

# 试论《良好自动化生产实践指南(第5版)》指导下药品生产与流通企业计算机化系统的验证

梁毅\*, 焦蒙(中国药科大学国际医药商学院, 南京 210009)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1736-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.02

**摘要** 目的:基于《良好自动化生产实践指南(第5版)》(GAMP 5)框架下的5个基本要素,探讨药品生产与流通企业中计算机化系统的验证。方法:在GAMP 5的指导原则下,介绍计算机化系统的概念和分类,分析计算机化系统验证的普遍情况与特殊情况、必要性、监管需求,并对质量风险管理的原理与方法在计算机化系统验证的生命周期的各个阶段进行阐述。结果:由操作系统、不可配置组件、可配置组件与定制组件4个主要部分构成的计算机化系统,其生命周期由概念提出、项目实施、系统运行、系统退役4个阶段构成,验证分为设计确认、安装确认、运行确认和性能确认4个环节。质量风险管理在GAMP 5中体现在其沿用了人用药物注册技术要求国际协调会(ICH)Q9中提出的质量风险管理原则。结论:GAMP 5指导下的计算机化系统验证,可证明该系统能符合《药品生产质量管理规范》等各项法规和预定用途,确保系统运行稳定可靠。

**关键词** 良好自动化生产实践指南;药品生产与流通企业;计算机化系统;验证

## Discussion on the Computerized System Validation of Drug Production and Distribution Enterprises under the Guidance of *Good Automated Manufacturing Practice* (5th Edition)

LIANG Yi, JIAO Meng (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To discuss the computerized system validation of drug production and distribution enterprises based on the 5 basic elements within the framework of *Good Automated Manufacturing Practice* (5th Edition) (GAMP 5). METHODS: Under the guidance of GAMP 5, the concept and classification of the computerized system were introduced, the generality, particularity, necessity and the regulatory requirements for computerized system validation were analyzed and the principles and methods of quality risk management in each stage of life cycle of computerized system were described. RESULTS: The computerized system mainly consisted of operating system, non-configurable components, configurable components and customized components, It had a life cycle of 4 stages (concept proposing, project implementation, system operation and system decommission), and the verification of the system included design validation, installation validation, operation validation and performance validation. The quality risk management in GAMP 5 was reflected by the application of the quality risk management principles in the Q9 issued by the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). CONCLUSIONS: The computerized system validation under the guidance of GAMP 5 can prove that the system conforms to the *Good Manufacture Practice of Drugs* and other regulations and ensure stable and reliable system operation.

**KEYWORDS** *Good Automated Manufacturing Practice*; Drug production and distribution enterprises; Computerized system; Validation

无论是在药品生产还是药品流通过程中,计算机化系统(Computerized system)应用均日益普遍,其运行的稳定性与可靠性已成为药品质量控制过程中的关键点<sup>[1]</sup>。因此,如何加强对其验证的技术与管理显得极为重要。由于我国2010年版《药品生产质量管理规范》(GMP)与《药品生产质量管理规范实施指南》在计算机化系统验证方面所涉及的内容较少,国内药品生产与流通企业在GMP实施和实践中,对计算机化系统的验证无论在深度还是广度方面都达不到药品质量控制所需要的要求。为此,笔者在基于《良好自动化生产实践指南(第5版)》(GAMP 5)的框架下,探讨了药品生产与流通企业中计算

机化系统的验证问题。

### 1 问题的导入

GAMP由国际制药工程协会(ISPE)主编,目前已发行至第5版,即GAMP 5。其为药品生产与流通企业提供了计算机化系统验证的基本框架,并提供了一些实用的方法与工具。与前几版相比,GAMP 5重点强调了质量风险管理,详细阐明了应用于计算机化系统验证中的基于质量管理体系的完整生命周期、其方法与阶段的设定、明确了供应商的风险评估等。GAMP 5框架涵盖了5个基本要素,即产品和流程的理解、基于质量管理体系的生命周期方法、可增减的生命周期活动、基于科学的质量风险管理方法、充分利用供应商的活动。本文基于GAMP 5框架下的这5个基本要素,进行计算机化系统的

\* 副教授,硕士生导师。研究方向:国内外药品注册、药品质量管理与监督。电话:025-86185035。E-mail:ly606@sohu.com

验证研究。

## 2 计算机化系统及其验证

### 2.1 计算机化系统的定义与分类

2.1.1 计算机化系统的定义 严格来说,计算机化系统并不等同于计算机系统,前者是一个广泛的系统范围。我国2003年版《药品生产验证指南》对计算机化系统的定义为:受控系统、计算机控制系统以及人机接口的组合体系。欧盟2008年版GMP中也涉及到计算机化系统,并将其定义为计算机系统控制下的工艺过程或操作方法。而计算机系统是指对一系列硬件以及相关软件的设计与组合,并共同执行特定的一种或几种功能。GAMP 5认为,计算机化系统是一系列系统范围,包括自动化生产设备、自动化实验室设备、过程控制盒过程分析、制造执行、实验室信息管理、制造计划规划的临床实验数据管理、警戒和文件管理系统等,以及硬件、软件和网络组件及控制功能与相关文件<sup>[2]</sup>。总而言之,计算机化系统包含计算机系统在内,是一个更广泛、包含内容更丰富的系统。计算机化系统的构成见图1。

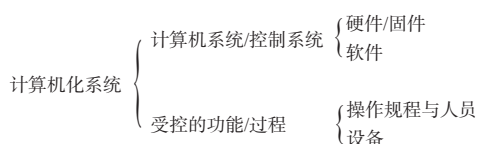


图1 计算机化系统的构成

Fig 1 Composition of the computerized system

2.1.2 计算机化系统的分类 GAMP5认为,不同类别的计算机化系统是由不同系统组件构成的。目前,GAMP 5将计算机化系统的组件分为操作系统、不可配置组件、可配置组件与定制组件。这些组件又由硬件和软件构成。

对于软件而言,有4个类别<sup>[3]</sup>,第一类为基础设施软件,分为市场售卖的分层式软件和基础设施软件工具,包括操作系统、数据库引擎等;第二类为不可配置软件产品,分为不能通过配置以适应具体业务流程的系统或只可使用默认配置的可配置系统,包括COTS软件、仪表仪器等;第三类为可配置软件产品,此类产品提供了标准化的界面和功能,以使配置适合用户的具体业务流程,具体包括实验室信息管理系统(LIMS)、管理控制与数据获取(SCADA)、企业资源规划(ERP)等;第四类为定制应用软件,为满足客户特殊需求而开发的软件,因为用户缺乏使用经验及系统可靠性资料,此类软件在验证时会更加严格。

对于硬件而言,GAMP 5将其分为两个类别:标准硬件组件和定制的内置硬件组件。计算机化系统验证并非是一概而论的,根据软件和硬件的不同分类,以及其具体的风险、复杂性与应用情况,不同的组件所需实施的验证内容以及验证侧重点是不同的。比如,定制软件所要求的验证方案远远比基础设施软件复杂,因为后者应用广泛、操作简单,而前者复杂、风险较高。在实际生产过程中,药品生产企业可配置的组件相对较多,因此本文重点阐述可配置软件的一般生命周期验证方法。在对可配置组件有了一定了解后,不可配置组件则可在在此基础上,应用简略的生命周期方法进行验证。

### 2.2 计算机化系统的验证

2.2.1 计算机化系统验证的普遍情况 验证是证明软件、硬件或工作现场程序系统、设备能够按照预定的标准,始终进行

正常工作并生成合格产品的手段。计算机化系统验证是指对用于药品开发及生产的计算机化系统,是否安装要求规格的系统进行合理开发,且在运用开始后是否进行合理管理,作出评估和确认的行为。

根据GAMP 5的指导原则,笔者认为,计算机化系统验证与厂房、设备与设施的验证有很大的相似之处。因此,一个计算机化系统的验证也可被分为4个环节:设计确认、安装确认、运行确认和性能确认。GAMP 5中应用了生命周期方法对计算机化系统进行验证分析。

2.2.2 计算机化系统验证的特殊情况 如果计算机化系统是一个生产流程或系统的组成部分,则不需要进行特定的和独立的计算机化系统验证。这种情况则要求对产品与流程的理解非常深,且关键工艺参数能在设计范畴内被准确、可靠地预测和控制。此时,生产过程内的计算机化系统符合预定用途的行为,可通过文件存档的形式、流程验证或对整个流程或系统的持续质量验证来进行充分证明。对于自动化生产设备,应当避免对单独的计算机化系统进行验证。因此,为确保完全自动化的设备合规且符合预定用途,此时计算机化系统的验证应作为综合工程方法的一部分。

### 2.3 计算机化系统验证的必要性

2.3.1 法规要求 随着信息化的发展,无论是美国、欧盟还是人用药物注册技术要求国际协调会(ICH)或世界卫生组织(WHO),均对计算机化系统验证提出了要求。美国FDA于1983年出版了《计算机检查指南》,在其第十一部分对电子签名及电子记录作出了要求<sup>[4]</sup>;在欧盟GMP原料药基本要求中也提到了计算机系统的应用,并在其附录十一中简单描述了验证<sup>[5]</sup>;在ICH Q7A(原料药的优良制造规范指南)第五节中也提出了计算机化系统;在WHO的GMP中,在文件部分也提出了计算机储存的使用;在我国2010年版GMP第六章“物料与产品”中,提出了计算机化仓储管理以及实验室的计算机管理。这些均对计算机化系统提出了一定要求,为了使其稳定而可控地工作,必须进行验证。

2.3.2 监管需求 在历史上,曾多次出现各种药害事件。如美国仿制药生产公司Able Laboratories Inc(简称“Able公司”)在2005年5月发生了一起药品召回事件,是美国最大的药品召回事件之一。美国FDA文件称,Able公司无法准确告知监管机构其药品质量测试不合格的具体时间,有时甚至用合格数据替代这些不合格数据。报告中还提到,主管和实验室分析人员曾通过“剪切和粘贴”的方式来替代计算机内的原始记录。为了保证药品的质量,防止假药劣药以及不符合标准的药品进入市场,监管部门需要企业提供的药品生产数据应具有原始性、完整性与准确性。

## 3 GAMP 5指导下的计算机化系统生命周期与风险管理

### 3.1 计算机化系统的生命周期

根据GAMP 5,计算机化系统的生命周期包含了从最初的概念提出到最终的系统退役之间的所有活动,主要由以下4个阶段构成:概念提出、项目实施、系统运行、系统退役<sup>[6]</sup>。其中,概念提出是指企业确定验证对象,并确认该项目启动。

3.1.1 项目实施 包括制订计划,规范、配置和编程,验证,报告与发布等环节<sup>[7]</sup>。关键的支持流程还包括风险管理、变更和配置管理、设计审查、可追溯性以及文件管理。

首先,在制订计划时,应根据风险评估、系统构架和分类以及供应商评估来确定,在该阶段,通常还需要完成用户需求书(URS)<sup>[8]</sup>。其次,关于规范、配置和编程,供应商可能会提供规范,其作用是实现对系统的开发、验证和维护。规范、配置和编程活动的需求取决于系统的类型与其预定用途。第三,验证是用来确认系统满足了规范文件的要求的,贯穿于整个项目实施阶段,包括多个阶段的审查与测试。测试的侧重点是识别与纠正缺陷,同时证明该系统满足需求,有如下一系列不同类型的测试:正常情况测试、无效情况测试、可重复性测试、性能测试、容量/负载测试、回归测试、结构测试等,这些测试可单一或混合使用。第四,报告与发布应该按照可控的和以文件形式存档的方式对系统在运行环境中进行,并将其发布到运行环境中。在项目实施阶段结束时,需要提交计算机化系统的验证报告,该报告应对所进行的活动、与计划的偏差、未完成事宜和纠正措施进行总结,并提供系统符合预定用途的声明。

3.1.2 系统运行 在一个项目的概念提出并进行实施后,该项目所形成的系统就进行到运行阶段。系统运行可能会持续几年甚至几十年,在运行过程中,必须得到合理的维护、更新等。运行阶段大概分为以下几个步骤:系统移交、服务管理和性能监控、突发事件与纠正和预防措施(CAPA)、变更管理、定期审查、持续性管理、安全和系统管理以及记录管理。

系统移交是一个重要的流程,意味着系统从一个团队正式转移到另一个团队,新的团队需要对该系统的操作、原理、责任等有明确的认识。

服务管理应确保制定了支持协议、维护计划以及标准操作规程(SOP)等,而性能监控则需要通过使用监控工具和技术来预见故障或查明故障,并要以文件的形式存档。

突发事件管理主要是对事件进行分类,从而用最合适的方法处理,以得到及时的解决。CAPA是提前调查、了解并分析根本原因来纠正偏差并防止这些偏差重现的一个过程。风险预估的程序可以合并到工厂整个纠正与预防措施的一部分。

变更管理是非常重要的一个内容,在运行阶段与计算机化系统有关的变化,均属于变更。变更管理需要对变更的种类进行定义,并对风险等进行预估,形成一种机制,以便根据定期审查和评估、运行和性能数据以及故障的根本原因分析来迅速实施流程或系统改进。

定期审查是系统运行的重要组成部分,用于确认系统始终符合法规要求、符合预定用途,根据风险评估,确定审查周期、项目等。审查时按照流程实施,并留有记录。

持续性管理包括备份和恢复(即制订相关规程,结果需要存档),以及业务持续性计划,即保证系统在发生故障与中断时能够有效反应,将危害降低至最低。

安全管理规程包括增加与取消用户的权限、病毒管理、密码管理与物理安全措施,需适用于所有用户。

记录管理应根据法规与公司政策来制订,建立记录存档规程与检索获取规程。需要建立基于风险的电子记录和签名以及电子数据存档方法。

3.1.3 系统退役 包括系统撤销、系统销毁以及必要数据的迁移。系统撤销指系统退出运行阶段,如解散用户、切断接口。此时,不应该有数据新增到系统,但应保留对系统的特殊访问路径,用于进行数据报告、结果分析与支持。然后,对退

出使用的系统进行可控的停机。

数据、文件、软件或硬件可能在不同时间被永久性销毁。数据和文件可能要保留至《记录保留政策》所规定的保留期限才会被销毁。由于涉及到大量的数据与记录,系统退役可能是一项重大的任务,特别对IT系统而言,故而应考虑以下事项:指定系统退役规程,包括系统撤销、系统退出使用与系统销毁;在系统退役期间,采取的措施应以未见形式存档;保留各类规范要求的相关记录,并说明所需的保留期限,以及哪些记录可以被销毁;将记录迁移到一个新的系统或对其进行存档,验证及文件化数据迁移方法;在新系统中检索获取这些被迁移记录的能力。

当新系统替换现有系统时,当操作系统经历重要变更时,或者当系统使用的范围发生改变时,就需要进行数据转移,转移应该准确、完整并经过验证。

### 3.2 风险管理

风险管理是计算机化系统验证的关键支持流程之一。本文所涉及的质量风险管理,主要针对计算机化系统。

3.2.1 质量风险管理概述 所谓质量风险管理,是指在整个产品生命周期内对药品的质量风险识别、评估、控制、沟通、回顾的系统过程<sup>[9]</sup>。2005年11月,ICH发布的质量风险管理9(简称“ICH Q9”),系统地阐述了质量风险管理的原则、范围、应用步骤以及潜在应用领域等,为质量风险管理的应用指明了方向,目前已被欧盟、美国FDA以及日本厚生劳动省所采纳<sup>[10]</sup>。

质量风险管理可应用于药品质量管理的众多领域,其中包括计算机化系统验证,可应用于计算机化系统的整个验证生命周期,从概念提出直至系统引退。通过质量风险管理,可提升系统工作质量,保证数据原始性及完整性,更好地满足法规要求和用户要求并实现有效的维护和验证。

3.2.2 质量风险管理在GAMP 5中的体现 GAMP 5沿用了ICH Q9中提出的两个质量风险管理原则:基于科学知识进行,并最终将其与对患者的保护联系起来;质量风险管理流程投入的水平,正式的程度及文件化的深度应与风险的级别相一致。在计算机化系统的环境中,科学的知识是基于系统规范与所支持的业务流程。

质量风险管理流程<sup>[11]</sup>如下:步骤1,实施最初的风险评估并确定系统影响。在理解流程、用户需求、法规要求等基础上进行初步风险评估,结果应包括系统是否受到相关法规与规范的监管,以及对系统影响的全面评估,不需要进行重复的评估。步骤2,识别系统对患者安全、产品质量与数据完整性有影响的功能。在步骤1的基础上,结合具体方法、系统结构与组件,进行进一步的评估。步骤3,实施功能性风险评估与识别控制措施。对步骤2所识别的功能进行评估,需要考虑可能的危险、分析危险的严重程度及发生的可能性、察觉到危害发生的可能性以及确定如何控制由这些危险所引起的潜在危害。是否需要详细的评估应视具体情况而定,主要考虑所支持流程的重要程度、流程内功能的具体影响以及系统的性质。适当的控制措施根据评估结果来确定,包括修改流程设计、修改系统设计、应用外部程序以及提高规范的详细程度与正式程度、增加设计审查的次数与深度、增加验证的范围与严格性等。步骤4,实施并核实适合的控制措施。验证活动应该有效地证明控制措施可降低风险。步骤5,审查风险与监控控

# 马库什化合物专利申请的常见问题及应对策略

高彬\*,许亚玲,周韶红,李勤耕\*(重庆医科大学药学院,重庆 400016)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1739-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.03

**摘要** 目的:提出适合我国国情的马库什化合物专利申请策略。方法:分析并总结马库什化合物在专利申请中的常见问题及应对策略。结果与结论:马库什化合物专利申请十分复杂,专利申请时常出现不具备实用性、新颖性、创造性和说明书公开不充分、权利要求书得不到说明书支持、权利要求不清楚、修改超范围等缺陷。通过分析发现,申请前充分检索、合理安排实施例种类与数量、申请过程中合理控制公开时间与审查周期,可在一定程度上提高马库什化合物专利申请的授权率与权利稳定性。

**关键词** 马库什化合物;药品;专利

## Common Problems of Patent Application of Markush Compound and Countermeasures

GAO Bin, XU Ya-ling, ZHOU Shao-hong, LI Qin-geng (School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To propose strategies for the patent application of Markush compound, which is suitable for Chinese situations. METHODS: Common problems of the patent application of Markush compound and countermeasures were analyzed and summarized. RESULTS & CONCLUSIONS: The patent application of Markush compound is quite complicated and there were often some problems, such as the absence of practicability, novelty and originality of the patent, the insufficient disclosure of instructions, no supporting from instructions, unclear claims, modification beyond the range, etc. According to the analysis, it was found that the probability of granting the patent of Markush compound and the stability of patent rights may be improved to some degree by full retrieval and rational arrangement for the types and number of cases and rational control of time and review cycle during the application.

**KEYWORDS** Markush compound; Drug; Patent

制措施。在对系统进行定期审查时,风险与控制也需要进行审查,包括是否存在之前未被识别的危险、之前已识别的危险是否不再适用、原始评估是否有效等。同时,证实控制措施有效,若有任何缺陷,则应在变更管理下采取纠正措施。定期审查的频率与范围是根据风险级别来决定的。

## 4 结语

日前,我国已经出台2015年版GMP附录的征求意见稿,在这个征求意见稿中,排在第一的就是关于计算机化系统。其中,明确规定了企业应使用科学的风险评估方法来决定计算机化系统验证的范围与程度,并应当将验证看作计算机化系统“生命周期”的一个组成部分。将计算机化系统引入制药行业是其发展的必经之路,随着国家食品药品监管部门将其纳入正式的规范化文件,以及国外关于计算机化系统验证的开发与成功,计算机化系统在企业中的使用将越来越多,验证也将越来越规范。

## 参考文献

[1] 杨显梅,李靖.计算机化系统在制药企业的应用[J].中国新技术新产品,2013(20):81.

\* 硕士研究生。研究方向:药品知识产权。E-mail: gaobin-5@163.com

# 通信作者:博士生导师,教授。研究方向:药物合成工艺、制药、药品质量与新药设计。E-mail: spotsdian@126.com

[2] ISPE. GAMP 5: a risk-based approach to compliant GXP computerized systems[S]. 2008.

[3] 汤继亮.GAMP 5的基本概念和内容简介[J].医药工程建设,2012,33(4):43.

[4] 杨柳斌.计算机化系统验证基于风险评估的结构化方法[J].商品与质量,2014(3):59.

[5] 梁毅,张玉倩,王燕.论药品生产企业计算机化系统的验证[J].机电信息,2013(35):36.

[6] 王健明.计算机化系统验证基本要求的探讨[J].机电信息,2014(17):18.

[7] 柯争先,贾晓艳,马义岭.基于风险评估的计算机化系统验证[J].流程工业,2013(24):156.

[8] 曹辉.制药设备自动化系统验证方法[J].医药工程设计,2014(4):126.

[9] 陈易新.对实施药品风险管理的思考[J].中国药房,2010,21(2):97.

[10] 王燕,肖潇,梁毅.浅析质量风险管理在计算机化系统验证中的应用[J].机电信息,2011(11):16.

[11] 翟铁伟,丁恩峰,高海燕.符合新版GSP要求的计算机系统验证[J].化工与医药工程,2014(1):28.

(收稿日期:2014-07-27 修回日期:2014-10-29)

(编辑:杨小军)