

本报告汇集了国际专家组的观点
并不代表世界卫生组织的决议和规定的政策

世界卫生组织技术报告丛书

885

药剂制备规范

世界卫生组织药剂规范专家委员会
第 35 次报告

世界卫生组织 编

张庆柱 杜冠华 主译

吕后东 张春芬 林立 程惠珍 张强 译

人民卫生出版社



世界卫生组织



世界卫生组织委托中华人民共和国卫生部
由人民卫生出版社出版本书中文版

根据《世界版权公约》第二条规定,世界卫生组织出版物享有版权保护。要获得世界卫生组织出版物的部分或全部复制或翻译的权利,应向设在瑞士日内瓦的世界卫生组织出版办公室提出申请。世界卫生组织欢迎这样的申请。

本书采用的名称和陈述材料,并不代表世界卫生组织秘书处关于任何国家、领土、城市或地区或它的权限的合法地位、或关于边界或分界线的划定的任何意见。

本书提及某些专业公司或某些制造商的产品,并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较,已为世界卫生组织所认可或推荐。为避免差讹和遗漏,专利产品第一个字母均用大写字母以示区别。

药 剂 制 备 规 范

编 者: 世界卫生组织

主 译: 张庆柱 杜冠华

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京人卫印刷厂

开 本: 1000×1400 1/32 **印张:** 4

字 数: 136千字

版 次: 2000年7月第1版 2000年7月第1版第1次印刷

目 录

1. 前言	1
2. 《国际药典》及相关问题	2
2.1 药物和剂型的质量规范化	2
2.2 简单检验方法学	3
3. 国际化学参照物和红外参照光谱	3
3.1 设立国际化学参照物	3
3.2 国际红外参照光谱	4
3.3 国际化学参照物和红外参照光谱的应用	4
3.4 建立、维持和销售化学参照物的方针	4
4. 质量控制——国家实验室	5
4.1 政府药物质量控制实验室质量管理规范	5
4.2 外部质量评估资料	5
5. 生产质量管理规范	5
5.1 附加方针的采纳	5
5.2 关于无菌产品的生产质量管理规范	5
5.3 药典要求和制造商内部标准之间的关系	6
6. 质量体系及审查	6
6.1 GMP 检查员的质量体系	6
6.2 批准前审查	6
6.3 药物销售渠道审查的方针	6
6.4 检验员使用的简单检测方法	7
7. 其他质量保证问题	7
7.1 概要	7
7.2 药品的包装	7
7.3 多渠道来源的药物	7
7.4 药房质量管理的方针	7
8. 名称和术语学	8
8.1 国际非专利药物名称	8
8.2 术语学	8

9. 药学的法律问题	8
9.1 药品管理法	8
9.2 与假冒药品作斗争的国家实施方针	9
10. 管理问题	9
10.1 国际贸易中药品质量的 WHO 认证方案	9
10.1.1 成品药物	9
10.1.2 活性药物成分	10
10.2 计算机辅助药物登记的 WHO 模型系统	10
10.3 国际间为紧急医疗提供受控药物的典型方针	10
11. 培训活动	10
11.1 对药物管理者的培训程序及有关活动	10
11.2 检测假冒药品的培训计划	11
12. 药物的二甘醇污染	11
致谢	11
参考文献	15
附录 1 国际化学参照物目录	18
附录 2 国际红外参照光谱目录	25
附录 3 设立、维持和销售化学参照物的基本准则	27
附录 4 生产质量管理规范:授权人的职责、作用、功能和培训	40
附录 5 生产质量管理规范:药物赋形剂生产的补充准则	44
附录 6 药物销售渠道检查的方针	60
附录 7 社区和医院药房质量管理规范	77
附录 8 国家药品管理立法:小国家药品管理机构的指导原则	84
附录 9 制订培训方案的临时指导原则:假药的监督与检查	113

世界卫生组织药剂规范专家委员会

日内瓦, 1997 年 4 月 21~25 日

委员

Professor I. Addae-Mensah, Chancellor, University of Ghana, Legon, Ghana
(*Rapporteur*)

Professor A.A. Haggag, Vice-Dean, Faculty of Pharmacy, University of Tanta,
Tanta, Egypt

Dr M.K. Majumdar, Director, Central Drugs Laboratory, WHO Collaborating Centre
for Quality Assurance of Essential Drugs, Calcutta, India

Professor T.L. Paál, Director-General, National Institute of Pharmacy, WHO
Collaborating Centre for Drug Information and Quality Assurance, Budapest,
Hungary

Miss M.L. Rabouhans, Scientific Editor-in-Chief, British Pharmacopoeia Commis-
sion, London, England (*Chairperson*)

Dr Y. Takeda, Senior Managing Director, Society of Japanese Pharmacopoeia,
Tokyo, Japan

Dr R.L. Williams, Deputy Director, Pharmaceutical Science, Center for Drug
Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA

Professor Yang Zhong-Yuan, Director, Guangzhou Municipal Institute for Drug
Control, Guangzhou, China (*Vice-Chairperson*)

其他组织的代表*

*Commonwealth Pharmaceutical Association (CPA) and International Pharma-
ceutical Federation (FIP)*

Professor H.H. Blume, Head, Central Laboratory of German Pharmacists,
Eschborn, Germany

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA)

Miss M. Cone, Vice-President for Scientific Affairs, Geneva, Switzerland

Dr O. Morin Carpentier, Manager, Pharmaceutical and Biological Affairs, Geneva,
Switzerland

World Federation of Proprietary Medicine Manufacturers (WFPMM)

Dr J.A. Reinstein, Director-General, London, England

* 未能出席者: 欧洲委员会(EC), 比利时布鲁塞尔; 药物审查会议(PIC), 瑞士日内瓦; 联合国
工业发展组织(UNIDO), 奥地利维也纳; 联合国国际药物监控规划(UNDCP), 奥地利维也纳。

秘书处成员

Mr J.A. Halperin, Executive Vice President and Chief Executive Officer, United States Pharmacopeia, Rockville, MD, USA (*Temporary Adviser*)

Dr J. Idänpään-Heikkilä, Director, Division of Drug Management and Policies, WHO, Geneva, Switzerland (*Secretary*)

Dr S. Kopp-Kubel, Responsible Officer (a.i.), Quality Assurance, Division of Drug Management and Policies, WHO, Geneva, Switzerland

Professor H.G. Kristensen, Department of Pharmaceutics, The Royal Danish School of Pharmacy, Copenhagen, Denmark (*Temporary Adviser*)

Dr T.P. Layloff, Director, Division of Testing and Applied Analytical Development, Food and Drug Administration, St Louis, MO, USA (*Temporary Adviser*)

Dr A.P. Mechkovski, Moscow, Russian Federation (*Consultant*)

Dr J.H.M^cB. Miller, Head of Division III (Laboratory), European Department for the Quality of Medicines, Council of Europe, Strasbourg, France (*Temporary Adviser*)

Mr M.G. Moester, Senior Inspector of Health Care, Department of Health, Rijswijk, Netherlands (*Temporary Adviser*)

Ms M. Schmid, Technical Officer, Quality Assurance, Division of Drug Management and Policies, WHO, Geneva, Switzerland

Ms A. Wehrli, Chief, Regulatory Support, Division of Drug Management and Policies, WHO, Geneva, Switzerland

Mrs M. Westermarck, Director, WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances, Apoteksbolaget AB, National Corporation of Swedish Pharmacies, Central Laboratory, Stockholm, Sweden (*Temporary Adviser*)

1. 前言

世界卫生组织 (WHO) 药剂规范专家委员会于 1997 年 4 月 21~25 日在日内瓦召开会议。WHO 总干事 Hiroshi Nakajima 博士在其会议开幕的主旨演讲中强调指出, 必须向发展中国家继续提供国际支持, 以保证药品质量。在当今迅速变化的世界, 经济力量的全球化、旅游和贸易的扩展、私有化的发展趋势、新技术的出现、生活方式的不断变化以及人口的变化, 对公共卫生事业均具有直接影响。为了适应这种变化, WHO 自 1995 年起, 将其人人健康战略进行了修订。21 世纪人人健康的目标, 摆在了 WHO 及其同道面前, 其挑战是前无古人的。对 WHO 而言, 要满足成员国的需要和期望, 维护其药品标准化作用是极其重要的。此外, WHO 必须将其人力物力集中于卫生工作的既定领域, 如基本药物被认为最具优先地位。在保障药品和疫苗质量方面, 发展中国家尤其需要国际支持。在各成员国为药品和生物制品的生产、质量控制、安全性、认证和贸易的区域及全球性协调一致而努力之际, WHO 药品标准化运动对其成员国就显得越来越重要了。因此, WHO 的方针及出版物对于正在建立和加强其自身管理体系的国家是一种很有价值的资源。专家委员会的目标是使这些资源的价值和可利用性达到最大。我们越来越需要信息交流、在国际水平上的协调一致, 以及适当地利用各国可行的技术专长。

1996 年的世界卫生大会已表示了对保证药品质量这些老问题的关注, 大会呼吁成员国支持对药物效能、质量和安全性的监督及管理机制。无论发达国家还是发展中国家, 生产、分发和销售假冒伪劣药品的发生率逐渐增加, 这是 WHO 特别关注的一个问题。大会对 WHO 在解决 WHA49.14 “继续发展、协调和促进药品标准化以提高药物管理和质量控制机制” 以及 “强有力地推动在国际贸易中采用药品流通质量的 WHO 认证方案” 的问题也提出了要求。

总干事告知与会者, 在 1996 年 11 月于巴林首都 Manama 举行的第八届国际药物管理官方会议上对药物质量保证问题已进行了充分的讨论。在讨论中明确表示, WHO 的药品标准化方针受到了全世界的赞赏。大会也正确评价了在国际协调管理需求以及 WHO 和国际协调会议 (International Conference on Harmonisation, ICH) 之间的合作方面所作出的进展。从 1990 年启动 ICH 程序以来, WHO 作为观察员参与了其

活动，WHO 这样做的目的是要在 17 个积极参与 ICH 过程的国家与其他 WHO 成员国之间架起一座桥梁。正如世界卫生大会 1992 年 5 月 WHA45.28 决议所宣布的那样，WHO 的作用是要保证协调一致使所有有关的国家受益。

2. 《国际药典》及相关问题

2.1 药物和剂型的质量规范化

委员会收到一份《国际药典》在全世界范围应用情况的调查报告，特别令人满意的是其应用之广泛实际已遍及世界各地。报告清楚地表明，《国际药典》在定义药品规范化方面起着一种主要的作用，在保证进口药品的质量上也提供了一种宝贵的工具。有人提出，应当敦促出口国家的药品制造商在其产品信息上附有一份根据《国际药典》所制定的世界各地都适用的说明书，使得发展中国家更容易地检验进口药品的质量。

委员会已得到通知，《国际药典》第 5 卷近期内将送交出版社，第 6 卷专著也在准备之中。在那些官方信息资料不足的地方，应当在药物制造商的协助下编撰专著。

《国际药典》所所载的一般方法被批准用于细菌内毒素、颗粒物质和非肠道制剂可提取物的视检，以及作为药物制剂的微生物纯度标准。需要提及的是，某些药典专著的修订有必要以检测细菌内毒素试验代替检测致热原试验，并提出要建立使用该试验的准则。需要强调指出的是，颗粒物质的视检是要为独立评价非胃肠用溶液提供一种简单的程序，而不是为制造商用于批量投放市场之目的，这一点需要更加严格控制。

委员会确认需要把《国际药典》的要求建立在广泛适用于小规模监控实验室的可靠而简单的方法基础之上。在认识到需要继续著述新专著的时候，特别要注意刊载 WHO 基本药物样品一览表中的药物⁽¹⁾，包括药用物质和剂型。委员会认为对已经出版的著作进行修订也是非常重要的。

委员会一致认为，作为一项最为优先考虑的事情，对于以前在专著中认为必需的溶解必要条件、详细试验条件和验收标准应当通过协作来建立，已经证明这种选择性措施是可取的。溶解试验的其他方面将在与多来源性药品有关章节中加以讨论（见 7.3 节）。

有人提议,除了第4卷⁽²⁾发表的内容外,应当准备将重要赋形剂的专门章节收入《国际药典》之中。

2.2 简单检验方法学

委员会注意到,补充《药物基本检验》和《药物制剂基本检验》的第3卷^(3,4)已处在出版的过程中。该卷将包括供参考的其他出版物和文件,包括可供选择的主要基于薄层色谱的实验和其他简单方法。建立其他简单检验方法的工作仍在继续之中。

应强调指出,基本检验不应当看做只适合或仅仅为发展中国家所使用,而是应当更广泛应用于像海关这样一些地方,对怀疑为假冒伪劣药品进行部分初步筛选的快速检验方法。有人提议在《国际药典》中应当提供一些基本检验的参考资料,作为对药典试验的补充。

委员会指出,《国际药典》^(2,5,6,7)的1~4卷以及基本检验的两本出版物^(3,4)已经以英语、法语和西班牙语出版,建议探讨以其他语种包括俄语出版的可能性。

3. 国际化学参照物和红外参照光谱

委员会被告知,药典应用的参照物和红外参照光谱目录现在可在互联网(Internet)上查到,这将会增加国际间的了解(网址:<http://www.who.ch./programmes/dmp/docftp.htm>)。

3.1 设立国际化学参照物

按照第32次报告⁽⁸⁾所描述的程序,委员会接受了28个新的国际化学参照物。^①据报道,作为熔点参照物的消耗材料二苯乙二酮(benzil),已被一批新的化合物所取代。目前总计有193个化学参照物和12个熔

^① Amidotrizoic acid, 3-氨基-2, 4, 6-三碘苯甲酸, 二苯乙二酮, 倍他米松磷酸酯钠, 甲酰四氢叶酸钙, 硫酸氯喹, 盐酸阿霉素, 红霉素B, 红霉素C, 氟氯青霉素钠, 酯酸氟氢可的松, 硫酸庆大霉素, 琥珀酸氢化可的松钠, 左旋18-乙基炔诺酮, 盐酸氯苯哌酰胺, 甲苯咪唑, 甲氨蝶呤, 硝咪莫司, 对乙酰氨基酚, 硫酸巴龙霉素, 环吡异喹酮, 半琥珀酸泼尼松龙, 泼尼松龙磷酸钠, 乙酰磺胺, 枸橼酸他莫昔芬, 枸橼酸他莫昔芬E-异构体, 庚酸睾酮, 甲苯-2-磺胺。

点参照物（附录 1）。委员会了解到，按照化学参照物设立、维持和分发的总方针（见 3.4 节和附录 3）以及生产质量管理规范（GMP）的原则，每一种国际化学参照物目前都将附有签署的证明书。

有人建议，为了在设立新的化学参照物时避免不必要的耽搁，可以考虑用写信批准的程序作为委员会两次会议之间的过渡措施。

对于 WHO 化学参照物协作中心所做的工作以及瑞典国家制药公司对 WHO 国际化学参照物项目所做的持续财政支持，委员会表示感谢。

3.2 国际红外参照光谱

委员会采纳了 7 个新的国际红外参照光谱。^① 现在可从瑞典斯德哥尔摩的 WHO 化学参照物协作中心得到总共 69 个谱（附录 2）。有人建议也可以考虑以分解的形式个别地出版光谱，以作为《国际药典》的副本。委员会向瑞士苏黎世 WHO 国际红外参照光谱协作中心（制备光谱）所作出的贡献致以谢意。

3.3 国际化学参照物和红外参照光谱的应用

委员会收到有关国际化学参照物和红外参照光谱应用结果的调查表，答案大部分来自国家质量控制实验室（40.4%）、药物制造商（22.6%）和教学与研究机构（19.8%）。需要提及的是这些材料主要是作为基本标准物用于标定工作标准品，而且在一定范围上也直接作为工作标准品应用。这或许反映了那些没有意识到制订次级标准的地方出现的一种单纯或不常见的用途。委员会建议 WHO 化学参照物协作中心应当做些随访工作，并在下一次专家委员会会议时报告其结果。

3.4 建立、维持和销售化学参照物的方针

提请大家注意的是，经过修订的设立、维持和销售化学参照物的总方针将取代 1975 年采用的方针⁽⁹⁾，该方针考虑了先进分析方法学的发展和 GMP。委员会采纳了该方针，并作为本报告的附录 3。

^① 盐酸氨基吡咪，二丙酸氯地米松，甲酰四氢叶酸钙，甲基多巴肼，地塞米松，醋酸地塞米松一水合物，丙戊酸。

4. 质量控制——国家实验室

4.1 政府药物质量控制实验室质量管理规范

委员会认为现在是修订 1987 年发表的第 13 号报告附录 1 的时候了。在修订这些方针时，阐明该文件主要用于官方的药物质量控制实验室是必要的，以避免用于毒理学和环境学实验室带来的实验室实践混乱。修订过的方针将使用“良好控制的实验室实践”这一术语，并将参考所有可得到的补充培训材料。委员会鼓励药物管理部门修订时参照委员会会议公报，重视药物监督大会（PIC）发布的“关于官方药物监控实验室质量系统的意见书”⁽¹¹⁾。

4.2 外部质量评估资料

委员会认识到国家药物监控实验室，特别是在发展中国家，对分析结果进行外部评估时需要帮助。欢迎优秀的实验室提供帮助，并且认同欧洲官方监控实验室获得的经验。国际药物联盟（FIP）的官方实验室和医疗监控服务机构处将为建立熟练的检验机构提供实用的基础。

这种外部质量评估与正在发展的内部质量保证计划同时并存是被认可的，所评价的方法学应当包括全部用于检测假冒伪劣药物的内容。

5. 生产质量管理规范

5.1 附加方针的采纳

委员会对作为附录 1 发表于第 32 号报告⁽⁸⁾中的生产质量管理规范（GMP）方针采纳了两项补充；这些补充内容对“授权人”的作用、功能和培训（附录 4）以及对药物赋形剂的制造（附录 5）提供了附加意见。在采纳对授权人的这些方针时，委员会强调该方针不代表 GMP 领域的附加要求，只是作为意见提供给希望加强其现有质量保证体系的制造商。

5.2 关于无菌产品的生产质量管理规范

委员们认为 GMP 方针中关于无菌产品一节需要修改，并对许多

技术要点的行政管理部门提供建议，同意该节内容需要调整以反映该版本的主要方针。

5.3 药典要求和制造商内部标准之间的关系

委员会普遍赞同需要产生一个文件，解释药典要求及其在整个质量保证系统中的地位。这种解释性指导条款的目的是要方便制造商和管理当局之间的对话。

一旦 ICH 把新化合物和生物技术产品的相应方针最后定下来，WHO 可以考虑是否可能对该型产品制造商的标准制定提供更详细的指导。

6. 质量体系及审查

6.1 GMP 检查员的质量体系

委员会特别提到 PIC 制定的方针草案“PIC 签约国 GMP 检查员质量体系要求的建议书”⁽¹²⁾，并且认为 WHO 在该领域的指导对药物制造商监督方针将是一个有益的补充，建议秘书处应当根据 PIC 的这一草案制定出一个初步的文件。

6.2 批准前审查

一种新的药品在市场管理部门批准前进行生产许可审查是要起到确保产品质量的作用，委员会高兴地注意到有关批准前审查的临时方针第一稿已经制定，并同意进一步完善这些方针。应当强调对中小规模的药品管理局作出的审查给予指导，特别是对那些本国内生产药品的审查。

6.3 药物销售渠道审查的方针

在采纳药物销售渠道审查方针方面（附录 6），委员会认为，为了保证从生产场所到最终销售给各个病人的药物质量符合药物管理要求，需要这样一些审查。另外，委员会清楚地认识到，在检查假冒伪劣药品方面提供适当的指导性意见具有重要意义（见 9.2 节）。

6.4 检验员使用的简单检测方法

委员会认识到，监测销售环节中的药物质量，特别是筛选假冒伪劣药品时，简单的检测方法是非常有用的工具。现已签发了相应文件“关于检测假冒伪劣药品采用简单检测方法的意见”⁽¹³⁾。

7. 其他质量保证问题

7.1 概要

委员会注意到这次会议整理的质量保证方针与以往会议上所采纳的各种方针相对照已有很大进步，第一卷联合出版物（纲要）已在印刷之中，^① 而且包含 GMP 和审查内容的第二卷，也在编写之中。

7.2 药品的包装

委员会被告知，制定有关药品包装成分和材料的建议方针这一工作正在进行之中。考虑到对该领域的指导将对药品质量控制、稳定性以及 GMP 等其他方针起到补充作用，鼓励政府管理部门继续该项活动。

7.3 多渠道来源的药物

委员会满意地看到在建立一种选择比较产品体系方面所取得的进展，这方面的进展对建立多渠道来源（非专卖的）药品互换性注册要求的指导给予了支持，这些内容发表在第 34 次会议的公报中⁽¹⁴⁾。秘书处鼓励政府管理部门进行这种创造性工作，特别是关于国际性比较产品，要在当前科学和规则的研究之后对各种方法给予解释。利用溶解度、崩解和渗透性因素的生物药学分类系统对于确定是否需要进行体内研究，可以提供一种有用的工具方法（见 2.1 节）。

7.4 药房质量管理的方针

委员会注意到了关于社会 and 医院背景下药房质量管理内容的修

① 《药物质量保证：方针和相关资料概要》第 1 卷，日内瓦，世界卫生组织，1997 年。

订本，其考虑了委员会对 1993 年 FIP 大会所采用的初版所提供的评注以及在其以前报告中所反映的注释。委员会大力支持该修订过的方针，并将其收在本报告附录 7 中。建议 WHO 应当帮助各国制定其自己国家的药房质量管理标准。

8. 名称和术语学

8.1 国际非专利药物名称

委员会接到关于国际非专利药物名称 (INNs) 计划的当前活动情况通报。自从上次会议以来，230 个新名称作为提议的 INNs 已被发表，另有 270 个名称已被推荐到 INN。新编辑的 INNs 累积目录已经于 1996 年底发表⁽¹⁵⁾，关于应用和申请 INNs 的准则也接近完成。委员会也高兴地看到，在关于化学结构式图解表示规则的第 34 号报告⁽¹⁴⁾发表后，关于书面绘制化学结构式的更为详尽建议文件已经齐备并可供查询⁽¹⁶⁾。该文件适用于 INN 出版物和《国际药典》中记载的实际化学物质。

8.2 术语学

委员会注意到在编辑与药物质量保证有关的关键词语目录以及其释义方面所取得的进展，由于委员会建议增加和修补，秘书处将准备一个修订文件以更加广泛地传播。为了更方便地得到评论意见，鼓励尽可能地使用以互联网为基础的电子工具。不过，为了确保在协商过程中最适宜地参与，通常性的磋商程序将继续进行下去，委员会强调要重视不断进行有关术语学的国际协调活动的重要意义。委员会也收到了欧洲委员会所发表的有关药物剂型标准术语的报告⁽¹⁷⁾。值得提及的是 WHO 已确立了用于描述药物药理学作用和治疗学应用的一些专有名词的目录⁽¹⁸⁾，包括英语、法语和西班牙语。

9. 药学的法律问题

9.1 药品管理法

委员会赞同正文内容冠以“国家药品管理法——小国家药物管理权

力机构的指导原则”，见附录 8，这是一个全面协商过程的结果，包括召开专家和感兴趣团体的会议以及与政府和专家们达成的一致。应该承认，作为立法程序的一个范例，必须能反映专门法律体系，具有不同文化和法律背景的国家可以考虑不同的措施，但可以相信，该程序表的整体内容与大多数情况是相适应的。尽管委员会知道法律事项多少有点超出了其主要的科学与技术专业知识的范围，但也明确地认识到，立法对药物管理是一项重要的基础，并且提议通过该报告更广泛地传播该指导方针。

委员会强调指出，不是要将原文内容直接地变为国家法律，而是应作为源文件加以使用和必要时采用。一方面其对于仍处于建立药物管理立法系统过程之中的许多国家具有直接的使用价值，另一方面其他国家也可受益于这样一种框架。委员会建议应当敦促药品管理局向 WHO 提供新近采用或修订过的法规的复印件，这对于其他国家可以用作范本。

9.2 与假冒药品作斗争的国家实施方针

委员会了解到，在即将召开的关于假冒药品的国际讨论会上，将对这个问题进行讨论。同时也认识到，在所采取的对策和国家与国际中心合作所需要的方式方面的建议，对于与假冒药品作斗争是非常必要的。制药工业和政府的积极参与对于预防假冒药品是至关重要的（见 6.3、6.4 和 11.2 节）。

10. 管理问题

10.1 国际贸易中药品质量的 WHO 认证方案

10.1.1 成品药物

委员会获得通知，在其第 34 号报告中⁽¹⁴⁾所发表的关于药物剂型相关程序的指导方针，已于 1997 年 1 月召开的第 99 届执行委员会会议的 EB99.R21 决议案中被通过，并且传送给第 50 届世界卫生大会供采用。^① 决议要求各成员国履行该方针，因此，从 1998 年 1 月 1 日起，进口药品的国家应当要求而药品出口国家应当提供 WHO 标志的产品证书。委员还了解到 1996 年在巴林（Bahrain）举行第 8 届药品管理局国

① 随后作为 WHA50.3 在 1997 年 5 月被采纳。

际大会期间对该方案的讨论情况，会议所提交的报告证明，该方案的应用正在稳步增加，一些管理当局，包括欧洲药物评价机构，早已在发放 WHO 标志的产品证书，这些证书的修订标准公布在第 34 号报告中⁽¹⁴⁾。

10.1.2 活性药物成分

为活性药物成分证书制定准则的情况报告已经提交委员会，根据最近在国家和地区水平上对原材料（包括活性成分和赋形剂）扩大管理监控的试行情况，委员会建议，既然他们与进一步建立 WHO 认证方针有直接的关系，那么就应该跟上这一发展形势。

10.2 计算机辅助药物登记的 WHO 模型系统

委员会知道，为了帮助小国家药品管理局更容易地监控其登记活动，现已经开发了计算机辅助系统⁽¹⁹⁾。

为了适应广泛的登记体系，已设计了灵活的软件包，并正在以地区为单位开展模型软件包应用的最初培训和持续的技术支持。

10.3 国际间为紧急医疗提供受控药物的典型方针

委员会高兴的注意到，关于在紧急医疗情况时迅速提供受控药物的方针⁽²⁰⁾已达成国际协议，有些国家在试验的基础上已执行了这些方针。

11. 培训活动

11.1 对药物管理者的培训程序及有关活动

委员会了解到 WHO 通过其药物管理和政策部门已参与了各种各样的有关培训活动，包括以下活动：

- 比较先进的国家药物管理机构的个别培训。
- 由德国国际发展基金会（DSE）组织的关于市场管理档案材料技术评估的地区性培训研讨班。
- 由药物制造商协会国际联盟（IFPMA）组织的药物管理人员质量保证研讨班。
- 由 IFPMA 和专卖药制造商世界联合会提供的化验员和检查员个人培训。

- FIP 与西非药物联合会合作主办的 GMP 地区性研讨班。
- 用于支持计算机辅助药物登记的 WHO 模型软件包的应用培训。
- 在英国的 Bradford 市举办的 12 个月的药物服务和药物监控硕士课程，主要针对在发展中国家以及还有前苏联最近独立的国家公共部门工作的一些药剂师。

WHO 的地方办事处及其关于基本药物行动计划和参与了对药物管理者的培训活动，常常是通过相关的 WHO 协作中心来进行的。

委员会也得到消息，在法国 Paris-Sud 大学医学院新近设立了关于药物发展和国际注册的一年期大学课程。

11.2 检测假冒药品的培训计划

委员会批准了正在制定的监视和检查假冒药品培训计划的临时方针(附录 9)，并认识到要检查和防止假冒、劣质药品，基本条件是要有具备资格的监控人员，必须制定检测假劣药品的教育和培训计划，并且在国家药物质量保证方案中加以高效和有力地贯彻执行。

12. 药物的二甘醇污染

委员会讨论了过去 60 年间二甘醇(diethylene glycol)中毒的累积发生数,在此期间,世界范围内已导致 500 余例病人死亡。这些地方在制造药品时故意或偶然地使用了二甘醇或被二甘醇污染的甘油,这种一直存在的问题突出了在制造药品时保证质量和安全的重要性。委员会认为除了在药物生产中强有力地贯彻执行 GMP 外没有其他更有效的办法。不过,有人提议采取一些国际性措施,例如应当考虑二甘醇的特殊标记和/或其他的一些鉴别办法,以避免其在药品制造中的应用。此外,委员会建议 WHO 应该发挥积极的领导作用,寻找预防这种原因造成进一步死亡的方法。

致谢

委员会对下述 WHO 秘书处、WHO 合作中心、研究所和个人在其

工作中所作出的贡献表示感谢：

The Committee acknowledged with thanks the valuable contribution made to its work by the following members of the WHO Secretariat, WHO Collaborating Centres, institutions, and individuals:

Mr S. Fluss, Health Legislation; Dr E. Griffiths, Biologicals, Division of Drug Management and Policies; Mr S. Holand, Action Programme on Essential Drugs; Dr K. Kimura, Drug Safety, Division of Drug Management and Policies; Mr P.H.L. Lewalle, Computer-Assisted Translation and Terminology; Mr M. Nishizawa, Division of Drug Management and Policies; Dr V. Reggi, Operational Drug Registration, Division of Drug Management and Policies; Mr D. Sato, Division of Drug Management and Policies; Dr J. Schill, Quality Assurance, Division of Drug Management and Policies; Dr T. Sodogandji, Action Programme on Essential Drugs; Dr G. Szalay, Supply Services; Dr M. ten Ham, Drug Safety, Division of Drug Management and Policies; Mr T. Yoshida, Programme on Substance Abuse; Mr E. Wondemagegnehu, Action Programme on Essential Drugs.

WHO Collaborating Centre for Drug Quality Control, Therapeutic Goods Administration Laboratories, Commonwealth Department of Health and Family Services, Woden, Australian Capital Territory, Australia; WHO Collaborating Centre for Drug Quality Assurance, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Temple of Heaven, Beijing, China; State Institute for Drug Control, Prague, Czech Republic; WHO Collaborating Centre for Biopharmaceutical Aspects of Drug Quality Control, Biopharmacy Laboratory, Faculty of Pharmacy, University of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; WHO Collaborating Centre for Stability Studies of Drugs, Regional and University Hospital Centre, Nantes, France; Central Indian Pharmacopoeia Laboratory, Ministry of Health and Welfare, Ghaziabad, India; WHO Collaborating Centre for Drug Information and Quality Assurance of Essential Drugs, Central Drugs Laboratory, Government of India, Calcutta, India; WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Essential Drugs, The National Quality Control Laboratory of Drug and Food, Directorate General of Drug and Food Control, Ministry of Health, Jakarta, Indonesia; Quality Control Department, Mexican Institute of Social Security, Mexico City, Mexico; WHO Collaborating Centre for Drug Quality Control, State Research Institute for the Standardization and Control of Drugs, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation; WHO Collaborating Centre for Drug Quality Assurance, Pharmacy Laboratory, Department of Science, Institute of Science and Forensic Medicine, Singapore; WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances, The National Corporation of Swedish Pharmacies, Central Laboratory, Stockholm, Sweden; WHO Collaborating Centre for International Infrared Reference Spectra, Swiss Federal Institute of Technology, Zurich, Switzerland; WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Essential Drugs, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthabury, Thailand.

Professor H.Y. About-Enein, Drug Development Laboratory, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia; Professor J.-M. Aiache, Faculty of Pharmacy, University of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; Professor R.I. Akubue, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Nigeria, Nsukka, Nigeria; Dr S.L. Ali, Association of German Pharmacists' Central Laboratory, Eschborn, Germany; Mrs G. Allen-Young, Pharmaceutical Services, Ministry of Health, Kingston, Jamaica; Dr A. Al Na'amani, Supreme Board of Drugs and Medical Appliances, Ministry of Public Health, Sana'a, Yemen; Dr G. Appelbe, London, England; Dr M. Argenti, National Administration of Medicaments, Food and Medical Technology, Buenos Aires, Argentina; Dr A. Artiges, Council of Europe, European Department for the Quality of Medicines, Strasbourg, France; Professor F. Ballereau, Faculty of Pharmacy, Epidemiology and Public Health, Nantes, France; Mr F.P. Barletta, Division of Standards Development, The United

States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, USA; Dr C. Barnstein, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, USA; Dr M.C. Becerril-Martinez, United Mexican States Pharmacopoeia, Mexico, Federal District, Mexico; Mr T.M. Berg, Inspectorate for Public Health, Rijswijk, Netherlands; Mr G.H. Besson, Pharmaceutical Inspection Convention, Geneva, Switzerland; Mr R. Bhattacharji, The Narcotics Commissioner of India, Gwalior, India; Professor R. Boudet-Dalbin, Faculty of Pharmaceutical and Biological Sciences of Paris-Luxembourg, René Descartes University, Paris, France; Mr D.R. Buckley, GMP Audit and Licensing Section, Conformity Assessment Branch, Therapeutic Goods Administration, Woden, Australian Capital Territory, Australia; Dr J. Cable, Therapeutic Goods Administration Laboratories, Woden, Australian Capital Territory, Australia; Dr D.H. Calam, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Herts., England; Mr G. Catto, World Federation of Proprietary Medicine Manufacturers, London, England; Ms A.M. Cavin, Medical Division, International Committee of the Red Cross, Geneva, Switzerland; Mr P. Chemin, European Community Joint Research Centre, Ispra, Italy; Dr M. Chisale, WHO Regional Office for Africa, Brazzaville, Congo; Mrs V. Christ, Therapeutic Goods Administration, Woden, Australian Capital Territory, Australia; Mrs E.M. Cortes Montejano, Information Service for Drugs, Ministry of Health and Consumer Affairs, Madrid, Spain; Dr C. Coune, Council of Europe, European Department for the Quality of Medicines, Strasbourg, France; Mr M.N. Dauramanzi, Drugs Control Council, Harare, Zimbabwe; Mr J.-F. Dechamp, The European Proprietary Medicines Manufacturers' Association, Brussels, Belgium; Professor J.B. Dressman, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt (Main), Germany; Miss A. Dulion, National Council of the Pharmacists' Order, Paris, France; Professor P. Eagles, School of Pharmacy, University of the Western Cape, Belleville, South Africa; Dr D.I. Ellsworth, Division of Manufacturing and Product Quality, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Dr P. Emafo, Benin City, Nigeria; Mr G. Eskens, International Dispensary Association, Amsterdam, Netherlands; Mr J. Famulare, Case Management and Guidance Branch, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Dr F.Y. Fazli, Social Education and Social Welfare, Ministry of Health, Islamabad, Pakistan; Dr R. Freimanis, Office of Drug Nomenclature, United States Adopted Names Council, American Medical Association, Chicago, IL, USA; Dr H. Fukuda, Society of Japanese Pharmacopoeia, Tokyo, Japan; Professor D. Ganderton, Cheriton Bishop, Devon, England; Dr L.T. Grady, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, USA; Ms S. Greve, The National Board of Health, Medicines Division, Bronshøj, Denmark; Dr W. Grosse, Corporate Quality Assurance, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; Professor U. Gunder-Remy, University of Göttingen, Göttingen, Germany; Dr S. Haghighi, Food and Drug Quality Control Laboratories, Ministry of Health, Teheran, Islamic Republic of Iran; Dr A.I. Hag Omer, Drug Quality Control, National Chemical Laboratories, Federal Ministry of Health, Khartoum, Sudan; Mrs M. Hietava, Department of General Affairs, National Agency for Medicines, Helsinki, Finland; Dr H. Hoffmann, Kelkheim im Taunus, Germany; Mr H. Hofstetter, Intercantonal Office for the Control of Medicines, Berne, Switzerland; Mr R.K. Howard, Therapeutic Goods Administration Laboratories, Woden, Australian Capital Territory, Australia; Mr H. Ikäläinen, Department of General Affairs, National Agency for Medicines, Helsinki, Finland; Mrs M. Ikeda, Ministry of Health and Welfare, Japan; Dr D. Jayasuriya, United Nations International Drug Control Programme, New Delhi, India; Professor Jin Shaohong, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Ministry of Public Health, Beijing, China; Mr V. Johanson, Nutritional Foods Association of Australia, Deakin, Australian Capital Territory, Australia; Dr E. Keller, Quality Assurance Services, Novartis, Basel, Switzerland; Dr I.O. Kibwage, Drug Analysis and Research Unit, Department of Pharmacy, University of Nairobi, Nairobi, Kenya; Dr D. Kiima, Department of Mental Health, Ministry of Health,

Nairobi, Kenya; Mr R.H. King, Division of Standards Development, Technical Services, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, USA; Dr Q.L. Kintanar, Department of Health, Bureau of Food and Drugs, Muntinlupa, Philippines; Dr E. Kkolos, Pharmaceutical Services, Ministry of Health, Nicosia, Cyprus; Dr W. Kleinert, The Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Federal Opium Agency, Berlin, Germany; Dr J. Krämer, Association of German Pharmacists' Central Laboratory, Eschborn, Germany; Professor Y. Krylov, State Pharmacopoeia Committee of the Russian Federation, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation; Mr J. Lanet, Qualassur, Paris, France; Mrs N.T. Lanuza, Regulation Division, Department of Health, Bureau of Food and Drugs, Metro Manila, Philippines; Mr P. Lefèvre, Drug Agency, Saint-Denis, France; Dr R. Lindauer, Drug Research and Testing Laboratory, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, USA; Mr M. Lindroos, Ministry of Social Affairs and Health, Helsinki, Finland; Dr K.L. Loening, Topterm, North American Division, Columbus, OH, USA; Mrs M.-H. Louergue, Laboratories and Control Directorate, Drug Agency, Saint-Denis, France; Dr R.J.J.C. Lousberg, Inspectorate for Health Care, Rijswijk, Netherlands; Professor B.I. Lyubimov, Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation; Mr E. Magnusson, Pharmaceuticals, Ministry of Health, Reykjavik, Iceland; Dr S. Marrer, Quality Assurance, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; Associate Professor L. Martinec, State Institute for the Control of Drugs, Bratislava, Slovakia; Dr I.N. Matondo, Regional Drug Control Laboratory, Harare, Zimbabwe; Mr S. Mattmüller, Hewlett-Packard GmbH, Waldbronn, Germany; Dr G.L. Mattok, Pharmaceutical Chemistry Division, Bureau of Drug Research, Health Protection Branch, Ottawa, Ontario, Canada; Mr I. Mboninyibuka, National Pharmaceutical Office, Bujumbura, Burundi; Mrs N. McClay, Regulatory Affairs and External Liaison, European Generic Medicines Association, Brussels, Belgium; Professor K.K. Midha, University of Saskatchewan, Saskatoon, Canada; Dr N. Miyata, Division of Organic Chemistry, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan; Dr S. Mizuno, Department of Bioactive Molecules, National Institute of Health, Tokyo, Japan; Professor H. Möller, Hoechst AG, Hoechst Marion Roussel, Frankfurt (Main), Germany; Mrs D. Monk, Scientific and Technical Affairs, Australian Pharmaceutical Manufacturers Association, North Sydney, Australia; Professor R.C. Moreau, Paris, France; Mr F. Mounis, International Technical Cooperation, Médecins sans Frontières, Brussels, Belgium; Mrs N. Naim, Pharmaceutical Services, Ministry of Health, Jalan University, Petaling Jaya, Malaysia; Dr M. Negwer, Berlin, Germany; Dr J.D. Nicholson, Medicines Testing Laboratory, Department of Pharmaceutical Sciences, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Edinburgh, Scotland; Dr E. Njau, Arusha, United Republic of Tanzania; Professor A.A. Ojaniyi, Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria; Dr C. Ondari, Department of Health Sciences, University of Nairobi, Nairobi, Kenya; Dr P.R. Pabrai, Ranbaxy Laboratories Ltd., New Delhi, India; Dr R. Patnaik, Division of Bioequivalence, Office of Generic Drugs, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Dr J. Portych, Czech Pharmacopoeia Commission, State Institute for Drug Control, Ministry of Health, Prague, Czech Republic; Mrs P. Rafidison, International Pharmaceutical Excipients Council-Europe, Dow Corning France SA, Sophia Antipolis, France; Professor M. Rafiee-Tehrani, College of Pharmacy, University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran; Professor L. Rágo, State Agency of Medicines, Tarfu, Estonia; Professor J. Richter, Berlin, Germany; Mr P. Romagnoli, European Generic Medicines Association, Aschimfarma, Milan, Italy; Dr A. Saddem, National Drug Control Laboratory, Ministry of Public Health, Tunis, Tunisia; Dr V. Saliasi, Pharmaceutical Services, Ministry of Health, Tirana, Albania; Dr K. Satiadarma, Bandung, Indonesia; Mr H. Schaepe, United Nations International Drug Control Programme, Narcotics Control Board, Vienna, Austria; Mrs S. Schlabit, Medicines Control Council, Windhoek, Namibia; Professor J.

Schlebusch, Department of National Health and Population Development, Pretoria, South Africa; Dr P.J. Schorn, Council of Europe, European Department for the Quality of Medicines, Strasbourg, France; Dr D. Schwarzenbach, Quality Assurance Services, Novartis, Basel, Switzerland; Dr A. Sheak, Department of Drug Administration, Ministry of Health, Kathmandu, Nepal; Dr M.A. Siewert, Quality Control/Quality Assurance, Hoechst AG, Hoechst Marion Roussel, Frankfurt (Main), Germany; Ms K. Sinivuo, National Medicines Control Laboratory, Helsinki, Finland; Professor C.J.P. Siregar, Bandung, Indonesia; Dr D.S. Skinner, Nonprescription Drug Manufacturers' Association of Canada, Ottawa, Ontario, Canada; Dr M. Smíd, State Institute for Drug Control, Prague, Czech Republic; Ms M. Soaki, Ministry of Health, Nuku'alofa, Tonga; Dr E. Spindler-Kloess, Schönenbuch, Switzerland; Dr V. Srdanovic, United Nations Children's Fund, Copenhagen, Denmark; Mrs L. Stefanini-Orešić, Croatian Institute for Medicines Control, Zagreb, Croatia; Dr D. Steinbach, Bad Homburg, Germany; Dr A. Sulistiowati, National Quality Control Laboratory of Drug and Food, Ministry of Health, Jakarta, Indonesia; Dr S.K. Talwar, Central Indian Pharmacopoeia Laboratory, Ministry of Health and Family Welfare, Ghaziabad, India; Professor R. Taylor, School of Pharmacy, The Gordon University, Aberdeen, Scotland; Dr K.-H. Teichmann, Hoechst AG, Hoechst Marion Roussel, Frankfurt (Main), Germany; Miss A. Thépot, Paris, France; Mr J.-F. Thony, United Nations International Drug Control Programme, Vienna, Austria; Mr C.A.C. Tomé dos Reis, Infarmed, National Institute of Pharmacy and Drugs, Lisbon, Portugal; Professor A. Toumi, Pharmacy and Drugs Directorate, Ministry of Public Health, Tunis, Tunisia; Dr P.G. Treagust, Reference Materials Group, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Worthing, West Sussex, England; Mr R.B. Trigg, British Pharmacopoeia Commission, London, England; Mr S. Tsuda, International Affairs Division, Ministry of Health and Welfare, Tokyo, Japan; Mr M. Tsukano, Ministry of Health, Tokyo, Japan; Professor Tu Guoshi, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Ministry of Public Health, Beijing, China; Mr J.L. Turner, Inspection and Enforcement Division, Medicines Control Agency, London, England; Dr V. de Urioste, National Department of Drug, Pharmacy and Laboratories, Ministry of Health, La Paz, Bolivia; Mr S. Uzu, Planning Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, Tokyo, Japan; Dr T. Van Quy, National Institute of Drug Quality Control, Hanoi, Viet Nam; Mr M. Venkateswarlu, Central Government Health Scheme Dispensary Building, Mumbai, India; Dr M. Vernengo, School of Health Sciences, Belgrano University, Buenos Aires, Argentina; Dr J.P. Vora, Karnataka Antibiotics and Pharmaceuticals Ltd, Bangalore, India; Dr I. Vukušić, Podravka-Food, Pharmaceuticals and Cosmetics Industries, Zagreb, Croatia; Dr R. Walters, Cardio-Renal Drug Products, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Professor W. Wieniawski, Polish Pharmacopoeia Commission, Warsaw, Poland; Dr C. Wongpinairat, Division of Drug Analysis, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand; Dr Woo Soo On, Department of Scientific Services, Institute of Science and Forensic Medicine, Singapore.

参考文献

1. *The use of essential drugs. Eighth report of the WHO Expert Committee (including the revised Model List of Essential Drugs)*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series, No. 882).
2. *The international pharmacopoeia*, 3rd ed., Vol. 4. *Tests, methods, and general requirements. Quality specifications for pharmaceutical substances, excipients, and dosage forms*. Geneva, World Health Organization, 1994.

3. *Basic tests for pharmaceutical substances*. Geneva, World Health Organization, 1986.
4. *Basic tests for pharmaceutical dosage forms*. Geneva, World Health Organization, 1991.
5. *The international pharmacopoeia*, 3rd ed., Vol. 1. *General methods of analysis*. Geneva, World Health Organization, 1979.
6. *The international pharmacopoeia*, 3rd ed., Vol. 2. *Quality specifications*. Geneva, World Health Organization, 1981.
7. *The international pharmacopoeia*, 3rd ed., Vol. 3. *Quality specifications*. Geneva, World Health Organization, 1988.
8. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823).
9. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1975 (WHO Technical Report Series, No. 567).
10. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirtieth report*. Geneva, World Health Organization, 1987 (WHO Technical Report Series, No. 748).
11. *Recommendations on a quality system for official medicines control laboratories*. Geneva, Pharmaceutical Inspection Convention, 1995 (document PH 2/95; available from EFTA Secretariat, 9–11, rue de Varembe, 1211 Geneva 20, Switzerland).
12. *Recommendations on quality system requirements for GMP inspectorates of PIC Contracting States*. Geneva, Pharmaceutical Inspection Convention, 1994 (document PH 7/94; available from EFTA Secretariat, 9–11, rue de Varembe, 1211 Geneva 20, Switzerland).
13. *Considerations on the use of simple test methods to detect counterfeit pharmaceutical products*. Geneva, World Health Organization, 1995 (unpublished document DRS/QAS/95.1; available from Drug Safety, Division of Drug Management and Policies, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
14. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report*. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, No. 863).
15. *International nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances: lists 1–73 of proposed INN and lists 1–35 of recommended INN; cumulative list no. 9*. Geneva, World Health Organization, 1996.
16. *The graphic representation of chemical formulae in the publications of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances*. Geneva, World Health Organization, 1995 (unpublished document WHO/PHARM/95.579; available from Quality Assurance, Division of Drug Management and Policies, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
17. *Standard terms, pharmaceutical dosage forms, routes of administration, containers*. Strasbourg, European Department for the Quality of Medicines and the European Pharmacopoeia, 1996 (ISSN 1013-5294).

18. *Pharmacological action and therapeutic use of drugs — list of terms.* Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/PHARM/97.594; available from Quality Assurance, Division of Drug Management and Policies, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
19. *WHO model system for computer-assisted drug registration: a brief description and user manual.* Geneva, World Health Organization, 1996 (unpublished document available from Operational Drug Registration, Division of Drug Management and Policies, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
20. *Model guidelines for the international provision of controlled medicines for emergency medical care.* Geneva, World Health Organization, 1996 (unpublished document WHO/PSA/96.17; available from Department of Substance Abuse, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).

附录 1 国际化学参照物目录^①

国际化学参照物 (International Chemical References Substances, I-CRS) 是根据 WHO 药剂规范专家委员会的建议而设立的, 他们主要是为《国际药典》已公布的或专著草案中所提出的药品质量控制规范化所介绍的那些物理化学试验和分析方法提供参照物。ICRS 主要是用作标定次级标准的基本标准品。

化学参照物的使用说明书以及《国际药典》的相应标准中所描述的关于应用所需要的分析资料, 在证书中随参照物发货时发放, 有关这些物质更详细的分析报告可从 WHO 化学参照物合作中心获得。

ICRS 也可用于非《国际药典》中介绍的检验分析方法, 那么评价这些物资适用性的责任就属于编写和决定这种用途的使用者、药典委员会或其他专家。

一般认为这些物资应当避光和防潮保存, 温度最好大约 5℃, 当需要特殊储存条件时, 应在标签或相应的附件上加以说明。建议使用者仅购买足够当时使用的量。

保存在合作中心的 ICRS, 可通过定期复查检测其稳定性, 任何已变质的物资在需要时都换为新的一批物质。现货数量一览表随中心的年度报告提供, 新年度目录可按需索取。

订购 ICRS 的订单应当送到:

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances

Apoteket AB

Produktion & Laboratorier Centrallaboratoriet, ACL

Prismavägen 2,

S-141 75 Kungens Kurva

Sweden

(Fax: +46 8 740 60 40)

ICRS 仅供应下述目录中指定的标准包装:

^① 在第 35 次 WHO 药剂规范化专家委员会会议 (1997 年 4 月 21~25 日) 上更新。

参 照 物	包装大小	管理号码
喹核醇乙酸酯水杨酸	100mg	172048
对乙酰氨基苯甲醛	100mg	290042
乙酰唑胺	100mg	186128
别嘌呤醇	100mg	287049
amidotrizoic acid	100mg	196205
2-氨基-5-硝基噻唑	25mg	186131
3-氨基吡唑-4-羧基酰胺半硫酸	100mg	172050
3-氨基-2, 4, 6-三碘苯甲酸	100mg	196206
盐酸阿米替林	100mg	181101
盐酸氨酚喹	200mg	192160
二性霉素 B	400mg	191153
氨苄青霉素 (无水)	200mg	390001
氨苄青霉素钠	200mg	388002
三水氨苄青霉素	200mg	274003
盐酸无水四环素	25mg	180096
硫酸阿托品	100mg	183111
硫唑嘌呤	100mg	172060
杆菌肽锌	200mg	192174
二丙酸氯地米松	200mg	192175
盐酸地巴唑	100mg	173066
苯酰苯巴比妥	100mg	172051
苄青霉素钾	200mg	180099
苄青霉素钠	200mg	280047
羧萘酚酸苄酚宁	100mg	183112
倍他米松	100mg	183113
倍他米松磷酸酯钠	100mg	196203
戊酸倍他米松	100mg	190145
硫酸苄胍	100mg	172053
盐酸叮哌卡因	100mg	289054
咖啡因	100mg	181102
甲酰四氢叶酸钙 (亚叶酸钙)	100mg	194188
氨甲酰氮草	100mg	189143
羧苄青霉素单钠	200mg	383043
氯霉素	200mg	486004
氯霉素棕榈酸酯	1g	286072
氯霉素棕榈酸酯 (polymorph A)	200mg	175073
5-氯-2-甲氨基苯酮	100mg	172061
硫酸氯喹	200mg	195201
2-(4-氯-3-氨磺酰苯甲酰基) 苯甲酸	50mg	181106

续表

参 照 物	包装大小	管理号码
氯化氯苯吡胺马来酸盐	100mg	182109
盐酸氯丙噻	100mg	178080
氯噻酮	100mg	183114
盐酸氯四环素	200mg	187138
西咪替丁 (甲氢咪胍)	100mg	190150
枸橼酸克罗米芬	100mg	187136
枸橼酸氯蔗糖 Z-异构体 (见反氯蔗糖胺)		
邻氯青霉素钠	200mg	274005
氯化骨化醇 (维生素 D ₃)	500mg	190146
醋酸可的松	100mg	167006
氨苯砜	100mg	183115
醋酸去氧皮甾酮	100mg	167007
地塞米松	100mg	388088
醋酸地塞米松	100mg	288009
磷酸地塞米松	100mg	192161
磷酸钠地塞米松	100mg	192158
地西洋	100mg	172062
氯甲苯噻嗪	100mg	181103
双氯青霉素钠	200mg	174071
乙哌可宁	100mg	172055
双香豆素	100mg	178077
枸橼酸双氢乙胺嗪	100mg	181100
洋地黄毒甙	100mg	277010
地高辛	100mg	587011
N, N'-二- (2, 3-甲基甲苯) 邻氨苯甲酰胺	50mg	173067
盐酸多巴胺	100mg	192159
盐酸阿霉素	100mg	196202
盐酸衣米丁	100mg	187134
4-去氢四环素盐酸盐	25mg	288097
4-差向四环素盐酸盐	25mg	293098
麦角骨化醇 (维生素 D ₂)	500mg	190147
马来酸氢化麦角新碱	50mg	277012
酒石酸麦角胺	50mg	385013
红霉素	250mg	191154
红霉素 B	150mg	194186
红霉素 C	25mg	194187
苯甲酸雌二醇	100mg	167014
雌酮	100mg	279015

续表

参 照 物	包装大小	管理号码
利尿酸	100mg	281056
盐酸乙胺丁醇	100mg	179081
炔雌醇	100mg	291016
乙炔睾酮	100mg	167017
乙琥胺	100mg	179088
乙氧苯硫脲	100mg	172057
氟氯青霉素钠	200mg	195194
氟胞嘧啶	100mg	184121
醋酸氟氢可的松	200mg	195199
氟尿嘧啶	100mg	184122
二盐酸氟奋乃静癸酸酯	100mg	182107
二盐酸氟奋乃静庚酸酯	100mg	182108
盐酸氟奋乃静	100mg	176076
叶酸	100mg	388019
3-甲酰利福霉素	200mg	190149
硫酸新霉素 B	200mg	193178
呋塞米	100mg	171044
硫酸庆大霉素	100mg	194183
灰黄霉素	200mg	280040
氟哌啶醇	100mg	172063
氢氯噻嗪	100mg	179087
氢化可的松	100mg	283020
醋酸氢化可的松	100mg	280021
琥珀酸氢化可的松钠	200mg	194184
(-)-3-(4-羟-3-甲氧苯基)-2-胍-2-甲基丙氨酸 (3-O-甲基甲基多巴胍)	25mg	193180
(-)-3-(4-羟-3-甲氧苯基)-2-甲基丙氨酸 (3-O-甲基甲基多巴)	25mg	179085
布洛芬	100mg	183117
盐酸丙咪嗪	100mg	172064
吡哆美辛	100mg	178078
o-碘马尿酸	100mg	171045
异烟肼	100mg	185124
毛花甙 C	100mg	281022
左旋多巴	100mg	295065
左旋 18-乙基炔诺酮	200mg	194182
左旋甲状腺素钠	100mg	189144
利多卡因	100mg	181104
盐酸利多卡因	100mg	181105

续表

参 照 物		包装大小	管理号码
三碘甲状腺氨酸钠		50mg	193179
盐酸氯苯哌酰胺		100mg	194185
甲苯咪唑		200mg	195195
甲灭酸		100mg	173068
熔点参照物			
偶氮苯	(69℃)	4g	192168
香草醛	(83℃)	4g	192169
苯偶酰	(69℃)	4g	294170
乙酰苯胺	(116℃)	4g	192171
非那西丁	(136℃)	4g	192172
苯甲酰苯胺	(165℃)	4g	192173
磺胺	(166℃)	4g	192162
磺胺吡啶	(193℃)	4g	192163
二氰二酰胺	(210℃)	4g	192164
糖精	(229℃)	4g	192165
咖啡因	(237℃)	4g	192166
酚肽	(263℃)	4g	192167
米他齐		100mg	172058
安眠酮		100mg	173069
甲氮蝶呤		100mg	194193
甲基多巴		100mg	179084
甲基睾酮		100mg	167023
甲氧青霉素钠		200mg	274024
甲硝哒唑		100mg	183118
乙氧萘青霉素钠		200mg	272025
盐酸新霉素 (盐酸新霉素 A)		0.5mg	193177
新斯的明甲硫酸		100mg	187135
烟酰胺		100mg	179090
烟酸		100mg	179091
硝呋莫司		100mg	194189
硝噻哒唑		200mg	186129
硝噻哒唑-氯乙基羧基酰胺		25mg	186130
炔诺酮		100mg	186132
醋炔诺酮		100mg	185123
制霉菌素		200mg	191152
哇巴因		100mg	283026
苯唑青霉素钠		200mg	382027
盐酸氧四环素		200mg	189142

续表

参 照 物	包装大小	管理号码
盐酸罂粟碱	100mg	185127
对乙酰氨基酚	100mg	195198
硫酸巴龙霉素	75mg	195197
苯氧乙基青霉素钾	200mg	167028
苯氧乙基青霉素	200mg	179082
苯氧乙基青霉素钙	200mg	179083
苯氧乙基青霉素钾	200mg	176075
苯妥英	100mg	179089
环吡异喹酮	100mg	194191
泼尼松龙	100mg	389029
醋酸泼尼松龙	100mg	289030
半琥珀酸泼尼松龙	200mg	195196
磷酸泼尼松龙钠	200mg	194190
泼尼松	100mg	167031
醋酸泼尼松	100mg	169032
丙磺舒	100mg	192156
盐酸普鲁卡因	100mg	183119
盐酸甲基苄肼	100mg	184120
孕酮	100mg	167033
苯氧丙基青霉素钾	200mg	274034
盐酸普萘洛尔	100mg	187139
丙基硫氧嘧啶	100mg	185126
双羟萘酸噻嘧啶	500mg	192157
溴化吡啶斯的明	100mg	182110
利血平	100mg	186133
醋酸维生素 A (溶液)	5 个胶囊 ¹	791083
核黄素	250mg	382035
利福平	200mg	191151
利福平苯醌	200mg	190148
色甘酸钠	100mg	188140
盐酸壮观霉素	200mg	193176
乙酰磺胺	100mg	196200
磺胺甲基异噁唑	100mg	179092
磺胺甲氧哒嗪	100mg	178079
磺胺	100mg	179094
柳氮磺胺吡啶	100mg	191155
枸橼酸他莫昔芬	100mg	196208
枸橼酸他莫昔芬 E-异构体	10mg	196209

续表

参 照 物	包装大小	管理号码
庚酸睾酮	200mg	194192
丙酸睾酮	100mg	167036
盐酸四环素	200mg	180095
氨硫脲	100mg	171046
甲状腺素钠（见左旋甲状腺素钠）		
甲磺丁脲	100mg	179086
发癣退	100mg	176074
甲苯磺酰胺	100mg	196204
三甲双酮	200mg	185125
甲氧苄胺嘧啶	100mg	179093
硫酸三甲基胍	100mg	172059
氯化筒箭毒碱	100mg	170037
硫酸长春新碱	9.7mg/小瓶	193181
华法林	100mg	168041
反氯蔗酚胺	100mg	187137

¹ 每个胶囊 250mg 油中大约含 9mg

附录 2 国际红外参照光谱目录

国际红外参照光谱是根据 WHO 药剂规范专家委员会的建议而建立的。其中刊载的是用适当仪器设备对已鉴定的物质复制的完整光谱，用于药物质量控制规范所描述的鉴定试验。这些药物质量控制规范是指《国际药典》发表或专著草案中所提出的内容。

每一参照光谱的标签上都给予了光谱制备的确切仪器。所有国际红外参照光谱都附有文件，对光谱的应用给予进一步详细的说明，该文件名为“药物分析中红外光谱制备和使用的一般建议”。

国际红外对照光谱的定单应当寄到：

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances

Apoteket AB

Produktion & Laboratorier Centrallaboratoriet, ACL

Prismavägen 2

S-141 75 Kungens Kurva

Sweden

(Fax: +46 8 740 60 40)

目前可从中心得到下述国际红外参照光谱：

喹核醇乙酸酯水杨酸	盐酸利多卡因
盐酸丙咪噻	三水氨苄青霉素
乙酰唑胺	六六六
吲哚美辛	二丙酸氯地米松
别嘌醇	甲硝唑
异烟肼	苄青霉素钾
盐酸阿米洛利	硝酸双氯苯咪唑
利多卡因	双环哌丙醇
盐酸阿米替林	氯硝柳胺
盐酸双环哌丙醇	硫酸沙丁胺醇
烟酰胺	地西洋
盐酸丁哌卡因	磺胺二甲嘧啶
那可丁	乙哌可宁
咖啡因	磺胺邻二甲氧嘧啶
羟氨喹	双香豆素

甲酰四氢叶酸钙
盐酸罂粟碱
甲基多巴肼
苯巴比妥
氢化氯苯吡胺马来酸盐
苯氧甲基青霉素钙
氯苯吩嗪
苯妥英
邻氯青霉素钠
磷酸伯氨喹
秋水仙碱
丙基硫氧嘧啶
阿糖胞苷
丙硫异烟胺
地塞米松
乙胺嘧啶
醋酸地塞米松（单水）
沙丁胺醇
美沙芬氢溴化物

磺胺甲基异噁唑
二氢乙胺嗪枸橼酸盐
磺胺甲氧吡嗪
盐酸氢苯哌酯
噻苯咪唑
红霉素琥珀酸乙酯
盐酸苯海索
红霉素硬脂酸酯
甲氧苄氨嘧啶
乙硫异烟胺
丙戊酸
乙琥胺
盐酸异博定
呋塞米
三碘季胺酚
优降糖（格列苯脲）
氟哌啶醇
氢氯噻嗪
布洛芬

附录3 设立、维持和销售化学参照物的 基本准则

前言	28
第一部分 基本化学参照物	29
1. 设立化学参照物所需要的评价	29
2. 源物质的获得	30
3. 化学参照物的评价	31
3.1 用于鉴定试验	31
3.2 用于纯度检验	31
3.3 用于定量分析	31
3.4 用于实验仪器的标定	32
4. 用于评估化学参照物的化学和物理方法	32
4.1 用于检验化学参照物同一性的方法	32
4.2 用于测定化学参照物纯度的方法	32
4.2.1 分离技术	33
色谱方法	33
毛细管电泳	33
4.2.2 基于内在热力学特性的方法	33
差示扫描量热法	33
时相溶解度分析	34
4.2.3 其他方法	34
分光光度测定方法	34
滴定分析方法	34
旋光方法	34
水和有机挥发物的测定	34
5. 含量的确定	35
6. 化学参照物的管理和分发	35
6.1 包装作业	35
6.2 储藏	36
6.3 稳定性	36
6.4 供应化学参照物的信息	37
6.5 销售和供应	37

6.6 使用期限	37
第二部分 次级化学参照物	38
参考文献	38

前言

WHO 药剂规范专家委员会于 1975 年提出了“设立、维持和销售化学参照物的基本准则”⁽¹⁾。那时，这些基本准则的目标是促进负责收集化学参照物的各个国家和地区之间更广泛的合作和协调，该目标现在仍然是恰当的。最初该准则是专为设在瑞典的 WHO 化学参照物合作中心制定的，该中心提供了国际化学参照物 (ICRS)。这些化学物质主要预定用于《国际药典》和药典专著⁽²⁾。

为了满足特殊国家和地区药典的需要，在 WHO 化学参照物合作中心之外另设化学参照物的必要性越来越明显，但是要确保迅速地调用这些物质是另一个困难。由于设立国际收集品，WHO 合作中心的细致工作将不得不在当地或地区实验室进行复制。要保证国家和地区性的收集品完全一致，就需要制定一些基本准则。为了阐明对国家和地区收集品的要求，在 1982 年对 1975 年制定的基本准则进行了审查和修改⁽³⁾。鉴于自那以后制药和分析方法的改进，该修订本只是用作基础。

拥有化学参照物的目的是要基本实现药典试验和药物监控所要求的分析结果的精确性和重现性。这些化学物质通常是由代表药物管理当局的地地区/国家药典委员会或地区/国家质控实验室所制备和发放的。在总基本准则中，某种化学参照物的一般用途是用于证明药物和制剂的成分、纯度和含量，属于专项内容或检验过程的一个有机组成部分。

化学参照物设立的基础是分析检验结果的评价报告，此后，这些报告应当由认证机构批准并采纳。这种机构通常是相关的药典委员会或药物管理部门，设立化学参照物可以是以国际、国家或地区为基础。总的说来，每种物质的设立都有特定的分析目的，这方面由发放机构所规定。对于其他目的，则属于应用者的责任，在随参照物提供的资料中对此有适当的告诫。现行的准则仅涉及下面所定义的基本化学参照物和次级化学参照物。

化学参照物的制备应当遵守质量保证系统的要求，包括生产质量管理规范 (GMP) 和实验室质量管理规范 (GLP) 的原则^(4~6)。

需要有适当的培训计划。根据可利用的资源，WHO 合作中心和其他与化学参照物评估及设立有关的实验室应在培训方面给予协助。

基本化学参照物

指定的基本化学参照物具有详细明确的来源背景和公认的适当性质，并且不需要另外的化学物质相比较就能进行评价。

次级化学参照物

次级化学参照物是指，该物质的特性是通过与基本化学参照物相比较而指定和/或标定的。次级化学参照物的特性和检测范围可以少于基本化学参照物。这种释义可能特别适用于某些称之为“工作标准”的化学物质。

第一部分 基本化学参照物

1. 设立化学参照物所需要的评价

化学参照物的生产、批准、维持和销售是一种高代价和耗费时间的任务，因此，审慎地确定是否需要某一化学物质，具有十分重要意义。当为一种新化学物质或产品制定标准的特殊方法被采用时，往往造成对新化学参照物的需要，有些在规范中已经提出的方法也需要设立化学参照物作为比较性标准，因此，首先应当考虑是否能够采用其他同样令人满意且不需要比较的标准方法。

当前药物及其产品标准应用的分析性程序中，可能需要化学参照物的有：

- (1) 红外 (IR) 分光光度技术，无论其目的是定性还是定量；
- (2) 基于紫外 (UV) 吸收分光光度技术的定量方法；
- (3) 基于显色及其强度测定的定量方法，无论是使用仪器的还是视觉比较；
- (4) 基于色谱分离方法的定性或定量；
- (5) 基于其他分离技术的定量方法（包括自动化方法），这些分离技术依赖于不同的溶剂相确定分离的被测定物质，其提取过程的准确性和效率取决于周围的环境，不同的时间和不同的实验室其结果可能不同；
- (6) 非化学计算的定量方法，常常是滴定分析，有时是比重测定；
- (7) 根据旋光测量的分析方法；
- (8) 可能需要由已知成分固定比率组成的某种化学参照物的方法

(例如, 顺/反式异构体, 峰状曲线的样品)。

2. 源物质的获得

符合质量要求的源物质可以从一批 (或者是许多) 来源于正常生产过程的物质中选择, 前提是纯度应是可接受的, 可能需要进一步的纯化技术以使这些物质用作化学参照物。

化学参照物的纯度要求由其用途而定, 作为鉴定试验所用的化学参照物不需要过细的提纯, 因为该物质中存有百分比很小的杂质, 往往对试验没有明显的影响。

另一方面, 用于分析的化学参照物质应当具有高纯度。作为一种指导原则, 需要 99.5% 甚至更高的纯度, 这种纯度是根据其无水类型或去除挥发物的化学物质计算出来的。不过, 对用于需要化学参照物质的分析程序选择性低的地方, 可能不需要如此高的纯度。在对化学参照物质的适宜性作出某种决定的时候, 最重要的考虑是不纯的参照物用于一种非特异性检测程序时, 对分析测定成分属性的影响。与主要成分的理化特性相类似的杂质将不会影响化学参照物的可用性, 而特性明显不同的杂质, 即使痕量都可能使该物质不适于作为化学参照物。

当被用作一种化学参照物的源物质来自于某供应商时, 应当与该物质一起提供下述材料:

- 具有完整信息的分析证明书, 如检测试验方法、测定质、重复次数、适用性以及有关的光谱和/或色谱。
- 关于稳定性所需要的最适宜储存条件 (温度和湿度的考虑) 的资料。
- 吸湿性研究的结果和/或源物质吸湿性的说明。
- 所有加速稳定性研究的结果。
- 所检测杂质 (根据自己的要求) 的鉴定, 和/或与主要成分和/或杂质百分含量有关的简明方法所测定的有关反应因素的特别资料。
- 概述该物质与健康危害关系的最新化学物质安全资料单。

对于新药而言, 制造商应当知道, 需要有药典专著的确立, 并且应当留出一批物质以备必要时用作化学参照物。化学参照物的各发送机关提供的样品, 即使用于不同的试验方法, 也需要提供同一批物质才是理想的。这将要求交换有关设立过程、供应商、可获得性以及供应情况的信息。

3. 化学参照物的评价

对提出用作化学参照物的化学物质的适用性，要由发放机关认真评价，必须认真地考虑各种分析方法检验该物质时所获得的全部资料。当这些资料作为整体接受时，将保证该物质能适用于所期望的用途。所需化验分析的范围取决于化学参照物的应用目的，并可能涉及许多独立的实验室。

3.1 用于鉴定试验

就用于鉴定试验而言（IR 分光光度计和/或色谱方法），选择正常生产过程中一批质量良好的物质，如果其纯度合格，作为参照物就是符合要求的，供应商可能需要另作纯化。最重要的检查是使用该物质的试验，通常至少有一个实验室完成有关专著所描述的全部试验方法。

3.2 用于纯度检验

用于确定某种特异性杂质的化学参照物的特性要更广泛一些，尤其是用于某一特定试验时。如果所使用的技术是薄层色谱法（TLC），建议可接受的最低纯度正常情况下至少是 90%，但对液相色谱（LC）或气相色谱（GC）方法，可能需要更纯一些的物质。如果所提出的参照物正在第一次制备或分离，必须采用适当的化学和物理化学试验方法，如磁共振（MR）、质谱（MS）和元素分析法确定其特性。

3.3 用于定量分析

如果化学参照物被用于定量分析（比色法，LC，GC 或 UV 分光光度法），检测的范围就很广泛。对所提交的化学物质进行的检测，应当由数个实验室（至少 3 个）合作完成，并应用各种已确定有效的技术，包括药典标准中所采用的方法。当使用某种非特异性分析方法时，如比色法或紫外分光光度法，必须检查其杂质的相对反应性或相对吸收度。当使用一种选择性分析方法时，确定杂质的量是特别重要的，在这种情况下，最好采用尽可能多的方法对所提交的参照物进行检测，可能的话，包括使用一些绝对的方法。作为一些酸性或碱性物质，用碱或酸滴定法是简单易行的，但也可使用已知是化学计量的其他一些反应，时相溶解分析和差示扫描量热法在某些情况下也可以使用。

水含量、有机溶剂、矿物质杂质以及有机成分的总和应当合计为 100%。对大多数用于定量分析化学参照物，含量可以表示为“合格”，因而在设立化学参照物质时，对用于非特异分析法的化学参照物，测定

水和残留溶剂的含量是必要的，对选择性分析法，测定杂质的含量也属必要。

3.4 用于实验仪器的标定

化学参照物要作为标定物质使用时，检验的范围与定量分析用化学参照物质相类似，需要几个实验室协作，运用各种技术检验所提交的物质，以检查其纯度是适宜的。在认为参照物是适宜的后，也应当有适当数量的合作实验室参加，使用适当的仪器对于该物质的基本特性确定一个值。

4. 用于评估化学参照物的化学和物理方法

对建议用作化学参照物的某物质，要确定其是适用的，选用独特的实验方法是重要的。

用于确定这样一种物质适宜性的方法分为两大类：主要用来鉴别物质和用于确定其纯度。如果杂质尚未被鉴定，就大多数方法而言，化学参照物的百分比纯度不能表示为一个绝对值，那么所引用的纯度只是根据各种分析方法所获得资料的一种估计值。

4.1 用于检验化学参照物同一性的方法

如果所提交的物质由一种结构已被确定的化合物所组成，其同一性可由这种物质的 IR 光谱与一种正式化合物的匹配情况来证实。当存在多态现象时应当特别加以小心⁽⁷⁾。其他一些高度特异性的技术，像 MR 光谱法、MS 或晶体 X 线衍射分析法，也可用于这种比较。预定用来取代一种已有的同样分子结构的化学参照物的物质必须进行检验，测定两种样品的特性是完全一致的。为此目的，常常是比较其 IR 吸收光谱也就足够了。然而，如果所提议的物质没有正式权威性的样品可资比较，并且又缺乏有关其特性的决定性资料，那么就可能需要使用目前用于确定新化合物的几种分析技术来证实其同一性。这些分析方法可以包括元素分析、晶体学研究、MS、MR 光谱法、功能性基团分析和 IR 或 UV 分光光度法，以及确定所提交的物质完全定性所需要的其他一些补充性试验。

4.2 用于测定化学参照物纯度的方法

用于检查一种物质的分析方法应当结合其应用的目的加以考虑。这些分析方法可以分成三大类：需要与另类化学参照物相比较的方法（例

如色谱或分光光度法), 单纯地根据内在动力学特性 (例如, 时相溶解度分析和差示扫描量热法), 和其他方法。

4.2.1 分离技术

按照系统适用性的要求, 应当恰如其分地建立和批准应用测定纯度的方法。

色谱方法 基于色谱分离的分析方法对于检查和测定化学参照物中的杂质是特别有用的。高效液相色谱 (HPLC) 是应用最广泛的色谱方法, 但也有应用 TLC 和 GC 方法的, 色谱方法分离的个别成分有时可被回收以确定其特性。

HPLC 和 GC 的选择性通常超过 TLC, 前两种方法也具有在定量的基础上容易使用的优点, 但需要较复杂的设备。采用分光光度检测的 HPLC 方法, 在检查预定用于紫外分光光度分析法的化学参照物时特别具有价值, 应当选择用于测定化学参照物杂质含量的紫外检测波长, 以使该物质及其杂质的检测反应是类似的。当反应因素于最适宜的检测波长有明显的不同时, 必须做出适当的校正以评估杂质的含量。LC 与二极管阵列检测结合起来对于记录主峰和杂质的紫外光波是非常有用的, LC 与 MS 检测结合起来用于分离杂质以及主要成分的鉴定, 并且对于那些没有其他有效参照标准或 IR 参照光谱的化学参照物特别重要。在用于分析的 GC 方法中, 与应用 LC 一样, 测定的是已知杂质的检测反应, 一般来说, GC 方法在检查和测定化学参照物中的挥发性杂质, 包括溶媒残留物方面特别具有价值。

TLC 使用的仪器简单而便宜, 操作技术也易于掌握, 甚至在毫克范围内也易于使用。其能够分离密切相关的化合物, 例如立体异构体和同系物中的一些成分, 所加样品的所有成分都会出现在色谱图的某个地方, 然而, 一些成分可以停留在起点, 一些可以移动至溶媒前沿, 一些可以与主要成分以相同的速率迁移, 某些成分可能仍然检测不到。为此, 通过二维色谱法以及通过使用不同的溶媒系统和各种检测方法可以大大地提高该方法的实用性。在某些情况下, 应用光密度计用于定量能达到可以接受的精确度。

毛细管电泳 毛细管电泳是一种越来越常用的方法, 可以看做 LC 检测杂质的补充方法。

4.2.2 基于内在热力学特性的方法

以下方法测量在绝对条件下的总杂质水平。

差示扫描量热法 该技术用来检查出现的不同多晶形式以及测定固

体杂质的总量。纯度估值是根据测定的样品溶解热以及因出现杂质引起的其熔点的变化。这种分析方法操作时间短并且具有高度的精确性。不过，熔化时分解的物质不可用该方法，这就限制了该方法作为化学参照物纯度评估常用程序的价值。如果被测物质形成固态溶液，该方法也是不可用的。

时相溶解度分析 该方法由于其价值有限且程序耗费时间，偶尔用来检测污染物，包括异构体类，以及用来估计其浓度。可能造成该方法不能使用的一些因素是在分析过程中该物质降解、形成一种固态溶液以及主要成分的多态性。

4.2.3 其他方法

分光光度测定方法 紫外 (UV) 分光光度计偶尔用于测定纯度，因为其主要依赖于被测物质的某种特征性发色团 (色基) 的存在，该方法能够检测造成吸收值过多的杂质，也可以指示存在的一种可以忽略或特殊吸收的杂质。

不过，少数 UV 范围内有最大吸收值的化合物，多数含有类似特征性发色团的化合物，需要外部化学参照物的化合物限制了该方法的应用。

红外 (IR) 分光光度测定方法可被用来鉴别和测定立体异构体的比例，MR 光谱学是一种强有力的光谱学鉴定工具，也偶尔用于纯度的测定。

滴定分析方法 滴定分析方法提供了一种证实所提交的化学参照物同一性和纯度有价值的办法，用于验证其他方法所获得的纯度值。

旋光方法 许多化学参照物具有光学活性。利用旋光方法有时可以测定光学异构体的相对比例，但一般而言这些方法缺乏敏感性，然而，这些技术的定量运用已经完善。能够产生高度精确的结果，取决于溶媒和测量所选择的波长。手性 (chiral) 色谱法和 MR 法的重要性也在提高。

水和有机挥发物的测定 作出水分含量和挥发性污染物含量的准确估计是十分必要的，其总值往往可通过在适合于所提交化合物规定的条件下进行干燥而获得，但在有些时候不可能或可能产生一些令人误解的结果。对于这些情况，可以使用热重量分析法来测定。作为可供选择的办法，水分含量可用 Karl Fischer 滴定法测定，挥发性溶媒的含量可用 GC 测定。在使用其他测定方法后对这些值仍没有一个准确的评价，对提交的化学参照物将不能作出准确判断。

5. 含量的确定

如果要确定一种化学参照物含量，应当牢记，该值是根据合作实验室的内部方案采用不同分析方法获得的结果，这种由实验室得来的值代表着真实值的最佳估计。一般而言，一种化学参照物含量的确定是100%减去水分和挥发物的含量，并且当预定将一种物质作为标准品用于某种以分离技术为基础的分析方法时，还必须减去根据该方法所测定的杂质的含量。有时化学参照物质用前必须干燥，这时含量以干燥物来表示。

6. 化学参照物的管理和分发

对已有化学参照物的管理、分发和应用，必须确保其完整性在整个使用过程中得到保护和维持。

6.1 包装作业

应遵守目前的 GMP 要求⁽⁵⁾，包装化学参照物的各个阶段都应当有明确的规定和控制，以避免出现样品污染、标签混淆或其他可能的处理不当或管理错误。

化学参照物的包装容器应当防潮、避光和隔氧，并且必须测试水分的渗透性。为了确保长期的完整性和稳定性，可能还需要其他一些措施。从稳定性的观点出发，化学参照物最好的容器是密封的玻璃安瓿，但这也有一些缺陷，就是当开启安瓿时有玻璃颗粒污染该物质的危险，而且再封闭困难。因此，封闭玻璃安瓿主要用于必须保存于无氧环境中的化学物质，其他一些物质可能需要更复杂的保护措施。不过，大多数化学参照物在供应时可以使用便于再封闭的容器，这些容器在类型和大小上应当完全相同以方便分发。不渗透水分是决定容器封闭系统适用性的一个重要因素。

在进行包装作业前，要对被包装物品的健康危害性进行资料评估，例如物品安全性资料单。为了保护处理该化学参照物的人员，应当采取适当的预防措施。

分装一批化学参照物是一种小规模作业，但对于该物品制造商而言不一定有合适的设备，因此，化学参照物质的包装通常由负责发放的机构承担。化学参照物质的包装可用螺旋形进料器，但一般来讲是用手工操作，只有价格昂贵或非常小量的化学物质，可能必须以溶液的形式分装，然后冻干或蒸发干燥。一些化学参照物必须在惰性气体或在控制温

度的条件下进行包装，因此，运用手套箱或密封柜是必要的。

6.2 储藏

适宜的储藏条件常常可从源物质制造商处获得，当一种新化学参照物设立时通常需要这些信息。从理论上讲，化学物质应当在低温下保存而提高其稳定性，但对于那些含水的化学物质，0℃以下储存可能损害其稳定性。还应当记住普通冰箱或冷藏室里面的相对湿度可能较高，除非是用安瓿或其他密封容器，否则稳定性的提高可能因吸收更多的水分降解而被抵消。为了小心预防水分的吸收，已证明在大约 5℃ 条件下储存对大多数化学参照物是符合要求的。

6.3 稳定性

化学参照物是药物规范化整体的组成部分，如果参照物变质，将改变药物的规范化，因而化学参照物的稳定性极为重要。应通过定期的检查以监测化学参照物的稳定性，一旦发现性质有明显的改变就应当替换。“明显改变”的定义根据化学参照物预定使用的目的不同而不同。发现参照物中有几个百分点的降解产物可能不影响该物质在鉴定试验中的有用性，然而，对于那些色谱分析法中使用的化学参照物，即使是少量的杂质也可能是不能接受的。在设立一种化学参照物时，应当对其用途以及将要使用的分析方法操作特性加以考虑，可允许降解的程度因不同情况而异。

负责收集化学参照物的实验室应当有一个定期检验库存品的体系，检验的频率可按需要而不同。必须牢记，一种特殊制备的化学参照物与同种物质的商业样品不可能总是相同的。

选择监测化学参照物稳定性的适宜分析方法，取决于该物质的特性和预定的用途。一种只用于鉴定目的的物质通常仅仅需要证明其仍然适用于该用途，例如，检验时的 IR 谱与设立期间所获得的是完全相同的即可。如果参照物被用作其他目的，检验必须更广泛，但应当采用一些快速和敏感的方法，以便不至于消耗太多的现货。由于水分可导致水解作用而使参照物降解和/或导致参照物指定含量的降低，检查没有明显的水分摄取是重要的。广泛使用的是层析分析法，像差示扫描量热法等一些绝对方法在某些时候也是可用的。杂质问题或纯度测定的变化通常意味着该批货物必须被更换，整批货物遭致损害的变化表明应当立即撤除。有时一批化学参照物的颜色改变或外观上有其他的变化，应当采取步骤取代这批物质，不管随后分析的结果是否证明有显著的降解。外观上的这些变化会降低应用者对这些化学参照物的信任度。在进一步分装

小瓶或安瓿前，应当对散装物质进行适当的检测。

6.4 供应化学参照物的信息

化学参照物的标签应当给予下述信息：

- 该物质的合适名称，在任何可能的地方都应当使用国际非专利名称（INN）；
- 发货单位的名称和地址；
- 容器内该物质的近似量；
- 批号或管理号码。

在提供有关文件时，应当含有上述目录中的有关条款。如有必要还应当在标签和/或有关文件中提供下述信息：

- 推荐的储藏条件（是否使用特殊条件）；
- 化学参照物的用途；
- 应用说明书（例如储存和处理）；
- 有关该化学参照物指定分析值的信息（该物质将被应用的测验结果计算的要求）；
- 如果化学参照物被误用，或在不适当的条件下储存，或者超过发放单位的规定而用于其他目的概不负责；
- 按照国家和地区管理法或国际协议所做出的健康危害通知或警告。

如果准备提供化学参照物的分析资料，建议所提供的资料仅限于该物质在检验和分析中所必需的内容。

6.5 销售和供应

化学参照物的销售在同一国家内部不存在问题，然而，在打算将样品送给其他国家时，货物的赠送者和接受者都可能遇到困难，因为要受到变化莫测的邮政和海关管理规定的制约，例如对国际监控化学物质所要求的特殊程序申请。化学参照物在销售过程中，为了寻找有关国际进口法规差异的信息以及完成所需表格方面，耗费相当大的人力物力，应该努力寻求一个减少这些困难和障碍的办法来有效销售化学参照物。将化学参照物供应到使用者手中的延误应该是最小的，参照物的运输工具应当选择最快的。

6.6 使用期限

化学参照物并不实行常规意义上的“有效期”，为了避免符合要求的化学物质被无谓地丢弃，发放单位可采取控制某种化学参照物一次生

产量的机制。如果发放机构处于稳定性的考虑,根据其经验对其收藏品采取某种监测程序的话,应当保证使用者能够接受该化学参照物用于其规定用途。

如果认为有必要指定一个有效使用日期的话,应当在伴随化学参照物发放的标签或文件上加以说明。应当有适当的发货记录,以便就收回或其他通知与购买者保持联系。

依照所提供的通知未开启容器的化学参照物的储存和维护对于其应用的适合性是完整的。要避免对已开启容器完整性的潜在怀疑,建议使用者仅购买短期所必需的物质量,以及需要时购买新鲜的存货(在所控制和已知条件下保存)。要避免长期保存已开启容器的物质,同样,应当做出努力以避免一种物质在反复使用期间可能的降解、污染和/或受潮。

第二部分 次级化学参照物

以基本化学参照物进行标定而设立次级化学参照物,对各种实际工作需要可能是理想的方法,例如基本化学参照物的量不能满足所有地方的需要。此外,设立的次级化学参照物容易获得(如在地区供应的基础上),将减少购置基本参照物质造成的耽搁。

设立以国家/地区使用为目的的次级化学参照物的机构,应当由药物管理当局明确地规定,必须有明确的文件确定次级化学参照物和基本化学参照物之间的关系。

参考文献

1. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-fifth report.* Geneva, World Health Organization, 1975, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 567).
2. *The international pharmacopoeia*, 3rd ed. Vol. 1. *General methods of analysis*; Vol. 2. *Quality specifications*; Vol. 3. *Quality specifications*; Vol. 4. *Tests, methods, and general requirements. Quality specifications for pharmaceutical substances, excipients, and dosage forms.* Geneva, World Health Organization, 1979–1994.
3. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-eighth report.* Geneva, World Health Organization, 1982, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 681).

4. Good laboratory practices in governmental drug control laboratories. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirtieth report*. Geneva, World Health Organization, 1987, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 748).
5. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 823).
6. Good manufacturing practices for biological products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-third report*. Geneva, World Health Organization, 1993, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 834).
7. General recommendations for the preparation and use of infrared spectra in pharmaceutical analysis. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report*. Geneva, World Health Organization, 1996, Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 863).

附录 4 生产质量管理规范：授权人的职责、作用、功能和培训

1. 授权人在公司中的作用和地位	40
2. 质量体系的贯彻执行	41
3. 授权人的一般职责	42
4. 教育和培训	43
5. 选读参考文献	43

本文并不是要在生产质量管理规范（GMP）领域提出另外的要求，而是要向那些希望加强其质量保证系统的制造商们提供帮助。9000 个系列的 ISO 标准参考资料主要是针对那些不能够立即贯彻执行全面 GMP 要求的制造商们，其理由可能是人力物力资源的缺乏或者是与药物的契约性生产和检验有关的条件限制。对于这些制造商/检验实验室来讲，按照 ISO 标准的路线完成质量体系将是朝正确方向迈出的一步。完全遵守 GMP 制造要求的制造商们可能希望在志愿选择的基础上，从 9000 个系列的 ISO 标准中找到某些重要的东西，如质量手册。对药品制造商们需要有按照 ISO 标准的外部证书方面，本文没有提出任何建议。

WHO 发布的 GMP 方针^① 把授权人定义为负责成品批发以供销售的专职人员（处于生产规则中关键人员的地位）。在某些其他的 GMP 方针和法律条文中，有资格的人这一术语是用于描述类似作用的人。

1. 授权人在公司中的作用和地位

作为全面质量监控者的授权人的功能包括下述主要领域：

- 贯彻（并且必要时还要建立）质量体系；
- 参与制定公司的质量手册；
- 监督定期的内部审查或自我检查；
- 监督质量控制部门；

^① 药品生产质量管理规范（good manufacturing practices for pharmaceutical products, GMP）见：WHO 药剂规范专家委员会第 32 号报告，日内瓦，世界卫生组织，1992 年，附录 1（WHO 技术报告丛书，第 823 期）。

- 参与外部审计（卖主审计）；
- 参与合法化的一些程序。

尽管授权人对其功能内的许多活动不可能具有界定的管理责任（虽然他们应当尽可能地参与这些活动），但必须了解可能影响与按照技术或管理要求的成品质量有关的任何变化，当公司运作的任何方面不符合 GMP 方针或有关生效的法律时，授权人必须使高层管理部门引起注意。这种职责应当反映在授权人的述职中。

拥有一名合格的授权人应当是发放制造许可证（授权）的先决条件。授权人（以及负责生产和质量控制的人）必须得到药物管理当局的批准，如果授权人突然被替换时，根据国家（地区）的章程，许可证持有者应立即通知药物管理当局或其他负责部门。这种规定在相当大的程度上保证授权人在即使受到违反职业和技术标准的压力情况下，能独立于公司的经营之外履行其职责。

正如 WHO 发表的 GMP 方针所指出的那样，在某些国家，根据国家法律和规定，任命两名授权人：一名负责生产，一名负责质量控制。一家公司可有复杂的结构，或在好几处地方运作，或者两种情况并存，有时可以任命一位独立的授权人负责临床试验材料的制造，因此，可能需要任命几名授权人，其中一名负责全面的质量控制，另外一些负责生产场所或分支机构的运作。产品批量出厂的授权人应当独立于生产活动之外。药物管理当局应当根据他或她的职业简历批准授权人，授权人不仅要对其雇主负责而且要对主管当局，比如药品管理局负责；他们应当与检查员建立良好的工作关系并且尽可能地提供在生产场所检查期间所要求的情报。

授权人依靠许多同事来完成质量控制目标，并且在保持全面质量控制的同时可以把一些责任委托给经过适当培训的职员，因此，他或她与在负责岗位的其他人，特别是那些负责生产和质量控制的人建立和维持良好的工作关系是至关重要的。

2. 质量体系的贯彻执行

授权人具有个人和职业的责任以保证每一批已制造的成品符合投放市场的许可、GMP 规则和全部有关的法律和管理条款。这并不一定意味着他们必须直接地监督所有的制造和质检操作，他们直接地或更常见是通过适当地运用质量体系而达到目的，使制造和测试遵守了所有的有关要求。因此，建议制造商建立和保持一个全面的质量体系，覆盖 GMP 的所有方面。

除了根据 GMP 的规则和章程之外，有用的参照物可以在国际标准 ISO 9000 系列（9000～9004）中找到。这些标准描述了质量体系要求，可用于客观的质量保证目的。这些文件的重要组成部分是一本《质量手册》，介绍公司的《质量策略》和目标（质量的约定）、组织结构、责任和管理机构以及为质量体系程序提供文件依据的描述或参考文件。

研究和开发活动以及将开发工作转变为常规制造，包括最初的产品设计、配方、过程的进展和批准生效，都应当把 GMP 原则看做指导方针。为临床试验所生产的批量产品必须遵守适用的 GMP 要求，这对于常规生产的批量产品质量符合来自于发展成批量产品的成分的标准是至关重要的。药品的质量和安全性依赖于使用基于 GMP 的适当程序，生产出符合认可标准的产品。标准程序和已被公认的规范化不能被分割。

3. 授权人的一般职责

在批准一批药物投放市场之前，负责此项工作的授权人始终应当保证已经满足了下述要求：

- 有关的批量药物已符合该产品的销售许可和制造许可的要求。
- WHO 所公布的原则和方针已得到遵守。
- 如果有不同的话，主要的制造和测试过程都已生效。
- 所有必要的检查和测试都已完成并且考虑了生产条件和制造记录。
- 任何产品在投放市场前，都按照明确规定的报告系统，通报在制造或质量控制方面任何有计划的改变或偏差，这种改变可能需要通知药品管理局和被药物管理部门批准。为了确保计划中的改变和偏差准确无误，作为适当的措施，应当完成取样、检查、测试和核实。
- 所有制定的必要的生产和质量控制文件都应当由经过适当培训的监督人员完成和签名。
- 由有经验和受过培训的职员进行适当的审查、自我检查和现场核查。
- 已经过质量控制部门的负责人批准。
- 所有相关的因素都已被考虑到，包括全部直接处于检查之中与出口货物无具体关系的因素（例如，来自于普通进口的再出口货物，与继续生产运作相关的因素）。

在某些情况下，授权人可以负责对按照合同间接制造的货物投放市

场。

4. 教育和培训

对作为授权人岗位候选人所获得的综合鉴定可因国家而不同。对于重要职员科学教育和实践经验基本素质要求在 WHO 公布的 GMP 方针中有概况说明（第 10 节：人员）。

其他的要求可能包括这样一些问题，诸如质量保障和 GMP 原则、可用于研究和开发以及质量控制的实验室质量管理规定（GLP）的原则、授权/有资格人员职责和责任的详尽知识、国际标准 ISO 9000 – 9004 和与供应者之间关系的详细了解、药物制剂、配方的原则和有关问题、药物微生物学、初始物质取样和检测的原则和实践、包装成分和已完成的剂型等。关于更详尽的问题目录可查询下面的选读参考文献。

5. 选读参考文献

Code of practice for qualified persons. In: *Rules and guidance for pharmaceutical manufacturers*. London, Medicines Control Agency, 1993.

Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. 21 CFR Part 211.

Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing or holding of drugs. General. 21 CFR Part 210.

Guideline on preparation of investigational new drug products. March 1991.

Guidelines for developing quality manuals. International Standard ISO 10013. Geneva, International Organization for Standardization, 1995.

Guide to good manufacturing practice for medicinal products. In: *The rules governing medicinal products in the European Union, Volume IV*. Brussels, European Commission, 1992.

Model for quality assurance in design, development, production, installation and servicing. International Standard ISO 9001. Geneva, International Organization for Standardization, 1994.

Quality management and quality assurance — vocabulary. International Standard ISO 8402. Geneva, International Organization for Standardization, 1994.

Quality management and quality system elements. International Standard ISO 9004. Geneva, International Organization for Standardization, 1994.

Second Council Directive on the approximation of provisions laid down by law: regulation of administrative action relating to proprietary medicinal products. Brussels, European Commission, 1975 (75/319/EEC).

附录5 生产质量管理规范：药物赋形剂生产的补充准则

1. 概述	45
2. 术语汇编	47
3. 自查与质量审查	48
4. 设备	49
4.1 设备的使用	49
4.2 清理程序	49
4.2.1 详细的清理步骤	49
4.2.2 取样计划	49
4.2.3 分析方法/清理范围	50
5. 材料	50
5.1 概述	50
5.2 原材料	50
5.3 废弃和回收的材料	51
5.4 退回的赋形剂	51
5.5 贮藏	51
6. 提供的文件	51
6.1 概述	51
6.2 规格	52
6.3 每批产品记录	53
6.4 其他文件	53
7. 生产和质量控制中的管理规范	53
7.1 改变监控和工序的审批	53
7.2 生产管理规范	54
7.2.1 预防交叉污染	54
7.2.2 掺和/混合工序	54
7.2.3 控制微生物污染	55
7.2.4 水系统和水质量	56
7.2.5 包装操作	57
7.2.6 交货	57
7.3 质量监控管理规范	57

7.3.1	概述	57
7.3.2	原材料监控	57
7.3.3	加工过程中的检验	58
7.3.4	质量记录与保留样品	58
7.3.5	稳定性研究	58
7.3.6	失效期 / 重新评价日期	59
7.3.7	实验设备的校准和检验	59

1. 概述

这些准则集中在药物赋形剂的生产质量管理规范（GMP）方面，为 WHO 公布的药品提供全面的 GMP 准则，还结合了被国际标准化组织（ISO）确定质量管理体系的某些概念。

赋形剂显然影响已完成的产品质量，在某些情况下，几乎可影响整个配方。许多药物赋形剂大量用于其他工业，例如食品、化妆品或化工等。在上述工业产品中，其标准的连贯性和精确性不像在药品生产中那么至关重要，并且药品生产所用的赋形剂千变万化，因此，一个方案必须恰如其分地监控这些赋形剂并为药物生产过程所需质量参数提供必要保证。本文件的目的是为了展示一些保证赋形剂水平的某些准则。

药品最终剂型的生产高度依赖于赋形剂生产商提供的在物理和化学特性方面一致的批量物质，这在产品批准过程中特别重要，此过程中需要在临床生物等价性产品（生物批量）和商业性大规模批量产品间作出比较。为了确保药品在体内发挥应有的作用，用于生产商业性批量产品的赋形剂应与临床生物等价性产品所用的赋形剂没有明显不同。对有可能产生显著差异的地方，需要生产者对其产品进行额外试验以确定成品药物的生物等价性。确保批准后商业性批量药品产品的生物等价性免受不良影响是同等重要的。

通常所买的赋形剂没有进一步精炼或纯化，所以，赋形剂中的杂质将带入到最终的药物产品中。然而，药物剂型生产商对赋形剂质量可以进行有限的控制（例如：通过获得的一些分析证明书和测试有代表性的样品），赋形剂生产商则在控制赋形剂的物理性质、质量和微量杂质方面发挥重要作用。赋形剂生产商应定期地完成加工过程的动向分析，材料的购买商也应对所收到的赋形剂进行各种试验分析。

在赋形剂生产中，环境条件、设备和被雇佣者的操作技术所反映的是化学工业，而不是最终药物生产工业的情况。在一些过程中，化学和生物化学机制没有充分表现其特性，因此，一些材料说明的方法和程序

常不同于那些成品药物生产能适用的方法和程序。许多化学过程在能够防止污染的密闭系统中完成，即使在建筑物内反应容器没密闭时也是如此。然而，这并不能防止来自于设备、用于保护设备的材料、铁锈、清洁剂和工作人员污染物的介入。

由于有意图地使用赋形剂，一些赋形剂制备过程需要遵守能适用于成品药物或大量活性成分的 GMP。然而，这种要求在许多过程中，尤其是在早期操作阶段，既不可行也非必需。这些要求随过程的进行而增加，在一些逻辑性加工步骤，通常就在最终完成之前，应在剩余的过程中强制性使用。要想确定按 GMP 要求应完成的加工步骤，需要良好的判断和对该过程的全面了解。详细的流程应辨别单位操作、被利用的设备、各种物质加入阶段、过程中的关键步骤、临界参数（时间、温度、压力等）和监测点等。

赋形剂生产商应当能识别选择性中间取样和测试生产过程中的临界或关键点，目的是为了监测这些过程的完成情况。结束时，记录应更加详尽。赋形剂生产商应当辨别生产一种满足于已确定物理、化学标准的赋形剂所需要的重要操作步骤，这些步骤包括许多一系列操作或工序，系列操作包括能量转化而没有分子的化学变化的物理加工步骤。有些工序是那些分子经受化学变化的加工步骤。

重要的加工步骤如下，但并非仅限于这些：

- 相变化包括所要求的分子溶剂、惰性载体或媒介物（如溶解、结晶、蒸发、干燥、升华、蒸馏或吸收）。
- 相分离（如过滤或离心）。
- 化学变化包括所要求的分子（如结合水的去除或加入、乙酰化作用和盐的形成）。
- 含分子溶液调节（如 pH 的调节）。
- 添加的赋形剂成分、工序中的溶液、再循环材料的精确测量（如称重、容积测定）。
- 多成分混合。
- 发生在表面的变化、颗粒大小或同批产品的均一性（如搅拌、凝聚成团、混合）。

与生产定型药品的工厂相比较，赋形剂生产厂家更可能使用自动化工序控制和加工设备。当实行足够的检查、校准和保养程序时，使用自动化设备是适宜的。生产设备和操作将因所生产的赋形剂的类型、生产规模以及操作类型（如一批还是连续不断的生产）不同而变化。在美国、欧洲和日本，剂量配方日益需要赋形剂 ISO 的制造证书。按照 ISO9000 系列的国际标准，尤其是 ISO9002 标准可授予世界市场供应者

的赋形剂更大的可接受性。自从质量体系提高了 GMP 标准以来,应用 ISO9000 的原则对赋形剂的生产有另外的价值。ISO 同样考虑特定顾客的要求。原材料的购买和统计学技术有益于赋形剂顾客和赋形剂生产商,并加深了二者之间的联系。

因此,建议赋形剂生产商建立和完成正式的公司范围的质量政策。管理人员应受这种政策的约束,并应任命合适的人员负责协调和执行质量体系。管理部门应参与公司质量政策的制定,为这种政策和质量系统的发展、维持及定期检查提供必需的人力物力。有关赋形剂加工过程中任何重大的改变都应慎重批准其赋形剂的完成。建议向所有药物生产商以及地方代理商通报这些改变,赋形剂生产商最好不要将他们制造工序的任何一部分交给药物生产知识不清楚的人。

赋形剂生产商应提供安全处理说明,以保证购买者适当地配备处理该材料的仪器设备。这应当包括有关该材料的毒性和偶然接触后所应采取的措施方面的信息。还应确定适当处理该材料的设备条件。

2. 术语汇编

下述术语的定义适用于这些准则中所用的术语,在其他文献中可能具有不同的含意。

混合 (commingling) 通常是指一连续的过程,从前一个工序中留下的一种等级的赋形剂材料与另一种等级的赋形剂材料混合。

药主档案 (drug master file) 公司计划向市场管理当局申请进入销售市场,提交给药品管理局的有关特殊设施、程序或产品的详细资料。

样品 (model product) 一批相似的产品的一个模拟产品。

母液 (mother liquor) 是一种浓缩的液体,通过对其进行蒸发、冻干和/或结晶而获得产品。

药物赋形剂 (pharmaceutical excipients) 是一些除活性药物成分外、在安全性方面已进行了适当评估,并且还包括在药物释放系统中的物质:

- 在药物生产期间有助于对药物释放系统的加工处理;
- 保护、支持或提高稳定性、生物利用度或病人可接受性;
- 有助于产品识别;
- 在贮藏或使用期间,增强药物总体安全性和有效性的任何其他性质。

3. 自查与质量审查

检查组应由适当的成员组成（例如：审计员、工程师、实验室化验员、买方代理商、计算机专家）。应该检查生产过程中关键操作步骤的批准和操作限制，以保证生产商采取适当步骤检查生产过程运转的一致性。

在赋形剂生产商检查期间，对赋形剂的最终用途进行鉴定并仔细考虑，特别重要的是要知道赋形剂是否为药物剂型的直接或间接成分；赋形剂是否用于无菌剂型的制备；赋形剂是否无热原/内毒素存在。赋形剂生产商应负责保证赋形剂无致热原，并在说明书、标签或药主档案中作出说明。

对赋形剂工厂检查的良好起点是在下述领域进行复审：

- 不一致性，例如与规格不符产品的报废，由顾客退回或收回。不一致性的原因应由生产商确定，并准备一份调查报告，随后开始改正工作，并对文件存档。应复审记录和档案以保证这种不一致性不是由于拙劣发展或操作程序不一致造成的结果。
- 申诉文件。顾客可能报告产品的某些特性方面并不适合他们使用，这可能由于在赋形剂生产过程中不纯或不一致性所致。
- 改变监控文件。
- 主要配方和每批产品记录。经常修正可以揭示产品生产过程中存在的问题。
- 关于赋形剂产品中含有反应不完全的中间体和可溶性残留物的说明书。
- 废弃产品的贮藏区。

对生产过程中材料污染的保护措施的适用性作出评价，要充分考虑如下因素：

- 系统的类型（如开放或封闭）。化工厂的“封闭”系统常常是不被封闭的，如在填料和/或终产品取出时，此外，同一反应罐有时要用于不同的反应。
- 材料的类型（如湿或干）。
- 加工的阶段、设备和/或场所的采用（如多用途的或专用的）。

评价赋形剂工厂应考虑的其他因素包括：

- 材料在不良环境条件下暴露的程度。
- 清理的难易和彻底性。
- 无菌与非无菌操作。

4. 设备

4.1 设备的使用

许多赋形剂的生产是利用多用途设备。发酵罐、反应容器、干燥器、研磨机、离心机和其他多种设备都适用于多种产品。几乎毫无例外，只要按照标明的程序对设备进行彻底的清洗，多种用途都是令人满意的。含有不易被清除的柏油或树胶状残留物的设备仅能用于这些产品的生产。

有些发酵罐、反应容器和其他设备不能安装在建筑物内，相当多的加工过程要在室外进行，只要是采用封闭系统，这种加工过程是允许的。

在那些温度控制很重要的部位，应使用温度记录仪表，温度计图表作为每批产品记录内容的一部分。

4.2 清理程序

在使用多用途设备的地方，当调查交叉污染或这种污染的可能性时，重要的是确定前一次的应用。当合乎要求或许更好时，一种设备的清理和使用记录不是决定优先使用的唯一方法，任何能够清楚地鉴别以前的成批产品并证明设备已经清理的文件系统是可以接受的。对操作而言，在那些加工多级别同一化学物的地方，一定要提供文件证明以前级别的物质已经被清理，必须有合法的资料证明清洁程序达到可接受程度。

多用途设备的清理应当加以证实。对于那些特殊设备中使用的每种赋形剂或化学物质中间体，制造者都应当确定清洁程序对设备每一部分的有效性。所需的有效资料取决于多用途设备中生产的材料类型和痕量污染物对药物安全性和性能的影响。有效的资料应当证实清理过程已将残留物清除到一种可令人接受的水平。

例如，一种设备的清洁方案可包括如下条件，但不受其限制。

4.2.1 详细的清理步骤

应当有一个设备清洁程序以提供应当做什么以及使用哪种清洁材料的详细说明。一些生产商列出了用于每种赋形剂和中间物的特定溶剂。

4.2.2 取样计划

在清理以后应有一些定期的试验以保证表面已清洁至所要求水平。

一种常用的方法是分析在设备部件中存在的最后一次使用物质的终洗水或溶剂。在某些情况下，可以采用视觉检查。确定一些残留物特异性分析方法并非总是可用的，但往往受人偏爱。对一种分析方法的需要是以对产品质量、特性或安全性潜在的不良影响为基础的。当安全是所关心的问题时，应当对某种残留物质有一种特异性的分析测定方法。

4.2.3 分析方法/清理范围

当决定适当的分析法和残留物清理限度时，应考虑残留物的毒性。对每件仪器所确定的残留物限度应是实际的、能够达到的和可以检验的，生产者应能够写出残留物水平达到科学上允许程度的支持性数据。要考虑的另外一种因素是残留物的可能不均一性。随机取样所发现的残留物水平，例如从一件设备限定区域采取的标本，并不一定代表污染物的最高水平。

5. 材料

5.1 概述

就那些对环境因素（如空气、阳光、水、热或冷）敏感的不稳定产品而言，必须采取适当的生产和贮藏条件，以在全过程中保证产品的质量。

5.2 原材料

赋形剂生产者应证实原材料和成分的供应能够满足其认可的要求，必要时可能需对卖方工厂定期审查。购买协议应包括详细描述订购产品适用范围的资料，如下述：

- 名称、类型、等级、式样、程度、项目代号或其他能适当明确鉴别的内容。
- 图样、工序要求、检查指导和其他相关技术资料，包括对产品、程序、加工设备和人员审批或核实的要求。

包括溶剂和回收溶剂的原材料有时贮藏在地下仓库或其他大的容器中，使各批原材料难以完全隔离。这些材料的使用应通过具有合理精确度的存货清单或其他记录进行证实。

当购买和回收的溶剂混合时，回收溶剂的适用性必须通过有效或实际试验加以证实。购买材料应与说明书一致。

如果容器能对其内容物给予适宜的保护，识别标签的字迹仍然清

楚，容器在打开或使用前进行了彻底的清洗，原材料（例如：酸、其他腐蚀性物质、爆炸性材料）的户外贮藏是可以的。

5.3 废弃和回收的材料

任何不符合标准的原材料、中间产物或不符合产品规格的赋形剂，必须清楚地标记、隔离，以防因疏忽而使用或出售。不符合标准的记录应当保存，调查所有不符合标准的情况以验明根本原因。

这些材料可以：

- 重加工/重制作以满足特定需要；
- 重新分等级以选择性使用；或
- 抛弃或报废。

某种赋形剂偶尔重加工或重制作是可以接受的。然而，重加工赋形剂仅依赖于最终的试验就证明符合标准是不能接受的，必须评估重加工材料的质量，并提供文件证明已进行了充分调查研究和试验，证明重加工的赋形剂至少与其他合格的赋形剂是等同的。当重加工必须频繁地进行时，表明加工、运作指导或训练是不适当的，需进行调整或加强。

5.4 退回的赋形剂

退回的赋形剂要进行鉴别并保存。如果由于产品在贮藏、运输条件下，或容器本身的条件，对赋形剂的安全、质量或纯度有怀疑时，就必须对赋形剂进行彻底的检查、试验或其他研究，如不符合规定的标准，产品应被销毁。如果退回的赋形剂的容器需重复使用，应去掉以前所有的标签。如果容器重复用于相同的赋形剂，应去掉以前所有的批号和全部标签。

5.5 贮藏

药用赋形剂的贮藏应当符合生产者根据稳定性材料确定的条件。每一批药用赋形剂的销售记录都应该保存，以便在必要的时候根据记录的程序，回收该批赋形剂。

6. 提供的文件

6.1 概述

赋形剂生产商应有一个系统，包括与质量系统要求有关的所有文件和资料。在将文件发行到文件标明的适当地区之前，这些文件及随后对

文件修改，都应指派人员检查和批准。在文件放置处应存有记录。

以下是对文件的最低要求：

- 对投放市场和/或发证的赋形剂给予一个唯一的批号。
- 准备一批产品记录。
- 证实该批产品是在符合赋形剂 GMP 要求加工地点制备的。
- 证实该批产品完全符合生产标准。如某工序的控制可证实本批所有产品符合标准，就不需要对连续加工的材料作最终混合。还要证明本批产品没有与其他批产品混合，这种混合往往出于隐藏、稀释掺入的假物质的目的。
- 证明本批产品中提供的样品符合取样程序，以保证该批产品所取样品具有代表性。
- 证明本批产品经过科学的试验和方法进行了分析，以保证产品符合标准和说明书所要求的质量、一致性及纯度。
- 证明本批产品具有稳定性的材料，保证其有效期，这些材料可通过实际研究或对“模型产品”的稳定行研究而获得，模型产品要能合理地模拟赋形剂特性。

6.2 规格

原材料的规格应有组织地区分那些常规试验与很少进行的或仅为新的供应厂商所做的试验。有关药典的专著可为生产内部规格的制定提供基础。

应当通过分析技术，如红外分光光度计和层析，建立单独用于赋形剂的可靠鉴别试验。

生产商对杂质的鉴别并建立适当的限度是很重要的，这些限度应基于适当的毒理学资料或国家纲要要求所描述的限度。为了使杂质不超过已确立的标准，应对生产工序进行适当控制。

许多赋形剂通过使用有机溶剂提取或纯化，正常情况下将湿的赋形剂干燥可去除溶剂。由于一些溶剂是变化的，有时不知道其毒性。赋形剂规格包括对溶剂残留物和其他反应物的检验以及范围限制是很重要的。

为确保产品在由赋形剂生产商至药品生产商运输期间的一致性，应确立所有赋形剂容器的规格。规格不仅规定容器应维持产品的稳定性，而且也要满足在运输期间起到保护作用及经营期间抵抗昆虫侵扰的要求。

6.3 每批产品记录

计算机系统越来越多地用于起动、监测、调节和其他生产控制过程，这些运作伴有记录，能在整个过程中以适当的间隔或甚至连续地显示关键参数（例如：温度）。在其他情况下，重要的测量指标（如 pH）可暂时地显示于监视屏上，但不适打印。

显示出的记录内容，如加料记录、个人实际完成的操作和通常在常规记录中看到的其他信息等可能丢失。当应用计算机和其他尖端设备时，强调一定要由常规的手写记录变化到：

- 显示设备及软件的系统和程序实际上正按要求运行；
- 以适当的间隔时间检查或校准设备；
- 保留适宜的备份系统，如拷贝程序和文件，复制磁带和微型胶卷；
- 保证程序的改变仅能由授权人员完成，并且有明确的文件存档并获批准生效。

6.4 其他文件

为保证产品以适当的质量属性到达生产商手中，应建立必要的运输和贮藏要求。有关事宜由卖方和买方在产品运输前共同商定。

设备的维护应设立并遵循已编写好的程序，只要系统能够识别负责执行功能的人是谁，就可以以日志、计算机资料库或其他适当文件的方式进行记录。已完成的所有维修活动必须有记录。

7. 生产和质量控制中的管理规范

7.1 改变监控和工序的审批

工序的改变可导致产品固有特性的变化。生产商应有一个适当有效的工序改变系统以及涵盖这些变化的已编写好的标准操作程序。体系变化的管理应委派给对最终批准工序改变有责任和权威的独立质量单位。

赋形剂生产商常生产小批量的实验产品，待扩大到商业性生产要涉及几个阶段，应检查资料以证实递增过程的适宜性。扩大生产可带来在两批产品之间是否一致的问题。小批量实验产品应作为建立产品生产过程和已完成产品纯度规格的基础。

生产商将写出报告，讨论生产过程的制定和限制，对这些报告的总结进行审查，以决定该厂是否有能力生产这种赋形剂。这些报告可作为

批准生产和控制程序的基础以及证实程序运作平稳的基本文件。

文件应包括扩大规模的资料、反应过程的描述、操作参数、纯化、杂质和控制过程所需的关键试验。历史资料的回顾性分析（通过统计资料 and 加工能力资料的分析）以及先前的文件，将为合法生产提供一个良好的基础。

7.2 生产管理规范

7.2.1 预防交叉污染

在生产工序和设备的设计过程中应考虑交叉污染的潜在可能性。根据赋形剂的安全性和预期用途，应将交叉污染控制在最低程度。

限制交叉污染至最低程度的预防措施应适合于生产设备条件，并要考虑所生产材料的范围。当赋形剂产品开始收回时，应在清洁的环境中进行，不能暴露于含有污染物的空气中，例如，来自于其他赋形剂或工业化学物质的尘粒。典型的方法是将湿的产品装入清洁、带盖的容器中，然后进行干燥和其他处理，因为一旦干燥，赋形剂更易污染环境，包括周围的任何产品。所以，随后的操作应在隔离区或在控制条件下进行。首先考虑的是建筑物和设备并不对赋形剂构成实际或潜在的污染。

应设计生产现场的空气处理系统以预防交叉污染。在加工相同赋形剂的地方，允许排出的部分空气再循环进入到相同的地方。在多用途的场所，尤其是如果几种赋形剂同时加工时，应仔细分析该区域操作系统的适宜性。几种产品完全被限制在密闭的容器和管道运输系统中，如果条件与其他现有管理（例如环境的安全性）一致，对所供应的空气进行过滤（新鲜空气与再循环空气结合）是可以的。

在那些赋形剂以潮湿或含水的形式存在时，例如滤过和离心后的块状物，并且可能暴露于室内空气中，空气供应系统滤过效率可以低到85%。在一种或多种产品以干燥形式加工的地区，这种过滤可能不足以预防交叉污染。任何情况下，生产商都应使空气处理系统正常运转。

赋形剂生产商应有一个文件存档方案，以鉴别在生产场所使用的所有杀虫药剂、农药、灭鼠剂和除草剂。应进行适当的检测以预防这些化学制剂污染赋形剂。

7.2.2 掺和/混合工序

有些工序需要混合，只要在每批产品记录中有适当的依据，这种工序的混合是可以接受的。例如：

- 在一个单独的容量罐中收集多批产品或连续积累有明确终点的

几批产品（有一新的批号）。

- 来自一批产品的再循环材料进一步用于随后的一批产品。
- 为更好地产生结晶体，同种母液反复结晶。
- 在单一干燥器或搅拌器中收集几种离心材料。

加工过程中常发生偶然带入事件，是另一种类型的混合，例如：

- 成品赋形剂研磨用微粒表面粘附的残留物。
- 来自于前批产品的大量结晶体被排出之后，湿的结晶残留层留在离心管中。
- 来自加工容器的液体、结晶或颗粒未完全排出，将材料转移至程序中的下一步。

在生产期间因为同种赋形剂连续的两批产品之间通常不需要清理，这些残留物常可以存在。然而，就非定点生产单位而言，当由一种赋形剂改变为另一种赋形剂时，必须采用已设计的完全清洁程序，以预防因污染而改变产品质量。检验这些清洁程序的有效性可能需要对所涉及的物质进行分析试验。

与上面讨论的加工过程中偶然带入的混合相反，其他混合操作是为了使已完成的该批赋形剂达到均一。对已完成的一批赋形剂的加工过程应重点检查三个方面，即：

- 产生一批成品所进行的最后混合操作；
- 指定批号的加工地点；
- 用于获得想要代表该批产品样品的取样程序。

含有杂质的各批赋形剂产品的混合是不允许的。

常重新使用含有可回收量赋形剂的母液，如果重新获得的赋形剂符合标准并且回收的程序在该批产品生产记录中有说明，这些赋形剂的第二次获得程序是可以的。只要回收物质符合适当的标准，反应物和中介物的第二次重新获得程序也是可接受的。

7.2.3 控制微生物污染

用于无菌目的赋形剂，在生产上存在着技术上的挑战，必须有合格的和受过训练的人员监督执行与无菌赋形剂生产有关的程序。生产环境和操作者自身是无菌生产的重要潜在污染源，设计的加工程序应最大限度地减少赋形剂与环境及操作人员间的接触，对需要众多操作人员生产的无菌赋形剂，必须对生产过程进行适当控制。并不是目前使用的所有设备都可以被灭菌，因此主要潜在问题包括从离心机中无菌取出赋形剂及手工转移至干燥盘、研磨机和不能灭菌的干燥器。

赋形剂生产商必须有文件证明关键性加工设备如离心机和干燥机的

清洁。在灭菌以后无菌赋形剂的任何操作必须按照批准的无菌操作程序执行，这对于那些包装于最后容器前不能进一步灭菌的赋形剂来说尤为重要。在某些情况下，已经证明不符合非肠道等级标准的赋形剂，必须有标记标明不适合于作为注射制剂使用。

一些非无菌赋形剂生产商利用热、 γ -辐射和其他方法减少微生物污染，只要生产过程是控制在标准之内，生产商已证明其产品符合微生物要求，那么这些方法就是可以的。任何程序的批准都应根据能证实可达预期结果的公认的国际标准进行。赋形剂生产后处理不能代替生产期间微生物学的控制。

一个受保护的环境可能是必要的，以避免微生物污染或暴露于热、空气或阳光而引起的降解。需要保护的等级因加工阶段不同而变化，通常直接操作接触的有装卸离心机袋、转移软管（尤其是用于传送粉末的软管）、干燥设备和泵，设备应设计成其污染的可能性达到最低限度。应对转运设计和加工设备进行评估。具有可移动部件的设备要完全密封，其他包装材料也要避免引起产品污染。

为保证产品质量，某些工序所需的特定环境（例如惰性气体、避光）必须一直进行监控。如果中断特定的环境，必须提供赋形剂质量不受到损害的合适证据。在赋形剂的纯化完成之后，这种环境问题显得更为重要。

赋形剂暴露的环境应与最终剂型的生产环境相似，对于非肠道剂型的赋形剂来说尤其如此。例如，在控制区建立适当的空气质量等级，这些区域要有适宜的空气净化系统和适当的环境监测程序。灭菌后无菌赋形剂的操作必须执行无菌操作程序，使用等级 100^① 的空气和其他无菌标准。

7.2.4 水系统和水质量

许多赋形剂的生产使用饮用水，也广泛使用纯净水。众所周知，用于生产纯净水的去离子器、超过滤或反向渗透系统，具有微生物生长的可能性，所以这些系统必须经过批准或进行适当检验^[1]。适宜的控制方法包括建立水质量标准和相应的检测水平、微生物超标时的补救办法、适宜的保持措施，例如更新、环境卫生或灭菌。

对化学和微生物质量应建立适当的标准并定期进行测验，其标准因加工过程和使用水的过程不同而变化。例如，在某些情况下，加工过程

^① 药品生产管理规范，WHO 药剂规范专家委员会第 32 次报告，日内瓦，1992，附件 1 第 17.3 节（WHO 技术报告丛书，第 823 期）。

晚期的用水（如最后冲洗过滤凝块的水，或赋形剂形成结晶的水系统），水的质量标准可能需要高于通常所指的纯净水。在赋形剂预期用于非肠道剂型的时候，这一点尤为重要。纯净水和化学物中微生物化验次数要根据各种因素，包括测验结果及使用水的程序过程（如离心时的最后冲洗）。

大多数纯净水和注射用水系统，包括反向渗透和超过滤系统，都有内毒素污染的可能性。如果期望最后的赋形剂无热源、无菌或将用于制备非肠道用药品，应进行该系统控制内毒素的审批，并执行加工用水关于内毒素的常规测试（最好采用LAL——鲎变形细胞溶解物方法）。

7.2.5 包装操作

当包装操作程序正在建立时，应高度重视将交叉污染、混淆或替代的危险减至最低限度。除非进行物理隔离或使用电子监控，不同的产品在包装时不能密切接近。

7.2.6 交货

在最终检查和试验之后，生产商应负责保护产品。在达成契约时，其保护工作应包括交货到目的地，并保存发货记录。

7.3 质量监控管理规范

7.3.1 概述

质量监控单位除了有责任和权力批准或拒绝所有成分、加工原材料、包装材料、已完成的赋形剂和检查生产记录等外，还应负责批准或拒绝赋形剂生产、加工、包装或另一公司按合同的占有，以及批准或拒绝所有程序、标准以及影响赋形剂质量的工序变化。

7.3.2 原材料监控

所有原材料在使用前必须进行测试或其他检查，证明书应包括供应厂商的分析证明以及在何地都可行的鉴定试验。应当有为每种原材料的批准而建立的明确指导或标准操作程序。

原材料通常要经过鉴定试验和其他试验以证实其符合适当标准。由于涉及危害或其他正当考虑，有些由生产商检验的原材料可能是不能接受的。在这种情况下，卖方提供的每批产品的质量证书都应存档。即使仅视觉检查容器、标签或标签的批号记录，赋形剂生产商总是试图作为鉴别的证据。

7.3.3 加工过程中的检验

加工过程的检查和试验应该在规定场所和规定时间，通过对工序监督或实际标本分析来完成，其结果应符合制订的工序参数或容许的偏差，工作须知应说明需要遵守的程序以及如何利用检查和试验数据来控制工序。

7.3.4 质量记录与保留样品

为了识别、收集、建立索引、存档、储存，保管和利用质量记录，生产商应制订相应的程序并对其给予维护。保存质量记录以证实达到了所需质量和质量体系的有效操作，这些资料包括有关转包人的质量记录。

所有质量记录对所涉及的产品应字迹清楚，可以辨认。质量记录应以容易取用的方式在提供适宜环境的设施中保存和维护，将变质或损坏减少至最低限度，并预防其丢失。应制订和标明质量记录的保留时间，在规定的时间内买主或买方代表根据契约对所允许使用的质量记录进行评价。

与检查和试验有关的所有记录必须能够取得以供审查，对加工过程连续监控时，必须确认监测结果应是可得以使用的。

发售赋形剂样品的保存时间应为契约期满或重新评估期一年后，或完成销售一年后。标本大小应是发售标准试验需要量的两倍。

7.3.5 稳定性研究

许多赋形剂产品很稳定，不需要进行广泛地试验以检查其稳定性。有些赋形剂的稳定性可能受未被发现的原材料标准的影响或加工程序细微变化的影响，在运输过程中不同的包装形式也能影响其稳定性（例如：金属和塑料桶、袋、塑料和玻璃瓶、大罐）。

一些赋形剂与其他赋形剂在化学结构上可能相似，有些可能是混合物或者与其他赋形剂混合。这些赋形剂可以与一组产品中的其他赋形剂非常相似，某些成分在量上的细微不同可能是一种产品与另一种产品唯一明显的差别，对于这些赋形剂，应用“模型样品”评价稳定性的方法可能是合适的。该类型稳定性的研究包括几种“模拟样品”的选择，“模拟样品”应能够模拟被评价的产品的稳定性。这种选择必须具有科学依据，由“模拟样品”获得的稳定性研究资料应能够用于在理论上确定类似产品的稳定性。

当需要时，完美的稳定性试验方案通常包括以下特点并参考历史性

资料：

- 方案必须为书面格式，正在进行的研究至少每年复审一次。
- 方案应包括定期取自于一批商业规模产品的一份样品。
- 稳定性样品应贮藏在与最初进入市场的容器相近的容器中，不要求模拟任何类型的容器，除非有理论根据表明稳定性受容器类型的影响。
- 样品贮藏条件应与市场销售的赋形剂产品推荐贮藏条件相似。
- 如果在销售和储藏期间，样品可能碰到特殊情况（例如：温度升高、光照、潮湿或冰冻），就应在这些条件下储藏额外的样品。
- 应使用能够指示稳定性的检查方法。
- 在那些赋形剂的稳定性用于药物生产时看来是一个重要问题的地方，可能必须进行特定的材料或“样品”附加的定期检验，以保证所期望的稳定性与未来产品间没有显著性变化。试验次数应根据赋形剂稳定性对其使用可能具有的影响而定。

7.3.6 失效期/重新评价日期

实施一个稳定性试验方案并不一定意味着要采用失效期，在稳定性试验显示存在有限的寿命时，标签应标明失效期或标明经过适当间隔进行重新评价检验，以保证使用期的质量。

如果需要特定的贮藏条件（如避光和热），这些限制应写在标签上。

7.3.7 实验设备的校准和检验

作为质量系统要素的所有测量和实验设备必须进行适当校准及维护，这包括加工过程中的所有认定为关键性的质量设备以及实验室中使用的实验设备。监控计划应包括以适当间隔进行的试剂、仪器、设备、标准规格和记录装置的标准化及核定，与含有具体说明、时间表、精密和准确限度以及在不能满足精密和准确度时所采取补救措施条款的已确定的书面计划相一致。不符合已制定标准的试剂、仪器、设备、标准规格和记录装置不能使用。用来核实产品符合标准的计算机系统必须被审计以保证在实验室中满意地运行。

附录 6 药物销售渠道检查的方针

按语	60
概述	61
术语汇编	62
1. 药品检查员	64
1.1 资格	64
1.2 组织方面	64
1.3 检查方法	66
1.4 参考资料 / 信息来源	66
2. 对企业药物销售链方面的检查	67
2.1 主要目标	67
2.2 企业	67
2.3 检查	67
2.4 特殊种类的药物	68
参考文献	68
附件 1 检查清单和报告的准备	69
附件 2 样品采集指南	73
附件 3 对疑为假冒伪劣药品的检查指南	74
附件 4 样品收据	76

按语

生产水平上的药物质量保证概括在 WHO⁽¹⁾发表的药品生产质量管理规范 (GMP) 方针内, 遵守这些方针将能保证投放销售的产品达到合格的质量。然而, 如果要在实践中认识到这一点, 在一个成员国家中存在一个已成立的药品管理局是必不可少的, 最起码要依从“为小的国家药品管理局制定的指导原则⁽²⁾”。

另外, 药品销售的授权人或最初负责产品销售的法人应当保证在产品已被确定符合药品管理局制定的产品标准之后才能供销售, 理想化的授权人和法人应当是授权在该成员国执业的药剂师或药物公司。

整个药物供应系统或销售网络应坚持这种质量标准。GMP 的基本原则适合于批发业务和 (一定程度上) 零售。这些原则可总结如下:

- 只有批准的产品才能销售；
- 质量系统包括质量政策、质量管理、适当的分析监控、自检；
- 人员应懂得质量、经过适当培训以及动机良好；
- 房屋和设备适合于他们的用途，并保持良好的卫生条件；
- 所有产品都被接受、储存并进行适当管理（防止污染、交叉污染、混合，环境因素，如热、过冷、潮湿、光）；
- 与药物有关的所有操作都按照书面程序执行，进行适当的监督并有足够的证明文件。提供的文件可保证所有材料收据、质量试验过程（若有的话）和运输的完全可追溯性；
- 适当条款包括处理投诉、撤回和退还货物。

同时，WHO 制订的 GMP 准则的许多条款明确不是针对那些使用特别规则 and 要求的批发商和零售药房。这些规则部分由药物科学和常识决定的，部分由国家（地区）管理和标准决定的。关于这一内容，应特别参考“社会和医院药房环境下好的药房质量管理规范”的方针^[3]，然后是“有关药物生产商检查的暂时性准则”^[4]，他是针对政府 GMP 检查人员的，并不完全覆盖销售系统的检查。

这些规则是供国家药品管理局内检查人员使用的，因此，他们出现于出版物中，便于该领域进行参考。然而，他们应由国家药品管理局修订以适应国家法律要求和可利用资源。

本文件讨论有单一机构，即药品管理局时的“简化”局面，在这里确定各种药物检查，其范围涉及从药物生产到药房检查。实际上，这些工作需要不同的检查技术，通常分布于不同（国家和地方）机构。

概述

为了保证药品在国家水平上的安全、有效和质量，一个综合系统包括如下成分：

- 法律：药物立法
- 管理：
 - 药品管理局具有产品注册、发放生产商、进口商及销售商（批发、零售和规定供应）的营业执照、检查和独立的样品检验功能。
 - 实施
 - 技术：
 - 规章
 - 标准和规范

— 准则

— 独立的质量控制实验室

本文件的中心问题是一个要素——检查，尤其是药物供应系统的检查。

充分认识和正确评价药物在治疗病痛、疾患和功能紊乱方面的效用，还应认识到不适当使用药物可产生严重的毒性作用，其中有些是致命的。因此，采用国家药物法以减少有关药剂的使用、误用和滥用的危险。

不同药物的副作用和毒性严重程度是不同的，在国家药物法的药物分类中应考虑这些差异。药物可分成如下四种类型：零售药、药房药、处方药和限制药。

药物分发、供应、进口、出口、出售、贮藏、管理和配制通常由国家药物法管理，药物管理机构为这些有关的药物活动发行许可证。药品法可以确认一个部门/机构发挥药物管理权威的功能以及利用由检查人员组成的检查体系实施药品法。

对是否给从事药物相关活动的申请人和场所发放许可证，检查员可提供建议。检查员要保证在国家药物供应体系和体系之外不能发现假冒或伪劣药品，以及保证获得许可证的场所机构和授权人遵守现行法律和规章。要做到这一点，检查员须通过联系其他法律执行机构、卫生研究所，包括医疗保健职业协会，收集药物法实施方面的情报。

术语汇编

下面所给的定义适用于在这些准则中使用的术语，在其他文献中可能有不同的含义。

一批产品 对限定数量的任何药品进行单一的或一系列工序的加工处理，结果使之能够合乎情理地预期有同一批产品特有的性质和质量。

批号 数字和/或字母的独特组合，可根据标签、生产记录、分析证书等专门地识别一批产品。

控制药物 麻醉药物和精神活性物质受国家药物条款的控制。

假冒药品 药品被故意地和欺骗性地错用了关系其身份和/或来源的标签。假冒可采用印有商标并不注册产品的方法，假冒产品包括修改配料、错误配料、无活性成分、有活性成分但不足量或者用假包装。

药物（药品） 是指为出售而生产的化合物及混合物，经买卖、供应、提供给市场或者用于下述用途的：

(i) 处理、缓解、治愈、预防或诊断人或动物的疾病、不正常身体

状况或由此产生的症状以及不正常生理状态，或

(ii) 恢复、纠正或修饰人或动物器官功能。

成品 成品是一种已经过生产和质量控制所有阶段，包括包装于容器中并贴上标签的药品。

生产质量管理规范 (GMP) 生产管理规范是药品质量保证的一部分，可以保证产品生产的一致，并控制产品质量达到合乎目的用途，而且符合市场销售授权要求的质量标准。

药房质量管理规范 (GPP) 药房质量管理规范的目的在于提供和促进病人和大众最合理使用药物、卫生保健服务和卫生保健产品。要求病人的康乐始终是药剂师最为关切的问题。

非处方药 (柜台药) 该类药物可由持证商人出售，不需要专业的监督和处方。这些药物适合于一些轻微疾病和症状的自我用药。

药剂师 药剂师是高等学院药专业学位或学历证书持有者，并被注册或发给执照允许经营药品。

药店专卖药 这是一些只能在授权的药店、在持证并注册的药剂师的监督下出售的药物；可以无处方而被销售。

毒药 国家药品法确定为毒药的制剂或物质。

处方专卖药 这些药物只能在被批准的药店根据医生签名的处方进行供应的药品，这些医生包括持证和注册的普通医生、持证和/或注册的牙科医生（仅为了治疗牙齿）、持证和/或注册的兽医（仅为了治疗动物），而且这些药物的供应和配制应由药剂师或在药剂师监督下完成。处方药进一步再分为控制药（麻醉药和精神性药物）和非控制药。

产品回收 由于产品缺陷或对产品出现严重不良反应的申诉，回收产品是从药物销售链中收回或去除一种药物的过程。产品回收可由生产商、进口商、销售商或应负责的代理商所实施。

禁用药 这是一些毒性或副作用超过其治疗作用的药物，除医学和科学研究需要一定量外，应通过禁止他们生产、加工、进出口、交易、销售、供应、拥有或使用而保护公众的健康和福祉。禁用药由国家或跨国的注册或发证机构决定。

质量保证 质量保证是一广义的概念，涉及能个别或集合起来影响产品质量的所有情况，做出的全部安排都是为了保证药品达到其特定用途所需的质量要求。

质量控制 质量控制覆盖所采取的各种措施，包括建立标准、取样、检验和分析清除率，以保证原材料、中间物、包装材料和成品药的特性、浓度、纯度和其他特点符合已有的标准。

未授权市场（在某些国家称为并行市场） 未授权市场包括批发部

和零售点，其销售或买卖的药物未经有法定资格的机构授权。

1. 药品检查员

1.1 资格

正常情况下药品检查员应是在团体和/或医院药房工作的有经验的药剂师。在那些除药剂师外被雇用为药物检查的人员，他们应在药物监控事务方面有足够的经验，并经过检查员功能的适当训练。也应当考虑具有专业知识的兼职检查员作为检查队伍组成部分的可能性。

检查员应具有以下条件：

- 丰富的药学、药物和毒物知识。
- 执行法规和规章的丰富知识。
- 良好的技术术语运用能力和卓越的交流技巧。
- 了解用伪造或假文件进行药品交易的可能方法和判定所提交供检查文件真实性的技巧。
- 成熟、忠诚和正直。
- 博得尊敬的负责行为。
- 愿意接受挑战。
- 在最低限度的监督下能够组织其自身的工作。
- 具有对实际情况进行快速估计的能力，并毫不迟疑地作出合理正确的决定。
- 具有评估被会见人的性格与诚实度的能力。
- 在保持坚定、公平和果断的前提下，与关键人员/药剂师有良好的公共关系形象。
- 在检查完成时具有与公司管理部门举行讨论的能力。
- 具有激励他人的能力。
- 承担努力工作和长时间工作的义务。
- 对任何潜在的利益冲突有合乎职业道德的解决办法。

1.2 组织方面

检查员应参加一个组织，通常称之为检查团，他将保证以下几个方面：

- 描述检查员职责的工作说明书。
- 适当汇报：检查员应向药品管理局或卫生部的药物管理部门（主任药剂师）汇报。

- 方法的一致性：

(a) 定期的检查员会议及交换工作经验，将有利于促进检查方法的一致性以及加强检查员的工作。

(b) 检查员应根据工作计划和标准操作程序（Standard Operating Procedures, SOPs）进行工作。

(c) 检查员报告最好应包括 3~4 个部分：

- (i) 检查日期和有关被检查机构的综合信息；
- (ii) 描述从事的检查活动，包括所取样品的分析资料；
- (iii) 观察和建议；
- (iv) 结论。

(d) 应鼓励检查员每周向总部提交工作报告。

- 在国家范围内可通过以下方式完成：

(a) 为了检查可将全国分成规定的区域，安排一名检查员负责规定区域，检查批发、社区和医院药房和诊所。

(b) 在规定区域的港口和边境哨所进行检查。

- 在地区范围内，希望检查员检查这样一些企业：

- (a) 与药物销售相关的药物生产厂家，
- (b) 药物进出口商，
- (c) 药物批发和零售商，
- (d) 医院药房或诊所，
- (e) 港口和国际边境哨所，
- (f) 药物货栈、仓库和未授权市场。

(注意：未授权药物市场销售药物的存在对人类的健康构成相当大的危害。如果需要，在工作人员的帮助下，检查员应当调查未授权市场的范围、销售和供应药物的类型以及药物的来源。在可能的地区，通过检查员的有效活动，禁止未授权药物市场。检查员还应调查可疑的假冒伪劣药品的来源)

- 与其他机构协作。希望检查员能与其他有关的团体共同工作和协作。例如：

- (a) 工业、社团和医院的药剂师，
- (b) 医药公司和医院的管理监督人员，
- (c) 开业医生、牙医、兽医、护士、助产师和其他卫生工作者，
- (d) 公共的化验员，
- (e) 司法部和法院官员，
- (f) 包括警察局和海关的药品法执行官员，
- (g) 港口机构官员、港口清算代理人、进出口商人，

- (h) 公务成员,
- (i) 医学或药学界工作人员,
- (j) 外国药品管理局。

- 独立。例如, 检查人员应拥有可供使用的官方交通工具。
- 坚持检查法规。

1.3 检查方法

检查员采用不同的方法检查是否符合国家、跨国家之间或国际的药品法和章程。其检查方法包括:

- 综合/常规检查。这种检查形式通常用于新的药物企业, 或是当企业申请扩大业务范围(超出最初批准的业务范围)、关键人员发生了重大变化或正在改建房屋、长时间(3~5年)没有进行检查或者有严重失误的信息(即使是非正式的信息)时。对于新企业或业务范围扩大或者由于改变了关键人员, 应宣布进行检查。
- 简要检查。这适合于以往检查过的企业, 为了评价药品而进行的。检查的结果将有助于对企业进行适当评价。检查可以事前不宣布。
- 随访检查。随访检查通常是为了保证在以往检查期间所给的建议和通知以后采取改进措施。在对改进措施给予了时间限制的地方, 检查可以不事先宣布。
- 特殊检查。特殊检查是为了处理收到的一些有关错误或不符合专业实践标准的投诉。该检查最好不宣布。
- 调研性检查。这类检查用于评价以往对业务范围并不了解的新企业的工作。

采用这些方法中的任何检查可以预先宣布, 也可以不宣布。正常情况下检查应当宣布, 但是, 为了一定目的, 也可以不宣布而进行检查。随访性、特殊性和调查研究性检查最好不宣布。

应定期进行检查, 至少应当每12~18个月检查一次。在经常违犯规定的地方, 应进行更频繁的检查(例如, 每6个月一次)。对于那些具有良好记录者, 检查次数可能要少些。

1.4 参考资料/信息来源

检查者的参考资料/信息来源应包括:

- 目前的国家和国际药品法及规章, 包括以下几个方面:
 - 许可证

- GMP
- GDP（优良销售管理规范）
- GPP（优良药房质量管理规范）
- 药品的推销
- 受控制药物
- 假冒伪劣药品
 - 现有的（国家或地区）检查法规。
 - 职业道德法规。
 - 滥用和误用药物的健康后果。
 - 关于进口/出口/禁用药物的有用资料。

2. 对企业药物销售链方面的检查

2.1 主要目标

病人及其他社会成员的福利主要涉及药物的销售链，包括国产药和进口药。进行企业检查的目的是为了保证：

- 保护病人和大众成员避免因药物销售商和供应商的不良行为带来的损害。
- 坚持药品法和规章，管理药物的混合、销售、进出口与贮藏。
- 药品经营活动中高度的道德和职业标准。

2.2 企业

在药物销售链中，可将企业分为几种类型：

- 生产场所
- 货栈或仓库设施
- 药物的供应、出售、分配和销售的企业，如药房、医院、诊所、港口和货栈。

2.3 检查

当检查这些企业时，检查员应运用适当的参考资料，检查方法应在 SOP 范围之内，也包括特殊类型企业的条件。检查 SOP 可以以清单的格式进行（见附件 1 举例，适合于大多数药物销售企业）。当采集样品是检查程序的组成部分时，SOP 应包括对检查员详细指导，该指导举例见附件 2。

2.4 特殊种类的药物

当特殊类型的药物摆在检查员面前时，可能需要修改 SOP。这种情况很可能发生于受控药物、进入国际商业的药品或假冒伪劣药品。对于后一种类的药物，另外指导性的举例见附件 3。

参考文献

1. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. *In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report.* Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 823).
2. Guiding principles for small national drug regulatory authorities. *In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first report.* Geneva, World Health Organization, 1990, Annex 6 (WHO Technical Report Series No. 790).
3. Good pharmacy practice in community and hospital pharmacy settings. *In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 885).
4. Provisional guidelines on the inspection of pharmaceutical manufacturers. *In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report.* Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 823).

附件 1 检查清单和报告的准备

对所有药物销售企业都应进行检查

1. 一般资料

- (a) 被检查企业的名称；
- (b) 检查日期；
- (c) 检查人员的名字；
- (d) 最近一次检查的日期。

2. 检查的类型

综合检查，简单检查，随访检查，专项检查，调研型检查，公开检查，非公开检查。

3. 发放资格许可证书

- (a) 发放药店资格许可证；
- (b) 企业中主管处方和药房药品经销的管理人员（正常情况下是已注册的药剂师或国家法定的具有处方权的人员）；
- (c) 被授权出售柜台药品的委托人员（已获得所需有效执照）；
- (d) 坚持执行执照涉及的各项条款。

4. 药店进行的活动

生产，批发，进口，出口，零售，医院药房，医疗，护理，妇产家庭病房。

5. 药店适宜条件

- (a) 干净、整洁、维修良好的售药店；
- (b) 安全的售药店；
- (c) 耐用、易于清洁的地板；
- (d) 防止寄生虫和害虫传播的设施；
- (e) 售清洁的零售药品架和柜台药物出售店；
- (f) 更衣室和洗手间；
- (g) 足够的照明和通风；

(h) 适合于售药店的布局。

6. 仓库/储藏室

- (a) 足够、合适的仓库/储藏室；
- (b) 整齐、清洁的仓库/储藏室；
- (c) 非授权人员不能进入的仓库/储藏室；
- (d) 室温和湿度的控制；
- (e) 储存货物定期周转；
- (f) 足够的药品货架；
- (g) 退回、回收、过期和待检药物的存放点；
- (h) 无寄生虫和害虫的仓库/储藏室。

7. 特殊储存

- (a) 适当地用于储存疫苗和生物制品的冷藏室或冷冻箱；
- (b) 合适的冷藏设备；
- (c) 国家管理机构对维修冷藏室所指定的标准程序的书面条文；
- (d) 限制性药品和其他处方药品的特定储存点；
- (e) 毒物和限制性药品适当、安全的储存设备。

8. 备忘录

- (a) 每一批号药品供应者的名字和住址；
- (b) 每一批号药品购买者的名字和住址；
- (c) 获得许可证的药品供应者和购买者；
- (d) 药店应保留订货单、发货票据复印件、药店收据和供货单据以及药物法所规定的完整书面记录（限制性药物和处方药物）；
- (e) 保持记录的准确性。

9. 销售和供应的情况

- (a) 注册药剂师监控下的处方药品及非处方药品的供销；
- (b) 已获执照售药店对处方药品及非处方药品供销的作用；
- (c) 处方药品的销售应依据有效处方；
- (d) 注册的药店供销柜台药，应在药剂师的监督下并具有专营许可证，而且药剂师的注册及药店许可证均有法律效力。

10. 限制性药品的转移

通过检查药品记录和储存药品，防止限制性药品的转移。

11. 退回和过期药物

适合于处理退回和过期药物的程序。

12. 回收的药品

适合于回收药品和处理回收药品程序。

13. 对药品的投诉

处理对药品投诉的适当程序。

14. 促销活动

评价促销活动时应与药品法保持一致性。

15. 人员

- (a) 在批发/零售药店，负责管理销售的监督人员，必须是已注册的药剂师；
- (b) 药剂师的名字应与注册名字保持一致；
- (c) 人员须穿着清洁的保护服。

16. 药品标签及内附说明书

检查药品标签和内附说明书的信息完整性。

17. 物理检查和药物的取样

对储存药品进行物理检查和用于评价药品质量的取样。

18. 参考书籍

售药店所需参考书籍的检查。

适用于个别企业的特殊检查

19. 进口商

- (a) 所有药物必须持有诸如装货单、出口授权书、产品许可证、货物合格证等证件；
- (b) 限制性药品还必须持有出口授权证明或出口说明；
- (c) 除了用于分装的大量进口药物和/或作为原料大量进口的药物

外，其余进口药物均为原包装。

20. 零售与医院药房

- (a) 由药剂师或在药剂师监督下进行药物的调配；
- (b) 符合药典标准的配制用原料药；
- (c) 必须由药剂师或在药剂师监督下进行处方药物的调配；
- (d) 处方药的配制应登记在处方登记簿中，控制药登记于控制药登记簿中。
- (e) 存放于药店的处方药品的出售时间应与药品法所规定出售时间一致；
- (f) 分发药品要注明药品名称、病人名字、药店的地址和名称、应用该药物的诊所、医院和机构以及适当标明注意事项的标签；
- (g) 关于售出药对病人的指导；
- (h) 售出药物的适宜容器和包装；
- (i) 售药人员讲究卫生并穿戴整洁的隔离衣；
- (j) 分发药物的地点干净，足够宽敞，并有必备的设施；
- (k) 分发区的墙壁易于清理；
- (l) 临时性制剂的质量；
- (m) 药店所出售药品的来源；
- (n) 用于储存限制性药品和有毒药品的合适柜橱。

21. 诊所、护理和妇产家庭病房

- (a) 所应用药物的来源；
- (b) 限制性药物的应用、供应及管理的记录；
- (c) 限制性药品的储藏设施 and 安全管理。

22. 非授权性交易

- (a) 非授权性药物交易的调查资料；
- (b) 药物样品的质量评价；
- (c) 非授权性交易药品的查封。

附件 2 样品采集指南

本指南适用于官方质量控制实验室检验样品的药品取样。药品取样的目的—方面旨在评价市场药品的质量，在这种情况下要实施有关药品取样计划（如“工业制药药品取样程序”^(1,2)），另一方面检查假冒伪劣药品。从这个意义上讲，药品取样必须基于一定信息，可能涉及没收其所有存货以免继续销售。按照法定程序进行药品取样、分析和备案是强制性行为。

(a) 对样品药的标签进行以下检查：

(i) 样品药的名称；

(ii) 批号；

(iii) 样品药的日期和来源；原产者的标签或许有帮助。

(b) 检查含有下列内容的记录：

(i) 样品药编号；

(ii) 包装类型和储存条件；

(iii) 具有可疑质量问题的再取样。

(c) 药品容器的密封处。

(d) 取 1/3 样品交与检查机构的代表。

(e) 取自于药店样品药的书面证明和有关官方机构所签署的检查证明（如附件 4 的样品接受表格）。

参考文献

1. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. *Thirty-first report*. Geneva, World Health Organization, 1990, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 790).
2. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*, Vol. 1. Geneva, World Health Organization, 1997.

附件 3 对疑为假冒伪劣药品的检查指南

该部分是针对检查者在检查过程中可能遇到的假冒伪劣药品而制订的，用于为查获这些药品所进行的例行检查或特定检查。

1. 总体目标

通过各种渠道而扩散的假冒伪劣药品，可能对公众的健康造成危害，有效而迅速地封存和阻断这些假药的销售是非常必要的。为方便该项工作的开展，检查人员应具备识别该类药物的能力和经验。

2. 标准操作程序（SOP）

- (a) 必须有一个完备的、适用于检查者的书面 SOP 文件，这种 SOP 至少必须包括以下内容：
 - (i) 如何对可疑药品进行封存以防其更多的销售；
 - (ii) 用于试验的样品药的数量；
 - (iii) 药物取样的方式；
 - (iv) 记录所采取措施的各项细节所遵循的记录保存程序；
 - (v) 记录在禁运药品和/或采集样品收据上的细节；
 - (vi) 用于封存样品、禁运或没收可疑药品的材料类型；
 - (vii) 调查记录上所涉及的人的名字、住址和电话号码；
 - (viii) 最初进行取样和查封的人员应当特别加以注意和谨慎，尤其需要指出的是应当遵循正确的法律程序；
 - (ix) 对可疑药品以适当方式销毁。
- (b) 凡是在检查假药过程中所涉及的人，均需按 SOP 的适当条款进行处理。在任何情况下，如怀疑为假药都应当立即通知检查人员，检查人员对可疑的假药都必须有高度的警惕性。

3. 假药

下列条款针对于假药：

- (a) 检查者对可疑的假药进行检查时，首先应通过观察、闻味、触

摸和敲打包装及药物本身发出的声音等方面进行筛选。检查者应注意观察各方面的情况，尤其是标签及包装看起来与原装药品的不同之处。SOP 在这方面可能有所帮助。

- (b) 当上述筛选不能确定药物真假时，检查者必须取样通过适当的试验方法，如 WHO 所推荐的基本检验方法或适当的层析分离法。
- (c) 除了全部的分析试验，可向首先注册的国家药品管理机构咨询，以判断是否为假药。
- (d) 已被确认的假药，必须全部备案并通知其他所有的检查者，已提高他们查假的专业水平。假药的有关资料也必须迅速通知其他有关国家的药品管理机构和 WHO。

附件 4 样品收据

机构/公司（受查）_____

地址_____

检查日期_____

被检查企业代表的姓名_____

检查员姓名_____

药物名称和说明书样品_____

剂型_____

批号_____

采样点（仓库，生产流水线，包装车间等）_____

采样号（罐装，包裹等）_____

签名

签名

检查员

被检查企业代表

附录 7 社区和医院药房质量管理规范

背景

1986 年第 39 届世界卫生大会采纳了 WHO 修订的药品方案。WHO 于 1988 年、1993 年分别在新德里和东京组织召开了两次有关药剂师职责的会议⁽¹⁾。在这些会议的基础上，于 1994 年 5 月召开的第 47 届世界卫生大会上采纳并通过了关于“与 WHO 药品修正案一致的药剂师的职责”的 WHA47.12 决议。

1992 年，国际药学联盟（FIP）提出了以“社区及医院药房的质量管理规范”为标题的药房服务标准，这项工作的结果于 1993 年 8 月返回给了 WHO 的信息评论官员。1993 年在东京召开了 FIP 大会，会上采纳了东京宣言中所提出的关于药房服务标准中质量管理规范的内容。具体如下：

标准是衡量对顾客服务质量的重要部分。

FIP 在其 1993 年 9 月 5 日于东京召开的理事会议上，采纳了优良药房质量管理规范的国际方针，认为基于该方针的标准，应当为国家药物机构、政府和国际药物组织作为国家接受的药房质量管理规范而加以采用。

药房质量管理规范的方针是根据药剂师对药物关注而制定的。该方针推荐的国家标准如下：健康的改善、药品的供应、医疗设施、病人自我保健以及药剂师改进的处方和药品的应用。FIP 急切呼吁药物组织同政府一道引进合适的标准，或将已有的国家标准进行修订，并按照药房质量管理规范文件所制定的方针来规范这些标准。

关于药房质量管理规范的文献，也呈交到了 WHO 关于药剂规范专家委员会会议上，该会于 1994 年 11 月 28 日～12 月 2 日在日内瓦召开。在其中的第 34 次报告中，专家委员会对 FIP 致力于药房质量管理规范文件表示感谢。专家委员会欢迎该草案创造性地解决了包括 WHA47.12 在内的原则性问题。但是专家委员会同时也感到，如果他不能普遍反映当前强调的药剂师在保证药品质量中的特别职责贯穿于药物销售的全过程中，还不能对该文件予以签署。专家委员会建议特别应把注意力集中在当前某些国家药品市场假冒伪劣药品的流行上。

专家委员会在第 34 次报告中的建议，与该文献于 1993 年首次反馈

到 WHO 的政府意见相似，他们与下列条文一致。

前言

所有开业药剂师必须保证他们对每一位患者所提供的服务具有适当的质量。药房质量管理规范是使其明确并认识其责任的一种手段。

FIP 的任务是为国家药物组织规定领导地位，这种地位反过来成为国家建立标准的动力，使全世界的药房为被服务者提供优质服务，公众和其他行业将对在社区和医院药房中的服务工作予以评价。

本文件旨在鼓励国家药物组织把药剂师在社区和医院药房中的工作重心，集中到顺应环境变化的服务上来。对 WHO 或 FIP 而言，制定各项标准或列举由所有成员国都要达到的最低要求是不合时宜的。实际情况是在国与国之间以及各国家药物组织之间存在着广泛差异，最好能针对各国的情况制订能够完成的目标及相应的进度计划。

国家药物机构还必须在药学教育方面采取措施。大学前后的教育设计是为了使药剂师具有社区和医院工作的资格，因此，基于这种药理学的需要，应把药物的作用与用途放在足够重要的位置，还必须在大学前达标课程中酌情介绍与社会和行为因素相关的科学；并且在所有的药学习阶段，都应发展和提高交流技能。

本文提供了一个基本框架，各个国家可提高要求和标准，以适应本国的情况和满足本国的需要。

在制订这些标准时，应意识到各国间的显著差异，富裕的国家通常具有法律保护下完善的药品管理系统。监督和保证药物质量可通过下列几种途径：产品执照和销售许可证的发放；对药物生产、批发、其他药物分发者、社区与医院药房和其他药品批发许可证的发放与检查；政府实验室临时对质量进行监控。许多发展中国家缺少一个有效的药物管理体系，把药品质量的主要责任推卸给药剂师，因此，这就需要药剂师依靠自己或药剂师协会进行药品质量评价，只能从可靠的货源中获取药品。FIP 已经为药品的采购制订了特别方针⁽²⁾。

有许多报告指出在国际贸易中存在诸多难尽人意的不合格药品和假药，发展中国家是接触到这些药品最多的国家。此类产品或是无效或是有毒，而且威胁并侵蚀了卫生保健系统的威信。因此，1994 年 5 月第 47 届世界卫生大会采纳并通过了 WHA47.12 关于支持 WHO 修订药品政策中药剂师职责的决议，把注意力放到药剂师的职责上，以保证他所分发药物的质量。

基本思想

药房工作任务旨在提供治疗性药物、其他卫生保健品及其服务，并帮助人们和社会正确使用上述各种医疗物品。

广义的药房服务活动是在人群中开展包括保证健康状况和避免疾病发生两个方面的工作。在应用药物治疗疾病时，如何发挥其最大疗效而避免其副作用及确保药物质量是非常必需的，其前提是药剂师相信治疗效果的责任是其他专业人员和病人共同承担的。

最近几年，“药物关怀”一词作为药剂师实践活动的基本思想，其最基本的受益者是病人和社区。这个概念特别关系到一些特殊人群，如老年人、妇幼、慢性病人，以及作为一个社会整体问题的医疗费的限制。但是，“药物关怀”和药房质量管理规范的基本含义大体上是一致的，也就是说药房质量管理规范是完成药物关怀的途径。

药房质量管理规范的需求

- 药房质量管理规范要求药剂师首先关心的是病人的福利。
- 药房质量管理规范要求药房工作的重心是供应有质量保证的药品和其他保健用品，给予病人适当的信息和建议，并对疗效进行检测。
- 药房质量管理规范要求药剂师的工作内容中，还包括促使合理而经济地开写处方以及适当地使用药物。
- 药房质量管理规范要求药房服务的每一项活动都与病人有关，对所涉及的问题都有明确的规定并进行有效的交流。

为达上述要求，必须做到以下几点：

- 职业性质的基本点是工作实践，尽管经济因素也很重要。
- 药剂师应判断药物的应用，必须有这样一个体系，使药剂师可以报告用药的不良后果和用药错误及药品质量的缺陷或假药的检查；这种报告也包括药物使用的信息，这些信息可以是患者或卫生行业直接提供的或通过药剂师提供。
- 必须把与其他卫生行业特别是内科医生的关系，看成是治疗的伙伴关系，这种关系包括所有与药物治疗有关的相互信赖和自信。
- 药剂师之间的相互关系，应该作为寻求改善药房服务同事关系而不是竞争对手。
- 实际上，各种组织机构、集团以及药房的经营者们都应当对药

品质量的定义、评估和改善共同负有责任。

- 药剂师必须了解每一病人有关的基本医疗和用药资料，如果知道病人选择的药店并有病历，获得这些信息是可能的。
- 药剂师需要有独立、全面、客观和最新的关于治疗和药物应用的信息。
- 药剂师的每一次职业活动都应该接受维持和评价其职业工作能力的个人责任。
- 对从事该职业所设置的教育课程，应该适当地涉及到药房实践中现在与未来可预见的变化。
- 药房质量管理规范的国家标准应该具体化并由执业者坚持实施。

药房质量管理规范的应用

药房质量管理规范主要包括四个方面，即：

- 提高健康水平、防治疾病和实现健康目标；
- 供应和应用药物，以及提供和应用药物治疗或其他治疗项目（这些工作的开展可在药房，也可能在某一机构或是家庭保健病房）；
- 自我保健，包括适当的建议、药物供应或提供其他解除症状的方法使之自我治疗；
- 对方剂和药物应用的影响。

除此之外，药房质量管理规范还包括：

- 与其他卫生行业机构一道促进群体水平健康活动，包括最大限度地降低药物滥用和误用；
- 提高与医疗保健有关的药品和其他产品的职业评价；
- 药物和卫生保健评价信息的宣传；
- 有关药物临床试验各个阶段的情况。

药房质量管理规范标准的制订

对于上述四项中每一项药房质量管理规范的内容，应该建立有关过程和设施的国家标准，在专业成员之间应该提高这些标准。

促进健康和预防疾病

以下内容需要有国家标准：

- 不被他人窃听的秘密谈话的设施；
- 有关健康问题一般建议的提供；
- 扼要地说，全体人员在具体事务中应保证协调发展和建议的一致性；
- 诊断测试中所需设备和建议的质量保证。

处方药品和其他保健品的供应和应用

工作：处方的接受和信息完整性的证实

以下内容需要有国家标准：

- 设施；
- 程序；
- 全体人员。

工作：药剂师对处方的评价

这项工作包括治疗方面（药物和药理学）、个人、社会、法律和经济方面适当的考虑。

以下内容需要有国家标准：

- 资料来源；
- 工作人员的专业能力；
- 用药记录。

工作：处方条款的组合

以下内容需要有国家标准：

- 药品及其他产品供应的来源；药品生产者；
- 储藏；
- 供应到病人时的情况；
- 有关人员；
- 所需要的设备；
- 所需要的交通工具和工作场所；
- 临时性制剂的制备和质量保证；
- 过期药品和药物废品的处理。

工作：建议要保证病人或被服务者接受并充分了解从治疗中最大获利的书面或口头资料

以下内容需要有国家标准：

- 不被他人窃听的秘密谈话的设施；
- 信息来源；
- 应遵守的程序和这些程序的备案；
- 有关人员的专业能力。

工作：处方药物治疗效果的随访

以下内容需要有国家标准：

- 对每个或每组病人治疗进展和结果进行定期、系统评价所遵循的程序；
- 必要的监测设备和设施；
- 监测设施的质量保证。

工作：职业活动的备案

以下内容需要有国家标准：

- 以包含全部信息的方式记录职业活动和有关资料；
- 职业活动和质量保证的自我评价程序。

自我保健

以下内容需要有国家标准：

- 不被他人窃听的秘密谈话的设施；
- 有关成员的合法资格；
- 正确评价方法（即发现谁有健康问题，症状如何，病史长短，采取了何种措施，已服用了哪种药物）；
- 所推荐药物的有效性和安全性；
- 临床医师治疗时机和随访方法。

对开写处方和药物应用所施加的影响

以下内容需要有国家标准：

- 提供给药剂师的处方资料的质量；
- 配方药物的制备；
- 就个别处方与内科医师的联系；
- 在医疗活动和药物治疗中药物应用资料的评价；
- 促销资料的评价；
- 正式网络之内对评价信息的宣传；
- 健康专业知识的教育计划；
- 适用于药剂师的参考资料；
- 有关病人个人资料的保密性；
- 不良反应、用药错误、产品质量缺陷和假药检测的报告。

备案与研究

药剂师有职业责任对实践经验和活动进行文件存档，并进行和/或

参与药房管理研究和治疗研究。

实现药房质量管理规范

药房质量管理规范的具体标准只能在国家药物管理机构所规定的框架内制订。

这些方针是为满足病人和消费者的利益而建议的。各个国家的药物管理机构都有责任推动该方案发展。要实现条款中所规定的药房质量管理规范的具体标准，每个国家可能都需要相当长的时间和付出较大的努力。作为从事卫生工作的药剂师们要有责任立即开始此项工作。

参考文献

1. *The role of the pharmacist in the health care system. Report of a WHO consultative group, New Delhi, India, 13–16 December 1988 and Report of a WHO Meeting, Tokyo, Japan, 31 August – 3 September 1993.* Geneva, World Health Organization, 1994 (unpublished document WHO/PHARM/94.569; available on request from Division of Drug Management and Policies, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
2. *FIP Guidelines for drug procurement.* The Hague, International Pharmaceutical Federation, 1992.

附录 8 国家药品管理立法：小国家药品管理机构 的指导原则

引言	84
国家立法草案：考虑要点	86
界定医疗产品销售授权程序的范围	91
药品管理立法方案的范例	93
概述	93
方案的潜在价值	95
典型法律条文和评注	96
A 部分 行政机关	96
B 部分 临时注册 /销售许可证和药品清单	98
C 部分 产品检查与颁发产品证书 /销售许可证	99
D 部分 要求授权 /颁发执照的其他活动	101
E 部分 一般条款	102
F 部分 诠释	105
参考文献	105
附件 1 药学人员注册的临时立法方案	107
附件 2 世界卫生组织为支持药品管理机构而确立的方针、文件 和其他管理设施	110

引言

无论发达国家还是发展中国家的药品管理，都需要与其资源相适应。所有国家都有责任保证包括生物制剂在内的药品的质量、安全性和有效性。

为了保证药品的质量，药品生产以及随后药品的处理（包括在国内市场的销售和国际贸易）必须在限定的情况下进行，并与处方标准相一致。药品不能与其他大多数消费品同等对待，其立法与管理控制必须反映出应用这些产品时的特点。

对资源有限的国家提供帮助，早已成为 WHO 重要的工作内容。受 1985 年在内罗毕举行的药物合理应用大会的启发，WHO 着手制定两个

关键文件，即《发展中国家药物政策的指导原则》⁽¹⁾，在该文件中药品立法和管理得到承认并被认为是药物政策的第一要素，并且“小国家药品管理机构的指导原则”于1990年出版⁽²⁾，并由世界卫生组织大会（WHA47.17决议）在1994年颁布。从此，许多国家开始从事与该方针一致的药品管理活动，但有些国家仍需要发展和/或更新其基本药品立法以支持药物的管理。如下所述⁽²⁾：

需要引进药物管理综合法律条例的小国，可根据不同的国家体制确定自身的需要。发展中国家建立药物监控所遇到的问题更多是来自于对别处成功条款的修改，另外就是在采用条款的国家阻止其有效贯彻的复杂性。最重要的就是立法和执法活动与可用的人力物力资源相协调，以及抓住每一次机会以获取和利用其他国家管理局提供的信息。

国家在生产、销售或出口药品和其他卫生保健品时，在许多国家一直受到法律条文的调控，这些条文与当前的迫切需要或可利用的人力物力资源不相协调，或是数年期间建立的相互独立的条款。即使在没有关于药品专门法律的地方，也肯定有一般性的应用于卫生保健品的法律条文。因此，制定新的法律时，对已有的条款必须进行仔细推敲，必须向感兴趣的团体，特别是与药品生产、进口、分发和供应直接相关的人员广泛征求意见。

作为药品立法及其说明的一个例子，目前方针是针对那些想要修订或推敲法律条文以进行药品管理的管理者以及立法草案提出者和评论者。这些方针的初稿，在一次有关小国药物管理机构药品管理立法的非正式咨询之后，于1993年在日内瓦举行的会议上制定的。草案的内容随后返给了WHO专家小组的咨询机构成员，并且通过WHO信息官员返给了WHO的成员国以及相关的非官方机构，特别是代表着药学界的两个非官方组织即国际药物联盟（FIP）和联邦药物协会（CPA）进行了咨询和评注。后来，于1996年在日内瓦举行非正式咨询时，在参照收到的各项评论之后，将条文进行了修订并最终确定下来。人们可能注意到内容的第四部分是举例，尽管该例的总体内容有相关性，但文化和法律背景不同的各个国家可采取不同的措施（见附件1，药学人员注册的临时立法方案）。

这些方针的目的不在于成为各国立法的教条，而是作为各取所需的源文件。这些资料对许多仍处于建立药物管理和立法体系的国家将具有直接的价值，同时其他国家也将从该指导方针的总体框架中获益。必须强调管理机构对于有效运转的系统 and 程序的改变始终应当采取慎重态度。

国家立法草案：考虑要点

这些准则基于 WHO 出版的“小国家药物管理机构的指导原则”⁽²⁾而制定，并成为这些原则的补充。其目的在于协助政府制定法律和章程，以规范和控制有关公众健康药品的国家市场。他们规定了管理系统的行政框架，以保证许可（授权）药品的质量、安全性和效能，以及授权从市场撤除的不安全和/或非法药品。

建议认为，只有在特定情况下，小国管理机构才能在销售许可证的管理评价期间，对某一新药的毒理学、药理学及临床特性（例如，一新化学物质）进行全面评价。根据“WHO 对国际商贸活动中的药品质量认证方案”⁽³⁾所提供的资料，在多数情况下，决议将受新药发现国产品管理状况所左右。但是，这种认可有赖于出口国家的药物管理机构的标准及权限和进口国家的药品管理局的了解和接受程度。

目标

1. 药品管理立法的目的是通过建立国家药物管理机构而提供药品管理的框架。

2. 药物管理机构的基本任务是建立一个管理和强制体系，以确保受药品管理局控制的所有医疗产品都符合药物的质量、安全性与效能的认可标准；药品的推销和贸易应与被批准的产品有关资料相一致；药物应用合理；涉及到生产、储存、分发、销售、供应和配制这些产品的所有人员、房屋和实践活动都遵守规定，以保证产品的标准一直到使用/消费的时候都能符合要求。

3. 药品管理机构的目标有效实施的必要条件：

(a) 有一个委托系统发放执照/授权给：

(i) 所有药品，无论是国产的还是进口的；

(ii) 所有当地生产者、进口和出口代理商以及销售商；

(iii) 当地用于药品生产、储存和销售的房屋及设施。

(b) 药品生产和销售的所有阶段都由合格的专业人员进行监督；

(c) 执照/许可证发放系统以质量控制实验室设备检查系统作为有效补充；

(d) 法规是强制性的。

4. 除了发放执照/授权，药品法必须明确药品管理当局的职权范围、权力和功能、强制性执行权以及包括对药品管理机构的决定作出上诉或不同反应的权力。

立法的内涵及外延^①

5. “药品”一词的内涵，必须定义为包括下列所有内容：用于动物或人类的药物、生物制品（疫苗、血液制品、其他生物制剂）和草药，还包括以成包形式销售的传统药物（但不是传统开业医师的采集品）和许多国家以治疗为目的的“药物食品”、“营养品”和“化妆品”。药物管理机构还必须决定准备从销售许可范围内免除的有关产品的范围，如诊断用品、医疗设备、化妆品、保健食品和食品添加剂。法律必须说明是包括还是排除有关产品。对于不明确的事例，留待管理机构决定某种物质或制剂是否为药品。

6. 立法必须适用于所有从事或关系到药品的生产、促销、采办、分发、销售和供应的机构和个人，包括在国立和私立部门的工作人员。

药品管理局职权范围

7. 药物管理机构的职权范围、功能、责任、权力和组成等，必须在立法中阐明。机构的结构、名称和体制都要事先决定。在某些人力资源极端受限的国家中，可能有必要有一人在该职位行使职责。特别重要的是，指派咨询机构，并且规定必须得到其咨询意见的细节。

8. 机构的职权范围需要以确立其在下列功能中的责任的方式在法律中明确规定：

- (a) 要求所有生产、进口（包括赠送品）或由本国出口的药品与既定的质量、安全性、效能的标准相一致，并且涉及制造、推销、采办、储存、分发和销售这些产品的人员、房屋和实践活动都要遵守规定的从业准则和其他要求；
- (b) 要求药品在到达最终用户的全过程中，与上述药品标准始终相一致；
- (c) 要求药品在进口、生产、出口、贮藏、销售、分发及其他处理时，均由正式的授权人员完成；
- (d) 无论国产还是进口品，也无论是预定投放本国市场还是供出口品，在进行适当的评价后，应给予或拒绝执照/授权；
- (e) 对所有本国制药厂、进口代理机构、批发商、销售人员、诊所、医院病房、零售药店和其他药品出售部门进行检查和发放

^① 本条文中应用了“法律”和“立法”。在制定法律条款时，应当注意某些管理事宜将在主要法规中详细说明（权力授予或主要法律、法案、法令），而其他事务将被定位于辅助性法律条文，如条例、法规细则、规章制度及诸如此类。

执照/授权；

- (f) 对投放进入销售链的药物成品进行取样和化验，以保证其合乎认可的标准；
- (g) 监测并检查法律的实施；
- (h) 保证广告和销售符合药品管理局批准的产品信息。

药品管理局的结构

9. 为了有效地履行职责，药品管理局须在行政和法律范围内行使功能，保证其行动的独立性和进入有效的交流渠道。应制定程序，形成任命机构成员和职员机制，确定其职责范围和任职时间。立法条款需要通过行政程序补充与完善，以保护管理机构的独立性、完整性、有效性和公正性。例如，行政管理和规章制度必须阐明成员和员工不应卷入易产生利益冲突的任何活动。为了维护管理机构的独立性，药品管理应当在行政和业务上与采办和销售活动分开。

10. 管理机构必须独立、公正地行使其权力，合法与真诚的活动和决定必须通过对工作人员（为当局工作的员工和其他人员）授予相关权力/豁免而得到保护。反之，须有条款能使受涉及的团体按照国家法律得到豁免或补救，法律必须含有关于敏感商业资料秘密性的条款。

11. 服务的条件、报酬和工作安排必须是这样：既得利益不能对当局工作的员工或其他人员产生任何不良影响。

被管理的产品、人员、设备和实际工作

12. 管理控制必须延伸到所有国内市场和准备出口的药品。由于大多数发展中国家主要依赖进口来满足其药品需求，因此不仅进口药品本身，而且在这些药品的推销、进口、贮藏、分发和销售过程中都受到法律的调控，这一点是很重要的。具有国内生产能力的国家，需要保证其管理对进口的或从当地获取的原料质量提供保护，其措施可通过发给许可证或作为优良生产管理规范（GMP）的一部分来完成。

成形产品许可证/执照的发放和过渡条款

13. 在没有药品管理综合体制的国家，必须为下述情况制定立法条款：

- 所有在发证机构指定日期后提出进入市场的产品给予许可证/执照；
- 为保证在指定日期前上市产品能够在管理系统监督下继续销售，采取一些过渡性安排；

- 在过渡条款范围内对授权的产品进行随后检查和全面登记；
- 发放许可证过期后，产品许可证/执照的换发。

产品执照/销售许可证的发放

14. 立法必须制订法律总体框架，在其调控下，销售药品的申请提交药品管理局，然后进入评估申请的程序，以及给予或拒绝给予销售许可证。评价必须基于规定的安全性、质量和效能的标准。立法必须承担向申请人提供评价所需信息和资料的义务。

15. 法律应当制定规则，以决定发放执照/许可证的数量和更换费用。

过渡性安排

16. 在“小国药品管理机构的指导原则”⁽²⁾中所提出的程序，对于在指定日期前上市的所有药品，都草拟了清单。这些产品在有正式许可证/执照之前处于“临时性许可证/执照”状态。依据对流通中药品所确定的执行和信息有效性的日期，可按照下述情况设立清单：

- 在指定日期后想要继续生产、推销、进口、分发和销售药品的生产商、进口商和销售商，必须在指定日期前向管理局提交该产品的详细说明和资料。
- 从可利用的信息（价目表、出版物等）和公司自愿提供的资料中，在一个比较“非正式”的基础上汇编清单。

上述两种情况，应通过适合于进入计算机数据库的方式收集信息。例如 WHO 开发的药物计算机登记系统（见附件 2）。

临时性授权/许可产品的检查

17. 法律应当对临时性授权/许可产品的检查和评价以及对处于产品授权程序的新产品的完整注册，建立一个运行框架。评审的时间表应由行政管理程序而定，因为这些评估进行的快慢取决于可利用的人力物力资源。临时授权/许可产品评审的优先与否通常应由治疗学分类来决定，以及依赖于国家药品政策或国家卫生框架/政策范围内所确定的与健康有关的优先权。

18. 立法中应当体现出对指定日期前市场销售药品的再注册要求提交申请的法律命令，但申请的格式和内容也最好在管理方针中有论述，允许有较大的灵活性。

药品生产商、进口商、出口商、批发商和零售商的授权/许可证发放

19. 从事制造、促销、进口、出口、批发、销售或供应的组织或临时注册或许可药品，必须满足就设备、人员和实践活动所开列的标准或要求，目的是要保证直到应用/消费的时候产品的质量合格。这些标准和要求必须在法律条款中作出具体说明。除了 WHO 控制团体的许多决议外，在 WHO 主持下制定的好多条文也提供了详细阐述这些标准和要求的指导（见附件 2）。

实施

20. 药物管理机构的行政权力，必须通过一批有效的、经过适当培养和训练的检查人员来完成，以监督遵守法律。要达此目的，与其他政府机构中的有关执法部门建立工作上的广泛联系是非常必要的。在某些国家中，把这项工作列入执法部门的日常工作也是必要的，在这种情况下，法律必须包含对这些部门适当赋予权力的条款，以行使对法律控制性药品的法定权力。

21. 必须有条款要求生产商收回和销毁市场上的所有不安全、有缺陷和标签不合格的医疗产品，如果发现生产设备和操作不符合标准，应中止生产，并停止不道德的促销活动。

22. 近年来，在国内和国际市场上，出现的假药和其他违法产品，给管理部门和检查人员带来额外的工作难度。有必要加强药品管理机构、许可证持有者、海关官员及执法部门之间的合作，以及需要所有涉及生产、分发和销售人员的更大警惕性。现在应当考虑增加法律条款，方便国内和国际有关团体之间的情报及时、有效地交换，从而打击非法贸易。

处罚

23. 法律必须提供具体处罚范围和其他措施，以阻止违犯法律事件。同时立法条款也应赋予对药品管理机构的决定进行申诉及作出其他反应措施的权力。

监督和评价

24. 含有上述条款的法律条文是重要管理体系的基础，因此，含有监督和检查体系运作条款的法律条文是适合的。因而药品管理局就法律的执行情况定期准备全面的专题报告应当作为其任务之一。这些报告应着重陈述体制的缺陷、弱点并提出补救措施。在立法大会之前就应对这

样的工作报告列入法律条款保证其受到足够重视。

界定医疗产品销售授权程序的范围

这一部分是 WHO 出版的“小国药物管理机构的指导原则”⁽²⁾ 的补充。

限定和控制医疗产品国内市场的法律和规则的制定在其他地方进行了讨论。这部分讨论授权/许可系统的运用范围，特别是关于成品药物的授权范围。

每个国家药物管理体系的基本任务是确保医疗产品的安全、质量和效能。为管理和司法起见，在国家药物立法中必须对药品有确切的定义。这种定义通常反映该产品的用途，例如“医疗目的”。

另外，用药目的必须明确定义，这种定义指的是治疗和预防疾病。但为了包括诸如避孕和麻醉这些药品，含义通常在比较任意的意义上扩展到包括疾病或生理状况的诊断以及生理功能改变的药物。

对医疗产品安全、有效的使用，不仅取决于药物固有的生物学活性，而且依赖于负责供应、销售、处方或使用药物人的判断、知识面和素质，同时也取决于国家管理机构对该药的评价。对涉及成瘾和促精神性的药物，必须按照国际公约进行分类管理。此外，每一种医疗产品应当按照下列进行分类：

- (a) 仅适用于授权的医师、牙医和外科兽医处方的药物——处方专卖药；或
- (b) 适用于注册药房药剂师监督之下使用的药物——药房专卖药；或
- (c) 可以从零售商得到、不受药剂师监督的药物。

国家药物管理机构职责范围是针对药品分发、销售、供应和促销的管理，而不是行医活动的管理。然而药物管理机构作出的决定必然会影晌处方行为并可促进合理用药。

对临时性的配制和按照具有合法资格从业人员（药剂师、内科医生、兽医师和其他医疗系统指定的从业人员）指定进行的小规模生产，在药物立法中也应享有授权/许可证条款的豁免权，还应当包括维护质量和限制数量。许多药物法案中包括管理非注册从业人员被允许合法使用的药品范围的特殊条款。许多国家对草药和特殊顺势疗法药品已制定了这样一些条款。

每一个管理机构都面临着怎样确定一些特殊“边界性”的产品是否属于药物法意义内的药品这样的难题。这些产品的例子如营养剂、食品

添加剂、药皂和香波及生产者声称具有某种治疗作用的其他有关制剂。在药物立法草案中应保留足够的灵活性，以便对遇到的产品进行具体分类或明确地从注册要求中予以排除。

行政合作

现有的管理工作安排将会强烈地影响确定销售许可的范围。对于兽医或传统性行医的部门，我们可能只是在管理上监督服务而没有对特殊行业内使用的药品行使管理控制，认识到这一点是特别重要的。对这些相关产品或部门考虑扩大管理行动的决定前，需要部门间的咨询和协调，以确定立法条款需要改变，为的是规定产品应受法律控制，提议管辖范围的参数、必需的管理权力以及相关的责任。行使控制的技巧必须经过讨论和建立在相互意见一致的基础上。责任界限必须明确和有一个有效的交流渠道。必须经常地对部、处、代理和机构的管理和技术能力进行检查；可能发生的重复或利益冲突必须尽快地予以澄清。

几种立法和管理策略的存在，将保证有关团体之间更紧密而有成效的合作。应当制定条款，例如，管理部门在采取行动前应征求这些团体的意见。管理部门自身这些利益的体现是另外一个可能的选择。管理部门甚至可以成立一个下属委员会（例如，关于医疗设备的下属委员会），托管评估特殊类型产品，以采取管理行动。

资料的可用性

对某些药物产品的评价，特别是一些传统医学用品，往往只有一些有限的可用资料。因而当我们评价这些产品时，应当更加小心。向管理部门提供药物质量、安全性、效能及其在其他国家注册情况的所需资料，是申请人义不容辞的责任。然而，管理机构可能需要其他国家的配方或可利用的类似产品的额外情报。由于需要进入已公布的资料源受制于现行保密性规则，管理当局也可请求愿意共享可利用资料的其他国家药物管理机构的合作。WHO 通过其信息人员和资料库，在提供信息方面也发挥着重要的协调作用。

WHO 在国际商业活动中推行药品质量认证方案的修订稿，涵盖了人类和食用动物应用的药品。截止到目前的经历提示，其扩展到覆盖一组兽医用药，推进了管理当局的工作。认证方案为基础的合格程序，也同样适用于与健康有关的所有产品。通过立法，由现行方案提供证书的概念，能够延伸到覆盖所有的或选择性的健康产品。

技术能力

从药物产品所涉及工作的技术性质角度看，药物管理部门应聘用合格的科技人员。另外，管理机构应当能够征召一些对这些产品具有专门知识的专业技术人员的协助。通过与其他机构的联系，可以获得对需要更细致专门知识的技术性难题的指导。为实现销售授权起见，立法可为在某一指定国家具有销售许可证的药品提供鉴别。

在一个越来越相互依存的世界，相互支持和合作，将为建立确保尽可能多的有关健康产品质量、安全性和效能的体系提供基础。

药品管理立法方案的范例

概述

范例立法方案的构成基于某种假定，绝大多数小的发展中国家仅有很少合格的卫生专业人员，因而不得不对每个可用官员委以种种职能和责任。这种情形与发达国家形成了鲜明对照，甚至与一些具有足够卫生人力资源的发展中国家情况也不同，这些国家总是有一组官员（常常在一个受到顾问和委员会支持的层次结构内运转）对不同健康保健品或具有健康意义的产品委以管理责任，如药物、食物、设备、草药、化妆品、杀虫剂、化学试剂和成瘾品，等等。

在管理界，习惯于通过机构性机制，如研究会、委员会或委托机构，由一些专业人员组成的委员会来工作。在许多没有任何管理体系的国家，新建管理机制的成员通常不得不几乎日复一日地工作，直到大多数初步工作完成为止。在只有很少合格专业人员参与卫生部门甚至医院里所有职能的情况下，对于一个小的发展中国家来讲，要保证这样一个研究会或委员会达到法定人数将是十分困难的。即使成立了这样的委员会，也就只有1~2位工作人员必须承担大部分日常工作。

立法方案就是要设想建立一个药物管理机构和药品委员会，后一种机制特别适合于那些能够委任足够人员在委员会工作的国家。在这种情况下，可以制定条款为委员会任命一名秘书。方案只适用于药物产品（此后指药品或产品）。然而如有要求，也可灵活地扩大到覆盖其他的与健康有关的产品。这个方案可能很适用于一些国家在几乎不增加条款和管辖权的情况下，希望将相同（或类似）的控制制度扩大到其他产品，如设备、草药、食物和化妆品。

药物管理部门或委员会，将是负责日常贯彻执行法律的机构。立法

方案也为成立一个小的顾问委员会作准备，以对总体和具体的政策以及其他有关问题提供指导。委员会及顾问委员会的性质及组成基本上依赖本国可得到的并且能够动员参与该项工作的专家。基于此，委员会的大小、组成和其他细节，方案本身没有详细说明，但将在规则中进一步阐述。

由立法方案规定的控制体系，形成一个国家可利用药物产品的“清单”。在法律启动之后短时间内，除非有可利用产品信息（即进口和/或制造的），否则管理不可能实现。

对药物产品管理的第一步是必须编纂清单。按照法律，可能要求生产商和进口商按照特定的日期（指定日期）或在其以前将有关市场上摆放的产品信息传送给药品管理机构，指定的日期可在官方出版的公报中公布，通知单对产品来说将具有临时性许可/注册效力。被通知的产品将列入清单，予以发表以备公众监督。在指定日期后，没有提交信息和没有临时性授权/注册情形的药品，没有药品管理机构或委员会的书面允许，将不能进口或生产。

列入清单的临时性授权/注册的药品，将易于进入快速筛选过程，主要是保证将不符合质量、安全性和效能标准的产品去除。将按照确定的优先权安排对临时性授权/注册的药品进行最后的评价。

新产品（即没有临时性授权/注册）仅在事先获得药物管理部门和委员会书面同意后才可进行进口和生产。在指定日期后受理进口和生产申请的产品，在获得授权/注册之前将进行技术性评价。

一方面所提出立法方案主要是对正在进口和生产的药品，或打算进口和生产的药品实行控制，同时方案也规定了对出口产品的控制。

运用计算机、现代信息技术将大大方便对信息和条目的记录、更新和提取（见附件 2）。在不久的将来，有可能获得由选中的管理机构和由有关的国际组织如 WHO 提供的管理信息。

当管理决定影响到生产、进出口或销售团体时，立法方案也为他们提供了就药品管理局或委员会的任何决定向部长或其他任何一个行政部门申诉的权益。部长和其他部门可根据案例事实作出同意、更改或撤消药品管理局或委员会决定的意见，或退给管理局或委员会重新考虑。向部长和其他管理部门的申诉权，是一种行政安全性措施，尽管受害者根据国家的总法始终具有向法院起诉的权力。当部长或其他机构的决定受到诘难时，援引可用的法律原则，部长或该机构可以根据正确的政策、科学知识、案例的特殊事实作出公正的判断。法院一般不参与需由必要科技经验和技术的人所断定的技术性决定。

取得立法方案成功的关键问题是最大限度地利用（通过 WHO 在国

际商贸活动中推行药品质量认证方案)通过药物管理部门可得到的各个药物产品有关的管理信息。由 WHO 分发的管理信息在这里也有价值(见附件 2)。

除管理药物产品外,立法方案也可管理(通过许可证/执照系统)那些生产、进口、出口、储存、配制或销售药品的商家。方案提供了一些规定,指明了谁可有资格取得许可证/执照以及申请这种许可证/执照的程序。

法案只包含了提供药物或药品管理的一种法律所必须包含的最低限度的或基本的条款。在修订本法以适应各种需要和形势时,可能必须增加另外的条款。方案条款将增加那些在其他关于卫生从业人员(如行医者和药剂师)的法律中早已含有的内容(见附件 1)。

由于宪法和行政法律原则不同,一些国家的法律和规则不一定适用于国家和公共部门,除非对相反的情形有专门的条款。即使确实适用,有时候也不像在私人部门或一般公众那样遵守。该法律方案是要使国家或公共部门严格遵守达到私人部门或一般公众相同的程度。对国家、公共部门、代表国家或公共部门的采办或生产的药品免除管理和控制制度是没有科学依据的。

方案的潜在价值

构建立法方案的基础对人力和其他资源有限的小国家的药物管理机构特别具有价值,原因很多:

- 方案要求要编纂市场上药物产品清单,重点放在提供关于进口、生产和出口的必要信息上。在指定日期后,没有提交必要文件的药品在未得到药品管理局或委员会书面允许的情况下,不能进口、生产和出口,这样就有利于对药品实行市场监督。
- 清单可用带有专门为此定做的软件程序的小型办公电脑进行编辑。
- 在指定日期后,药品管理局或委员会可以决定对个别药品或一类产品采取何种类型的管理行动。请记住国家的药物政策和卫生保健需要以及其他国家对该产品所制定规则的特点,这些国家拥有适宜的综合评价和管理药品体系。在指定日期或指定日期前对已提供信息的药品,该方案规定了一个临时性授权/注册体系,以及该方案提供了在指定日期后提出要进口、生产和出口的药品的许可证的发放体系。对于一些临时性授权/注册的产品,经评价后必须符合执照/销售许可证所规定的产品质量,如有质量问题,药物管理机构或委员会可能不得不作出决

定而从市场上将其撤除。这样一个评价过程具有不同的状况，因为没有经过培训的人员或适当装备的实验室的小国家药品管理局，会发现难于按照有些国家相同的程序来进行药物的评价和注册。在有些发达国家已经发展了几十年，能够依赖合格的人员进行药品评价。

- 方案具有一定的灵活性，可以允许一些临时授权/注册的药物在市场上销售，直到作出决定禁止或限制，这样可以预防突然和人为的缺货。这种措施更适用于那些除授权、注册或许可以外而尚未有药品销售的地方，这是由于人员有限，不能加快对药物的评价所致。在这个方案下，药物市场将通过导致产品注册或取消临时注册状况的评价而逐渐地获得有序管理。正如在“小国药物管理机构的指导原则”⁽²⁾的第2.2节名为“临时性注册药品筛选”中所描述的那样，初筛过程必须要加快，以保证在复核其成分和适应证的基础上，对判明不符合安全性、质量和效能资格标准的产品予以撤除。这必须按照优先权顺序对所有临时性授权/注册产品分阶段地界定性评估。
- 除了对个别或几组药品进行筛选外，立法方案也规定了一般性质的管理活动。通过规则或命令的形式，可以制定条款，以适应药品生产管理规范、WHO在国际商贸活动中推行药品质量论证方案的运用以及规范药物的国际非专利权名称（INNs）、标签和做广告的要求，等等。

典型法律条文和评注

A 部分 行政机关

1. 要成立一个由药剂师、内科医生和其他人员组成的药品管理局。

为了有效地履行法定功能和行使法定权力，药品管理局的办事机构在官方结构上应符合高度公开性以及由合格的专业人员充当职员。这不仅包括提供具有吸引力的雇佣条款和薪水结构，而且得以进入与当局人员有效且快速的交流渠道，同时始终保持职责的独立性。在理想状况下，作为药品管理局官员（或委员会秘书）应当不再涉及药物采办责任；但因人手紧张而不得不这样做的地方，必须采取各种预防措施以确保药物管理和药物采办两种职责保持明确的界限并分开。

在委任药品管理局官员（或委员会成员）以及顾问委员会委员时，必须解决的一个问题是利益冲突。重要的是确保在没有担忧或恩惠的状态下，履行管理责任。

与药品管理和采办有关，还必须强调这些产品被看成一种特殊种类；适当的管理规则，包括投标或进口程序，必须保证管理及采办职责委托人的独立性。

2. 药品管理机构的功能，除其他之外主要应是：

- (a) 要求所有该国制造、进口或从该国出口的药品在质量、安全性和功效方面与处方标准相一致，而全体受聘来制造、推销、采办、库存、发放和销售产品的人员、生产经营场所及从业人员都遵守既定的行业道德标准和其他要求；
- (b) 要求医药产品的标准直至到最终使用者始终一致；
- (c) 要求医药产品在进口、制造、出口、储存、销售、发放或其他处理完全由授权人员来完成；
- (d) 经适当的评估后，无论当地制造或是进口，还是预定国内市场销售或者供出口的药品都要给予授权许可证/执照；
- (e) 对一些继续使用可能对公众健康有害的药品应取消许可证/注册或从市场撤除；
- (f) 保存临时认证/注册的医药产品存货清单；
- (g) 发布临时认证/注册的医药产品清单及作为公共信息随时公布市场认证产品目录；
- (h) 保证市场认证的医药产品的材料汇编由申请人保持在最新状态并反映由此作出的更改或变化；
- (i) 对所有制造的场所、进口代理商、批发商、分发者、医院配药处、药房及零售批发商店进行检查并发给执照/认证；
- (j) 抽样、分析并测试投放到销售各环节的成品药物，确保其与标签说明书相一致；
- (k) 监控市场上非法/假药的出现；
- (l) 确保药品的推销和交易与药品管理部门许可的产品信息相一致；
- (m) 允许使用未经认证/注册的药品做临床试验或特许使用，并规范药品的临床试验；
- (n) 向卫生行业普及药品的信息以便促进使其合理使用；
- (o) 收取认证/注册申请及再申请费用；
- (p) 监控与检查法规的执行情况；
- (q) 向部长提出有关监控及药品的认证/注册方面的建议；
- (r) 为跟上时代发展，对规章制度作必要的补充。

本部分列举了一些药品管理机构比较重要的功能，其他功能可收入本目录中。

3. 药品管理机构应委任其他官员来协助其（或委员会）在本范围内履行职责和行使权力，称之为“授权官员”。

为了实现监督、指导和监控的目的，药品管理机构（或委员会）将需要其他官员的协助。所需官员的数量和类型主要取决于药品工业的规模。然而贯彻执行本法所需的人力要在卫生资源计划过程中加以适当考虑。

4. 部长应与药品管理机关协商，任命一个医药产品委员会来就如何贯彻落实本法的技术方面或是关于具体药品的一般性问题向药品管理部门提出建议。

可以设想，委员会将就技术/科学和管理上的事务提供指导。由于国与国之间在可考虑任命到这种性质的委员会中的药理学专家、医药从业人员和药剂师方面存在着明显差别，所以，本法律方案并不致力于像组成、大小、法定人数、工作程序和其他方面的一些问题。委员会成员应避免利益冲突，这些事情应根据本法颁布的法规加以约束。药品管理机关代表当然应是委员，最好这位官员同时也任委员会秘书。

B 部分 临时注册/销售许可证和药品清单

5.1 药品管理机关在公报上（发布各种文体或通过其他通告方式）要求药品制造商、进口商、出口商尤其要注意药品管理机关有关药品的详细条文，特别是制造商、进口商、出口商在公布日期后（生效之日参照指定的日期）要继续制造、进口、出口或销售药品。

5.2 在公布生效之日或之前收到药品管理机关通告的药品应列入临时认证/注册药品清单（生效日参照清单），直至获得产品证书/销售许可证或被药品管理机关（委员会）认定，否则不许制造、进口、出口或销售，这类产品应有临时认证/注册的药品身份。

5.3 自指定的日期后，除非已经获得本法第 6 部分范围的授权/执照产品，未经药品管理机关事先书面批准，任何人不得进口、制造出口或销售任何一种清单上未列的药品。

5.4 清单的格式可按规则排列，应当方便此时此地的检查，就像药品管理机关在公报上或另外多种报纸上所公布的命令中详列的那样，可以在规则中详细列出。

5.5 清单应根据以下相应作修订，当其中列出的临时认证/注册产品符合 6.1 部分条文而获得产品认证/注册时，或符合 6.3 条文而获得药品管理机关命令，从命令发布之日起，不准制造、进口、出口和销售任何这种临时认证/注册的药品。

本章节为从一特定的日期起正在制造、进口、出口和销售的药品以

及此后（指定的日期）将继续制造、进口、出口或销售的药品提供了一个临时授权/注册的体系。

在指定日期或之前被通报的药品将被列入临时认证/注册的药品清单。该计划针对本清单和某种注册，后者为已获得产品执照/销售许可证的药品而设。检查临时认证/注册产品的程序以及重新申请其他药品包含在第6节内容中。

对于临时认证/注册的药品，药品管理机关可决定或者给予产品证书/销售许可证，或者逐步结束或禁止其制造、进口、销售或出口。不论哪种情况，产品都将从清单中删除。如一种产品执照/销售许可证获准，他将进入药品注册，那么将获得产品证书/销售许可（见第9部分）。

到某种时候（这将取决于检查进行的进程）清单将不复存在，这是因为所有临时认证/注册身份的产品都已被甄别，并且要么给予产品证书/销售许可证，要么从市场中清除。

第14部分讲述，除非有销售许可证或被认为是临时认证/注册过的，否则视制造、进口、出口和销售某一产品为违法。

对那些在市场中表现出令人满意的性能、符合规章的产品，将确立定期的更新过程。

C部分 产品检查与颁发产品证书/销售许可证

6.1 根据国家药品政策和国家的卫生事业需要，就产品的质量、安全性和有效性而论，药品管理机关应决定一种临时的认证/注册的产品，或某产品未列入清单但已经申请并获准在指定日期之后制造、进口、出口和销售，是否应给予产品证书/交易销售许可证。

6.2 药品管理机关可在任何时候召集任何制造商、进口商、出口商提供必要信息，以便能够使某一临时认证/注册的产品，或者指定日之后提出要制造、进口或出口的产品得到评价和评定。

6.3 药品管理机关可在任何时候经科学评估后决定某一认证/注册产品为不合格产品，不能授予产品证书/执照，并且该产品不能制造、进口、出口和销售，以及决定是否即时生效或从药品管理机关发布的命令中所列出的日期起生效。

6.4 一旦根据6.1或6.3发布的命令生效，清单应相应地修订以期与其他相关的产品吻合。

本节是关于药品检查中考虑在内的要素（那些临时认证/注册的或那些刚刚申请制造、进口、出口和销售的药品）以及在给予产品执照/销售许可证的过程中应遵循的程序。

7. 任何制造商、进口商、出口商，若没有正当理由，不能在协议规定的期限内或在由药品管理机构允许的延续期内提供这种细目，从通知制造商、进口商、出口商药品管理局所详列的日期起不应给予制造、进口、出口、销售的资格。

这部分讲述制造商、进口商、出口商不能提交被检查产品必要的细目与资料的情况处理。

8. 决定某一产品证书/销售许可证是否应获批准，药品管理机关应咨询药品顾问委员会、相关机构和卫生从业人员，并可考虑其他相关国家或国际组织的管理信息。

这部分介绍产品被检查时必须做的咨询过程。

药品管理机关可参与其他国家某一具体药品如何被管理。产品证书/销售许可证可隶属不同的相关条款及情况：

- 制造
- 进口
- 出口
- 交易
- 发放
- 处方
- 应用
- 商标
- 包装
- 标价
- 广告/推销或
- 销售情况

立法方案假定小国家的药品管理机关应最大可能应用公共领域内可获得的管理信息，这种信息可通过多种渠道获得，诸如世界卫生组织有关在国际商贸中推行药品质量认证方案（WHO 认证方案）以及有先进药品管理体系的国家机关、世界卫生组织、有关药品的商贸和非商贸期刊（如国家药典、药品概论、医药杂志）。

附件 2 介绍专门用于支持药品管理机关的各种期刊及服务机构。

9. 药品管理机关对已发放的交易证书的药品应维持注册，并使这种登记（或摘要）在按药品管理机关关于公报或多种报纸上发布的命令中所列出的地方和时间都是有效的，发布的命令也可以在规则中列出。

这部分介绍对那些已经获得产品证书/销售许可证的药品维持注册。当所有的临时认证/注册的产品都已被甄别时，这种注册将最终取代清单。

10. 根据本法制定的规章制度应对下列情况作具体说明：产品证书/交易销售许可证的条款、条件和有效期，临时承认/认证产品或未列入清单的产品，为获得产品证书/交易销售许可证而提供的注册形式、细目及其他要求，包括支付产品证书/销售许可证的申请费。

这部分讲述有关执照/认证书及注册事宜而制定的规章。现代科技的应用，如计算机设备进行汇编、搜集最新情报和清单与注册的打印。世界卫生组织已经开发一种电脑协助的药品注册标准软件包，能够适应于这类清单、注册，甚至签发执照/销售许可证（见附件2）。

11.1 如果出现或有理由怀疑不再履行许可证的条件，药品管理机关可收回或吊销药品进口、制造、销售或出口的销售许可证。

11.2 药品管理机关可改变销售许可证条款，只要保证这种改变不会给药品的安全性、质量或功效带来不利影响。

11.3 药品管理机关的命令可详细说明此命令如何生效，特别是关于从市场上取消产品及程序，如果有则通知卫生行业人员及公众。

11.4 申请执照/销售许可证持有者的人不应该违反药品注册材料汇编中所提出的细目，除非经药品管理机关认可。一种配方或其他有关医药的错误应立即向药品管理机关报告，报告给执照/销售许可证持有者的不良药物事件，应由执照持有者在接到最初报告后的三日之内送交药品管理机关。

这部分授权予管理机关，当公共卫生要求证明这种行动过程是正当的时候，让其采取快速行动，从市场上撤消某产品。

12.1 因药品管理机关颁布的命令而受到侵害的制造商、进口商、出口商可在命令发布之日起两周之内，以书面形式向部长/当局提出申诉。

12.2 一旦收到申诉，部长/当局可决定药品管理机关是否应当废除、中止、改变、修改、再确认或重新考虑已被提出申诉的命令。

这部分涉及在按照国家法律及司法体系采取行动以前的行动干预。首先，行动干预的条款是重要的，因为诉讼对所有涉及的团体都是费时的，花费高并且不方便。

D 部分 要求授权/颁发执照的其他活动

13.1 从公报上或任何官方出版物上发表的通告上提出的日期起或在其以后（规则中可能详细说明），经营制造、进口、出口、合成、储存、配制、销售、供应或发放药品的经营者须持有有效的许可证/执照，以便进行各项活动。

13.2 发证机关应维持药剂师注册制度，符合本节内容的药房注册

申请必须符合部长发布的规章制度。

13.3 许可证/执照申请人提供的授予许可证/执照所应具备的细目、资格及适应性、条款、要求和条件，在本许可证/执照许可的范围内，应在药品管理机关根据本法制定的规则中详细说明。

13.4 任何受药品管理机关决定侵害的人，可在药品管理机关的决定公布两周内向部长/当局申诉。

13.5 一旦收到申诉，部长/当局可决定药品管理机关应否直接解除、中止、改变、变更、再确认或重新考虑申诉人抗议的有关命令。

B和C部分涉及药品，而D部分讲述个人、公司、商行、医院门诊或诊所、药房等，需要执照/许可证来从事各种的活动。

有权利向部长/当局就药品管理机关的任何决定提出申诉。行政干预条款是最为重要的，而一般的诉讼对有关各方则是拖延、费用高和不方便的。

E 部分 一般条款

14. 除非一直在制造、进口、销售或出口的产品拥有 5.2 节内容中的临时授权/注册药品的情况，或符合第 6 部分条款已经获得产品证书/销售许可证，否则，依照本法，任何人在指定日期之后仍制造、进口、销售或出口某一产品视为违法。

本部分讲述在指定日期之后，某一产品既无临时认证/注册又无产品证书/销售许可证，而进行制造、进口、发放或出口的情形。

15. 本法第 13.1 节中详细列举的日期之后，如果任何人想从事本节提及的任何活动，除非这人持有药品管理机关许可的有效销售许可证/执照，抑或被合法授权从事该活动，否则应被视为违法。

这部分讲述从事本法第 13 条款提及的活动的人若无执照或合法权利（在另外一项法律中）的情况。

16.1 任何人不得制造、进口、出口、配制、储存、销售、推销或发放以下药品：

- (a) 不适合用于人或动物的；
- (b) 掺入低劣杂质的；
- (c) 含有任何天然或加入有毒物质，对人体健康有损害的；
- (d) 已制造、配制、保存、包装或储存待售的卫生不合格和/或不利健康的情况；或者
- (e) 以虚假、误导、欺骗或类似方式标签、包装或推销，就其来源、性质、价值、质量、成分、效验、优点或安全性造成错误印象的。

16.2 任何人不得制造、进口、出口、发放、销售、供应或使用任何假冒原料。

16.3 任何人在生产药品时不得用任何假冒原材料或未采取合理措施确保不是假冒或质量可疑的原材料。

16.4 任何制造商、进口商、出口商、销售商、药剂师、卫生从业人员、卫生工作者或其他人员不得为酬金或通过样品或礼物的方式制造、进口、出口、合成、配制、推销、销售、供应、获取、摆放、发放或分配任何假冒或已知或怀疑为假冒的药品。

本部分总的特征旨在确保只有符合标准的药品才能进入市场。

执行本条款有一个潜在的问题就是弱小发展中国家缺少药品检测或验证的质量监控设备。但是通过与具有良好质量监督设备的邻近国家合作安排，也可能在那里得到产品检测。参加世界卫生组织关于在国际商贸活动中推行药品质量认证方案，也有机会查出质量缺陷。

17. 任何药品都有其标准，任何人不得标记、包装、销售、供应、发放或推销任何不符合该标准的药品，不得以这种方式使其可能误用所规定的药品标准。

必须在规章中详细列出适用标准。

18.1 药品管理机关或授权官员应有权察访、监督任何制造厂、加工单位、商店、货栈、办公室或任何用来制造、进口、出口、发放、储存、销售、供应、分配或应用药品或与其有关的场所，有权对任何药品或物质取样并检查记录或其他与药品有关的文件。

18.2 任何人不得拒绝药物管理机关或授权人员进入、检查或取样或调取文件。

18.3 督察人员可在任何合理时间拿出他或她的授权证书进入厂房：

(a) 为证实是否存在或已经有任何违法行为；

(b) 一般是为了合法地发挥他或她的作用。

18.4 督察可以：

(a) 从维护法律法规出发，检查厂房、任何物件及任何文件；

(b) 提取任何他或她有理由认为即将违法或已违法材料、物件或文件。

本部分提到的“场所”一词包括任何厂房、轮船、飞机或交通工具，不包括私人宅邸。

订一份行动计划将是有用的，有适当的核对清单与规则，以备授权官员例行检查。

19. 任何人违反或不能与本法条款相一致，或违反根据本法制定

的规章制度或政令将被认为是违法犯罪，并定罪，应罚款____至____元或监禁不超过____月/年，或罚款并监禁；至于连续违法，视继续违法的时间处以每天____元罚款。

最轻和最重的刑罚（监禁和/或罚款）须与时下本国其他法律总的处罚原则一并考虑后决定。

需要威慑刑罚时须仔细权衡，以免“过分行为”量刑过高，如使人蒙受强迫性牢狱之苦，会导致草率实施，长远看会产生反作用。另一方面，像医药类产品需要高精密制造及经营；任何故意或粗心大意地违反规定的标准和准则都将导致本可避免的死亡和发病。无所不在的假药问题已经重新迫使需要对某些有关故意或欺诈性行为的犯罪进行严惩。

20. 本法的条款应普及到所有从事制药、进口、出口、合成、储存、发放、推销、销售或以其他方式经营药品的人，包括公共部门和民间。

有些国家有必要体现依法处罚的条款，以便用法律来维护国家或公众的利益。不管是谁负责其制造、进口、出口、发放及销售，对药品实行管理监控是很重要的。

21. 任何事项都应当制定规章制度，特别是依照本法制定的规章制度，其目的如下：

- (a) 禁止、限制、限定或强制的情况，如一般性或下列情况相关的：(i) 特种药品；(ii) 药品的制造、进口、出口、合成、配制、发放、管理、销售或供应；(iii) 印刷的包装材料、包装活页及资料单/产品信息，向卫生从业人员推销，向一般大众作广告及做市场业务；
- (b) 撤除药品的销售和分发；
- (c) 药品在制造、存放、销售、供应、配制和分发过程中应遵守规定的标准。
- (d) 为规范药品的进口、制造、合成、处方、配制、买卖、存放及发放，应将药品分类；
- (e) 规范被授权从事进口、制造、合成、出口、存放，处方、配制或销售药品的人员；
- (f) 开列根据本法 C 部分和 D 部分颁发执照/销售许可证的细则、条件、程序及时限，和申请执照所必要的格式、费用、细目和记录，以及中止、取消或撤回执照/产品许可证的依据；
- (g) 规范药品顾问委员会和/或委员会的人员构成与期限；
- (h) 在某一特定病人需要或满足公众卫生紧急情况下，可以免除进口药品的产品证书/销售许可证；

- (i) 指定实验室和化验员以便作出分析化验与提交报告；
 - (j) 规范发放执照/销售许可证与续执照/销售许可证的费用，以期支持药品管理的工作；
 - (k) 视情形规定本法的附属规定；
 - (l) 规范药品的临床试验；
 - (m) 规范药品的捐赠；
 - (n) 规范报告药品不良反应的义务；
 - (o) 规范报告药品变化的义务，如质量或制造改变。
- 许多章节介绍规章制度，本目录是对其他章节提到的事项的补充。

F 部分 诠释

22. 立法应包括特殊章节中可能使用的术语的解释。这里本范文可能需要解释的术语包括：

“指定日”意指本法 5.1 节中所列的日期。

“清单”指本法 5.2 节中讲的药品临时注册或认证的列表清单。

“药品”指任何人、兽用药，有其最后的剂型或作为原材料用于这种剂型，如附录 8 第 5 节中所定义的那样。

“部长”指负责有关药品事宜的执行人。

“人”包括单独的个体和团体、伙伴或协会、一些机构如医院药房、诊所及存放或发放药品的卫生中心。

“临时认证/注册”用来指已经列入本法第 5 节所述清单的药品，以及本法第 6 节和第 9 节讲到的尚未被检查给予产品证书/销售许可证的药品。

“注册”意为根据本法第 6 节和第 9 节讲述的对某一药品颁发产品证书/销售许可证的药品注册或者个人注册，即：药剂师或药学助理。

“销售”指现金或信用证或物物交换买卖，不论批发、零售。“卖”应有相应的含义

上述为使用法律方案中需要定义的较为重要的术语，但其他术语可能也需要定义。世界卫生组织有关药品生产管理规范的行文(见附件 2)包括许多术语定义，如“制造”就包括在内，必要时也在释义一节中采用。

参考文献

1. *Guidelines for developing national drug policies*. Geneva, World Health Organization, 1988.
2. Guiding principles for small national drug regulatory authorities. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Thirty-

first report. Geneva, World Health Organization, 1990, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 790).

3. Guidelines for implementation of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report*. Geneva, World Health Organization, 1996, Annex 10 (WHO Technical Report Series, No. 863).

附件 1 药学人员注册的临时立法方案

为了帮助一些国家适应当前现存法律或者起草新的法律，本文件提供一套药学人员注册的临时立法方案。正文连同条款应根据各国国情、要求和形势而修改。

1. 只有由发证机关根据本法律作为药剂师注册的人具有药剂师资格，任何非注册人不可作为药剂师开业。

2. 申请药剂师注册必须：

- (a) 拥有大学或相当水平的研究所授予的药物学资格；
- (b) 已从事不少于两年的药学职业；
- (c) 身体健康，无违法记录；
- (d) 流利地运用该国语言讲话和阅读，抑或可能的其他语言；
- (e) 通过部长认定为必要的考试。

3. 除本法律规定之外，只有注册了药剂师的人可以从事下列工作：

- (a) 从事或管理注册的药房；
- (b) 从事商务或生意期间在无药剂师指导下制备、混合、合成或配制医药产品或毒药；或
- (c) 接受、领取、展示或以任何方式利用合理认定的名称、标志或说明书，显示他或她是注册过的药剂师。

对于本节 (c) 条，“药剂师”、“化学家”或“配药师”或类似的用词或联合称谓应视为提示与此有关的业主是或意味着是一名注册的药剂师。

4. 任何人不得擅自作为药物技术员或作为药学助理而开业，除非他或她已获得过由发证机关根据本法作为药物技术员或药学助理的注册。

5. 申请注册药物技术员或药学助理须：

- (a) 持有作为药物技术员或药学助理的认可证书；
- (b) 在药剂师指导下，在药学专业从事不少于两年的药学职业；
- (c) 健康状况良好且无犯罪记录；
- (d) 流利地用该国语言讲话和阅读，并且可能讲其他语言；
- (e) 通过诸如部长认为必要的考试。

6. 在本法第 2 部分与第 5 部分注册的申请必须符合部长颁发的规定。

7. 发证机关应维护药剂师和技术员或药学助理的注册。

8. 药剂师和药学技术员或药学助理必须根据药学职业道德行使其职责，尤其必须：

- (a) 始终以病人的利益为活动准则；
- (b) 维护药学职业的荣誉和尊严，不玷污本行业荣誉；
- (c) 始终注意适用于医药产品及药学行业的法律和法规，并保持高水平的职业行为；
- (d) 尊重业务活动中获得的机密信息；
- (e) 在反映药学行业特点的前提下向公众提供服务。

9. 部长应按章程建立一个药物业务委员会，理想的组成是：

- (a) 由部长任命的一名药剂师主席；
- (b) 三名注册的药剂师；
- (c) 两名注册的技术员或药学助理；
- (d) 一名外行成员。

10. 药物业务委员会应：

- (a) 就有关药物及药学业务的任何事情向部长提出建议；
- (b) 确保维持药剂师、药学技术员和助理的高水平业务行为，并颁布行为法则；
- (c) 在适宜的地方为药剂师或技术员建立教育及培训标准。

药物业务委员会可制订其自身的章程。

11.1 部长应根据法规设立执行委员会，检查那些证据不足情况下被指控犯罪或有犯法或违反了本法第8条中任何一款的注册药剂师、药学技术员和助理药剂师的行为。

11.2 执行委员会理想的组成应是：

- (a) 由部长任命的有合法背景的主席一名；
- (b) 两名注册的药剂师；
- (c) 一名注册的药学技术员或助理药剂师。

药物业务委员会任何成员不应为执行委员会成员。

11.3 执行委员会经调查后应有权：

- (a) 对注册过的药剂师、技术员或助理药剂师发布正义的谴责/警告；
- (b) 根据情况延期调查；
- (c) 向部长建议，从各自的花名册中暂时中止或取消注册药剂师、药理技术员或助理的名单；
- (d) 制订其自身的规章制度。

12. 根据规定，部长可确定药剂师、技术员或助理药剂师及药店的

初始注册手续费，也可收取注册药剂师、药剂技术员或助理药剂师及药店的年费。

13. 任何违犯了本法第 1、3 或 4 条的人应视为犯罪或抵触，应受到不超过具体数目的罚款。

附件 2 世界卫生组织为支持药品管理机构而确立的方针、文件及其他管理设施

多年来，世界卫生组织已发布许多与药物管理直接相关的技术和管理指导性文件，例如：

- 小国家药品管理局的指导原则⁽¹⁾；
- 贯彻执行世界卫生组织在国际商务中推行的关于药品质量认证方案的指导原则⁽²⁾；
- 药品进口程序指导原则⁽²⁾；
- 多种来源（非专卖的）药品：关于确立互换注册要求的指导方针⁽²⁾；
- 关于监督药物生产商的临时方针⁽³⁾；
- 药品生产管理规范（GMP）⁽³⁾；
- 生物制品生产管理规范⁽⁴⁾；
- 评定草药的指导方针⁽²⁾；
- 确保重组 DNA 技术制备的医药和生物制品质量的指导方针⁽³⁾；
- 关于药品临床研究管理规范（GCP）的指导方针⁽⁵⁾；
- 已推荐的国际非专利药物名称的使用和保护^(6,7,10)；
- 常规剂型含有公认药品的稳定性试验方针⁽²⁾；
- 药物促销的道德标准⁽⁸⁾；
- 基本药物一览表和 WHO 专家委员会关于基本药物应用的第八号报告⁽⁹⁾。

WHO 还鼓励药品管理机构交流信息，以下四种 WHO 的刊物对世界范围的管理信息特别有帮助：《药物通讯》，月刊，刊登从 WHO 成员国收到的有关人和兽药以及医疗器械的规定，还提供有关交易产品的管理信息；《药品信息》，季刊，包括“管理事宜”专栏，涉及对各个具体药物的管理；另一季刊《国际卫生法规文摘》，转载由 WHO 成员国和按地理政治学分组如欧洲联合会（EU）所采用的重要管理文件原文；《基本药物监测》报道当前发展和新的出版物。《已被禁止、撤消、严格限制或不被政府批准的消费和/或销售产品的调整一览表》由联合国每年发行一次，是另一份好的信息来源。如 1991 年《调整一览表》前言

中所陈述的：“他形成一个帮助政府保持紧跟其他政府采取的管理决定的工具，帮助他们考虑最终管理行动的范围，能使政府机构复核产品注册申请，易于查明其他国家作出的限制性管理决定。补充与综合联合国系统内销售的信息，包括 WHO 季度通报——WHO 药物信息及其药物通讯……”。拥有发达药物注册体系或者有相似社会及卫生保健机构的国家应就其市场上某些药品的可获得性及这类药物在进口、生产、交易、出口方面所面临的条件及状况提供信息。

修订的《WHO 关于在国际商贸中推行药物质量认证的方案》使进口国能够向出口国要求对于任何产品提供包含更多信息的下述类型的文件：

- 药品证书；
- 药品执照情况的说明；
- 批量产品证书。

药品证书要求出口国药品管理机构提供如下信息：

- 专利药品名称（若合适）及剂型；
- 每单位剂量活性成分（连同剂型包含其他成分在内的质量一览表）；
- 产品许可证及许可证持有者的详情（如果产品在出口国未获准投放市场使用时，要有证书申请人的详细材料）；
- 如产品在出口国未获准投放市场使用，则没有批准的原因（不需要/不要求/在审议中/被拒绝）；
- 有关剂型生产厂家检查情况的细节；
- 批准的产品信息及技术概要。

另一方面，执照情况的说明仅表示证书中所列的产品是否在出口国已获准投放市场使用。该说明是进口代理商绝对想要使用的，需要他们在对国际投标的反应中作出筛选。

根据要求，WHO 帮助各国用标准化的方法实现药物管理资料的计算机化，例如，处理销售授权及维护产品目录。另外的软件产品也在准备之中，以帮助管理有关精神病治疗药物和麻醉药进出口监控资料报告以及药物质量控制实验室样品的信息。

参考文献

1. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first report. Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, No. 790).
2. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO

- Technical Report Series, No. 863).
3. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report.* Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823).
 4. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-third report.* Geneva, World Health Organization, 1993 (WHO Technical Report Series, No. 834).
 5. *WHO Expert Committee on the Use of Essential Drugs. Sixth report.* Geneva, World Health Organization, 1995 (WHO Technical Report Series, No. 850).
 6. *International nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances: lists 1–73 of proposed INN and lists 1–35 of recommended INN; cumulative list no. 9.* Geneva, World Health Organization, 1996.
 7. *Guidelines on the use of international nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances.* Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/PHARM S/NOM 1570; available on request from Division of Drug Management and Policies, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
 8. *Ethical criteria for medicinal drug promotion.* Geneva, World Health Organization, 1988.
 9. *WHO Expert Committee on the Use of Essential Drugs. Eighth report.* Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series, No. 882).
 10. **Kopp-Kubel S.** International nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances. *Bulletin of the World Health Organization*, 1995, **73**(3):275–279.

附录 9 制订培训方案的临时指导原则：假药的监督与检查

1. 概论

1.1 前言

假药对公众健康可能会造成严重危害，政府有责任确保没有假药市场，发现并根除其来源，这应是全部质控系统的一部分。显然，药品监督与药品检测的专门知识是必需的。本指导原则在于用来培训有关人员。

发现和检举销售假药的罪犯有几个阶段。首先，跟踪被怀疑的产品，根据设置的程序取样，药物应经过药物检查员规定的物理或感官的检查。如结果表明药品制剂可能为假药，而后至少必须做几次化学测试以便确实有无必要进一步分析。然后，药品经简单测试分析，包括薄层色谱法，若这些测试均不能提供结论性证据，那么则需要采取另外的程序。

在整个调查期间，假如已形成监护链，即在药品经实验室接受分析之前遵循正确的程序，这样确保检验结果可靠并且在接下来的步骤中被认可有效，例如，检举假药供应商。最终结果应提交相应的药品管理机关官员。

第二部分描述检查员接受培训的必要性，第三部分描述设计与完成具体筛查假药方案的培训。对于检查和化学检验来说，有几种一般性要求，这些包括在监督与检测假药的培训方案细则中。培训者应当早已经历过适当必需的监督、检查和培训。这种培训方案的双重方法应包括培训者的训练，培训者接着教给那些需在药品监督检查和检测方面受训的人。然而本方针的主要着重点是培训受训者。

在组织和完成本方案时所要考虑的实际问题可参见附件 1。

每个国家都必须根据国情、利用公共机构的可能性及专职人员和经济资源制定其自己的对策，原则上应由该国家药品管理机关与所有参与制造、进口、分发，销售、处方及使用合法药品的主要团体进行磋商。

1.2 监督与检查培训方案的要求与目标

方案要求用有效的方法来发现和阻止假药的流通，要求全体人员有专业知识、动机和对存在问题的了解。

方案的最终目标为：

- 提高参与监督和检测的人员的职业道德；
- 设立监控系统，阻止假药流入合法的销售渠道。

如无与之相关的药物基础计划的同心协力，则本目标无法达到。为确保进入人群的药品质量、安全性和功效，必须有一个安全的、令人满意的药物销售系统。

1.3 先决条件

任何与假药进行斗争方案的基本先决条件是本国有一个已成立的药品管理局，其遵守“小国家药品管理局的指导原则”⁽¹⁾。包含至少如下几条：

- 法律框架。立法也希望涵盖制造、进口、分发、销售及配制假药的犯罪活动。造假活动应视为违法，药物检查人员、警察和其他调查机关都可采取行动。法律也应提供遏制性惩罚。
- 体系需要：
 - (a) 制造商、进口商、销售者、零售商、药房的执照/授权；
 - (b) 药品的注册/销售授权；
 - (c) 合适的标签。
- 药品管理局内合格的专职从业人员及资源。

2. 关于检查的培训方案

2.1 课程目标

本课程的目的是向受训者提供：

- 了解发现假药的方法；
- 明白假药与劣质药物之间的差别；
- 评估检验资料的能力；
- 根据物理外观区分正常与可疑药品的能力；
- 明辨可能是使用假药引起不良作用或无效的报告能力；
- 判断其在发现与举报法律条文中所起作用的能力，包括在被授权或经有关当局同意的情况下独立检举犯法者；

- 懂得使合法的销售系统安全的方法，例如，通过担保系统，或者在国际贸易中，依从 WHO 关于在国际商贸中推行药品质量的证书方案⁽²⁾；
- 如何共享信息以及所有与假药作斗争的相关各方协调与合作的知识。

2.2 培训的种类

培训督察员包括通过讲座及案例讨论学习理论及背景信息，而且，培训课程应包含实例与作业。培训还将涵盖对产品的感官检测，包括有条件时产品实物的检测。

2.3 受训人与培训人的教育背景

这种培训目的是培养督察员，最好是有一些药品检测经验者。至于期望什么水平的经验，这方面的指导可在《药品销售渠道检查方针》⁽³⁾里找到。应将涉及假药的培训包含在检查的所有基础课程中。

培训者应有经验，有一般和正规检查方法的足够常识，并且必要时应有能力为受训者执行和设计培训计划。其他特点为：

- 以前具有发现和检举过程的经验；
- 检查员在与假冒产品作斗争的合法系统中所起作用的一个评价；
- 了解假冒与劣质药品之间的差别；
- 如有可能，掌握本国假药流行的最新统计资料；
- 相关质量标准的知识；
- 所教课程的全部知识。

2.4 课程计划细则

以下细则应包括在课程中，每一细则实际内容将根据受训人员以前的经历而定：

- 相关规章概述；
- 国家药品管理体系、监督与质量监控；
- 药品销售系统；
- 非法销售渠道；
- 遇到过的假药种类；
- 不同剂型的一般特征，如片剂、胶囊、安瓿、注射用粉剂、软膏、油膏等活性成分与赋形剂的比例；
- 导致制造和销售假药的因素（如利润）；
- 发现造假的手段（如查阅销售商记录和产品各种物理特性的测

- 量、标记特征、包装材料及各种不同的药品包装形式)；
- 交易监管方法，以便在进口、制造、销售和零售基准上，根据智能设施及样品的视觉检查，发现假药；
 - 组织样品收集；
 - 样品及测试报告处理；
 - 检举准备工作有：
 - (a) 调查案件确认被怀疑人的刑事责任，
 - (b) 搜集合法证据以备法庭上诉讼，
 - (c) 维护证据安全性的系统，包括人及案件所有物；
 - 检举犯罪者；
 - 适当的案件追踪；
 - 发展情报人员网络；
 - 制度教育确保只有合法产品在市场上销售和买卖，如担保制度；
 - 通晓分享信息的方法，在国内与跟假冒进行斗争的有关机关协调和合作，包括其他的督察官、卫生从业人员、制药工业代表、警察及国内其他调查机构，必要时，在国际层面上进行协调和合作；
 - 药检人员与其他法律执行机构的关系，如海关、警署、卫生检查团、兽医检查人员、法律部门；
 - 与国内外药品制造商的关系；
 - 与 WHO 的关系，包括通过国家药品管理局向 WHO 报告或获其通知；
 - 参考资料（书）或电子形式（如因特网）；
 - 安全性方面；
 - 保存记录，文件证明适当合格的操作程序的重要性，包括根据规定格式对样品所作的描述；
 - 准备正式官方报告。

课程方案细则可能根据各国具体情况而各不相同，进一步的指导可在《药物销售渠道检查方针》⁽³⁾中找到。

2.5 培训课程的时间

培训课程的持续时间由当地情况而定，典型的课程可持续一周。

2.6 反复培训

应当定期地组织并参加进修课程。国家的需要将决定这些课程的举办次数。

2.7 考评

实施本方案期间将不断进行考评。

2.8 证书

令人满意地完成所有课程后应发给合格证书。

2.9 培训方案的评估

评估是任何这类活动的重要组成部分，尤其因为各国造假的出现与性质各不相同，这会导致督察员活动的不同。因此，如果评估显示是这样的话，进修课程可能具有不同的特点。

3 有关检查的培训方案

3.1 课程目标

该课程目的是向受训人提供：

- 意识到检查被怀疑药品的重要性，使得督察官容易做出是否采取行动的决定；
- 检测假药的足够知识与技巧；
- 了解假冒伪劣药品之间的不同；
- 懂得快速检测技术的价值与局限，能够就其应用作合理的决定；
- 根据发现与检举材料有能力判断合法行为。

3.2 培训类型

关于药品检测的理论与实践。

3.3 受训人与培训人的教育背景

受训人以前的培训或正式接受的培训不是药品检测绝对必需的，但是接受过培训会优势。根据国情，受训人更应满足以下标准：

- 有选择的实验室技术知识，如，使用天平、容积测量和察觉不同颜色的能力；
- 读写技能，使之能够保存适当的记录；
- 了解团体协作的必要性并愿意作为团体一员工作，以及互享信息；

培训人应有经验并有一般和正式分析方法的丰富知识。而且，他或

她应在必要时，能够实施或设计培训方案。其他特点包括：

- 评价合法化学检验同假冒药品作斗争的作用；
- 了解假药与劣质药物之间的差别；
- 如可能，知道本国假药流行的最新统计资料；
- 知道相关的质量标准；
- 知道不同剂型的特点；
- 所教课程的全面知识。

3.4 课程方案细则

以下细则应包括在课程内，每一细则的实际内容将依据受训人以前的经验而定：

- 相关规章简介；
- 国家药品管理体系，监督与质量监控；
- 药品销售体制；
- 不法销售渠道；
- 遇到过的假药种类；
- 不同剂型的一般特征，如片剂、胶囊、安瓿、注射用粉剂、软膏、油膏等，以及其有效成分与赋形剂的比例；
- 取样办法；
- 参照物与工作标准：重要性与维护；
- 参考资料（书）或电子形式（因特网）；
- 安全性方面；
- 记录的保存，适当的整理成文的纪实性实验室工作的重要性，包括样品的描述；
- 准备正式的报告；
- 与 WHO 的关系。

拟采用的技术示范之后，受训人应实习一定数量的已知剂型；最好熟悉胶囊、片剂、注射用制剂及软膏。然后受训人将测试不熟悉的样品，就其工作写出报告，并就样品是否假药或者需要进一步分析作出结论，结果将与以前确定的资料相比较，并在小组内进行讨论。

课程中，受训人将被教授做不同检查，包括：

- 标记特征、包装材料和不同药物类型包装的检查；
- 产品各种外观性能的测量；
- 薄层色谱（见附件 2）；
- 其他具体选择的检查程序。

3.5 课程的持续时间

课程的时间依照当地情况而定。典型的课程应在 10 天左右, 包括:

- 序言 (1~2 天);
- 理论 (1~2 天);
- 实验室与产地现场实习工作, 必要时按不同剂型实习 (4 天);
- 准备总结和作报告 (2 天)。

3.6 重复培训

进修课应经常性地组织和参加, 国家的需要将决定这些课程的开办次数。

3.7 考评

实施本方案期间将不断进行考评。

3.8 证书

圆满地完成本方案所有部分后应发给合格证书。

3.9 方案的评估

评估是任何这类活动的重要组成部分, 尤其是因为各国造假的出现与性质各不相同, 这会导致督察员活动的不同。因此, 如果评估表明果真如此, 进修课应具有不同特点。

参考文献

1. Guiding principles for small national drug regulatory authorities. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first report*. Geneva, World Health Organization, 1990, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 790).
2. Guidelines on the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report*. Geneva, World Health Organization, 1996, Annex 10 (WHO Technical Report Series, No. 863).
3. Guidelines for inspection of drug distribution channels. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 885).

附件 1 组织实施计划的实际问题

启动

1. 成立核心小组负责培训计划

- 组织核心小组规划并实施培训计划，该小组可由卫生管理机构或非政府组织或联合企业组建。
- 确立所有参加计划和实施者的作用和责任。

2. 提出所要求的概况并评估计划的规模

- 根据专业和公众特点构建国家或地区销售体系的概况。
- 收集与目标专业人员有关的资料。
- 估计目标专业人员的全面实施情况。
- 明确目标专业人员在与假药斗争中的责任范围。
- 为了促进专业人员与假药的斗争，明确专业人员的需要并根据条件优先考虑。
- 通过培训计划来鉴别“成品”。

3. 根据需要计划课程

- 对需要进行调查研究。
- 明确资料来源和其他资源。
- 制定收集资料的计划（何人、何地、何时）。
- 整理信息。

4. 设施和人员可行性评估

- 评估培训机构的教學人員、設備、設施的適用性。
- 確定要滿足計劃目標和開設的課程，是否需要增加人員和設施。

5. 与其他有关团体共同工作

- 确定社区中协作的机构、团体和个人。
- 为促进执行计划的合作，与这些机构、团体和个人共享资料。
- 如果在目标区没有足够的人员资源，应在其他社区寻找人员。

6. 选择目标团体

- 确定目标专业人员并选择实现计划最有效的核心小组。
- 根据训练和区域，要保证参加训练计划的人员分布平衡。

开始实施

1. 可靠的财政支持

- 调查该计划潜在的和已有的内部和外部的经费来源。

2. 收集课程的教材

- 与在药学培训领域有经验和专家的机构、代理和其他组织联系，包括 WHO 及其合作中心。

3. 安排参训人员

- 必要时，安排参训人员的食宿和行程。

4. 召集教学人员

- 联系、召集适当的教学人员。
- 必要时安排他们的食宿和行程。

5. 对该计划的目标确定明确的形象

- 确定理解培训计划的意义并支持该计划的核心参训人员。
- 获得关键人员的早期支持。

6. 克服障碍

- 努力克服实施该计划的阻力（如勉强从事检查假药工作）。

附件 2 薄层色谱法及其应用

应用薄层色谱法 (TLC) 作为药物分析主要方法的理由很多:

- 该方法可用于分离或定性分析和半定量分析;
- 易于操作 (经过训练), 分析快捷;
- 分析结果可重复;
- 结果可靠、精确 (高特异性和高选择性, 不受赋形剂影响);
- 应用能够与制剂成分发生显色反应的选择性试剂, 可以使结果进一步优化;
- 相对经济价廉;
- 劳动强度小;
- 分析人员可以在需要时自己铺板, 例如: 根据需要可以做成不同厚度的硅胶板;
- 可通过目测确定终点 (成分洗脱);
- 结果 (R_f 、 R_t 值和颜色) 易于进入适当的数据库;
- 可以制成 TLC 试剂盒, 简化 TCL 检测药物的分析过程;
- 可以分析含有 2 或 3 种成分的复方制剂。

TLC 法的缺点:

- 在某些气候条件下选择溶剂时必须考虑其挥发性;
- 某些溶剂对健康和环境有害, 因此选用时必须谨慎 (如: 氯仿、苯、乙醚)。