

持续工艺确认执行策略及实施应用

本文研究国内 GMP 及附录和 PDA TR60 的要求——结合公司实际实施应用情况，就如何进行持续工艺确认提出了一系列执行策略，其中包括：CQA 和 CPP 的评估，以 CQA 评估相关工序工艺趋势的方法和应用，并讨论了持续工艺确认与年度质量回顾相应部分的区别问题。

文 / 孙宾，王亚锴，郭荣志，乔晓芳

1 引言

1.1 2010 版《药品生产质量管理规范》(GMP) 附录《确认与验证》第 27 条：持续工艺确认 (CPV)：在产品生命周期中，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^[1]。

1.2 美国注射剂协会 (PDA) 第 60 号技术报告《工艺验证：生命周期方法》^[2] 中提到生命周期的三个阶段见图 1。

1.3 持续工艺确认目的：确保工艺成功验证后，在日常商业生产过程中，保持工艺的验证（受控）状态。

不是所有的变化来源，都能在阶段 1（工艺设计）和阶段 2（工艺性能确认）中预计和确定。持续

本文作者孙宾、郭荣志就职于云南雷允上理想药业有限公司；王亚锴就职于河南牧业经济学院；通讯作者乔晓芳就职于河南省食品药品审评查验中心；审稿人系河南医药技师学院制药工程系主任王建涛。

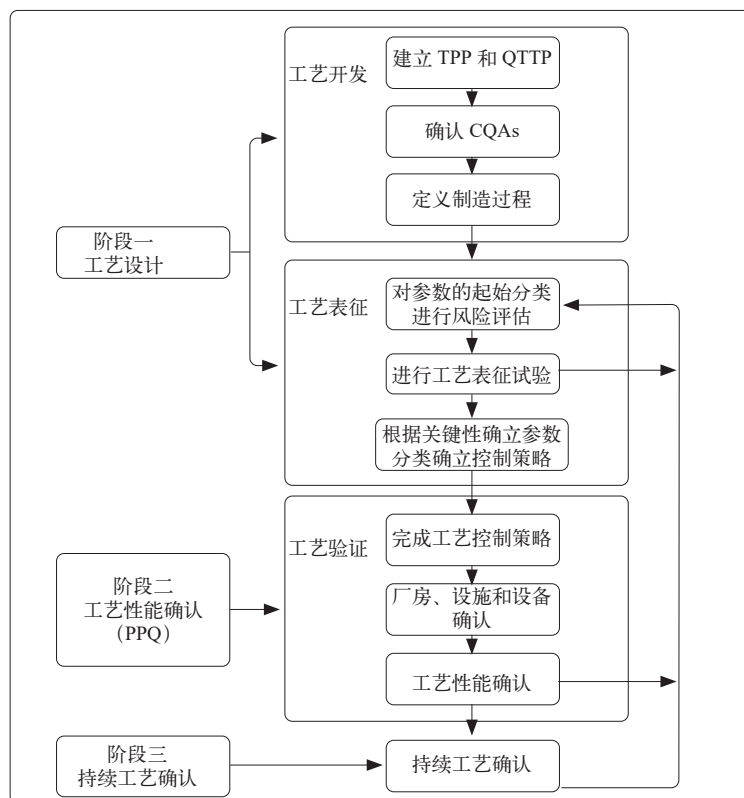


图 1 工艺验证生命周期三阶段示意图

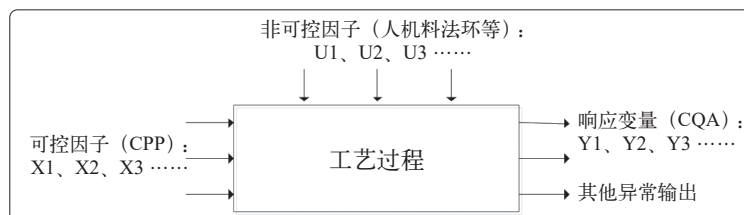


图 2 工艺过程的输入和输出

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：200223

来源	成品CQA	领料	提取	双效	醇沉	单效浓缩	收膏	膏混合	称配	槽混	干燥	粉筛	总混	充填	内包装	外包装
质量标准	性状	3	3	3	2	2	3	2	3	2	3	3	1	1	1	1
质量标准	鉴别	3	3	3	2	2	3	2	3	2	3	3	1	1	1	1
质量标准	水分	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1
质量标准	崩解	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	3	1	1
质量标准	装量差异	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1
质量标准	微生物	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1
质量标准	含量测定	3	2	2	2	2	2	2	3	2	2	1	3	1	1	1
药品属性	含量均一性	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1
药品属性	产品稳定性	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3

直接影响（高影响）	3
间接影响（中影响）	2
低影响	1

图 3 工序对成品 CQA 影响评估案例

工艺的监控能帮助发现不可预期的事件或趋势，提示可能的工艺控制问题和 / 或工艺改进的机会。

2 逻辑原理

原理 1（逻辑基础）：工艺过程的稳定、受控包含输入稳定和输出稳定两方面。输入稳定是输出稳定的前提，只有输入与输出均稳定，才能证明整个过程是稳定的。输入包括变量“可控因子”与“非可控因子”，输出为“响应变量（CQA）”及其他异常输出。逻辑原理见图 2。

原理 2：可增减的评估策略，评估工艺需考虑多方面因子，当认为参考不足够时，则需考虑增加更多的因子。

原理 3：评估的前提是建立标准，通过与标准对比来证明没有明显变坏的趋势（或对比前后两个阶段来证明稳定）。此处注意：当发现有任何输入因子变化时，可认为是具有潜在导致输出 CQA 不稳定的可能。

3 持续工艺确认主要涉及内容

3.1 工艺输出：响应变量（CQA）

关键质量属性（CQA）：指某种物理、化学、生物学或微生物

学的性质，应当有适当限度、范围或分布，以保证预期的产品质量。（GMP 附录《确认与验证》第 54 条）

成熟工艺的 CQA 来源：

- 药品属性：安全、有效、均一、稳定。
- 质量标准：注册标准 / 国家药品标准 / 药典中的项目。

通常质量标准上指标即为成品的关键质量属性，只有符合所有质量标准项才能保证药品的安全、有效。

应用：工序影响 CQA 评估实

例见图 3。

评估时，需对相关工序如何

影响 CQA 进行说明（建立联系）。

评估后：对于高影响的 CQA，

表 1 工艺输出：其他

评估内容	备注（发生数量，通常为非连续数据）
其他异常报告 异常的输出	质量投诉 不良反应报告 偏差 /CAPA 工艺偏离报告 OOT/OOS 情况汇总 产率差异等其他异常报告等

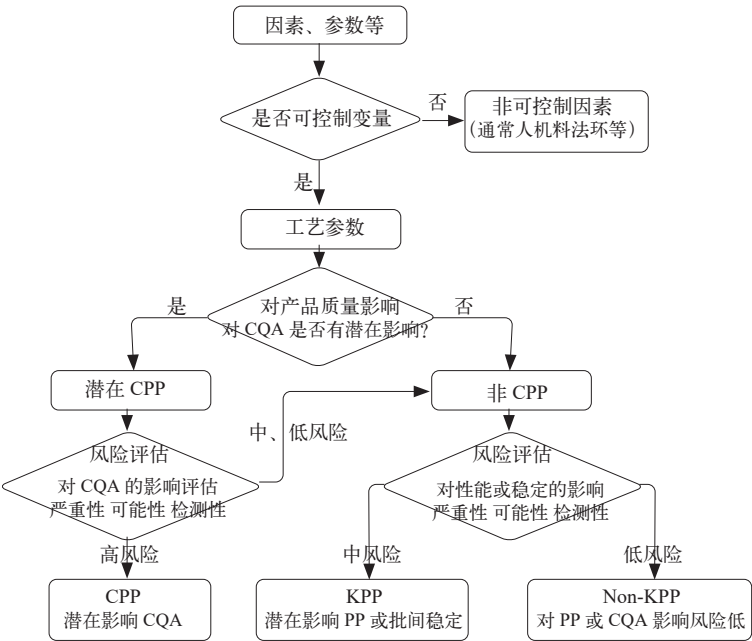


图 4 参数关键性决策示意图

针对参数项目，如水分、崩解、装量差异、含量等，进行评估分析（趋势图/控制图/能力分析）；而对于性状、鉴别、产品稳定性只描述其情况，如性状，2019年1~2月，15批均合格。对于含量均一性只需检查其是否有相应均匀性的验证即可。

3.2 工艺输出：其他异常输出

有关工艺输出的其他异常输出信息可参考表1内容。

3.3 工艺输入：可控因子 (CPP)

可在生产中加以调节控制的因子是输入变量，影响着过程最终结果。

关键工艺参数 (CPP, 同义词：关键操作参数)：工艺参数的变化对关键质量属性会有影响，因此应当监控和控制工艺参数，确保加工的产品达到想要的质量。

重要工艺参数 (KPP, 同义词：重要操作参数)：输入工艺参数应当在很窄的范围内加以严格控制，其对加工性能是必不可少的。重要工艺参数不影响产品质量属性，如果超出可接受的范围，它将影响工艺（如产率、持续时间），但不影响产品质量。此处注意：因涉及产量等经济指标，大部分公司 KPP 也按 CPP 进行管理、验证。

非重要工艺参数 (Non-KPP, 同义词：非重要操作参数)：输入参数已被证明易操作、控制或者有着很宽泛的接受限度。如果超出可接受限度，非关键性操作参数可能会对质量或工艺性能产生影响。参数关键性决策见图4。

确定为 CPP 的参数，就是工艺验证时检查的参数。

对于范围参数，还需有对应的验证，如充填速度“2 800 ~ 3 300

表 2 阶段性生产工序人员表

评估内容	工序	生产人员
1 ~ 2 月	总混	主管：A；操作人员：B、C、D
3 ~ 4 月	总混	主管：A；操作人员：C、D、E

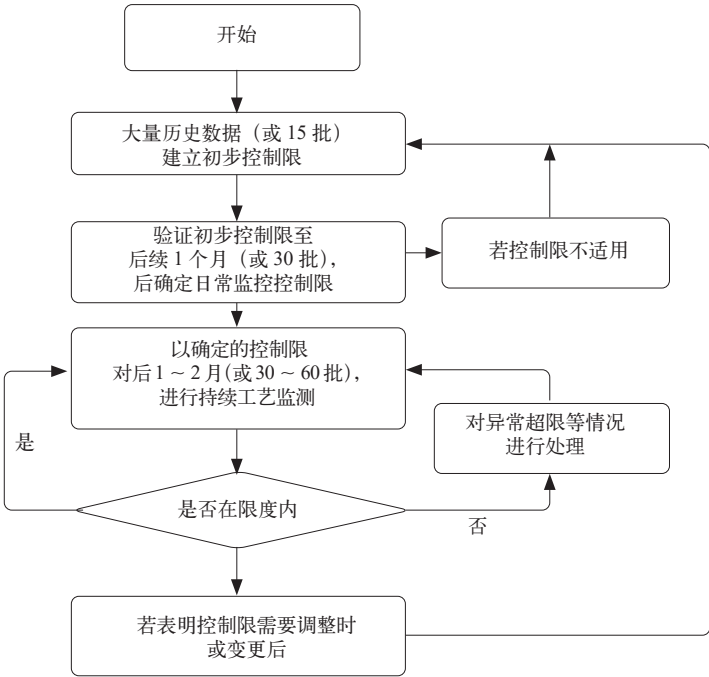


图 5 持续工艺确认实施批次策略示意图

转/min”，在设备 PQ 进行不同充填速度（2 800、2 900、3 000、3 100、3 200、3 300）设置的性能检查，指标为充填装量差异、外观、上机率等，以考察速度对质量和性能指标的影响，并确定其稳定可靠的范围。

持续工艺确认时记录 CPP 参数及实施批次，如充填，2019 年 1 ~ 2 月，15 批充填速度均为 3 100 转 /min)。若有不同设置时需注明。

此处注意：考虑到“重要工艺参数 (KPP)”影响收率、时间等经济指标，对于公司而言是重要的，也可按 CPP 进行管理。

3.4 工艺输入：非可控因子 (人机料法环等)

非可控因子^[3]：影响过程及结果的变量除了可控因子外，还可能包含一些可以记录但不可控

制的非可控因子（图 2 中的 U1、U2、U3……），它们通常包括环境状况、操作员、材料批次等。这些变量可能取连续值，也可能取离散值。对于这些变量，通常很难将它们控制在某个精确值上，实际问题中它们确实也可能取不同的值。

持续工艺确认时，相应情况描述对比分析即可。评估应用举例如下：

生产过程中各部门的作用和职责（组织机构有无变化）：2019 年 1 ~ 2 月现行组织机构文件 SMP-RG-0001-04，该文件自 2017 年 6 月 16 日生效至今，经核对实际组织机构没有变化。（注：若有变化则提供变更前后的组织机构图，并评价可能的影响。）

人员变化对工艺的影响，应用案例见表 2。

结论：人员有个别变化，可能存在潜在影响。但从工序特点来说，人员的影响主要为操作失误可能造成的收率波动，故可由总混收率是否异常波动、趋势异常判断。若操作分班组，则可能存在班组间的变化。

3.5 持续工艺确认执行策略^[4]

3.5.1 实施批次策略（见图 5）

3.5.2 评价指标 CQA 的限度制定方法

方法 1：期望的工艺指标本身性质应该是正态的，并且监测数据符合正态时。以数据均值 $\pm 3\sigma$ 作为控制限，数据不正态时计算的限度存疑（不正态时标准差的统计计算公式不成立）。若数据量少，所得限度将可能不涵盖所有范围，造成控制限适用性不好。

方法 2：适合数据非正态，以大量数据（大量历史数据：至少 100 批，最好超过 300 批），用百分位数法得出限度。如用相同工艺条件下连续几年的数据为计算限度，此处注意要结合经验判断限度是否合适。举例来说：2.5% 分位数作为下控制限，97.5% 分位数作为上控制限。（2.5% ~ 97.5% 数据范围可以理解为 4 倍标准差的水平，因为 $\pm 2\sigma$ 包含 95.45% 的数据。）注：其他任何有文献依据的方法均可尝试使用。

3.5.3 CQA 趋势评估应用

实例 1：评价总混工序的工艺趋势，评价指标 CQA 总混含量。

建立限度：2017 年和 2018 年所有生产批次，共 341 批数据；以 2.5% 分位数 3.6 作为下控制限，97.5% 分位数 4.3 作为上控制限。（注：法定标准 ≥ 3.2 ）

评估应用：2019 年 1 ~ 2 月，共 15 批（均值为 3.82）数据，并在时间序列图上添加 Y 值参考线：

下限 3.6；上限 4.3；均值 3.82，见图 6。

分析：观察进行检验分析：①超限：没有；②连续 7 点在中心线一侧：没有；③连续 7 点全部递增或全部递减：没有；④连续 14 点，上下交错：没有。结论：总混工序总混含量稳定，工艺稳定。

实例 2：充填工序的工艺趋势，评价指标 CQA 充填装量。

2019 年 1 ~ 2 月，共 15 批数据（每批 10 个数据），首先进行“图形化汇总”，P 值 = 0.122，通过了正态检验，即可以进行能力分析。进行“Capability Sixpack”（六合图）正态的能力分析，数据每批 10 个，子组大小为“批号”，下限为 0.322，

上限为 0.378。输出六合图见图 7。

分析：左上 Xbar 图：没有任何超限点，均值稳定；左中 S 图：标准差均在限度范围内；左下最后 15 个子组：上下交错单个值没有超限点；右上直方图：没有孤岛值；右中正态概率图 P 值 > 0.05 符合正态；右下能力图：CP=2.48、CPK=2.13，均 > 2 ，能力特优，并且 CP 与 CPK 接近，表明没有异因的存在。结论：充填工序装量控制能力特优，说明人员和设备性能均非常好，操作规程非常合适。

注意：运用时一定要注意检测指标的性质，这决定了指标的分布类型，对于统计分析很重要。

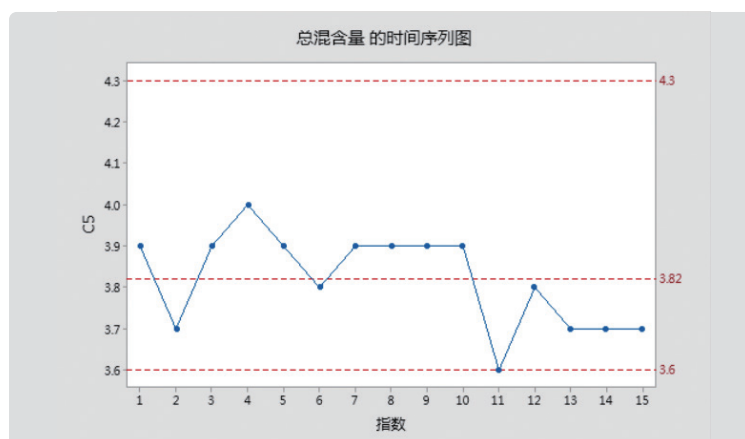


图 6 总混含量时间序列图

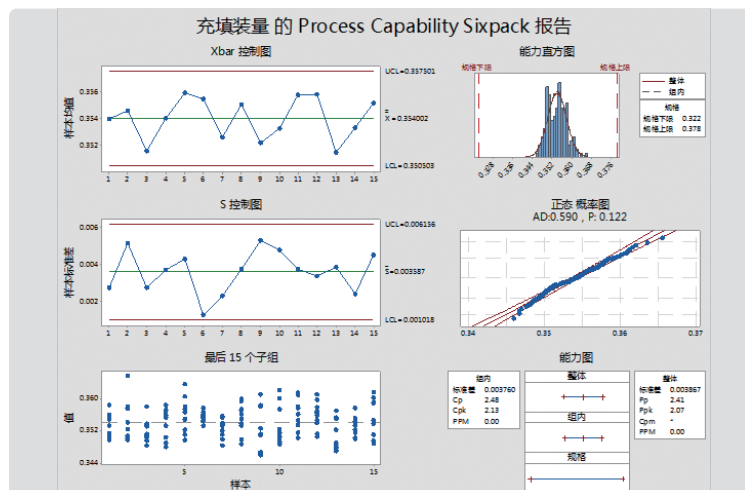


图 7 充填装量的能力分析六合图

3.6 常用统计工具

针对制药企业数据，常用的统计工具见表3。

3.7 工艺验证、持续工艺确认、年度回顾的对比

在实施过程中，常常会发生工艺验证、持续工艺确认^[5]、年度回顾概念相混淆的情况，下面将从几方面进行比较，以帮助区分和理解，详见表4。

4 讨论与结论

经实践得出持续工艺确认可简单归纳如下：

- 确定目标：CQA 和 CPP；
- 确定工艺输入稳定：生产时人机料法环状态稳定；按照 CPP 执行生产；

- 确定工艺输出稳定：按计划进行取样，收集检验结果 CQA 数据，并进行统计分析，得出质量趋势；收集阶段性的投诉、偏差等“异常报告”的数量及情况；

- 综合输入和输出评估工艺是否稳定，或建立“基准状态”（即后续确认情况与基准对比，从而得出是否稳定）。

但有两点值得注意：

- 确定 CQA、CPP 是最先、最基础的工作。需要投入大量专业人员参与，特别是研发人员和生产人员，研发掌握着工艺设计时基础研究资料，生产和质量掌握着实际生产效果，三者的结合才是理论和实践的结合。

- 真实、及时收集数据是持续工艺确认的执行关键。只有真实的数据，才能反映真正工艺情况，假的数据只能得到错误的结论，且无法指导改进；一切假的、被美化过的数据都是在浪费人力、物力。

表3 统计工具应用列表

统计工具	优势	介绍	适用数据及要点
图形化汇总	一次输出统计量汇总信息	输出描述性统计量：正态性检验 P 值；均值和标准差等；最小值、最大值和分位数等；95% 置信区间等。 输出直方图：可查看位置中心、分布是否对称、是否遵循特定分布规律、分布峰型、得出样本中最常见值。	①适用所有数据；②正态性检验“P 值≥0.05”，确定能否直接用控制图和能力分析等统计工具；③对历史数据分析得出其分布规律，后续阶段数据分析分布规律不一致，说明存在异常。④发现孤岛值表明数据来源于不同数据群。
箱线图	输出分位数	标绘中位数、四分位数和任何异常值来检验数据的中心和散布。	①对比几组数据的集中程度；②适用环境监测数据，如比较同一洁净区多次监测情况。
时间序列图	数据图示化	按顺序标绘数据，以确定是否存在趋势或周期性。	适用所有数据。查看趋势是否明显上升、下降。
控制图	监控均值 (Xbar)	单值控制图 (I 图)，监测过程的均值。	适用正态性数据；如提取收膏比重，干燥水分，充填装量，片重差异和硬度。
	监控波动 (MR/R/S)	视不同样本量选择 MR、R、S 图。单值使用 MR 图，样本子组≤8 使用 R，样本子组>8 使用 S 图。	注意：非正态数据需进行数据变换，或使用百分位数法（见本文 CQA 趋势评估应用：实例1）。
能力分析（六合图）	直接得出能力指数	得出指数，表明性能： ≥2，能力特优，或可考虑降低成本； ≥1.67，能力优，应当保持； ≥1.33，能力良，考虑适当提升； ≥1，能力一般，考虑提升； <1，能力差，过程不良较多，必须提升；	适用正态性数据；如充填装量（见本文 CQA 趋势评估应用：实例2）、压片差异。 注意：非正态数据方法同控制图，或使用 PPK 进行评估。但若一批仅一个数据，通常任何无统计指导意义。

表4 工艺验证、持续工艺确认、年度回顾的对比表

项	工艺验证	持续工艺确认	年度回顾
定义	为证明工艺在设定参数范围内能有效稳定地运行，并生产出符合预定质量标准和质量特性药品的验证活动。（附录《确认与验证》第54条）	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。（附录《确认与验证》第27条）	进行产品质量回顾分析，以确认工艺稳定可靠，以及原辅料、成品现行质量标准的适用性，及时发现不良趋势，确定产品及工艺改进的方向。（GMP 第266条）
逻辑概念	证明工艺规程可用。	主动建立工艺输入和输出的趋势限度，监控其保持稳定状态。	被动回顾确认工艺稳定可靠。
批次	至少连续3批成功	所有生产批次（建议1~2月（或30~60批）为1个阶段）	所有生产批次
统计	数据量少，统计方法使用受限	可根据评估项目选择合适的取样及统计评估方式	数据多为单点、批间数据
及时性	——	中等	年底才进行，周期太长，及时性差、滞后
范围	生产前检查：人机料法环 验证批次过程监控 验证批次结果分析	围绕工艺输入和输出 阶段分析：人机料法环 阶段生产过程异常汇总 阶段结果趋势分析	全面 全年分析：人机料法环 全年生产过程异常汇总 全年结果趋势分析

【参考文献】

- [1] 国家食品药品监督管理局：2010版《药品生产质量管理规范》（GMP）、附录《确认与验证》。
- [2] PDA TR60 Process Validation: A Lifecycle Approach 美国注射剂协会 (PDA) 第60号技术报告《工艺验证：生命周期方法》。
- [3] 马逢时，周峰，刘传冰，六西格玛管理设计指南 - MINITAB 使用指导，中国人民大学出版社。
- [4] 王亚涛，赵九洲，靳杰，李香梅，新版 GMP 附录中“持续工艺确认”方法探析 [J]。机电信息，2016(05):12-14+58。
- [5] 贾晓艳，祁飞，浅析工艺验证中的持续工艺确认执行策略 [J]。机电信息，2016(32):12-14。