

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)10-0009-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.10.002



重庆市原料药生产企业现场检查缺陷分析及优化建议

白小琼, 邓方杰, 方佳佳, 李 青

(重庆市药品技术审评查验中心, 重庆 401120)

摘要:目的 为原料药生产企业规范自身生产过程提供指导,并为现场检查的优化提供建议。方法 依据《药品生产质量管理规范》(2010年版)及其附录要求,调取重庆市2019年至2021年原料药生产企业现场检查报告47份,统计并总结现场检查缺陷,并提出检查策略优化建议。结果 共发现缺陷项目439条,其中主要缺陷项目35条,一般缺陷项目404条;缺陷项目涉及质量控制与质量保证(112条,25.51%),文件管理(76条,17.31%),设备(55条,12.53%),生产管理(27条,6.15%),物料与产品(40条,9.11%),确认与验证(58条,13.21%),机构与人员(13条,2.96%),厂房与设施(13条,2.96%)等。结论 现场检查中发现重庆市原料药生产企业在数据完整性、变更控制、偏差管理、风险管理、验证等方面存在一定问题。对此,企业应规范自身生产行为,积极配合检查及整改,并加强风险管理;检查员参与现场检查前应结合企业整体水平、原料药品种、既往检查结论及整改落实情况,制订个体化现场检查方案,检查时注意关注企业偏差。从而进一步提高检查结果的真实性、准确性、可靠性,更有利于企业针对性改进自身缺陷。

关键词:原料药;药品生产企业;现场检查;缺陷项目;风险管理;药品监管

Defect Analysis in On-Site Inspection of API Manufacturing Enterprises in Chongqing and Optimization Suggestions

BAI Xiaoqiong, DENG Fangjie, FANG Jiajia, LI Qing

(Chongqing Center for Drug Evaluation and Inspection, Chongqing, China 401120)

Abstract: Objective To provide the guidance for active pharmaceutical ingredient (API) manufacturing enterprises to standardize their manufacturing process, and to provide suggestions for optimizing the on-site inspection. **Methods** According to the requirements of the *Good Manufacturing Practice* (2010 Edition) and its appendix, 47 on-site inspection reports of API manufacturing enterprises in Chongqing from 2019 to 2021 were collected. The defects in the on-site inspection were counted and summarized, and the suggestions for optimizing inspection were put forward. **Results** A total of 439 defective items were found, including 35 major defective items and 404 general defective items. Defective items involved the quality control and quality assurance (112 items, 25.51%), document management (76 items, 17.31%), equipment (55 items, 12.53%), manufacturing management (27 items, 6.15%), materials and products (40 items, 9.11%), confirmation and verification (58 items, 13.21%), institutions and personnel (13 items, 2.96%), factories and facilities (13 items, 2.96%) and so on. **Conclusion** During the on-site inspection, it is found that there are problems in the data completeness, changing control, deviation management, risk management, verification and other aspects of API manufacturing enterprises in this municipality. In this regard, in order to further improve the authenticity, accuracy and reliability of inspection results, and promote enterprises to improve their own defects accordingly, enterprises should regulate their own manufacturing behavior, actively cooperate with inspection, rectification, and strengthen the risk management. Before participating in the on-site inspection, inspectors should formulate the personalized on-site inspection plans based on the overall level of the enterprise, the variety of API, the previous inspection conclusions and the implementation of rectification. Besides, during the inspection, inspectors should pay attention to the deviations from the enterprises.

Key words: active pharmaceutical ingredient; pharmaceutical manufacturing enterprise; on-site inspection; defective item; risk management; drug regulation

我国目前已成为全球第一大原料药生产国与出口国,国内的原料药生产企业的目光大多聚焦在盈利能力更高但品类较少的产品上,随着印度等国参与竞争,疫情导致的大宗原料价格增长,以及环保压力的增加,原料药生产企业的盈利能力降低,技术投入要求更高。原料药的生产涉及技术包括复杂化学合成、发酵(合成生物学、发酵半合成等)、高活性原料药、多肽/寡核酸

技术等,过程中多涉及高压、高温、深冷、强腐等苛刻性、危险性大的条件,所采用物料具有热敏性、分离难度高等特点^[1]。其既有一般化工产品生产属性,又有药品生产属性,需满足《药品生产质量管理规范》(GMP)要求,对其从原料到成品上市进行全生命周期管理。原料药是药品的基础原料,是保障制剂生产和临床需求的基础,其生产环节是影响药品质量、制约产能的主要

表1 重庆市原料药生产企业现场检查报告缺陷分布

Tab. 1 Distribution of defects in the on - site inspection reports of API manufacturing enterprises in Chongqing

年份	质量控制与质量保证	文件管理	设备	生产管理	物料与产品	确认与验证	机构与人员	厂房与设施	其他	合计
2019年(条)	38	25	11	8	14	20	4	3	11	134
2020年(条)	27	16	13	15	11	9	5	3	3	102
2021年(条)	47	35	31	4	15	29	4	7	31	203
合计[条(%)]	112(25.51)	76(17.31)	55(12.53)	27(6.15)	40(9.11)	58(13.21)	13(2.96)	13(2.96)	45(10.25)	439(100.00)

环节。我市现有原料药生产企业35家,其中同为原料药出口企业的有8家,长寿化工园区为我市原料药生产企业提供了较完善的基础化工原料支持。目前,我市原料药生产企业已深度参与全球医药行业的研发和生产。我市原料药生产企业技术平台投入加大,从现场检查的整体情况看,企业生产、质量管理能力持续提升,能保证按国内和出口国要求进行检验和生产,但部分基础较差、产量低的小规模原料药生产企业在规范性方面仍存在一些问题。在此,以2019年至2021年我市原料药生产企业符合性现场检查报告缺陷为依据,汇总分析了生产企业在数据完整性、变更控制、偏差管理、风险管理、验证管理等方面存在的主要问题。现报道如下。

1 现场检查报告缺陷的整体情况

依据2010年版GMP及其附录要求,对2019年至2021年重庆市开展的47次原料药(包括无菌原料药)生产企业现场检查报告缺陷进行汇总,结果见表1(“其他”包括委托生产与委托检验、产品发运与召回、自检、附录4个方面)。其中,2019年申请原料药现场检查15次,发现主要缺陷15条,一般缺陷119条;2020年申请检查12次,发现主要缺陷16条,一般缺陷86条;2021年申请检查20次,发现主要缺陷4条,一般缺陷199条。

2 存在的主要问题归类

2.1 数据完整性

数据完整性是记录(包括纸质记录和电子记录)的基本要求,违反后可能会产生无法预计的不良后果,应如实记录生产活动^[2-3]。

现场检查中发现的该类问题如下。1)记录可追溯性不强,如检验结果报告中不能追溯到具体的检测设备、检测时间或操作人员;生产记录不能具体到某工序的发生时间,仅以耗时表示,或同一工序需要分次投料但仅记录了总加料情况。2)记录不同步,个别企业还存在记录后补或誊抄现象。3)记录不完整,存在遗漏或缺项情况,如中间产品质量检测数据未记录在受控的记录文件上。4)数据未妥善管理,实验室数据未定期备份,对于可能造成数据丢失等突发情况无防范措施,电子原始数据的锁定、防更改措施不够,数据更改后未留下痕迹。5)工作站软件系统管理存在权限分配不合理,设置成统一密码;部门检验设备无审计追踪功能。

《药品管理法》(2019年修订)要求原料药生产企业同样依法对产品的研制、生产、经营、使用全过程的安全性、有效性和质量可控性负责,这就要求原料药生产企业也应引入全生命周期管理理念,进行系统设计,各部门共同参与,以保证生产、采购、销售等各个流程原始记录的产生、记录、转移、数据应用、保存等方面的数据完整且可追溯^[4]。

2.2 变更控制

变更控制的主要目的,是确保过程、材料、设备、系统、设施、原料供应商或程序的变更不会对产品的质量、安全性和功效造成不利影响,并确保按批准的变更规程执行,所有过程能反映产品实际的生产和测试方法^[5]。

现场检查中发现的该类问题如下。1)变更评估不足,如某企业将单批批量从10万粒变更为30万粒后,未对变更后的批量开展长期稳定性考察;未对物料开封后取消复验期的情况进行考察;减少原料或中间品检测项目时,变更原因为“根据客户要求”,企业未对变更情况进行评估。2)文件变更不及时或不完善,如企业更名后,管理文件、车间和实验室设备设施标签未及时更新;部分变更在文件变更记录中未体现,如批量扩大后总混设备的变更及总混参数的变更。3)变更后培训不到位,变更文件修订后未针对相关岗位全体操作人员开展培训。4)变更控制不当,如企业升级工作站将之前的数据导出并刻录成光盘,但仅有光盘储存方式。

变更是持续发生的,任何更改均应按变更控制流程进行评估、分析,重大变更需进行注册审评,中等和微小变更采用备案或年度报告形式进行。原料药实行关联审评后,发生变更前应与其制剂生产企业充分沟通,变更后需制剂生产企业批准才能实施,由于存在制剂生产企业拒绝变更的可能性,原料药生产企业变更管理相对于制剂生产企业较被动,故其在实施变更时应做好充分评估。

2.3 偏差管理

偏差是指偏离批准的生产工艺、质量标准、检验方法和操作规程而发生的差异^[3],是系统或工艺以非预期方式运行或超出正常运行的状态,但并不一定表明产品不符合质量标准或可直接判定为不合格。企业质量管理的目

标是减少偏差发生,但要注意,偏差客观存在^[6-8]。

现场检查中发现的该类问题如下。1)企业虽建立了偏差管理制度,但相当长一段时期内无偏差记录不正常(可能存在漏报),这将给企业产品质量带来较大风险。如某企业精制分水回流工序验证3批用时14~18 h,但某批次生产时分水回流工序用时19 h,却未见偏差调查。2)偏差发生后未对其根本原因开展调查,或仅主观推测发生的原因,缺乏客观依据,如水分检测不合格,偏差处理仅对样品进行原样复测,未对引起水分不合格的其他因素开展调查。3)偏差调查不全面,如有关物质主峰色谱峰未完全分离,偏差调查时仅对实验室环节进行了调查,未对物料取样环节、多批次物料开展调查。4)相同偏差重复发生,制订的预防措施不能有效防止类似偏差的再次发生,如偏差记录中某批次生产中质量保证人员发现pH检测仪缓冲液超效期,调查结论为人员失误导致,预防措施为加强培训,但无法有效避免该缺陷再次发生。5)偏差发生后未控制现场,未对相关设施设备或物料进行隔离调查就继续下一步工序操作,如检查组现场发现清洁后的反应釜搅拌桨上有白色粉末,企业未调查清楚其出现原因即进行了再次清洁。6)某些偏差确实因客观原因无法调查到根本原因,导致存在数年。

偏差的纠正或预防是企业持续保持产品质量或工艺改进的依据,应积极记录偏差,采用“五个为什么”和“石川鱼骨头”等经典方法有助于企业找到偏差发生的根本原因^[9-11],如果刻意隐瞒或无视偏差,则可能引发新的偏差,或引发更严重甚至无法挽回的后果。

2.4 风险管理

风险管理包括风险识别、风险评价和风险控制,是协调、汇总、归纳、分析原料药生产的重要工作^[12-13]。风险的发生常因对风险的预判、评估、控制不足造成,且人员风险意识和素质能力影响较大。

该方面的缺陷因企业差异问题而较具体,部分缺陷如下。1)研发向产业化转移的过程中,分析方法转移因设备差异和人员能力不足造成了检测结果差异,小试阶段使用了不适合商业化生产的工艺或设备。2)易燃易爆、易制毒化学品及阴贮藏存试剂管理不到位^[14-15],如高浓度盐酸、二氯甲烷、无水乙醇直接存放于普通液体库房中,未采取防护措施或通风设施,甲类溶剂采用普通泵输送存在泄漏可能性,三氟化硼有毒挥发原料未妥善保存,实验室需阴凉储存的试剂无温湿度控制措施。3)化工原料供应商评估不足,导致物料短缺,成本大幅提升,影响集采品种供应风险。4)多个产品共用设备设施风险评估不足,仅由质量部开展共线风险评估,未成立多个部门参与的风险评估小组,无法提供共

用设备产品间相互影响因素的评估内容,某生产线上新增产品后未开展相应的共线评估。5)合格证的保存、印制或发放过程未受控。6)停电时启动发电机才发现发电机故障,但仅针对发电机故障原因及后果开展风险评估,未作出相应的针对性纠正及预防措施。7)现场检查时计算机无法正常开机导致液相色谱仪工作站审计追踪数据和工作日志丢失,制订的预防措施不能有效控制电子数据因异常情况造成的数据丢失风险。

风险存在于原料药生产管理的各个环节,不论是硬件或软件均可能存在,这需要企业做好风险预判,主动发现风险点,找出风险根源,并尽最大努力将风险降到最低,由此又开展新的风险识别。

2.5 验证问题

验证是将预先设计的方案通过试验证实以满足预定特性的过程^[16],包括计算机系统、工艺控制、设施设备、检测方法、清洁、灭菌等方面。验证的过程需以书面形式详细记录特定工艺的每个步骤,并提供证据加以证实,验证不充分通常会被认为违反GMP要求。

现场检查中发现的该类问题如下。1)公用系统验证不完善,如洁净区净化空调系统性能确认报告中,设备内表面和外表面的取样点未进行评估,未体现具体位置;臭氧浓度消毒灭菌效果监测点未明确,只在回风口做浓度监测,未监测功能间内的浓度。2)设备性能验证不充分,如卧式刮刀离心机在运行确认时未对加料、分离、清洗转速进行确认;双锥真空干燥机性能确认方案、报告中只确认了转速5 r/min,但其工艺规程中还包括转速2 r/min,未对后者进行确认;板框压滤机压滤工序验证方案中未明确板框数量;搪玻璃罐作为反应容器,未确认温度分布均一性。3)清洁验证清洗方法、最难清洗部位、周期、效果的评估不充分,如设备清洁验证方案中未考虑料液切换站的清洁效果确认;设备维护维修使用规程中规定了设备需要定期清洗,但清洗周期和方式未经过验证;冻干机自动清洗设备时,未进行喷淋效果确认。4)未定期开展再验证,如计算机系统超过维护保养操作规程要求的时限未进行再验证。5)中间体效期验证不充分,如中间站内的物料暂存条件未进行考察或评估,产品复验期规定为24个月无研究数据支持。6)模拟验证考察条件不合理,如无菌原料药培养基模拟灌装试验时最差条件未考虑环境、器具、洁净服的最长保存期限;在模拟实验中未考虑有机溶剂(丙酮、乙酸乙酯)抑菌影响。

新的条件、新的设备应开展验证,发现变更的,应进行验证或评估,未发现变更的,也应定期开展再验证,以获得可靠、可重复的结果,从而稳定地生产出预期产品。

原料药生产企业还存在中间品返工合规性、溶剂

回收套用、危险化学品储存安全性等问题,需引起关注。近年来,原料药生产企业设备设施投入增大,有企业部分工序采用了自动化控制系统,由此引发如电磁阀控温延时造成温度瞬时超标等新的合规性问题^[17]。

3 企业迎检策略探讨

日常具备规范的生产质量管理是通过合规性检查的前置条件,但现场检查期间如得不到被检查公司的有效配合,在短短三四天的检查时限内,仅靠检查员未加准备地评价,难以得出全面的检查结果。结合现场检查经验,建议企业迎检时可从以下几方面入手。1)现场检查前企业应充分准备资料,且置距离检查组会议室较近的地方,特别是存在跨区域多个生产经营场所的企业更要注意提前准备。2)现场检查时除直接参与人员外,企业最好设立间接支持团队,以便快速准确地提供文件及协助文件查找。3)安排项目直接参与者回答检查员的提问,能保证回答内容的准确性,如由未实际参与项目的中高层管理人员回答问题,易造成检查员对合规风险的担忧,且有可能造成与实际情况的偏离。4)如实记录检查员的需求,避免侥幸心理;另外,现场检查时检查员大部分时间用于查看资料文件,因此,涉及关键工序动态开始前,应询问检查员是否需要查看现场,以免错过关键工序。5)对检查员提出的缺陷问题要如实准确回答,如认为检查员存在误解,应及时沟通,出示相关证据资料。

企业应重视每次的现场检查,这既能帮助企业发现自身存在的不足,又能提升企业人员素质,举一反三地做好缺陷整改工作,从而不断提升企业生产质量管理水平。

4 检查人员工作优化建议

原料药的质量直接影响成品药品的质量,因此,我国将原料药参照药品进行管理,从源头开始守护药品安全。要高质量开展原料药生产企业现场检查,培养风险意识强、检查效率高的药品检查员尤为迫切,建议检查员结合企业整体水平、原料药品种、既往检查结论及整改落实情况,制订个体化现场检查方案,检查时关注企业偏差和风险管理。就此建议如下。

关注企业既往检查结果,掌握企业整体情况:开展现场检查前,检查员应了解企业接受现场检查的情况,基于风险决定是否开展现场检查。确需开展现场检查的,在检查中可参考企业最近一次接受符合性检查的缺陷情况,以及企业针对缺陷的整改落实情况。一般来说,在较长时间未接受过检查的企业,在合规性方面存在的缺陷较多。

关注原料药品种特点,制订个性化检查方案:建议依据原料药生产企业自身实力及技术水平,结合各自

原料药产品的特点。在开展原料药现场检查前,应先熟悉原料药品种特性,结合工艺条件、设备和设施性能,制订适合该品种的现场检查方案。

培养风险意识,善用对比检查方法:原料药生产企业的检查应以其登记信息、核准的原料药生产工艺和质量标准为依据,现场检查时可根据偏差台账、变更记录,识别企业可能存在的风险点。企业记录数据的形式多样,建议根据记录修改痕迹对比电子版和纸质版资料记录的差异性,根据不同工艺环节对比各环节数据的关联性和延续性,着力于数据真实性的查证。将仪器设备使用记录、生产记录与其设备清洁记录、成品放行记录等对比检查,更易发现企业数据是否满足可追溯要求,是否存在时间逻辑性问题。

5 管理优化探讨与展望

建议省级药品监管部门引导企业建立质量风险管理制度,对市内原料药生产企业采用信用评级进行管理,对日常监督问题突出的企业,加大合规性检查频率;持续开展培训,提升药品监管人员的综合业务素质,培养出更多能“找得到重点、抓得住风险”的药品检查员。

随着集中采购的不断推进,管理和制造体系较完善、技术领先、成本低、拥有制剂企业的原料药生产企业将越做越强,加之平台建设投入加大,如连续制造技术的引进,在合规性方面也将面临新的挑战。

参考文献

- [1] 王鸿皓. 化工企业生产中的安全问题及管理举措[J]. 中国盐业, 2019(13): 51-53.
- [2] 张伟男. 原料药生产企业的数据完整性管理探讨[J]. 化工与医药工程, 2019, 40(6): 62-66.
- [3] 任峰, 梅蕾蕾, 李存金, 等. 药品检查过程中关于数据可靠性的研究与思考[J]. 中国药事, 2021, 35(3): 243-249.
- [4] 颜若曦, 曹轶. 药品生产企业数据可靠性缺陷分析[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(1): 20-23.
- [5] 谢伟. 药品GMP质量管理体系中变更控制、偏差管理、质量风险管理分析[J]. 化工设计通讯, 2020, 46(1): 217-218.
- [6] 苏凯. 对药品生产过程偏差管理的探讨[J]. 食品与药品, 2021, 23(3): 207-210.
- [7] 汪达, 张宝月, 龙华燕. 药品生产偏差管理探讨[J]. 化工与医药工程, 2019, 40(4): 61-64.
- [8] 乔晓芳. 浅析药品生产偏差管理进展及改进措施[J]. 流程工业, 2018(4): 24-27.
- [9] 谭建新, 丁力承, 付秋雁. 良好的制药企业偏差管理[J]. 上海医药, 2018, 39(9): 47-50.
- [10] 韩悦. 制药企业验证过程中的偏差处理[J]. 流程工业, 2018(24): 14-17.
- [11] 郭锋, 甄全伟, 戴海潮. 偏差管理在制药企业中的实施[J]. 上海医药, 2021, 42(13): 51-53.
- [12] 刘泽华, 黄滔, 袁红梅. 化学原料药生产过程中质量风