

第一篇 总则

无锡华瑞制药有限公司 邓海根

第一章 验证的由来及意义

第一节 引言

世界上第一个 GMP(药品生产质量管理规范) 1962 年在美国诞生。GMP 的理论在 6 年多时间的实践中经受了考验, 获得了发展, 它在药品生产和质量保证中的积极作用逐渐被各国政府所接受。1969 年 WHO(世界卫生组织) 公布 GMP 的公布标志着 GMP 的理论和实践从那时候起已经从一国走向世界。

在此后的 20 多年内, 许多国家的政府为了维护消费者的利益和提高本国药品在国际市场的竞争力, 根据药品生产和质量管理的特殊要求, 以及本国的国情, 分别制订或修订了自己的 GMP。我国于 1982 年中国医药工业公司制定了《药品生产管理规范》(试行稿), 在一些制药企业中试行, 1984 年国家医药管理局正式颁布《药品生产管理规范》并在医药行业推行, 1988 年 3 月 17 日卫生部公布了我国的 GMP, 并于 1992 年发布了修订版。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。如果对这类规范的各个版本作一历史的回顾, 人们可以看出两个倾向: 一是《规范的“国际化”, 国家的规范向国际性规范靠拢或由其取代; 二是《规范》朝着“治本”的方向深化, 验证概念的形成和发展则是 GMP 朝着“治本”方向深化的一项瞩目成就。

本章的目的是介绍验证的定义和概念, 验证的由来, 验证的范围及其意义, 即它在药品生产和质量保证中的地位和作用。

第二节 验证的由来

同一切事物一样, GMP 的理论和实践也经历了一个形成、发展和完善的过程, 纵看先进工业国家美国的 GMP 发展史, 对理解验证在药品生产和质量保证中的地位 and 作用是十分有益的。这种回顾会给我们以现实的启示: “验证”是质量管理朝着“治本”方向发展的必要条件, 是 GMP 发展史上新的里程碑。

在 1962 年 10 月 10 日美国首版的 GMP 批准以前, FDA(药品和食品管理局) 对药品生产和管理尚处在“治表”的阶段, 他们把注意力集中在药品的抽样检验上。当时, 样品检验的结果是判别药品质量的唯一法定依据。样品按 USP(美国药典) 和处方集的要求检验合格,

即判合格；反之，则判为不合格。但 FDA 的官员在他们的管理实践中发现，被抽检样品的结果并不都能真实地反映市场上药品实际的质量状况，被抽检样品的结果合格，其同批药品的质量在事实上可能不符合标准。这些不符合质量标准的药品有可能通过检查出厂，危及大众的健康而不受制裁。

这种状况持续了数年，FDA 为此大伤脑筋。在此期间，他们对一系列严重的药品投诉事件进行了详细的调查。在那些事件中，有的用户受到伤害，有的死亡。调查结果表明，多数事故是由于药品生产中的交叉污染所致，并且往往与青霉素及已烯雌酚类药物的污染有关。一系列临床事故的发生成了修订法规的强大推动力。于是，1962 年美国国会认真地听取了 FDA 的报告并采纳了他们的建议，将 GMP 立法。从此，如果制药工厂所采用的生产工艺达不到规定的要求，不管样品抽检是否合格，FDA 有权将这样的工艺生产出来的药品视作伪劣药品而不予认可。GMP 的公布从这个意义上来说，是药品生产质量管理中“质量保证”概念的新的起点。

人们的认识总是随着实践不断深化的。在 60 年代末 70 年代初，FDA 的官员曾把他们的注意力放在“药品质量保证计划”(Drug Product Quality Assurance Program)上。他们制定了一个庞大的抽样计划，企图通过扩大抽样检查的办法来实现保证药品质量的目标，FDA 从特别重要的药物（从临床及消费额二个角度衡量）抽样检验，对达不到标准的药品采取法律措施，对违法的工厂进行检查直到确认他们的整改符合要求为止。在推行这个计划的过程中，FDA 的官员们再次碰到了样品是否具备代表性的问题以及如何评价样品抽检结果的问题。他们认识到：一方面，工厂中产品存在与其它药物交叉污染的可能，这种污染靠样品的规格检查通常不易发现问题；另一方面，对样品的无菌检查并不能保证同批的产品都是无菌的，甚至不能保证这个样品的本身就一定是无菌的。

他们在对一些低剂量高效的片剂如地高辛、洋地黄毒甙、泼尼松龙、强的松的临床投诉进行跟踪调查时发现，有些工厂生产的大多数批号的药品的混合不均匀即问题出在工艺上。在对大输液产品造成的伤害及死亡案例进行的调查分析中，他们认为造成产品微生物污染的原因是：药液灭菌的标准灭菌值 F_0 太低，即灭菌不完全，用来冷却已灭菌产品的冷却水是非无菌的，冷却水中的微生物在产品灭菌最后阶段的冷却过程中，随着冷却水通过螺旋盖渗入产品或污染了铝盖和胶塞间的部位，并在使用前的穿刺过程中进一步污染了瓶内的药液。他们在深入的调查中并没有查出抽样和检验方法方面的问题、出厂批号的产品、其相应的原料、半成品及成品均经过抽样检验且检验结果符合标准，但他们查不到所采用的工艺能始终如一地生产出符合规定质量标准产品的证据，即投入商业性生产的工艺没有经过验证，问题还是在工艺上，而不是在检验上。FDA 的一位高级官员在回顾了这一历史过程后感慨地说：“我们这些药政管理的官员，经历了许多年的经验和教训之后终于明白，我们在制订法规过程中并没真正研究过工艺过程的本身，……我们以往的立足点是在质量检验上，而不是在质量保证上”。他从历史的回顾中得出的结论是：“工艺验证应当是我们的立足点”。

GMP 中验证概念的引入，标志着质量管理“质量保证”概念的成熟。工艺验证是 GMP 发展史上新的里程碑。

第三节 法规及 GMP 对验证的要求

我国卫生部的 GMP(1992 年修订) 的第一条指出, 根据中华人民共和国药品管理法及中华人民共和国药品管理法实施细则第二十六条规定, 特制订药品生产和质量管理规范。《规范》第二条指出, 本规范是药品生产企业管理生产和质量的基本准则。从这一点出发, 人们不难理解这样的观点, 即执行 GMP, 做好生产验证这一基础管理工作, 从大原则上看是贯彻药品法的需要; 从企业生产及经营角度来看, 不仅是提高本企业产品市场竞争力的需要, 而且是本企业产品走出国门, 打进国际市场的先决条件。当你的产品想进入美国市场时, 你得首先问一下你自己: 你的厂房和设施是否经过确认? 你的生产的各道工艺过程有否经过验证? 你所制订的各种操作规程或检验方法有否经过验证? 你的人员是否经过验证? 因为在 FDA 官员的眼中, 验证是 GMP 明文规定的要求, 也是 GMP 的基础, GMP 的施行必须通过验证。

WHO 的 GMP 1992 年版以第五章整篇的篇幅阐明了对验证的要求。该规范对验证的原则要求是:

- 对关键的生产工艺应该进行前验证或回顾性验证;
- 采用任何新的工艺规程或制备方法时, 应证明它们对常规生产的适用性, 即利用确定的物料、设备及所制定的生产工艺能稳定地生产出符合质量标准的产品;
- 对生产工艺的重大改变, 包括影响产品质量和 / 或生产重现性的任何设备或物料方面的改变, 都应验证。

我国卫生部的 GMP 1992 年修订版中, 验证的内容有了较大的补充。第三十五条中规定, “设备应定期进行维修、保养和验证, 其安装、维修、保养的操作不得影响产品的质量, 设备更新时应予验证, 确认对产品质量无影响时方能使用。”

我们在以后的专论中将详细讨论实现上述原则要求的具体方法和途径。

第四节 验证在质量保证中的地位和作用

专家们曾经从三个方面来论述验证的意义。

- 产品质量保证: 验证了的工艺为产品的质量提供了可靠的保证。
- 企业经济效益: 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。一个灭菌工艺经过验证以后, 可以根据工艺监控的参数来判定产品是否合格, 而不依赖于最终产品的无菌检查^[1], 所有这些将转为工厂的经济效益。
- 符合药品管理要求, 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”。

的确, 验证和质量保证有着十分密切的关系。下面, 让我们通过对一个制药企业实施 GMP 六步循环的分析, 来研究验证在质量保证中的地位和作用。这六步循环的内容是: 设计 / 立标、验证、定标、生产、监控、再验证。

右图为一张顶视图，产品质量处在一个特殊的位置上：它既处在图的中心又处在塔顶，这一位置是药品质量的特殊地位所决定的。

处在质量保证基础地位的是实施 GMP 的六个主要环节。验证作为实施 GMP 的必要手段，在质量保证中发挥重要作用。

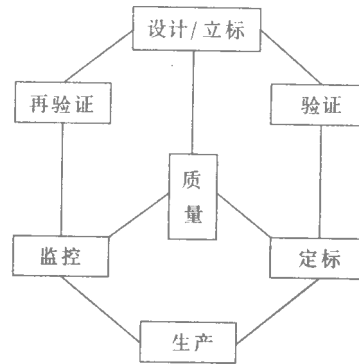


图 1-1 实施 GMP 的六步循环

一、设计 / 立标

设计即设定工厂和产品的标准。一个制药企业在这个阶段必须考虑的问题有两个：一是工厂设计标准；二是产品方案及相应的工艺要求。有了产品方案即计划生产的品种以后，才能提出相应的工艺要求，以至整个工厂的设计要求。例如，生产注射剂的工厂，有大容量注射剂、小容量注射剂、粉针及冻干剂之分。即使是大容量注射剂，也还有最终灭菌工艺和无菌灌装工艺之分。工厂的设计应当服从产品的工艺要求。如今，GMP 已经成为世界各国公认的标准。在我国，不按 GMP 的要求设计和施工的新的药厂或车间，将不能通过国家法定的验收。在设计阶段，GMP 的各种原则和具体的要求，包括验证的要求，都必须在设计中予以考虑。否则，新建成的药厂将不能通过下一步的验收。

二、验证

当一个药厂完成土建，机器设备进场安装后，第二个面临的环节是确认和验证。在设计单位或咨询单位、安装单位、供货商及本厂各个有关职能部门的共同参与下，按照设定的方案进行确认工作，以确认：

(一) 厂房达到了设定的洁净等级标准。

(二) 各个机器设备的安装符合 GMP 及供货单位的有关要求，相应的技术说明书及维修手册齐全并已归档。

(三) 设备运行达到了规定的技术指标。

(四) 各个系统的运行达到了事先设定的技术标准，相应的管理规程已经建立，供货单位及安装单位的责任随着确认的完成而告终，在确认的基础上，工厂应进行工艺验证。

(五) 模拟性生产及试生产性的验证。此阶段的目标是：

1. 验证设计，包括工厂和产品两个方面；
2. 验证与药品生产和质量管理相关的各种规程的适用性和可靠性；
3. 为商业性生产完成厂内的各种“定标”和“立法”的准备工作。

验证的结果在绝大多数情况下，会导致设计的某种修改，工艺条件的某种变更以及各种规程的制定或修订。验证的过程也是一个发现薄弱环节的过程，即用试验来证实设计的过程。验证在这一过程中总体上的作用是：将设计的设想变成现实。

三、定标

质量是设计和生产出来的，产品的质量要靠遵循各种标准的操作法来保证。定标是立企业的“法”即确定工厂的各种管理软件。

工厂生产工艺所涉及的主要软件包括：

（一）工艺规程（包括处方、生产方法、原料、辅料、包装材料标准和相应的检验方法、成品注册质量标准及检验方法，成品内控质量标准及内控检验方法，生产过程控制规程，留样考察检验方法等）。

（二）基准批生产记录 / 生产指令。

（三）标准操作规程（包括通则、生产管理、仓库管理、清洁规程、质量管理等方面的通用规程、岗位操作法）。

（四）工艺设备技术说明书或操作指南。

这些软件中，除产品的注册标准外，几乎所有上述这些规程都需要通过验证进行补充或修改，尤其是标准操作规程中有关在线清洗、在线灭菌以及生产过程控制的规程、岗位操作法、环境监测取样计划等等。在验证前，不管工艺开发、设计单位或咨询单位有多么丰富的经验，这些规程的草案只能是一种设想，不通过验证是无法最后确认的。在制订验证方案时，需在验证的同时制定各种管理软件的事例是屡见不鲜的。

在验证的基础上，把所有关键的管理软件以正式文件的形式固定下来，使以后的生产作业有章可循。从这个意义上看，验证过程即是建立和确认工艺标准的过程。

四、生产

生产的过程应是执行各种标准的过程。生产应遵循“有章可循，照章办事”的原则。离开了这一点，生产就不可能处于一种严格的管理状态。试生产及生产的过程可以看作是一个继续验证的过程，即验证所制定的各种规程是否切合实际，是否随着时间的推移需要修订。因此，任何偏差都应记录在案，供以后的再验证使用。

五、监控

这一步的内容包括生产的日常监控以及一定时间工厂组织的自检和审计。产品的检验并不能确保产品的质量。生产的各种条件和运行状态必须保持在已验证过的条件和状态之下，偏离已验证的状态，产品的质量就可能受到影响。正是出于这个原因，每一个重要的生产条件都应当加以监控，生产和控制系统应当定期进行检查，这也是 GMP 的基本要求。

在药厂投产以后，上级单位定期或不定期的质量审计对提高 GMP 管理的总体水平是有帮助的。与此同时，药品生产企业对原料、辅料及包装材料供货单位定期进行必要的质量审计也是必须的。供货单位生产工艺的改变，标准的变更往往有可能会给制药企业产品的质量带来不利的影响。这类审计的结果将为工艺的补充性验证或再验证提供必要的基础资料。

六、再验证

设备更新、工艺条件的改变、机器设备经过长期运行以后性能的变化可能会影响到已验证过的状态，原先验证过的平衡状态可能会发生飘移。检查是否出现了这种状况或在已验证过的状态发生飘移时，通过再验证来建立新的验证状态是再验证的使命。

再验证的基础是上述一至五所积累的数据和资料，再验证的结果必然是修订有关规

程完善标准,使质量保证落到实处,使企业保持高的 GMP 管理水平。一个新厂从设计至投产以至保持正常生产通常需经过这六步循环,老厂的改造亦是如此。

从一个制药企业的六步循环来看,产品的质量是设计和制造出来的,而 GMP 的实施则是一个动态的过程。美国的 GMP 前面有一个字母 C,即 current (现行的)是对这一动态过程的强调,表示 GMP 的内容会不断地在新的版本中得到修改和补充。而验证所起的作用是“变设想为现实”,为质量保证的系统措施提供试验依据,使质量保证落到实处。显然,如同苯环的 6 个碳原子的自由电子在它们共轭条件下对苯环的稳定性发挥作用那样,循环的每一步都是不可少的,它们的共同作用才能使质量保证有牢固的基础。

第五节 验证的最新发展

让我们以美国为例,来看国外验证发展的现状及其特点。

美国 FDA 对验证的强调始于 1976 年,早期强调的重点是对灭菌工序的验证。但工艺验证的定义迟至 1978 年 6 月才出现于 FDA 公布的《药品工艺检查验收标准》中:“一个已验证的工艺系指已能证实按预计或所声称的那样运行的工艺。验证的证据是通过尽可能收集和评估工艺开发阶段的数据,以及以后生产阶段的数据获得的。验证必须包括工艺确认(材料、设备、系统、建筑及人员的确认)以及重复性生产的批或运行的整个工艺的控制。”

FDA 于 1987 年 5 月发布了生产工艺验证总则指南。从工艺验证的第一个定义及第一个指导性文件的出现至今近 10 年的时间,工艺验证的发展给人们留下了如下的印象。

一、验证的规范及指南日臻完善

1989 年成品药 GMP(联邦法规 21 CFR211)有关的验证规范包括:211.110(a)药品批均一性及完整性 uniformity and integrity 工艺验证;211.113(b)灭菌工序验证及 211.165(e) 检验方法验证等 6 个方面。

1990 年 3 月公布的 FDA 的《无菌药品工艺检查验收提纲》中,所引证的灭菌系统及其控制系统验证方面的验证文件多达 12 个。

美国指导工艺验证的第一本工具书《制药工艺验证》于 1984 年出版^[2],1993 年出修订版。该书首版仅有十章 284 页,包括:工艺验证的法规基础;验证的组织;无菌产品的验证;固体制剂的验证;⑤前验证;⑥回顾性验证;⑦生产数据的质量控制图分析;⑧原料药的工艺验证;⑨分析方法验证;⑩验证术语。《制药工艺验证》1993 年修订版在上述的基础上增加了九章。这新增加的九章包括:“工艺验证和质量保证”、“无菌和非无菌产品的水系统验证”、“清洁验证”、“设备验证”、“计算机系统验证”、“冻干剂验证”、“气雾剂的验证”及“药品验证的多变量图分析”。“无菌产品的验证”一章在再版时改为二章“无菌产品灭菌的验证”及“无菌产品的验证”。

二、验证概念的应用呈现双向扩展趋势

上一节已经提到,有关验证法规及指南在 10 多年内有了很大的发展。这为药厂执行 GMP,开展验证活动创造了良好的条件,使验证活动走上了健康发展的道路。与此同时,质量管理在验证领域的要求以及验证概念的实际应用出现了双向扩展的趋势。

扩展的一个方向是供货单位,把验证的概念应用到原料供货单位。经过适当验证以

后，药品生产工厂在收料时，可以认可他们的检验结果以替代内控检查。这一原则也运用到了内包装材料，如玻璃瓶及诸如胶塞、铝盖等密封用品。

扩展的另一个方向是产品开发。对一个新药而言，FDA 在新药申请的有关规定中，赋予开发部设计、优选和审定工艺条件即确认工艺能力的责任。未经验证的工艺资料不得上报。由于 FDA 的要求，开发部门在工艺验证中的地位和作用正在上升。他们必须在工艺验证开始以前，提供试验室小试、中试及放大生产的有关产品及其生产工艺的详细资料。他们还应当负责指导生产部门完成首批商品性生产规模的工艺验证。

三、工艺验证的目标更加明确

工艺验证的目标是证明工艺的可靠性和重现性，确认工艺能力，即通过试验弄清并且确认在什么样的工艺控制条件下可以达到什么样的结果。在这个意义上，工艺验证的目标是确定工艺的标准。工艺验证并不以优选工艺控制条件作为它的目标。这就意味着新品开发阶段的工作要做得很细，不仅小试、中试的资料应当齐全，甚至生产规模的工艺条件优选工作也应当在移交生产之前完成。生产部门在新品投产以前，按照设定的方案进行工艺验证 确认工艺的重现性和可靠性 完善规程 培训人员 然后开始常规生产。

在一个新品进入商业性生产前的验证阶段时才考虑工艺条件的优化化，那就太迟了。在美国 如果 FDA 批准了某个新品的生产工艺，但在该新品的工艺验证阶段又进行优选工艺条件的工作，从而对已经注册的工艺作了原则性修改，那么，从修改后的工艺获得的产品可当作另一个新品论处，必须办理有关报批手续。

第二章 验证方式的分类及概念

第一节 名词解释

尽管验证是一个相对新的术语，但它的基本概念事实上已经在制药工业及其它技术领域中长期使用。由于各个国家 GMP 发展的不平衡以及制药、食品等不同领域的工程技术人员往往按照他们自己的经验来描述同一概念的事物，并在一段时间内使验证术语的使用发生混乱。这种状况给初学者以及同行之间的交流带来了很大的不便。为方便读者理解本书中所采用的一些名词的含义，我们从 WHO 的 GMP 美国 CGMP 及《制药工艺验证》等材料中收集了一些常见而又易混淆的名词，对它们的含义作了简要的解释。

一、空调净化系统 / HVAC

是 Heating Ventilation and Air Conditioning 的译意。

二、挑战性试验 / Challenge test

旨在确定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确保达到预定的质量要求的试验。如干热灭菌程序验证过程中，在待灭菌的玻璃瓶中，人为地加入一定量的内毒素，按设定的程序灭菌，然后检查内毒素的残留量，以检查灭菌程序能否确实达到了设定的要求。又如，为了验证无菌过滤器的除菌能力，常以每

cm² 滤膜能否滤除 10⁷ 的缺陷假单孢菌的技术要求来进行过滤试验。

三、最差状况 /Worst case

系指导致工艺及产品失败的几率比正常工艺条件高得多的工艺条件或状态。

四、不合格限 /Edge-of-failure

指工艺的一个控制参数的值，工艺运行超过这一值的后果将是工艺失控，产品不合格。

五、验证方案/Validation Protocol

指为实施验证而制定的一套包括待验证科目(系统、设备或工艺)目的、范围、标准、步骤、记录、结果、评价及最终结论在内的文件。

六、在线清洗/CIP

Cleaning in place 的译意，指系统或设备在原安装位置不作任何移动条件下的清洗工作。

七、在线灭菌/SIP

Sterilization in place 的译意，常指系统或设备在原安装位置不作任何移动条件下的蒸汽灭菌。

八、预确认 /Prequalification

即设计确认，通常指对待订购设备技术指标适用性的审查及对供应厂商的选定。

九、安装确认/Installation qualification (IQ)

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。

十、运行确认 /Operational qualification (OQ)

为证明设备达到设定要求而进行的运行试验。

十一、性能确认 /Performance qualification (PQ)

常指模拟生产试验。

十二、产品验证 /Product validation (PV)

指在特定监控条件下的试生产。

十三、工艺验证 /process validation

也可译作过程验证，指与加工产品有关的工艺过程的验证。

十四、合格证明 /Certification

常指某一机器设备、设施安装后进行的检查和运行或某项工艺的运行达到设计要求而准予合格。

十五、前验证 /Prospective validation

系指一项工艺、一个过程、一个系统、一个设备或一种材料在正式投入使用前进行的，按照设定的验证方案进行的验证。

十六、同步验证 /Concurrent validation

指生产中在某项工艺运行的同时进行的验证，即从工艺实际运行过程中获得的数据来确立文件的依据，以证明某项工艺达到预定要求的活动。

十七、回顾性验证 /Retrospective validation

指以历史数据的统计分析为基础的旨在证实正式生产工艺条件适用性的验证。

十八、再验证 /Revalidation

系指一项工艺、一个过程、一个系统、一个设备或一种材料经过验证并在使用一个阶段以后进行的，旨在证实已验证状态没有发生飘移而进行的验证。关键工序往往需要定期进行再验证。

第二节 验证的定义及概念

WHO 1992年版的 GMP 对验证作了如下的定义：验证系指“能证实任何程序、生产过程、设备、物料、活动或系统确实能导致预期结果的有文件证明的行为”。

美国 FDA 在 1983 年 3 月 29 日公布的《生产验证总原则指南草案》中曾把工艺验证定义为：“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”。

从上面的定义可以看出，验证涉及药品生产的各个方面。它包括了影响药品质量的各种因素。本书将要讨论的验证的内容除包括制剂加工和包装为主体的各单元作业（如混合、干燥、压片、包衣、充填、配制、灌封、灭菌、贴签等作业）外，还包括介质（如水、压缩空气、氮气）厂房、设备、规程（如检验方法、清洁规程）计算机系统及原料药生产等。因此，本书取名《药品生产验证指南》。

在制定验证方案、实施验证过程中，药厂碰到的一个重要问题是如何确定待验证项目的内容，如何设定待验证参数的范围。这样也就有必要进一步弄清验证的概念，弄清工艺开发和工艺验证这二者的关系及区别。

工艺开发和工艺验证是产品开发过程中两个不同的工作阶段。工艺开发是工艺验证的前提，工艺验证则是产品开发的最后一道工序。二者最终的质量目标是一致的，但它们的阶段目标显然各不相同。工艺开发是配方和工艺条件的优选试验，而工艺验证则以工艺的可靠性和重现性为目标，即在实际的生产设备和工艺卫生条件下，用试验来证实所设定的工艺路线和控制参数能够确保产品的质量，它通常不包括条件优选试验。例如，一个灭菌程序，对最终灭菌产品而言，应确保产品达到 USP 标准 $F_0 > 8$ 的要求，没有什么条件优化问题要加以考虑。在不同的装载方式条件下，确保灭菌釜冷点达到药典规定的最低灭菌要求则是灭菌釜工艺验证必须实现的目标。在另一些场合下，如某一系统的在线灭菌或在线清洗，采用什么样的方法和步骤最合适，这类工艺的验证往往也带有“条件优选”的性质，但其立足点毕竟是在“验证”上而不是在“优选”上。

实施验证中另一令人头痛的问题是如何设定最差条件。所谓最差条件系指包括标准操作规程在内的导致工艺及产品失败的几率比理想条件高得多的条件，但在很多情况下，最差条件是难以人为设定的，如在培养基灌装过程中要人为地设定一个高的微粒或微生物计数的工艺环境是不切实际的。许多个变量，许多个可能状况的排列组合可能导致无数个验证方案。这里，重要的问题是从产品和工艺开发的资料中去弄清什么是关键变量并按照经验来预示可能的最差工艺条件。在验证中应当考查的是影响产品适用性的那些关键的工艺变量。这些应是工艺开发完成时已经应当明确的内容，不应当拖到工艺验证阶段由生产工厂来解决。

应当明确，在工艺验证中进行某种“挑战性试验”即苛刻条件试验，其目的是：当工艺控

制参数处在实际生产中可能出现的最差状况下，考查产品是否会受到不良影响。这项试验的目的并不是去系统地考察产品不合格所相应的工艺控制参数的确切范围。

如果用 X 轴表示工艺运行参数的变化范围，用 Y 轴来表示受其影响的质量指标状况，那么可以获得二者的关系的示意图。

从图 1-2 中可以看出，工艺验证方案的设计以确认实际生产中工艺控制条件的变化是否影响“合格范围”为目的。但在验证结束以后，在生产运行中，通常把控制参数设定在“合格范围”内，以至由于某种原因造成工艺参数范围略有飘移时，“质量”仍可处在“合格范围”以内。

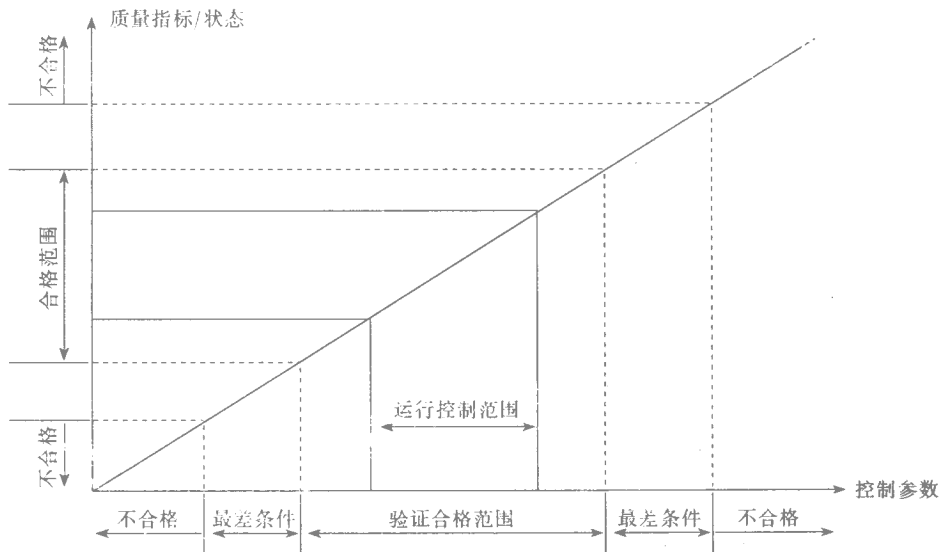


图 1-2 验证控制参数 - 质量指标 / 状态示意图

对验证有关概念的讨论应当为验证方案的制定以及开发部门和生产部门之间的工作责任的划分提供基础。在很多情况下，工艺开发和验证并非由同一个单位完成，工艺开发单位不管是否在开发的最后阶段进行了“工艺验证”，在将所开发的工艺移植到生产工厂去实施时，他们仍应承担指导生产工厂进行验证的义务。

第三节 常见验证方式的内容及应用条件

按照产品和工艺的要求以及设备变更，工艺修订等均需通过验证的特点，可以把验证分成四种类型：前验证、同步验证、回顾性验证、再验证。

一、前验证

前验证是正式投产前的质量活动，系指在该工艺正式投入使用前必须完成并达到设定要求的验证。这一方式通常用于产品要求高，但没有历史资料或缺乏历史资料，靠生产控制及成品检查不足以确保重现性及产品质量的生产工艺或过程。

无菌产品生产中所采用的灭菌工艺,如蒸汽灭菌、干热灭菌以及无菌过滤应当进行前验证。因为药品的无菌是一个相对的概念,即没有绝对无菌的制剂,“无菌”也不是某个产品可以只靠最终成品无菌检查的结果来判断的特性。对最终灭菌产品而言,成品的染菌率不得超过百万分之一;对不能最终灭菌的产品而言,则不超过千分之一。例如氨基酸以及葡萄糖类输液生产中采用的配制系统及灌装系统的在线灭菌,冻干剂生产用的中小型配制设备的灭菌,灌装用具、工作服、手套、过滤器、玻璃瓶、胶塞的灭菌以及最终可以灭菌的产品的灭菌,冻干剂生产相应的无菌灌装工艺都属于这种类型。验证可以认为是这类产品安全生产的先决条件,因此要求在工艺正式投入使用前完成验证。

新品、新型设备及其生产工艺的引入应采用前验证的方式,不管新品属于哪一类剂型。前验证的成功是实现新工艺从开发部门向生产部门的转移的必要条件。它是一个新品开发计划的终点,也是常规生产的起点。

除了上述进行前验证必要性的理由外,对于一个新品及新工艺来说,还应当注意到采用这种验证方式的一些先决条件。因为验证的目标是考查工艺的重现性及可靠性,并不是优选工艺条件,更不是优选处方。因此,验证前必须有比较充分和完整的产品和工艺的开发资料。从现有资料的审查中应能确信:

(一) 配方的设计,筛选及优选确已完成。

(二) 中试性生产已经完成,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。

(三) 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。

(四) 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。

为了使前验证达到预计的结果,生产和管理人员在验证之前进行必要的培训是至关重要的,他们应当了解所需验证的工艺及其要求,消除盲目性。

二、同步验证

我们在前面的名词解释中,把同步验证解释为“生产中在某项工艺运行的同时进行的验证,即从工艺实际运行过程中获得的数据来确立文件的依据,以证明某项工艺达到预计要求的活动”。采用这种验证方式的先决条件是:

- 有完善的取样计划,即生产及工艺条件的监控比较充分;
- 有经过验证的检验方法,方法的灵敏度及选择性等比较好;
- 对所验证的产品或工艺已有相当的经验及把握。

在这种情况下,工艺验证的实际概念即是特殊监控条件下的试生产,而在试生产性的工艺验证过程中,可以同时获得两样东西:一是合格的产品,二是验证的结果即“工艺的重现性及可靠性”的证据。验证的客观结果往往能证实工艺条件的控制达到了预计的要求。这种验证方式的应用在历史上曾有过争议,争议的焦点是它缺乏可靠性。因此,应当注意到这种验证方式可能带来的产品质量方面的风险,切勿滥用这种验证方式。

三、回顾性验证

当有充分的历史数据可以利用时,可以采用这种验证方式进行验证。同前验证的几个

批的数据相比，其优点是积累的资料比较丰富，从对大量历史数据的回顾分析更可以看出工艺控制状况的全貌，因而其可靠性也更好。回顾性验证也应具备若干必要的条件。这些条件包括：

- 有至少 6 批符合要求的数据 有 20 批以上的数据更好^[3]；
- 检验方法经过验证，检验的结果可以用数值表示，可以进行统计分析；
- 批记录符合 GMP 的要求，记录中有明确的工艺条件（如最终混合，如果设定的转速，最终混合的时间都没有记录，那么相应批的检验结果就不能用于统计分析。又如，成品的结果出现了明显的偏差，但批记录中没有任何偏差的说明，这类结果也不能用作回顾性验证）；

- 有关的工艺变量是标准化的，并一直处于控制状态，如原料标准、洁净区的级别、分析方法、微生物控制等。

同步验证、回顾性验证可用于非无菌工艺的验证，而二者相结合的验证方式尤为常见。在移植一个现成的非无菌产品时，如已有一定的生产类似产品的经验，则可以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。经过一个阶段的正常生产后，将生产中的各种数据汇总起来，进行统计及趋势分析。这些数据和资料包括：

- 批成品检验的结果；
- 批生产记录中的各种偏差的说明；
- 中间控制检查的结果；
- 各种偏差调查报告，甚至包括产品或中间体不合格的数据等。

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。回顾性工艺验证还可能导致“补充性验证”方案的制订及实施。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。

四、再验证

再验证系指一项工艺、一个过程、一个系统、一台设备或一种材料经过验证并在使用一个阶段以后进行的，旨在证实已验证状态没有发生飘移而进行的验证。在下列情况下需进行再验证：

- （一）关键设备大修或更换。
- （二）批次量数量级的变更。
- （三）趋势分析中发现有系统性偏差。
- （四）生产作业有关规程的变更。
- （五）程控设备经过一定时间的运行。

但是，有些关键的工艺，由于其对产品的安全性起着决定性的作用，在设备及规程没有变更情况下也要求定期进行再验证，如产品的灭菌釜，正常情况下须每年作 1 次再验证。又如，培养基灌装每年至少应作 2 次。

第三章 验证的组织和实施

企业的性质、工厂的规模、所生产的剂型、生产的经验、人员的素质、工厂现有的组织机构等均对工艺验证的组织和实施有一定的影响。验证应本着‘因地制宜’和‘从实效出发’的原则组织实施。

本章的主要内容是介绍验证中常见的几种组织形式及责任部门，并对组织实施验证的一般步骤作概要的介绍。

第一节 工厂的责任

验证的工作责任将在下一节“验证的组织”中加以讨论。本节所讨论的验证的责任，仅是在使用设计单位或咨询单位情况下药厂及其职工对验证的原则性责任。

药品的质量是设计和制造出来的。药厂对所生产的产品负完全责任。因此，药厂必须对验证及验证的结果最终负责，这一条原则对药厂是至关重要的。如果是建一个新厂或一个老厂有重大技改项目，厂方对工厂或项目的设计了解得多一分，则他们对工厂或项目验收的盲目性就少一分。他们在验证阶段的投入越多，他们在工厂投产或项目投入使用后的质量保证体系就越可靠。这种提法并不减少和取代设计单位和咨询单位在设计和验证中所负的责任。相反，工厂在设计、施工和验证阶段的介入和投入正是为了避免和减少可能的设计脱离实际的情况发生，避免验证走过场。一个大的项目，在机器设备开始进场，进行调试过程中，肯定会碰到各种各样的问题。例如，技术标准不一，供应商专家不能及时来工厂，或来后由于本厂其它配套工程条件不具备而使来的专家“停工待料”，验证中暴露了不少设计时没有预计到的问题需在验证过程中设法解决，在验证中发现某个项目必须部分改造后才能投入使用的事例也时有发生等。作为工厂的主人，应该认识到，为建设一个新厂或改造一个老厂花投资解决 GMP 硬件的问题相对来说比较容易办到，但通过验证发现较薄弱环节、培训人员、学习和掌握先进设备的运行及维护保养技术、建立完善各种规程，为今后的正常生产及管理建立起可靠的质量保证体系将是一件不花大力气办不成的事。英国的 GMP 曾在它的序言中强调“各级人员在药品质量保证中的重要性，无论如何强调都不会过份。任何个人任何一个部门被授予‘质量保证’或‘质量管理’的职责，这种任命或授权应当有助于生产组织中其他个人和部门履行质量的责任。它决不能成为减弱或取代他们对质量所负的责任的理由”。从“工厂必须对验证及结果最终负责”的原则出发，组织、实施、积极参与验证是实施 GMP 的要求，也是药厂和全体职工自身的利益所在。

第二节 验证的组织机构及其职责

一、常设专职机构

既然验证是一项全厂性的经常性工作，那么，一个制药企业应由负责生产、技术、质量管理的副厂长或总工在厂一级分管这项工作。在副厂长或总工以下，可设一个常设职能部门来负责验证管理。验证管理部门的专职人员最好由具有仪表、计算机、药剂等专业知识，并有一定药品生产和管理经验的人来担任。此外，这些负责工艺验证的管理人员还必须具有相当的微生物及数理统计方面的知识，以适应工艺验证工作的特殊要求。

验证管理常设机构的职责如下：

- (一) 负责验证管理的日常工作。
- (二) 规程的制定及修订。
- (三) 年度计划的制订及监督。
- (四) 验证方案的起草或协调。
- (五) 验证的协调。
- (六) 验证文档管理。

二、设计或咨询单位

在新建一个工厂或对一个老厂进行改造时，设计单位总是处在对工厂或对某一项目的验证负责的地位上。有时，设计单位还雇用别的咨询单位来从事验证工作。在这种情况下，一个非常重要的问题就是工厂在委托设计时对工艺验证的要求必须十分明确，从而在签订合同时，对工厂建成后的技术标准、所需的时间及费用的预算上都能比较切合实际。一些合资企业的设计一般采用国外设计单位负责扩初设计，国内设计单位负责施工图设计的混合设计形式。在中外技术合作合同中往往有外方负责新厂建成后的调试这类条款，即工艺验证由国外设计单位负责。这里，“负责”的实际含义是：外方提供技术方面的咨询服务，提供验证方案的草案，负责帮助工厂进行验证，使工厂或项目建成后达到基本的设计要求。实质上，他们所扮演的角色只是顾问。国外的设计单位或咨询单位，一般见多识广，经验丰富，他们在不同的项目中碰到并最终解决了各式各样的问题，他们的 GMP 起点比较高，这对建立一个新厂或改造一个老的制药企业都是有益的。

国内现在已经出现一些有经验的 GMP 咨询公司。这些公司的人员往往来自生产工厂，有的直接来自中外合资制药企业。他们对药品生产的工艺和药厂的 GMP 管理比较熟悉，他们在制定验证方案时比较切合实际，因此，药厂委托他们作为工艺验证顾问的形式也是可取的。但我们应当清醒地认识到，在这些情况下，工厂作为工艺验证的组织者和实施者的地位始终没有变。

三、验证委员会 / 临时机构

验证的常设职能机构通常已能适应一般正常运行的药厂对验证的需要。如果是建立一个全新的综合性制剂工厂，或有一个大的技改项目，使用了国内或国外的设计或咨询单位，有大量的前验证工作要在较短时间内完成。验证工作的开展还需要采用一种特殊的组织形式，即临时机构“验证领导小组”或“验证委员会”。在这种情况下，常设机构中验证主管往往是这个验证领导小组的秘书长。主任委员或领导小组组长由生产副总经理或总工来担任，生产线各个部门的主管则是验证委员会的委员。

这种战役性的验证工作，其组织形式可以用图 1-3 来表示。

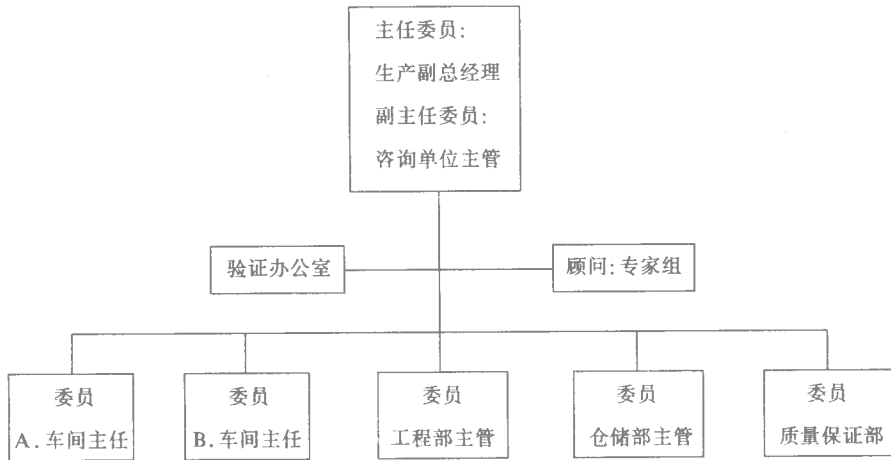


图 1-3 验证临时机构图

如有国外咨询单位“负责”试车，那么国外设计或咨询单位的专家是验证委员会的“顾问”，验证的常设机构成了验证委员会的办事机构。他们在制订验证方案等方面和帮助决策方面将发挥很大的作用。这种委员会的工作方式也给工厂的职工提供了技术培训的机会。外国专家通过制订方案，帮助决策以及参加实际验证工作的形式进行“技术培训”，这对工厂今后的运行及再验证都有重要的作用。当这种战役式的验证工作结束以后，各委员回到各部门从事原来的工作。这种平稳的过渡方式对质量保证系统以及验证工作的连续性和完善性均有很大的好处。

从图中可以看出，各个车间、工程部、仓储部及质量管理部都有各自的验证工作任务，所以它们的行政主管人员是工厂验证委员会委员。他们一面要从工厂的大局出发，服从工厂总的验证计划，支持和执行全厂性的工艺验证计划；另一方面，他们又必须从其它部门获得技术及其它方面的帮助，以完成各自的验证计划。他们在行政上和职责上均具有双重性。如质量管理部，他们除了实验室仪器和化验方法的确认、验证外，还必须负责无菌室洁净度的确认等。又如工程部，保护产品用的氮气系统，水处理系统，通风系统。仓储部，配料系统等。

四、兼职机构

对于一个管理基础好，生产非无菌产品的药厂来说，采用兼职机构的办法也是一种可选的方案。在这种情况下，这类工厂所进行的最大量验证工作是回顾性验证，而回顾性验证的具体工作和常规生产中的故障调查及分析，趋势分析，生产及质量的季度或年度总结等密切相关。因此，可以赋予质量管理部门或质量保证部门以验证的责任，作为他们正常生产时的一项重要的工作内容。只是在需要时，才由副厂长或总工组织临时的验证小组，并直接协调全厂性的验证活动，这时的副厂长或总工成了验证的兼职主管。

五、工厂各职能部门的职责

工厂内几个主要职能部门在验证中通常有如下职责。

质量保证部 制订验证计划 起草验证方案 检验方法验证 取样 检验 环境监测 结果

评价 报告 验证文件管理。

生产部门：参与验证方案制订，实施验证并同时培训、考核人员，起草生产有关规程，收集验证资料、数据，会签验证报告。

工程部门：设备预确认，确定设备标准、限度、能力和维护保养要求，设备操作、维护保养方面的培训，设备安装及验证中提供技术服务。

开发部门：对一个新品而言，确定待验证的工艺条件、标准、限度及检测方法，起草新品、新工艺的验证方案，并指导生产部门完成首批产品验证等。

第三节 验证的一般步骤

验证的各个环节将在各论中加以详细讨论，这里仅根据验证的基本工作流程作概要的介绍。

一、前验证和回顾性验证的工作流程

大的新建项目或改造项目的验证，无论是无菌产品或非无菌产品往往采取验证委员会的组织形式，并按照产品、设备及工艺的实际情况进行前验证。前验证的一般步骤可以用图 1-4 来表示。

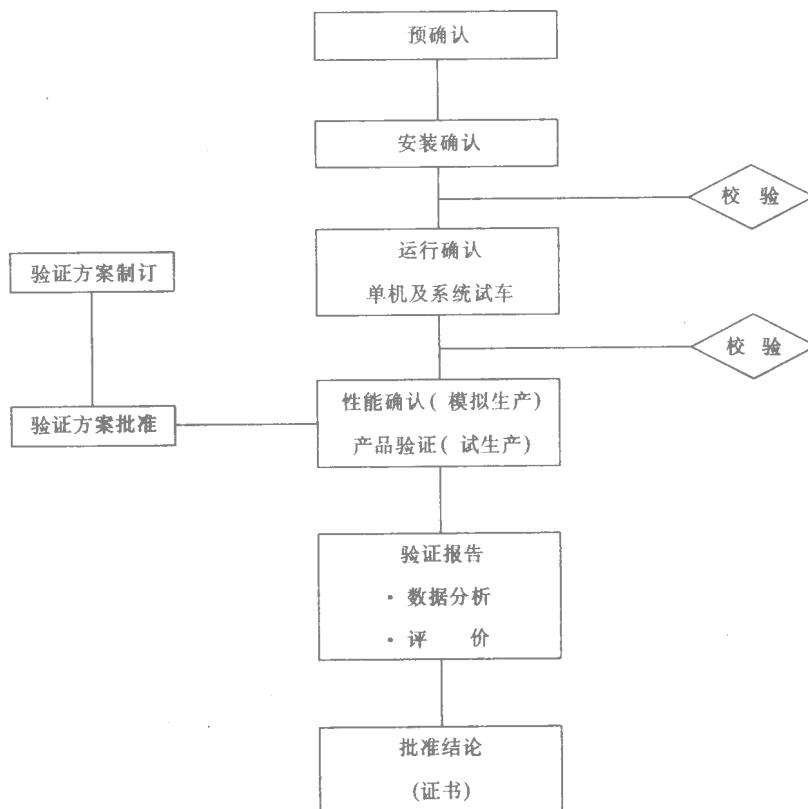


图 1-4 前验证的工作流程图

在正常生产的情况下，非无菌产品的工艺验证可以由验证的常设机构以回顾性验证的方式来实施。与前验证不同，回顾性验证不需要特别的事先准备的验证方案，其工作流程可用图 1-5 来表示。

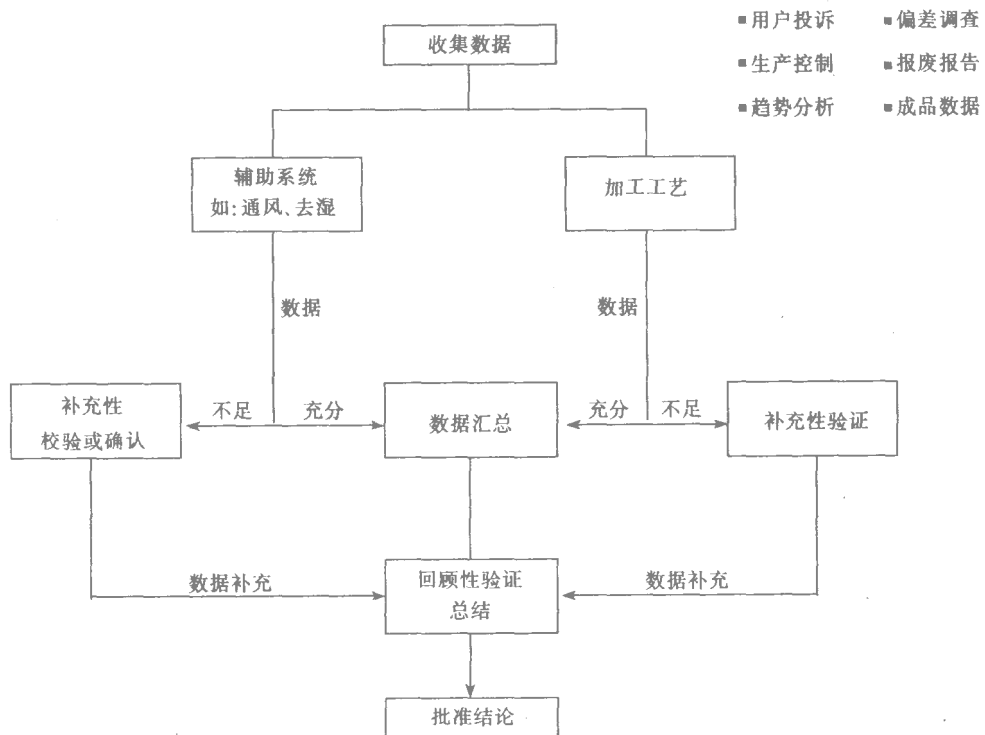


图 1-5 回顾性验证工作流程图

二、验证方案的制定

验证方案的制定往往有二种方式，一是外单位提供草案，本厂会签。

对新建项目或大的改造项目而言，验证方案通常由设计单位或所委托的咨询单位提供。中外合资企业及绝大多数技术引进项目基本上都采用这种形式。由于迄今为止尚没有一个在实施过程毋需任何变更的设计项目，验证方案须随设计的变更而修改，设计、咨询单位所提供的验证方案初稿只能是草案，这个草案经过验证委员会的讨论和修订才会切合实际，并经委员会批准后才能成为可以执行的验证方案。

另一种方式则是由本厂某一部门起草，由质量保证及其它有关部门会签。

如无菌产品即注射剂工艺验证所需的验证总计划及验证方案可以由验证的常设机构起草，也可以由开发部门或生产车间的技术人员起草，然后由生产、质量保证和工程等部门的主管会签。

对前验证而言，按照验证的流程，首先碰到的问题是大量的资料工作。围绕着明确设计