

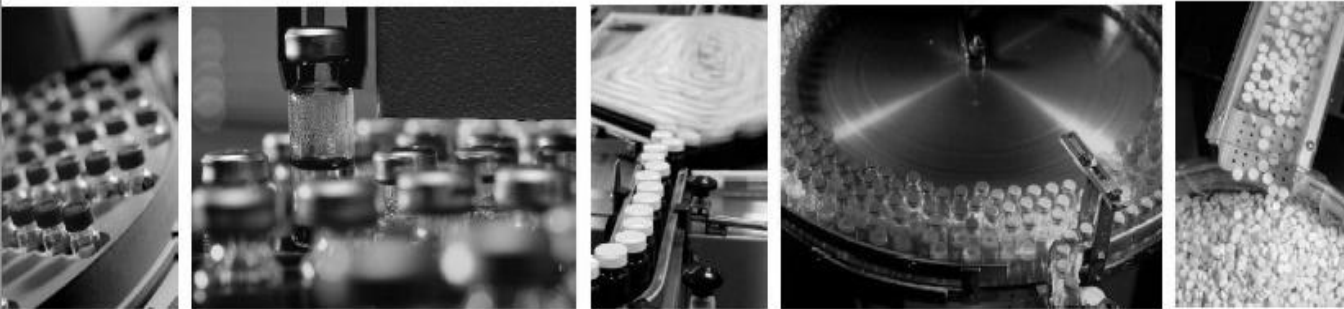
药厂如何有效地建立和维护验证体系

2015-09-22

珐成制药系统工程（上海）有限公司

宋启国

13915573929



药厂如何有效地建立与维护验证体系

2

- ◆ 什么是验证？
- ◆ 为什么要验证？
- ◆ 验证做些什么？
- ◆ 如何建立验证体系？
- ◆ 如何维护验证体系？

什么是验证？

3

- 验证：有文件证明任何**操作规程（或方法）、生产工艺或系统**能达到预期结果的一系列活动。
-
- 确认：有文件证明**厂房、设施、设备**能正确运行并可达到预期结果的一系列活动。

为什么要验证？

4

- 从监管部门的角度：验证是保证药品质量的基础，应从法规上加以规定和要求。
- 从企业的角度：验证可带来的好处，为日常生产提供很好的保障。

验证做些什么？

5

- 2010版GMP第一百四十七条：企业的**厂房、设施、设备和检验仪器**应经过确认或验证，应采用经过验证的**生产工艺、操作规程和检验方法**进行生产、操作和检验，并**保持持续的验证状态**。
- 2010版GMP第一百五十一条：**清洁方法**应经过验证，证实其清洁的效果，以有效防止污染和交叉污染。……
- 2010版GMP附录1中提到的**消毒、灭菌、除菌过滤**无菌药品最终处理的**容器密封性**检查的验证。
- 欧盟确认与验证附录还包括**包装验证**（中国附录未涉及）、**运输确认**。
- 计算机附录中提到的**计算机化系统**的验证。

如何建立验证体系？

6

- 验证目标是什么？
- 药品生命周期需要做哪些验证？
- 现有资源，还需要什么资源？
- 如何设定验证策略？

目标设定

内容确定

资源配置

策略确定

如何建立验证体系？

7

□ 目标设定

所要满足的目标法规和公司内部规定。

目标市场是中国、欧洲、美国，还是其他？

时间计划表确定。

法规收集和培训学习。

如何建立验证体系？

8

□ 内容确定

质量源于设计、成于生产过程，判定结论得于检验结果。因此，为了保证患者安全和产品质量及效果，首先为了确保工艺CPP,KPP的结果CQA和产品质量标准得到满足，应对产品进行验证（包括供应商审核、生产工艺、包装工艺、仓储&运输验证、冷链验证、清洁工艺验证）

如何开展验证？

9

□ 内容确定

工艺的保证是建立在良好的生产设施设备、管理制度、分析检验的基础上的，所以应对生产设施设备进行验证（包括自动控制的计算机化系统），分析方法进行验证。

如何开展验证?

10

□ 内容确定

为了确保分析结果无误，应对分析所用的仪器设备进行验证，再往下，为了确保所有的数据的收集、管理、检索、分析无误，应对相应的计算机化信息管理系统进行验证。

如何建立验证体系？

11

□ 内容确定

完成以上工作后，回过头来再根据目标市场的验证相关法规指南以及公司内部程序规定来复核是否有疏漏、出入。

综合考虑自身需求和法规规定两方面的诉求后最终确定需验证的内容。

如何建立验证体系？

12

□ 资源配置

根据确定的时间表、目标和验证内容评估需要的资源。

配置人力、物力等资源。如，建立验证组织机构，购置相应的测试仪器设备。

注：验证的起点不一样，终点因标准设定不一也会有所差异，但最低标准一致的：符合目标市场 **GMP** 要求。

如何建立验证体系？

13

□ 策略确定

基于科学和风险的原则，把好钢用在刀刃上。不同规模、类型的组织其验证的策略应根据其特点而有所不同，虽然在药品的生命周期里要验证的内容是相同的，但因为这所有的内容可能以不同的形式存在于不同的组织内，故不同组织的策略应不同。但对于同一个药品来说，其生命周期内所要求的所有验证的内容应是充分的、全面的和适宜的。

验证策略

14

- 工艺与设施设备联系不紧密型厂房的策略：
以设施设备为主线的逻辑顺序进行，重设施设备，与工艺联系紧密度不大，适合CMO，多产品共线生产厂房等。
- 工艺与设施联系紧密型厂房的策略：
以工艺验证指南和ASTM2500为指导原则，以工艺为主线，分研发、确认、持续确认3个阶段，设施设备确认（第一阶段）和PPQ（第二阶段）共同组成第二阶段工艺确认，是从工艺出发，以工艺的诉求为主线进行验证，逻辑安排的，适合于特定工艺的原研药、专用生产厂房等。

□ 验证体系文件

验证不仅要求要把事情做好，而且还要求提供相应的客观证据证明。文件是一种很好的证明，所以需要建立验证文件体系。

建立验证管理体系的建议：非紧密联系型

16

- 资料收集
- 差距分析
- 起草验证管理文件
- 起草项目URS或是工厂URS
- 列出设备、系统、工艺、方法清单
- 进行风险评估, SIA, CA, FMEA
- 编制验证主计划
- 形成需求追溯表和验证进度计划
- 起草设备、系统、设施URS
- 设计、建造活动
- 起草、审核、批准方案
- 执行C&Q活动
- 执行分析方法、清洁和工艺验证
- 技术转移
- 偏差调查和变更控制
- 起草、审核、批准报告
- 验证总结报告
- 验证状态的维护

建立验证管理体系的建议：联系紧密型

17

- 资料收集
- 差距分析
- 起草验证管理文件
- 编制验证主计划
- 工艺确认
 - 1, 设施设备确认
 - 基于关键质量属性和关键工艺参数的风险分析。
 - 根据工艺、产品、法规和公司质量知识起草设备、系统、设施URS
 - 设计规范
 - 确认
 - 接受和放行
 - 持续改进
 - 2, 工艺性能确认
- 清洁验证
- 分析方法验证
- 技术转移
- 偏差调查和变更控制
- 起草、审核、批准报告
- 验证总结报告
- 持续工艺确认

如何维护验证体系？

设备预防性维护-PM；

仪器仪表的校准；

变更控制；

设备、工艺等操作过程控制；

产品质量年度回顾-APR；

工艺、方法、人员资格等定期再确认；

已验证的控制状态的回顾总结；

问题探讨

遗留产品和系统的验证：

- 遗留产品
- 遗留计算机系统
- 遗留设备
- 遗留清洁工艺
- 遗留分析方法

问题探讨

技术转移：

- **工艺**：小试-中试，中试-大生产，集团内部**A**工厂-**B**工厂，发包方-**CMO**工厂；
- 分析方法：小试-中试，中试-大生产，集团内部**A**工厂-**B**工厂，发包方-**CMO**工厂；
- 清洁工艺：小试-中试，中试-大生产，集团内部**A**工厂-**B**工厂，发包方-**CMO**工厂；
- 厂房设施**&**设备：场地转移

问题探讨

各阶段的逻辑顺序整合：

- 调试与确认的整合：
- URS与TS之间；
- URS与FRS/HDS/SDS之间；
- GEP各种操作记录、测试报告与FAT/SAT之间；
- FAT与SAT之间；
- Commissioning-I/OOQ之间；
- DR与DQ之间；
- DQ与I/O/PQ之间；
- ECM与QCM之间；
- 设施设备确认与工艺验证之间；
- 清洁验证与清洁验证分析方法之间；
- 工艺验证与分析方法、清洁验证之间；

问题探讨

包装和运输验证：

- 包装工艺和设备验证；
- 库房验证；
- 运输确认；
- 冷链确认。

制药业

问题探讨

现状思考:

- C&Q,V&V应是桥梁和纽带,承上启下,既不是起点,也不应该是终点。而实践中C&Q,V&V要么是工程和项目的终点,要么是工厂生产的起点。
- 没有针对不同情况采用不同的验证策略。
- 没有执行基于风险的C&Q,V&V策略。
- 每个系统都要从DQ-PQ全套来个满汉全席。

总结

- 不同的资源、起点、情形、策略应导致不同的验证路径、内容和结果。
- 但最低目标是一致的，即符合GMP要求。
- 做的多并不一定比少好，合适才是最好的。
- 因此，制药行业调试与确认工作应是“简单对简单，复杂对复杂”，基于风险的一事一法的方法。
- 一句话：验证实际上就是识别需要确认什么，由谁再何时来执行，使用何种方法，以及需要到何种程度的一系列活动。

- 珐成制药系统工程（上海）有限公司成立于2003年，是一家专注于医药行业GMP咨询&验证服务及自动化公司。拥有一个精通cGMP、FDA、EMA、WHO等法规的业内顶级的专家团队。服务的客户包括阿斯利康、默克、罗氏、舒迪安、费森尤斯、中生集团等国内外知名企业。主要业务范围包括：
- 验证服务，包括计算机验证；
 - 质量体系建立； □
 - 法规符合性审查和差距分析； □
 - GMP咨询服务, 供应商审计和模拟检查； □
 - 测试设备租赁；
 - 企业人员培训；
 - 自动化系统设计及施工。



扫一扫

您贴身的 GMP 验证及自动化顾问