

【专论】

中西药复方制剂再评价的有关问题探讨

李霞¹, 徐升兵²

1. 重庆市药品技术审评认证中心, 重庆 401120

2. 重庆科瑞制药(集团)有限公司, 重庆 400060

摘要: 简要回顾我国对中西药复方制剂的管理历程, 从注册监管和质量控制角度对该类制剂存在的问题进行分析, 并指出改进措施。在注册监管方面, 目前尚存在管理类别归属混乱、基础研究薄弱、一号多规、名称不统一以及规格描述不规范等问题; 在质量控制方面, 从关键项目(如有关物质、含量均匀性以及溶出度检查项)的缺失, 与该类制剂在医疗安全方面存在的隐患进行了关联分析, 探讨药品再评价的必要性, 并提出了改进建议, 以期为中西药复方制剂的科学监管提供有益参考。

关键词: 中西药复方制剂; 质量控制; 安全性评价; 药品再评价; 药品监管

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)05-0577-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.05.001

Discussion about re-evaluation of compound preparation of Chinese-Western medicine on post-marketing drug

LI Xia¹, XU Sheng-bing²

1. Chongqing pharmaceutical technology review certification center, Chongqing 401120, China

2. Chongqing Kerui Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chongqing 400060, China

Abstract: In this paper, the management process of Chinese-Western medicine compound preparation is briefly reviewed. the existing problems were analyzed from the perspective of registration supervision and quality control. It is pointed out that there are still some types of management in the registration of supervision, such as the weak basic research, approval number of multiple specifications, not uniform name, and not standardized specification. In the area of quality control, correlation analysis between the lack of key items (such as related substances, uniformity of contents, and dissolution test items) and the hidden dangers in medical security of preparations was performed. To explore the need for reevaluation, and put forward some suggestions for improvement in order to provide a useful reference for the scientific supervision of Chinese-Western medicine compound preparation.

Key words: compound preparation of Chinese-Western medicine; quality control; safety evaluation; drug re-evaluation; drug supervision

中西药复方制剂是我国当前药品注册分类中“中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂”的简称, 包括中药和化学药品, 天然药物和化学药品, 以及中药、天然药物和化学药品三者组成的复方制剂^[1]。2002年国家药品监督管理局编写的《国家中成药标准汇编》收录的1 518种中成药里, 含有化学药成分的中成药有87种, 占5.73%^[2]。该类制剂在临床应用广泛, 也发挥了一定的治疗作用^[3]。但是, 随着用药安全意识的提高及中西药复方制剂不良反应的相关报道不断出现, 人们对中西药复方制剂

的质疑声也越来越大。近年来, 中西药复方制剂临床用药的安全问题也越来越引起药品监管部门的关注。从国家食品药品监督管理局2010年提出“关注中西药复方制剂维C银翘片的安全性问题”^[4], 到2016年10月发布“关注新复方大青叶片的用药风险”^[5], 针对中西药复方制剂临床使用中的风险, 已接连多次发出用药警示。

目前对于中西药复方制剂的安全性问题, 业界多认为该系列品种在临床使用中易忽略其所含有的化学成分, 从而增加了用药风险。笔者结合工作

收稿日期: 2017-01-12

作者简介: 李霞, 主任药师, 研究方向为药物分析及药物评价。Tel: 13883050710 E-mail: 1043524402@qq.com

实际,从注册监管和化学药物成分的质量控制两个方面对该类制剂本身所存在的问题进行剖析,探讨开展中西药复方制剂再评价的必要性,为进一步加强该类制剂的科学监管和质量控制,保障用药安全提供有益参考。

1 中西药复方制剂管理的简要回顾

中西药复方制剂在我国临床上的应用由来已久,其研究及应用历史可以追溯到19世纪中叶^[6]。但其真正广泛应用是在中华人民共和国成立后所开展的“中西医结合”运动中,并因此产生了大量的中西药复方制剂。由于当时缺乏全国性的药品管理法规,各地方药品监管部门独立审批了多种中西药复方制剂,并开始用于临床治疗。1985年《药品管理法》实施后,随着法律法规的不断完善,技术要求的提高,中西药复方制剂的研发才逐渐降温。

目前市场上存在的中西药复方制剂大多为各省级药品监管部门批准的。笔者对含对乙酰氨基酚的中西药复方制剂中批准文号最多的4个品种进行统计(检索时间截止于2016年12月1日),结果发现98%以上的均为2002年之前各省级药品监管部门所批准的。如2004—2009年维C银翘片有6个批准文号,2005年感冒清胶囊有1个批准文号,其余的645个都是2002年以前批准的,见表1。

表1 批准文号年代统计

Table 1 Approval number of age statistics

药品名称	文号总数/个	2002年前批准文号数/个	2002年后新注册批准文号数/个
维C银翘片	328	322	6
感冒清片	124	124	0
感冒清胶囊	126	125	1
复方感冒灵片	74	74	0
合计	652	645	7

按药品批准文号编号的顺序查询,似乎2002年后批准文号数不止上表中所列的数量。经进一步核实,维C银翘片目前的批准文号中其实有10家在2005—2007年因变更生产企业而重新给予了批准文号,有9家企业在2007—2009年因新增薄膜衣规格,重新给予了批准文号。感冒清胶囊和复方感冒灵片也有个别品种由于新增薄膜衣规格或变更生产企业而重新给予了批准文号。故单纯从这些文号格式上已不能直接反映出该品种原来为地方监管部门所批准的。

中西药复方制剂处方组成中既含有中药,又含有化学药品,其管理归属从1949年到2002年前一直处于调整变化中。从1949年至今,罗慧莉^[7]将其管理历史大致分为4个阶段。笔者就按照这4个阶段进行简要的回顾,并加以总结归纳。

第一阶段,1949—1985年药品管理法实施以前,这一阶段尚无完善的药事管理法规体系,药品审批处于混乱状态,中西药复方制剂在这一时期未被单独分类管理,笔者将其归纳为“混沌管理阶段”。第二阶段,1985年7月1日卫生部颁布了《新药审批办法》,将该类制剂纳入西药三类新药进行管理^[8],可以归纳为“西药管理阶段”。第三阶段是国家药品监督管理局成立后,对《新药审批办法》进行了修订,于1999年5月1日开始实施,中西药复方制剂按主要疗效成分分别划入中药第三类中的“2.以中药疗效为主的中药和化学药品的复方制剂”和化学药品第三类中的“2.由化学药品与中药新组成的复方制剂并以化学药品发挥主要作用者”^[9],可以归纳为“西药、中药联合管理阶段”。第四阶段从2002年12月1日起实施的《药品注册管理办法(试行)》(局令第35号)开始,将中西药复方制剂划入“中药、天然药物注册分类”中的“6.未在国内上市销售的由中药、天然药物复方制剂”中的“现代中药复方制剂”^[10],且“现代中药复方制剂”的提法从文字描述上来看起初还比较模糊,在相关监管人员发表解读文章后才逐渐有所明晰^[11];真正将中西药复方制剂从法规上明确归类,自2005年5月1日起实施的《药品注册管理办法》(局令第17号),其“附件一”中将中西药复方制剂归于中药、天然药物注册分类第6类“6.4 中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂”^[12],到2007年10月1日施行至今的《药品注册管理办法》(局令第28号)“附件一”中的“6.3”一直按此归类^[13],这一阶段可以归纳为“中药管理阶段”。

2 中西药复方制剂注册监管存在的问题

由于在完善法规的过程中曾对该类制剂管理类别进行了多次调整,导致目前中西药复方制剂的监管现状仍存在诸多不足,如管理类别归属混乱、基础研究薄弱、一号多规、名称不统一、规格描述不规范等,下文逐一阐述。

2.1 管理类别归属混乱

有人对《新编国家中成药》(第2版,2010年人民卫生出版社出版)中收录的含化学药品的中西

药复方制剂按其功能主治及适应症、品种数、化学药成分类型、化学药成分名称及品种数进行了统计,发现中西药复方制剂主要集中在抗感冒药、止咳平喘药、胃肠疾病药等3大类药品上;其中抗感冒药最多,有50种;抗感冒药所含的化学药成分主要有对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因、维生素C、阿司匹林等(按品种数量由高到低排列)^[14]。

笔者对其品种数最多的、含对乙酰氨基酚的中西药复方制剂药品的批准文号进行了梳理。截止2016年11月18日,国家食品药品监督管理局网站公布的数据在名称或规格中含有“对乙酰氨基酚”内容的药品批准文号共2 973个。其中825个为按中药管理的中西药复方制剂,涉及品种数34个,具体品名及文号数见表2。

表2 按中药管理的含“对乙酰氨基酚”组分的中西药复方制剂的批准文号统计

Table 2 Approval number of Chinese-Western medicine compound containing acetaminophen component administered by traditional Chinese medicine

药品名称	文号数/个	药品名称	文号数/个
维C银翘片	321	感速康胶囊	2
维C银翘胶囊	3	感通片	1
维C银翘颗粒	12	感愈胶囊	1
维C银翘胶囊	1	贯防感冒片	3
维生素C银翘片	1	金防感冒颗粒	6
感冒清片	123	金感胶囊	1
感冒清胶囊	125	抗感灵片	1
感冒安片	3	治感佳胶囊	9
感冒灵片	17	治感佳片	1
感冒灵片	23	速感宁胶囊	6
感冒灵颗粒	30	腰息痛胶囊	8
感冒灵冲剂	1	精制银翘解毒片	23
复方感冒灵片	74	东山感冒片	1
复方感冒灵胶囊	1	复方小儿退热栓	4
复方感冒灵颗粒	6	苍莲感冒片	1
感特灵片	2	蒿蓝感冒颗粒	1
感特灵胶囊	12	扑感片	1

上述品种中还有部分规格项下的标注未采用通用名“对乙酰氨基酚”,而是标注含有“扑热息痛”这个“对乙酰氨基酚”的曾用名进行标注,甚至根本不标注含有化学药品,详见表3。

由于注册管理类别归属的不断变更,这类品种按中药管理的有,按西药管理的也有。如同样含有对乙酰氨基酚,大家都很熟悉的维C银翘片、感冒

表3 规格项下标注含“扑热息痛”或未标注含有化学药品的批准文号数

Table 3 Specifications marked with paracetamol content or not marked with chemicals containing species

药品名称	标注含对乙酰氨基酚的批准文号数/个	标注含扑热息痛的批准文号数/个	未标注含化学药品的批准文号数/个
维C银翘片	321	0	7
感速康胶囊	2	0	2
感冒清片	123	0	1
感冒清胶囊	125	0	1
感冒灵颗粒	30	0	1
腰息痛胶囊	8	16	3
精制银翘解毒片	23	27	1
新复方大青叶片	0	1	0

清片或胶囊等是按中药来管理,而复方乙酰氨基酚注射液、复方氨酚穿心莲片、复方银翘氨酚维C片等又是按化学药品来管理。但如果从处方组成分来分析,根据1999年实施的《新药审批办法》,按主要疗效成分来进行归属划分,感冒清片(每片含对乙酰氨基酚12 mg)等品种由于所含化药成分甚微,按中药管理较为合理;而感愈胶囊(每粒含对乙酰氨基酚250 mg,盐酸金刚烷胺100 mg)、金感胶囊(含对乙酰氨基酚250 mg)等药品中的化学药品的含量已达到其在临床上单独使用的药理学剂量,按中药来管理则明显不合理。

2.2 基础研究薄弱

目前大多数中西药复方制剂无法查到基础研究资料,组方缺少理论依据,处方中的化学药品的种类及含量配比等均无据可查。截止于2016年12月12日,笔者根据国家药品监督管理局(SFDA)网站公布的规格信息,对23种含对乙酰氨基酚的中西药复方制剂处方中的化学药使用情况进行统计,结果见表4。

上述品种处方中对乙酰氨基酚的用量,每粒从12 mg(如感冒清片)到280 mg(如金防感冒颗粒)用量不等,且添加的化药成分也是很多,从维生素C、马来酸氯苯那敏、咖啡因、盐酸吗啉胍、盐酸金刚烷胺、异戊巴比妥到人工牛黄。查询有关文献资料,基本上找不到关于这些中西药复方制剂组方必要性、合理性和科学性方面的相关研究报道。

2.3 一号多规

《关于统一换发并规范药品批准文号格式的通知》(国药监注[2002]33号)中规定“每种药品的每

一规格发给一个批准文号”^[15]。查询 SFDA 官网，发现部分品种同一个品名同一个批准文号下包含有不同处方组成。如某厂家生产的复方感冒灵颗粒，同一批准文号下，规格项显示为两种：(1) 每块 14 g (含原药材 25 g，对乙酰氨基酚 168 mg)，(2) 每袋装 14 g。两个药品仅用药品本位码备注进行区分。从文字描述来看，一个外观是块状物，含有化学药品对乙酰氨基酚，且从规格上可以知晓其所相当的原药材量；另一个则只能看出其为袋装的颗粒剂，不能确定两者的处方组成是否一致性。这

种情况与相关法规明显冲突，但从 SFDA 公布的批准信息来看还较为普遍。

2.4 名称不统一

维 C 银翘片为药典收载的品种，目前批准文号数有 328 个。但 SFDA 网站上还有一个用“维生素 C 银翘片”命名的品种，仅一个批准文号，由早期地方管理部门批准，规格项显示“每片含维生素 C 49.5 mg，对乙酰氨基酚 105 mg”。从 SFDA 官网披露的信息来看，与《中国药典》2015 版一部维 C 银翘片的规格“每片含维生素 C 49.5 mg、对乙酰

表 4 含对乙酰氨基酚的中西药复方制剂中化药配比统计

Table 4 Comparison of chemical ratio between Chinese-Western medicine compound containing acetaminophen

药品名称	规格项里化药组成情况
维 C 银翘片	(1) 每片含对乙酰氨基酚 105 mg、维生素 C 49.5 mg、马来酸氯苯那敏 1.05 mg (2) 每片含对乙酰氨基酚 210 mg、维生素 C 99 mg
感特灵片	每片含对乙酰氨基酚 50 mg
感特灵胶囊	(1) 每粒含对乙酰氨基酚 50 mg (2) 每粒含对乙酰氨基酚 24 mg (3) 含对乙酰氨基酚 50 mg、咖啡因 0.75 mg、马来酸氯苯那敏 0.75 mg
感冒灵片	每片含对乙酰氨基酚 50 mg
感冒灵胶囊	(1) 每粒含对乙酰氨基酚 100 mg (2) 每粒含对乙酰氨基酚 100 mg、咖啡因 2 mg、马来酸氯苯那敏 2 mg
复方感冒灵片	(1) 每片含对乙酰氨基酚 42 mg (2) 每片含对乙酰氨基酚 84 mg
感冒清片	(1) 每片含对乙酰氨基酚 12 mg (2) 每片含对乙酰氨基酚 12 mg、盐酸吗啉胍 12 mg、马来酸氯苯那敏 0.5 mg
感冒清胶囊	每粒含对乙酰氨基酚 24 mg
感冒安片	(1) 每片含对乙酰氨基酚 65 mg (2) 每片含对乙酰氨基酚 130 mg、咖啡因 2 mg、马来酸氯苯那敏 2 mg
感通片	每片含对乙酰氨基酚 125 mg、盐酸金刚烷胺 50 mg
感愈胶囊	每粒含对乙酰氨基酚 250 mg、盐酸金刚烷胺 100 mg
抗感灵片	每片含对乙酰氨基酚 71 mg
金防感冒颗粒	每袋含对乙酰氨基酚 280 mg
金感胶囊	每粒含对乙酰氨基酚 250 mg (注：应含有盐酸金刚烷胺和马来酸氯苯那敏，但没有列出)
速感宁胶囊	每粒含对乙酰氨基酚 100 mg
腰息痛胶囊	每粒含对乙酰氨基酚 100 mg
苍莲感冒片	每片含对乙酰氨基酚 80 mg
蒿蓝感冒颗粒	每袋含对乙酰氨基酚 100 mg、盐酸伪麻黄碱 30 mg
扑感片	每片含对乙酰氨基酚 40 mg、马来酸氯苯那敏 0.7 mg
精制银翘解毒片	每片含对乙酰氨基酚 44 mg
东山感冒片	每片含对乙酰氨基酚 50 mg、含马来酸氯苯那敏 1 mg
复方小儿退热栓	每粒含对乙酰氨基 150 mg、人工牛黄 5 mg
复方大青叶片	每片含扑热息痛 75 mg、咖啡因 7.5 mg、异戊巴比妥 7.5 mg、维生素 C 10 mg

氨基酚 105 mg、马来酸氯苯那敏 1.05 mg”是不一致的。但使用“维 C 银翘片”名称的多个文号中,也有与“维生素 C 银翘片”规格描述相同的品种,所以仅从这一点来看并不能证明两者为不同品种。因未查到相关资料信息,也不能确定其与药典上收录的维 C 银翘片是否为同一品种。如果该品种因名称问题还是执行以前的质量标准,那么其质量控制要求与维 C 银翘片会存在较大差距。除了给监管、使用上造成混乱外,这样一个存在缺陷的品种在临床上反而变成了一个独家品种,也将在药品定价、招标采购等方面很可能获得更多竞争优势,就变相造成了其他方面的不公平。

2.5 规格描述不规范

SFDA 官网所公布的批准信息中有一些药品在规格描述中没有将其处方中所含的化学药品全部罗列出来,如金感胶囊,规格显示为“每粒装 0.45 g (含对乙酰氨基酚 250 mg)”,其处方中的另两个化学药品(盐酸金刚烷胺、马来酸氯苯那敏)均没有在规格中体现。又如抗感灵片,现行有效的批准文号共 5 个,规格项下的表述就有 5 种:(1) 每片 0.4 g (含对乙酰氨基酚 71 mg); (2) 每片 0.4 g; (3) 每片相当于原生总药材 0.9 g; (4) 每片 0.34 g; (5) 规格项无具体内容。从 SFDA 官网所提供的信息来看,无法判断这个采用同一名称命名而分别为 5 个厂家生产的抗感灵片处方中,是否都含有对乙酰氨基酚这个化学成分,每个单位所生产的药片中所含原药材的量是否相同也不得而知。

在 2016 年 10 月 19 日 SFDA 官网“预警提示”栏发布用药风险警示的新复方大青叶片这个品种,监测数据及文献报道分析显示长期、大量使用,或与其他含同类组分的药物合并使用时,可能导致重症药疹等严重过敏反应,以及肝损伤、消化道出血等严重不良反应,也有导致药物依赖的个案报告^[5]。而查询该药品的注册文号管理情况,现行有效的 20 个批准文号中的规格信息更为多样,见表 5。

在中西药复方制剂或中成药的规格项,一般认为主成分难以确定,故多以总片重来表示规格,笔者认为不可取,值得商榷。因为不同厂家的产品由于工艺、设备和使用药材不同等,其片重有所差异是正常的,但同名药品标注不同的片重可能让患者产生药量不同的错觉。这种表示方法在实际生产中也显现出越来越多的问题。由于种种原因,实际生产过程中所得浸膏量较多时,按正常处方加入规

表 5 新复方大青叶片批准品种的规格描述

Table 5 Specifications of approved varieties of new compound *Isatidis Folium* tablets

编号	规格描述	批准文号/个
1	每片 0.32 g (含扑热息痛 75 mg、咖啡因 7.5 mg、异戊巴比妥 7.5 mg、维生素 C 10 mg)	1
2	每片 0.25 g	1
3	每片 0.30 g	3
4	每片 0.30 g, 每片 0.31 g	1
5	每片 0.33 g	1
6	每片 0.35 g (薄膜衣)	1
7	每片 0.6 g (薄膜衣)	1
8	(1) 基片约 0.33 g (糖衣片)	1
	(2) 每片 0.33 g (薄膜衣片)	1
9	无任何描述	11

定量的辅料则无法制颗粒,因而影响后续的剂型生产。如果按浸膏量相应地增加辅料量的话,则总的片重会超过标准所规定的规格或片子收率过高,均不符合规定。由于生产企业顾忌物料平衡和监管等原因,可能会直接弃去多余的浸膏,从而出现中间物料浪费的现象,另外也有企业出于成本考虑可能不如实记录。不管如何处理,最终都会造成实际药材含量减少的结果。从药品监管角度来说,这样做与相应的法规是不相符的;对临床用药的影响会更大,这样做的结果必然造成药效打折扣。

故笔者认为,对于中成药或中西药复方制剂用片重来表示规格并不能反映每片药中所含生药的量,且实际生产过程中还有诸多问题存在。根据处方中原生药材投料总量,折合成每片药品中的所含原生药材量,将之用来表示为规格,如前面的抗感灵片,其中一个文号中的规格表示“每片相当于原生总药材 0.9 克”,这样的规格表示应该比用片重表示更为恰当,即使是有些组方中有浸膏或挥发油直接投料方式的品种,最终也是可以折算为原生药材量来计算药材投料总量的。

3 中西药复方制剂质量控制存在的问题

自 1985 年《药品管理法》实施后,中西药复方制剂不管是按中药管理,还是按化学药品管理,对其研发技术的门槛一直在逐步提高。在质量标准控制方面,从 1992—2003 年完成了原地方药品标准整顿和再评价并上升为国家标准的工作,中西药

复方制剂的标准在这一阶段得到了一定程度的提高。但是,由于中药与化学药的本质差异,在质量控制方面,中西药复方制剂中的化学药品与单纯的化学药品相比,质量控制水平上还存在一定的差距,一些关键项目均未进行控制。下面从现行版《中国药典》^[16]收录的两个临床使用广泛、因为不良反应问题而让 SFDA 不断发出用药安全性警示的中西药复方制剂维 C 银翘片、消渴丸,进行举例说明。

3.1 有关物质研究缺失

维 C 银翘片处方中的对乙酰氨基酚属乙酰苯胺类解热镇痛药,适用于感冒引起的发热,缓解轻度至中度疼痛。口服后自胃肠道吸收迅速而完全,不良反应较少。对乙酰氨基酚在 45 °C 以下稳定,但暴露在潮湿的空气中会水解成对氨基酚,然后进一步发生氧化,颜色逐渐变成粉红色、棕色,最后成黑色。对氨基酚这个杂质具有苯胺和苯酚的双重毒性,其毒性分级为高毒,在作为化学药品进行控制时,原料和制剂(包括口服制剂)的质量标准中,均对该杂质进行了严格控制,标准限度为不得超过 0.1%,而含有该物质的维 C 银翘片质量标准却未进行该杂质的控制。处方中的维生素 C 容易氧化变色,失去应有的功效。维 C 银翘片本身性状即为褐色或棕色片,往往会掩盖维生素 C 降解现象,中药本身的颜色也同样会掩盖对乙酰氨基酚的降解现象。

3.2 含量均匀度检查

维 C 银翘片处方中的马来酸氯苯那敏为抗过敏类药品,作为组织胺 H₁ 受体拮抗剂,抗组胺作用较持久,具有明显的中枢抑制作用,在处方中的用量甚微。对于这一类用量微少、稳定性尚可的成分,有关物质不是其质量控制的重点,但每个单剂量药品中含量均匀性在药品质量控制中是需要重点控制的。故该物质在作为化学药品来管理时,除另有规定外,要求每个单剂标示量小于 25 mg 或主药含量小于每个单剂量质量 25%者,均应检查含量均匀度,但在《中国药典》收录的维 C 银翘片中,马来酸氯苯那敏的含量均匀度未进行控制。

3.3 无溶出度检查项

目前在中药质量控制中,一般仅进行崩解时限检查,而没有进行溶出度的控制。对于维 C 银翘片这个品种,可能会有人认为其中的 3 个化学成分水溶性均较好,溶出度应该不是问题。但是,随着近年来溶出度研究的深入,已有研究证明易溶性药品也会因制剂的配方和工艺不同而致溶出度有很大

差异,从而影响药物生物利用度和疗效。根据国家食品药品监督管理总局收到的地方药检部门上报的内部资料,某省级药检所在 2008 年、2009 年、2011 年 3 年里对对乙酰氨基酚片的药品评价性抽验质量评价工作中发现:不合格批次中,除个别批次外,均为溶出度检查项不符合要求。

另一个药典收录的品种消渴丸,处方中每 10 丸含格列本脲 2.5 mg。从该药的用法用量来看,每次服用消渴丸时摄入的格列本脲量已达到了格列本脲作为化学药品单独使用时的一般用量。该品种药典标准中对格列本脲的含量及含量均匀度进行了控制,但未进行溶出度控制。格列本脲属于强效降糖药,说明书显示该药蛋白结合率很高(95%),口服吸收快,化学性质却显示其在水中不溶,药物溶出成了药物吸收的限速过程。在药物制剂时,需通过对格列本脲原料药进行微粉化处理等来改善其溶解性。而从其药理作用来看,如果溶出速度太快,可能产生明显的低血糖等不良反应,故本品又不能溶出过快,这就需要通过制剂学研究来改善格列本脲在人体的溶出表现。不管是单独作为化学药使用的格列本脲片,还是加在中药里作为中西药复方制剂存在的消渴丸,在临床上均屡次发生过低血糖的不良反应报道^[17-21]。究其原因,固然与该品种本身的药理机制有关,但与该药品在制剂过程中没有很好控制格列本脲的释放也应有很大的关系。对于化学药品格列本脲片,2015 年版《中国药典》规定采用小杯法,溶出介质为 0.02%三羟甲基氨基甲烷的 pH 值 9.11~9.17 的溶液中,75 r/min,45 min 时限度为 75%^[22]。而日本橙皮书规定在 pH 7.8 磷酸盐-枸橼酸缓冲液中,桨法,50 r/min,5 min 不得过 50%,60 min 不得少于 75%^[23]。日本橙皮书对其 5 min 时的溶出量限制就是防止突释,而我国对于格列本脲片快速溶出释放可能导致的降糖过猛引发的低血糖不适,从制定的质量标准来看是认识不足的。从 2008 年开始,全国范围内开展的药品评价性抽验工作中,负责该品种评价工作的单位已针对这个问题,对国内生产的化学药品格列本脲片进行了全面的质量评价。共考察了 16 个厂家的产品,结果 9 家企业生产的该品均存在释放较快现象,还有 1 家企业的产品存在突释现象,对药物释放未加以阻滞或未合理使用药物阻滞剂。

即使是收录在现行版药典中的中西药复方制剂,其质量标准中对其所含化学成分还是存在关键

质量控制项目缺失的情况。这种药物质量控制的缺失,使得许多中西药复方制剂所含化学成分在临床使用时不能有效地发挥作用。如维 C 银翘片这个品种,由于临床屡屡报道不良反应的发生,使人们更多对其安全性进行了关注,而较少关注其有效性。多数普通患者更多的把其作为一个单纯的中药来看待。该药在临床使用过程中即使起效慢或者没有多大的效果,也可能会认为是中药本身性质所决定,而不会从其处方组成中所含化学药品的质量控制的缺失所导致的质量问题来考虑其药效作用。至于药品临床安全性方面,虽说引起药品临床发生不良反应的原因很多,但药品本身的质量问题也必然会给临床用药安全性增加一份隐患。

不管是作为化学药品管理的格列本脲片，还是作为中药管理的消渴丸，溶出度检查法标准制定的不合理或未进行溶出度检查控制，从而产生的质量问题都是导致其临床上屡屡产生低血糖不良反应的主要原因之一。

4 对中西药复方制剂存在问题的思考

按规范化后的注册管理办法的要求，中西药复方制剂应该是在中、西医理论指导下，由中药、化学药品进行合理配伍，以临床疗效为依据，经科学评价、审批后的复方制剂。但由于我国特殊历史时期的特殊原因，目前在市场上销售的中西药复方制剂绝大部分品种是在 20 世纪六七十年代我国大搞中草药群众运动，促进中西医结合的历史背景下由各省级监管部门批准的，基础研究薄弱，以现在的法规来要求的话，是不可能被批准上市的。但对于一个已合法上市的药物，没有特别的原因、充足的理由，让一个品种退市也是非常困难的。

目前情况下，监管当局针对中西药复方制剂临床使用中出现的问題，发出一个又一个的警示，且这种警示更多地提醒广大医务人员及患者在使用这一类药品时不要忽略其中所含的化学药成分，想以此来降低用药风险。同时，有一部分的中西药复方制剂的说明书也进行了如下的说明：“尚无充分的临床研究数据证实本复方制剂可以减低或消除其中化学药品的不良反应或其他应当注意的事项”。但是，这些措施并不能从根本上解决这些品种所存在的所有问题，组方缺乏科学依据、质量控制总体水平偏低、文号管理混乱等问题依然存在。

由于中西药复方制剂上市前研究基础薄弱,上市后又缺乏再评价和更深入的研究,导致这些品种

安全性、有效性及质量可控性方面都存在诸多问题,故对中西药复方制剂进行重新梳理和再评价是非常必要而且必需的。可以先选择临床上使用广泛、不良反应较多的品种作为突破口,从以下几个方面着手开展中西药复方制剂再评价工作,在取得一定的进展、摸索出比较好的再评价模式基础上,再全面启动中西药复方制剂再评价工作。

4.1 组方与功效的重新评价

对于中西药复方制剂, 需要引入风险管理意识, 科学评估药品风险和效益^[24]。如对部分中西药复方制剂处方中所含化学药属于临床已经多年不用、禁止使用, 或安全性和有效性均存在问题的中西药复方制剂, 只要化学药品退市依据充分, 经科学评估, 含有该类药品的中西药复方制剂可以直接予以淘汰和注销。

对于那些临床上还在广泛使用,但又缺少基础研究数据的中西药复方制剂,有必要重新进行组方与功效学评价。中西药复方制剂组方后药效的协同、相加或减毒、互补等作用,需要通过科学的试验设计,包括药效和毒性的拆方试验等基础研究,去证实其组方的必要性、合理性和安全性,涉及中西医药的药效学、药理学、毒理和临床等多学科^[25]。这个工作如果由生产企业各自为政,分别去做,不仅难度大,也会浪费不必要的资源,故有必要由政府部门来部署牵头,委托第三方机构来完成。有了这些基础的研究资料,才能对品种存在的合理性及必要性进行重新评价。

4.2 质量再评价及标准的提高

质量再评价及标准的提高工作 SFDA 是有一定的基础和相关研究能力的。从 1992 年以来地标升国标工作的开展,标准提高工作一直由 SFDA 下属的药检系统在不断进行中。同时,2008 年以来 SFDA 一直在牵头开展的国家药品质量抽验评价工作让我们对于一些中西药复方制剂的质量现状有了更为深入的了解,也获得了一些产品的基础研究数据。药检机构在完成评价的同时,对于这些产品的质量控制在许多合理化的建议。要开展中西药复方制剂的质量再评价,有必要与以往的药品标准提高、药品评价性抽验工作相结合,将已有的研究数据作为再评价的基础。根据该类制剂质量控制的关键影响因素,综合化学药品和中药质量控制的技术要求,组织对该类制剂的标准进行评估、完善和提高。

由于中药、化学药在质量控制领域存在的差异,在对中西药复方制剂进行标准提高时,建议结合中西药复方制剂中所含化学药品的性质,了解其用药特点,在保留中药特点的同时也引入化学药品质量控制理念来进行。对于中西药复方制剂临床用药的有效性,也同样需要增订溶出度检查等手段来进行控制。而对于那些在组方中含量微少的化学药品,基于其化学药品的特点,必须用含量均匀度进行控制。在药品安全性方面,对于某些化药成分中已经明确的、毒性较大的杂质,也同样需要进行考察和控制。通过在中西药复方制剂的质量标准中引入化学药的控制手段,来不断弥补这一类药品在质量控制方面的不足。在组方合理的前提下,对中西药复方制剂中的化学成分的质量控制水平至少不应低于其单独作为化学药品时的质量控制要求。在提高中西药复方制剂质量控制水平的同时,再回过头来对这些中西药复方制剂中药物的相互作用及稳定性重新进行考察和评价。

这个工作可以继续原来的模式,由国家来统一组织,但也应鼓励各文号拥有企业积极参与。相关生产企业除提供研究样品外,还应适当分担有关工作或者研究费用,一起来参与再评价工作;同时,对参与再评价工作的有关企业与文号予以一定的优惠加以鼓励,如参与了再评价的文号再注册时予以优先通过的机会。这样,再评价工作总体上有质量保障,且避免了不必要的资源浪费、数据造假以及同类产品不公平竞争等。

4.3 批准文号的系统梳理

在中西药复方制剂的注册方面,由于法规的不完善和有关工作的不到位,造成了这类品种的文号管理没有完全理顺,故批准文号的系统梳理工作也有必要纳入中西药复方制剂再评价。按药品注册法规的要求,国家食品药品监督管理局核发的药品批准文号的有效期为5年,有效期届满需要继续生产应当申请再注册,但是药品再注册的审查职能归于各省局注册处。从2002年统一换发批准文号以来,至少已进行过两次药品再注册,但中西药复方制剂批准文号所存在的问题依然存在。

笔者认为,对于中西药复方制剂批准文号及批准信息的清理,如果下一次再注册仍由各省局各自完成,那么文中大标题“2”下所述的那些问题仍会继续存在。要改变这一现状,有必要从国家层面上来统筹进行这类品种再注册工作,利用药品再注

册这一契机,对中西药复方制剂的文号再次进行系统地梳理;制定统一的规范要求,完善中西药复方制剂的规格描述,同时清理“一号多规”的现象。通过科学评价,对中西药复方制剂的管理类别重新进行调整。

5 结语

中西药复方制剂成分复杂,除中药成分外尚含有一种或多种化学药成分。对于这类制剂,应该以科学审慎的态度来对待,其组方的合理性、临床疗效、安全性、质量控制、药品监管等诸多方面均需要重新认识和科学的评价。作为监管当局,对于这类药品所存在的问题仅仅提出警示是不够的,有必要进行系统的清理、规范及再评价。

目前,化学仿制药质量及疗效一致性评价工作正在紧锣密鼓地进行,发布了一系列文件。从2012年11月的发布“关于征求《仿制药质量一致性评价工作方案(征求意见稿)》意见的通知”^[26],拉开这一工作的序幕,到2015年8月国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[27],该项工作真正提到国家层面上全面展开。

随着化学仿制药一致性评价工作的不断推进,对与化学仿制药有密切关系、且争议更大的中西药复方制剂进行再评价也是大势所趋,应尽早纳入药品再评价规划之中。对于中药制剂本身在诸如中药原料、工艺控制、含量测定标志物等方面所存在的问题非本文述及的重点。仅通过对中西药复方制剂中化学成分质量控制所存在问题的分析,抛砖引玉,为中西药复方制剂的再评价工作提供一些思路 and 有益的参考。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 药品注册管理办法 [S]. (2007-07-10) [2016-12-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [2] 朱立平, 马秉智, 常明. 含有明确化学成分中成药的统计与分析 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(12): 959-960.
- [3] 张秀芳. 黄连素在磺脲类降糖药继发性失效中的应用 [J]. 中医药临床杂志, 2005, 17(6): 549-550.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报 (第32期): 关注中西药复方制剂维C银翘片的安全性问题 [EB/OL]. (2010-09-19) [2016-12-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/53951.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 关注新复方大青叶片的用药风险 [EB/OL]. (2016-10-19) [2016-12-02].

- <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/165399.html>.
- [6] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2013.
- [7] 罗慧莉. 我国药品注册管理制度研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [8] 国家药品监督管理局. 新药审批办法 [EB/OL]. (1999-04-22). [2016-12-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/25302.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 新药审批办法 (局令第 2 号) [EB/OL]. (2003-05-30) [2016-12-02]. <http://www.sda.gov.cn/CL0008/10479.html>.
- [10] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法 (试行) (局令第 35 号) [EB/OL]. (2002-10-31) [2016-12-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24478.html>.
- [11] 韩玲, 杜晓曦. 《药品注册管理办法》中中药复方制剂浅议 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(9): 925-928.
- [12] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 (局令第 17 号) [EB/OL]. (2005-02-28) [2016-12-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24510.html>.
- [13] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 (局令第 28 号) [EB/OL]. (2007-07-10) [2016-12-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [14] 黄居敏, 伍振峰, 王赛君, 等. 中西药复方制剂问题分析及再评价研究 [A]//“好医生杯”中药制剂创新与发展论坛论文集(上)[C]. 成都: 中华中医药学会, 2013: 79-85.
- [15] 国家药品监督管理局. 关于统一换发并规范药品批准文号格式的通知 [EB/OL]. (2002-01-28) [2016-12-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0055/10061.html>.
- [16] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [17] 王景华. 格列本脲致低血糖反应 30 例原因分析与护理干预 [J]. 社区医学杂志, 2011, 9(7): 34-35.
- [18] 蒋居辰. 格列本脲致低血糖昏迷 27 例临床分析 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(2A): 109-110.
- [19] 陈竟男, 余冬阳, 金东辉, 等. 格列本脲片引起低血糖 28 例 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(17): 4990-4991.
- [20] 杨晓晖, 张力, 吴桂芝. 消渴丸的不良反应与合理应用 [J]. 中国药物警戒, 2006, 3(2): 76-80.
- [21] 曲毅, 张力. 消渴丸致严重低血糖反应 36 例文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(2): 99-101.
- [22] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 809.
- [23] 国家食品药品监督管理局总局药品审评中心. 日本厚生省药品体外溶出试验信息库的声明 [EB/OL]. (2010-01-27) [2016-12-02]. <http://www.cde.org.cn/drugInfo.do?method=init&frameStr=3>.
- [24] 于江咏, 余伯阳, 钱忠直. 关于我国中西药复方制剂科学监管的思考 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(11): 1542-1546.
- [25] 程鲁榕. 浅谈中西药复方制剂研究与开发中存在的问题 [J]. 中草药, 1999, 30(3): 附 2-附 3.
- [26] 国家食品药品监督管理局. 关于征求《仿制药质量一致性评价工作方案(征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. (2012-11-22) [2016-12-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/76138.html>.
- [27] 国务院. 关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 (国发[2015]44 号) [EB/OL]. (2015-08-18) [2016-12-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0056/126821.html>.