**药包材与制剂（枸橼酸氢钾钠颗粒）关联变更协议**

甲方（委托方）：湖南怡永丰新材料科技有限公司

法定代表人：王辉宇

项目负责人：陈建

联系地址：长沙经济技术开发区天华南路3号

电话：13397492708

电子信箱：245561870@qq.com

乙方（生产方）：湖南九典制药股份有限公司

法定代表人：朱志宏

项目负责人：曾坚

联系地址：长沙市高新区麓天路28号五矿麓谷科技产业园A1栋

电话：15386402512

电子信箱：swhzb3@hnjiudian.com

鉴于乙方作为枸橼酸氢钾钠颗粒(以下简称“合作产品”)的上市许可持有人，因生产需要，拟合作产品包材复合膜供应商变更为甲方，现甲方因关联审评所需，特委托乙方进行合作产品验证批生产，经双方经友好协商，本着平等互利的原则，根据《中华人民共和国民

法典》及相关法律法规的规定，达成一致协议如下:

1. 合作内容

1、目的:乙方根据协议要求，完成合作产品变更包材复合膜供应商相关检验及生产事宜，并提交CDE 进行补充申请审评，将公示信息登记号“I”状态激活为审评状态。甲方负责相关费用的支付及资料的审核。

2、合作药品名称:枸橼酸氢钾钠颗粒。

3、合作药包材名称:聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜、袋（登记号：B20180003651）状态“I”。

1. 合作依据
2. 乙方按照药品质量管理规范及药品注册管理办法现场核查等法规要求，根据已有的枸橼酸氢钾钠颗粒注册的处方和工艺，完成3批验证批样品的生产以及稳定性考察。
3. 乙方按照《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则》中“变更制剂处方中的包材”项下要求:“变更后的包材登记状态为I，按照重大变更管理”，对合作产品按照《已上市化学变更指导原则》重大变更的要求进行研究验证工作。
4. 乙方按照国家药品监督管理局对《[国家药品监督管理局2019年第56号公告](http://www.nmpa.gov.cn/directory/web/WS04/images/ufq80tKpxre84La9udzA7b7WMjAxOcTqtdo1NrrFuau45iAgICC4vbz%2BMS5kb2M%3D.doc)》情况的需要，及时跟踪补充、发补所需的材料。
5. 研究验证工作内容

1、乙方严格按照已有的枸橼酸氢钾钠颗粒注册的处方和工艺生产试制;配套完成相应的符合药品质量管理规范的质量体系文件、生产体系文件及各种记录。

2、乙方提供委托生产服务和技术研发服务支持。乙方于本协议生效后7个工作日内启动产品生产准备工作，10个工作日内完成相应准备工作，乙方收到本协议全款后30个工作日内安排生产。

3、乙方负责对变更后连续生产的三批样品进行检验，并对变更前后的样品进行质量对比研究，比较变更前后成品的杂质谱、关键理化性质等，应符合相关指导原则的要求。

4、乙方负责对变更后三批样品进行加速及长期稳定性考察，提供3~6 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

5、乙方为满足甲方提供的产品生产工艺要求，如需进行设备改造及购买专用模具或设备的（如有），所产生的费用由甲方承担，乙方须提供改造费用明细表。

6、乙方负责合作产品申报资料整理，及新增包材复合膜供应商变更资料提交CDE 申报和审评。

7、提交CDE 申报前由甲方和乙方负责人共同评审合作产品申报资料，确保资料的完整性。

8、配合甲方完成乙方所承担部分的各级药监部门的考核、检验和审评。

9、甲方提供生产3批验证批所需数量的合格的药包材后1年10个月内，乙方完成本项目的申报。

10、甲方应按约定向乙方支付本协议项下约定的应由甲方承担的相关费用。

11、乙方向CDE提交补充申请受理后，在审评过程中如果发补需要完成其他补充研究项目，产生的费用由甲方承担，费用由双方共同确认。

1. 本协议包含合作产品新增包材复合膜供应商变更相关研究

工作及生产事宜总费用含税价为人民币451772.00元(大写:肆拾伍万壹仟柒佰柒拾贰元整，税率为6%，其中不含税价为426200.00元，税费为25572.00元)，该费用已包含乙方完成本合同项下义务所需全部费用，具体费用明细详见协议附件一，本协议按含税价以银行转账的方式进行支付。本协议签订后，甲方于10个工作日内支付合同全款;乙方在收到全额款项后进行验证批生产安排，并于5个工作日内向甲方开具增值税专用发票。

乙方开户银行名称和账号如下：

开户名： 湖南九典制药股份有限公司

开户银行：长沙银行浏阳经开区支行

账号： 8000 9008 3108 010

1. 协议履行
2. 本协议第四条约定的合作产品新增包材复合膜供应商变更相关研究工作及生产事宜费用所含内容详见附件一。除因乙方单方面操作失误造成的生产和验证失败外，由甲方承担全部责任。若需进行额外生产，则由甲乙双方重新商议生产费用。
3. 如由于乙方主观原因导致本项目停滞或终止，由乙方承担全部责任，审评过程中因技术原因导致终止审批除外。
4. 侵权及赔偿

1.乙方受甲方委托进行生产合作产品，在此过程中涉及到的因甲方提供的专利权、生产工艺、专有技术等所导致的知识产权纠纷，由甲方解决并承担全部责任。

2.本协议约定的合作产品仅用于变更包材复合膜供应商相关研究及申报，若因甲方擅自改变用途等所导致的法律后果由甲方解决并承担全部责任。

**第七条** 甲乙双方因履行本合同发生争议的，首先应当友好协商解决；协商解决不成的，甲乙双方约定由乙方所在地人民法院管辖。

**第八条** 本协议包括其附件清单，一式四份，双方各持两份，均具有同等法律效力。自双方签字盖章生效，如有未尽事宜，双方协商处理。

（以下为签字页，无正文）

甲方：湖南怡永丰新材料科技有限公司

代表（签字）：

 年 月 日

 乙方：湖南九典制药股份有限公司

代表（签字）：

 年 月 日

**附件一：**

**枸橼酸氢钾钠颗粒新增包材复合膜供应商变更费用单**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **科目** | **金额（万元）** | **备注** |
| 1 | 生产加工费用 | 5.4 | 1.8万元/批，3批（40000袋/批） |
| 2 | 原辅材料费用 | 1.8 | 0.6万元/批，3批（40000袋/批） |
| 3 | 包材费用 | 0.42 | 按40袋/盒包装，不计算复合膜，每批包7件 |
| 4 | 检验费 | 2 | 三批验证检验费（含溶曲） |
| 5 | 稳定性费用 | 4.2 | 三批长期及加速 |
| 6 | 变更研究及补充申请材料准备 | 10 | 研究及申请材料 |
| 7 | 补充申请审批费 | 9.8 | 固定费用（国家局收取） |
| 8 | 委外检验费用 | 6 | 包材相容性（第三方检测机构） |
| 9 | 其他费用 | 3 | 未列出明细的其他事项 |
| 10 | 合计 | 42.62 | 此价格为不含税，税费根据开票税率由甲方承担 |
| 11 | **含税价（6%)** | **45.1772** | **按含税价结算** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |