

衡阳市医院制剂风险调查与对策探讨

江勋, 彭婷婷, 周峰 (衡阳市食品药品检验检测中心, 衡阳 421001)

摘要 目的: 提高我市医院制剂风险防范和控制水平, 提高制剂的安全性和可靠性。方法: 通过生产现场调查, 对4家医院制剂室的制药用水进行抽样检验, 结合查阅相关文献, 分析我市医院制剂的潜在风险及产生原因, 针对性地提出相应的管理措施。结果: 实现医院制剂室的规范化管理, 制定完善的管理制度, 建立可靠的标准操作规程, 从制剂生产控制、环境管理、人员管理、设备管理等方面, 切实做到每项工作都有章可循。结论: 医疗机构制剂室应顺应形势需求, 加大投入力度, 加强《医疗机构制剂配制质量管理规范》培训, 认真执行标准, 建立良好的质量运行体系, 确保患者用药安全有效。

关键词: 医院制剂; 风险调查; 制药用水; 医疗机构制剂配制质量管理规范; 质量体系

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)05-0574-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.05.012

Risk Investigation and Countermeasure of Hospital Preparation in Hengyang City

Jiang Xun, Peng Tingting, Zhou Feng (Hengyang Center for Food and Drug Control, Hengyang 421001, China)

Abstract Objective: To improve the risk prevention and control level of hospital preparation in the hospitals of our city, and improve the safety and reliability of preparation. **Method:** Based on the on-the-spot investigation, the pharmaceutical water from four hospital preparation rooms were sampled and inspected. Combined with the relevant literature, the potential risks and causes of hospital preparation in our city were analyzed, and corresponding management measures were put forward. **Results:** The standardized management of hospital preparation room was achieved, and the sound management system was established. The reliable standard operating procedures were conducted. From the aspects of preparation production control, environmental management, personnel management, and equipment management, every task was effectively followed. **Conclusion:** The preparation room of medical institutions should comply with the needs of the situation, increase investment, strengthen the training of *Good Pharmaceutical Preparation Quality Management Practices* (GPP), carefully implement the standards, establish a good quality operation system, and ensure that patients use drugs safely and effectively.

Keywords: hospital preparation; risk investigation; pharmaceutical water; specification for quality management of preparation in medical institutions; quality systems

医院制剂是指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自用的固定处方制剂^[1]。医院制剂是医院临床用药的有益补充,也是医院药学服务的重要组成部分,相对于市售制剂,国家对医院制剂在审批、配制、使用等各个环节的要求相对较低,尤其是在医院制剂兴起的早期。近年来,医药工业发展迅速,对药品质量的要求越来越严格,药品生产企业的技术和设备持续升级,但医院制剂室发展相对滞后,同时由于制剂室自身的生产条件及对风险监控不足等因素,导致医疗机构制剂普遍存在较多风险^[2-3]。笔者通过对本市4家医疗机构制剂室(分别以A、B、C、D代称)的生产现场调查,并对其制药用水进行抽样检验,分析其生产过程中可

能存在的风险因素,提出相应的风险管理措施。

1 存在的问题

1.1 制药用水品质不佳,微生物污染风险高

制药用水品质优劣直接关系到药品的质量,至关重要,在历次《医疗机构制剂配制质量管理规范》(Good Pharmaceutical Practice, GPP)和《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)检查中,水系统往往都是检查的重点^[4]。本次抽取了本市4家医疗机构的8批制药用水样品,参照《中华人民共和国药典》二部2015版纯化水检验方法检验,8批中有4批检验结果不合格,不合格率为50%,不合格项目均为微生物限度。结果如表1所示。

表1 各医院制剂室制药用水检测结果

供样机构	性状	酸碱度 /PH	硝酸盐	亚硝酸盐	氨	易氧化物	不挥发物	重金属	微生物限度 / (cfu · mL ⁻¹)
A 医院 -1	符合	符合 (5.0)	符合	符合	符合	符合	符合	符合	不符合 190
A 医院 -2	符合	符合 (5.0)	符合	符合	符合	符合	符合	符合	不符合 130
B 医院 -1	符合	符合 (4.7)	符合 (偏高)	符合 (偏高)	符合	符合	符合	符合	不符合 210
B 医院 -2	符合	符合 (4.7)	符合 (偏高)	符合 (偏高)	符合	符合	符合	符合	不符合 270
C 医院 -1	符合	符合 (5.2)	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合 1
C 医院 -2	符合	符合 (5.2)	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合 2
D 医院 -1	符合	符合 (5.4)	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合 0
D 医院 -2	符合	符合 (5.3)	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合 2

注: 1. 为制水机取水; 2. 为使用终端取水; C. 医院制药用水2018年5月检验微生物限度不合格, 整改后检验合格; D. 医院制药用水2019年6月检验微生物限度不合格, 整改后检验合格。

1.2 硬件设施落后, 设备管理不规范

一方面, 医疗机构不能及时添置、更新设备, 一些老旧设备超期服役; 另一方面, 对购进的新设备、新设施, 没有在使用、维护、清洁等环节实行规范化管理, 导致制剂生产环境和生产过程难以得到有效控制, 从而影响制剂质量。以制药用水的制备为例, 普遍缺少定期清洗的规程和方法, 部分单位没有相应的清洗消毒设施设备, 没有使用循环管道输送制药用水, 导致未循环管道累计的微生物污染风险, 影响水质质量, 对制剂生产造成严重的安全风险。

1.3 质量管理不严格, 人员操作不规范

GPP执行和落实不到位。GPP虽已颁布多年, 但在本市不少医疗机构未能得到有效落实, 通过调研发现, 主要表现在以下几个方面: (1) 厂房、设备管理不规范, 如洁净厂房设计不合理, 洁净区悬挂的温湿度计未经校正且计量不准, 清场不到位, 设备使用后清洗不彻底, 设备管道使用不易清洗消毒的材料进行包裹, 设备内外有灰尘、蜘蛛网、机油等污渍现象; (2) 人员操作不规范, 工作人员缺乏应有的专业素养, 如未穿着佩戴洁净服、口罩及手套在洁净生产区进行胶囊填充, 导致

制剂的生产存在明显微生物污染的风险；(3) 生产制度不完善，无具体可操作的管理规范和技术指南，个别单位生产过程中洁净区地面出现大范围积水现象，随意使用未经清洗消毒的用具进行打扫；

(4) 制剂室负责人责任心不够，制剂配制的法律意识、质量意识较淡薄，只重视生产和销量，忽视产品质量。

1.4 质控体系不到位

通过调查发现，各制剂室普遍未配备数量及能力足够的质检人员，质量标准低，检验方法没有及时修订及改进，只能做个别项目的简单检验，缺少主药有效成分含量测定^[2]，没有对制药用水及产品的微生物限度进行严格控制，结合我中心近三年来对本市医院制剂的检验情况来看，不合格批次中90%为微生物限度超标所致，因此，对医疗机构制剂的微生物污染风险应重点予以关注，4家医疗机构都没有建立定期的制药用水检验制度，给临床用药带来了较大风险和隐患。

2 原因分析

2.1 制剂室投入不足

建设制剂室投资成本大。根据GPP标准，不同制剂工序和空气洁净度级别设置不同的工作间，建设洁净区及必须的制剂、制水、检验设备等投资起步在百万以上，对于中小医院而言，投入资金较大。不少医院仅仅把制剂室作为单位评优评级的一个摆设。考虑到改造或新建制剂室资金投入大，创收利润低，回收资金周期长，部分医疗机构不愿投入，只希望维持现状，对医院制剂的发展形成恶性循环^[5]。

2.2 生产成本低，销量小

近年来，中药材销量剧增，价格上涨幅度大，部分中药材的上涨甚至达5倍以上；化学原料由于市场原因，价格也较为混乱，部分品种上涨达10倍以上。由于医院制剂是指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自用的固定处方制剂，这就限制了制剂成品只能在本单位使用或指定的医疗机构间调剂使用，由于销量小、投入大、回报小，“价格倒挂”已严重影响了医疗机构制剂的应用与发展^[6]。

2.3 专业技术人员缺乏，业务水平不足

制剂室是技术密集型部门，不仅需要懂生产管理的人才和药学专业的人才队伍，还需配备药房

维护管理、设备维护保养等配套的辅助队伍。制剂室的管理受医疗机构的限制，运行模式与药企相比，没有灵活的管理机制，质量管理目标的实施不够到位，员工工作积极性无法充分调动。医院制剂规模不如药企，但常年生产的品种却不少，机械化生产程度不高，工作人员配备不到位，制剂人员不能相对固定，导致在工作中身兼数职，易发生差错^[7]，多数医疗机构药师队伍进行定期轮岗，也缺乏专业培训、进修机会、同行交流，GPP及GMP意识不强^[8-9]，导致对质量保证体系理解不清、把握不准，产品质量风险管理不严。

2.4 质量管理体系不完善，管理制度执行不严

各单位的制剂室虽然设立了由分管领导、药学部主任、制剂室生产部、质量管理部、检验部门组成的质量管理体系，但长期受“重医轻药”观念的影响，院领导对质量控制重视程度不够，相关部门参与活动的积极性不够，没有制订制剂质量管理相关的规章制度、操作规程等重要的制度文件，有些单位即使制订了也没有严格执行到位，导致质量管理组织活动常流于形式，质量责任制和责任追究制不完善，缺乏管理系统的约束^[10-11]。

质量管理应该包括人员、设备、物料、方法和环境等资源上进行控制，要求围绕制剂生产所有活动必须按照质量管理体系文件进行，各单位缺少一套完整、切实可行的规章制度、规程、标准等管理文件来监控每个环节，导致质量管理目标的实施不到位，员工的工作积极性无法充分调动；未实行科学规范化管理，将各规章制度严格执行到位。

3 应对策略

3.1 上级主管部门加大监管力度

建议上级监管部门加大对各医院制剂室的监管力度，进一步规范医疗机构制剂配制行为，加强风险隐患排查和监督抽验，将医院制剂纳入年度抽验计划，对抽验不合格的医院制剂加大处罚力度，并增加日常监督检查和制药用水委托检验频次，承检机构要加强委检和抽验数据的分析运用，及时发现和报告风险，提升制剂质量。

3.2 医疗机构加大投入，提高管理水平

提高医疗机构对药学部门及制剂室的重视程度，加大软硬件投入力度，不仅要加大场地、设施投入，对制剂室的管理也需加强软件建设，完善配制和检验相关制度，建立健全有效的质量管理体系

系,着重加强制剂室组织架构、规章制度、操作规程等软件方面建设:(1)制剂室应针对自身的制剂剂型及工艺特点,按照新版的GPP和GMP要求,合理配套硬件设施,完善生产区、仓储区、质量控制区和辅助区的布局,完善制剂生产设备与检验设备的合理配套;(2)严格生产各环节的控制,加强车间的洁净级别、通风、温湿度、压差等的监控,严控人员的清洁、更衣、消毒以及物料的清洁、消毒和贮存等,避免环境对制剂的污染以及设备工作的影响,各岗位定期查找生产过程中存在的安全隐患,及时采取整改措施,做好空调系统及层流设备的维护保养,确保生产环境的稳定规范;(3)加强对制水机等设备设计的管理,建立设备使用、清洁、维护和维修的管理制度和操作规程,制水机需配备必要的清洗消毒设备,定期进行管道的清洗消毒及水质检验^[12],设置内控标准及预警值,当检验指标接近预警值时,及时采取措施,确保制药用水安全,有效防止微生物超标带来的不利影响^[13];(4)针对清场不到位的情况、环节,明确到人、责任到人,在原有清场管理制度的基础上细化管理项目,考评每个生产环节的关键点,新增生产质控记录表,考核生产全过程质控指标。

3.3 加强制剂室人员培训,提高业务水平

制剂室应制定定期开展GPP及GMP的专项培训计划,对制剂室各级管理人员、生产人员、质量控制人员、设备维护人员等进行相应的岗前及在岗技术技能培训,强化GPP和GMP意识,规范工作人员的生产操作,持续提高其技术能力及职业素养,严格控制各生产环节^[14]。建立制剂室质控小组,由专人负责生产过程中质量控制指标,合理配备人员,增加质量管理人员、生产人员、质检员及设备维护人员等专业技术人员的培训机会,持续提升业务水平。

3.4 强化自身的质量意识,建立质量管理体系

强化质量意识,遵循“质量为先”的原则,时时警惕质量风险。影响制剂质量的主要因素包括人、机、料、法、环,其中人员是一切质量活动的核心,只有强化员工的法规意识、质量意识、责任意识,提高实践操作技能,才能最大限度保证制剂质量安全。在对人员进行管控过程中,首先必须建立组织架构,明确相关部门的职能及人员应履行的职责^[15-16]。整理和制订出一套完整的、切实可行的

规章制度、规程、标准等质量管理体系文件,涵盖影响药品质量的所有因素,最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险,监控每个环节,层层把关,完善落实各项规章制度,实施规范化的科学管理,确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。

3.5 加强程序文件管理

针对制剂活动全过程进行严格有效的监控,整理制定一套完整、切实可行的规章制度、规程、标准等管理文件,重点关注生产工艺、岗位操作、设备操作、批生产记录等标准操作程序,同时对物料管理、空气净化、制药用水等辅助生产岗位也应予以重视^[6],确保所制定程序文件的指导性、可操作性及全覆盖性,确保“自上而下、上下结合、全员参与”的原则^[10]。

4 结论

现阶段医院制剂虽然可以基本满足临床需求,但在笔者实际调研过程中,发现其依然存在不少的问题,在软硬件配套设施设备、人才队伍建设、业务水平、质量管理等方面还需要进一步规范和发展。随着临床用药要求的不断提升,为确保医院制剂的质量以及制剂室未来的生存和发展,必须顺应形势需要,加大投入力度,加强人员培训,严格贯彻执行GPP要求,深入研究标准,认真执行标准,建立良好的质量运行体系,以确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的制剂产品,进一步提高制剂的安全性和可靠性,使医疗机构赢得经济效益和社会效益双丰收。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令 第20号 医疗机构制剂注册管理办法(试行)[S]. 2005.
- [2] 李连新,吴海燕,付燕霞. 加强医院制剂风险预防的有效措施[J]. 中国药业, 2015, 24(20): 96-98.
- [3] 陈相龙,张国强,刘文斌,等. 湖北省医疗机构制剂室现状和情况讨论[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(14): 1327-1329.
- [4] 张波,骆洋. 纯化水巴氏消毒系统的设计[J]. 机电信息, 2012, 353(35): 10-12.
- [5] 金镭,郭来兵. 军队医疗机构制剂发展存在的问题及对策[J]. 现代中药研究与实践, 2015, 29(5): 75-77.
- [6] 肖佳娜. 医院中药制剂的现状与发展路径[J]. 海峡药

- 学, 2016, 28(6): 134-135.
- [7] 吴憩, 王尧. 医院制剂质量管理体系的建立及其原因分析[J]. 抗感染药学, 2016, 13(4): 810-812.
- [8] 刘枳岑, 梁毅. 药品生产质量管理规范的变更控制[J]. 中国药业, 2009, 1(18): 5-7.
- [9] 金鹏飞, 刘凤琴, 刘建中, 等. 医院制剂的现状分析及发展建议[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(4): 348-350.
- [10] 王庆芬, 陈根光, 倪晓霞, 等. 医疗机构制剂室实施新版GMP的问题与对策[J]. 中国药业, 2014, 23(6): 10-11.
- [11] 张木子荷, 袁海龙, 韩晋. 医院制剂中心加强管理及现状分析[J]. 解放军药学学报, 2015, 31(3): 280-281.
- [12] 刘乾辉, 孙美娟. 连续型臭氧消毒在纯化水系统中的应用[J]. 工艺与装备, 2015, 449(23): 41-43.
- [13] 姚东云, 张静, 谢俊霞, 等. 医院中药制剂质量的常见影响因素及控制对策[J]. 中国药业, 2015, 24(23): 108-110.
- [14] 李颖, 纪莎, 郑笈. 医疗机构制剂管理的问题与对策[J]. 现代医院, 2014, 14(1): 102-104.
- [15] 陈顺, 张风, 陆文铨. 质量管理在医疗机构外用制剂生产中的应用[J]. 中国药业, 2017, 26(21): 91-93.
- [16] 倪晓霞, 王庆芬, 陈锦珊. 加强医疗机构制剂生产人员培训的实践与思考[J]. 中国药事, 2018, 32(10): 1419-1422.
- (收稿日期 2019年7月31日 编辑 范玉明)