



世界卫生组织
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

优良制造规范(GMP) 辅助指南:
验证

有关对本文件的第一份草案的建议在第一轮的商讨中接受了审核，根据这些建议，南非比勒陀利亚卫生部医药控制委员会的 Ms Joey Gouws 又对此文件进行了重重新起草。

如果对此文件有任何建议和/或发现需要改正之处，请与 Dr S. Kopp 联系，地址是 Quality Assurance and Safety: Medicines, Essential Drugs and Medicines Policy,

World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland, fax: (+41 22) 791 4730

或电子邮件: kopps@who.int, with a copy to bonnyw@who.int, by 15 November 2003.

© 世界卫生组织 2003

保留所有权.

本文件的提供是有限制的，例如，接受了此文件的个体或组织。如果没有 WHO 的许可，这些个体或组织(包括组织成员和成员组织)之外的任何文件的形式或方法可能部分或全部没有被审核、提炼、引用、复制、传播、分发、翻译或可能不适用，本文件不能发布到网站上。

如有任何许可的要求，请向 Dr Sabine Kopp 提出，联系方式是 Dr Sabine Kopp, Quality Assurance & Safety: Medicines (QSM), Department of Essential Drugs and Medicines Policy (EDM), World Health Organization, CH-1211 Geneva 27, Switzerland.

Fax: (41-22) 791 4730; e-mails: kopps@who.int; bonnyw@who.int

本文件中所指定的以及陈述的材料并不意味着 WHO 的任何表述都代表了其辖区的任何国家、区域、城市、或地区的界线的法定状况。地图上的界线是一个大概，可能与实际的不完全一致。

文件中提到的特殊公司或产品并不意味着它们会比其它没有提及的具有类似条件的公司或产品被 WHO 优先推荐。

除去错误和遗漏，所有权产品的名字都由开头的大写字母区别。

WHO 不能保证本文件中的信息完整性和正确性，并且对使用中造成的损失不负任何责任。

文件使用过程的时间安排

QAS/03.055: GMP 辅助指南: 验证

	最终期限
文件初稿的制定和邮寄	2003 年 1 月 20 日
文件接收的期限	2003 年 2 月 28 日
文件的校勘	2003 年 3 月
草案的修订	2003 年 7—8 月
第二轮建议后文件的邮寄	2003 年 9 月
接收的最后期限	2003 年 11 月 15 日
文件的校勘	2003 年 12 月
最后磋商和定稿 (如果可能)	2004 年 1 月
第三十九次专家委员会对药物制备规格的陈述	2004 年 6 月 14-18 日

优良制造规范辅助指南 (GMP): 验证

目录

1	简介	5
2	术语表	6
3	文件的范围	8
4	验证	8
	4.1 验证方法	8
	4.2 验证范围	8
	4.3 验证的益处	10
5	资格认证	10
6	校验和确认	10
7	验证组	11
8	验证管理计划 (VMP)	12
	8.1 总的要求	12
	8.2 特定的要求	12
9	验证方案 (VP)	13
10	验证报告 (VR)	14
11	验证和资格认证的关系	14
	11.1 前提	14
	11.2 系统	15
	11.2.1 加热, 通风和空调系统 (HVAC)	16
	11.2.2 水系统	16
	11.3 设备	17
	11.4 工艺	17
	11.5 规程	17
	11.5.1 分析方法	17
	11.5.2 包装构成	18
	11.5.3 清洁验证	18
	11.6 计算机系统验证	18
12	资格认证阶段	19
	12.1 设计资格认证 (DQ)	19
	12.2 安装资格认证 (IQ)	19
	12.3 操作资格认证 (OQ)	20
	12.4 执行资格认证 (PQ)	20
	12.5 再认证	21
	12.6 认证报告	21
13	工艺验证	21
	13.1 预期的验证	21
	13.2 并发的验证	22

	13.3	回顾性验证	23
14	计算机验证		24
	14.1	综述	24
	14.2	系统标准	24
	14.3	功能标准	25
	14.4	安全性	26
	14.5	不间断性	26
	14.6	验证	26
	14.7	硬件和软件的验证	26
		14.7.1 硬件	27
		14.7.2 软件	28
15	分析验证		29
	15.1	综述	29
	15.2	药典方法	29
	15.3	非药典方法	29
	15.4	方法验证	30
	15.5	验证报告	30
	15.6	分析规程的特性	30
16	清洗验证		33
	16.1	综述	33
	16.2	取样	35
	16.3	分析方法	37
	16.4	评估	41
17	再验证		42
	17.1	周期性再验证	43
	17.2	变更后的再验证	43
18	变更控制		44
19	人员		44
参考			46
附录	安装资格认定的方案和报告的形式		47

1. 简介

验证是 GMP 中的一个重要的组成部分。

所以，它是一种产品或工艺的质量保证程序的组成部分。质量保证的基本原则可以作为产品生产的目标。这些原则总结如下：

- (1) 产品的质量、安全性和功效必须制定出来；
- (2) 质量检查或检验不能作为成品的状况。
- (3) 生产工艺的每一步必须控制好，以便使成品最大程度地符合设定的质量标准。

工艺和系统的验证是达到这些目标的基础。

通过对工艺和工艺控制的验证，生产者就会有信心生产出所有符合标准的连续批号的产品。

验证资料包括：

- 质量手册
- 标准操作程序 (SOPs)
- 标准
- 验证管理方案 (VMP)
- 验证和资格认证方案
- 验证和资格认证报告

验证工作的实施需要相当多的资源，如下：

- 时间：总的验证工作需要严格的时间安排；
- 经费：验证需要很多具有较高专业水平的人员和较高的技术；
- 人员：各专家的协作。一个优秀的验证队伍就是一个各种学问的集合队伍，包含了基于产品及其工艺的质量保证、工程学、生产，以及其他的学问。

本指南的目的就是，对根据验证的要求对生产设备进行检查的检查员进行指导，制定验证方案、记录验证数据。系统的执行都要根据验证报告的结果。

2. 术语表

以下的定义仅适用于本指南，在其他文件中它们可能具有不同的含意。

校验

是检验和复检的程序，能够确保生产过程或分析过程（例如生产或质量控制）所用的计量仪器（如：温度、重量、PH）在规定的限度内给出正确的测量结果。

计算机验证

能够很好的确保计算机处理系统数据记录的正确性和数据处理符合标准的证明文件

一致性的验证

在待售产品的常规生产过程中进行的验证。

清洁验证

能够确保清洁程序可以清除残留并达到预定标准的证明文件，要考虑到批量、定量给料、有毒物质、设备大小等。

设定资格认证 (DQ)

能够说明前期设定、效用、设备以及工艺都是根据 GMP 的要求进行设定的证明文件。

安装的资格认证 (IQ)

能够证实设备已经根据设计规格进行建立和安装的书面证明。

操作资格认证 (OQ)

能够证实设备的操作员在预定的操作范围内按照设定规格进行正常的操作和运行的书面证明文件。

性能资格认定 (PQ)

能够证实设备或系统的运行始终正常，在定义的数据和周期延长标准的范围具有重现性的证明文件。(也可等同于“工艺验证”。)

工艺验证

能够很好地确保特定的工艺始终可以生产出符合预定规格和质量标准的产品的证明文件。

预期验证

根据生产工艺的风险分析，在开发阶段进行的验证。并根据以前的经验来确定他们是否能够导致危急状况。风险分析在个别的步骤中可以不进行。

资格认证

设备和系统验证的计划、执行和记录，是验证过程的一部分，用来确定验证将按照预定执行。

回顾性验证

包括对过去的生产经验的检查，生产是在假设组分、规程和设备保持不变的情况下进行的。

再验证

包括初始工艺验证的重复，以保证有意或无意的工艺和/或工艺环境的改变不会严重地影响工艺特性和产品质量。

验证的系列证明文件证明了所有的规程、工艺、设备、材料、操作或系统都能够充分并连续地执行操作，其连续批号的产品都能符合要求的标准和质量特性，达到预期效果。

验证方案 (VP)

VP 是总结统计验证是怎样进行的书面方案，包括化验参数，产品特性、生产设备和化验结果的关键点。

验证报告 t (VR)

VR 是报告验证操作，验证数据和结论的书面材料。

验证管理计划 (VMP)

VMP 是为整个项目以及总结生产者的全部的观点和方法而建立的保护性验证计划，是一份具有较高水平的文件，用来保证验证执行的充分性。它提供了有关生产者验证工作程序的信息，并说明了验证工作执行的时间安排的细节，包括与计划相关的责任的统计。

最不利的因素

包括在 SOPs 之内提高或降低工艺限度和状况的条件或条件的设置，与标准的条件相比，这最有可能引起产品或工艺的失败，这些条件不包含产品或工艺的失败。

3. 文件的范围

本指南主要针对验证的整体概念，并可作为 GMP 检查员的基础指南。对特定的验证要求没有太多的说明，所以，很难定义和说明很多有关验证的详细类型的方面。

生产者应该实际地设立每项验证参数，观察并建立一项有效成本的工艺，能够符合所有的设置标准，保证产品的质量、安全性和一致性没有受损。

指南包括验证队伍、验证管理计划、验证类型和验证控制的变更等方面。

4. 验证

4.1 验证方法

验证有两个基本的方法 – 实验方法和分析历史数据的方法。.

实验方法适用于预期和一致性验证，包括

- 扩大的产品试验，可能包含扩大的样品试验，与单个结果的限度和批的同质性的预算有关。
- 模仿工艺试验，包括在微生物的增长率不超过 0.1% 的污染水平下进行的无菌杀菌。
- 疑点/ 不利情况试验，能够确定工艺的耐用性，并且，
- 能够控制在正常的生产中工艺参数在被控下，来获得工艺的可靠性的附加信息。

此方法基于历史数据的分析，适用于回顾性验证，与多批产品的结果的所有可用的历史数据有关。能够指示出工艺是否在控制中。不用进行试验。

回顾性验证不适用于消毒产品。

4.2. 验证范围

不能把验证看作一个脱离工艺的过程。.

验证需要小心准备并认真计划各个步骤。其中的所有的工作应该根据文件规程以立体方法执行，来确保达到目标。

每种产品都应该有根据验证方案完成的与工艺，仪器项目，或设备有关的证明文件，详细说明验证的执行，并对不符合标准的数据进行统计和审核。

新工艺和新设备都要进行验证，当有较大的变更或运用前提条件，系统，设备，材料和/或工艺时都要进行验证。

当新的生产规则或制备方法被采用时，应该证明其适合常规的工艺。使用特定的材料和设备

的工艺，应该证明其能够连续生产出符合标准的产品。在这阶段中，所选的工艺参数的偏差能够影响产品的质量，也应该进行评估。总的说来，最终的批量应该不超过代表批量的 10 倍。

生产中的验证主要包含应用于扩大批量的工艺参数的测定和评估。所有关键工艺参数的控制，中间工艺结果的控制，最终控制，稳定性测验都应该证明过程关键步骤的适用性。应该验证最少三批（包括最后批量的最少两批），以证明连续性。还应该考虑最坏的情况。

开发阶段确定的工艺或规程经过验证后，当使用相同的设备或生产相同的产品时，对整个工艺或生产的再验证通常是不必要的，要提供成品符合过程控制和成品标准的资料。

过程控制和验证之间应该有一个明显的区别。过程验证要根据开发阶段设定的标准和办法，批对批每次都要进行验证。目的就是要控制过程的连续性。

验证可能具有预期性，一致性，或回顾性，根据验证的时间而定。验证完毕后要有适用的书面验证报告，应该对结果进行评估，分析并与标准进行比较。如果必要，可以进行进一步的研究。如果可行，报告应经过审核和当局的批准（签名并注明日期）。

应该建立必须要执行的验证和资格认证的水平，根据验证的产品的类型，确定验证的程度。通常液体的配置（溶液）最少，注射用药物的配置较多，对固体试剂要根据药品对病人的危险程度。

4.3 验证的益处

始终经过控制的工艺需要较少的工艺支持，较少的的时间，并产生较少的失败，操作更有效，产量更大。另外，及时的合适的验证将保证产品的质量，有利于预批准的检查，加速市场的认可。

成功的工艺验证会减少对中间过程的依赖性，完成产品的化验。

5 资格认证

验证和资格认证本质上具有相同的概念。

资格认证是对设备检验进行计划，执行，和结果记录，以证明其可以正常运行。

资格认证应该在工艺验证之前进行，资格认证的过程是合理的系统性的，并应该以建筑，设备和仪器的设定阶段开始，设备的资格认证应该有一个特定的程序。

系统和设备的执行资格认证与验证通常是同义的，根据一些设备的功能和操作，只有安装和操作的资格认证是需要的，设备的正常操作可以充分指示其功能的好坏。(见 IQ, OQ 和 PQ 的第 12 部分)。 (根据正常的安排，其功能应该被控制和校验)

主要设备和关键系统仍然需要进行 IQ, OQ 和 PQ.

6. 校验和查证

所有设备，仪器和其它器具的正常的校验、验证和查证通常是测定它们的物理特性，根据 SOPs，这些必须定期进行(考虑他们的验证范围). 举例 如下：

- 天平；
- 红外分光光度计
- HPLC.

校验的程序必须是可利用的。.

设备应该与下面的设备每一部分的信息一起列表出来，包括：校验标准和限度，执行校验的责任，校验的时间间隔，记录保持的要求和日志，发现问题后的措施。

在化验室的控制下按照校验要求对设备、仪器和其它器具的各部分校验完毕之后，应该贴上

标签，编号或其它显示出来的校验状况，以及再验证的日期。

当设备，仪器或其它器具一段时间在化验室的直接控制之外时，化验室应该确保对其功能和校验状况进行查证，并在下一次的维护之前显示完好。

设备校验和预防性的保养之间有一定的联系。保养是确保设备在校验的间隔期间工作条件完好。

进行校验和保养的人员需要接受适当的培训。

7. 验证团队

根据优良验证规范的要求，应该指出，验证团队和验证筹划委员会哪一个分别对法规和验证操作负责。

验证团队最少应该由公司的以下部分组成：

- 规章部门；
- 质保；
- 财务，

验证团队应有规律地根据时间表来讨论验证事务和估计进度，并符合验证方案和时间安排。

验证团队应该保留记录并通知验证计划和时间安排方面的进度管理的信息。

验证团队应该对与第三参与者的联系，方案和报告的批准及拒绝负责，应该对有关验证的执行，验证类型，和报告的接受做最后的建议，并且要由验证筹划委员会做出建议。

验证筹划委员会应由负责不同部分的验证操作的成员组成。还应定期向验证团队报告验证执行的进度。

8. 验证管理计划 (VMP)

8.1 总的要求

验证管理计划(VMP) 补充了生产场地管理档案, 并是当局检查时审核的第一份文件。

VMP 增加了公司对 GMP 的责任, 它是一份描述了公司所有有关验证的观点的文件, 并描述了验证程序, 验证组织结构, 时间安排和责任等关键部分, 就是它说明了“为什么, 干什么, 在哪里, 谁, 怎样做, 和什么时间的问题”。

VMP 应注意更多诸如方案, 报告, 文件准备及其控制, SOPs 和人员培训记录等方面的明确的, 详细的文件。

VMP 应该确定验证主要针对于系统, 设备和工艺的哪一个, 并确定此类检验的本质和程度, 适用的验证和资格认证的方案和程序。应该概括出检验的程序和方案以便根据其完成验证。

它应该被作为验证团队、验证筹划委员会、对执行验证方案负责的人员的指南, 并且是确定任务和责任的源文件, 能够帮助检查员了解生产者的验证方法以及验证的组织和管理。能够帮助管理者了解验证程序涉及到时间、人员或资金的哪一方面, 并了解程序的必要性。

8.2 特定的要求

VMP 应简明并包含以下主要方面: :

- 目录表;
- 简介, 规则和目标;
- 设备描述, 包含计划;
- 验证委员会的章程
- 术语表;

- 设备历史的描述
- 方案描述及列表;
- 预防保养程序;
- 人员培训程序;
- 工艺和清洁验证;
- 化验室仪器的资格认证;
- 分析方法的验证;
- 效用资格认证;
- 计算机系统验证;
- 下次验证的间隔时间;
- 新工艺的周期验证;
- 意外事件 (不利因素), 例如, 动力停止, 计算机的损坏和修复, 过滤器的完整性检验失败;
- 关键可接受的标准;
- 确保系统布局方法的文件, 例如: 培训记录, 原数据的保留记录, 校验记录, 验证方案, 验证报告等;
- 相关的 SOPs 列表
- 计划和日程(什么时间?);
- 验证的场地 (在哪里?);
- 计划中描述的完成验证的人员的估计(谁?);
- 项目的时间计划, 详细说明下一个项目的计划(什么时间?);
- 变更控制确定了公司控制关键变更的责任;
- 批准.

9. 验证方案

验证方案 (VP) 应该能够清楚地描述出验证程序。

VP 最少应该包括重要的背景信息，验证目的，资格认证研究，研究地点，负责人，SOPs 的描述，设备（包括验证前后的校验），相关产品和工艺的标准，验证类型和频率。

需要验证的工艺和/或参数（例如，混合时间，干燥温度，粒度，物理性质，一致性等）都应该清楚地确定出来。

应该提供出绘图结论的标准，以及对结果分析的描述。

10. 验证报告

验证后的书面报告(VR)应该适当。

报告应该包括研究的标题和目的，并应涉及到方案，材料的详细资料，设备，程序及其循环应用，规程和化验方法。

对以后的所有批次的限度和标准的建议，应该是生产文件的一部分，也要包含在报告中。

结果应该经过评估，分析并符合标准，所有的结果应该符合标准并达到一定的目标，如果必要，可进行进一步的研究。

如果报告可以接受，然后则要经过批准。（签名和日期）。

11. 验证和资格认证之间的关系

验证和资格认证的概念本质上是相同的。

验证是证明任何规程，工艺，设备，材料，行为或系统能够达到预期结果的有文件的操作。

资格认证是对设备和系统检验的计划，执行和记录，是验证的一部分，用来指示操作正常。。

所以，验证涉及到验证的全部概念，包含工艺验证，而资格认证涉及到部分设备和系统的验证，按这个意思，资格认证是验证的一部分。

资格认证结束后才能安排验证。

所以，验证是联系到各种方面的多面操作，其中的一些总结如下：

11.1 前提

生产和包装的前提的确立应相应地根据资格认证。

在需要的范围内，对取样室和发放室等，要进行资格认证。

室内资格认证应考虑的标准包括如下内容：

- 建筑的完成及结构；
- 空气过滤；
- 空气变更速率或流动速率；
- 室压；
- 空气终端和流动的位置；
- 温度和湿度；
- 材料和人员流动；
- 设备移动；

11.2 系统

污染和交叉污染的预防是生产的建筑设计应基本考虑的，并应该在建筑的设计阶段进行考

虑。

建筑应与资格认证的不同阶段相适应，(例如，涉及资格认证 (DQ)，安装资格认证 (IQ)，操作资格认证 (OQ) 和性能资格认证 (PQ))，并应该进行记录。支撑的设备或系统包括废物系统，如，工艺排水系统，固体废物处理系统，空气处理系统如加热通风和空调系统 (HVAC)，空气过滤，层流净化罩，水系统如 RO 水、气体系统如压缩空气，其它供应 (氮气、氧气和其它气体)，电力系统如电紧急动力，动力。

所有的支撑系统应该在特定的系统的 PQ 之前进行验证。如，蒸汽系统应该在高压灭菌器验证之前进行验证。

应该应用区别关键与非关键参数的实际方法。

是非关键组分的系统和组分应该用优良工程规范 (GEP) 的审查，代替 OQ 和 PQ。

设计条件，操作范围和验证接受的标准 (操作限度和警戒限度) 之间应该有联系。在系统的 OQ 中所有的参数都应该在设定的条件范围内。尽管在正常的操作过程中不在设定的条件内是可以接受的，但它们必须保持在操作范围之内。

参数应在一定的时间间隔后进行再认证，如，最少每年一次。

11.2.1 加热，通风和空调系统 (HVAC)

HVAC 系统在产品、人员和环境保护占重要的位置。

所有 HVAC 安装组分，次系统或参数，关键参数和非关键参数应该进行测定。如果组分与产品有直接的联系，或参数影响产品的质量，就应将其划分为关键参数。

一些典型的 HVAC 系统参数应该进行资格认证，包括：

- 室温和湿度；
- 进出的空气的量；
- 室压，空气变更速率，颗粒数量和清洁速率；
- 层流速率和 HEPA 过滤器的渗透检验。

11.2.2 水系统

所有水处理系统都应根据计划进行维修、验证和控制。

水系统的验证最少应包含三个阶段；

- 阶段 1：调查阶段。前 2-4 周是工厂试行阶段，要进行 DQ, IQ 和 OQ 的操作。还要设立操作参数，并要确定清洁和卫生规程，包括清洁卫生的频率。

每一点都要进行取样。本阶段结束后要制定好水系统的 SOP。

- 阶段 2：短期控制

以后的 4-5 周，要验证系统在控制中，取样仍然要按照第一阶段的方法进行。

- 阶段 3：长期控制过程

以后的 1 年中要验证系统在长期的控制中。取样可减少到每周一次，水质量指南中应该包含验证和再验证过程。

11.3 设备

资格认证应应用于生产中的设备，并包括化验室的质量控制。

设计资格认证 (DQ) 应该定义仪器的功能和操作标准，并详细说明选择供应商的决定。

在使用和确保设备适用之前，要进行不同阶段的资格认证，例如，. IQ, OQ, 和 PQ (参见 12 部分的详细说明)。

另外，设备要很好地进行保养和常规的校验。

供应商或第三者可能确定了进行设备的资格认证的阶段。

设备的每一个重要的部分都应该有一个日志，上面最少要说明供应商的名字，模数，型号和系列号，安装的日期，所有执行的资格认证，保养，涉及到的记录，和常规事务。

11.4 工艺

生产工艺应该进行验证，工艺验证要在资格认证之后进行。

工艺验证的组织和管理与资格认证一样。并应该有书面的工艺验证方案，和对不符合标准的数据的总结和审核。

验证的水平应该反映工艺的完整性。在进行工艺描述之前，药物开发和放大研究的过程中要定义好关键工艺参数，验证方案要能够对它们进行说明。

可以采用预期、一致性或回顾性的验证。再验证要根据确定的时间和产品进行。

在某些情况下，工艺验证可与资格认证一起执行，例如，在同一类的设备指示出一种工艺生产一种产品的地方。

11.5 规程

11.5.1 分析方法

分析结果应该精确并具有可再生性。.

应该验证的关键因子包括:

- 专属性;
- 准确性;
- 精密度;
- 恢复性;
- 线性;
- 色谱测定的系统适用性, (参见 15 部分三详细说明);
- 耐用性.

方法可能具有或不具有稳定性。

工艺开发的验证分析方法应该转为质量控制, 如果设备不同, 需要进行附加的验证或再验证研究。

11.5.2 包装组成

对药物的包装材料应该进行评估和选择, 以符合所要求的兼容性, 稳定性, 安全性和无菌性。

这些验证应该作为工艺验证的一部分。

11.5.3 清洁验证

清洁方法的验证是资格认证和药物与药物生产的工艺验证的重要组成部分。（见 16 部分详细说明）。

样品中对污染水平的设定要实际并且能够达到。每种情况都需要单独的评估。尽管清洁规程不断降低污染至不超过每日最低剂量和每日最高剂量的千分之一，这样就可以看作是经过了验证的。

对不利因素要进行调查。。

清洁验证应该备有文件，可以作为 OQ 或工艺验证 的一部分，如果合适，也可以作为单独的一部分。。

11.6 计算机系统验证

计算机系统应该被作为设备。。

书面的验证方案应该能够适用。应确立好标准并对设计进行审核。系统也应该经过测试（IQ, OQ 和 PQ 都要进行并准备好相应的文件）。结果要进行审核，包括验证结果。（详情参见 14 部分）。

12. 资格认证阶段

资格认证有不同的阶段，包括：

- 设计资格认证(DQ)；
- 室内资格认证(RQ)；

- 安装资格认证 (IQ);
- 操作资格认证 (OQ);
- 执行资格认证 (PQ);
- 再认证 (RQ).

资格认证的方案应提供确定的规程、可接受的标准、材料列表、设备以及执行验证所需要的文件。

12.1 设计资格认证

DQ 确保了前提、效用、设备和工艺都根据 GMP 的要求进行设计。

12.2 安装资格认证

安装资格认证 (IQ) 与测定相关, 它可以确保生产中所用的机器的安装、计量仪器、效用和生产场地都经过了:

- 适当的选择;
- 正确的安装;
- 根据确定的标准进行操作。

IQ 的方案应该能够证明工具或设备的明确的(静态)属性, 以证明安装操作的正确并符合标准。

IQ 方案应限定并标明日期, 并经过合适的当局批准。IQ 方案最少应该包括简介和目标、工厂存货数量、标准操作程序、工具或设备的用处、设计和结构说明、需要提供的服务、附录如图表记录器的痕迹、技术图表、和可接受的标准。

应该为生产/包装/检验设施中的关键工艺设备和系统建立书面的方案。并应列出有关设备的所有信息、位置、使用要求和安全状况。

在 IQ 过程中，应该证实符合购买的标准的项目和所有的图表、手册、剩余部件的清单、卖主的地址、联系方式和其它重要的文件是适用的。

IQ 的数据应该在操作资格认证之前进行审核和批准。

12.3 操作资格认证

操作资格认证 (OQ) 与设备的性能相关，它确保机器、计量仪器、使用和生产场地在选定的环境下都根据它们的操作标准进行操作。

OQ 方案标明了设施或设备的特殊的（动态）属性，证明在操作范围内，操作能够按预期进行。

IQ, OQ 方案都应该限定并注明日期，并通过正式的批准，应该进行试验来证实在操作条件的限度和正常的操作条件内，个体的操作合适。在统计基础上的测定应在方案中进行完整的描述。

OQ 方案应概括出能够证明系统的所有组成或设备都按照规定进行操作的信息。应包括所有操作控制、警戒点、开关和显示器。方案应该能够反映所有操作、维护、校验和操作员培训的 SOPs 。

OQ 方案应该包含简介、目的、标准信息、可见的检查参数、开关和指示灯光的机能、传感器的审核和检验、探测器、量表、记录仪、空气流动速率、说明书、压力、温度、过滤器的完整性和有效性的检验、清洁规程、使用仪器的标准说明、可接受的标准、OQ 结果的操作(当获得超标的结果时应怎样做)、再认证的时间比例和启动因子。

OQ 数据应该在工艺验证执行之前通过正式的审核和批准。

12.4 执行资格认证

执行的资格认证 (PQ) 要在 IQ 和 OQ 完成并经过审核和批准后进行。

PQ 方案描述了执行的过程, 证明了系统或设备在正常操作下(或不利因素下) 能够连续运行并符合标准。

PQ 方案可被用于运行性能数据超长周期聚集的条件下, 在这些情况下, 运作的资格认证(OQ) 完成时很难停止, 一种解决方法就是定义并证明 OQ 在一个单独点上, 并建立作为媒介使用的 PQ 方来收集正在运作的的数据。

12.4 再认证

根据确定的时间表设备应该进行再认证。

再认证的频率要依据校验, 查证和保养的结果而定。

再认证可以再细分为周期性的再认证, 变更后的再认证。这些变更包括, 设备的应用, 保养, 移动和维修(详见 17 部分)。

12.5 资格认证报告

验证/资格认证完成之后要准备书面的报告。

结果要进行评估, 分析并与标准相比较。所有的结果都应该符合可接受的标准并符合定期目标。如果必要, 可以进行进一步的研究。

报告应包括标题和研究的目标，参考方案，材料和设备的细节，应用的程序和周期，规程和检验方法。报告还应包含有关设备的适用性的结论和建议，资格认证是否合适。如果可以接受，报告要通过当局批准（签名并注明日期）。

13. 工艺验证

工艺验证需要工艺的文件证明。

工艺验证的类型包含：

- 预期验证；
- 一致性验证；
- 回顾性验证。

13.1 预期验证

预期验证在产品的开发阶段进行。

如果验证程序已经制定，方案在设备或设施能够连续运行之前，或在以验证的工艺进行生产之前已经发布，则可以进行预期验证。必须根据已经终止的个别的生产工序的风险分析。根据计划前的验证方案，应包括工艺，规程，系统，证明设备或生产中的机械都起正常的作用的文件。

预期验证需要新的生产规则或方法，应该采取措施证明常规工艺的适用性。

目的是确保定义的工艺，使用的材料，规定的设备能够连续地生产出符合要求的质量标准的产品。

在这个阶段中，可以影响产品的质量的偏离选定的工艺参数的程度也应该进行评估。

一般说来，最终的批量不应该超过预期开发批量的 10 倍。

工艺应该包括，单个步骤的鉴定和评估，试验方案的设定，优先的设置，试验的执行，结果的记录，结果的最终估价和评估。如果结果不满意，可以修改并改进工艺直到获得可以接受的结果。这本质上是限制了生产规模上可能产生的风险和错误。

13.2 一致性验证

在正常的生产过程中执行一致性验证。

只有当开发阶段对工艺的基本原则有合适的理解之后，这种验证方法才可能成功。它用于在出售的产品的正常的生产过程中，应该包括，步骤的停止和严密的监控，最少前三个生产批号的关键点。过程控制的结果可以为验证提供一些需要的证明，但这不能代替验证。

生产个体的验证主要由最终批量放大的设备的工艺参数的测定和评估组成，所有关键工艺参数的控制，过程控制的结果，最后的控制和稳定性应该证明规程的重要步骤的适用性。

13.3 回顾性验证

回顾性验证基于历史生产和检验数据的审核，是对过去生产结果的分析，能够对工艺的连续性进行验证。

假定合成物，规程和设备保持不变。

在回顾性验证中，过程控制和最后控制的结果要经过评估。

它包括检验结果的倾向分析和所有记录的工艺偏差的封闭检测。回顾性验证的过程中，可能用到质量控制图。对结果进行审核时，应该用 12 个月前生产的 10-25 批（或更多），以提供有统计性的有意义的图。倾向性验证也要执行。

不包括对废弃批号的分析，对不合格的调查应该单独进行。

所有疑问和错误记录都应进行分析，来确定工艺参数的限度。相关产品的问题要进行分析，这些应该包括废品，投诉产品，退货产品和无法解释的事故数据记录器（ADR）。.

由于回顾性验证没有被当作一项质量保证措施，所以不能用于新的工艺或产品的生产。它不是验证首选的方法，并仅在异常情况下应用。

当回顾性验证的结果正确时，它可以指示工艺不需要立即进行考虑，根据正常的安排，验证可以稍后进行。

回顾性验证的步骤包括：

- 选择关键工艺参数（例如，含量值，单位剂量的均匀性，降解时间，分解）
- 每批的分析结果（每批的结果分为小群）；
- 集中结果；
- 计算总平均（工艺平均）和控制限度；
- 对结果绘图

如果结果在控制限度之内，并且单独结果的可变性稳定（或趋于减少），则工艺就是可用的。现有的数据不充分的地方要进行附加的检验。

验证之前要设定可接受的标准，试验阶段完成之后就不需要了。这是由于可接受的标准在所

有分析进行之后设定，回顾性验证不被采用的另一个原因。

14. 计算机验证

14.1 综述

根据他们所应用的合适的水平，应进行计算机系统的验证。这在生产和质量控制中都很重要。

计算机系统的使用包括不同的阶段，主要有：计划、制定规格、设计程序、检验、试行、文件操作、控制和修订。

计算机系统验证的目的是确保证明文件（文件、原始数据）、把握度（可靠性和彻底、严格地达到预先确定的规格）、预定的应用、准确度、连续性和可靠性的程度。

验证的方面包括系统标准和功能标准。

定期的（或正在进行的）的评估应该在初始验证之后执行。

性能监控、变更控制、程序和数据的安全性、校验和保养、人员培训、紧急事件的恢复、周期性的再认证都应该有书面规程。

计算机操作应包括以下几个方面：

- 网络；
- 手工备份；
- 输入输出检查；

- 过程文件;
- 监控;
- 警告
- 关闭恢复; .

14.2 系统标准

应该有控制文件或系统标准。

控制文件包括提议的计算机系统的目标、输入和储存的数据、数据流向、如何与其它系统或程序相互作用、产生的信息、变量、操作程序和检验程序的限度。 [例如，程序产生的每个文件都应该包括]

计算机验证的系统基础需要包括硬件（设备）、软件（程序）、和人员。

14.3 功能标准

基础或操作标准应该为检验、操作、系统的维护提供说明，包括负责开发和操作 的人员的名字。

当使用计算机时，以下的方面应该注意：场所、动力的提供、温度和磁扰。电力供应的起伏可能影响计算机系统，电力供应的失败可能导致内存的丢失。

以下的 GMP 的要求适用于计算机系统：

- 确认和再验证。（运行一个新的系统后的适当时期，要进行独立的审核，并与系统的标准和功能标准相比较）

- 变更控制. (变更要根据确定的规程进行, 这些规程包括审核的规定, 变更的批准和执行)
- 审核: (应该对数据进行定期的审核来确定它们已被正确安全的转移)

14.4 安全性

这在生产和质量控制中都是重要的。

数据的输入和修补都要由批准的人员进行。在适当的地方应该有匹配的安全性系统来防止未被批准的数据的输入或修补。数据的输入、错误输入的变更或修补、备份都应该根据书面的批准的 SOPs 进行。

安全性规程要有书面文件, 用于程序的储藏的设备, 如磁带、磁盘和磁卡也应该有安全性, 途径要经过控制。

可追溯性是很重要的, 并应该能够识别在生产或控制过程中进行输入/变更、放行原料、或执行其它关键步骤的人员。

由批准的人员进行关键数据的输入 (例如, 输入管理处理公式) 需要通过第二个经过批准的人员的独立的查证和使用放行。

确定的系统后工艺的 SOPs 需要经过验证, 例如, 系统失败后需要执行程序、或中止需要定义和检验。供选择的安排的制定要通过验证队伍, 恢复程序对在中止时运行的系统要可用,

14.5 备份

正常的数据和文件的备份应该在安全的场所进行或储存，来防止有意的或意外的损坏。

14.6 验证

包括验证规则、目标和 SOPs 的计划是验证工艺的一部分。

有关的计算机系统和卖主都应该进行说明，并要对卖主和产品进行评估。系统要进行设计和构造，并考虑类型、检验和软件的质量保证。

系统安装完毕后要进行资格认证，认证的范围应根据系统的复杂性。要对系统进行评估并执行资格认证、变更控制、维护和校验、对安全性和意外事故的计划，SOPs、培训、执行控制和周期性再评估。

14.7 软件和硬件的验证

以下方面应该进行验证。

表 14.1 计算机系统验证要求的摘要

硬件	软件
1. 类型 1.1 输入设备 1.2 输出设备 1.3 信号变换器 1.4 中心处理器 (CPU) 1.5 分配系统 1.6 外围设备	1. 程序 1.1 机器语言 1.2 汇编语言 1.3 高级程序语言 1.4 应用语言
2. 关键 2.1 位置 环境 距离 输入设备 2.2 信号变换 2.3 输入/输出操作 2.4 命令的撤销 2.5 维护	2. 软件的定义 2.1 语言 2.2 名称 2.3 功能 2.4 输入 2.5 输出 2.6 固定设置点 2.7 可变设置点 2.8 编辑 2.9 输入操作 2.10 程序的撤销
3. 验证 3.1 功能 3.2 限制 3.3 最坏的情况 3.4 重现性/连续性 3.5 文件 3.6 再验证	3. 关键 3.1 软件的开发 3.2 软件的安全
	4. 验证 4.1 功能 4.2 最坏的情况 4.3 重现性 4.4 文件 4.5 再验证

14.7.1 硬件

硬件作为验证程序检测和挑战的一部分应当完成其任务。

静电，灰尘，动力供应电压和电磁干扰可能对系统有影响。验证的深入程度取决于系统的复杂性。硬件被认为是必须的设备，其焦点是放置的区域，硬件的维修与校验，资格的验证。

应当检验硬件的资格验证：

- 硬件的能力应当与其指定功能符合（例如，外语）；
- 限度内的运行（例如，储存器，连接器端口，输入端口）；
- 最糟情况下的运行（例如，长时间的运行）；
- 再现性/一致性（例如，至少三次不同情况下的运行）。

依照资格方案进行验证，结果记录在资格报告里。

当作出重大变化时要进行再验证。

多数硬件的验证应当由计算机卖方来进行。然而，设备的最终使用权属于公司。

公司应当保存硬件验证的数据和方案。当验证报告由外部公司出具时，例如，计算机卖主，公司的维修记录就不需要包括所有的测试数据；可是，这些记录应当进行适当的完善（包括一般的结论和方案）以允许公司来对验证进行评估。只有卖方的证明是不充分的。

14.7.2 软件

软件是用于描述菜单和主菜单中计算机的编程程序的术语。

对软件来说，记录考虑的焦点是其准确性，安全性，访问，记录的保存，回顾性检查，双检，文件和复制的准确性。

确认

公司应当对下列主要的计算机程序进行确认：语言，名称，功能（程序用途），输入（定向输入），输出（定向输出），固定设置点（操作人不能改变工艺参数），可变设置点（由操作人输入），编辑（拒绝不遵守限度和最小的误差的输入/输出，例如，4 或者 5 位数的输入），输入操作（和方程式）和程序的撤消（例如，停止前一次的混频）。

对于人员，应当确定谁有能力和/或能够书写，修改和有权使用程序。

软件验证应当提供计算机编程（特别是那些控制生产/工艺的）能够在预定的限度内持续运行的保证。当计划进行验证时，要考虑下列要点：

- 功能：编程要和其操作功能相匹配（例如，一般批处理文件，批处理清单中不同批处理的材料等等。）；
- 最糟的情况：不同条件下的操作验证（例如，速度，数据量，频率）；
- 重复：充足的时间（重复数据输入）；
- 文件：方案和报告；
- 再验证：当作出重大变化时。

15. 分析验证

15.1 概述

在任何产品的生产中，材料，成分与工艺中的材料，成品的规格来说是必要的。化验方法要用于确保质量控制环节的化验的完成。

在专论中，药典提供了材料的规格和官方的化验方法。没有强制要求要按照药典描述的化验方法来化验。如果它们能得出相当的结论，就可以选择其它合适的使用方法。

注册档案中的方法只有在批准通过后才能用于注册产品。在材料或产品的放行或拒收前，要对获得的结果进行检查，以确保其与其它信息和规格的一致性。

15.2 药典方法

当选用药典方法作为注册档案中起始材料（原料药和赋性剂）选择的方法时，权威人士通常只要求化验室对方法进行校验，由化验室证明此方法能够在化验室的环境下进行。

不需要验证。应当对用于检测药物含量或杂质的药典方法的确认加以证明，此方法是专门用于药物方面的（没有安慰剂的妨碍）。

15.3 非药典方法

非药典方法只有在权威人士批准后才能使用。这些方法通常是在产品的开发期内得以发展。

需要进行验证。

15.4 方法验证

用于常规分析的方法应当简单易用，能够快速给出结果和便宜，但又是正确，精确和耐用的。

在内控方法得以发展和运用，而不用药典方法时——要对采取的化验方法与其它可能给出的方法进行比较（包括数据的比较），要给出程序的详细描述以确保熟练的人员能够进行合理的操作（需要的试剂，标准品，结果计算的公式），验证数据要提交给权威人士。

当存在任何的变更时，包括不同地点间，不同化验室间的方法的改变或原料的变化等等，再验证是必需的。

要进行验证化验是确认实验，用于检测相关物质和含量。

应该依据验证方案进行验证。结果列入验证报告。

15.5 验证报告

在完成验证后书写报告。

对结果要进行评估，分析，并和标准进行比较。所有的结果都应该符合标准并满足一定的目标。如果需要要进行进一步的研究。如果是可接受的，报告应被批准和通过（签名和日期）。

报告应包括标题和研究的目的，参考的方案，使用材料的详细资料，设备的描述，应用的程序和周期，程序的详细资料，包括化验条件，预防，试剂，参考材料，校验（例如，系统适用性），结果计算的公式和常规统计的描述。

记录簿上或工作表上产生和记录，或存档的数据的维护，这些可以用于确认目的的检查中。

15.6 分析程序的特性

关键参数应当包括准确度，精密度，反复性，重现性，耐用性，线性和范围，专属性，检测限和定量限部分的分析程序的验证。

准确度指获得检测结果与真实值之间的可接受程度，或与真实值之间的接近程度。有时要参看实验值与真实值之间的区别。

要与建立的参考方法（例如，药典方法），或与用于材料取样检测的可选择性的程序的定量准确度进行比较。【“雏形”安慰剂在已知量或浓度的参考原料中的使用是可接受的。】

精密度(反复性)指单个结果的可接受程度。完善的程序适用于重复的从同一均匀的批材料中分离同一样品。

测定方法是从平均数(优良的分组)得出单个结果的分布,通常以标准偏差(RSD)表示。评估精密度的最少重复次数至少是5次(一次或多次抽样)。

反复性(在化实验室变更中)指在相同条件下(试剂,设备,设置和化实验室),同一操作员在短时间内的重复操作时程序的精密度。它通常测定的是一致性。

重现性是指在不同条件下(通常是不同的化实验室,分析员,设备或者是不同的时间)操作时程序的精确性。

耐用性(或稳定性)指在多种条件下,程序的提供合理准确度和精密度的分析结果的能力。各个样品的结果会受操作和环境条件变化的影响。

影响的因素:

- 分析员经验的变化,
- 湿度,
- 温度,
- 实验和标准样品的稳定性,
- 试剂(例如,不同供应商),
- 柱(不同批)。

线性和范围显示了样品被分析物与浓度成比例的能力。

在程序的范围内制备一系列分析浓度跨度的样品。

范围显示了产品测验中被证明的分析物的最低和最高的值。

专属性(选择性)指在样品测定时从其它组分中测出分析物(例如,杂质和赋性剂)的能力。

灵敏性是指检验程序能够记录最小变化浓度的能力。

检测限是指分析物能被检测,不需测定的,大约的,最低的限度。

定量限是指样品中分析物可被测定的合理准确度和精密度的最低的限度。

测定性质的不同类型的分析程序的总结见表 15.1。

表 15.1. 分析验证中要考虑的性质

	A	B	B	C	D
		定量检测	限度检测		
准确性		X		X	X

精密度		X		X	X
耐用性	X	X	X	X	X
线性和范围		X		X	X
选择性	X	X		X	X
检测线			X		
定量线		X	X		

检测的分类在表 15.2 中进行了总结。

表 15.2. 化验分类

分类	检测
A	确定等式
B	选择和测定杂质数量
C	对成品剂量浓度的测定
D	对成品剂量特性的评估

16. 清洁验证

16.1 概要

清洁与其它的关键工艺一样应当加以验证。

清洁验证的目的是为了证明可以对设备的产品、清洁剂和微生物残留始终如一的清洁到一个可接受的限度，以避免污染和交叉污染。

这些指导方针是为了说明对清洁验证的一般要求，除了专门的清洁或可能的失去活性，例如，要求在生物制药工业中除去病毒或者支原体细菌。

要在 SOPs 中详细的描述设备和仪器的清洁验证。

只有在清洁方法验证后才能建立设备部件的清洁 SOP。验证程序要是始终如一地、固定地、有文件证明地、记录在清洁本上，并加以维护以确保设备总是按要求被清洁。

在进行清洁程序验证后建立的 SOP 才是可用的，详细描述怎样进行清洁程序的验证，有可说明性，合理标准，生物方面的（生物负载的控制）和再验证的要求。在设计清洁 SOP 时要考虑设备的复杂性与设计，操作员的培训，系统的大小，在工艺结束与清洁时的时间延迟。

产品的风险越大，或药效和毒性越大，则在清洁方法验证中必须做的工作就越多。

医药品是会被污染的，因为存在大量的物质，例如和污染有关的产品（残留的原料药 API 和赋性剂），残留的清洁剂，靠空气传播的物质，例如尘埃和颗粒，润滑剂和辅助原料，例如，消毒剂，和分解残留物：

- 例如在清洁时使用强酸和强碱引起的产品残留物的分解；
- 清洁剂、酸、碱的分解产物将会是清洁工艺的一部分。

残留的清洁剂

清洁剂不是生产工艺的组成部分，只在清洁程序中用于设施的清洁。清洁剂可用于清洁程序，而且应当很容易去除。否则，应使用另一种清洁剂。

清洁剂是一种顽固的残留物，例如阳离子清洁剂，它们对玻璃有很强的粘附能力，而且很难去除。合成清洁剂是已知的，要求要去除的。合理的限度是对清洁后的清洁剂残留物的定义。在清洁方法验证中要考虑清洁剂分解的可能性。清洁剂应该被 QA/QC 部门接受，并适合当地的食品工业的标准。

生产商应该有一个清洁验证相关方面的策略：

- 产品接触表面；
- 在产品转变后的清洁（由生产一种药物变为生产另一种药物，分子式完全不同）；
- 每批之间的生产（在不同时间长时间生产同一种分子式的产品）。持续一周的生产看起来是可接受的，但是长时期的生产会加大控制和定义的难度；
- 对分类产品的清洁验证。经常出现的情况是产品包含的物质有着近似的性质（例如溶解性）或同一物质有着不同的效力。合理的策略是生产更多的稀释剂形式（不要做成最低的浓度）和最高浓度的形式的产品。有时是那些和活性物质或赋性剂有细微不同的“一类”；
- 对大量要求批号的周期性验证和再验证。

为了证明方法是经过验证的，成功的，至少要对清洁程序进行三次连续的应用。

再取样是不需要的，只有在很少的情况下是可接受的。当真实的复检证明了清洁程序中存在不可接受的残渣和污染物时，持续的复检和再取样显示了清洁过程是无效的。

清洁验证方案应当由质量部门和其它管理部门正式批准通过。

清洁验证的记录，要包括测验结果的所有原始数据，例如，清洁记录（由操作员签字，组长检查，QA 复检）要保存，并准备验证报告。要有一定的最终结果，例如，“符合所有可接受的标准”。

对日常清洁的操作人员要加以培训和监督。

设备

通常只对设备和产品的接触表面的清洁程序进行验证。同样要考虑与产品或与工艺材料可能的非接触部分。

对关键区域的定义（独立的清洁方法），特别是对大系统中的半自动化或全自动化的就地清洁系统。

对于那些难清除的产品，其设备是很难清洁，或者对于那些有着高安全风险，在清洁后不可能达到要求的清洁限度的产品，就应当使用专用设备。

16.2 取样

有两种取样方法是可接受的。通常两种方法的结合使用是最合理的。

(a) 表面取样

这是最常用的一种直接取样的方法，在探针的一端装有一种惰性材料（通常用原棉或类似的材料），用它系统的交叉摩擦表面。使用的取样材料的类型和它对测验数据的影响是很重要的。取样材料可以干扰测验。例如，药签上粘合剂的使用会干扰对样品的分析。

要考虑的因素包括药签的供应商，擦拭的区域，药签的使用数量，是湿的或干的药签，对药签的处理和擦拭的技术。

擦拭的位置是很重要的，要考虑设备的材料（例如，玻璃的，钢质）和位置（例如，叶片，罐壁，装置）。要考虑最难擦拭的位置。方案中应该对擦拭位置进行定义。

因此，验证方案要确保取样的媒介和溶剂（用于提取介质）是符合要求并容易使用的。

直接取样的优点：

- 难清洁的区域可以很容易被评估（能够建立表面积污染物或残留物的标准）；
- 残留物可以清除或者能够溶解后被清除掉。

药签使用的缺点：

- 不能接触某些区域；
- 认为同样污染表面；
- 可能会由取样位置擦到整个表面；
- 由于人工的操作和抽取的效果，再现性是值得怀疑的。

(b) 冲洗取样

间接的对大面积，难以接近区域或那些不能进行常规拆卸和提供全剖图的区域进行取样的方法。

冲洗取样给出了排除直接取样后的设备部件的可接近部分的有效清洁的证据。然而，作为规范，冲洗取样应当和其它像擦拭一样的取样方法联合使用。对于残留清洗剂的检查是同样有用的，例如，清洁剂。

冲洗取样的缺点：

- 残留物或污染物可能不能溶解，会粘附在设备上。

(c) 其它方法

配合安慰剂的方法

由于其费用高，是很少使用的取样方法。其方法是依靠一种制造的安慰剂配合使用，然后计算对于前一物质残留物的需要量。这是一种昂贵和费力的工艺。

应该与冲洗和/或擦洗取样一起使用。很难保证设备表面的污染物已经被除去了。此外，如果污染物或残留物有足够大的粒径，它就不可能均匀的分散进入安慰剂内。其标本就会贯穿生产过程中。在这些样品中发现了前述产品的痕迹。化验的灵敏性会因为污染物的稀释而减小。

手工擦洗

手工清洗方法很难重复。

就地清洁 (CIP) 系统

关键区域，例如，对那些很难被清洗的区域要加以定义，特别是那些半自动化或全自动化的 CIP 大系统。

16.3 分析方法

使用能够灵敏检测到残留物或污染物的验证分析方法。

在开始使用清洁验证方案时要对分析方法进行验证。要检查下列方面：

- 精密度，线性，选择性（近来的目标是特定分析物）。**注意另一分析物的干扰使得验证失败的几率远大于成功的几率；**
- 检测限 (LOD)；
- 定量限 (LOQ)；
- 回收率，分析物的峰值；
- 再现性。

对于残留物或污染物水平的检测，每个分析方法的检测限度都应该是灵敏的。

与特定的分析物相比，非特定的化验方法对于总污染物的研究是没有缺点的。合适的方法包括：

- 色谱分析：HPLC, GC, 高效薄层色谱 (HPTLC) 是非常灵敏和有效的。TLC 就不够灵敏的。
- TOC: 总有机碳分析仪是非常灵敏的，但不是特定的。应该和 pH 与电导率一起使用。
- pH: 对氢离子非常敏感。用于清洁程序中的酸和碱的追踪。
- 电导率: 对所有离子敏感。(当 TOC, pH 和电导率联合使用时，在清洁验证分析方法中被证明是非常有效的。)
- UV 光谱: 有适度的特异性，不需要定量检测。
- ELISA (酶链免疫吸附剂化验): 对于生物制药非常有效；但是很昂贵，费力，需要长时期的样品周转。

限度的建立

验证应该建立限度。

建立残留限度的基本原理是合理的，基于对原料的知识。它们应该是适用的，可完成的，可以被证明的。

限度必须表示成产品的浓度 (ppm)，每单位表面积的限制 (mcg/cm^2)，或者表示成冲洗水 ppm 的形式。(为了设置合理的限度，对分析方法有效性的定义是很重要的。)

要仔细考虑建立的限度的形式。建立的残留物限度可能没有充分的将注意力集中在主要反应物上，因为其化学物质变化后可能更难于被除去。这里除了化学分析外，TLC 检查也是必需的。

只看清洁验证中有前一化合物存在的证据是不够充分的。来自前一工艺中产品反应物和降解物质的残渣存在的证据 (来自 TLC 测试中冲洗用水) 是不能被接受的。清洁工艺中产生的任何残渣 (清洁剂, 溶剂等等) 同样要从设备中除去。

应当注意的是法规当局在开始时就没有对特定产品设置限度。限度必须是真实的、可实现的、能被证实的。限度的设置步骤：

- 产品的特性；
- 按产品性质的分类，例如，所有那些含有多个成分和一个成分的产品，低水平成分的产品，选择最坏情况下的产品；
- 选择相同风险成一组，例如，易溶品，类似效力，高毒性，或难以检测的产品；
- 基于物理反应的不同剂量的不安全因素 (对于有效原料的方法是重要的)。

设置遗留限度

对产品残渣、清洁剂和微生物污染的选择限度的原理应该是有科学方法证明的，基于所用的原料的。某些抗过敏成分 (例如，青霉素，头孢菌素) 和高效物质 (例如，雌性类固醇，雄性类固醇和细胞毒素) 不应该被的分析方法发现。事实上这就意味着对于产品要有专门的生产设施。要紧记污染物的平均分布是没有保证的，其分解产品应当被检查到。

三个设置清洁标准的普通方法：

- 看上去清洁 (首要标准) [不适合高效和低剂量的药物]。报告中 $4 \text{ micrograms} / \text{cm}^2$ 的结果是可接受的；
- 另一种产品的 10ppm [基于起始原料中重金属]；
- 三个选择中大多数是 0.1% 的治疗剂量 [假定近来药物残留中日常剂量的最小值和后来药物中的最小值比例不大于 0.1%]：基于剂量，使用 10 ppm 的默认值或者看上去清洁的标准。

分组

特定条件下的分组是允许的。包括产品的分组和设备的分组。

当产品在性质或效力方面相似时，对产品分组是允许的，设备也是一样。然后同样的清洁程序也应用于这些产品 (清洁剂，清洁方法，工艺参数)。

要选择最难清洁的具有代表性的产品。

如果是类似的设备，或型号不同的同类型设备(例如，300I，500I 和 1000I 的罐)，则分组是允许的。对于选择的最小和最大尺寸的验证要分开进行。

清洁验证方案

要有一个针对每个产品和设备的每个部件的清洁验证方案。

起草方案时要考虑以下方面：

- 系统的拆卸；
- 预清洁；
- 清洁剂，浓度，溶液量，水质量；
- 时间和温度；
- 流速，压力，清水；
- 设备的复杂性和设计；
- 操作员的培训；
- 系统的大小。

制定清洁验证方案前，要着手实验工作，制定怎样进行清洁程序验证的步骤，包括：

- (a) 工艺验证的目的；
- (b) 操作的责任和验证研究的批准；
- (c) 所使用设备的描述，包括设备的清单，构造，样式，系列号或其它代码；
- (d) 生产结束，清洁和清洁程序开始的间距（间距可以说是验证研究的一部分）
 - 设备在清洁前可保持的最脏的时间和清洁后使用前的时间是生产商要加以考虑的；
- (e) 微生物限度（生物负载）；
- (f) 用于每个产品，每个生产系统或每个设备部件的清洁程序(有现有的 SOP 文件，包括自动化工艺的定义)；
- (g) 使用所有的常规监督，例如，电导率测定仪，pH 计，总有机碳分析仪；
- (h) 完成连续操作的清洁周期数；
- (i) 使用的取样程序（直接取样，冲洗取样，进程中追踪，就地取样）和基本原理；
- (j) 回收研究的数据(要建立有效的回收取样的技术)；
- (k) 包括检测限和定量限的分析方法(专门的和灵敏的)；
- (l) 包括误差和取样效果界限的可接受的标准(设置特殊限度的基本原理)；
- (m) 清洁剂的选择应当有文件支持，并由质量部门批准通过，有科学的依据，例如：
 - 被去除材料的溶解性
 - 设备的设计和构造，要清洁处的表面材料
 - 清洁剂的安全性
 - 容易去除和检查
 - 产品性质
 - 通过经验获得的知识
 - 清洁剂和冲洗溶液的最低温度和使用量
 - 生产商的建议；
- (n) 再验证的要求。

清洁验证报告

验证报告应该是可用的，由验证组批准通过的，清洁程序不论使用与否都是有依据的。

数据要支持关于残留物减少至“接受标准”的结论。

和其它验证方法一样，清洁程序的验证不只一个方法。在任何验证方法的实验的最后，科学的数据要显示系统的持续运转是符合要求的，并得出结果符合预定的规格。

16.4 评估

对于验证数据的评估要取决于验证程序的目的和验证方案的说明。

理论上说，对于设备部件或系统应该有一个清洁的过程。这取决于生产的产品，清洁所关注的焦点是同一种产品（大批量）每批之间或不同产品每批之间的清洁。

通常，清洁验证要应用于关键部位的清洁，例如那些产品，产品接触表面，药物和原料药（API）之间的清洁。

对于非关键清洁，例如同产品每批之间（或工艺中同一中间体的不同小批号），地板，墙壁，容器的外表面和有些中间体来说清洁验证是不必要的。公司只需要符合设备“已清洁”的标准。批与批之间的清洁是不需要验证的。

然而，对于高机动性的设备来说验证是很重要的一部分。至少对于设备，消毒，工作服的洗涤和一般的清洁来说是要要求的。

设备的设计可能影响清洁工艺的效果。在清洁验证方案中要考虑设备的设计，例如，V型混合机，输送泵，供应线等等。

执行清洁工作的操作人员的职责是知道问题所在和经过相关系统和设备的专门培训。清洁人员应该具有相关的系统知识和通过适当的培训，具有相关经验。

残渣的干燥

清洁工艺文件中的关键因素是对工艺结束和每次清洁开始的定义和控制。尤其重要的是对主要的，悬浮液和原料药的操作。残渣干燥的操作会直接影响清洁工艺的效果。

设备清洁的生物方面

要考虑设备清洁的微生物方面的问题。主要考虑的是预防性的检测而不是除去由它引起的污染。要有常规清洁和存储设备中无微生物繁殖的证据。

通过充分清洁和存储设备来控制生物负载是对后来的达到无菌标准的杀菌或消毒程序和控制无菌工艺中热原的重要的保证。设备的灭菌工艺对于完成钝化或除去热原的可能是不充分的。

未清洁的存储设备的周期和情况，清洁与设备再使用的时间间隔是清洁程序验证的组成部分。要有证明性文件表明日常清洁和存储设备中无微生物的繁殖。设备必须在干燥下存储，在清洁操作后不允诺有积水停留在设备中。

回收率的研究

回收率的验证：擦洗和冲洗取样

阳极追踪已知数量的物质。这就意味着用擦洗或冲洗程序来除去该物质。对样品要加以分析。对等于和小于标准限度的测试液进行处理。

合理的回收率：

> 80%	优良
>50%	合理
<50%	可疑

17. 再验证

工艺和程序要经过周期性的再验证，以确保它们有获得期望结果的能力。

它对于确保将不能有效控制产品质量或工艺特性的方法进行变更（无论是有意还是无意的）很必要的。变更的性质是为了确保再验证能够定期的进行验证总规划(VMP)。再验证意味着重复的工艺验证。

如果有下列任何使工艺无效的变更，即使成品符合买卖授权的成品规格，工艺可以看作是不受控制的：

- 起始原料的变更（物理性质，例如密度，粘性或分布的粒径，可以影响工艺或产品）；
- 将程序转移至另一个场所（设备和安装的变更会影响工艺）；
- 起始原料生产商的变化；
- 包装材料的变化(例如，用塑料制品替代玻璃制品)；
- 工艺的变更（例如，混合时间，干燥温度）；
- 设备的变化(例如，增加自动化检测系统，安装新的设备，对机械或仪器的大修和停用)；
- 不是基于再验证要求进行的相同设备的替换。例如，用新的离心泵替换旧的型号而没有进行必要的再验证；
- 生产区域和支持系统的变更（例如，区域的重新安排，新的水处理方法）；
- 出现负的质量趋势；
- 基于近来的知识，新的发现物的出现，例如，基于工艺中的方法论而对灭菌的频繁的检查。

注意：再验证的范围取决于变更的性质和标准。

再验证的两个基本分类：

(a) 对已知变更环节(影响到产品的质量的变更)的再验证，包括药物生产商之间的工艺转让，或场所的变化；

(b) 每隔一定时间进行周期性的再验证。

17.1 周期性的再验证

由于一段时期里工艺的逐步变化或设备的磨损，要求进行周期性的再验证。再验证的时间间隔是基于对下列历史数据回顾后的结果得出的。

执行周期性的再验证时要考虑的要点：

- 回顾控制方案和规格；
- 检查校验记录；
- 回顾检查 SOP；
- 回顾检查清洁记录；
- 回顾检查分析方法；
- 回顾检查关于计划的预防性的维修的记录。

17.2 变更后的再验证

当变更会影响产品的质量或产品的性质时，变更后要进行再验证。

这些变更包括：

- 原材料；
- 包装材料；
- 生产工艺；
- 设备；
- 生产区域；
- 支持系统的变更。

再验证的范围要和起始验证一致。这些由验证组决定。

18. 变更控制

生产商应该有一个“变更控制”的方法。

变更控制是有资格代表影响验证情况的培训回顾检查或实际的变更的正式系统。目的是确定那些有保证的行为的需要和对验证中被维护的系统进行存档。变更控制是 QA 系统的重要组成部分。

起草的程序应当适当的描述提议对产品成分，加工设备，工艺环境（或场所），生产或测验的方法，或其它那些可能影响产品质量或支持系统运行的进行变更的行为。所有的变更都要有适当的，正式的被生产代表，QC/QA，R&D，工程和法规事务提起，有文件证明被接受。

变更对产品的可能影响(风险评估)应当被评估，对需要再验证的范围要进行讨论。变更控制系统要确保所有通知或要求的变更是满足调查的，有文件证明和被批准的。变更工艺后生产的产品在没有经过全面的了解和由责任人对变更进行考虑是不能被放行并用于销售的。

系统文件变更的失败意味着是无效的。

19. 人员

制药企业不是总考虑验证人员。相关人员也要参与验证。

员工在被雇用前和其后的定期时间都参加健康检查。

生产商必须论证人员支配能力的水平。参与验证工作的签字人必须通过适当的培训，有经验，接受过教育和有资质。微生物学家对其微生物工作签名，工程师也要对其工程学方面的工作签名，等等。对于从事验证维护或操作的人员需要对其进行培训。应该根据 GMP 要求和相关 SOP 对人员进行培训。

对参加无菌药的生产和控制，分析和相关行为会对产品质量有直接影响的人员进行验证的例子：

- 无菌技术：介质的供应；
- 化验室中对主要分析的分析验证；
- 根据 SOPs 对操作人员的行为进行验证；
- 对无菌注射药的外观检查；
- 从事计算机系统工作的员工。

参考文献

Fourman, G. L., Mullen, M. V. 药物生产操作清洁验证中可接受限度的测定。《制药技术》，1993, 54:1-6.

1. Hwang, R. 清洁验证的工艺流程设计和数据分析。《制药技术》，1997, 62-68.
2. 药物检查协议方案。医药品 GMP 指南。PH 1/97 (rev. 3), 15 January 2002.
3. 药物检查协议方案。包括：质量控制化验室的检查。检查药品的质量控制化验室的 GMP 培训指南。GMP 培训讲师的提供，布拉迪斯拉发，3-6 June 2003.
4. 南非协会。GMP 指南。南非药物生产协会（科学顾问委员会）和南非协会（医药立法委员会），约翰内斯堡[南非]，1996.
5. WHO 专家委员会对药物制剂的规范。第 34 次报告。日内瓦，世界卫生组织，1996。WHO 技术报告系列号 863，附录 6。GMP：生产工艺的验证指南。
6. 医药品的质量保护 (QA)：指导方针和相关原料的纲要。卷 1。日内瓦，世界卫生组织，1997, pp. 119-124.
7. 医药品的质量保护 (QA)：指导方针和相关原料的纲要。卷 2。日内瓦，世界卫生组织，1999, pp. 53-70.

附 录

安装确认 (IQ) 的方案和报告的格式

安装方案的格式要点的要求。

名称和地址: _____ 第 __页 共 __页
验证方案号 _____ IQ 方案号: ____ 题目: _____ 方案起草人: _____ 方案批准人: _____ 日期: _____ QA 批准人: _____ 日期: _____
目的 为确保 _____ (系统/设备) 安装符合购买的规格和厂商的要求和文献, 来证明信息 _____ (系统/设备) 符合其规格。 设备存货号: _____
范围 安装确认的执行, 按照 IQ 方案中的描述及时的进行安装, 更改和再布置。
责任 _____ (岗位/人员) 检查安装, 完成确认和记录结果。 _____ (岗位/人员) 核实结果和写报告。 QA 复查和批准通过 IQ 方案和报告。

附录

验证方案_____安装确认	第__页	共__页
标题: _____	名称和地址: _____	
系统/设备 _____ 编号: _____		
a. 将要安装的系统/设备的描述: 功能和主要构造的一般描述。 _____ _____		
b. 主要部件清单:		
1.	_____	编号: _____
2.	_____	编号: _____
3.	_____	编号: _____
4.	_____	编号: _____
c. 有用支持的描述 (例如, 管道系统, 线路, 水的供应)		
1.	_____	编号: _____
2.	_____	编号: _____
3.	_____	编号: _____
4.	_____	编号: _____
程序:		
1. 依据订购单和厂商的说明书准备一个所有构件和零件的清单, 包括备件的。		
2. 记录每个实际零件, 构件和辅助设备, 支持工具的信息, 和厂商的说明进行比较。		
3. 记录系统/设备的任何的偏差。		
4. 准备一份包括可接受理由和对功能影响的偏差报告。		
5. 准备一份 IQ 报告。*		
6. 将报告提交给 QA, 由 QA 进行复查和批准通过。		

* IQ 报告应当至少包括研究开始时的数据, 完善的数据, 做出的观察, 遭遇的问题, 全部信息的收集, 偏差报告的总结, 测试的结果, 可能的抽样数据, 特定场所的原始数据, 其它和研究相关的资料, 安装验证的结论。

附录

验证方案 _____ 安装确认 _____ 第 ____ 页 共 ____ 页										
标题: _____ 名称和地址: _____										
构件号的清单 _____ 名称: _____ 编号: _____ 构件功能: _____										
		要求/Order	实际	偏差						
1	样式/系列号									
2	规格									
3	手工									
4	制图									
5	配线/电缆布线									
6	功率, 熔断									
7	SOP (操作) SOP (维修) SOP (校验)									
8	输入/输出控制									
9	环境									
10	设备或仪器的测验									
11	效用和维护									
12	备件清单, 零件号和供应商									
13	其它									
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 45%;">操作人: _____</td> <td style="width: 55%;">日期: _____</td> </tr> <tr> <td>偏差: _____</td> <td>日期: _____</td> </tr> <tr> <td>校验人: _____</td> <td>日期: _____</td> </tr> </table>					操作人: _____	日期: _____	偏差: _____	日期: _____	校验人: _____	日期: _____
操作人: _____	日期: _____									
偏差: _____	日期: _____									
校验人: _____	日期: _____									

附录

验证方案 _____ 安装确认 _____ 第 ____ 页 共 ____ 页
标题: _____ 名称和地址: _____
偏差报告
偏差: _____

可接受的理由:

对操作的影响:

报告起草人: _____ 日期: _____

附录

验证方案 _____ 安装确认 _____		第 ___页 共 ___页	
标题: _____	名称和地址: _____		
安装确认报告:			
结果: _____			

结论:			

报告起草人: _____		日期: _____	
QA 批准人: _____		日期: _____	
