

## 小型制造设备和实验室设备确认

### 范例分析 GAMP 5

#### 制造设备和实验室设备天平：软件类别 3

##### 概要：

从业人员通过 GAMP 5 模板将操作手册掌握在手中，该手册出于风险考虑将在 GMP 环境下使用计算机支持的系统。取决于由此归类的软件，执行计算机系统确认或多或少会成本过高。

今天几乎不存在不以数字、软件支持技术见长的制造设备和实验室设备。因此，此篇短文将关注小型设备中所使用的软件。该软件的名称为所谓的“嵌入式软件”。

##### 概要：

GAMP 5 是一种实际操作指南，它可以支持工程师和质量管理人员提供基于风险、用于 GMP 生产领域的计算机系统确认的策略。由于基于风险确认软件，会花费更多的时间和更高的成本。

今天，大多数制造设备和实验室设备都基于用于计算机操作的系统。此篇短文将关注小型设备中的部分软件；常称为“嵌入式软件”。

##### 关键词：

GAMP 5，小型制造设备，小型实验室设备，风险、软件类别，模板，天平

### 1. 引言

在制药产业的生产和质量控制的许多工艺步骤中发现了称重位置（分析和实验室天平、容器天平、称重天平、筛选控制天平）。因为它们几乎存在于每个生产和质量控制中，所以非常适合用于考虑 GAMP 5 的实用性。

一般而言将它们归入到小型制造设备和实验室设备中，虽然在工艺链中完全扮演着

生产和质量相关的角色。提示：出于对以下 GAMP 5 的考虑，我们将 100% 在内存可编程的控制系统或在个人电脑解决方案中作为软件实现的称重技术解决方案排除在外，也不能作为小型设备进行归类。

单独的、数据侧未连接的天平进一步丧失其重要性，今天通过（双向）数据传输连接到系统已经成为标准配置。此时可能涉及到简单的数据备份，但是也包括复杂控制过程中的双向数据融合。关于过程数据可追踪性的默认值将导致数据联结和自动的数据备份（脱离纸张）。当然要考虑到操作（操作阶段）以及设置/校准（安装和校准阶段）的访问权限。但是今天涉及到划分等级的访问权限，即使在天平中也得到了圆满解决。

取决于天平的使用和装配（软件）将发现从属的 GAMP 5 类别。

出于上述天平实例中的原因应执行类别分类。基于现有的 GAMP 5 指导方针将赞同适当的计算机系统确认（GMP 操作手册的附录 11）。

## 2. 处于进程中的天平

以下将描述天平的两个十分典型的适用于制药生产和质量控制的使用情形。

### 2.1 范例分析 1:

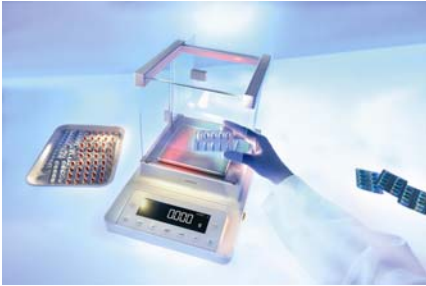


插图 1: 天平作为独立设备，软件类别 3 (Sartorius 可视化)

- 天平将视为“独立”设备。这意味着该设备不与任何传输数据用于再处理的系统相连接。
- 实例是：质量控制中的天平。
- 天平配备有可在标准硬件元件上运行的商务软件。根据 GAMP5，这些天平将显示“未配置的产品 - 具有 GAMP 软件类别 3，硬件类别 1”。
- 这些天平可以在研究和开发、生产或分析/质量控制中使用。

➔ 天平将视为“成品设备 (OTS)”。

无需任何计算机确认。不能进行数据迁移。存在设计说明书 (URS) 和需求规格说明。充分贯彻 IQ/OQ，通过风险分析加以支持。

## 2.2 案例分析 2:



插图 2: 天平, 连接到系统, 软件类别 3 (Sartorius 可视化)

- 此处将天平与系统中的临时数据存储和传输一起考虑。
- 它们已与系统相连接。前提条件是, 上级系统将经受计算机确认。
- 在天平中不会发生特有的数据处理和长时间数据存储。
- 将可在标准硬件元件上运行的商务软件集成到天平中。这意味着, 这些天平将根据 GAMP5 显示“未配置的产品 - 具有 GAMP 软件类别 3, 硬件类别 1”。
- 这些天平可以典型的在研究和开发、生产或分析/质量控制中使用。

示例: 净化室中的化学药品添加剂天平; 具有条形码读取连接的天平

➔ 这些天平可视为黑匣子系统。无需任何计算机确认。存在设计说明书 (URS) 和需求规格说明。充分贯彻 IQ/OQ, 通过风险分析加以支持。额外的数据接口检测(确保过程数据迁移, 可以通过抽样调查实现最佳的、有案可循的确保)。

### 3. 一般操作方法

在选择设备后，出于确认考虑要满足过程连接的属性（这不是主题，例如根据 URS 默认值选择一个天平，按照所需的最低净重）：

1. 检查供货商的 QM 系统
2. 风险分析
3. 创建用户技术文档

#### 3.1 检查供货商的 QM 系统

GAMP 5 类别 3 强调 '产品'（参见 GAMP 5，章节 7.1.1）。在概要中特别代表强调 '用户化的应用程序' 的类别 5。在所有情况下将建议使用安装的制造商 QM 系统去检测工艺流程的透明度（参见 GAMP 5，章节 7.3）。该 '产品' 必须安装到供货商（制造商）的 QM 进程中（在各种情况下皆是如此）。

开发软件的一个特点是，软件开发时的技巧和方法的供货商证明是以合适的实践方式为基础的（参见 GAMP 5，表 7.1）。软件必须根据质量安全系统进行控制并有组织的生成，因为不可能对软件进行质量“进入测试”。

对于在 GMP 相关环境中所使用的天平（'产品'）的供应商，以下风险考虑范围不久前同样适用：

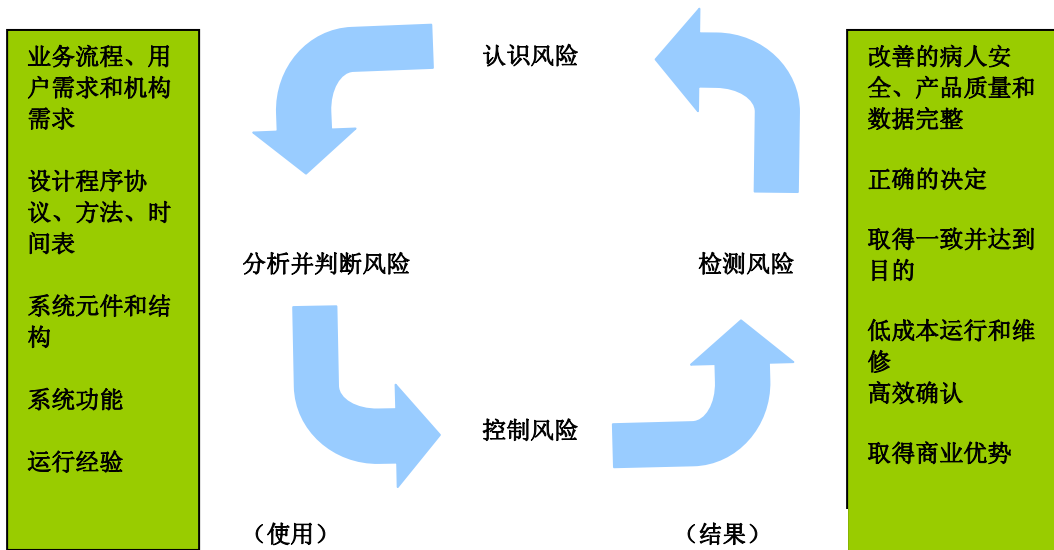


插图 3：基于风险使用适合的 GMP 计算机支持的系统（源自 GAMP 5 操作手册（ISPE））

此外还需注意：只有当产品明显符合目标组需求并可论证适合时，才能投入到市场中（此处：在制药工业中使用）。

### 3.2 质量风险管理

出于供货商角度将显示由 GAMP 5 中列出的分析类型构成的通用实践经验：

- 以可用信息为基础的基本分析（也包括参考材料）
- 采用调查表的邮政审计
- 现场审计

邮政审计与现场审计的比例大约为 10：1。原因在于，用户的风险考虑适用于小型制造设备和实验室设备，而此处是适用于天平，这将导致风险较小。供应商方面将通过最佳的模块软件使用得到支持。必须提交证明。

为了避免产生影响，处于进程中的天平不扮演 GMP 相关角色：它所扮演的角色为，在净重中（作为平台天平或容器天平），在质量控制中（作为分析天平或实验室天平），作为计量天平（加满，精确剂量），在药片生产中（药片重量）或作为带控制功能的筛选天平（包装领域）。不久前用户将其作为 GMP 相关的进行分配。

### 3.3 质量源于设计

一般而言，欧洲立法着眼于，在设计设备时特别强调质量标准并使之成为一体(Lit. ICH Q 10, EU GMP 操作手册附录 20)。

如同在插图 1 中所提及的那样，开发软件的一个特点是，所使用的技巧和方法供货商证明是以合适的实践方式为基础的（参见 GAMP 5，表 7.1）。

<b>GMP 风险分析</b>	
<u>技术文档信息:</u>	
公司	Sartorius AG
机器型号:	精密天平MSA2203S-000-DE
机器编号:	

插图 4: 天平风险分析技术文档 (Sartorius AG)

作为支持，合适的供货商将为用户提供产品相关的风险分析或模板（例如风险分析净化、风险分析软件）。它们最低程度可用于减少项目组的暂时花费，如果合适，可 100% 应用到用户的技术文档中。顺利执行的风险分析应该作为以下花费的合适预过滤器。通过可追踪性矩阵确保关于风险分析的鉴定测试的可追踪性。

此处，用户的个别情况考虑以及文件政策的结果起着决定性作用。

### 3.4 用户 - 文件

一般而言,在 GAMP 5 中将建议使用基于风险、相关的鉴定材料的内容和范围(Lit. EU-GMP-操作手册 15、20; ICH Q 8、9、10; GAMP 5)。

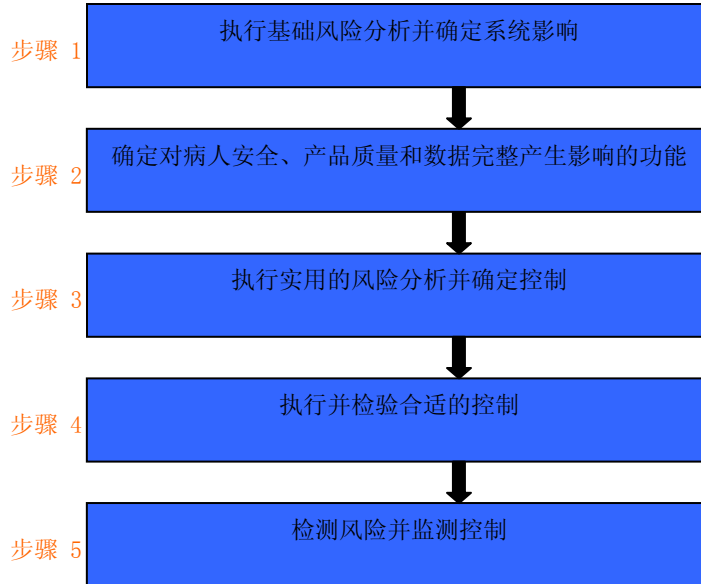


插图 5: 基于风险使用适合的 GMP 计算机支持的系统 (源自 GAMP 5 操作手册 (ISPE))

对于软件类别 3 的小型制造设备来说,总结步骤 1 至 3 是有意义的(插图 5)。在 GAMP 5 操作手册的第 7 章节中将展示基于风险、适用于不同系统类别的行动可能性:

**关于类别 3 (未配置的产品):**

“对于类别 3 的传统产品可以在单次分析中掩盖所有相关的风险,如同插图 M3.6 中所显示的那样。对于特殊的系统可以确定,需要进行其他分析并作相应的计划。”

(源自: GAMP 5)



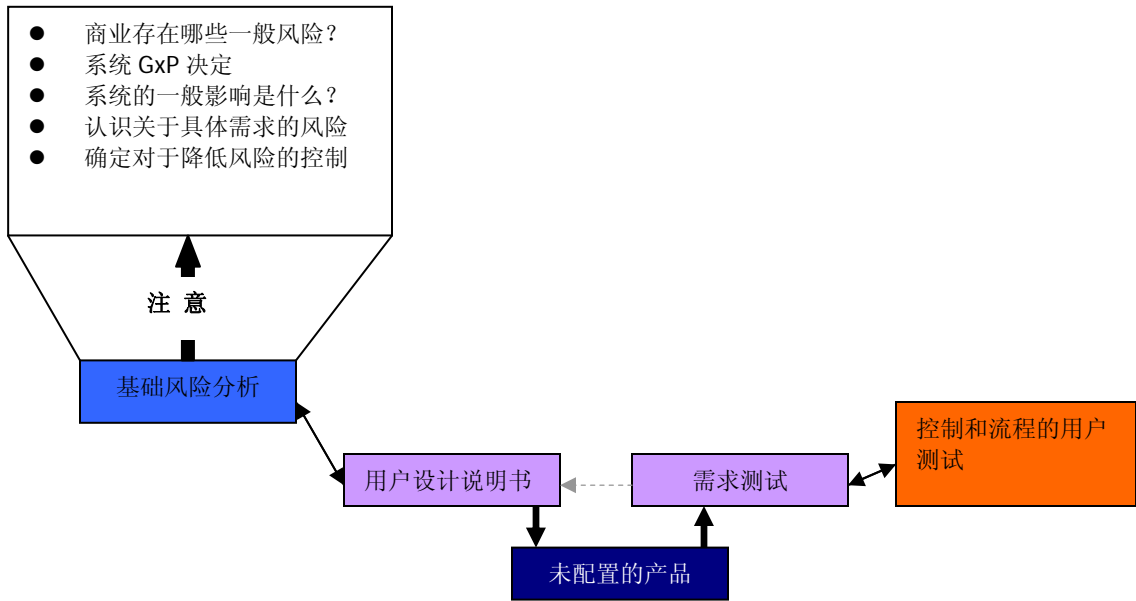


插图 6：基于风险使用适合的 GMP 计算机支持的系统（源自 GAMP 5 操作手册（ISPE））

### 适用于软件类别 3 的天平的基础风险模板

所选的分析矩阵：

**W** = 出现故障的概率：

频率，可能出现多少次故障，相对于总量。

<b>W</b>	百分比估计	点
不可能	低于 1 %	1
中等	至 50 %	2
高	高于 50 %	3

**A** = 对产品质量或病人/运输者的影响

<b>A</b>	点
几乎没有影响	1
中等严重故障	2
极其严重故障	3

**E** = 发现概率，受影响：

- 控制的数量（在生产期间，交付时，检查，...）
- 控制的花费

<b>E</b>	百分比估计	点
高	高于 50 %	1
中等	至 50 %	2
不可能	低于 1 %	3

**RPZ** = 风险优先数（分析）

根据公式计算风险优先数（RPZ）：

$$\text{风险优先数 (RPZ)} = (\mathbf{W}) \times (\mathbf{A}) \times (\mathbf{E})$$

计算后，各个风险优先数的范围是：

$$1 \leq \text{RPZ} \leq 27。$$

风险优先数可以作为结果输入到 GMP 临界栏中。无论如何应该作记号，是否涉及到 GMP 临界风险（自  $\text{RPZ} \geq 3$  起有效）。哪些风险优先数作为“临界”、“可接受”或“非临界”归类将取决于风险优先数值范围的所选等级。因此，用户必须在了解对病人安全的影响后，才能定义作为“临界”、“可接受”或“非临界”归类的风险优先数范围。

归类为临界的风险优先数，必须定义并转化补救措施。

这些措施可能是被占用的、能控制风险的测试和流程。也包括组织措施，如规定、培训等或系统更改。目标一直在于控制风险。在通过措施后将再次分析风险，以便

显示现在可控制的风险。

摘录源自一个天平的风险分析模板：

编号	功能/对象	潜在故障	分析			GMP 临界	措施/注解	分析			GMP 临界
			W	A	E			W	A	E	
15	计算机确认	没有或错误确定，是否需要计算机确认				H	确定是否需要计算机确认				H
		故障查询				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
		虽然需要，但未执行计算机确认				L					L
		故障结果				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
		不符合 GMP 的作业									
编号	功能/对象	潜在故障	分析			GMP 临界	措施/注解	分析			GMP 临界
W	A	E	W	A	E						
16	访问权限	未授权的用户不能使用分配的功能				H	确定标准软件的访问权限，可能使用这些功能				H
		故障查询				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
		不能确定访问权限				L					L
		故障结果				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
		不合理的数据交流									

插图 7：摘录源自天平风险分析技术文档（Sartorius AG - 创建人：Steinbeis Transferzentrum 药品- 医疗卫生器材 - 化妆品）

在这篇文章中将详细涉及到风险技术文档。这与 GAMP 5 中所强调的基于风险的使用相吻合。当然，制造商将提供所有必需的标准技术文档（制造商证书和产品证书、技术规格/数据页、运输者手册（SOP）和 DKD/USP 测量日志）。每位有资格的制造商都能提供该服务，并附加提供使用寿命相关服务（校准、保养）。

在范例分析 1 中：

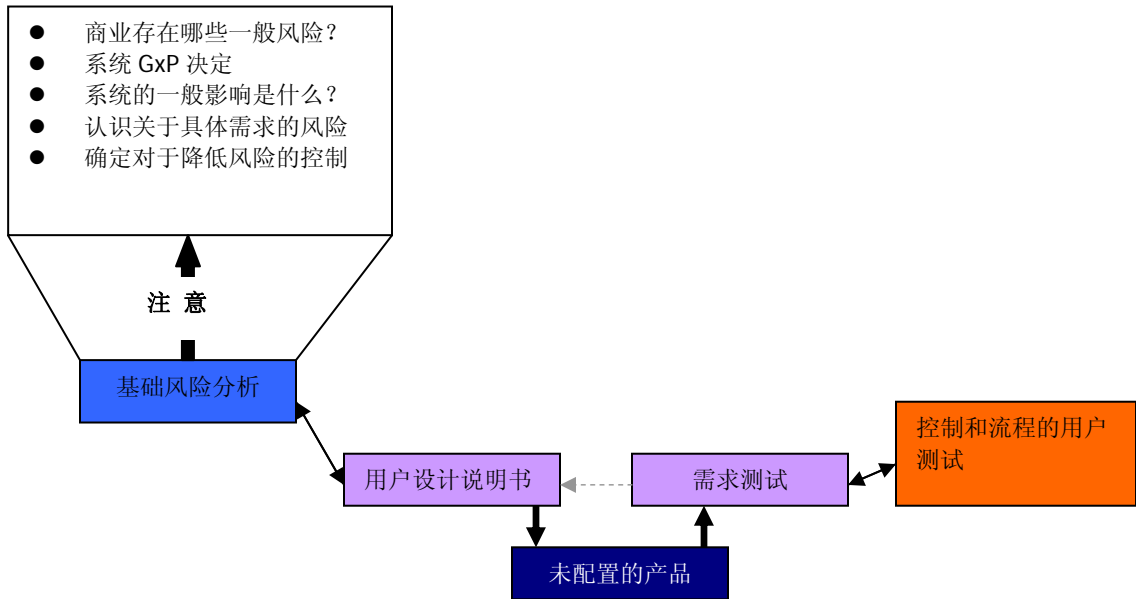


插图 8：基于风险使用适合的 GMP 计算机支持的系统（源自 GAMP 5 操作手册（ISPE））

此处无需任何计算机确认，因为涉及到“独立”设备。不能进行数据迁移。  
充分贯彻 IQ 和 OQ，通过风险分析加以支持。应该存在设计说明书，随后将创建需求规格说明。显示如何转化来自设计说明书的要求。

在范例分析 2 中：

参见插图 8。

作为范例分析 1 的扩展将检查数据接口，以确保数据迁移。这可以通过抽样调查实现最佳的、有案可循的确保。

未进行源代码检测。

如在范例分析 1 中充分贯彻 IQ 和 OQ，通过风险分析加以支持，同样在范例分析 1 中应该存在设计说明书和需求规格说明。

#### 4. 最后的备注:

供货商的 QM 系统在小型设备中同样十分重要，例如天平。通过准备好的供货商审计和供货商技术文档应用可以在前期阶段就明显减少花费。此外，制造商必须注意并占用“质量源于设计”附加物，因为一般而言，质量的“进入测试”要承担风险。作为小型制造设备和实验室设备的天平，与其他系统和设备相比较，归类并不复杂。可以根据 GAMP 5 的建议（基于各自的风险考虑！）、一直以 GAMP 5 所允许的‘花费少’模式进行花费确认。此外支持由制造商（作为专家）提供的风险模板和技术文档，时间和花费减少。

## 技术文件:

良好的自动生产实践经验, 版本 5 (GAMP5), ISPE 2008。

欧洲联盟委员会, 企业和工业: 关于生产人类和兽医药品的良好实践经验的欧盟指引, 部分 1 - 对医药产品的基本要求, 附录 15 “资格和确认”, 2001 年 7 月。

欧洲联盟委员会, 企业和工业: 关于生产人类和兽医药品的良好实践经验的欧盟指引, 部分 1 - 对医药产品的基本要求, 附录 20 “质量风险管理”, 2008 年 3 月。

ICH Q 8, 药物开发: 2008 年 11 月。

ICH Q 9, 质量风险管理: 2005 年 11 月。

ICH Q 10, 药品质量体系: 2008 年 6 月。

## 撰稿人:

Ingrid Müller 博士教授 (HS Albstadt-Sigmaringen, 制药工业技术大学课程)

Elke Weber 工学硕士 (HS Albstadt-Sigmaringen, 制药工业技术大学课程)

Hartmut Meier 工学硕士 (IHM Hartmut Meier 工程局, Engen)

Klaus Thornagel 工学硕士 (Director ISPE D.A.CH)

Ingolf Popel 市场/销售/服务副总裁 (赛多利斯科学仪器(北京)有限公司)

如果需要更多关于在GAMP5环境下的小型实验室设备风险分析的信息和内部培训, 请联系我们 (e-mail: [ssil.gamp5@sartorius.com](mailto:ssil.gamp5@sartorius.com))