

# 浅谈制药企业设备确认及工艺验证

高铭玖 金凯 陈宇博 刘海洋 孟凡影

长春生物制品研究所有限责任公司 长春市 130000

**【摘要】**医疗药品的使用是挽救生命的重要关键，药品的质量和安全性也至关重要。之前的皮鞋胶囊假药事件在整个中国引起了严重的社会反响，如果药厂开发生产的药物不能治病，就应该开始用药物治病。如何才能帮助整个人类有效抵抗这种疾病？药品使用质量和药品安全已经被列为许多人密切关注的焦点。由于这些药物在市场生产和销售过程中的安全控制不足，一些恶性事件敲响了人们健康的警钟。让生产的人从一个药品的批量生产过程开始，就可以变得格外的谨慎和严谨。因此，药品加工企业的设备和生产工艺建设非常重要。

**【关键词】**制药企业；工艺验证；设备

## 引言：

随着我国社会主义经济的快速发展，许多新的生产技术、新的生产方法和新的生产设备被广泛应用于现代医疗器械生产技术领域，有力地推动了我国医疗生产技术的不断提高。在各种药物的生产中，尤其是在原料的生产中，所有的操作都有相应的限制，其中不仅有方法的限制，还有时间的限制。就期限而言，其实是为了防止药品被细菌、微生物等污染。由于仪器和设备的长时间操作。为了最大限度地提高药物的疗效，提高其技术水平至关重要。就设备验证而言，它在评估设备的质量和效率以及医疗设备操作中起着重要的作用。就工艺验证而言，它可以规范和优化工艺流程，提高生产效率和产品质量。因此，制药企业在生产经营中做好设备验证和工艺验证尤为重要。

## 一、国家制药要求的说明

众所周知，化学合成药物是由制药设备生产的。一颗小药丸只有经过一系列复杂的生产步骤才能生产出来。在制定这些步骤时，我们应该参考国家的制药要求。制药生产大纲中必须遵守这些要求。在“十二五”规划中，国务院明确指出，所有化学品和生物制品都应符合国际标准。所有的医疗器械应该使用国际标准。近年来，国家不断整顿和完善医药技术和药品要求。应消除不合理的方案，并详细展示新的要求，以限制制造商的生产质量。因此，企业应制定符合药品质量的药品生产、控制、储存和运输要求。

## 二、厂房设施设备总体验证策略

应当依据空调设备功能清单、各个功能设备的具体用户性能需求分析说明、工艺流程图、洁净系统分区流程图、空调系统工作原理流程图、水暖气系统原理图等相关资料综合进行系统直接影响性能评估，对系统性能进行影响分类（直接造成影响、间接造成影响性的系统或其它无直接影响性的系统）。根据分类结果，继而进行部件关键性评估及确认级别分析评估。根据评估结果，建立系统验证矩阵，执行相关验证。

## 三、制药企业设备管理现状

### 3.1 重视程度较低

调查结果显示，当前的我国制药生产企业在日常生产中对于制药设备的维护重视总体程度偏低，思想意识上的薄弱直接程度影响了后面的生产维护设备管理工作。设备养护维修技术管理人员重视运用程度由高偏低主要分为体现在设备技术管理运用、人才培养运用两大方面。技术创新是整个设备运行管理的根本保证，依靠好的技术创新才能够使整个设备的运行管理效率不断稳步上升，让整个设备以及管理者的质量更能达到我们预期中的效果。人才培养永远都是各个制药行业快速发展的强大动力，而我国制药企业设备生产管理专业人才在具备专业技能、设备操作理论、职业道德素养等各个方面，存在显著的不足。长期以来，企业对生产设备质量管理工作缺乏正确精准定位，设备质量管理更多程度地被政府看成了只是需要花钱的一项工作，因而企业得以受不到政府足够多的重视。

## 3.2 设备更新较慢

当前，大部分医用药物设备生产商和制造经营企业为了有效降低生产成本而尽量减少了对先进设备技术更新的大量投资，造成了许多行业先进设备陈旧无法被广泛运用，设备的实际使用性能和表达不能做到行业标准状态，设备的在运行管理过程中常会同时出现不同的设备故障。基础装备设施管理是一个制药生产企业的经济命脉，没有良好的基础设备管理环境则往往无法有效保证制药生产线的设备的有效稳定运行。企业对于使用设备管理注重的常常往往是其设备购入时的成本以及设备能给我们企业发展带来的巨大经济效益，对于如何通过设备管理方式提升企业设备的使用性能却往往考虑不多。

## 四、原料加工验证和医药制剂成品验证

各类新型医疗用品生产过程验证包括原料加工验证和药物制剂成品验证两部分。首先，药品是否需要定期通过各种原材料进行验证。原材料的验证主要是指药品所使用的各种原材料的质量验证。原料的质量验证将直接影响整个药物的药用质量，原料中有效药物成分的含量也可能对整个药物的药效产生很大的影响。制药企业在制药设备生产中最难采用无菌原料的设备生产工艺，因为大多数无菌原料不能直接达到药物最终的灭菌消毒效果，尤其是当我们进行药物过滤、干燥、粉碎等生产工艺时，原料不可避免地会受到一些有害微生物的直接危害和污染。有时设备的结构布局、生产的工作环境、人员的日常操作等等，都会对整个用药的质量和产生一定的影响。二是生物制剂的质量验证。制剂的具体工艺设计程序不仅需要能够按照工艺规范要求进行与产品制剂相关的具体工艺设计操作，还可以根据制剂产品的不同用途进行编制。企业正式加工成生产的各种产品，不仅需要严格制定一套生产过程管理规定，还要特别注意对所有产品质量的严格验证。近年来，我国企业药品生产质量安全问题频发。药品安全监督管理体系对企业药品生产质量安全的要求越来越严格，同时对药品生产过程设备和药品生产过程控制手段的安全要求也越来越高。药品生产工艺设备的安全验证主要是为了保证我国药品生产企业药品生产工艺设备系统的有效性和安全性、无菌性的保证。

## 五、制药企业工艺设备验证前的准备

(1) 首先设计确认生产设施。生产设施的设计和确认主要包括生产设施的消毒和清洁、产品暴露时的温度、湿度和空气质量、操作人员穿着无菌衣服的舒适性、交叉感染的预防和其他满足最小污染的设计参数、清洁时是否有死角等。虽然这些都是设计上的小细节，但也是最容易出现材料污染的操作。

(2) 其次，生产工艺设备的确认。在产品严格验证前，所有生产设备、控制和管理系统、生产工艺和安全无菌的生产环境必须经过严格验证才能合格。在产品的生产和使用过程中，为了尽可能有效地减少空气污染的直接发生，需要尽可能避免暴露在空气中的产品和设备。如有必要，空气产品和产品暴露的设备可配备叠层隔离器或100级空气叠层整流罩，用于对进入的空气进行整流。此外，

在信息传递和设备运行的整个过程中，当其他项目的灭菌细菌从专用灭菌器运输到生产线时，必须注意避免操作人员与灭菌设备或其他材料直接接触。

(3) 最后，对工艺过程中涉及的所有设备进行彻底清洗、消毒和灭菌。使用设备的物体表面和与其他模拟使用介质接触的物体表面的清洁和消毒只能在验证前通过无菌清洁工艺进行，同时应防止再污染。特别是如果不是抗菌或者杀菌的话，一定要仔细确认它们在清洁过程中对这些微生物抗体没有抑制作用。但是，如果清洗或灭菌不完全，模拟介质将被细菌污染，验证将失败。此外，还应确认生物指示剂的类型、来源和菌株浓度。

### 六、成立生产验证工作小组

为有效保证全国制药加工企业生产工艺设备的顺利生产验证，企业技术人员必须及时成立企业质量监督设备验证工作组。这些工作组各司其职，每个工作组定期对所有设备状况进行专项检查，并将检查情况以各种书面形式及时归档。如果发现异常情况，需要及时向上级汇报。一般主要工作小组可包括：设备物品管理准备小组、验证管理路线小组和实现管理小组、设备消毒灭菌处理效果评价确认小组和保证管理小组、摄像现场检查记录管理小组、样品设备培训管理小组、仪器设备调整管理小组、物流设备责任管理小组、安全生产保证管理小组等。

### 七、制药企业产品工艺验证的基本流程及方法

工艺验证是一个比较庞大复杂的系统功能，大部分医药企业之间只有深度合作才能完成。需要参与设备验证的人员包括测试分析、设备工程、生产管理、质量保证等方面的专业人员。此外，高级管理层的支持至关重要。基本工作流程主要包括：活动管理如何承诺（将质量验证活动工作团队作为一项活动来提高活动质量验证，并为所有参与者自始至终积极参与验证活动提供质量保证）如何建立一个有专人负责的质量验证工作团队，并明确参与者的具体职责分析和评估验证项目编写计划由 QA 评估和批准计划按照计划实施所有工作并记录下来整理分析数据。

制药工艺设备的验证方法：(1) 明确操作流程，做好人员培训。在操作过程中，相关操作人员需要按照相关规定进行各种操作。要做到合理、规范、准确，在对设备进行验证前，必须明确配套的操作流程，还要对相关人员进行技术技能培训，讲解理论知识。只有这样，相关人员才能更好地进行各项操作，整个过程变得更加顺畅和理性。(2) 仪器校准。在仪器校准的操作程序开始之前，需要聘请相关的专业校准技术人员同时校准各种特殊仪器。当各种特殊仪器需要同时校准时，校准操作规程的频率标准要求也必须与相关国际行业现行的仪器专业技术标准或相关国际通用规范的工作频率要求一致，还需要保证仪器始终在有效期内，超过有效期的要及时更换。(3) 制造工艺及其他部分的资格验证。模拟的有无中间辅料的生产过程需要具有生产设备复杂、多系统、生产管道长的技术特点。不同的辅料生产工艺具有不同的技术特点，因此模拟生产介质辅料的选择需要根据其自身的技术特点来确定。有些产品的生产过程中可能会有原料的结晶过程。在这个过程中，我们应该选择两种模拟介质在结晶过程中产生它们。因此，一般来说，如果干燥过程中温度过高，很容易杀死微生物并产生另一种模拟介质，因此在模拟过程中应始终保持室温。一般来说，验证生产过程是尽可能使用固体溶液制剂、半完全固体溶液制剂和半液体生物制剂。半固体溶液制剂和半固体溶液制剂的批量生产需要设备，如压片机、胶囊填充剂等，产品容易粘附在设备表面，因此大部分都是人工清洗，有些体积较大。而且表面光滑，没有死角清晰的设备。应采用自动清洗。对于一种液体有机制剂，需要在最后一批产品中有效控制设备中残留物的浓度和生物活性。(4) 控制作业时限。在原料药生产中，每次操作都有具体的时限。如果生产实践时间过长，很容易造成微生物污染。因此，在验证过程中，需要确保在规定的时间内完成相应的

操作，以提高生产效率和质量。(5) 样品培养。在转化验证的整个过程中，需要分别设置两个阳性转化对照和两个阴性转化对照，并随机取出一个装有模拟培养基或模拟培养基的重要代表性包装容器，分别作为两个阳性对照。将两次包装的栽培产品密封，在两种不同栽培温度的栽培环境中栽培周数周，共两周。每天采样各种微生物的个体生长发育情况，进行实时检查和跟踪记录。如果用户发现海豹体内有生物污染，应立即检查所有海豹的情况，并及时与微生物确认污染。最终验证完成后，应对上述内容起草验证报告，并对验证目的、参与验证的部门和人员、工艺参数、模拟介质、培训条件和最终结果进行简要总结，然后上报企业质量负责人。(6) 优化设备故障维修流程，严格按照要求执行

在一些中小型生物制药生产企业中，一旦我们发现企业设备维护出现重大故障就通常应该及时地电话通知给设备维护操作人员和设备操作队的班长，让设备维护操作人员和设备操作队的班长及时地协助制定设备维修服务计划，只有制定完善的设备维修服务计划才可以能够尽可能地有效减少制药企业的经济损失。并且还可能需要及时地如实填写保修记录单以及药品保修截止时间等一些详细信息，这样不仅仅主要是为了中小企业制药生产企业的药品生产安全进行考虑，也是为了稳定的售后维修服务流程进行考虑。很多有些时候企业操作维修人员在没有发现设备故障的情况时候，并没有在检修第一时间完全停止的在运转整个设备，这样可能会给整个设备本身带来更大的性能故障，所以在此笔者强烈建议企业有关维修人员还是应该定期对整个设备本身进行定期检修，在进行检查的过程时候一定是需要特别注意先详细填写整个设备本身故障单，然后再自行安排设备相关的维修专业技术人员对整个设备本身进行定期检修。按照一定的技术流程标准进行产品检修，确保我国制药加工企业最终实现可持续的健康发展伟大战略。有关维修管理人员在准备接到交通故障维修处理任务的这个时候，一定必须先详细了解故障可能发生的主要原因，备齐所有有需要的维修工具，按照国家相关法律规定具体地组织执行故障维修任务计划。

### 八、GMP验证方法

验证药品是否安全，要参考《中国药典》中的标准来验证是否合格。第一批成品经药监局，批准后，才能生产下一批产品。还要连续生产几批。检查生产是否稳定。而且，当一种新药刚刚流入市场时，就需要进行相关的调查。例如，需要通过患者使用后的功能反应和现状来确定药物是否安全可靠。每次结果准确后，专业分析团队会对结果进行充分合理的分析和讨论。完成后会进行修改和完善，使其逐渐接近高质量。在验证时，应根据不同的属性完成每次验证。验证产品至少有三批，每批合格后才能投放市场。

#### 结束语：

药品质量关系国计民生。制药技术是国家发展的重点，尤其是近年来生物制药的快速发展，逐渐取代了传统不科学的制药技术，新的制药理论不断更新。制药机械设备 GMP 验证技术逐步完善。使制药技术逐渐成熟。药品质量越来越好。人们的健康问题得到了很好的解决。目前，随着生物制药的到来，制药行业的验证标准越来越严格、越来越合理，GMP 要求正迫使制药设备和制药技术上升到一个新的水平。每个企业都在及时更新制药机械设备。在不影响药品质量的情况下，尽可能降低成本。未来的制药机械设备和 GMP 验证技术将会给人类带来很多好处，也将造福全世界。

#### 【参考文献】

[1]张燕, 刘海华. 浅谈提高制药企业设备设施确认水平的措施[J]. 机电信息, 2015 (35): 56-58.  
 [2]姜艳晗, 马有鹏, 刁莉. 浅谈制药企业设备确认及工艺验证[J]. 科技资讯, 2015, 13 (05): 219.  
 [3]林湘玉, 李影. 我国制药企业灭菌工艺验证存在的问题与对策[J]. 海峡药学, 2011, 23 (12): 260-262.