



高职高专“十二五”规划教材

药学系列

药品 生产过程验证

夏晓静 黄家利 主编

YAO PIN SHENG CHAN GUO CHENG YAN ZHENG



化学工业出版社



高职高专“十二五”规划教材

药学系列

药品生产过程验证

夏晓静 黄家利 主编



化学工业出版社

·北京·

本书依据药品生产企业进行药品制剂生产验证和确认的工作过程,选取了以验证总计划的制定、厂房和设施验证、设备验证、清洁验证、灭菌工艺验证、制剂生产工艺验证、药物质量分析方法的验证七个典型工作任务为主要内容,设计源于企业工作一线的具体工作项目,参照《药品生产质量管理规范(2010年修订)》和行业标准,项目化方式编排教学内容,培养学生具备典型制剂生产过程验证的基本知识和技能,树立药品质量保证体系的质量观。

本书适用于高职高专药物制剂技术专业 and 药学等相关专业的师生阅读,也可供从事制剂车间生产操作及管理的人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药品生产过程验证/夏晓静,黄家利主编. —北京:化学工业出版社,2015.3
高职高专“十二五”规划教材
ISBN 978-7-122-23044-7

I. ①药… II. ①夏…②黄… III. ①制药工业-质量管理体系-验证 IV. ①F407.763

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第031296号

责任编辑:梁静丽 迟蕾
责任校对:王素芹

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:三河市延风印装厂

787mm×1092mm 1/16 印张11 1/4 字数256千字

2015年4月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 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: 25.00 元

版权所有 违者必究

《药品生产过程验证》编写人员名单

主 编 夏晓静 黄家利

副主编 胡 英 钦富华

编 者 (以汉语拼音为序)

胡 英 (浙江医药高等专科学校)

黄家利 (中国药科大学高等职业技术学院)

计竹娃 (浙江医药高等专科学校)

刘晓鸣 (浙江华海药业股份有限公司)

钦富华 (浙江医药高等专科学校)

王 鸿 (浙江医学高等专科学校)

夏晓静 (浙江医药高等专科学校)

前 言

药品生产过程验证是药品生产及质量管理中一个全方位的质量活动，是实施药品生产质量管理规范（GMP）的基础。通过企业调研和行业专家咨询，制剂车间的操作人员应具备一定的生产验证与确认方面的知识，专业的教学中缺乏该部分知识和相关技能的环节。顺应药物制剂工业发展和行业标准的提高，药品生产过程验证课程成为药物制剂技术专业重要核心课程之一。GMP（2010 修订版）自 2011 年 3 月 1 日实施以来，验证和确认是制剂生产车间 GMP 检查的重中之重，对制剂生产影响面较广。本书拟从高职高专教育出发，参照 GMP（2010 修订版）标准，按药物制剂技术专业学生就业首岗——药品的生产及质量控制所需知识和技能进行分解，以培养学生具备典型药品生产验证的基本知识和技能为编写目标。

本书在内容编排上以任务为框架，基于药物制剂生产验证和确认的工作过程，选取了验证总计划的制定、厂房和设施验证、设备验证、清洁验证、灭菌工艺验证、制剂生产工艺验证、药物质量分析方法的验证七个典型工作任务为主要内容，每个任务下按不同工作情境再细分为十六个具体项目并明确学习目标。依照“理论够用，突出实践”的原则，确立了工作项目的要点、方法为必备知识，工作背景和工作内容的延伸为拓展知识，并设立了可操作性的实践内容，便于学生在做中学，学中做。

本教材在编写中力求体现如下特色。

1. 反映我国药物制剂生产验证的总体情况，严格按照 GMP（2010 修订版）要求，适当介绍国际上较为先进的验证设计理念。

2. 根据工作过程选取了七个典型工作任务为教材内容，涵盖了制剂生产企业生产过程中与验证相关的制定验证计划、厂房设施验证、设备验证、清洁验证、灭菌工艺验证、制剂生产工艺验证和药物质量分析方法验证七个方面的内容。

3. 任务下按照不同情境分解为十六个工作项目。项目内首先对验证对象进行阐述，再引入标准要求，达到标准采取的措施，最后证明能始终如一地达到标准。

本教材适合于高职高专药物制剂、药学等相关专业的教学使用，也可供从事制剂车间生产操作及管理的人员参考用书。由于编写时间仓促，又限于编者经验有限，书中难免有疏漏和不妥之处，敬请广大师生在使用过程中提出宝贵意见，以便进一步修改，谢谢！

编者

2014 年 12 月

目 录

任务一 验证总计划的制定/1

项目一 认识验证	1	二、验证合格标准制定的基本原则	10
必备知识	1	项目二 制定验证计划	11
一、验证的起源	1	必备知识	11
二、验证的定义与意义	2	一、建立验证组织	11
三、验证的目的	3	二、验证的基本程序	12
四、验证的常用术语	4	三、验证的文件管理	14
五、验证的分类	4	拓展知识 验证工作相关机构及职责	16
拓展知识	10	实践内容 验证总计划的制定	17
一、验证在医药工业上的发展进程	10		

任务二 厂房和设施验证/18

项目三 空气净化系统的验证	18	三、制药用水系统的安装、运行与性能	
必备知识	18	确认	53
一、空气净化系统的介绍	18	四、制水系统验证的合格标准	56
二、HVAC系统的安装、运行与性能		拓展知识	57
确认	22	一、制水系统的消毒与灭菌	57
三、高效过滤器(HEPA)检漏	28	二、制水系统验证周期	59
四、洁净度级别验证	29	实践内容 纯化水系统的验证	59
拓展知识	36	项目五 过滤系统的验证	61
一、环境消毒效果的验证	36	必备知识	61
二、洁净室环境验证的周期	39	一、微孔滤膜的简介	62
实践内容 空气净化系统的再验证	40	二、除菌过滤器	63
项目四 制药用水系统的验证	44	三、过滤系统的验证	63
必备知识	44	拓展知识	67
一、制药用水标准	45	一、气体除菌过滤器的完整性确认	67
二、制药用水的制备	47	二、除菌过滤器结构灭菌的验证	68

任务三 设备确认/74

项目六 制剂设备的确认	74	三、设备验证	76
必备知识	74	拓展知识 关于 FAT 和 SAT	80
一、设备的终生管理	75	实践内容 总混设备确认	81
二、设备的选型	75		

任务四 清洁验证/84

项目七 清洁方法与清洁程序	84	二、取样与取样方法的验证	92
必备知识	84	三、制定清洁验证方案	94
一、清洁的定义与重要性	84	四、清洁验证方案的实施与再验证	95
二、清洁方法	85	拓展知识	96
三、清洁程序	86	一、残留物成分不稳定时限度标准的	
拓展知识 清洁剂的选择原则	88	制定	96
项目八 清洁验证	89	二、清洁验证的范围和开发	97
必备知识	89	三、清洁规程的再验证	98
一、清洁验证方案的合格标准	89	实践内容 槽形混合机的清洁验证	98

任务五 灭菌工艺验证/100

项目九 灭菌与无菌保证	100	拓展知识 湿热灭菌工艺程序的开发	113
必备知识	100	项目十一 干热灭菌工艺的验证	114
一、灭菌方法的选择	101	必备知识	114
二、热力灭菌的有关参数	102	一、干热灭菌设备	115
三、生物指示剂	106	二、干热灭菌的确认与验证	116
四、无菌保证	107	拓展知识	117
项目十 湿热灭菌工艺的验证	110	一、环氧乙烷灭菌介绍	117
必备知识	110	二、环氧乙烷灭菌程序及设备	118
一、湿热灭菌设备的确认	110	三、环氧乙烷灭菌装置的性能确认	119
二、湿热灭菌工艺验证	110	实践内容 湿热灭菌工艺验证	121

任务六 制剂生产工艺验证/125

项目十二 片剂生产工艺验证	125	拓展知识 物料的质量监控	135
必备知识	125	实践内容 制粒工序工艺验证	136
一、片剂的生产工艺	126	项目十三 小容量注射剂生产过程	
二、工艺验证的阶段及一般步骤	128	验证	137
三、湿法制粒压片工艺验证	132	必备知识	138

一、生产过程管理要点	138	三、关键设备验证	149
二、工艺流程	138	拓展知识	151
三、生产环境验证	138	一、大容量注射剂的产品验证	151
四、药液过滤系统验证项目与标准	140	二、大容量注射剂的在线清洁与在线 灭菌验证	152
五、关键设备验证	142	三、大容量注射剂在线清洁验证方案 示例	154
拓展知识	144	项目十五 粉针剂生产过程验证	155
一、小容量注射剂产品验证	144	必备知识	156
二、小容量注射剂清洁验证	145	一、冻干设备的确认	156
项目十四 大容量注射剂生产过程		二、冻干工艺验证	159
验证	146	拓展知识 冻干机的在线清洁—灭菌 验证	160
必备知识	146		
一、生产管理和质量控制	146		
二、生产过程验证工作要点	148		

任务七 药物质量分析方法的验证/162

项目十六 检验方法的验证	162	三、检验方法验证的内容	164
必备知识	162	拓展知识 检验方法验证过程	167
一、检验方法验证的意义	163	实践内容 检验方法的验证方案制定	168
二、方法验证的前提条件	164		

参考文献/169

任务一

验证总计划的制定

项目一 认识验证

学习目标

【知识目标】

1. 掌握验证的常用术语。
2. 熟悉验证的分类和目的。
3. 了解验证的起源及意义。

【技能目标】

能说出各种常用术语的定义。

必备知识

药品可用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能，并规定有适应证或者功能主治、用法和用量。药品质量的好坏，直接关系公众的生命安全和身体健康，而其生产过程涉及人员、厂房、设施、设备、工艺、质量管理等很多环节，任何一个环节的疏忽都会影响药品质量。药品生产质量管理规范（good manufacturing practice, GMP）是对药品生产全过程进行标准化管理的法定技术规范，是防止药品生产全过程发生交叉污染、确保药品质量的有效手段。

一、验证的起源

与一切法定技术规范的发展一样，验证的理论遵循“形成、发展和不断完善”的规则。验证是美国 FDA 对污染输液所致触目惊心的药难事件进行调查后采取的重要举措。20 世纪 50 年代至 60 年代，输液由于受到污染，导致了各种败血症病例的发生。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 起；

1971年3月27日止,总数达到405起病例,污染菌为欧文菌(*Erwinia spp*)或阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)。1972年,英国德旺波特(Devonport)医院临床出现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,从市场撤回大容量注射剂(large volume parenteral, LVP)产品的事件超过600起,410名病人受到伤害,54人死亡。

对于频频出现的败血症案例,FDA成立由政府药品监管官员、微生物专家及工程师等多学科专家组成的特别工作组,对美国输液生产厂着手进行全面的调查,调查的内容涉及大、小容量注射剂生产及质量控制的全过程,涵盖了厂房设施与设备、人员、物料、生产工艺、质量控制等方面。调查结果表明,企业按规定对败血症案例相关批进行了无菌检查,且并没有违反药事法规的条款将无菌检查不合格的批号投放市场,出现败血症的原因在于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。FDA从调查的事实清楚地看出,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,关键在工艺过程。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,以致已灭菌的产品在冷却阶段被再次污染,管理不善,已灭菌及待灭菌的产品发生了混淆,操作人员缺乏必要的培训等。企业在投入生产运行时,没有建立明确的控制生产全过程的运行标准,在实际生产运行中缺乏必要的监控,以致生产全过程运行状态出现了危及产品质量的偏差而企业并没觉察,生产过程出现“过程失控”。从质量管理是系统工程的理念出发,FDA当时认为有必要制订一个新的文件,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。1976年6月1日发布的《大容量注射剂GMP规程(草案)》,它首次将验证以文件的形式载入GMP史册。证明、验证是一个系统工程,是制药企业将GMP原则解释具体地运用到生产过程中的重要科学手段和必由之路,是制药企业是否真正实施GMP的镜子,未经验证的GMP的实施带有盲目性,缺乏依据。验证使GMP的实施水平跃上了一个新的台阶。

二、验证的定义与意义

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对验证的定义为:证明任何程序、加工、设备、物料、活动或系统确实能达到预期结果的有文件证明的一系列活动。在我国2010版GMP第七章《确认与验证》针对不同对象所进行的该项活动进行了区分:确认是证明厂房、设施、设备能正确运行并可达到预期结果的有文件证明的一系列活动;验证是证明任何操作规程(或方法)、生产工艺或系统能够达到预期结果的有文件证明的一系列活动。广义的验证包含了上述两方面的概念。验证的关键是确定哪些变量是重要的变量,以及变量的合格范围,进而对这些变量如何进行连续控制。只有这样,才能保证药品质量在“已验证的”生产工艺过程中形成。具体地说,验证是一个证实或确认设计的过程,是一个确立文件的过程;也是一个提前发现问题的过程。

我国2010版GMP第七章《确认与验证》从第一百三十八条至第一百四十九条,从与药品生产相关的各个方面对验证进行了翔实的描述,明确了验证是一个涉及药品生产全过程

的质量活动，强调了验证工作是质量保证的基础工作和常规工作，是质量管理部门的一项常规管理工作。

验证是制药企业正确、有效实施 GMP 的基础，其意义在于：①经过验证的工艺为产品的质量提供了可靠的保证；②验证活动能减少产品报废、返工和复检的次数，并使用户投诉以及从市场撤回产品的事例大为减少，会消耗掉一切可以利用资源的黑洞，是一项有价值的商业行为，亦即可以为企业创造效益；③符合药品监管法律法规要求，易于通过药品管理部门的检查，因为“验证是质量保证的一种手段，质量保证靠它来实现对 GMP 的承诺”。

三、验证的目的

根据验证的定义，可以把过程验证的目的概括为：保证药品生产过程处在严格的受控状态，生产过程和质量管理工作以正确的方式进行，并证明这一生产过程是准确和可靠的，且具有重现性，能保证最后得到符合质量标准的药品，为 GMP 总的目的服务。

1. 新药开发过程验证

新药开发阶段需要验证的内容有：新产品的规格和起始原料、工艺条件、成品质量要求，起始原料以及成品的鉴定、纯度、药效、均一性等的分析方法等。这些验证可以为新药报批提供一份可靠的申报资料，为药品正式生产提供确认的工艺标准、确认工艺的重现性和可靠性以及确认在什么样的工艺控制条件下可以达到什么样的结果，为药品生产工艺验证提供基础条件。

2. 药品生产过程验证

药品生产过程验证是在完成厂房、设备的验证后，对生产线所在生产环境及装备的局部或整体功能、质量控制方法及工艺条件的验证，目的是确认工艺的重现性和可靠性。生产过程验证包括所用设备和仪器的操作参数，能保证设备、仪器适用于生产指定质量的产品，保证工艺的安全与效率。

药品生产过程验证的内容包括：①空气净化系统；②工艺用水系统；③生产工艺及其变更；④设备清洗；⑤主要原辅材料变更；⑥对于无菌药品，还应增加灭菌设备、药液过滤及灌封（分装）系统。

3. 药品检验过程验证

药品检验过程验证的对象包括检验方法和实验室标准操作程序（standard operation procedure, SOP）。检验方法验证包含了大型精密仪器的确认、检验方法适用性验证等内容，目的是确认检验方法的可靠性与重现性。实验室 SOP 验证包含了实验室中所有与实验研究有关的活动，其主要内容包括样品接收、登记、保管、试剂配制、仪器保养与校正、分析测定、质量保证与质量控制、数据复审、结果报告等的详细叙述。

总之，验证是企业制定标准及达标运行的基础。企业的运行必须以质量保证体系为手段，有明确的“标准”，而“标准”的确立又必须以生产过程验证的结果为基础。企业员工在实施 GMP 时，必须按标准对各种过程进行控制，实现过程确实受控的目标。

四、验证的常用术语

1. 工艺验证 (process validation, PV)

工艺验证是一个有文件和记录的方案,它能使一项专门的工艺过程确实始终如一地生产出符合预定规格及质量标准的产品。工艺验证以工艺的可靠性和重现性为目标,证明此工艺是在做规定所要做的,工艺处于控制之下,体现可靠性。通过工艺验证决定此工艺的变量和这些变量的合格条件,并建立相宜的中间控制,实现重现性。

2. 设计确认 (预确认, design qualification, DQ)

设计确认通常指对项目设计方案的预审查,包括平面布局、水系统、净化空调系统、待订购设备对生产工艺适用性的审查及对供应厂商的选定等。设计确认被认为是项目及验证的关键要素,因为设计的失误往往会造成项目的先天性缺陷。

3. 安装确认 (installation qualification, IQ)

安装确认主要指机器设备安装后进行的各种系统检查及技术资料的文件化工作,确认生产设备及其辅助系统能够在规定的限度和偏差范围内稳定操作。

4. 运行确认 (operational qualification, OQ)

运行确认是为证明设备达到设计要求而进行的运行试验及文件化工作。

5. 性能确认 (performance qualification, PQ)

性能确认是为证明设备或系统达到设计性能的试验,通常是指模拟生产试验。

6. 产品验证 (product validation)

产品验证是在生产过程(工序)验证合格基础上,进行全过程的投料验证,以证明产品符合预定的质量标准。

7. 挑战性试验 (challenge test)

挑战性试验亦称为苛刻条件试验,旨在确认某一个工艺过程或一个系统的某一组件(如一个设备、一个设施)在设定的苛刻条件下能否达到预定的质量要求的试验。其目的是参数处在可能出现的最差条件时,产品质量是否会受到影响。

8. 最差状况 (worst status, worst Case)

最差状况系指导致工艺产品失败的几率比正常运行工艺条件高得多的工艺条件或状态。在常规运行中可能发生,这些条件不是必然会导致产品或加工操作失败。

五、验证的分类

为了研究和认证方便,验证一般按验证方式或按验证对象进行分类。根据验证对象可分为设备验证、公用工程系统验证、工艺验证、检验方法验证、清洗验证、计算机验证等。设备验证即所有单台设备或配套的系统的验证。公用工程系统验证,涉及厂房、空调净化系统,水系统(包括饮用水、纯水、注射用水等)。工艺验证即从原料投入至成品包装整个过程的验证。检验方法验证包括准确度、精密度、重复性、中间精密度、专属性、检测限、定

量限、线性、范围、耐用性等。

按验证方式可分为前验证、同步验证、回顾性验证、再验证。

1. 前验证 (prospective validation)

前验证（也称为预验证）一般是在新产品、新设备以及新的生产工艺正式投入生产前，按照设定的验证方案进行的验证。前验证强调的是前期行为，描述的是一切从零开始的验证，目的是考察并确认设备、工艺的重现性及可靠性，杜绝先天性缺陷。

(1) 前验证的适用范围 前验证适用于以下情况。

- ① 新产品、新处方、新工艺、新设备在正式投入生产前。
- ② 有特殊质量要求的产品。
- ③ 靠生产控制及成品检验，不足以确保重现性的工艺或过程。
- ④ 价值较高的产品生产工艺。
- ⑤ 产品的重要生产工艺或过程。
- ⑥ 历史资料不足，难以进行回顾性验证的工艺或过程。

如最终灭菌产品生产中所采用的湿热灭菌工艺、干热灭菌工艺以及除菌过滤工艺，无菌操作产品生产中采用的灌装系统在线灭菌程序。产品的重要生产工序也需要前验证，表 1-1 列举了不同制剂关键工序的质量特性，前验证时可根据这些质量特性制定相关的验证方案。

表 1-1 不同制剂关键工序的质量特性

剂型 \ 质量特性	无菌性	限菌性	含量均一性	溶出性
最终灭菌制剂	灭菌	—	配制、灌装	—
无菌操作制剂	除菌过滤、无菌灌装、冷冻干燥	—	除菌过滤、无菌灌装、冷冻干燥	—
固体制剂	—	生产过程	混合、制粒、压片、包装	制粒、压片
液体制剂	—	生产过程	配制、灌装	—
软膏剂、栓剂	—	生产过程	配制、灌装	—

前验证是生产过程中极为必要的程序。前验证是无菌产品生产中灭菌工艺安全生产的先决条件，也是新产品、新设备及新生产工艺投入生产的必要条件。前验证的成功是实现新工艺从研究和开发部门向生产部门转移的必要条件。

(2) 前验证实施条件 验证的目标是确定工艺的重现性、可靠性，而不是优选工艺条件，更不是优选处方。在验证前必须有比较充分的完整的新产品和新工艺的开发资料。从现有的资料审查中应确信以下几点。

- ① 处方的设计、筛选及优选已完成。
- ② 中试生产已经完成，关键的工艺及工艺变量已经确定，相应参数的控制限已经摸清。
- ③ 已有产品及生产工艺方面的详细技术资料，包括有文字记载的产品稳定性考查资料。

④ 至少完成了一个批号的试生产，从中试放大至试生产没有出现过明显的“数据飘移”现象。

⑤ 生产和管理人员验证前进行必要的培训。

(3) 前验证的工作流程 前验证一般包括：设计确认、安装确认、运行确认、性能确认和试生产的产品验证。

① 设计确认（也称为预确认） 广义的预确认就是项目的计划编制，比如选择厂址、选择设计、机构与人员，项目范围、编制验证大纲，能力计算、流通过程、房间布置，设备、环境控制系统平面布置、辅助房间等。设备的预确认主要内容是对待订购设备技术指标适用性的审查以及对供应商的优选。

② 安装确认 安装确认主要工作内容包括进行各种检查，以确认厂房设施和设备符合供应厂商的标准、GMP 及本企业的技术要求；将供应厂商的技术资料归档进行管理；收集制订有关管理软件。具体工作内容如下。

a. 检查登记机器设备生产厂商名称、设备名称、型号、生产厂商的编号及生产日期，公司内部的设备登记号。

b. 收集、汇编供货厂商规定的机器设备的要求。

c. 收集、汇编供货厂商的生产规格标准。

d. 检查并记录所验收的机器设备是否符合厂方规定的规格标准。

e. 检查并确保有该机器设备的使用说明书。

f. 检查安装是否恰当。

g. 制订维修保养规程及建立维修日记。

h. 制订清洗规程。

i. 明确机器设备技术资料（图、手册、备件清单、各种指南及该机器设备有关的其他文件）的专职管理人员。

③ 运行确认 运行确认的目标是确定机器设备的运行是否确实符合设定的标准，即单机试车及系统试车是否达到预期的技术要求。安装确认与运行确认的通过是验收设备的先决条件，安装确认与运行确认一般可以由设备供应商与使用单位共同完成。

在开展运行确认工作时应注意以下各点。

a. 检查各种计量器具是否已按规定进行检定/校准及是否在校验有效期内。

b. 检查功能测试是否符合标准。

c. 起草相关操作规程，运行确认的后期由有关人员批准这类草案，使其成为正式规程。

d. 进行人员培训，人员培训可以由设备供应商与本企业相关部门共同完成。

④ 性能确认 性能确认有两种主要类型，即 a. 系统试车类：就辅助系统而言，经过安装确认、运行确认后，再进行系统试车，是辅助系统验证的终点。如工业蒸汽、冷冻站、压缩空气系统，它们的性能确认即是系统试车，没有模拟生产可言。b. 模拟生产类：就生产设备而言，性能确认系指通过系统联动试车的方法，考察工艺设备运行的可靠性、主要运行参数的稳定性和运行结果重现性的一系列活动，即为模拟生产。

在进行性能确认中应注意以下几点：a. 监测仪器必须按国家技术监督部门规定的标准进行校验，并有校验证书；b. 制订详细的取样计划、试验方法和试验周期，并分发到有关

部门或试验室；c. 性能确认时至少应草拟好有关的 SOP 和 BPR（batch production record，批生产记录）草案，按照草案的要求操作设备，观察、调试、取样并记录运行参数。

⑤ 产品验证 产品验证（PV）是在特定监控条件下的试生产，在试生产期间，为了在正式投入常规生产时能有把握地控制生产工艺，往往需要抽取较多的样品，包括半成品，并对试生产获得的产品进行必要的稳定性考察试验。一个产品在经过 3 次逐次的、有效的、全批号的验收后可认为验证完毕。

⑥ 验证报告 上述工作完成后，应以一个简要的技术报告的形式来汇总验证的结果，并根据验证的最终结果作出结论，以备以后的验证管理或供新的技改项目参考。在准备验证报告时，应当按照验证方案的内容认真加以核对和审查。

a. 检查主要的验证试验是否按方案计划完成。

b. 检查验证方案在实施过程中有无修改，修改的理由是否明确并有批准手续。

c. 重要试验结果的记录是否完整。

d. 验证结果是否符合设定的标准，对偏离标准的结果是否做过调查，是否有适当解释并获得批准。

⑦ 批准验证报告 验证报告必须由验证方案的会签人加以评估和批准。在批准之前应按要求进行审查，然后出具合格证明。

一个完整的（前）验证周期至此告一段落，已验证过的工艺及相应的管理软件从此可交付正常生产使用。只有在验证报告已经批准，已出具合格证书的前提下，质量管理部门（或称质量保证部门，简称 QA 部门）才有权将验证过程中生产出来的产品投放市场。

2. 同步验证（concurrent validation）

同步验证是指在生产中运行某项工艺的同时进行的验证，实际上是特殊监控条件下的试生产，同步验证既可获得合格产品又可得到证明“工艺重现性及可靠性”的数据。如泡腾片的生产往往需要环境相对湿度低于 20%，此时空调净化系统是否符合环境设定的要求，可以选择同步验证的方式。

同步验证一般用于非无菌工艺的验证，采用同步验证时需具备下列先决条件：①有完善的取样计划，即生产及工艺条件的监控比较充分；②有经过验证的检验方法，检验方法的选择性、灵敏度、准确性、重现性和可靠性等比较好，才能确证相应的质量标准得到了保证；③对所验证的产品或工艺已有相当的经验与把握。

同步验证适合于以下情况：由于需求很小而不常生产的产品，如“孤儿药物”（即用来治疗罕见疾病的药物）或每年生产少于 3 批的产品；生产量很小的产品，如放射性药品；从前未经验证的遗留工艺过程，没有重大改变的情况下；已有的、已经验证的工艺验证过程发生较小的改变时；已验证的工艺进行周期性再验证时。

3. 回顾性验证（retrospective validation）

回顾性验证是以历史数据的统计分析为基础，以证实某一生产工艺条件适用性的验证。回顾性验证一般用于：①非无菌产品生产工艺的验证；②质量控制系统的验证；③设备、设施、系统运行状态的验证；④消毒剂有效性的验证。回顾性验证通常与同步验证结合使用。

（1）采用回顾性验证应具备条件 同前验证的几个批或一个短时间运行获得的数据相

比，回顾性验证积累的资料比较丰富，从对大量历史数据的回顾分析可以看出工艺控制的状况，因而可靠性也更好。采用回顾性验证应具备以下条件。

① 一直按照市售产品批量规模进行生产，能够很好地理解生产中的工艺过程，并有完整的记录。一般应有 20~30 批次符合要求的数据，批次应是连批次的。

② 检验方法通过药典规定或经过验证，检验结果应当定量化以供统计分析。

③ 批生产记录应有明确的工艺条件，对关键程序参数和关键质量特性做了规定并进行了控制。如以物料总混为例，如果没有设定转速，应明确设备型号、转速、混合时间等工艺条件，只有这样，相应批的检验结果才有统计分析价值。

④ 建立了工艺过程的中间控制和可接受的标准。生产过程中的工艺变量必须标准化，并始终处于受控状态，如原料标准、生产工艺的洁净级别、分析方法、微生物控制等。

⑤ 没有由于操作失误和设备故障之外而引起的任何工艺过程或产品失败。

⑥ 在产品生产中应用的药物活性成分的杂质谱已经建立。

同时还具备：工艺过程没有重大的历史改变；所有关键工艺参数和关键质量特征都可以作为有代表性的历史数据进行回顾性验证的决定应得到质量部门批准。

(2) 回顾性验证的工作流程 回顾性工艺验证通常不需要预先制订验证方案，但需要一个比较完整的生产及质量监控计划、以便能够收集足够的资料和数据对生产和质量进行回顾性总结。最后，应由有关领导审查和批准这个总结。

① 收集数据 通过对大量历史数据的回顾分析可以看出工艺控制的状况，因而数据的收集是回顾性验证的基础，历史数据的来源主要包括：a. 成品检验记录；b. 半成品检验记录；c. 原辅料包装材料检验记录；d. 批记录；e. 稳定性试验记录；f. 洁净环境监测记录；g. 水系统检验记录；h. 设备运行维护保养记录；i. 能源动力系统运行记录；j. 各种偏差调查报告。历史数据甚至包括不合格产品或中间体的数据，还有用户投诉等。

② 数据汇总 在取得相应的历史数据后，通过数理统计（如 T 检验、方差分析等）、趋势分析、控制图分析（如直方图、控制图、散点图、因果图）等工具对数据进行汇总分析。

③ 回顾性总结 通过回顾性验证的趋势分析，通常可以获得的结果有以下几个：a. 解释工艺运行和质量监控的“最佳条件”；b. 预示可能的“故障”、“漂移”的范围和趋势；c. 确认是否需要进行“再验证”及其频次；d. 导致“补充性验证”方案的制定与实施。

同步验证、回顾性验证一般用于限菌制剂（如片剂、胶囊剂）生产工艺的验证，二者通常可结合使用。例如在移植一个现成的限菌制剂时，如已有一定的生产类似产品的经验，则可以同步验证作为起点，运行一段时间，然后转入回顾性验证阶段。经过一定时间的正常生产后，将生产中的各种数据汇总起来，进行统计及趋势分析。系统的回顾及趋势分析常常可以揭示工艺运行的“最差条件”，预示可能的“故障”前景。

4. 再验证（监督验证 revalidation）

所谓再验证，系指经过验证的一项生产工艺、一个系统、一台设备或者一种原材料，在

使用一个阶段以后而进行的证明其“已验证状态”没有发生飘移的验证工作。关键工艺往往需要定期进行再验证。使用一段时间后，状态有漂移，结果一般是修订有关 SOP。

(1) 再验证分类 再验证主要包括以下三方面的验证。

① 强制性再验证 强制性再验证指药品监督管理部门或法规要求进行的验证，如无菌操作的培养基灌装试验，主要有以下几方面。

a. 计量仪器的强制检定，如长度计量、力学计量、热学计量、电磁学计量、物理化学计量、无线电计量等。

b. 压力容器的检定，如锅炉的定期检验、用于药品生产的气瓶的定期检验。

c. 消防器材，如灭火器的定期检验。

d. 无菌操作的培养基灌装试验。

② 改变性再验证 药品生产过程中由于各种主观及客观的原因，需要对设备、系统、材料及管理或操作规程做某种变更，有些情况下变更会对产品质量造成主要的影响，因此需要进行再验证，这类验证称为改变性再验证。如有验证常设机构，可由该机构来判断发生变更时是否要再验证以及再验证的范围。变更时的再验证，应和最初验证一样，以可能受影响的工序和设备作为验证对象。这些变更可能包括以下几方面。

a. 原辅料改变，如密度、黏性、粒度、含量等物理性质的变更有可能影响物质的机械性质。

b. 包装材料改变，特别是容器-塞子系统发生改变时（例如以塑料代替玻璃），就可能要求改变包装规程，而且这完全可能导致产品有效期的改变。

c. 工艺方法参数的改变或工艺路线的改变，如混合时间、灌装时间、干燥时间、冷藏时间等变更，是否会对后道工序及产品质量产生影响。

d. 设备改变，设备的修理和保养，乃至设备更换，都可能影响生产过程。

e. 生产品种的改变，这会带来生产区和介质系统的改变。

f. 清洁方法的改变，如清洗的时间、顺序，清洗使用的工具等岗位 SOP 改变时，应进行清洗的重新再验证。

g. 生产处方的修改或批量数量级的改变，标准转正后，处方的改变应确认是否对产品质量有影响；批量改变后在规定的灌装时间里是否能完成，如不能完成应确认是否能影响产品质量。

h. 常规试验数据显示系统存在着影响质量改变的迹象。如尘埃粒子监测数据突然增高，尤其是对无菌制剂厂房，有必要对生产环境是否适合产品质量要求进行再验证。

i. 意料之外的改变：这种变更更多发生在自检自查或对工艺数据进行定期解析的时候，因此也应进行再验证。

③ 定期再验证 对产品的质量和安全起决定作用的关键工艺、关键设备，在生产一定周期后即使在设备及规程没有变更的情况下也应定期进行再验证。如无菌药品生产过程中使用的灭菌设备、关键洁净区的空调净化系统、纯化水系统、喷雾干燥系统、与药物直接接触的压缩空气等。

在制药企业，即使是熟练的操作工完全正确地按 SOP 工作，仍然可能发生“生产过程漂移”的情况。其原因是多方面的，例如设备轴承的渐渐磨损可能引起缓慢改变。因而即使