



药品生产工艺验证 实施策略及常见缺陷

焦灵利

2017.6.6

PharmaTEC

制药业



目录 | contents

1

工艺验证的法规要求

2

工艺验证的实施策略

3

工艺验证的常见问题

Pharma·TEC

制药业

目录 | contents

PART 01

工艺验证的法规要求



PharmaTEC
制药业

工艺验证相关法规

- 2010版中国GMP和附件《确认与验证》（2015.12）
- 21CFR 211和2011年FDA行业指南工艺验证：一般原则与规范
- EU GMP and EU GMP Annex 15 Qualification and validation（October 2015）
- WHO GMP Guidelines on good manufacturing practices:validation, Appendix 7: non-sterile process validation（Annex 3, WHO Technical Report Series 992, 2015）
- ICH:Q7, Q8, Q9, Q10
- EMA Guideline on process validation for finished products (January 2014)
- PIC/S PI 007-6 RECOMMENDATION ON THE VALIDATION OF ASEPTIC PROCESSES（January 2011）
- PDA TR60 Process Validation: A Lifecycle Approach 2013

工艺验证定义

- 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（中国2010版GMP）
- 证明工艺在所建立的参数范围内能有效和重复生产出符合预期标准和质量属性的医药产品的书面文件（EU2001GMP）
- 收集并评估从工艺设计阶段一直到商业化生产的数据，用这些数据确立科学证据，证明该工艺能够始终如一的生产出优质产品（FDA2011工艺验证指南）

我国工艺验证的要求

- GMP（98版）：第七章 验证（4条）

第五十八条：产品的生产工艺及关键设施、设备应按验证方案进行验证。当影响产品质量的主要因素，如工艺、质量控制方法、主要原辅料、主要生产设备等发生改变时，以及生产一定周期后，应进行再验证。

- GMP（2010版）：第七章 确认与验证（12条）

- 附录11：确认与验证（2015.5.26发布）

PharmaTEC

制药业

新旧版工艺验证的差别

- 98版要求：

- 1、产品工艺验证连续三批；
- 2、通过验证确认最佳参数；
- 3、定期再验证
- 4、工艺验证的类型：前验证、回顾性验证、同步验证、再验证

新旧版工艺验证的差别

- 2010版要求：
 - 1、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；
 - 2、要求根据质量风险管理原则确定工艺验证的批次数和取样计划，以获得充分的数据来评价工艺和产品质量；
 - 3、确认和验证不是一次性的行为。**首次确认或验证后**，应当根据产品质量回顾分析情况进行**再确认或再验证**；
 - 4、提出了**持续工艺确认**的要求；
 - 5、明确了同步验证的适用范围和要求特点。
 - 6、取消了回顾性验证方法

FDA工艺验证指南

- I. 引言
- II. 背景
- III. 工艺验证的法规要求
- IV. 建议
 - A. 工艺验证的概述（基本思路）
 - B. 产品生命周期内工艺验证的不同阶段及相关活动
 - A. stage 1-工艺设计
 - B. stage 2-工艺确认（工艺验证）
 - C. stage 3-持续工艺确认（监控及改进）
- V. 性能确认批（验证批）的同步放行
- VI. 文件和记录
- VII. 检验方法学

WHOGMP验证指南

- Appendix 7. Non-sterile process validation – revised text reproduced in this Annex
 1. Background and scope 背景和范围
 2. Glossary 术语
 3. Introduction 概述
 4. Process design 工艺设计
 5. Process qualification 工艺确认
 6. Continued process verification 持续工艺确认
 7. Change management 变更管理
 8. References 参考文献

欧盟GMP附录15 确认与验证

• 5 工艺验证 通则

- 5.1 The requirements and principles outlined in this section are applicable to the manufacture of all pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes, site transfers and ongoing process verification. It is implicit in this annex that a robust product development process is in place to enable successful process validation.
- 5.1 本节提出的要求和原则适用于所有药品剂型，包括新工艺的**初次验证**、**工艺变更后的验证**、**现场转移及持续的工艺验证**。本附录认为一个成熟稳定的研发工艺有助于确保工艺验证的成功。

欧盟GMP附录15 确认与验证

- 5.3 Manufacturing processes may be developed using a traditional approach or a continuous verification approach. However, irrespective of the approach used, processes must be shown to be robust and ensure consistent product quality before any product is released to the market. Manufacturing processes using the traditional approach should undergo a prospective validation programme, wherever possible, prior to certification of the product. Retrospective validation is no longer an acceptable approach.
- 5.3可以使用传统方法或连续工艺确认方法对生产工艺进行开发。但是，不管使用何种方法，工艺都必须是成熟稳定的，并确保在产品上市之前其质量的一致性。使用传统方法开发的生产工艺在产品放行前都应当经过前验证。

回顾性验证不再是可接受的方式。

欧盟GMP附录15 确认与验证

- 传统工艺验证 *Traditional process validation*
- 5.18 In the traditional approach, a number of batches of the finished product are manufactured under routine conditions to confirm reproducibility.
- 5.18 在传统方式中，需要在正常条件下生产出很多批成品才能确认其重现性。

欧盟GMP附录15 确认与验证

- 5.19 The number of batches manufactured and the number of samples taken should be based on quality risk management principles, allow the normal range of variation and trends to be established and provide sufficient data for evaluation. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.
- 5.19生产批次数和取样样品数量都应**基于质量风险管理的原则**，如果能够提供的数据进行评估，允许规定变动和趋势的范围。生产商需要确定和交代必须生产多少批次才可以表明工艺能够持续生产出优质产品的高水平保证度。

欧盟GMP附录15 确认与验证

- 5.20 Without prejudice to 5.19, it is generally considered acceptable that a minimum of three consecutive batches manufactured under routine conditions could constitute a validation of the process. An alternative number of batches may be justified taking into account whether standard methods of manufacture are used and whether similar products or processes are already used at the site. An initial validation exercise with three batches may need to be supplemented with further data obtained from subsequent batches as part of an on-going process verification exercise.
- 5.20 一般来说，在不违背5.19的情况下，正常生产条件下**至少连续生产三个批次**可被认为满足工艺验证要求。若使用其他批次数，需从该场地是否使用标准操作方法、是否有类似产品或工艺进行评估。初次的三批验证可能需要后续足够批次生产数据来补充，并作为连续工艺确认的一部分。

欧盟GMP附录15 确认与验证

- 连续工艺确认 *Continuous process verification*
- 5.23. For products developed by a quality by design approach, where it has been scientifically established during development that the established control strategy provides a high degree of assurance of product quality, then continuous process verification can be used as an alternative to traditional process validation.
- 5.23 对于采用质量源于设计的理念开发出来的药品，由于其工艺在研发期间已被科学地建立，所建立的控制策略提供了高水平的产品质量保证，那么连续工艺确认可以作为传统工艺验证的替代性选择。

欧盟GMP附录15 确认与验证

- **Continuous process verification**
- An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8)
- 连续工艺确认：一种工艺验证**替代方法**，该方法会对生产工艺性能进行连续的监控和评估。（ICH Q8）

欧盟GMP附录15 确认与验证

- 混合型方法 *Hybrid approach*
- 5.26. A hybrid of the traditional approach and continuous process verification could be used where there is a substantial amount of product and process knowledge and understanding which has been gained from manufacturing experience and historical batch data.
- 5.26 在有大量的产品与工艺知识和基于生产经验及历史批生产数据支持，对工艺有良好认识的基础上，可以使用传统方法和连续性工艺确认组成的混合型方法。

欧盟GMP附录15 确认与验证

持续工艺确认 *Ongoing Process Verification during Lifecycle*

5.29. Manufacturers should monitor product quality to ensure that a state of control is maintained throughout the product lifecycle with the relevant process trends evaluated.

5.29 生产商应通过**评估相关的工艺趋势**来监控产品质量以**确保**其在整个生命周期中始终处于**受控状态**。

欧盟GMP附录15 确认与验证

5.30. The extent and frequency of ongoing process verification should be reviewed periodically. At any point throughout the product lifecycle, it may be appropriate to modify the requirements taking into account the current level of process understanding and process performance.

5.30 应**定期审核**持续性工艺确认的**程度和频率**，考虑到对现有工艺的理解程度和工艺性能，允许在产品生命周期的任何一点上对工艺要求进行修改。

欧盟GMP附录15 确认与验证

5.32 Ongoing process verification should be used throughout the product lifecycle to support the validated status of the product as documented in the Product Quality Review. Incremental changes over time should also be considered and the need for any additional actions, e.g. enhanced sampling, should be assessed.

5.32 持续工艺确认应在产品生命周期中进行，充分考虑**随着时间递增**的变化情况，评估**采取附加措施**的必要性（**如增加取样**），以证明工艺处在产品质量回顾中所述的验证状态。

欧盟GMP附录15 确认与验证

- 持续工艺确认 (continued process verification , Ongoing Process Verification) : 是指用文件证明后续的日常生产工艺仍然处于受控状态 (属现代工艺验证第3阶段)
- 连续工艺确认 (Continuous Process Verification) : 指采用质量源于设计方法研发的药品 , 利用先进的生产和分析技术 (如PAT等) 的工艺 , 其工艺性能可被连续不断地监测和评价 , 它是传统工艺验证的替代或补充方法。
- 持续工艺确认 连续工艺确认

欧盟/WHO/FDA/中国关于工艺验证的异同

相同点：

- 1、都强调了工艺验证的生命周期和各阶段的质量风险管理；
- 2、都指出前验证应优先使用，对同步验证仅在特殊情形下使用。
- 3、都要求根据质量风险评估结果确定工艺验证批数。

欧盟/WHO/FDA/中国对工艺验证的异同

不同点：

- 1、FDA/WHO明确将工艺验证分为工艺设计、工艺验证和持续工艺确认三个阶段（现代工艺验证）；而欧盟把工艺设计当做连续工艺确认的基础；我国没有提及工艺设计。
- 2、欧盟/WHO/中国对传统工艺验证批数要求，正常生产条件下至少连续生产三个批次可被认为满足工艺验证要求。而FDA工艺验证指南不再提具体批数。

欧盟/WHO/FDA/中国对工艺验证的异同

- 3、中国/WHO工艺验证包括工艺再验证，但是FDA/欧盟的GMP并没有提到工艺再验证。
- 4、FDA/WHO/欧盟要求工艺验证第三阶段（持续工艺确认）采用与工艺确认相同的水平对工艺参数和质量指标进行取样和监测，直到有足够的数据来对显著的工艺波动进行评估。而中国没有对持续工艺确认取样和监测频次进行规定。

传统工艺验证与现代工艺验证比较

传统工艺验证包括前验证、同步验证、回顾性验证。同步验证仅在极个别情况下可以使用；回顾性验证的适用情形已不存在。

传统工艺
验证

现代工艺
验证

现代工艺验证分为工艺设计、工艺确认和持续工艺确认三个阶段。这里的工艺确认相当于传统的工艺验证。

新版附录同步验证的要求

1. 在极个别情况下，允许进行同步验证。如因药物短缺可能增加患者健康风险、因产品的市场需求量极小而无法连续进行验证批次生产。
2. 必须证明同步验证决定的合理性，应有书面规定（例如在验证主计划中），并且经过质量负责人的批准。
3. 因同步验证批次产品的工艺和质量评价尚未全部完成，产品即已上市，所以应当增加对验证批次产品的监控。

同步验证适用情形的变化

编号	应用情形	过去	现在
1	药物短缺可能增加患者健康风险；市场需求量极小而无法连续进行验证批次的；有效期很短的产品，如放射性药品等	适用	适用
2	已经验证的工艺过程发生较小变更时	适用	风险评估，未提及验证方法
3	已验证的工艺在没有变更情况下的周期性再验证	适用	产品质量回顾决定，未提及验证方法
4	产品质量回顾发现不良工艺趋势或反复出现同类偏差、超标或不合格结果	未提及	再验证，未提及验证方法

新版GMP验证与确认附录的特点

特点：

1、由传统工艺验证向现代工艺验证发展。

第19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。

2、未提出工艺设计的要求。

新版GMP验证与确认附录的特点

3、未对持续工艺确认的取样和监测提出要求

第27条 在生命周期中，应当进行持续工艺确认，对商业化生产的产品质量进行监控和趋势分析，以确保工艺和产品质量始终处于受控状态。

第28条 在产品生命周期中，考虑到对工艺的理解和工艺性能控制水平的变化，应当对持续工艺确认的范围和频率进行周期性的审核和调整。

第30条 持续工艺确认的结果可以用来支持产品质量回顾分析，确认工艺验证处于受控状态。

4、持续工艺确认 产品质量回顾

持续工艺确认是主动监测，产品质量回顾是事后收集数据。

工艺验证的类型

首次验证	发生变更后验证	必要时再验证	持续工艺确认
<p>141条：采用新的生产处方或生产工艺前，应当验证其常规生产的适用性。</p>	<p>142条：当影响产品质量的主要因素，如原辅料、与药品直接接触的包装材料、生产设备、生产环境（或厂房）、生产工艺、检验方法等发生变更时，应当进行确认或验证。</p>	<p>144条：确认和验证不是一次性的行为，应当根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证。关键的生产工艺和操作规程应当定期进行再验证，确保其能够达到预期结果。</p>	<p>139条：应当采用经过验证的生产工艺进行生产并保持持续的验证状态。 《确认与验证》附件第二节持续工艺确认，27-30条。</p>

工艺验证的方法

首次验证	发生变更后验证	必要时再验证
采用新的生产处方或生产工艺前，应当验证其常规生产的适用性。	当影响产品质量的主要因素发生变更时，应当进行确认或验证。	确认和验证不是一次性的行为，关键的生产工艺和操作规程应当定期进行再验证，确保其能够达到预期结果。
前验证或同步验证+持续工艺确认	前验证或同步验证+持续工艺确认	一般同步验证

Pharma·TEC

制药业

PART 02

工艺验证的实施策略



PharmaTEC

制药业

工艺验证前需要完成工作

- 所有前期确认都已完成，如设备确认，公用系统4Q确认合格；
- 各种批准的生产工艺文件都已具备，如经审批的批生产记录，工艺验证方案等；
- 质量标准、成品和中间控制程序、取样计划（包括取样位置及取样量）已批准；
- 分析方法经过验证或确认；
- 关键起始物料和包装材料的供应商应在工艺验证批次生产前得到确认；
- 参与工艺验证的人员经过适当的培训。

工艺验证方案的内容

- (一) 工艺的简短描述（包括批量等）；
- (二) 关键质量属性的概述及可接受限度；
- (三) 关键工艺参数的概述及其范围；
- (四) 应当进行验证的其他质量属性和工艺参数的概述；
- (五) 所要使用的主要的设备、设施清单以及它们的校准状态；
- (六) 成品放行的质量标准；
- (七) 相应的检验方法清单；
- (八) 中间控制参数及其范围；
- (九) 拟进行的额外试验，以及测试项目的可接受标准，和已验证的用于测试的分析方法；
- (十) 取样方法及计划；
- (十一) 记录和评估结果的方法（包括偏差处理）；
- (十二) 职能部门和职责；
- (十三) 建议的时间进度表。

工艺验证的批次、规格和批量

- **批次**：首次验证通常应至少进行连续三批成功的工艺验证。特殊情况下，经风险评估后，可根据工艺变量、工艺复杂性及工艺经验等确定验证的批数，一般超过三批。
- **规格**：首次工艺验证应当涵盖该产品的所有规格。
- **后续的工艺验证**可以根据风险评估的结果采用简略方式（例如矩阵法和括号法）进行，如选取有代表性的产品规格或包装规格、最差工艺条件或适当减少验证批次。
- **批量**：通常与商业批量一致。

括号法用于工艺验证

括号法（Bracketing）：是一种稳定性试验的设计方案，仅对某些设计因子（如规格、包装大小和/或填充量）在极端状态的样品进行试验。原理是极端样品的稳定性有代表性。

括号法（方案设计举例）										
剂量		50mg			75mg			100mg		
批次		1	2	3	4	5	6	7	8	9
包装规格	15ml	T	T	T				T	T	T
	100ml									
	500ml	T	T	T				T	T	T

Pharma·TEC
T=测试点

制药业

矩阵法用于工艺验证

矩阵法 (Matrixing) : 是一种稳定性试验的设计方案, 在指定的时间点对所有具有全部因子组合的总样品中一个选定子集进行试验。在后续时间点对另一个具有全部因子组合的样品子集进行试验。一般来讲, 所有开始点和结束点都应进行试验。原理: 每个样品子集的稳定性都有代表性。

矩阵法 1 (1/2设计, 减少1/2) T=测试点							
剂量		50mg			75mg		
批次		1	2	3	1	2	3
试验次数 (月) (关键点是 中间段可减少一半)	0	T	T	T	T	T	T
	3	T	T		T		
	6			T		T	T
	9	T	T		T		
	12	T	T	T	T	T	T

Pharma·TEC

制药业

取样计划

- 工艺验证中取样计划（包括取样位置、取样数量、取样频率）通常应多于日常生产中的取样计划。验证期间，生产各个阶段应当进行密集的检测/监测，以便提供充分的批内与批间质量统计的依据。
- 持续工艺确认期间的取样计划应维持工艺确认阶段的取样计划。

关键质量属性和关键工艺参数

- **关键质量属性（CQA）**：应当在**规定限度、范围或分布**内的物理、化学、生物或微生物的特征或特性以确保**预期产品质量**。（ICH Q8）
- **关键工艺参数（CPP）**：其变化会对**关键质量属性**造成影响的工艺参数，应因此需要**监测或控制**以保证工艺可以生产出符合预期质量的产品。（ICH Q8）
- **先找出关键质量属性——再找出影响关键质量属性的关键工艺参数——再找出控制关键工艺参数的设计空间或控制范围。**

PART 03

工艺验证的常见缺陷



工艺验证的常见缺陷

常见问题一：未按照法规要求开展工艺验证。

缺陷举例1：部分炮炙方法（如酒炙、盐炙）未按品种开展工艺验证；

缺陷举例2：复方炉甘石眼膏仅进行了制剂生产工序的工艺验证，白芷浸膏提取工艺未开展工艺验证；

缺陷举例3：氧氟沙星阴道泡腾片新增5万片/批的生产批量后未完成工艺验证。



工艺验证的常见缺陷

常见问题二：未按照质量风险管理要求评估工艺验证的范围和程度。

缺陷举例：依诺肝素钠工艺验证未根据风险管理要求评估验证过程中是否需要增加额外检测项目及增加取样频次，生产中降解工序后的相关工序完成时限和物料溶液存放时限的确认资料未纳入验证报告；



工艺验证的常见缺陷

常见问题三：验证前未完成相关工作。

缺陷举例：普药原料3号车间产品的工艺验证于2016年8月之前全部完成，但该车间压缩空气系统（压料用）的确认却于2016年10月才完成。



工艺验证的常见缺陷

常见问题四：工艺验证的三批产品批量不一致。

缺陷举例：企业每批产品计划批量不固定，如注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠（1.0g）工艺验证三批批量分别为177000瓶、208800瓶、54600瓶。



工艺验证的常见缺陷

常见问题五：工艺验证的内容不全。

缺陷举例：

- 1、原料药氧化镁工艺验证报告（报告编号JB.Y1332.002）内容收集归档不完整，缺验证人员对相关文件的培训，及验证涉及仪器仪表是否在校验有效期内的记录。
- 2、原料药米氮平的“母液回收生产工艺验证报告”（VR-G-Y001-06）未收集每个回收液批号所涉及的原成品批号（5~6批）以及各批的母液数量、质量指标情况等。
- 3、复方磺胺甲噁唑片和盐酸克林霉素胶囊工艺验证缺粉碎过筛效果验证数据；复方磺胺甲噁唑片工艺验证沸腾干燥缺取样部位描述，沸腾干燥分四次操作，水份测定。

工艺验证的常见缺陷

常见问题六：未根据工艺验证的结果确认工艺规程和操作规程。

缺陷举例1：恩替卡韦工艺规程未根据工艺验证的结果来明确粗品与成品的结晶温度与时间。

缺陷举例2：未根据分包装工艺验证的结果，及时增加分包装生产工艺规程中关于在线称重的要求并修订XS2称重仪操作规程。





感谢聆听！

THANKS !



PharmaTEC
制药业