

第七章 药品生产质量管理与控制 (GMP)

主讲教师：台万一

武汉大学药学院

药品质量内涵



武汉大学
Wuhan University

药品质量就是产品、体系和流程的一系列内在特性符合要求的程度（ICH-Q10）。

International Conference on Harmonization (ICH) 国际医药法规协和会

- Q7 - API GMP
- Q8 (and annex) - Pharmaceutical Development (aka “Quality by Design”)
- Q9 - Risk Management
- Q10 - Pharmaceutical Quality System

Q10是对从研发一直到药品退市的不同阶段都提出了质量管理的要求。质量监管不再仅仅局限于生产，而是从生产扩展到药品的整个生命周期，包括设计、销售以及退市。

WHO的《GMP指南》（2003版）提出：“药品应适用于预定的用途，符合药品法定标准的各项要求，并不使消费者承担安全、质量和疗效的风险。”国际社会质量概念的内涵通用“适用性质量”，即生产经营者应遵循“严格责任理论”，而不局限于合格——“符合性质量”。



药品质量管理体系

药品质量保证依赖于完整的药品质量管理体系，包含五个子系统，即从药品研究开始，经过生产、经营、使用，最后是药品上市后的再评价。

《药品非临床研究质量管理规范》（GLP）；

《药物临床试验质量管理规范》（GCP）；

《药品生产质量管理规范》（GMP）；

《中药材生产质量管理规范》（GAP）；

《药品经营质量管理规范》（GSP）；

《药品使用质量管理规范》（GUP）。

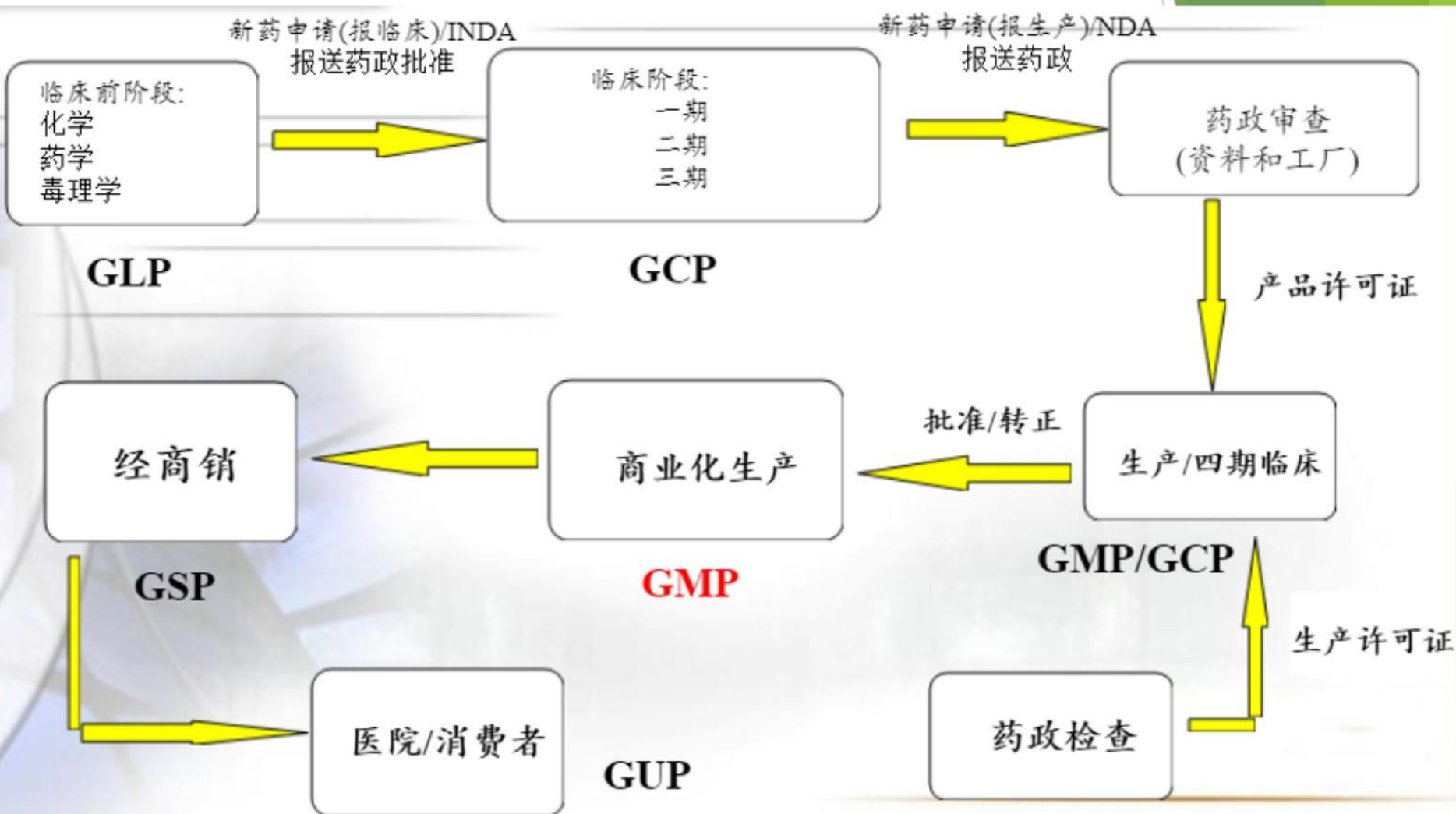
它们构成了药品质量管理的完整链环。

药品研究阶段的有（GLP、GCP），生产阶段的有（GMP、GAP），经营阶段有（GSP），使用阶段（GUP）。

药品质量管理体系与GMP



武汉大学
Wuhan University





质量不是仅仅质检，更多的是管理与规范GMP

GMP的两个发展阶段：

□ 初期的GMP或者发展中国家中的GMP

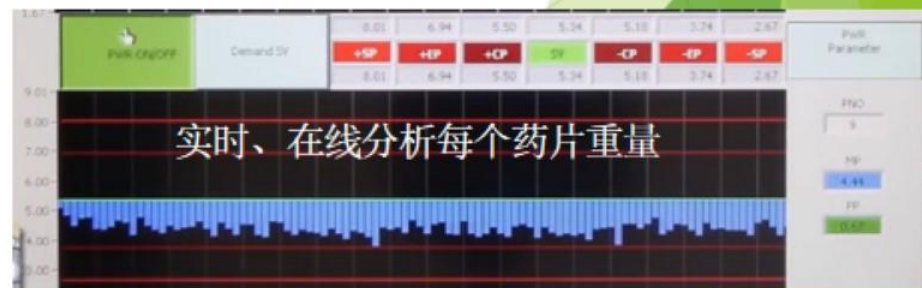
1. GMP车间的硬件投入
2. 药品生产过程的管理与监控

对机构与人员、厂房与设施、设备、物料、卫生、验证、文件、生产管理、质量管理、产品销售与回收、投诉与不良反应报告、自检等方面做详细的规定。

□ cGMP或者发达国家的GMP

生产全过程的验证和在线分析

以压片机的压出的药片片重检测为例。





GMP及发展 (Good Manufacturing Practice for Drugs)

GMP (Good Manufacturing Practice for Drugs 或 Good Practice in the Manufacture and Quality Control of Drugs)
《药品生产质量管理规范》

GMP最早由Temple大学的6位教授提出，仅作为FDA的内部文件，反应停事件发生后美国国会于1963年颁布了世界上第一部《药品生产质量规范》(GMP)

- ①制药企业对出厂的药品提供2种证明材料，即“安全”和“有效”。
- ②实行新药研究申请制度 (Investigational New Drug, IND) 和新药上市申请 (New Drug Application, NDA) 制度。
- ③实行药品不良反应 (Adverse Drug Reaction, ADR) 报告与监测制度和药品广告申请制度。
- ④制药企业实施药品生产和药品质量管理规范 (GMP) 。

1969年世界卫生组织 (WHO) 向各成员国推荐了GMP并于1975年正式颁布了GMP，确定为WHO的法规



国内GMP的发展

- GMP的概念在1980s引进
- 1982年，中国医药工业公司编写了《药品生产管理规范》试行版
- 1984年，国家医药管理局正式颁布《药品生产管理规范》并推行
- 1988年，卫生部出台了我国第一部GMP法规《药品生产质量管理规范》，要求企业自愿执行。
- 1999年，国家药品监督管理局颁布《药品生产管理规范》1998版和《药品GMP认证检查评定标准》，强制药品生产企业执行
- 2006-2008年，要求体外诊断试剂生产企业、医用气体企业和中药饮片企业在GMP条件下生产。
- 2011年，国家药品食品监督管理局宣布执行《药品生产管理规范》2010版

参数放行 (Parameter Release)



武汉大学
Wuhan University

GMP发展新阶段

参数放行是指最终灭菌产品可以根据工艺运行的参数，特别是待灭菌品中污染细菌检查的监控数据、灭菌程序赋予被灭菌产品的无菌保证值及有关记录来决定产品是否准予放行，不须对成品进行无菌检查。

即根据生产中获得的数据资料而不是样品无菌检查的结果来决定一批产品达到无菌要求，是否准予放行。

我国有关文件对“参数放行”的定义为：根据有效的控制、监测以及灭菌工艺验证的数据资料，对产品的无菌进行评价，以替代根据成品无菌检查结果的放行系统。

美国FDA于1987年5月发布《药品生产工艺验证总则指南》，可以说是第一部GVP。欧盟（EU）的GMP指南（1997年版）与欧洲药典（1997年版）中，引入“参数放行法”。

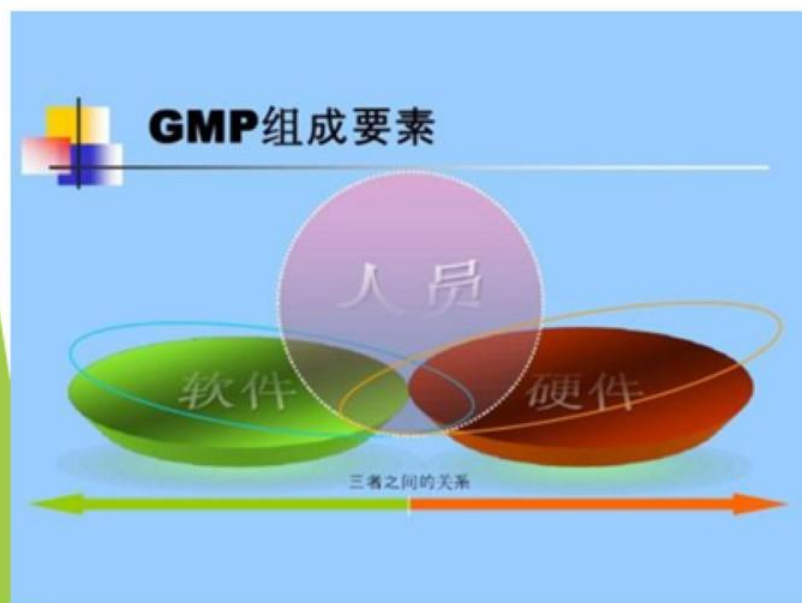


GMP的基础知识

GMP是在药品生产全过程实施质量管理，保证生产出优质药品的一整套系统、科学的管理规范，是药品生产和质量管理的基本准则。

就GMP而言，药品生产企业**质量体系的重点在于建立和健全质量管理体系。**

GMP就是从保证药品质量出发，对影响药品质量的因素——人员、环境、原料、设备、工艺及质量监控等做出明确要求和规定，使之标准化、规范化，是药品生产全面质量监控的通用准则，是药品生产质量保证原则，是药品生产质量管理体系的核心。



■ 人员因素

员工学历及其水平；资历及其经验；培训及其考核。

■ 硬件因素

药品生产所涉及的环境、厂房设施、仪器设备等必需的人财投入。

■ 软件因素

主要包括组织机构、组织工作、生产工艺、记录、制度、方法等。

最后，三个要素的配合和磨合（■ 工作现场要素）

中国GMP法规介绍

《药品生产质量管理规范》

共十四章，三百一十三条

附录1、无菌药品

附录2、原料药

附录3、生物制品

附录4、血液制品

附录5、中药制剂

第1章	总则	第2章	质量管理
第3章	机构与人员	第4章	厂房与设施
第5章	设备	第6章	物料与产品
第7章	确认与验证	第8章	文件管理
第9章	生产管理	第10章	质量控制与质量保证
第11章	委托生产	第12章	产品发运与召回
第13章	自检	第14章	附则



中国GMP法规介绍

总 则

第三条 本规范作为质量管理体系的一部分，是药品生产管理和质量控制的基本要求，旨在最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。

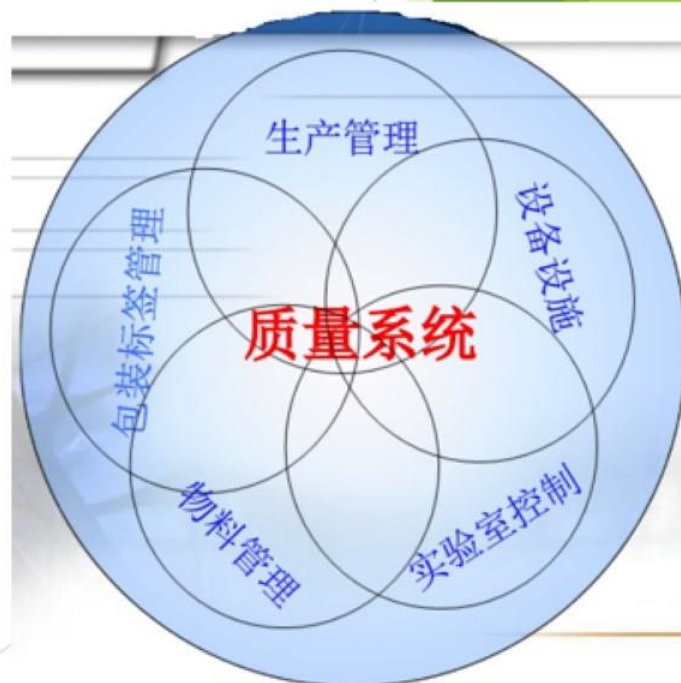
GMP核心内容：

防止**污染、混淆和差错**

❖ 使药品能安全、质量可控

哪些方面的因素能够造成污染、混淆和差错？

可总结为：**人、机、料、法、环**五大方面。



中国GMP法规介绍



武汉大学
Wuhan University

1. 防污染 洁净生产，防止污染

化学污染：引入不同的活性成分和杂质

有产品B残留的小铲用于产品B，为产品污染，典型的GMP违规操作

物理污染：混入了异物

容器未密封；混入头发、纤维碎片、尘埃等异物

生物污染：带入微生物

霉菌、细菌、真菌；人员是最大的污染源

- 原辅包材料——供应商控制 / 进货检验
- 生产环境——制剂工厂清洁消毒程序
- 空调系统——洁净区域的环境监测
- 水系统——水系统监测控制程序
- 设备——设备清洁程序
- 人员——**GMP基本原则**

2. 防混淆 有序生产，避免混淆

- 两种不同编码的同种辅料或者两种不同的辅料混在一起
- 两种不同编码的同种包材或者标签混在一起
- 两种不同的产品、两种不同批号的产品、同种/同批但是包材不同的产品
- 合格与不合格的、已检和待检的产品混在一起

解决方法：始终对物料进行明确标识

❖ 鉴别标识

编码、名称、规格、批号、入库序号

❖ 状态标识

标签颜色，合格：绿色；待检：黄色；不合格：红色

2. 防差错 规范生产，消灭差错

- 物料平衡计算
- 严格的清场，生产前确认无上次生产的遗留物
- 遵守程序，防止任何差错

合格

待验

不合格



中国GMP法规介绍

GMP的核心控制内容：

□ 生产工艺的实现

生产工艺、工艺验证、批生产记录与生产过程控制

□ 生产管理的实现

生产物料的传输、公用系统的可靠运作、设备稳定、生产计划体系、工艺技术的系统管理

□ 污染与交叉污染的控制

设备清洗、存放和使用方法；清洗程序的验证

□ 质量控制结构的一致性和重现性

质检实验室控制；质量标准建立和方法学验证

□ 质量保证机制的建立和持续有效运行

员工教育培训、GMP工作氛围建立、绩效评价、质量保证体系运作模式

中国GMP法规 - 药品GMP指南

药品GMP指南

Guidance of Good Manufacturing Practices for Drug

- 质量管理体系
- 质量控制实验室与物料系统
- 厂房设施与设备
- 无菌药品
- 口服固体制剂
- 原料药

国家食品药品监督管理局药品认证管理中心 编写

《药品GMP指南》由国家食品药品监督管理局药品认证管理中心组织160位专家对新版GMP从背景介绍、法规要求、技术要求、实施指导、实例分析、要点备忘等方面展开，融汇成一套适合推进我国药品GMP实施的**综合性指导资料**，为新版的药品GMP的实施提供全面、深入、实用的科学参考。



利用大量文字描述，
实例分析，图表和图纸
等对规章化的GMP进行
分析

1.2.2 包装区

【实施指导】

A. 包装区 GMP 风险分析

大多数生产企业同时具备制造和包装的生产能力。少数制剂生产企业只完成半成品制造，包装工序转运到国内外其他工厂来完成。

以下 GMP 厂房设施风险在包装车间需要关注。

- 混淆：大量半成品、包装材料、成品会同时存放在现场，周转频繁。
- 污染：半成品运输过程产生的污染。包装后工序的外包材对前工序暴露的药品和内包材的污染。

1.5 辅助区

【技术要求】

辅助区包括多个功能间（区域），如更衣间（含人员气锁间）、物料气锁间、休息室、盥洗间、维修间等，以下重点讨论更衣间和盥洗间的设计。

【实例分析】



图 1-5 口服固体制剂车间平面布局示例



药品GMP指南



武汉大学
Wuhan University

指南包含很多参考性表格、各种参数表，对GMP规范进行细化。

表 2-3 制药企业××××年关键设备预防性维修计划表（1）

文件编号：

设备编号：

页码：

序号	设备名称	设备编号	月份											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	压片机	00001	PM						PM					
2	造粒机	00002	PM						PM					
3	包衣机	00003	PM						PM					
.....														

编制人/日期：

审核人/日期：

批准人/日期：

表 2-4 WHO 对空气悬浮粒子的要求

级别	静态		动态	
	最大允许微粒数/m ³		最大允许微粒数/m ³	
	0.5~5.0μm	>5.0μm	0.5~5.0μm	>5.0μm
A 级	3500	0	3500	0
B 级	3500	0	350000	2000
C 级	350000	2000	3500000	20000
D 级	3500000	20000	不作规定	不作规定

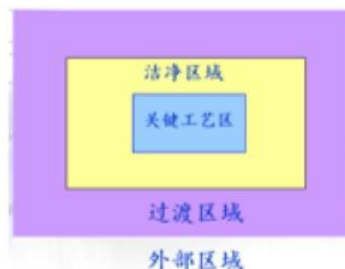
中国GMP法规 — 厂房设施与设备

厂房布局



嵌套布局

关键和洁净区域应置于内部



风向布局

原料药生产区位于制剂生产区全年最大频率风向的下风侧；
三废处理、锅炉房等严重污染的区域应置于厂区最大频率风向的下风侧；
青霉素等高致敏性药物车间位于其它生产厂房的下风侧

流向布局

厂区道路要执行人流与货流分流的原则。



中国GMP法规 — 厂房设施与设备

药品生产区域划分

A. 药品生产受控环境的分区和基本要求

国内外在药品生产环境的分区上趋于一致，通常分为以下4个区域。

- 室外区（黑色区，a street black zone）是厂区内部或外部无生产活动和更衣要求的区域。通常与生产区不连接的办公室，机加工车间，动力车间，化工原料储存区，餐厅，卫生间等在此区域。

- 一般区和保护区（非控制区，制药黑色区，a factory black zone）是厂房内部产品外包装操作和其他不将产品或物料明显暴露操作的区域，如外包装区、QC 实验区、原辅料和成品储存区等。

一般区：没有产品直接暴露或没有直接接触产品的设备和包材内表面直接暴露的环境。如无特殊要求的外包装区域，环境对产品没有直接或间接的影响。环境控制只考虑生产人员的舒适度。

保护区：没有产品直接暴露或没有直接接触产品的设备和包材内表面直接暴露的环境。但该区域环境或活动可能直接或间接影响产品。如有温湿度要求的外包装区域，原辅料及成品库房，更衣等。

- 洁净区（制药灰色区，a factory grey zone）是厂房内部非无菌产品生产的区域和无菌药品灭（除）菌及无菌操作以外的生产区域。非无菌产品的原辅料，中间产品，待包装产品，以及与工艺有关的设备和内包材能在此区域暴露。如果在内包装与外包装之间没有隔离，则整个包装区域应归入此等级的区域。

- 无菌区（制药白色区，a factory white zone）是无菌产品的生产场所。

我国2010年修订GMP对药品生产受控环境的洁净级别与美国、欧盟、世界卫生组织的GMP中的洁净级别的分类基本一致。见表1-1。

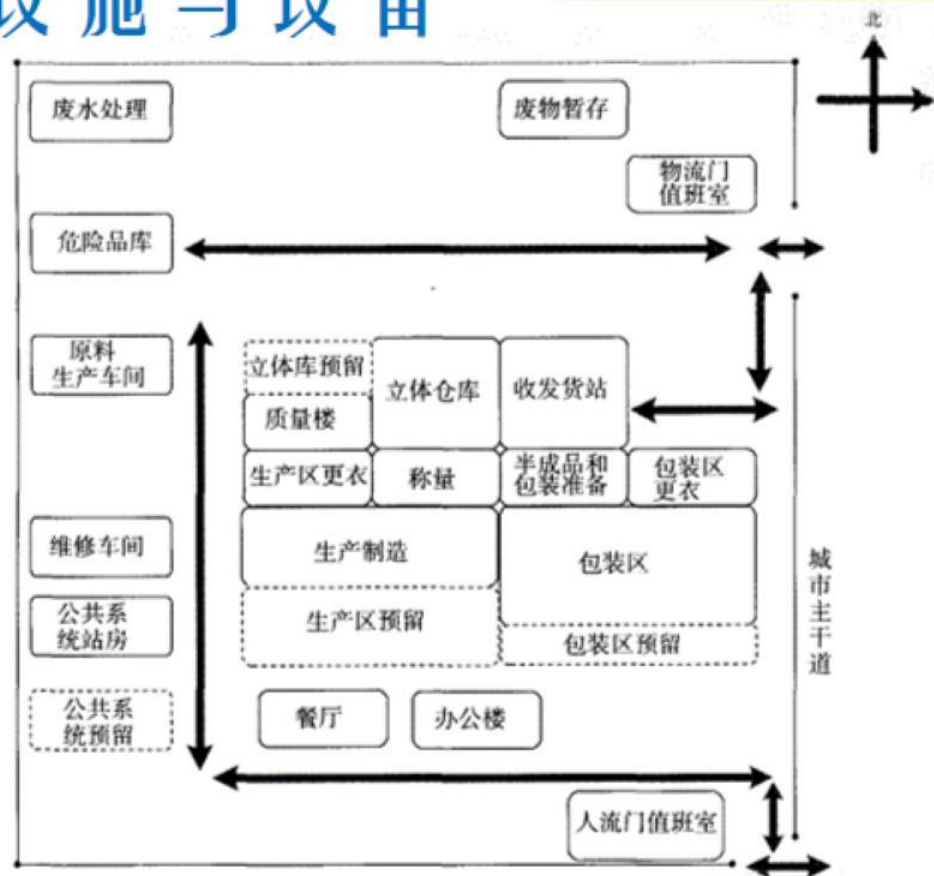


图1-1 厂区总体布局示例

(1) 设计特点

- 充分考虑该地区主导风向—东南风，将废水处理和原料药车间布置在下风侧。
- 办公区、生活区、生产区分区布置。
- 厂区人流、物流无交叉污染。
- 建筑物周边留有足够的绿化面积。
- 考虑了工厂未来发展预留。

(2) 设计缺点

- 制剂车间靠近城市主干道区。

GMP条例

厂房设施布局的需考虑的特殊药品品种

第四十六条 为降低污染和交叉污染的风险，厂房、生产设施和设备应当根据所生产药品的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用，并符合下列要求：

（一）应当综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，并有相应评估报告；

（二）生产特殊性质的药品，如**高致敏性药品（如青霉素类）或生物制品（如卡介苗或其他用活性微生物制备而成的药品）**，必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备。青霉素类药品产生量大的操作区域应当保持相对负压，排至室外的废气应当经过净化处理并符合要求，排风口应当远离其他空气净化系统的进风口；

（三）生产 **β -内酰胺结构类药品、性激素类避孕药品**必须使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备，并与其他药品生产区严格分开；

（四）生产某些**激素类、细胞毒性类、高活性化学药品**应当使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备；特殊情况下，如采取特别防护措施并经过必要的验证，上述药品制剂则可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备；

（五）用于上述第（二）、（三）、（四）项的空气净化系统，其排风应当经过净化处理；

中国GMP法规 — 厂房设施与设备



武汉大学
Wuhan University

设备验证

GMP第七章第139条规定“企业的厂房、设施、设备和检验仪器应经过确认，应采用经过验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验，并保持持续的验证状态”



举例：自动清洗系统



表 2-3 制药企业 × × × × 年关键设备预防性维修计划表 (1)

文件编号：

设备编号：

页码：

序号	设备名称	设备编号	月份											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	压片机	00001	PM						PM					
2	造粒机	00002	PM						PM					
3	包衣机	00003	PM						PM					
.....														

编制人/日期：

审核人/日期：

批准人/日期：

中国GMP法规 — 厂房设施与设备



武汉大学
Wuhan University

设备验证： 设备的状态有清洁、使用、备用、维修、待修等。使用时应标明所生产的品种、规格、批号、生产日期、操作人等，设备固定状态标志应标明设备的型号、设备负责人等

设备卡

名称：

编号：

型号：

责任人：

启用日期：

年

月

日

完好

(绿底黑字 长 190mm×宽 135mm)

待修

(黄底黑字 长 190mm×宽 135mm)

检修

(红底黑字 长 190mm×宽 135mm)

停用

(红底黑字 长 190mm×宽 135mm)

运行

(绿底黑字 长 190mm×宽 135mm)

备用

(黄底黑字 长 190mm×宽 135mm)

中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区



武汉大学
Wuhan University

GMP厂房三大公用系统：

- ❑ 制水系统
- ❑ 压缩空气系统
- ❑ 空气净化系统

控制温度 18-26℃

湿度 45-65℃

照明

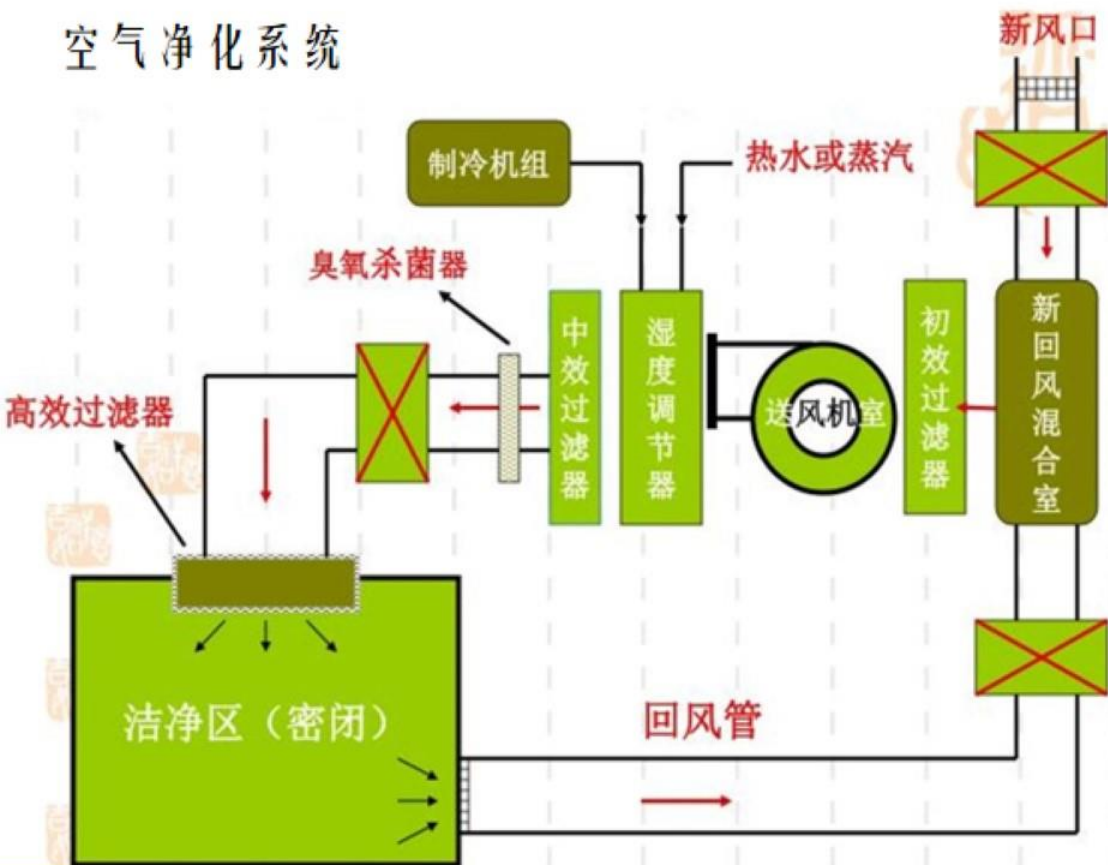
噪音

风速风量风向

尘埃粒子

微生物（浮游菌、沉降菌）

空气净化系统



中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区

洁净区域定义：

颗粒数量 (>0.5微米)

Old Fed Std 209E 美国标准	ISO EN14644 ISO标准	EU GMP Annex 1 欧标/WHO	Maximum permitted particles per m ³ equal to or greater than tabulated size		Maximum Microbiological Active Air Action Levels (cfu/m ³) 活菌数
			At rest	In operation	
100	ISO 5	Class A & B*	0.5 μ	0.5 μ	1
1,000	ISO 6	---	3,520	3,520	7
10,000	ISO 7	Class C	352,000	3,520,000	10
100,000	ISO 8	Class D	3,520,000	Not defined	100

100级：100颗粒/立方英尺

10000级：10000颗粒/立方英尺

100000级：100000颗粒/立方英尺

*Requirements for particle counts during operation are different from class A, 35,200 particles at 0.5 μ

Class A与Class B的区别：

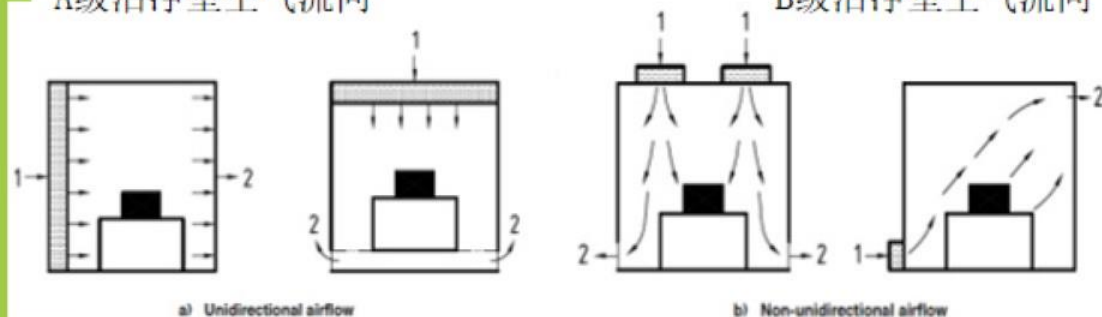
Class A：空气流向是单流向

Class B：无空气流向要求

A/B级洁净区域成本高，风险高，一般会尽量减少区域面积。

A级洁净室空气流向

B级洁净室空气流向



中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区



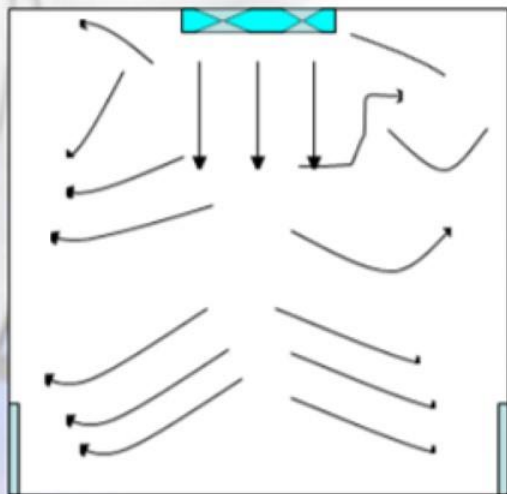
武汉大学
Wuhan University

洁净区之气流流向

举例：净化空气系统——气流组织方式

乱流

稀释污染的空气

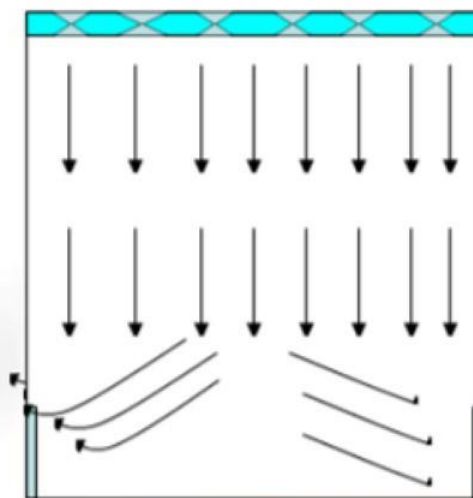


B级

适用于大空间，比如单个车间

层流/单向流

置换污染的空气



A级

适用于小空间，比如压片机的外罩

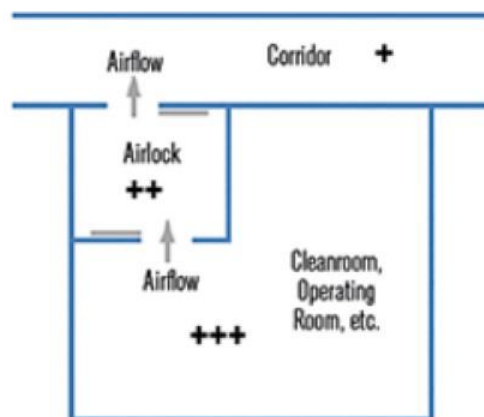
洁净区域布局



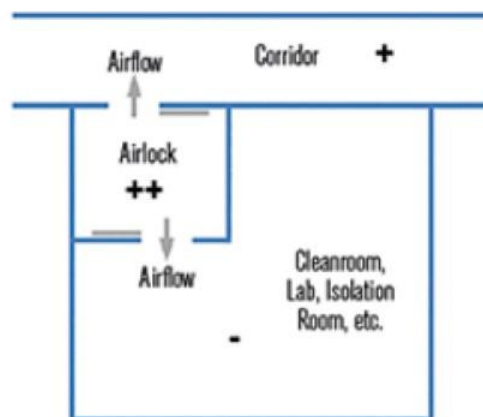
武汉大学
Wuhan University

洁净区域必须穿戴防护服并经过气闸室（airlock）进入。

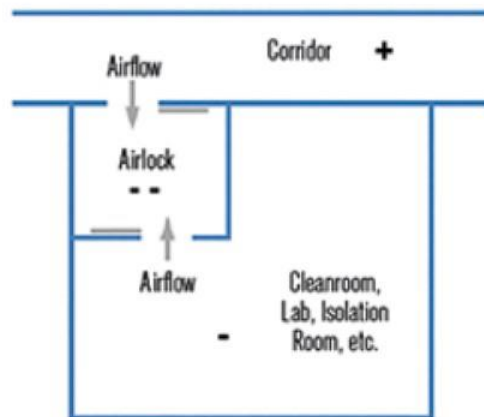
气闸室、气流流向与洁净度



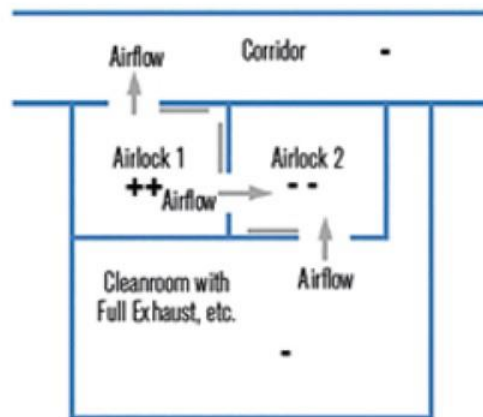
Cascading Airlock 梯级气封



Bubble Airlock



Sink Airlock



Dual Compartment Airlock

Note: Each "+" represents 0.02 in. (5 Pa) pressure. Each "-" represents -0.02 in. (-5 Pa) pressure in respect to outdoors.

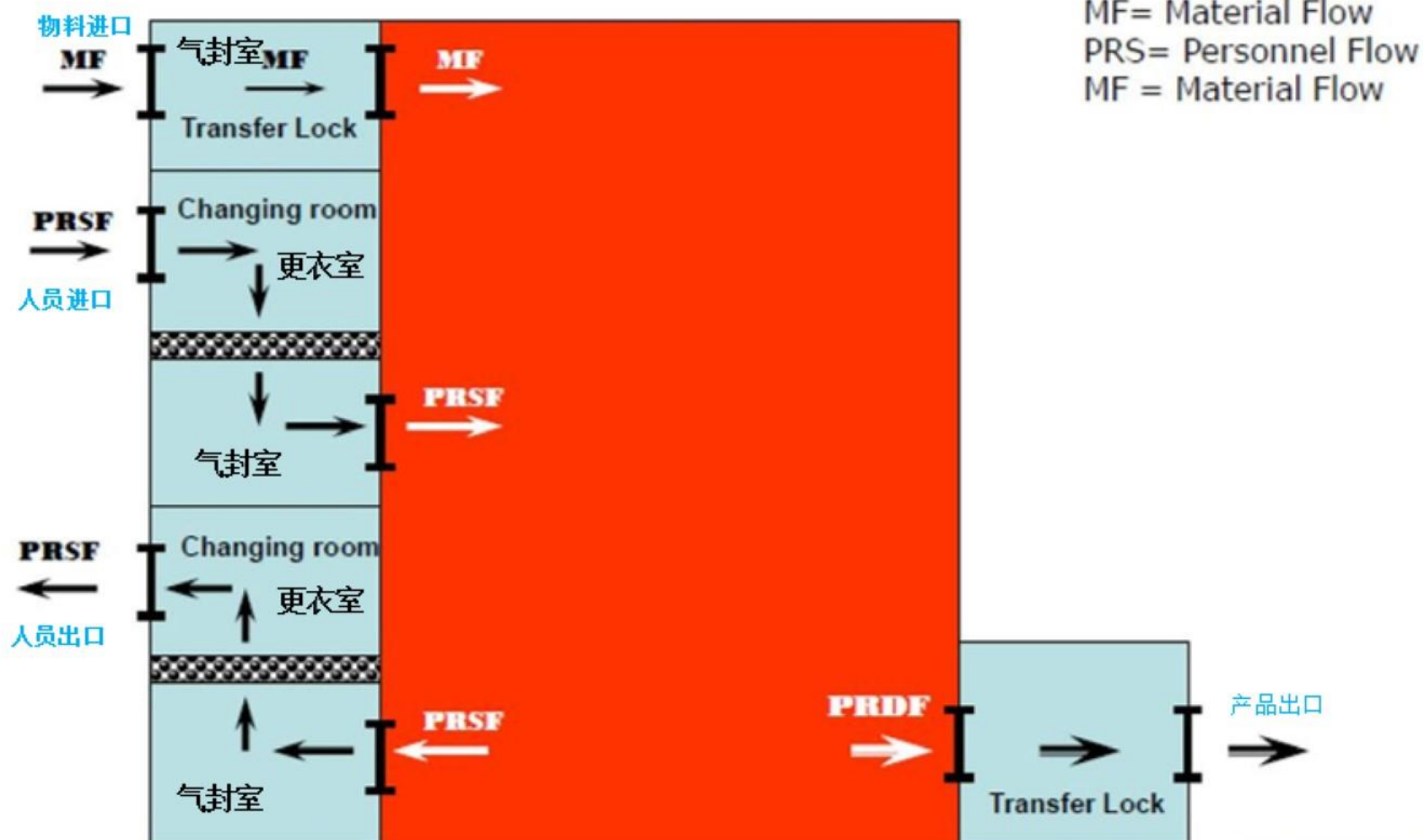


洁净区域布局



洁净区域布局的物料流向与人员流向

* 物料入口与出口，人员的入口与出口必须分开，不能共享出入口或者出单口入口双用



洁净区布局



武汉大学
Wuhan University



物流通道和人流通道分开



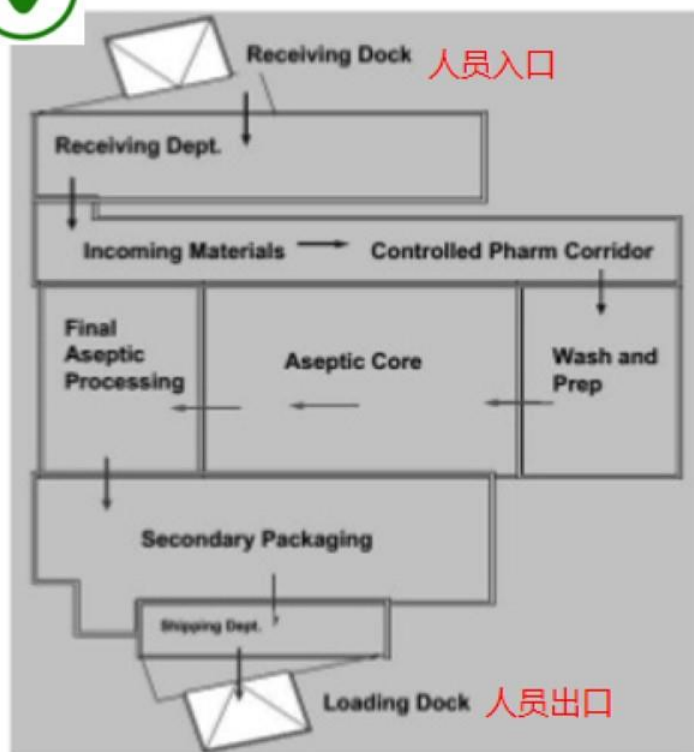
洁净区域布局



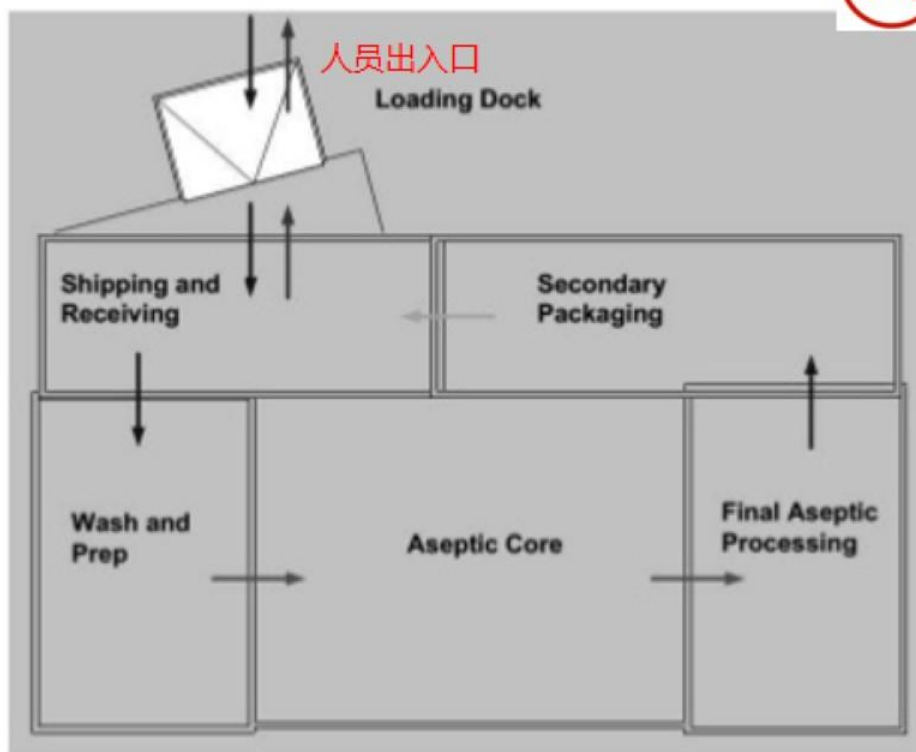
洁净区域布局的物料流向与人员流向。入口与出口需分开设置，不可共用。



Desirable Layout



Less Desirable Layout



共用出入口，错误

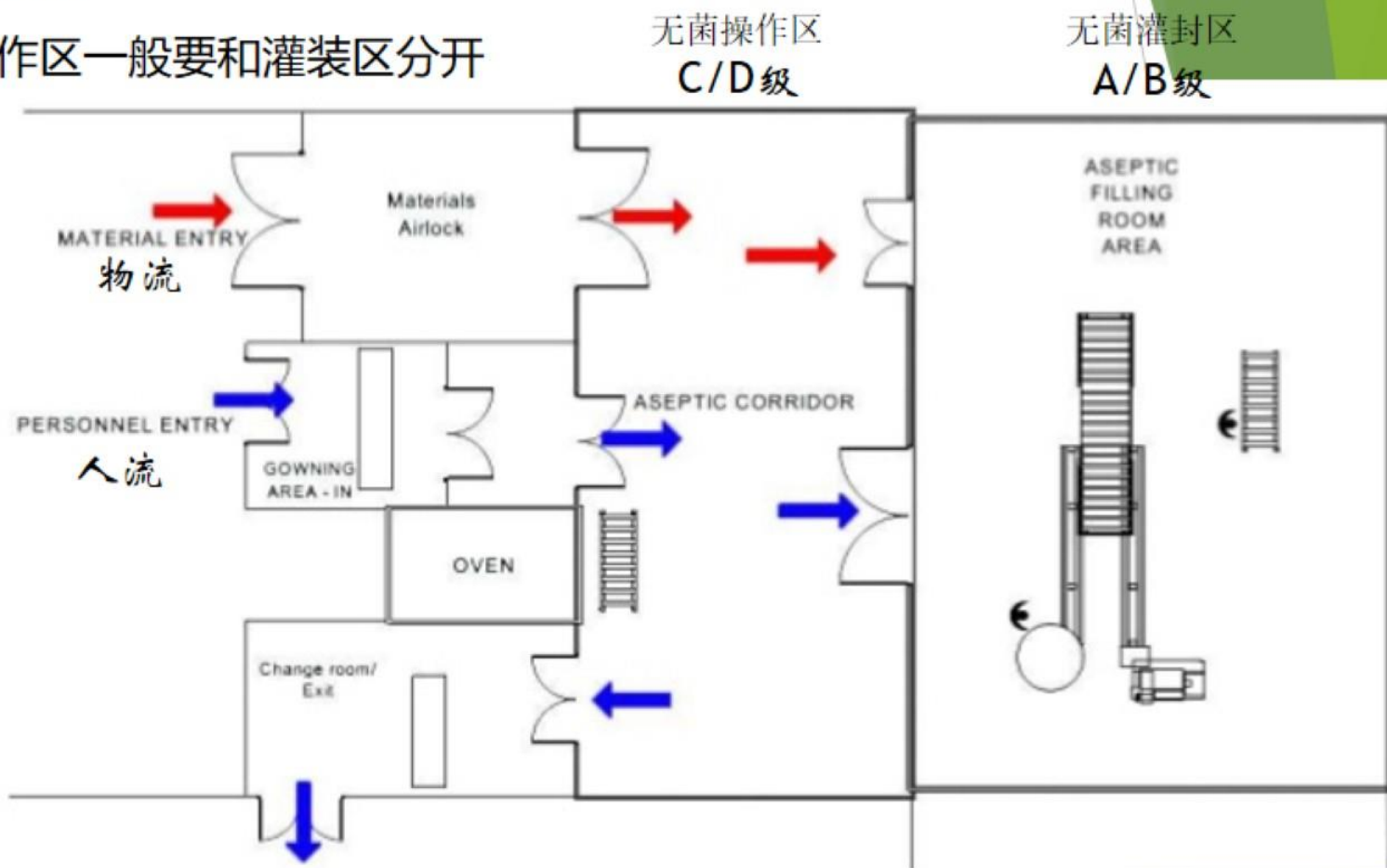




洁净区域布局

洁净区域的划分

无菌操作区一般要和灌装区分开



Grade A: 高危级操作, 比如灌装区

Grade B: 无菌制备和灌装

Grade C: 过滤操作, 终极过滤前准备工作

Grade D: 次级无菌操作, 比如过滤前准备、洗后药瓶操作

中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区



武汉大学
Wuhan University

洁净度级别的标准

WHO GMP	美国 209E	美国 习惯分类	ISO/TC (209)	EEC GMP	中国新版GMP
A	M3.5	100	ISO 5	A	A
B	M3.5	100	ISO 5	B	B
C	M4.5	10 000	ISO 7	C	C
D	M6.5	100 000	ISO 8	D	D

浮游菌采样仪



MERCK MAS-100



Millipore

洁净级别与用途

B级背景下的A级	处于未完全密封状态下产品的操作和转运，如灌装（或灌封）、分装、压塞、轧盖等 灌装前无法除菌过滤的药液或产品的配制 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放 无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装
B级	处于未完全密封状态下的产品置于完全密封容器内的转运 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后处于密闭容器内的转运和存放
C级	灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制 产品的过滤
D级	直接接触药品的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装、灭菌

中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区



武汉大学
Wuhan University

A级洁净区常用于制剂和灌封阶段的单个设备的密封区。



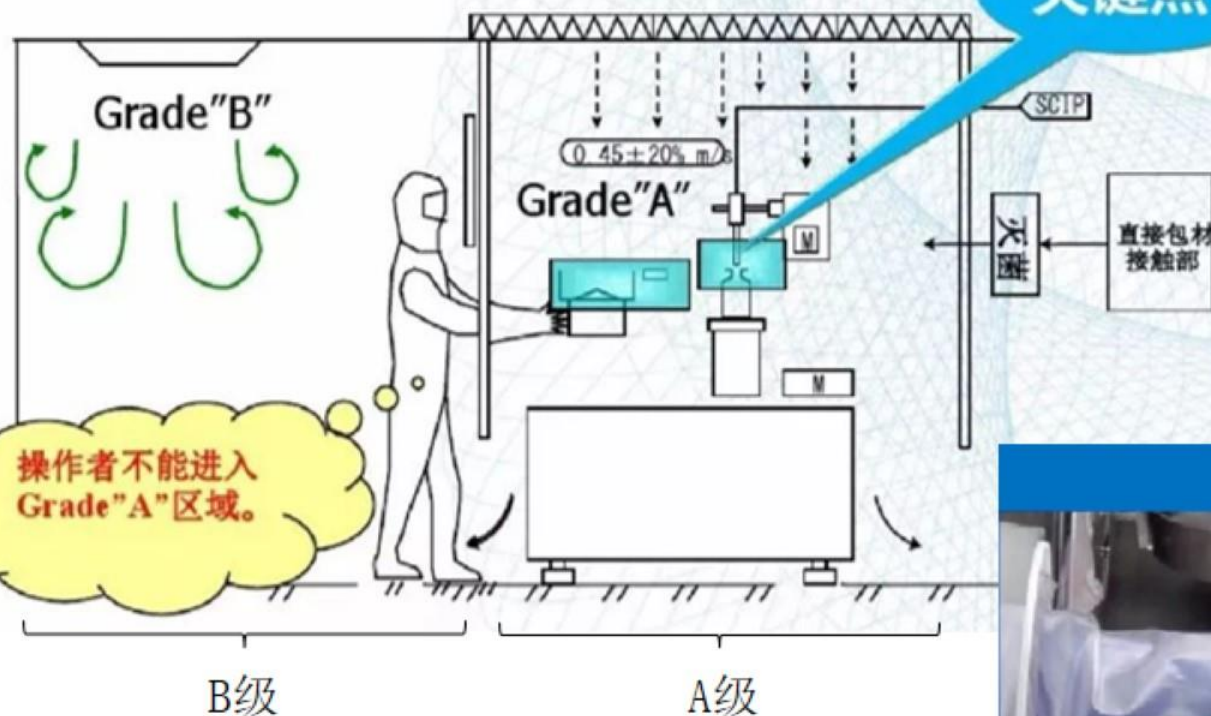
中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区



武汉大学
Wuhan University

A级和B级洁净区之气流流向

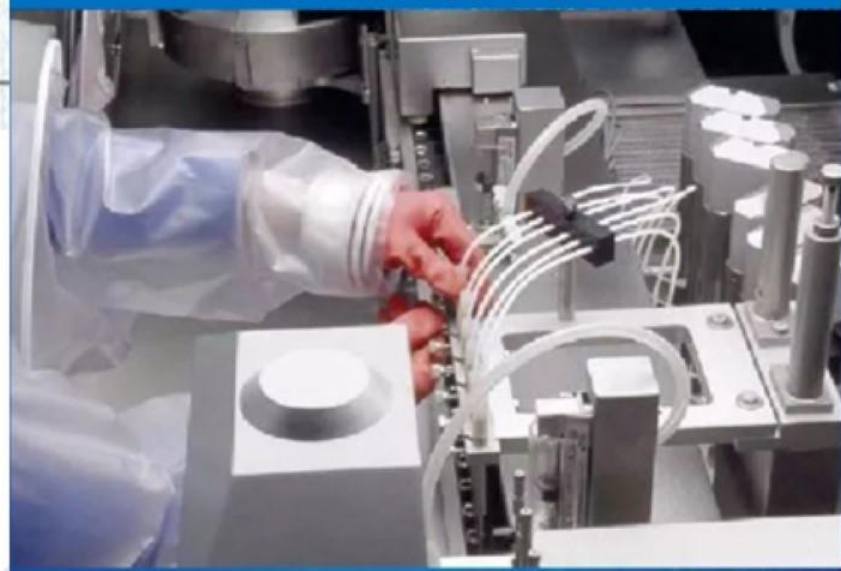
关键操作区气流方向示例



灌封车间是B级

灌封设备防尘罩是A级

洁净区隔离与操作手套



- 嵌套布局，A级洁净区必须处于B级洁净区内；
- A级区的气流流向B级区，不可反向；
- A级区人员不可进入，通过手套操作。
- A级为高风险操作区，通常用层流操作台来控制单向均匀送风，风速为0.36-0.54m/s(指导值)。

中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区



武汉大学
Wuhan University

洁净区墙面光滑，不可有积尘角落或者死角。



洁净区电话



防尘电源



洁净区空气锁



中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区

药品生产洁净区域洁净度控制：

- 洁净室洁净度其它划分方式

洁净室区空气洁净度划分为4个级别，即100级、10000级、100000级和300000级（中国常见划分方式）。

- 洁净级别不同的相邻房间之间有**静压差**，应大于5帕，洁净度高的房间对相邻的洁净度低的房间呈正压
- 人员和物料进入洁净室区需要通过气封室（airlock，空气锁）
- 进入洁净室区的空气必须净化。少安装地漏和水池。100级洁净区不得设地漏。10000级洁净区使用的传输设备不得穿越低级别区域
- 不同洁净室区之间人员及物料出入，应有防止交叉污染措施。**洁净区内的人员数量要严格控制**，仅限于该区域生产操作人员和经批准的人员进入，不得化妆和佩戴饰物，不得裸手直接接触药品

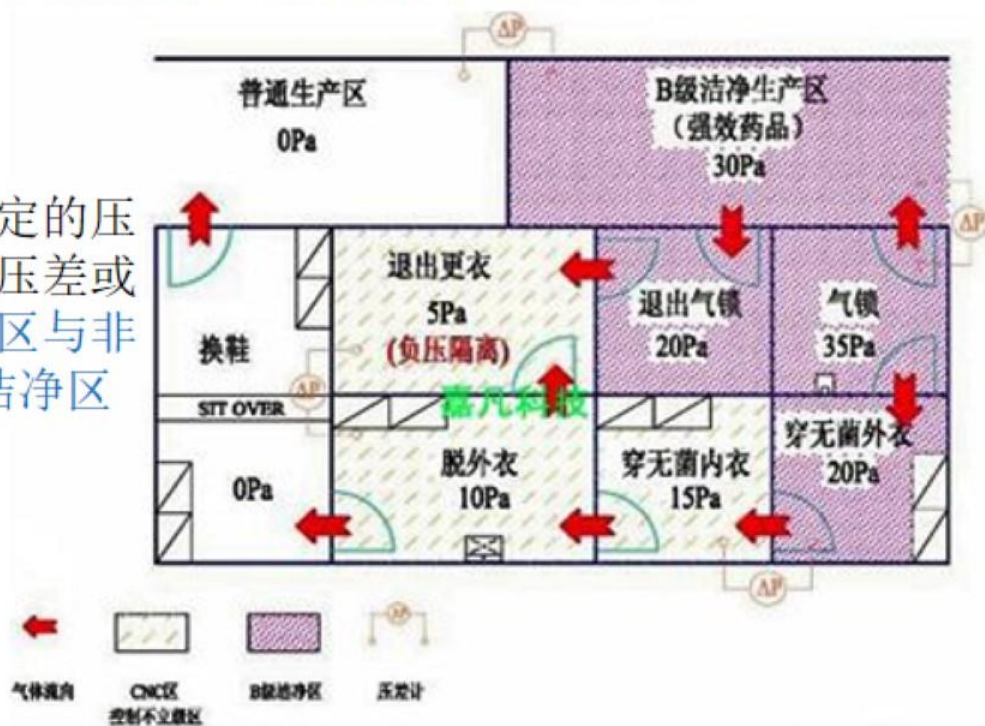


中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区

厂房区域的压差控制

进出料间相对于缓冲间应是正压，GMP上明文规定洁净区内不同洁净级别的压差应大于5帕，如果是负压，作为万级区的缓冲间气流进入进出料间，不能保持百级区的洁净度。此外，**抗生素和病毒车间的要求特殊，是负压**，以防止感染其它车间。

洁净室与周围的空间必须维持一定的压差，并按生产工艺要求决定维持正压差或负压差。不同等级的洁净室以及洁净区与非洁净区之间的压差，应不小于5帕，洁净区与室外的压差，应不小于10帕。



制药无尘室车间更衣室布置图 普通区进入B级区 (带退出气锁及更衣)



中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区

洁净区工作服要求

- 洁净区员工工作服选材、式样及穿戴方式应与生产操作和洁净级别要求相适应，并不得混用。
- 无菌工作服必须包盖全部头发、胡须及腰部，并能阻留人体脱落物
- 不同洁净区使用的工作服应分别清洗、整理，必要时消毒或灭菌。
- 100000级以上区域的洁净区工作服应在洁净室区内清洗、干燥、整理。





中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区

100级 (AB级)



全身覆盖
戴口罩

1000级



全身覆盖
可不戴口罩

10000级 (C级)
100000级 (D级)



身体部分露出
可不戴口罩

A级区域一般不允许人员进入

人员约占GMP车间的75%污染源。



中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区

在所有的洁净区，头发和胡须是重点防护对象。需用发罩和胡须罩覆盖，防止发须坠落。



主要针对C级和D级洁净区。A级和B级已经进行了全身防护。



中国GMP法规 — 厂房设施与设备之洁净区

ISO对各种洁净区服饰基本要求

Minimum Apparel Recommendations					
	ISO 8 (Class 100,00)	ISO 7 Class (10,000)	ISO 6 (Class 1,000)	ISO 5 (Class 100)	ISO 4 (Class 10)
Beard Cover	✓	✓	✓	✓	✓
Face Mask				✓	✓
Boots			✓	✓	✓
Coverall			✓	✓	✓
Gloves				✓	✓
Hair Cover	✓	✓	✓	✓	✓
Hood				✓	✓
Frock	✓	✓			



中国GMP法规 — 厂房设施与设备之水系统

制药用水应适合其用途，并符合《中华人民共和国药典》的质量标准及相关要求。制药用水至少应采用饮用水。应对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

饮用水 为符合标准的自来水

药品包装材料粗洗用水、中药材和中药饮片的清洗、浸润、提取等用水。

《中国药典》同时说明，饮用水可作为药材净制时的漂洗、制药用具的粗洗用水。除另有规定外，也可作为药材的提取溶剂。

纯化水 通过蒸馏、离子交换、反渗透或其他适合饮用水的方法制备的药水

非无菌药品的配料、直接接触药品的设备、器具和包装材料最后一次洗用水、非无菌原料药精制工艺用水、制备注射用水的水源、直接接触非最终灭菌棉织品的包装材料粗洗用水等。

纯化水可作为配制普通药物制剂用的溶剂或试验用水；可作为中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂所用饮片的提取溶剂；口服、外用制剂配制用溶剂或稀释剂；非灭菌制剂用器具的精洗用水。也用作非灭菌制剂所用饮片的提取溶剂。纯化水不得用于注射剂的配制与稀释。

注射用水 符合细菌内毒素检查的要求，制备后12小时内使用

直接接触无菌药品的包装材料的最后一次精洗用水、无菌原料药精制工艺用水、直接接触无菌原料药的包装材料的最后洗用水、无菌制剂的配料用水等

注射用水可作为配制注射剂、滴眼剂等的溶剂或稀释剂及容器的精洗。

灭菌注射用水 质量符合注射用消毒水项目的规定

灭菌注射用灭菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂。其质量应符合灭菌注射用水项下的规定。



水系统 GMP 实施指南

检验项目	纯化水	注射用水
酸碱度	符合规定	
pH		5-7
硝酸盐	<0.000 006%	同纯化水
亚硝酸盐	<0.000 002%	同纯化水
氨	<0.000 03%	同纯化水
电导率	符合规定，不同温度有不同的规定值，例如<4.3 μ S/cm@20℃；<5.1 μ S/cm@25℃	符合规定，不同温度有不同的规定值，例如<1.1 μ S/cm@20℃；<1.3 μ S/cm@25℃；<2.5 μ S/cm@70℃；<2.9 μ S/cm@95℃
总有机碳	<0.50mg/L	同纯化水
易氧化物	符合规定	-
不挥发物	1mg/100ml	同纯化水
重金属	<0.000 01%	同纯化水
细菌内毒素	-	<0.25EU/ml
微生物限度	100个/1ml	10个/100ml

注：总有机碳和易氧化物两项可选做一项。

中国GMP法规 — 质量管理体系



武汉大学
Wuhan University

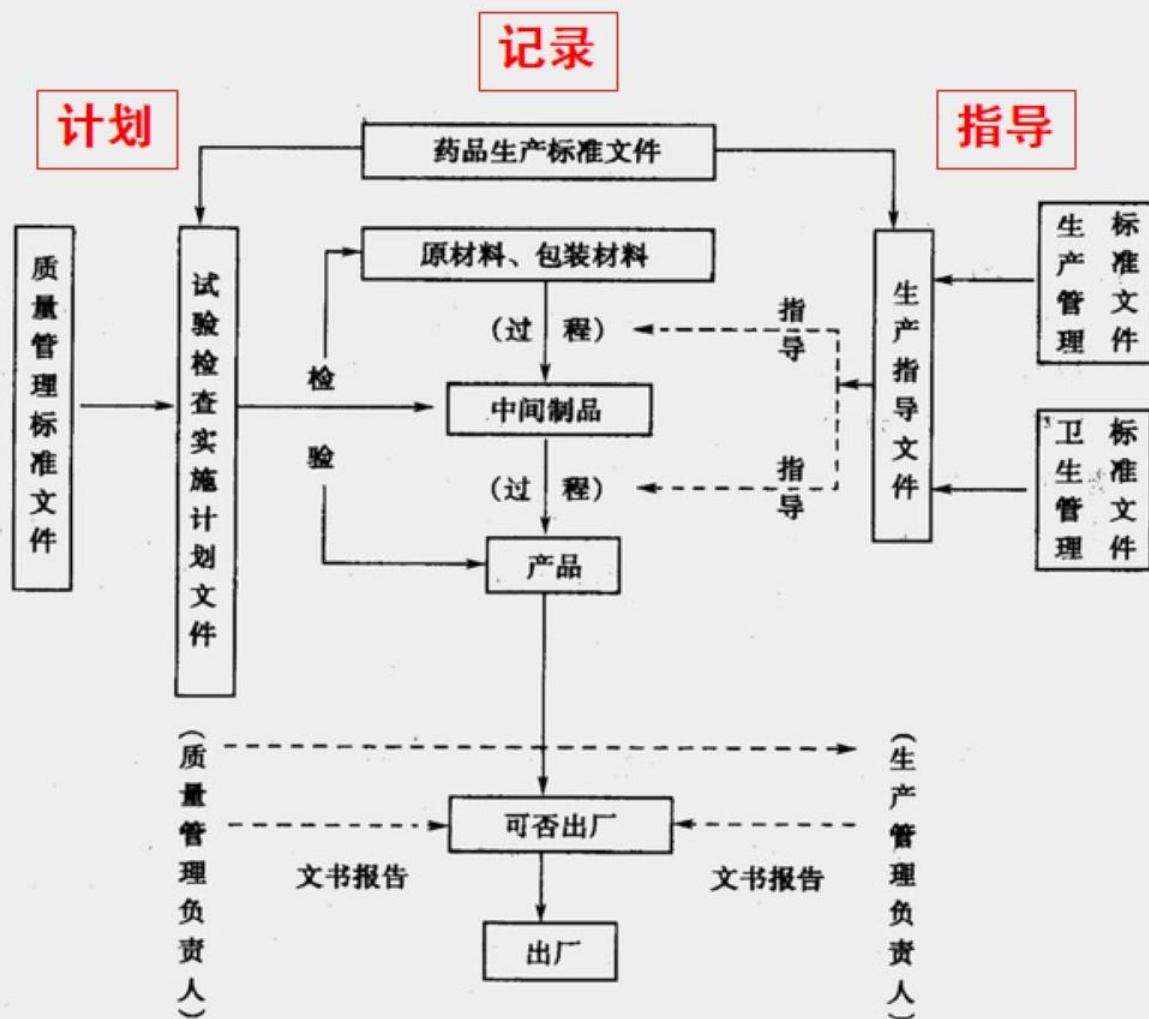


图 9-7 GMP 管理体系示意图



中国GMP法规 — 质量管理体系

工艺管理

1、工艺管理

第一百八十四条：应当按照批确的工艺流程和操作程序进行操作并有记录，以确保药品达到规定的质量标准，并符合药品生产许可和药品注册批准的要求。

检查评定标准：

***6601** 药品应严格按照注册批准的工艺生产。

工艺流程：

每个产品有一份工艺研究文件。

每个产品有至少一个工艺流程。

工艺流程中必须要包含的内容：

固定的批量、所用生产设备的名称，处方，所有物料的标准、工艺参数、生产环境要求、生产中所涉及的计算方法（压片重量的确定、物料平衡等）等。



工艺验证必须用连续的商业批次生产确认研发工艺的可靠可行性



批号管理

第186条：应当建立编制药品批号和确定生产日期的操作规程。每批药品均应当编制唯一的批号。除另有法定要求外，生产日期不得迟于产品成型或灌装（封）前经最后混合的操作开始日期，不得以产品包装日期作为生产日期。药品生产企业应根据企业产品生产特点，制定文件规定药品批号和生产日期。

- 批 (batch)

在规定限度内，具有同一性质和质量，并在同一连续生产周期中生产出来的一定数量的药品为一批。每批药品均应编制生产批号。

- 批号 (batch number)

用于识别“批”的一组数字或者字母加数字。用于追溯和审查该批药品的生产历史。

- 批生产记录 (batch record)

一批次的待包装品或者成品的所有生产记录。批生产记录能提供该批产品的生产历史以及质量有关的情况。



各类药品批的划分原则

◆ 无菌药品批的划分原则：

- (1) 大、小容量注射剂以同一配液罐一次所配制的药液所生产的均质产品为一批。
- (2) 粉针剂以同一批原料药在同一连续生产周期内生产的均质产品为一批。
- (3) 冻干粉针剂以同一批药液使用同一台冻干设备在同一生产周期内生产的均质产品为一批。

◆ 非无菌药品批的划分原则：

- (1) 固体、半固体制剂在成型或分装前使用同一台混合设备一次混合量所生产的均质产品为一批。
- (2) 液体制剂以灌装（封）前经最后混合的药液所生产的均质产品为一批。

◆ 原料药批的划分原则：

- (1) 连续生产的原料药，在一定时间间隔内生产的在规定限度内的均质产品为一批。
- (2) 间歇生产的原料药，可由一定数量的产品经最后混合所得的在一定限度内的均质产品为一批。混合前的产品必须按同一工艺生产并符合质量标准，并有可追踪的记录。

◆ 中药制剂批的划分原则：

- (1) 固体制剂在成型或分装前使用同一台混合设备一次混合量所生产的均质产品为一批。+如采用分次混合，经验证，在规定限度内所生产一定数量的均质产品为一批。
- (2) 液体制剂、膏滋、浸膏、流浸膏等以灌装（封）前经同一台混合设备最后一次混合的药液所生产的均质产品为一批。

中国GMP法规 - 质量管理体系之批号管理



武汉大学
Wuhan University

批号的定义：用于识别‘批’的一组数字或者字母加数字，用以追溯和审查该批药品的生产历史。生产中的每一个批次都必须编制生产批号。

我国的药品生产批号通常由6位或8位数字组成，不同生产厂家所表示的批号也有所差别。

- 6位数字批号，前两位数表示年份，中间两位数表示月份，最后两位数字表示日期。
比如“990920”，即1999年9月20日生产的药品。
- 6位数字批号，前两位表示年份，中间两位表示月份，最后两位表示生产流水号。
比如‘991148’，即1999年11月第48批产品
- 8位数字批号，由表示日期的6位数字加2两位数字组成。最后两位数字的意义由生产者自己确定。

比如“991108-02”可以表示为1999年11月8日生产的第2批产品（即同一日生产批号），也可以表示为1999年11月8日生产的药品，有效期为2年。



中国GMP法规 - 质量管理体系之批号管理

批生产记录提供该批产品的生产历史以及质量有关情况。

- ❑ 该批产品的原料来源（如原料批号、制造者）
- ❑ 药品形成过程的历史（如片剂的制粒、压片、分装）
- ❑ 在药品形成成品后，根据销售记录和批号，可以追溯药品的市场去向和药品进入市场后的质量状况



中美史克制药有限公司批生产记录文件

Rev.20(29 JUL 2009)
Page 1 of 20

批生产记录内容

- 产品名称
- 生产批号
- 生产日期
- 操作者、复核者的签名
- 有关操作与设备
- 相关生产阶段的产品数量
- 物料平衡的计算
- 生产过程的控制记录和特殊问题的记录

MF0001 批生产记录

产品编号	产品名称	理论重量	处方号	批号
26121	XXX 速溶包衣片	400,000 tablets/片	CH112	

产品编号	产品名称	开始日期	完成日期	实际重量 (Kg)
26101	XXX 颗粒(A+B)			

货号	单位 毫克	主成份	称重量	单位	称量用 称型号	称的 编号	批号	原料		生产 IPC 检查	Check 生产核对		投料	
								称料人	复核人		复量人	复核人	投料人	复核人
14009	500.0	A	22	Kg	HAWK									
10943	11.4	B	33	g	SG32001									
10044	50.0	C	44	Kg	SG32001									
10077	2.0	D	55	g	SG32001									
10092	0.5	E	66	g	SG32001									
10016		F	77	Kg	8025									

批记录 制单人/日期	中间品放行 审核/日期	生产技术 审核/日期	QA QA 经理 审核/日期	质量总监 批准/日期
---------------	----------------	---------------	-------------------	---------------

批记录 制单人/日期	生产主管或授权 人审核/日期	质量部 审核人/日期	该批如有偏差或变更请注明编号
---------------	-------------------	---------------	----------------

中国GMP法规 - 质量管理体系之批号管理



武汉大学
Wuhan University

批生产记录的填写

- 批生产记录由车间技术人员填写，车间技术主任或车间专职工程师审核签字；
- 跨车间的产品，各车间技术人员分别填写，由厂生产技术部门指定专人汇总审核并签字
- GMP中规定填写批生产记录必须字迹清晰、内容真实、数据完整，和前面内容相同的部分，不可以填写“如左”或“同上”等简略描述，最后并由操作人及复核人签名。
- 记录应保持整洁，不得撕毁和任意涂改。如必须更改的地方，需要在更改处签名，并使原数据仍然可辨认，清场记录应纳入批生产记录。产品应有批包装记录

批生产记录的复核

- 应按产量和数量的物料平衡检查
- 必须将记录内容与生产工艺规程，岗位操作规程对照复核；
- 上下工序及成品记录中的数量、质量、批号、容器号必须一致、正确；
- 对生产中不符合要求的填写方法，必须由填写人更正并签字；
- 若发现异常情况必须查明原因，作出合理的说明，并作详细的记录，经办人，复核人要签字。

批生产记录的保存

- 批生产记录应按批号归档，保存至药品有效期后一年。
- 未规定有效期的药品，其批生产记录至少保存3年

中国GMP法规 - 质量管理体系之清场管理



武汉大学
Wuhan University

清场管理指GMP生产中为了防止混淆和差错事故，在产品生产工序结束，转换品种、规格或批号前，对药品生产设备和车间进行清洁清场。

清场内容和要求

1. 地面无积灰，墙面、风管、开关箱外壳无积尘；
2. 使用的工具、容器等应清洁，无异物、无油垢；
3. 凡直接接触药品的设备、管道、工具、容器应每天或每批清洗
4. 设备内外无生产遗留的药品，无灰尘和油垢
5. 非专用设备、管道、容器、工具应按规定拆洗或灭菌处理
6. 室内不得存放与下次生产无关的物品，包括物料、文件、记录和个人杂物
7. 包装工序清场时，多余的标签及说明书等包装材料应全部安装规定处理



清场频次

1. 每天生产结束后应进行清理，将设备表面，操作间清理干净
2. 连续生产（一般3天）后，也应进行彻底清场
3. 换品种、批号应进行彻底的清场
4. 长时间的生产间隔后，再次开始生产之前也应进行清场
5. 同一设备连续生产同一无菌产品时，清洗周期可按生产工艺规程及标准操作规程执行



中国GMP法规 - 质量管理体系之清场管理



武汉大学
Wuhan University

清场记录

- 清场时应填写清场记录，记录内容包括工序名称、上批生产产品名、规格、批号、清场日期、清场项目及检查情况、清场人及检查人签字。
- 清场记录应纳入批生产记录中

清场合格证

清场结束后由车间质量员复查合格后发放清场合格证正副本，正本纳入本批批生产记录，副本流入下一批生产记录中，清场合格证应规定有效期，超过有效期的应重新进行检查。无上批清场合格证副本，车间不得进行下一批产品的生产。

清场合格证 Clear certificate			
车间/班组/工序/日期/清场人/检查人			
清场产品名称 Product Name	清场日期 Date		
清场规格 Specification	清场人 By		
清场批号 Batch No.	检查人 QA		

清场合格证 Clear certificate	
部门Dept:	编号No:

清场记录册

清场前	产品名称	代号	规格	批号	数量
工序		地点			
生产时间	年 月 日至 年 月 日				
清场要求	1. 各工序在更换产品、规格、批号时，进行全面清场。 2. 将本批的中间产品、废弃物、剩余物料及与续产产品无关的工艺文件等清离现场，无遗留物、物料、工器具、设备、工作状态标志醒目，并符合清场后的状态。 3. 按清场 SOP 清洁生产设备、管道，做到设备内外无油污、干净、无物料残留物，设备见本色。 4. 按清场 SOP 清洁（或清洁）工具、容器，做到清洁、无异物、无物料残留物。 5. 按清场 SOP 清洁地面、墙壁、门窗、天棚、地漏、天关箱外壳等，做到无积水、无积尘、无药液、无粉渣。 6. 按清场 SOP 清洗清洁工具，做到干净、无遗留物，并按规定进行放置。 7. 生产现场及有关设施干净整洁，物放有序。				
清场项目	操作要点			清场结果	
物料	结料、剩余物料退料			✓	
中间产品	清点、送规定地点放置、挂状态标记			✓	
废弃物	清离现场、置规定地点			✓	
工艺文件	与续产产品无关的清离现场			✓	
工器具	冲洗、擦拭干净、置规定地点			✓	
容器管道	冲洗、擦拭干净、置规定地点			✓	
生产设备	擦拭或冲洗，见本色，标志符合状态要求			✓	
工作场地	清洗擦拭或湿拖干净，标志符合状态要求			✓	
清洁工具	清洗干净，置规定处存放			✓	
清场人	班长				
尾料处理	尾料名称	数量	去向	交料人	接料人
	剩余量 (kg)	报废量 (kg)	中间站	退库	销毁
	✓	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	✓	✓
清场人	班长				
续场	产品名称	代号	规格	批号	数量
QA 检查结果	检查人: 年 月 日				
备注					



中国GMP法规 - 质量管理体系之物料管理

- 按GMP规定，生产过程中物料的投料、称重、计算等操作，都必须要有复核。操作人、复核人应在操作记录上签名，车间工艺技术员、质量员均应对此关键操作进行监督。
- 物料应按规定使用期储存，无规定使用期限的，其储存一般不超过3年，期满后复验。

西林瓶、胶塞领料及理瓶记录						
批指令号			计划产量	瓶		
领料指令	胶塞 (φ 20)	物料代码:	暂存量:	个	需求量:	个
	西林瓶 (7ml)	物料代码:	暂存量:	支	需求量:	支
车间主任	(签字)		指令下达日期	年 月 日		
操作地点	仓库、拆包间 (房间号)		操作日期	年 月 日		
执行 SOP	操作指令			记录	操作人	复核人
胶塞洗涤 灭菌标准 操作程序	领取胶塞:			☐ 已进行		
	1) 到仓库领取胶塞，与仓库人员一起填写领料单。			☐ 已进行		
	2) 班组质检员检查每件应有合格状态标志，外观无破损、受潮、长霉等问题。			☐ 已进行		
	3) 记录本批胶塞检验报告中出具的单个胶塞的重量。			☐ 已进行		
	4) 将所有胶塞附领料单，运回车间。			☐ 已进行		
	5) 在电梯门口用吸尘器清洁外包装。			☐ 已进行		
	6) 胶塞运至拆包间，先计入台账。			☐ 已进行		
	7) 将领料单附批记录。			☐ 已进行		
8) 打开外包装，用饮用水湿润的抹布擦干净塑料袋表面后置传递窗内，将第一层塑料袋除去，关闭传递窗门。			☐ 已进行			

中国GMP法规 - 质量管理体系之物料管理

物料之产品标签、说明书管理

- 药品标签和说明书的内容、式样、文字必须与国家食品药品监督管理局批准的一致。
- 标签和说明书应该有专人保管、按品种规格专柜存放，凭批包装的生产指令发放；
- 标签要计数发放，发放、使用和销毁应有记录；

① 包装所使用的标签和产品说明书，必须由车间填写领料单，派人到标签库限额领取，并由领料人和发料人签字；

② 已经打印批号的标签，发剩的和残缺标签或该批号取消时，或车间贴签工序剩余的标签不得回收利用，应由经手人会同质管部门派人监督销毁，并做好记录，经手人及监督人员签字。



中国GMP法规 - 质量管理体系之物料管理



武汉大学
Wuhan University

物料之粉头（尾料）

粉头（尾料）是指生产过程中产生的合格的，可以回收利用的或未用完的少量物料。

如：胶囊填充完成后剩余的加料盘中的物料

粉头的管理

- 生产结束后产生的粉头应及时装入洁净的容器中，注明品名、规格、批号、重量（数量）、生产日期、操作人及复核人等，送入中间站保存并做记录，报送车间工艺技术员。
- 车间工艺技术员根据生产安排情况，将合格的粉头投入下一批次生产的同一规格品种的产品中，并要求在批生产记录中注明粉头的物料流动情况。
- 粉头必须规定使用周期，超过规定的周期后必须进行复检，合格后才能继续使用。
- 不合格的粉头应作为废弃物处理。

中国GMP法规 — 药品GMP认证



武汉大学
Wuhan University

国家食品药品监督管理局依法对药品生产企业（车间）实施药品GMP认证制度

国家食品药品监督管理局（药品认证管理中心）负责全国药品 GMP 认证具体工作。

与国家认证机构双边合作，开展国际贸易药品质量认证制度，用于药品及原料药出口。

两级认证制度

● 国家食品药品监督管理局

负责生产注射剂、放射性药品、规定的生物制品企业的GMP认证工作

负责进口药品车间的GMP认证和国际药品贸易中药品GMP互认工作

● 省级药品监督管理局

负责本行政区域内总局认证范畴的药品GMP认证的初审工作。

负责总局认证范围外的药品GMP认证工作

负责本行政区内药品GMP认证日常监督管理及跟踪检查工作

中国GMP法规 — 药品GMP认证



GMP认证企业生产

药品GMP认证程序

- 认证申请
- 资料初审
- 形式审查
- 制定现场检查方案
- 现场检查
- 产品检验
- 综合评定
- 检查报告的撰写及审核
- 审核、发证
- 追踪管理



中华人民共和国 药品GMP证书

CERTIFICATE OF GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS
PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

证书编号: ZJ20180130
Certificate No.:

企业名称: 宁波立华制药有限公司

Manufacturer: Ningbo Liwah Pharmaceutical Co., Ltd.

地址: 宁波市镇海区甬浦凤鸣路899号

Address: Ningbo Gaoqiao Industry Zone, No. 899, Fengming Road, Niaohe Town, Zhenhai District, Ningbo

认证范围: 片剂、胶囊剂、颗粒剂、糖浆剂、合剂(含口服液)、口服溶液剂、乳膏剂; 原料药(白芍总苷)

Scope of Inspection: Tablets, Capsules, Granules, Syrup, Cream, Mixture (including Oral Solution), Oral Solutions, Bulk Drug (Total Glucosides of Paeony)

经审查, 符合中华人民共和国《药品生产质量管理规范》要求。
特发此证。

This is to certify that the above-mentioned manufacturer complies with the requirements of Chinese Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products.

有效期至 2023 年 10 月 28 日

This certificate remains valid until 10/28/2023

发证机关:

Issued By

Date for Issuing 10/29/2018

2018 年 10 月 29 日

国家食品药品监督管理总局
CHINA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

中国GMP法规 — 药品GMP认证



武汉大学
Wuhan University

认证现场检查的关键因素



卫生管理

- ✓ 洁具管理：分类、整洁
- ✓ 更衣要求：标准更衣程序
- ✓ 工衣清洗：按时、区分
- ✓ 生产清洁、消毒：规定、执行和记录

物料控制

- ✓ 物料控制状态标识明确、信息完整
- ✓ 数量、帐、卡和实物一致
- ✓ 放行控制明确，质量参与
- ✓ 特殊物料管理（不合格物料、返回产品、样品等），规定区域、标识、隔离和记录
- ✓ 储存条件是否与物料和产品相一致，记录完整

中国GMP法规 — 药品GMP认证



武汉大学
Wuhan University

- 药品 GMP 证书有效期一般为 5 年;
- 药品生产企业应在有效期届满前 6 个月, 重新申请药品 GMP 认证;
- 新开办药品生产企业的《药品 GMP 证书》有效期为 1 年;
- 新开办药品生产企业《药品 GMP 证书》有效期届满前 3 个月申请复查, 复查合格后, 颁发有效期为 5 年的《药品 GMP 证书》

GMP 认证范围:

1. 药品生产企业GMP认证
2. 中药饮片GMP认证
3. 原料药车间GMP认证
4. 口服制剂车间GMP认证
5. 片剂GMP认证
6. 胶囊剂GMP认证
7. 颗粒剂GMP认证
8. 散剂GMP认证
9. 滴丸剂GMP认证
10. 栓剂GMP认证
11. 注射剂GMP认证
12. 放射性药品GMP认证
13. 生物制品GMP认证