

药品生产的数字化质量保证探索与实践

张永为 洛丹

大连华立金港药业有限公司

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5445

[摘要] 药品质量与药品生产环节直接相关,药品生产企业是药品质量的第一责任人,对药品生产企业开展检查,评估其在药品生产过程中的法规符合性与质量管理体系运行有效性是落实药品监管责任、保障药品质量的重要方式。随着2019年12月1日新修订《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)的颁布实施,药品监管的方式发生了重大变革,全面提升了对落实药品生产企业主体责任与加强监管的要求。

[关键词] 药品生产; 数字化; 质量保证

中图分类号: R97 **文献标识码:** A

Exploration and Practice of Digital Quality Assurance in Drug Production

Yongwei Zhang Dan Luo

Dalian Huali Jingang Pharmaceutical Co., Ltd

[Abstract] Drug quality is directly related to drug production, drug manufacturers are the first responsible for drug quality. And it is an important way to implement drug supervision responsibility and ensure drug quality by inspecting drug manufacturers and evaluating their compliance with laws and regulations and the effectiveness of quality management systems in the process of drug production. With the promulgation and implementation of the newly revised "Drug Administration Law of the People's Republic of China" (hereinafter referred to as the "Drug Administration Law") on December 1, 2019, major changes have taken place in the way of drug supervision, and the requirements for implementing the main responsibility of drug manufacturers and strengthening supervision have been comprehensively improved.

[Key words] pharmaceutical production; digitalization; quality assurance

引言

近年来,数字工厂、人工智能等先进技术在药品生产数据可靠性方面的应用极大地促进了生物医药行业的发展质量。国家药物管制机构和主要的国际医疗组织还制定了新的准则,以规范整个药物生命周期的数据可靠性要求^[1]。本研究报告审查和探讨了药品生产数字质量保证(QA)的概念,同时考虑到当前的环境和技术发展以及监管准则的要求。

1 药品生产检查发展形势

1.1 取消周期性的药品GMP认证,基于风险确定监督检查的频次

新修订《药品管理法》取消了对药品生产企业强制GMP认证的要求,全面实施药品上市许可持有人(Marketing Authorization Holder, MAH)制度,由药品上市许可持有人依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责^[2]。省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当根据药品品种、剂型、管制类别及其他风险因素综合研判确定检查频次。

1.2 药品监督检查类型与形式更多样化

新修订《药品生产监督管理办法》规定监督检查包括许可检查、常规检查、有因检查和其他检查。其中许可检查是药品监督管理部门在开展药品生产经营活动申请审查过程中,对申请人是否具备从事药品生产经营活动条件开展的检查;常规检查是指根据药监部门制定的《年度检查计划》对MAH、药品生产企业遵守有关法律、法规、规章,执行相关质量管理规范以及有关标准情况开展的监督检查;有因检查为对药品上市许可持有人、药品生产企业可能存在的具体问题或者投诉举报等开展的针对性检查;其他检查是除许可检查、常规检查、有因检查外的检查。

2 数字化QA的理念

关于病人的安全、药品质量和数据的可靠性,建立先进的数字药品生产系统可以考虑采用基于质量的方法,包括计算机系统、网络与整个药品生产链有关的数据它提供了一个平台,将药品生产质量管理标准与云计算、海量数据、工业互联、数

码双胞胎、人工智能、物联网等创新数字技术结合起来,并将其作为质量风险预防和控制手段之一,数字QA是一系列模块,包括数字质量保证的实施可以基于科学的、涵盖整个药物生命周期的质量风险管理,并分阶段进行规划。

3 数字化质量保证探索与实践

3.1完善MAH现场检查协作机制,并根据不同类型药品生产许可证制定相应的检查标准

建议针对跨区域检查协作出台全国性的检查指导细则和相关技术文件,统一检查尺度。同时完善检查沟通机制。组织更多的跨区域合作座谈,加强全国性的职业化检查员培训,建立健全跨区域检查合作机制^[3]。同时建议针对药品生产许可证的类型制定相应的许可检查标准,例如:(1)自行生产的MAH(A证)从人员、机构、厂房设施、文件等软硬件的要求上与MAH制度实施之前的药品生产企业基本相同;(2)委托生产的MAH(B证)因不自行生产药品,生产许可检查的标准应重点关注其质量体系对所选的委托生产企业的质量管控能力,考察双方质量管理协议对职责的有效划分和履行情况,关注质量管理体系必须的机构人员履职情况、文件体系运行情况和药品全生命周期管控负责的能力;(3)仅接受委托生产的药品生产企业(C证)虽然不涉及MAH全生命周期管理的职责,但其可能会接受多个MAH多个品种的委托生产,生产许可检查在确认其具备接受拟委托生产品种相应的软硬件条件的基础上,还应关注其对多品种共线过程中防止污染和交叉污染的风险评估和管控能力。

3.2药品质量控制实验室的管理

质量控制实验室的管理,在构建起管理系统的大框架,在合规合法的前提下,建立完善与检测任务相关的的技术文件与操作SOP。质量控制实验室管理应遵循以贯彻预防为主与检验把关相结合的原则,必须对“干什么”“为何干”“怎么干”“谁来干”“何时干”等问题做出明确规定,形成文件,并对实际质量活动进行监控。在实施实验室检测活动时所涉及的硬件、软件、环境,比如实验室的各功能室、仪器设备、温湿度系统、LIMS管理系统等等;在实验室所需要的试剂、材料、样品等;实验室中围绕实验去展开的一切活动,所使用的仪器设备、试剂、环境等,都要以满足《药品生产质量管理规范》《中国药典》、质量标准等所要求去配置,建立档案(比如某台高效液相设备,把按分析方法要求起草的URS、安装后的3Q认证、说明书、校准、检定、维护保养等分类建立一个档案,放在云盘上,设置不同的权限,方便查阅、追踪与审计),制订相应的仪器设备操作、维护保养操作规程,验证核查等SOP、台帐;环境监控标准、规程等,来保证实验数据的完整性、真实性、可靠性。逐步通过平台建设,构建实验室的信息化枢纽,形成以数据采集、数据整理、数据分析、数据应用为一体的智能化实验室,来与国际接轨^[4]。实现实验室数据管理系统,实现无纸化办公,可以有效地减少人工抄写、篡改的机会。比如LIMS数据管理系统,实验数据大部分能实现直接从仪器中读取(如天平、pH、液相),自动计算,一边读取一边出结果,能在第一时间知道所测结果是否符合规定,第一时

间发现问题,作出相应的实验室调查。

3.3数字化自查自检

在改进数字档案系统时,数字质量保证还进一步提醒相关岗位,确认、评估或执行监测工作的同步化,包括文件培训、电子流程调整、记录模板调整、组织结构调整等。以提高基于法规抓手的整体QA水平。同步涉及制定计划或立即实施变更。还可以考虑使用数字质量保证来监测法规的执行情况,并对法规的执行情况进行综合,以便及时报告法规遵从性风险^[5]。利用数字质量保证,质量保证管理人员能够更有力、更有效地开展研究、开发、沟通和沟通风险评估活动,并更好地利用其分析、协调和创新能力。

3.4建议建立药品生产企业质量风险和信用评级管理制度,并根据科学监管的需求明确不同阶段GMP符合性检查的重点

GMP周期性强制认证取消后,为更科学高效地实施GMP符合性检查,提出以下建议。一是通过信用评级制度约束企业的行为,对不配合检查的降低相应的信用评级。二是加强对动态生产检查的科学统筹,例如:完善企业年度信息的申报,采取在线填报、及时更新等多种形式加强信息沟通,通过企业提前报送季度或月度生产计划,综合研判制定检查计划与日程,尽量选取工艺控制难度大、管理风险高的代表品种的动态生产阶段实施检查,以风险为导向,提升检查的针对性和科学性。三是根据药品不同生命周期监管的需求,制定不同阶段的GMP符合性检查重点。例如:(1)注册环节:重点关注新品种工艺、生产质量管理要求与现有生产质量管理体系的符合性;(2)许可环节:在全面体系检查的前提下,重点关注企业完成各项确认与验证的基础上,动态运行的真实状况;(3)上市后监管环节:以风险为导向,更集中于日常监管中的隐患问题,聚焦到某一体系进行深入的风险排查。

3.5药品检验机构质量管理

近年来,药品检验制度逐步完善,信息建设全面发展,质量管理受到忽视,质量管理制度是药品检验制度信息建设的重要组成部分,有自己的特色,独立于其他制度例如,实验室信息管理系统能够准确地判断数据,如果结果存在重大差异,应通过质量管理处进行调查^[6]。质量管理系统可以通过系统集成自动获取差距信息,并及时通知质量管理部门。构建质量管理体系,不仅可以转变以往的工作流程,实现信息技术,提高质量管理工作效率,还可以通过信息化建设获得先进的管理经验,进而提高管理水平。

3.6数字化转型过核心系统

ERP是企业内部管理所需的企业应用系统。它平衡并优化了对公司人力、财力、物力、信息、时间和空间的管理。其核心职能包括以下核心单元:财务(会计、财务管理)、后勤(分配、采购、库存管理)、人力资源(人事管理、合同、业绩、薪金等。)和生产控制(规划、制造)。这有助于有效整合客户关系、供应链、资金和公司内部信息系统,提高公司管理效率,提高管理决策的准确性,这样可以有效管理整个供应链,与其他系统进行集

成管理,提高数据共享和性能。(2)MES系统主要负责生产管理和进度计划的执行。一方面,控制人机材料方法及其性能,控制生产系统,保证按计划生产。另一方面,在生产现场实时采集和处理生产数据,监控生产状态和排除生产,分析和反馈生产结果,涵盖了库存、物流等生产上游和下游的主要功能。(3)SCADA系统处于MES层和生产管理系统层之间,可以实现信息流的有效上传和发布。MES属于信息系统范畴,PLC等生产控制系统属于工业自动化范畴。由于两个系统的领域不同,属于异构系统的数据结构等方面存在很大差异。在这种情况下,只有SCADA系统软件才能弥补差距,实现数据共享以及it和OT集成。因此,在未来的信息化发展中,SCADA公司将成为设备与MES、LIMS等系统之间的桥梁。

3.7 合规要求的数字化关联

运行数字QA的数字化系统可考虑的一个关键框架,是能够对法规、条款及与之相关的监管要素进行数字化管理,包括法规的发布机构、发布时间、实施时间、失效时间、正文等^[7]。数字化系统中所管理的法规或条款的数字条目可采用适当的关联形式与企业质量管理体系文件建立数字逻辑关联,并延伸关联至企业电子化流程以及相应的数字化受控实例。在此基础上,能够便于法规及条款的更新,允许在系统中追溯变更历史、记录相应的审核过程。利用数字QA监控法规和条款在系统中的更新,并对其相应的体系文件及版本的更新必要性发出提醒,协助法规维护人员对必要的文件升版、更新或制订进行评估和具体实施,以推进法规要求在企业质量管理体系中及时做到制度落实。

3.8 药品监督

作为构成监管、立法和司法决策的依据,监管科学是世界卫生组织和美欧日等制药强国高度重视和发展的前沿交叉学科,监管科学具有跨学科和多学科属性,依赖于大量的基础科学和应用科学,同时还包括哲学、政治学、伦理学等人文学科或社会科学。药品监管科学,是以药品监管活动及其规律为研究对象,以提升药品监管工作质量与效率为目标,以监管工具、标准和方法创新为重点的一门新科学。药品监管科学具有前瞻性、创新性和融合性,是聚焦前沿问题、彰显创新精神、呼唤跨界协同的一门新兴科学。新时代药品监管科学要求监管人员,明确药品监管岗位职责,具备多学科知识结构体系,能够全方位、科学化进

行药品科学监管;能够对利益-风险理念和工具进行熟练应用,并利用真实世界数据解决监管问题;将批判性思维和伦理理念应用到整个监管决策环节^[8]。《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》(以下简称《实施意见》)指出要实施中国药品监管科学行动计划。紧跟世界药品监管科学前沿,加强监管政策研究,加快推进监管新工具、新标准、新方法研究和应用。

4 结束语

随着“数字质量保险”试点项目的启动,通过收集相关的实际经验和理论成果,要求在国内外制定最新的立法和监管准则,并探索创新标准,已开展的数字QA课题正在积极推进药品生产数字化QA标准化规范化,内容涵盖逻辑合规算法、自我测试以及新技术自动化辅助等多个方面,为药品生产数字化QA创新概念的完善和落实打了基础,并探索出可复制、可推广的监管科学研究成果。

[参考文献]

- [1]朱馨,陈桂良,曹萌.药品生产的数字化质量保证探索与实践[J].中国医药工业杂志,2022,53(03):395-398.
- [2]孙京林,余伯阳.药品生产质量管理规范检查的历史与展望[J].中国新药杂志,2022,31(03):201-205.
- [3]马小华.关于药品生产质量监督管理的思考[J].智慧健康,2021,7(33):186-188.
- [4]李军,姜华,柴元武,等.新药品管理法对药品生产质量管理工程的改进[J].广州化工,2021,49(18):119-120.
- [5]颜若曦.药品生产企业质量保证系统要点分析[J].医药导报,2022,41(01):132-135.
- [6]沈斌彬.药品生产企业质量管理现状分析及改进策略探讨[J].经济管理文摘,2021,(06):58-59.
- [7]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.
- [8]韩静.药品生产质量管理中常见问题与对策分析[J].现代营销(经营版),2020,(09):40-41.

作者简介:

张永为(1984--),男,满族,辽宁抚顺人,本科,制药工程师,从事药品生产管理工作。