**海南省化妆品生产工艺验证指南**

**(征求意见稿)**

**一、化妆品工艺验证的目的**

化妆品工艺验证是为了对新产品工艺规程中设定的主要工艺参数和关键控制点进行验证，确保能持续稳定地生产出合格的产品。

**二、工艺验证的程序和主要内容**

**1.验证需求**：新产品的主要工艺参数改变等情形。

**2.工艺流程风险分析**：分析生产工艺各工序的风险、影响产品质量的关键因素等。一是根据产品特性确认哪些工艺为产品的主要生产工艺（如配制、乳化、罐装、填充等），二是分析主要生产工艺的关键工艺参数（如温度、时间、转数、装量等）。

**3.制定验证方案**：至少应该包括: 概述、验证目的、成员、风险评估、验证条件确认要求、产品配方和工艺描述、验证内容、结果评价等内容。

验证方案要能够清楚地描述出验证步骤，其中验证内容应当是根据工艺流程风险分析确定，对影响产品质量的主要工艺的关键参数进行验证，确实能确认该参数达到产品的质量要求。比如配制是否均匀、乳化的稳定性、罐装或填充的装量是否符合净含量要求等；验证方案需要经过审核并得到批准后实施。

 **4.验证实施**：严格按照验证方案执行、记录验证数据。工艺验证前，必须确保相关先决条件经确认，才能确保验证结论可靠，主要包括：

(1)工艺规程、批生产记录及相关的操作 SOP 已经过批准；

(2)设备确认（包括实验室设备） 在生产工艺验证前，所有参与验证的设施、设备、系统（包括计算机化系统）都必须完成设备确认；

(3)关键仪表的校准；

(4)最终产品、过程中间控制检测、原辅料均应制定了质量标准；

(5)参加验证的人员须在验证前进行培训，并将培训记录存档。

 **5.验证报告**：实施过程总结，记录验证结果，参数总结及评估、结论等。

三、工艺验证示例

**\*\*\*\*产品工艺验证方案（示例）**

一. 目的

 通过对\*\*\*的生产工艺进行验证，确认按照规定的工艺进行生产，能够始终如一地生产出符合预定规格及质量标准的产品。

二. 验证范围

\*\*\*生产工艺的验证。

三. 引用文件

\*\*\*工艺规程

四. 部门及职责

（一） \*\*\*\*\*\*

（二） \*\*\*\*\*\*

（三） \*\*\*\*\*\*

五. 产品概述 :

【剂 型】 \*\*\*\*\*\*

【规 格】 \*\*\*\*\*\*

【包 装】 \*\*\*\*\*\*

【类 别】 \*\*\*\*\*\*

【贮 藏】 \*\*\*\*\*\*

【有 效 期】 \*\*\*\*\*\*

六. **配方**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 原料编码 | 标准中文名称 | 含量% |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

七、执行标准

（一） **感官要求**

 **1. 颜色 白色**

 **2.性状 膏体（细腻，均匀一致）**

 **3. 气味 有香味**

 **（二）4.理化指标**

 **pH（25℃）、耐寒、耐热、铅、汞、砷、镉等**

 **（三）微生物**

 **菌落总数、霉菌和酵母菌总数、粪大肠菌群、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌 等**

**（四）净含量**

八. 验证条件

 本工艺验证应在空调净化系统、纯化水系统、压缩空气系统、物料合格放行、人员培训合格、相关的工艺规程和标准操作程序均已制定完毕的基础上进行。

（一）基本条件确认

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 项目类别 | 序号 | 确认内容 |
| 文件 | 1 | 是否制定\*\*\*工艺规程 |
| 2 | 是否制定相关设备操作程序 |
| 3 | 是否制定设备清洁的操作程序和记录 |
| 4 | 是否制定生产记录表格、设计是否合理 |
| 5 | 是否制定岗位操作程序 |
| 6 | 是否制定物料、中间产品、成品的质量标准 |
| 7 | 是否制定物料、中间产品、成品的检验标准操作程序和取样标准操作程序 |
| 人员 | 8 | 人员是否经过培训 |
| 9 | 人员是否经过健康体检 |
| 10 | 计量器具是否经过校验合格，且在有效期内 |
| 物料 | 11 | 物料是否检验合格且经过质量部门放行 |
| 包材 | 12 | 内包材是否进行清洁和消毒。 |
| 生产设施 | 13 | 空调净化系统是否运行正常 |
| 14 | 水系统是否正常 |
| 15 | ....... |
| 生产设备 | 16 | 涉及的主要生产设备是否进行了清洁 |

（二）. 主要生产设备

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 设备名称 | 数量 | 设备型号 | 生产能力 | 生产厂家 |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

（三）. 主要生产用计量器具

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 名称 | 数量 | 型号 | 分度值 | 生产厂家 |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

（四）. 主要检验设备

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 名称 | 数量 | 型号 | 精密等级 | 生产厂家 |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

（五）质量标准

1. 原辅料质量标准

|  |  |
| --- | --- |
| 原料名称 | 标准 |
| \*\*\* | \*\*\*质量标准 |
|  |  |
|  |  |

2. 包装材料质量标准

|  |  |
| --- | --- |
| 包材名称 | 标准 |
| \*\*\* | \*\*\*质量标准 |
|  |  |
|  |  |

3. 中间产品质量标准

|  |  |
| --- | --- |
| 半成品名称 | 标准 |
| \*\*\* | \*\*\*半成品质量标准 |
|  |  |
|  |  |

4. 成品质量标准

|  |  |
| --- | --- |
| 成品名称 | 标准 |
| \*\*\* | \*\*\*质量标准 |
|  |  |
|  |  |

**九.批量（\*\*\*kg/mL）**

A相

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 原料编码 | 标准中文名称 | 投料量（kg/mL） |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

* 1. B相

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 原料编码 | 标准中文名称 | 投料量（kg/mL） |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

...........

**十、生产工艺**

**（一）工艺概述**

**（实际工艺描述）**

**（二）生产工艺流程图**

**（具体工艺流程图）**

十一、关键工艺参数

（一）. 首先识别可能影响产品质量属性的工艺参数，确定关键工艺参数。

（二） 风险识别矩阵

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 工序名称 | 操作单元 | 工序关键质量属性 | 工序关键工艺参数 |
| 1 | 称量 | 称量的准确性和误差 | --  |
| 2 | 混合 | 外观 | 如：搅拌的时间和温度等； |
| 3 | 乳化 | 外观 | 乳化的时间、温度和搅拌时间等； |
| 4 | 灌装 | 净含量 | 装量不少于规定净含量加\*\*\*g |
| 5 | 喷码 | 批号和限期使用日期正确 | 目视检查 |
| 6 | 喷码 | 批号和限期使用日期正确 | 目视检查 |

**注：以上操作单元企业可依据产品具体情况制定，并进行相应的评估。**

（三） 风险评估

（四）严重性、可能性、可检测性描述

|  |  |
| --- | --- |
| 严重性S | 描述 |
| 高（3） | 预计会对产品质量产生显著影响 |
| 中（2） | 预计对产品质量产生较小影响 |
| 低（1） | 预计对产品质量无影响或很微小的影响 |
| 可能性P | 描述 |
| 高（3） | 发生可能性高，以往经验表明发生过，或者明确知道会发生 |
| 中（2） | 可能会发生，参数本身比较易控制，异常情况下才会发生偏离 |
| 低（1） | 没有发生过或发生概率很小 |
| 可检测性D | 描述 |
| 高（3） | 能通过设备控制及报警自动发现 |
| 中（2） | 很容易被操作人员发现或通过报警方式发现 |
| 低（1） | 不太可能被操作人员发现或通过设备控制系统发现 |

（五）制定措施降低风险即应进行验证的操作单元和工艺参数的确定

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 风险得分 | 风险描述 | 应采取的控制措施 |
| 1  | 可忽略的 | 沿用现有工艺参数控制 |
| 2 | 很低 | 沿用现有工艺参数控制 |
| 3 | 低 | 沿用现有工艺参数控制 |
| 3-6 | 中 | 沿用现有工艺参数控制 |
| 8 | 中高 | 沿用现有工艺参数控制并进行工艺验证 |
| 9-12 | 高 | 沿用现有工艺参数控制并进行工艺验证 |

（六） 风险接受

下表中操作单元与工艺参数需要进行工艺验证

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 操作单元 | CPP | 可能的失败 | 最差影响情况 | 建议控制方法 | S | P | D | 风险评估 |
| 1 | 称量 | --  |  - |  | - | - | - | - | - |
| 2 | 混合 | 外观 | 混合温度不够\*\*\*℃ | 混合不均匀 | 工艺验证 | 2 | 2 | 2 | 8 |
| 混合温度超过\*\*\*℃ | 混合不均匀 | 工艺验证 | 2 | 2 | 2 | 8 |
| 混合时间小于\*\*分钟 | 混合不均匀 | 工艺验证 | 2 | 2 | 2 | 8 |
| 3 | 乳化 | 外观 | 均质时间小于\*\*分钟 | 乳液粗糙，不均匀 | 工艺验证 | 2 | 2 | 2 | 8 |
| 均质速度小于（\*\*rpm） | 乳液粗糙，不均匀 | 工艺验证 | 2 | 2 | 2 | 8 |
| 4 | 灌装 | 灌装 | 净含量过低 | 不符合国家标准 | 工艺验证 | 2 | 2 | 2 | 8 |
| 5 | 喷码 | 批号、限期使用日期正确  | 打码前 QA 审核 | 打码错误未发现 | 工艺验证 | 2 | 2 | 2 | 8 |
| 6 | 包装 | 批号、限期使用日期正确 | 打码前 QA 审核 | 打码错误未发现 | 工艺验证 | 2 | 2 | 2 | 8 |

注：以上操作单元企业可依据产品具体情况制定，并进行相应的评估。

十二 验证批次

 原则上应连续验证 3 批次，企业可根据产品的实际情况进行各批次验证。

十三 验证报告

 实施过程总结，记录验证结果，参数总结及评估、结论等。

十四. 再验证条件及周期

（1） 关键工艺参数修改后。

（2） 对关键设备进行改动后。

（3） 生产条件发生变化时。

（4） 正常情况下每\*\*\*年进行一次验证。

**参考文献**

1. 国家药品监督管理局. 化妆品生产质量管理规范[R]. 2022.1.国家药品监督管理局公告2022年第1号.
2. 国家市场监督管理总局. 药品生产质量管理规范[R]. 2011.79.中华人民共和国卫生部第79号.