒（MVM）、异嗜鼠白血病病毒（X-MuLV）、伪狂犬病毒（PrV）以及呼肠孤病毒3型（Reo-3）4种病毒，研究了抗体纯化工艺的病毒清除灭活能力[25]。结果显示，低pH值处理可灭活PrV；除病毒纳滤可有效去除MVM和Reo-3；阴离子交换色谱去除X-MuLV的效果良好。结合UPB病毒检测结果（内源性病毒样颗粒的透射电镜计数结果为每1 mL含1.0×10^6个）表明，该纯化工艺去除或灭活病毒能力良好，产品安全性良好。

2.6 质量可比性

可比性研究是对技术转移前后的药品质量一致性做出评价，是判断技术转移成功与否的重要支撑部分。可比性研究以质量研究为基础，但其接受标准不等同于产品放行的质量标准。其程度可依据生物大分子药物所处的不同阶段而展开。临床前和早期临床的可比性研究侧重于与安全性相关的CQA的评估；而商业化的工艺验证可比性研究要从安全、有效、质量可控等全方面进行[26—27]。

2.7 严格的质量管理体系

关键性临床或者商业化生产阶段应强化生产过程的合规性，不能随意降低标准或变更生产工艺，要完全按照上市药品 GMP 法规要求，从人、机、料、法、环、测等方面来规范企业内部的生产过程，且应便于药品监督管理人员的核查[26]。接收方与转出方要建立充分的互信关系，各自的权利和义务要清晰，强化技术转移过程中的沟通与交流，与技术转移过程相关的核心资料要双方签字确认，避免使用可更改数据的文件形式。转出方要时刻考虑到接收方的真正需求，重视技术转移过程中的偏差管理，详细记录失败 / 偏差情况，分析原因，制定预防措施。商业化过程不仅要选用合适的物料和耗材以控制成本，还要从健康、生产安全及环境影响的角度来评估物料，设定接受条件及预防措施[28]。

3 总结和展望

近年来，生物大分子药物的技术转移活动逐渐增多，且贯穿于药品的整个生命周期。从早期研发到临床样品生产的产地转移和规模放大，再到商业化阶段建立生产线，或者引进新技术以降低生产成本，均涉及大量的生产工艺技术转移。成功的技术转移将会显著降低转出方和接收方的成本，缩短投放市场的时间，减少不必要的重复工作[29]。

然而，在目前生物大分子药物技术转移的过程中常出现转移后的生产工艺在接收方处不能良好落地。推测原因为：在技术转移过程中过分强调流程，而忽视对生产工艺技术细节的把控，出现了不能有效解决的偏差。因此，为了保障技术转移的成功，生物大分子药物技术转移的过程除了要遵从相应的法规指导原则外，还需深入了解生物大分子药物自身结构的复杂性。从早期阶段的技术转移甚至研发过程就要进行科学、系统地规划和管理，依据生物大分子药物所处的不同阶段，针对细胞库、原材料、生产工艺、外源因子安全性，工艺变更的可比性研究等制定相应的技术转移方案及验收标准。技术转移成功后还要进一步完善生产工艺知识体系和药品质量管理体系，在此基础上建立一个动态循环、逐步完善的生物大分子药物生产工艺技术转移的良性机制，以加快技术成果的转化落地。

参考文献：

[1] 李 力, 丁满生, 路慧丽, 等. 基于风险评估的技术转移及其管理[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(6): 795-800.

[2] 徐 霆. 生物大分子药物的研究现状与展望[J]. 药学进展, 2018, **42**(6): 433-434.

[3] 郑淑贞, 周逢云, 代 虎, 等. 抗CD20单克隆抗体药物的研发进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(11): 1452-1459.

[4] WU T, ZHU J W. Recent development and optimization of pseudomonas aeruginosa exotoxin immunotoxins in cancer therapeutic applications [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, **96**(27): 107759.

[5] 李 青, 毋立华, 葛渊源, 等. 药品生产技术转移法规要求、常见问题与监管考量[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(4): 572-577.

[6] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. (2020-09-10)[2023-04-16]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/3e7f133e8a854894fafa49752d7d8a9e.

[7] 赵梦琳, 刘继东, 朱祥平, 等. CHO-S高产量细胞株的新型构建方法及其评价[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(2): 194-199.

[8] 朱向阳. 抗体药物工艺开发需要考虑的因素[J]. 中国新药杂志, 2015, **24**(20): 2363-2368.

[9] 杨雅静, 路慧丽, 朱建伟. GMP环境下基于风险的供应商现场审计[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(2): 241-245.

[10] 宋丽娜, 崔 靖, 何 伍. 创新单抗药物申报临床阶段药学研究关注点[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, **37**(10): 1301-1304.

[11] 王 霞, 陈恒青, 朱建伟. 质量管理体系中实施质量量度对制药工业的意义[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(4): 545-550.

[12] 李 敏, 郭秀侠. 关于生物制品工艺验证的审评实践与思考[J]. 中国生物制品学杂志, 2017, 30(6): 664-668.

[13] 周莉婷, 罗建辉. 生物制品上市申请药学申报资料常见问题和审评关注要点分析[J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(3): 264-268.

［14］ ZHU J W. Update on production of recombinant therapeutic protein: transient gene expression［M］. Shropshire: Smithers Rapra Technology, 2013: 135-158.

［15］ WU T, SONG Z Y, HUANG H Q, *et al*. Construction and evaluation of GPC3-targeted immunotoxins as a novel therapeutic modality for hepatocellular carcinoma［J］. *Int Immunopharmacol*, 2022, **113**(Pt B): 109393.

［16］ 许　丹, 周　艳, 段　爽, 等. 探讨单抗注册生产现场检查中的质量控制要点[J]. 中国药事, 2020, **34**(10): 1115-1123.

［17］ 王　云, 朱建伟. 化学合成原料药起始物料的选择原则[J]. 中国医药工业杂, 2022, **53**(5): 728-734.

［18］ 仇宇星, 雷　清. 病毒样颗粒及其在疫苗中的应用[J]. 微生物学免疫学进展, 2022, **50**(6): 73-79.

［19］ 代　虎, 丁满生, 朱建伟. 制药行业基于风险管理的变更控制[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(3): 416-420.

［20］ 金　苏, 李　敏. 浅析国内外药品临床试验期间药学变更的监管及技术评价考虑[J]. 中国生物制品学杂志, 2019, **32**(2): 243-248.

［21］ EMA. Lucentis: EPAR Scientific discussion［R/OL］. (2007-03-14)［2023-04-16］. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-discussion/lucentis-epar-scientific-discussion_en. pdf.

［22］ 袁利佳, 汪小燕, 王　佳, 等. 关联审评政策下药用辅料与药包材变更管理的思考[J]. 中国药事, 2022, **36**(2): 121-127.

［23］ 平　玲, 牛　杰, 张铭润, 等. Sabin株脊髓灰质炎灭活疫苗与不同包材的相容性[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, **34**(7): 775-781.

［24］ 徐隆昌, 崔　靖, 韦　薇. 新兴治疗产品外源因子安全性研究与评价的一般考虑[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(11): 1052-1056.

［25］ 赛文博, 于鹏丽, 李小静, 等. 重组表达生物制品生产中病毒清除验证策略研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(10): 876-879.

［26］ WANG Y C, ZHENG C, ZHUANG C, *et al*. Characterization and pre-clinical assessment of a proposed biosimilar to its originator Omalizumab［J］. *Eur J Pharm Sci*, 2022, **11**(1): 106292.

［27］ 刘伯宁, 罗建辉. 关于创新型抗体药物药学评价的思考[J]. 药学学报, 2017, **52**(12): 1811-1819.

［28］ 陈　颖, 王广平, 易八贤. 我国药品审评审批制度改革对创新药技术转移的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(7): 1083-1091

［29］ 杜　婧, 高胜男. 药品注册核查中对技术转移方面的探讨[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(17): 1684-1688.

（上接第 195 页）

［55］ AVDEEF A, TSINMAN K, TSINMAN O, *et al*. Miniaturization of powder dissolution measurement and estimation of particle size［J］. *Chem Biodivers*, 2009, **6**(11): 1796-1811.

［56］ 张沁怡, 孙国祥. 中药一致性评价关键问题-中药固体制剂溶出度测定方法与评价[J]. 药学研究, 2021, **40**(5): 281-288.

［57］ 曹　稳, 洪　亮, 杨　明, 等. 发酵虫草菌粉及产品指纹图谱建立及多指标成分分析[J]. 色谱, 2021, **39**(9): 1006-1011.

［58］ CARRADORI S, CAIRONE F, GARZOLI S, *et al*. Phytocomplex characterization and biological evaluation of powdered fruits and leaves from *Elaeagnus angustifolia*［J］. *Molecules*, 2020, **25**(9): 2021.

［59］ 白雪松, 宋　岩, 李银清. 中药超微粉饮片的研究概况[J]. 吉林中医药, 2020, **40**(10): 1394-1396.

［60］ 李　娟, 麻晓雪, 李顺祥, 等. 铁皮石斛超微粉碎破壁工艺的优化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, **20**(7): 30-33.

［61］ 李艳玲, 卢婷婷, 刘永录, 等. 不同粒径白头翁散破壁率测定及小檗碱溶出度比较试验[J]. 中国兽医杂志, 2018, **54**(10): 112-115.

［62］ 张　宁, 陈书明, 周亦桥. 杜仲叶微粉细胞破壁率及两种活性成分含量测定[J]. 轻工科技, 2021, (8): 34-36.

［63］ 宋忠兴, 赵　鹏, 唐志书, 等. 4种中药微细粉体显微特征及细胞破壁率的测定[J]. 中国现代中药, 2017, **19**(2): 246-249.

［64］ 孙玉雯, 刘起华, 张　轩, 等. 大黄煮散与饮片的对比研究[J]. 中药材, 2016, **39**(1): 117-120.

［65］ 常笑寒. 紫苏叶超微粉的制备表征及对小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用[D]. 哈尔滨: 东北农业大学硕士学位论文, 2023.

［66］ CHOI K O, LEE I, PAIK S Y, *et al*. Ultrafine Angelica gigas powder normalizes ovarian hormone levels and has antiosteoporosis properties in ovariectomized rats: particle size effect［J］. *J Med Food*, 2012, **15**(10): 863-872.