

无菌药品生产过程中的质量风险管理

黄滔¹, 罗钦², 曾华哲³, 陈海彤^{4*}

1. 丽珠集团丽珠制药厂, 广东 珠海 519090
2. 珠海市丽珠微球科技有限公司, 广东 珠海 519090
3. 安徽长江药业有限公司 药物研发中心, 江苏 南京 211100
4. 珠海联邦制药股份有限公司, 广东 珠海 519000

摘要: 风险管理是确保无菌药品产品质量的关键因素之一。对无菌药品生产、分析检测等过程中的存在的风险因素进行识别和分析, 进行风险等级的评估是进行无菌药品质量风险管理的前提条件。总结了无菌药品生产过程的质量风险因素、无菌药品生产质量风险评估和无菌药品生产的质量风险控制, 以期无菌药品生产企业能够显著提升质量风险管理能力, 进而创建一个高效、安全且稳定的无菌药品生产环境, 确保最终产品的质量达到既定标准和规范。

关键词: 无菌药品; 生产过程; 质量风险因素; 质量风险评估; 质量风险控制

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)03-0776-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.038

Quality risk management during the manufacture of sterile drugs

HUANG Tao¹, LUO Qin², ZENG Huazhe³, CHEN Haitong⁴

1. Livzon (Group) Pharmaceutical Factory, Zhuhai 519090, China
2. Zhuhai Livzon Microsphere Technology Co., Ltd., Zhuhai 519090, China
3. Drug Research and Development Center, Anhui Yangtze River Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 211100, China
4. Zhuhai United Laboratories Co., Ltd., Zhuhai 519000, China

Abstract: Risk management is one of the key factors to ensure sterile drug product quality. Identifying and analyzing risk factors in the production, analysis, and testing process of sterile drugs, and conducting risk level assessments are prerequisites for quality risk management of sterile drugs. This article summarizes the quality risk factors in the production process of sterile drugs, the quality risk assessment of sterile drug production, and the quality risk control of sterile drug production, with the aim of significantly improving the quality risk management ability of sterile drug production enterprises, creating an efficient, safe, and stable sterile drug production environment, and ensuring that the final product quality meets established standards and specifications.

Key words: sterile drug; production process; quality risk factor; quality risk assessment; quality risk control

无菌药品制剂通常包括冻干粉针剂、滴眼剂、大/小容量注射剂和原料药等。在其法定的药品质量标准中通常列有灭菌的检验项目。无菌药品制剂或原料分为采用终端灭菌的无菌产品, 如湿热灭菌、辐照灭菌等, 以及采用无菌生产工艺生产的非终端灭菌制剂, 如过滤除菌、无菌过程控制等^[1]。无菌药品的生产过程应尽可能地控制微生物、不溶性微粒、热源等, 以满足产品的质量要求。无菌药品的生产人员、设备、各类物料必须经气闸室(缓冲间)

进入清洁生产区, 以防止产生交叉污染; 无菌药品生产的物料准备、产品配制、灌装分装等工序必须在清洁生产区域内完成^[2]。《药品生产质量管理规范》(GMP, 2010 年修订) 第二章提到质量风险管理指采用前瞻性或回顾性的风险管理方式, 在药品的全生命周期过程中对质量风险进行风险评估、风险控制、风险沟通、风险审核的系统过程^[3]。风险管理是确保无菌药品产品质量的关键因素之一。对于无菌药品生产过程中的质量风险管理, 首先需要

收稿日期: 2024-10-29

作者简介: 黄滔 (1980—), 女, 广东茂名, 副主任药师, 硕士, 研究方向为药物研发和质量管理。E-mail: authorht@126.com

*通信作者: 陈海彤 (1991—), 女, 广东茂名, 药师, 研究方向为药品研发与项目管理。E-mail: 764577720@qq.com

对无菌药品生产、分析检测等过程中存在的风险因素进行识别和分析,进行风险等级评估是无菌药品质量风险管理的前提条件。一方面,需要利用之前的经验和知识对可能的不良后果、潜在危害等风险因素加以识别,主要的风险来源需要对经常出现问题环节重点关注。另一方面,需要开展风险分析,对潜在危险的可能性进行评估,对危害严重程度进行分析,同时利用工具针对产品风险伤害能力进行定性、定量分析。最后进行风险评估,定性、定量分析已辨识的风险等级^[4]。对涉及人员、设备、材料、工艺、环境等方面的质量控制,需要在药品生产加工过程中采取强化的质量管理措施。通过检索相关文献报道结合行业现象分析我国目前无菌药品生产质量管理风险现状,可以看出我国无菌药品生产和加工过程中在人员、设备、工艺、物料、环境控制等管理方面仍存在较大问题。为了确保药品质量,无菌药品生产企业需要强化生产过程中的质量风险管理。药品生产质量与患者生命安全密切相关,无菌药品生产企业对于产品生产过程应采取严格、高效的控制措施,重视质量风险管理,以保证产品的安全、有效、质量可控,避免药害事件,防止危害患者生命安全的事件发生。本文总结了无菌药品生产过程的质量风险因素、无菌药品生产质量风险评估和无菌药品生产的质量风险控制,以期无菌药品生产企业能够显著提升质量风险管理能力,进而创建一个高效、安全且稳定的无菌药品生产环境,确保最终产品的质量达到既定标准和规范。

1 无菌药品生产过程的质量风险因素

1.1 人员因素

1.1.1 微生物污染风险 操作人员是微生物的主要携带者之一。人体皮肤、头发、口腔和鼻腔等部位都有大量微生物存在。如人的皮肤约有 10 万个微生物/cm²。如果操作人员不遵守良好的卫生规范,如未正确洗手、消毒,在进入无菌生产区域时就可能将微生物带入,从而污染药品。人员在生产过程中的活动,如走动、交谈等,也会导致微生物在空气中扩散。如当操作人员快速走动时,其衣物表面附着的微生物可能会脱落到周围环境中。

1.1.2 操作失误风险 无菌操作技能不足是一个关键问题。在进行无菌药品灌装时,如果操作人员不能熟练掌握灌装设备的操作,可能会导致药品溅出,使药品暴露在非无菌环境中,增加污染概率。疲劳和注意力不集中也会引发操作失误。长时间工

作可能使操作人员疲劳,在进行关键操作步骤,如对无菌容器密封检查时,可能会遗漏检查要点,导致密封不良,使外界微生物进入容器内污染药品^[5]。

1.2 环境因素

1.2.1 洁净室环境问题 洁净室空气过滤系统出现故障,如高效空气过滤器有破损或密封不严,未经滤过的空气就会进入洁净室,其中含有大量尘埃粒子和微生物,污染生产环境。一般来说,A 级洁净区要求空气中 $\geq 0.5\ \mu\text{m}$ 尘埃粒子数不超过 3 520 个/m³,微生物限度小于 1 CFU (菌落形成单位)。洁净室的温湿度控制不当也会带来风险。如湿度太高容易滋生霉菌等微生物;温度过高或过低可能影响设备正常运行和药品质量稳定,如一些无菌冻干粉针剂在不合适的温度下可能会出现性状改变。

1.2.2 清洁和消毒不彻底 生产设备和厂房设施的清洁消毒是维持无菌环境的关键。如果清洁程序不适当,如使用的清洁剂不能有效去除设备表面的污垢和微生物,或清洁后残留有清洁剂,都可能影响药品质量。对于直接接触药品的设备表面,如灌装针头等,残留的清洁剂可能会与药品发生化学反应。消毒频率不足或消毒方法不当也会导致微生物滋生。如采用紫外线消毒时,如果紫外线灯的强度不够或照射时间不足,就不能有效杀灭微生物^[6]。

1.3 设备因素

1.3.1 设备故障风险 无菌生产设备出现故障会对药品质量产生严重影响。如灭菌设备的温度或压力传感器失灵,可能导致灭菌不彻底,使药品中微生物残留超标。对于采用湿热灭菌的无菌药品,灭菌温度和时间通常要求严格,如 121 °C 保持 15~30 min,设备故障可能使这一过程失控。设备的机械部件磨损也可能导致药品污染。如灌装设备活塞磨损可能会使药品颗粒进入活塞与缸体间隙,滋生微生物,在后续灌装过程中污染药品。

1.3.2 设备设计和材质问题 设备设计不合理可能会导致清洁和消毒困难。如设备内部有复杂的管道系统和死角,在清洁过程中很难彻底清洗到这些部位,微生物就容易在这些地方滋生并污染药品。设备材质如果不耐腐蚀,在接触药品或清洁消毒剂时可能会产生剥落、溶出等现象。如一些金属材质在接触酸性或碱性清洁液后可能会被腐蚀,产生金属微粒,这些微粒混入药品中会影响药品质量^[7]。

1.4 物料因素

1.4.1 原材料污染风险 无菌药品生产的原材料

如原料药、辅料等本身可能携带微生物。如从自然界提取的一些辅料,可能含有一定量的细菌、霉菌孢子等。如果在使用前没有进行有效的除菌处理,这些微生物就会进入药品生产过程,导致药品污染。原材料的包装破损也会使原材料受到污染。如原料药包装在运输过程中出现裂缝,外界的微生物就可能进入包装内部,污染原材料。

1.4.2 物料流转过程中的风险 在物料的搬运和储存过程中,如果没有按照规定的温度、湿度和卫生条件进行操作,也会出现问题。如一些对温度敏感的无菌原料在储存过程中温度过高,可能会导致原料变质,影响药品质量。而且在物料从一个车间转移到另一个车间时,如果没有采取有效的防护措施,如在非洁净通道转移,可能会使物料受到污染^[8]。

2 无菌药品生产质量风险评估

针对无菌药品生产、检测等环节过程中的质量管理活动,可将识别到的质量风险因素进行等级划分,这样更有利于无菌药品的质量风险管理,然后根据不同的风险分级系数,采取不同的风险控制措施。通常将无菌药品生产过程中质量风险等级系数和应采取的风险控制措施进行划分,具体表述为:(1)风险等级系数 4 以下。此类的风险问题不用专门制定特殊的纠正和预防措施,可以将其纳入比较轻微的风险管理范围,甚至可以忽略不计,在质量风险管理时,需要将风险因素详细记录,相关记录需要保存好。(2)风险等级系数 4~10。此类的风险因素意味着在无菌药品生产过程中存在一定风险因素,这些因素可能会影响药品质量。因此在药品进入市场之前,必须通过抽样检查来评估这些风险,并确保所抽取样品符合无菌药品质量标准。只有当样品通过检测,才能批准该批药品正式放行和销售。(3)风险等级系数 12~16。此类风险问题属于重大风险因素,应尽快采取有效的偏差处理方法以降低风险等级系数,对无菌生产药品应尽快进行检验。只有当样品检测符合注册批准的质量标准时,才能批准该批药品正式放行和销售。同时还需要尽快查明导致这种高风险事件的具体原因,并对其进行评估,以便采取恰当的纠正措施,避免将来再次出现类似问题。如果发现样品检测不符合注册的质量标准,应当将该批产品当作不合格品处理。(4)风险等级系数 20~25。此类的风险问题属于最大的风险因素,应当停止所有的生产活动并进行调查,对生产样品进行报废处理^[9]。

3 无菌药品生产的质量风险控制

3.1 树立全员质量管理概念

对于一家无菌药品企业而言,优秀的质量管理工作不仅是单个部门或某个个人的任务,而是所有员工应当共同承担的责任。全员参与是药品质量管理的一个显著特点。无菌药品生产企业一方面需要加强员工的 GMP 知识培训,制定年度培训计划,定期按计划开展相关知识培训课程,以提高员工对 GMP 内容的了解和认知水平,需要安排企业各个岗位的员工参加 GMP 知识培训,协助员工对 GMP 的相关要求有一个系统的认识,让员工把学习到的 GMP 知识运用到实际工作中,以便员工能够更清楚地认知到所负责的岗位工作,所对应的 GMP 相关要求。企业在完成与无菌药品相关的 GMP 知识培训后,还应该组织定期的培训考核和 GMP 知识竞赛,以此来评估员工是否真正掌握了培训的内容。此外,企业应建立考核合格上岗制度,即只有通过考核的员工才能参与药品生产工作。对于未能通过考核的员工,则需要接受额外的 GMP 知识培训,以增强他们对相关知识的理解 and 应用能力^[5]。

3.2 提高环境监测水平

无菌药品的生产环境需要达到特定洁净级别,对于保证药品质量极其重要。根据 GMP 的规定,无菌药品的生产环境被分为 A、B、C、D 级 4 个不同洁净级别,其中 A 级具有最高的洁净度。企业需要根据所生产的无菌药品类型合理规划和设计车间的洁净级别,以满足药品所需洁净标准。在实际操作中,包括全面监控生产人员卫生状况、空气中悬浮粒子以及生产设备清洁状态等因素,这些都是影响无菌药品质量的关键要素。此外,企业在监测生产环境时还需考虑车间的建筑特征和生产工艺流程。特别是对于那些干扰较大、风险较高的生产区域,应加大监测力度。通过这样的综合管理和监测手段,可以有效地保障无菌药品的生产质量^[10]。

3.3 构建完善的质量管理体系

这个体系可以按照药品生产的不同阶段分为 3 个主要部分:生产前的准备工作、生产过程本身以及中间产品、终产品的质量检测。

3.3.1 生产准备阶段 无菌药品生产准备阶段是在药品生产活动正式开始前。这个时候的药品质量监督主要管理主要包括生产过程用到的原辅包检验、车间清洁、公用系统运行、生产设备的校验检查等。生产过程用到的原辅包检验需要符合相关质量标

准, 检验合格; 车间清洁合格, 并在有效期范围内; 公用系统运行正常; 生产设备的校验在有效期内、性能检查状态良好。做好以上准备工作的质量管理为生产出合格的无菌药品打好质量保证基础^[11]。

3.3.2 生产阶段 无菌药品生产阶段的质量监督管理是使用检验合格的原辅包, 按照生产工艺规程, 能够生产出合格无菌药品的质量管理过程。此部分的质量管理主要在生产过程和车间无菌环境控制, 需要依赖智能控制、在线监测技术等。无菌药品生产过程控制主要规避了因生产环境不合格导致产品的质量发生问题。通过上述技术的运用, 使每批无菌药品生产过程和环境控制可重现, 生产过程的各个条件均能满足无菌药品生产需要^[12]。

3.3.3 中间产品、终产品的质量检测 无菌药品的质量监督管理指在药品生产完成后, 根据无菌药品的检测标准和质量要求进行的一系列检验活动。这个阶段的重点在于确保产出的药品符合质量标准。上述过程中均需要按照质量检测体系、设备、环境相关要求进行, 以避免不合格药品流入市场^[13]。

总之, 只有通过完善的生产过程质量管理体系(生产准备、生产、质量检测阶段), 才可以使无菌药品的质量得以保障, 生产过程得到有效控制。

3.4 质量风险管理跟踪整改

在无菌药品生产过程中, 质量风险的跟踪和整改非常关键。首先, 需要基于风险发生的可能性来制定相应的纠正和预防措施, 并明确每项任务的责任人及其完成时间表。其次, 设立风险管理小组负责监督这些措施的执行进度, 并由小组组长确保各项任务按时完成。完成这些纠正和预防措施后, 形成纠正和预防措施报告, 由质量管理部门进行审核确认。此外, 质量管理部门需要评估风险等级系数是否处于可接受范围。如果风险等级已达到可接受标准, 那么就不需要进一步降低风险系数。为了确保风险管理的有效性, 各部门之间需要加强沟通, 共享风险管理过程中的信息, 这样可以确保所有相关部门能够及时获得全面的信息, 以便适时调整风险管理策略, 从而实现最佳的风险控制效果^[14]。

4 结语

本文概述了无菌药品的质量风险因素及其质量风险管理的原则, 遵循 GMP 和相关法规的要求,

并结合现有的行业实践。总结了一系列针对无菌药品生产过程中的质量风险控制策略, 包括划分无菌药品生产过程中的质量风险系数等级, 并针对不同等级提出相应应对措施; 强化全员质量管理意识, 提升生产环境的监测水平; 构建覆盖生产准备、生产和质量检测的质量管理体系; 实施质量风险管理的跟踪和整改机制。为了确保无菌药品的生产质量, 生产企业应重视质量风险管理, 以提高产品质量, 推动行业的健康发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 颜若曦. 无菌药品污染控制策略要点探析 [J]. 医药导报, 2023, 42(9): 1424-1429.
- [2] 岳振华, 吴双俊, 周新华, 等. 关于无菌药品生产管理的探讨 [J]. 山东化工, 2022, 51(14): 149-150.
- [3] 国家市场监督管理总局. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. (2011-01-17) [2022-10-02]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/bgt/202106/t20210629_331742.html.
- [4] 张永宏. 无菌药品 GMP 认证后的生产现场质量管理分析 [J]. 黑龙江科学, 2020, 11(8): 62-63.
- [5] 王似锦, 王杠杠, 余萌, 等. 国内外无菌药品生产法规指南中人员的管理 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(8): 1222-1226.
- [6] 李炯彬, 刘兴婷. 无菌药品生产发生微生物污染原因与对策 [J]. 科技视界, 2024, 14(4): 13-16.
- [7] 郑明泽. 关于 GMP 在无菌药品生产质量管理中细节问题的应用与分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(30): 195.
- [8] 颜宾. 非最终灭菌无菌原料药无菌保证的建立与验证 [D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [9] 王校生. 无菌药品 GMP 认证后生产现场质量管理探讨 [J]. 当代化工研究, 2021(10): 170-171.
- [10] 邹琦. 新版 GMP 在无菌药品生产质量管理中细节问题的应用研究 [J]. 化工管理, 2017(14): 86-87.
- [11] 王玉翠. 浅谈质量管理在无菌药品生产中的重要性 [J]. 山东化工, 2021, 50(15): 109-110.
- [12] 郑明泽. 关于 GMP 在无菌药品生产质量管理中细节问题的应用与分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(30): 195.
- [13] 王雷波. 质量管理在药品生产企业中的应用与优化 [J]. 保健文汇, 2019(9): 89.
- [14] 邹向阳, 何秋月. 质量风险管理在药品生产质量管理中的运用 [J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(21): 112-114.

[责任编辑 解学星]