

验证培训讲义

第一章验证的由来及意义

第一节验证的由来

1976 年据美国会计总局统计：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液产品的事件超过 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。频频出现的败血症案例及民众的强烈呼声使美国政府受到了强大压力，以致 FDA 成立了特别工作组，对美国的输液及小容量注射液生产厂着手进行全面的调查。调查内容涉及以下各个方面：

- 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仪表、仪器及实验室管理；
- ⑧注射液生产作业及质量控制的全过程。

调查经历了几年时间。调查的结果表明，与败血症案例相关的批并不是由于企业没作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了市场，而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 发现箱式灭菌柜设计不合理；安装在灭菌柜上部的压力标记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。FDA 将这类问题归结为“过程失控”。FDA 从败血症案例的调查分析中深切地体会到产品需要检验，然而检验并不能确保药品的质量。FDA 当时认为有必要制订一个新的文件，即是 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。实践证明，验证使 GMP 的实施水平跃上了一个新的台阶，因此专家认为该规程是 GMP 发展史上新的里程碑。

取样计划无论怎样完善都是有风险的，不管抽样量多大，总会存在不合格产品漏检的风险！！

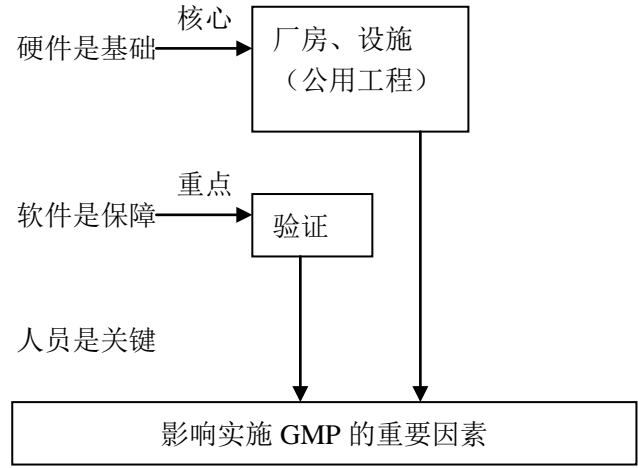
质量保证的理念告诉我们：

- 1、药品的质量、安全性和疗效是设计和生产出来的。
- 2、药品质量不是检查或检验出来的。
- 3、药品生产全过程必须控制，以确保成品符合预定质量标准。

同药品生产的哲理一样，符合 GMP 要求的工厂是设计和建造出来的，不是事后检查及验证出来的，施工、调试及验证的全过程必须严格控制，才能确保项目建设符合 GMP 的要求。好的设计可以用验证来证实，验证活动中又通过验证获得的数据发现工程或设备设计中的失误，并及时采取纠正措施，二者相辅相成。

例如：某厂建了一套纯化水系统，注意到了原水化学指标的变化并将分配系统设计成循环回路，以为遵循了 GMP 原则，但忽视了其他必要的防止微生物生产的措施，预处理及处理均没有考虑防止微生物污染的措施，产水段及用水回路缺乏足够的取样点，系统运行状况无法监控，以致在投入生产使用时，使用回路的微生物污染大大超过了饮用水的标准。另一个厂将近百米纯化水管路埋入地下，以致不仅需要时无法将管路系统中的积水排空，而且难以检查维修。又如，在非最终灭菌无菌产品厂房设计中，将无菌灌装与不需要无菌制备的配液放在同一级区，没有分隔，形式上提高了配液的级别标准，实际上大大增加成品微生物污染的风险。某厂引进的一台现代化的大容量注射剂过热水灭菌釜，底部循环水装有滤网，以防止灭菌过程中瓶子破碎时玻璃碎片进入喷淋系统。安装确认中曾发现喷淋效果异常，经查系破碎的玻璃堵塞喷

淋头所致，进一步调查表明，造成偏差的根本原因是滤网边缘弧形没有与灭菌釜底部的弧形完全吻合。此问题不仅影响循环水喷淋得均匀分布及产品受热的均匀性，而且有可能造成循环泵的损坏。某一新建项目的水系统在试车时，发现水压很大，供水量却大大低于设计标准，后来在系统确认中查明，管道系统有几处机械过滤器已积累了大量安装时遗留的废物，如电焊条断头、铁屑等，结果系统不得不重新清洗，拖了确认的进度。又如，在灭菌柜验证时，发现同一型号并联安装的灭菌器获得的 F_0 值相差较大。经查，其中一台灭菌釜冷却水的进水阀被一木块堵塞，在冷却阶段时冷却水的流量大为减少，产品冷却速度变慢。



第二节企业实施验证的原则要求

验证：证明任何程序、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一系列活动。

遵循 WHO GMP 指南及我国《规范》（1998 年修订）对验证的原则要求，企业一般可将以下各条作为本企业的标准：

- 1、必须制订验证总计划并按计划实施验证。
- 2、有完整的验证文件并经过批准，这是质量管理部门决定产品是否准予投放市场的先决条件。
- 3、必须根据有关法规及用户的要求建立验证合格的标准。标准应当量化。应当以量化的标准来评估验证的结果。
- 4、验证方案应当包括验证的目标、方法及合格标准。验证方案应经质量管理部门批准后方可实施。
- 5、系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表应根据批准的安装确认方案（IQ）进行确认。
- 6、必须根据批准的运行确认方案（OQ）对系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表进行运行确认。运行确认应当有运行时间的要求。运行确认的结果应由质量管理部门审核并批准。
- 7、必须根据批准的性能确认方案（PQ）对系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表进行确认。性能确认应当在常规生产的环境条件（或等同的生产条件）下进行。
- 8、除特殊情况质量管理部门有权作例外处理外，产品验证的批号不得少于 3 个，所生产产品必须符合验证方案中规定的合格标准。此外，产品验证所用的系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表均必须有适当的验证文件。
- 9、定期进行预防性维修及校正/校验并有相应纪录是进行验证的重要条件。厂房、设施及各种系统的竣工图应当准确并应及时更新。
- 10、应规定验证文件的保存期限。除符合保存期的要求外，验证文档还应符合安全可靠及具有可追溯性的要求。
- 11、系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表均须有批准的操作规程，人员须经适当培训。
- 12、与产品相杰出的系统、设备、工艺、公用工程及仪器仪表及与此相关的显示、控制或记录用的计算机，均应列入清洁验证方案进行验证。
- 13、原辅包装材料、半成品及成品的定量试验方法必须经过验证。
- 14、已验证系统需作必要变更时，均需由负责再验证的有关人员仔细审核。与变更相关并具有可追溯性的变更审查及批准文件，均应归档。

15、关键系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表均应定期监控、检查/校正或试验，以确保其已验证过的状态。

第二章 验证

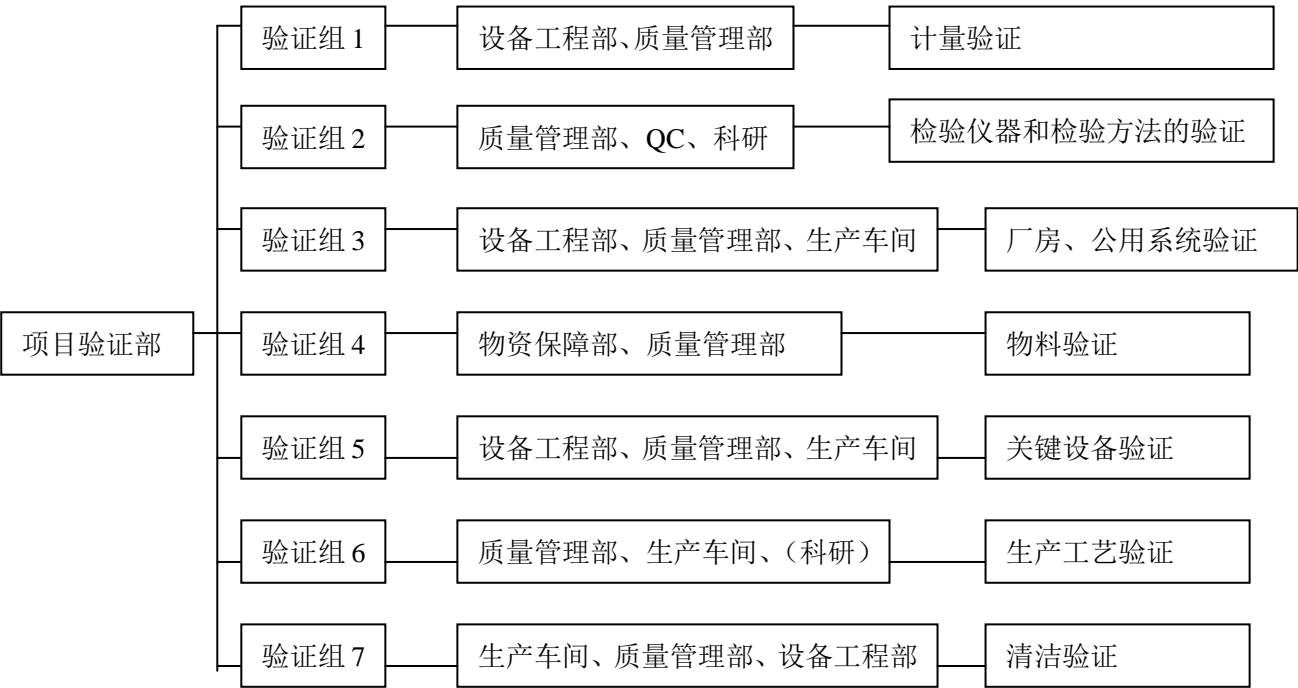
一、验证的先后顺序

- 1、计量的验证（检定或校准）。
- 2、实验室环境监测合格，检验仪器和检验方法的验证。
- 3、厂房、公用系统的验证。
- 4、物料验证。
- 5、关键设备的验证。
- 6、生产工艺验证。
- 7、清洁消毒验证。

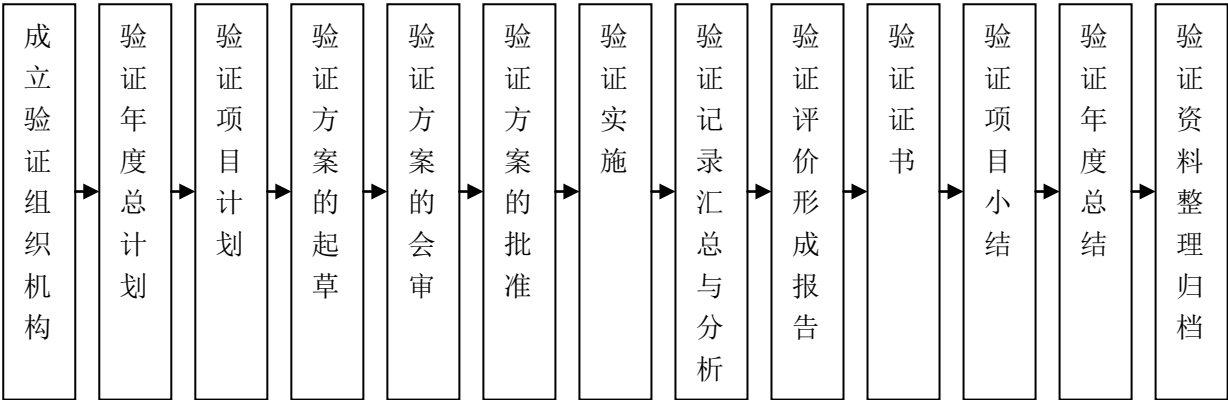
计量验证：计量器具及仪器的鉴定和校验，按国家计量部门的法规进行。对属于强制性检定的计量器具及仪器应有合格证明。

物料验证包括：除物料质量标准应符合法定标准及企业内控标准外，对供应商的工艺，管理质量的评估及确认，以及是否符合本企业产品质量要求的确认。

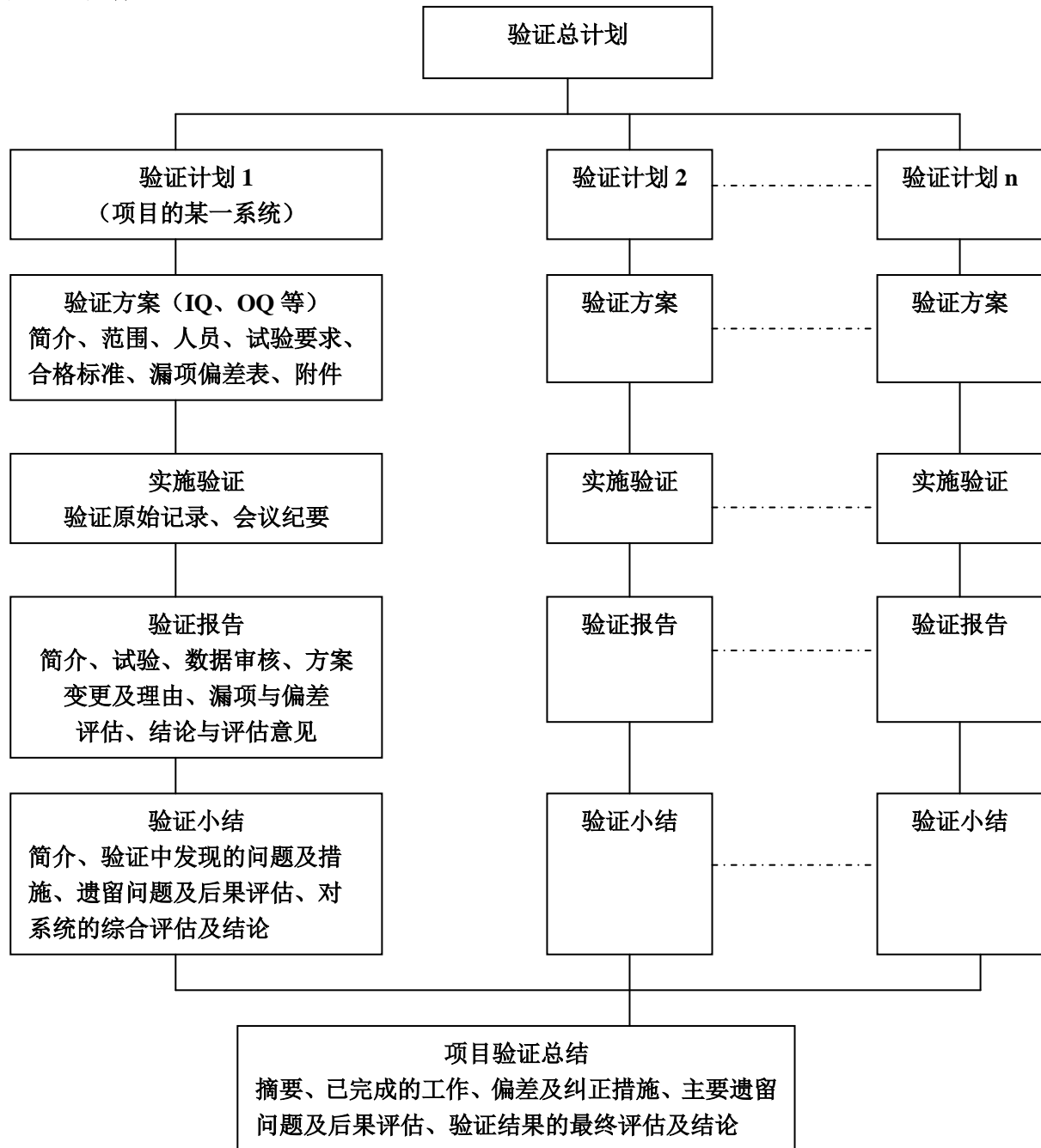
二、验证的组织机构



三、验证实施的步骤



四、验证文件



验证文件主要包括验证总计划（即验证规划）、验证计划、验证方案、验证原始记录、验证报告、验证总结(包括验证小结和项目验证总结)及实施验证过程中形成的其他相关文档或资料。

第一节验证总计划（Validation Master Plan）

工厂在进行项目全过程的验证时，首先要制定一个验证总计划，它是所有验证的工作纲领，而安装确认（IQ），运行确认（OQ），性能确认（PQ）及工艺验证（PV）等是依据此计划制定和实施的。

1、概念：也称项目验证规划，它是项目工程整个验证计划的概述。它是指导一个项目或某个新建工厂进行验证的纲领性文件。验证总计划一般包括：项目概述，验证的范围，所遵循的法规标准，被验证的厂房设施、系统、生产工艺，验证的组织机构，验证合格的标准，验证文件管理要求，验证大体进度计划等内容。

2、验证总计划一般包括如下内容。

①简介 对项目/工厂的概述，包括项目的总投资、建筑面积、生产能力和产品等内容。例如，一个新建的大容量注射液生产厂项目简介通常包括以下系统：

- (1)厂房及平面布局，包括仓库及称量间；
- (2)工业蒸汽；
- (3)净化空调系统；
- (4)制药用水系统；
- (5)冷冻站；
- (6)变电房；
- (7)压缩空气；
- (8)氮气系统；
- (9)制备系统（配液）；
- (10)灌装系统；
- (11)灭菌柜；
- (12)计算机控制系统；
- (13)包装线等。

②验证的目标及合格标准即 GMP 和其他药监法规的要求，以及企业产品及工艺的特殊要求。

③组织机构及其职 验证组织机构的人员组成以及各个人员的职责权限。

④验证的原则要求 包括对 IQ、OQ、PQ 等一般验证活动的概述、验证文件的管理、偏差及漏项的处理原则等。

⑤验证范围 结合图文对项目的各个需验证的系统及相关验证项目作出的原则性说明。

⑥相关文件 列出项目验证活动所涉及的相关管理及操作规程的名称和代号，如“人员的培训”、“厂房验证指南”、“制药用水系统验证指南”、“湿热灭菌程序验证指南”、“变更的管理”等，它们是项目验证的支持系统。

⑦验证进度计划。

⑧附录 平面布置图、工艺流程图、系统图以及其他各种图表等。

举例：产品验证总计划

片剂、胶囊剂等的产品验证，尤其是新产品的验证，须拟定产品的总计划，然后逐项进行。现将主计划中的内容概括如下，供参考：

一、范围

举例：产品验证总计划

1、地点 指此验证总计划适用的部门、工序

2、依据 指此验证总计划涉及的 MO（生产处方卡）/MD（生产操作规程）及处方号

3、区域 指产品验证过程涉及生产过程的每一个环节，包括下述要素。

- ① 厂房；
- ② 设备；
- ③ 原辅料；
- ④ 包装材料；
- ⑤ 仪器；
- ⑥ 信息管理系统；
- ⑦ 公用设施；
- ⑧ 质量标准分析方法；
- ⑨ 人员；
- ⑩ 生产工艺（过程）。

二、责任

列出各个验证要素的责任人，责任人负责相关验证的起草工作，并经相关部门主管批准后进行。在项目的最后由责任人递交验证报告，并经上述部门主管确认和审批。

三、过程描述 此过程以涉及的 MO/MD 为基础，并对各工序进行描述。

四、步骤 验证步骤如下表（举例 X X X 片）

编号	验证要素	项目	步骤	验证草案起草人
01	厂房	建筑物 环境	确认厂房的设计、结构、监控和维护系统是否适合本产品生产	X X X
02	设备	过筛机 粉碎机 混合制粒机 沸腾干燥机 混合机 压片机 金属检测仪	确认新设备运行有效 老设备的关键仪表得到必要的校准	X X X X X X X X X
03	原辅料	PAPA 淀粉 羟基乙酸淀粉钠 PVP K30 纯化水 微晶纤维素 硬脂酸	确认原辅料标准 进行供应商审计	X X X X X X
04	内包装材料	PVDC 铝箔	确认内包装材料标准 进行供应商审计	X X X X X X
05	仪器	QC 分析仪器 天平 磅秤 硬度仪 水分仪 脆碎度仪 崩解仪	原有仪器经过必要的校正和维护新仪器经过有效的验证	X X X X X X
06	信息管理系统	BPCS 系统（Business PlanningControlSystem 企业计划控制系统） BARCO 系统（设备运行监控系统）	确认系统进行过有效的验证并有必要的维护	X X X X X X X X X
07	公用设施	纯水系统 HVAC 系统	确认这些系统符合《规范》要求	X X X
08	质量标准 分析方法	相关质量标准和分析方法	成品质量标准在新产品申报时已完成方法验证 不同实验室的交叉验证 须确认半成品化验方法是否已通过验证 确认原辅料标准是否是药典规定的法定标准或经过验证的分析方法	X X X
09	人员	培训记录 评估记录	确认参与生产的相关人员均接受过技术培训	X X X X X X
10	生产工艺 （过程）	备料 制粒 总混 压片 包衣	经验证报告证明有连续3个批次符合质量标准并采用商业包装形式按药典规定条件进行稳定性考察	X X X X X X

		包装		
--	--	----	--	--

五、验证工作总结（略）

六、可接收标准

在相关验证计划中应提前制订并详细列出有效的可接收标准。当以下工作结束后，则视为验证计划已完成。

- ①验证计划为书面文件并获批准。
- ②验证工作已实施，并且每一个验证工作均达到可接收标准。
- ③每一个过程的验证报告均已书写并获批准。
- ④验证总结报告完成并获批准。
- ⑤与验证结果相关的操作规程（SOP、MD）得到及时修改。

七、参照

- ①X X X片 MO/MD。
- ②相关的 MR 和 SOP。
- ③相关的质量标准和分析方法。

举例：产品验证总计划

一、介绍

- ①介绍公司及其设施，并说明该文件是一个总计划。
- ②制定此总计划的目的。
- ③概述总计划的范围，包括厂房、设施、系统、工艺。

二、生产区域概述

- (1)厂房设施及公用系统说明。
- (2)人流及物流说明。
- (3)设备说明 包括以下内容。
 - ①专用设备。
 - ②多功能设备（非专用设备）。
 - ③实验室及辅助设备。
- (4)工艺说明 包括产品清单、工艺流程。

三、验证组织机构及职责

- (1)验证委员会 包括机构图及主要联系人。
- (2)职责 从文件的准备到验证的执行和结果的确认及偏差的批准等均应明确责任。

四、支持文件

支持文件包括文件管理程序；预防维护程序；计量校验管理程序；偏差处理程序；变更控制程序；人员培训程序；其他相关程序。

五、验证方法

- (1)厂房与设施验证
 - ①空调净化系统（HVAC）。
 - ②水系统。
 - ③直接接触产品的工业气体。如 N₂、压缩空气等。
- (2)设备验证
 - ①安装确认（IQ）。
 - ②运行确认（OQ）。
 - ③性能确认（PQ）。
- (3)工艺验证（PV）。
- (4)分析方法验证（AV）。
- (5)设备清洁程序验证（CV）。
- (6)计算机系统验证（CSV）。
- (7)再验证（RV）。

(8)验证项目清单 包括待验证的设备、系统等。

六、可接受标准

(1)一般可接受标准 列出适用于所有系统的可接受标准。

例：设备上的所有仪表均需确认为关键性的或非关键性的；所有关键性仪表和测试仪器必须经过校验，符合标准并有记录；报警器、连锁装置必须有效；运行范围的极限测试运行参数。

(2)特定的可接受标准 列出某种产品或工艺的特定可接受标准。

例：某产品晶型含量、PH 范围、杂质分布；压缩空气的洁净度要求。

七、验证文件要求

①通用程序。

②验证方案的编写要求。

③验证报告的编写要求。

④验证文件的编号系统。

⑤验证文件的归档系统。

八、标准操作程序

待起草/审批的程序（SOPs），包括生产、质量检验、质量保证、设备操作、清洁、预防维修和计量校验等。

九、时间进度和人力安排

(1)时间进度

①验证次序。如公用系统、工艺设备。

②将验证与施工/安装进度融为一体。

③验证活动清单。包括由工程建设转向验证、由验证转向生产。

(2)人力 根据时间进度考虑人力安排。

十、附录

(1)厂区/车间平面布置图。

(2)人流/物流图。

(3)工艺流程图

①建筑工艺流程图。

②管道和仪表布置图（P&IDs）。

③生产工艺流程图（PFDs）。

④公用系统流程图（UFDs）。

⑤送风排风分区图。

⑥区域压差图。

⑦区域洁净级别和标准。

(4)验证方案/报告格式。

(5)标准操作程序格式。

第二节验证计划（Validation Plan）

验证总计划需要将整个项目分成若干系统，如空调净化系统、只要用水系统、配制系统、灌装系统、灭菌、包装等，并按其特点编写验证计划及验证方案。验证计划按验证总计划制订，每一系统制订一验证计划，它们是验证总计划的细化和扩展。

根据验证规划制订每个系统的验证计划。验证计划一般应包括下述内容：

①简介——概述被验证系统或子系统验证计划的内容；

②背景——对待验证的系统进行描述，最好结合图文说明系统的关键功能及操作步骤；

③目的——阐述系统所要达到的总体验证要求，如符合 GMP 的要求，设备的材质、结构、功能、安装等应达到的各种标准；

④验证的有关人员及其职责；

⑤验证内容——分别介绍进行 IQ、OQ、PQ 时所需进行的试验/调试或检查；

⑥验证进度计划；

⑦附录，如相关文件、表式等。

第三节验证方案（Validation Protocol）一个阐述如何进行验证并确定验证合格标准的书面计划。举例来说，某一生产工艺的验证应说明所用的设备、关键工艺参数或运行参数的范围、产品的性状、取样计划、应当收集的数据、验证试验的次数和验证结果可以认可的标准。同批生产记录相类似，验证方案通常由三大部分组成：一是指令，阐述检查、校正及试验的具体内容；二是设定的标准，即检查及试验应达到什么要求；三是记录，即检查及试验应记录的内容、结果及评估意见。

验证方案的内容包括：简介、背景、验证范围、实施验证的人员、试验项目、验证实施步骤、合格标准、漏项与偏差表及附录。

从本质看，验证方案的起草是设计、检查及试验方案的过程，因此它是实施验证的工作依据，也是重要的技术标准。验证的每个阶段，如 IQ、OQ、PQ 等都应有各自的验证方案。实施验证活动以前，必须制订好相应的验证方案。

验证方案遵循“谁用谁起草”的原则，如生产设备验证方案由生产车间起草，公用工程验证方案由工程人员起草，检验方法验证方案由 QC 起草等等。在形式上，方案一般由验证小组组长起草，并由主管部门经理审核，必要时应组织有关职能部门进行会审。如生产工艺的验证方案可由来自生产部门的主管负责起草，生产经理负责审核。验证方案只有经批准后才能正式执行。与产品质量直接相关的验证方案均须由质量经理批准，其他情况下也可采用相关部门经理批准，质量部门会签的办法。

第四节验证原始记录

验证按预先制订并批准的方案实施。验证方案包括指令及记录两大部分，即除了规定了应当如何做、达到什么标准以外，还规定了应当完成的记录。指令有时只有文件的编号，如清场的标准操作规程，内容需要从相应的规程中查阅。验证的记录应及时、清晰并有适当的说明。

验证过程中必然会出现一些没有预计到的问题、偏差，甚至出现无法实施的情况，这种情况称为漏项。它们均应作为原始记录在记录中详细说明。这部分的内容可作为验证方案的附件，附在验证报告中。

原始记录中还有一些是设备的自动记录。这类记录只有实施验证的人员在记录上作出必要的说明，签名并签注日期后，才能成为文件，进入原始记录。

第五节验证报告（Validation Report）对验证方案机已完成验证试验的结果、漏项及发生的偏差等进行回顾、审核并作出评估的文件。

某一系统所有验证活动完成后，应同时完成相应的验证报告。这同生产作业一样，每一工序生产作业完成了，就得到该工序的批生产记录。验证各个阶段的工作全部完成后，应准备一份验证小结，对所有相关的验证报告进行总结。验证报告及小结应包括以下内容。

(1)简介 概述验证总结的内容和目的。

(2)系统描述 对所验证的系统进行简要描述，包括其组成、功能以及在线的仪器仪表等情况。

(3)相关的验证文件 将相关的验证计划、验证方案、验证报告列一索引，以便必要时进行追溯调查。

(4)人员及职责 说明参加验证的人员及各自的职责，特别是外部资源的使用情况。

(5)验证合格的标准 可能的情况下标准应用数据表示。如系法定标准、药典标准或规范的通用标准（如洁净区的级别），应注明标准的出处，以便复核。

(6)验证的实施情况 预计要进行哪些试验，实际实施情况如何，如有些系统的自动控制系统作为计算机验证单列，有的则作为系统功能的组成部分在系统验证过程中完成。又如包装线的验证，只需做到 PQ（性能确认），不必进行所谓的产品验证。这些均可在此项中作出简要说明。

(7)验证实施的结果 各种验证试验的主要结果，可能时应有一汇总表。如以灭菌程序的验证为例，可列出各个产品灭菌程序的挑战性试验结果，共进行了多少次，最高及最低标准灭菌时间 F_0 值。有时，此项也可与上一项合并起来写。

(8)偏差及措施 阐述验证实施过程中所发现的偏差情况以及所采取的措施。有人说世上没有完美的设计，设计往往带有创新，创新则不可能万事均与预期要求或结果相符，没有偏差。将验证过程中所观察到的各种问题及解决办法记录在案，对今后设备的维修及生产运行极为重要。那些对产品质量有直接影响的因素，应予充分注意，它们是制订常规生产操作规程的重要背景资料。在验证小结中，务必不要遗留这些内容。验证完成后，人员发生了变化，临时参与验证工作的人员从事其他工作去了，系统或设备的使用者对整个

验证过程未必都会很清楚，繁忙的实际工作往往使人难以有足够的时间再去看成堆的原始记录，因此，应当将小结作为验证的结晶切实写好，它是文件转化为生产力的重要途径。这里可列举一个实例来说明。某纯水系统用自来水作为原水，原水的氨氮含量一般不超过百万分之一，验证过程中（通常要一年时间来考察季节变化的影响）有一段时间出现了氨氮含量超过百万分之十的高峰期，此后离子交换树脂的能力突然下降，而且无法恢复。这种问题很容易与原水的污染相联系起来。分析偏差时，原以为是树脂中毒，需要更换。最后请有关专家通过多种试验查明，树脂交换能力突然下跌的原因仅是阳床及阴床间的隔离网局部破损，少量的阳离子树脂流入了阴床所致。少量的阳离子树脂流入了阴床对降低阳床的交换能力而言，尚不是个严重问题，然而在阴离子树脂再生时，混入阴床的阳离子交换树脂在强碱作用下，由氢型转化成钠型，它在运行中不断释放出阳离子，由于出水质量是以电导值控制的，电导超标时整个离子交换柱就无法正常运行，从而给人以离子交换树脂中毒、无法再生的假象。隔离网更换后，问题很快就解决了。像这样的偏差、调查的结论及采取的措施如不列入验证小结，可以认为是一种资源的浪费，因为它对系统运行中故障分析的参考价值实在是太大了。

(9)验证的结论 明确说明被验证的子系统是否通过验证并能否交付使用。

第六节验证总结报告

在整个工程项目验证全部结束后，验证经理应对项目验证进行总结，对各验证小结作出评价，说明验证完成的情况、主要偏差、措施及综合评估意见。项目验证总结的内容一般包括：概述；背景；范围；验证小结报告的要点；结论意见和验证文件清单。

质量管理部的验证主管负责验证文件的文档管理。验证完成后，有关文件的复印件应交付有关设备的使用部门作为设备档案（历史文件）的重要组成部分。

第三章验证分类

验证基本上分为四大类：前验证(Prospective Validation)、回顾性验证(Retrospective Validation)、再验证(Revalidation)、同步验证(Concurrent Validation)。

一、前验证

系指一项工艺、过程、系统、设备或材料等在正式投入使用前进行的，按照预定验证方案进行的验证。

[1]适用条件：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。

[2]必须前验证：1、无菌产品生产过程中所采用的灭菌工艺，如蒸汽灭菌、干热灭菌以及无菌过滤。2、氨基酸以及葡萄糖类输液产品生产中采用的配制系统及灌装系统的再现灭菌程序。3、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产品的灭菌，冻干剂生产相应的无菌灌装工艺。

[3] 新品、新型设备及其生产工艺的引入应采用前验证的方式，前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：

- ①配方的设计、筛选及优选确已完成；
- ②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；
- ③已有生产工艺方面的详细技术资料，包括有文件记载的产品稳定性考察资料；
- ④即使是比较简单的工艺，也必须至少完成了一个批号的试生产。

此外，从中释放大至试生产中应无明显的“数据漂移”或“工艺过程的因果关系发生畸变”现象。为了使前验证达到预计的结果，生产和管理人员在前验证之前进行必要的培训是至关重要的。

二、回顾性验证

指以历史数据的统计分析为基础的指在正式正式生产工艺条件适用性的验证。

[1]适用条件：当有充分的历史数据可以利用时。

- ①通常需要有 20 个连续批号的数据，如回顾性验证的批次少于 20 批，应有充分理由并对进行回顾性验证的有效性作出评价；
- ②检验方法经过验证，检验的结果可以用数值表示并可用于统计分析；
- ③批记录符合 GMP 的要求，记录中有明确的工艺条件。不难理解，没有明确的工艺条件下的数据是无法

用作回顾性验证的。以最终混合而言，如果没有设定转速，没有记录最终混合的时间，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对偏差的调查及说明，这类缺乏可追溯性的检验结果也不能用作回顾性验证；

④有关的工艺变量必须是标准化的，并一直处于控制状态。如原料标准、生产工艺的洁净级别、分析方法、微生物控制等。

同步验证、回顾性验证通常用于非无菌工艺的验证。一定条件下二者可结合使用。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。

回顾性验证可以揭示工艺运行的“最差条件”，预示可能的“故障”前景。还可能导致“再验证”方案的制订及实施。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。

三、再验证

系指一项工艺、过程、系统、设备或材料等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漂移而进行的验证。关键工艺往往需要定期进行再验证。

根据再验证的原因，可以将再验证分为下述三种类型：

①药监部门或法规要求的强制性再验证；

②发生变更时的“改变”性再验证；

③每隔一段时间进行的“定期”再验证。

一、强制性再验证和检定

包括下述几种情况：

[1]无菌操作的培养基灌装试验（WHO GMP 指南的要求）；

[2]计量器具的强制检定，包括：计量标准，用于贸易结算、安全防护、医疗卫生、环境监测方面并列列入国家强制检定目录的工作计量器具。

[3]一年一次的高效过滤器检漏也正在成为验证的必查项目。

二、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作某种变更。有些情况下，变更可能对产品质量造成重要的影响，因此，需要进行验证，这类验证称为改变性再验证。例如：

[1]原料、包装材料质量标准的改变或产品包装形式（如将铝塑包装改为瓶装）的改变；

[2]工艺参数的改变或工艺路线的变更；

[3]设备的改变；

[4]生产处方的修改或批量数量级的改变；

[5]常规检测表明系统存在着影响质量的变迁迹象。

上述条件下，应根据运行和变更情况以及对质量影响的大小确定再验证对象，并对原来的验证方案进行回顾和修订，以确定再验证的范围、项目及合格标准等。重大变更条件下的再验证犹如前验证，不同之处是前者有现成的验证资料可供参考。

三、定期再验证

由于有些关键设备和关键工艺对产品的质量和安全性起着决定性作用，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等。因此，即使是在设备及规程没有变更的情况下也应定期进行再验证。

四、同步验证

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作为验证文件的依据，

以证明某项工艺达到预定要求的一系列活动。

[1]适用条件：通常适用于非无菌制剂生产工艺验证，对于口服制剂中一些新品及新工艺比较复杂不适用。同步验证的方式用于某种非无菌制剂生产工艺验证，通常有以下先决条件：

- 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，方法的灵敏度及选择性等比较好；
- ③对所验证的产品或工艺过程已有相当的经验及把握。

第四章验证项目

第一节检验方法验证

药品标准由两部分基本内容组成：一是项目的规格标准或限度；二是相应的检验方法和操作步骤。

一、概述

检验方法的验证为检验结果的准确及可靠提供了有力保障。国内外在检验方法的验证方面已有了许多法规、规定。如：

- ①美国食品药品监督管理局（FDA）1994 年 11 月公布《色谱方法的验证》
- ②1987 年 2 月公布新品注册相关的《送样及上报检验方法验证资料指南》
- ③人用药品注册技术要求国际互认协会（ICH）1995 年 3 月颁布了《分析方法的验证》
- ④ICH 于 1996 年 11 月颁了《分析方法的验证：方法学》
- ⑤美国药典第 24 版<1225>规定了《药典方法的验证》
- ⑥中国药典 2005 版一部附录 XVIII A 中药质量标准分析方法验证指导原则，二部附录 X IX A 药品质量标准分析方法验证指导原则

方法验证先决条件，在进行方法验证以前，必须逐条进行检查。

- (1)仪器 已经过校正且在有效期内。
- (2)人员 人员应经过充分的培训，熟悉方法及所使用的仪器。
- (3)参照品 参照品的来源一般有 3 个：购自法定机构（如中国生物制品检定所）的法定参照品；购自可靠的供应商，如 Sigma,Merck 等；自备参照品，其纯度和性能可自行检测或由法定检验机构检测。
- (4)材料 所用材料，包括试剂、实验用容器等，均应符合试验要求，不给实验带来污染、误差。如进行高效液相色谱分析时，所用试剂应为色谱级；检查铁盐时使用的盐酸不得含有铁盐等。
- (5)稳定性 应在开始进行方法验证前考察试验溶液和试剂的稳定性，确保在检验周期内试验溶液和试剂是稳定的。使用自动进样器，一般是预先配制好一系列样品溶液置进样器中，依次进样。这时要确保进样周期内样品溶液是稳定的。

二、检验方法验证的意义

- (1)药品标准的建立和执行需要经验证的检验方法

《中华人民共和国药品管理法》第五章“药品管理”第三十二条明文规定“药品必须符合国家药品标准”。第二章“药品生产企业管理”第十二条明文规定“药品生产企业必须对其生产的药品进行质量检验；不符合国家药品标准或者不按照省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的中药饮片炮制规范炮制的，不得出厂”。

- (2)工艺过程的监控需要经验证检验方法

- ①工艺环境②生产作业③介质④原料和辅料的质量监控

- (3)药品的商业交换需要经验证的检验方法

药品的商业交换需要验证的检验方法是不言而喻的，生产单位的检验结果与使用单位或监控管理部门的检验结果应在允许范围之内。

- (4)药品生产验证需要经验证的检验方法

检验方法没有经过验证，在准确性和重现性上存在问题，对药品质量的评价是盲目的也是徒劳的。

三、检验方法验证的分类

(一)前验证

检验方法的前验证系指在方法正式投入使用前按照设定的方案进行实验，收集证据以证实检验方法达到预

期要求的一系列活动。

（二）回顾性验证

以下两种情况可实施回顾性验证

①一检验方法已长期使用，结果稳定，由于方法投入使用时，法规尚无方法验证方面的要求，因而缺乏必要的原始验证资料。

②对某一方法的验证数据表示怀疑时。

第一个方法生产的工艺条件没有变更，有完整的批生产记录和批检验记录可进行追溯。每批的投料量和检验的结果，生产作业中出现的偏差和纠正措施以及检验过程中出现的异常情况等均有据可查。如果一个方法在使用过程中曾做过若干次修改，相应的数据应分段进行统计分析。在回顾性验证中，可以把产品各批地样品作为一个系列具有目标值的“标准”来看待，把相应的检验结果与之比较，如果检验结果的平均值是目标值且处在一个统计的控制状态，便证明了检验方法的可靠性和重现性。对上述历史数据进行汇总，统计分析及综合评价并经过批准的报告即是回顾性验证的文件。

第二个方法利用对照品和相应的辅助材料在实验室配制“检验标准”，得到一系列已知浓度的样品，进行常规检验，把分析结果记录于控制图上。如果分析结果的平均值接近“标准”，并处在统计的控制状态，那么这些结果可用于验证的目的。在实验室配制“检验标准”将结果和标准比较的方法是一种后补措施，在可能的条件下应尽可能采取前验证的方法进行验证，以减少质量及经济方面可能的风险，提高质量保证的可信度。

（三）再验证

出现下述情况时需对检验方法进行再验证。

①仪器更新或大修。

②检验方法获得的结果作趋势分析，发现系统性偏差。

③对检验方法进行了修订或检测条件发生了变更。

④经过一段使用时间，对检验方法的再验证。

再验证的目的是证实验证的状态没有发生漂移。

三、检验方法验证的基本内容

（一）检验仪器的确认

检验仪器分为两类：

一类是测量仪器（只进行测量，不涉及分析过程）：如计时器、温度计、天平、pH计、分光光度计、HPLC中的检测器等。计量仪器如容量瓶、移液管、滴定管等。只需进行安装确认和校正，无需进行其他确认步骤。

二类是分析仪器（不仅进行测量，还有一分析过程）如 HPLC 系统。分析仪器确认一般分为安装确认、运行确认、性能确认、预防性维修和再确认 5 个方面。

安装确认：指资料检查归档、备件验收入库、检查安装是否符合设计和安装要求有记录和文件证明的一系列活动。主要包括如下内容：

①按订货合同核对所到货物正确无误，并登记仪器代号、名称、型号、生产厂商名称、生产厂商的编号、生产日期、公司内部固定资产设备登记号及安装地点。

②检查并确保有该仪器的使用说明书、维修保养手册和备件清单，并收集、汇编和翻译（必要时）仪器使用说明书和维修保养手册。

③检查安装是否恰当，气、电及管路连接是否符合供货商的要求。

④制定使用规程和维修保养规程，建立使用日记和维修记录。

⑤制定清洗规程。

⑥明确仪器设备技术资料（土、手册、备件清单、各种指南及与该机器设备有关的其他文件）的专管人员及存放地点。

⑦仪器性能用途概述。并记录维修服务单位的名称，联系人电话号码、传真号、银行帐号等。以利于日后的维修保养活动，这对大型精密仪器尤为重要。

⑧安装确认报告，以文件形式来说明安装确认的有关工作已经完成并符合要求。

运行确认：即为空载试验，它在不使用样品的前提下，确认仪器达到设计的要求。

注意：运行确认前应确定校验方法及限度。可依据生产厂家推荐的方法和限度，也可参照使用者要求。现在许多大型仪器的运行确认都由仪器生产厂家专派技术人员前来进行，此时只需将他们的测试数据记录下来即可，没有必要再单独重复进行一次运行确认。

举例：

- ①气相色谱仪的程序升温设定后能否按设定程序执行。；
- ②溶出仪转速能否达到规定的性能要求。
- ③紫外分光光度计的吸光度与透光率的转换是否符合要求。
- ④高效液相色谱（HPLC）系统的运行确认

各仪器名称	仪器中各组件	功能	试验项目	限度
泵	流量控制阀	向系统输出流动相	流速准确度	±5%
	流动相比比例控制阀	控制各流动相的比例	流动相混合比例的准确度	±[F（1-F）]10%， F 为所测流动相组分所占的体积比
自动进样器	进样体积控制阀	将定量体积的样品注入色谱柱	精密度	RSD 应≤1.0%
柱温箱	温度控制器	保持色谱柱的温度	准确度、精密度	≤±3.0℃，波动应在 1.0℃内
UV 检测器	单色器	从连续光谱中分离出单色光	准确度	±3nm
	光电管	测定样品的吸光度	线性	相关系数不得小于 0.999

性能确认：主要考察仪器运行的可靠性、主要运行参数的稳定性和结果的重现性。通常取某一样品按给定方法进行试验，考察结果是否符合方法设定的要求。性能确认一般与具体分析方法相联系，如**系统适用性试验**即属于性能确认的范畴。

预防性维修(Preventive-maintenance):是为了确保仪器处于良好的使用状态，根据仪器的类别、确认的经验制定的维修计划。实际上是一次运行确认。预防性维修的频率取决于仪器的使用情况，一般刚开始时定为 12 个月，而后根据实际情况延长或缩短。

再确认：一般只需**运行确认**和**性能确认**即可。在分析仪器经过较大的变更后进行，如经过修理或其中的元件被更换等，其目的是在证实已确认的状态没有发生飘移。

(二) 检验方法验证的类型及基本要求

- 一、**方法验证的目的：**是证明所采用的方法达到相应的检测要求。
- 二、**方法验证的内容：**主要包括准确度、精密度、专属性、检测限、定量限、线性、范围、粗放性和耐用性 9 个方面。
- 三、**方法验证的范围：**

- ①对于直接引用有法定依据的方法，如药典标准和部颁标准，仅做系统适用性试验即可。但若将法定方法用于测定新药，或将某一品种的法定测定方法用于另一品种，就需进行系统的方法验证。
- ②对于已在一实验室验证过但需在另一个实验室使用的分析方法，可采用对照试验法。即取同一批样品，按此方法在两实验室分别进行检验，将结果进行比较（如用 t 检验法计算），判断是否有显著性差异。这特别适用于大公司（包括跨国公司）的情况。母公司完成了系统的方法验证工作，子公司实验室均可用结果对照的方法进行判断，节省了大量人力、物力。国外称这种做法为“技术转移”（Technical transfer）。
- ③其他分析方法可分为 4 种类型，验证要求可参见下表。

不同分析方法的验证要求

验证项目	类 型			
	类 型 I	类 型 II		类 型 III
		定量测定	限度试验	
				类 型 IV

准确度	要求	要求	*	*	——
精密度	要求	要求	——	要求	——
专属性	要求	要求	要求	*	要求
检测限	——	——	要求	*	——
定量限	——	要求	——	*	——
线性	要求	要求	——	*	——
范围	要求	要求	*	*	——

注：“——”表示不作要求；“*”表示需根据实验特性决定是否作要求。

类型Ⅰ指用于测定原料药中主要成分或制剂中活性组分（包括防腐剂）的定量分析方法。

类型Ⅱ指用于测定原料药中杂质或制剂中降解产物的分析方法，包括定量分析和限度试验。

类型Ⅲ指用于测定性能特性（如溶解度、溶出度）的分析方法。

类型Ⅳ指鉴别试验。

四、验证的内容及基本要求

1、准确度

概念：是指用该方法测定的结果与真实值接近的程度，一般用回收率表示。

(1)原料药含量分析 可通过分析已知纯度的对照品或样品进行测定；或用本法所得结果与另一已验证的方法所得结果进行比较。

(2)制剂中各组分的含量分析 按制剂处方取适量各组分进行有机混合得一混合物进行测定，从而确定方法的准确度。若不可能得到处方中所有

(3)杂质的定量分析 往样品中加入已知量的杂质进行测定；若不可能得到某种杂质或降解产物，可把此方法的分析结果与另一已验证的方法的结果进行比较来确定。杂质的量可用杂质与主药响应值的比值来表示。

要求：准确度的测定至少要取方法范围内的3个浓度级别，每个浓度级别至少要测定3次。如：某方法的范围是80%~120%，则应取80%、100%、120%3个浓度，每个浓度测定3次，计算9个测定结果的回收率及相对标准偏差，回收率及相对标准偏差均应在规定限度之内。

2、精密度

概念：是指在规定的测试条件下，同一个均匀样品，经多次取样测定所得结果之间的接近程度。精密度一般用偏差、标准偏差或相对标准偏差（变异系数）表示。

分类：重复性、中间精密度、重现性。

(1)重复性：在相同条件下，由同一分析人员测定所得结果的精密度称为重复性。

方法重复性的确定至少要取方法范围内的3个浓度级别，每个浓度级别至少要测定3次；或取100%的样品浓度至少测定6次。应自样品制备开始制备6份样品溶液，所得结果的相对标准偏差即为方法重复性。

自动进样器重复性的测试，一般取同一样品溶液至少重复进样10次，其相对标准偏差不应大于1%。

(2)中间精密度：在同一实验室，不同时间由不同分析员用不同设备测定结果的精密度，称为中间精密度。中间精密度主要是为考察随机变动因素（如时间、人员、设备等）对精密度的影响，但不必对每个可能的影响因素进行单个的考察，可设计方案对其进行统一考察。色谱分析方法由于受外界因素的影响较大，故一般需考察中间精密度，至少应在两种不同条件下进行考察（如不同时间，更换实验人员等）。

(3)重现性：在不同实验室由不同分析人员测定结果的精密度，称为重现性。

一般实验室不进行此项考察，只有当分析方法将被法定标准采用时，才进行重现性试验。建立药典分析方法时常需通过协同检查得出重现性的结果。如紫外分光光度法中吸收系数的确定，需通过5个以上实验室分析，测定结果符合数理统计要求，才能采纳使用，收入标准。

3、专属性

概念：系指在其他成分（如杂质、降解产物、辅料等）可能存在下，采用的方法能准确测定出被测物的特性。

(1)对于鉴别试验，应证明当样品中含有被分析物时呈正反应，当不含被分析物时呈（阴性）负反应。必要时，需证明与被分析物结构相似或相近的物质均不呈正反应。

(2)对于杂质的测定，一般取含一定杂质质量的样品进行分析，证明此杂质测定其具有适宜的准确度和精密度即可。杂质测定若有色谱图，则应对比杂质峰的形状。若杂质或降解产物为未知物，可将样品用强光照射、高温、高湿、酸碱水解或氧化的方法进行加速破坏，而后将此样品进行分析，将分析结果与另一个经验证的方法或法定方法所得结果进行比较。

(3)对于含量分析，可通过加入一定量的杂质或赋形剂至样品中，通过分析证明结果不受影响。含量测定应比较两方法的分析结果。

4、检测限

概念：指样品中被测物能被检测出的最低量。

(1)非仪器分析目视法 通过用已知浓度的样品分析来确定可检出的最低水平作为检测限。

(2)仪器分析方法 可用已知浓度的样品与空白试验对照，以信噪比为 2: 1 或 3: 1 来确定检测限的最低水平。

5、定量限

概念：系指样品中被测物能被定量测定的最低量，其测定结果应具有一定准确度和精密度。杂质和降解产物用定量测定方法研究时，应确定定量限。

(1)非仪器分析方法 与检测限的非仪器分析方法所用方法相同，只是所得结果需符合一定的准确度和精密度要求。

(2)仪器分析方法 一般以信噪比为 10: 1 时相应的浓度作为定量限的估计值，然后配制相应定量限浓度的样品，反复测试来进行确定。

6、线性

概念：指在设计的范围内，测试结果与试样中被测物浓度直接呈正比关系的程序。

应在规定的范围内测定线性关系。可用一贮备液精密稀释或分别精密称样，制备一系列的供试品（至少 5 份不同浓度的供试品）进行测定。以测得的响应信号作为被测物浓度的函数，进行线性回归，求出回归方程及相关系数。

7、范围

概念：指能达到一定精密度、准确度和线性，测试方法适用的高低限浓度或量的区间。

分析方法的范围应根据具体分析方法以及对线性、准确度、精密度的结果和要求确定。无特殊要求时，通常采用以下标准。

①对于原料药和制剂的含量测定，范围应为测试浓度的 80%~120%。

②杂质测定，范围应为测试浓度的 50%~120%。

③含量均匀度，范围应为测试浓度的 70%~130%，根据某些剂型的特点（如气雾剂），此范围可适当放宽。

④溶出度范围应为标准规定范围的±20%。

⑤若含量测定与杂质检查同时测定，用百分归一化法，则线性范围应为杂质规定限度的-20%至含量限度的20%。

8、粗放性

概念：分析方法的粗放性指在不同实验条件下(如不同实验室、不同试验园、不同仪器、不同批的试剂、不同的分析温度、不同时间等)对同一样品进行分析所得结果的重现性。

此实验条件应仍在方法规定的限度内。将在不同实验条件下所得结果的重现性与方法的重复性进行比较，来衡量分析方法的粗放性。

9、耐用性

概念：指测定条件有小的变动时，测定结果不受影响的承受程度。

(1)典型的变动因素有：被测溶液的稳定性，样品提取次数、时间等。

(2)液相色谱法中典型的变动因素有：流动相的组成和 pH、不同厂牌或不同批号的同类型色谱柱、柱温、流速等。

(3)气相色谱法变动因素有：不同厂牌或批号的色谱柱、固定相、柱温、进样器和检测器温度等。如果测试条件要求比较苛刻，则应在方法中写明。

五、检验方法验证过程

(一)验证方案的制订

- ①检验方法的验证方案通常由研究开发实验室提出，由质检实验室会签。
- ②没有开发实验室的药厂应由质检实验室负责方法开发的人员或其他有经验的技术人员起草。
- ③根据产品的工艺条件、原辅料化学结构、中间体、分解产物查阅有关资料，提出需验证的项目、各项指标要求及具体的操作步骤。最后经有关人员审批后方可实施。

(二)验证的实施

应由有一定理论知识和操作经验的实验室操作人员进行验证。首先应做好如下工作：

- ①检查所涉及的仪器是否经确认并在有效期内。
- ②检查所涉及的参照品是否齐全并在有效期内。
- ③检查所用容器、试剂等都符合实验要求。
- ④检查样品溶液是否稳定，若不稳定则需首先确认样品溶液的有效期，或采用新鲜配制的方法。
- ⑤根据验证方案中规定的项目及方法进行验证，并记录。每个结果后均应有操作人员签名确定，必要时须由第二个人复核。

(三)验证报告

由方法开发人员写出验证报告，报告由实验室操作人员、方法开发人员签字确认，最后经部门负责人批准方可生效。验证报告需包括试验目的、验证要求、所用仪器名称、品牌及设定条件、所用试剂、具体操作方法、结果及结论。试验中的主要偏差应有适当的解释。原始记录及图谱应附在报告后。

检验方法验证结束后经批准才准许投入使用。

第二节药品微生物检验方法的验证

一、药品微生物检验方法验证的必要性

尽管药品的微生物学检验方法在各国药典中均有规定，但是，不同的检品、不同的仪器或材料及实验环境条件等均可能对检验结果产生影响。例如，当检品有抑菌性时，它们会掩盖吴军药品已受污染的事实或造成低于实际污染水平的菌检结果；选用不适当的培养基，其促菌生长能力不符合要求，也会造成类似的后果。另外，有些药品中加了一定的防腐剂，当对防腐剂的防腐性能进行挑战性试验时，微生物的种类、生长的状态、介质的 pH 等因素又对试验的结果产生影响。为了使微生物检验方法的结果准确可靠，需要对每个品种的具体检验方法进行验证。

二、微生物学检验的影响因素

- ①药品本身的抑菌性。
- ②药品中防腐剂的抑菌性。
- ③培养基的促菌生长能力。
- ④培养条件（温度、湿度及需氧或厌氧）。
- ⑤过滤系统的材质。

抑菌剂的有效性须用微生物挑战试验来证实。挑战试验用微生物菌种的制备方法影响抑菌性产品的检验。因为挑战试验用微生物的生长和制备方式决定着细胞的生理状态，而这种状态又直接影响到抑菌剂抑菌效力测定的结果。

微生物培养条件是影响供试品中菌检计数准确与否的重要因素。应注意影响结果的两个方面：一是培养基本身的性质应具备广谱性，即有助于供试品中所有存活微生物的生长；二是培养条件。应注意采用最佳培养条件，以确保微生物充分生长并使计数结果呈现良好的重现性。

三、消除抑菌性的方法

消除药品抑菌性常见的方法有：化学中和法、稀释法和薄膜过滤淋洗法。根据检品具体情况，可适当组合使用。

(一)化学中和法

是抑菌效力测定（Antimicrobial efficacy）中首选的方法。**搞清检品是否具有抑菌作用，或检品中是否添加化学抑菌剂是微生物检验方法验证的先决条件。**根据检品抑菌作用的大小和药典的通则要求，需设计方案，通过试验确认化学中和剂的浓度、加量及其他有关的检验条件。抗生素对化学抑制剂并不敏感，在无菌检查或微生物限度检查中，应根据具体品种采用不同的酶（如青霉素酶）将抗生素活性破坏后，方能进

行检验。

抑菌剂常用的化学中和剂

中和剂	抑菌剂类别	中和剂的抑制对象
重硫酸盐	戊二醛、汞类	非芽孢类细菌
稀释液	酚类、酒精、醛类、山梨酸酯	——
甘氨酸	醛类化合物	生长态细胞
卵磷脂	季铵盐类化合物、二重双胍类、对羟基苯甲酸酯类	细菌
钙或镁离子	EDTA	——
吐温	季铵盐类化合物、碘酒、对羟基苯甲酸酯类	——
巯基乙酸	汞类	——
硫代硫酸盐	汞类、卤酸类、醛类	葡萄球菌类及芽孢葡萄球菌类

(一) 稀释法

对某一特定的抑菌剂来说，抑菌剂浓度与抑菌效率呈指数关系，可用下式表示： $C^n t = k$ 式中， C 表示抑菌剂的浓度； t 表示杀灭标准菌株所需要的时间； k 是一个常数；浓度指数 n ，是 $\lg t$ 与 $\lg C$ 作图所得直线的斜率。抑菌剂的 n 值越高，越易通过稀释的方法消除检品的抑菌性；抑菌剂的 n 值越低，则越难通过稀释法消除其抑菌性。

(二) 薄膜过滤法

在药品微生物学检验中，尤其是无菌检查，常用薄膜过滤法来消除药品的抑菌性。该法原理是当抑菌性产品通过薄膜时，微生物被截留在滤膜上，具有抑菌作用的检品被过滤掉，过滤过程消除了检品的抑菌作用。经过滤后，将滤膜置于规定量（通常为 100ml）的特定培养基内，在适当的条件下培养，观察其是否有微生物生长。残留于滤膜上的抑菌剂仍有一定的抑菌作用，因此，应尽可能采用对检品具有低吸附性的滤膜（如聚偏四氟乙烯），以便减少抑菌作用；此外，可通过稀释防腐剂或淋洗滤膜的方式来进一步消除残留物的抑菌作用。所用的稀释液或淋洗液应比较温和，如 0.1% 的蛋白胨水溶液。当淋洗液中需添加化学中和剂时，要保证滤膜上的残留物对截留在滤膜上所有微生物的生长无不良影响。

四、药品微生物检查方法的验证——生长比较法

微生物检查法准确与否的核心是对抑菌性的有效消除。而对抑菌作用的有效消除须经验证。通常采用生长对比法。下面作以简要介绍。

(一) 方法验证

1、试验方法

试验需分 3 组进行。

(1) 检品组——接有试验菌株的中和检品组 按照常规检品的微生物检验法进行，加入抑菌中和剂，最后接入已知量的菌株（少于 100 个菌），培养计数，看该试验条件下能否恢复生长，它和化学检验中的回收率试验十分相似。

(2) 对照组——接有试验菌株的缓冲液试验组 用蛋白胨代替检品，即以 0.1% 的蛋白胨溶液作为供试品，菌株接种操作同(1)。

(3) 菌种活性检查组——不含检品或中和剂的空白对照组 不加抑菌中和剂，将试验菌株直接接种培养。

2、合格标准

达到以下两方面要求，药品抑菌消除方法的验证即通过了验证。

① 验证试验的数据应能证明所采用的中和法能有效消除药品的抑菌力（中和剂的效力）。

② 验证试验的数据应能证明所采用的中和法对微生物的正常生长应无不良影响（中和剂的毒性）。

3、结果判断

① 如果检品组与对照组的微生物计数相似，表明所用中和剂（中和剂的类别及用量）具有足够的中和效力；

② 如果对照组与菌种活性检查组的生长数量相似，表明所用中和剂的毒性不影响微生物的生长。

③ 检品组、对照组、菌种活性检查组的微生物计数接近即证明验证通过。

④ 检品组与菌种活性检查组微生物计数不同，则应考虑中和法中所设定试验条件不适宜微生物的生长，需继续摸索条件，进一步进行验证试验。

(二) 不同检查法的操作和要点

1、平皿菌落计数法

美国药典在药品防腐剂的抑菌效力测定试验〈51〉和微生物限度试验〈61〉中，采用平皿菌落（琼脂培养基）计数法来检查存活的试验菌。选择适当的培养基和培养条件对菌落计数至关重要。

- (1)验证试验次数 至少需重复进行 3 次。
- (2)合格标准 检品组的平均菌检计数结果不得低于空白对照组的 70%。每次试验均应达标。

2、膜滤计数法

优点：样品可处理的量大、易消除检品的抑菌性以及操作简便等优点。
应用：广泛应用于药品的无菌检查和微生物限度检查（无法过滤的样品除外）。

影响试验结果的因素：过滤膜的材质、孔径以及其与检品的相容性是影响实验结果的关键性因素。过滤膜的材质会影响检品的过滤速度以及对检品的吸附性。用于微生物检查的滤膜孔径不得大于 0.45μm，并能有效截留微生物。如硝酸纤维素过滤膜适用于水溶性、油性和低酒精含量的溶液；醋酸纤维素过滤膜适用于高酒精度溶液。对于如抗菌素等特殊药品，则需用特定的滤膜。

薄膜过滤法的验证：按无菌检查的操作程序，在同一型号的每个过滤器或过滤筒内过滤规定量（指容器数及每容器的过滤体积）的检品，必要时，可再淋洗滤膜 3 次，每次淋洗液用量为 100ml，在最后一次淋洗液中接入验证用菌种，接种量小于 100CFU；另取一过滤器或滤筒，不过滤检品，重复以上淋洗操作，作为阳性对照。视具体方法，将整张滤膜或半张滤膜转移至 100ml 的指定培养基内，或将培养基加入到装有滤膜的滤筒内。并将容器置于适当的温度下培养，培养时间不超过 7d。如果检品培养基容器内的培养结果显现微生物生长，且与阳性对照容器内的结果相似，则验证通过。在日常无菌检查中所用检品的量、淋洗液量、淋洗次数、培养基种类及数量，均应与验证时所用的一致；如果与阳性对照相比，检品容器内微生物生长现象不明显，则说明该检验量在此检验条件下有抑菌作用，需增加淋洗次数，或通过更换过滤膜、使用中和剂等方法，重复以上试验，直至符合要求为止。与微生物限度检查相同，供试品经过滤后，用稀释中和液淋洗滤膜两次，每次 100ml。第二次淋洗后，在另 100ml 淋洗液中接入对照菌株（不超过 100 个菌），对滤膜进行第三次淋洗。将滤膜转移至适当的琼脂培养基上培养，作为检品组；另一组以 0.1% 的蛋白胨溶液作为供试品液，重复上述操作，用作阳性对照组；再将与上述接种量相等的菌液直接接种于固体培养基上，作为菌种活性检查组。通过阳性对照组的微生物生长结果与菌种活性检查组结果比较，就能得出过滤法本身所导致的微生物减少程度；通过检品组与阳性对照组的比较，就会获得检品抑菌性的消除或中和效果资料。

- (1)验证试验次数 至少需重复进行 3 次。
- (2)合格标准 检品组的微生物生长结果与阳性对照组的生长结果相似。

3、液体培养基法

如无菌检查中的“直接接种法”所用培养基能使所有的微生物生长，那么，它证明微生物检查用肉汤培养基能同时起到消除抑菌性和促菌生长的作用。在此条件下，可根据检品特性及培养基种类，确定合理的中和方法，用平皿菌落计数法（琼脂培养基）中所述各试验组完成方法验证。各试验组的培养基中，如果在 7 天内所有微生物生长情况均相同，则方法通过验证。

五、更换培养基的验证

为验证培养基的变更对受伤微生物恢复生长的影响，可先将微生物接种于原方法中规定的培养基上生长，比较两者的生长情况。在微生物死亡速率太快时，试验没有意义。如微生物与产品的接触后，只是受伤，在一定的培养条件下，仍能恢复生长，此时，可将浓度小于 100CFU/ml 的微生物与产品按两个不同的时间接触，分别培养，观察结果，以验证培养基变更的影响。

- (1)验证试验次数 至少进行 3 次。
- (2)验证合格标准 如果所选用的培养基上的微生物数量与原方法规定的培养基上生长数量之差每次平均小于 0.5 个对数单位，则所选用的培养基符合要求。

药品菌检计数用培养基的灵敏度检查试验及检验方法验证试验用微生物菌种[®]（USP24）

菌种名称	ATCC 编号	培 养	
		温度/℃	条 件
大肠杆菌（Escherichia coli）	ATCC8739	32±2.5	有氧

金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus) ②	ATCC6538	32±2.5	有氧
铜绿假单胞菌 (Pseudomonas aeruginosa) ③	ATCC9027	32±2.5	有氧
生孢梭菌 (Clostridium sporogenes) ④	ATCC11437	32±2.5	有氧
枯草芽孢杆菌 (Bacillus subtilis)	ATCC6633	22±2.5	有氧
白色念珠菌 (Candida albicans)	ATCC10231	22±2.5	有氧
黑曲霉菌 (Aspergillus niger)	ATCC16404	22±2.5	有氧

① 菌株来源：美国菌种保藏中心 (American Type Culture Collection, 10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209)。

② 可用枯草芽孢杆菌 (Bacillus subtilis, ATCC6633) 代替金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus)。

③ 可用藤黄微球菌 (Micrococcus luteus, ATCC9341) 代替铜绿假单胞菌。

④ 如需非芽孢菌株，可用普通类杆菌 (Bacteroides vulgatus, ATCC8482) 代替生孢梭菌。

注：从 ATCC 原始菌种取出后，菌种的传代次数不得超过 5 代。

培养基灵敏度检查及菌检计数法验证用微生物品种 (Eu.Ph.2000 增补)

微生物			培养条件	
菌种名称		最佳菌株	温度/℃	最长培养时间/d
类型：需氧菌			所有需氧菌	
金黄色葡萄球菌	ATCC6538 NCIMB9518	NCTC10788 CIP4.83	30～35	3
枯草芽孢杆菌	ATCC6633 CIP52.62	NCIMB8054		
铜绿假单胞菌	ATCC9027 NCIMB8626	CIP82.118		
类型：厌氧菌			所有厌氧菌	
梭状芽孢杆菌	ATCC19404 CIP79.3		30～35	3
类型：真菌			所有真菌	
白色念珠菌	ATCC10231 IP1180.79	ATCC2091 IP4872	20～25	5
黑曲霉菌	ATCC16404			

一 仪器确认示例：高效液相色谱仪的确认

仪器名称：高效液相色谱仪		代号：L15
生产厂家及型号：HP1100	设备登记号：501732	页次：
起草/日期：曲××	批准/日期：王××	仪器负责人：刘××

1、概述

本仪器为 HP1100 型高效液相色谱仪，配有四元梯度泵、自动进样器、柱温箱及紫外检测器。

2、安装确认

(1) 参加人员 朱××、李××

(2) 检查清单

名称	编号	数量	存放处	负责人签收
采购定单	建厂时统一进口	——	进口设备科	李××
操作手册	L15-1	10 本	QC-208 室	刘××
设备卡	L15-3	——	化学实验室	刘××
备件清单	L15-5	——	QC-208 室	朱××
1100 四元梯度系统	——	1	QC-208 室	刘××
自动进样器	——	1	QC-208 室	刘××

柱温箱	——	1	QC-208 室	刘××
紫外检测器	——	1	QC-208 室	刘××
HP 计算机	——	1	QC-208 室	刘××
打印机	——	1	QC-208 室	刘××
进样针 900μl	——	2	QC-208 室	刘××
针密封圈	——	1 袋	QC-208 室	刘××
氙灯	——	2	QC-208 室	刘××
手拧接头	——	4	QC-208 室	刘××

(3)维修服务

服务单位名称: Agilent 科技有限公司

地址:

联系人:

电话号码:

传真号码:

银行账号:

(4)结论 所有物品与检查清单相符。实验室水、电、气设计安装合理,实验室通风系统运行良好,符合仪器安装要求。

3、运行确认

目的为在不使用试样的条件下,确认该仪器达到设计要求。

(1)试验项目及限度

各设备名称	仪器中各组件	试验项目	限度
泵	流量控制阀	流速准确度	±5%
	流动相比比例控制阀	流动相混合比例的准确度	±[F(1-F)]10%, F 为所测流动相组分所占的体积比
自动进样器	进样体积控制阀	精密度	RSD 应≤1.0%
柱温箱	温度控制器	准确度 精密度	≤±3.0℃, 波动应在 1.0℃ 内
UV 检测器	单色器	准确度	±3nm
	光电管	线性	相关系数不得小于 0.999

(2)试验方法及结果

①流量控制阀

A 方法。流量分别设定为 0.5ml/min、1.0 ml/min、1.5 ml/min,用一 10ml 容量瓶接收流动相,同时计时,各重复 3 次。以流出 10ml 流动相所需时间计算流量。

B 流量控制阀检查结果

流量/ ml • min ⁻¹	第 1 次时间/min	第 2 次时间/min	第 3 次时间/min	平均流速/ ml • min ⁻¹	偏差/%
0.5	19.97	20.02	20.05	0.4997	0.06
1.0	10.02	10.00	10.07	0.9970	0.3
1.5	6.70	6.68	6.68	1.4955	0.3

C 结论。偏差均小于 5%,符合要求。

②流动相比比例控制阀

A 方法。因日常检验仅用二泵,另两泵用于清洗,因此仅检验二泵的流量比。将泵编号,分别为 A、B、C、D, A、B 泵用于实验, C、D 泵用于清洗。现对 A、B 泵的流动相比比例进行检测。设定流动相 A 和流动相 B 的比例为 1: 1, 流速为 1.0ml/min。取两个 10ml 量筒, 分别装入流动相 A 和流动相 B, 开始运行同时计时。5min 时记录消耗的流动相 A 和流动相 B 的体积。重复 3 次。

B 流动相比比例控制阀检查结果

流动相	第 1 次体积/ml	第 2 次体积/ml	第 3 次体积/ml	平均体积/ ml	允许偏差/%	实测偏差/%
流动相 A	4.99	4.98	4.98	4.98	±2.5	-2.0
流动相 B	5.01	5.02	5.01	5.01	±2.5	+1.0

C 结论。偏差均小于允许值，符合要求。

③进样体积控制阀

A 方法。制备一样品溶液（仪器公司推荐用咖啡因标准溶液，无条件者也可选用日常 HPLC 检验方法中所用的对照品溶液，若用咖啡因标准溶液，则选用仪器公司推荐的仪器条件；若选用本公司的对照品溶液，则按相应的方法条件进行试验），设定进样体积为 10 μ l，连续进样 6 次，计算相对标准偏差（RSD）。

B 进样体积控制阀检查结果

1	2	3	4	5	6	RSD/%
208624.14	206992.56	205321.83	205943.20	208296.79	204267.93	0.83

C 结论。进样体积精密性小于 1.0%，符合要求。

④柱温箱

A 方法。温度设为 36℃，将一经过校正的温度计放入柱温箱，每隔 30min 读取温度计显示温度及柱温箱显示温度一次。共读取 5 次。

B 柱温箱检查结果

项目	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
温度计读数/℃	36.5	36.2	36.1	36.2	36.2	36.3
柱温箱显示读数/℃	36.0	36.1	36.0	36.0	35.9	35.7

C 结论。与温度计读数偏差最大为 0.5℃，小于 3.0℃，准确度符合要求；柱温箱显示读数波动最大为 -0.3℃，小于 1.0℃，精密性符合要求。

⑤紫外检测器

A 单色器

- 方法。主要检测波长的准确度。通过测定一已知光谱特征的物质，来确定波长的准确度。方法有多种，可根据实际情况任选一种。
- 以仪器本身光源检查。如为氘灯，检查 656.1nm；如为氢灯则检查 379.79nm、486.13nm 和 656.28nm。
- 用苯的乙醇溶液（160 μ g/ml）在 233.9nm、238.9 nm、243.3 nm、248.5 nm、254.5 nm 和 260.6 nm 处检查。
- 利用汞灯的较强谱线 237.83 nm、253.65 nm、275.28 nm、296.73 nm、313.16 nm、334.15 nm、365.02 nm、404.66 nm、435.83 nm、546.07 nm、576.96 nm 进行检查。
- 利用钦玻璃在 279.4 nm、287.5 nm、333.7 nm、360.9 nm、418.5 nm、460.0 nm、484.5 nm、536.0 nm、637.5 nm 的谱线进行检查。因钦玻璃来源不同会有微小差别，使用时应注意。
- 采用仪器公司推荐的 0.125mg/ml 咖啡因溶液进行波长校正。咖啡因在 272 nm 处应有最大吸收，在 244 nm 处应有最小吸收。

本文采用苯的乙醇溶液进行检查。

● 单色器检查结果

规定波长/ nm	实测波长/ nm	误差/ nm	规定波长/ nm	实测波长/ nm	误差/ nm
233.9	233.6	-0.3	248.5	248.9	+0.4
238.9	238.5	-0.4	254.5	254.7	+0.2
243.3	243.3	0	260.6	260.8	+0.2

- 结论。波长误差均小于 3nm，符合要求。

B 光电管

- 方法。取咖啡因对照品（仪器公司推荐用对照品），配制成浓度分别为 0.50 μ g/ml、0.75 μ g/ml、1.00 μ g/ml、1.25 μ g/ml、1.50 μ g/ml 的一系列标准溶液，进样，进样体积为 10 μ l。按浓度和峰面积计算相关系数。
- 光电管检查结果

浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50
面积	31691.4	69539.4	101927.6	136177.8	170429.2
相关系数	0.99974				

● 结论。相关系数大于 0.999，符合要求。

4、系统适用性试验

在实验进行前，均需进行系统适用性试验，应符合中国药典的要求。详细内容从略。

5、预防性维修

每隔一段时间需对此 HPLC 仪进行例行检修，以确保其符合要求。

(1)预防性维修的检查内容

检查项目	认可质量标准
流动相流速	偏差不超过 $\pm 5\%$
流动相比比例	应符合运行确认项下要求
进样器精密密度	相对标准偏差不得超过 1.0%
柱温箱温度	与设定温度偏差不得超过 $\pm 3.0^{\circ}\text{C}$ ，一天内温度波动不得超过 1.0°C
UV 检测器波长	波长偏差不得超过 3nm
UV 检测器吸收度	线性相关系数不得小于 0.999

(2)周期 初定为每三个月一次。以后视实际使用情况进行修订。

高效液相色谱仪的校正

高效液相色谱仪的校正工作主要有流动相流量校正、梯度洗脱比例和系统适用性试验。

(1)流动相流量 用一量筒接收流动相，比较设定的流量与实际流量。有过压保护开关的仪器在达到设定压力时泵能自动停止。

(2)梯度洗脱比例 用两只量筒（二元洗脱）或三只量筒（三元洗脱）盛流动相 A、B 或 A、B、C，经洗脱一定时间后，测量两只或三只量筒中流动相减少的量，计算即可。

(3)系统适用性试验

①色谱柱的理论板数（n）。在选定的色谱条件下，注入供试品溶液（或内标溶液），记录色谱图、量出供试品或内标物质峰的保留时间 t_R 和半峰宽 $W_{h/2}$ ，按 $n=5.54 (t_R/W_{h/2})^2$ 计算理论板数。在具体品种项下有规定的理论板数。

②分离度（R）。按下式计算，应大于 1.5。

$$R=2(t_{R2}-t_{R1})/(W_1+W_2)$$

式中 t_{R2} ——相邻后一峰的保留时间； t_{R1} ——相邻前一峰的保留时间； W_1 、 W_2 ——此相邻二峰的宽度。

③拖尾因子（T）。按下式计算，应在 0.95~1.05 之间。

$$T=W_{0.05h}/2d_1 \text{ 式中 } W_{0.05h} \text{——} 0.05 \text{ 峰高处的峰宽；} d_1 \text{——峰极大至峰前沿之间的距离。}$$

④相对标准差。取对照品溶液连续进样 6 次以上测得的峰面积或峰高的相对标准差应不得大于 2.0%。

注意：不同生产厂商有不同的校正方法和不同的指标要求。上述的校正内容仅供参考。

大型精密仪器包括：紫外分光光度计、红外分光光度计、气相和液相色谱、原子吸收分光光度计、荧光分光光度计、氨基酸分析仪、薄层扫描仪。

二、检验方法验证

[示例 1]10%脂肪乳注射液中甘油含量测定方法验证

1、概述

脂肪乳中甘油含量的测定，已由部颁标准二部第六册收录。本节所讨论的方法验证是此方法在升为部颁标准前，为企业标准时厂方所进行的验证。

2、原理

样品中加入足量的高碘酸钠，使甘油氧化为甲酸和甲醛。过量的高碘酸盐通过加入 1，2-丙二醇消除。生成的甲酸用氢氧化钠中和，通过消耗的氢氧化钠量即可计算出样品中甘油的含量。

3、试剂及设备

13mg/L 高碘酸钠溶液；1, 2-丙二醇，分析纯；0.1mol/L 氢氧化钠滴定液；0.05mol/L 硫酸；甘油；××制药有限公司产 10%脂肪乳注射液，批号为 L38428。

4、验证项目及限度

- (1)精密度 不得过 0.2%。
(2)准确度 回收率应为 98.0%~102. 0%
(3)线性 相关系数不得小于 0.9990

5、验证内容及结果

(1)精密度

A 方法。按部颁标准规定方法检查甘油含量。平均制备 6 份样品，记录结果并计算相对标准偏差。

B 精密度验证结果

样品序号	1	2	3	4	5	6
含量/mg • ml ⁻¹	22.50	22.49	22.49	22.48	22.45	22.52
平均值/ mg • ml ⁻¹	22.49					
相对标准偏差/%	0.10					

(2)线性、准确度和范围

(一)方法。配制一系列浓度的甘油溶液（不少于 5 个），按方法进行测定。由甘油浓度和消耗的 0.1mol/L 氢氧化钠滴定液得回归方程，计算相关系数。另采用标准加入法，将配制的甘油溶液加入 10%脂肪乳中，按方法进行测定，计算回收率。回收率发生明显偏差时，说明已不在范围内，从而确定方法范围。

(二)线性、准确度和范围的验证结果

甘油溶液浓度/ mg • ml ⁻¹	消耗滴定液体积/ml		样品加甘油/ mg • ml ⁻¹		回收率/%	
	第一份	第二份	第一份	第二份	第一份	第二份
0	——	——	22.49 ^①	——	——	——
0.4042	0.055	0.056	22.89	22.89	99.0	99.0
1.6166	0.220	0.222	24.10	24.11	99.6	100.2
4.0416	0.880	0.876	26.53	26.55	100.0	100.4
16.1663	3.502	3.508	38.53	38.61	99.2	99.7
24.2494	5.241	5.245	46.75	46.61	100.0	99.5
40.4156	——	——	50.4 ^②	50.4 ^②	69.3	69.3
46.0178	9.955	9.957			——	
r=1.000					平均值：99.7；RSD=0.5%	

①此值为精密度试验中所得样品结果的平均值。

②此浓度时回收率低是因为加入的试剂已不能将样品中大量甘油反应完全，计算平均回收率时不包括此项结果。

(三)结论。方法适用范围为 0~46mg/ml；在此范围内，以甘油浓度和消耗的氢氧化钠体积计算回归方程，相关系数为 1.000；平均回收率为 99.7% 。均符合验证要求。

(3)粗放性 主要考察反应时间对结果的影响。

①本方法中共涉及两步反应，一是高碘酸钠和甘油的反应，所耗时间为 t₁,另一是 1, 2-丙二醇和过量的高碘酸钠的方应，所耗时间为 t₂。试验分 3 步进行。

A 同时改变 t₁ 和 t₂,记录试验结果。从结果可知，当 t₁、t₂ 均大于 45s 时，结果恒定。

t ₁ /s	t ₂ /s	测得样平浓度/ mg • ml ⁻¹	t ₁ /s	t ₂ /s	测得样平浓度/ mg • ml ⁻¹
5	5	18.15	60	60	22.18
10	10	21.07	120	120	22.26
20	20	21.86	240	240	22.28
30	30	22.04	600	600	22.32

45	45	22.23			
----	----	-------	--	--	--

B 只改变 t_1 , t_2 根据第一步结果稍放宽定为 60s, 记录试验结果, 结果表明, 当 t_1 大于 25s 时, 结果恒定。

t_1/s	t_2/s	测得样平浓度/ $mg \cdot ml^{-1}$	t_1/s	t_2/s	测得样平浓度/ $mg \cdot ml^{-1}$
5	60	19.36	30	60	21.96
10	60	20.93	45	60	22.38
20	60	21.72	60	60	22.26
25	60	22.08			

C 只改变 t_2 , t_1 根据第一部结果稍放宽定为 60s, 记录试验结果, 结果表明, t_2 的变化不影响试验结果。

t_1/s	t_2/s	测得样平浓度/ $mg \cdot ml^{-1}$	t_1/s	t_2/s	测得样平浓度/ $mg \cdot ml^{-1}$
60	5	22.35	60	25	22.43
60	10	22.42	60	30	22.53
60	15	22.39	60	45	22.51
60	20	22.25	60	60	22.29

②结论。根据实验结果, 方法设定为 t_1 不小于 60s, t_2 不少于 30s。

(4)选择性

本法适用于含有三个或三个以上相邻羟基的化合物。

6 结论

本方法适用于测定 10%脂肪乳注射液中甘油的含量。

7 部颁标准中甘油测定方法

用内容量移液管精密量取本品 2ml, 置锥形瓶中, 加水 100 ml, 溴甲酚紫指示液 6 滴, 摇匀。若供试品溶液呈酸性, 滴加 0.1mol/L 氢氧化钠溶液, 使溶液呈蓝紫色; 若供试品溶液呈碱性, 应先滴加 0.5mol/L 硫酸溶液调节至溶液恰呈黄色, 再滴加 0.1mol/L 氢氧化钠溶液, 使溶液呈蓝紫色, 加 0.7%高碘酸钾溶液(临用前配制) 100ml, 置 37~40℃水浴中保温 15min, 并时时振摇。加 1, 2-丙二醇 3ml, 放置 5min, 用氢氧化钠滴定液(0.1mol/L)滴定至溶液呈蓝紫色。每 1 ml 氢氧化钠滴定液(0.1mol/L)相当于 9.209mg 的 $C_3H_8O_3$ 。

[示例 2]药用级大豆油微生物限度检查方法的验证

1、验证目的

药用级大豆油微生物限度试验采用平皿菌落计数法进行检查。验证所检测的大豆油样品、所设定的检验条件及检验程序对可能存在的各类微生物无抑制作用。

2、合格标准

大豆油产品菌检结果与阳性对照结果间的差异应不超过 30%, 假定产品中的平均值与阳性对照中的平均值之比为 Q , 则 $0.7 \leq Q \leq 1.3$ 。

3、实验原料、稀释液、标准微生物

(1)实验原料 药用级大豆油三批, 分别为: 905001—A, 905001—B, 905001—C。

(2)稀释液 含 1%Tween-80 氯化钠-蛋白胨玻璃球水溶液 (pH7.0)。

(3)验证用控制微生物名称及其编号 白色念珠菌 (*Candida albicans*) ATCC10231, 枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) ATCC6633, 黑曲霉菌 (*Aspergillus niger*) ATCC16404, 铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) NCTC6750, 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) CMCC26003, 大肠埃希菌 (*Escherichia coli*) ATCC8739, 胍特穆勒沙门菌 (*Salmonella schottmueller*) CMCC50094。

验证用微生物的稀释度和接种量

菌种名称	浓度/CFU · ml ⁻¹	稀释度	接种量/ml
白色念珠菌 (<i>Candida albicans</i>) ATCC10231	5.9×10^7	10^{-6}	1
枯草芽孢杆菌 (<i>Bacillus subtilis</i>) ATCC6633	5.1×10^7	10^{-6}	1
黑曲霉菌 (<i>Aspergillus niger</i>) ATCC16404	4.8×10^6	10^{-6}	1

金黄色葡萄球菌（ <i>Staphylococcus aureus</i> ）CMCC26003	3.4×10^7	10^{-6}	1
铜绿假单胞菌（ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ）NTC6750	3.2×10^7	10^{-6}	1
大肠埃希菌（ <i>Escherichia coli</i> ）ATCC8739	8.6×10^7	10^{-6}	1
胥特缪勒沙门菌（ <i>Salmonella schottmueller</i> ）CMCC50094	3.1×10^7	10^{-6}	1
实验人/日期			

(4)培养基 TSA（大豆胰蛋白胨琼脂培养基），SDA（萨布罗氏葡萄糖琼脂培养基）。

4、方法

操作方法可参照《中华人民共和国药典》2005 年版附录XIJ“微生物限度检查法”中的平皿菌落计数法。

(1)产品验证 无菌操作，取检品 10g，加入 90ml 稀释液中，并在样品稀释液中接种活的实验用控制微生物 10~100 个菌，摇匀溶液，放置 30min 后，用移液管吸 5.0ml 匀化液至直径为 14cm 的玻璃培养皿中，倒入约 90ml 已冷却至 45℃的 TSA 和 SDA 培养基，凝固后，培养计数。验证用的每种微生物平行试验 3 次。

(2)阳性对照 不与检品接触，在 100ml 稀释液中直接接种与产品验证相同量的微生物，放置 30min 后，用移液管吸 5.0ml 溶液至直径为 14cm 的玻璃培养皿中，倒入约 90ml 已冷却至 45℃的 TSA 和 SDA 培养基，凝固后，培养计数。作为阳性对照。每种微生物平行试验 3 次。

微生物	检品批号	菌落计数		比率 ^①
		产品	阳性对照	
白色念珠菌（ <i>Candida albicans</i> ）ATCC10231	905001—A	51	42	1.13
	905001—B	44	49	
	905001—C	64	50	
平均值		53	47	
枯草芽孢杆菌（ <i>Bacillus subtilis</i> ）ATCC6633	905001—A	54	50	1.13
	905001—B	62	50	
	905001—C	61	54	
平均值		59	52	
黑曲霉菌（ <i>Aspergillus niger</i> ）ATCC16404	905001—A	50	42	1.26
	905001—B	55	37	
	905001—C	40	36	
平均值		48	38	
金黄色葡萄球菌（ <i>Staphylococcus aureus</i> ）CMCC26003	905001—A	33	33	1.14
	905001—B	30	28	
	905001—C	35	25	
平均值		33	29	
铜绿假单胞菌（ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ）NTC6750	905001—A	24	22	0.89
	905001—B	30	20	
	905001—C	20	42	
平均值		25	28	
大肠埃希菌（ <i>Escherichia coli</i> ）ATCC8739	905001—A	85	63	1.1
	905001—B	66	77	
	905001—C	74	65	
平均值		75	68	
胥特缪勒沙门菌（ <i>Salmonella schottmueller</i> ）CMCC50094	905001—A	29	31	0.88
	905001—B	29	34	
	905001—C	25	32	
平均值		28	32	

①比率=产品平均值和阳性对照平均值之比。

(3)阴性对照 不接种微生物，按正常检验方法检验样品，结果作为阴性对照。每批产品平行试验 3 次。

阴性对照结果

药用级大豆油批号	阴性对照计数结果			平均值
905001—A	0	0	0	0
905001—B	0	0	0	0
905001—C	0	0	0	0
实验人/日期				

(4)将 TSA 培养皿置于 30~35℃ 下倒置培养 5d，SDA 置于 20~25℃ 下倒置培养 5d，逐日检查微生物的生长状况并计数。

5、结果

将从产品验证种与阳性对照中分离的微生物进行菌落形态和革兰染色比较，可断定生长菌与接入的微生物相同。

6、结论

验证实验结果显示产品的菌检（bioburden）结果与阳性对照的含菌量结果间差异均不大于 30%，设产品中的含菌量平均值与阳性对照中的含菌量平均值之比为 Q（比率），则 Q 均符合 $0.7 \leq Q \leq 1.3$ 。因此，该检品（药用级大豆油）的微生物限度检查方法通过验证。

第二节 厂房与设施的验证

一、概念：药品生产企业的厂房与设施是指制剂、原料药、药用辅料和直接接触药品的药用包装材料生产中所需的建筑物以及与工艺配套的空气调节、水处理等公用工程。

二、我国相关的设计技术法规：《洁净厂房设计规范》、《建筑设计防火规范》、《厂矿道路设计规范》、《工业企业设计卫生标准》、《采暖通风空调设计规范》、《采光设计标准》、《照明设计标准》、《给水、排水设计规范》、《中华人民共和国实验动物管理条例》、《卫生系统实验动物管理暂行条例》、《医学实验动物管理实施细则》、《国家医药管理局实验动物管理办法》、《医学实验动物管理实施细则》、《通风与空调工程施工及验收规范》、《通风与空调工程质量检验评定标准》、《洁净室施工及验收规范》。

三、空气净化系统的验证

1、验证组成：测试仪器校准、安装确认、运行确认、洁净度测定（验证）等几方面组成。

2、验证文件：

- (1)验证管理方面的文件 如空气净化系统验证的责任和定义（各相关部门的责任）。
- (2)与验证一致的标准和规定 如关于浮游菌采样仪的规定；无菌区域浮游菌的日常监测方法；最初无菌实验失败的调查和成品处理；洁净室和无菌实验室的设计标准；培养基灌装试验的环境监测计划；高效过滤器的完整性试验；设备去污染（如头孢菌素）的要求和方法。
- (3)空气净化系统安装确认、运行确认和验证指南 用于指导验证方案的编写和组织实施。
- (4)参考分析方法 如微生物污染剂的培养基灌装、培养挑战性试验和识别。
- (5)验证报告的编写规定、归档等方面的 sop。

3、空气净化系统测试的主要仪器仪表的校准

- 1) 测量温度的仪表
 - ①玻璃管液体（水银、酒精等）温度计——较常使用；
 - ②热电偶温度计；
 - ③电阻温度计
 - ④双金属自动记录温度计。
- 2) 测量空气相对湿度的仪表
 - ①普通干湿球温度计；
 - ②通风干湿球温度计（带小风扇的干湿球温度计）；
 - ③毛发湿度计，包括：A 指示式毛发湿度计 B 自动记录式毛发式湿度计；
 - ④自动记录式温湿度计（自动记录式温度计和自动记录式毛发湿度计的合体，但记录纸和自动记录钟为两者公用）——在药品生产企业广泛使用。

3) 测量风速的仪表

①叶轮风速仪；

②转杯式风速仪；

③热电风速仪，包括：A 热传式热电风速仪；B 热球式热电风速仪——较常使用。

4) 测量风压得仪表

①U 形压力计——较常使用；

②杯形压力计；

③倾斜式微压计加上毕托管（测压管）——较常使用；

④补偿式微压计；

⑤气压计（用来测量大气压力）。

5) 空气净化系统常用电工仪表

①转速表，用来测量风机、电机等设备的旋转速度；

②空调调试常用的电工仪表，如万用表、电压表、电流表、钳形电流表、瓦特表、单向调压器、标准电阻箱、微调电阻箱、惠斯登电桥、凯尔文电桥等。

6) 直接测量风量的仪器 用来测量送风口及回风口风量的仪器（风量测定罩）。

7) 层流罩等设备上使用的微压表

①普通微压表；

②电接点微压表。

8) 高效过滤器检漏用仪器

①检漏仪（光度计）加上气溶胶发生器；

②尘埃粒子计数器加上大气尘。

9) 洁净室洁净度测定用仪器 粒子计数器。

10) 细菌采样用仪器

①浮游菌采样仪器，包括：A 浮游菌采样器（狭缝法、转盘法等）；B 便携式离心式微生物采样器。

②沉降菌采样仪器，主要是 90mm 玻璃培养皿和各种培养基。

11) 其他测试仪器

①测定噪声等级的带倍频程分析器的声级计；

②测定照度水平和照度均匀性的便携式照度计。

4、空气净化系统的安装确认（验证在工程竣工、验收后进行）

A. 空气净化系统安装确认（IQ）所需的文件

①由质量部门及技术部门认可、批准的环境控制区平面布置图及空气流向图，包括各房间的洁净度（含 100 级层流罩）、气流流向、压差、温度及湿度要求、人流和物流流向。

②受控环境空气净化系统划分的描述及设计说明。

③测试记录和操作规程，包括：a、空调设备及风管的清洁规程和记录；b、高效过滤器检漏试验和报告；c、仪器及仪表检定记录；d、空气净化系统操作规程及控制标准。

B. 空气净化系统安装确认的主要内容

①空气处理设备的确认

空气处理设备（主要是空调器和除湿机）的安装确认主要是指机器设备安装后，对照设计图纸及供应商提供的技术资料，检查安装是否符合设计及安装规范。检查项目有：电、管道、蒸汽、自控、过滤器、冷却和加热盘管。设备供应商应提供产品合格证及盘管试压报告，安装单位应提供设备安装图及质量验收标准。

②风管制作、安装的确认

主要是对照设计流程图检查风管的材料、保温材料、安装紧密程度、管道走向等。这个过程是在施工过程中完成的。（风管宜采用镀锌薄钢板、PVC 板、不锈钢板、不宜采用玻璃钢风管。风管的保温应采用不燃型的保温材料。空气输送系统应根据防火区的划分在风管上安装防火阀。净化空调系统风机的转速和压头都较高，需安装适用于净化系统的消声器。）

③风管及空调设备清洁的确认

洁净度大于 300000 级的空气净化系统通风管道必须进行清洁，一般在风管吊装前先用清洁剂或酒精将内壁擦洗干净，并在风管两端用纸或 PVC 封住，等待吊装。空调器拼装结束后，内部先要清洗，再安装初效及中效过滤器。风机开启后运行一段时间，最后再安装末端的高效过滤器。

④空调设备所用的仪表、测试仪器一览表及检定报告

空调设备包括空调器及除湿机，安装在这些设备上的仪表主要有压力表、流量计、风压表等。空气净化系统的测试仪器有风速仪、风量机、微压计、粒子计数器、微生物采样器等。所有这些仪表、仪器均要列表，写明用途、精度、检定周期，并附上自检合格证书或外检合格证书。

⑤空气净化系统操作手册、SOP 及控制标准

这些内容包括由制造商提供的空调器、除湿机、层流罩等设备的操作手册、技术数据，由空气净化系统管理部门编写的环境控制、空调器操作等的 sop，以及控制区温度、湿度、洁净度的控制标准。

⑥高效过滤器检漏试验

5、空气净化系统的运行确认（是为证明空调净化系统是否达到设计要求及生产工艺要求而进行的实际运行试验。）

注意：在运行确认阶段，所有的空调设备必须开动，与空调系统有关的工艺排风机、除尘机也必须开动，以利于空气平衡，调节房间的压力。

1、空气净化系统运行确认所需的文件或调试报告

- ①空调设备的运行调试报告；
- ②房间温度、相对湿度记录；
- ③房间压力记录；
- ④高效过滤器风速及气流流向报告；
- ⑤空调调试及空气平衡报告；
- ⑥悬浮粒子和微生物的预检。

2、空气净化系统运行确认的主要内容

(1)空调设备的测试主要是指空调器和除湿机。

①空调器测试的项目是：A 风机的转速、电流、电压；B 过滤器的压差（初阻力）；C 冷冻水、热水、蒸汽等介质的流量（没有条件的可以不做）；D 盘管进出口压力、温度等。

②除湿器测试的项目是：A 处理风机和再生风机的转速、电流、电压、风量；B 蒸汽的压力或电加热的功率；C 再生排放温度。

(2)高效过滤器风速及气流流向测定（风速及气流流向测定可与检漏试验同时进行，记录在同一张表格上）

①高效过滤器的使用风量可按其额定风量的 60%~80%选定，风速乃指出口处的面风速，一般控制在 $\geq 0.35\text{m/s}$ 以上。若风速小于 0.35m/s ，说明过滤器已堵塞，应及时调换。

②气流流向主要用于层流工作台及层流罩的测定。主要有：烟雾法和挂丝法。

(3)空调调试及空气平衡

①风量测定及换气次数的计算 A、风速 \times 截面积法 B、直接测量法：对于测定像散流器、扩散板、百叶格等有格挡的风口而难以计算期实际面积时，用风量罩最方便。

②房间静压差测定（风压测定）应在风量测定之后进行。测定前应把所有的门都关闭，并开启房间中的排风机或除尘器。静压差的判断：相邻不同级别空间的静压差绝对值应 $>5\text{Pa}$ （ $0.5\text{mmH}_2\text{O}$ ）；洁净室与室外的压差应 $>10\text{Pa}$ （ $1\text{mmH}_2\text{O}$ ）

③房间温度、湿度测定应在风量风压调整后进行。

A 温度：当室温波动范围 $\geq \pm 0.5^\circ\text{C}$ 时，可采用 $0\sim 50^\circ\text{C}$ 的 $1/10$ 分度的水银温度计或干湿球温度计；当室温波动范围 $< \pm 0.5^\circ\text{C}$ 时，可采用上述水银温度计或 $15\sim 25^\circ\text{C}$ 的 $1/100$ 分度的水银温度计，或者采用热敏电阻式数字测温仪表。

B 相对湿度（RH）：当相对湿度波动范围 $\geq \pm 0.5\%$ 时，可采用干湿球温度计；当相对湿度波动范围 $< \pm 0.5\%$ 时，可采用氯化锂电阻式数字型测温仪表。

(4)其他测试项目

其他测试项目还有其六军运行测试、油道泄漏测试、气流流型测试、恢复能力测试、粒子扩散试验等，可

根据实际需要选取。

(5)悬浮粒子和微生物的预测定（各单位可根据实际情况取舍）

6、洁净度测定

(一)悬浮粒子测定（《医药工业洁净室（区）悬浮粒子的测试方法》）

1、测定方法(1)显微镜法(2)自动粒子计数法（需定期用聚苯乙烯胶乳进行脉冲校准及流量校准）。

2、监测：采样点数目及其布置应根据产品的生产及工艺关键操作区设置。高效过滤器装在末端，只需在工作区（离地 0.7~1m 处）设置测点；高效过滤器装在空调器内及末端为亚高效过滤器（效率≥95%），除在工作区设测点，还在每个送风口处（离开风口约 0.3m）设一个测点。

3、结果评定

(1)静态测试 洁净室（或洁净区）净化空气调节系统（空气净化系统）已处于正常运行状态，工艺设备已安装，在洁净室（或洁净区）内没有生产人员的情况下进行测试。静态条件下检测的粒子数应符合规定。

(2)动态测试 洁净室（或洁净区）已处于正常生产状态下进行测试。

动、静比=工作时动态含尘浓度/测定时静态含尘浓度

一般验证时动、静比可取 3~5 之间。

(二)微生物测定（《医药工业洁净室（区）浮游菌、沉降菌的测试方法》）

注意：①浮游菌测定的采样点及数目与悬浮粒子测定相同，即在同悬浮粒子测定时相同的测定点采样。

②沉降菌测定的设备主要是 $\Phi 90\text{mm} \times 150\text{mm}$ 玻璃培养皿。

③沉降菌测定应选择有代表性气流扰动最小的地方，将培养皿按要求放置后，打开平皿盖，使培养基表面暴露 30min 后，将平皿盖盖上，然后在 30~35℃ 的条件下（可用恒温培养箱）培养 48h 后计数。

四、纯化水系统的验证

[一]纯化水系统的安装确认

(一)纯化水系统安装确认所需文件

①由质量部门或技术部门认可的流程图、系统描述及设计参数；

②水处理设备及管路安装调试记录；

③仪器仪表的检定记录；

④设备操作手册及标准操作、维修规程 SOP。

(二)纯化水系统安装确认的主要内容

纯化水系统的安装确认主要是根据生产要求，检查水处理设备和管道系统的安装是否合格，检查仪表的校准以及操作、维修规程的编写。

1、纯化水制备装置的安装确认

是指机器设备安装后，对照设计图纸及供应商提供的技术资料，检查安装是否符合设计及规范。纯化水处理装置主要由机械过滤器、活性炭过滤器、电渗析、混合床、水泵、蒸馏水机等，检查的项目有电气、连接管道、蒸汽、压缩空气、仪表、供水、过滤器等的安装、连接情况。

2、管道分配系统的安装确认

(1)管道及阀门的材料

管道选用不锈钢（304、316L、321 等型号）。不锈钢材料的特点是：①钝化后呈化学惰性；②易于消毒；

③工作温度范围广。因隔膜阀便于去除阀体内的溶解杂质，微生物不易繁殖，应采用隔膜阀。

(2)管道的连接和试压

纯化水输送管道应采用热熔式氩弧焊焊接。记录焊接接头的数量，并做 X 光拍片。焊接结束后再用去离子水进行试压，试验压力为工作压力的 1.5 倍，无渗漏为合格。

(3)管道的清洗、钝化、消毒

不锈钢管道的处理（清洗、钝化、消毒）可大致分为纯水循环预冲洗→碱液循环清洗→纯化水冲洗→钝化→纯化水再次冲洗→排放→纯蒸汽消毒等几个步骤。

①纯化水循环预冲洗：准备一个贮液罐和一台水泵，与需钝化的管道连成一个循环管路，在贮液罐中注入足够的常温去离子水，用水泵加以循环，15min 后打开排水阀，边循环边排放，最好能装一只流量计。

②碱液清洗：准备 NaOH 化学纯试剂，加入热水（温度不低于 70℃）配制成 1%（体积浓度）的碱液，用泵

进行循环，时间不少于 30min，然后排放。

③冲洗：将纯化水加入贮液罐，启动水泵，打开排水阀排放，直到各出口点水的电阻率与罐中水的电阻率一致，排放时间至少 30min。

④钝化：A 用纯化水及化学纯的硝酸配制 8%的酸液，在 49~52℃温度下循环 60min 后排放。B 或用 3%氢氟酸（体积分数）、20%硝酸（体积分数）、77%纯化水配制溶液，溶液温度在 25~35℃，循环处理 10~20min，然后排放。

⑤初始冲洗：用常温纯化水冲洗，时间不少于 5min。

⑥最后冲洗：再次冲洗，直到进、出口纯化水的电阻率一致。

⑦纯蒸汽消毒：将清洁蒸汽通入整个不锈钢管道系统，每个使用点至少冲洗 15min。

上述清洗、钝化、消毒过程及其参数应加以记录。

(4)完整性试验

贮水罐上安装的各种通气过滤器必须做完整性试验。

(三)仪器仪表的校准

纯水处理装置上所有的仪器仪表必须定期校验或认可，使误差控制在允许的范围内。纯水处理常用的仪表有：电阻（导）仪、时间控制器、流量计、温度控制仪/记录仪、压力表以及分析水质用的各种仪器。需要强调的是紫外灯（UV）等应引起格外的重视，紫外灯校准的参数是：波长、光强度以及显示使用时间的时钟。

(四)操作手册和 SOP

列出纯化水系统所有设备操作手册和日常操作、维修、检测的 sop 清单。

[二]纯化水系统的运行确认

纯化水系统的运行确认视为证明该系统是否能达到设计要求及生产工艺要求而进行的实际运行试验，所有的水处理设备均应开动，运行主要的工作如下。

(一)系统操作参数的检测

①检查纯水处理各个设备的运行情况。逐个检查所有的设备，如机械过滤器、活性炭过滤器、阮水器、混合床、蒸馏水机运行是否正常，检查电压电流、压缩空气、大炉蒸汽、供水压力。

②测定设备的参数。各个设备有不同的要求，如机械过滤器主要是去除悬浮物，活性炭过滤器主要去掉有机物和氯化物，混合床去掉阴、阳离子。通过化验分析每个设备进、出口处的水质来确定该设备的去除率、效率、产量，看是否达到设计要求。水质分析的指标应根据该设备的性质和用途来定，可对照操作手册上的参数来进行。如混合床应测定其电阻率、流量、PH 值、CI 以及阴、阳离子交换树脂的牌号、数量、交换能力、再生周期、酸碱浓度和每次再生用量。

③检查管路情况，堵漏、更换有缺陷的阀门和密封圈。

④检查水泵，保证水泵按规定方向运转。

⑤检查阀门和控制装置工作是否正常。

⑥检查贮水罐的加热保温情况，纯化水可在 60~70℃左右贮藏。

(二)纯化水水质的预先测试分析

在正式开始纯化水检测（验证）之前，先对纯化水水质进行测试，以便发现问题及时解决。测试项目主要是化学指标及微生物指标，测点可选择在去离子器（或反渗透装置、蒸馏水机）出口处。

[三]纯化水系统的监控（验证）

纯化水系统按照设计要求正常运行后，记录日常操作的参数，如混合床的再生频率，活性炭的消毒情况，贮水罐充水及放水的时间，各用水点及贮水罐进口水的温度、电阻率，然后安排监测，即狭义上的“验证”。这里所说的监测是指纯化水系统新建或改建后的监测。

纯化水的验证分为初期验证和后期验证两个部分或阶段。

(一)纯化水的初期验证

纯化水系统按设计要求安装、调试、运转正常后即可进行验证。验证需 3 周，包括 3 个验证周期，每个验证周期为 5 天（5 个工作日，也可定为 7 天）。

1、取样频率

每次取样前，必须先冲洗取水口，并建立起采样规程，以后使用时亦按此办理。

- ①纯化水贮水罐，在 3 个验证周期内天天取样，并记录水温。
- ②总送水口，在 3 个验证周期内天天取样，并记录水温。
- ③总回水口，在 3 个验证周期内天天取样，并记录水温。
- ④各使用点，每个验证周期取水 1 次，共 3 次（重新取样除外）。记录使用点水温。

2、纯化水合格标准

合格标准及分析方法应按照中国药典或企业内控标准。全部取样点每次取样均需做微生物测试；每个使用点每个验证周期测一次化学指标，全部验证共测 3 次化学指标。

3、重新取样

由于取样、化验等的因素，有时会出现个别取样点水质不合格的现象，这时必须考虑重新取样化验。

- ①在不合格的使用点再取一次样。
- ②重新化验不合格的指标。
- ③重测这个指标必须合格。

(二)纯化水的后期验证

纯化水的后期验证应根据日常监控程序（见下表）完成取样和测试。该阶段将持续一年的时间，而且是紧接着初期验证进行。积累所有数据后加入到初期验证的报告中。

1、取样频率

纯化水日常监测计划

采样点	管道连接方式	系统运行方式	测试状态	采样频率	监控指标
最远处使用点的回水支管	并联	批量式或连续式	生产	每天 1 次	化学、微生物
送回水总管及支管	并联	批量式或连续式	生产	每周 1 次	微生物
各使用点轮流采样	并联	批量式或连续式	生产	每月 1 次	微生物
	串联	批量式或连续式	生产	每周 1 次	微生物
最远处用水电	串联	批量式或连续式	生产	每天 1 次	化学、微生物
贮罐	并联	批量式	生产	每个周期 1 次	化学、微生物
	串联	连续式	生产	每周 1 次	化学、微生物

2、测试指标和合格标准

- ①化学指标：符合中国药典标准或各厂内控标准。
- ②微生物指标：不大于 100CFU/ml。
- ③细菌学指标：符合中国药典标准或各厂自定的标准。
- ④TOC 指标：应小于 500×10^{-12} 。

3、重新取样

同纯化水的初期验证。

※纯化水系统验证的周期

- ①纯化水系统新建或改建后（包括关键设备和使用点的改动）必须作验证。
- ②纯化水正常运行后一般循环水泵不得停止工作，若较长时间停用，在正式生产 3 个星期前开启纯化水处理系统并做 3 个周期的监控。
- ③纯化水管道一般每周用清洁蒸汽消毒一次。
- ④纯化水的日常监控见上表。

五、压缩空气的验证

(一)概述

对压缩空气进行有效过滤几乎是所有制药工业领域不可缺少的。由于压缩空气在小容量注射液生产过程中与安瓿内壁直接相接触。因此，在系统的设计、设备的选型、施工安装、运行维修等各个方面应采取一些必要的措施来满足 GMP 和药品生产的要求。

空气压缩机分类



随着医药工业的发展，在行业中较多使用较为先进的容积式空气压缩机（螺杆机）。其结构主要由一对阴阳转子及壳体组成。与往复式压缩机不同，它以回转的方式压缩空气，其工作过程可分为3个阶段：吸气阶段、压缩阶段、排气阶段。

未经处理的压缩空气中存在着大量的水分、尘埃、磨损粒子、细菌，甚至是变质的润滑油，所有这些污染物混合在一起形成一种肮脏的腐蚀性油泥，这种油泥通常呈酸性，快速磨损气动设备，堵塞阀门和通气孔及腐蚀管路系统，危及药品内在质量。因此必须严格控制压缩空气的水分、油分和尘粒数。

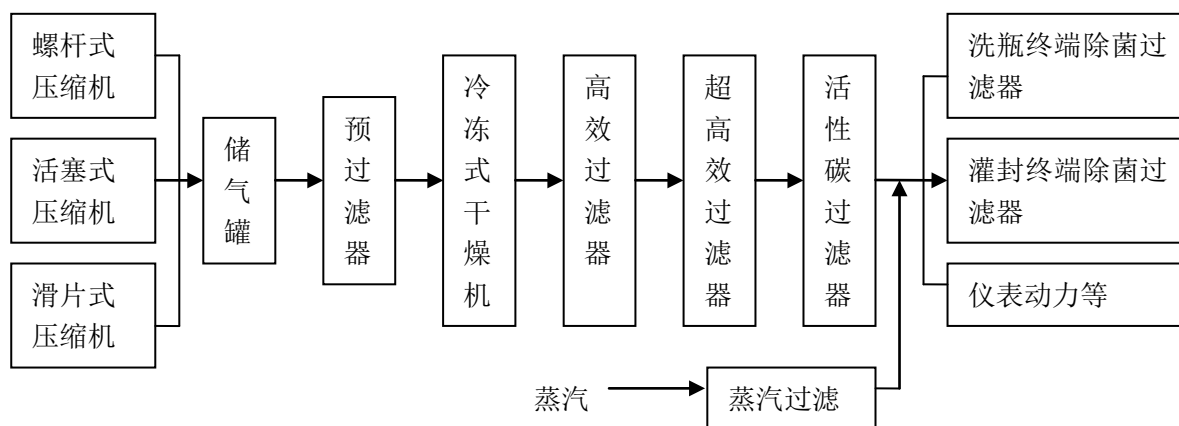
通常采用冷冻式干燥器，使压缩空气中绝大部分水气、油气，经冷冻降低至一定的结露点温度形成液态，使其有效去除，最后经高效过滤器去除尘粒、油污等杂质。

(一)验证目的

确认压缩空气符合预定质量，并在设定工艺条件下不污染药液。

(二)验证内容

1、系统流程



(1)预过滤器 用于去除液态水和油污，精密达 3 μ m，效率达 99.9%。

- (2)冷冻式干燥机 使压缩空气中的尘粒、油滴、水滴，经冷冻机降低至一定的结露点温度，形成废液除去。
- (3)高效过滤器 去除油污、液态污水和微粒，精度可达 1μm，油雾含量少于 0.1 mg/m³。
- (4)超高效过滤器 去除油污、水和微粒，精度可达 0.01μm，油雾含量少于 0.01 mg/m³。
- (5)活性炭吸附过滤器 作后置过滤器，吸附除油过滤器不能除去的油蒸气。
- (6)终端过滤器 根据产品工艺要求而定。
- (7)气体输送管道 采用 304 或 316 不锈钢材质。

冷却水水质要求如下。

- ①总硬度：以 CaCO₃ 表示，应小于 100 mg/L。
- ②pH 值在 6.0~8.0 范围内。
- ③悬浮物不超过 50 mg/L。

国际标准组织 ISO8573.1 对压缩空气制定出标准如下表

品质标准	杂质颗粒大小/μm	水在 686KPa 下的压力露点/℃	油（包括蒸气）/mg • m ⁻³
1	0.1	—70（0.3）	0.01
2	1	—40（16）	0.1
3	5	—20（128）	1.0
4	15	+3（940）	5
5	40	+7（1240）	25
6	——	+10（1500）	——

部分企业根据剂型工艺要求，参照 ISO8573.1、CLASS1.3.1 或 ISO8573.1CLASS1.4.1 等标准而制定企业内控标准。

测试仪器、型号及供应商，举例如下。

①露点

- A 英国 Alpha 公司，SADPu 型快速自动露点仪及 SADPu-D 型数字式快速露点仪；
- B 南京英格玛仪器技术有限公司 DM70 型手持式露点仪；
- C 美国 GE 公司，HYGRO M4C 型无压露点仪，HYGRO M3C 型压力露点仪。

②微粒 美国 MST 公司，110 型粒子计数器。

③油

- A 美国江森公司，A-4000-120 型油分指示仪；
- B 德国 Drager 公司的便携手泵（Aerotest Simltan HP）加 6525903 型检测管（除测油外还能测水分、CO、CO₂）。

2、验证要点

(1)安装确认 设备安装后所进行的各种技术检查及技术资料文件化工作。主要内容如下。

- ①所有设备的台数、规格、型号、品牌与设计相符。
- ②管系各标段用材、途径、耐压等级和阀门等配件与设计图纸相符。
- ③相关建筑物、通风、给排水、消防设施与设计相符。
- ④环保要求得消声、油污处理、水循环等与设计相符。
- ⑤耐压件、密封容器的耐压、泄漏试验数据齐全，并符合验收规程或设计要求。
- ⑥安装单位资质证书、安装汉宫正树、压力容器生产许可证、产品合格证书等资料齐全。
- ⑦调试阶段的基础、水、电、机等项目验收报告书齐全，内容详实、签字合法（《施工验收规范》GB50275-98）。

(2)运行确认 为证明系统或设备达到预期的性能而进行的运行试验，包括下列内容。

- ①主机的供气压力、流量符合设计要求。
- ②电、水、油等介质消耗在规定范围之内。
- ③油温、油压、气温、振动、噪声、电流、功率等运行参数符合给定指标。
- ④润滑、冷却功能良好。
- ⑤负荷调节灵敏，上下载速度正常，自控部分、显示仪反映准确、可靠。
- ⑥后处理设施各级出口粉尘、水、油等指标符合预期参数，过滤器及其他处理器在有效期内。

(3)性能确认 项目与可接受标准如下表

验证项目	可接受标准
微粒	目检合格
菌检	$<1\text{CFU}/\text{m}^3$
油雾	$<0.1\text{ mg}/\text{m}^3$

注：如用计数仪直接取气体样测试，可参照层流罩内洁净气体指标确定企业内控标准。

取样及检查方法如下。

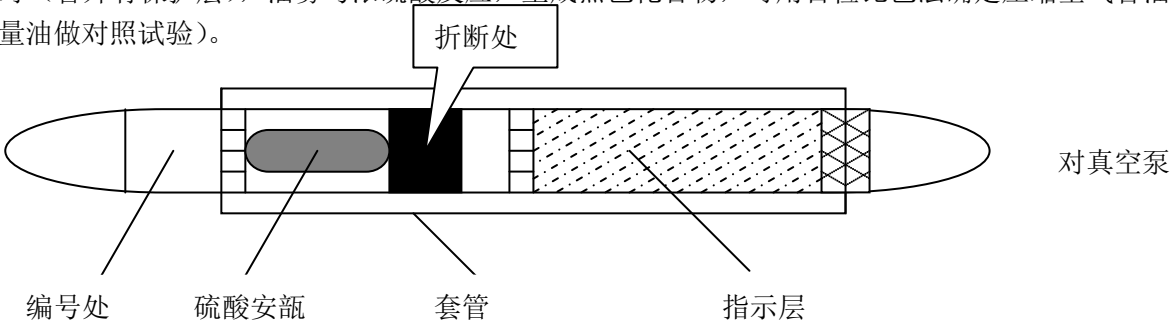
A 将 400ml 注射用水倒入抽滤瓶内，用目检法检查，在澄明度检查合格后进行下一步试验。

B 将上述抽滤瓶接入系统，保持一定压力，让气体从抽滤瓶底部缓缓通过注射用水，当通气量达 4m^3 时，盖上塞子，用灭菌锡纸包好，备检。重复取样 3 次。

C 取上述方法得到的注射用水样品 100ml，在层流操作台上测定细菌数。也可过滤 1m^3 气体，取滤膜测定细菌数。

D 其余样品再次按澄明度检查法进行目检。

E 与产品直接接触的压缩空气需作油雾检查。实施验证时可采用专用采样管（Drager Tube）并按说明书要求检查。检油管结构见下图。当定量的气体通过检油管时，油雾被吸附在有催化剂的吸附层上。将浓硫酸安瓿折断时（管外有保护层），油雾与浓硫酸反应，生成黑色化合物，可用目检比色法确定压缩空气含油量（以定量油做对照试验）。



3、压缩空气验证数据汇总表（略）

4、验证结果与评价（略）

5、验证周期

每年大修后或设备工艺变更后进行再验证。

第三节 计量器具的校准

计量器具分为 A、B、C 三类管理。

1、A 类计量器具的内容和管理

A 类是国家强制检定的计量器具和公司内最高标器，由国家计量部门校准。

(1)A 类计量器具

①公司最高计量标准（包括标准器及标准物质）。

②用于贸易结算、医疗卫生、安全防护和环境监测方面，并列入强制检定计量器具目录的工作计量器具。

③用于工艺控制、质量监测、能源及经营管理对计量数据要求高的关键部位的计量器具。

(2)A 类计量器具的管理

①强制检定的计量器具必须按规定登记造册，报当地人民政府计量行政部门备案，并向其指定的检定机构申请周期检定。

②非强制检定的计量器具应制订计量器具管理目录，确定计量器具的检定（校准）周期并在规定的周期内对计量器具进行检定（校准）。

③应严格执行计量检定规程。如无国家颁布的计量检定规程，公司可自行编制内控比对校准方法，并经质量保证部批准。

2、B 类计量器具的内容和管理

B 类是对产品质量和工艺控制有严格要求的计量器具，可自行校准。

(1)B 类计量器具

- ①用于工艺控制、质量检测中计量数据有准确度要求的计量器具。
- ②公司内部核算的能源、物资管理用的计量器具。
- ③固定安装在连续运转装置或生产线上，计量数据准确度要求较高但平时不允许拆装的计量器具。
- ④使用频率低、性能稳定的计量器具。
- ⑤作专用的通用计量器具。

(2)B 类计量器具的管理

- ①应在检定规程或内控校准方法规定的检定（校准）周期内对计量器具进行检定（校准）。
- ②通过计量器具作专用计量器具使用时，可按其实际使用需要适当减少检定项目，但须在检定证书上作出说明并在计量器具上标上醒目的限用标志。

3、C 类计量器具的内容和管理

C 类是一次性检定后可连续使用直至报废的计量器具，可自行校准。

(1)C 类计量器具

- ①对计量数据无严格准确度要求的指示用计量器具。
- ②固定安装、与设备配套不可拆卸的计量器具。
- ③国家计量行政部门有明确规定，允许一次性使用或实行有效期管理的计量器具。
- ④对计量数据无严格准确度要求的、性能不易变化的低值易耗仪器仪表。

(2)C 类计量器具的管理

国家规定进行一次性检定的计量器具及对计量数据准确度要求不高、性能不易变化的低值易耗计量器具，可在验收后投入使用。

A、B 类仪器（表）标志应包括以下内容：仪器（表）编号、校准日期、校准人员姓名、下次校准日期；C 类仪器（表）的标志应包括以下内容：仪器（表）编号、校准日期、校准人员姓名，并注明“仅供参考”。

实例：一些合资企业仪器仪表周期校准的管理方法为：数量较少、精密度较高的仪器、仪表（如校准、验证过程中使用的参照仪）送国家计量部门校准；数量多、较为通用的器具（如制药企业中普遍使用的高精度电子天平）由生产商或其服务代理商上门进行校准，因为生产商或服务代理商对不同型号器具的性能、工作状况更为了解，它所使用的校准方法也比我国统一规定的检定规程更具有针对性；大量在线控制用的仪表则由计量部门编写相应内控校准方法，如 SOP、校准指南书等并负责周期校准；另一些非关键部位的指示性仪表只作常规的检查（通常通过目检，只要运行正常即可）。

4、仪器仪表的预确认

测量参数	①确定产品检验中的最佳测量参数，以保证质量和仪表互换性的检验效率和可靠性 ②根据产品工艺确定产品在制造、试验、设备使用和修理过程中对必要参数进行检验的可靠性
测量准确度	③确定测量准确度是否符合检验效率，能否保证可靠性和互换性的要求 ④确定测量准确度指标是否符合工艺过程的最佳规范要求
仪器（仪表）的规格	⑤评定选择的仪器（仪表）和测量范围的正确性 ⑥了解并优先采用既能达到规定的测量准确度又能保证生产效率的自动化测量仪器的途径 ⑦确定所采用的仪器（仪表）能否在保证准确度的条件下减少检验工序的劳动和成本 ⑧确定是否优先采用已标准化或已鉴定过的测量规范 ⑨评定仪器（仪表）的效率是否与工艺设施的效率相适应
测量结果处理	⑩确定是否适宜采用电子计算机处理测量结果和具备标准或专用处理程序
单位制	⑪确定物理量及其单位名称和符号的正确性
测量环境	⑫评定测量条件下的劳动安全条件

5、需作仪器仪表校准的范围设备

- ①制药设备（无菌制药设备和非无菌制药设备）；
- ②动力设备（公用工程）；
- ③验证用设备；
- ④AQAI 设备（自动质量保证检查设备）。

6、仪器仪表校准的参考表

仪器（表）名称_____	编号_____			
使用部门_____	使用设备/工艺_____			
制造商/国家_____	校准报告编号_____			
一次校准结果：				
真值	实际值	允许误差	误差	校准结果
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
此仪器（表）是否需要调整？			是_____否_____	
最后校准结果：				
真值	实际值	允许误差	误差	校准结果
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
校准程序：				
仪器（表）校准规程或 SOP 名称_____				
校准用仪器_____编号_____				
下次校准日期_____				
校准者_____日期_____审核者_____日期_____				

第四节设备验证

设备验证通常由预确认、安装确认、运行确认和性能确认组成。设备的安装确认和运行确认从某种角度上来说就是安装和调试。设备的性能确认则是证明新设备对生产的适用性，是在工艺技术指导下的试生产，往往是和生产工艺验证一起完成。生产工艺验证一定要用到设备，验证完成了，设备的性能确认也就同时完成了。

一、设备的预确认

设备的设计确认即预确认，主要是对设备选型和订购设备的技术规格、技术参数和指标适用性的审查，参照机器说明书，考察它是否适合生产工艺、校准、维修保养、清洗等方面的要求，以及对供应商的优选。主要从以下几个方面选择合适的供应商：

- ①供应商在此之前提供此类设备的经验；
- ②供应商的财政稳定程度；
- ③供应商的安装保险、培训项目和试车保障；
- ④供应商的信誉；
- ⑤供应商提供技术培训的水平；
- ⑥供应商是否在所在地进行设备性能测试；
- ⑦供应商提供试车资料及测试保障；
- ⑧确认用户需求和设备生产环境；
- ⑨供应商的同类设备在其他厂家的使用经验；
- ⑩供应商能否保证执行交货期；
- ⑪对供应商成本进行分析；
- ⑫供应商对《规范》的熟悉程度。

二、设备的安装确认

(一)设备安装确认的范围方案

1、安装确认的目的

以文件形式记录所确认的设备在安装方面的要求、合格标准。证明此设备是按制造商的规范及生产工艺的

要求安装的。

2、安装确认的合格标准

①完成 IQ 必测的项目，收集整理所有的数据。

②在设备正式用于生产前，确认中发现的修正和偏差必须加以解决并得到批准。

3、各有关部门的职责

(1)工程部、设备部或指定的有关部门（也可以是设备供应商）的责任

①准备 IQ 方案和总结报告；

②执行 IQ 方案，根据需要提供测试数据，供有关部门审查；

③将数据收集到报告中，并上报批准；

④准备工程文件（图纸）；

⑤核对将来工艺所需的设备的关键参数，提供测试数据供有关部门审查；

⑥协调各有关部门；

⑦核实所有的测试已完成；

⑧建立预防性维修制度；

⑨建立仪表校准程序和时间表。校准记录可以追溯到供应商提供的标准和/或国家标准，校准报告要能够查阅。

(2)设备使用部门的责任

①配合工程部门完成确认，检查验证项目是否已完成；

②核对报告所需的测试项目是否全部完成可上报批准；

③审阅并批准验证方案、数据和最后的报告。

(3)验证小组的责任

审阅并批准确认方案、数据和最后的报告。

(4)质量保证部

审查并批准验证方案、数据和最后的报告。

4、设备的描述

描述设备的功能和运行条件，即提供适当的信息。

(三)安装确认的实施

1、检查

检查设备，将设备的技术参数记录在相应的表格中，核对设备安装是否符合设计、安装规范；检查设备安装的有关工程图纸是否齐全。

2、记录

①记录所有安装确认的审核、检查和证实的项目和内容。

②如果检查或核对试验结果不能满足要求，需完成一份偏差报告说明偏差情况，指出所采取的任何修正活动或其他适当的措施，并提交批准。

③准备被评定设备的 IQ 总结报告，概要说明设备安装确认的结果，包括解释偏离技术参数的原因，修正程序及最终合格标准。

④IQ 总结报告的组成：

A 设备基本资料。完成设备相关内容的一览表，包括技术参数、购买订单、固定资产批准书和设备操作手册。

B 工程图纸索引。

C 设备清单。指出设备安装位置、设备编号、生产厂家等，指出备品备件存放的地方和一览表。

D 电气检查表。

E 其他公用工程检查表。

F 过滤器清单

G 与药物直接接触面材料的检查。

H 润滑油表。

I 仪器（仪表）一览表。

J 标准操作程序/说明书/程序审阅。

K 设备控制系统。

(四)安装确认报告完成

证明确认方案提供的记录表中所有的试验项目都已完成，并附在总结报告上。证明所有修改和偏差已得到记录和批准，并附在报告上。请有关部门批准。

1、设备安装确认表格

(1)设备基本资料

设备名称		设备型号	
制造商		系列号	
固定资产申请号		订单号	
安装时间		安装地点	
铭牌数据：			
设备主要技术参数：			
操作手册名称		存放地点	
检查人：_____日期_____			

(2)与设备安装有关的工程图纸索引

序号	设计单位	竣工图名称	图号	图纸存放部门
检查人：_____日期_____				

(3)设备清单（包括附属设备/替换件和备品备件）

序号	附属设备/备品备件	编号	生产厂家	存放地点
检查人：_____日期_____				

(4)电气检查表

①电源

电器元件名称	供电电压	供电相数	总负载（电源）	电源面板	开关规格	保险丝尺寸
检查人：_____日期_____						

②互锁及安全装置

装置名称	安装位置	功能

检查人：_____日期_____		

③电动机连接情况

序号	电动机名称	型号	系列	电压	相位	电流	功率	转速	功能	类别
检查人：_____日期_____										

(5)其他公用工程检查表

①管道与介质

序号	管道名称	介质	服务日期	连接管路尺寸	材料	管道安装技术规范	保温材料名称
检查人：_____日期_____							

②通风、除尘系统

序号	系统	流量	温度要求	风管道尺寸	材料	风管安装技术规范	保温材料
检查人：_____日期_____							

(6) 仪表及自控系统

①仪器仪表一览表

序号	仪表代号	生产商/型号	材料	校准日期	安装位置	重要性
检查人：_____日期_____						

②确认设备控制板安装符合设计和/或制造规范

序号	名称及功能根据所列文件安装	是否根据所列文件安装	检查人/日期
1	开/关电源/启动控制		
2	指示灯		
3	报警装置		
4	微处理器/回路控制器		
5	转盘/变速/速率控制		
6	紧急停车		

注：其他安装确认的记录表格如润滑油清单、过滤器清单等略。

2、偏离和差异报告

在安装确认中发现有任何测试项目与制造商提供的说明书上的技术参数发生偏离或差异，必须进行调查，作出评价，然后完成报告。

3、设备上主要仪表的校准报告（附在其后）

三、设备的运行确认

设备运行确认（OQ）是通过记录及文件证实设备有能力在规定的限定范围和误差范围内运行。

(一)设备运行确认方案

1、运行确认的目的

工艺设备有能力在设定的限定和误差范围内运行。

2、安装确认的合格标准必须在方案中阐明

①设备必须符合在设备运行时所有操作挑战性试验要求，并覆盖技术参数设定的全部操作范围。必须审查这些数据，说明这些数据是可靠的。

②如果任何操作挑战性试验的结果不符合合格标准，必须进行调查，采取修正行动（如果适当的话），并重复挑战性试验，并对这些行动进行总结。

3、各相关部门的职责

(1)工程部、设备部或指定的有关部门（也可以是设备供应商）的责任

①准备 OQ 方案和总结报告；

②执行 OQ 方案，根据需要提供测试数据，供有关部门审查；

③将数据收集到报告中，并上报批准；

④准备工程文件（图纸）；

⑤核对将来工艺所需的设备的关键参数，提供测试数据供有关部门审查；

⑥协调各有关部门；

⑦核实所有的测试已完成；

⑧建立预防性维修制度；

⑨建立仪表校准程序和时间表。校准记录可以追溯到供应商提供的标准和/或国家标准，校准报告要能够查阅。

(2)设备使用部门的责任

①配合工程部门完成确认，检查验证项目是否已完成；

②核对报告所需的测试项目是否全部完成可上报批准；

③审阅并批准验证方案、数据和最后的报告。

(3)验证小组的责任

审阅并批准确认方案、数据和最后的报告。

(4)质量保证部的责任

审查并批准验证方案、数据和最后的报告。

4、设备描述

描述设备的名称、安装地点和使用目的，并描述所需的工艺过程。

(二)设备运行确认的实施步骤

1、检查仪器仪表的情况

①指出需监控的参数，包括可接受的范围或限制界限。

②所有重要的测量和监控装置，用文件记录其运行状况。

③以文件记录所有校准测试。

2、机器初步检查

查阅供应商的操作手册，完成机器启动的检查，检查项目根据设备而定。

3、运行操作检查

(1)列出机器运行的操作标准或参数

①运行确认开始前列出所有的关键操作参数及其相应的机器功能。

②关键的操作参数对设备的能力以及是否能满足工艺条件等有极大的影响。可以通过挑战性试验来证明此功能的适合性。

(2)机器运转检查

①机器启动和停止的检查。

②电气/转速检查。

③公用工程及介质（如压缩空气、氮气等）的检查，检查压力、流量等是否符合生产规定。

(3)功能测试

功能测试又叫挑战性试验，其目的是证明该设备能按照本身固有的特征正常运行。如证明：

①控制开关功能的可靠性；

②设备传感器功能的可靠性；

③试验安全和报警装置；

④设备的运行结果是否与期望值一致，是否达到了应有的功能。

4、偏离和不符合的纠正行为

在确定中发现任何不符合技术参数的关键项目存在，必须进行调查，作出合理的解释，并对采取的纠正行动加以记录，对纠偏行动的结果作出评价，归入最后的报告。

(四)运行确认报告完成

证明确认方案提供的记录表中所有的试验项目都已完成，并附在总结报告上。证明所有修改和偏差已得到记录和批准，并附在报告上。请有关部门批准。

四、设备的性能确认

①在设备模拟生产运行或安慰剂或实物生产运行中观察设备运行的质量、设备功能的适应性、连续性和可靠性。

②检查设备实物运行时的产品质量，确认各项性能参数的符合性。

③检查设备质量保证和安全保护功能的可靠性。

④观察设备操作维护情况，检查设备的操作是否方便灵活；是否符合人机工程学；机构装拆（换品种和清洗时）是否方便；操作安全性能是否良好；急停按钮、安全阀是否作用。

⑤观察设备清洗功能使用情况，检查设备清洗是否彻底，是否影响其他环节，是否渗漏等。

举例：假设企业计划购买一台制粒机

一、预确认/设计确认（DQ）

1、明确采购目的

首先应明确该设备的采购是为了片剂生产还是胶囊的填充物制备，然后才能再在此基础上具体展开对采购过程及最终结果的需求分析，明确具体内容是什么。

2、需确认的内容

(1)供应商的资格设定

①了解供应商在同行中的排位水平、效益状况，是否有与国家法规或地方法规相违背的生产状况，交货期的长短。

②安装时需要提供现场指导或培训的技术人员数量、资格以及将来在日常使用中需提供定期维护的周期、项目、费用。

③此种设备是否已有厂家在使用，生产实际使用性能情况如何；有哪些厂家大中型企业在使用；是否为知名品牌；市场上质量信誉度如何；已生产的该种设备的年限及数量（此时应考虑同类型但不同型号的设备在内），同时应设立该厂家是否为医药机械生产厂或为药厂生产设备的要求。

(2)材质的考核内容

①现在通常使用或拟以后将要使用的清洁剂、消毒剂预备直接接触或可能会触及的部位材料的相互作用情况。

②材质的试验证明，如脱落性、组分状况及其所含相关成分的排出可能性。

此部分内容可以由厂家提供检测报告来证明。

(3)设备结构的考核内容

此部分中涉及的内容有：设备得高度、体积，与拟使用厂房的匹配状况，上料的安全性与方便性；是否要将颗粒自动转移或将颗粒转入其他容器；压缩空气或干燥气体的供气方式，是内部自给或外部供给。清洁的方式是否为 CIP；是否有清洗剂不能冲洗到的部位。同时还应考虑在日常维护和使用中是否有不便于操作和维护的设计，是否为简易的卡扣式锁合。

(4)零备件及计量仪表的状况

①是否有易损耗的配件，设备购买时所应配备的零件，损耗件的寿命要求，供货要求，与现有设备的通用性要求。

②计量仪表的设计内容：关键仪表（对产品质量有直接影响的仪表）的校验可行性及仪表本身的质量可靠性，是否需为现行使用设备中同型号的。

(5)设备技术参数的需求状况 应针对该设备将来拟使用的范围，设立需要考虑的技术参数，如设备的生产能力、容量、产量、搅拌速度、喷液速度、进风量及可调节程度等。

3、接收标准的确定

应依据 GMP 条款，将生产产品的特性、公司的生产环境等综合考虑，设定接收标准，这种标准必须是预先设定的。这些接收标准应针对需确认的内容逐条设定。

4、明确确认的步骤

①公司的投资状况分析，分析设备的费用，厂房及公用设施的投资计划及可行性。

②设备使用范围的产品情况分析，分析产品对材质、结构及性能的要求。

③生产厂家的调查。这些调查应是基于市场分析后，对已确定的首选厂家进行。这些资料可以从厂家生产产品的检测部门获得或从厂家的设备使用手册中或补充合同中获得。

④FAT。此种测试应是预确认中的内容之一，是减少或避免设备购进后，在使用和维护中出现过多的问题应当考虑的因素。这种过程主要是针对拟定该设备的性能要求及厂家的承诺而进行的。是使用与将来生产产品性质相似的产品或空白产品（物料除主料外，应与正式产品一致），对将所购设备进行实际考查的过程。

5、批准

批准必须基于确认的内容满足接收标准。其中若有修改或变更，出现此种修改或变更须按规定程序提供有效数据支持并得到批准。此确认的批准同其他确认一样，应至少包括使用部门及质量部门。

二、安装确认

(一)主要目的

①保证设计确认已经完成，相应的文件已经归档。

②确保该设备的规格符合设计确认中所规定的用户要求及已获批准的变更控制。

③检查并确认该设备是否符合供应商的安装要求。

④检查并确认该设备是否符合药品生产管理规范的相关要求。

⑤编写一份说明正在安装的设备或部件的主要特征的报告。

⑥检查并确认是否具备足够的信息，来保证设备可以安全、有效、持续的运行并得到正确维护。

⑦确保在实施运行确认之前，已经辨别出哪些仪器需要校正。

⑧确保该设备处于令人满意的状态，可以实施运行确认。

⑨对附属设施的确认是从该设施与设备的连接处开始。

(二)安装确认涉及的主要内容

①设备鉴别的内容。

②必须具备的书面资料种类。

③设备所需公用系统的条件。

④主要部件的性能规格。

⑤润滑剂的性能。

⑥主要部件的材质。

⑦安全措施或装置。

(三)安装确认的草案内容

①概要。此部分可以作为草案的封页。主要介绍设备的使用区域，是何种设备，目的/目标说明，确认范围描述，建议的日期及批准表等等。

批准表中列出准备人、审核人、批准人的姓名、职位及签名。

②目录。列出草案中涉及所列的章节标题即页数。

- ③偏差/变更表。列出在草案批注后的事实/过程中出现的偏差或变更的内容、原因、支持的理论依据或数据以及批准表。
- ④目的与范围。
- ⑤需确认的内容（参见前面要求）。
- ⑥待确认内容的接收标准。此部分应在验证开始前，针对每一确认项目制定出明确的接收标准。
- ⑦必要的名词解释或缩写词含义。
- ⑧确认内容的结果。
- ⑨附表。

(四)举例

快速混合制粒机的 IQ。

1、概要

安装确认（IQ）文件、草案批准表与最终审批表分别见下表：

安装确认（IQ）文件

题目：快速混合制粒机	文件编号：V0080IQ 修订号：	
部门/区域：生产车间操作室		
设备名称：快速混合制粒机		
目的/目标：符合片剂及胶囊各相关的湿法制粒要求		
建议日期：	开始：	完成： 报告：
试验对象（范围）描述： SM-150 快速混合制粒机		

草案批准表

草案的批准			
批准	职位/姓名	签名	日期
起草	设备维修组长/		
核准	生产部产品主任/		
审批	验证部主任/		
审批	QA 主任/		
审批	维修部主任/		
审批	生产厂长/		
审批			

最终审批表

安装确认的最终审批			
职位	姓名	签名	日期
质量部主任			
维修部主任			
生产厂厂长			
验证部主任			

评估意见和结论：

签字：

日期：

2、目录

概要（封页）

确认批准表
 目录
 偏差/变更表
 目的与范围
 需确认的内容
 接收标准
 名词解释与缩写词含义
 确认内容的结果
 附表

3、偏差/变更表

VCC 编号	收录人	简要说明	日期

4、目的与范围

- (1)目的 确认是依据 GMP 待生产及产品特性的，针对 SM-150 型快速混合制粒机建立安装确认书面资料以证明符合相关要求。
- (2)范围 本验证是针对新购置的 SM-150 快速混合制粒机在湿法制粒中的配置状况及运转空间而进行。

5、安装确认内容

- (1)设备的鉴别内容 该部分是以目视法检查设备的识标/标示。

目视法检查设备的识标/标示

项目	验证结果	备注
与药品接触部位的材质	部位/材质/证书	
设备辨别号码（如系列号）		
本公司财产编号：		
型号		

核查人_____日期

- (2)基本资料检查 目的：检查是否有各种必需的书面资料。

资料检查

项目	有	无	备注
制造商提供的设备操作手册	√		编号×××存于设备档案中
制造商提供辅助设备的操作手册		√	编号×××无辅助设备
制造商提供维护保养手册	√		编号×××存于设备档案中
设备结构图	√		编号×××存于设备档案中
机器合格证	√		编号×××存于设备档案中
安全合格证		√	编号×××非压力容器
标准操作规程	√		编号×××存于设备档案中
清洁方法	√		编号×××存于设备档案中

(3)设备所需外部支持条件确认

- ①目的：确认设备的安装是否符合原设计的条件。

②确认方法

- A、电源：核查电压、电流是否符合要求（分别测 3 次）。
- B、对照设备结构图，检查组装的吻合及损坏情况，如有异常时，应进行调整或修复。
- C、检查该设备的备品备件等辅助器材，并列出清单。

公用设施检查

项目		验证结果		备注
		实测值	是否合格	
电源电压/V	第 1 次			由电源处量测 安装需求： ____相____V±10%
	第 2 次			
	第 3 次			
电流强度/A	第 1 次			由电源处量测； 安装需求： 满程____A
	第 2 次			
	第 3 次			
压缩空气		配有脱水油、过滤等空气设备净化设备		

目视检查

项目	合格	不合格	
主刀（混合叶片）			检查有无受损
主刀固定			检查有无受损
切刀			检查有无受损
切刀固定			检查有无受损
主刀固定通气			检查导气连接管与桶内通气口
主刀固定通气管道空气滤器			检查有无受损
出料			检查有无受损
计时器			检查有无受损

检查人_____日期_____

核对人_____日期_____

验证用辅助仪器检查

配合检查的辅助仪器	财产编号	最近校正日期
Multitester		
气体流量计		

(4)设备主要部件的规格确认

①目的：确认这些主要部件的规格是否适当。

②确认方法：A、检查供应商提供的保证书；B、实际检测。

部件的规格确认

项目	设计要求	实际结果	备注
混合桶	容积：150L		
混合系统	混合片的转速：172/114r/min		
马达	功率：50Hz，5KW		
制粒系统	切刀速度：3440/1720r/min		

(5)主要部件的材质确认

①目的：确认设备主要部件的材质的适当性。

②确认方法：A、与原设计核对；B、提供材质保证单。

部件的材质确认

项目	要求	实际结果	备注
机台	304 不锈钢		
混合桶	304 不锈钢		
混合桶盖	304 不锈钢		
混合叶片	304 不锈钢		

切刀	304 不锈钢		
空气过滤器	304 不锈钢, 0.5μm 滤孔		

检查人_____日期_____

核对人_____日期_____

(6) 润滑剂的确认

- ①目的：确认润滑剂对产品或设备可能造成的影响。
 ②确认方法：A、从供应商资料证实使用部位；B、核查润滑剂的保证书。

润滑剂的确认

施用部位	类别	位置	制造厂	检查结果	备注
链条	链条油	内部			
轴封	机油 30 [#]	油池			

(7)安全措施或装置

目的：核对设备系统的安全性。

安全措施或装置确认

类别	项目	要求	检查结果	备注
控制系统	调压阀	可调		
	压力表	能显示		
安全装置	空压不足	不起动		
	混合桶盖未盖好	不起动		
	过压保护	自动解压		

6、接收标准

- ①设备或系统上应附有适当的识别标示。
 ②基本资料检查：检查设备应备的资料必须齐全，如有短缺应予以补齐。
 ③设备的外部支持：所需之公用设施及控制器符合设计要求。
 ④主要部件的规格确认：符合原设计所需。
 ⑤材质确认：设备上与药品直接接触的部位的材质及配备装置应符合《规范》及设计要求。
 ⑥润滑剂：无毒，与药品直接接触部位或可能接触此部位及药品的地方所使用的润滑剂为食用级。
 ⑦安全：符合生产环境及国家法规要求。

7、名词解释/缩写词含义（略）

8、安装确认结果说明

说明此确认过程中是否依草案计划进行。如有偏差或变更应对此给与说明，并对是否通过或需补充的内容加以说明。

9、附表

偏差调查表

偏差编号：_____

签字：_____

偏差说明：
可能的原因：

计时器	是否对操作及工艺有关键性影响	
	厂牌	
	型号	
	类型	
	序号	
	量程时间范围	
	最小刻度	
	装置位置	
	校正周期	
	上次校正时间	
	电流计	用途
是否对操作及工艺有关键性影响		
厂牌		
型号		
类型		
序号		
量程时间范围		
最小刻度		
装置位置		
校正周期		
上次校正时间		
电压计	用途	
	是否对操作及工艺有关键性影响	
	厂牌	
	型号	
	类型	
	序号	
	量程时间范围	
	最小刻度	
	装置位置	
	校正周期	
	上次校正时间	
空气流量计	用途	
	是否对操作及工艺有关键性影响	
	厂牌	
	型号	
	类型	
	序号	
	量程时间范围	
	最小刻度	
	装置位置	
	校正周期	
	上次校正时间	

检查人_____日期_____

核对人_____日期_____

2、各个控制部件的确认

(1)控制器的确认

- ①目的：确定各开关及控制器能正常发挥功能。
- ②接收标准：开关各键及控制器时，能得到应有的响应。
- ③试验方法及记录

压缩空气系统确认

项次	项目	原设计标准	实测	是否合格	注
1	轴封压力调整阀	可调节至 0.3MPa 以上			
2	压缩空气总调整阀压力	>0.4MPa			
3	主、切刀气室	应有空气吹出			
4	气压式微动开关测试：将排料口盖打开，气压式微动开关的通气管抽出，然后开闭排料口盖子	气压式微动开关 A 位应有空气吹出			
5	排料气缸测试：在排料口盖开闭状态下	排料气缸应能由控制盘的排料旋钮作开、关之动作			
		若排料口盖打开，则无法操控			

检查人_____日期_____

核对人_____日期_____

(2)切刀系统测试

切刀系统测试

项次	项目	测试方法	规格值	实测值	是否合格	
					是	否
1	运转电流/A	以三用电表校		1		
				2		
				3		
				平均		
2	低速运转转速/ $r \cdot \min^{-1}$	以闪频式测速器测试	1680~1800	1		
				2		
				3		
				4		
				5		
				平均		
3	高速运转电流/A	以三用电表校				
4	高速运转转速/ $r \cdot \min^{-1}$	以闪频式测速器测试	3480~3600	1		
				2		
				3		
				4		
				5		
				平均		

检查人_____日期_____

核对人_____日期_____

(3)主刀系统测试

主刀系统测试

项次	项目	测试方法	规格值	实测值	是否合格	
					是	否
1	低速运转电流/A	以三用电表校		1		
				2		
				3		
				平均		
2	低速运转转速/ $r \cdot \min^{-1}$	以闪频式测速器测试	1680~1800	1		
				2		
				3		
				4		
				5		
				平均		
3	高速运转电流/A	以三用电表校				
4	高速运转转速/ $r \cdot \min^{-1}$	以闪频式测速器测试	3480~3600	1		
				2		
				3		
				4		
				5		
				平均		

检查人_____日期_____

核对人_____日期_____

(4)测试用仪器确认

仪器名称	三用电表	测速计
编号		
最近一次送校正时间		
最近一次送校正时间		

3、全机空车系统确认

①目的：确定整个系统能正常运转。

②接收标准：见下表。

③测试方法：在开始空车确认前应检查标准操作规程、技术手册、维修规程及清洁规程的草案已经确认。通过此阶段工作可检查标准操作规程，对维修规程及清洁规程的合理性运行评价，必要时作适当的修改或调整。

全机空车系统确认

项次	动作	应有影响	实测	是否合格	备注
1	打开主电源	主电源灯亮，电压表指示使用电压			
2	打开操作电源	操作电源灯亮，计时器显示			
3	主刀低速开	低速指示灯亮，主刀低速均各顺时针转动			
4	主刀高速开	应不能直接切换到低速			
5	主刀关	主刀停止转动，指示灯熄			
6	主刀高速开	高速指示灯亮，主刀均顺时针转动			
7	主刀低速开	应不能直接切换到高速			
8	主刀关	主刀停止转动，指示灯熄灭			
9	切刀低速开	低速指示灯亮，切刀低速顺时针转			

		动，检视转动方向是否正确			
10	切刀高速开	应不能直接切换至高速			
11	切刀关	切刀停止转动，指示灯熄灭			
12	切刀高速开	切刀高速顺时针转动，目视转动方向是否正确			
13	切刀低速开	应不能直接切换至低速			
14	切刀关	切刀停止转动，指示灯熄灭			
15	主刀及切刀任选一速度开后	计时器开始计时			
16	运转中切换主刀及切刀之速度	不能于运转中切换			
17	停止主刀及/或切刀之速度	计时器为暂停状态；主刀及切刀回复转动后计时器才回复继续计时			
18	计时器到达设定之时限	全机停止运作，计时器显示设定时间			
19	运转中，若主刀及/或切刀马达过载	全机停止运作			
20	运转中打开桶盖	全机停止运作			
21	运转中找开排料口	全机停止运作			
22	运转中压下紧急停止	全机停止运作			
23	运转中气封压力低于 $2 \times 10^5 \text{Pa}$	全机停止运作			

注：试前先打开压缩空气，计时器设定于 3min。

计时器之准确性用秒表测定 3 次。

A 秒表号码：_____ B 秒表校正周期_____

C 秒表上次校正日期：_____ D 测定结果_____

计时器校验记录

设定时间/min	实测值			平均±标准差
	第一次	第二次	第三次	
5				
10				
15				

检查人_____日期_____

核对人_____日期_____

四、性能确认 (PQ)

PQ 是对设备在负载情况下运行性能的确认，是考核设备在预计的极限负载状况下（最大或最小）进行确认各仪表及运行性能满足需要的程度。若为新型设备，或设备运行状况不能确定，波动性大，可以用色素在空白物料中混合均匀程度来衡量。使用空白料的性质应尽可能与拟投入使用的产品相似。若有同型号或与原型号功能相似的设备，且产品质量特性较为稳定时，可以用实际产品直接进行确认，此时产品验证与设备性能确认合二为一，同步进行。

举例：快速混合制粒机的性能确认
仍以制粒机为例，列举确认内容。

(-)确认所使用的材料

测试用材料

项目	名称	成分	数量/kg
		无水乳糖	46.28
1	空白	微晶纤维素 102	0.20

		硬脂酸镁	0.52
2	色料	蓝色 1 号	0.025
3		黏合剂	× × × kg

(二)测试方法

测试方法

步骤	方法	应有现象	是否	合格	备注
			是	否	
1	将主刀与切刀的叶片固定于混合桶内				
2	关闭出料口				
3	空白原料粉末加入混合桶中至最大负荷	记录添加之重量			添加 kg
4	加入色料，加上桶盖并扣紧	记录添加之重量			添加 kg
5	打开电源启动马达，并设定计时器，按下主刀慢速开关，开始混合至计时器停止				
6	打开桶盖，检测色料分布情形	色料应均匀分布			
7	再盖紧桶盖，由桶盖上的加料口加入黏合剂，启动主刀（慢速）及切刀	记录添加之重量			添加 kg
8	视察电流计所示的电流强度	读数应逐渐加大			
9	电流强度读数达__A 时，打开排料口排出颗粒	药粉应形成适当大小之颗粒			
10	关闭电源，准备清洁设备				

检查人_____日期_____

核对人_____日期_____

取样、检测部分内容同工艺验证设立方法。

第五节设备的清洁验证

设备清洗有自动清洗和人工清洗两种方法，或者两种方法的结合。

一、**概念：**所谓清洗是从工艺设备或贮存设备中清除污染物的工艺过程，以保证设备能够安全地进行下一步的产品生产，它包括清洗、消毒和贮存。

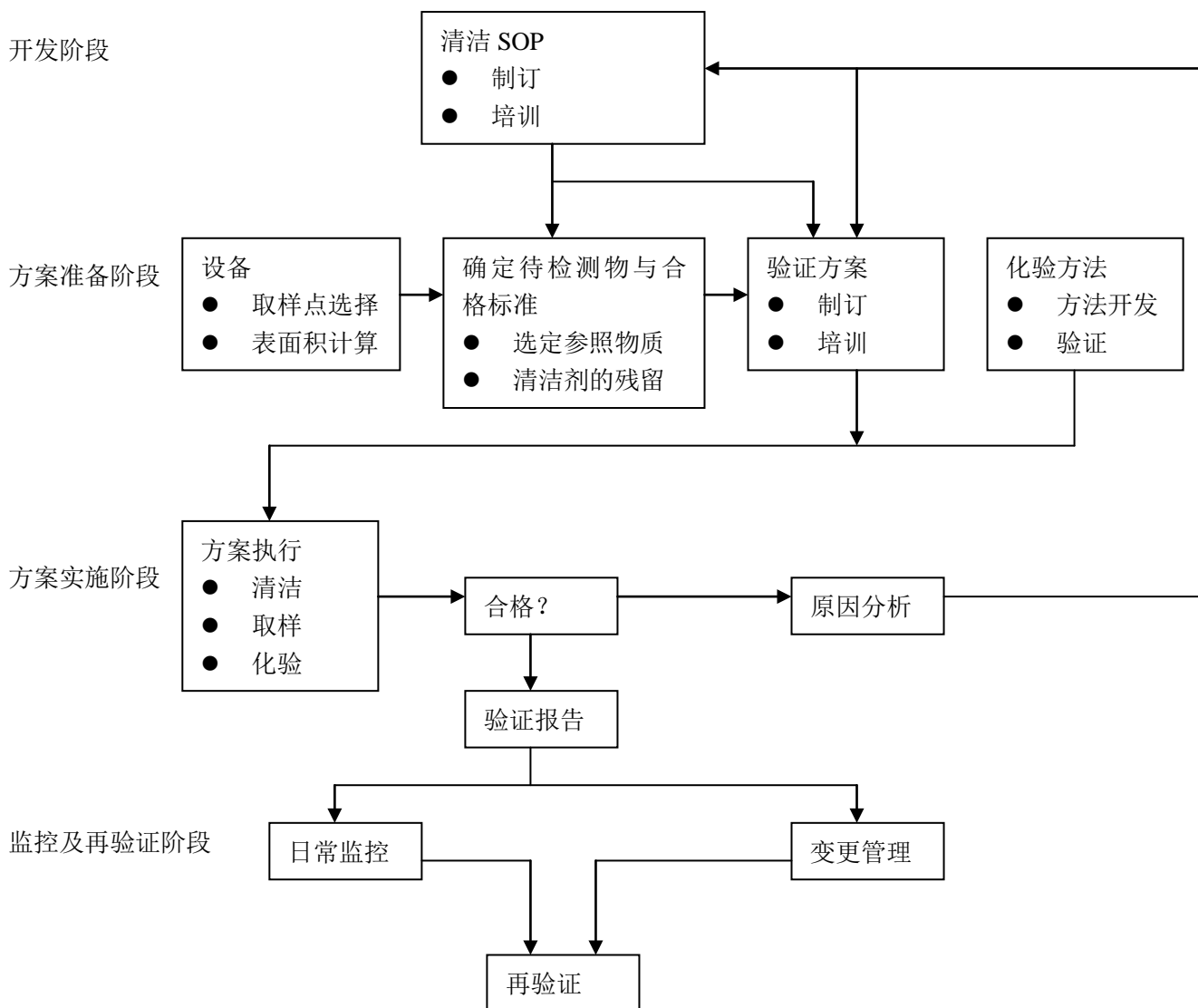
二、**目的：**是通过测试证明该设备的自动清洗程序（CIP）或人工清洗程序能够清除设备部件上的活性药物残留物，并达到可接受的合格标准，并证明此清洁程序具有稳定性和重演性。

三、设备清洁验证中常用的术语

①人体接触剂量限度（SEL，Subject Exposure Limit）：指一个没有药理学和毒理学经验的人可以接触的某一药物的暴露剂量。

②允许残留浓度（ARL，Allowable Residual Limit）：指某一设备经清洗后，其表面残留的药物（或清洁剂）的最大允许量。

③活性成分（API，Active Pharmaceutical Ingredient；或 ADS，Active Drug Substance）：指在某一药物中代表效用的物质。



清洁验证流程图

四、验证设计

(一)验证次数

①必须经过连续 3 次成功的试验。若能证明活性药物和清洁剂的残留物均在可接受限度内，清洁验证方可认为是成功的。

②对新产品进行评价，决定是否需要额外的清洁验证研究项目。假如该产品证明是最难以清洁的和在使用同一设备的所有产品基质中允许残留浓度 ARL 是最低的物质，那么在前 3 批产品试验中必须要对设备清洁程序的验证进行评价。

(二)清洁验证可接受标准

3 次连续的验证中所收集的样品测试结果，必须都符合允许值。

1、棉球擦拭取样法

(1)对非专用设备 与产品接触的设备表面上取得样品必须符合活性成分 API 和清洁剂的允许残留浓度 ARL。

(2)对专用设备 只需对清洁剂的允许残留浓度 ARL 进行测定。

(3)允许残留浓度 ARL 的计算

$$ARL = SEL \cdot VSF \text{ (验证安全系数)}$$

式中，SEL 是指 1 天内 1 个病人在服用 1 种药物时，另 1 种药物的残留物在该药物中的最大允许量。

2、冲洗水取样法

- (1)对非专用设备
- ①最后一次冲洗水中的活性成分 API 浓度必须小于等于根据 SEL 计算出来的允许残留浓度 ARL 值。
- ②最后一次冲洗水中清洁剂（溶剂）的浓度必须小于等于药物评价部门规定的允许残留浓度 ARL 值。
- (2)对专用设备 最后一次冲洗水中清洁剂（溶剂）的浓度必须小于等于药物评价部门规定的允许残留浓度 ARL 值。
- (3)允许残留浓度 ARL 的计算（一般用于容器、贮罐设备的清洗）
- $ARL=SEL \cdot VSF$ （验证安全系数）

3、微生物测试

当产品放行时需做微生物分析，其使用的设备在清洁验证时需在与产品接触设备的表面进行微生物取样机测试。棉签擦拭法的合格标准一般为 $<100CFU/10in^2$ （ $2in \times 5in, 1in=0.0254m$ ）或 $<100CFU/65cm^2$ 。

(4)残留物限度的确定

(一)残留物浓度限度 10×10^{-6} 多为发达国家生产液体制剂如溶液、乳剂所采用。其要求是规定由上一批产品残留在设备中的物质全部溶解到下一批产品中所致的浓度不得高于 10×10^{-6} 。

(二)生物学活性的限度——最低日治疗剂量的 1/1000（minimum treatment daily dosage,MTDD）

MTDD=每次给药片（粒）数 \times 每片有效成分含量 \times 每日最少给药次数

(1)将相关设备生产的所有产品列表，在表中相应位置填写 MTDD（mg），最小生产批量 B（kg），单个制剂的质量 $U_w(g)$ 和每日最多使用制剂数 D_d 。

(2)计算设备内表面积 S_A （ cm^2 ）。

(3)确定特殊部位面积 S_{SA} （ cm^2 ）。

(4)取最小批量 B 为计算参数。

(5)取上述 4 中对应产品的单位制剂质量 U_w 和日最大使用成品（制剂数） D_d 为计算参数。

（6）计算该批产品理论成品数 U $U=1000B/U_w$ 。

(7)计算一般表面残留物限度 L_d

$L_d=允许残留物总量/总面积= MTDD/1000 \times U \times 1/D_d= MTDD/1000 \times 1000B/U_w \times 1/D_d= MTDD \times B/U_w \times 1/D_d \times 1/S_{SA} \times 1000$ （ $\mu g/cm^2$ ）

(8)计算特殊表面残留物限度

$L_d= MTDD/1000 \times 1/S_{SA} \times 1/D_d \times 1000= MTDD/D_d \times 1/S_{SA}$ （ $\mu g/cm^2$ ）

可根据具体情况决定是否再除以安全因子以确保安全。

(三)肉眼观察限度——不得有可见的残留物

(5)残留溶剂的限度标准

一级溶剂——由于毒性或危害环境等原因应避免在制药中使用的溶剂。如果确实无法替代，其浓度限度见下表。

一级溶剂浓度限度

溶剂	浓度限度 $\times 10^{-6}$	原因	溶剂	浓度限度 $\times 10^{-6}$	原因
苯	2	致癌物	四氯化碳	4	毒物，危害环境
1, 2-二氯乙烷	5	毒物	1, 1, 1-三氯乙烷	1500	危害环境
1, 2-二氯乙烯	8	毒物			

二级溶剂——为动物非诱变致癌溶剂、或可能由神经毒性或致急性等不可逆转性毒性并怀疑有其他明显但可逆转毒性的溶剂。在药品生产中这类溶剂的控制标准如下表。

二级溶剂控制标准

溶剂	最大允许摄入量/ $mg \cdot d^{-1}$	浓度限度 $\times 10^{-6}$	溶剂	最大允许摄入量/ $mg \cdot d^{-1}$	浓度限度 $\times 10^{-6}$
乙腈	4.1	410	乙烷	2.9	290
氯苯	3.6	360	甲醇	30.0	3000
氯仿	0.6	60	2-甲氧基乙醇	0.5	50
环己烷	38.8	3880	甲基乙基酮	0.5	50
1, 2-二氯乙烯	18.7	1870	甲基环己烷	11.8	1180

二氯甲烷	6.0	600	1-甲基-2-吡咯烷酮	48.4	4840
1,2-二甲氧基乙烷	1.0	100	硝基甲烷	0.5	50
N,N-二甲基甲酰胺	10.9	1090	嘧啶	2.0	200
N,N-二甲基乙酰胺	8.8	880	环丁砜	1.6	160
1,4-二氧杂环乙烷	3.8	380	1,2,3,4-四氢萘	1.0	100
2-乙氧乙醇	1.6	160	甲苯	8.9	890
1,2-二羟基乙烷	6.2	620	三氯乙烯	0.8	80
甲酰胺	2.2	220	二甲苯	21.7	2170

三级溶剂——具有潜在低毒性的溶剂。

三级溶剂

乙酸	庚烷	丙酮	异丙基苯	戊烷	乙醇
乙酸异丙酯	苯甲醚	乙酸异丁酯	1-戊醇	乙酸乙酯	1-丙醇
1-丁醇	乙酸甲酯	2-丁醇乙酸异丙酯	2-丙醇	甲酸乙酯	乙酸丙酯
3-甲基-1-丁醇	乙酸丁酯	甲基乙基酮	甲酸	四氢呋喃	

一级溶剂、二级溶剂仅在不可替代的情况下用于药品生产，但不能用作清洁剂。在无法避免时，三级溶剂可作为清洁剂，其在下批生产中允许的溶剂残留浓度不应超过初始溶剂浓度的 0.5%。

(6) 擦拭工具和溶剂

药签的选择原则：

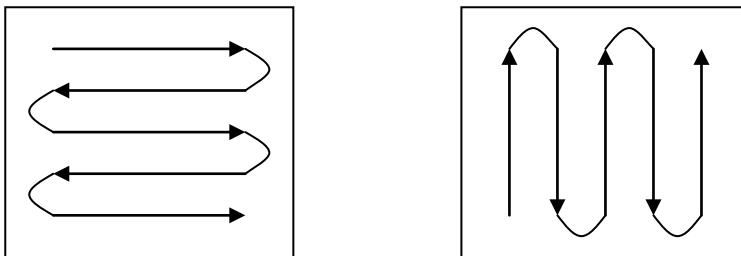
- ①能被擦拭溶剂良好地润湿；
- ②有一定的机械强度和韧性，足以对设备表面施加一定的压力和摩擦力，并不易脱落纤维；
- ③能同擦拭和萃取溶剂相兼容，不对检测产生干扰。

溶剂的选择原则：

- ①溶剂不得在设备上遗留有毒物质；
- ②应使擦拭取样有较高的回收率；
- ③不得对随后的检测产生干扰。

(7) 擦拭取样操作规程

- ①计算所要擦拭表面的面积。每个擦拭部位擦拭的面积应以获取的残留物的量在监测方法的线性范围内为原则。通常可取 25cm² 或 100cm²。
- ②用适宜的溶剂润湿药签，并将其靠在溶剂瓶上挤压以除去多余的溶剂。
- ③将药签头按在取样表面上，用力使其稍弯曲，平稳而缓慢地擦拭取样表面。在向前移动的同时将其从一边移到另一边。擦拭过程应覆盖整个表面。翻转药签，让药签的另一面也进行擦拭。但与前次擦拭移动方向垂直。



药签擦拭取样示意

- ④擦拭完成后，将药签放入试管，并用螺旋盖旋紧密封。
- ⑤按照步骤 2 润湿药签，将药签直接放入试管并旋紧密封。将该样品与其他样品一起送至试验室。
- ⑥取样完成后应在试管上注明有关取样信息。

擦拭取样也用于设备表面微生物的取样。应使用无菌的擦拭棒，按取表面微生物样的要求取样。

(8) 检验方法

检验方法应经过验证。检验方法对被检测物质应有足够的专属性和灵敏度。方法验证还包括检测限度，精

密度，线性范围，回收率试验。对用于清洁验证的检验方法的定量要求不必像成品质量检验那样严格。一般要求线性范围应达到残留物限度的 50%~150%。代表精密度的 RSD 小于 10%即可。方法的回收率可与取样的回收率结合进行。

(9)取样方法验证

取样过程需经过验证。通过回收率试验验证取样过程的回收率和重现性。要求包括取样回收率和检验方法回收率在内的综合回收率一般不低于 50%，有的企业甚至要求不低于 80%，多次取样回收率的 RSD 不大于 20%。取样过程的验证实际上是对药签、溶剂的选择、取样人员操作、残留物转移到药签、样品溶出（萃取）过程的全面考察。

验证方法如下。

- ①准备一块与设备表面材质相同的 500mm×500mm 的板材。如平整光洁的不锈钢板。
- ②在钢板上用钢锥划出 400mm×400mm 的区域，每隔 100mm 划线，形成 16 块 100mm×100mm 的方块。
- ③配制含待检测物浓度为 0.016% 的溶液，定量装入喷雾器。
- ④将约 10ml 溶液尽量均匀地喷在 400mm×400mm 的区域内。
- ⑤根据实际喷出的溶液量计算单位面积的物质质量（约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）。
- ⑥自然干燥或用电吹风温和地吹干不锈钢板。
- ⑦用选定的擦拭溶剂润湿擦拭工具，按前述擦拭取样操作规程擦拭钢板，每擦一个方块（ 100cm^2 ）换一根擦拭棒，共擦 6~10 个方块。
- ⑧将擦拭棒分别放入试管中，盖上试管盖，加入预定溶剂 10ml，加塞，轻摇试管，并放置 10min，使物质溶出。
- ⑨用经验证的检验方法检验，计算回收率和回收率的 RSD。

取样员的取样方式是产生较大 RSD 的主要原因。应尽可能采用固定的力度、擦拭速度和线路。取样员可根据擦拭棒弯曲的程度估算加在擦拭表面的压力。

五、设备清洁验证步骤

1、决定各药品中最难清洁物质

对于有多个活性成分的药品（如多组分药品、复方制剂），以最难溶解的活性成分作为最难清洁物质。

2、确定 ARL 值

根据资料或对比各药品活性成分（也是最难清洁的物质）计算 ARL 值。

3、非专用设备的清洁

如某一设备是非专用设备，各种产品在生产过程中均使用，测试要求包括：

- ①设备清洁后的目检；
- ②对选定药品某个活性成分残留物的测试；
- ③微生物测试。

4、决定设备使用后至清洁的周期

若验证中确定最大周期是 72d，那么验证试验所选择的周期必须应用到日常正常的设备清洁程序中，除非有新的验证加以更正。

5、设备的干燥、贮存和微生物测试

- ①最后清洗后，应根据贮藏条件对设备进行干燥，以防止微生物生长。干燥和贮存的程序必须与验证测试条件一致。
- ②选择最难清洁部位并以此作为取样点。
- ③清洁后的设备贮存方法须能防治污染（例如置于密闭处）。

6、分析测试方法

- ①测试仪器对 API 残留物必须有足够的灵敏度，能够测量所研究化学实体的 ARL 的浓度。
- ②测试（检验）方法必须经过验证。

7、决定取样方法

在验证前预先制订取样计划，根据提供的设备图纸来确定取样的位置，设备取样一般在设备表面目检后，采用棉签法或水冲洗来进行。如果目检过程中发现设备表面不清洁，则随后的取样就不必进行了。

棉签法的要点如下。

- ①根据设备情况决定试验中的取样方法，一般设备表面用棉签取样。
- ②假设产品残留物在设备表面分布均匀，所有取样点的测试结果不大于 ARL。
- ③棉签取样点应代表整个清洁的设备表面，并以最难清洁部位为取样点。在验证方案中应图示设备取样点位置。
- ④棉签样只能从接触产品的设备表面取得。
- ⑤棉签样的面积是 65cm^2 左右。
- ⑥取完样的棉签应放入 10ml 的溶剂中并盖紧盖子。

8、清洁验证监控

- (1)准备设备简图 为需要进行清洁验证的每个设备准备图纸，并标出棉签取样的位置。
- (2)准备设备一览表 列出设备（包括自动清洗设备和周转容器）名称、厂商、能力、型号和序列号。
- (3)记录清洗循环参数 应尽量使有关自动清洁的各项变量标准化，尽可能加以控制并测量，并记录以下参数（包括设定值和实际值）：
 - ①设备使用后的“清洗”周期；
 - ②为进行清洁而引起的设备拆除程度；
 - ③预洗参数（例如弄湿、刮除、浸泡时间、温度，溶液，用量等）；
 - ④每一清洁阶段的水质（饮用水、热水、纯化水等）；
 - ⑤洗涤时水的压力和流量、水温、水量、洗涤时间；
 - ⑥每一冲洗阶段重复的次数；
 - ⑦水冲洗的方法（例如电动喷射、浸没、手工擦洗、其他）；
 - ⑧喷淋头的数量和类型；
 - ⑨冲洗水的质量；
 - ⑩冲洗水的压力或流量、水温、水量、冲洗时间；
 - ⑪冲洗水的排水方法；
 - ⑫冲洗的次数；
 - ⑬干燥方法（例如压缩空气、自然干燥、加热）和条件（例如在环境控制区、层流下）；
 - ⑭贮存时间；
 - ⑮贮存条件（例如洁净度 100000 级）。

六、清洁程序的制订

1、清洁周期的确定

生产部门制订清洁的周期。一般需考虑以下因素：

- ①连续进行数批同品种产品或中间体的生产后；
- ②更换不同品种产品或中间体生产时；
- ③设备经过重大检修后；
- ④突发事件的发生使设备受污时；
- ⑤设备闲置超过一定时间且又需重新启用时。

2、清洁部位的确定

一般而言，根据设备的用途、设备表面的类型和特征以及设备的结构来确定设备的待清洁部位，以达到去除污染的目的。

3、清洁剂的选择

一般而言主要根据清洁剂本身不同的化学性质、去污能力、实验室的评估及以往设备清洁的经验来确定清洁剂的类型。

4、清洁工具和场地的规定

清洁程序中应注明清洁过程中所使用的工具，诸如抹布、刷子等的类型；清洁的场地也要明确，一般采用就地清洁和专用场所（清洁间）清洁两种方法。

5、清洁参数的确定

清洁程序中必须对整个清洁过程中设备的拆装操作有详细的描述；清洁过程中的技术参数应尽可能使有关手工清洁的各项变量标准化，而这些技术参数的确定应尽可能便于测量控制和记录。

6、设备的干燥和贮存

设备干燥一般采用洁净的压缩空气吹淋、自然干燥或加热干燥等方法。贮存方法须能防止污染，须明确贮存时间和贮存条件（例如贮存室的洁净度和温度、湿度要求等）。

7、清洁后的检查

检查的内容包括：①设备内、外表面清洁情况的判定，尤其应仔细检查那些关键部位和难以清洁的部位；②清洁记录是否及时、完整、清晰和规范；③清洁后的设备是否有“已清洁”的状态牌。清洁检查结束后，检查者应在检查记录表上签名认可。若在检查中发现清洁没有达到要求，则应重新对设备进行清洁。

七、验证报告的完成

清洁验证结束后，各验证部门应将自己负责部分的验证数据和资料汇总，并起草相关部分的报告，然后交验证部统一汇总，对每一部分加以复核，在此基础上起草一份完整的验证报告，送交验证委员会审批。一份完整的清洁验证报告应包括验证方案、清洁程序、设备一览表、清洁参数、分析测试数据、验证总结等内容。

八、清洁规程的再验证

- ①清洁剂改变或清洁程序作重要修改。
- ②增加生产相对更难清洁的产品。
- ③设备有重大变更。
- ④清洁规程有定期再验证的要求。

[举例 1]：大容量注射剂在线清洗验证方案

一、目的

验证本公司大容量注射剂配制和灌封生产线按清洁规程×××进行在线清洗后的清洁效果能达稳定到预定要求。

二、清洁规程

略。清洁剂为注射用水。

三、验证人员

略。

四、参照产品与限度

产品与规格

产品	规格/%	最难溶物质/溶解度	产品	规格/%	最难溶物质/溶解度
复方氨基酸注射液	5	胱氨酸/100mg/L	葡萄糖注射液	10	易溶
	8	胱氨酸/100mg/L		30	易溶
	12	胱氨酸/100mg/L		50	易溶

(一)参照产品

氨基酸产品中胱氨酸的溶解度最小，选定 12%氨基酸注射液为参照产品。

(二)限度标准

1、最终淋洗水中总氨基酸浓度不大于 10×10^{-6} ，淋洗液澄明度与不溶性微粒符合中国药典注射液通则要求，微生物计数不大于 10CFU/100ml。

2、表面擦拭取样

(1)表面残留物限度 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

(2)计算过程 实测设备总面积 S_A 为 100000 cm^2 ，特殊部位（灌封头）面积 S_{SA} 为 100 cm^2 ，最小批量 B 为 1000L。

根据公式计算普通表面残留物限度，取安全因子 F 为 10

$$L=10B/（S_A \cdot F）（\text{mg}/\text{cm}^2）=10 \times 1000/（100000 \times 10）\text{mg}/\text{cm}^2=0.01\text{ mg}/\text{cm}^2=10\mu\text{g}/\text{cm}^2$$

因该设备生产的产品均为临床营养输液，日用量都在几十克或更多，故按此计算的特殊部位残留物限度远

大于 10µg/cm²，可统一采用 10µg/cm² 的限度。

(3)表面微生物限度 不超过 1 CFU/25 cm²。

五、取样工具

普通取样瓶 500ml、无菌取样瓶 500ml、普通药签（15cm）、无菌药签（15cm）、带螺旋盖试管（15cm）、带螺旋盖无菌试管（15cm）。

六、取样溶剂

注射用水。

七、检验仪器

HP 公司 HPLC 仪，检测器为荧光检测器。

八、取样和检验方法

按 SOP××××进行。擦拭取样方法和检验方法已验证，见验证报告 R×××。

九、取样位置（图）

略。

十、取样计划

在生产 12%氨基酸注射液后按清洁规程实施清洁。

在清洗进行到最终淋洗将结束时按取样位置图的指示用普通取样瓶取两瓶各 500ml 淋洗水，用无菌取样瓶取两瓶各 500ml 淋洗水。取微生物样品时注意避免取样造成的污染。

清洁完成后按擦拭取样位置图的指示取表面残留物样和表面微生物样。应先取微生物样，后在邻近位置取残留物样。

样品应及时贴上标签，表明取样日期、取样位置号、产品名称与批号及取样目的。

填写取样记录表。（略）

验证试验应连续进行 3 次。

[举例 2]：DH-200 型卧式混合机清洁验证

DH-200 型卧式混合机清洁方案

1. 目的：通过测试证明该设备人工清洁程序能够清除设备部件上的活性药物残留物，并达到可接受的合格标准，并证明此清洁程序具有稳定性和重演性。此次验证属清洁程序文字校订后的再验证。验证过程应严格按照本方案规定的内容进行，若因特殊原因确需变更时，应填写验证方案修改申请及批准书（附录 1）报验证委员会批准。

2. 适用范围：本方案适用于 DH-200 型卧式混合机的清洁和取样。

3. 设备简介

设备编号	YS 003	设备名称	DH-200 型卧式混合机		
设备型号	DH-200	所属部门	固体制剂车间	存放位置	制粒室
生产厂家	辽宁丹东市制药机械厂		搅拌桨转数	20 转/分	
工作容积	200 升	机器外形尺寸（mm）		1582×720×1270	

4. 职责

4.1 验证委员会

4.1.1 负责验证方案的批准。

4.1.2 负责验证的协调工作，以保证本验证方案规定项目的顺利实施。

4.1.3 负责验证数据和结果的审核。

4.1.4 负责验证报告的审批。

4. 1. 5 负责发放验证证书。
4. 1. 6 负责再验证周期的确认。
4. 2 工程部
 4. 2. 1 负责仪器、仪表、量具的校正。
 4. 2. 2 负责对操作工进行机器安装、拆卸、清洗方面的指导。
 4. 2. 3 负责设备的维护保养。
 4. 2. 4 负责验证方案、报告的会审、会签。
4. 3 质量保证部
 4. 3. 1 负责拟定验证方案。
 4. 3. 2 负责验证过程中的监控和取样及验证合格标准的确定。
 4. 3. 3 负责收集各项验证、试验记录，并对试验结果进行分析后，起草验证报告，报验证委员会。
4. 4 中心化验室
 4. 4. 1 负责样品的检验，提供试验数据。
 4. 4. 2 负责验证方案、报告的会审、会签。
4. 5 固体制剂车间
 4. 5. 1 负责验证方案、报告的会审、会签。
 4. 5. 2 负责验证方案的实施。
 4. 5. 3 负责根据验证试验结果修改 DH-200 型卧式混合机清洁规程。
5. 参照产品与限度的确定
 5. 1 参照产品：本方案以使用 DH-200 型卧式混合机生产的消炎利胆胶囊为参照检测对象，在设备生产消炎利胆胶囊结束后，进行清洁验证。
 5. 2 检测对象的选择与确定

药品名称	主要检测成份	在水中溶解度	备 注
消炎利胆胶囊	脱水穿心莲内酯	不 溶	
确定检测对象	中心化验室：	年 月 日	
	质量保证部：	年 月 日	
确认	验证委员会：	年 月 日	

5. 3 残留物限度标准的确定

物理检验可接受标准	化学检验可接受标准	微生物检验可接受标准
对设备进行外观检查，不应有可见残留物和异味。	用 HPLC 方法进行检测，脱水穿心莲内酯不得超过 0.037 mg/cm ² 。	≤50CFU/棉签

5.3.1 符号说明：

MTDD 最低日治疗剂量；LSD 最大日治疗剂量；B 最小生产批量；S_A 设备与药物接触的表面积；T 残留物浓度；L 残留物限度；SF 安全系数；U_w 单位制剂的质量；MACO 最大允许携带量；n_{max} 日最多服用次数；N_{max} 每次最高给药片(粒或袋)数。

5.3.2 计算公式：

消炎利胆胶囊 MTDD=每次给药粒数×每粒含有效成分的量×每日最少给药次数

$$LSD=N_{max} \times U_w \times n_{max}$$

$$\text{消炎利胆胶囊 } T = \text{消炎利胆胶囊 MTDD} / (LSD \times 10^{-6} \times SF)$$

$$\text{消炎利胆胶囊 MACO} = T \times B$$

$$\text{消炎利胆胶囊 } L = MACO / S_A$$

注：T>10 mg/kg，取 10 mg/kg 带入公式计算；T<10 mg/kg，直接带入公式计算，

S_A 为 20072cm²，取安全系数 SF 为 1000

5.3.3 计算：

$$\text{消炎利胆胶囊 MTDD} = 4 \times 3.52 \times 3 = 42.24 \text{ (mg)}$$

品名	B/kg	U _w /mg	n _{max}	N _{max}	LSD/mg	消炎利胆胶囊 MACO/mg
清开灵颗粒	390	3000	3	2	18000	916.5
清开灵胶囊	350	250	3	4	3000	3500
乳酸菌素片	280.8	468	3	6	8424	1406.8
清开灵片	75	500	3	2	3000	750
冠心苏合咀嚼片	280	1000	3	1	3000	2800

$$\text{消炎利胆胶囊 } L_{min} = MACO_{min} / S_A = 750 / 20072 = 0.037 \text{ (mg/cm}^2\text{)}$$

6. 清洁规程： 文件名称： DH-200 型卧式混合机清洁规程 编号： WS-C3018-01

7. 取样和检测：目检外观合格后，选择最难清洗的部位作为取样点。根据设备构造、设备与物料接触的表面、实际经验判断设备最难清洗部位，进行化学检测。然后再进行微生物检测。样品贴上标签，注明样品名称、批号、样品编号、取样目的、取样日期、取样人及取样日期。

7.1 取样方法

7.1.1 化学验证取样

棉签擦拭法取样：针对设备最难清洁的部位进行取样，主要用于评价清洁后脱水穿心莲内酯在设备上

可能的残留量。

取样方法：选取设备最难清洗的部位为取样点(与微生物在不同的部位)，用经甲醇润湿的棉签擦拭所选定的部位，取样面积为 100cm²/个进行取样，取样后移入干燥洁净的具塞试管中，贴上标签并记下相应的取样部位。

7. 1. 2 微生物取样：微生物取样在化学取样之前进行，与化学取样在不同部位取样。

棉签擦拭法取样：评价最难清洗部位的微生物污染情况。

取样方法：确定取样部位，包括设备最难清洁的部位，将无菌棉签用灭菌生理盐水润湿后擦拭所选定的部位进行取样，取样面积为 25cm²/个，把取样后的棉签移到事先备好的具塞无菌试管内，贴上标签并记下相应的取样部位。

7. 2 取样工具

具塞试管（15cm）、具塞无菌试管（15cm）、普通棉签（15cm）、无菌棉签（15cm）。

7. 3 取样点

各点分别取两个棉签擦拭样品，进行微生物限度检查及化学检测。

设备编号	YS 003	设备型号	DH-200	设备名称	DH-200 型卧式混合机
设备位置	制粒室	产品名称	消炎利胆胶囊	产品批号	
取样点编号	取样点位置		取样方法		
1	浆叶通轴右端		棉签擦拭		
2	浆叶通轴左端		棉签擦拭		
3	浆叶和通轴中间结合处		棉签擦拭		
4	槽底		棉签擦拭		
5	浆叶		棉签擦拭		
取样人			取样日期		

7. 4 检测方法

化学检测：样品用 HPLC 法进行检测。按消炎利胆胶囊质量标准进行。

微生物检测：用菌落计数法进行检测。按容器设备微生物污染检测规程进行。

7. 5 检测结果

设备清洁验证检测结果记录

设备编号	YS 003	设备名称	DH-200 型卧式混合机	设备位置	制粒室
产品名称	消炎利胆胶囊	产品批号		记录人	
检测项目	物理检测结果	化 学 检 测 结 果		微生物检测结果	

		外观检查	棉签擦拭取样	棉签擦拭取样
可接受标准		无可见残留物和异味	用 HPLC 方法进行检测，脱水穿心莲内酯不得超过 0.037 mg/cm ²	≤50CFU/棉签
检验结果	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
检查人				
检查日期				
评价			评价人	

8. 验证次数

消炎利胆胶囊连续生产 3 批，每批清洁后，均按本方案进行验证。

9. 验证的实施

经确定的验证批次生产结束后，操作人员按“DH-200 型卧式混合机清洁规程”进行清洁，记录清洁过程。清洁结束后，按取样计划进行取样、检测结果并记录。

10. 拟定验证周期，修改设备清洁规程

质量保证部负责根据验证结果拟定验证周期(附录 2)，固体制剂车间根据验证结果修改设备清洁规程，报验证委员会。

11. 验证结果评定

验证委员会对验证结果进行综合评审，作出验证结论，发放验证证书(附录 3)，确定设备清洁程序的验证周期。对验证结果的评审应包括：

1. 验证试验是否有遗漏？
2. 验证试验过程中对验证方案有无修改，修改原因、依据以及是否经过批准？
3. 验证记录是否完整？
4. 验证试验结果是否符合标准要求？偏差及对偏差说明是否合理？是否需要进一步补充试验。

12. 附录

附录 1 验证方案修改申请及批准书

验证方案修改申请及批准书

验证方案名称	DH-200 型卧式混合机清洁验证方案
验证方案编号	V-2002-01
修改内容	

确认	<div>固体制剂车间主任：</div> <div>年 月 日</div> <div>质量保证部经理：</div> <div>年 月 日</div>	<div>验证委员会：</div> <div>年 月 日</div>
----	--	------------------------------------

附录 3 验证证书

验证证书

编号:

设备编号: YS 003

设备名称: DH-200 型卧式混合机

清洁规程编号: WS-C3018-01

上述清洁规程按验证方案进行验证, 各项验证结果符合标准要求, 批准正式执行。

验证报告名称: _____

验证报告编号: _____

验证完成日期: _____

有效 期: _____

验证委员会

年 月 日

备注:

1. 本设备的清洁应严格按照批准的清洁规程进行, 不得随意更改。
2. 若需改变清洁程序, 应报验证委员会审核, 必要时重新验证。

DH-200 型卧式混合机清洁验证报告

1. 概述

DH-200 型卧式混合机是口服固体制剂车间主要生产设备, 属公用设备。2004 年在以前清洁验证的基础上, 对其进行了再验证, 证明该清洁程序能够满足生产的要求, 其残留物在规定限度内, 不会对下一批产品产生污染, 特报告如下。

1. 1 设备简介

设备编号	YS 003	设备名称	DH-200 卧式混合机		
设备型号	DH-200	所属部门	固体制剂车间	存放位置	制粒室
生产厂家	辽宁丹东市制药机械厂		搅拌桨转数	20 转/分	
工作容积	200 升	机器外形尺寸 (mm)		1582×720×1270	

1. 2 使用本设备生产的产品特性描述

产 品 名 称	规 格	批 量	主要成分	水中溶解度
清开灵颗粒	3g/袋	26 万袋	黄芩苷	微 溶
清开灵胶囊	0.25g/粒	140 万粒	黄芩苷	微溶
乳酸菌素片	0.4g(按乳酸菌素计)	60 万片	总酸	溶 解
清开灵片	0.5g/片	15 万片	黄芩苷	微溶
冠心苏合咀嚼片	1.0g/片	30 万片	冰片	微溶
消炎利胆胶囊	0.45g/粒	60 万粒/批	脱水穿心莲内酯	不 溶

2. 验证目的

验证 DH-200 型卧式混合机按其清洁规程进行清洁后的清洁效果能够稳定地达到预定的要求。

3. 验证委员会

验证委员会主任：××× 负责方案批准，组织验证实施，总结、批准验证报告。

验证小组：××× 质量保证部：负责验证方案的设计，起草验证报告。

××× 车间：负责组织相关人员培训，参加验证试验工作。

××× 中心化验室：负责理化、微生物检验工作并提供相关的报告。

××× 工程部：负责仪器、仪表、量具等的校正及设备的维护保养。

××× QA：负责验证方案的起草，设备清洁后取样，数据的收集整理。

车间有关操作人员：负责生产结束设备的清洁。

4. 原理

本次验证选择最不利清洁卫生条件，对 DH-200 型卧式混合机清洁程序进行验证。经科学分析确定残留物种类和各种取样条件下的残留物限度，然后，用棉签擦拭取样，对取得的样品进行化学检验和微生物检验，将所得的检验结果与可接受限度进行比较。若检验结果低于残留物可接受限度，则可证明设备清洁规程的有效性和稳定性。

5. 验证前准备工作

进行本项验证前，所有与本次验证有关的主要设备均已完成验证，仪器、计量器具等校正合格，检验方法符合对本次验证精密度、准确度、选择性的要求。

验证所需仪器、仪表、量具清单及校正情况

验证方案	DH-200 型卧式混合机清洁验证方案		
检测对象	消炎利胆胶囊（脱水穿心莲内酯）、菌落数		
名 称	规格型号	校正结果	在效期内
蒸汽压力消毒锅	YXQ-SG46-280	合格	是
蒸汽压力消毒锅	YXQ-SG46-280SA	合格	是
电热恒温培养箱	PYZ-120	合格	是
高效液相色谱仪	SD-200	合格	是

5. 1 验证所需文件资料

文 件 名 称	编 号	存 放 处
DH-200 型卧式混合机标准操作规程	WS-E2006-00	固体制剂车间
DH-200 型卧式混合机维修保养规程	WS-E3006-00	固体制剂车间
DH-200 型卧式混合机清洁规程	WS-C3018-01	固体制剂车间
容器设备微生物污染检测规程	WS-M5033-01	中心化验室
高效液相色谱法标准操作规程	WS-M5018-00	中心化验室
消炎利胆胶囊质量标准	TS-5005-01	中心化验室

5. 2 检测对象的选择与确定

药品名称	主要检测成份	在水中溶解度	备 注
消炎利胆胶囊	脱水穿心莲内酯	不 溶	

5. 3 检测方法的确定

5. 3. 1 化学取样：样品用 HPLC 法进行检测。

5. 3. 2 微生物取样：用菌落计数法进行检测。

5. 4 取样方法的确定

5. 4. 1 化学验证取样

棉签擦拭法取样：用经甲醇润湿的棉签擦拭所选定的部位，取样面积为 100cm²/个进行取样，取样后移入干燥洁净的具塞试管中，贴上标签并记下相应的取样部位。

5. 4. 2 微生物取样：在化学取样之前进行，与化学取样在不同部位取样。

棉签擦拭法取样:将无菌棉签用灭菌生理盐水润湿后擦拭所选定的部位进行取样,取样面积为25cm²/个,把取样后的棉签移到事先备好的具塞无菌试管内,贴上标签并记下相应的取样部位。

5. 5 残留物限度标准的确定

物理检验可接受标准	化学检验可接受标准	微生物检验可接受标准
对设备进行外观检查,不应有可见残留物和异味。	用 HPLC 方法进行检测,脱水穿心莲内酯不得超过 0.037 mg/cm ² 。	≤50CFU/棉签

5. 6 取样工具

具塞试管(15cm)、具塞无菌试管(15cm)、普通棉签(15cm)、无菌棉签(15cm)。

5. 7 取样点的确定

设备编号	YS 003	设备型号	DH-200	设备名称	DH-200 型卧式混合机
取样点编号	取样点位置			取 样 方 法	
1	浆叶通轴右端			棉签擦拭	
2	浆叶通轴左端			棉签擦拭	
3	浆叶和通轴中间结合处			棉签擦拭	
4	槽底			棉签擦拭	
5	浆叶			棉签擦拭	

6. 验证的实施

验证在消炎利胆胶囊 040301、040401、040601 每批生产结束后进行,操作人员均按“DH-200 型卧式混合机清洁规程”进行清洁,清洁结束后,按验证方案进行取样,由化验室检验。

7. 取样记录

取样记录

设备编号	YS 003	设备型号	DH-200	设备名称	DH-200 型卧式混合机
设备位置	制粒室	产品名称	消炎利胆胶囊	产品批号	040301
取样点编号	取样点位置			取样方法	
1	浆叶通轴右端			棉签擦拭	
2	浆叶通轴左端			棉签擦拭	
3	浆叶和通轴中间结合处			棉签擦拭	
4	槽底			棉签擦拭	
5	浆叶			棉签擦拭	
取样人	×××		取样日期	2004 年 2 月 28 日	

取样记录

设备编号	YS 003	设备型号	DH-200	设备名称	DH-200 型卧式混合机
设备位置	制粒室	产品名称	消炎利胆胶囊	产品批号	040401
取样点编号	取样点位置		取样方法		
1	浆叶通轴右端		棉签擦拭		
2	浆叶通轴左端		棉签擦拭		
3	浆叶和通轴中间结合处		棉签擦拭		
4	槽底		棉签擦拭		
5	浆叶		棉签擦拭		
取样人	×××		取样日期	2004 年 4 月 22 日	

取样记录

设备编号	YS 003	设备型号	DH-200	设备名称	DH-200 型卧式混合机
设备位置	制粒室	产品名称	消炎利胆胶囊	产品批号	040601
取样点编号	取样点位置		取样方法		
1	浆叶通轴右端		棉签擦拭		
2	浆叶通轴左端		棉签擦拭		
3	浆叶和通轴中间结合处		棉签擦拭		
4	槽底		棉签擦拭		
5	浆叶		棉签擦拭		
取样人	×××		取样日期	2004 年 6 月 23 日	

8. 检测结果记录

设备清洁验证检测结果记录

设备编号	YS 003	设备名称	DH-200 型卧式混合机	设备位置	制粒室
产品名称	消炎利胆胶囊	产品批号	040301	记录人	×××
检测项目	物理检测结果	化 学 检 测 结 果		微生物检测结果	
	外观检查	棉签擦拭取样		棉签擦拭取样	

可接受标准		无可见残留物和异味	用 HPLC 方法进行检测，脱水穿心莲内酯不得超过 0.037 mg/cm ²	≤50CFU/棉签
检验结果	1	符合标准	未检出	<10
	2	符合标准	未检出	<10
	3	符合标准	未检出	<10
	4	符合标准	未检出	<10
	5	符合标准	未检出	<10
检测人		×××	×××	×××
检测日期		2004 年 2 月 28 日	2004 年 2 月 28 日	2004 年 3 月 2 日
评价		清洁合格		评价人 ×××

设备清洁验证检测结果记录

设备编号		YS 003	设备名称	DH-200 型卧 式混合机	设备位置	制粒室
产品名称		消炎利胆胶囊	产品批号	040401	记录人	×××
检测项目		物理检测结果	化 学 检 测 结 果			微生物检测结果
		外观检查	棉签擦拭取样			棉签擦拭取样
可接受 标 准		无可见残留物和 异味	用 HPLC 方法进行检测，脱水穿心莲 内酯不得超过 0.037 mg/cm ²			≤50CFU/棉签
检 验 结 果	1	符合标准	未检出			<10
	2	符合标准	未检出			<10
	3	符合标准	未检出			<10
	4	符合标准	未检出			<10
	5	符合标准	未检出			<10
检测人		×××	×××			×××
检测日期		2004 年 4 月 22 日	2004 年 4 月 22 日			2004 年 4 月 25 日
评价		清洁合格			评价人	×××

设备清洁验证检测结果记录

设备编号		YS 003	设备名称	DH-200 型卧式混合机	设备位置	制粒室
产品名称		消炎利胆胶囊	产品批号	040601	记录人	×××
检测项目		物理检测结果	化 学 检 测 结 果		微生物检测结果	

		外观检查	棉签擦拭取样	棉签擦拭取样
可接受标准		无可见残留物和异味	用 HPLC 方法进行检测，脱水穿心莲内酯不得超过 0.037 mg/cm ²	≤50CFU/棉签
检验结果	1	符合标准	未检出	<10
	2	符合标准	未检出	<10
	3	符合标准	未检出	<10
	4	符合标准	未检出	<10
	5	符合标准	未检出	<10
检测人		×××	×××	×××
检测日期		2004 年 6 月 23 日	2004 年 6 月 23 日	2004 年 6 月 26 日
评价		清洁合格		评价人 ×××

9. 验证结果评定

9.1 DH-200 型卧式混合机三次清洁验证证明：产品生产结束后对设备清洁所采用的清洁规程是切实可行的，并能保证对下一批产品不造成污染和交叉污染。

9.2 三次清洁验证证明：清洁过程保证了下一批产品生产过程的稳定性及生产系统的可靠性和安全性。

9.3 清洁验证中对设备的清洁检查证明：操作人员对清洁规程的理解，操作技能水平能够保证清洁效果。

9.4 在日常的生产中，应加强设备清洁的查证工作。

9.5 建议再验证周期为 2 年。

10. 验证结论批准

公司验证委员会已审阅 DH-200 型卧式混合机清洁验证报告，各项验证指标均符合预定要求并有完整记录, 确认 DH-200 型卧式混合机清洁验证合格，批准 DH-200 型卧式混合机清洁规程正式执行。

年 月 日 验证委员会

[举例 3]混悬剂制备罐清洁验证

1、产品组

产品名称	水中溶解度/g · ml ⁻¹	NOEL/mg · 60 kg	批量/L	日服用剂量/ml · 日 ⁻¹
A	0.001	60	600	90
B	0.0001	0.2	1000	15
C	0.0008	0.03	200	3
D	12	0.000945	750	5

2、设备组

设备名称	表面积/cm ²	验证设备组表面积/ cm ²	产品所用设备
制备罐 1	3000	3000	A, B, C, D
制备罐 2	3500	——	D
溶解罐	2000	2000	A, B, C, D
周转容器	500	500	A, B, C, D
贮罐 1	3500	3500	A, B, C
贮罐 2	2500	——	D
软管 1	250	250	A, B, C, D
软管 2	150	150	A, B, C
总计		9400	

3、选择最难清洗产品

在产品组中，产品 B 在水中的溶解度最小，可以确定是最难清洗产品，那么在设备生产该产品结束后，进行清洁验证。

4、确定取样点

也就是选择设备最难清洗部位。混悬液制备过程中，像搅拌桨桨叶、盘形底部、地步出料口、密封圈、软管管口等都是难清洗部位，可考虑作为取样点。

5、选择最差条件下的各参数

①一组产品中活性成分最小 NOEL——A=0.000945 mg/60 kg 体重=0.945μg/60 kg 体重

②一组产品中最大日服用剂量——B（ml/日，mg/日）=90ml/日

③一组产品中最小批量——C（kg 或 L）=200L

④棉签在设备上的取样面积——D=100 cm²

⑤设备总表面积——E（cm²）=9400 cm²

⑥取样有效性——F=50%（假定棉签所取得的样品有 50%的量被洗脱出来）

⑦冲洗用溶剂的体积——G（ml）=2000ml

6、化学检验及可接受标准

(1)目检 在所选择的最难清洗的产品生产结束后，按照批准的清洁程序清洗设备，目检应无可见残留物，并无残留物的气味。

(2)最难清洗部位的棉签法取样 检验方法采用 HPLC 方法，其检测限可达到 0.1×10^{-6} 。

可接受标准：

$$\frac{\text{最小 NOEL 值 A} \times \text{最小批量 C} \times \text{棉签取样面积 D}}{\text{最大日服用剂量 B} \times \text{设备表面积 E} \times \text{洗脱棉签用溶剂 10ml}} \times \frac{1}{\text{SF1000}} \times 50\% = 0.001\mu\text{g/ml}$$

(3)最难清洗部位冲洗溶剂法取样 检验方法用 HPLC 方法，其检测限可达到 0.1×10^{-6} 。

因为像搅拌桨的搅拌叶等形状不规则部位，难以保证满足棉签的取样面积 100 cm²，这个问题采用冲洗溶剂法取样就能解决。假如这些不规则部位的总面积是 500 cm²，需要 2000ml 的冲洗溶剂，那么可接受标准从下式可以得到：

$$\frac{\text{最小 NOEL 值 A} \times \text{最小批量 C} \times \text{溶剂冲洗的设备表面积 H}}{\text{最大日服用剂量 B} \times \text{设备表面积 E} \times \text{冲洗溶剂体积 Gv}} \times \frac{1}{\text{SF1000}} \times 50\% = 0.000028\mu\text{g/ml}$$

(4)最终冲洗水取样 当清洁程序执行后，取最终清洗水进行检验，同时用冲洗水做空白对照。

检验方法：TOC 测定。

可接受标准： $\leq 5 \times 10^{-6}$

7、微生物取样可接受标准

棉签法取样：细菌和霉菌总数 $\leq 25\text{CFU}/\text{棉签}$ 。

冲洗水取样：在最终清洗水中取样 10ml 并做微生物检验，细菌数 $\leq 25\text{CFU}/\text{ml}$ 。

三、清洁验证结论

整理清洁验证过程的所有观察记录及检验结果，如果整个过程都遵循清洁验证方案，结果都符合可接受标准的要求，那么验证小组成员可以做出验证合格的结论。

四、清洁验证文件

1、清洁验证方案内容

(一) 封面格式统一 描述要验证的清洁程序及其编码，建议对验证文件也用编码系统进行追踪。

(二) 目录

(三) 概述 说明本方案制定的背景，依据及实施计划。

(四) 目的

(五) 原理

(六) 执行的清洁程序

(七) 产品分组

(八) 设备分组

(九) 确定最难清洗的产品

(十) 确定取样点及取样计划，用画图或照相表示

(十一) 选择并确定最差条件的各个参数

(十二) 确定化学检验及其可接受限度

(十三) 确定微生物检验及可接受限度

2、清洁验证实施

(1)观察现象并记录

(2)检验并记录

3、清洁验证报告

对验证结果进行总结与评价，由验证小组审批

五、清洁程序的再验证

若存在下列情形之一，需进行设备清洁程序的再验证：

①清洁方法改变；

②清洁剂或消毒剂更换；

③产品组或产品批量改变，致使有更难清洁的产品，或可接受限度改变；

④设备组改变；

⑤设备构型有重大变更，导致表面积改变；

⑥规定的清洁程序验证周期。

尽管所生产的产品种类有所改变，但最难清洗的产品的选择不改变，并且计算可接受限度的各重要参数不变，可以不进行再验证，但必须有重新评价的文件证明，以证实设备生产该产品，按照清洁程序清洗后，仍能满足可接受标准的要求。

第六节 设备变动控制

对已验证过的各种系统，如空气净化系统、水系统、压缩空气系统、清洁蒸汽系统等以及制药设备（包括无菌制药设备、非无菌制药设备、制造设备、包装设备及计算机控制硬件等），若需要进行重大修理、主要零部件进行更换等，必须制定一个程序（或者 SOP）加以控制，以确保与验证时的情况相符，并加以记录归档。

一、变动控制的有关定义

①变动：对一个已作过验证的系统和设备所进行的任何修理或更新，而不是日常的清洁、维修、润滑或调整。

②有计划的变动：事先所做的修理或更新纲要或计划，以改善设备的运行状态。

③紧急变动：由于不可预料的原因，无计划地对系统或设备所作的修理或更新，以保证安全操作和防止产品损失。

二、有关部门的责任

①当已验证的系统和设备有计划地或紧急变动时，设备使用部门（通常是制造部）或修理部门（通常是工程部或设备部）必须立即通知质量保证部、验证主管。

②质量保证部及验证委员会（或小组）决定此设备变动后是否需要进行有关的试验、再确认或再验证，特别是无菌室空气净化系统、纯化水系统或注射用水系统。比如说高效过滤器有一半以上进行了更换，纯化水、注射用水系统增加了新的用水点。

③质量部门及其他相关部门包括环境、健康、安全部（EHS）的负责人认可设备的变动，质量保证部最终批准此方案并判断紧急修理或变动后是否存在不良影响。

三、设备变动的控制方法

设计一“设备变动控制申请表”，对设备变动进行控制。

（一）有计划的变动

维修部门按大修计划提出对系统或设备进行维护、改造或修理的要求。

(1)设备使用部门或修理部门填写设备变动控制申请表，注明此系统或设备已经验证并投入正常运行。

(2)设备变动控制申请表的主要内容

①系统、设备或硬件的名称和安装位置；

②修理、调换或改造计划的详细描述；

③修理、调换或改造的理由。

(3)设备变动控制申请表送有关部门及验证委员会、QA 审查并批准。

(4)变动控制申请表批注后，维修部门即可实施，并更新原有已竣工的系统、设备安装图和电气接线图。

(5)维修部门完成设备变动后，填写有关的修理报告，注明实际做了哪些工作，然后将控制表返回验证委员会。

(6)验证委员会对此变动进行研究，然后通知设备使用部门（制造部）是否需要做验证或测试，做哪些项目。

(7)设备修理后生产的产品暂处于待验状态，由质量部门控制，直到再验证结束，设备变动控制表中申请的变动内容被确认批准。

（二）紧急变动

有时系统或设备发生了异常情况，需作紧急修理或更换，这时为不影响生产可以先做修理后再办手续。

①系统或设备紧急修理或更新后的当天，修理部门或设备使用部门需通知质量保证部。

②若空气净化系统、纯化水系统或注射用水系统发生了紧急变动的情况，已生产的产品暂时需处于待验状态，直到再验证完成后才可放行。

③维修部门填写设备变动控制申请表，其中的方案预审程序可以省略，但须说明这是紧急情况。填写相关的修理报告，注明实际做了哪些工作，然后将控制表递交给验证委员会审核、批准。

第七节 工艺验证及产品验证

产品验证应注意以下各点：

①新产品或新工艺有完善的研究开发资料，以至工艺设备性能确认中能够拟订出能切合生产实际的验证方案；

②产品/工艺开发部门、质量管理部门及生产部门至少应当制订出生产方法、批生产记录、标准操作规程的草案；

③根据法定标准制定产品质量标准、中间控制标准；

④制订好成品和中间控制取样计划，以确保样品的代表性并有足够的样品对有关工艺参数进行考察；

⑤制订必要的产品稳定性考察计划，通过稳定性考察进一步确认工艺参数的合理性和可靠性；

- ⑥为确认工艺的重现性，至少需要进行连续 3 批地试生产；
- ⑦产品验证的批次量应尽可能与实际生产的批次量一致；
- ⑧与产品生产相关的工艺，已在相关设备/系统的性能确认中通过验证；
- ⑨产品验证试验如因故无法按预计验证方案进行，或验证结果达不到预计标准时，须调查原因，采取必要的纠正措施，对验证方案作适当修订后再继续进行。验证方案的重大修改，均需经质量管理部经理和生产部经理的共同批准；
- ⑩只有验证总计划获得最终批准后，质量管理部门方有权批准通过稳定性考察并符合法定标准的产品投放市场。

一、新产品确定处方和工艺前的预试验

(一)试验方案的设计

在新的制剂产品开发过程中，首先要设计试验方案，对制剂的处方进行筛选并同时对生产中采取的工艺进行探索，通常需考虑下述因素：

- ①主药（活性成分）的理化性状；
- ②根据常用量拟选择的含量规格达到片剂、胶囊剂项下各项质量要求拟设计的片重（胶囊重）；
- ③选择的片剂形状、素片或包衣片包衣材料及溶剂、直径或胶囊型号、色泽和透明与否等等；
- ④拟选择辅料的组成、比例，尤其是崩解剂和黏合剂的选择；
- ⑤采用工艺路线以及工艺路线对产品质量和稳定性的可能影响等。

(二)试验小结

在完成预试验后应写出试验小结供申报批次确认。

二、新产品处方、工艺的确认和关键工序的验证

- ①根据预试验小结，在初步完成处方筛选和确认工艺路线后进行 3~5 个试制批次供临床申报，连续成功批次不少于 3 批。使用的质量标准分析方法需经验证确定。
- ②在试制过程中对关键工序进行必要的验证。可写出验证方案，包括取样点、测试项目、接收标准、分析数据、验证报告、审批等。作为申报生产中试批次的依据。
- ③按照中国药典规定，通过不少于 3 个月加速稳定性试验和室温条件下的留样考察试验写出总结报告作为对生产处方、工艺条件合理与否的技术支持数据。
- ④申报生产的中试批次按中国药典规定数量应在 10000~20000 片（粒）间，并尽可能使用和大生产设备相同或相近似的中试设备。此阶段需根据临床试制用 MO、MD 对工艺参数进行确认和调整，连续成功批次应不少于 3 批。生产申报的批次是对临床申报批次工艺处方的进一步确认和考察，并为大生产工艺验证提供基础资料和数据，包括工艺验证用的 MO、MD、供应商名称、质量标准等等。
- ⑤小试或中试用设备的确认应参照设备验证项下进行。

三、产品工艺验证

(一)验证草案的拟定和批准

本草案应由熟悉、主管本品种的工艺人员起草，经相关部门主管审核、批准后即可成为产品工艺验证方案，进行具体实施。为便于管理，可分类、编号以便于存档待查。

(二)产品工艺验证方案的主要内容

案例：×××包衣片工艺验证方案

1、目的

详细描述产品工艺验证步骤和要求，确保设定工艺在现有设备条件下能够生产出质量稳定、符合质量标准的产品。

2、范围

此次验证包括 3 个批次×××包衣片，每批 315 kg，折合 100 万片，片剂外观为白色椭圆形片，片面带有公司缩写标志和含量规格，采用主要设备详见设备/系统描述，按照《规范》要求提供验证用的 MO、MD 连续生产 3 个批次，并按取样计划进行取样、监测，按经验证的质量标准、分析方法进行测定。验证完毕，根据实际情况对 MD 相关参数进行确认和必要的调整。

3、缩写和定义

MO: 生产卡
MD: 生产操作规程（批记录）
PKD: 包装操作规程
LOD: 干燥失重
N: 牛顿
RSD: 相对标准偏差
ChP: 中华人民共和国药典
Rpm: 每分钟转速

4、验证小组职责分工

所在部门	姓名	职责范围
制造部	×××	起草验证草案和验证报告，负责小组协调
产品试制部	×××	工艺验证的技术支持
维修部	×××	仪器、仪表的预先校准，保证设备正常运转
QA	×××	制定取样计划，安排开批及取样
QC	×××	样品的分析和数据统计
验证部	×××	起草验证方案草案，对验证各步审核指导

5、产品处方

按处方列出每片、每千片所用主药（活性成分）、辅料、包衣材料的用量或百分比（%）。素片或包衣片应标明每片的理论重量。

6、工艺简介

主料及辅料按 MD 要求进行粉碎或过筛后进行备料，使用混合制粒机湿法制粒，湿制粒在流化干燥机中干燥，干颗粒整粒后加入干掺崩解剂和润滑剂在专用混合桶中总混合，用高速旋转压片机压片，在薄膜包衣锅中包衣，在 Uhlman 包装线上进行铝塑包装。

7、设备/系统描述

①备料工序：粉碎/过筛/备料

设备名称	型号	设备编号	IQ/OQ 状态（文件号）
粉碎机			
过筛机			

②颗粒工序：制粒/干燥/整粒/总混合

设备名称	型号	设备编号	IQ/OQ 状态（文件号）
混合制粒机			
沸腾干燥机			
整粒机/筛网			
混合桶/架			

③压片工序

设备名称	型号	设备编号	IQ/OQ 状态（文件号）
高速压片机			
金属检测器			
除尘器			

④如为胶囊剂，装囊工序

设备名称	型号	设备编号	IQ/OQ 状态（文件号）
MG2 装囊机			
囊重检测器			
金属检测器			

⑤包衣工序

设备名称	型号	设备编号	IQ/OQ 状态（文件号）
薄膜包衣锅			
喷射系统			
溶解罐			

⑥包装工序

设备名称	型号	设备编号	IQ/OQ 状态（文件号）
包装线			
方单机			
装箱机			

8、工艺流程图

具体品种，具体制定流程图。有条件时，可标上主要设备图及主要参数则会更加直观，便于各相关人员配合工作。

9、工艺考察计划和验证合格标准

(1)对原辅料进行备料前监控 质量管理部门需对原辅料逐一进行检（化）验，合格后方可放行，验证小组相关人员须复核化验报告单，包括供应商、包装情况、有效期等。

原辅料名称	质量标准	化验结果（附 QC 报告单）	其他	检查人/日期
A				
B				
C				
D				
E				
F				

(2)备料 主要对粉碎机粉碎效果的考察。

①试验条件的设计：速度、筛目大小及型号、刀的方向，每次至少取 5 个样品。

②评估项目：粒度及粒度分布、松密度。

③按 MD 规定条件粉碎，质量应符合要求。

(3)制粒

①试验条件的设计：搅拌条件及时间、干燥温度及时间、结合剂浓度及用量每次至少取 5 个样品。

②评估项目：水分、筛目分析、松密度。

③按 MD 规定参数制粒，质量应符合要求，如需调整，需作好记录。

(4)总混合

①试验条件的设计：如某产品规定混合时间为 10 分钟，验证时间可设为 5 分钟、10 分钟、15 分钟，必要时再设 20 分钟。每次根据设备情况设置 5~10 个点。

②评估项目：含量、均匀度、水分。

③检查粒度分析、松密度，不同颜色组分的产品须检查色泽均匀度。验证 10 分钟混合时间是合理的。如需调整，需提出数据作为变更的依据。

(5)压片

①试验条件的设计：确定适当的转速、压力后，根据压片时间设定每 15 分钟取样一次，直至 300 分钟。如批量较大，亦可减少中途取样频率，直至本批结束，但结束前的 15 分钟须取样一次，以便对照。

②评估项目：外观、片重差异、硬度、溶出度、含量。检查厚度、脆碎度按 MD 参数压片适应包衣要求并符合中控质量标准。

(6)包衣

①试验条件的设计：锅速、进风/排风温度、喷射速率、喷雾粒度、直径、包衣液浓度、用量，每次取 5~10 个样品。

②评估项目：外观、片重、片重差异、溶出度（崩解度）。按 MD 规定参数包衣，应符合质量标准要求。

(7)装囊

①试验条件的设计：确定适当的转速后，根据装囊时间设定每 15 分钟取样一次，直至 300 分钟。如批量较大，亦可减少中途取样频率，宜至本批结束，但结束前的 15 分钟，须取样一次，以便对照。

②评估项目：外观、囊重、囊重差异、溶出度（或释放速率）、含量。

③按 MD 规定参数装囊，应符合中控质量标准要求。

(8)热合包装

①试验条件的设计：运行速度、热封温度参数、热材压力（或热合轴间隙）设定每 15 分钟取样一次，直至 300 分钟。

②评估项目：外观、渗漏试验。

③按包装操作规程（Packaging Direction, PKD）操作，质量应符合相关 SOP 要求。具体接收标准应根据产品质量标准、中控标准判断。样品中允许的相对标准偏差（即变异系数）根据品种和项目而定，如含量的相对标准偏差（即 RSD 值）一般为 2%，但含量大小不同亦可酌情变动。目的是保证产品质量的安全可靠。

10、取样计划和记录

(1)取样计划①取样时间；②取样点；③取样量；④取样容器；⑤取样编号。

(2)设计取样记录表格举例

×××制药厂工艺验证取样记录

×××包衣片生产工艺验证		规格：30mg	验证编号：V002 版本号：第 1 版	总××页	第××页
样品编号：数据 S4/1-S4/10（总混合工序）					
批号	样品编号	取样量	取样人/日期	备注	
	S4/1				
	S4/2				
	S4/3				
	S4/4				
	S4/5				
	S4/6				
	S4/7				
	S4/8				
	S4/9				
	S4/10				
	总计				
	S4/1				
	S4/2				
	S4/3				
	S4/4				
	S4/5				
	S4/6				
	S4/7				
	S4/8				
	S4/9				
	S4/10				
	总计				

11、相关文件

(1)生产操作规程（草案）及附表

- (2)包装操作规程（草案）
- (3)产品质量标准及分析方法
- (4)产品中控制量标准及分析方法
- (5)相关的 SOP，如片剂外观检查接收标准
- (6) 中国药典 2005 年版

12、验证报告

根据本方案进行验证，在验证活动完成后整理收集有关数据，提出总结报告。表示验证活动符合验证方案中各项要求。

13、结论及批准

根据验证报告和数据由相关人员进行认真审阅，作出结论，报相关部门主管批准，至此，验证活动即告完成，验证报告、结论和建议均获批准。

14、附录

- (1)验证报告及数据、漏项及偏差项一栏表
- (2)各阶段化验报告
- (3)稳定性试验数据
- (三)考察内容及结果

1、设备

本次验证所用设备以及设备的验证情况。

2、测试监控和取样记录

3、验证报告

(1)原辅料

货号	名称	QC 批号	供应商批号	生产厂商
1017	A	00100001	××××××	GSK-worthing
2016	B	00120011	××××××	XXCo.,Ltd
2014	C	00120058	××××××	SW-Ltd
2003	D	01040016	××××××	Colrcon
2010	E	01020033	××××××	MC Co.,Ltd
2008	F	01050003	××××××	HAL Co.

(2)生产操作规程逐个工序确认工艺操作规程的有效性和重现性及提出对相关参数必要的调整。生产验证结果如下。

①备料工序：关键点是主料采用×××粉碎机快速刀背超前，80 目筛网粉碎，平均粒径应在 44～55μm 之间，粒度分布为大于 100μm 的不得超过 10%，经考察符合要求。

②制粒工序参数对比

项目	参数	A 批	B 批	C 批
纯水用量/%	13	13	13	13
排风温度/℃	40	39	40	40
进风温度/℃	70	70	71	71
干燥时间/min	40±5	42	40	41
颗粒水分	0.5%～1.5%	1.4%	1.1%	1.2%
松密度/g·ml ⁻¹	0.550～0.558	0.555	0.554	0.555
筛目分析①				

①筛目分析请参见附图。

结果：经考察符合要求

③总混合参数对比：根据验证结果选择 10min 混合时间。

项目	参数	A 批	B 批	C 批
----	----	-----	-----	-----

混合时间/min	10			
含量/%	RSD<2	1.5	1.2	1.4
水分/%	0.8~1.8	符合规定	符合规定	符合规定

注：总混合取样点，请参见附表。

结果：经考察符合要求

④压片工序参数对比参见下表

项目	参数	A 批	B 批	C 批
片重差异	315mg±3%① 306~324mg	310~320mg	310~318mg	308~320mg
硬度/N	70~130	80~98	82~101	85~105
厚度/mm	3.34~3.90	3.58~3.68	3.60~3.68	3.57~3.66
含量/%	RSD<2.5	1.8	2.2	1.9
溶出度/%	≥80	符合规定	符合规定	符合规定
外观	按 SOP 外观检查标准			
脆碎度/%②	<0.8	初：0.0 中：0.1 末：0.1	0.1 0.0 0.1	0.0 0.0 0.0

①片重差异为中控标准。

②脆碎度测初、中、末 3 次。

压片取样点，请参见附表。

结果：经考察符合要求。

⑤包衣工序参数对比：按 MD 要求装置喷枪和喷嘴后考察表

项目	参数	A 批	B 批	C 批
锅速/r·min ⁻¹	3~6	起始为 5~6	起始为 5~6	起始为 5~6
排风温度/℃	50~60	52~58	51~57	53~59
进风温度/℃	80~90	80~85	82~86	82~87
压差/Pa	-98~-196	-98	-98	-98
喷射速率/ml·min ⁻¹	110~180	150	150	150
片重差异	318±4%① 305~331mg	符合规定	符合规定	符合规定
溶出度/%	≥80	符合规定	符合规定	符合规定

①片重差异的内控标准。

包衣片取样点请参加附表。

结果：经考察符合要求。

⑥包装工序参数对比：×××薄膜包衣片为 PVC/Al 气泡眼包装，每板 10 粒，每盒 1 板，每箱 200 盒。

项目	参数	A 批	B 批	C 批
微生物检验/个·g ⁻¹	杂菌<1000 霉菌<100	符合规定	符合规定	符合规定
外观	按 SOP 标准检查	符合规定	符合规定	符合规定
渗漏试验	按 SOP 标准检查	符合规定	符合规定	符合规定

渗漏试验方法及判定方法如下。每次取 6 板（6 袋），包装好的产品放入渗漏检测中，在 0.08MPa 的真空压力下，30s 解除真空压力，检查有无渗漏。6 板全部通过合格。如有 1 板（袋）渗漏应查明原因后在检查 6 板。12 板（袋）中不得超过 1 板（袋）以上渗漏，即为符合规定。

某些产品可在 0.05MPa 真空压力下，60s 测定，亦可将 6 板(盒)进入有色液体中，5 分钟后检查有无渗漏。本方法的制定，可根据具体品种、热合形式和稳定性试验结果来确定。目的是能保证该产品的质量在运输

及贮存有效期内符合要求。
结果：经考察符合要求。
附：验证 3 个批次的包衣片化验结果。

项目	参数	A 批	B 批	C 批
片重差异	318±4%① 305～331mg	313～322mg	313～321mg	312～322mg
含量	95%～105% (HPLC)	98.5%	98.8%	99%
溶出度/%	≥80% (100r/min 浆法, 30min)	93 (90～98)	94 (91～97)	92 (90～94)
外观	按 SOP 标准检查	符合规定	符合规定	符合规定

①片重差异为内控标准。

4、结论和建议

×××片按处方号 CH111/1 的 MO、MD 进行的 3 个验证批次，生产过程各工序均达到接收标准，成品符合内控质量标准，验证成功。

在验证考察过程中提出以下建议，作为改进参考。

①包衣锅转速为 3～6r/min，起始时须保持 5～6r/min，防止片子粘连，稍后可降至 3～4r/min，在 MD 上应加以注明，以便指导操作者。

②制粒时加纯水速度须给与参考条件，如在 1～2min 内完成。

四、验证状态的批准

各相关部门主管须对本次验证的数据和报告进行认真审阅，在批准项下打勾，如工艺、设备和系统均能保证生产出合格产品，验证通过，否则整改后再予以验证。

四、再验证

重大变更时，如原料供应商改变，内包装材料的变更均需找出验证的对象、关键点，编写验证草案，进行再验证。

环境验证的周期

空气净化系统在新建、改建以后可作全面的验证，正常运行后只需记录房间的温湿度和压差。此为每年还需检查一次风量，核算出换气次数。

1、无菌产品的生产对环境要求较严，除空气净化系统在安装结束做验证外，每年还要定期测试一些项目。

- ①在用的高效过滤器每年须做一次检漏试验（也有公司规定半年）发现问题及时更换或修理；
- ②高效过滤器调换或修理后必须做检漏试验；
- ③空气净化系统的风量每年检查一次，并计算各房间的换气次数；
- ④对于洁净度 10000 级以上的房间，在无菌产品生产期间，每天应测定悬浮粒子数，不过采样量及采样数目可以减少；
- ⑤在无菌产品生产期间，浮游菌或沉降菌每天应测定，但采样量及采样数目可以减少；
- ⑥表面污染及人体细菌测试在无菌产品生产期间每天应进行；
- ⑦无菌产品在停止生产、空气净化系统关闭后，如要恢复生产，需按验证要求进行悬浮粒子、浮游菌或沉降菌的测试。

2、下列情况应考虑重新验证：

(1)100 级无菌室或层流罩（台）

- ①任何一只高效过滤器调换后；
- ②周围房间的环境压力参数改变；
- ③与空气净化系统有密切关系的关键空调设备调换后，或者调换的零部件或装置与原来的不同；
- ④直接影响周围环境的物理隔断发生变化（如增加了围挡或幕帘）。

(2)10000 级洁净室

- ①本系统任何房间 50%以上末端送风口调换后；

②环境设计参数要求改变，如温度、湿度、风压、换气次数等；

③在房间里增加了层流装置或其他固定的净化设备。

(3)100000 级 300000 级洁净室

①任一 10000 级洁净室的标准增加到这些系统中；

②一个系统有 50% 以上的末端送风口（末端没有过滤器的则以空调器中的过滤器代替）调换以后。

第八节环境消毒方法及效果的验证

一、概念：

(1)消毒剂 能消除以细胞繁殖形态出现的微生物污染的化学试剂；

(2)灭菌剂 杀灭在无生命环境内的所有微生物生命形态的化学试剂；

(3)除菌剂 用来消灭在无生命物体上的病原的抗菌剂；

(4)杀菌剂 可按具体作用分类：杀细菌的称为杀细菌剂；杀霉菌的则称之为杀霉菌剂；杀病毒的则称为杀病毒剂；杀孢子的则称之为杀孢子剂；

(5)抑菌剂 仅是抑制微生物生长的化学试剂。

二、消毒剂的选择和配制

1、消毒剂的选择

①能广谱地杀灭微生物；

②对人体无毒；

③无腐蚀性，对设备无污染；

④具有洗涤剂作用；

⑤具有稳定性；

⑥作用迅速；

⑦不因有机物的存在而失去活性；

⑧产生所期望的后效作用；

⑨廉价。

各种试剂都有优点和局限性，应选择一种试剂或几种试剂结合使用，以最低成本获得最大效果。

2、无菌室常用的消毒剂的配制

无菌室所使用的消毒剂应在净化工作台上配制，需过滤的应准备好已灭菌（122.1℃，45min）的滤膜及容器。过滤好的消毒剂应在盛放瓶上注明消毒剂的名称、批号、配制日期及失效期，放在无菌室中。

(1)75%酒精（Alcohol）溶液（体积分数）的配制

先用定性滤纸过滤 95% 的乙醇溶液，再将冷却的注射液用水加到滤过的乙醇溶液中充分混合，直到酒精比重计读数为 75%。将配制好的溶液用 0.22μm 混合纤维素酯微孔过滤膜过滤后，放入已灭菌的瓶中待用。此溶液须在 48h 内使用。

(2)0.1%（体积分数）新洁尔灭（Dodecyl Dimethyl Benzylammonium Bromide，DD）溶液的配制

在 49ml 的注射用水中加入 1ml 的 5% 新洁尔灭溶液并搅拌均匀，将配制好的溶液用 0.22μm 混合纤维素酯微孔过滤膜过滤后放入已灭菌的瓶中待用。此溶液须在 48h 内使用。

(3)Exspor 溶液的配制

按注射用水：Exspor 基质浓缩剂：Exspor 活性浓缩剂为 4：1：1（体积比）的比例混合搅拌均匀。注意此消毒剂须放在非金属容器中配制，注射用水温度应小于 20℃。将配制好的溶液用 0.22μm 混合纤维素酯微孔过滤膜过滤后放入已灭菌的瓶中待用。此溶液须在 72h 内使用。

(4)1%（体积分数）Germ Warfare 灭菌溶液的配制

在 990ml 注射用水中加入 10ml Germ Warfare 溶液并搅拌均匀。将配制好的溶液用 0.22μm 混合纤维素酯微孔过滤膜过滤后放入已灭菌的瓶中待用。此溶液须在 72h 内使用。

(5)5%（质量分数）麝香草酚（Thymol）溶液的配制

在 95g 的 50% 乙醇溶液中加入 5g 麝香草酚并搅拌均匀。此溶液不必过滤，但须在 24h 内使用。此消毒剂主要用来杀霉菌。

(6) 2%（质量分数）戊二醛（Glutaric Dialdehyde）溶液的配制

在 250g 的 20%戊二醛溶液中加入注射用水至 2500g，再加入 1.3g 缓冲剂并搅拌均匀。此溶液不必过滤，但须在 24h 内使用。

(三)主要消毒和灭菌方法

1、干热法：一般需要 160℃ 以上，1~2h。

2、湿热法：121℃、12min 或 134℃、2min。

3、药物法

4、电磁辐射法

5、紫外线消毒：以 253.7nm 的杀菌力最强。

6、臭氧消毒：对各种细菌（肝炎病毒、大肠杆菌、绿脓杆菌及杂菌）和霉菌都有极强的杀灭能力。

7、气体消毒：常用的有甲醛、环氧乙烷、过氧乙酸、石炭酸和乳酸的混合液等。

8、消毒剂消毒：洁净室的墙面、天花板、门、窗、机器设备、仪器、操作台、车、桌、椅等表面以及人体双手（手套），在环境验证及日常生产时应定期清洁并用消毒剂喷洒。常见的消毒剂有异丙醇（75%）、乙醇（75%）、戊二醛、洁尔灭等。

消毒传统方法是甲醛熏蒸。对人体有一定的危害，现普遍采用戊二醛喷洒，其方法是将戊二醛放在带有时间控制的自动喷雾器中，在下班后或周末，无菌室内无人时自动喷洒，其喷洒量可以调节，时间可以设定，在喷洒期间空调系统应停止工作。

二、消毒效果的验证

环境消毒效果验证的内容有：消毒条件，方法，所用介质，清洁剂，灭菌剂及浓度，消毒设备，消毒时间以及最后的环境监测。

(一)消毒方法验证的要点

1、紫外灯消毒验证的要点

①紫外灯的杀菌力随使用时间增加而减弱，若紫外灯使用超过平均寿命时，就达不到预期结果，则必须更换。国产紫外灯平均寿命一般为 2000h。

②紫外灯的杀菌作用随菌种不同而不同，杀霉菌时的照射量要比杀杆菌时大 40~50 倍。

③紫外灯通常按相对湿度为 60%的基准设计，室内湿度增加时，照射量应相应增加。

④紫外线强度要求在操作面上达 40μW/cm² 以上。

因此紫外灯消毒方法验证中紫外灯需确认的参数主要有紫外线的波长、紫外线强度、灯管的寿命。此外，紫外灯消毒的效果与照射的时间长短有关，这需通过验证来确定。

2、臭氧消毒验证的要点

臭氧消毒效果的验证中需确认和校准的臭氧发生器技术指标主要有臭氧产量、臭氧浓度和时间定时器，并通过最终检查细菌数来确定消毒时间。

(二)消毒效果验证的方法

1、用生物指示剂进行细菌挑战性试验

生物指示剂（BI）菌种可选用枯草芽孢杆菌孢子，在使用前要测定其初期菌数，应不少于 10 个。

在消毒灭菌前，将装有 BI 表面皿置于各被测房间内的中央地面，灭菌前打开表皿，灭菌结束后，回收 BI 放入大豆酪素消化液体培养基中，在 37℃ 下培养 3 天，看细菌是否被杀灭。若没有细菌生长，则为合格。

2、表面污染试验

(1)真空引吸法

使吸引喷嘴接近需检查的表面，随同空气吸引附着于物体表面的粒子，并用无菌的薄膜过滤器过滤，以任何方式进行培养，从而测得细菌的数量。此方式在药品生产企业用得较少。

(2)培养皿接触法

培养皿接触法（Rodac Plate 法）最为简单，但仅适用于平的表面。盘内灭菌的琼脂（通常直径为 50mm）直接与设备表面接触，然后加盖在预定时间内和规定温度下（例如 30~35℃ 或 20~25℃）进行培养，用肉眼对微生物计数并识别，如必要还得鉴别菌种。此方法要求将培养基倒入培养皿中并使之隆起，要做到这一点操作上比较困难。

(3)棉球擦拭法

为制药企业普遍采用。消毒结束后，可对洁净室内的机械表面、内部及缝隙间、墙壁、窗台、试验台等表面的一定面积，用事先经过灭菌的生理盐水、精制水或缓冲液（例如磷酸缓冲生理盐水）润湿的适当大小的灭菌纱布或灭菌脱脂棉充分擦拭，然后放入广口瓶，加一定量浸出液振摇（或作超声波洗涤），再对浸出液进行菌的培养。棉签可以由棉花和涤纶制成。如果棉签是由海藻酸钙做成的那就最好不过，因为这种材料可溶于稀释液，这样便于将微生物释放在溶液中。

(4)浸渍法

棉签先用灭菌稀释液（如注射用水）湿润，然后擦拭取样区域，最后放入到一个装有经预测试的灭菌稀释液的试管中。样品应尽快进行测试，以免在稀释液中增加微生物数量。试管经搅动从棉签上释放出微生物，稀释液则注入培养基盘内，经培养，然后计数并鉴别。

【示例】洁净室（区）臭氧消毒的验证

1、臭氧消毒方法

臭氧消毒一般分为系统消毒及局部消毒，如单个缓冲间、传递间等。

(1)通过空气净化系统（HVAC）对房间进行消毒

根据洁净室（区）体积和 HVAC 系统的风管体积（或风量）、臭氧杀菌效率选用相应的臭氧发生器。可将主机置于空调系统的总送风管或回风管道的合适位置，电源控制系统置于机房内。消毒时关闭相应的新风进口和回风排放阀门，使整个被消毒的洁净区空气通过净化系统风管形成循环，臭氧发生器即开始工作。如每日做空气灭菌，一般可开机 1~1.5h；如每周以臭氧代替化学试剂熏蒸对物体表面、墙壁、地面及设备灭菌，一般可开机 2~2.5h。其优点是：在被消毒的房间里不需增加任何消毒设备，即可达到规范标准的要求，保持良好的工作环境，也可直接安装在空气处理设备中，使臭氧发生器的安装与维护变得更为简单和方便。

(2)臭氧发生器直接放在房间中使用。

以选择合适的臭氧发生器为前提，设洁净室（区）体积为 V_1 ，HVAC 系统风管容积为 V_2 ， V_3 为保持洁净区正压所补充的新风的臭氧消耗量。

则消毒空间体积为： $V = V_1 + V_2 + V_3$

式中 V_3 的确定根据消毒实践，归纳出较为可靠的经验公式如下：

$V = \text{HVAC 系统循环总风量 (m}^3/\text{h)} \times 25\% (\text{假定新风补充量为 } 25\%) \times 10\% (\text{保持洁净区正压需补充的新风量}) \times 37.75\% (\text{计算应用臭氧半衰率的预算值})$ 即： $V \approx \text{循环系统总风量} \times 0.944\%$

3、臭氧发生器的选择

先按臭氧灭菌的效率和《消毒技术规范》的标准决定臭氧灭菌的浓度（C）：对空气中浮游菌，臭氧灭菌浓度为 $(2 \sim 4) \times 10^{-6}$ ；对物体表面的沉降菌，为 $(10 \sim 15) \times 10^{-6}$ （臭氧灭菌浓度参考卫生部 1991 年 12 月颁布的《消毒技术规范》）。臭氧的半自然半衰期（S）参比状态下为 20min 左右；1h 的衰退率约为 62.25%；设计、应用臭氧灭菌 60min 达到相对浓度后，继续保持一段时间（1~1.5h），即可达到对机器设备和建筑物物体表面沉降菌杀灭的目的。

例如，消毒空间体积（V）为 600m^3 ，要求杀灭设备和建筑物表面沉降菌。按照上述要求空气中臭氧浓度（C）应达到为 10×10^{-6} ，折算为 19.63 mg/m^3 。臭氧发生器在工作 1h 后臭氧自然衰退率（S）为 62.25%，则选择臭氧发生器的臭氧发生量 W（mg/h）：

$W = CV / (1 - S) = 31200 \text{ (mg/h)}$

(三)环境消毒周期的确定

消毒效果的验证必须能够证明一个选定物体（建筑、设备、空气等）的微生物数量在一定的条件下持续减少或杀灭。因此须从生物负载预研究和选择消毒剂开始，然后着眼于研究对消毒方法的评估和数据收集分析来决定效果和重现性，因此消毒周期的确定也必须通过验证来达到。对于已确定和证明的方法和周期，则不必再重复。

第九节 HVAC 的通风与除尘系统验证

通风与除尘的目的在于排除车间或房间内郁热、余湿、有害气体或蒸汽、粉尘等，使车间内作业地带的空气保持适宜的湿度、温度和卫生要求，以保证操作者的正常环境和卫生条件。该系统验证时应判断环境是否符合《规范》和环保法规、劳动法规规定的成产条件。

(一)通风与除尘系统的确认

非洁净车间在设计图纸审查时应密切注意通风与除尘系统的设置情况，设计和确认的要点如下。

- ①对于有害气体、蒸汽或粉尘的散发源，均应设置局部排风装置或通风柜（如 QC 实验室所用的毒气柜）。
- ②根据工艺及有害气体散发状况，采用不同的排风罩。除受工艺条件限制外，均应优先考虑密闭罩。
- ③局部排风系统的划分应考虑生活流程，同时考虑使用情况及有害气体性质等因素。对于混合后可能引起燃烧、爆炸、结聚凝块或形成毒性更强的有害物的情况，应分设排风系统。
- ④局部排风系统排出的空气在排入大气之前，应根据下列原则确定是否需要进行净化处理：
 - 排出空气中所含有害物的毒性及浓度；
 - 考虑周围的自然环境及排出口方位；
 - 直接排入大气的有害物在经过稀释扩散后，一般不超过《居住区大气中有害物质最高容许浓度》之规定。
- ⑤散发热、湿及有害气体的房间，当发生源分散或不固定而无法采用局部排风，或者设置局部排风仍难以达到卫生要求时，应采用或辅以全面通风。设计时应尽量采用自然通风，以达到节能、节省投资和避免噪声干扰的目的。当自然通风难以保证卫生要求时，可采用机械通风或机械通风和自然通风的联合方式，或者采用岗位送风（必要时还可以对送风加以冷却）的形式。
- ⑥全面通风的进、排风应使室内气流从有害浓度较低的地区流向较高的地区，特别是应使气流将有害物从人员停留区带走。
- ⑦为防止室外冷、热气流和昆虫等侵入房间，或防止车间热量和有害气体的扩散，可以在车间进口的门洞上安装空气幕（风幕）。
- ⑧全面换气量根据消除余热、余湿和稀释有害物所需的换气量定：
 - 房间内同时散发余热、余湿和有害物质时，换气量按其中最大值取；
 - 如室内同时散发几种有害物质时，换气量按其中最大值取。但当数种溶剂（如苯及其同系物、醇类或乙酸酯类）的蒸汽，或数种刺激性气体（如三氧化硫及二氧化硫或氟化氢及其盐类）同时在室内散发时，换气量按稀释各有害物所需换气量的总和计算；
 - 当散发有害物数量不能确定时，全面通风的换气量可按换气次数确定。
- ⑨除尘器可根据下列性质分别选择布袋、旋风或湿式除尘器，或不同形式除尘器的组合：
 - 含尘气体的化学成分、腐蚀性、湿度、温度、流量及含尘浓度；
 - 粉尘的化学成分、密度、粒径分布、腐蚀性、吸水性、硬度、比电阻、粘结性、成纤维性、可燃性及爆炸性等，以决定采用干法还是湿法除尘器；
 - 净化气体的国家允许排放标准；
 - 粉尘的回收价值及回收利用形式；
 - 除尘器维护管理的繁简程度。

(二)通风与除尘系统的验证

1、房间或操作点的温度、湿度测定

2、辐射强度的测定

辐射强度的测定是了解高温车间工人操作低点所能接收到的辐射热强度。测定辐射强度的仪器有热电堆辐射热计或黑球温度计。

3、房间粉尘含量等的测定

- ①采样的主要仪器有滤膜采样器、流量计、抽气泵、天平和秒表等。
- ②将滤膜采样器置于测定地点，开动抽气泵抽吸一定体积的含尘空气作试样，含尘空气在通过已知重量的滤膜时，灰尘被积聚在滤膜上。根据采样前后滤膜的重量差即集尘量，将集尘量除以采样时的抽气体积（由流量计测出），就可计算出被测空气的重量含尘浓度（ mg/m^3 ）。
- ③操作环境中生产性粉尘（其他类）的最高容许浓度为 $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ 。
- ④除尘器性能的测定。除尘器性能的测定主要是除尘效率、阻力的测定，也包括处理风量的测定。
- ⑤房间中各种有害气体浓度的测定。