

# 我国药用辅料GMP的现状和发展

2019年10月10日

陶征宇

IPEC中国理事

法规经理，杜邦营养和生物科学



# 目录

- 药用辅料生产的特点
- 当前国家法规规章对药用辅料的要求
- 2006版《药用辅料生产管理规范》介绍
- 目前实际情况下，药用辅料生产规范的发展

# 我们，一个辅料生产者目标



- 使用通行的管理工具和机制以确保生产和分销高质量的辅料，并在全球范围内安全使用
- ---为了患者



# 辅料来源的广泛性

## 石油化学品

- 聚乙二醇
- 异丙醇
- 丙二醇
- 甲基丙烯酸
- 泊洛沙姆



## 农产品

- 淀粉
- 糊精
- 环糊精
- 纤维素
- 蔗糖
- 海藻酸盐



## 动物

- 乳糖
- 虫胶
- 明胶



## 矿物

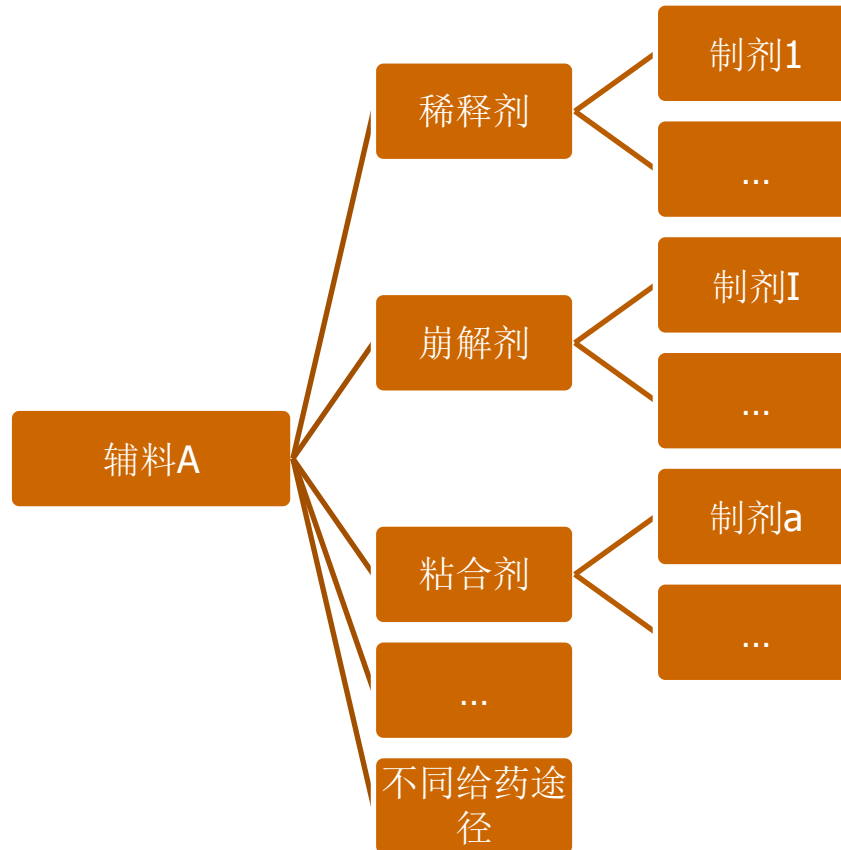
- 滑石粉
- 二氧化钛
- 磷酸钙
- 高岭土



# 药用辅料生产的特点

- 工艺：  
（合成，发酵，天然提取，半合成…）
- 车间形式  
（管道，密闭车间，开放车间…）
- 批次  
（连续，非连续）
- 共线情况  
（专门的药用辅料生产企业，和食品添加剂，化妆品  
原辅料，或其他化工品一起生产…）

# 药用辅料对药品质量的重要性



辅料企业没有办法全部了解辅料在各个制剂中的用途及辅料的何种特性改变会影响到具体制剂的产品质量



## 全国人民代表大会

The National People's Congress of the People's Republic of China

[首页](#) | [宪法](#) | [国家机构](#) | [人大机构](#) | [栗战书委员长](#) | [代表大会会议](#) | [常委会会议](#) | [委员长会议](#) | [权威发布](#) | [立法工作](#) | [监督工作](#) | [代表工作](#) | [对外交往](#) | [选举任免](#) | [理论研究](#) | [机关工作](#) | [地方人大](#) | [图片报道](#) | [视频](#) | [直播](#) | [访谈](#) | [专题](#) | [手机版](#) | [英文版](#)

当前位置：[首页](#)

### 中华人民共和国药品管理法

来源：[中国人大网](#) 2019年08月26日 14:26:31

浏览字号：[大](#) [中](#) [小](#)

(1984年9月20日第六届全国人民代表大会常务委员会第七次会议通过 2001年2月28日第九届全国人民代表大会常务委员会第二十次会议第一次修订 根据2013年12月28日第十二届全国人民代表大会常务委员会第六次会议《关于修改〈中华人民共和国海洋环境保护法〉等七部法律的决定》第一次修正 根据2015年4月24日第十二届全国人民代表大会常务委员会第十四次会议《关于修改〈中华人民共和国药品管理法〉的决定》第二次修正 2019年8月26日第十三届全国人民代表大会常务委员会第十二次会议第二次修订)



# 当前国家法规规章对药用辅料的要求

第二条 在中华人民共和国境内从事药品研制、生产、经营、使用和监督管理活动，适用本法。

本法所称药品，是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药、化学药和生物制品等。—药用辅料不属于药品

第四十五条 生产药品所需的原料、辅料，应当符合药用要求、药品生产质量管理规范的有关要求。

生产药品，应当按照规定对供应原料、辅料等的供应商进行审核，保证购进、使用的原料、辅料等符合前款规定要求。





原辅包的使用必须符合药用要求，  
主要是指原辅包的

质量

安全

功能

应该满足药品制剂的需要

药品制剂注册申请人或药品上市许可持有人对药品质量**承担主体责任**

根据药品注册管理和上市后生产管理的有关要求

对

原辅包供应商质量管理体系进行审计，  
保证符合药用要求

# 药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告（2019年第56号）

各省（区、市）药品监督管理局应加强对本行政区域内药品制剂生产企业（药品上市许可持有人）的**监督检查**

督促药品制剂生产企业  
(药品上市许可持有人)

履行

原料药

药用辅料

药包材

的供应商审计责任

# 药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作 有关事宜的公告（2019年第56号）

- 药用辅料生产现场检查  
参照《药用辅料生产  
管理规范》（国药监安  
【2006】120号）

三

各省（区、市）药品监督管理局  
根据登记信息对药用辅料和药包材  
供应商**加强监督检查和延伸检查**

发现药用辅料和药包材生产存在质量  
问题的，应依法依规及时查处，并  
要求药品制剂生产企业（药品上市  
许可持有人）不得使用相关产品，  
并对已上市产品开展评估和处置。

国家药品监督管理局将根据各省监督检查开展  
情况和需要，适时修订相关检查标准。

1. **中国辅料GMP-《药用辅料生产质量管理规范》**
2. 辅料生产厂家使用的其他标准
3. ISO 9001
4. HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point)
5. IPEC / PQG GMP Guide
6. USP/NF General Chapter <1078>
7. EXCiPACT™ GMP Standard
8. ANSI/IPEC/NSF 363-2014 US National Standard

## 关于印发《药用辅料生产质量管理规范》的通知 国食药监安[2006]120号

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）：

为加强药用辅料生产的质量管理，保证药用辅料质量，国家局在充分征求各方面意见的基础上，制定了《药用辅料生产质量管理规范》，现印发给你们，请结合本地实际情况参照执行。在执行中有何意见和建议，请及时与国家局药品安全监管司联系。

国家食品药品监督管理局  
二〇〇六年三月二十三日



- ❁ 目录
- ❁ 第一章总则
- ❁ 第二章机构、人员和职责
- ❁ 第三章厂房和设施
- ❁ 第四章设备
- ❁ 第五章物料
- ❁ 第六章卫生
- ❁ 第七章验证
- ❁ 第八章文件
- ❁ 第九章生产管理
- ❁ 第十章质量保证和质量控制
- ❁ 第十一章销售
- ❁ 第十二章自检和改进
- ❁ 第十三章附则



## 第十三章附则

第八十八条本规范下列用语的含义是：

**批（Batch/lot）**：采用一个或一系列加工过程生产出的一定数量的质量和特性符合规定限度的均质原料、中间体、包装材料或最终产品。在连续工艺条件下，一批可以是指生产中质量和特性符合规定限度的特定的一段。批量也可以是一个固定的数量或是在一个固定的时间段内的生产量。

**批号（Batch Number, Lot number）**：用以确定一个批次生产、加工、包装、编码和分发历史全过程的具有专一性的数字、字母/或符号的组合。

**受控文件（Controlled documents）**：质量体系的组成部分，即为保证质量体系的有效运行，由质量部门批准颁发需企业各部门遵照执行的文件。

**批生产工艺（Batch Process）**：指从辅料的各种起始原料生产药用辅料的制造过程。

**批记录（Batch records）**：记述从原料阶段到该批完成的整个历史文件和记录。

**预防性维修保养（Preventive maintenance）**：即计划性维修，指根据设备的特点和运行情况，为防止设备运行过程中出现故障而定期进行的维修保养活动。

**混入（Commingling）**：通常指批交替生产或连续工艺法中一个等级或一个批号剩余的少量物料与另一个等级或另一个批号的混合。

**连续法工艺（Continuous Process）**：一种连续供料生产物料的制造工艺。

**关键工艺（Critical Process）**：直接影响产品质量特征的生产工艺步骤。

**交叉污染（ Cross-Contamination ）：** 生产过程中一种原料、中间产品或辅料产品对另一种原料、中间体或辅料产品的污染。

**客户（ customers ）：** 包括用户、中间商、代理商和药用辅料供应链中的其他组织。

**均一性物料（ Homogeneous Material ）：** 整个一批组份、密度/ 定量特性均匀一致的物料。

**典型产品（ Model Product ）：** 在组份、功效或质量标准/ 规格上能代表某一组同类产品的产品。

**返工（ Reprocessing ）：** 将以前加工过但不符合标准或规格的物料返回至原工艺过程，并重复常规生产的一步或几步必要的步骤。

**再加工（ Reworking ）：** 将以前加工过但不符合标准或规格的物料用与原工艺不同的加工步骤进行加工处理。

**标准操作规程（ Standard Operating Procedures ）：** 经过批准用于执行某一特定操作的书面规程。

**验证（ Validation ）：** 一个能确保某项特定工艺、方法、或系统始终如一产生满足预定标准的书面计划和规程。

**验证负责人（ the person in charge of validation ）：** 由企业指定负责验证工作的人员。验证负责人可以是项目中负责验证的人员， 也可以是企业质量部门中主管验证的人员或质量部门的负责人。

**供应商（ Supplier ）：** 按合同提供原料或提供一种或多种服务的组织。

## 第一章总则

第一条根据《中华人民共和国药品管理法》第十一条“生产药品所需的原料、辅料必须符合药用要求”的规定，制定本规范。

第二条本规范旨在确定药用辅料（以下简称辅料）生产企业实施质量管理的基本范围和要点，以确保辅料具备应有的质量和安全性，并符合使用要求。

第三条辅料生产的质量管理要求随工艺步骤的后移逐步提高，企业应根据辅料的生产工艺和产品的性质，确定执行规范的起始步骤。

## 第二章机构、人员和职责

第四条企业应设置与辅料生产相适应的组织机构，并以文件形式明确质量保证、质量控制、生产、物料、维修和工程等部门及人员的岗位职责。

第五条质量管理部门应独立于生产管理部门，有权批准或拒收原料、包装材料、中间体和成品；有权审查生产记录，以确保没有发生差错或对发生的差错已作了必要的查处；有权参与审查批准生产工艺、偏差和投诉调查、质量标准、规程与检验方法的变更等。

第六条质量管理负责人负责本规范的执行，定期向企业负责人报告质量体系运行情况、客户要求以及相关法规的变化情况等。企业负责人应定期评审质量体系以确保符合本规范的要求。

第七条企业应配备一定数量的与辅料生产相适应的管理技术人员。从事辅料生产的各级人员应具有与其职责相适应的受教育程度并经过培训考核，以满足辅料生产的需要。

第八条企业应建立并执行培训规程。培训应包括相应的专业技术知识、岗位操作规程、卫生知识及本规范等内容。应由具备适当资质的人员进行足够频次的培训，以确保员工熟悉本规范的要求。培训应有相应的记录。

## 第三章 厂房和设施

第九条 企业应有整洁的生产环境，厂区的地面、路面及运输等不应对辅料的生产造成污染。

第十条 应根据辅料的用途和特点确定对生产厂房和设施的洁净控制要求。辅料生产、包装、检验和储存所用的厂房和设施应便于清洁、维修和保养，以保持良好的状态。

第十一条 生产区和贮存区应有与生产规模相适应的面积和空间，以合理放置设备、器具和物料，便于生产操作，并最大限度地减少差错和交叉污染。

第十二条 空气处理系统的设计应能防止交叉污染，对产尘量大、易产生交叉污染的区域不应利用回风。

第十三条 应根据产品的性质和工艺要求设定和控制温度和第十四条 厂房应能防止鼠类、鸟类、昆虫和其它动物的侵扰。应采用必要的措施防止原料在厂区内发生污染或控制污染。厂房应根据工艺要求设必要的防尘及捕尘设施。

第十五条 所有的区域都应有适当的照明，并按规定设置应急照明。

第十六条 生产操作区地漏的设置应与生产要求相适应，并采用液封或其它装置防止倒吸和污染。

第十七条 生产人员和物料出入生产车间，应有防止交叉污染的措施。应配备适当的盥洗设施以方便生产区员工使用。湿度。



## 第四章设备

第十八条辅料生产、包装、检验和储存的设备，其设计、安装应有利于操作、清洁、保养。设备的设计应能将操作人员直接接触所导致的污染降低到最低程度。封闭的设备和管道可安装在室外。

第十九条生产用设备与物料接触的表面应光滑、平整，不与物料起化学反应、不发生吸附或吸着作用，易于清洗或灭菌。

第二十条对残留物难以清洗的辅料，应使用专用生产设备。

第二十一条应采取措施避免设备运行所需的润滑剂或冷却剂与原料、包装材料、中间体或辅料成品直接接触，不可避免时，所用润滑剂或冷却剂至少应符合食用要求。

第二十二条应标明与设备连接主要固定管道内物料的名称和流向。

第二十三条企业应有定期校验关键仪器设备的计划和规程。应根据计划和规程对关键的计量、监测设备，包括实验室测试仪器以及中间控制仪器进行校验。达不到设定标准的仪器和设备不得使用。校验标准应能溯源至法定标准。

第二十四条应建立并执行辅料生产、包装、检验、储存所用关键设备（包括工器具）的维修保养规程。维修保养记录至少应包括以下内容：

1. 维修保养的详细说明及实施维修人员。
2. 设备维修保养前后生产的品种和批号。

第二十五条水处理及其配套系统的设计、安装和维护应能确保供水达到设定的标准。

## 第五章物料

第二十六条应检查、评估供应商的综合能力，确保原料、包装材料以及服务满足合同的要求。

第二十七条应制定辅料生产所用物料购入、储存、发放、使用等管理制度。物料应有质量标准，企业应按质量标准对物料进行检验，并审核供应商的检验报告，以确保物料的规格和质量满足辅料生产的质量要求。

第二十八条成品和对成品质量有影响的关键物料应有明确的标识，以便通过文件系统对其进行追溯。质量体系应保证辅料产品的双向可追溯性。应能运用批/编号系统或其他途径，借助原料的标识（名称、编号）对辅料生产过程中所使用的原料追溯查询。对连续法生产所用的原料，应明确一定数量的原料作为一个批并给定具体批号。难以精确按批号分开的大批量、大容量原料、溶媒等物料入库时应编号，其收、发、存、用应有相应的管理制度。



第二十九条应建立确定原料、包装材料、中间体和成品等检验状态的管理系统。待验、合格、不合格物料和成品等应合理存放于有明显标志的区域，并有明确标示状态的标记。不合格物料应有效隔离，批准放行前不得使用。

第三十条成品标签必须符合有关法规的要求，标签应有名称、级别、批号、生产企业等内容。

第三十一条成品、中间体和原料应在合适的温度、湿度和光线条件下处理和存放。易燃易爆和其它危险品的贮存应严格执行国家有关的规定。

第三十二条生产药用明胶或其它辅料所用的动物组织或植物，应有文件或记录表明其没有受过有害化学物质的污染，如要求供应商提供卫生检疫部门的动物健康证明或其他检疫、检验证明材料。

第三十三条使用菌种生产辅料的企业，应建立菌种鉴定、保管、使用、储存、复壮、筛选等管理制度，并有相应记录。

## 第六章 卫生

第三十四条应有防止污染的卫生措施, 并制定卫生管理制度。

第三十五条生产、检验和仓储区域应保持清洁卫生。应按生产和空气洁净控制要求制定厂房、设备、容器具等的清洁规程, 内容包括清洁方法、程序、间隔时间、使用的清洁剂或消毒剂、清洁工具的清洁方法和存放地点等。

第三十六条生产区不得存放非生产物品和个人杂物。生产中的废弃物应及时处理。

第三十七条更衣室、浴室及厕所的设置不得对生产区域造成污染。

第三十八条应建立有效的清洁制度以清除产品残留物和污染物, 设备清洁的状态应有适当标识并有记录。

第三十九条生产、检验、维修和仓储岗位的人员应穿着与其工作相适应的清洁工作服, 不应佩戴首饰。工作服应不产生静电、不脱落异物。洁净区仅限于该区生产操作人员和经批准人员进入。

第四十条应每年对生产人员进行体检, 并建立健康档案。当人员所患疾病或外部伤口可能对辅料的安全和质量带来不利影响时, 应将其调离与原料、包装材料、中间体和成品直接接触的岗位。各级人员均应保持良好的卫生习惯, 当自身健康状况有可能对产品造成不利影响时, 应主动向主管人员报告。

## 第七章 验证

第四十一条应根据被验证对象制定验证方案，明确验证的项目、方法和合格标准，并按验证计划实施验证。验证完成后应写出验证报告，由验证负责人审核、批准。

第四十二条应对生产厂房、设施及设备进行设计确认、安装确认、运行确认、性能确认。

第四十三条工艺验证是实现质量保证目标的关键。应在工艺验证文件中阐明反应过程、工艺控制参数、取样以及中间测试要求，为工艺验证的顺利进行奠定基础。当影响产品质量的主要因素，如工艺、质量控制方法、主要原辅料、主要生产设备等发生改变时，应进行再验证。

第四十四条清洁验证应能以数据资料证明主要设备、容器清洁消毒规程的有效性。如采用具有代表性产品的清洁模式制定清洁消毒规程，应保证清洁消毒满足产品和工艺的特定要求。

第四十五条验证过程中获得的数据和资料应以文件形式归档保存。验证文件应包括验证总计划、验证方案、验证报告和验证总结。验证方案或报告中应清楚阐述被验证的对象/系统、需验证的项目、合格标准、结果评价、参考文献、建议、偏差和漏项、方案、结果审批等方面的内容。

## 第八章文件

第四十六条应建立符合质量管理要求的文件管理系统， 并制定、执行有关受控文件的标识、起草、复核、发放、归档、变更、过期文件收回处理的规程。

第四十七条应建立并执行生产和质量控制的书面规程。规程的批准、修改和分发应加以控制， 以确保生产全过程所使用的规程均为现行版本。所有文件的制订及修改须经指定人员审核、批准后按规定的范围发放。应有制度以确保文件正确发放并收回以前的版本。

第四十八条受控文件应具有专一性的编号， 注明发放日期， 并标明版本号。应由指定的部门发放文件， 所有文件的变更以及变更原因应有记录。

第四十九条产品的所有记录应清晰易读。批相关的所有记录至少应保留至产品有效期后的一年。记录档案应便于追溯查询， 其存档环境应符合有关规定。

第五十条连续工艺生产或按批生产的产品均应有生产和质量控制记录， 以记录每批产品生产和质量控制相关的所有信息。记录可存放在不同的场所， 但应方便查询。记录通常包括以下二类：

1. 指令性文件， 即发至生产车间的批生产指令或控制文件原稿的复印件。
2. 记录性文件， 即完成批生产、包装或暂存等重要操作步骤获得的记录。

文件的内容应包括：

- (1) 各操作步骤完成的日期/ 时间；
- (2) 所用主要设备和生产线的编号；
- (3) 每批原料或中间体的品名、编号或批号；
- (4) 生产过程中所用原料的数量（重量或其它计量单位）；
- (5) 中间控制或实验室控制的结果；
- (6) 包装和贴签区使用前后的清场记录；
- (7) 某些加工步骤实际收率或产量的说明以及理论收率的百分数；
- (8) 标签控制记录, 并尽可能附上所有使用标签的实样；
- (9) 包装材料、容器或密封件的详细说明；
- (10) 对取样过程的详细描述；
- (11) 生产重要步骤操作、复核、监督人员的签名；
- (12) 偏差查处记录；
- (13) 最终产品检验记录；
- (14) 以无菌操作方式生产药用辅料时， 应有无菌操作区关键点环境监测的记录。

第五十一条批生产记录应字迹清晰、内容真实、数据完整， 并有操作人和复核人签名。记录应保持整洁，不得撕毁和任意涂改，如需更改，应在更改处签名，并保持原数据仍可辨认。



## 第九章生产管理

第五十二条企业应确保重要的生产过程能够连续稳定地运行。

第五十三条每批产品生产应进行物料平衡检查。如有显著差异，必须查明原因。在得出合理解释、确认无潜在质量偏差后，方可按正常产品处理。

第五十四条如在同一厂房或用同一台设备生产不同级别的同种产品，在不改变质量、安全的情况下，允许前一批的少量产品带至下一批中。

第五十五条生产过程中需要暴露的产品应置于清洁的环境中，必要时应对生产环境进行监测，以避免微生物污染或因产品暴露在热、空气和光等条件下引起质量变化。直接接触产品的惰性气体应按原料要求管理。

第五十六条无菌药品用辅料的生产环境应与制剂的生产环境相似，并制定相应的环境监测规程。无菌辅料灭菌后的操作必须使用无菌操作技术，无菌生产过程中有关灭菌及无菌操作区环境监控的结果，应纳入批生产记录中，并作为最终产品质量评估的重要依据。

第五十七条生产过程中的工艺用水应符合产品工艺要求。一般情况下，工艺用水应符合饮用水质量标准。当产品工艺对水质有更高要求时，企业应建立包括理化特性、细菌总数、不可检出微生物等的标准。如由企业自行处理工艺用水使其达到标准，应对水处理工艺进行验证，并对系统的运行进行监控。如企业生产的非无菌辅料用于生产无菌药品，应对辅料最终分离和精制的工艺用水进行监测，同时应控制细菌总数及内毒素。

第五十八条如企业采用加热或辐射的方式来减少非无菌辅料微生物污染时，辅料在灭菌前应达到规定的微生物限度标准，且灭菌工艺处于受控状态。应对采用的灭菌方法进行验证，以证明达到设定的要求。不应将辅料产品的最终灭菌替代工艺过程的微生物控制。

第五十九条对储存条件有特殊要求（如避光和隔热等）的辅料，应在其包装上注明。

第六十条回收溶剂在同一或不同的工艺步骤中使用，必须符合回收使用或与其它溶剂混用的标准。

第六十一条需反复使用的母液以及含有可回收辅料、反应物或中间体的滤液，应符合投料的标准。批生产记录中应有符合回收规程的回收记录。

第六十二条应根据工艺监控的需要进行中间检查和检测，或在指定操作点及规定的时间对实际样品进行检测，检测结果应符合设定的工艺参数或在规定限度以内。应根据中间体检测的结果来判断工艺过程是否正常运行。不合格的中间产品不得流入下道工序。

第六十三条每批辅料都应编制生产批号。批的划分原则如下：

1. 连续生产的辅料，指在一定时间间隔内生产的质量和特性符合规定限度的均质产品。
2. 间歇生产的辅料，由一定数量的产品经最后的混合所得的质量和特性符合规定限度的均质产品。

第六十四条为确保批的均一性或方便加工，可以进行中间混合，应对混合过程进行适当的控制并有记录。批与批之间应有重现性。不合格批号与合格批号的辅料不得相互混合。

第六十五条更换品种时，必须对设备进行彻底的清洁。同品种生产中更换批次时，应清场并有记录。可允许批生产中物料零头的结转。在残留物影响产品质量情况下，应在更换批次时，对设备进行彻底的清洁。

第六十六条应规定辅料生产各工艺步骤的完成时间和间隔时间。此外，还应规定直接接触产品的设备、容器、包装材料和其它物品的清洗、干燥、灭菌到使用的最长间隔时间。



第六十七条包装过程应确保辅料的质量和纯度不受影响，并确保所有包装容器贴签正确无误。应有防止包装和贴签操作发生差错的措施。如辅料容器可回收并重复使用，原标签必须清除或涂销。同一辅料生产中使用的周转容器上所有以前的批号或标签也应清除或涂销。

第六十八条辅料的包装系统应具备下列条件：

1. 包装相关的规格/ 标准的文件、检查或测试方法以及清洁规程（如有此要求时）。
2. 封签或其它识别包装是否被开启的安全措施。
3. 容器封口性能作过评估，证明封口系统能保护辅料不变质、不受污染。
4. 已建立储运和处理规程，能保护容器及封口，减少污染、减少损坏和变质、避免混批。

第六十九条应制订并执行有关规程，以确保印制、发放的标签数量正确，标签内容准确无误。应有书面规程规定多余的标签及时得到销毁或退还专用标签储存区。已打印批号的多余标签应予销毁。包装和贴签设备在使用前应进行检查，以确保与下一批号无关的所有物料均已清除。无论是在辅料包装线上贴签，还是使用事先印制好的包装袋包装，或用槽车运送，均应建立完整的文件和记录系统以满足上述有关要求。

第七十条应对所有不合格批进行调查，查明原因并有调查记录。应采取措施防止类似问题再次发生。应建立不合格品的评估及处理规程，并按规程对不合格产品审查，并确定不合格品的最终处理方案。处理方案通常包括：

1. 通过返工达到标准。
2. 改变其使用级别。
3. 销毁。

第七十一条辅料产品可以进行返工或再加工，但须遵循返工和再加工的规程。不允许只依靠最终检验来判断返工产品是否符合标准，应对返工或再加工过程进行调查和评估。为保证返工产品符合设定的标准、规格和特性，应对返工后物料的质量进行评估并有完整记录。应有充分的调查、评估及记录证明返工后产品的质量至少等同于其它合格产品，且造成返工辅料不合格的原因并非工艺缺陷。返工或再加工过程不属正常生产过程，因此，未经质量部门审批准，不得进行返工。

第七十二条使用自动化控制系统或其它复杂设备时，应符合下列要求：

1. 系统与规程能证明设备及软件性能达到设定要求。
2. 已建立并遵循定期检查、校验设备的规程。
3. 有适当的保留程序和记录的备份系统。
4. 确保只有被授权人员才能修改控制程序；程序的修改应通过验证并有记录。

## 第十章质量保证和质量控制

第七十三条质量管理部门应负责辅料生产全过程的质量管理和检验。质量管理部门应配备一定数量的质量管理人员和检验人员, 并有与辅料生产规模、品种、检验要求相适应的场所、仪器和设备。

第七十四条质量管理部门应有为确保产品符合法定或企业内控质量标准所作检验的完整记录, 具体包括:

1. 对检品的详细描述, 包括物料名称、批/ 编号或其它专一性的代号以及取样时间
2. 每一检验方法的索引号(或说明)。
3. 物料和产品检测原始数据, 包括图、表以及仪器检测图谱。
4. 与检验相关的计算。
5. 检验结果及与标准比较的结论。
6. 检验人员的签字及测试日期。

第七十五条应有试剂和试液采购、制备的书面规程。购进的试剂和试液应标明名称、浓度、有效期。试液制备的记录应予保存, 包括产品名称、制备时间和所使用材料的数量等。容量分析用试液应按法定标准进行标定, 标定的记录应予保留。

第七十六条为确保原料、中间体、成品等符合有关标准要求, 检验方案应包括质量标准、取样规程以及检验规程等。

第七十七条成品应由质量管理部门检验并应符合标准。成品放行前，所有生产文件和记录，包括测试数据均应经质量管理部门审查并符合要求。不合格产品不得放行出厂。

第七十八条检验结果如不符合标准要求，必须按照书面规程进行调查并有记录。除非查明原检验结果有误，否则不得对样品进行复检并只根据复检结果合格放行产品，而应采用所有检验数据的统计学结果，包括原检验结果和复检的数据，来确定该批产品能否放行。当怀疑检品不具备代表性时，可采用同样的原则处理。

第七十九条留样应保存至使用期限后一年，留样量应不少于全检量的二倍。

第八十条辅料留样的稳定性考察应有文件和记录。应按稳定性考察计划定期进行测试。计划通常包括以下内容：

1. 每年考察的批数，样品的数量以及考察的间隔时间。
2. 留样的储存条件。
3. 稳定性考察所采用的测试方法。
4. 如有可能，稳定性考察样品所用的容器及贮存时间应与销售产品相同。

第八十一条应建立有关规程，以便对原料采购、质量标准/规格、设备以及生产工艺等方面的各种变更进行鉴别、分类、记录、审查和批准。应由质量管理部门和负责产品注册的部门一起负责最终批准变更。重要操作的变更应有验证结果支持。应在企业内部以及企业与企业用户之间就变更的影响进行必要的沟通。

## 第十一章销售

第八十二条应保存辅料的销售记录。记录应包括辅料名称、批号、发送地点、收货人、发运量、发货日期等信息，以便必要时收回产品。

第八十三条应有辅料退货的保管、处理、检验和再加工的书面规程并遵照执行。对退回辅料应作好退货标识并将其置于待处理状态。如产品暂存、贮存、

发运及退货过程中的各种条件影响了产品的安全性、质量或纯度，应将产品作报废处理。应作好退货记录并予保存，记录内容应包括产品名称、批号、退货原因、退货数量、处理结果和处置日期等信息。

## 第十二章 自检和改进

第八十四条 企业应定期组织自检，以检查质量活动是否按计划进行并确定质量管理体系的有效性。应按照自检规程进行自检并跟踪自检结果。应与被检查部门的负责人一起对自检结果进行讨论，被检查部门应针对存在的问题及时采取措施予以改进。

第八十五条 应通过客户投诉、产品质量回顾、工艺能力研究、自查和客户审计等方面的信息寻找质量管理体系的薄弱环节并制订相应的改进措施。

第八十六条 应定期对产品质量指标、客户投诉内容、工艺运行参数、工艺故障等进行回顾总结，确定质量体系改进的方向。

第八十七条 企业应建立并执行以下规程：

1. 调查产品不合格、退货、用户投诉并有防止此类问题再次发生而采取必要措施的规程。
2. 分析工艺、生产操作、偏差、质量记录和维修报告以查找并消除导致产品不合格潜在因素的规程。
3. 采取预防措施，及时处理可能导致质量风险的各种问题的规程。
4. 采用适当管理手段，确保纠偏计划有效实施的规程。
5. 采取纠偏措施后及时对规程进行必要的修改和审批的规程。



## 第十三章附则

第八十八条本规范下列用语的含义是：

**批（Batch/lot）**：采用一个或一系列加工过程生产出的一定数量的质量和特性符合规定限度的均质原料、中间体、包装材料或最终产品。在连续工艺条件下，一批可以是指生产中质量和特性符合规定限度的特定的一段。批量也可以是一个固定的数量或是在一个固定的时间段内的生产量。

**批号（Batch Number, Lot number）**：用以确定一个批次生产、加工、包装、编码和分发历史全过程的具有专一性的数字、字母/或符号的组合。

**受控文件（Controlled documents）**：质量体系的组成部分，即为保证质量体系的有效运行，由质量部门批准颁发需企业各部门遵照执行的文件。

**批生产工艺（Batch Process）**：指从辅料的各种起始原料生产药用辅料的制造过程。

**批记录（Batch records）**：记述从原料阶段到该批完成的整个历史文件和记录。

**预防性维修保养（Preventive maintenance）**：即计划性维修，指根据设备的特点和运行情况，为防止设备运行过程中出现故障而定期进行的维修保养活动。

**混入（Commingling）**：通常指批交替生产或连续工艺法中一个等级或一个批号剩余的少量物料与另一个等级或另一个批号的混合。

**连续法工艺（Continuous Process）**：一种连续供料生产物料的制造工艺。

**关键工艺（Critical Process）**：直接影响产品质量特征的生产工艺步骤。



**交叉污染（ Cross-Contamination ）**： 生产过程中一种原料、中间产品或辅料产品对另一种原料、中间体或辅料产品的污染。

**客户（ customers ）**： 包括用户、中间商、代理商和药用辅料供应链中的其他组织。

**均一性物料（ Homogeneous Material ）**： 整个一批组份、密度/ 定量特性均匀一致的物料。

**典型产品（ Model Product ）**： 在组份、功效或质量标准/ 规格上能代表某一组同类产品的产品。

**返工（ Reprocessing ）**： 将以前加工过但不符合标准或规格的物料返回至原工艺过程，并重复常规生产的一步或几步必要的步骤。

**再加工（ Reworking ）**： 将以前加工过但不符合标准或规格的物料用与原工艺不同的加工步骤进行加工处理。

**标准操作规程（ Standard Operating Procedures ）**： 经过批准用于执行某一特定操作的书面规程。

**验证（ Validation ）**： 一个能确保某项特定工艺、方法、或系统始终如一产生满足预定标准的书面计划和规程。

**验证负责人（ the person in charge of validation ）**： 由企业指定负责验证工作的人员。验证负责人可以是项目中负责验证的人员， 也可以是企业质量部门中主管验证的人员或质量部门的负责人。

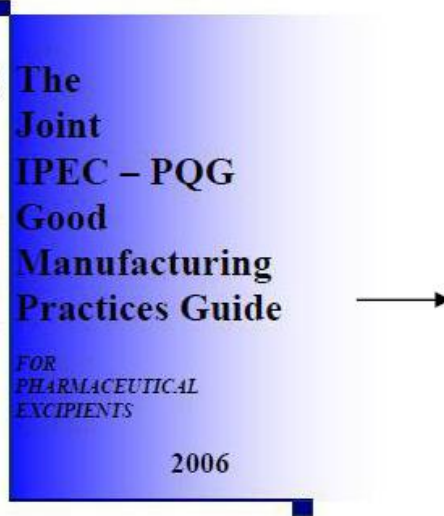
**供应商（ Supplier ）**： 按合同提供原料或提供一种或多种服务的组织。

# 中国辅料GMP- 《药用辅料生产质量管理规范》

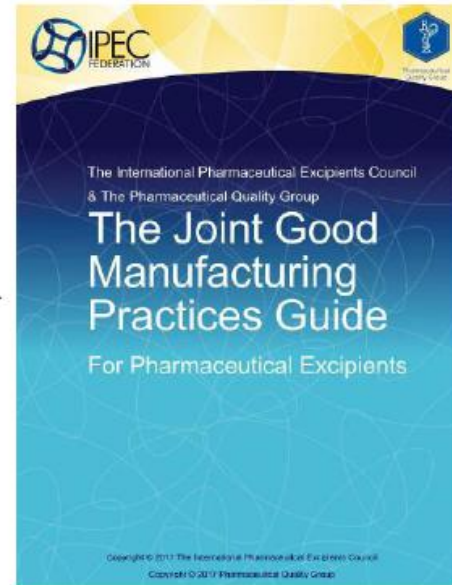
IPEC GMP  
Guide

PQG  
PS 9100

ISO9001



Copyright © 2006 The International Pharmaceutical Excipients Council and  
Copyright © 2006 Pharmaceutical Quality Group



Copyright © 2011 The International Pharmaceutical Excipients Council  
Copyright © 2011 Pharmaceutical Quality Group



- ❖ 风险评估
- ❖ 书面的规程和记录（19处）
- ❖ 法规的符合性（法规注册文件、法规评审、产品药典要求、法规要求）
- ❖ 外包服务的管控（职责、记录、评估、批准）
- ❖ 供应链的管控（产品实现策划：储存与发货、召回、防伪封签）
- ❖ 数据完整性（ALCOA、记录保存、COA/COC、审计追踪、电子签名）
- ❖ 培训计划与记录（再培训）
- ❖ 质量管理体系有效性评估（自检、管理评审）

谢谢!