

# 制药设备 URS、IQ、OQ 和 PQ 的组织和连接

作者: 刘禹

手机: 13651615863

E-mail: [alex.liu.shanghai@gmail.com](mailto:alex.liu.shanghai@gmail.com)

## 摘要

本文根据 FDA cGMP 的要求,以压片机的确认过程为实例,讨论制药设备 URS、IQ、OQ 和 PQ 的组织和连接,列出各个确认过程的主要检查项目。同时讨论了确认过程中的一些难点,如文件之间的关系、URS 和 DQ 的编写、PLC 验证以及 PQ 的设计。

## Organization and Logical Connection of URS, IQ, OQ and PQ of Pharmaceutical Equipment

### Abstract

This paper discusses the qualification process of a tablet press based on FDA cGMP requirements. Organization and logical connection of URS, IQ, OQ and PQ are described; major check items in qualifications listed. This paper also provides solutions to some difficulties in qualification, including relationship between documents, compilation of URS and DQ, PLC validation and design of PQ.

### 关键词

用户规格需求, 安装确认, 操作确认, 性能确认, PLC 验证

### Key Words

URS, IQ, OQ, PQ, PLC Validation

## 前言

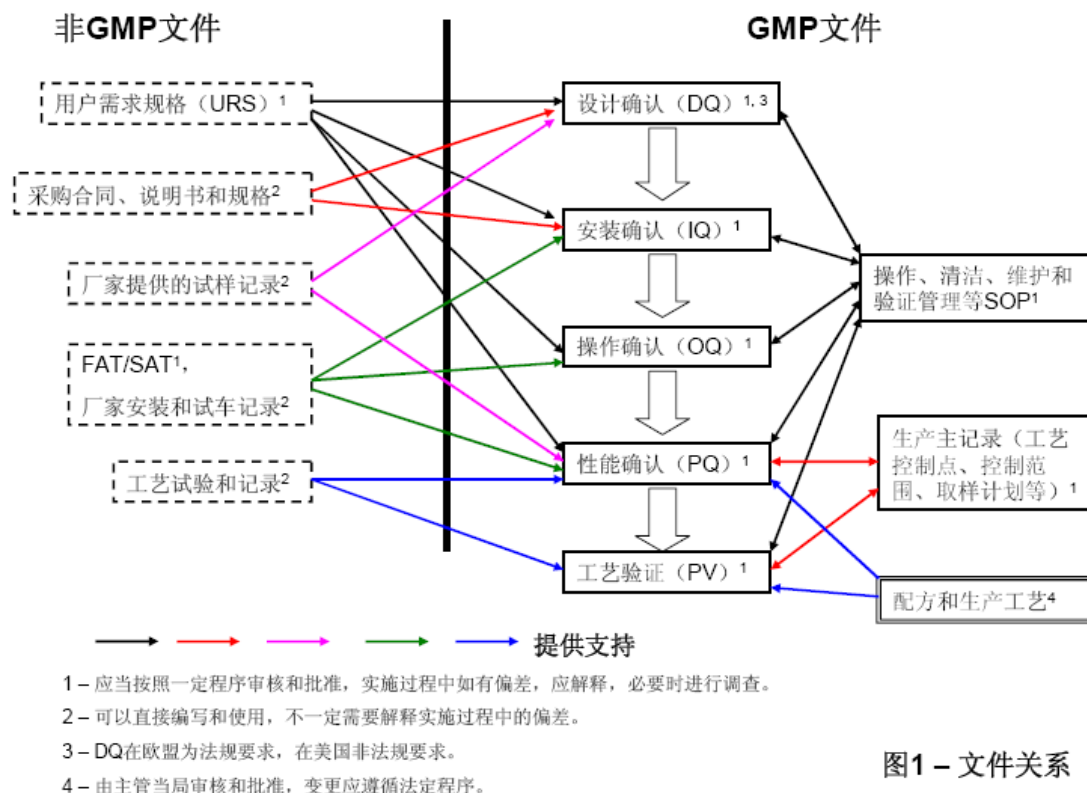
确认 (qualification) 和验证 (validation) 是制药企业基本的质量活动, 并且已经成为法规要求。确认与验证的范围和定义有所不同: 确认主要针对设备、人员和供应商; 而验证则是将经过确认的人员、设备、物料、软件、程序等整合在一起, 证明整个工艺或方法能够达到既定目的; 因此, 确认是验证的步骤之一, 通常用“验证”来统称确认和验证活动。

验证在中国推广已经有超过十年的时间, 大大提高了制药企业的质量保证水平。目前国外的验证又有新的发展趋势, 越来越科学合理。笔者结合对多个国内制药企业审计中发现的问题, 以压片机的确认为例, 讨论确认的组织、连接、检查项目以及一些难点的解决方案。

首先, 需要明确法规对验证的要求, 对验证过程中涉及的文件做一个分类: 哪一些是法规强

制要求的 GMP 文件? 所谓的 GMP 文件一是在法规中明确指出的文件,二是为达到法规符合性而产生的文件。比如, 21CFR211.56(d)中规定的“sanitization procedures”(清洁卫生程序)和 21CFR211.101(c)(2)中规定的“batch production record”(批生产记录)<sup>[1]</sup>;“qualification”(确认)和“validation”(验证)的文件和记录也属于 GMP 文件。GMP 文件的编制和内容应符合法规要求,遵循一定程序通过,并且有记录证明其得到有效执行。<sup>[9]</sup>

根据良好工程规范(GEP)和良好管理实践等产生的其它一些文件,并非达到法规符合性所必须的。这部分文件包括用户规格要求(URS)和试车文件(commissioning)等。各个国家之间的法规也有区别,例如,验证主计划(VMP)和设计确认(DQ)在欧盟属于法规要求的文件<sup>[2]</sup>,在美国则属于良好工程规范的文件。图 1 显示确认和验证过程中涉及的文件之间的关系。由图 1 可以看到,URS、FAT 等文件虽然不是 GMP 强制要求的文件,但却对确认和验证工作起到重要的支持作用。非 GMP 文件与 GMP 文件一起,共同构成制药企业完整的质量活动。



其次,需要注意试机、试验以及确认之间的区别和联系。试验是一个研究各种可能性以寻找解决方案的过程;而确认是一个获取证据(evidence)以证明与法规、工艺和要求的符合性的过程。在时间顺序和操作顺序上,确认在试机和试验之后。在确认之前,往往经过多次试运行,确定条件,设备厂家来人安装时进行的试机也是探索条件的一个好时机。然后在确认时获取设备运行稳定并且符合要求的证据(记录),作为法规资料(evidence of compliance)。因此,确认是一个获取证据的过程,切忌在确认过程中进行各种不确定的试验。

再次, IQ、OQ 和 PQ 方案可以是单独的文件,也可以将 IQ 和 OQ 合并形成 IOQ,或者将 OQ 和 PQ 合并形成 OPQ;但一般不建议将三者合并形成 IOPQ。因为 PQ 与工艺关系大,

比较复杂;如果三者合并,而执行过程中 PQ 过不了、甚至需要更改方案的话, IQ 和 OQ 部分也无法批准,机器无法使用。实际上 IQ 主要由工程部门负责, OQ 主要由生产部门负责, PQ 主要由 QC 负责。适当的合并可以节省审批时间,但过分的合并则会加大风险。

### 用户需求规格 (URS) 和设计确认 (DQ)

URS 一般由用户自己编写,也可以由设备供应商编写;随后由用户的项目经理、验证人员以及质保部门共同审批,作为采购合同的有机组成部分。最终双方达成的 URS,往往是多次反复协商的结果,版本号也几经变迁。下面是压片机 URS 一般包括的内容:

表 1 – URS 内容列表

序号	项目	详细内容
1	URS 审批页	用户的项目经理、验证人员以及质保部门共同审批签名。
2	项目概述	压片机生产的产品所针对的市场和适用法规。
3	工作要求	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ 使用压片机生产的产品种类、物料特性、期望产量等;</li> <li>✧ 压片机的工艺要求和控制范围要求,从进料、预压、主压到出料、筛片、金属检测等,是否有特殊工艺,如真空上料等,主要控制参数的要求范围,如主压片力的范围;</li> <li>✧ 机器密闭性、模具更换方便性、可清洁性的要求;</li> <li>✧ 辅助设备的要求,如吸尘器、筛片机和金属检测器等;</li> <li>✧ 操作方式和操作界面的要求,如采用 PLC 控制或按钮控制;</li> <li>✧ 对人员、机器、产品和数据的保护要求;</li> <li>✧ 压片机所使用的环境和安装地点的描述,包括平面图、洁净度、消毒清洁程序、噪音等。</li> </ul>
4	约定	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ 项目时间表;</li> <li>✧ 主要部件的优选供应商、电力和动力要求、与软件的相容性等;</li> <li>✧ 工作时间和维护时间;</li> <li>✧ 与物料接触部分的材质;</li> <li>✧ 仪器仪表的校准;</li> <li>✧ 对压片机使用寿命的期望;</li> <li>✧ 书面维护计划的要求,润滑剂的选择;</li> <li>✧ 对说明书、图纸和主要部件规格资料的要求;</li> <li>✧ 控制电磁辐射和噪音等;</li> <li>✧ 机器铭牌、电路标记、管道标记、安全标志等等。</li> </ul>
5	服务	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ 供应商应指定专门的项目负责人;</li> <li>✧ 供应商应允许用户进行审计;</li> <li>✧ 工厂验收测试 (FAT);</li> <li>✧ 送货服务,装箱清单等;</li> <li>✧ 技术支持和售后服务。</li> </ul>

一份编写良好的 URS,不仅考虑工艺要求,而且考虑与 GMP 的符合性以及验证要求。有几个值得注意的地方:第一,在确定压片机生产的产品种类时,同一时期在同一台压片机生产的产品品种最好不要超过三个,否则产品分隔和清洁验证会存在很大问题。第二,选用供应

商推荐的一些新功能时,应考虑这些功能是否可验证;如某些供应商使用的压片力监测机制无法校准,进而无法验证,那么在审核 URS 的时候可以很容易地发现这一点。第三,需要关注辅助设备的性能,例如许多厂商声称设备符合 GMP 的密闭性要求,但配套的是普通工业吸尘器,出口滤器不能阻止药粉散播到空气中;在这种情况下,在 URS 中规定采用合适类型的吸尘器并且将吸尘器放置在独立房间内,可以很好地满足 GMP 要求。第四,尽早提出说明书、图纸、主要部件规格资料以及维护计划的要求,以方便供应商收集资料。第五,如果后续的验证要求对供应商进行审计,那么也应当在 URS 中提出审计范围和审计要求,以方便相应人员安排行程。第六,美国 GMP 要求机器尽量使用食品级润滑剂<sup>[3,4]</sup>,应在 URS 中提出,以方便供应商推荐合适的品牌和型号。第七,可与供应商约定尽量使用出厂日期在一年以内的仪表,以降低购买后的校准需求。

DQ 一般针对定制系统进行,例如水系统、空调系统、软件等等。对于压片机这类批量生产、变化较小、买来就用的商品(off-the-shelf, OTS),是否进行 DQ 由用户的 VMP 决定;大部分用户只有 URS,而不做 DQ。如果 VMP 中没有对 DQ 做出规定,也没有 DQ 管理的 SOP,那么就说明厂家目前所针对的市场没有这方面的法规要求;这种情况下,是否做 DQ 完全由用户的意愿决定。

如果制药企业原来针对的是中国市场,随后想开发其它国家市场,是否有必要对现有设备重新做 DQ 呢?答案是否定的。DQ 的目的是在设计阶段确认设计与 GMP 和使用用途的符合性。如果设备已经开始用了,IQ、OQ 和 PQ 已经证明与 GMP 的符合性,使用情况也很清楚了,DQ 还有什么意义呢?如果 DQ 失败,现有设备是不是应该马上停止使用?实际上,已经使用的系统属于“已有系统(Legacy System)”,制药企业可在 VMP 中对已有系统的验证做出规定,例如在再验证时补充部分 OQ 和 PQ、回顾以前的使用情况和偏差等等。如果需要对现有系统进行评估和改造,可以进行差距分析(Gap Analysis),确定改造方案后再进行新方案的 DQ。

DQ 的主要目的有三个,一是确认是否符合 URS,二是确认是否符合 VMP,三是确认是否符合 GMP。对于制药用水系统和空调系统这类特别重要又比较复杂的系统,DQ 涉及适用性、有效性、可制造性、可靠性、可维护性、安全性、生产率和其它因素的确认,可以委托给第三方进行。OTS 商品的 DQ 就是对 URS 各项要求的确认。简单地说,URS 中的各项陈述就是 DQ 的接受标准。一份编写良好的 URS 应考虑 VMP 和 GMP 的要求,这样 DQ 与 URS 的各个部分可一一对应。在 DQ 中涉及产品分隔和清洁验证的检查,可以将 VMP 中的相应部分直接拷贝过来。

### 安装确认 (IQ) 和操作确认 (OQ)

IQ 和 OQ 篇幅虽大,结果却比较简单。下面是压片机 IQ 和 OQ 的基本检查项目。

表 2 - IQ 检查项目和描述

序号	IQ 检查项目	详细内容
1	设备和主要部件确认/ 设备布置确认	设备型号、生产商、序列号、安装位置和安装布置图。

序号	IQ 检查项目	详细内容
2	公用工程确认	公用工程符合要求,包括水、电、汽等。应记录实际测量的数据,如电压、频率等。
3	文件和规格检查	与设备有关的所有技术文件,包括主机说明书和合格证、辅机说明书、模具维护说明书、主要部件的说明书或规格表等。
4	图纸确认	图纸标题、编号、版本号和日期以及图纸保存位置。已批准的图纸或竣工图准确代表已安装的系统,如有差异,也已经在图纸上标注。
5	备件清单和模具/ 更换部件清单	列出已购买并且到位的所有设备模具/更换部件。 两年易耗品的清单。
6	仪表和校准确认	列出设备上的所有仪表,确认已经编号并根据校准管理程序分类。所有仪表都已经根据校准管理程序进行校准。校准使用的参考标准可追溯到国家标准。
7	润滑剂确认	列出设备上所有润滑点。使用的所有润滑剂都已记录下来,并且确定每一种润滑剂都符合其特定用途。应使用食品级润滑油,除非食品级润滑油会影响某个系统的性能,不在工作空间内或附近使用,并且市场上没有相应的食品级润滑油。润滑油不应当带来污染的风险。
8	维护计划确认	已经从设备供应商获得详细的维护计划。包括主机、各个部件、辅机和模具的维护。
9	建造材料/ 产品接触表面确认	检查建造材料和产品接触表面的材质证明,确认所有建造材料符合设计要求,所有产品接触表面都符合工艺要求并且不影响产品质量和安全。

由上面内容可以知道, IQ 主要是对校准、维护、证明和资料的检查。

IQ 中很大部分是第 3 部分,即对文件和规格表的检查。这部分对设备维护尤其重要。笔者审查过多个国内制药设备厂家的说明书,发现其中重要部件的维护说明经常遗漏或者与部件生产商的说明有出入,如减速机油的型号选择、真空油的更换频率、不同轴承的润滑方案等;另外,辅机和模具经常缺乏维护说明。这些内容的缺失可能影响用户的使用和维护,导致故障率上升或者不正确的维护;例如轴承加速磨损,润滑剂选择错误从而影响机器性能,甚至还有客户用食用油保存模具的情况。用户应当向设备制造商获取部件生产商的说明书,才能得到比较正确的说明。如果某个继电器或轴承坏了,根据规格表可以很快从当地买到可替代的型号,而不必等待从厂家邮寄配件。

IQ 中另一个工作比较繁重的部分是第 4 部分,即图纸确认。应根据图纸逐项检查机器,确认其与图纸的符合性。这部分检查也是对维护人员和操作人员培训的好机会。

与产品接触的表面,不锈钢应获取材质检测证明;硅胶管一般都有 USP 符合性资料;塑料或其它材质,至少应当获取 MSDS。

表 3 – OQ 检查项目和描述

序号	OQ 检查项目	详细内容
1	IQ 确认	IQ 工作已经成功完成, 如果有任何偏差, 在继续进行 OQ 工作之前也已经得到满意解决。
2	设备仪表校准确认	确认在 IQ 部分中确认的所有系统的仪表在执行 OQ 工作时, 仍然在校准有效期内。
3	测试仪表校准确认	根据校准管理程序, 列出、定义和分类在执行 OQ 时使用的所有测量仪表。所有测量仪表已经根据校准管理程序进行校准。校准使用的参考标准可追溯到国家标准。
4	相关 SOP 和培训确认	有关操作、清洁和维护的 SOP 至少处于草案状态。记录所有相关 SOP, 包括 SOP 编号、名称和生效日期。所有涉及执行 OQ 的人员都已经就相关的 SOP 得到适当培训, 并且记录所述培训。
5	模具安装和机械操作确认	模具安装和拆卸方便、安全。安装好的模具稳固、对齐良好。基本机械操作方便、安全。
6	安全设备/报警装置/联锁装置确认	确认与系统有关的所有安全设备、报警和联锁装置都正常工作。如果某项测试可能对人员或机器造成危险, 那么应当在 OQ 方案中注明不进行所述检查。
7	断电后重启确认	断电后, 在操作人员采取操作前, 机器不自动恢复运行。如果有数据保护功能, 则应当启动。
8	基本操作确认/ PLC 操作确认	通过按钮或 PLC, 测试机器的基本操作。如果是使用 PLC 进行控制, 则应测试 PLC 的大部分功能。
9	软件版本和 PLC 密码保护确认	确认系统的软件版本, 并确认只有授权人员才能更改关键参数。
10	转速确认	在转台和强迫加料装置的转速上限和转速下限, 转速实际值与设定值的差异不超过 $\pm 20\%$
11	PLC 符合性确认	对供应商有关 PLC 控制系统的设计、建造的程序和测试结果的审计, 将审计报告附到验证记录中。I/O 测试报告审核。上述第 8、9、10 部分达到接受标准。
12	空转操作确认	确认压片机能够长时间在稳定条件下空转。转速设定见后文。应测量主电机和减速机表面的温升。

对于制药企业而言, PLC 的验证是一个很头疼的问题, 因为制药企业本身很少有技术力量查看 PLC 源代码以及进行 I/O 测试。过去有制药企业要求设备生产商出具证明, 表示 PLC 经过验证, 从而免除制药企业的验证工作; 目前 FDA 已经完全不接受这种做法, 坚持要求制药企业必须为 PLC 验证采取适当的措施。不过 FDA 允许制药企业在审计设备生产商的设计流程后, 批准设备生产商的程序设计, 用审计工作代替部分 PLC 的 IQ 和 OQ 工作。<sup>[5, 6]</sup>

PLC 分为软件(程序)和硬件(电路板、接线等)。应当在 IQ 中检查电路图与实际安装是否相符, 要求设备厂家出具 I/O 检测报告以确认接口正确, 在 OQ 中执行大部分功能以实现软件的检查。但如果 PLC 较复杂, 无法测试全部功能, 这样做仍然是不足的。

第 11 部分为关于 PLC 符合性检查, 其中涉及对设备生产商 PLC 设计过程(流程管理、图

纸、源代码和检测报告)的审计。这是一个双重检查(double check)的设置,符合 FDA 最近的趋势。从风险评估的角度看,比较简单的 PLC 系统,或者设备厂家已经提供比较详细的证明和测试资料,并且 OQ 基本已经测试 PLC 的基本所有功能,可以不进行审计或仅进行书面审计;如果 PLC 设计相对复杂,而且厂家提供的资料也不详细,OQ 无法测试全部功能,现场审计是必要的。事实上,可以进行审计的时机有很多,包括第一次访问/审计、维护性访问/审计、员工派厂培训等等。确认前来不及进行审计的,可以先进行调查问卷(questionnaire),即书面审计,在以后访问中对调查问卷进行复核,或者委托第三方审计。

设备的自动化并不是越高越好,有适当的自动化程序并且可验证的设备才是最好的。PLC 软件的某些设计可能触发 21CFR11(电子记录和电子签名)的要求。制药企业应对照 FDA 指南,检查 PLC 软件设计是否触发 21CFR11 的要求;如果触发,设备厂商能否提供符合性证据。<sup>[7]</sup>

### 性能确认(PQ)

PQ 与用户药品工艺有比较大的关系,实际上是工艺验证(PV)的预演,大多数情况下用安慰剂进行(即使用实际生产的配方,只是活性成分用其它成分代替),其配方、时间、取样方案和检测方法与工艺有很大关系。另外,针对中国市场的应符合中国药典的最低要求,针对美国市场的应符合美国药典的最低要求。因此,PQ 方案一般由制药企业自己制作。

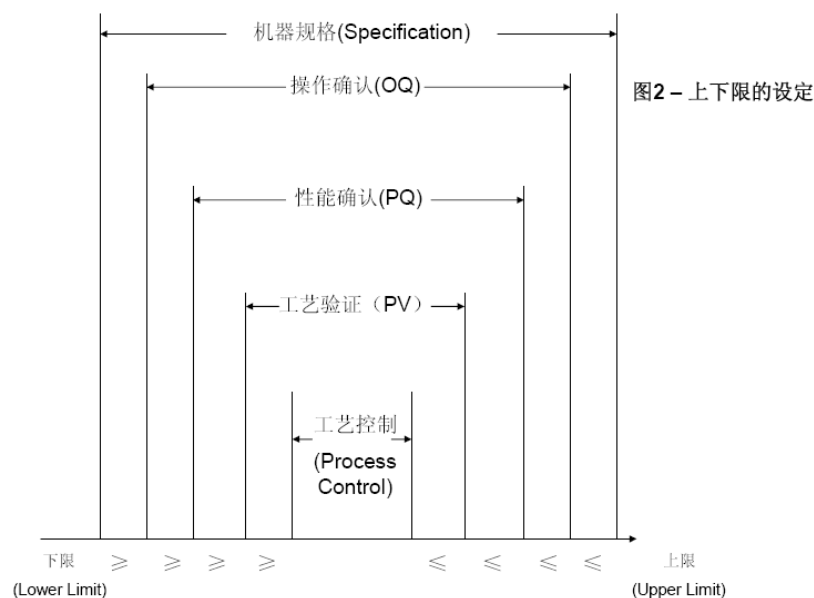
表 4 – PQ 检查项目和描述

序号	PQ 检查项目	详细内容
1	IQ 和 OQ 确认	IQ 和 OQ 在进行 PQ 前都已完成,如有偏差也已经得到解决。
2	仪表和校准确认	确认在 IQ、OQ 部分中确认的所有系统的仪表在执行 PQ 工作时,仍然在校准有效期内。
3	测量仪器校准确认	根据校准管理程序,列出、定义和分类在执行 PQ 时使用的所有测量仪表。所有测量仪表已经根据校准管理程序进行校准。校准使用的参考标准可追溯到国家标准。
4	取样计划	详细的取样计划,包括频率和检测项目。取样应由质量部门进行,或者在质量部门的监督下进行。
5	测试材料确认	PQ 所用材料的检测结果和数量都符合要求。所述材料的生产和检验记录已经得到审核和批准;如果在生产和检验中有偏差,也已经得到解决。
6	性能和取样确认	三批确认批,时间长度与生产班次相同;在确认批中模拟可能出现的中断情况,如联锁装置启动或者突然停电等。确认即使在最差情况下,压片机能够一致地生产出重量、厚度和硬度在规格范围内并且差异变化很小的片剂。片剂规格至少达到 USP 的最低标准。

对于片剂而言,关键指标是片重、有效成分含量、溶出度和硬度,次要的包括片厚和片剂的完整性。由于 PQ 主要是检测压片机的性能,可以只检测片重、硬度、片厚和片剂完整性。

关于 USP 的最低标准说明如下: USP<905>对重量变异的取样和测量做了规定,但没有规定片重差异的接受标准<sup>[8]</sup>;事实上 FDA 可以容忍的极限是 5%,制药企业应制定相当或更严格的标准。另一方面,21CFR211.101 (a)规定:“The batch shall be formulated with the intent to provide not less than **100 percent** of the labeled or established amount of active ingredient.”<sup>[1]</sup>制药企业应根据这两条制定一个合适的接受标准。

PQ 应挑战工艺上限和工艺下限。对于压片机而言,主要涉及的工艺参数一是速度,二是片重,三是压片力。速度是压片机本身和生产需要决定的;片重是药品配方决定的;压片力受到机器设置和片重的影响,压片力决定硬度,与生物利用度关系很大。由于生物利用度和药品配方已经很大程度上限制了片重和压片力的范围,因此,与机器相关的主要参数就是速度。应当确认在最差情况(worst scenario)下,速度上限和速度下限都能够生产出符合要求的片剂。通常的最差情况是大片重(大压片力);如果有多个产品,则应设计一种有代表性的最差情况。速度上限和速度下限的设置如下图。PQ 中的上下限与物料有很大关系,药品生产者应根据试验确定。



## 关于验证的两个问题

问题一：如何使验证方案适合不同国家的法规要求？

就各个国家法规要求的差异而言, IQ 和 OQ 并无太大差异。PQ 和工艺验证根据生产工艺、药典要求和各国法规要求而不同。清洁验证是最困难也是最耗费金钱的;有些制药企业宁可再建一条专用生产线,也不愿意做清洁验证。

因此,制药企业在验证时首先把 IQ 和 OQ 做好,事实证明 IQ 和 OQ 中的文件也是最难补的文件。PQ 可以在选定即将进入市场(例如美国)的产品后重新设计;清洁验证也应根据不同的法规要求进行设计。这是比较经济和现实的做法。



问题二: 如何正确看待验证?

21CFR210.1(a)指出, cGMP 仅规定了药品生产的最低要求。<sup>[1]</sup>验证并不是因为法规要求而产生的, 而是药品生产部分必要的质量活动的法律化。比如 IQ 检查校准和维护, OQ 检查操作的有效性, PQ 检查机器性能; 这些本就是制药企业应该做到的事情, 只是国家将其法律化后, 要求生产者建立相应程序和证据, 证明已经达到基本要求。除验证外, 制药企业还应完善其它质量活动, 为药品的安全性、有效性和一致性提供保证。<sup>[9]</sup>

另一方面, 对验证也不能要求过度; 否则将使民众支付不必要的费用来获得必要的药品。质量活动有一个核心概念: 质量保证度。质量保证到何种程度是合适的? 复核的人并不是越多越好, 灭菌时间不是越长越好, 验证也不是越精密越好。FDA 关于双人复核的规定以及一些统计学工具的应用, 能够给我们确定质量保证度时提供指南。中国目前的情况是总体上验证投入不足, 但某些部分做得过度。因此, 对于制药企业, 应当在符合法律和符合科学事实的基础上, 建立适合于本企业情况的验证体系。

### 参考文献

1. US FDA. 21 Code of Federal Regulations 210 – 211. revised at April 2007.
2. EMEA. EudraLex Volume 4, Annex 15: Qualification and validation. 2001.
3. US FDA. Improving Food Safety Through updating US FDA GMP Provisions (Docket No. 2004N-0230),  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/sep04/091704/04N-0230-emc00013-01.pdf>
4. ICH. Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients. 2001, 12.
5. US FDA. General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff. 2002, 33-34.
6. E. Niu, C. Cuffolo. PLC on drugs – The control system must comply with FDA regulations before it can be in operation for products. InTech, 2004, 11.  
[http://www.isa.org/InTechTemplate.cfm?Section=Article\\_Index1&template=/ContentManagement/ContentDisplay.cfm&ContentID=40229](http://www.isa.org/InTechTemplate.cfm?Section=Article_Index1&template=/ContentManagement/ContentDisplay.cfm&ContentID=40229)
7. US FDA. Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronics Signatures – Scope and Application. 2003.
8. United States Pharmacopeia. <905> UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS.
9. 刘禹. 中美 GMP 比较研究. 医药工程设计, 2007, 28 (6): 43-46.