

浅谈医院制剂的现状与发展方向

韩石蕊,程洪兵

(濮阳市人民医院,河南 濮阳 457000)

摘要:回顾医院制剂的发展历程,简述其现状,对新形势下医院制剂面临的新情况进行分析。医院制剂正在逐步萎缩但又不可缺少,应向少而精的方向发展,要紧密结合临床需要开发医院的特色制剂,进而开发新药,从供应保障型向技术开发型转变,以便更好地配合临床工作。

关键词:医院制剂;GPP;药品管理;临床药学

中图分类号:R943

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2009)06-0341-04

医院制剂在我国医药工业相对落后的情况下,曾提供了大量临床治疗需要的药品,弥补了药品市场供应的不足,基本满足了临床治疗的需要,为我国医疗卫生事业的发展作出了巨大贡献^[1]。当前,随着我国医药工业的快速发展,医院对医院制剂的依赖逐渐减小,医院制剂的生存与发展面临着巨大的挑战,正逐步走向萎缩。现就医院制剂的现状与发展方向做一简要探讨。

1 医院制剂的独特地位

2001年12月1日开始实施的《中华人民共和国药品管理法》(简称《药品管理法》)对医院制剂进行了准确的定义:医疗机构配制的制剂,应当是本单位临床需要而市场上没有供应的品种,并须经所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准后方可配制。配制的制剂必须按照规定进行质量检验,合格的,凭医师处方在本医疗机构使用。《医疗机构制剂注册管理办法》、《医疗机构药事管理暂行规定》也对医院制剂进行了规范和限制,但同时也给予了法律上的保护。医院制剂的特点是紧密结合临床、品种更新快、生产周期短、成本低、使用方便,其特点决定了医院制剂在医院具有独特的、不可缺少的作用。长期以来,医院药学人员紧密结合临床,积极研制、开发临床切实有效的新制剂,满足了医疗配方的特殊需要,起到了拾遗补缺的作用^[2]。医院制剂以其灵活多样、批量少、周期短、可满足不同需要等优点,既为临床医疗、教学和科研提供用药之需,又为医院增加了社会效益和经济效益^[3]。另外,对一些性质不稳定、有效期短、稳定性差、价格低廉的品种或用量较少、需临时配制的品种,不适合药厂大规模生产、贮存和运输,而临床医疗又必需,如胃蛋白酶口服溶液、复方姜酊口服溶液、水合氯醛溶液、复方碘溶液等,只能由医院制剂来承担^[4]。

2 医院制剂的现状

2.1 法律法规不断健全,面临的“门槛”越来越高

2001年12月1日实施的《药品管理法》、2005年6月1日实施的《医疗机构制剂配制监督管理办法(试行)》都对医疗机构配制制剂进行了严格的限制。2005年8月1日颁布实施的《医疗机构制剂注册管理办法(试行)》第十三条明确规定:医疗机构制剂的说明书和包装标签必须标注“本制剂仅限本医疗机构使用”字样。近来,国家食品药品监督管理局出台了一系列政策法规,对医院制剂提出了更高的要求,如对厂房的环境要求、人员配置、操作文件的制定与执行等软硬件要求。医院配制制剂不但要取得《医疗机构制剂许可证》,还要通过《医疗机构制剂配制质量管理规范》(GPP)的认证。这些政策法规的实施,使医院制剂的规模萎缩,制剂品种不断减少。濮阳市人民医院在2004年河南省药监局制剂整顿前,有制剂批准文号165个,经过整顿,现在只剩下68个制剂批准文号。

2.2 质量不高、标准过于简单

医院制剂大多处于手工或半自动化生产状态,生产条件达不到《医疗机构制剂配制质量管理规范》(GPP)标准,生产人员专业知识欠缺、设备及工艺落后、包装简单、使用期限短。制剂质量不高,如中药注射剂存在杂质质量较高、不溶性微粒较多、装量及微生物限度不符合规定等一些问题,造成临床使用风险较大^[5]。与《中国药典》规定的标准相比,医院制剂质量标准过于简单,大部分中药制剂的质量标准仅有性状、pH值、装量差异、微生物限度、薄层鉴别等项目,缺少有效的可控指标,有的质量标准还执行不力。

2.3 医院的投入不足

一般的医院倾向于医疗检查设备的投资,医院

管理者认为,高精尖的诊疗设备代表着一个医院的医疗水平,尽管投资大,但是收益也快。对于研究开发制剂新品种、购置新的生产及检验设备的投入,其收益不是直接看得见的,因此不愿在这方面投入较多资金。这样就造成需要的药学生产、检验设备长时间不能到位,导致医院制剂的特色难以体现,只能停留在供应保障型的较低水平上。

3 医院制剂的发展方向

3.1 加大投入,确保质量

近年来,国家食品药品监督管理局先后颁布了《医疗机构制剂许可证》验收标准、《医疗机构制剂配制质量管理规范》(GPP),修订了《中华人民共和国药品管理法》,这些法规的颁布实施及医药市场的变化,都将对医院制剂的内涵建设、品种以及生产规模产生较大影响。这就要求我们更新观念、端正态度,深刻认识规范生产管理、提高制剂质量是医院制剂发展的根本方向。目前需要加大资金投入,建立符合 GPP 标准的制剂室是实现医院制剂工作规范化、法制化管理的关键步骤。只有符合 GPP 标准,才能有一个良好的生产环境,才能保证制剂质量,医院制剂室才能生存和发展。首先要从改造生产设备入手,改变原来落后的手工生产条件,提高生产的机械化、自动化水平。其次要投入资金,增加必要的检验设备,确保药品质量。例如,笔者所在医院购买了多功能不锈钢中药提取罐、不锈钢搅拌机、摇摆式颗粒机、全自动微电脑液体灌装机、全自动颗粒包装机、高速管式离心机、高效液相色谱仪等。这些设备的使用改变了过去手工或半自动化的生产方式,使生产工艺得到了改进,提高了生产效率,加强了质量的可控性,提高了制剂质量。

3.2 向技术开发生型转变,大力发展特色制剂

随着生产制剂所需的原辅料、包装材料、水电气及人员工资等成本不断上涨,制剂成本也在不断增加,从而使生产制剂的利润不断降低,有时为了满足临床需要,有的品种甚至没有利润。因此,医院制剂室应调整生产结构,减少配制、最终停止生产利润低或无利润的品种,集中力量生产科技含量高、临床疗效好、用量大、经济效益好的特色制剂。同时在日常生产中,要严格按照 GPP 的要求,抓好生产管理,做好增收节支,创造利润点。同时建议国家物价部门与药监部门在严格监督医院制剂质量的同时,合理调整医院制剂的利润空间,使制剂价格能根据生产成本予以调整,以促进医院制剂的健康发展。

医院制剂大多来自临床经验并经临床验证,具有疗效肯定、安全可靠、价格便宜等优点,为新药研究与开发提供了条件。由于医院制剂的独特优势,所以要更新观念,充分利用制剂室的药学专业技术人员多、与临床结合紧密的优势,加强与临床科室紧密协作。开展专科、专病、专药,不仅能增强医院的综合实力,还可以在本地市、本省乃至全国提高医院的知名度,吸引更多的患者前来就医。在这方面濮阳市人民医院有一些成功的例子,如与泌尿外科联合开发的治疗泌尿系结石的“乌金疏石液”;与肾内科联合研制的治疗慢性肾炎、肾病综合征的“复方黄芪饮”、“地黄滋肾合剂”;与皮肤科联合研制的治疗白癜风、银屑病的“复方旱莲胶囊”和“鲜苓消银胶囊”;与耳鼻喉科联合研制的治疗慢性咽炎的“四味冬凌草糖浆”等。目前,这些中药制剂都成了该院的“拳头”产品,也促进了制剂室的成功转型,同时也为医院创造了良好的经济效益和社会效益,提高了医院的知名度。

3.3 加强制剂的深度开发并向新药转化

近年来,由医院制剂研发成的新药,如三九胃泰颗粒、尿毒清颗粒、胃苏颗粒、复方丹参滴丸、正天丸、消渴丸、壮骨关节丸、龙牡壮骨冲剂、通心络胶囊等,这给了我们很好的启示,即可将临床应用多年、疗效确切、性能稳定、市场潜力大、毒副作用小、深受患者欢迎、有开发前景的品种,运用现代药物学理论重新评价和筛选,加强对制剂处方、制备工艺及质量标准、药效学、生物利用度等方面的研究工作,为临床提供更加科学、客观、确切的理论基础,从而提升制剂的整体品质^[6]。也可以适时开展药物配伍变化及稳定性方面的研究,一些药物在调配、混合过程中往往产生物理的、化学的甚至药理学的配伍变化,这些变化可以使毒性增加、药效改变,尤其是注射液混合后产生沉淀、变色、分解,可以使毒性增加、药效改变,可能给病人治疗带来意想不到的后果。制剂室可以利用自己的检验设备着力研究并解决这些问题。尽量开发缓释、控释、靶向及透皮吸收制剂,同时要避免低水平重复,提高医院制剂的科技水平。凭借高新技术,如超临界萃取技术、超细粉碎技术、冷冻干燥技术、流化床制粒技术、固体分散技术、包合物技术、微型包囊技术等,不断运用到中药制剂的生产中,为医院药学人员提供了广阔的施展空间。可以探索途径,考虑与药物研究机构及生产企业合作,加强对新制剂及新剂型的研究,研制出生物利用

度高,疗效确切的新制剂,按照《药品注册管理办法》的有关规定,积极申报新药。

中药制剂的开发要关注知识产权,重视专利设计与申请,许多医院药学人员对专利法了解得不多,不知道如何对新药的知识产权进行保护。中药的发明保护内容很多,如中药配方、组分的剂量配比、中药炮制技术、中药有效部位、制备方法等。随着中药保护品种条例的修改,中药新药的知识产权保护重心将逐渐转向专利保护,保证开发者的有关权益^[7]。例如已经把本院的一个治疗白癜风的制剂和治疗急性软组织损伤的制剂申报了国家专利,2008年已取得了专利证书。

3.4 优势互补、资源共享,建立中心制剂室

受国家有关制剂定价政策的影响,部分医院制剂没有利润,但临床又必需,否则就影响病人的治疗。因此可以由药监部门或卫生部门牵头,每个医院以股份入股,成立一个地区性的制剂中心,负责整个地区所有医院的制剂配制;也可以在一个城市或地区,选择一个软件和硬件较好、设备先进、人员业务素质较高的制剂室,以股份制形式建设成区域性中心制剂室,按照GPP要求进行管理,集中力量生产特色制剂,除满足本院需求外,还可以优惠价格供应参股单位,或者生产拾遗补缺的品种供应临床,形成“一院持证,多院收益”的网络体系。这样可以扩大市场,增加制剂规模,集中人力、物力、财力,提高管理水平,最终提高经济效益^[8];把有限的资源充分利用起来,达到资源共享,最大限度地为临床服务。这种有限资金的集中使用,不仅能保证临床用药,而且克服了设备利用率不高的弊端,为新药研制创造物资基础。同时使大多数医院药剂科的工作重心,从药学人员单纯发药,转向临床药学研究、药学服务、新制剂的开发上来,从而提高药学人员的业务素质,不断提升医院的整体药学水平。

3.5 建立静脉药物配制中心

多年来静脉输液的配制均由护士根据医嘱在病区开放或半开放状态下完成,配制的静脉输液极有可能受到细菌、热源、微粒等的污染。单独操作增加了差错发生率。护士们所学的知识侧重于护理,对药理学理论知识、药物的理化性质、药物稳定性、药物间的配伍禁忌等知之较少,给工作带来了不便,也给患者用药增加了安全隐患。所以,为了提高静脉药物的配制质量,充分保证输液的无菌性,减少微粒的

污染,保障患者用药的安全有效,可以借助制剂室的净化洁净环境,严格按照无菌技术配制静脉输液用药物,从而保证输液的无菌性、相容性和稳定性,确保患者用药安全。另外全胃肠外静脉营养输液、化疗药物也可放在制剂室洁净环境下配制。例如,1998年本院依托无菌室建立起了肠外静脉营养输液配制室,为临床各科提供肠外静脉营养输液的配制。

3.6 加快人才培养,逐步提高人员素质

医院制剂是医院药学的重要内容,是培养医院药学人员并提高其业务素质的基地之一,是开发新制剂、新技术、新材料的场所。医院制剂室应不断地培养和引进高层次药学人才,才能进一步提高开发新制剂的能力,确保医院制剂工作的高质量。医院制剂工作也必须以人为本,依靠一流的人才,实现一流的管理,创造一流的效益^[9]。医院制剂要发展就必须提高制剂人员的素质,强化制剂队伍建设。制剂质量取决于人员素质,只有提高制剂人员的素质,才能从根本上把住制剂质量关。要重视制剂人员的在职教育和培训,通过自学、函授学习、外出参观、脱产进修、轮训培养、有针对性地单项技术培训等,不断强化和更新专业知识,以解决知识老化、新技术匮乏等问题,逐步提高技术人员的业务素质^[10]。例如本院制剂室具有大专学历的技术人员,通过专升本的函授学习都取得了本科学历,拿到了学士学位,还让技术人员每人每年至少发表一篇专业论文,每人每年外出参加一次学术会议,另外还组织大家到本地的药厂参观,以提高质量意识。

4 小结

医院制剂是医院药学工作的一个重要组成部分,它的技术含量高,能充分体现药学人员的技术水平和工作价值,医院制剂的发展既面临着挑战,又面临着机遇。医院制剂处于萎缩状态是历史发展的必然趋势,但在一定时间内,还将长期存在。因此,我们必须转变观念、调整思路,全面地分析、开发制剂室的新功能,充分发挥医院的临床优势,运用现代高科技手段,开发具有医院特色的新制剂,向患者提供优质、高效、价廉的医院制剂,使制剂室实现成功转型,更好地为临床、科研、教学服务,为医院药学事业的发展做出新的更大的贡献^[11]。

参考文献

- [1] 林伟萍,刘丽仙,吴明东.对我国医院制剂存在与发展的思考[J].中国药业,2007,16(2):51. (下转第353页)

量乳液用水溶性染料亚甲基蓝染色,于显微镜下观察其形态,并测定乳滴的粒径大小和粒径分布^[9]。

3 讨论

油相和表面活性剂是 SEDDS 处方的主要组成,不同的油相和表面活性剂对药物的溶解能力和乳化作用不同。采用对药物溶解能力强的辅料可以提高 SEDDS 的载药量,避免药物在处方中因溶解性差对自乳化效果产生影响。当归油虽具有油相性质,但因其挥发性和刺激性大,故本实验未将当归油直接作为油相。

不同的药物所需的油相和表面活性剂的最佳组成及其质量比不同,本实验以乳滴粒径大小和乳液外观性状作为评价指标来进行处方优选。乳液粒径是评价自乳化效果的一个至关重要的指标,乳滴粒径越小,乳液越稳定,并且越容易被机体吸收,生物利用度高,口服自乳化剂的粒径应小于 $5\ \mu\text{m}$ ^[10]。中碳链甘油三酯与聚氧乙烯蓖麻油的质量比为 8:2 时,当归油质量分数在 0~45.5% 都能形成乳滴粒径小于 $5\ \mu\text{m}$ 的自乳液;质量比在 7:3~3:7,制得的当归油 SEDDS 其乳化效果较好,乳滴平均粒径小于 $0.5\ \mu\text{m}$,分布均匀,且当归油的质量分数可达到 45.5%。由表 4 还可以看出,处方中表面活性剂所占的比例越大,乳滴粒径越小,当中碳链甘油三酯与聚氧乙烯蓖麻油的质量比为 5:5~3:7 时,乳液澄清透明、显乳光,但当其质量比过大时,自乳化剂在水中不能完全溶解形成凝膏,则影响自乳化能力和效果。通过伪三相图可确定处方各相的用量范围和自乳化区域的宽度,反映 SEDDS 在水性介质中乳化的潜能,成乳区域范围越宽表示处方的乳化能力越强,形成的乳剂也就越稳定。当处方中三相的质量分数位于伪三相图的成乳区域之内时,皆能形成乳化效果良好的自乳化剂。

本实验选用的当归油 SEDDS 最佳处方的油相用量适中、表面活性剂用量少,可避免大量油相对胃肠道造成的刺激作用,减少长期服用较多量表面活性剂可能产生毒性的风险^[11];并且该处方当归油的质量分数高,服用剂量小,服用方便,便于进一步制剂的制备工艺研究。

参考文献

- [1] 杜俊蓉,白波,余彦,等.当归挥发油研究新进展[J].中国中药杂志,2005,30(18):1400-1406.
- [2] 张爱君.藜本内酯对照品提取与稳定性的研究[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(5):162-163.
- [3] 姚小军,蓝苑元,耿彤,等.中药和天然药物自乳化释药系统的研究进展[J].现代药物与临床,2009,24(5):257-260.
- [4] Gursay R N, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs [J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58(3): 173-182.
- [5] Pouton C W. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems [J]. Adv Drug Deliv Rev, 1997, 25: 47-58.
- [6] 中国药典[S].一部.2005.
- [7] Pouton C W. Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsification [J]. Int J Pharm, 1985, 27(2/3):335-348.
- [8] 陆彬,张正全.用三角相图法研究药用微乳的成乳条件[J].药学学报,2001,36(1):58-62.
- [9] Abdalla A, Klein S, Mader K. A new self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for poorly soluble drugs: Characterization, dissolution, *in vitro* digestion and incorporation into solid pellets [J]. Eur J Pharm Sci, 2008, 35(5): 457-464.
- [10] Yap S P, Yuen K H. Influence of lipolysis and droplet size on tocotrienol absorption from self-emulsifying formulations [J]. Int J Pharm, 2004, 281(1/2): 67-78.
- [11] Pouton C W, Porter C J H. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(6): 625-637.

(收稿日期 2009-04-09)

(上接第 343 页)

- [2] 赵汉臣,张玉玲,张卫东.透过“非典”流行看医院制剂的作用和意义[J].药学实践杂志,2004,22(5):303-305.
- [3] 张耕.医院制剂发展策略探讨[J].中国药师,2006,9(2):178-180.
- [4] 杨跃辉,霍保芳,何博汉.医院制剂存在与发展的探讨[J].实用药物与临床,2005,8(2):71-72.
- [5] 陈鸣,林伊梅,马亮英.医疗机构制剂的作用及其管理[J].中国药事,2004,18(2):73-75.
- [6] 陈文林,马传学.浅析新形势下医院制剂的现状与发展方向[J].海峡药学,2005,17(6):235-237.

- [7] 张桂君.医院制剂开发思路与发展方向[J].中国中医药信息杂志,2006,13(6):12-13.
- [8] 陈国儒,袁林.医院制剂发展的思路探讨[J].中国医院药学杂志,2005,25(9):875-876.
- [9] 邵蓉,陆晓和,叶晓南.试论医院制剂的规范管理[J].中国药业,1999,8(4):7-8.
- [10] 李勇,唐志立,曾友志.医院制剂现状与发展[J].西部医学,2006,18(1):111-112.
- [11] 汤昊,钟晓峰.新时期发展医院制剂的可行之路[J].医学研究生学报,2006,19(5):477-478.

(收稿日期 2009-04-07)