

The logo for AIGA, consisting of the letters 'AIGA' in a bold, white, sans-serif font centered within a solid blue square.

医用气体良好制造规范指南

**GOOD MANUFACTURING PRACTICE GUIDE
FOR MEDICINAL GASES**

AIGA 023/05

亚洲工业气体协会

地址：新加坡，3 港湾坊 #09-04 港湾大厦二，邮编：099254

电话：+65 62760160 传真：+65 62749379

网址：[http // www.asiaiga.org](http://www.asiaiga.org)



医用气体良好制造规范指南

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GUIDE FOR MEDICINAL GASES

关键字

- 检查
- 标记
- 法律法规
- 医用
- 储存
- 培训
- 清洗
- 良好制造规范
- 合格人员
- 制成品
- 患者安全
- 医用气体
- 验证
- 批次

免责声明

亚洲工业气体协会（AIGA）的所有技术出版物或以 AIGA 名义出版的所有技术出版物（其中包括这些出版物中包含的操作规范、安全规程和所有其它技术信息）是从被视为可靠的来源获得的，并且以 AIGA 成员和第三方在截至这些技术出版物的发布日期现有的技术信息和经验作为基础。

尽管 AIGA 建议其成员参考或使用 AIGA 的出版物，但是 AIGA 成员或第三方对这些出版物的参考或使用完全是自愿的。

对于参考或使用 AIGA 出版物中包含的信息或建议，AIGA 或其成员对相关结果不作任何保证并且对此不承担任何责任。

AIGA 无法控制任何人员或实体（其中包括 AIGA 成员）对其出版物中包含的信息或建议的实施或不实施、错误判读、正确或不正确使用，AIGA 明确排除任何相关责任。

AIGA 的出版物将定期进行评审，在此提请使用者应获得最新的版本。

如有任何内容方面的分歧、或经授权翻译的文件内容与本出版物的英文内容不相符合时，应以 AIGA 提供的官方英文版的内容为准。

Any ambiguities or interpretive differences between an authorized translated version and the English version of this publication shall be construed and applied to preserve the meaning set forth in the official English version which is available from AIGA

©本翻译文件经欧洲工业气体协会授权出版，保留一切法律权利。

亚洲工业气体协会

地址：新加坡，3 港湾坊 #09-04 港湾大厦二，邮编：099254

电话：+65 62760160 传真：+65 62749379

互联网：<http://www.asiaiga.org>

致谢

本文件摘录自欧洲工业气体协会文件 IGC 99/03 E 《医用气体良好制造规范指南》。我们特此感谢欧洲工业气体协会允许使用我们使用该文件。

目录

1	前言	1
2	适用范围和目的	1
2.1	适用范围	1
2.2	目的	2
3	定义	2
4	质量管理（《欧盟良好制造规范》第 1 章）	3
4.1	原则	3
4.2	质量保证	3
4.3	医用气体良好制造规范	4
4.4	质量控制	4
5	工作人员（《欧盟良好制造规范》第 2 章）	5
5.1	原则	5
5.2	总则	5
5.2.1	工作人员要求	5
5.2.2	组织结构图	5
5.3	关键工作人员	5
5.3.1	责任	5
5.3.2	独立性	6
5.3.3	生产负责人	6
5.3.4	质量控制负责人	6
5.3.5	共同责任	6
5.3.6	合格人员	7
5.4	培训	7
5.4.1	危险区域	7
5.4.2	访客	7
5.4.3	质量保证培训	8
5.5	防护服	8
5.6	个人卫生	8
6	场地和设备（《欧盟良好制造规范》第 3 章）	8
6.1	原则	8
6.2	场地	8
6.2.1	维修	8
6.2.2	未经授权擅自进入	8
6.3	制造区域 — 生产	9
6.3.1	位置	9
6.3.2	储存区域	9
6.4	制造区域 — 气瓶充装	9
6.4.1	布局	9
6.4.2	隔离区域	10
6.4.3	检验和试验区域	10
6.4.4	照明	10
6.4.5	过程控制	10
6.5	储存区域 — 气瓶充装	10
6.5.1	布局	11
6.5.2	储存区域防护	11
6.5.3	库存周转	11

6.5.4	不合格气瓶储存	11
6.5.5	标签储存	11
6.5.6	储存防护	11
6.6	质量控制区域.....	11
6.6.1	环境受控区域	12
6.6.2	区域隔离	12
6.7	辅助区域.....	12
6.7.1	休息区域	12
6.7.2	盥洗区域	12
6.7.3	维修区域	12
6.8	设备	12
6.8.1	维修和清洗.....	12
6.8.2	材料选用	12
6.8.3	校准	13
6.8.4	标记	13
6.8.5	存在缺陷的设备	13
6.9	设备 — 散装气体生产.....	13
6.9.1	装置隔离	13
6.9.2	空气过滤	13
6.9.3	受控条件	13
6.9.4	设备 — 医用气瓶充装	13
6.9.5	气瓶充装汇流排	13
6.9.6	医用气瓶	13
6.9.7	共用充装系统.....	14
6.9.8	管线互连	14
6.9.9	非自动化充装系统.....	14
6.10	设备 — 散装医用气体储存和运输.....	14
6.10.1	储槽.....	14
6.10.2	共用储槽.....	14
6.10.3	共用交货车辆	14
7	文件（《欧盟良好制造规范》第4章）	15
7.1	原则	15
7.2	总则	15
7.2.1	原材料.....	15
7.2.2	工作指示	15
7.2.3	标准操作规程	15
7.2.4	批次记录	15
7.2.5	文件控制	15
7.2.6	文件审批	15
7.2.7	文件设计	16
7.2.8	文件评审	16
7.2.9	数据输入	16
7.2.10	更改.....	16
7.2.11	记录保存.....	16
7.2.12	电子记录.....	16
7.2.13	连续过程.....	16
7.3	规格	16
7.3.1	总则	16
7.3.2	原材料和包装材料.....	17
7.3.3	散装医用气体	17
7.3.4	医用气体制成品	17
7.3.5	医用气瓶	18
7.3.6	医用气瓶阀门.....	18

7.3.7	医用气瓶标签和患者信息页	18
7.3.8	医用气体储槽	18
7.4	规程和工作指示	19
7.4.1	总则	19
7.4.2	散装医用气体生产规程	19
7.4.3	散装医用气体生产工作指示	19
7.4.4	医用气瓶充装规程	19
7.4.5	医用气瓶充装工作指示	20
7.4.6	散装医用气体供应规程	20
7.4.7	散装医用气体供应工作指示	20
7.5	批次记录	21
7.5.1	散装医用气体制造批次界定	21
7.5.2	连续生产批次记录	21
7.5.3	生产批次数据	21
7.5.4	气瓶充装散装气体供应	21
7.5.5	气瓶充装批次记录	21
7.5.6	散装医用气体批次记录	22
7.6	其它记录	23
7.6.1	趋势分析	23
7.6.2	取样规程	23
7.6.3	过程控制	23
7.6.4	放行和不予放行规程	23
7.6.5	批次配送记录	23
7.6.6	记录	23
8	生产（《欧盟良好制造规范》第5章）	24
8.1	原则	24
8.2	总则	24
8.2.1	生产人员	24
8.2.2	产品标识	24
8.2.3	经过验证的过程	24
8.2.4	原材料控制	24
8.2.5	装置产率	24
8.2.6	装置标记	24
8.2.7	偏离规程	25
8.2.8	留样	25
8.2.9	交叉污染	25
8.3	验证	25
8.3.1	总则	25
8.3.2	验证研究	25
8.3.3	过程验证	25
8.3.4	计算机验证	25
8.3.5	变更控制	25
8.3.6	验证评审	25
8.4	原材料	26
8.4.1	总则	26
8.4.2	供应商	26
8.4.3	散装气体交付	26
8.4.4	原材料放行	26
8.5	生产 — 散装医用气体	26
8.5.1	散装医用气体分类	26
8.5.2	流程图	26
8.5.3	装置设计	26
8.5.4	过程控制	27

8.5.5	输送作业	27
8.5.6	批次控制	27
8.5.7	可追溯性	27
8.6	生产 — 医用气瓶充装	27
8.6.1	医用气体充装汇流排	27
8.6.2	可追溯性	27
8.6.3	批次控制	27
8.6.4	医用气瓶阀门	27
8.6.5	气瓶试验	27
8.6.6	充装前检查	28
8.6.7	气瓶预处理	28
8.6.8	充装后检查	28
8.6.9	气体混合	28
8.6.10	检漏	28
8.6.11	医用气瓶标记	29
8.6.12	过程控制	29
8.6.13	防篡改密封	29
8.7	设备清洗	29
8.7.1	管道清洗	29
8.7.2	改用于其它气体或混合气	29
8.8	包装材料 — 医用气瓶充装	29
8.8.1	总则	29
8.8.2	气瓶标签和患者信息页供应商	29
8.8.3	气瓶标签和患者信息页的储存	29
8.8.4	气瓶标签设计	30
8.8.5	过时的气瓶标签	30
8.8.6	气瓶标记	30
8.8.7	气瓶标签质量	30
8.8.8	未使用的气瓶标签	30
8.9	制成品 — 气瓶	30
8.9.1	总则	30
8.9.2	隔离区域	30
8.9.3	被放行的气瓶	30
8.10	被拒收的产品	30
8.10.1	总则	30
8.10.2	事故气瓶	31
9	质量控制（《欧盟良好制造规范》第 6 章）	31
9.1	原则	31
9.2	总则	31
9.2.1	质量控制责任	31
9.2.2	质量控制资源	31
9.2.3	产品放行	31
9.2.4	质量控制要求	31
9.2.5	质量控制文件	32
9.3	取样	32
9.3.1	总则	32
9.3.2	留样	32
9.4	散装气体生产	32
9.4.1	基本要求	32
9.4.2	监测	33
9.4.3	过程试验	33
9.4.4	冷却水	33
9.4.5	散装气体取样	33

9.5	气瓶充装.....	33
9.5.1	基本要求.....	33
9.5.2	原材料.....	33
9.5.3	汇流排充装的气瓶.....	34
9.5.4	个别充装的气瓶.....	34
9.5.5	医用混合气.....	34
9.5.6	正确的混合.....	34
9.5.7	动态混合.....	34
9.6	试验.....	34
9.6.1	试验记录.....	34
9.6.2	水分试验.....	35
9.6.3	在生产现场充装的低温容器.....	35
9.6.4	不在生产现场充装的低温容器.....	35
9.6.5	检漏.....	35
9.6.6	水质.....	35
9.6.7	校准气体.....	35
10	合同管理和分析（《欧盟良好制造规范》第7章）.....	35
10.1.1	原则.....	35
10.2	总则.....	36
10.2.1	书面合同.....	36
10.2.2	遵守上市许可证.....	36
10.3	委托方.....	36
10.3.1	责任.....	36
10.3.2	产品规格.....	36
10.3.3	产品放行.....	36
10.4	受托方.....	36
10.4.1	受托方资质.....	36
10.4.2	责任.....	37
10.4.3	分包活动.....	37
10.5	合同.....	37
10.5.1	总则.....	37
10.5.2	销售放行.....	37
10.5.3	规定的责任.....	37
10.5.4	记录.....	37
10.5.5	审查.....	38
10.5.6	良好实验室规范.....	38
11	投诉和产品召回（《欧盟良好制造规范》第8章）.....	38
11.1	原则.....	38
11.2	投诉.....	38
11.2.1	责任.....	38
11.2.2	书面规程.....	38
11.2.3	记录.....	38
11.2.4	产品评审.....	38
11.2.5	调查结果.....	39
11.2.6	投诉评审.....	39
11.2.7	召回通知.....	39
11.3	召回.....	39
11.3.1	总则.....	39
11.3.2	规程评审.....	39
11.3.3	通知.....	39
11.3.4	配送记录.....	39
11.3.5	标识.....	39

11.3.6	报告	40
12	自检（《欧盟良好制造规范》第 9 章）	40
12.1	原则	40
12.1.1	自检方案	40
12.2	自检审查	40
12.3	自检报告	40

1 前言

《欧盟指令 2001/83》将医用产品定义为以下任何物质或物质的组合：

- 用于治疗或预防人体疾病
- 可用于人体从而进行医疗诊断或者对人体生理机能进行恢复、纠正或改善

《欧盟指令 2001/83》要求按照《欧盟良好制造规范指南》和《欧盟指令 91/356EEC》中规定的良好制造规范（GMP）原则，对所有的医用产品制造进行控制。《欧盟良好制造规范指南》对每一个医用产品制造企业都宜建立的质量管理体系（QMS）原则作出了规定。《欧盟良好制造规范指南》分为 9 个章节，涵盖了质量管理体系的每一个方面。《欧盟良好制造规范指南》旨在确保对制造过程进行控制，从而确保按照相关上市许可证（MA）中规定的质量水平（如有要求）或者按照产品规格进行医用产品生产。

《欧盟良好制造规范指南》对传统医药产品制造与医用气体制造进行了区分，并且在附录 6 中描述了医用气体制造控制的质量管理体系的具体要素。除了《欧盟良好制造规范指南》正文的要求以外，附录 6 的要求也应得到遵守。

本文件的目的是协助医用气体行业对欧盟关于良好制造规范的法律法规的总体要求进行解释。本文件在结构上将《欧盟良好制造规范指南》附录 6 的具体要求纳入与医用气体制造有关的正文的各个部分，从而形成一项涵盖医用气体制造控制的质量管理体系要求的文件。如果《欧盟良好制造规范指南》的要求与医用气体制造无关，这些要求未被包括在本文件中。

因此，所有的医用气体制造企业都可采用本文件来建立质量管理体系，以确保按照杜绝患者风险的规格进行所有的医用气体制造。

本文件主要涉及医用气体制造和配送的质量要求。这些活动还应遵守亚洲工业气体协会的其它文件以及所有相关全国/国际法律法规中规定的所有其它相应的运行、安全和环保要求。

2 适用范围和目的

2.1 适用范围

本文件适用于所有的医用气体制造企业和医用气瓶充装企业。本文件涵盖气体企业现场的所有医用气体制造和配送以及医用气瓶充装，以确保符合相关药典标准和（如全国监管机构有此要求）相关上市许可证中规定的规格。如果医用气体被涵盖在全国监管机构签发的上市许可证中，上市许可证中规定的具体要求可取代本文件中规定的要求。

本文件并不涵盖在医院进行的医用气体制造和处理，这些活动应遵守全国法律法规。但是本文件的相关部分可用作这些活动的基础。

本文件的内容仅涵盖《欧盟良好制造规范指南》正文和附录 6 中规定的医用气体制造要求。本文件目前并不涵盖附录 15《确认和验证》、附录 16《合格人员检定和批次放行》、附录 17《参数放行》和附录 18《活性药物成分良好制造规范》中规定的具体要求。这些要求的某些方面被涵盖在本文件中（在本文件的正文中对这些方面进行引用）。

本文件规定了遵守《欧盟指令 2001/83》的要求所需的最低标准。对于本文件中规定的“应”实施的活动，在以下前提条件下可实施备选规程：

- 能够通过风险评估来证实备选方法至少提供了相同的保护水平以确保保持制成品的质量
- 将所有的风险评估形成正式文件
- 全国监管机构批准允许偏离《欧盟良好制造规范指南》的要求

某些全国监管机构界定了某些并未严格归入医用产品定义的医用气体（例如医疗器械气体）。虽然这些通常与医疗器械结合使用的气体未被严格归入《欧盟良好制造规范指南》的适用范围，但

是在本文件中，可采用相同的方式对这些气体和其它医用气体加以考虑。本文件的正文中关于医用气体制造、充装和配送的所有内容都应同样适用于所有的医疗器械气体。

2.2 目的

本文件的目的是向医用气体制造企业和医用气瓶充装企业提供一个关于建立质量管理体系从而对相关过程进行控制的综合指南。本文件可用于协助企业建立质量管理体系从而满足良好制造规范要求以及管理体系的其它要求（例如 ISO 9000 / 2000），而且还还可用作全国监管机构在药品检查过程中的指南。

3 定义

本文件中使用的术语定义如下：

应/必须	指明这是一项强制要求（按照法律法规或者被视为医用气体行业的最佳操作规范）。
宜/可	指明虽然这是一种实现某项要求的首选方法，但是如果备选方法至少可以按照相同的标准实现相同的要求，备选方法可取代首选方法。
良好制造规范	良好制造规范是质量保证（QA）的一个组成部分，旨在确保按照与医用气体的预定用途有关的质量标准以及上市许可证或产品规范要求的质量标准对医用气体进行前后一致的生产和控制。
医用气体	医用气体是指用于治疗或预防人体疾病或者用于人体从而进行医疗诊断或者对生理机能进行恢复、纠正或改善的气体。
医疗器械气体	医疗器械气体是指与医疗器械结合使用的不符合医用气体定义的气体。
上市许可证	上市许可证是指全国监管机构签发的关于允许某种医用气体在其管辖区域内上市的许可证（如《欧盟指令 2001/83EC》第 6 条所述）。 上市许可证的内容包括医用气体规格、制造方法、制造现场和供应方法（其中包括气瓶或容器规格、阀门闭合度、临床适应证和禁忌症以及使用注意事项）。 目前，并非所有的全国监管机构都要求所有的医用气体具有上市许可证从而允许医用气体在其管线区域内上市。
制造许可证	制造许可证是指全国监管机构签发的关于允许在特定现场制造规定的医用气体的许可证（如《欧盟指令 2001/83EC》第 40 条所述）。 制造许可证指明了可在特定现场制造和充装到气瓶中的医用气体、每一个现场的负责人的姓名以及（如全国监管机构有此要求）合格人员的姓名。
合格人员	合格人员（QP）是指负责在向患者供应医用气体之前对所有的医用气体进行最终检定的被指定人员（如《欧盟指令 2001/83EC》第 48 条所述）。 《欧盟指令 2001/83EC》第 49 条对合格人员所需资格进行了描述。 目前，并非所有的全国监管机构都要求所有的医用气体都由合格人员放行以供患者使用。

试验	除非另有规定，“试验”是指在制造或气瓶充装过程中的各个阶段对医用气体进行取样和分析或者验证制成品的规格符合上市许可证或产品规格的要求。
药典专论	药典专论是指《欧洲药典》规定的具体医用气体的规格和试验方法。
生产现场	生产现场是指制造许可证涵盖的所有散装医用气体生产现场。
制造现场	制造现场是指制造许可证涵盖的所有医用气瓶充装现场。
散装医用气体	散装医用气体是指直接向最终用户或医用气瓶充装现场供应并且在可供患者使用之前需要在最终用户或医用气瓶充装现场进行进一步加工的气体。

4 质量管理（《欧盟良好制造规范》第1章）

4.1 原则

持有相应制造许可证的所有医用气体制造企业或医用气瓶充装企业应确保它们生产的医用气体：

- 适于供患者使用的预定用途
- 符合上市许可证的要求（如有要求）
- 安全、达到适当的质量并且有效以避免对患者造成风险

实现这个质量目标是高层管理人员的责任，这个目标的实现需要企业所有级别上的各个部门工作人员以及企业的供应商和经销商的参与和承诺。

为了可靠地实现质量目标，应建立经过全面设计和正确实施的质量保证体系，将良好制造规范和质量控制（QC）原则纳入其中。质量保证体系应形成充分的文件并且应定期对质量保证体系的有效性进行监控。

应向质量保证体系的所有要素提供充分的资源（其中包括适任人员以及适当和充分的场地、设备和设施）。此外，如全国监管机构有此要求，所有的医用气体都应由合格人员正式放行以供患者使用。

《欧盟指令 2001/83》规定了制造许可证持有企业和合格人员的具体法定责任。

质量保证、良好制造规范和质量控制的基本概念是相互关联的。在本文件中对这些基本概念进行描述是为了强调指出它们的关系及其对医用气体制造和医用气瓶充装的生产和控制的重要性。

4.2 质量保证

质量保证是一个广泛的概念，涵盖了个别或共同对医用气体质量产生影响的所有事项。质量保证是确保医用气体符合与预定用途有关的质量要求的总体统筹安排。因此，在质量保证中纳入了良好制造规范的原则以及不在本文件适用范围内的其它因素。

医用气体生产和医用气瓶充装的质量保证体系应确保：

- 在医用气体生产和医用气瓶充装设备和规程的设计和开发过程中考虑到良好制造规范要求
- 对生产和质量控制运行作出明确规定并且采纳良好制造规范和良好实验室规范的原则
- 对管理责任作出明确规定
- 对原材料、包装材料和半成品进行所有必要的控制并且进行所有其它过程控制和验证

- 按照规定的标准操作规程（SOP）和个别工作指示，正确地对散装医用气体和充装医用气瓶进行加工和检验
- 如全国法律法规有此规定，在合格人员检定每一个生产批次是按照上市许可证中规定的规格以及关于医用气体生产、质量控制和放行的所有其它法律法规进行生产和控制之前，不对医用气体进行销售或供应
- 进行令人满意的安排以尽可能确保对医用气体进行适当的储存、配送和后续处理从而在有效期内保持气体质量和容器状况
- 实施自检和质量审查规程从而定期对质量保证体系的有效性和适用性进行评估
-

4.3 医用气体良好制造规范

良好制造规范是质量保证的一个组成部分，旨在确保按照与医用气体的预定用途有关的质量标准以及上市许可证或产品规范要求的质量标准对医用气体进行前后一致的生产和控制。

良好制造规范涉及医用气体生产、充装和配送的质量控制。

良好制造规范的基本要求是：

- 对所有的制造过程作出明确规定、根据经验对所有的制造过程进行系统化评审、确保所有的制造过程能够按照所需质量要求对医用气体进行前后一致的制造或充装，以确保符合医用气体规格
- 对制造过程的关键步序以及所有的重大过程变更进行验证
- 提供良好制造规范的所有必要设施，其中包括：
 - 经过适当培训的合格工作人员
 - 所有的运行活动所需的充分场地和空间
 - 适当的设备和设施
 - 正确的材料、容器和标签
 - 经过批准的标准操作规程和工作指示
 - 适当的制成品储存和配送方法
- 工作指示和标准操作规程采用明确的书面指示形式并且适用于相关设施
- 对操作人员进行关于规程实施的培训，并且对照形成文件的方案对操作人员进行能力考评
- 在医用气体制造和医用气瓶充装过程中进行手动或电子记录，这些记录应证实已采取标准操作规程和工作指示规定的所有步序并且医用气体数量和质量达到预期水平；对这些要求的所有重大偏离进行充分记录和调查
- 采用全面和可查阅的方式来保存提供了完整的批次历史的医用气体制造和配送记录，这些记录应充分和全面以确保在产品召回时进行批次追溯
- 医用气体储存和配送方法尽可能减轻质量风险。
- 实施一项关于从销售或供应中召回产品批次的系统
- 对上市产品投诉进行检查、对导致质量缺陷的原因进行调查并且对存在缺陷的产品采取相应的措施以防止再次发生这种情况

4.4 质量控制

质量控制是良好制造规范的一个组成部分，涉及医用气体取样、试验和规格。质量控制还涉及组织、文件和放行规程以确保进行必要的相关试验，并且确保在医用气体质量被判定为合格之前不将医用气体放行以供患者使用。

质量控制的基本要求是：

- 为原材料、包装材料、散装医用气体和充装医用气瓶取样、检验和试验提供充分的设施、经过培训的工作人员以及经过批准的规程以确保符合良好制造规范
- 由工作人员采用经过质量控制员批准的试验方法，对原材料、包装材料、散装产品和充装气瓶进行取样
- 对试验方法进行验证
- 进行手动记录或者采用记录仪进行电子记录，以证实实施了所有规定的取样、检验和试验规程；对所有的偏离进行充分记录和调查
- 散装医用气体和充装医用气瓶符合制成品定性和定量规格并且加以正确的标记
- 对原材料、散装医用气体和充装医用气瓶的检验和试验结果进行记录，应对照相关质量控制员指定的规格对这些记录进行正式评估，产品评估应包括对相关医用气体生产和充装文件进行评审以及对规程的所有重大偏离进行评审
- 由合格人员将每一个批次的散装医用气体或医用气瓶放行以供患者使用；如全国监管机构有此要求，由合格人员在供应之前对每一个批次的散装医用气体或医用气瓶进行检定，以确认符合上市许可证和产品规格的要求

5 工作人员（《欧盟良好制造规范》第2章）

5.1 原则

建立和保持一个合格的质量保证体系以确保正确的医用气体生产和医用气瓶充装有赖于工作人员。因此，必须提供充分的经过培训的合格工作人员执行医用气体生产和医用气瓶充装涉及的所有任务。应保存记录以证实个人清楚地了解他们的具体责任。

参与医用气体制造和组装的所有工作人员都应接受与他们的培训需求和责任有关的初步培训和持续培训。尤其应在他们对良好制造规范的了解方面对他们进行培训和评估，并且确保他们了解他们的职能的重要性以及不符合规程的医用气体对患者造成的潜在危害。

5.2 总则

5.2.1 工作人员要求

医用气体制造企业和医用气瓶充装企业应提供充分的具有必要资格和实践经验的工作人员来实施所有的作业。任何个人承担的责任都不应过于笼统，以免对向患者供应的气体质量造成任何风险。

5.2.2 组织结构图

医用气体制造企业和医用气瓶充装企业应编制一个组织结构图，对整个组织的报告结构进行详细描述。对于担任负责人的所有工作人员，应将他们的具体职责记录在他们的书面岗位描述中，而且他们应充分有权去履行他们的责任。可将这些职责委派给指定的合格代表。参与良好制造规范的应用和控制的工作人员的责任不应存在缺口或重叠。

5.3 关键工作人员

5.3.1 责任

制造许可证持有企业应在每一个制造现场：

- 指定一名生产负责人

- 指定一名质量控制负责人

通常这些关键岗位宜由全职工作人员担任。在某些情况下，制造许可证指定的人员可能并不在现场常驻，但是他们仍然应对生产和/或质量控制承担总体责任。

生产主管和质量控制主管必须相互独立。在大型组织中，指定的生产主管或质量控制主管可能有必要将他们的某些责任委派给另一名适当的合格人员。

如全国监管机构有此要求，每一个现场还应指定一名合格人员，负责所有的散装医用气体或充装医用气瓶在向患者供应之前的最终放行。《欧盟指令 2001/83 EC》对合格人员的职责进行了描述。

5.3.2 独立性

质量控制与生产的相互独立程度是质量控制有效运行的基础。质量控制员应有权防止任何不符合规格的医用气体制成品被供应给患者使用。

5.3.3 生产负责人

生产负责人通常负责：

- 确保医用气体制造和医用气瓶充装符合上市许可证中规定的经过批准的规程（如有要求）从而符合规定的质量
- 确认其控制下的设备和场地得到正确的维护
- 确保完成相应的过程验证
- 确保对其部门的工作人员进行所需的初步培训和持续培训并且根据已确定的培训需求对培训进行调整
- 确保完成所有商定的自检方案而且采取相应的措施以纠正所有已确定的不符合项

5.3.4 质量控制负责人

质量控制部门主管通常负责：

- 将原材料、包装材料、散装半成品和制成品判定为合格或不合格
- 对批次记录进行评估
- 确保进行所有必要的试验
- 对规格、取样指示、试验方法和其它质量控制规程进行审批
- 对所有的代工分析进行审批和监控
- 对其部门、场地和设备的维护进行检查
- 确保完成相应的质量控制验证
- 确保对其部门的工作人员进行所需的初步培训和持续培训并且根据培训需求对培训进行调整

5.3.5 共同责任

生产负责人和质量控制负责人通常涉及某些与医用气体质量有关的共同履行的责任。

这些责任包括：

- 对书面规程和其它文件（其中包括修改）进行审批
- 规程验证
- 培训
- 对材料和产品的储存和配送条件进行指定和监控

- 保存记录
- 对良好制造规范要求的遵守进行监控
- 对规程或设备（其中包括所有的相关验证）的所有变更进行控制

5.3.6 合格人员

如全国监管机构有此要求，合格人员的责任应包括：

- 确保按照相关指令和上市许可证，对每一个批次的散装医用气体或充装医用气瓶进行生产和试验/检查
- 在登记簿或等同的文件上，在进行作业时并且在任何放行之前，检定每一个生产批次都符合《欧盟指令 2001/83 EC》的规定
- 对规格、取样指示、试验方法和所有其它质量控制规程进行审批
- 核实已完成相应的验证
- 核实已对其部门的工作人员进行所需的初步培训和持续培训并且根据培训需求对培训进行调整
- 对供应商和材料进行审批和监控
- 对承包制造商进行审批和监控
- 在接到任何关于产品不合格的通知时，决定召回可能存在缺陷的制成品并且在调查和跟进过程中提供协助（如有必要）

合格人员必须符合《欧盟指令 2001/83 EC》中规定的资格要求，并且应永久和持续处于制造许可证持有企业的控制下以履行这些责任。

可将合格人员的责任委派给另一名具有相应经验的合格人员。

负责医用气体放行的合格人员应具有医用气体生产和控制的详尽知识。

5.4 培训

医用气体制造企业和医用气瓶充装企业应为在生产区域或实验室中履行其职责的所有工作人员（其中包括技术人员、维修人员和清洗人员）以及其活动可能对产品质量产生影响的其他工作人员提供培训。

除了关于医用气体良好制造规范理论和实践的基本培训以外，新聘工作人员还应接受与分配给他们的职责有关的培训。

还应提供持续培训并且应定期对持续培训的实际有效性进行评估。

应制订全体工作人员的培训方案并且获得生产主管或质量控制主管（视情况而定）的批准。应保存培训记录。

5.4.1 危险区域

应为涉及污染危险或者对有毒材料进行处理的区域中的工作人员提供特定培训。

5.4.2 访客

访客或未经培训的工作人员不宜进入生产和质量控制区域。如果无法避免这种情况，宜对访客或未经培训的工作人员进行密切监督并且事先向他们提供相应的信息（尤其是关于个人卫生和规定的防护服的信息）。

5.4.3 质量保证培训

在培训过程中，作为整体培训方案的组成部分，应对质量保证概念以及能够对质量保证概念的理解和实施加以改进的所有措施进行充分讨论。

5.5 防护服

由于安全原因，进入制造区域的每一个人都应配备与将进行的作业有关的适当的防护服。

在对医用气瓶阀门进行处理时，工作人员应佩戴手套。

5.6 个人卫生

应向工作人员提供与所有的生产和质量控制区域分开的饮食或吸烟设施。这些设施宜包括饮食和吸烟材料的储存设施。应在制造区域或者产品可能受到不利影响的所有其它区域中禁止任何不讲卫生的行为。

6 场地和设备（《欧盟良好制造规范》第3章）

6.1 原则

必须对医用气体制造和医用气瓶充装的场地和设备进行选址、设计、建造、调整和维护，使之适于所有的相关作业。场地布局和设计必须尽可能减轻出错风险、可对设备进行有效的清洗和维修并且避免对产品质量产生不利影响。

医用气体制造和医用气瓶充装通常是在封闭管道、容器和储槽中进行的。因此，如果对设备进行适当的试运行并且将设备保持在适当的运行条件下，产品造成的环境污染处于最低水平。但是，如果不同的气体通过管道互连，同时没有采取任何适当的回流防护措施而且没有正确地实施经过验证的适当规程，可能存在与其它气体的交叉污染风险。

6.2 场地

场地应提供充分的医用气体制造、充装、试验、检查和储存空间以避免混合风险。场地应保持整洁从而促进有序的工作，场地应提供充分的空间以确保在充分隔离的情况下正确地储存气瓶。

6.2.1 维修

应按照形成文件的预防性维修方案，定期对场地和设备进行仔细清洁和维护。维修作业应避免对医用气体质量造成任何危害，应按照书面规程进行维修作业。

6.2.2 未经授权擅自进入

应采取步骤以防止未经授权的人员擅自进入生产、气瓶充装、储存和质量控制区域，严禁不在这些区域中工作的人员进入这些区域。

6.3 制造区域 — 生产

6.3.1 位置

除非采取了特殊预防措施，否则生产设备的位置应远离所有不相容的活动（例如产生化学或生物排放物的活动）。

6.3.2 储存区域

如果原材料在使用前被储存，应将原材料储存在避免污染并且对变质进行控制的环境中。

6.4 制造区域 — 气瓶充装

6.4.1 布局

用于医用气瓶充装的场地布局宜提供一个贯穿整个区域的流程，按照与气瓶充装作业顺序对应的逻辑顺序将在各个区域中进行的每一个气瓶充装步序联系起来。气瓶充装区域应具有充分的空间以及有序的布局，从而为不同的气体以及不同的气瓶尺寸（在适用的情况下）提供分开的划定区域。

图 1 — 典型的医用气瓶充装设施布局显示了一个典型的装置布局。

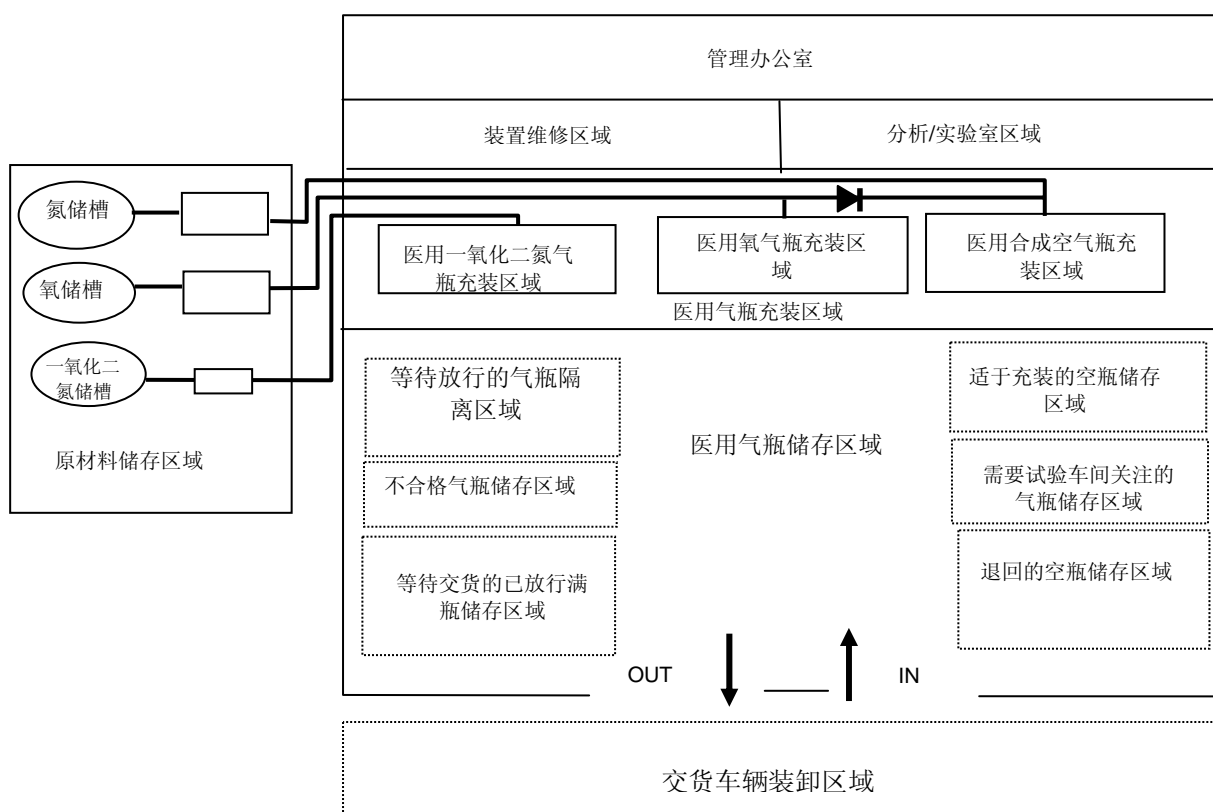


图 1 — 典型的医用气瓶充装设施布局

6.4.2 隔离区域

宜在一个与非医用气体分开的区域中进行医用气体充装，而且不宜在这些区域之间对气瓶进行互换。在特殊情况下，如果采取了特殊预防措施并且进行了必要的验证以避免对医用气瓶和非医用气瓶进行混淆，可在相同的区域中采用阶段性充装原则。

6.4.3 检验和试验区域

医用气瓶检查、试验和维修设施的设计和布局应避免气瓶混合或污染。

6.4.4 照明

必须在气瓶充装区域中提供充分的照明条件（尤其是在进行目测在线控制的区域中）。

6.4.5 过程控制

如果不会对医用气体生产和医用气瓶充装造成任何风险，可在生产和充装区域中进行过程控制。

6.5 储存区域 — 气瓶充装

医用气瓶储存区域应具有足够的空间和容量，以确保有序的储存、为现场充装的不同气体提供可明确识别的隔离区域并且对储存气瓶的状态进行区分。

用于实现不同隔离水平的方法的选择取决于总体运行的性质、范围和复杂性。可采用地标线、隔断、围栏、标签、标牌或其它适当的方式对储存区域进行标识。

6.5.1 布局

应对气瓶储存区域进行明确标识并且进行适当的隔离，以便在各个阶段之间对特定的气瓶进行区分，其中包括：

- 空瓶储存区域 — 可将客户退回的气瓶在气瓶分拣之前储存在这个区域中
- 空瓶分拣区域 — 可在这个区域中将气瓶分为适于再充装的气瓶和要求在再充装之前进行法定试验或校正的气瓶
- 适于再充装的空瓶储存区域
- 等待质量控制和正式放行的充装气瓶隔离区域
- 已放行满瓶储存区域
- 不合格气瓶储存区域

6.5.2 储存区域防护

应将所有的气瓶都储存在指定的储存区域中，储存区域最好设有遮盖物并且避免受到极端天气条件和环境温度的影响。储存区域必须保持清洁、干燥、良好通风并且不存在可燃材料，以确保气瓶保持清洁直至投入使用。

6.5.3 库存周转

为了确保批次隔离，应对医用气瓶进行有序储存，同时对不同的气体以及满瓶/空瓶进行充分的隔离。储存布置必须提供适当的库存周转，以确保在先进先出的基础上向客户供应气瓶。

6.5.4 不合格气瓶储存

应为不合格、被召回和被退回的医用气瓶提供不同的划定区域。

6.5.5 标签储存

气瓶标签和包装说明书（患者信息页）是合格医用气体产品所必需的，应特别注意这些材料的安全储存。

6.5.6 储存防护

应对气瓶进行适当的防护，以免气瓶在储存和运输过程中受到不利天气条件的影响。如果在较低的环境温度条件下可能发生相位分离，应对混合气进行专门的储存和运输安排，以确保在供患者使用时对医用混合气进行正确的混合。

6.6 质量控制区域

医用气体质量控制区域布局应提供充分的气瓶储存空间以避免样瓶混合或交叉污染。应为所有的医用气体样瓶和相关记录提供充分和适当的储存空间。

6.6.1 环境受控区域

如果需要将分析设备保存在受控环境中，只有在这种情况下才要求提供进行医用气体试验的实验室。

6.6.2 区域隔离

制成品分析区域宜与生产区域分开，除非分析设备被安装在医用气瓶充装点。

6.7 辅助区域

6.7.1 休息区域

休息室应与生产、气瓶充装、质量控制和储存区域分开。

6.7.2 盥洗区域

盥洗区域和更衣设施应便于进入并且根据适当的使用人数进行设计。这些盥洗设施不应与生产、气瓶充装、质量控制或储存区域直接相通。

6.7.3 维修区域

维修车间宜尽可能与生产和气瓶充装区域分开。如果将零件和工具储存在生产区域中，宜将它们存放在专用储物间和储物柜中。

6.8 设备

应对所有的制造、气瓶充装和医用气体分析设备进行设计、确认、校准和维护，使之适于预定用途。

6.8.1 维修和清洗

维修作业不应对生产的医用气体或充装到气瓶中的医用气体质量产生不利影响。

制造和气瓶充装设备的设计宜确保方便和有效的清洗和抽空以脱除所有的内部污染物。如果要求专门对管道或设备进行清洗，应对系统进行设计以确保能够在使用之前方便地脱除所有的残留清洗材料。必须提供关于所有设备的吹扫和清洗方法的详细书面规程。

还应对这些系统进行设计以避免任何颗粒物进入制成品。

6.8.2 材料选用

制造和气瓶充装设备不应对制成品造成任何危险。与产品接触的设备零件的反应性、添加性或吸收性不得对产品质量产生影响和造成危险。

其中特别包括在引燃时（例如在绝热压缩条件下）产生有毒气体的卤化材料。

6.8.3 校准

对于用于设备测量、称量、记录和控制的关键仪表，应规定具体的校准周期（采用经过验证的适当方法）。必须按照规定的间隔时间对所有的关键仪表进行校准和检查。应保存所有校准试验的详细记录（其中包括校准前后值）。

6.8.4 标记

应对固定管道进行明确的标记（视情况而定），指明管道的内含物以及气体流动方向。

6.8.5 存在缺陷的设备

应对存在缺陷的设备进行明确的标记并且应尽快将这些设备从制造、生产或实验室区域撤除。

6.9 设备 — 散装气体生产

6.9.1 装置隔离

如果非医用气体质量至少等同于医用气体质量，可同时制造非医用气体和医用气体（例如在空分装置中）。

6.9.2 空气过滤

在空分装置中，如果大气空气被用作原材料，应在进口点对大气空气进行过滤从而限制进入空分装置的颗粒物。

6.9.3 受控条件

如果制造装置需要在特定温度或压力条件下运行，应对管道进行设计和试验以确保保持关键装置控制条件。

6.9.4 设备 — 医用气瓶充装

6.9.5 气瓶充装汇流排

医用气瓶充装汇流排应专用于单一医用气体或者由不同浓度的医用气体组成的特定混合气。

汇流排应配备仅与特定气体或混合气的阀门对应的充装接头，以确保无需转接器即可将正确的容器接入汇流排（特定气瓶和容器阀门接头的使用需要遵守国际或国家标准）。有必要确保将正确的气体充装到正确的容器中。

如果同一个医用气瓶阀门被用于多种医用气体，应采取进一步的预防措施以确保将正确的气体充装到气瓶中。

应将正在充装的气体或混合气名称标注在每一个医用气瓶充装汇流排上。

6.9.6 医用气瓶

按照国际/全国法律法规，医用气瓶应是专用的并且具有相应的技术特征。应按照国家标准和相关上市许可证（在适用的情况下），正确地对气瓶进行标记和涂装。

6.9.7 共用充装系统

应避免在非医用气瓶充装区域进行医用气瓶充装，并且避免不使用医用气瓶充装设备进行医用气瓶充装。如果采用专用医用气瓶充装设施不可行并且在全国法律法规允许的特殊情况下，可采用阶段性充装原则，在非医用气瓶充装设备上进行医用气瓶充装。在这种情况下，充装区域在阶段性充装过程中应专用于医用气瓶充装，并且应实施相应的试验和规程以避免产品受到非医用气体的污染而且充装气瓶符合相关规格。应在阶段性充装过程中保持良好制造规范标准。

供应医用气体充装区域的充装管线宜为专用管线。但是，如果两种产品有必要使用共用设施，应采用经过验证的方法以避免在供应非医用气体充装区域的所有管线中发生回流，从而防止可能在非医用气瓶中回流的杂质对医用气体造成污染。

6.9.8 管线互连

除了经过验证的自动化充装过程以外，不同气体的输送管线之间不应直接互连（除了医用混合气充装系统以外）。

6.9.9 非自动化充装系统

如果没有用于医用混合气充装的自动化充装过程，应实施形成文件的规程以证实正确和前后一致地对混合气进行充装并且在所有其它气瓶充装过程中都没有发生回流。

6.10 设备 — 散装医用气体储存和运输

6.10.1 储槽

储槽和移动式交货槽车应专用于一种气体。储槽或移动式交货槽车中储存的气体质量必须加以明确规定并且至少应达到医用气体质量标准。储槽和交货槽车应配备特定的产品接头，用于将产品输送到其它储槽或槽车中，以防止将错误的气体输送到储槽中。

6.10.2 共用储槽

在当地法律法规允许的情况下，如果非医用气体质量至少等同于医用气体质量，可将散装医用气体和非医用气体储存在同一个批次或散装储槽中。

6.10.3 共用交货车辆

在当地法律法规允许的情况下，如果非医用气体质量至少等同于医用气体质量，可采用同一辆槽车运输低温液化医用气体和非医用气体。此外，必须安装经过验证的回流防护装置以防止非医用产品在产品输送过程中从客户储槽反馈到槽车中。

在槽车被用于交付液化气体的情况下，如果双软管充装系统被用于槽车与储槽之间的压力平衡，应采取以下措施：

应在交付任何非医用气体之前交付医用气体，以确保医用和非医用客户储槽之间无交叉污染；或者

在槽车卸车之前，对交付给医用客户的气体测定值进行监测。试验规程需要考虑到可能存在的污染物以确认产品质量没有受到影响。

如果采用这种交货系统，需要实施一项规程，对来自非医用客户的潜在污染物进行评估，并且需要在槽车再充装进行医用交货之前实施某些规程，以确保槽车没有受到任何潜在污染物的污染。

7 文件（《欧盟良好制造规范》第4章）

7.1 原则

良好的文件是散装医用气体生产和医用气瓶充装的所有质量保证体系的一个必备要素。明确的书面文件能够防止口头沟通错误并且对批次历史进行追溯。必须对规格、标准操作规程、工作指示和记录进行控制并且向所有相关工作人员提供这些文件（书面或电子格式）。

所有的书面文件都应清晰并且没有错误。

7.2 总则

7.2.1 原材料

应按照相关上市许可证或所有其它相关法律法规中规定的相应标准来制订散装医用气体生产和医用气瓶充装涉及的所有原材料规格。和所有的散装原材料一样，应按要求将用于医用气体供应的气瓶、低温容器、阀门、标签和散页印刷品详细内容包括在规格中。

这些规格应用作所有原材料控制的质量控制系统中的所有质量评估的基础。

7.2.2 工作指示

所有的工作指示都应对生产过程和医用气瓶充装规程的具体步序作出详细规定。

7.2.3 标准操作规程

标准操作规程应指明将使用的所有原材料，并且对所有设备清洗作业的具体要求、具体的个人防护装备要求、取样和试验频率以及所有的设备运行过程要求作出详细规定。

7.2.4 批次记录

批次记录应提供关于生产的每一个批次的散装医用气体或者充装的每一个批次的医用气瓶的历史。这些批次记录宜包括与制成品质量有关的所有详细信息。

应对批次记录进行设计，以确保医用气体制造和医用气瓶充装涉及的所有可记录的重要活动都提供了每一个界定批次的可追溯性。所有的批次记录都应由质量控制员签字并且注明日期。

7.2.5 文件控制

应对所有的文件进行设计、编制、评审、注明日期、分发和控制从而遵守制造许可证、上市许可证和所有其它相关法律法规的具体要求。

应对所有的标准操作规程、工作指示和规格进行控制，以确保仅提供现行版本以供参考。

文件控制规程应确保仅提供文件的现行版本并且销毁所有被取代的文件。

复印文件应清晰。在从主文件中对任何工作文件进行复制时，应避免在复制过程中产生任何错误。

7.2.6 文件审批

医用气体生产和医用气瓶充装涉及的所有文件都应由质量控制员进行审批、签字并且注明日期。

7.2.7 文件设计

必须对文件进行设计，以确保对文件的性质和目的加以明确界定并且文件含有具体的标题和界定的内容。文件版面宜有序以确保可方便地对信息进行审查。

7.2.8 文件评审

应定期对文件进行评审和更新，从而反映出现行有效的工作指示、标准操作规程和规格（如上市许可证有此规定）。

7.2.9 数据输入

如果要求在文件中输入数据，字迹应清晰并且无法擦除。应提供充分的空白处以便数据输入。

在进行每一项质量控制检查或采取每一项质量控制措施时，应编制记录，记录编制方式应确保与医用气体生产和输送以及医用气瓶充装有关的所有重要活动对每一个批次都具有可追溯性。

7.2.10 更改

在对受控文件或数据记录上的条目进行更改时，应签字并且注明日期。在进行更改之后，应能够查阅更改前的原始信息，而且应在相应的情况下对更改原因进行记录。

7.2.11 记录保存

如果全国监管机构规定了有效期的截止日期，应在制成品有效期的截止日期后至少一年的期间内保存批次记录。

应在有效期的截止日期后一年的期间内（如果规定了有效期的截止日期）以及检定日期后至少五年的期间内保存关于批次记录的所有质量控制文件。这些文件还应包括所有其它相关原始数据（例如实验室笔记簿或生产记录）。

7.2.12 电子记录

如果对数据进行电子记录，应制订关于系统验证的详细规程并且定期对记录的准确性进行检查。如果对数据进行电子记录，应只有经授权人员才能在计算机中输入或修改数据，而且应对改动或删除进行记录。系统应采用密码或其它方式对系统访问权进行限制，并且由质量控制员对与装置的正确性有关的所有关键数据的输入结果进行独立检查以确保装置受控。

应采用一个可靠的备份系统对电子存储的批次记录进行保护。尤其需要确保在批次记录的保存期内随时可提供所有的数据。

7.2.13 连续过程

对于连续过程，必须对批次进行界定并且与散装气体分析频率联系起来。

7.3 规格

7.3.1 总则

所有的原材料（其中包括散装医用气体、包装材料和医用气体制成品）都应有经过批准并且注明日期的规格。在相应的情况下，原材料和散装产品也应有相应的规格。

7.3.2 原材料和包装材料

用于医用气体生产或医用气瓶充装的原材料和包装材料规格应包括（视情况而定）：

- 关于所有的原材料和包装材料的描述，其中包括：
 - 原材料的化学式
 - 指定名称
 - 每一种组分的内部参考编码
 - 原材料的相关药典专论（如有相关规定）
 - 材料的原始生产商和经过批准的供应商
 - 产品标签样本
 - 原材料的详细取样和试验方法（其中包括所有规定的分析规程和设备）
 - 原材料的定性和定量试验要求以及验收极限
 - 储存条件和注意事项

7.3.3 散装医用气体

在以下情况下，散装医用气体应有相应的规格：

- 采购散装医用气体用于制成品生产
- 发运散装医用气体用于客户供应
- 比照散装医用气体用于制成品评估

散装医用气体规格应包括（视情况而定）：

- 化学式
- 指定名称
- 所有的参考编码
- 关于散装医用气体的药物剂型的描述
- 散装医用气体的详细取样和试验方法（其中包括所有规定的分析规程和设备）
- 散装医用气体的定性和定量试验要求以及验收极限
- 所有的储存条件和搬运注意事项
- 再次检查之前的最长储存期

7.3.4 医用气体制成品

医用气体制成品规格应包括：

- 产品的指定名称
- 相关药典专论（如有规定）
- 每一种组分的化学式和浓度（在相应的情况下）
- 关于制成品的药物剂型的描述
- 关于气瓶、低温容器和出口阀门的所有相关详细信息
- 制成品的详细取样和试验方法（其中包括所有规定的分析规程和设备）
- 制成品的定性和定量试验要求以及验收极限
- 产品标签样本和患者信息页（在相应的情况下）
- 所有的储存条件和搬运注意事项

- 制成品的有效期（如在上市许可证中对此作出了详细规定）

7.3.5 医用气瓶

用于储存和配送压缩或液化气体或冷冻液化气体的医用气瓶规格应包括：

- 气瓶的水容量以及与相应的医用气体有关的体积含量
- 气瓶的设计规范、设计压力和最高工作压力
- 气瓶的结构材料
- 与气瓶的预定气体用途有关的色码
- 气瓶的物理尺寸
- 所有的内部清洁度要求（其中包括清洗方法以及新的气瓶和经过再试验的气瓶的验收极限）
- 法定定期检查要求
- 经过批准的供应商和再试验设施

7.3.6 医用气瓶阀门

用于储存和配送压缩、液化或冷冻液化医用气体的医用气瓶安装的气瓶阀门规格应包括：

- 气瓶阀门的结构材料、用于制造气瓶阀门的每一种材料的兼容性以及与气瓶阀门的预定用途有关的医用气体
- 气瓶阀门的设计规范、设计压力和最高工作压力
- 关于批准阀门投用的试验标准以及所有的维修要求
- 进口和出口接头（视情况而定）以及相应的阀门出口标准（如果在全国或国际标准中对此作出了规定）
- 经过批准的操作方法
- 经过批准的供应商和再试验设施（在相应的情况下）

7.3.7 医用气瓶标签和患者信息页

印制气瓶标签和患者信息页规格应包括：

- 气瓶标签和患者信息页材料（其中包括关于印墨、胶粘剂以及所有的防护层的详细信息（在相应的情况下））
- 关于印制文本的详细信息（其中包括版本控制编号），应随规格留存印制材料的现行版本的一份样本
- 经过批准的供应商

7.3.8 医用气体储槽

用于储存和配送冷冻液化气体的医用气体储槽规格宜包括：

- 储槽的水容量以及与相应的医用气体有关的体积含量
- 储槽的设计规范、设计压力和最高工作压力
- 储槽的结构材料
- 储槽的物理尺寸
- 所有的内部清洁度要求（其中包括清洗方法以及新的储槽和经过再试验的储槽的验收极限）
- 法定定期检查要求
- 经过批准的供应商以及维修和再试验设施

7.4 规程和工作指示

7.4.1 总则

每一种医用气体生产和医用气瓶充装都应有经过正式批准的生产方法、标准操作规程和工作指示。生产方法、标准操作规程和工作指示应符合相关上市许可证的要求（如有要求），并且被包括在与每一种医用气体有关的文件中。

7.4.2 散装医用气体生产规程

每一种散装医用气体都应有形成文件的生产方法以及详细的标准操作规程。

这些规程应包括：

- 产品名称、规格和药物剂型
- 所有的原材料清单及其相关规格
- 关于加工地点以及使用的主要设备的说明
- 关于装置的预期产率的说明（在相应的情况下）
- 产品质量验收分析极限

7.4.3 散装医用气体生产工作指示

每一种散装医用气体制造和加工都应有经过正式批准的分步工作指示。

这些工作指示通常应包括：

- 用于准备制造设备的生产方法（其中包括所有的清洗或校准要求）
- 详细的分步加工指示（其中包括原材料、工艺温度、压力和流率以及管道配置检查）
- 过程分析控制或试验以及相应的验收极限
- 关于产品散装储存的所有要求

7.4.4 医用气瓶充装规程

每一种医用气体的气瓶充装都应有形成文件的生产方法以及详细的规程。

这些规程应包括：

- 关于每一种医用气体的具体气瓶充装设备的详细信息
- 用作气瓶充装过程中的原材料的散装医用气体的检查项目
- 医用气瓶的所有预处理要求
- 医用气瓶的充装前检查要求
- 过程质量控制要求
- 充装批次的界定
- 充装医用气瓶的标记要求（其中包括与产品的可追溯性有关的所有批次标记要求）
- 制成品分析试验方法以及验收极限
- 医用气瓶正式放行规程
- 充装医用气瓶的所有储存和搬运要求

7.4.5 医用气瓶充装工作指示

每一种（每一个）：

- 医用气体
- 气瓶种类
- 气瓶尺寸

都应有经过正式批准的分步工作指示。

这些工作指示应通常包括：

- 医用气体名称
- 医用混合气的成分（在适用的情况下）
- 待充装气瓶的尺寸（参考编码或者充装气瓶的体积含量或重量含量）
- 构成一个批次的气瓶数量
- 气瓶标签以及批次和有效期标签样本，指明宜将标签装设在什么位置
- 注意事项（其中包括对气瓶充装管线进行初步吹扫以确保用于气瓶充装的气体符合充装气瓶规格）
- 所有的过程质量控制检查以及相应的验收极限
- 所有的充装后质量控制试验以及相应的验收极限
- 关于最终包装作业的描述（其中包括安装防篡改密封）

7.4.6 散装医用气体供应规程

每一种散装医用气体都应有形成文件的方法和详细规程。

与每一种医用气体有关的这些规程应包括：

- 产品名称以及规格、药典专论和药物剂型
- 经过批准的散装医用气体规格
- 关于经过批准的散装医用气体装车地点以及使用的设备的说明
- 制成品分析试验方法以及相应的验收极限

7.4.7 散装医用气体供应工作指示

每一种散装医用气体供应都应有经过正式批准的分步工作指示。

这些工作指示应通常包括：

- 散装医用气体名称
- 用于散装医用气体配送的槽车尺寸（体积含量或重量含量）
- 槽车装卸注意事项（其中包括在槽车装车过程中对槽车及其充装管线进行初步吹扫以及在槽车卸车过程中对输送软管进行吹扫，以确保作为原材料输送到气瓶充装现场储槽或客户储槽中的散装医用气体符合制成品规格）
- 关于过程质量控制检查的详细信息以及相应的验收极限
- 关于所有的充装后质量控制试验的详细信息以及相应的验收极限

7.5 批次记录

7.5.1 散装医用气体制造批次界定

散装医用气体通常是连续生产的，并且要求对散装医用气体质量进行连续监测。这与医药产品制造的正常批次概念是不一致的。

可将散装医用气体的一个批次界定为：

- 输送到一个散装储槽中的产品 — 在这种情况下，产品被界定为一个均质批次
- 从一个散装储槽输送到一辆散装气体槽车中的产品 — 在这种情况下，槽车的内含物被界定为一个均质批次

7.5.2 连续生产批次记录

对于连续生产，批次记录应仅参照已进行的过程质量控制检查。如果散装产品是以界定的批次进行生产的，每一个加工批次都应保存一份批次记录。

批次记录应以当前经过批准的制造规程和加工指示的相关部分作为基础。应对这些记录的编制方法进行设计以避免抄录错误。应在批次记录上对批次标识号进行记录。

7.5.3 生产批次数据

在散装医用气体制造过程中，应在批次记录上对相关制造信息和质量控制结果进行记录。应在进行每一项试验或采取每一项措施时，对信息进行手动或电子记录。一旦完成批次制造，应在批次记录上签字并且注明日期从而指明加工作业负责人对产品符合规格表示同意。

散装医用气体制造的批次记录应包括（视情况而定）：

- 制造现场名称
- 气体名称
- 开始生产散装气体的时间以及完成批次制造的时间；如果通过一个采用自动化过程的连续过程进行散装医用气体生产，这可能是一项无关的要求
- 操作人员/对散装气体生产的每一个阶段进行检查的负责人的姓名
- 批号
- 一份关于所有过程质量控制检查结果的记录以及进行这些检查的负责人的姓名
- 关于在制造过程中遇到的所有具体问题的详细信息以及关于允许偏离制造配方和加工指示的经过签字的批准

7.5.4 气瓶充装散装气体供应

在散装医用气体被添加到储槽中（用于医用气瓶充装）时，由于储槽中仍然存在以前批次中的残留产品，因此批次标识的连续性中断。一旦完成输送，应将储槽的内含物再界定为一个批次。

医用气瓶充装允许界定充装批次标识从而进行批次放行。

7.5.5 气瓶充装批次记录

应对充装的每一个批次的气瓶编制一份气瓶充装批次记录。

在气瓶充装过程中，应在采取每一项措施或进行每一项试验时，对相关批次信息进行手动或电子记录。

与充装的每一个批次的气瓶有关的记录中包括的数据必须确保每一个充装气瓶可追溯到相关充装作业的重要方面。

应将以下信息输入批次记录（视情况而定）：

- 产品名称
- 充装作业日期和时间
- 使用的充装站
- 使用的设备
- 气体或者混合气中的每一种气体的名称和规格
- 已实施的充装前作业
- 充装前后的气瓶数量和尺寸
- 充装作业人员姓名
- 每一个重要步序（例如管线清理、接收气瓶和清空气瓶）的操作人员的姓名
- 确保在标准条件下进行正确充装所需的关键参数
- 质量控制试验结果以及基准气体规格和校准检查结果（如果在每一项试验之前对试验设备进行校准）
- 确保已对容器进行充装的相关检查结果
- 批次代码标签样本
- 关于所有问题或异常事件的详细信息以及关于允许偏离充装指示的经过签字的批准
- 充装作业监督负责人签字并且注明日期从而指明对产品符合规格表示同意
- 关于所有不符合项以及已采取的相应纠正措施的记录

在完成批次记录之后，批次记录应由气瓶充装负责人签字并且注明日期。

7.5.6 散装医用气体批次记录

应根据经过批准的现行散装医用气体生产和散装医用气体槽车充装规程，对每一次散装医用气体供应都保存一份批次记录。

应对散装医用气体批次记录进行设计以避免抄录错误。

与每一个批次的散装医用气体有关的记录中包括的数据必须确保每一个批次可追溯到相关充装作业的重要方面。

在散装气体槽车充装过程中，应在采取每一项措施时对以下信息进行手动或电子记录：

- 充装现场
- 用于低温气体槽车充装的装车汇流排和储槽
- 正在装车的散装气体名称
- 散装气体槽车装车作业中的每一个中间步序的开始时间
- 操作人员/散装气体槽车装车作业的每一个步序负责人的姓名
- 正在装车的散装医用气体的批号和/或分析控制编号
- 所有的过程质量控制测量结果以及进行过程质量控制测量的人员的姓名
- 散装气体槽车充装数量（体积含量或重量含量）
- 关于所有不符合项以及已采取的相应纠正措施的记录

在完成批次记录之后，批次记录应由散装气体槽车充装作业负责人签字并且注明日期。

7.6 其它记录

7.6.1 趋势分析

对于某些数据（例如过程分析试验结果、装置产率和制成品试验），建议应采用可进行趋势评估的方式对记录进行保存。

7.6.2 取样规程

所有的原材料、半成品和制成品取样都应有经过验证的书面规程。

规程应包括：

- 取样批准人
- 用于取样的方法和设备
- 取样数量
- 关于避免样本材料污染或变质的注意事项

7.6.3 过程控制

所有的过程控制试验都应有经过验证的书面规程，对采用的试验方法和设备进行描述。

应在批次记录中对进行的所有过程控制试验进行记录。

7.6.4 放行和不予放行规程

对于原材料和半成品以及（如全国法律法规有此要求）由合格人员进行的制成品销售放行，应制订书面放行和不予放行规程。

7.6.5 批次配送记录

应保存每一个批次的产品配送记录以便在必要时将批次召回。

宜实施一个系统以确保气瓶和阀门的可追溯性以及散装医用气体和充装医用气瓶的可追溯性。

7.6.6 记录

应制订关于以下方面的书面规程并且对已采取的措施或作出的结论进行记录：

- 制造和充装设备验证
- 设备维修、清洗和校准
- 操作人员培训
- 个人防护装备要求
- 投诉
- 产品召回
- 退货

8 生产（《欧盟良好制造规范》第5章）

8.1 原则

医用气体生产和医用气瓶充装作业应实施必须符合良好制造规范原则的规程，以确保按照相关制造许可证和上市许可证（按照全国监管机构的要求），生产达到所需质量的散装和瓶装医用气体。

对于医用气体，一个批次被界定为经过一个或一系列过程的原材料或制成品的既定数量，这些原材料或制成品被确定为均质。

对于散装医用气体生产，一个批次通常涉及制成品的某个数量。这个数量可以是输送到散装医用气体储槽中的气体的既定数量或者装入散装医用气体槽车从而向客户交付的气体的既定数量。对于医用气瓶，一个批次通常被界定为同时在一个汇流排上进行充装的气瓶的某个数量或者在操作人员、充装设备或原材料没有发生任何变化的某个既定期间内进行个别充装的气瓶的某个数量。

8.2 总则

医用气体生产是指医用气瓶充装或散装医用气体生产（作为制成品直接向客户供应或者作为进行医用气瓶充装的原材料）。

8.2.1 生产人员

宜由全面了解医用气体生产和控制的适任人员实施和监督医用气体生产。

参与医用气体生产或医用气瓶充装的所有工作人员都必须了解医用气体的良好制造规范要求以及医用气体产品的重要方面及其可能对患者造成的危害。

8.2.2 产品标识

应按照经过验证的书面操作指示进行所有原材料和制成品的接收、隔离、取样、储存和标签并且对此进行记录（在相应的情况下）。

8.2.3 经过验证的过程

应按照相关制造许可证或上市许可证（按照全国监管机构的要求），对医用气体加工、包装和配送进行验证并且实施商定的操作规程。

8.2.4 原材料控制

在接收时或者在加工之后，应立即对原材料进料进行物理隔离或管理隔离，直至正式放行以供使用。

8.2.5 装置产率

在适用的情况下（例如在一氧化二氮生产中），应对制造过程的产率进行检查以确保偏差不超出容许极限，从而确保不生产多余的副产品。

8.2.6 装置标记

在加工过程中，应始终对所有的散装容器和气瓶充装设备进行适当的标记，以指明被加工或储存的医用气体。

8.2.7 偏离规程

应尽可能避免偏离经过批准的工作指示或标准操作规程。

如果发生偏离，应获得负责人与指定的质量控制负责人的正式书面批准。

应对超出容许极限的所有偏离进行记录和调查，并且商定和实施相应的纠正措施。

8.2.8 留样

无需留样，除非全国监管机构另有规定。

8.2.9 交叉污染

通常在封闭设备中进行医用气体制造和充装，因此产品造成的环境污染处于最低水平。

但是，如果有可能将错误的医用气瓶或散装气体槽车接入系统，那就存在与其它气体的交叉污染风险，除非实施一个综合系统来防止气体回流到系统中。

8.3 验证

8.3.1 总则

应对散装医用气体生产和配送以及气瓶充装过程中的所有关键步序进行验证。

8.3.2 验证研究

应按照规定的规程进行验证研究，并且对所有的结果和结论进行记录。

8.3.3 过程验证

应对分离和纯化步序的有效性进行验证并且按照验证结果进行监控。在必要的情况下，宜采用过程控制对正在生产的医用气体质量进行连续分析，从而对生产过程的有效性进行监控。

应根据监控和验证结果来确定易耗设备部件（例如纯化过滤器）的维修和更换频率。

8.3.4 计算机验证

应对用于过程控制和监控的计算机系统验证。

8.3.5 变更控制

应对可能对产品质量或过程重复性产生影响的制造过程的重大变更（其中包括设备或材料变更）进行验证。

8.3.6 验证评审

应定期对关键步序的过程和规程进行再验证以确保其有效性。

8.4 原材料

8.4.1 总则

如果是医用气体制造，原材料是指用于生产制成品的散装产品（例如用于制造一氧化二氮的硝酸铵）。如果是医用气瓶充装，原材料是指在气瓶充装现场供应到储槽中的散装医用气体。

8.4.2 供应商

应仅向经过适任人员批准的供应商采购原材料；如有可能，宜直接向生产商采购原材料。

应与制造商或供应商商定原材料规格，以确保原材料符合上市许可证中规定的制造过程要求。

8.4.3 散装气体交付

可将交付的散装医用气体添加到含有以前交付的相同气体的散装储槽中。

样本结果必须证实交付的气体质量合格，可采用以下取样方法：

- 从交付的气体中取样（在添加之前）；或者
- 从散装储槽中取样（在添加并且对新的交货进行混合之后）

8.4.4 原材料放行

只有质量控制职能人员已放行的原材料才应被用于医用气瓶充装。

应：

- 将散装医用气体界定为一个批次
- 按照相关药典专论对散装医用气体进行控制
- 将散装医用气体放行用于医用气瓶充装

8.5 生产 — 散装医用气体

8.5.1 散装医用气体分类

可通过化学合成进行散装医用气体制备，或者从天然来源获得散装医用气体并且实施必要的纯化步骤（例如在空分装置中）。这些气体可被视为活性药物成分（API）或者散装医药产品（按照全国监管机构的规定）。

8.5.2 流程图

每一个不同过程或者过程的每一个不同部分的流程图应可供操作人员参考。

还应向操作人员提供其它信息，指明气体纯度和其它组分、来源气体中可能存在的杂质以及在规定的纯化步骤可能存在的杂质（在适用的情况下）。

8.5.3 装置设计

应对所有的分离和纯化步骤进行设计以确保最有效的运行。例如，应在纯化步骤之前脱除可能对纯化步骤产生不利影响的杂质（例如进入空分装置的环境空气流中的二氧化碳和水分）。

8.5.4 过程控制

在适用的情况下，过程参数（其中包括温度和压力）极限应形成文件，相关过程监控应包括对关键参数进行测量。

8.5.5 输送作业

对主储槽中的液化气体进行的所有输送作业（其中包括输送前的控制）都应符合关于避免污染的书面规程。输送管线应配备经过验证的回流防护装置。应特别注意挠性接头吹扫以及连接软管和连接器。

8.5.6 批次控制

应将散装医用气体界定为一个批次、按照相关药典专论对散装医用气体进行控制并且将散装医用气体放行用于充装。对于连续过程，对一个批次的界定应形成文件并且与散装医用气体分析频率联系起来。

8.5.7 可追溯性

应实施一个系统以确保散装气体（用于供应到客户储槽中或者用作医用气瓶充装的原材料）的批次可追溯性。

8.6 生产 — 医用气瓶充装

8.6.1 医用气体充装汇流排

医用气瓶充装汇流排宜为专用于单一医用气体或者由不同浓度的医用气体组成的特定混合气。

8.6.2 可追溯性

和一个批次中的医用气瓶的可追溯性一样，应实施一个系统以确保用于医用气体供应的气瓶和阀门的可追溯性。如果国家标准允许多种产品在气瓶充装汇流排上使用共用医用气瓶阀门出口，应对充装医用气瓶进行进一步检查，以确保将正确的气体充装到气瓶中。

8.6.3 批次控制

对于医用气瓶充装，批次应加以界定、形成文件并且与批次气样分析联系起来。

8.6.4 医用气瓶阀门

医用气体容器应符合相应的全国或国际技术规格。

为了防止大气污染或客户过程反馈导致在用气瓶受到污染，建议在所有的医用气瓶上安装最低压力保持阀。

8.6.5 气瓶试验

应采用适当的方式对气瓶进行清晰、试验和维护。

应在安装气瓶阀门之前，对新的气瓶和经过法定试验的气瓶进行内部检查，以确保气瓶干燥并且没有受到污染。

8.6.6 充装前检查

充装前检查应包括：

- 对气瓶的“试验代码日期”进行检查，确定已进行了静水压试验或等同试验并且试验仍然有效（按照国际或全国指南的要求）
- 对每一个阀门和容器进行外部目测检查，确定不否存在凹痕、焊缝烧穿、碎屑、其它损坏以及油或油脂污染
- 进行检查，确定剩余压力高于 3 bar(g)以确保气瓶没有被完全清空；如果使用 MPR 阀门，应进行检查以确保剩余压力装置正确运行并且退回的气瓶保持正压以防止气瓶受到大气污染；应确定无剩余压力的气瓶并且采取进一步措施，以确保这些气瓶没有受到水或其它污染物的污染；这些措施包括采用经过验证的方法进行清洗或者进行目测检查
- 确保移除所有旧的批次标签并且对受损的其它标签进行更换
- 对每一个气瓶或低温容器阀门接头进行检查，确定阀门接头类型适合特定的医用气体
- 进行检查以确定按照相关标准对每一个容器标注色码

应对没有通过充装前检查的所有气瓶进行适当的标记并且在充装前进行纠正。

8.6.7 气瓶预处理

应非常仔细地对待退回进行再充装的气瓶进行预处理以尽可能减轻污染风险。为了确保充装后的气瓶中的污染水平低于 2.5 ppm v/v，应对吹扫或抽空后的气瓶中的潜在残留污染水平进行控制。

例如，对于 200 bar(g)的充装压力，最高理论杂质含量宜为 500 ppm v/v，以确保使用经过批准的无污染产品进行充装后的残留杂质含量低于 2.5 ppm v/v。

在对气瓶进行预处理时，应首先将气瓶中的所有回流气体排放到大气中，然后采取以下措施：

- 将容器抽空至至少 150 millibar 的剩余绝对压力从而排除气瓶中的所有剩余气体；或者
- 对每一个容器进行放空，然后采用经过验证的方法，使用分压吹扫至至少 7 bar，然后放空至大气压力

对于配有 MPR 阀门的气瓶，如果是正压，抽空至 150 millibar 或吹扫至 7 bar(g)即可满足要求。

或者必须对每一个容器中的剩余气体进行全面分析。

8.6.8 充装后检查

应进行适当的检查以确保正确地对容器进行了充装。对于永久气瓶，可在充装过程中触摸气瓶，如果气瓶外部是暖的，这就说明正确地对气瓶进行了充装。

8.6.9 气体混合

如果将多种气体充装到一个气瓶中，充装过程必须确保气体在每一个气瓶中正确地混合并且是完全均质的。

8.6.10 检漏

应采用适当的方法（例如将检漏液用于阀门部位或者采用专有检漏装置），对每一个充装气瓶进行检漏。需要注意确保没有检漏液残留在阀门出口，否则当气瓶被接入医疗器械时，医用气体可能受到污染。

8.6.11 医用气瓶标记

每一个气瓶都应有标签和色码。可将批次和/或充装日期和有效期截止日期标注在一个单独的标签上。

8.6.12 过程控制

应随批次记录对所有的过程控制进行记录。

8.6.13 防篡改密封

应在充装后在阀门出口安装防篡改密封。

8.7 设备清洗

8.7.1 管道清洗

由于出于安全原因需要保持医用气瓶充装管道和设备清洁并且不受任何碳氢化合物污染，因此可能有必要使用适当的脱脂剂对所有的管道或设备进行清洗。但是在将系统用于医用气体之前，需要清除系统中的所有痕量脱脂剂。

应按照书面规程对充装设备和管线进行清洗和吹扫，尤其是在维修或者打破系统完整性之后。应在管线被放行以供使用之前进行检查以确认不存在污染物。应对所有清洗后的试验结果进行记录。

8.7.2 改用于其它气体或混合气

医用气体汇流排应专用于单一气体、单一预混合气或者不同浓度的特定混合气。如果需要改用于其它混合气，应按照经过批准的书面规程，通过吹扫或抽空对汇流排和相应的管线进行清理。

如果决定将设备从一种气体改用于另一种气体或者为了脱除大气污染物，还需要对管道和储槽进行吹扫。

8.8 包装材料 — 医用气瓶充装

8.8.1 总则

医用气体包装材料是指医用气瓶标签、批次标签和患者信息页。这个部分对要求采取的与随同医用气瓶供应的所有印制包装材料的接收、储存、放行、装设和控制有关的措施进行了详细说明。

8.8.2 气瓶标签和患者信息页供应商

在采购和供应气瓶标签和患者信息页时，应对其进行隔离，直至对照现行规格或参比样本对其进行检查。应由经授权人员按照经过批准的形成文件的规程将气瓶标签放行以供使用。

8.8.3 气瓶标签和患者信息页的储存

应将气瓶标签和患者信息页储存在充分安全的条件下以避免未经授权擅自动用。卷筒式标签通常优于分切式标签，前者能够更好地避免混合。对非卷筒式标签进行处理时应特别仔细，非卷筒式标签应储存在专门的封闭容器中以避免混合。

8.8.4 气瓶标签设计

气瓶标签应清洗并且不易褪色和擦除（与经过批准的产品有效期相称）。

8.8.5 过时的气瓶标签

应销毁过时的气瓶标签。

8.8.6 气瓶标记

每一个气瓶都应有正确的标签和色码从而符合全国或国际规则。可将批号和到期日显示在一个专门的标签上。

8.8.7 气瓶标签质量

应对所有的印制工作（其中包括印制批号和到期日）质量（详细内容和清晰度）进行检查并且对检查进行记录。

应对标签材料和印制内容的耐久性进行验证以确保与产品的有效期相一致。

8.8.8 未使用的气瓶标签

在完成气瓶充装作业之后，应销毁所有未使用的批号标签并且在批次记录中对销毁情况进行记录。

8.9 制成品 — 气瓶

8.9.1 总则

制成品是指已充装、已完成所有的质量控制职能而且已对此进行记录并且（如全国监管机构有此要求）由合格人员正式放行的医用气瓶。

8.9.2 隔离区域

在充装之后，应对所有的气瓶进行隔离，直至放行以供患者使用。

8.9.3 被放行的气瓶

应将被放行的气瓶储存在规定的满医用气瓶储存区域中。储存安排宜允许对不同的气体进行隔离并且允许库存周转从而实施“先进先出”制度。

8.10 被拒收的产品

8.10.1 总则

被拒收的材料是指在质量控制检查过程中发现超出规格极限或者最终用户发现存在质量问题的医用气体（散装医用气体或充装医用气瓶）。

应对被拒收的充装气瓶进行明确的标记并且将它们另行储存在规定的限制区域内。采取的纠正措施应获得经授权人员的批准并且在批次数据中进行记录。

8.10.2 事故气瓶

对于在发生意外事件之后曾被卷入事故的气瓶，应进行专门的检查和调查并且获得经授权人员的批准，然后才能对这些气瓶进行再充装。应对这些作业进行详细记录。

9 质量控制（《欧盟良好制造规范》第6章）

9.1 原则

质量控制主要涉及原材料、预混合料和制成品的取样和试验，以确保符合相关上市许可证中规定的规格或产品规格。质量控制员或其指定代表应负责确保正确实施了制造、装配和放行规程而且完成和通过了所有规定的试验。在判定质量合格之前，任何原材料和预混合料都不应放行以供使用并且任何制成品都不应放行以供销售或供应。

质量控制员的责任不仅限于对过程或实验室试验进行控制，质量控制员还应作出与医用气体质量有关的所有决定。质量控制与生产的相互独立程度是质量控制有效运行的基础，尤其是质量控制员应有权防止被视为不适于患者使用的制成品被供应给患者使用。

9.2 总则

9.2.1 质量控制责任

应在组织内部对质量控制责任作出明确规定，以确保完全遵守良好制造规范的原则。

由于医用气体行业的性质以及用于防止在制造和装配过程中的产品交叉污染的有效规程和设备，质量控制职能可以并非完全独立于生产部门，但是在所有的情况下，质量控制员都应负责并且有权防止任何不符合规格的制成品被供应给患者使用。

9.2.2 质量控制资源

应提供充分的资源以确保有效和可靠地实施所有的质量控制规程。应由经过培训的工作人员在具有适当资质和经验的人员的领导下实施质量控制要求。

如果由生产人员进行过程检查，应按照质量控制员批准的方法进行试验。

9.2.3 产品放行

对于医用气体的最终放行以供患者使用，应在评估过程中对以下方面进行评审：

- 过程试验的结果
- 用于证实遵守制造和试验规程的批次记录
- 最终产品试验以确保符合制成品规格
- 充装气瓶检查（其中包括对标签、患者信息页和防篡改密封的要求进行检查）（在相应的情况下）

应按照规格对每一个批次的医用气体进行试验和放行。此外，还应以充分的频率按照相关药典要求进行试验以确保合格。

9.2.4 质量控制要求

质量控制的基本要求应为：

- 对所有的原材料和包装材料供应商、代工分析商和代工制造商进行审批和监控，确保签订了书面合同以涵盖依据合同进行生产和/或分析安排以及所有相关技术安排
- 确保对照已知的标准对所有的分析和测量设备进行校准并且将其保持在运行条件下
- 确保用于监测产品质量的所有质量控制方法都经过验证
- 为所有的质量控制活动提供适当的培训方案而且参与质量控制测量的全体工作人员都经过充分培训并且通过能力考评
- 确保正确地对原材料和制成品容器进行标记
- 参加与产品质量有关的投诉和其它投诉的调查

9.2.5 质量控制文件

涵盖医用气体试验的文件应遵守第7部分（文件）中规定的原则。

这项文件的一个重要部分涉及质量控制要求，应随时可向质量控制员提供以下详细信息：

- 原材料、半成品和制成品规格
- 经过验证的取样规程
- 经过验证的试验方法和记录（其中包括分析工作表和（在相应的情况下）实验室记录簿）
- 分析报告或证明
- 用于过程分析和制成品分析的所有仪表的校准规程以及设备校准和维修记录

9.3 取样

9.3.1 总则

应按照对以下方面进行描述的经过验证和批准的书面规程进行取样：

- 取样方法（其中包括所有的吹扫要求以确保样本没有受到污染并且具有代表性）
- 应使用的取样设备以及取样数量
- 将使用的取样容器的类型、状况和标识
- 样本储存条件
- 取样设备的清洗和储存说明
- 经过批准和验证的分析方法和分析设备

9.3.2 留样

医用气体通常无需留样，除非全国监管机构另有规定。

如果要求留样，应在批次到期日之后至少保留一年。参比样本宜有充分的数量以确保至少可以进行一次复验。

9.4 散装气体生产

9.4.1 基本要求

医用气体生产的质量控制的基本要求应为：

- 对医用气体生产的书面规程进行审批
- 确保将生产设备保持在适当的条件下并且经过验证适于使用

- 对所有的原材料和散装产品进行验收
- 对所有的批次记录进行评审并且对所有的不合格产品采取相应的纠正措施
- 确保采用与所有形成文件的质量控制规程有关的经过批准和验证的试验方法进行所有必要的生产质量控制（按照上市许可证的规定）

应按照书面规程进行所有这些工作，并且在必要的情况下在日志或批次记录上进行记录。

9.4.2 监测

应对散装气体（原材料或制成品）生产进行质量和杂质含量监测并且对结果进行记录。

9.4.3 过程试验

应按照经过批准和验证的方法进行所有的过程试验并且对结果进行记录。

9.4.4 冷却水

对于在空气压缩过程中用于冷却的与医用气体接触的水，应进行微生物质量监测以确保产品没有受到污染。

9.4.5 散装气体取样

如果从散装液化气体或冷冻液化气体中取样，样本应为液样从而反映出散装气体的质量。在这些情况下，如果必须对样本进行蒸发以便试验，采用的方法应确保结果具有代表性。

9.5 气瓶充装

9.5.1 基本要求

医用气瓶充装的质量控制的基本要求应为：

- 对医用气瓶充装的书面规程进行审批
- 确保将所有的气瓶充装设备保持在适当的条件下并且经过验证适于使用
- 对所有的散装气体、气瓶外壳、阀门、标签和患者告知页进行验收
- 对所有的批次记录进行评审并且对所有的不合格产品采取相应的纠正措施
- 确保采用经过批准和验证的试验方法进行所有必要的医用气瓶质量控制和测量（按照上市许可证的规定）

应按照书面规程进行所有这些工作并且在质量控制记录上对结果进行记录。

9.5.2 原材料

应在开始医用气瓶充装过程之前，由经授权人员对作为原材料用于充装医用气瓶的散装气体进行充装放行。如果将散装气体添加到含有以前交付的相同气体的散装储槽中，样本结果必须表明交付的散装气体的质量是合格的。可以采用以下方式进行散装气体取样：

- 从交付的散装气体（在交货被添加到储槽之前）中取样；或者
- 从散装储槽（在添加和混合新的交货之后）中取样

9.5.3 汇流排充装的气瓶

如果通过一个多气瓶汇流排进行单一医用气体充装，至少应在每一次对汇流排上的气瓶进行更换时，对每一次汇流排充装中的一个气瓶的产品进行鉴定试验、测定试验和（如有必要）水含量试验。

如果对特定气体进行测定试验，无需进行鉴定试验。

如果对充装到气瓶中的气体进行连续质量监测并且已对充装过程进行验证以证实对气瓶进行正确的充装，可以缩减对每一次充装作业中的气瓶进行试验的频率。

9.5.4 个别充装的气瓶

如果通过个别充装作业将单一医用气体一次充装到一个气瓶中，至少应对每一个不间断充装过程中的一个气瓶进行鉴定试验和测定试验。

如果对特定气体进行测定试验，无需进行鉴定试验。

例如，使用相同的工作人员、设备和散装气体批次进行的一个班次的生产就是一个不间断充装过程。这个过程特别涉及在磅秤上进行个别充装的医用气瓶。

9.5.5 医用混合气

如果在同一个汇流排上将两种或两种以上的不同气体混合到一个气瓶中以此生产医用气体，至少应对每一次汇流排充装过程中的一个气瓶中的所有组分气体进行鉴定试验和测定试验、对气瓶中的平衡气体进行鉴定试验并且（如有必要）对气瓶中的混合气制成品进行水含量试验。

如果医用混合气用于患者呼吸，应对批次中的每一个气瓶进行氧含量试验以确保混合气适于呼吸。可按照以上规定的频率对批次中的其它组分进行试验。

如果对特定气体进行测定试验，无需进行鉴定试验。

如果气瓶是个别充装的，应对每一个气瓶中的所有组分气体进行鉴定试验和测定试验，并且至少宜对每一个不间断充装过程中的一个气瓶中的平衡气体进行鉴定试验。

9.5.6 正确的混合

如果将多种气体充装到一个气瓶中，充装过程必须确保气体在每一个气瓶中被正确混合并且是充分均质的。

9.5.7 动态混合

如果在充装前对气体进行在线混合（例如一氧化二氮/氧混合气），要求对充装到气瓶中的混合气进行连续分析。

9.6 试验

9.6.1 试验记录

应对获得的所有过程分析和制成品分析结果进行记录。如果进行多项检查，应对结果进行检查以确保结果是一致的。应对用于确定结果的所有计算值进行精密检验。

试验结果记录至少应包括以下数据：

- 产品名称

- 相关规格
- 批号以及（在相应的情况下）制造商和供应商
- 试验结果（其中包括观察结果和计算值以及分析证明名称或编号）
- 试验日期
- 试验人员的姓名
- 试验和计算检定人员的姓名（在相应的情况下）
- 关于放行或不予放行（或其它状态）的明确表述并且由指定的质量控制员签字并且注明日期

9.6.2 水分试验

医用气瓶水分含量试验水平取决于气瓶充装前检查以确保气瓶没有受到污染。应对试验频率进行验证以证实符合规格。如果使用经过验证的最低压力保持阀而且阀门正常运行，无需进行水分试验。

如果使用水润滑压缩机，应对充装气体中的水分含量进行连续监测。

9.6.3 在生产现场充装的低温容器

如果医用气体被充装到低温容器中以交付给家庭护理用户或医院，宜对每一个容器进行鉴定试验和测定试验。

9.6.4 不在生产现场充装的低温容器

如果通过移动式交货储槽而不是在生产现场进行医用气体再充装，在充装企业对移动式交货储槽进行检定的情况下，客户留存的所有低温容器在充装之后无需取样。

应按照商定的经过验证的频率定期对客户留存的低温容器进行试验以确认容器的内含物符合药典要求。

9.6.5 检漏

应采用适当的方法，在安装防篡改密封之前对每一个充装气瓶进行检漏。如果对充装气瓶进行取样和试验，应在试验之后进行检漏。

9.6.6 水质

静水压试验用水至少应达到饮用水质量并且应进行微生物污染例行监测。

9.6.7 校准气体

用于校准的参比气体以及用于试验的指示管宜表明到期日，在规定的日期以后不宜再使用。

10 合同管理和分析（《欧盟良好制造规范》第7章）

10.1.1 原则

必须通过合同对医用气体代工制造和分析进行正式商定、作出正确规定并且加以控制。合同条款必须确保正确地履行约定的安排并且不存在可能导致产品或工作质量不合格的误解。

委托方与受托方应签订书面合同，对双方当事人的责任作出明确规定。

应在合同中明确规定，如果全国安排要求产品由合格人员放行，合格人员应采用什么方式放行每一个批次的产品以履行他们的全部责任。

本章节阐述了医用气体制造企业对成员国的监管机构在授予上市许可证和制造许可证方面承担的责任。这并不影响受托方与委托方按照全国法律各自对消费者承担的责任。

10.2 总则

10.2.1 书面合同

委托方与受托方应签订书面合同以涵盖制造、产品质量控制以及其他供应商的所有医用气体或原材料供应。书面合同应包括所有具体的技术安排或产品规格（其中包括与承包服务有关的容器）。

10.2.2 遵守上市许可证

如全国监管机构有此要求，与代工制造或分析有关的所有安排都应遵守相关上市许可证的规定。必须在变更制造或分析方法之前商定所有的变更提议。

10.3 委托方

委托方是收到合同涵盖的医用气体或原材料的一方。

10.3.1 责任

委托方应负责对受托方实施制造、产品质量控制以及其他供应商的所有医用气体或原材料供应的能力进行评估，并且通过合同确保与医用气体有关的良好制造规范的原则和指南得到遵守。

10.3.2 产品规格

委托方向受托方提供所有的信息（其中包括规格以及规定的制造或分析方法）从而遵守上市许可证和所有其它法定要求。委托方应确保受托方完全了解与产品制造或分析有关的可能对其工作人员、场地、设备以及其它可能有关的过程造成风险的所有问题。

10.3.3 产品放行

如全国监管机构有此要求，委托方应确保受托方向其交付的用于制造过程的所有医用气体或散装气体制品都符合上市许可证中规定的规格。如有要求，委托方应确认医用气体制品由合格人员正式放行。

10.4 受托方

受托方是提供合同涵盖的医用气体或原材料的一方。

10.4.1 受托方资质

受托方必须设有适当的场地和设备，按照相应的规格进行医用气体制造或原材料分析。受托方还必须设有具有履行承包工作所需的充分知识和经验的充分的适任人员。

只能由全国监管机构签发的制造许可证（特别是关于合同涵盖的医用气体制造的许可证）的持有企业从事医用气体代工制造。

10.4.2 责任

受托方应确保向其交付的所有医用气体或散装气体是按照商定的规格进行制造的并且适于预定用途。

受托方应避免在承包工作中进行的任何其它活动对为委托方进行的医用气体制造或分析质量产生不利影响。

10.4.3 分包活动

如未经委托方事先对安排进行评估并且事先获得委托方的批准，受托方不应应对合同涵盖的任何制造或分析工作进行分包。受托方与第三方达成的安排应确保他们之间的制造和分析信息的提供方式与委托方与受托方之间的这些信息的提供方式是相同的。所有的分包工作都应严格遵守委托方的上市许可证以及（如有要求）受托方的制造许可证中规定的安排。

10.5 合同

10.5.1 总则

委托方与受托方应签订合同，对各自关于医用气体制造和控制的责任作出规定。合同的技术内容应由了解医用气体制造和分析方面的药学知识以及相关良好制造规范要求的适任人员拟定。

所有的医用气体制造和分析都必须严格符合相关上市许可证并且（如有要求）由双方当事人商定。

10.5.2 销售放行

如全国监管机构有此要求，合同应指明合格人员对每一个批次的医用气体进行销售放行的方式，以确保按照相关上市许可证的要求对批次进行制造、检查和审批。

10.5.3 规定的责任

合同应对以下负责人进行明确描述：

- 原材料采购
- 用于制造过程的材料试验和放行
- 医用气体生产
- 质量控制（其中包括过程控制）
- 医用气体取样和分析
- 批次检定和批次记录保存
- 在产品被确定为不合格产品时采取措施，同时采取相应的措施进行纠正并且将产品从市场上召回

如果是代工分析，合同应指明受托方是否应在制造企业现场取样或者是否将样本提交分析。

10.5.4 记录

医用气体代工制造、分析和配送记录宜由委托方保存或者向委托方提供这些记录。在发生投诉或存在疑似缺陷时，委托方必须能够查阅与医用气体质量有关的所有记录，并且必须在相关缺陷/召回规程中对这些记录作出规定。

10.5.5 审查

合同应允许委托方随时对受托方的相关设施进行审查。宜在合同中对审查方案细节作出规定，以便委托方评估受托方是否遵守了规格和合同的要求。

10.5.6 良好实验室规范

如果是医用气体代工分析，受托方应了解相关监管机构将对其进行良好实验室规范检查。

11 投诉和产品召回（《欧盟良好制造规范》第8章）

11.1 原则

必须按照书面规程对关于可能存在缺陷的产品的所有投诉和其它信息进行仔细评审。为了应对所有的紧急情况，如有必要，应按照《欧盟指令 2001/83EC》设计一个系统从而及时和有效地从市场上召回已知或疑似存在缺陷的产品。

11.2 投诉

11.2.1 责任

应指定一名人员负责处理与医用气体供应有关的所有投诉。被指定人员应负责确定导致投诉的原因以及纠正措施以限制投诉造成的影响。应向被指定人员提供充分的资源以便开展调查并且实施商定的纠正措施。

如果全国监管机构要求指定一名合格人员，应立即将所有的投诉通知合格人员并且（在必要的情况下）协助合格人员进行调查和实施跟进措施。

11.2.2 书面规程

应制订书面规程，对接到关于医用气体质量的投诉时应采取的措施作出详细规定。这些规程应包括如果有必要进行召回时应采取的相应措施。

11.2.3 记录

应在投诉登记簿中对与产品质量或患者不良反应有关的所有医用气体投诉进行记录。应在投诉登记簿中对关于投诉、后续调查和所有的召回措施的所有详细信息（其中包括所有的分析结果和详细核对信息）进行整理和记录。

指定的质量控制负责人、医用气体制造负责人和合格人员通常应参与医用气体投诉调查。

11.2.4 产品评审

如果在某个医用气体批次中发现或者怀疑存在产品缺陷，根据缺陷的类型，应考虑对其它批次进行检查以确定其它批次是否也受到影响。特别应考虑对在同一个批次的散装气体中生产出来的或者使用相同的充装设备生产出来的其它批次进行检查。

11.2.5 调查结果

应在原始批次记录中对关于医用气体投诉的所有调查结果以及实施的所有纠正措施进行交叉参照。

11.2.6 投诉评审

如有要求，质量控制员和合格人员应定期对投诉记录进行评审，以确定需要引起重视的具体问题或重复出现的问题以及可能有必要召回医用气体的所有迹象。

11.2.7 召回通知

如果由于制造过程可能存在缺陷、发生变质或者与医用气体有关的任何其它严重质量问题，制造企业考虑采取召回措施，宜通知相关全国监管机构。如全国监管机构有此要求，在对制造或试验规程进行改动时，应考虑对相关上市许可证进行变更。

11.3 召回

11.3.1 总则

召回规程应包括指定一名人员负责召回的实施和协调。应向被指定人员提供充分的资源，从而以适当的优先权对召回涉及的各方面情况进行处理。被指定人员通常应独立于销售和营销组织。

如果被指定人员不是合格人员，应将关于召回可能存在缺陷的制成品的所有决定通知被指定人员。

11.3.2 规程评审

应定期对召回规程进行评审并且在必要时进行更新，以确保在所有的情况下都能够及时启动召回规程。

应对形成文件的召回系统进行例行评审从而对有效性进行评估，并且针对所有的缺点和不足对召回系统进行修改。

11.3.3 通知

在可能存在缺陷的医用气体已被配送的情况下，如果召回被视为必要，应及时通知所有国家的相关全国监管机构。

11.3.4 配送记录

负责召回控制的被指定人员应随时可查阅关于可能存在缺陷的医用气体批次的配送记录。配送记录中应包含关于已收到可能存在缺陷的医用气体的客户的充分信息（其中包括他们的地址、正常工作时间和正常工作时间以外的电话号码和/或传真号码以及交付的气体数量）。

11.3.5 标识

宜对所有被召回的医用气体进行适当的标识和隔离，直至商定进一步的措施。由于产品的性质，所有被召回的散装低温医用气体批次将很可能不再被用于医用领域。应采取的一项措施就是对产品进行具体的分析检查，以确定气体是否存在任何缺陷以及投诉是否正当合理。

11.3.6 报告

应定期对召回过程进行评审、对期中结果进行记录并且对批次文件进行对照。应出具一份最终报告（其中应包括对疑似批次中的气瓶或散装医用气体的交货数量和收回数量进行核对）。

12 自检（《欧盟良好制造规范》第9章）

12.1 原则

良好制造规范的一个必备要素是对质量保证系统进行例行审查，从而确保已采取控制措施以确保供患者使用的医用气体的质量合格。应实施自检规程从而对经过批准的规程的实施进行监控。还应确定质量保证体系中存在的所有缺点和不足并且提出必要的纠正措施，以确保遵守相应的规格以及良好制造规范的原则。

12.1.1 自检方案

应商定一个正式自检方案，对质量保证体系的以下方面进行评审：

- 关于被指定人员的要求及其培训需求
- 场地布局
- 用于医用气体制造和气瓶充装的设备
- 批次记录和其它正式文件
- 医用气体散装制造和气瓶充装
- 生产过程质量控制
- 医用产品配送
- 关于投诉和召回的安排

应按照商定的间隔周期实施自检方案，以核实质量保证体系符合良好制造规范的原则。

12.2 自检审查

应由独立于正在被审查的活动并且与正在被审查的过程的日常运行无关的人员实施自检审查。可聘用外部审查员对系统进行独立审查以验证总系统处于受控状态下。

12.3 自检报告

应对所有的自检审查结果进行记录。自检报告应采用经过批准的格式，报告中应包括检查过程中的所有观察结果、所有的质量控制检查结果以及（在适用的情况下）商定的纠正措施。应进行管理评审以确保与所有已确定的不合格项有关的纠正措施得到落实并且对相应的结果进行记录。