

20101015704

专业：药学（一级学科）、中药学（一级学科）

教参	人民卫生出版社（2024年1月第3版）《中药制剂技术》
试教内容	项目七 中药制剂生产过程管理 任务 7-2 生产操作管理 （页码：P120-123）

任务 7-2 生产操作管理

药品生产操作会因单元操作、剂型特性等不同而有所不同,但管理的共同性都是要围绕生产工艺的关键控制项,结合过程控制手段,在保证没有发生差错、混淆、污染的情况下最终顺利完成生产。

生产操作管理中,应注意强调操作人员必须按批生产指令和操作规程的指引,严格按工艺步骤和要求进行相关操作,禁止擅自更改相关工艺参数和操作步骤。

生产操作中如出现异常现象,必须及时报告。报告的层级顺序一般为操作人员、班长、现场 QA、车间主任(工艺员)、生产部、总经理。

知识链接

习惯使用英文简称的术语

QA (quality assurance, 质量保证), 强调的是为达到质量要求应提供的保证。QA 是一个广义的概念,在实际工作中,QA 可以是指活动(实施质量保证措施),或者指部门(质量保证部门),也可以指人员(从事质量保证工作的人员)。

QC (quality control, 质量控制), 强调的是质量要求。在实际工作中,QC 就是指检验部门、检验工作、检验人员。

FDA (Food and Drug Administration), 指美国食品药品监督管理局。

生产操作管理中除应注意 GMP 要求外,一些非 GMP 的风险例如粉尘污染、物理伤害、环境污染等也应注意,并加强管理。如开放式操作粉尘对操作人员会产生危害,应强调严格按照操作规程操作,并相应加强劳动保护用具的使用;又如蒸汽烫伤、机械伤害等物理性伤害,对于此类伤害除通过事先培训提高员工安全意识,还应在关键部位粘贴警告标示进行提醒,操作中注意监督管理。

知识链接

过程控制

过程控制指为确保产品符合有关标准,生产中对工艺过程加以监控,并根据监控结果在必要时对工艺过程进行可调节来保证工艺过程的稳定。过程控制,也称中间控制,包括两方面的内容,首先是各项监控检查,其次是可调节。过程控制有别于传统的质量控制,传统的质量控制是通过中间产品或者最终产品的检测来达到控制质量的目标。

随着近几年技术的发展,在线实时监测使得过程控制需要的数据与信息更加及时准确,监控检查更加便捷,人为因素造成的影响变得越来越小。先进的技术可以保证对每批的生产过程进行有效控制,对生产过程中的材料通过适当样品进行检验或检查,从而保证药品的一致性和完整性。

一、生产投料

投料是制剂生产过程中的第一个步骤,一般由指定人员按照操作规程进行。投料前应认真核对物料,精确称量或计量,并作好标识。需配制时,每一物料及其重量或体积应当由他人独立进行复核,并有复核记录。生产过程中,用于同一批药品生产的所有配料应当集中存放,并作好标识。

生产中需要注意原辅料配料室的环境和空气洁净度要与生产车间一致,操作中做好捕尘和防止交叉污染措施。配好的料要装在清洁的容器里,容器内、外必须贴好标签。投料记录必须有投料人、复核人签名,最后由车间质量管理员签名。

二、生产工序衔接

药品生产是由多个步骤、多种设备按照生产工艺分阶段进行的。简单地说,每一个工艺阶段就是一个工序。

生产工序衔接主要体现在工艺设计上。“质量应通过设计实现而不仅仅是最终检验”这一“质量源于设计”的理念,使得通过科学设计验证而实现的生产工序更加合理,工艺流程的连续性得到更好体现,更有效地避免交叉污染和提高效率。

生产操作管理中,生产工序衔接主要体现在上下生产工序时间衔接的合理控制。生产中应做到时间衔接合理,传递迅速,避免物料在某一工序滞留时间过长,以防止物料的混淆、交叉污染和遗漏生产或检验。

工序衔接在实际生产中需要注意的原则:

1. 不得在同一生产操作间同时进行不同品种和规格药品的生产操作。
2. 预防可能出现的混淆或交叉污染,预防产品及物料不会发生微生物污染和其他污染。
3. 上下工序的物料交接必须有完整记录。
4. 每一关键生产工序都应当有 QA 在现场进行在线的中间产品质量控制,以确保最终生产出合格产品。

5. 注意取样的合理性。

6. 每次生产结束后必须由生产操作人员清场,确保设备和工作场所没有遗留与本次生产有关的物料、产品和文件。下次生产开始前,应当对前次清场情况进行确认。

7. 每批产品生产结束后应当检查产量和物料平衡,以便及时发现生产过程中发生的差错或混淆,确保物料平衡符合设定的限度。

8. 避免跑料、冒料、漏料、错料。

知识链接

中间站

药品生产过程中,物料在生产车间进行流转时,由于工艺衔接或质量控制等的需要,会出现物料需要暂时存放的情况。这种设置在生产车间内并与生产操作区分隔,用以存放待用物料、中间产品、待验品和成品的贮存区域,一般被称为中间站。

中间站采取密闭间设置,应有与生产能力相适应的足够空间,以便于明确分区及色标管理。中间站环境控制(温湿度、空气洁净度)应与生产操作区一致。

中间站管理的核心仍是最大限度地减少差错和交叉污染,因此认真执行好进出站交接程序及记录、清晰的分类分区存放、无人为的混乱,仍是实际操作管理中的重点和难点。

三、状态标识

药品生产必须保证在各项标准下进行,操作人员必须对物料和操作间、设施设备、容器的状态清晰明了,才能做到有效使用和控制。保证状态清晰明了的措施就是使用状态标识。状态标识及其管理在生产操作过程中十分必要。在实际生产中,操作人员对状态标识不够重视、状态标识使用有马虎行为仍是常见的问题。生产中无状态标识是造成混药事故的主要原因之一。因此做好状态标识管理在生产操作管理中必须予以足够重视。

药品生产过程中的状态标识按适用对象有三种情况:

1. 物料状态标识,可标明的内容有物料名称和规格(中间品产品和待包装产品为产品名称和企业内部的产品代码)、产品批号、数量或重量(如毛重、净重等)、生产工序、产品质量状态(合格、不合格、待检)。

2. 操作间状态标识,如:正在使用、已清洁、待清洁。

3. 设备状态标识

(1) 标明设备性能,如:完好、待修、维修中、停用。

(2) 标明生产使用状态,如:运行中、待用。运行中设备应标

明设备中内容物的名称、规格、批号等。

(3) 标明待用设备清洁状态,如:已清洁、待清洁。

此外,主要固定管道也应标明内容物名称和流向。



操作间状态标识



设备性能标识

设备状态标识应做到醒目清晰,便于操作人员观察。对于停用的不合格设备在未搬出生产和质量控制区时,更应注意其状态标识的醒目警示作用。

生产过程中,有的状态标识内容是动态变化的。如在生产过程中,每一生产操作间或生产用设备、容器的标识内容都必须准确反映所生产产品的物料名称、物料代码、批号、数量等。因此如何便捷更换内容又保证标识稳固、内容清晰,需要在实际工作中注意把握好。

总之,状态标识管理是一项看似简单易做到的工作,但往往又是实际操作过程中最常出现差错的工作。究其原因主要还是认识与管理上的误区,如在认识上有状态标识挂不挂不影响实际操作的想法;在管理上有发现状态标识不正常时,也不及时纠正的情况。

解决问题的方法,一是要加强培训,提高认识,使得操作人员必须充分认识到状态标识对减少差错、保证追溯、现场质量监控等会起到至关重要的影响;二是在管理上,一旦发现状态标识不正常情况,必须立即纠正,并做好事后总结工作,绝不允许再次发生。

在生产过程中,废弃物存放容器的标识应给予足够重视,特别是中药制剂生产中涉及前处理、提取等环节时,废弃物存放容器不但应有“废弃物”醒目标识,必要时,还应标明生产品种名称、批号等信息。

状态标识管理中一个基本的原则是生产现场不得出现该有标识而无标识,或虽有标识但标识内容不正确的情况存在。

点滴积累

1. 生产操作管理的核心就是保证在没有发生差错、混淆、污染的情况下最终顺利完成生产。
2. 生产操作中,禁止擅自更改相关工艺参数和操作步骤。
3. 状态标识必须及时对应,正确清晰。