

浅谈药品生产现场管理和质量监控

随着人们对用药安全的要求不断提高,国家药监部门也在不断加大对药企的监管力度——为适应医药行业的快速发展,企业做好生产现场管理和质量监控尤为关键。本文结合药品生产相关法规要求与 5S 管理理念,阐述药品生产现场管理和质量监控,为药企的药品生产质量管理体系合理运行提供建议和参考。

文 / 张宝月 刘小敏

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录:
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码: 210612

药品生产现场管理和质量监控是药品生产活动中的一项重要管理内容,生产现场管理和质量监控的目的在于既要提高效率又要符合 GMP 的要求,也就是既要保证质量又要提高产量。

本文所述的现场管理与质量监控,主要指质量监控所涉及的现场管理,其核心理念为:在符合 GMP 要求基础上融合 5S 管理理念。5S 管理源自日本,基本内容为整理、整顿、清扫、清洁、素养五项,是指在生产现场中对人员、机器、材料、方法、环境五大生产要素进行有效管理^[1]。

1 GMP 要求下的现场管理

药品生产相关法规中 2010 版 GMP 第一章(总则)第三条规定:本规范作为质量管理体系的一部分,是药品生产管理和质量控制

的基本要求,旨在最大限度地降低药品生产过程中的污染、交叉污染以及混淆、差错等风险,确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品^[2]。

强化现场管理,是执行 GMP 的具体体现。现场管理目标:现场整洁、有序;标识完整、清晰;记录填写真实、完整、准确、及时;操作符合 SOP。现场管理主要包括人员管理、卫生管理、物料控制以及标识管理。

1.1 人员管理

人员管理应满足以下要求:

(1) 岗位人员应对 SOP 熟悉并掌握其相关技能。

(2) 批生产记录、设备运行记录以及其他相关的辅助记录应做到及时、真实、完整、准确填写。

1.2 卫生管理

卫生管理应满足以下要求:

(1) 洁具管理应分类、整洁。

(2) 工衣清洗应按时、区分。

(3) 更衣要求应执行标准更衣程序。

(4) 生产清洁、消毒应按规定执行并有相应记录,消毒剂的选择和定期轮换。

1.3 物料控制

物料控制应满足以下要求:

(1) 状态标识明确、信息完整。

(2) 卡、账、数量与实物一致。

(3) 放行控制明确,质量监督员参与把控。

(4) 特殊物料管理(不合格物料、返回产品、样品等)有规定区域,做好隔离、标识并有相应记录。

(5) 储存条件应符合物料和产品储存要求,并有完整记录。

1.4 标识管理

标识管理应满足以下要求:

(1) 文件和记录应有有效版本控制标识。

(2) 设备应有状态标识,如完好、运行、待修或停用。

(3) 各种容器应有清洁和有效期限标识。

(4) 生产区域应有清洁和使用情况标识。

本文作者均就职于广东大翔制药有限公司。

(5) 各生产工序应有生产状态标识。

(6) 公共系统和生产区域的系统应有平面图, 以及相应管道应有介质名称和流向标识。

(7) 各类型的计量器具应有计量合格信息和有效期限标识。

(8) 建筑物及房间等设施应有编号管理。

2 生产现场的常见缺陷条款

质量问题的发生, 往往是因为管理上存在漏洞, 体现在全面执行 GMP 不力, 管理制度没落实, 层层把关不严, 执行标准不够^[3]。在生产现场会出现各种各样的缺陷条款。本文所提及的条款类型, 包括涉及数据可靠性的条款, 归纳为生产管理、物料与产品管理以及质量体系三大类型, 将在各类型中简述部分常见的缺陷条款。

2.1 生产管理

(1) 生产过程出现提前填写记录、未同步填写记录、未如实填写记录、记录填写方式不规范、缺乏相关记录等。如某企业检查缺陷: 生产现场未见有设备使用记录, 资料检查时未能提供记录^[4]。用于培养基灭菌的立式蒸汽灭菌柜挑战性测试条件是 121℃、30 min, 实际培养基灭菌参数为 121℃、20 min, 并且未对灭菌段时间进行记录^[4]。某颗粒产品批生产记录(批号 20180605)称量有效数字不规范, 生产车间一些记录随意修改, 没有签名^[4]。

(2) 生产现场无相关标识或标识不清晰明确, 相关信息未及时对应实际状态。如某企业的检查缺陷: 外用车间的洁净服和洁具间悬挂的洁具均无清洁状态标识^[4]。H 栋醇沉罐设备状态牌没有标明品名^[4]。

(3) 灭菌补充瓶/袋、生产模具存放未按要求上锁管理。如某企业的检查缺陷: 模具存放没有上锁管理, 无使用台账^[4]。

(4) 消毒剂未严格按照规定管理, 配制过程未有相关记录, 未按规定有效期或过期使用, 消毒剂种类单一。如某企业的检查缺陷: W010 洁具间消毒记录显示 2017 年 8 月消毒, 无其他消毒记录, 存放的新洁尔灭有效期至 2016 年 5 月 24 日, 75% 乙醇无有效期^[4]。

(5) 称量工序电子称摆放不平稳, 现场未摆放校准砝码, 砝码保存不规范。如某企业的检查缺陷: 软胶囊生产车间用标准砝码(编号 444)有效期至 2018 年 6 月 18 日, 已过期; 仓库用 1 kg/5 kg 标准砝码对电子称进行校准, 该标准砝码未有标识, 有效期不明确, 保存不规范^[4]。外用车间复称室放置电子称(SCR-G-D011)的台面易摇晃, 不平稳, 现场未放置校准砝码^[4]。

(6) 洁净区关键区域未按规定进行相关环境监测, 日常环境监测指标出现异常, 未进行偏差调查。

(7) 生产过程检测指标出现异常数据时未进行偏差调查, 直接进行到下一工序操作。

(8) 生产现场未放置指导性文件和记录。

(9) 生产现场环境卫生出现脏、乱、差现象未及时清理。

2.2 物料与产品管理

(1) 仓储区域未进行温湿度监控, 未有防虫防鼠设施。如某企业检查的缺陷: 药材仓 C 区没有温湿度监控^[4]。

(2) 物料入库或发放过程未有复核人复核, 未登记物料接收、发放台账。如某企业检查的缺陷: 生

草乌 YPA8A000 货位卡中, 收发人只有一人, 未执行双人发放^[4]。企业未能提供辅料的接收、发放台账^[4]。

(3) 入库后的物料未有状态标识, 取样后未及时粘贴取样标签。如某企业的检查缺陷: 2018 年 5 月入库的 280 件货物为待验状态, 但没有反映出应取样, 包装上没有取样标签^[4]。

(4) 物料未按区域分类摆放, 未有对应货位卡, 货位卡信息与实物数量不相符, 货位卡填写不规范。如某企业的检查缺陷: 物料管理混乱, 库存物料没有货物卡, 对进出数量没有进行记录^[4]。

(5) 文字包材储存未按要求双人双锁专人管理。如某企业的检查缺陷: 包材库和标签库的物料领用无相应的记录, 只在入口处悬挂的笔记本上简单记录规格、数量等信息, 无物料去向记录; 车间标签中转仓管理不完善, 标签柜未上锁管理, 无专人管理, 无标签领用记录^[4]。

(6) 生产剩余物料进行退回, 仓库未做好标签标识, 包装不符合要求。

(7) 特殊物料(不合格物料、退货物料)未隔离摆放。

(8) 退货产品未按规定放置退货库。

(9) 到复验期的物料未按规定进行复验, 直接投入生产使用。

2.3 质量体系

(1) 公司无培训计划, 人员培训档案不完善。如某企业的检查缺陷: 抽查个别人员培训档案, 仅有签到表, 无培训内容^[4]。

(2) 转岗人员未进行相应的转岗培训及考核。

(3) 企业质量保证和质量控制人员配备不足。

(4) 批生产记录设计不规范。如某企业的检查缺陷：批生产指令上只有编写人和复核人签名栏，没有下达人或签发人签名栏^[4]。

(5) 未严格按照要求进行供应商审批。如某企业检查缺陷：某款浸膏粉产品供应商备案信息未显示在《年度供应商综合审查表》，该表有同意继续作为供应商的结论，无授权人批准签名^[4]。

(6) 验证方案中验证内容不合理。如某企业的检查缺陷：仓库非无菌取样间臭氧消毒效果验证方案不合理，未对臭氧有效浓度等指标进行确认^[4]。

(7) 出现偏差时未进行偏差处理程序，执行偏差流程时偏差调查不彻底情况下匆忙关闭偏差。

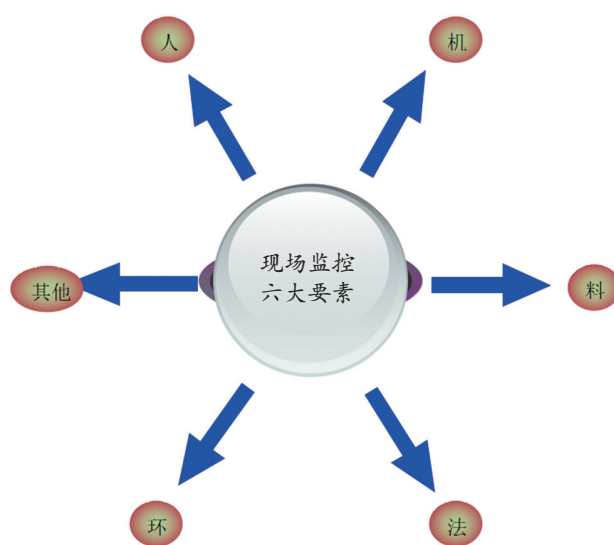
(8) 产品的年度质量回顾分析不合理。如某企业检查缺陷：企业 2017 年对鹿茸的质量回顾随机抽取 4 个批次，对红参的质量回顾随机抽取 3 个批次，未对该年度内生产该产品的所有批次进行质量分析^[4]。

3 融合 5S 理念的现场质量监控

提升药品质量有助于提高企业在市场竞争中的生存能力。药品生产企业在经营过程中，应建立健全相应的药品生产检查制度，这既为企业生产加工的每一个环节提供参考的标准，也为药品生产技术和药品生产管理提供保障。因此，为进一步提高对药品生产企业的质量管理监督水平，必须要积极采取有效的措施^[5]。现对融合 5S 管理理念的现场质量监控手段进行分析。

3.1 药品生产现场质量监控范围

药品生产现场质量监控范围



现场监控六大要素

分为六大要素：人、机、料、法、环、其他。（如图所示）

3.2 现场监控方式

现场监控方式分为以下几种：

(1) 询问相关人员，了解相应职责与 GMP 执行情况。

(2) 现场查看生产现场（如物料、标识等）、物料存放、卫生清洁。

(3) 查阅文件和记录，检查相关程序规定及记录填写情况。

3.3 质量监控内容和措施

3.3.1 人

人：指直接或间接影响产品质量的人，包括生产操作人员、车间管理人员、监控人员、检验人员。监控内容包括：

(1) 技能：人员上岗前应接受培训，应具备单独操作能力。

(2) 资质：人员应能适应环境，能了解方法。

(3) 培训：人员应接受入职培训和持续培训，并熟悉 SOP。

(4) 每个人员承担的职责不能过多。

(5) 个人卫生、着装应符合要求。

(6) 生产人员应及时正确填

写批记录以及其他记录，记录内容与现场内容一致，生产操作过程和参数控制应符合工艺规程。

(7) 称量、配料、投料均应有独立复核人复核，物料标签及时填写、黏贴，能正确指示物料信息，数量正确。

(8) 对生产现场、环境、物料、生产设备、工艺参数、人员操作、产品质量关键控制点等进行监控。

(9) 应及时准确、真实填写记录。

(10) 外来人员进入控制区域应经培训与审批。

(11) 人员不应出现会处理而没有处理情况。

监控措施：查阅人员档案、培训资料、记录以及现场检查。

3.3.2 机

机：指生产检验中所使用的设备、仪器等辅助用具。监控内容包括：

(1) 设备使用应经验证确认并在验证有效期内。

(2) 应制定设备的预防维护计划和操作并有记录。

(3) 设备操作人应能正确使用设备。

(4) 对需要校准的仪器设备应定期校准, 计量管理应有专人管理, 校准的机构应有资质。

监控措施: 检查设备档案, 检查文件中预防维护计划的相关规定和实际记录应相符, 检查设备使用记录, 检查设备验证资料, 检查仪器的校准记录和校准证书及现场检查。

3.3.3 料

料: 指原辅料、包材材料和工艺用水。监控内容包括:

(1) 来料厂家应为经批准的合格供应商。

(2) 使用的物料应已批准放行。

(3) 物料称取应符合工艺规定的处方量。

(4) 工艺用水应定期检测, 水系统应按规定周期清洗消毒。

(5) 储存期间应符合物料储存条件。

(6) 物料状态标识应明确、信息应完整, 卡、账应与实物数量一致。

监控措施: 检查合格供应商目录及现场检查。

3.3.4 法

法: 指质量管理文件体系。监控内容包括:

(1) 检查文件体系应符合 GMP 法规和相关法律法规。

(2) 检查文件体系描述应清晰易懂。

(3) 文件体系应贯穿药品生产销售全过程。

监控措施: 检查相应文件。

3.3.5 环

环: 指一般区和洁净区。监控内容包括:

(1) 清洁效期内环境不应出现超标指标。

(2) 光度、温度、湿度、压差、

微生物等应符合工艺要求。

(3) 生产环境应安全有序。

(4) 卫生管理: 洁具应分类、整洁管理, 工衣应按时、区分清洗, 更衣应按标准更衣程序执行, 生产清洁、消毒应按规定执行并有相应记录, 消毒剂应定期轮换。

监控措施: 检查环境监测记录及现场检查。

3.3.6 其他

其他: 指标识管理、偏差、变更、验证。监控内容包括:

(1) 标识管理: 文件、记录应能有效进行版本控制、设备状态标识应明确, 各种容器具、生产区域清洁状态标识应明确, 公用系统管道标识应标明内容物及流向。

(2) 偏差与变更: 所有的偏差、变更应得到有效解决, 关闭均得到质量管理部的审核与批准。

(3) 验证: 所有与产品质量有关的验证均能有效实现并在验证有效期内。

监控措施: 检查偏差和变更记录与台账, 检查验证文件以及现场检查。

3.4 现场监控的时机与重点

3.4.1 生产前

生产前检查确认生产现场是否已按标准清洁程序进行了清洁, 任何部位都不允许有与即将生产的产品无关的物料; 生产环境应符合生产工艺要求; 生产所使用的原辅料、半成品、包装材料等, 其种类和数量应符合生产工艺要求; 关键工艺参数设置应符合生产工艺文件规定; 生产相应文件应摆放至现场且便于查阅。

3.4.2 生产期间

生产过程中应定期对生产现场、环境、物料、生产设备及工艺参数设置进行再确认, 以确保以上生产条件始终符合生产工艺

要求; 定期对所生产的产品质量特性进行检查和监控, 检查结果应符合过程控制标准及产品质量标准, 对于一些不稳定的质量因素应对其波动情况进行监控, 以确保工序始终处于稳定状态。

3.4.3 生产后

生产结束后应按标准清洁程序对生产现场及设备及时进行清洁, 剩余物料及废弃物料按规定移出生产现场; 对所使用的原辅料、中间产品、包装材料进行物料平衡核算, 平衡结果应符合规定要求。

4 结束语

药品生产企业只有建立一套健全的药品生产质量管理体系并严格执行, 才能对所生产的药品做到心中有数, 让每一批药品合格投放到市场, 服务于广大人民群众。新版 GMP 体现在全员参与的质量理念, 即企业当中的所有人员都应参与到生产质量管理工作中。在公司内部推行全过程、全指标的生产质量管理规范, 辅之以科学的管理方法, 有助于确保生产质量管理工作的科学性、规范性和实用性。药品生产企业应始终坚持不懈地去改进生产质量管理体系, 不断提高产品质量, 提高用户的满意度。

【参考文献】

- [1] 徐姆安. 浅探 5S 在药品 GMP 缺陷整改中的应用 [D]. 华东理工大学, 2017.
- [2] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范. 2010 年修订版.
- [3] 金晓东. 浅谈 GMP 思想在药品生产管理中的应用 [J]. 化工管理, 2018.
- [4] 广州市食品药品监督管理局. 广州市 2018 年药品 GMP 跟踪检查缺陷条款分类分析汇编, 2018.
- [5] 刘文刚. 药品生产环节质量监管研究 [D]. 西南交通大学, 2016.