

T/ACCEM

团 体 标 准

T/ACCEM XXXX—2025

化工中间体 质量管理与工艺控制通用指南

General guidelines for quality management and process control of chemical intermediates

（征求意见稿）

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

2025 – XX – XX 发布

2025 – XX – XX 实施

中国商业企业管理协会 发 布

目 次

前言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 一般要求 1

5 原辅料 1

6 生产过程控制 2

7 管理要求 6

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由扬州市普林斯医药科技有限公司提出。

本文件由中国商业企业管理协会归口。

本文件起草单位：扬州市普林斯医药科技有限公司、XXXX、XXXX。

本文件主要起草人：XXX、XXX、XXX。

化工中间体 质量管理与工艺控制通用指南

1 范围

本文件主要规定了化工中间体质量管理与工艺控制的一般要求、原辅料、生产过程控制、管理要求。本文件适用于化工中间体的质量管理与工艺控制。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

化工中间体 **chemical intermediate**

在化学合成过程中，从原材料经过一系列化学反应后得到的中间产物，这些中间产物还需要经过进一步的化学反应或加工才能成为最终产品。

4 一般要求

- 4.1 应建立有效的质量管理体系并予以实施，质量体系要求全体管理人员和操作人员积极参与。
- 4.2 质量管理体系应当包括组织机构、各种规程、工艺和资源，以及确保产品符合预期质量与纯度要求所必需的一系列活动。
- 4.3 应设立独立于生产部门的质量管理部门，履行质量保证和质量控制的职责。
- 4.4 企业负责人是质量的主要责任人，全面负责企业日常管理。为确保企业实现质量目标，企业负责人应当负责提供必要的资源，合理计划、组织和协调，保证质量管理部门独立履行其职责。
- 4.5 应配备质量管理负责人、生产部门负责人、质量授权人，并规定相应的资质要求和工作职责。
- 4.6 企业所有有关产品生产质量的活动均应当及时记录。任何偏离既定规程的情况都应当以文字形式记录并作出解释。
- 4.7 应定期对产品的质量进行回顾性审核，以确认工艺的一致性，并有记录。
- 4.8 应有整洁的生产环境，厂区的地面、路面及运输等不应当对产品的生产造成污染。
- 4.9 应建立受质量管理部门支配的、足够的实验室设施，并制定实验室管理制度。

5 原辅料

5.1 一般要求

- 5.1.1 应制定原辅料的接收、标识、待验、贮存、搬运、取样、测试和批准或拒收的程序规范。
- 5.1.2 企业应建立供应商评估系统，对供应商进行评估，评估合格后方可采购。
- 5.1.3 应从经评估合格的供应商处采购原辅料。
- 5.1.4 关键原料的供应商的变更应按 7.5 的规定执行。

5.2 接收和待验

- 5.2.1 原辅料接收时应进行验收，目视检查物料每个或每组包装容器的标签是否正确、容器是否损坏、密封是否受损，是否有损坏或污染的证据。物料在取样、检查或检验并放行前，应存放在待验区。
- 5.2.2 进厂原辅料与现有的库存混放之前，应有正确的标识，经检验测试（必要时）方可放行。

- 5.2.3 应制定相关规程防止来料错放。
- 5.2.4 对于非专用槽车运送的大宗物料，为避免来自槽车的交叉污染，可采用以下方法：
 - a) 查验清洁证书；
 - b) 对微量残留物进行测试；
 - c) 对供应商进行审计。
- 5.2.5 大的储存容器及其随附的配件、进料和出料管都应有适当的标识。
- 5.2.6 应将每个或每组物料容器的物料指定为批（划分批号），并标上专一性编号、批号或接收号。此号码应用于记录每批的处置情况。
- 5.2.7 应有识别每批物料所处状态的系统。

5.3 取样与测试

- 5.3.1 除 5.3.3 中指出的物料外，每批物料应至少做一次鉴别试验。如企业有供应商审计体系时，供应商的分析报告可以用来替代其他项目的测试。
- 5.3.2 批准的供应商应有评估资料，评估资料应有足够的证据证明该供应商始终能提供符合质量标准的物料。该类供应商至少应当对三批物料作全检之后，方可减少全检的次数。但应定期进行全检，并与供应商分析报告进行比较。分析报告的可靠性应当定期进行检查。
- 5.3.3 当能取得供应商的分析报告，证明这些原料符合规定的质量标准时，工艺助剂、有害或剧毒的原料、其它特殊物料，或转移到生产企业控制范围内的另一个部门的物料可不进行测试。对容器、标签和批号记录应进行目测检查。对该类物料不作现场测试时，应当说明理由并有正式记录。
- 5.3.4 取样应能代表被取物料特征。取样方法应规定：取样的容器数，取样部位，每个容器的取样量。取样容器数和取样量应当根据取样方案而定。取样方案的制定应综合考虑物料的重要性、可变性、供应商过去的质量情况，以及分析需用量。
- 5.3.5 应在规定的地点，按规定的方法取样，以避免取样的物料被污染，或污染其它物料。
- 5.3.6 被取样的容器应小心开启，取样后重新密封。应在取样容器上做“已取样”的标记。

5.4 储存

- 5.4.1 物料的搬运和贮存应当防止降解、污染和交叉污染。
- 5.4.2 纤维板桶、袋装或箱装物料应当离地贮存，并根据情况留出适当空间便于清洁和检查。
- 5.4.3 应保证贮存期内物料的贮存条件不影响物料的质量。物料的管理应遵循“先进先出”的原则。
- 5.4.4 不合格物料应有不合格标识，并用待验系统控制，以防止未经许可而用于生产。

5.5 重新评估

必要时，应根据情况对物料重新进行评估，以确定其适用性。

6 生产过程控制

6.1 生产工艺

应根据产品的性质和合成要求，选择合适的生产工艺，并制定相应的生产工艺规程。生产工艺规程应包括：

- a) 产品名称；
- b) 产品代码。
- c) 产品的投料量或投料比，包括计量单位。如果投料量不是固定的，应当写明每批的批量或产率的计算方法。此外，还应当包括数量合理的变动范围；
- d) 生产地点及使用的主要设备；
- e) 生产操作的详细说明，包括：
 - 1) 操作次序；
 - 2) 工艺参数的范围；
 - 3) 取样方法，过程控制及其认可标准；
 - 4) 某一工序和/或整个工艺过程的时间；

- 5) 按工艺步骤或时间计算的预期产率范围。
- f) 必要时, 规定预防措施、注意事项;
- g) 为保证产品的适用性而制定的说明, 包括标签、包装材料及有时间限制的特殊的贮存条件。

6.2 工艺验证

6.2.1 工艺验证方法

工艺验证方法包括预验证、同步验证、回顾性验证, 适用范围如下:

- a) 预验证适用于生产工艺开发阶段或根据历史数据进行验证的情况;
- b) 同步验证适用于产品生产批号有限, 不经常生产, 或产品是用验证过的但已变更的工艺生产, 难以从产品的连续生产中得到现成的数据时。
- c) 回顾性验证适用于工艺已确立了很久, 而且原料、设备、系统、设施或生产工艺的变化对化工中间体的质量没有明显的影响。

6.3 工艺验证程序

6.3.1 生产工艺验证的运行次数, 应由工艺的复杂性或工艺变更的大小来决定。其中:

- a) 预验证和同步验证应当采用三个连续的、成功的批号, 但对于复杂的生产工艺, 或周期较长的生产工艺应增加批号;
- b) 回顾性验证宜审查 10 个~30 个连续批号。

6.3.2 工艺验证期间, 应对关键的工艺参数进行监控。与质量无关的参数, 例如与节能或设备使用相关控制的参数, 不应列入工艺验证中。

6.3.3 工艺验证应证明, 每一个产品的杂质概况都在规定的限度内。

6.4 生产操作

6.4.1 用于产品生产的原辅料应当在适宜的条件下称重或量取, 以便不影响其适用性。称重和测量装置应当达到规定的精度。

6.4.2 如果将某物料分装, 供以后的生产中使用, 应当使用适当的分装容器。分装容器应做好标识并有下列信息:

- a) 物料的名称和/或代号;
- b) 接收号或控制号;
- c) 新容器中物料的重量或数量;
- d) 标明复验或评价日期(必要时)。

6.4.3 关键的称重、测量或分装操作应进行复核。使用前, 生产人员应当检查该物料确是产品的批记录中规定的物料。

6.4.4 应将不同生产步骤的实际收率与预计收率作比较。预计收率的范围应根据实验室、中试或生产的数据来确定。

6.4.5 任何偏差都应当记录并作解释。任何关键的偏差应当进行调查。

6.4.6 应标明主要设备的运行状态, 方法包括直接标注、记录法、计算机控制系统记录等。

6.4.7 需要返工或重新加工的物料应予控制, 防止未经批准投入使用。

6.5 时间控制

应遵循生产工艺规程中规定的时间限制, 以保证中间体的质量。发生偏差时, 应作记录并进行评价。

6.6 过程中的取样和控制

6.6.1 应制订生产加工过程控制规程, 对生产加工过程进行监控。

6.6.2 应根据开发阶段获得的资料或以往生产数据来确定加工过程中控制的程序及控制标准。

6.6.3 应综合考虑产品的特性、反应类型、加工步骤以及该工序对产品质量影响的大小等因素来确定可接受的标准, 检测类型和范围。

6.6.4 关键的中间控制和关键工艺监控, 包括控制点和控制方法, 应当书面规定, 并经质量管理部门批准。

6.6.5 应制定书面程序，详细阐述在加工中的物料、产品的取样方法。应当基于科学合理的取样实践来制订取样方案和取样程序。

6.7 质量检测

应对产品的外观、纯度、杂质和安全性等技术要求进行检测，其中：

- a) 纯度检测可采用色谱法、质谱法、红外光谱法、核磁共振波谱法、比旋光度法；
- b) 杂质鉴定可采用色谱法、质谱法、红外光谱法、核磁共振波谱法、紫外-可见光谱法。

6.8 包装

6.8.1 一般要求

- 6.8.1.1 应制定包装和贴签用物料接收、鉴别、待验、取样、检查和/或测试、放行和搬运的技术规程。
- 6.8.1.2 包装和贴签用物料应符合规定的质量标准。不合格者应拒收，以防止在生产操作中误用。
- 6.8.1.3 进厂标签和包装材料应有接收、检查或测试以及合格或拒收的记录。

6.8.2 包装材料

- 6.8.2.1 包装容器应能保护产品在运输和贮存过程中不变质、不受到污染。
- 6.8.2.2 包装容器应当清洁，如果产品有特性要求时，还应进行消毒，以确保其适用性。
- 6.8.2.3 包装容器应无反应活性、加和性或吸附性，以免影响产品的质量，使其超出质量标准的限度。
- 6.8.2.4 重复使用的包装容器，应当按照规定程序进行清洁，并将容器上的原有标签除去或涂毁。

6.8.3 标签发放与控制

- 6.8.3.1 只有获准人员方可进入标签贮存区。
- 6.8.3.2 应当建立标签数额平衡的规程，发出的、使用的加上退回的标签数量应一致，并对已贴签的容器数和发出的标签数之间的差额作出评估。如出现差额，应做调查，调查结果应当由质量管理部门批准。
- 6.8.3.3 所有剩余的印有批号或与批有关内容的标签均应销毁。
- 6.8.3.4 退库标签应当有适当的标识，其保留和贮存方式应能防止混淆和差错的发生。
- 6.8.3.5 废弃的和过期的标签应予销毁。
- 6.8.3.6 应对包装操作中使用的标签打印设备进行监控，以确保所有打印内容与批生产记录中的内容相一致。
- 6.8.3.7 应当仔细检查供某批产品使用的已打印标签的标识，此标识应与主（基准）生产记录的规定相一致。检查结果应当记录在批生产记录中。
- 6.8.3.8 批生产记录中应保留已打印标签有代表性的样张。

6.8.4 包装和贴签操作

- 6.8.5 应制订包装材料和标签使用技术规程，确保包装材料和标签的正确使用。
- 6.8.6 贴签操作的设计应防止混淆。不同产品的包装贴签操作区域应设物理或空间的隔离。
- 6.8.7 产品包装容器的标签上应注明名称、识别代码和产品批号。如产品对储存条件有特殊要求时，还应注明储存条件。
- 6.8.8 如果产品要向生产企业的物料管理系统控制范围以外运输，标签上还应当包括生产商的名称、地址，装量，特定的运输条件和其他特殊的法定要求。有失效期的产品，其标签和分析报告单上应当注明失效期。对于有复验期的包装材料和标签，标签和/或分析报告单上应当注明复验期。
- 6.8.9 包装和贴签设施应在使用前进行检查，以确定下一次包装操作不需要的所有物料都已清除。应在批生产记录、设备日志或其它形式的记录中记录清场检查的结果。
- 6.8.10 应检查已包装和贴签的产品，以确保该批容器和包装的标签正确无误。该检查应当作为包装操作的一部分。检查结果应当记录在批生产或控制记录中。
- 6.8.11 需向生产企业的物料管理系统控制范围以外运输的产品的容器应采用特殊的密封形式。

6.9 储存和分发

6.9.1 入库程序

6.9.1.1 应有合适的贮存设施，能在适当的条件下贮存所有物料（必要时控制温度和湿度）。对保持物料特性至关重要的贮存条件，应予记录。

6.9.1.2 应为待验的、不合格的退回、召回的物料设单独的临时存放区。

6.9.2 分发程序

6.9.2.1 产品应经质量管理部门放行后才能分发给客户。经质量管理部门授权并有适当的控制及文件记录，可允许待验的产品在公司的控制范围内，由一个部门转运到另一部门。

6.9.2.2 产品运输方式不应对其质量产生负面影响。

6.9.2.3 产品的特殊运输或贮存条件应当在标签上注明。

6.9.2.4 生产企业应当确保运输产品的合同接受方（承包人）了解并遵循所规定的贮运条件。

6.9.2.5 应当建立系统，以快速查明每批产品的分发情况并方便召回产品。

6.10 不合格控制

6.10.1 拒收

不合格产品应有不合格标志，并隔离。这些产品可以按返工或重新加工。不合格物料的最终处置情况应有记录。

6.10.2 返工

6.10.3 宜将不符合标准或规格的产品返回工艺过程，重复规定的生产工艺中的某一结晶步骤或其他化学或物理处理步骤（如蒸馏、过滤、层析、粉碎）。但是，如果大多数的批号都要返工，那么该返工就应当作为常规生产工艺的一部分。

6.10.4 经中间控制的测试表明某一工艺步骤尚未完成，从而继续进行该步操作，属于正常生产，不属于返工。

6.10.5 将未反应的物料返回某一工序，并重复化学反应，属于返工，除非这一过程已列入常规的生产过程。这种返工前，应仔细评估，以确保产品的质量不会因可能形成的副产物和过度反应物而受到负面影响。

6.10.6 重新加工

6.10.7 不合格批号产品进行重新加工前，应对造成不符合的原因进行调查。

6.10.8 重新加工的批号应做评估、测试及稳定性测试（必要时），并有完整的文件和记录，以表明重新加工后的产品与原工艺生产的产品质量相同。

6.10.9 重新加工程序验证宜采用同步验证。

6.10.10 应有书面规程，将每一重新加工批的杂质概况与正常工艺生产的一批进行比较。如果常规分析方法不足以说明重新加工批的特性，应采用另外的方法。

6.10.11 退货

6.10.11.1 退回的产品应当鉴定，并隔离。

6.10.11.2 如果产品退货前或退货期间的储存或运输条件有问题，或者包装容器的状况可能影响质量，退回的产品应当根据情况进行返工、重新加工或销毁。

6.10.11.3 退回的产品应有记录。每次退货应记录如下内容：

- a) 收件人姓名和地址；
- b) 退回的产品名称、批号和数量；
- c) 退货原因；
- d) 退回产品的使用或处置意见。

6.11 污染控制

6.11.1 在充分控制的前提下，同一产品的剩余物可以被带入后续的数个连续批号中，但不应带入降解物或微生物的污染，不应给产品质量带来不良影响。

6.11.2 生产操作应当防止产品被其它物料污染。

7 管理要求

7.1 组织管理

7.1.1 质量管理部门

7.1.1.1 质量管理部门应当参与和质量有关的一切活动。

7.1.1.2 质量管理部门应当审核并批准所有与质量有关的文件。

7.1.1.3 独立的质量部门的主要职责不应当委派给他人。应以书面文件形式详细阐明质量部门的职责，质量部门的职责通常包括但不限于：

- a) 所有产品的放行与否决；
- b) 建立原辅料、产品、包装材料和标签的放行与拒收系统；
- c) 在决定产品放行前，审核已完成的关键步骤的批生产记录和实验室控制记录；
- d) 确保各种重大偏差已进行调查并已解决；
- e) 批准所有的质量标准和主工艺规程；
- f) 批准所有与产品质量相关的各种规程；
- g) 确保进行内部审计（自检）；
- h) 批准对产品质量可能造成影响的各种变更；
- i) 审核并批准验证方案和报告；
- j) 确保对质量相关的投诉进行调查并解决；
- k) 确保确立有效的体系，用于关键设备的维护，保养和校验；
- l) 确保物料都经过了适当的检验并有检测报告；
- m) 确保有稳定性数据支持产品的复验期或有效期和储存条件；
- n) 对产品质量情况进行回顾及审核。

7.1.2 生产部门

生产部门应当以文件形式阐述生产部门的职责，生产部门的职责包括但不限于：

- a) 按书面程序起草、审核、批准和分发产品的各种生产规程；
- b) 按照已批准的生产规程生产产品；
- c) 审核所有的批生产记录确保记录完整并已签名；
- d) 确保所有的生产偏差都已报告、评价，关键的偏差已做了调查，并有结论和记录；
- e) 确保生产设施已清洁，并在必要时消毒；
- f) 确保进行必要的校验，并有记录；
- g) 确保厂房和设备的维护保养，并有记录；
- h) 确保验证方案和报告的审核与批准；
- i) 对产品、工艺或设备的变更做出评估；
- j) 确保新的（或经过改造的）生产设施和设备通过确认。

7.1.3 内部审计部门

7.1.3.1 应当按照批准的计划进行定期的内部审计。

7.1.3.2 自检结果及整改措施应当形成文件，并报公司管理层。讨论决定的整改措施应当及时、有效地完成。

7.2 人员管理

7.2.1 人员资质

7.2.1.1 企业应配备足够数量的受过适当教育、培训并具有一定经验的人员从事化工中间体的生产和管理。

7.2.1.2 从事化工中间体生产的所有人员的职责应当有详细的书面规定。

7.2.1.3 人员的定期培训应当由适当资质（格）的人员承担，内容至少应当包括员工所从事工作的岗位操作和相关的生产质量管理规范。应有培训记录并存档。应定期对培训情况进行评估。

7.2.2 人员卫生

7.2.2.1 所有人员都应接受卫生要求的培训，企业应当建立人员卫生操作规程。

7.2.2.2 人员卫生操作规程应包括与健康、卫生习惯及人员着装相关的内容。生产区和质量控制区的人员应正确理解相关的人员卫生操作规程。企业应采取措施确保人员卫生操作规程的执行。

7.2.2.3 企业应当对人员健康进行管理，并建立健康档案。直接接触药品的生产人员上岗前应接受健康检查，以后每年至少进行一次健康检查。

7.2.2.4 企业应采取适当措施，避免体表有伤口、患有传染病或其他可能污染药品疾病的人员从事直接接触产品的生产。

7.2.2.5 参观人员和未经培训的人员不应进入生产区和质量控制区，特殊情况确需进入的，应当事先对个人卫生、更衣等事项进行指导。

7.2.2.6 任何进入生产区的人员均应当按照规定更衣。工作服的选材、式样及穿戴方式应当与所从事的工作和空气洁净度级别要求相适应。

7.2.2.7 进入洁净生产区的人员不应化妆和佩戴饰物。

7.2.2.8 生产区、仓储区应禁止吸烟和饮食，禁止存放食品、饮料、香烟和个人用药品等非生产用物品。

7.2.2.9 操作人员应当避免裸手直接接触产品、与产品直接接触的包装材料和设备表面。

7.3 生产设备管理

7.3.1 设备保养和清洁

7.3.1.1 应制订设备预防性维护保养日常计划和规程（包括职责与分工）。

7.3.1.2 应制订设备清洁及清洁后允许用于产品生产的书面程序。清洁程序应当足够详细，使操作者能以有效、重复性好的方式对各类设备进行清洁。这些程序应包括：

- a) 设备清洁的职责与分工；
- b) 清洁计划（周期），必要时包括消毒计划；
- c) 对清洁方法和材料的详细描述，包括设备清洁的清洁剂的稀释方法；
- d) 必要时，制定每个设备的拆卸和重新装配的方法，以确保正确地清洗；
- e) 拿走或抹掉上一批标识的具体方法；
- f) 保护易清洁的设备在再次使用前免遭污染的方法；
- g) 如果可行，在使用前对设备的清洁情况进行检查的方法；
- h) 必要时，确定生产结束至设备清洗之间允许的最长时间间隔。

7.3.1.3 设备和用具应当清洁，必要时还应进行消毒或灭菌，妥善存放，以防止污染或残留物质影响中间体或原料药的质量，导致其超出法定的或其他已规定的质量标准。

7.3.1.4 若设备用于同一产品的连续生产，或连续批号的阶段性生产，应在适当的间隔时间对设备进行清洁，以防污染物（如降解物或达到有害程度的微生物）的累积和夹带。

7.3.1.5 为防止交叉污染，通用设备用于不同物料时，应当进行清洁。

7.3.1.6 对残留物的可接受限量、清洗程序和清洁剂的选择，应当有明确规定并说明理由。

7.3.1.7 应采用适当的方法标明设备的内容物及其清洁状况。

7.3.2 校验

7.3.2.1 应按照程序并在规定的周期内，对用于保证产品质量的控制、称量、测量、监控和测试关键设备进行校验。

7.3.2.2 如果有合格标准，应按可追溯到已检定的标准来对设备进行校验。

7.3.2.3 校验记录应予保存。

7.3.2.4 关键设备的当前校验状态应当清楚并有档可查。

7.3.2.5 不符合校验标准的仪器均不应使用。

7.3.2.6 关键仪器存在偏差时，应当进行调查，以确定这些偏差对自上次校正合格后，用该设备生产的产品质量是否受到影响。

7.4 文件和记录管理

7.4.1 文件管理

7.4.1.1 与产品生产有关的所有文件都应当按照程序进行起草、审核、批准和分发。

7.4.1.2 所有文件的发放、修订、替换和收回，应保存修订历史。

7.4.1.3 应制订文件归档规程，保存开发历程报告、扩产报告、技术转移报告、工艺验证报告、培训记录、生产记录、控制记录和销售记录。并规定文件的保存期。

7.4.1.4 如果文件采用电子签名，手续应完备并且安全可靠。

7.4.2 设备的清洁和使用记录

主要设备的使用、清洁、消毒和/或灭菌、保养记录应记录日期、时间、产品、设备中加工的每批批号，以及进行清洁和保养的人员信息。

7.4.3 标签和包装材料的记录

7.4.3.1 应保存的记录包括但不限于：

- a) 每批标签和包装材料的生产商的名称，标识和到货数量；供应商的名称、供应商的控制号，或其他识别号码（如果有的话）；物料接收编号和接收日期；
- b) 所进行的任何测试或检查结果，以及由此得出的结论；
- c) 跟踪物料使用的记录；
- d) 检查和审核标签和包装材料符合规定标准的记录文件；
- e) 拒收标签和包装材料的最终决定。

7.4.3.2 基准标签（已批准的）应当保留，用来与发放的标签作比较。

7.4.4 批生产记录

7.4.4.1 每种产品均应编写批生产记录，内容应当包括与各批生产和控制有关的完整资料。批记录发放之前，应当检查版本是否正确，是否相应的生产工艺规程完全一致。

7.4.4.2 批记录在发放时应有唯一的批号或标识号，有日期和签名。连续生产时，在最终批号确定前，可以将产品代码、日期和时间结合起来作为唯一的识别符号。

7.4.4.3 应建立并遵循书面程序，对产品不符合规格的重大偏差（或失败）进行调查。当其他批号与该偏差（或失败）相关时，还应将调查延伸到那些与此相关的其他批号。

7.4.5 实验室控制记录

实验室控制记录是指确保符合规定的质量要求和标准所做的所有测试的完整数据，包括各种检查和含量测定。应当完整保存下列记录：

- a) 已制定分析方法的任何修改；
- b) 实验室仪器、设备、仪表和记录装置的定期校验；
- c) 化工中间体所有的稳定性测试数据；
- d) 超标（OOS）的调查。

7.4.6 批生产记录的审核

7.4.7 应当制定并遵循批生产记录（包括包装和贴签）和实验室控制记录审核和批准的书面规程。以便在做出放行或销售的决定前，确定产品是否符合规定标准。

7.4.8 在一批产品放行或销售之前，关键工序的批生产记录和实验室控制记录应当由质量管理部门审核和批准。非关键性工序的生产和实验室控制记录可按照经质量管理部门批准的程序，由有资格的生产人员或其他部门审核。

7.4.9 在决定批放行前，所有偏差，调查和超标报告都应当作为批记录的一部分进行审核。

7.5 变更管理

- 7.5.1 应建立正式的变更控制系统，以评估可能影响产品生产和控制的所有变更。
- 7.5.2 应有书面程序对原料、质量标准、分析方法、设施、公用系统、设备（包括计算机硬件）、工艺步骤、标签和包装材料、计算机软件所作的各种变更进行鉴别、文件记录、适当的审核批准。
- 7.5.3 任何与生产质量有关的变更建议均应由相应的部门进行起草、审核和批准，并报质量管理部门审核批准。
- 7.5.4 应评估所建议的变更对产品质量的潜在影响。
- 7.5.5 已批准的变更实施前，应采取措施确保与变更有关的文件都已修订。
- 7.5.6 变更实施后，应对变更之后生产或测试的前几个批次进行评估。
- 7.5.7 关键的变更对规定的复验期和有效期的可能影响应进行评估。
- 7.5.8 应将生产及工艺控制步骤所作的变更情况，通知目前制剂生产商。

7.6 投诉与召回管理

- 7.6.1 所有与质量有关的投诉，无论口头或书面的，都应根据书面规程做好记录并进行调查。
 - 7.6.2 投诉记录应当包括：
 - a) 投诉人姓名和地址；
 - b) 递交投诉材料人的姓名（必要时包括职位）和电话；
 - c) 投诉性质（包括原料药名称和批号）；
 - d) 收到投诉的日期；
 - e) 最初采取的措施（包括日期和执行者的身份）；
 - f) 随后采取的任何措施；
 - g) 对投诉人的回复（包括发出回复的日期）；
 - h) 对该批中间体或原料药的最终处置。
 - 7.6.3 投诉记录应予保存，用于评估其变化趋势、涉及产品的投诉频率及其严重性，以便采取更多的，及时的（必要时）纠正措施。
 - 7.6.4 应有书面程序规定。在何种情况下应考虑召回产品。
 - 7.6.5 召回程序应明确参与召回评估的人员、启动召回的方法、召回应当通知到的对象以及召回后物料的处理方法。
-