

## 浅谈口服固体制剂工艺验证

20 世纪 70 年代美国，由于生产“过程失控”导致多起败血症的发生，这起触目惊心得药难事件，引起了美国 FDA 高度重视，通过调查，此次药难事件并非药品检验不合格投放市场所致，而是工艺运行状态出现了危及产品质量的偏差，为了预防类似问题的发生，在以后的生产中采取了一个重要的过程控制措施—验证，从而有效的保证供给使用的药品安全和有效。1976 年美国 FDA 公布的《药品工艺检查和验收标准》中对工艺验证进行了定义，在 1987 年发布了验证的第一个指导性文件《生产工艺验证总则指南》。我国第一个 GMP(1988 版)也提到了验证，但真正重视并对验证进行首次定义是在 GMP(1998 版)中。随着我国实施 GMP 工作的深入，新修订的 GMP(2010 版)，对验证重新定义，将原来作为验证内容的“确认”作为一个独立的概念从验证中分离出来，将“验证”定义为证明任何操作规程(或方法)、生产工艺或系统确实能达到预期结果的一系列活动。“确认”定义为证明厂房、设施、设备能正确运行并能达到预期结果的一系列活动。从验证发展历程及定义可看出，产品质量并非最终检验结果来判定，而是由生产过程中各环节运行状态是否为控制状态来判定。各个环节控制标准通过验证来确定。因此本文就验证的意义、验证的组织实施、如何验证及验证实施的先决条件等进行论述。

### 1. 验证的意义

验证是质量管理体系中的一个基本要素，在药品制剂生产中所体现的价值和发挥的作用主要有以下三个方面

1.1、基于当前的 GMP 法规要求，药品生产企业必须严格按 GMP 要求实施生产，所有与产品质量有关活动必须进行验证，只有通过工艺验证才能持续不断的生产出合格的药品，降低患者用药风险，确保患者用药更有效安全。

1.2、通过验证的工艺为产品的质量提供了可靠的保证，如口服固体制剂在配剂过程中，如何保证配料均匀，使每一粒药含量均能符合质量标准。因此，对配剂工艺条件的优选是工艺验证的主要内容。通过对粉碎物料的粒度、称量过程、混合转速、混合时间等关键点及相应的 SOP 进行验证，确定出质量控制标准及工艺参数。在以后的生产中，只要严格按照验证的 SOP 及工艺要求实施生产，就能使每一粒药含量符合规定。

1.3、验证可以降低质量成本，提高经济效益通过验证，能够降低系统故障率，减少产品报废、返工和复检率，使用户投诉以及产品召回的事件大大减少。

### 2. 验证范围的确定

根据 GMP(2010)版相关规定：“企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能得到有效控制，确认或验证的范围应当经过风险评估来确定”。如果一个系统可能影响或潜在影响药品的安全性及产品质量则认为

是关键要素，应该进行验证。例如：A 产品产品为干混直压工艺其流程为：物料预处理—过筛—混合—压片—包装，对于混合工序风险评估，见下表，

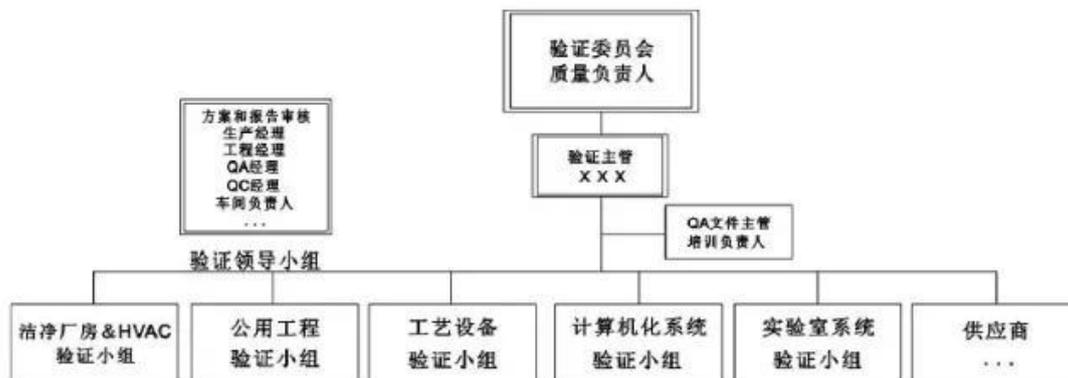
工艺步骤	可能发生事件	风险评估	控制措施	控制参数	制定文件或记录
混合	混合料斗交叉污染	高	①使用前设备清洁状态检查②进行设备清洁验证	无	料斗清洁 SOP 清洁验证报告
	混合转速不准确	高	对设备进行运行确认，确认转速符合要求	混合转速	混合机运行确认报告
	混合时间有偏差	高	对设备进行运行确认，确认时钟准确性符合要求	混合时间	混合机运行确认报告
	混合均匀度不达标	高	对产品混合工艺进行验证	混合均一行 RSD ≤ 5%	混合工艺验证报告

从列表看出，根据可能发生的失效事件确定生产过程中潜在的危害和关键控制点，并采取相应的过程控制措施——验证

### 3. 验证的组织与实施

#### 3.1、验证体系的建立

验证是不断进行的质量工作一部分，建立一个稳定的验证体系才能有效开展这些质量工作。根据新版 GMP 要求，成立由质量负责人负责的验证委员会，详见下图，验证委员会工作职责包括制订验证计划、起草和制定验证策略，制定验证可接受标准，审批验证方案、监督验证方案的实施、对验证结果进行评价。在验证过程中应根据相应的文件规程来执行，从而确保达到预定的目标。



3.2、工艺验证的实施①根据验证委员会的职责划分，由负责工艺验证小组起草拟定需验证项目验证方案，验证方案应包括产品的描述、验证方法的描述、工艺流程图、原料列表、产品设备列表、关键工艺参数和关键质量属性、接受标准、取样计划及形式、稳定性测试要求、记录和评估结果的方法等。②方案经工艺验证小组项目经理审查后，上交质量负责人审核批准；③工艺验证小组根据审核批

准的验证方案实施验证。④工艺验证完成后，对所得到的数据进行分析汇总并写验证报告，验证报告应明确陈述说明验证数据是否表明生产工艺处于严格的受控状态；讨论验证过程中出现的不合格项，如偏差、异常检测结果或其他与公用有效相关的资料；充分真是描述对现有程序与控制方法所采取的任何纠正措施或变更；评价和建议，包括在验证的时间建议；最终验证报告的审批。

#### 4. 工艺验证方案执行的先决条件

4.1、所有前期工艺所涉及的设备、公用系统及分析仪器的确认都已完成。样品检测的分析方法已验证

4.2、验证过程中使用的仪器仪表均完成了校准且在校准有效期内。

4.3、生产使用的批生产记录、半成品和成品检验标准等文件均已签批并可使用。

4.4、验证所涉及的人员（生产操作、QA 及 QC 人员均已接受培训计

4.5、取样计划：包括取样位置及取样量。验证用的取样工具已具备

4.6、确定验证批次，通常进行连续 3 批验证 4.7 产品稳定性试验方案

#### 5. 工艺验证执行过程中的取样

随着科学技术的不断进步，新的技术不断被引用到制药设备中，很多设备已经通过过程分析技术（PAT），取代了过程取样，例如湿法制粒、沸腾干燥、压片工艺等在验证中经常出现一些取样控制失败模式，通过采取均有相应的 PAT，即可解决

工序	常见失败模式	PAT 工艺控制技术
制粒	均匀性失败	对喷浆流速的反馈控制
干燥	过分干燥或干燥不足	监测和控制干燥空气的水分含量，采用近红外探头确定干燥终点
整理	粒经分布失败	在线过筛分析，激光粒径分析仪
压片	松片、裂片、薄片	自动压力检测和控制

结论：在药品生产过程中实施药品 GMP 是保障药品质量的必要条件，而验证是 GMP 的一大核心，验证是药品生产企业质量管理保证的基石，没有也就没有有效的质量保证体系，只有做好验证工作，才能持续确保药品质量，才能有效降低患者用药风险，使患者用药更安全有效。