

中国医药工业杂志



2018-8
第49卷·第8期

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊

关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣
您可信赖的供应商
www.colorcon.com.cn





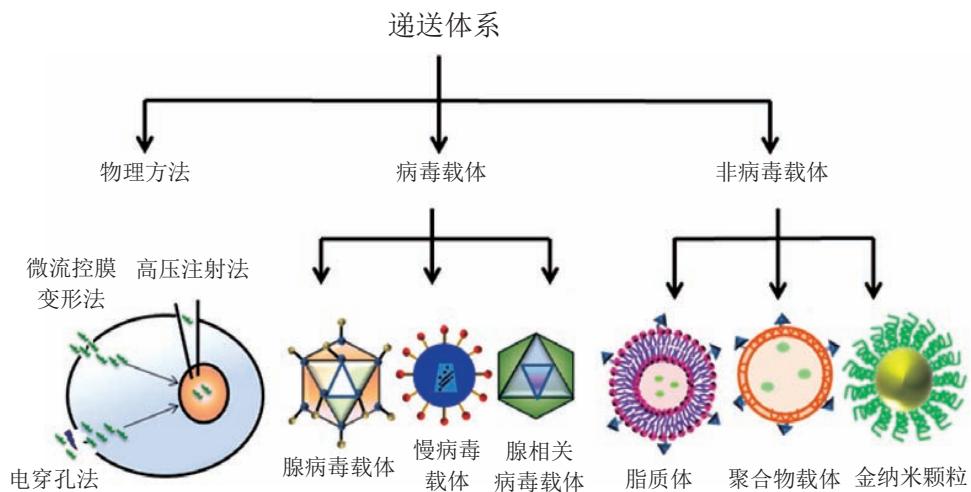
主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会



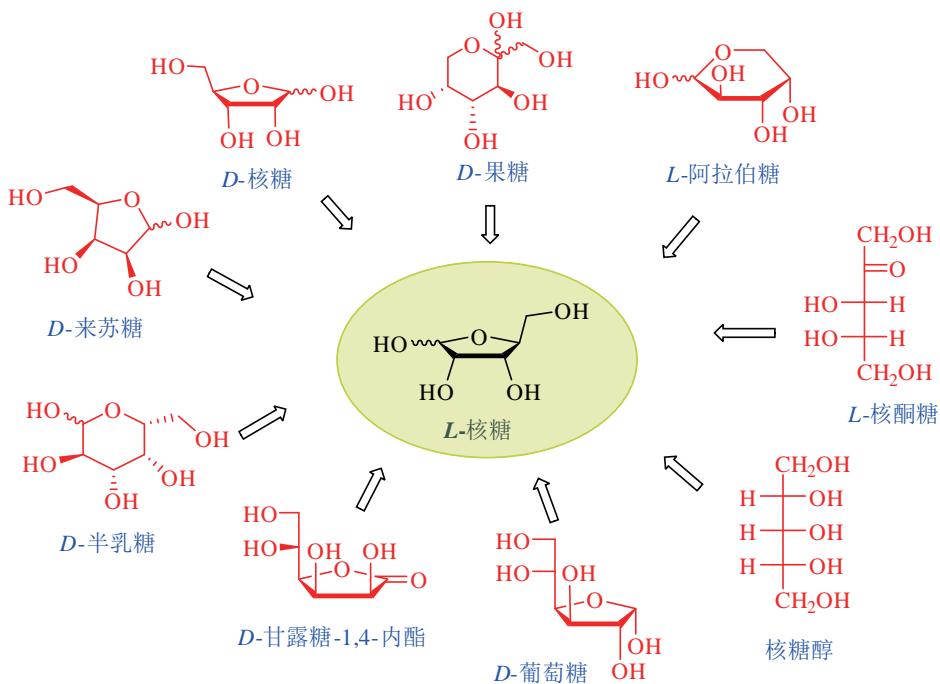
微信号 :cjph-cjph

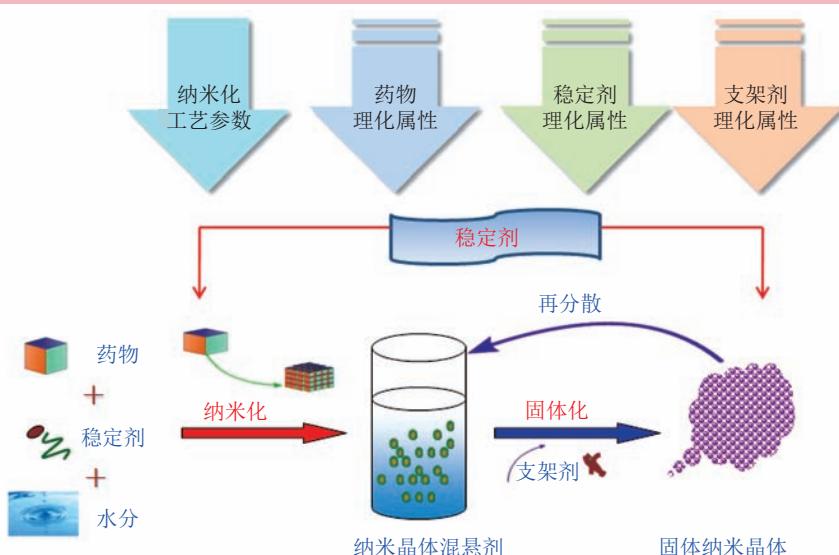
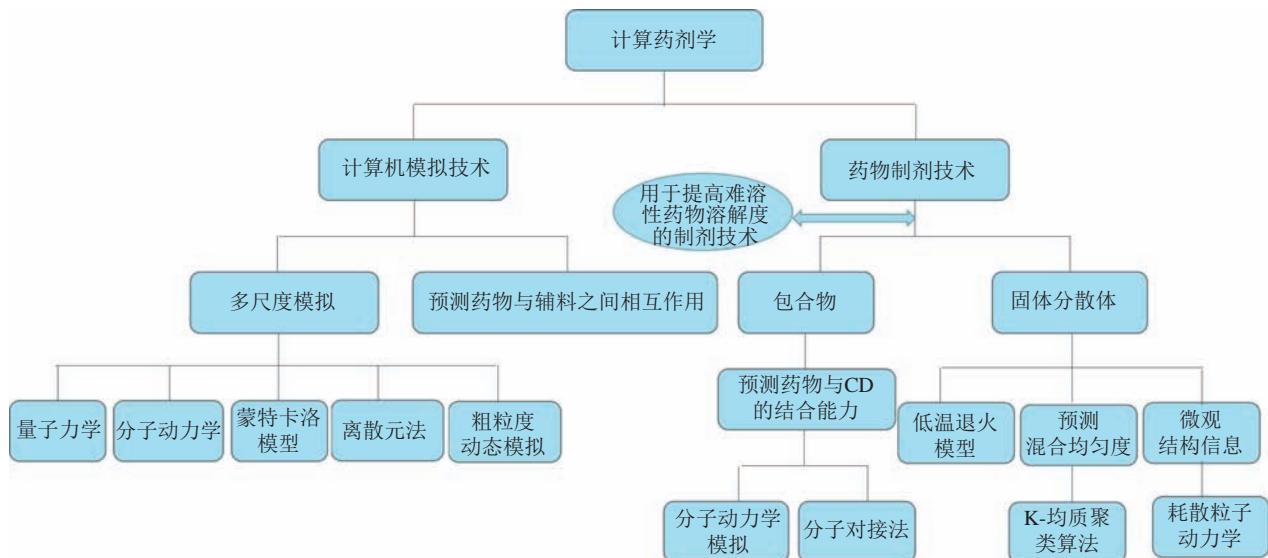
· 专论与综述 ·

- 1041 CRISPR 药物递送系统的研究现状及发展趋势.....** 沈洁, 李燕, 卢治国, 张田露, 张欣*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053 L-核糖的合成研究进展.....** 邹晔, 苏为科*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

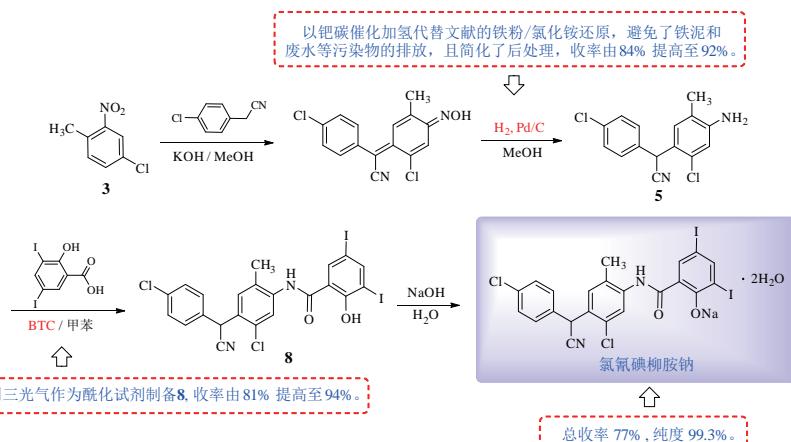




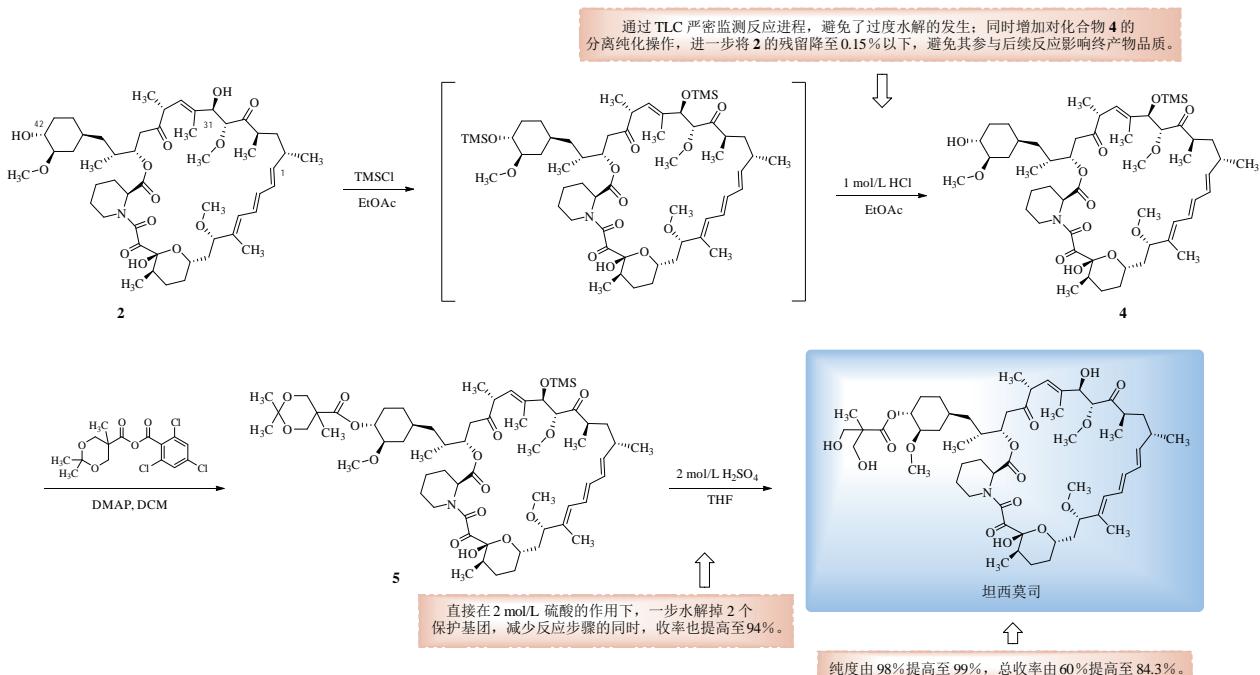
喷雾冷冻干燥(SFD)技术在吸入制剂中的应用

· 研究论文 ·

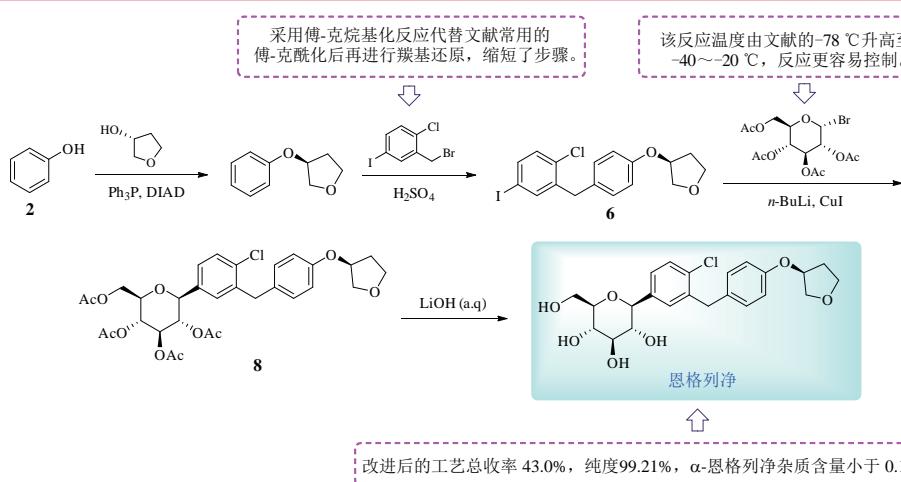
1091 氯氟碘柳胺钠的合成工艺改进.....邹晔，李林玲，陈仁尔，苏为科*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



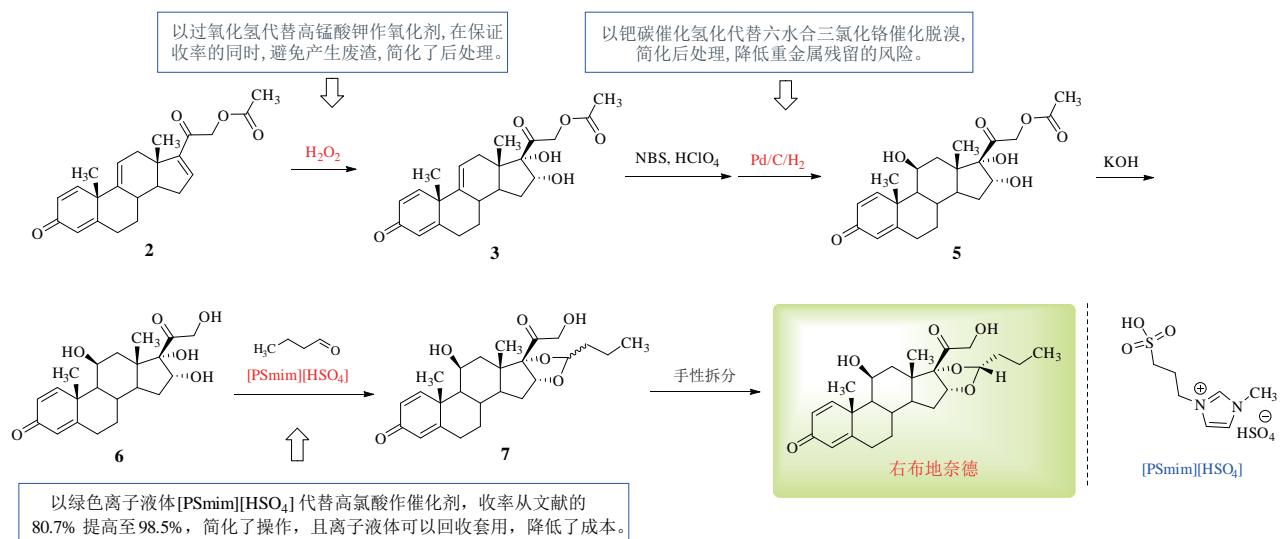
1095 坦西莫司的合成工艺优化.....白文钦，唐贞波，宋传玲，张贵民*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



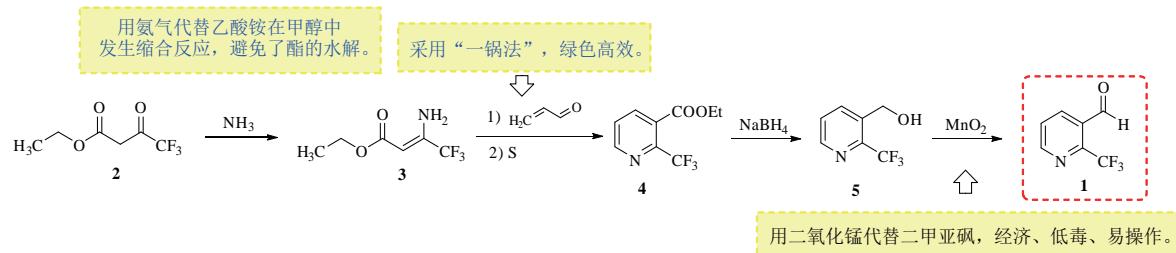
1100 恩格列净合成工艺改进.....石克金，陈林*，李江红，任凤英，杨晨，苟小军
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



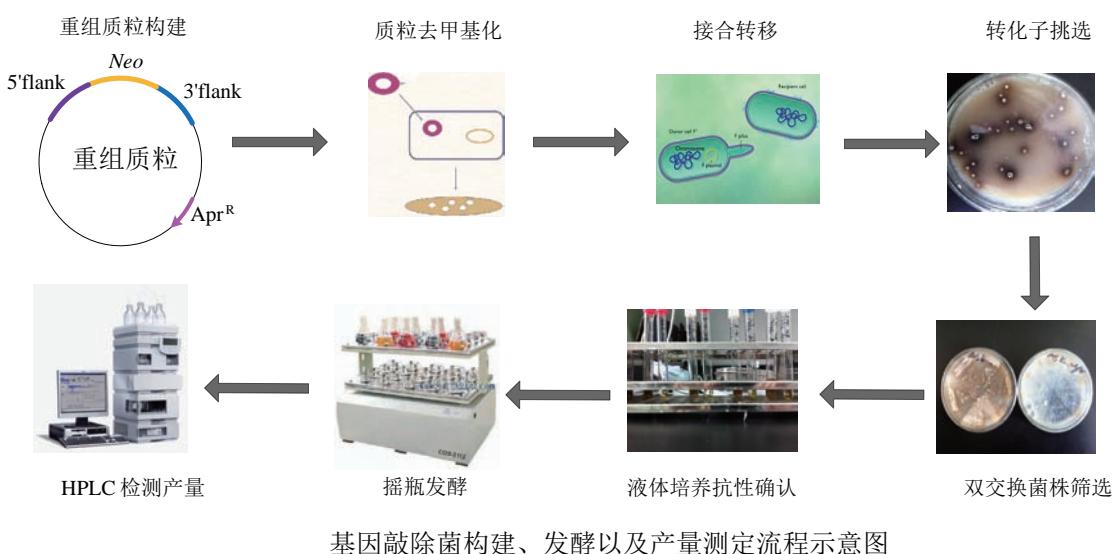
1104 右布地奈德的合成工艺改进.....邢丽华
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



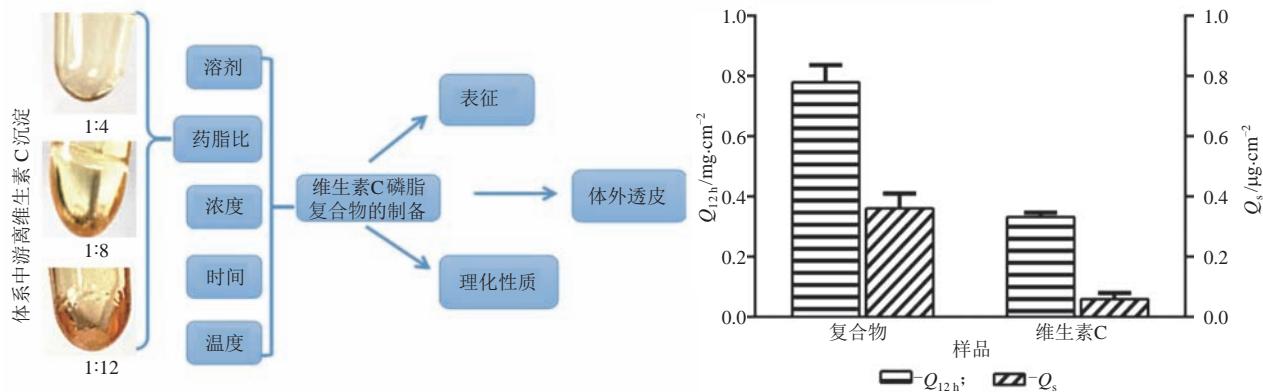
1109 2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛的合成.....陆杨，王萍萍，钱超*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



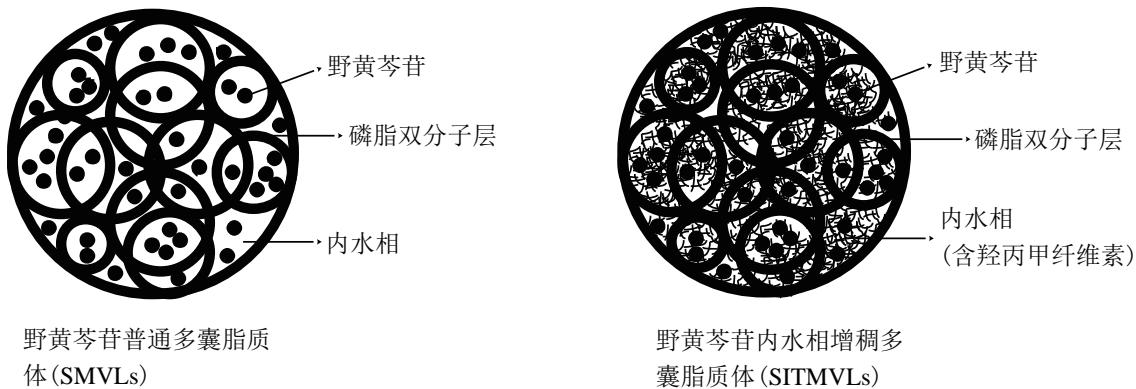
1112 阿维链霉菌转化系统的优化及其不同 PKS 敲除菌株的构建.....孟令卓，王勇，储炬*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



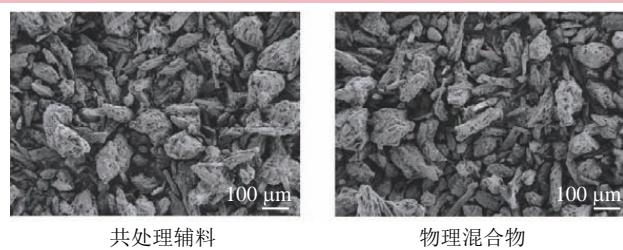
1121 维生素 C 磷脂复合物的制备及其理化性质及透皮性能考察.....
.....黃 蓓, 黃传利, 张彩凤, 陆伴仪, 龙晓英*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



1129 野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察.....李海刚, 徐佳敏, 徐康
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013

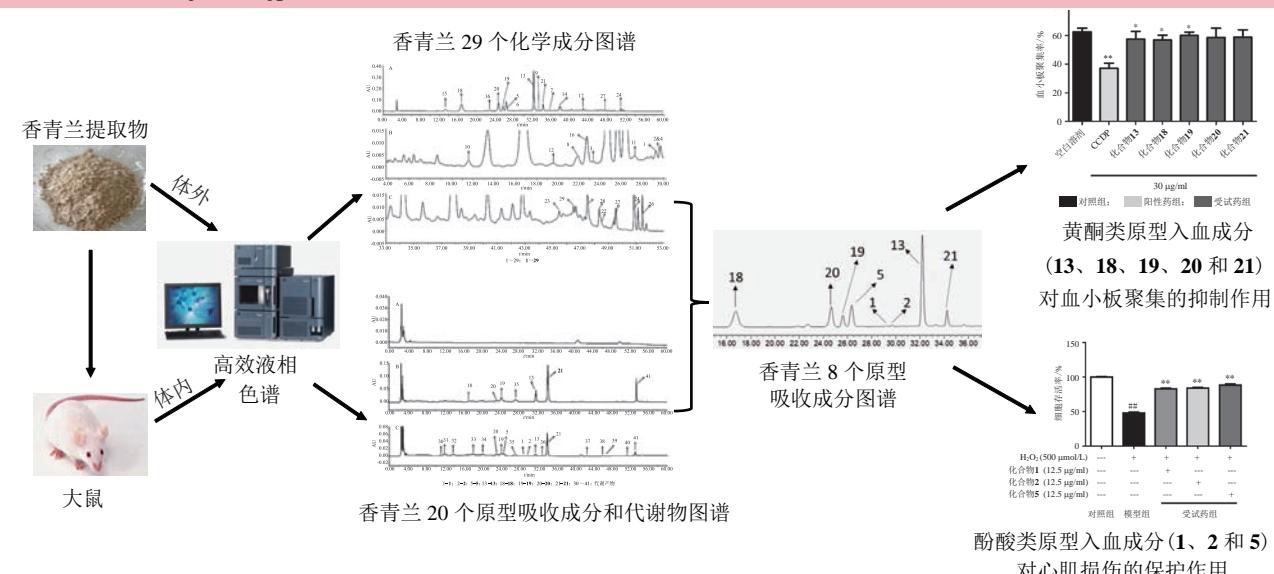


1136 微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用.....蔡杰, 顾王文, 丁亚萍*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



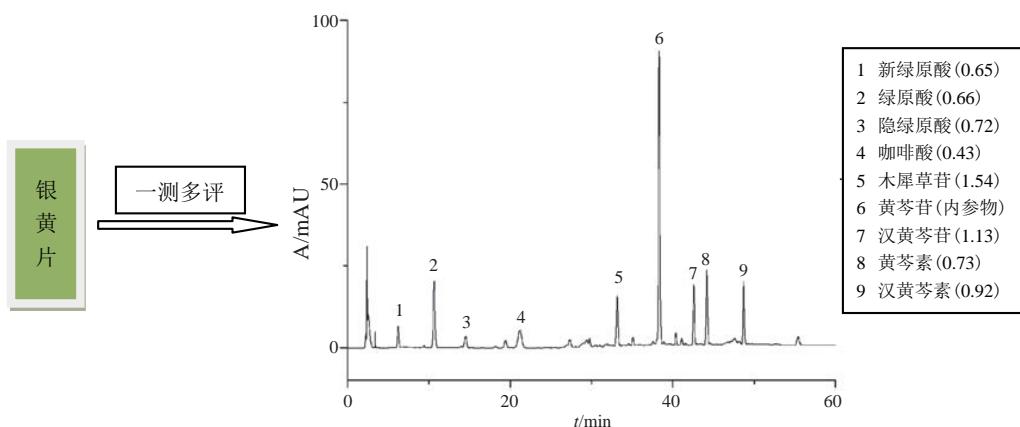
1142 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分.....
李志红, 颜仁杰, 邢建国, 吴 形, 刘 莉*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



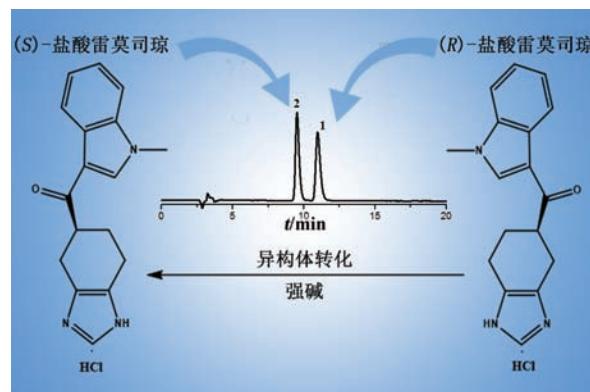
1149 一测多评法测定银黄片中的 9 种有效成分.....
宁淑博, 王加锋, 展照双, 周明波, 辛 丹, 滕佳林*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016

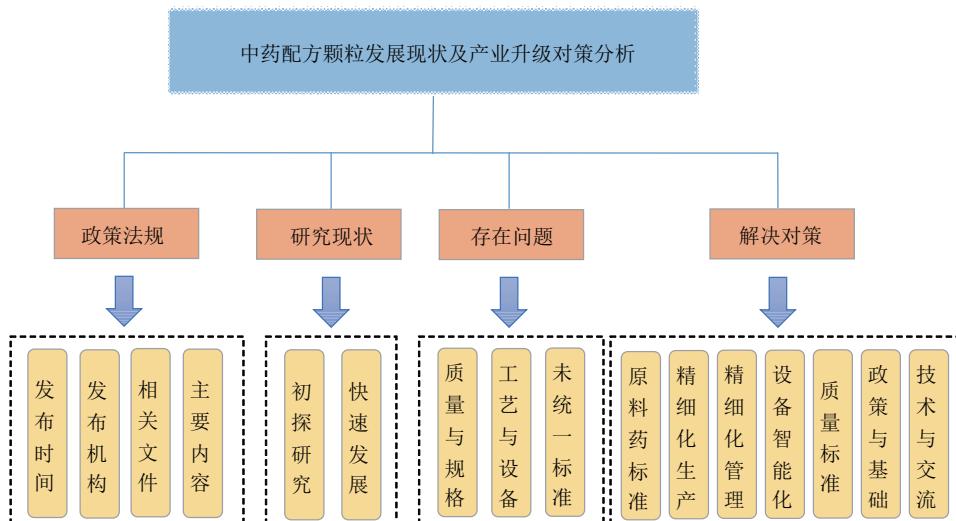


1155 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素.....
沈 晨, 夏 旭, 高文彦, 曾珊珊, 叶金翠*

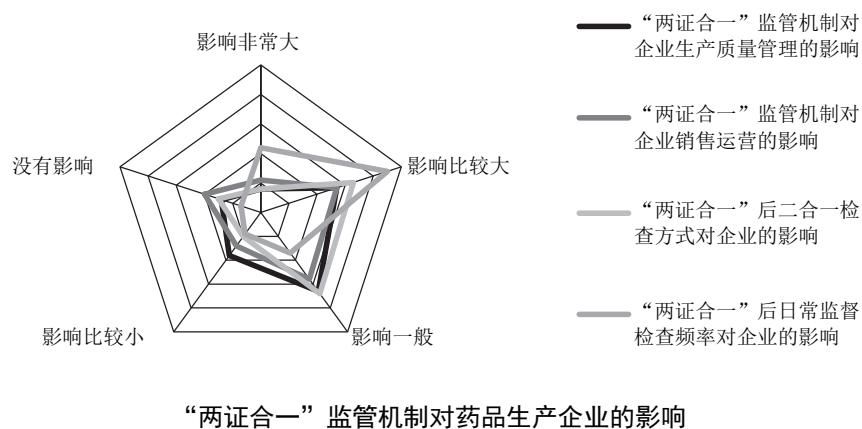
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



1161 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析..... 林环玉, 伍振峰*, 曾丽华, 王学成, 杨明*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

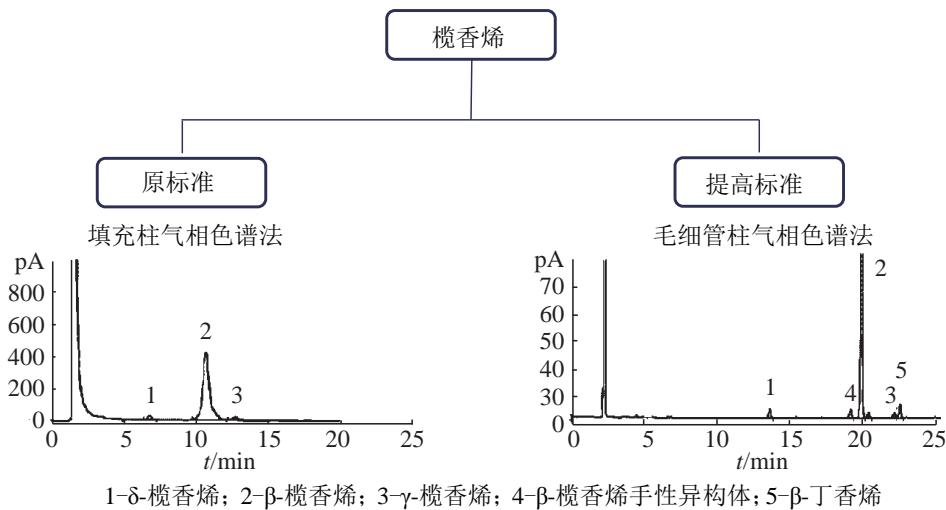
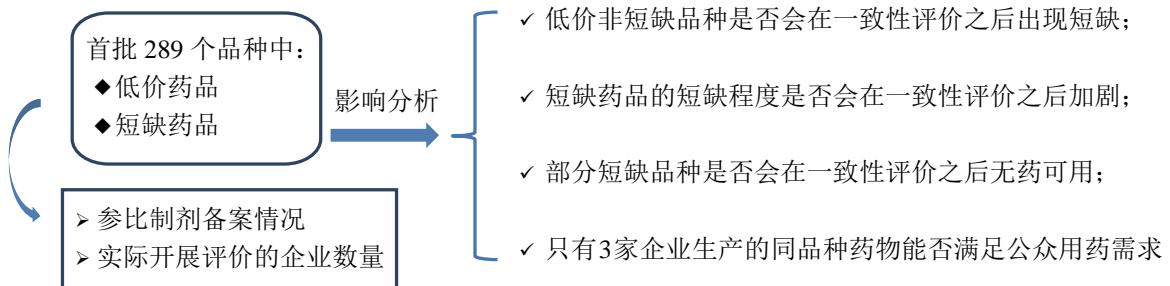


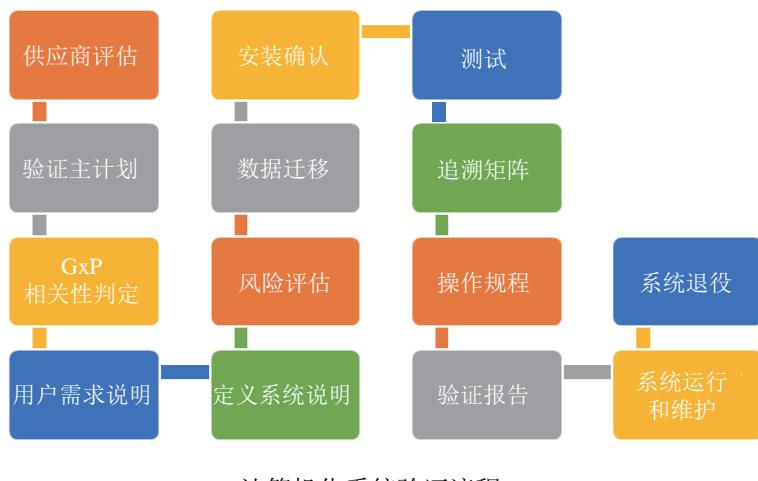
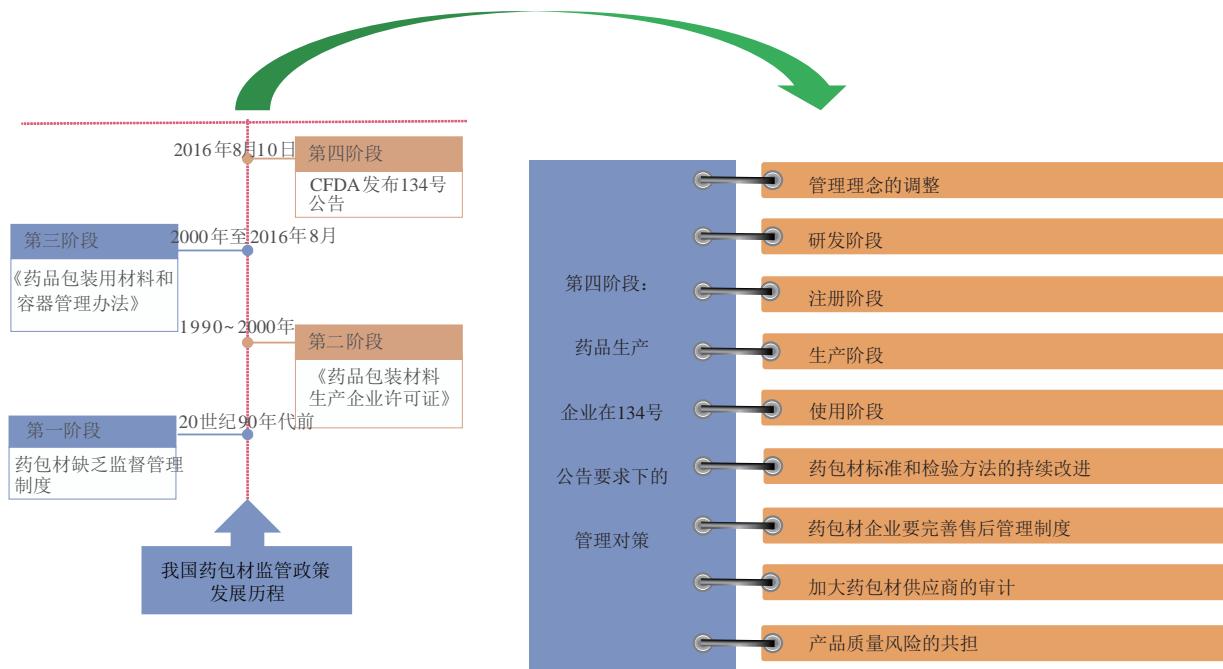
1166 浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响..... 颜孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



1172 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制..... 杜爽, 梁毅*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020







· 其他 ·

广告索引(1071)

制剂技术文摘 P49-34~35(1107) P49-36~37(1119) P49-38~39(1134) P49-40~41(1194)

CONTENTS

Chinese Journal of Pharmaceuticals

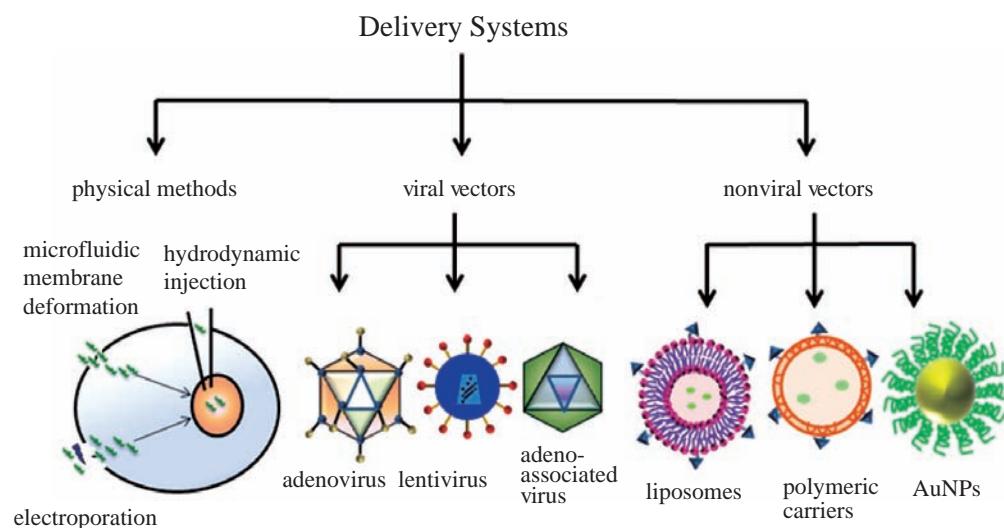
Founded in 1970, Monthly

Volume 49, Number 8

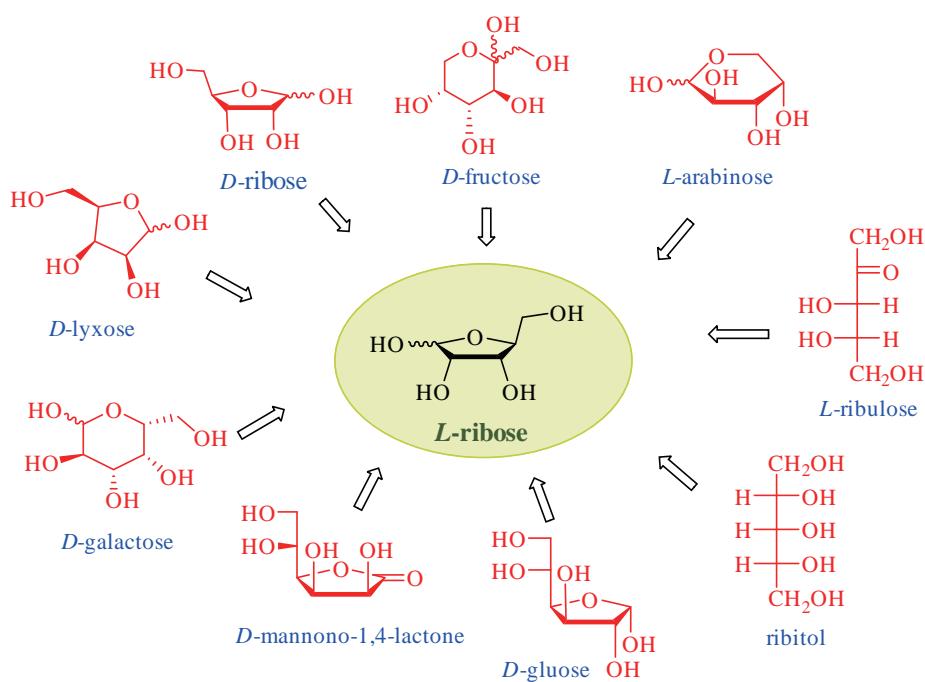
August 10, 2018

Perspectives & Review

- 1041 Research Status and Trends of CRISPR Delivery Systems.....
.....SHEN J, LI Y, LU Z G, ZHANG T L, ZHANG X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



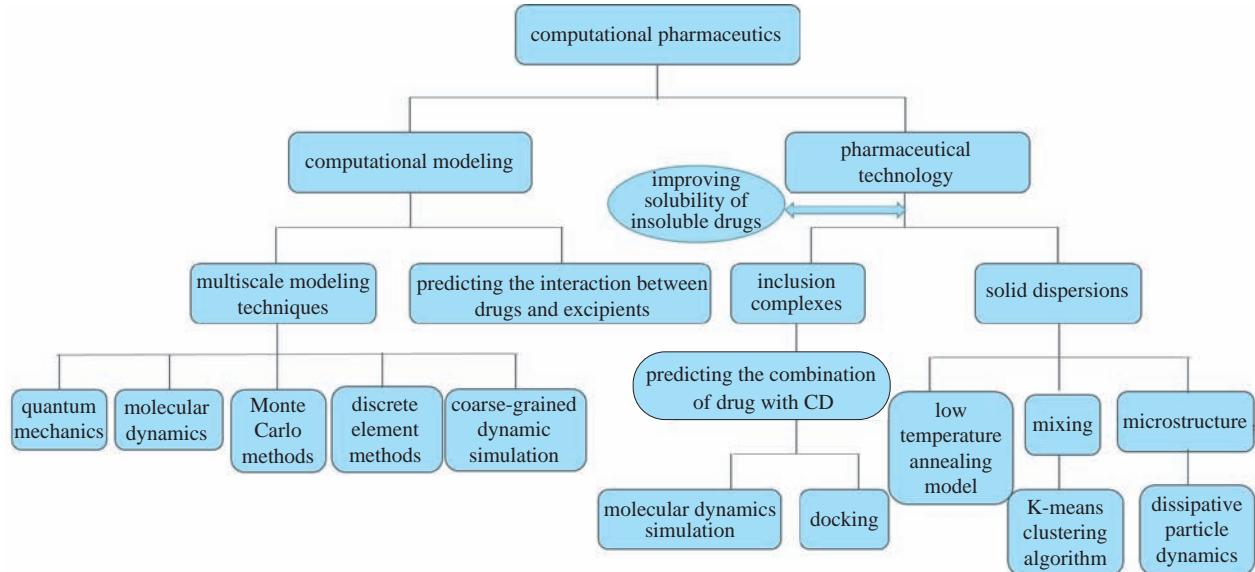
- 1053** Progress in Synthesis of *L*-Ribose.....*ZOU Y, SU W K**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002



1066 Application of Computational Pharmaceutics in Improving Solubility of Insoluble Drugs

.....WANG J X, LUAN H S*, WANG H

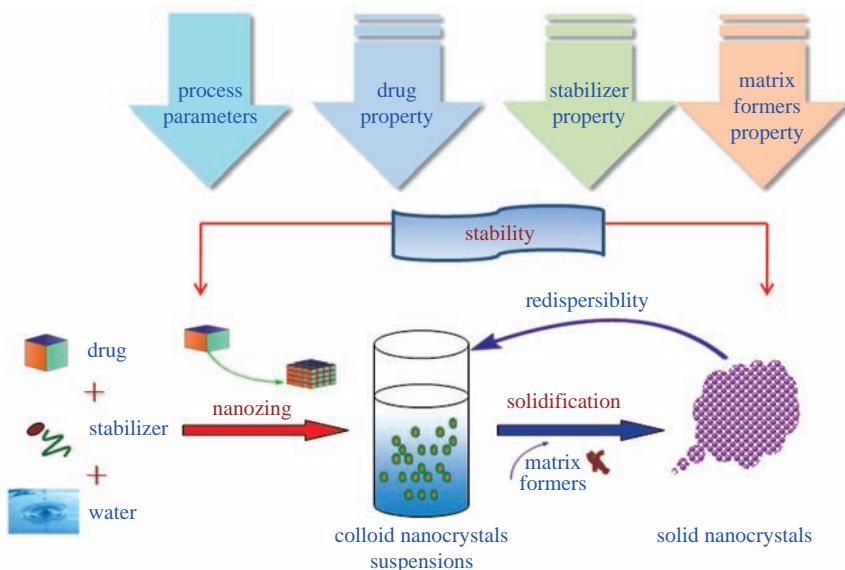
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.003



1073 Research Progress of Key Factors Influencing Stability of Solid Nanocrystals

.....LIU Y, XIE J, XU J N, YUE P F*, YANG M*

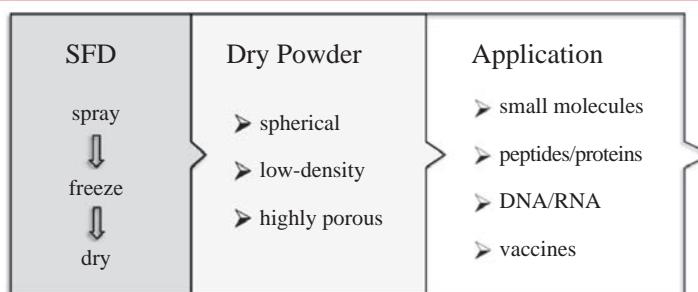
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.004



1083 Spray Freeze Drying Technology and Its Application in Preparations for Inhalation

.....WANG J, ZHU Z Z, ZHANG X H*

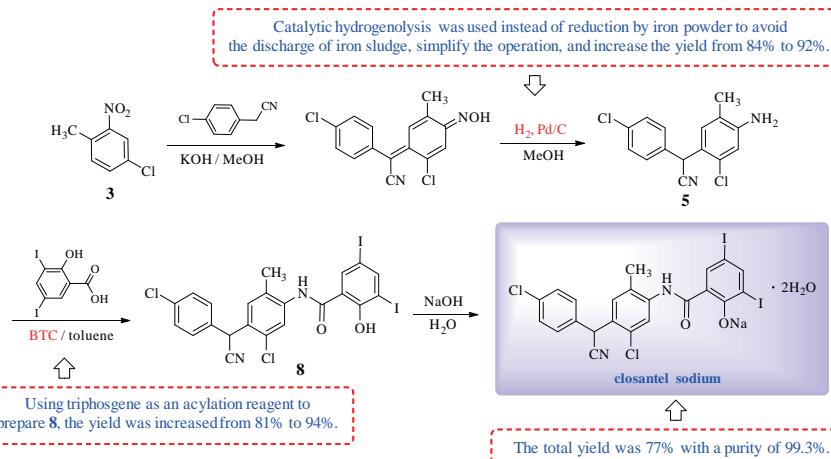
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.005



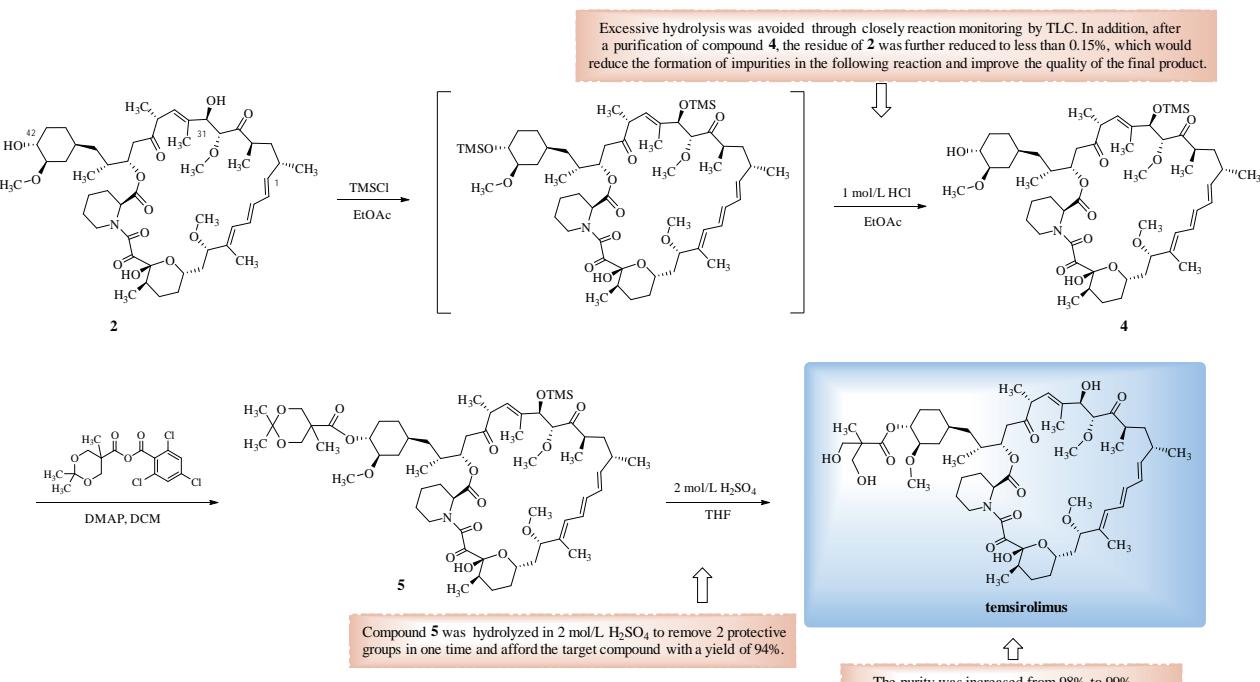
Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations

Paper

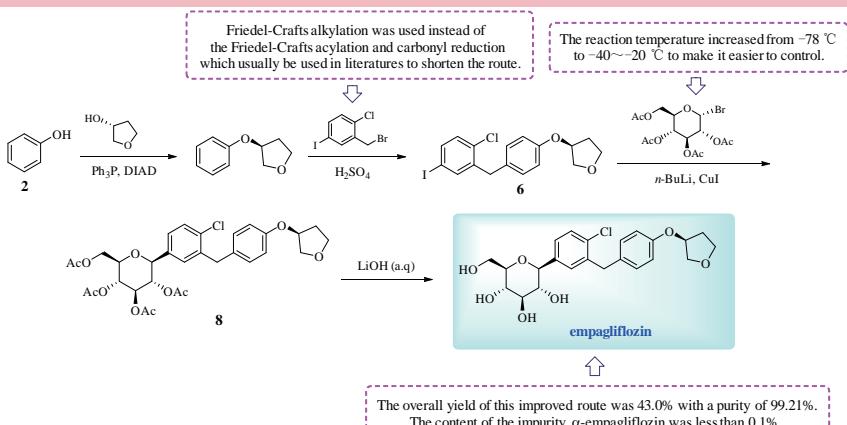
1091 Improved Synthesis of Closantel Sodium.....ZOU Y, LI L L, CHEN R E, SU W K*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



1095 Improved Synthesis of Temsirolimus.....BAI W Q, TANG Z B, SONG C L, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



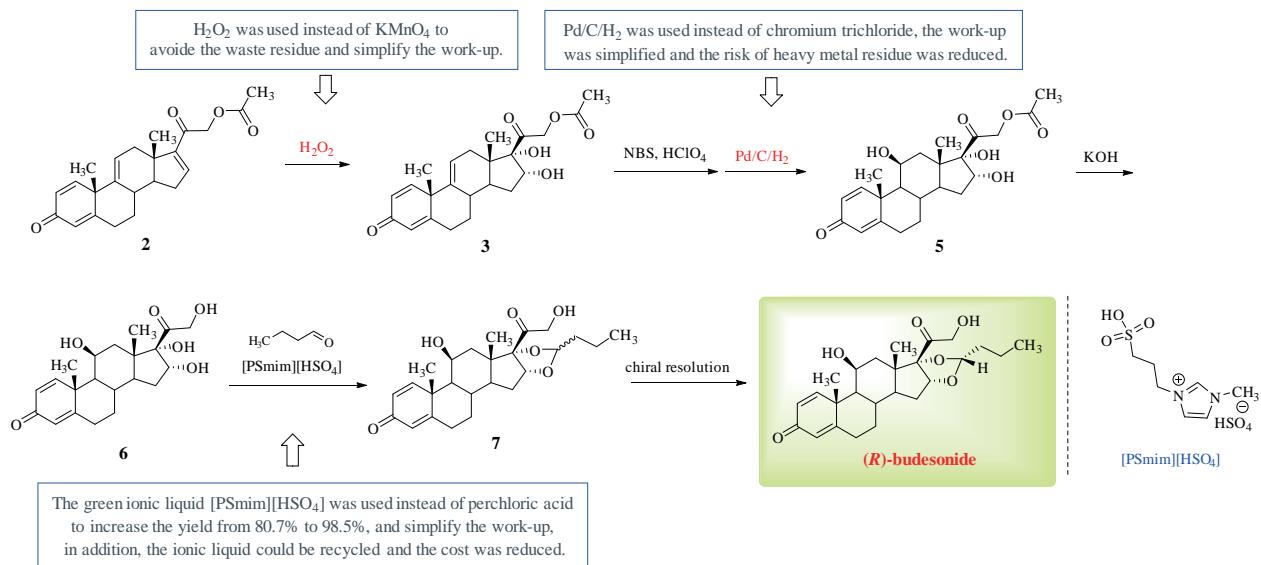
1100 Improved Synthetic Process of Empagliflozin.....SHI K J, CHEN L*, LI J H, REN F Y, YANG C, GOU X J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



1104 Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide

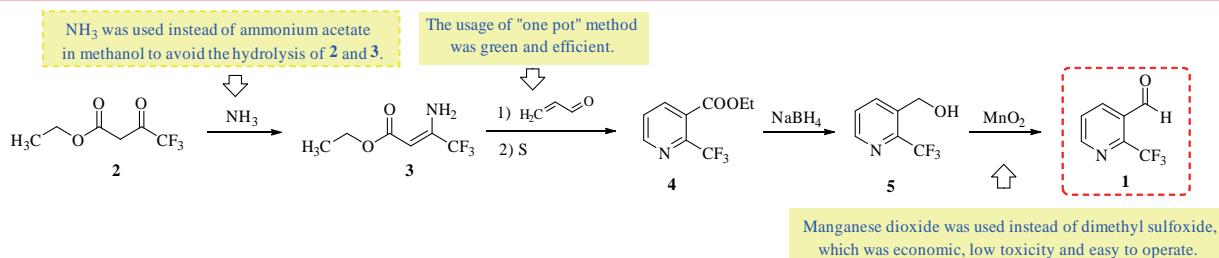
XING L H

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



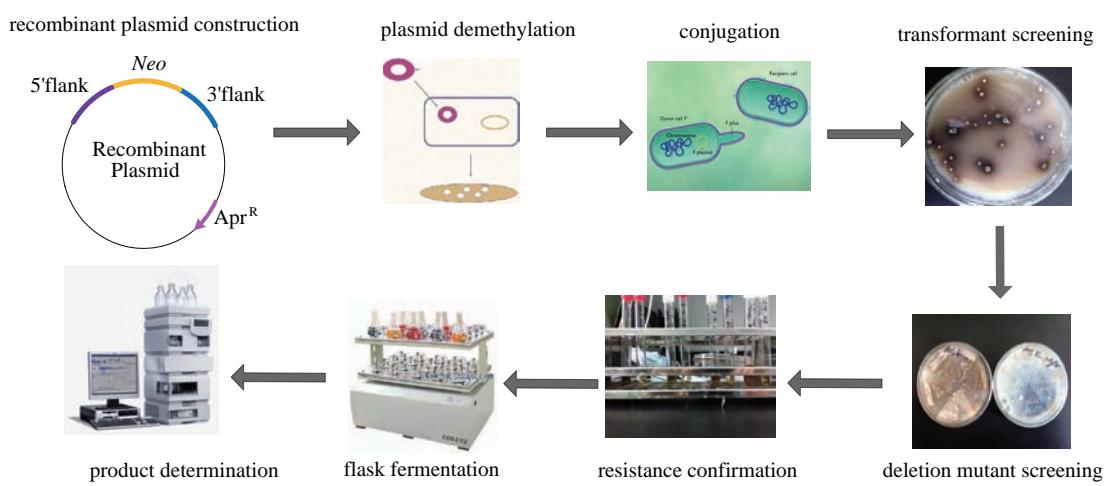
1109 Improved Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridine-3-carboxaldehyde ··· LU Y, WANG P P, QIAN C*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



1112 Construction of 7 PKS-deleted Mutants for *Streptomyces avermitilis* and Improvement of Conjugational Transformation System ··· MENG L Z, WANG Y, CHU J*

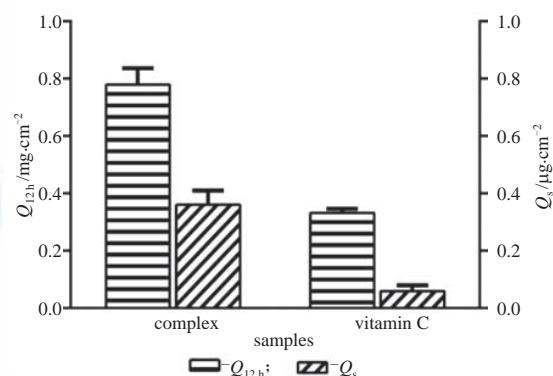
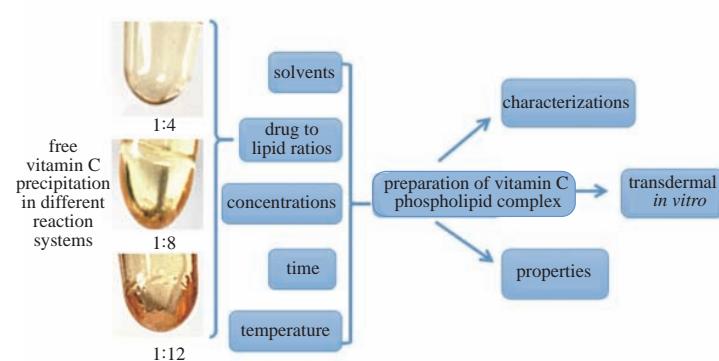
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



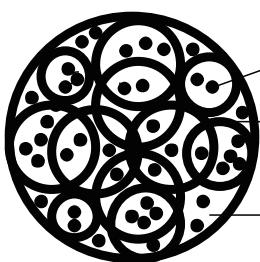
The Flow Diagram of the Deletion Mutants Construction, Fermentation and Product Determination

1121 Preparation, Physicochemical Properties and Transdermal Performance of Vitamin C Phospholipid Complex.....*HUANG B, HUANG C L, ZHANG C F, LU B Y, LONG X Y**

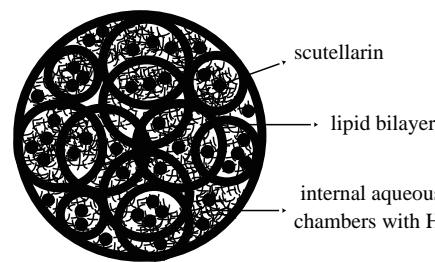
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012

**1129** Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes.....*LI H G, XU J M, XU K*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



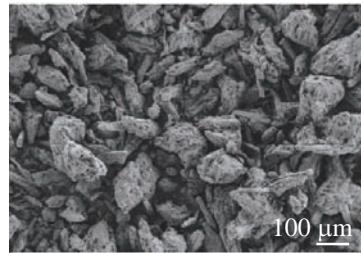
scutellarin multivesicular liposomes (SMVLs)



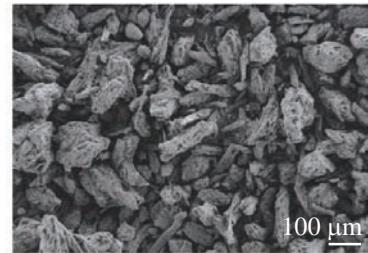
scutellarin internal phase thickened multivesicular liposomes (SITMVLs)

1136 Properties of the Co-processed Excipient Including Microcellulose and Application in Direct Compression.....*CAI J, GU W W, DING Y P**

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014

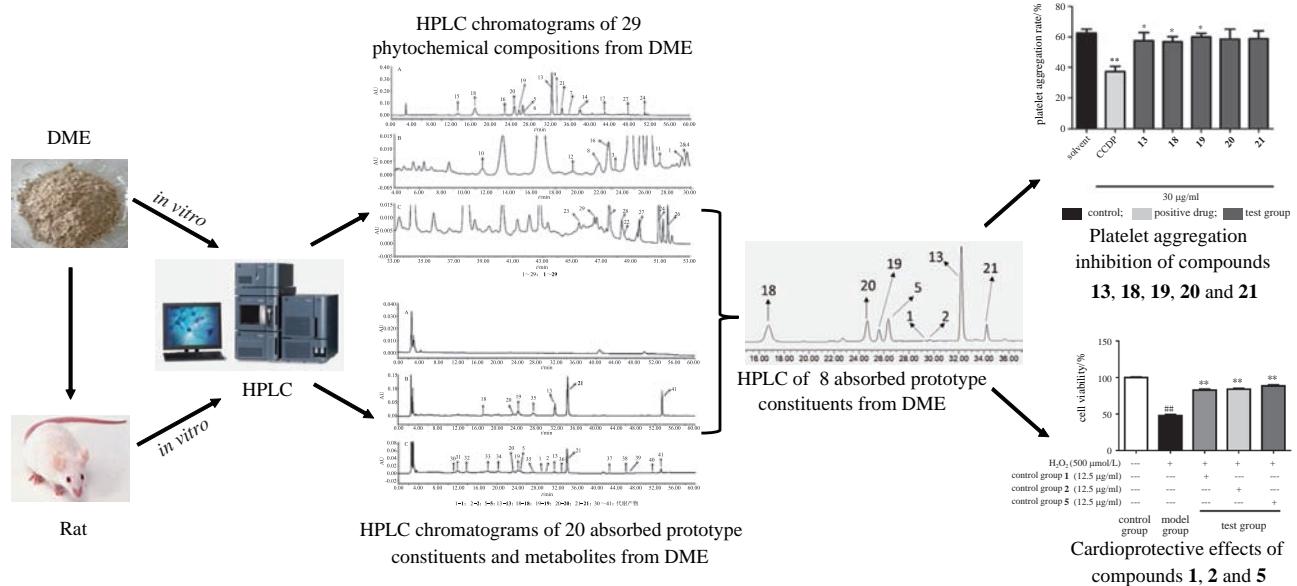


co-processed excipient

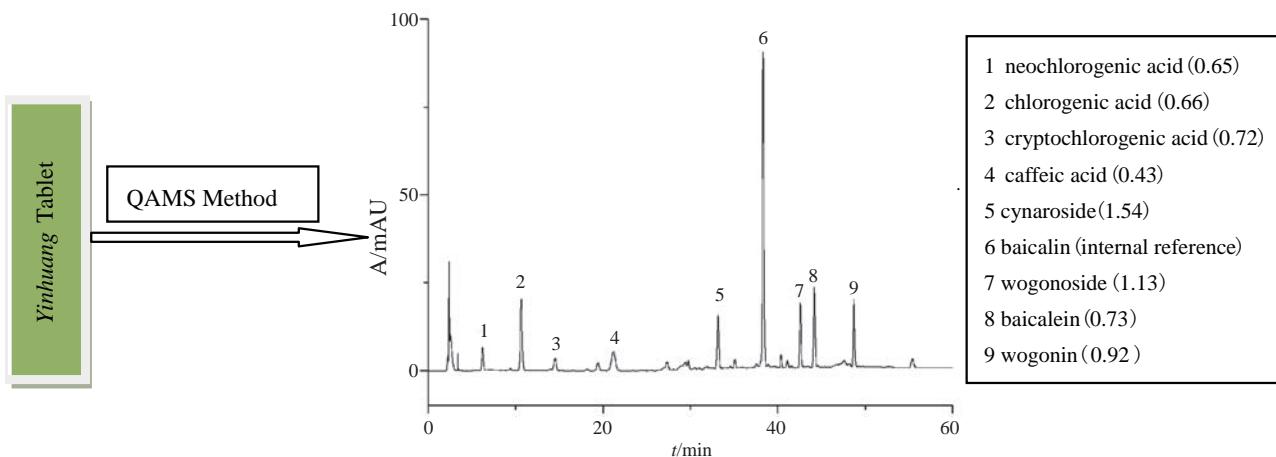


physical mixture

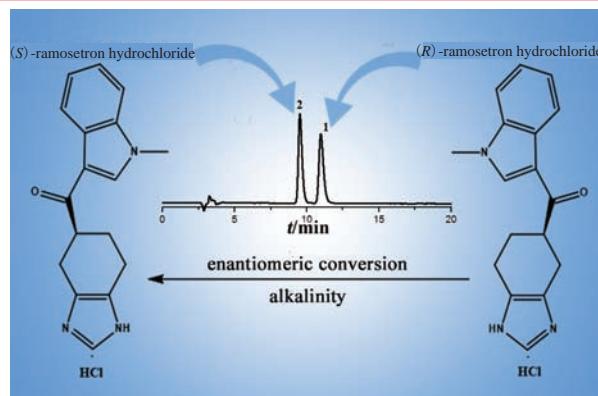
1142 Anti-myocardial Ischemia Components from *Dracocephalum moldavica* Extraction Based on Serum Pharmacocchemistry Analysis.....*LIZH, YANRJ, XINGJG, WUT, LIUL**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



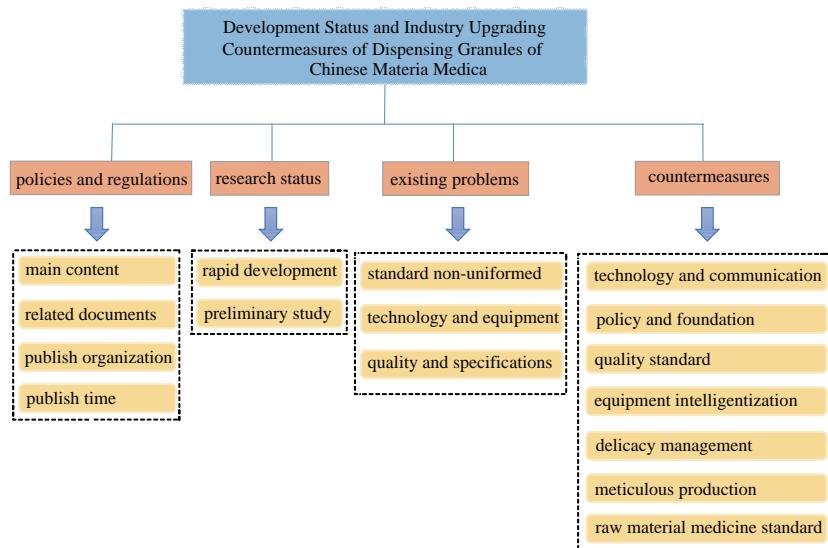
1149 Determination of Nine Active Components in *Yinhuang* Tablets by QAMS Method.....*NINGSB, WANGJF, ZHANZS, ZHOUMB, XIND, TENGJL**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



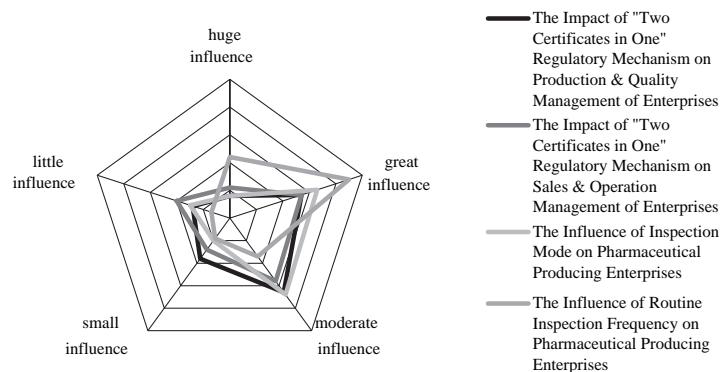
1155 Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion.....*SHENC, XIAX, GAOWY, ZENGSS, YEJC**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** Development Status and Industry Upgrading Countermeasures of Dispensing Granules of Chinese Materia Medica.....*LIN H Y, WU Z F*, ZENG L H, WANG X C, YANG M**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

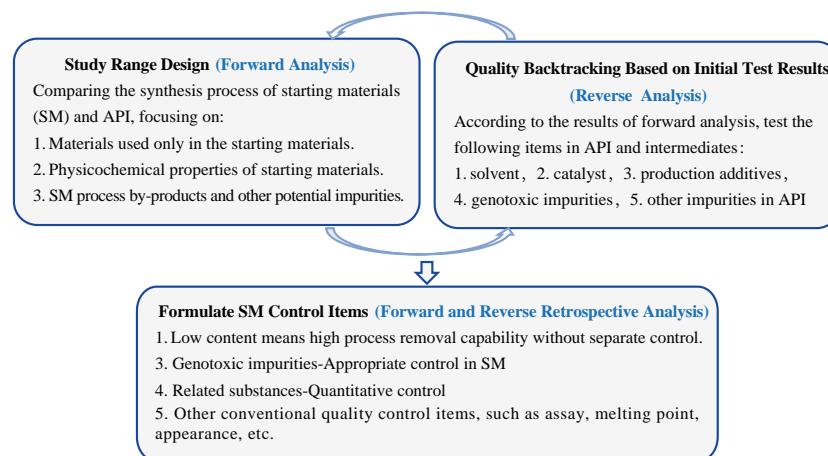


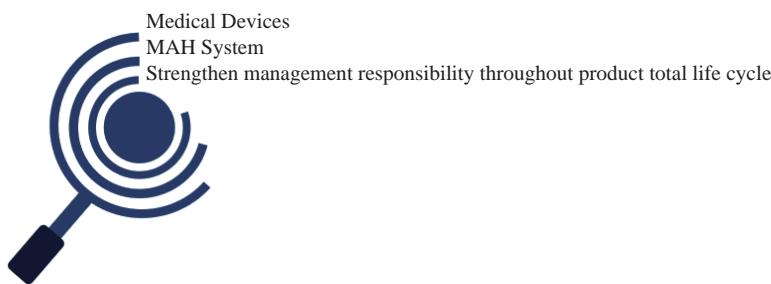
- 1166** Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises....*ZHUANSUN Y, YU J N, ZHU J X**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



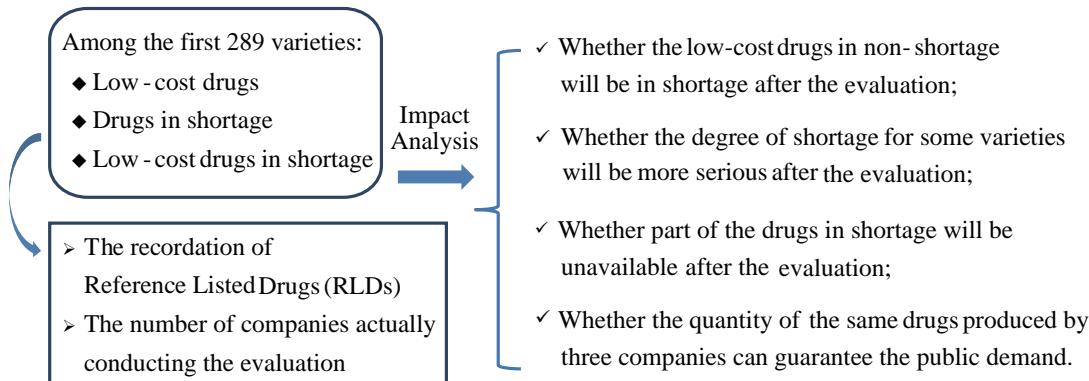
The Impact of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism on Pharmaceutical Producing Enterprises

- 1172** Selection and Control of Starting Materials in the Process of Chemical Synthetic APIs Submission.....*DU S, LIANG Y**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020

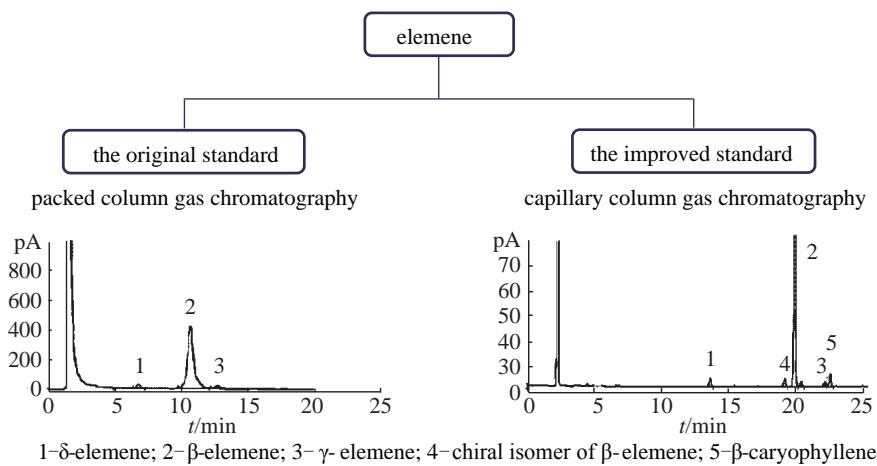




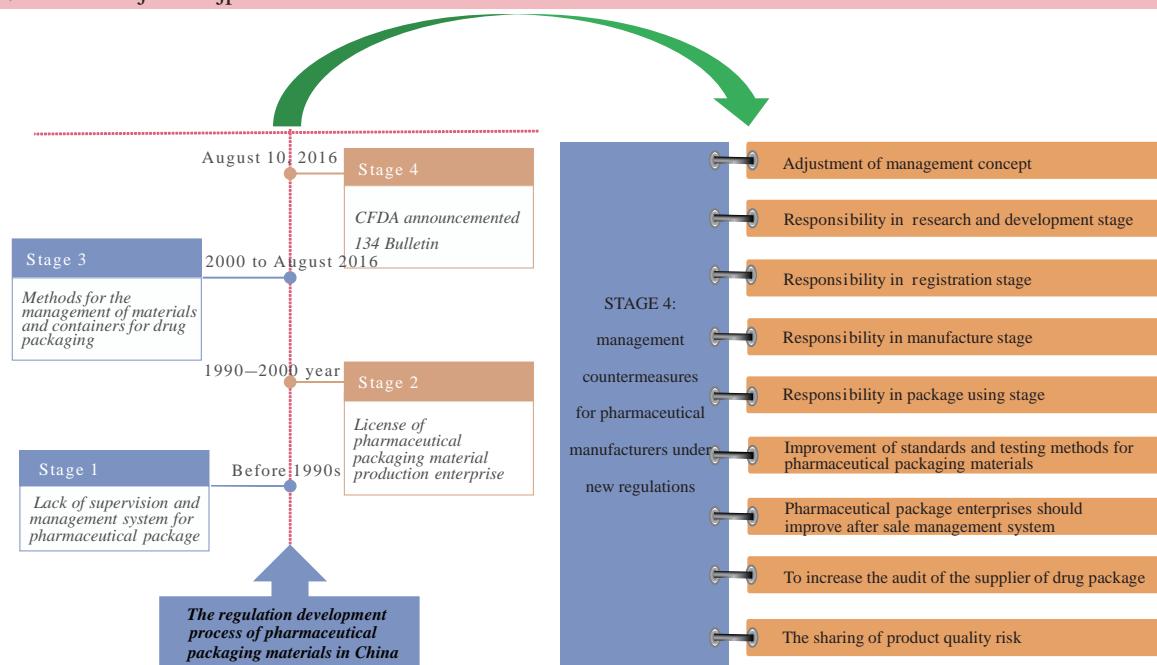
1182 Analysis and Proposal of Quality and Efficacy Consistency Evaluation for Generics on the Low-cost Drugs and Drugs in Shortage.....YU X W, DONG M, YOU C N*



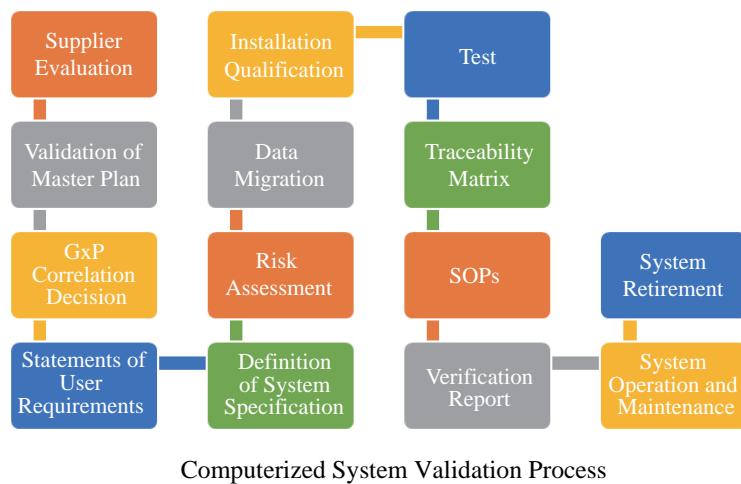
1187 Analysis of Improvement of National Standards of Elemene and Its Preparations•YUE Z H, LI H Y



1191 Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients.....LIU S
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024



1195 Application of Computerized System Validation Based on GAMP5.....SHEN C, LU Z Y, XU X H, XU R, LAI C C
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025



中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第8期 8月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.8 August 10, 2018

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	吴霖萍	Executive Editor	WU Linping
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人: 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*162*zh*P*20.00* *25*2018-08

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信
微信号: cjph-cjph



公众微博
weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编(HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫*(SANG Guowei)

顾问(CONSULTANT)

陈凯先*(CHEN Kaixian)

蒋建东(JIANG Jiandong)

沈克康(SHEN Jingkang)

杨胜利*(YANG Shengli)

丁 健*(DING Jian)

孔德云(KONG Deyun)

王广基*(WANG Guangji)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

侯惠民*(HOU Huimin)

李绍顺(LI Shaoshun)

吴晓明(WU Xiaoming)

主任编委(EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿*(CHEN Fener)

副主任编委(ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (^常务副主任编委)

白 鹏(BAI Hua)

陈桂良(CHEN Guiliang)

唐 岳(TANG Yue)

魏宝康(WEI Baokang)

张 霽(ZHANG Ji)

周 斌(ZHOU Bin)

朱建伟(ZHU Jianwei)

陈 兵(CHEN Bing)

胡文浩(HU Wenhao)

王 浩^△(WANG Hao)

杨 超(YANG Chao)

张万斌(ZHANG Wanbin)

周伟澄^△(ZHOU Weicheng)

陈代杰^△(CHEN Daijie)

李明华(LI Minghua)

王军志(WANG Junzhi)

张贵民(ZHANG Guimin)

张绪穆(ZHANG Xumu)

周 燕(ZHOU Yan)

编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

邓卫平(DENG Weiping)

董树沛(DONG Shupei)

冯 军(FENG Jun)

干荣富(GAN Rongfu)

何严萍(HE Yanping)

黄志红(HUANG Zhihong)

刘玲玲(LIU Lingling)

龙亚秋(LONG Yaqiu)

罗国强(LUO Guoqiang)

马 璞(MA Jing)

邵 蓉(SHAO Rong)

孙飘扬(SUN Piaoyang)

孙 逊(四川大学)(SUN Xun)

屠永锐(TU Yongrui)

王 昱(WANG Min)

王 彦(WANG Yan)

吴 伟(WU Wei)

杨立荣(YANG Lirong)

杨玉社(YANG Yushe)

张福利(ZHANG Fuli)

张卫东(ZHANG Weidong)

赵临襄(ZHAO Linxiang)

钟大放(ZHONG Dafang)

周建平(ZHOU Jianping)

陈少欣(CHEN Shaoxin)

丁锦希(DING Jinxi)

范代娣(FAN Daidi)

傅 磊(FU Lei)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

李范珠(LI Fanzhu)

刘新泳(LIU Xinyong)

陆伟根(LU Weigen)

罗一斌(LUO Yibin)

潘卫三(PAN Weisan)

宋秋玲(SONG Qiuling)

孙小强(SUN Xiaoqiang)

陶 涛(TAO Tao)

王建新(WANG Jianxin)

王全瑞(WANG Quanrui)

王玉成(WANG Yucheng)

吴 勇(WU Yong)

杨 明(YANG Ming)

殷 明(YIN Ming)

张启明(ZHANG Qiming)

张英俊(ZHANG Yingjun)

赵文杰(ZHAO Wenjie)

钟为慧(ZHONG Weihui)

程卯生(CHENG Maosheng)

董江萍(DONG Jiangping)

方 浩(FANG Hao)

甘 勇(GAN Yong)

何 菱(HE Ling)

胡又佳(HU Youjia)

李建其(LI Jianqi)

刘 忠(LIU Zhong)

陆伟跃(LU Weiyue)

吕 扬(LÜ Yang)

朴虎日(PIAO Huri)

苏为科(SU Weike)

孙 逊(复旦大学)(SUN Xun)

涂 涛(TU Tao)

王 健(WANG Jian)

王善春(WANG Shanchun)

吴 彤(WU Tong)

吴勇琪(WU Yongqi)

杨苏蓓(YANG Subei)

尤启冬(YOU Qidong)

张庆文(ZHANG Qingwen)

张志荣(ZHANG Zhirong)

郑起平(ZHENG Qiping)

周虎臣(ZHOU Huchen)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员(EDITORIAL STAFF)

总编辑(Managing Editor): 周伟澄(ZHOU Weicheng)

副总编辑(Associate Managing Editor): 黄志红(HUANG Zhihong), 刘玲玲(LIU Lingling)

责任编辑(Editor): 刘玲玲(LIU Lingling)(兼), 王 盈(WANG Ying), 吴霖萍(WU Linping), 郭琳琳(GUO Linlin)

美术编辑(Art Editor): 沈建成(SHEN Jiancheng), 陆燕玲(LU Yanling), 钱苗苗(QIAN Miaomiao)

编辑助理(Editorial Assistant): 韦旭华(WEI Xuhua)

广告、发行负责(Advertisement Manager): 陶旭辉(TAO Xuhui), 欧阳怡(OUYANG Yi)

基于 GAMP5 的计算机化系统验证的实际应用

Application of Computerized System Validation Based on GAMP5

沈 忱，陆振宇，徐秀卉，徐 蓉，来聪聪

(杭州康恩贝制药有限公司，浙江杭州 310000)

SHEN Chen, LU Zhengyu, XU Xiuhui, XU Rong, LAI Congcong

(Hangzhou Kang Enbei Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310000)

摘要：2010 版药品生产质量管理规范 (GMP) 附录《计算机化系统》的颁布，为我国制药行业计算机化系统的管理提出了要求。而其中计算机化系统验证的水平是国内药品生产企业的短板。基于《良好自动化生产实践指南 (5 版)》(GAMP5) 这一国际通用的计算机化系统验证指南，本文以 4 类软件中最为复杂的 SAP (即 system applications and products) 软件验证为例，具体说明如何实施计算机化系统验证。

关键词：良好自动化生产实践指南 (5 版) (GAMP5)；计算机化系统；验证

中图分类号：R95 文献标志码：C 文章编号：1001-8255(2018)08-1195-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025

《良好自动化生产实践指南 (5 版)》(Good Automated Manufacturing Practice-Rev5, GAMP5) 是由国际制药工程协会 (ISPE) 主编的计算机化系统验证的指导方针。GAMP5 使用广泛，并得到了国际监管部门的公认，已有较多文献对其进行了详细描述。例如计算机化系统的定义、软硬件的分类，以及基于不同类型软件的可增减的验证生命周期 V 模型等。因此本文不在概念及理论上给予太多篇幅的描述，而是直接以业内运用最为普遍的企业资源计划 (ERP) 软件 SAP(system applications and products) 验证过程为例，讲述如何以 GAMP5 为基础开展符合中国、美国以及欧盟药品生产质量管理规范 (GMP) 的计算机化系统验证。

1 供应商评估

对于供应商的评估是 2010 版 GMP 附录《计算机化系统》第四条 “……企业应对基于风险评估的结果提供与供应商质量体系和审计信息相关的文件”的要求^[1]。基于风险的供应商评估方法重点关注于重要供应商，以下是供应商评估的 3 种主要类型：基于现有信息的基础评估；使用调查问卷的

邮件调查；由相关专家、审计员或审计小组进行的现场审计。需要注意的是 SAP 软件分为软件提供商和软件实施商，经风险分析认为 SAP 软件属于全球同行业使用最广泛的 ERP 软件，因此对于软件提供商的评估可以以调查问卷的邮件调查形式开展。而对于国内的软件实施商，水平参差不齐，因此基于风险的考虑应该由相关专家、审计员或审计小组进行的现场审计^[2]。

1.1 邮件审计

通常邮件审计的调查问卷包含以下内容：公司概述，包括所采购产品的生产地址；组织机构，角色和职责，员工培训和经验；关键产品和（或）服务的历史与开发计划；质量管理体系在公司层面和相关产品生产过程中的执行情况；产品 / 项目管理；软件开发生命周期过程与交付物；软件开发生命周期支持流程；安全性。

1.2 现场审计

现场审计人员中必须包括质量部门人员，还应指定审计组长，由其对审计的实施负全部责任。审计时可以邀请第三方审计人员共同参与，但应该事先通知供应商。审计主要通过质疑和检查来确定供应商的运营是否充分，重点关注的应该是供应商的质量管理体系是否能确保交付符合要求的产品，并

收稿日期：2018-05-04

作者简介：沈 忱(1985—)，男，本科，从事制药工程研究。

Tel：0571-87774125

E-mail：shenchen@vip.qq.com

且在产品生命周期内始终给予技术和服务上的支持。现场审计由3个部分组成：开始审计会议、审查和检查、结束审计会议。

2 起草验证主计划

验证主计划(VMP)是整个SAP软件验证过程的顶层文件，所有接下来的验证工作都以此文件为核心开展，验证主计划的内容通常包括以下内容。

2.1 简介

简介部分应该包括：验证目标、验证依据、验证原因、验证类型、系统使用描述、验证计划下发清单。

2.2 验证范围

通常ERP软件的实施会涉及办公用品采购、库存管理、财务等非GMP模块，所以应明确本次验证的活动范围。

2.3 验证策略

验证策略是验证主计划的核心内容，在验证策略的综述中应明确计算机化系统的编号、人员的培训方式、第三方服务参与的分工、所有本次验证文档的管理要求。随后根据系统生命周期(SDLC)原则将计算机化系统验证分为5个阶段实施。

①项目启动和计划，包含项目计划的建立、计算机化系统的GxP(制药行业相关规范的统称，如GMP、GLP等)相关性判定。

②开发与获得，包含定义需求、供应商评估报

告、系统分类、定义系统说明、风险评估、设计确认。

③实施、验收与发布，包含安装、测试、权限测试、单元测试、集成测试、用户验收测试(UAT)、追溯矩阵、操作规程和手册、培训、系统验收和发布。

④系统运行和维护，包含问题管理、配置管理及变更管理、业务持续性计划、定期检查、记录保存及归档、偏差管理。

⑤系统退役和停运。

2.4 组织机构

规定验证实施包含的所有角色及其职责。

3 计算机化系统的GxP相关性判定

根据表1中所示问题进行判断，了解系统所能提供的功能。如果一个或多个问题的回答是“是”，则系统存在一个或多个功能要遵循GxP规范；如果所有问题的回答是“否”，则系统没有任何功能需要遵循GxP规范^[3]。

4 用户需求说明(URS)

URS旨在阐述用户的需求，描述了用户对质量管理的业务过程及功能的需求。这份文件是构建起项目和系统的文件体系的基础，同时也是系统设计和验证的可接受标准的依据。用户需求应当基于对产品和流程的理解，包括对关键质量属性(critical quality attribution, CQA)法规的理解，按自上而下的方式撰写。URS不应该陷入技术细节，技术解决方案会在后续的功能说明(FS)中描述。当没有选

表1 GxP相关性判定表

Tab.1 GxP Correlation Decision Table

项目
系统是否主动控制和监控一些会影响到产品安全性、可辨识性、优势、质量、纯度和功效的流程？(例如：生产流程、检测流程或质量数据报告流程)
系统是否监控、显示、生成或记录数据，用以要求操作者采取实时的行动来影响生产产品的安全性、可辨识性、优势、质量、纯度或功效？
系统是否显示、生成或记录数据，用以判定和记录原辅材料、中间产品、最终产品是否满足规格或放行要求？
系统是否显示、生成、记录或分析数据，用以报告原辅材料、中间产品或最终产品的处置情况？
系统或系统数据是否被应用在任何一个生产或检测流程中，用以计算产量或其他数值，并以这些数值为基础，设置或更改在之后的流程中可能会用到的参数？
系统是否确保遵守了一个特定的控制程序、流程或者工作流？(例如：在检测完成前，结果不能被批准)
系统是否能根据法规或SOPs的需要，提供电子文档的创建、更改、检查、批准、归档和下发？(例如：规程、说明书、标准、标签和记录)
系统是否能根据法规或SOPs的需要，提供某项活动的证据或文档记录？(例如：调查、检查、审计、复核或批准)
系统是否为人员提供资质证明或文件证明？(例如：员工、承包商或顾问的学历、培训和工作经验)
系统是否能根据规定或SOPs的需要，为自动化的、机械的或电子设备提供校准、核对、检查或维护的证据或文件证明？
系统是否可以提供用于管理审查、年度产品回顾、产品质量回顾或是质量系统检查的数据，以此证明产品、流程或系统是适用并有效的，且可以进行偏差的追踪和趋势分析？
系统是否用于产品放行后的处理？(例如：投诉处理、不良事件、隔离、或召回等目标)
系统是否控制或批准访问权，确保只有被授权人员可以访问计算机系统，以便支持生产、包装、检测、配送、质检、许可或监管功能？

定商用现成软件系统时，应避免需求陷入空想；当选定了商用现成软件系统时，应避免陷入解决方案的陈述。

4.1 流程图

SAP 软件是一个全球各行业均可以使用的 ERP 系统。药品生产企业的部分业务流程要符合 GMP 规范，在此情况下 SAP 软件的一些标准功能需要进行改变。实际上，SAP 软件也能根据企业的实际情况进行有限的配置和开发。所以，业务流程所有者应该和软件实施顾问商讨确定所有业务的流程，并以流程图的形式进行描述，见表 2。

表 2 业务流程图
Tab.2 Business Flow Chart

流程代码及名称: XX-XX-XX				
上游流程	A岗位	B岗位	C岗位	下游流程
XX-XX-XX	流程节点	流程节点	流程节点	XX-XX-XX

4.2 需求内容

根据业务流程图，将其中每一个流程节点所要达到的预期效果用文字描述清楚就得到了需求内容，同时对每一条需求的优先级和其是否与 GMP 相关进行评估。用户需求 GMP 相关性判定是系统 GMP 相关性判定的延伸。这项评估有利于辨别更需要合规关注的活动和功能，可以用来在后续的生命周期中，特别是测试过程中提高测试的效率。GMP 评估还需要考虑到健康因素，即对于系统使用者可能的潜在影响。GMP 评估应该包含对于电子记录和电子签名的使用。只有在电子记录和电子签名信息充足的时候，GMP 评估才有意义。然而，

在书写 URS 的时候，这些信息有可能是不足、不连贯、甚至是错误的。当发生这种情况时，可以把这次评估当成一次预评估，当信息充分之后，在后续的阶段进行再评估。

URS 的优先级可以使软件供应商、实施商更加有目的性，更加清晰地理解用户的需求。评估原则为：强制的、必须的需求为高，例如业务强烈需求、直接影响到产品的质量或者法规的需求；与质量相关，但没有直接影响到最终产品的质量，对于业务有重要提升作用的需求为中；仅对系统的功能有提升作用的需求为低。需求内容表的内容范例见表 3。

5 定义系统说明 (SS)

系统说明包括功能说明 (FS) 和设计说明 (DS)，以可验证的方式精确描述了一个系统或组件的功能，以及提供判定这些功能是否能满足需求的流程。系统说明和功能说明是系统对用户需求说明的描述，是针对用户需求说明制定的一个可行的解决方案。功能说明和设计说明在设计阶段创建，在单元测试和集成测试中被验证。URS、SS、FS 和 DS 的关系见图 1^[4]。系统说明举例详见表 4。

功能说明通过用例的形式详细说明了每个用例的用户操作、系统响应和细节需求。每个用例通过用例表（表 5）表达了系统应该如何和最终用户或其他系统进行交互，来达成一个指定的业务目标。

设计说明详见表 6。

6 风险评估

风险评估是基于对用户需求的详细评估，在适当的情况下设计确认 (DQ) 可能被包含在风险评估中。风险评估分为风险识别和风险控制两部分。

表 3 需求内容表
Tab.3 URS Table

需求编号	描述	优先级	GMP相关
E001	为了规范物料供应商资质管理以及最终做出使用决策的全过程。经批准后成为合格供应商，方可采购和入库。 本流程适用于物料供应商准入的过程。参见流程图“XX-XX-XX”供应商资质新增流程_VF。	高	是
E001.01	1、物料QA根据经批准的物料供应商审计表和物控部提供的供应商资质证明材料，在系统中录入资质信息。 2、录入的信息，需QA经理核准通过后资质方能生效。 3、若核准不通过，需要线外通知物料QA修改，重新提交后审核。QA经理无权修改录入的信息。 4、录入只能物料QA完成，审核只能QA经理完成。 5、在审核的同时，录入人不能从修改界面修改待审核内容。录入和复核的日期自动生成，只能为当天。	高	是

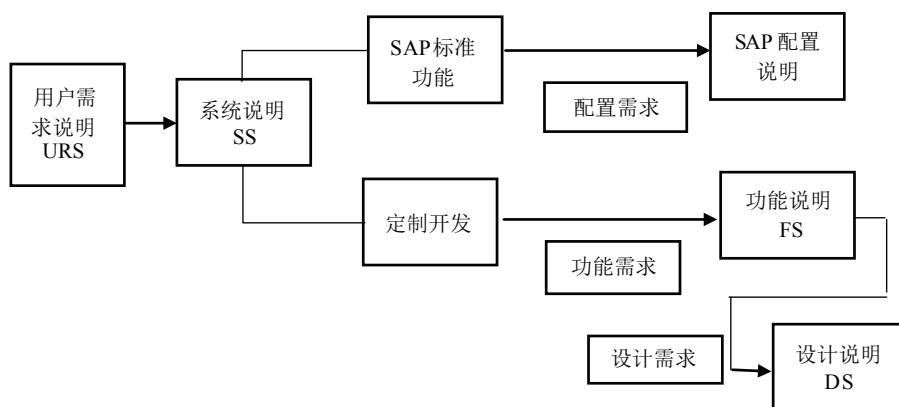


图1 URS、SS、FS、DS 关系图
Fig.1 Relationship between URS, SS, FS and DS

表4 系统说明
Tab.4 System Specification

用户需求编号	系统说明
	<p>在Tcode XXXXX中：</p> <p>1、质量部负责人点击“资质证照类型”（在维护界面公司代码默认8050），输入证照类型名称，如果涉及经营范围管控，需要勾上经营范围管控标识，并选择经营范围分组类型，勾选是供应商证照还是生产商证照或其他（可以多选），勾选表示该证照会应用于哪些类型；如果已建立的资质证照不再进行管控，可以选择状态冻结对其冻结。</p> <p>2、质量部负责人点击“业务类型管控”选择业务类型，证照管控类型，公司代码默认为8050，物料组点击提交，系统提示保存成功。此界面维护业务类型管控字典，供证照管控明细选择。</p> <p>3、质量部负责人点击“证照管控明细”可以选择证照管控业务（来自于业务类型管控定义），证照类型，公司代码默认8050，提醒方式（提醒或禁止），以及预警日期。如果提醒方式选择提醒，则资质证照过期时只会报警告消息，单据能保存成功；若为禁止则会报错，单据保存不成功。当资质证照有效期进入预警日期界限时，做单据时系统会报警告。</p> <p>以上3点，在系统上线前，用户可以根据需要设置好，在后续业务中，如果没有法规变化，不需要改变。</p> <p>4、物料QA根据收集的资质证照在供应商证照界面，必须选择供应商编码，选择供应商标识，证照管控类型，注册地址，法人代表，其他字段为选输项。供应商抬头数据保存后，点击新增按钮新增企业证照明细，必须选择证照类型，有效期至，其他字段选输后保存，系统提示保存成功。点击新增可以继续增加证照信息。</p> <p>5、对非一次性供应商采购物料，除按照证照管控明细中设置的管控点要求维护供应商资质，还需要对供应商首营物料进行登记（物料供应商明细中维护），物料证照进行维护（物料证照创建&申请修改），详细功能说明见E005。</p> <p>6、所有资质证照必须经过QA经理点击待审批按钮，系统显示待审批清单，在清单中选中供应商，点击审批，进入在审批界面中点击审批按钮提示数据保存成功，代表该供应商资质信息审批通过。</p> <p>7、如果填完的数据发现错误，物料QA可以对未审批的供应商资质进行修改，点击未审批修改按钮，进入未审批修改界面，双击行项目可以看到明细信息，对相应内容进行修改，操作同E003.4。</p> <p>8、在证照管控明细中要求强管控的资质证照（提醒方式为禁止）在有效期内，采购和入库业务才能保存成功，否则报资质错误。</p> <p>1、在Tcode XXXXX设计中，录入的信息存放在审批的一个表中，通过状态区分，经过审批后才写入正式表，业务中检查正式表。将审批权限赋给QA经理。</p> <p>2、将创建和审批的权限给到不同的角色，再分别将角色分配到物料QA和QA经理。不给QA经理录入权限，QA经理无权对录入人录入的信息进行修改。</p> <p>3、权限设计上将二人权限分开，给不同的角色。</p> <p>4、通过锁，可以对当前对象锁定，从而达到在审核的同时，录入人不能对该审核内容进行修改的目的。</p> <p>5、录入复核日期由系统自动生成，默认为当前日期，不能修改。</p> <p>6、详见资质证照FS XXXXX。</p>
E001	
E001.01	

风险识别主要有：风险确认，识别可能出现的故障以及产生的影响和产生的原因；风险分析，判断影响程度、发生概率、侦测概率；风险评估，对

该故障进行风险分级，并确定风险优先级，通常采用“用例表”的形式，见表5。

风险控制主要有：风险降低，针对可能出现的

表 5 用例表
Tab.5 Use Case Table

编号	名称	优先级	高□ 中□ 低□
执行者			
描述			
前置条件			
基本流程			
结束状况			
可选流程			
异常流程			
说明	数据输入/转换/验证 数据输出/转换 电子记录电子签名/应用 日志/审计追踪 用户权限说明 业务规则		

表 6 设计说明表
Tab.6 Design Specification Table

描述	维护值
IMG路径	
T-Code	
内容	

故障提出降低风险的措施；风险交流，确定可以验证该措施的文档；风险回顾，重新进行风险分析，确保降低风险优先级为高的问题。

用于风险评估的工具有很多，且已有文献对风险评估在验证中的应用进行详细描述，本文不再重复。

7 数据迁移

数据可靠性是当下 GMP 热议的话题之一，新系统的上线必定会涉及旧数据的保存与转移。旧数据有纸质和电子两种形式，为了保证数据迁移时的完整性和可追溯性，应该针对系统功能进行划分，

建立所有新系统所需数据的迁移方案。数据迁移方案应该遵循以下策略：数据源定义，在旧系统和文档中定义数据源，确认数据源的特性并重点关注 GxP 相关的数据，见表 7；数据映射，定义并文档化每一个将在 SAP 系统中产生的字段与旧系统或者纸质文档中字段的映射关系，见表 8；数据收集，根据源数据的情况确定是否需要使用工具导入（大批量 GxP 相关数据的导入应使用工具），确认收集模板；根据数据收集模板收集数据并与源数据比对确认；数据输入，对手工输入的数据进行复核，使用迁移工具则需提供迁移工具验证文档；数据确认，数据输入后复核，并导出签字确认。

8 SAP 软件安装确认

SAP 系统的安装确认主要分为安装确认 (IQ)、运行确认 (OQ) 和性能确认 (PQ)。

8.1 IQ

确认硬件的安装环境是否符合要求；确认硬件性能是否符合软件运行要求；确认操作系统是否满足软件运行要求；检查最新安装相关的 SAP 日志；基础安装参数定义；创建必要的文件系统；检查系统时区；安装介质准备；安装 HANA（思爱普公司开发的一款数据库软件）数据库实例后安装日志检查；安装 SAP 应用实例后安装日志检查。

8.2 OQ

STMS (SAP 软件内部传输方式名称) 传输系统功能；SAP 软件授权；SAP 系统一致性检查；SAP 生产 HANA 数据库切换检查；SAP GUI (用户图形

表 7 数据源定义表
Tab.7 Data Source Definition Table

序号	数据源	来自旧系统/纸质文档	静态数据/动态数据	是否GxP相关(Y/N)
1	供应商证照资料	资质纸质文档	静态数据	Y
1.1	营业执照	资质纸质文档	静态数据	Y

表 8 数据映射表
Tab.8 Data Mapping Table

编号	SAP系统字段	字段类型长度	数据源	映射关系	是否GxP相关(Y/N)
1	供应商名称	Char(10)	供应商名称	直接引用数据源的数据 映射到SAP产生的编码	Y
2	供应商代码	Char(10)	SAP生成	依据主数据管理规则分配最多10位字符的编码； 选择已经建立的供应商	Y

操作界面)访问。

8.3 PQ

操作系统资源检查; HANA 数据库状态检查; STMS 传输系统功能; SAP 软件授权; SAP 系统一致性检查; SAP 生产系统 HANA 数据库备份检查; SAP GUI 访问。

9 测试

测试是整个 SAP 系统验证最关键的环节之一, 通过测试来确认系统的所有功能都能符合 URS 的条款。通常来说, 所有测试活动都要根据已文档化的系统需求来执行并记录。同时文档化的风险分析结果也决定了测试范围: 任何使风险最小化的测试用例都应该包含于测试范围内。在适当的时候, 反向测试(禁止行为的测试, 测试相应的活动或访问以确保其没有执行或访问权限)也属于测试范围。模块授权和系统授权是主要运用反向测试的场景。

测试管理流程详解见图 2。

9.1 起草测试用例

测试用例是测试的方案脚本, 编写测试用例时需要确保测试内容覆盖所有用户需求, 必要时可以追溯到系统说明 (SS) 和功能说明 (FS)。风险评估也是编写测试内容时需要重点参考的文档。测试用例要重点关注 GMP 相关功能的测试和权限控制的测试, 这些 GMP 相关功能的测试和权限控制的测试是用户验收测试中需要强制完成的部分。软件实施商要根据所需测试的系统功能, 确保提供充足的测试数据供最终用户来进行测试用例的执行。每一个测试用例要包含测试目的、测试前提、测试过程、测试验收及关联文档。在测试过程中对步骤进行编号, 同时记录模块、部门(或岗位)、步骤、操作说明、预期结果。测试用例格式详见表 9。

9.2 测试用例执行

测试用例执行是基于测试用例, 并附加上运行号、测试结果、测试的总体状况及验收。测试过程

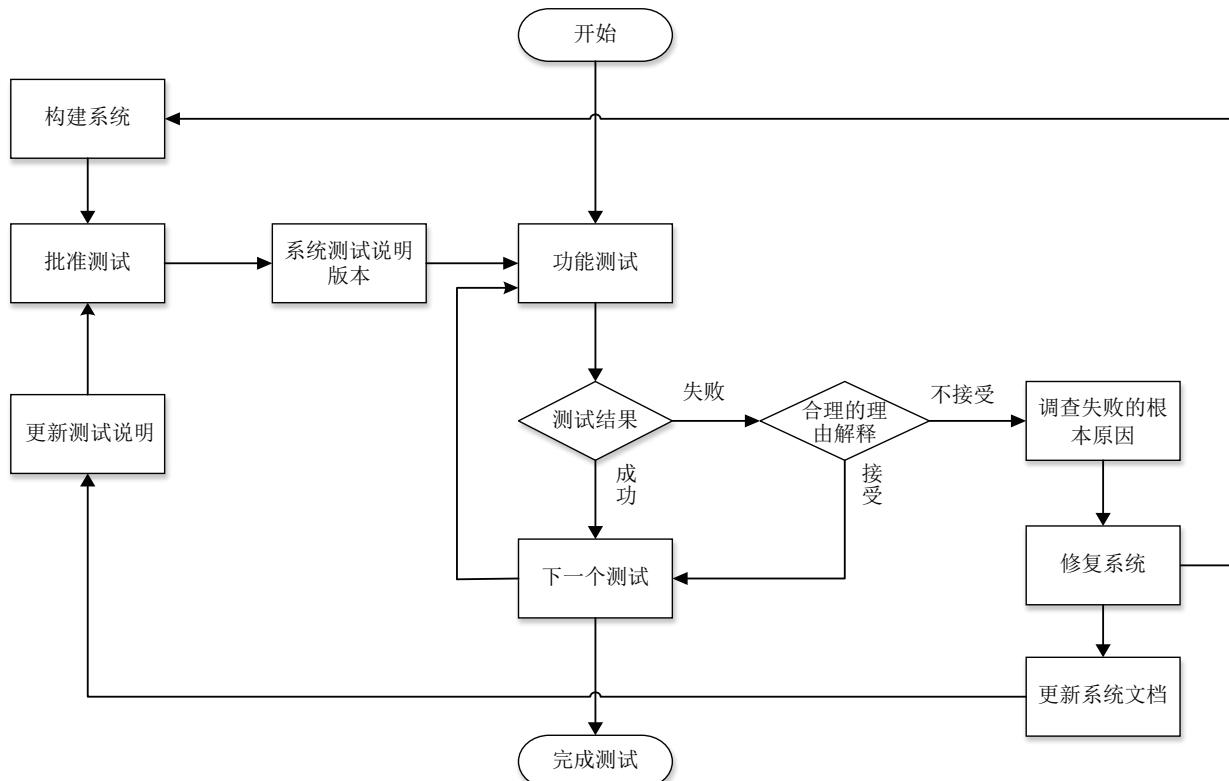


图 2 测试管理流程图
Fig.2 Test Management Flow Chart

表9 测试用例表
Tab.9 Test Case Table

步骤编号	模块	部门	步骤描述	GMP相关	测试指南	预期结果	实际结果
1	QM	质量部长	创建资质证照类型	Y	事务代码: XXXXXX 公司代码: 证照类型名称: 证照标识: 1、创建资质证照类型, 输入必填项(带*的字段), 勾选供应商证照标识, 提交 2、创建资质证照类型, 输入必填项(带*的字段), 不勾选供应商和生产商证照标识, 提交; 3、点击“创建”, 进入资质类型录入界面 4、创建资质证照类型, 不输入某项必填项(带*的 字段) 5、创建资质证照类型, 输入与已有证照相同的证 照类型名称, 如已存在GMP证书, 然后我们在新建 证照的证照类型名称中输入GMP证书, 完善其他 必填项(带*的字段), 提交	1、系统提示数据提交成功; 供应商证照界面 中的证照类型里面有该类型证照出现, 并可以 选择 2、系统提示数据提交成功; 供应商证照界面 中的证照类型里面没有该类型证照, 无法被选 择 3、公司代码自动带出, 为录入员所在公司代 码, 创建时无法更改为其他公司代码; 资质证 照状态有两种, 创建和冻结, 创建时系统默认 带出创建状态, 且无法修改为冻结状态 4、资质类型录入界面, 无法提交资质类型, 提示请输入必填项信息, 资质证照类型创建不 成功 5、资质类型录入界面, 无法提交资质类型, 提示资质证照名称已经存在, 资质证照类型创 建不成功	通过

要依照测试用例中对应区域给出的执行步骤按顺序进行。每一步测试均需要生成一份《测试执行记录》，记录测试的实际结果以及必要的截图。实际结果的记录不接受如“OK”、“符合”、“成功”等简单的文字判断。需对实际出现的结果进行描述，如展示文档的编号、重点期望的数据等。至少要填写“符合预期结果”、“结果符合预期”、“系统运行符合预期”等内容。对于没有重点内容的测试步骤（如“下一个画面出现”），简单的描述证明即可。

9.3 测试错误及问题处理

在进行测试时，任何实际结果和用户需求之间的差异都需要记录在“实际结果”中，并判定为错误或问题。所有错误和问题都要填写相应的记录。错误或问题的影响等级由指定业务验收人和质量部门协商判定。影响等级的分类定义和处理方法参考如下。

9.3.1 微小，不需要变更

错误或问题的影响较小，不会导致其他测试步骤失败，只需要进行微小的调整即可使该步骤符合预期结果。若在测试时可以调整，仅需在实际结果中记录调整前后的结果，并完成错误或问题记录即可。

9.3.2 中等，需变更

错误或问题的影响较大，会导致其他的测试步

骤失败，需要对系统的配置及设计文档进行变更。影响等级确认为中等后，需填写错误或问题记录，完成系统配置及相关文档的变更，最后将该测试用例以新的运行号执行测试。

9.3.3 严重，测试用例停止

错误或问题已经违背了用户的需求，需要重新沟通需求内容并变更系统。确认后，填写错误或问题记录，在更新需求内容、系统配置及相关文档后，重新设置新的测试用例，并执行测试。

在评估错误或问题的影响等级后，针对该错误或者问题分配解决人，由解决人提出解决方案并进行处理。解决方案的实施要经过用户验证，确认实施后的系统功能和相关文档符合需求。这个过程可能会需要重新执行测试用例，修订测试用例内容，甚至生成新的测试用例。

10 追溯矩阵

追溯矩阵作为支持验证的关键因素和证明材料，用来建立先期产生的各种用户需求和相关文档之间的可追溯性。其关注的主要部分是：用户需求、系统说明、GMP相关分析、风险分析、系统配置以及各种测试内容。追溯矩阵格式见表 10。

11 操作规程及手册、培训

系统上线前应确保运行所必须的操作规程、手

表 10 追溯矩阵表
Tab.10 Traceability Matrix Table

需求阶段			实现阶段						验证阶段				
流程编号	用户需求 编号	用户需求 描述	用户需求 优先级	系统说明 编号	功能说明 编号	配置说明 编号	开发说明 编号	差异分析 编号	差异意见	测试用例 编号	测试状况	风险描述	风险分析 优先级

册已起草并被批准和用于培训，所需的操作规程至少应包括以下类型：《问题管理标准操作程序》、《变更标准操作程序》、《系统操作手册》、《数据备份标准操作程序》、《数据恢复标准操作程序》、《应急准备和响应标准操作程序》、《日常检查、维护标准操作程序》、《权限管理及设置标准操作程序》。

12 中期验证报告

至此，SAP 系统上线正式启用前的验证工作已完成，验证小组起草中期验证报告，涵盖了 SAP 项目实施中所有在计划阶段、开发阶段和实施阶段完成的验证内容。报告中应对每一验证内容产生的文档编号进行整理，再次确认每一验证内容是否都已经完成并符合要求。最终，中期验证报告应给出是否同意系统上线启用的结论。

13 最终验证报告

最终验证报告通常在系统上线的 1~3 个月后起草，此时系统已趋于稳定，变更及问题的数量也已经回落到正常水平。最终验证报告对系统上线后的运行情况、变更情况以及问题进行统计和分析，得出系统是否验证通过的最终结论。

14 系统运行和维护

刚上线的系统必然还会遇到各种问题，此时就应该严格按照相关流程记录所有的问题以及由此导致

的变更，并且通常在系统运行 1 个月以后，针对运行情况给出最终的验证报告。

在系统的运行和维护阶段应做到定期对系统进行回顾，根据问题或变更的风险程度作出是否需要补充再验证的决定。

15 系统退役

计算机化系统的退役或停运是正式终止一个系统的活动，标志着系统生命周期的结束。对于现存系统、数据和流程的潜在影响需要在退役或停运前进行检查。硬件和软件的退役需要制定一份项目计划，其中的活动可包括信息和文档的迁移、归档或删除。在停运计算机化系统之后，GMP 相关文档和计算机化系统中的数据将根据相关 GMP 条例来保存。

参考文献：

- [1] 卫生部令第79号. 药品生产质量管理规范(2010年修订) [S]. 2011.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品认证中心. 药品GMP指南 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [3] SPE GAMP5: A Risk-based approach to compliant GxP computerized systems [S]. 2008.
- [4] ISPE Baseline pharmaceutical engineering guide volume 5: commissioning and qualification [S]. 2000.