

YAOPINZHUCESHENPIYU
SHENGCHANJIANDUGUANLISHISHIGUIFAN

药品注册审批 与生产监督管理实施规范



内蒙古大学出版社

药品注册审批与生产 监督管理实施规范

本书编委会

(卷 三)

内蒙古大学出版社

篇后面有关章节)和一份厂商的化验证书。成品生产完成后,评价室应收到生产部的化验申请单。评价人员核查过这些材料后根据化验申请单在批化验记录(见本篇后面有关章节)相应位置上填上代号、名称、批号,并将化验申请单和批化验记录发至取样员。对于增补取样,由评价室填写化验申请单,在备注栏内注明“增补取样”。

(2)取样员根据化验申请单所记录的来料包装数量准备留检标签、留样标签和清洁干燥的取样容器(对于无菌灌装产品用原辅料,取样用具灭菌后应保存在密闭的无菌容器内,超过两周应重新灭菌)。贴好留检标签后,即可着手取样。

3. 取样方法

(1)原则。根据取样计划单进行取样,取样时应注意样品的代表性。如非均一的物料(如悬浮物)在取样前应使其均一;如不可能这样做或不了解物料是否均一,则应注意从物料不同部位取样;如取样不能达到物料的所有部位时,则应随机地在可到达的部位取样;物料表面与物料的主体可能会存在差异,抽样时,不应只从表层抽取样品。对于混合样品,如某批号有2个混合样品,则每一个留样样品应由等量的混合样品混合组成。

(2)取样一般由专职取样员进行。也可由车间工人或中控人员根据相应 BPR 或 SOP 取样,然后由取样员进行收集,但抽样人员必须经过适当培训和考核,以避免差错,保证抽样的代表性。

(3)一定要做到某一时间只取一个样品,样品容器在取样前即应贴上事先准备好的取样标签,以免发生差错。混合样品及分样,应在符合洁净度要求的取样间进行。对于无菌灌装产品用原辅料的取样,应在取样间的层流台中进行,取样前后,应用 70%乙醇消毒层流台。

(4)取过样的包装、取样容器和相应的化验申请单上要作上取样标记,如:

I_2 和 II_2 = 一个批号中的 2×2 个包装取过样了;

用 I_2 标记两个包装以及由此取得的混合样品;

用 II_2 标记另两个包装和相应的混合样品;

在相应的四个包装和得到的混合样品以及化验申请单上标上 I_1 和 II_2 的取样标记。

I_3 和 II_3 = 一个批号中的 2×3 个包装取过样了;

用 I_3 标记三个包装以及由此取得的混合样品;

用 II_3 标记另三个包装和相应混合的样品;

在相应的六个包装和得到的混合样品及化验申请单上标上 I_3 和 II_3 的取样标记。

(5)取过样的包装要重新密封,防止包装内的材料受到污染或在运输或处理过程中散落并造成污染。应贴上取样标签,以使得在重新打开包装时易被观察到。取好样的包装要放回原货位。

4. 送样

取样结束后,应将送检样品和批化验记录送至各化验室;留样样品送入留样室,并用专门记录本进行留样库入库登记。

(二)留样管理

留样包括原料、包装材料、成品的法定留样和稳定性考察留样。留样应存贮在专用的留样库内,并有专人负责。留样库应对温湿度进行监控。

1. 留样库

留样库应是独立的、可上锁的房间且应有专人负责管理。

留样库应有温度和湿度要求。按实际需要,温度可分为室温区(15~25℃)、凉区(8~15℃)、冷区(2~8℃,一般指冰箱冷藏区)和深度冷冻区(<-15℃,一般指在冰柜中)。湿度要求按品种要求而定。用温湿度记录仪监测留样库内的温湿度,记录按年度装订成册。对于冷区和深度冷冻区,用温度计一天检查一次,用专用记录本记录结果。若温湿度有偏差,应及时向主管人员汇报,以便及时调查原因并采取相应措施。

另外,留样库的货架应编有库位号码,编制原则应与仓库相同。

2. 样品接收

留样室负责人在接收样品时,应:

- 检查所有容器是否均贴有取样标签(见本篇后面有关章节);
- 在登记本上填上所收样品的代号、批号、名称、数量、库位号、接收日期,并签名;
- 对于成品,应根据取样计划单核对法定留样量或稳定性考察样品量。法定留样在用户投诉或其它特殊情况下方可使用;稳定性考察样品用于考核投放市场产品的稳定性,二者应分开存放。

3. 法定留样的使用

法定留样只是在用户投诉处理过程中确有必要时方可使用。动用法定留样需填写留样取单(见本篇后面有关章节),标明所需样品的量及理由并经质量保证部经理批准。样品发放后取样员应立即在登记本上登记,并将此取样申请单放入该批档案。

4. 法定留样保存期

对于原料:保存期 = 原料有效期 + 由其所制最后一批成品的有效期

注意,应取成品最稳定的产品计算有效期。显然,有些原辅包装材料的有效期比成品短,如某原辅包装材料在常温下的有效期为6个月,其相应的成品有效期则长达2年,当成品接近失效时,原辅包装材料早已超过了有效期,从科学的意义上来看,将原料保存过长的时间是没有理由的。然而因为一批原料往往可制造很多批成品,原料的样品量不会很大,况且制订原料有效期时,也留有一定的安全系数,因此一些企业仍接受以上的保存期。对原料批档案而言,企业应当做到在成品有效期内,如用户或企业自身因某种原因需进行调查时,仍有完整的资料可查。因此,将原料的批档案保存较长的时间是不容置疑的。

印刷包装材料的保存期 = 成品有效期加一年。因为每批产品包装作业中,均有印刷包装材料的实样收集在批包装记录中。

对于成品:保存期 = 成品有效期加一年。

(三)样品的检验及记录

1. 检验周期表的制定

实验室负责人应根据实验室设备、仪器及人员情况、化学检查和微生物检查的时间等因素制订各品种的检验周期表。

2. 样品的检验

(1)收样

取样员经分样后将样品连同批化验记录交实验室。实验室收样员在接收样品时应将批化验记录与相应样品的取样标签就以下内容进行核对:代号、名称、批号及数量。

(2) 检验安排

由实验室主管按样品先后次序及项目内容等情况,合理安排样品日常检测计划。遇有特殊情况急需化验的样品应优先安排化验。实验室主管应确保样品在检验周期表规定时间内完成检验。

(3) 检验

收样员按检验安排将样品分送至相应的分析员。分析员收到样品后应对样品标签上的代号、名称、批号和批化验记录进行核对。核对无误后按规定检验项目和检验方法进行检验。检验时应注意:鉴别试验和限度试验作单一性试验,对于混合样品,应各取等量混合样均一后作为试样;含量分析应作平行试验,对于混合样品,应分别取混合样品进行平行试验。对于检验中出现的结果超标情况,按“检验结果超标情况处理”的规定进行。

(4) 检验记录

所用标准品或对照品的名称、批号等均应记录。

所有分析记录仪的图表、图谱均应注明样品名称、批号、操作者及日期。

全部原始记录和计算应直接记录在批化验记录上或记入有编号的记录本中,不得记在单页纸上。原始记录需用墨水书写,字迹要清晰。若记录需更正,需在错误的原始数据上划一条单线以保证其清晰可辨,同时记录更正的理由并签名。

各分析项目的最后结果应填写在批化验记录结果一栏内,用红笔记录不符合质量标准的结果,以便一目了然。实验员应在每一项最终结果后签名。每一项计算结果均需有另一分析员对计算进行复核。

(5) 结果复核

当规定的检验项目全部完成时,将批化验记录和剩余样品送实验室主管。实验室主管对批化验记录的结果进行检查和复核,并决定如何处理剩余样品。

3. 归档

已审核的批化验记录、检验结果超标报告(若有的话)送质量评价室评价、归档。

(四) 产品稳定性考察方法

1. 概述

产品稳定性试验方法包括稳定性加速考察方法和长期稳定性考察方法。稳定性加速考察方法主要是考察产品在温度、光线的影响下随时间变化的规律,为产品的生产、包装、贮存、运输条件提供依据,同时通过试验建立/证实产品的使用期限或有效期。然而根据加速稳定性试验获得的稳定性试验结果仅是制订产品有效期的参考依据。至今尚没找到一个简单的数学模式来描述加速稳定性试验与规定贮存条件下稳定性的相关性,并能适用于一切产品。依据加速稳定性考察的结果来定产品的有效期是存在风险的。通常的做法是在新工艺、新产品投入运行的初期,依据稳定性加速试验结果将产品的有效期设定在一个相当安全的范围,同时进行长期稳定性考察。在长期稳定性考察结果获得充分数据后,再申请延长有效期,如某新建企业,生产某产品,将有效期设在1.5年,他们在连续6年的产品,经长期稳定性考察证明产品有效期可达36个月时,才申请将有效期延长至2

年。

应当避免出现这样的情况,即投放市场的产品在规定的有效期或负责期内达不到规定的质量标准,以致不得不从市场撤回产品。

《中国药典》(2000 版)附录 XLX C 规定了药物稳定性试验指导原则,但此原则主要是针对药品申报而言的,对于药厂来说这些规定还远远不够。在初步确定了产品的有效期后,需进行长期稳定性考察来证实产品在有效期内确实是稳定的或申请延长有效期。要达到此目的,显然,仅仅按指导原则规定的对三批产品进行长期稳定性考察是远远不够的。本节主要介绍了厂家在进行长期稳定性试验时需遵循的一般原则,稳定性加速考察方法可参阅《中国药典》。

2. 取样计划

质量保证部应当制订包括本企业全部产品在内的留样考察计划。

(1)新品种

考察计划至少应包括投产的前三批产品,其余同常规品种一样处理。

(2)常规品种

对常规生产的每个品种每年应留样考察 1 至 3 批,具体方案如下:

每年生产少于 10 批:考察 1 批;

每年生产 10~25 批:考察 2 批;

每年生产多于 25 批:考察 3 批。

(3)永久性变更的品种

当作出永久性变更,如处方、生产工艺或内包装材料的变更,而这些变更会影响产品稳定性时,变更后的前三批须包括在考察计划内。其它批按常规品种处理。这是产品验证的最低要求。

(4)临时性变更的品种

如果某一批产品生产过程中因特殊原因,作出了可能影响产品稳定性的临时性的决定,如处方、生产工艺或内包装材料的变更。则该批必须包括在考察方案内。换言之,当常规生产出现某种偏差,检验的结果不足以说明产品质量受影响的程度时,须进行稳定性考察。注意,在加速稳定性考察完成前,产品不得作合格处理。

3. 贮藏

样品必须存放在规定的贮藏条件下,并与法定留样的样品分开存放。

4. 检查频率

对于新品种和常规品种的样品,其检查频率可参照表 4-16。

表 4-16 稳定性考察产品检查频率

产品(拟定)有效期	检查频率(月)
0~24 个月	0,6,12,18,24,36
>24 且 <60 个月	0,12,24,36,48,60

每个产品至少应考察至产品(拟定)有效期加3个月,有的企业一直考察到产品失效为止,这些均可参考。

假如某一批的二次检查间隔时间少于12个月,则检验应在计划日期的前后两周内完成。假如检验的间隔时间超过12个月,则检验应在距计划日期的前后1个月内完成,但这不包括在有效期快到期的最后一次检验。因为该次检验应在有效期到期时进行。

对于永久性变更和临时性变更的产品,其检查间隔时间和范围取决于产品的类型及预计的产品类型的变化对稳定性的影响,应由产品开发部门确定。

产品有效期的制订通常都留有余地,考察样品应保留至产品有效期加1年,以便必要时检查这种余地的大小。

5. 有效期要求

产品留样考察所用的有效期应在产品的标准中有明确规定。在有效期内,应能达到质量标准中规定的限度。假如质量标准作了修改,则要求有效期亦应作相应调整。

6. 检验项目与检验方法

检验项目与检验方法应由质量保证部制定,原则上应与该品种常规检验相同。有时,杂质检查项目系内控标准,在常规检查中没有包括,此时,检验方法须由产品开发部门提供。

7. 检验

由质量评价员将有关批化验记录填上控制号、代号、名称、批号和待检项目,和样品一起送化学室或微生物实验室,按规定的检验方法检验。

8. 评价和报告

必须在检查频率所规定的时间范围内,将检验的结果以及以前获得的有关分析数据一起进行评价。

必须查明及确定对稳定性有影响的疑点或实际偏差。

在有效期内达不到要求或存在不能接受的倾向性问题时,应及时报告有关负责部门,以便采取诸如缩短有效期、修改质量标准或处方、或从市场收回产品等必要措施。

(五)检验结果超标情况处理

1. 概述

检验结果超标系指结果超出注册标准、法定标准或公司内控标准的限度。超标的原因可能有三种不同情况:一是实验室偏差;二是与制造过程无关的偏差(如车间或QA取样人员的差错);三是与制造过程有关的偏差。

出现检验结果超标时不可无条件地进行复检以得到合格结果。以复检所得合格结果替代初始不合格结果时,必须作出书面的合理的说明。

所有检验超标的情况均需进行调查。调查分实验室调查和制造过程调查两部分。如查明超标原因并将某批作批报废处理时,则应查明该偏差有否危及其它批或其它产品并作出相应的处理。调查应及时、认真负责,调查记录应按文件管理要求归档。

本节主要阐述原辅料和成品检验结果超标调查中有关人员的职责、调查程序、要求、结果评估及处理。

2. 实验室调查

(1) 实验员

首先必须明确,实验员应对检验结果的准确性负责。实验员在进行实验时应达到以下要求:

- 充分掌握检验方法,了解原理、操作程序及注意事项;
- 确保所用仪器符合检验要求,仪器经过校验且在有效期内;
- 如分析方法有系统适用性要求,则系统适用性试验完成后,仪器方可使用;
- 在检验过程中发生样品溢出或转移不完全等差错时,应及时作好记录,并重新开始检验,不可在发现差错后继续检验;
- 试验完成后,即应检查检验结果,达标时方可弃去试验溶液和标准溶液;
- 对于在方法中规定使用平均检验结果的,实验员在结果判定时需注意以下几点:
用于平均的各检验结果应计算相对标准偏差。若平均检验结果合格,而相对标准偏差不符合要求,实验员应复检并作记录;

若各检验结果有的合格,有的不合格,那么无论平均值是否合格,均应作为检验结果超标处理;

若结果超标,实验员应对实验过程中涉及的各个因素进行检查,以确认检验超标是否与检验或计算差错相关,若发现检验或计算错误,应作好记录并重新检验或计算;若实验员不能找出超标原因,则应保留试验溶液并报告实验室主管。

(2) 实验室主管

实验室主管在收到检验超标的报告后,应及时按以下步骤调查分析超标原因并作出适当处理:

- 检查所用的试验溶液、试验样品及所用玻璃器皿是否正确、符合要求;
- 与实验员讨论分析方法,确认无操作及理解方面的问题;
- 检查包括图谱在内的原始数据,看是否有异常或可疑的信息;
- 检查仪器运行是否正常;
- 检查实验操作有无差错;
- 对于色谱系统,可将保留的试验溶液重新进样,以证明是否为仪器偶然偏差所致(如进样时引入了一小气泡),排除对系统的怀疑。

当有明显的证据表明系实验室失误时,实验室主任应将超标结果判定无效并进行复检,以获得反映样品实际情况的数据;若无明显证据表明是实验室失误时,应立即通知评价人员,以便作进一步调查。

(3) 实验室调查试验方法及应用条件

实验室调查阶段采用的试验方法有:在原样本中另取样品进行复检;重新取样进行检验;平均检验结果;使用离群试验法。

① 复检的原则

复检系指从原样本中另取样品重复包括样品制备在内的检验全过程。复检作为实验室调查阶段的调查手段,目的是弄清结果超标是否系试验仪器故障或属样品处理方面的问题。不允许为获得达标的结果而反复进行复检,应有标准操作规程事先规定最多允许的复检次数,复检次数应有科学依据。复检应由另一实验员进行。

若复检及调查分析可确认超标系实验室失误,则复检结果可取代超标结果,但超标结果仍需保留,并作出说明。此说明应有相关人员和实验室负责人的签名和日期。

②重新取样检验

当调查分析的结果表明原有的样本缺乏代表性时,需重新取样检验。如原有取样方法经查确有问题时,必须立即重新拟定新的取样方法并颁布实施。

③平均检验结果

平均检验结果是指若出现超标结果,但平均检验结果合格仍可判合格(但若证明超标结果为异常结果,则平均时不应包括此超标结果)。平均检验结果的方法一般不适用于化学分析方法,但适用于某些微生物分析方法,如微生物浊度分析法及平皿培养检测法。平均检验结果方法一般均是药典(包括中国药典和国外药典)等法定方法有规定时才可使用。

④离群试验法

离群试验法主要针对微生物方法,化学检验法一般不得采用离群试验法。本法在美国药典中有规定,但也极少使用。特殊条件下需采用本法时,应在具体检验方法中作出规定,同时在试验过程中收集大量相关数据作为证据并能对结论性意见作出合理的解释。

3. 制造过程调查

当经过实验室调查确认超标结果并非实验偏差,则质量评价人员需按以下步骤进行全面的调查并写出调查报告:

- 对实验室调查结果的确认;
- 排出可能导致超标结果的生产步骤或因素;
- 将批档案文件及实验室调查报告进行回顾分析,缩小造成偏差原因的范围;
- 查明以前有否出现过类似问题;
- 制订临时取样计划,用以查明制造过程发生偏差的范围及程度;
- 调查表明需进行返工时,应由有关部门的经理和 QA 经理批准。

4. 调查结论

实验室阶段的调查由实验室主任写出检测超标实验室调查报告并送评价人员,制造过程的偏差由评价人员调查并出具报告。调查结论涉及批产品合格与否时,应由质量保证部经理审核批准。

若已有充分理由判定批作报废处理但超标原因尚需继续调查时,复检作为一种调查手段,抽样及复检次数可不必限定。

5. 期限

所有的调查活动应有期限规定,以防止连续出现同样差错的可能。一般要求,调查活动应在超标结果产生后的 20 个工作日内完成。

(六)无菌检查阳性结果的调查及处理

1. 概述

我国药典规定无菌产品均需进行无菌检查。无菌检查合格表明在试验条件下被检样品是无菌的;若无菌检查结果失败(阳性)则应调查其原因,从而判断该检验结果是否可靠,是否需复检。由于无菌检查的特殊性,“检验结果超标情况处理”的内容并不完全适

用,故另列一节对其进行阐述。

无菌检查结果呈阳性时的调查主要分实验室调查、生产过程调查和环境调查三部分。

2. 调查过程

(1)实验室调查

分离并鉴别无菌检查中发现的污染菌。分析此菌是否实验室或生产车间的常见污染菌,从而推断其来源。

阴性对照试验是否呈阴性结果。

调查当时的环境监控结果以及无菌检查人员的卫生状况。

调查当时的无菌检查操作程序是否符合规定要求。

调查无菌检查用物品是否符合无菌检查的要求。

对于最终热力学灭菌产品,通过分析分离菌灭菌耐热参数(D 值)以及产品灭菌前的污染菌种类和数量也可推断其来源。其它方法的灭菌产品也可采用类似方法推断无菌检查结果的可靠性。

(2)生产过程调查

审查批生产记录(BPR),尤其应仔细审查那些与无菌保证相关的工艺。当然不应仅限于灭菌工序。

(3)环境调查

查阅与此生产批相关的生产环境监控记录,包括空气悬浮粒子及浮游菌状况、环境表面的微生物污染状况以及操作人员的卫生状况等。

3. 评价和处理

(1)实验室偏差

若调查发现以下事实成立,则可判断该批产品无菌检查阳性结果归咎于实验室偏差,试验被确认无效,可按规定进行复检。

环境监测的结果表明无菌检查试验的环境达不到标准;

检验操作不符合规定要求;

阴性对照结果呈阳性;

污染菌经分离鉴定后,可确认系试验过程中的物品被污染或操作不当所引起的污染;

如果复检结果均呈阴性,则检品符合无菌检查要求;如果复检结果呈阳性,则检品不符合无菌检查要求。

(2)生产过程偏差

若调查发现生产过程中存在与无菌保证相关的偏差因素或生产环境监测结果不合格,则判定此批产品无菌检验不合格。

(3)其它情况判断

· 对于最终灭菌产品,若能证明产品经验证过的灭菌工艺处理后,该污染菌不可能存活(存活概率小于百万分之一),且灭菌冷却阶段无二次污染风险(如采用过热水旋轮灭菌柜灭菌),即污染菌在灭菌后无法进入产品容器内,则可判定为实验室误差并按规定进行复检。

对于非最终灭菌产品,若无明显证据表明该阳性结果是因实验室偏差所致,则判定该

批无菌检查不合格,产品作报废处理。

复检合格则判定无菌检查合格。若复检结果仍呈阳性,除有充分证据表明是实验室误差外,一般均判为无菌检查不合格。若为实验室误差,则可按规定再复检一次。

若实验室误差出现频率较高,则应加强人员培训并改善实验条件。人员培训及实验条件的改进情况均应记录在案,并加以保存。

(七)原料、辅料及包装材料的批质量评价

原料、辅料及包装材料批评价以其批档案的审核为基础,根据批档案内的资料数据作出是否准予合格的决定。原料、辅料及包装材料的评价应有专人负责。评价基本分为审核批档案、出具化验报告、进行趋势分析三步。

1. 批档案

原料、辅料及包装材料批档案通常包括:

取样单;

化验申请单;

供应厂商化验报告/品质证书;

口岸检验所化验报告(如为进口原料、辅料及包装材料);

原料、辅料及包装材料验收记录;

批化验记录;

化验证书;

库卡。

原料、辅料及包装材料的库卡须在该特定批号的库存为零时才进入批档案。评价人员在对原料、辅料及包装材料作出合格与否的决定前,应审核批档案内除库卡外的所有资料。

2. 评价

根据化验申请单,检查所有记录的标识是否一致,批化验记录中代号、名称、批号、数量是否与化验申请相一致。

按质量标准逐项检查化验结果是否符合质量标准并检查操作人员签名、日期,复核或主管人员的签名及日期。

符合现行质量标准的原料、辅料及包装材料准予合格,发合格化验证书,以备使用。不符合现行质量标准的原料、辅料及包装材料不准予合格,发不合格证书。特殊情况下,某些项目不符合质量标准的原料、辅料及包装材料可“准予使用”,但应带有先决条件,发限定性合格证书。只有经质量保证部经理批准方可发放“限定性合格”证书,同时注明限定使用的条件。如某批进口胶塞,目检发现色点超标,因特殊原因无法办理退货,此时,这批胶塞可作限定性合格,条件是“仅供试车使用”。限定性合格应严加控制,除使用特殊标签外,必须由 QA 以文件形式明确规定限定性使用的范围。

3. 出具化验证书

化验证书应包括原料、辅料及包装材料的名称、代号、批号、有效期、供应商、数量、所采用质量标准、质量标准中各项检验项目及化验结果、合格、不合格或限定性合格的结论、质量保证部经理签名或盖章。对于限定性合格的原料、辅料及包装材料,应在化验证书上

注明限定使用的条件。

4. 复检

评价人员应根据仓库提供的临近有效期的原辅材料清单安排取样复检。复检合格,原辅材料延长的贮存期一般为原贮存期的一半。除药典规定有有效期的品种不作复检外,一般原辅材料的有效期可延长一次。

5. 趋势分析

为便于与过去的化验结果比较,并对供货单位供货的质量稳定性有较全面的了解,应制订每种原料、辅料及包装材料的检验数据汇总表,内容包括:名称、批号、包装规格、项目、测试结果、供货单位名称、备注等栏目。

6. 批档案的保存

批档案的保存年份应和留样样品相一致。

(八)成品的批评价

成品的批评价是通过对该批产品的批档案进行检查来判断是否符合质量标准,是否准予放行。成品的评价应有专人负责。评价步骤可分为审查批档案、评估偏差对质量的影响、出具化验报告、准予放行。评价不局限于批产品的质量,还应关注过程总体受控状态,进行趋势分析。

1. 批档案

成品批档案通常包括:

配料单、核料单(既是称量单,又是投料清单);

批生产记录;

包装材料核对清单;

批包装记录;

印刷包装材料数额平衡清单;

中间控制记录;

图谱(如高压灭菌釜、干热灭菌釜的灭菌曲线、冻干制品的冻干曲线等);

取样单;

化验申请单;

批化验记录;

偏差报告;

环境监测报告(如系无菌操作的注射剂);

化验证书;

成品库卡(成品库存为零时转入批档案)。

2. 评价

质量评价的工作内容可概括为以下几个方面:

所有与本批相关的记录是否齐全;

生产过程中工艺条件是否受控;

洁净控制区的环境条件是否受控(对无菌制剂极为重要);

在线控制的结果及成品检验结果是否符合标准。

质量评价的先决条件是所有与本批相关记录已经齐全,评价人员必须按资料核查清单——检查,资料不全时,不应进行此项工作。记录齐全时,则应检查:

所有生产和检验记录的标识(品名、代号、批号)是否一致;

清场及生产准备工作是否符合要求;

原辅料、包装材料的代号、批号及配料量与配料单要求是否一致;

生产过程是否遵循现行生产方法;

原辅料、包装材料投料量及次序是否正确;

是否执行了相应的清洁和清洗操作;

生产记录中是否记载了所用设备的清洁或灭菌情况;

各步生产是否在规定时限内完成;

取样及在线控制结果是否符合 SOP 要求;

是否附有所需图表曲线;

曲线是否作上了标记并有负责人签名;

所用说明书、合格证、标签的打印批号及有效期是否正确;

标签数额是否平衡;

批产量是否符合规定的限度或产量偏差的原因是否已经认可;

把实验室的分析结果与现行的质量标准作比较;

每份记录是否均经主管人员签名;

偏差记录是否完整并经过调查核实;

生产环境是否达到规定要求。

根据各项检查项目的符合情况,判断是否放行。对于比较小的偏差,有足够理由或证据表明不会影响产品质量者判为合格;对于严重偏差,明显会影响产品质量者,判为不合格;对于不能立即作出合格或不合格结论的产品,应根据具体情况进行必要的试验,如增加特殊的试验项目、进行加速或特殊的稳定性考察等,然后根据试验或考察的结果再作出结论。所作的特殊试验或考察、所得的结果及报告均应附在批档案中。

3. 出具化验证书

在审查所有批档案资料后作出该批是否合格的结论,并经授权人审核签字后签发化验证书(出厂报告)。化验证书应包括产品名称、批号、有效期、所采用的质量标准、质量标准中各项检验项目及化验结果、合格或不合格结论、质量保证部经理签名或盖章。

4. 趋势分析

在对每批产品的质量进行评价时,批测试数据对历史数理统计值的异常偏差可能是工艺控制发生漂移的征兆。每个评价人员在评价产品质量时,应十分注意工艺的受控状态。控制了过程,也就控制了质量,这是 GMP 的基本管理思想。趋势分析的目的是为了确切地了解过程受控的状态,找出产品质量正常的波动范围,分析产品所处的质量状态,并找出可能的薄弱环节,以便采取必要的纠正措施。一般每半年进行一次系统回顾。然而每批产品质量进行评价时,系统回顾的数据资料又是评价的重要背景资料。

趋势分析最常见的方法是每一产品设计一张数据汇总表,内容包括品名、批号、生产日期、各项目测定结果、主要偏差。有些品种需对主要检测项目进行数理统计并据此绘制

曲线。趋势分析的总结应及时报生产经理等有关人员。

5. 归档

化验证书的原件附于批档案中,批档案保留期限为产品有效期加1年。

(九)试剂管理

本节阐述化学试剂及标准品/对照品的管理、滴定液的配制和标定、指示剂的配制、限度试验标准储备液的制备,以及有关记录的基本要求。

1. 化学试剂(包括标准品/对照品)的管理

应有专人负责化学试剂的管理。化学试剂应按规定存贮条件存放在专门的库房内(易燃品应存放在单独的库房内)。剧毒品的存放应符合国家的有关规定。所有的试剂均应贴上标签,标明收到日期及有效期。

应有工作日记记录各化学试剂的库存情况,以便及时订购。

2. 滴定液

各滴定液的配制及标定应有书面规程加以规定,内容应包括名称、浓度、贮存条件、配制方法依据、配制方法、标定方法依据、标定物名称、标定物处理条件、标定步骤、计算公式、结果要求、标定记录。

新鲜配制的滴定液需有人进行复标。初标时称3份基准物质,复标时称2份基准物质。5次标定所得校正因子的平均值作为滴定液校正因子。

标定后的滴定液应按规定日程进行重新标定。重新标定时称取3份基准物质,标定手续与初标相同,但不需要进行复标。

配制好的滴定液应贴上标签,标签上应注明名称、浓度、校正因子、制备日期、标定或重新标定的日期及有效期。

标定、复标、重新标定时的称量、标定、计算等数据应记录在滴定液标定记录中,以备查用。

3. 指示液、限度试验用标准溶液

配制应按书面规程进行,内容应包括名称、浓度、有效期、方法依据、配制方法及配制记录。在配制记录中应记录试剂名称、供应厂商、批号、有效期、配制人签名。

必要时,应进行指示液的灵敏度试验。

配制好的指示液应贴上标签,内容包括:名称、浓度、制备日期、贮存条件、有效期、配制人签名。

配制记录应存放在专门的文件夹中,以备查用。

(十)纯水与注射用水的质量监测

制药用水系统是一个极为重要的辅助系统,因为水不仅用于清洁,注射用水还是注射剂的最主要的原料。纯水和注射用水质量监测的目的是及时发现由于各种原因造成的水的质量偏差,及时采取纠正措施,从而在极大程度上保证产品安全。

水系统的监控和日常管理必须以对制药用水系统的深入了解为基础。美国药典已在其中通则中单独收载了“制药用水”,对系统的设计、建造、常见故障及纠正措施等方面进行了较为详细而深入的讨论,有关内容可参见本篇后面有关章节“制药用水系统”,在此不再赘述。

1. 质量要求

对纯水和注射用水的质量要求,中国药典、美国药典、欧洲药典的规定各不相同,具体规定可参见本篇后面有关章节的有关内容。

由三个药典的规定可以看出,水的电导率监测代替单个离子的检验、总有机碳代替易氧化物测定已是发展趋势。综合考虑三个药典的规定,对企业自用的纯水和注射用水企业可制订以下内控质量标准:

(1) 纯水(表 4-17)

表 4-17 纯水质量标准

项 目	限 度
pH	5.0~7.0
电导率	20℃不超过 $4.3\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (欧洲药典)
总有机碳	0.5mg/L(欧洲药典)
易氧化物	符合规定
微生物限度	100 个/ml

说明:a.考虑到国内实际情况,总有机碳和易氧化物二者可任选其一。

b.若纯水不是直接用于制剂生产,则限度可适当放宽。

(2) 注射用水(表 4-18)

表 4-18 注射用水质量标准

项 目	限 度
pH	5.0~7.0
电导率	20℃不超过 $1.1\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (欧洲药典)
总有机碳	0.5mg/L(欧洲药典)
微生物限度	≤ 10 个/100ml(欧洲药典)
细菌内毒素	$< 0.25\text{EU/ml}$

说明:微生物限度为纠偏限度。

若企业尚无条件对总有机碳进行监控,则可仍按中国药典(2000 版)规定的项目及方法进行监控。具体方案应根据企业的实际情况决定。

(3) 说明

上述质量标准中给出的均为微生物纠偏限度,制药企业应再确定一警戒限度,即微生物超过此限度需采取措施以防进一步恶化。警戒限度一般定为纠偏限度的一半,即对于纯水其微生物警戒限度为 50 个/ml,注射用水微生物警戒限度为 5 个/100ml。

纯水若用于制备无菌制剂,则应通过无菌检查试验(美国药典第 24 版)。

2. 取样点的选择及监测频率

基本原则是应通过验证制订制药用水系统的 SOP,画出系统的示意图,标明各取样点及使用点的位置并制订详细的取样计划。各使用点(除无法取样处)均为取样点,并应有

编号。

化学项目:每日对蒸馏水系统回水、蒸馏水机出水进行监控。

微生物项目:原则上,每周各取样点均应取到一次样。蒸馏水系统回水必须每日监测,蒸馏水机出水可适当延长监控周期(如一周一次)。最终灭菌产品生产时,用于配制及淋洗的出水口,需每天进行监测,而非最终灭菌产品生产时,配制及淋洗的出水口必须每批取样监测。生产车间内的其它使用点,根据其实际使用要求制定监控频率。

3 检验结果超限时应采取的措施

我国制药企业目前制水系统硬件的差异较大,水检验结果超标时所采用的措施也不同。若纯水及注射用水系统均采用了循环回路的形式,纯水设紫外消毒、有电导在线监控并有巴氏灭菌设备,且注射用水在 80℃以上循环条件下,以下原则可供参考:

对于微生物项目,若检测结果超过警戒限度,应立即通知纯水站采取巴氏消毒、更换紫外灯等相应措施;若超过纠偏限度必须立即取样复检。若仍超限,则相应纯水或注射用水不可用于生产,且应立即采取相应纠偏措施,直至合格为止。对于已用此水生产的产品,则应对产品增补取样,作微生物和细菌内毒检查,以判断成品被污染的风险程度。

若化学项目不合格,必须立即调查原因,并采取相应措施。在未合格之前,不可用于生产。

4. 记录

所有的记录均应归档保存。评价人员应定期对水质情况进行趋势分析,以便找出薄弱环节,为调整各取样点的监测频率及水站消毒、灭菌、更换树脂的频率等提供依据。

十、验证管理

美国 FDA 于 1976 年颁布了大容量注射剂的 cGMP 草案,该草案在总结药品质量管理历史经验教训的基础上,第一次提出了“验证”的概念和要求。它得到了包括制药工业界在内的社会各界的广泛支持,因为制药企业从大容量注射剂的污染事件中清楚地认识到,检验不能确保产品的质量,而验证及对验证过状态的监控,才是他们实施 GMP 应作的选择。验证的提出及实施,被人们称为 GMP 发展史上的一个重要的里程碑。人们对验证技术的研究同时又促进了 GMP 的发展,充实了 GMP 的内涵。二十多年的实践历史证明,验证是确保生产工艺过程稳定可靠的科学手段;通过验证,企业可以减少废品和降低质量成本,获取更好的经济效益,它为药品质量提供了可靠保证,因而又带来了良好的社会效益。

制药企业的有关人员了解验证的基本概念和一般程序,掌握验证的科学规律及其主要内容,是有序地开展验证工作,实施有效的验证管理,促使生产过程持续稳定,确保药品质量的必要条件。

(一)验证的组织机构

组织机构是管理的主体。一般应在质量部内设验证职能管理机构负责验证管理工作,该机构的主管最好由具有仪表、计算机、制药、微生物学和数理统计知识,并有一定药品生产质量管理经验的人员担任,以适应验证管理工作的特殊需要。如将国有企业的技术、质检、计量、工艺开发合并为 QA(质量保证部),那么,QA 的经理与总工的职责相当,验