

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.053

◇ 医院药学 ◇

19 例次医院灭菌制剂生产偏差分析研究

饶小平,韩惠强,柯志鸿,游伟强,陈锦珊

作者单位:联勤保障部队第 909 医院制剂科、厦门大学附属东南医院,福建 漳州 363000

通信作者:陈锦珊,男,副主任药师,研究方向为医院药学,E-mail:cjs1223@sohu.com

摘要:目的 提高医院制剂生产质量水平,最大程度地保障临床用药安全。方法 回顾性分析 2016 年 1—12 月联勤保障部队第 909 医院 19 例次灭菌制剂生产偏差的原因,参考 PDCA 循环模式,通过人、机、料、法、环五个方面探讨偏差原因,拟定并落实 12 条纠正和预防措施。结果 2017 年上半年与 2016 年上半年同期对比,产生偏差例次减少了 55.56%。结论 加强医院制剂质量风险管理,结合适当的管理方法及时分析偏差原因,积极落实纠正和预防措施,有助于提升生产质量管理水平,保证临床用药安全。

关键词:医院制剂; 偏差管理; 偏差分析; 纠正和预防措施; PDCA 循环

Deviation of 19 cases in sterilized preparations production

RAO Xiaoping, HAN Huiqiang, KE Zhihong, YOU Weiqiang, CHEN Jinshan

Author Affiliation: Department of Preparation, The 909th Hospital of Joint Logistics Support Force, Zhangzhou, Fujian 363000, China

Abstract: **Objective** To improve the production quality of hospital preparations, and to ensure the safety of clinical medication to the greatest degree. **Methods** The data of 19 cases deviation in sterilized preparations production in The 909th Hospital of Joint Logistics Support Force from January 2016 to December 2016 were retrospectively analyzed. With reference to PDCA cycle mode, the five aspects of deviation including human, machine, material, method and environment were discussed, and 12 corrective and preventive measures were drafted and implemented. **Results** Compared with the same period in the first half of 2016, the deviation decreased by 55.56% in the first half of 2017. **Conclusions** Strengthening the risk management of hospital preparation quality, and analyzing the causes of deviation in a time combined with appropriate management practices, implementing the corrective and preventive measures are helpful to improve the quality of production management and to ensure the safety of clinical medication.

Key words: Hospital preparation; Deviation management; Deviation analysis; Corrective and preventive measure; PDCA cycle

医院制剂是指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自用的固定处方制剂,是我国医疗卫生行业的特色产物。医院制剂属于药品范畴,是对市场药品供应的有效补充,其质量直接关系到临床用药的安全性与有效性^[1-3]。尽管医院制剂中间品与成品均经过检验合格后才可放行,但是抽检具有很大的局限性,况且其质量是设计和生产所决定的^[4-7],因此,提高医院制剂的生产质量管理水平至关重要。现对联勤保障部队第 909 医院灭菌制剂的生产偏差进行回顾性分析,旨在总结实践经验,推动质量持续改进,保障临床用药安全^[8]。

1 资料与方法

回顾性分析 2016 年 1—12 月联勤保障部队第 909 医院 19 例次灭菌制剂生产的偏差项目,并运用“头脑风暴”并参考 PDCA [P (Plan)、D (Do)、C (Check)、A (Action)] 循环的管理模式,从人、机、料、法、环五个方面探讨偏差原因,针对主要原因拟

定纠正和预防措施,之后组织末端落实,跟踪分析纠正和预防措施执行情况,比较实施前后的偏差发生情况,最终进行结果确认。

2 结果

2.1 偏差基本情况 2016 年全年共出现偏差 19 例次,其中重大偏差 2 例次,主要偏差 8 例次,次要偏差 9 例次,见表 1。

2.2 偏差原因分析 运用 PDCA 小循环、头脑风暴和鱼骨图查找各种原因,见图 1。

分析鱼骨图找出的各种原因,认为影响制剂生产偏差的主要原因包括:(1)人的因素。制剂生产人员的质量意识、风险意识不强,执行标准操作规程、配制规程不严格,核对制度有时流于形式。(2)机的因素。设施设备使用年限长、故障率高,日常维护保养不够精细。(3)料的因素。个别药包材存在质量缺陷。(4)法的因素。不同人员对生产工艺的理解不够一致,对一些关键操作要求还不够具体明确。(5)环的因素。卫

表 1 灭菌制剂生产偏差的基本情况

偏差级别	偏差项目	偏差原因
重大偏差	A 级区沉降菌超出规定范围	由于不规律配制生产,相应的洁净区未定期通风与臭氧消毒,潮湿导致滋生细菌,消毒时卫生死角未及时处理(设备线管槽中压缩气管破裂,将灰尘吹出)
	呋喃西林冲洗剂成品析出结晶	冬春两季库房储存温度偏低
主要偏差	中间品口管虚焊(2 次)	设备部分工位拆卸维护保养后未恢复完全,风险评估不到位
	中间品口管封口过热导致漏液	温度感应探头异常,造成封口温度过高
	生理氯化钠溶液 1 000 mL 批号重复印制	标签印字人员未严格执行后清场与前清场标准操作规程
	生理氯化钠溶液 3 000 mL 有效期计算错误	标签印字与核对人员未按日历认真核算有效期,未分清大小月
	发现个别呋喃西林冲洗剂外袋上有模糊的上批次批号印痕	物料退库及再次领发时,物料管理人员与使用请领人员未严格落实查验质量及核对制度
	氯化钾注射液灯检时带色点中间品异常偏多	生产设备使用频率低,使用前维护保养及清洁不够到位
次要偏差	氯化钾注射液灌装损耗数超出正常范围	灌封设备使用频率低、故障率高,生产前设备调试不精准
	部分中间品标签印字不够清晰	生产前灌封设备印字工位调整不够精确
	中间品复调(6 次) ^a	对配制设备了解不深入,工艺细节把握不细致,定容存在误差
	亚批号遗漏	灌封岗位人员核对制度落实不严格,核对人员未认真核对
	呋喃西林冲洗剂漏袋率异常	药包材质量问题

注:a 表示该偏差出现的次数,其余未标注次数的为仅出现 1 次

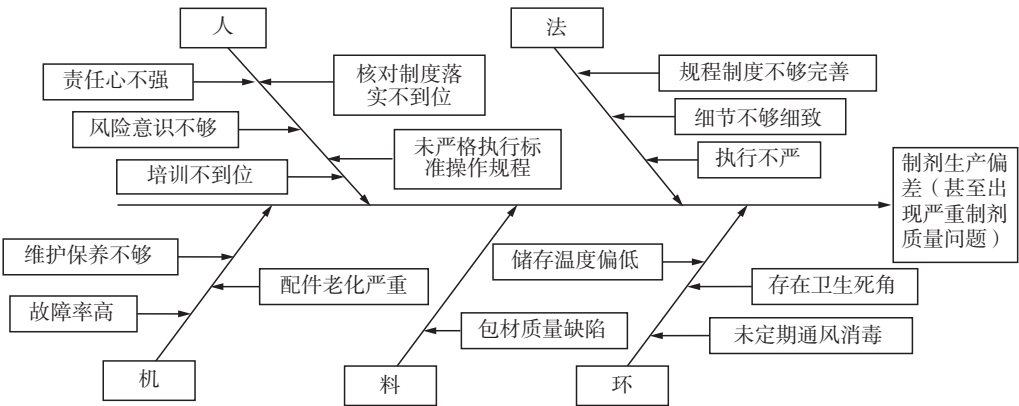


图 1 鱼骨图分析制剂生产偏差产生的原因

生清洁消毒有时存在死角。透过这些主要原因,可看出这 5 个环节不是独立的,而是相互交织的,但“人”的因素占主导地位,因此加强人员管理和岗位培训,提高人员的生产管理能力和专业技术水平至关重要。

2.3 措施拟定和实施 针对产生偏差的主要原因,运用“头脑风暴”,从人、机、料、法、环五个方面探讨偏差原因,拟定了 12 条纠正和预防措施并落实执行,具体见表 2。

表 2 纠正和预防措施

影响因素	纠正和预防措施
人的因素	①紧贴工作实际,加大各岗位人员培训与考核力度,使其能熟练掌握岗位职责、工艺规程、操作规程和各项规章制度; ②加强人员过程管理,严格执行双人核对等核心制度,落实岗位责任制,强化质量意识、责任意识与安全意识; ③偏差产生时,立即主动报告相关负责人并配合调查及原因分析,及时采取应对措施
机的因素	①增加设施设备日常维护保养的频率; ②设备拆卸维护保养前,应先进行风险评估,并备有预案后方可进行拆卸,确保能够恢复至拆卸前水平,避免影响设备正常运行,进而影响制剂生产与质量
料的因素	①加强对原辅料质量的源头把关,严格审核原辅料厂家的供应资质; ②严格执行制剂原辅料入库接收管理制度,认真落实入库前的质量检查; ③加强监督检查,使各组室将物料使用前的质量检查制度落到实处
法的因素	①严格执行变更控制要求,不得擅自改变制剂生产工艺; ②结合工作实践,总结经验教训,重点对可能影响产品质量的关键工艺参数及其操作要点进行解析,及时修订完善相关工艺规程与操作规程,并组织有针对性的培训
环的因素	①加强环境卫生学监测(如提高监测频率),确保洁净生产区环境符合生产要求; ②厂房消毒时应注意卫生死角的清洁消毒

表3 制剂生产偏差同期对比/例次

时间	重大偏差	主要偏差	次要偏差	偏差总数
2016年1—6月	2	1	6	9
2017年1—6月	0	2	2	4
同期比较	下降100.00%	升高100.00%	下降66.67%	下降55.56%

2.4 效果确认 通过合理应用“品管圈”的管理手段,参考PDCA循环,跟踪分析纠正和预防措施执行情况,对实施前后的偏差发生情况进行比较,结果见表3。通过同期对比发现,2017年上半年偏差例次相对于2016年上半年减少了55.56%。

2.5 标准化和持续改进 制定纠正和预防措施后,根据工作任务分工,通过生产部门负责人、各工序岗位负责人、各工序生产人员,逐级跟踪落实,定期检查落实情况,并结合每月月初的工作计划和月底的工作小结,对偏差的纠正和预防措施跟踪落实和检查总结。定期向质量管理办公室汇报纠正和预防措施落实的相关情况,并在科室每季度的制剂质量分析会上进行分析、汇报和总结。推行质量管理办公室、生产部门负责人、岗位负责人三级监控,月、季、半年、年度汇总,对制剂质量进行分析、评估,根据上一个周期的检查结果,提出下一步需要继续改进的措施,进入下一个改进周期,由此实现制剂质量的持续改进。

3 讨论

3.1 偏差管理 偏差管理作为一种发现问题、分析问题、解决问题并持续改进质量管理体系的有效手段,对提高产品质量保证能力具有重大意义^[4,9-10]。《药品生产质量管理规范》(GMP)第二百四十八条规定^[11]:企业应当建立偏差处理的操作规程,规定偏差的报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正措施,并有相应的记录。在制剂生产过程中,针对偏差管理普遍存在思想认识不足,培训不够到位,管理程序不合理,纠正和预防措施不全面等问题^[12-14],因此首先必须提高偏差管理认识,加强偏差管理培训,并建立科学的偏差管理体系。

3.2 偏差纠正和预防措施 GMP第二百五十二条规定^[11]:企业应当建立纠正措施和预防措施系统,对投诉、召回、偏差、自检或外部检查结果、工艺性能和质量监测趋势等进行调查并采取纠正和预防措施;调查的深度和形式应当与风险的级别相适应;纠正措施和预防措施系统应当能够增进对产品和工艺的理解,改进产品和工艺。在工作实践中,纠正和预防措施重在执行,其实施要点在于消除潜在的不合格风险,避免同类偏差的重复发生及耗费

大量的管理资源,并最大限度降低质量风险。通过严格执行纠正和预防措施,院内灭菌制剂2017年上半年的生产偏差例次大幅减少,特别是与去年同期相比未再发生重大偏差,表明已取得阶段性的成效。

综上所述,在医院制剂生产中,应加强质量风险管理,合理运用品管圈的管理手段,按照PDCA循环有效解决偏差管理中存在的实际问题,进而推动质量持续改进,提高生产管理水平,保证制剂质量安全。

参考文献

- [1] 沈萍. 如何提高医院制剂质量的探讨[J]. 中国医药科学, 2012, 2(16): 173, 188.
- [2] 马佩杰, 沈伟, 张妍, 等. 医院制剂质量标准存在的问题分析及对策探讨[J]. 中国医学伦理学, 2015, 28(3): 353-355.
- [3] 王莉, 马聪, 雷嘉豪, 等. 基于中国医院制剂规范的复方苯二酚洗剂风险分析与控制[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(12): 733-736.
- [4] 廖秀凤. 对药品生产偏差管理的思考[J]. 轻工科技, 2013(4): 135-137.
- [5] 张继辉, 邵蓉. 新版GMP实施过程中亟需关注的问题与对策[J]. 中国药事, 2012, 26(1): 88-91.
- [6] 刘晓哲. 对2010版GMP质量控制实验室检查方法的探讨[J]. 药学研究, 2013, 32(11): 676-677.
- [7] 李彬, 马超. 浅析药品生产现场的GMP管理策略[J]. 黑龙江科技信息, 2017(4): 285.
- [8] 范志宏, 王乐菲, 王雅君, 等. 上海市高风险药品生产企业偏差管理现状与监管对策[J]. 上海食品药品监管情报研究, 2013(123): 3-13.
- [9] 闫晓前. 浅谈固体制剂生产偏差的管理[J]. 海峡药学, 2015, 27(3): 242-243.
- [10] 徐魁, 刘贵银, 樊兆虎. 药品GMP实施及认证中偏差分析、风险评估、质量回顾分析的探讨[J]. 中国药事, 2014, 28(4): 361-364.
- [11] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生部令第79号《药品生产质量管理规范》(2010年修订)[S], 2011年3月1日.
- [12] 武晓琼, 李连新. 制剂室生产过程偏差分析及管理建议[J]. 中国药业, 2013, 22(24): 73-74.
- [13] 郑新芳. 药品生产的偏差分析[J]. 化工管理, 2014(21): 28.
- [14] 刘知音, 赵红菊. 药品生产偏差管理现状调研及分析[J]. 中国药房, 2011, 22(1): 1-4.

(收稿日期:2017-08-21,修回日期:2017-10-11)