

基于风险分析的工艺验证

作者：刘禹
手机：13651615863
E-mail: alex.liu.shanghai@gmail.com

摘要

本文讨论了工艺验证的逻辑基础和设计原则。并以一个原料药为例，展示如何通过工艺风险分析，定义工艺控制策略，并进而确定工艺验证的设计。

关键词

工艺验证，变异，充分必要条件，设计空间，工艺风险分析，故障树分析，潜在失效模式和后果分析，风险耐受程度

Process Validation based on Risk Analysis

Author: Liu Yu

Abstract

Logic basis and design principle of process validation are discussed. An example from process risk analysis to process control and then process validation design for an active pharmaceutical ingredient (API) is demonstrated.

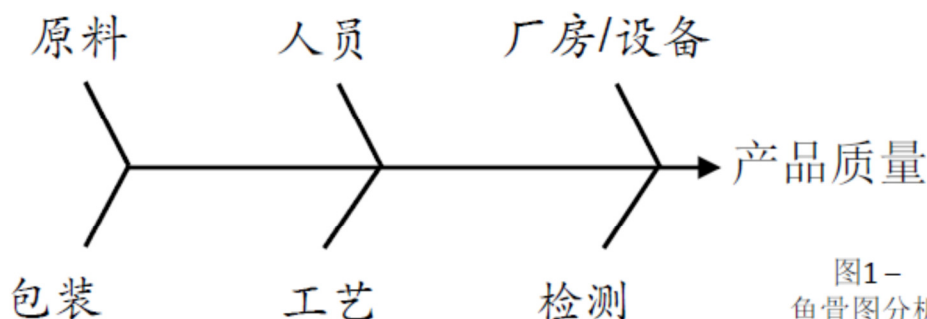
Key Words

Process Validation, Variation, Necessary and Sufficient Conditions, Design Space, Process Risk Analysis, Faulty Tree Analysis, Failure Mode and Effect Analysis, Risk Tolerance

前言

如何设计工艺验证，一直是很多验证人员感到头痛的问题。下面作者从工艺验证的逻辑基础出发，以一个原料药（API）工艺的“风险分析 - 工艺控制策略 - 验证设计”为例，介绍作者的经验。

工艺验证的逻辑基础



产品质量由上述多个要素决定，产品质量出现变异（variation），一定是由于某个或者某些要素出现了变异而引起的。产品质量要稳定在一定范围（规格）内，必须将原料、人员等要素控制在一定范围（规格）内；即这些要素是产品质量的“必要条件”。应当建立 SOP，控制要素的变异，并监控 SOP 的执行情况。

工艺验证的目的

这些“必要条件”，是否同时构成产品质量的“充分条件”，即“充要条件”？换句话说，按照 SOP 执行，是否能够保证每次都生产出符合规格的产品？这就是工艺验证的目的。

上述逻辑关系，可以推导出四个最重要的概念：

【验证顺序】首先定义“必要条件”，然后证明其是“充分条件”。因此，设备确认、方法验证和工艺验证是有顺序的。见图 2。

【挑战最差情况】上述“充要条件”是否在所有情况下都成立？如果我们可以证明上述关系在边界条件下成立，那么可以认为，边界以内的该关系也成立。

【趋势分析】在各个要素随着时间而波动的情况下，上述“充要条件”是否一直成立？

【设计空间】能否建立上述关系的模型，从而提供更准确的预测和控制？

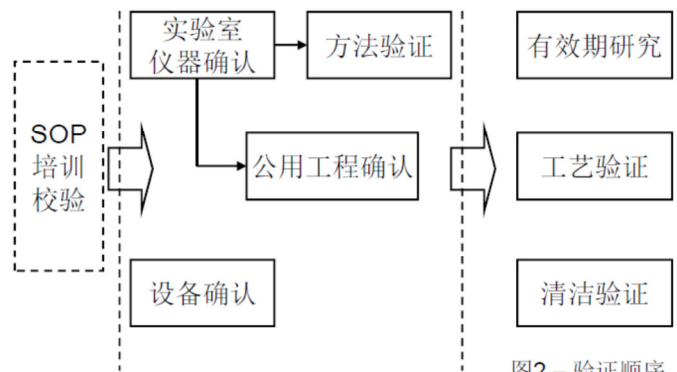


图2 - 验证顺序

工艺验证的“度”

工艺验证之前，不仅要了解变异的来源，而且要评估每个变异来源的可能影响^[1]；从而确定验证需求。绝对的“充要条件”是一种理想状态；但是越接近这种状态，我们就越有把握每次都生产出符合要求的产品，对于工艺就有更多的“信心（confidence）”。

变异来源通常包括：较宽的关键参数范围；来自于不同供应商的物料；不同生产设备；不同人员；批次均匀性；要素或者参数之间的组合（例如，对于干燥过程，不同批量所需的干燥温度/时间可能是不同的）。即使每个参数都只有一个设定点、每种物料都只有一个供应商、每种设备只有一台，验证也应当进行 3 批，以评估随机因素的影响。

想要在工艺验证中评估所有这些变异来源的可能影响，需要太多批次，经济成本和时间成本不现实。因此，我们通过下面风险分析来控制验证需求。

- 如果已经有历史数据证明变异的影响范围，那么就无需在工艺验证中再次评估。历史数据包括：研发数据、历史批次数据、偏差调查、设备确认等等。注意这里存在一个“历史数据 - 科学推理 - 结论”的过程，应当数据充分、逻辑合理，或者是常识。
- 对于已知没有相互影响的参数，我们可以假设它们是相互独立的，因此不需要尝试这些参数之间的组合。
- 对于范围较窄的关键参数，以及非关键参数，我们可以假设无需进行范围挑战。

设计空间 (Design Space)

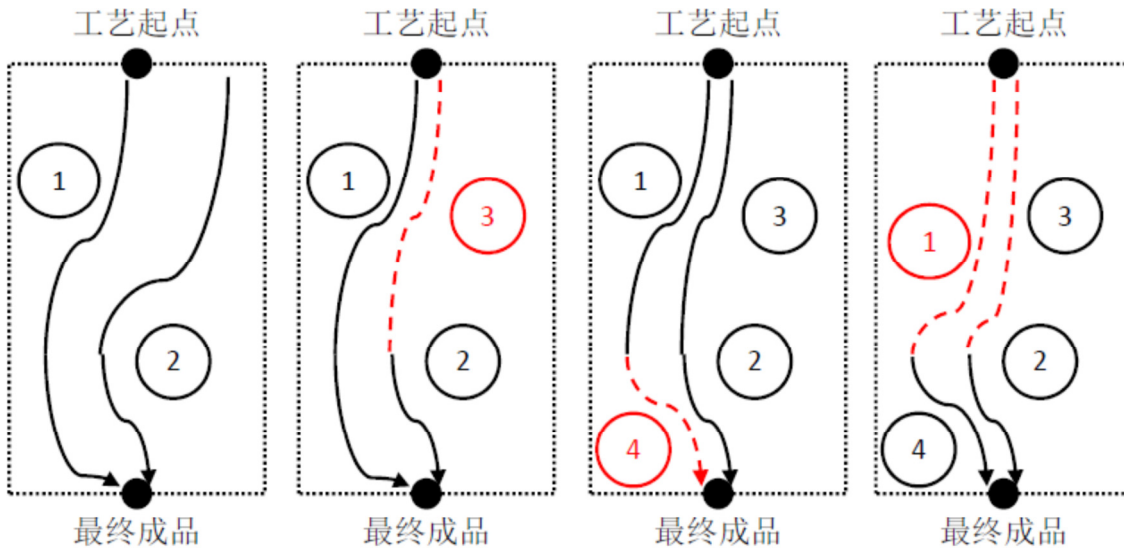
根据“充要条件”的逻辑关系，将产品质量作为因变量，各个要素作为自变量，可以用数学函数来表示产品质量与各个要素的关系：

$$y = f(x, y, z, m, n, p)$$

其中因变量 y 代表产品质量，是一个多维向量（例如，可以将含量、有关物质等质量指标各自作为一维，如果有 10 个质量指标，就是 10 维向量）； x 、 y 、 z 、 m 、 n 、 p 各自代表厂房设备、人员、原料、包装、工艺、检测等自变量，也是多维向量。如果我们有足够多的数据（足够多的批次），就可以计算出拟合函数。

这就是设计空间的理念，建立可以预测产品质量的数学模型，代表产品质量控制的更高级形态。要建立整个产品质量的设计空间，其所需数据量是不可想象的。我们可以小范围地建立某个关键质量指标的设计空间，举例见 ICH Q8 的 Appendix 2；即使这样，这仍然是个烧钱的东西，目前不是强制要求。

如上所述，我们在做验证之前的风险分析时，有各种假设。随着生产历史数据的积累，我们可能发现原来的某个假设是错误的，或者发现新的关键参数。因此，有必要进行趋势分析^[1]。这种趋势分析的通常形式是产品质量回顾（年度或者季度）。



- ◆ **研发最初确定的** 工艺控制策略。
- ◆ **放大和工艺验证** 发现风险3，因此调整工艺控制。
- ◆ **趋势分析**发现风险4，因此调整工艺控制。
- ◆ **变更**导致风险1的影响改变，因此调整工艺控制。

○ 需要避免的风险 - - - -> 调整后的工艺边界

图3 - 工艺知识的积累过程

工艺风险分析举例

下面是一个 API 工艺风险分析的举例：首先应用故障树分析（Faulty Tree Analysis, FTA）发现风险，随后应用和潜在失效模式和后果分析（Failure Mode and Effects Analysis, FMEA）评估风险控制 and 验证需求。

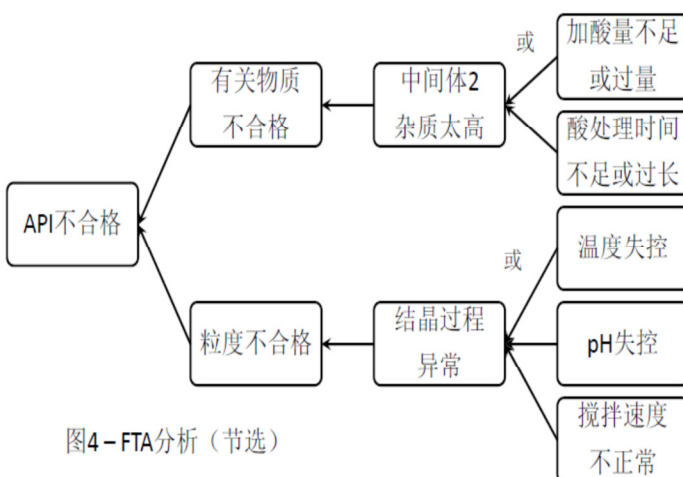


图4 - FTA分析（节选）

【风险 1】 中间体 2 生产过程中, 酸处理时间不同	
风险影响	S = 未知
小试研究证明, 过长的酸处理时间 (超过 4 小时), 导致成品杂质超标。但是目前还未知, 大生产情况下该时间是否会导致成品杂质超标。	
根据原因和历史数据, 判断风险出现可能性	O = 4
中间体 2 酸处理后, 离心需要分 6 锅, 只有 2 台离心机。因此, 先离心的一部分产品, 酸处理时间短 (估计 1 小时左右); 后离心的产品, 酸处理时间更长 (估计最长可能 3 小时)。	
当前发现风险的手段	D = 2
批记录中要求记录酸处理开始时间和离心结束时间, 计算可以得知最长酸处理时间。	
当前 RPN = S x O x D = 未知	
风险应对措施	重新评分
	S = N/A
	O = N/A
	D = N/A
采取措施后的 RPN = N/A	

【风险 2】 结晶工段有 5 个罐, 每批只使用其中一个罐, 各个罐之间的性能可能有不同。	
风险影响	S = 8
结晶罐可能影响结晶工序的关键参数是温度和搅拌速度, 进而影响产品粒度。	
根据原因和历史数据, 判断风险出现可能性	O = 1
结晶工序所需时间太长, 故使用多个罐适应生产需要。根据下面事实, 认为使用不同结晶罐对于不太可能导致不同的结晶效果: (1) 所有结晶罐设计相同, 由同一厂家建造; (2) 审核 5 个结晶罐的 OQ 数据, 发现这几个罐的性能一致: 实际搅拌速率都在 85 - 90 RPM 范围内; 将 500 L 水加热到 60°C (模拟生产条件) 的时间都在 50 - 60 分钟内; 将 500 L 水从 60°C 降温到 30°C (模拟生产条件) 的时间都在 50 - 60 分钟内。 (3) 根据类似结晶罐过去的维护记录, 搅拌速度不太可能变化。 (4) 每年对此类温度计进行校验, 无校验失败的情况。	
当前发现风险的手段	D = 2
(1) 批记录中会记录罐的编号。 (2) 批记录中对加温和降温速度有明确的时间要求。 (3) 每年对搅拌速度进行确认。 (4) 每年对此类温度计进行校验。	
当前 RPN = S x O x D = 16	
风险应对措施	接受该风险。工艺验证中, 不同批次应当使用不同罐, 以证实上面的结论。

FMEA 分析使用的 RPN 体系

RPN 值 = 风险影响程度 (S) x 风险出现概率 (O) x 不可探测度 (D)

影响程度 (S) 的评分

- 【1】:** 对工艺和产品质量基本没有负面影响, 同时对质量体系的坚固性的负面影响轻微。
- 【2】:** 对工艺和产品质量基本没有负面影响, 同时对质量体系的坚固性有较低负面影响。
- 【4】:** 对产品质量基本没有负面影响, 同时对工艺可能有一定负面影响, 或者对质量体系的坚固性有一定负面影响。
- 【8】:** 可能影响产品质量, 或者对工艺可能有关键负面影响, 或者对质量体系的坚固性有关键负面影响。

风险出现概率 (O) 的评分

- 【1】:** 很少出现 (例如, 不高于每年 1 - 2 次)
- 【2】:** 偶尔出现 (例如, 每季度 1 - 2 次)
- 【3】:** 有一定出现概率 (例如, 每月 1 次)
- 【4】:** 出现概率较高 (例如, 可能每周都出现)

不可探测度 (D) 的评分

- 【1】:** 错误非常明显, 一旦出错, 必定会被发现。
- 【2】:** 错误明显, 可以在操作前/使用中/使用后检查中发现, 或者在每批进行的 QC 检测中发现。
- 【3】:** 可以被 QA/部门日常检查发现, 或者被周期性的 QC 检测发现。
- 【4】:** 几乎不可能被日常检查或者检测发现。

风险控制目标

- RPN 值应控制在 18 以下, 如有可能, 最佳值在 12 以下。
- 如果采取措施后, 风险被消除, 则不再计算 RPN 值。
- 如果有无法控制在 18 以内的风险, 应提请质量会议, 审核决定如何控制到 18 以下, 或者是否接受该风险。

RPN 体系的验证

RPN 体系的定义, 代表了企业的风险耐受程度, 即风险控制的“度”。这个“度”不能太松, 否则太多风险容易放过去; 也不能太紧, 否则企业做不到。因此, 这个 RPN 体系是需要验证的, 使用历史数据 (例如过去发生的偏差), 来检验这个 RPN 体系是否符合公司的风险耐受程度。这个验证报告也是很有意义的培训资料, 让员工有实例可以学习, 以加深对“度”的理解。由于公司的风险耐受程度可能由于市场环境、法规环境或者公司战略的变化而变化, 对这个 RPN 体系的适用性, 应当定期进行审核。

【风险 3】 生产批量范围 200 - 500 kg	
风险影响	S = 未知
虽然不同批量对于工艺参数控制的目标值是一致的，但是由于批量不同，达到工艺参数目标值的时间可能不一致；另外由于批量不同，搅拌和干燥效果也会有差异。未知这些差异对于产品质量的影响。	
根据原因和历史数据，判断风险出现可能性	O = 4
批量不同是由于市场需要。	
当前发现风险的手段	D = 1
批生产指令明确说明批量。	
当前 RPN = S x O x D =	
未知	
风险应对措施	(1) 由于不同批量使用的设备一致，因此工艺验证中，只挑战最大批量和最小批量。为考虑随机因素的影响，每个批量应当至少生产 2 批。
	(2) 工艺验证后，重新对本风险进行评估，并根据工艺验证结果，审核是否有必要在批记录中对不同批量的工艺控制作出区分。
	重新评分
	S = N/A
	O = N/A
	D = N/A
采取措施后的 RPN =	
N / A	

根据上述分析，确定工艺验证设计如下：

批次	1	2	3	4
批量 (kg)	200	200	500	500
结晶罐编号	1	2	3	4
酸处理时间	1 - 3 小时	---	1 - 3 小时	---
干燥曲线	评估	---	评估	---
批内均匀性	评估	评估	评估	评估
批间一致性	评估			

设计说明：

第 1 批和第 3 批，评估批量可能对酸处理时间和干燥曲线造成的影响。

验证批次中，如果有可能，尽量由不同人员操作不同批次，尽可能同一物料使用不同批次。以评估随机因素的影响。

【参考文献】

[1] FDA, Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Practices, 2011。