

Good Manufacturing Practice
药品生产质量管理规范

GMP含义

- ❖ Good
- ❖ Manufacturing
- ❖ Practice
- ❖ 药品生产质量管理规范
- ❖ 是药品生产企业必须遵循的强制性规范

GMP起源

- 1963年美国首先开始实施**GMP**制度。
 - 1969年世界卫生组织采用**GMP**体系作为药品生产的监督制度。
 - 1979年第28届世界卫生大会上世界卫生组织再次向成员国推荐**GMP**，并确定为世界卫生组织的法规。
 - 一共有100多个国家颁布了有关**GMP**的法规。
 - 中国**GMP**是1998年修订的，2010版即将生效。
- **GMP**的诞生是制药工业史上的里程碑，它标志着制药业全面质量管理的开始。实施药品**GMP**认证是国家对药品生产企业监督检查的强制性措施和制度。

GMP的目的

❖防混淆

☞有序生产，避免混淆

❖防污染

☞洁净生产，防止污染

❖防差错

☞规范生产，消灭差错

质量体系所有的努力都是围绕这个目的展开。

防混淆

混淆定义：

- ❖ 两种不同的原辅料或级别不同的同种原辅料混在一起；
- ❖ 两种不同编码的同类包材及标签等混在一起；
- ❖ 两种不同的产品、不同批号的同种产品、或同种 / 同批而所用包材不同的产品混在一起；
- ❖ 合格品与不合格品，或已检品与待检品混在一起。

防混淆

自始至终对物料进行明确标识:

❖ 鉴别标识:

编码, 名称, 规格, 入库序号

❖ 状态标识:

☞ 合格--绿色标签

☞ 待检--黄色标签

☞ 不合格—红色标签

防污染

❖ 污染定义:

在生产、取样、更换包装或物料储存、转移等过程中发生的具有其他特性或外来的物质进入或混入原辅料、中间体、或活性物料的异常情况。

所有与程序规定不符的操作均会带来污染的风险。

防污染

污染的种类:

❖ 化学污染

☞ 引入了不同的活性成分或杂质

❖ 物理污染

☞ 混入了异物

❖ 微生物污染

☞ 带入了微生物

交叉污染

通风系统

物料A

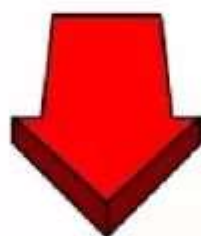
物料B

交叉污染有可能源于：

- 空调系统过滤器的问题
- 桶盖没盖好
- 压差问题

交叉污染

- ❖ 一般来说，交叉污染存在于多产品工厂
 - ☞ 有产品B的残留物的小铲子直接用于产品A



污染产品A: 这是典型的违反GMP
上一批产品没有彻底清洁好就生产下一批。

同一区域配制、灌装不同产品生产前应确认无上次生产的**遗留物**

由混批导致的污染



异物污染

如果容器没有完全密封，有可能导致污染



微粒污染



金属颗粒



玻璃碎片



纤维或碎布片



尘埃



烟头



头发



微小的颗粒

任何不是产品的微粒

颗粒污染



头皮屑，头发，皮肤，疤痕等

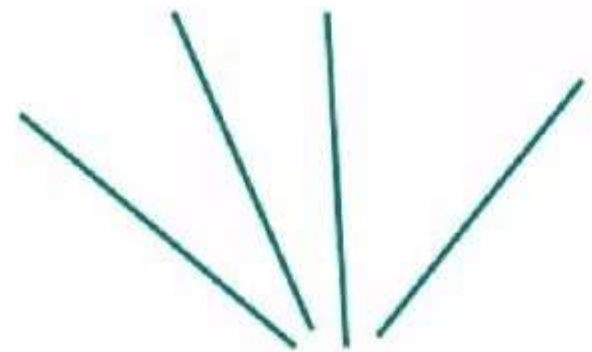
啊呀.....

或者口袋里掉出东西.....



微生物污染

微生物是活的有机体

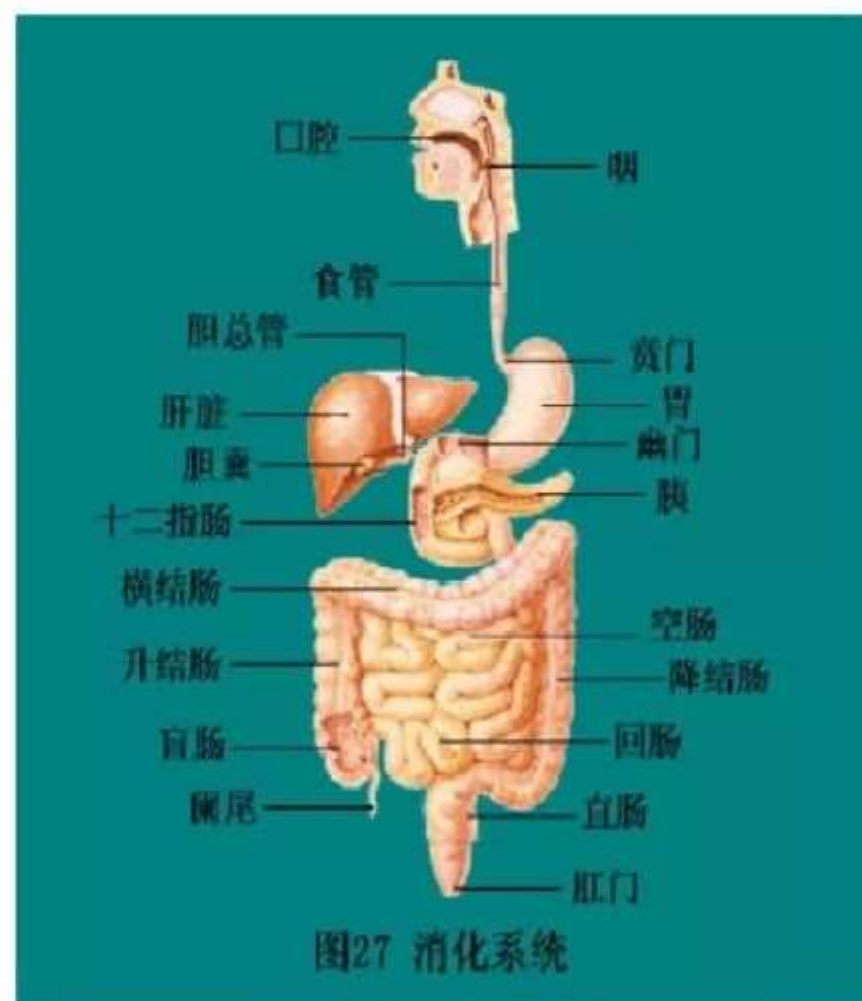


霉菌，细菌，真菌...



人是最大的污染源

- 人体内细菌最多的部位：
肠道，正常成年人肠道内
约有**100万亿**个微生物。
(这些微生物参与人体的
正常生理功能)。
- 其次微生物较多的地方是
口腔内，总数约占人体微
生物总数的十分之一
- 再其次微生物较多之处是
人体皮肤表面，



人是最大的污染源

- ❖ 人是最大又是最不易控制的微粒发生源。
 - ☞ 每一平方米皮肤可产生0.3微米或更大的微粒 $10^3 \sim 3 \times 10^8$ 。
 - ☞ 每一平方米外衣可产生0.3微米或更大的微粒 $10^8 \sim 3 \times 10^8$ 。
 - ☞ 每一个在洁净室工作的人就相当于一个拥有20亿个微粒的粒子库。
 - ☞ 会影响药品生产过程的是人体口腔及皮肤上的微生物

差的卫生状况 ➡ 微生物污染

看起来很干净吗！

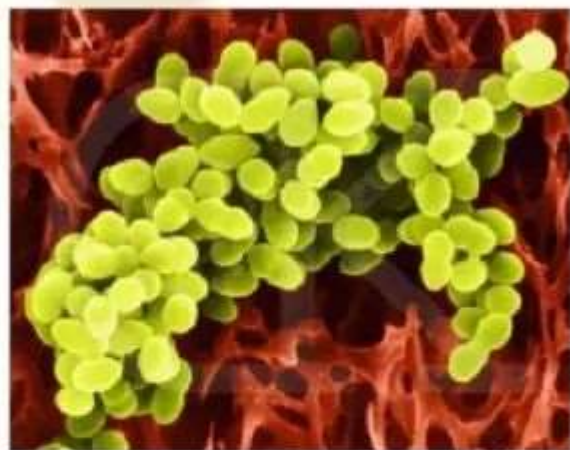


500 x

你会大吃一惊的！



微生物污染水平



微生物污染水平



防污染

污染的来源:

- ❧ 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

防污染：措施



穿戴头套，不露出发

或者更多！



如果需要，我必须：



面罩和保护装置

手套

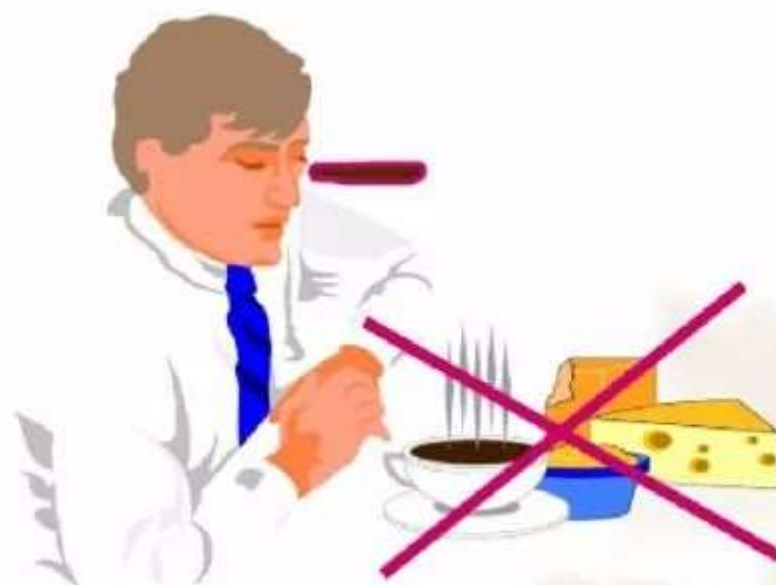


口袋里不装东西，或干脆没有口袋

人员卫生

❖ 在生产区：

- 穿工作服，戴头套、鞋套
- 生产区工作人员随时注意 保持个人清洁，做到“四勤”即勤剪指甲、勤理发剃须、勤换衣服、勤洗澡。



我不能吃喝

我不能抽烟

我不能带入任何与生产无关的物品

人员卫生

- 在洁净区

不恰当的行为可能导致污染

- 我不能

- 让身体部位越过暴露的产品、物料
- 聊天
- 手接触物品后不及时消毒
- 靠墙、或座在地面
- 取下护目镜
- 取下口罩
- 不得化妆和佩带饰物，不得裸手接触药品，应勤洗澡。

人员卫生

❖ 在洁净区

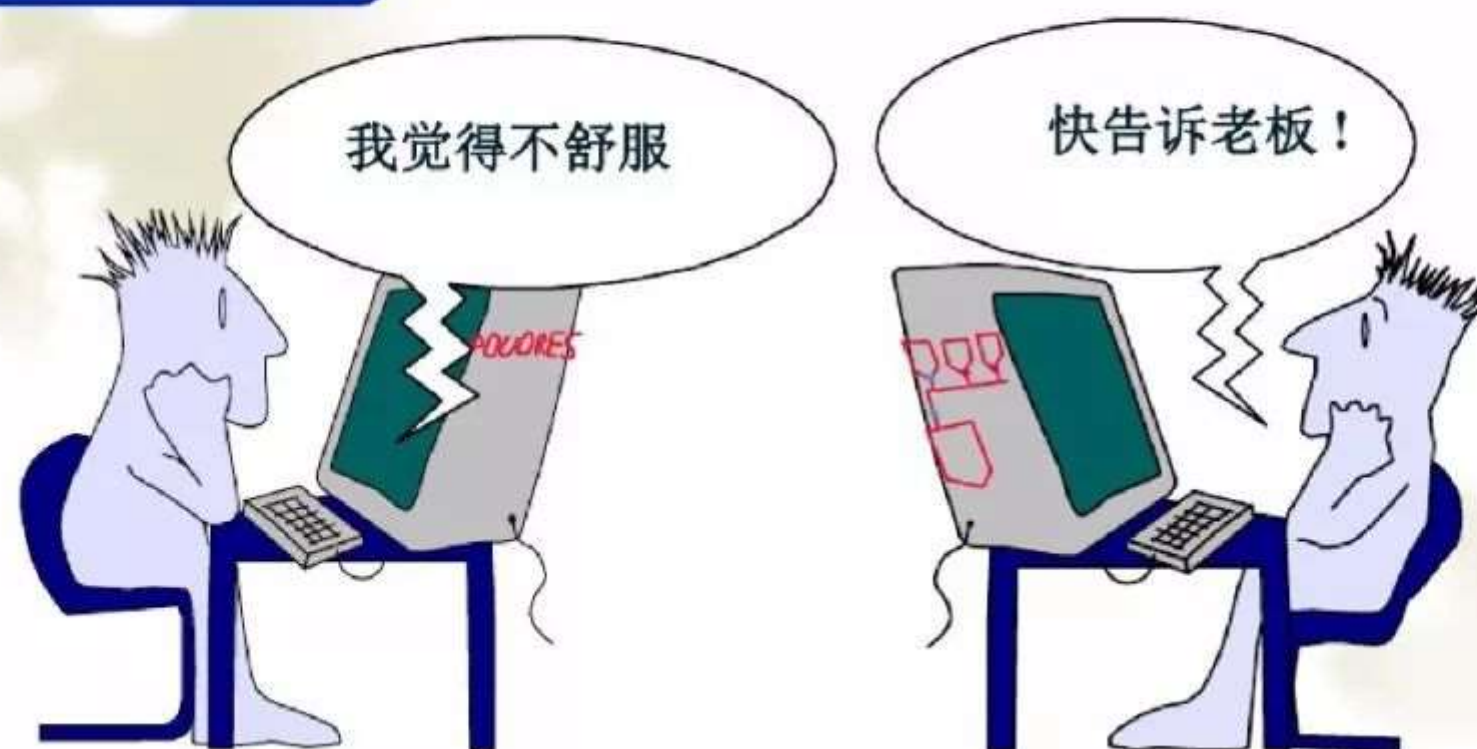
☞ 严格控制进入洁净室的人数

仅限于该区域生产操作人员及经批准的人员进入

对临时外来人员应进行**指导**和**监督**。

☞ 工作时关闭操作间的门，并尽量减少出入次数。

人员卫生



如果我在一个和产品直接接触的区域工作，我必须向我的主管报告我的每一次生病和伤口。

生产人员应定期进行健康检查，并建立**健康档案**，至少每年体检一次，传染病、皮肤病患者和体表有伤口者不得从事直接接触药品的生产。

厂房和设施的清洁、消毒和灭菌

- ❖ 我们必须严格遵循厂房和设备的清洁消毒灭菌程序---因为他们是经过验证的。
- ❖ 程序已经有了: 他们必须被严格执行
- ❖ 我们必须用程序中规定的工具作相应的清洁, 用程序中规定的消毒、灭菌要求进行灭菌。
- ❖ 工具、消毒剂的选择必须保证不会对设备, 包装和产品造成污染, 灭菌的方式不会影响产品的有效性。

防污染意义重大

根据药典规定，产品取样发现微生物超标后，不能再复检，意味着有可能因为一个人未严格执行**GMP**，引起产品被微生物污染而导致整批产品报废。

好药治病，劣药致命
质量无小事，GMP是每一个的责任

GMP防污染基本问答

- 为什么要随手关门？
——保持风平衡，防止空气交叉污染，防止蚊虫鼠的侵入
- 为什么从事接触药品生产的工作要戴口罩
——防止口腔内的微生物污染药品
- 为什么要经常洗澡、进入洁净区要穿连体洁净工衣
——防止体表、毛发中微生物污染洁净区环境及药品

注意：必须戴帽子，因为头发中有大量的微生物，如发癣菌属、表皮癣菌属、小孢子菌属及念珠菌属微生物。

- 为什么进出生产区域必须洗手
——进入生产区域洗手是为了防止手部对产品、物料、设备的污染
——出来时洗手是为了保护自身免受药品损害

防差错：人员培训

知道做什么
知道为什么要这么做
知道不这样做可能导致的后果

Thou shall write procedures!
Thou shall follow the written procedures!
Thou shall record the work done !
Thou shall validate this work!
Thou shall design and build appropriate installations and equipment !
Thou shall maintain these installations and equipment !
Thou shall be competent by education, training and experience !
Thou shall be clean!
Thou shall control the quality!
Thou shall verify compliance by audits!

法规要求：

对从事药品生产的各级人员应按**GMP**要求进行**培训**和**考核**。



防差错：物料管理

- ❖ 有书面程序描述如何
 - 接收
 - 取样
 - 测试
- ❖ 贮存条件：由稳定性研究来决定
- ❖ 虫鼠控制
 - ❖ 厂房应有防止昆虫和其他动物进入的设施。
- ❖ 温湿度控制（定期监测）
- ❖ 库存控制



防差错：物料检验与控制



测试必须被记录，有签名和日期
还有复核

- ☐ 鉴别测试
如：红外光谱，含量，pH ...
- ☐ 供应商提供的检测结果

防差错：物料管理

物料按品种、规格、批号分别存放。
按规定的储存条件储存，每一批有明显的状态标识
有复验期，按期复验，如有特殊情况应及时复验
过有效期物料不得用于生产
先进先出原则

物料状态标签

待验
或待
处理

合格
放行

不合
格拒
收

防差错：生产管理

对生产和工艺控制，我们必须：

√ 遵循批准过的现行的操作SOP

√ 投料，取样，IPC，压片，贴签包装所有的生产过程必须严格按照SOP操作



如果我们不遵循程序.....

❖ 一些例子...

- ❖ 没有履行确认的职责，缺粒/没有打印批号--投诉，客户对我们信心的下降
 - ❖ 没有按生产规范配料--产品报废
 - ❖ 没有按程序清洁消毒灭菌--污染、产品报废或者召回
- ❖ 任何由于生产问题导致的产品召回都会损害我们在客户那里的声誉。一旦**Recall**，就会花费大量的钱。

遵循程序就是你的工作，这中间没有任何捷径。

防差错：清场及物料平衡

- ❖ 避免混批
 - ↪ 物料平衡计算
 - ↪ 严格的清场
- ❖ 避免错误的标签
 - ↪ 物料平衡计算
 - ↪ 严格的清场



错误的药物（由于标签错误）= **毒药**

- ❖ 为防止产品被污染和混淆，生产前应确认无上次生产的**遗留物**
- ❖ 遵循程序，我们的工作不允许任何差错

设备设施



我们要使设备保持干净整洁



- 清洁
- 维修
- 校验



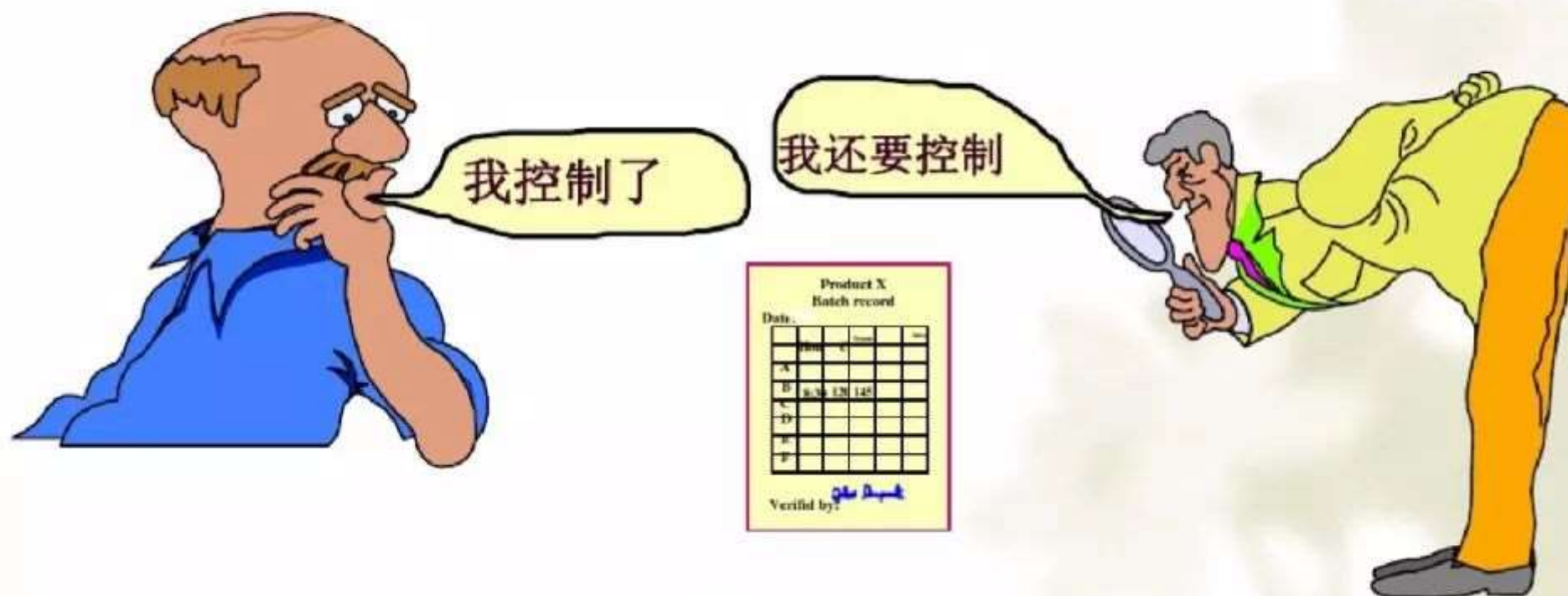
必须建立书面程序并定期审核

程序必须被严格遵守

文件

❖ 批文件

- 对每一批产品，我们必须证明从原料的接收到成品的包装和销售的每一步都是按照书面指令来完成的。
- 批文件中关键的操作参数必须经复核。
- 做一步，记一步



文件

- ❖ 如实记录你所做的每个步骤，有助于
 - 🌀 改进过程
 - 🌀 识别发生的问题
 - 🌀 一旦产品召回，客户投诉或问题诊断时就特别重要

记录比你想象的更重要

- ❖ 如果你忘记录入数据或者没有签名，就没有证据说明你已作了这个动作/活动。
- ❖ 在检查的时候，你就不能提供符合性证据，如果你无法提供检查官要的记录，一个不符合项就产生了。

记录的填写

- 如实填写，及时记录。禁止
 - 事后凭回忆写记录，
 - 先将其记录于某处然后再填写正式记录。
- 一律采用蓝色墨水，不得用铅笔填写，字迹清晰
- 如因记录内容过多填写不下，则可另附纸于其上并在原记录处作说明。附纸上应有记录人签名及日期
- 记录内容应填写齐全，不得留有空格。如无内容时要用 “N/A” 表示或说明原因。
- 内容与上项相同时应重复抄写，不得用简写符号或 “同上” 表示。
- 批生产记录应及时填写、字迹**清晰**、内容**真实**、数据**完整**，并由操作人及复核人**签名**。

记录的修改

- ❖ 记录不得撕毁和任意涂改，
- ❖ 如发生错误则由记录人在错误处划一横线（应使错误处清晰可见）并将正确记录记于一旁，同时由记录人在修改处签上姓名及修改日期。
- ❖ 不得使用修正液修改。如发生的错误涉及操作参数的改变或者有不合格结果改成合格结果，修改人还应作相应的说明。
- ❖ 修改人应签全名，不得缩写或简写。
- ❖ 原则上应由原记录人或复核人进行修改，他人不得随意修改。

质量管理部门的职责

- ❖ 负责生产全过程的质量管理和检验。
- ❖ 制定原辅材料、包装材料、中间体（半成品）、成品的质量标准和检验操作规程，并制定留样取样制度。
- ❖ 制定检验用设备、仪器、试剂、试液、标准品（对照品）、滴定液等管理制度。
- ❖ 评价原料、中间产品及成品的质量稳定性，为确定物料贮存期、药品有效期提供数据。
- ❖ 决定物料和中间产品的使用
- ❖ 决定不合格品的处置

质量管理部门的职责

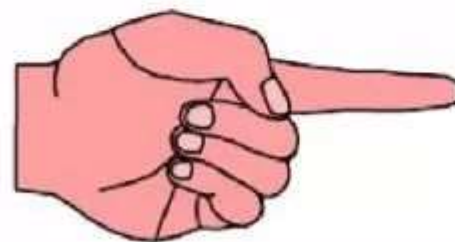
- ❖ 对原辅材料、包装材料、中间体（半成品）、成品进行取样、检验，并出具检验报告单。
- ❖ 监测洁净区洁净度。
- ❖ 审核成品发放前的批生产记录，决定成品的入库和发放。
- ❖ 负责投诉处理，建立产品的退货和收回程序。
- ❖ 制定质量管理和检验人员的职责。
- ❖ 会同物料部对供应商质量体系进行评估
- ❖ 制定GMP自检方案，组织实施自检。

质量审计

内审：内审小组成员，定期审计

外审：官方

- SFDA
- FDA
- EU GMP
- ...



来，让我们去查查是否Yabao生产符合
cGMP, EU GMP, FDA要求.....

GMP的五大要素

❖ 人—机构与人员:

- 经过培训的，胜任其工作岗位的员工

❖ 机—厂房，设施与设备

- 布局、设计避免交叉污染设备
- 合理的设计和安装，便于清洁及日常维护

❖ 料—物料管理

- 有可追溯性
- 有质量标准、效期及储存期规定

❖ 法—法规及文件

- 反映现状的文件
- 验证过的生产工艺
- 对每一个操作的控制记录

❖ 环—环境卫生

- 注重卫生和清洁，防污染



GMP的十大指令

- ❖ 要有书面的程序！
- ❖ 要按所写的程序做！
- ❖ 要记录所做的工作！
- ❖ 要确认/验证这个工作！
- ❖ 设计和安装合适的设施和设备！
- ❖ 维护厂房和设备！
- ❖ 必须通过教育，培训和拥有实际经验胜任你的工作！
- ❖ 必须做清洁！
- ❖ 必须控制质量！
- ❖ 定期内审来检查GMP的符合性！

48



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE