

辽宁省原料药生产企业新版GMP认证检查缺陷分析与对策

张春蕾^{1*}, 刘智勇², 田丽娟^{1#}(1.沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016; 2.辽宁省药品认证中心, 沈阳 110003)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3460-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.02

摘要 目的:为原料药生产企业实施《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(简称新版GMP)和提高生产管理水平提供参考。方法:采用回顾性方法,对2011年3月至2013年12月辽宁省12家原料药生产企业在新版GMP认证检查中的缺陷项目进行统计分析。结果与结论:12家企业共发现有161个缺陷项目,其中质量控制与质量保证、文件管理、物料与产品部分存在的缺陷项目最多,分别有36、31、18个,占总缺陷项目数量的比例为22.36%、19.25%、11.18%。主要体现在质量控制实验室管理不规范;文件控制缺乏有效性和缺少重要的控制数据或记录;原辅料管理、不合格中间产品和原料药处理不符合要求等方面。建议各生产企业应深入理解新版GMP内容,全面贯彻质量风险管理和生产全过程管理的理念;加强硬件系统的改造,推进新版GMP的实施;重视软件系统的建设,建立强有力的质量管理体系;提高培训的针对性和有效性,以最大限度地降低药品生产过程中的风险,提高原料药生产管理水平。

关键词 原料药生产企业;药品生产质量管理规范;认证检查;缺陷

Analysis and Countermeasures on the Certification Inspection Defects of the New Version of GMP for Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturers from Liaoning Province

ZHANG Chun-lei¹, LIU Zhi-yong², TIAN Li-juan¹(1.School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2.Liaoning Center for Drug Certification, Shenyang 110003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for active pharmaceutical ingredient (API) manufacturers to implement the *Good Manufacturing Practice* (2010 revision)(hereinafter referred to as the new version of GMP) and to improve the level of production management. METHODS: By retrospective analysis, the defective items of 12 API manufacturers in the new version of GMP certification inspection from Liaoning province during the period of Mar. 2011—Dec. 2013 were analyzed statistically. RESULTS & CONCLUSIONS: A total of 161 defects have been found in 12 companies, and most of them were quality control and quality guarantee, document management, materials and production, which were 36, 31 and 18 items, and accounted for 22.36%, 19.25% and 11.18%. The main issues reflected that the management of the quality control laboratory was not standardized; document control was lack of effectiveness and important control data or record; raw material management, the disposal of unqualified immediate product and API were not up to the standard, etc. Enterprises should deeply understand the new version of GMP, fully implement the concepts of quality risk management and production process management, strengthen the construction of hardware systems, and promote the implementation of GMP; pay attention to the construction of software system, establish forceful quality management system; improve the relevance and effectiveness of training, so as to minimize the risk of drug manufacturing process to the utmost and improve the production and management of raw material.

KEYWORDS Active pharmaceutical ingredient manufacturers; *Good Manufacturing Practice*; Certification inspection; Defects

- org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1.pdf.
- [2] 国家食品药品监督管理局.关于按CTD格式撰写化学药品注册申报资料有关事项的通知[EB/OL].(2012-09-15)[2014-04-15].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/54391.html>.
- [3] ICH. *The CTD triangle*[EB/OL].(2002-09-01)[2014-04-15]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/CTD_triangle.pdf.
- [4] ICH. *Pharmaceutical development Q8(R2)*[EB/OL].(2009-08-01)[2014-04-15].http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
- [5] 国家食品药品监督管理局.化学药物制剂研究基本技术指导原则[EB/OL].(2005-03-18)[2014-04-15]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1616/83417.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理局.化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则[EB/OL].(2005-03-18)[2014-04-15]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1616/83418.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理局.化学药物杂质研究的技术指导原则[EB/OL].(2005-03-18)[2014-04-15]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1616/83416.html>.
- (收稿日期:2014-04-25 修回日期:2014-07-07)

* 硕士研究生。研究方向:药品生产质量管理规范。E-mail: zhangchunlei1012@163.com

通信作者:副教授,硕士研究生导师,博士。研究方向:药物政策、药事法规、合理用药。电话:024-24517422。E-mail: tianlijuan_8@126.com

原料药的质量会直接影响到制剂的质量,确保原料药的安全是保证药品安全的基础。按照《药品生产质量管理规范(2010年修订版)》(简称“新版GMP”)的要求组织生产,有利于提高原料药的质量,保障药品安全。新版GMP于2011年3月1日起正式施行,其对原料药生产企业的软、硬件系统提出了更高的要求,同时也规定了明确的期限,即到2015年12月31日前所有原料药生产企业必须通过新版GMP认证^[1],逾期未达到要求的企业(车间)将不得继续从事药品生产。

截至2013年10月,我国共有原料药生产企业1761家^[2],其中通过新版GMP认证的仅有333家(共核发420张证书)^[3],占企业总数的18.91%。大部分企业因经营状况问题、重视程度不够或处于改造中尚未申请认证。对于有能力实施改造的企业来说,尽快通过新版GMP认证是关系到企业生存发展的头等大事。本文回顾性分析了辽宁省原料药生产企业在新版GMP认证检查中发现的缺陷项目,并对所存在的缺陷项目进行了归纳、概括与分析,以为企业尽快通过新版GMP认证提供参考。

1 辽宁省原料药生产企业实施新版GMP认证情况概述

根据辽宁省药品认证中心提供的新版GMP认证进程、企业认证现场检查不合格项目情况等资料表明,2011年3月至2013年12月辽宁省共有12家非无菌原料药生产企业(16个品种)申请新版GMP认证,经过技术审查和行政审批,12家企业均通过了认证(核发16张证书)。但在对这些企业进行认证检查的过程中发现,共存在161个缺陷项目,其中严重缺陷0个、主要缺陷3个、一般缺陷158个。缺陷项目的具体分布情况见表1。

表1 辽宁省原料药生产企业新版GMP认证检查中的缺陷项目分布

Tab 1 The distribution of defects items about the inspection of new GMP in API manufacturers in Liaoning province

新版GMP章节	缺陷项目个数	占总缺陷项目数量比例, %	涉及企业个数	涉及品种个数(占总品种数量比例, %)
质量控制与质量保证	36	22.36	11	15(93.75)
文件管理	31	19.25	11	15(93.75)
物料与产品	18	11.18	8	10(62.50)
设备	15	9.32	8	9(56.25)
确认与验证	15	9.32	9	13(81.25)
机构与人员	13	8.07	10	10(62.50)
生产管理	13	8.07	5	7(43.75)
厂房与设施	10	6.21	6	8(50.00)
质量管理	8	4.97	3	5(31.25)
产品发运与召回	2	1.24	2	2(12.50)
委托生产与委托检验	0	0	0	0(0)
自检	0	0	0	0(0)

由表1可见,缺陷主要集中在质量控制与质量保证、文件管理、物料与产品等项目;其次为设备、确认与验证、机构与人员等项目;产品发运与召回的缺陷项目较少;委托生产与委托检验、自检等项目无缺陷项。

2 缺陷项目描述与分析

2.1 质量控制与质量保证方面

质量控制与质量保证是新版GMP中新增的章节,同时也是条款数目最多、规定最详细的章节。大部分企业对该章节的要求理解不够深入,疏于质量保证体系的建设,因此大都存

在这方面的缺陷。缺陷项目主要集中在质量控制实验室管理(21个)、供应商的评估(4个)和产品质量回顾分析(5个)等方面。质量控制与质量保证方面的主要缺陷项目概述及举例见表2。

表2 质量控制与质量保证方面的缺陷概述及举例

Tab 2 Brief introduction and examples on the quality guarantee and quality control defects

主要缺陷项目概述	缺陷项目举例
检验记录内容不全	原始检验记录中未记录原料药含量测定时的温度;含量测定未记录计算过程;三氯化铝的铁含量测定未记录标准曲线的原始数据;化验室无检品发放台账
没有完全按照2010年版《中国药典》来实施方法确认和检验	企业未对所生产产品有关物质的检验方法进行确认,高氯酸F值未按药典规定进行校正;碘化钾试液未按药典规定使用
取样、留样、对照品不符合要求	洁净区(D级区)使用的氢氧化钠、活性炭在洁净级别的取样间取样;留样室无控温控湿装置,无法控制留样室温度、湿度环境;对自制对照品制定了有效期,使用中按此有效期执行,但无有效期稳定性考察数据
偏差处理与纠正措施和预防措施方面的缺陷	未按文件规定对腺苷生产中纯化水润湿药用炭、回流液过滤发生抽漏现象进行偏差处理,偏差记录未归档管理;企业自检发现的问题能够进行整改,但未严格按照纠正和预防措施管理规程进行
供应商的评估与批准方面的缺陷	供应商资质档案不全,如果供应商档案缺少企业法人营业执照;物料供应商评估内容不全,如活性炭、氧氟酸缺少质量标准 and 检验报告
产品质量回顾分析方面的缺陷	某企业未进行产品质量回顾分析;产品质量回顾分析内容不全,对产品质量标准中关键指标进行了趋势分析,但未设定警戒限

2.2 文件管理方面

文件是质量保证系统的基本要素,做好文件管理有助于追溯每批产品的历史情况和质量有关的情况。新版GMP对质量标准、工艺规程、批生产记录、批包装记录等方面的内容均作了详细的规定。此部分的31个缺陷项目主要集中在文件管理的原则(15个)和批生产记录方面(7个)。文件管理方面缺陷项目概述及举例见表3。

表3 文件管理方面的缺陷项目概述及举例

Tab 3 Brief introduction and examples on the document management defects

主要缺陷项目概述	缺陷项目举例
文件控制缺乏有效性或可操作性不强	过期作废文件未按规程进行管理;《中间体(中间产品)管理规定》文件发放记录不全;企业验证总计划未规定题目、种类、目的以及文件编号和版本号
文件内容缺少重要的控制数据或记录	某原料药生产工艺规程中未规定多功能反应器搅拌转速;批生产记录中未按工艺规程记录双氯芬酸钠醚化反应后分水操作次数
批生产记录内容不全及相关资料缺陷	生产记录中未体现更换0.45 μm滤水专用精密滤器操作过程;批生产记录未按要求进行控制发放等

2.3 物料与产品方面存在的缺陷项目及分析

不同于制剂的生产,首先,原料药生产工艺相对复杂,使用的原辅料种类较多,要做好原料药生产的质量控制,就需要先做好原辅料的管理;其次,生产原料药将使用大量溶剂,某些企业会通过回收溶剂来降低成本^[4];此外,不合格的中间产品或原料药可以按要求进行返工和重新加工。统计发现的此章节的缺陷项目分布,也反映了原料药生产的特点,主要有:(1)原辅料管理方面的缺陷,如:部分化工原料未进行鉴别检查;分次购进的同一厂家同一批次的药用乙醇,未分次进行取样检验。(2)不合格中间产品和原料药处理方面的缺陷,如:没有回收溶剂定期检查杂质和回收次数的相关规定。

2.4 确认与验证方面

新版GMP在确认与验证方面的规定更加完整,本部分的缺陷项目分布比较集中,主要可概述为:(1)清洁验证考虑因素不完整,如:清洁验证中采用紫外分光光度法测定化学残

留,未进行方法回收率试验。(2)确认与验证报告中考察数据不全面,如:水系统验证报告中无取样点布局图;某型号震荡筛确认报告中性能确认未将3批产品粒度检查情况分别列出等。

2.5 厂房与设施设备方面

这部分的主要缺陷项目可归纳为以下4个方面:(1)厂房设施设计的空间不足或区域划分不合理,如:洁净区内待检区与内包室处于同一房间。(2)环境控制不符合要求,如:未对洁净区内有压差梯度要求的房间规定压差范围;某原料药车间洁净区个别回风口密封不严。(3)量具、仪器仪表的量程精度和校准方面的缺陷,如:配液罐的温度表量程过大,与实际生产需求不适宜;实验用紫外分光光度计和旋光仪未经计量检定即投入使用。(4)设备使用和清洁方面的缺陷,如:万能粉碎机加料口清洁不彻底;工器具洗存间的容器具无清洁状态标识等。

2.6 生产管理和质量管理方面

原料药生产管理的检查重点是生产操作和原料药或中间产品的混合,同时也要注意控制污染和批次划分;其次,新版GMP引入了质量风险管理、偏差处理、纠正和预防措施等管理理念,理解和应用起来需要提高成本和加强培训。本部分的缺陷项目主要有:(1)生产操作方面,如:容器、设备或设施缺少必要的标识。(2)生产过程中容易产生污染和交叉污染,如:泮托拉唑钠和奥沙拉嗪钠合成车间同处一个生产厂房,生产线上反应罐及工器具均无明确区别性标识。(3)未有效开展偏差管理、纠正和预防措施、变更及风险管理等。

2.7 机构与人员方面

本部分的缺陷项目主要集中在:(1)企业质量管理人员数量相对不足。(2)药品生产、质量相关的部分人员培训效果不佳,现场模拟操作不熟练,此缺陷占本部分缺陷的65%。

3 辽宁省原料药生产企业实施新版GMP的对策

从辽宁省前期的认证情况看,大部分原料药生产企业都存在共性问题,如:厂房、设施设备不符合新版GMP的要求,没有深刻理解新版GMP条款的要求和先进理念,质量管理体系有效性不足,培训效果不佳等。下面将针对共性问题,结合原料药的生产特点,提出改进对策。

3.1 深入理解新版GMP内容,全面贯彻质量风险管理和生产全过程管理的理念

新版GMP顺应国际GMP的发展趋势,引入了许多新的质量管理理念与措施,包括质量风险管理和生产全过程管理等。质量风险管理是指在产品整个生命周期中采用前瞻性或回顾性的方式,对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程^[5]。药品生产全过程管理是对生产全过程中可能出现的风险进行管理和控制,及时发现影响药品质量的不安全因素,保证药品的质量^[6]。企业应深入理解新版GMP内容,并在理解新理念的基础上将其灵活地应用于生产活动中,全面贯彻质量风险管理和药品生产全过程管理的理念,以科学和风险为基础实施新版GMP,有效保证药品质量始终处于受控状态。

3.2 加强硬件系统的改造,推进新版GMP的实施

硬件系统的改造主要是对厂房和设施设备等基础条件的改造,原料药生产企业厂房和设施的改造应以最大限度地避免污染、交叉污染、混淆和差错为目的。对比1998年版GMP和新版GMP,并结合辽宁省前期认证情况,非无菌原料药涉及的厂房和设施改造重点有:设计足够空间的生产区和贮存区;合理设计和布局药品包装的车间或厂房;精制、干燥、粉碎、包

装等生产操作的暴露环境应按照D级洁净区的要求设置;不同级别洁净区之间的压差应当不低于10 Pa;产生操作间应保持相对负压或采用专门的措施;实验室设计应符合预定的用途^[5]。涉及的设备改造主要有:配备有适当量程和精度的衡器、量具、仪器和仪表;企业在进行硬件改造时要立足现状制订整改方案、投入改造成本,更要着眼长远发展,有效提高整改收益,力争用销售价格和市场销量的增加、生产率的提高、缺陷率的降低来弥补改造成本^[7]。

3.3 重视软件系统的建设,建立有效的质量管理体系

软件系统主要包括生产管理、技术管理、质量管理、厂房设施和设备管理、物料管理等五大系统^[8]。原料药生产企业软件系统建设的重点有:有效开展物料供应商审计和评估;规范质量控制实验室的管理;做好设备生产状态标识和容器具专用标识,避免生产过程中产生污染和交叉污染;确保文件控制的有效性和可操作性,批生产记录的内容应完整,达到“做你所写,记你所做”;设备管理主要集中在使用、清洁和仪器校准方面;按要求进行原辅料管理和溶剂回收;有效开展偏差管理、纠正和预防措施、变更及风险管理等。

一个有效的质量管理体系是由组织机构、职责、程序、活动和资源等构成的完整系统^[9]。原料药生产企业要想达到新版GMP的要求,就必须明确部门职责和岗位职责、配备足够的并有适当资质的生产和质量管理人员、完善质量管理文件、有效开展清洁验证工作、重视变更和偏差管理、理解质量管理理念并用好质量管理工具来建立有效的质量管理体系。只有高度重视质量管理体系建设,将药品生命周期相关的活动进行系统管理,药品质量才能得到充分保证。

3.4 提高培训的针对性和有效性,避免培训流于形式

操作者的操作很大程度上决定着药品的生产质量,为使操作者在生产中能按照标准操作规程熟练操作,培训也是实施新版GMP的一个重要环节。有效的培训可减少因操作不当而产生的认证检查缺陷,调动员工的积极性,还可通过内部技术攻关来减少外部咨询费用,实现企业全员参与质量管理。企业应有指定的部门和人员负责培训管理工作,制订培训方案和计划,对药品生产、质量有关的所有人员进行持续的有针对性的培训,包括理论、岗位职责、实践技能方面的培训,并定期评估培训效果,避免培训流于形式。

4 结语

GMP认证不是目的,而是确保药品质量安全的一种手段。未通过认证的企业应抓住机遇,深入理解新版GMP内容的要求,全面贯彻质量风险管理和生产全过程管理的理念,加强硬件系统的建设,提高培训的针对性和有效性,早日通过新版GMP认证。已通过认证的企业应在日常生产中执行好新版GMP,最大限度地降低药品生产过程中的风险,切实提高生产管理水平和持续稳定地生产出符合要求的药品,提高原料药的国际竞争力。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.关于贯彻实施《药品生产质量管理规范(2010年修订)》的通知[EB/OL].(2011-02-25)[2014-03-20].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/59017.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理局.国家食品药品监督管理局数据查询[EB/OL].(2014-03-20).<http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/dir.html>.

我院临床药师制模式的构建与实践[△]

孟晓晖*, 胡建新#, 王 健(江西省人民医院药剂科, 南昌 330006)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3463-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.03

摘要 目的:构建临床药师制模式并评价其实施效果。方法:介绍我院运用PDCA循环理论,建立健全临床药师工作组织及制度体系、工作模式和效果评价的实施情况;并采用优劣解距离(TOPSIS)法评价我院2009—2013年开展临床药师制工作的效果。结果:通过建立实施机构和完善工作制度、确立临床药师工作模式并实施、进行质量检查和持续改进、进行效果评价的PDCA循环,我院构建起了较为完善的临床药师制模式。经对其中工作量、工作效率、工作效益、服务质量4项一级指标(分解为18个二级指标)的综合评价结果表明,临床药师参与医学/药学查房和处方点评由574次、712例次增加到1 080次、1 200例次;住院患者抗菌药物使用率由66.11%下降至45.45%;住院药品费用占总医疗费用的比例由49.69%下降至43.86%;医师/护士的接受度和满意度由13.70%/17.52%上升至61.51%/64.44%;住院患者的接受度和满意度的变化幅度最大由1.43%上升至56.97%。另经TOPSIS分析发现,2009年最优方案的接近程度(C_i)值为0.048,2010年至2012年的 C_i 值逐步增高,至2013年 C_i 值为0.945,以2013年综合评价效果为最佳。结论:通过构建临床药师制模式,有利于全面提升临床药师工作的整体水平,从而促进临床药学发展。

关键词 临床药师制;临床药师;模式建立;效果评价;PDCA循环

Construction and Application of Clinical Pharmacists System Model in Our Hospital

MENG Xiao-hui, HU Jian-xin, WANG Jian(Dept. of Pharmacy, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish clinical pharmacists system model and evaluate its effect. METHODS: PDCA theory was adopted to establish and improve work organization, institutional system, working model and effect evaluation of clinical pharmacists system in our hospital. The effect of clinical pharmacists system in our hospital during 2009—2013 was evaluated by TOPSIS. RESULTS: The relatively complete clinical pharmacists system had been established in our hospital through PDCA cycle. The comprehensive evaluation of 4 primary indexes (18 secondary indexes) as quantity of work, work efficiency, benefit of work and service quality, showed that medical/pharmaceutical ward round and prescription evaluation increased from 574 times and 712 case number to 1 080 times and 1 200 case number; the utilization ratio of antibiotics in the inpatients decreased from 66.11% to 45.45%; the proportion of hospital drug costs in total medical expenses decreased from 49.69% to 43.86%; the acceptance and satisfaction degree of doctor/nurse increased from 13.70% and 17.52% to 61.51% and 64.44%; the acceptance and satisfaction degree of inpatients increased from 1.43% to 56.97%. TOPSIS analysis showed that C_i values increased year by year from 2010 to 2012, 0.048 in 2009 and 0.945 in 2013, among which C_i value was the best in 2013. CONCLUSIONS: The construction of clinical pharmacists system is conducive to enhance the overall level of clinical pharmacists work and promote the development of clinical pharmacy effectively.

KEYWORDS Clinical pharmacists system; Clinical pharmacist; Model establishment; Effect evaluation; PDCA cycle

[3] 国家食品药品监督管理总局.2013年10月各省新修订药品GMP认证企业进度情况[EB/OL].(2013-11-26)[2014-03-20].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0896/94476.html>.

[4] 夏振华,邹立昌,顾毅骏.原料药生产的GMP问题[J].中国药业,2008,17(6):12.

△基金项目:江西省科学技术厅社会发展领域攻关科技计划项目(No.2008BB28300);江西省卫生厅科技计划项目(No.20073022)

*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0791-86895763。E-mail:mwmbad@163.com

#通信作者:主任药师。研究方向:药事管理。电话:0791-86895684。E-mail:hjx0108@163.com

[5] 卫生部.药品生产质量管理规范:2010年修订版[S].2011-01-17.

[6] 王丹.新版GMP体现了全员参与质量的理念[N].医药经济报,2011-02-16(001).

[7] 刘树林.无菌药品生产企业实施2010版GMP的策略研究[D].天津:天津大学,2011:28-29.

[8] 程旭.XX制药质量管理体系再造研究[D].兰州:兰州大学,2012:8-9.

[9] 温涛,董国明.符合新版GMP要求的质量管理体系构建[J].首都医药,2012(2):14.

(收稿日期:2014-05-05 修回日期:2014-07-14)