

第三节 生产工艺验证和生产设备鉴定

一、生产工艺验证 (Manufacturing process validation)

1. 生产工艺验证的指导文件

在八十年代中期时 FDA 还没有对药物生产工艺的验证进行检查。直到 1987 年 FDA 才决定要对生产工艺的验证进行检查,并于 1987 年 5 月发布了一个有关原料药验证的指导文件: [工艺验证的总原则的指导文件] (Guideline on General Principles of Process Validation)。此文件于 1993 年 2 月再次印发,继续执行。

此后, FDA 检查官将工艺验证作为检查的重点之一。

2. FDA 对验证工作的要求

FDA 制定了对包括工艺验证在内的各项验证工作的原则,目的和方法都在国际协调会 ICH [Q7A 用于活性医药物料(原料药)的 CGMP 指南] 文件中有明确的规定:

(1) 验证原则 (Validation Policy): 企业应制定标准操作规程来说明企业的验证整体原则、目的和验证方法,其中包括生产工艺验证、清洁规程验证、各个分析方法验证、中间产品检验规程验证和电脑化系统验证,以及负责各个验证步骤的制定、审核、批准和进行记录人员的职责。

关键的参数和特性通常应当在研发阶段或从历史数据资料中加以确定,同时应详细说明重复性操作的范围。这应当包括:①详细说明原料药/成品的关键产品特性;②确定可能影响原料药或成品质量特性的关键工艺参数;③确定每一个准备用于日常生产和工艺控制的关键工艺参数的范围;④对涉及到那些决定原料药质量和纯度的关键操作程序都应该进行验证。

(2) 验证文件的制定 (Validation Documentation): 企业应该建立书面验证方案,详细说明每一具体程序的验证过程,并由质量部门和其它指定部门审查和批准该验证方案。验证方案应该详细说明关键工艺步骤和其可接受标准,同时包括进行验证的类型(例如:回顾性验证、预验证、同步验证)以及验证过程中执行相应操作的次数。根据验证方案编写相应的验证报告,总结验证结果,评价任何偏差,并得出合理的结论,包括所有的整改建议。

验证方案的任何变更都应该有文字记录并提供正当理由。

该文件概述了人用与兽用药品和医疗器械生产工艺验证的总原则,其目的是确保产品的质量。

保证产品质量的基本原则:①产品的质量、安全性和有效性必须是在研究开发的设计中得到保证;②质量并不是仅仅通过检查或检验产品所能得到的;③必须对生产工艺的每一个步骤加以控制,使得产品以最大的程度符合预定的质量标准;④生产工艺的验证是保证产品质量的关键手段。

FDA 要求企业为生产的产品制定成文的工艺验证。该工艺验证能够提供高度保证,保证特定的生产工艺能始终如一地生产出符合预期质量标准和特性的产品。

企业应编写书面的工艺验证方案,其中包括验证方法,检验方法和所要收集的数据资料。

生产工艺要具有重现性 (Reproducibility),即要有足够的重复次数以证实其重现性。

工艺验证要提供参数的上限和下限,为最合适的条件提供准确的证据。此外还要说明对生产工艺的重要参数变化进行检测和记录;对检测中收集到的数据资料进行分析,从而确定在生产过程中生产参数的变化情况,而且可以确定生产设备和生产工艺的过程控制是否能保证产品