

制药 GMP 质量体系有效性评价的模糊综合评价方法 Fuzzy Comprehensive Evaluation Method for the Evaluation of Pharmaceutical GMP Quality System Effectiveness

陈霖^{1,2}, 郑建国¹

CHEN Lin^{1,2}, ZHENG Jian-guo¹

(1. 东华大学旭日工商管理学院, 上海 200051; 2. 贝尔香精香料(上海)有限公司, 上海 201615)

(1. Glorious Sun School of Business and Management, Donghua University, Shanghai, 200051, China; 2. Bell Flavors & Fragrances (Shanghai) Inc., Shanghai, 201615, China)

摘要:提出药品生产质量管理规范(简称 GMP)质量体系有效性评价的模糊综合评价方法,并运用该方法对 1 个制药公司的 GMP 质量体系的有效性进行实际测评分析。模糊综合评价方法运用模糊数学理论,从质量方针和目标、产品质量的稳定性、质量改进与创新、资源管理 4 个方面来综合评价制药 GMP 质量体系运行的有效性,评价结果具有整体性。

关键词:评价方法 模糊综合评价 GMP 质量体系 有效性

中图分类号: O159, F273.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7378(2011)04-0311-03

Abstract: A fuzzy comprehensive evaluation system was proposed and it was used to evaluate the effectiveness of the GMP quality system of a pharmaceutical company. The system was established to evaluate the effectiveness of GMP quality system using a fuzzy mathematics theory based on the policy and goal of quality, stability of the product's quality, quality improvement and innovation, and resource management. The evaluation system provided a complete algorithm for the GMP quality system evaluation process.

Key words: evaluation method, fuzzy comprehensive evaluation, GMP, quality system, effectiveness

药品生产质量管理规范(简称 GMP)是药品生产和质量管理的技术标准和行业规范,是近年来普遍推行的优良药品制造规范,一种特别强调在生产过程中实施对产品质量与卫生安全的自主性管理制度。制药 GMP 质量体系的有效性直接关系到 GMP 是否得到切实的实施,运行平稳可靠的制药 GMP 质量体系是 GMP 规范得到落实的保证。制药 GMP 质量体系的有效性评价有利于 GMP 质量

管理体系的持续改进,有利于组织管理和产品质量提升,增强企业的市场竞争能力。制药企业有效的质量体系对公众的健康意义重大,是 GMP 得以有效实施、药品质量安全的保证,有效的质量体系是企业稳步向前发展的基石,利益相关者的利益得以实现。因此,建立一套适用制药 GMP 质量管理体系进行评估的方法和模型具有十分重要的现实意义。

就目前的情况来看,对制药 GMP 质量体系运行的有效性评价以及 GMP 规范能否得到有效的实施的主要评价形式是官方的现场检查 and 审计以及制药企业所进行的自检。这种评价方式是基于细节的方法,同时也是定性的分析评价方法。这种评价形式的不足之处在于不能整体上把握制药 GMP 质量

收稿日期:2011-04-19

修回日期:2011-08-24

作者简介:陈霖(1975-),男,硕士,主要从事药品生产和质量管理研究。

体系整体运行的有效性。

本文尝试使用模糊数学理论对制药 GMP 质量体系的有效性进行定量评价,把制药 GMP 质量管理体系的关键因素概括为质量方针和目标、产品质量的稳定性、质量的改进和创新、资源管理^[1~3]等指标,根据目标层提出属性指标,并作量化处理,运用综合模糊评价方法来分析制药 GMP 质量体系的有效性,并利用给出的一些参数进行实际计算^[4,5],检验方法的有效性。

1 模糊综合评价方法

1.1 因素集和因素

制药 GMP 质量管理体系有效性评价指标因素集是质量方针和目标、产品质量的稳定性、质量的改进和创新、资源管理。可表示为

$$U = \{ u_1, u_2, u_3, u_4 \} .$$

每一因素下又有一些子因素,表示为 $U_i = \{ u_{i1}, u_{i2}, \dots, u_{ij}, \dots, u_{im_i} \}, i = 1, 2, 3, 4$ 式中 U 为因素集 u_i 为因素集中第 i 因素; u_{ij} 为第 i 因素中 j 子因素; m_i 为 i 因素中子因素数量视情况而定。

1.2 等级集的确定

等级一般分成 4 个级别: $V = \{ \text{优, 良, 中, 差} \}$, 记为 $V = \{ v_1, v_2, v_3, v_4 \}$ 。

具体应用时,优对于正指标可以是很好高可行合理等对于负指标可以是很低小不可行不合理等根据评价因素情况确定其余类似。

1.3 权重系数的确定

当研究是二阶模糊综合评判时,权重系数包括因素权重系数和子因素权重系数。

因素权重系数是反映各因素间的内在关系,体现了各因素在因素集中的重要程度,因素权重系数具有模糊性,因此在确定权数大小时要综合考虑专家意见因素权重集记为 $A = \{ a_1, a_2, a_3, a_4 \}$, 式中 A 为 U 上的模糊子集。

子因素权重系数是反映因素内的子因素间的内在关系,体现了子因素在因素中的重要程度与上述因素权重系数相似,子因素权重集记为 $A_i = \{ a_{i1}, a_{i2}, a_{i3}, \dots, a_{im_i} \}$, 式中 A_i 为 u_i 上的模糊子集。

1.4 模糊统计试验

r_{ijk} 表示子因素 u_{ij} 对于等级 V_k 的隶属度。 r_{ijk} 为参与评价人员针对子因素 u_{ij} 在等级 V_k 上投票人数与总参加评价人数之比对于每一子因素 u_i 统计结果,可以表示为

$$R_i = \begin{bmatrix} R_{i1} \\ R_{i2} \\ R_{i3} \\ \vdots \\ R_{im_i} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_{i11} & r_{i12} & r_{i13} & r_{i14} \\ r_{i21} & r_{i22} & r_{i23} & r_{i24} \\ r_{i31} & r_{i32} & r_{i33} & r_{i34} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ r_{im_i1} & r_{im_i2} & r_{im_i3} & r_{im_i4} \end{bmatrix} .$$

式中 R_i 为 $[u_i \times V]$ 上的模糊矩阵,称作评判矩阵上式每一行都满足归一化条件,即 $\sum_{k=1}^4 r_{ijk} = 1$ 对于每一因素,均需要通过一次模糊统计试验来确定其评判矩阵 R_i 。

1.5 模糊综合评价

当采用二阶模糊综合评判时,需先求出一阶评判再进行二阶评判。

1.5.1 一阶模糊综合评判

一阶评判 $B_i = A_i \cdot R_i = (b_{i1}, b_{i2}, b_{i3}, b_{i4})$, 式中 $b_k = \sum_{j=1}^{m_i} a_{ij} r_{ijk}$, 表示因素 u_i 对于等级 V_i 的隶属度; B_i 为 V 上的模糊子集。对于每个因素得到

$$R = \begin{bmatrix} B_1 \\ B_2 \\ B_3 \\ B_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_{11} & b_{12} & b_{13} & b_{14} \\ b_{21} & b_{22} & b_{23} & b_{24} \\ b_{31} & b_{32} & b_{33} & b_{34} \\ b_{41} & b_{42} & b_{43} & b_{44} \end{bmatrix} ,$$

式中 R 为 $[U \times V]$ 上的模糊矩阵。

1.5.2 二阶模糊综合评判

二阶评判 $B = A \cdot R = (b_1, b_2, b_3, b_4)$, 式中 $b_k = \sum_{i=1}^4 a_i b_{ik}$, 表示评判对象,即质量体系有效性 U 对于等级 V_k 的隶属度; B 为 V 上的模糊子集也就是质量体系有效性模糊综合评判的结果向量。

1.6 综合评价结果

由最大隶属度原则或变换 $C = B \times V^T$ 可得出评价结果值 C , 由评价得分 C 可以分析评价结果。

2 模糊综合评价方法的实际算例分析

运用上述模糊综合评价方法,从质量方针和目标、产品质量的稳定性、质量的改进和创新、资源管理四个方面对某制药公司的 GMP 质量体系有效性进行测评分析。分析过程的权重和隶属度参数由制药行业资深专家打分后确定。

由表 1 可知: $A_1 = (0.4, 0.4, 0.2)$; $A_2 = (0.5, 0.5)$; $A_3 = (0.5, 0.3, 0.2)$; $A_4 = (0.4, 0.3, 0.3)$; $A = (0.3, 0.2, 0.3, 0.2)$ 。

$$R_1 = \begin{bmatrix} 0.8 & 0.2 & 0.0 & 0.0 \\ 0.1 & 0.6 & 0.3 & 0.0 \\ 0.4 & 0.5 & 0.1 & 0.0 \end{bmatrix} ,$$

表 1 某制药企业质量体系有效性模糊综合评判数据

因素	因素权重	子因素	子因素权重	隶属度	备注
质量方针和目标 U_1	$a_1(0.3)$	产品质量策划 U_{11}	$a_{11}(0.4)$	$(0.8, 0.2, 0, 0)$	优
		产品质量目标 U_{12}	$a_{12}(0.4)$	$(0.1, 0.6, 0.3, 0)$	良
		用户满意度 U_{13}	$a_{13}(0.2)$	$(0.4, 0.5, 0.1, 0)$	良
产品质量的稳定性 U_2	$a_2(0.2)$	产品一次合格率 U_{21}	$a_{21}(0.5)$	$(0, 0.2, 0.7, 0.1)$	中良
		产品质量提高率 U_{22}	$a_{22}(0.5)$	$(0.1, 0.7, 0.2, 0)$	中良
质量改进与创新 U_3	$a_3(0.3)$	GMP 文件适宜性 U_{31}	$a_{31}(0.5)$	$(0.1, 0.6, 0.3, 0)$	中良
		预防和纠正措施 U_{32}	$a_{32}(0.3)$	$(0.1, 0.8, 0.1, 0)$	中良
		管理评审实施 U_{33}	$a_{33}(0.2)$	$(0, 0, 0.2, 0.8)$	差
资源管理 U_4	$a_4(0.2)$	人力资源培训 U_{41}	$a_{41}(0.4)$	$(0.1, 0.8, 0.1, 0)$	良
		设施和设备管理 U_{42}	$a_{42}(0.3)$	$(0, 0.2, 0.8, 0)$	中
		工作环境管理 U_{43}	$a_{43}(0.3)$	$(0.8, 0.2, 0, 0)$	优

$$R_2 = \begin{bmatrix} 0.0 & 0.2 & 0.7 & 0.1 \\ 0.1 & 0.7 & 0.2 & 0.0 \end{bmatrix},$$

$$R_3 = \begin{bmatrix} 0.1 & 0.6 & 0.3 & 0.0 \\ 0.1 & 0.8 & 0.1 & 0.0 \\ 0.0 & 0.0 & 0.2 & 0.8 \end{bmatrix},$$

$$R_4 = \begin{bmatrix} 0.1 & 0.8 & 0.1 & 0.0 \\ 0.0 & 0.2 & 0.8 & 0.0 \\ 0.8 & 0.2 & 0.0 & 0.0 \end{bmatrix}.$$

则一阶模糊综合判断为 $B_1 = A_1 R_1 = (0.44, 0.42, 0.14, 0.00)$; $B_2 = A_2 R_2 = (0.05, 0.45, 0.45, 0.05)$; $B_3 = A_3 R_3 = (0.08, 0.54, 0.22, 0.16)$; $B_4 = A_4 R_4 = (0.28, 0.44, 0.28, 0.0)$ 。

二阶模糊综合评判矩阵为

$$R = \begin{bmatrix} B_1 \\ B_2 \\ B_3 \\ B_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.44 & 0.42 & 0.14 & 0.00 \\ 0.05 & 0.45 & 0.45 & 0.05 \\ 0.08 & 0.54 & 0.22 & 0.16 \\ 0.28 & 0.44 & 0.28 & 0.00 \end{bmatrix}.$$

二阶模糊综合判断为 $B = A \cdot R = (0.222, 0.466, 0.254, 0.058)$ 。

如令 $V = (0.9, 0.7, 0.5, 0.3)$, 模糊综合评价 $C = BV^T = 0.6704$ 。

从表 1 的数据可知, 仅从质量方针和目标来看, 该制药企业的制药 GMP 质量管理体系运行的有效性属于良好水平。事实上, 该制药公司极为重视新产品的开发, 对产品质量策划进行了细致的规划, 提出的产品质量目标和要求适当, 公司的市场部积极开展市场调研, 收集了大量客户对公司产品质量反馈的信息, 通过对不同层次的客户信息分析, 持续改进公司的质量管理。但是通过模糊综合评价方法进行分析计算的结果为: $0.5 < C = 0.6704 < 0.7$, 据此判断评价的制药企业 GMP 质量管理体系运行的有效性属于中等水平。两种评价偏差的原因在于, 前者只是质量体系的某一个局部, 而后者不仅限于

公司技术开发、市场客户满意的持续改进工作, 而且还包括公司质量的改进和创新, GMP 企业标准的适宜性, 厂房设施设备管理, 人员的管理和培训, GMP 质量体系运行的管理评审以及药品生产过程中的产品质量的稳定性等等。因此, 从整体而言, 该企业制药 GMP 质量体系的运行还需要进一步改善。

3 结束语

本文运用模糊数学理论, 从质量方针和目标、产品质量的稳定性、质量改进与创新、资源管理四个方面来综合评价制药质量体系运行的有效性。该方法给出二阶模糊综合评判, 具体运用时阶数可以根据实际情况增加, 同时权重系数综合考虑各方面的意见, 评价结果具有整体性。该综合评价方法操作简便, 适用于公司管理层和企业质量管理人员对本公司药品生产质量体系运行的有效性进行评价。评价结果为企业在质量持续改进时提供相对客观的依据, 同时, 为企业在制定企业质量战略时提供思路 and 方向。

参考文献:

- [1] 丰世林, 黄全忠, 张根保, 等. 质量管理体系有效性的模糊综合评价[J]. 管理技术, 2004(2): 89-92.
- [2] 郭子雪, 张强. 质量体系运行有效性综合评价[J]. 北京理工大学学报, 2009, 29(6): 560-564.
- [3] 韩福荣, 郝进. 质量管理体系有效性评价模型[J]. 北京工业大学学报, 2000, 26(3): 120-124.
- [4] 吴今培. 模糊诊断理论及其运用[M]. 北京: 科学技术出版社, 1995: 50-65.
- [5] 赵敏. 质量管理成熟度研究[J]. 世界标准化和质量管理, 2008(5): 31-33.

(责任编辑: 邓大玉)