

商业化生产之前,一个稳定的生产工艺应该建立起来。通过合理的设计以及在产品研发中获得的知识,制药企业应该可以通过对生产工艺的验证。生产工艺验证是生产工艺是否达到设计要求的最初证明。充分的分析测试结果不仅可以提供生产工艺表现出的最基本信息,而且还可以从机理上分析生产工艺中可以改进的地方。许多现代生产和测试设备可以进行不间断测试和操作控制。这些现代生产和测试设备可以帮助制药企业更好地认识和了解生产工艺。质量管理体系要保证所有产品和所有时期生产的产品都达到质量要求。因此尽管生产工艺验证可以提供最初的商业化生产达到设计和质量要求的证据,但对质量管理体系来讲这是不够的,质量管理体系需要建立一个机制来保证生产工艺能得到不断的提高和改进。对于质量管理而言,生产工艺的验证仅仅是质量管理的开始而不是结束。

随着在商业化生产中经验的不断累积,生产工艺也应该得到改进。CGMP 法规要求制药企业及其质量管理部门定期审阅生产记录来决定是否有改善和改进生产工艺的必要^[22]。这些包含有测试结果和其它信息的生产记录可以用来评估产品的生产工艺和控制水平。同时对变化的控制体系也应该有一套有效和可靠的机制保证生产工艺的改进能得到迅速和及时的实施。

在现代质量管理体系中,为了保证制药企业能够追踪产品的生产历史,包括人员、材料、设备、时间以及产品的检验发放等等,所有的书面操作程序都要被严格遵守,任何没有遵守的地方都要以书面的形式记录下来。CGMP 法规对此有相同的规定^[23]。

CGMP 法规和现代质量管理模式都要求对生产中的关键环节和步骤进行严格控制和监督^[24]。具体要求体现在以下两个方面:

- 所有的生产步骤都要经过验收合格的计算机系统或第二个人的核实。生产记录要在每一步生产的同时完成。CGMP 法规要求对产品质量影响重大的步骤设立时间限制^[25],企业还可采用在线分析和即时监测仪器的监控来确定一些中间步骤的完成时间。比如“搅拌到混合完全”,这样的步骤是不符合 FDA 的要求,因为它没有确定的时间。而“搅拌十分钟”则是符合要求的生产步骤。

- 要建立一套程序来防止非无菌产品含有过量的微生物,或无菌产品含有微生物^[26]。无菌产品的消毒过程必须经过检验并验收合格^[27]。

药物制品必须符合它们的检验标准。生产过程必须符合它们的设计参数。在质量管理体系下,测试结果被用来评估生产工艺和产品质量。同时,测试结果也应该被用来分析对生产工艺改进的可能和可行性研究。质量管理体系要求制药企业建立一个程序来监督,评估和分析所有的生产和测试操作,包括分析方法和统计方法。对产品和生产工艺的认识应该在生产中不断积累。生产中显著的不定因素应该被及时发现和处理。在获得新的知识和认识之后应对生产工艺进行重新评估。当评估的结果是要对生产工艺或程序进行改进时,要及时实施改进措施。

当建立一个信息收集程序时,要考虑以下五点:

- 所有信息收集方法是否被记录下来?
- 在产品的什么时期收集资料和信息?
- 如何授权和授权给谁去完成这些监督和评估工作?
- 什么时候通过实验室测试结果对产品质量进行评估和分析,比如说产品质量趋势分析?
- 需要什么生产记录?

现代质量管理体系要求当资料信息评估或其它任何原因造成要对某一方面进行改进时,必须严格遵守对变化的控制程序。CGMP 法规对此有相同的规定^[21]。

CGMP 法规中对控制变化程序有一些详细的规定。当对现有的生产工艺或生产程序进行改