

化学原料药生产过程中质量风险管理分析

刘泽华, 黄滔, 袁红梅[△]

(沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 探讨一种全面识别质量风险的管理模式与方法。方法 从人员、设备、物料、工艺、环境5个方面逐层全面可能对影响产品质量的因素进行识别与讨论。结果与结论 目前对化学原料药(CAPI)的质量风险管理(QRM)模式较笼统,而基于CAPI的QRM模式更少提及,上述5个方面的风险因素识别对于CAPI的QRM有重要意义。

关键词:化学原料药;生产过程;质量风险管理;药品监管

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)10-0062-03

Quality Risk Management in the Productive Process of Chemical Active Pharmaceutical Ingredient

LIU Zehua, HUANG Tao, YUAN Hongmei

(Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, China 110016)

Abstract: Objective To investigate a management model and method for comprehensively identifying quality risk. **Methods** The factors that may affect the quality of products were identified and discussed comprehensively and layer-by-layer from five aspects: staff, equipment, materials, technology and environment. **Results and Conclusion** At present, the quality risk management(QRM) model of chemical raw materials(CAPI) is general, and the QRM model based on CAPI is less mentioned. The identification of risk factors in the five aspects mentioned above is of great significance to the QRM of CAPI.

Key words: chemical active pharmaceutical ingredient; productive process; quality risk management; drug administration

药品是关系人们身心健康的特殊商品,这一理念已逐渐深入人心^[1-2]。化学药逐渐成为市场上流通的主要药品品种,随之存在的问题也开始显现,其中尤以原料药的质量安全问题最严重^[3]。与制剂生产线相比,化学原料药(CAPI)生产工艺复杂、过程危险、污染严重,涉及技术人员众多,对各环节的要求较高^[4]。因此,质量风险管理(QRM)在CAPI生产过程中十分重要,应引起高度重视。QRM是一种针对质量的风险管理模式,主要通过掌握相关知识与足够数据,推断未来可能发生的对产品质量产生影响(主要指不良方面)的一切事件,并通过风险控制手段来降低风险发生概率^[5]。针对不同的风险采取相应策略,对药品的QRM首先应基于该医药领域的科学性和广大人民群众的生命健康安全^[6]。完整的风险管理程序包括风险评估、风险控制与风险沟通和审核等组成部分,其基础是风险评估^[7]。而在风险评估这一阶段,风险识别是十分重要的步骤,其目的主要是通过调查和分析,查找出CAPI生产过程中各环节存在的隐患,并解析其转化为风险事件的某些条件。影响CAPI质量的因素主要包括人员、设备、物料、工艺和环境5个方面^[8-10],以下从这5个方面详细分析CAPI生产过程等各个环节相应的风险因素,并提出相应管理措施。

1 人员

1.1 配置管理

CAPI的生产过程与从业相关人员的数量、资质、岗位等因素有关,针对这些可能导致产品质量风险的因素,应采取有效的措施加以改进,降低风险发生概率^[11]。人员的数量方面,操作人员和各部门管理人员的匹配要能保障生产正常运行的需要。原料药生产企业要根据其具体情况如生产品种和生产规模来设定相应岗位,并明确岗位职责和每个岗位上所需人员的合理数量;人员的资质方面,根据生产质量管理规范(GMP)的要求,企业的负责人、质量授权人和生产管理负责人必须具有一定的学历、经历与工作经验。其他岗位的人员如质量控制部(QC)、质量保证部(QA)和公共系统的管理者等也应具备规定的相应资质;各个岗位相应职责必须明确规定,且必须为独立履职,不得兼任。每个岗位的员工应清楚自己的职责。员工不清楚自己负责的工作内容,职责不清晰,会直接导致工作落实不到位,无法建立责任体系,成为重要的风险点。

1.2 培训管理

除以上因素外,企业人员的培训也必须得到重视。在实施药品QRM过程中,首要前提是该企业的一些人员有足够能力进行风险管理工作。对有关人员进行人用

第一作者:刘泽华,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为药物合成,(电子信箱)liuzhehua@163.com。

[△]通信作者:袁红梅,女,博士研究生,教授,研究方向为药事管理,(电子信箱)yuanhm612@163.com。

药物注册技术要求国际协调会议(ICH)颁布的法规知识的培训,使其对 QRM 有更加深刻的认识,可为后期的风险识别打下良好的工作基础^[12]。各岗位人员必须掌握相应岗位的职责和技术能力,岗位培训要有针对性和侧重点,如一线操作员工的培训重点应是岗位标准操作规程(SOP)^[13]。培训的效果直接体现在人员操作的规范程度上,理论培训效果仅通过书面或口头测试远远不够。因此,在对人员风险要素进行识别应不时到岗随机抽查员工的现场操作,对照岗位 SOP,评价其操作的规范性;药企的人员卫生也是非常重要,对于 CAPI 的生产车间尤其是非洁净的合成区,人员卫生往往被忽视,必须时时处处采取有效措施加以控制和防范,应将人员卫生的培训正式化,使人员卫生管理形成企业“刚性习惯”。

2 设备

2.1 配置管理

设施设备是生产的根基,良好的设施状态是确保生产正常进行的主要条件之一^[14]。相对于制剂生产主要设备,原料药企业设备结构上相对简单,但无论生产设备、动力设备、计量设备或仓储设备都要按规定配备。经评估后,可有公用设施,但大多数设备不应出现借用、挪用现象,尤其是抗菌药物、细胞毒、激素等高活性物质,必须有独立的生产线及相应配套系统;设施设备投入使用前必须按要求完成设备确认,设备未经过或未完成确认是重要的风险因素,此外,设备确认的结果与预期要求不符,亦将增加产品的质量风险,需采取一定的措施来降低风险^[15]。对 CAPI 生产的关键设备的确认可以在进行产品质量回顾分析时审核评估。一些 CAPI 比较特殊,对运输和储藏条件有一定要求,应连续监控这些产品的运输和储藏设施的相应敏感影响因素。

2.2 清洁验证管理

与中药、生物药或制剂设备不同,CAPI 生产的设备直接接触不同的 CAPI 和中间体,不同产品和中间体的溶解性相差较大,在进行清洁验证时应重点考虑相应产品。根据所涉及物质来确定活性物质残留,水难溶性物质还应考虑清洁剂、反应溶剂的残留。基于 CAPI 生产操作的复杂性和不同物质的溶解性差异,残留的 CAPI 很难全部带入下一批次产品,在制订残留限度时应考虑实际情况,否则将增加清洁难度,影响产品质量。

2.3 维护维修管理

CAPI 生产条件中反应往往较剧烈,因此设备老化迅速,这种情况下应制订针对具体设备的维护计划与操作规程,设备的维修与维护活动也应予以记录^[16]。当某个设备进行重大维修或改造后,应对该设备的工作能力

进行评估,确定其是否对以后生产的产品产生不利影响,并进行再确认;对于仪表与计量器具应制订规范的校准计划并严格按照计划进行校准,对校准活动进行详细记录。仪表与计量器具的偏差往往成为影响 CAPI 质量的重要因素。

2.4 记录管理

主要生产设备设施应当具备相应的操作及清洁规程。根据设备和仪器的类别特点,设计合理的仪器使用记录和日志。规范日志管理包括修订、分发、存档,CAPI 生产过程中使用的相关设备,操作人员应认真填写设备使用日志或记录,日志和记录中使用的术语应统一,以防产生歧义,确保所有活动的可追溯性^[17]。

3 物料

3.1 采购管理

风险管理应贯通于从物料源头的采购到合格品使用等环节,能预防并发现风险因素或安全隐患,并及时有效地处理^[18]。所有与原料药生产有关的物料,包括关键起始物料、中间体、催化剂、工艺助剂及包装材料等均要制订符合规范的质量标准。质量标准的审核、批准、复制、替换与撤销应符合文件管理要求。质量标准的变更应评估对产品质量的影响,并应根据相应指导原则进行验证,标准的变更应有充分的理由,并证明其不对产品造成不利影响;物料的检验、检查产品的留样应按规定进行,保证检验数据的完整性、真实性,检验方法应经过验证,检验仪器经过确认,委托检验的受托单位要有相应资质证明。要根据对 CAPI 产品质量特性及对产品质量风险程度对物料进行分类,包含产品分子片段的关键起始物料,应对其供应商进行现场审计。要全面收集关键起始物料供应商的档案,供应商关键性的资质材料不能短缺或丢失,资质材料发生变化时应及时更新和补充。生产企业与起始物料供应商所签订的质量保证协议书的内容要全面具体、责任明确、合法有效,物料应从审计合格的供应商采购,采购时索取的证件、资料应齐全、合规。

3.2 储存与发放管理

所有物料检验合格后方可入库。在对物料进行储存管理时,经常出现混乱、污染等情况^[19]。CAPI 物料的储存应充分考虑不同物料的性质如酸碱、氧化还原等,严格按照规定分类储存,必须制订科学的分装标准与储藏方式,不同物料要有单独代码,必要时应加入其他有效信息^[20]。



4 工艺

4.1 设计与变更管理

与制药工业其他环节相比,CAPI的生产过程涉及物料繁多、工艺复杂。生产流程一定要与现行批准的工艺规程紧密贴合。关键工艺参数应在记录中完整体现且必须符合规范要求。当生产工艺或生产条件发生变化时,也应注意及时更新风险管理标准,做到标准和要求一致,针对新工艺对风险进行再识别与评估,避免生产中产品质量变化对药企造成负面影响。

4.2 验证管理

工艺验证方案内容必须完整,要包含所有相关要素^[21]。CAPI的QRM必须贯穿原料药的整个生产工艺,通过合适的QRM工具来确定原料药生产过程中的关键工艺参数,以降低影响产品质量的风险事件发生概率,并在此基础上开展完整的工艺验证,最大程度地保证原料药产品质量^[22]。重点关注关键生产工艺参数设计的合理性。

5 环境

5.1 外部环境的分析评估

大多数CAPI生产车间尤其是非洁净区的合成车间,往往是与外界相通的,因此厂址的选择与厂区的环境对生产的影响不容忽视^[23]。基于化学反应的特殊性,进行生产时应尽量考虑环境因素,如无水反应尽量避免在南方进行,且尽量避开降水较多的春、夏季。生产特殊性质如高致敏性、高活性、高毒性、激素等CAPI时,应对厂房的设施设备布局和外环境进行充分论证、评估。

5.2 内部环境的分析评估

CAPI生产企业的生产区、仓储区、质控区与行政区的布局要经过合理设计。各区域的设备需齐全,设备以外的功能性空间也应达到要求,为提高生产能力而增加设备设施密度,反而会增加药品质量风险^[24-25]。

6 结语

综上所述,进行CAPI生产的企业应做好完善的QRM体系建设,全面而细致地识别生产过程中的风险因素,清扫生产时可能存在的QRM盲区,明确QRM工作的重点和方向。CAPI生产企业只有抓住药品QRM工作的细节与关键环节,着力推进评估预警工作,持续完善质量管理体系,才能全面促进医药市场蓬勃发展,保障人民的用药安全。

参考文献:

- [1] 王琦,宣黎波,夏巍,等. 风险管理在生物疫苗生产过程中的应用[J]. 低碳世界,2017(29):277-278.
- [2] 马云鹏,叶桦. 提高我国原料药监管水平的几点设想[J]. 中国药事,2012,26(6):542-544.
- [3] 陈猛,刘慧娟. 质量风险管理在无菌原料药中的应用[J]. 化工管理,2016(26):328.

- [4] 赵小华. 质量风险管理在原料药生产中应用的研究[J]. 化工管理,2017(13):69.
- [5] 徐勇,杨悦. 新版GMP中质量风险管理实施初探[J]. 中国执业药师,2011,8(7):46-47.
- [6] 丁之洁. 质量风险管理在医药工程设计中的应用[J]. 化工与医药工程,2014,35(2):34-39.
- [7] 刘树林,张义恩,郝晓芳,等. 药品生产过程质量风险管理探讨[J]. 中国药物警戒,2007,4(6):352-355.
- [8] 马慧蕾. 论药品生产企业质量风险管理[J]. 黑龙江科技信息,2016(3):286.
- [9] 李洋海,李进启,范秋英,等. 药品生产企业质量管理理念发展探讨[J]. 中国药物警戒,2011,8(2):93-96.
- [10] 陈金利,刘艳花. 质量风险管理在制药业的应用[J]. 医药工程设计,2012,33(2):32-35.
- [11] 张文慧,袁彦稳. 论质量风险管理在药品生产企业中的作用[J]. 中国医药指南,2012,10(7):282-284.
- [12] 梁书臣,张素霞. 无菌原料药公司质量风险管理体系的构建与实施[J]. 机电信息,2013(8):23-29.
- [13] 洪喆. 中药生产企业委托生产管理策略研究[J]. 亚太传统医药,2013,9(11):5-7.
- [14] 郝钦钦. 浅析原料药生产车间的现场GMP管理细节[J]. 化工管理,2017(2):164.
- [15] 刘智勇,李妮,杨悦. 与激素类、抗肿瘤类化学药品共线生产风险管理研究[J]. 中国新药杂志,2011,20(10):857-860.
- [16] 温耀明. 浅谈国外客户对原料药的质量审计[J]. 中国药事,2012,26(5):534-536.
- [17] 苏洁,梁毅. 基于质量风险管理工具失效模式与影响分析法的固体制剂共线生产风险控制研究[J]. 中国药师,2017,20(6):1117-1119.
- [18] 马超,李彬. 质量风险管理在药品生产企业GMP实施中的应用[J]. 黑龙江科技信息,2017(4):298.
- [19] 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.
- [20] 周宇凯. 刍议原料药生产车间的现场GMP管理细节[J]. 化工管理,2017(29):92.
- [21] 黄雪,梁毅. 风险管理在药品生产工艺验证中的应用[J]. 机电信息,2016(11):10-13.
- [22] 孟铮,黄文锋. 失效模式和影响分析在原料药工艺验证中的应用[J]. 中国现代应用药学,2015,32(2):224-231.
- [23] 任文霞,翁晓明,刘琛. 眼用制剂生产质量管理风险分析及控制[J]. 中国现代应用药学,2015,32(9):1144-1146.
- [24] 张春蕾,刘智勇,田丽娟. 辽宁省原料药生产企业新版GMP认证检查缺陷分析与对策[J]. 中国药房,2014,25(37):3460-3463.
- [25] 杨云. 现代制药企业设计模式的探讨[J]. 医药工程设计,2009,30(4):21-23.

(收稿日期:2018-09-01)