

## 医疗机构制剂生产的风险因素分析与管控

曹国颖<sup>1</sup>, 胡欣<sup>1</sup>, 孙钊<sup>1</sup>, 刘建中<sup>1</sup>, 刘凤琴<sup>1</sup>, 徐巧玲<sup>2\*</sup> (1. 北京医院, 国家老年医学研究中心, 药物临床风险与个体化用药评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 中国人民解放军第305医院, 北京100017)

**摘要** 目的: 分析医疗机构制剂生产的风险因素。方法: 汇总物料、设备与设施、生产过程、质量控制和员工的职业风险方面的风险点, 具体阐述分析。结果与结论: 通过完善软硬件建设、加强制剂风险的控制以及持续改进, 保障产品质量和患者用药安全。

**关键词:** 医疗机构制剂; 风险管控; 持续改进

中图分类号: R197.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)01-0030-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.01.005

### Analysis and Control of Risk Factors in Preparation Production of Medical Institutions

Cao Guoying<sup>1</sup>, Hu Xin<sup>1</sup>, Sun Zhao<sup>1</sup>, Liu Jianzhong<sup>1</sup>, Liu Fengqin<sup>1</sup>, Xu Qiaoling<sup>2\*</sup> (1. Beijing Hospital, National Gerontology Center, Beijing Key Laboratory of Drug Clinical Risk and Personalized Medication Evaluation, Beijing 100730, China; 2. No. 305 Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100017, China)

**Abstract Objective:** To analyze the risk factors in preparation production of medical institutions. **Methods:** The risk factors of the materials, equipment and facilities, production process, quality control and occupational risk of employees were summarized and analyzed in detail. **Results and Conclusion:** Quality of preparation and medication safety of patients will be ensured by improving software and hardware, strengthening and continuously improving the control of risk factors.

**Keywords:** preparation of medical institutions; control of risk factors; continuous improvement

医疗机构制剂, 是指医疗机构根据本单位临床需求, 经批准配制, 仅供院内使用的固定处方制剂。制剂的配制须经食品药品监督管理局批准, 配制和使用过程遵照国家食品药品监督管理局(CFDA)颁布的《医疗机构制剂配制质量管理规范》<sup>[1]</sup> (Good Preparation Practice, GPP) 及各省市食品药品监督管理局的有关规定<sup>[2]</sup>。医院制剂体现各医疗机构的特色, 市场上一般没有供应, 在药学

服务中发挥着不可替代的作用<sup>[3]</sup>。CFDA于2010年颁布新版《药品生产质量管理规范》<sup>[4]</sup>, 引入了质量回顾分析和风险评估概念, 医疗机构制剂的配制与药品生产存在很大程度的共同点, 作为三级甲等医院, 在实际工作中笔者体会到制剂的配制、检验及监管诸多环节与GMP要求还有较大差距, 存在质量和用药安全风险。本文分析了医疗机构制剂生命周期的风险点, 并针对风险点提出一些管控措施。

## 1 医疗机构制剂风险分析

### 1.1 原料风险点

遵照GPP, 制剂配制用原料必须符合药用标准, 不得对产品质量产生不良影响。

原料药是制剂的活性成分, 直接影响其安全性和有效性, 由通过GMP认证的企业生产。按照GPP规定, 医疗机构必须使用持有效文号的原料药。由于制药企业结构调整或者国家环保要求, 一些原料药生产企业停产或者场址变更的情况时有发生。为维持生产, 医院需要另找生产企业。同时, 还要考虑原料药的包装规格尽量能满足医院制剂的生产使用, 以避免超过有效期时, 仍有大量剩余造成浪费。不同企业生产的原料药, 由于工艺路线不同, 包括生产设备、使用的试剂、工艺参数等差异, 造成有关物质和中间体可能不同, 也会影响制剂质量和安全的一致性<sup>[5]</sup>。医疗机构制剂具有生产规模小、周转快的特点, 原料药采购比较频繁, 对原料药的验收, 主要停留在资质、检验报告与外观方面, 鉴于仪器设备的不足, 尚难以进行全面质量复核。所以, 原料药的变更, 可能给制剂的质量和带来一定风险。

### 1.2 辅料风险点

药用辅料指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂, 是除活性成分或前体以外, 在安全性方面已进行了合理的评估, 并且包含在药物制剂中的物质<sup>[6]</sup>。药用辅料呈固体、液体、蜡状物形态, 在制剂中发挥崩解、稀释、促渗、乳化、助悬、抑菌等作用, 摄入量相对较多, 其安全性更需要高度关注。

相继发生的一系列与药用辅料有关的药害事件引起了我国药品监管部门的高度重视<sup>[7-8]</sup>, 辅料监管日益加强。2015年版《中国药典》收录的辅料品种增至270个。尽管如此, 我国对辅料的监管远不如国外严格, 执行标准尚不统一, 有药典标准、药监局标准和企业标准。目前, 由于我国的国情与市场供应问题, 一些医院制剂的少数辅料还无法达到药用级别, 如常用的西黄耆胶、无水亚硫酸钠、单硬脂酸甘油酯、司盘80等。为维持生产, 只能从大型医药公司采购化学试剂。药用辅料并非全部没有药理活性, 如二甲硅油、甘油均是药辅同源, 标准各异势必造成安全隐患。目前, 我院制剂用辅料首选药用级别, 只有无药用规格供应的部分

不得不采购化学试剂规格, 而淀粉、琼脂暂用食品级别。目前, 非药用级别的使用比例已降低至全部辅料的5%左右。

不同企业生产的辅料差别较大, 起增稠、助悬、乳化作用的辅料, 将对制剂安全性和疗效有一定影响。以我院的水合氯醛胶浆为例, 曾因药用级别辅料淀粉断货, 变更为食品级马铃薯淀粉, 在配制和存放过程中发现胶浆外观变稠, 均匀性提高。按照批准的标准检验, 结果符合质量要求, 但患者服药时剂量的准确性可能受到影响, 因剂量的偏高和偏低而造成安全性或者疗效隐患。水合氯醛胶浆在我院主要用于老年患者失眠的治疗, 针对辅料变更的影响, 药师及时通知医生, 告知患者外观变化可能对疗效有影响。变更辅料还可能与主药发生配伍禁忌, 影响制剂的稳定性和安全性。例如我院的硫酸镁口服溶液中, 作为抑菌剂的杜灭芬断货多年。我们曾尝试用0.03%尼泊金代替, 试制小样在储存过程中发现有絮状沉淀。目前正在建立以苯甲酸钠作为防腐剂的生产工艺与质量标准<sup>[9]</sup>。配制注射剂、滴眼液等灭菌制剂的辅料变更后产生的后果可能更加严重。

### 1.3 包装材料风险点

内包装材料直接接触药品, 质量与药品的稳定性和安全性关系密切<sup>[10-11]</sup>。为医院制剂提供包材的厂家多为小型企业, 质量不够稳定, 常见掉色、外漏、外观清洁不合格、刻度标识不清晰等问题。对于刻度模糊的情况, 口服液体制剂将影响患者的服药量, 影响疗效和安全性。密闭性差的包装, 可能会造成成品的外漏和微生物检查不合格。

包材生产厂家存在清场不够彻底问题。例如, 我院两种乳剂的塑料瓶外观没有区别。因为用量大, 要求厂家除制剂的批号外, 提供贴好标签的塑料瓶。曾出现两种包装瓶混在一起的现象, 这与清场不彻底有关, 但万幸的是, 医院制剂室分装人员在生产线上及时发现, 逐一检出, 才避免了差错出现。

### 1.4 设备与设施风险点

GPP规定: 为防止制剂被污染和混淆, 不同制剂(包括同一制剂的不同规格)的配制操作不得在同一操作间同时进行, 如确实无法避免时, 必须在不同的操作台配制, 并应采取防止污染和混淆的措施。但是, 不同医院制剂室的硬件设备和场所差别

很大。一些规模小的制剂室,因配制房间有限,且制剂品种多、每批配制量少,会出现不同制剂在同一房间配制的实际情况。如果存在清场不及时或不彻底问题,将会造成差错或者存在污染风险。

### 1.5 生产过程的风险点

制剂生产的全过程中,也存在多种风险因素,将影响产品质量。例如,物料称量、原料过筛、混合、生产工艺、灌装、贴标、检验后入库等诸多环节。以我院外用乳剂为例,13种原辅料的称量、工艺参数设定、仪器设备、人员的操作等各环节,都需要进行风险控制。通过对水相锅和油相锅的加热时间、加热温度、搅拌时间、均质时间、负压控制时间和温度控制等环节的严格把控,才可能保证质量的一致性。而分装线的自动灌装、理盖、打码速度协调一致,铝箔封口温度适宜,是保证产品装量准确、患者开启方便的必要条件。

### 1.6 质控方法的风险点

质量标准反映了医院制剂组成与质量特性,标准过低将不利于把控质量。北京地区医院2015年前是沿用北京市卫生局编制的《医疗单位制剂规程(1984年版)》<sup>[12]</sup>和《中国医院制剂规范(1995年版)》<sup>[13]</sup>从事生产和检验。由于当年技术条件限制,这两版标准存在检验项目不够全面,个别品种存在专属性和灵敏度差等问题。2010年,北京市食品药品监督管理局启动医疗机构制剂再注册和质量标准提高工作<sup>[14]</sup>,对原有制剂品种进行清理和整顿。2014年8月出版的《北京市医疗机构制剂规程(2014年版)》<sup>[15]</sup>,优化、完善和提高了部分法定制剂的质量标准,将高效液相色谱法、气相色谱法引入含量测定,将微生物限度检查列入检查项,使制剂质量标准得到有效提升。

### 1.7 员工的职业风险

喷码工序可能对员工造成职业危害。打印批号和有效期的喷码机耗材中含丙酮、二丁酮,这些成分不仅高度易燃,而且刺激性强,长时间接触引起眩晕或昏昏欲睡。以我院乳剂生产为例,一个生产周期至少持续4天,吸入的挥发性物质危害难以估计。

## 2 医疗机构制剂的风险管理和控制

### 2.1 加强制剂全程监管

医疗机构的医疗质量和安全管理委员会与药学部一起开展自我监管,规范审查原辅料、包材的

供货渠道,严格供应商资质的评估,仔细审核物料的再注册证书和企业GMP证书,审核经营企业的GSP证书,审核每一批药检报告,从源头上避免风险。加强现场监督和质控,发现问题及时纠错。

### 2.2 加强软硬件投入

加强人员、设备、物料、环境的科学管理,使全员树立质量与风险意识,有效识别风险、把控风险、及时堵塞漏洞,以提高医院制剂质量,保证患者用药安全有效。

医院制剂室在扩建或改建时要做到GPP达标,必要时要对生产工艺和设备进行验证,空气净化系统定期养护,净化区域定期进行空气培养。停用喷墨扫码机,引入激光打码,条件不允许时,佩戴专业防毒面具。完善管理软件,促进规范化生产,实现物料及成品出入库跟踪、效期提示、物料及成品准确溯源,以便有效识别和及时控制风险。

### 2.3 不断提升质控手段

医院制剂若保持可持续发展,质量标准与检测设备也需要同步提升,需要努力达到《中国药典》标准要求,运用灵敏度高、专属性强的检测手段开展相关检验。

### 2.4 加强验证管理

2010年版GMP强调验证管理,提出新购入制剂设备需要完成安装确认、运行确认和性能确认。科学合理的验证程序是保证验证效果的关键。首先,成立验证小组,验证小组要根据风险评估结果制定验证计划,获审核批准后,严格按照批准的方案执行,记录过程,撰写验证报告,审批合格后存档保留。设备使用频次高或者主要零部件更换后,需要再验证。若原料药生产企业发生变更、原料药增加了过筛程序、乳化时间改变等与质量相关工艺有变时,需要通过工艺验证,以降低风险。

## 3 结语

综上,风险管理贯穿于整个医院制剂的生命周期,直接影响着药品的安全有效性。员工须不断加强专业素质培养,增强法律法规意识,持续改进,使医院制剂保持医院特色,弥补市场药品的不足,造福于民众,造福于社会。

### 参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 局令第27号 医疗机构制剂配制质量管理规范(试行)[S]. 2001.

- [2] 国家食品药品监督管理局. 局令第18号 医疗机构制剂配制监督管理办法(试行)[S]. 2005.
- [3] 刘晓亮, 刘凤琴, 曹国颖, 等. 2013-2015年医院制剂生产与使用情况分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 18(4): 513-514.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 卫生部第79号 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 2010.
- [5] 吴晓明, 郑强. 原料药产地变更对药品质量的影响[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(12): 1382-1389.
- [6] 中国药典: 四部[S]. 2015: 32-33.
- [7] 张念先. 从二甘醇污染事件分析我国药用辅料的供应链管理[J]. 医药导报, 2008, 27(9): 1138-1140.
- [8] 王莹, 马瑶. 常见药用辅料引起的不良反应案例概述[J]. 中国医药指南, 2013, 11(23): 380-382.
- [9] 侯惠民, 王浩. 药用辅料应用技术[M]. 第二版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 344.
- [10] 武瑞平. 浅析药品包装[J]. 疾病监测与控制杂志, 2016, 10(9): 772-774.
- [11] 张芳艳, 赵欣欣, 余萍. 药品包装材料存在的问题及其对用药安全的影响[J]. 中国药业, 2012, 21(16): 11-12.
- [12] 北京市卫生局. 医疗单位制剂规程[S]. 1984.
- [13] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范(西药制剂)[S]. 第二版. 北京: 中国医药科技出版社, 1985.
- [14] 北京市药品监督管理局. 京药监注[2010]10号 北京市医疗机构制剂再注册和标准整顿工作方案[S]. 2010.
- [15] 北京市食品药品监督管理局. 北京市医疗机构制剂规程[S]. 第一册. 北京: 中国商业出版社, 2014.

(收稿日期 2017年02月14日 编辑 邹宇玲)