

醋酸甲羟孕酮法规符合性认证过程中的难点及对策

翟天赐

(佳尔科生物科技南通有限公司)

【摘要】本文讨论了在醋酸甲羟孕酮法规符合性认证过程中面临的难点以及应对策略。主要包括清洁验证过程中难以确定清洁取样点的问题和各系统人员对认证工作的准备不足等挑战。通过详细的问题剖析和解决方案提出,成功克服了这些困难,最终取得了出口欧盟证明文件。

【关键词】醋酸甲羟孕酮;法规符合性认证;清洁验证;难点;问题剖析;解决方案;认证准备

Difficulties and countermeasures in the certification of medroxyprogesterone acetate

Zhai Tianci

Garke Biotechnology Nantong Co., LTD

[Abstract] This paper discusses the difficulties and strategies in the certification of medroxyprogesterone acetate. It mainly includes the difficulty in determining the cleaning sampling point during the cleaning verification process and the insufficient preparation of the system personnel for the certification work. Through detailed problem analysis and solutions, successfully overcome these difficulties, and finally obtained export documents to the EU.

[Key words] medroxyprogesterone acetate; regulatory compliance certification; cleaning verification; difficulties; problem analysis; solution; certification preparation

一、目的

根据公司 2022 年度制定的计划,醋酸甲羟孕酮要在 2022 年度完成出口欧盟证明文件的申报工作,并顺利取得资质证书。

二、背景

在改计划的实施过程中,遇到了一些困难,其中有技术上的难点也有实施过程中操作细节的困难点,在我和各个 QA 的努力下,最终克服了困难,顺利取得证书。

三、实施过程

1、问题剖析:在清洁验证实施过程中,对于清洁取样点未进行评估,无法说明清洁取样点的代表性。

个人观点及解决方案:设备的清洁一般可分为手工清洁和自动清洁方式,或两者的结合。手工清洁的方式特点是主要由人工持清洁工具,按预定的要求清洗设备,并根据目测确定清洁的程度,直到清洁完成。自动清洁的方式特点是由自动化的专门设备按一定的程序自动完成整个清洁过程的方式。清洁方式的选择应考虑设备材料结构、产品的性质、设备用途及清洁方法能达到的效果等各个方面。

一般如反应釜体积庞大且内表面光滑无死角,生产使用的物料和产品易溶于水或溶剂,这种情况适合采用自动清洁加手工清洁相结合的方式。如摇摆式颗粒机这类设备死角较多,难以清洁,或如气流粉碎机生产的产品易粘结在设备表面,易结块,则需要采用一定程度的拆卸并进行手工清洁方式。

凡是死角、清洁剂不易接触部位如带密封垫圈的管道连接处,压力、流速迅速变化的部位如有歧管或岔管处,管径由小变大处,容易吸附残留物的部位如内表面不光滑处,都视为最难清洁的部位。

设备最难清洁部位的确定依据:设备材质(不锈钢、搪玻璃)、构造(管道连接处、两面或三面夹角处、表面不光滑处、相对静止处)、尺寸(管径由小变大处、歧管或岔管)。

取样点确定依据:各类设备最难清洁的部位,关键部位、代表性部位、结构材质不同部位、取样点方便性和重现性、设备总尺寸。

根据公司每个设备构造,最难清洁部位和取样点具体描述如下:

①反应釜:材质一般为不锈钢或搪玻璃,内表面光滑,连接处圆弧设计,不存在死角,容易清洗,不锈钢反应釜均经抛光处理。

最难清洁部位:温套管与罐交界处、出料口。

序号	最难清洁部位	确定依据
1	温套管与罐交界处	设备构造(管道连接处)
2	出料口	设备构造(管道连接处)、尺寸(管径由小变大处)

②离心机：材质为不锈钢，经抛光处理，内表面光滑，手工清洗，不存在死角。

最难清洁部位：转鼓上转角、转鼓下转角、转鼓圆锥顶端、圆锥底部与转鼓底部交接处。

序号	最难清洁部位	确定依据
1	转鼓上转角	设备构造（两面夹角处）
2	转鼓下转角	设备构造（两面夹角处）
3	转鼓圆锥顶端	设备构造（相对静止处）
4	圆锥底部与转鼓底部交接处	设备构造（两面夹角处）

③热风循环烘箱：材质为不锈钢，经抛光处理，内表面光滑，手工清洗，不存在死角。

最难清洁部位：烘盘夹角、烘架夹角、烘箱底部交接处、烘箱门上密封条交接处。

序号	最难清洁部位	确定依据
1	烘盘夹角	设备构造（三面夹角处）
2	烘架夹角	设备构造（三面夹角处）
3	烘箱底部交接处	设备构造（连接处）
4	烘箱门上密封条交接处	设备构造（连接处）

④双锥回转真空干燥器：材质为不锈钢，表面光滑，连接处圆弧设计，不存在死角，手工清洗，容易清洗。

最难清洁部位：上下法兰交接处、筒体上下转角处。

序号	最难清洁部位	确定依据
1	上下法兰交接处	设备尺寸（管径由小变大处）
2	筒体上下转角处	设备尺寸（管径由小变大处）

⑤摇摆式颗粒机：材质为不锈钢，内表面光滑，手工清洗，不存在死角。

护网座子交接处、料斗转角处、滚刀转角处、滚刀轴与端盖交接处、下料口3面夹角处、下料口转角夹角处。

最难清洁部位：料斗与滚刀端盖交接处、料斗与机械防

序号	最难清洁部位	确定依据
1	料斗与滚刀端盖交接处	设备构造（连接处）
2	料斗与机械防护网座子交接处	设备构造（不光滑处）
3	料斗转角处	设备构造（转角处）
4	滚刀转角处	设备构造（转角处）
5	滚刀轴与端盖交接处	设备构造（连接处）
6	下料口3面夹角处	设备构造（三面夹角处）
7	下料口转角夹角处	设备尺寸（管径由小变大处）

⑥混合机：材质为不锈钢，表面光滑，连接处圆弧设计，不存在死角，手工清洗，容易清洗。

最难清洁部位：上下法兰交接处、筒体上下转角处。

序号	最难清洁部位	确定依据
1	上下法兰交接处	设备尺寸（管径由小变大处）
2	筒体上下转角处	设备尺寸（管径由小变大处）

⑦过滤器：材质为不锈钢，表面光滑，连接处圆弧设计，不存在死角，手工清洗，容易清洗。

过滤器最难清洁部位：过滤器网板、精过滤器滤芯。

序号	最难清洁部位	确定依据
1	过滤器网板	设备构造（孔径小）
2	精过滤器滤芯	设备构造（孔径小）

实施效果：针对共线的5类设备编制了设备最难清洁部位的评估，并根据评估增加设备清洁取样点15个，二次对清洁验证方案进行调整，并且额外增加化学残留量和微生物限度检查的表格共计15份。在考虑单一取样没有代表性、无法充分验证清洁效果时，根据验证指南的要求，对于结构

复杂的设备系统，采用表面擦拭法和淋洗法2种取样方法实施取样操作；对于辅助器具，例如烘箱中的烘布/盖布，过滤器的滤芯等部件，采用产品专用的方式进行管理，从根本上避免了交叉污染的风险，同时使得清洁验证方案的项目减少约20.0%，QC实验室取样量以及检测量也对应减少约

20.0%，最终顺利完成清洁验证；在接受现场检查时，针对检察官提到的10个不同的取样点，均在评估中得到体现，因此对5份清洁验证资料检查以零缺陷通过。

2、问题剖析：由于各系统人员并未经历过法规产品的确认、验证及认证工作，导致各系统人员对于整个实施过程中的侧重点并不了解，无法做到有效的核查，以避免偏差的发生。

个人观点及解决方案：在进行车间设备确认/工艺验证以及清洁验证的过程中，结合历史经验，总结容易出现的错误，根据各个系统的职责分工制定了验证期间注意事项条款并进行培训。具体内容如下：

(1)、生产车间

A 核对所有的设备使用日志填写内容与批生产记录上体现的内容、时间、批号的一致性；同时检查是否有缺失的设备使用日志，并确保设备使用日志盖有受控章，封面信息填写完整；

B 核对所有的车间物料使用记录与批生产记录的一致性，包括数量上、批号上以及时间上的一致性；同时核对领料单与车间物料使用记录的一致性，包括数量上、批号上以及时间上的一致性；

C 核对车间现场计量器具、仪表编号与批生产记录的一致性；同时检查确认是否在校验有效期内、计量器具的使用记录内容是否与批生产记录一致、是否在每天使用前进行校验，确保是使用前进行校验；

D 根据批生产记录上体现出的操作人员，核对主文件的培训情况，确保人员均经过培训；

E 确保洁净区内各类辅助记录填写的准确性及完好性；

(2) 设备工程部

A 根据验证的时间段，检查对应设备的维保记录，确保维保正常进行，没有遗漏；

B 根据生产日期，确保纯化水及空气净化系统运行、检测、维保、更换以及洁净区内辅助记录填写的完整性及准确性；

C 核对车间所用仪表均有校验证书，并在有效期内，校验量程符合工艺使用要求。

(3) QC 实验室

A 根据批生产记录上的QC取样日期、取样人以及设备确认、清洁验证中QC的取样日期、取样人，确保QC实验室相应的中间产品、成品的取样记录以及取样工具清洁记录的一致性；尤其需要注意设备确认中的额外取样，工艺验证本身额外的取样留样以及稳定性的取样，避免出现漏取或漏检以及取样量不符合要求等现象的出现；

B 根据生产所用原料的清单，核对QC原料的取样记

录、取样间的清洁记录、天平的使用记录等取样间的一套记录的完整性及准确性；以及对应的时间段内所用器具的校验有效期。

(4) 仓库

A 根据生产所用原料的清单，核对仓库收货记录、初检及称量记录、货位卡，确保数量上与车间领用一致，并且没有额外的领用，若有领用，需要有合理的说明；尤其注意罐区物料的发放及复验期问题；

B 根据批生产记录，核对所用的聚乙烯袋，要求聚乙烯袋需要按照EP的要求进行过检测；

实施效果：在整个认证过程中，各系统按照上述细则对过程进行监督，组织各分管QA对监管系统进行核对，其中针对25台设备确认过程共发现缺陷52条，全部进行改正；针对3批工艺验证批记录共发现缺陷7条，全部进行改正；发现清洁验证过程中涉及的取样时间与传递窗以及取样辅助记录一致性的缺陷共计12条，全部进行改正；针对设备工程部公用设施系统与生产进度不匹配而出现的缺陷有5条，均在现场及时发现并改正。整个监督系统的运行，使确认/验证的错误率由15%降低至2%。最终确保确认及验证工作的一次性通过，并且保证了各系统之间有效的关联性，为认证过程的检查提供有力保证。检查官在查阅确认/验证资料时，未发现明显错误，该检查项已零缺陷顺利通过。

3、问题剖析：在认证工作的准备过程中，通过模拟检查发现六大系统人员对于模拟现场检查时的应答存在以下问题：1、岗位的文件熟悉程度不够；2、回答问题容易偏题，缺乏应答技巧。

个人观点及解决方案：根据存在问题制定专项计划，按照生产系统、质量系统、设备设施系统、物料系统、包装与贴签系统、实验室系统进行分类，设定六大系统第一发言人和第二发言人；先有各系统人员组织内部人员根据实际操作结合公司内部文件制定GMP问答题目，然后交质量管理部进行审核修改，确定后开展培训和加强练习工作。

实施效果：组织讨论后设立六大系统第一发言人和第二发言人，并根据各自职责范围要求整理定稿GMP问答题库，其中QC实验室200题；仓库100题；设备工程部100题；生产技术部200题；质量管理部200题；综合管理部50题；共计850题。通过训练及模拟问答检查，各系统发言人对题库掌握率达到90.0%以上，进一步提高了面对检查官提问时的应答能力和应答机巧。在现场检查时，检查官提出的问题有接近70.0%是在准备阶段的问答中出现的，因此各系统发言人能够准确的回答检察官的提问，使得醋酸甲羟孕酮在接受江苏省药品监督管理局连续三天的现场GMP符合性检查时，以六条一般缺陷项顺利通过，并取得出口欧盟原料药的证明文件。

作者简介：翟天赐；性别：男；民族：汉；出生年月：1990年8月；籍贯：江苏徐州；学历：本科；二级学院：佳尔科生物科技南通有限公司；职称：工程师；研究方向：原料药法规符合性认证。