

口服固体制剂共线生产 风险评估要点分析

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

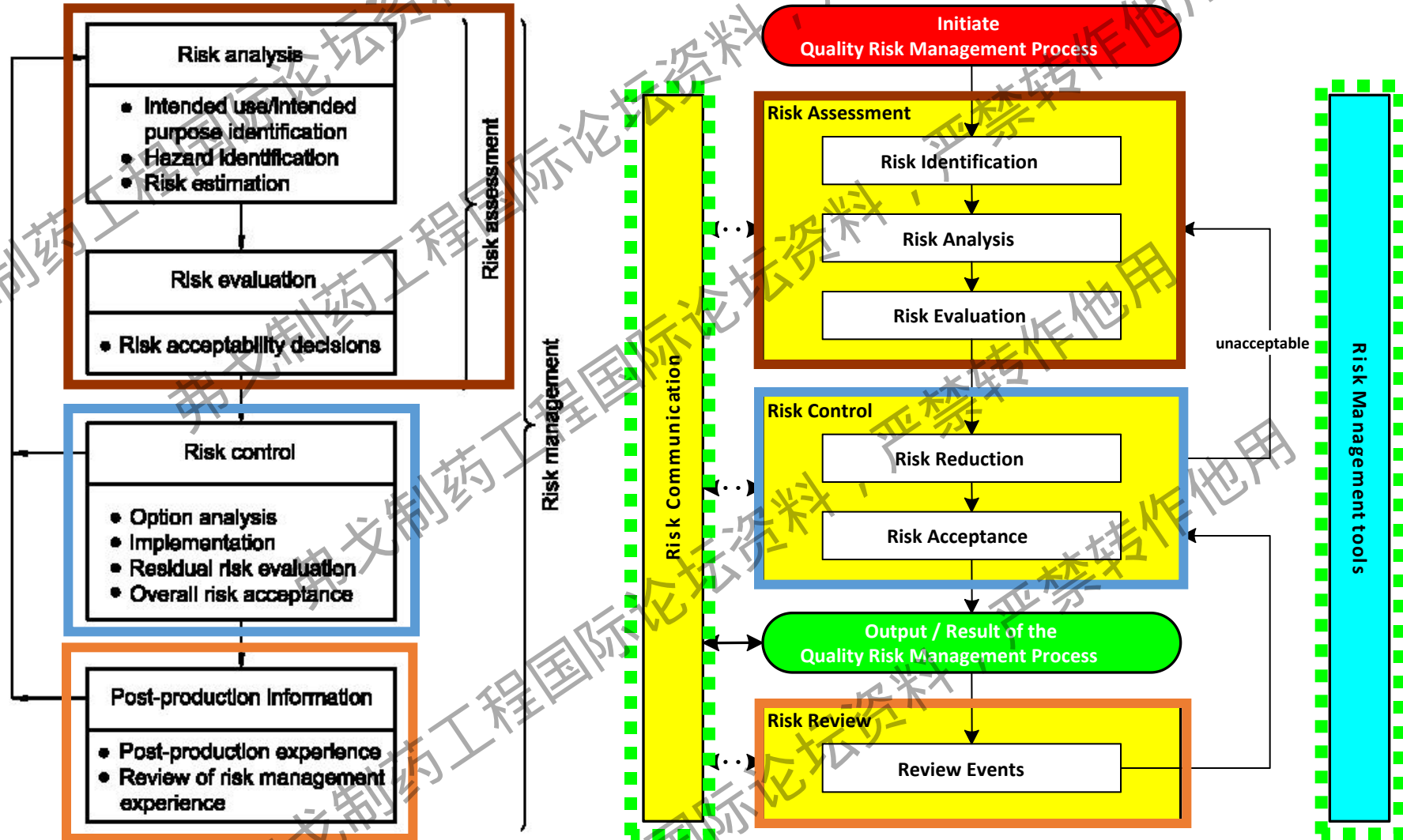
目录

- 风险与风险评估
- 药品共线生产情况的法规分析
- 药品共线生产要素分析

背景

- 上市许可人制度 (MAH)
- 产品质量与疗效一致性评价
- 药品集中招标采购

风险管理框架与流程



风险控制

- 规避风险
- 转移风险
- 控制风险
- 接受风险

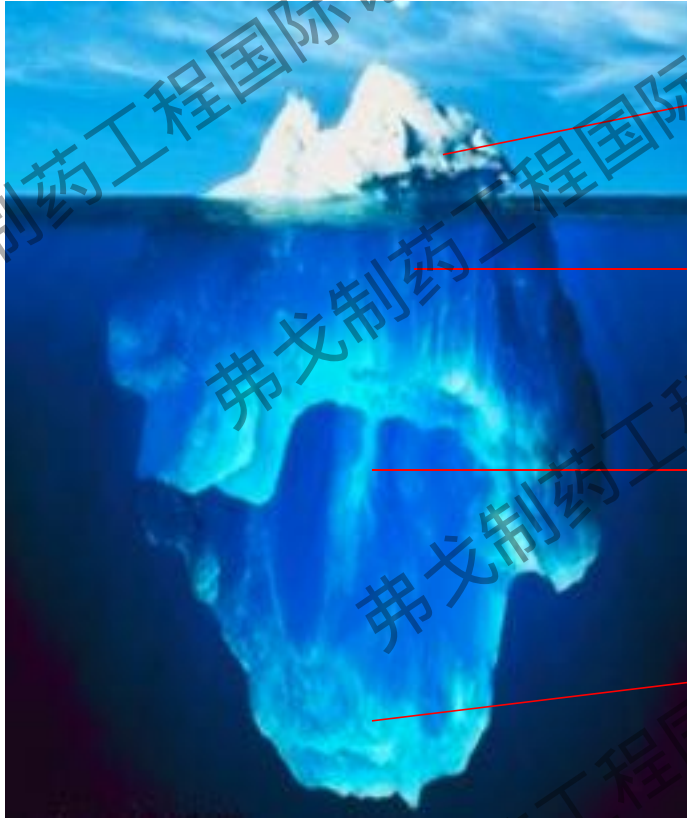
弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

风险管理的挑战：基于科学



已知的已知事物
(我们知道自己所了解的事物)

已知的未知事物
(我们知道自己所不了解的事物)

未知的已知事物
(我们不知道自己了解的事物)

未知的未知事物
(我们不知道自己不了解的事物)

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

药品共线生产可行性分析

药品共线生产情况的法规分析

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

NMPA GMP（2010年版）

- 第四十六条 为降低污染和交叉污染的风险，厂房、生产设施和设备应当根据所生产药品的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用，并符合下列要求：
 - （一）应当综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，并有相应评估报告；
 - （二）生产特殊性质的药品，如高致敏性药品（如青霉素类）或生物制品（如卡介苗或其他用活性微生物制备而成的药品），必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备。青霉素类药品产尘量大的操作区域应当保持相对负压，排至室外的废气应当经过净化处理并符合要求，排风口应当远离其他空气净化系统的进风口；
 - （三）生产 β -内酰胺结构类药品、性激素类避孕药品必须使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备，并与其他药品生产区严格分开；
 - （四）生产某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品应当使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备；特殊情况下，如采取特别防护措施并经过必要的验证，上述药品制剂则可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备；
 - （五）用于上述第（二）、（三）、（四）项的空气净化系统，其排风应当经过净化处理；
 - （六）药品生产厂房不得用于生产对药品质量有不利影响的非药用产品。

EU GMP (Chapter 3: Premises and Equipment) 20150301

- Dedicated facilities are required for manufacturing when a medicinal product presents a risk because:
 - the risk cannot be adequately controlled by operational and/ or technical measures,
 - scientific data from the toxicological evaluation does not support a controllable risk (e.g. allergenic potential from highly sensitising materials such as beta lactams) or
 - relevant residue limits, derived from the toxicological evaluation, cannot be satisfactorily determined by a validated analytical method.
- Further guidance can be found in Chapter 5 and in Annexes 2, 3, 4, 5 & 6.

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

药品共线生产可行性分析

药品共线生产要素分析

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

共线生产风险评估

- 厂房/设施/设备（HVAC、物流/人流、生产设备共用情况、物料周转空间）
- 生产计划（交替品种的安排）
- 物料管理（同一物料的应用）
- 人员管理（生产动态过程中的人员管控、清洁操作）

厂房

- 厂房的选址、设计、**布局**、建造、改造和维护必须符合药品生产要求，应当能够最大限度地避免污染、交叉污染、混淆和差错，便于清洁、操作和维护。
- 生产区和贮存区应当有**足够的空间**，确保有序地存放设备、物料、中间产品、待包装产品和成品，避免不同产品或物料的混淆、交叉污染，避免生产或质量控制操作发生遗漏或差错。

厂房

- **布局**（应当按生产工艺流程及相应洁净级别要求适当布局）
 - 人员通道、物料通道的分布
 - 各功能间、各生产工序的连贯性配合
 - 人员/物料转移的最佳路线
- **空间**（设备、物料）
 - 应按品种、批号摆放整齐，垛和垛之间距离不得 ≤ 5 厘米，垛和墙顶通风管道不得 ≤ 30 厘米，垛离地面不得 ≤ 10 厘米
 - 部分功能间因设备原因，调整标高，造成立体高度增加/降低
 - 操作功能间的主生产设备及其配套的附属设备增加，导致生产过程周转不开，无法放置相关物料

设施-HVAC

- 厂房应当有适当的**照明**、**温度**、**湿度**和**通风**，确保生产和贮存的产品质量以及相关设备性能不会直接或间接地受到影响
- 应当根据药品品种、生产操作要求及外部环境状况等配置空气净化系统，使生产区**有效通风**，并有温度、湿度控制和空气净化过滤，保证药品生产环境符合要求
- 洁净区和非洁净区之间、不同级别洁净区之间的**压差**应当不低于**10帕斯卡**。必要时，相同洁净度级别的不同功能区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度
- **产尘操作间**应当保持相对负压或采取专门的措施，防止粉尘扩散、避免交叉污染，便于清洁

设施-HVAC

- 应根据所处理的产品、生产操作要求以及外部环境状况配置空调控制设施（包括温度控制、必要的湿度控制和空气净化过滤），使生产区具有有效的通风
- 风量、换气次数、压差、温/湿度
- 值班模式（物料贮存区域的保护）
- 局部特殊送风模式（特殊工艺环节的温湿度处理）
- 直排风设置（产尘、产热、产湿）
- 回风设置（回风窗的位置、回风量、回风处理）

设备

- 设备的设计、选型、安装、改造和维护必须符合**预定用途**，应当尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险，便于**操作、清洁、维护**，以及必要时进行的消毒或灭菌
- 应当按照操作过程和校准计划定期对生产和检验用衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器进行**校准和检查**，并保存相关记录。校准的**量程范围**应当涵盖实际生产和检验的使用范围
- 生产设备清洁的操作规程应当规定具体而完整的清洁方法、清洁用设备或工具、清洁剂名称和配制方法、去除前一批次标识的方法、保护已清洁设备在使用前免受污染的方法、已清洁设备最长的保存时限、使用前检查设备清洁状况的方法，使操作者能以**可重现的、有效的**方式对各类设备进行清洁

设备

- 设备结构（可拆卸程度）
- 设备共用程度（同一设备上生产多少个不同产品）
- 辅助设施/工器具的使用（如：精密过滤器、滤布、烘盘布、粉碎机的筛网、回风口、排风口等）
- 设备性能（设备参数范围、精度是否满足产品工艺要求）
- 模具的应用
- 校准要求的区别



产品

- 应当综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，并有相应评估报告；
- 生产特殊性质的药品，如高致敏性药品（如青霉素类）或生物制品（如卡介苗或其他用活性微生物制备而成的药品），必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备。青霉素类药品产尘量大的操作区域应当保持相对负压，排至室外的废气应当经过净化处理并符合要求，排风口应当远离其他空气净化系统的进风口；
- 生产β-内酰胺结构类药品、性激素类避孕药品必须使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备，并与其他药品生产区严格分开；
- 生产某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品应当使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备；特殊情况下，如采取特别防护措施并经过必要的验证，上述药品制剂则可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备；
- 用于上述第（二）、（三）、（四）项的空气净化系统，其排风应当经过净化处理；
- 药品生产厂房不得用于生产对药品质量有不利影响的非药用产品。

产品分析

- 剂型
- 药理类别 (CYP450)
- 适应症
- 给药途径
- 产品的理化性质 (产品规格、日治疗量、最大日剂量、片重、活性成分百分比含量)
- 药物相互作用及配伍禁忌 (致敏、协同、拮抗、激化)
- 易清洁性 (溶解性、粘附性、气味)

举例：替米沙坦片

- 锂剂与血管紧张转换酶抑制剂合用，可引起可逆性的血锂水平升高和毒性反应；
- 有些药物可影响血钾水平或引起高血钾症（如ACE抑制剂、保钾类利尿药、钾离子补充剂、含钾的盐替代品、环孢菌素A或其他药物如酞素钠），如果本品需与这些药物合用，建议监测血钾水平；
- 本品可加强其他抗高血压药物的降压效果；
- 本品与地高辛、华法林、氢氯噻嗪、格列苯脲、布洛芬、扑热息痛、氨氯地平等药物的相互作用，可升高地高辛平均波谷血药浓度20%，因此须监测地高辛血浆浓度，与华法林联用，可引起华法林血药浓度谷值轻微降低，对乙酰氨基酚、氨氯地平、格列苯脲、氢氯噻嗪、布洛芬未发现具有临床意义的相互作用；
- 基于其药理学特性，下述药物可加强抗高血压药物包括替米沙坦的降压效果：巴氯酚、氨磷汀，另外，酒精、巴比妥类药物、镇静安眠药或抗抑郁药可增强体位性低血压效应；
- 当与替米沙坦合用是，辛伐他汀代谢物（辛伐他汀酸）的C_{max}有轻度升高（1.34倍）且消除加速；
- 麻黄碱及伪麻黄碱的拟交感活性可使本品的降压作用减弱。

生产计划

- 在分隔的区域内生产不同品种的药品；
- 采用**阶段性**生产方式；
- 生产开始前应当进行**检查**，确保设备和工作场所没有上批遗留的产品、文件或与本批产品生产无关的物料，设备处于已清洁及待用状态。
- 生产操作前，还应当**核对**物料或中间产品的名称、代码、批号和标识，确保生产所用物料或中间产品正确且符合要求。

生产计划

- 产品交替投产的安排，即按照清洁验证设计方式，合理选择接续品种的生产安排
- 产品接续生产的影响范围：
 - 清洁操作
 - 设备调试
 - 物料周转
 - 文件/记录
 - 人员

物料管理

- 药品生产所用的原辅料、与药品直接接触的包装材料应当符合相应的质量标准
- 应当建立物料和产品的操作规程，确保物料和产品的正确接收、贮存、发放、使用和发运，防止污染、交叉污染、混淆和差错
- 物料的外包装应当有**标签**，并注明规定的信息。必要时，还应当进行清洁，发现外包装破损或其他可能影响物料质量的问题，应当向质量管理部门报告并进行调查和记录
- 用于**同一批药品生产的所有配料应当集中存放**，并做好标识

物料管理

- 贮存条件：温度、湿度、光照
- 贮存容器：洁净度、清洗要求、存放要求、使用要求
- 贮存标准：存放间距、高度、标识（质量标识、工艺状态标识）、状态（同一物料用于不同产品生产时的标识状态）

人员管理

- 与药品生产、质量有关的所有人员都应当经过培训，**培训的内容应当与岗位的要求相适应**。除进行GMP理论和实践培训外，还应当有相关法规、相应岗位的职责、技能的培训，并定期评估培训的实际效果
- 高风险操作区（如：高活性、高毒性、传染性、高致敏性物料的生产区）的工作人员应当接受**专门的培训**
- 生产区和质量控制区的人员应当正确理解相关**的人员卫生**操作规程。企业应当采取措施确保人员卫生操作规程的执行

人员管理

- 人员流动（串岗、退更、QA）
- 人员培训（产品知识培训、产品工艺控制点的掌握）
- 人员操作（不同产品的生产操作、清洁操作）

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

药品共线生产可行性分析

谢谢！

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用