

# 失效模式和影响分析在医院制剂复方硼砂溶液 偏差事件中的应用

杨八十,叶丽娟,郑辉辉,吴坤林,林再兴,陈锦珊

(解放军第一七五医院、厦门大学附属东南医院制剂科,福建漳州 363000)

**摘要:目的** 探讨风险管理技术——失效模式和影响分析(FMEA)方法在分析和干预医院制剂配制过程中发生的偏差事件的可行性。**方法** 运用FMEA系统地分析导致医院制剂复方硼砂溶液中微生物限度超标偏差事件的可能因素,并对此拟出对策依据。**结果** 通过FMEA方法采取相应风险降低措施,复方硼砂溶液配制过程中发生的偏差得到有效控制。**结论** FMEA方法适用于分析和干预制剂配制过程中发生的偏差事件。

**关键词:**失效模式和影响分析;质量风险管理;复方硼砂溶液;偏差;预防对策

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.036

## Application of FMEA on deviation event of hospital preparation compound borax solution

YANG Bashi, YE Lijuan, ZHENG Huihui, WU Kunlin, LIN Zaixing, CHEN Jinshan

(Department of Pharmacy, The 175th Hospital of PLA, The Affiliated Southeast  
Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

**Abstract: Objective** To discuss the feasibility of quality risk management technology-failure mode effect analysis (FMEA) method in the analysis and intervention of deviation event during hospital preparation process. **Methods** The possible reasons of microbial limit overproof event in hospital preparation compound borax solution were systematically analyzed by using FMEA method to give corresponding countermeasures. **Results** Corresponding risk reduction measures were adopted by using FMEA method, and the deviation in compound borax solution preparation process was effectively controlled. **Conclusions** The FMEA method applies to the analysis and intervention of deviation event during hospital preparation process.

**Keywords:** failure mode and effects analysis (FMEA); quality risk management; compound borax solution; deviation; prevention countermeasure

失效模式和影响分析(FMEA)是质量风险管理的重要工具<sup>[1-3]</sup>,即评估潜在的失败模式和因此对产品性能或结果产生的影响,一旦失败模式被确定,可应用风险降低来消除、减少或控制潜在的失败。复方硼砂溶液是解放军第一七五医院自制制剂之一,临床上用于治疗口腔炎、扁桃体炎、咽喉炎等疾病<sup>[4]</sup>。在2016年第一季度出现多批次的微生物限度结果超标偏差事件,提示其在生产管理中存在质量风险,为此,借助FMEA方法,探讨其用于分析和干预医院制剂配制过程中发生的偏差事件的可行性,现将结果报道如下。

### 1 成立评估小组

成立复方硼砂溶液偏差事件评估小组,成员包括质量管理2人、物料管理组1人、生产部门4人、药检室1人,共8名。评估通过小组讨论分析、生产偏差调查、现场考察等形式进行。

### 2 实施风险评估

**2.1 风险识别** 复方硼砂溶液处方来源于《中国人民解放军医疗机构制剂规范》<sup>[5]</sup>,药物主要由硼砂、碳酸氢钠、甘油、液化苯酚组成,配制工艺流程见图1,本系统从配制到分装阶段所用的配液罐、滤球、药剂自动灌装机等设备器具,同时用于生产碘伏及复方苯酚溶液两种制剂。成品微生物限度检查方法及标准以《中国药典》<sup>[6]</sup>为依据。

**2.2 风险分析** 采用简易的风险管理工具——因果图分析法<sup>[7]</sup>,从“人员、设备、物料、方法、环境”5个方面进行风险分析,具体见表1。

### 2.3 风险评分<sup>[8-10]</sup>

**2.3.1 评分标准** 采用ICH Q9推荐的方法学FMEA进行风险评估和管理,风险RPN值=风险发生的可能性O×严重性S×可检测性D,评分标准如表2和表3所示。

**2.3.2 风险因素** FMEA评分 根据以上评分标准,对风险因素进行打分,如表4所示。

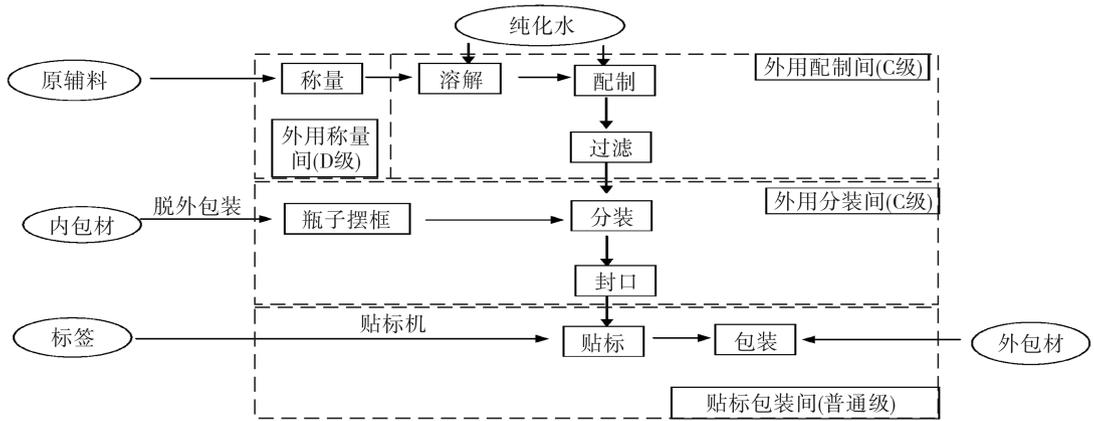


图1 复方硼砂溶液配制工艺流程图

表1 因果图法风险分析列表

影响因素	风险点	影响事项
人员	洁净服、口罩的穿戴	是否存在污染洁净服、口罩的可能
	洁净服、口罩的清洗保质期(更换时间)	是否存在部分洁净服保存时间超过灭菌有效期
	手卫生	是否按要求洗手、戴无菌手套等,操作过程是否受到污染可能
	洁净区内是否大声喧哗(如分装过程)	飞沫污染
	洁净区内是否过度活动	过度活动产生大量微粒造成污染
	人员培训情况(卫生学及生产操作等方面的培训)	培训是否到位,是否树立牢固质量意识
设备	配液系统清洁验证情况	现有的清洁方法能否达到相应要求
	配液系统配件(球阀、密封圈及配件)清洁效果	现有的清洁方法能否达到相应要求
	灌装系统清洁验证情况	现有的清洁方法能否达到相应要求
	灌装系统配件(滤球、硅胶软管、针头)清洁效果	现有的清洁方法能否达到相应要求
物料	碳酸氢钠的染菌度	入库验收时当批次原料是否经过菌度检测
	硼砂的染菌度	入库验收时当批次原料是否经过菌度检测
	甘油的染菌度	入库验收时当批次原料是否经过菌度检测
	PET瓶及瓶盖的洁净度	入库验收时是否经过菌度检测,贮存条件是否符合相关要求
	纯化水的染菌度	当批次水质是否经过检验
方法	清场情况	是否存在清场不彻底情况
	污染及交叉污染	是否存在交叉污染可能(共线生产)
	HVAC净化情况	净化系统能否在规定时间内达到相关要求
	称量间上次配制制剂后清场间隔时间	现有规程制定的允许间隔时间是否经过验证
	配制间上次配制制剂后清场间隔时间	现有规程制定的允许间隔时间是否经过验证
环境	分装间上次配制制剂后清场间隔时间	现有规程制定的允许间隔时间是否经过验证
	微生物监测	是否存在微生物超标现象
	尘埃粒子数	是否存在尘埃粒子数超标现象

表2 FMEA评分标准——失效模式和影响分析评分

序列号	严重性	发生的频率	可测量性	风险得分
1	潜在的次要伤害且不是永久的伤害;次要的 药政法规问题且可以改正	孤立发生	很容易被鉴别的风险并可采 取行动避免	1
2	潜在的严重伤害但不是永久的伤害;显著的 药政法规问题	发生的可能性中等	中等	8
3	潜在的死亡或永久的伤害;主要的药政法规 的问题	某种程度上不可避免	不容易被鉴别的风险,不易采 取行动避免	27

表3 FMEA 评分标准——失效模式和影响分析矩阵

风险	行动	风险得分
高	此风险必须降低	12,18,27
中	此风险必须适当地降至尽可能低	8,9
低	考虑费用和收益,此风险必须适当地降至尽可能低	3,4,6
微小	通常可以接受的风险	1,2

表4 FMEA 评分结果/分

影响因素	风险点	具体情况说明	严重性(S)	可能性(O)	可测性(D)	RPN
人员	洁净服、口罩的穿戴	硬件设施受限,洗手池位置不符合规范,可能污染洁净服、口罩	1	2	2	4
	洁净服、口罩的清洗保质期(更换时间)	存在部分洁净服超过灭菌有效期	2	2	2	8
	手卫生(是否按要求洗手、戴无菌手套等)	分装操作前,手套有接触其他物品可能受到污染,如设备、用具	1	1	2	2
	洁净区内是否大声喧哗(如分装过程)	操作人员偶尔存在大声喧哗现象造成飞沫污染	1	1	1	1
	洁净区内是否过度活动	搬运中可能会产尘	1	2	3	6
	人员培训情况(卫生学及生产操作等各方面的培训)	科室有定期组织卫生学知识和操作技能培训,但人员质量意识有待加强	2	2	2	8
设备	配液系统清洁验证情况	未经过系统验证,可能存在耐热菌芽胞,煮沸难以杀灭	3	2	2	12
	配液系统配件(球阀、密封圈及配件)清洁效果	未经过系统验证,可能存在耐热菌芽胞,煮沸难以杀灭	3	2	2	12
	灌装系统清洁验证情况	未经过系统验证,可能存在耐热菌芽胞,煮沸难以杀灭	3	2	2	12
	灌装系统配件(滤球、硅胶软管、针头)清洁效果	未经过系统验证,可能存在耐热菌芽胞,煮沸难以杀灭	3	2	2	12
物料	碳酸氢钠的染菌度	入库验收时当批次未经过检验	3	2	2	12
	硼砂的染菌度	入库验收时当批次未经过检验	3	2	2	12
	甘油的染菌度	当批次未经过检验,近期同批次在其他制剂品种配制中未出现异常情况	3	1	1	3
	PET瓶及瓶盖的洁净度	瓶子抽样检测微生物限度,结果为 $6 \sim 7 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,明显低于制剂成品,可能存在纯化水难以将吸附菌落洗下的情况	3	2	2	12
	纯化水的染菌度	当天检查水质且符合相关规定	3	1	1	3
方法	清场情况	可能存在清场不彻底情况	1	2	2	4
	污染及交叉污染	与碘伏、复方苯酚溶液共用配制系统可能存在上批次残留物	3	2	2	12
	HVAC净化情况	由于硬件设施受限,净化初期,环境洁净度较低	2	2	2	8
	称量间上次配制制剂后清场间隔时间	现有规程规定允许间隔时间未经过验证	3	2	2	12
	配制间上次配制制剂后清场间隔时间	现有规程规定允许间隔时间未经过验证	3	2	2	12
	分装间上次配制制剂后清场间隔时间	现有规程规定允许间隔时间未经过验证	3	2	2	12
环境	微生物监测	按规定定期检测,未发现异常	1	1	1	1
	尘埃粒子数	按规定定期检测,未发现异常	1	1	1	1

**2.3.3 关键影响因素的确定** 由表4可知,其中人员执行操作规程力度、灌装系统的消毒清洁验证、物料包材的染菌度及各个工序清场间隔时间的确定是复方硼砂溶液微生物限度超标偏差事件的关键因素,关键影响因素应是风险控制的关键要素。

### 3 风险降低措施

**3.1 物料管理组** (1)针对制剂聚酯瓶(PET)的包装缺陷问题,向供应商提出改进建议,以降低包装破损的发生率;(2)严格落实入库验收制度,对每一批次包材、原料均加强验收并进行质量抽验;(3)规范库房保管,监控并准确记录库房的温湿度,雨季时加强除湿措施;(4)物料发放时落实核对及外包装检查,发现可疑质量问题不得发出,对于退回库房的物料同样落实质量检查。

**3.2 生产部门** (1)加强人员培训,强化药品生产和质量管理(GMP)法规意识、质量意识和责任意识;(2)及时完善配制灌装系统清洁、消毒标准操作规程,并按照规范要求开展验证;(3)请领洁净服时应加强核对,确保洁净服在灭菌有效期内;(4)加强物料领取环节的质量把关,对于存在可疑质量问题的物料予以拒绝领用;(5)合理安排生产操作人数,减少由于人为因素带来的污染;(6)严格按照标准操作规程进行操作,不得擅自调整配制工艺,对于确需变更配制工艺的应按规定程序申请变更。

### 4 小结

针对偏差事件,我们运用质量风险管理工具——FMEA,从“人员、设备、物料、方法、环境”五个方面系统分析出现偏差的可能因素,并采取相应措施,截止2016年12月未再出现类似偏差事件,偏差得到有效控制,制剂质量得到了保证,表明FMEA方法适用于分析和干预制剂配制过程中发生的偏差事件。

FMEA应用于复方硼砂溶液微生物限度超标偏差事件可以识别并消除风险,需要注意的是,成功地进行FMEA分析,需要评估小组人员对产品和流程有着深入的了解并且能客观、公正评价与自己有关的缺陷,这样得出的结果才具有科学性及指导意义;FMEA是一项长期的、细致的、系统的工作,此次的风险评估虽完成了,但风险管理远没有结束,后续我们将持续性考察该风险评估的适用性和有效性,对风险评分以及风险降低措施的实施效果等做回顾性分析,以使风险管理得到持续改进,确保制剂质量安全、有效。

### 参考文献

- [1] 邢永恒. 药品GMP教程[M]. 北京:化学工业出版社,2015:209-211.
- [2] 王翔,杨悦. 浅谈制药企业验证活动中风险评估的应用研究[J]. 中国药物评价,2013,30(4):238-242.
- [3] 焦明丽,吴群红,徐鹏,等. 失效模式与原因分析从理论到实践[J]. 中国卫生经济学,2012,31(12):33-34.
- [4] 刘全芳,郑绍忠,张婷. 复方硼砂溶液(稀)微生物限度检查法验证[J]. 安徽医药,2011,15(8):963-964.
- [5] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 中国人民解放军医疗机构制剂规范[M]. 北京:人民军医出版社,2003:284.
- [6] 国家药典委员会. 中国药典(四部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:140.
- [7] 陈宾,范锋,杨悦. 中药栓剂生产过程中的风险管理[J]. 中国药物评价,2014,31(6):356-361.
- [8] 孟铮,黄文锋. 失效模式和影响分析在原料药工艺验证中的应用[J]. 中国现代应用药学,2015,32(2):224-231.
- [9] 姜琳,孟春玲. 浅谈风险管理在GMP验证工作中的应用[J]. 首都医药,2014,21(6):18-20.
- [10] 黄雪,梁毅. 风险管理在药品生产工艺验证中的应用[J]. 机电信息,2016(11):10-13.

(收稿日期:2017-01-24,修回日期:2017-02-15)

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

## 《安徽医药》关于书写论文作者单位名称的要求

不少作者在投稿时,对所在单位的中、英文名称的书写不够规范,不少单位在开具“论文投送介绍信及授权书”时,使用的公章与文稿中所书写的不一致。单位名称书写不规范,将影响编辑部与作者、读者与作者之间的联系及文稿发表后文献计量学的统计等工作。为此,本刊就作者单位名称的书写要求如下:(1)作者在投稿时,首先应列出单位名称的全称,具体到所在科室,并且写明单位所在城市名及邮编。(2)单位的英文名称应根据所在单位统一的英文名称书写。(3)单位科研部门开具文稿推荐信上的公章内容,须与文稿中所书写的单位名称一致。(4)由不同单位共同撰写的文稿,各个单位的名称均须分别列出,由论文的资料提供单位(一般为第一作者所在单位)开具“论文投送介绍信及授权书”。