

Validation  
of  
Aseptic  
Pharmaceutical  
Processes

无菌制药工艺的验证

[美] 弗里德里克·卡利登  
[美] 詹姆斯·艾盖洛柯 编  
上海医药行业协会 译

edited by  
Frederick J. Carleton  
James P. Agalloco

上海科学普及出版社

# 无菌制药工艺的验证

[美] 弗里德里克·卡利登

编

[美] 詹姆斯·艾盖洛柯

上海医药行业协会

译

上海科学普及出版社

# **Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes**

*edited by*

**Frederick J. Carleton**

*Pfizer Inc.*

*New York, New York*

**James P. Agalloco**

*E. R. Squibb & Sons, Inc.*

*New Brunswick, New Jersey*

MARCEL DEKKER, INC.

New York • Basel

## 图书在版编目(CIP)数据

无菌制药工艺的验证/(美)卡利登(Carleton, F. J.), (美)艾盖洛柯(Agalloco, J. P.)编;上海医药行业协会译. - 上海:上海科学普及出版社, 1998. 12(2000. 3 重印)

书名原文:Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes  
ISBN 7-5427-1461-9

I. 无… II. ①卡…②艾…③上… III. 药物-无菌技术-生产工艺-验证 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 13064 号

**原著主编** [美] 弗里德里克·卡利登 [美] 詹姆斯·艾盖洛柯  
Frederick J. Carleton James P. Agalloco

**译校者** (以译校的篇章先为序)  
贺友国 张则敬 徐志春 王剑红 顾 锋 夏正明  
陆佩华 方孟伟 袁松范 徐家德 徐国光 邵小仓  
陈严华

**主 译** 夏正明

**版 问** 谢茂源 梅丽君 甘惠民

**组 织** 上海医药行业协会

**责任编辑** 陈英黔

### 无菌制药工艺的验证

[美] 弗里德里克·卡利登 编  
[美] 詹姆斯·艾盖洛柯 译  
上海医药行业协会

上海科学普及出版社出版

(上海曹杨路 500 号 邮政编码 200063)

---

新华书店上海发行所发行 上海市印刷七厂一分厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 31 插页 4 字数 743000

1998 年 12 月第 1 版 2000 年 3 月第 2 次印刷

印数 2501—4000

---

ISBN 7-5427-1461-9/R·96 定价: 58.00 元

10AUP3/08

**Library of Congress Cataloging-in-Publication Data**

Main entry under title:

Validation of aseptic pharmaceutical processes.

Includes index.

1. Sterilization. 2. Pharmaceutical technology.

I. Carleton, Frederick J., [date] II. Agalloco, James P., [date] [DNLN: 1. Sterilization -- methods. 2. Technology, Pharmaceutical.

QV 778 V172]

RS 199. S73V34 1986 615'. 19 85-'29325

ISBN 0-8247-7362-4

**COPYRIGHT © 1986 by MARCEL DEKKER, INC. ALL RIGHTS RESERVED**

Neither this book nor any part may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, microfilming, and recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

**MARCEL DEKKER, INC.**

270 Madison Avenue, New York, New York 10016

Current printing (last digit):

10 9 8 7 6 5

**PRINTED IN THE UNITED STATES OF AMERICA**

## 中文版序言

《无菌制药工艺的验证》一书中文版现在问世了，这再次证明了验证是药品生产中极其重要的一个课题。80年代初期，马歇尔·迪克出版公司和我们经过接触，共同探讨撰写验证专著的可能性，当时我们既充满了热情，但又有点担忧，对于验证能否在制药行业的运作中真正永久地被采用，我们还没有把握。随着岁月的流逝，我们逐渐认识到当初的担心是多余的。验证不仅被制药企业采用，而且已经成为每一个制药厂必须采用的药品质量保证体系中的一个组成部分，本书译校者对该著作所做的大量工作表现出了对二十年前闻所未闻的验证主题的高度重视。

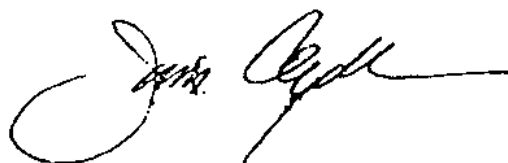
自本书出版以来，许多读者给了我们很多的赞扬，现在又有许多人对本书的中文版作出了支持和奉献，这也许是我们多年来所得到的对本书的最高评价及赞赏。

在此，我们对参与翻译及出版本书的有关人士和他们所付出的辛勤劳动表示衷心的感谢。

Frederick J. Carleton



James P. Agalloco



1998年10月9日

## 翻译出版简介

这本《无菌制药工艺的验证》，原著是美国著名制药公司的三十几位从事工艺验证研究和应用的专家共同撰写的，由美国马歇尔·迪克出版公司出版。无菌制药工艺验证内容涉及工程学、微生物学、管理学等多种学科的知识，本书可以作为制药行业的经理、厂长、管理人员和科研人员参考用书，也可以作为专职从事药品制造、工艺设计、质量控制、装备设计人员等了解无菌工艺验证的内容和方法的指导。

上海合资药厂的几名科技人员到美国考察时，发现这本书在美国制药界有较广泛的影响，曾作为 FDA 举办的验证培训班的教科书。他们带回来后与上海医药行业协会协商，要求支持他们翻译出版这本书，对我国制药业实施 GMP 的工艺验证工作提供一本有实用价值的资料和指南。

上海医药行业协会本着为企业服务的宗旨，接受了他们的要求，组织协调翻译这本书。1997 年在由行业协会与上海医药股份有限公司主办的《上海医药》杂志第 1~11 期上，对该书翻译的部分内容摘要曾进行过介绍，受到了不少读者的欢迎。

这本书的出版，得到了上海科学普及出版社的支持，由他们与美国马歇尔·迪克出版公司进行了版权转让，并担负编辑出版的任务。

本书的出版还得到了上海医药行业协会的会员单位上海美优制药厂、上海施贵宝制药有限公司、上海罗氏制药有限公司以及上海中联制药装备有限公司的赞助和各方面的支持，在此表示感谢。

为了出版这本书，参加本书翻译审校的各位译校者付出了辛勤的劳动。另外，本书的出版还得到了谢茂源、梅丽君、甘惠民、周德孚、林钧渊、金伯承等先生的指导和帮助，在这里一并致以谢意。

上海医药行业协会  
陈统辉 范振台  
1998 年 9 月于上海

# 前 言

今天，富有创造和革新精神的科学家们正面临着对革新具有从未有过的巨大需求和充满了机遇的时代。在制药工作者们进行方法和规程的设计时，交流并且共享有关的资料是一件很有意义的事情。

塞姆赛脱·马汉 (Somerset Mangham) 曾经说过“没有任何事物能比对环境的适应更完美的了，环境的变化永无止境，完美永远是暂时的。”药品的制造和环境控制技术所受到的某些制约引起了各方面的关注，每当出现的问题对某一个完美的操作的稳定性造成威胁时，另一个完美的方法和技术也同时在孕育，等待降生。为了向技术开发提供所需要的信息资料，编者汇编了有关的文章，这些文章对制药业的有经验的或没有经验的专业人员都是一个很好的信息来源。

《无菌制药工艺的验证》是一本专为制药业的经理们、管理人员和科研人员所编写的一本参考书，目的是向设计工程师、生产制造人员、从事研究开发的科学家以及质量控制的专职人员提供验证方面的有关指导。它不仅对找出在进行验证尝试的初始阶段中的，而且对以后的验证中可能会遇到的障碍都是必不可少的。

出版这本书，也是为了满足制药界对无菌制药工艺验证方面教材的需要，同时也是为了满足各方面对通用性资料和指南的需求。本书综合了有关的各种理论，灭菌的参数，工程学和微生物学方面的内容。这些内容既可以单独运用也可以结合起来运用。不要把本书所提供的内容和方法看成是鉴定设备，验证工艺的“标准”，因为标准是强制性的，必须执行的，但可以把这些内容和方法当作指南。达到同一个验证目的的其他等效方法是存在的，在凡是合适的场合都应予以研究和采纳。

“验证”这样一个涵义宽广而又复杂的课题，其研究所取得的成果在制药工业上有了广泛的应用，影响波及到规范和规定、“现行的优良的生产实践”、质量保证、生产制造以及设施等等。验证这个思想最初是由美国食品和药物管理局在70年代的中期作为改进药品质量的手段提出来的。作为在那个验证开发早期的时代里的先锋，我们深感由于缺乏一个清晰而又简洁的课题总结，在制药工业界中已造成了大量的重复劳动。我们相信本书的出版将有助于填补这个我们也曾经经历过的资料空白。

借此机会，我们要感谢那些曾对我们给予了慷慨帮助的各个方面：撰写本书的各章的各位同事，重要的审阅者斯坦里·斯卡拉先生 (Stanley Sklar)，费尔·蒂·山姆斯先生 (Phil De Sartis)，斯蒂拉·瑞特先生 (Stella Reed)，雷蒙德·肖先生 (Raymood Show)，陶里斯·康拉德先生 (Doris Conrad)，吉阿先生 (Jr.)，凯文·孟密里先生 (Kevin Mormely)，所罗门·弗拉格先生 (Solomon Pflug) 和约翰·凯明斯先生 (John Kimmins) 以及许多曾洽



于我们帮助的制药业的同仁们。我们还要对为本书制作图表的默伦·欧格里波先生 (Maren Ocleppo) 和马歇尔·迪克出版社的有超人耐心的桑德拉·彼普曼女士 (Sandra Beberman) 表示特殊的感谢。

**弗里德里克·卡利登**

(Frederik J. Carleton)

**詹姆斯·艾盖洛柯**

(James P. Agallaco)

(夏正明 译 张则敬 校)

# 目 录

1	为什么要验证.....	(1)
2	验证的组织机构.....	(14)
3	验证和设施设计.....	(22)
4	校准和合格认证.....	(35)
5	热电偶测量系统的设计、安装和校准.....	(66)
6	非肠道用药物生产设施中空气系统的验证.....	(89)
7	空气中非生物性粒子的监控.....	(115)
8	动力设施的验证.....	(130)
9	水系统的验证.....	(144)
10	灭菌工艺的微生物学.....	(178)
11	高压灭菌器中的蒸汽灭菌验证.....	(196)
12	干热灭菌和去热原的验证和监测.....	(224)
13	实用制药无菌生产的环氧乙烷灭菌及其验证.....	(251)
14	钴 60 辐射灭菌的验证.....	(266)
15	消毒验证.....	(273)
16	气锁室消毒验证.....	(291)
17	无菌过滤工艺的验证.....	(301)
18	特殊过滤工艺的验证.....	(335)
19	新处方的验证.....	(361)
20	包装材料准备工作.....	(374)
21	包装操作验证.....	(388)
22	冷冻干燥工艺的验证.....	(419)
23	非肠道药物的追溯型验证.....	(445)
24	无菌灌装操作的验证.....	(457)
25	验证与法规.....	(472)
26	验证展望.....	(479)

# 为什么要验证

Why Validation?

ROBERT G. KIEFFER

Sterling International Group, Sterling  
Drug, Inc., New York, New York

## 一、引言

任何一位在制药厂工作的人员，无论他是生产部门的或者质量控制部门的，他的主要目标就是要以最低的成本费用生产出有一定质量水平的药品。在本章里，我们将要说明工艺验证是达到这个目标的基石。

1980年6月，锡奥多里·拜耳斯（Theodore Byers）给验证下了个如下的定义：“验证就是为了提供有依据的保证去取得充分的证据，并把这些证据编制成正式文件，以证明所考察的工艺正在做和（或）将要按规定他所要做的，同时验证也取得了现有的科学地位。”

有三个理由能够说明为什么制药业要如此关心他们的生产工艺是按规定的要求始终如一地得到贯彻执行：

1. 政府规范；2. 质量的保证；3. 降低成本。

**政府规范** 美国食品和药物管理局，现行的优良的生产实践（GMPs）虽没有具体地讨论过工艺验证，然而验证的概念是强烈地体现在整个文件<sup>[1]</sup>中。况且，没有工艺验证，优良的生产实践（GMP）的概念也就没有什么意义了。

关于GMP中的验证实质方面的问题，我们可以在文件211·110（美国的GMP规范、——译注，下同）的章节里找到如下的叙述：

必须设置这样的一些控制规程来监测产量和验证生产工艺的性能，这些生产工艺或许就是引起半成品材料和药品性能发生变异的原因。

与这些性能有关的已生效的半成品技术规格应该是同药品最后的技术规格相容的，凡有可能应该是从过去已合格的工艺参数的平均值和工艺差异量的估计数中提炼出来的，并且凡是适宜的必须是用合适的统计方法予以确定的。

在文件211·113的章节里，还有下面的叙述：

为防止在不需灭菌处理的药品里出现不应有的微生物而设计的一些合理措施必须是见诸于书面并得到贯彻和遵守。

GMP还提到了设计合理的设备（211·63章节），合格的人员（211·25章节）和为保证药品具有应有的性质而设计的有关的生产方法、步骤和控制方法（211·101）等等。

在所提到的大容积非肠道药物（LVP）的GMP里有非常具体的有关工艺验证和方法步骤的属性认定的标准。例如，211·243章节就提到了灭菌工艺验证中的热分布和热穿透研究的必要性。

**质量保证** 没有工艺验证就不可能很好地理解和控制好工艺，也不可能树立起对所生产的产品的质量方面的信心。GMP 和工艺验证，这两个概念是不可分割的，都是质量保证的基本方面。验证除了使质量稳定之外，还常会导致质量的提高。

**降低成本** 经验和普通常识都指出一个验证过的工艺是一个比较有效的工艺，返工少，不合格的情况少，浪费少。从根本上讲，验证也是一个很好的商业活动。虽然遵守政府规范是重要的，但是验证工艺的原动力是降低成本和确保质量。

“验证”这个术语在制药业内是一个相当新的专业词汇，但另一方面制药工业对验证的概念却并不陌生，实际上多年来制药工业一直是在验证工艺：

我们所有的人都在一定的程度上验证过我们的工艺。从经济角度讲，我们不可能使用连我们自己也没有把握能生产出我们所需要的产品的机器，不会使用那些在能否胜任工作上没有保证的人员，不会在半成品未经检查的或考核尚未完成的情况下对产品是否达到技术指标作出保证<sup>[3]</sup>。

制药业对验证虽已进行了相当长的一段时间的研究，但近年来由于工业界特别重视质量保证和生产率的提高，故对工艺验证的兴趣一直是在持续地增长。工艺验证是质量保证体系中不可缺少的一个部分，也是高效率生产的基础。

另外，人们对成品化验在保证质量方面的局限性也看得越来越清楚了。无菌试验的性质，100%的颗粒检查，主要药成分的化验分析都不能保证每件产品全部达到技术要求。由此，对质量保证的高度重视，良好的生产实践，“把质量建立在生产过程中”和半成品控制，所有这一切都喻示和要求对工艺进行验证。

制药工业用的材料很广泛，采用的设施和设备也很复杂，对人员素质要求也很高。有效的利用这些资源对制药工业的成功是必不可少的。产品失误的费用——报废，返工，索赔，不良反应等等在产品的总成本中占了很大的份额。如果要使产品成本降低，生产效率得以提高，制造生产工艺的详细研究——验证——是必不可少的。

## 二、几个定义

对验证曾提出过许多定义，但就目前来讲尚没有一个统一的为大家都接受的定义。本章的开始部分所引用的是一个优秀的并被广泛使用的定义。就本章的目的而言，一个精确的定义并不重要。本章的目的是让读者对验证有一个实用上的理解。另外，有两个在有关验证的文章里经常被引用的术语“属性认定”（Qualification）和“能力认定”（Challenge）由于在专门术语方面存在着某种混淆，对本章所提到的验证、属性认定和能力认定请看以下的定义及其详细的释义。

**工艺验证** 工艺验证是工艺的科学验证：

（一）他要证明该工艺是在做规定他所要做的，即该工艺是处于他控制之下的。

（二）要决定该工艺的变量和这些变量的合格条件，并建立起相宜的中间控制。

工艺优化——在坚持质量标准的同时，为了达到最高效率对工艺进行优化——是对工艺变量及其控制所进行的科学研究的自然延伸。

验证本身就会衍生出许多方法。经常用到的有两种方法：一是审阅历史数据，二是系统的能力认定。通常把这两种方法结合起来运用。还有些介于这两者之间的变通的方法。

偶而，也会出现没有相宜的能力试验的情况，而且如果系统是新的话，也不会有历史数据。在这样的情况下，就要有人对系统的设计进行研究，测试系统的输出情况，采用合适的控制手段来对系统进行监测。注射用水就是这样的一个例子。

验证的要点是决定那些是重要的变量和这些变量的合格范围，进而是这些变量的连续控制。达到这个目标的方法是有许许多多种的。

**属性认定** “对制造工艺中的要素的试验行为，它要识别出该要素是否具备了为达到产品的某一具体质量指标所需的属性”。<sup>[5]</sup>

属性认定所处理的是一个工艺的各个要素或局部，然而验证所要处理的是一个制造工艺的全部（图 1）。本章的第三部分将详细讨论工艺中几个典型的要素。

**能力认定** “识别制造工艺中的某个要素的能力限度的试验行为。能力限度不是指必须把试验进行到使要素达到毁坏的程度为止，而是指变量的一些极限，在这些极限的范围内一个确定的质量指标是保证能达到的”。<sup>[5]</sup>

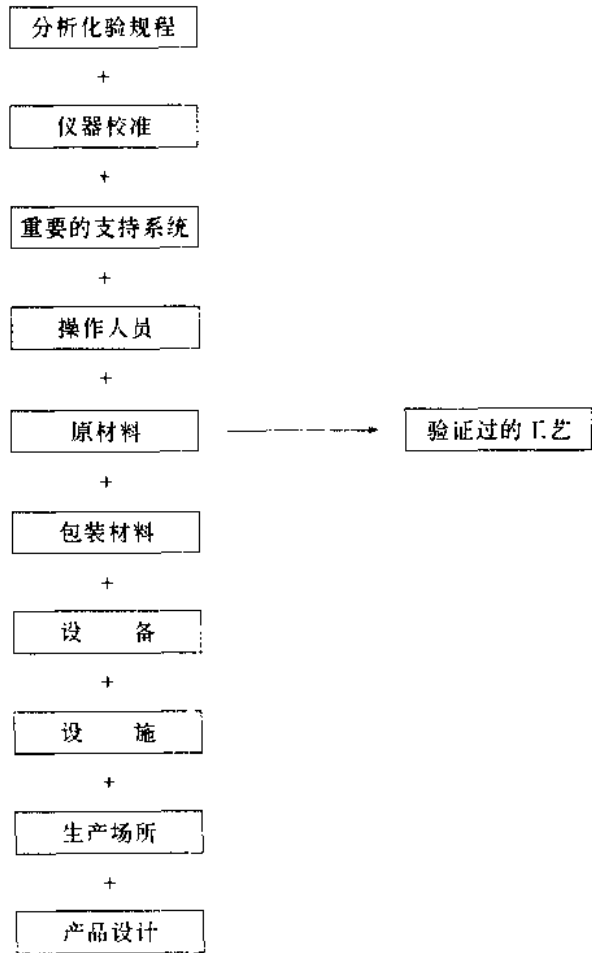


图 1 一个验证过的工艺中各个要素的属性认定结果

### 三、验证的要素

工艺验证要求该工艺的每一个重要的要素都要有个属性认定。某个要素的相对重要性可以随工艺的不同而有所变动。通常在工艺验证研究中所要考虑的要素包括：

分析化验规程 仪器校准 重要的支持系统 操作人员的资格 原材料和包装材料  
设备 设施 生产场所 产品设计

#### (一) 分析化验规程

分析化验规程是用来决定主要成分的效用，杂质含量或产品等级等等。某个分析化验规程的属性认定要求对该规程的适用准确度，精确度，特殊性，灵敏度和稳定性作出说明。适用性的判断取决于该方法的用途目的。某个有效成分的化验报告必须要比无毒级产品的毒性报告要更精确和准确。由于其他要素的属性认定也要用到分析化验规程的属性认定结果，因此分析化验规程的属性认定是首先要完成的任务之一。

#### (二) 仪器校准

制药生产中往往要用许多计量装置来控制工艺过程。这个控制是采用合适的自动反馈机构或者通过操作人员用手动调节的方式来实现的。无论哪一种类型，计量装置的校准对工艺来说都是十分重要的。一些需要校准的装置有温度计，压力表，相对湿度仪，电导仪，定时器，报警装置等等。

仪器的校准工作是指把已知准确度和精确度的标准器具或仪器同另外一个标准器或仪器进行比较，从而测量出被比较的器具的准确度方面的误差，建立起相应的传递关系，并提出有关的报告或通过调整消除被比较的器具的误差。

验证意味着控制变量。设备、仪器仪表和测量装置的准确度是一个变量。这个变量是可以通过校准来加以控制的。一些在实验室里所用的仪器也要校准，这些仪器是天平、色谱仪、质谱仪、计算器、pH 仪以及节拍器等等。

在着手下一步的验证研究之前，用于监测、控制和评估工艺的设备的准确度必须得到保证。这样校准工作是要放在验证工作的早期阶段进行的。技术要求和校准周期也必须同装置或仪器在总的工艺路线中的使用情况结合起来考虑（计量学将在后面的章节里展开讨论）。

#### (三) 重要的支持系统

支持系统是指工厂里需要每天运行的通用系统。这些系统包括空气系统，电气系统，清洁用的真空系统，供水系统等等。就验证而言，我们所关注的是重要的支持系统。这些系统的运行是有一定的要求，要保持在成品质量所要求的水平上。举例来说，不恰当的空气过滤会使产品受到污染，尤其在灌装操作的时候，显然这是很重要的。

一些重要的支持系统是：

HVAC——采暖、通风和空气调节系统

水——注射用水，纯水，自来水系统

蒸汽

压缩空气

氮气

## 排水系统

一个工厂的重要支持系统的属性认定由三个阶段组成：

1. 设计
2. 安装和能力认定
3. 监测

系统设计或对现有的系统作出详细说明是第一阶段。系统的各个组成部分的技术数据（过滤器，去离子设备，压缩机，阀门等等）都要找出来进行审阅并加以分类整理。HVAC，水和排水系统的图纸都要画好。在说明现有的系统时，非常有可能发现一些缺陷，这些都必须予以纠正（如管道的死角，不正确的压力梯度，不合宜的过滤等等）。第二阶段是要确定已安装好的系统是按设计要求进行运行的，如有可能，进行能力认定以确定在正常的和合理的输入条件下，系统的输出是可以接受的。举例来说，HEPA 过滤器通常是用 DOP 法来进行能力认定并且用粒子计数器来监测泄漏的情况。

### （四）操作人员的素质

操作者是工艺中最重要的要素。因此，用培训的方法和根据经验对操作人员进行属性认定对于整个验证计划的成功是绝对重要的。一个未经培训的操作人员往往会使已经完成的其他工艺要素的属性认定工作失败。经过属性认定的操作人员应是受过全面的职业培训的——技术，管理，生产效率，良好的生产实践方面等等。重要的是要在培训计划中强调没有必要在一个已经过验证过的工艺中做出未考虑到后果的改动，因为如果有了大的改动，工艺就要重新验证过。经常可以看到，问题和失误是由“用心良好”的操作人员对一个经过全面研究，验证过的工艺做了改动而引起的。

### （五）原材料和包装材料

材料的属性认定涉及到这些材料的所有重要参数的技术规格的确定。在确定这些技术规格时必须考虑到这些材料在产品中的作用和产品的最后使用条件。除了官方药典中所规定的技术规格外还要有像混悬剂处方中的颗粒大小这样一些的技术规格。其次，对供应商必须进行属性认定，通常要包括样品化验和对供应商的设施进行察看和审查。

容器/盖·塞系统在非肠道药品中特别重要。尤其要注意到容器/盖·塞系统与产品的相容性和盖·塞是否能保持产品的完整性等问题。

### （六）设备

在设计或选择工艺路线时，设备的属性认定工作实际上已经开始了，以后的工作就是制造和安装，最后对设备能否达到设计要求进行鉴定。设备的属性认定还要求编制出设备运行的操作规程，编制预防性维修计划，验证清洗规程，对设备的使用和管理人员进行培训。在清洗规程里一定要说明所采用的方法和步骤是能够把设备中的产品残留物和其他一些不需要的东西完全清除掉，仅仅留下在可以接受的范围内的极微量的清洁剂和溶液。如果设备必须是灭菌的或是无热原的，那么还要说明所采用的有关的方法步骤是同样有效的。

计算机在控制设备中的应用越来越广泛，尤其是在消毒器的控制方面更为突出。计算机的属性认定在许多方面和其他工艺设备的属性认定类似。必须对计算机控制的系统进行能力认定来确定该系统在不同的条件下根据不同的输入能很好地工作。一般说来，设备的供应商会提供相应的系统检查软件。必须考虑到与无意识的程序修改有关的保密和供电故

障等安全措施。对计算机系统必须进行周期性的检查，确保计算机系统能按预定的要求运行。

### **(七) 设施**

一个设施的属性认定包括四个阶段：设计，建造，鉴定以及在线维修保养与监测。在设计或策划阶段，必须要考虑的因素有设施的功能及用途，所要生产的产品，GMP，效率指标以及费用。一些关键系统的设计（HVAC，水等等）是最重要的。物流和人流要避免交叉，对折回也要慎重研究。这就是所谓的房间和设备的平面布置。房间的内表面，尤其是属于灭菌生产的那一部分，必须要做成易于清洁的。最后，要把每一件事都以文件的形式确定下来，如图纸、书面说明等等。

在建设的过程中，施工管理要细致，目的是确保设计的标准和要求得到贯彻和满足，核对所建造的设施能否达到所确立的标准的过程实际上始于建造，结束于设备和重要系统的安装和属性认定。在鉴定阶段，必须把设计技术条件和修改过的工程图纸编制成文件。设施的属性认定的最后阶段要把建立合适的在线预防性保养，清洁，消毒和环境监测步骤都包括在内。

### **(八) 制造场所的属性认定**

每一种药品剂型，在制造过程中都有各种各样的性质绝对不同的场所，这些场所需要进行属性认定以便验证整个工艺。对一个典型的非肠道药品来讲，以某个小批量生产的非肠道药品为例，这些场所是：

1. 配制室
2. 准备间
3. 混和间
4. 无菌过滤室
5. 灌装室
6. 终端消毒灭菌室
7. 颗粒检查室
8. 泄漏试验室
9. 包装间

用于无菌菌物料的批量生产和灌装或冻干后的产品的其他场所也必须进行属性认定。

### **(九) 产品设计**

产品设计包括处方，容器/盖·塞系统，主要制造规程，质量控制指标以及方法等。按照时间先后顺序，产品设计所要进行研究是验证的第一个要素。一般来讲，产品设计是由研究开发部门负责的，但明智的作法是让车间的工作人员也参加进来，因为他们有经验，了解车间的生产能力，他们的意见往往是很有价值的。设计差劣的产品不可能通过工艺验证，其工艺也不可能控制住。一个本质上不稳定的或不宜保藏的处方，不是技术规格过分严格，就是分析方法过于苛刻而把握不住。

## **四、组织机构**

依据高级管理层的委托就可以着手于验证计划的筹划。实施验证计划需要相当多的物



资设备，得到高级管理层的支持是必不可少的。本章的目的是向读者提供用于向管理层说明验证价值的一些资料。

验证组的组成将取决于所要研究的工艺要素的情况和所要用到的技术部门（根据公司的规模会有所变动）。一般情况下，在全厂性的工艺验证计划中要涉及到以下几个部门：

**(一) 质量控制部门**

1. 化学试验组 2. 微生物组 3. 质量保证组

**(二) 生产部门**

**(三) 工程部门**

**(四) 产品开发部门 (研究和开发)**

其他所涉及到的职能部门如下：

1. 培训
2. 统计
3. 安全
4. 采购——原材料和包装材料的供应商的属性认定
5. 药品规范

由于工艺验证是全厂性的运作，这个计划最终还是工厂经理的职责。工厂经理通常要指定一位协调员来领导验证，小规模工厂里由工厂经理自己承担这个任务。

研究和产品开发部门是重要的。关于新产品，研究开发部门应向工厂提供以下的资料：

1. 产品设计中的那些要素——处方，制造方法和步骤，分析方法，材料和产品技术要求——已经验证过了。制造方法和步骤至少要在试验性小批量的基础上由研究和开发部门进行过验证。

2. 产品和工艺中的重要变量的识别。

3. 这些变量的试行的限制范围。由于工厂的工艺要素的具体情况和研究开发部门的工艺要素的情况有些不同，这些限制范围或许要由工厂方面根据验证研究的结果进行必要的修改。

4. 有关测量，监控重要参数的方法。

在验证组的帮助下，协调员将制订出所要验证的工艺的各个要素的属性认定计划，确保圆满按时地执行计划并且协调对所取得的结果的评估工作。属性认定计划要包括以下几个部分：

- (1) 流程图和系统的详细说明

- (2) 属性认定大纲，包括：

- (a) 要验证的参数

- (b) 所采用的方法

- (c) 怎样分析所取得的结果

- (3) 编制书面的系统的标准操作步骤 (SOP)

- (4) 属性认定计划的有关文件

## 五、验证和中间过程控制

验证的目的是识别出重要的工艺参数，确定这些参数的合格范围并提出控制这些参数的方法。在线控制，常规控制，中间过程控制和监测均源自于验证研究。没有中间过程控