

· 质量管理 ·

河南省医用氧生产企业实施新版药品 GMP 缺陷分析

张伟奇, 谢芝丽*, 党明安, 李海剑 (河南省食品药品审评查验中心, 郑州 450000)

摘要 目的: 研究分析河南省医用氧生产企业实施新版药品 GMP 存在的主要问题, 为有效实施新版药品 GMP 提供建议。方法: 对本省 34 家医用氧生产企业的 45 次 GMP 认证跟踪现场检查发现的缺陷进行统计和分析。结果与结论: 本省医用氧生产企业在质量管理与质量控制、文件管理、设备管理、机构与人员、确认与验证、生产管理等方面还存在不足, 企业应当持续不断的改进质量管理体系, 从而确保产品质量。

关键词: 医用氧; 药品生产质量管理规范; 缺陷项目; 现场检查

中图分类号: TQ 116.14; R954.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)05-0515-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.05.009

On Defects in the Implementation of New Edition GMP for Drugs in Medical Oxygen Production Enterprises in Henan Province

Zhang Weiqi, Xie Zhili*, Dang Ming'an, Li Haijian (Henan Provincial Food and Drug Evaluation and Inspection Center, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: Objective: To find out the main problems in the implementation of new edition GMP for drugs in medical oxygen production enterprises in Henan Province and put forward suggestions to implement the new edition GMP for drugs effectively. **Methods:** All defective items found in 34 medical oxygen production enterprises in the 45 tracking and on-site inspections for GMP certification were statistically analyzed. **Results and Conclusion:** Some deficiencies still existed in the following aspects, such as quality assurance and quality control, documentation management, equipment management, organization and personnel, qualification and validation, production management and so on. The medical oxygen production enterprises should continuously improve the quality management system so as to ensure products quality.

Keywords: medical oxygen; quality management standard for drug manufacture; defective items; on-site inspection

医用氧是指空气经低温分离制备的液态氧、气态氧。本文通过汇总分析我省医用氧生产企业实施《药品生产质量管理规范》^[1] (2010年修订) (以下简称新版药品GMP) 存在的缺陷, 找出主要问题, 提出相应的改进建议, 为医用氧生产企业更好的实施新版药品GMP提供参考。

1 检查总体情况

新版药品GMP 施行以来, 自2013年1月1日至2016年12月31日, 我省共组织医用氧的新版药品GMP认证跟踪现场检查47次, 涉及34家企业, 其中企业主动撤回1次, 退审1次, 共接收检查报告45份。

作者简介: 张伟奇, 高级工程师, 主要从事食品药品检查认证工作; E-mail: hede_zwq@126.com

通信作者: 谢芝丽, 助理工程师, 主要从事食品药品检查认证工作; E-mail: 2038350156@qq.com

2 缺陷项目情况

2.1 缺陷项目汇总

经对 45 份检查报告进行分析, 共发现缺陷 450 项, 其中严重缺陷 0 项; 主要缺陷 31 项; 一般缺陷 419 项。依据药品 GMP 正文及医用氧附录对缺陷项目进行分类, 发现缺陷条款数量最多的 GMP 章节依次为: 质量控制与质量保证、文件管理、

设备、机构与人员、确认与验证, 分别占缺陷总数的 22.0%、14.0%、10.9%、6.4%、6.0%。发现缺陷条款数量最多的医用氧附录章节依次为: 生产管理 (30 项)、厂房与设施 (30 项)、文件管理 (28 项), 分别占医用氧附录缺陷总数的 28.8%、28.8%、26.9%。缺陷项目分布情况见表 1。

表 1 缺陷项目分布情况

章节	主要缺陷	一般缺陷	缺陷项目数量	缺陷项目数量占缺陷总数的比例 /%
质量管理	6	4	10	2.2
机构与人员	4	25	29	6.4
厂房与设施	1	18	19	4.2
设备	1	48	49	10.9
物料与产品	1	15	16	3.6
确认与验证	5	22	27	6.0
文件管理	2	61	63	14.0
生产管理	2	17	19	4.2
质量控制与质量保证	2	97	99	22.0
委托生产与委托检验	0	0	0	0
产品发运与召回	0	8	8	1.8
自检	0	7	7	1.6
医用氧附录	7	97	104	23.1
合计	31	419	450	100

2.2 高频次缺陷条款分布情况

对现场检查发现的 450 项缺陷分析发现, 企业大多存在医用氧充装生产过程不符合要求, 充装记录、批生产记录不规范, 生产物料与产品检验不规范, 实验室物料管理不规范, 培训不到位, 设备的使用、清洁、维护和保养不到位, 产品质量回顾分析不符合要求等问题。出现频次涉及的 GMP 章节和条款依次是: 1) 生产管理: 医用氧附录第 24 条“医用氧的充装生产过程应符合以下规定……”, 共出现 26 次。2) 文件管理 (批生产记录): 第 175 条“批生产记录的内容应当包

括……”, 共出现 15 次; 医用氧附录第 19 条“每批气瓶充装记录应包括……”, 共出现 23 次。3) 质量控制与质量保证 (质量控制实验室管理): 第 223 条“物料和不同生产阶段产品的检验应当至少符合以下要求……”, 共出现 22 次; 第 226 条“试剂、试液、培养基和检定菌的管理应当至少符合以下要求……”, 共出现 18 次。4) 机构与人员 (培训): 第 27 条“与药品生产、质量有关的所有人员都应当经过培训, 培训的内容应当与岗位的要求相适应”, 共出现 21 次。高频次缺陷条款分布情况见表 2。

表 2 高频次缺陷条款分布情况

章节	条款	出现频次	占检查企业总数的比例	占缺陷总数的比例
			/%	/%
机构与人员	第 27 条	21	46.7	4.7
厂房与设施	第 65 条	5	11.1	1.1
	第 75 条	6	13.3	1.3
	第 72 条	5	11.1	1.1
设备	第 80 条	6	13.3	1.3
	第 86 条	5	11.1	1.1
	第 87 条	9	20.0	2.0
确认与验证	第 148 条	11	24.4	2.4
	第 158 条	7	15.6	1.6
	第 161 条	7	15.6	1.6
文件管理	第 170 条	7	15.6	1.6
	第 174 条	7	15.6	1.6
	第 175 条	15	33.3	3.3
生产管理	第 191 条	7	15.6	1.6
	第 220 条	5	11.1	1.1
	第 223 条	22	48.9	4.9
	第 226 条	18	40.0	4.0
质量控制与质量保证	第 265 条	9	20.0	2.0
	第 266 条	12	26.7	2.7
	第 250 条	6	13.3	1.3
	第 263 条	5	11.1	1.1
产品发运与召回	第 295 条	6	13.3	1.3
自检	第 309 条	5	11.1	1.1
医用氧附录	第 19 条	23	51.1	5.1
	第 24 条	26	57.8	5.8

2.3 主要缺陷分布情况

检查共发现 31 条主要缺陷, 涉及新版药品 GMP 中第 7、8、9、14、20、27、61、72、125、138、144、164、186、187、221、266 条, 医用氧附录第 6、10、19、24、27 条。出现频次较高的主要缺陷为新版药品 GMP 第 138 条, 出现 4 次, 占主要缺陷总数的 12.9%; 第 8、27 条, 各出现 3 次, 分别占主要缺陷总数的 9.7%; 医用氧附录第 24 条, 出现 3 次, 占主要缺陷总数的 9.7%。

3 存在的主要问题

由以上缺陷项目分析可见, 本省医用氧生产企业在质量管理与质量控制、文件管理、设备管理、机构与人员、确认与验证、生产管理等方面还存在不足。

3.1 质量控制与质量保证方面存在的主要问题

质量控制与质量保证方面的缺陷占比最高, 达 22.0%, 是企业存在问题最多的章节。主要表现为: 不能提供检验原始记录; 无具体检验操作过程; 未按文件规定对充装前的医用氧进行检验; 无试剂验收记录, 试剂存放不当; 医用氧生产车间和质量控制实验室未完全分开; 未制订产品质量回顾分析规程, 无年度质量回顾资料; 未与液氧供应商签订质量保证协议; 供应商审计内容不全; 未建立供应商档案等。

3.2 文件管理方面存在的主要问题

文件管理方面的缺陷主要有: 批记录设计不合理, 如缺少工艺参数、设备编号、生产操作过程等信息; 记录填写、修改不规范; 文件制定缺乏可操作性, 如未规定气瓶外壁清洁和消毒的具体操作方法; 2015 年版《中国药典》已实施, 其医用氧质量标准、产品合格证、说明书等相关文件未能及时修订; 未建立中间产品质量标准等。

3.3 设备方面存在的主要问题

设备方面的缺陷主要表现为: 压力表超过校验周期; 设备无状态标识; 设备维护、保养不到位, 缺少维护、维修记录; 未建立设备的预防性维修计划等。

3.4 机构与人员方面存在的主要问题

机构与人员方面的缺陷主要表现为: 缺少对医用氧附录的培训; 培训效果不佳, 关键岗位人员不熟悉岗位基本知识; 未对培训效果进行考核、评价; 质量保证与质量控制人员数量偏少, 不能满足

需求; 企业虽建立了质量保证体系, 但部分质量管理文件未有效运行, 如: 建立了偏差、变更、风险评估等质量管理文件, 但生产、质量管理过程尚未收集相关数据等。

3.5 确认与验证方面存在的主要问题

确认与验证方面的缺陷主要表现为: 未基于风险评估的结果来确定液氧汽化充装过程中的关键风险控制点; 工艺验证过程中未对液氧泵转速、充装的压力、时间、充装温度、标签说明书的物料平衡等工艺控制参数进行收集、分析和评价; 置换压力未经确认; 验证批量与实际生产批量差距较大等。

3.6 生产管理方面存在的主要问题

生产管理方面的缺陷主要表现为: 新购进气瓶(无余压)不能提供充氮气、吸负压等处理的相关原始记录; 检漏合格气瓶未对瓶嘴进行密封; 个别气瓶未加戴瓶帽和防震圈; 批生产记录中气瓶充装前检查记录缺少外观目测凹痕、弧形烧伤、碎片、油污及其他损害等内容; 气瓶无余压, 未确认气瓶是否被污染等。

4 建议

4.1 加强人员培训, 增强对新版药品 GMP 的理解

GMP 五要素“人、机、料、法、环”中, 首要要素是人, 员工素质是企业发展的关键^[2-3]。因此, 企业必须加强全员培训, 突出新版 GMP 的新理念、新方法、新知识培训; 突出特定岗位、特定人员、特定专业的针对性培训。通过培训, 使员工真正理解和更好实施新版 GMP, 保证产品质量。

4.2 规范文件管理, 加强生产管理

文件是质量保证系统的基础要素, 企业应对照新版药品 GMP 的要求, 结合自己的产品生产工艺, 制定符合产品特点、可操作性强的文件, 切莫将文件的制定形式化。企业还应按照文件管理的标准操作规程, 对文件起草、修订、审核、批准、分发、撤销进行严格管理, 确保所使用的文件为现行有效版本。企业应根据工艺规程编制各项批记录, 确保各项生产质量管理活动具有及时、完整、真实的记录^[4-8]。

4.3 强化风险管理意识, 持续改进质量管理体系

新版药品 GMP 将风险管理和药品生产全过程管理的理念贯穿始终, 强调建立质量管理体系的重要性。我省医用氧生产企业存在着规模小、人员素质不高、风险管理意识欠缺、质量管理体系不完善

等问题。因此,企业应结合自身实际需要,在生产质量管理中强化风险管理意识,通过制定相应的质量管理文件,如:供应商管理、变更控制、偏差处理、持续稳定性考察、产品质量回顾分析等,实施相应的质量管理活动,建立完善的质量管理体系,切实保证产品质量^[9-11]。

5 结语

新版药品GMP及其医用氧附录,从人员、软件、硬件等方面对医用氧的生产质量管理提出了更高要求,企业应当对新版药品GMP实施过程中发现的众多问题进行汇总分析,持续不断的改进质量管理体系,从而确保产品质量。

参考文献:

- [1] 卫生部. 卫生部令第 79 号 药品生产质量管理规范 [S]. 2010.
- [2] 刘学良, 韩达斌. 青海省中药饮片生产企业新版药品 GMP 认证检查缺陷分析及改进建议 [J]. 中国药事, 2016, 30 (9): 869-873.
- [3] 韩莹, 许丹. 2013 年山东省新修订药品 GMP 认证检查情况分析 [J]. 药学研究, 2014, 33 (2): 121-124.
- [4] 曾秋初, 李衡. 浅析药品生产企业实施新版药品 GMP 存在的主要问题 [J]. 中国药事, 2014, 28 (1): 74-76.
- [5] 周艳, 马娟. 浅谈实施新版 GMP 存在的问题及对策 [J]. 中国药事, 2015, 29 (4): 350-352.
- [6] 王闻珠. 原料药实施新版药品 GMP 缺陷情况分析 [J]. 中国药事, 2014, 28 (9): 963-966.
- [7] 韩达斌, 刘学良. 青海省藏药生产企业新修订药品 GMP 认证检查缺陷项目分析与对策研究 [J]. 中国药事, 2017, 31 (1): 32-36.
- [8] 吴生齐, 邹毅, 孙京林. 药品生产企业质量保证系统运行情况调研 [J]. 中国药事, 2014, 28 (9): 945-949.
- [9] 吕锐. 在药品 GMP 实施中运用质量风险管理的探讨 [J]. 中国药事, 2013, 27 (10): 1097-1099.
- [10] 莫文娟, 许辉, 马娟. 关于构建符合新版药品 GMP 要求的药品安全风险防控体系探讨 [J]. 中国药事, 2015, 29 (2): 132-135.
- [11] 徐魁, 刘贵银, 樊兆虎. 药品 GMP 实施及认证中偏差分析、风险评估、质量回顾分析的探讨 [J]. 中国药事, 2014, 28 (4): 361-364.

(收稿日期 2017 年 2 月 8 日 编辑 王萍)