

注射剂的质量风险管理及控制探讨

管 宁¹ 李祥娜² 桑东菊³ 翟记文⁴

1 2 3. 山东丹红制药有限公司 山东 菏泽 274000

4. 山东科信惠益药业有限公司 山东 菏泽 274000

摘要: 药物是特殊产品,其品质优劣直接影响着人民的健康与安全,而注射液产品也是对品质要求较高的医疗器械之一,由于是经过静脉滴注直接进入人类血浆中,存在很大的质量风险,需要加强风险管理。根据注射剂产品的质量高风险原因管理,即根据注射液产品质量特点结合内因与外因多方面的原因进行产品质量风险管理,才能制造出高质量的注射液产品。

关键词: 注射剂;质量风险管理;控制

1 注射剂质量风险识别

1.1 原辅料及包装材料

注射液的物质包括主料、辅料、附加物以及适当的溶剂等,而其包装物则大多是无菌的塑料袋,因此为了确保注射剂生产品质达到专业标准,就一定要确保各种物料都全部满足生产条件。如果选择或使用了品质不合格的原辅料,甚至还会存在可能产生的有害细菌。而在贮存运送过程中,原材料本身的硬度、熔点等也会对制剂质量形成负面影响,从而产生了潜在的产品质量风险。

1.2 生产过程工艺

1.2.1 灭菌前

但注射剂制备时如不对相应的装置进行消毒管理,则可能产生重大问题产生质量问题^[1]。另外制药过程中对一线的技术人员要求也非常严苛,一定要做好常规的自身和环境消毒,以防止对药品造成危害。同时如果试剂容器不消毒或是灭菌不彻底,都具有潜在危害。

1.2.2 灭菌工艺

杀菌时间管理并不规范,过长或过短都会对药剂内有益菌群和危害菌群的数量形成危害。如果产品技术人员使用不标准,把已灭菌与未消毒产品加以混淆,就会对药剂产品质量埋下隐患。假如在消毒工序中仪器设备发生故障,如常用的细菌群参数标准或先关热交换器失效,无法给消毒工序提供正确数值,从而造成工序错误。

1.2.3 灯检与包装

在此生产过程中,最普遍的问题之一是所选灯检药物没有代表性,加上检测流程不完善,对检测条件管理不善,未能检测的不合格药物直接流向市场。

1.3 注射剂质量评价

最后的品质评估环节也面临一些风险,比如对GMP规范指标了解不够全面,甚至是未根据GMP有关规范来

实施检测和评估,存在漏检和错检的情形,无法确保检验结论的准确度和可信度^[2]。但目前政府对偏差的处理程序及其相应质量评估机构还并不健全,无法充分适应社会实际发展需要。

2 注射剂生产质量风险控制

2.1 加强人员培训,增强全员质量风险意识

从近年出现的如“齐二药”和“欣氟”等几次的严重医疗事件中可以发现,每当出现事件后,对整个医药行业都会造成很大的打击,所殃及的对象不光是病人,而且涉及许多医疗从业人员(责任人坐牢、企业倒闭、人员下岗等)。所以,通过强化训练,让全体医药从业人员意识到保证药品质量不是某个人、某单位乃至某公司的责任,应是全体药品工作者的共同责任。从而引导各级监督管理、产品质量、后勤保障、产品质量管理部门全体工作者积极培训,进一步提升水平和专业技能,充实相关基础知识,强化责任与安全事故的能力,在全局上增强风险能力。

2.2 验证并维护好验证状态

2.2.1 做好初次验证

GMP要求医疗器械制造公司需要对工厂设备、新的技术与设备、质量检验手段和新医疗器械的产品研究等加以认证。初始认证过程包括产品设计确认、安装确认、施工确认,以及产品可靠性确认等^[3]。一旦企业在日后的生产确认与产品性能认定等环节中达不到相关规范,轻则导致企业日后的生产操作很不方便或调试与维护等操作上很困难,重者则将造成企业不能及时通过GMP认定。再例如,企业在不同产品车间的设计、相关的附属装置以及关键设备的设计制定时,不仅要充分考虑产品质量上是不是达到了相关规范,必须根据公司当前工作和今后工作的具体要求,全面听取质量、技术、使用维护等单位的建议,使制订出的质量标准尽量达到

各种技术指标相符、价位合理、功能齐全、使用便捷等多方面条件,否则会出现车间布置不合理、不符合使用要求的情况。又如在设计过程中,如果施工方私自修改了设计方案,或是对部分附属设备等既重要又大型的装置或系统的设计时没有仔细考察尺寸、外观,没有搞好室内管路及配件的清洁卫生,施工过程中没有及时清除易造成管路阻塞的物料等,都会造成全功能室内布置不当、排水管道阻塞、清理室内灰尘颗粒不均匀、高效过滤网的阻塞、房间的压力与温度达不到规定等其他严重后果,因为这些在施工时都很难拆除、更换及调试,因此造成的其他严重后果也很难减少。

2.2.2 维护好验证状态

(1)通过对设备维护管理人员的技术培训、有计划、定期和通过合格的零部件检查对设备设施进行维修保养。

(2)加强检测人员的培训,以保证仪器设备的精度合格等。对于的仪表,或其数量较大的仪器具(比如温度计)的校验过程中,也可以采用已经校验通过的探头或设备校验过其他的仪表或探头,但需要根据相关标准规定校验的方式,有专门校验设备,要有相应的校验信息。经校验不合格的仪器不但要及时停止使用,而且还要跟踪检验相关的产品是否合格等。

(3)凡是工业企业的生产工艺变更、主要原辅料的变更或机器设备的维修或更新时,都需要做好相关的证明,以保留有关检验结果,并经有关单位的同意后,企业方可使用变更后的工艺流程、原辅料以及机器设备开展生产经营。

(4)一是要定期地对进行检验的工艺或设备等开展再检验工作,以确定现在的产品状况有无背离当初的检验结论;二是不定期地对在生产过程中出现的脱离正常状态的情况(即偏差)进行研究处理。

2.3 微生物和异物污染控制

2.3.1 空气中微生物和异物污染控制

(1)空气洁净技术过滤方法。通常分为初效、中效和高效的三级过滤器,利用层层阻隔空气来实现过滤灰尘和细菌的目的。此外,利用中央空调的除湿系统和温度调控技术,使生产环境的高湿度不利于细菌的生长繁衍,从而可以有效降低室内空气中的细菌数量。但同时,也对空净系统的保养提出了较高的要求,包括必须经常性地清洁粗、中效过滤器,特别是粗效过滤器,最好至少每半月清洁一遍,并且也必须对有效滤网进行有效控制并经常更新。

(2)化学消毒法。可定时使用杀菌剂清洗房间和物品表面,或定时使用熏蒸杀菌剂来实现对房间内的空气和物品内外进行杀菌的目的。并且所用的消毒剂不能对机

器设备、原材料和成品产生环境污染,杀菌剂种类应当定时更新,避免产生耐药性菌株^[1]。

(3)紫外线照射法。通过紫外光对室内空气的辐射,可以杀死室内空气中的细菌。但因为紫外线的作用时间较短和穿透力弱的弊端,有不少公司采用臭氧杀菌的方式来对杀死室内空气中的细菌。

2.3.2 制药用水中微生物和异物污染控制

(1)化学消毒法。对饮用水的杀菌以化学杀菌方式较普遍,效果也良好。常采用次氯酸钠或通氯气液化。在应用中,应当注意到饮用水体系中不得留下杀菌不到的"死角"。

(2)过滤法。因为机械过滤系统能够滤除水体的大量悬浮物和天然有机质,因此,也大大减少了细菌耐以存在的载体和养分;膜过滤虽可以消除水中的微生物。但同时也会造成截留的微生物大量沉积于膜表面,会产生对水中受热原的破坏,所以需要定期地对膜进行和消毒杀菌后的维修和养护等,而当膜产水水质和产水质量均达不到此要求时,就必须对膜进行更新^[2]。

(3)紫外线照射法。适用于对纯化用水的消毒。但必须注意的是由于在紫外灯管的使用寿命时,对紫外光的杀菌功能大大下降,必须对其寿命期限加以计算,期满后更新。

2.3.3 厂房建筑与设备表面的微生物和异物污染控制

(1)材质要求。建筑物表面不透水、光洁平整、无裂纹、连接牢固、无颗粒物脱落现象,且可耐受洗涤与灭菌;设备、管路应便于拆除、构造简易,并易于清洗消毒。

(2)经常对工厂、仓库、试验室、制造厂房等工业环境中所用的容器、管路等进行清洁和灭菌。

2.3.4 人体微生物和异物污染控制

(1)做好新进人员健康检查

在招聘新员工前,务必对新员工进行充分的健康检查,要保证刚入厂的员工不发生急性或慢性感染。要针对新进人员设置的具体工作要求再制定其它的工作内容^[3]。

(2)建立生产人员健康档案

建立了员工个人的健康档案系统,并定期组织参与药品管理部门的员工体检,以便于考察、掌握、跟踪个人的健康状况。如果查出有患传染病的员工,要调离管理岗。

(3)培养药品生产人员良好卫生习惯

除严格按照GMP要求对手的洗涤灭菌和更衣净化之外,还必须培养良好的个人卫生习惯,包括不留胡须;不化妆和佩戴小饰品等;勤洗手、勤剪指甲;定期沐浴、勤理发;勤换衣服、勤洗工作服。

(4)加强人员在洁净区内自我约束

严格执行洁净室制度；清洁区内人员工作要尽可能少且精；对进入清洁区人员的操作方式和行为等都要有自我约束的概念；在运行过程中应尽量减少动作幅度，以尽量避免无谓的谈话；清洁区域的大门应该关紧，而二扇门也尽量不能同时启动；减少不必要的走动，以维持清洁区域的正常风速、风量、风型和风压。

2.3.5 物料微生物和异物污染控制

(1)通过采用符合标准的原辅料，可以控制药品和环境中的微生物污染水平。对注射剂产品而言，尽可能选择药用标准的原辅料，至于自行制备的(比如MDP)，则尽可能地按照原料药的国家标准来制造。同时，原辅料在贮存过程中也应当注意环保要求，以避免细菌的滋生。

(2)包装物，尤其是内包装物，一方面盛放药物，一方面避免外来细菌流入药品中。因为它直接接触药物，如果处理不当，在药物贮存和运送过程中，非常容易造成破坏，产生严重后果。就注射剂产品而言，首先要选用物理、化学特性均满足产品要求的内包装物；洗涤内包装物的最后一个清洗的用水必须为无菌的灌装水，洗涤后的内包装物也必须进行高温消毒，并在无菌状态中储存以及在规定存放期限内使用。

2.3.6 进行微生物、尘埃粒子、风速监测

要根据GMP标准，经常开展各种细菌、粉尘微粒和风速等的检测，比如:对各种环境和工艺用气(汽)中的细菌类型和含量的检测；对洁净室气体中的漂浮菌、沉淀细菌的检测；对无菌敷料设备进行消毒的检验；对未经除菌的料液进行活菌数检测；对洗涤过的内包材和用具进行活菌数检测等；对经过清洁后的内包材和器皿进行活菌数检测等；对清洁区和关键设备中的细菌、粉尘粒子以及对风速的检测等。通过检测，可以及时发现产生的问题，并提出避免风险的对策。

2.4 热原污染控制

因为热原和细菌密不可分，无论是死的或是活的细菌，都会造成热原污染，故除了提高消毒装置的杀菌能力之外，还应减少细菌对环境、工艺用水、器皿、原辅料等在除菌前的污染。

2.5 装量控制

2.5.1 对原辅料的化学成份和浓度加以检测，防止以假乱真、以次充好的事件出现，防止类似"齐二药"事故的发生。

2.5.2 根据技术配方要求进行投料分析，在脱离常值范围后，迅速寻找病因并加以解决。

2.5.3 定期校验仪器具，并于用时加以校正。

2.5.4 对液体灌装装置和配件进行了维修保养或更

新，以保持总装量的平稳。

2.5.5 灌装时要进行装量控制，在馅料加工中要进行抽样审计装量，如果有异常现象，要及时进行校正^[1]。

2.6 防止混淆药品交叉污染

2.6.1 投产前应确保卫生情况合格，无上次产品遗留物，如半成品、原材料、制造信息、产品数据以及写有产品信息的各种状态标志等；产品的每一个产品操作间或产品用装置、器皿必须有所生产产品的物料品名、批次、重量和位置标识；产品后要对制造场地进行清洁，清除半成品、原材料、产品指令和制造记录等，更换正确的状况标识。

2.6.2 完成各种原材料、中间体和半成品等的物料平衡检查，如果有异常现象，应及时寻找问题，得到合理解释后才进行该工艺的生产放行。

2.6.3 防止原材料和制品可能带来的粉尘、蒸汽、喷雾物所产生的交叉危害。

2.7 建立质量体系改进机制

2.7.1 通过对注射剂生产过程可能出现的各类风险情况的评价，判断出发生问题的严重程度以及可能出现问题的频次，提出风险管理措施^[2]。

2.7.2 定期对生产过程中出现的物料平衡状况、机械设备使用与维修保养状况、产品质量监测中出现的非正常状况、质检中出现的偏离质量标准的情形、环境监测状况、检测手段的控制状况、药品稳定性的检查状况、各种测量仪器的应用与管理状况、各级用户意见反馈状况以及退换货状况等。

2.7.3 通过对产品数据的统计分析与归纳，制订出具体的改进方法与预防措施，进而构建出零瑕疵的品质文化系统与质量组织，切实提升了品质，从而使产品质量得到持续不断的提高。

结语：注射剂产品存在着很大的产品质量隐患，因此需要从内因与外部因素在多方面进行严格控制，从而构建起产品质量的不断提升体系，才能真正从根本上有效防控注射剂产品质量问题，并制造出优质的注射液产品。

参考文献

- [1]朱有香.门诊急诊静脉输注中药注射剂环节存在的风险及其护理质量管理[J].当代护士(下旬刊), 2018, 25(04):113-115.
- [2]邵德龙, 王淑玲.质量风险管理技术MA公司小容量注射剂可见异物检测中的应用[J].中国卫生产业, 2016, 13(30):159-161.
- [3]马晓英, 张嘉强.注射剂的质量风险管理与控制[J].企业导报, 2014(07):195+187.