

《广东省医疗机构制剂规范》中的中药制剂质量标准的分析与探讨^Δ

刘潇潇^{1*}, 隆颖¹, 戴忠², 李华¹, 马双成², 罗卓雅^{1#} (1.广东省药品检验所, 广州 510633; 2.中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2027-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.03

摘要 目的: 为完善医疗机构的中药制剂质量标准修订, 促进医疗机构中药质量标准提高提供参考。方法: 对《广东省医疗机构制剂规范》中的中药制剂质量标准进行梳理, 总结其存在的主要问题并提出改进建议。结果与结论: 《广东省医疗机构制剂规范》收载中药制剂品种897个, 现行(2017年版)质量标准虽较首版(1985年版)已有较大的提高, 但在制剂的整体质量控制、指标性成分量化控制、项目专属性、药材的源头控制、非《中国药典》收载药材的控制和同方系列品种质量标准等方面仍存在问题。建议在兼顾先进性和适用性的前提下, 加强对中药医院制剂的整体的质量控制及地方药材、毒性药材的质量控制, 适当更新专属性好、重现性强的检测方法, 加强对生产工艺关键参数的控制, 以充分提高医疗机构中药制剂的质量标准, 促进医疗机构提供安全、有效、质量可控的制剂产品。

关键词 《广东省医疗机构制剂规范》; 中药制剂; 医疗机构; 质量标准; 问题与建议

Analysis and Discussion on Quality Standard of TCM Preparation in Guangdong Provincial Medical Institution Preparation Specification

LIU Xiaoxiao¹, LONG Ying¹, DAI Zhong², LI Hua¹, MA Shuangcheng², LUO Zhuoya¹ (1. Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510633, China; 2. National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for perfecting the quality standard revision of TCM preparations in medical institutions, and improving the quality standard of TCM preparations in medical institutions. METHODS: By sorting out the quality standards of TCM preparations in *Guangdong provincial medical institution preparation specification*, this paper summarized the main problems and put forward suggestions for improvement. RESULTS & CONCLUSIONS: There are 897 kinds of TCM preparations included in the *Guangdong provincial medical institution preparation specification*. The recent quality standards (2017 edition) have been greatly improved compared with those of the first edition (1985 edition); however, there are still some problems in the overall quality control of preparations, quantitative control of indicative components, project specificity, source control of medicinal materials, control of medicinal materials not included in the *Chinese Pharmacopoeia* and quality standards of the same series of varieties. It is suggested that on the premise of considering both advancement and applicability, the quality control of the whole, local and toxic preparations of TCM hospitals should be strengthened, the detection methods with good specificity and reproducibility should be properly updated, the control of key parameters of production process should be strengthened, the quality standard of TCM preparations in medical institutions should be fully improved, so as to provide the products with safe, effective and controllable in quality products in medical institutions.

KEYWORDS *Guangdong provincial medical institution preparation specification*; TCM preparations; Medical institution; Quality standard; Problems and suggestions

医疗机构制剂(以下简称“医院制剂”)是指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自用的固定处方制剂^[1], 医院制剂通过医疗机构的医师对患者进行诊断后开具处方, 由同一医疗机构的药剂部门根据医师处方将该制剂发放给患者, 而不能以任何其他方式流通到医

疗机构以外的地方销售或使用^[2]。医院制剂是我国卫生产业的特色之一, 是医院药学和药学服务的重要组成部分。作为药品的一种特殊补充形式, 长期以来, 医院制剂以其便捷、有效等特点在临床诊疗服务中发挥着重要作用, 甚至在一些特殊疾病的治疗上起到不可替代的作用。特别是中药医院制剂, 从中还诞生了目前医药市场的一些大品种, 如复方丹参片、三九胃泰胶囊等^[3-5]。

1985年, 广东省卫生厅组织出版了首版《广东省医院制剂规范》, 该规范成为广东省卫生行政部门、药品检验所进行质量监督检验的依据。2010年, 广东省食品药

Δ 基金项目: 广东省省级科技计划项目(No.2018B020207008)

* 主任药师, 博士。研究方向: 中药标准提高。E-mail: cpulxx@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 药物质量评价。E-mail: luo-zhuoya@sina.com

品监督管理局启动《广东省医疗机构制剂规范》再版的编撰工作。《广东省医疗机构制剂规范》目前出版了第一~五册^[6-10],共收录897个中药制剂品种,按照“安全、科学、实用、规范”的指导原则对其质量标准进行了提高,进一步完善了有效性检验项目、安全性控制项目,采用了色谱分析、光谱分析等现代分析技术,与1985年版收录的以化学分析法为主的医院制剂标准相比,有了长足的进步。但随着我国中医药事业的蓬勃发展,中药制剂的质量控制水平快速提升,形成整体质量控制模式,进入仪器客观检验的量化控制时代。与2010年版、2015年版《中国药典》(一部)^[11-12]的中成药质量标准相比,《广东省医疗机构制剂规范》的中药制剂质量标准项目设置相对简单、质量控制指标单一、有效性评价不足、安全性控制有待提高^[13-16]。另一方面,医院制剂是作为药品市场的补充来定位的,在整个药品销售市场中占很低的份额。因此,其生产投入、检验设备、物流管理等都相对简单粗糙^[17-22]。基于此,如何在医院制剂质量标准中平衡目前已高速发展的药品质控手段和医院制剂非标准化生产的现状,成为医院制剂质量标准提高的瓶颈。本文对《广东省医疗机构制剂规范》的中药制剂进行整理,分析其质量标准的现状,探讨中药医院制剂质量标准控制的关键点,为医院制剂的质量标准提高提供建议,促进医疗机构为公众提供更加安全、有效的医院制剂。

1 《广东省医疗机构制剂规范》的历史沿革

首版《广东省医院制剂规范》于1985年颁布,全册收录了中药、化学药制剂共283种,通则、通用检测方法及指导原则等附篇22类,作为全省各级医疗单位生产和控制制剂的质量标准使用了30余年。2010年,广东省食品药品监督管理局委托广东省药品检验所对全省医院制剂进行梳理,启动《广东省医疗机构制剂规范》再版的编撰工作。《广东省医疗机构制剂规范》(第一册)于2014年12月颁布实施。在第一册的基础上,根据广东省内医疗机构制剂质量标准提高工作的推进情况,分别于2015年9月、2015年12月、2016年10月、2017年5月颁布了第二册、第三册、第四册和第五册^[6-10]。全五册《广东省医疗机构制剂规范》共收录中药制剂品种897个,剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、眼用制剂、鼻用制剂、丸剂、软膏剂、乳膏剂、喷雾剂、散剂、糖浆剂、搽剂、涂剂、酊剂、耳用制剂、洗剂、合剂、酒剂、茶剂等。检测方法包括显微鉴别法、薄层色谱鉴别法、紫外-可见分光光度法、高效液相色谱法、气相色谱法等。再版的《广东省医疗机构制剂规范》与1985年版相比,除未收录安全风险大的中药注射剂外,收录制剂类型更为全面、检测方法更为先进、质量控制更为准确,能更有效地保证医院制剂的安全和内在质量。

2 《广东省医疗机构制剂规范》的中药制剂质量标准存在的主要问题

2.1 整体质量控制有待提高

整体质量控制是符合我国传统中医药理论的质量评价方法,国家药典委员会在2010年版、2015年版《中国药典》中^[11-12]均强调中药整体质量控制的重要性,采用适当的药物分析方法对制剂进行多组分的同时检测,从而制订合理的控制指标,以达到控制制剂内在质量的目的^[23]。中药医院制剂多是老中医多年临床使用的经验方,对其进行整体质量控制最能体现传统中医药复杂体系的特点^[24]。在全五册《广东省医疗机构制剂规范》^[6-10]标准中,整体质量控制方法尚未应用其中,一般仅有1~3个薄层色谱鉴别。其中,收录药味大于10味的大处方制剂有374个,占中药制剂总品种数的42%。这些大处方制剂的质量标准中,仅有1~2个或不含薄层色谱鉴别的品种213个(一般标准中要求对1/3的药味进行控制),约占大处方制剂的55%。近一半大处方制剂的质量标准难以保证制剂处方组成的真实、完整与有效性。

2.2 指标性成分的量化控制有待加强

单一的指标性成分含量高低并不能代表制剂的疗效优劣,但是对制剂关键工艺参数的控制却起着重要作用。从药材、中间体到成品,指标性成分控制贯穿始终,对其进行监测从而对生产工艺的关键参数进行优化控制,制剂的有效、稳定得以保证。以指标性成分或活性成分为对照的含量测定在2015年版《中国药典》(一部)^[12]收录的中成药标准中基本全覆盖,使对中药制剂的评价更客观准确。纵观全五册《广东省医疗机构制剂规范》^[6-10],有浸出物或总固体测定的品种有90个,占总品种数的10%;而有含量测定项的品种仅有25个,仅占总品种数的3%。量化控制的不足难以保证医院制剂处方药材的质量和生产过程关键步骤控制,是医院制剂标准可以着重加强的方面。

2.3 部分检测项目可考虑专属性更佳的方法

在《广东省医疗机构制剂规范》^[6-10]的中药制剂标准中,鉴别项多采用传统经典的显微鉴别法、薄层色谱鉴别法,但仍有28个品种使用了对大类化学成分进行鉴别的化学反应法。检查项除了制剂通用检查项目^[25]外,特殊成分的安全性检查多采用薄层色谱鉴别法。以处方中含有制川乌药材的品种为例,2010年版、2015年版《中国药典》(一部)^[11-12]制川乌检查项均采用高效液相色谱法对双酯型生物碱(乌头碱、次乌头碱和新乌头碱总量)进行定量控制,在全五册《广东省医疗机构制剂规范》^[6-10]的26个品种中,仅1个品种采用与2015年版《中国药典》(四部)^[25]一致的高效液相色谱法对以上3个成分的总量进行定量控制,4个品种采用薄层色谱法对以上3个成分分别进行定性控制,19个品种采用薄层色谱法仅对单一成分乌头碱进行定性控制,2个品种未对毒性生物碱进行控制。含量测定项除了采用高效液相色谱法,仍有近一半的品种(11个)采用阴性干扰不易排除的滴定法、紫外光谱法进行检测。检测指标和检测方法的不合理

和不完善难以保证质量标准的可控性,从而影响制剂安全风险和内在质量。

2.4 制剂处方中易混用、误用药材的源头控制有待加强

药材的真伪优劣直接影响制剂的功效。目前药材市场部分药材品种混乱,非主观和故意的掺伪使假均存在。国家食品药品监督管理局多年持续组织起草药品补充检验方法以打击以盈利为目的的故意掺伪使假行为。在2015年版《中国药典》(一部)及第一增补本收载品种大黄^[12]、血竭^[26]的质量标准中,分别规定对土大黄苷和松香酸进行检测,而阿胶、鹿角胶、龟甲胶、乳香、没药等均有其掺伪品的补充检验方法^[27-28]。全五册《广东省医疗机构制剂规范》^[6-10]收载含大黄药材的制剂168个,仅1个品种有土大黄苷的薄层色谱检查;收载含乳香、没药、血竭类药材的制剂56个,仅1个品种有松香的化学反应检查。建议从源头加强对易混用、误用、贵细药材的真伪检查控制,确保投料药材的真实可靠。

2.5 制剂处方中非药典收载药材的控制有待加强

医院制剂由固定医疗机构生产,使用当地习用药材较多。在全五册《广东省医疗机构制剂规范》^[6-10]的中药制剂中,处方中有非药典收载药材的品种有222个,占中药制剂总品种数的25%,其中多含有2~3个非药典收载药材,这些药材有的收载在省级标准中,有些甚至无质量标准。由于这些药材的对照物质无法获得,因此,医院制剂标准对这些药材的控制尚处于空白状态。

2.6 部分同方系列品种质量标准不统一

在全五册《广东省医疗机构制剂规范》^[6]中,有同方系列制剂品种6个,三芪丹丸(散)、三威跌打风湿霜(贴)、金翘热毒清颗粒(有糖型、无糖型)、复方广东土牛膝合剂(含片、颗粒)分别为同一医院生产品种,大黄胶囊(散)、加味双柏散(酊、消炎散)分别为不同医院生产品种,其标准中质控项目相差较大。以单味药制剂大黄胶囊(散)为例,两者标准中均有大黄薄层鉴别,但大黄胶囊另有大黄素和大黄酚的含量测定项,而大黄散另有土大黄苷的检查项。统一同方系列制剂标准,能有效提高该品种的质量。

3 中药医院制剂质量标准起草和提出的建议

质量标准是反映制剂质量特性的技术参数和指标,执行标准是控制医院制剂质量的有效手段。质量标准的设置主要是为了控制影响制剂质量的关键生产参数,寻找生产参数(包括原、辅料与工艺参数)和制剂质量的关系,建立能控制关键生产参数的项目,以保证制剂质量的稳定可控。中药医院制剂的质量与投料原药材、生产工艺密切相关,建议其质量标准可从【性状】、【鉴别】、【检查】、【特征图谱】、【含量测定】等检验项目着眼入手,结合每个制剂的特异性,设置有针对性的项目。考虑到目前中药医院制剂标准存在的问题和医院制剂的定位,建议其质量标准不能要求过高,兼顾先进性和适用性,

可从以下几方面进行重点控制。

3.1 加强对中药医院制剂的整体质量控制

医院制剂的定位是临床药品的补充,其生产投入、管理、检验等方面都难以达到药品生产企业的要求。因此,用上市药品质量控制的标准来要求医院制剂质量控制是不现实的。但医院制剂毕竟是临床用于治疗的药品,必须保证其有效、安全、质量可控。因此,建议医院制剂标准采用整体质量控制思路,建立特征图谱、指纹图谱是有效的途径。医院制剂仅限于同一医院药房,来源单一,原料药材的采集、过程工艺参数的控制相对固定,与由多个企业生产的药品相比,是极大的优势,建立特征图谱、指纹图谱相对容易。特征图谱、指纹图谱的建立,可解决目前医院制剂质控指标单一的问题,也会缩短与药品质量标准的差距,实现对原料药材和生产过程关键工艺参数的双重控制。

3.2 适当更新专属性好、重现性强的检测方法

检测方法的更新换代与检测仪器的高速发展密不可分,液质联用、气质联用及核磁检测已逐步被应用到中药的质量控制中,但唯高灵敏度论的检测方法不适宜用于所有场合或情况。专属性强、准确度高的检测方法与中药特点结合才能达到精准质控的目的。对于中药医院制剂标准,经典的显微鉴别法、薄层色谱鉴别法应继续保留,建议采用高效液相色谱法进行含量测定,已足以达到中药医院制剂量化控制的目的。采用昂贵的高灵敏度的液质、气质法既增加医院药房的负担,也增加标准执行的难度,且不是一定必要的。

3.3 加强对处方中地方药材的质量控制

中药医院制剂多是地方医院临床长期使用的验方,有明显的地域性特点。因此,地方医院制剂多收载地方习用药材,比如现行《广东省医院制剂规范》收载制剂处方中有岗梅、五指毛桃、广海桐皮、广东土牛膝、溪黄草、鸡骨香、火炭母、凤尾草、千斤拔、毛冬青等,绝大部分收载于《广东省地方药材标准》中,但由于无法获得这些地方药材的对照药材,因此,在制剂中对这些药材基本没有进行控制。建议加大这些地方药材的化学成分研究,建立对照药材或对照品,规范进行控制。

3.4 加强对处方中毒性药材的质量控制

目前中药中毒事件常有发生,对于含毒性药材制剂,特别是治疗一些慢性病需要长期使用的制剂,应建立毒性成分的控制项目。例如治疗关节痛的龙螫胶囊处方有10味药,其中含毒性药材6味(有毒:蕲蛇、土鳖虫、全蝎、制川乌、蜈蚣;小毒:仙茅),按日剂量一日3次,一次4粒计,日服相当于有毒药材6.4 g,而质量标准仅有乌头碱类成分的薄层限量检查。该制剂经过水提醇沉提取后,这些毒性成分的转移率如何,建议建立指标性成分的含量测定对药材毒性成分转移率进行评价。有毒药材的用量务必谨慎,过少或过量均不适宜,如玉

龙散等8个制剂的处方中均含有生川乌、生马钱子类药材,乌头碱、土的宁类成分是其物质基础,但其质量标准中仅规定了乌头碱、土的宁的上限,对其有效性控制不足,故建议毒性药材指标性成分的限度宜制订高低限的合理区间,以保证制剂的有效性和安全性。

3.5 加强对生产工艺中关键参数的控制

生产工艺关键参数的稳定是保证制剂批间质量一致性的一个重要条件。根据制剂的不同工艺制法,在质量标准中应设置项目加以控制。首先,根据剂型的特点应设置相应的检验项目,2015年版《中国药典》(四部)制剂通则^[25]列出了各种剂型的一些通用检查项目,应根据各品种的具体特点有所增减,设置具有品种特色的合理项目,比如原粉入药的颗粒剂可不再进行溶化性检查。其次,根据制法工艺设置合理的项目和限度。《广东省医疗机构制剂规范》的中药制剂多采用水提醇沉提取,其出膏率应重点控制,建议建立指标性成分的含量测定方法,通过转移率设置合理限度,以控制制剂的出膏率。最后,对于同方系列品种制剂,建议按照高标准进行填平补齐,并根据各剂型制法的特点制订限度,以对生产工艺关键点进行控制,保证系列品种的质量一致性。

4 结语

自《广东省医疗机构制剂规范》再版以来,按照“安全、科学、实用、规范”的要求制定指导原则,收载897个中药制剂品种,其质量标准进一步完善了有效性检验项目、安全性控制项目,采用了色谱分析、光谱分析等现代分析技术,并参照2015年版《中国药典》标准格式书写,与1985年版收载的以化学分析法为主的医院制剂标准相比,有了长足的进步。但是,与目前快速发展的中药质量控制模式和方法相比,医院制剂标准还有很大的提升空间。本文为平衡好医院制剂的定位和质量标准制订的思路,兼顾好先进性和适用性,建立切实可行的制剂标准规范提供了一些标准修订的参考意见,从质量源于设计标准控制角度进一步提高我国医疗机构制剂的质量,为公众提供更加安全、有效、质量可控的制剂产品,并以期从质量稳定、疗效可靠的制剂产品中开发出更多优质的上市药品。

参考文献

[1] 陈家润,江映珠,吴雪龙.广东省医疗机构制剂质量标准修订存在问题及对策[J].中国药事,2016,30(3):209-214.

[2] 伍杰雄.论我国医院制剂的存在与发展[J].中国药房,2002,13(3):134-135.

[3] 沈小莉.对《医疗机构制剂注册管理办法(试行)》有关问题的探讨[J].中国药房,2017,28(25):3471-3474.

[4] 王晨光,刘晓亮,赵华平,等.基于SWOT法探讨医院制剂发展策略[J].中国医药导报,2018,15(14):158-161.

[5] 赵怀全.医疗机构制剂配制方式的探讨与政策分析[J].中国药房,2011,22(41):3855-3856.

[6] 广东省药品监督管理局.广东省医疗机构制剂规范:第一册[S].广州:花城出版社,2014:1-291.

[7] 广东省药品监督管理局.广东省医疗机构制剂规范:第二册[S].广州:广东科技出版社,2015:1-233.

[8] 广东省药品监督管理局.广东省医疗机构制剂规范:第三册[S].广州:广东科技出版社,2015:1-278.

[9] 广东省药品监督管理局.广东省医疗机构制剂规范:第四册[S].广州:广东科技出版社,2016:1-295.

[10] 广东省药品监督管理局.广东省医疗机构制剂规范:第五册[S].广州:广东科技出版社,2017:1-268.

[11] 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,2010:37,401-1247.

[12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:23,40,425-1748.

[13] 龚强强,郭哲,王大任,等.《北京市医疗机构制剂规程(2014年版)》第1册中药制剂质量标准有关问题研究[J].北京中医药,2017,36(9):847-849.

[14] 张芳,赵怀.对医疗机构制剂再注册工作中相关问题的认识和探讨[J].中国药房,2012,23(41):3860-3862.

[15] 沈小莉,陈家润.对我国医疗机构制剂注册法规的思考[J].广东药学院学报,2016,32(2):235-237.

[16] 熊微,方建国.医疗机构中药制剂研发中相关药学问题的探讨[J].中国药房,2014,25(3):193-195.

[17] 曹国颖,胡欣,孙钊,等.医疗机构制剂生产的风险因素分析与管控[J].中国药事,2018,32(1):30-33.

[18] 卢今,沈爱宗,唐丽琴,等.医疗机构制剂的风险评价[J].中国现代应用药学,2014,31(4):502-505.

[19] 田伟,田开珍.医院制剂室的现状与发展策略[J].中国医药指南,2013,11(27):292-293.

[20] 刘玉国,项宇峰,宋传杰,等.医院中药制剂室存在的问题及改进措施[J].齐鲁药事,2005,24(8):476-477.

[21] 刘乃兵,雷彦辉.军队医疗机构制剂现状及发展方向的思考[J].实用医药杂志,2009,26(1):75-76.

[22] 陈相龙,张国强,黎幼龙,等.医疗机构制剂监管现状分析[J].医学与社会,2017,30(3):69-72.

[23] 杨立伟,王海南,耿莲,等.基于标准汤剂的中药整体质量控制模式探讨[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(8):1-6.

[24] 郁丹红,毛晨梅,吕承哲,等.医疗机构制剂动态化质量控制的研究思路[J].中国中药杂志,2014,39(14):2787-2790.

[25] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:3-29.

[26] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:第一增补本[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2018:48.

[27] 国家食品药品监督管理局.乳香中松香酸检查的补充检验方法[S].2011.

[28] 国家食品药品监督管理局.没药中松香酸检查的补充检验方法[S].2011.

(收稿日期:2019-03-12 修回日期:2019-04-18)

(编辑:刘明伟)