

质量风险管理在制药生产工艺研究中的应用分析

叶小凡（南京新百药业有限公司，江苏 南京 210038）

摘要：社会医疗产业的不断进步导致我国市场上药品种类数量都在不断扩增，药品制造企业需要其对产品生产效率和质量进行不断优化，以此提升社会经济效益，药品生产工艺作为药品生产质量控制的主要环节，科学合理的开展工艺验证能够强化药品的质量监管，实现高质量及效率的生产工艺，生产企业需要不断优化自身的生产工艺，周期性开展风险回顾，对于风险环节进行严格控制。本文首先介绍了药品工艺设计阶段及后续三个方面工艺验证的风险分析，其次对药品制造风险优化控制措施进行了探讨，以便为相关企业提供参考依据。

关键词：风险管理；药品生产；工艺验证

1 引言

药品质量的控制需要在事先进行有效预防，且在投入生产前，技术人员需要对药品相关生产工艺进行有效的标准化验证，这样才能够全面保障药品制造质量。技术人员对药品进行工艺验证需要严格依照国家相关药品管控规范原则进行，其全面的检验并不是一个简单的流程，主要针对对生产工艺中容易出现缺陷的不同环节及时进行措施的制定，也可以对工艺环节进行必要的优化，加强药品生产的规范性，作为药品生产质量控制的关键措施，工艺验证需要经过专业人员的规划，并且还需要在经过验证后对结果进行有效评估，工艺验证主要是为了确保药品生产制造的标准化及高效性，工艺验证主要包含如下几个方面的内容，即生产质量投入比例、操作参数、生产环境条件、工艺限度，技术人员需要对工艺验证不同环节进行数据信息的收集，以此为生产的稳定可靠性提供依据。

2 工艺设计阶段风险分析

2.1 关键步骤

药品的生产工艺往往在研发阶段就得到了确定，考虑到工艺在这个过程中存在较大的不确定性，风险管控工具（失效模式与效应分析、鱼骨图法、头脑风暴法等）则需要加以运用，以此对其中关键性质量影响步骤（非关键工序、关键工序）进行确定。

一般技术人员可以采取FEMA模型进行研发阶段产品的质量影响因素评估工作，其中评估项目的主要内容如下，严重程度（S），主要表现为药品生产关键质量指标可能受到威胁的程度；发生率（O），代表能够容纳的可能性能危险偏差发生概率；可检测性（D），代表偏差检测的可行能力，技术人员在具体操作过程中，需要对药品的实际工艺进行量化分析，并且对生产企业既有的风险可承受能力进行实际结合判断，对风险的可承受度进行制定，并且将风险可承受之和与工艺风险评价结果进行有效比对，进而将风险进行高、中、低三个不同强度等级的划分，继而依据不同风险等级制定相关防控措施。

只有对药品生产工艺进行详细了解，才能够对研发过程忠的小规模生产阶段进行风险的量化分析，确定关键性工艺步骤^[1]。

2.2 关键参数

工艺关键步骤通过风险管控工具进行初步的确定之

后，技术人员需要对其中关联的生产参数进行详细分析，关键性工艺参数的确定至关重要，在此基础上，技术人员才能够对该步骤影响因素进行罗列，明确参数的波动范围，继而开展风险评估以便获得关键参数。

3 基于风险分析的工艺验证

3.1 小试及中试阶段

在经过关键步骤环节及工艺参数的设计阶段确认之后，才能够进行工艺生产的小试环节，小试环节则需要对四大要素进行验证，即：

软件、硬件、人工、工作环境。

生产工艺的验证首先需要对生产工艺检测方法进行确认，并且要对验证的取样方式、批次等进行明确，对所关联的实验室设备仪表等都需要进行必要的校准，且验证工作技术人员需要经过SOP培训，对验证操作规范进行掌握。小试生产中，技术人员需要对关键参数、关键工艺步骤进行动态化的监测，对参数及其波动范围进行数据记录^[2]。

3.2 商业化阶段

考虑到小试、中试阶段的药品生产规模较小，在商业化阶段中，大生产规模量仍就具备较大的质量不稳定性，所以药品生产企业需要在商业化生产过程中，也需要开展相应的验证工作，工艺确认工作一般在经过设计阶段、小中试阶段的验证后就已经基本结束，在商业化生产中，企业还需要进行一个动态化的风险系统的构建，该系统能够对药品质量关键指标、工艺参数进行必要收集分析，为质量标准化工艺的稳定性输出提供保障。

3.3 返工阶段

区别于验证过的工艺步骤，返工工艺主要包括与原先工艺相同的相关参数，返工工艺验证则需要做到3个不同批数的取样，考虑到产品质量的不连续性和偶然性，返工工艺验证也可以选取不连续的批号数。

作为药品生产企业生产工艺风险管控的重要环节，风险回顾是需要制造企业持续性展开的活动，风险回顾的开展则主要是为了对企业在长周期生产中关键工艺步骤、关键参数的发展态势进行分析，继而对其其中危险薄弱环节进行及时发现^[3]。

4 风险优化措施

对于药品生产风险优化措施控制而言，其主要分为四

个方面,首先是对于设备设施厂房的确认,生产企业往往存在厂房设施、设备方面的风险,这主要是企业没有及时根据风险评估结果进行设备、设施的确认,且并没有结合药品生产工艺特点进行厂房设计和设备选型。

另外,企业往往为了降低前期投入成本,过高追求社会经济效益,在成本进度约束下,设备设施的选用极容易忽视其工艺性能而选择成本低廉的产品,这也造成了极大的生产风险。

基于此,制造企业需要采取 QBD 设计理念进行厂房设备、设施的设计,对项目建设进度表、计划书等及时确认,并且采取先进的风险管控手段对系统继续进行必要的评估分析,对于药品质量有直接关联的则纳入直接影响系统,如常见的灌装机、压片机等设备,对于这些直接影响系统,需要严格依照国家相关技术规范进行必要的设计调试处理,除此之外,还需要根据周期性方式进行以 V 验证模型为基础的工艺特点、操作环境、参数范围的设备、系统确认,这有助于实现避免系统设备因素造成的工艺过程变动性,如生产企业在设计阶段进行了国外先进分装设备的采购引入,其中自带的手套工位比较适合外国人操作,考虑到我国技术人员难以对手套的相关参数进行相关适应,人工过程性干预较难实现,需要在该阶段进行环境模拟,对尺寸及工位进行优化^[4]。

对于验证批次确定的风险优化也十分重要,根据市场调查数据显示,我国大约 90% 以上的企业主要采取了 3 批次的形式进行产品工艺验证,考虑到后续大型商业化生产的规模批量、设备设施等研发阶段、小试中试阶段存在较大的差异性,采取各批次产生的验证数据难以适应可靠性安全评估需要,这主要归因于我国相关政策没有制定验证批次的要求,且实行多批次的验证往往投入的成本较大,并且参与工艺验证的技术人员和研发阶段的技术人员具备不同的专业知识素养,验证人员在首次参与验证过程中缺少必要的产品工艺认知,风险评估准备措施做得不够,主要采取经验上的传统验证批次进行。

为此,企业应该尽量的采取风险评估技术对工艺性能确认批次进行实际确定,主要从产品工艺理解、产品知识、过程风险控制等几个方面开展风险评估,继而依据评估结论对不同风险因素进行分类排序,风险因素的分类排序主要依据生产过程中可能变异性对产品质量有效性、安全性的影响程度及对用户造成的危害进行,在此基础上再依据该三个方面进行不同类型风险因素的高中低风险情况评估,最终进行工艺流程风险等级的确认,凭借此进行批次数的确定^[5]。

工艺验证方案设计中对于生产条件的控制也需要进行风险分析,工艺性能确认中,市场上达到了 80% 以上的企业没有根据商业化药品生产的规格、设备型号、批量等因素进行生产条件的合理化设计,产品技术转移中,没有能够将研发阶段关联工艺知识进行工艺验证的有效传递,验证技术人员对于产品工艺性能缺乏必要的料及,验证条件难以充分具备,且商业化生产所具备的工艺运行环境难以

得到有效性能确认。

企业在进行工艺性能确认时应根据小试、中试研究结果,结合产品剂型、规格、设备型号、包装形式等,经过科学的判断和风险评估,使用合适的方法进行验证方案的设计,常见的方法有括号法 (Bracketing Approach)、矩阵法 (Matrix Approach) 等,括号法适用于单个工艺变量但其他条件保持固定的情况,通过确认工艺变量的极端条件,从而确认在整个工艺控制范围内进行的操作均稳定有效^[6]。

对于取样及检测策略风险控制,大部分制药企业在进行工艺性能确认时,所制定的中间产品和成品的检测项目及取样频率与日常监测中规定的质量标准及取样频次相同,导致对工艺性能监测不足,不足以获得充分的数据来评价工艺和产品质量。

企业可根据工艺的复杂程度、对产品及工艺的理解程度或已获知的相似产品的经验进行评估,制定生产过程各个生产步骤的取样计划,包括取样点、测试项目及取样频率,取样频率的确定应结合统计学的原理,确保获得对生产工艺和产品质量进行分析和评价的足够的数据。所以,工艺性能确认的取样及检测频率应较日后持续工艺确认阶段的频率高^[6]。

5 小结

总而言之,风险管控措施在药品生产工艺严重中具备十分明显的应用优势,风险管理在工艺验证中涉及的因素较多,这也导致了整个工艺验证流程开展较为复杂,企业需要技术人员参与验证过程中,对技术人员加强验证培训,提升对工艺确认的事实和知识储备,并且做好技术转移的过程管控,优化技术衔接流程,确保商业化药品的质量保证,最终促进整个药品行业的可持续发展。

参考文献:

- [1] 杨阳. 探析中药中残留农药在制药工艺中的归属与去除 [J]. 养生保健指南, 2019, 000(012): 234.
- [2] 周洁, 何雪芹, 王捷. 化学合成类制药行业工艺废气 VOCs 排放特征与危害评估分析 [J]. 中国资源综合利用, 2020, 038(005): 166-169.
- [3] 李少岩. 生物制药分装合并罐工艺系统设计 [J]. 化工管理, 2018, 504(33): 90-91.
- [4] 李勇威. 某氧氟沙星制药企业废水处理工艺改造研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2019.
- [5] 李悦恒. 制药企业在新版 GMP 实施过程中质量风险管理运用的探讨 [J]. 糖尿病天地·教育 (上旬), 2018, 015(008): 50-51.
- [6] 毛盼盼, 宋沧桑, 张阳, et al. 高警示药品“警示标识”符合率数据验证实践 [J]. 中国药业, 2019, v.28; No.487(12): 123-124.

作者简介:

叶小凡 (1990-), 女, 汉族, 江苏南京人, 本科, 助理工程师, 目前从事制药厂验证 QA 工作。