

团 体 标 准

T/CNPPA 3005—2019

药包材生产质量管理指南

Guidance of good manufacturing practice for packaging materials for
medicinal products

2019-05-08 发布

2019-05-08 实施

中国医药包装协会 发 布

目 次

前言 III

引言 IV

1 范围 1

2 术语和定义 1

3 总则 4

4 质量管理体系的建立 4

5 机构、职责和人员要求..... 6

6 厂房和设施 6

7 设备 8

8 采购控制与物料管理 9

9 确认与验证..... 10

10 生产管理 12

11 产品设计与开发 15

12 质量控制与质量保证 16

13 顾客管理与售后服务 18

参考文献 19

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准由中国医药包装协会归口。

本标准起草单位：北京睿知而行科技有限公司、双峰格雷斯海姆医药包装（镇江）有限公司、江苏华兰药用新材料股份有限公司、山东力诺特种玻璃股份有限公司、江苏中金玛泰医药包装有限公司、山东威高集团医用高分子制品股份有限公司、苏州海顺包装材料有限公司、杭州塑料工业有限公司、安姆科中国（Amcor China）、北京因美医疗器械科技有限公司、天津金耀药业有限公司。

本标准主要起草人：陈起迅、顿昕、姚文震、朱银华、吴剑琴、于春梅、张海翔、张军、何建忠、武玉娟、谭磊、魏小波、沈永亮、许竹燕、Frederic. Jailoux、郑伟涛、侯宁。

引 言

本标准旨在指导药包材生产企业建立质量管理体系,保证其生产出来的产品符合其预期设计的质量要求。

本标准把《药品生产质量管理规范》(GMP)和质量管理体系(ISO 9001)的原理应用于药包材企业的生产质量管理体系建设,并参考了药品初包装材料生产质量管理规范(ISO 15378)的具体要求。目前,药包材企业大多遵从 ISO 15378 的要求建立相关的生产质量管理体系,以确保药包材的质量。而作为客户,制药企业是按照《药品生产质量管理规范》建立其生产质量管理体系。两种体系关注内容和要求有所差异,造成双方的沟通和交流产生不必要的误差。本标准是基于 ISO 15378 的要求,采用 GMP 的语言描述相关条款,使药包材企业和制药企业均能充分理解本标准的要求,并能正确的实施。本标准规范药包材的生产管理,建立药包材生产质量管理体系,保证药包材的产品质量及其预定适用性(包括保护性、功能性、安全性、相容性)。本标准鼓励在建立、实施生产质量管理体系以及改进其有效性时采用过程方法,通过满足客户要求,增强客户满意。

本标准可用于药包材生产企业的内部或外部认证以及与客户合同目的,也可供制药企业执行药包材供应商审计参考使用。

本标准中正体字为基本要求,斜体字为部分企业提供的本企业实践的情况,供使用者参考和借鉴。
本标准是适用于药包材的设计、制造和供应的应用指南。本标准所提及的药包材系指与药品直接接触的包装系统(含功能性次级包装材料)、组件、给药装置和印字包材。涉及的要求均适用于药包材企业以及其重要的供应商。

药包材生产质量管理指南

1 范围

本标准规定了质量管理体系的建立、机构职责和人员要求、厂房和设施、设备、采购控制与物料管理、确认与验证、生产管理、产品设计与开发、质量控制与质量保证、顾客管理与售后服务等内容。
本标准适用于药包材的设计、制造和供应。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

批 batch

在一个过程或一系列过程中制造的药包材,期望其质量具有均一性和一致性。

2.2

批记录 batch record

提供批历史的文件和记录,包括产品和控制的相关信息,具有可追溯性。

2.3

批号 batch number

用于识别一批产品的唯一标示符号。一个批号可以是数字、字母和/或符号的组合,通过它可以识别一批产品以及确定产品的生产和分布史。

2.4

校准 calibration

校核或校准(与参考标准比较)一台测量仪器的准确度的过程。

2.5

洁净室 clean room

控制室内空气悬浮微粒的浓度的房间,其构造和使用使室内微粒的引入、产生以及保持在最小水平,控制所需的其他相关参数,例如温度、湿度和压力。

2.6

污染 contamination

任何不需要的物质进入药包材中。

2.7

成品 finished product

完成了所有生产阶段的药包材。

2.8

中间产品 intermediate product

完成了部分而非全部生产阶段的药包材。

2.9

原材料 starting material

生产包装材料所用的原始材料/组件/物质。

2.10

批准的 approved

证实了的合格状态。

注：可证实过程中任一阶段(原材料、加工助剂、包装材料或成品)的合格状态。

2.11

批放行 batch release

质量部门或其授权人员对批文件正式审查,并决定放行该批产品用于销售或供应。

2.12

变更控制 change control

以文件形式记录的变更控制。

注：改变可包括原材料、技术规范、设施、设备、生产过程和试验方法的改变。

2.13

投诉 customer complaint

来自顾客的有关缺陷和/或不一致的信息。

注 1：该信息可以进行口头的沟通或形成书面的材料。

注 2：投诉可包括药包材的质量、数量或供应的内容。

2.14

生产日期 date of manufacture

药包材加工或制造的第一阶段、包装阶段或最终放行阶段,可与顾客协商确定。

2.15

偏差 deviation

与批准的标准操作规程(SOP)或确立的标准间的偏离。

2.16

过程控制 in-process control

生产过程中为确保产品符合其技术规范而采取的措施。

注 1：监视过程和生产方式的调整对满足产品要求是必要的。

注 2：环境或设备控制也可作为过程中控制的一部分。

2.17

药品 medicinal product

任何能够治疗或阻止人类或动物疾病的物质或物质组合。

注 1：任何在人体或动物体内治疗或预防疾病的物质或物质组合。任何给人体或动物服用、以医学诊断、恢复、调节或改善人体内或动物体内生理机能为目的的物质或物质组合也被认为是药品。

注 2：药品也可被称为药物或药,包括临床试验产品。

2.18

超出技术规范 out of specification

不符合技术规范的实际试验结果。

2.19

药包材 packaging materials for medicinal products

与药品直接接触的包装系统(含功能性次级包材)、组件、给药装置和印字包材。

2.20

加工助剂 process aids

利于过程实现的材料。

注：此类材料未包括在产品的技术规范中,且能够在最终生产阶段中将其去除。如：脱模剂、压缩空气、工艺润滑剂。

2.21

生产 production

产出药包材的过程。

注：整个生产周期过程包括从原材料进厂开始,通过加工和包装,直至完成成品的全过程。

2.22

质量控制 quality control

满足质量要求的质量管理的组成部分。

注：质量控制包括检查或测试是否满足技术规范的要求。

2.23

质量部门 quality unit

负有质量保证(QA)和质量控制(QC)职责的组织部门。

注：根据组织的规模和结构,质量部门可由 QA 和 QC 部门组成,也可以合成一个部门(或组织)。

2.24

物料平衡 reconciliation

理论上成品的数量与实际生产的或使用的数量之间的比较,允许存在正常差异。

注：比较考虑了过程中固有的废品、抽样或其他损耗。

2.25

不合格 rejected

原材料、加工助剂、中间产品或成品的检验表明不符合一项或多项技术规范中的要求的情况,并且通常由质量部门认定其不适宜使用。

2.26

拒收 rejection

由质量部门认定原材料、加工助剂、中间产品或成品不适宜使用的过程。

2.27

返工 reprocessing

重复部分生产过程。

注：针对过程中控制试验确定的不完善过程进行的继续生产过程,被认为是正常生产过程的组成部分,不属于返工。

2.28

再加工 rework

使不符合的产品符合要求的活动。

2.29

留样 retained samples

贮存材料或成品以备将来参考。

注：通常取足够数量的样品,在推荐的条件下存放一个规定的期限。

2.30

退货 return

将药包材送回企业的过程。

2.31

风险管理 risk management

以分析、评价、控制和监测风险为目的管理政策、程序和执行的系统性应用。

2.32

标准操作规程 standard operating procedure

生产和控制目的所使用的已批准、形成文件的程序或系列程序、作业指导书和试验指导书。

2.33

无菌 sterile

无存活微生物的状态。

2.34

确认 validation

通过提供客观证据对特定的预期用途或应用要求已得到满足的认定。

2.35

验证 verification

通过提供客观证据对规定要求已得到满足的认定。

注 1：“已确认”一词用于表示相应的状态。

注 2：在开发和设计阶段，验证是检查一项考虑中的活动的结果的过程，以便确立活动是否符合规定的要求。

3 总则

本标准内容涵盖药包材企业实施生产质量管理的基本范围和要点，以确保药包材具备应有的适用性，是药包材生产管理和质量管理的基本要求，旨在最大限度地降低药包材生产和转运过程中污染、交叉污染、差错和混淆的风险。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，也是对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程。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。确保持续稳定地生产出符合预定用途和使用要求的药包材，并持续满足顾客要求包括其所在地法定要求和质量管理体系要求。

4 质量管理体系的建立

4.1 总原则

4.1.1 应当根据相关技术规范、适用的法定要求建立质量管理体系，并形成文件，加以实施和保持，同时持续改进其有效性以实现符合质量标准和满足顾客要求的目标。

4.1.2 质量管理体系涉及的过程、次序及其相互作用将在质量手册和相应的程序文件中加以描述，并制定相关文件，文件应经过批准，以确保这些过程的有效运行和控制。

4.1.3 应发放受控文件到质量活动现场，以确保操作者获得所需的必要信息。

4.1.4 应制定持续改进提高产品和服务质量水平的程序文件。

4.2 文件系统

4.2.1 总要求

质量管理体系文件是质量管理体系的具体描述及运行的客观证据，包括：质量方针，质量目标，标准操作规程和质量记录。

4.2.2 质量方针

正式发布的与质量有关要求的承诺，与宗旨和经营方针相一致，并为其具体化的质量目标提供了框架；

4.2.3 质量目标

对质量方针进行分解并具体化、量化,根据承担的职责分别制定质量目标,质量目标应可测量,应考虑适用的要求,应与产品和服务合格以及顾客满意相关。

4.2.4 标准操作规程

生产和控制目的所使用的已批准、形成文件的程序或系列程序、作业指导书和试验指导书。

4.2.5 质量记录

为提供符合质量管理体系有效运行的证据而建立的记录。

4.3 文件控制

4.3.1 控制范围

应当编制并执行文件管理操作规程,以控制所要求的所有文件,包括技术文件、质量管理体系文件以及适当范围的外来文件及适用的法律法规。

4.3.2 控制内容

4.3.2.1 所有文件发布前均由授权人员对其适宜性和充分性进行审批;必要时文件应经评审,进行修改和更新后应再次进行批准。

4.3.2.2 应当制定识别文件使用状态和变更状态的表示方法,并确保对文件使用和变更状态加以标识。

4.3.2.3 在质量管理体系运行的场所,都能得到使用文件的现行版本(包括电子文件),发放文件应有发放清单。

4.3.2.4 文件应当保持清晰,采用统一规划设计的格式,易于识别和检查;引用的外来文件(如标准,图样等)应予以标识,并控制其在相关范围内发放;从所有发放或使用现场及时撤出失效或作废文件,以防止其非预期使用。

4.3.2.5 按文件类型对文件分类保存和归档。

4.4 记录控制

4.4.1 记录管理应当遵循以下原则:记录可追溯,数据清晰可见,记录与操作同步生成/录入,第一手数据和记录,未经转手,记录与实际操作相一致,无主观造假或客观输入错误。

4.4.2 应当建立记录管理操作规程对记录的填写、复核、归档等控制工作有详细表述。

4.4.3 在有些程序文件、标准操作规程和技术文件中会要求提供所取得的结果或所完成的质量活动的证据,这些文件通常会提供空白的表格作为记录结果和过程参数的载体。

4.4.4 各种过程记录包括:生产、包装、工程、维修保养、校验、检验、贮存、培训、审核、采购、库存等,所有这些记录都需正确填写并作为质量体系运行及有效性的证据予以归档。所有生产、控制、检验、销售和调查记录应至少保存至生产日期后五年,或与顾客协商保存到药品贮存寿命的结束。

4.4.5 计算机化系统和数据管理,应确保系统和文件是安全的,只有经授权人员才能访问系统和文件,应确保文件存储在共享区域时的文件完整性。

4.5 内部审核

4.5.1 企业每年应至少进行一次内部审核,以考察是否符合自身的质量管理体系要求,是否符合本标准的要求,是否有有效的实施和保持。

4.5.2 应当建立内部审核的系统,包括策划审核方案、规定审核的准则和范围、经过培训的审核团队、审核实施和后续改进,确保审核结果报告给相关管理者,审核的书面文件应当保留。

4.6 管理评审

4.6.1 企业最高管理者应该每年至少一次对企业的质量管理体系进行评审,以确保其持续的适宜性、充分性和有效性,并与企业的战略方向保持一致。

4.6.2 管理评审时,应结合过去管理评审所采取措施的情况和与质量管理体系相关的内外部因素的变化;应考虑到质量管理体系绩效和有效性的信息,如顾客满意度与产品服务反馈,质量目标实现的程度,过程绩效和产品合格情况,不合格与纠正预防措施,审核结果,外部供方的绩效等;应考虑到资源的充分性;应考虑到培训的有效性。

4.6.3 管理评审报告应包括改进的机会,质量管理体系所需的变更,资源的需求,培训的需求等内容。

4.6.4 管理评审应保留文件化的信息,作为管理评审结果的证据。

5 机构、职责和人员要求

5.1 应当设置与药包材生产相适应的组织机构,并以文件形式明确影响产品质量、生产、物料、设备和工程等部门及人员的岗位职责。

5.2 应当设立独立的质量管理部门,质量管理部门负责人和生产管理部门负责人不得互相兼任。质量管理部应独立履行成品放行职责,行使批准或拒收原材料、药包材成品的权力。有权参与审查批准生产工艺、质量标准、规程与检验方法的变更,偏差和投诉调查等所有与质量有关的活动。定期向企业负责人报告质量体系运行情况、顾客要求以及相关法定要求的变化情况等。企业负责人应负责提供必要的资源,合理计划、组织和协调,保证质量管理部门独立履行职责。质量管理负责人应当至少具有相关专业或有一定年限从事药包材或相关产品生产和质量管理的实践经验,其中至少有一年医药行业相关管理经验,接受过与所生产产品相关的专业知识培训。生产管理负责人应当至少具有相关专业或有一定年限从事药包材或相关产品生产和质量管理的实践经验,其中至少有一年医药行业相关管理经验,接受过与所生产产品相关的专业知识培训。

5.3 应当配备一定数量的与药包材生产相适应的管理人员和技术人员。关键人员应为企业的全职人员。从事药包材生产、质量管理和设备维修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,以满足药包材生产的需要。

5.4 应当建立并执行培训规程。培训的全面性,适应性,有效性和持续性应能满足工作需要。

培训应包括相应的专业技术知识、操作规程、卫生知识、相关法律法规及本标准等内容。应由具备适当资质的人员进行足够的培训,以确保员工熟悉本标准的要求,培训应有相应的记录。

5.5 药包材企业应对质量活动有关的人员健康进行管理,并建立健康档案。此后,每年至少参加一次体检。当员工由于健康原因可能导致微生物污染风险增大时,应当由指定的人员采取适当的措施。

5.6 进入洁净生产区的工作人员应额外增加微生物和颗粒污染的特殊培训,了解这类污染的潜在风险。

5.7 任何进入生产区的人员均应当按照规定更衣。工作服的选材、式样及穿戴方式应当与所从事的工作和空气洁净度级别要求相适应。

5.8 进入洁净生产区的人员不得化妆和佩戴饰物。

5.9 生产区、仓储区应当禁止吸烟和饮食,禁止存放食品、饮料、香烟和个人用药品等非生产用物品。

6 厂房和设施

6.1 应当根据厂房及生产防护措施综合考虑选址。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药包材的生产造成污染。药包材生产、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。洁净区的内表面(墙壁、天棚、地面和门窗)应当平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落,避免积尘,便于有效清洁,必要时应当进行消毒。

6.2 应根据药包材的用途和特点确定生产厂房和设施的洁净度级别。药包材的生产区域可分为生产控制区和洁净区,洁净区洁净级别的设置应遵循与所包装的药品生产洁净度级别相适宜的原则。洁净区内有多个工序时,应根据工序的不同要求,采用不同的洁净度级别。以下斜体字部分仅为示例,不同企业情况不同,可以有不同的做法。

实践示例:如表 1 所示,玻璃药包材大多是非免洗产品,可设立环境密闭的控制区(CNC),免洗产品(如预灌封产品)应设立与药厂洁净级别相适应级别的洁净区。

胶塞生产的配料、炼胶、预成型、硫化、冲边等工序可在环境密闭的控制区(CNC)中进行。清洗工序在 D 级区中进行。非免洗内包出料区在 C 级区中进行。免洗内包出料区在 C+A 区中进行。

预灌封注射器的成型工序为一般区,注塑工序和插针工序为 D 级,清洗装巢环境为 C 级背景下的 A 级送风。

表 1 洁净度级别示例

洁净度级别	生产操作示例
B 级下的 A 级	非最终灭菌滴眼剂塑料容器的挤吹、成型和封口
C 级下的 A 级送风	内包出料区(胶塞)
B 级	非最终灭菌滴眼剂塑料容器的内包装、缓冲间
C 级	内包非出料区(胶塞);最终灭菌产品的生产过程,如输液膜、塑料输液瓶、铝塑组合盖、气雾剂阀门等生产
D 级	非高风险药包材的生产过程;如清洗(胶塞),印刷(药用铝箔)、涂布(药用铝箔)、分切(药用铝箔)、复合(药用复合膜)、熟化(药用复合膜)、制袋(药用复合袋)
CNC(控制无级别)	配料(胶塞)、炼胶(胶塞)、预成型(胶塞)、硫化(胶塞),冲边(胶塞),成品的外包(铝箔)、PVC 硬片混炼

6.3 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。称量配料间尤其应注意交叉污染和差错的发生。

6.4 空气处理系统的设计应能防止交叉污染,易产生交叉污染的区域不应利用回风。产尘量大的区域应尽可能单独排风。

6.5 应根据产品的性质和工艺要求设定和控制生产区域温度和湿度。

实践示例:玻璃药包材储存、运输应避免潮湿析碱。

胶塞产品储存温湿度条件为常温室内避光存放,生产过程中内包装的温湿度按其所在相应的洁净区要求控制。

6.6 工作服及其质量应当与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应,其式样和穿着方式应当能够满足保护产品和人员的要求。

各洁净区的着装要求规定如下:D 级洁净区:应当将头发、胡须等相关部位遮盖。应当穿合适的工

作服和鞋子或鞋套。应采取适当措施,以避免带入洁净区外的污染物。

C级洁净区:应当将头发、胡须等相关部位遮盖。应当戴口罩。应当穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服,并穿适当的鞋子或鞋套。工作服应当不脱落纤维或微粒。

A/B级洁净区:应当用头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖,头罩应当塞进衣领内,应当戴口罩以防散发飞沫,必要时戴防护目镜。应当戴经灭菌且无颗粒物(如滑石粉)散发的橡胶或塑料手套,穿经灭菌或消毒的脚套,裤腿应当塞进脚套内,袖口应当塞进手套内。工作服应为灭菌的连体工作服,不脱落纤维或微粒,并能滞留身体散发的微粒。

6.7 厂房应能有效防止鼠类、鸟类、昆虫和其他动物的侵扰。控制区应密闭,并根据工艺要求设必要的防虫及捕虫设施。

6.8 所有的区域都应有适当的照明,并按规定设置应急照明。

6.9 生产操作区地漏的设置应与生产要求相适应,并采用气体阻断、液封或其他装置防止倒吸和污染。

6.10 生产人员和物料出入生产车间,应有防止交叉污染的措施。进入D级或D级以上洁净区的更衣室和物料缓冲间应按气锁间设计。洁净区与非洁净区之间、不同洁净级别之间应有压差梯度,保持正压。必要时,相同洁净度级别的不同区域(操作间)之间也应当保持适当的压差梯度。

6.11 应当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。实验室的设计应当确保其适用于预定的用途,并能够避免混淆和交叉污染,应当用足够的区域用于样品的处理、留样和稳定性考察样品的存放以及记录的保存。必要时,应当设置专门的仪器室,使灵敏度高的仪器免受静电、震动、潮湿或其他外界因素的干扰。

7 设备

7.1 药包材生产、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。

7.2 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、不发生影响质量的作用,易于清洗或消毒。

7.3 应采取措​​施避免设备运行所需的润滑剂或冷却剂与生产直接接触药品的药包材原材料、药包材半成品或药包材成品直接接触,不可避免时,所用润滑剂或冷却剂至少应符合食品级要求的产品。

7.4 应标明物流管道内物料的名称和流向。

7.5 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准或检定。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和提供测量不确定度。应当按照操作规程和计划定期对药包材生产和检验用关键的衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器进行校准或检定,并保存相关记录。校准或检定的量程范围应当涵盖实际生产和检验的使用范围。应当使用计量标准器具进行校准或检定,且所用计量标准器具应当符合国家有关规定。校准或检定记录应当标明所用计量标准器具的名称、编号、校准或检定有效期和计量合格证明编号,确保记录的可追溯性。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,标明其校准或检定的有效期。不得使用未经校准或检定、超过有效期、失准的衡器、量具、仪表。包括用于记录和控制的设备、仪器。

7.6 应建立并执行药包材生产、包装、检验、储存所用关键设备(包括药包材生产所用模具)的维修保养规程。模具应编号进行管理。建议实施监控计划,基于对模具监控结果的判断,决定是否更换模具。或根据模具材质的特点与工艺要求,制定其使用寿命与更换周期。

7.7 工艺用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。用于无菌药品的

免洗药包材的最终清洗水应为注射用水,最终吹气的气体应经除油除水及除菌。

8 采购控制与物料管理

8.1 采购控制

8.1.1 生产所用物料供应商(生产商、经销商)应具备合法资质,评估供应商的综合能力,确保物料以及服务满足合同要求。

8.1.2 原材料、质量关键工序的加工助剂和洁净室内使用的包装材料的供应商必须得到质量管理部门的批准,物料必须从得到批准的供应商处采购。并应有对主要物料生产商进行质量审计或评估,以确保物料的规格和质量满足药包材生产的质量要求。

8.1.3 质量管理部门批准的合格供应商名单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。

8.1.4 物料供应商应保持相对固定,签订供应合同应单独签订质量协议,约定质量条款,如包装与运输、验收方案、质量标准、验收不合格的处置、影响产品功能性的变更的告知及双方的责任等,但不涉及商务性条款。

8.1.5 供应商的变更应履行变更程序,并进行必要的评估审计、验证及稳定性考察。必要时,改变主要原材料供应商的还需按相关法定要求进行登记变更。

8.1.6 应保证任何影响产品质量的外包服务包括印刷制版、实验室服务、灭菌、校准服务、清洁、运输、虫害控制等所含有风险得到控制。

8.2 入库接收

8.2.1 应当制定物料和成品接收的规程和记录,物料接收时及时编制接收批号,登记相关信息。

8.2.2 所有到货物料均应检查,以确保与订单一致,确认是来自于合格供应商处,且有供应商的检验报告。物料的外包装应有标识。必要时,还应进行清洁。

8.2.3 每次收货时,应检查容器外包装的完整性、密封性,且交货单与供应商标识的内容一致。检查应有记录。

8.2.4 如一次收货的同一物料是由数个批次构成,应按批存放、取样、检验、发放使用。如能采取有效措施确保其质量均一,可混批存放、取样、检验、发放使用。

8.2.5 应采取核对或检验等适当措施,确保每一包装内的物料正确无误。

8.2.6 发现外包装损坏或其他可能影响物料质量的问题,应进行调查和记录,并向质量管理部门报告。

8.2.7 所有到货物料和成品在接收或生产后应立即填写物料标识,按待验要求存放,直至放行使用或放行上市。

8.3 储存管理

8.3.1 应根据物料、产品的贮存条件、性质特性、管理要求分类贮存,放到指定库区。企业应当以书面形式明确物料与库区的对应关系,避免放置差错。

8.3.2 所有物料和产品应在规定的合适条件下,有序分批储存和周转。

8.3.3 贮存过程应定期检查和养护,监测贮存条件。

8.3.4 不合格物料应有独立区域、明显标识或其他有效手段避免进入生产工序。

8.4 物料发放

8.4.1 只有经质量管理部门批准放行并在有效期内的物料方可使用。

8.4.2 所有物料和产品的发放应符合先进先出和近效期先出的原则。

8.4.3 生产用物料由专人按照经批准的书面规程发放,应采取措施避免混淆和差错,确保用于药包材生产的物料正确无误。

8.5 称量与配料

8.5.1 应由专门指定的人员按照书面规程进行配料,确保合格的物料经精确称量或计量,然后装入洁净容器中,并做好适当标识。

8.5.2 配制的每一物料及其重量或体积宜由他人独立进行复核,并有复核记录。

8.5.3 称配物料,更换品种应有避免交叉污染的措施,称配物料的贮存条件应满足物料的贮存要求。

8.5.4 物料称量时应当根据配方中物料的数量和工艺要求,选择适当量程和精度的计量装置。

8.5.5 配料用物料应尽可能进行单包装衡算,以确定可能的数量差异系由于发生差错或原包装误差引起的。

8.5.6 应采取必要措施保证物料的均匀混合。

8.6 生产过程物料再使用

实践示例:不同企业可根据行业产品特点和物料特点制定符合本企业的物料再使用管理办法,并对物料回收再使用进行风险评估、工艺确认和验证、产品质量检测、用户确认和验证。

9 确认与验证

9.1 总则

应当确定需要进行的确认或验证工作,以证明影响产品质量的关键过程能够得到有效控制。确认或验证的测试项目、范围、程度和周期应当结合风险评估来确定。

9.2 范围

厂房、设施、关键生产设备和关键检验仪器应当经过确认,应当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。

9.3 验证主计划

应当制定验证主计划(VMP),以文件形式说明描述确认与验证活动和执行顺序,应定期修订验证主计划,如至少每年修订一次。

验证主计划通常包括验证/资质认证政策、验证计划和时间表、职能和职责、质量关键的设备、工艺和产品的概述、确认和验证文件的要求、可参考的现有文件,如果是大型项目,建议创建单独的验证主计划。

9.4 设备确认

9.4.1 设备确认和验证的前提条件如下:

- 经批准的用户需求(URS),如适用;
- 验证各方的职能和职责明确;
- 规定关键工艺参数;
- 至少包括确认等方面的培训。

9.4.2 质量关键设备对产品质量存在潜在影响,关键设备应该进行确认,并将其包含在验证主计划中,鉴别是否质量关键设备可依据以下判断,如果回答为是,则视为质量关键设备:

- 设备故障是否直接影响到产品质量;

- 设备是否用于产品灭菌；
 - 设备是否用于质量关键的工艺步骤或参数的控制或测量；
 - 设备是否产生接收或拒收的数据/记录；
 - 设备与产品是否直接接触,并可能产生污染；
 - 是否是用于防止或去除污染设备,或者是清洁设备；
- 非关键设备,无需包含在验证主计划中。

9.4.3 设备确认的过程必须包含风险评估、设计确认(DQ)、安装确认(IQ)、运行确认(OQ)、性能确认(PQ)、设备放行,其中:

- 设计确认(DQ):应证明设备的设计符合预定用途和本标准要求;可以合并 in IQ 中完成。
- 安装确认(IQ):通过客观证据证明设备和辅助系统的安装的所有关键方面和功能符合制造商的经批准的规范。
- 运行确认(OQ):建立客观证明以证明过程在极端运行条件(最差条件)下具备生产合格产品的能力。
- 性能确认(PQ):建立客观证明以证明过程在预期条件下具备持续生产合格产品的能力。PQ 将连续批次的测试过程和结果形成正式文件并予以批准。如果生产过程很长,一批材料需要连续生产数周,对于连续三批可作例外,可在三个最小为一天时间的子批次中进行。

9.5 工艺和产品验证

9.5.1 工艺/产品验证的前提条件如下:

- 批准/同意的工艺/产品技术规范；
- 完整的设备确认；
- 验证各方的职能和职责明确；
- 规定关键工艺参数；
- 经过培训的操作员、质量人员。

9.5.2 工艺验证包括在商业批生产条件下多个连续生产批次(通常为三个),具有较高的取样水平和与常规生产相比的额外测试。应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合产品质量标准要求的產品。

9.5.3 产品验证与工艺验证一样,但可以增加特定的顾客需求。

9.6 确认和验证的文件

9.6.1 应当建立确认与验证的文件和记录,所有文件应在确认/验证放行之前进行审核和批准。质量部门负责所有文件的批准。文件的任何修订应通过版本控制进行跟踪。

9.6.2 确认/验证的方案应该是书面的,并包括以下内容:项目范围描述、责任和职责、所采取的方法的依据、所采用的试验方法和试验条件、每项测试的详细验收标准、取样计划、关键工艺参数、引用的程序、变更控制和技术规范需求以及其他必要的条件。

9.6.3 验证报告应包括以下内容:测试结果总结、原始数据、观察到的偏差和采取的纠正措施、结论、对方案中规定的计划进行适当的变更。当测试通过后,应予以批准,以便下一步确认/验证。

9.6.4 确认/验证记录的保留时间至少保存至产品生产日期后五年。

9.7 变更的确认与验证

9.7.1 应采取具体的措施来控制确认/验证过程的变更,在放行后应建立文件化的变更控制,来贯穿整个设备、工艺、产品的生命周期。

9.7.2 当发生变更或偏差时,应对设备/工艺进行评审和评估,并在适当的情况下重新确认或重新验

证,对洁净室、灭菌工艺应定期进行确认和验证。

9.7.3 除有其他法规标准强制要求外,只要设备/工艺在受控状态下运行,并且对设备/工艺或生产的产品没有任何变化,则设备不要重新确认,工艺也不需要重新验证。设备/工艺是否处于受控状态是通过日常工艺控制数据以及所有产品检测结果的符合性和可变性的分析来确定,也可以通过产品质量回顾分析来确定。

9.8 确认和验证结果的应用

应当根据确认/验证的结果确认工艺规程和操作规程。

10 生产管理

10.1 批次划分与批号制订

应当建立划分产品生产批次的操作规程,生产批次的划分应当能够确保同一批次产品质量和特性的均一性及一致性。

应当建立编制药包材批号和确定生产日期的操作规程。每批产品均应当编制唯一的批号。在确保批产品均一性和一致性的情况下,提供给顾客的一个商业批可由多个生产批组成,但必须明确批量的制定原则。

药包材是连续化规模生产,其产品和工艺具有多样性和连续性,其批次划分可能会有多种方式,举例如下:

实践示例:胶塞批次划分可按照同一配方、同一规格,在规定的限度内同一连续生产周期中生产出来的一定数量的产品为一批。具体建议如下:

同一规格订单量: $\leq \phi 13$ 系列产品,30万只—300万只,即一个销售订单对应一个生产批号; $> \phi 13$ 系列产品,10万只—300万只,即一个销售订单对应一个生产批号。

同一规格订单量: > 300 万只,此订单所对应的生产批号应分成2个或2个以上生产批号。

同一规格订单量: > 300 万只,此订单所对应的用户要求一个批号生产,则按用户要求进行组批。

$> \phi 13$ 系列产品,同一规格订单量 < 10 万只,此订单不作为批量生产组批。

$\leq \phi 13$ 系列产品,同一规格订单量 < 30 万只,此订单不作为批量生产组批。原辅材料不发生变更、各工序设备运行良好的前提下,影响胶塞质量的关键为胶塞的清洗工艺,是否经过科学完整的清洗工艺验证是评估胶塞质量批内均一性、批间一致性的关键。建议胶塞生产企业内部以最小清洗批量定义内部批,同时考虑客户订单实际情况定义发货批,做到市售胶塞产品质量的可追溯。

PVC/PE/PVDC等产品的批次划分可根据同一配方、同一材料、同一生产线、同一厚度、同一工艺连续生产的产品定义为一批。PVC药用片连续产量超过100t的,以100t为一批。不同宽度用大批号后加“—1、2、3……”等小批号区分。每批数量PVC/PVDC不得超过30t,PVC/PE/PVDC不得超过15t。

管制玻璃瓶的批次划分可根据同一机型的一台或多台制瓶机在同一时间生产、使用同一供应商的玻璃管、在一个连续生产周期内生产的同一品种规格产品为一个生产批号。

非连续生产周期定义:连续非正常停机24小时以上,连续正常停机120小时以上,中间出现换产。

铝箔的批次划分可根据客户订单(以 m^2 或kg计),在同一配方、同一工艺条件下连续生产的产品,为一批次,所有的订单、配方、工艺通过系统管理,实现追溯。

批量范围:按照分批原则,连续生产时间段内生产的产品数量。

10.2 标识和可追溯性

10.2.1 应当建立并保持一个文件体系,以便追踪所有材料从来源到产品实现的过程。批生产记录应

按批进行编制。

10.2.2 所有使用的物料、中间产品或待包装产品的容器、主要设备及必要的操作室均应贴签标识或以其他方式标明生产中的产品或物料名称、规格和批号。应当能够通过产品批号追溯产品所用物料、设备及工艺过程信息。

10.2.3 确保退货到企业的药包材(如返工使达到规定的要求)得到标识,并可追溯。

10.3 洁净生产和污染控制管理

10.3.1 应当建立并保持形成文件的药包材洁净度要求和防止设备或产品污染的程序。

10.3.2 下列情况的企业应对药包材建立文件化的洁净度要求:

- 药包材灭菌前和/或使用前由企业清洗,药包材是作为免洗产品放行的;
- 药包材是非无菌产品供应,使用中洁净度又很重要;
- 生产过程中加工助剂从产品上被除去时。

10.3.3 进入洁净生产区的人员应当依照更衣程序,更换相应的洁净工作服。

10.3.4 进入洁净生产区的物料需通过缓冲间进入,并对其表面进行清洁。

10.3.5 储存容器及其附属支管、进出管路应得到标识。对直接接触产品的包装材料,应该盖上或适当密封。应当建立容器、设备清洁程序,并对清洁后的容器、设备的状态进行标识,标明其清洁状态、有效期及操作人,清洁记录应当予以保留。

10.3.6 在不同批次生产中间应当建立清场及检查规程,清理上批产品相关物料、文件及物品,并对清场过程及检查结果进行记录;且对生产区与房间区域定期清洁并形成记录。

10.3.7 如果需要同一区域内同时进行多批次,多规格及多顾客产品的生产,应当建立严格的管理规程和隔离措施。

10.3.8 当要求灭菌时,企业应建立记录程序,以验证灭菌过程,灭菌过程应在投入使用前进行验证,并定期进行重新验证。如果灭菌是外包的,应确保该过程符合本文件要求。

10.3.9 应当对每个灭菌批所用的灭菌过程的过程参数保持记录,灭菌记录应追溯到每一批药包材。

10.3.10 产品应被明确标识、隔离、并完好地贮存,阻止外来物质污染或交叉污染。生产和存放产品所用的包装应是清洁和适宜的。交付时应配有相应的文件,而且要具体到批。

10.4 工艺规程

10.4.1 每种药包材均应当建立相应的生产工艺规程,其基本内容应涵盖:与企业提交资料一致的药包材生产配方和生产工艺流程、关键设备的操作规程要求、中间控制方法及合格标准以及物料平衡的计算方法和限度等。

实践示例:玻璃药包材无需计算物料平衡。

预灌封注射器的护帽、不锈钢针只需进行理论物料平衡。

10.4.2 药包材生产和包装均应按照批准的工艺规程和操作规程进行操作并有相关记录,以确保药包材达到规定的质量标准,并符合登记时提供资料的要求。

实践示例:玻璃药包材的内包装形式一般有纸质和 PP 热塑两种材质的盒装形式,也有无盒热收缩膜的形式。

在与顾客对于胶塞包装洁净等级要求相匹配的情况下,免洗胶塞内包使用呼吸袋加上 PE 袋,外包纸箱。非免洗胶塞内包使用两层 PE 袋,外包纸箱。

复合膜药包材内包使用 PE 袋加缓冲物,外包纸箱。

预灌封注射器的针管防止异物落入,热合封口,使用防尘袋包装,最后置于双层瓦楞纸板箱。

如使用木托盘包装,应考虑托盘处理中使用的化学品迁移而受到污染。

10.4.3 生产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。

10.4.4 工艺规程的内容至少应当包括：

- a) 药包材配方；产品名称和产品代码；原材料清单应当明确每一种材料的具体名称、编码和数量。
- b) 生产操作要求：
 - 对生产场所和所用设备的说明（如操作间的位置和编号、洁净度级别、必要的温湿度要求、设备型号和编号等）；
 - 关键设备的准备（如清洗、组装、校准、灭菌等）所采用的方法或相应操作规程编号；
 - 详细的生产步骤和工艺参数说明（如物料的核对、预处理、加入物料的顺序、混合时间、温度等）；
 - 所有中间控制方法及标准；
 - 预期的最高产量，必要时，还应当说明中间产品的产量限度，以及物料平衡的计算方法和限度；
 - 待包装产品的贮存要求，包括容器、标签及特殊贮存条件；需要说明的注意事项。

10.5 生产过程控制

10.5.1 应当建立药包材生产过程控制程序，确保产品质量满足标准要求，对生产过程中影响产品质量的各个因素进行控制。

10.5.2 药包材生产过程中及生产结束后的过程控制，应采用中间检验或设置中间生产过程控制点的方法来实现。

10.5.3 药包材生产过程中如发现任何偏离控制要求的情况，应当进行偏差处理。如已确定的工艺、设备、标准、环境等发生变更时，应进行变更控制。

10.5.4 对于药包材的一些特殊工序，应由具有相应资格的操作者来完成，其设备需要经过确认，并对整个生产过程进行工艺参数监视和控制，所有过程控制记录应当进行保存。

10.5.5 应当对生产设备进行确认，以保证生产过程能力。

实践示例：胶塞的关键操作工艺有：炼胶、预成型、硫化、冲边、清洗、包装炼胶；影响预成型和硫化的成品率和工艺。

预成型：影响硫化产品的尺寸、外观，影响成品率。

硫化：尺寸、外观的控制影响药品走机、灌装和可见异物。

冲边：冲边质量影响微粒、可见异物等。

清洗：清洗和硅化烘干影响产品微粒、异物、走机顺畅度、水分等，直接影响药品质量。

PVC/PE/PVDC 的关键操作工艺有压延工序（控制产品的厚度）、PVDC 涂布量（控制 PVDC 的重量）、烘箱温度（控制溶剂残留量）、复合工序、分切、印刷和图案等。

管制玻璃的关键工艺，主要在制瓶和退火两个工序，制瓶火焰温度的掌控基本通过目视观察火焰形状和玻璃熔融的状态变化来判断，温度参数也只是一个范围。

药用玻璃管的生产关键操作工艺主要是熔化和成型。熔化质量会影响玻璃外观缺陷、理化性能，成型质量会影响规格尺寸。

药用铝箔的关键操作工艺有：印刷、图案、涂布、分切等。

10.6 批生产记录管理

10.6.1 每批产品均应当有相应的批生产记录，可追溯该批产品的生产历史以及与该批产品质量有关的情况。生产过程中的关键参数应当记录。

10.6.2 批生产记录应当依据现行经批准的工艺规程中的相关内容制定。记录的设计应尽可能避免填写差错。批生产记录的每一页应当标注产品的名称、规格和批号。

10.6.3 原版空白的批生产记录应当经生产管理负责人和质量管理负责人审核和批准。

10.6.4 在生产过程中,每项操作时均应当及时记录。操作结束后,应当由生产操作人员确认并签注姓名和日期。

10.7 产品保护

10.7.1 应当通过文件的形式明确物料、产品的包装方式、贮存条件、运输条件、有效期或贮存期,需要复验的物料及其项目。此文件应能在执行现场及时获得。

10.7.2 直接接触药包材的包装材料应不得对药包材质量产生不利影响。药包材的包装方式均应密闭。

10.7.3 重复使用的容器,要在使用前,应检查其清洁状态、去除原有包装标示,并对容器进行清洁、保持干燥。

10.7.4 如没有明确效期规定的,应制定储存期。如物料需要制定复验期,应当根据物料的稳定性和使用要求,制定复验周期和项目。

10.7.5 物料、产品的运输应能满足质量保证需要,必要时,应对贮存条件和运输条件进行验证。

10.8 物料回收与平衡

应规定各个工序的物料平衡标准。并在生产结束后,按批进行产量(收率)和物料平衡检查。如有差异,必须查明原因,确认无潜在质量风险后,方可按正常产品处理。

实践示例:玻璃药包材因尺寸外观不合格可以返工处理,碎玻璃是熟料,可以作为助熔剂按验证过的规定比例回炉使用。

复合膜包材在不影响产品质量和使用情况下,允许返工。

11 产品设计与开发

11.1 应当建立药用药包材产品技术标准确定管理规程,规范标准的建立、评审、批准、变更控制等管理规程。

实践示例:药包材产品技术标准内容应当满足药包材产品的功能性、保护性、相容性、安全性要求以及确定的质量标准。

药包材产品技术标准建立应当有生产工艺技术、质量管理、法规事务、设计与开发人员等部门参与进行充分的技术审核,必要时应得到顾客的批准或确认。

11.2 应当建立药包材产品设计和开发管理文件以及相应的记录,该过程的记录应当予以保存。

实践示例:应当建立药包材产品设计和开发规程,该过程的记录应当予以保存。产品的设计和开发规程应到明确产品设计与开发的工作流程、工作职责、工作内容与工作标准、设计与开发策略、输入、评审、验证、确认和输出要求与实施方法、技术转移、设计变更控制和授权等管理要求。

产品设计与开发时,应当首先确定产品的开发的产品技术标准,并得到事先批准。

策划,企业应考虑设计和开发活动的性质、持续时间和复杂程度,整个过程所需的评审、验证、确认活动,以及内部、外部资源。应明确相关部门在活动中的职责和权限,必要时应让顾客或使用者参与设计和开发过程。

产品设计、开发输入,企业应考虑药包材的功能和性能要求,法律法规要求,行业规范,以及由药包材对药品所导致的潜在的失效后果。针对设计和开发的目的,输入应是充分和适宜的,且应完整、清楚。

产品设计、开发控制,应实施必要的评审活动、验证活动、确认活动,应当定期根据项目工作计划,定期进行项目实施的信息沟通,并进行项目总结,确保产品设计与开发项目有序开展。

产品设计与开发输出,设计开发人员应当向产品生产部门、质量管理部门转移相关的产品开发技术标准、工艺规程、物料质量标准等相关技术文件。并对正式生产阶段的生产工艺规程、批生产记录、生产

过程控制标准、质量标准进行技术审核。

11.3 应当建立产品设计与开发的确认与验证管理规程,明确不同设计与开发阶段的确认项目、确认方法及可接收标准的原则,并保存相关记录。

实践示例:应根据确认或验证的对象制定确认或验证方案,并经过审核、批准。确认或验证方案应明确职责,确认或验证应按照预先确定和批准的方案实施,并有记录。确认或验证工作完成后,应写出报告,并经审核、批准。确认或验证的结果和结论(包括评价和建议)应有记录并存档。

产品设计与开发的确认与验证没有最终完成前,不得将产品交付给顾客或进行商业批生产。

11.4 应当建立产品设计与开发评审管理规程,规定设计与开发评审的时机、评审人员的资质、评审的内容与评审的标准、评审后续管理等管理要求。并保存相关的设计与开发评审记录。

实践示例:参与评审者应包括与被评审的设计和开发阶段有关的职能部门的代表,参与产品设计与开发评审人员应当对药用药包材的产品质量特性、使用要求、生产方法与过程控制、质量控制知识有足够的了解,保证其评审结果的公正性、系统性与准确性。

产品设计与开发评审的时机可根据设计与开发的项目范围和项目计划,确定评审时机。在产品技术标准确定、产品提交关联审评前应当进行产品设计与开发评审。在药包材产品设计与开发不同的阶段的评审内容,应当包括以下内容:

产品的质量特性满足预先确定产品质量标准;产品的生产工艺方法、质量标准与检测方法的有效性、适宜性;设计与开发阶段中出现的变更措施的完成有效性;是否需要改进的措施等内容。

11.5 应当对产品设计和开发的变更进行控制。

实践示例:当设计和开发发生变更时,应当对设计与开发的变更进行分析评价,制订相应变更控制计划,必要时采取评审、验证和确认变更等措施,评审的范围应当包括评价变更对产品组成部分和已交付药包材产品的影响,以确保变更满足要求,不会产生不利影响。所有变更控制措施在实施前应当得到授权和批准。所有的设计和开发的相关变更控制记录应当保存。

任何提供给顾客的数据发生变更都应该告知顾客,必要时应在提供给监管部门的登记资料中做出说明。

12 质量控制与质量保证

12.1 质量管理部门应负责药包材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,并有与药包材生产规模、品种、检验要求相适应的场所、仪器和设备。

12.2 质量管理部门的检验职责是按照法定要求和企业内控质量标准规定的方法和规程,对原材料、生产辅料和药包材成品进行取样、检验和复核,以判断这些物料和产品是否符合已经确认的质量标准。检验人员应当接受专项操作培训。

12.3 质量控制实验室应有试剂和试液采购、制备的书面规程并严格执行。购进的试剂和试液应标明名称、浓度、有效期等。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、来源等。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。

12.4 实验室应当配备中国药典、标准图谱、药包材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。检验方案应包括质量标准、取样规程以及检验规程等。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。取样方法应当科学、合理,以保证样品的代表性,并有详尽的取样规程。如果样品被移至一个单独的试验场所,不应再回到生产区中。抽样方案建议按照GB/T 2828 规定进行。

12.5 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。

成品批放行前,应完成最终检验。所有批生产文件和记录,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。

12.6 检验结果如不符合标准要求,必须按照书面规程进行完整的调查并有记录。质量控制实验室应当建立 OOS 调查的操作规程。

12.7 留样应当能够代表被取样批次的产品或物料;样品的容器应当贴有标签,注明样品的名称、批号、取样日期、取自哪一包装容器、取样人等信息;留样应保存至药品使用期限后一年,留样量应不少于全检量的二倍。

12.8 药包材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。

实践示例:玻璃药包材的一般不进行稳定性考察,高分子材料的药包材应该开展基于材料学研究的稳定性考察。

12.9 应当按照有关的药包材变更技术指南的要求,建立变更控制系统,对所有影响产品质量的变更进行评估和管理,以便对原料采购、质量标准/规格、设备设施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。质量管理部门负责最终批准变更。应在企业内部以及企业与客户之间就变更的影响进行必要的沟通。

12.10 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。

12.11 任何偏差都应当评估其对产品质量的潜在影响。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),对重大偏差的评估还应当考虑是否需要对产品进行额外的检验以及对产品有效期的影响,必要时,应当对涉及重大偏差的产品进行稳定性考察。

12.12 任何偏离生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况均应当有记录,并立即报告主管人员及质量管理部门,应当有清楚的说明,重大偏差应当由质量管理部门会同其他部门进行彻底调查,并有调查报告。偏差调查报告应当由质量管理部门的指定人员审核并签字。

12.13 应当建立纠正措施和预防措施系统,对投诉、召回、偏差、内部审核或外部检查结果、工艺性能和质量监测趋势等进行调查并采取纠正和预防措施。调查的深度和形式应当与风险的级别相适应。应当及时调查所有顾客的投诉,并将确定的纠正和预防措施与生产和生产相关的部门沟通,措施应按照计划得到实施,必要时需向顾客及时反馈措施实施的状况。

12.14 应当建立不合格品控制程序,不合格的原料、半成品、成品应得到清晰的标识和控制,以防止无意中被使用或流入市场销售。企业应保留不合格品的处理记录,应具备评估不合格品的后续处理程序,以确定不合格品是否应该:

- 再加工/返工以便达到规定要求;
- 经顾客同意接受;
- 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,只有在得到质量部门批准的情况下才能够实行,并被质量部门保存风险评估书面记录,再加工应在相同条件下进行。再加工应考虑:
 - 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;
 - 再加工产品适用的接受标准。

返工,是生产工艺的正常组成部分,实施时应遵从返工的操作程序。

本规范不接受为使不合格数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。

12.15 不合格品应在采取纠正或其他措施前被隔离和标识。

12.16 应当建立药包材召回的程序。应记录召回活动的全部过程,通知客户并保留记录。对召回的产品应标识和隔离。应当定期对召回系统的有效性进行评估。

13 顾客管理与售后服务

13.1 质量协议

13.1.1 质量管理部门应当与顾客签订质量协议,在协议中应明确所采购物料的名称规格、质量标准 and 双方质量部门所承担的责任,但不涉及商务性条款。

13.1.2 质量协议一般包括以下内容:供应要求、运输要求、技术转移、原材与药包材要求、生产设施与设备要求、药包材批的概念,批量,顾客检测项目及取样原则,包装方式、验收准则、不合格处置,质量可追溯性、变更控制要求等信息,及药包材使用注意事项等内容。

13.2 合同评审

13.2.1 应当建立合同评审规程,应由销售管理部门牵头,组织相关部门对合同做全面评审。

13.2.2 合同评审内容应当包括涉及质量、生产技术、财务的相关问题内容。例如:产品质量标准、产品验收及放行方式、出现产品质量问题的处理方式和双方所承担的责任、生产进度、质量控制和生产能力(例如:人员、设备、工艺等方面的支持)、产品价格的核算等。质量协议应纳入合同评审内容,相关产品质量执行条款按双方质量协议执行。

13.2.3 合同评审应当在合同草案初步形成并与顾客达成初步共识,但还未与顾客签订正式合同之前进行。

13.2.4 与顾客确定合同修订内容,合同内容必须以书面形式达成。

13.3 顾客投诉处理

13.3.1 应当建立顾客投诉规程,规定投诉登记、评价、调查和处理的程序,并规定因可能的产品缺陷发生投诉时应采取的措施,包括考虑是否有必要从市场召回产品。

13.3.2 所有投诉都应当登记与审核,与产品质量缺陷有关的投诉,应当详细记录投诉的各个细节,并进行调查。

13.3.3 当对某批药包材质量存疑时,应当考虑检查其他批次的必要性,查明其是否受到影响。

13.3.4 投诉调查和处理应当有记录,并注明所查相关批次产品的信息。

13.3.5 应当定期回顾分析投诉记录,以便发现需要警觉、重复出现以及可能需要从市场召回产品的问题,并采取相应措施。

13.4 顾客服务管理

13.4.1 应当配备相应的顾客服务部门和服务手段,确保服务能力和资源。

13.4.2 应当建立顾客满意度系统,收集和分析来自顾客的有关产品与服务的信息反馈,包括顾客调查、顾客对交付产品或服务的反馈、顾客座谈、市场占有率分析等。企业应利用收集和分析的结果来评价产品和服务的符合性、顾客满意程度、质量管理体系的绩效和有效性、应对风险和机遇所采取措施的有效性、质量管理体系改进的需求。

13.4.3 积极配合顾客的审计要求。除为了增加新供应商而进行的首次审计外,在迎接顾客审计时,应当准备审计周期内顾客使用的药包材信息和情况分析,包括顾客投诉及其他关切的问题。在与顾客现场充分沟通下,致力解决顾客关心的合理需求,共同持续提高药包材的质量及其应用性。

参 考 文 献

- [1] 药品生产质量管理规范(2010 年修订)(卫生部令 79 号)
 - [2] GB/T 2828(所有部分) 计数抽样检验程序
 - [3] ISO 15378;2011 Primary packaging materials for medicinal products—Particular requirements for the application of ISO 9001:2008,with reference to Good Manufacturing Practice(GMP)
-