

探讨新建药厂确认与验证的实施策略

Discussion of Validation and Qualification Strategies for New Pharmaceutical Companies

邓菁释¹ 赵俭²

Jingshi Deng¹ Jian Zhao²

1. 澳强(苏州)检测科技有限公司 中国·江苏苏州 215000

2. 四川科伦药业股份有限公司 中国·四川成都 610500

1. Aoqiang (Suzhou) Testing Technology Co., Ltd., Suzhou, Jiangsu, 215000, China

2. Sichuan Kelun Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu, Sichuan, 610500, China

摘要: 通过研究国内外法规和指南,结合新建制药企业验证项目的实践经验,研究探讨新建药品生产企业在确认与验证的最佳实践,为企业在确认实施过程中的关键风险的评估和控制提供指导。

Abstract: Through the study of domestic and international regulations and guidelines, combined with the practical experience of the validation program of newly built pharmaceutical enterprises, the study explores the best practices of newly built pharmaceutical enterprises in the confirmation and validation, and provides guidance for the assessment and control of key risks during the implementation of the validation process of the enterprises.

关键词: 新建药企; 验证; 确认; 控制策略

Keywords: new pharmaceutical companies; validation; qualification; control strategy

DOI: 10.12346/pmr.v5i4.8973

1 引言

药品是特殊的商品,这是药品领域甚至全球的共识,药品质量安全风险是社会共同关注的重大问题,药品质量风险管理贯穿于药品生命的各个环节,研制、生产、销售、流通、使用等环节,除药品自身的理化性质决定的安全属性外,生物污染、混淆、差错也是药品安全较为突出的问题,而这些突出的问题通常基于企业良好的设计、调试、确认与验证,而科学合规的确认与验证工作是前提及基本保障,可在厂房设施与确认阶段去发现可能引发潜在的质量危险的变化,在持续确认中发现异常趋势并预警。

十年前,随着药品生产质量管理规范(2010)的实施,引发了较多药企的厂房设施和设备的升级换代,近几年,随着药品监管改革创新及药品上市许可持有人(MAH)制度的落地实施、药监系统与国际接轨、欧盟附录一无菌药品生产附录的陆续实施,中国制药产业创新活力倍增,也必然会拉动制药企业厂房设施的改扩建项目。因此,基于质量源

于设计的理念,前期的确认和验证属于基础中的基础、根本中的根本、关键中的关键,是保障药品安全性、有效性和质量可控性及医药行业高质量发展的重要环节之一。

2 确认与验证的范畴

中国《药品生产质量管理规范》及其附录《确认与验证》、《药品经营质量管理规范》及附录中,对制药企业的确认与验证做了非常详细的规定,比如:在质量控制、质量保证、关键人员职责、设备的原则及设备使用维保、原辅料、文件、质量控制与质量保证、委托管理、自检等方面均提出了具体要求。明确要求“企业应当确定需要进行的确认或验证工作,以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制。确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定^[1]。”涵盖药品生产全过程、药品全生命周期的管理,包括人、机、料、法、环、测多维度内容,近期热点话题数据可靠性,主要涉及计算机化系统的确认验证及管理也属于确认与验证范畴。

【作者简介】邓菁释(1998-),男,中国河北辛集人,本科,工程师,从事制药企业验证研究。

中国 GMP 指出：新的或改造的厂房、设施、设备需进行安装确认，且确认和验证不是一次性的行为，应该在首次确认或验证后，根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证，确保其能够达到预期结果，应当基于风险指定再确认在验证的周期，确保持续满足验证状态要求^[1]。

对于如何界定确认和验证的范畴，新版 GMP 指南给出了实施参考^[5]，指出：确认主要针对厂房、设施、设备和检验仪器。其中厂房和设施主要指药品生产所需的建筑物以及及与工艺配套的空调系统、水处理系统等公用工程；生产、包装、清洁、灭菌所用的设备以及用于质量控制（包括用于中间过程控制）的检测设备、分析仪器等也都是确认的考察对象。验证主要考察生产工艺、操作规程、检验方法和清洁方法等。确认或验证的范围和程度都应经过风险评估来确定。

综上所述，确认与验证工作应当根据药品品种特点、生产工艺及操作要求及监管环境要求等进行综合评估，基于风险的开展验证与确认工作，验证与确认需要根据系统的运行情况以及法规要求进行必要的再确认或在验证，对于新建厂房更是涉及了多系统、多维度的方方面面，应基于所验证对象的风险及复杂程度、合规要求等确定验证与确认的程度及文件化的要求。具体风险评估的工具运用及指南可参考 ICHQ9R^[6]，该指南提供了具体的实施指导，论文不再讨论。

3 确认与验证管理策略

在阐述如何开展确认与验证管理之前，首先需明确两个定义：确认是证明厂房、设施、设备能正确运行并可达到预期结果的一系列活动。验证是证明任何操作规程（或方法）、生产工艺或系统能够达到预期结果的一系列活动^[1]。

新建药厂应当结合项目需求及未来预期生产品种的特性起草验证总计划（Validation Master Plan, VMP），验证主计划是对企业内部整体确认与验证策略、目的和方法进行综述的验证管理文件，该文件的制定建议企业高层管理者参与，良好的顶层设计及足够的资源支持更有利于保证验证执行的科学性、合理性、充分性。基于对项目的了解和认知，科学合理的制定现场验证主计划中的验证策略尤为重要。

VMP 应当对整个验证程序、组织结构、内容和计划进行全面安排，简述确认与验证的基本原则，确认与验证活动的组织机构及职责，并说明执行验证工作时间的安排，需要时，也可包括与计划相关的资源计划。通常涵盖设计确认（DQ）、安装确认（IQ）、运行确认（OQ）、性能确认（PQ）、工艺验证、方法验证、清洁验证等部分的内容。由于新建企业的确认和验证通常与项目管理进度相互影响，存在多系统施工、存在多个供应商调试、存在多系统的硬件及信号对接，施工过程中也会存在较多的偏差、变更等不确定因素，应定期评估验证状态，必要时进行的更新调整。

新建项目的确认与验证应当充分理解相关方的需求和期

待，应吸纳和赢得更多的主题专家、项目负责人及相关方的参与和支持，与相关方沟通、了解其需求。建议考虑应用知识管理和质量风险管理工具的运用，可参考 ISPE 调试与确认中推荐的结构化流程管理理念，基于科学、基于风险的进行决策，以持续提供符合相关方和法律法规要求的产品和服务。此外，验证工作应制定严格的时间计划表及跟踪矩阵等。

基于科学和风险的调试与确认（C&Q）的流程见图 1^[4]。

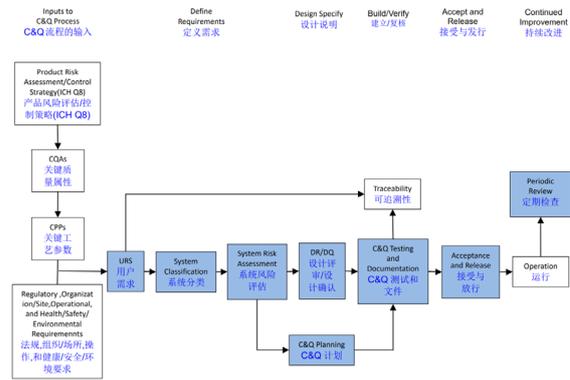


图 1 基于科学和风险的调试与确认（C&Q）的流程图

在确定验证与确认的项目方面，应基于风险的原则进行。在石正国和丁恩友发表的《风险导向的“确认与验证”管理》^[3]中指出质量风险管理是一种有效的质量管理及其持续改进工具，在 GMP 管理中应自觉实施质量风险管理，不是单纯应用风险评估工具，而是要贯彻从风险评估开始的一系列风险管理活动。只有识别出危害并分类分级分析其影响因素，确当风险优先级后，再进行风险控制、风险沟通和审核活动，风险评估才有指导作用。

新建药品生产企业的确认与验证应遵循中国 GMP 确认与验证的原则及基本要求，验证工作起点可考虑从用户需求（URS）起草时启动，验证与确认工作和人员介入的越早，越有利于后续工作的开展及持续有效运行。通常会建立确认与验证的文件模板和记录模板，以指导或简化后续的文件和记录编制的复杂程度，确保证据文件标准格式的一致性。变更系统的管理程度应根据验证与确认工作的程度相适应，项目初期建议建立项目阶段的变更管理文件并记录，持续的变更管理有利于知识的传承及风险的管理，可为后续保持持续的验证状态提供有力的保障。在“确认与验证”体系中需要明确关注“数据可靠性”及“计算机化系统”的有关管理要求。

4 IQ/OQ/PQ 的确认及再确认的流程

厂房与设施是药品生产的根本条件，是实施 GMP 不可缺少的硬件基础。新建药品生产企业组织应明确与其质量目标相关并影响其实现质量风险管理体系预期结果的各种因素。其复杂程度和难易度与拟生产的药品风险有关，生产无菌药品的确认与验证工作作为复杂，肠道给药或外用药物等的风险程度较低，所需生产及洁净环境相对简单。

应根据供应商和任何特殊(采购方)要求,按照安装计划正确安装设备,安装确认(IQ)是为了证明:厂房、辅助公用设施和设备已按照其设计规范建造和安装。其内容包括:安装设备信息、设备操作指导书、设备维护指导书、设备校准指导书、设备的安装、安全性检查、维护以及校准。一般流程为先进行确认方案的起草与审核,经批准后进行培训以及初检查,先进行厂房完整性的检查,同时确认设备的安装是否与预期相符,无误后检查设备的安装情况是否完整,最后进行安全性检查、性能参数的检查及校准维护工作,完成后出示报告。再确认应结合风险评估及变更进行,主要内容可包括:电气控制系统的安装确认、公共设施(水配电系统压缩空气真空清洗液等)设备关键部件的安装确认、相应的仪器仪表应进行必要的校准环境与工作条件确认检查及配套文件。

应建立运行确认要求,并进行测试,以确保设备在正常和“最差情况”条件下正常运行。运行确认(OQ)是为了证明:厂房、辅助公用设施和设备有按照其设计规范运行。其内容主要包括:工作条件确认、功能确认、空载与负载运转确认、控制程序确认、安全性能确认、各项技术指标确认、负载运行可靠性试验。一般流程为先厂房,再对辅助公用设施,最后在前两个合格的前提下进行设备的运行确认,前二者为设备运行确认的先决条件,在做完运行确认后,出示报告的同时评估再确认分类等级,按不同等级定出下次再确认的周期时间,并严格按照周期时间进行再确认的实施。再确认内容主要为保证环境稳定性及设备的本身工艺符合产品的生产需求,可与PQ再确认同步进行。

性能确认(PQ),是指一个特定的工艺将始终生产出符合其预定的质量标准和质量属性的产品。其内容包括有:I/OQ状态的确认、工艺流程的确认、工艺指标的确认、关键工艺参数的选择、计量器具的检验与记录、SOP的评审/培训记录、取样/校验方法的确认、标准操作程序以及中间产品/成品的检验。一般流程为先对I/OQ状态进行确认,无误后编写SOP以及性能确认的草案,之后确认取样计划以及检验方法,实施确认时,先确认工艺流程,再确认工艺

参数,最后再对工艺指标进行确认,然后进行偏差调查,无误后出示报告并定期进行再确认或回顾审核,再确认内容主要为保证环境的稳定及设备的本身参数性能符合产品的生产需求,可与OQ再确认同步进行。

再确认时应通过变更控制程序对书面变更申请进行审核并批准后再进行设备的改进或搬迁,审核程序的一部分应包括对设备的重新确认。微小变更或对成品或中间体质量没有直接影响的变更应通过预防性维护计划的文件记录系统来处理。在实践中,组分(原料和包材)发生变化,设备被改进,不能假定工艺环境维持在初始验证状态不变,故有必要制订定期的再验证计划。工艺验证、无菌工艺模拟、清洁验证及分析方法确认等与产品及其质量属性相关,应基于产品及工艺操作风险进行。

5 结语

有效的确认与验证是质量源于设计、质量源于控制策略的最佳科学实践,首次确认与验证后,持续保持验证状态确认是保障药品关键质量属性的前提及必要条件,应建立相关制度明确基于法规要求、变更及日常监测趋势变化评估是否进行确认,通过风险管理或PDCA工具等,有效评估、监测,确保验证状态持续满足要求。基于风险管理的全生命周期确认实施策略,为后续商业化生产确定污染防控策略,在确保患者用药安全等方面尤为重要。

参考文献

- [1] 药品生产和质量管理规范(2010修订)[S].
- [2] 药品生产和质量管理规范(2010修订)附录确认与验证[S].
- [3] 基于风险导向的“确认与验证”工作及督导结合的监管体系《中国制药装备·2017年8月·第8辑》[Z].
- [4] ISPE调试与确认2019版[Z].
- [5] 药品GMP指南(第2版)质量管理体系[Z].
- [6] ICH Q9R质量风险管理(Quality Risk Management)[Z].