

GMP实施中工艺验证的困惑探讨

吴军

2021 6 南京



2021弗戈固体制剂技术交流会
制药业 pharm.vogel.com.cn

主要内容：

第一部分：现实中的验证困惑与根源？

第二部分：工艺验证的本质与思考

第三部分：工艺验证工作的改进对策

第四部分：小结



第一部分：现实中的验证困惑与根源？



现实中工艺验证中的困惑

验证管理问题

验证中参数范围
还是固定设置?

验证
批量?

验证项目
确定?

验证批放行?

验证时机?

验证批
次数?

验证状态管理?

工艺验证的
困惑

最典型问题:

- 1) 验证与试验混淆
- 2) 验证批与注册批混淆
- 3) 验证实施是GMP的一部分?

持续验证执行

验证取样量
与代表性确定?

验证结果执行?

验证统计分析?

验证技术问题

验证报告内容?



工艺验证规范与技术指南为什么解决不了工作困惑？

第六章 工艺验证

第一节 一般要求

第十九条 工艺验证应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品。工艺验证应当包括首次验证、影响产品质量的重大变更后的验证、必要的再验证以及在产品生命周期中的持续工艺确认，以确保工艺始终处于验证状态。

第二十条 企业应当有书面文件确定产品的关键质量属性、关键工艺参数、常规生产和工艺控制中的关键工艺参数范围，并根据对产品和工艺知识的理解进行更新。

第二十一条 采用新的生产处方或生产工艺进行首次工艺验证应当涵盖该产品的所有规格。企业可根据风险评估的结果采用简略的方式进行后续的工艺验证，如选取有代表性的产品规格或包装规格、最差工艺条件进行验证，或适当减少验证批次。□

第二十二条 工艺验证批的批量应当与预定的商业批的批量一致。□

第二十三条 工艺验证前至少应当完成以下工作：□

(一) 厂房、设施、设备经过确认并符合要求，分析方法经过验证或确认。□

(二) 日常生产操作人员应当参与工艺验证批次生产，并经过适当的培训。□

(三) 用于工艺验证批次生产的关键物料应当由批准的供应商提供，否则需评估可能存在的风险。□

第二十四条 企业应当根据质量风险管理原则确定工艺验证批次数和取样计划，以获得充分的数据来评价工艺和产品质量。

企业通常应当至少进行连续三批成功的工艺验证。对产品生命周期中后续商业生产批次获得的信息和数据，进行持续的工艺确认。

EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL
Single market, regulatory environment, industries under vertical legislation
Pharmaceuticals and cosmetics
Brussels, 30 March 2015

Working document QAS/13.527
April 2013
RESTRICTED



Med

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

PROPOSAL FOR REVISION OF THE
SUPPLEMENTARY GUIDELINES ON

GOO
APP

Legal basis for publishing
Community code relating to
the Community code relating
interpretation of the principal
products as laid down in Directive
91/412/EEC for veterinary

公布详细指南的法律依据
兽药共同体代码的要求。
GMP原则和指南提供诠释

Status of the document: R

文件状态：修订

Reasons for changes: Since
environment has changed since
environment. This revision
Volume 4, Part I, relationship
validation, and changes in

变更理由：自从附录15在
行更新以反映环境的变化
与第二部分、附录11、IC
化。

Deadline for coming into

最后实施时间：2015年10

Please use
Assurance
or e-mail
We are
Medicine
e-mail a

12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

© World Health

All rights reserved

This draft is
draft. The draft
adapted, in part
the organization

Please send a

Dr Sabine Ko
Department of
Switzerland.

The designation
opinion what
territory, city
lines on maps
The mention
or recommended
mentioned. E
letters.

All reasonable
contained in the
expressed or in
event shall the

This draft does

Guidance for Industry

行业指南

Process Validation: General Principles and Practices

工艺验证：一般原则与规范

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)
January 2011
Current Good Manufacturing Practices (CGMP)
Revision 1

美国卫生与人类服务部
食品药品监督管理局
药物评价和研究中心 (CDER)
生物制品评价和研究中心 (CBER)
兽药中心 (CVM)

2011年1月
现行药品质量生产管理规范 (CGMP)
修订版 1



2021弗戈固体制剂技术交流会
制药业 pharm.vogel.com.cn

问题根源在哪？

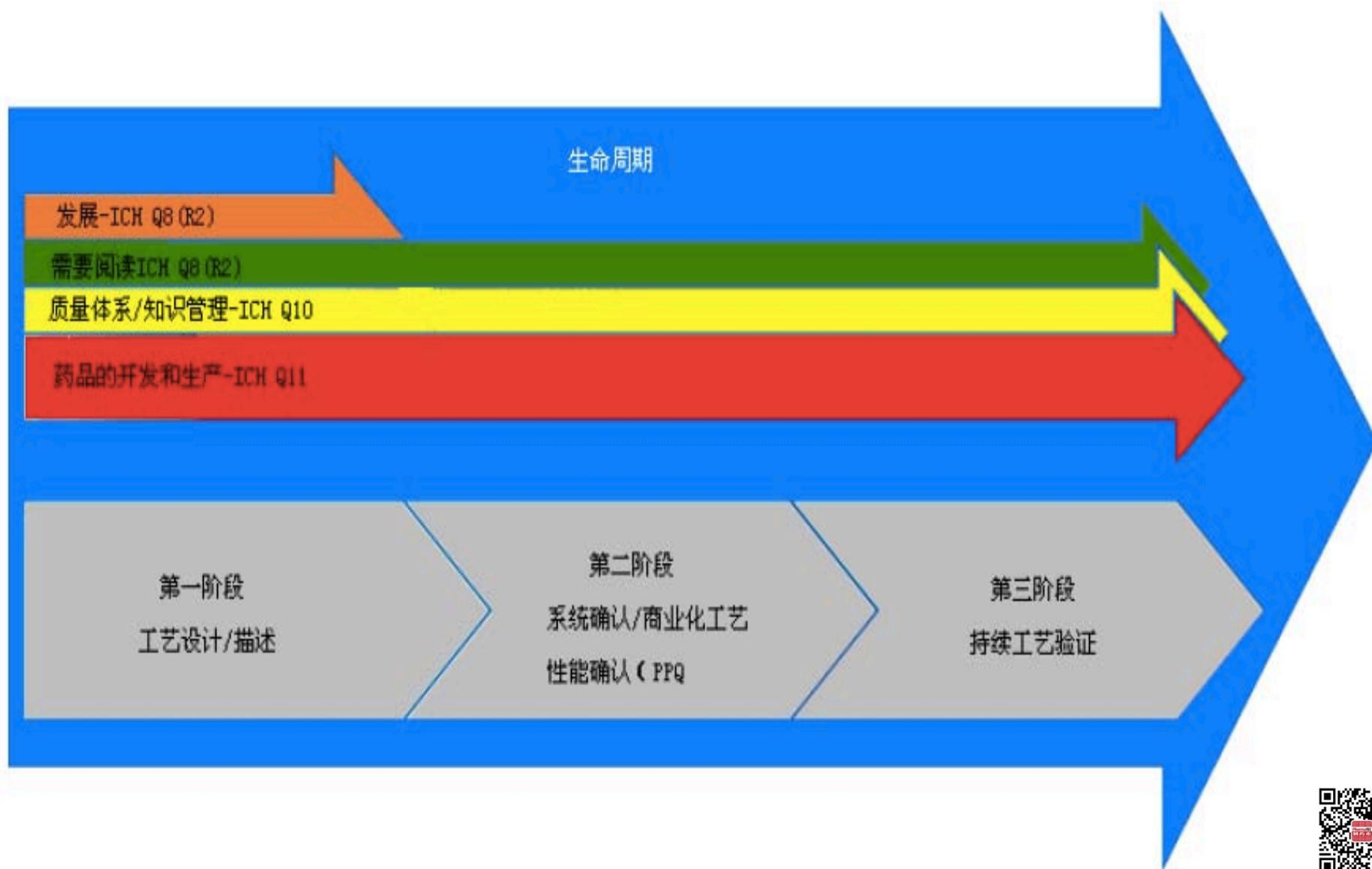
- 工艺验证与药品研发、注册、生产的关系？
- 工艺验证的目的？
- 工艺验证的类型？

- 工艺验证的基础条件？
- 工艺验证与产品剂型、质量属性的关系？

- 工艺验证试验方法？



工艺验证“三段论”的来源与影响



割裂与混淆

- 药品试制试验与验证
- 药品注册申报与验证
- 药品制造与验证
- 工艺状态控制与验证



第二部分：工艺验证的本质



工艺验证的定义与基本原则

证明一个**生产工艺**在规定的**工艺参数**下能持续有效地生产出符合 预定的用途、符合药品注册批准或规定的要求和质量标准的产品。（中国GMP）

收集并评估从工艺设计阶段一直到生产的数据，用这些数据来确立科学证据，证明该工艺能够始终如一地生产出优质产品。（FDA工艺验证：一般原则与惯例）

基本原则：

- 规定的参数条件
- 评定
- 证明

工艺验证的目的

- 核实
- 技术评审
- 提供法规证据
 - 新产品
 - 工艺与场地变更



验证的目的与类型

工艺验证类型	工艺验证目的	验证场景	工艺验证时机
类型1	生产工艺重现	通用药品生产工艺的工序确认	研发试制、注册生产、制造能力确认
类型2	最大工艺能力限度确认	涉及能力生产工序最大能力负荷 限度评定与工艺条件确定 -除菌与灭菌工艺研究 -包装与运输条件 -纯化/去除工序研究 -无菌工艺状态 -清洗能力判定	生产工艺开发阶段 生产工艺系统确认阶段 工艺设备性能确认阶段
类型3	特殊工序操作风险确认	对于特殊工序才有参数，依靠设备性能能力与设备功能实现生产工艺的可靠、可控与重现，进行的设备与工艺系统联合测试 -配液系统/均制系统 -灭菌器/冻干机	工艺设备确认与生产工艺确认



生产工艺生命周期与试制、验证、工艺管理的关系

思考!

思考1:工艺验证的发起目的

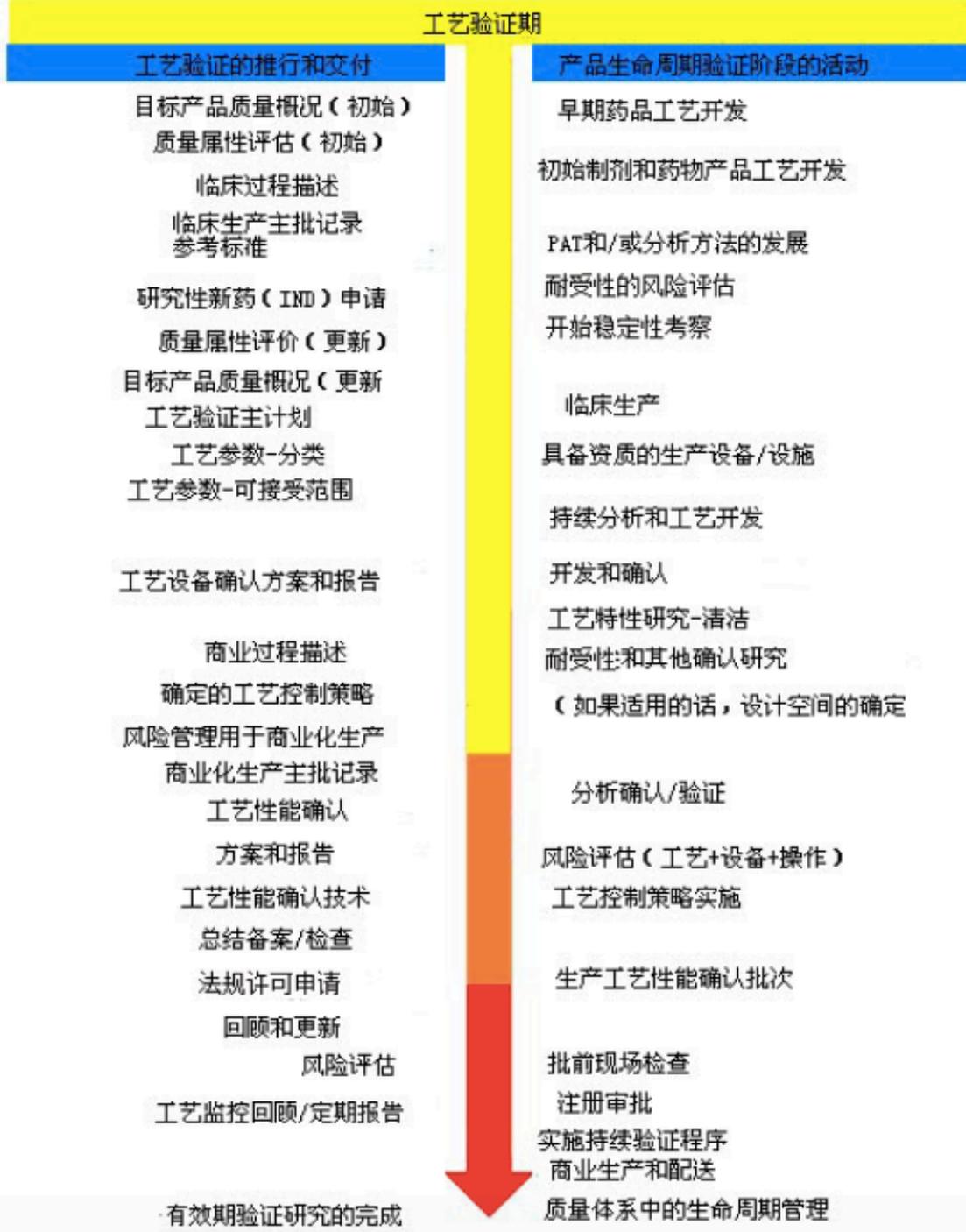
思考2:工艺验证的基础条件

思考3:工艺验证的范围与目标

思考4:工艺验证的方法

思考5:工艺验证的输出物

思考6:工艺验证的用途



案例分析：片剂混合工序

输入的控制

- 处方
- 批量
 - 制造批量
- 颗粒
 - 水分、堆密度、粒度分布
 - 活性成分含量及其均匀性
- 辅料：
 - 种类、比例、水分、粒度等
- 混合机：
 - 类型、容积

关键工艺参数

- 投料：
 - 投料顺序、预混方法及时间
- 混合：
 - **混合时间**（混合时间、静置时间，时间校准）
 - **速度**（档位或变频设定值、实际转速监测、电压）
- 出料
 - 方法、落差高度
 - 容器类型、容器装量、静置取样时间

工艺性能指标

- 中间体（混合机内）
 - 均匀性：
 - 粒度分布
 - 色泽均匀度
 - 含量均匀度
 - 活性组分，特别是低剂量组分
 - 其他组分（代表性辅料）
 - 填充性：堆密度流动性
- 中间体（周转容器内）
 - 均匀度、贮存条件、稳定性
 - 落差分层
 - 静置分层
- 中间体（压片机加料斗、料盘）



不同工作阶段的API与制剂工艺研究与控制目的

- 1 处方前的研究：API和关键辅料
- 2 第一阶段：产品设计与开发
- 3 第二阶段：工艺开发：中试实验室（临床）
- 4 第三阶段：中试生产
- 5 第四阶段：正式的工艺验证

- 产品优化
- 工艺特性：工艺单元、工艺参数、相应参数

- 批量生产
- 用于临床使用
- 评价关键工艺参数
- 优化工艺
- 工艺确认
- 维持产品稳定性

- 工艺重现性与一致性确认
- 工艺变更管理



发生对工艺验证理解偏移的现象与原因分析

对工艺验证的系统缺乏系统认知：

- 工艺验证是工艺管理的一部分技术工作，而不是GMP工作
- 工艺验证的目的是注册申报的证据，更是工艺研究的成果
- 工艺是试验结果的重现性确认，不是靠工艺验证摸索生产工艺

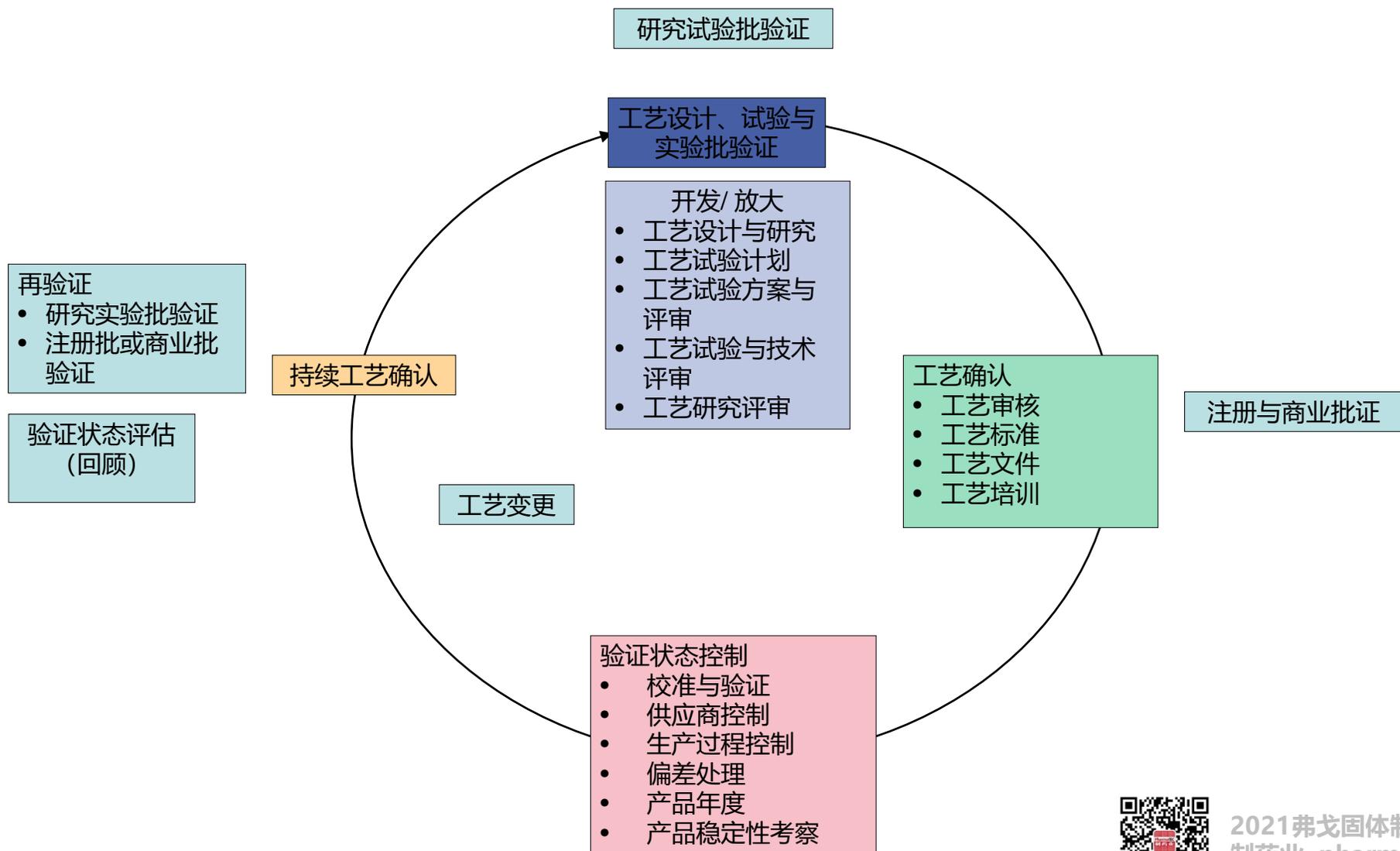


工艺验证管理需要解决：

- 试验、注册与验证批实施
- 验证结果与生产工艺系统维护



工艺生命周期各阶段的工艺验证



思考1:验证策略的选择

验证的类型	验证的策略	工艺研究 产品转移	商业 生产	变更 (轻微)	变更 (重要)
实验批 验证	分析与确定	最佳	不适用	过于严格 要求	最佳
注册批验证	鉴定与评价	适用	有足够的数据 条件下可接受	根据变更范围进 行项目范围确定	适用
工艺系统评估 或验证回顾	系统评价	不适用	适用	否	否



思考2:不同工艺生命阶段工艺验证策略

	工艺研究阶段	工艺优化与确定阶段	工艺执行阶段
验证目的	试验摸索	工艺优化 工艺确定	工艺执行
验证时机	工艺研究评审	工艺变更 工艺方案确定	定期评价 质量调查 (如必要)
工艺管理活动	工艺研究与审核 工艺研究报告	工艺研究与审核 工艺文件 工艺变更 药品注册 产品注册与检查 技术转移	生产过程控制 产品年度回顾 设备校准与验证 偏差处理
验证管理主体	工艺技术管理	工艺技术管理 质量保证管理	工艺技术管理 质量保证管理
药品注册与药监要求	不涉及	注册与监管	
验证批次	工艺研究 N批次	工艺优化 1-N 批次 工艺确定 1-N批次 工艺转移前 研究3批次 注册申报	不涉及
验证文件	内部技术管理	内部技术与质量管理 注册申报资料	内部技术与质量管理
验证方法	工艺参数变化	工艺参数变化 挑战性工艺条件研究 同步工艺制造生产	工艺系统回顾



注册批前研究与注册批的相关要求（以FDA要求）

批次类型	试验批	中试/确认批次	注册批
批次使用	仅用于研发	注册批批次前的试验生产/试运行	提交和任何必要的临床研究
设备确认或校准	基本要素（关键参数）	完整的	完整性
交叉污染风险控制	有限	是	是
文件	有限	全部记录	全部记录
批量大小	使用设备尽可能少	中试中间批量/确认批次不少于100,000个剂量单位	三期临床研究不少于100,000个剂量单位



思考3:注册/商业批工艺验证: 验证条件

验证的条件:

条件一: 产品生产工艺确定

条件二: 检验方法、质量标准确定与验证

条件三: 生产制造知识储备

条件四: 验证的组织与实施管理资源



思考4:工艺验证的设计: 工艺验证要素

要素一: 验证的目的

要素二: 验证的范围与起始工艺步骤

要素三: 验证批的控制

- 验证批次
- 验证批量
- 验证稳定性、生物等效性研究、质量对比研究等要求
- 验证批放行标准

要素四: 验证批的工艺条件

- 物料清单与入库序号
- 设备与容器
- 关键工艺参数设置与控制范围清单

要素五: 工艺步骤验证设计

- 工序目标
- 工序参数条件
- 工序质量属性 (项目/标准)
- 工序验证项目选择 (中间或产品质量属性测定、工艺执行过程观察项目)
- 工艺验证取样设计 (时机/位置/取样量/取样工具/取样方法)



	工艺步骤	简述
1	抽入聚丙烯酸	将A粉末导入加入到N008料桶内，经粉末阀抽入、匀化、搅拌。参数包括压力、均化速度、抽粉时间、搅拌速度、搅拌时间
2	抽入API	将API导入加入到料桶内，经粉末阀抽入、匀化、搅拌。参数包括压力、均化速度、抽粉时间、搅拌速度、搅拌时间。操作中避免大量气体进入。
3a 3b	过滤	搅拌下经过100um滤袋，从底阀将1过滤到No331制备罐罐中，然后用20℃纯水通过CIP喷淋头冲洗料桶，在搅拌下将冲洗水过滤到料桶中，参数包括：压力、搅拌时间、搅拌时间设置
4	转移回	No331制备罐补充20℃存水，将3a、3b从底阀抽入到No331制备罐中，参数包括：压力、搅拌时间、搅拌时间设置

取样	取样时间：工艺过程后 取样位置：容器的上下中心位置 取样量：从上部抽取2kg，使用非固体取样器 从底阀直接放料越2kg
测试方法	检查看是否有未分散的团块 方法：手工过60目筛后目检
可接收标准取	未匀化的聚丙烯酸团块不得超过2个

工艺目的和参数
证明A在该工艺条件下，抽粉顺畅，在20℃纯水中分散均匀。
观察抽粉过程，取样观察分散情况
参数：
压力设置：300 - 500mbar
匀化速度设置：1500rpm
匀化时间设置：20min
抽粉时间：记录
抽粉后立即启动搅拌功能
搅拌速度设置：15rpm
搅拌时间设置：30min

验证测试

- 过筛检查
- 抽粉时间检查
- 抽粉过程检查
- 挂粉检查
- 检查抽粉管
- 黏稠检查
- PH检查

案例分析：XXXX凝胶剂工艺验证设计



思考5:关于持续的工艺验证理解

定义：是一个对初始验证状态进行监测、评价的技术管理活动

目的：对生产工艺的验证状态进行监测与评价

方法：

- 定期产品工艺系统评价
- 验证状态维护



验证状态评价的内容:

- 生产工艺状态的变异
- 生产工艺状态的稳定
- 生产工艺状态的控制能力

1.	概述	3
2.	范围	3
3.	产品信息	3
3.1	产品基本信息	3
3.2	产品配方	3
4.	工艺验证回顾	4
5.	制造工艺	6
5.1	制造工艺比较	6
5.2	工艺参数比较	6
5.3	产品年度回顾	6
5.4	结论	7
6.	设备	7
6.1	设备对比清单	7
6.2	AAA片生产设备验证状态清单	7
6.3	设备变更回顾	8
6.4	设备不符合事件	9
6.5	设备相关投诉	9
6.6	结论	10
7.	物料	10
7.1	原辅料清单	10
7.2	原辅料变更回顾	10
7.3	原辅料变化引起的验证	11
7.4	化学检验结果	11
7.5	因原辅料引起的不符合事件	11
7.6	稳定性考察结果回顾	13
7.7	由原辅料引起的投诉	13
7.8	结论	13
8.	法规	13
8.1	工艺验证管理程序	13
8.2	辅料检验方法和标准	15
8.3	中间称量检验程序SOP-4NS103	16
8.4	半成品检验程序和标准HPS003	16
8.5	成品检验程序SOP-FFS003	16
8.6	其他 检验方法的变更	17
8.7	在线IPC程序和标准SOP-IPC004	17
8.8	其他	17
8.9	结论	17
9.	环境和公用系统	18
9.1	与环境和公用系统相关的变更	18
9.2	不符合事件	18
9.3	结论	19
10.	历史数据回顾	19
11.	综合结论	29
12.	参考文献	29

验证状态的维护方法

强调对验证结果的转化与控制!

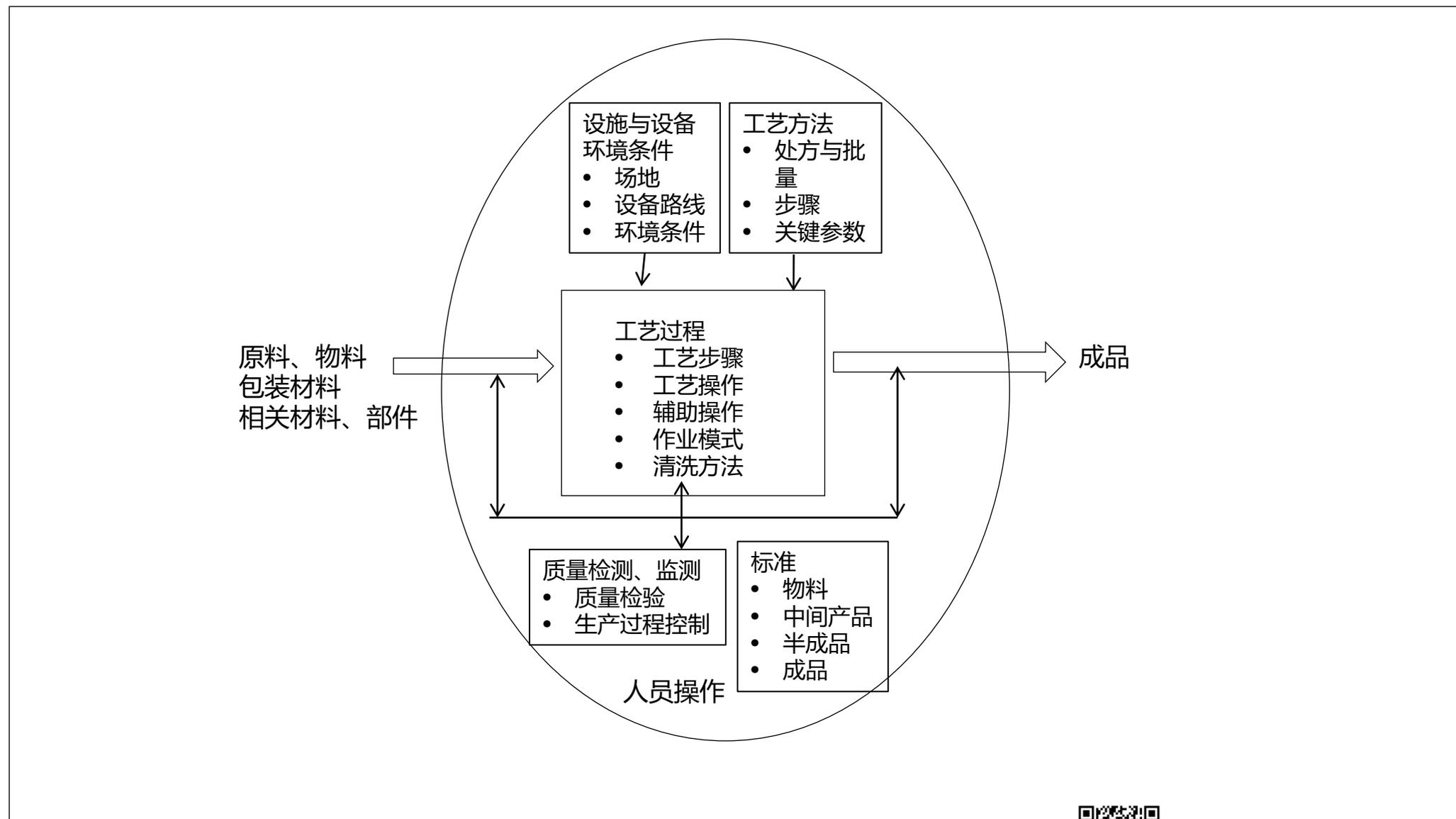
- 预防性维护保养（设备）
- 校验（设备）
- 生产过程控制（物料采购、生产管理、质量检验）
- 产品年度回顾（质量保证）
- 变更控制(质量保证)
- 再验证管理（质量保证、验证管理）



第三部分：工艺验证工作的改进对策



生产工艺构成



生产工艺管理与企业内部管理的相互关系

	内部管理	上市前管理	上市后管理
	临床研究与注册阶段		药品生产
生产工艺状态	工艺开发状态	工艺注册状态	工艺注册冻结状态
产品开发	工艺技术研究 药品工艺开发	工艺注册资料审核申报	再注册
工艺管理	小试、中试	工艺试验与工艺验证及技术评审 工艺标准化 注册资料编写 技术转移与工艺技术准备 上市前检查	工艺变更与申报 工艺评价、回顾、工艺改进
生产管理		供应链管理（采购与物流、生产资源）	生产过程控制 验证状态维护
质量管理		内部审计、CAPA与持续改进	物料与产品检验及放行 偏差批次控制与不合格控制 稳定性试验、质量投诉安全监察与召回



工艺验证改进对策：

工艺验证是一个系统工程

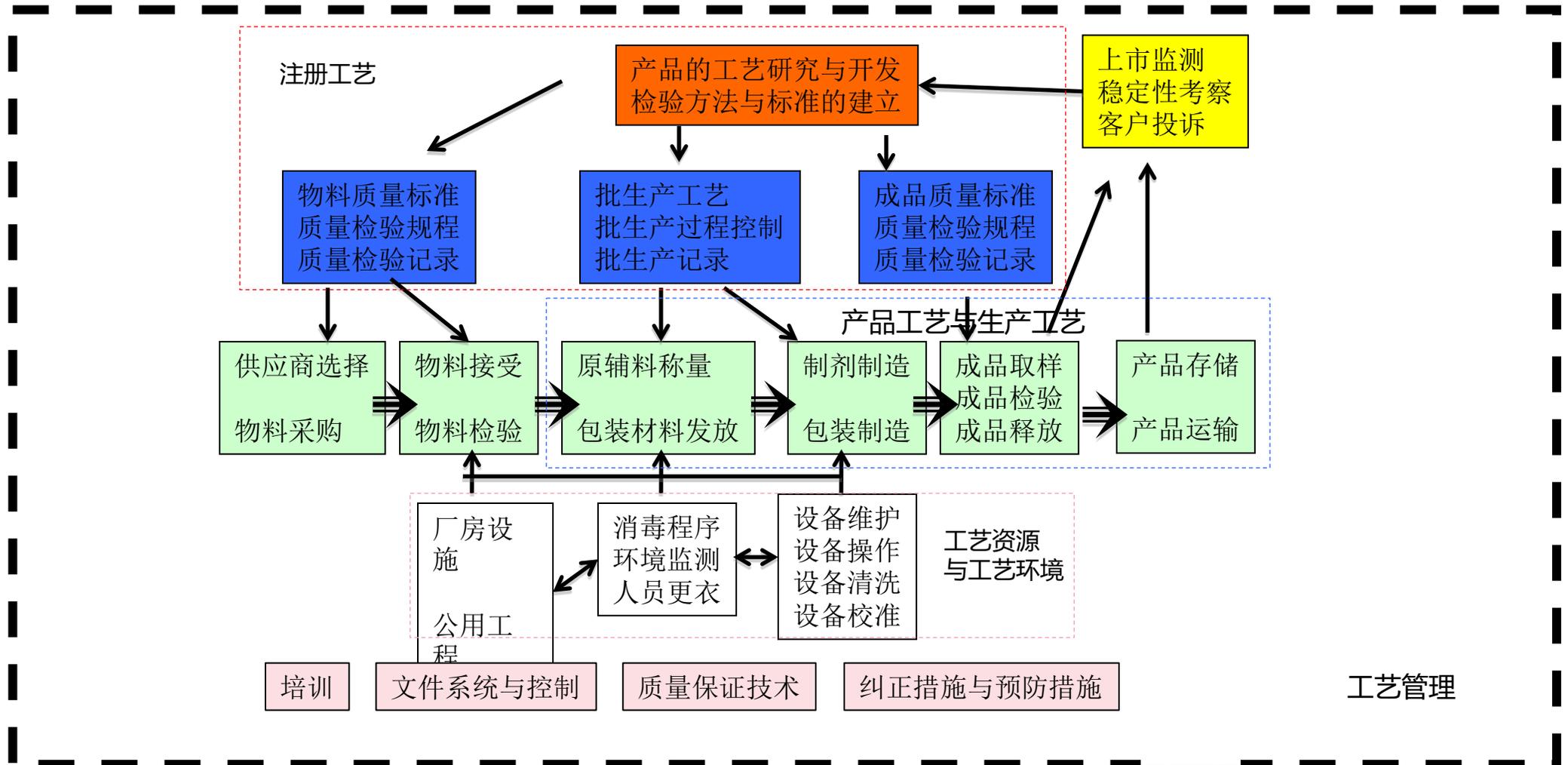
- 纳入工艺管理技术工作，是研发与注册工作重要要求之一，与GMP无关！
- 完善工艺开发技术平台与工艺技术资源投入
- 建立标准、科学、系统的工艺验证技术标准与工艺验证文件模版
- 强化工艺验证结果转化生产过程控制标准
- 持续的工艺状态管理与工艺状态评估



第四部分：小结



问题:GMP从哪里来?

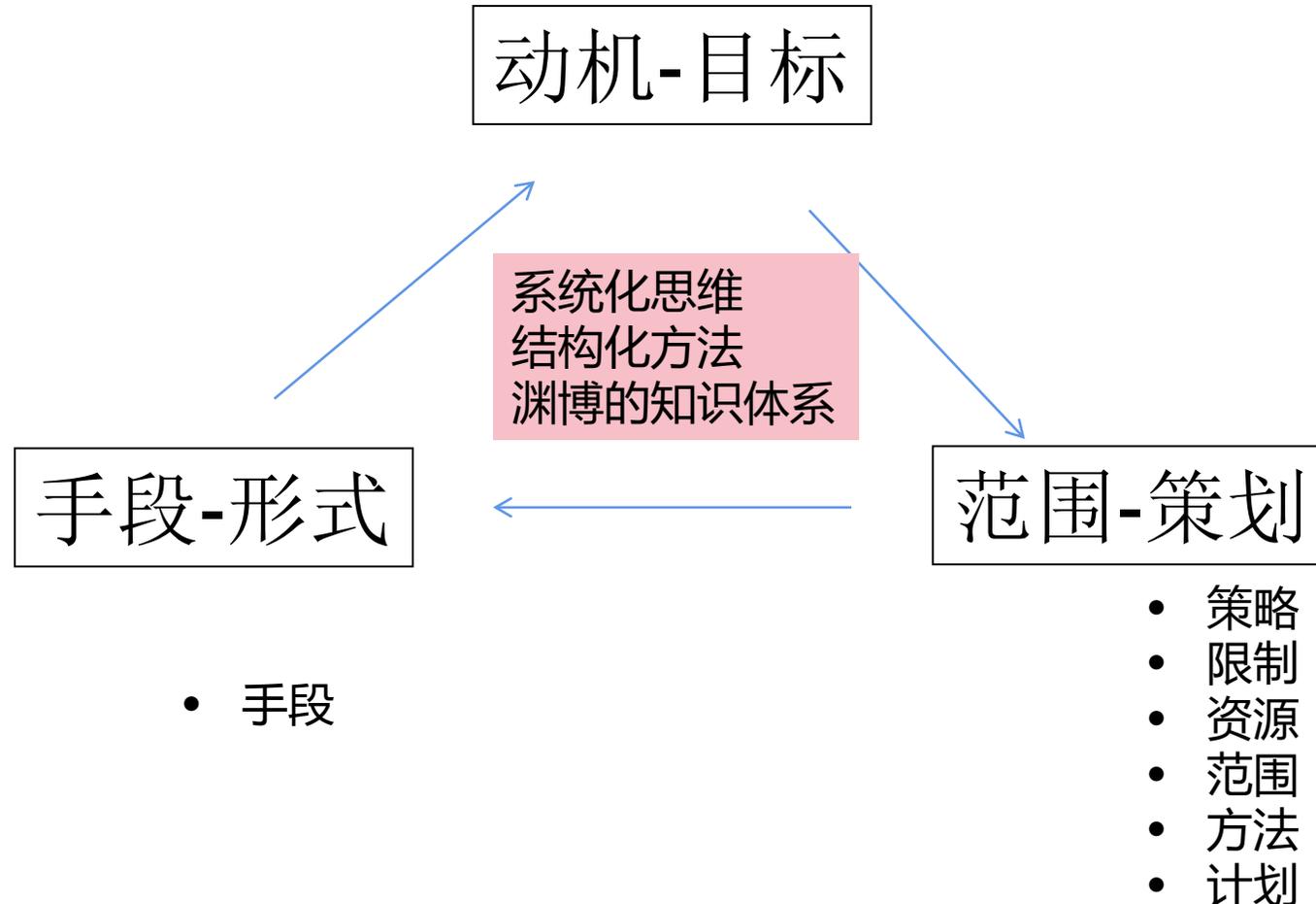


“GMP符合性执行与检查思维”的原因

- 动机价值观的问题
- 认识上的差异问题
- 执行有效性的问题
- 技术局限性的问题
- 人力资源少的问题



实施GMP的内在动力与支持



不要因为走得太远而忘记为什么出发

We already walked too far, down to we had forgotten why embarked.

纪·哈·纪伯伦 (Kahlil Gibran, 1883—1931)



Thanks 谢谢!!!



2021弗戈固体制剂技术交流会
制药业 pharm.vogel.com.cn