

质量管理在药品研发过程中的应用

刘哲鹏¹, 杨世霆², 徐 鸽² (1. 上海理工大学, 上海 200093; 2. 上海交通大学药学院, 上海 200240)

摘要 目的: 为药品研究机构建立项目质量管理体系提供参考。方法: 运用项目分解的方法, 以《药品管理法》《药品注册管理办法》和《药品生产质量管理规范》(GMP)为依据, 针对药品研发的不同阶段提出了相应的管理重点及目标。结果与结论: 质量首先是设计出来的, 研发阶段的质量管理水平决定了最终产品的质量, 规范化的管理、建立并执行良好的研发质量管理体系是优质产品诞生的必要条件。

关键词 药品研发; 项目管理; 全面质量管理

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2009)04-0294-03

Application of the quality management in drug research and development

LU Zhepeng¹, YANG Shirting², XU Ge² (1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

ABSTRACT Objective The study was aimed at the quality management which the department of drug R&D wanted to build. **Methods** The method of project breakdown was used. The key point emphasis and the target in different stage were put forward according to the 《Drug Administration Law》, 《Provision for Drug Registration》 and 《Good Manufacture Practice》(GMP). **Results & Conclusions** The product quality was designed firstly. The quality of the termination product was determined by the level of management in R&D stage. The idea of canonical management and Client-Centered were the guarantee of high quality product.

KEY WORDS drug research and development; project management; total quality management

目前与药品研发、生产、流通相关的质量规范有《药品非临床试验质量管理规范》《药物临床研究质量管理规范》《药品生产质量管理规范》《药品经营质量管理规范》。所有这些规范的得到执行之后我们可以发现药品的质量仍然不能得到保证。集中体现在药品进入临床试验阶段后发现处方设计或剂型设计不合理、药品进入申报阶段后发现原辅料供应商资质存在问题、药品上市后发现存在知识产权的问题、药品进入量产阶段后发现工艺存在问题、药品生产的可控性差、成品率低、工艺的适用性及重现性差, 药品的稳定性得不到保证。药品质量首先是设计出来的, 基于前文这里谈到的设计是指药品从设计到产品最终定型上市的整个研发过程。随着GMP在中国的发展, 过程控制和参数控制等质量控制手段在药品生产过程中的运用, 人们逐渐认识所有这些质量控制手段的成果都是建立在所生产药品是一个设计优良、品质可控的合格产品的基础之上的。药品研发过程中的质量管理水平在很大程度上决定了最终药品的质量。药品研发过程中的质量管

理是控制产品质量的最初活动, 建立并执行良好的研发质量管理体系是形成良好的药品质量的关键。质量管理工作的早期介入是药品研发的基础性工作之一, 规范药品研发过程, 尤其是在早期研究阶段, 可以有效地节省资金、提高质量、加快药品研发进程。近年来, 药品研发的规范化问题已经引起了我国的医药企业和科研院所的广泛关注。

1 研发甄别和立项阶段

在研发甄别和立项阶段, 要注重项目的风险管理、范围管理、人力资源管理。重视前期调研, 避免专利侵权和违法违规现象的出现, 这几年国内出现的各类专利纠纷如“氨氯地平对映体的拆分专利侵权纠纷”, “奥氮平专利侵权纠纷案”, “醋酸奥曲肽权利纠纷”, “江苏恒瑞医药股份有限公司多西他赛案”, “万生与三共奥美沙坦官司”, “盐酸吉西他滨专利无效案”, “伟哥应用专利中国无效案”等等, 都是大家很关注的案子, 这些案例给大家很多启示, 专利意识在各个公司都已经深入人心。

范围管理是指对项目包括什么与不包括什么的定义与控制过程。对于一个新的药品研发项目而言,

启动阶段范围管理的作用是在项目启动前研究的基础上, 利用一定的工具以项目章程等方式对项目后续的范围加以说明。药品研发项目启动前的研究是对各种需求的研究, 如市场需求、技术需求、企业发展战略、法律需求等, 是确定项目范围的重要依据。在这里我们更多的关注于产品的基础性调研, 包括产品的理化性质、剂型特征、辅料间的相互作用、生物药剂学特征及药动学参数, 尽可能多的掌握所要研发药物的性质, 对药品研发范围及以后在过程中可能会遇到的问题有一个前瞻性的认识和考虑。

2 临床前研究阶段

进入临床前研究阶段重点是项目的时间管理、费用管理、质量管理、采购管理, 核心是质量管理。

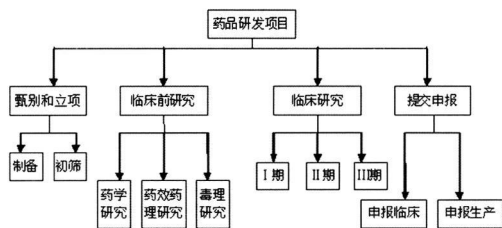


图 1 药品研发项目的工作分解结构图

从图 1中我们可以发现药品研发的甄别和立项阶段及药学研究阶段是目前各种质量规范没有涉及到的, 这也是造成前文提到的各类问题的根源。药效药理研究及毒理研究的质量管理通过《药品非临床试验质量管理规范》的实施即可以得到有效控制。

本文主要针对药学研究阶段的质量管理进行探讨。

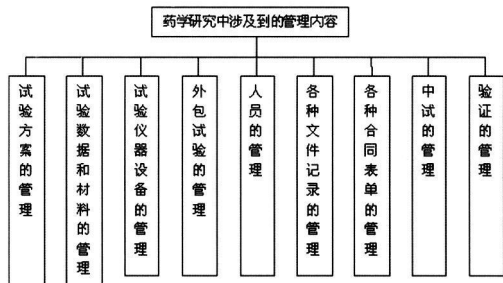


图 2 药学研究质量管理的内容

图 2就药学研究阶段的质量管理内容作一分解, 将此阶段的管理内容分为 9个部分。这些内容并不十分复杂, 但是内容繁多, 每一个部分都会对最后的产品质量产生直接的影响。

2.1 试验方案的管理 对试验方案的管理并不是说要限制个人才智的发挥, 而是说对试验的方案建立、执行和变更要按照一套有序规范去执行, 做

到有法可依、有据可查。药学研究人员是在一个系统中进行活动的, 其中的每一项活动都和组织的其他人员息息相关, 都可能危及到项目的成败。重视试验设计的确认, 组织部门的专家对试验方案的审核尤为重要, 防止发生缺项漏项, 确保有效合理。

2.2 试验数据和材料的管理 这个部分是每个研究者都必须掌握和遵守的。此阶段要重视试验记录管理的完整性。记录和文件的管理是研发规范化管理工作的重要环节, 应根据 GLP规范建立相应的管理流程, 包括: 制订实验操作记录规范, 统一格式、规定记录的必要内容、实验人员的签名要求、复核人员的签名要求及相应责任、实验完成后记录原件的归档。这套管理制度保证了实验流程的可控、如果有问题可追溯。研究过程中所用到的各种材料的采购使用记录, 如: 试验中原辅料、试剂及其它各类物料的采购使用记录、检验记录和往来票据、仓库出入库台帐、销毁台帐、原辅料供应商审计文件、实验室及仓库温湿度记录都应该准确登记及并制定相应保存制度。很多实验室因为规模和费用的问题没有设置专人管理以上这些工作, 但是不能因此而省略了这些制度。

2.3 试验仪器设备的管理 药品研发组织人员素质相对较高, 实验技能熟练, 而正是由于这些优点往往疏忽了实验仪器设备的操作规范的制订及培训, 结果就是给项目带来不必要的麻烦, 试验结果千人千面。实验室对仪器设备的状态、使用和维修也有明确的记录制度, 所有维修都有详细记录以便今后出现问题时参考, 提高了维修工作的效率和质量, 减少了重复劳动, 有效提高了设备的使用率。同时要注意仪器设备的计量检定, 这是实验数据准确的重要保证。

2.4 外包试验的管理 现在的药学研究工作涉及到的设备仪器可能多种多样, 同时涉及到的很多材料和专业领域可能不是组织内部的人员可以全部解决的, 因此外包定制成了药品研发过程的重要组成部分。因此对于外包部分的质量管理成为研究组织的重要内容, 对外包企业的审核是外包产品质量形成的关键。对于外包的产品进行验证, 确定得到的产品符合外包的标的。对于重要的外包内容需要进行现场监控。

2.5 人员的管理 这里的人员管理不是指人员的绩效管理 and 目标管理, 而是指对药品研发真实性涉及到研究过程中的所有人员。各阶段所参与的人员的来源去向都需要有记录, 以备核查时需要。以及为了更好的使组织的研发项目可以得到持续发展, 还涉及到人员的健康管理和技能规章培训的管理。管理的最终目标是做到每个实验的参与者都可以得到确认, 实验不会因为某个人员的缺失就导致整个项目终结。

2.6 各种文件记录的管理 在药品研发项目的管理方面,过程文件和记录的完整保存对于保证研发活动的持续顺利进行非常重要。文件记录要有人进行管理,更改要有程序规范。加强各类管理程序和流程的建设以及关键里程碑及节点的确认。做到每项工作有文件规范、有记录、有人负责、受到监控,特殊事件有审批程序,凡事都要做到可控、可溯源。

2.7 各种合同表单的管理 各类组织对于合同表单的管理都是相当重视,合同是组织经济活动的基本文件之一,也是组织活动的最终目标。但是由于组织的结构和要求不同,研发人员有时会订立一些小的采购合同,因为金额小往往不会引起足够的重视,货到了合同就丢了,没有规定保存的要求。但有时恰恰这些合同就是实验的重要凭证之一。

2.8 中试的管理 药学研究后期的主要问题是未经过中试或中试的时间很短,产品没有生产文件或者文件不能指导生产、没有中控标准、生产现场出了问题没有相应的解决预案;量产后才发现实验室设备与现场设备存在显著差异,现行工艺的可生产性差、成品率低、经常返工、影响发货;产品到了生产后还发生大量的设计变更以致要研发人员到处去“救火”。以上这些问题提醒我们,在研发过程中,重视中试的重要作用,在处方和工艺基本确定后就应该进行适当数量及规模的中试,问题暴露在早期比拿到了批文再去修改工艺及处方要经济得多。有的中试做了但是没有达到中试的目的,中试时原辅料的批次较少,没有及时发现其中的差异。结果在量产时,造成产品的批间差异超出标准的范围。

2.9 验证的管理 验证是GMP的重要内容,对于仪器设备的验证内容可以分为有企业个方面,即设计确认、安装确认及性能确认,对于产品在研发过程中最重要的验证内容有工艺验证,检验的方法验证。验证方案的制定,验证结果的形成,文档的保存需要制定相应的制度,这些结果的形成对于生产是有利的,特别是现行的药品申报制度。在质量是设计出来的,以上的这些措施都是保证药品在研发过程中其质量是符合原先设计要求的。

3 临床研究阶段

临床研究阶段应注重对临床试验基地的资质选择及质量管理。严格实施《药物临床研究质量管理规范》积极参与临床试验基地的质量管理。防止出现基地的伦理委员会流于形式,以致受试人员的安全健康、实验数据的合法性都无从保障的现象。实验的设计、实验记录的保存、实验药物的来源发放销毁等、受试人员的原始文件等所有这些记录的建

立及保存要准确、可靠、可溯源。

4 提交申报阶段

提交申报阶段要重视实验结果的总结和再造,除了按最初的目标形成资料完成申报外,总结研发过程的经验和教训等是研发项目收尾时的重要工作。进一步深入研究研发过程中的新发现的问题可能又会有新的收获。

在研发过程的收尾阶段对文件记录的整理存档是申报阶段最主要的工作,前期研究阶段是否执行了良好的质量管理规范在这时最终得到了检验。现在很多企业在面临现场核查的时候就出现档案资料缺失,给企业造成了不可估量的损失。在药品研发项目的管理方面,过程文件和记录的完整保存对于保证研发活动的持续顺利进行非常重要。文件记录要有人进行管理,更改要有程序规范。做到每项工作有文件规范、有记录、有人负责、受到监控,特殊事件有审批程序,凡事都要做到可控、可溯源。

5 全面质量管理(TQM)

全面质量管理(TQM)是研发项目质量管理取得成功的关键。全面质量管理工作的一个重要特征是从根源处控制质量。例如,通过由研发人员自己衡量成绩来促进和树立对产品质量的责任感和关心,就是全面质量管理工作的积极成果。从员工的质量培训开始,首先是要建立全员质量意识,使员工以规范化的工作模式开展科研工作,应当通过充分的培训和自下而上的讨论,使研究人员真正对质量管理发生兴趣,从被动机械接受到产生疑问甚至开始探究质量管理的真正涵义和具体做法,并主动参与其中,这样才能真正使质量管理能够为科研活动增加价值^[1]。

6 结语

综上所述,药品研发项目质量管理的核心就是“事前布控,事后可溯”,关键就是有效的文件记录管理,建立行之有效、可实施的规范流程,严格按照规范流程开展研发工作,不断加强人员培训,推行全面质量管理,并且在实践过程中加强考核,保证整个研发过程质量管理理念的顺利执行,使项目质量管理真正起到保证药品研发质量的关键作用。

参考文献:

- [1] 孔 静. 从美国 ECC 公司看 TQM [J]. 技术经济与管理研究, 2004, 4: 19