

我院中药新制剂申报注册的体会

黄德红*,王兵娥,万宏,焦玉(湖北中医药大学附属医院/襄阳市中医医院药学部,湖北襄阳 441000)

中图分类号 R95;R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)33-3163-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.33.33

摘要 目的:为医疗机构更有效、规范地进行新制剂申报注册提供参考。方法:依据《湖北省医院制剂注册管理办法》、《关于加强医疗机构中药制剂管理的意见》要求及新制剂申报注册的情况,总结我院7种中药新制剂申报注册的体会。结果与结论:我院申报的7种制剂中有5种通过了专家评审。申报注册的体会为:中药制剂申报必须合理定位,发挥特色;申报制剂应紧密配合医院专科的发展,要有一定的临床基础,申报科室对方剂进行过认真筛选,制剂的申报至少有5年以上的规划;所用中药饮片要提供执行标准,毒性中药应进行限量检查,提供可控的质量标准以确保制剂的安全性;临床研究应收集足够的病例及不良反应观察资料;试验性资料按要求能进行方法学验证,验证的全部数据与照片及图谱附在质量标准起草说明中;注重实验方法的专属性及适用性,充分体现制剂质量的可控性。

关键词 中药新制剂;申报;注册;体会

Experience of New TCM Preparations Declaration and Registration in Our Hospital

HUANG De-hong, WANG Bing-e, WAN Hong, JIAO Yu (Dept. of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Hubei University of TCM/Xiangyang Hospital of TCM, Hubei Xiangyang 441000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for more effective and standardized declaration and registration of new preparations in medical institutions. METHODS: According to requirements of *Management Regulations for Hospital Preparation Registration in Hubei Province* and *Advices about TCM Preparations Management in Medical Institution*, the situation of new preparation declaration and registration, the experience of 7 kinds of new TCM preparations declaration and registration were summarized in our hospital. RESULTS & CONCLUSIONS: There are 5 preparations of 7 preparations in our hospital approved by the specialists. The experience of declaration and registration is as follows: the declaration of TCM preparations must be located reasonably and play features; declaration preparations should cooperate closely with the development of the hospital specialist, and require certain clinical foundation and declaration sections carry out careful screening of prescription; the declaration of the preparation at least have more than five years of planning; performance standards are required for all TCM decoction piece, and limiting test should be carried out for toxic TCM to provide controllable quality standards and ensure the safety of the preparations; clinical studies should collect enough cases and the data of adverse drug reactions; experimental data is able to validate methodology, and all verified data, photos and map should be attached to the draft of quality standards; the specificity and applicability of experimental methods should be enhanced to fully embody the controllability of the quality of the preparations.

KEY WORDS New TCM preparations; Declaration; Registration; Experience

医院快速发展后为满足专病专科发展的需求,我院研究了7种中药新制剂,其中2种合剂、2种洗剂、1种煎膏剂(膏滋)、1种胶囊剂和1种颗粒剂。依据2005年6月22日发布的《湖北省医疗机构制剂注册管理实施细则》^[1]及2006年8月29日发布的《关于加强医疗机构中药制剂管理的意见》^[2]要求进行申报,5种通过了专家评审及质量标准复核。现分析我院制剂申报的研究内容及资料准备情况,以供其他医疗机构更有效、规范地研制及申报新制剂参考。

1 制剂注册申报资料项目

包含:(1)制剂名称及命名依据;(2)立题目的及市场供应情况;(3)证明性文件;(4)标签及说明书样稿;(5)处方组成、来源、理论依据以及使用背景情况;(6)配制工艺研究资料及文献资料;(7)质量研究的试验资料及文献资料;(8)制剂的质

量标准草案及起草说明;(9)制剂稳定性试验资料;(10)3批样品的自检报告;(11)辅料的来源及质量标准;(12)直接接触制剂的包装材料和容器的选择依据及质量标准;(13)主要药效学试验资料及文献资料;(14)急性毒性试验资料及文献资料;(15)长期毒性试验资料及文献资料;(16)临床研究方案;(17)临床研究总结。我院申报的新制剂符合2006年8月29日发布的《湖北省医疗机构制剂注册管理实施细则》附件1说明中的第5条,即各处方在医院使用已有5年以上的历史(提供了各制剂在临床连续使用5年的处方及病历作为证明性材料)。据此,资料项中的13、15条免报,16、17条合并为临床研究资料16,2种外用制剂在第14条中增加了皮肤过敏性实验及皮肤刺激性实验。现将申报资料中的重点、难点及易忽略的问题进行分析。

2 医院统一安排新制剂的申报工作,至少有5年以上的规划

我院申报的7种制剂,是在临床使用至少5年以上的协定

*副主任药师。研究方向:新制剂研发。电话:0710-3440195。

E-mail:xfzyyjk@sina.com

处方。2009年2月在医院安排布署下,药学部与临床开始有目的地进行实验研究及资料收集整理工作。每种制剂除提供上述14套资料外,作为辅助资料,另提供了在临床连续使用5年的门诊处方(调配记录)、100份完整病历、课题研究报告(5份,2种未做过课题研究),作为在临床使用有效安全而免报第13条的佐证。评审专家组充分肯定了报送资料的完整性。

3 处方组成、来源、理论依据以及使用背景情况

各专科依据中医药理论,结合临床经验组方,处方按“君、臣、佐、使”顺序排列,理法方药叙述科学合理,符合中医治疗法则。5年之初根据临床疗效观察,在保持组方基本不变的情况下对处方中的药味、药量进行过适当的调整,后期则为固定处方。资料重点阐述了处方的衍变史,主要包括处方中药味、剂量更改的原因,并记载了不良反应观察记录,内容完整、详细。如我院的消肿止痛洗剂为我院市重点专科肛肠科临床验方,临床使用近7年,用于痔瘘术后药物治疗,疗效显著,目前无1例毒副作用。全方由生大黄、赤芍、黄柏、苍术、野菊花、制川乌等14味药组成。其处方衍变经历4个阶段,第1个阶段由生大黄、赤芍、苍术、黄柏等组方,疼痛控制效果不明显;第2个阶段加入了制川乌,控制疼痛效果改善,但肛门创面干燥;第3个阶段加入了野菊花、天花粉,但肉芽组织过度生长;第4个阶段加入了有收敛功效的地榆,切口愈合时间延长。分析综合4个阶段的情况,最终确定了以黄柏清热燥湿、解毒痔疮,生大黄、赤芍清热凉血、消肿止痛,三者共为君药的组方,以达清热止痛、消肿生肌之功效,用于痔瘘术后肛门疼痛、水肿。处方衍变史的详细记录能充分体现制剂申报是一项长期的、审慎的过程,这是很多医院制剂申报资料准备过程中容易忽略之处。

4 配制工艺研究资料及文献资料

7种制剂中成分均为中药饮片,采用了传统的水提取制成液体、固体制剂。工序简单的液体配制工艺研究相对简单,笔者对提取时间、加水量、挥发性成分的收集、浓缩后的相对密度进行了考察,参考文献资料、正交试验结果、主药的含量确定了最终的提取工艺路线。固体制剂如颗粒剂、胶囊剂配制工序较多,工艺复杂,笔者参考文献资料,对水提取时间、提取次数、料液比、出膏率等影响因素进行了考察,依据正交试验结果及主药的含量确定了最终的配制工艺。研究资料中一定要注意对所有影响质量的详细的工艺参数进行记录,如过筛的目数、测定相对密度时的温度等。

5 质量研究的试验性资料及文献资料

按照2007年6月18日经国家食品药品监督管理局通过的《药品注册管理办法》要求及2010年版《中国药典》^[9]的有关规定,笔者单位相关人员进行了相关的质量研究工作。7种制剂均对处方中2~3个主药进行了方法学考察,确定了薄层色谱的定性鉴别标准。5种制剂中的主药采用高效液相色谱法进行了定量研究,并列入了质量标准。2种外用洗剂中因含有制川乌、制草乌,进行了乌头碱限量检查,并列入了质量标准。薄层色谱鉴别要注意鉴别方法的专属性^[4],一定要以对照品和对照药材进行对照。进行定量研究时注意要从同批药材生产成制剂的转移率,结合制剂实测结果来制订含量限度。我院

在制订经舒宁颗粒的质量标准时,其中1批制剂的白芍苷含量过低,其原因为原药材白芍中的白芍苷的含量过低(当时疏忽了对原药材的含量测定)。因此制订含量测定标准时一定要注意同期药材的含量测定,避免出现不准确的结果。

6 药典中未收载品种的执行标准

制剂处方中所用药材按要求应有法定执行标准。足疗洗剂中含有中药饮片祖师麻,未收入2010年版《中国药典》,在1977年版《中国药典》^[9]中有收载,可作为标准执行。壮骨胶囊中含有牛骨粉,现行药典及地方标准中均未有收载,医院自行制订标准时因与致病菌检查有关,难度较大,评审专家对此亦提出异议。

7 结语

我院申报的7种制剂中的茯苓膏因其临床观察指标不明确,专家认为其临床疗效不确切;壮骨胶囊中因其所含牛骨粉来源无法定药材标准,自行制订标准有难度,其可能含有的致病菌直接影响制剂的安全性。故这2种制剂不符合医疗机构制剂技术评审安全、有效、质量可控、数据真实的主要原则^[4],未能通过专家评审。经过分析5种通过专家评审的制剂,对医院制剂申报最主要的体会是:中药制剂申报必须合理定位,发挥特色。紧密配合医院专科的发展,有一定的临床基础,对处方进行过认真筛选,制剂的申报至少有5年以上的规划;所用中药饮片要提供执行标准,毒性中药应进行限量检查,提供可控的质量标准以确保制剂的安全性^[6];临床研究应是一项较长而审慎的过程,应注重资料的积累,收集足够的病例及不良反应观察资料,以充分证明其临床使用的有效性及安全性;研究的试验性资料按要求能进行方法学验证,验证的全部数据与照片及图谱附在质量标准起草说明中,能提供原始图谱及原始数据以证明研究的真实性;注重实验方法的专属性及适用性,充分体现其制剂质量的可控性^[4,6]。所有资料应符合安全、有效、质量可控、数据真实的评审原则。随着卫生部等单位2010年8月24日发布的《关于印发加强医疗机构中药制剂管理的意见的通知》的实施,医院制剂的研发力度及质量将会有较大的提高。

参考文献

- [1] 湖北省食品药品监督管理局.湖北省医疗机构制剂注册管理实施细则:试行[S].2006-08-29.
- [2] 卫生部,国家中医药管理局,国家食品药品监督管理局.关于印发加强医疗机构中药制剂管理的意见[S].2010-08-24.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:12.
- [4] 余昶,李成欣,蒋仁发,等.医院制剂申报注册的体会[J].中国药房,2008,19(22):1717.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].1977年版.北京:人民卫生出版社,1977:445.
- [6] 贾娜,汪丽,张珂良,等.医疗机构制剂注册申报资料的常见问题及建议[J].中国药事,2011,25(11):1101.

(收稿日期:2012-11-06 修回日期:2013-02-01)