

本文件是药用辅料行业的自愿性指南，其内容不应解读为监管要求。与这本指南不同的方法也可以用于实现相同水平的辅料质量保证。

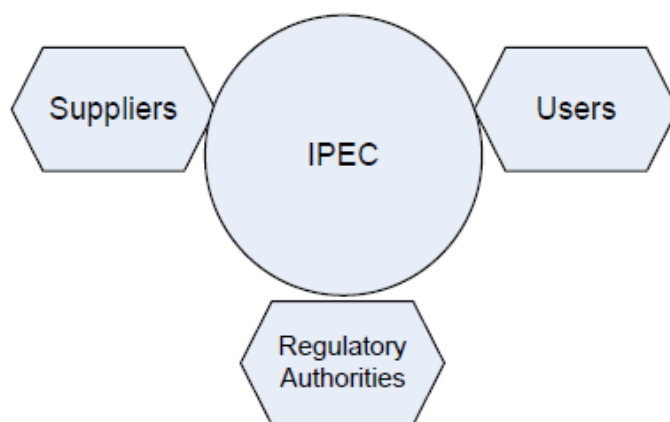
前言

国际药用辅料协会（IPEC）

国际药用辅料协会联盟是一个致力于促进药用辅料质量的全球性组织，代表了五个独立的区域性协会—IPEC 美国，IPEC 中国，IPEC 欧洲，IPEC 日本和IPEC 印度。国际药用辅料协会联盟代表以上五个协会统一发声，以促进药用辅料在药品中的最佳使用，改善患者治疗 and 安全性。

IPEC的相关者包括：

1. 辅料生产商和分销商，在本指南中被视为供应商。
2. 药品生产商，被称为用户。
3. 药品的监管部门。



药品质量组织（PQG）

药品质量组织（PQG）成立于1977年，该组织旨在促进药品生产质量管理规范一致性的发展。该组织自成立以来不断壮大，在1990年PQG发布了三套操作规范，内容涵盖药用原料、印刷材料以及接触性包装材料。在1995年其规范经过修订并与ISO9002:1994进行整合。其药用原料的规范经修订后作为PS 9100:2002药用辅料重新发布，成为药用辅料的应用标准和GMP指南。

如欲了解更多资料，请访问www.pqg.org

本指南提供了有关药用辅料生产质量管理规范的最佳实践和指导。读者应在合适的网站（ipec.org or pqg.org）确认本指南为最新版本，这一点非常重要

目录

前言	1
鸣谢	5
1 引言	6
1.1 目的和范围	6
1.2 所采纳的原则	6
1.2.1 本指南及其用途	6
1.2.2 应用	6
1.2.3 质量体系标准	7
1.3 文件结构	7
2 定义	7
3 指南总论	7
3.1 辅料	7
3.2 辅料 GMP 实施	8
4 质量管理体系-辅料质量体系	8
4.1 总则	8
4.2 文件要求	8
4.2.1 总则	8
4.2.2 质量手册	8
4.2.3 文件控制	8
4.2.4 记录控制	9
4.3 变更控制	10
5 管理职责	10
5.1 管理承诺	10
5.2 关注客户	10
5.3 质量方针	11
5.4 策划	11
5.4.1 质量目标	11
5.4.2 质量管理体系策划	11
5.5 职责、权限和沟通	11
5.5.1 职责和权限	11
5.5.2 管理者代表	12
5.5.3 内部沟通	12
5.6 管理评审	12
5.6.1 总则	12
5.6.2 评审输入	12
5.6.3 评审输出	12
6 资源管理	12
6.1 资源提供	13
6.2 人力资源	13
6.2.1 总则	13
6.2.2 能力、意识和培训	13
6.2.3 人员卫生	13
6.3 基础设施	14

6.3.1 建筑和设施	14
6.3.2 设备	14
6.3.2.1 设备建造	14
6.3.2.2 设备维护	15
6.3.2.3 计算机系统	15
6.3.3 公用设施	15
6.3.4 水	15
6.4 工作环境	16
6.4.1 空气处理	16
6.4.2 受控环境	16
6.4.3 清洁和卫生条件	16
6.4.4 虫鼠控制	17
6.4.5 照明	17
6.4.6 排水	17
6.4.7 盥洗以及盥洗设施	17
6.4.8 废弃物	17
7 产品实现	17
7.1 产品实现的策划	17
7.2 与客户相关的过程	18
7.2.1 与产品相关要求的确定	18
7.2.2 与产品相关要求的评审	18
7.2.3 客户沟通	18
7.3 设计和开发	19
7.4 采购	19
7.4.1 采购过程	19
7.4.2 采购信息	19
7.4.3 采购产品的确认	19
7.5 生产和服务提供	20
7.5.1 生产和服务提供的控制	20
7.5.1.1 生产指令和记录	20
7.5.1.2 设备清洁	21
7.5.1.3 溶剂、母液和二次结晶的回收	21
7.5.1.4 搅拌或混合	21
7.5.1.5 过程中间控制	22
7.5.1.6 包装和贴签	22
7.5.1.7 设备使用记录	22
7.5.2 生产和服务提供过程的验证	22
7.5.3 识别和可追溯性	23
7.5.3.1 可追溯性	23
7.5.3.2 检查和检验状态	23
7.5.3.3 标签标识	23
7.5.4 客户财产	23
7.5.5 产品防护	24
7.5.5.1 处理、储存和防护	24

7.5.5.2 包装系统	24
7.5.5.3 交付和配送	24
7.6 监视和测量装置的控制	25
8 测量、分析和改进	25
8.1 总则	25
8.2 监视和测量	25
8.2.1 客户满意度	25
8.2.2 内部审计	25
8.2.3 过程的监视和测量	26
8.2.4 产品的监视和测量	26
8.2.4.1 实验室控制	26
8.2.4.2 成品辅料的检验和放行	27
8.2.4.3 超标检验结果	27
8.2.4.4 样品保留	27
8.2.4.5 检验报告书	28
8.2.4.6 杂质	28
8.2.4.7 稳定性	28
8.2.4.8 有效/复验期限	28
8.3 不合格品控制	29
8.3.1 返工	29
8.3.2 重新加工	29
8.3.3 退货辅料	29
8.3.4 收回/召回	30
8.4 数据分析	30
8.5 改进	30
8.5.1 持续改进	30
8.5.2 纠正措施	30
8.5.3 预防措施	30
附录 A 审计考虑事项	31
A1. 序言	31
A2. GMP 原则	31
A2.1 杂质和污染控制	31
A2.2 辅料属性和功能	31
A2.3 生产一致性和变更控制	31
A2.4 可追溯性	32
A3. GMP 原则的应用	32
A4. 通用审计考虑事项	32
A5. 审计检查点	33
A6. 文件及记录审查	33

鸣谢

本指南由国际药用辅料联盟（IPEC）和药品质量组织（PQG）成员公司的代表撰写。

IPEC和PQG衷心感谢以下人员为起草本指南所付出的长时间辛勤劳动，及其公司提供的大力支持。

核心修订小组

IPEC

Lars Albermann, Merck
Wiebke Baehker, Merck
Marta Cabrera, Croda
Frederik De Vos, Janssen Pharmaceutica
Rainer Fendt, BASF
Albin Lannoy, Roquette Freres
Roberto Mastrantonio, Eli Lilly
Kevin McGlue, Colorcon
Andreas Pfrengle, Grace
Astrid Stockrahm-Uhling, DFE Pharma
Beverley Stout, GlaxoSmithKline

PQG

Ian McKeown, PQ Silicas
Stephen Moss, GlaxoSmithKline

2017年IPEC-PQG药用辅料生产质量管理规范指南

1 引言

1.1 目的和范围

药用辅料的质量关乎药品的安全性、有效性和质量可控性。药用辅料具有广泛的应用范围，是药品的重要组成部分。药用辅料赋予药品制剂特性包括良好的外观、稳定性和药物活性物质的有效释放。因此，药用辅料生产质量管理规范（GMP）的应用至关重要。药用辅料种类的复杂性和应用的多样性使得本指南的开发具有挑战性。

监管部门要求越来越多的药品制剂企业通过风险评估和合适的药用辅料生产质量管理的应用以确保患者安全。本文由国际药用辅料联盟（IPEC）和药品质量小组（PQG）的联合倡议，制定了适用于药用辅料的生产质量管理指南。本指南2006年首次出版，并且结合了IPEC的《2001年散装药用辅料生产质量管理规范》和PQG的《PS 9100:2002 药用辅料部分》。

本指南适用于药用辅料的生产质量管理。涵盖了批量生产和连续生产过程中的质量管理体系和生产过程中的GMP要求。其他出版物和标准参考了本指南，例如EXCiPACT GMP和GDP或NSF / IPEC / ANSI-363 2014标准。

为了特殊用途而生产的药用辅料的额外要求，不在本指南的覆盖范围内。如：非口服药物制剂、眼用、吸入、开放性伤口用辅料；以及无菌及/或无热原的辅料。

这些情况下，建议参考对其相关药品的生产上已做出详细指导的有关指南和程序，相关药用辅料应考虑必要时遵循。

有关良好分销规范（GDP）的指南，请参阅IPEC《良好分销指南》。

1.2 所采纳的原则

1.2.1 本指南及其用途

药用辅料是多样化的，而且经常用于制药以外的用途。每个制造商都应该考虑本指南如何适用于其产品和工艺（例如批次与连续生产）。由于药用辅料如此多样化，本指南的某些原则可能不适用于某些产品和生产工艺。

就本指南而言，术语GMP和现行的良好生产规范（cGMP）是等同的。

本指南的用语“应该”是指期望采用该建议，除非该建议不适用，或可以被能够至少实现相同质量保证水平的其他选择所代替。请注意“应该”不表示“必须”或“必要”。

1.2.2 应用

本指南正文提供辅料生产所需指导，但并非全部细节。作为国际性指导文件，本指南不能特定于某个国家的法律要求，或者覆盖每种辅料的特性。

1.2.3 质量体系标准

本指南选用ISO9001作为质量管理体系标准的框架，它对于生产场所比较适用。生产商可以在认证或不认证的情况下采用ISO标准，但这属于商业决策，不属于本指南的建议。然而，得到ISO认证意味着辅料生产商的质量管理体系经过独立考核，有利于向客户提供保证。

IPEC和PQG相信，将GMP药用辅料生产原则并入ISO9001质量管理体系，不但可以加强质量管理，也可以改进组织的操作流程。该组织还可以寻求对药用辅料GMP标准（如EXCiPACT）的认证。

1.3 文件结构

本指南中的标题结合了ISO 9001: 2008的条款编号，因为许多药用辅料生产商已经使用ISO 9001标准作为其质量管理体系的基础。如未列入ISO9001条款中，则额外的标题以引入关于GMP的附加指导原则。关于 ISO 9001: 2015条款结构修订部分，本指南正在编写中。

第3节 指南总论概要叙述了适用于辅料生产的GMP准则以及辅料GMP应用要点。

第4至8节对GMP原则和适用于辅料生产的质量管理体系的实施提供指导。没有包括特定药用辅料的具体要求。生产商应当在将其运用于自己的产品和工艺时，各自考虑解决这些问题。

附录A涵盖了辅料GMP审核考虑事项，其中描述了审计药用辅料生产工厂时要考虑的关键标准。

2 定义

请参阅国际药用辅料协会词汇表：术语和首字母缩略词的通用术语表。

3 指南总论

国际药品监管法规要求药品的生产、加工、包装和储存都要按照GMP的规定进行。与药品和API不同的是，以前几乎没有专门针对药用辅料生产的指南。

3.1 辅料

药用辅料是除API外，其安全性已经过了合适的评估，并有目的地加入给药系统中的物质。

例如，辅料可以：

- 在生产过程中协助给药系统的加工；
- 保护、支持或者加强稳定性，生物等效性或患者依从性；
- 有助产品识别；
- 加强任何其它整体安全性、有效性，以及在储存或使用过程中加强释药效果的其他特性。

3.2 辅料GMP实施

一旦决定准备将某种化学品用于生产某种药品，就会涉及GMP的应用。辅料应该按照与本指南相一致的GMP理念进行生产。辅料GMP的目标就是为了保证辅料生产的成品与所要求的质量特性保持一致。辅料GMP强调确保产品完整性，防止产品污染以及确保记录得以保存。

生产过程应该得到控制和记录，且在某些合乎逻辑的生产步骤（由生产商决定）应采用和维持本指南中所描述的GMP规范。随着辅料生产工艺的推进，确保产品质量的程度应该相应提升。

在决定哪个生产步骤应该实施GMP的时候，需要在风险评估以及彻底了解工艺流程的基础上做出判断。这通常是在最终产品完成以前实施，例如可以通过采用类似HACCP(危害分析和关键控制点)、FMEA（失效模式和后果分析）或者详细流程图的方法进行鉴别。其它因素也应该考虑，比如批量生产相对于连续生产，专用设备相对于多用途设备以及开放式流程相对于封闭式流程（参见附录A，了解更多示例）。

4 质量管理体系 - 辅料质量体系

4.1 总则

本指南所概述的原则为药用辅料生产所采用的质量管理体系提供了一个完善的基础。辅料生产商应确定并实施保证辅料质量的质量管理过程，以保证法律、技术、文化和社会环境的质量。质量管理过程的要素应以适宜的且适用于产品各生命周期阶段的方式进行应用，认识到每个阶段的不同目标和知识。

当可能影响辅料质量的生产、检验或者其它操作被外包时，需要与客户就此进行沟通（参见7.2.3）。辅料生产商仍需对质量负责，并且制定明确的控制措施（见7.2.4）。

4.2 文件要求

4.2.1 总则

辅料生产商应该建立一套体系，以便控制与质量管理体系要求有关的文件和数据。需要对组织的总体目标和GMP方法进行描述和文件记录，以促进共识和一致应用。

4.2.2 质量手册

辅料生产商应该准备一本质量手册，该手册将描述质量管理体系，质量政策以及辅料生产商对采用本指南包含的适当GMP和质量管理标准的承诺。该手册应该包括质量管理体系的范畴，支持程序的参考，以及与质量管理流程之间的相互关系描述。文件应确定和证明这一点，即此指南整个辅料GMP要求适用于每个生产步骤。

4.2.3 文件控制

辅料生产商应该建立并保持一套程序以便对受控文件进行鉴别、收集、索引、归档、存储、安全、维护和处理，受控文件包括法规文件和外部来源的文件，是质量管理体系的一部分。

辅料生产过程中采用的规程应该文件化、予以实施和维护。此外，应该对规程审评、修订和分发进行规范控制。这些控制措施应该确保目前采用的规程应用于整个操作区域，同时确保以前版本的文件已经移除。

文件以及随后对文件所作的变更应该在其发送到适当的区域（文件中确定的）前由指定的有资格的人进行审阅和批准。影响产品质量的文件应由质量部门进行审阅和批准（见5.5.1）。

受控文件应该包含一个独特标识，发布日期和修订号，以便于识别最近期的文件。影响产品质量的文件应该该有一个定义的所有人。应该明确落实承担发布文件责任的部门。在可行的情况下，应该对修改和修改的原因进行书面记录。

可应用文件的当前版本应该在使用地点可以获得。如果被废弃的文件因为某种目的必须保留时，应该有阻止无意使用和可行的对其进行鉴别的措施。

如果有一个法规文件存在，例如辅料DMF或者CEP，应该有对它们进行定期审阅和更新的规程。

电子文档记录应该符合上述文件控制体系的要求。如果文件上采用电子签名，应该对电子签名进行控制具备与手写签名相同的安全性。电子文档和签名也需要符合当地的法规的要求。

4.2.4 记录控制

辅料生产商应该建立和保持一套程序以便对有关记录进行鉴别、收集、索引、更正、归档、保存、安全、维护和处理。

记录应该得到维护，以证明质量要求的实现和反应质量管理体系的有效执行。记录应清晰易读，并与所涉产品相对应。组织应确定哪些分包商活动的记录、结果和报告被保留，由谁负责。

记录的条目应清晰、持久，在执行某项活动后（按照执行顺序）立即完成，并由执行观察任务的人签名和注明日期（除非另有说明）。对条目的更正应签名并注明日期，使原始条目清晰可见。

应采取措施随时维护数据的完整性。例如，分析结果和计算应追溯到原始数据和测量。数据完整性要求同样适用于手动（纸）和电子数据。数据完整性的固有风险可能因数据（或系统生产或使用数据）可以配置的程度而不同，因此有被操纵的可能性。

记录应保存到规定期限，这个期限应与辅料相符或者按照当地法规规定保存，并至少保存到过期或者再评估日期后一年。如果未规定过期或再评估日期，则保留期为5年。记录的储存和保持方式应该便于取用，设施应该具备适当的环境条件使（记录）发生变质或损坏的可能性减到最低。

检验报告或合格证应该有记录下来的控制规程。

电子记录应与其它记录的管理有相同的要求。应考虑电子保存数据的完整性和可追溯性。如采用电子签名，应该对电子签名进行授权且确保安全，并符合相关的法规要求。

4.3 变更控制

关于指南，参见国际药用辅料协会的现行版本的药用辅料重大变更指南。

辅料生产商应该建立和保持一套程序，以便对可能影响辅料质量的，包括影响辅料供应商或者使用者的法规提交的变更进行评估和审批。可能包括如下变更，例如：

- 生产地址，
- 生产规模，
- 生产设备，
- 生产工艺，
- 包装、标签和文档，
- 生产辅料的起始物料，
- 辅料的质量标准和检测方法，
- 供应链，
- 计算机系统。

变更在执行之前应该得到评估和批准。质量部门应该批准与辅料质量相关的重大变更。如果影响辅料的质量的变更被确定为重大变更，这种变更应该与客户和管理当局（如适用）沟通。应保存变更管理过程的记录。应评估变更对工艺，系统和活动的影响。

质量风险管理可用作评估提议的变更。评估的力度和形式应与风险水平相称。

5 管理职责

5.1 管理承诺

最高管理层应该展示他们对质量管理体系的承诺，并对其有效性负责。这应该通过完善质量方针和建立质量与GMP目标的方式来实现。适用的法律和法规要求应该被确认和满足。

最高管理层应该确保质量方针、GMP目标、角色的定义、职责和权限在整个组织中被传达、理解和应用。他们应该确保质量管理体系达到其预期的结果，并且应该推动持续改善。应该按计划间隔时间审核制定的质量目标的进展。

5.2 关注客户

最高管理层有责任保证客户与GMP或其他相关的要求得到确认，如果适用，应满足客户的要求。

辅料生产商可以通过审计、第三方认证或其他方式向客户展示其质量管理体系的有效性。

5.3 质量方针

最高管理层应该展示他们对企业质量方针和适用GMP的承诺，并且保证质量方针和适用GMP在操作部门得以传达和实施。质量方针应该支持质量管理体系的持续改善。管理层应该参与完善公司的质量方针，并且为质量方针的发展、维护和展开提供所需资源。

5.4 策划

5.4.1 质量目标

最高管理层应该设立适当的目标，坚持GMP，确保辅料生产商保持和提高其生产水平。目标应该部署在整个组织内，该目标应该是可衡量的，并且与质量方针相一致。

5.4.2 质量管理体系策划

最高管理层应该提供足够的资源以保证符合本指南的规定。应该具备相应程序以识别坚持GMP所需要的资源。可由内部人员、客户、监管机构或外部承包商按照本指南进行审计，并在此基础上做出差距分析，同时参考本指南来识别所需资源。

在策划和实施变更时，最高管理层应该保证质量管理体系的完整性得以保持。

5.5 职责、权限与沟通

5.5.1 职责和权限

最高管理层应该明确规定相关职责和权限，并在组织内传达。

应由一个独立于生产的职能部门，如质量部门，承担以下责任：

- 保证关键的质量活动能够被识别并且按照规定开展，
- 批准关键质量物料和服务供应商，
- 根据当前已批准的质量标准对原料、包材、中间体和成品辅料进行批准或者拒收，
- 确保对生产记录进行复核，
- 确保已经发生的错误与偏差，或者在复核过程中发现的错误与偏差，得到全面的调查和记录，
- 确保纠正预防措施的执行以及有效性，
- 参与审查和批准可能影响质量（参见4.3）的重大变更，
- 审核和批准偏离生产指令的调查结果、测试或测量失败以及投诉，
- 保留对其他公司按照合同生产、加工、包装或者持有的辅料进行批准或者拒收责任，
- 制定及实施质量管理体系的内审计划，
- 确保外包服务的供应商遵守该指南相关章节的规定。

在采取恰当控制措施（如定期审计、培训和文件记录）的情况下，辅料生产商可以将质量部门的某些活动委任给其他人员执行。

组织结构图应该显示不同部门之间的关系，以及它们与公司最高管理层的关系。对辅料质量会产生影响的人员应该具备一份职责描述文件。

5.5.2 管理者代表

辅料生产商应该指定一名拥有足够权力的管理者代表，以保证本指南的规定得以完全实施。该代表应该定期将质量管理体系的遵守情况向管理层汇报，包括客户和法规监管的变化要求。

5.5.3 内部沟通

辅料生产商应该保证建立适当的系统以便将GMP和法规监管要求、质量方针、质量目标和流程在整个组织内传达。沟通的信息也应该包括质量管理体系的有效性。

关键的质量情况，比如产品召回等，应该按照书面规定的程序及时通知最高管理层。

5.6 管理评审

5.6.1 总则

公司的最高管理层应该定期组织质量管理体系的评审以确认本组织持续符合本指南要求。

应保持管理评审的记录，评审应包括评估质量管理体系改进的机会和变更的需要。变更应该按照变更控制程序（4.3）进行评估和实施。

5.6.2 评审输入

管理评审输入应该包括的内容，如：

- 内部和外部审计结果，
- 公司表现的客户反馈，
- 产品的符合性和过程表现，
- 前次管理评审时制定的行动项目，
- 客户投诉，
- 纠正预防措施的情况，
- 可能影响质量管理体系的变更，
- 新的，修改的或被提议的法规要求。

5.6.3 评审输出

管理评审输出应该识别出为改善质量管理体系，提高对客户和法规监管要求的产品符合性，所需的资源和出现的改进机会。对建议实施和采取的行动应该进行记录。

6 资源管理

6.1 资源提供

组织应该确定并提供必需的合格人员以及资源（如设备、物料、建筑和设施）以便实施、保持和改善质量管理体系，并且按照本指南规定进行生产、包装、检验、储存和放行每一批辅料。

6.2 人力资源

6.2.1 总则

从事可能影响辅料产品质量的工作的人员，应该具备与其工作相应的教育、培训和经验。这些要求和工作应该在岗位描述（5.5.1）中进行定义。

在辅料设计、生产、包装、检测或者储存方面负责提供咨询服务的顾问人员应该具备足够的教育、培训和经验，以及任何跟他们所负责咨询项目有关的综合能力。顾问的姓名、地址和资质，以及他们所提供服务类型应予以记录并保存。

6.2.2 能力、意识和培训

辅料生产商应该建立并保持一套识别培训需求的程序，同时向那些工作性质会影响辅料质量的人员（包括外部人员和合同工）在工作之前提供必要的培训。相应的培训记录应该予以保存。培训应该针对雇员所从事的特定操作以及包括与雇员职能相关的GMP部分。

应该对再培训的要求进行评估和确认。由具备资质的人员按足够的培训频率进行GMP培训，以保证使雇员熟悉与其相适应的GMP法规，包括数据完整性。对物料操作人员，管理层应该组织充分和持续的个人卫生培训，以便让他们理解防止辅料污染的必要预防措施。

有关培训计划应该确保相关人员认识到流程误差可能会影响客户的产品质量。

6.2.3 人员卫生

为了防止辅料受到污染，组织应该执行书面的风险评估，以识别辅料在哪些区域存在人员或者人员活动造成的污染风险。只有经过授权的人员才能进入指定为有限访问区域的建筑物和设施。

根据识别的区域，人员应该穿戴与工作活动相对应的洁净服，并且洁净服应该适当的改变。如需额外防护要求，根据职务需求进行穿戴，比如头部、脸部、手和手臂覆盖物。首饰以及其他不牢固物件，包括放于口袋内的物件，应该取下或进行覆盖。

相关人员应该养成良好的卫生和健康习惯。任何人员出现明显的病状或者身体有开放性创伤（经医疗人员检验或主管人员观察），可能会对辅料的安全或质量产生不良影响时，应该杜绝与原料、包装材料、中间体和成品辅料发生直接接触，直到情况恢复或者由有资质的人员判定不会危及辅料的安全和质量为止。当个人出现任何可能对辅料造成不利影响的健康问题时，应该指示其将情况向主管人员汇报。

食物、饮料、个人药品、烟草制品或类似物品的储存和使用应该限制在与生产区隔离的指定地点。

6.3 基础设施

基础设施应该按照GMP原则进行设计、管理、运作、清洁和维护，以便确保辅料质量和避免污染（包括，对辅料质量至关重要的区域、颗粒物质控制、微生物控制以及水质控制）。

根据基础设施的预定用途，应建立有书面程序的风险评估，以便确认由于建筑和/或设施的缺陷导致辅料污染的风险区域。

6.3.1 建筑和设施

在设计生产流程和设施的时候应该考虑预防污染，尤其是在辅料对外暴露的区域。用于辅料生产、加工、包装、检测或者储存的建筑和设施应该保持在良好的维护状态，其适当的大小、结构以及地点应该便于进行与其加工类型相适应的清洁、维护和纠正操作。

与生产高敏感产品或毒性产品（例如除草剂、杀虫剂等）有关的生产流程应该设立于专用设施内，或者应该将其生产设备与辅料生产设备进行隔离。如果这不可行，那么应该采取合理措施（比如清洁、灭活化）避免交叉污染。这些措施的有效性应该得以证明。

相应区域内应该具备充足的设施对原料、包装材料、中间体和成品辅料进行取样和检测。

6.3.2 设备

用于辅料生产、加工、包装、检验或者储存的设备应该保持在良好的维护状态，其适当的大小、结构以及地点应该便于进行与其加工类型相适应的（如批次生产相对于连续生产）的清洁、维护和纠正操作。在使用玻璃设备的情况下，应特别考虑设备破损或损坏的风险。

设备在使用前应该经过调试以保证其功能达到预定要求。

影响产品质量的关键设备的使用、清洁及维护应当进行记录。设备的状态需要通过适当的方法进行标识。

当设备安装于室外时，应该采取适当的控制措施以最小化环境对辅料质量的影响（如在封闭系统内的加工）。

6.3.2.1 设备建造

加工设备应该经过特别处理，使其接触表面不应具有反应性、添加性或者吸附性，这样就不会改变辅料的质量。设备运转所需的物质，比如润滑剂或冷却剂，最好不应该与原料、包装材料、中间体或成品辅料发生接触。在可能发生接触的

地方，应该使用适用于生产食品的物质。

设备设计的时候应该减少由操作人员直接接触的操作而造成污染的可能性，比如卸除离心袋、使用传送软管（尤其是用于传送干粉的软管）以及操作干燥设备和泵。应该对传送和加工设备的卫生设计进行评估。含有可移动部件的设备，应该对其封闭和填充材料的完整性进行评估，以便控制污染风险。

6.3.2.2 设备维护

应对用于辅料生产、加工、包装、检验和置放的关键设备的保养建立书面程序并遵照执行。应该对关键质量设备的使用和保养进行记录。这些记录的形式可以是日志、电脑数据库或者其他适当的文件记录形式。

6.3.2.3 计算机系统

应对可能影响辅料质量的计算机系统的操作和维护设定足够的控制，防止对电脑软件、硬件或数据进行未经授权的使用或更改，包括：

- 显示设备以及软件按要求运作的系统和程序，
- 按适当时间间隔进行设备检查的程序，
- 对准确、适当和定期的备份或档案系统的保留，如程序和文件的副本，
- 确保相关变更可以被追溯，其已进行确认和记录，且只由授权人员执行的确证。（请参见章节4.2.4及4.3）

6.3.3 公用设施

对使用于物料的生产、储存或传送，并且可能影响辅料质量的公用设施（如氮气、压缩空气、蒸汽等）应该进行评估，同时采取适当措施控制污染和交叉污染的风险。

6.3.4 水

用于辅料生产的水应达到其预定用途要求的质量。除非有其他理由，工艺用水最低限度应该满足WHO对饮用水（可饮用）质量的要求。

如果饮用水（可饮用）不足以保证质量，或者要求更严格的化学及/或微生物的水质标准，则应该采取适当的控制措施和确定质量标准，例如，物理和化学属性、微生物总量、有害微生物及/或内毒素的限度。

在工艺用水为达到规定质量而由生产商进行处理时，应该明确处理工艺并以合适的行动限度进行监测。

与辅料发生接触的水应该在一个没有缺陷的系统内以连续正压的方式（或其他防止回流的方式）供应，以便控制辅料出现污染的风险。

如果发生上述标准工艺用水供应中断或者产生质量偏差，工艺用水质量恢复经确认后才能重新进行供给。适当证据和理由需要进行书面的记录，以便证明这种中断并没有影响辅料质量。

6.4 工作环境

辅料在生产过程中的暴露环节，应在一个适当的环境中以减少污染，包括交叉污染。需进行有书面的风险评估来决定必要的控制措施。

有书面程序的风险评估需包含以下方面，如适用：

- 空气处理系统
- 特定环境的需求
- 清洁和卫生条件
- 虫鼠控制
- 废物分类和处置

在工作环境的维护对辅料质量至关重要的地方，相应的控制措施应当被记录。

6.4.1 空气处理

如果通过书面的风险评估确定需要安装空气处理系统对辅料提供保护，辅料生产商应该证明该系统的有效性。

辅料生产部门的空气处理系统应被设计成具备防止污染和交叉污染的作用。对生产同一辅料的专用区域，允许将部分排气再循环到相同的区域。在多用途区域，特别是同时加工数种产品的区域，空气处理系统的适当性应该经过评估以防止潜在的交叉污染。

6.4.2 受控环境

可能需要建立受控环境以避免污染或者防止因暴露于热、空气或光线中而引起变质。所需保护程度可能会根据加工阶段而不同。

在书面的风险评估中已经确认需要有受控环境需求的情况下，应该对相应的受控环境进行监控以确保控制的有效性及产品质量（例如，惰性气体或避光）。当需求惰性气体时，其气体应按照原料的处理方式进行处理。如果特殊环境出现干扰，应以书面形式记录足够的证据和适当的理由以证明干扰情况没有影响辅料的质量。加工阶段越接近最终成品，对环境条件的重视就愈加重要。

6.4.3 清洁和卫生条件

足够的洁净度是在设计辅料生产设施时，应着重考虑的内容。用于辅料生产、加工、包装或置放的建筑，应该根据所进行的工艺类型（例如，开放/封闭系统）保持适当的清洁和卫生条件。

在保持清洁和卫生条件是辅料质量的关键因素的地方，应该以书面形式指定清洁和卫生责任，并尽量详细描述用于清洁建筑和设施的计划安排、方法、设备和材料。这些程序应该得到遵从，清洁工作应该以书面形式进行记录。

当清洁过程中需要使用消毒剂和/或洗涤剂时，应采用书面形式的风险评估来判定其适用性。

6.4.4 虫鼠控制

建筑应该不受啮齿动物、鸟类、昆虫和其他害虫的侵扰。

风险评估可以被用来决定是否采用特定的虫鼠控制要求。专业合同商可进行这类评估。辅料生产商应当以书面形式拟定虫鼠控制计划。相适用的灭鼠剂，杀虫剂等应当被记录。当使用外包服务时，应制定相应的服务合同（请参见7.4.2章节）。

某些原料，尤其是植物类，可能含有某些不可避免的污染，如啮齿动物或其他动物的污物或者寄生虫侵扰。生产商应该在置放区域采取有效的控制手段防止这类污染或侵扰的加剧以及扩散到工厂的其他区域。

6.4.5 照明

应该提供充足的照明以便进行清洁、保养以及其它适当的操作。当辅料暴露在工作环境中或者储存地点时，照明器材应具有防碎裂性能或者以其他方式保护。

6.4.6 排水

在辅料暴露于环境的区域，排水设备应该具备足够的规模，在与下水道直接连接的地方应该提供空气阻断器或其他防止虹吸倒流的机械装置。排水管道应当被妥善维护。

6.4.7 盥洗以及盥洗设施

应该提供足够的个人盥洗设施来确保达到适当的卫生标准，包括热水和冷水，肥皂或洗涤剂，干手机或一次性手巾。清洁厕所应与工作区域分开且方便到达。当在书面的个人卫生风险评估时确定出淋浴及/或更衣设施的需要时（请参见6.2.3部分），则应提供这些设施。

6.4.8 废弃物

废弃物需要被隔离放置，适当标记且以适合其类型的方式进行处理（如化学废弃物，生物废弃物或其他有害废弃物）。废弃物应当及时进行处理，如果废弃物不能及时处理，其应当被适当标记和储存。

7 产品实现

7.1 产品实现的策划

辅料生产商应该对产品生产所需的流程和控制进行策划和开发。

这些策划和控制措施应该与产品生产过程中采用的生产工艺、辅料标准、设备和设施相适应。

恰当工艺策划的要点及其控制措施应该相应地包括：

- 对关键质量物料包括中间体和辅料成品的书面测试计划，包括标准、抽样计划、检测和放行程序，

- 记录的生成和维护（参看4.2.4），这些记录证明相关策划已经按预定计划落实，并且可以进行追踪（参看7.5.3.1），
- 为了实施这些策划和控制措施而提供的资源，
- 为了将污染减至最低水平而制定的环境和卫生控制计划，
- 描述贮存和配送辅料相关活动的书面流程
- 相关的书面的风险评估制定的措施

7.2 与客户相关的过程

7.2.1 与产品相关要求的确定

辅料生产商应该确定客户对辅料质量、标签和交付的要求。其它要求，无论是客户具体提出的，还是法律或法规要求，应该纳入考虑范围。

要求可以包括：

- 药典的一般要求
- 传染性海绵状脑病/牛海绵状脑病
- 溶剂残留
- 元素杂质
- 天然物料带来的杂质，如霉菌和杀虫剂残留等

非客户提出而对特定或预定用途是必要的要求，在已知的情况下，应该纳入考虑范围。

上述要求可以体现在质量协议中。如需指导，请参见现行版《IPEC质量协议和模版指南》。

就双方已达成一致的要求，可由任何一方提出修订（参见4.3和7.2.2）。

7.2.2 与产品相关要求的评审

在开始供应以前，辅料生产商和客户应该对 7.2.1 中标示的要求达成一致意见。生产商应该具备持续满足经双方同意的规格标准的设施和过程能力。若 7.2.1 中确定的要求发生变更，在开始供应前应该再次进行评审。

7.2.3 客户沟通

应对以下流程做出规定：

- 向客户提供准确和相关的信息，包括提供受控文件（参看4.2.3）
- 回复客户询价、合同以及订单处理要求；
- 与客户沟通辅料的来源和可追溯性；
- 在辅料配送后发现问题向客户通知（参看8.3）；
- 恰当记录和回复客户投诉和反馈；
- 重大变更情况通知客户。（参看 4.3）。

如欲了解更多关于变更通知的信息，请参看现行版《IPEC药用辅料重大变更指南》。

7.3 设计和开发

ISO 9001包括了确保对设计和开发活动实施控制的要求。建议涉及此类活动的公司遵守ISO 9001的要求。

在新辅料及/或生产流程研发方面,本文件定义的GMP要求在整体上并不总是适用。然而,预定用于药品生产的研发批次应该按照本指南的适用条款进行生产。

7.4 采购

7.4.1 采购过程

可以使用风险评估以确定关键质量物料和服务供应商(如合同生产商和实验室)。辅料生产商应对选择和审批供应商建立文件化体系。质量部门对供应商审批时应对供应商的质量管理体系进行书面的评估,包括证明其可持续满足议定要求的充分证据。这可能需要对供应商的生产场所进行定期审计。这些活动的记录应该得到保存。

物料应该按照议定标准从经过批准的供应商处采购。

7.4.2 采购信息

辅料质量的关键物料或服务的采购协议应包括以下描述:

- 名称、类型、类别、等级、物料编号或者其他可追溯至原料和包装规格的明确标识,
- 图样、工艺要求、查验说明以及其他相关技术数据,包括对产品验收或合格认定、程序、工艺设备和人员的要求,
- 相关分包生产商或实验室需对本指南适用章节的遵循,
- 将关键质量原料的重大变更通知辅料生产商的声明。

7.4.3 采购产品的确认

应该制定描述质量关键物料的批准和放行的入库控制程序。

关键质量物料在接收后应该隔离存放,并且未经放行不可使用。可以通过适当的标示标签、符号及/或其它手工记录系统建立有效的隔离。当电脑系统取代物理库存控制对隔离和库存控制进行管理时,系统控制应能够防止未放行物料被使用。

对通过管道供应的物料,隔离可能不可行。在这样的情况下,辅料生产商应与供应商达成协议,将不符合标准的物料情况通知他们。

取样活动应该在明确规定的条件下进行,按照明确规定的取样方法并采取针对防止污染和交叉污染而设计的程序和取样工具。

用于辅料生产的关键质量物料应该在使用前进行检测或确认。确认应该包括可用性和对供应商检验报告的检查,在可行的情况下,应至少进行一个鉴别实验。检测计划应对常规检测和较少进行的或只对新供应商进行的检测进行区分。

对散装交付的物料应该采取额外的控制措施,以确保物料的纯度和防止污染(如专用槽车、防拆密封、清洁证书、分析测试及/或对供应商的审计)。

应该以书面形式记录这些程序、活动和结果。

7.5 生产和服务提供

7.5.1 生产和服务提供的控制

生产活动应该在受控条件下进行(参看 7.1 节)。

重要控制措施的具体实例将在以下章节进行说明,其中部分实例不一定对所有辅料生产商都适用。

7.5.1.1 生产指令和记录

生产指令和记录是必需的,但它们会根据操作类型而有不同,例如,批次生产相对于连续生产。

应该编制描述如何生产辅料的受控文件(例如,主生产指令文件、主生产和控制记录、工艺描述等)。

对批次生产过程,应该准确复制一份相应的主生产指令文件并发送到生产区域。对连续生产过程,应该编制一份当前加工日志。

应该保留每批辅料生产情况的记录,包括与每批生产和控制相关的完整信息。对连续生产过程,应对其批次和记录情况进行规定(如基于时间或规定的量)。记录可以存放于不同地点,但应该方便取用。

在对辅料质量起关键作用处,批次生产和连续生产的记录均应该包括:

- 每个步骤完成的日期/时间,
- 包括关键参数及其对于具体操作范围的符合性检查的日志,
- 在每个重要步骤、操作或控制参数进行操作以及进行直接监督或检查的人员身份(例如姓名首字母大写可追溯至签名日志),
- 标示所采用的主要设备和生产线,
- 为了实现可追踪性而输入的物料信息,例如,批号以及原料/中间体的数量,加入的时间等等,
- 过程中间控制和实验室控制结果,
- 规定的批次产量以及对理论产量百分比的陈述,除非不可量化(例如在某些连续流程中),
- 包装和贴签区域使用前后的检查,
- 标签控制记录,
- 对辅料产品容器和密封情况的描述,
- 取样描述,
- 失效、偏差及其调查情况,
- 最终产品检验结果。

7.5.1.2 设备清洁

生产商可以使用风险评估来设计一套清洁和消毒程序并证实其合理性，同时提供基于预设可接受的标准的有效性证明。对多用途工厂，在证明其合理性时可采用“模型产品方法”（相似类型的多组产品）。

清洁和消毒程序应建立书面程序。应尽量详实，以便让操作者能以可重现的且有效的方式对每个类型的设备进行清洁（参见6.4.3）。应该保留相关记录，确认这些程序得到遵从。

在辅料质量关键处，应对其设备和器皿进行清洁和消毒，时间间隔须合理，以便防止辅料发生污染和交叉污染。确定此类时间间隔的理由应予以记录。

在消毒剂和/或清洁剂需要用于清洁的情况下，其适用性的评估应予以记录。

设备的清洁状态应易于辨认和记录。

在使用共用设备的地方，当调查交叉污染情况或者发生此类污染发生的可能性时（参看7.5.1.7），确定上次的使用情况是非常重要的。

在生产活动中，附带的残留经常会出现。由于相同辅料的连续批次之间在正常情况下不需要通过清洁来保持质量水平，所以这通常是可接受的。

对遗留下不能被有效清除的残留物的产品应该以专用设备生产。

7.5.1.3 溶剂、母液和二次结晶的回收

含有一定量可再生的药用辅料，反应物或中间体的物料，须得以证明为合理方可被回收或再生。在物料被回收并且在相同或不同的过程中重新使用的时候，在重新使用前或者与其它批准物料混合之前，该物料应该达到恰当的标准。

这样的过程应以书面形式记录在生产记录或日志中以确保可追溯性。

7.5.1.4 搅拌或混合

为保证批次的一致性或便于加工而进行的搅拌或混合应该受到控制并以书面形式作出记录。如果这样操作的目的是为了确保持批次一致性，它应按能保证物料达到均质混合可行的程度上进行，并且应该可以在每个批次上得以重现。

其他可接受的辅料成品的混合操作包括，但不限于：

- 为了扩大批量而合并小批次的搅拌，
- 对来自于同种辅料的数个批次的零头物料（如相对小量的单包物料）的搅拌以形成一个单一批次

搅拌过程应得到书面记录并可以回溯到各个单独的批次。

搅拌流程应有足够的控制措施以确保新的批次的均一性。

搅拌批次应予以测试以确保其符合设定的产品规格。搅拌批次的有效期或复验期设定的合理性应予以论证。

参见8.3不合格品控制。

7.5.1.5 过程中间控制

过程中间的检查、取样和检验应依照书面规定的程序来进行。过程中间控制可以基于流程监视或在规定的地点进行实际样本分析的方式来进行。

过程中间样本应贴上清晰的标签并不得返回到生产中合并进入最终批次。

过程中间控制的结果应被记录，并确认其结果须符合规定的工艺参数或可接受的限度。工作说明文件应该定义需要执行的程序以及如何运用检查和检验数据对工艺进行控制。工作说明文件应明确规定当结果超出规定范围时所需采取的行动。

当由生产部门批准是否继续加工时，应该由经过培训的人员实行规定的测试，并记录结果。

7.5.1.6 包装和贴签

在包装辅料的时候，应该遵循规定程序以保护其质量和纯度，并确保所有的容器都贴上正确的标签。包装和贴签操作应进行设计以防止造成混淆。

应该实施相关程序以保证正确地打印和发放标签，以及保证标签上包含正确的信息。标签上的信息应不可擦除。相关程序中也应规定多余的标签应即时销毁，或送回受控储存区。印有批号的多余标签应该被销毁。包装和贴签场所在使用前应即时检视，以保证无需用于下个包装操作的物品已被清除。检视的结果应记录在案。

在辅料于包装线上贴签、以预先印制的袋子包装或以槽车散装运输的情况下，应对为实现上述过程所采用的系统建立书面文件。

再包装以及再贴标签的活动应该遵循《IPEC良好分销管理规范指南》第7章所概述的原则。

7.5.1.7 设备使用记录

应保留关键质量设备的使用记录。根据这些记录应可确定清洁、维护和生产活动的次序。

7.5.2 生产和服务提供过程的验证

工艺验证这个概念是一个关键因素，用来确保辅料生产过程具备持续生产符合规格的辅料的能力。

辅料生产商可能不会一直施行药品行业中通常实行的完整验证计划，但是单凭产品测试又不足以揭示可能已经出现的变化。

辅料生产商应根据对工艺参数、产品性质以及它们相互的关联关系的了解来论证其生产过程的持续稳定。

对过程的了解应基于比如过程能力研究、研发、放大生产报告以及定期产品回顾等。

在重大变更后，应对其对过程能力的影响加以评估和记录。

7.5.3 识别和可追溯性

识别和可追溯性为对质量关键物料如原料、包装材料、中间体和成品辅料的规定要求。实现可追溯性的文件比如检验报告应和客户达成一致并在每一次发货时都提供给客户。

7.5.3.1 可追溯性

关键质量物料应可清晰识别并可通过记录进行追溯。通过这些记录可对辅料进行向上以及向下追溯。批次生产过程中所使用原料的识别应可通过批次编号系统或其他相应系统进行追溯。在连续生产过程中用于辅料生产的原料的识别应显示特定批次原料在工厂内进行加工的时间段。

有时，原料包括溶剂，会储存在散装料槽或其他大型容器中，这会难以准确区别批次。尽管如此，此类物料的使用仍然应该记录在生产记录中。

7.5.3.2 检查和检验状态

应建立关键质量物料，包括原料、包装材料、中间体和成品辅料的检验状态的识别系统。最好是在已识别地点储存物料，但任何可以清晰识别检验状态的方法也都可以。对连续投料的物料需进行特殊考虑以满足这些要求。

7.5.3.3 标签标识

辅料包装上的标签标识应遵循国内和国际相关法规的要求，包括可能的运输和安全方面的措施。标签上至少应该包括：

- 辅料的名称，等级（如适用），
- 辅料生产商及/或分销商的名称和地址，
- 可确定完整批次历史的批号，
- 特殊储存条件（如适用）。

7.5.4 客户财产

辅料生产商应建立并保持一套程序，对由客户提供的预定用于客户的辅料产品的物品进行确认、储存和保存。生产商的确认不能免除客户提供合格物料的责任。物料的遗失、损害，或其他不适合使用的情况应该进行记录并向客户汇报。在这种情况下，应有相应的程序对物料的适当处理和替换进行规定。生产商也应制定相关规定以保护客户提供的实物以及知识产权（如检验设备、检验方法和标

准)。

7.5.5 产品防护

7.5.5.1 处理、储存和防护

辅料、中间体和原料应该在适当的温度、湿度和光照条件下进行处理和储存，使其质量不受影响。储存容器应确认并标明其内容物。

在室外储存原料（例如酸类、其他腐蚀性物质或易爆物料）或辅料是可以接受的，只要其容器可以恰当地防止其内容物变质或污染，标识标签保持清晰可辨，而且容器在打开使用前经过充分清洁。

如果储存条件对保证物料持续符合规格要求具有关键影响作用，应保留对储存条件的记录。如适用，任何来自于规定储存条件的偏差都应该被评估。

更多仓储规范细节请参照现行版的《IPEC良好分销管理规范指南》。

7.5.5.2 包装系统

对辅料包装系统的选择应有正当理由并有书面文档。同时，还应该包含以下特点：

- 基于辅料性质或者稳定性的书面标准，
- 来料检查和/或检验方法，
- 如可行，防拆密封，
- 在运输以及按建议储存过程中提供充分的保护以防止辅料变质或污染的容器，
- 不与辅料发生反应或不污染辅料的容器，
- 可以保护容器和密封件，减少污染、损坏或变质的风险以及避免混淆（例如，外观相似但规格不同的容器之间）的储存和处理程序。

如重复使用可回收容器，应去除之前的贴签。如果容器仅重复用于相同的辅料，之前的批号或整个标签应被去除或被完全擦除。

当重复使用容器时，应使用经确认的清洁程序并保存清洁/卫生处理的记录。

7.5.5.3 交付和配送

仅应供应在有效期和/或复测期内的辅料。

识别和追溯作为质量的关键方面，是对辅料生产商的要求。辅料的配送记录应该保存。这些记录应以辅料批次为单位显示辅料运往何处运给何人、运输的数量和日期，以便在需要的时候方便召回。在辅料经过一系列不同分销商经手时，应可追踪至原始生产商而不只是上一级的供应商。

生产商应保持产品经最终检查和检验后的完整性和产品质量。当合同有明确规定时，这种保护应延伸至运输到最终目的地。

应向运输服务供应商提供适当的运输条件以使它们可保持必要的条件。更多配送规范细节请参照现行版的《IPEC良好分销管理规范指南》。

如果使用非专用设备进行散装运输，应在各次装货间使用确认的清洁流程，同时应向运输公司提供一个限制和/或者允许的前次装载的货物清单。清洁记录应予以保存。

7.6 监视和测量装置的控制

测量和检验设备，包括计算机化系统，如确认为对质量有关键影响的，应进行确认/校准和维护。其中包括过程中间仪器以及实验室使用的检验设备。控制计划中应包括按照已在书面程序中设定的适当时间间隔对仪器和设备进行的标准化或校准操作。此程序应包含具体指令、时间安排、准确度和精确度的限度以及当未达到准确度及/或精确度限度时所采取矫正行动的规定。校准标准应该可追踪至适当的公认的国家或适用的药典基准。

未达到规定标准要求的仪器和设备不应被使用，并应进行调查以确定自上次成功确认/校准后所测量结果的有效性。应使用户可明确了解及核实关键质量设备的当前确认/校准状态。

8 测量、分析和改进

8.1 总则

为了展示辅料符合客户要求以及保证质量管理体系符合本指南要求，组织应该策划和实施所需的监视、测量和改善活动。

组织应通过对产品和过程趋势进行测量和分析，对改善机会进行评估。

8.2 监视和测量

8.2.1 客户满意度

辅料生产商应建立测量活动对客户满意度进行评估。此类测量活动可包括客户投诉、辅料退货以及客户反馈。这类信息可以推动组织努力进行持续改善客户满意度的活动。

8.2.2 内部审计

辅料生产商应该实行一个有计划且有文档支持的综合的内部质量审计系统。该系统可以判定质量活动是否符合原计划安排，并判定质量管理体系的有效性。审计以及审计的频率应该根据活动的状态及其重要性进行时间安排。对审计人员的选择以及审计的执行应确保审计人员的客观性和公正性。

审计结果应该以书面形式记录，并且与负责所审计区域的管理层人员进行讨论。对所审计区域发现不合规的地方，其管理层人员应该采取纠正行动。

审计及其后续行动应遵照书面确定的流程。

附录A《审计考虑事项》可用于协助建立内部审计计划。

8.2.3 过程的监视和测量

辅料生产商应该确定所需的检验和测量方法，以对生产流程和质量管理体系过程进行充分的控制。在对辅料质量起关键作用的地方，应该确立用于确认过程受到控制的技术。

在与原计划结果发生偏差的时候，应该采取纠正行动以保证辅料达到所需要求。

应对过程质量特性和流程失效等关键指标进行定期评审以便评估改进的需要。

8.2.4 产品的监视和测量

辅料生产商应建立检验方法和程序以确保产品始终满足标准要求。

所有分析方法都应符合其目的要求。分析方法可以是当前版本的药典方法或其他公认标准方法。然而，也可以是非药典规定的方法。

如果辅料生产商声称其产品符合某药典或某官方规定，则：

- 非药典或其内部分析检验应被证明与相应药典中分析检验等效。
- 应符合适用的通用章节和注释。
-

应分配监测现行药典或其他官方规定的职责。

8.2.4.1 实验室控制

辅料生产商应采取措施随时维护数据的完整性。

辅料生产商应有相应的程序以确保数据的真实性、完整性和准确性。同时，数据应可以追溯到其来源而且容易获得。（参见4.2.4）

实验室控制应包括为了保证符合规格和标准要求而进行的必要检验中所得到的完整数据，包括：

- 检验样本的描述，以及物料名称、批号或其他区别性编号和抽取样本的日期
- 对每个所使用的检验方法的陈述
- 从实验室仪器取得的每次检验的原始数据记录，包括样品的准备、图表、色谱图、表格和光谱图，记录时需辨识出对应测试的具体物料和批次号。
- 与检验相关的计算记录。
- 检验结果及其与既定标准的对比情况。
- 每项检验的人员和日期记录。
- 检验中实验室设备记录，确保其合格/校准状态的可追溯性。（参见7.6）

实验室试剂和溶液的制备、标记、处理和储存应有书面的流程。

购入的试剂和溶液应由供应商标明其名称、浓度和有效期。容器一旦打开，还应额外贴上剩余使用期标签。

应保存内部配制的溶液和/或试剂的配制记录，包括溶液/试剂的名称、配制人、配制日期和所用物料的数量。

滴定液应该按照内部方法或采用公认标准进行标定。同时，标定记录应予以保存。

在使用过程中，应该妥善保管一级基准试剂和标准品；如果供应商能提供检验报告书，则在接收时无需对其进行检验。二级基准标准品应该得到适当的制备、鉴别、检验、审批和保管。对于通过一级基准标准品进行二级基准标准品的合格性认定应该有书面规定的程序。对二级基准标准品的重新评估期应该有明确规定，每一批都应该按照书面规定的规则和程序定期重新进行合格性认定。

8.2.4.2 成品辅料的检验和放行

每个批次的成品辅料都应进行检测，以保证辅料符合书面规定的标准要求。除检验结果外，在成品辅料放行前，应有相关程序确保相应的生产文件经过评估。质量部门负责成品辅料的放行。

对于连续生产的辅料，可以通过生产过程中检测的结果或其他过程控制记录来保证辅料符合书面规定的标准要求。

8.2.4.3 超标检验结果

对于超标（OOS）检验结果应该根据书面程序进行调查和书面记录。

如果书面调查结果表明，由于一个已确定的根本原因导致原始结果是错误的，才可以用复验样本结果替换原始检验结果。

当没有确定根本原因时，OOS过程应该明确如下：

- 重新检验的标准和复验样本结果的使用
- 重新取样标准
- 在什么情况下使用哪种统计技术

当使用统计分析时，原始的和复检的数据都必须包括在调查和报告中。

当对从物料中抽取样本的代表性存在疑问时，也需采用以上相同的原则。

8.2.4.4 样品保留

除非另有证明和书面记录，否则应该保留每批辅料的代表样本。保留期限应该与有效期或复验期相适应。

被保留的样本应储存在安全的位置，易于取用，并且与成品辅料推荐的储

存条件保持一致。

样品的包装形式应相当于或比商业包装系统更具有保护作用。

除非另有证明和书面记录，样本的数量应该至少是实行全部标准检验所需量的两倍。

8.2.4.5 检验报告书

组织应对每批辅料提供其符合所需标准的检验报告书。关于检验报告书所需内容的更多详细资料，可以从《IPEC药用辅料检验报告书指南》中找到。

8.2.4.6 杂质

在可能的情况下，辅料生产商应该鉴别和设定杂质的适当限度。确定杂质限度时应基于适当的安全数据、药典或其他要求所列的限度，以及合理的GMP考虑。生产过程应该得到充分的控制，以使杂质不会超过规定限度。

辅料生产商应进行书面的风险评估，以确定辅料规格是否应包括对元素杂质的检验和限制，例如金属催化剂。

许多辅料都是从有机溶剂中萃取或采用有机溶剂进行纯化得到。这些溶剂通常以干燥的方式去除。所以在辅料标准中包括溶剂残留的检验和限度是很重要的。

应考虑下列事项：

- 物料的微生物负载，包括可能存在的微生物的水平和种类。
- 源自天然物料的杂质，例如霉菌毒素、农药残留。

在某些生产过程中，并不能完全排除不溶物和可见异物。辅料生产商应根据书面的风险评估实施缓解策略，来保持这些不溶物和可见异物在可接受的水平上。

关于这类“技术上不可避免的颗粒”指导，请参阅《国际药用辅料协会TUPP指南》的现行版本。

8.2.4.7 稳定性

尽管许多辅料产品都很稳定，也不需要进行大量的检验来保证其稳定性，但是辅料的稳定性是药品整体质量的一个重要因素。对已上市很长时间的辅料，可以采用历史数据来显示其稳定性。

更多详细信息请参阅《IPEC辅料稳定性方案指南》。

8.2.4.8 有效/复验期限

对每种辅料应该指定其失效或复验期限并向客户传达。

8.3 不合格产品控制

一旦发现原料、中间体或成品辅料不符合其标准要求或预期的质量水平，应该清楚的识别和控制以防止无意中被使用或者流入市场销售。不合格产品的记录应该保留。为确定根本原因，评估对其他批次或产品以及生产过程和活动的潜在影响，应根据书面规定的流程调查不合格产品的发生率。调查活动应予以记录，并且采取行动防止再次发生。

应该具备不合格产品的评估及后续处理方法的程序。按照书面规定的程序对不合格产品进行审核以确定对它是否应该：

- 返工/重新加工以便达到规定要求，
- 经客户同意接受，
- 改变规格用于其他用途，
- 销毁。

将被污染或劣质的批次混合，用来减少污染或掺假低于可接受或可检测的标准，这种行为是不可接受的。

8.3.1 返工

返工是生产工艺的正常组成部分，只有在经过书面规定，辅料可以以这种方式生产时才能够实行。在所有其他情况下，应该遵从返工指南。

返工记录应予以保存。

8.3.2 重新加工

重新加工不是生产工艺的正常组成部分，只有在按照书面规定进行了质量风险审查和得到质量部门批准的情况下才可以实行。当进行风险评估时，应该适当考虑：

- 重新加工的结果可能会引入新的杂质，
- 进行额外检验以控制重新加工操作，
- 对原始批次的记录及追溯，
- 对重新加工辅料的适当验收标准，
- 对稳定性或重新评估时间间隔有效性的影响，
- 辅料性能，
- 将辅料质量风险降到最低所需的额外控制。

对重新加工物料质量与原物料质量的等同性，应该进行评估并作书面记录以保证该批次符合规定的标准和特性。

重新加工记录应予以保存。

8.3.3 退货辅料

处理退货辅料的过程应有一个书面规定的流程来详细说明。

考虑到辅料的完整性和供应链中所需的存储和/或运输条件的一致性，退货

辅料应该进行识别和隔离，直至质量部门完成对其质量的评估。退货辅料只能在确认合格后转售。其他因素可能也需要考虑，例如剩余的保质期。

应该保存退货产品的记录，包括辅料名称和批号、退货原因、退货数量以及退货辅料的最终处理方法。

8.3.4 收回/召回

关于辅料是如何从发货后召回应该有一个书面规定的流程来实施和记录。召回的辅料应该进行识别和隔离。

对召回安排的有效性应定期进行评估，例如进行追溯演练或“模拟”召回。

8.4 数据分析

辅料生产商应该开发评估其质量管理体系有效性的方法，并将数据用于识别改善机会。此类数据可以从客户投诉、产品回顾、过程能力研究、内部和客户审计中获得。此类数据的分析可用作管理评审的一部分（参看5.6）。

对于关键指标，比如产品质量属性、客户投诉以及产品不符合情况，可以进行定期的回顾以便评估改进的需要。

8.5 改进

8.5.1 持续改进

辅料生产商应该采取积极措施持续改进生产和质量管理体系流程。为了识别持续改进的机会，可以考虑对以下绩效指标进行分析：

- 不合格产品的 根本原因，
- 内部和外部审计的结果，
- 客户退货和投诉，
- 工艺和操作失败。

8.5.2 纠正措施

辅料生产商应该建立并以书面形式规定和保持程序，用以：

- 确定不合格情况的根本原因，
- 纠正措施的定义，包括职责的分配和执行的时间表，
- 保证纠正措施得以实施并有效，
- 实施并记录纠正措施引起的流程变更。

8.5.3 预防措施

辅料生产商应该建立并以书面形式规定和保持程序，用以：

- 开展预防措施，包括职责的分配和执行的时间表，以在对应的风险程度水平上处理问题，
- 保证预防措施得以实施并有效，
- 实施并记录预防措施引起的流程变更。

附录A审计考虑事项

A1. 序言

辅料生产过程采用的环境条件、设备以及操作技术，常常是化工行业，而不是医药行业使用的。化学过程会由副反应中产生杂质。因此需要仔细的过程控制以将杂质和污染的水平降到最低。

辅料经常会采用连续生产和自动化过程控制进行大规模的生产。其生产设备和过程随辅料的类型、生产规模以及操作类型（例如，批流程相对于连续流程）的不同而改变。

本附录旨在协助辅料生产商进行审计的准备工作。无论是外审员还是内审员（参看8.2.2）都会发现本附录在识别需要检查的GMP和质量方面的重大问题时非常有帮助。本章节将协助辅料生产商在采纳本指南其他章节列出的GMP标准时，识别关键的可为之处，并帮助策划审计以对辅料生产的过程质量和生产商的质量管理体系进行确认。

如欲了解审计的更多资料，请参看《IPEC-PQG联合药用辅料生产质量管理规范审计指南》。另外，如欲了解审计流程，请参看CQI PQG发布的《第5号专论医药审计》。

A2. GMP原则

A2.1 杂质和污染控制

一般而言，医药客户会直接将购买回来的辅料投入使用，而不会对其实行进一步的化学或纯化工序。因此，辅料中存在的杂质很可能会出现在药品中。尽管制剂生产商通过制定标准可以对辅料质量进行一定的控制，但是辅料生产商对其所生产辅料的物理特性、质量以及杂质的出现具有更多的控制权。

辅料的外部污染可能产生于生产环境。然而，生产辅料的化学过程通常是在封闭的系统里进行的，这能防止此类污染的产生，即使反应容器不设置在建筑内。在辅料或过程中间物料暴露在外的地方，外部环境可能需要进行适当的控制以避免潜在的污染风险。

A2.2 辅料属性和功能

辅料经常用于不同类型的药品中。其物理特性，如粒度，可能是非常重要的。虽然成品制剂生产商是识别所需的特定物理特性的首要责任人，但辅料生产商同样有责任对辅料生产流程进行控制以保证辅料持续符合标准要求。只要有可能，都应该将辅料的最终用途纳入考虑范围。如果辅料是一种无菌药品的直接构成成分或者声称无热原时，这一点尤其重要。

A2.3 生产一致性和变更控制

对生产过程的彻底了解以及对变更进行有效控制，可以最好地保证批与批之间辅料质量的一致性。实施变更也会产生向监管机构进行法规申报的要求。

如欲了解详细内容，请参考《IPEC药用辅料重大变更指南》

A2.4可追溯性

批次相关记录的可追溯性有助于产品的调查和召回，这也是GMP的一个关键要求。

A3. GMP原则的应用

辅料生产商有责任以书面形式表明在生产流程的某一点开始采用适当GMP的合理性。从这一点开始即应实行适当的GMP。生产商应该对每个生产阶段采用，与该工序对保证产品完整性的重要程度相对等水平的GMP。这可以通过使用风险评估流程来表明（例如，HACCP，FMEA）。

辅料生产中GMP的严格程度应该随着流程从初期生产到最后阶段、纯化和包装工序的进展而增加。辅料的物理加工（例如制粒、包衣或者粒度的物理控制如粉碎、微粉化）以及化学过程至少应该按照本指南建议的标准进行。

应该承认不一定所有中间体都需要检验。不过，为了监视工艺性能，辅料生产商应该具备能力识别，需要有选择性抽取中间体样本进行检验的，生产过程中的关键点。

A4. 通用审计考虑事项

对辅料生产的审计会受到审计目标和辅料预定用途的影响。应对生产过程的关键阶段进行检查以确定生产商对这些工序是否实行了充分的控制而使流程持续表现一致。整体而言，审计活动应该评估辅料生产商交付持续满足规定规格要求产品的能力。

审计小组可以由与审计范围和目标相适应的有经验的人员组成。外审员必须尊重生产商过程和其他披露资料的保密性。

值得注意的是，在全球组织中，某些项目可能是核心的，因此在所有的生产场地都不能进行审计（例如稳定性项目、供应商批准、It相关活动等等）。

审计活动应该关注在生产符合规定物理、化学和微生物标准的辅料所需的关键质量加工工序上。这些工序应该由辅料生产商进行识别和控制。关键质量加工工序可能涉及许多单元操作或单元过程。

关键质量工序可以包括但不限于以下各项：

- 涉及所要求分子、溶剂、惰性媒介或载体的相变化（例如溶解、结晶、蒸发、烘干、升华、蒸馏或者吸收），
- 相分离（例如过滤或离心分离），
- 涉及所要求分子的化学变化（例如水合水的去除和添加、乙酰化作用或者盐的形成），
- 包含分子的溶液的调节（例如，pH值调节），

- 添加辅料成分、过程中间溶液、再循环物料的精确测量（例如，重量或体积测定），
- 多种成分混合，
- 发生在表面、粒度或批次均匀性的变更（例如粉粹、结块或混合）。

A5. 审计检查点

实行辅料工厂审计的一个好方法是对下列领域进行检查：

- 按照物流途径现场检查生产工艺流程及支持程序，不合格情况，比如未达到标准要求批次的拒绝，客户投诉，客户退回的产品或产品召回。生产商应该已经确定不合格的原因，撰写调查报告，并且开展后续纠正行动并以书面形式进行了规定。对相关记录和文件进行审核，以保证不合格情况并非由开发不完善或不一致的过程导致的，
- 客户投诉档案，比如关于产品的某些方面不完全适合使用的报告，因为这些情况可能是由杂质或辅料生产过程的不一致性引起的，
- 变更控制日志，以确定公司有否对其重大变更进行评估，进而决定是否应该将变更通知客户及/或监管部门，
- 不合格产品会议或者文件和/或其他等效的记录，显示不合规产品以适当的方式由负责的人员进行了处理，
- 频繁修订的主配方和生产记录，这会揭示辅料生产流程中的问题，
- 未反应中间体以及溶剂残留在成品辅料中存在情况的证据，
- 保证对不合格物料实行充分控制的物料管理系统，使它们不会被销售给客户或未经授权用于生产，
- 对工艺流程图的审查以协助了解各个加工阶段，对关键阶段和采样点进行识别，作为加工记录需审查内容的一部分，
- 审查污染控制措施，
- 相关的书面的风险评估，
- 数据完整性，
- 培训记录。

在评估是否采取足够措施防止加工物料受到污染以及交叉污染的时候，应该适当地考虑以下风险因素：

- 系统类型（例如开放式还是封闭式）。化工厂的封闭系统在投料及/或放出成品时往往不是封闭的。而且，同一个反应容器有时用于不同的反应，
- 物料形态（例如湿的还是干的），
- 加工阶段以及设备及/或区域的使用（例如共用还是专用），
- 连续生产相对于批次生产。

A6. 文件及记录审查

随着过程的进行，应该建立一个文件链，它包括：

- 书面的工艺流程，
- 关键加工工序的确定，
- 适当的生产记录，
- 初始和后续批号记录，
- 所用原料的记录，

- 检验结果与标准的比较,
- 对于委托生产的概述。

如果正常生产流程中出现的重大偏差被记录在案, 那么应该保存证据以证明进行过适当的调查, 并对辅料质量进行过审核。

为了促进辅料GMP检查的一致性, 应该制定下列基本要求:

- 为辅料指定唯一的批号, 以便于对生产、放行和发证都可以进行追踪,
- 具备适当的控制措施用以准备批次过程的批记录及/或生产记录, 日志单或其他适合连续过程的文件,
- 证明从辅料GMP被确定采用的加工点开始, 批产品就采用GMP指南进行生产,
- 确认没有出于隐藏或稀释劣质批物料的目的, 而将劣质批物料与其他批次进行合并的情况,
- 显示已对该批按照可保证样本代表性的取样计划, 进行取样的记录,
- 记录该批采用科学建立的, 用于确保产品达到规定的标准、规格和特性要求的检验方法进行过分析。