

106年度「醫院調製藥品品管作業計畫」

－ 藥事人員調製藥品專業訓練 －

SECTION 3

Quality Assurance in Pharmaceutical Compounding

藥品調製的
品質保證



前測 問題A

- o 調製藥品的品質保證程序中，以下何者非必要？
- o 1：訂定調製標準作業程序
- o 2：詳實的文件紀錄
- o 3：調製所使用原料藥應備有檢驗成績書
- o 4：逐批檢驗調製成品的含量

前測 問題B

- 以下原料何者最適用於藥品調製？
- 1：USP/Ph Eur/BP等級原料
- 2：ACS (American Chemical Society)等級原料
- 3：HPLC分析級試藥
- 4：Analytical Reagent等級原料

前測 問題C

- o 欲訂定調製藥品5% KI oral solution之使用期限，以下何者為非？
- o 1：參考USP 795對於含水口服配方的建議，冷藏情況下，訂為14天。
- o 2：搜尋Medline或Pubmed等資料庫，參考原始文獻訂定適當的使用期限。
- o 3：執行無菌度試驗，並依試驗結果訂定使用期限。
- o 4：執行微生物限量試驗，並依試驗結果訂定使用期限。

大綱

- 何謂藥品調製品質保證？目的？
- 品質保證程序所包含的項目
 - 標準作業程序
 - 文件紀錄
 - 原料的品管
 - 成品的品管 (包含使用期限的訂定)
 - 監測與稽核
- 成效評估

何謂藥品調製品質保證？

- 品質管制(QC)：依所訂流程與方法，進行抽樣、檢測之實際執行過程，只有在檢測結果符合所訂定的規格與要求時，才能放行調製藥品。
- 品質保證(QA)代表為了**確認調製藥品的品質達到預期目標**，所做一切安排的總和，包含「監測」藥品調製「流程」是否被妥善地遵循，這些既定流程有沒有改進的空間。
 - *所有的流程最終都會影響到品質**
- 品質保證的有效性和適當性須定期被評估。



藥品調製品質保證的目的

使調製過程與調製成品具適當品質，
以滿足病人及醫療人員的需求。

經持續監測所有流程的適當性，使調製藥品的
設計和調製流程依最新知識與最適方式進行。

使藥品調製與品管於明確規定的流程下進
行與詳實記錄，以達一致性與可回溯性。

品質保證程序所包含的項目



<1163> Quality Assurance in
Pharmaceutical Compounding

標準作業程序

文件紀錄

原料品管

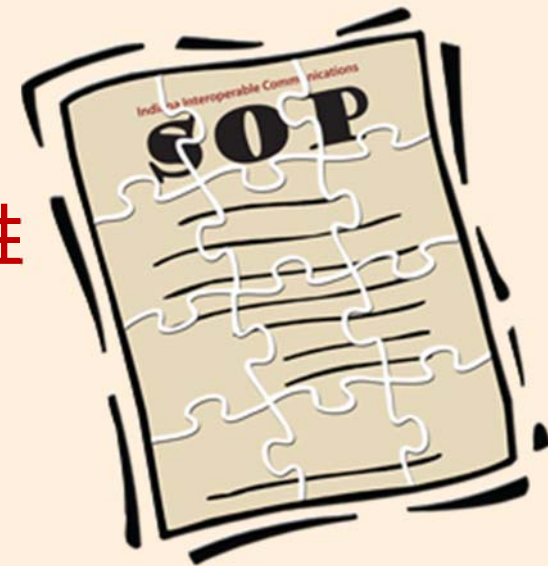
成品品管

人員訓練、設備驗
證...等

監測與稽核

標準作業程序

- 條列化的文件指示，描述如何於調製環境下進行例行性與預期性的調製作業
 - 工作項目應如何執行
 - 執行時是否有特殊限制
 - 當偏差發生時應如何因應
- 確保調製藥品之**精準性與一致性**
- 定期檢視、更新並確實執行



標準作業程序

項目

- 調製人員的訓練與持續教育訓練
- 人員的清潔與裝備。
- 調製環境的清潔、消毒與維護
- 調製設備的校正、操作與維護
- 藥品調製的方法與步驟
- 調製藥品的標示與包裝
- 原料與最終調製品的處理與保存
- 調製藥品的怨訴、不良事件與不良反應處理
- 品質保證與持續性的品質監控

標準作業程序

舉例

洗手流程



標準作業程序

舉例

調製前清潔無菌操作台流程



- ✓ 用4 cm X 4 cm紗布及75%酒精擦拭無菌操作台內部表面(橫桿、側面、檯面) 及調配機，擦拭方法為由上而下，由內而外。
- ✓ 無菌操作台應於每班開始之前均清潔一次。操作中有需要時也要隨時清潔。

標準作業程序

舉例

小兒一般口服液劑藥品調製SOP

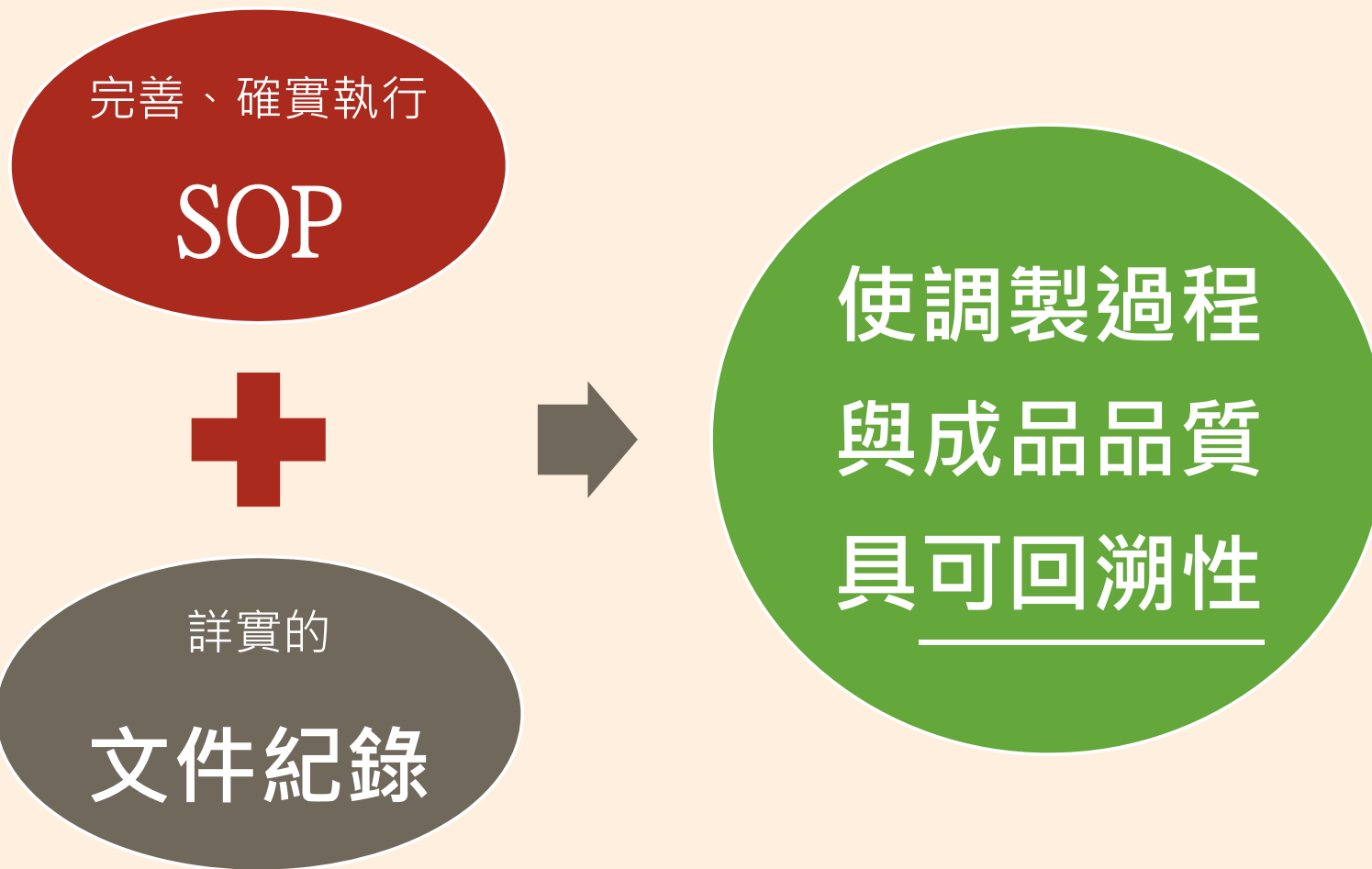
1. **確認原料**：計算所需用量，取出欲調製之藥品錠劑及基劑，紀錄藥品、含量、藥廠、批號、效期及取用量，並由另一名藥師確認
2. 量取基劑：...
3. 藥品磨粉：以基本研磨法...
4. 混合：以幾何稀釋法...
5. 定量：將糊狀物移入量筒...
6. 裝瓶：...
7. 標示：...
8. **最終成品確認**：總量、標示、紀錄
9. 清潔：...

問題一調製SOP相關

o 前述小兒一般口服液劑藥品調製程序中，哪些步驟必須經雙重覆核？

- v o 1：原料取用紀錄，與成品最終確認
- o 2：藥品磨粉過程
- o 3：藥品混合過程
- o 4：所有程序皆須經雙重覆核

調製標準作業程序(SOP)



文件紀錄

項目

配方主檔

Master formulation record

- 藥品名稱、劑量與劑型
- 製劑中所有成分與用量描述
- 配方參考資料(如:安定性)
- 調製設備與儀器
- 混合步驟
- 調製藥品的標示、包裝
- 品管程序與預期結果

調製紀錄檔(工作紀錄表)

Compounding record

- 藥品名稱、劑量與劑型
- 調製流程
- 本次調製總量
- 各種成分調製所須量
- 各種成分的來源、批號效期
- 調製者與覆核者姓名
- 調製日期、使用期限等

藥品名稱：5% Sodium chloride ophthalmic solution 眼藥水

處方，包含原料規格：

Each 10 mL contains:

Sodium chloride (Sigma-Aldrich, USP grade) 0.5 g

Water for irrigation 適量至 10 mL

調製程序：

1. 在燒杯中加入適量 water for irrigation。
2. 秤量 sodium chloride。
3. 將 sodium chloride 加入燒杯中，以玻棒攪拌至完全溶解。
4. 將溶液移入量杯，加 water for irrigation 至體積，攪拌使混勻。
5. 以 0.2 μ m 濾膜過濾後，分裝於經滅菌的調製點眼空瓶中。
6. 栓上瓶蓋，貼上標籤即成。

所使用之設備儀器：針筒、燒杯、量杯、玻棒及 0.2 μ m 濾膜。

包裝規格：10 mL/btl

容器與儲存方法：調製點眼空瓶（材質：瓶身為 LDPE，瓶蓋為 HDPE）、冷藏儲存。

適應症：角膜水腫。

用法用量：角膜水腫：每 3-4 小時點眼 1-2 滴。

使用期限：未開封使用期限 6 個月，開封後使用期限 28 天。

使用上注意事項：暫時性的眼睛灼熱和刺激。

參考文獻：

1. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System (electronic version). Thomson Micromedex, Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited:07/30/2016)
2. 東京大學醫學部附屬病院藥劑部・藥劑部研修テキスト 2. 2005, p.110.

備註：HDPE (high density polyethylene)，LDPE (low density polyethylene)

配方主檔

(Master formulation record)

- 藥品名稱
- 配方
- 調製程序
- 所使用的設備儀器
- 包裝規格
- 容器與儲存方法
- 適應症、用法
- 使用期限
- 注意事項
- 參考文獻

臺大醫院無菌調配組 調製標準操作程序

99 年 3 月 30 日組務會議通過修訂
105 年 10 月 日無菌調劑組組務會

品名	5% Sodium Chloride Ophthalmic Solution				
處方	Each 10 mL bottle contains : Sodium Chloride 0.5 g Water for Injection qs ad 10 mL				
批量	批號		製造日期 / /		
原料名	理論秤量	原料批號	實際秤量	秤量者	覆核者
Sodium Chloride (Sugmart-Aldrich, USP)	g		g		
Water for Irrigation (永豐, GMP)	btl		btl		
設備儀器	製造程序			作業程序	作業者
電動分析天平燒杯、量筒、玻璃棒 Suction machine 0.2 µm VacuCap 燒瓶、燒杯 多功能分注器及吸管 (multipipette & combitips)	1. Sodium Chloride 投入裝適量 Water for Irrigation 的滅菌燒杯中，攪拌，使溶解。 2. 調整液量至理論產量，攪拌，使混勻。 3. 組裝 0.2 µm VacuCap、抽氣機及乾淨滅菌過的燒瓶。打開抽氣機將藥液過濾至燒瓶中。 4. 將過濾後藥液倒入乾淨的滅菌空燒杯中，以組裝好的多功能分注器及吸管抽取藥液。 5. 於 10 mL 滅菌塑膠點眼瓶中注入 10 mL。栓上瓶蓋後貼上標籤(效期為 6 個月)，並冷藏保存。				
餘量銷毀約 mL			銷毀者:		
理論產量: 10 mL/btl 共 btl	實際產量: 10 mL/btl 共 btl		產率 %		
成品覆核—確認成品總量、標示與紀錄正確			覆核者:		
用途	眼用治療角膜水腫				
參考文獻	1. Hypertonic saline solution in corneal edema. Marisi A; Aquavella JV. Annals Of Ophthalmology [Ann Ophthalmol]. ISSN: 0003-4886. 1975 Feb; Vol. 7 (2). pp. 229-33; Publisher: American Society Of Contemporary Ophthalmology; 2. Visual acuity, pachymetry and corneal density after 5% sodium chloride treatment in corneal edema after surgery Ho Wang Yin G; Sampo M; Soare S; Hoffart L. Journal Français D'ophtalmologie [J Fr Ophtalmol]. ISSN: 1773-0597. 2015 Dec; Vol. 38 (10). pp. 967-73				

工作紀錄表

(Compounding record)

- 配方
- 所需原料及取用紀錄
- 調製流程
 - 溶解
 - 混合均勻
 - 過濾
 - 分裝
 - 包裝並標示
- 成品覆核
 - 總量
 - 標示
 - 紀錄

原料的品管

調製原料的選擇

- o 具有衛福部藥品許可證者
 - o 原料藥藥證持有商供應之原料多為大包裝(例：25KG以上)，若採用多有不完過期報銷的情況
- o 符合藥典規格者 *
 - o 中華藥典、USP、EP、JP
 - o 建議備有藥典，以利規格審查與再確認

問題一調製原料相關

- 貴單位是否備有出版日起五年內之中華藥典與美國藥典(USP)？
- 1：中華藥典與USP皆備有
- 2：僅備有中華藥典
- 3：僅備有USP
- 4：不太清楚

原料的品管

調製原料的選擇

- 當無法取得品質經證明符合藥典規格的原料時
 - ✓ 經藥師專業評估，確認其**規格**適用於該藥品用途，且其不純物不會影響使用者的用藥安全，方可使用來源可靠的高純度等級原料藥
- 如分析級試藥(Analytical Reagent)、ACS (American Chemical Society)等級原料

問題一調製原料相關

○ 以下原料何者最適用於藥品調製？

- V ○ 1 : USP/Ph Eur/BP等級原料
- 2 : ACS (American Chemical Society)等級原料
- 3 : HPLC分析級試藥
- 4 : Analytical Reagent等級原料

原料的品管

規格

- Specification
- 從原料規格，可看出該原料各項性質與檢測的符合標準

檢驗成績書

- Certificate of analysis，簡稱 CoA
- 可知該批原料出廠供貨前，各項檢測之檢驗結果。

Specification

Potassium Chloride, Crystal U.S.P. - F.C.C.

Product No. 1111

Specifications current as of: Nov 24 2016

TEST	SPECIFICATION
Appearance	White crystals
Assay (KCl) (dried basis)	99.0 - 100.5 %
Acidity or Alkalinity	Passes USP Test
Calcium and Magnesium	Passes USP Test
Heavy Metals (as Pb)	NMT 10 ppm
Identification A — Potassium	Passes USP Test
Identification B — Chloride	Passes USP Test
Bromide (Br)	<= 0.1 %
Iodides (I)	<= 0.005 %
Loss on Drying	<= 1.0 %
Sodium (Na)	Passes USP Test
Aluminum (Al)	<= 0.0001%

For Manufacturing, processing or repackaging

Meets U.S.P Requirements

Meets F.C.C. Requirements

原料的品管

舉例

原料規格與檢驗成績書的判讀

Certification of analysis

Product Name: Potassium chloride for analysis

Batch KAA123

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (argentometric)	≥ 99.5	%	99.9	%
In water insoluble matter	≤ 0.01	%	≤ 0.01	%
pH-value (5 % ; water)	5.5-8.0	%	5.6	%
Bromide(Br)	≤ 0.05	%	≤ 0.05	%
Iodide (I)	≤ 0.002	%	≤ 0.002	%
Phosphate (PO4)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Sulphate(SO4)	≤ 0.005	%	≤ 0.005	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Ba (Barium)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Ca (Calcium)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Fe (Iron)	≤ 0.0003	%	≤ 0.0003	%
Mg (Magnesium)	≤ 0.002	%	<0.001	%
Na (Sodium)	≤ 0.02	%	≤ 0.02	%

Date of release (DD.MM.YYYY) 07.11.2014

Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 31.08.2019

是否符合
藥典規範

差異在哪裡

USP 39 Monographs: Potassium Chloride

DEFINITION

Potassium Chloride contains NLT 99.0% and NMT 100.5% of KCl, calculated on the dried basis.

ASSAY

Acceptance criteria: 99.0%–100.5% on the dried basis

舉例

讀

Certification of analysis

Product Name: Potassium chloride for analysis

Batch KAA123

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (argentometric)	≥ 99.5	%	99.9	%
In water insoluble matter	≤ 0.01	%	≤ 0.01	%
pH-value (5 % ; water)	5.5-8.0	%	5.6	%
Bromide(Br)	≤ 0.05	%	≤ 0.05	%
Iodide (I)	≤ 0.002	%	≤ 0.002	%
Phosphate (PO4)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Sulphate(SO4)	≤ 0.005	%	≤ 0.005	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Ba (Barium)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Ca (Calcium)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Fe (Iron)	≤ 0.0003	%	≤ 0.0003	%
Mg (Magnesium)	≤ 0.002	%	<0.001	%
Na (Sodium)	≤ 0.02	%	≤ 0.02	%

Date of release (DD.MM.YYYY) 07.11.2014

Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 31.08.2019

IMPURITIES

• **ALUMINUM <206> :**

Acceptance criteria:
NMT 1 ppm

無此規格

IMPURITIES

- **SODIUM**

Acceptance

criteria: *Sample solution* tested on a platinum wire does not impart a pronounced yellow color to a nonluminous flame.

- **IODIDE**

Acceptance criteria: NMT 0.005%

- **BROMIDE**

Acceptance criteria: NMT 0.1%

- **CALCIUM AND MAGNESIUM**

Acceptance criteria: No turbidity is produced within 5 min.

原料的品管

舉例

料規格與檢驗成績書的判讀

Certification of analysis

Product Name: Potassium chloride for analysis

Batch KAA123

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (argentometric)	≥ 99.5	%	99.9	%
In water insoluble matter	≤ 0.01	%	≤ 0.01	%
pH-value (5 % ; water)	5.5-8.0	%	5.6	%
Bromide(Br)	≤ 0.05	%	≤ 0.05	%
Iodide (I)	≤ 0.002	%	≤ 0.002	%
Phosphate (PO ₄)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Sulphate(SO ₄)	≤ 0.005	%	≤ 0.005	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Ba (Barium)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Ca (Calcium)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Fe (Iron)	≤ 0.0003	%	≤ 0.0003	%
Mg (Magnesium)	≤ 0.002	%	<0.001	%
Na (Sodium)	≤ 0.02	%	≤ 0.02	%

Date of release (DD.MM.YYYY) 07.11.2014

Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 31.08.2019

USP 39 Monographs:
Potassium Chloride

• Heavy Metals <231>

Sample solution: 2.0 g in
25 mL of water

Acceptance
criteria: NMT 10 ppm

無此規格

LOSS ON DRYING <731> :

Dry a sample at 105° for 2
h: it loses NMT 1.0% of
its weight.

無此規格

原料的品管

舉例

料規格與檢驗成績書的判讀

Certification of analysis

Product Name: Potassium chloride for analysis

Batch KAA123

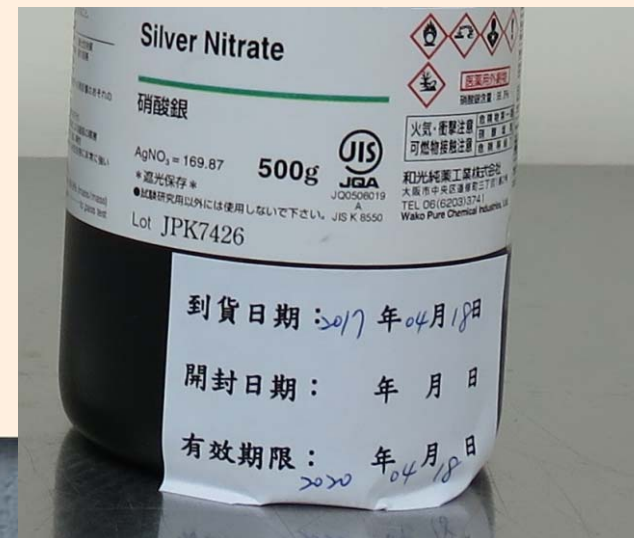
	Spec. Values		Batch Values	
Assay (argentometric)	≥ 99.5	%	99.9	%
In water insoluble matter	≤ 0.01	%	≤ 0.01	%
pH-value (5 % ; water)	5.5-8.0	%	5.6	%
Bromide(Br)	≤ 0.05	%	≤ 0.05	%
Iodide (I)	≤ 0.002	%	≤ 0.002	%
Phosphate (PO4)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Sulphate(SO4)	≤ 0.005	%	≤ 0.005	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Ba (Barium)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Ca (Calcium)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Fe (Iron)	≤ 0.0003	%	≤ 0.0003	%
Mg (Magnesium)	≤ 0.002	%	<0.001	%
Na (Sodium)	≤ 0.02	%	≤ 0.02	%

Date of release (DD.MM.YYYY) 07.11.2014

Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 31.08.2019

原料的品管

- 每批驗收時應確認**檢驗成績書**符合要求。
- 原料藥若屬危害性化學品，需備有**安全資料表**。
- 開封後應標註**開封日期**與確認**有效期限**，並於**有效期限**內使用；若原料製造廠未提供有效期限，則由藥師考量該成分、容器特性與儲存條件，訂出有效期限並清楚標示，最長不可超過到貨日後3年(USP<795>)。
- 使用前確認性狀無異。
- 儲存環境**溫濕度監控**。



成品的品管

- 調製成品是否具適當品質，主要取決於調製過程中各成分組成比例之正確性、秤量的精準度、配方與調製程序的適當性，以及審慎的藥學專業判斷。
- 在確認最終調製藥品品質時，調製者須檢查調製過程中**每一步驟的調製紀錄**，並仔細觀察最終調製品的**外觀、包裝與標籤**，視需要進行產品的檢測。



覆核(verification)

成品的品管—成品標籤

- 藥品名稱
- 含量
- 使用期限
- 批號
- 儲存條件

必要時加註

- 警語與注意事項
- 用法用量

5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl 使用期限：_____(開封後 28 天) 未開封使用期限：106.09.22 批號：1060322 需冷藏		
mL/btl	5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl	5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl
天)	使用期限：_____(開封後 28 天)	使用期限：_____(開封後 28 天)
2	未開封使用期限：106.09.22	未開封使用期限：106.09.22
	批號：1060322 需冷藏	批號：1060322 需冷藏
mL/btl	5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl	5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl
天)	使用期限：_____(開封後 28 天)	使用期限：_____(開封後 28 天)
2	未開封使用期限：106.09.22	未開封使用期限：106.09.22
	批號：1060322 需冷藏	批號：1060322 需冷藏
5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl	5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl	5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl
使用期限：_____(開封後 28 天)	使用期限：_____(開封後 28 天)	使用期限：_____(開封後 28 天)
未開封使用期限：106.09.22	未開封使用期限：106.09.22	未開封使用期限：106.09.22
批號：1060322 需冷藏	批號：1060322 需冷藏	批號：1060322 需冷藏
5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl	5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl	5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl
使用期限：_____(開封後 28 天)	使用期限：_____(開封後 28 天)	使用期限：_____(開封後 28 天)
未開封使用期限：106.09.22	未開封使用期限：106.09.22	未開封使用期限：106.09.22
批號：1060322 需冷藏	批號：1060322 需冷藏	批號：1060322 需冷藏
5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl	5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl	5% NaCl Oph.Soln10 mL/btl
使用期限：_____(開封後 28 天)	使用期限：_____(開封後 28 天)	使用期限：_____(開封後 28 天)
未開封使用期限：106.09.22	未開封使用期限：106.09.22	未開封使用期限：106.09.22
批號：1060322 需冷藏	批號：1060322 需冷藏	批號：1060322 需冷藏

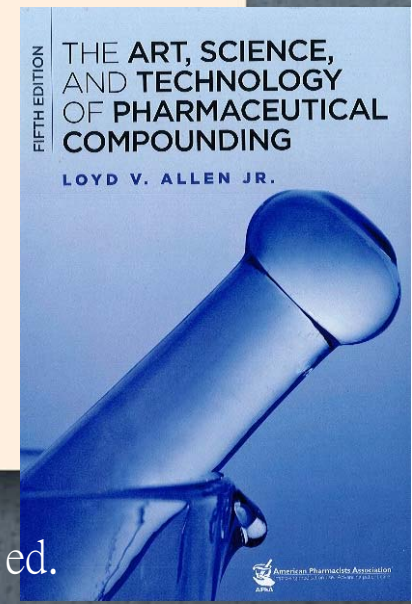
成品的品管

調製藥品的品管項目

Dosage Form	Individual Dosage Unit	Weight Average Individual Dosage Unit	Total Preparation	pH	Physical Observation ^a
Bulk powder			✓		✓
Powder papers	✓	✓	✓		✓
Capsules	✓	✓	✓		✓
Tablets	✓	✓	✓		✓
Troches	✓	✓	✓		✓
Liquids			✓	✓	✓
Ointments			✓		✓
Suppositories	✓	✓	✓		✓
Gels			✓	✓	✓

^aAppearance, odor, taste, texture.

- 重量差異度試驗、所有調製步驟紀錄、pH 值、物理觀測(外觀、澄清度、氣味、質地)



成品的品管

舉例

小兒分包成品可進行之基本檢測(testing)

取每日分包作業之前10包，進行重量差異度試驗。

重量差異度：

每一批次10包，分別秤重記錄之，扣除袋重後計算平均重量及重量相對標準差(R.S.D.)

規格：每包重量之相對標準差不得大於6%

	總重(g)	袋重(g)	粉末淨重(g)
檢品1			
檢品2			
檢品3			
檢品4			
檢品5			
檢品6			
檢品7			
檢品8			
檢品9			
檢品10			
	每包平均重量：		g
	相對標準差：		%
	檢驗者：		覆核者：

- 外觀檢測
- 包裝
- 標籤
- 重量差異度試驗
- 工作記錄表填寫內容

問題一品質保證程序相關

- 調製藥品的品質保證程序中，以下何者非必要？
- 1：訂定調製標準作業程序
- 2：詳實的文件紀錄
- 3：調製所使用原料藥應備有檢驗成績書
- ✓ ○ 4：逐批檢驗調製成品的含量

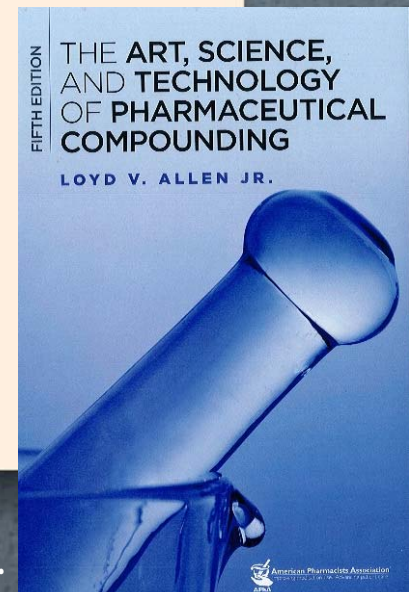
成品的品管

舉例

口服和外用液劑之品管

Quality Assessment Form for Oral and Topical Liquids

Product _____	Date _____
Lot/Rx Number _____	Form: Solution ____ Suspension ____ Emulsion ____
	Theoretical Actual Normal Range
Weight/volume	_____
pH	_____
Specific gravity	_____
Active drug assay results	_____
Initial assay	_____
After storage No. 1	_____
After storage No. 2	_____
Color of product	_____
Clarity (solution) Clear	1 2 3 4 5 Opaque
Globule size range (emulsion) (estimated, mm)	<1 1-2 2-3 3
Rheologic properties (pourability, settling, resuspendability) Good	1 2 3 4 5 Poor
Sample set aside for physical stability observation?	Yes ____ No ____
If yes, results Date	Observation



成品的品管－使用期限的訂定

- 使用期限 (**beyond-use date, BUD**) - 調製藥品不可再使用的日期，從調製完成之日算起。

預先設定的治療期間

產品劑型與組成

藥物特性與降解機制

包裝容器、儲存條件

微生物汙染的可能性

安定性資料

使用期限 (**beyond-use date, BUD**)

非無菌製劑使用期限的訂定通則

摘自USP<795>在缺乏個別藥品或調製品之安定性資料的情況下可使用此通則

配方類別	使用期限設定
非水溶液配方	取下述較早到期者，不得較以下日期長 (1)任一活性藥物成分之有效期限； (2)調製後6個月。
含水的口服配方	當儲存於控溫的冷藏情況下，不超出調製後14天
局部/皮膚或黏膜用之 含水液劑或半固體製劑	使用期限不超過調製後30天

任何劑型使用期限 (BUD)均不得較處方中任一成分的有效期限 (expiration date) 長，且處方中若含易降解物質，則須訂較短的使用期限。

無菌製劑使用期限的訂定通則

摘自USP<797>在沒有實際無菌度檢測時，依據汙染風險區分為三個等級

風險等級	條件	使用期限
低風險	1.在ISO Class 5以上(含)環境下進行調製 2.所用成分、器具、容器均無菌 3.只有簡單的轉移、量取與混合等步驟 4.使用的無菌原料品項不超過3項	室溫: ≤ 48 小時 冷藏: ≤ 14 天 冷凍: ≤ 45 天
中風險	1. 符合低風險等級的第1.2.點。 2. 調製程序除了簡單的轉移外，還包括複雜的無菌操作，如混合多個無菌製品(超過3個)、需要長時間的溶解或混合等	室溫: ≤ 30 小時 冷藏: ≤ 9 天 冷凍: ≤ 45 天
高風險	1.使用非無菌材料或設備進行調製 2.用來調製的材料或內容物暴露於空氣品質差於ISO Class 5中大於1小時	室溫: ≤ 24 小時 冷藏: ≤ 3 天 冷凍: ≤ 45 天

成品的品管－使用期限的訂定

相關文獻佐證

- 可參閱Trissel's Stability of Compounded Formulations
- Pediatric Drug Formulations (Nahata)
- 或在micromedex、pubmed、uptodate等網站搜尋相關資訊

執行安定性試驗

- 依藥典規定進行安定性試驗，依試驗結果，訂定適當之使用期限
 - 口服液劑：微生物限量
 - 無菌製劑：無菌度試驗



延長
使用期限

問題一使用期限相關

- 欲訂定調製藥品5% KI oral solution之使用期限，以下何者為非？
- 1：參考USP 795對於含水口服配方的建議，冷藏情況下，訂為14天。
- 2：搜尋Medline或Pubmed等資料庫，參考原始文獻訂定適當的使用期限。
- V ○ 3：執行無菌度試驗，並依試驗結果訂定使用期限。
- 4：執行微生物限量試驗，並依試驗結果訂定使用期限。

開封後使用期限的訂定通則

- 開始使用後的調製藥品，因可能氧化、吸潮，或受到微生物、其他微粒物質汙染，故調製藥品開封後之使用期限一般會短於未開封之使用期限。
- 調製藥品一旦開封後應儘速使用。
- 多次使用的藥品，初次使用應標示開封日期/使用期限。
- 調製藥品開封後之使用期限，宜參考文獻資料或模擬使用情況執行試驗訂定，若無前述資料可參照，應考量藥品的特性、劑型、配方、使用方式等，並經藥師專業判斷，訂定適當的開封後使用期限。

開封後使用期限的訂定通則

- 調製藥品會因**使用方式**、**使用環境**的不同，而有不同的開封後使用期限。各醫院宜依實際使用情況訂定規範。

- 多次使用的藥品開封後，再度使用時，應檢視藥品外觀，若有變質、汙染，或對藥品安定性有疑慮時，切勿使用。

以台大醫院為例

外用水溶液*

倒出至其它容器使用	開封後28天
以棉棒沾取使用	開封後7天

*皆不可長於未開封使用期限

監測與稽核

對所有流程有計畫的定期自我監測

○ 對所有流程有計畫的定期自我監測。

○ 訂定監測計畫

- 監測項目
- 閾值或範圍
- 頻率

○ 記錄監測結果

舉例

○ 環境監測

- 監測計畫：工作區域的溫濕度、清潔及消毒程序等。
- 調製環境依調製非無菌製劑或無菌製劑而有不同要求，監測的項目、頻率也有所不同。
 - 若是調製無菌製劑監測項目要加上壓差、空氣清淨度、環境落菌試驗等項目。

監測與稽核

定期稽核

- 定期稽核：訂定稽核頻次與項目
- 發現偏差情形須釐清問題，並進行校正與預防措施



舉例



監測與稽核

調製產品的客訴、回收與不良事件

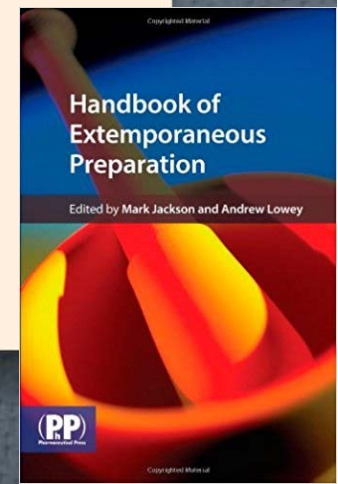
- 訂有調製產品抱怨、回收、不良事件的處理政策與程序

檢查調製流程

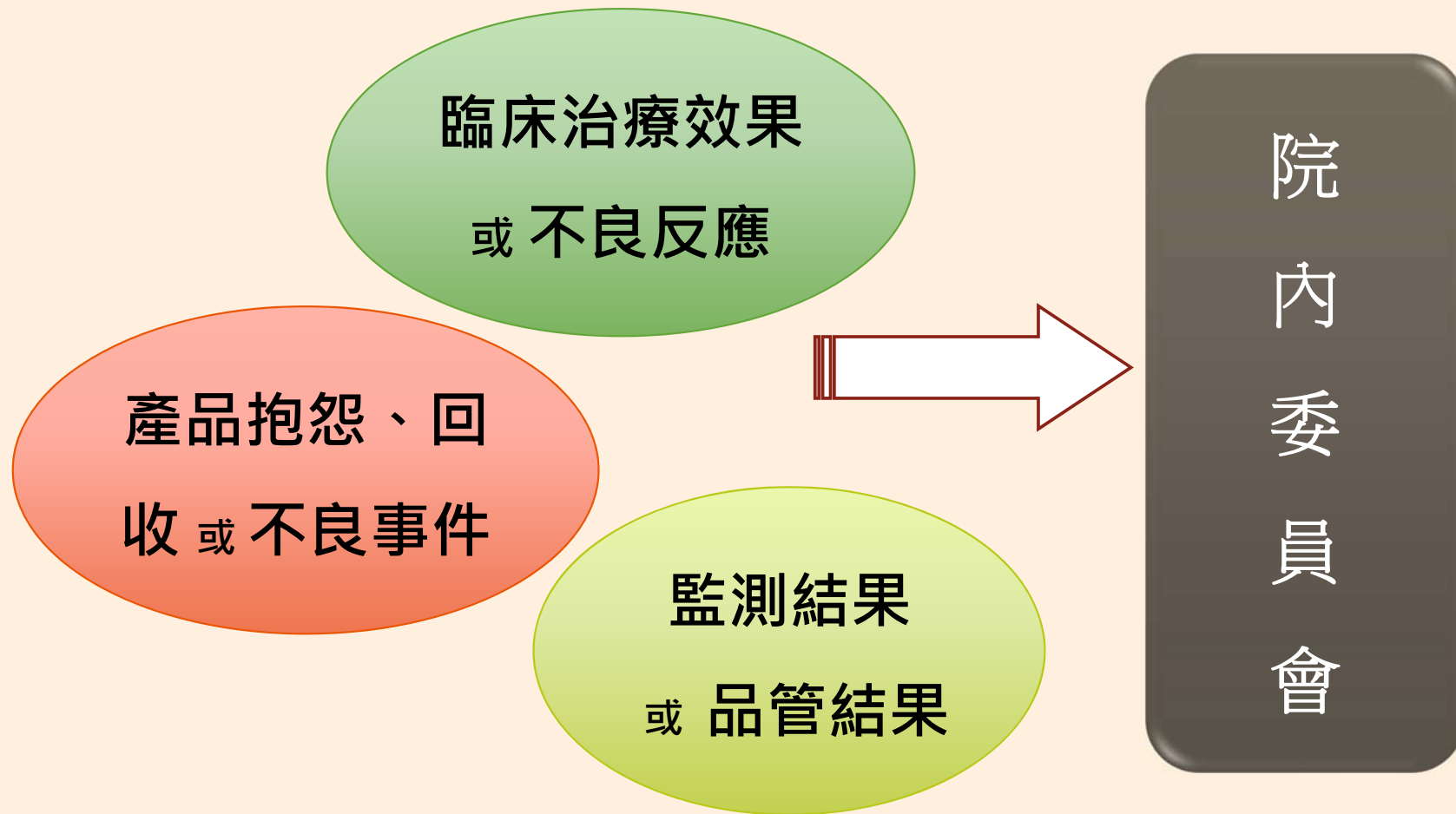
確認原料與賦形劑

產品檢測

- 發現問題後進行校正與預防措施
- 適當的後續追蹤程序
- 完整紀錄



成效評估



品管問題思考與教案影片觀看

- 欲監測已調製完成的 (一) **Captopril 5 mg/pack**、(二) **5% NaCl oph. solution**、(三) **0.3% Lugol's oral solution** 之品質，應將下列哪幾項因子，列入例行品管項目，監測頻率為何？

工作記錄表填寫內容	外觀	總量	包裝
重量差異度試驗	標籤	澄清度	氣味
微生物限量試驗	pH值	無菌度試驗	含量檢測
微粒物質檢測	比重	滲透壓檢測	不純物檢測

欲監測已調製完成的(一) **Captopril 5 mg/pack**之品質，哪些品管因子，應列入例行品管項目，監測頻率為何？

製劑名稱	Captopril 5 mg/pack (1/5錠)			分包日期：
倍量	x1	x2	x3	
批次製作包數	60 包	120 包	180 包	
藥品取樣量	12 錠	24 錠	36 錠	
乳糖用量	12 g	24 g	36 g	(市售錠劑每錠含captopril 25 mg)
作 業 流 程				

- 每一批都應進行確認：總量、外觀、包裝完整性、標籤正確性、工作紀錄表填寫內容之正確性與完整性。
- 定期抽測或稽核：重量差異度試驗、含量檢測、含量均一度試驗。

7.分包	調製者設定分包藥品名稱、含量、分包日期及數量。覆核者確認。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.外觀確認	確認分包包裝標示：中/英文品名、含量及分包/使用期限是否正確。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.清潔	每日分包結束後，利用吸塵器清除殘餘粉劑，清潔分包機及相關配件，詳見「例行清潔記錄表」。	<input type="checkbox"/>	

調製者：

覆核者：

欲監測已調製完成的(二) 5% NaCl oph. solution之品質，哪些品管因子，應列入例行品管項目，監測頻率為何？

*本調製藥品為無菌製劑，應以無菌操作技巧，於無菌操作工作台內調製。

品名 5% Sodium Chloride Ophthalmic Solution					
處方 Each 10 mL bottle contains : Sodium chloride 0.5 g Water for irrigation qs ad 10 mL					
批量 500 mL	批號	調製日期	使用期限	儲存條件	
原料名	理論秤量	原料批號/效期	實際秤量	秤量者	覆核者
Sodium chloride	25 g		g		
Water for irrigation	500 mL		mL		
設備儀器	製造程序			調製者	覆核者
電動分析天平	1. 於事先滅菌的燒杯中裝 375 mL (約 3/4			<input type="checkbox"/>	
<p>○ 每一批都應進行確認：總量、外觀、澄清度、包裝完整性、標籤正確性、工作紀錄表填寫內容之正確性與完整性。</p> <p>○ 定期抽測或稽核：pH值、滲透壓、無菌度試驗、微粒物質檢測、含量。</p>					
	6. 於滅菌塑膠點眼瓶中每瓶注入 10 mL，旋緊瓶蓋後貼上標籤即成。			<input type="checkbox"/>	
	7. 成品覆核，再次確認成品總量、標示與紀錄正確。			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

欲監測已調製完成的(三)
0.3% Lugol's oral solution之品質，哪些品管因子，應列入例行品管項目，監測頻率為何？

製作日期 年 月 日

製劑名稱	0.3% Diluted Lugol's Solution 100 mL/btl (內用液劑)					
處方	6 倍量	製造批號	批量: 600 mL			
組成	理論稱量	原料批號/效期	實稱量	稱量者	覆核者	
Each 100 mL contains						
Iodine 0.3 g	1.8 g					
Potassium Iodide 0.6 g	3.6 g					
Water for irrigation qs ad 100 mL	600 mL					
<p>○ 每一批都應進行確認：總量、外觀、包裝完整性、標籤正確性、工作紀錄表填寫內容之正確性與完整性。</p> <p>○ 定期抽測或稽核：pH值、含量、微生物限量試驗。</p>						
5. 確認成品總量、標示與紀錄正確			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		


參考文獻

- Resolution CM/ResAP(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. 2016.
- PIC/S Guide to Good Practice for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments. 2014.
- 社團法人日本病院薬剤師会. 院内製剤の調製及び使用に関する指針. 2012
- General chapter <659> <795> <797> <1111> <1136> <1163> <1191>. In: **USP 39-NF 34** . Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2016.
- 衛生福利部中華藥典編修委員會. **中華藥典第八版**. 臺北:衛生福利部; 2016.
- European Pharmacopoeia Commission. Pharmaceutical preparations. In : **European pharmacopoeia 7.7 supplement**. 2013, p. 5291-93
- Jackson M, Lowey A. Risk management. In: **Handbook of extemporaneous preparation**. 1st ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.
- Allen LV Jr., **The art, science, and technology of pharmaceutical compounding**, Washington, DC: American Pharmacists Association; 2012.

參考文獻

- Trissel LA, **Trissel's stability of compounded formulation**. 5th ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2012.
- Nahata MC, Pai VB. **Pediatric Drug Formulations**, 6th ed. Harvey Whitney Books, 2014.
- 日本病院藥劑師會監修. **病院藥局製劑事例集**. 東京. 藥事日報社; 2013.
- 國立臺灣大學醫學院附設醫院藥劑部：**醫院調製藥品之管理與品質**. 第一版, 2017.





Thanks for your attention

53

課程內容Q&A

- Q&A
- 課後測驗
- 滿意度調查