

浅谈制药企业设施、设备变更管理

许 艳 张慧云 陈苏玲 田 园 (兰州生物技术开发有限公司质量保证部, 甘肃 兰州 730046)

摘 要: 制药企业的变更管理需要确保变更不对产品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响。随着新版《药品管理法》、《药品上市后变更管理办法》及相关变更指导原则的相继颁布, 变更的管理有了更多要求, 企业也面临了诸多挑战。本文以设施设备变更管理为例, 介绍制药企业变更管理研究思路, 也可为其他类变更管理及实施提供参考。

关键词: 制药企业; 设施设备; 变更管理

设施、设备是保证制药企业生产的基础条件之一。在实际生产中, 因为设施设备的革新、替换, 变更较为常见。设施设备变更根据其变更内容有新增、替换、功能扩展、淘汰、位置变化等类型。为控制变化过程中的风险, 持有人需基于风险考量, 结合产品特点及变更实际, 对变更开展充分的研究和验证, 必要时还需上报药监部门进行批准或备案。确保变更不对产品质量安全性、有效性、质量可控性产生不良影响, 确保变更后的设施设备可持续稳定的生产出符合预定用途和注册要求的药品。

1 设施、设备变更管理整体思路

《药品生产质量管理规范》要求企业应建立变更控制系统, 对所有影响产品质量的变更进行评估和管理。制药企业变更管理总体思路包括变更申请、变更评估、变更实施、变更批准、变更跟踪等, 部分企业可能还包含变更实施通知、变更延期、变更实施计划更改等流程对变更进行动态管理补充。设施、设备变更管理思路可参考上述流程执行。

1.1 变更的申请

变更的申请由需求部门发起。当有多个需求部门时, 应指定其中一个部门发起变更, 其他部门进行协助。变更申请需明确变更内容, 说明变更的原因及科学依据。对于设施、设备变更内容还需明确变更前后设备差异, 如设施设备的性能、与制品接触的材质、操作原理、生产工艺的匹配性等。质量保证部对其内容进行审核, 根据其是否为生产工艺设备及其对产品质量的安全性、有效性、质量可控性影响进行初步分级。

1.2 变更的评估

为了节约企业成本, 控制变更带来的风险, 变更实施前必须开展与之风险等级相适应的评估, 评估应充分考虑其产品特点、变更事项、变更程度, 以确认变更对产品质量的安全性、有效性、质量可控性影响。变更评估不但需对其可行性和必要性进行审核, 而且需确定其风险和受益。根据风险评估结果, 制定风险控制措施, 并依据风险和产生影响的程度对变更进行风险定级, 风险由高到低分别为重大变更、中度变更、微小变更。风险定级可进一步指导确认变更的管理类别, 即审批类、备案类、报告类。对于非工艺相关的设施、设备, 因其

不影响生产工艺和注册信息, 其变更符合 GMP 要求即可。

1.2.1 风险管理在变更管理中应用

变更都应当评估其对产品质量潜在的影响。风险管理在变更中是必要的, 有效的风险和效益的平衡, 有利于合理分配、利用企业资源, 甚至可以起到降本增效的作用。对于设施、设备变更风险评估可采用正式和非正式两种形式进行, 但科学的分析工具是有必要利用的。风险评估的初期建议设计通用的评估检查表, 对核心的、共性的风险采用提问的方式进行评估, 即风险识别。当某些问题简单的评估表格无法概述, 可启动正式的风险评估, 此时的风险评估可以是全面的也可以是针对某个具体问题的评估, 旨在发现变更带来的风险, 加以消除或控制。风险评估前端管控程度, 体现了企业质量管理成熟度。

1.2.2 设施设备确认与验证的范围及程度应基于风险评估

变更中验证活动不到位, 会导致设施设备状态未得到有效维护, 从而影响变更的有效性。系统影响性评估 (SIA) 是评估系统的运行、控制、报警和故障情况对产品的质量影响。系统影响性评估适用于大部分的公用系统、厂房设施及生产设备等, 通过评估可确定其验证的深度及广度。对于有直接影响的还应考虑关键部件评估 (CCA) 或系统风险评估 (SRA), 其中 CCA 基于硬件风险, SRA 基于产品和工艺风险。通过对关键部件或关键设计要素进行进一步风险评估, 对中、高风险因素需采取措施来进行控制。常规的控制措施有更改设计、建立或细化操作规程, 优化用户需求、进一步的确认及验证活动等。

1.2.3 计算机化系统验证的范围及程度应基于风险评估

设施设备配套计算机化系统的需按计算机管理要求开展。计算机化系统评估主要包括初步风险评估和功能风险评估。初步风险评估一般进行 GxP 关键性评估, 对于评估为 GxP 关键系统的需进行进一步的评估, 包括风险影响分级、软硬件分类评估、21 CFR Part11 适用性评估等。其中风险影响分级用于指导系统备份评估周期等日常管理工作。软硬件分类评估意义在于针对不同计算机化系统软、硬件类型, 实施不同的验证。21 CFR

Part11 适用性评估旨在确定该系统是否适用电子签名、电子记录,从而指导日常使用管理及验证管理。基于以上评估确定计算机化系统管理可增减的生命周期活动。

1.3 变更的实施

变更的实施需制定有效的实施计划,实施计划需基于前瞻性的风险评估输出,可参考的建议措施有设施设备用户需求提出(URS)、供应商选择、设计确认、工厂测试、现场测试、安装确认、运行确认、性能确认、设备清洁验证,旧设备退役确认,设备操作 SOP 起草、批生产记录工艺规程更新,使用日志、计量验证台账更新等,必要时还需进行环境确认及图纸的更新。变更实施计划需明确责任人,规定具体完成期限。对于不能按期完成时,需经评估重新制定期限,对于不能按计划执行的变更需对原因进行说明并经评估,必要时可调整实施计划。

1.4 变更批准

变更实施计划按期完成后需对其完成情况和结果进行确认,并收集相关证明资料。质量保证部审核其实施的结果以及对产品质量或质量管理体系产生的影响,由生产管理部、质量检定室等相关科室进行复审,最终由质量负责人确认变更是否批准实施。对于批准实施的变更,质量保证部应该以书面文件及时通知申请部门,若实施中附条件要求的,应在通知中一并进行告知。

1.5 变更跟踪

变更跟踪涉及情况有两种。一是质量保证部变更管理人员需定期对批准后的变更进行回顾总结,评价变更后的设施、设备运行情况,对变更效果进行评价。二是变更的执行周期较长,为保证变更管理的及时、有效,需对变更实施情况进行阶段性跟踪,重点对变更实施进行总结评估,包括关键行动节点完成情况,周期性阶段总结等内容。

2 偏差引发的变更

当变更与偏差及重复发生的偏差相关时,企业应按偏差调查流程对偏差进行根因调查,评估其对产品质量的潜在影响。根据偏差的调查结果,制定合理的纠正预防措施。若有必要变更可作为纠正预防措施输出,并执行变更流程。以生产过程中用于投料称量的天平为例,在对天平检定时发现示值误差超标准要求,此时调查评估应考虑以下方面:示值误差超标准原因,持续的时间,是否影响称量结果的准确,是否影响产品质量,是否有批次关联等。当以上问题得到全面调查及处理,确认天平满足不了称量需求时需对其进行变更。

3 关联变更

设施设备类变更涉及的产品不同,变更程度不同,变更的复杂程度也不尽相同。有时候变更发生不是单一的,设施设备类变更可能伴随或引发其他变更。如设备的更新换代可能引起工艺的变更。此时宜采用关联变更管理思路进行管理。在考虑设施设备类变更管理通性问

题同时还需关注关联变更对产品质量安全性、有效性、质量可控性带来的叠加风险,并结合各项变更要求分别开展研究工作。如关键设备的变更往往关联工艺改进或物料的改进,此时需考虑工艺验证、稳定性研究、可比性研究等工作,当以上研究不能证明风险可控时,也可能涉及到非临床研究和临床研究。此时变更的风险定级应参考其中最高级别进行管理。

4 变更的沟通交流

企业变更指导文件应该参考法规及指导原则,尽可能细化变更管理类型、分类及相关技术要求,以增强企业变更管理的适用性及可操作性。但因变更的复杂多样性,设施设备类变更由于前提条件不同,所带来的风险也不尽相同,再好的文件也不能群尽所有变更。故在变更管理中需加强沟通。变更的沟通应涵盖整个变更管理周期,包括变更申请、评估及实施计划制定。变更沟通不应该仅局限企业内部,还应该加强与药监部门的联系。以确保变更的研究与其风险程度相当,变更的上报类别符合法律法规的要求,提高企业变更效率,降低变更风险。有效的变更管理系统需以知识管理为基础,知识的管理也是变更灵活管理的基础。鼓励企业跨学科组织专家委员会,从而在研发、生产、质量、工程管理方面进行知识的共享和沟通,整合多个来源的信息,对可能引起产品质量或工艺稳健的变化的根因进行识别控制。此外整个生命周期内持续监测、回顾和分析得到的知识也对变更的灵活实施提供了科学和风险控制保障。

5 展望

本文浅谈了制药企业设施、设备变更管理,但在实际生产过程中变更类型还有很多,如工艺变更、物料变更等。现有的上市后变更申报和监管,对企业和监管机构均带来了巨大负担。随着 CHQ12 及国内各类变更指导原则的陆续发布新的变更监管工具和实现方法被引入,使得变更实施趋于可规划、可预测,如既定条件(ECs)、批准后变更管理方案(PACMP)、产品生命周期管理文件(PLCM)等。上述管理工具的应用,有效利用质量风险管理的理念,减少相似内容的申报,并促进一致性,可实现各监管当局的法规和指南的一致,节约变更成本,提高变更效率。但也对申请人在变更质量研究和管理上提出了更高的要求,这是大部分药企的薄弱环节需要大家共同努力。

参考文献:

- [1] 金显军,周森彪.浅谈制药企业的设备管理[C]//设备润滑与液压学术会议,2004.
- [2] 何远树.浅谈制药企业特种设备管理[J].机电信息,2010(26):56-58.
- [3] 周群.浅谈制药公司设备管理与维护[J].化学工程与装备,2017(2):216-217.
- [4] 薛殿辉,等.浅谈制药企业设备安全管理与维修[J].现代盐化工,2017(02).