

# 自动化包装生产线的 质量控制在验证



# 目录

- ▶ 1. 自动化包装生产线概述
- ▶ 2. 自动化包装生产线的验证
  - ▶ 1). 自动化包装生产线的生命周期
  - ▶ 2). 自动化包装生产线的SIA分析
  - ▶ 3). 自动化包装生产线的验证
- ▶ 3. 自动化包装生产线的关键控制点

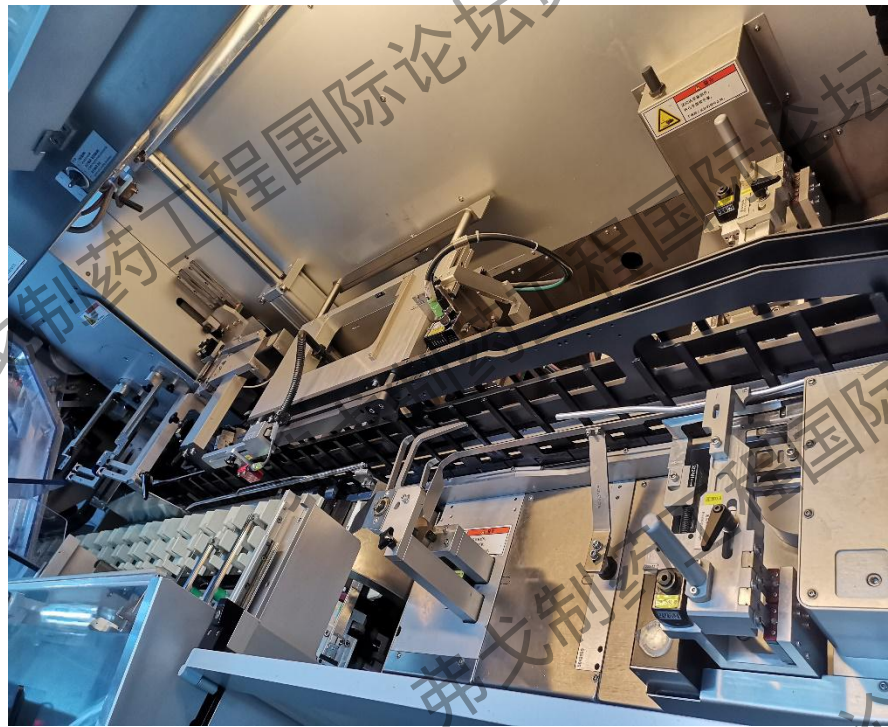
▶ 1. 自动化包装生产线概述

▶ 自动化包装生产线简单来说，就是通过自动化设备完成产品包装的设备。自动化包装线按照类型分：

▶ 自动袋装包装线

▶ 自动瓶装包装线

▶ 自动装盒包装线



▶ 自动包装线对于传统包装线的优点：

- ▶ 自动化程度高，减少了包装人员的数量
- ▶ 容易实现IPC，减少因为人员造成的人员差错
- ▶ 可以和分装线联动，提高生产效率
- ▶ 可以实现的准确的物料计算

▶ 自动包装线对于传统包装线的缺点：

- ▶ 一次性投入较高
- ▶ 自动化程度较高，对于验证和设备维护的要求高
- ▶ 年度的维护费用较高

# 自动化包装生产线的 验证



# 自动化包装生产 线的生命周期

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

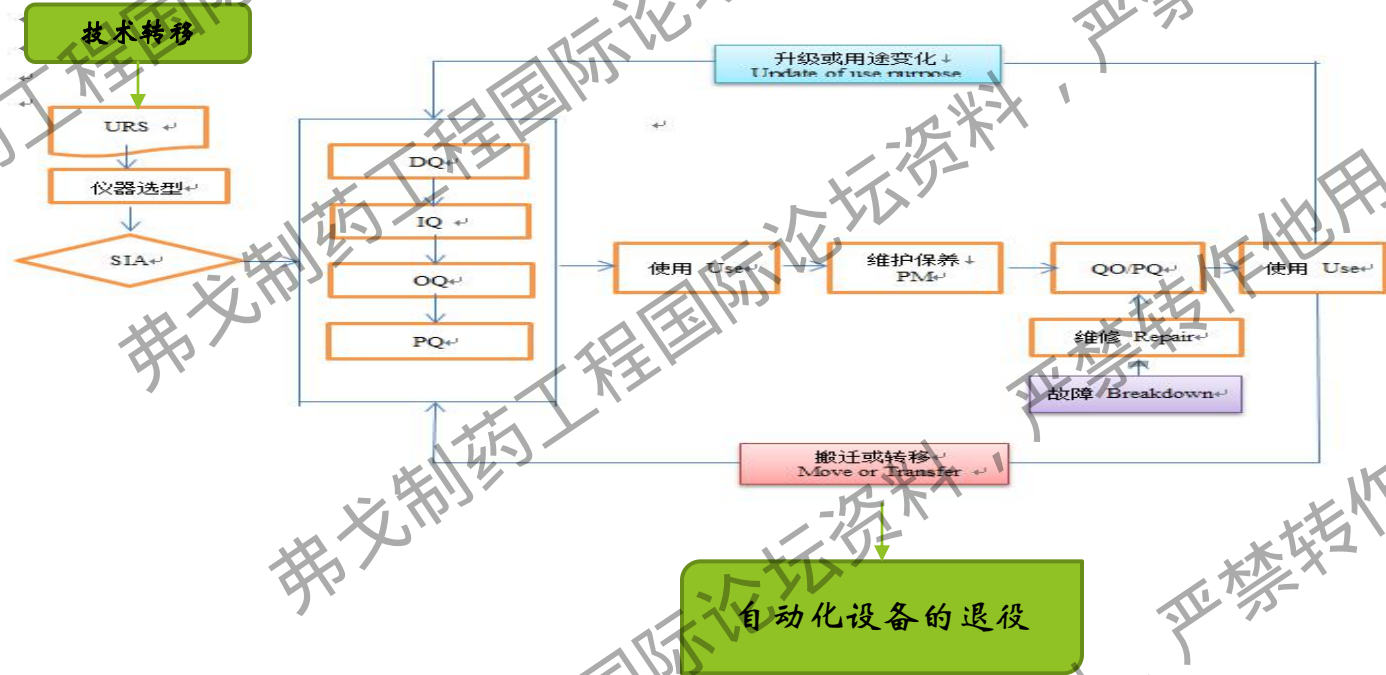
弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



- ◆ 自动化设备的管理要按照其生命周期进行管理。





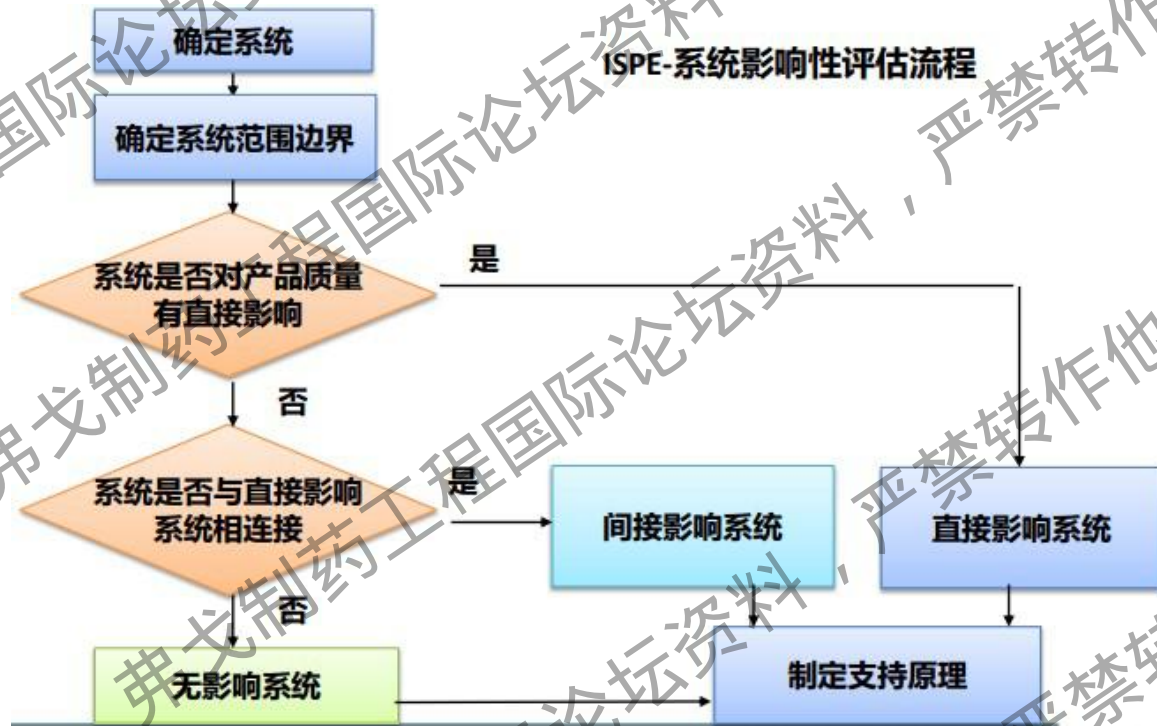
ISPE基准指南第3卷《无菌生产设施》中指出：用户需求说明一般是系列技术说明中的第一个。它是用户对项目范围的预期情况进行的高层测说明，重点强调产品参数和工艺性能参数。



# URS

用户需求说明描述系统/设备需求的具体内容，需要根据设备具体情况确定，可包括：工艺、清洁、消毒、灭菌、安装、操作、维修维护、环境健康、验证等等。

ISPE-系统影响性评估流程



- 1、系统是否直接影响关键工艺参数或关键质量属性？
- 2、系统是否与产品或工艺流直接接触，并对最终产品质量有潜在影响或给患者带来风险？
- 3、系统是否提供辅料或用于生产某一成分或溶剂，而这些物质的质量（或其缺失）可能对最终产品质量有潜在影响或给患者带来风险？
- 4、系统是否用于清洁、消毒或灭菌，并且系统故障可能导致清洁、消毒或灭菌的失败，从而给患者带来风险？
- 5、系统是否提供一个合适的环境（如：氮气保护，温湿度的维护，且这些参数为产品CPP的一部分时）来控制与患者相关的风险？
- 6、系统是否产生，处理或存储用于产品放行或拒收的数据，关键工艺参数，或21 CFR Part 11和EU GMP Vol. 4, Annex 11中相关的电子记录？
- 7、系统是否提供容器密封或产品保护，如失败将会给患者带来风险或导致产品质量下降？
- 8、系统是否提供产品识别信息（如：批号，有效期，防伪标志）？
- 9、系统是否对产品质量没有直接影响，但是支持直接影响系统？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



# 验证体系-CCA

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

- ▶ 严重性 (S) :
- ▶ 对失效可能造成的影响进行描述 (即使没有失效发生的大的可能性)。
- ▶ • 低 (L) : 预期具有较小的负面影响。所导致可预期的危害具有非常微小 即为短期的有害影响。
- ▶ • 中 (M) : 预期具有中等的影响。可预期的影响即为中度的有害影响。
- ▶ • 高 (H) : 预期将具有非常显著的负面影响。可预期的影响具有显著的长期影响和/或可能是灾难性的短期影响。

▶ 可能性（P）：

▶ 描述失效发生的可能性（依据失效来源的描述）。

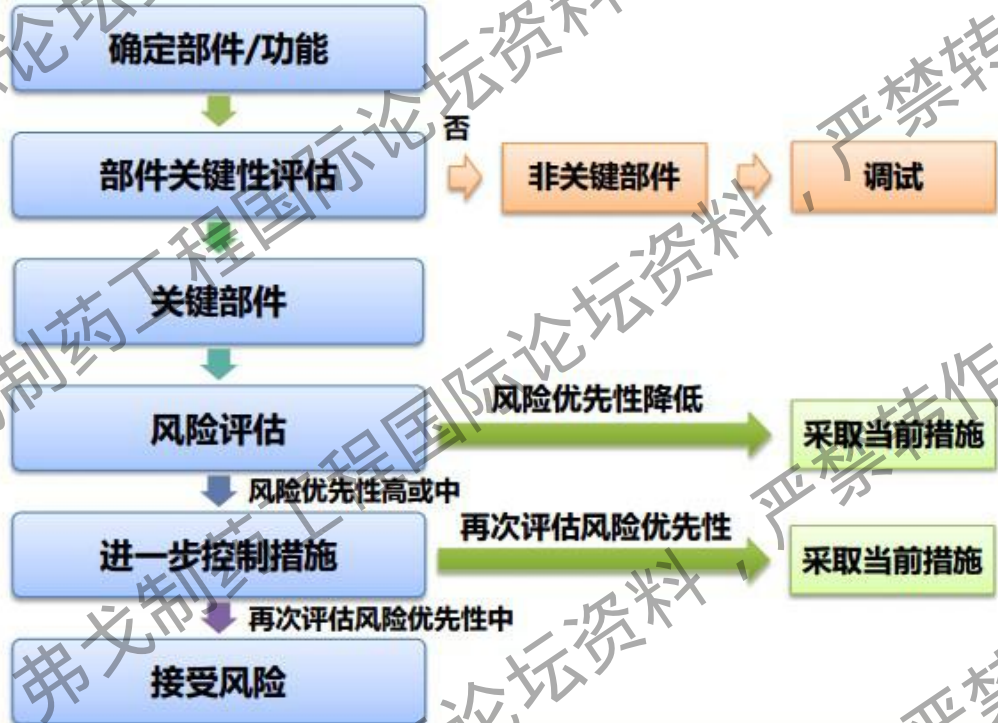
- ▶ • 低（L）：产品生命周期内不可能发生。
- ▶ • 中（M）：产品生命周期内可能会发生。
- ▶ • 高（H）：产品生命周期内将会发生多次。



▶ 可检测性 (D) :

▶ 描述故障的可检测性。

- ▶ • 低 (L) : 缺陷状况的检测被认定为是不太可能的。
- ▶ • 中 (M) : 缺陷状况的检测被认定为是合理可能的。
- ▶ • 高 (H) : 缺陷状况的检测被认定为是高度可能的。



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

序号	问题
1	部件是否用于证明符合所注册工艺的规定？
2	功能/部件是否用于控制一个关键工艺参数？
3	功能/部件的正常操作或控制对产品质量或功效具有直接的影响。
4	从功能/部件获取的信息被记录为批记录、批放行数据或其它GMP相关文件的一部分？
5	部件是否与产品、产品成分或产品内包材直接接触？
6	功能/部件是否用于获得、维护或测量/控制可以影响产品质量的关键工艺参数，而对控制系统性能无独立的验证？

项目	示例
功能/关键部件	装盒机的检测系统
说明/任务	装盒机的检测系统是检测装盒机是否按照预定的程序完成了相关动作，例如：完成了批号打印及产品装盒
失效事件	检测系统失灵，会导致无打印批号或未装盒的产品无法被识别
最差情况影响	无打印批号的产品流入市场

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

- ▶ 专业知识讲解-验证体系-DQ

▶ 设计确认包括的主要内容为：

▶ 法规符合性确认

▶ URS符合性确认

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

► URS符合性确认：

- 确认URS中规定的工艺参数已在设计文件中进行了明确。  
(例如 装盒速度、适应的规格等)
- 确认URS中规定的设计要求已在设计文件中进行了明确。  
(例如 IPC的方法等)

▶ 法规符合性确认：

▶ 材质的要求（不与接触的物料发生化学反应）

▶ 控制系统的要求（权限、报警等）/ 生产数据的要求（审计追踪）等等

## 安装确认包括但不限于以下内容：

- ▶ 确认部件、仪表、设备、管道工程和服务按照工程图纸和设计说明
- ▶ 明正确安装。（P&ID图、电路图、布局图等）
- ▶ 确认按照预定标准正确安装。
- ▶ 收集并整理供应企业的操作与运行说明书及维护要求。
- ▶ 仪器仪表的校准。
- ▶ 材质的确认。
- ▶ 连接的公用系统的确认。



安装确认

仪器仪表校准确认

来源：2010版中国GMP附录《确认与附录》第十四条

（三）相应的仪器仪表应进行必要的校准。

接受：确认用于测试和设备的仪表已经校准。

## 安装确认

先决条件确认

**来源：**2010版中国GMP 第一百四十八条

确认或验证应当按照预先确定和批准的方案实施，并有记录。

**接受：**确认前一确认/测试活动是否完成；本测试方案是否签批。

## 安装确认

### 人员确认

**来源：**PDA考虑要点-数据可靠性行为守则要素。（为了确认纸质记录的GxP活动，公司需建立并保存GxP领域工作的员工签名与首字母签字台账，包括每位员工签名/首字母缩写的手写样本。）

**接受：**写出所有执行本方案的人员（姓名、签名、部门、职位）

安装确认

培训确认

**来源：2010版中国GMP 第二十七条**

与药品生产、质量有关的所有人员都应当经过培训，培训的内容应当与岗位的要求相适应。除进行本规范理论和实践的培训外，还应当有相关法规、相应岗位的职责、技能的培训，并定期评估培训的实际效果。

**接受：**根据公司员工培训管理规程，对方案进行培训，并记录培训结果。

安装确认

仪器仪表校准确认

来源：2010版中国GMP附录《确认与附录》第十四条

（三）相应的仪器仪表应进行必要的校准。

接受：确认用于测试和设备的仪表已经校准。

## 安装确认

### 文件确认

来源：2010版中国GMP附录《确认与附录》第十四条

(二) 收集及整理(归档)由供应商提供的操作指南、维护保养手册。■

接受：确认用于检查、安装、维修所需所有技术文件、图纸名称。核实其完整可读。记录文件编号、版本，以及文件存放地点。

## 安装确认

安装确认/P&ID确认/部件确认/公用系统确认

来源：2010版中国GMP附录《确认与附录》第十四条

（一）根据最新的工程图纸和技术要求，检查设备、管道、公用设施和仪器的安装是否符合设计标准。 ■ ■

接受：确认安装位置、安装准确性、部件信息准确性、公用系统连接情况确认。

## 安装确认

### 材质确认/粗糙度确认

来源：2010版中国GMP

第七十四条 生产设备不得对药品质量产生任何不利影响。与药品直接接触的生产设备表面应当平整、光洁、易清洗或消毒、耐腐蚀，不得与药品发生化学反应、吸附药品或向药品中释放物质。

接受：确认与物料直接接触部件材质（行业通常选择316L）和粗糙度（ISO 2037  $Ra < 0.4\mu m$ ）符合工艺和URS要求。



安装确认

电控柜和电路图确认/气路图确认

来源：工程验收测试项目

接受：检查控制柜内的硬件、线路的连接及编号和电路图保持一致。

安装确认

软件确认

来源：**GAMP 5 附录M4** 软硬件类别

接受：记录软件版本号，验证正确的安装方式；确认软件的备份情况。

运行确认应包括以下内容，但不仅限于以下内容：

- ▶ 从工艺、系统与设备知识中开发测试活动以确认系统是按照设计运行的。
- ▶ 通过测试来确认最高与最低的运行限度以及最差情况条件。

运行确认

权限确认

来源：**GAMP 5 附录O11 安全管理**

公司或组织应该制定信息安全政策，以描述关于使用和访问系统的规则与指导方针.....包括：系统访问安全，如用户ID与密码控制。

接受：确认只有在输入相应正确的用户名和密码才可以进入控制系统，执行对应的功能。

运行确认

人机界面确认

来源: **GAMP 5 D3 配置和设计**

所有显示屏幕的描述或示例。

**接受:** 确认HMI画面切换按钮能显示正确的画面; 画面上的所有可写数据  
(包括参数设定, 按钮指令等) 能正确写入, 并被正确保存。

## 运行确认

断电恢复确认/通讯通断确认

来源：**GAMP 5 附录D5** 计算机化系统的测试。

电源故障测试，尤其是：

- 防止关键数据或控制措施的丢失；
- 便于受控的重新启动。

接受：确认断电（通讯通断）前后设备状态、参数保存状态。

运行确认

报警确认

来源：**GAMP 5** 附录**D5** 计算机化系统的测试。  
警报和错误信息。

接受：确认当超出标准条件存在时，所有的报警能正确地产生。

运行确认

审计追踪

来源: **GAMP 5**

审计追踪

接受: 确认如果对系统的设置参数进行修订时, 可以追踪到修订者及修订的内容。



运行确认

备份和恢复

来源: **GAMP 5**

备份和恢复

**接受:** 确认系统及系统产生的数据已经进行了备份, 且备份按照预定的程序, 可以恢复系统或备份的数据。

运行确认-参数范围

参数范围确认

来源：运行确认（OQ）定义：

OQ阶段应确认设备各参数在设计的范围内能够稳定运行。

接受：设备在设计的运行参数的范围内可稳定运行。

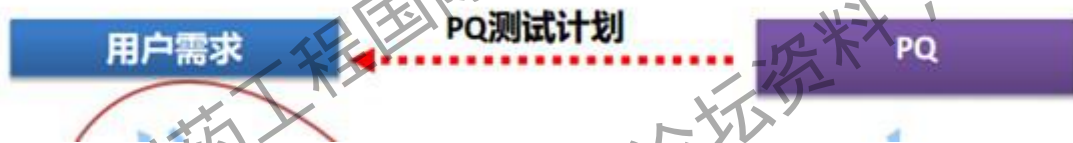
PQ应该包括但不限于以下内容：

用生产物料、经确认合格代替品或者模拟产品进行测试，证明在正常运行条件和最坏条件批量下有等同的行为。应论证用来确认工艺控制的取样频率。

除非有来自开发阶段能够证明该运行范围是可用的文件，测试应该涵盖预期工艺运行范围。

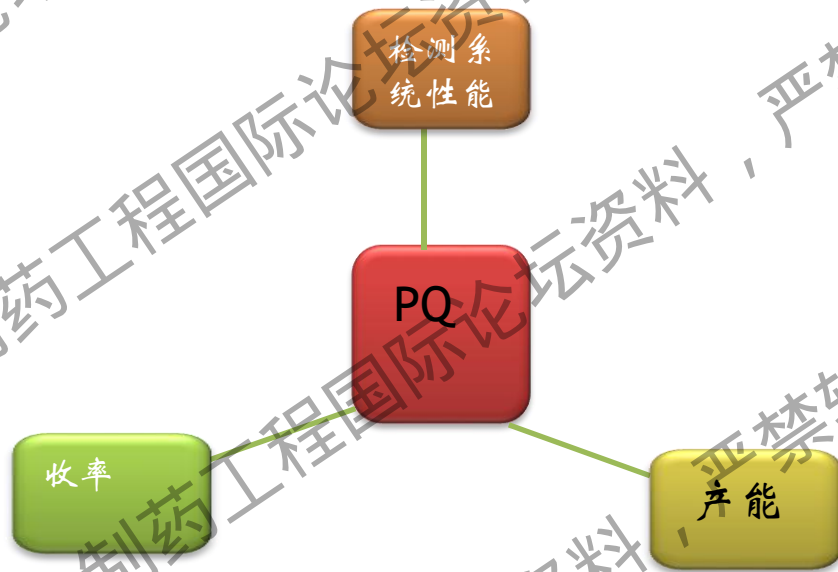
验证体系-PQ

PQ测试的可接受标准:



PQ的测试目的是要满足URS中规定的需求，因此要想顺利的完成性能确认，URS中的规定的要求必须科学、合理。

# 自动包装生产线PQ



PQ

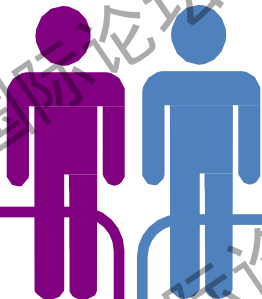
目的：确认自动包装线的性能是否满足用户需求（URS）中的规定。

程序：准备好测试使用的物料。按照SOP中的规定设置相应工艺参数的数值，开启设备进行PQ测试。在测试的过程中记录设备的运行参数，在设备正常运行是时候取样进行检测。

可接受标准：确认自动包装线的性能是否满足用户需求（URS）中的规定（收率率、产能、IPC准确率、误剔率）。

再确认

再确认通常分为两类



定期再确认

基于设备变更  
等引起的再确认

## 再确认

### 设备变更等引起的再确认

- 经历重大维修，或更换关键部件
- 设备的安装地点需要变化
- 软件或硬件升级
- 偏差，数据超出标准或数据趋势分析引起

这类再确认的范围应建立在风险评估、变更控制和偏差文件的基础上



## 再确认

定期再确认的目的是证明在仪器的日常使用过程中，仪器本身或使用环境的变化没有影响仪器的整体性能，确保分析数据的可靠性。

定期再确认的时间间隔和测试内容应规定在确认报告或设备的使用 SOP 中，制定时应考虑下列因素：

- A. 法规要求
- B. 供应商的建议
- C. 使用环境
- D. 日常的维护和校验的程度

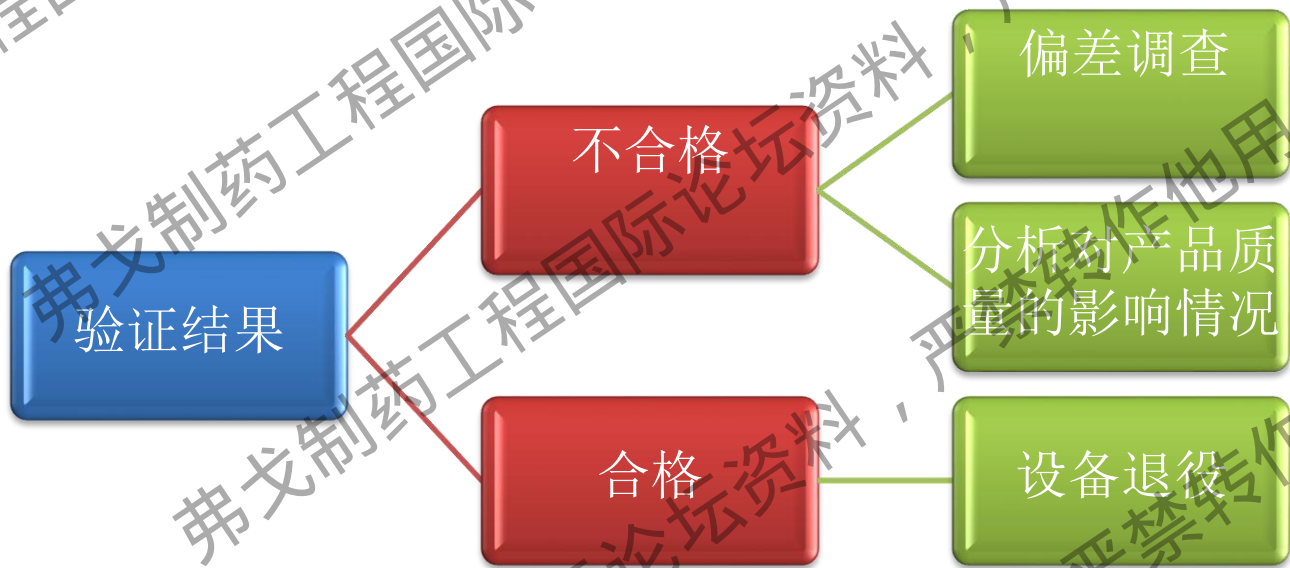
## 设备退役的流程及验证

- 根据设备生命周期管理理念，企业应当对退役的设备进行充分的评估，记录，测试和批准，确保退役带来的影响和风险处于**可控状态**。



## 设备退役的流程及验证

设备退役的验证与再验证类似，主要是确认设备是否一直处于验证合格的状态。



设备退役时，如果涉及到计算机化系统，所有的设备的数据应予以备份，并确认备份完整及备份的可读取。

# 自动化包装线的质量控制



▶ **法规要求:** 3.25 Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the medicinal product and special attention should be paid to the safe and secure storage of these materials.

▶ **印刷性包材**对于药品的合格性至关重要，应特别注意其安全存储。

▶ **控制点:** 印刷性包材应存储在指定的区域内，现场的包材不宜过多，包材的存储地点应该能够避免印刷线包材产生混淆或污染。

▶ 法规要求

- ▶ 5.46 Particular attention should be paid to **printed materials**. They should be stored in adequately secure conditions such as to exclude **unauthorised access**.
- ▶ **Cut labels and other loose printed materials** should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by authorised personnel following an approved and documented procedure.
- ▶ 应特别注意**印字包材**。应该将它们存贮在足够安全的条件下，防止没有授权的访问。
- ▶ **裁切后的标签和其他散落的印字包材**，应在单独的密闭容器中存贮和运输，以免混淆。

控制点：对于标签、说明书类的包材，应该放置在有控制措施的区域（如上锁的柜子），只有授权人员可以拿到，避免产生交叉污染。

- ▶ 生产前，操作人员应仔细核对：
  - ▶ 1. 是否在清场有效期内
  - ▶ 2. 生产现场是否有残留的和本批产品生产无关的物料
  - ▶ 3. 设备状态是否完好
  - ▶ 4. 设备的参数设置是否和文件一致
  - ▶ 5. 批次打印设置信息是否和批指令一致
  - ▶ 6. 使用标准缺陷品进行测试，检测系统能正常工作



- ▶ 生产中，现场人员应注意：
- ▶ 1. 抽查批号打印信息是否正确，是否出现批号打印不清晰的情况
- ▶ 2. 抽查已包装完成的产品，是否包装完整
- ▶ 3. 检查已剔除的废品是否放置在指定的容器或区域