

ICS
CCS

T/GDCQMA

团 体 标 准

T/GDCQMA XXX-XXXX

化妆品生产工艺验证指南

(征求意见稿)

XXXX-XX-XX 发布

XXXX-XX-XX 实施

广东省化妆品质量管理协会 发布

目 次

前言.....	II
引言.....	III
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语与定义.....	1
4 要求.....	2
5 验证方法.....	2
5.1 概述.....	2
5.2 确定验证参数.....	2
5.3 确认.....	2
5.4 验证.....	2
6 验证报告.....	3
6.1 分析与评价.....	3
6.2 纠正与建议.....	4
6.3 验证相关记录.....	4
6.4 验证结论.....	4
附录 A（资料性）确认要求.....	5
附录 B（资料性）**乳膏主要工艺验证方案(示例).....	7
附录 C（资料性）部分工艺验证实施操作要点（示例）.....	13
附录 D（资料性）验证相关记录表格.....	14
参考文献.....	16

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由广东省化妆品质量管理协会归口。

本文件起草单位： 。

本文件主要起草人： 。

引 言

《化妆品生产质量管理规范》第五十六条提到，企业应当制定产品生产工艺规程，明确生产工艺参数及关键控制点；主要生产工艺应当经过验证，确保能够稳定生产出合格的产品。因此，化妆品生产从小批量设计开始就应该考虑转入商业化生产时能否持续稳定生产出合格产品的问题，法规上要求制定产品生产工艺规程，明确生产工艺参数及关键控制点，主要生产工艺应当经过验证。但目前国内都还没有这方面的操作标准或技术指南，企业在按法规实施过程中经常会碰到对法规要求的理解和认识不一致，造成操作不规范，被检查出具不符合项等问题；委托企业和受托企业（OEM）常常因生产工艺合规性问题发生纠纷；监督检查人员也常常因检查的尺度不一致出现一些争辩。为贯彻风险管理理念，提高产品生产质量管理水平，广东省化妆品质量管理协会联合“诺德溯源(广州)生物科技有限公司等相关化妆品企业和检验、研究等机构特制定本文件(团体标准)，规定了化妆品生产工艺规程中设定的主要工艺参数和关键控制点进行验证的要求和方法，适用于对化妆品生产首次工艺验证、后续工艺验证工作的指导，包括验证方案制定、验证记录及验证报告规范。开展规范的化妆品生产工艺验证，不仅可以保证所生产的产品安全有效、符合法律法规的要求，而且还可以提高工作效率、减少偏差发生率，不断优化生产。本文件制定，将能引导行业生产出安全有效产品，促进产业高质量发展，对化妆品生产和监管具有现实意义。

化妆品生产工艺验证指南

1 范围

本文件规定了化妆品生产工艺规程中对主要工艺参数和关键控制点进行验证的要求和方法。

本文件适用于对化妆品生产工艺验证工作的指导，包括验证方案制定、验证记录及验证报告规范。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

化妆品生产质量管理规范

化妆品生产质量管理规范检查要点及判定原则

药品生产质量管理规范

3 术语与定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

工艺验证 process validation

为证明工艺在设定参数范围内能有效稳定地运行并生产出符合预定质量标准和质量特性化妆品的验证活动。

3.2

关键质量属性 critical quality attribute (CQA)

某种物理、化学、生物学或微生物学的性质，应当有适当限度、范围或分布，保证预期的产品质量。

3.3

关键工艺参数 critical process parameter (CPP)

为确保工艺能生产出预期质量的产品，监测或控制其波动会影响到关键质量属性的工艺参数。

3.4

关键控制点 critical control point

生产过程中能够进行控制，并且该控制对防止、消除产品质量安全危害或将其降低到可接受水平所必需的某一参数、步骤或工序。

注：上述几个术语参考药品生产质量管理规范拟定。

3.5

验证批量 verification batch

化妆品生产工艺验证时每批的量，一般是设备正常运转的最大值和最小值之间的量。

4 要求

- 4.1 化妆品主要生产工艺应当经过验证，确保能够持续和稳定地生产出合格的产品。
- 4.2 企业应该制定工艺验证管理规程，验证主要生产工艺，保存验证方案、记录及报告。
- 4.3 企业的质量管理部门负责人审核和批准验证方案和报告。
- 4.4 主要生产工艺及关键参数设定应基于风险管理原则。
- 4.5 企业应进行一至三批批成功的工艺验证。

5 验证方法

5.1 概述

工艺验证包括首次验证和后续工艺验证，后者指影响产品质量的重大变更后的验证、必要的再验证及周期性验证等。可以在生产时同步进行工艺验证。

企业内部生产流程发生变更，如生产场所、生产工艺、主要物料、重点生产设备、质量控制方法等发生改变等，应进行变更验证。在没有重大变化前提下周期性地验证工艺是否偏离，可采用对设施、设备和工艺等的回顾审核，来满足再确认或再验证的要求。

5.2 确定验证参数

根据产品特性和预期目的，以及对工艺的理解和认识、风险评估，确定生产过程关键控制点，确定需验证的工艺和/或参数。必要时，可采用系统性风险识别工具进行风险评估^[2, 3]，如失效模式与影响分析（failure mode and effects analysis, FMEA）等。

注：FMEA 法是一种系统性的方法，用于识别和评估产品或过程中潜在的失效模式、导致这些失效模式的原因以及这些失效对系统性能的影响。

5.3 确认

企业应综合考虑人机料法环各因素，确认所要验证产品的相关厂房、设施、设备能正确运行并可达到预期结果，并作相关记录，要求见附录 A。

5.4 验证

5.4.1 验证准备

5.4.1.1 文件

验证前须准备下列清单：

- 1) 批量、工艺流程和 CPP 及范围；
- 2) 设备、设施清单及校准状态；
- 3) 原料出厂检验报告及可接受标准；
- 4) 关键质量属性及可接受标准；
- 5) 成品放行的质量标准；
- 6) 检验方法清单。

5.4.1.2 人员

企业应组建工艺验证小组，人员包括技术、研发、工艺、生产、质量检验和工程技术人员等。相关人员及其职责如下：

- a) 技术、研发：生产工艺过程指导、清洁方式确定；

- b) 生产：生产过程实施；
- c) 质量检验：物料、生产过程、终产品检验、生产区域清洁的确认；
- d) 工程：工厂设施验收测试；设备的启动/调试；设备故障检查；资料交接（设备档案、设备操作手册、车间设备布局等）。

5.4.1.3 培训

对参与验证工作的人员进行培训, 内容包括:

- a) 产品工艺规程；
- b) 岗位及设备操作规程；
- c) 成品及半成品检验标准及检验方法；
- d) 工艺验证方案；
- e) 过程记录等。

5.4.1.4 工艺验证方案

企业应结合化妆品的产品特性、质量标准、主要生产工艺等制定工艺验证方案, 清晰地描述验证过程各操作单元, 如配制、乳化、罐装或填充等。验证方案需要经过审核并得到批准后实施。

方案至少应包括:

- a) 背景信息、验证目的；
- b) 负责人员、操作规程和标准的描述；
- c) 设备, 包括设备名称、型号、校准状态；
- d) 产品配方和工艺描述, 确定需验证的工艺和/或参数；
- e) 取样计划、测试方法；
- f) 结果评价。

注: 操作单元: 在生产工艺中独立的步骤或操作, 以实现一个特定的工艺目标。

制定验证方案可参考附录 B 和附录 C。

5.4.2 验证实施

- 5.4.2.1 在该生产线上进行日常生产的受过培训的操作人员, 按已批准工艺验证方案执行。
- 5.4.2.2 按规定取样对已确定的 CPP 进行考察。
- 5.4.2.3 按规定的检验标准和方法对半成品和成品进行检验。
- 5.4.2.4 考察、检测、评价应有相应记录, 见附录 D。

6 验证报告

6.1 分析与评价

实施已批准的验证方案, 对验证数据进行分析, 对生产设备、生产过程、产品质量等情况进行评估, 以评价生产工艺是否满足生产需求, 形成生产工艺验证报告。

6.2 纠正与建议

对验证结果(包括偏差处理)进行评价。如果出现偏差, 按相关偏差处理程序执行。经调查, 偏差如果不是由于工艺本身产生, 应继续进行工艺验证; 如经调查, 偏差是由于工艺本身产生, 工艺验证失败, 提出重新开发工艺, 或提高设备能力等建议。

6.3 验证相关记录

验证确认表、操作单元验证记录表及检验报告见附页。

6.4 验证结论

6.4.1 首次验证结论（参考）

经对主要工艺参数和关键控制点的设定进行确认，各项工艺参数及关键控制点设置均有相关依据说明，参数设定合理有效，能满足生产的预期要求。

经对工艺规程进行首次生产验证，整个生产过程顺畅，生产设备满足工艺要求，过程质量可控。证明该工艺规程能得到有效实施，可以进行批量生产。

经对首次生产工艺验证的产品进行检验，各项指标均符合标准要求，检验结果合格。证明按该工艺规程生产的产品符合产品质量标准要求。

综上所述：现有《STP-000 XX00000000X *****工艺规程》中主要工艺参数和关键控制点设定合理，按照该工艺规程能持续、稳定的地生产出符合质量属性和质量标准要求的產品。

6.4.2 后续验证结论

根据验证的目的参照 6.4.1 作相应调整。

验证报告需要经审核并得到批准。

附录 A
(资料性)
确认要求

在生产工艺验证前，生产过程中涉及到的设计、安装、运行和性能等相关内容应分别进行如下列进行确认。

A.1 设计确认 (DQ)

为确认设施、系统和设备的设计方案符合期望目标所作的各种查证及文件记录。

企业应当对新的或改造的厂房、设施、设备按预定用途和相关法律法规要求制定用户需求，并经审核、批准。

A.2 安装确认 (IQ)

为确认新的安装或改造的厂房、设施、设备符合已批准的设计及制造商建议所作的各种查证及文件记录。

企业应当根据用户需求和设计确认中的技术要求对厂房、设施、设备进行验收并记录。

A.3 运行确认 (OQ)

为确认已安装或改造后的设施、系统和设备能在预期的范围内正常运行而作的试车、查证及文件记录。

企业应当证明厂房、设施、设备的运行符合设计标准，通常根据设计标准在一种或一组运行条件之下制定运行测试项目，包括设备运行的上下限。

运行确认完成后，应当建立必要的操作、清洁、校准和预防性维护保养的操作规程，并对相关人员培训。

A.4 性能确认 (PQ)

为确认已安装连接的设施、系统和设备能够根据批准的生产方法和产品的技术要求有效稳定（重现性好）运行所作的试车、查证及文件记录。

企业通常可使用生产物料、适当的替代品或者模拟产品来进行试验/测试。在某些情况下，性能确认可与运行确认或工艺验证结合进行。

上述确认工作中，如果是供应商或第三方提供验证服务的，企业应当对其提供的确认与验证的方案、数据或报告的适用性和符合性进行审核、批准。

将上述四个确认进行相应记录，提供必要材料。详见表 A。

表 A 确认项目记录表

项目	内容	清单及符合性打勾、说明
设计确认 (DQ)	购买定制设备：应证明该设备符合设计时的用户需求（URS），并有相应的文件，如订购合同、设计说明书等。	
	购买标准配置的市售设备：应证明设备符合预订的用途，如乳化锅应能符合拟乳化物料的要求（如温度、搅拌速度等），并有相应的文件，设备说明书等。	
安装确认 (IQ)	应提供文件证据证明安装已完成且结果符合要求；在安装确认过程中，应核对采购标准、图纸、手册、备件清单、供应商详情；控制和测量装置（相应的仪器仪表等）应经校验。	
运行确认 (OQ)	应提供书面证据证明公用设施、系统或设备以及所有的部件能按运行标准操作；应设计测试以证明在整个正常运行	

	范围内及其运行条件的上下限（包括最差条件*）时都能正常运行；应测试运行控制、报警、开关、显示以及其他运行要素。	
性能确认 (PQ)	应提供文件证据证明公用设施、系统或设备以及所有的部件在常规使用中能持续一致地符合性能标准；通过测试设施、设备等的产出物（如设备生产出的产品等）证明他们正确的性能。	
	应收集覆盖适当时间段的测试结果以证明一致性；在某些情况下，性能确认可与运行确认或工艺验证结合进行，如在进行乳化锅性能确认的同时，可对乳化物料的的感官、粘稠度、pH 等进行评价，以确认设备是否符合工艺要求。	

*最差条件（极限条件）：在标准操作规程范围内（或超出），由工艺参数的上、下限和相关因素组成的一个或一系列条件。与理想条件相比时，最差条件使产品或者生产工艺失败的几率为最大，这样的条件不一定导致产品或生产工艺的失败。

运行确认完成后，应当建立必要的操作、清洁、校准和预防性维护保养的操作规程，并对相关人员培训。

附录 B

(资料性)

**乳膏主要工艺验证方案（示例）

颁布部门：		生效日期：		批准：
起草：		修订：		审核：
分发部门：				

B.1 背景信息

按《化妆品生产质量管理规范》规定，对 XXXX 开展首次（或变更）工艺验证。

或：按《XXXX 作业指导书》规定，对 XXXX 开展周期性（1 次/X 年）工艺验证。

B.2 验证目的

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。

B.3 范围

***生产工艺的验证。

B.4 引用文件

B.4.1 STP-000 XX00000000X *****工艺规程

B.4.2 ***检验标准

.....

B.5 验证小组成员与职责

建立验证小组，其各成员职责见表 B.1。

表 B.1 验证小组成员与职责

职务	姓名	部门、岗位	职责
组长		品质部	管理、协调；组织培训；验证方案审核定稿
组员		技术、研发	生产工艺过程指导；清洁方式确定
组员		工艺负责人	生产工艺过程指导；清洁方式确定
组员		质量管理部门 负责人	物料、生产过程、终产品检验；生产区域清洁的确认
组员		生产部门 负责人	生产过程实施、验证报告编写
组员		工程设备 负责人	工厂设施验收测试；设备的启动/调试；设备故障检查； 资料交接（设备档案、设备操作手册、车间设备布局等）

B.6 产品和工艺规程概述

B.6.1 产品名称：*****

B.6.2 产品配方：见表 B2。

表 B.2 产品配方表

序号	原料编码	标准中文名称	含量%	使用目的

B.6.3 生产工艺规程

B.6.3.1 生产工艺简述

对生产工艺进行简要描述，其中工艺流程和 CPP 及范围描述须与注册备案资料载明的产品执行的标准保持一致。如某产品配制工艺如下：

主要生产工艺及关键控制点

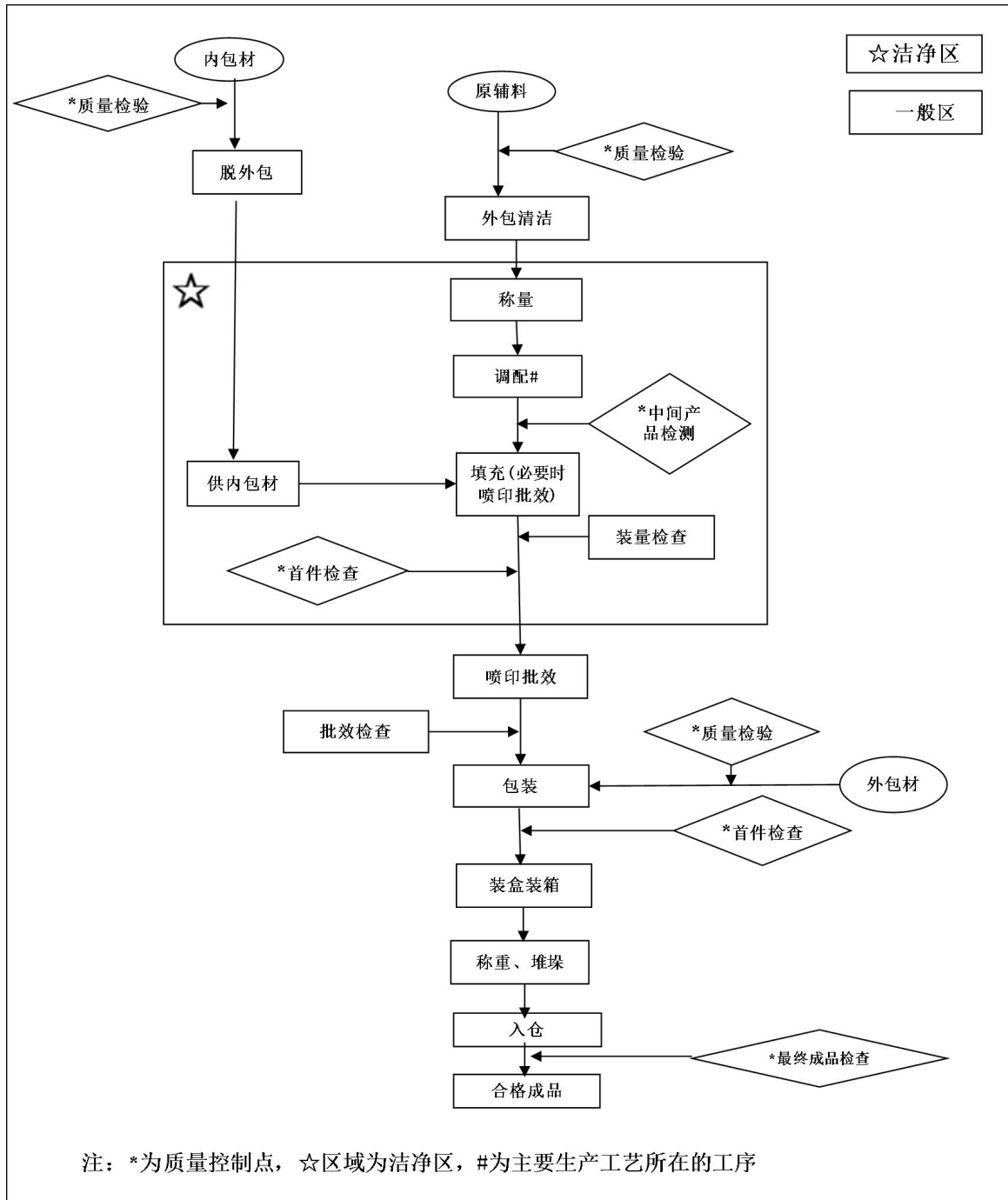
A 相：加入 8、11，加热至 45~55℃，混合均匀。

混合：加入部分 1、14、7、4、13，加热至 75℃~85℃，混合均匀，加入部分 1、5，混合均匀。降温至 65℃~75℃，加入 2、3、6，混合均匀，降温至 45℃~55℃，加入部分 1、9，混合均匀，降温至 40℃~45℃。加入 A 相、剩余 1、17、19、12、15、16、18、10，混合均匀，降温至 35℃~40℃，检测合格，下料。

关键控制点：4、13 应混合均匀。

B.6.3.2 生产工艺流程图

图 B.1 为某产品的工艺流程图，该产品仅须简单混匀调配。根据既往经验识别出调配操作单元为主要生产工艺。



B.6.3.3 CQA 及可接受标准

根据已载明的产品执行的标准或委托方样板，列出 CQA 及可接受标准，如某膏剂的物态和外观（与委托样板一致）如下：

CQA 可接受标准

- 1) 颜色 白色
- 2) 性状 膏体（细腻，均匀一致）
- 3) 气味 有香味

B.6.3.4 CPP 设定

以各操作单元的质量属性分析并设定可能影响 CQA 的工艺参数。表 B.3 描述工艺参数失效导致可能出现的风险，据此进行分析和评估而设定 CPP。

表 B.3 工艺参数失效导致可能风险描述

工序	单元	质量属性	工艺参数	失效描述	导致后果
配制	乳化	外观	均质 (**rpm) *** 分钟	均质时间小于 **分钟	乳液粗糙, 不均匀, 还可能 导致色泽和香味不均匀
				均质速度小于 (**rpm)	
灌装	灌装	净含量	装量不少于规定净含量加***g	净含量过低	不符合国家标准
包装	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	批号、限期使用日期错误

*根据不同类型产品类型、产品特性和质量要求进行分析。

通过上述各操作单元的质量属性分析和风险评估, 设定可能影响 CQA 的工艺参数: 乳化时间和速度、灌装装量、包装喷码, 待对这些参数进行验证。

有时还需对关键原料工艺控制进行验证。表 B.4 为某产品主要工艺、CQA 及可接受标准和方法 (含对关键原料工艺控制的验证)。

表 B.4 某产品主要工艺、CQA 及可接受标准和方法

阶段/工序	项目	标准	依据	方法
配制	工艺参数和关键控制点确认	工艺参数和关键控制点符合操作规程规定	工艺要求	现场跟进确认并记录
	物料平衡率, %	98.0 ~ 102.0		物料平衡率=实际产量/ 理论产量*100%
	颜色、性状	白色膏体 (细腻, 均匀一致)	半成品 质量要求	见《半成品标准》中的 检测方法
	气味	有特殊香味味		
	pH	4.0-8.5		
粘度	25℃时, 粘度≥35000mpa.s (4号转子, 6r/min)			
分装	净含量	≥55g	产品 质量要求	JJF 1070
	密封性	密封良好, 无泄漏		日化过程监控方法
注: 验证报告中需包含对应批次成品的《检验报告》。				

如需以某种目的对部分重要工艺进行验证, 还可参考附录 C, 并按附录 D 记录。

B7 确认内容

参考附录 A 的要求, 对验证工作的相关人机料法环进行确认, 记录可参考附录 D。

对验证涉及主要设备必须列出详细名称、编号、型号、性能等参数, 见表 B.5。

表 B.5 参与验证设备参数表

设备名称		编号	品牌/厂家	型号	性能参数	校准状态
生 产 设备	5-8#真空乳化锅	/	/	/	
	5-8#水相锅	/	/	/	
	1000L 储罐	/	/	/	
	D 线灌装机	/	/	/	
检 测 设备	由品质保证室和检测中心确定，无特殊要求					

B.8 验证内容

此处仅提供配制、灌装、喷码和包装等操作单元的验证要点,各工艺验证活动根据产品特性和预期目的等因素确定需验证的工艺和/或参数,参考下列实例制定验证方案。相关记录可参考附录 D。

B.8.1 配制

B.8.2.1 验证目的:水相原料和油相原料充分混合。

B.8.2.2 可接受标准:乳化罐适当位置多个点取样,观察外观,符合《润肤膏霜类半成品质量标准》指标要求。

B.8.2.3 验证方法

a)按《***生产工艺规程》及相关 SOP 生产一批产品, CPP 为均质 (**rpm) **分钟。

b)取样方法:制备工序完成后,使用乳膏取样器从乳化罐适当位置多个点(如:上部、中部、下部)各取样**g,用于检测。

c)理化测试:按《润肤膏霜类半成品质量标准》做外观检查,结果应符合指标要求。

B.8.2 灌装

B.8.3.1 验证目的:将***灌装至瓶中,拧上泵头,盖上外盖。

B.8.3.2 可接受标准:每半小时抽查*瓶,装量须在规定净含量加**以上。

B.8.3.3 验证方法

a)按《***生产工艺规程》及相关 SOP 灌装***一批, CPP 为装量为规定净含量加**以上。

b)生产过程中每半小时抽查*瓶,均需符合标准要求。

B.8.4 喷码和包装

B.8.4.1 操作单元目的:灌装好的***瓶身和包装用小盒喷码批号和限期使用日期。

B.8.4.2 标准要求:批号、限期使用日期内容正确、清晰完整。

B.8.4.3 验证方法

a)按《***生产工艺规程》及相关 SOP 包装***一批, CPP 为正式打码前 QA 审核批号、限期、使用日期。

b)生产正式开始前 QA 审核瓶身和小盒打码,生产过程中每小时抽查***瓶或*** 盒应符

合标准要求。

B.8.5 产品检验

B.8.5.1 目的：确认产品（含半成品）质量符合《***质量标准》。

B.8.5.2 标准：符合《***质量标准》。

B.8.5.3 方法：按***生产工艺生产，按《润肤膏霜类成品检验标准标准程序》检验。

B.8.5.4 检验报告：附上产品检验报告。

B.9 评价

对各工艺参数和关键控制点的设定是否合理有效，能否满足生产的预期要求进行评价。

B.10 进度安排

本方案对主要验证步骤和计划完成时间作了安排，见表 B.6。

表 B.6 验证进度安排


序号	内容	计划完成时间
1	制定验证方案	
2	工艺验证和检测	
3	结果汇总分析、输出验证报告	

附录 C
(资料性)

部分工艺验证实施操作要点 (示例)

按照要求,有时生产过程中需以某种目的对部分重要工艺进行验证,如物料平衡率、配料均一性、半成品质量、净含量和密封性等。本附录将这些验证实施要点和可接受标准列表,见表 C。

表 C 部分工艺验证实施操作要点

项目	实施要点	可接受标准
灭菌	控制灭菌温度和时间,使微生物限度符合规定。如验证 ***~***°C,保温**分钟是否可行	符合微生物限度
物料平衡验证	配料结束后,记录配料锅的 PLC 面板重量,计算物料平衡率。物料平衡率=实际产量/理论产量*100%	符合 98.0% ~ 102.0%
配料均一性验证	配料结束后,按如下示意图的取样点取样,检验均一性 	符合对应标准
半成品质量验证	按半成品标准全检检测,确认半成品质量符合性	符合对应标准
净含量和密封性验证	按操作规程灌装半成品,抽检净含量和密封性,单锅抽检次数: ≥3 (首检和尾检除外),抽检数量: 10 瓶/次	净含量: ≥**g; 密封性: 密封良好,无泄漏

附录 D
(资料性)
验证相关记录表格

验证过程的方案和报告需要有相关记录表格。本文件将重要的记录表格制定列出如下，供参考。

表 D.1 验证确认表

表 D.2 验证培训记录表

表 D.3 操作单元验证记录表

表 D.1 验证前相关项目确认表

序号	项目	检查人	复核人	日期
1	人员与培训：成立验证小组；对验证小组成员培训记录			
2	设备：用于验证的各项设备设施经过维护保养，设备设施状态良好；设备及其仪表、检验仪器、计量器具等有校正合格，且在有效期内			
3	物料：所有与验证有关的原、物料已备齐，且经过检验合格			
4	标准和方法：所有与验证有关的产品标准、半成品标准、各操作单元的 SOP 等已备齐			
5	环境：车间环境须符合《化妆品生产质量管理规范》附件 2 的要求；按计划定期进行车间环境消毒，并开展环境监控。			

表 D.2 验证培训记录表

培训主题							
培训导师		培训对象		培训地点		培训时间	
考核方式	<input type="checkbox"/> 现场提问 <input type="checkbox"/> 笔试 <input type="checkbox"/> 实操						
培训内容摘要：							
培训签到与考核记录							
部门	职位	姓名	考核结果	部门	职位	姓名	考核结果
培训总结：							

表 D.3 操作单元验证记录表

***操作单元验证记录		编号:		
序号	项目	操作者	复核人	日期
1	验证目的			
2	可接受标准			
3	验证方法			
....	评价			

参 考 文 献

- [1] FDA 最新工艺验证指南工艺验证：一般原则与规范（2011.1 版）。
 - [2] 宋敏. 药品生产企业质量风险与监管研究[D]. 沈阳药科大学, 2019.
 - [3] 王春山. 失效模式和影响分析在原料药工艺开发中的应用[J]. 化工生产与技术, 2024, 30(1): 39-46.
 - [4] 企业落实化妆品质量安全主体责任监督管理规定. 2022 年第 125 号公告.
-