



高职高专教育“十一五”规划教材

GMP 应用基础

GMP
YINGYONGJICHU

李恒◎主编



中国农业大学出版社

ZHONGGUONONGYEDAXUE CHUBANSHE

高职高专教育“十一五”规划教材

GMP 应用基础

李 恒 主 编

中国农业大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

GMP 应用基础/李恒主编. —北京:中国农业大学出版社,2008.7
高职高专教育“十一五”规划教材
ISBN 978-7-81117-479-3

I. G… II. 李… III. 制药工业-质量管理-中国-高等学校:技术
学校-教材 IV. F426.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 077055 号

书 名 GMP 应用基础
作 者 李 恒 主 编

策划编辑	姚慧敏 伍 斌	责任编辑	韩元凤
封面设计	郑 川	责任校对	王晓凤 陈 莹
出版发行	中国农业大学出版社		
社 址	北京市海淀区圆明园西路 2 号	邮政编码	100193
电 话	发行部 010-62731190,2620	读者服务部	010-62732336
	编辑部 010-62732617,2618	出 版 部	010-62733440
网 址	http://www.cau.edu.cn/caup	e-mail	cbsszs@cau.edu.cn
经 销	新华书店		
印 刷	北京鑫丰华彩印有限公司		
版 次	2008 年 7 月第 1 版 2008 年 7 月第 1 次印刷		
规 格	787×980 16 开本 18.75 印张 341 千字		
定 价	27.00 元		

图书如有质量问题本社发行部负责调换

前 言

本书是中国农业大学出版社高职高专教育“十一五”规划教材。高职高专作为我国高等教育的组成部分,是高等教育发展中的一个类型。培养目标的关键词是“高技能专门人才”。目前正值我国大力发展高等职业教育的时机,面对高速发展的医药行业及社会急需大批服务于生产一线的制药类专业技术人员的问题,我们编写了这本实用教材。参加编写的人员具有多年高职高专教学与生产实践经验,我们依据高职高专在人才培养目标定位上的特点,使本教材着重突出了技术应用能力培养,以适应高职教育改革与行业对人才素质方面的需求。本版《GMP应用基础》教材是为培养具有一定基础知识的技能型高职高专药学人才及相关人员而编写的,在编写过程中,力求体现教材的创新性、科学性、先进性和适用性。

本套教材编写原则是紧扣高职高专教育培养目标的培养,适应教育改革与发展的要求,突出 GMP 理论和实践技能的培养,编写的教材能够体现出高职高专教育培养高技能专门人才为主的特点。《GMP 应用基础》是高职高专药学专业课程之一,其教学目标是使学生掌握一定的 GMP 理论知识及将 GMP 知识应用于药品生产中的能力。根据高等职业教育的培养目标和教学要求,理论以“必须、够用”为度,合理地选择了教材内容。它适用于高职高专制药类学生及各级与制药相关的人员使用。

《GMP 应用基础》共 14 章,第一章概论介绍了 GMP 的产生与发展、我国 GMP 发展和实施情况。第二章至第十四章分别根据国家 GMP 评定标准的内容介绍质量管理、机构与人员、厂房与设施、设备、物料、卫生、验证、文件管理、生产管理、产品销售与召回、投诉与不良反应报告、自检、认证等内容。

本书由黑龙江农业经济职业学院李恒任主编,牡丹江温春药业有限责任公司质量副总经理高梅英、信阳农业高等专科学校陈琼任副主编,黑龙江农业经济职业学院赵亚丽、信阳农业高等专科学校梁利香、哈药集团哈尔滨制药六厂高级工程师孟祥云、北京农业职业学院孙健、杭州职业技术学院朱海东参编。教材编写具体分工为:李恒编写第一、二章,高梅英编写第三、四章,陈琼编写第五、八章,孙健编写第六、七章,赵亚丽编写第十章,孟祥云编写第十三、十四章,梁利香编写第九、十一章,朱海东编写第十二章。

本教材由哈药集团世一堂制药厂总工程师邵作银主审。

在编写过程中得到黑龙江农业经济职业学院、哈药集团世一堂制药厂、牡丹江温春药业有限责任公司、河南信阳农业高等专科学校、北京农业职业学院、哈药集团哈尔滨制药六厂、杭州职业技术学院等院校和公司领导的大力支持,在此一并表示诚挚的谢意。另外,感谢黑龙江省食品药品监督管理局李二林和牡丹江食品药品监督管理局张洪昌等同志的指导。

由于编者水平有限,书中错误在所难免,恳请读者提出宝贵意见,以便进一步修订提高。

编 者

2008年3月

目 录

第一章 概论	(1)
第一节 GMP 的产生与发展	(2)
一、GMP 的类型	(4)
二、GMP 的内容和特点	(5)
三、GMP 的基本原则	(6)
四、制药企业实施 GMP 的三要素	(7)
第二节 我国 GMP 发展和实施情况	(9)
一、我国药品 GMP 制度的产生和发展	(9)
二、我国现行 GMP 的基本情况和特点	(9)
本章小结	(13)
复习思考题	(13)
第二章 质量管理	(14)
第一节 概述	(14)
一、质量管理的重要术语	(15)
二、质量管理、QA、QC、GMP 之间的关系	(16)
第二节 药品生产企业的质量管理组织机构	(16)
一、建立质量管理组织机构的基本原则	(17)
二、药品生产企业质量管理部门的地位和作用	(18)
第三节 药品生产企业质量管理部门的主要职责	(19)
第四节 质量保证(QA)	(21)
一、物料质量控制管理	(21)
二、生产过程质量控制管理	(23)
三、批记录审核和成品放行质量管理	(24)
四、不合格品管理	(26)
五、质量事故管理	(26)
六、产品质量档案管理	(28)
七、产品留样观察制度	(28)
八、稳定性试验	(28)

九、偏差管理	(29)
十、供应商的审计	(31)
第五节 质量控制(QC)	(32)
一、化验室管理	(32)
二、质量标准管理	(33)
三、质量检验管理	(34)
本章小结	(37)
复习思考题	(38)
第三章 机构与人员	(39)
第一节 人力资源开发与管理	(39)
一、人力资源的含义与特点	(40)
二、人力资源开发与管理的含义	(41)
三、人力资源管理的任务、内容和流程	(41)
第二节 组织机构与员工职责	(42)
一、组织机构	(42)
二、各部门职责	(43)
三、质量授权人职责	(45)
四、员工资历	(47)
第三节 人员的教育和培训	(49)
一、培训的意义	(49)
二、培训的原则	(49)
三、培训的对象与要求	(50)
四、培训的基本内容	(51)
五、培训方法	(52)
六、培训效果评估	(53)
第四节 人员与机构管理文件编制实例	(53)
本章小结	(56)
复习思考题	(57)
第四章 厂房与设施	(58)
第一节 厂址的选择和总体布局	(59)
一、厂址的选择	(59)
二、厂区总体布局	(59)
第二节 工艺布局	(61)

一、工艺布局的基本要求	(61)
二、洁净厂房的基本要求	(65)
三、人流的净化措施	(66)
四、物流的净化措施	(68)
五、洁净区安全	(70)
第三节 空调净化调节设施	(70)
一、洁净室的特点	(70)
二、气流组织分类	(71)
三、药品生产区域的环境参数	(73)
四、空气净化调节系统及通风装置	(75)
五、空气净化处理	(80)
第四节 室内装修	(80)
一、室内装修的基本要求	(80)
二、装修的材料	(81)
三、电气照明	(82)
四、动力系统	(83)
五、排水系统	(83)
第五节 厂房与设施管理文件实例	(84)
本章小结	(87)
复习思考题	(88)
第五章 设备	(89)
第一节 GMP 对设备的要求	(90)
一、设备的设计、选型、安装	(90)
二、对工艺用水的基本要求	(90)
三、对计量器具与设备的基本要求	(91)
四、对设备使用与维护的基本要求	(91)
第二节 设备的选型、制造与安装	(91)
一、设备的设计选型	(91)
二、设备的制造	(93)
三、设备的安装	(94)
四、设备工艺管道的材质要求和设计要求	(95)
第三节 设备的清洁与维修	(95)
一、制药设备的清洁要求	(95)

二、制药设备的维修要求	(97)
第四节 设备的管理	(99)
一、设备资产与技术档案管理	(99)
二、设备的使用管理	(100)
第五节 计量管理	(102)
一、计量管理与认证	(102)
二、药品生产企业计量管理的主要内容	(103)
三、计量器具检定周期	(104)
第六节 工艺用水系统管理	(104)
一、对设备、管路及分配系统的基本要求	(104)
二、工艺用水管道的安装	(105)
三、工艺用水的制备、储存和使用	(105)
第七节 设备管理文件编制实例	(108)
本章小结	(110)
复习思考题	(111)
第六章 物料	(112)
第一节 物料的质量标准	(112)
第二节 原辅材料的管理	(114)
一、采购	(114)
二、接收	(115)
三、检验	(116)
四、储存与养护	(117)
五、在库检查	(121)
六、出库验发	(122)
第三节 包装材料的管理	(123)
一、包装材料的概念与分类	(123)
二、包装材料的管理制度	(124)
三、印刷性包装材料	(126)
第四节 物料管理文件编制实例	(127)
本章小结	(129)
复习思考题	(129)
第七章 卫生	(130)
第一节 卫生和卫生工作的实施	(130)

一、污染的概念和种类	(130)
二、传播污染的媒介	(132)
三、造成污染的原因	(133)
四、污染对药品质量的影响	(133)
五、卫生的概念	(134)
六、环境监测	(143)
第二节 完善必要的卫生设施	(145)
一、人员净化设施	(145)
二、物料净化设施	(145)
三、快速排除粉尘、有毒有害物质的设施	(146)
第三节 卫生管理文件编制实例	(147)
本章小结	(148)
复习思考题	(149)
第八章 验证	(150)
第一节 绪论	(150)
一、概述	(150)
二、相关术语	(151)
三、企业实施验证的原则要求	(153)
第二节 验证的目的与基本原则	(154)
一、实施 GVP 的目的	(155)
二、验证的基本原则	(156)
第三节 验证的一般程序	(157)
一、提出验证要求	(157)
二、建立验证组织	(158)
三、提出验证项目	(158)
四、制定验证方案	(159)
五、审批验证方案	(161)
六、组织实施	(161)
七、验证报告	(162)
第四节 验证的类型及工作流程	(162)
一、前验证的必要性	(162)
二、前验证的工作流程	(163)
三、同步验证	(166)

四、回顾性验证及其工作流程	(166)
五、再验证及其类型	(168)
第五节 验证的文件管理	(169)
一、验证文件的标识	(169)
二、文件的审核批准	(169)
三、验证总计划	(171)
四、验证计划	(171)
五、验证方案	(172)
六、验证原始记录	(172)
七、验证报告及总结	(173)
第六节 验证专题及范例	(174)
一、清洁验证	(174)
二、隧道式干热灭菌器的验证	(177)
本章小结	(181)
复习思考题	(182)
第九章 文件管理	(183)
第一节 文件系统和类型	(183)
一、文件管理的目的	(184)
二、文件的类型	(184)
第二节 文件管理	(186)
一、文件管理的定义	(186)
二、文件的起草	(186)
三、文件的审核与批准	(187)
四、文件的编码	(188)
五、文件的发放、回收、培训、归档及销毁	(188)
六、文件的执行检查	(189)
七、文件的修订和改进	(190)
第三节 技术标准文件	(190)
一、技术标准文件编制的基本要求	(190)
二、技术标准文件的表头设计	(191)
三、技术标准的管理	(192)
第四节 管理标准文件	(195)
一、管理标准文件编制的基本要求	(196)

二、管理标准文件的表头设计	(196)
三、管理标准的管理	(197)
第五节 工作标准文件	(198)
一、岗位职责	(198)
二、岗位操作法	(199)
三、标准操作规程	(199)
第六节 记录和凭证文件	(200)
一、记录编制的基本要求	(201)
二、记录的基本内容	(201)
三、记录填写要求	(201)
四、各类记录的管理	(202)
本章小结	(206)
复习思考题	(207)
第十章 生产管理	(208)
第一节 生产文件管理	(209)
一、工艺规程	(209)
二、岗位操作法	(209)
三、标准操作规程	(209)
四、批生产记录的管理	(210)
第二节 生产流程管理	(211)
一、生产前准备	(211)
二、生产操作	(212)
三、生产结束	(213)
第三节 生产过程管理	(216)
一、物料平衡管理	(216)
二、状态标志管理	(217)
三、产品批号管理	(217)
四、生产过程中防止混淆和污染	(219)
五、工艺用水的管理	(221)
本章小结	(223)
复习思考题	(224)
第十一章 产品销售与召回	(225)
第一节 药品销售管理	(225)

一、药品的人库验收及出库验发管理	(225)
二、药品销售记录管理	(228)
第二节 产品退货及召回	(229)
一、药品销售中的退回管理	(229)
二、产品召回	(230)
三、产品退货和召回记录	(232)
本章小结	(233)
复习思考题	(233)
第十二章 投诉与不良反应报告	(234)
第一节 药品不良反应报告制度	(235)
一、药品不良反应含义	(235)
二、药品不良反应监测的重要性	(236)
三、我国药品不良反应监测体系	(236)
四、药品不良反应监测报告的范围	(237)
五、药品生产企业不良反应监测报告制度	(237)
六、药品生产企业不良反应监测记录	(238)
七、药品生产企业不良反应后续工作	(238)
第二节 药品质量用户投诉管理	(239)
一、药品质量用户投诉制度	(239)
二、重大质量事故报告制度	(241)
本章小结	(243)
复习思考题	(243)
第十三章 自检	(244)
第一节 概述	(244)
一、GMP 与自检	(244)
二、自检类型	(245)
三、自检年度计划类型	(247)
第二节 自检工作程序	(249)
一、自检的启动	(250)
二、自检的准备	(251)
三、自检的实施	(253)
四、自检报告的编制	(256)
第三节 自检后续管理	(259)

一、整改措施的制定	(259)
二、整改措施的实施	(259)
三、整改措施的跟踪确认	(259)
四、自检工作总结	(260)
五、自检记录的移交	(261)
·本章小结	(261)
复习思考题	(262)
第十四章 认证	(263)
第一节 概述	(263)
一、GMP 认证的含义	(263)
二、GMP 认证的作用	(263)
三、GMP 认证的特点	(264)
第二节 认证组织机构及管理	(264)
一、认证组织机构及演变	(265)
二、认证工作的演变	(266)
三、认证检查分类	(266)
第三节 药品 GMP 认证工作程序及申报资料	(267)
一、药品 GMP 认证工作程序	(267)
二、药品生产企业申报资料要求	(269)
三、药品 GMP 认证检查要求	(271)
四、如何做好 GMP 认证工作	(272)
本章小结	(277)
复习思考题	(277)
参考文献	(278)

第一章 概 论



知识目标

- 熟悉 GMP 的内容和特点。
- 掌握 GMP 的基本原则。

技能目标

- 能够从理论上理解实施 GMP 的深刻意义。

药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。药品质量好坏直接关系到人们的身体健康和生命安全。因此,世界各国均实行了严格的药品质量监督管理制度,以保证药品的质量。

在国际上,GMP 已成为药品生产和质量管理的基本准则,是一套系统的、科学的管理制度。实施 GMP 不仅仅是要通过最终产品的检验来证明产品是否达到质量要求,而是要在药品生产的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。实施 GMP 可以防止生产过程中药品的污染、混药和差错。GMP 是药品生产的一种全面质量管理体系。

当今时代,竞争愈来愈激烈,保证产品质量是各个制药企业恪守的竞争法宝,而 GMP 提供了保证药品质量的制药企业的基本制度。

GMP 是英文“Good Manufacturing Practice for Drugs”的英文缩写,直译为“优良的生产规范”,根据我国《药品管理法》,标准翻译为“药品生产质量管理规范”。GMP 适用于药品制剂生产的全过程和原料药生产中影响成品质量的关键工序。GMP 以生产高质量的药品为目的,从原料投入到完成生产、包装、储存、销售等环节全过程实施 GMP 管理,在保证生产条件和环境的同时,重视生产和质量

管理,并有组织地、准确地对药品生产各个环节进行检验和记录。GMP 的中心指导思想是:药品质量是在生产过程中形成的,而不是检验出来的。因此,必须强调预防为主,在生产过程中建立质量保证体系,实行全面质量保证,确保药品质量。

WHO(World Health Organization,世界卫生组织)对制定和实行 GMP 制度的意义作过以下阐述:“在药品生产中,为了保证使用者得到优质的药品,实行全面质量管理极为重要。在生产为抢救生命或为恢复或为保持健康所需的药品时,不按准则而随意行事的操作方式是不允许的。”

实践证明,GMP 是防止药品在生产过程中发生差错、混杂、污染,确保药品质量的十分必要和有效的手段。GMP 的灵魂就是“防止混药,防止交叉污染”。国际上早已把是否实施 GMP 看成是药品质量有无保障的先决条件,是否符合 GMP 要求决定着药品能否进入国际市场。GMP 作为指导药品生产和质量管理的法规,在国际上已有 40 多年的历史,在我国推行也已有 20 多年的历史,GMP 已从指导性原则逐渐演变成为强制性的法规。

我国实施 GMP 虽然起步较晚,但速度、水平已接近国际先进水平。2004 年 7 月 1 日起,我国所有药品制剂和原料药都在符合 GMP 的条件下生产。2007 年 1 月 1 日起,所有医用气体生产企业都在符合 GMP 的条件下生产。2008 年 1 月 1 日起,所有中药饮片生产企业都在符合 GMP 的条件下生产。

《药用辅料生产质量管理规范》已于 2006 年 3 月 23 日发布,全面实施 GMP 认证势在必行。

第一节 GMP 的产生与发展

同一切事物一样,GMP 的理论和实践形成也经历了一个由产生、发展到逐步完善的过程。药品生产是一门十分复杂的科学,在从原料到成品的生产过程中,要涉及许多的技术细节和管理规范,其中任何一个环节的疏忽,都可能导致药品质量不符合要求,就可能生产出劣质药品。因此,必须在药品生产全过程中,进行全面的质量管理与控制,来保证药品质量。进入 20 世纪后,各国制药行业和药品监督管理部门都开始不断地探索质量管理科学在药品生产中的应用,对药品生产全过程进行质量控制,以保证药品质量。各国在实践中也逐渐摸索总结出一些规范化的药品生产管理制度,这些就是 GMP 的雏形。美国是世界上第一个将药品生产质量管理形成法定性规范的国家。第一次世界大战期间,美国社会上出现的一些食品和药品生产的不良行为,被新闻媒体披露之后,引起了美国公众和政府的高度重视。1906 年,美国颁布了《食品、药品和化妆品法案》(Food、Drug and

Cosmetic Act, FDCA), 作为食品、药品管理的基本法实施, 从而以法律的形式要求药品必须满足含量和纯度的标准要求, 并确定了以美国药典作为判断药品质量、纯度和含量的法律依据。与此同时, 还设立了“联邦食品药品监督管理局”(Food and Drug Administration, FDA, 以下简称为美国 FDA), 作为美国国家级的药品质量监督管理机构。

1961 年, 又发生了震惊世界的“反应停”事件。这是一次波及世界的 20 世纪最大的药物灾难。一种曾用于妊娠反应的药物——Thalidomide(又称反应停、沙利度胺、胺胺哌啶酮)导致了 12 000 余例畸胎的药物灾难事件。这种畸胎诞生时, 畸婴由于臂和腿的长骨发育短小, 看上去手和脚直接连接在躯体上, 犹如鱼鳍, 形似海豹肢体, 被称为“海豹胎”, 同时并有心脏和胃肠道的畸形, 这种畸婴死亡率达 50% 以上。反应停的另一副作用是可引起多发性神经炎, 约有 1 300 例。造成这场药物灾难的原因: 一是反应停未经过严格的临床前药理实验; 二是生产该药的格仑南苏制药厂虽已收到有关反应停毒性反应的 100 多例报告, 但都被他们隐瞒了下来。这次灾难波及世界各地, 在 17 个国家里, 反应停改头换面隐蔽下来, 继续造成危害。

美国是少数几个幸免于难的国家之一。当时美国 FDA 官员在审查此药时, 发现该药缺乏美国药品监督管理法律法规所要求的足够的临床试验资料, 如长期毒性试验报告, 所以不批准其进口。这场灾难虽没有波及美国, 但在美国社会激起了公众对药品监督和药品法规的普遍重视, 促使美国国会于 1962 年对原《食品、药品和化妆品法》进行了一次重大修改。对制药企业有如下三方面的要求:

第一, 要求制药企业对出厂的药品提供两种证明材料: 不仅要证明药品是有效的, 还要证明药品是安全的。

第二, 要求制药企业要向食品、药品管理局报告药品的不良反应。

第三, 要求制药企业实施《药品生产和质量管理规范》(GMP)。

美国国会认真地听取了 FDA 的报告并采纳了他们的建议, 将 GMP 立法。按照 1962 年美国《食品、药品和化妆品法》的要求, 美国 FDA 于 1963 年颁布了世界上第一部《药品生产质量规范》(GMP), 要求对药品生产的全过程进行规范化管理, 否则, 产品不得出厂销售。世界上第一个 GMP 就这样在美国诞生了。

GMP 的理论在此后多年的实践中经受了考验, 获得了发展, 它在药品生产和质量保证中的积极作用逐渐被各国政府所接受。自从美国 FDA 首先制定颁布了 GMP 作为美国制药企业指导药品生产和质量管理的法规后, WHO 于 1969 年向全世界推荐了 WHO 的 GMP。1969 年 WHO 的 GMP 的公布标志着 GMP 的理论和实践已经开始从一国走向世界。