

浅谈药品研发生产技术转让的管理

蔡家昌 郭炳华

药康众拓（江苏）医药科技有限公司 江苏 盐城 224500

【摘要】：国内上市许可持有人制度以及相关法规政策的稳步推行，有效地激活了药品的研发创新，资本市场涌入，医药发展一片欣欣向荣，给药品研发机构、科研人员、药品生产企业带来了机遇与挑战。技术转让是药品生命周期中不可缺少的一部分，本文就药品研发生产技术转让的管理进行探讨。

【关键词】：药品研发；生产技术转移

技术转让是将产品与工艺知识从研发转至生产，或在不同生产地点间转移以实现产品的工艺与质量得到重现为目标，为生产过程控制以及工艺验证和之后的产品生产提升提供基础。从研发转至生产是实现产品的商业化，也就是产品设计的最终目的，此类转移通常发生在从企业内的研发中心转至企业内的生产厂，或是外部的研发机构将产品转移至生产企业。因此，技术转让是个复杂的工作，涉及到商业成本、生产技术、质量、安全环保、职业健康等方面的影响。

虽然技术转让在药品生命周期中重要一环，但是由于每个企业的理解与要求不尽一致，造成技术转让的管理不完善，技术转让的质量层次不齐。如企业质量管理体系中未制定有关技术转让的管理文件，相关部门工作配合不到位，技术转让计划实施困难，缺少完整的技术转移评估报告，缺少技术转让方案及报告，未对技术文件包的要求等。

技术转让一般可分为六个阶段进行管理，技术转移评估与决定、技术转移计划阶段、技术转移准备阶段、技术转移实施阶段、技术转移评估阶段、后技术转移阶段。

技术转移评估与决定：在技术转移开始运作前，应首先对生产工艺转移的可行性进行评估并形成报告。如转移产品的共线风险、厂房设施、设备仪器、专业技术人员的匹配性，以及受托方质量管理体系运行水平。

技术转移计划阶段：签订转移产品的委托生产协议与质量协议，明确双方的技术接受标准和关闭标准以及权利与义务。转移方还需完成技术转让的注册评估。

技术转移准备阶段：批准技术转移方案后进行技术文件包的转移以及生产前的准备。如转移产品的物料的采购、检测、实验方案、分析方法预转移、厂房设施、设备仪器的确认。

技术转移实施阶段：中试批与确认验证批生产，清洁验证可同步进行。接着进行稳定性试验。

技术转移评估阶段：依照技术转移接收标准评估生产工艺转移是否符合要求，批准技术转移报告以及确定跟进行动与完成标准。如持续的稳定性试验、注册申报、符合性检查。

技术转移后阶段：实施技术转移报告中确定的所有跟踪活动。满足以下几点可视为转移成功：①转移产品获得注册批准；②工艺与注册资料一致；③商业化生产批次质量稳定；④所有跟踪任务均已完成。

技术转让成功的关键在于：可执行的技术转移管理规程、完善的技术转移评估报告、完整的技术转移方案、全面的技术转移文件包、充足的质量与生产技术人员。

技术转移管理规程可规定内容：转移方与接收方的工作职责，药品技术转移流程，技术转移风险评估，文件包以及起草审核，原辅料、包装材料的采购、入库、取样、检测，公用系统、设备仪器确认，人员培训，转移接收标准。

技术转移评估涉及的内容：转移产品的共线风险、厂房设施、设备仪器、专业技术人员、质量管理体系。

技术转移方案应包括以下内容：生产工艺转移的目的和范围，生产工艺转移批准文件、欲转移产品产品描述、转移方与接收方的名称及详细情况，销量预测，现在及将来的责任分工，欲转移的工艺，项目风险描述，证照需求，API需求，QC/QA要求，供应链要求，注册要求（注册要求批次，批量，稳定性气候带，包装材料，文档要求），安全环保要求，转移计划时间表与里程碑，转移活动描述，接收方开始转移前准备工作的确认情况。

技术转移文件包：设备原理及型号、原辅料、包装材料供应商信息、检验报告、分析方法与质量标准，生产模具图及材质要求，转移产品的质量标准与分析方法、分析方法确认/转移方案及报告、转移产品工艺转移风险评估、中试生产方案及报告、工艺验证方案及报告、清洁验证方案及报告、工艺规程、稳定性考察方案及报告、年度产品回顾等。

1 技术转移中经常存在的问题及措施

(1) 技术转移风险评估报告、技术转移方案、文件包等内容不完整

由于转移方与接收方对技术转移管理的重视程度不够,缺少系统性的管理文件支撑,往往会忽略一些程序上的管理工作,工作中心更多的偏向于处方工艺、分析方法、质量标准等技术文件。转移方与接收方明确建立企业技术转移管理程序,加强风险控制管理。

(2) 转移方与接收方对接工作沟通不畅

转移方与受托方的工作管理流程不同,各岗位人员的分工不同,造成对接工作会出现推诿的情形,影响项目的推进进度。转移方与接收方需确定唯一的项目负责人进行工作的沟通对接,形成沟通良好机制。

(3) 受托方质量管理体系与生产技术管理欠缺,给转移产品的注册申报工作带来未知的风险

对于新建的药品生产企业,质量管理体系还在不断的运

行完善中,因专业技术人员的短缺与水平的不足,很多工作准备不充分。加强专业技术人员的培训,有条件的企业可聘请专家顾问,快速提高管理水平。

(4) 转移方对转移产品的前期处方工艺研究不充分

研发机构专业人员水平层次不齐,项目多难易程度不同,要求时间短,实验方案设计考虑不充分。处方工艺参数是技术转移的难点,需积累数据充分研究,按照(质量源于设计)QbD的理念设计实验方案,攻克技术难点,优化处方工艺,提高产品的工艺重现性与质量稳定性。

2 结论

综上所述,随着国内上市许可持有人制度的推行,药品研发技术的不断创新,药品生产技术转移工作也面临巨大的挑战,因此,企业质量管理体系必须不断提升与完善,成立技术转移项目管理团队,完善技术转移管理程序,提高产品研发注册申报的成功率。为中国医药的发展付出努力,是医药人不可推卸的责任。

参考文献:

- [1] 阿蓉娜,梁毅.上市许可持有人制度下非生产企业药品委托生产质量管理探析[J].中国药事,2019,33(2):177-181.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心.药品GMP指南口服固体制剂[M].北京:中国医药科技出版社,2011.
- [3] 郝燕.制药企业产品技术转移质量分析[J].研究园地,2015:287-288.
- [4] 孙宝芝,王倩,孙文婷,张晓乐.谈我国制药企业的药品研发问题[J].饮品保健,2019,6(26):64-65.
- [5] 尹美艳,赵赢.浅谈制剂新药从研发阶段技术转移至商业化生产时需注意的问题[J].医药前沿,2016,6(14):356-357.
- [6] 李力,丁满生,路慧丽,朱建伟.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.
- [7] 王守斌,肖传学,黄雪红,等.多品种共线的中药制剂清洁验证[J].中草药,2016(10):1815-1819.
- [8] 周庆凯,孙巍,曹凤兰,等.关于药品GMP生产设备的清洁验证的探讨[J].海峡药学,2018,23(012):258-260.
- [9] 熊浪,梁毅.基于生命周期理论的共线生产清洁验证关键点研究[J].现代制造,2016,000(035):8-12.
- [10] 王苏.质量风险管理在药品生产企业中的作用[J].化工设计通讯,2020,46(2):192-193.
- [11] 郭莹,罗静,范宇,陈晓燕.基于产品生命周期的疫苗质量风险管理研究[J].中国药事,2019,33(12):1406-1410.

作者简介:蔡家昌(1986—),安徽中医药大学本科毕业,执业药师,从事食品、保健食品、药品生产管理及技术研发工作。