

国际组织

ISO (International Organization for Standardization): 国际标准化组织日常办事机构是中央秘书处, 设在瑞士日内瓦

WHO (World Health Organization): 世界卫生组织是联合国属下的专门机构, 国际最大的公共卫生组织, 总部设于瑞士日内瓦

PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme): 国际医药品稽查协约组织由欧洲自由贸易区 (EFTA) 组建

ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use): 人用药物注册技术要求国际协调会由欧盟 (EU)、欧洲制药工业协会联合会 (EFPIA)、日本厚生省 (MHW)、日本制药工业协会 (JPMA)、美国 FDA、美国药物研究生产联合会 (PRMA) 等机构组成 WHO、EFTA、加拿大卫生保健局 (CHPB) 为观察员

ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering): 国际制药工程协会是致力于培训制药领域专家并提升制药行业水准的世界最大的非盈利性组织之一, 在美国坦帕州设有全球总部, 在布鲁塞尔设有欧洲总部, 亚洲总部在新加坡

HHS (United States Department of Health and Human Services): 美国卫生及公共服务部 (美国卫生部)

FDA (Food and Drug Administration): 美国食品药品监督管理局 (HHS 下属机构)

PDA (Parenteral Drug Association): 美国注射剂协会

EPA (Environmental Protection Agency): 美国国家环境保护局

CDER (Center for Drug Evaluation and Research): FDA 药物评价与研究中心

EMA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products): 欧洲药物评审组织

MHW (Ministry of Health and Welfare): 日本厚生省, 现改为厚生劳动省 **MHLW** (Ministry of Health, Labor and Welfare), 负责医疗卫生和社会保障的主要部门

D&B (Dun & Bradstreet): 邓白氏公司

DUNS (Data Universal Numbering System): 邓白氏公司提供的唯一的公司代号, 用于信用评级等在 SMF 文件中会用到

ATCC (American Type Culture Collection): 美国模式培养物集存库

ASTM (American Society for Testing Materials): 美国材料与试验协会

法规

- GMP** (Good Manufacturing Practice): 药品良好生产规范
- cGMP** (Current Good Manufacture Practices): 动态药品生产管理规范, 即现行的
- GLP** (Good Laboratory Practice): 药物非临床研究质量管理规范, 及优良实验室规范
- GSP** (Good Supplying Practice): 药品经营质量管理规范, 及良好的药品供应规范
- GAP** (Good Agricultural Practice for Chinese Crude Drugs): 中药材生产质量管理规范
- GDP** (Good Documentation Practice): 良好文件管理
- GEP** (Good Engineering Practice): 工程设计规范
- GAMP** (Good Automated Manufacturing Practice): 优良自动化生产规范
- USP** (united states pharmacopeia): 美国药典
- EP** (European Pharmacopeia): 欧洲药典
- JP** (Japanese Pharmacopoeia): 日本药典
- CFR** (Code of Federal Regulations): 美国联邦法律
- CFR 21 Part 11** (Code of Federal Registry Part11): 联邦法规法律标题 21 第 11 部分
- CEP/COS** (Certificate of Suitability to the monographs of European Pharmacopoeia): 欧洲药典适应性认证证书 CEP 认证, COS 证书
- CTD** (Common Technical Document): 国际注册用常规技术文件 CTD 文件是国际公认的文件编写格式, 用来制作一个向药品注册机构递交的结构完善的注册申请文件
- EHS** (Environment、Health、Safety): 环境-健康-安全管理体系
- HACCP** (Hazard Analysis and Critical Control Point): (保健食品) 危害分析和关键控制点
- REACH** (REGULATION concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals): 欧盟规章《化学品注册、评估、许可和限制》, 欧盟建立的, 并于 2007 年 6 月 1 日起实施的化学品监管体系

ICH 法规

- ICH-Q1A:** 新原料药和制剂的稳定性试验
- ICH-Q1B:** 稳定性试验：新原料药和制剂的光稳定性试验
- ICH-Q1C:** 稳定性试验：新剂型的要求
- ICH-Q1D:** 新原料药和制剂的稳定性试验的括号法和矩阵法设计
- ICH-Q1E:** 稳定性数据的评价
- ICH-Q1F:** 气候带III和IV注册申请的稳定性数据
- ICH-Q2A:** 分析步骤验证：正文
- ICH-Q2B:** 分析步骤验证：方法学
- ICH-Q3A:** 原料药中的杂质
- ICH-Q3B:** 新制剂中的杂质
- ICH-Q3C:** 杂质；残留溶剂的指导原则
- ICH-Q4 :** 药典
- ICH-Q4A :** 药典的同一化
- ICH-Q4B:** 各地区使用的药典正文评估和建议
- ICH-Q5A:** 来源于人或动物细胞系的生物技术产品的病毒安全性评价
- ICH-Q5B:** 生物技术产品的质量：rDNA 衍生蛋白质产品生产细胞的表达构建体分析
- ICH-Q5C:** 生物技术产品的质量：生物制品/生物技术产品的稳定性试验
- ICH-Q5D:** 用于生物技术产品及生物制品生产的细胞基质的来源和鉴定
- ICH-Q5E:** 生物技术产品/生物制品在工艺变更时的可比性
- ICH-Q6A:** 质量标准新原料药和制剂的检测以及可接受标准：化学物质
- ICH-Q6B:** 质量标准：生物技术产品及生物制品的检测方法和可接受标准
- ICH-Q7 :** 原料药良好制造规范(ICH-Q7A 的新版)
- ICH-Q7A:** 原料药的 GMP 规范
- ICH-Q8 :** 药物研发指南
- ICH-Q9 :** 质量风险管理
- ICH- Q10 (PQS):** 药物质量体系
- ICH-Q11:** 原料药研发与生产

常见术语

QA (Quality Assurance): 质量保证

QC (Quality Control): 质量控制

CQA (Critical Quality Attribute): 关键质量属性

QRM (Quality Risk Management): 质量风险管理

IPC (Inproceics Quality Control): 制程品质控制/中控

OOS (Out of Specification): 检验结果超标

OOT (Out of Trend): 超趋势结果

OOL (Out of Limit): 超出极限的结果, 如温湿度等

OOE (Out of Expectation): 超预期结果

SOP (Standard Operation Procedure): 标准操作规程

DMF (Drug Master File): 药品主文件

SMF (Site Master File): 工厂主文件

URS (User Requirement Specification): 用户需求标准

FAT (Factory Acceptance Test): 工厂验收测试

SAT (Site Acceptance Test): 现场验收测试

FS (Functional Specification): 功能标准

DS (Design Specification): 设计标准

DQ (Design Qualification): 设计确认

IQ (Installation Qualification): 安装确认

OQ (Operational Qualification): 运行确认

PQ (Performance Qualification): 性能确认

RQ (Requalification): 再确认

CAPA (Corrective Action & Preventive Action): 纠正预防系统, Q10 的四大要素之一

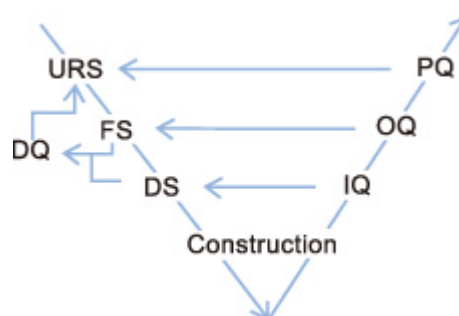
QbD (Quality by Design): 质量源于设计

PMC (Product Material Control): 生产物料控制 PC 生产控制; MC 物料控制

CMC (Chemistry and manufacture control): 生产和化学控制

APR (Annual Products Review): 年度质量回顾

CNC (Controlled Non-Classified Area): 受控非洁净区



应用技术

- APS** (Aseptic Processing Simulation): 培养基模拟灌装
- CIP** (Cleaning in Place): 原位清洗 (全自动, 如针剂配制系统)
- WIP** (Washing in Place): 在线清洁 (半自动, 需要手动的拆卸, 如流化床)
- SIP** (Sterilization in Place): 在线灭菌
- BFS** (Blowing Filling and Sealing): 吹-灌-封
- PAT** (Process Analytical Technology): 过程分析技术
- PLC** (Programmable Logic Controller): 可编程逻辑控制
- EDI** (Electrodeionization): 一种制备纯化水的离子交换技术
- MAC** (Minimum Acceptable Cycle): 最低可接受程序
- SAM** (Steam-Air Mixture): 蒸汽空气混合气体灭菌程序
- WIT** (Water Intrusion Test): 水侵入测试 (东富龙疏水性滤器的在线进行完整性测试的方法)
- BP** (Bubble Point Test): 起跑点试验
- FF** (Forward Flow/Diffusive Flow): 前进流、扩散流试验
- HPLC** (High Performance Liquid Chromatography): 高效液相色谱
- GC** (Gas Chromatography): 气相色谱
- FTIR** (Fourier Transform Infrared spectroscopy): 傅氏转换红外线光谱分析仪
- MS** (Mass Spectroscopy): 质谱
- LC/MS**: 液质联用
- GC/MS**: 气质联用
- TOC** (Total Organic Carbon): 总有机碳
- NVR** (Nonvolatile Residue): 不挥发残留物
- RFS** (Ready for Sterilization): 免洗胶塞
- RFU** (Ready for Use): 即用胶塞

物品名称

- SVP** (Small Volume Parenteral): 小容量注射剂
- LVP** (Large Volume Parenteral): 大容量注射剂
- APA** (Aseptic Processing Area): 无菌区
- P&ID** (Piping and Instrument Diagram): 工艺管道仪表流程图
- PFD** (Process Flow Diagram): 工艺流程图
- UFD** (Utility Flow Diagram): 公用工程流程图
- HVAC** (Heating Ventilation Air Conditioning): 供热空气调节净化系统
- HEPA** (High Efficiency Particulate Air Filter): 高效过滤器
- FFU** (Fan Filter Units): 风机滤器单元
- AHU** (Air Handling Unit): 空气处理单元
- COA** (Certificate of Analysis): 分析证书/检验报告书/检验报告单
- BPR** (Batch Production Record): 批生产记录
- API** (Active Pharmaceutical Ingredients): 药物活性成分, 通常指的原料药
- WFI** (Water for Injection): 注射用水
- DOP**: 为邻苯二甲酸二辛酯, HEPA检漏用的气溶胶
- PAO**: 聚- α -烯烃, HEPA检漏用的气溶胶
- IBC** (Intermediate Bulk Container): 中型散装容器
- FBD** (Fluid Bed Dryer): 流化床
- IRTD** (Intelligent Resistance Temperature Detector): 智能热电阻温度探头, 标准温度探头
- SV** (Solenoid Valve): 电磁阀 **FV**: 气动阀
- P/HG** (Porous/Hard Goods Loads): 多孔/坚硬装载, 包括过滤器、胶塞、软管、拖把、工作服、塞子、清洁器具或设备的更换部件。
- RABS** (Restricted Access Barrier System): 限制进入屏蔽系统
- TSA**: 大豆酪蛋白琼脂培养基
- SDA**: 沙氏培养基
- TSB**: 胰蛋白胨大豆肉汤培养基 (培养基模拟)
- SCD**: 大豆消化酪素琼脂培养基 (培养基模拟)
- FTM**: 液体硫乙醇酸盐培养基 (培养基模拟厌氧)
- LAL** (Limulus Amoebocyte Lysate): 鲎试剂
- VHP** (Vaporized Hydrogen Peroxide): 过氧化氢蒸汽

工艺参数

无菌保证:

PNSU (Probability of a Non-Sterile Unit): 非无菌单元概率, 即微生物的存活概率

SAL (Sterility Assurance Level): 无菌保证水平灭菌后微生物的存活概率

$$-\lg \text{存活率} = \frac{F_t}{D_t} - \lg N_0$$

D 值: 杀灭 90% 的微生物所需要的时间, D 值越大, 微生物死亡越难, D 值与细菌的耐热性成正比

Z 值: 指灭菌时间减少到原来的 10% 所需要升高的温度或是相同的灭菌时间内杀死 99% 的微生物所需要提高的温度

F 值 (Lethality): 为一定温度下, 给定 Z 值所产生的灭菌效果与参比温度 T_0 下给定 Z 值所产生的灭菌效果相同时所相当的时间 F 值用于干热灭菌

F₀ 值: 为一定温度下, Z 值为 10°C 产生的灭菌效果与 121°C, Z 值为 10°C 时产生的灭菌效果相当的时间, t 分钟内的灭菌效果相当于 121°C 下灭菌 F₀ 分钟的效果 F₀ 被称为标准灭菌时间, 用于热压灭菌

F_{BIO} 值: 表示生物指示剂系统测得的实际杀灭效果

$$F_{BIO} = D_T \times LR \quad (LR: \text{对数下降值})$$

L (Lethal rate) 值: 灭菌率, 表示该温度下灭菌 1min 相当于标准灭菌时间的比例。

$$L = \frac{F_{\text{标}}}{F_t} = 10^{\frac{T-T_{\text{标}}}{Z}}$$

湿热灭菌: $T_{\text{标}}=121^\circ\text{C}$; $Z=10^\circ\text{C}$

干热灭菌: $T_{\text{标}}=170^\circ\text{C}$; $Z=20^\circ\text{C}$

除热原: $T_{\text{标}}=170^\circ\text{C}$; $Z=54^\circ\text{C}$

L_{RV} (Log reduction value): 除菌过滤的对数下降值 $L_{RV} = \lg N_0 - \lg N$, L_{RV} 应 > 7

SLR (Spore Log Reduction): 孢子对数下降值

CFU (Colony-Forming Units): 菌落形成单位

EU (Endotoxin Unit): 内毒素效价单位

OEL (Occupational Exposure Limit): 人体职业暴露危害限度

统计学指标:

USL (Upper specification limit): 规格上限

LSL (Low specification limit): 规格下限

Process Capability index 过程能力指数: 短期能力: **C_P**、**C_{PL}**、**C_{PU}**、**C_{PK}**

Process Performance index 过程性能指数: 长期能力: **P_P**、**P_{PL}**、**P_{PU}**、**P_{PK}**

$$T=USL-LSL$$

μ : 样本平均值

$$M = \frac{USL + LSL}{2}$$

$$C_p = \frac{USL-LSL}{6\sigma}$$

$$C_{PL} = \frac{\mu - LSL}{3\sigma}$$

$$C_{PU} = \frac{USL - \mu}{3\sigma}$$

$$Ca = \frac{\mu - M}{\frac{T}{2}}$$

$$C_{pk} = \min\left[\frac{USL-\mu}{3\sigma}, \frac{\mu-LSL}{3\sigma}\right] \quad \text{或} \quad C_{pk} = C_p \times (1 - |Ca|)$$

$$C_{pk} = C_p - C_p \cdot |Ca| = C_p - \frac{T}{6\sigma} \times \frac{2|\mu - M|}{T} = C_p - \frac{|\mu - M|}{3\sigma}$$

等级	Cp 值	处理原则	等级	Cpk 值	处理原则
A+	Cp≥1.67	无缺点。可考虑降低成本。	A++	Cpk≥2.0	特优，可考虑成本的降低
A	1.33≤Cp≤1.67	状态良好维持现状。	A+	2.0>Cpk≥1.67	优，应当保持之
B	1.00≤Cp≤1.33	改进为 A 级。	A	1.67>Cpk≥1.33	良，能力良好，状态稳定，但应尽力提升为 A+级
C	0.67≤Cp≤1.00	制程不良较多，须提升能力。	B	1.33>Cpk≥1.0	一般，制程因素稍有变异即有产生不良的危险，应利用各种资源及方法将其提升为 A 级
D	Cp≤0.67	制程能力太差，应考虑重新整改设计制程。	C	1.0>Cpk≥0.67	差，制程不良较多，必须提升其能力
-	-	-	D	0.67>Cpk	不可接受，其能力太差，应考虑重新整改设计制程。

SD (standard deviation): 标准偏差

$$\sigma = \text{SD} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x_{\text{平均}})^2}{n - 1}}$$

RSD (relative standard deviation): 相对标准偏差

$$\text{RSD} = \frac{\text{SD}}{X_{\text{平均}}} \times 100\%$$

UCL (upper confidence limit): 置信上限

$$\text{UCL} = x_{\text{平均}} + t \times \frac{\text{RSD}}{\sqrt{n}}$$

其他:

KPI (Key Performance Indicators): 关键业绩指标

CPP (Critical Process Parameters): 关键工艺参数

SDI (Silting Density Index): 反渗透系统进水污染指数