

河南省中药饮片生产企业实施新版 药品 GMP 缺陷分析

谢芝丽, 党明安, 李海剑, 王雯丽

(河南省食品药品审评查验中心, 河南 郑州 450000)

摘要:目的 探讨河南省中药饮片生产企业实施新版《药品生产质量管理规范》(GMP)存在的主要问题及对策建议。方法 对该省 51 家中药饮片生产企业 55 次 GMP 认证现场检查发现的缺陷进行统计和分析。结果与结论 该省中药饮片生产企业在质量管理与质量控制、文件管理、设备管理、机构与人员、确认与验证等方面还存在不足,企业应当按照新版药品 GMP 标准要求,持续不断地改进质量管理体系,从而确保产品质量。

关键词:中药饮片;药品生产质量管理规范;缺陷项目;分析

中图分类号:R932;R954

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)21-0080-03

Analysis of Defective Items in the Implementation of New Drug GMP on Manufacturing Enterprise of Chinese Herbal Pieces in Henan Province

Xie Zhili, Dang Ming'an, Li Haijian, Wang Wenli

(Henan Provincial Food and Drug Evaluation and Inspection Center, Zhengzhou, Henan, China 450000)

Abstract: Objective To investigate the main problems in the implementation of new drug GMP on the manufacturing enterprises of Chinese herbal pieces in Henan Province, and to provide countermeasures and suggestions. **Methods** A statistical analysis based on 55 drug GMP inspections was conducted on all defects found in the 51 manufacturing enterprises of Chinese herbal pieces in Henan Province. **Results and Conclusion** There are still some deficiencies in quality assurance and quality control, documentation management, equipment management, organization and personnel, qualification and validation and other aspects, the enterprises should improve the quality management system continuously according the new drug GMP, so as to ensure the quality of products.

Key words: Chinese herbal pieces; GMP; defective items; analysis

《药品生产质量管理规范》(GMP)是在药品生产过程中实施质量管理的一套科学、系统的管理规范。本研究通过汇总分析我省中药饮片生产企业实施新版《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(以下简称新版药品 GMP)存在的缺陷,找出中药饮片生产企业在实施新版药品 GMP 过程中存在的主要问题,提出相应的对策和建议,为中药饮片生产企业更好地实施新版药品 GMP 提供参考。

1 检查总体情况

自 2011 年 3 月 1 日新版药品 GMP 施行以来,2013 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日,我省共组织中药饮片的新版药品 GMP 认证现场检查 55 次,涉及 51 家企业,共接收检查报告 55 份。

2 缺陷项目情况

2.1 缺陷项目汇总

对 55 份检查报告进行分析,共发现缺陷 594 项,其中包括主要缺陷 42 项,一般缺陷 552 项,无严重缺陷。依据药品 GMP 正文及中药饮片附录对缺陷进行分类,发现缺陷条款数量最多的 GMP 章节依次为质量控制与质量保证、文件管理、设备、机构与人员、确认与验证,发

现缺陷条款数量最多的中药饮片附录章节依次为厂房与设施(23 项)、物料与产品(19 项)、文件管理(16 项),分别占中药饮片附录缺陷总数(83 项)的 27.71%, 22.89%, 19.28%。缺陷项目分布情况见表 1。

表 1 缺陷项目分布情况($n=594$)

章节	主要缺陷 (项)	一般缺陷 (项)	构成比 (%)
质量管理	2	7	1.52
机构与人员	12	35	7.91
厂房与设施	0	40	6.73
设备	0	66	11.11
物料与产品	0	38	6.40
确认与验证	16	31	7.91
文件管理	3	39	15.49
生产管理	1	25	4.40
质量控制与质量保证	6	121	21.38
委托生产与委托检验	0	1	0.17
产品发运与召回	0	4	0.67
自检	0	5	0.72
中药饮片附录	2	81	13.97
其他附录	0	9	1.52

2.2 高频次缺陷条款分布情况

对 594 项缺陷汇总分析发现,企业大多存在培训不到位,批生产记录不规范,物料与产品的检验记录不规范,实验室物料的管理不规范,确认与验证文件和记录不规范,设备的使用、清洁、维护和保养不到位,购进的中药材包装标签内容不全,中药饮片炮制过程中缺少必要的通风、除烟、排湿、降温等设施。出现频次较高的章节和缺陷条款依次如下。1)机构与人员。第 27 条“与药品生产、质量有关的所有人员都应当经过培训,培训的内容应当与岗位的要求相适应”,出现 39 次。2)文件管理。第 175 条“批生产记录的内容应当包括……”,出现 39 次;中药饮片附录第 43 条“中药材和中药饮片质量管理文件至少包含以下内容……”,出现 8 次;中药饮片附录第 44 条“应当对中药饮片生产和包装的全过程的生产管理和质量控制情况进行记录,批记录至少包括以下内容……”,出现 8 次。3)质量控制与质量保证。第 223 条“物料和不同生产阶段产品的检验应当至少符合以下要求……”,出现 34 次;第 226 条“试剂、试液、培养基和检定菌的管理应当至少符合以下要求……”,出现 23 次。4)确认与验证。“应当建立确认与验证的文件和记录,并能以文件和记录证明达到以下预定的目标……”,出现 18 次。高频次缺陷条款分布情况见表 2。

2.3 主要缺陷分布情况

检查共发现 42 条主要缺陷,涉及新版药品 GMP 中第 9,14,23,27,138,139,140,143,144,148,150,191,219,222,226,250 条,中药饮片附录第 20,43 条,出现频次较高的主要缺陷为新版药品 GMP 第 27 条,出现 11 次,占 26.19%;第 140 条,出现 8 次,占 19.05%;第 148,226 条,各出现 3 次,分别占 7.14%。

3 存在的主要问题

3.1 质量控制与质量保证

质量控制与质量保证方面的缺陷占比最高,达 21.38%,是企业存在问题最多的章节。主要表现为:检验原始记录缺少温湿度、设备编号、对照品信息等内容;试剂、试液管理不规范;对照品的发放数量与使用数量不吻合;未收集中药材和中药饮片标本;产品质量回顾分析内容不全,未对回顾内容进行分析评价等;供应商审计内容不全,签订的协议过期等;偏差出现后未及时上报处理等。

3.2 文件管理

批记录设计不合理,如缺少工艺参数、设备编号、生产操作过程等信息;记录填写、修改不规范;文件制订缺乏可操作性,工艺规程未根据工艺验证内容进行修订;2015 年版《中国药典》已实施,相关文件未及时修订;企业虽建立了质量保证体系,但部分质量管理文件未有效

表 2 高频次缺陷条款分布情况

章节	条款	出现 频次	占检查报告总数的 比例(% , n = 55)	占缺陷总数的 比例(% , n = 594)
机构与人员	第 27 条	39	70.91	6.57
厂房与设施	第 58 条	7	12.73	1.18
设备	第 71 条	7	12.73	1.18
	第 80 条	7	12.73	1.18
	第 84 条	6	10.91	1.01
	第 86 条	11	20.00	1.85
	第 87 条	6	10.91	1.01
物料与产品	第 106 条	8	14.55	1.35
	第 112 条	10	18.18	1.68
确认与验证	第 138 条	6	10.91	1.01
	第 140 条	18	32.73	3.03
	第 148 条	15	27.27	2.53
文件管理	第 150 条	11	20.00	1.85
	第 155 条	8	14.55	1.35
	第 170 条	10	18.18	1.68
	第 175 条	39	70.91	6.57
生产管理	第 191 条	13	23.64	2.19
质量控制与 质量保证	第 223 条	34	61.82	5.72
	第 226 条	23	41.82	3.87
	第 227 条	7	12.73	1.18
	第 250 条	15	27.27	2.53
	第 265 条	6	10.91	1.01
中药饮片	第 20 条	6	10.91	1.01
附录	第 23 条	11	20.00	1.85
	第 32 条	9	16.36	1.52
	第 36 条	6	10.91	1.01
	第 43 条	8	14.55	1.35
	第 44 条	8	14.55	1.35
	第 54 条	7	12.73	1.18

运行;购入的中药材,包装上未标示产地、采收(初加工)时间;毒性饮片生产过程中产生的废弃物处理不当等。

3.3 设备

中药饮片炮制过程中产热产汽的工序,设施的通风、除烟、排湿、降温等效果不好;易产尘工序的捕尘设备捕尘效果不好;生产设备清洁不彻底,仪器仪表超过校验周期;设备无状态标识;设备维护、保养不到位,缺少维护、维修记录;部分设备未建立预防性维修计划等。

3.4 机构与人员

缺少对新增附录中药饮片的培训;培训效果不佳,关键岗位人员不熟悉岗位基本知识;未对培训效果进行考核、评价等。

3.5 确认与验证

未基于风险评估的结果来确定生产过程中的关键风险控制点;验证方案制订不严谨;部分工艺参数未进

行验证;未对部分验证内容进行收集、分析和评价;清洁验证未选择最难清洁部位,未对清洁有效期进行验证等。

4 建议^[1-11]

4.1 遵古炮制,合法生产,切勿掺杂掺假、染色增重

中药炮制是遵古炮制,不同来源产地的药材质量存在很大的差异性,因此企业应该对购进药材的产地严格把关,保证药品质量。随着生产设备的更新换代,越来越多的中药饮片生产企业开始规模化生产,同时应多关注产品的炮制工艺能否保证产品的药性,去除产品的毒性,切莫仅用各种参数、检验指标来衡量产品质量。随着飞行检查的常态化,中药饮片生产企业多次被曝出存在掺杂掺假、染色增重的现象,这也给生产企业敲了个警钟,一定要合法生产,正规经营。

4.2 加强培训,提高人员素质

我省中药饮片生产企业普遍存在人员专业素质不高的现象,如验收人员不能辨别真伪、优劣,岗位操作人员不熟悉岗位知识,质量管理人员不了解偏差管理、变更控制、风险管理等理念。因此,企业必须加强全员培训,突出新版药品 GMP 的新理念、新方法、新知识培训;突出特定岗位、特定人员、特定专业的针对性培训。通过培训,促使员工真正理解并更好地实施新版 GMP,保证产品质量。

4.3 强化风险管理意识,持续完善质量管理体系^[12-14]

新版药品 GMP 将风险管理和药品生产全过程管理的理念贯穿始终,强调建立质量管理体系的重要性。一些中药饮片生产企业风险管理意识淡薄,质量管理体系不完善,对风险管理和质量管理体系的认识仅停留在理论上,导致制订的文件流于形式,不能有效地指导实际的生产和质量管理活动。因此,企业应加强风险管理培训,结合自身实际情况,科学地制订相应的质量管理文件,建立完善的质量管理体系,切实保证产品质量。

新版药品 GMP 及其附录对中药饮片的生产质量管理提出了更高的要求,企业应当按照新版药品 GMP 标

准,规范生产质量活动,持续不断地改进质量管理体系,从而确保生产出安全、有效、质量可控的产品。

参考文献:

- [1] 刘学良,韩达斌. 青海省中药饮片生产企业新版药品 GMP 认证检查缺陷分析及改进建议[J]. 中国药事,2016,30(9): 869-873.
- [2] 韩莹,许丹. 2013年山东省新修订药品 GMP 认证检查情况分析[J]. 药学研究,2014,33(2):121-124.
- [3] 曾秋初,李衡. 浅析药品生产企业实施新版药品 GMP 存在的主要问题[J]. 中国药事,2014,28(1):74-76.
- [4] 周艳,马娟. 浅谈实施新版 GMP 存在的问题及对策[J]. 中国药事,2015,29(4):350-352.
- [5] 王闻珠. 原料药实施新版药品 GMP 缺陷情况分析[J]. 中国药事,2014,28(9):963-966.
- [6] 韩达斌,刘学良. 青海省藏药生产企业新修订药品 GMP 认证检查缺陷项目分析与对策研究[J]. 中国药事,2017,31(1): 32-36.
- [7] 周玲,谭文红. 云南省药品生产企业 GMP 认证检查缺陷项目统计分析[J]. 中国药业,2016,25(14):16-19.
- [8] 张伟奇,谢芝丽,党明安,等. 河南省医用氧生产企业实施新版药品 GMP 缺陷分析[J]. 中国药事,2017,31(5):515-519.
- [9] 王璐,赵红菊,马辉,等. 辽宁省药品 GMP 认证检查缺陷情况分析[J]. 中国药事,2017,31(5):520-523.
- [10] 刘忠娥,吕鹏,温灵犀,等. 北京市药品生产企业 GMP 认证缺陷项目分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(8): 208-212.
- [11] 张雪,谢明. 我国中药饮片 GMP 实施现状及对策探讨[J]. 中国药房,2015,26(10):1297-1299.
- [12] 吴生齐,邹毅,孙京林. 药品生产企业质量保证系统运行情况调研[J]. 中国药事,2014,28(9):945-949.
- [13] 莫文娟,许辉,马娟. 关于构建符合新版药品 GMP 要求的药品安全风险防控体系探讨[J]. 中国药事,2015,29(2): 132-135.
- [14] 徐魁,刘贵银,樊兆虎. 药品 GMP 实施及认证中偏差分析、风险评估、质量回顾分析的探讨[J]. 中国药事,2014,28(4): 361-364.

(收稿日期:2018-06-05)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 特别欢迎重点科研、基金项目论文投稿!

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统

投稿备份: (E-mail) zgayaoye@vip.tom.com 电话兼传真: (023) 86592565

邮发代号: 78-130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊发行部办理

编辑部地址: 重庆市渝中区长江一路 61 号地产大厦 1 号楼 19 层 邮政编码: 400014