

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 中国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 中国药学会系列期刊

本期导读：

治疗新型冠状病毒肺炎的国内临床试验化学药物简介

张庆伟，郭政，黄雷，张子学，张怡，李建其

混悬型滴眼剂的研究进展

易婷，赵雁，陶涛



微信号：cjph-cjph



主办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会

2020年6月

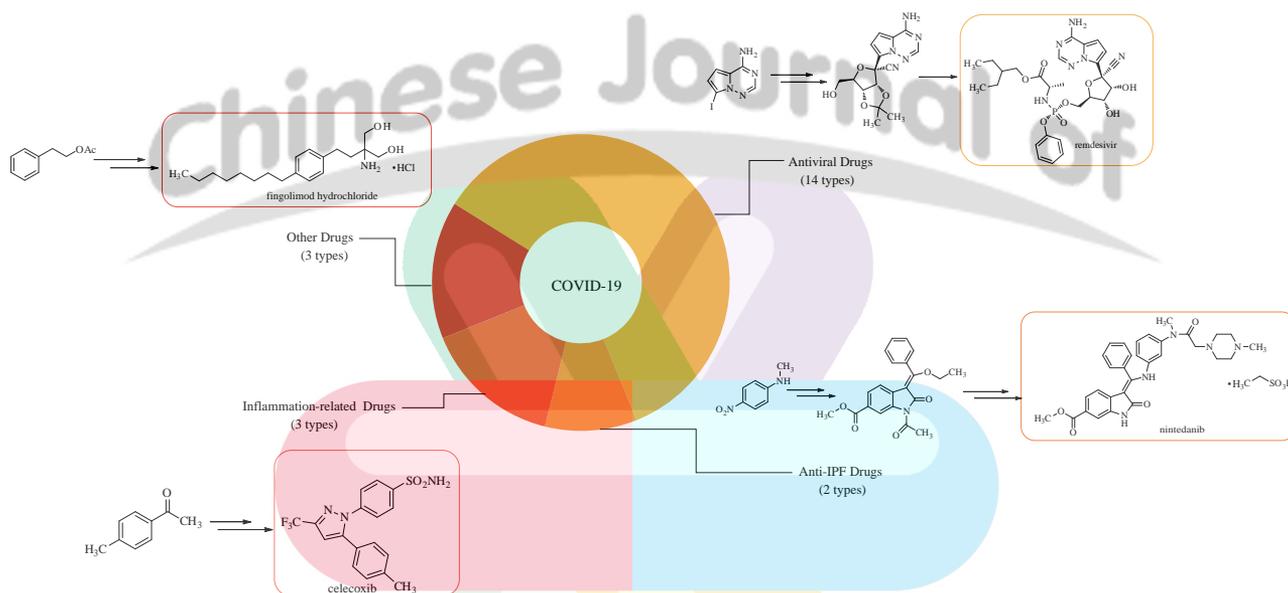
第51卷

Vol.51 No.6

中国医药工业杂志 二〇二〇年 第五十一卷 第六期 第659-800页

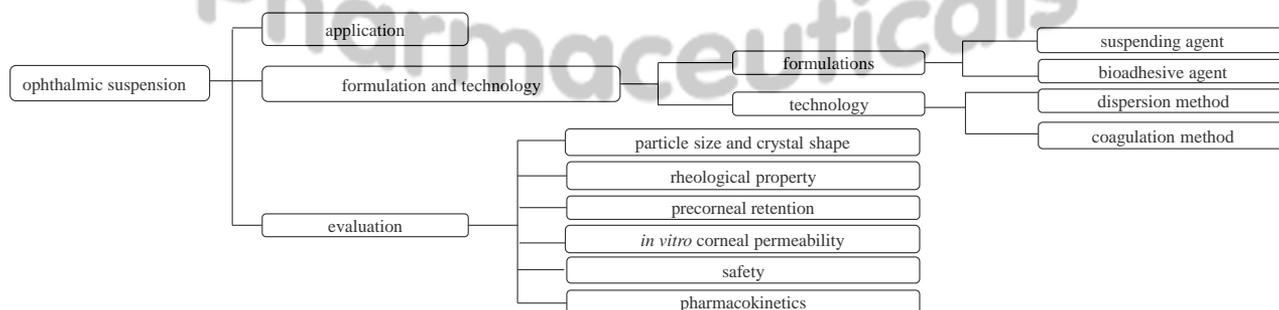
· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

659 治疗新型冠状病毒肺炎的国内临床试验化学药物简介.....张庆伟, 郭政, 黄雷, 张子学, 张怡, 李建其*
 Review of Chemical Drugs Applied for Clinical Trials for the Treatment of COVID-19 in China
ZHANG Q W, GUO Z, HUANG L, ZHANG Z X, ZHANG Y, LI J Q*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.001

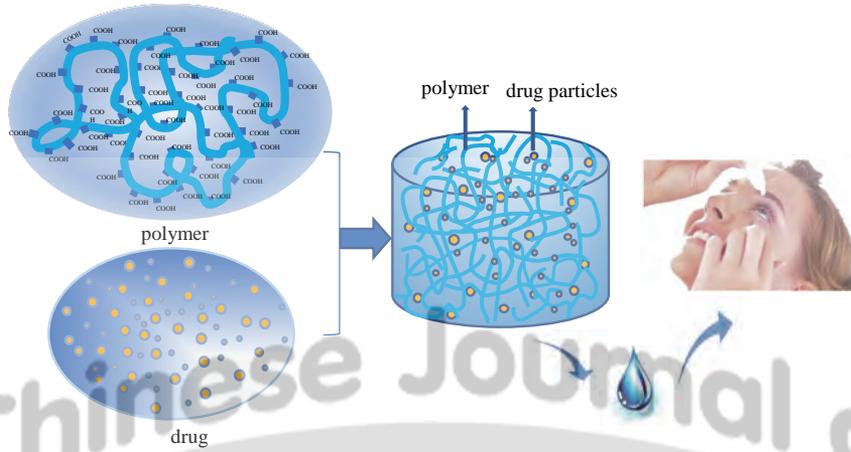


Introduction of 22 Chemical Drugs Applied for Clinical Trials for the Treatment of COVID-19 in China

679 混悬型滴眼剂的研究进展.....易婷, 赵雁*, 陶涛
 Research Progress of Ophthalmic Suspension.....YI T, ZHAO Y*, TAO T
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.002

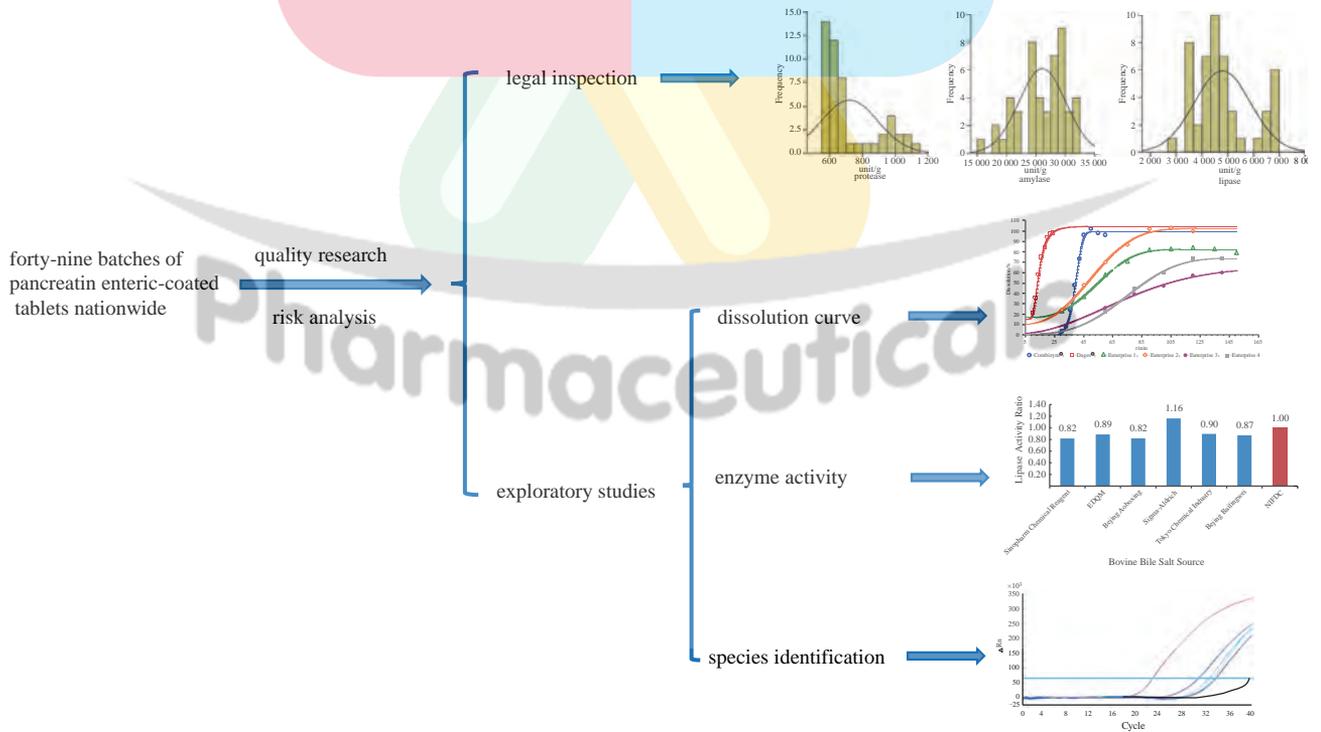


687 丙烯酸交联聚合物用于眼部给药系统的研究进展.....王淑娟, 张建华, 庄鹏飞, 葛育红, 陈再新*
 Research Progress of Acrylate Crosspolymer for Ophthalmic Drug Delivery.....
WANG S J, ZHANG J H, ZHUANG P F, GE Y H, CHEN Z X*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.003

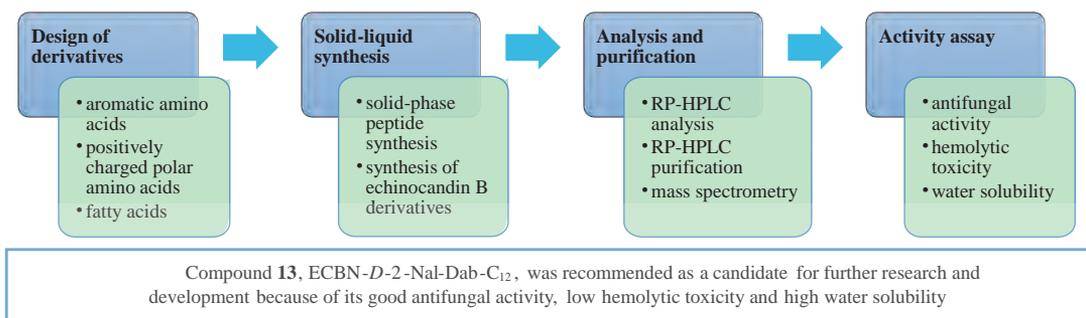


· 研究论文 (Paper) ·

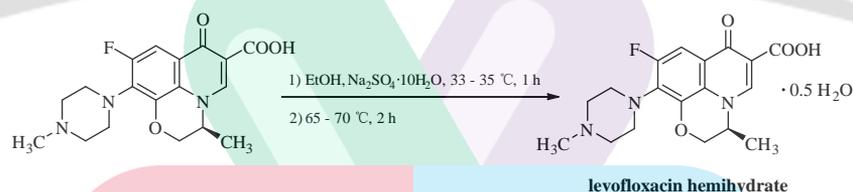
696 国产胰酶肠溶片的质量研究与风险分析.....郑璐侠, 张颖, 邵泓, 陈钢, 陈桂良*
 Quality Research and Risk Analysis of Domestic Pancreatin Enteric-coated Tablets.....
ZHENG L X, ZHANG Y, SHAO H, CHEN G, CHEN G L*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.004



- 704** 棘白菌素 B 新型衍生物的设计合成及体外抗真菌活性……朱冰, 东圆珍, 张喜全, 马洁*
 Design, Synthesis and *in vitro* Antifungal Activities of Novel Echinocandin B Derivatives……
 ……………ZHU B, DONG Y Z, ZHANG X Q, MA J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.005

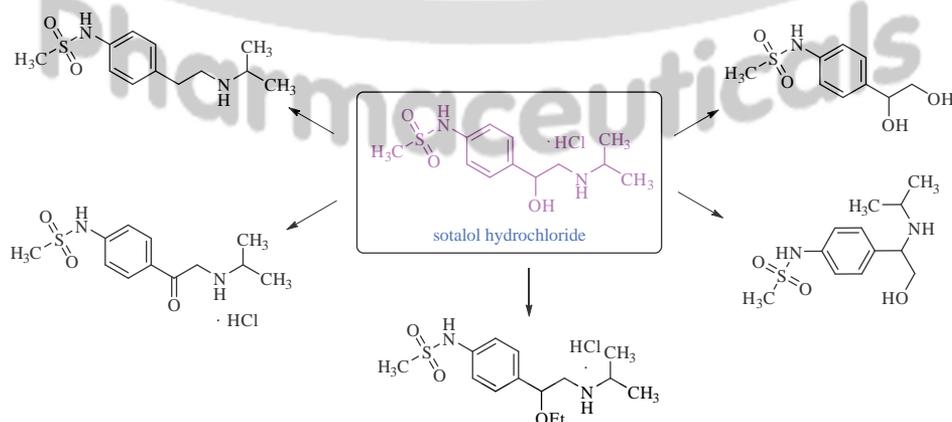


- 713** 左氧氟沙星半水合物的制备工艺……舒理建, 沈晓峰, 杨平爱, 杜超, 王哲清
 Preparation Process of Levofloxacin Hemihydrate……
 ……………SHU L J, SHEN X F, YANG P A, DU C, WANG Z Q
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.006



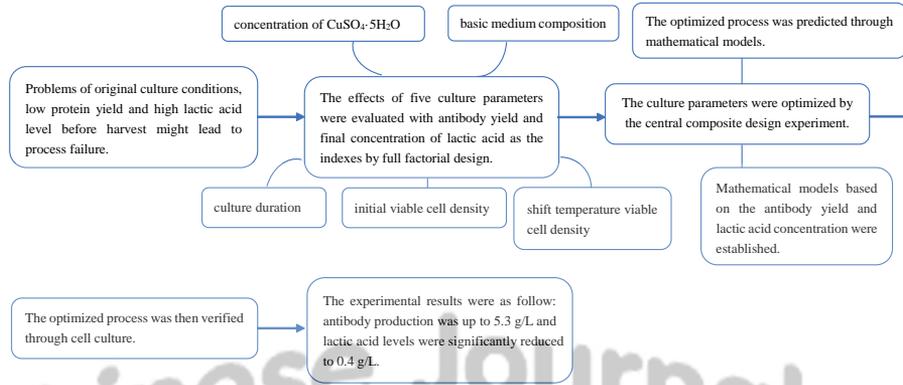
An improved synthetic process of levofloxacin hemihydrate was reported. This process solved the problems of large residual amounts of high-boiling solvents in target product and large amounts of low-boiling solvents used in levofloxacin hemihydrate preparation.

- 716** 盐酸索他洛尔有关物质的合成……叶欣, 孙忠华, 陈益林, 胡小丽, 朱怡君*
 Synthesis of the Related Substances of Sotalol Hydrochloride……
 ……………YE X, SUN Z H, CHEN Y L, HU X L, ZHU Y J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.007

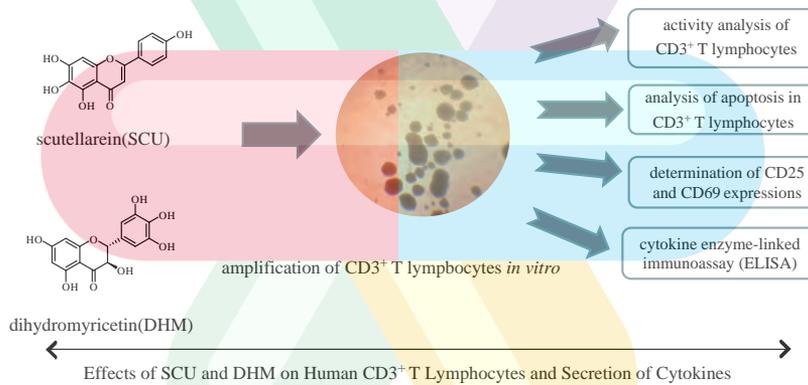


In order to control the quality of the bulk drug and preparation of sotalol hydrochloride, five related substances including one novel impurity of sotalol hydrochloride were prepared and their structures were confirmed.

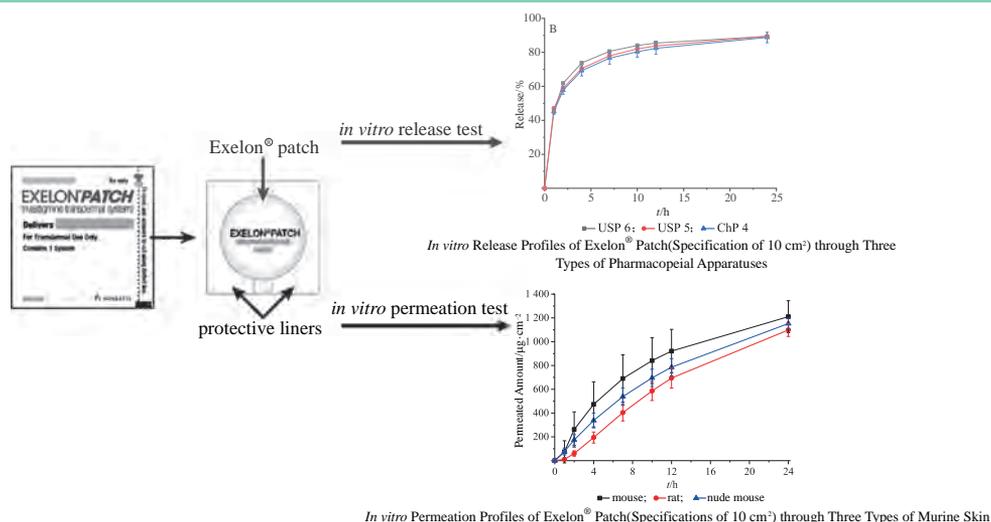
721 基于试验设计与响应面分析法的重组贝伐珠单抗细胞培养工艺优化.....
丁 钰, 杨倩倩, 沈智勇, 赵 瑾, 邱树毅*
 Cell Culture Process Optimization of Recombinant Bevacizumab Based on Experimental Design and Response Surface Analysis.....
DING Y, YANG Q Q, SHEN Z Y, ZHAO J, QIU S Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.008



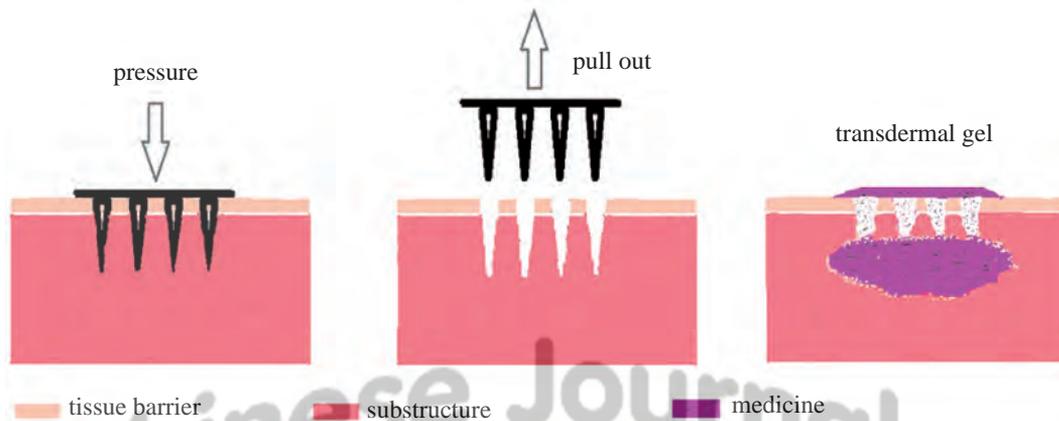
729 灯盏乙素昔元和二氢杨梅素对人 CD3⁺ T 淋巴细胞的影响.....
严伟杰, 杨兆祥, 魏晓慧, 徐宇虹*
 Effects of Scutellarein and Dihydromyricetin on Human CD3⁺ T Lymphocytes.....
YAN W J, YANG Z X, WEI X H, XU Y H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.009



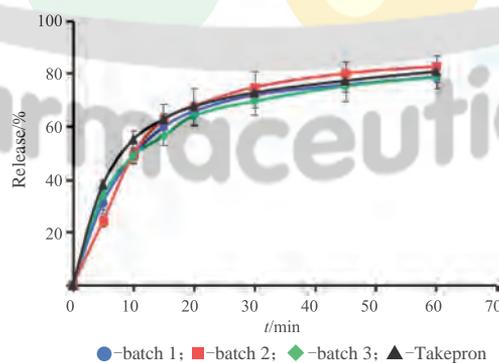
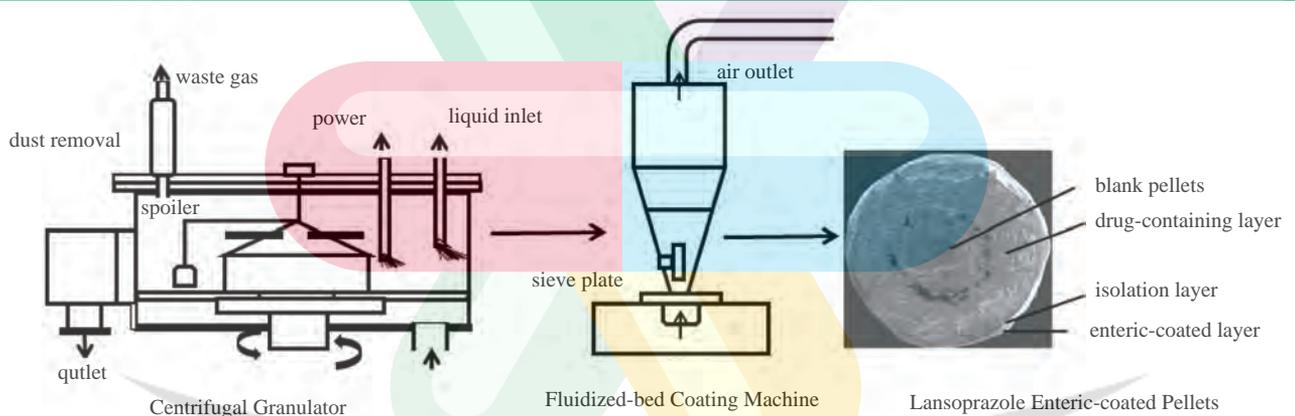
735 检测方法对利斯的明透皮贴剂体外释放的影响及体外渗透与体内相关性的评价.....
陈亚楠, 汪 晴*
 Effect of Determination Method on *in vitro* Release Profiles of Rivastigmine Transdermal Patches and Correlation between Penetration *in vitro* and Absorption *in vivo*.....
CHEN Y N, WANG Q*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.010



741 微针技术联合微乳型凝胶对黄芪多糖经皮渗透率影响的考察.....巫传玲, 邓晶晶*
 Investigation on Transdermal Permeability of *Astragalus* Polysaccharide Microemulsion-based Gel
 Combined with Microneedle Technique.....WU C L, DENG J J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.011

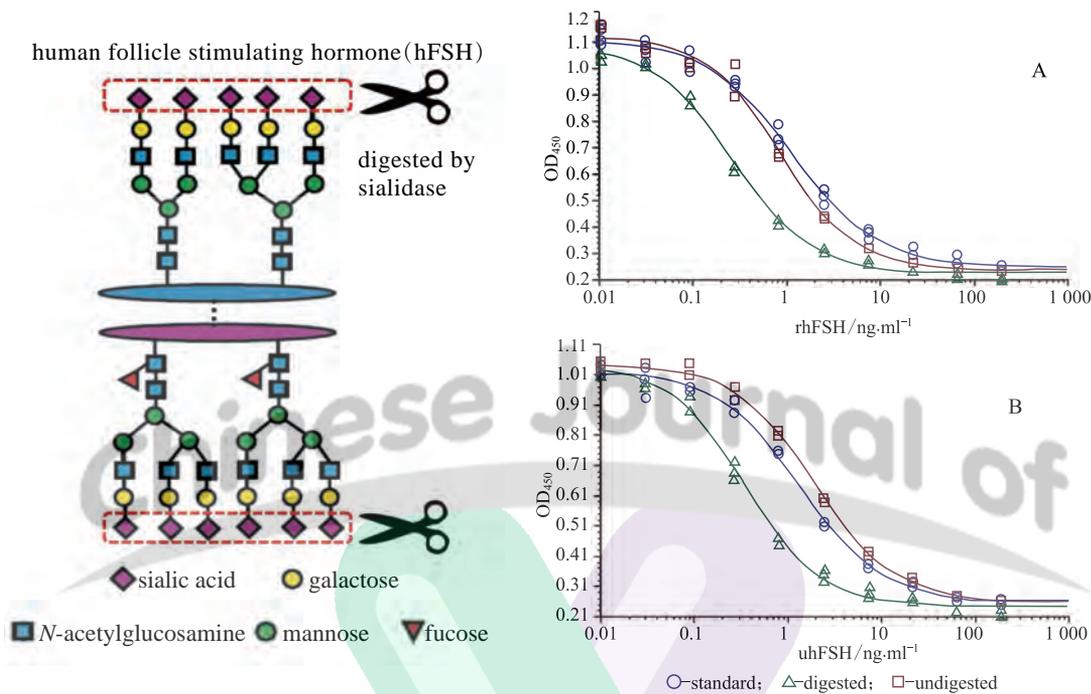


746 兰索拉唑肠溶微丸的研制和体外评价.....曹爱晨, 于双雨, 刘璐, 刘艳华*
 Preparation and *in vitro* Evaluation of Lansoprazole Enteric-coated Pellets.....
CAO A C, YU S Y, LIU L, LIU Y H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.012

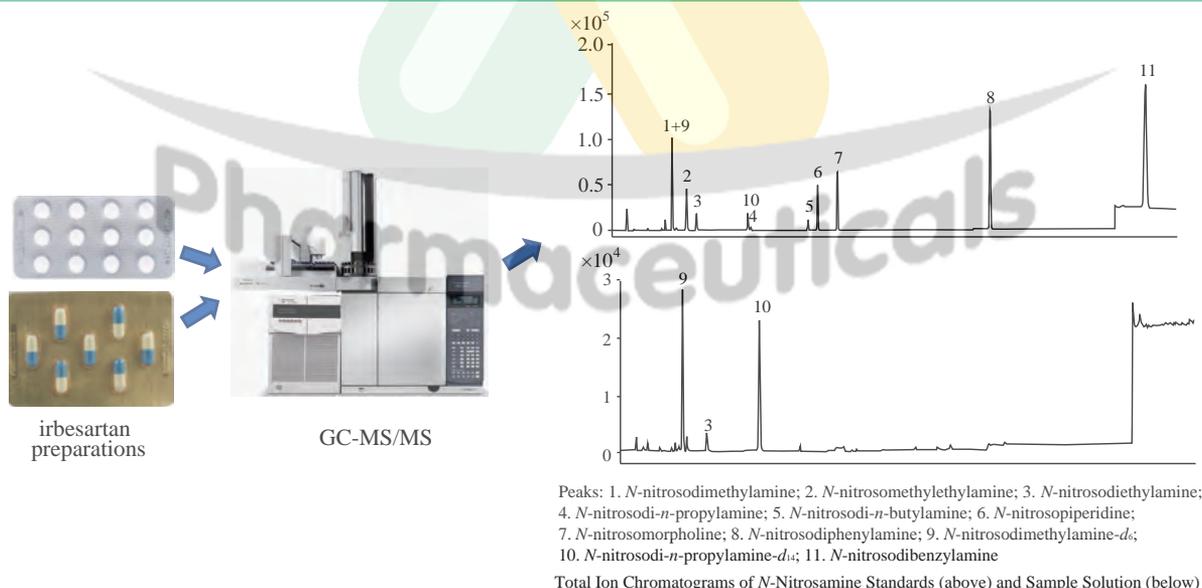


Release Curves of Three Batches of the Optimal Pellets in pH 6.8 PBS

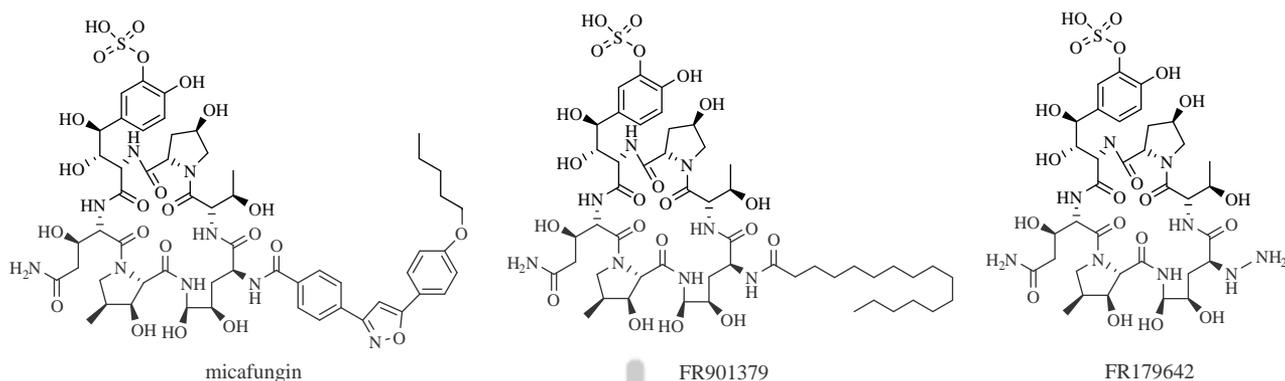
753 唾液酸对人卵泡刺激素生物活性评价的影响……汪泓, 王灿, 王自强, 陈钢, 邵泓*
 Effect of Sialic Acid on Human Follicle Stimulating Hormone Bioactivity Assessment……
 ……………WANG H, WANG C, WANG Z Q, CHEN G, SHAO H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.013



759 厄贝沙坦制剂中 *N*-亚硝胺类基因毒性杂质的 GC-MS/MS 测定……葛雨琦, 叶晓霞, 乐健, 杨永健, 王彦*
 Simultaneous Determination of Genotoxic *N*-Nitrosamine Impurities in Irbesartan Preparations by GC-MS/MS……
 ……………GE Y Q, YE X X, LE J, YANG Y J, WANG Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.014



- 784** 米卡芬净中间体 FR901379 的分离纯化.....李 敏, 谢新宇, 王晶珂, 郑学丽, 张雪霞*
 Separation and Purification of Micafungin Intermediate FR901379.....
LI M, XIE X Y, WANG J K, ZHENG X L, ZHANG X X*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.018



· 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 789** 小容量注射剂共线生产的质量风险控制研究.....田文淼, 梁 毅*
 Quality Risk Control Study on Co-line Production of Small Volume Injections.....
TIAN W M, LIANG Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.019

- 795** 基于风险评估的技术转移及其管理.....李 力, 丁满生, 路慧丽, 朱建伟*
 A Risk-based Approach in Technology Transfer and Management.....
LI L, DING M S, LU H L, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.020

· 其他 ·

广告索引 (695)

Pharmaceuticals

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2020年第51卷 第6期 6月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.51 No.6 June 10, 2020

©All Rights Reserved

| | | | |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--|
| 主管 | 上海医药工业研究院 | Director | Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry |
| 主办 | 上海医药工业研究院 中国药学会 | Sponsor | Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association |
| 协办 | 中国化学制药工业协会 | | China Pharmaceutical Industry Association |
| | 浙江海正集团有限公司 | Assist Sponsor | Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. |
| | 上海数图健康医药科技有限公司 | | China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. |
| | 山东罗欣药业集团股份有限公司 | | Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. |
| | 楚天科技股份有限公司 | | Truking Technology Limited |
| | 鲁南制药集团股份有限公司 | | Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. |
| | 广东东阳光药业有限公司 | | Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group |
| 总编辑 | 周伟澄 | Managing Editor | ZHOU Weicheng |
| 副总编辑 | 黄志红, 刘玲玲 | Associate Managing Editor | HUANG Zhihong, LIU Lingling |
| 责任编辑 | 王 盈, 许文倩 | Executive Editor | WANG Ying, XU Wenqian |
| 编辑出版 | 《中国医药工业杂志》编辑部 | Edited by | Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i> |
| 编辑部地址 | 上海市北京西路1320号 (200040) | Address for Foreign Subscriber | 1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China |
| 电话 | 021-62793151 | Tel | 0 086-21-62793151 |
| 传真 | 021-62473200 | Fax | 0 086-21-62473200 |
| 电子邮件 | cjph@pharmadl.com | E-mail | cjph@pharmadl.com |
| 网址 | www.cjph.com.cn www.pharmadl.com | Web Site | http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com |
| 广告发行联系 | | | |
| 电话 | 021-62126987, 62473200 | Tel | 021-62126987, 62473200 |
| 传真 | 021-62473200 | Fax | 021-62473200 |
| 电子邮件 | ouyy@pharmadl.com | E-mail | ouyy@pharmadl.com |
| 印刷 | 上海欧阳印刷厂有限公司 | Printed by | Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd. |
| 发行范围 | 公开发行 | | |
| 国内发行 | 上海市邮政公司报刊发行局 | Domestic Distributed by | Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau |
| 国外发行 | 中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044) | Abroad Distributed by | China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China) |
| 国内订阅 | 全国各地邮政局 | | |

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*142*zh*P*20.00* *20*2020-06

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

国内邮发代号 4-205

CN 31-1243/R

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

王广基* (WANG Guangji)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

陈代杰[△] (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志* (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄[△] (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

魏树源 (WEI Shuyuan)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

李明华 (LI Minghua)

王 浩[△] (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 许文倩 (XU Wenqian), 刘艺楠 (LIU Yinan)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

基于风险评估的技术转移及其管理

A Risk-based Approach in Technology Transfer and Management

李力, 丁满生, 路慧丽, 朱建伟*

(上海交通大学药学院, 细胞工程与抗体药物教育部工程研究中心, 上海 200240)

LI Li, DING Mansheng, LU Huili, ZHU Jianwei*

(Engineering Research Center of Cell and Therapeutic Antibody, MOE, China, School of Pharmacy,
Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

摘要: 制药企业的药品生产和质量管理中已经广泛运用了风险管理, GMP对于风险管理也有较为明确的要求。但是在产品技术转移项目中尚未普及风险管理的理念。本文将对技术转移项目中各个阶段如何制定风险管理计划、确定风险管理策略、运用风险管理工具给出建议。将风险分析全面纳入到技术转移项目中去可以有效确保转移后的产品安全可靠。

关键词: 技术转移; 风险管理; GMP; 项目管理

中图分类号: R95 文献标志码: C 文章编号: 1001-8255(2020)06-0795-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.020

创新化学药品或生物制品从研发到生产的过程中, 与产品的产量和质量密切相关且至关重要的一个环节是, 把实验室研究开发成果向大规模生产的转化, 把工程化生产向商业化生产转化^[1], 也就是根据产业化的需要, 生产技术在不同部门、不同单位之间的转移, 即技术转移。在技术转移过程中, 常遇到的问题之一是商业化生产的产品质量不能达到研究阶段或小规模生产的产品质量或生产水平, 接受转移单位的生产水平常常达不到原研单位的产品质量或生产水平, 从而造成产业化的困难, 甚至会造成人力和财力资源的浪费。风险评估是近年来质量管理体系中的重要理念, 其原理及操作在质量管理的验证等方面得到广泛运用。

本文按照质量风险管理的理念, 在新药生产技术转移过程中全面进行质量风险评估, 对于高质量风险的部分着重控制, 从理论出发, 用实例分析风

险评估在技术转移中的应用, 由此确保技术转移高效进行, 技术转移后的生产水平达到质量要求, 生产的产品安全可靠。

1 技术转移及其项目管理

在化学药品和生物制品的研发生产过程中, 从其筛选发现到生产工艺的开发, 从工程化生产到商业化生产, 需要生产技术的不断转移, 需要一套成熟有效的技术转移流程。技术转移过程涉及到广泛的专业技术、工程、质量等知识范畴, 基于优化的生产工艺、采用变更控制策略、严格的工艺验证方法逐步进行。技术转移活动的目标是在研发单位和生产单位之间转移产品的生产工艺、质量分析及控制方法, 或在两家生产单位之间进行这些技术的转移^[2]。

药品或生物制品生产技术转移的内容包括: 生产工艺、工艺过程中的质量控制、原辅材料的规格质量要求、成品质量标准、质量控制的检验方法及其他与产品质量相关联的生产技术及生产工艺。生产技术的转移一般以项目的形式进行管理, 需要涉及到多个部门或机构(技术、生产、分析、质量以及项目管理等), 需要花费较多的资源。商业化生产是否能得到与中试或者实验室规模生产相当的产品产量与质量、技术转移的效率以及所耗费的成本,

收稿日期: 2020-01-12

作者简介: 李力(1987—), 男, 项目总监, 从事生物制品产业化建设和生产质量管理。

Tel: 13636318109

E-mail: 437077787@qq.com

通信联系人: 朱建伟(1956—), 男, 教授, 博士生导师, 从事生物技术制药研究与开发。

Tel: 021-34208024

E-mail: jianweiz@sjtu.edu.cn

是衡量一个药品或生物制品生产技术转移是否成功的标准。

在技术转移项目中,需确保3点基本方针,分别是确保研发和生产的一致性,质量要体现出具体的标准,目标明确、内容清晰明了的技术信息文件化管理^[3]。在项目过程中,良好的项目管理技巧和文件模板,高效的跨功能技术转移团队是成功的基础^[4]。事实上,在技术转移开始前,充分审核团队自身的能力和希望达成的要求,识别和选择正确的技术是技术转移过程中的重中之重。

美国注射剂协会(Parenteral Drug Association, PDA)对于技术转移项目给出了一个很好的技术转移过程中的阶段划分方法^[5],即将项目分为5个阶段,分别是项目计划、工艺准备、项目的实施和确认、注册报批和生产、项目结束和总结。

1.1 技术转移第一阶段:项目计划

在项目的初始阶段必须评估其合理性和相关方的关联性。合理性确定项目计划,关联性确定项目管理模式,两者共同构成了技术转移项目成功的基础。在项目范围内,需对技术层面和法规符合性层面进行充分评估,内容包括:从转出方转移到转入方的知识和技术、生产的放大水平、控制原则(如通过人、机、料、法、环、测共6个方面来保证工艺性能和产品质量)、厂房的设计和布局等^[6]。

文件的转移是项目实施过程中重要的组成部分,在计划阶段需对拟转移的文件进行评估。以从研发到生产场所的计划转移为例,转出方提供的文件应至少包括:产品关键质量属性、杂质概况、质量标准、关键及非关键工艺参数的可接受范围、生产指令、原辅料和包材、清洁程序、稳定性数据、验证文件、分析方法SOP、工艺开发报告、已完成的法规注册、生产工艺流程图及其说明等^[7]。

计划阶段应由转出方和转入方共同完成项目计划,计划内容包括被转移技术的内容描述、流程细节、转移的日程表、完成转移的判定标准和风险评估。项目执行前由高层审核项目计划并评估其风险,待批准后进入下一阶段^[8]。

1.2 技术转移第二阶段:工艺准备

这个阶段的目标是实现工艺、设备设施操作、

检验的准备工作,以确保成功实施工艺性能确认的试验批次。对转入方的培训是此阶段的关键任务,培训应分为2步,第1步是转入方的关键人员,如转入方项目负责人、生产部负责人、设备部负责人、工艺负责人等,在转出方进行学习。第2步是已接受培训的转入方人员起草相关的SOP,并给转入方操作人员进行培训。

在此阶段,转入方应通过自己的变更控制流程去管理被转移的工艺,并以自己的风险管理流程去评估工艺对受影响部门的影响^[9]。转入方应充分吸收转入的工艺和技术,转化成为自己的工艺流程并建立起相应的程序,如开展原辅料的检验程序并选择合适的供应商和物料。在对工艺的放大和优化过程中,对于设备及工艺参数的变更,需建立起高效的程序以确保所有变更的合理性和可追溯性。

1.3 技术转移第三阶段:项目的实施和确认

在此阶段,前期的实验室检验和车间试验批次已经完成,已有足够的生产批次可以证明生产工艺的可靠性,至此应进行可生产性的审核。可生产性审核是在研发阶段后期在商业化生产场所进行的商业化生产初期的首尾交接审核。此审核由转入方牵头,双方共同进行。可生产性审核的关键是对设施设备的差距分析和对工艺变更的建议,最终确定商业化生产使用的设备设施的新建或改造计划。

在此阶段进行分析方法转移,基于转出方提供的信息,如分析方法的详细描述、分析方法验证报告、分析方法转移数据、使用的仪器详细说明、已产生的实验数据等进行风险分析,由转入方进行差距分析,综合评估所需开展的分析方法验证的范围和程度。对于微生物监控和中间过程监控也应在此阶段建立适用于商业化生产的监控流程。

技术转移项目实施的一个重要组成部分是建立生产工艺使用的设备链和设施的清洁程序,通过清洁验证的方式确保清洁程序的可靠性。其分析方法应结合取样进行挑战,以证明回收率的可重复性,并在清洁验证实施前完成。转出方应提供已最优化的清洁程序信息,包括活性成分、辅料和载体的溶解性信息、活性成分的最小给药剂量、毒性评估、已验证过的清洁程序、清洁验证报告、使用的清洁

剂、取样方法和回收率研究等。

工艺验证是从本阶段到商业化生产的数据收集和评价, 为保证工艺具备能持续稳定地生产高质量产品的能力提供科学依据, 也为注册批准提供最有力的证据。在工艺验证时需识别的关键项目有: 工艺参数、关键工艺参数、过程控制、关键过程控制、工艺范围和限度、经验证或确认的设备设施和共用系统、经验证和确认的分析方法和仪器^[10]。在工艺验证后需进行阶段性总结并完成报告, 作为后续的法规定注册资料和工艺分析的基础。

1.4 技术转移第四阶段: 注册报批和生产

注册文件完成并提交监管机构后启动日常商业化生产, 在一段时间内转入方和转出方要进行严格的生产批次监控和跟踪, 确保转入方有足够能力重现达到预期质量标准的技术, 转入方可生产一些预定数量的批次进行稳定性研究。在正式批准文件明确转入方已完成接收被转移技术的责任后, 可解散技术转移项目团队。

1.5 技术转移第五阶段: 项目结束和总结

在取得批文后, 技术转移专用的文件正式结束, 应当完成项目总结报告, 根据项目计划回顾进行的主要任务、里程碑和对原计划的变更, 评估取得的数据均能符合计划中的完成转移的判定标准。描述得到的经验并深入分析, 以便为将来的持续改进提供支持。在此阶段应建立一个确认计划, 用于持续监控被转移的技术。

2 运用质量风险管理的必要性

风险管理是用前瞻或回顾的方式, 对风险进行评估和控制的系统化过程。风险管理已经广泛运用于各行业的质量管理体系中。2005年11月, 人用药品注册技术要求国际协调会 (International Council for Harmonisation, ICH) 发布了 ICH Q9 质量风险管理^[11]。2006年9月, 美国 FDA 发布了符合药品 cGMP 法规要求的质量体系指南文件, 将质量风险管理引入到药品生产过程的质量体系中^[12]。2008年2月, 欧盟将质量风险管理引入到新修订的 GMP 指南中^[13]。中国在 2011年3月1日生效的 GMP 第二章质量管理中提出, “质量风险管理是整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式, 对质

量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程”。至此, 中国和欧美均将质量风险管理视作贯穿产品整个生命周期的重要组成部分^[14-16]。

技术转移的最终目的是在商业化生产的场地可以持续稳定地生产出符合预期质量要求的产品, 商业化生产必须在符合 GMP 要求下的生产质量体系内运行。质量源于设计 (QbD)^[17-18], 商业化生产的产品质量, 除与研发阶段的设计相关外, 与技术转移阶段的设计也有密不可分的关系。WHO 于 2011 年发布的第 961 号技术报告的“附件 7: 药物生产技术转移指南”中提出“技术转移项目计划应基于质量风险管理, 对项目的质量方面起到指导作用”^[19]。质量风险管理不仅在 GMP 要求的生产质量体系内至关重要, 在技术转移阶段同样也可以发挥巨大的作用, 质量风险管理无疑是在技术转移阶段可以运用的最有效的工具之一。

3 如何在技术转移项目中运用质量风险管理

在技术转移项目中, 质量风险管理可以用于评价项目每个阶段的相关风险, 审核拟转移的生产工艺, 以确保产品质量和产品使用者的安全^[20-21]。项目中的质量风险管理需确保能够识别对关键质量属性 (CQA) 有潜在影响的变化根源, 能够将合适的风险控制策略和措施整合到生产工艺中以降低和控制潜在的风险点, 能够识别源自外部和内部的潜在污染, 能够对所有关键工艺参数 (CPP) 加以控制, 以确保最终产品的质量^[22]。

在 ICH Q9 中提到的风险管理工具有: 失效模式和影响分析 (FMEA), 失效模式、影响和关键分析 (FMECA), 失效树分析 (FTA), 危害分析和关键控制点 (HACCP), 危害与可操作性分析 (HAZOP), 初步危害分析 (PHA) 及风险排序和筛选 (RRF) 等^[7]。在技术转移项目中, 推荐使用以下策略对各阶段的风险进行管理。

在项目的计划阶段, 使用 RRF 工具, 由转出方主导, 与转入方一起进行初步的风险评估, 筛选出在研发阶段后期已经可以识别到的风险点。在工艺准备阶段, 由转入方主导, 与转出方一起更新初步的风险评估, 将 RRF 转化并更新为 PHA 和 (或) HAZOP。在此阶段, 建议基于第一阶段对分

析方法和生产工艺完成的风险分析，分别更新并转换为 PHA，对生产场地改变所带来的影响进行初步的危害分析。对于设备设施和公用工程给生产场地操作工艺的改变带来的影响，应基于第一阶段的风险点，更新并转换为 HAZOP。在项目实施和确认阶段，需审核和更新第二阶段完成的各要素的 PHA 和 HAZOP，并降低已识别的高风险。在批文和生产及项目结束阶段，应将上一阶段完成的风险评估转换为 FMEA 或 FMECA，对失效模式、影响和关键性进行分析，对风险降低计划实施后的风险等级进行重新评估。各阶段的风险评估工具运用见表 1。

4 风险管理在技术转移中运用的案例分析

以上讨论了在技术转移项目中各个阶段的质量风险管理策略，现以一个小容量注射剂从研发单位技术转移至商业化生产单位作为案例，来分析在技术转移项目的第二阶段（工艺准备）中，如何通过

对转出方交付物（包括生产工艺、产品信息等）的处理，运用 PHA 的方法进行风险评估，得出降低风险的措施。

依据现有的知识，转入方首先需建立一个新的工艺流程图，并考虑在新厂房中生产时原生产工艺可能需要进行的调整，然后根据新的工艺流程图评估哪些变量会影响到产品质量属性。评估的方法可通过 6 个方面来识别：人、机器（设备）、物流、方法（文件）、环境、测量。主要的变量一般包括：工艺、厂房设施、内包材和原辅料等，详情见表 2。

转出方将产品的质量属性转移给转入方，分别为外观、pH 值、装量、鉴别、密度、含量、摩尔渗透压、无菌、杂质、可见异物、内毒素。转入方和转出方一起将产品质量属性和新建立的生产工艺流程结合起来，评估可能影响产品的变量及其控制措施。

根据 ICH Q9，基于严重性（S）、可能性（O）和可检测性（D）将风险的 3 个主要因素组合并进行预估。通常以高、中、低来估计风险级别，并以数字 3、2、1 量化。评估严重性时，要考虑风险对产品质量属性以及对使用者安全的潜在影响，根据表 3 进行分级。

可能性则根据事件发生的频率来定义，根据表 4 进行分级。

可检测性指如果不良事件发生，基于现有的监控系统可以检测出来的可能性，根据表 5 进行分级。

根据严重性、可能性和可检测性的定义和分级，用公式“风险优先级 (RPN)=严重性×可能性×可检测性”计算而得。

本案例以部分生产工艺为对象进行风险分析，详见表 6。

经过以上风险分析，对于各种可能影响到关键质量属性的变量进行了风险量化评估，基于其造成影响的严重性、可能性和可检测性得出了 RPN 值。RPN 值的大小直接决定是否需要采取适当的措施去将风险控制到可接受水平。根据转入和转出双方讨

表 1 技术转移项目各阶段风险评估工具的运用

Tab.1 Application of Risk Assessment Tools in Technology Transfer Project Stages

| 阶段 | 风险评估 | 风险评估工具 |
|------------|--|------------|
| 计划 | 在后期研发开始前进行初步的风险评估 | RRF |
| 工艺准备 | 对于项目整体策略、分析方法、工艺、设备设施等的风险进行更新或转换 | PHA/HAZOP |
| 实施和确认 | 审核和更新一阶段的风险评估 | FMEA/FMECA |
| 批文和生产或项目结束 | 将上一阶段完成的风险评估转换为FMEA或FMECA，对失败模式、影响和关键性进行分析 | FMEA/FMECA |

表 2 用于评估的主要项目和相关变量示例

Tab.2 List of Main Items Considered for the Evaluation and Examples of Variables Definitions

| 主要项目 | 相关变量 |
|-----------|--|
| 生产工艺 | 混合、暂存、配料、C级区过滤、A级区过滤、灌装、压塞、轧盖、溶液转移、最终蒸汽灭菌、贴签、灯检、外包装、清场 |
| 内包材和GMP物料 | 胶塞、过滤器、固定管道、西林瓶、一次性管道、垫片、密封件、一次性物料袋 |
| 原料药和辅料特性 | 原料药pH值、原料药密度、原料药外观、原料药摩尔浓度、辅料特性 |

表 3 严重性的界定和分级
Tab.3 Severity Definition and Rating

| 严重性 | 风险级别 | 风险值 |
|-------------------|------|-----|
| 对产品质量属性或患者健康没有影响 | 低 | 1 |
| 对产品质量属性或患者健康有一定影响 | 中 | 2 |
| 对产品质量属性或患者健康有严重影响 | 高 | 3 |

表 4 可能性的界定和分级
Tab.4 Occurrence Definition and Rating

| 严重性 | 风险级别 | 风险值 |
|----------------|------|-----|
| 不良事件不可能或极不可能发生 | 低 | 1 |
| 不良事件有可能发生 | 中 | 2 |
| 不良事件极有可能或确定会发生 | 高 | 3 |

表 5 可检测性的界定和分级
Tab.5 Detection Definition and Rating

| 严重性 | 风险级别 | 风险值 |
|-----------------------|------|-----|
| 现有监控系统极可能或确定能检测出不良事件 | 低 | 1 |
| 现有监控系统可能无法检测出不良事件 | 中 | 2 |
| 现有监控系统极不可能或不可能检测出不良事件 | 高 | 3 |

论结果制定可接受标准，本案例以 RPN 小于 9 作为风险可接受，RPN 大于或等于 9 的各项，该企业需执行表 6 中的“降低风险的措施”，对于除混合和配料以外的其他工艺，以及内包材和 GMP 物料、原料药和辅料特性等均可以按此方法进行风险分析。在技术转移项目的工艺准备阶段，通过风险数值准确定位高风险因素，并得出降低风险的有效措施，为项目后续阶段做好基础。在工艺准备阶段之后的实施和确认阶段，可将之前评估的风险数值进行审核和更新，如有必要也可在此阶段转换成

FMEA 对风险进一步控制，确保工艺验证和商业化生产的顺利进行^[23]。

5 讨论

药品的技术转移已成为当今世界制药巨头重要的业务活动。制药企业在扩张和发展过程中的方方面面，诸如生产场地变更、生产线切换、产品收购、企业并购、新产品上市等项目，都会涉及到药品的技术转移^[24]。通过风险评估来控制转移过程的每个环节已是跨国制药公司中普遍的做法。

技术转移对药品质量非常重要且有深远的影响，是从研发向商业化生产过渡中的不可或缺的一个环节^[4,25]。对于制药企业，要正确转移信息、知识和技术，必须理解产品的质量是源于设计的，在技术转移项目中引入质量风险管理的方法，在不同的项目阶段运用不同的风险管理策略，从设计上把握产品质量的关键风险点，找出降低风险等级的有效控制措施。在药品技术转移中贯彻风险评估的思维和工作方式，可大大提升技术转移的成功率，因为从设计和准备阶段就已经识别出了风险点，并且通过有效措施将风险控制可在接受范围。无论从技术转移阶段的进度和费用控制，还是从转移后的商业化生产的产品质量考虑，基于风险评估的技术转移都可以为企业带来较可观的经济效益，在竞争激烈的市场中占得先机。

当前国内企业已在新版 GMP 的要求下进行生产活动，对质量风险管理已不再陌生，具备了一定

表 6 生产工艺风险分析

Tab.6 Risk Analysis of Manufacturing Process

| 项目 | 变量 | 受影响的质量属性 | 造成影响的原因 | 风险评价 | | | | 降低风险的措施 |
|----|-------|------------------------|---------------------|------|---|----|--|---------------------------|
| | | | | S | O | D | RPN | |
| 工艺 | 混合和配料 | pH值 | 溶解速度不足以完全溶解，并获得均匀体系 | 3 | 3 | 1 | 9 | 在性能确认中，对转入方使用的配料罐进行混合能力挑战 |
| | | 渗透压 | 溶解速度不足以完全溶解，并获得均匀体系 | 3 | 3 | 1 | 9 | 关于混合的研究应获得转出方审核，并在测试批次中进行 |
| | 外观 | 混合系统无法确保混合均匀 | 3 | 3 | 3 | 27 | 在用户需求标准(URS)中明确配料罐的混合要求 通过转入和转出双方的评估和信息分享，确定适当的混合装置 | |
| | 密度 | 系统的温度超出范围 | 2 | 1 | 1 | 2 | 无需采取措施 | |
| | 无菌 | 取样装置可能影响分析结果 | 3 | 2 | 2 | 12 | 取样系统采用药用级玻璃制成，并取得相容性资料 | |
| | 可见异物 | 制备时间对配制溶液的生物负载造成影响 | 3 | 2 | 2 | 12 | 验证活动包括暂存时间的微生物挑战，对溶液的化学和微生物特性进行分析 | |
| | | 一次性管路释放的颗粒可能影响溶液中的可见异物 | 3 | 2 | 3 | 18 | 采用有制药使用证明的一次性硅胶软管 | |

的经验和技能,但目前还主要集中于商业化生产之后的环节。企业还需要大量的理论知识和实践经验来提升药品在技术转移中的风险管理能力,这样才能避免在风险评估时不能全面识别风险点,以及不能对风险点的风险评分和可接受标准进行准确定义等不足,否则会很容易失去技术转移应该具备的重大意义。

参考文献:

- [1] HAMIDI A, BOOG C, JADHAV S, *et al.* Lessons learned during the development and transfer of technology related to a new Hib conjugate vaccine to emerging vaccine manufacturers [J]. *Vaccine*, 2014, **32**(33): 4124-4130.
- [2] 李晓萌. 制药企业产品技术转移质量管理的研究[D]. 天津: 天津大学硕士学位论文, 2011.
- [3] ALAM M S, AHMAD J. Pharmaceutical technology transfer: an overview [J]. *Int J Pharm Sci Res*, 2013, **4**(7): 2441-2449.
- [4] 王卫国. 诺和诺德技术转移项目阶段门径管理研究[D]. 天津: 南开大学硕士学位论文, 2011.
- [5] GABRIELE M, BLAETTLER D, ELYATH A, *et al.* Technical report No. 65 technology transfer [EB/OL]. <https://www.pda.org/publications/pda-publications/pda-technical-reports>.
- [6] HATA T. Technology transfer in pharmaceuticals: The case of an antibiotic in Japan [J]. *Int Res J Pharm*, 2012, **3**(6): 43-48.
- [7] NIXON L, RUDGE S. Technology transfer challenges for in-licensed biopharmaceuticals [J]. *BioProcess Int*, 2010, (11): 10-18.
- [8] 邱恩诞. A公司药品CMO技术转移中进度管理和风险管理[D]. 上海: 华东理工大学硕士学位论文, 2015.
- [9] NEWAY J. Improving technology transfer across organizational and geographic boundaries [J]. *Pharma Technol*, 2012, 47-50.
- [10] BOZZONE S, BASEMAN H S, ANICETTI V, *et al.* Technical report No. 60: process validation--a lifecycle approach [EB/OL]. <https://www.pda.org/publications/pda-publications/pda-technical-reports>.
- [11] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline quality risk management Q9 [EB/OL]. [2005-11-09]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf.
- [12] FDA. Guidance for industry: Q9 quality risk management [EB/OL]. [2006-06-01]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073511.pdf>.
- [13] EMA. European drug prevention quality standards [EB/OL]. [2011-12-01]. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/manuals/prevention-standards>.
- [14] 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010年修订)(卫生部令第79号令) [EB/OL]. [2011-01-17]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/58500.html>.
- [15] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品GMP指南[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [16] WHO Health Organization. WHO guideline on quality risk management [EB/OL]. [2010-08-01]. http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QualityRiskManagement-QAS10-376_18082010.pdf.
- [17] FDA. Pharmaceutical cGMPs for the 21st century [EB/OL]. [2004-09-01]. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnswers/CurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/ucm137175.htm>.
- [18] KELLEY B, CROMWELL M, JERKINS J. Integration of QbD risk assessment tools and overall risk management [J]. *Biologicals*, 2016, **44**(5): 341-351.
- [19] WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing [EB/OL]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf.
- [20] ISPE. Good practice guide: Technology transfer [EB/OL]. <https://ispe.org/publications/guidance-documents>.
- [21] 贾晓艳, 张一龙. 技术转移风险分析[J]. 机电信息, 2014, (8): 6-8.
- [22] Parenteral Drug Association. Implementation of quality risk management for pharmaceutical and biotechnology manufacturing operation [EB/OL]. <https://www.pda.org/publications/pda-publications/pda-technical-reports>.
- [23] VORA C, PATADIA R, MITTAL K, *et al.* Risk based approach for design and optimization of stomach specific delivery of rifampicin [J]. *Int J Pharm*, 2013, **455**(1/2): 169-181.
- [24] HAMIDI A, BOOG C, JADHAV S, *et al.* Lessons learned during the development and transfer of technology related to a new Hib conjugate vaccine to emerging vaccine manufacturers [J]. *Vaccine*, 2014, **32**(33): 4124-4130.
- [25] 董佰龙. 产品技术转移概论[J]. 科技创业家, 2012, (9): 349.