2021弗戈生物制药技术交流会

生物药技术转移分析和控制

沈菊平

2021-03-30于苏州

技术转移：WHO TR961

技术转移被定义为“控制研发方和生产方，或两个生产场所之间所有工艺关其文件和专业技术转移的逻辑程序”

- **GMP（2010）第十一章 委托生产和委托检验**
  - **第二百八十一条　委托方应当向受托方提供所有必要的资料，以使受托方能够按照药品注册和其他法定要求正确实施所委托的操作。**
  - **第二百八十四条　受托方必须具备足够的厂房、设备、知识和经验以及人员，满足委托方所委托的生产或检验工作的要求。**
  - **第二百八十五条　受托方应当确保所收到委托方提供的物料、中间产品和待包装产品适用于预定用途。**

技术转移规范

- 食药监办药化管〔2013〕101号文件“食品药品监管总局办公厅关于实施新修订药品生产质量管理规范过程中药品技术转让工作有关要求的通知”
- 主要内容：涉及药品技术转让的具体规范、程序等操作
- WHO TR961 附录7
- SFDA 药品认证管理中心 颁布《新药研发生产技术转移指导原则》

技术转移分类

不同公司间技术转移

集团内部不同公司间转移

同一公司间转移

公司内部技术转移流程

研发系统

研究开发部

工厂系统

技术部

生产部

质量部（QA/QC）

技术转移内容

包括：

- 生产工艺
- 原辅料和成品包装
- 检验方法
- 中控项目
- 其他与产品质量相关技术要求
- 培训、经验分享、现场指导等

生产技术转移管理团队

▪ 项目负责制

项目组长

制定各自职责

研发部人员

质量部人员

技术部人员

生产部人员

必要时，项目组加入工程部技术人员

项目负责人

- 有接收方担任
- 应具有丰富的生产实践经验，一般由质量管理部门或技术部门的资深人员担任。
- 基本职责：

1. 组成项目组，制定项目计划和预算
2. 领导项目组，从总体上把握整个项目的进展和预算控制
3. 负责转移方提供所有技术资料、样品、原辅料（必要时）的接收
4. 负责将整个项目分为若干子项目，分配给相关人员，并监督执行
5. 协调并跟踪各子项目进程，必要时向转移方提出技术培训的要求
6. 负责技术评估/风险评估报告、技术转移方案与报告的批准
7. 定期召集会议，协调、解决发生的问题

研发部基本职责

- 提供所有的技术资料，如原辅料生产商和质量标准、处方、生产方法、中间控制标准、成品质量标准、包装材料质量标准、稳定性数据、药品与包材相容性实验数据等
- 提供样品、原辅料、包装材料（必要时）
- 提供技术支持，必要时提供技术培训
- 参与技术转移过程中的风险评估，特别是对需要进行变更的内容进行评估
- 负责起草技术转移方案，如分析方法转移、处方和工艺的转移等等

质量部基本职责

1. 负责评估原辅料、包装材料、中间产品、成品的质量标准，并起草评估报告
2. 负责制定原辅料、包装材料、中间产品、成品的内部质量标准；
3. 协助转移方进行分析方法转移并复核分析方法转移报告，或进行分析方法验证并起草分析方法验证报告
4. 制定稳定性研究方案；
5. 评估整个技术转移过程的法规符合性
6. 负责整个转移过程的文件（包括图纸）归档

技术部基本职责

1. 协助转移方进行生产处方、生产工艺的转移并复核转移报告；
2. 负责生产设备的性能确认；
3. 负责转移过程中的试验批生产；
4. 负责实施工艺验证

生产部基本职责

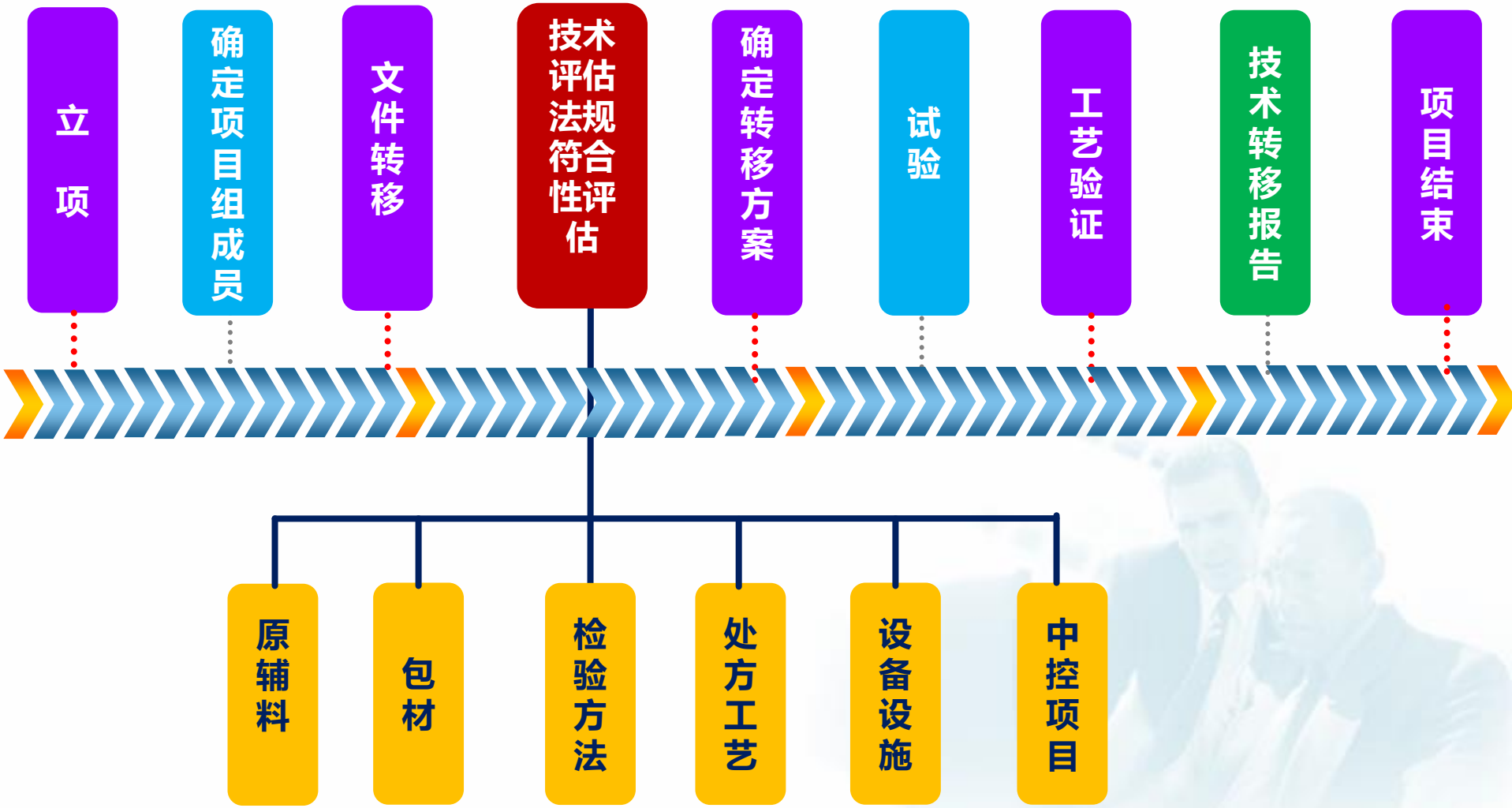
1. 协助技术部协进行生产处方、生产工艺的转移并复核转移报告；
2. 协助完成生产设备的性能确认；
3. 协助转移过程中的试验批生产；
4. 协助实施工艺验证；

备注：如没有技术部，则生产部需要承担技术部门的相关工作

工程部（如需要）

- 主要负责提供产品生产所必需的环境、介质等。若待转移药品生产所需的环境或介质，现条件下不能提供，则工程部需参与到项目中，确认对现有设施、设备是否需要进行改进、改建。

药品生产技术转移流程


立项
确定项目组成员
文件转移
技术评估
法规符合性评估
确定转移方案
试验
工艺验证
技术转移报告
项目结束
原辅料
包材
检验方法
处方工艺
设备设施
中控项目

文件转移

包含内容

- 产品注册要求文件
- 研发过程中发现的与产品质量相关的文件如工艺调试阶段所得的数据资
- 转移方、接收方分别签名确认
- 文件转移范例

文件转移

技术评估

1、原辅料、包材

① 质量标准（包括物料特性）

② 供应商/生产商

③ 对于固体制剂：物料特性的评估。如粒径分布、流动性、堆密度、休止角等，甚至包括晶型确认。

④ 例如：一个原料必须通过湿法制粒加工，则它的溶解性、溶液中的稳定性（物理的和化学的）、可润湿性及其与辅料的相互作用都是它的重要属性。

⑤ 研发阶段：需要研究原辅料、包装材料的特性及对生产工艺和制剂质量的影响。

⑥ 对于新生产商选择：除了质量标准，还需考虑以上因素，确保其性质与研发阶段的相同或不影响成品质量。

2、处方、工艺评估

- 工艺流程的差异
- 批量差异引起的工艺参数变化；
- 因原、辅料来源变化对处方工艺的影响
- 因设备差异可能引起的工艺参数的变化

- 工艺处方转移表

3、检验方法评估

- 原辅料、包装材料、成品、中间产品、中控项目的检验方法；
- 清洁验证的检验方法；
- 评估研发阶段的检验方法在商业化生产工厂的适应性。若适用，在准备方法转移；若不适用，则需开发新方法并进行验证。
- 检验方法转移表

4、设备、公用系统的评估

- 对研发设备和生产设备的原理、能力等进行比较，根据比较结果、研发数据以及预期用途，对商业化生产的设备性能提出要求，并进行性能确认。
- GMP要求的不同，对生产用设备、公用系统进行验证，IQ、OQ、PQ。

技术转移方案

1. 技术转移主方案，即放大生产试案，应由各子方案组成，主要包括原辅料、包装材料的选择、公用系统与设备的确认、处方工艺的选择、检验方法的转移或验证。
2. 各方案中应包含具体的试验方法、取样计划、接收标准等内容。
3. 所有试验方案必须由质量管理部门批准。

- **工艺验证、清洁验证**
  - 具体内容：略

- **起草并批准技术转移报告**

生产技术转移的文件管理

- 项目总计划，包括项目负责人、项目组成员、项目进度安排、预算
- 文件转移报告，包括转移的文件目录、转移方和接收方签名确认
- 技术评估报告
- 技术转移方案与报告，此处分为若干子方案、报告。如：设备设施确认方案与报告、处方转移方案与报告、工艺步骤转移方案与报告、检验方法转移方案与报告等等。
- 工艺验证方案与报告
- 清洁验证方案与报告
- 技术转移汇总报告
- 专人整理、保管，并在项目结束后归档保存

生产技术转移常见问题

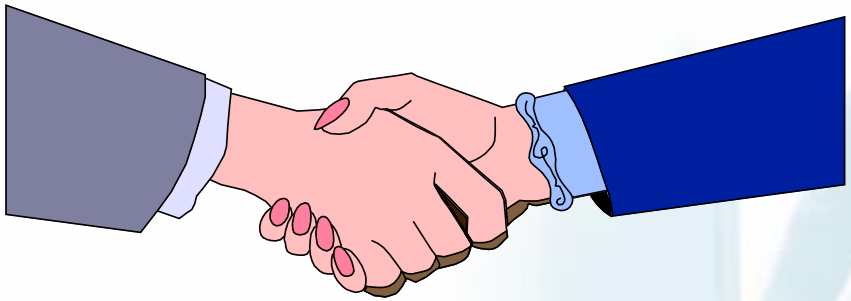
- 缺乏技术转移体系
- 移交资料不完整
- 工艺研究不充分
- 没有经过中试，直接从研发实验室跳跃至大规模生产系统
- 原辅料供应商/生产商的改变
- 缺乏培训和分享
- 其他问题…….

- 问题探讨

Q&A

- 联系方式：

E-mail: shenjuping@21cn.com

Mobile: 13921159868

Thanks!