



全国医药职业教育药学类规划教材

QUANGUO YIYAO ZHIYE JIAOYU YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

(供高职高专使用)

药物制剂 实训教程

YAOWU ZHIJI
SHIXUN JIAOCHENG

主编 黄家利
主审 戴 军



中国医药科技出版社

全国医药职业教育药学类规划教材

药物制剂实训教程

(供高职高专使用)

主 编 黄家利

主 审 戴 军

副主编 张立庆 刘欣荣

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 勇 (甘肃祁连山药业有限公司)

刘欣荣 (沈阳药科大学高等职业技术学院)

张立庆 (山东药品食品职业学院)

林英战 (浙江医药高等专科学校)

黄泉明 (中国药科大学高等职业技术学院)

黄家利 (中国药科大学高等职业技术学院)

蒋志梅 (江苏镇江制药有限公司)

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是高职高专药学类专业教材之一,全书共分十二章,主要介绍了制剂生产过程中的生产管理、生产车间物料管理、生产卫生与清洁管理、制药企业文件系统的管理、空气净化技术等制药企业共性的应用性知识,以实际工作为主线,介绍了制药用水、固体制剂前处理技术、片剂、硬胶囊剂、液体制剂、最终可灭菌小容量注射剂等常用剂型的生产过程操作、岗位操作法、在线质量控制、记录类文件的使用等内容。本书内容层次清楚,突出应用性知识的介绍,对于岗位职业技能培养具有较强的针对性。

本书可供高职药学、药物制剂、中药学、制药工程、制剂工程等相关专业教学使用,也可用于企业员工培训使用。

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂实训教程/黄家利主编. —北京:中国医药科技出版社, 2008. 6

全国医药职业教育药学类规划教材

ISBN 978 - 7 - 5067 - 3891 - 0

I. 药... II. 黄... III. 药物—制剂—高等学校:技术学校—教材 IV. TQ460. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 061127 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 责编: 010 - 62245386 发行: 010 - 62227427

网址 www.cspyp.cn

规格 787 × 1092mm¹/₁₆

印张 15

字数 338 千字

印数 1—3000

版次 2008 年 6 月第 1 版

印次 2008 年 6 月第 1 次印刷

印刷 北京通州皇家印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 3891 - 0

定价 26.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前 言

高等职业技术教育是为了培养适应生产、建设、管理、服务第一线需要的高素质应用型人才的一种模式。第一线的需求特征决定了岗位职业技能培养是高等职业教育的方向，而实践教学环节是实现其培养目标的必要的主体教学手段之一。《药物制剂实训教程》课程是以学生职业能力培养为主线进行教学，以工作任务为导向、项目为驱动，突出岗位单元操作的系统化。《药物制剂实训教程》课程以行业需要为依托，建立综合职业能力的结构体系，注重职业能力（岗位操作能力、组织管理和协调能力）、可持续发展能力（接受新知识、学习新技术、运用新技术能力）和创新能力（技术的革新、新技术和新工艺的开发能力）培养，基本涵盖学生适应未来第一岗位所需的专业技能和将来转岗位、跨岗位的能力。

《药物制剂实训教程》共分十二章，在课程内容编排上以实际工作为主线，按照制药企业运行操作进行模块化设计，主要介绍了制剂生产过程中的生产管理、生产车间物料管理、生产卫生与清洁管理、制药企业文件系统的管理、空气净化技术等制药企业共性的应用性知识；以实训项目为导向，介绍了制药用水、固体制剂前处理技术、片剂、硬胶囊剂、液体制剂、最终可灭菌小容量注射剂等常用剂型的生产过程操作、岗位操作法、在线质量控制、记录类文件的使用等内容。

《药物制剂实训教程》是一门实践性强的全新课程，在此教材的编写过程中得到了全体编者所在单位的大力支持，为教材编写提供了全套 GMP 实施文件，江苏中兴药业有限公司戴军高级工程师对全书进行了认真审阅，提出了大量的建设性意见，并进行了详细的修改，在此表示真诚的感谢。

《药物制剂实训教程》涉及知识面广，实践操作性强，加之作者水平有限，书中难免存在不足与错误之处，敬请药学界同行及相关专家和广大读者批评指正。

编 者
2008 年 3 月

目 录

第一章 药品生产管理	(1)
第一节 GMP 与药品质量	(1)
第二节 生产管理	(2)
第二章 制药企业的文件体系与管理	(19)
第一节 概 述	(19)
第二节 制药企业的文件制定与管理	(21)
第三节 生产管理文件	(27)
第四节 批号管理	(33)
第三章 空气净化系统及管理	(36)
第一节 净化空调系统设备	(36)
第二节 净化空调系统运行管理	(40)
第四章 药品生产卫生管理	(44)
第一节 药品生产工艺卫生	(44)
第二节 进入生产区域的管理规范	(48)
第三节 人员卫生	(51)
第四节 清洁与消毒	(54)
第五章 物料管理	(65)
第一节 生产车间的物料管理	(65)
第二节 包装材料、标签与说明书管理	(70)
第六章 制药用水的制备	(73)
第一节 制药用水的分类与选用	(73)
第二节 纯化水制备技术	(75)
第三节 注射用水的制备	(81)
第四节 制药用水系统的污染及控制	(85)
第五节 反渗透系统的维护	(87)
第六节 制药用水系统的日常在线监控、间隙监控及取样分析	(90)

第七章 液体制剂	(94)
第一节 糖浆剂的制备技术	(94)
第二节 口服液的制备技术	(104)
第三节 其他液体制剂制备方法简述	(119)
第八章 口服固体制剂前处理工艺	(120)
第一节 生产车间的原辅材料管理	(120)
第二节 称量岗位	(120)
第三节 粉碎岗位	(122)
第四节 筛分岗位	(126)
第五节 混合岗位	(130)
第九章 颗粒剂的生产工艺	(132)
第一节 概 述	(132)
第二节 颗粒剂的制备	(134)
第十章 片剂的制备	(152)
第一节 片剂生产区域布局	(152)
第二节 片剂生产管理要点	(153)
第三节 压片技术	(156)
第四节 片剂的包衣	(168)
第五节 片剂的包装	(177)
第十一章 胶囊剂的制备工艺	(190)
第一节 胶囊剂生产区域布局	(190)
第二节 硬胶囊剂生产管理要点	(191)
第三节 胶囊剂填充技术	(192)
第四节 胶囊剂的包装	(200)
第十二章 最终可灭菌小容量与大容量注射剂	(205)
第一节 最终可灭菌小容量与大容量注射剂生产区域布局	(205)
第二节 最终可灭菌小容量注射剂的生产	(205)
第三节 最终灭菌大容量注射剂的生产	(223)
参 考 文 献	(231)

第一章 药品生产管理

药品是一种特殊的商品，其质量直接关系到人类的健康与用药安全，《药品生产质量管理规范》（GMP）是药品生产和质量管理的基本准则，是制药企业必须实施的药品生产和质量管理的技术标准，是保证药品安全性、均一性、含量及纯度等符合要求的法规。GMP 不仅在硬件上有一定的要求，还对制药企业的管理、人员与机构有严格要求。

第一节 GMP 与药品质量

GMP 的执行在于确保药品生产的全过程都有制度、规章或标准，以保证最终药品安全、有效、均一、稳定。影响药品质量的因素包括人员素质、生产方法、检验监控技术等内在原因。以及生产环境、厂房设施、设备、物料等外部原因。GMP 在制药行业的全面执行对保证药品质量起到积极作用，对影响药品质量的主要因素提出了基本的控制要求。

一、GMP 三大目标要素

GMP 的立法依据是药品管理法，具有法律的强制性质。在医药行业实施 GMP，其目标要素为：①将人为差错控制在最低的限度，质量管理部门对药品的生产全过程进行全面质量监控，强化质量管理人员的配备、教育和管理，制订规范的实施细则和作业程序，各生产工序严格复核，力求降低人为因素导致的生产事故。②要防止对药品的一切污染和交叉污染，防止药品质量下降的情况发生。③保证高质量药品的质量管理体系，确保 GMP 的有效实施，以生产出高质量的药品。

二、GMP 与质量管理

实施 GMP，不仅仅通过最终产品的检验来证明达到质量标准，而且要在药品制剂生产全过程中实施科学的全面管理和严密的监控来获得预期质量。GMP 在本质上是以预防为主、预防型的质量管理，从 GMP 的基本内容来分析，无论是对“硬件”还是对“软件”的要求，更是处处体现了预防原则。

GMP 是制药企业质量保证体系中的一个重要组成部分，是药品生产质量管理必须遵循的基本准则。制药企业应抓好 GMP 的普及教育，增强每个员工的 GMP 意识，企业对 GMP 的要求应逐项加以落实，形成制度，坚持下去。

GMP 在实施过程中要求对产品质量的产生、形成和实现的全过程进行质量管理；要求全员参与质量管理；要求企业各部门承担质量责任；要求质量管理由企业最高管理者承担责任；要求把教育培训置于重要地位等。

GMP 实施过程中的指导思想是：①系统的思想；②为用户服务的思想；③预防为主的思想；④对质量形成的全过程进行控制的思想；⑤技术与管理并重的思想；⑥用事

实与数据说话的思想；⑦强调人员素质的管理思想；⑧根据药品生产的特殊性，强调卫生管理、无菌管理、核对检查和验证管理等。

三、我国制药企业实施 GMP 的原则

在实施 GMP 的过程中制药企业要把握住 GMP 的标准，深刻理解 GMP 的内涵，结合企业的实际，制订实施方案，不断寻找满足 GMP 各项要求的实施方法。GMP 施行的总体要求是硬件要与生产相适应（温度与湿度、洁净度、房间照度、设备选用），软件要做到写你所做的、做你所写的、记录你所做的、既无重叠、又无漏洞。

在 GMP 推行过程中应做到：企业领导重视、树立质量决定权、一切以 GMP 为准则、加强管理及强化 GMP 检查。

第二节 生产管理

生产管理是指从人员、物料、设备等资源到最终产品或服务的转换过程中所进行的组织、计划与控制，生产管理的目标是稳定的产品质量、可靠的交货期、降低成本、降低库存水平、提高生产效率以及具有良好的柔性生产能力，生产管理应具备有效性和高效性。药品生产和其他产品一样，均是以生产工序为基础，生产过程中若某一工序因设备、工艺方法、原辅材料、人员、生产环境等原因而出现不稳定状况，必然导致生产过程与药品质量的不稳定。我国 GMP 重点规定了生产操作管理过程中为防止药品污染和混淆必须采取的基本措施和要求。

一、安全生产管理

企业全体员工必须牢固树立“安全第一”的思想，坚持预防为主方针，企业每年均要对全体员工进行安全教育。对于新来员工，所在部门要对其进行上岗前安全教育培训后才能分派到有关班组；新员工所在班组的班组长要对其安全教育考核合格后才能上岗。各部门布置生产工作任务时要同时布置安全工作，要求操作者严格执行产品工艺规程与标准岗位操作法，严禁违章操作。为防止设备事故的发生，操作人员严格按设备安全操作规程进行操作，机器运行中操作人员不得离岗；机器上的安全防护设备必须按要求安装，否则不得开机，一旦发现异常现象应停机检查；在运行中设备发生故障，必须立即关闭总电闸，防止故障蔓延。当生产现场发生事故后，在场人员必须立即采取有效措施，防止事故蔓延造成更大损失；在事故停止后，要保护现场，以便查找原因。事故所在部门要在第一时间报告事故情况，一般事故由事故所在部门处理，重大事故必须报主管生产的企业分管负责人组织处理，同时报上级主管部门。重大事故由事故发生的主管部门调查后向企业分管负责人写出书面报告，由质量管理部门组织召开分析会。事故分析会要做好记录，以备备查。在生产中无论事故大小都要做到三不放过：事故原因不清不放过、当事人和其他人员没有受到教育不放过、没有制定整改措施不放过。

二、生产过程管理

加强生产过程管理,保证每一步操作均有章可循,最大限度地减少因无章可循或随意性等造成的生产事故。

生产过程管理规程实例

管理规程——生产管理	起草人: 日期 年 月 日
起草部门: 生产管理科	审核人: 日期 年 月 日
颁发部门: 制造部	批准人: 日期 年 月 日
文件标题: 生产过程管理规程	生效日期: 年 月 日
分发部门: 生产副总、综合办公室、销售部、质管部、制造部	

1 目的: 建立生产过程管理规程, 保证生产秩序良好, 符合 GMP 要求。

2 适用范围: 适用于所有产品的生产过程。

3 职责: 操作工、工艺员、车间质量检验人员执行本规程, 制造部、质管部部长负责监督本规程的实施。

4 内容

4.1 生产过程技术文件的准备

4.1.1 文件项目

生产指令。

批记录 (含批操作指令)。

4.1.2 文件的发布

生产指令单批准后, 由制造部颁发到生产车间和工艺员。

工艺员在生产开工前将批记录发布到各工序。

文件一经发布, 必须严格执行, 不得随意变更。对违反文件的指令, 操作人员应拒绝执行。

4.2 物料的准备

4.2.1 工艺员按生产指令单开具《领料单》, 经车间主任复核签字后, 交领料员按《领料标准操作程序》领料。

4.2.2 仓库管理员按《领料单》限额发料, 双方核对无误后办理交接手续, 无检验合格报告书拒收。

4.2.3 操作人员与领料员交接时, 复核物料无误后收料。

4.3 经车间质量检验人员复核准备生产。

4.3.1 生产现场有《清场合格证》(工艺规程规定不需清场的岗位无此证)。

4.3.2 设备清洁完好, 有《设备完好证》(没有设备的岗位无此证)。

4.3.3 计量器具有检定合格证, 并在检定周期内。

4.3.4 所有物料、半成品 (待包装品) 应有合格凭证或流转凭证。

4.4 称量配料过程

要求严格执行《称量配料标准操作程序》及配料记录上的各项操作指令,操作人、复核人对指令中规定的指令要独立操作,独立复核,分别签名。复核要求确认:

4.4.1 各种物料与批配料指令一致。

4.4.2 物料确有质量管理部门出具的检验合格报告书。

4.4.3 称量的量(包括折算后的量)与配料批生产记录一致。

4.5 包装和贴标签过程管理按《包装和贴签过程管理规程》执行。

4.6 依“法”操作

各操作人员要严格执行批生产操作指令及其所引用的标准操作程序文本,不得随意变更。车间质量检验人员要随时监控,一丝不苟地执行。工艺员要进行工艺巡查,保证整个生产过程符合工艺规程。

4.7 工序管理应采取有效的措施防止交叉污染及微生物污染,防止混药和差错。

4.7.1 不同品种、规格的产品以及品种、规格相同而批号不同的产品均不得同时在同一室内进行生产,不得在同一包装区进行包装。

4.7.2 各工序要严格执行相应的清洁标准操作程序和卫生管理规程。

4.7.3 各操作间、设备、物料、中间体、半成品都有明显的标记,以防止混淆和差错。生产过程、中间体、半成品都必须在车间质量检验人员的严格监控下。

4.8 中间体应定时检查(测),尽可能的减少不合格中间体的产生和流转到下道工序。

4.9 严格进行物料平衡计算,收率应符合规定的范围。超过规定范围,严格执行《偏差处理管理规程》。

4.10 生产中发生的一切影响质量的异常情况,严格执行《偏差处理管理规程》。

4.11 产品的批号要严格按《批号管理规程》编制。

4.12 生产过程中要真实、详细、准确、及时地做好记录,车间质量检验人员要及时逐份检查签字,工艺员在批生产结束后逐份复核,签字,收集齐全后交质量管理部门审核。

4.13 生产过程中的不合格品要严格执行《车间不合格品管理规程》中的有关规定。

4.14 批生产结束后要严格执行《物料结存、退料标准操作程序》。

4.15 设备管理员检查设备情况,设备完好时签发《设备完好证》。设备有故障时,按《设备管理规程》及时挂上相应的状态标记,并安排人员进行维修。

4.16 按《清场管理规程》和有关清洁标准操作程序进行清场、清洁工作。车间质量检验人员检查合格后签发《清场合格证》,并在《清场记录表》中签字。检查不合格的,应继续清洁、清场直至合格。

4.17 《清场合格证》留在岗位上,作为下批号产品生产的许可条件之一。

5. 记录。

(一) 生产准备阶段的管理

车间生产操作开始前,应由专人对生产准备情况进行检查,并做好记录。车间生产操作开始前的检查内容包括:

(1) 车间生产环境的清洁卫生与消毒是否已执行,并符合该生产区域清洁卫生要求。

(2) 如当天生产时需更换生产品种、规格及批次时,本班次生产前应对生产环境进行清场检查,前班次是否按清场要求清场,是否有“清场合格证”,若未取得“清场合格

证”则不得进行生产。

(3) 对生产过程中所用设备状况进行严格检查,挂有“合格”标志及“已清洁”标志方可使用,正在检修或停用的设备上应挂上明显的状态标志,并不得使用。

(4) 生产中所用容器清洗是否符合标准;是否挂有标明状态的标志。

(5) 对计量容器、度量衡器具使用前应进行检查、校正,对生产用的测定、测试仪器、仪表进行必要的调试。

(6) 各生产车间向仓库、生产部门中间库或上道工序领取的原辅材料、半成品、包装材料,由专人验收、记录登帐并办理交接手续。当原辅材料的供货单位改变时,生产车间须检查是否具有质量管理部门小样试验报告。

(7) 生产车间在生产前应根据生产指令核对所用原辅材料、中间产品的品名、批号、数量等内容,并检查有无物料检验合格单,盛装容器有无明显标志。

(二) 生产过程中的管理

车间的一切生产活动均应依据现行签发的产品工艺规程和岗位标准操作规程严格进行,任何人不得自行变动操作程序和方法等。

1. 投料过程的管理

生产过程中的配料、投料操作对任何药品生产而言均为关键工序,如在配料、投料操作中出现差错,后道工序就不可能生产出合格产品,从而造成生产事故。企业在生产过程中根据 GMP 要求,对配料、投料的计算、称量均有专人复核,操作人、复核人在生产记录上均签名及日期。对于检测耗时较长的半成品(中间体)及特殊药品(如毒性药品、麻醉药品、精神药品、放射性药品)应按国家有关规定执行,应由质量检验人员监控投料并有记录,操作人和质量检验人员应签字,并有完整记录。口服液等剂型的配制、过滤、灌封、灭菌过程的时间跨度必须与生产指令一致。在称量及复核过程中,每一个数值都必须与生产指令相符合,如果出现差异,岗位人员应及时会同有关人员分析原因,做出解释,由车间管理人员与质量管理人员共同签字,递交下一工序,同时应做好记录,参加分析处理的人员均要求在记录上签字。在生产过程中车间质量检验人员应按工艺要求对质量控制点进行质量检查,及时预防、发现和消除事故、差错并做好记录。

2. 岗位操作法及标准操作规程(SOP)执行管理

作为一线生产人员,为尽量减少生产过程中因人为因素而导致的生产事故,进行岗位操作时要严格按工艺规程所规定的生产工艺条件、岗位操作法及 SOP 规定的操作方法操作,不准擅自变动操作内容。对非正常情况下不能按岗位操作规则操作时,岗位操作人员应按有关规定进行紧急处理,同时做好记录,及时上报有关责任人与部门。出现非正常情况后需等相关部门(如生产管理、技术、质量管理部门)提出修订方案后经处理方可再进行生产。

3. 包装过程的管理

生产过程中符合工艺规程、岗位操作法或 SOP 要求并检验合格的产品才可进行包装工序。生产车间根据生产计划开具该药品的包装材料的送料单(一式两份)交车间领导审核签字。车间材料管理人员将此送料单交质量管理部门审核,质量管理部门审核完毕由相关人员签字,质量管理部门签好字的送料单由车间材料管理人员一份交仓库,一份留车

间保存。根据企业的送料模式,生产车间领取所需包装材料。

药品包装过程中同品种多批号产品的包装隔离措施管理制度包括:①严格核对名称、规格、批号;②严格执行产品清场管理制度,做到批批清场,清场后经检查合格后方可进入下一批产品的包装;③不同品种或同一品种不同规格的产品不得在同一操作室进行,但如同时安排两个批号的同品种产品在同一室内包装时,必须有高于1.5米以上的隔离拦板设施分隔;④包装场所挂有待包装产品的状态标志牌;⑤严格核对产品名称、规格、批号、数量、生产指令,一有疑问,必须调查清楚并经质量检验人员确认后方可进行包装。⑥注意检查在岗人员工衣夹缝、袖口中不得存有残留药物。

(1) 待包装药品及包装材料的领用管理 包装工序操作人员依照批包装指令从待包装品中间库领取待包装品,并确认所领待包装品是经过质量管理部门检验合格并符合工艺要求。包装材料的领用应按批包装指令限额领料,计数发放、核对,领用人、发料人、核对人均应签名。车间的标签应由领料员专人管理,专人专锁,登记台帐及发放记录。贴签工序应设专人领取标签,车间领料员根据批包装指令限额发放,填写领发记录,双方均应签名及日期。

(2) 包装前的准备工作 按照 GMP 要求,包装操作区应将上批产品的“清场合格证”(或“清场记录”)附在本批包装记录上,本批包装使用的物料和文件应齐全,所用计量器具、衡器应与称量限度范围相符,并有年检合格证。为防止出现差错,应对待包装品的品名、批号、规格、数量与批包装指令相核对,包装材料的数量、规格、批号应符合批包装指令。根据 GMP 要求,在药品包装上应打印批号、生产日期等,此类设备或用具应按批包装指令调整正确。

(3) 包装和贴签过程管理 在企业实际运转中,不同品种、同一品种不同规格、同一品种同一规格不同包装批号产品的包装操作有时在同一工作区域内进行,为防止出现混药,应制订包装区域管理规程,尽量减少事故率,彼此之间应有有效的隔离措施,并有明显标志,但外观相似的产品不应在相邻的包装生产线上包装。为防止因非包装岗位工作人员进出包装区域而发生事故,应加强人员流动管理,仅允许包装线操作人员、成品搬运工、包装区负责人和质量检验人员进入包装区。根据生产能力的大小,包装线上应有足够的包装准备区,已包装产品应及时移走。

在包装、贴签过程中应加强检查力度,企业应制订包装和贴签检查规程。包装过程中应由质量检验人员依书面检查规程定时检查包装现场,同时做好记录,并将记录附于批包装记录中。检查过程中如发现偏差应按“偏差处理规定”进行处理。

在包装过程中包装区、包装生产线、包装设备及容器均应悬挂明显的标明产品名称、规格、批号、加工阶段、生产日期等内容状态标志。

(4) 批包装指令和批包装记录管理 包装开始前应由生产管理部门下达批包装指令,批包装指令应包括本次包装操作所指定的待包装品批号、预定产量及所要求的标签和其他包装材料的数量、编号以及包装方法及设备等内容。每批产品的包装均应有批包装记录,批包装记录的内容至少应包括:①待包装品的名称、批号、规格;②包装材料的名称、代号、编号;③印有批号的包装样本、标签、使用说明书及产品合格证;④待包装品和包装材料的领取数量及发料人、领料人、核对人签名及日期;⑤包装方法;⑥已包装产品的数

量；⑦包装材料的使用量、不良品量、退库量；⑧前次批包装操作的清场记录（副本）及本次包装清场记录（正本）；⑨本次包装操作完成后的检验核对结果、核对人签名及日期；⑩生产操作负责人签名。任何一批药品，其批包装指令和批包装记录均纳入批生产记录，加强对批包装指令和批包装记录的管理，能有效地提高产品包装质量。

（5）包装区域的清场管理 为防止在包装岗位出现混药事故，企业应制订详细的清场操作规程，包装完工后及时清场。清场后应及时填写清场记录，并经质量检验人员检查，签字。清场记录正本纳入本批包装记录中，副本纳入下批包装记录中。不同产品或同一产品不同规格包装操作之间清场的工作内容包括：①除去所有散落的药品以及印有批号的标签，多余散装物料经计数后按规定的程序退至库存区；②所有与药品接触的包装或灌装零件均应拆卸并按规定的方法清洁，如有必要还应按规定的方法灭菌；③不与药品接触的设备应擦拭干净，由包装车间负责人与质量检验人员共同检查，并签字。同一药品同一规格不同包装批号的灌装、包装、贴签操作的清场工作内容包括：①除去并销毁所有带本次包装批号或控制号的标签及其他包装材料；②清除灌装料斗内的剩余药品；③清除整个包装区所有本次操作多余的物料。

4. 生产记录的管理

每批药品均应有一份反映各个生产环节实际情况的生产记录，能较完整地反映整个生产过程，通过生产记录可以准确地反映生产中各工序的任务、时间、批次、用料、操作、数量、质量、技术参数、操作人、复核人等的实际情况，同时也能反映出质量管理部门对生产过程的监控情况，有利于质量管理与质量的可追溯性。

（1）岗位操作记录的管理 根据 GMP 要求，药品生产各工序岗位应有完整的岗位操作记录，记录应根据工艺程序、操作要点和技术参数等内容设计并编写。岗位操作记录由岗位操作人员填写，岗位负责人或岗位工艺员审核并签字。岗位操作记录应及时填写、字迹清晰、内容真实、数据完整并由操作人及复核人签字，填写有差错时应及时更正，并盖上更正章。复核岗位操作记录时应注意：①必须按岗位操作要求串联复核；②必须将记录内容与工艺规程对照复核；③上下工序、成品记录中的数量、质量、批号、桶号必须一致、正确；④对生产记录中不符合要求的填写方法，必须由填写人更正并签字。

（2）批生产记录的管理 批生产记录是该批药品生产全过程（包括中间产品检验）的完整记录，它由生产指令、有关岗位生产原始记录、清场记录、偏差调查处理情况、检验报告单等汇总而成，此记录应具有质量的可追溯性。批生产记录可由岗位工艺员分段填写，生产部门技术人员汇总，生产部门有关负责人审核并签字。跨车间的产品，各车间分别填写，由指定人员汇总、审核并签字后送质量管理部门。批生产记录要保持整洁，不得撕毁和任意涂改，若发现填写错误，应按规定程序更改。批生产记录应按批号归档，保存至药品有效期后 1 年。批包装记录是该批产品包装全过程的完整记录。批包装记录可单独设置，也可作为批生产记录的组成部分，其内容及管理要求与批生产记录的管理相同。

5. 生产过程中偏差及紧急情况的处理

在生产过程中如出现异常情况（如产品特性、操作步骤异常状况），则必须立即停止生产，由班组长将异常情况向车间质量检验人员汇报。如质量检验人员能直接正确判断与处理，则由质量检验人员决定，立即采取相应的补救或纠正措施，异常情况须记入批生产

记录中,质量检验人员对其决定产生的结果负责。如质量检验人员不能决定,则由质量检验人员填写异常调查处理报告交生产部,并填入建议采取的补救措施,由生产部部长签署采取处理措施,然后交质量管理部门批准。经批准的异常情况处理报告原件交质量管理部门存档,复件交相应的生产班组,由相应的生产班组根据签署的意见采取相应的处理后方可继续生产,异常情况及处理结果均记入批生产记录中。每批产品在生产作业完成后,及时作物料平衡检查,如有显著差异,必须查明原因,在得出合理解释、确认无潜在质量事故后,方可按正常产品入库。生产过程中可能出现的偏差包括:①物料平衡超出允许的正常偏差;②生产过程时间控制超出工艺规定范围;③生产过程工艺条件发生偏移、变化;④生产过程中设备发生异常,可能影响产品质量;⑤产品质量发生偏移;⑥非工艺损失;⑦标签实用数、剩余、残损数之和与领用数发生差额;⑧生产中发生其他异常情况。

生产过程偏差处理管理制度实例

文件类型	生产管理制度	执行日期	
执行部门	车间		
起草人:	审核人:		批准人:
起草日期:	审核日期:		批准日期:
修 订 号	批准日期	执行日期	变更原因及目的:

1 目的:明确生产过程中偏差范围及处理。

2 范围:适用于生产车间及记录的审核。

3 责任人:生产部工艺员、车间主任、岗位操作人员、质量管理人员。

4 内容

4.1 偏差范围

4.1.1 超出物料平衡收率的要求范围。

4.1.2 生产过程时间控制超出工艺规定范围。

4.1.3 生产过程工艺条件发生偏移、变化。

4.1.4 生产过程中设备突发异常,可能影响产品质量。

4.1.5 产品质量(含量、外观等)发生偏移,含跑料、接料错误(多或少接料、误用不合格料、混药等)。

4.1.6 标签实用数与领用数发生差额、混签。

4.1.7 生产环境变化超出规定范围。

4.1.8 生产中一切异常。

4.2 偏差处理原则

4.2.1 确认能否影响产品的质量及程度。

4.2.2 如生产设备出现异常情况,应即时停机,由班组长上报,在未查明原因,得到正确修理前,不得开机生产,防止加重后果,班组不得擅自处理。

4.2.3 异常情况排除后,应由有关部门进行调查,找出原因,采取纠正措施,防止再度出现。

4.3 偏差处理程序

4.3.1 凡发生偏差时,必须由发现人填写偏差处理通知单,写明品名、批号、规格、批量、工序、偏差的内容、发生的过程及原因、地点、填表人签字、日期。将偏差通知单交给生产部工艺员,并通知车间主任及质量管理人员和负责人。

4.3.2 生产部工艺员会同质量管理人员进行调查,根据调查结果提出处理意见。

——确认不影响产品最终质量的情况下继续加工。

——确认不影响产品质量的情况下进行返工,或采取补救措施。

——确认不影响产品质量情况下采取再回收、再利用措施。

——确认可能影响产品质量,应报废或销毁。

4.3.3 车间将上述调查结果(必要时应检验)及需采取的措施(详细叙述,必要时应经过验证),写出书面报告,一式三份,经车间主任、生产部工艺员签字后附于偏差通知单后,上报质量管理部门,经该部门负责人审核、批准、签名(必要时需经企业主管批准、签名),一份存质量管理部门,一份存生产部,一份送回车间。

4.3.4 车间按批准的措施组织实施,措施实施过程要在车间主任和质量管理部门人员的控制下进行,并详细记入批记录,同时将偏差报告单及调查报告和处理措施报告附于批记录后。

4.3.5 如系设备异常,由设备部负责解决,维修时应有记录及配件使用记录,并记录异常情况产生点,制定处理办法,在以后生产中防范解决。

4.4 相关事宜 若调查发现有可能与本批次前后生产批次的产品有关联,则必须立即通知质量管理部门负责人,采取措施停止相关批次的放行,直到调查确认后再处理。

6. 中间产品的管理

生产部门生产出来的产品要进行暂时贮存,做好中间产品的管理工作有利于整个生产过程的质量管理。中间产品在中间库必须按品种、批号码放整齐,并挂牌注明品名、批号、数量等内容,要有明显的状态标志,并分区存放。进入中间库的物料、容器上必须悬挂有明显的标明其品名、批号、规格、数量(或重量)、本批容器数量及加工状态、工序名称、操作日期等的标志。中间库的洁净度级别应与生产要求相适应,须按中间库清洁规程进行清洁。中间产品出、入中间库必须办理出入库手续,并填写出、入库台帐。

7. 收率统计计算的管理

每个产品都应明确规定各关键工序收率的标准、合理的偏差范围及计算方法。当收率超出了合理范围,车间应会同质量管理人员对工艺过程、设备、原料及产品方面进行综合调查,得到合理解释并经质量管理部门确认不影响产品质量后方可放行至下工序。

(三) 清场管理

药品生产中每批产品的每一生产阶段完成后,必须由生产操作人员按企业制订的清场及清洁规程清场,并认真填写清场记录。清场记录内容包括工序名称、产品名称、生产批号、清场日期、检查项目及结果、清场负责人及复查人签字,每批产品的清场记录应纳入该批生产记录。清场结束后由车间质量检验人员复查合格后,发放清场合格证,清场合格

证作为下一品种（规格）的生产凭证，未取得清场合格证不得进行下一品种（规格）的生产。

对于生产车间生产剩余物料，在清场时应按有关剩余物料的管理规范进行处理。车间每个产品的每个批次生产结束后都必须进行物料使用情况的统计，计算出本工序的收率。使用物料与剩余物料数量之和要与物料实际领用数量相符或在允许偏差范围内。物料结算发生偏差时，按偏差处理规程进行调查分析，并及时处理。生产结束后，要及时将剩余物料退回仓库，退库时由车间物料员填写退库记录并交质量检验人员复核同意再将剩余物料贴上标签及封条，注明封口日期、封口人，退回仓库并履行退库手续。

清场管理规程实例

管理规程——生产管理	起草人： 日期 年 月 日
起草部门：生产车间	审核人： 日期 年 月 日
颁发部门：制造部	批准人： 日期 年 月 日
文件标题：生产过程管理规程	生效日期： 年 月 日
分发部门：生产副总、综合办公室、销售部、质管部、制造部	

1 目的：建立清场管理规程，避免发生混药等事故。

2 适用范围：适用于生产车间的清场操作。

3 职责：操作工、工艺员执行本规程，车间质量检验人员、车间主任负责监督本规程的实施。

4 内容

4.1 在下列情况下必须清场：每个批号的产品生产完成后；中途停产3个工作日。

4.2 同品种不同批号之间的清场。

4.2.1 用扫把扫去地上的尘粒，并清洁设备及容器、工具，各工序的尾料、废弃物按规定处理好，确保无上一批号物料的残余物。包装工序调换品种、规格或批号前，多余的标签、说明书及包装材料应全部按规定处理。

4.2.2 整理好生产记录，取下旧的生产状态标志，通知质量管理部门人员进行检查，收到《清场合格证》后换上新的生产状态标志。

4.2.3 无上述手续不得生产或包装下一批号的物料。

4.3 不同品种之间的清场

4.3.1 必须彻底清洗设备、容器、工具、墙壁、门窗及地面等。

4.3.2 设备的清洗：可先用饮用水湿润浸泡后（水中加有清洁剂），抹洗3次，用消毒剂消毒，最后再用纯化水冲洗两次，一些能拆下的零部件按同样方法清洗，具体按各设备的标准清洗规程操作，清洗前必须先切断电源。

4.3.3 工具、容器的清洗：集中后统一清洗，先用饮用水清洗干净，再用消毒剂消毒，最后用纯化水清洗两次，并烘干。

4.3.4 门窗、灯具、风管、地面、墙壁等的清洗：先用干抹布擦抹掉其表面灰尘，再用饮用水浸湿抹布抹擦直至干净；抹擦灯具前先关闭电源。

4.3.5 清场结束后,清场者及时填写《清场记录表》,班组长及时检查清场情况,合格后及时通知质量管理人员进行清场检查,合格后质量管理部门签发《清场合格证》,班组长接到《清场合格证》插入状态标志栏,关闭门,人员不得随意进入。

4.4 检查方法

4.4.1 一看:查看工作间及设备内外有无上批产品遗留物、油污;查看工具、容器、衡器有无异物;门窗、墙壁等有无粉尘,地面有无积灰,积水;检查尾料、废弃物是否清除;检查生产记录是否整理好;包装工序还要检查标签、说明书、包装材料是否按规定处理并作好记录。

4.4.2 二摸:凡直接与药品接触的设备部件、盛装容器、计量器具等,戴白手套触摸,应无油污、灰尘。

5. 记录。

(四) 不合格产品的管理

为确保药品质量,防止不合格产品流入市场,企业应制订出不合格产品的管理规程。在原辅材料合格的前提下导致产品不合格的主要原因是在药品生产过程中产生,因而加强生产过程中不合格品的管理就显得尤其重要。当在生产中出现不合格产品时应立即隔离并贮存于不合格品区或不合格品容器内,挂上红色不合格标志,每个不合格品的容器上都应标明品名、规格、批号、数量、生产日期等。为能及时纠正差错,有关人员要及时填写不合格品处理报告单,内容包括品名、规格、批号、数量,查明不合格的日期、来源、不合格项目及原因、检验数据及负责查明原因的有关人员等,分送有关部门。经质量管理部门核实原因后,审核书面处理意见及程序,企业质量负责人批准后执行,负责处理的部门限期处理,并详细记录。

对于某些在正常生产中剔除的不合格品,应标明品名、规格、批号、数量,妥善隔离贮存,按规定处理。对损耗过高或整批不合格品,应由生产车间负责写出书面报告,内容包括质量情况,事故或差错发生原因,应采取的补救办法,防止今后再发生的措施,对其他批号的影响以及调查结论和处理结果。

三、生产过程中的状态标志管理

生产场所的主要生产设备、容器管道都应有明确标明其加工阶段、内容物以及是否清洁的标志。加强生产过程中状态标志的管理,有利于防止药品的污染和混淆。

(一) 标志的分类及应用

状态标志至少分为设备、容器标志、物料标志及生产场所标志。设备、容器标志分为运行标志(绿色)、已清洁标志(白色)、待清洁标志(黄色)。物料标志分为待验标志(黄色),已取样标志(白色),合格标志(绿色),不合格标志(红色)。生产场所标志分为运行标志(绿色),清洁标志(白色),待清洁标志(黄色)。

1. 操作室状态标志

操作室状态标志规定一般分为3种:①天蓝色底框,并写明正在生产,也可写生产品名、批号、日期等,并挂在门上指定处。②黄色底框,并写明清场、尚未清场、正在清场