

借

医疗机构制剂配制质量管理规范

实战指南

沈阳 主编

YILIAO JIGOU

ZHIJIPEIZHI

ZHILIANGGUANLI

GUIFANSHIZHAN

 中国科学技术出版社

医疗机构制剂配制质量管理规范 实战指南

沈 阳 主 编

中国科学技术出版社

·北 京·

图书在版编目(CIP)数据

医疗机构制剂配制质量管理规范实战指南/沈阳主编. —北京:
中国科学技术出版社, 2004. 8

ISBN 7 - 5046 - 3869 - 2

I. 医... II. 沈... III. 制剂 - 配制 - 规范 IV. R 943 - 65

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 081368 号

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码: 100081

电话: 010 - 62103210 传真: 010 - 62183872

科学普及出版社发行部发行

北京长宇印刷有限公司印刷

开本: 787 毫米 × 1092 毫米 1/16 印张: 20 字数: 480 千字

2004 年 8 月第 1 版 2004 年 8 月第 1 次印刷

印数: 1 - 2 500 册 定价: 60.00 元

(凡购买本社的图书, 如有缺页、倒页、
脱页者, 本社发行部负责调换)

编 委 会

名誉主编 胡晋红

主 编 沈 阳

副 主 编 林厚文 李捷伟

编 委 舒 薇 吴兴文 沈利民 周剑斌 朱国花

邱维雷 赵 静 周 斌 谷艳妹 谭跃萍

祝永钢 杨建康 李燕琼

责任编辑 杜筱进

封面设计 长 宁

责任校对 林 华

责任印制 安利平

前 言

医药产业是关系到国计民生的产业,是关系到千家万户的健康和生命的产业。随着我国全面进入小康社会步伐的加快,国民对药品的安全性和质量要求越来越高。

目前,我国医疗机构制剂室数量众多、规模较小、人员配制不全、硬件条件较差、产品不合格品率较高,因医疗机构制剂质量问题而引起的医患纠纷时有发生,规范医疗机构制剂室配制质量管理势在必行。

自从国家食品药品监督管理局成立以来,采取了一系列强有力的措施,加大力度对医药行业进行规范和整顿,从规范中药材生产质量管理的 GAP、临床前研究阶段的 GLP、临床阶段的 GCP、商业化生产过程质量管理的 GMP、药品经营过程质量管理的 GSP 到医疗机构制剂配制质量管理的 GPP,药品正从源头向使用者传递着质量的接力棒。质量是企业的生存之本、发展之本,是国家长治久安的保障。

我们医疗机构制剂室和药品生产企业一样,同属于生产人命关天的特殊商品——药品;我们首先要对医生、护士和病人负责,对使用我们的产品和接受我们服务的人负责,对社会负责,为了满足他们的需求,我们所做的一切都必须都是高质量的。为此,在医疗机构制剂室推行《医疗机构制剂配制质量管理规范》(简称 GPP),是规范医疗机构制剂配制,提高医疗机构制剂质量,规避制剂质量风险的重要举措。

2001 年 2 月 28 日颁布的《中华人民共和国药品管理法》中的第四章医疗机构的药剂管理中,第二十四条明确规定了医疗机构配制制剂必须具备的条件,即“医疗机构必须具有能够保证制剂质量的设施、管理制度、检验仪器和卫生条件”。

2001 年 3 月 13 日国家药品监督管理局根据《中华人民共和国药品管理法》的规定,参照《药品生产质量管理规范》的基本原则,正式以第 27 号局令的形式颁布了 GPP,该法规从 2001 年 3 月 13 日正式施行。

GPP 是国家实施药品监督管理的重要组成部分,是对制剂生产全过程进行科学、规范监管的有效手段,也是确保患者安全使用制剂的有力保证。随着 GPP

在全国医疗机构制剂室的推行实施,国家食品药品监督管理局又于2003年9月发布《医疗机构制剂配制质量管理办法》,强调医疗机构制剂室年检及换发《医疗机构制剂许可证》时必须提交实施GPP的自查报告,该办法于2003年12月31日起实施。

目前大多数医疗机构制剂室均面临换证及实施GPP的问题。怎样有效实施和贯彻执行GPP?如何针对各医疗机构制剂室的实际情况灵活把握规范条款?令许多医疗机构制剂室感到困惑和茫然。

为了帮助医疗机构制剂室有效实施和正确把握GPP,作者结合自己二十多年来从事医院制剂管理和GMP规范的实践经验,编写了这本《医疗机构制剂配制质量管理规范实战指南》。旨在引导医院制剂室正确理解和有效实施GPP,为制剂室全面达到GPP要求指引一个方向,提供一种思路;同时,也作为抛砖引玉与医药界同仁共勉互进。

本书共分四篇,第一篇总论介绍了医疗机构制剂室的发展历史、现状及医疗机构制剂配制的前景和发展对策;第二篇GPP实战操作从十个方面对GPP的各要素进行分析,结合同仁在推行GPP和实施GMP过程中积累的宝贵经验,全面介绍了贯彻实施GPP的具体操作要求和实施方法,这给我们正确理解GPP,推进实施GPP提供了软件、硬件和全方位的支持和帮助;第三篇是申报《医疗机构制剂许可证》的资料实例;第四篇是与医疗机构制剂配制相关的法律法规。本书力求文字简明、实用、易懂,注重可操作性。

本书系国内《医疗机构制剂配制质量管理规范》实施方面的首本参考书,具有较强的可操作性与实践性,适合医院药学技术人员、医院管理人员、食品药品监督管理局及卫生行政管理人员阅读参考。

在这里,特别要感谢第二军医大学长海医院药学部主任胡晋红教授,她为本书的内容安排和修改提供了大量宝贵意见。

实施GPP是一个不断提高与完善的过程。由于时间仓促、编者的水平有限,书中的疏漏及错误之处,敬请专家及读者不吝赐教。在此不胜感激。

编者

2004年6月

目 录

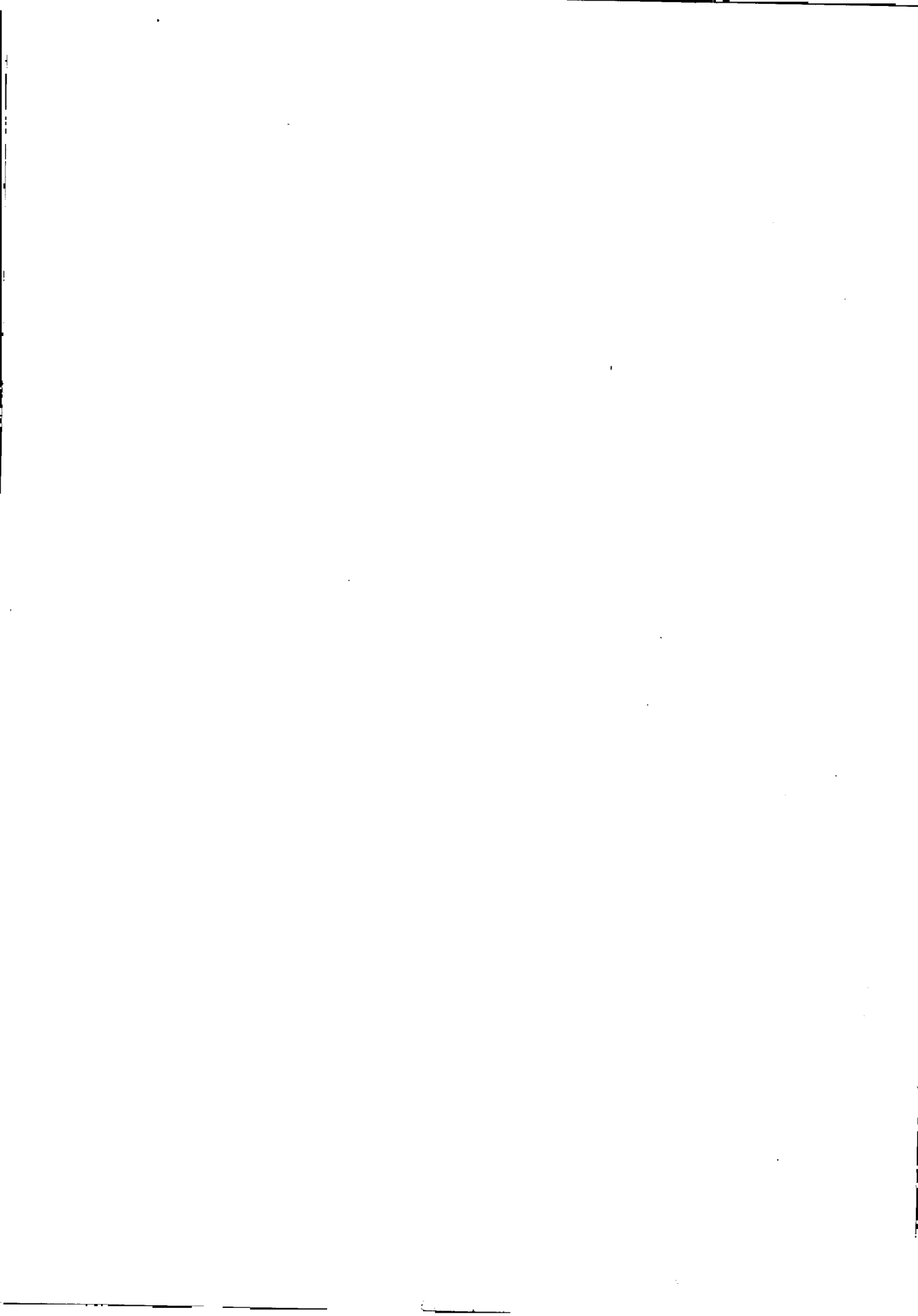
第一篇 总 论	(1)
第一章 概 述	(3)
第一节 GPP 概念	(3)
第二节 推行实施 GPP 的意义和作用	(3)
第二章 我国医疗机构制剂配制质量管理的发展史	(7)
第三章 我国医疗机构制剂配制的现状	(9)
第一节 制剂审批	(9)
第二节 制剂质量管理	(9)
第三节 我国医疗机构制剂室的现状	(10)
第四章 我国医疗机构制剂配制的前景和发展对策	(13)
第一节 医疗机构制剂存在的必要性	(13)
第二节 医院制剂的发展前景	(13)
第五章 药品管理法对医疗机构制剂配制管理的有关规定	(16)
第一节 医疗机构监管部门、审批程序和证照的管理	(16)
第二节 医疗机构制剂配制必须具备的条件	(17)
第三节 医疗机构配制制剂品种、审批、检验及其使用范围的管理	(17)
第二篇 GPP 实战操作	(21)
第一章 总 则	(23)
第一节 编制依据及适用范围	(23)
第二节 基本内容	(23)
第二章 机构与人员	(25)
第一节 机构与职责	(25)
第二节 人员素质要求	(29)
第三节 人员培训	(30)
第四节 本章参考文件目录	(32)
第五节 本章参考文件	(33)

第三章 房屋与设施	(42)
第一节 制剂室房屋总体布局	(42)
第二节 制剂室的设计、施工和验收	(43)
第三节 工艺用水要求及验证	(55)
第四节 本章参考文件目录	(58)
第五节 本章参考文件	(58)
第四章 设备	(63)
第一节 设备的选型、安装	(63)
第二节 设备的管理	(64)
第三节 计量管理	(66)
第四节 设备的验证	(66)
第五节 本章文件参考目录	(71)
第六节 本章参考文件	(71)
第五章 物料	(77)
第一节 物料管理系统	(77)
第二节 库房的物料管理	(78)
第三节 本章参考文件目录	(82)
第四节 本章参考文件	(83)
第六章 卫生	(95)
第一节 卫生管理制度	(95)
第二节 环境卫生管理	(96)
第三节 配制区工艺卫生管理	(96)
第四节 人员卫生的管理	(99)
第五节 本章参考文件目录	(101)
第六节 本章参考文件	(102)
第七章 文件	(112)
第一节 文件概述	(112)
第二节 文件管理	(113)
第三节 文件体系的建立	(114)
第四节 制剂配制文件和质量管理文件	(115)
第五节 本章参考文件目录	(117)
第六节 本章参考文件	(118)
第八章 配制管理	(128)
第一节 配制管理	(128)
第二节 配制工艺的验证	(134)

第三节	本章参考文件目录	(137)
第四节	本章参考文件	(138)
第九章	质量管理与自检	(153)
第一节	质量管理	(153)
第二节	自 检	(156)
第三节	本章参考文件目录	(158)
第四节	本章参考文件	(160)
第十章	使用管理	(178)
第一节	制剂的使用期限	(178)
第二节	制剂的发放和收回	(179)
第三节	制剂不良反应的管理	(181)
第四节	本章参考文件目录	(183)
第五节	本章参考文件	(183)
第三篇	申报《医疗机构制剂许可证》资料实例	(187)
第一章	申报材料的准备	(189)
第二章	申报资料实例	(190)
第四篇	医疗机构制剂配制的相关法律法规	(199)
一、	中华人民共和国药品管理法	(201)
二、	中华人民共和国药品管理法实施条例	(212)
三、	医疗机构制剂配制质量管理规范(试行)	(223)
四、	药品不良反应监测管理办法	(229)
五、	《医疗机构制剂许可证》验收标准	(238)
六、	药品包装用材料、容器管理办法(暂行)	(244)
七、	药品包装、标签和说明书管理规定(暂行)	(258)
八、	关于印发《药品包装、标签规范细则(暂行)》的通知	(261)
九、	关于下发“药品说明书规范细则(暂行)的通知”	(264)
十、	洁净室施工及验收规范	(272)
十一、	医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法	(298)
十二、	医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法	(302)
十三、	中华人民共和国强制检定的工作计量器具检定管理办法	(306)

第一篇

总论



第一章 概述

第一节 GPP 概念

GPP 的英文为 Good Preparation Practice 的缩写, 全称为《医疗机构制剂配制质量管理规范》。它是医疗机构制剂配制和质量管理的根本准则, 适用于制剂配制的全过程; 是我国所有药品管理规范中不可缺少的重要组成部分。

GPP 同 GAP、GLP、GCP、GMP、GSP 一样是保障人民用药安全的基本措施。从配制和质量管理的角度, GPP 是依照 GMP, 结合我国医疗机构制剂的实际情况而制定的, 是对制剂配制过程中的每一个环节实施质量监督与控制的基本要求。从配制规模上讲, 执行 GPP 的医疗机构制剂室与执行 GMP 的生产企业在地、设备设施和生产品种的数量之间有着较大的区别。但是, GPP 与 GMP 具有两个非常鲜明的特点: 第一, 规范对硬件、软件和人员需要达到的目标和要求作出了原则规定; 而没有列出如何达到这些目标和要求的具体实施办法。规范常常使用“适合的……”或“足够的……”一类字样。原因是允许不同的医院或企业根据自身的制剂工艺, 找出切合自身实际的措施和方法来达到规范要求。第二, 规范引入了质量保证的思想, 如对工艺用水的验证、新制剂的配制工艺及主要设备的验证; 制剂经检验合格后, 质量管理组织负责人审查配制全过程记录并决定是否发放使用等, 都体现了质量保证的概念。然而, 随着科学技术的进步和质量保证技术的不断完善, GPP 作为规范医疗机构制剂配制的最低标准, 也在不断的完善和提高。例如国家颁布的 GMP(1998 年修订版) 就是一个例子。为此, 正确领会和理解 GPP, 把握执行好 GPP 的原则规范显得尤为重要。

第二节 推行实施 GPP 的意义和作用

《医疗机构制剂配制质量管理规范》(试行) 于 2001 年 3 月 13 日由国家食品药品监督管理局发布实施。它是我国首次对医疗机构制剂配制而制定的质量管理规范, 是一个强制性的法律文件; 同时又为医疗机构制剂质量的规范管理提供了工具和指南。其目的在于加强医疗机构制剂配制的管理、保证制剂质量、保证用药安全、提高用药水平。但是, 纵观所有药品管理规范, 其目的都有一个共性, 就是要求在管理软件上必须: 事事有依据、事事要记录、事事有存档、事事能追踪; 在硬件上除实用高效外, 还必须“表面平整光洁、容易清洗, 与配制制剂不发生化学反应”。

那么, 医疗机构制剂室为什么要实施 GPP 呢? 实施 GPP 的意义和作用是什么呢?

一、药品的特殊性决定医疗机构制剂室必须要实施 GPP

药品是人类同疾病做斗争的有力武器。药品质量的好坏, 直接关系到人们的身体健康和生命安危。

药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂,抗生素、生化药品、放射性药品、血清疫苗、血液制品、诊断药品等。没有任何东西本身就是药品,只有当人们在决定用它作为预防、治疗和诊断疾病,有目的地调节生理机能时,才能称为药品。

药品是商品,具有商品一般的特性。药品的使用价值体现在预防、治疗和诊断人类的疾病上,因为药品的使用价值与人类的生命健康密切相关,因此,药品是不同于一般日用商品的特殊商品,其特殊性表现在以下几个方面。

1. 药品的专属性

药品的专属性,是指药品具有治病救人的功效,用于治疗、预防、诊断疾病或计划生育,医学和药学是紧密结合的,患者只有通过医生的检查诊断对症下药,在医生指导下合理用药,才能达到防病、治病和保健的目的,若滥用药物就可能造成中毒或产生药源性疾病。不同药品其作用和用途不一样,不能互相代替,这在药理上叫药物的选择性。当然,作用用途相同的同类药物,可以选用。

医药的紧密结合,体现了药品医用的专属性。有些中药材,多年生长,却只能一次采摘,如杜仲皮,要生长多年之后才能剥离;有的是珍稀动物身上的器官(组织或部位),如犀角、虎骨,在下药时也是不可替代的,中药材的这种特殊性,决定了国家要通过立法形式对中药品种进行保护,对野生药材资源进行保护。

国家对于医疗单位制剂管理、药品流通销售、药品包装、标签、使用说明要求都以法律形式做明确规定,用于指导人们用药,保证用药安全。

2. 药品的两重性

好药制药,假劣药害命。药品可以预防疾病,康复保健,但由于多数药品又具有不同程度的毒副作用,所以管理有方,用之得当,就能治病救人,保护健康,造福人类;反之,药物滥用则可致癌、致病、致幻,甚至致命。药理学上药物两重性,是指防病与治病的同时,也会发生某些不良反应,如毒性反应、继发反应、后遗反应、特殊反应、耐受与成瘾性等。药品要求安全有效,药品流通环节必须确保药品的质量,以保证其安全有效。据世界卫生组织公布资料表明,世界上有 1/3 的病患者的死亡,死因并不是疾病本身,而是死于不合理用药。某些药品虽然可以治病,但也能成瘾,如鸦片,虽然是镇痛的良药,但更是成瘾的毒品。我国对麻醉药品等实行特殊管理,指令计划进行生产、供应,生产经营单位实行“五专”管理,既保证临床用药,又防止了药品的滥用所造成的隐患。

3. 药品需求的客观性和时效性

人患了病,才求医吃药,临到用时急上加急。疫情和天灾人祸造成的紧急情况,体现了药品克敌制胜的法宝,时间就是生命,延误就意味着死亡和伤残。

人患何种疾病,何时患病是不以人的意志为转移的。而一旦生病,就立刻对药品产生强烈的需求。因此,药品的供应必须及时、有效、品种规格齐全,只能“药等病”,不能“病等药”。药品时效性,要求药品的生产、经营和使用单位要有超前和必要的储备以适应这种需要。我国实行中央和省市两级医药储备制度。

4. 药品质量的严格性

药品要质量第一,确保安全有效,均一稳定,这样可以部分有效的防止药源性疾病的发

生。药品关系到人类的生命健康、生死存亡和种族繁衍。为了保证药品质量,我国政府药品监督管理部门对药品科研、生产、经营和使用都制订了相应的法律法规,实行了药品生产、经营以及制剂的许可证制度,对制售假劣药品明确了相关的法律责任等,以保证药品质量。药品的需求弹性很小,人有病或生命垂危时,某种药品价格再高,只要有能力支付就得买,所谓“黄金有价,药无价”,而对于一个健康人来说,药品变得一钱不值。

患者在买药的时候,并不过分计较药价多少,关键是看药品的质量,这不仅仅是药品科研、制剂室、生产、经营企业的生命所在,也是药品立法管理提出的基本要求。药品不像一般商品有一级品、二级品、等外品、副品等;依据国家药品标准,它只有合格品和不合格品。《药品管理法》规定,所有不合格的药品不准出厂、不准销售、不准使用。

5. 药品检验的专业性

患者在用药前很难知道该药品的质量标准是什么,难于判断药品的质量好坏,患者自己不能鉴别药品的真假优劣,必须由专业检验机构中的专业人员对药品进行监督检查,患者用药是否安全完全依赖于药品本身的质量,因此,药品质量的专业性检验必须贯彻于药品的产供用三个环节中,才能保证药品的质量。

对药品监管是全方位的,这也是药品不同于一般商品的特殊性。而且要求必须对药品进行专业检验。然而。即使对药品的专业检验合格,也不能全部确保药品的安全有效、均一稳定性。GPP正是由此而在实践中产生,并以此来衡量药品在配制全过程是否处于严密的控制状态,是否能确保药品的质量,防止药品在配制过程中受到污染、混淆或发生差错事故。

药品质量是指能满足规定要求和需要的特性的总和,除了以上特殊性之外,药品的质量特征还包括有效性、安全性、稳定性、均一性和经济性五个方面。

二、实施 GPP 的意义

GPP 的推行实施,是国家对医疗机构制剂室的宏观调控和整治力度的进一步加大,是对长期以来医疗机构制剂室经营规模小、经济效益差、秩序乱、管理粗放问题进行治理整顿的重要手段。

1. 实施 GPP 是贯彻执行国家有关法律法规的需要

改革开放以来我国的法制建设不断完善,国家为了加强对医疗机构制剂室的监督管理制定了许多法律法规,如现行的《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)、《医疗机构制剂配制质量管理规范》及其配套的法律法规等,都对医疗机构制剂配制质量产生法律效力,医疗机构必须坚持依法配制和依法管理,并对所配制的制剂承担法律责任。GPP 作为我国医疗机构制剂配制质量管理工作的基本准则,收录了先行质量管理法规中对药品各质量要素的基本要求,如机构与人员、房屋与设施、设备、物料、卫生等。

所以说 GPP 是贯彻执行国家质量管理法规的保证措施,充分保证了配制药品质量,保护用户、消费者的合法权益和人民用药安全有效。

2. 实施 GPP 是提高医疗机构制剂室质量管理水平的需要

众所周知,我国经济已从以往的粗放型转为集约型,从数量型转为质量型,“走质效同步增长之路”是经济可持续发展的必然选择。因此,医疗机构制剂室目前急需一套科学合理的质量管理程序来规范管理制剂配制全过程的各个环节,从而最大限度的保证配制制剂的质

量符合国家标准,维护人民身体健康和用药的合法权益。

若医疗机构高度重视,制剂室全员都能按照 GPP 严格要求自己,并能运用 TQC 的思想理论和方法指导自己的工作,时刻都把质量、患者、效益紧密联系在一起,将会使制剂室达到最佳状态,获得最好效益。GPP 作为一个思想体系最重要的一条是“质量第一”,这就要求医疗机构制剂室进行任何决策时都必须以质量为首要问题,确保制剂质量,同时,医疗机构实施 GPP 也将有利于制剂室的发展,促进医疗机构经营思想和经营组织结构的变化,促使医疗机构运用先进的科学技术保证配制制剂的质量安全可靠。

3. 实施 GPP 是规范和整治我国医疗机构制剂室的需要

通过实施 GPP,可规范和整治我国医疗机构制剂室,解决目前我国医疗机构制剂室还存在的如下问题:

(1) 人员素质不高的问题。由于医疗机构配制的制剂只能在本医疗机构使用,因此,目前制剂室的规模普遍较小,配制数量与批次较少,厂房、设备大部分处于闲置状态,机构和技术人员不稳定,尤其是个体医疗机构制剂室难以按照要求配备具有相应素质的专业技术人员,不能建立有效的质量保证体系;表现为一人多岗,身兼数职,人员流动性大,培训和考核无从谈起。通过实施 GPP,可以确保建立质量保证体系所必须的人员配置,并以此为契机,强化人员培训,提高人员素质。

(2) 部分医疗机构因条件限制不能配制制剂的问题。目前,我国医疗机构制剂室普遍存在面积小,生产、检验设备不足或过于陈旧;制剂品种少、规模小、无法实现规模化和常年持续生产,投资回报率低,投资回收期长,总体效益差的情况。通过分类实施 GPP,可将使用量小,不宜大规模生产且不具备 GPP 要求的中药制剂委托符合 GPP 标准的制剂室或通过 GMP 认证的药品生产企业配制,这样,既可解决部分医疗机构因条件限制不能配制制剂的问题,又避免了部分符合 GPP 的制剂室因配制批量小导致资源浪费。

第二章 我国医疗机构制剂配制 质量管理的发展史

医疗机构制剂是满足医疗、科研和教学用药的一种补充。现代医疗机构制剂,经历了自然形成、自主发展阶段,目前正在由依法管理逐步走向全面监管的成熟过程。

自从人类发现植物和动物可以治疗疾病以来,就有了药品质量控制。经历史考证,人类对药品监督与管理的历史与药品使用的历史一样源远流长。但现代医疗机构制剂的大规模发展,是在新中国成立以后的“文化大革命”时期。当时我国的制药工业处于停顿状态,物质供应严重匮乏。医疗机构制剂室大搞“中草药运动”,采、种草药,制、用中药制剂。在那个年代,医疗机构制剂为我国医疗卫生工作作出了不可磨灭的贡献;但也使得医疗机构的制剂室逐步成为了小型药品生产企业,品种和剂型也从固体制剂发展到灭菌注射制剂,甚至冻干生物制品。由于当时国家计划经济运行的特殊模式和经济状况,虽然制剂生产有配制规程和检验规程,但是医疗机构制剂主要停留在保障药品供应上。制剂的研发、生产配制、质量管理及制剂的监管、审批等都没有一套严格的规范依据,医疗机构制剂质量无法真正得到保证的弊端日益显现。随着人类科技的进步,特别是物质供应的极大丰富,人们开始重新审视医疗机构制剂,要求其必须提供质量有保证的优质产品来满足自身临床需求,医疗机构制剂面临极大挑战。

1978年——国务院批准了由卫生部颁布的《药政管理条例》和1981年《国务院关于加强医药管理的决定》,规定“医院制剂室必须具备必要的技术条件”,只强调了技术条件。

1985年——我国实行制剂许可证制度,在经历了四次对《医疗机构制剂许可证》换证验收工作后,初步形成了系统规范的《医疗机构制剂许可证》验收标准。

1985年——新颁布的《药品管理法》及《药品管理法实施办法》,规定了医疗机构必须具备的三项条件:设施、检验仪器和卫生条件。

1989年——卫生部以卫药字(89)第39号文颁布了《医疗机构制剂许可证》验收标准(暂行),对配制制剂的性质和范围、人员、条件和环境、设备、卫生、制剂工艺、制剂质量、包装和贴签、规章制度等9项内容做了详细规定。

2000年8月——国家药品监督管理局以国药管安[2000]275号附件1颁布了《医疗机构制剂许可证》验收新标准,该标准检查评定项目共8大项93条;分别从人员与机构、厂房与设施、设备、物料、卫生、配制管理、质量管理和其他方面对《医疗机构制剂许可证》进行验收。

2001年2月——《中华人民共和国药品管理法》第四章医疗机构的药剂管理对医疗机构配制制剂提出了纲领性的指导,并增加“管理制度”作为医疗机构配制制剂的基本条件,可以看出,我国对医疗机构配制制剂的验收标准和管理水平逐步提高。

2001年3月——国家药品监督管理局以局令第27号文颁布《医疗机构制剂配制质量管理规范》(试行)标准,使得医疗机构的制剂质量、制剂管理有了更加完善、配套、科学、系统的法律法规依据。

2003年——SDA颁布的《医疗机构制剂审批管理办法(试行)》规范了医疗机构制剂的