

新型冠状病毒疫情期间医院中药制剂的应急备案申请

刘敏, 刘礼斌, 田佳懿, 刘洋, 陈丽芳, 刘炜* (首都医科大学附属北京世纪坛医院, 临床合理用药生物特征谱学评价北京市重点实验室, 临床合理用药生物特征谱学评价国际合作联合实验室, 北京100038)

摘要 目的: 为疫情防控用医疗机构制剂的应急备案提供参考。方法: 结合《北京市药品监督管理局关于对新型冠状病毒感染肺炎疫情防控用医疗机构制剂实施应急审批公告》《北京市医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则》以及我院新型冠状病毒疫情期间中药制剂应急备案申请情况, 讨论本次应急备案的申报背景、主要流程、相关材料以及应注意的问题。结果与结论: 针对新型冠状病毒疫情期间中药制剂的应急备案审批, 简化了申报材料, 缩短了审批周期, 及时补充了疫情防控用药品的不足。

关键词: 新型冠状病毒; 医疗机构制剂; 应急备案

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)09-1093-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.09.014

Emergency Filing Application for Traditional Chinese Medicine Preparations in Hospitals During the Outbreak of COVID-19

Liu Min, Liu Libin, Tian Jiayi, Liu Yang, Chen Lifang, Liu Wei* (Beijing Key Laboratory of Bio-characteristic Profiling for Evaluation of Clinical Rational Drug Use, Joint Laboratory for International Cooperation of Bio-characteristic Profiling for Evaluation of Clinical Rational Drug Use, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract Objective: To provide references for emergency filing of medical institution preparations for the prevention and control of COVID-19. **Methods:** Combined with the *Beijing Drug Administration's Announcement on Implementing Emergency Approval for Preparations of Medical Institutions for the Prevention and Control of COVID-19*, *Beijing Medical Institutions' Implementation Rules for the Administration of Filing of Traditional Chinese Medicine Preparations Using Traditional Processes*, and the application situation of emergency filing of traditional Chinese medicine preparations in our hospital during the COVID-19 epidemic, this paper discussed the application background, main procedures, relevant materials, and issues that should be noted for this emergency filing. **Results and Conclusion:** The emergency filing approval of traditional Chinese medicine preparations during the COVID-19 epidemic simplifies the application materials, shortens the approval period, and promptly complements the deficiencies of drugs used for COVID-19 prevention and control.

Keywords: COVID-19; medical institution preparations; emergency filing

两千多年以来,中医药在预防疫病方面积累了大量宝贵经验^[1]。在新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)疫情期间,中医药已经进入疫病防治主战场,对新型冠状病毒肺炎的防治发挥了巨大作用。相关调查显示^[2],80%的重症患者愿意接受中西医结合治疗,90%的轻症患者愿意接受中药干预,湖北省中医药参与度已在75%以上,全国其他地区达到90%。

医疗机构制剂,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,是市售药品的重要补充,在医疗实践过程中发挥着极其重要的作用。医疗机构制剂来自于临床,服务于临床,为中药制剂的开发奠定了基础。在新型冠状病毒感染疫情防控期间,为了积极应对新型冠状病毒感染疫情,补充疫情防控用药品的不足,很多省市都为医疗机构制剂的应急审批开通了“绿色通道”。2020年2月10日,北京市药品监督管理局发布《关于对新型冠状病毒感染肺炎疫情防控用医疗机构制剂实施应急审批的公告》(以下简称《应急审批公告》)^[3],精准有序地开始了抗“新冠”制剂的应急审评,为配合临床疾病治疗,缓解临床治疗药物缺乏的困境^[4]作出了积极贡献。首都医科大学附属北京世纪坛医院制剂室是北京市属医院中规模最大的制剂室,承接北京地区十余家医院委托的医疗机构制剂的生产任务,在制剂的生产、研发、申报等方面都有着丰富的经验。

本文根据我院新型冠状病毒疫情期间中药制剂应急备案申请相关经验和相应法规,探讨中药制剂应急备案的申报背景、主要流程、相关材料以及应注意的问题,以期为医疗机构的应急备案提供参考。

1 应急备案背景介绍

2020年1-3月,首都医科大学附属北京地坛医院已治愈150例新冠肺炎确诊患者。在治疗过程中,北京地坛医院中西医结合中心和重症医学科研究团队以“银丹解毒方”治疗新冠肺炎普通型、重型和危重型病例取得一定疗效。我院受北京地坛医院委托,将用于新冠肺炎的临床经验方剂“银丹解

毒方”开发成医疗机构制剂“银丹解毒颗粒”。我院依据《北京市医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则》^[5](以下简称《备案管理实施细则》)、《应急审批公告》以及《中国药典》2015年版四部^[6]的相关要求,向北京市药品监督管理局(以下简称市药监局)申请应急备案审批。并完成了疫情防控用药“银丹解毒颗粒”的药学研究与备案申报工作,为北京市疫情的防控做出了积极的贡献。

2 中药制剂应急备案申请的主要流程

依据《应急审批公告》的要求,应急备案申请的实施提前介入。即在申请前将拟备案制剂的基本情况提前告知市药监局,由药监局指导申请人准备应急备案的相关资料,开展相关研究与申报工作。此次应急申报,我院联合地坛医院在市药监局的指导下,分别由地坛医院负责整理相关临床资料,我院负责整理药学相关资料,形成电子版资料汇总后发送给市药监局,市药监局在第一时间联系北京市药品审评中心,对电子版的应急申报材料进行初步审核,并及时给出了审评意见。我们按照审评意见修改补正后,正式进行网上申报,并在受理办递交纸质版材料,纸质版材料审核通过后送检3批样品至北京市药品检验所。信息化的引入,电子版材料的线上审核与反馈,使以往反复修改、递交纸质版的繁琐过程得到简化,不仅缩短了审批周期,同时也避免了疫情期间人员的聚集性接触,降低了感染风险。中药制剂具体应急备案申请流程详见图1。

3 中药制剂应急备案申请的相关资料

根据《备案管理实施细则》,医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实行备案管理。在疫情防控的应急情况下,为保证疫情防控用药品的及时供应,依据《应急审批公告》的要求,在制剂安全、有效性得到一定证明的情况下,可实施有条件的备案,允许容缺受理,相关备案仅在防控新型冠状病毒感染的肺炎疫情期内有效,故可减免或简化部分材料。我院此次应急备案申请递交的资料以及未提交项、简化项详见表1。

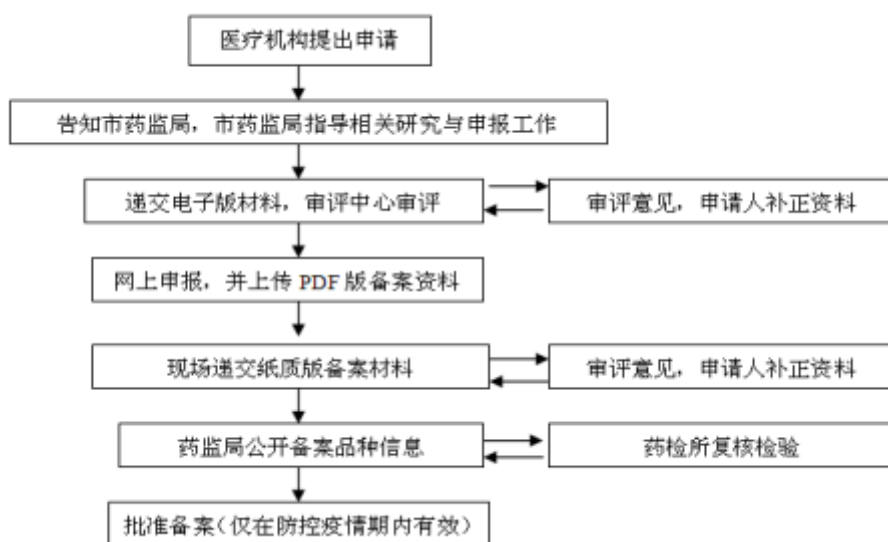


图1 新型冠状病毒感染肺炎疫情防控期间中药制剂的应急备案申请流程

表 1 新型冠状病毒感染肺炎疫情防控用医疗机构制剂应急备案递交材料表

| 资料编号 | 中药制剂备案递交资料名称 | 应急备案资料递交情况 |
|------|----------------------------|------------|
| 1 | 医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案表 | 递交 |
| 2 | 制剂名称及命名依据 | 递交 |
| 3 | 立题目的和依据；同品种及该品种其他剂型的市场供应情况 | 递交 |
| 4 | 证明性文件 | 递交 |
| 5 | 说明书及标签设计样稿 | 递交 |
| 6 | 处方组成、来源、理论依据及使用背景情况 | 递交 |
| 7 | 详细的配制工艺及工艺研究资料 | 简化 |
| 8 | 质量研究的试验资料及文献资料 | 简化 |
| 9 | 制剂内控质量标准及起草说明 | 递交 |
| 10 | 制剂的稳定性试验资料 | 未递交 |
| 11 | 连续 3 批样品的自检报告书 | 递交 |
| 12 | 原、辅料的来源及质量标准 | 递交 |
| 13 | 接触制剂的包装材料和容器的选择依据及质量标准 | 递交 |
| 14 | 主要药效学试验资料及文献资料 | 未递交 |
| 15 | 单次给药毒性试验资料及文献资料 | 无需 |
| 16 | 重复给药毒性试验资料及文献资料 | 无需 |

注：14~16 号资料具有 5 年以上（含 5 年）使用历史的中药制剂，可免报。处方中含法定标准中标识有“剧毒”“大毒”及现代毒理学证明有明确毒性的药味，以及处方组成含有十八反、十九畏配伍禁忌的制剂，需递交 15 号、16 号资料。

4 中药制剂应急备案申请应注意的关键问题

4.1 说明书及标签设计样稿

说明书及标签应按照《药品说明书和标签管理规定》^[7]撰写，其中的规格项应参照《中药规格表述技术指导原则》^[8]制定。要注意规格与包装规格的不同表述，我院此次应急备案申报的制剂为颗粒剂，规格为“每1 g相当于饮片2.46 g”；包装规格为“聚酯/镀铝聚酯/聚乙烯药品包装用复合膜，每袋装12 g，每盒24袋”，包装规格中的包材的名称应与厂家提供的包材证或在国家药品审评中心登记的公示信息一致。功能主治项应将中医的“证”和相应西医的“病”紧密结合，同时，要注意写明舌象、脉象，突出中医辨证施治的要点。例如，可写为“用于疫毒犯肺证，症见……，舌……，苔……，脉……，新型冠状病毒肺炎见上述证候者。”

4.2 处方组成、来源、理论依据及使用背景情况

《备案管理实施细则》要求，备案材料应说明已有研究基础对备案品种拟主治病证的安全性、有效性的支持程度，反映其研究基础、研究目的、研究思路和研究过程。中药的剂量是影响临床疗效的关键因素之一，也是中药是否产生不良反应的重要因素^[9]。中药的临床用量与《中国药典》规定

用量相比普遍偏大^[10]，我院此次申报备案制剂银丹解毒颗粒原处方有6味中药的用量超出了《中国药典》最大用量。银丹解毒颗粒虽然是由经典古方演变而来，但临床应用时间较短，且临床应用的病例数有限。为保证制剂的安全性，申报材料中，对于超出药典常规用量的中药，要结合临床实际情况特别说明，按照要求，紧急请到5人以上的专家对制剂的安全性、有效性、科学性等方面进行评估，以保证制剂研发的科学性和可行性。

4.3 配制工艺及工艺研究资料

我院此次申请应急备案的银丹解毒颗粒剂型为颗粒剂，由中药饮片加水煎煮两次后合并滤过，滤液浓缩制成浸膏，取糊精适量与上述稠膏喷雾制粒而成。既能保证本方的传统用药特色，又能最大限度地提取和保留处方中药物的有效成分，确保临床疗效，且具有性质稳定、质量可控、便于工业化生产、携带服用方便等优点。根据临床使用煎煮方案及顺序，放大投料量并对药材煎煮次数及出膏量、出膏率进行考察，制订了提取工艺流程，最后将优选的工艺条件扩大到中试规模，进行工艺验证，在工艺研究资料中，详细记录影响制剂质量的关键工艺参数，并标注在工艺流程图中。银丹解毒颗粒的工艺流程图详见图2。

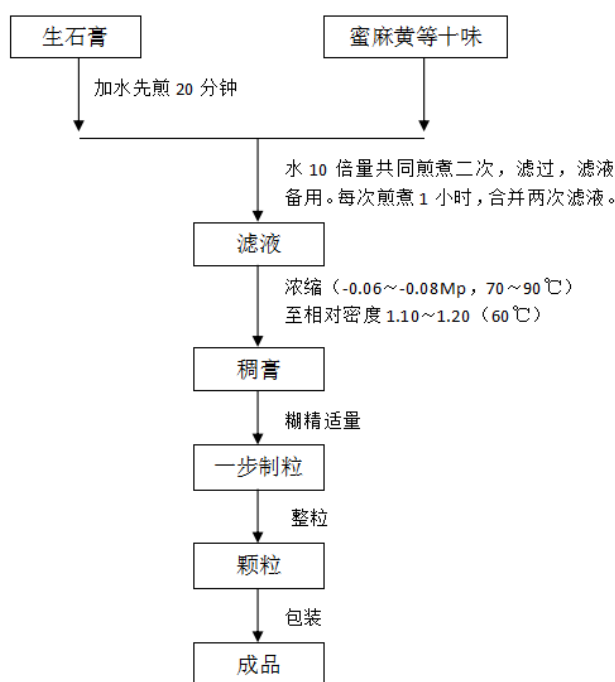


图2 银丹解毒颗粒工艺流程图

4.4 质量研究的试验资料

在当前的应急申报中,从性状、鉴别、检查三方面考察3批制剂的质量。用薄层鉴别法对方中1/3的药味进行鉴别,包含了君药、臣药,制定鉴别方法时要注意方法的专属性,并与对照药材、对照品、阴性对照进行比对,最终确定鉴别方法,并在研究资料中提供清晰的薄层色谱图。检查项应按照《中国药典》2015年版颗粒剂项下的要求进行检查,我院此次申报对3批“银丹解毒颗粒”的粒度、水分、溶化性、装量差异进行了检查,并在研究资料中详细记录了各个检查项的测定数据。要特别注意制剂的包装是属于单剂量包装还是多剂量包装,单剂量包装的颗粒剂检查装量差异;多剂量包装的颗粒剂应按照最低装量检查法检查装量。

4.5 应急备案申报资料的规范性

申报的应急备案材料应注意书写的规范性,如处方中的药味应以《中国药典》2015年版收载的饮片名称为准,药典中没有的品种以地方标准收载的饮片名称为准;制剂的规格应参照《中药规格表述技术指导原则》制定;说明书及标签应按照《药品说明书和标签管理规定》撰写设计;原辅料的名称来源应与厂家提供的证明文件一致;包材的名称应与厂家提供的包材证或在国家药品审评中心登记的公示信息一致;上传药监局备案系统的PDF版材料应与最终签字、盖章的纸质版材料一致;材料中出现的单位名称应与医疗机构执业许可证、医疗机构制剂许可证一致。

5 中药制剂应急备案申请的探讨

5.1 医学、药学人员合作撰写材料,提高申报效率

应急备案申报材料可分为医学部分与药学部分,由中医学专业人员和药学专业人员共同撰写。例如:中医学专业人员主要撰写处方组成、来源、方药解析的理论依据、使用背景情况以及临床总结等医学部分材料,药学人员主要撰写制剂的配制工艺研究、质量标准研究等药学部分材料,最终共同审稿、定稿,保证相关术语表述的准确性,保证了申报资料的规范性与准确性,提高了应急申报的效率。

5.2 多部门通力协作,缩短申报周期

医院制剂的备案从处方筛选、临床资料的收集、试验资料的准备、药学研究的开展,到网上申报,材料审评、样品检验、获取批件,往往需要大

量的时间和精力。但在疫情防控期间,对于新型冠状病毒疫情防控用中药制剂,相关部门开通了“绿色通道”,通过运用信息化管理方法,药监局提前介入指导,审评中心当日审评,药检所即到即检,多部门通力协作,缩短了备案申报周期,加快了应急制剂的审批,及时补充了疫情防控用药品的不足,为北京市疫情的防控做出了积极的贡献。

5.3 完善相关资料,保证制剂质量

由于是疫情期的应急审批,对研究资料的要求相对较低,减免、简化了部分资料,与《备案管理实施细则》的要求有一定的差距。应急备案取得的备案号仅在新型冠状病毒肺炎疫情期内有效,发现不良反应需按规定及时上报,疫情结束后需及时向市药监局报送制剂的使用情况总结。医疗机构应在一定时期内补充完善相关应急备案材料,须补充的备案材料如下:①制剂的成型工艺研究,应采用正交设计法确定关键工艺参数与质量控制参数,并在工艺确定后进行验证试验。②口服制剂应补充重金属、砷盐的检查,根据检查结果决定是否列入标准,若重金属含量大于百万分之十,或砷盐含量大于百万分之二,则应将相应的检查方法及限度列入质量标准。③药效学试验研究。五年以下使用历史的制剂需提供药效学研究资料,对于中药制剂,应采用与中医临床证候相关的动物模型,充分考虑中医药特点,根据制剂的功能主治选择适宜的试验方法,比较受试制剂组、阳性对照组与阴性对照组之间差异,并进行统计学分析。④应提供6个月的加速试验和不少于6个月的长期试验结果,根据试验结果确定制剂的有效期和包材。取得应急备案批号后,因按照《北京市医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则》的要求,补充相关资料,以确保制剂的质量,保证患者的用药安全,否则取得的应急备案号将自动过期作废。

参考文献:

- [1] 江泳. 中医疫病概念考[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(10): 1060-1062.
- [2] 张岩, 唐德志, 舒冰, 等. 基于文献探讨中药干预新型冠状病毒肺炎作用机制[J/OL]. 中国中药杂志: 1-7. (2020-02-24) [2020-03-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200224.0938.002.html>.
- [3] 北京市药品监督管理局. 关于对新型冠状病毒感染肺

- 炎疫情防控用医疗机构制剂实施应急审批的公告[EB/OL]. (2020-02-11) [2020-03-24]. http://www.beijing.gov.cn/zhengce/zhengcefagui/202002/t20200211_1628165.html.
- [4] 王涛, 韩立峰, 王跃飞, 等. 中成药治疗病毒性肺炎研究进展[J/OL]. 中医杂志: 1-8. (2020-03-16) [2020-03-24]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200312.502>.
- [5] 北京市药品监督管理局. 北京市食品药品监督管理局关于印发《北京市医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则(试行)》的公告[EB/OL]. (2018-09-19) [2020-03-24]. http://www.beijing.gov.cn/zhengce/zhengcefagui/201905/t20190522_61480.html.
- [6] 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[EB/OL]. (2006-03-10) [2020-03-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300623.html>.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 总局关于发布中成药规格表述技术指导原则的通告[EB/OL]. (2006-03-10) [2020-03-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300464.html>.
- [9] 袁惠, 李亚琼, 廖明娟, 等. 中药处方药物剂量调查[J]. 中医杂志, 2012, 53(11): 974-976.
- [10] 黄璐明, 杨洪军, 唐仕欢, 等. 中药用量标准研究的思路与方法[J]. 中医杂志, 2009, 50(7): 651-654.

(收稿日期 2020年4月22日 编辑 邹宇玲)