



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

药品生产质量管理工程

朱世斌 刘明言 钱月红 主编



化学工业出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

药品生产质量管理工程

朱世斌 刘明言 钱月红 主编



化学工业出版社

·北京·

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

本书从系统工程的角度,围绕药品生产的全过程,探讨管理与药品质量之间的关系,全面介绍药品生产质量管理的基本要素。重点对影响药品质量的厂房设计、工艺布局、生产管理、质量管理、实施设备的验证、无菌制剂及制药工艺用水系统等内容进行详细介绍。本书编写中,及时跟踪国家最新GMP动态(讨论三稿),介绍了2007年SFDA最新发布的GMP认证标准、注册标准、药品召回管理办法等;也适当介绍了欧盟GMP的概况、特点及与我国GMP的主要区别。

本书的特点:在生产管理中体现“生产-质量-效益最大平衡”的现代企业生产运作模式;在质量管理中强调“如何运用质量风险管理的模式识别风险”;在质量管理体系中实行“参数放行”的过程动态监控的管理手段;各章均安排有实例或案例以及思考题。书后还附有欧盟GMP中文版本。

本书为高等学校制药工程、药学、药物制剂及相关专业的本科生教材,教学参考学时约36学时。本书也可供药品生产、管理及科研等相关人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药品生产质量管理工程/朱世斌,刘明言,钱月红主编.

北京:化学工业出版社,2008.5

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-122-02751-1

I. 药… II. ①朱…②刘…③钱… III. 制药工业-工业
企业管理:质量管理-高等学校-教材 IV. F407.763

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第063172号

责任编辑:何丽

文字编辑:李瑾

责任校对:李林

装帧设计:王晓宇

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:北京云浩印刷有限责任公司

装订:三河市前程装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张18½ 字数477千字 2008年7月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网址:<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:33.00元

版权所有 违者必究

《药品生产质量管理工程》编写人员

主 编 朱世斌 刘明言 钱月红

编 者 (按姓氏笔画为序)

王玉琪 中国药学会

邓海根 华瑞制药有限公司

朱世斌 国家食品药品监督管理局培训中心

刘明言 天津大学

肖志坚 阿斯利康制药有限公司

张 珩 武汉工程大学

张秀兰 武汉工程大学

钱月红 阿斯利康制药有限公司

钱应璞 西南药业有限公司

前 言

制药工程专业是 21 世纪我国高等教育改革的产物，是以培养从事药品生产工程技术人才为目标的化学、药学和工程学交叉的工科专业。1998 年，教育部在制订新的工科本科目录的文件中指出：“药品是人类战胜疾病、维护健康的特殊商品，它的研制和生产流通整个过程虽然与有机化学及化工过程密切相关，但更有其独有的特殊性。它不仅要考虑终产品的药理、药效问题，更要考虑其使用安全性和毒副作用，因此不宜将它简单地归并为化学工程问题来考虑。目前我国制药类专业人才培养，虽然原设置的药学与制药类专业较多，但除了专业分得太细的问题外，尚存在重理论、轻实践的培养模式，不能适应生产部门和行业的需要。鉴于上述几方面的原因，将涉及多学科知识交叉的制药类专业合并成大类，形成新的制药工程专业是十分必要的，也是符合国情和行业发展需要的。”简言之，国家之所以设立制药工程专业，一是药品质量的重要性；二是药品生产的实践性。

从 1999 年开始，约有一百多所高校开办了制药工程专业，速度之快，令人惊讶。然而，随着制药工程专业发展规模的不断扩大，教材建设成了制约制药工程专业发展的瓶颈之一。为此，有必要编写一本药品生产质量管理方面的本科生教材，以适应我国高等院校制药工程专业和药学专业快速发展的需要。更加重要的是，必须从学生时期开始注重质量意识的培养，让他们牢固树立“药品质量，人命关天”的观念，并能比较系统地掌握药品生产质量管理的规律。

质量问题是经济发展中的一个战略问题。质量水平的高低是一个国家经济、科技、教育和管理水平的综合反映，已成为影响国民经济和对外贸易发展的重要因素之一。

“质量”这两个字所涉及的领域非常广泛，内容极其丰富。在人类社会，质量无所不在，与人人有关，与事事相连。企业在产品质量中得到生存与发展，产品质量在社会中得到验证。质量是现代经济永恒的主题。药品质量更不例外。

药品是一种特殊商品，直接关系到人民群众的生命安全，其质量的要求比其他产品更加严格。人类社会经过一个世纪的不断探索与发展，在饱尝了“药害”事件给人类带来灾难的同时，也对药品的生产总结出了一套规范化的管理办法，这就是《药品生产质量管理规范》(good manufacturing practices for drugs 或 good practice in the manufacturing and quality control of drugs, 简称 GMP)。

然而，GMP 仅仅是一个法规，只对影响药品生产质量管理的各种要素做原则规定。至于如何实施 GMP，实施过程中需要应用哪些技术和方法则不做具体限制。这好比是给你一个任务：“建一栋楼房，要求是安全、经济、环保、舒适和节能。”至于怎样建、用什么材料、花多少钱、房屋结构、水电气冷的设施等，没有具体规定。对于从未接触制药生产过程的本科生来说，学习 GMP 的条文是十分枯燥、乏味和难懂的课程。为此很有必要编写一本以 GMP 为原则，重点介绍 GMP 实施技术和方法的教科书，这就是本书——已被教育部列为普通高等教育“十一五”国家级规划教材的《药品生产质量管理工程》。

参加本书编写工作的专家分别来自药品监管系统、制药企业、高等院校及药学学术组织，具有广泛的代表性。特别是企业的专家直接参与编写，使本书内容更具有实践性和可操作性。

全书共分 7 章，由朱世斌教授提出编写思路和纲要并最后统稿。编写分工：第 1 章概

论——朱世斌；第2章药厂（车间）设计——张珩、张秀兰；第3章生产管理——肖志坚；第4章质量管理——钱月红；第5章验证——邓海根、刘明言；第6章无菌药品生产质量管理——朱世斌、刘明言；第7章药品生产工艺用水——钱应璞、王玉琪。附录由钱月红提供。此外，王玉琪对第5章、肖志坚对第6章做了部分修改。

本书编写过程中，得到化学工业出版社、阿斯利康制药有限公司（无锡）的大力支持，在此表示衷心地感谢。

笔者作为主编，曾为制药工程专业在职研究生（工程硕）编写过一本《药品生产质量管理工程》教材。然而，为从未接触过药品生产实践的高校本科生编写这类教材，仍感一定压力。特别是如何把握课程难易、内容深浅、篇幅等问题，颇费思考。虽然我们尽了很大努力，但是由于水平有限，书中疏漏与不妥之处在所难免，诚恳欢迎各位同行和读者批评指正。

朱世斌

2008年2月于北京

目 录

第1章 概论	1	1.3 GMP和GMP认证	13
1.1 药品和药品管理	1	1.3.1 药害事件的教训	13
1.1.1 药品特殊性	1	1.3.2 GMP的产生和发展趋势	14
1.1.1.1 药品的定义	1	1.3.2.1 美国的GMP	14
1.1.1.2 药品的特殊性	1	1.3.2.2 WHO的GMP	15
1.1.2 药品分类	2	1.3.2.3 欧盟的GMP	16
1.1.2.1 原料药和药物制剂	2	1.3.2.4 GMP的发展趋势	17
1.1.2.2 现代药和传统药	3	1.3.3 我国GMP发展历程	18
1.1.2.3 处方药和非处方药	3	1.3.4 GMP的基本要求	20
1.1.3 药品管理	3	1.3.4.1 GMP的目的	20
1.1.3.1 药品管理法概述	4	1.3.4.2 基本要求	21
1.1.3.2 药品监管的法律体系	4	1.3.5 GMP认证	21
1.2 药品生产企业管理	5	1.3.5.1 GMP认证的概念	21
1.2.1 药品生产的基本概念	5	1.3.5.2 GMP认证的管理	22
1.2.2 开办药品生产企业	5	1.3.5.3 认证后的监督检查	23
1.2.2.1 药品生产企业的分类	5	1.4 系统工程和药品生产质量管理工程	24
1.2.2.2 《药品生产企业许可证》 制度	5	1.4.1 工程的概念	24
1.2.2.3 开办药品生产企业的 必备条件	6	1.4.2 系统工程	24
1.2.2.4 开办药品生产企业应提交的 申请材料	6	1.4.2.1 系统	24
1.2.3 药品注册管理	6	1.4.2.2 系统的特性	24
1.2.3.1 注册的基本概念	6	1.4.2.3 系统工程	25
1.2.3.2 现行《注册办法》的框架	7	1.4.3 制药企业系统管理	25
1.2.3.3 现行《注册办法》的特点	7	1.4.3.1 系统管理的基本原则	25
1.2.3.4 药品注册的主要术语	7	1.4.3.2 系统管理的活动内容	26
1.2.4 国家药品标准	9	1.4.4 质量管理工程	26
1.2.4.1 药典	9	1.4.4.1 质量	26
1.2.4.2 药品注册标准	9	1.4.4.2 质量管理	27
1.2.4.3 生产工艺	10	1.4.4.3 全面质量管理	27
1.2.5 药品委托生产需经过批准	10	1.4.4.4 开展全面质量管理的三项 基础	28
1.2.6 药品不良反应报告制度	10	1.4.4.5 ISO 9000族标准	28
1.2.6.1 药品不良反应的类型	10	1.4.4.6 质量管理的八项原则	30
1.2.6.2 药品不良反应报告和监测	11	1.4.5 药品生产质量管理工程	30
1.2.6.3 药品不良反应报告程序	11	1.4.5.1 药品质量内涵的变化	30
1.2.7 药品召回制度	11	1.4.5.2 药品质量特性	31
1.2.7.1 药品召回制度的基本概念	11	1.4.5.3 药品质量管理体系	32
1.2.7.2 《药品召回管理办法》 主要内容	12	1.4.5.4 无菌保证,过程控制优于 成品检验	32
1.2.7.3 药品召回实例	13	1.4.5.5 药品生产质量管理工程	33
		1.4.5.6 PQE与GMP的异同	34
		1.5 典型案例——“齐二药”假药案的	

教训	34	2.3.3 车间布置设计的基本要求	51
1.5.1 案件回放	34	2.3.4 药厂洁净车间设计的技术要求	51
1.5.2 对“齐二药”假药案的查处	34	2.3.5 设备设计、选型与布置	57
1.5.2.1 联合调查组调查意见	34	2.3.5.1 设备结构设计要求	57
1.5.2.2 国务会议作出处理决定	35	2.3.5.2 设备材质、外观和安全 要求	58
1.5.3 造假者王××：伪造证件， 假原料“贴牌”变正规产品	35	2.3.5.3 设备安装与检修的要求	59
1.5.4 庭审实录：五名被告惊爆假药 生产内幕	35	2.3.5.4 对公用工程的要求	59
1.5.5 对“齐二药”假药案的思考	36	2.4 管道布置设计	60
思考题	36	2.4.1 概述	60
参考文献	36	2.4.1.1 管道设计的作用和目的	60
第2章 药厂（车间）设计	38	2.4.1.2 管道设计的条件	60
2.1 药厂（车间）设计的基本程序	38	2.4.1.3 管道设计的内容	60
2.1.1 药厂（车间）设计的工作阶段	38	2.4.2 管道、阀门和管件的选择	60
2.1.1.1 设计前期工作阶段	38	2.4.2.1 管道	60
2.1.1.2 设计中期工作阶段	38	2.4.2.2 阀门	61
2.1.1.3 设计后期工作阶段	39	2.4.2.3 管件	61
2.1.2 药厂选址与总图布置	39	2.4.2.4 管道的连接	61
2.1.2.1 药厂选址与质量	39	2.4.2.5 管道设计的基本要求	61
2.1.2.2 总图布置与质量	39	2.5 药品生产环境	64
2.1.3 药厂（车间）设计的常用规范与 标准	41	2.5.1 GMP对药厂洁净室的环境控制 要求	64
2.2 药厂（车间）工艺流程设计	42	2.5.1.1 洁净度分区、GMP所要求的空气 洁净级别及换气次数	64
2.2.1 药厂（车间）工艺流程设计的 重要性任务	42	2.5.1.2 对厂房的要求	64
2.2.2 药厂（车间）工艺流程设计的 基本程序	42	2.5.1.3 对人员和物料净化的要求	65
2.2.3 工艺流程设计的技术处理	43	2.5.1.4 对设施的要求	65
2.3 药厂（车间）布置设计	48	2.5.1.5 对压差控制的要求	65
2.3.1 概述	48	2.5.1.6 对温度和湿度的要求	65
2.3.1.1 药厂（车间）布置的重要性 和目的	48	2.5.1.7 对水池和地漏的要求	65
2.3.1.2 药厂（车间）布置设计的 特点	48	2.5.1.8 对微生物和尘埃的要求	65
2.3.1.3 车间组成	48	2.5.1.9 对风量的要求	65
2.3.1.4 车间布置设计的内容和 步骤	48	2.5.1.10 对建筑与装饰的要求	66
2.3.2 车间的总体布置	49	2.5.1.11 特殊要求	66
2.3.2.1 厂房形式	49	2.5.2 空调净化系统设计的原则与 程序	66
2.3.2.2 厂房平面布置	49	2.5.3 空调净化系统的空气处理	67
2.3.2.3 厂房立面布置	49	2.5.3.1 大气尘粒的特性和分布与 除尘排风系统	67
2.3.2.4 辅助车间及行政生活部分的 布置	50	2.5.3.2 空气过滤机理和特性与 空气过滤器	68
2.3.2.5 质量控制区的布置	50	2.5.3.3 空气中含尘浓度、细菌的 测定方法	70
2.3.2.6 无菌产品生产的隔离技术	50	2.5.3.4 空气的热湿与消毒处理 系统	70
		2.5.3.5 洁净区气流组织	71

2.5.3.6 特殊设置要求	72	3.5.4.1 设备的资产管理	109
2.5.4 空气净化设计	73	3.5.4.2 技术资料的管理	109
2.5.4.1 空气净化系统的组成	73	3.5.4.3 备品备件的管理	110
2.5.4.2 洁净室内空气相关设计参数 的确定与计算	73	3.6 生产过程管理	110
2.5.4.3 洁净室新风量、送风量的 计算与排风系统设计	74	3.6.1 生产指令和批号管理	110
2.5.4.4 局部净化设备	76	3.6.2 物料管理	111
2.5.5 药厂空气洁净技术的应用	76	3.6.2.1 物料的标识	111
2.5.5.1 典型药品车间	76	3.6.2.2 物料的接收	111
2.5.5.2 人流和物流	80	3.6.2.3 物料的贮存和状态标识	112
2.5.5.3 药厂净化空调系统示例	81	3.6.2.4 不合格物料的管理	112
2.5.6 药厂洁净室设计中的节能措施 探讨	81	3.6.2.5 自动化仓库的应用	113
2.5.6.1 设计合理的建筑布局	81	3.6.3 生产过程的控制	114
2.5.6.2 设计合理的工艺条件	81	3.6.3.1 配料控制	114
2.5.6.3 设计合理的工艺装备	92	3.6.3.2 半成品的贮存	115
2.5.6.4 设计合理的空调净化系统	92	3.6.3.3 包装管理	115
思考题	92	3.6.3.4 返工管理	116
参考文献	92	3.6.3.5 混药/混批的防止	117
第3章 生产管理	93	3.6.4 生产管理文件	119
3.1 生产和生产管理的概念和基本内容	93	3.6.4.1 工艺规程	119
3.2 生产计划和控制	94	3.6.4.2 标准操作规程	119
3.2.1 生产计划	94	3.6.4.3 批生产记录	120
3.2.1.1 生产计划的层次	94	3.6.5 卫生管理	120
3.2.1.2 生产能力的计划	95	3.6.5.1 生产区域的清洁	121
3.2.1.3 制订生产计划的一般步骤 和编制方法	95	3.6.5.2 人员卫生管理	123
3.2.2 物料需求计划	96	3.6.5.3 物料出入与设备清洁	124
3.3 采购和库存管理	98	3.7 人力资源管理与GMP培训	125
3.3.1 采购的作用	98	3.7.1 人力资源管理的内容	125
3.3.2 采购的基本任务和职能层次 划分	99	3.7.1.1 人力资源的吸引与选拔	125
3.3.3 库存管理	99	3.7.1.2 人力资源的评价	125
3.4 现代企业生产运作模式介绍	100	3.7.1.3 人力资源的奖励	126
3.5 设备管理	101	3.7.1.4 人力资源的发展	126
3.5.1 设备管理理论的历史演变	102	3.7.2 人力资源管理的流程	126
3.5.2 GMP对设备管理的要求	103	3.7.3 企业的绩效评估	126
3.5.3 设备管理的过程	103	3.7.3.1 绩效评估的作用	126
3.5.3.1 设备的选择和购买	103	3.7.3.2 绩效评估的程序	126
3.5.3.2 设备的安装、调试和验证	104	3.7.3.3 绩效评估的要求	127
3.5.3.3 设备的使用	106	3.7.4 人员的培训和发展	127
3.5.3.4 设备的维护	107	3.7.4.1 人员培训的流程	127
3.5.3.5 设备的更新和改造	109	3.7.4.2 人员培训的方式	127
3.5.4 设备的资产管理、技术资料管理 和备品备件管理	109	3.7.4.3 培训效果的评价	127
		3.7.4.4 GMP对人员培训的要求	128
		思考题	129
		参考文献	130
		第4章 质量管理	131
		4.1 质量管理的发展历程	131
		4.1.1 质量管理发展的三个阶段	131

4.1.2	21 世纪的质量管理	132	4.4.6.6	批档案归档	149
4.2	GMP 质量管理文件体系	132	4.4.7	偏差管理	149
4.2.1	GMP 文件的组织与策划	132	4.4.7.1	概述	149
4.2.1.1	GMP 文件的组织	132	4.4.7.2	偏差分类和纠偏措施	149
4.2.1.2	GMP 文件的策划	133	4.4.7.3	偏差管理职责	149
4.2.1.3	质量手册	133	4.4.7.4	偏差处理程序	150
4.2.1.4	管理文件	134	4.4.8	质量投诉的管理	152
4.2.1.5	技术文件	134	4.4.8.1	质量投诉的定义和法规 要求	152
4.2.1.6	记录和表格	135	4.4.8.2	质量投诉对企业的现实 意义	152
4.2.1.7	GMP 质量管理文件全生命 周期的管理	135	4.4.8.3	质量投诉的机构和职责	152
4.3	质量管理体系	136	4.4.8.4	质量投诉的分类	153
4.3.1	质量管理体系的基本概念	136	4.4.8.5	投诉的处理流程	153
4.3.2	企业建立和健全质量管理体系 的基础	136	4.4.8.6	投诉的趋势分析	154
4.3.3	制药企业质量管理体系	137	4.4.8.7	投诉的年度总结	154
4.3.3.1	制药企业质量管理体系的 核心是实施 GMP	137	4.4.9	上市产品的稳定性考察	154
4.3.3.2	制药企业质量管理体系的 设计原则	137	4.4.9.1	概述	154
4.3.3.3	制药企业质量管理体系 要素	138	4.4.9.2	稳定性考察的条件设计	155
4.3.3.4	质量保证、GMP 及质量控制 的关系	139	4.4.9.3	稳定性数据的评价	155
4.4	药品生产企业实施 GMP 诸要素	141	4.4.9.4	稳定性数据的趋势分析	155
4.4.1	管理层的职责	141	4.4.10	变更管理	156
4.4.2	质量管理机构及职责	142	4.4.10.1	概述	156
4.4.3	人员的培训	142	4.4.10.2	变更的分类	156
4.4.3.1	基本要求	142	4.4.10.3	变更管理程序	156
4.4.3.2	培训内容	143	4.4.11	供应商的确认和管理	157
4.4.3.3	培训效果的评估	143	4.4.11.1	GMP 对供应商管理的 要求	157
4.4.4	药品生产质量授权人制度	143	4.4.11.2	供应商管理对制药企业的 现实意义	158
4.4.4.1	一般原则	143	4.4.11.3	供应商的确认和管理	158
4.4.4.2	对药品放行负责人的资质 要求	143	4.4.11.4	供应商信息管理	159
4.4.5	药品召回的管理	145	4.4.11.5	企业与供应商的战略合作 关系	160
4.4.5.1	《药品召回管理办法》的 公布实施	145	4.4.12	实验室管理	160
4.4.5.2	企业制定召回计划和组织 实施	145	4.4.12.1	概述和 GMP 要求	160
4.4.6	药品批评价和放行规程	147	4.4.12.2	实验室管理基本要素	160
4.4.6.1	成品批档案	147	4.4.13	参数放行	162
4.4.6.2	批评价职责	147	4.4.13.1	参数放行的概念与历史 背景	162
4.4.6.3	批评价一般流程	148	4.4.13.2	参数放行的基本条件	162
4.4.6.4	成品的放行	148	4.4.13.3	实施参数放行的意义	163
4.4.6.5	趋势分析	149	4.5	药品生产质量管理体系审核	164
			4.5.1	质量管理体系审核的概念及 作用	164
			4.5.2	质量管理体系审核的内容	164

4.5.3	质量管理体系审核的形式	164	验证	182	
4.5.4	药品生产企业 GMP 自检	164	5.2.4.3	定期再验证	182
4.5.4.1	GMP 对自检的要求	164	5.3	实施验证的程序	182
4.5.4.2	GMP 自检的目的和作用	165	5.3.1	建立验证组织机构	182
4.5.4.3	企业开展 GMP 自检	165	5.3.2	提出验证项目	183
4.6	药品生产企业质量改进	167	5.3.3	制定验证方案及审批	183
4.6.1	质量改进的基本概念	167	5.3.4	组织实施验证	183
4.6.2	质量改进对制药企业的现实意义	168	5.3.5	验证合格标准的确定	184
4.6.2.1	制药企业面临的挑战	168	5.3.6	撰写验证报告及批准	184
4.6.2.2	质量改进对制药企业的现实意义	168	5.3.7	验证文件的管理	184
4.6.3	质量改进的管理	169	5.4	验证文件	185
4.6.3.1	质量改进的组织	169	5.4.1	验证文件的标识编码	185
4.6.3.2	质量改进的管理	169	5.4.2	验证文件的形成程序	185
4.6.4	质量改进的工作方法	169	5.4.3	验证文件的组成	185
4.6.5	质量改进的实施	170	5.4.3.1	验证总计划	186
思考题		171	5.4.3.2	验证计划	187
参考文献		171	5.4.3.3	验证方案	187
5.4.3.4		187	5.4.3.4	验证原始记录	187
5.4.3.5		187	5.4.3.5	验证报告	187
5.4.3.6		187	5.4.3.6	验证小结	187
5.4.3.7		188	5.4.3.7	验证总结报告	188
第 5 章	验证	173	5.5	清洁验证专题	188
5.1	验证概述	173	5.5.1	清洁验证概述	188
5.1.1	验证的起源	173	5.5.2	清洁方法的选定	189
5.1.2	验证的定义	173	5.5.2.1	清洁方式	189
5.1.3	验证的意义	173	5.5.2.2	清洁规程内容	189
5.1.4	验证的原则要求及范围	174	5.5.2.3	选用清洁剂的原则	189
5.1.4.1	验证的原则要求	174	5.5.3	清洁验证的合格标准	190
5.1.4.2	验证的范围	174	5.5.3.1	最难清洁物质	190
5.2	验证的分类	175	5.5.3.2	最难清洁部位和取样点	190
5.2.1	前验证	175	5.5.3.3	残留量限度的确定	190
5.2.1.1	前验证的概述	175	5.5.3.4	微生物含量限度	191
5.2.1.2	前验证的术语	175	5.5.4	取样与检验方法学	192
5.2.1.3	实施前验证的一般步骤	176	5.5.4.1	最终淋洗水取样	192
5.2.1.4	设计确认	176	5.5.4.2	擦拭取样	192
5.2.1.5	安装确认	177	5.5.5	清洁方法的优化	193
5.2.1.6	运行确认	178	5.5.5.1	选择最难清洁的产品为参照产品	193
5.2.1.7	性能确认	178	5.5.5.2	将多个产品分组	194
5.2.1.8	工艺及产品验证	179	5.5.5.3	将多种设备分组	194
5.2.2	同步验证	180	5.5.6	清洁验证方案	194
5.2.3	回顾性验证	180	5.5.7	清洁规程的再验证	194
5.2.3.1	采用回顾性验证应具备的必要条件	180	5.5.8	清洁验证方案示例	195
5.2.3.2	回顾性验证的一般步骤及要点	181	5.6	设备验证专题	196
5.2.4	再验证	181	5.6.1	压片机设备验证示例	196
5.2.4.1	法规要求的强制性再验证	182	5.6.2	隧道式干热灭菌器验证示例	201
5.2.4.2	发生变更时的改变性再				

思考题	204	6.4.9 对无菌操作人员的要求	220
参考文献	204	6.4.9.1 无菌操作人员的培训	221
第6章 无菌药品生产质量管理	205	6.4.9.2 建立对无菌操作人员的监控	
6.1 无菌药品概述	205	计划	221
6.1.1 无菌和无菌操作法	205	6.4.9.3 不同洁净区人员的着装	
6.1.1.1 无菌药品定义	205	要求	221
6.1.1.2 灭菌和无菌操作法	205	6.5 对无菌检验的要求	222
6.1.2 无菌检查的局限性	205	6.5.1 微生物实验室控制	222
6.1.3 无菌保证水平	206	6.5.2 取样	222
6.1.4 注射剂的特点	207	6.5.3 阳性检测结果的调查	223
6.1.4.1 注射剂的质量要求	207	6.5.3.1 调查过程	223
6.1.4.2 注射剂的安全风险	207	6.5.3.2 评价和处理	223
6.2 洁净生产区的环境控制	208	6.6 预防和清除热原污染	224
6.2.1 洁净室(区)及其分级	208	6.6.1 热原的概念	224
6.2.2 洁净生产区的关键控制区	210	6.6.2 污染热原的途径	224
6.2.2.1 关键控制区的概念	210	6.6.3 预防热原的措施	224
6.2.2.2 关键控制区的环境监控	210	6.6.4 除去热原的方法	225
6.2.3 净化空调系统	211	6.7 灭菌方法及设备	225
6.2.3.1 传统空气净化化的弊端	211	6.7.1 概述	225
6.2.3.2 生物洁净技术	211	6.7.2 湿热灭菌法	226
6.2.4 无菌隔离操作技术	212	6.7.2.1 湿热灭菌法简介	226
6.2.5 吹/灌/封技术	212	6.7.2.2 湿热灭菌的设备	227
6.3 注射剂生产工艺及平面布置	213	6.7.2.3 热压灭菌器使用的注意	
6.3.1 可最终灭菌药品	213	事项	227
6.3.1.1 可最终灭菌药品生产工艺	213	6.7.2.4 流通蒸汽灭菌法和煮沸	
6.3.1.2 最终灭菌生产工艺的特殊		灭菌法	227
要求	213	6.7.2.5 低温间歇灭菌法	228
6.3.2 非最终灭菌药品	214	6.7.3 干热灭菌法	228
6.3.2.1 非最终灭菌药品生产工艺	214	6.7.3.1 干热灭菌法简介	228
6.3.2.2 非最终灭菌生产工艺的特殊		6.7.3.2 干热灭菌的主要设备	228
要求	214	6.7.4 辐射灭菌法	229
6.3.3 无菌制剂生产工艺平面布置		6.7.5 气体灭菌法	229
原则	215	6.7.6 过滤除菌法	230
6.3.4 生产工艺平面布置示例	215	6.8 工艺验证	231
6.4 无菌药品生产管理	217	6.8.1 概述	231
6.4.1 无菌药品生产管理原则	217	6.8.2 灭菌程序验证	231
6.4.2 对物料的要求	217	6.8.3 工艺验证的项目	232
6.4.2.1 无菌组分	217	6.8.4 无菌灌装模拟试验	232
6.4.2.2 对无菌容器、密封件的		思考题	234
要求	218	参考文献	234
6.4.3 灭菌前微生物控制要求	219	第7章 药品生产工艺用水	235
6.4.4 无菌配制过程的要求	219	7.1 法规对工艺用水的要求	235
6.4.5 对设备的要求	219	7.1.1 工艺用水的概念	235
6.4.6 对无菌药品容器封口的要求	219	7.1.2 GMP对工艺用水的规定	236
6.4.7 对卫生的要求	220	7.1.3 中国、欧洲、美国药典工艺用水	
6.4.8 批的划分和批记录审查要求	220	指标对比	237

7.2 饮用水处理	238	7.5 工艺用水系统内微生物的控制	257
7.2.1 水系统的动态变化和不可靠性	238	7.5.1 工艺用水系统中微生物的污染	257
7.2.1.1 原水水质的动态变化	238	7.5.1.1 外源性污染	257
7.2.1.2 工艺用水处理系统的稳定性	238	7.5.1.2 内源性污染	257
7.2.1.3 细菌性热原污染	257	7.5.1.3 细菌性热原污染	257
7.2.2 饮用水的处理	239	7.5.2 工艺用水系统中微生物的鉴别	258
7.2.2.1 混凝	239	7.5.2.1 微生物的培养	258
7.2.2.2 沉淀与澄清	239	7.5.2.2 微生物的检测分析方法	258
7.2.2.3 砂滤	239	7.5.3 工艺用水系统的消毒灭菌	258
7.2.2.4 软化	239	7.5.3.1 化学消毒灭菌	258
7.3 纯化水的制备	240	7.5.3.2 热消毒灭菌	259
7.3.1 纯化水制备典型流程	240	7.5.3.3 紫外线消毒灭菌	259
7.3.2 纯化水的预处理系统	240	7.5.3.4 消毒灭菌过程应注意的问题	259
7.3.2.1 各种除盐工艺对进水水质指标的要求	242	7.5.4 工艺用水系统水质的警戒水平与标准水平	259
7.3.2.2 纯化水系统预处理方法选择的原则	243	7.6 工艺用水系统的运行管理与维护	260
7.3.2.3 纯化水预处理的方法	243	7.6.1 工艺用水系统的运行管理	260
7.3.3 纯化水的精处理	245	7.6.2 工艺用水系统的维护	260
7.3.3.1 蒸馏法	245	7.6.2.1 工艺用水系统维护的原则与频率	260
7.3.3.2 离子交换法 (DI)	245	7.6.2.2 工艺用水系统的预防性维护保养	261
7.3.3.3 反渗透法	246	7.6.2.3 工艺用水系统维护保养的标准操作规程	261
7.3.3.4 电法去离子	248	7.7 工艺用水系统的日常监控	262
7.3.3.5 超滤	248	7.7.1 日常在线监控、间隙监控及取样分析	262
7.3.3.6 微孔过滤	250	7.7.2 日常监控取样点布置和取样频率	262
7.3.3.7 几种主要分离膜的比较	251	7.7.3 工艺用水系统水质测试指标	262
7.4 注射用水的制备	251	7.8 工艺用水系统的验证	262
7.4.1 蒸馏法制备注射用水典型流程	252	7.8.1 典型纯化水系统的验证	262
7.4.1.1 原料水贮罐	252	7.8.2 验证确认后的监控和变更控制	265
7.4.1.2 多效蒸馏水机	252	7.8.2.1 定期抽样检测	265
7.4.1.3 蒸馏水机热交换器	252	7.8.2.2 变更的控制	265
7.4.1.4 纯蒸汽发生器	252	7.8.2.3 工艺用水系统的维护	265
7.4.1.5 注射用水贮罐	253	7.8.3 工艺用水系统的再验证	265
7.4.1.6 注射用水水泵	253	思考题	265
7.4.1.7 换热器	254	参考文献	266
7.4.1.8 配水循环管路	254	附录 欧盟 GMP 译文 欧盟药事法规 第 4 卷	
7.4.1.9 控制系统	255	人用药品及兽药生产质量管理规范	267
7.4.1.10 蒸馏法制备注射用水的主要要点	255		
7.4.1.11 蒸馏法制备注射用水质量控制的方法	255		
7.4.2 反渗透法制备注射用水	255		

第 1 章 概 论

本章拟从基本概念以及宏观的高度，首先介绍药品的基本知识；药品管理的法律和法规；如何开办药品生产企业以及制药企业应当执行的管理制度；然后介绍 GMP 产生的历史背景、基本要求、GMP 认证及 GMP 的发展趋势；最后从系统工程和质量工程的角度探讨本课程的概念、性质、任务和特点。为了使读者真正认识到实施 GMP 的重要性和违背 GMP 的严重性，本章较详细地介绍了“反应停”和“齐二药”假药两个药害事件发生的原因、给人类带来的灾难以及留给我们的思考。

1.1 药品和药品管理

1.1.1 药品特殊性

1.1.1.1 药品的定义

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证或者功能主治、用法和用量的物质。

药品的定义包含有三层意思。一是明确药品的使用范围仅限于人体。药品是一类物质，这类物质对人具有使用价值。它能预防疾病、治疗疾病、诊断疾病，能调节人的生理机能。而保健食品、兽药、农药则不属于药品范畴。药品与保健食品的区别在于：保健食品虽然有预防疾病，或者有调节人的生理机能的作用，但是没有适应证或者功能主治及用量的规定。药品与兽药和农药的区别在于：兽药和农药用于动物和植物，而不能用于人。二是规定了药品必须具有的特征，即药品必须规定有适应证或者功能主治、使用方法、使用剂量、不良反应、禁忌证、药物相互作用、规格等。三是界定药品的范围。药品包含中药材、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。其中，中药材和中药饮片属于其扩展延伸的范围。

1.1.1.2 药品的特殊性

药品是特殊商品，其特殊性体现在以下几方面。

(1) 药品种类的复杂性 目前，世界上有药物制剂 2 万余种。我国有中药制剂 5100 多种，西药制剂 4000 多种，共有各种药物制剂近万种；中药材 5000 余种（常用 500 多种）。要在如此种类繁多的药品中正确选择适合病人需要的药品，其复杂性可想而知。稍有不慎，选错、用错药品将会造成严重后果。

(2) 药品使用的专属性 药品作为防病治病、康复保健的有力武器，大部分需要在医师和药师的严格指导下使用。这一点与其他商品有着明显的区别。中国从 2000 年 1 月 1 日起实施药品分类管理制度，处方药品的使用需凭执业医师或助理执业医师开具的处方才能购买，并且要在执业药师指导下，合理使用药品，以便更好地监控药品的不良反应。

(3) 药品本身的两重性 药物进入人体内，本身具有治疗疾病的作用，同时也存在着毒副作用。使用得当可以治病，使用不当也会给人造成损害，甚至造成药物灾难。发生在 20 世纪 50 年代后期的“反应停”事件，是药品两重性最好的例证（见图 1-3）。这一事件震惊了世界，使人们充分认识了药物灾难的严重性和可怕性，加深了对制药企业的药品生产质量

进行规范性管理的认识。

(4) 药品质量的隐蔽性 药品质量特征包括安全性、有效性、稳定性、均一性和经济性等方面。通常所说的药品质量主要是指药品质量标准所规定的指标。检查药品的质量需要由药品检验机构的专业技术人员采用特殊的仪器、设备和方法,依照法定的标准进行测试,方可辨别质量的好坏、真劣。普通人难于用肉眼去识别药品质量的优劣,药品质量的隐蔽性给鉴别药品质量增加了很大的难度。

(5) 药品检验的局限性 药品出厂都要有检验合格证,但由于药品检验是破坏性的,不能实施每品必检,只能按生产批次随机抽取少量样品进行检验,以此结果代表整批药品的质量。然而,20世纪70年代,在美国、欧洲不断出现静脉注射剂导致败血症的问题,使得人们怀疑,抽样的质量能否代表整批药品的质量。经美国食品药品监督管理局(food and drug administration,简称FDA)专家组彻底调查后发现,问题不在成品检验上,而出在工艺上。由于对灭菌工艺控制不严格,导致了产品污染。FDA从这个问题上吸取了教训,在GMP中增加了“验证”的要求。

药品的这些特殊性说明了一个最重要的问题,即药品质量人命关天,质量是药品特殊性的根本体现,必须严格管理。

1.1.2 药品分类

根据不同的需要,药品可以有多种分类方法。从工业生产的角度,制药行业习惯上将药物分成原料药和药物制剂;从时代的发展角度,可以笼统地将药物分成现代药和传统药;从药品使用管理上,世界大多数国家通常将药品分成处方药和非处方药。

按照药物来源分,还可以分成化学药品、中草药、疫苗、生化药物等;按照使用方法分,可以分成注射类、口服类、外用类等。如果按照药品在临床上的用途分,则可以将药品分为解热镇痛类、抗菌消炎类、心血管类、消化系统类、抗肿瘤类、神经系统类、皮肤类、调节内分泌类等。

本书简要介绍原料药、制剂、现代药、传统药、处方药和非处方药的基本概念。

1.1.2.1 原料药和药物制剂

(1) 原料药(drug substance, active pharmaceutical ingredient,简称API) 原料药是指具有药物治疗作用,符合药用标准,专门供加工药物制剂的一类物质。原料药的生产,可以通过化学合成、半合成、生物工程、动植物提取等多种途径来实现。原料药的生产是一个国家制药工业强弱的重要标志,也是制剂工业发展的基础和前提。我国是世界原料药生产大国,特别是化学原料药的产量居世界第二位。

原料药是药物制剂的原料,一般呈粉末、结晶或浸膏状态。原料药虽然具有药物治疗作用,但患者不能直接使用,必须经过制剂加工成适当的剂型才能供患者使用。

原料药的生产是制药工程专业的重要内容,它涉及制药工艺、制药设备、生物工程、化工原理、材料科学、药厂设计、质量管理以及环保技术等一系列专门知识和技术,是制药工业中专业性很强的门类。

(2) 药物制剂(preparations) 药物制剂是指按照规定处方,将具有药物治疗作用的原料药与适当的药用辅料,在制剂设备中经过科学加工,制成具有治疗作用,方便患者使用,并符合药品标准的一类药品。辅料、制剂技术和设备是构成理想剂型的不可缺少的三大支柱。优良的药物制剂,可以很好地发挥药物的治疗效果。比如,提高药物的溶解度、改变药物作用速度、降低药物的毒副作用、增加药物的疗效及方便患者使用等。

剂型的分类有多种原则,常用的是根据临床给药途径来划分。比如,口服剂、注射剂、局部用药制剂和外用制剂。

制剂工程是制药工程的一个重要分支，主要研究制剂生产工艺、制剂设备、药用辅料和制剂生产质量管理等内容。

1.1.2.2 现代药和传统药

(1) 现代药 (modern medicines) “现代药”一般是指通过化学合成、生物发酵、分离提取以及生物工程等现代科学技术手段获得的药品。现代药随着科技的进步不断取得令人瞩目的发展。1935 年磺胺药的问世，1941 年青霉素用于临床，以二者为代表的现代药，在治疗和预防疾病方面产生了划时代的作用，开创了现代药的新纪元。20 世纪后半期，随着科学技术的高速发展，新的化学合成药物、抗生素、生化药物以及生物工程和基因工程在内的高科技手段制成的新药（包括治疗药和疫苗等）不断问世，在治疗和预防人的疾病，增进人的健康方面发挥着非常关键和重要的作用。

(2) 传统药 (traditional medicines) “传统药”是指按照传统医学理论指导用于预防和治疗的物质。其主要来源为天然药物及其加工品，包括中药、植物药、动物药、矿物药及部分化学、生物发酵制品。我国传统医药学是一个不断发展的开放体系，精深的理论、丰富的实践、对异域文化的择优吸收、对现代科学的充分利用和不断的自我更新，使我国传统医药永葆青春，显示了旺盛的生命力。我国传统药的应用历史源远流长，沿袭至今，长盛不衰，对中华民族的繁衍昌盛，起到了重大作用，至今仍在我国人民的医疗保健中占有重要地位。

为保护和发展我国传统医药，国务院 1992 年颁布了《中药品种保护条例》，并且把中药品种保护制度列入《中华人民共和国药品管理法》第三十六条。新中国成立 50 年多来，我国传统药的生产、使用得到了长足的发展。

1.1.2.3 处方药和非处方药

(1) 处方药 (prescription drug, ethical drug, 简称 Rx) 处方药是指需凭执业医师或执业助理医师开具的处方才能购买、调配和使用的药品。为了保证用药安全，处方药应当在医师、药师或其他医疗专业人员指导下方可使用。

迄今为止，西欧、北美等发达国家和地区已经建立了比较成熟的处方药和非处方药的分类管理制度。我国自 2001 年 1 月 1 日开始实施药品分类管理制度，制定了《处方药和非处方药分类管理办法》，根据药品品种、规格、适应证、剂量、给药途径及安全性不同，对药品分别按照处方药和非处方药进行管理。

(2) 非处方药 (nonprescription drug, over-the-counter, 简称 OTC) OTC 是指由国家药品监督管理部门公布的，不需要凭执业医师或执业助理医师处方，消费者可自行判断、购买和使用的药品。根据药品的安全性，OTC 又分为甲类和乙类两种。OTC 的包装必须印有国家规定的 OTC 专有标识，红色专有标识用于甲类 OTC，绿色专有标识用于乙类 OTC。

OTC 药物大都用于多发病、常见病的自行诊治，如感冒、咳嗽、消化不良、头痛、发热等。为了保证人民健康，OTC 说明书中明确规定了药物的使用时间、疗程，如症状未缓解或消失应向医师咨询。绝大多数 OTC 药物均是从原有的处方药转变而来的。

1.1.3 药品管理

药品管理 (drug administration) 是指国家综合运用法律、行政和技术手段或措施，对涉及药品研究、生产、经营、使用及其相关活动进行监督管理的行为。按照药品循环的过程，药品管理可以分成：药品研究管理、药品生产管理、药品经营管理、药品使用管理以及其他涉及药品事务的管理。

《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》) 是我国药品管理的基本法律，

也是制定其他有关药品监管法规和规章的主要依据。

1.1.3.1 药品管理法概述

我国于1984年9月20日颁布了第一部《药品管理法》，该法于1985年7月1日实施。2001年，第九届全国人大常委会第二十次会议审议通过了《药品管理法》（修订草案）。修改后的《药品管理法》自2001年12月1日起施行。

为了更好地实施《药品管理法》，国务院于2002年8月4日以第360号令公布了《药品管理法实施条例》，对《药品管理法》进行了细化和补充。

《药品管理法》的内容很全面，涉及药品研究、生产、经营、使用及监管的方方面面，共十章106个条款。下面将《药品管理法》各章的主要内容列在一个表中，以便读者有一个简单扼要的了解，见表1-1。

表 1-1 《药品管理法》的主要内容

章	条款	主要内容
第一章 总则	1~6	(1)立法宗旨;(2)适用范围;(3)医药发展方针;(4)监管体制;(5)药检机构职责
第二章 药品生产企业管理	7~13	(1)开办药品生产企业的基本条件和审批程序;(2)核发《药品生产许可证》的原则;(3)企业生产药品的基本要求;(4)GMP
第三章 药品经营企业管理	14~21	(1)开办药品经营企业批准机关、批准方式、开办条件;(2)GSP;(3)药品经营行为的监管以及城乡集市贸易市场售药等管理规定
第四章 医疗机构的药剂管理	22~28	对医疗机构药剂管理规定:(1)药学技术人员规定;(2)《医疗机构制剂许可证》的审批、品种审批及使用管理;(3)采购及保存药品管理的规定;(4)调配处方规定
第五章 药品管理	29~51	(1)新药研制和审批的规定, GLP、GCP;(2)药品生产批准文号管理的规定;(3)对药品标准、名称的规定;(4)药品评价的规定;(5)药品流通、储备的规定;(6)特殊管理药品的规定;(7)中药品种保护的规定;(8)处方药与非处方药分类管理的规定;(9)进、出口药品管理的规定;(10)对药材管理的规定;(11)关于假药和劣药的规定;(12)药品从业人员卫生的规定
第六章 药品包装的管理	52~54	(1)对直接接触药品的包装材料和容器的规定;(2)对药品包装质量的规定;(3)对药品标签和说明书的规定
第七章 药品价格和广告的管理	55~63	(1)对药品价格管理的规定;(2)禁止商业贿赂的规定;(3)对药品广告的管理规定
第八章 药品监督	64~72	(1)药监部门和药检机构的责任、权利和义务;(2)有关药品质量抽检和质量公告的规定;(3)不良反应报告制度
第九章 法律责任	73~101	对违反本法行为分别或同时追究行政责任和刑事责任
第十章 附则	102~106	(1)名词解释;(2)相关规定;(3)本法实施日期

《药品管理法实施条例》的结构与《药品管理法》完全一样，重点在于《药品管理法》的实施、细化和补充。

1.1.3.2 药品监管的法律体系

除《药品管理法》和《药品管理法实施条例》外，国务院还制定了其他一些有关药品监督管理的法律法规，见表1-2。

国家食品药品监督管理局(SFDA)作为国务院药品监督管理的主管部门，根据上述法律法规制定了大量的部门规章(包括局令、规范性文件、工作文件等)，所有这些法律、法规、规章一起构成了我国药品监管的法律体系。

有关药品监管的法律、法规和规章的具体内容可查阅 SFDA 网站 (<http://www.sfda.gov.cn>)。