

(7) 在生产过程中, 为了减少微生物或内毒素对产品的影响, 对于有关微生物或内毒素对设备的污染和设备的清洗, 以及卫生方面的要求都要加以说明;

(8) 清洗方法 (CIP - Clean in Place): 阐述生产上的清洗程序, 其中包括如何进行系统地清洗设备, 残留物的指标等;

(9) 具体阐明设备和生产罐或储存罐的清洗方法, 包括装满, 浸泡, 搅拌, 溶剂回流, 高速喷放, 滞留系统;

(10) 清洗方法要通过验证以保证一致性和重复性。清洗方法要有实用性, 设备可以拆卸并能够进行检验;

(11) 清洗方法 CIP 的系统验证后, 要有文件记录并保存。

10. 控制, 机械, 电子和计算机设备

如果是控制, 机械, 电子和计算机设备的系统, 要有以下的文件步骤:

- (1) 系统操作;
- (2) 系统的合格验证;
- (3) 故障的处理;
- (4) 检测和记录的错误并更正;
- (5) 重新启动后, 所需的数据;
- (6) 委任权和记录的更改;

(7) 电子签名: 其系统要合格并通过验证, 硬件和软件保证一致性和重复性。所有变化要通过质检部门的允许, 并由合格的人员来操作。操作文件要包括阻止或允许操作人员进入系统作更改现有的数据。但要有更改的记录。系统要有识别和记录检验系统主要的的数据。更改要通过他人或统一检查, 如果是主要数据进行手改, 要特别检查以保证验证的可行性。更改生产记录或其它的记录要有严密的控制。要有另外的系统记录以防数据的丢失。

11. 生产工艺流程文件的制定

生产工艺要按照药品开发中的知识进行制定, 流程要既简单又具有完全性, 对每一项所能影响产品质量的环节要有所控制。应由专人来写, 并通过有关部门的审查后签字生效同意用于生产流程。

12. 生产的进行

在所有的原材料、人员、设备、生产的条件和生产工艺流程文件等必要的生产设施齐全的条件下, 生产要在严格地遵守 CGMP 的规定条件下进行合理化地生产。

对于生产厂家包括附属厂区 (包括合同实验室或包装场地等), 人员以及设备, 厂家有责任严格地遵守 CGMP 的规定。附属厂区要提供符合批准生产条件的证书。在 FDA 的现场检查过程中, 厂家有责任提供有关文件。如果是生物制剂, FDA 检查官则要进行生物和免疫的分析方法的检验。

第七节 生产过程中偏离程序化操作的程序

在商业化生产过程中, 每一个环节都要遵守操作程序。一旦实际操作与生产程序不符合, 或者是在生产之前已经知道了的偏离程序, 操作者必须向有关部门负责人报告并记录下生产中的偏离程序 (Manufacturing Deviation)。比如: 批量用于临床试验, 首次批量生产或大规模生产中的偏离。