



21世纪高职高专制药专业系列教材

GMP应用基础

- 主 编 韩瑞亭
- 副主编 刘伯猛
- 主 审 张祥云

哈尔滨工业大学出版社

21 世纪高职高专制药专业系列教材

GMP 应用基础

主 编	韩瑞亭		
副主编	刘伯猛		
参 编	金东琦	张英红	刘春兰
	李 恒	吴 英	
主 审	张祥云		

哈尔滨工业大学出版社
哈尔滨

内 容 提 要

本书从高职高专教育的特点出发,按照高职高专教育“以服务为宗旨,以就业为导向,注重实践能力培养”的原则,突出理论与实践相结合的教学目标,重点突出实践性与实用性。本书共十四章,主要内容包括绪论、机构与人员、厂房与设施、设备、物料、卫生、验证、文件、生产管理、质量管理、产品的销售与收回、投诉与不良反应报告、自检、认证等内容。

本书可作为药学类高职高专院校的教材,也可作为各类成人院校相关专业和药学工作者的培训教材和自学参考书。

图书在版编目(CIP)数据

GMP 应用基础/韩瑞亭主编. —哈尔滨:哈尔滨工业大学出版社,2006.4

ISBN 7-5603-2335-9

I . G… II . 韩… III . 制药工业-质量管理-中国
IV . F426.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 014353 号

责任编辑 杜 燕
封面设计 卞秉利
出版发行 哈尔滨工业大学出版社
社 址 哈尔滨市南岗区复华四道街 10 号 邮编 150006
传 真 0451-86414749
网 址 <http://hitpress.hit.edu.cn>
印 刷 肇东粮食印刷厂
开 本 787mm×1092mm 1/16 印张 13 字数 300 千字
版 次 2006 年 4 月第 1 版 2006 年 4 月第 1 次印刷
印 数 1~2 000 册
定 价 23.00 元

(如因印装质量问题影响阅读,我社负责调换)

制药技术专业教学改革试点系列教材

编 审 委 员 会

主 任 委 员 孙绍年

副主任委员 张季中 孙百鸣 于桂萍 王云庆

委 员 (以姓氏笔画为序)

王旭彤 吴 英 倪丹蓉 宫莉萍

聂翠华 韩德权 韩瑞亭 薛永三

前 言

目前正值振兴东北老工业基地与北药开发的时机,面对高速发展的医药行业,急需大批服务于生产一线的制药类专业技术人才。我们作为省级制药类教学改革试点专业的教师,具有多年高职高专教学与生产实践经验,依据高职高专在人才培养目标定位上的特点,编写了这本适合于突出技术应用能力培养的教材,以适应高职教育改革与行业对人才素质方面的需求。随着我国加入 WTO,对药学专业人才的需求日益增多,尤其对高职高专药学人才的要求更迫切,高职高专教育面临更大的发展和挑战。本教材就是为培养具有一定基础知识的技能型高职高专药学人才而编写的,在编写过程中,力求体现教材的思想性、科学性、先进性和适用性。

本教材编写原则是紧扣高职高专教育教学的培养目标,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,在编写过程中力求使本教材能够体现出高职高专教育培养应用型人才为主的特点。《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 理论知识及在药品生产中的应用。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,合理选择教材内容。本书根据黑龙江农业经济职业学院药学专业教学改革委员会审定的 GMP 应用基础教学大纲编写,适用于高职高专及与药学专业相近学科的药学工作者使用。

《GMP 应用基础》共十四章,第一章绪论介绍 GMP 的产生与发展和我国 GMP 的发展和实施情况。第二章至第十四章根据国家 GMP 标准的内容,分别介绍机构与人员、厂房与设施、设备、物料、卫生、验证、文件、生产管理、质量管理、产品的销售与收回、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韩瑞亭任主编,刘伯猛任副主编,金东琦、张英红、刘春兰等参编。教材编写具体分工为:韩瑞亭编写第一、五章,刘伯猛编写第二、七章,金东琦编写第三、四章,张英红编写第六、九章,刘春兰编写第八、十章,李恒编写第十一、十三、十四章,吴英编写第十二章。

本教材由牡丹江温春双鹤药业有限责任公司总工程师张祥云主审。

在编写过程中得到黑龙江农业经济职业学院领导的大力支持,在此表示诚挚谢意。

由于编者水平有限,书中疏漏之处在所难免,恳请批评指正。

编 者
2006 年 1 月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 GMP 的产生与发展	(1)
第二节 我国 GMP 的发展和实施情况	(6)
第二章 机构与人员	(10)
第一节 人力资源的开发与管理	(10)
第二节 组织机构与员工职责	(11)
第三节 人员的教育和培训	(15)
第三章 厂房与设施	(20)
第一节 药品生产企业总体布局	(20)
第二节 空气净化	(22)
第三节 药品生产的工艺布局	(27)
第四节 生产厂房与设施	(28)
第五节 厂房室内装修	(33)
第六节 药品生产企业厂房布局实例	(35)
第四章 设备	(39)
第一节 设备的选型与安装	(39)
第二节 设备管理	(41)
第三节 剂型最低限度设备	(44)
第四节 设备管理文件编制举例	(45)
第五章 物料	(49)
第一节 物料的质量标准	(49)
第二节 原辅材料的管理	(50)
第三节 包装材料的管理	(57)
第六章 卫生	(61)
第一节 卫生 and 卫生工作的实施	(61)
第二节 完善必要的卫生设施	(71)
第七章 验证	(74)
第一节 验证的相关术语及基本要求	(74)
第二节 验证的目的与基本原则	(77)
第三节 验证的一般程序	(79)
第四节 验证的类型及工作流程	(83)
第五节 验证的文件管理	(89)
第六节 验证专题及范例	(94)

第八章 文件	(100)
第一节 文件系统和类型	(100)
第二节 制订文件的程序与要求	(108)
第三节 标准操作规程	(115)
第九章 生产管理	(118)
第一节 生产操作规程	(118)
第二节 批生产记录	(121)
第三节 生产过程的管理	(122)
第四节 生产批次管理	(125)
第五节 清场管理	(126)
第六节 异常情况的处理	(127)
第七节 返工管理	(128)
第十章 质量管理	(130)
第一节 全面质量管理与 GMP	(131)
第二节 药品生产企业的质量管理体系	(134)
第三节 制药企业质量管理的组织机构与职责	(137)
第十一章 产品的销售与收回	(146)
第一节 药品销售管理	(146)
第二节 特殊药品的销售管理	(147)
第三节 有效期药品的销售管理	(148)
第四节 售后服务	(150)
第十二章 投诉与不良反应报告	(152)
第一节 药品不良反应报告制度	(152)
第二节 药品生产企业如何处理药品质量投诉	(155)
第十三章 自检	(157)
第一节 自检的概念	(157)
第二节 自检工作的实施	(158)
第三节 质量改进的措施和建议	(160)
第十四章 认证	(162)
第一节 概述	(162)
第二节 认证组织机构及管理	(163)
第三节 认证工作的程序及申报资料	(164)
第四节 药品 GMP 认证重要检查项目	(167)
附录一 药品生产质量管理规范	(171)
附录二 药品生产质量管理规范附录	(179)
附录三 药品 GMP 认证检查评定标准(试行)	(188)
参考文献	(198)

第一章 绪 论

药品是人们用以防治疾病、康复保健的特殊商品,药品质量的好坏直接涉及人们的身体健康和生命安全。因此,世界各国均实行严格的药品质量监督管理制度,以保证药品质量。

GMP 是世界各国普遍采用的对药品生产全过程进行监督管理的技术规范,是保证药品质量和用药安全有效的可靠性措施。GMP 是英文“Good Manufacturing Practice for Drugs”的英文缩写,直译为“药品的优良生产规范”,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 是当今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,是全面质量管理的重要组成部分。《药品生产质量管理规范》(以下称为 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、贮存、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。

世界卫生组织(World Health Organization, 简称为 WHO)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,在国际上已有四十年历史,在我国推行也已有二十年历史,GMP 已从指导性原则逐渐演变成成为强制性的法规。目前,我国实施 GMP 已进入实质性的关键阶段。我国实施 GMP,只有从中国国情出发,对药品生产企业进行技术改造,在科学管理上有所作为,实事求是地做好实施 GMP 的工作。

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。药品生产是一个十分复杂的过程,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, 缩写为 FDCA), 因此作为食品、药品的管理,以法律的形式,而且特别要求药品必须符合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,还建立了“联邦食品药品管理局”(Food and Drug Administration, 缩写为 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。这是一次源于原西德,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、酞咪哌啶酮)导致了成千上万例畸胎的药物灾难事件。这种畸胎诞生时,产下的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”,同时伴有心脏和胃肠道的畸形,这种畸婴死亡率达50%以上。造成畸婴的原因经检查确认是由于孕妇服用反应停所致。当时反应停已在市场流通了6年,它未经过严格的临床试验,而生产“反应停”的原西德格仑南苏药厂隐瞒了已收到的有关该药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15 000人。

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、药品和化妆品法案》进行了一次重大修改,对制药企业有如下三方面的要求:

① 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。

② 要求制药企业要向食品、药品管理局报告药品的不良反应。

③ 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、药品和化妆品法案》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》(简称为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的理论和实践开始从一国走向世界。在此后的三十多年内,世界很多国家、地区为了维护消费者的利益和提高本国药品在国际市场的竞争力,根据本国的国情,分别制订了自己的GMP,一个推行GMP的热潮在全世界兴起。

一、GMP的类型

目前,世界上现行GMP的类型,大体可分为三种。

1. 有关国际组织规定的GMP

有关国际组织规定的GMP一般原则性较强,内容较为概括,无法定强制性。

(1) WHO的GMP。WHO的GMP属于国际性的GMP。WHO的GMP总论中指出,GMP是

组成世界卫生组织关于国际贸易中药品质量签证体制的要素之一,是用于评价生产许可申请并作为检查生产设施的依据,也是作为政府药品监督员和生产质量管理人员的培训教材。GMP 适用于药品制剂的大规模生产,包括医院中的大量加工生产、临床试验用药的制备。

(2)PIC。PIC 是由欧洲自由市场贸易协会达成的国际协定,欧洲自由市场贸易协会原先是由斯堪的那维亚国家加上奥地利、瑞士和英国等国家组成的。由欧洲自由市场贸易协会建立了国际协定,即《互相确认可检查有关药品生产方面的协定》,简称为《药品检查协定》,又称为 PIC。

(3)欧共体的 GMP。欧共体即欧洲经济共同体,又称“西欧共同市场”,组成国有法国、德国、意大利、荷兰、比利时、卢森堡、英国、爱尔兰、丹麦等。1970 年,以欧洲自由贸易联盟组成国为主的国家(北欧七国)签署了药品生产检查互相承认公约,并成立了委员会,制定了 GMP,于 1972 年公布《药品生产质量管理规范总则》。

2. 各国政府发布的 GMP

各国政府发布的 GMP 一般原则性较强,内容较为具体,有法定强制性。

(1)美国 FDA 发布的 GMP。美国 FDA 的 GMP 在美国国内的实施和发展一直居世界领先地位。美国 FDA 严格执行 GMP 管理,在 20 世纪 80 年代后期加强关注、扩大监督和检查原料药生产的 GMP 要求。FDA 很重视验证,这起因于工艺失控而造成的退货,同样也注意到原料药质量对制剂生产起到的重要作用。

(2)英国卫生与社会福利部发布的 GMP。英国卫生与社会福利部于 1983 年制订了英国 GMP,内容丰富齐全,共分 20 章,有许多内容已成为以后其他各国制定 GMP 的依据。

(3)日本的 GMP。日本于 1974 年 9 月 14 日制定 GMP,1976 年 4 月 1 日起实施。日本于 1993 年开始推行国际 GMP,对国际进出口药品遵循国与国之间相互承认的 GMP,日本 GMP 和 WHO 的 GMP 版本被认为是等效的。

(4)我国的 GMP。1985 年我国颁布了《药品管理法》,作为我国药品监督管理的基本法实施。1988 年根据《药品管理法》规定,由卫生部组织有关专家在我国制药企业实施的行业 GMP 基础上,起草并颁布了我国第一个 GMP,作为正式法规实施。1990 年卫生部组织有关专家起草了《GMP 实施细则》,后又决定将《药品生产质量管理规范》和《GMP 实施细则》合并,编成《药品生产质量管理规范》(修订本),并于 1992 年 12 月 28 日颁布,要求全国制药企业遵照执行。

1998 年,我国改革并统一了药品监督管理的机构,组建成立了国家药品监督管理局。该局安全监督管理局又专门设立了药品生产监督处,该处具体负责 GMP 执法工作。1999 年 4 月国家药品监督管理局新颁布了《药品生产质量管理规范》,即 1998 年版的 GMP,新规范自 1999 年 7 月 1 日起实施,这就是我国现行的 GMP。目前,我国推行 GMP 的条件已逐步成熟,在实践中也摸索到了许多宝贵的经验以及教训,现在我国已处于全面推行 GMP 的关键时期。

3. 制药行业组织制订的 GMP

制药行业组织制定的 GMP 一般指导性较强,内容较为具体,无法定强制性。例如,英国制药联合会制订的 GMP,瑞典制药工业协会制订的 GMP 等。

我国最早于 1982 年由中国制药工业协会参照一些先进国家的 GMP,制订了我国的《药品生产管理规范》(试行稿),并开始在某些制药企业中试行。1984 年被国家医药管理局的

《药品生产管理规范》所取代,作为行业 GMP 要求,正式发布执行。同时还颁布了《药品生产管理规范实施指南》,这为我国制药企业全面实施 GMP 奠定了基础。

此外,还有一些国际医药公司自己也制定本公司的 GMP。

二、GMP 的内容和特点

1. GMP 的内容

GMP 的总体内容包括机构与人员、厂房和设备、卫生管理、文件管理、物料控制、生产控制、质量控制、贮存和销售管理等方面内容,涉及药品生产的方方面面,强调通过对生产全过程的管理来保证药品质量。

从专业化管理的角度,GMP 可以分为质量控制系统和质量保证系统两大方面。一是对原材料、中间品、产品的系统质量控制,这就是质量控制系统。另一方面是对影响药品质量、生产过程中易产生的人为差错和污染等问题进行系统的严格管理,以保证药品的质量,这就是质量保证系统。

从硬件和软件系统的角度,GMP 可分为硬件系统和软件系统。硬件系统主要包括对人员、厂房、设施、设备等的目标要求,可以概括为以资本为主的投入产出。软件系统主要包括组织机构、组织工作、生产技术、卫生、制度、文件、教育等方面内容,可以概括为以智力为主的投入产出。

2. GMP 的特点

(1)原则性。GMP 条款仅指明了要求的目标,而没有列出如何达到这些目标的解决办法。达到 GMP 要求的方法和手段是多样化的,企业有自主性、选择性,不同制药企业可根据自身情况选择最适宜的方式实施 GMP 改造和建设。

(2)时效性。GMP 条款是具有时效性的,因为 GMP 条款只能根据该国家、该地区现有一般药品生产水平来制订,随着医药科技和经济贸易的发展,GMP 条款需要定期或不定期补充、修订。对目前有法定效力或约束力或有效性的 GMP,称为现行 GMP,新版 GMP 颁布后,前版的 GMP 即废止。

(3)基础性。GMP 是保证药品生产质量的起码标准,但不是最严的、最好的、更不是高不可攀的。任何一国的 GMP 都不可能把只能由少数企业做得到的一种生产标准来作为全行业的强制性要求。在确定 GMP 的水平时,应把 GMP 本身所要求的水平与制药企业达到要求所实行的各种具体方法和手段的水平区别开来,分别认识,这是两个概念。例如,GMP 规定针剂灌装工序要求空气洁净程度为 10 000 级,如果有的企业为了确保质量,提高洁净度到 100 级,这完全是企业自己的事,但如果降低到 300 000 级,水平过低了,则违反了 GMP 的规定。因此,生产达标方法和手段是多样化的,企业有自主性,也可以是严于 GMP 标准的。将生产要求与目标市场的竞争结合起来,必然会形成实现标准要求的多样性。

(4)多样性。尽管各国 GMP 在规定内容上基本相同,但在同样的内容上所要求的精度和严格程度却是不一样的,且存在很大差异。在各国的 GMP 条文中也表现出了一定水平限度的差异和各自特色,而且可以确切地说,以 WHO 的 GMP 水平要求为基础,各国 GMP 所要求的严格程度均是建立在 WHO 的 GMP 之上的,是继 WHO 之 GMP 的一种发展和完善,体现着各国政府特别是药品监督管理部门对本国制药工业在药品质量方面的一种更为严格的要求趋向,是一种进步和必然的发展趋势。

三、制药企业实施 GMP 的三要素

GMP 涉及以下三个方面:硬件,即总体布局、生产环境及设备设施;软件,即完整的一套文件管理体系、规范企业行为的一系列标准,以及执行标准的结果记录;人员,即是软、硬件系统的制定者。这三个方面是组成 GMP 的要素,实施 GMP 管理主要围绕着这三个方面进行。

1. 良好的厂房设备、完善的设施是基础条件

实行 GMP 管理是关系到企业能否向前发展的大事,而硬件的改造和完善是实施 GMP 的必要条件。谈到良好的硬件设施,人们普遍认为要有充足的资金投入。诚然,充足的资金投入是硬件建设的保障,但对于企业来说,资金充足与否始终是相对的,都要将投入的资金计入成本。因此,如何用有限的资金完成 GMP 硬件改造和建设,将成为企业在 GMP 实施过程中首要考虑的问题。在新厂房筹建或老厂房改造之前,就应进行深入细致的评估和论证,广泛征求生产车间、技术、质量管理、设备等部门意见,对照 GMP 的要求;就设备的选型、装修材料的挑选、工艺流程的布局进行综合考虑,制定出合理的资金分配方案,使有限的资金发挥最大的效能,而不应本末倒置,如在外围生产区域装修上占去较多的资金,使关键的生产设备、设施因陋就简,这将给未来的生产埋下隐患。

2. 具有实用性、可行性的软件系统是产品质量的保证

软件不如硬件那样直观、引人注目,因此常遭忽视。众所周知,质量是设计和制造出来的,而产品的质量要通过遵循各种标准的操作和管理来保证,这就需要一套经过验证的、具有实用性、可行性的软件系统。同其他事物一样,企业的软件管理也经历了一个形成、发展和完善的过程。从纵向看,各种技术标准、管理标准、工作标准是在长期的生产过程及各类验收检查、质量审计中逐步形成的,这一时期的各类标准是低水平的、粗线条的。此后随着 GMP 实践的不断深入,从中细化出各类具有实用和指导意义的软件,即标准操作规程(又称为 SOP)。良好的文件是质量保证体系不可缺少的基本部分,是实施 GMP 的又一关键,其目的在于保证生产经营活动的全过程按书面文件进行运作,减少口头交接所产生的错误。各药品生产企业都应建立一套由标准和记录组成的文件系统,必须建立和健全一切涉及药品生产、质量控制、营销活动所必需的书面标准、规程、办法、程序、职责和工作内容等,并建立和健全实际生产活动中执行标准的每一项行为的记录。所有文件的标题、内容及目的均表达清楚,用词明确,以便操作者能正确有效地使用,为此要使文件达到格式化,语言达到规范化。

3. 具有高素质的人员是实施 GMP 的关键

作为一个企业,从产品设计、研制、生产、质量控制到销售的全过程中,“人”是最重要的因素。产品质量的好坏是全体员工工作好坏的反映,这是因为优良的硬件设备要由人来操作,好的软件系统要由人来制订和执行,由此可知,人员的培训工作是一个企业 GMP 工作能否顺利开展、深入和持续的关键。在组成 GMP 的三大要素中,人是最重要的,因为再好的设备和操作规程,没有高素质的人去操作是不可能生产出好产品的。因此,药品生产企业应有计划、有目的地进行培训教育工作,建立个人培训档案,定期考核记录,并采取适当的激励措施,调动员工学习的积极性。

第二节 我国 GMP 的发展和实施情况

一、我国 GMP 制度的产生和发展

我国实施 GMP 是从 1981 年开始的,中国医药工业公司于 1982 年制订了《药品生产管理规范》(试行本),后来,又颁布了《药品生产管理规范指南》(1985 年版),1992 年又对该指南作了修订。

1985 年《中华人民共和国药品管理法》(简称《药品管理法》),颁布实施,国家在制定药品管理法时,总结和吸收了国内外的经验、教训和管理惯例,将实施 GMP 制度直接写入《药品管理法》中,如“药品生产必须按国务院卫生行政部门制订的 GMP 的要求,制订和执行保证药品质量的规章制度和卫生要求。”

根据《药品管理法》规定,国家卫生部组织有关专家在我国制药企业实施的行业 GMP 基础上,起草了我国第一个 GMP 条例,卫生部于 1988 年 3 月 17 日正式颁布了《药品生产质量管理规范》(1988 年版,以下简称《规范》),作为正式法规实施。1990 年卫生部又组织有关专家起草了《GMP 实施细则》,后又决定将《规范》和《GMP 实施细则》合并,编成《药品生产质量管理规范》(修订本),并于 1992 年 12 月 28 日颁布,要求全国制药企业遵照执行。中国 GMP 规定,GMP 是药品生产企业管理生产和质量的基本准则,适用于药品制剂生产的全过程及原料药生产中影响成品质量的关键工艺。

1998 年,我国改革并统一了药品监督管理的机构,组建成立了国家药品监督管理局,该局专门设立了药品生产监督处,该处具体负责 GMP 执法工作。1999 年 4 月国家药品监督管理局新颁布了《药品生产质量管理规范》,即 1998 年版的 GMP,新规范自 1999 年 7 月 1 日起实施,这就是我国现行的 GMP。1998 年修订的 GMP 正式实施,对企业提高管理水平,及与国际接轨等方面给予更加切实的指导,并能对优化医药经济结构、严格控制开办药品生产企业、提高药品生产企业市场准入水平等起到积极的促进作用。

二、我国现行 GMP 的基本情况和特点

我国现行的 GMP 是于 1998 年修订并于 1999 年 4 月由国家药品监督管理局发布,并于 1999 年 7 月 1 日起实施的。此次重新修订的 GMP,既注意与国际接轨,又紧密结合国情,必将有力地促进我国制药企业生产和质量管理水平的提高。国家药品监督管理局修订公布的《药品生产质量管理规范》(1998 年修订)全文(正文部分)共十四章 88 条,比 1992 年修订版全文十四章 78 条增加了 10 条。

1. 新修订 GMP 的特点

(1)内容划分清晰。这次修订保留了 1992 年修订版的基本框架,以体现实施工作的延续性,同时增添了附录,作为对无菌药品、非无菌药品、原料药、生物制品、放射性药品、中药制剂等生产和质量管理特殊要求的补充规定,有利于实施工作的针对性。这样的编排结构既是我国前阶段推行 GMP 的经验总结,也是符合与实施 GMP 有关的生产、管理、监督以及设计、施工等企业部门广大人员的普遍要求。新版的 GMP 将内容划分为 GMP 基本原则部分(即 GMP 正文十四章 88 条)和对不同类别药品的特殊要求(GMP 附录)两大部分。这一内

容上的划分,使 GMP 条理更为清晰,更便于有关各方具体操作。

(2)明确验证工作的重要性。针对目前我国制药企业普遍存在的验证工作开展比较薄弱的情况,在新修订的内容中专门增加第七章“验证”一章;明确指出“药品生产验证应包括厂房、设施及设备安装确认、运行确认、性能确认和产品验证”,“验证过程中的数据和分析内容应以文件形式归档保存。验证文件应包括验证方案、验证报告、评价和建议、批准人等”。这一章的增加,突出了验证工作在药品生产和质量管理中的重要意义,更好地促进验证工作在我国 GMP 实施中的开展。

2.新修订 GMP 中的新概念

这次修改不是在上一版基础上做简单的文字增删或调整,而是着重围绕 GMP 的宗旨,引入了不少对 GMP 再认识后产生的新概念。

(1)实施主体的多元性。推行 GMP 需要营造实施的大环境,与药品生产和质量管理有关的不仅仅是药品生产企业,还有许多相关单位和部门也应成为 GMP 的实施主体。要保证药品质量,必须既要控制药品生产全过程的内在因素的质量,又要控制药品生产环境、厂房、设施、原料等外界因素的质量,同时也不可忽视药品检验、监督的质量。总之,药品质量是以上诸多因素的综合反映。正因如此,GMP 涵盖了这些方面的全部范围。药品是企业生产出来的,药品生产企业当然是 GMP 的实施主体,这是不容置疑的,但是它不应是惟一的实施主体,因为厂房是设计单位设计、施工单位建造的,设备和设施是制造单位制造、安装单位安装的,原料、辅料、包装材料大多是非制药企业供应的。如果为药品生产企业提供设计、施工、设备、原料等单位不了解 GMP,不能为药厂提供符合 GMP 要求的设计、施工、设备、原料等,这些单位留下的种种质量隐患,药厂在实施 GMP 过程中是难以弥补和消除的。在很长一段时间里,我国推行 GMP 工作进展缓慢,实施质量不高,这也是重要原因之一。因此,推行 GMP 需要营造实施的大环境,除药厂外,许多相关单位和部门也应成为 GMP 的实施主体。GMP 实施主体由单一性向多元化发展,为 GMP 的实施创造了良好的大环境,同时也体现国家整体科技水平的提高,这对 GMP 实施无疑是一种进步。

(2)GMP 演变的阶段性。GMP 作为药品生产和质量管理的基本准则是相对稳定的,然而,基本准则中的内容不应是一成不变的。它的变化将随着人们对药品质量的要求、科学技术对药品生产、质量控制的水平以及药品发展的需要而变化。无论是国内还是国外的 GMP,从确立到现今都发生了很大的变化。当然,现行 GMP 的确立必须以现阶段药品生产和质量管理要求相匹配,以这些要求为基本准则,则应理解为是药品生产和质量管理的最低要求。同样,一味要求高标准,也不符合实际,也有悖于 GMP 宗旨。只有把基本准则定位在必须达到的最低要求上,把 GMP 认证证书比做企业进入市场的通行证,而不是企业的荣誉证书,则比较合理。

(3)实施技术的适用性。基本准则确定之后,如何实施是人们普遍关心的事情。一般来说,GMP 只就基本准则范畴提出原则要求,它并不同时提出或指定应采取的措施。对于 GMP 的原则要求,应看成是指令性的,必须严格地执行,而对于 GMP 的实施措施,则可认为是指导性的,要因地制宜地采用。为达到同样要求、标准、目的而采取的措施可以是多种多样的,可以随着科技水平、经济实力、质量成本、人员素质等因素而变化,所采取的措施要根据企业情况,结合诸多因素,寻找适合自身的运用技术,这才是积极的实施方法。例如,将 1992 年版的 GMP 第 10 条“墙壁与天花板、地面的交界处宜成弧形”改为“墙壁与地面的交界

处宜成弧形,或采取其他措施以减少灰尘积聚和便于清洁”,明确除地面圆角外,也允许采用其他措施,只要达到减少积尘和便于清洁的目的就可以。1992年版的 GMP 第 12 条要求“厂房内输送管道及水电、工艺管线应暗装(如设在技术夹层内)”,本意是减少洁净室的管线,达到整洁、易清洗和维持室内空气洁净度的目的。而事实上管线实行全部暗装是难以做到的,比如从总管接到设备的支管,修改为“洁净室内各种管道、灯具、通风口及其他公用设施,在设计和安装时应考虑使用中避免出现不易清洁的部位”,与其把“暗装”这样的实施方法写入规定,还不如提出原则性要求,让设计、安装、使用人员有更多的思考。

(4)评价实施效果的综合性。过去,我国的 GMP 实施几乎与硬件改造划了等号,把一个药品生产企业实施 GMP 的评价浓缩到了对硬件的验收。于是,生产企业、管理部门、检查部门都把最大的精力花在硬件建设上。药品生产需要厂房、设备和设施等条件,GMP 则对这些硬件提出了基本要求,这是企业实施 GMP 的前提,但它绝不能与 GMP 等量齐观。生产中影响质量的最大隐患是人为差错和交叉污染。可以这样理解,GMP 的各项规定,目的在于将人为差错和交叉污染降低到最低程度,防患于未然。分析可能产生人为差错和交叉污染的原因,可以看出有的来自于硬件本身,如设备和设施的结构、材质、性能不符合要求,容易造成人为差错或直接污染药品,而更多的则来自管理,如人员素质、技术规程、管理制度不符合要求,更容易导致人为差错和交叉污染。当然,两者之间往往是相互渗透、相互影响的。克服硬件上的缺陷,最直接的方法当然是更新改造,但是有的缺陷通过加强管理同样可以得到弥补,如地面圆角的处理,当厂房改建、新建时,对需要做圆角处理的地面,在施工中统筹解决,确实能起到防止积尘和便于清洁的目的。而在老厂房里机械地装配圆角,反而增加了积尘的机会,不如通过加强卫生管理更为有效。软件是和硬件是同等重要的,要提倡按 GMP 的要求大力进行软件改造。任何一流的硬件设施还得依靠具有一定素质的人员按照软件规定的要求去实施,即使无人化操作,这些遥控、遥感、电脑程序控制技术,依然离不开按规定的操作程序去设计、制造、调试、维修。因此,对企业实施 GMP 的评审、认定,必须是对软件、硬件和其他因素的综合评定。

三、我国实施 GMP 的主要规定

1996 年,卫生部发出 GMP 认证的通知,成立了由卫生部、国家医药管理局、国家中医药管理局、总后卫生部、国内贸易部等有关部门组成的 GMP 认证委员会;1997 年 4 月,在卫生部召开的全国药品监督管理会议上,规定除新开办药品生产的企业必须达到 GMP 外,在 1998 年 6 月 30 日前未取得“药品 GMP 认证证书”的不批准其新药的生产申请。卫生部和国家医药管理局又规定,从 1997 年 7 月 1 日起仿制或移植国内注射剂型品种,如粉针、水针、输液,仿制的企业(或剂型车间)必须取得“药品 GMP 认证证书”;从 1998 年 7 月 1 日起,未取得“药品 GMP 认证证书”的,不批准其新药的生产,有新药证书的不发给生产批准文号,不得仿制药品,不批准新药技术转让和进口药品分装;到 1998 年 12 月 31 日,未取得“药品 GMP 认证证书”的血液制品生产企业,将停止血液制品的生产,取消生产血液制品的资格,撤销其药品批准文号。

国家药品监督管理局成立后明确规定:从 2000 年 5 月 1 日起,受理研究申请的第三、四、五类新药,在颁发新药证书后,其生产企业必须取得相应剂型或车间的“药品 GMP 认证证书”,方可按有关规定办理生产批准文号;申请仿制药品的生产企业,必须取得“药品 GMP

认证证书”；粉针剂(含冻干粉针剂)、大容量注射剂和基因工种产品生产应在 2000 年底前达到 GMP 要求,通过 GMP 认证;小容量注射剂生产应在 2002 年底前达到 GMP 要求,通过 GMP 认证。在规定期限内未取得“药品 GMP 证书”的企业,将不予换发药品生产企业许可证。

规定已经获得原中国药品认证委员会颁发的“药品 GMP 认证证书”的企业,应根据《药品生产质量管理规范》(1998 年修订)进行自查,自查结果由国家药品监督管理局复核,符合要求后颁发“药品 GMP 证书”;通过原国家医药管理局组织的 GMP 达标的企业,要根据《药品生产质量管理规范》(1998 年修订)进行自查,由所在地省级药品监管部门组织复查,复查结果报国家药品监督管理局复核,符合要求后颁发“药品 GMP 证书”。在国家药品监督管理局复核、换发药品 GMP 证书工作结束之前,上述两类企业暂视为取得药品 GMP 证书企业。

此外,国家药品监督管理局制订了一系列强制和鼓励实施 GMP 的政策,例如,新开办的药品生产企业(车间)必须先通过 GMP 认证,方可申领药品生产许可证或办理有关变更手续;严格了药品生产企业的准入,控制低水平的重复建设。申请仿制药品的生产必须通过 GMP 认证,方可受理药品生产批准文号的申请。通过 GMP 认证的企业(车间)可接受药品的异地生产和委托加工;提前通过 GMP 认证企业(车间)的剂型,可加快新药审批程序等。国家计委发布了《药品价格管理暂行办法》,对实施 GMP 的药品生产企业在定价上给予鼓励政策;取得“药品 GMP 认证证书”的企业(车间),在申请生产新药时,药品监督管理部门予以优先受理;取得“药品 GMP 认证证书”的药品,在参与国际药品贸易时,可向国务院药品监督管理局申请办理药品出口销售的证明,并可按国家有关药品价格管理的规定,向物价部门重新申请核定该药品价格;各级药品经营单位和医疗单位要优先采购、使用取得“药品 GMP 认证证书”的药品或取得“药品 GMP 认证证书”的企业(车间)生产的药品。各级药品经营单位和医疗单位要把该内容纳入到日常的工作制度中去;药品监督管理部门也应将该项制度作为考核、检查、验收药品经营单位和医疗单位的内容之一。

思 考 题

1. GMP 的内容和特点有哪些?
2. GMP 的发展趋势是怎样的?
3. 试述我国实施 GMP 的目的和意义。
4. 试述我国现行 GMP 的基本情况和特点。

第二章 机构与人员

人员是软、硬件系统的制定者,是组成 GMP 的第一要素。良好的硬件设备(施)、实用的软件系统、高素质的人员参与是组成 GMP 体系的重要因素,缺一不可。在 GMP 三大要素中,人是主导因素,软件靠人来制定、执行,硬件靠人来设计、使用。人是 GMP 的直接执行者,同时又是造成药品污染和混淆的最大污染源和肇事者,因此,人员管理是 GMP 实施和管理重点,GMP 要求参与药品生产的生产人员、管理人员及其组织都必须具有良好的素质。

第一节 人力资源的开发与管理

在市场竞争的条件下,企业间的竞争从根本上说是人才的竞争,人力资本代替金融资本而成为战略资源已成为不争的事实。企业管理应“以人中心”,把人力资源看做宝贵的战略资源,是企业市场中生存和发展的重要的物质基础。人力资源既是企业制定战略的重要依据,又是实现企业战略的支撑点。

一个企业潜质的高低、自我发展能力的强弱、产品质量的好坏、产品技术的先进程度都与技术力量的强弱和管理群体中的个人素质和综合素质有直接关系。药品生产企业既要有善于管理、熟悉技术的厂长、总工程师,又要有生产管理、质量管理及新产品开发等环节上的技术人员,形成一个强有力的生产、技术、质量管理体系。没有足够的技术人员,没有比较高的管理水平,难以生产出质量好的产品,实施 GMP 更是如此。

一、人力资源的含义与特点

资源是一个经济学术语,它泛指社会财富的源泉。生产力的发展,社会财富的创造和丰富,是依靠物力资源和人力资源的相互综合作用。凡要进行生产就必须使他们结合起来。人力作为一种资源是社会生产的重要因素,它必须和物力资源很好地结合起来。所谓人力资源,是指能够推动生产力发展,创造社会财富的能进行智力劳动和体力劳动的人们的总称。企业的人力资源是指能够推动整个企业发展的劳动者的能力的总称,它是一种很重要的资源,同时它具备以下几个方面的特点。

1. 主导性

人类社会的生产需要人力资源和物力资源的综合运用,然而人是活的、主动的,对物的开发和利用要靠人去发现、认识、设计、运用和创造。因此与物力资源相比,人力资源更占主导地位。

2. 社会性

人类劳动以结合的方式进行,人具有社会属性,个人创造力受社会文化环境的影响和制约。

3. 主动性

人们不仅能适应环境,更重要的是人可以改变环境、创造环境,人具有主动性。