



药品生产技术专业教学资源库



GMP实务

单元七 生产管理



药品是生产出来的，生产管理是药品制造全过程中决定药品质量的最关键和最复杂的环节之一。

这里的生产指生产加工。药品的生产也是以工序生产为基本单元，生产过程中某一工序或影响这些工序的因素出现变化，如环境、设施、设备、人员、物料、控制、程序等，必然会引起药品质量及其生产过程的波动。**因此，不仅药品要符合质量标准，而且药品生产全过程的工作质量也要符合GMP要求。**



主要内容

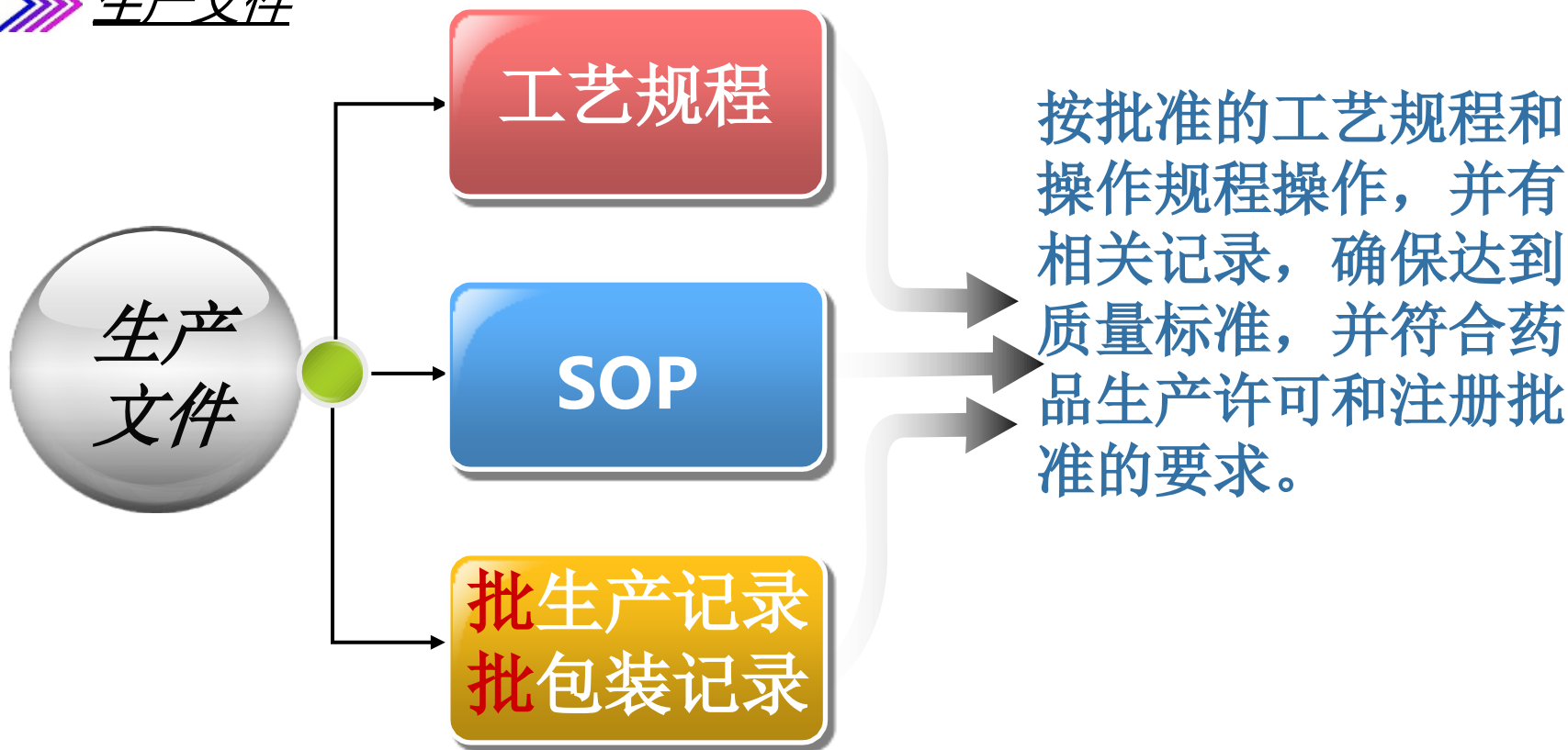
- 1 生产文件管理.....P123-124
- 2 生产流程管理.....P124-132
- 3 生产管理的技术要求.....P125-128
- 4 污染预防措施.....P129-130
- 5 GMP第九章生产管理.....P120-122

单元七 生产管理



1. 生产文件管理

生产文件



单元七 生产管理



1. 生产文件管理

关于批

批次管理

通过合理的批次设定，便于对某一数量或某一时间段产品生产的过程和质量均一性进行控制。

批：经一个或若干个加工过程生产的、具有预期均一质量和特性的一定数量的原辅料、包装材料或成品。

批号：用于识别一个特定批的具有唯一性的数字和（或）字母的组合。

单元七 生产管理



1.生产文件管理

关于批

技术要求

- 药品的每一次生产都有制定的唯一、永久批号，不得随意更改。
- 根据批号，应能查明该批药品的生产日期、时间、班次、人员以及批记录，可追溯该批药品的完整生产历史。
- 应确定批号编制规则，明显标记于批记录的每一页以及药品的标签和包装物上，生产企业要严格按照批次划分生产，以确保药品的均一性。
- 在药品生产中，由于剂型不同，生产情况不同，为确保生产的每批药品达到**均一性**的要求，就必须根据批的定义确定生产中哪些产品能成为一个批号。

单元七 生产管理



1. 生产文件管理

关于批

批次划分原则

- ▶ (1) 原料药经最后混合具有均一性的成品为一批；
 - ▶ ——连续生产的原料药，在一定时间间隔内生产的在规定限度内的均质产品为一个批号。
 - ▶ ——间歇生产的原料药，可由一定数量的产品经最后混合所得的在规定限度内的均质产品为一个批号。
- ▶ (2) 灭菌制剂(包括滴眼液、注射用药及其他需灭菌处理的制剂)以一个配液罐配制的均质药液，并使用同一台灭菌设备灭菌的产品为一个批号；当使用数台灭菌设备时，批号应能表示出所用的灭菌设备。
- ▶ (3) 粉针剂以同一批原料药在同一连续生产周期内生产的均质产品为一个批号；当使用数台分装设备时，批号应能表示出所用的设备。
- ▶ (4) 冻干粉针剂以同一批药液使用同一台冻干设备在同一生产周期内生产的产品为一个批号；当使用数台冻干设备时，批号应能表示出所用的冻干设备。
- ▶ (5) 固体、半固体制剂在成型或分装前使用同一台混合设备一次混合量所产生的均质产品为一个批号。
- ▶ (6) 液体制剂(口服液、流浸膏等)以灌装前最后混合的药液所生产的均质产品为一个批号。

单元七 生产管理



1.生产文件管理

关于批

案例分析

为了满足规格，××原料药的OOS批与其他批次混合在一起。有4批的原料药与其他批次混合在一起后销售。

你认为是否合理？
应该如何处理？

该案例是典型的违背GMP的做法。发现问题后，应采取的措施：

- 按照偏差流程进行调查，调查发生原因，影响分析，采取纠正和预防措施。
- 审核混批的管理程序，若必要需修订
- 审核不合格品控制程序，若必要需修订
- 启动召回程序或退货处理程序，通知客户，主动要求退回（如已加工成制剂在市场销售，需召回）
- 将退回的货物销毁或者按照返工工艺进行处理
- 请第三方的审计机构来现场审计，出具独立的质量系统评价报告。

单元七 生产管理



1.生产文件管理

关于批

批号编制

- 批号编制以简单、易识别为原则，确保生产批次的追溯性和唯一性
- 正常批号：年-月流水号
20110301,表示2011年3月第1批生产的药品
- 重新加工产品批号：在原批号后加一代号，100102-R

单元七 生产管理



1.生产文件管理

关于批

生产日期确定

- 每批药品均应当编制唯一的生产日期;生产日期确定原则应符合GMP、药典附录及相关法规的要求。如：
- 生产日期不得迟于产品成型或灌装（封）前经最后混合的操作开始日期，不得以产品包装日期作为生产日期；
- 对于回收处理后的产品应按照回收处理中最早批次产品的生产日期确定本批产品的生产日期；
- 混合批次原料药的生产日期应为参加混合的最早批次产品的生产日期等。

单元七 生产管理

2.生产流程管理



生产管理的主要目标

总体要求

确保按现行
经批准的文件
进行生产

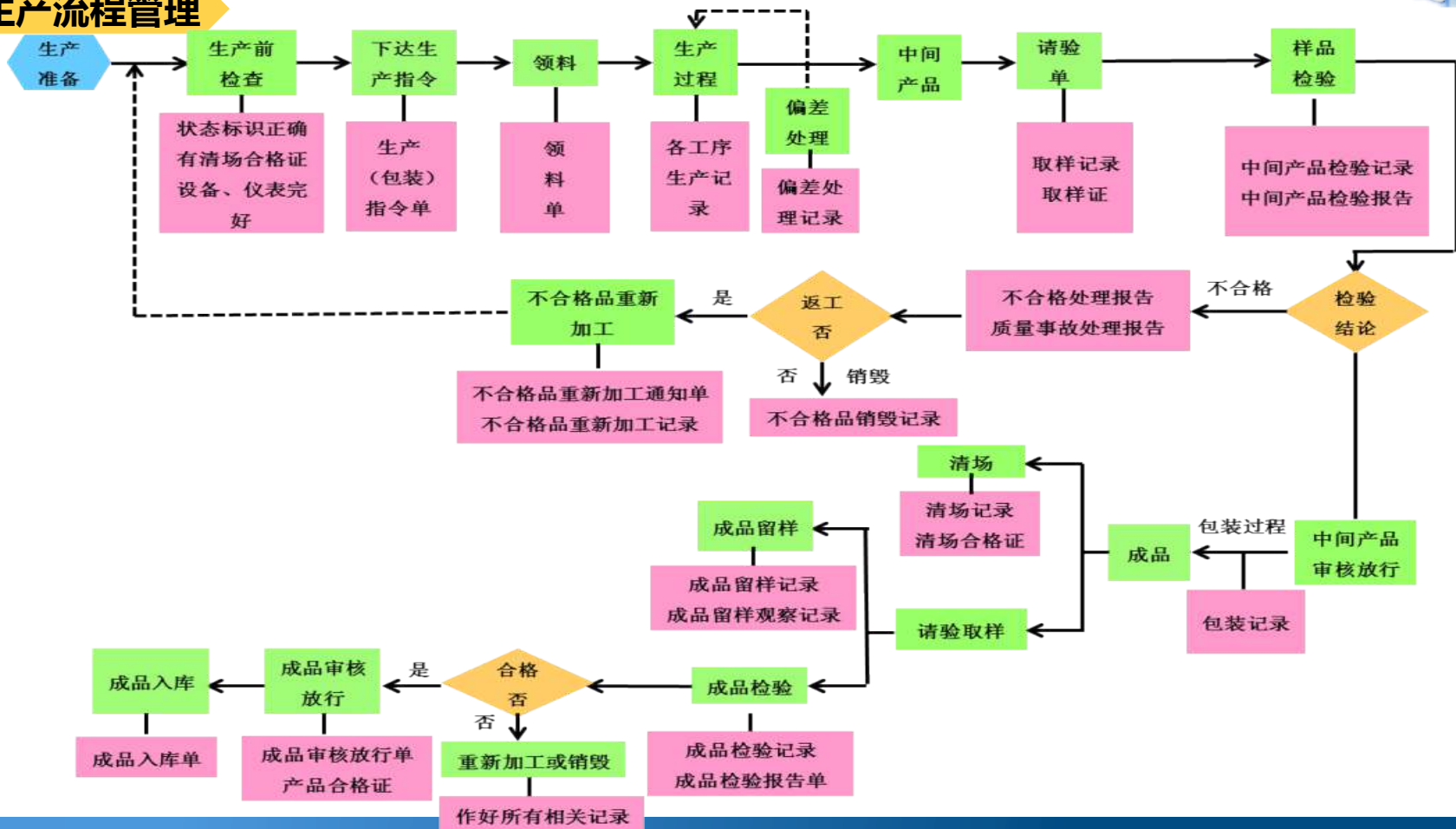
确保生产全
过程始终处于
受控状态

确保最终产
品质量符合
标准要求

单元七 生产管理



2. 生产流程管理



单元七 生产管理



2.生产流程管理

生产前准备

生产用文件

- 检查与生产品种相适应的工艺规程、SOP、生产记录等文件是否齐全。

生产用物料

- 按生产指令领取物料；
- 检查物料检验报告单、合格证是否齐全，是否与生产指令一致。

生产现场

- 生产操作开始前，操作人员必须对卫生和设备状态进行检查。



生产场所；
设备状态；
工具、容器；
计量器具等。

单元七 生产管理



2. 生产流程管理

生产前准备



• 检查生产场所

是否符合该区域清洁卫生要求，是否有“已清洁”状态标识，是否清场无上批遗留的产品、文件或与本批产品生产无关的物料，是否有上次生产的清场合格记录；

• 检查设备状态

是否保养、试运行情况良好，是否处于已清洁及待用状态；

• 检查工具、容器

是否已清洗符合标准；

• 检查计量器具

是否与称量范围相符，是否有合格证并在有效期内。

单元七 生产管理



2.生产流程管理

生产过程

投料

物料开始进入到生产的过程

投错料，投料量不准确会造成较大的经济损失和质量风险

按照操作规程，确保准确投料，避免交叉污染

暴露条件下投料，应用排风系统控制粉尘或溶剂挥发

投料、称量、计算等操作必须双人复核，并签名

每次生产结束的剩余物料应及时退库，车间不得存放，但中间站存放的中间产品除外

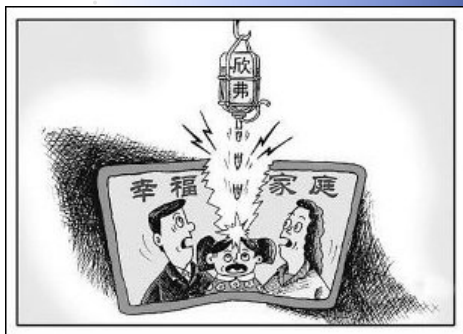
单元七 生产管理



2. 生产流程管理

生产过程

规范操作



案例：“欣弗”不良事件

欣弗：克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液
玻璃瓶输液、100ml：0.6g克林霉素：5g葡萄糖

擅自改变工艺：

灭菌温度 105°C → $100\sim 104^{\circ}\text{C}$ ；
擅自加大了消毒容量，由原来的每次只能消毒5层扩大为7层；

经中国药品生物制品检定所对相关样品进行检验，结果表明，无菌检查和热源检查不符合规定。

后果：

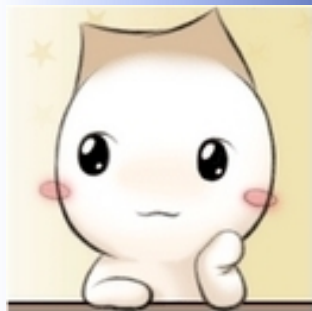
死亡的有11人，总经理自杀，安徽华源药厂全面停产，近两千多名员工失业。停产后，其母公司上海华源股份有限公司开盘后跌停，公司损失了1.967亿元市值。

单元七 生产管理



2.生产流程管理

生产结束



案例：甲氨蝶呤不良事件

2007年7月6日国家药品不良反应监测中心陆续收到药品不良反应病例报告，至少193例患者使用了标示为上海医药（集团）有限公司华联制药厂生产的注射用甲氨蝶呤后，出现下肢疼痛、麻木、继而萎缩，无法直立和正常行走等神经损害症状。

9月14日，卫生部、国家食品药品监督管理局公布调查结果，该厂在生产部分批号甲氨蝶呤和阿孢糖苷过程中混入了硫酸长春新碱。其原因：

在生产过程中，现场操作人员将硫酸长春新碱尾液，混于注射用甲氨蝶呤及盐酸阿孢糖苷等批号的药品中，导致了多个批次的药品被污染。

单元七 生产管理



2. 生产流程管理

生产结束

清场是对每批产品的每一个生产阶段完成以后的清理和小结工作，是药品生产和质量管理的一项重要内容。

清场

每次生产结束后

应当进行清场，确保设备和工作场所没有遗留与本次生产有关的物料、产品和文件。

下次生产开始前

应当对前次清场情况进行确认。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/047155150130006121>