

口服固体制剂生产的风险监管策略研究

宋敏^{1*}, 黄泰康^{2#} (1.沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 116016; 2.国家食品药品监督管理局, 北京 100810)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0004-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.02

摘要 目的:降低口服固体制剂监管中的质量风险,保障用药安全。方法:基于质量风险管理的理念,对口服固体制剂的厂房、设施与设备,物料管理,生产过程,清洁程序,质量检验中存在的风险进行分析,从风险的角度探讨口服固体制剂生产过程中存在的主要问题,并对此提出相应的监管策略。结果与结论:存在的问题主要有硬件设施设备不完善、物料管理制度不健全、生产管理水平和质量控制体系不完善。建议通过实施落实企业的风险管理责任、鼓励企业的硬件设施改造、强化物料管理的跟踪检查、加强药品生产全过程监督、提升企业的质量控制能效、推行药品生产质量安全信用评价等措施,来加强口服固体制剂生产的风险监管,保证口服固体制剂的质量与安全。

关键词 口服固体制剂;生产;风险监管;问题;建议

Study on Risk Supervision Strategy for Oral Solid Preparation Production

SONG Min¹, HUANG Tai-kang² (1.Shenyang Pharmaceutical University, College of Business Administration, Shenyang 116016, China; 2.State Food and Drug Administration, Beijing 100810, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To decrease the quality risk of oral solid preparation supervision, and to guarantee the safety of drug use. METHODS: The potential risks of factory building, facilities and equipment, material management, manufacturing process, cleaning procedures and quality control were analyzed based on the concept of quality risk management. Major problems of oral solid preparation were summarized from the perspective of risk, and then relevant supervision strategies were put forward. RESULTS & CONCLUSIONS: Major problems are imperfect hardware facilities and equipment, imperfect material management system, low level of production management and imperfect quality control system. It is suggested to strengthen risk supervision of oral solid preparation and guarantee the quality and safety of oral solid preparation by implementing risk management responsibility of enterprises, encouraging hardware reformation, enhancing follow-up inspection of material management and whole process administration of drug manufacturers, improving quality control efficiency and carrying out credit evaluation of quality and safety of drug production.

KEY WORDS Oral solid preparation; Production; Risk supervision; Problems; Suggestions

结果,调整给药方案。

3.4.2 监测、收集药物的临床不良反应。有效的信息搜集、分析可减少药源性疾病的发生率和致死率,提高药物治疗的有效性。

3.5 开展药物经济学的研究

对用药方案、用药风险、用药效益进行评估,通过对用药的效价进行比较、分析,向临床医师推荐疗效高、费用低的药品,减轻患者负担。

4 展望

以上初步分析了我国临床药师作为医疗卫生领域新兴执业群体,在直接参与临床药物治疗工作时所面临的职业风险、所面临的机遇与挑战、已经取得的工作成果和需要去完成的工作。我们相信,随着临床药师工作的法律法规逐步建立和完善,随着临床药学工作的不断深入发展,我国临床药师必将会开辟一片崭新的工作领域,为将我国的合理用药推向更高

水平做出贡献。

参考文献

- [1] 卫生部,国家中医药管理局,总后勤部卫生部.医疗机构药事管理规定[S].2011.
- [2] 朱立勤,赵晓红,成睿珍,等.中国北方3市临床药师认知度调查[J].中国医院药学杂志,2012,32(6):463.
- [3] 王怡.台湾医院病患用药教育推行状况及启示[J].中国药房,2011,22(13):1163.
- [4] 胡晋红.临床药师手册[M].1版.上海:上海科学技术出版社,2004:2.
- [5] Ding H, Yang Y, Chen Y, *et al.* Antimicrobial usage in paediatric intensive care units in China[J]. *Acta Paediatr*, 2008,97(1):100.
- [6] 贾平,卿轶,刘辽,等.我院临床药师对临床合理用药的干预分析[J].中国药业,2010,19(13):59.
- [7] Sotoca J, Rovira M, Codina C, *et al.* Prevalence of potentially hazardous drug interactions at hospital discharge [D]. Milan:EAHP, 2011.

(收稿日期:2012-11-19 修回日期:2012-11-26)

* 主任药师,博士研究生。研究方向:药事管理。E-mail:yjj_sm@dl.gov.cn

通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:药事管理。电话:010-63192439

药品作为一种特殊的商品,其质量安全与公众健康息息相关。2010年国家食品药品监督管理局发布《药品生产质量管理规范》(GMP)修订版明确了制药企业应引入质量风险管理的机制,要求企业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,以保证产品的质量^[1]。一方面,药品生产企业应根据要求充分运用质量风险管理机制,全面评估药品生产及质量控制过程中的各种风险并进行有效地规避;另一方面,药品监管机构应基于制药企业对自身风险的识别与分析,从风险管理的角度加强对药品生产企业的监督检查,制订合理的监管策略,保证药品的安全与疗效。本文基于对口服固体制剂生产过程中的风险识别,分析了目前口服固体制剂生产过程中存在的主要问题,旨在提出相应的监管措施,以降低口服固体制剂监管的质量风险,保障用药安全。

1 口服固体制剂生产中的风险分析

1.1 厂房、设施与设备的风险分析

厂房、设施与设备的合理布局、高质量施工、规范化使用以及必要的维护是药品生产和贮存等一系列活动得以实施的基本保障。如果厂房的选址、设计或施工不合理,药品生产环境的洁净度、温湿度、通风、照明等要求就得不到保证,必将增大污染及交叉污染等风险。厂房的布局不合理或辅助区域设计不合理也容易引起药品生产过程中的交叉污染、混淆及差错。设备的选型、设计及安装同样影响着生产的正常开展及产品的质量。口服固体制剂的生产过程基本上都靠设备来实现,因此设备的性能确认极其重要。如果设备确认的过程中缺乏全面的风险评估,致使设备的性能没有得到充分的验证,就很难保证生产的顺利实施。

1.2 物料管理的风险分析

口服固体制剂生产过程中使用的物料种类繁多,如果质量标准制定不合理将使物料的质量得不到有效保证,对于物料供应商的控制和管理从某种程度上也决定了购进物料的质量。物料的贮存条件对物料质量也具有重要影响。另外,在固体制剂生产过程中,常常会同同时领用多种物料,如果标识管理不完善将增大物料混淆及差错的风险。物料库存的质量状态管理(待检、已取样、合格、不合格以及隔离状态或拒收状态)也应正确并有明确的标识,否则同样会引起物料的混淆或差错。对于使用计算机进行仓储管理的,计算机系统的故障及停机等特殊情况也是物料管理中要特别关注的风险点^[2]。

1.3 生产过程的风险分析

口服固体制剂的生产工艺过程控制和管理应贯穿于药品生命周期中,一方面要对关键工艺过程参数进行监控以确保生产工艺稳定,另一方面要对中间产品及产品的关键质量特性进行监测以调节工艺过程,实现产品预期的质量要求^[3]。以片剂生产为例,制粒中的关键工艺参数通常包括加料速度、搅拌速度、制粒时间等;干燥工序的关键工艺参数包括进气温度、干燥时间等;混合工序的关键工艺参数包括混合速度、混合时间等;压片工序的关键工艺参数包括压片速度、压片压力等;包衣工序的关键工艺参数包括进气温度、排气温度、喷液速度、包衣锅转速等。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及频率。此外,对于关键质量特性的监测有利于及时发现并有效预防由工艺可变因素引起的质量风险,实现产品质量的稳定控制。

1.4 清洁程序的风险分析

对于口服固体制剂,其生产的厂房、设备及生产用工具

等基本为多产品共用,这就加大了产品受到污染以及不同种类产品之间交叉污染的风险。对于口服固体制剂生产使用的房间、设备、工具等必须进行有效地清洁或消毒处理,以彻底消除上一批次产品尤其是药物活性成分的残留,确保下一批次生产产品的质量安全。清洁程序的设计应基于风险的原则,测试项目应根据产品的类型通过风险评估确定。除了要检测活性成分外,还必须考虑清洁剂残留以及潜在的微生物污染等因素,甚至要考虑那些难清洁并可能对后续产品造成不良影响的辅料。清洁验证的取样点选择和取样方法也要充分考虑风险,以确保清洁有效性^[4]。

1.5 质量检验的风险分析

对于口服固体制剂,产品的质量是否符合要求基本上取决于质量检验的结果,质量检验的全面性及准确性也能够真实反映产品的质量状况。如果检验内容考虑不全面、质量标准制定不合理,就无法全面反映产品的质量。从事检验人员的资质及培训等是影响检验结果准确性的因素之一。试验室仪器设备的配置是否齐全、性能是否符合要求、是否经过校验、使用是否正确等也都是检验过程中的风险控制点。试验用试剂、菌种等的来源及配制、贮存、使用等过程也直接影响着检验结果的准确性。试验室样品、文件、数据等管理对质量检验过程及检验结果同样具有重要的影响,应进行充分地风险评估和控制。

2 口服固体制剂生产过程中存在的主要问题

2.1 硬件设施设备不完善

药品的生产对厂房、设施、设备及环境都有严格的要求。与1998年版GMP的洁净级别要求相比,新版GMP对于口服固体制剂的生产环境提出了更为严格的要求。部分企业的固体制剂厂房,尤其是老厂房的设计不符合新修订GMP的标准,因此需要进行相应厂房及设施的改造。此外,目前大多数固体制剂车间的生产用设施、设备比较陈旧,以国产为主,自动化程度不高,缺乏完善的参数控制系统,部分控制功能调节效果不理想,无法通过生产设备的关键工艺参数监控保障生产工艺的稳定性。还有,检验用仪器、设备,如高效液相色谱仪、气相色谱仪、溶出仪等比较陈旧,也是影响检验结果准确性与重现性的主要原因。

2.2 物料管理制度不健全

口服固体制剂生产企业大多数同时生产几个品种,有的甚至生产几十个品种,这就使得生产用物料种类多、数量大、包装形式多样、贮存条件不一,为物料管理增加了难度。目前物料的计算机仓储管理系统及自动化立体库的应用越来越普遍,但绝大多数企业仍缺乏对计算机系统故障及停机等特殊情况的考虑,也缺少有效的应对措施。大多数固体制剂生产企业在选择原料和辅料供应商时往往只考虑一家,缺少备选供应商,一旦原有供应商出现问题就面临着变更供应商及其物料的风险。个别企业质量意识不够或疏于管理造成随意变更,对药品质量产生了潜在风险。

2.3 生产管理有待提升

虽然口服固体制剂的生产历史较长,但国内绝大多数生产企业仍停留在生产可实现、质量标准可符合的阶段;尚不能在企业内部建立起完善的生产工艺过程监控体系,对于关键工艺参数及关键质量属性的识别与控制不够,也未能建立起相应的趋势分析,无法为药品质量的改进提供动力。此外,生产企业的验证管理水平也是企业深入理解产品及工艺的一个主要因素。目前大多数企业对于工艺验证、清洁验证、设备确认、计算机系统验证等与产品或工艺直接相关的验证理解不

深入,验证内容制定不全面,验证结果不能指导生产,因此也就很难有效地控制生产过程中的污染及交叉污染等风险,间接影响了最终产品的质量与安全。

2.4 质量控制体系尚需完善

固体制剂由于采用口服方式给药,国家规定的质量标准比较宽泛,虽然不同厂家、不同批次的同种药品均符合国家规定的质量标准,但各药品之间的内在质量差异很大。此外,生产企业对试验室检验人员、仪器设施、试验方法及操作规范等的重视程度也需要提高。应注重增强检验人员的质量意识,规范检验操作,配备必需的检验仪器设备并定期进行确认和维护,以降低人员流动、操作不规范、仪器性能达不到要求等因素对检验结果的影响。以此同时,部分生产企业尚不能制订比法规标准更为严格的企业内控标准,未能建立起关键指标的质量趋势分析,这也是限制产品质量改进的主要原因。

3 对口服固体制剂生产的风险监管策略

从药品监管的角度,口服固体制剂生产中的风险点必然是相应的监管重点。药品监管机构可以从以下几方面加强对口服固体制剂生产企业的监督检查,帮助企业增强质量风险意识与风险管理应用能力,保证药品的质量安全。

3.1 落实企业的风险管理责任

药品的质量要靠良好的生产过程控制及完善的质量管理体系来实现,因此对于药品质量的监管首先要靠企业自身提升质量意识、规范生产行为。药品生产企业对保障药品质量安全负有直接的责任。药品监管机构应加强与企业间的沟通,加深对企业了解,通过政策的宣传贯彻及监管策略的实施,提高企业对药品质量的重视程度,帮助企业及时发现并深入分析药品生产过程中的质量风险,提高企业对风险的预防及控制能力,将药品的质量问题消除在萌芽状态。同时应进一步明确企业法定负责人与“质量授权人”的风险责任,依法实行责任追究,促使企业各级管理人员切实承担起应当而必须承担的责任。

3.2 鼓励企业的硬件设施改造

新版GMP的实施为口服固体制剂生产企业的生产环境及设施提出了更高的要求。为了满足新版GMP的要求,药品监管机构应鼓励生产企业尽快进行厂房、设施及设备等方面的合理升级改造。为了最大限度地降低设计阶段可能影响药品质量的风险,药品生产企业在新建或改、扩建项目实施的过程中应时刻关注GMP的要点,基于质量风险的原则,通过对GMP要点的审核和评估,保证厂房、设施及设备从设计、施工到投入使用的全过程受控,以满足新版GMP的要求和预期的生产及质量要求。在这一过程中,药品监管机构的适当引导十分重要。

3.3 强化物料管理的跟踪检查

口服固体制剂生产企业的物料种类繁多,管理的水平在一定程度上决定了企业对于混淆、差错等风险的控制能力,也直接关系到最终产品的质量。为了保证药品的质量,药品监管机构有必要从药品生产的源头加强监督管理。在日常的监管中,应特别关注药品生产企业对物料的管理情况,规范物料的供应商管理、采购、验收、取样、检验、放行、领用等一系列过程,同时要求企业必须采取有效的控制措施防范物料源头的质量风险。对于特殊物料,如高活性物料、青霉素类、麻醉药品、剧毒品等管理也要严格遵循相关法规的要求,防范质量及安全事故的发生。

3.4 加强药品生产全过程监督

药品的生产过程是保证药品质量的重要环节。通过对口服固体制剂生产过程的风险分析可知,关键工艺参数的监控

及关键质量属性的监测对于生产过程控制及产品质量保证具有重要的意义。但国内大多数制药企业还未能达到较高的控制水平,因此应为企业多提供学习和借鉴国际制药企业经验的机会。药品生产企业对于验证的理解以及验证的整体水平提升也十分重要。口服固体制剂生产的全过程是否受控也就成为药品监管机构实施监管的重点。药品监管机构可以从质量风险的角度出发,与生产企业共同探讨固体制剂生产过程中存在的主要问题及风险点,向企业建议解决的途径。通过对药品生产企业进行风险等级划分,确定监管的重点,可以有针对性地指导药品监管工作。

3.5 提升企业的质量控制能效

目前国家对口服固体制剂药品实行抽检制度,虽然在一定程度上为上市流通药品的质量提供了保障,但仍然无法满足药品持续稳定、质量均一的高层次要求。药品生产企业必须配备足够的实验室资源,包括人员、设施、设备、仪器等,以满足药品质量控制的基本要求。有些企业出于成本的角度考虑经常忽视质量控制实验室的资源配置,部分检验项目不具备检定能力,加大了药品的质量风险。因此,对于实验室资源及检验能力的监督检查是保证药品质量的一个有效手段。药品监管机构在要求企业对药品进行全面地检验与控制的同时,也需要鼓励药品生产企业建立严格的内控标准,并逐步对关键指标进行质量趋势分析,为产品质量的改进提供支持和动力。

3.6 推行药品生产质量安全信用评价

口服固体制剂的市场需求量大、涉及面广、持续服用时间长,其质量的稳定性和可靠性要求并不低于注射剂。“毒胶囊”事件的发生充分证明了其风险之所在。正因为上述特点,企业也极易忽略质量安全风险。对此必须在强化企业管理主体责任的同时,修订完善药品生产质量安全信用评价体系。该体系应公开企业生产药品的质量抽检水平、日常监管及行政处罚等具体情况;企业和监管部门应据实提供信息;相关部门(或组织)应实行科学公正评价,并将评价结果定期公布。以此促使企业稳健地完善化解风险制度,落实管理责任,形成长效机制^[9]。

4 结论

综上所述,对于药品生产企业,有效的质量风险管理能够在保障药品质量的同时,向药品管理部门证明企业的质量意识与风险处理能力;而对于药品监管机构的拓展,质量风险管理的充分利用能够使监管策略更全面、更合理,同时有助于监管的深入和广泛开展。口服固体制剂的质量安全与公众的健康利益密切相关,基于风险的原则对口服固体制剂的生产进行有效的监管,对保障人民群众用药安全具有重要的意义。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.药品生产质量管理规范[S].卫生部令第79号,2010.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心.欧盟药品GMP指南:计算机系统[M].北京:中国医药科技出版社,2008:166.
- [3] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心.质量管理体系[M].北京:中国医药科技出版社,2011:1.
- [4] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司与药品认证管理中心.药品生产验证指南[M].北京:化学工业出版社,2003:322.
- [5] 陈易新.对实施药品风险管理的思考[J].中国药房,2010,21(2):97.

(收稿日期:2012-09-24 修回日期:2012-10-28)