

# 原料药生产质量管理和检查要点探索

高泽溪

亚宝药业集团股份有限公司 山西运城 044602

**摘要:**我国人口众多,对于医药需求打算,需要通过严格管理医药领域,保障人们身体健康。原料药质量对于原料药生产有较大的影响力,可以从这个角度入手,展开原料药的质量管理工作。本文对于原料药生产质量管理与检查进行系统性分析,旨在为一线工作人员提供技术帮助,助力我国医药行业的健康发展,推动社会有序运转。

**关键词:**原料药生产;质量管理;检查要点

## 前言:

作为原料药生产重要环节,原料药质量管理务必要严肃对待,从细节出发,对于杂质分布图、无菌原料药展开系统性检查,避免在后续使用中,出现原料药二次污染,影响药效。现对原料药生产质量管理与检查要点进行详细分析,希望可以为医药行业贡献力量。

## 1 原料药基本概念及行业发展情况

原料药是生产药品的原料药物,也是各类药品中有效成分。原料药不仅直接作用于疾病治疗、症状缓解,也对机体生理功能有较大影响力。但是原料药无法直接服用,需要通过药品加工,制作成人体可负担的药物制剂,才可以用于临床应用。根据来源,可以将原料药划分为化学合成与天然化学两种。对于化学合成药,可以做进一步划分,绝大部分为无机化合物,少数为元素的无机合成药,例如治疗十二指肠溃疡的氢氧化铝;将基本有机化工原料通过有机化学反应制备的有机合成药,例如氯霉素等。对于天然化学药,可以进一步划分成通过微生物制备的生物化学药,例如抗生素等,或是从植物中提炼获得的植物化学药,例如东莨菪碱等<sup>[1]</sup>。

我国2021年原料药产量接近300万吨,行业营收超过4200亿元,预计2022年将超过4400亿元。原料药在2021年上半年出口规模超过190亿美元,我国原料药和制剂生产企业数量超过4400家,对于全球原料药生产具有重要影响力。所以,对于原料药生产质量需要额外认真对待,严肃处理质量管理相关问题,做好生产检查工作。

## 2 在生产质量管理中,需要对原料药的杂质分布图严格检查

### 2.1 检查杂质分布图意义

原料药和药物制剂生产要求相同,任何一种原料药都需要有对应的杂质分布图,负责描述在通常产品中已

经分析清楚的杂质,和尚未完全研究具体药理性质的未知杂质含量情况。通常情况下,可以在标准的生产工艺中获得杂质分布图。而且,杂质分布图还需要标注清楚鉴别杂质基本方法、杂质在机体中保留时间,已经确认的杂质还需要额外描述其基本类别,例如有机杂质、溶剂等。

### 2.2 杂质分布图核心要点

因为杂质分布图可以对原料药基本成分起到准确反映,对于杂质在原料药的分布情况也可以清晰描述,对于原料药生产和质量起到重要影响,所以在生产质量管理中,务必要将杂质分布图的相关检查工作放在首位。具体检查工作可以从以下几点逐一落实。第一、以原料药种类,科学区分杂质分布图不同类型。在原料药生产期间,杂质分布图需要和原料药对照使用,以此提升原料药生产的安全性。所以,为让原料药杂质分布图检查起到实质性价值,需要预先分析原料药种类,根据原料药选择合适的杂质分布图,让原料药生产可以起到正确分析,避免出现杂质分布图和原料药不匹配问题,影响后续药物制剂生产;第二、对于杂质分布图包含的各种指标作重点检查<sup>[2]</sup>。用于描述原料药基本情况的杂质分布图,涉及各种杂质在原料药生产各种指标,并使用明确的数据规定原料药生产,这些生产指标与杂质数据对于生产质量管理工作具有重要指导价值,可以降低在生产过程中出现的安全隐患。所以,需要在检查时严肃对待杂质分布图包含的生产指标与杂质数据,确保杂质分布图准确描述原料药。如果出现内容不匹配问题,需要立刻检查杂质分布图,直到将问题彻底排查,无相似问题,才能正式投入到原料药生产中;第三、有条件需要对杂质分布图进行内容更新。对于杂质分布图,其是指导原料药生产的重要工具,部分未知杂质是限制原料药功效进一步提升的障碍。如果将部分未知杂质转化为已

知杂质,将会为我国原料药生产行业起到革新式发展。所以,在研究、生产过程中,分析出未知杂质后,需要对杂质分布图内容作更新处理,标记杂质种类、名称,在下次原料药生产制作中,可以对原料药产品质量有进一步提升。

### 3 要让质量保证体系在原料药生产质量管理中落实检查

#### 3.1 质量保证体系基本构成

对于制药企业质量保证体系,需要作为重点检查对象。为保障原料药生产质量,需要对质量保证体系展开全面检查,包括涉及人员构成的组织机构;明确QA(Quality Assurance,质量保障)的基本职责;制药企业内部对原料药的质量审计,即自检环节;对于原料药产品的质量审计,即制药企业年度质量报告;与用户有直接关系的用户使用反馈、不合格或有问题产品收回及处理;原料药生产质量标准与检测相关规章制度,及制度制定与制度落实的管理程序;各类生产设备、制药仪器标准校验;和原料药生产质量标准不相符的验证文件,及检验生产原料药的原始记录;对于生产用水的水质检测、原料药微生物检测、生产环境检测相关信息;原料药生产留样;药品使用稳定性的检测方案与检测结果;原料药含有杂质数据档案;生产原料药取样方案、样品管理流程、取样信息等。质量保证体系是影响原料药生产的重要内容,可以让制药企业从各个环节落实安全生产<sup>[3]</sup>。

#### 3.2 质量保证体系重点关注内容

若要让原料药生产产品质量符合使用、售卖标准,需要制药企业构建起完善的质量保证体系,关注各种细节内容,避免在后续生产中出现突发情况,影响正常生产计划。同时,也需要制定一系列管理制度,让质量保证体系可以真正变成影响原料药生产的工具,发挥正面影响效果。对于原料药生产质量管理中,想要让质量保证体系在生产中发挥应有价值,落实管理与检查工作,可以参照以下几点:第一、检查制药企业现在使用的质量保证体系全面性。对于质量保证体系,其主要负责保障原料药安全生产,避免出现其他影响原料药质量的不利因素。所以,对于生产质量检查中,制药企业可以从自检角度,对于当前使用的质量保证体系展开检查,分析体系内容是否覆盖整个生产过程,是否存在部分内容不合理,无法引导原料药生产等,检查出问题立即处理,让质量保证体系可以在原料药生产中起到效果;第二、检查质量保证体系的可行性<sup>[4]</sup>。虽然制药企业需要在质

量保证体系构建中投入精力与时间,但是在体系建立后,仍然不能直接投入到原料药生产管理中,需要设置和实际生产相同的检验环境,对于质量保证体系的可行性做进一步验证,只有在检验中符合生产标准,才能逐步取代现在使用的质量保证体系。如果在验证期间出现问题,也需要和现在质量保证体系做对比,研究新旧体系的差异,以此提升原料药生产质量管理力度;对于质量保证体系各类记录的执行效果也需要做好检查。在整个质量保证体系中,其覆盖原料药生产各个环节,生产记录内容全面。如果在执行时没有以体系规定的标准执行,极易在生产期间出现问题。所以,制药企业除检验质量保证体系基础内容外,也需要对原料药生产期间体系落实情况检验,杜绝任何侥幸心理,让质量保证体系从建立到落实无任何问题,以此实现提升原料药生产质量目标。

### 4 无菌原料药需要作为原料药生产质量管理中重点内容对待

原料药是其他药物制剂的原料,如果无法保障原料药的生产质量,药物制剂的品质会受到直接影响,可能会因为无法达到使用标准而对制药企业造成严重经济影响。所以,在生产期间需要确保原料药拥有良好的无菌性。可以从以下几点落实无菌原料药的检查工作:第一、检查效价测定室和微生物限度室是否以生产规定,严格将两者分开。效价测定室是原料药生产的后期工序,而微生物限度室则是前期工序,后者对于无菌要求更高。如果将两者设置距离较近,容易造成生产后期工序携带的细菌污染生产前期工序,让原料药在后续生产中暴露在细菌环境下,降低原料药药性。所以,需要让效价测定室与微生物限度室拥有足够距离,避免原料被细菌影响<sup>[5]</sup>。制药企业可以对每个生产环节设置消毒通道,任何人进入其他生产环节都需要做消毒处理,如果无特殊情况,禁止人员在各个生产环节中随意走动;第二、确保原料药的各个生产环节记录保持完整,各个生产流程可以实现可追溯。为让原料药做到无菌生产,就要对各个生产环节进行安全的灭菌处理。所以需要严格检查各个环节的灭菌记录,保障所有灭菌操作都是以各个生产环节的实际需求落实。具体内容涉及培养剂配制工作、灭菌处理、使用记录,要保证所有记录内容完整,可以追溯到具体的时间和相关人员;对于无菌培养,则要检查记录培养时间、温度是否符合生产标准,同样要求内容完整、可追溯;对于已经作灭菌处理的培养剂,则要检查其在无菌处理后,是否进行无菌检查,培养基的灵

敏度也要作为检查的一个环节认真对待；第三、检查阳性菌传代记录。若在保证原料药的无菌生产，就需要对阳性菌展开系统性追踪，同时要对追踪内容做相应的记录，让原料药在生产期间，可以实时掌握阳性菌基本情况。所以，阳性菌传代记录需要做好检查工作，确保记录内容做到可追溯性，时间不混淆；第四、检验是否以药典规定进行无菌取样。药典规定详细规定各种制药细节，所以在原料药生产中，需要以药典规定为标准，对于无菌取样做详细检查，并分析在无菌取样时，使用的方法是否可以避免原料药受到细菌污染，确保无菌取样时，原料药生产质量控制符合药典规定<sup>[6]</sup>。

### 5 重视原料药生产现场的质量管理工作

除基础的原料药生产体系外，提升生产质量管理工作，还需要对生产现场做好安全管理。现将生产现场质量管理整理为以下几点内容。

#### 5.1 强化生产环境管理

为稳定提升原料药生产质量，需要对原料药的生产环境落实相关管理工作，要让原料药生产区域保持整洁度，避免出现地面脏乱差，增加原料药污染风险。同时，要求主要通行道路无障碍，避免出现堵塞。对于生产环境的标记，也需要做到准确、醒目，避免出现内容模糊、意义不明，影响原料药生产效率。在检查过程中，可以使用《药品生产质量管理规范》(下文简称《规范》)作为标准，逐一检查原料药生产环境是否符合规范，如果某处出现问题，则要立刻改正<sup>[7]</sup>。

#### 5.2 关注生产设备管理

原料药生产需要使用相应的生产设备，其安全性也是原料药生产的重要内容。所以，在检查过程中，需要每个月对生产设备进行检查，做好维修工作。如果机械设备有计量原料药的器具，则要对计量器具每周进行鉴定，做好调整工作，并对检查、维护以日期、问题等作详细记录，将内容进行保存，让机械设备可以保持最佳使用状态。同时，负责机械设备操作的人员也需要以机械设备使用规章制度为准，展开规范操作。根据《规

范》相关规定，对于原料药生产涉及设备、仪器都要做好记录，由专门人员负责对设备记录管理，避免出现记录丢失、外泄。

#### 5.3 做好物流运输管理

对于原料药生产期间，原料与成品的转移会涉及物流运输，制药企业需要做好物流运输管理工作，以定量模式做好管理工作，需要多少原料拿取多少，并以规章制度，把原材料转移到规定区域，其他原材料则要立刻归还于库房。对于原材料摆放，也需要以种类划分区域，将原材料整齐摆放，使用红、黄等醒目颜色标记原材料种类，对于生产设备也需要以规定，放置在固定位置，方便下次使用。

### 6 结论

本文对于原料药的生产质量管理与检查研究虽然具有一定的参考价值，但是在实际应用时不建议直接照搬本文内容，而是以企业现有生产管理制度为准，采纳本文部分内容，实现吸收本文部分意见。避免直接套用各种管理、检查要点，让企业在相关环节中额外投入资金，影响正常原料药生产。

#### 参考文献：

- [1]沈晓峰, 张方明, 卢鑫鑫. 原料药生产过程风险管理研究[J]. 化工管理, 2020 (05): 94-95.
- [2]孙正伟, 梁秀玲, 孙丽丽. 风险管理在原料药生产过程中的应用[J]. 化工设计通讯, 2019, 45 (03): 190.
- [3]靳玉瑶, 赵利斌, 王娟. 欧盟生产质量管理规范监管制度对我国药品生产企业的启示[J]. 中国药业, 2021, 30 (13): 1-4.
- [4]李剑, 陈青光, 王伟良. 刍议原料药生产车间的现场GMP管理细节[J]. 中国新技术新产品, 2020 (01): 126-127.
- [5]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, 28 (10): 62-64.
- [6]李健, 赵东. 原料药设备及生产风险控制管理[J]. 化工管理, 2021 (32): 112-113.