

# 固体制剂转移的风险分析

RISK ASSESSMENT

TECHNOLOGY TRANSFER

Bi Rui feng 2020.09

# Contents

01

**法规背景解析**

02

**产品转移的流程**

03

**产品转移的风险分析**

04

**产品转移过程的GMP  
问题**



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

1/01

概述

法规背景解析.



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



# TECHNOLOGY TRANSFER

## EU

- **[EU GMP] – European Commission – EudraLex Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice**
- **[EMA CPMP/QWP/155/96] – European Medicines Agency – Committee for Proprietary Medicinal Products – Note for Guidance on Development of Pharmaceuticals**

## PDA

- **[PDA] – Parenteral Drug Association Technical Report N° 65 – Technology Transfer (2014)**
- **[PDA] – Parenteral Drug Association Technical Report N° 57 – Analytical Method Validation and Transfer for Biotechnology Products**

## US

- **[21 CFR 210-211] – Food and Drug Administration – Code of Federal Register – Current Good Manufacturing for Finished Pharmaceuticals**
- **[US CFR 210] – Code of Federal Regulations Food and Drug Administration Title 21 – part 210 – Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General**

## ISPE

- **[ISPE] – International Society for Pharmaceutical Engineering Good Practice Guide – Technology Transfer – Second Edition (2014)**

# TECHNOLOGY TRANSFER

## ICH

- [ICH Q2 R1]– Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology
- [ICH Q5E] – Comparability of Biotechnological/Biological Products subject to changes in their manufacturing Process
- [ICH Q7] – Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients
- [ICH Q8] – Pharmaceutical Development
- [ICH Q9] – Quality Risk Management
- [ICH Q10 – Pharmaceutical Quality System
- [ICH Q11]– Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)

## WHO

- [WHO QAS/08.259/Rev2] – World Health Organisation Guiding Principles on Transfer of Technology
- [WHO TRS 961] – World Health Organisation Technical Report Series – N° 961 – Annex 7 WHO Guideline on Technology Transfer in pharmaceutical manufacturing

# TECHNOLOGY TRANSFER

相  
关  
法  
规

**药品管理法-药品上市许可持有人 (2019年12月1日实施, 第30- 40 章)**

- 药品上市许可持有人是指取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等。药品上市许可持有人法定代表人和主要负责人对药品质量全面负责。
- 药品上市许可持有人可以自行生产药品, 也可以委托药品生产企业生产。

# 技术转移的类型

(公司内)：在药品生命周期内，产品和工艺通过不同的阶段，如发现、开发、验证、注册、商业化。阶段之间需要一个 TTP 来处理工艺放大和活动管理。目的是为了将研发阶段的工艺转化成具有耐受性和再现性的可以持续保证市场供应的商业化工艺。

从研发到商业生产或公司内部的 TTP，由于 SU 和 RU 之间现成关系，通常容易管理。因为他们同属一个公司，有相似的程序、理念、管理。

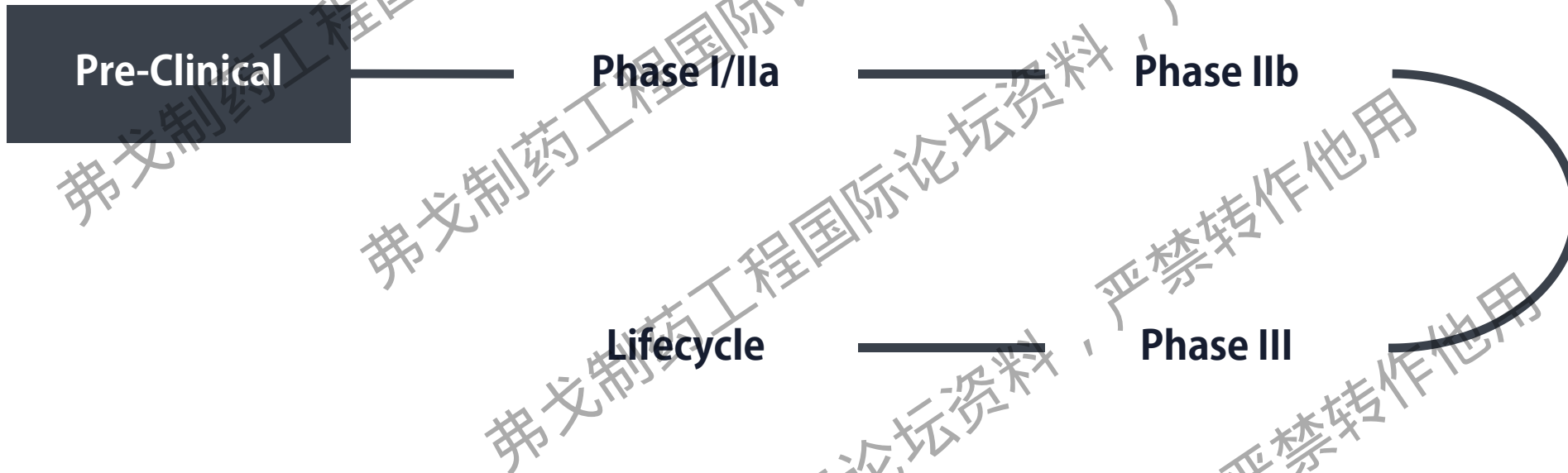
从商业生产到商业生产（公司间）：因为商业上的连续性或者战略性原因，一个已经建立的生产工艺可以从一个商业化生产场所转移到另一个商业化生产场所。

**商业化生产到商业化生产转移通常展现一些**

**优点：**

- ✓ 双方都有官方检查的经验。
- ✓ 都有质量体系。
- ✓ 人员都经过培训且有经验。
- ✓ 产品（如中间体或最终产品）表征清楚。
- ✓ 产品和工艺的标准已经明确建立
- ✓ 工艺统计学受控。

# TECHNOLOGY TRANSFER



产品技术转移所涉及的阶段



# 技术转移的目标和原则



## 目标：产品转移

- 生产处方
- 工艺
- 质量标准



## 目标：知识转移

- HSE
- 产品安全性
- 上市后的变更情况
- 投诉。。



## 原则

- 最大程度的与转出工厂保持一致
- 转移的过程必须保证：
- 产品质量
- 工艺稳定
- 合规

有目标、有组织、有计划、有风险管理。



102


# 产品技术转移流程



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

# TECHNOLOGY TRANSFER

## 技术转移流程

- 
- 阶段0：前期可行性评估
  - 阶段1：组织架构及转移申请
  - 阶段2：转移计划
  - 阶段3：工艺及流程的准备
  - 阶段4：项目实施与确认
  - 阶段5：项目关闭及转移后跟踪监视

# 阶段0：前期可行性评估

此阶段任务：对提出的技术转移进行可行性评估，最终决策

此阶段任务：对提出的技术转移进行可行性评估，最终决策



## 商业企划案

对计划进行的转移建立商业企划案



## 协议

建立商业合同，质量和技术协议



交付可行性评估报告

# 阶段1：组织架构和转移申请

此阶段任务：建立合适的组织架构以支持转移，准备进入下一阶段



选定技术转移负责人，建立技术转移团队组织架构，建立指导委员会，明确职责与责任



建立沟通、报告、汇报和决策机制



建立项目变更管理与文件管理机制



建立高级项目计划，时间线，所需资源，预算，风险（项目风险，商业风险，法规风险）

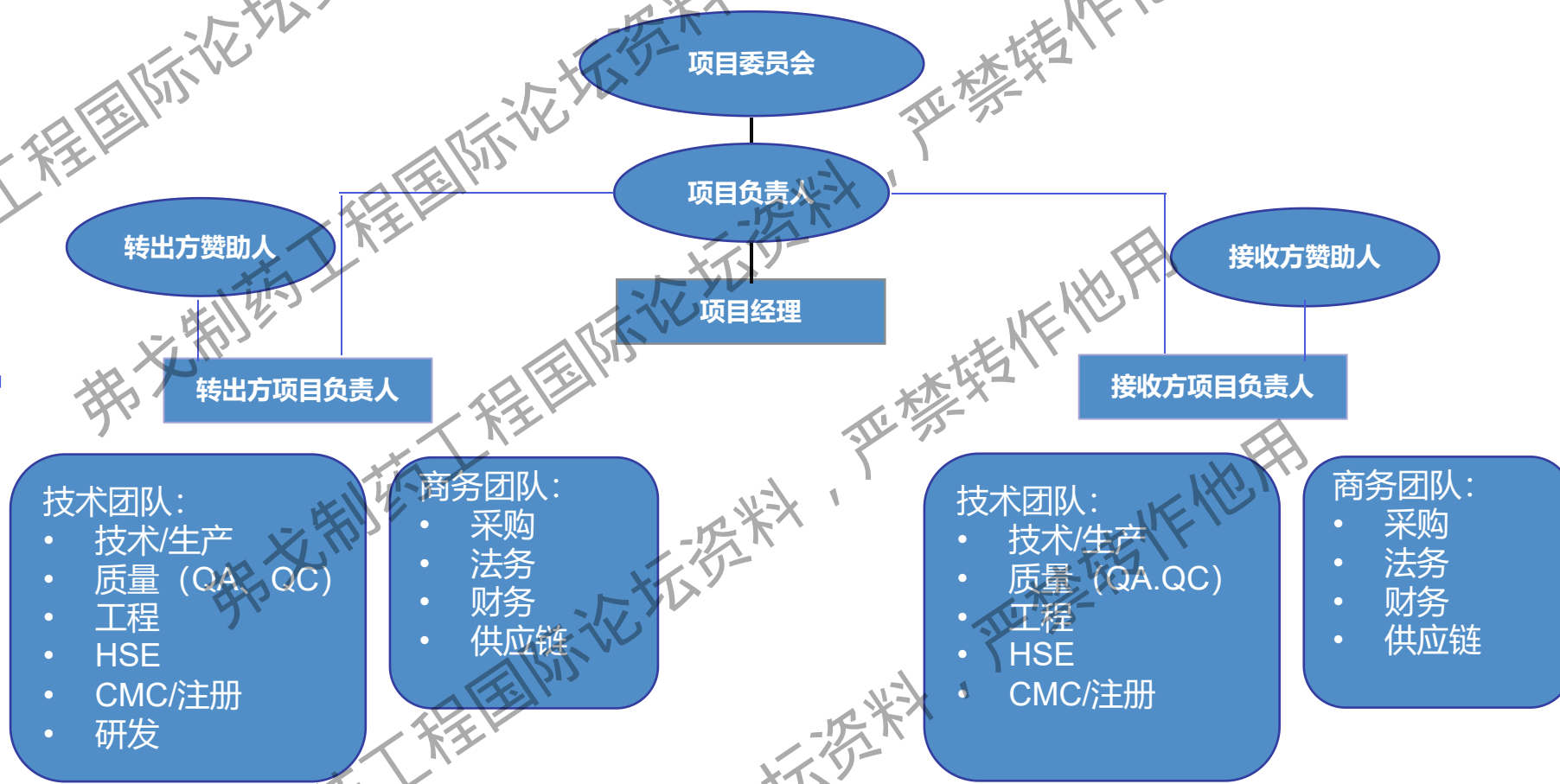


交付技术转移提案

# 转移架构图案例



EXPERT



# 阶段2：转移计划

- 汇总和组织转移知识包，制定工艺与产品一致性评价策略
- 对比转移双方，进行详尽的差异分析，准备详尽的技术转移计划，以及详尽的项目预算
- 对发现的差异进行质量风险管理，并提出技术解决方案以弥补差异或降低风险
- 在考虑到差异分析和降低风险计划的情况下，制定转移策略及法规策略



# Technology Transfer 转移文件清单

## 分析方法

- 实验室资质确认
- 成品清洁验证：  
清洗方法和验证报告  
清晰验证残留限度  
LTD/MDI  
清洁验证分析方法及验证报告
- API分析方法  
API 分析方法  
API分析方法验证及报告
- 成品分析方法  
成品分析方法  
成品分析方法验证及报告  
成品微生物方法  
成品微生物方法验证及报告  
过程控制质量标准  
半成品释放质量标准（如适用）  
成品释放质量标准

## EHS

- 完成EHS问卷
- 辅料MSDS
- API MSDS
- 毒性数据

## 制作

- 配方
- 工艺流程图
- 模具图纸或要求
- 批记录
- 配料单
- 研究报告（配方及工艺）
- 过程控制检测及可接受限度
- 储存时限研究
- TOR研究
- 关键工艺参数
- 冻干特性（如适用）
- 设备（描述及厂家）
- 产品样品
- 生产中的特殊条件，如温湿度
- 工艺风险评估报告
- 工艺验证方案及报告

## 物料 • 药物

- 质量标准
- CoA模板
- BSE/TSE声明
- 残留溶剂声明
- 基因毒性杂质声明（如适用）
- 二硝基亚硝胺杂质声明
- API稳定性数据
- API航运集装箱
- API运输条件，包括温度
- API包装形式
- API关键信息（光敏性，含水量，氧化性，和/或热敏性，使用溶媒）
- API有效期
- API存放时间，重检周期，批准的供应商

## 稳定性

- 稳定性质量标准
- 稳定性分析发放及验证报告
- 有效期
- 稳定性考核方案及报告

## 物料 • 辅料

- 质量标准
- CoA模板
- BSE/TSE声明
- 残留溶剂声明
- 经过验证的检测方法及方法验证报告
- 批准的供应商

## 包装

- 工艺流程图
- 模具图纸或要求
- 批记录
- 配料单
- 包装研究报告
- 过程控制检测及可接受限度
- 设备（描述及厂家）
- 产品样品
- 包装中的特殊条件，如温湿度
- 包装验证方案及报告

## 法规/市场

- 市场
- 法规要求
- CMC文件

## 物料 • 包材

- 质量标准
- CoA模板
- 设计文件
- 批准的供应商清单

## 设备/设施

- 设备清单及关键操作参数
- 生产过程所需公用系统及使用高峰
- 密封和隔离
- 清洗，无菌及净化要求
- 厂房图纸及洁净区域等级
- 人流，物流及废物流程图
- 确认及验证方案及报告

## 其他

- 运输验证
- 质量设计研究及报告
- 包材渗透性研究
- 市场投诉回顾
- OOS-拒绝批次
- 产品年度回顾



# 阶段3：工艺及流程准备

执行技术转移方案中定义的转移前工作并在工艺放大批生产前做好操作准备

- 提交工艺转移及新工艺引入的变更申请
- 新产品引进污染和交叉污染风险分析
- 建立验证主计划
- 建造、制造、改造、安装、调试和确认、进行设施、公用系统、设备的性能确认。
- 环境区块划分的验证或确认。
- 完成分析方法转移（原材料检验，IPC，API 和成品释放检验，稳定性检验）
- 足够的原材料，试剂，消耗品供应。
- 工艺，工序，人员和文件准备就绪。
- 生产工艺风险分析。
- 转移方对接收方进行人员培训。

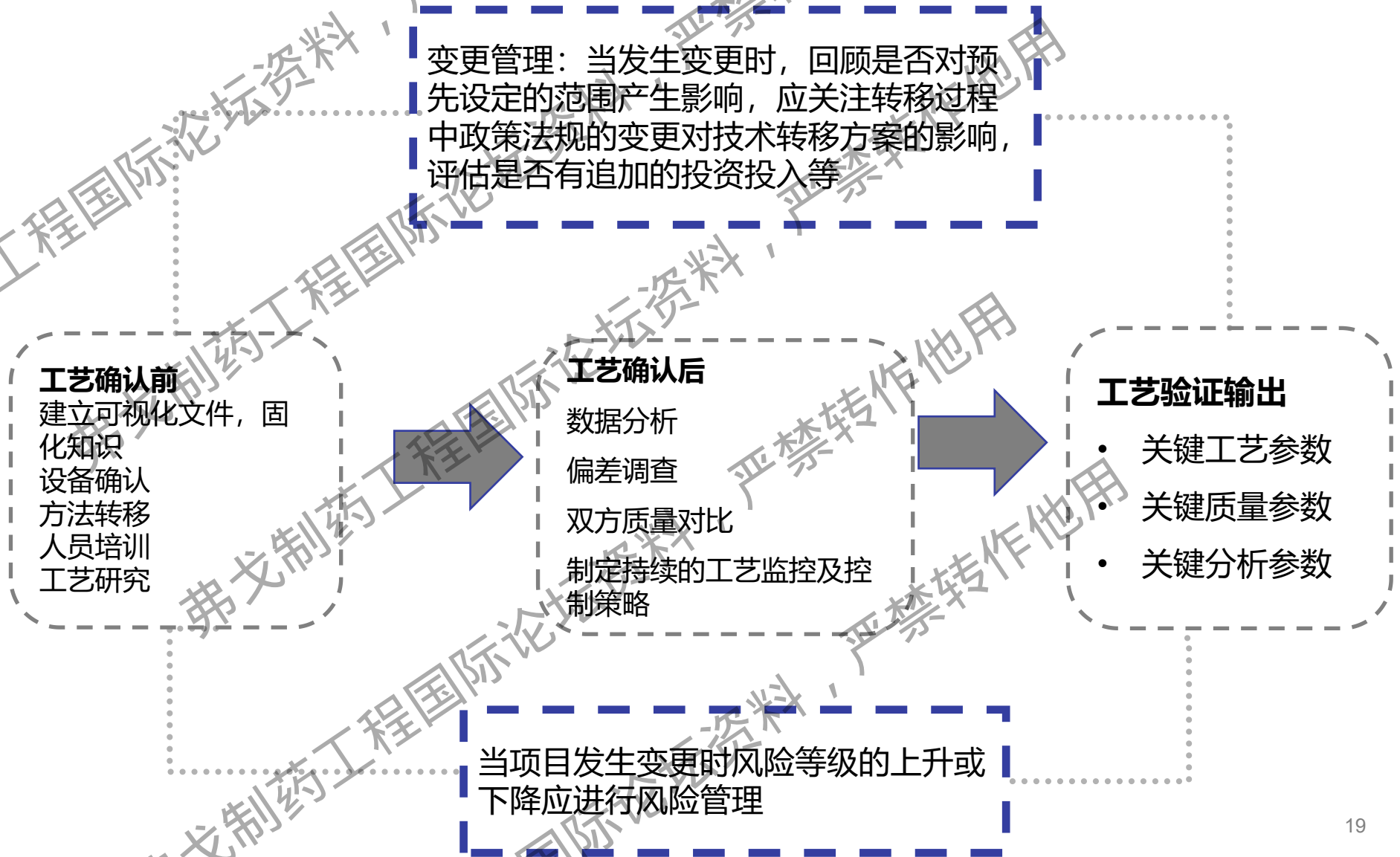


# 阶段4：项目实施与确认

- 接收方进行工程运行
- 批准所有操作文件（SOPs, 指导, 批记录）
- 批准差异分析和风险评估文件
- 回顾工艺确认或临床注册批或注册批生产的先决条件。
- 进行工艺确认或临床注册批或注册批生产
- 完成清洁验证（条件允许时）
- 批准验证主计划报告（条件允许时）
- 启动PQ 批的稳定性研究（条件允许时）
- 评估转移前后产品一致性
- 法规递交, 准备法规审计

● 动态管理

保证实施和执行过程物料文件以及检验数据的可靠性以及可追溯性，以满足现场核查的要求



# 阶段 5:项目关闭及转移后跟踪监视

技术转移报告批准，回顾学习到的经验，项目关闭。



- 双方讨论交换经验
- 确认持续工艺验证策略
- 定义转移后转移方需提供的支持，并达成一致
- 创建技术转移报告



- 进行预算回顾
- 从转移方向接收方移交工艺流程责任



- 向法规部门定义接收方的许可证后承诺



- 关闭技术转移项目
- 转移总结会
- 遗留事项风险达成一致
- 技术转移绩效考核



# 弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

## 103 产品转移过程风险管理



# 质量风险分析的基础——差异分析

- 转出方和接收方共同完成
- 项目领导亲自参与
- 成员中包括转出方和接收方各个领域的专家和参与者
- 详细的知识转移文件。
- 通过培训转移文件——知识的转移
- 应用工具进行差异分析
  - 差异比较表
  - 6M
  - 鱼骨图
- 充分及有效的沟通





差异分析工具

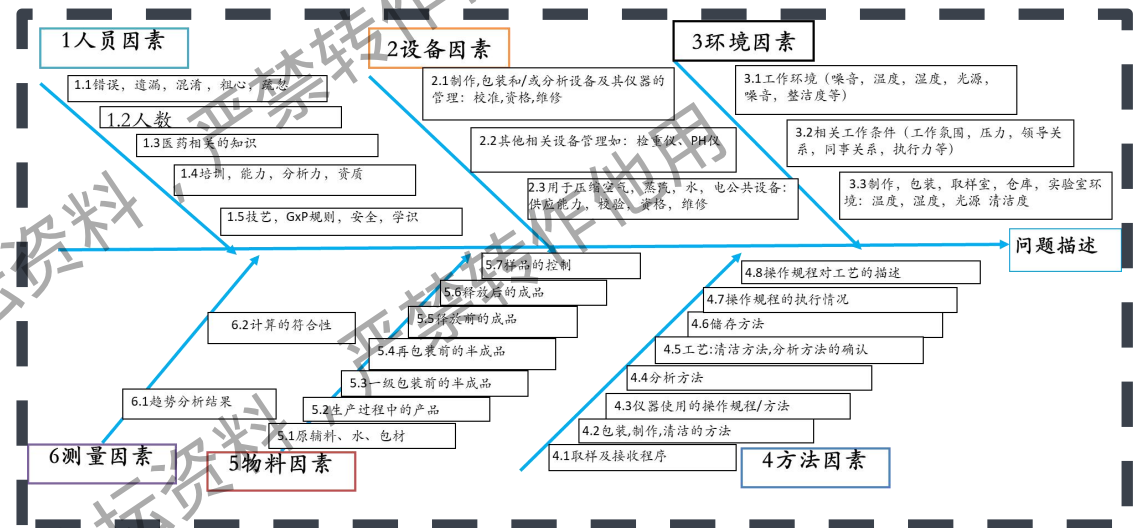
比较表格

工艺过程比较			
工艺步骤	转出方	接收方	差异
.....			
.....			
压片	压片机具有自动取样功能	压片人工取样	取样差异
.....			
内包装（铝铝）	全自动包装线（装盒装说明书成像系统），剔废率3%	人工包装线，剔废率%	全自动包装和人工包装差异
.....			
.....			

# TECHNOLOGY TRANSFER

鱼骨图

差异分析工具



●  
范

围

# TECHNOLOGY TRANSFER

## 质量风险分析的基础----差异分析

- 过程 方法
- 设备 设施 公用系统
- 操作的SOP 及控制
- 仪器 控制及自动系统
- 物料 试剂 包装材料
- 环境因素
- 培训
- 文件系统
- 合规要求
- 环保 安全

法规

培训

参数



# 风险分析的关键步骤

1

支持性文件及  
数据

差异分析输出的结果为基础进行风险分析

2

工具

风险分析:

FMEA评估对于 CQAS CPSS 影响, 工艺过程及检验方法

3

风险控制  
计划

风险控制措施:

程序文件控制  
进行进一步的研究, 收集数据支持工艺参数, 确认有效性。  
设备 设施改进

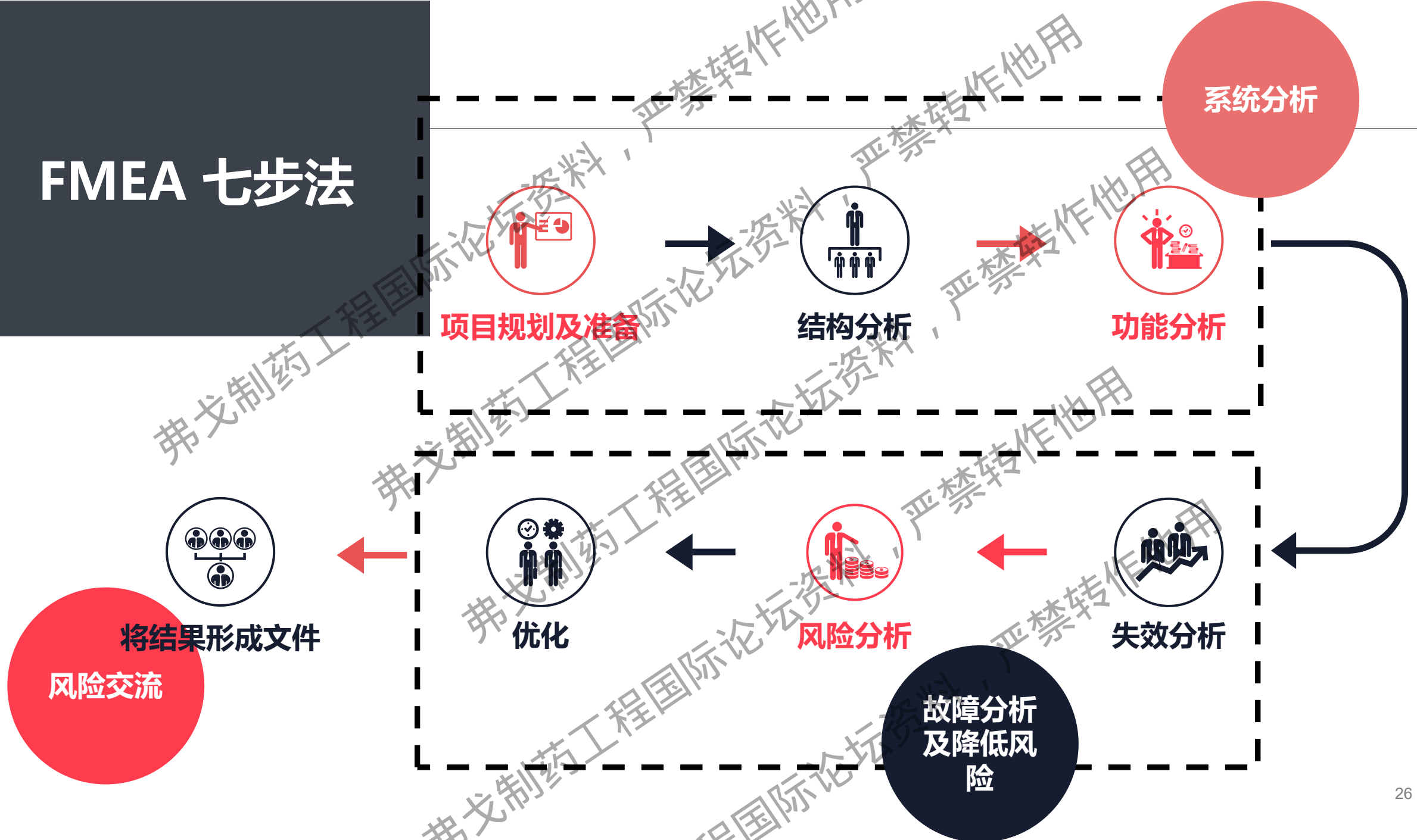
4

有效

风险沟通和风险回顾:

风险逐项回顾

# FMEA 七步法



1

规划及准备

2

结构分析

3

功能分析

4

失效分析

5

风险分析

6

优化

7

结果文件化

项目确定	分析范围的可视化	产品或过程功能可视化	建立失效链	为失效制定现有和/或计划的控制措施和评级	识别降低风险的必要措施	对降低风险的措施进行沟通
项目规划：目的，时间安排，团队，任务和工具（5T）	DFMEA： 结构树或其他： 方块图，边界图， 数字模型，实体 部件 PFMEA： 功能树或其他： 结构树或其他： 过程流程图	DFMEA： 功能树/网，功能矩 阵拿个，参数图（P 图） PFMEA： 功能树/网或其他过 程流程图	DFMEA： 每个产品功能的潜在失效影响， 失效模式和失效起因 PFMEA： 每个过程功能的潜在失效影响， 失效模式和失效起因 FMEA-MSR： 失效起因，监视，系统响应和 失效影响缓解	DFMEA： 为失效起因制定预防控制措施 为失效起因和/或失效模式准备探 测控制 PFMEA： 对发生频率等级分配理由准备监 视控制措施 为失效起因和/或失效模式准备探 测控制	为措施实施分配职责和 期限	建立文件的内容
FMEA分析中包括什么，不包括什么	DFMEA：设计 接口，相互作用 和间隙的识别 PFMEA：过程 步骤和子步骤的 识别	DFMEA： 将相关要求与（内部 和外部）顾客功能相 关联 DFMEA&PFMEA： 将要求或特性与功能 相连	DFMEA： 用参数图（P图）或失效网来 识别过程失效起因 PFMEA： 用鱼骨图（4M）或失效网来 识别过程失效起因	DFMEA： 为每个失效链的严重度，频度和 可探测度进行评级 PFMEA： 为每个失效链的严重度，频率和 监视进行评级	措施实施包括：确定效 果，采取措施后进行风 险评估	措施记录包括：确定效 果，采取措施后进行风 险评估
以往基准FMEA经验教训的识别	顾客和供应商工 程师团队之间的 合作（接口责任）	工程师团队之间的合 作（系统，安全和零 件）	顾客和供应商之间的合作（失 效影响）	顾客和供应商之间的合作（严重 度）	FMEA团队，管理层， 顾客和供应商之间针对 潜在失效的合作	文件的内容满足组织， 预期读者和相关利益方 的要求，细节可由相关 方商定
结构分析步骤的基础	功能分析步骤的 基础	失效分析步骤的基础	FMEA中失效文件编制和风险 分析步骤的基础	产品或过程优化步骤的基础	为产品和/或过程要求， 预防和探测控制的细化 提供基础	记录风险分析和风险降 低到的可接受水平

FMEA的措施优先级 (AP)							
影响	S	对失效起因发生的预测	O	探测能力	D	措施优先级 (AP)	备注
对产品或工厂的影响非常高	9-10	非常高	8-10	低-非常低	7-10	H	
				中	5-6	H	
				高	2-4	H	
				非常高	1	H	
		高	6-7	低-非常低	7-10	H	
				中	5-6	H	
				高	2-4	H	
				非常高	1	H	
		中	4-5	低-非常低	7-10	H	
				中	5-6	H	
				高	2-4	H	
				非常高	1	M	
	低	2-3	低-非常低	7-10	H		
			中	5-6	M		
			高	2-4	L		
			非常高	1	L		
对产品或工厂的影响高	7-8	非常高	8-10	低-非常低	7-10	H	
				中	5-6	H	
				高	2-4	H	
				非常高	1	H	
		高	6-7	低-非常低	7-10	H	
				中	5-6	H	
				高	2-4	H	
				非常高	1	M	
		中	4-5	低-非常低	7-10	H	
				中	5-6	M	
				高	2-4	M	
				非常高	1	M	
	低	2-3	低-非常低	7-10	M		
			中	5-6	M		
			高	2-4	L		
			非常高	1	L		
非常低	1	非常高-非常低	1-10	L			

对产品或工厂的影响中等	4-6	非常高	8-10	低-非常低	7-10	H	
				中	5-6	H	
				高	2-4	M	
		高	6-7	低-非常低	7-10	M	
				中	5-6	M	
				高	2-4	M	
	中	4-5	低-非常低	7-10	L		
			中	5-6	L		
			高	2-4	L		
	低	2-3	低-非常低	7-10	L		
			中	5-6	L		
			高	2-4	L		
非常低		1	低-非常低	7-10	L		
			中	5-6	L		
			高	2-4	L		
对产品或工厂的影响低	2-3	非常高	8-10	低-非常低	7-10	M	
				中	5-6	M	
				高	2-4	L	
		高	6-7	低-非常低	7-10	L	
				中	5-6	L	
				高	2-4	L	
	中	4-5	低-非常低	7-10	L		
			中	5-6	L		
			高	2-4	L		
	低	2-3	低-非常低	7-10	L		
			中	5-6	L		
			高	2-4	L		
没有可觉察影响	1	非常低-非常高	1-10	非常高-非常低	1-10	L	

# 例子：风险分析

工艺	转出方	接收方	差异	风险	风险评估				控制措施	风险回顾
					Severity	Likelihood	Controllability	RPN		
工艺流程	原辅料预处理→槽型混合机混合制软材-制粒-干燥-过筛→混合→内包装→外包装	原辅料预处理→原料混合-搅拌剪切混合制软材-制粒-干燥-过筛→混合→内包装→外包装	双发制软材参数存在差异	法规风险：为工艺变更	2	4	2	主要	合并转移申报	.....
				可能影响颗粒的粒度分布	2	2	1	微小	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....



# /04

## 产品技术转移过程中的GMP问题



# TECHNOLOGY TRANSFER

转移合并变更，与转移方保持

- 物料及内包材的变更：
- 原辅料及内包材供应商的变更
- 产品制作过程的变更：
  - 批量
  - 工艺参数
  - 工艺过程
- 检验过程：
  - 检验参数的变更
  - 检验物料的供应商
  - 检验用色谱柱的型号等

# TECHNOLOGY TRANSFER

- 转出方的法规要求

沟通、确认，确保持续更新/建立有效的信息传递渠道/核准目标国法规要求

- 接收方的法规要求

明确双方的职责和定位/明确监管机构和程序化要求/专职人员负责跟进、汇总和传达

- 第一顺位考虑点

支持技术转移的基点

- 注册方面的法规要求

申报流程/资料格式要求/技术文件要求

- 质量体系的要求

质量体系的各要素/产品放行 (ICH Q3D) /追溯码的要求/公用系统的要求 (例如纯化水的电导率)

- 验证

项目验证计划/清洁验证/运输确认

**法规问题永远是第一位的，只有清晰这一点，才能有效评估计划的可行性，规避盲目和无序。**



# TECHNOLOGY TRANSFER

## ■有效识别和指定项目负责人

统一协调

高效组织

项目重点需要明确

## ■团结、合作、执行力、专注度

挑选有经验的人参与

Focal point

## ■提高士气和凝聚力

66%

## 领导层的重视与关注

- 资源协调
- 快速、明确决策

# TECHNOLOGY TRANSFER

- **成熟、固定的项目管理团队**

里程碑、时间管理、跟踪

- **及时有效沟通（内外部）**

挑选有经验的人参与

Focal point

- **优化子项目流程及节点**

做好前期的准备，明确具体要做的内容和要求/标准

- **资源合理配置**

有效组织和利用资源

# TECHNOLOGY TRANSFER

## 物料

### • 辅料

- 质量标准
- CoA模板
- BSE/TSE声明
- 残留溶剂声明
- 经过验证的检测方法及方法验证报告
- 批准的供应商

## 物料

### • 包材

- 质量标准
- CoA模板
- 设计文件
- 批准的供应商清单



- 辅料来自不同的生产商，导致物理性质的变化
- 同一生产商辅料型号的差异

- 包材的参数不具体，例如PVDC (PVC? PVDC?)
- 外包材的标准？说明书

DEVIATION

# TECHNOLOGY TRANSFER

## 分析方法

- 实验室资质确认
- 成品清洁验证：  
清洗方法和验证报告  
清晰验证残留限度  
LTD/MDI  
清洁验证分析方法及验证报告
- API分析方法  
API 分析方法  
API分析方法验证及报告
- 成品分析方法  
成品分析方法  
成品分析方法验证及报告  
成品微生物方法  
成品微生物方法验证及报告  
过程控制质量标准  
半成品释放质量标准（如适用）  
成品释放质量标准



## LAB

## DEVIATION

- 检验用的物料 例如色谱柱进样瓶的差异
- 缺乏具体的检验参数
- 实验室仪器差异 人员差异

- 分析方法验证可接受标准：两个实验室转移差异的接受标准，如何评估趋势一致

DEVIATION

# TECHNOLOGY TRANSFER

## 制作

- 配方
- 工艺流程图
- 模具图纸或要求
- 批记录
- 配料单
- 研究报告（配方及工艺）
- 过程控制检测及可接受限度
- 储存时限研究
- TOR研究
- 关键工艺参数
- 冻干特性（如适用）
- 设备（描述及厂家）
- 产品样品
- 生产中的特殊条件，如温湿度
- 工艺风险评估报告
- 工艺验证方案及报告



- 试制批不成功
- 生产批次失败
- Deviation

- 关键工艺参数
- 生产中的特殊条件，如温湿度
- 过程控制检测及可接受限度

DEVIATION

# TECHNOLOGY TRANSFER

## 设备/设施

- 设备清单及关键操作参数
- 生产过程所需公用系统及使用高峰
- 密封和隔离
- 清洗, 无菌及净化要求
- 厂房图纸及洁净区域等级
- 人流, 物流及废物流图
- 确认及验证方案及报告

## 稳定性

- 稳定性质量标准
- 稳定性分析发放及验证报告
- 有效期
- 稳定性考核方案及报告

## 其他

- 运输验证
- 质量设计研究及报告
- 包材渗透性研究
- 市场投诉回顾
- OOS-拒绝批次
- 产品年度回顾



- 关键操作参数
- 确认方案及报告

- 稳定性的可接受标准
- 稳定性的考察条件
- OOS

- 运输确认
- 产品年度回顾



Speaker name and title  
[www.islide.cc](http://www.islide.cc)

# Thanks

And Your Slogan Here