

实用药品 GMP认证技术

● 李 钧 编著



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

实用药品 GMP 认证技术

李 钧 编著

化 学 工 业 出 版 社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

实用药品 GMP 认证技术/李钧编著. —北京: 化学工业出版社, 2002. 12
ISBN 7-5025-4083-0

I. 实… II. 李… III. 制药工业-质量管理-规范-中国 IV. F426.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 096120 号

实用药品 GMP 认证技术

李 钧 编著

责任编辑: 孙小芳 余晓捷

文字编辑: 丁建华 徐延荣

责任校对: 洪雅姝

封面设计: 于 兵

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市昌平振南印刷厂印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 16 字数 429 千字

2003 年 1 月第 1 版 2003 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4083-0/R · 124

定 价: 45.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

药品生产质量管理规范 (Good Manufacturing Practices for Drug, 简称药品 GMP) 是世界各国对药品生产全过程监督管理普遍采用的法定技术规范; 监督实施 GMP 是国家进行药品监督管理的重要内容, 是保证药品质量和用药安全有效的可靠措施; 国家监督实施 GMP 是通过认证活动而实现的。

药品 GMP 是人类社会发展过程中为适应保证药品生产质量管理的需要而产生的, 是药品生产质量管理的基本准则; 其基本点是, 要保证药品质量, 必须做到防止药品生产中的混批、混杂、污染和交叉污染。我国从 20 世纪 80 年代初引进 GMP 概念, 虽然仅有 20 年, 但制药企业实施 GMP 和创新而带来的活力, 却犹如朝阳喷薄。通过药品 GMP 认证的制药企业数逐年上升, 主流趋势是好的。

实施药品 GMP 并通过认证, 制药企业员工必须从更新观念为切入点, 从科学和法律的角度真正理解 GMP 的实质和真谛。

药品 GMP 作为制药企业质量管理体系的一部分, 有其科学的内涵。制药企业员工要明确: 药品质量是设计和生产出来的, 而不是检验出来的; 药品不仅要符合质量标准, 而且其生产过程必须符合 GMP 标准, 只有同时符合这两个条件的药品, 方可作为合格的药品, 才能保证药品质量安全有效。

药品 GMP 作为国家药品管理法律体系的一部分, 具有法定性质。实施 GMP 及其认证在国家有关药品管理的法律上占有一定的地位; 国家推行 GMP 及其认证是从广大人民群众的根本利益出发, 为保证用药安全有效而采取的强制措施。

我国加入世界贸易组织 (WTO) 之后, 国内制药企业面临着机遇与挑战, 形势促使国内制药企业必须加快实施 GMP 的进程,

进一步加快医药经济结构调整，促进医药经济健康发展，迅速提高我国制药工业的国际竞争力。

制药企业实施 GMP 并通过认证，通过质量管理的持续改进和产品科技的不断创新，就能够代表医药产业的先进生产力、能够代表以质量为中心的先进企业文化，就能够与时俱进，为人类的健康事业做出贡献。

实施 GMP，必须结合企业实际，制定实施方案，寻找满足 GMP 各项要求的实施方法。实施 GMP，可从提高员工素质入手，强化培训，做到人才优化；从厂房设计或改造入手，做到环境优化；从设备选型或技术改造入手，做到技术优化；从生产文件入手，做到管理优化；从质量管理入手，做到产品优化；进而全面实施 GMP，更好地实施这种保证药品优质安全有效的科学的管理制度。本书就是从技术的角度，对药品 GMP 诸要素进行研讨，把 GMP 的要求与企业实际结合起来，通过自检，找出不足，进行整改，纳入 PDCA 循环，完善质量管理体系，防止污染，防止差错，使企业通过 GMP 认证，步入良性循环的轨道。

千里之行，始于足下，科学的山峰，需要一步步地攀登。同样，制药企业实施 GMP，需要脚踏实地，循序渐进。建筑需从打地基开始，幻想中的空中楼阁，只能是海市蜃楼般的一时显现。只有通过实施 GMP 及其认证的实战，制药企业的员工的素质才能得到逐步提高，制药企业质量管理体系才能逐步健全，制药企业才能形成具有强烈质量意识的 GMP 生活方式，才能生产出高质量的安全有效的药品，才能为人类的健康事业做出贡献，获得经济效益和社会效益的双丰收。

制药企业实施 GMP，需要国家宏观上进行调控（如加快实施 GMP 认证的进程、实行二级 GMP 认证体制），需要各级政府及有关部门的扶持（如政策、贷款），需要有实力的先进的制药企业在重组联合之中的支持（如高科技产品、技术和资金），也需要各级学术团体和专家们的帮助（如咨询服务），更主要的是制药企业本身，要奋发图强，更新观念，改革体制，在机制上不断引进各类人

才，不断创新，走上现代化企业管理之路，才能屹立于制药企业之林。当然，基础的工作首先是通过药品 GMP 认证。

本书为制药企业申报药品 GMP 认证提供一个参考资料，也可用作全员培训的 GMP 教材。从认证的角度全面审视药品 GMP 的实施，是本书的尝试。笔者衷心希望，我国的医药企业通过 GMP 认证而逐步强盛起来，为捍卫人类的健康事业多出一些力，多做一些贡献。

科技在进步，药品 GMP 也在不断发展。由于笔者水平有限，书中疏漏及错误恐难避免，敬请专家和读者批评指正。

编者

2002 年 10 月

内 容 提 要

该书面向国内广大医药生产企业，全面介绍了 GMP 认证工作的各个环节和技术要求。针对 GMP 达标条件，详细说明了 GMP 认证工作的关键项目、认证程序、各生产环节质量要求、认证文件的准备以及相关辅助工作等。该书具有极强的针对性和操作性，可帮助医药生产企业在完成 GMP 改造的同时，顺利通过 GMP 认证。

该书是医药生产企业提高质量管理水平，获得 GMP 认证的必备参考书。

目 录

第一章 药品 GMP 认证概述	1
第一节 WHO 的药品 GMP 及其认证制度	2
一、WHO 的 GMP	2
二、WHO 的 GMP 认证制度	2
第二节 我国的药品 GMP 及其认证制度	3
一、我国的药品 GMP 的发展简史	5
二、我国的药品 GMP 认证制度	6
第三节 推行 GMP 认证的政策措施及意义	8
一、推行 GMP 认证的政策措施	8
二、推行 GMP 认证的意义	9
第二章 企业申报 GMP 认证前的准备	10
第一节 申报认证前的基础准备	10
一、组织准备	10
二、人员准备	11
三、培训准备	12
四、资金准备	12
五、自检准备和整改准备	12
六、认证申请资料准备	13
第二节 药品 GMP 关键项目的准备	13
一、机构与人员的关键项目	13
二、硬件的关键项目	13
三、软件的关键项目	17
第三节 药品 GMP 诸要素重点及认证准备	18
一、“机构与人员”的重点及认证准备	18
二、“厂房与设施”的重点及认证准备	18
三、“设备”的重点及认证准备	19
四、“物料”的重点及认证准备	19
五、“卫生”的重点及认证准备	20
六、“验证”的重点及认证准备	20
七、“文件”的重点及认证准备	20

八、“生产管理”的重点及认证准备	20
九、“质量管理”的重点及认证准备	21
十、“产品销售与收回”的重点及认证准备	21
十一、“投诉与不良反应”的重点及认证准备	22
十二、“自检”的重点及认证准备	22
第三章 药品 GMP 认证的程序及管理	23
第一节 药品 GMP 认证申请	23
一、申请药品 GMP 认证的资料	23
二、新开办的药品生产企业（车间）增报的资料	26
三、药品 GMP 认证申报资料的受理	27
第二节 资料审查与现场检查	27
一、省级药品监督管理部门初审	27
二、安全监管司形式审查	27
三、局认证中心技术审查	27
四、制定现场检查方案	28
五、现场检查	28
第三节 审批发证与监督管理	29
一、检查报告的审核	29
二、认证批准	29
三、《药品 GMP 证书》有效期	29
四、监督管理	30
第四章 从药品 GMP 认证到质量和环境管理体系一体化认证	31
第一节 药品 GMP 认证及其理论地位	31
一、WHO 的 GMP 所阐述的质量管理的理论	31
二、全面质量管理的理论应用	36
三、GMP 依据的是质量管理体系标准	41
四、药品 GMP 及其认证在质量管理体系中的地位	47
第二节 环境管理体系及其认证审核	48
一、新的质量观念	49
二、清洁生产概念	51
三、ISO 14000 系列标准与环境管理体系认证	61
四、绿色产品环境标志认证	71
第三节 质量和环境一体化认证	76

一、ISO 14000 系列标准与 ISO 9000 族标准的一体化进程	77
二、如何认识质量和环境管理一体化审核	78
第五章 计量认证是 GMP 认证的基础	80
第一节 计量管理与计量认证	80
一、计量的基本概念	81
二、计量管理的概念	82
三、计量保证的概念	83
四、计量体系	83
五、GMP 对计量的要求	84
六、计量认证	84
第二节 ISO 10012 系列标准及有关术语	86
一、ISO 10012 系列标准的构成	86
二、有关测量过程质量保证的术语	87
第三节 计量保证确认要求	89
一、计量管理和组织	90
二、计量单位	91
三、计量设备	92
四、计量检测	93
五、贮存和管理	94
六、量值溯源	95
七、计量标准	95
八、计量检定(校准)	96
九、不合格计量设备的控制	97
十、计量记录	98
十一、环境和设施	98
十二、计量人员	99
第四节 计量认证的文件准备	100
一、计量手册	100
二、计量管理程序文件	101
三、计量技术标准文件	102
第六章 药品生产和质量管理的基本准则	104
第一节 药品 GMP 观念与质量意识	104
一、药品 GMP 的三大目标要素	105

二、药品 GMP 的法制观念	105
三、药品 GMP 的科学观念	107
四、药品 GMP 的基本控制要求	110
第二节 药品 GMP 的适用范围	110
一、药品制剂生产的全过程	111
二、原料药生产中影响成品质量的关键工序	112
第三节 制药企业是否要制定质量手册	112
一、树立企业管理的现代观念	113
二、制药企业要有质量方针目标	114
三、制药企业是否要制定质量手册	115
第四节 走出药品 GMP 认证的误区	117
一、辩证把握达标、经济、实用三原则	118
二、辩证认识 GMP 认证的时效关系	119
第七章 机构与人员	121
第一节 生产和质量管理机构及职责的确认	122
一、生产和质量管理机构的设置	124
二、制药企业各部门的职责	125
三、药品 GMP 认证检查项目要点	128
第二节 人员的资格认定	128
一、企业最高管理者	129
二、生产管理部门和质量管理部门的负责人	131
三、药品生产操作人员和质量检验人员	133
四、执业药师的资格认定	133
第三节 人员培训及其确认	134
一、培训是制药企业发展的战略需求	135
二、ISO 9004 : 2000 标准对培训的要求	140
三、培训的基本原则	141
四、教育培训的基本内容	144
五、对人员培训的确认	147
第八章 厂房与设施	149
第一节 药品生产企业厂房总体布置	152
一、厂址选择	152
二、厂区总体布局	153

三、厂区绿化总体布局	153
四、生产与贮存应有适当面积和空间	154
五、厂房的防虫及防其他动物进入的设施	155
六、药品 GMP 认证检查项目	155
第二节 药品生产工艺布局	156
一、工艺布局“三协调”原则	156
二、工艺布局的基本要求	158
三、洁净室(区)布置要求	158
四、特殊类别及品种生产厂房的布置要求	159
五、对物料存放区域及生产辅助用室的布置要求	159
六、质量检验部门的布置要求	160
七、人员净化程序及用室的布置要求	161
八、物料净化用室的布置要求	163
九、安全出口及安全措施布置要求	163
十、药品 GMP 认证检查项目	164
第三节 厂房的室内装修	164
一、室内装修的基本要求	165
二、室内装饰材料的基本要求	166
三、门窗材料	166
四、电气照明	166
五、药品 GMP 认证检查项目	168
第四节 空气净化调节设施	169
一、洁净室的特点	169
二、洁净室的分类	170
三、空气洁净度等级	171
四、不同类别药品生产对空气洁净度的要求	173
五、空气过滤器及其选用布置方式	175
六、气流组织的选择	177
七、风管及其要求	178
八、药品 GMP 认证检查项目	180
第五节 实验动物房的设计要求与管理	184
一、法规依据	185
二、实验动物分类与等级	186

三、实验动物环境因素的控制	188
四、动物房设计的基本要求	189
五、药品 GMP 认证检查项目	190
第九章 设备	191
第一节 设备的设计选型与安装	192
一、设备的设计 and 选型	193
二、设备的清洗	194
三、避免污染的措施	195
四、设备的安装	195
五、药品 GMP 认证检查项目	196
第二节 工艺用水系统及其设备	197
一、工艺用水技术的重要性	198
二、工艺用水标准及其有关技术要求	198
三、制药用水的污染及其预防	202
四、制药用水系统流程设备	204
五、药品 GMP 认证检查项目	208
第三节 生产和检验的仪器仪表和量具	209
一、计量设备校验规程	210
二、药品 GMP 认证检查项目	211
三、化学计量学与 GMP 认证	211
第四节 设备的管理	213
一、设备的维修保养	213
二、设备的验证	214
三、设备的管理	214
四、药品 GMP 认证检查项目	215
第十章 物料	216
第一节 物料管理的系统与制度	217
一、物料管理部门的职能	217
二、物料管理系统的功能及控制点	218
三、物料管理制度	220
四、物料的质量标准	221
五、原料药进口及口岸药检报告	225
六、药品 GMP 认证检查项目	225

第二节 物料的采购	225
一、采购物料的质量标准	226
二、供货单位的资格条件	226
三、供货单位的管理	227
四、中药材及中药饮片的采购	227
五、药品 GMP 认证检查项目	227
第三节 物料的仓储管理	227
一、物料储存状态标志	228
二、物料的仓储流程	228
三、物料的仓储管理	229
四、物料的发放	230
五、药品 GMP 认证检查项目	231
第四节 标签和使用说明书的管理	232
一、对标签管理的法规规定	233
二、对说明书管理的法规规定	234
三、标签和使用说明书的管理	234
四、药品 GMP 认证检查项目	235
第十一章 卫生	237
第一节 清洁卫生管理制度与清洁卫生规程	238
一、清洁卫生管理制度	238
二、清洁卫生规程	240
三、药品 GMP 认证检查项目	241
第二节 生产区清洁卫生	242
一、一般生产区清洁卫生	242
二、洁净度 10 万级及 30 万级生产区域	242
三、洁净度 100 级及 1 万级生产区域	243
四、洁净室（区）的卫生管理及消毒	243
五、设备清洁卫生	246
六、药品 GMP 认证检查项目	246
第三节 人员清洁卫生	247
一、个人卫生要求	248
二、工作服的清洁卫生	249
三、药品 GMP 认证检查项目	250

第四节 清洁消毒方法及其验证	251
一、清洁与消毒灭菌方法的选择	251
二、不同消毒灭菌方法的验证内容	252
三、清洁消毒效果验证的主要方法	252
第十二章 验证	253
第一节 验证及其方式分类与管理	253
一、验证的基本概念	254
二、验证方式的分类及应用范围	255
三、验证的管理	262
四、药品 GMP 认证检查项目	263
第二节 验证工作基本内容	263
一、厂房与设施的验证	264
二、设备的验证	266
三、检验部门及计量部门的验证	267
四、生产工艺验证	267
五、产品验证	268
第三节 验证工作的基本程序	269
一、建立验证机构	269
二、提出验证项目	269
三、制定验证方案	270
四、验证的实施	270
五、验证结果的临时性批准	270
六、验证报告及其审批	270
七、发放验证证书	270
八、药品 GMP 认证检查项目	270
第四节 验证文件的管理	271
一、验证文件的组成	271
二、验证文件的归档保存	272
三、药品 GMP 认证检查项目	272
第十三章 文件	273
第一节 制药企业文件的类型及其相关性与层次性	273
一、文件的类型	274
二、各类文件的相关性与层次性	276

三、我国 GMP 要求的文件类型	276
四、文件目录在药品 GMP 认证中的重要性	278
第二节 生产管理文件	278
一、工艺规程、岗位操作法和 SOP	279
二、批记录与批档案	285
三、药品 GMP 认证对生产管理文件的关注	289
第三节 质量管理文件	289
一、药品的申请和审批文件	289
二、质量标准及其检验操作规程	290
三、产品质量稳定性考察文件	290
四、批检验记录	291
五、药品 GMP 认证对质量管理文件的关注	291
第四节 文件的管理	292
一、文件的制定要求	292
二、文件的标识	293
三、文件的管理	293
四、药品 GMP 认证检查项目	294
第十四章 生产管理	296
第一节 严格执行生产管理文件	297
一、科学制定生产管理文件	298
二、生产管理文件的修订	299
三、生产管理文件的更改	299
四、生产管理记录的制定与修订	299
第二节 生产过程的管理	300
一、生产前准备的管理	300
二、工艺技术管理	301
三、批号管理	302
四、包装管理	303
五、生产记录的管理	303
六、不合格品的管理	304
七、物料平衡检查	305
八、清场管理	306
第三节 防止药品污染和混淆的措施	308

一、药品污染和混淆的概念	309
二、防止污染和混淆的措施	312
三、工艺用水的防污染管理	316
第四节 药品的包装与批包装记录	318
一、药品包装的作用、分类及管理	319
二、批包装记录	324
三、标签及说明书的管理	326
第五节 在生产管理上的 GMP 认证检查项目	327
一、药品 GMP 认证检查的关键项目	327
二、药品 GMP 认证检查的一般项目	327
第十五章 质量管理	330
第一节 质量管理部门的设置及其在质量管理体系中的地位	331
一、建立和实施质量管理体系的方法	331
二、质量管理的流程	332
三、质量管理部门的作用	333
四、质量管理部门在质量管理体系中的地位	334
五、质量管理部门的机构设置	335
第二节 质量管理部门的主要职责	336
一、质量管理部门负责人的职责	337
二、质量检验室及其职责	337
三、质量监督管理科室及其职责	337
四、验证管理室及其职责	338
五、文件管理室及其职责	338
六、GMP 检查与培训专职人员的职责	339
第三节 质量控制、质量标准及质量检验	339
一、从质量要求到质量标准实现的符合过程	340
二、质量标准	341
三、质量检验	343
四、质量控制	346
第四节 供应厂商的质量体系评估	349
一、建立供应厂商质量体系评估小组	350
二、制定对供应厂商质量体系评估提纲	350
三、供应厂商质量体系评估报告	351