

河南东泰制药有限公司审核案例

推荐机构：方圆标志认证集团

认证类型：质量管理体系

认证人员：文艳红

一、案例背景

认证范围：原料药（双氯芬酸钠、双氯芬酸钾），双氯芬酸类衍生物（醋氯芬酸、双氯芬酸二乙胺盐、双氯芬酸树脂盐）及中间体（N-苯基-2,6-二氯苯胺、N-苯基-N-氯乙酰基-2,6-二氯苯胺、N-2,6-二氯苯基-2-吡啶酮、高纯N-2,6-二氯苯基-2-吡啶酮）的生产

涉及场所：汤阴县长虹路东段

审核时间：2010年7月12日至2010年7月13日、2011年6月25日至2011年6月26日、2013年6月1日至2日

河南东泰制药有限公司始建于2002年4月，主要生产原料药及医药中间体，建厂初期职工83人，其中高级工程师3人，各类技术人员10人。占地面积142220平方米，固定资产8600万元。产品有双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、双氯芬酸树脂盐、双氯芬酸二乙胺盐、龙钠、醋氯芬酸、盐酸金刚乙胺、聚合氯化铝、包醛氧淀粉、非普拉宗等。双氯芬酸类产品年产2008吨，为全球最大的双氯芬酸类生产商，产品远销欧美、印度、东南亚、日本等国家和地区。2008年通过ISO19001:2008质量管理体系标准认证，2010年6月进行GMP车间改造，2011年108车间建成投产，10月通过GMP现场检查，2012年4月取得《中华人民共和国药品GMP证书》，原料药生产产量扩大2倍。

二、审核策划

自2008年以来，组长每年到受审核组织审核发现，该组织领导对

产品规模、降低生产成本、提高质量管理体系运作水平给予高度关注，在 2010 年针对降低醋氯酚酸生产成本进行工艺改造；为适应市场需求，扩大生产规模，进行 GMP 车间改造。其产品、生产范围不变，但主要管理人员不断调整，3 次更换总经理，4 次更换管理者代表，4 次质量授权人易人，也不乏中层有关人员调整，直接导致审核中不断发现生产工艺策划跟进问题，受审核组织的管理体系持续改进和纠正措施连续性、有效性受到影响。

每年，审核组长(兼专业审核员)关注了 2 个审核小类(12.05.06；13.01.01) 审核工作分工，尽量使专业能力满足审核需要。3 年周期内不断调整审核方案，作为两个小类的专业审核员，做到整个体系专业部分审核一遍。其中 2010 年、2011 年文艳红两度与逯伟防一组、2013 年度与李培杰老师一组为专业组，主要承担审核生产部、质量部、生产车间、供应部及管理层的审核任务。每年进驻前将上年的审核情况熟悉之后，在准备会议上向审核员提出应关注的审核重点。

三、主要的审核发现、沟通过程

1. 不合格项：在每次审核对上次问题现场验证时，受审核组织纠正措施不到位问题就凸显出来，3 年来发现现场员工操作与文件规定不一致情况 5 次，文件与文件不相符 2 次。

(1) 提供 2010 年 6 月 29 日《2.6-二氯二苯胺生产记录》(附页)显示“6:20 分开始静止 30 分钟”，但不能提供当时的温度。不符合公司《2.6-二氯二苯胺酰化岗位标准操作规程》“降温至 60-70℃关搅拌、关降温水阀，静止 30 分钟”之规定。查：《2.6-二氯二苯胺碱解记录》显示“108℃有回流后，在温度 116-120℃之间保温 8 小时”，不符合公司《2.6-二氯二苯胺碱解岗位标准操作规程》中“待回流正常后按保温计算(105-116℃之间)。保温 8 小时”之规定。

(2) 查 2011 年 6 月 2 日药用袋《包装材检验原始记录》(指导内容)显示“……接种 5 毫升 MUG 培养基分别于 5 小时、与 24 小时时……对照”,不符合公司《微生物限量检查操作规程》(SOP09-512-03)“……加入到 MUG 培养基管 37℃培养 4 小时、24 小时后,将……”之规定。查:《微生物限量检查操作规程》(SOP09-512-03)显示“胆盐乳糖培养 3 瓶,分别加入……37℃培养 18—24 小时(必要时可延至 48 小时)……”,而药用袋《包装材检验原始记录》(指导内容)中不显示在多少度培养 24 小时,具体操作附表中显示:“35—37℃培养 24 小时”。

(3) 查 2011 年 6 月 13-6 月 18 日《N-苯基-2,6-二氯苯胺批生产记录》显示“10611060822 批投料量中,甲苯、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠的投料量与苯胺的比例和《N-苯基-2,6-二氯苯胺工艺规程》中规定的材料重量比不一致。

(4) 查 2013 年 4 月 27 日 130427-2、130427-3 批《精制吡啶酮的脱色生产记录》(BPR311-03-00)不显示“控制压力 0.1MPa-0.2MPa”的实际控制证据,不符合公司《108 车间双氯芬酸钠分解脱色岗位标准操作规程》(SOP08-156-01)之规定。

(5) 查 2013 年 4 月 25 日 130425-10 批《醋氯芬酸合成岗位记录表》显示:在反应第 6.5 小时及后 4 个小时内合成反应温度均为 54℃、总反应时间为 14 小时。不符合公司《醋氯芬酸工艺规程》(TS21-307-00)中“……于 40-45℃下保温反应 16 小时”之规定。

受审核组织原因分析综述:从上述不合格关闭材料看,受审核组织经过对相关操作工及现场情况进行调查,认为实际操作没有影响到产品质量,原因大部分是由于工艺改造、车间改造,或因小试、中试技术扩大到工业化生产中的因素变化,而没有及时将文件跟进。少数是人员责

任心因素造成。（见不符合关闭附件）

受审核企业每次进行所提文件修正，组织相关人员学习修正内容，或强调记录填写完整要求，却没有向深层次剖析。或因正常工作繁多而延迟纠正措施实施；或因市场原因，没有整改的生产现场，将纠正措施举一反三的要求仅限于纠正措施计划之中。

因受审核组织在这3年期间从事技术工艺改造和GMP车间建设、认证，每次快到整改期限才提供整改证据；审核组没有深究的时间（认证中心上报时限前必须上报），多数是看到纠正情况，没有真正看到纠正措施验证的有效性，而处于双方信任的基础上，审核组只能寄期望于在下次现场审核时进一步验证其有效性。所以，审核组现场验证时，此问题解决、彼问题又发生。

2. 建议项：

2013年东泰集团调整管理层，新任总经理和管代上任不久，对管理体系的改进表现出极大的热情，审核组借此机会与管理层进行深层次沟通。故总结分析3年来的审核发现，提出意见和建议：**一是**仅仅靠满足于审核组上报要求关闭不合格项加以改进是不够的，受审核组织还应在范围上采取举一反三，在内容上应根据行业特点和企业实际，进行严格的验证工作，依据科学数据修改作业文件并验证后续操作的符合性。**二是**受审核组织仅有规定（如：SOP、SMP等）是不够的，还需要对规定的执行情况实施监控，掌握真实的数据，发现文件的漏洞、操作的不规范等问题，可及时改正。**三是**记录表格（特殊文件）应按照规定文件进行规范化设计，始终与相应文件保持一致，使记录不仅起到证实的作用，而且有效地发挥现场指导和提示的作用。**四是**受审核组织需学会利用所做的控制记录，进行统计技术分析，结合验证工作，找到质量、成本、安全、效益最佳工艺值，为产品质量稳定和减小生产过程安全风险提供

依据。

四、受审核方主要改进及绩效

受审核组织新任总经理、管理者代表确认审核发现事实存在，且认为建议很好，欣然接受。

1. 体系主要改进：2013 年审核后，受审核组织利用一年时间，在工艺验证、设备验证的基础上，对体系工艺文件（SOP、SMP）一致性上加大修订力度。2014 年度审核组再认证时，没有同类问题的再发生。上述整改思路也是我们审核员在今后审核取证、关闭不合格及后续验证时应注意的问题。

2. 受审核方绩效：

(1) 审核员在连续的审核过程中，总结分析发现重复出现的问题，提出建议，使受审核组织从制度上加以完善，从而降低受审核组织质量风险和安全风险。

(2) 审核组敢于承认、暴漏受审核组织改进不到位的责任，但连续提出具体的工艺改进建议，不仅推进、帮助受审核组织完善原料药及中间体从实验室到规模生产的转型，为企业实现持续改进的思路。

(3) 通过强调行业规范（验证工作等），使受审核组织从源头把关，确保原料药、中间体质量、持续稳定来确保药品制剂的质量稳定和提高，从而降低受审核组织的质量风险。

(4) 由于审核组的表现受到受审核组织的认可，受审核组织和认证机构的持续合作良好，受审核组织的改进业绩，也降低了认证机构的审核风险，实现双赢。

五、结束语

通过几年的连续审核，审核组拟将强化药品的源头把关，确保安全生产的思想灌输于受审核方。希望受审核方加强制度建设和完善，强化

过程控制将会为受审核组织降低潜在的质量、安全风险。

同时对审核员不断提高自身的审核、专业业务能力提出了新的要求，希望审核组成员养成提前做好充分准备、总结分析系列问题、及时督促受审核方整改、后续跟踪要到位等良好习惯，不断提高过程审核能力。这样不仅带给受审核组织在企业管理、工艺策划、过程控制等方面带来增值服务，而且能够促进双方信任，达到长期合作、实现双赢的效果。最终达到降低审核风险的目的。