

工艺管理与验证

什么是工艺？

- 工艺（ technology/craft）是指劳动者利用各类生产工具对各种原材料、半成品进行加工或处理，最终使之成为成品的方法与过程。
- 制定工艺的原则是：技术上的先进和经济上的合理。

生产工艺研究范围

- 物料属性：API/辅料/包装材料/中间产品/成品
- 工艺操作：如固体制剂：粉碎/混合/制粒/总混/压片/包衣/包装
- 工艺放大：中试批量/注册申报批量/商业化生产批量
- 工艺控制：过程控制（IPC）/关键物料属性（CMA）/关键工艺参数（CPP）/操作参数

基于QbD的工艺研究

- 定义目标产品质量概况
- 设计产品和制造工艺
- 识别关键的质量属性、过程参数和可变性来源
- 控制生产过程

工艺控制

- 基于对产品和工艺的了解，为确保工艺性能和产品质量而计划进行的一系列控制，包括：
 - 与原料药以及制剂的材料和组分相关的**参数和属性**
 - 设施和设备的**运行条件**
 - **过程控制、监测方法与频率**
 - **成品质量标准**

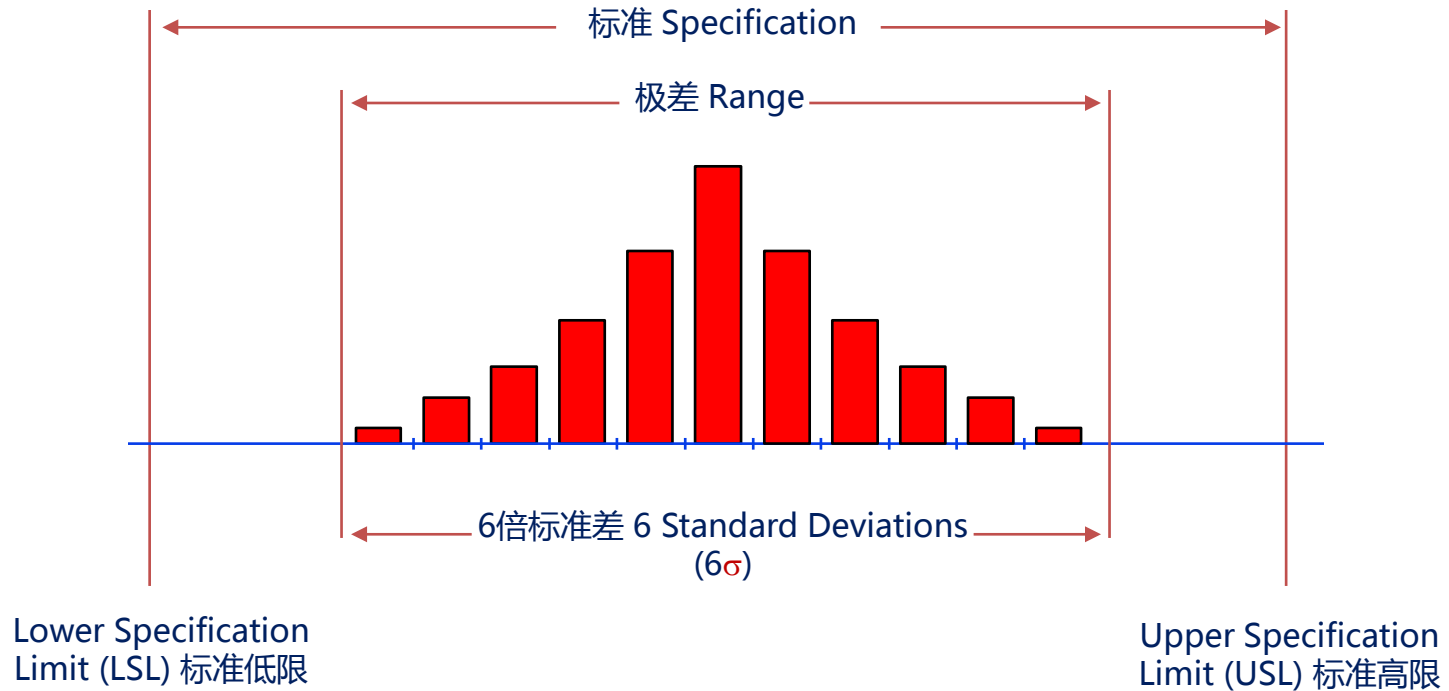
关键质量属性

- Critical Quality Attribute (CQA): A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality.
- 关键质量属性（CQA）是应在适宜限度、范围和分布内以保证药品质量的物理、化学、生物或微生物属性或特性。一般来说，CQAs是与药物活性成分、赋形剂、中间体和药品相关的。

关键工艺参数

- Critical Process Parameter (CPP): A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality.
- 关键工艺参数（CPP）：指变化时能对关键质量属性产生影响的工艺参数，因此需要被监测或控制以保证工艺能生产出预期质量的产品。

工艺能力



Capability Index (C_p) =

(USL - LSL)

6σ

什么是工艺验证？

- **工艺验证：**收集和评估从工艺设计、研发到商业化生产阶段的数据，并因此建立科学证据，证明该工艺能够有能力持续稳定地生产处优质产品。

验证方案起草

- 生产条件：包括运行参数、工艺限度和原辅料组成。
- 如何收集数据，如何对其进行评估。
- 工艺过程中所需要开展的检测(过程、放行、鉴定)以及可接受标准。
- 取样方案：包括每一单元操作及属性的取样点、样品数和取样频率。



验证实施

- 生产操作人员应接受工艺操作培训
- 应有用于日常生产的标准操作规程
- 生产工艺相关设备应经过验证
- 应有验证批记录或日常批记录
- 严于日常生产的中控检查
- 工艺验证方案

验证结果分析与评价

- 用于分析所有收集数据的统计学方法描述 (例如:定义批内及批间变异的统计度量)。
- 强调期望条件与非一致性数据处理间偏差的规定。
- 如果没有文件证明和基于科学的正当理由, 数据不应被排除于进一步的考虑之外。

验证报告

- 按照方案规定，总结所收集的数据和对数据进行分析。
- 对任何意外的观察和方案中没有规定的额外数据进行评估。
- 总结和讨论所有生产中的不符合项，例如偏差、异常检测结果或与工艺有效性有关的其它信息。
- 充分详细地说明应该对现行程序与控制采取的任何整改措施或变更。

验证报告

- 对数据是否显示工艺符合方案建立的条件，和公式是否被认为处于受控状态，详述明确结论。如果不是，该报告应该声明，得到这样一个结论之前应该完成什么。
- 该结论应基于对工艺批准，以及考虑从设计阶段到工艺确认阶段获得的所有知识和信息汇编条件下，放行按照该工艺生产批次进入市场的有文件证明的正当理由。
- 包括所有相应部门和质量部门审核和批准。

工艺管理与验证

谢谢！