



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)

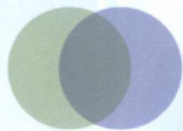
# 药品生产 过程验证

YAOPIN SHENGCHAN  
GUOCHENG YANZHENG

主编 徐文强  
杨文沛



中国医药科技出版社



(供高职高专使用)

# 药品生产 过程验证

YAOPIN SHENGCHAN  
GUOCHENG YANZHENG

## 药学类

药剂学  
药剂学实验  
药理学  
药理学实验  
药物分析  
药物分析实验  
药物化学  
天然药物化学基础  
实用药理学基础  
实用医药基础  
药事法规  
药事法规知识与案例  
GMP实训教程  
药品质量控制实训教程  
药物制剂实训教程  
制药设备实训教程  
药品生产过程验证  
药厂空气净化技术

## 基础类

药用基础化学(一)——无机化学  
药用基础化学(二)——分析化学  
药用基础化学实验  
药用有机化学  
药用有机化学实验  
人体解剖生理学  
生理学实验  
生物化学  
生物化学实验  
药理学微生物实用技术  
药用微生物学实验  
药用物理学  
医药数理统计  
医学基础

## 营销类

实用商务礼仪  
医药企业经营与管理  
医药电子商务实训教程  
医药市场营销实用技术

## 中药类

中药鉴定技术  
中药鉴定技术实验  
中药炮制技术  
中药炮制技术实验  
中药学  
中医学基础

责任编辑\高鹏来 封面设计\ING设计机构

ISBN 978-7-5067-3830-9



9 787506 738309 >

定价: 25.00元

全国医药职业教育药学类规划教材

# 药品生产过程验证

(供高职高专使用)

主 编 徐文强 (中国药科大学高等职业技术学院)  
杨文沛 (中国药科大学高等职业技术学院)

中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书是全国医药职业教育药学类规划教材之一,依照教育部[2006]16号文件要求,结合我国高职教育的发展特点,根据《药品生产过程验证》教学大纲的基本要求和课程特点编写而成。全书共分11章,第1章和第2章概述GMP验证的内涵及管理;第3章至第7章详细讨论了药品生产过程中带有共性的验证理论和验证技术;第8章至第11章具体介绍主要药物剂型的生产过程验证。本书适合医药高职高专教育及专科、函授及自学高考等相同层次不同办学形式教学使用,也可作为医药行业培训和自学用书。

### 图书在版编目(CIP)数据

药品生产过程验证/徐文强,杨文沛主编. —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 978-7-5067-3830-9

I. 药… II. ①徐… ②杨… III. 药物-生产过程-验证-职业教育-教材 IV. TQ460.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第019079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:010-62278402 发行:010-62227427

网址 www.cspyp.cn

规格 787×1092mm  $\frac{1}{16}$

印张 14

字数 321千字

印数 1—5000

版次 2008年6月第1版

印次 2008年6月第1次印刷

印刷 廊坊市海翔印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-3830-9

定价 25.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换



# 全国医药职业教育药学类规划教材

## 编写说明

随着我国医药职业教育的迅速发展,医药院校对具有职业教育特色药学类教材的需求也日益迫切,根据国发〔2005〕35号《国务院关于大力发展职业教育的决定》文件和教育部〔2006〕16号文件精神,在教育部、国家食品药品监督管理局、教育部高职高专药品类专业教学指导委员会的指导之下,我们在对全国药学职业教育情况调研的基础上,于2007年7月组织成立了全国医药职业教育药学类规划教材建设委员会,并立即开展了全国医药职业教育药学类规划教材的组织、规划和编写工作。在全国20多所医药院校的大力支持和积极参与下,共确定78种教材作为首轮建设科目,其中高职类规划教材52种,中职类规划教材26种。

在百余位专家、教师和中国医药科技出版社的团结协作、共同努力之下,这套“以人才市场需求为导向,以技能培养为核心,以职业教育人才培养必需知识体系为要素、统一规范科学并符合我国医药事业发展需要”的医药职业教育药学类规划教材终于面世了。

这套教材在调研和总结其他相关教材质量和使用情况的基础上,在编写过程中进一步突出了以下编写特点和原则:①确定了“市场需求→岗位特点→技能需求→课程体系→课程内容→知识模块构建”的指导思想;②树立了以培养能够适应医药行业生产、建设、管理、服务第一线的应用型技术人才为根本任务的编写目标;③体现了理论知识适度、技术应用能力强、知识面宽、综合素质较

高的编写特点。④高职教材和中职教材分别具备“以岗位群技能素质培养为基础，具备适度理论知识深度”和“岗位技能培养为基础，适度拓宽岗位群技能”的特点。

同时，由于我们组织了全国设有药学职业教育的大多数院校的大批教师参加编写工作，强调精品课程带头人、教学一线骨干教师牵头参与编写工作，从而使这套教材能够在较短的时间内以较高的质量出版，以适应我国医药职业教育发展的需要。

根据教育部、国家食品药品监督管理局的相关要求，我们还将组织开展这套教材的修订、评优及配套教材（习题集、学习指导）的编写工作，竭诚欢迎广大教师、学生对这套教材提出宝贵意见。

全国医药职业教育药学类

规划教材建设委员会

2008年5月

# 前 言

药品生产企业实施药品生产质量管理规范 (GMP), 是我国药品进入世界贸易市场与国际接轨的必由之路。实践证明, GMP 总是随着人类社会的进步和医药科技的发展而在不断更新完善、不断增加新的内容。在我国实施 GMP 的发展史上, 1998 年版的 GMP 首次将“验证”专列一章, 这充分说明了实施验证对保证药品质量具有重要的意义。

验证是一个涉及药品生产全过程的质量活动。实施验证, 产品的质量不仅要求通过最终产品的检验来证明, 而且要求通过严密的生产过程监控来保证。验证工作有利于企业不断完善质量保证体系, 有利于提高生产效率, 有利于确保药品质量, 是制药企业投资少、但能见到长期效益的必要手段。

我国推行 GMP 验证已有 20 余年的历程, 验证技术正逐步趋向成熟, 验证管理规范正逐步走向完善。通过 GMP 认证的制药企业已将验证工作作为质量保证的基础工作和常规工作, 要求全员参与质量管理。但是, 应该看到, 由于专职从事或兼职从事验证工作的人员匮乏, GMP 验证工作在制药企业运行的广度、深度不够, 这一矛盾反映了高等药学教育与医药工业发展不相适应的现状。

编者通过一系列的社会调研, 认为有必要在高等院校药学类专业增设《药品生产过程验证》课程, 使药学类学生具备一定的验证技术知识和验证管理能力, 以期达到培养复合型、应用型技术人才的目的。

《药品生产过程验证》的编写是以药品生产过程为主线, 以过程受控为目的, 根据我国 GMP 对验证提出的要求, 具体讨论与生产过程相关的验证技术。本教材本着理论与实践相结合、理论够用简要、突出验证技术、面向生产一线的原则, 针对性强, 有可操作性, 可作为本、专科必修课或选修课教材, 亦可作为制药企业职工培训教材用。

《药品生产过程验证》是一个年轻的学科, 加之编者水平有限, 缺乏写作经验, 内容欠妥以及错误之处在所难免, 欢迎读者批评指正。

编 者  
2008 年 4 月

# 目 录

<b>第一章 绪论</b> .....	1
第一节 药品生产质量管理规范 (GMP) 概述 .....	1
一、GMP 实施简史 .....	1
二、GMP 的分类 .....	3
三、实施 GMP 目标的要素 .....	3
第二节 中国 GMP 的主要内容 .....	4
第三节 GMP 验证 .....	6
一、验证的定义.....	7
二、验证的意义.....	7
三、过程验证的内涵.....	7
<b>第二章 验证管理</b> .....	9
第一节 验证的组织机构及其职能.....	9
一、常设验证机构及其职能.....	9
二、临时验证机构及其职能 .....	10
三、设计咨询单位及其职能 .....	10
四、制药企业各部门在验证中的职责 .....	10
第二节 验证的分类 .....	11
一、按验证方式分类 .....	11
二、按验证对象分类 .....	13
第三节 实施验证的程序 .....	15
一、实施验证的必要条件 .....	15
二、验证的基本程序 .....	16
三、设定验证合格标准 .....	17
第四节 验证文件 .....	17
一、验证文件的分类 .....	17
二、验证文件的标识 .....	17
三、验证文件的管理程序 .....	18
四、验证文件举例 .....	18
<b>第三章 灭菌工艺验证</b> .....	22
第一节 灭菌与无菌保证 .....	22
一、灭菌法分类 .....	22
二、灭菌方法的选择 .....	23
三、热力灭菌的有关参数 .....	23



四、生物指示剂 .....	27
五、无菌保证 .....	28
第二节 湿热灭菌工艺的验证 .....	31
一、湿热灭菌工艺 .....	31
二、湿热灭菌器的类型 .....	32
三、湿热灭菌设备的验证 .....	33
四、验证示例 快冷式灭菌器的验证 .....	36
第三节 干热灭菌工艺的验证 .....	39
一、干热灭菌设备 .....	39
二、干热灭菌设备的性能确认 .....	40
三、隧道式干热灭菌器的验证示例 .....	41
第四节 环氧乙烷灭菌工艺验证 .....	43
一、环氧乙烷的特性 .....	43
二、环氧乙烷灭菌的应用范围 .....	44
三、环氧乙烷灭菌程序 .....	44
四、环氧乙烷灭菌装置的性能确认 .....	45
五、灭菌程序的生物指示剂试验 .....	46
<b>第四章 过滤除菌工艺验证 .....</b>	<b>47</b>
第一节 过滤介质与过滤器 .....	47
一、过滤机制 .....	47
二、过滤介质与过滤器 .....	48
三、过滤除菌系统的配置 .....	50
第二节 过滤除菌系统的验证 .....	51
一、微孔滤膜过滤器的完整性试验 .....	51
二、气体除菌过滤器的完整性确认 .....	53
三、除菌过滤器截留微生物能力的验证 .....	55
四、除菌过滤器结构的灭菌验证 .....	56
<b>第五章 洁净厂房环境验证 .....</b>	<b>57</b>
第一节 净化空调系统 .....	57
一、空气过滤 .....	57
二、室内气流组织与换气 .....	59
三、静压控制 .....	61
四、综合净化措施 .....	61
第二节 洁净室环境控制参数 .....	62
一、空气洁净度级别 .....	62
二、换气次数 .....	64
三、工作区截面风速 .....	64
四、静压差 .....	65

五、温度与湿度 .....	65
六、照度 .....	65
七、新风量 .....	65
八、噪声 .....	65
第三节 洁净室的受控环境验证 .....	65
一、净化空调系统的性能确认 .....	66
二、洁净度级别验证 .....	68
第四节 环境消毒效果的验证 .....	76
一、环境消毒措施 .....	76
二、环境消毒效果的验证 .....	77
三、消毒效果验证实例 .....	78
第五节 洁净室环境验证的周期 .....	79
一、确定洁净室环境验证周期的原则 .....	79
二、定期测试的项目 .....	79
<b>第六章 清洁验证 .....</b>	<b>81</b>
第一节 清洁方法与清洁程序 .....	81
一、清洁方法 .....	81
二、清洁程序 .....	82
三、清洁剂的选择原则 .....	82
第二节 清洁验证的合格标准 .....	83
一、确定最难清洁物质 .....	83
二、确定最难清洁部位和采样点 .....	83
三、确定残留量限度 .....	83
四、确定微生物污染限度 .....	86
第三节 采样与采样方法的验证 .....	87
一、擦拭采样 .....	87
二、最终淋洗水采样 .....	88
第四节 清洁验证方案的实施与再验证 .....	89
一、清洁验证方案 .....	89
二、清洁验证方案的实施 .....	89
三、清洁规程的再验证 .....	90
<b>第七章 制药用水系统的验证 .....</b>	<b>91</b>
第一节 制药用水标准及其选用 .....	91
一、制药用水的标准 .....	91
二、制药用水的选用 .....	93
第二节 制药用水的制备 .....	94
一、水净化技术的处理对象 .....	94
二、水净化技术 .....	94

三、制水系统的单元配置	101
第三节 制水系统的消毒与灭菌	104
一、微生物污染的来源	104
二、消毒与灭菌方法	104
三、消毒灭菌的频率	106
第四节 制水系统的工艺验证	106
一、制水系统的运行控制标准	106
二、制水系统工艺验证的实施过程	107
三、制水系统工艺验证的项目	107
四、制水系统工艺验证的合格标准	109
<b>第八章 注射剂生产过程验证</b>	<b>111</b>
第一节 小容量注射剂的生产过程验证	111
一、生产过程管理要点	111
二、工艺流程	112
三、生产环境验证	112
四、药液过滤系统验证	114
五、关键设备验证	116
六、产品验证	119
七、清洁验证	120
第二节 大容量注射剂的生产过程验证	120
一、生产管理和质量控制	121
二、生产过程验证工作要点	122
三、关键设备验证	123
四、产品验证	127
五、在线清洁与在线灭菌验证	128
六、验证实例 大容量注射剂在线清洁验证方案示例	130
<b>第九章 粉针剂生产过程验证</b>	<b>132</b>
第一节 概述	132
一、工艺流程	132
二、生产管理的特殊要求	134
三、质量控制要点	134
四、主要标准操作规程(SOP)目录	135
第二节 生产过程验证要点	135
一、厂房设施、公用工程系统的验证	135
二、灭菌系统的验证	136
三、分装设备验证	136
四、无菌环境保持系统的验证	139
五、清洗过程的验证	140

六、无菌操作人员的培训与考核	140
第三节 粉针剂分装过程的验证	140
一、培养基模拟分装作业	140
二、模拟分装作业的合格标准	140
三、培养基微生物生长性能试验	142
四、培养基无菌性试验	142
五、模拟分装用无菌粉末	142
六、模拟分装产品的微生物培养	142
七、试验结果评价	143
八、验证制度	143
<b>第十章 冻干粉针剂生产过程验证</b>	<b>144</b>
第一节 冻干工艺	144
一、冻干过程	144
二、冻干工艺	146
三、冻干设备	147
第二节 冻干设备验证	149
一、冻干机制冷性能的确证	149
二、冻干机控温能力的确证	150
三、真空系统的性能确证	150
四、冻干机运行确证的主要项目	151
第三节 冻干工艺验证	152
一、冻干程序验证	152
二、在线清洁-灭菌验证	153
第四节 冻干粉针剂生产过程验证	155
一、产品包装容器的密封性验证	156
二、除菌过滤器性能验证	157
三、培养基模拟灌装试验	157
四、产品验证	158
五、工艺环境的验证	158
第五节 冻干工艺的日常监控与再验证	159
一、冻干工艺的日常监控活动	159
二、冻干工艺的再验证	159
<b>第十一章 片剂生产过程验证</b>	<b>160</b>
第一节 概述	160
一、生产工艺	160
二、生产过程管理	161
三、生产工艺监控项目	164
四、主要标准操作规程	164

第二节 生产过程验证对象	165
一、厂房	165
二、设备	165
三、原辅料	165
四、内包装材料	165
五、仪器	165
六、公用设施	165
七、质量标准与分析方法	165
八、人员	166
九、生产工艺	166
第三节 生产设备验证	166
一、设备验证的一般程序	166
二、关键设备验证	167
第四节 生产工艺验证	171
一、物料的质量监控	171
二、生产工艺的确认	172
三、关键工序验证	172
第五节 产品验证	174
一、产品验证方案	174
二、中间产品验证	175
三、最终产品验证	177
附录一 药品生产质量管理规范	179
附录二 药品生产质量管理规范附录	187
附录三 世界卫生组织的 GMP: 生产过程验证指导原则 (1996)	197
附录四 美国 FDA 生产过程 (工艺) 验证总则指南 (1987 年) 摘录	204
参考文献	211

# 第一章 绪 论

质量是世界经济发展的永恒主题。

药品是一种用于防治疾病、保健康复的特殊商品。药品质量的好坏，直接关系到人民群众的生命安全和身体健康。药品生产过程是一个相当复杂的过程，从原料选购、进厂到药品生产出来并经检验合格出厂，涉及到人员、厂房、设施、设备、工艺、检验及生产工艺和质量管理等很多环节，其中任何一个环节的疏忽，都会影响药品质量。因此，世界各国均实行严格的质量监督管理，以保证药品的质量。

药品生产质量管理规范（以下简称 GMP）是国际公认的对药品生产全过程进行标准化管理的法定技术规范。实践证明，GMP 是防止药品生产全过程发生差错、混药、污染，确保药品质量的有效手段。在长期的实践过程中，人们对药品生产及质量保证手段的认识逐步深化，GMP 的内容在不断更新完善，要求不断提高。20 世纪 70 年代中期 GMP 引入了验证的概念，它标志着质量监督的立足点转向工艺全过程，验证使生产工艺能够按规定的要求自始至终地得到贯彻执行，验证使药品的质量在设计和生产过程中形成，验证成为 GMP 不可缺少的重要组成部分。

## 第一节 药品生产质量管理规范（GMP）概述

GMP 作为指导药品生产和质量管理的法规，在国际上已有四十余年的历史，在我国推行也已有二十年的历史。综观国际上 GMP 的发展，各国都经历过认识、接受及实施药品 GMP 的过程。

### 一、GMP 实施简史

在药品生产中应有管理规范的想法由来已久，人类经历了 12 次较大的药物灾难性事件，多数事故是由于药品生产中的交叉污染所造成的。特别是 20 世纪 50 年代后期发生的最大的一次药物灾难“反应停”事件引起了世界各国民众的不安。原联邦德国格仑南苏制药厂生产了一种用于治疗妊娠反应的镇静药 Thalidomide（又称沙利度胺、反应停），实际上，这是一种 100% 的致畸胎药。该药出售后的 6 年间，先后在原联邦德国、澳大利亚、加拿大、日本以及拉丁美洲、非洲的 28 个国家，发现畸形胎儿 12000 余例（其中西欧就有近 8000 例，日本约有 1000 例）。患儿呈海豹肢畸形，临床表现为无肢或短肢，肢间有蹼，心脏畸形等先天性异常。这种畸婴死亡率约 50%。造成这场药物灾难的原因，是由于“反应停”未经过严格的临床前药理试验，而生产该药的格仑南苏制药厂竟将 100 多例有关“反应停”毒性反应的报告隐瞒不报，最后导致经过改头换面的“反应停”在 17 个国家里继续造成危害。

美国、法国、原捷克斯洛伐克等少数国家幸免遭此药难事件。当时的美国“食品药



品管理局”(Food and Drug Administration, 以下简称为美国 FDA) 官员在审查此药时, 发现该药缺乏足够的临床试验数据而拒绝进口, 从而避免了此次浩劫(由于私人旅游从国外携药, 只造成 9 例畸形胎儿)。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关注, 并最终促使美国国会对《联邦食品、药品和化妆品法》进行了一次重大修改。

1962 年美国《联邦食品·药品·化妆品法》的修正案对制药企业提出了以下三个方面的具体要求:

1. 要求制药企业对出厂的药品提供相应证明材料, 不仅要证明药品是有效的, 而且要证明药品是安全的;
2. 要求制药企业向美国 FDA 报告药品的不良反应;
3. 要求制药企业实施 GMP。

在此社会背景下, 药品生产应有管理规范和质量保证的想法日趋成熟。GMP 最初由美国普渡(Purdue)大学的 6 名教授编写, 经讨论修订, 1962 年 10 月美国首版 GMP 被批准并立法。同年, 美国 FDA 在《食品·药品·化妆品法(修正案)》的基础上开展了 GMP 工作, 对不合格的药品实施回收, 对出现的事故彻底追查, 对包括原辅料进厂、生产、检验、包装直到出厂为止的生产全过程都建立了严格的规定。GMP 实施后, 在改善制药企业生产条件与设施、加强管理和保证质量方面均收到了实效, GMP 的理论在此后多年的实践中经受了考验, 并获得了长足的发展。1976 年美国 FDA 在广泛征集国内医药行业意见的基础上对 GMP 进行修订, 于 1978 年再次颁布药品制剂生产质量管理规范(以下简称 cGMP)。cGMP 规定, 按规范要求生产是法定的要求, 如果制药企业不按 cGMP 要求组织生产, 不管样品抽检是否合格, FDA 都有权将这样生产出来的药品视为劣药不予认可。

美国开展 GMP 工作引起了世界各国的广泛注意。世界卫生组织(以下简称 WHO)根据美国实行 GMP 的经验, 于 1969 年第 22 届世界卫生大会上建议各成员国实施 GMP 管理, 并责令其专门设置的专家委员会草拟文件, 于 1975 年提出 WHO 的 GMP, 至 1977 年第 28 届世界卫生大会召开时, 多数会员国表示赞许, 同意按 GMP 条款从事药品生产。WHO 提出的 GMP 制度是药品生产全面质量管理的一个重要组成部分, 是保证药品质量并把发生差错事故、混药、各类污染的可能性降低到最低程度的最可靠的办法。

70 年代末, 英国、日本及大多数欧洲国家开始宣传、起草本国的 GMP。随着社会的发展, 科技的进步, 各国在执行 GMP 的过程中不断地对其进行修改和完善, 并制订了各项详细规则和各种指导原则。如英国 1985 年已经出版第四版 GMP 指南, 对实施 GMP 做出具体规定; 日本 1988 年制订了原料药 GMP。1992 年 WHO 在《国际贸易中药品质量认证制度》中指出, 出口药品的生产企业必须提供有关生产和监控条件的书面文件, 说明生产系统按 GMP 的规定运行。从此, 按照 GMP 要求生产, 成为药品进入国际市场的前提, 受到各国政府的高度重视。目前, 世界上已有 100 多个国家实行了 GMP 制度。

我国 GMP 产生于 20 世纪 70 年代末, 其背景是对外开放政策和出口药品的需要, 首先在一些有国际贸易的制药企业和某些出口产品生产试行。1982 年由当时负责行业管理的中国医药工业公司制订了《药品生产管理规范(试行本)》, 并于 1985 年修订为《药

品生产管理规范》。1988年由卫生部颁布了我国国家级的《药品生产质量管理规范(草案)》，以后在对部分药品生产企业调研后作了较大的修订，颁布了1992年修订版。1998年国家药品监督管理局在总结了实施《药品生产质量管理规范(草案)》方面的经验，参照WHO和一些国家颁布的GMP有关规定，对92版《药品生产质量管理规范》的部分章节、条文作了修订和补充，颁布了《药品生产质量管理规范(1998年修订)》和《药品生产质量管理规范(1998年修订)附录》。

在长期的实践过程中，人们对药品生产及质量保证手段的认识逐步深化，GMP的内容不断更新。如果对这类规范各个版本作一历史的回顾，可以看出两个倾向：一是规范的标准“国际化”，即国家的规范向国际性规范的标准靠拢；二是“规范”朝着“治本”的方向深化，验证概念的形成和发展则是GMP朝着“治本”方向深化的一项瞩目成就。

## 二、GMP分类

### (一) 按GMP适用范围分类

#### 1. 国际组织颁布的GMP

如WHO的GMP(1992年版)、欧洲自由市场贸易协会制订的药品生产检查互相承认公约(即PIC-GMP, 1971年)、欧洲经济共同体(以下简称EEC)的《GMP指南(1989年版)》等。这些国际组织颁布的GMP一般原则性较强，内容较为概括，无法定强制性；

#### 2. 各国政府颁布的GMP

如美国FDA发布的cGMP(1993年版)、英国卫生和社会福利部(DHSS)于1983年制订的英国GMP、日本厚生省制订的GMP、我国食品药品监督管理局颁布的GMP。政府颁布的GMP内容较为具体，有法定强制性；

#### 3. 制药行业组织制订的GMP

如英国制药工业联合会制订的GMP，瑞典制药工业协会制订的GMP，中国医药工业公司制订的GMP实施指南等。制药行业制订的GMP一般指导性较强，内容较为具体，无法定强制性。

### (二) 按GMP的性质分类

1. 将GMP作为法典规定，如美国、日本、中国的GMP；
2. 将GMP作为建议性的规定，起到对药品生产和质量管理的指导作用。如联合国WHO的GMP；
3. 跨国医药公司制订本公司的GMP，如美国一些跨国医药公司在cGMP的基础上，为特殊制剂制定的大输液GMP、非最终灭菌制剂的GMP等。

## 三、实施GMP目标的要素

实施GMP的目标是要建立和健全完善的质量保证体系，把影响药品质量的人为差错减少到最低程度；防止一切对药品的污染和交叉污染，防止产品质量下降的情况发生。质量保证系统应包括良好的生产环境及完善的设备设施、确保达到预期质量目标的各种工艺规程和管理标准以及经过GMP培训的人员等要素。

### 1. 生产环境及设备设施

良好的生产环境及完善的设备设施是实施 GMP 的根本条件。所谓良好的生产环境是指能够控制微粒及微生物、合理布局的洁净厂房，现行 GMP 对各种不同药品和不同的生产部位，都规定有一定的空气洁净度级别。完善的设备设施是指药品生产企业应具备与生产规模相适应的装备，包括生产和检验的设备、仪器、仪表、量器、衡器。对直接参与药品生产的制药设备应符合 GMP 的要求，即符合易于清洗、消毒和灭菌，便于生产操作和维修、保养，并能防止差错和减少污染的指导性原则。如对于粉针剂生产线来说，由于粉针剂产品对微粒和微生物控制这二方面有特殊要求，因而在与药粉直接接触的设备（分装机）、内包装材料的清洁消毒设备（洗瓶机、洗胶塞机、隧道烘箱及运送轨道等）应不脱落微粒、毛点，并易清洁、消毒；在产品暴露的操作区域（无菌室）其空气洁净级别要符合工艺规定，不产生交叉污染等。

### 2. 工艺规程和管理标准

药品质量是设计和制造出来的，并通过遵循各种工艺规程和管理标准来保证。在制药企业，各类工艺规程、技术标准、管理标准是在长期的生产过程及质量检验、质量评价中逐步建立的，随着 GMP 实践的不断深入，一些沿用已久的工艺规程、管理标准需要不断地补充、完善。有案例表明，某些工艺规程在经过 GMP 验证后证明达不到预期质量目标，必须进行修订。标准操作规程（以下简称 SOP）就是经过验证的由标准和记录组成的文件系统。每个制药企业都应建立一套涉及药品生产、质量控制、营销活动所必需的书本标准、规程、办法、程序、职责，健全实际生产活动中执行标准的每一项行为的记录，以便操作者能正确有效地使用。

### 3. 经过 GMP 培训的员工

具有高素质的员工是实施 GMP 目标的关键要素。优良的硬件设备要由员工来操作，各类工艺规程和管理标准也要由员工来制订和执行，因此，员工的 GMP 培训是十分必要的。全员培训工作应有序开展，培训计划应包括各类人员应受到的培训时间和培训内容、考核方法等条款，并以岗前考核和定期考核相结合的措施来保证。例如，对冻干粉针无菌分装岗位的操作人员定期进行的培养基无菌灌装考核，就是建立在科学培训基础上的工作质量“再验证”，以调动员工学习的积极性，使质量意识深入人心，确保产品的质量。

## 第二节 中国 GMP 的主要内容

中国现行 GMP 为 1998 年修订版，GMP 的中心指导思想是：任何药品质量的形成是设计和生产出来的，而不是检验出来的。GMP 强调了只有训练有素的人员，在符合药品生产条件的厂房设施中，使用合格的原辅料和生产设备，采用经过验证的生产方法，通过可靠的检验，所生产的产品质量才是可信的。

现行 GMP 共分为 14 章 88 条（全文详见本书附录 1），内容简介如下：

**第一章 总则。**本章共 2 条，明确了《药品管理法》是制定 GMP 的法律依据；明确 GMP 是药品生产企业管理生产和质量的基本准则。总则规定了 GMP 的适用范围：药品制