

仿制药技术转移过程中的工艺验证与注册申报策略

李晓艺

身份证号: 440982198709100810

DOI:10.61369/MRP.2025070030

摘 要： 本文围绕仿制药技术转移展开，涵盖基本流程的关键环节，如知识转移、设备适配等，强调法规要求的重要性，阐述基于 QbD 理念的工艺设计空间构建，以及 CQAs 与 CPPs 验证等核心内容，还涉及申报策略创新、工艺参数调整等方面，对仿制药技术转移的各方面进行了全面探讨。

关 键 词： 仿制药；技术转移；工艺验证

Process Validation and Registration Strategy in the Process Transfer of Generic Drugs

Li Xiaoyi

ID: 440982198709100810

Abstract： This article focuses on the technology transfer of generic drugs, covering key aspects of the basic process, such as knowledge transfer and equipment adaptation. It highlights the importance of regulatory requirements, discusses the construction of process design space based on the QbD concept, and covers core topics such as CQAs and CPPs validation. Additionally, it explores innovative application strategies and process parameter adjustments, providing a comprehensive overview of all aspects of generic drug technology transfer.

Keywords： generic drugs; technology transfer; process validation

引言

仿制药技术转移是一个复杂且关键的过程，涉及多个环节且受到严格法规监管。ICH Q10（2008 年）和 Q12（2017 年）等强调了质量管理体系及药品生命周期管理相关要求，为仿制药技术转移提供了指导。NMPA 也有严格规定，注重风险评估和控制。在这一背景下，从知识转移、设备适配到质量标准衔接等各环节都至关重要，同时基于 QbD 理念的工艺设计空间构建、关键质量属性与参数验证、CTD 格式文档要求以及原研药与仿制药质量一致性研究等方面，都需要深入探讨，以确保仿制药技术转移的合规性和有效性，满足市场需求。

一、仿制药技术转移理论框架

（一）技术转移基本流程

仿制药技术转移基本流程涉及多个关键环节。首先是知识转移，包括从研发机构到生产企业的工艺技术、质量控制方法等知识的传递，确保生产团队对产品有充分了解^[1]。接着是设备适配性分析，要评估生产设备是否满足工艺要求，对设备的性能、参数等进行详细研究，保证其能稳定生产出符合质量标准的产品。质量标准衔接也是重要一环，需确保原料药和成品制剂在不同阶段的质量标准一致且符合法规要求。在整个技术转移过程中，要解析从原料药至成品制剂的全生命周期转移路径，各个环节紧密相连，任何一个环节出现问题都可能影响最终产品的质量和技术转移的成功。

（二）法规体系要求

在仿制药技术转移中，法规体系要求至关重要。ICH Q10 强

调了质量管理体系在技术转移过程中的应用，包括对工艺知识的管理和技术转移活动的控制^[2]。Q12 则侧重于药品生命周期管理中的技术和工艺变更，为技术转移后的持续改进提供了指导。FDA 对技术转移的要求涵盖了从研发到生产的各个环节，强调数据的完整性和可靠性，确保转移后的工艺能稳定生产出符合质量标准的产品。NMPA 也有严格的法规要求，注重技术转移过程中的风险评估和控制，要求企业对转移的工艺进行充分的验证，以保证药品的安全性、有效性和质量可控性^[3]。

二、工艺验证实施路径

（一）验证设计策略

基于 QbD 理念构建工艺设计空间是验证设计的关键。QbD 强调对产品和工艺的理解与控制，通过确定关键质量属性（CQA）和关键工艺参数（CPP）来构建设计空间^[4]。在设计多批次验证方

案时，需考虑统计学要求。应确保样本量足够，以准确评估工艺的稳定性 and 可靠性。同时，要根据工艺的特点和风险评估结果，合理确定验证批次的数量和分布。对于关键工艺参数，应采用适当的统计方法进行分析，如方差分析、回归分析等，以确定其对产品质量的影响程度。此外，验证方案还应包括对中间产品和成品的质量检测项目和标准，以及对验证数据的记录、分析和报告要求。

（二）关键参数验证

关键质量属性（CQAs）与关键工艺参数（CPPs）的验证是工艺验证的核心。对于 CQAs，需明确其与产品质量的关联，通过风险评估确定关键控制点。对于 CPPs，要基于工艺理解和历史数据，确定其合理的操作范围。在验证过程中，采用合适的实验设计方法，如 DoE，系统地研究 CPPs 对 CQAs 的影响。同时，建立有效的变更控制策略，当工艺发生变更时，及时评估对 CQAs 和 CPPs 的影响，并进行相应的验证。持续工艺验证计划也是关键，通过定期回顾和分析生产数据，监测 CPPs 的稳定性和对 CQAs 的影响，确保工艺始终处于受控状态^[4]。

三、注册申报核心要素

（一）申报资料要求

1. 模块3技术文档

在 CTD 格式下，模块3技术文档部分对于生产工艺描述、控制策略及验证数据有严格要求。生产工艺描述应详细且准确，涵盖原料、设备、操作步骤等关键信息，确保可重现性^[5]。控制策略方面，需明确关键质量属性及其控制方法，包括过程控制和成品检验标准。验证数据要完整呈现，包括工艺验证方案、实施过程及结果分析，以证明工艺的可靠性和稳定性。同时，所有数据应符合法规要求和行业标准，确保申报资料的规范性和科学性，为仿制药的注册申报提供有力支持。

2. 对比分析研究

原研药与仿制药的质量一致性研究至关重要。在体外溶出曲线方面，需对二者进行详细对比，考察不同介质、不同转速等条件下的溶出行为，以确保仿制药在体外释放特性上与原研药相似^[6]。体内生物等效性数据衔接也是关键环节，通过合理的试验设计和数据分析，验证仿制药在人体内的吸收、分布、代谢和排泄过程与原研药等效，从而证明其质量和疗效的一致性。这两方面的数据相互补充和验证，为仿制药的注册申报提供有力支持，确保其能够满足相关法规和质量标准的要求。

（二）审评重点关注

1. 工艺稳健性评价

工艺稳健性评价是注册申报审评重点关注的核心要素之一。在仿制药技术转移过程中，需考虑规模放大效应带来的影响，确保工艺在不同规模下均能稳定生产出符合质量标准的产品^[7]。对于中间体控制标准的设定至关重要，合理的标准能够有效监测和控制生产过程，保证最终产品质量。这需要综合考虑工艺参数、原材料差异以及可能出现的各种变化因素，通过充分的研究和验证

来确定合适的控制范围和检测方法，以体现工艺的稳健性，满足注册申报要求。

2. 技术转移合规性

审评重点关注技术转移合规性，其中技术转移协议是关键要素。它应明确双方责任、技术细节、转移范围等内容^[8]。验证主计划也备受关注，需涵盖工艺验证的策略、步骤、接受标准等。审评会审查这些文件是否完整、合理且符合法规要求。常见疏漏点包括技术转移协议中对关键技术参数规定不明确，可能导致转移过程中出现偏差。验证主计划可能存在对某些关键工艺步骤验证不充分的情况。确保这些文件的合规性和完整性，对于仿制药技术转移的注册申报至关重要。

四、实践策略优化

（一）风险管控机制

1. 转移过程风险评估

采用 FMEA 方法识别工艺转移中物料属性变异、设备参数漂移等风险源。FMEA 是一种系统性的分析方法，可用于评估潜在的失效模式及其影响，并确定相应的预防和纠正措施。在仿制药技术转移过程中，通过 FMEA 方法，可以对物料属性变异、设备参数漂移等风险源进行全面的识别和评估。例如，对于物料属性变异，可能会导致产品质量不稳定，影响产品的安全性和有效性。通过 FMEA 方法，可以分析物料属性变异的潜在原因，如原材料供应商的变更、原材料质量的波动等，并采取相应的预防和纠正措施，如加强原材料供应商的管理、建立原材料质量标准等。对于设备参数漂移，可能会导致工艺参数失控，影响产品的质量和一致性。通过 FMEA 方法，可以分析设备参数漂移的潜在原因，如设备老化、设备维护不当等，并采取相应的预防和纠正措施，如定期对设备进行维护和保养、建立设备参数监控系统等。通过 FMEA 方法，可以有效地识别和评估仿制药技术转移过程中的风险源，并采取相应的预防和纠正措施，确保技术转移的顺利进行。

2. 持续改进体系

建立 PPQ 阶段后的工艺性能监测体系与年度质量回顾关联机制对于仿制药技术转移至关重要。通过持续监测工艺性能，可及时发现潜在风险与偏差，为工艺改进提供依据^[10]。该监测体系应涵盖关键工艺参数、质量属性等多方面，确保对工艺的全面把控。同时，与年度质量回顾建立紧密关联，将监测数据纳入回顾分析范畴，以便系统评估工艺的稳定性 and 可靠性。通过这种关联机制，企业能够更好地识别工艺中的薄弱环节，及时采取纠正预防措施，不断优化工艺，提高产品质量，确保仿制药在技术转移后的生产过程符合法规要求和质量标准。

（二）申报策略创新

1. 多国申报协调

在仿制药技术转移过程中，申报策略创新至关重要。可充分运用 ICH 成员国申报资料互认机制，为多国申报协调提供便利。通过设计阶梯式申报路径，根据不同国家的法规要求和审评

进度，分阶段推进申报流程。同时，采用策略性数据分段提交方案，合理安排数据提交的时间和内容。例如，先提交关键的安全性和有效性数据，以尽快获得审评反馈，再根据反馈补充完善其他数据。这样不仅能提高申报效率，减少重复工作，还能更好地满足不同国家的监管要求，确保仿制药在多国市场的顺利准入，提升产品的全球竞争力。

2. 专利规避策略

工艺参数调整是突破原研专利壁垒的重要手段。通过对关键工艺参数进行细致研究和合理调整，能够在不侵犯原研专利的前提下，优化仿制药的生产工艺，提高产品质量和生产效率。同时，创新检测方法也起到关键作用。开发新的、更精准的检测方法，可以更好地对仿制药的质量进行控制和评估，确保其符合相关标准。这些创新的检测方法可能针对原研药专利未涵盖的特性或指标，从而为仿制药的开发和注册申报提供有力支持。在申报过程中，需充分展示这些工艺参数调整和检测方法的合理性和科学性，以应对可能出现的专利纠纷和审核挑战。

（三）数字化技术应用

1. 智能化验证系统

MES系统（制造执行系统）在仿制药生产过程中具有关键作用。它能实时收集生产数据，涵盖从原材料投入到成品产出的各个环节，确保生产过程的可视化与可控性。通过对生产参数的实时监控，如温度、压力、搅拌速度等，可及时发现异常并调整，保障产品质量的稳定性。

PAT技术（过程分析技术）则侧重于对生产过程的分析与优化。它利用先进的传感器和分析仪器，对物料的关键质量属性进行实时测量与分析。例如，在药物混合过程中，PAT技术可实时

监测药物成分的均匀度，为生产过程的精准控制提供依据。

MES系统与PAT技术相结合，不仅能实现生产过程的高效监控，还能确保数据的完整性。这些数据对于工艺验证和注册申报至关重要，是证明仿制药质量与原研药一致性的关键证据。

2. 电子申报系统

在仿制药技术转移的工艺验证与注册申报中，电子申报系统的应用至关重要。eCTD系统申报模板构建需遵循相关法规和指南要求，确保申报资料的结构完整性和规范性。要对各个模块进行准确分类和填充，如行政文件、概述、质量等部分，保证信息的逻辑连贯性。同时，验证数据可视化呈现技术可提升数据解读效率。通过合适的图表、图形等方式，将复杂的验证数据直观展示，例如工艺参数的趋势图、关键质量属性的分布图等。这不仅有助于企业内部对工艺验证结果的分析 and 决策，也便于监管机构快速审查和理解申报内容，从而提高申报的成功率和效率。

五、总结

仿制药技术转移过程中，工艺验证与注册申报紧密相关。通过系统梳理两者的协同机制，明确在技术转移各阶段，工艺验证为注册申报提供数据支持，确保产品质量符合法规要求；注册申报则规范工艺验证的流程和标准。基于此，提出融合型技术转移模式，强调以质量体系建设为核心。该模式整合工艺验证与注册申报环节，优化资源配置，提高转移效率。这种全链条解决方案有助于仿制药企业在国际申报中提升竞争力，确保产品顺利进入市场，满足全球患者对高质量、可负担药物的需求。

参考文献

[1] 胡琪. 美罗培南原研药与仿制药综合评价及给药优化策略研究 [D]. 电子科技大学, 2023.
[2] 韩佳伶. 京津冀产业转移与技术转移协调发展评价 [D]. 河北师范大学, 2021.
[3] 孟申思. 高校技术转移本地实践破解转移障碍的作用机制研究 [D]. 浙江大学, 2021.
[4] 葛芸序. 京津冀地区技术转移与经济增长的关系研究 [D]. 中国科学院大学, 2021.
[5] 贾芳. 中国与阿曼技术转移“政企双轨”对接与推进管理问题研究 [D]. 宁夏大学, 2021.
[6] 杨天乐. 质量风险管理在药品工艺验证过程中的应用 [J]. 饮食保健, 2021(11):273.
[7] 翟铁伟, 颜若曦, 王立杰. 工艺验证检查缺陷分析 [J]. 中国药物评价, 2021, 38(5):380-382.
[8] 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.
[9] 单晓鹏. 统计方法在药品工艺验证中的应用 [J]. 流程工业, 2024(4):32-35.
[10] 杨君, 陈荔. 技术转移过程中隐性知识转移的演化博弈分析 [J]. 科技和产业, 2021, 21(8):33-40.