



制药设备与工艺验证

Pharmaceutical Equipment and Process Validation

马义岭 郭永学 主 编

王云宝 孙聪聪 副主编



化学工业出版社

制药设备与工艺验证

Pharmaceutical Equipment and Process Validation

马义岭 郭永学 主 编

王云宝 孙聪聪 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

《制药设备与工艺验证》共分为7章, 主要内容包括: 验证概述、设备/设施/系统确认与验证、计算机化系统验证与数据可靠性、QC实验室确认与验证、工艺程序验证、制药工艺验证和制药工艺验证支持活动。该书基于药品生产全生命周期的确认与验证活动, 从验证对象的特性阐述入手, 由浅入深, 涉及制药行业中原料药、固体制剂、无菌制剂、生物制剂和中药生产的工艺设备、公用设施、辅助设备、计算机化系统的验证工作; 同时涵盖了风险管理、实验室系统、数据可靠性、清洁验证及工艺验证等国内制药行业重点关注的主题。在各类不同对象的确认与验证活动讲解中, 融入了ICH Q9质量风险管理的理念, 体现了验证的范围和程度应经过风险评估确定的风险管理理念。

《制药设备与工艺验证》可作为高等院校制药工程专业、药物制剂专业及其相关专业的本科教材, 也可供制药行业初始接触验证的执行人员、验证管理人员、技术人员等参考使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

制药设备与工艺验证/马义岭, 郭永学主编. —北京:
化学工业出版社, 2018.12

ISBN 978-7-122-33344-5

I. ①制… II. ①马… ②郭… III. ①制药工业-化工
设备-验证②制药工业-生产工艺-验证 IV. ①TQ460.3
②TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 270416 号

责任编辑: 褚红喜
责任校对: 宋夏

装帧设计: 关飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印装: 三河市延风印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 24 字数 603 千字 2019 年 2 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 98.00 元

版权所有 违者必究

编写人员名单

主 编 马义岭 郭永学

副主编 王云宝 孙聪聪

编写人员 (以姓氏笔画为序)

于红想 于恒宾 马义岭 王 勇 王 良 王云宝

王世华 方建茹 尹子彬 石天鹏 叶振亚 吕宗敏

任志会 刘世博 孙聪聪 李 基 李贵香 杨 娟

杨海泉 佟 丽 宋新星 张 帆 陈永波 周 玮

周 备 郑树朝 赵 原 赵红霞 赵洪军 钟守炜

袁泽琪 殷丽杰 郭明刚 郭永学 葛 丹 焦玉秀

甄兴航 雷 杰

审稿人员 承 强 罗文华 马仕洪 庞红宁 王 焱 徐 菲

喻长远 于庆华 臧恒昌 张功臣 赵赞力

序

高等院校的核心职能是培养人才，如何培养满足社会特别是生产制造业需要的人才是当今高等教育教学改革与创新的重要命题。随着社会的进步和制药行业的发展，制药行业对工艺验证人才的需求也随之增加，制药设备与工艺验证工作之所以如此重要，不仅因为它是制药行业法规的要求，更因为它是保证与提高药品质量中对风险控制规律的认识与总结。目前普通高等院校制药工程与药学类本科专业仅开设药事管理类课程，尚没有验证相关的课程，致使大学毕业生在进入制药行业工作后需要长时间学习，才能开展制药工艺验证相关工作。

马义岭先生潜心验证工作十余年，有着非常丰富的验证理论知识与实际工作经验，组织制药行业专家与高校教师共同编撰《制药设备与工艺验证》，弥补了空白，为开设验证相关课程奠定了基础。该书全面介绍了世界各国现行法规要求下的制药设备和工艺验证工作实践方法；阐述了基于风险评估的理念和监管重点关注的问题及相关内容，对制药行业认识验证工作意义、提高验证工作水平，具有重要的意义。该书知识点覆盖全面、图文并茂、条理清晰，特别是准确合理地阐述验证对象基础和验证原理，由浅入深地剖析验证项目的设计由来，十分适合作为本科教材使用。该书系统梳理了基于全生命周期的验证流程，明确了风险管理在其中的重要角色，对没有实际接触过验证工作的学生来说，实用性强，有助于树立完整的验证理念，提高实际工作能力。

中国制药行业的发展逐步国际化，《制药设备与工艺验证》与时俱进地引入了国际普遍认可的一些验证理念，对概念与定义有英文标注，学生在更好理解验证理念的同时，也可以对国际通行的指南要求有一定的了解，开拓国际化视野。

制药工程与药学类本科专业开展验证类课程，学生在校期间学习理论和实际相结合的应用类内容，可缩短工作后的适应期，成为验证合格人才，满足制药行业的需求，为推动制药行业的发展做出贡献。

马义岭
2018.10.18 沈阳

了解验证活动。在术语和缩略语方面，本书编者尽可能采用了国际通行的确认与验证术语和缩略语，由于翻译或引用国外法规指南和著作的局限性，以及目前国内制药行业术语应用的普遍性，在描述专业性上可能存在差异，请各位读者及同行批评指正。

本书由资深 GMP 专家、制药业内同行和高等院校老师共同编写，由马义岭、郭永学担任主编，王云宝、孙聪聪担任副主编。全书编写的具体分工如下：第 1 章由焦玉秀、佟丽、孙聪聪、宋新星、杨娟、任志会共同编写；第 2 章由袁泽琪、吕宗敏、赵红霞、石天鹏、李贵香、于恒宾、于红想、雷杰、周备共同编写；第 3 章由郭明刚、王良、尹子彬共同编写；第 4 章由刘世博、方建茹、郑树朝共同编写；第 5 章由陈永波、殷丽杰、钟守炜、甄兴航、李基、赵原、于红想共同编写；第 6 章由殷丽杰、赵洪军、王勇、孙聪聪、张帆共同编写；第 7 章由王勇、葛丹、郭明刚、于红想、焦玉秀、周玮、王世华、叶振亚、杨海泉、郑树朝共同编写；参与审稿的人员有：承强、罗文华、马仕洪、庞红宁、王焱、徐菲、喻长远、于庆华、臧恒昌、张功臣、赵赆力；全书由马义岭、孙聪聪、郑树朝、陈永波统稿。

本书仅反映了在该书出版之前编者对 GMP 法规、指南和行业标准指导下的验证活动理解，尽可能以浅显易懂的方式，完整且详细地介绍制药企业基于全生命周期的确认与验证活动。由于时间仓促，又限于编者水平，书中难免有不妥和疏漏之处，我们衷心希望高校老师和制药行业的广大同仁不吝赐教、批评指正。

编者

2018 年 9 月

本书术语/缩略语一览表

术语/缩略语	英文全拼	中文
CMA	Critical Material Attribute	关键物料属性
C_p/C_{pk}	Process Capability Index	工序能力指数
CPP	Critical Process Parameter	关键工艺参数
CQA	Critical Quality Attribute	关键质量属性
CSV	Computer System Validation	计算机化系统验证
DCS	Distributed Control System	分布式控制系统
DDS	Detailed Design Specification	详细设计说明
DNA	Deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
DOE	Design of Experiment	实验设计
DOP	Diethyl Phthalate	邻苯二甲酸二辛酯
DQ	Design Qualification	设计确认
DS	Design Specification	设计说明
EBR	Electronic Batch Records	电子批记录
EDI	Electrodeionization (US Filter)	电极法去离子(美国滤材)
EHS	Environment, Health, Safety	环境、健康、安全
EI	Endotoxin Indicator	内毒素指示剂
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay	酶联免疫吸附测定
EMA	European Medicines Agency	欧洲药品管理局
EMS	Environmental Monitoring System	环境监测系统
EP	European Pharmacopoeia	欧洲药典
EPA	Environmental Protection Agency	美国环境保护局
EPDM	Ethylene-Propylene-Diene Monomer	三元乙丙橡胶
ERP	Enterprise Resource Planning	企业资源计划
EU	European Union	欧盟
FAT	Factory Acceptance Testing	工厂验收测试
FDA	Food and Drug Administration	美国食品与药品监督管理局
FDS	Functional Design Specification	功能设计说明
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis	失效模式和影响分析
FS	Function Specification	功能说明
FTM	Fluid Thioglycollate Medium	硫乙醇酸盐液体培养基
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice	良好自动化生产实践指南

续表

术语/缩略语	英文全拼	中文
GCP	Good Clinical Practice	良好临床管理规范
GDP	Good Document Practice	良好文件管理规范
GDP	Good Distribution Practice	良好流通管理规范
GEP	Good Engineering Practice	良好工程管理规范/良好工程实践
GLP	Good Laboratory Practice	良好实验室管理规范
GMP	Good Manufacturing Practice	良好生产管理规范/药品生产质量管理规范
GxP	Good (Manufacturing, Clinical, Laboratory, etc.) Practice	药品(生产、临床、实验室等)管理规范
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points	危害分析和关键控制点
HAZOP	Hazard Operability Analysis	危害操作分析
HDS	Hardware Design Specification	硬件设计说明
HEPA	High Efficiency Particulate Air Filter	高效空气过滤器
HIC	Hydrophobic Interaction Chromatography	疏水层析
HIV	Human Immunodeficiency Virus	人类免疫缺陷病毒
HMI	Human Machine Interface	人机界面
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高效液相色谱
HVLD	High Voltage Leak Detection	高压电检漏
HVAC	Heating, Ventilation, and Air Conditioning	采暖、通风和空调系统
IEC	Ion Exchange Chromatography	离子交换层析
I/O	Input and Output	输入/输出
ICH	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	人用药品技术要求国际协调理事会
IEC	International Electrotechnical Commission	国际电工委员会
IQ	Installation Qualification	安装确认
ISO	International Standards Organization	国际标准化组织
ISPE	The International Society for Pharmaceutical Engineering	国际制药工程协会
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国际理论(化学)与应用化学联合会
kGy	Kilogray	千戈瑞:1kg 被辐照物质吸收 1 焦耳的能量为 1 戈瑞
KPP	Key Process Parameter	重要工艺参数

续表

术语/缩略语	英文全拼	中文
LIMS	Laboratory Information Management System	实验室信息管理系统
LOD	Limit of Detection	检测限
LOQ	Limit of Quantitation	定量限
LVP	Large Volume Parenteral	大容量注射剂
MACO	Maximum Allowable Carry Over	最大允许残留
McAb/mAb	Monoclonal antibody	单克隆抗体
MCB	Master Cell Bank	主细胞库
MMF	Multi Media Filter	多介质过滤器
MSDS	Material Safety Data Sheet	化学品安全说明书/安全技术说明书
MTDD	Minimum Treatment Daily Dosage	最低日治疗剂量
NPDWR	National Primary Drinking Water Regulations	美国国家基本饮用水规定
OOS	Out of Specification	超标准
OOT	Out of Tendency	超趋势
OQ	Operational Qualification	运行确认
OSD	Oral Solid Dosage	口服固体制剂
P&ID	Piping and Instrumentation Diagrams	管道仪表图
PAO	Poly-Alpha-Olefin	聚 A-烯烃
PAT	Process Analytical Technology	过程分析技术
PCB	Primary Cell Bank	原始细胞库
PDA	Parenteral Drug Association	美国注射剂协会
PDE	Permitted Daily Exposure	允许日暴露水平
PEG	Polyethylene Glycol	聚乙二醇
PEP	Project Execution Plan	项目执行计划
PFD	Process Flow Diagrams	工艺流程图
pH	Power of Hydrogen	酸碱度
PHA	Preliminary Hazard Analysis	初步危害分析
PIC/S	Pharmaceutical Inspiration Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme	国际药品检查协会组织
PLC	Programmable Logic Controller	可编程逻辑控制器
PM	Project Management	项目管理
PNSU	Probability of Non-Sterile Unit	非无菌单元概率
PP	Polypropylene	聚丙烯

续表

术语/缩略语	英文全拼	中文
PQ	Performance Qualification	性能确认
PS	Pure Steam	纯蒸汽
PTFE	Polytetrafluoroethylene	聚四氟乙烯
PURs	Process User Requirements	工艺用户需求
PV	Process Validation	工艺验证
PVC	Polyvinyl Chloride	聚氯乙烯
PW	Purified Water	纯化水
PWT	Purified Water Tank	纯化水箱
QA	Quality Assurance	质量保证
QbD	Quality by Design	质量源于设计
QC	Quality Control	质量控制
QMS	Quality Management System	质量管理体系
QPP	Quality and Project Plan	质量及项目计划
QRM	Quality Risk Management	质量风险管理
QTPP	Quality Target Product Profile	质量目标产品档案
RA	Risk Assessment	风险评估
RABS	Restricted Access Barrier System	限制进出隔离系统
RH	Relative Humidity	相对湿度
RNA	Ribonucleic Acid	核糖核酸
RO	Reverse Osmosis	反渗透
RSD	Relative Standard Deviation	相对标准偏差
RTP	Rapid Transfer Port	快速运转接口
SAL	Sterility Assurance Level	无菌保证水平
SAM	Steam-Air Mixture Process	蒸汽-空气混合气体灭菌程序
SAT	Site Acceptance Testing	现场验收测试
SCADA	Supervisory Control and Data Acquisition	检测控制和数据收集
SCR	Source Code Review	源代码审核
SDA	Sabouraud Dextrose Agar	沙氏葡萄糖琼脂培养基
SDA-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate-polyacrylamide gel	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶
SDI	Silt Density Index	淤泥指数
SDS	Software Design Specification	软件设计说明
SIA	System Impact Assessment	系统影响性评估

续表

术语/缩略语	英文全拼	中文
SIP	Sterilize In Place	在线灭菌
SME	Subject Matter Expert	主题专家
SMP	Standard Management Procedure	标准管理规程
SOA	Service-Oriented Architecture	面向服务的体系结构
SOP	Standard Operating Procedure	标准操作规程
TCU	Temperature Control Unit	温度控制单元
TM	Traceability Matrix	可追溯矩阵
TOC	Total Organic Carbon	总有机碳
TR	Technical Report	技术报告
TRS	Techical Report Series	技术报告系列
TSA	Tryptose Soya Agar	大豆酪蛋白琼脂培养基
TSB	Tryptic Soytone Broth	胰酪胨大豆肉汤
UAF	Unidirectional Airflow	单向流
UCL	Upper Confidence Limit	置信上限
UPS	Uninterruptible Power Supply	不间断电源
URB	User Requirements Brief	用户需求简介
URS	User Requirements Specification	用户需求说明
USP	United States Pharmacopoeia	美国药典
UV	Ultraviolet Light	紫外灯
VHP	Vaporized Hydrogen Peroxide	汽化过氧化氢
VMP	Validation Master Plan	验证主计划/验证总计划
VP	Validation Plan	验证计划
WCB	Working Cell Bank	工作细胞库
WFI	Water for Injection	注射用水
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

目 录

第 1 章 验证概述 1

1.1 验证的发展史 1

1.1.1 引言 1

1.1.2 验证的由来 1

1.1.3 验证的定义 2

1.1.4 验证的意义 4

1.2 基于生命周期的验证流程 4

1.2.1 基于设备类系统生命周期的 验证流程 5

1.2.2 基于产品工艺生命周期的 验证流程 6

1.2.3 基于全生命周期的验证流程活动 ... 7

1.3 风险管理在验证活动中的应用 17

1.3.1 法规要求 18

1.3.2 质量风险管理实施流程 18

1.3.3 质量风险管理工具 21

1.3.4 质量风险管理在产品生命周期 验证活动中的应用 24

1.4 验证管理体系搭建和验证总计划 35

1.4.1 验证团队建立 35

1.4.2 验证管理体系 36

1.4.3 验证总计划 37

1.4.4 验证文件管理 47

本章小结 51

参考文献 51

第 2 章 设备/设施/系统确认与验证 ... 52

2.1 洁净环境系统确认 52

2.1.1 洁净室 52

2.1.2 空调净化系统概述及确认 57

2.1.3 洁净环境系统 73

2.1.4 洁净环境日常监测 77

2.2 公用工程系统确认 80

2.2.1 公用工程系统简介 80

2.2.2 制药用水系统 80

2.2.3 制药用蒸汽系统 89

2.2.4 工艺气体系统 90

2.2.5 公用工程系统确认 93

2.2.6 公用工程系统持续监测 100

2.3 制药工艺设备确认 100

2.3.1 制药设备简介 100

2.3.2 GMP 对设备的管理要求 102

2.3.3 典型的工艺设备介绍及确认 104

2.4 辅助设备确认 122

2.4.1 热力灭菌知识 122

2.4.2 法规指南对灭菌的要求 124

2.4.3 热力灭菌设备介绍 126

2.4.4 湿热灭菌设备 126

2.4.5 干热灭菌设备 134

本章小结 136

参考文献 136

第 3 章 计算机化系统验证与数据 可靠性 138

3.1 计算机化系统验证 138

3.1.1 计算机化系统生命周期 139

3.1.2 计算机化系统软硬件分类 141

3.1.3 计算机化系统质量风险管理 143

3.1.4 新建计算机化系统验证——基于 风险的可增减的生命周期活动 ... 148

3.1.5 遗留计算机化系统验证简介 150

3.2 数据可靠性 154

3.2.1 数据可靠性管理策略 155

3.2.2 数据生命周期 157

3.2.3 质量管理体系下的数据

可靠性管理	164	5.3.2 清洁程序开发阶段	213
本章小结	167	5.3.3 清洁验证设计阶段	219
参考文献	167	5.3.4 清洁验证实施阶段	228
第4章 QC 实验室确认与验证	168	5.3.5 清洁验证状态的维护	228
4.1 分析仪器确认	168	5.4 工艺验证	229
4.1.1 分析仪器确认的法规要求	170	5.4.1 工艺验证的定义	229
4.1.2 分析仪器分类及确认策略	171	5.4.2 工艺验证的一般原则	229
4.1.3 分析仪器确认实施通则	171	5.4.3 传统工艺验证	230
4.1.4 实验室工作软件验证概略	173	5.4.4 基于生命周期的工艺验证	232
4.1.5 分析仪器确认实例	174	5.5 包装验证	242
4.2 分析方法验证	175	5.5.1 包装定义	242
4.2.1 GMP 对分析方法验证和确认		5.5.2 包装验证概述	243
的要求	175	5.5.3 包装验证法规要求	243
4.2.2 分析方法验证流程和文件	176	5.5.4 包装设备确认	244
4.2.3 方法生命周期内的验证活动	177	5.5.5 包装完整性验证	254
4.2.4 分析方法转移	192	5.6 仓储与运输验证	258
4.2.5 分析方法生命周期内持续符合性		5.6.1 简介	258
确认	193	5.6.2 仓储验证	259
本章小结	194	5.6.3 运输验证	262
参考文献	194	5.6.4 仓储及运输再验证	265
第5章 工艺程序验证	196	本章小结	266
5.1 消毒与灭菌效果验证	196	参考文献	266
5.1.1 消毒与灭菌概述	196	第6章 制药工艺验证	267
5.1.2 消毒与灭菌的化学方法应用	198	6.1 原料药工艺验证	267
5.1.3 消毒与灭菌的化学方法验证	199	6.1.1 原料药工艺流程概述	267
5.1.4 消毒与灭菌的物理方法应用	204	6.1.2 原料药工艺风险评估	270
5.1.5 消毒与灭菌的物理方法验证	205	6.1.3 原料药工艺验证要点	271
5.1.6 消毒与灭菌效果的持续监管	206	6.2 口服固体制剂工艺验证	276
5.2 无菌工艺模拟	208	6.2.1 口服固体制剂工艺流程概述	277
5.2.1 无菌工艺模拟法规指南要求	208	6.2.2 口服固体制剂工艺风险评估	279
5.2.2 先决条件	209	6.2.3 口服固体制剂工艺验证要点	283
5.2.3 无菌生产工艺的风险评估与		6.3 无菌制剂工艺验证	284
最差条件选择	209	6.3.1 无菌制剂工艺流程概述	284
5.2.4 模拟试验过程的干预设计	210	6.3.2 无菌制剂工艺设计要素	286
5.2.5 模拟介质的选择	210	6.3.3 无菌制剂工艺风险评估	290
5.2.6 无菌工艺模拟设计	211	6.3.4 无菌制剂工艺验证要点	292
5.2.7 培养条件	212	6.4 生物制品工艺验证	292
5.2.8 可接受标准与结果评价	212	6.4.1 生物制品的分类	292
5.2.9 无菌工艺模拟试验的周期与		6.4.2 单克隆抗体生产的工艺流程	293
再验证	212	6.4.3 单克隆抗体生产的工艺设备	302
5.3 清洁验证	213	6.4.4 单克隆抗体生产工艺验证的	
5.3.1 清洁验证概述	213	风险评估	309
		6.4.5 单克隆抗体药物的生产原液工艺验证	
		部分要点	312

6.5 中药工艺验证	313	7.2.4 培训相关文件	331
6.5.1 中药生产工艺流程概述	313	7.3 校准与计量	332
6.5.2 中药生产工艺设计	316	7.3.1 法规要求	332
6.5.3 中药工艺风险评估	318	7.3.2 校准管理	332
6.5.4 中药工艺验证要点	319	7.3.3 仪器仪表校准一般要求	335
本章小结	323	7.3.4 常见问题	336
参考文献	323	7.4 验证测试仪器	336
第7章 制药工艺验证支持活动	324	7.4.1 验证测试仪器概述	336
7.1 良好工程质量管理	324	7.4.2 验证测试仪器使用案例	341
7.1.1 良好工程质量管理规范的概念	324	7.5 变更和偏差	346
7.1.2 GEP 的基本内容	325	7.5.1 变更控制和偏差管理的意义	346
7.1.3 GEP 的范围	326	7.5.2 验证中的变更控制	346
7.1.4 GEP 的阶段性管理要求	327	7.5.3 验证中的偏差管理	348
7.1.5 GEP 的文件管理需求	329	7.6 统计分析技术	351
7.2 培训	329	7.6.1 统计分析技术概述	351
7.2.1 培训的目的	330	7.6.2 描述性统计分析及其应用	352
7.2.2 培训的内容分类	330	7.6.3 统计过程控制及其应用	357
7.2.3 培训流程	330	7.6.4 实验设计与分析及其应用	362
		本章小结	368
		参考文献	368

第 1 章

验证概述

1.1 验证的发展史

1.1.1 引言

全球首个药品生产质量管理规范（GMP）于 1962 年诞生于先进的工业化国家——美国。此后，GMP 的理论和实践遵循着“不断发展和完善”的规律，在药品生产和质量保证中的积极作用逐渐被各监管机构接受并不断完善。

在长期的实践过程中，人们对药品生产及质量保证手段的认识逐步深化，GMP 的内容不断更新，但最终的目的均是朝着药品生产的规范化迈进。GMP 的理论和实践也经历了一个形成、发展和完善的过程。全球药品生产质量管理规范持续改进提升，呈现出如下发展趋势。

(1) 趋同化 即各监管机构和组织的 GMP 标准逐渐向国际性规范 FDA 标准靠拢；

(2) 互认化 2017 年 11 月 1 日，欧盟及美国的相关互认协议开始实施，允许相互认可对方的检查结果。

验证在药品生产和质量保证中的地位和作用十分关键，GMP 中验证概念的引入，标志着质量管理中“质量保证”概念的成熟。验证概念的形成和发展是 GMP 朝着规范化、治本方向深化的一项瞩目成就。

1.1.2 验证的由来

了解验证由来背景，对验证由来做回顾，对于理解验证的真正内涵并切实做好药品生产验证工作十分有益。

对 GMP 发展产生深远影响的验证概念起源于美国：

- 20 世纪 50~60 年代，污染的输液曾导致过各种败血症病例的发生。
- 1970~1976 年，爆发了一系列的败血症病例。1971 年 3 月第一周内，美国 7 个州的 8 所医院发生了 150 起败血症病例；一周后，败血症病例激增至 350 人；1971 年 3 月 27 日，病例总数达到 405。污染菌为欧文氏菌 (*Erwinia* spp) 或阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)。1972 年，英国

德旺波特 (Devonport) 医院污染的葡萄糖输液导致 6 起败血症死亡病例。

• 1976 年, 据美国会计总局 (General Accounting Office) 的统计: 1965 年 7 月 1 日至 1975 年 11 月 10 日期间, 从市场撤回 LVP (Large Volume Parenteral, 大容量注射剂) 产品的事件超过 600 起, 410 名病人受到伤害, 54 人死亡; 1972 年至 1986 年的 15 年间, 从市场撤回输液产品的事件高达 700 多起, 其中 1973 年为 225 起。

频频出现的药难事件及民众的强烈抗议, 引起 FDA 高度重视, 因此成立了特别工作组, 并责成该调查工作组对美国注射剂生产厂商进行全面调查。考虑到输液污染原因比较复杂, 之后工作组将调查范围扩大到美国所有的输液厂商及小容量注射剂生产厂商。调查的内容涉及以下几个方面:

- ① 水系统 (包括水源, 水的预处理, 纯化水及注射用水的生产及分配系统, 灭菌冷却水系统);
- ② 厂房及空调净化系统;
- ③ 灭菌柜的设计、结构及运行管理;
- ④ 产品的最终灭菌;
- ⑤ 氮气、压缩空气的生产、分配及使用;
- ⑥ 与产品质量相关的公用设备;
- ⑦ 仪器、仪表及实验室管理;
- ⑧ 注射剂生产作业及质量控制的全过程。

经过数年调查, 最终结果显示: 与败血症案例相关的批产品并非由于生产厂商未做无菌检查, 或违反药事法规的条款将无菌检查不合格的批号投放市场, 而是由无菌检查本身的局限性、设备或系统设计建造的缺陷, 以及生产过程中的各种偏差及问题引起的。

调查结果最后指出: 输液产品的污染与各种因素有关, 如厂房、空调净化系统、水系统、生产设备、工艺等, 其中关键在于工艺过程。例如, 调查中 FDA 发现安装在灭菌柜上部的压力表及温度显示仪并不能反映出灭菌柜不同部位被灭菌产品的实际温度; 产品密封的完好性存在缺陷, 导致已灭菌的产品在冷却阶段被再次污染; 操作人员缺乏必要的培训等。FDA 将此类问题归结为“过程失控”——企业在没有建立明确的控制生产全过程的运行标准前就投入生产运行, 或是在实际生产运行中缺乏必要的监控, 以致工艺运行状态出现了危及产品质量的偏差, 而企业并无觉察及采取必要的纠偏措施。

药品质量不是检验出来的。从全面质量管理体系理念出发, FDA 于 1976 年 6 月 1 日发布了《大容量注射剂 GMP 规程 (草案) 》, 以“通过验证确立控制生产过程的运行标准, 通过对已验证状态的监控, 控制整个工艺过程, 确保质量”为指导思想, 强化生产的全过程控制, 进一步规范企业的生产及质量管理实践。此文件中, 首次提出验证的概念和要求, 标志着质量管理“质量保证”概念的成熟, 并首次将验证以文件的形式载入 GMP 史册。

1.1.3 验证的定义

在随后 20 多年里, 各国政府为维护患者的利益及提高本国药品在国际市场的竞争力, 依据药品生产和质量管理的特殊要求并结合各国国情, 分别制订或修订各自的 GMP 文件, 将验证理念纳入 GMP 监管要求。

全球主要的药政监管机构、官方组织、非官方组织均制定了相关的法规和指南用于规范和指导制药企业进行验证体系的建立和验证实施。

广义的“验证”包括所有需要进行验证的设备/系统的确认和工艺程序类的验证活动,

全球主要的药政监管机构、官方组织、非官方组织关于“验证”的定义如下：

➤ EU GMP 中关于“验证”的定义为：

Validation: Action of proving, in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results.

验证：按照 GMP 的原则，证明任何规程、工艺过程、设备、物料、活动或系统确实能导致预期结果的一系列活动。

➤ WHO TRS 937 Annex GMP 补充指南-验证中的定义为：

Validation: Action of proving and documenting that any process, procedure or method actually and consistently leads to the expected results.

验证：证明和记录任何工艺、程序或方法能实际且始终如一地导致预期结果的活动。

➤ ISO 9000 中关于“验证”的定义为：

Validation: confirmation, through the provision of objective evidence, that the requirements for a specific intended use or application have been fulfilled.

验证：通过提供客观证据，要求证明一个特定的预期用途或应用程序被实现。

➤ 中国《药品生产质量管理规范》(2010 年修订)对验证的定义为：

验证：“证明任何操作规程（或方法）、生产工艺或系统能够达到预期结果的一系列活动。”

由此可见，验证是药品生产及质量管理中一个全范围的质量活动，它是实施 GMP 的基础。

除了“验证”概念以外，行业内还经常使用“确认”“确证”概念。确认和验证的词义较难区别，狭义来讲，这两个词系同义词：“确认”用在有技术规格及运行参数的设备或系统中，当设备或系统获得产品或接近最终结果阶段时，才使用“验证”一词；即“确认”针对“硬件”，验证针对“软件”。ASTM E2500 提出了“确证”的概念用于代表所有的“确认”和“验证”活动。在本书中，将采用广泛被接受的概念用于描述具体的验证活动，如设备确认，计算机化系统验证。

➤ EU GMP 中关于“确认”的描述如下：

Qualification: Action of proving that any equipment works correctly and actually leads to the expected results. The word validation is sometimes widened to incorporate the concept of qualification.

确认：证明任何设备正确运行并实际产生预期结果的活动。有时候，验证的概念会扩展包含确认的概念。

➤ ISO 9000 defines “qualification process” as “process to demonstrate the ability to fulfil specified requirements.”

、ISO 9000 中定义“确认过程”是证实“满足特定要求能力的过程”。

➤ ASTM E2500-2013 中对“确证”的定义为：

Verification: a systematic approach to verify that manufacturing systems, acting singly or in combination, are fit for intended use, have been properly installed, and are operating correctly. This is an umbrella term that encompasses all types of approaches to assuring systems are fit for use such as qualification, commissioning and qualification, verification, system validation, or other.

确证：一个系统的方法，用来证实单独或联合操作的生产系统是否符合其预定用途，是否已正确安装，并正确运行。确证是一个总称，它包括所有确保系统适合其用途的方法，如确认、调试和确认、验证、系统验证等。