

# 化学原料药生产过程中的质量风险管理探析

梁 伟

浙江昌海制药有限公司 浙江 绍兴 312366

**摘要:** 在化学原料药生产过程中, 质量风险是一个重要的问题, 尤其是在人类健康和安全方面, 任何潜在的质量问题都必须被彻底控制和管理。本文将探讨化学原料药生产过程中的质量风险, 并提出相应的管理措施。

**关键词:** 化学原料药; 生产; 质量风险

## 引言

随着医药工业的快速发展, 化学原料药生产已成为医药产业链上的关键环节之一。设计并使用质量风险管理流程被视为确保生产过程及其相关产物的质量、有效性和安全性的首要任务。在化学原料药生产过程中, 存在诸多质量风险, 包括干扰因素、环境污染、验证不足和法规违规等, 都可能对生产过程及产物的质量造成严重威胁。因此, 建立和实施一套可有效管理生产过程及产物质量的质量风险管理系统至关重要<sup>[1]</sup>。本文将针对化学原料药生产过程中存在的质量风险, 来探析质量风险管理措施的实施和实施效果, 以提高化学原料药生产的质量及安全性。

## 1 化学原料药生产过程中的质量风险

### 1.1 干扰因素

干扰因素是影响化学原料药生产过程的各种外部因素, 包括温度、湿度、工作环境和生产流程等。这些因素的发生可能会对生产过程的稳定性和可靠性造成影响, 从而影响生产过程和产物的质量。

例如, 在某种药品生产工艺过程中, 要求反应器内温度持续维持在某一特定的温度范围内。如果环境温度变化较大, 则可能出现反应器内温度无法维持在预定的范围内, 从而导致产物质量下降, 整个生产过程遭到影响。

### 1.2 环境污染

在化学原料药生产过程中, 不可避免地产生废水、废气和废物等产物。如果这些产物没有得到适当的处理和处置, 将会导致环境的污染和生态系统的破坏。同样, 环境因素的变化也会对生产过程和产物的质量带来威胁。

干扰因素相似, 环境污染也可能对特定药品生产工艺过程造成不利影响<sup>[2]</sup>。例如, 某些反应需要在无菌条件下进行, 而当环境中存在细菌等微生物时, 其可能导致反应产物的不理想化学成分。如果不能对环境污染进行适当有效的处理, 则可能会对产物质量造成破坏, 并在

严重情况下影响整个生产过程。

### 1.3 安全质量风险

安全质量风险是指药品在生产和使用过程中可能因为质量问题, 导致对人体健康产生伤害和疾病的潜在危险。药品安全问题涉及多个方面, 最常见的安全问题包括药品的副作用、毒性、致癌性和致畸性等。

药品副作用是指使用药品时可能会出现不良反应。这些不良反应有的可能是轻微的, 但也有的可能会成为严重的健康问题, 如头痛、恶心、呕吐、皮疹、视力模糊、重度过敏甚至危及生命等。药品副作用的发生与药品的品质、使用方法、患者体质等多种因素有关。

药品毒性是指药品的作用对人体组织和器官造成的伤害程度, 可以分为急性毒性和慢性毒性。急性毒性表现为使用药品一次或短时间内出现中毒现象, 如意识混浊、意识丧失、呼吸困难等; 而慢性毒性则是长期使用药品后对人体器官和组织造成的慢性损伤, 如肝肾损害、血液等疾病。

药品致癌性是指药品可能会导致癌症的潜在危险。此类药物可能引起基因突变或肿瘤的形成。目前, 许多常用的药物(如抗肿瘤药)就是具有一定的致癌风险的。

药品致畸性是指药品在受孕期间使用可能会影响胚胎的发育, 引起胎儿畸形和先天性缺陷。许多药品(如某些抗抑郁药物、抗生素和抗癫痫药物等)均有致畸性, 严格禁止孕妇使用这些药品。

### 1.4 质量问题风险

质量问题风险是指在医药生产过程中可能对药品质量造成不良影响的事件或事故。这些事件或事故可能包括生产过程中的操作失误、生产误差、工作环境条件不良、更改工艺原料或操作程序等。这些质量问题风险的出现可能会导致药品质量受到潜在威胁, 需要通过相应的治理措施来避免或减少质量损失。

生产误差和操作失误是导致质<sup>[3]</sup>。此外, 不正确的环境条件也可能导致生产困难。例如, 在高湿度的环境

中,会导致药品受到水分降解或紊乱。同时,产生突发事件,例如电力停电、设备故障等都可能对生产过程和药品质量产生不利影响。

质量问题风险还与文化和管理相关。管理者应该更积极地寻找解决方案,在经济效益和药品质量之间寻求平衡。必须让工作人员了解规定的操作程序和实施方案,并持续地进行工艺改进。通过提高禁止犯错误的文化意识和教育认识水平,使工作人员更容易感知潜在风险,再现过去的错误并防止其再次发生。

因此,为了降低质量问题风险,我们需要通过严格的质量保证措施来预测、识别、评估和过滤潜在的质量风险,并通过流程、情况、计划和政策的有效实施来规避或降低质量损失。由于药品质量是对患者生命安全的负责,因此必须进一步强化相关规定和制度,坚决打击制药行业中的一切违法行为和分子,确保医药产业积极推进。

### 1.5 法律合规风险

药品生产企业是承担着严峻的社会责任的企业之一,因此必须时刻遵守各种本国和国际药品法规来确保生产的药品质量、安全性和有效性。法律合规的实施对于药企来说至关重要,因为不遵守规定的法规和规程,将会产生各种强制措施和处罚,严重影响企业的声誉和盈利能力,甚至给企业带来不可挽回的影响。因此,药品生产企业需要建立和管理一套完整的质量管理体系,以确保药品符合国家和国际的相关法规。

在实施法律合规方面,药品生产企业需要积极推行企业文化,以保证生产行为合法合规。首先,企业需要明确各项药品法规和规程,对企业各项生产和管理过程进行全程监控和跟踪,并制定符合要求的标准操作程序<sup>[1]</sup>。在药品生产的每一个阶段,药品生产企业都需要严格遵守质量控制要求,执行建立在法律合规上的工作规范。此外,要建立完整的药品管理信息系统,毫不含糊地记录下所生产药品的生产批次、质量验收、数量以及销售情况等基本信息。最后,药品生产企业需要加强市场监督管理力度,提高产品质量追溯能力,防范不良事件的发生。

### 1.6 验证不足

在生产过程中,缺乏对流程和产物的透彻验证也是导致质量风险的原因之一。如果缺乏透彻的验证,将无法确定生产过程和产物是否达到预期质量。

例如,生产某种药品时,需要对原材料、中间体和最终产品做严格的验证,确保生产过程严格遵守规范,产物符合客户和法律法规要求。如果验证不足,将难以对生产过程和产物的质量进行保证。

## 2 质量风险管理措施

### 2.1 生产过程控制

2.2 首先,药品生产企业需要建立和实施完备的档案管理体系。认真维护每个批次的生产记录,并对记录进行复核,生产的每个步骤与验证的计划要求、控制的限度和批准的规格进行比较,以确保最终产品符合质量标准 and 规格。

其次,药品生产企业需要建立有效的记录保留程序。签发记录必须保留足够长的时间,以确保能够证明产品的质量,被核准的记录的保留时间由文件需求、法规和规程指定。正确地维护这些记录对药品生产企业来说至关重要,这可以通过对记录结束时记录毁损的严格程序来实现。

2.3 在质量检验程序和审核流程方面,药品生产企业需要制定一套科学合理的规范和标准操作程序,针对每个环节进行规范的检验,对产品进行严格的检查和审核,以确保产品的质量和规格符合要求。此外,药品生产企业还应实现 ERP 系统的使用,以便有效地监控生产过程,确保质量检验程序和审核流程的可追溯性和可控制性。

总之,药品生产企业需要建立一系列生产过程控制程序以确保质量标准和规格的满足。这些程序包括档案管理、记录保留、质量检验程序和审核流程以及 ERP 系统的使用等<sup>[2]</sup>。通过正确的实施这些程序和控制,药品生产企业可以提高生产过程的可控性和效率,同时保障产品质量和企业声誉。

## 3 管理风险

3.1 首先,药品生产企业需要制定完备的流程和标准操作程序,确保从采购原材料、生产到销售整个过程严格遵循质量控制要求,尽可能避免人为因素对药品质量造成影响。

3.2 其次,药品生产企业需要严格落实各项质量管理要求,加强员工培训和管理,建立科学合理的工作制度,推行企业文化,加强质量意识教育,让每一位员工都参与到质量管理中,确保每个环节都不会出现差错。

3.3 第三,药品生产企业需要建立健全的质量管理体系,不断改进和创新质量管理体系,以适应不断发展变化的管理需求和市场需求,确保药品生成和管理过程中的各种信息都能够得以收集和分析。

3.4 最后,药品生产企业需要严格执行质量风险管理计划,并定期开展质量审计、风险评估和风险控制,深入挖掘潜在的质量问题,及时采取预防和改进措施,确保药品生产过程中的问题能够得到及时识别和解决。

总之,管理风险是药品生产企业保障药品质量和安全性的重要手段,药品生产企业需要采取一系列有效的措施来确保质量风险得以有效地控制,避免质量问题对企业的不良影响。

### 3.5 供应商风险管理

供应商风险管理可以被描述为使供应商在产品制造中的影响达到最小,以确保药品生产企业生产的药品质量符合规范要求。这项工作的实现需要采取一系列措施。这些措施包括对供应商的定期评估和审核以及材料的追溯性等。

3.6 首先,对供应商进行定期的评估和审核是非常重要的。这些评估和审核的目的在于确认供应商的能力和背景是否符合企业的要求。针对供应商的评估和审核可以从多个方面进行,如财务记录,产品质量,生产能力和企业管理体系等。通过定期的评估和审核,可以确定供应商的实力,并及时解决缺点和问题。此外,这些努力还将通过建立长期稳定的供应链关系来实现企业的规模和经济性。

3.7 其次,材料的追溯性也是保证药品生产企业生产出的药品质量符合质量要求的关键。药品生产企业应该要求其供应商为原材料提供详细的追溯性信息,如产品出产日期、批次号、工艺流程、检测报告等。这些数据有助于检查原材料的质量控制和防止劣质或有缺陷的原材料出现。同时,当出现问题时,可以通过追溯材料来减少对药品生产企业的影响。

3.8 总之,供应商风险管理是保证药品生产企业生产的药品质量符合规范要求的关键因素之一<sup>[3]</sup>。企业应该通过定期的评估和审核,确保供应商背景符合要求,并要求其供应商提供详细的追溯信息。通过这些措施,企业将能够确保原材料的质量,进而确保药品的质量及安全性。

## 4 安全管理

### 4.1 安全管理制度的建立

在药品生产企业中,应制定和实施各种安全管理制度,包括生产安全制度、职业卫生制度、环境保护制度等。根据实际情况加强和完善生产和管理流程,做好风险评估、安全培训和应急演练等工作,确保制度的有效性和实施。

### 4.2 设备和设施的安全管理

药品生产企业应加强对生产设备和设施的安全管理,包括制药设备、电器设备、压力容器等。生产设备要经过严格的验收和安装,并定期进行维护和保养,确保设备、设施正常、稳定运行,预防安全事故的发生。

同时,还应设立容器压力检测站,对压力设备进行安全监管。

### 4.3 物品和危险品的安全管理

药品生产企业应加强对各类物品和化学品的安全管理。在物品和化学品的采购过程中,要进行严格的质量控制和检测,确保符合国家标准和卫生标准,并注重存放、管理和运输过程中的安全性。对于危险品,要特别加强安全管理,制定有效的应急预案,严格按照规定运输,防范安全事故的发生。

## 5 培训和发展

5.1 首先,药品生产企业应该建立一套完整的员工培训和发展体系。这个体系应包括对每个岗位的职业要求和技能要求的详细说明,以及员工在不同阶段需要掌握的知识和技能,包括生产技术、生产流程、质量控制和安全管理等。通过这套体系,企业可以帮助员工了解自己的工作要求,以及如何提高自己的工作技能。

5.2 其次,药品生产企业还应该进行定期的员工培训。这些培训应该针对员工的不同需求和能力,帮助员工了解最新的制药技术、制造流程和质量标准,并提高员工的思维水平和团队协作能力,以完善企业的生产和质量标准。通过针对员工个人的需求和能力进行培训,企业可以提高员工的工作效率和团队精神,从而更好地实现企业的目标。

5.3 最后,企业应该持续跟进行业内最新技术和发展趋势的研究和了解。药品生产企业通过学习和掌握新的技术和发展趋势,可以不断提高自己的生产能力和产品质量,从而在竞争激烈的市场中取得优势地位。

## 结语

化学原料药生产过程中的质量风险必须得到有效的管理和控制。药品生产企业必须建立一套有效的质量管理体系,控制生产流程,处理好供应商的风险,实施安全管理,并进行员工培训和发展,以确保生产高质量、安全、有效的药品。药品生产企业还必须定期进行质量风险评估和风险管理,以不断提高自身的质量水平和能力。

## 参考文献

- [1]刘泽华,黄滔,袁红梅.化学原料药生产过程中质量风险管理分析[J].中国药业,2019,028(010):62-64.
- [2]赵炜梁.质量风险管理在原料药生产中应用的研究[J].百科论坛电子杂志,2019,000(008):541.
- [3]张文志,黄顺礼.化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制[J].石化技术,2019.