

# 对我国制药企业在持续工艺确认过程中存在问题的探讨

李 岩<sup>1</sup> 戚鹏飞<sup>2</sup> 刘宇红<sup>1</sup>

1. 河北省药品职业化检查员总队(南片区) 河北 石家庄 050000

2. 河北省药品舆情监测中心 河北 石家庄 050000

**摘要:** 所谓持续工艺确认,主要是指在产品的整个生命周期中,对产品的质量进行实时监控和趋势分析,以保证工艺和产品质量在使用期间能够始终处于良好状态、处于可控制状态。在制药企业中,持续工艺确认是药品商业化生产阶段非常重要的工作内容,顺利开展并有效落实持续工艺确认,同时保障工作质量和效果,是有效保障药品质量稳定,保障人们用药安全的重要前提。

**关键词:** 制药企业;持续工艺确认;存在问题;解决措施

引言:目前,我国的制药企业在进行持续工艺确认的过程中,还存在着诸多问题,如未明确重点监测对象,导致数据分析不全面;取样和监测频率较小,导致结果异常偏离及样本检测准确性不稳定等。基于此,要想提高药品的持续工艺确认质量和水平,就需要对存在的问题进行分析。本文主要通过对我我国制药企业执行持续工艺确认的现状进行阐述,来探索和研究制药企业在持续工艺确认过程中存在的具体问题,并在此基础上分析解决措施,以供参考。

## 1 我国制药企业执行持续工艺确认的现状

制药企业的持续工艺确认对药品从上市到退市这整个过程的商业化生产进行验证,通过这样的方式,来检测药品的生产质量是否始终处于良好和可控状态。若发现药品存在质量问题,那么需要紧急下架和追回,以确保全国人民的用药安全。传统的药品生产工艺验证方式为:定期工艺再验证或回顾性验证方式。但随着社会的不断进步和经济的不断发展,我国的科学技术也在不断优化和提升,为满足现代化工艺验证需求,我国在2015年10月1日明确提出在药品生命周期中进行“持续工艺确认”的要求。同时,也明确说明不再接受“回顾性验证法”。但是,就目前来说,我国在持续工艺确认的过程中,基于相关技术的不完善与相关持续工艺确认相关文件的缺少,使得在实际开展持续工艺确认时,依然还面临着较大的挑战<sup>[1]</sup>。针对这点,需要通过目前所存在的问题进行评估、判断和分析,以便更好地制定出有针对性的解决措施,优化整个持续工艺确认技术,确保药品持续工艺确认的正确性和质量。

## 2 制药企业在持续工艺确认过程中存在的问题

### 2.1 数据收集体系的不完善

在进行持续工艺确认的过程中,对于制药企业来

说,其整个商业化生产需要涉及大量的数据信息,如进厂原辅料、中间体和产品检测指标等,要想全面收集这些信息数据,并对其进行评估和分析,就需要利用现今先进的大数据技术、计算机技术等,先建立大数据平台,再完善数据收集体系,以明确持续工艺确认的重点监测数据,如此,才能够确保监测结果的准确性。

### 2.2 取样及监测问题

持续工艺确认的主要目的是保证药品在上市期间的质量,在这个过程中,势必涉及取样和监测。但是就目前来说,我国大部分的制药企业在对样品进行抽取时,还存在着频率较小的问题。这种情况下,检测结果的准确性就会大打折扣。另外,也存在着监测范围较小、不全面的问题,同样会使检测结果的准确性受到影响。而造成取样和监测问题的主要原因在于:首先,制药企业的相关人员对在药品上市期间的风险控制意识还有所不足;其次,制药企业的相关人员对于持续工艺确认进行数据监测的目的还比较模糊,没有明确的目的。

### 2.3 药品样品采取不够标准

药品质量检测是持续工艺确认中的重要内容,而药品质量检测最基础的前提条件就是要有药品样品进行检测,因此,样品的采取的是必不可少的环节,也是十分重要的环节。在采取药品样品的过程中,要保证符合规范和标准,要保证是按照相关要求来进行样品的采取,要保证采取到的药品样品具有完整性和适用性,如此,才能保证后续药品质量检测工作能够顺利开展,才能保证药品质量检测的结果能够准确<sup>[2]</sup>。但是在实际的采样过程中,由于工作人员的自身认知度不足和采样水平不高,以及外界各因素的影响,会使得在采样的过程中会出现采样不完整、不全面等情况,这就使得样品的完整性和标准性无法得到保证,从而直接影响了后续药品质

量检测结果的真实性和准确性。

#### 2.4 监测数据判异原则不合理

药品样品在检测后会得出相关数据，在此基础上，还需对这些数据进行分析，再将其与标准数据进行对比，从而判断药品是否符合质量标准。但是在这个过程中，还存在着判异原则不合理的问题，即在进行判断的过程中，直接将监测数据不在规范范围内的药品判定为不合格，但并没有对存在异常或者偏差的数据进行深入分析，从而无法及时采取措施纠正偏离。这种情况下，对后续有效防止药品出现不合格现象的发生无法产生任何作用。而造成监测数据判异原则不合理的因素主要有两种：首先，制药企业的相关负责人并没有结合药品的生产工艺和实际质量情况制定科学合理的数据判异原则；其次，在对检测数据进行分析的过程中，没有善用相关工具，对整个生产过程的监控及评价等进行统计和分析，这就导致无法及时识别造成异常的原因。

#### 2.5 实验室地环境不达标

在持续工艺确认中对药品进行质量检测时，需要在相关实验室进行。若是实验室的环境不达标，会直接影响质量检测的结果。基于此，对实验室的环境要求非常高，但在实际的药品质量检测过程中，部分地区的实验室质量并不高，导致药品质量检测的结果受到影响，使其正确性和准确性无法得到保障<sup>[3]</sup>。

#### 2.6 持续工艺确认报告频率制定不合理

我国大部分的制药企业在对持续工艺确认数据进行报告制定和上交时，频率还相对较小，甚至有的企业直接采取年度回顾的方式进行报告，这种情况下，就不能保证及时发现生产过程中的变化趋势，从而无法提出相应的改进措施。

### 3 改进我国制药企业在持续工艺确认过程中问题的措施

#### 3.1 完善数据收集体系

制药企业在进行持续工艺确认时会涉及大量相关数据，要对这些数据进行全面收集、储存和分析、判断，就需要完善数据收集体系。首先应该加大技术投入，将先进的计算机技术和大数据技术等应用其中，成立统一的数据收集平台。其次，要建立质量度量指标，以便能够对产品的质量状况进行监测和评价。如药品在生产过程中所产生的指标类数据，这类数据代表着药品的安全性和有效性，如果数据出现波动现象，那么就表示药品的安全性和有效性存在问题。通过这样的方式，能够更好地辅助完成持续工艺确认中药品的质量监测工作。

#### 3.2 合理安排取样频率和监测范围

在持续工艺确认中，若是取样的频率较小，监测范围不足，会导致药品质量检测的结果不具备参考性。要想改善这种情况，保障药品在上市期间的质量在可控制状态，就需要结合药品的实际上市情况，工艺性能控制水平等合理规范取样频率和监测范围，并且要做到周期性的审核和调整。例如，对于没有任何生产历史的新上市药品而言，就要保持较高的取样频率和较广的监测范围；而对于生产过程已经具备管控能力的药品而言，其质量会相对稳定，那么，就可以适当地降低取样频率。

#### 3.3 控制药品样品质量

要提高制药企业持续工艺确认中药品质量的监测水平，首先就要保证药品样品的质量。在将药品送到实验室进行检测的过程中，会经历药品样品采取、药品样品储存和药品样品几个阶段，在这几个阶段中，但凡有任何环节发生意外，都会使药品样品的质量受到影响，因此，要保证药品样品的质量，还得从这几个环节入手。第一，在采样的环节中严格按照相关规定和相关要求进行采样，保证药品样品的完整性和标准性。第二，在进行药品样品储存的过程中，要通过冷冻冷藏的方式进行储存，要对储存的容器进行仔细检查<sup>[4]</sup>。

#### 3.4 合理制定监测数据判异原则

在对监测数据进行判断异常的过程中，采用何种判异原则需要根据生产工艺监测的目的来确定。通常情况下，异常数据主要包括：超趋势结果，超标结果，超出行动限结果等。对于有具体数值的药品关键质量属性，如含量等，可使用趋势图，控制图和过程能力分析等统计分析方法。在这个过程中，如果使用过程控制图对生产过程进行控制，那么，控制图将会有八种判异原则。如此，在进行判异原则选择时，就可以根据对产品工艺的理解和生产控制需求，来选择一种或者几种合理的判异原则，以便更好地对判异结果进行控制。另外，结合判异结果，制药企业的相关技术人员还要对其进行深入探索和分析，以便能够了解药品在生产过程中存在异常的趋势，从而做到及时纠偏，并在此基础上制定相关措施，避免后续药品生产中出现同样的现象。

#### 3.5 加强实验室环境质量管理

为了避免药品样品在检测过程中受到污染，以及由震动等因素引起的仪器设备精度失衡，需要再进行检测前对实验室进行彻底的清洁、消毒以及对实验室内各个仪器设备进行定时的检查和维修，以保证仪器设备在使用时能够发挥出正常功能。同时，还要对实验室内可能存在的安全隐患进行排除，保证实验室内的安全，包括用电安全、化学药剂安全等等。

### 3.6 进行定期持续工艺确认数据报告

制药企业应该对持续工艺确认过程中收集到的数据进行定期回顾分析并形成报告。主要目的在于能够及时对一定生产周期内的工艺运行情况和所生产的产品进行分析和评价,并针对下一阶段的持续工艺提出改进措施。回顾的频率应基于风险及生产过程控制的复杂程度和可控程度,对于有很长生产历史且质量稳定的产品来说,回顾和报告的频率可以稍低。但对于从而生产上市过的新产品而言,这种药品的历史数据较少,那么,对于其产品和工艺的理解就存在着不足,如此情况下,就需要提高回顾和报告的频率,以便能够及时发现工艺变化的趋势。等到积累了较多的生产数据后,对产品及工艺的理解就会逐渐深入并渐渐趋于稳定,那么,就可以降低产品持续工艺确认回顾分析与报告的频率。

## 4 对制药企业执行持续工艺确认的建议

### 4.1 建立基于风险管理的工艺验证体系

制药企业在执行持续工艺确认的过程中,应该结合药品生产工艺技术和对药品生产工艺的理解,来建立基于风险管理的工艺验证体系。如此,能够确保工艺的科学应用,从而有效防控药品生产过程中的各种风险隐患,对提高药品生产质量至关重要。在建立基于风险管理工艺验证体系时,就要将质量风险管理融入到药品持续工艺确认中。另外,制药企业还需要重视统计分析工具的应用,通过引进先进的技术(包括生产技术和分析技术),来及时预知监测数据的异常趋势,如此,才能够有效制定措施进行防控。通过这样的方式,可以将潜在的影响药品质量的风险隐患进行排除,确保药品生产工艺的稳定和持续改进<sup>[5]</sup>。

### 4.2 提高相关人员的技能水平

制药企业在执行持续工艺确认的过程中,会涉及很多专业人员,如生产工艺技术人员,数据分析人员,样品质量检测人员等。这些相关人员的技能水平高低将直接决定持续工艺确认工作是否顺利开展,质量是否得到保障。基于此,就需要通过提高招聘要求和组织在岗人员进行培训等方法不断提高相关人员的技能水平。

### 4.3 加强知识管理

制药企业应加强药品生命周期的知识管理,在产品自研发阶段向商业化生产阶段转移时,做好技术衔接,

确保在产品研发阶段所积累的产品及工艺知识有效传递至产品商业化生产阶段。在上市后的商业化生产阶段,应通过持续工艺确认对生产工艺进行持续监测,发现异常并对生产工艺不断改进,制定相应的控制策略,并将相关知识补充到产品档案中,不断加强对产品知识的管理。

### 4.4 为药品监管决策提供参考

可结合我国国情和制药企业的实际情况,制定与国际接轨的科学的、系统化的药品持续工艺确认指南性文件,促进我国制药企业提高对药品持续工艺确认的认识和重视程度,逐步推进药品持续工艺确认工作与国际接轨,稳定和提高药品质量<sup>[6]</sup>。

### 结语

综上所述,制药企业在进行持续工艺确认的过程中,就目前来说还存在着诸多问题,如数据收集体系不完善、取样和监测问题、取样不标准、监测数据判异原则不合理、实验室环境不达标及持续工艺确认报告频率制定不合理等。基于此,要想对其进行改善,就要有针对性地完善数据收集体系,灵活规范取样频率和监测范围,保障取样质量,合理选择监测数据判异原则,加强实验室环境管理并进行定期持续工艺确认数据报告。在此基础上,还要建立基于风险管理的工艺验证体系、提高相关人员技能水平和加强知识管理,同时,为药品监管决策提供参考。

### 参考文献

- [1]贾欣秒,赵建强,李红秀.对我国制药企业在持续工艺确认过程中存在问题的探讨[J].中国药物评价,2023,40(02):188-192.
- [2]陈世鹏,陈世会,董炎超.浅析胶囊用明胶持续性工艺确认[J].流程工业,2022(01):50-53.
- [3]孙宾,王亚锴,郭荣志等.持续工艺确认执行策略及实施应用[J].流程工业,2020(02):23-27.
- [4]王璐,王晓,马辉等.工艺验证中的持续工艺确认特点与执行方法[J].机电信息,2017(23):14-17+41.
- [5]贾晓艳,祁飞.浅析工艺验证中的持续工艺确认执行策略[J].机电信息,2016(32):12-14.
- [6]贾晓艳.药品持续工艺确认的影响因素分析[D].河北科技大学,2016.