瞄准FMEA空白
关注消费者和企业自身风险

固体制剂生产过程质量风险
定量评估

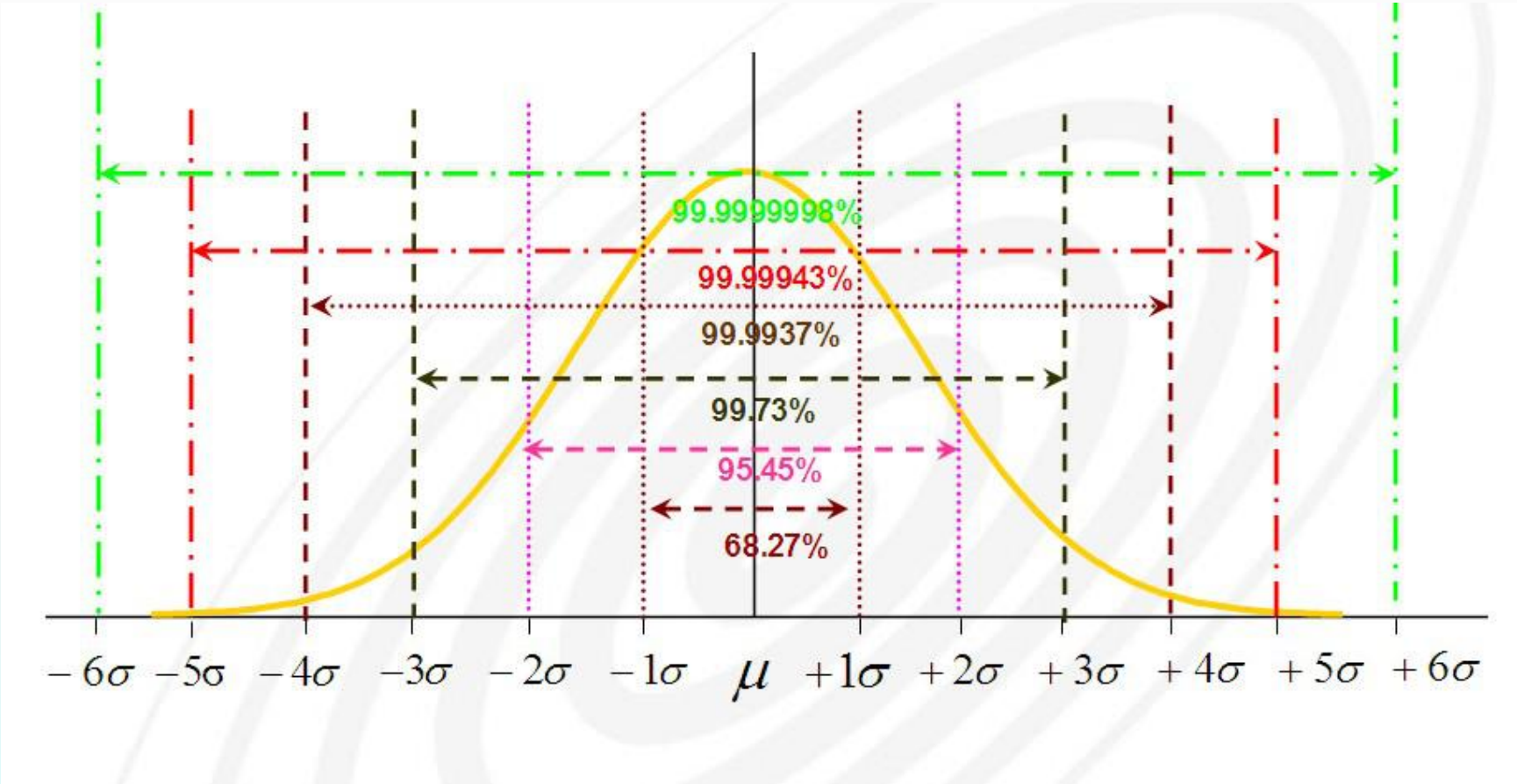
成都地奥　谭利锋

2019年9月23日

引言

- GMP说到底是风险管理第三条　本规范作为质量管理体系的一部分，是药品生产管理和质量控制的基本要求，旨在最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。
- 药品质量抽查检验管理办法（国药监药管〔2019〕34号）8.12发布8.19网上公布
- **第三十七条** 药品检验机构应当在收到复验申请之日起7个工作日内对资料进行审核，并开具《复验申请回执》，告知申请复验单位是否受理复验，并在2个工作日内报告组织抽查检验的药品监督管理部门。有下列情形之一的，不得受理复验申请：
  （一）国家药品标准中规定不得复试的检验项目；
  （二）重量差异、装量差异、无菌、热原、细菌内毒素等不宜复验的检验项目；
  （三）未在规定期限内提出复验申请或已申请过复验的；
  （四）样品不能满足复验需要量、超过效期或效期内不足以完成复验的；
  （五）特殊原因导致留存样品无法实现复验目的等其他不能受理复验的情形。
  当检出为明显可见异物时，相关企业或单位可自收到检验报告书之日起7个工作日内，前往原药品检验机构对该项目进行现场确认。
  药企的风险
- **药品管理法**（2019.08.26）：第三条。。。。坚持风险管理。。。。。
- **FMEA不能满足需求**，RPN是人工打分的产物受参与估计的人士知识、经验、情绪等影响极大，难客观反映真实风险。
- 和大家一起学习、探讨，热忱欢迎不吝赐教（J☺）
- 经典定量预估**（略提）
- 重（装）量风险定量估计（ZLYW）
- 含量风险定量预估（HYD）
- 微生物风险定量估计*（原则）

经典定量风险评估（概率）



风险是危害严重性和发生概率的组合。问题？

风险评估（严重性）*

严重性

- 药品管理法98条劣药第一、七种情形；117条、118条（劣药）折合成货币；
- 召回；
- 市场损失（直接的、间接的、潜在的）；
- 纠偏、培训、生产销售延误；
- 信心。。。。。；

与概率相乘、与获益对比

（本次重点关注概率）

固体制剂的问题

- 一 重（装）量抽样检测合格多大程度上能重复?

二 含量抽样检测合格多大程度能重复?

三 微生物指标可控吗?

重（装）量风险定量估计

2015药典标准：

取XX制剂单位，。。。不得有X制剂超出XX，且不得有1制剂单位超出XX的1倍（1倍，老外用Double）

问题：

1 对于药典规定20制剂超标不多于2制剂合格的情形，小于10%不超限就肯定能通过检测吗？从超限多于10%的产品中取样是不是一定通不过检测？

2 同一产品，抽样检验合格的重复性怎样？

有没有办法定量估计？若有，怎样估计？

情形1

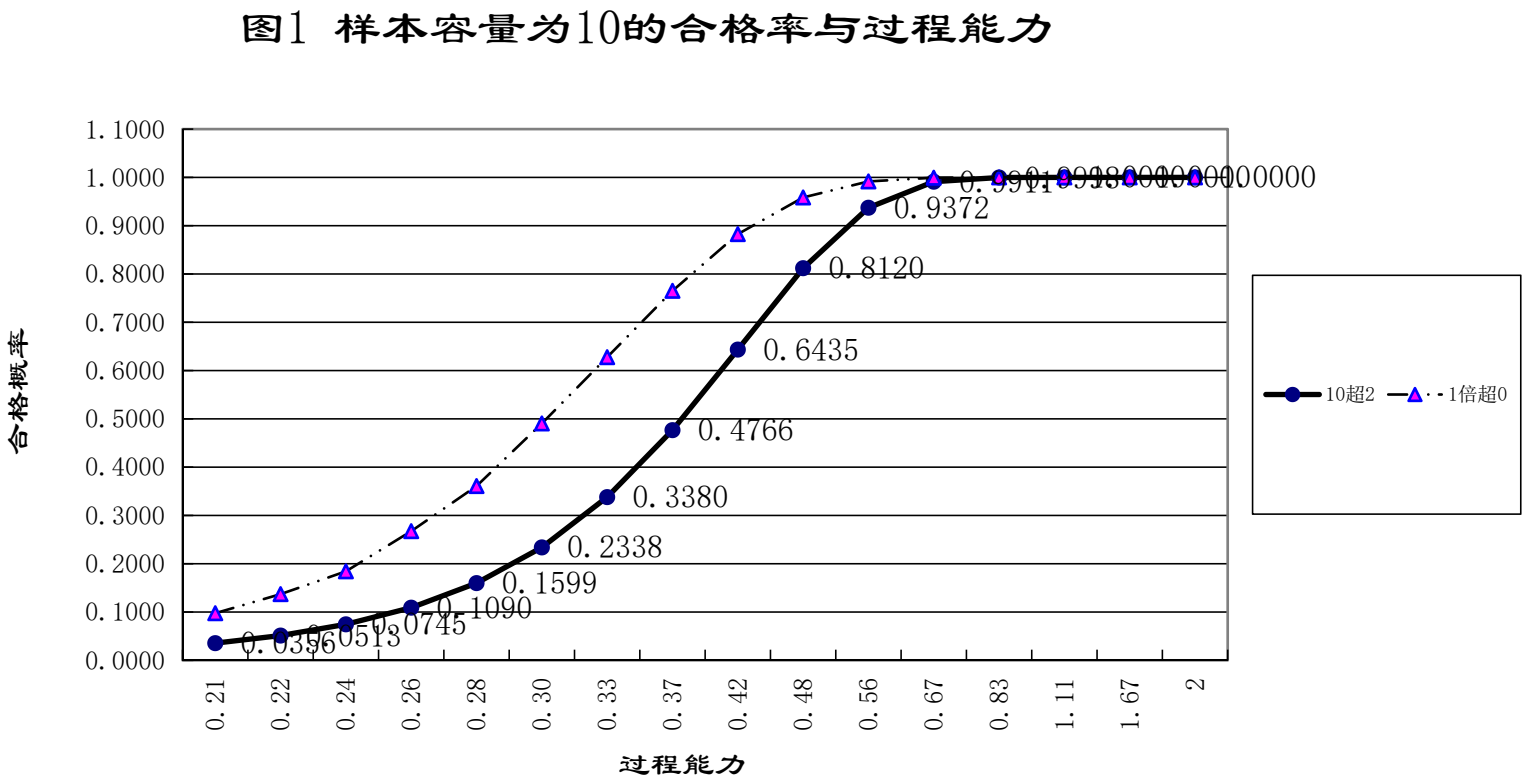


图1 样本容量为10的合格率与过程能力
合格概率
1.1000
1.0000
0.9000
0.8000
0.7000
0.6000
0.5000
0.4000
0.3000
0.2000
0.1000
0.0000
0.0396
0.0513
0.0745
0.1090
0.1599
0.2338
0.3380
0.4766
0.6435
0.8120
0.9372
0.21
0.22
0.24
0.26
0.28
0.30
0.33
0.37
0.42
0.48
0.56
0.67
0.83
1.11
1.67
2
过程能力
10超2
1倍超0

情形2

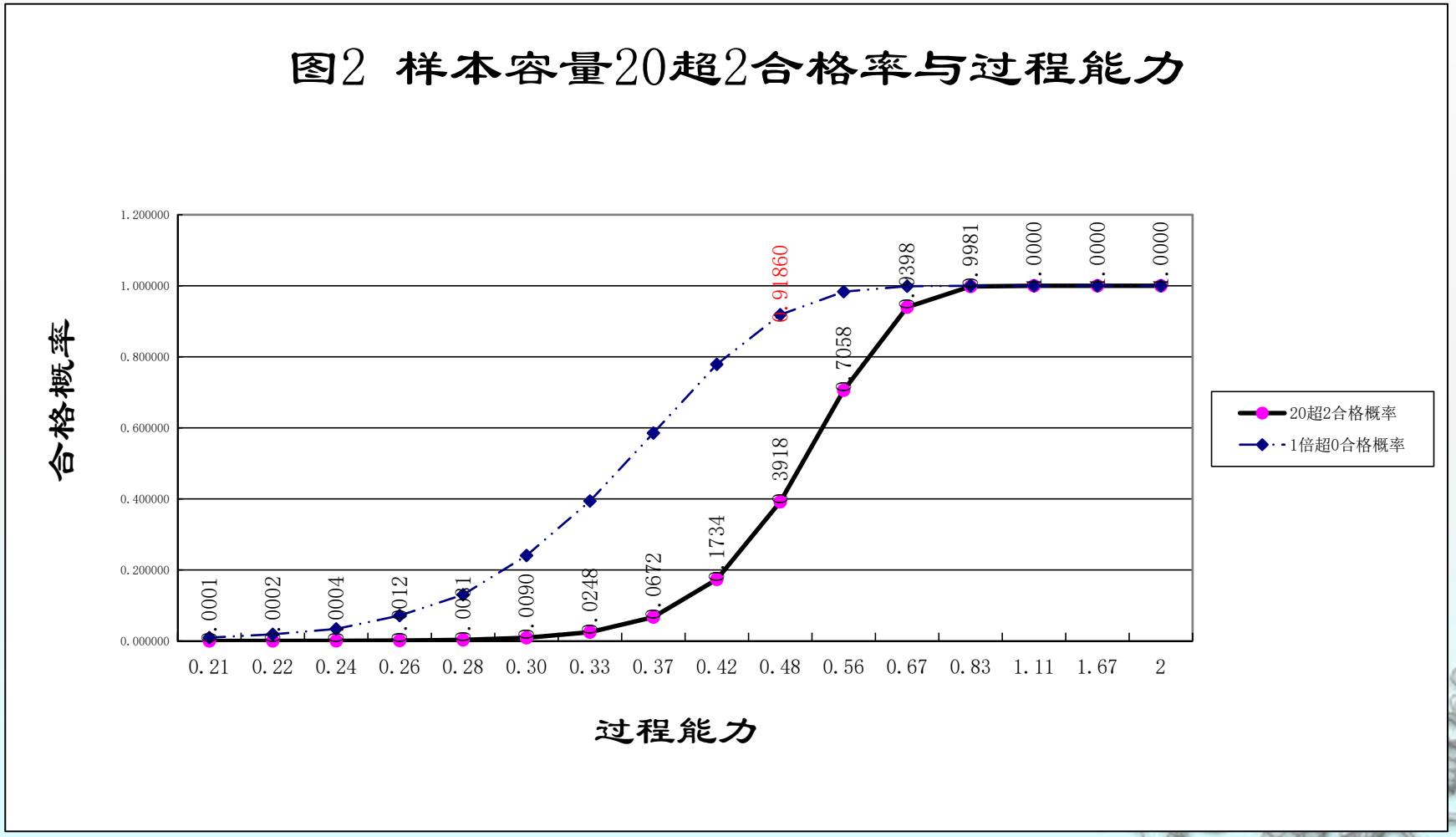
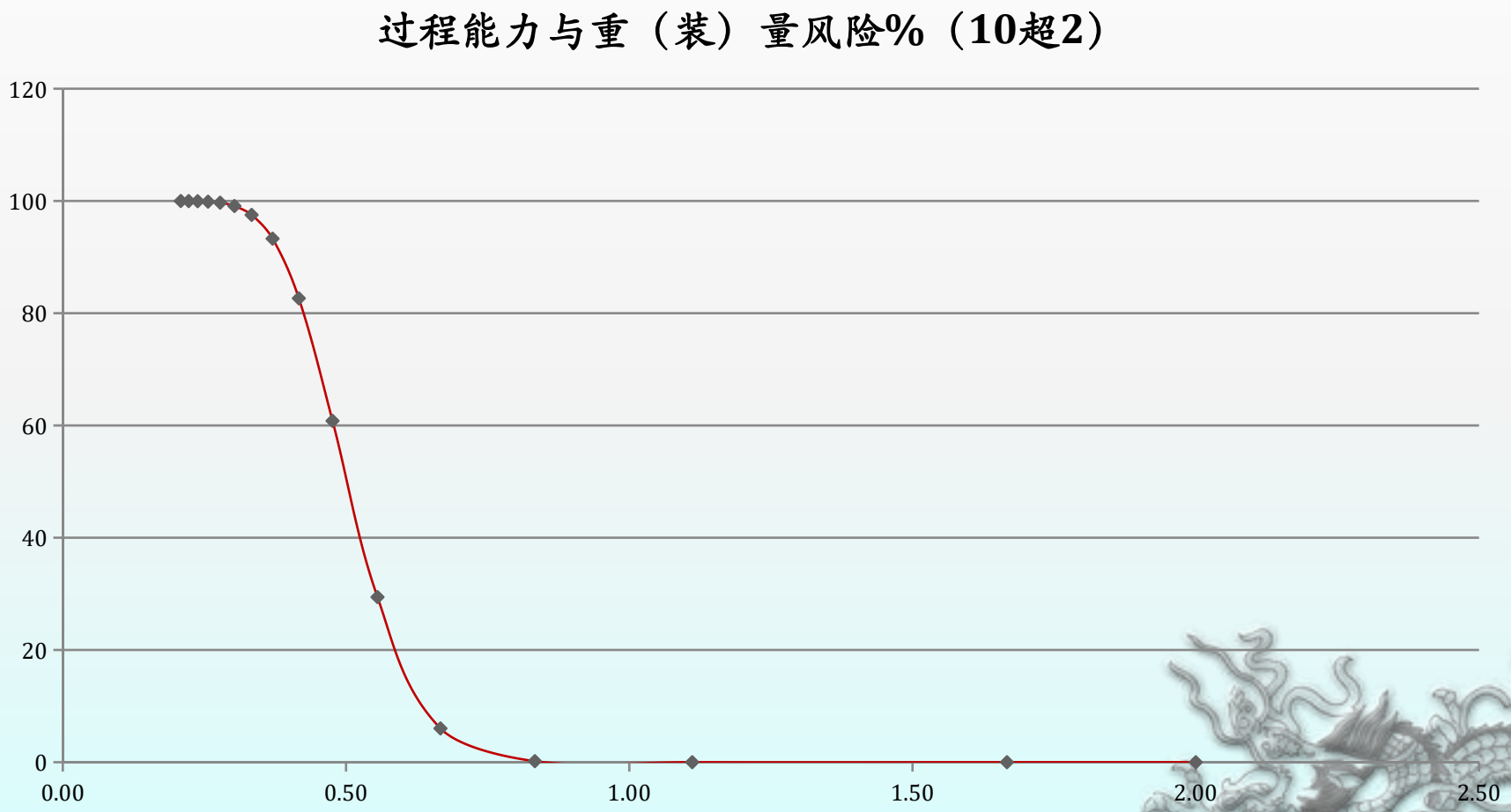


图2 样本容量20超2合格率与过程能力
合格概率
过程能力
1.200000
1.000000
0.800000
0.600000
0.400000
0.200000
0.000000
0.21
0.22
0.24
0.26
0.28
0.30
0.33
0.37
0.42
0.48
0.56
0.67
0.83
1.11
1.67
2
.0001
.0002
.0004
.0012
.0031
.0090
.0248
.0672
.1734
.3918
.7058
.91860
.9398
.9981
.0000
.0000
.0000
20超2合格概率
1倍超0合格概率

图1表示成风险概率



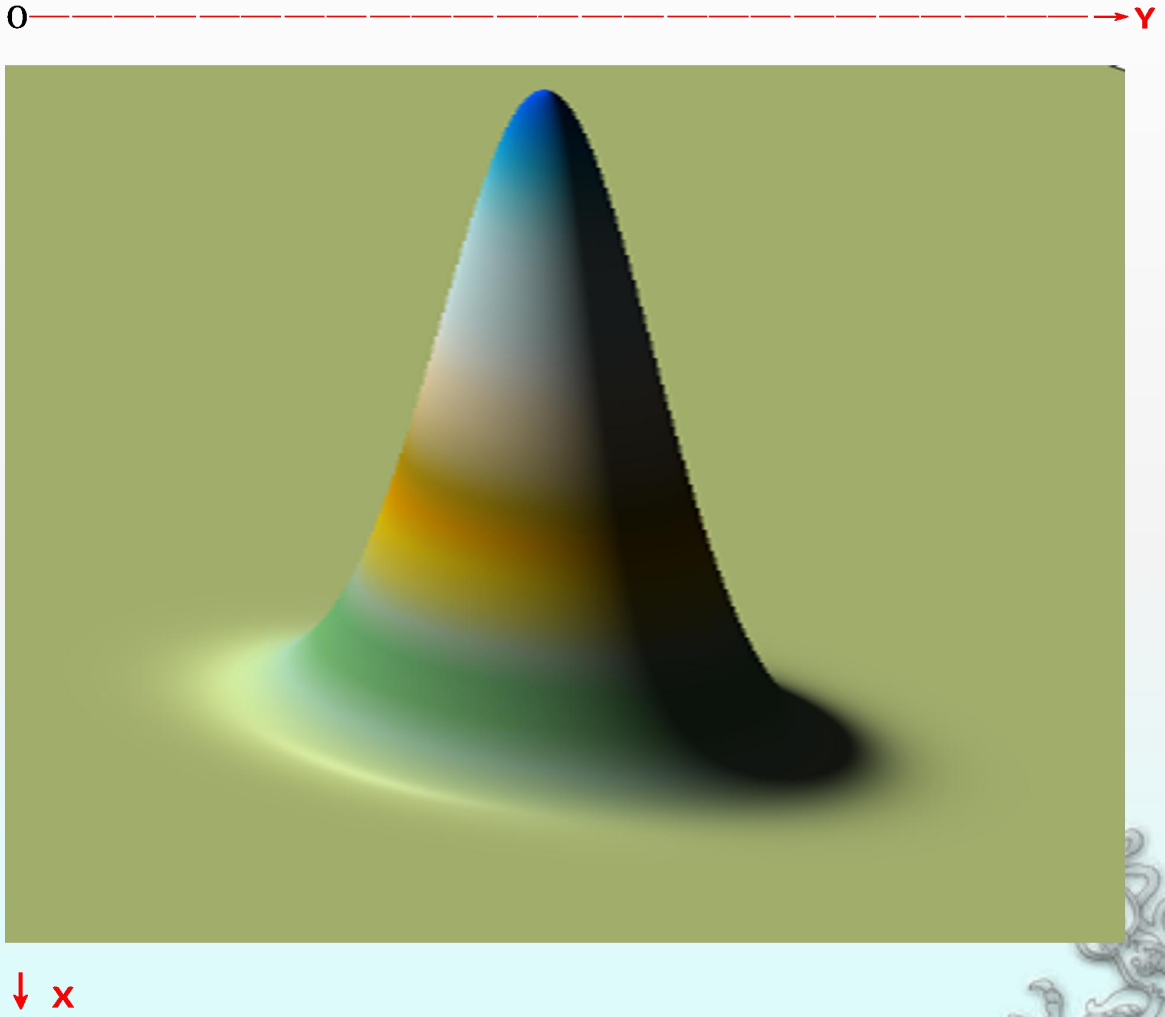
含量风险

- 含量风险的预估比重（装）量情况复杂
- 1 重（装）量检测简单，而含量检测通常复杂得多、周期长、成本高；
- 2 对许多品种而言，难于在生产现场检测，检测结果对生产难有指导意义。（许多品种：不排除少量快速在线检测）；
- 3 预估计算复杂、计算量大。

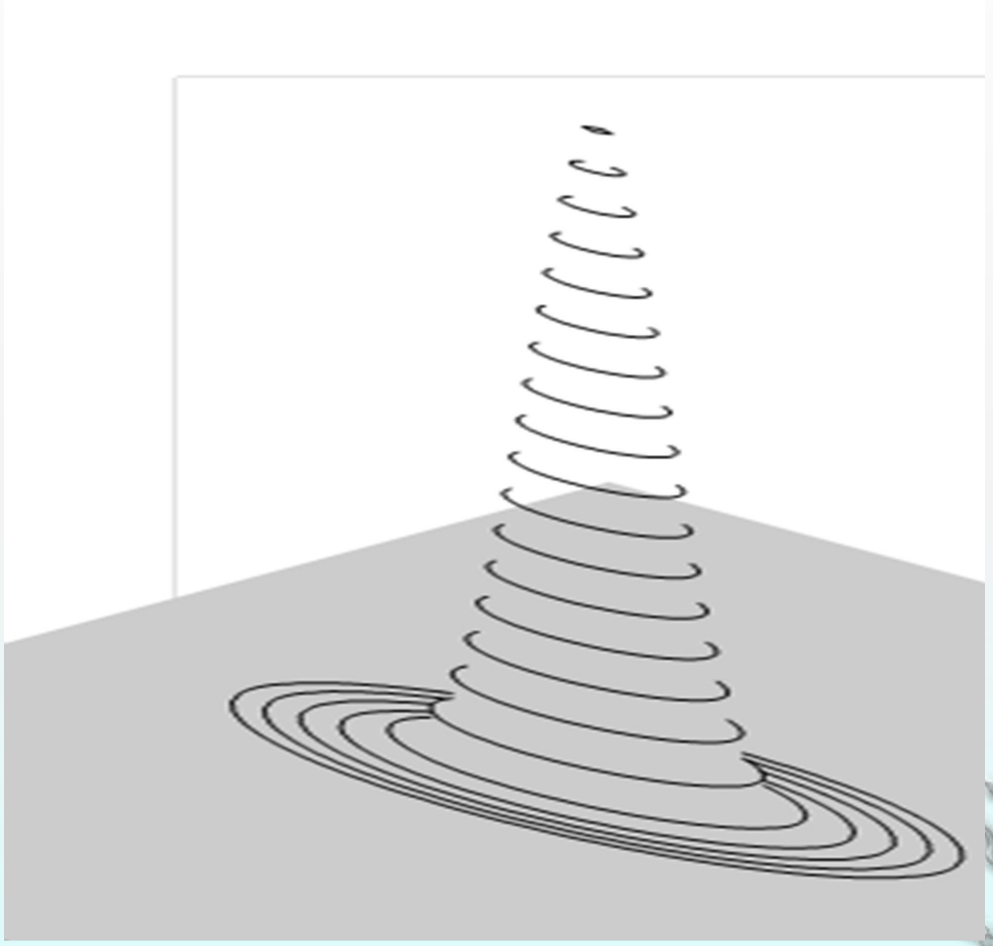
面临问题

- 成品含量受中间产品相对含量和重（装）的综合影响；
- 有资料将类似情形2者方差相加，作为成品方差，开方得标准差，是有问题的；
- 成品含量与物料相对含量和重（装）量的关系是乘积关系而不是加和关系；
- 找到的资料都是对成品检测后的评估，希望找到一个在生产现场就能快速评估的方法

原理



联合分布等高线



将等高线向底面投影、在地面做合格线、计算结果

结果1

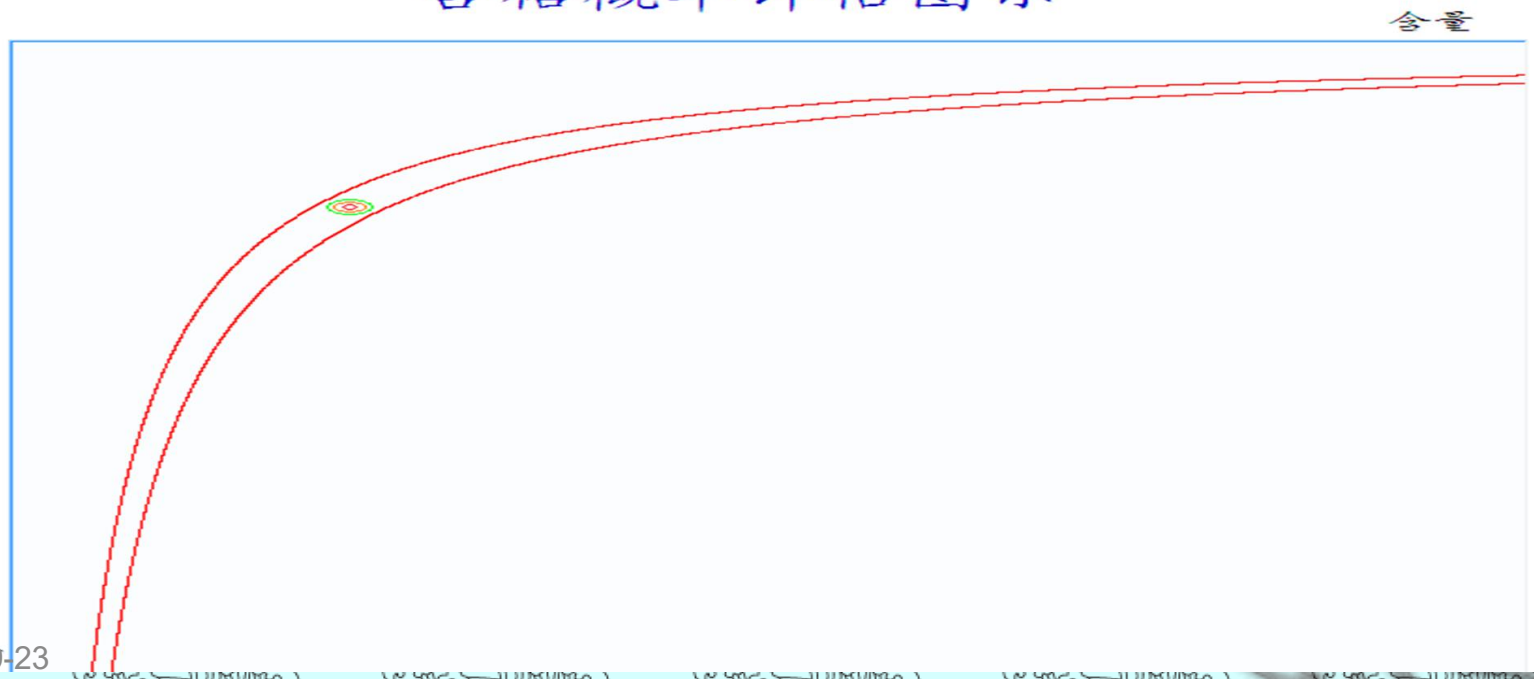
固体制剂含量合格概率评估

合格上限	50	合格下限	40
物料含量	0.225	含量标准差	0.0052
重量均值	200	重量标准差	3.0

合格概率 99.994 % 风险 .006 %

开始 返回

合格概率评估图示



结果2

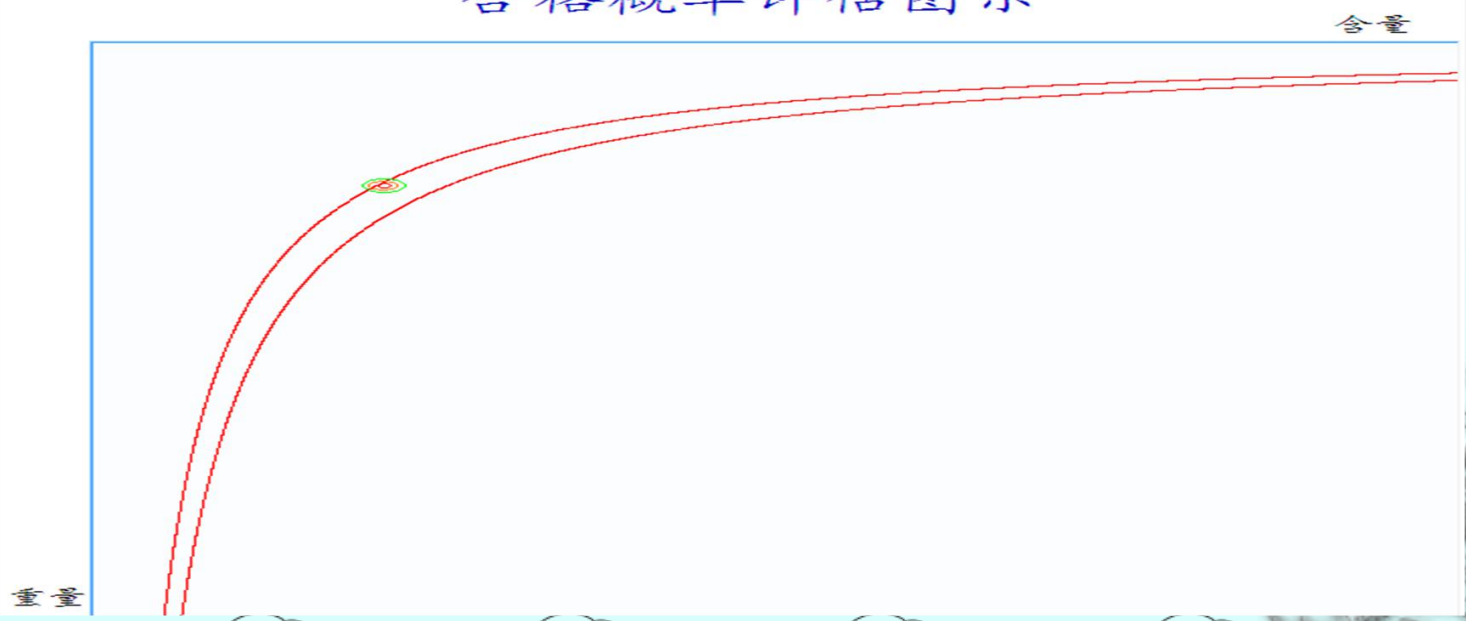
固体制剂含量合格概率评估

合格上限	50	合格下限	40
物料含量	0.215	含量标准差	0.0052
重量均值	190	重量标准差	3.0

合格概率 76.674 % 风险 23.326 %

开始 返回

合格概率评估图示



结果3

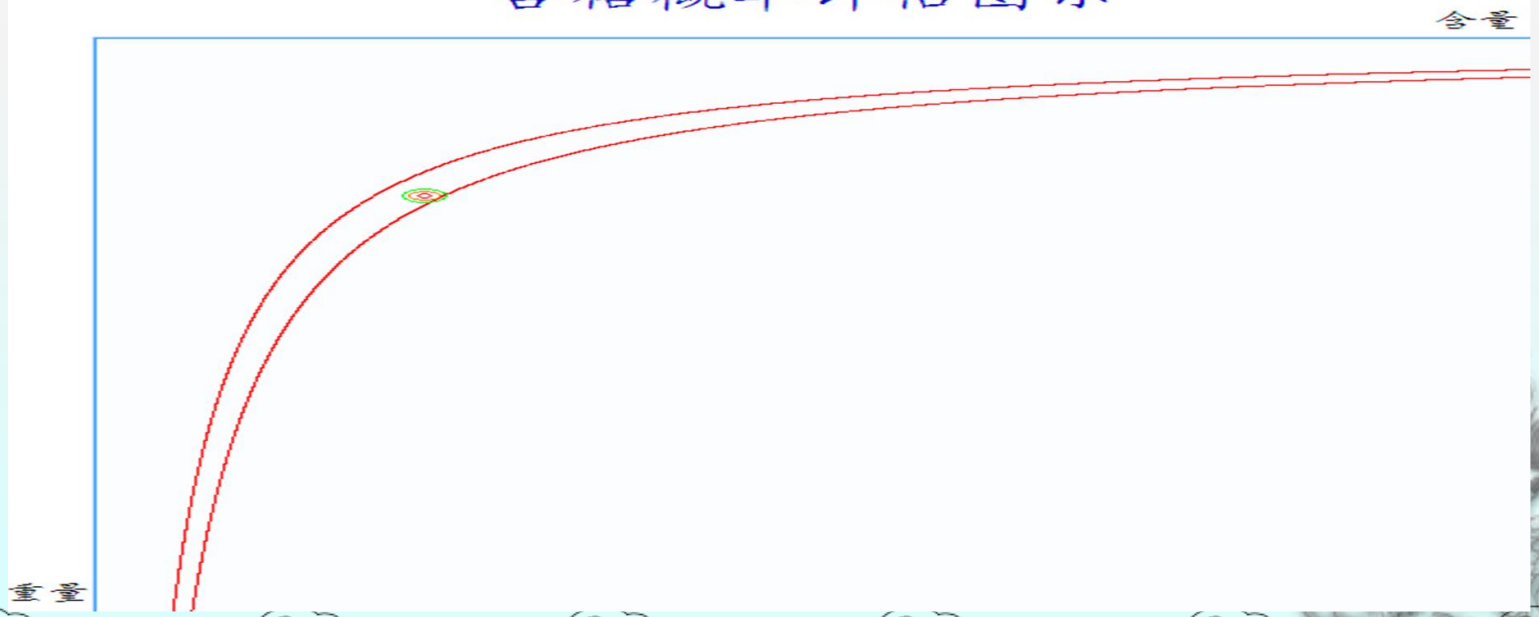
固体制剂含量合格概率评估

合格上限	50	合格下限	40
物料含量	0.225	含量标准差	0.0052
重量均值	210	重量标准差	3.0

合格概率 98.352 % 风险 1.648 %

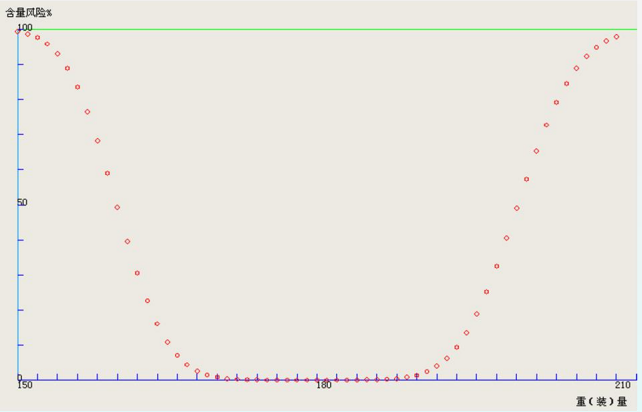
开始 退回

合格概率评估图示



重（装）量偏差变化的影响

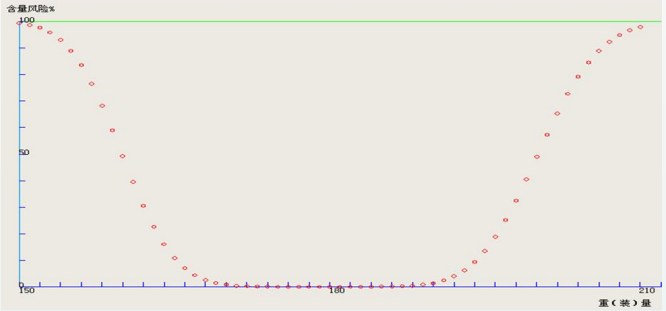
制剂合格上限取 50mg，下限取 40mg，混合物含量 25.0%，重（装）量 200mg 左右，百分含量标准差（直接以百分含量数据用标准差公式计算而得，下同）0.5%(此处相当于 RSD 2.0%)，装量标准差 2.5mg、7.5mg，横坐标为装量平均值 mg，对比如下：

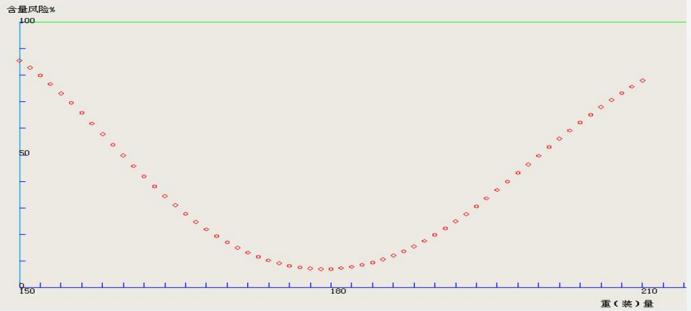


重（装）量偏差从 2.5mg 增加到 7.5mg 导致含量合格的可靠性剧烈下降，风险增加极大，接近 0 的平底从较宽到消失，对于要求较高的产品，重（装）量增加到 7.5mg 时已难满足标准要求，若标准已定，应考虑对工艺加以改进。

含量均匀度变化的影响

合格上限取 50mg，下限取 40mg，混合物含量 25.0%，装量标准差 2.5mg（单位与平均装量同），百分含量标准差 0.5%和 1.5%，横坐标为装量平均值（mg），对比如下：





物料百分含量标准差值从0.5%增加到1.5%时，成品含量风险明显增大，百分含量标准差值1.5%时已找不到风险接近0%的区间，物料含量均匀度下降对可靠性下降影响明显，导致风险急剧加大。

数据显示

含量（%）	风险（%）
22.3	0.03215
22.4	0.02180
22.5	0.01579
22.6	0.01318
22.7	0.01355
22.8	0.01699

理论到实践

- 今天所讲，已在使用中，但未普及；是初步的，不完善的、可能是新的。乐意看到进一步研究；
- FMEA20%客观性，80%主观性；☺

  本法：20%主观性，80%客观性。☺
- 随着数据积累，都会向100%客观性靠近，但本法始终会更准确，靠近的更快。
- 参考 6西格玛给出1.5倍标准差作保险，您的产品给多少？自己根据情况决定，先迈出第一步才能往下讲。

应用

可参看制药业公众号或2019.11期；

- 自己的风险自己掌控
- 制剂开发、技术转移
- 生产质量控制
- 经济效益
- 智能化生产（设备）
- 其他类似产品，如保健品。。。

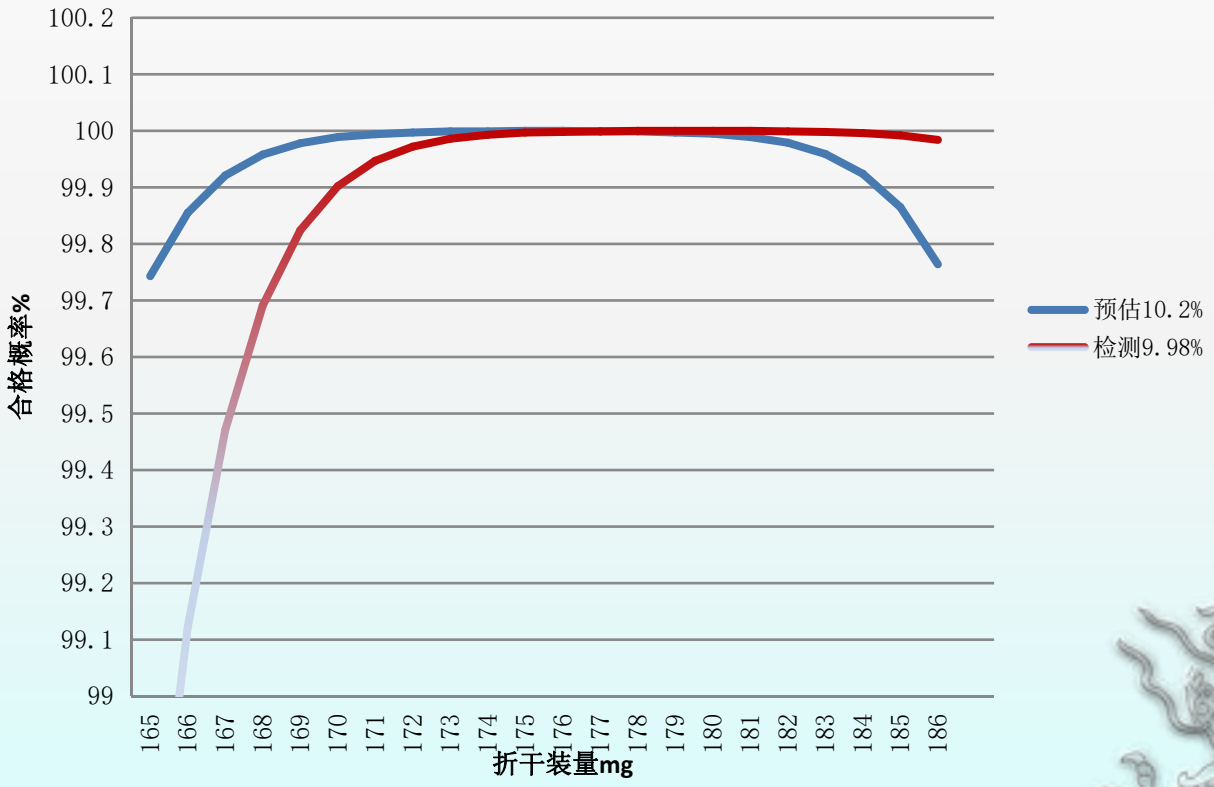
微生物

微生物定量风险评估分两大部分

- 1 配方 若抑菌能力不合格（配方、均匀性），直接高风险；采取措施改进。
- 2 过程污染定量评估输入
  成品标准、物料标准、各种接触面积及清洗标准、浮游菌及空气耗量、沉降菌及敞口时间及面积……；各项累计（加保险？）即可；
- 另：稳定性考察数据（微生物相关）可参考。

案例（产品已过有效期，略讲）

E170401含量合格概率预估



今天内容到此结束，但工作刚开始

- 谢谢大家！
  - 有什么问题没？