

美国重新包装药品有效期执法政策及对我国的启示[△]

曹 凯*,钱佩佩,胡俊涛,赵 亮,兰丙欣[#](许昌市中心医院药学部,河南 许昌 461000)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0008-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.03

摘要 目的:为规范我国拆零药品有效期管理提供参考和建议。方法:通过概述美国重新包装药品有效期执法政策的主要内容,分析我国拆零药品有效期管理的现状和问题,提出规范我国拆零药品有效期管理的建议。结果与结论:美国重新包装药品有效期执法政策包含了重新包装药品有效期的确定原则和重新包装容器标准等方面的内容。而目前我国对拆零药品有效期管理缺乏具体标准和要求,主要存在拆零药品有效期概念不明确和包装容器管理不规范等问题。笔者建议相关部门可借鉴美国重新包装药品有效期执法政策,明确拆零药品有效期的确定方法,规范拆零药品包装容器的标准和管理,以切实规范我国拆零药品有效期管理。

关键词 重新包装药品;美国;政策;拆零药品;有效期;包装容器

Compliance Policy for Expiration Date of Repackaged Drugs in America and Its Enlightenments for China

CAO Kai, QIAN Peipei, HU Juntao, ZHAO Liang, LAN Bingxin (Dept. of Pharmacy, Xuchang Central Hospital, Henan Xuchang 461000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide references and suggestions for expiration date management of dismounted drugs in China. METHODS: The main contents about compliance policy for expiration date of repackaged drugs in America were summarized. The current situation and problems of expiration date management of dismounted drugs in China were analyzed to provide suggestions for standardizing expiration date management of dismounted drugs in China. RESULTS & CONCLUSIONS: The compliance policy for expiration date of repackaged drugs in America contain determination principle of expiration date of repackaged drugs, repackaged container standard, etc. In contrast, the expiration date management of dismounted drugs in China is lack of specific standards and requirements; major issues are as follows as the concept of expiration date of dismounted drugs is ambiguous and container management is not standardized. It is suggested that relevant departments can refer to compliance policy for expiration date of re-

- 343-359.
- [4] CARROLL AB. A three-dimensional conceptual model of corporate performance[J]. *Academy of Management*, 1979, 4(4):17.
- [5] FREEMAN A. *Strategic management: a stakeholder approach*[M/OL].[2017-03-11].<http://www.mendeley.com/researcho-papers/strategic-management-stakeholder-approach/>.
- [6] 孙继荣. ISO26000:社会责任发展的里程碑和新起点[J]. *WTO经济导刊*, 2010(10):60-62.
- [7] 中国社会科学院经济学部企业社会责任研究中心.企业社会责任蓝皮书[S]. 2016-10-30.
- [8] MATTEN D, MOON J. “Implicit” and “explicit” CSR: a conceptual framework for a comparative understanding of corporate social responsibility[J]. *Academy of Management Review*, 2008, 33(2):404-424.
- [9] 王鑫,甄橙.美国药品监管法规百年历程及对中国的启示[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(8):849-854.
- [10] 徐东佳,赵迎欢.发达国家医药企业社会责任研究及启示[J]. *中国药房*, 2012, 23(9):774-777.
- [11] U.S. department of state. *Non-governmental organizations (NGOs) in the United States*[EB/OL].[2017-03-31].<https://www.state.gov/j/drl/rls/fs/2017/266904.htm>.
- [12] 田虹,黄汉瑛. 2016国外社会责任投资的中国借鉴[J]. *华东经济管理*, 2016, 30(2):156-162.
- [13] MOON J, VOGEL D. *Corporate social responsibility, government, and civil society*[M/OL].[2017-03-31].http://www.researchgate.net/publication/289702652_Corporate_Social_Responsibility_Government_and_Cioil_Society.
- [14] MOON J. The social responsibility of business and new governance[J]. *Government and Opposition*, 2002, 37(33):385-408.
- [15] FOX T. Corporate social responsibility and development: in quest of an agenda[J]. *Development*, 2004, 47(3):29-36.
- [16] NUSSBAUM AK. Ethical corporate social responsibility (CSR) and the pharmaceutical industry: a happy couple? [J]. *Journal of Medical Marketing*, 2009, 9(1):67-76.

[△]基金项目:许昌市备案科技项目(No.20160713199)

*主管药师,硕士。研究方向:药品质量与安全管理。电话:0374-3353920。E-mail:caokai46@126.com

[#]通信作者:主任药师。研究方向:医院药事管理与临床药学。电话:0374-3353920。E-mail:281074699@qq.com

(收稿日期:2017-04-05 修回日期:2017-10-16)

(编辑:刘明伟)

packaged drugs in America, define the method of determining the expiration date of the dismantled drugs, and standardize the standards and management of packaging containers so as to standardize expiration date management of dismantled drugs in China practically.

KEYWORDS Repackaged drug; America; Policy; Dismounted drugs; Expiration date; Packaging container

《美国执法政策指南》(Compliance Policy Guides, CPG)由美国FDA制订,用于解释其在执行有关法律、法规过程中的相关法律问题。CPG给FDA的地方执法提供了可以参照的标准及程序,起到了对行政裁量的指导作用^[1]。由于单元剂量包装调配系统(Unit dose packaging system)在美国卫生保健领域被广泛应用,药品经常会被重新包装于单元剂量容器后再进行调剂。为了规范重新包装药品有效期的管理,FDA于1984年发布了《重新包装于单元剂量容器中药品的有效期》(CPG Sec.480.200: Expiration Dating of Unit-Dose Repackaged Drugs, CPG 7132b.11),并于1995年进行了修订。2005年FDA发布了CPG 7132b.11草案(Draft guidance),并在之后启动了“重新包装药品的质量评估”项目。根据《美国药典》的定义,重新包装(Repackaging)是指将药物制剂从原包装中移出并置于另一个包装(通常是一个更小的包装)中的操作^[2],与我国药品拆零销售属于同一内涵范畴。尽管目前我国关于药品拆零销售研究的文献很多,也有相关规范性文件作出系统规定,但对药品拆零后有效期如何确定和管理没有具体标准和要求,是药品拆零销售管理的盲区和风险控制的盲点。本文对CPG 7132b.11制订的背景、发展历史和主要内容等进行介绍,旨在引起我国相关部门对拆零药品有效期管理的重视,并为规范我国拆零药品有效期管理提供参考和建议。

1 美国重新包装药品有效期执法政策概述

1.1 背景

20世纪60年代,由于能够减少给药差错、方便患者用药,单元剂量包装调配系统在美国卫生保健领域被广泛应用和推广^[3],医院、社会药房或共享服务企业常常会将药品重新包装于单元剂量容器后进行调剂^[4]。《动态药品生产管理规范》(Current Good Manufacture Practice, CGMP)要求所有药品必须根据适当的稳定性试验确定并标明有效期。那么,随之而来的问题是:对于重新包装的药品,其有效期是否需要根据药品在单元剂量容器中的稳定性数据确定?

1.2 CPG 7132b.11的发布

1979年,USP第19版第5次修订时,凡例(General notices and requirements)中增加的“胶囊剂和片剂用单一单元容器和单元剂量容器”(Single unit containers and unit dose containers for capsules and tablet)使得这一问题更受关注。FDA注意到了USP中的相关标准后,为了阐明在重新包装药品有效期问题上自由裁量权的执行问题,于1984年2月发布了CPG 7132b.11,之后于1995年

进行了修订。

CPG 7132b.11指出:根据USP中的相关标准,在某些条件下,FDA不认为重新包装于单元剂量容器中的药品有必要进行稳定性研究。因此,对于能够满足FDA其他相关规定,仅缺少稳定性数据支持有效期的重新包装企业(包括共享服务企业)或者药品,FDA不会采取措施,但应满足以下条件:①单元剂量容器必须符合USP第20版通则,胶囊剂和片剂用单一单元容器和单元剂量容器中A级或者B级标准的要求。②有效期不应超过6个月。③上一条款中所指6个月有效期不得超过原散装包装(Bulk package)药品剩余有效期的25%,且原散装包装之前未曾被打开^[4]。

1.3 CPG 7132b.11草案(2005年修订)的发布

2000年,USP修订了重新包装于单一剂量和单元剂量容器的非无菌固体和液体制剂有效期的有关标准,规定除稳定性数据或生产企业标签另有说明外,使用期限不得超过分装日期起之后1年或者生产企业原包装上标示的有效期,以较早者为准。

2005年,为了保持在CGMP标准下对非无菌单元剂量重新包装药品有效期的执行政策与USP一致,FDA修订发布了CPG 7132b.11草案,表示在考虑了USP对使用期限标准的修订后,认为同样的标准适用于CPG 7132b.11。FDA相信,对重新包装于单元剂量容器中的非无菌口服固体制剂和液体制剂,能够在不进行新的稳定性研究的情况下给予一个适宜的有效期,并规定对能够满足FDA其他相关规定,仅缺少稳定性数据支持有效期的单元剂量非无菌药品重新包装企业(包括共享服务企业的重新包装操作)或者药品,FDA不会采取措施,但应满足以下条件:①除稳定性数据或生产企业标签另有规定外,有效期不得超过分装日期起后1年或者生产企业原包装上标示的有效期,以较早者为准。②重新包装药品为固体口服制剂时,单元剂量容器必须符合USP通则<671>容器“透湿性”,胶囊剂和片剂用单一单元容器和单元剂量容器中A级标准的要求。③被分装药品的原包装未曾被打开,且药品需一次分装完毕。④药品重新包装和储存的条件应与药品原包装标签标示的一致。如没有标明温度的,应满足USP凡例中“室温”的要求。没有标明湿度的,在23℃时的相对湿度应不超过75%^[5]。

1.4 FDA启动“重新包装药品的质量评估”项目

为了进一步确认将单元剂量重新包装药品的有效期定为12个月是否适宜,FDA在CPG 7132b.11草案发布后启动了“重新包装药品的质量评估”项目(Quality

assessment of repackaged products)。按照人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)稳定性指导原则对相应剂型的要求,从化学稳定性和体外试验等方面分别对盐酸雷尼替丁糖浆剂、苯妥英钠混悬液、加巴喷丁胶囊、呋塞米片和酒石酸美托洛尔片5个重新包装药品进行了全面的质量评估,并于2013年9月30日前公布了研究报告。研究表明:在5种参与研究的重新包装药品中,苯妥英钠混悬剂和酒石酸美托洛尔片在重新包装后1年内未能保持产品完整性或稳定性。基于此,FDA决定保留单元剂量重新包装药品有效期不超过6个月的规定^[6]。

2 我国拆零药品有效期管理的现状与问题

目前,我国在《药品经营质量管理规范》(GSP)、《二、三级综合医院评审标准实施细则》(以下简称《评审细则》)和《医疗机构药学工作质量管理规范》(GPP)等规范性文件中对药品拆零销售的操作、环境卫生和文件记录等进行了系统规定,但对拆零药品稳定性和有效期的管理意识不足、缺乏重视,缺乏具体的管理标准和要求,笔者结合多年工作经验及相关文献将其总结为以下两个方面的问题:

2.1 拆零药品有效期的概念不明确

我国对拆零药品有效期的概念比较模糊,未与药品原包装有效期进行明确区分。GSP第一百七十二条第四款仅笼统规定“拆零销售应在包装上注明有效期”^[7],没有更具体的解释,缺乏指导性和操作性。《评审细则》和GPP中要求药品在分装后,其外包装应有“原包装的效期”^[8-10]。由于大多数药品在拆零时经药师重新包装,稳定性较原包装药品发生变化,在拆零后药品的外包装上标注原包装有效期的作法是欠妥的,容易使患者产生误解,影响患者用药的安全性和有效性^[11]。

2.2 拆零药品包装容器的标准和管理不规范

《中华人民共和国药品管理法》和《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》对药品包装材料标准提出了明确的要求,也于近年来建立起了比较完善的药品包装材料国家标准体系,但对拆零药品使用的包装容器却没有统一的标准和要求,缺乏对其物理、化学性质和微生物限度等方面的评价和管理,拆零药品包装容器管理的现状不容乐观^[12],给拆零分装后药品的稳定性和有效期管理带来隐患和不便。

3 规范我国拆零药品有效期管理的建议

3.1 明确拆零药品有效期的确定方法

由于拆零分装操作和包装容器的改变,拆零药品的稳定性不同于原包装药品,USP在凡例中就使用了“使用期限”(Beyond-use date, BUD)的概念将重新包装药品有效期和原包装药品有效期(Expiration date)进行区分,并明确指出重新包装药品有效期不同于原包装药品有效期^[2]。因此,我国在进行拆零药品有效期管理时,应首先从概念上明确两者的区别。

对于拆零药品有效期的确定问题,由于作为药品拆零主体的医院药房和社会药店处于药品流通和使用领

域,存在药品品种多、产地不固定、检验条件有限等诸多因素限制,对拆零品种逐一开展稳定性研究的难度很大,建议可借鉴CPG 7132b.11中对重新包装药品有效期的行政裁量标准,即对于已获得拆零分装后稳定性数据的药品,应依据其稳定性研究结果确定使用期限。而对于缺少稳定性数据的药品,药品行政监督部门可组织对典型药品开展拆零分装后的稳定性研究和评价,并根据研究结果制订适宜的使用期限确定标准以限制药品的使用期限,保证药品质量。

3.2 规范拆零药品包装容器的标准和管理

直接接触药品的包装材料和容器是药品的一部分,对保证药品的稳定性起着重要作用^[13]。药品有效期也是建立在一定包装容器基础上的。USP39在通则<1136>中规定:口服固体制剂重新包装容器应满足通则<661><661.1>和<661.2>中关于药用塑料包装系统(Plastic packaging systems for pharmaceutical use)等的标准^[2]。在CPG 7132b.11中要求重新包装容器应符合USP通则<671>容器“透湿性”,胶囊剂和片剂用单一单元容器和单元剂量容器中A级标准的要求。建议我国将拆零药品包装材料纳入药品包装材料标准进行管理。另外,我国药品拆零销售主要是针对口服固体制剂。对于口服固体制剂,尤其是常见的片剂和胶囊剂,由于淀粉、糊精和胶囊壳等辅料对湿度比较敏感,若包装容器透湿性过大或密封性不佳,很容易引起药品污染,或使药品产生崩解或溶出缺陷,影响药品质量。因此,建议相关部门还应对拆零药品包装容器的透湿性和密封性设计提出针对性要求。

4 讨论

CPG 7132b.11对重新包装药品有效期管理的行政裁量标准限于非无菌口服固体和液体制剂,而我国药品拆零销售主要是针对口服固体制剂,因此本文对CPG 7132b.11借鉴的讨论是有意义的。目前,我国很多医院的住院药房已采用单剂量配方包装系统(Unit dose dispensing system),为住院患者调剂的单剂量包装药品也属于“重新包装”的概念范畴,但由于住院单剂量包装药品一般在24 h内服用,分装后药品的稳定性变化较小,本文暂不涉及此方面的讨论。而对属于药品生产领域的药品重新包装,如进口药品的国内分装等,属于GMP管理范畴,本文亦不涉及。

目前,CPG 7132b.11的有效版本仍为1995年修订版^[14],所以CPG 7132b.11和现行USP在确定重新包装药品有效期的标准上仍存在不一致。另外,也有部分研究对CPG 7132b.11和USP中关于重新包装药品有效期的确定标准表示担心,认为缺乏使用期间稳定性数据支持而确定的使用期限无法保证每种重新包装药品的安全性和有效性^[15]。然而,在目前我国对大多数拆零药品缺乏稳定性研究,尤其是同一药品往往有多个生产企业生产,逐一开展拆零药品稳定性研究难度较大的情况下,借鉴CPG 7132b.11中的相关行政裁量标准对规范我国

我国门诊自动化药房建设的发展现状与建议

张元*,李奚晗(哈尔滨理工大学机械动力工程学院,哈尔滨 100080)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0011-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.04

摘要 目的:为我国自动化药房的建设和发展提供参考。方法:通过查阅相关文献、权威网站发布的信息及相关自动化药房设备生产商公布的数据等,对国内自动化药房在硬件及软件等方面的发展现状进行分析总结,并根据我国医疗改革现状提出了解决意见和发展建议。结果与结论:现阶段在我国自动化药房建设过程中出现了包括管理不足和软硬件缺陷等问题;建议医院管理者、设备使用人员及研究开发人员采取相应的措施,如通过加强各种应急预案的制订、人员培训,开发模块式自动化药房等新产品或新功能等来促进我国自动化药房的发展。

关键词 自动化药房;建设发展;现状分析;建议

Situation Analysis and Suggestion on the Construction and Development of Outpatient Automated Pharmacy in China

ZHANG Yuan, LI Xihan (School of Mechanical and Power Engineering, Harbin University of Science and Technology, Harbin 100080, China)

拆零药品有效期管理,对保证拆零药品质量和患者用药安全仍有十分积极和重要的意义。

参考文献

- [1] 陈永法,邵蓉. FDA的CPG对我国药品执法的借鉴[J]. 中国药事, 2005, 19(12): 732-733.
- [2] United States Pharmacopeial Convention. USP39-NF34[M]. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc, 2015: 101, 1439.
- [3] MC ELHINEY LF. Unit-dose packaging and repackaging of solid and liquid dosage forms in an institutional setting [J]. *Int J Pharm Compd*, 2010, 14(1): 32-38.
- [4] US Food & Drug Administration. CPG Sec.480.200 Expiration dating of unit dose repackaged drugs[EB/OL]. (2015-03-20) [2017-03-30].<http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/ucm074409.htm>.
- [5] US Food & Drug Administration. Expiration dating of unit-dose repackaged drugs: compliance policy guide (draft guidance) [EB/OL]. (2005-05-27) [2017-03-30].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm070278.pdf>.
- [6] US Food & Drug Administration. Quality assessment of repackaged products[EB/OL]. (2015-06-19) [2017-03-30].http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdatrack/view/track_project.cfm?program=cder&id=CDER-OTR-Quality-Assessment-of-Repackaged-Products.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 药品经营质量管理规范[EB/OL]. (2015-07-01) [2017-03-30].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/123040.html>.
- [8] 国家卫生和计划生育委员会. 三级综合医院评审标准实施细则(2011年版)[EB/OL]. (2011-12-23) [2017-03-30].<http://www.nhfpc.gov.cn/cmsresources/mohylfwjgs/cmsrsdocument/doc14985.pdf>.
- [9] 国家卫生和计划生育委员会. 二级综合医院评审标准(2012年版)实施细则[EB/OL]. (2012-05-31) [2017-03-30].<http://www.nhfpc.gov.cn/zhuzhan/wsbmgz/201304/0404f9cd71764ab29b2365e069cfbf2d/files/02b5187a195c42e0855e4e27445fc2f0.pdf>.
- [10] 中国药学会医院药学专业委员会. 医疗机构药学工作质量管理规范[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 13.
- [11] 沈英,何立平. 对拆零药品包装袋上注明药品生产批号、药品有效期的探讨[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(14): 1116-1117.
- [12] 徐萍. 加强医疗机构药房拆零药品管理的探讨[J]. 中国药房, 2009, 20(19): 1472-1474.
- [13] 孙智慧. 药品包装学[M]. 北京:中国轻工业出版社, 2006: 37.
- [14] US Food & Drug Administration. Questions and answers on current good manufacturing practices, good Guidance practices, level 2 guidance-laboratory controls[EB/OL]. [2017-03-30].<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124785.htm#6>.
- [15] NGUYEN RT, SAYEED VA. Repackaged oral dosage forms: Beyond-use dating and product safety concerns[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(19): 1724-1727.

(收稿日期:2017-04-20 修回日期:2017-09-22)

(编辑:刘明伟)

*教授,硕士生导师,博士。研究方向:数字化设计与仿真、非标自动机械设计、3D增材制造、医疗及制药器械等。电话:0451-86390555。E-mail:zhangyuan1966@163.com