

## ASTM E2500 确证方法 --

### 关键质量属性 & 关键工艺参数 & 关键方面

贾晓艳 柯争先

#### 篇首语

关键方面的确定应以产品和工艺为核心，并基于科学和风险的原则。

#### 术语解释

关键质量属性 (Critical Quality Attributes, CQA)：指产品的物理、化学、生物或微生物性质或特征，应在适当的限度、范围或分布之内，以确保预期的产品质量。

关键工艺参数 (Critical Process Parameter, CPP)：该工艺参数的波动会影响到产品关键质量属性而应该被监测或控制，以确保能生产出预期质量的产品。

关键方面 (Critical Aspect, CA)：生产系统的关键方面通常是功能、特征、性能，和持续保持产品质量和患者安全所必须的生产工艺和系统的性能或特征。他们应该在科学的产品和工艺的理解基础上进行确定并记录。

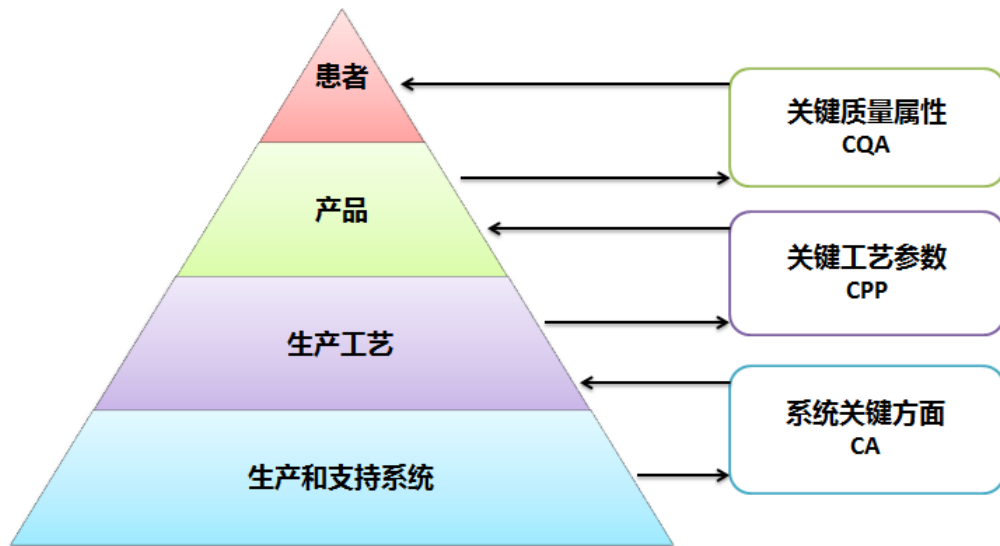
确证 (Verification)：是一个系统的方法，用来证实生产系统、单独或联合操作，是否符合其预定用途，是否已正确安装，并正确运行。这是一个总称，它包括所有确保系统适合其用途的方法，如确认，调试和确认，确证，系统验证或其他。

#### ASTM E2500 确证方法

ASTM E2500 -13 《制药、生物制药生产系统和设备的规范、设计和确证标准指南》以风险和科学为基础的方法，对潜在可能影响产品质量和患者安全的生产系统和设备的规范，设计和确证进行描述。同时还描述了一个系统的、高效的和有效的方式，确保生产系统和设备符合预期的使用目的，而且对与产品质量和患者安全相关的风险进行有效管理。

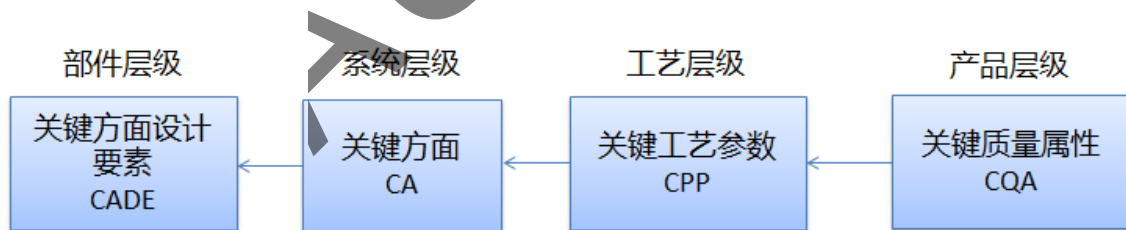
#### 关键质量属性 CQA & 关键工艺参数 CPP & 关键方面 CA

PDA 技术报告 54-5 《生产系统设计、确认和运行活动中的质量风险管理》中，应用了下图 (Figure 6.1.1-1 制药生产层级图) 不仅形象的展示了从“患者”到“生产和支持系统关键方面”之间的关系，还清晰的展示了关键质量属性 CQA、关键工艺参数 CPP 与关键方面 CA 的关系。



在上图中，对应患者层面需确定产品预期用途并预先定义质量目标（关于临床相关性，效力，和安全性），即质量目标产品概况（QTPP），再确定产品的关键质量属性（CQA），然后工艺的每一步均必须考虑关键质量属性且必须将工艺风险评估与关键质量属性（CQA）相关联。工艺参数和质量属性关键水平基于对患者和产品质量的潜在影响。通过对工艺进行分析，确定支持工艺的生产系统范围，同时识别各相关系统的关键方面（CA）。

PDA 技术报告 54-5 还给出了工艺开发流程（Figure 6.1.1-2 工艺开发流程图），根据箭头流向可以看到，这种新的基于科学和风险的模型，它是正向的、自上而下的过程：患者 → CQA → CPP → CA → CADE 的过程，这即是对基于产品知识和工艺知识提出系统关键方面最好的诠释。



### 关键方面 CA 的确定

在工艺开发阶段，应当定义关键质量属性 CQA，关键工艺参数 CPP，关键方面 CA，和关键方面设计元素 CADE。

关键方面 CA 的识别应该与定义设计元素相结合。最初，这些元素是在开发管路仪表图（P&ID）和功能说明 FS 时记录下来的。

关键方面 CA 的确定需要对工艺进行分析，确定支持工艺的生产系统的范围，同时识别各相关系统的关键方面。本系统表征方法是基于对工艺风险评估的分析以及收集的主要生产系统的相

关信息的，包括记录的关键质量属性 **CQA** 和相关关键工艺参数 **CPP**，工艺风险评估是在工艺开发和工艺控制策略定义阶段进行的。因此，在评估中某些系统不会得到直接的处理；默认情况下，任何不被处理的系统都与工艺或产品质量无直接关系。该方法的输入、处理流程和输出的总结。

关键方面 **CA** 可以直接从工艺风险评估导出。从工艺的角度表征系统具有多重效益，因为它提供了设备实现工艺（尤其是 **CPP**）的方式的整体视图，从而确保产品质量（尤其是 **CQA**）。当采用质量源于设计 **QbD** 方法时将更有价值。

### **工艺用户需求 PUR 与关键方面 CA**

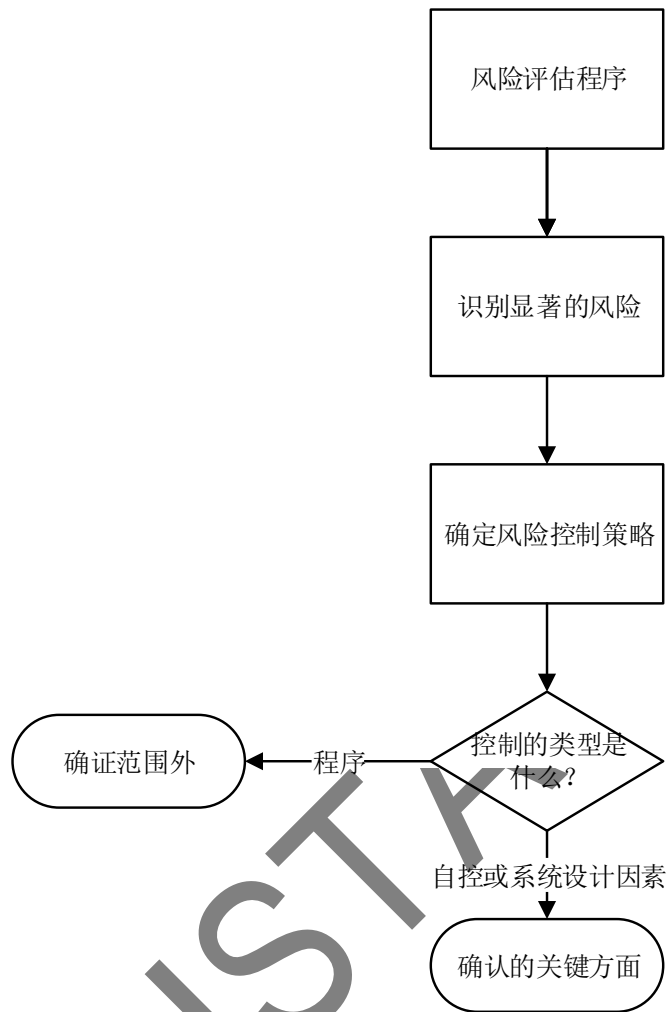
识别需求中的工艺用户需求 **PUR** 及对应的技术系统设计的关键方面：

- 工艺用户需求 **PUR** 应在早期或是最开始就识别-关键方面可以识别 **PUR** 存在的风险并设计开发（将关键方面作为风险控制措施）。
- 关键方面 **CA** 可以通过迭代设计进行变更-**PUR** 就不会变更（除非项目范围变更）。
- 工艺用户需求 **PUR** 将通过工艺验证测试，典型的是一个 **PQ** 或 **PV**-关键方面通过工程（调试）测试和确认，典型的是 **IQ** 或 **OQ** 形式（传统的确认文件形式）。
- 全部的对象都是来保证满足工艺用户需求 **PUR**。

需要所有必要的职能部门 **SME** 参与，包括工艺开发、工程、验证和质量，以确保产品、工艺和系统长远目标都能得到适当的处理。

### **质量风险管理 QRM 与关键方面 CA**

质量风险管理理念融入一个生产系统的设计和建造中，代表系统的关键方面可以确证测试和确认。一个基于上述信息的简略工艺流程图如关键方面识别流程图（参考：**ISPE** 基于风险分析的调试和确认）所示。



按照确认的特定要求，关键方面及其关联的可接受（设计）标准必须进行记录，并经过合适的包含质量部门在内的主题专家 **SME** 进行审核。使用以下方法可以达到：

- 作为风险评估的一部分
- 作为设计确认的一部分
- 作为确证计划的一部分
- 作为确认方案的元素（传统的确认文件体系）

### 总结

关键方面是工程解决方案需要符合工艺控制策略。它们通过针对两个标准的风险评估设计：

1. 设计方面需要一个给定的工艺用户需求 **PUR**
2. 设计方面需要控制一个可识别产品质量或患者安全风险（**CQA&CPP**）

关键方面应通过确证文件证据进行确证。

### 参考文献：

1. **ASTM E2500-13 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment**  
美国材料与试验协会（ASTM）E2500-13 制药、生物制药生产系统和设备的规范、设计和确证标准指南
2. **ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development**  
ICH Q8(R2) 制药开发
3. **ICH Q9 Quality Risk Management**  
ICH Q9 质量风险管理
4. **ICH Q10 Pharmaceutical Quality System**  
ICH Q10 制药质量体系
5. **EU GMP Annex 15: Qualification and Validation**  
欧盟 GMP 附录 15 确认与验证
6. **ISPE GPG Applied Risk Management for Commissioning and Qualification**  
国际制药工程协会（ISPE）良好实践指南（GPG）基于风险的调试和确认
7. **ISPE Guide Science and Risk-Based Approach for the Delivery of Facilities, Systems, and Equipment**  
国际制药工程协会（ISPE）指南 基于科学和风险的设施、系统和设备交付
8. **PDA Technical Report No. 54-5 Quality Risk Management for the Design, Qualification, and Operation of Manufacturing Systems**  
美国注射剂协会（PDA）TR No.54-5 生产系统设计、确认和运行活动中的质量风险管理