

药用辅料生产质量管理指南

Pharmaceutical Excipient GMP guideline

团体标准号 T/SPPEA 0001-2021

发布单位：江苏省医药包装药用辅料协会

发布日期：2018年4月19日

实施日期：2018年4月19日

目录

第一章 总则.....	3
第二章 范围.....	4
第三章 机构、人员和职责.....	4
第四章 厂房和设施.....	5
第五章 设 备.....	6
第六章 物料.....	7
第七章 卫生.....	9
第八章 验证.....	9
第九章 文件管理.....	10
第十章 生产管理.....	11
第十一章 质量保证和质量控制.....	15
第十二章 销售和客户管理.....	19
第十三章 自检和改进.....	20
第十四章 委托生产与委托检验	20
第十五章 术语	21

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，以及《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号），中共中央办公厅国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械的创新的意见》，食品药品监督管理总局关于《药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》

（2016年第134号）等相关文件要求，本协会以《药用辅料生产质量管理规范》（国食药监安〔2006〕120号）为基础、参照《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（卫生部令第79号）及其附录2原料药相关要求，规范药用辅料生产所采用的质量管理体系，发挥江苏省医药包装药用辅料协会（以下简称协会）对药用辅料企业的生产指导和引导作用，特制定药用辅料生产质量管理指南。

第二条 企业应当建立辅料质量管理体系。该体系应当涵盖影响辅料质量的所有因素，包括确保辅料质量符合预定用途的有组织、有计划的全部活动。

第三条 本指南作为质量管理体系的一部分，涵盖药用辅料（以下简称辅料）企业实施生产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，是辅料生产管理和质量控制的基本要求，旨在最大限度地降低辅料生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定的生产出符合预定用途和使用要求的辅料。并持续满足客户要求包括其所在地法规要求和质量管理体系要求。

第四条 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，确定执行本指南的起始步骤。

第五条 企业应建立质量管理体系、质量政策以及对采用本指南包含的适当生产和质量管理标准的承诺。坚持诚实守信，禁止任何虚假、欺骗行为。

第六条 企业应建立符合辅料质量管理要求的质量目标，通过质量策划、质量控制、质量保证和质量改进活动建立质量目标。各级部门应有明确的责任制，确保组织相关岗位的职责、权限得到分配、沟通和理解。不同层次的人员以及供应商、客户应当共同参与承担各自的责任。

第七条 质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式，对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程。应当根据科学知识及数据分析对质量风险进行评估，以保证产品质量。质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在风险的级别相适应。

第八条 企业应当配备足够的、符合要求的人员、厂房、设施和设备为质量目标实现提供必要的条件。

第九条 本指南参照现行法规要求制定，当法规更新时，本指南将保持持续修订。协会保留最终解释权。

第二章 范围

第十条 本指南适用于药用要求的辅料生产，它涵盖质量管理体系以及整个生产活动所需的生产质量管理范围。它将指导企业确定生产辅料过程中采用的设施和控制措施的合理性以及确定辅料的质量安全要求，是否适合用于预定用途和客户要求。

第十一条 为了特殊用途而生产的药用辅料应符合其相应的预定用途要求，符合所在地主管部门的管理规定，则不在本指南内另行说明。如（包括但不限于）：用于注射、眼用、吸入、开放性伤口的辅料；以及无菌及/或无热原的辅料。

第十二条 与相关药品生产方面相关的特殊要求，有必要参考并遵循现行版药品生产质量管理规范的要求。本指南不讨论与良好贸易及分销规范（GDP）相关的特定生产质量管理要求（GMP）。

第三章 机构、人员和职责

第十三条 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。最高管理层应该明确规定相关职责和权限，并在企业内传达。

第十四条 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。

第十五条 质量管理负责人负责本指南的执行，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指南的要求。

第十六条 企业应配备一定数量的与辅料生产相适应的管理人员和技术人员。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。

第十七条 企业应建立并执行培训规程。人员的良好生产质量管理意识对于本指南的有效运行有重大的影响，从最高管理者到一线员工每年都应当接受良好生产质量管理培训。应指定部门或专人负责培训管理工作，应有经生产管理负责人或质量管理负责人审核或批准的培训方案或计划，培训记录应予以保存。与生产、质量有关的所有人员的培训内容应与岗位要求相适应。除进行本指南理论和实践的培训外，还应当有相关法规、相应岗位的职责、技能、卫生知识等培训，并定期评估培训的实际效果。

第十八条 企业应对人员健康进行管理，并建立健康档案。生产人员上岗前应接受健康体检，至少每年一次。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，包括影响的类型和程度。

第四章 厂房和设施

第十九条 企业应有整洁的生产环境，基础设施的设计、管理、运行、清洁和维护不应导致辅料的生产造成污染。如对厂区的地面、路面及运输，辅料质量的关键区域、特定事项的控制、微生物控制以及水质控制等用途进行风险评估，以识别发现基础设施中的缺陷导致污染风险的区域，如现有措施无法有效将风险降至最低时，应采取其他合理措施，并形成文件管理。

第二十条 应根据辅料的用途和特点确定对生产厂房和设施的洁净度级别要求，采取相应的控制措施。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。非无菌辅料精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境应当参照现行版《药品生产质量管理规范》要求的 D 级洁净区的要求设置。企业可根据产品的标准和特性对该区域采取适当的微生物监

控措施。无菌辅料生产所需的洁净区的设计须符合相应的洁净度要求，可按照现行版《药品生产质量管理规范》《中国药典》等规定设置。

第二十一条 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。应对工作环境进行管控，实施风险评估以确定必要的控制措施，并形成文件。如重点考虑：空气处理系统，特定环境，洁净和卫生条件，垃圾分类和处理，虫害控制等。当工作环境的保持对辅料质量具有重大影响时，应记录其控制措施。

第二十二条 空气处理系统的设计应能防止交叉污染，并应该证明该系统的有效性。对产尘量大、易产生交叉污染的区域不应利用回风。

第二十三条 应根据产品的性质和工艺要求设定和控制温度和湿度。当风险评估识别出必须的受控环境时，应对其进行监控，以确保产品质量。当受控环境状态不能保持时，应展开调查，并记录对产品质量影响的证据和理由。应对某些工艺要求的特殊环境进行监视以确保产品质量（例如，惰性气体或避光）。当需用惰性气体时，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，应该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降低辅料的质量。

第二十四条 厂房应能防止鼠类、鸟类、昆虫和其它动物的侵扰，并制定虫害控制程序。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。当风险评估识别出必须的清洁和卫生条件时，应形成书面程序制定清洁和卫生职责，保留和核查清洁记录；废弃物应隔离，采用适当的方式及时处理；未及时处理的废弃物，应采用适当标识。

第二十五条 所有的区域都应有适当的照明，以便清洁、维护和操作，并按规定设置应急照明。当辅料暴露于工作环境时，灯具应有防爆碎或其他防护措施。

第二十六条 生产操作区排水设备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。

第二十七条 生产人员和物料出入生产车间，应有防止交叉污染的措施，以确保维持适宜的卫生标准。应配备适当的洁净盥洗设施以方便生产区员工使用。应该相应提供足够的淋浴及/或更衣设施。

第二十八条 废弃物料应隔离，并采用适当的方式及时处理如化学品，生物化学品，危险化学品；未及时处理的废弃物，应采用适当标识并按照求存储。

第二十九条 企业应设立符合要求的实验室，配备与国家规定自检项目相适应的检测、实验仪器设备。

第五章 设 备

第三十条 辅料生产、加工、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、维护和纠正。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。生产宜使用密闭设备，管道可以安置于室外；使用敞口设备或打开设备操作时，应当有避免污染的措施。可能影响质量的设备，使用前应经过确认以确保其满足预期要求。关键设备的使用、清洁和维护应予以记录。设备的状态应予以识别。

第三十一条 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，易于清洁或灭菌。

第三十二条 使用同一设备生产多种药用辅料品种的，应当说明设备可以共用的合理性，并有防止交叉污染的措施。对残留物难以清洁的辅料，应使用专用生产设备或部件。含有可移动部件的设备，应该对其密封件的完整性和包装的整体性进行评估，以便控制污染风险。

第三十三条 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品级用要求。当任何偏离上述要求的情况发生时，应当进行评估和恰当处理，保证对产品的质量和用途无不良影响。

第三十四条 应标明与设备连接的主要固定管道内物料的名称和流向。

第三十五条 设备清洁应符合以下要求：

1. 同一设备连续生产同一辅料或阶段性生产连续数个批次时，宜间隔适当的时间对设备进行清洁，防止污染物（如降解产物、微生物）的累积。如有影响辅料质量的残留物，更换批次时，必须对设备进行彻底的清洁。
2. 非专用设备更换品种生产前，必须对设备（特别是从粗品精制开始的非专用设备）进行彻底的清洁，防止交叉污染。
3. 对残留物的可接受标准、清洁操作规程和清洁剂的选择，应当有明确规定并说明理由。

第三十六条 企业应有定期检定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检定。衡器、量具、仪表、用于记录和控制的设备以及仪器应当有明显的标识，标明其检定有效期。不得使用超过检定有效期、达不到设定标准的仪器和设备。检定标准应能溯源至法定标准。校准和检查活动应当有相关记录保存。

第三十七条 应建立并执行辅料生产、加工、包装、检验、储存所用关键设备（包括工器具）的维修保养规程。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。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。

第三十八条 应对可能影响辅料质量的电脑系统有足够的控制如操作、维护、备份或存档、灾难性恢复建立文件等，并防止对电脑软件、硬件或数据进行未经授权的使用或更改，其中包括：显示设备以及软件按要求运作的系统和程序；在适当时间间隔里检查设备的程序；保留适当的备份或档案系统，比如程序和文件的副本，确保对变更进行验证和书面记录，并且只由授权人员执行。

第三十九条 应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（比如，氮气、压缩空气以及蒸汽等）进行评估，同时采取适当措施控制污染和交叉污染的风险。

第四十条 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，并形成文件，按照其设计用途监控其质量特性。除非另有说明，工艺用水最低限度应该满足饮用水质量的要求。如果饮用水不足以保证辅料质量，或者需要更严格的水质规格，则应采取适当的控制措施和确定规格标准，如纯化水质量标准。

第六章 物料

第四十一条 生产所用物料供应渠道（供应商）应具备合法资质，并检查、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。

第四十二条 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，对关键质量物料和服务供应商应完成供应商审计，至少对其质量体系进行书面评估，以确保物料的规格和质量满足辅料生产的质量要求。

第四十三条 应编制内包装材料标准，并根据辅料性能和稳定性编制形成文件程序明确每个辅料内包装材料的特性。应在使用前检测或确认辅料生产中使用的物料，用于辅料生产的关键物料应在使用前进行检测或以其他方式进行确认。要求供应商告知分包情况，或对辅料质量造成影响的重大变更。应当对首次采购的最初三批物料全检合格并经有效评估后，方可对后续批次进行部分项目的检验，但应当定期进行全检，并与供应商的检验报告比较。应定期评估供应商检验报告的可靠性、准确性。

第四十四条 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。

第四十五条 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。取样活动应在明确规定的条件下进行，并且按照明确规定的取样方法和采取针对防止污染和交叉污染而设计的程序。工艺助剂、有害或有剧毒的原料、其它特殊物料或转移到本企业另一生产场地的物料可以免检，但必须取得供应商的检验报告，且检验报告显示这些物料符合规定的质量标准，还应当对其容器、标签和批号进行目检予以确认。免检应当说明理由并有正式记录。

第四十六条 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。

第四十七条 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。可在室外存放的物料，应存放在适当容器中，有清晰的标识，并在开启和使用前应当进行适当清洁。

第四十八条 生产辅料所用的原料应确认其来源，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。

第四十九条 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。

第五十条 质量管理部门批准的合格供应商名单应以文件的形式受控发放，及时更新，作为物料采购、库房验收时核对供应商的依据。

第七章 卫生

第五十一条 应有防止污染的卫生措施，并制定卫生管理制度。

第五十二条 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，影响辅料质量的关键区域应保持要求的清洁和卫生条件，并以书面程序指定清洁和卫生责任，尽量详细描述用于清洁建筑和设施的清洁计划安排、方法、设备和材料。应遵照执行相关程序，清洁工作应以书面形式进行记录。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。

第五十三条 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。

第五十四条 更衣室、浴室及厕所的设置不得对生产区域造成污染。

第五十五条 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。

第五十六条 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。

第八章 验证

第五十七条 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。

第五十八条 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。

第五十九条 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。当验证结果出现偏差的时候，应该采取纠正行动以保证辅料达到要求。对质量属性和流程控制的关键指标，应进行定期复查以便评估改进。

第六十条 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。

第六十一条 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。

第九章 文件管理

第六十二条 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。

第六十三条 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。

电子文件应符合上述要求。如果文件中使用了电子签名，应如同手写签名控制其安全性。电子签名应符合当地法规要求。

第六十四条 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。

第六十五条 产品的所有记录应清晰易读，不可擦除，记录应该与所涉及的产品清晰对应。在完成活动后应按顺序立即填写，有录入人签署的姓名或缩写、日期。涂改记录后应签署姓名或缩写、注明日期，并保留清晰的涂改前内容。相关的所有记录至少应保留至产品有效期后的一年或首次复验

期后一年。如生产商未规定有效期或复验期，记录应自生产日期起至少保留五年。记录档案应便于追溯查询，其存档环境应符合有关规定。

第六十六条 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。

第六十七条 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。

第十章 生产管理

第六十八条 企业应确保重要的生产过程能够在受控条件下连续稳定地运行。

第六十九条 每批产品生产应进行物料平衡检查。如因工艺需要不具备物料平衡检查意义的，需记录相关数据以及完成评估报告。

第七十条 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。

第七十一条 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。

第七十二条 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。

第七十三条 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。

第七十四条 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。

第七十五条 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。

第七十六条 回收溶剂在同一或不同的工艺步骤中使用时，必须符合回收使用或与其它溶剂混用的标准。此类物料的使用应该以书面形式记录在生产记录中。

第七十七条 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，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。此类物料的使用应该以书面形式记录在生产记录中。

第七十八条 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。

第七十九条 每批辅料都应编制生产批号，并确保批号的唯一性。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。或其他能够证明产品质量和特性均一性的方法。
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。

第八十条 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，混合后的批次应当进行检验，确认其符合质量标准。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。

第八十一条 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。

第八十二条 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。

第八十三条 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。容器应能够保护辅料，使其在运输和规定的贮存条件下不变质、不受污染。容器不得与产品发生反应、释放物质或吸附作用而影响中间产品或辅料的质量。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。

第八十四条 辅料的包装系统应具备下列条件，并确保选择相应辅料包装系统的合理性，形成包装材料文件规范，包括包装材料防护所需要的任何特定储存条件，不与辅料发生反应和不污染辅料的容器的规定。

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。

第八十五条 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。

第八十六条 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。

第八十七条 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。

第八十八条 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。

第八十九条 生产指令文件应发送到生产现场，对于联系生产过程，应有一份明确的工艺流程说明和记录。应保留每批辅料的生产记录，处置和控制信息。标签的信息应不可擦除；所有溶剂均应使

用正确的标签；多余的标签应立即销毁或退回受控储存区；应控制回收和重复使用的溶剂，以确保其符合重复使用的适当规范要求。

第九十条 应设计设备的清洗和消毒程序并证实其合理性，并形成书面程序和报告。设备工具应被清洗，并对影响辅料质量的关键区域进行消毒。应标识设备的清洁/消毒状态。应确定清洗的频率，并说明其合理性。

第九十一条 应编制取样方法的文件，并规定取样的时机和地点，应确保样品的代表性且被明确标示。

第九十二条 应基于过程参数、产品属性及他们之间相互关系的知识来证实辅料生产过程的一致性。为确保最终批次产品的均一性而进行搅拌或混合时，应证实已达到均质状态。

第九十三条 应保持产品的储存条件，应确保并规定包装材料、原料、半成品和辅料成品质量特性的关键条件，并予以记录。应评估偏离特定储存条件的情况。应规定储存和处理程序，以保护容器、标签和密封件，将辅料污染、损坏或变质的风险降至最低，并防止混淆。应有适当的管理系统来确保辅料仅在其有效期或复检期内供应。

第九十四条 不合格中间产品或辅料的处理。

不合格中间产品或辅料可按如下的要求进行返工或重新加工。不合格物料的最终处理情况应当有记录。

返工：

1. 不符合质量标准的中间产品或辅料可重复既定生产工艺中的步骤，进行重结晶等其它物理、化学处理，如蒸馏、过滤、层析、粉碎方法。
2. 多数批次都要进行的返工，应当作为一个工艺步骤列入常规的生产工艺中。
3. 除已列入常规生产工艺的返工外，应当对将未反应的物料返回至某一工艺步骤并重复进行化学反应的返工进行评估，确保中间产品或辅料的质量未受到生成副产物和过度反应物的不利影响。
4. 经中间控制检测表明某一工艺步骤尚未完成，仍可按正常工艺继续操作，不属于返工。

重新加工：

1. 应当对重新加工的批次进行评估、检验及必要的稳定性考察，并有完整的文件和记录，证明重新加工后的产品与原工艺生产的产品质量相同。可采用同步验证的方式确定重新加工的操作规程和预期结果。

2. 应当按照经验证的操作规程进行重新加工，将重新加工的每个批次的杂质分布与正常工艺生产的批次进行比较。常规检验方法不足以说明重新加工批次特性的，还应当采用其他的方法。

物料和溶剂的回收：

1. 回收反应物、中间产品或辅料（如从母液或滤液中回收），应当有经批准的回收操作规程，且回收的物料或产品符合与预定用途相适应的质量标准。

2. 溶剂可以回收。回收的溶剂在同品种相同或不同的工艺步骤中重新使用的，应当对回收过程进行控制和监测，确保回收的溶剂符合适当的质量标准。回收的溶剂用于其它品种的，应当证明不会对产品质量有不利影响。

3. 未使用过和回收的溶剂混合时，应当有足够的证据表明其对生产工艺的适用性。

4. 回收的母液和溶剂以及其它回收物料的回收与使用，应当有完整、可追溯的记录，并定期检测杂质。

第九十五条每种产品均应当有经企业批准的工艺规程，工艺规程的制定应当以备案的工艺为依据。

工艺规程不得任意更改。如需更改，应当按照相关的操作规程修订、审核、批准。企业应建立相应的标准操作规程，保证工艺规程的一致性，并形成文件管理发放。每批产品均应当有相应的批生产和包装记录，可追溯该批产品的生产历史以及与质量有关的情况。批生产记录应当依据现行批准的工艺规程的相关内容制定。记录的设计应当避免填写差错。在生产过程中，进行每项操作时应当及时记录，操作结束后，应当由生产操作人员确认并签注姓名和日期。

第十一章 质量保证和质量控制

第九十六条 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。

第九十七条 采用现行版中国药典规定的方法进行检验时应对方法的适用性进行确认。现行药典正文记载的所有品种，均应按规定的方法进行检验。如采用其他方法，应将该方法与规定的方法做比较试验，根据试验结果掌握使用。如果辅料企业声称符合药典或官方要求，则：应通过分析方法验证证明其替代分析方法与药典方法具有等效性，测试方法应符合适用的通用要求和注释；应对现行药典或官方要求进行更新。

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，对应所测试的具体物料名称和批号。
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。

第九十八条 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。容量分析用滴定液应按法定标准进行标定，标定的记录应予保留。

标准品和购买的试剂应在接收时进行验收，并妥善保管。应建立形成文件程序，根据标准品评估对照品，对合格性做出规定，包括他们的制备、审批和储存。对照品的复验期应有明确规定，每一批应按照书面程序定期进行复验。

试剂、试液、培养基和检定菌的管理应当至少符合以下要求：

1. 试剂和培养基应当从可靠的供应商处采购，必要时应当对供应商进行评估；
2. 应当有接收试剂、试液、培养基的记录，必要时，应当在试剂、试液、培养基的容器上标注接收日期；
3. 应当按照相关规定或使用说明配制、贮存和使用试剂、试液和培养基。特殊情况下，在接收或使用前，还应当对试剂进行鉴别或其他检验；

4. 试液和已配制的培养基应当标注配制批号、配制日期和配制人员姓名，并有配制（包括灭菌）记录。不稳定的试剂、试液和培养基应当标注有效期及特殊贮存条件。标准液、滴定液还应当标注最后一次标化的日期和校正因子，并有标化记录；
5. 配制的培养基应当进行适用性检查，并有相关记录。应当有培养基使用记录；
6. 应当有检验所需的各种检定菌，并建立检定菌保存、传代、使用、销毁的操作规程和相应记录；
7. 检定菌应当有适当的标识，内容至少包括菌种名称、编号、代次、传代日期、传代操作人；
8. 检定菌应当按照规定的条件贮存，贮存的方式和时间不应当对检定菌的生长特性有不利影响。

标准品或对照品的管理应当至少符合以下要求：

1. 标准品或对照品应当按照规定贮存和使用；
2. 标准品或对照品应当有适当的标识，内容至少包括名称、批号、制备日期（如有）、有效期（如有）、首次开启日期、含量或效价、贮存条件；
3. 企业如需自制工作标准品或对照品，应当建立工作标准品或对照品的质量标准以及制备、鉴别、检验、批准和贮存的操作规程，每批工作标准品或对照品应当用法定标准品或对照品进行标化，并确定有效期，还应当通过定期标化证明工作标准品或对照品的效价或含量在有效期内保持稳定。标化的过程和结果应当有相应的记录。

第九十九条 质量控制实验室应当配备中国药典、药用辅料标准等必要的工具书，以及标准品或对照品等相关的标准物质。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。质量控制部门应当保存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。

第一百条 企业应当分别建立物料和产品批准放行的操作规程，明确批准放行的标准、职责，并有相应的记录。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。

第一百零一条 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。

第一百零二条 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。

第一百零三条 应根据历史数据或相关研究的结果评估辅料的稳定性。按照书面规定进行检验及/或对用于评价辅料稳定性特征的评估计划进行设计。此类检验及/或评估的结果应该用于确定适当的储存条件和复验或有效期。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。

第一百零四条 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。质量管理部门应规定相关职责与要求，以便对于可能影响辅料质量，包括来自原料供应商的合规性影响的变更进行评估和审批。变更的评估和审批应在实施之前完成。应由质量管理部门和相关部门一起负责最终批准变更。变更实施应当有相应的记录。企业可以根据变更的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度确认变更分类，判断变更是否需要相关验证、额外的检验以及稳定性考察。变更实施时，应当确保与变更相关的文件均已修订。质量管理部门应当保存所有变更的文件和记录。应在企业内部以及企业与用户之间就变更的影响进行必要的沟通。

第一百零五条 偏差管理

各部门负责人应当确保所有人员正确执行生产工艺、质量标准、检验方法和操作规程，防止偏差的产生。企业应当建立偏差处理的操作规程，规定偏差的报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正措施，并有相应的记录。企业可以根据偏差的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将偏差分类（如重大、次要偏差），判断重大偏差是否需要相关验证、额外的检验以及稳定性考察。质量管理部门应当负责偏差的分类，保存偏差调查、处理的文件和记录。

第一百零六条 对于每批辅料，相关机构应提供其符合所需规格的检验报告书。并至少包含：

生产商的名称和生产地址；

生产日期；

批次和批号；

到期日，复检日或复验日；

符合所要求的质量标准的声明；

对应批次的分析结果、除非另有说明和解释；

可接受标准；

参考的分析方法；

签署分析证书的人员姓名和职位。

第一百零七条 辅料生产商应该进行杂质研究和有害微生物的鉴别以确定适当的限度。该限度应基于适当的安全性数据或官方指南和药典中的限度（如溶剂残留和金属催化剂）。

第一百零八条 对每种辅料应指定其有效期或复验期限并向客户传达。

第一百零九条 若发现不能达到其规格要求的原料、半成品或成品辅料，应得到清晰鉴别和控制以防止无意中被使用或者流入市场销售。并保留不合规产品的记录。对不合规的情况应该进行调查以确定其原因。调查活动应按照书面规定进行，并且采取行动防止再次发生。

应制定书面规定的程序，说明从配送渠道召回辅料应该如何执行以及进行记录。

应具备评估不合规产品及后续处理方法的程序。对不合规产品应按照书面规定的程序进行复查以确定对它是否应该：

- 再加工/返工以便达到规定要求，
- 经客户同意接受，
- 再评等级用于其他用途，
- 销毁。

再加工，它不是生产工艺的正常组成部分（再加工），只有在执行辅料质量风险复查书面规定和得到质量部门批准的情况下才应该实行。再加工应仅在经质量部门记录下风险评估后方可施行，并考虑：

再加工可能会引入的新杂质；

再加工管控的额外检测；

相关记录和原始批次的可追溯性；

再加工辅料适用的可接受标准；

对稳定性的影响或有效期/复验期的有效性；

对辅料性能的影响。

风险评估后应记录并实施相应控制措施，将影响辅料质量的风险降至最低。

返工，它是生产工艺的正常组成部分（返工），只有在经过书面规定，辅料可以以这种方式生产时才应实行。在所有其他情况下，应该遵从返工要求。

本指南不接受为使污染或掺假降低至低于可接受或可检测限而进行的不合格批次与合格批次的混合。应保存再加工和返工活动的记录。

应调查不合格的发生率，以评估对其他批次/产品和已确认过程及活动的影响。

第一百一十条 退货辅料应该进行鉴别和隔离，标识和管控，以预防非预期使用或放行销售，直至质量部门完成对其质量的评估，并形成文件记录。对辅料退货应该具备置放、测试、再加工或返工的程序。产品退货的记录应保留，而且应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。

第一百一十一条 应建立管理辅料召回的文件程序。应记录召回的全过程，通知客户，并保留记录。应标识并隔离召回的物料。当不合格品出现时，应展开调查，以确定其他批次是否也受到了影响。应当定期对产品召回系统的有效性进行评估。

第十二章 销售和客户服务

第一百一十二条 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。

第一百一十三条 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。

第一百一十四条 辅料生产商在与客户签订供货合同前应开展合同评审活动，应确定客户对辅料质量、标签和交付的要求。对于额外要求，并对企业的生产能力和物料进行确认，避免因生产过程中出现解决不了的问题而影响产品质量和交货时间。评审内容可包括技术保证能力、质量保证能力、材料保证能力、生产保证能力、资金保证能力和财务结算、价格及其他如交货方式、付款条件、运输方式、违约责任及经济赔偿等。如有必要，可与客户签订质量协议。无论是客户具体提出的，或由法律或监管机构提出的（例如，药典资料以及一般专论），应该得到双方同意。非由客户提出而对特定或预定用途是有必要的要求，在已知的情况下，应该纳入考虑范围。在开始供应以前，辅料生产商和客户应该对上述要求中标示的要求达成一致书面意见。生产商应具备持续满足经双方同意的规格标准的设施和工艺能力。若上述要求中确定的要求发生变更，在开始供应前应该再次进行评审。

第一百一十五条 应规定向客户提供准确而恰当的沟通。文件的原本，比如规格和技术报告应该列为受控文件。在回复客户询问、合同以及订单处理要求方面应该制定相应规定。客户的反馈和投诉应该以书面形式进行记录。应将重大变更情况通知客户。

第一百一十六条 企业应当建立操作规程，规定投诉程序，所有投诉都应当登记。与产品质量缺陷有关的投诉应当进行调查和处理。应确保客户与良好生产质量管理相关的及其他合理要求得到满足，应向客户说明质量管理体系的有效性，且该系统可被审计、第三方认证等方式。应向客户提供准确、恰当的信息，包括受控文件。对客户在合同、订单执行等方面的询问提供及时准确的应答。产品交付给客户后发现的问题应及时与客户沟通。对客户投诉及反馈进行文件记录和应答。

第十三章 自检和改进

第一百一十七条 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。

第一百一十八条 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体系的薄弱环节并制订相应的改进措施。

第一百一十九条 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。

第一百二十条 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。

第十四章 委托生产与委托检验

第一百二十一条 为确保委托生产产品的质量和委托检验的准确性和可靠性，委托方和受托方必须签订书面合同，明确规定各方责任、委托生产或委托检验的内容及相关的技术事项。

第一百二十二条 委托生产或委托检验的所有活动，包括在技术或其他方面拟采取的任何变更，均应当符合辅料生产许可和监管的有关要求。

第一百二十三条 委托方应当对受托方进行评估，对受托方的条件、技术水平、质量管理情况进行现场考查正确实施所委托的操作。委托方应当使受托方充分了解与产品或操作相关的各种问题，包括产品或操作对受托方的环境、厂房、设备、人员及其他物料或产品可能造成的危害。

第一百二十四条 委托方应当对受托生产或检验的全过程进行监督。委托方应当确保物料和产品符合相应的质量标准。

第一百二十五条 受托方必须具备足够的厂房、设备、知识和经验以及人员，满足委托方所委托的生产或检验工作的要求。

第一百二十六条 受托方应当确保所收到委托方提供的物料、中间产品和待包装产品适用于预定用途。受托方不得从事对委托生产或检验的产品质量有不利影响的活动。

第一百二十七条 委托方与受托方之间签订的合同应当详细规定各自的产品生产和控制职责，其中的技术性条款应当由具有辅料生产技术、检验专业知识和熟悉本指南的主管人员拟订。委托生产及检验的各项工作必须符合辅料生产许可和监管的有关要求并经双方同意。

第一百二十八条 合同应当详细规定质量受权人批准放行每批辅料的程序，确保每批产品都已按监管的要求完成生产和检验。

第一百二十九条 在委托检验的情况下，合同应当规定受托方是否在委托方的厂房内取样。

第一百三十条 合同应当规定由受托方保存的生产、检验和发运记录及样品，委托方应当能够随时调阅或检查；出现投诉、怀疑产品有质量缺陷或召回时，委托方应当能够方便地查阅所有与评价产品质量相关的记录。

第一百三十一条 合同应当明确规定委托方可以对受托方进行检查或现场质量审计。

第一百三十二条 如所在地主管部门对委托生产与委托检验另行规定，遵照所在地相关法规要求。

第十五章 术语

第一百三十三条 本指南下列用语的含义是：

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。

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。