

基于固体制剂生产工艺的质量风险管理研究

梁毅*, 黄雪(中国药科大学国际医药商学院, 南京 210009)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1733-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.02

摘要 目的:降低固体制剂生产工艺中的质量风险,确保产品质量。方法:在分析固体制剂生产工艺的基础上,运用质量风险管理工具(失败模式和效果评价,FMEA)对固体制剂生产工艺包含的基本操作单元中存在的质量风险进行风险评估、风险控制及风险审核,并对固体制剂生产工艺提出改进完善建议。结果与结论:在固体制剂生产工艺中,混合操作单元中的混合时间、制软材操作单元中的黏合剂用量和黏合剂加入速度以及干燥操作单元中的干燥温度均属于高风险影响因素。建议可通过建立标准操作规程、实施参数及中间体控制、进行生产工艺验证以及开展定期风险评估来改进固体制剂生产工艺,以确保产品质量。

关键词 生产工艺;固体制剂;质量风险管理;FMEA

Study on Quality Risk Management Based on the Production Process of Solid Preparation

LIANG Yi, HUANG Xue (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To reduce quality risk of the solid preparation production process, and to ensure the quality of the product. METHODS: On the basis of analysis of solid preparation production process, the quality risk management tool (failure mode and effect analysis, FMEA) was used to take risk assessment, risk control and risk review in the basic production unit of solid preparation. Then suggestions were put forward for the improvement of solid preparation production process. RESULTS & CONCLUSIONS: In solid preparation production process, the mixing time of mixing operation unit, the amount of adhesives and adhesives joining speed of soft material preparation unit, and drying temperature of drying operation unit are high risk factors. It's suggested that the production process of solid preparation can be improved by establishing standard operational procedures, controlling parameters and intermediates, taking production process validation and carrying out regular risk assessment.

KEYWORDS Production process; Solid preparation; Quality risk management; FMEA

质量风险管理(Quality risk management)是指贯穿于产品整个生命周期有关质量风险的评估、控制、通报和回顾的系统化过程^[1]。在2010年原国家食品药品监督管理局颁布的《药品生产质量管理规范》(GMP)中,国内首次正式引入药品质量风险管理的概念,规定药品生产企业应当科学、合理地进行质量风险管理活动,根据科学知识及经验对药品整个生命周期的质量风险进行评估、控制、沟通与审核^[2]。自此,我国制药企业在一定程度上都有着自己的理解并不同程度地加以实施,但真正将质量风险管理整合到质量管理体系之中且能运用自如的却并不多^[3]。对于国内固体制剂生产企业来说,虽然固体制剂的生产历史已较久,但是至今很多企业仍停留在“生产可实现、质量可符合”阶段,尚未真正建立起药品生产工艺全过程的动态监控,还缺乏完善的质量风险管理体系^[4]。

固体制剂由于具有物理、化学稳定性好及包装运输方便等优点,已成为目前药品市场上的主要剂型之一,在药物制剂中占据了约70%的份额^[5]。固体制剂在其生产过程中,常常会因为一些不可控因素影响到产品的质量,尤其是在整个生产工艺周期中,如原料、辅料称量不准确,药物粉碎度不够、混合不均匀,黏合剂用量不当以及加入速度过快或过慢,干燥时间不充分或过长等,都会导致药品质量不稳定甚至不合格,进而影响到药品在临床使用过程中的安全性和有效性^[6]。本文拟在分析固体制剂生产工艺特点的基础上,运用风险管理工具

对其生产中存在的风险进行分析,总结固体制剂生产中存在风险的主要工艺步骤,并提出改进和完善建议,以此改善生产工艺,确保药品质量。

1 固体制剂的一般生产工艺

固体制剂通常包括散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、片剂等。当前,尽管固体制剂品种多样,但是其生产工艺均大致相同,也即均具有共同的操作单元,只是不同剂型所涉及的操作单元有所不同而已^[7]。固体制剂的基本生产工艺步骤包括:原辅料称量、粉碎与过筛、混合、制软材、造粒、干燥、压片等,其中每一道工序都需要在适宜的工艺条件下进行,这些工艺条件直接影响着产品的最终质量。如在原辅料的预处理阶段,若在称量操作中称量仪器未校准或操作人员未严格按照标准操作规程进行,可能会导致称量不准确,进而影响到投料量。投料量过大,会造成浪费,还可能会引入杂质;投料量不足,则会导致反应不完全、有残留、降低产品的质量和产率等。固体制剂的一般生产工艺流程见图1。

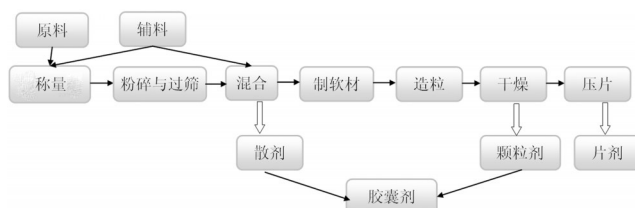


图1 固体制剂的一般生产工艺流程

Fig 1 The general production process of solid preparation

*教授,硕士生导师。研究方向:药品注册、药品质量管理与监督。电话:025-86185183。E-mail:ly606@sohu.com

2 固体制剂一般生产工艺的质量风险管理

在确定固体制剂的一般生产流程和操作单元后,笔者拟从生产工艺参数、操作人员、仪器设备、生产现场监测等方面介绍固体制剂的质量风险管理活动。具体来说,质量风险管理包括风险评估、风险控制和风险审核等环节。启动质量风险管理流程后,按照此顺序周而复始的循环,便构成了质量风险管理的过程^[8]。质量风险管理流程见图2。

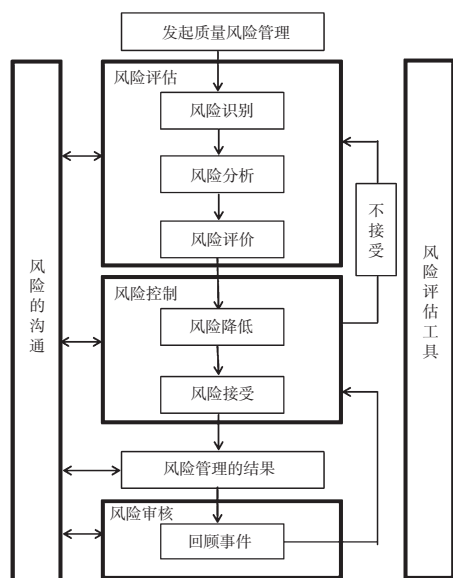


图2 质量风险管理流程

Fig 2 The quality risk management process

2.1 风险评估

风险评估一般包括风险识别、风险分析以及风险评价3个步骤,在风险评估过程中须主要关注4个方面:(1)导致风险产生的原因;(2)风险产生的严重程度;(3)风险发生的可能性;(4)风险的可检测性^[9]。

2.1.1 风险识别 风险识别就是发现产品生产中的风险信号,并对产生风险的因素以及引起的潜在风险进行评估。对于药品生产质量的风险识别,一般采用因果关系分析,即将风险根据其相关性进行分解,从而识别出潜在的影响因素(即造成潜在风险的原因)^[10]。现以固体制剂操作单元所需达到的质量目标为标准,列出不符合质量目标的潜在风险,并对造成该风险的原因进行分析,具体见表1。

2.1.2 风险分析及风险评价 笔者采用目前生产企业开展风险管理工作常用的风险评估工具——人用药物注册技术要求国际协调会《质量风险管理指南》(ICH Q9)推荐的风险评估工具之一——失效模式和效果评价(Failure mode and effect analysis, FMEA),对前文中已识别的潜在风险进行评估。FMEA作为一种积极的前瞻性风险分析技术,在推动设计过程、制造过程和服务过程的质量改进方面得到了广泛的应用^[11],其从风险产生的严重程度(Severity, S)、发生概率(Probability, P)、可检测性(Detection, D)3个方面分别对风险进行量化,评分模式根据具体的风险评估对象可有多种,目前最常见的为3、2、1分制打分法^[12]。S、P、D的分数越高,分别表示该影响因素越严重、出现的可能性越大、产生的后果更隐蔽。最终将每个因素的3项分值相乘,即得到该风险级别的排序值(RPN, $RPN = S \times$

表1 固体制剂操作单元的风险识别

Tab 1 Risk identification of solid preparation production process unit

操作单元	质量标准	潜在风险	影响因素
原辅料称量	称量准确;不产生	产品规格错误;粉尘较大,易引起交叉污染	称量仪器校准;人员进行清洁操作
粉碎与过筛	粉碎粒度均匀;粒径大小适中,获得均匀的粒子群	导致混合不均匀,进而致使产品的含量不均匀,影响产品的均一性	粉碎时间;过筛速度;筛网的完好性
混合	混合均匀,同一批产品的混合度相同	物料的均匀性差,影响产品的均一性	混合时间
制软材	黏度适中	可能会导致裂片,对崩解度有影响	黏合剂用量;黏合剂加入速度;搅拌时间
造粒	粒度均匀;流动性好;压缩成形性好	直接影响产品的装量差异、崩解时限、硬度和脆碎度等	筛网口径;筛网的完好性
干燥	物料的含水量符合要求;颗粒水分满足要求	颗粒流动性差;有效成分含量不合格;片剂黏冲;过分干燥会导致裂片	干燥时间;干燥温度

$P \times D$)^[13]。在FMEA中,RPN越大,预测的失败模式的影响程度越大,即潜在的风险越大。

根据以上方法,笔者结合某固体制剂生产企业质量风险管理小组的实际情况,利用头脑风暴法、借鉴法、资料审核等方法,回顾历史数据,综合各部门员工的意见,对该固体制剂生产过程中风险产生的S、P、D进行赋值,赋值标准见表2。

表2 FMEA风险评估S、P、D赋值标准

Tab 2 FMEA evaluation value standard of S, P, D

评分	S	P	D
3	对产品的质量造成显著影响	经常发生	参数失控时很难发现或检测
2	对产品的质量造成影响	可能发生	参数失控时较难发现或检测
1	对产品的质量可能造成较小影响	不可能发生	参数失控时容易发现或检测

根据ICH Q9,一般将风险分为不同的等级,再根据不同的等级采取不同的风险控制手段^[1]。结合具体固体制剂生产实际和企业内部对风险的承受能力,质量风险管理小组对固体制剂的风险承受等级进行了具体划分,具体见表3。

表3 风险等级划分

Tab 3 The risk hierarchy

RPN	评价标准	风险等级
≥ 18	高风险,不可接受,必须采取措施	高
$6 < RPN < 18$	中风险,警戒,采取暂时措施或不采取措施	中
< 6	低风险,可接受,不需采取措施	低

考虑到可能影响固体制剂生产工艺的因素较多,评估时须结合企业实际对可能影响产品质量的因素进行逐一分析。针对前文已识别出的潜在风险及影响因素,笔者从S、P、D3个维度进行风险分析并结合赋值标准打分。在打分过程中,首先对企业的历史生产状况进行了解,同时咨询企业质量风险管理小组专家成员,对打分的合理性、科学性给出意见,最后得到具体的风险评估表,结果见表4(注:括号中为评分值)。

由表4可见,在固体制剂生产工艺中,混合、制软材和干燥等操作单元均存在高风险,这几个操作单元中混合时间、黏合剂用量、黏合剂加入速度以及干燥温度为主要影响因素。其中黏合剂加入速度和干燥温度对应的RPN为27,风险值最高;粉碎与过筛操作单元的过筛速度、制软材操作单元的搅拌时

表4 固体制剂生产工艺风险评估表

Tab 4 Solid preparation production process risk assessment

操作单元	影响因素	S	P	D	RPN	风险等级
原辅料称量	称量仪器校准	称量料偏少导致反应不完全,降低质量和收率;称量料较多导致浪费,还可能引入杂质(3)	使用台秤称量,双人复核,发生率低(1)	双人复核,发现的可能性较高,检测性好(1)	3	低
	清洁操作	操作人员未按照标准操作规程进行清洁操作,产生灰尘,造成交叉污染(2)	质量管理人员复核,发生率低(1)	容易检测(1)	2	低
粉碎与过筛	粉碎时间	粉碎时间不足导致粒度过大不均匀;粉碎时间过长导致物料粘连,影响后续工序(3)	现场有石英钟指示时间,发生率较低(1)	容易检测(1)	3	低
	过筛速度	过筛速度不当导致粒度不均匀,影响后续工序(2)	过筛机设置固定速度范围,发生率较低(2)	参数失控时较难检测(2)	8	中
混合	混合时间	混合时间不足,物料混合不均匀;混合时间过长,发生粘连,影响产品质量(3)	一般混合时间的设置范围较窄,容易发生偏移(3)	参数失控时较难检测(2)	18	高
制软材	黏合剂用量	黏合剂用量过大导致颗粒的硬度和密度过大,反之则容易发生裂片(3)	黏合剂用量范围很窄,容易发生偏移(3)	参数失控时较难检测(2)	18	高
	黏合剂加入速度	黏合剂加入速度不当,影响颗粒硬度以及制软材时间(3)	不同的操作者之间会有偏差(3)	参数失控时很难检测(3)	27	高
	搅拌时间	搅拌时间不足或过长影响颗粒的硬度和密度(3)	现场有石英钟指示时间,发生率较低(1)	参数失控时较难检测(2)	6	中
制粒	筛网口径	筛网口径不当导致制得颗粒过大或过小(2)	质量管理人员复核,发生率较低(1)	容易检测(1)	2	低
	筛网的完好性	筛网不好导致所制得颗粒不合格(2)	质量管理人员复核,发生率较低(1)	容易检测(1)	2	低
干燥	干燥时间	干燥时间不足影响干燥效果;时间偏长影响较小(3)	干燥时间范围较窄,可能发生偏移(2)	参数失控时较难检测(2)	12	中
	干燥温度	干燥温度偏低影响干燥效果;温度过高导致物料分解,影响产品质量(3)	对干燥温度的要求较高,容易发生偏移(3)	干燥温度与物料温度间存在固定偏差,且参数失控时较难检测(3)	27	高

间以及干燥操作单元的干燥时间属于中等级别的风险。上述几个操作单元中称量仪器校准、清洁操作、粉碎时间、筛网口径及筛网的完好性属于低风险影响因素。

2.2 风险控制

风险控制是在风险评估结果的基础上,采取相应的纠正措施将风险控制在一定范围之内,目的在于将风险降低到可以接受的水平。需要注意的是,在实施风险控制过程中有可能引入新的风险,因此应当在相应控制措施实施后重新进行风险评估^[14]。根据表4某固体制剂生产工艺的风险评估结果,在固体制剂的生产工艺中,混合时间、黏合剂用量、黏合剂加入速度以及干燥温度是具有高风险的影响因素,因此必须采取控制纠正措施使风险降低至可以接受的水平;过筛速度、搅拌时间和干燥时间具有中度风险,应采取相应的风险控制措施降低风险。采取纠正措施后,对风险发生的严重程度、发生概率以及可检测性进行再评估,然后计算RPN,分析风险是否降低、是否在可以接受的水平。对固体制剂生产工艺的风险

再评估的结果见表5。

表5 风险控制后再评估结果

Tab 5 Re-evaluation result after risk control

操作单元	影响因素	RPN	风险等级	风险控制措施	S'	P'	D'	RPN'	风险等级
粉碎与过筛	过筛速度	8	中	全过程监测记录速度参数;制定标准操作规程,排除人为因素	2	1	1	2	低
混合	混合时间	18	高	测定中间体的混合均匀度;确认时钟准确,经复核符合要求;进行参数验证,确定参数范围	2	1	2	4	低
制软材	黏合剂用量	18	高	中间体硬度检查;进行参数验证,确定参数范围	3	1	1	3	低
	黏合剂加入速度	27	高	全过程监测记录速度参数;制定标准操作规程;确认设备符合要求	3	2	2	12	中
	搅拌时间	6	中	中间体含量测定;确认时钟准确,经复核符合要求;进行参数验证,确定参数范围	2	1	2	4	低
干燥	干燥时间	12	中	中间体的水分测量;确认时钟准确,经复核符合要求;进行参数验证,确定参数范围	2	1	2	4	低
	干燥温度	27	高	全过程检测记录温度参数;确认温度测量仪器符合标准;进行参数验证,确定参数范围	2	2	2	8	中

由表5可见,实施风险控制措施后,上述几个操作单元中过筛速度、搅拌时间、干燥时间等风险影响因素均从中度风险降至低风险;由混合时间、黏合剂用量引入的高风险均降至低风险;而由黏合剂加入速度以及干燥温度引起的最高风险等级降至中等。所以,还应根据企业的生产实际,采取其他措施对风险进行控制,使其处于可以接受的水平。

需要说明的是,在采取风险控制措施的同时,企业还应考虑采取该项措施所需付出的成本。若某一风险因素风险等级本身不高,在采取风险控制措施后RPN变化不大,而该项控制措施所需付出成本较大,则一般不建议进行该风险控制。故风险控制措施是在企业的利益和风险之间寻求一个平衡点。

2.3 风险审核

风险审核用以评价整个风险管理活动的有效性、科学性以及适用性,从而判断风险管理的实施过程中各个风险控制手段实施的效果,以及最后的风险管理效果是否可以达到预定的目标。固体制剂在整个生产过程中应开展定期风险审核,建立质量风险管理体系,回顾生产工艺中已经确认的风险,预测将可能出现的新的风险,通过不断循环,使固体制剂的生产工艺始终处于稳定、可控的状态^[15]。企业还应建立年度风险审查制度,分析一年来的产品各项指标控制情况,总结偏差产生的特点和趋势,建立降低风险的改进计划。

同时,还应指出的是,FMEA作为一种前瞻性的量化风险管理工具,其评估过程依赖现有的工艺理解或产品数据;风险属性赋值的工作量较大、主观性较强^[16],因此在风险审核过程中应考虑到其局限性。

3 固体制剂生产工艺改进完善建议

根据前文固体制剂生产工艺的风险管理过程,可以看出固体制剂的生产可通过人员操作、参数动态监测、工艺验证等措施降低或控制潜在风险,使得固体制剂的生产工艺不断改进完善,最终趋于稳定。对此,笔者提出以下建议。

3.1 建立标准操作规程

基于对固体制剂生产工艺的风险评估结果以及风险控制措施实施效果的验证,我国药品生产企业应对生产工艺的多个环节(如粉碎与过筛、制软材、制粒等过程)建立标准操作规程,并加强对这些环节的风险识别和风险评估活动。根据风险评估结果和规程实施效果,对标准操作规程进行定期更新和修正,保证规程的针对性和有效性。

3.2 实施参数及中间体控制

要维持生产工艺的稳定,一方面需对关键工艺参数进行控制;另一方面,需对中间产品及产品的关键质量特性进行监测^[7]。以固体制剂生产为例,制软材关键工艺参数通常包括加料量、加入速度、搅拌时间等;干燥工序的关键工艺参数包括干燥时间、干燥温度等。对于关键工艺参数的控制是影响生产工艺及药品质量的风险点,必须确定适合的监控方式以及频率。

3.3 生产工艺验证

工艺验证是保证产品质量安全、稳定的必要基础,是质量保证体系的核心,工艺验证可促使工艺得到优化。对于固体制剂生产来说,要保证产品质量,首先要有成熟、稳定的生产工艺。工艺验证可在工艺的设计阶段,确定关键工艺步骤及关键工艺参数并不断对其加以改进。如在固体制剂生产干燥阶段,干燥温度与产品质量直接相关,若温度范围过宽可能导致产品质量不合格,需通过工艺验证不断对温度范围进行细化,将潜在的风险降至最低。

3.4 开展定期风险评估

风险评估是固体制剂生产企业开展生产工艺风险管理的关键环节,同时也是企业应持续开展的风险防范与控制活动。风险评估结果可为企业发现固体制剂生产工艺的安全薄弱环节提供科学依据。因此,若要保持本企业固体制剂的安全性、有效性和质量可控性,需定期开展风险评估工作,不断发现风险环节,持续改进生产工艺,提高固体制剂质量。

4 结语

总体看来,质量风险管理是基于科学的一种质量保证方法,具有严格的风险评估步骤,能够发现生产工艺各环节的风险点,便于生产企业及时采取完善措施,从而有效降低风险。因此,将质量风险管理理念和方法应用于生产工艺的各个环节,是提高我国固体制剂生产质量的重要保证。

参考文献

[1] ICH. *ICHQ9: Quality risk management*[EB/OL]. (2009-

10-03) [2016-02-20].<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.

- [2] 国家食品药品监督管理局.药品生产质量管理规范[S]. 2011-02-12.
- [3] 张少兰.我国药品经营企业质量风险管理现状及改进措施思考[J].中国药业,2015,24(4):13.
- [4] 宋敏,黄泰康.口服固体制剂生产的风险监管策略研究[J].中国药房,2013,24(1):4.
- [5] 崔德福.药剂学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2011:163-167.
- [6] 陈华奇.固体制剂制粒工艺研究[J].海南医学院学报,2010,16(3):297.
- [7] 刘越川.固体制剂制药工艺的新研究[J].黑龙江科学,2016,7(1):20.
- [8] 李均,李志宁.药品质量风险管理[M].北京:中国医药科技出版社,2011:27-31.
- [9] 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.
- [10] 田英娜,赵同双,孙建勋,等.药物口服固体制剂制粒工艺风险的FMEA分析[J].中国药事,2013,27(1):27.
- [11] 吴玮哲,岑茵婧,丁春光,等.运用FMEA降低住院患者静脉用药治疗风险[J].中国药房,2014,25(10):938.
- [12] 朱富根.浅谈大容量注射剂的风险管理[J].中国药物警戒,2010,7(8):477.
- [13] 何国强,陈跃武,马义岭.制药工艺验证实施手册[M].北京:化学工业出版社,2012:42-46.
- [14] 施能进,罗文华,吴锦,等.我国质量风险管理在GSP实施中的应用[J].中国药房,2012,23(41):3844.
- [15] 吕锐.在药品GMP实施中运用质量风险管理的探讨[J].中国药事,2013,27(10):1097.
- [16] 郭新苗,周凤琴.质量风险管理之FMEA在中药口服固体制剂包衣中的应用[J].时珍国医国药,2014,25(11):2783.
- [17] 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.

(收稿日期:2015-12-21 修回日期:2016-03-01)

(编辑:杨小军)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅