

FDA 对 OTC 厂房、库房及实验室合规和管理

一、核心要求

FDA 对 OTC 药品生产设施的要求主要基于 cGMP（现行药品生产质量管理规范），其核心目的是确保药品的一致性、强度、质量和纯度。这不仅关乎法规合规性，更是对患者用药安全的根本保障。

为了让您快速把握核心要求，我准备了一个表格，汇总了厂房、库房和实验室的主要规定：

区域	核心要求	主要法规依据
厂房	大小适宜、布局合理、易于清洁和维护；有效隔离防止污染与混淆；适当的照明、通风、温湿度控制；专用设施要求	21 CFR 211.42, 211.44, 211.46
库房	足够空间、有序贮存；适宜的环境控制（温湿度、照明）；接收、待验、合格、不合格物料的区分与管理	21 CFR 211.42, 211.50, 211.82
实验室	具备适当的检验设施、设备与仪器；严格执行检验规程与稳定性考察；确保数据完整性（ALCOA+原则）	21 CFR 211.160, 211.165, 211.166

二、设计与布局

- 空间与秩序：建筑物必须有足够的空间来有序安装设备和放置物料，防止不同物料（如组分、药品容器、密封件、标签、中间产品或药品）相互混放，避免污染。物料的流向设计也应能防止污染。
- 区域隔离：某些特定操作需要在隔离或特定的区域进行，以防止污染或混淆。这些操作包括但不限于：
 - ◆ 待验物料的接收、鉴别、贮存及拒收。
 - ◆ 不合格物料的贮存。
 - ◆ 放行物料的贮存。
 - ◆ 生产与加工操作。
 - ◆ 包装和贴标签操作。
 - ◆ 药品发放前的待验隔离贮存。

三、质量控制与实验室操作。

- 无菌操作过程（对此有更严格的要求，如平滑易清洁的表面、温湿度控制、空气经高效过滤器过滤、环境监测系统等）。
- 专用设施：对于生产某些特殊性质药品（如高致敏性药品（如青霉素类）或生物制品），必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备。例如，青霉素生产设备必须与生产其他人用药品的设备分开，其空气输送系统也必须完全分开。
- 环境控制

通风与空气处理：必须提供足够的通风，以及能控制空气正压、微生物、尘土、湿度和温度的设备，以适应药品生产、加工和贮存的需要。输送至生产区域的空气应使用包括预过滤器和微粒物质空气过滤器的系统。有空气污染的区域应有充足的排风或其他控制系统。

- 管道与排水：排水设备应有足够的大小，并安装防止虹吸倒流的装置。应尽可能避免明沟排水。
- 清洁与卫生：厂房与贮存设备应保持清洁，无垃圾与灰尘。应有书面的清洁程序、指令与记录。清洁设备和清洗剂的选择应避免成为污染源。来自厂房的污水、垃圾及其他废料，需以安全、卫生的方法处理。

四、 库房与贮存管理要求

- 库房的管理对于防止药品混淆、交叉污染，确保物料和产品的质量至关重要。
- 有序贮存与空间：生产区和贮存区应当有足够的空间，确保有序地存放设备、物料、中间产品、待包装产品和成品，避免不同产品或物料的混淆、交叉污染，避免生产或质量控制操作发生遗漏或差错。
- 环境控制与照明：厂房的设计应能确保维持所需的贮存条件，应考虑温度、光照、湿度和洁净度等环境因素。应为贮存区提供充分的照明，以确保所有操作都能准确安全地进行。应有合适的设备与规程来检查药品存储环境。
- 物料管理：企业需建立严格的物料管理系统，这通常包括对物料接收、待验、合格、不合格状态的清晰区分与管理，确保只有放行的物料才能用于生产。

五、实验室控制要求

- 实验室控制是确保药品质量符合标准的关键环节，涵盖了从原料检验到成品放行的全过程。
- 检验与稳定性：实验室必须具备适当的设施、设备和仪器来进行所有必要的检验。这包括对原料、包装材料、中间体和成品的检验。至关重要的是，必须通过稳定性测试来支持产品的有效期。稳定性研究需要在标签所列的建议存储条件下进行，常见的类型包括实时（长期）、加速稳定性研究等。

法规要求实验室的检验方法必须经过验证，确保结果可靠。

- **数据完整性：**FDA 近年来特别关注数据完整性（Data Integrity）。实验室必须确保所有数据符合 ALCOA+原则，即归因性、可读性、同时性、原始性和准确性，以及完整性、一致性、持久性和可用性。这意味着要避免记录涂改、确保审计追踪功能启用并有效管理。

六、主要法规依据

FDA 对 OTC 药品的监管要求主要源自以下法规：

- 《美国联邦法规》第 21 篇第 210 部分（21 CFR 210）：关于药品生产、加工、包装或贮存中所使用的现行良好生产规范（cGMP）的总则。
- 《美国联邦法规》第 21 篇第 211 部分（21 CFR 211）：关于成品药的 cGMP 详细规定。这是 OTC 药品生产设施合规的核心依据，涵盖了组织与人员、厂房与设施、设备、组分控制、生产与过程控制、包装与标签控制、贮存与分销、实验室控制、记录与报告等方方面面。
- 《美国联邦法规》第 21 篇第 201.66 部分（21 CFR 201.66）：specifically 规定了 OTC 药品的"Drug Facts"标签格式和内容要求。
- OTC 专论（OTC Monographs）：对于绝大多数 OTC 药品，其活性成分、剂量、标签要求等需符合 FDA 发布的相应类别 OTC 专论的规定。若产品不符合任何专论，则需通过新药申请（NDA）途径审批。

七、合规建议

- **建立完善的质量体系：**这是 cGMP 的基础。企业应建立覆盖所有操作的质量管理体系，包括健全的标准操作规程（SOP）、全面的记录系统、有效的偏差管理、变更控制和纠正与预防措施（CAPA）系统。
- **注重数据完整性：**确保所有纸质和电子记录真实、准确、完整、可追溯。对计算机化系统进行验证，并确保其审计追踪功能开启。
- **应对检查的准备：**
 - **模拟审计：**在正式 FDA 检查前，进行多次模拟审计，以便提前发现和整改问题。
 - **准备检查资料包：**提前准备好《检查就绪资料包》，包含文件索引、关键证据的电子/纸质版本。
 - **培训与话术：**培训主陪人及部门接口人，规范应答策略（如实、精准、不猜测），进行模拟 FDA 质询场景演练。
 - **检查后响应：**若检查中收到 FDA 483 表，应在 15 个工作日内提交正式回复。回复应包含根本原因分析、具体可量化的 CAPA 计划以及整改执行记录的证据。专业的回复有助于避免问题升级为警告。

信（Warning Letter）。

八 工厂合规前期重要事项

- 企业注册与产品列名：所有药品生产企业必须在 FDA 进行企业注册，并获得邓白氏编码（DUNS Number）。每个 OTC 产品需申请国家药品代码（NDC）并在 FDA 列名。企业注册需每年更新（每年 10 月 1 日至 12 月 31 日）。
- 美国代理人：对于美国境外的生产企业，必须指定一名美国代理人，负责与 FDA 的日常沟通和紧急情况下的联系。
- 场地注册与 NDC 代码：任何从事药品生产和包装活动的企业必须向 FDA 进行“Establishment Registration”（场地注册），并将其产品进行“Listing”（产品登记）。自 2009 年 6 月 1 日起，这必须通过电子方式提交。

九、至少建立以下程序

- 厂房设施管理程序
- 厂房验证管理程序
- 厂房验证方案
- 厂房验证报告
- 厂房日常管理程序
- 实验室管理程序
- 库房管理程序

.....