

(11) 如果有工作人员已经离开公司, 原始的生产流程记录文件的更改要由部门负责人或指定人签名及日期。

有关 FDA 对文件记录的详细要求请参阅本书的第三章。

## 二、原始的生产流程记录文件的审查

生产的每道程序完成后, 生产部门会将原始的生产流程记录文件交给有关质量监督部门, 由专职人员进行审查。质量监督部门要记录或者输入电脑中作为记录并进行如下审查:

- (1) 计算的准确性。
- (2) 记录的完整性和真实性。
- (3) 签名及日期。
- (4) 记录中的错误或不符合标准的缺陷部分有正当的说明并提供依据。
- (5) 如果生产过程中有关偏离生产程序的部分, 是对产品质量有影响的偏离, 要如实记录并且必须进行具体的调查。
- (6) 对于一些次要的生产过程中的差异, 可以直接在原始记录中更改。主要的差异, 要记录在概括表中。审查人员可以用来作为文件审查的概要, 并对有疑问的部分进行提问。
- (7) 审查人员将概括表交给生产部门的经理或负责人员, 以对生产过程中的差异给与解释, 错误或省略的部分要做以相应的解释或更正。这些概括表应被输入电脑中作为记录。

## 三、生产记录的保存

- (1) 所有的原始文件记录, 包装生产记录, 半成品及成品的规范和分析试验记录必须保存到药品失效期一年之后。
- (2) 必须保存原料药和包装材料的规范及分析试验记录, 保存超过其最后使用于药品生产或者至少在药品失效一年后, 选择两项中最长的一个时间。
- (3) 顾客反映(投诉书)记录及药品的质量问题记录必须保存药品失效一年以上。
- (4) 有关公司内部检查及环境卫生记录要保存五年以上。
- (5) 凡是对药品安全性的小型实验记录和分析记录要保存十年以上。

总之, 原始记录要具有真实性, 体现生产过程, 应要有专人检查。在 FDA 的检查过程中, 厂家必须提供已经被企业内质检部门审查过的原始生产记录。

## 第五节 商业化生产流程文件的程序和要求

制药厂家对于一个新药在经过临床试验后, 既从实验室规模的制备 (Laboratory scale), 经过中间实验规模的 (Pilot plant scale) 生产后再放大到商业化规模的生产, 向 FDA 提出申请以便上市销售。在新药或仿制药申请中, FDA 会要求厂家提供商业化生产流程文件的操作程序, 并进行检查。

商业化生产规程的文件应针对不同剂型及工艺的要求来描述。文件要有完整性和准确性。保证操作人员容易明白和执行。当药品被 FDA 或是药品管理部门批准生产后, 生产厂家根据市场的预算和首批申请报批时所生产的批量, 来决定商业化生产的批量和组织商业化生产。在编写商业化生产流程文件的程序之前, 研究部门要根据在药品研制和开发中积累的经验和对药品的认识, 将有关技术信息通过一定的方式转交到负责商业化生产流程文件程序制定的有关部门/写作人员, 其中包括所有在产品开发过程中发现的产品特性、生产程序和生产方法。比如: