

PPT 课件-飞检常态下的 GMP 管理策略

2017-09-19 [制药质量、研发、注册交流](#)

一直在思考：

2个小时，可以讲些什么？

培训，又是为了什么？

交流，可以获得什么？

知识，方法、理念，到底哪个更重要？

讨论一些问题：

- 1、中药提取最终收膏必须在D级洁净区吗？
- 2、人流通道和物流通道必须严格分开吗？
- 3、洁净区环形走廊可以设置厕所吗？
- 4、固体物料和液体物料可以放同一个库房吗？
- 5、中药口服固体生产必须都要戴口罩吗？可以穿短袖吗？
- 6、中药提取投料必须是“饮片”吗

讨论一些问题：

- 7、灭蝇灯，数过个数吗？
- 8、紫外传递窗，传递物料静置多久？
- 9、正确理解物料平衡
- 10、空调臭氧消毒觉得效果嘛？
- 11、纯化水系统警戒限和纠偏限？
- 12、设备如何进行再验证？多长时间做一次？
- 13、回收溶剂的管理、套用

4年来：我们改变了多少

我们改善提高了哪些：

- 1、我们的产品质量有明显提高吗？
- 2、我们的质量意识有本质提高吗？
- 3、我们的质量体系有明显提高吗？
- 4、我们的记录水平有明显提高吗？
- 5、我们的验证水平有明显提高吗？

改善似乎很多
似乎改善又不多

如何合理、适度理解GMP？

药品的本质还是制造，回归GMP的本源

总目录

第一部分：制药企业生产过程数据造假案例分析讨论

第二部分：如何建立良好的质量体系文件及体系的优化整合

第三部分：培训、物流、计量管理、文件记录等体系实施要点

第五部分：纯化水、空调、压缩空气验证与管理要点

第六部分：GMP迎审技巧及工艺验证检查实际案例分享

第一部分

制药企业生产过程和数据造假案例分析

制药企业记录造假是主观原因还是客观原因？

- 1、注册报批工艺与实际工艺不同
- 2、企业制定的内控标准和工艺规程对自身的束缚
- 3、变更、备案的困难，对企业发展对束缚
- 4、商业利益的驱动

一些数据造假案例分析

案例一：

企业到货一批原料，市场要货紧急，需要立即投料，但企业sop规定，原辅料必须要检验合格后才能进行投料。

分析讨论：。。。。

结论：

一些数据造假案例分析

案例二：

原料很贵，比如，原料采购价格已经超过了药品招标价格，企业铤而走险，少投、多提取、多加辅料，因为成品质量标准过于简单。如：* * 康片。

分析讨论：。。。。

结论：

一些数据造假案例分析

案例三：

某中药丸剂，因为质量标准颜色项，增加靛黑、活性炭等物质，增加丸子表面等光亮度。

分析讨论：。。。。

结论：

一些数据造假案例分析

案例四：

某产品工艺，原来是渗漉工艺，现在为了生产顺畅，改为乙醇回流提取工艺。

分析讨论：。。。。

结论：

一些数据造假案例分析

案例五：

某产品制剂工艺，以前报批是辅料为淀粉、蔗糖、糊精，现在随着辅料技术的发展，想改变一些新型的辅料，但不知道如何变更。

分析讨论：。。。。

结论：

一些数据造假案例分析

案例六：

某产品制剂工艺，含有贵细药材，为了降低成本，少加或者不加；含量不合格，擅自添加提取物。

分析讨论：。。。。

结论：

综上：造假案例结论分析

类型一：本不该造假，企业自己没困难制造困难

类型二：商业利益驱动，没人愿意捅破

类型三：质量标准制定但不合理

类型四：通过造假隐瞒回避过去的错误

类型五：合理“造假”，但变更备案之难制约着药企发展

造假：也是有“技术”含量的

第二部分

如何建立良好的质量体系文件及整合

质量管理的关键是什么？



质量管理的关键其实控制的就是
风险和变化！！

思考几个问题：

质量管理的关键是什么？

如何建立一个有效的质量管理体系？

什么是有效的质量管理体系？

1、质量体系概述

ISO9001:2008对于质量管理体系总要求：

- 1、企业应当建立质量管理体系；
- 2、形成文件，加以保持和实施；
- 3、持续改进其有效性；

2010版GMP对于质量管理体系总要求：

- 第2条：企业应当建立药品质量管理体系，涵盖影像质量的所有因素，包括有组织有计划的全部活动。
- 第3条：本规范是质量管理体系第一部分。

如果有兴趣，可以对比一下新版GMP与ISO9001:2008条款，就会发现：

ISO9001:2008约=GMP+ICHQ10

ISO9001:2015 9月份正式发布，记录被活动结果的证据取代，质量手册，程序文件被形成文件的信息取代

2、质量体系建立的关键

建立QMS的核心关键是什么？

- 1、体系架构模式（根据企业现实状况：人员能力，过程复杂性等）
- 2、文件（工作流程）+记录（工作证据）

监督实施——记录也是一种特殊的文件，文件可以是任何形式媒体

- 3、自检（持续改进其有效性）

定期内审：频率、范围，企业内部

管理评审：中高层工作总结

偶尔外审：外部专家或者机构

3、质量体系文件框架

I. ISO9001:2008体系架构

一级文件——→ 公司方针、目标、纲领性文

二级文件——→ 跨部门之间工作流程文件

三级文件——→ 本部门工作指导书

四级文件——→ 记录（追溯、证明）

II. 欧盟六大体系文件架构

GMS体系：综合业务管理

行政管理体系

LC体系	实验室控制
QS体系	质量系统
MS体系	物料系统
PS体系	生产系统
PL体系	包装和标签
FE体系	设备设施

GMP管理体系

4、实际案例

制药企业如何搭建文件实例？——按照ISO架构

	文件数量	文件名称举例	
一级文件	1	质量/环境/安全管理手册	
二级文件	??	验证管理程序、供应商审计程序、文件记录管理程序、偏差变更程序。。。	侧重于部门之间协作沟通类
三级文件	???	设备操作SOP、岗位操作SOP、清洁操作SOP、取样SOP。。。。等	侧重于操作指导书
四级文件	????	生产过程记录、取样记录、监测记录。。。。等	记录、表单

思考讨论：优点是什么？
缺点是什么？

要重视：记录表格的设计，一个好的记录表格体现良好的文件水平
不要过多依赖模板，但需要模板+实际工作+总结体会

4、实际案例

一级文件都写什么（目录概述）：

目录	环境因素
前言	环境因素识别、评价和控制
企业概况	危险源辨识、风险评价和风险控制的策划
手册颁布令	质量、环境、职业健康安全管理体系策划
关键人员任命书任命书	法律法规与其它要求
手册适用范围及管理细则	
公司管理方针及公司运营目标、指标	
管理职责	
管理承诺	
管理策划	
沟通	
自检和评审	
组织架构图	
职能分工表	

公司的受控文件，由质量部们负责编制，管理者代表、质量受权人审核，总经理批准颁布执行。

对内：实施管理的纲领性文件；
对外：证实公司质量（环境/职业健康安全管理）体系符合标准要求的证据；

5、文件体系整合

如何整合？

找到一条主线，把一个一个珠子串起来，形成项链

- 1、建立企业标准体系表
- 2、标准体系表层次结构图
- 3、类别的划分和裁剪原则

从程序文件开始整合，因为不管什么体系都有其共同的要素，如：文件控制、记录控制、管理职责、内部审核、资源管理、纠正措施等。

以验证为主线、以工作流程为主线

适合自己的才是最好的

5、文件体系整合

1	质检中心实验室管理手册
2	理化实验室管理规程
3	微生物实验室管理规程
4	检验管理规程
5	检验数据超限(OOS)管理规程
6	检品编号管理规程
7	检验数据超趋势(OOT)管理规程
8	实验室标识管理规程
9	实验室废弃物的处理
10	实验室记录管理规程
11	检验用物品管理规程
12	玻璃仪器管理规程
13	滴定液配制、标定及使用管理规程
14	实验室培训管理规程

检验方法验证和确认管理规程
质量标准研究管理规程
实验室确保检测结果管理规程
实验室技术监督管理规程
实验室委托检验管理规程
分析仪器工作站安全防护管理规程
原辅料检验项目评估管理规程
新品检验方法移交管理规程

15	分析仪器管理规程
16	分析仪器异常情况处理管理规程
17	标准物质管理规程
18	化学试剂管理
19	色谱柱接收使用维护操作规程
20	药物稳定性管理规程
21	留样管理规程
22	实验室评估管理规程
23	菌种管理规程
24	培养基管理规程
25	微生物限度检查标准操作规程
26	革兰氏染色镜检标准操作规程
27	洁净度监测管理规程

1	化学品管理程序
2	实验室环境健康安全管理作业指导书

以QC的文件体系为例——整合

大家思考一下，可以拿个实例讨论

相关法规和规范

GMP=法规

指南=参考

各种相关政策规范

ISO9000系列=工具方法

药典=药品标准、规格的法典

第三部分

培训、计量、文件记录管理要点

关于培训：2010GMP的基本要求

26条：指定部门或者专人负责培训管理

——专人不代表专职，专职不代表专业

培训计划由生产管理负责人或者企业管理负责人审核或者批准计划

——你要培训什么和你需要培训什么

企业的培训管理流程与管理策略应该是什么？

Step 1:企业培训主计划制定

Gmp需要什么？企业管理需要什么？员工需要什么？

自上而下，自下而上两种方式途径。

思考问题：企业员工为什么要培训？

Step 2:培训大纲目录的建立

比如：胜任某岗位，某部门都需要哪些培训？评估和企业要求，环境、安全、职业健康安全。。。。等等

每一个培训大纲目录所对应都相应课件、培训讲师（内部+外部）

思考问题：企业培训大纲目录谁来建立？

Step 3:培训过程的组织实施

培训的形式：阅读、授课、实操演习、网络、外训等任何形式

培训等讲师：外聘、内部、人人上讲台。。。。

思考问题：培训随时随地都在，是否善于总结？

Step 4:培训档案的建立

培训档案都应该包括什么？

培训目录、课件、证明信息、总结、评估、考核。。。

建立企业都关键员工，分层次设定不同员工都岗位职责，针对职责定培训。

思考问题：培训效果定评估方法？

关于校准：2010GMP的基本要求

90-95条：校准sop和校准计划

——校准计划制定依据是什么

生产和检验过程定关键衡器、量具、仪表等。。经过校准，保证数据有效

——何为关键？

应当使用计量标准器具进行校准，所用计量标准器具应符合国家有关规定

——都有哪些国家有关规定？

举例：称量的称，如何校准？

有些人在纠结：

哪些需要强检？

检验周期如何制定？

每天还是每批都检？

校准的原因：怕其不准、怕其偏移

为什么会不准？为什么会偏移？

举例：称重的原理是什么？根据原理一起分析一下

关于文件记录：2010GMP的基本要求

批产品档案建立

文件记录保存期限

空白批记录的受控

记录的规范填写

第四部分

纯化水、空调、压缩空气验证与管理

新版GMP对环境控制和监测的要求

一个符合GMP要求的洁净室环境（包括）：

- 1、光滑洁净的表面：不产尘、不掉屑、容易清洁
- 2、区域的划分：人员的进出和物料的传递
- 3、HVAC（采暖、通风和空调）：影响洁净室的洁净指标，特别关注
- 4、水系统、压缩空气及其他

水系统的监测和验证关键要求

制药用水的分类（从原料角度）：

中国药典	欧洲药典/WHO	美国药典
饮用水	饮用水	饮用水
纯化水	纯化水	纯化水
注射用水	高纯水	注射用水和纯蒸汽
	注射用水	血液透析用水

制药用水的分类（从产品角度）：

各种形式的分装水：抑菌注射用水、灭菌吸入用水、灭菌注射用水、灭菌冲洗用水、灭菌纯化水等（**注射用水包装和灭菌**）

高纯水：仅在《欧洲药典》出现的类型，针对无需采用注射用水进行配置，但是需要对微生物严格的控制，采用高纯水。

滴眼液、耳鼻喉溶液、喷雾剂溶液、无菌产品容器的初次淋洗等

微生物：<10CFU/100ml （培养5天，采用膜过滤法处理）

水系统的监测和验证关键要求

水中都需要去除哪些杂质？

1、电解质：控制指标——电导率

理想的纯化水（不含杂质）在25℃下的电导率为18.2兆欧.厘米（0.055 $\mu\text{S}/\text{cm}$ ）；

水的电导率随温度变化，温度越高，电导率越小。

2、溶解气体：主要气体包括CO₂、CO、H₂S、Cl₂、O₂、CH₄、N₂

3、有机物：控制指标——TOC

4、悬浮颗粒：泥沙、尘埃、颗粒等

5、微生物：细菌、浮游生物、藻类、病毒、热源等

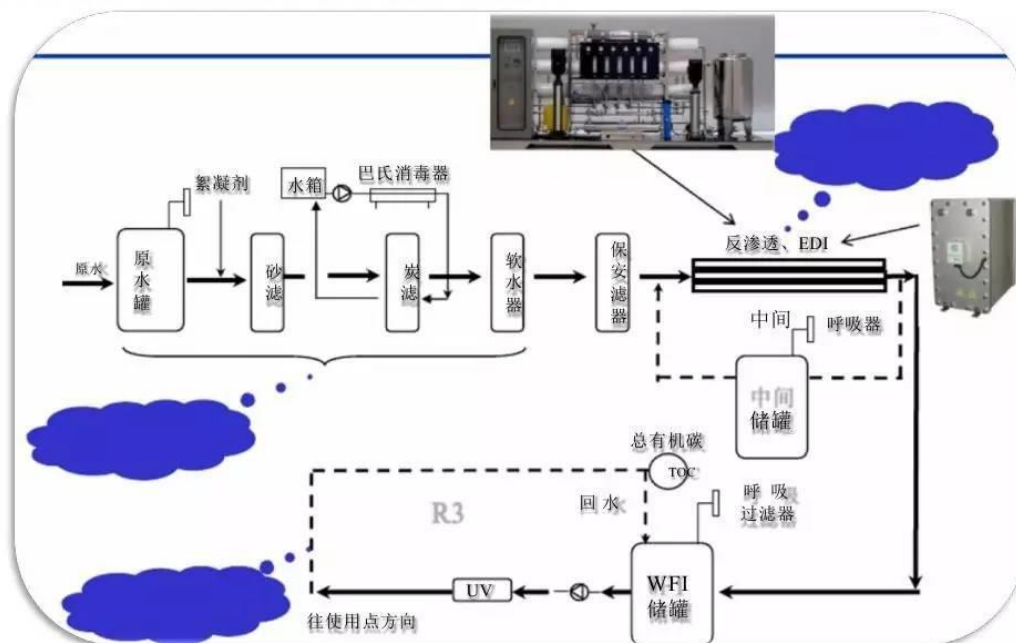
新版GMP关于水的要求：

96~101条：关于制药用水的要求

266条：关于制药用水的质量回顾分析

水系统的监测和验证关键要求

简单回顾一下水系统的制备工艺流程（纯化水）



水系统的监测和验证关键要求

标准	中国药典		欧洲药典（7版）		美国药典（34版）	
类型	纯化水	注射用水	纯化水	注射用水	纯化水	注射用水
原水	饮用水	纯化水	饮用水	至少饮用水	饮用水	至少饮用水
制备方法		蒸馏		蒸馏		蒸馏或适宜方法
性状	无色、无臭、无味	无色、无臭、无味	无色澄明液体	—	—	—
PH/酸碱度	符合要求	5.0~7.0	—	—	—	—
铵	≤0.3μg/ml	≤0.2μg/ml	—	—	—	—
不挥发物	≤1mg/100ml	≤1mg/100ml	—	—	—	—
硝酸盐	≤0.06μg/ml	≤0.06μg/ml	≤0.2μg/ml	≤0.2μg/ml	—	—
亚硝酸盐	≤0.02μg/ml	≤0.02μg/ml	—	—	—	—
重金属	≤0.1μg/ml	≤0.1μg/ml	≤0.1μg/ml	—	—	—
易氧化物	符合规定		符合规定			
TOC	≤0.5mg/L	≤0.5mg/L	≤0.5mg/L	≤0.5mg/L	≤0.5mg/L	≤0.5mg/L
电导率	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
细菌内毒素	—	<0.25IU/ml	<0.25IU/ml	<0.25IU/ml	—	<0.25IU/ml
微生物限度	≤100CFU/ml	≤100CFU/ml	≤100CFU/ml	≤10CFU/ml	≤100CFU/ml	≤10CFU/ml

水系统的监测和验证关键要求

水系统常见注意事项：

- 1、维持稳定流动的水，几个流速：
 - 1) 末端回水流速 ISPE建议大于0.9m/s
 - 2) 管网设计流速 1.5~2m/s
 - 3) 系统报警流速 0.6m/s (控制微生物滋生的最低流速)
- 2、死角=3D原则
- 3、管道坡度：小于5‰
- 4、温度：低温循环 (18~20℃)
- 5、反渗透膜效率降低：冬季补偿
- 6、反渗透膜后浓水利用：一级做其他用，二级回到原水箱
- 7、连接方式：尽量杜绝螺纹连接
- 8、焊接：手工焊100%内窥镜检查，自动焊不低于20%检查
- 9、酸洗钝化：建议2~3次/年，柠檬酸法

水系统的监测和验证关键要求

纯化水系统几种消毒方式的选择：

日常运营：

臭氧消毒+UV杀菌，低温储存 (20℃)

周期性：

巴氏消毒、臭氧消毒、纯蒸汽灭菌根据情况选择

研究表明：水中臭氧浓度超过8ppb，微生物停止繁殖

臭氧浓度超过50ppb，能有效杀菌微生物和细菌

臭氧浓度达到100ppb，1min杀死6万个微生物

ISPE建议：水中臭氧浓度控制在20~200ppb

臭氧卫生标准：

国际臭氧协会：0.1ppm 接触10hr 日本：0.1ppm 接触10hr

美国：0.1ppm 接触8hr

中国：0.15ppm 接触8小时

水系统的监测和验证关键要求

水系统的验证：

DQ确认：

文件审核（URS/P&ID图/计算书等）
水处理能力（选型、物料平衡等）
设备部件（材质、过滤器等）
仪器仪表（链接、材质、精度等）
管路安装（焊接、死角、坡度等）
消毒方式（消毒方法、范围等）
控制系统（权限、报警、数据等）

IQ确认：

竣工文件包（图/清单/参数手册/各种记录）
仪器仪表校准（校准、有效期等）
管路&光洁度（材质符合要求）
压力测试（调试完成，确认记录文件等）
部件确认（型号、安装位置、方法等）
公用工程确认（电、水、蒸汽等）
控制系统确认（输入输出、操作画面等）

水系统的监测和验证关键要求

水系统的验证：

OQ确认：

SOP确认（先有草稿、PQ第一阶段后审批）
检测仪器校准（需要对水质进行检测的仪器）
呼吸器的确认（加热功能是否有效、冷凝水是否顺利排放等）
制备系统操作单元确认（是否与设计一致、消毒是否顺利完成等）
储存分配系统确认（循环能力、回水流速、是否有泄露等）
水质离线检查（总进、总回进行检测）

水系统的监测和验证关键要求

PQ确认：水系统的运行和验证：三个周期

第一阶段：2~4周 全检 制备——分配——使用点

第二阶段：2~4周 减少取样次数和检验项目

第三阶段：一年检测，数据积累分析回顾

第二阶段完成后即可投入使用，第三阶段检测对数据进行总结分析回顾

取样点及检测示例

取样位置	检测项目	第一阶段频率	第二阶段频率
原水罐	饮用水标准	每周一次	每周一次
机械过滤器	淤泥密度指数SDI（厂家）	每周一次	每周一次
软化器	硬度	每周一次	每周一次
成品水	全检	每天	每天
总进总回	全检	每天	每天
各使用点	全检	每天	每周2次

水系统的监测和验证关键要求

水系统微生物污染主要原因：

- ①进料水（革兰氏阳性菌）
- ②排气口缺少过滤器保护
- ③形成生物膜
- ④被污染的出口处发生水的倒流
- ⑤死角污染

革兰氏阳性菌细胞壁外膜分泌的脂多糖，成为内毒素的发源地。主要采用阻止微生物进入和繁殖的方法和对系统进行清洗消毒，降低系统内毒素。

空调系统的监测和验证关键要求

讨论：

1、彩钢板的选择：手工板、机制板、聚苯板、蜂窝板等

2、几个定义：

空态：净化系统安装完毕，无设备、原材料和人员；

静态：设备安装到位，没有生产活动和人员；

动态：生产设备按工艺运行，规定数量人员在操作；

3、空调系统消毒？

4、几种空气的消毒方法

消毒方式	消毒效率
甲醛熏蒸	77.42%
臭氧	91.82%
超低阻高中效过滤器	92~98%
高效过滤器	99.99%或更高

高效过滤器实际上是最好的消毒方式

空调系统的监测和验证关键要求

空调系统的验证：

安装确认：

文件资料检查

图纸跟现场一致性

如：房间布局、开门方向、灯具布局、
电源插座、水池地漏、机组布局、风管
布局、送回排风、送风口、回风口等

各种部件检查：型号、厂家等

高效过滤器检查：过滤效率证书

洁净室表面以及密封性检查

运行确认：

仪表校准

互锁门功能

照度噪音

风量换气次数

压差温湿度

高效完整性

悬浮粒子

自净时间（小于20min）

空调系统的监测和验证关键要求

空调系统的验证：

性能确认：

第一阶段：静态 2人/房间 按照工艺周期 不考虑消毒清场

第二阶段：动态

按规定人数，按工艺周期，空调不间断，考虑清场消毒状况

第三阶段：日常监测

根据SOP规定进行日常监测

第二阶段完成后即可投入使用，第三阶段检测对数据进行总结分析回顾

压缩空气的监测和验证关键要求

压缩空气系统：

尘埃、油、水是重点去除的

1、终端需要除菌过滤吗

2、应该如何选择和判定压缩空气等级

ISO8573.1

3、压缩空气系统的验证

确定为3等级

固体粒子尺寸和浓度的等级

等级	最大粒子尺寸μ m	最大浓度 mg/m ³
1	0.1	0.1
2	1	1
3	5	5
4	40	10

压缩空气的监测和验证关键要求

空气中水蒸气压力露点等级

等级	最高压力露点 °C
1	-70
2	-40
3	-20
4	3
5	7
6	10

含油量等级

等级	最大含油量 mg/m ³
1	0.1
2	0.01
3	1
4	5
5	25

压缩空气的监测和验证关键要求



储气罐：

作用：缓冲：因空压机会加载和卸载，需要有储气罐用来缓冲，保护后处理设备。

稳压：因空压机设置有压力带，需要储气罐来稳压，如没有，空压机会不停的加载。

降温：因空压机压缩出来的气体温度比较高（环境温度+10度），经过储气罐缓冲、储存后，温度会下降，保护后处理设备。

去水：不要理解为储气罐有干燥机的作用，是空压机压缩出来的温度比较高，有气态的水混合在压缩空气里，经储气罐后，气体温度会下降，气态的水会转换成液态的水留在储气罐内，所以储气罐会经常需要排水，减轻了干燥机的工作压力。

压缩空气的监测和验证关键要求



管道出油过滤器

分为：初级（过滤后为1ppm），中级（过滤后为0.1ppm），高级（过滤后为0.01ppm），活性炭过滤器（过滤后为0.003ppm，它的作用主要是除油、除异味），

冷冻式干燥机

作用是干燥压缩空气的水分，压力露点可以达到 -20 ，基本可以满足固体制剂需求。

如还需要更好的水份控制，可以加装吸附式干燥机，压力露点可以达到 -40

再加装除菌过滤器，注意管道焊接，压力容器资质，无泄漏

第五部分

迎审技巧以及案例分享

随时准备检查？

- 理论上，我们应该随时准备被检查。
- 现实中，我们做好准备再检查！
- 那我们呢？

公司实力的“推销”

- 成功的检查就是对公司实力的推销
- 接待检查员的人员是检查成功的关键。
- 他们必须是：
 - 有能力的
 - 自信的
 - 可靠的
 - 知识渊博的

基本准备

- 你怎样应对检查？
 - 谁被涉及？
 - 检查员可以和谁谈话？
 - 需要准备什么？
 - 确定检查的路线图
 - 员工进行应对检查的培训
 - 将培训进入到SOP
- 首次会议陈述
- 模拟检查或者“以外来眼光”审计

基本准备

- 当检查员来临时？
- 对检查员了解多少？

临审前的准备

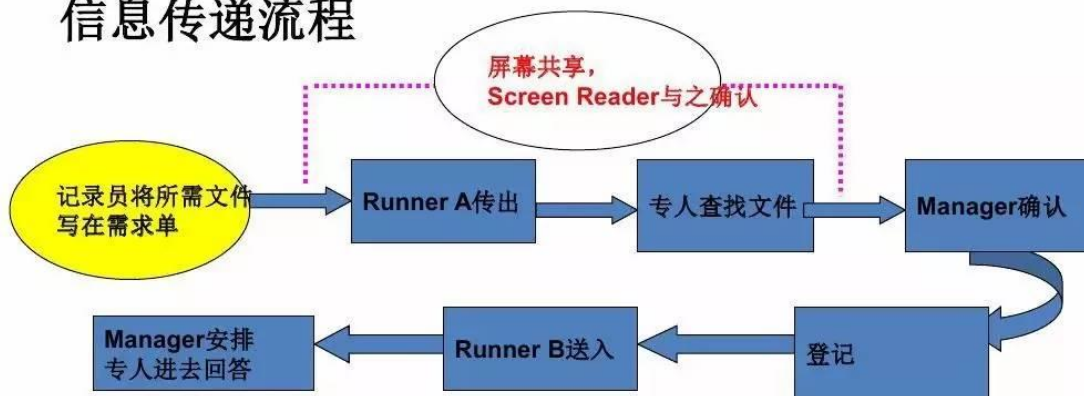
1.文件

- 批准：审计前两周停止文件的批准，保证所有批准的文件得到充分的培训。
- 打包：
 - 将每一个话题按照PPT（总体介绍）、涉及的SOP、清单及相关记录三个部分打包存放，并做好目录；
 - 模拟审计时已准备，有更新的文件随时补充。
 - 审计前一周完成所有的文件打包。
 - 打包的文件宁多勿少

2.硬件配备：

- 房间：审计室、控制室、文件存放室；
- 投影仪，远程连接共享审计室的屏幕；
- 控制室备一部电话，只能打出，不可打入，保持通信顺畅。
- 文件专员的电脑、打印机：搬入文件存放室，以备随时打印未放入文件包中的文件。
- 控制室：
 - 迎审团队候审；
 - 无关人员及平时工作（如待签字的文件）不得进入；
 - 保持安静

信息传递流程



检查过程中陪同人员的责任

- 陪同检查员
- 推动者
- 记录检查的过程中所有的问题和回答，并注明检查官的评语，他们的建议和不同的观点
- 对检查员采用的一系列样品、文本文件、记录和数据记录（清单）

在检查过程中

- 注意说话的方式和回答问题的态度，激动时不要提高嗓音，不要跺脚晃手；
- 回答问题应看这检查官的眼睛说话，至少不要刻意避开他们的目光，不要在检查官面前耳语；
- 一般性介绍不要讲的太详细；
- 应避免带领检查官经过一些不太入眼的地方，如废料堆；
- 现场工作人员不要主动向检查官打招呼，更不应当主动向检查官提问题。

在检查过程中

- 不提倡与检查人员进行沟通性的对话，包括在休息、吃饭和漫步的时候，因为都有可能做为“检查记录”。
- 在不同的时间、地点，检查人会对不同的个人提出相同的问题，如果得到不同的答案，他们会问为什么。
- 回答要有针对性，不要扩大范围。

在检查过程中

- 检查员观察员工的工作操作
 - 了解是否按照**SOP**的规定进行操作
 - 了解员工是否适应这个工作流程
 - 通过对员工提问来了解他们是否知道在整个流程中自己工作的价值
 - 了解员工对 **GMP**是否理解
 - 评估员工是否接受了必要的培训
- 检查员将观察员工的实际行动做判断
 - 观察到的行为与期望的行为对比
 - 观察到的实际操作过程与**SOPs**对比

检查员提问的顺序

- 要求操作员口述流程
 - ≡ 对照**SOP**核对你的描述
 - ≡ 观察流程操作
 - ≡ 查看记录

对SOP的了解和运用

- **管理者和操作员**
 - 一必须了解**SOP**
 - 一必须始终按照**SOP**操作
- **员工**
 - 一必须接受**SOP**的操作培训
 - 一培训后必须接受**SOP**操作能力的评估
 - 一必须在适当的时间内接受再培训
- **偏差**
 - 一适当的记录
 - 一有管理者和**QA**的评估

在检查过程中

≡对提问的反应

- 推托
- 直率
- 不撒谎
- 不完整的回答
- 相互矛盾的回答
- 意外的答案
- 误解
- 对要写入报告的问题的反应

检查官文件审核习惯

- 对某项质量控制是否有计划
- 计划的事实情况
- 具体的数据或报告

持续沉默技巧

- 检查员习惯采用的技巧：
 - 提问
 - 倾听回答
 - 在得到回答后，有意识的保持沉默
- 如果不加以警惕，会导致：
 - 对检查员的沉默局促不安
 - 主动提供额外的信息

只回答所提问的问题

仅提供要求提供的信息

- 只有在有需求的时候提供要求提供的文件，切记！！
- 不要妨碍检查，也不要试图猜测检查员下一个要求。
- 添加多余的文件只能意味着冒险。

黄金法则

- *对你的答案要有自信，但是要保证你所说的准确性。*
 - ≡ *如果你不知道，要勇于承认并迅速地提供可以得到答案。*
 - ≡ *如果答案需要专家的建议，请找到他。*
 - ≡ *如果你曾承诺提供一个答案，就要及时交付。*
 - ≡ *永远，永远，永远不要自作主张撒谎。*

避免说“我想事情是这样的”之类的话

- “我想事情是这样的”意味着你不知道。
- 这是不能接受的，如果你是负责人
 - 你应该知道
- 但是，永远不要为了摆脱困境而去撒谎。
- 减少你的失误，承认你的不确定，确定某人可以提供准确的答案。

避免说“通常情况下”之类的话

- 这样的回答会立刻提醒检查员询问非正常的情况。
- 除非你有一个文件性的、有效的针对非正常情况下的程序。
- 记住——回答检查员所提问的问题。不要试图去猜测他下面的询问。

避免说“不是我的问题”之类的话

- 产生负面反应
 - 在你责任区出现的问题不能转嫁给其他部门。
- 这样几乎肯定会引起对控制全方面的调查
 - 意味着部门之间缺乏合作。
 - 检查员会先入为主的认为里面存在严重的问题。

避免“它造价很高”之类的话

- 是一个完全消极的回答，这是不能接受的。
- 应该建议可供选择的方法
- 如果检查人员认为控制是必要的，他们就不会接受把造价作为缺乏控制的借口

避免“我们已经改了”之类的话

- 通常在检查人员发现SOP已经过时的时候陪同人员说这样的话
- 对于变化所带来的产品质量影响缺乏可靠防护
 - 这里暗示的是缺乏对于变化的控制，会马上成为检查的关注点
- SOP必须是最新的

记住谁是对立的！

- 永远不要试图关注其他的人或部门的代价或失误
- 我们的目标是确保整个公司的成功

检查后-陪同者的职责

- 在**24小时内**（或在第二天的检查之前）准备一份管理报告。
- 列出检查所涉及的范围
- 问题/答复
- 列出所提取的文件复印件
- 列出提取的样品
- 列出可能的相关问题
- 针对问题提出纠正措施的建议

检查后-陪同者的职责

- 在 **xx 天里**，准备书面回复
- 所有达成一致的行动措施都要得到跟踪，直到完成

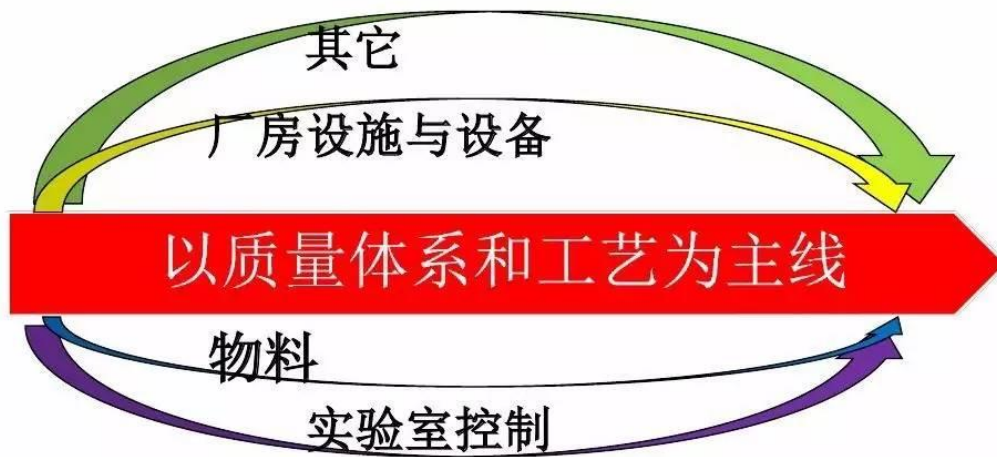
注重第一印象！

- 你只能有一个机会去争取第一印象！
 - 在检查期间确保良好的环境卫生
 - 整个期间每天保持注意力的高度集中和关注
 - 无论什么时候只要有机会就进行自我检查和相互检查

GMP的古老信条

- 如果你做了 – 请做文件记录！
- 如果文件要求了 – 请照着做！
- 如果移动了 – 请培训！
- 如果保持不变 – 请校正！
- 如果没有文件 – 表示从未发生！

检查流程



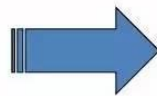
我们如何控制任何的变化？

人员——发生变化

供应商——发生变化

生产环境——发生变化

政策法规——发生变化



一切工作，
都是为了验证，
为了保持当初的验证状态

质量管理的关键其实控制的就是变化！！

讲好其实挺容易 做好真实真挺难

运用GMP语言是一种技术和能力
企业里，最需要改变思路的是谁？