

医疗机构制剂质量管理 培训班培训教材

国家药品监督管理局培训中心

2000年8月

目 录

《医疗机构制剂许可证》验收标准-----	1
加强医疗机构制剂室的硬件建设与人员素质-----	14
制剂的配制与管理-----	38
加强医院制剂室的软件建设-----	49
制药及药品配制工艺用水的管理-----	70

《医疗机构制剂许可证》验收标准

国家药品监督管理局

第一部分 评定原则和方法

1、根据《中华人民共和国药品管理法》及其实施办法制订本标准。

2、本标准设评定条款共 93 条。其中设否决条款 5 条(条款号前加“* *”)；重点条款 17 条(条款号前加“*”)，每条满分为 10 分；一般条款 71 条，每条满分为 5 分。

3、各条款评分系数以达到该条款所要求的程度确定。各条款评分系数规定如下：

- ① 达到要求的系数为 1；
- ② 基本达到要求的系数为 0.6；
- ③ 达不到要求的系数为 0。

4、验收评定时，按配制制剂类别确定具体检查项目。否决条款合格，且评分条款总得分率不低于 60%为合格。

第二部分 检查评定项目

一、人员与机构：

1、医疗机构应有由主管院长、药学部(药剂科、药局)及

制剂室、药检室等相关部门负责人组成的质量管理组织。

2、医疗机构的制剂室应直属药剂科领导,包括配制、检验两部分。

* * 3、配制和药检负责人应具备大专以上学历(或具有主管药师以上技术职称),熟悉药品管理法规,具有制剂和质量管理能力并对制剂质量负责。

* 4、医疗机构制剂室从事制剂技术工作的人员应具有药士或中专以上药学学历,其他人员应具有高中以上文化程度并经培训合格持证上岗。药学技术人员所占比例不得少于制剂人员总数的50%。

5、灭菌制剂、普通制剂与中药制剂应配有相应专业的药学技术人员。

6、药检室检验人员应由药师或大专以上学历的技术人员担任并要保持相对稳定。

7、从事灯检工作的人员裸眼视力应在0.9以上,无色盲。

8、制剂和药检负责人变更时应30天内报所在地药品监督管理部门备案。

9、应制订年度人员培训计划,对各类人员进行《药品管理法》、及技术培训,每年至少考核一次,并有考核记录备存。

二、厂房与设施:

10、制剂室周围环境必须保证制剂质量的要求,距制剂室30米以内不得有公厕、锅炉房、太平间、传染病房、动物

房以及其他污染源,10米以内不得有露土地面,外部环境要保持清洁。

11、制剂室内墙壁、顶棚、地面应平整、光洁,不得有脱落物和缝隙,应耐受清洗和消毒。

12、制剂室应具有与制剂要求相应的照明、室温调节、通风及“五防”(防尘、防污染、防蚊蝇、防鼠、防异物)设施。

13、制剂室的房屋和面积必须与所配制制剂品种要求相适应,按制剂工序合理布局,人、物流分开,一般区和洁净区分开,内服制剂与外用制剂分开,无菌制剂与其他制剂分开,办公室、休息室与配制室分开。

14、各种制剂应根据不同的需要设置不同的操作间,每个剂型按工序划分操作岗位,进入洁净区应设有一次更衣、二次更衣和洗手、消毒等设施。

15、根据制剂工艺要求,洁净室内应划分空气洁净度等级别,其微生物数和尘粒数应符合规定,并定期检测和记录。(见附表1、2)

* * 16、配制大容量注射剂的关键岗位应符合洁净级别要求,灌封岗位的洁净级别应为100级,稀配、滤过和直接接触药品的包装材料的最终处理岗位为10000级,浓配、称量、配料等岗位应为10万级。

17、配制前,制剂室主要的操作工作台必须用物理的或化学的方法进行清洁、消毒或灭菌。不得使用普通的窗式空调器、电风扇送排风。

18、各制剂配制岗位应有防潮、排尘的措施,地面应无

积水。

* 19、中药材的前处理、提取、浓缩等必须与其后续工序严格分开,筛选、切片、粉碎等操作应有有效的除尘、排风设施。

20、洁净室内各种管道、灯具、风口以及其他公用设施在设计和安装时应避免出现不易清洁的部位。

21、洁净室应有足够照明,主要工作间的照度宜为 300 勒克斯(lx)。

22、洁净室温度应控制在 18—26℃,相对湿度应控制在 45—65%(工艺有特殊要求的除外)。

23、洁净室的窗户、技术夹层及进入室内的管道、风口、灯具与墙壁或天棚的连接部位均应密封。空气洁净度等级不同的相邻房间的静压差应大于 5 帕,洁净室(区)与室外大气的静压差应大于 10 帕,并应送入一定比例的新风。

24、洁净室内安装的水池、地漏的位置应适宜,不得对制剂产生污染。100 级(不包括局部百级)洁净区内不得设地漏。

25、制剂室应具有与所配制剂相应的原辅料、包装材料、成品等库房,通风应良好,各种物料不得露天堆放。

26、药检室的使用面积与设施应与其所开展的检验任务相适应。

三、设备:

27、制剂室应具有与制剂剂型和品种相适应的、符合制剂质量要求的设备、衡器、量具等,内服和外用制剂所用器

具应分开。

28、设备的选型、安装应符合制剂要求,易于清洗、消毒或灭菌,便于制剂操作和维修、保养,并能防止差错和减少污染。

29、与药品直接接触的设备表面应光洁、平整、易清洗或消毒、耐腐蚀,不与药品发生化学变化和吸附药品。设备所用的润滑剂、冷却剂等不得对药品或容器造成污染。

* * 30、配制大容量注射剂所使用的注射用水,必须采用多效蒸馏水器制备,并符合中国药典标准。

31、大容量注射剂的灭菌设施宜采用双扉灭菌柜。

32、注射用水的制备、储存和分配应能防止微生物的滋生和污染。用做配制大容量注射剂的注射用水,需储存时储罐的通气孔应安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器,储存应采用 80°C 以上保温、65°C 以上保温循环或 4°C 以下存放。

* 33、药检室应配备与配制品种相适应的检验仪器设备。

34、用于配制和检验的仪器、仪表、量具、衡器等,其适用范围和精密度应符合配制和检验的要求,要有明显的合格标志,并定期校验。

35、所用设备应有管理规章制度和操作规程,并在设备显著位置有状态标识。

36、设备要有专人管理,维修、保养、使用要有记录,仪器、设备要建立档案。

四、物料:

* 37、配制制剂的原料应符合法定药品质量标准,从合法生产单位购入,有批准文号和生产批号,并在效期内使用。

38、辅料及包装材料应按规定进行检验,符合标准后方可使用;内服制剂的辅料应符合药用和食用的标准。

39、制剂所用中药材应按质量标准购入,合理贮存和保管。

* 40、没有药用标准的特殊原料应进行安全性等试验并得到省级药品监督管理部门批准后方可使用。

41、各种物料要严格管理,合格物料、待验物料及不合格物料应分别存放,并有易于识别的明显标志。不合格的物料,应按有关规定及时处理。

42、各种物料应按其性能与用途合理存放,有特殊要求的应按规定条件贮存,挥发性物料或易燃溶剂应存放在安全处,避免污染其它物料或引起燃烧。

* 43、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品及易燃、易爆和其他危险品的贮存、保管,应严格执行国家的有关规定。

44、物料应按规定的期限贮存,贮存期内如有特殊情况应及时复验。

* 45、制剂的标签、使用说明必须与药品监督管理部门批准的内容、式样、文字相一致,不得随意更改。

46、制剂的标签、使用说明应按品种、规格,专库(柜)存放,专人保管,按实际需要量领用;标签出入库、销毁应有记

录,不得流失。

五、卫生:

47、制剂室应制订卫生管理制度;并有防止污染的措施,由专人负责。

48、配制间内不得存放与配制无关的个人物品和杂物。配制中的废弃物应及时处理。

49、更衣室、浴室及厕所的设施不得对洁净室(区)产生不良影响。

50、配制间和制剂设备、容器等应有清洁规程,内容包括:清洁方法、程序、间隔时间、使用的清洁剂或消毒剂、清洁工具的清洁方法和存放地点。

51、洁净室应定期消毒,使用的消毒剂不得对设备、物料和成品产生污染。消毒剂品种应定期更换,防止产生耐药菌株。

52、工作服的选材、式样及穿戴方式应与配制操作和洁净室等级要求相适应,并不得混穿。洁净室工作服的质地应光滑、不产生静电、不脱落纤维和颗粒性物质。无菌工作服必须包盖全部头发、胡须及脚部,并能阻留人体脱落物。

53、不同洁净级别房间使用的工作服(鞋、帽、口罩)应定期分别清洗、整理、必要时消毒或灭菌。洗涤时不应带入附加的颗粒物质。

54、在配制输液的洁净区内使用的工作服(鞋、帽、口罩)应在制剂室内设专用洗衣设备并进行清洗、整理、消毒或灭菌。

55、洁净室仅限于在该室的配制人员和批准的人员进入。

56、配制人员不得化妆和佩带饰物,不得裸手直接接触药品。

* 57、制剂人员应有健康档案,并每年至少体检一次。传染病、皮肤病和体表有伤口者不得从事制剂的配制和分装工作。

六、配制管理:

58、应对制剂室设施及设备、制剂处方、工艺、质控方法的有效性进行验证,所有验证记录应归档保存。

59、验证文件应包括验证方案、验证记录、验证报告、评价和意见、批准人等。

* * 60、配制制剂必须有处方、配制规程和标准操作规程。上述文件必须按规定的程序进行审批修订,不得随意更改。

61、每批制剂均应按投料和产出的物料平衡进行检查,如果有差异必须查明原因,方可按正常程序处理。

62、每批制剂均应编制配制批号,并标明配制日期、贮存条件;效期药品的应标明有效期。

* 63、制剂用水必须符合中国药典标准的规定;普通制剂应使用纯化水配制,无菌制剂应使用注射用水配制。

64、纯化水、注射用水的水质应定期按中国药典的规定进行全检,每次检查均应有详细记录。

65、每次配制后应进行清场,并应有清场记录。每次配

制前应确认无上次遗留物方可配制。

* 66、不同制剂(包括同一制剂的不同规格)的配制操作不得同时在同一配制操作间内进行。

67、配制过程中应避免称量、过筛、粉碎等可能造成粉尘分散而引起的交叉污染。

68、配制过程中使用的容器、设备需有醒目的状态标志,应标明物料名称、批号及数量等。

* 69、配制含麻醉药品、医疗用毒性药品、精神药品的制剂应严格执行有关规定。

* 70、配制制剂用的直接接触药品的包装材料必须符合质量标准的要求。

* * 71、输液瓶、胶塞等直接接触药品的包装材料不得重复使用。不得外购软包装输液袋用于大容量注射剂的灌装。

* 72、每批制剂均应有能反映配制各个环节的完整记录。操作人员应及时填写记录,记录要字迹清晰、内容真实、数据完整,并由操作人、复核人及清场人签字。

73、记录应保持整洁,不得撕毁和任意涂改,需要涂改时,更改人应在更改处签字并使被更改部分可以辨认。配制记录应完整归档并至少保存一年。

74、制剂室应配备必须的工器具,如药典、医院制剂规范、制剂注解、制剂学、药品检验学等。

七、质量管理:

* 75、医疗机构制剂质量管理组织和药检室负责制剂

全过程的质量管理和检验,制剂经检验合格后,由质量管理组织审查制剂配制全过程,决定是否发放使用。

76、药检室应按制剂规模、品种设立化学、生物、仪器、等检测室和留样观察室等。制剂规模小的可酌情合并,并应符合检验工作的需要。

77、药检室必要时制订制剂的中间品、成品检验操作规程,建立取样、留样制度。

78、药检室应制定检验用设备、仪器、试剂、试液、标准品、对照品、滴定液、检定菌、培养基及试验动物等管理办法,并制定检验人员职责。

79、药检室应能对制剂、原料、辅料、水质等依法定标准进行检验,对验方、秘方、协定方等的检验应按药品监督管理部门批准的方法检验。

80、动物试验室和饲养室应符合国家有关规定要求。

81、对制剂成品要按规定检验。必须有完整的检验原始记录及所有批号的制剂检验报告单。检验记录的书写应规范,字迹要清楚,如有更改应有更改人签字并有检验人、复核人签字,原始记录应保留一年。制剂成品检验报告单应有检验人、负责人签字。

82、所配制剂按质量标准检验合格后,方可用于临床。

制剂标签必须印制清楚,应标明品名、批准文号、规格、含量、批号、适应症、用法用量、禁忌、注意事项、贮存要求、效期、内服、外用、眼用等。不同用途的制剂标志应明显。标签容纳不下的应附使用说明书。

* 83、制剂成品发放前必须对配制记录、质控记录等进行审核。未经检验合格和质量管理组织负责人批准不得发放使用。

84、应根据所配制品种的特点规定使用期限。

八、其它：

85、制剂使用过程中发现的质量问题、不良反应应按有关规定予以记录、填表上报药品监督管理部门，并保留病例和有关检验、检查报告单等原始记录，至少一年备查。

* 86、制剂室应有省级药品监督管理部门颁发的“制剂许可证”及申报文件、验收、整改记录。

87、配制制剂品种应有申报制度，应有制剂品种申报材料及批准文件。

* 88、制剂室应建立必要的管理规章制度。

89、制剂室应编制配制规程，内容包括：制剂名称、剂型、处方、配制工艺和操作要求，还应包括：原料、中间产品、成品的质量标准和技术参数及贮存注意事项，包装材料(容器)的要求。

90、制剂室应制订标准操作规程，配制过程中涉及的单元操作的具体规定应达到要求。

91、制剂配制过程的记录内容应包括：编号、制剂名称、配制日期、产品批号、各工序的操作者、复核者、清场者的签字。有关操作的设备、相关工序的原料用量、成品和半成品的数量、配制过程的控制记录及特殊情况处理记录。

92、制剂室应有原料、辅料、半成品、成品、包装材料的

质量标准和检验操作规程。

93、制剂成品应有质量稳定性考查记录；应有批检验记录。

表 I 制剂配制环境空气洁净度级别要求表

表 II 洁净区空气洁净度级别度

表 I 制剂配制环境空气洁净级别要求表

剂型品种或制剂工艺段	要求洁净级别
最终灭菌的 ≥50ml 注射剂: 称量、配液、过滤 灌封	10000 级 100 级
最终灭菌的 <50ml 注射剂: 称量、配液 过滤、灌封	10000 级 10000 级
非最终灭菌制剂: 灌封、灌装前不需除菌过滤的药物的配制 灌装前需除菌过滤的药物的配液环境 灌装环境	100 级 10000 级 100 级
供角膜创伤或手术用的滴眼剂配制、灌封	10000 级
全肠外营养 (TPN) 的配制	100 级
非无菌制剂: 非最终灭菌口服液体制剂、 深部组织创伤外用制剂、眼用制剂 除直肠用药外的腔道制剂的配制、分装	100000 级
非无菌制剂: 最终灭菌口服液体制剂、口服固体制剂、 表皮外用制剂、直肠用药制剂配制、分装	300000 级

表 II 洁净区空气洁净度级别表

洁净级别	尘粒最大允许数/立方米		微生物最大允许个数	
	≥ 0.5 μm	≥ 5 μm	浮游菌/m ²	沉降菌/皿
100	3, 500	0	5	1
10, 000	350, 000	2, 000	100	3
100, 000	3, 500, 000	20, 000	500	10
300, 000	10, 500, 000	60, 000		15

注:

1. 沉降菌用 φ90mm 培养皿取样, 暴露时间不低于 30 分钟。
2. 100 级洁净室 (区) 的垂直层流 0.3 米/秒, 水平层流 0.4 米/秒。

加强医疗机构制剂室的硬件建设与人员素质

北京大学第一医院药剂科 王宝新 100034

《医疗机构制剂许可证》验收标准——即新“标准”的颁布，大家已经有一定的思想准备。这场工作从开始运作至今已经一年多了。

国家药品监督管理局(SDA)成立后，商品药的生产与医院制剂都属于 SDA 来管。

如何更好地发挥政府部门的监管职能，加强监管力度，如何让药品和制剂更好地为临床和患者服务。无疑就是要进一步制定有关的政策与法规。大家都知道去年 5. 1 之前发布了一批新的药品法规，在此之后又陆续发布了一些，都是为了适应新形势的需要。

因而 SDA 安全监管司委托中国药学会于 1999 年 2 月召开了《医疗机构制剂质量管理规范》(下文简称《规范》)起草会议。会上大家对《规范》的目的意义及起草的依据原则等进行了讨论，取得了共识。尽管作为法规性文件的《规范》经过了一系列的讨论、修改、审议，现在尚未出台，仅颁布了验收新标准，但我仍愿意将曾讨论过的几个要点问题与在座的各位探讨一下。

1. 医院制剂还要较长期存在。

“医院制剂”在长期不断适应我国的医疗环境、医疗需要和医药水平的过程中，从小到大、从弱到强逐步发展成长起来，充分体现了它的特殊性。随着我国医药工业的日益发展，医院制剂的规模和品种总的趋势是萎缩。但它又不能取消，不可能完全为市场药品所取代。

从整体来看，先说数量、品种：北京地区医院制剂品种从普制、灭菌制剂到中药制剂约有二三十个剂型，几千个品种。整顿后，现经市卫生局核发批准文号的法定制剂约有 5500 个，单品种约 400 多种，非法定制剂约 2500 种，总制剂品种近 3000 种。这个数字足以说明医院制剂品种之多及临床的需要。

从局部来看，制剂在正常供应时感觉不到它的重要性。当有些情况供应中断后，才能感到没有制剂的困难。如本院、三院。

- A. 各医院制剂大多是传统的经典制剂，使用多年疗效确切，临床必需。
- B. 各医院的制剂更多体现在：社会效益和间接经济效益上，很受欢迎。

C. 3000 种制剂不可能在短期内被商品药所取代。

2. 对医院制剂应单独制订管理办法

医院制剂不同于药厂，它的特点是：品种多、批量小、剂型杂，不能完全按照企业生产药品的 GMP 来管理。一个企业可能只有几个、十几个或几十个产品，它的机械化、自动化程度都较高。可是一个普通制剂室就要有几十个品种，一般以手工配制为主，不可能按剂型设置若干生产线或配制间。但是医院制剂在整体运作的程序与模式上又宛如一座微型的药厂，为确保制剂质量应当加强管理。要根据医院制剂自己的特点和现状及有关的政策、法规，制定一套相适应的管理办法。

3. 制订制剂质量管理规范是形势的需要，也是制剂发展的必然。

自《药品管理法》实施以来，进行了 3 次《制剂许可证》换发和 2 次“制剂年检”。北京地区还进行了品种整顿申报等工作，对改善制剂室工作条件、健全内部管理、质量控制等起到了众所周知的积极作用。我们也可以认为，过去医院制剂所经历的 15 年历程，可说是走过了两个阶段，第一阶段：硬件达标，第二阶段：软件管理。那么随之而来的进一步发展提高，就是第三阶段的到来与实施。第三阶段的主要内容，就是人员素质。

对从事医院制剂的所有操作人员和领导成员进行药品管理法、GMP 的培训学习，从而提高他们的素质并将管理上一个水平，即改变以往的终端产品质量控制为制剂全过程的质量控制。这一工作的开展与实施是具有重大的现实意义的，它是时代发展的需要。

①由于 SDA 的成立，负责医院制剂的管理。

②前两个阶段工作的基础，可说是时机成熟，水到渠成，起草制定制剂质量管理规范是事物发展的必然。

在加强管理上来说，药品管理法与药政管理部门对待医院制剂和企业制药来说是一视同仁的。价格政策的不公平我后面再讲。

为什么要与在座的各位谈及这些，主要是近几年来对医院制剂如何看待，医院制剂的前途如何？决定医院制剂存在与否的因素是什么？有些不大客观的舆论，致使许多搞制剂的人思想上不清楚，感到困惑与迷茫。

尤其是“萎缩”二字本能正确理解的负面效应更大，它直接影响着医院制剂人的心理与信念。谁都愿意从事一种“朝阳”事业，又有谁愿意从事一种“萎缩”的、“前途无光”的事业呢？更有甚者，这二字可能影响