

第四节 开展常规性 CGMP 检查

如以上所述,做好美国食品药品监督管理局 CGMP 现场检查的一切准备并不是一件易事。尤其是对首次接受美国食品药品监督管理局 CGMP 检查的制药企业来讲,需要做准备的工作范围将更大。因此制药企业必须成立检查行动委员会,由检查行动委员会制定出一系列针对生产厂家实际情况的行动计划,并按计划在各部门有效地做好全面的准备工作。俗话说,“冰冻三尺,非一日之寒”。一个制药企业能否顺利地通过美国食品药品监督管理局的 CGMP 检查,单靠短短几个月的突击性的准备是不够的。企业文化的形成,在职员工遵守各类标准操作规程的自觉性,以及从产品的研发到商业化生产的过程的每一个环节是否全面遵守 CGMP 的标准操作规程,这都需要对全体职工进行较长期的培训。因此,企业应当建立常规性的 CGMP 自检制度,定期的进行内部的自我检查以确保企业在生产过程中实施 CGMP 程序并保证企业产品的质量。本节将着重介绍企业应当如何从以下两个方面来进行常规性 CGMP 的自我检查。

一、建立一套 CGMP 自我完善的体系

许多经验证明,一个申报的产品是否能顺利地通过美国食品药品监督管理局 CGMP 现场检查,关键在于该企业从产品开发,生产加工,药物稳定性测试,临床试验以及对设备的安全性能操作方面的验证,生产设备清洗过程的验证,生产流程的验证,产品包装,标签和仓储条件的验证,无菌化操作过程的验证等等的各个环节是否严格按照 CGMP 的要求来操作,制作和记录文件。为了保证日常工作的操作符合 CGMP 的要求,企业必须建立一整套的标准操作规程并要求各个生产部门的员工们认真执行。例如,从产品的配方开始,产品研发部门和分析研发部门的标准操作规程就应该规定如何选择原料药来源及添加剂,这种选择要考虑到所申报国家和地区的各种不同的法规标准及国际协议会的指导原则(ICH)。企业必须制定相应的标准操作规程控制以下的研发和生产活动:①如何选择和评估包装材料;②如何评估产品配方在包装容器中的相容性和稳定性;③如何建立原料药和添加剂的质量控制标准(药源,辅助成分和药物成品);④各种测试分析方法的研发,评估,和验证;⑤稳定性实验应该根据国际协议会的指导文件建立产品稳定性实验的测试方案;⑥生产流程验证部门应该对每一条生产线扩大生产的条件标准做出尽可能详细的描述。

国际协议会于 2005 年草拟了特定的关于如何进行产品开发的指导文件(ICHQ8)。这一指导文件描述了关于产品研发的详细规则以及如何准备呈送给药物审查部门的标准技术文件(CTD)。产品研发部门的主要职责是设计出高质量的产品和高重现性的生产工艺,以保证企业生产产品的质量。因此所有在产品研发过程中积累的原始数据和经验均有助于制定用于商业化生产质量控制的标准参数。

国际协议会的 Q8 指导文件指出,产品研发过程实际是一个不断学习和提高的过程。企业应该记录这一过程中所有的实验结果,不论是成功的或是失败的。因为失败的实验结果往往是成功的基础。因此完整的产品研发过程的记录是对设计良好的生产工艺和有效的质量控制标准参数的重要的第一手资料。国际协议会 Q8 指导文件同时引入了设计空间的理念。这是一种新的概念。所谓设计空间是指如何建立合理的生产工艺参数和质量标准参数,图 2-2 演示了设计空间所涵盖的范围。如图 2-2 所示,某种产品的配方及其生产工艺指标可以在设计空间内变化。而任何在设计空间之外的变化则需要药物审查部门的批准。