

药包材生产质量管理的进阶策略

张新 郭永学

沈阳药科大学制药工程学院

摘要: 本文围绕药包材生产质量管理的提升,基于《药包材 GMP 2025》要求,从质量管理体系、机构与人员、厂房与设施、设备管理、物料与产品控制、确认与验证、生产管理、质量控制实验室和质量保证、数据完整性管理等十个关键领域展开深入分析。文章指出,当前药包材企业普遍存在质量管理体系不完善、人员培训不足、设备老化、物料管理不规范、验证过程不全面等问题,对药品安全性构成潜在威胁。为此,本文提出了一系列改进建议,包括健全质量管理体系、优化组织架构、加强洁净区控制、完善设备与模具管理、强化供应商管理、规范生产记录、完善实验室制度、加强偏差与变更管理等。同时,强调企业需将风险管理嵌入关键流程,强化数据完整性(Data Integrity),并通过持续改进机制提升质量管理水平。这些措施旨在帮助企业解决现存问题,满足法规要求,保障药品质量安全,为企业的可持续发展奠定基础。

关键词: 药包材 GMP; 质量风险管理; 质量管理体系; 持续改进

0 前言

药品包装材料(药包材)在药品的生产、储存、运输和使用过程中发挥着不可替代的作用。药品包装材料不仅是药品的“外衣”,更是质量控制的延伸。然而,当前药包材企业在质量管理方面仍存在诸多问题,如质量管理体系不完善、质量管理人员职责弱化、变更管理风险评估不充分等。这些问题严重影响了药品的质量安全。本文结合 CFDI 药包材 GMP 的相关要求,从质量管理体系、机构与人员、厂房与设施、设备管理、物料与产品控制、确认与验证、生产管理、质量控制实验室以及质量保证、数据完整性等十个方面,提出了一系列质量管理 and 风险控制的改进建议,旨在帮助药包材企业提升质量管理水平,确保药品安全的“最后一公里”得到保障。

1 质量管理方面

药品包装材料质量管理体系确保药品包装材料能充分保护药品免受外界环境影响,保护药品质量与稳定性,确保用药安全性与有效性。同时,它确保符合法规要求,降低企业风险与不良质量成本,提升市场竞争力。

1.1 常见问题

药品包装质量管理的常见问题:

- 体系不健全,执行不到位,导致产品质量难以保证;
- 自检与管理评审不足,未充分记录自检中发现的问题及纠正措施,相关工作流于形式,没有落到实处;

● 风险管理不完善,风险评估缺乏科学依据,未覆盖全生命周期(如供应商变更、工艺变更后的风险管控等)。

1.2 改善建议

药品包装质量管理的改善建议:

- 健全质量体系:以《药包材 GMP 2025》为依据,建立健全质量管理体系文件,明确各部门和人员的职责,建立健全体系文件,并进行充分培训,建立监督机制,确保质量体系的有效运行;

● 加强自检与管理评审:每年至少进行一次全面自检,形成闭环管理(发现问题→整改→跟踪落实)。管理评审需包含质量趋势分析(如偏差、投诉数据),及时发现和纠正体系运行中的问题,持续改进质量管理体系;

● 完善风险管理:建立基于 ICH Q9 (R1) 的质量风险管理流程,对药包材生产过程中的偏差、变更、投诉与召回、确认与验证、影响产品质量的外包服务等进行风险评估。

2 机构与人员方面

药品包装材料生产企业的组织与机构人员管理至关重要,它确保生产流程规范、质量控制严格,从而保障包装材料的安全性和一致性。通过明确职责、系统培训强化监督,能够提升员工的专业素质,降低人为失误,确保产品符合法规要求和市场标准。

2.1 常见问题

组织与机构人员管理面临的问题:

- 质量管理部门独立性不足,质量部门的书面汇报层级与实际汇报情况

作者简介:张新为沈阳药科大学顾问教授;郭永学为沈阳药科大学制药工程学院副院长。

不同,影响决策独立性;

- 培训针对性不足,不能满足岗位操作需求,洁净区人员微生物培训未覆盖实际操作风险(如更衣程序、手消毒);

- 未建立人员健康档案,直接接触药品生产的人员健康档案不齐全或缺失。

2.2 改善建议

组织与机构人员管理的改善建议:

- 企业高层管理人员必须确保质量部门独立运行,生产和质量负责人需满足专业背景和经验要求。明确质量管理部门独立权限,确保质量负责人直接向企业负责人汇报。明确关键人员的资质要求,确保其具备相应的专业知识和实践经验;

- 完善培训体系:企业应建立完善的培训体系,定期对员工进行专业技术知识、操作规程、卫生知识、相关法律法规等方面的培训,提高员工的质量意识和操作技能。培训内容应具有针对性,并与岗位的要求相适应。增加人员卫生管理方面的实操考核;

- 建立人员健康档案:加强健康检查和卫生管理,防止人员健康问题对产品质量造成影响。

3 厂房与设施方面

药品包装材料生产企业的厂房与设施管理是确保生产环境符合洁净度、温湿度等关键要求的基础,直接影响产品质量和安全性。通过规范厂房与设施维护、优化生产布局和严格环境监控,能够有效防止污染、交叉污染和差错,保障包装材料的稳定性和合规性。

3.1 常见问题

厂房与设施管理方面的常见问题:

- 洁净区设计不合理,维护不到位,影响产品质量;

- 压差监控控制不足,压差超标不能及时发现,对产品的洁净度造成潜在风险;

- 防虫鼠设施控制不足,没有能有效防止昆虫或其他动物进入。

3.2 改善建议

厂房与设施管理方面的改善建议:

- 优化洁净区设计:厂房设计需适应 GMP 的高标准要求,确保生产环境的洁净度和可控性。同时,加强对厂房与设施的维护管理,定期进行检查和保养,确保其处于良好的运行状态;

- 药包材生产过程中的空气净化系统需保持洁净区与非洁净区的压差梯度,确保洁净区与非洁净区之间压差梯度符合要求(不低于 10 Pa),以有效防止交叉污染;

- 增加必要的防虫鼠设施,从硬件改进,日常监管两方面入手,对虫害控制进行系统化管理,有效防止昆虫或其它动物进入。

4 设备管理方面

药品包装材料生产企业的设备管理是确保生产高效、稳定运行的关键,直接影响产品质量和一致性。通过定期维护、校准和监控设备性能,能够减少故障率、防止污染,并确保生产过程符合法规和标准要求。

4.1 常见问题

设备管理方面存在的常见问题:

- 设备没有进行确认或确认文件不规范,仪器仪表没有定期校准,关键设备和检验仪器没有使用日志,设备维护不及时、设备保养不到位等;

- 模具管理没有制度化,模具使用没有可追溯性,没有定期评估是否需要更换;

- 计算机化系统或者其他复杂设备的管理中,没有进行必要的确认和验证,对控制程序的修改未管控或不可追溯。

4.2 改善建议

针对设备管理方面的改善建议:

- 建立设备的生命周期管理:建立从设备 URS 开始,到确认与验证,设备使用、清洁、维护和维修规程,确保设备的正常运行。设备需进行确认

和定期校准,设备材料需防腐蚀且不影响物料质量;

- 完善模具生命周期管理:模具应当进行编号管理。企业应当对模具的使用状态实施监控,并结合模具材质的特点与工艺要求,建立其使用寿命与更换周期管理。建立模具档案(采购→使用→报废);

- 使用计算机化系统或者其他复杂设备时,应建议管理规程,经风险评估确定对计算机化系统进行验证的程度。进行必要的确认与验证工作,建立定期检查、校准设备的规程;有保留程序和记录的备份系统;只有被授权人员才能修改控制程序,程序的修改应当通过验证并有记录。

5 物料与产品控制方面

药品包装材料生产企业的物料与产品控制是确保原材料和成品质量符合标准的关键环节。通过严格筛选、标识和追溯物料,能够防止污染和混淆,保障产品的一致性和安全性,同时满足法规和客户要求。

5.1 常见问题

物料与产品控制方面的常见问题:

- 物料验收不严格,批号管理不规范,物料状态标识不清楚,物料放行存在未经授权使用的情况;

- 供应商管理流程不健全,未按规定的周期对关键物料供应商进行质量评估或审核;

- 物料储存管理不规范,对温度、湿度或其他条件有特殊要求的物料、半成品和成品,没有按规定条件贮存;

- 不合格物料的处理,没有基于风险的管控,质量管理部门没有充分的行使管理权限。

5.2 改善建议

针对物料与产品控制的改善建议:

- 加强仓库现场管理:建立完善的物料接收和产品入库管理规程,严格检查物料的质量和供应商的资质。企

业应建立物料和产品的检验状态管理系统，明确待验、合格、不合格物料和产品的存放要求和标识，防止不合格品进入生产工序或放行；

- 生产所用物料供应商（生产企业、经销商）应当具备合法资质。企业应当建立物料供应商评估和批准的操作规程，明确供应商的资质、选择的原则、质量评估方式、评估标准、物料供应商批准的程序；

- 对于有特殊贮存要求的物料和产品，应按照规定条件进行贮存，并定期进行检查和监测；

- 不合格的物料、半成品、成品的返工或者再加工应当经质量管理负责人批准，并有记录。经过返工或再加工的产品，不得与其他批次产品进行混合。

6 确认与验证方面

药品包装材料生产企业的确认与验证工作是确保生产工艺、设备和系统持续稳定运行并符合质量标准的关键。通过系统性的验证，能够证明生产过程的可控性和可靠性，确保产品始终满足法规要求和客户期望，降低质量风险。

6.1 常见问题

确认与验证工作方面的常见问题：

- 验证计划不完善或执行不到位，验证范围不全面，验证过程中的数据记录不完整；

- 再验证周期不明确或未执行，未基于风险制定再验证计划（如变更原料后未再验证）。未根据风险评估确定再验证频率，导致验证状态失控，无法确保设备和工艺的持续稳定性；

- 验证过程中的偏差处理不规范，未及时进行调查和处理，缺乏完整的偏差调查记录和纠正措施，导致验证结果的可靠性存疑。

6.2 改善建议

针对确认与验证的改善建议：

- 建立健全验证管理规范，建立确认与验证的文件和记录，包括厂房、

设施、设备的调试和确认；工艺验证；清洁验证等；

- 厂房、设施、关键生产设备和关键检验仪器应当经过确认，应当采用经过验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验。首次生产、场地搬迁或发生影响产品质量的变更等应当进行确认或验证。验证状态未发生重大变化，可进行回顾分析，以满足再确认或者再验证的要求；

- 加强验证过程中的数据管理，确保数据完整、真实、可追溯；对验证过程中的偏差进行记录和分析，评估其对验证结果的影响；采取有效的纠正措施，确保偏差得到妥善处理。

7 生产管理方面

药品包装材料生产企业的生产管理是确保生产过程高效、规范运行的核心，直接影响产品质量和交付能力。通过严格的生产计划、流程控制和实时监控，能够减少偏差、提高效率，并确保产品符合质量标准和法规要求。

7.1 常见问题

生产管理方面的常见问题：

- 生产过程中的污染与交叉污染风险：生产区域划分不合理，物料传递未严格执行清洁消毒程序，导致污染或交叉污染风险增加。生产结束后的清场操作，不能有效控制风险；

- 生产过程控制不足：没有充分评估对产品质量有关键影响的因素，中间检验或者生产过程工艺参数控制的方法和手段不充分，质量稳定性差；

- 生产记录不完整或不规范：生产记录填写不及时、不完整，批生产记录中关键信息（如物料批号、设备编号、操作人员签名等）缺失，记录更改未按规范操作，导致追溯困难；

- 工艺用水，包括注射用水和纯化水的管理，相对比较薄弱，缺乏系统化知识和管理。

7.2 改善建议

针对生产管理的改善建议：

- 降低生产过程中的污染风险：优化厂房布局，便于生产操作；加强物料传递管理，进入洁净区的物料应当通过缓冲间（或者其他缓冲设施）进入，并对物料包装的表面进行清洁。建立清场管理规程。每次生产结束后应当进行清场，确保设备和工作场所没有遗留与本次生产有关、可能影响后续生产的物料、模具、产品和文件。下次生产开始前，应当对上次清场情况进行确认；

- 加强生产过程控制：对生产过程中影响产品质量的各个因素的控制，可采用中间检验或者生产过程工艺参数控制的方法，确保产品质量满足标准要求；

- 规范生产记录管理：建立完善的批生产记录模板，明确记录内容和填写要求，确保记录完整、清晰、可追溯；加强对生产人员的培训，使其熟悉记录填写规范，确保记录的真实性和准确性；

- 药包材在无菌条件下生产的特殊要求，包括清洁区的监测、清洗用水的质量标准等。例如，用于无菌制剂的药包材需使用注射用水清洗，用于非无菌制剂的则需符合中国药典纯化水要求。企业应增加对注射用水和纯化水的质量控制要求、验证管理的相关知识。

8 质量控制实验室管理

药品包装材料生产企业的质量控制实验室是确保产品符合质量标准和法规要求的关键环节。通过严格的检测和分析，能够及时发现并解决潜在质量问题，保障产品的安全性、稳定性和一致性，满足客户和监管机构的期望。

8.1 常见问题

质量控制实验室管理的常见问题：

- 资源配置不足：质量控制实验室存在设备不完善、人员不足、检验操作不规范、检验人员能力不足等问题；

- 实验室制度不健全：未建立充分有效的实验室管理体系，如取样、检验、复核等流程不详细，指导性和实操性差；

- OOS 调查不彻底，没有核实根本原因，或直接用复测替代原结果；

- 没有与受托检验机构签订相应检验质量协议，委托检验把关不严。

8.2 改善建议

质量控制实验室管理的改善建议：

- 加强资源配置：强化质量控制实验室的建设，配备足够的人员和设备，确保检验工作的顺利开展；

- 完善实验室制度：企业应建立良好的取样、检验和复核规程，保证检验结果的准确性和可靠性。定期备份电子数据以防篡改；

- 建立检验结果超标调查的操作规程：采用 5Why、鱼骨图等方法，进行根本原因调查，任何检验结果超标都应当按照操作规程进行完整的调查并有记录。

- 严格按照委托检验的相关要求，与受托检验机构签订相应检验质量协议，确保检验结果的可靠性。

9 质量保证管理

药品包装材料生产企业的质量保证（QA）工作是确保整个生产流程符合质量标准和法规要求的关键。通过系统化的监督、审核和改进，QA 能够有效预防和纠正质量问题，持续改进质量管理体系，提升客户信任和合规性。

9.1 常见问题

质量保证管理方面的常见问题：

- 偏差与变更管理不足：没有充分识别和记录偏差，偏差重复出现；变更管理风险评估与管控不足；

- 产品发运与召回管理不规范：发运记录不完整、召回管理不规范；

- 合同管理不完善：合同管理方面存在不规范、质量协议不完善，与药品上市持有人沟通不畅等问题。

9.2 改善建议

质量保证管理方面的改善建议：

- 加强偏差与变更管理：建立偏差管理规程，及时进行调查和处理，采

取纠正和预防措施，防止问题的再次发生。建立变更管理体系，根据风险确定药包材生产过程中变更的类别，开展相应研究，由质量管理部门批准后方可实施，并更新药审中心原辅包登记平台信息，及时告知药品上市许可持有人。对于可能影响药包材质量的变更（如生产工艺、原材料来源、生产场地等变更），应当在研究过程中与药品上市许可持有人充分沟通；

- 规范产品发运与召回管理：加强对产品发运的管理，每批产品均应当有发运记录。根据发运记录，应当能够追查每批产品的销售情况，必要时应当能够及时全部追回。确保在必要时能够迅速启动召回工作，保障药品质量安全；

- 完善合同管理：建立合同评审规程，及时评估和更新质量协议内容，确保合同的准确性和有效性。同时，应当配合药品上市许可持有人开展审核，开放相关场所或者区域，提供真实、有效、完整的文件、记录等相关材料；配合药品上市许可持有人开展质量管理活动，包括投诉、退货和召回等。

10 数据完整性管理

数据完整性是药品生产质量管理规范（GMP）中的核心要求，强调数据的准确性、一致性、可追溯性和真实性。中国国家药品监督管理局（NMPA）在相关法规和指南中明确要求企业确保数据的完整性，以保障药品质量和患者安全。

10.1 常见问题

数据完整性管理方面的问题包括：

- 生产或检验过程中，关键数据未及时记录或遗漏，导致数据链不完整，影响追溯和分析；

- 人为篡改或伪造数据，导致数据真实性存疑，影响产品质量和合规性。

10.2 改善建议

数据完整性管理方面的改善建议：

- 加强员工培训，明确数据记录规范，并定期进行数据完整性审计，确保操作合规；

- 实施权限管理和审计追踪功能，确保数据修改可追溯，并限制未经授权的操作；

- 建立独立的质量监督机制，定期对数据进行抽查和复核，杜绝造假行为。

11 结论

综合上述内容，企业需从以下关键领域系统性完善质量管理：

① 风险管理：将质量风险嵌入所有关键流程（如变更、偏差、确认与验证）。通过建立基于科学的风险评估体系，企业能够提前识别潜在风险，并采取有效的预防措施，从而降低风险发生的概率和影响程度；

② 数据完整性：在数字化时代，数据的完整性和可靠性是企业质量管理的核心。通过引入先进的信息技术，企业可以确保数据的准确性、完整性和可追溯性，为质量决策提供有力支持；

③ 持续改进：通过自检、管理评审、客户投诉等驱动 PDCA 循环。质量管理是一个持续改进的过程，企业应定期进行自我检查和管理评审，及时发现并解决存在的问题。同时，积极倾听客户的声音，将客户反馈作为改进的重要依据，不断提升产品质量和服务水平。

在当今药品行业日益严格的监管环境下，药包材企业作为药品质量的重要保障环节，必须不断提升自身的质量管理水平，以满足日益增长的市场需求和法规要求。本文通过对药包材企业在质量管理体系、机构与人员、厂房与设施、设备管理、物料与产品控制、确认与验证、生产管理、质量控制实验室以及质量保证、数据完整性等关键领域的现状分析，提出了一系列针对性的改进建议。这些改进措施不仅有助于企业解决当前存在的问题，还能为企业的长远发展奠定坚实的基础。