

# 医药工程项目的验证体系建立

nne pharma<sup>®</sup>  
Engineering for a healthier world

# 自我介绍

- 谢京军，恩宜珐玛（天津）质量经理，支持上海办公室和广州办公室
- 在药厂和工程公司有超过7年的确认/验证工作经验
- 在天津办公室质量和验证保证部，现在有**35**名员工，包括**5**名外籍专家
- 在上海办公室质量和验证保证部，现在有**13**名员工
- 在广州办公室质量和验证保证部，现在有**1**名员工

# 在中国的验证经验

# 内容

- 试运行和确认的背景
- 良好工程规范和确认
- 一般活动
  - 项目总需求
  - 风险评估（项目/GMP）
  - 系统分解
  - 系统影响评估
  - 用户需求说明
  - 设计审核
  - 一般的验证活动
- 恩宜珐玛的试运行和确认原则
- 精益确认
- 未来的试运行和确认的方法

# 行业的挑战和对策

## 面临的挑战

- 药监部门对药品生产设施的设计、建造、试运行和确认的监管，越来越严格。
- 在遵守其他法律法规的同时，药品生产设施必须符合cGMP的要求。
- 药厂设计和建设的方法以及实施必须是能适时完成的、低成本的，并且能够实现预想质量目标的。

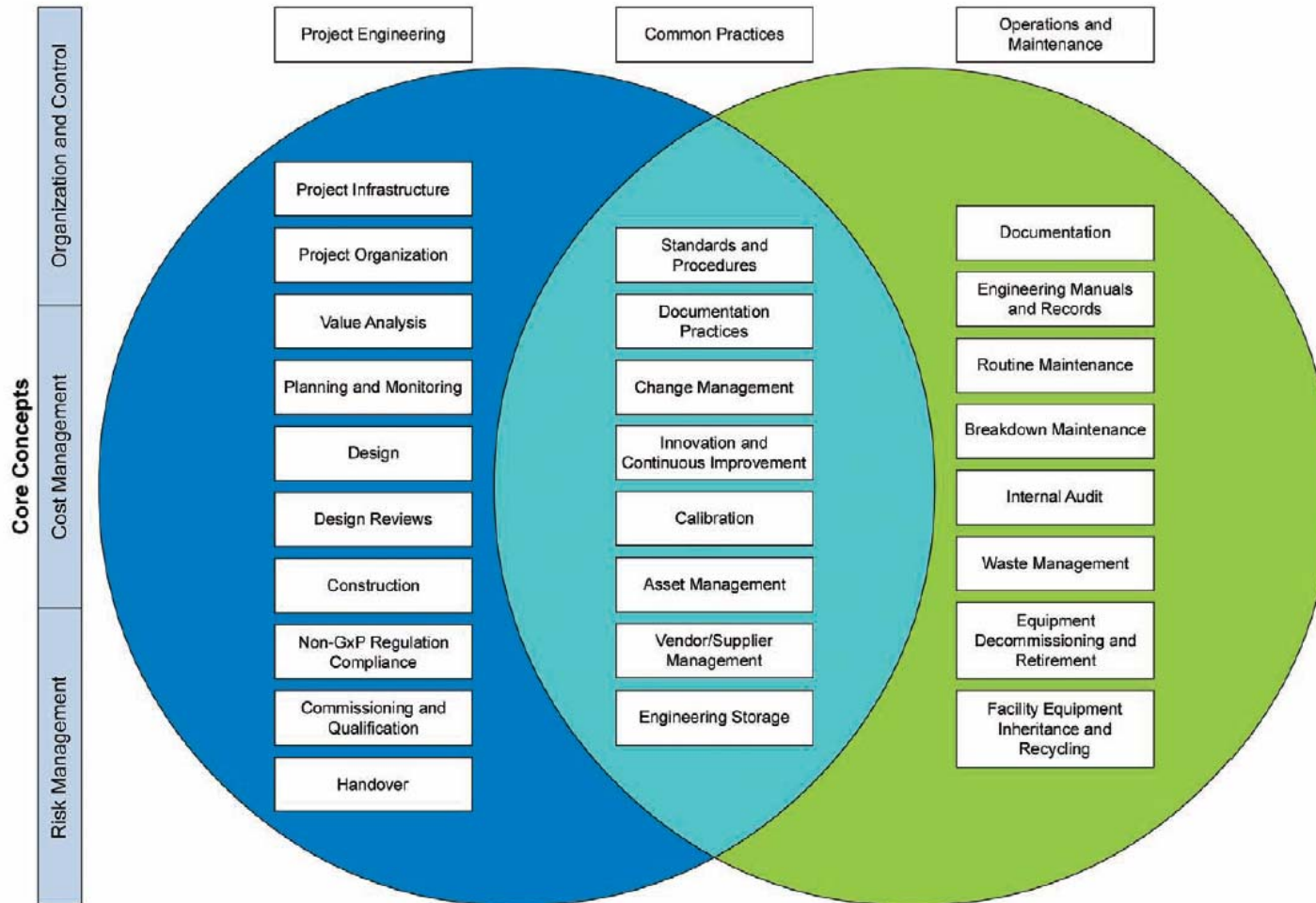
## 必须认识到

- 工艺验证是建立在试运行和确认的基础之上的。
- 而且，在交付安全和有效运行的设施、设备时，这些活动是非常重要的。
- 这样，在试运行和确认过程中，确保应用综合性的方法是非常重要的。
- 应用适当的建立和实施的试运行和确认计划，能够实现适时的和低成本验证效果。

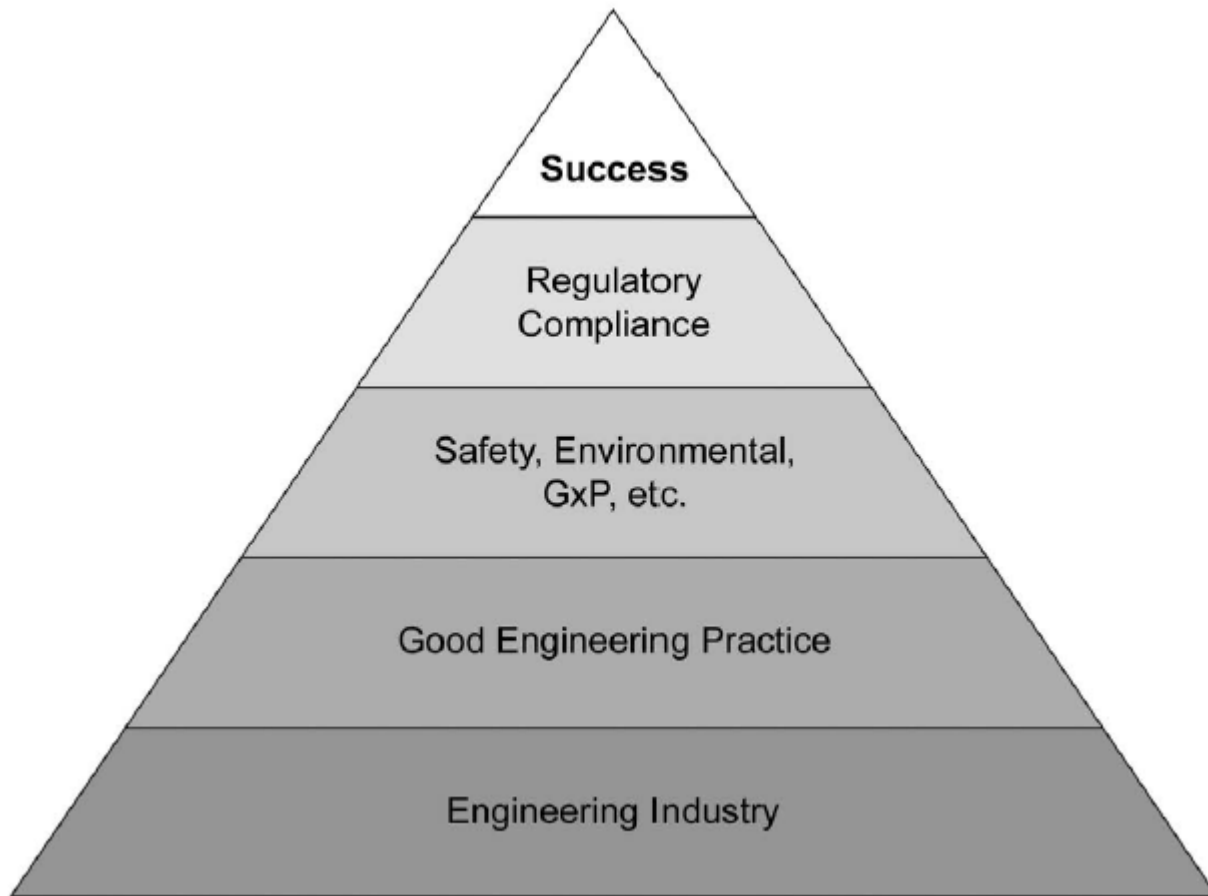
# 良好工程规范（GEP）

- 定义  
“建立能够运用在项目生命周期中的工程方法和标准，来交付适当的、节省成本的项目。”
- 良好工程规范的内容是相关于厂房、设施和设备的。
- 良好工程规范不是一个GxP词语!
  - ... 它是一个工程管理体系
    - 是传统的工程方法，已经运用在包括医药和生物技术行业等各个行业的工程中
    - 是关于如何从事和管理一个工程项目
    - 经常和试运行相混淆

# 良好工程规范涵盖的范围



# 良好工程规范在与GxP相关活动中的位置





# 良好工程规范和确认的关系

**良好工程规范**

- 法规
- 设计指南
- 标准说明
- 国际标准
- 项目规范设计说明
- 项目工程质量计划
- 设计和施工管理规范

由以下组织起草

- ISO
- ASHRAE
- ASME
- 咨询公司
- 承包商
- 其他相关机构

应用在整个项目周期中，如

- 设计
- 施工和安装
- 试运行

**良好确认规范**

- ← 影响评估
- ← 确认方法
- ← **QA的积极参与**
- ← 文件管理
- ← 更多的最终用户参与
- ← 额外的检查和检测

**确认是建立在GEP基础之上的，又是GEP的进一步提高**

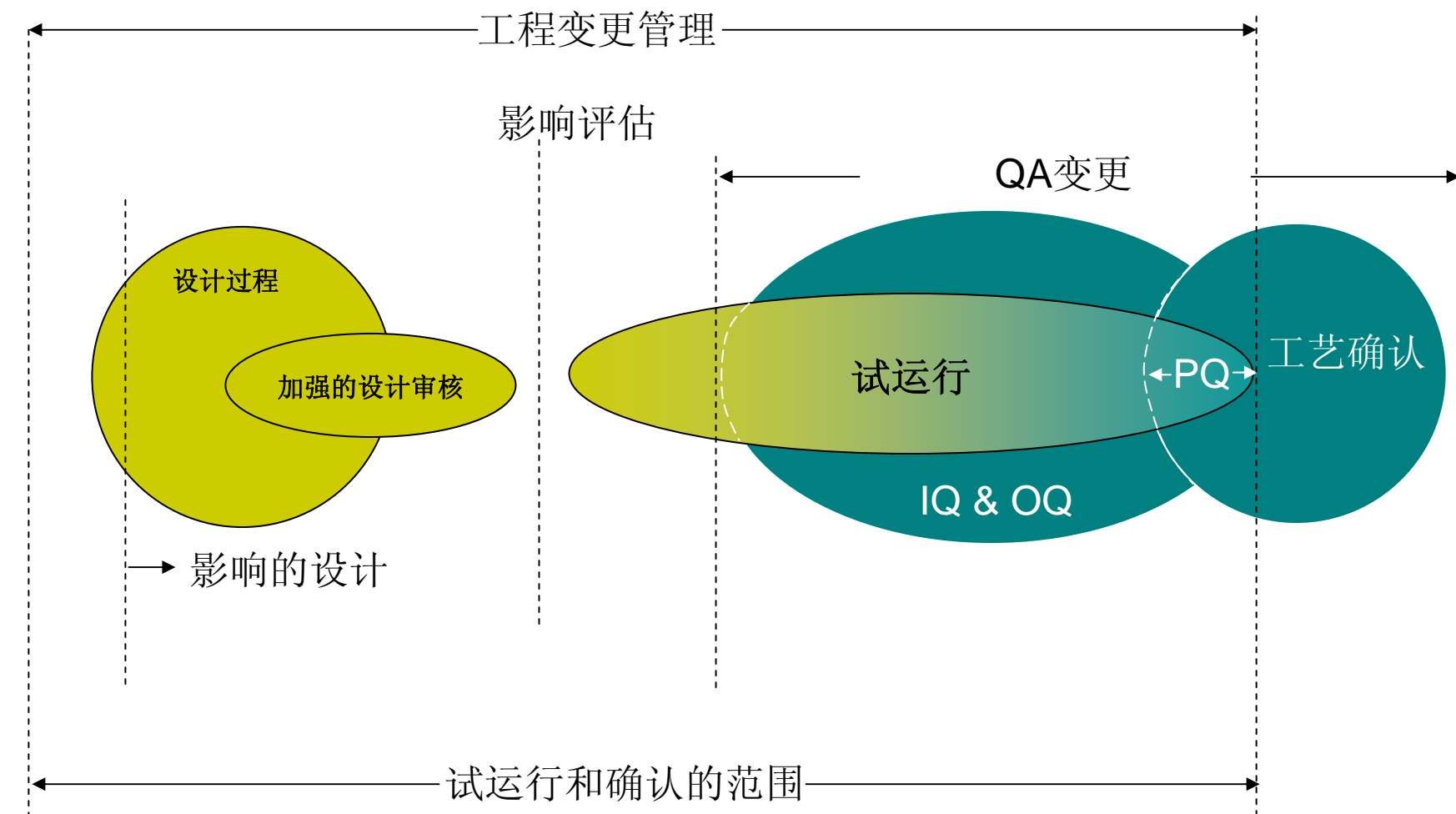
# 试运行

- 定义

“从设施、系统和设备开始启动到正式运行期间的一套良好计划的、文件化的管理工程的方法，可以保证设施、系统和设备能够安全的运行并实现正常的功能，满足预先建立的设计要求和最终用户的期望。”

- 试运行需要定期的计划、形成文件和管理资源。试运行包括项目生命周期内的大部分设施、设备启动工作。一般说来，在设施和设备的建造安装结束后和正常运行期间进行，试运行可以由最终用户的操作/维修人员或者验证人员实施。

# 试运行和确认的范围



# 项目总需求

- 用户应提供充足的信息，使工程队伍能够设计和评价详细的选项。
- 用户需求应关注在需要什么，不用过分的阐述需求如何实现要求。
- 在项目的开始阶段，用户必须向工程服务承包商提供充足的信息，使其能够发展和评价详细的（工程设计）选项。用户需求应关注需要什么，需求如何得到满足，但不用过度说明。根据项目的不同，提供技术细节的数量也是不同的，特别是依据规模、复杂程度以及用户和工程服务承包商的不同理解。
  - 项目目的
  - 产品和/或工艺要求
  - 运行应考虑的问题
  - 维护和技术支持的问题
  - 法规符合性

# 风险管理

- 风险管理是**GEP**的核心，会生成一个针对收益的平衡的评估。这样的话，就可以将确定的风险设计或最小化到可接受的水平。
  - 项目风险评估
  - **GxP**风险评估

# 项目风险评估

- 项目风险评估是一个风险管理工具，以估计风险的相关影响来确定风险排序
  - 项目
  - 生产工艺
  - 建筑
  - 环保、健康、安全的影响

# 项目风险评估

- 风险评估的方法

		Risk Likelihood					Probability of Detection		
		Low	Medium	High			Low	Medium	High
Impact	High	B	A	A	Risk Classification	A	1	1	2
	Medium	C	B	A		B	1	2	3
	Low	C	C	B		C	2	3	3

Risk Classification		Level of priority	
A	High ranking risk	1	High priority = Control/prevent
B	Medium ranking risk	2	Medium priority = Consider action
C	Low ranking risk	3	Low priority = Monitor

# 项目风险评估



# GxP风险评估

- 总GxP风险评估评估了项目是否有GxP的影响，这样以确定是否需要确认/验证活动。这个评价是基于项目总需求进行的。
- 具体的GxP风险评估的目的是确定和最小化与药品生产或与药品相关的潜在问题。

# GxP 风险评估 – 实例1

# GxP 风险评估 – 实例2

Project GMP Assessment		Page of
<b>Part A. Assessment</b>		
<b>Do the facilities, equipment or systems proposed:</b>		<b>Yes or No</b>
1	Manufacture, process, package or hold drug product or active pharmaceutical ingredient (drug substance) for commercial use in humans or animals or for clinical use in humans or do they directly control or monitor any of these functions?	
2	Manufacture, process, package or hold chemical intermediates produced from starting materials as defined in Worldwide Quality Standard zz.yyy – “Active Pharmaceutical Ingredient (API) Manufacture” or do they directly control or monitor any of these functions?	
3	Directly impact testing, approval or release of product, API, intermediates or other GMP materials and components or the associated documentation?	
4	Directly impact required regulatory, clinical, or consumer information for commercial or clinical product (e.g., stability, labeling)?	
5	Provide, modify or otherwise directly impact utilities that are in direct contact with product (e.g., water, pure steam) or directly impact critical GMP conditions (e.g., room temperature, relative humidity, equipment cleanliness)?	
6	By the consensus of the Project Stakeholders, need to be managed as a GMP Project?	

<b>GMP Assessment Conclusion</b>	<b>Yes or No</b>
<b>This project is a GMP Project.</b> (Answer Yes if the response to any of the questions 1 thru 6 above is Yes. Answer No only if the response to all of the questions 1 thru 6 above is No.)	

# 系统分解

- 系统

一套工程组分(如：管道、仪表、设备、设施、计算机硬件、计算机软件等)的集合以实现确定的运行功能

- 确定的系统

- 冷冻水
- 洁净蒸汽
- 注射用水
- 暖通空调
- 压片
- 消防系统

- 系统边界

系统周围的界限来定义系统是什么和系统包括哪些组分。

系统定义和描述每个系统的范围的系统边界必须反映在相关的设计文件里，包括图纸、说明、P&ID图和设备时间表。

# 目标分解结构

- 目标分解结构是把物理状态的工厂结构性地划分为功能相关的对象。并且，对象分解结构必须覆盖工艺和建筑相关的功能以及相互之间的关系。

# 目标分解结构-实例一

# 目标分解结构-实例二

# 系统影响评估

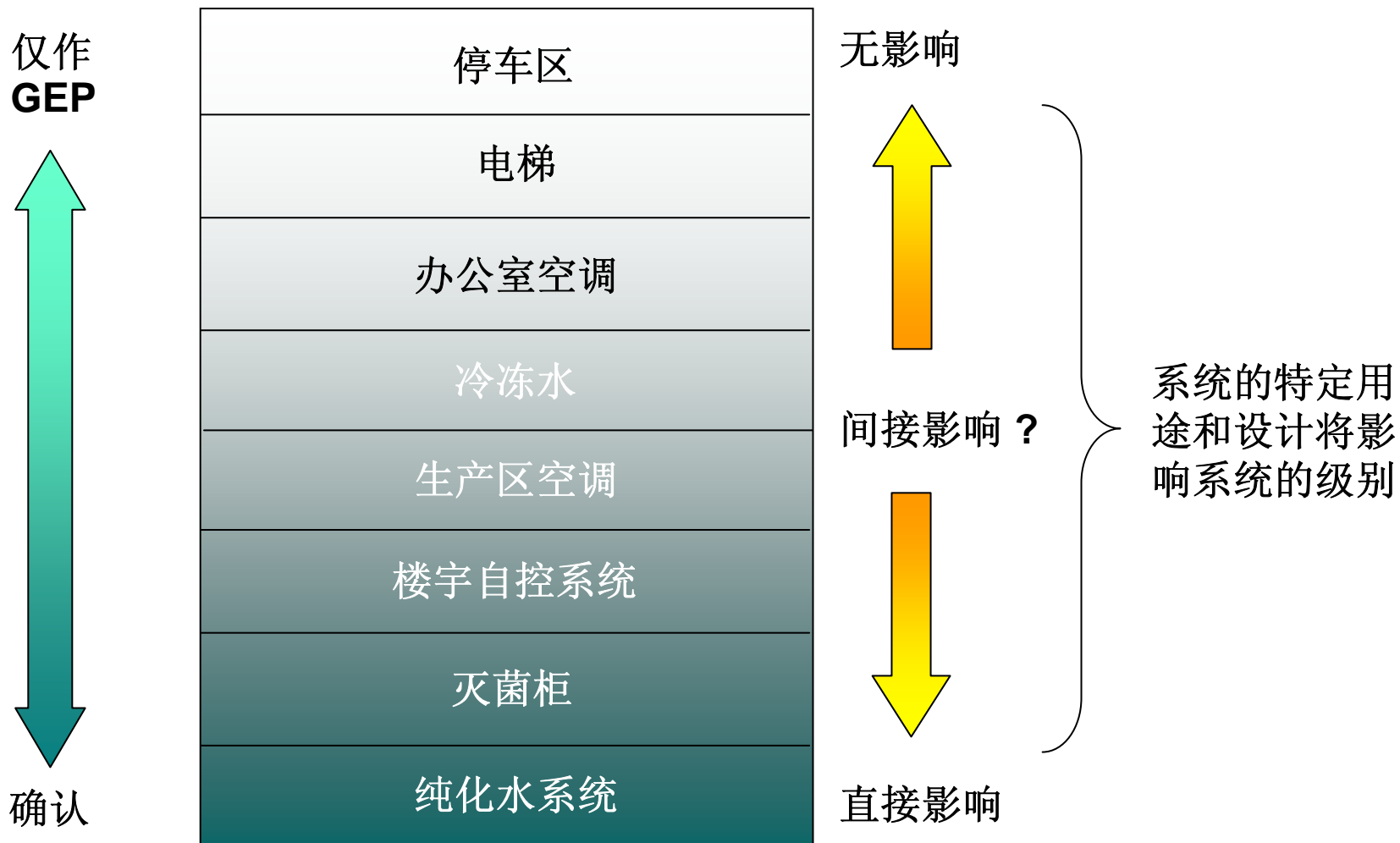
- 定义  
评价系统对最终产品质量是否有影响的过程。
- 直接影响  
如影响或检测作为放行依据的关键工艺参数或数据
- 间接影响  
如某些公用工程系统
- 无影响  
如标准的建筑/施工或安转部分



# 系统影响评估

- 影响评估的原则
  - 系统是否与产品直接接触
  - 系统是否提供赋形剂、药品的成分以及溶剂
  - 系统是否用来清洁或灭菌
  - 系统是否用来保护产品状态
  - 系统是否用来生成用来接受或丢弃的数据
  - 系统是否是工艺控制系统，系统能影响产品质量，没有独立确认控制系统性能的系统

# 系统影响评估



# 系统影响评估－实例

# 用户需求

- 用来描述用户对于设施、设备、公用工程和系统的功能、整体、操作性和遵守当地标准等各方面的要求的一份详细文件。每份用户需求应得到相关人员的批准。
- 完全是关于用户的需要
- 通常写在一份文件里，这文件称作：  
用户需求说明 – **URS**
- 必须关注在用户期望的用途

# 用户需求

当确定用户需求时，请记住以下的情况：

Y



X

# 用户需求

- 用户需求是非常重要的，也是必须的。有了它，才能进行检测，和后来的设备/设施验证。
- 用户需求通常可以到处功能性说明，以及其后的设计方案。
- 用户需求应
  - 什么 – 而不是如何
  - 为什么 – 期望的用途
  - 用户的责任
  - 广大的读者
  - 自然语言
  - 图标等

# 设计审核

- 彻底理解在项目范围内设施/系统的关键性，从而形成为良好沟通、基于科学设计决策的基础。
- 通过改变设计来降低风险和/或构建机会，可以导致更稳定的生产工艺。

# 设计审核

- 应在预先决定的阶段对设计进行审核并适当的纪录下来，在此阶段应注重以下方面：
  - 设计是否符合预先确定的用户需求
  - 审核概念时要考虑设计基础和它的适合性
  - 审核法规符合性时要考虑使用的当地的、国际规定和公司规定
  - 风险管理和安全审核
  - 环境审核

.....



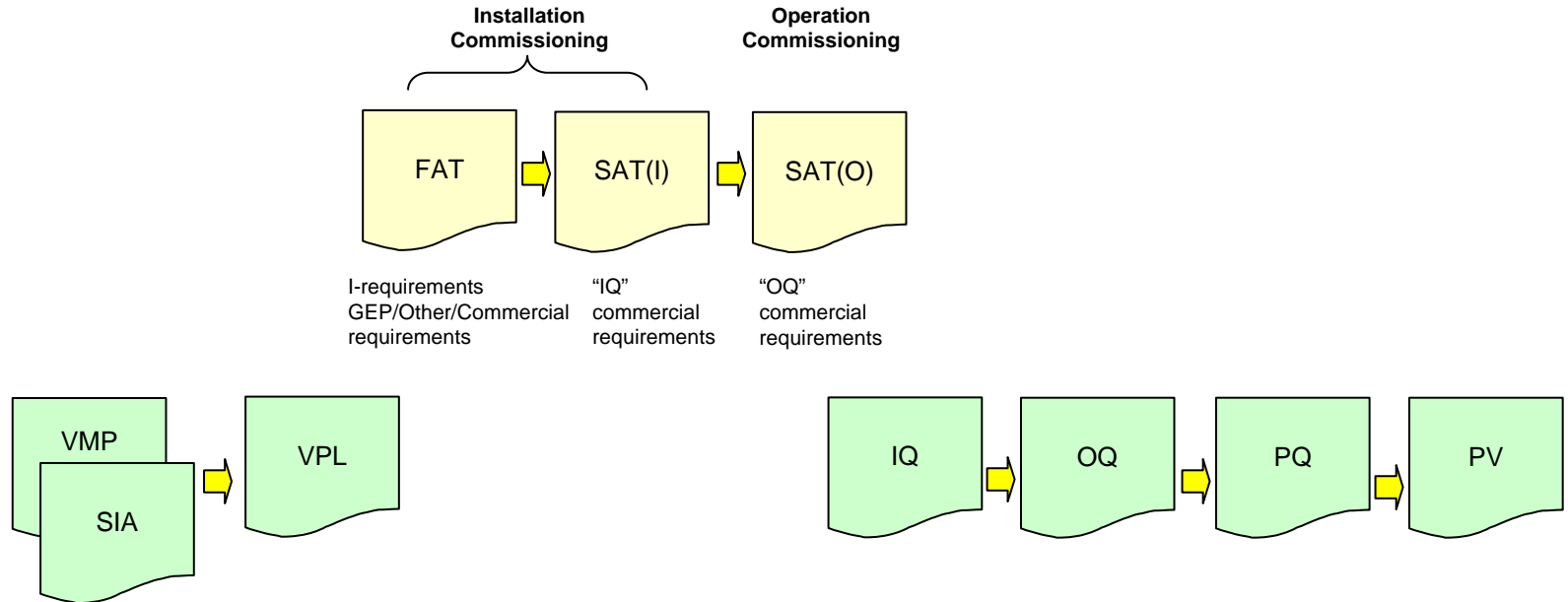
# 验证活动

- 项目验证主计划
- 安装确认
- 运行确认
- 性能确认
- 工艺验证
- 验证主报告

# 使用供应商的文件

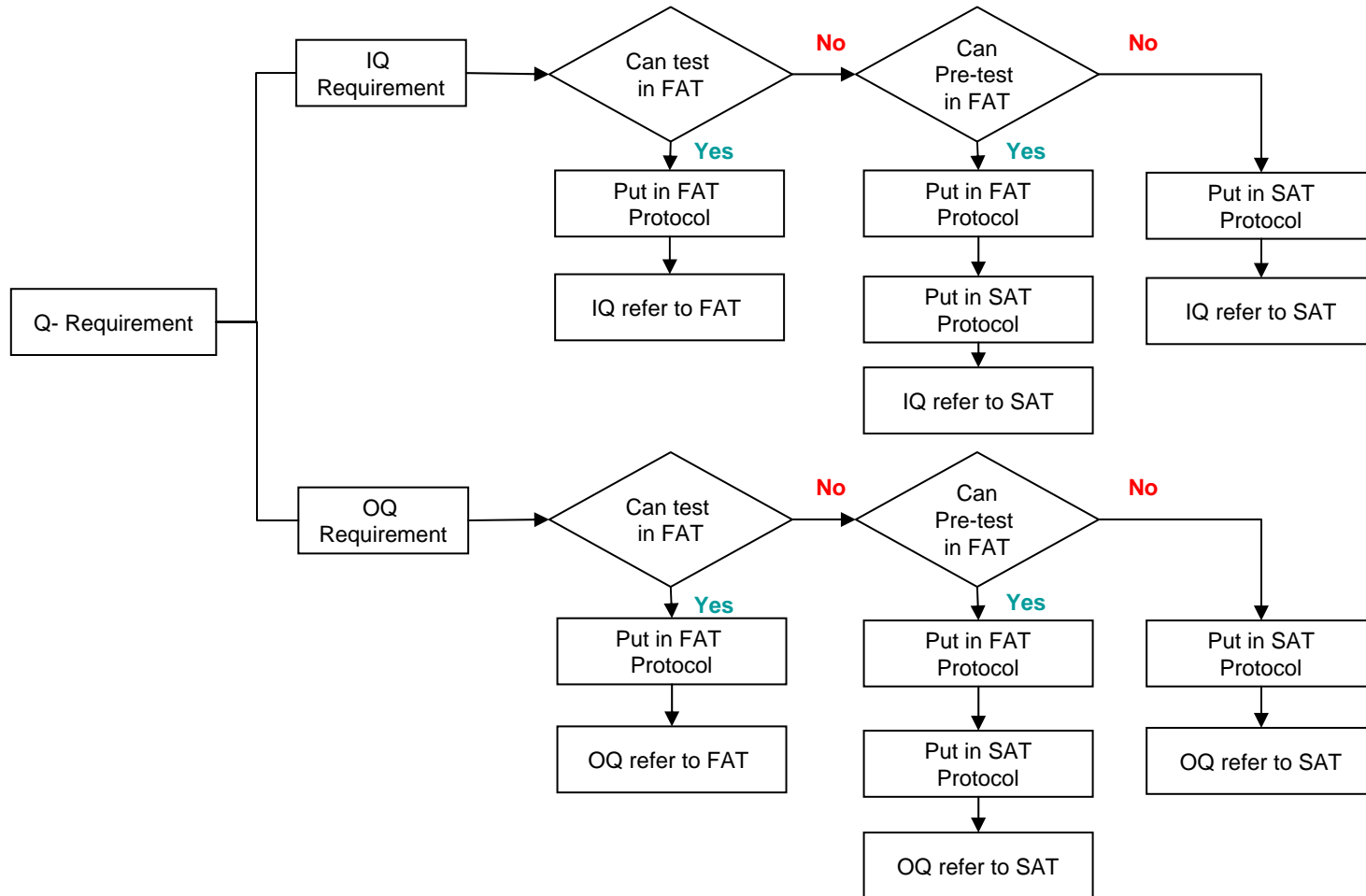
- 使用供应商的文件可以影响合规公司确认活动的深度和广度
- 以下的供应商文件是可以采用以避免重复工作的：
  - 供应商检查
  - 检测文件
  - 进行的风险评估

# 试运行和确认活动



<b>FAT</b>	<b>F</b> actory <b>A</b> cceptance <b>T</b> est	<b>PV</b>	<b>P</b> rocess <b>V</b> alidation	<b>SIA</b>	<b>S</b> ystem <b>I</b> mpact <b>A</b> ssessment
<b>IQ</b>	<b>I</b> nstallation <b>Q</b> ualification	<b>OQ</b>	<b>O</b> peration <b>Q</b> ualification	<b>VPL</b>	<b>V</b> alidation <b>P</b> lan
<b>PQ</b>	<b>P</b> erformance <b>Q</b> ualification	<b>SAT</b>	<b>S</b> ite <b>A</b> cceptance <b>T</b> est	<b>VM</b>	<b>V</b> alidation <b>M</b> aster <b>P</b> lan

# 精益确认方法



# 恩宜珐玛项目质量管理

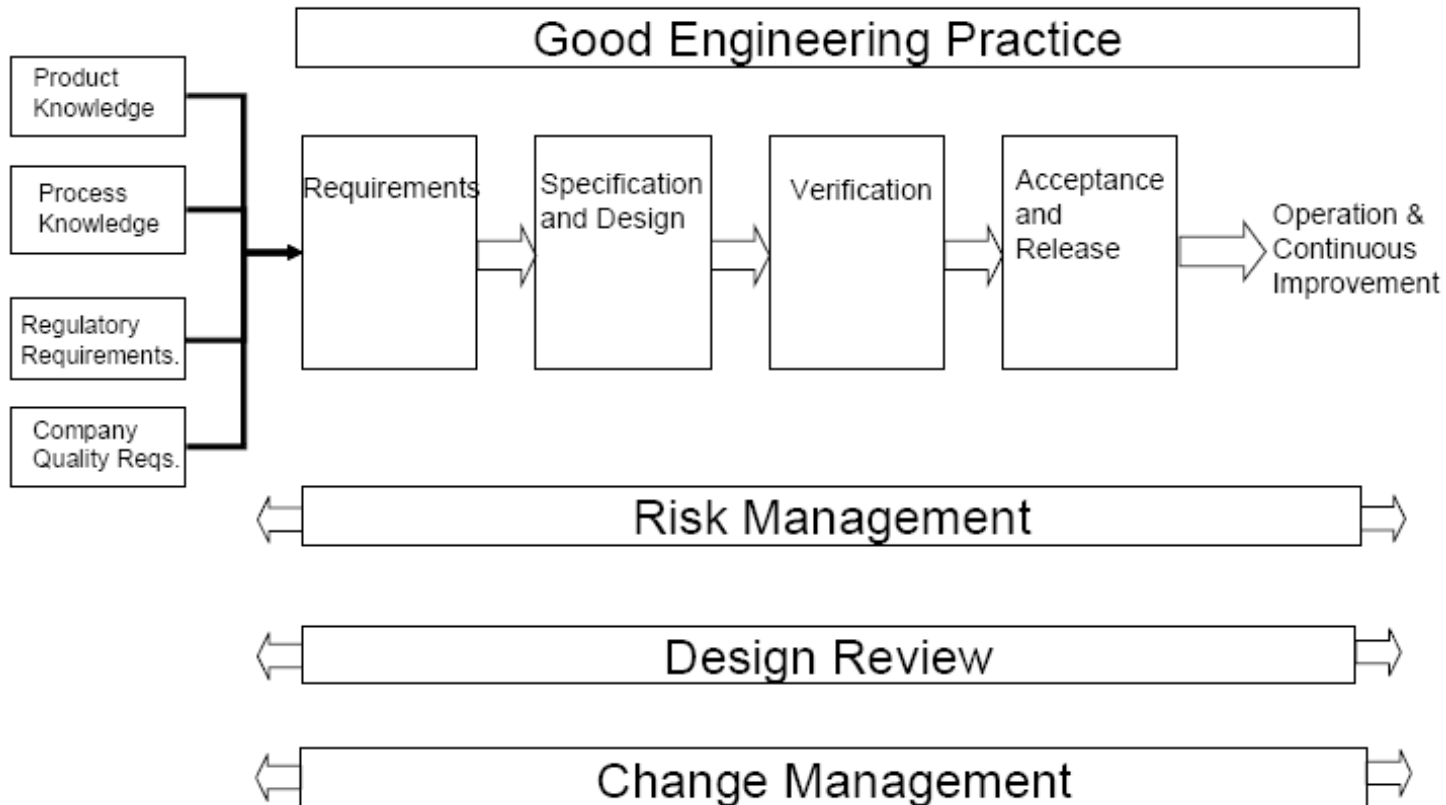
# 良好工程质量规范

# 恩宜珐玛工程项目验证原则

# 项目各阶段的验证活动



# ASTM E2500-07主要内容



# Guidance for Industry

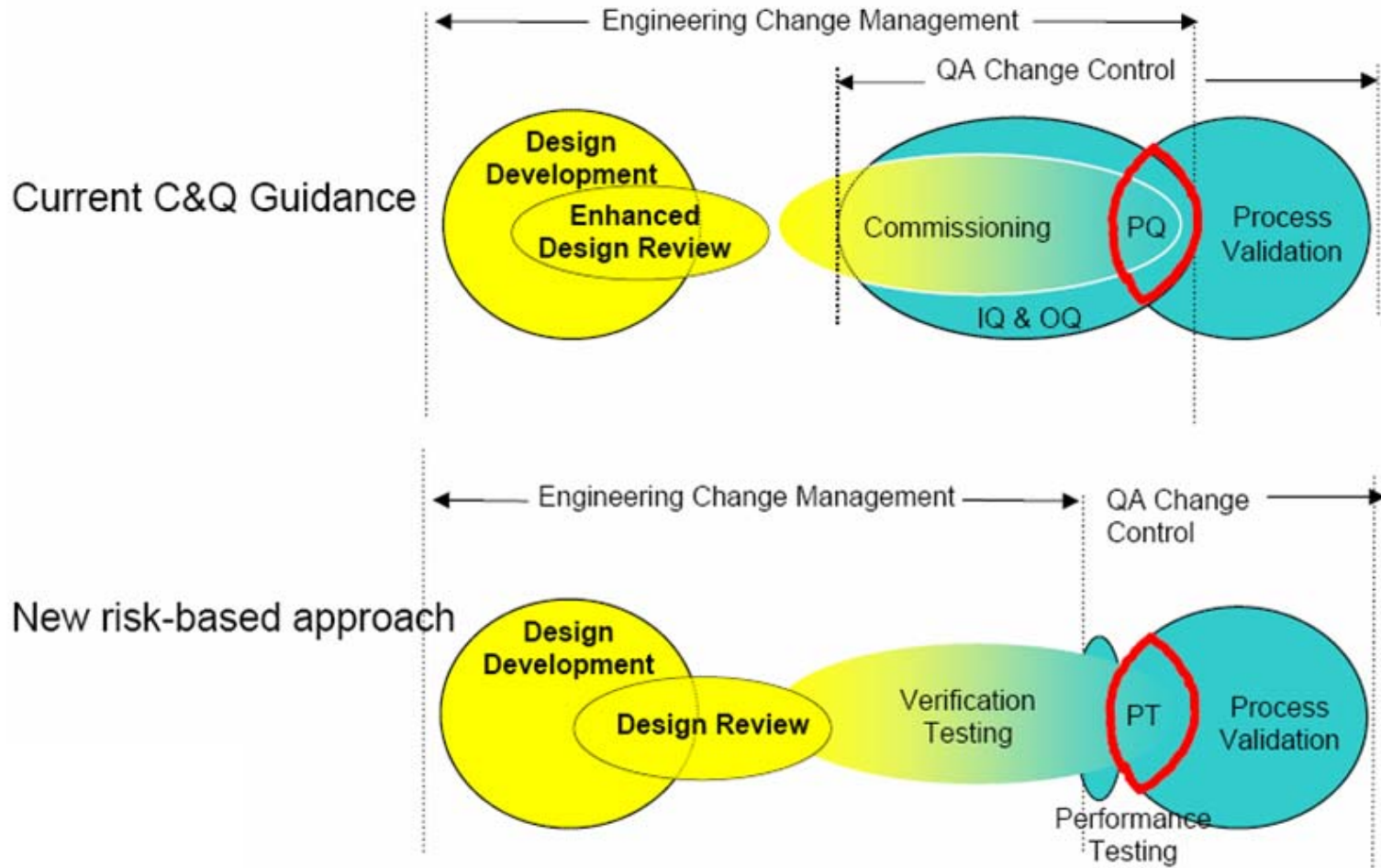
## Process Validation: General Principles and Practices

### *DRAFT GUIDANCE*

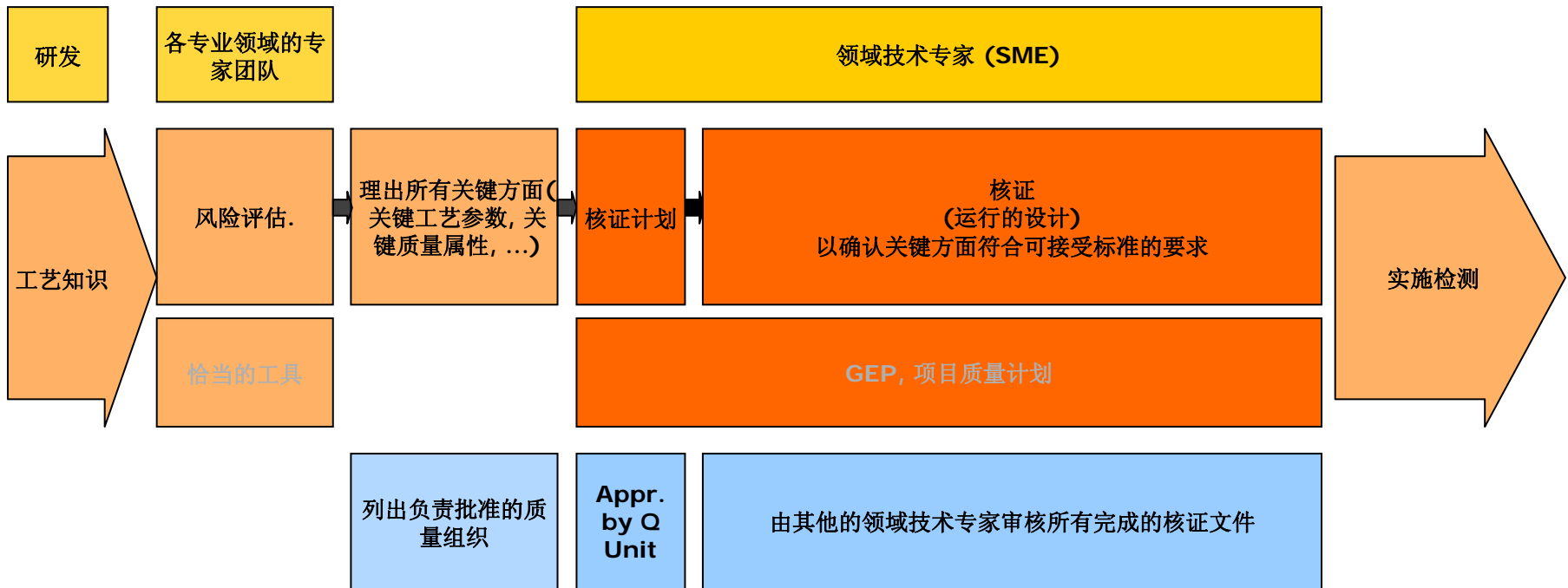
**This guidance document is being distributed for comment purposes only.**

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

# ASTM E2500 标准:



# 核证过程流程图



Jörg Block  
Bayer HealthCare AG

nne pharmaplan®

提问

