

质量源于设计(QbD)

理念及在制药工程中的实施

周晶

福斯特惠勒国际工程咨询有限公司
制药运营部经理



PHARMACEUTICALS : BIOTECHNOLOGY : HEALTHCARE

Sept 23rd, 2009

Related Regulatory Agents & Associations

- ICH – International Conference on Harmonization (ICH)
- FDA – Food & Drug Administration
- EMEA - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
- ISPE – International Society of Pharmaceutical Engineering
- ASTM – American Society of Testing & Material
- ASME – American Society of Mechanical Engineers
 - BPE – Bio Process Equipment
- 国际协调会议
- 美国食品和药物管理局
- 欧洲共同体药物评审委员会
- 国际医药工程协会
- 美国测试与材料协会
- 美国机械工程师协会

基于风险的方法 – ICH的观点

医药开发及生产之 现代科学及基于风险的方法

科学知识			安全性			患者保证		
92	Q3	Impurities 杂质	00	Q7 A	cGMP for Active Pharmaceutical Ingredient 有效医药成分的cGMP	07	Q10	Pharmaceutical Quality System 医药质量体系
93	Q2	Analytical Validation 分析验证	98	Q6 B	Specifications for Biotech & Biological Products 生技及生物产品规范	05	Q9	Quality Risk Management 质量风险管理
94	Q1	Stability 稳定性	95	Q5	Quality of Biotechnology Products 生物技术产品的质量	04	Q8	Pharmaceutical Development 医药开发
Q4 Pharmacopeias						Q11 Development & Manufacturing of Drug Substances		

基于风险的方法 – ICH的观点

医药开发及生产之 现代科学及基于风险的方法

科学知识			安全性			患者保证		
92	Q3	Impurities 杂质	00	Q7 A	cGMP for Active Pharmaceutical Ingredient 有效医药成分的cGMP	07	Q10	Pharmaceutical Quality System 医药质量体系
93	Q2	Analytical Validation 分析验证	98	Q6 B	Specifications for Biotech & Biological Products 生技及生物产品规范	05	Q9	Quality Risk Management 质量风险管理
94	Q1	Stability 稳定性	95	Q5	Quality of Biotechnology Products 生物技术产品的质量	04	Q8	Pharmaceutical Development 医药开发
Q4 Pharmacopeias						Q11 Development & Manufacturing of Drug Substances		

质量源于设计

■ Quality by Design (QbD) – Definition by ICH Q8

- A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.

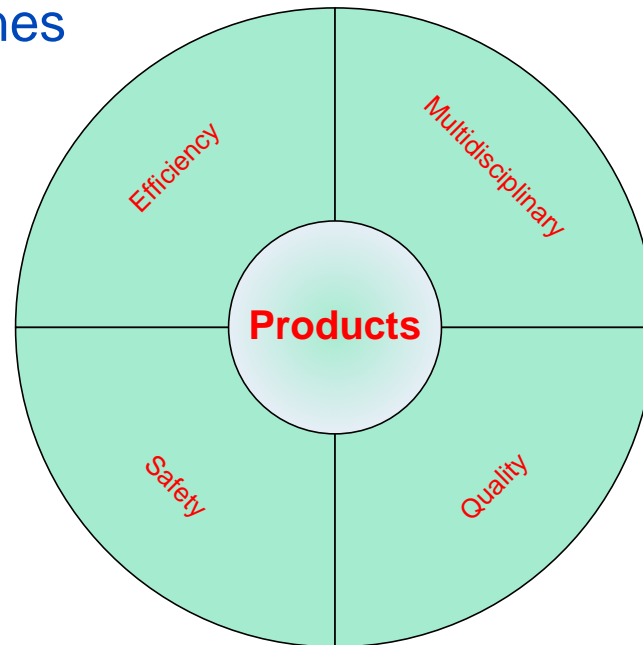
■ 质量源于设计 – ICH Q8 之定义

- 是一系统的研发方法。此法基于可靠的科学和质量风险管理之上，预先定义好目标以及强调对产品与工艺的理解，及对工艺的控制。

ICH Guidelines - EMQS

- ICH **E**fficiency Guidelines
有效性指南

- ICH **S**afety Guidelines
安全性指南



- ICH **M**ultidisciplinary Guidelines
多学科指南

- ICH **Q**uality Guidelines
质量指南

FDA面向21世纪之医药cGMPs -- 基于风险的方法

Final Report Published in Fall 2004,
Five (5) Guidelines:

- PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance
- Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice
- Computerized Systems Used in Clinical Trials
- Current Good Manufacturing Practice for Combination Products
- Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations

FDA 在2004 年秋发表之5 份指南报告

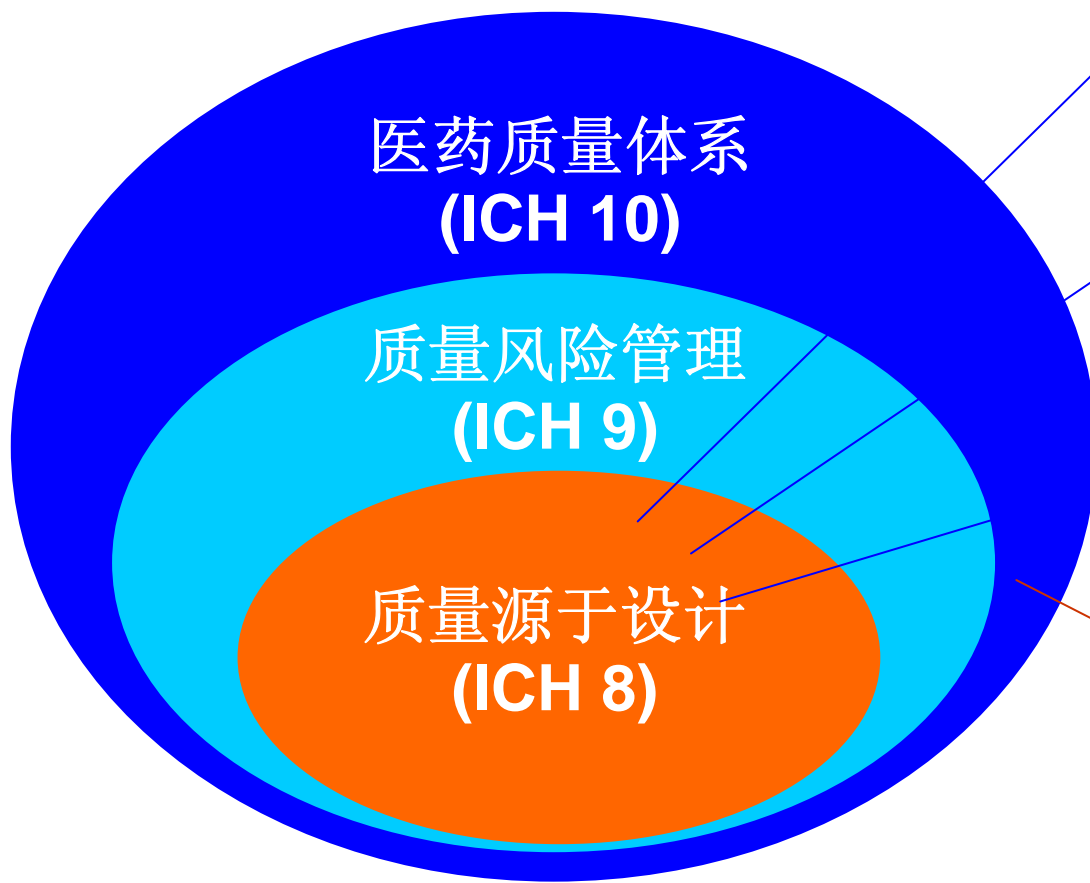
- PAT -- 创新药品开发，生产，及质
验之框架
- 无菌生产的洁净药品之cGMP
- 应用于临床之计算机系统
- 组合产品之cGMP
- 制药cGMP之质量体系方法

质量源于设计 (QbD) 与医药质量体系 (PQS) 之间的关系

设计空间

那些已用于展示质量保证
变量及工艺参数的多维组合及关联

一种新的理念,使产品在申报
审批时, 根据产品之科学性,
通过补报开发数据而能调整
生产参数



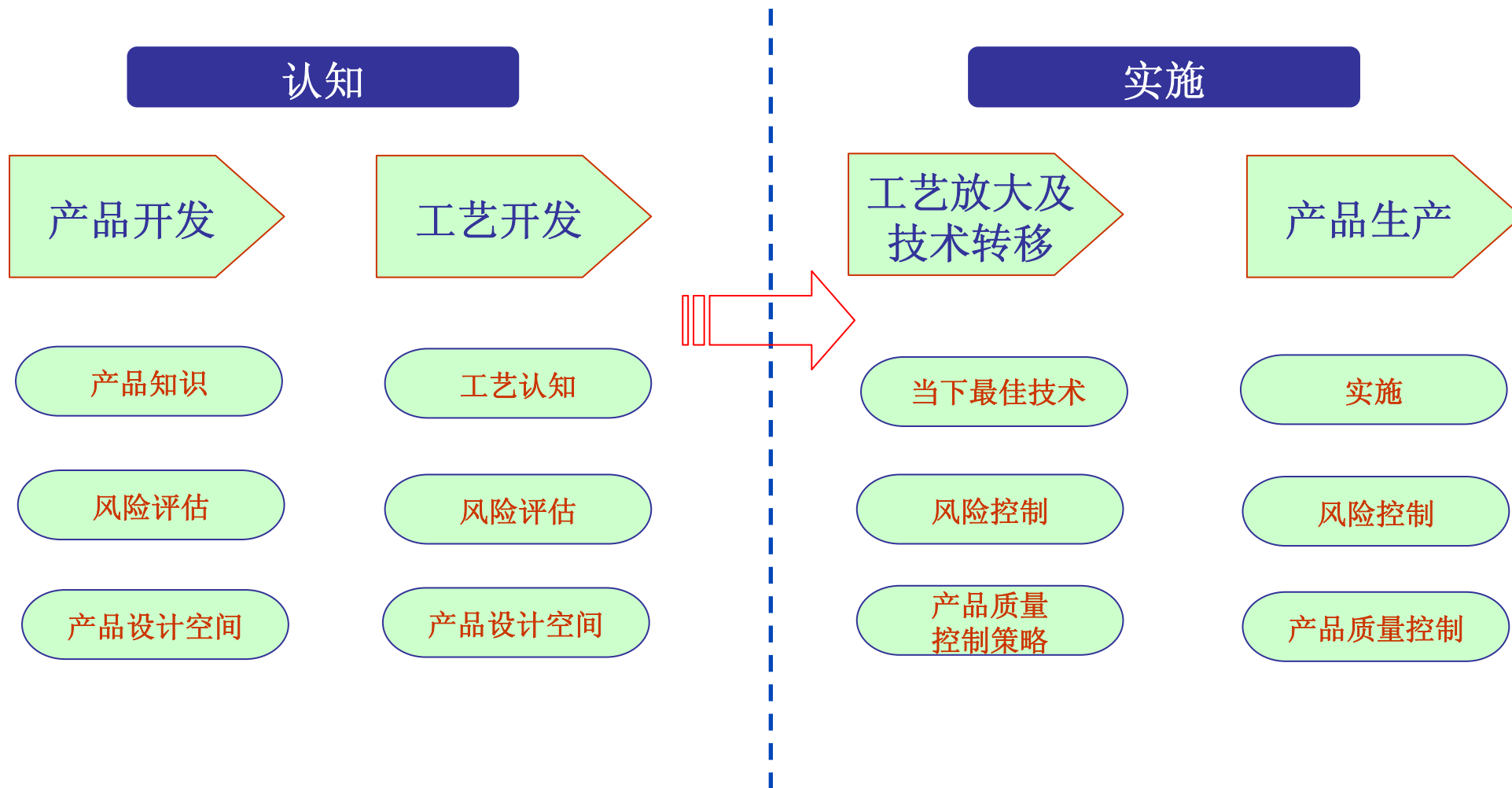
概述影响产品质量的
资料

设计空间及质量源于
设计的理念

在设计空间内操作不
被认作是一变化

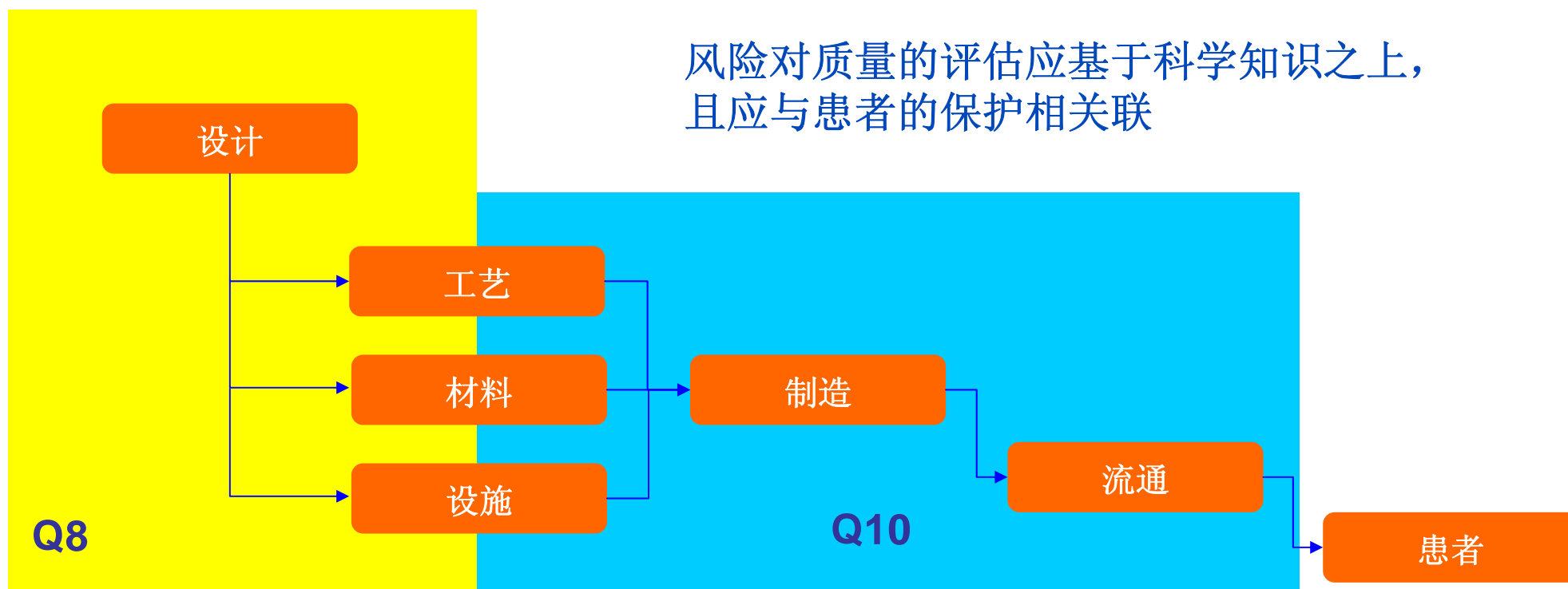
非强制性的. 一旦应
用, 必须是全盘而非
部分择用

产品质量及风险控制的生命周期



“质量源于设计”及“医药质量体系”

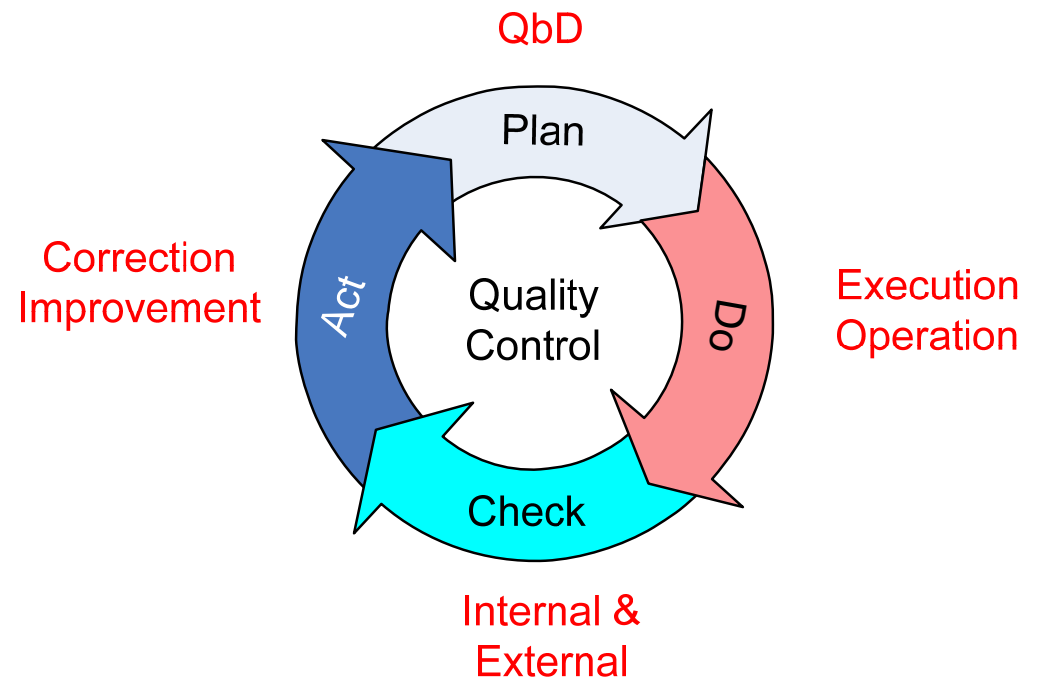
Q9 风险考虑贯穿与设计及质量管理



- Reproduced from Jeffery Blumenstein Pfizer Global R&D Slides

Deming's Quality Control Principle IS Still Valid

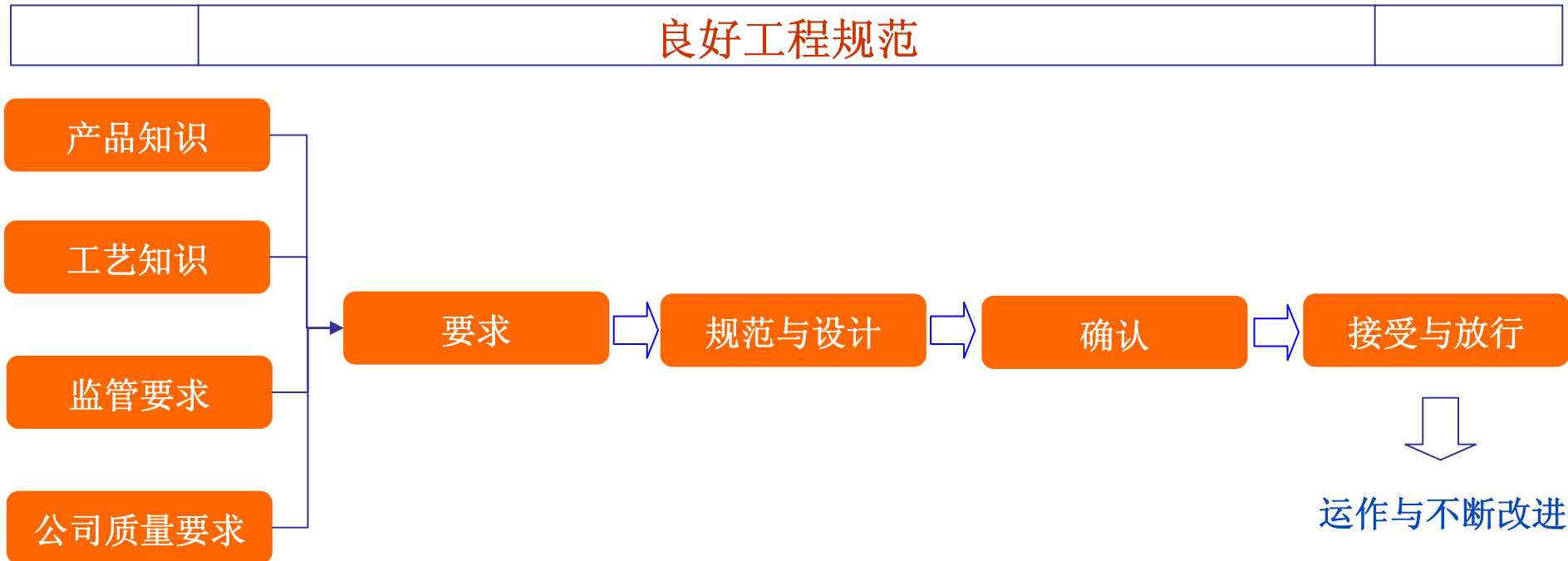
- Quality Control is Nothing New!
- Deming Cycle is also valid for Healthcare Industry
- Meaning is Profound at Each Action Cycle
 - ef. Check could means
 - PAT,
 - QA, QC or
 - Regulatory Authorities
 - Equipment Vendor's Interpretation
 - Engineering Consulting Angle
 - But,,,,, our target is the same!



ASTM E2500 – QbD之实施

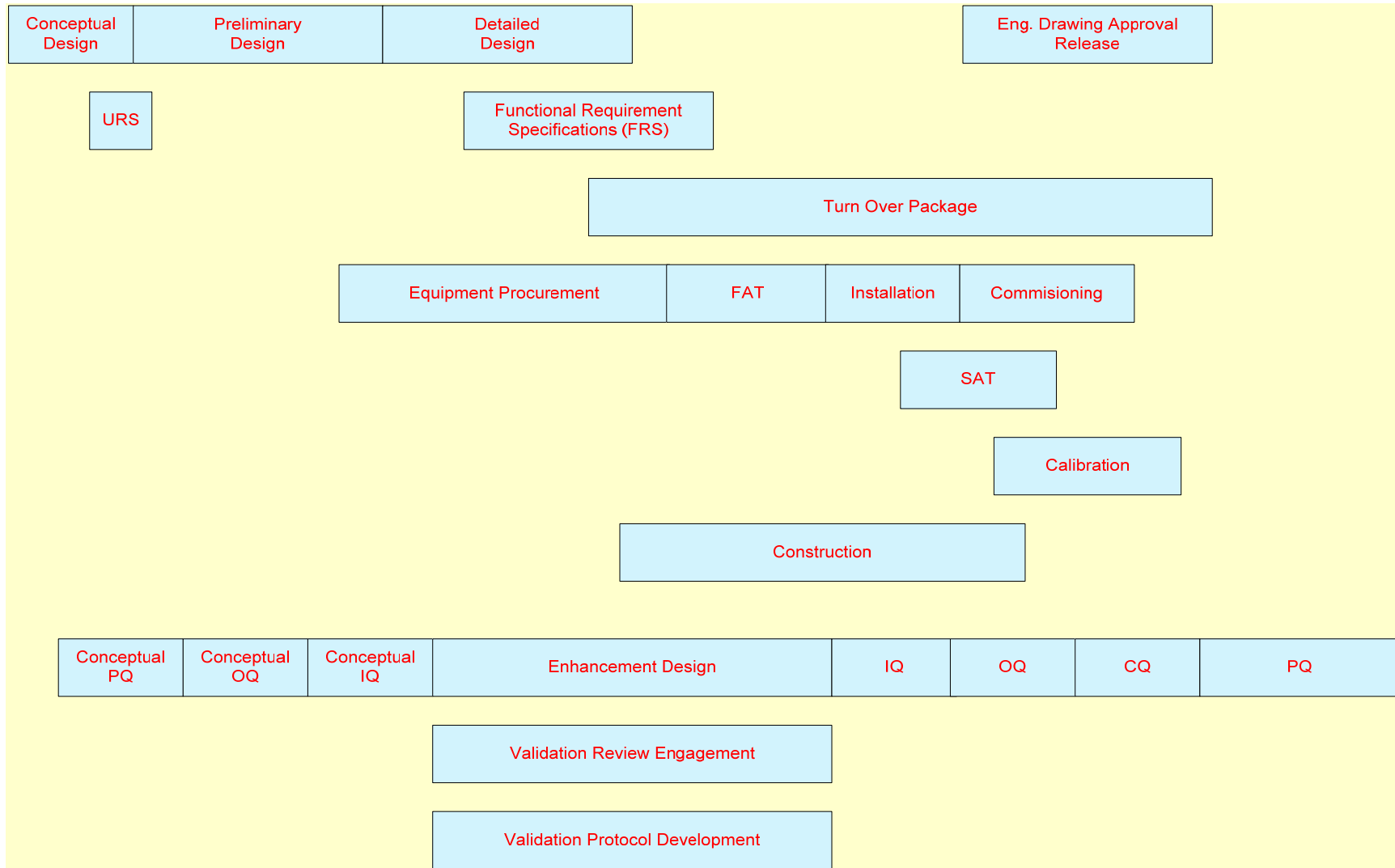
- 制药学和生物制药学制造设备的规范、设计和认证用标准指南。— ASTM E55委员会于2007年5月所批准及20077月所颁布的标准。
 - 收集工业界, FDA, EMEA 及 GAMP的意见.
 - 最初专注于设备供应商的资格
 - ASTM E2500A将工程与质量控制相互惠连接
- 资格由测试方案所替代
 - 由工程部批准及管理
 - 由工程部解决偏异问题
- 性能资格由性能测试所替代
 - 专注于工艺与产品质量
 - 由质管部批准及管理操作规程

ASTM E2000 之生命周期方法

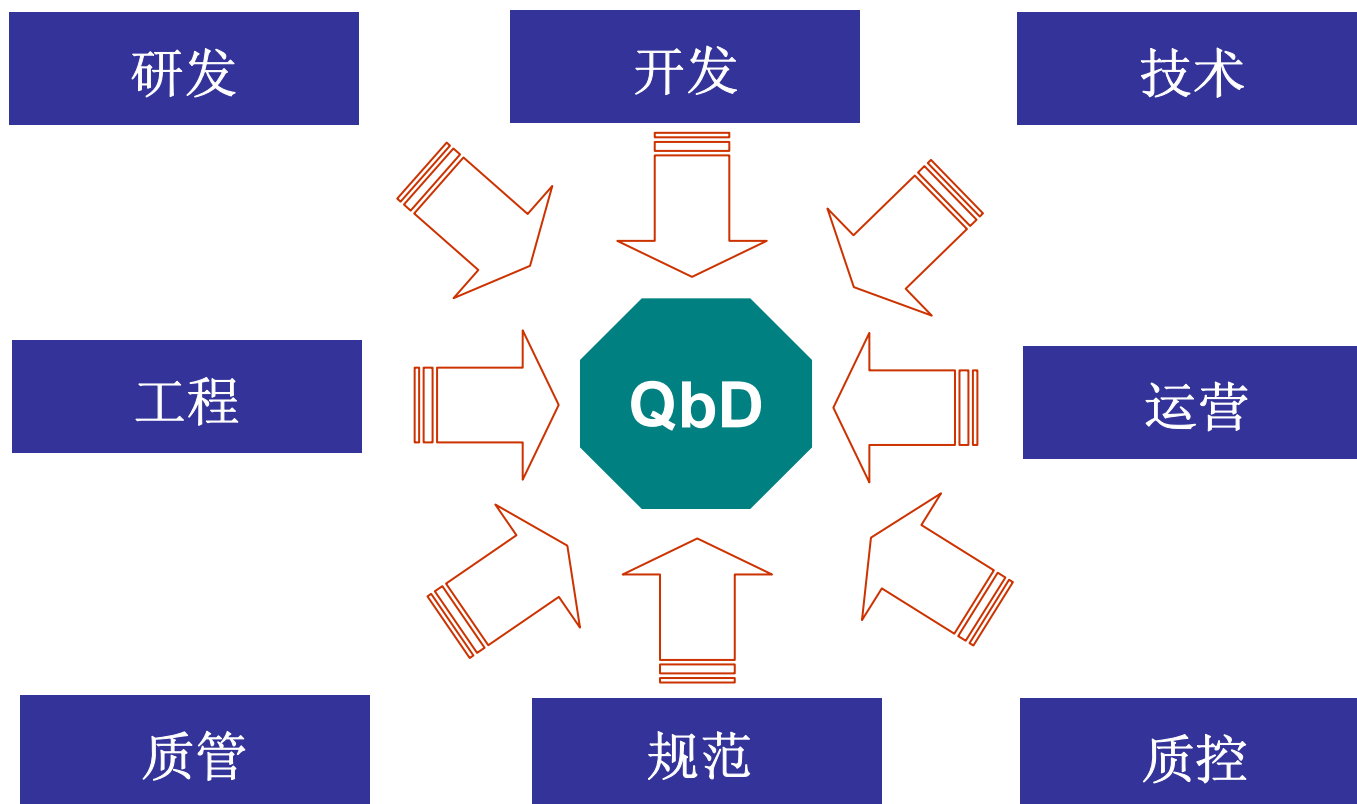


	风险管理	
	设计审验	
	变更管理	

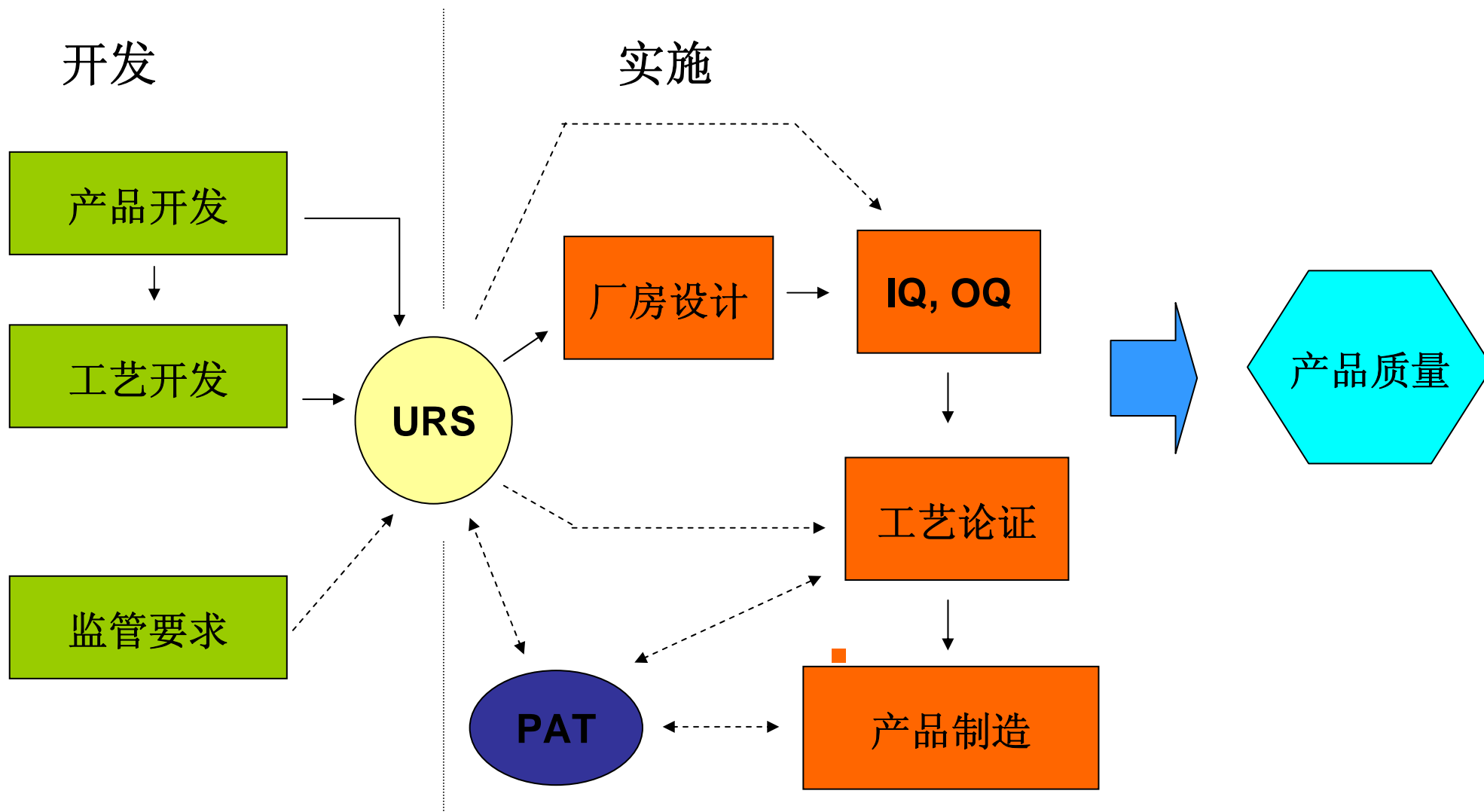
对现有制药工程项目生命周期的潜在影响



QbD 与各部门的关联



URS 对 QbD 实施的重要性



关键工艺参数 与 关键质量属性

- **Critical Process Parameters 关键工艺参数**
 - “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.”
 - 这是一类工艺参数，其变化会对**关键质量属性**产生影响，因而须对其监控以确保工艺流程得以预期的质量。
- **Critical Quality Attribute 关键质量属性**
 - “A CQA is 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. CQAs are generally associated with the drug substance, excipients, intermediates (in-process materials) and drug product.”
 - **关键质量属性**是一类物理，化学，生物，或微生物的特性，应使其保持在一合适的限度，范围，或分布以保证预期的质量。**关键质量属性**通常与药物有效成分，辅助物，中间体（操作中的物质），及药品。

PAT

医药工业界 典范规则之转移

现有之典范规则



未来 PAT 典范规则



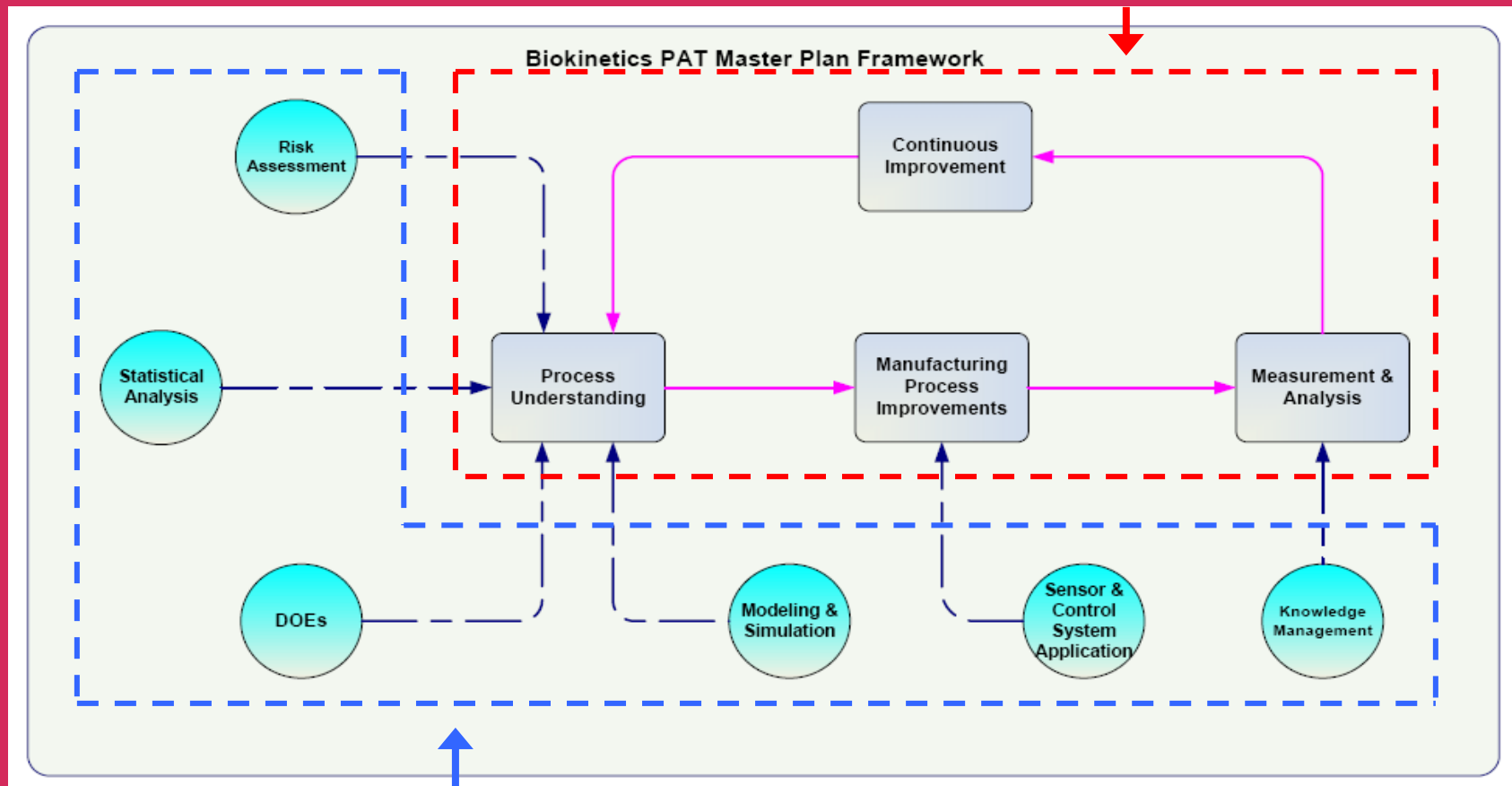
将质量建立于工艺过程而非产品的质量检验!

PAT "Tool Kit" Approach

Comprehensive Offering

Choose the Tools Needed to Support Your PAT Process

PAT Process



PAT Tool Kit

PAT – 完成QbD的工具

- PAT -强调对工艺了解的重要性
 - 以助基于风险的审批决定和闯新
 - 用合适的手段进行风险认知,管理,及控制
- 以工艺检测仪表现场测量及控制物质的物理与化学属性，以达到实时报告的目的.
- 在产品周期内，提高对该产品知识及其工艺开发知识的利用
- 一设计，分析，控制生产的体系. 该体系通过现场测量原材料，生产中物料，及其工艺流程的关键质量和性能，而达到保证最终产品质量的目的.



风险评估 之得益

质量及安全性的问题能得以确定和解决

确认工艺过程的改进，使其减少商务停顿

项目更有可能按时完成

有众多选项可用于比较以助决策制定

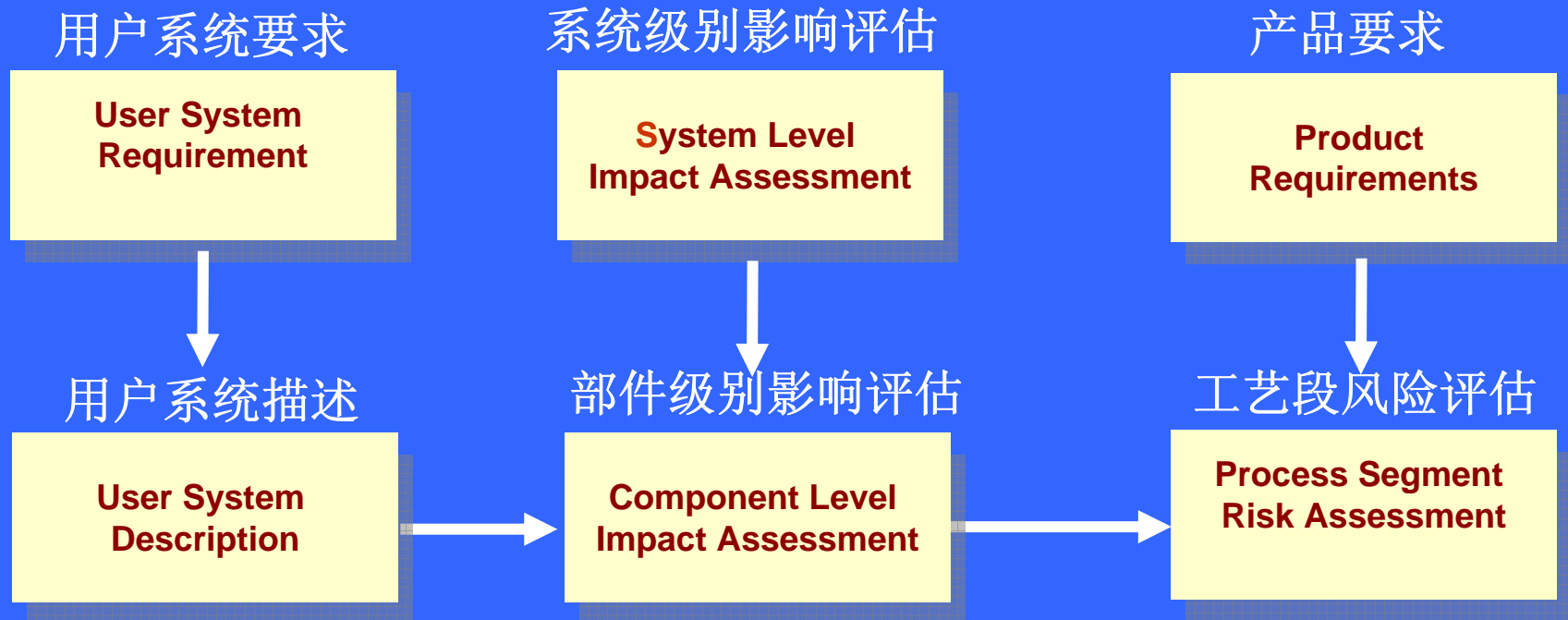
满足各方监查机构，如OSHA，EPA，EMEA 及FDA等的监管要求

注重 风险评估

项目阶段	注重风险评估			
	安全	质量	验证	经济
概念及前期设计	What-If	KT, What-If	GAMP 5, SLIA, CLIA	KT
详细设计（工艺及仪表图）	FMEA, HAZOP	FMEA, HAZOP	GAMP 5, SLIA, CLIA	KT
对现有工艺的修改	FMEA, HAZOP, What-If	FMEA, HAZOP, What-If	GAMP 5, SLIA, CLIA	KT
园区及共用工程的总体规划	What-If	KT, What-If	GAMP 5, SLIA, CLIA	KT

医药工业界

厂商 风险评估



将产品质量建立于生产系统之控制

将生产系统控制建立于

生产系统之影响评估及风险评估

评估报告

Assessment Report

FOSTER WHEELER

PHARMACEUTICALS : BIOTECHNOLOGY : HEALTHCARE

系统级别

部件级别 影响评估

系统级别影响评估

**System Level
Impact Assessment**

**Direct Impact
直接影响**

**Indirect Impact
间接影响**

**No Impact
无影响**



部件级别影响评估

**Component Level
Impact Assessment**

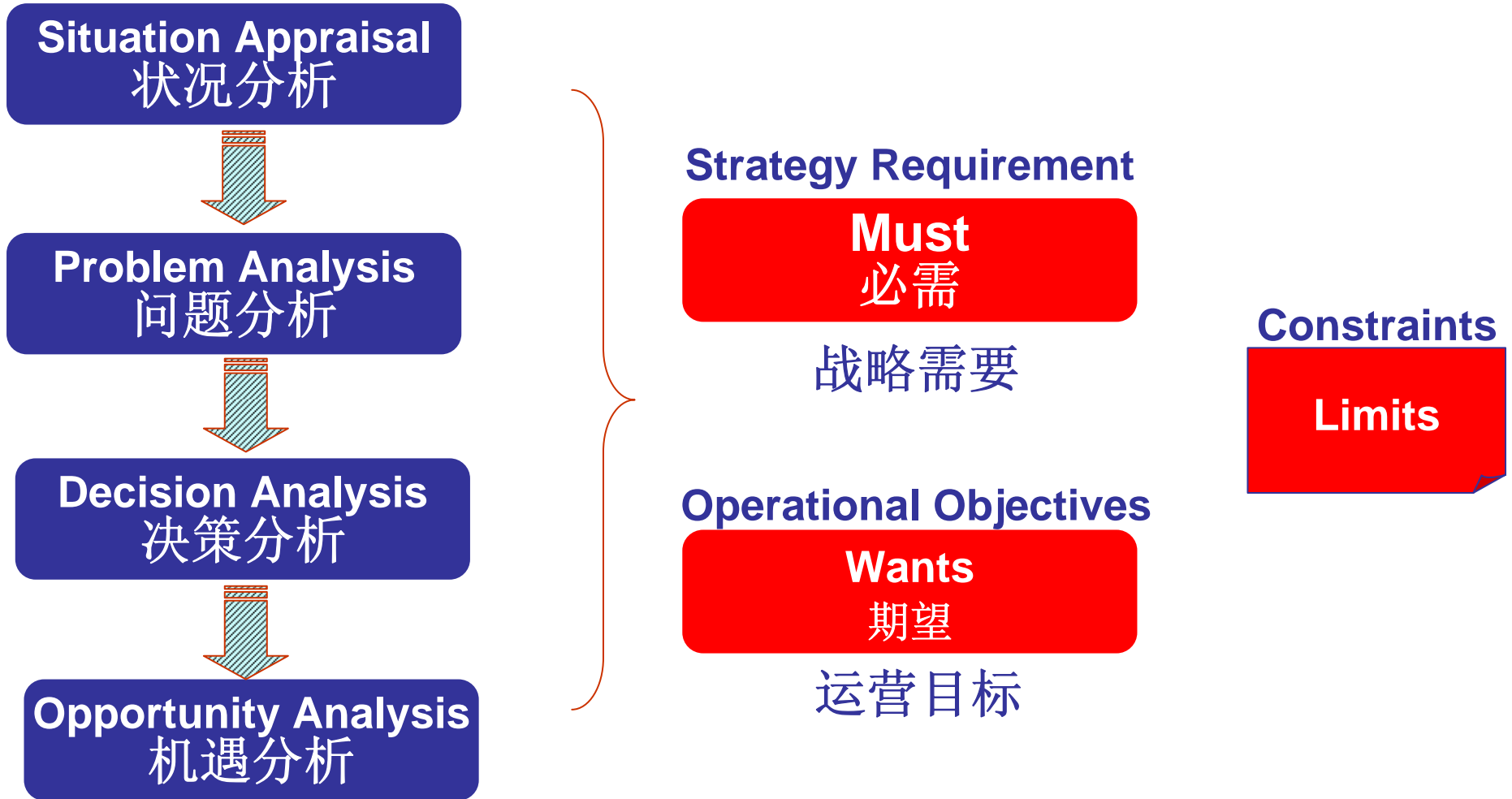
**Critical
关键**

**Non- Critical
非关键**

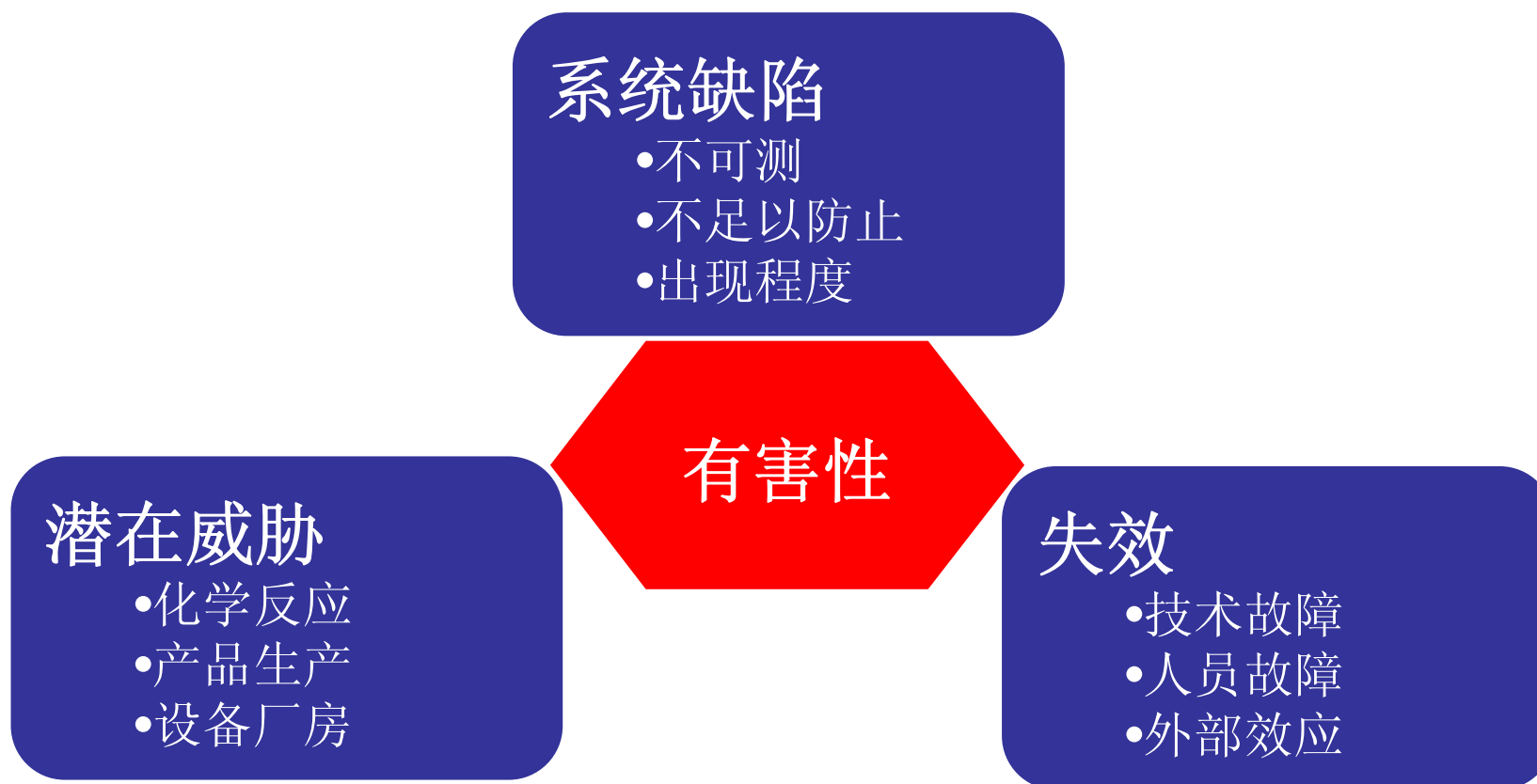
从系统评估

到部件评估

KT (Kepner-Tregoe) - A Rational Process for Decision-Making



有害性之评估



基于费用之上的利益

- 利益
 - 安全性，高效性，有效性
 - 价值链质量控制
 - 可靠性 / 公众诚信
- 费用
 - 硬件费用
 - 安装费用
 - 文件及培训费用
 - 实施费用
- 价值（费用之上的利益）
 - 最终产品使用者的价值
 - 公司的观点
 - 工业界的观点

谁应承担费用？他们是否愿意承担费用？