



高职高专“十二五”规划教材

药学系列

# 药品生产 质量管理

王 鸿 李剑惠 主编

YAOPIIN SHENGCHAN ZHILIANG GUANLI



化学工业出版社



高职高专“十二五”规划教材

药学系列

# 药品生产质量管理

王 鸿 李剑惠 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

## 内 容 提 要

本书以 2010 年版《药品生产质量管理规范》为依据,按照“理论够用,突出实践”的原则,结合学生对药品生产质量管理应用能力的培养和制药企业实际需求,将药品生产过程中的质量管理、人员机构管理、厂房设施和设备管理、生产管理、验证以及自检、认证等内容作为教学项目来实施。为了强化学生的职业素养和职业能力,本书仿照药品实际生产过程中的质量管理设计了实践项目,便于学生掌握技能要点、操作程序等实际操作。书后附有《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》文件,供学生学习和在实践中使用。

本书适合高职高专药学、药物制剂技术、制药工程技术、化学制药、药品经营和管理等药学类专业选为教材使用,也可作为药品生产企业 GMP 培训教材。

### 图书在版编目(CIP)数据

药品生产质量管理/王鸿,李剑惠主编. —北京:化学工业出版社,2013.6

高职高专“十二五”规划教材 药学系列  
ISBN 978-7-122-17059-0

I. ①药… II. ①王…②李… III. ①制药工业-工业企业管理-质量管理-高等学校-教材 IV. ①F407.763

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 078034 号

---

责任编辑:梁静丽

装帧设计:关 飞

责任校对:蒋 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 装:北京云浩印刷有限责任公司

787mm×1092mm 1/16 印张 13 字数 293 千字 2013 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: 26.00 元

版权所有 违者必究

## 《药品生产质量管理》编审人员名单

主 编 王 鸿 李剑惠

副 主 编 崔勤敏

编写人员 (按姓名笔画排序)

王 鸿 (浙江医学高等专科学校)

王 玮 (浙江医学高等专科学校)

李剑惠 (浙江医药高等专科学校)

仲建良 (宁波大红鹰药业有限公司)

赵文霞 (浙江医学高等专科学校)

胡 英 (浙江医药高等专科学校)

施 卉 (浙江医学高等专科学校)

崔勤敏 (浙江医学高等专科学校)

主 审 裘国丽 (浙江民生药业有限公司)

本教材以教育部的“以就业为导向，重视教学过程的实践性、开放性和职业性，走工学结合道路，培养高端技能型人才”精神作为指导思想。按照“理论够用，突出实践”的原则，以“项目”为指导，以“项目”为驱动，注重培养学生的药品生产质量管理的实际应用能力。本教材完成了药品生产过程中的质量管理、人员机构管理、厂房设施和设备管理、生产管理、验证以及自检、认证等内容的讲授，对2010年版的GMP相关条文进行了详细的讲解；同时考虑到验证和自检认证在企业的重要性，将这两部分内容单独列出，并结合实际进行讲解。

本教材在内容的编排上，注重理论知识在具体生产实践中的应用，结合实际生产，避免繁琐枯燥的规范条文，提高教材的可读性和趣味性，同时在实践项目中，可以使学生通过模仿实际生产过程，掌握技能要点、操作程序等实际操作。希望通过对整个教材的学习，使学生具有能胜任药品生产质量管理各项工作的能力。

本教材将教学内容分为三个模块，每个模块又分成若干个项目，每一项目内容包括必备知识、拓展知识和实践项目。在内容上，突出实践能力的培养，与实际工作岗位的需求相对接，尤其是实践项目，完全是仿照实际生产过程中的质量管理进行，强化了学生的职业素养和职业能力。

目前由于《药品生产质量管理规范》（2010年版）中很多方面正在探索中，相关的文献也不多，加上编委的编写经验有限，难免会出现不妥之处，敬请广大读者批评指正。

编者

2013. 2

## 模块一 GMP 的基本知识

<b>项目一 GMP 概述</b> .....	2
必备知识 .....	2
一、基本概念 .....	2
二、GMP 的产生和发展 .....	3
三、GMP 的分类 .....	8
四、GMP 的主要内容 .....	8
拓展知识 .....	11
一、药品生产企业的认可和审批 .....	11
二、开办药品生产企业必备的条件 .....	13
实践项目 .....	14
任务一 参观药厂 GMP 车间 .....	14
<b>项目二 GMP 与 cGMP</b> .....	16
必备知识 .....	16
一、GMP 与 cGMP 的区别 .....	16
二、cGMP 的发展和现状 .....	18

## 模块二 GMP 管理

<b>项目一 质量管理</b> .....	22
必备知识 .....	22
一、质量管理体系 .....	23
二、质量控制和质量保证 .....	24
三、质量管理文件 .....	38
拓展知识 .....	40
药品投诉和不良反应报告 .....	40
<b>项目二 人员、机构管理</b> .....	42
必备知识 .....	42
一、机构设置 .....	42
二、人员素质要求与培训 .....	44
拓展知识 .....	46

一、生产管理负责人的主要职责 .....	46
二、质量管理负责人的主要职责 .....	47
三、生产质量管理负责人的共同职责 .....	47
四、质量授权人的主要职责 .....	47
<b>项目三 厂房设施与设备管理</b> .....	49
必备知识 .....	49
一、厂房设施管理 .....	49
二、设备设计与使用 .....	56
拓展知识 .....	58
一、制药设备的分类 .....	58
二、药品生产中的仪表标签 .....	58
<b>项目四 生产管理</b> .....	60
必备知识 .....	60
一、物料和产品管理 .....	60
二、生产管理 .....	65
三、生产企业卫生管理 .....	79
拓展知识 .....	85
一、生产工艺规程 .....	85
二、标准生产操作规程 .....	85
三、常见的药品包装材料的质量标准 .....	86
<b>项目五 验证的基本内容</b> .....	87
必备知识 .....	87
一、验证的基本概念 .....	87
二、厂房与设施的验证 .....	92
三、工艺验证 .....	98
拓展知识 .....	102
验证总计划 .....	102
实践项目 .....	103
任务一 设施、设备系统的验证 .....	103
任务二 关键检测设备、仪器及其检测方法的验证 .....	126
任务三 清洁验证 .....	120
任务四 关键工艺验证 .....	126

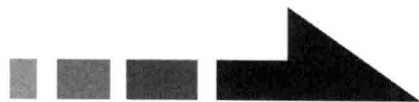
## 模块三 GMP 自检与认证

<b>项目一 GMP 自检</b> .....	130
必备知识 .....	130
一、GMP 自检概述 .....	130
二、GMP 自检的主要内容 .....	131

三、GMP 自检程序的制定与执行 .....	131
四、GMP 自检员的选择、培训与管理 .....	131
拓展知识 .....	132
一、自检启动阶段 .....	132
二、自检准备阶段 .....	132
三、自检实施阶段 .....	133
四、自检报告阶段 .....	134
五、自检后续活动阶段 .....	134
实践项目 .....	135
任务一 注射剂自检提纲 .....	135
<b>项目二 GMP 的认证</b> .....	139
必备知识 .....	139
一、GMP 的申报 .....	139
二、GMP 认证检查 .....	142
拓展知识 .....	146
实践项目 .....	149
任务一 模拟药品生产企业 GMP 认证现场检查 .....	149
<b>附录一 药品生产质量管理规范（2010 年修订）</b> .....	150
<b>附录二 关于发布《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》无 菌药品等 5 个附录的公告有关管理事宜的公告</b> .....	178
<b>参考文献</b> .....	198



# 模块一



## GMP 的基本知识

项目一 GMP 概述

项目二 GMP 与 cGMP

# 项目一 GMP 概述

## 【知识目标】

1. 掌握 GMP 的基本要求和主要内容。
2. 熟悉 GMP 有关概念，药厂 GMP 车间的基本布局和设计的要求。
3. 了解 GMP 的发生和发展。

## 【能力目标】

1. 知道 GMP 实施的意义及特点。
2. 知道 GMP 的原则和主要内容。
3. 能正确按照 GMP 要求绘制药厂 GMP 车间的基本布局，并提出相关的设计要求。
4. 知道不同用途的工艺用水对制水设备系统的要求。

## 必备知识

### 一、基本概念

#### 1. GMP 的概念和组成

GMP 原文为 Good Practice in the Manufacture and Quality Control of Drug 或 Good Manufacture Practice for Drug，即药品生产质量管理规范。它是世界各国普遍采用的对药品生产企业全过程进行监督管理的法定技术规范，是保证药品质量和用药安全有效的可靠措施，是当前国际社会通行的药品生产和质量管理必须遵循的基本准则，是药品生产质量全面管理的重要组成部分。

从硬件和软件系统角度来看，GMP 的主要内容可以概括为硬件和软件。所谓的硬件是指人员、厂房、设备等，这部分涉及必需的人财物的投入，以及标准化管理；软件是包括组织机构、组织工作、生产工艺，记录、制度、方法、文件化程序、培训等，可概括为以智力为主的投入。硬件部分必然涉及较多的经费，以及国家、企业的经济能力；软件通常反映管理和技术的水平问题。用硬件和软件划分 GMP 内容，有利于 GMP 的实施。许多发展中国家推行 GMP 制度初期，往往采用对硬件提出最低标准要求，而侧重于抓软件的办法，效果比较好。

从专业性管理的角度来看，GMP 可分为两方面：质量控制是对原材料、中间产品、产品的系统质量控制，主要办法是对这些物料的质量进行检验，并随之产生了一系列工作质量管理；质量保证是对影响药品质量的、生产过程中易产生的人为差错和污物异物引入，进行系统严格管理，以保证生产出合格药品。



GMP 适用于药品生产全过程和原料药生产过程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、标示、贮存、销售等环节全过程实施标准而又规范的管理,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环节进行检验、监控和记录。世界卫生组织(WHO)对制定和实行 GMP 制度的意义做过如下阐述:“在药品生产中,为保证使用者得到优质药品,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法是不允许的。要想对药品生产制定必要的准则,使药品质量能符合规定的要求,这无疑是不容易的。下面是我们推荐的为生产符合规定质量要求药品的规范。恪守这些规范的准则,加上从生产周期开始到终了的各种质量检验,将显著地有助于生产成批均匀一致的优质产品”。

## 2. GMP 的特点

GMP 的特点有以下几个方面。

(1) 强调药品生产和质量管理的法律责任 只要开办药品生产企业,就要履行相关的审批手续,其产品质量管理就要按 GMP 的要求,接受相关部门的监督。

(2) 对各影响因素严格要求 对凡能引起药品质量的诸因素均有严格要求,并强调从事生产人员的业务素质、技术水平和受教育状况。

(3) 强调生产过程的全面质量管理,建立全面质量管理档案。

(4) 强调检、防结合,以防为主。

(5) 重视为用户服务,要求建立销售档案,并做好用户信息反馈。

## 3. 实施 GMP 的意义

药品是一种特殊商品,事关人民健康,因此在药品生产中实行全面质量管理,保证药品质量极为重要。GMP 制度是一种行之有效的科学的严密的对药品生产质量管理的制度,它的意义可以概括为以下几点。

(1) 实施 GMP 是我国医药行业向国际通行惯例靠拢的重要措施,是使医药产品进入国际市场的先决条件。

(2) 实施 GMP 是我国药品生产企业及产品增强竞争力的主要保证。

(3) 实施 GMP 是我国政府和药品生产企业对人民用药安全高度负责精神的具体体现,是企业形象的重要象征。

# 二、GMP 的产生和发展

## 1. GMP 的产生

GMP 是社会发展中医药实践经验教训的总和和人类智慧的结晶。药品的特殊性决定了药品质量的至关重要性。为确保药品质量,世界各国政府对药品生产都进行了严格的管理,制定了有关法规,并制定了药典作为本国药品基本的、必须达到的质量标准。这种管理方式属于质量管理的质量检验阶段,未能摆脱“事后把关”的范畴。因此,因药品质量而引发的人身事故仍时有发生。

在美国首版 GMP 推行以前,美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)对药品生产和管理的监督尚处于“治标”的阶段,将药品抽样检验的结果作为判别药品质量的唯一法定依据,结果符合《美国药典》和《美国国家处方集》的要



求，即判合格；反之，则判为不合格。但美国 FDA 的官员在监督管理实践中发现，被抽样品的结果并不能真实地反映市场中药品实际的质量状况，被抽样品的结果合格，其同批药品的质量在事实上可能并不符合标准。美国 FDA 为此对一系列严重的药品投诉事件进行了详尽的调查。调查结果表明，多数事故是由于药品生产中的交叉污染所致。如 1902 年前，有 12 名以上儿童因使用了被破伤风杆菌污染的白喉抗毒素而死亡；1922~1934 年，有 2000 多人死于使用氨基比林造成的粒细胞缺乏的相关疾病；1935 年，有 107 人死于二甘醇代替酒精生产的口服磺胺制剂；1941 年，一家公司生产的磺胺噻唑片被镇静安眠药苯巴比妥污染，致使近 300 人死亡或受伤害；1955 年，一家公司生产预防脊髓灰质炎疫苗的过程中未能将一批产品中的病毒完全灭活，导致约 60 人感染病毒而患病；1961 年又发生了震惊世界的“反应停”事件。这是一次源于联邦德国、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，导致了成千上万例畸胎的药物灾难事件，而这种畸形胎儿死亡率高达 50% 以上，当时“反应停”已经在市场上流通了 6 年，未经过严格的临床实验，而生产“反应停”的联邦德国格仑蓝苏药厂隐瞒了已收到的有关该药物毒性反应的一百多例报告。这次灾难波及世界各地，受害者超过 15000 人，日本迟至 1963 年才停止使用“反应停”，导致了一千多例畸形婴儿的产生。

美国是少数几个幸免一难的国家之一。当时美国 FDA 官员在审查此药物时，发现该药物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，所以未批准进口。这次灾难虽然没有波及美国，但是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。鉴于这种情况，美国于 20 世纪 50 年代末开始了在药品的生产过程中如何有效地控制药品质量的研究，1963 年美国 FDA 颁布了世界上第一部《药品生产质量管理规范》，要求美国的制药企业按 GMP 的规定，规范化地对药品的生产过程进行控制；否则，就认为所生产的药品为劣药，不允许出厂。美国 GMP 的实施，使药品在生产过程中的质量有了切实的保证，效果显著。因此，美国 GMP 产生后在世界范围内迅速推广，显示了强大的生命力。

## 2. GMP 的发展

### (1) 国外 GMP 的发展

继美国制定、实施 GMP 后，一些工业发达国家和地区纷纷仿照美国的先例制定了本国、本地区的 GMP。1968 年，澳大利亚确定药品 GMP 认证审核制度；1969 年世界卫生组织（WHO）颁发了自己的 GMP，并向各成员国家推荐；1971 年，英国制订了第一版 GMP；1972 年，欧共体公布了《GMP 总则》，指导欧共体国家药品生产；1974 年日本推出 GMP，1976 年通过行政命令来强制推行；1988 年，东南亚国家联盟也制订了自己的 GMP。现在，美国又推出了 cGMP，欧盟也推出新的 GMP，世界 GMP 正处于不断发展之中，为各国人民用药安全发挥出了越来越大的作用。

1969 年，WHO 在第 22 届世界卫生大会上，建议各成员国的药品生产采用 GMP 制度，以确保药品质量和参加“国际贸易药品质量签证体制”（Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce，简称“签证体制”）。1975 年 11 月 WHO 正式公布 GMP；1977 年第 28 届世界卫生大会时 WHO 再次向成员国推荐 GMP，并确定为 WHO 的法规，经过修订后，收载于《世界卫生组织



正式记录》第 226 号附件 12 中。此后，世界上很多国家开始宣传、认识、起草 GMP。到 1980 年有 63 个国家颁布了 GMP；到目前为止，已有包括很多第三世界国家在内的 100 多个国家和地区制定、实施了 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，并制定了详细的实施规则和有关的指导原则。

## (2) 我国 GMP 的发展

① 我国 GMP 的发展回顾 我国制定和实施 GMP 起步较晚。1982 年，由中国医药工业公司制定了《药品生产管理规范（试行本）》，并在一些制药行业试行，经修订后，于 1984 年作为行业 GMP 正式颁布，并要求全行业执行。1988 年，在对我国药品生产状况进行调研、分析的基础上，卫生部正式颁布了我国的第一部《药品生产质量管理规范》（1988 年版），1992 年进行了第一次修订，1998 年进行了第二次修订，2011 年 2 月 12 日最新修订的 2010 年版的《药品生产质量管理规范》以卫生部令的形式公开发布，并于 2011 年 3 月 1 日起施行。2010 年版的 GMP 共分为 14 章 313 条，内容较旧版的 GMP 大幅增加。同时吸收了国际先进经验，结合我国国情，按照“软硬件并重”的原则，贯彻质量风险管理和药品生产全过程管理的理念，更加注重科学性，强调指导性和可操作性，达到与国际卫生组织药品 GMP 的一致性。

与旧版 GMP 相比，2010 年版 GMP 的主要特点为：一是加强了药品生产质量管理体系的建设，大幅提高对企业质量管理软件方面的要求。细化了对构建实用、有效质量管理体系的要求，强化药品生产关键环节的控制和管理，以促进企业质量管理水平的提高。二是全面强化了从业人员的素质要求。增加了对从事药品生产质量管理人员素质要求的条款和内容，进一步明确职责。三细化了操作规程、生产记录等文件管理规定，增加了指导性和可操作性。四是进一步完善了药品安全保障措施。引入了质量风险管理的概念，在原辅料采购、生产工艺变更、操作中的偏差处理、发现问题的调查和纠正、上市后药品质量的监控等方面，增加了供应商审计、变更控制、纠正和预防措施、产品质量回顾分析等新制度和措施，对各个环节可能出现的风险进行管理和控制，主动防范质量事故的发生。提高了无菌制剂生产环境标准，增加了生产环境在线监测要求，提高无菌药品的质量保证水平。

但是我国的制药行业整体水平与国外同行相比还有很大差距，最能说明问题的事实是我国药品出口的现状：我国出口的药品绝大多数是低价的原料药，高附加值的制剂出口仅为一些口服制剂，而无菌药品的出口量几乎为零。随着我国的经济发展和与国际的不断接轨，我们有必要重新审视我国与国际先进水平的差距。

② 我国实施 GMP 的现状 经过 30 年发展，我国 GMP 实现了从无到有、从点到面、从普及到提高的历史跨越，取得了较大的成绩。GMP 意识不但在药界深入人心，还在社会层面上产生了较大的影响；企业和药品监管人员的素质得到了极大的提高，尤其是锻炼成长了一支较出色的检查员和药品监管队伍；药品的生产环境有了根本性的改变，花园式工厂不再是梦想和神话；精良的制药装备在药品生产企业得到了普遍应用，技术的进步促进了产品质量的优化；硬件和软件的管理水平有了持续性地改进和不断提高；尤其可喜的是，许多企业的产品走出了国门，通过了美国 FDA 和欧盟 COS 及其他国家的药品认证，在参与国际竞争中获得了通行证。



在整个 GMP 推广、实施的过程中，由于各种因素的制约，不可避免地会存在这样那样的问题，这些问题有些是由国情决定的，在本阶段不可能一步到位解决，有些是在实施推进及认证过程中产生的，有些是 GMP 实施和发展过程中的新问题。纵观我国 GMP 认证实施中存在的问题，主要有以下几个方面。

第一，企业 GMP 管理意识有待进一步深入，人员素质有待进一步提高：在推行 GMP 认证之初，不少企业对 GMP 的认识有误区，重认证、轻管理，重硬件、轻软件，将 GMP 认证当作过关，认证之前，日夜突击，加班加点，编制 SOP、各种管理软件，造成制定的一些 SOP 和管理软件与生产实际不一致，甚至相差甚远，实际实施生产、质量管理过程中的具体问题和文件规定间存在差距，管理软件也未及时按规定进行修订，造成少数企业认证后管理滑坡现象。

企业各级生产、质量管理和技术工人的素质亟待提高。药品生产、检验专业技术人员是药品生产全过程的第一要素，在“齐二药”事件中，企业检验人员不具备相应的专业技术水平，不能识别二甘醇和丙二醇不同的红外图谱，导致出现这种不良事件。我国现有五千多家制剂和原料药生产企业，需要大量的专业技术人员，但由于历史的原因，特别是强制推行 GMP 认证之初，各个药品生产企业为赶在最终停产时限之前完成 GMP 认证，采取了多种方式的 GMP 引资改造活动，大量不同领域的人员进入药品生产领域，造成一些药品生产企业负责人不懂药品、部门负责人不理解药品生产质量控制过程、生产检验人员缺乏应有的药品生产质量意识和专业水平的现状，随着药品 GMP 的深入实施，药品生产企业的这种情况亟待改善。

第二，政策法规有待进一步完善：法律法规是实施药品 GMP 的坚强后盾和有力支持。《药品管理法》规定药品生产企业必须按照国务院药品监督管理部门依据本法制定的《药品生产质量管理规范》组织生产。此范围非常广泛，涵盖制剂、原料药、医用氧、中药饮片、空心胶囊、药用辅料等所有药品生产企业，由于不同药品生产企业的人员、厂房、设备等不同，生产要求也不同，均按同一标准进行 GMP 认证，有一定的缺陷；药品注册管理和药品生产管理等环节的法律法规衔接也有待进一步加强；研究、生产、流通等方面的监督管理法规体系也有待于进一步完善。

第三，GMP 认证管理体系及监管协调有待进一步加强：药品质量的保证是一项涉及多方面的系统工程。药品的注册管理、生产监督管理、药品流通管理是药品生产的上游、中游和下游的三个关键，是药品管理的三项基石，是保证产品质量安全有效的根本。研发、生产、流通既是相互独立的，又是有机统一的整体，它们的协调一致决定了向社会提供的药品安全、有效。因此作为监管机构，要明确哪些是影响产品质量的关键因素，针对每一个不同剂型、不同品种药品的实际情况，确定不同的关键点，才能使监管工作顺畅起来，才能使 GMP 实施合情、合理、合法、合乎科学规范的要求。

第四，解决监管的相对滞后与生产技术不断发展之间的矛盾：随着我国医药经济的快速发展，新设备、新工艺、新材料不断涌现，不少品种在原有注册工艺的基础上进行了改进，产生了生产工艺的变更，但由于一些法律法规的不完善，申报程序繁琐，审批时限过长，积累了较多的工艺变更问题，应在深入研究的基础上，本着实事求是的原则，科学评价不同剂型、不同工艺的风险程度，根据不同的剂型，分级、分类规范审批程序，妥善地解决这些问题。



第五, 药品 GMP 认证体制有待进一步完善: 现阶段 GMP 认证体制为国家、省级二级认证体制, 实行国家、省、市、县四级监督管理, 认证体制在 GMP 认证检查过程中受到多方面的压力及多种因素制约, 应加强 GMP 检查员队伍建设, 提高检查员的业务素质和能力, 熟练掌握和运用 GMP 认证检查评定标准, 保证药品 GMP 认证的公平性和严肃性, 促进医药经济健康发展。

③ 我国 GMP 发展的展望 GMP 作为药品生产和质量管理基本准则是永恒的, 但 GMP 又是动态的, 基本准则的具体内容不是一成不变的, 是随着人们对药品质量的要求、科技进步对药品质量控制水平以及药品自身发展的需要而变化的, 不同国家 GMP 的发展历程虽然不同, 但根据本国的实际情况建立 GMP 制度, 在此基础上不断调整、发展完善的做法却是一致的。我国 GMP 发展主要有以下几个方面。

第一, 不断修订完善 GMP, 建立有中国特色的 GMP: 我国 GMP 从无到有经历了 30 年的历程, 可以参照 FDA 的做法, 针对某些具体的问题提出各个指导原则, 例如培养基模拟灌装的指导原则等。

第二, 加快新技术、新工艺在 GMP 实施过程中的应用: GMP 实施必须有精良的设备等硬件的保证, 同时也需要通过应用新技术、新工艺来不断提高实施水平。应强调在研究过程中运用先进的技术和分析方法, 深入理解, 客观地收集资料, 对生产过程运用数理统计, 进行生产过程工艺分析, 在检验过程中强调运用现代分析方法, 实行在线实时检测等, 从而有效地保证药品质量, 有利于 GMP 的实施。现在我国也日益重视在实施 GMP 过程中理顺研究、生产、检验的关系, 强化企业运用新技术、新工艺的意识, 完善药品监管机制, 创新监管手段, 建立相应的措施, 鼓励企业在实施 GMP 过程中应用新技术、新工艺。

第三, 强化质量风险管理意识, 提高 GMP 实施水平: 社会对保证药品质量的要求是永无止境的, GMP 实施水平也需要不断提高以满足社会对产品质量的要求, 如何协调社会的期望和提高质量成本之间的矛盾, 生产出社会满意的产品, 是 GMP 工作者、生产企业与监管部门不断探索的课题。2002 年, FDA 发出题为“21 世纪的 GMP——药品风险分析的基础和方法”的倡议, 国际 ICHQ9A 也已系统提出了风险管理的原则, 其共同的目的是应用风险管理的科学方法, 在产品生命周期内对其质量风险进行评估、控制、信息交流和回顾评审, 变事后检验为生产全过程控制, 保证药品的质量。GMP 规定企业应进行风险管理研究, 在 GMP 实施过程中监管部门应有意识地将其引入, 包括在认证过程中按产品的风险程度来实施有效监管, 从而极大地提高我国实施 GMP 的水平。

第四, 加强部门协调、强化监管队伍建设, 提高 GMP 检查水平: 由于我国社会发展水平的差距和条件的限制, 药品监管部门人员的素质在很大程度上影响到 GMP 实施水平, 将药学、制药工艺等领域高水平的专家引入药品监督管理部门工作或组织认证专家库, 建立一支专业化的认证、检查队伍, 将会带动整个行业实施 GMP 水平的提高。同时将新药申报的注册核查、GMP 检查、品种核查有机结合起来, 不断加强企业、药品监督管理部门之间的协调, 使注册、生产与 GMP 检查形成有机整体, 将可以有效解决我国目前实施 GMP 中的许多难题。

我国 GMP 实施进行到现在取得了世人瞩目的效果, 制药行业的整体水平较 30 年

前实现了历史跨越，医药领域新技术、新工艺飞速发展，具备了提升 GMP 标准的条件，GMP 工作必将随着社会的发展而显现出更强大的生命力。

### 三、GMP 的分类

#### 1. 依据 GMP 的适用范围分类

(1) 具有国际性质的 GMP 可分为 WHO 的 GMP、欧洲自由贸易联盟制定的 GMP、东南亚国家联盟的 GMP 等。

(2) 国家权力机构颁布的 GMP 可分为国家药品监督管理局、美国 FDA、英国卫生部、日本厚生省等政府机关代表国家制定的 GMP。

(3) 工业组织制定的 GMP 可分为美国制药工业联合会制定的 GMP、中国医药工业公司制定的 GMP 及其实施指南、瑞典工业协会制定的 GMP，甚至还包括药厂或制药公司自己制定的 GMP。

#### 2. 依据 GMP 的性质分类

(1) 作为建议性的规定、不具有法律效应的 GMP 如有些国家或组织制定的 GMP 只对药品生产和质量管理起指导作用。

(2) 作为法规规定、具有法律效应的 GMP 如美国、日本等国家的 GMP。

### 四、GMP 的主要内容

#### 1. 实施 GMP 的基本控制要求

- (1) 训练有素的人员（包括生产操作人员、质量检验人员、管理人员）。
- (2) 合适的环境、厂房、设施和设备。
- (3) 合格的物料（包括原料、辅料、保证材料等）。
- (4) 经过验证的生产方法。
- (5) 可靠的检验、监控手段。
- (6) 完善的售后服务。

#### 2. GMP 三大目标要素

- (1) 将人为的差错控制在最低的限度。
- (2) 防止对药品的污染和防止降低质量。
- (3) 保证高质量产品的质量管理体系。

GMP 的中心指导思想：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。

#### 3. GMP 十项基本原则

(1) 明确各岗位人员的工作职责 GMP 要求每一岗位的人员都能胜任自己的工作。能否胜任所承担的工作，是否具备了所在岗位应具备的知识和技能，能否保证第一次就能把工作做好、每一次都能做好，是保证产品质量的关键。因此各岗位人员应明确自己的工作职责，掌握在自己的岗位上“应知应会”的内容。同时制药技术和岗位的要求是不断发展的，需要不断地学习和培训。

(2) 在厂房、设施和设备的设计、建造过程中，充分考虑生产能力、产品质量和员





工的身心健康 厂房、设施与设备的设计、建造应满足的条件包括生产能力、产品质量、员工安全和身心健康；厂房、设施与设备设计、建造应考虑的因素包括提供充足的操作空间、建立合理的生产工艺流程、控制内部环境、设备的设计、选型。

(3) 对厂房、设施和设备进行适当的维护，以保证始终处于良好的状态 厂房、设施和设备维护保养不当可引起产品返工、报废、不能出厂，投诉、退货、收回以及可能的法律纠纷，以及对企业形象的影响等。

建立厂房和设备的年度维护保养计划并认真实施是非常重要的。应制定书面规程，明确每一台设备的检查和维护保养项目、周期、部位、方法、标准等。做好维护保养记录：每台关键设备均应有使用记录、清洁记录、维护保养记录、润滑记录等。在出现可能影响产品质量的异常情况时，应在开始生产操作前采取应急处理措施。

(4) 将清洁工作作为日常的习惯，防止产品污染 清洁是防止产品污染的有效措施。药品生产对清洁工作的重视和挑战是永无止境的。要将清洁工作作为 GMP 生产方式的一部分，并建立清洁的标准和清洁的书面程序。

在日常操作中应注意：保持良好的个人卫生习惯，更衣、洗手，清洁消毒，患病报告休养，严格遵守书面的清洁规程，及时、准确记录清洁工作，发现任何可能造成产品污染的情况及时报告，采取必要的措施防止鼠虫的进入，定期检查水处理系统和空气净化系统，对生产废弃物进行妥善处理，对生产设备进行彻底的清洁。

(5) 开展验证工作，证明系统的有效性、正确性和可靠性 验证是证明药品生产的过程、设备、物料、活动或系统确实能达到预期结果的有文件证明的一系列活动，是一种有组织的活动。通过验证可以证明药品生产的过程、设备、物料、活动或系统确实能达到预期结果；可以保证药品生产过程能够始终符合预定标准的要求。当药品生产的每一个系统或过程均通过验证，就有充分的自信使生产的产品质量能够始终如一地符合质量标准的要求。为了保持这种自信，必须严格遵守经过验证的书面程序。只有经过验证的过程，产生的记录才有意义。

验证包括空气净化系统验证、工艺用水系统验证、主要工艺设备验证、灭菌设备验证、设备清洗验证药液滤过及灌封（分装）系统验证、检验仪器验证、主要原辅材料变更验证、生产工艺及其变更验证、设备清洁验证、检验方法验证等。

(6) 起草详细的规程，为取得始终如一的结果提供准确的行为指导 人们的生活由程序控制着，而日常生活和工作中所遵循的程序的主要区别是：是否形成书面文件。GMP 的核心是为生产和质量管理的每一项操作（或工作）建立书面程序。书面程序是保证符合 GMP 要求、操作（或工作）过程可控、结果一致的第一步，可以控制药品的生产和质量管理过程，将污染、混淆和差错的可能降至最低。

书面程序的六大功能：标准化——规范行为，操作指示——新工作的培训教材及操作指示，操作参考——查阅，控制——检查与评价，审核——历史审核，归档——证据、追溯。

书面程序应保证其清晰、准确、易懂、有逻辑性，先描绘出操作（或工作）的流程，使用执行者能够理解的语言，用图表加强印象，注重包装。

(7) 认真遵守批准的书面规程，防止污染、混淆和差错 认真遵守书面程序的每一步要求是确保生产操作符合 GMP 要求的最有效途径，书面程序中的方法可能并不是最