

基于医疗机构中药制剂研发策略与新药转化的思考

齐琪¹, 许保海¹, 陆洋^{2*} (1. 北京积水潭医院, 北京 100035; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488)

摘要 目的: 探讨医疗机构中药制剂的新药转化与研发策略。方法: 通过对比分析国家发布的医疗机构中药制剂相关管理政策, 提出医疗机构中药制剂向中药新药转化的策略以及在此过程中存在的知识产权问题。结果与结论: 医疗机构中药制剂是中药新药研发的宝库, 我国近年发布的政策文件、医疗机构的积极响应、清晰的开发思路及科学规范的研究都将有助于医疗机构中药制剂的传承、发展和创新。

关键词: 医疗机构中药制剂; 中药新药; 专利; 商业秘密

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)12-1357-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.12.006

On the Research Strategy and New Drug Transformation of TCM Preparations in Medical Institution

Qi Qi¹, Xu Baohai¹, Lu Yang^{2*} (1. Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, School of Chinese Materia Medica, Beijing 102488, China)

Abstract Objective: To explore the research and development ideas of new TCM based on TCM preparations in medical institution. **Methods:** Through comparative analysis of the relevant management policies of TCM preparations in medical institutions issued by the state, the strategy for the transformation of Chinese medicine preparations from medical institutions to new TCMs and the intellectual property issues existing in this process were put forward. **Results and Conclusion:** TCM preparations in medical institutions are a treasure trove of the research and development of new TCM. The policy documents recently issued in China, the active response of medical institutions, clear development ideas and scientific and standardized research will all contribute to the inheritance, development, and innovation of TCM preparations in medical institutions.

Keywords: TCM preparation in medical institution; new TCM; patent; trade secret

新药从研发到生产上市所耗费的时间跨度大, 同时需要面临大量复杂甚至矛盾的数据, 是一项需要投入大量人力、物力, 且充满不可预测因素的系统项目, 具有较高的风险。一般中药新药的研发流程及相应周期如图1^[1-2]所示。由国家药品监督

管理局公布的历年药品评审报告可知, 2016–2020年获批上市的中药新药共10件, 其中获批数量最多的年份也仅为3件, 中药新药研发难度可见一斑。那么, 另辟蹊径, 从医疗机构中药制剂中寻找新药研发项目不失为一个新思路。

基金项目: 北京市属医院科研培育计划 (编号 PZ2021005)

作者简介: 齐琪; E-mail: 1289467756@qq.com

通信作者: 陆洋; E-mail: landocean28@163.com

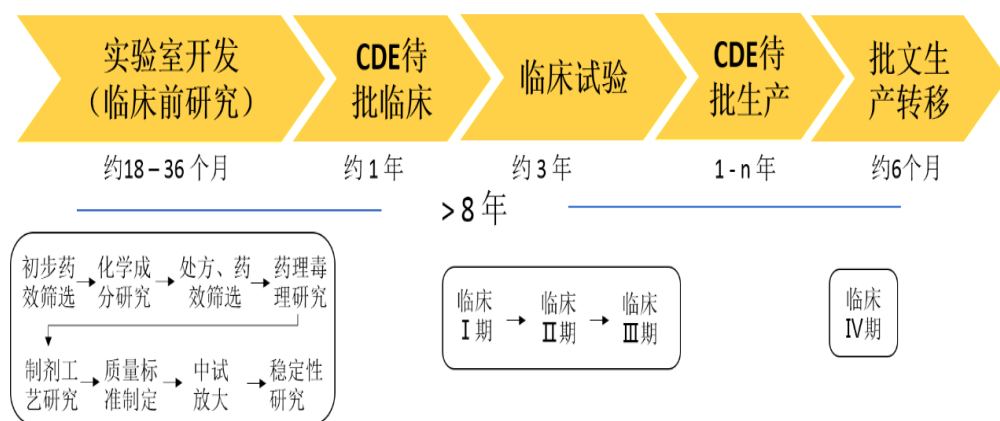


图1 中药新药研发流程及周期示意图

医疗机构中药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，其特点为组方合理，有较长的临床应用历史，疗效和安全性均有可靠保证。故制药企业（以下简称药企）可以结合自身实际需求，以医疗机构中药制剂为基础，依据新药研发注册的相关要求开展研究，在一定程度上可提高中药新药研发的成功率^[3]，最终将医疗机构中药制剂转变成具有国药准字的新药。但医疗机构中药制剂转变成新药也并非坦途，一方面，药企基于医疗机构中药制剂开发新药的方式需要摸索，是通过买断院内制剂独立开发，还是与院内制剂所属医院合作共同开发需要考虑。另一方面，由于部分院内制剂配方保密，没有申请专利或者产权不清晰，医院的权益如何保证需要思考。

本研究旨在学习与梳理医疗机构中药制剂的相关管理政策，提出基于医疗机构中药制剂的新药开发思路，分析医疗机构中药制剂存在的知识产权相关问题，以期为医疗机构中药制剂的可持续发展提供参考。

1 医疗机构中药制剂的相关管理政策

1.1 医疗机构中药制剂的现状

随着国家药品监督管理局颁布实施《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）^[4]等一系列规范文件，医疗机构中药制剂的申报、注册和配制生产门槛不断提高，高成本、高要求和申报程序繁多导致医疗机构中药制剂的种类急剧下降，但2018年《关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告（征求意见稿）》^[5]的发布可能会使这

一现象得到改善。

新政策将应用传统工艺配制的中药制剂由原来的“注册制”改为“备案制”，体现了医疗机构中药制剂开始受到国家的重视。在此政策下，申报医疗机构中药制剂（尤其是应用传统工艺配制的中药制剂）的时间和成本均将有所降低，有助于提高医务人员研制医疗机构中药制剂的积极性，可能使曾经受困于精力、资金等因素而无法落地的医疗机构制剂项目重启；临床效果显著的经方、验方也能得到有效发展，以院内制剂的形式重新焕发生命力，这也将为中药新药的研发提供更多选择。

1.2 医疗机构中药制剂的现行注册管理规定

目前，医疗机构制剂中的中药制剂分为“应用传统工艺配制的中药制剂”和“应用现代工艺配制的中药制剂”2个部分。前者应按备案制执行管理，而后者依然执行注册管理制，2种管理方式的区别主要体现在以下3点。

1.2.1 “传统工艺配制中药制剂”的定义

如表1所示，相较于注册制管理规定，备案制管理规定对于“传统工艺配制中药”的定义更明确，同时，备案制在遵循“传统工艺”（限于“水提”或“粉碎”）的基础上，将《关于印发加强医疗机构中药制剂管理意见的通知》中的现代剂型明确为颗粒剂、胶囊剂，更具有操作性。

1.2.2 提交的资料

按注册制与备案制申报医疗机构中药制剂需要提供的材料如表2所示。

表 1 相关法规中“传统工艺配制中药”定义的对照

《医疗机构制剂注册管理办法》(2005 年) ^[4]	《关于印发加强医疗机构中药制剂管理意见的通知》(2010 年) ^[6]	《应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理》(2018 年) ^[5]
利用传统工艺配制(即制剂配制过程没有使原组方中治疗疾病的物质基础发生变化)	配制工艺与传统工艺基本一致,包括中药饮片经粉碎或仅经水提取制成的固体、半固体和液体传统剂型、现代剂型,也包括按传统方法制成的酒剂、酊剂	1 中药饮片经粉碎或仅经水或油提取制成的固体(丸剂、散剂、丹剂、锭剂等)、半固体(膏滋、膏药等)和液体(汤剂等)传统剂型 2 由中药饮片经水提取制成的颗粒剂以及由中药饮片经粉碎后制成的胶囊剂 3 由中药饮片用传统方法提取制成的酒剂、酊剂

表 2 注册制与备案制所需提交资料一览表

序号	注册制所需资料	序号	备案制所需资料
1	制剂名称及命名依据	1	《医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案表》原件
2	立题目的以及该品种的市场供应情况	2	制剂名称及命名依据
3	证明性文件: 1)《医疗机构执业许可证》复印件、《医疗机构制剂许可证》复印件; 2)医疗机构制剂或者使用的处方、工艺等的专利情况及其权属状态说明,以及对他人的专利不构成侵权的保证书; 3)提供化学原料药的合法来源证明文件,包括:原料药的批准证明性文件、销售发票、检验报告书、药品标准等资料复印件; 4)直接接触制剂的包装材料和容器的注册证书复印件; 5)《医疗机构制剂临床研究批件》复印件。 6)未取得《医疗机构制剂许可证》或《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的“医院”类别的医疗机构申请医疗机构中药制剂,还应当提供以下资料:委托配制中药制剂双方签订的委托配制合同、制剂配制单位《医疗机构制剂许可证》或《药品生产质量管理规范》认证证书复印件。	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
4	标签及说明书设计样稿	4	证明性文件,包括: 1)《医疗机构执业许可证》复印件、《医疗机构制剂许可证》复印件; 2)医疗机构制剂或者使用的处方、工艺等的专利情况及其权属状态说明,以及对他人的专利不构成侵权的保证书; 3)直接接触制剂的包装材料和容器的注册证书复印件或核准编号。 4)未取得《医疗机构制剂许可证》或《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的医疗机构还应当提供以下资料: ①委托配制中药制剂双方签订的委托配制合同复印件; ②制剂受托配制单位的《医疗机构制剂许可证》或《药品生产许可证》复印件。
5	处方组成、来源、理论依据及使用背景情况	5	说明书及标签设计样稿
6	配制工艺的研究资料及文献资料	6	处方组成、来源、理论依据及使用背景情况
		7	详细的配制工艺及工艺研究资料。包括工艺路线、所有工艺参数、设备、工艺研究资料及文献资料。

续表 2

序号	注册制所需资料	序号	备案制所需资料
7	质量研究的试验资料及文献资料	8	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	内控制剂标准及起草说明
9	制剂的稳定性试验资料	10	制剂的稳定性试验资料
10	样品的自检报告书	11	连续3批样品的自检报告书
11	辅料的来源及质量标准	12	原、辅料的来源及质量标准,包括药材的基原及鉴定依据、前处理、炮制工艺、有无毒性等
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	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	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	单次给药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	重复给药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		

由表2可以看出,相比于注册制需要提交的资料,传统中药制剂备案制需要着重增加提交的材料:①《医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案表》;②详细工艺路线、所有工艺参数、设备及工艺研究资料(序号7),加强对源头与过程的控制;③药材的基原及鉴定依据、前处理、炮制工艺资料(序号12)。虽然中药制剂备案制免去了临床研究的相关资料,但这并不意味着中药制剂备案制放松了对临床部分的监管,而是由于此类制剂组方已有临床使用的历史,若仍按照注册制关于临床研究的相关规定,开展受试例数不少于60例的临床试验,科学性和必要性不足,因此调整为在年度报告中提交临床使用的材料。

对于处方在本医疗机构具有5年以上(含5年)使用历史的中药制剂,注册制可以免报资料项13~17,备案制可免报资料项14~16。

1.2.3 申报周期

医疗机构制剂注册制需要每3年重新注册,但

备案制改为由申报单位向批准部门提供年度报告,汇总提交上一年度所配制的传统中药制剂变更情形、临床使用数据、质量状况、不良反应监测等的年度报告,年度报告备案完成后,传统中药制剂备案号不变。

1.3 医疗机构制剂转化为中药新药的前景

党的十八大以来,党中央国务院高度重视中医药工作,先后印发了《关于促进中医药传承创新发展的意见》^[7]、《关于促进中药传承创新发展的实施意见》^[8]和《关于加快中医药特色发展若干政策措施的通知》^[9]等文件,要求改革完善中药审评审批机制。文件中明确指出鼓励“医疗机构制剂”向中药新药转化,提出医疗机构中药制剂是中药新药创新的重要来源(具体内容如表3所示),要加快具有人用经验的中药新药审评审批,依法依规实施豁免非临床安全性研究及部分临床试验的管理机制,这无疑又为缩短中药新药的研发上市周期带来可能,从而节约大量的人力物力。

表3 鼓励“医疗机构制剂”向中药新药转化相关条款汇总

条款序号与标题	内容	来源
(九) 改革完善中药注册管理	加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系,优化基于古代经典名方、名老中医方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药审评技术要求,加快中药新药审批。	《关于促进中医药传承创新发展的意见》
(三) 促进中药创新发展	发挥医疗机构中药制剂传承创新发展“孵化器”作用,鼓励医疗机构制剂向中药新药转化。	《关于促进中药传承创新发展的实施意见》
(五) 完善中药分类注册管理	优化具有人用经验的中药新药审评审批,对符合条件的中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方、同名同方药等,研究依法依规实施豁免非临床安全性研究及部分临床试验的管理机制。	《关于加快中医药特色发展若干政策措施的通知》

《关于促进中药传承创新发展的实施意见》明确指出要改革中药注册分类:尊重中医药特点,遵循中药研制规律,将“安全、有效、质量可控”的药品基本要求与中医药传承创新发展独特的理论体系和实践特点有机结合。文件还提出对临床定位清晰且具有明显临床价值,用于重大疾病、罕见病防治、临床急需而市场短缺或属于儿童用药的中药新药申请实行优先审评审批,这也将为药企选择待开发的医疗机构中药制剂项目时提供一定的依据。而后印发的《关于加快中医药特色发展若干政策措施的通知》要求国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会、国家中医药管理局充分利用数据科学等现代技术手段,建立中医药理论、人用经验、临床试验“三结合”的中药注册审评证据体系,积极探索建立中药真实世界研究证据体系,完善中药新药全过程质量控制的技术研究指导原则体系。这些举措将中药新药的申报要求从西药的“标准”独立出来,不再仅以物质基础作为划分注册类别的依据,开辟具有中医药特色的注册申报路径,可有效地促进中药新药的发展。

2 基于医疗机构中药制剂的新药开发思路

优秀的协定处方(仅在医疗机构内使用的常规处方)是医疗机构制剂的可靠来源之一,经地方药监部门批准获得批准文号后可上升为医疗机构制剂,优秀的医疗机构制剂又可经国家药品监督管理局批准上升为新药,如国内治疗膝关节骨性关节炎的常用药物——筋骨痛消丸是在河南省洛阳正骨医院的内部制剂基础上研制而成的。但多数医疗机构

由于不具备独立研发新药的能力及条件,在医疗机构中药制剂的成果转化过程中无疑要与制药企业进行合作,选择适宜的知识产权保护策略,才能更好地维护自身权益,进而促进中医药的传承和创新,推动中医药事业的发展。

2.1 医疗机构中药制剂与协定处方的关系

协定处方(主要为中药协定处方)是在临床实践的基础上根据常用性的医疗需求,由临床科室提出申请,经药事委员会批准同意并备案,仅能在本单位使用,主要为名老中医经验方及重点专(学)科针对某种疾病在临床成熟适用的经验复方。由以上定义可以看出,协定处方多源自名医名方并在本医院内有临床使用历史且疗效确切,因此,将具有5年以上(含5年)使用历史的协定处方作为医疗机构制剂进行申报,无论是应用传统工艺还是现代工艺进行配制,均可免报药效学试验和毒性试验,这是缩短医疗机构制剂审批周期的有效途径。2016-2018年,广东省医疗机构中药制剂注册申报数量为60个,其中93.3%为协定处方^[10]。同时,协定处方由于临床使用时间较长,药学及临床研究也已有基础,以北京积水潭医院的协定处方——“正骨洗药”为例,其最佳水煎工艺^[11]和临床疗效观察^[12]均有报道,可作为医疗机构制剂审批的支撑材料,减少工作量。

2.2 医疗机构制剂的知识产权

2.2.1 医疗机构中药制剂的专利保护现状

在中药知识产权保护的途径中,因为中药专利保护适用的时间较早,保护力度较强,并且具有

排他性等优点,使其较其他中药保护途径有更广泛的适用性^[13]。根据我国现行的专利法规定,中药保护的发明专利涉及中药处方和配方、中药剂型和中成药等诸多方面,基本覆盖了中药保护的各个领域,但医疗机构对于院内中药制剂的专利保护力度仍较低。以北京市为例,从北京市药品监督管理局官网和国家知识产权局专利检索与分析系统中查询的数据可知,截至2021年11月,北京市拥有批准文号的医疗机构中药制剂品种和传统中药制剂品种共计1425个,而北京市医疗机构从1986–2021年申请的中药复方专利数量仅为425个,且在获得授权的159件专利中,有25件专利终止,其中23件还未满20年专利权保护期就提前终止,平均专利持有年限仅为6.58年。

分析医疗机构中药制剂专利保护力度仍较低的原因:①专利的申请意愿低:a.由于医疗机构的主要职责是提供医疗服务,产出的科研成果不能反馈为直接回报,导致医院和医务人员不愿在技术保护上投入人力和物力;b.专利在保证权利人对产品独占性的同时,也需要公布专利的详尽内容,因此就存在潜在的仿制风险,此外,即使处于专利保护期内,对医疗机构中药制剂的侵权认定也相对困难。②医疗机构内部关于专利相关的制度不完善:医疗机构对于专利的申请、认定和转化的各个环节欠缺系统且规范的培训和管理制度。③专利的实施存在困难:a.经方、验方往往凝结了众多医生或几代医生的心血,造成该处方的归属权难以辨明;b.很多医疗机构中药制剂难以达到申报专利“三性(新颖性、创造性、实用性)”的要求^[14],无论是来源于医学古籍中的经方,还是来源于临床实践的验方,二者所蕴含的实质性技术早已进入公共领域,在申报专利时很难达到新颖性和创造性的要求;c.申报专利周期长、费用高,并且缺乏相关的维权能力。

2.2.2 加强医疗机构中药制剂知识产权保护的建议

通过上文的分析可知,符合新颖性和创造性的要求是医疗机构中药制剂获得专利授权的关键。首先,医疗机构中药制剂大多以复方制剂为主,因此可以在专利申请所要求保护的处方基础上改进制备工艺,如由水煎液制备成颗粒剂或胶囊剂,以使其符合新颖性和创造性的要求。其次,中药制剂的适用范围与炮制品规格、使用方法等密切相关,如

云南白药胶囊对于刀、枪、跌打诸伤,出血者用温开水送服,而未流血者用酒送服,因此可以利用我国允许“以用途限定的产品制备方法权利要求的形式保护已知产品第二种医学用途”的条款,获得中药制剂的第二医药用途发明授权,从而达到以专利形式保护医疗机构中药制剂的目标。

专利的20年有效期是从申请之日开始计算的,也就意味着专利在取得授权后所获得的实际保护时间短于20年。为延长医疗机构中药制剂的专利保护期,可以在合理的时间规划内,对中药制剂的外延内容进行专利申请,如逐渐申请该处方的质控手段和新增的临床用途等相关专利。采用这种方法,在扩大专利保护范围的同时,还可以克服他人仅通过加减或替换配方中非核心药物而造成的侵权认定困难,增加专利保护的力度。

除了以专利这一单一手段对医疗机构中药制剂的知识产权进行保护外,还可以采取其他补充性手段。基于医疗机构中药制剂的特点,商业秘密保护的方法具有独特优势。商业秘密的定义是“不为公众所知悉、具有商业价值并经权利人采取相应保密措施的技术信息和经营信息”,因此,由于医疗机构制剂未在市场上销售且技术信息为医疗机构所控制,所以有资格采用商业秘密的保护方法。相较于专利保护的制度,商业秘密的优势具体体现:①权利的获取更加简便高效:获得商业秘密权无需经过政府的行政审批,只需权利主体主动采取保密措施即可,避免了冗长的审查周期以及因审批而产生的各项费用;②非公开性:权利人无需全部公开配方和工艺,这也是商业秘密成立的条件之一;③权利维持成本低:商业秘密属于自力保护,不需要向专利部门缴纳高额年费;④权利的保护期限长:商业秘密的保护没有时间限制,只要秘密信息没有被泄露公开,权利主体就可以一直持有,我国云南白药的配方就一直以比商业秘密更高一级的国家秘密形式保护至今。但是,商业秘密在医疗机构中药制剂的保护中也存在不足:①商业秘密存在泄露风险:a.在数据共享时代,尤其是在医疗机构还未建立成熟且严密的保密制度前,本机构员工或制剂委托生产企业员工的离职都可能造成秘密信息的泄露;b.医疗机构也存在科研的需求,在发表相关学术论文或报告时,要警惕公开内容中所蕴含的秘密信息被泄露的潜在风险;②商业秘密无法对抗

反向工程^[15]：商业秘密不具备排他性，允许多个主体同时掌握同一个商业秘密，因此不能禁止他人通过合法方式获取保密信息，如通过化学分析等检测手段获知关键信息（反向工程）。因此，专利保护与商业秘密的结合将有利于加强对医疗机构中药制剂知识产权的保护力度。

3 结语

无论从技术层面还是政策层面，医疗机构中药制剂都无疑是中药新药研发的宝库，是新药开发过程中承上启下的一环。现阶段，在传统中药制剂实行备案制以及各种鼓励发展中药文件相继颁布的大环境下，医疗机构应充分结合本单位医疗优势，加大对院内中药制剂的重视程度，进一步完善对院内中药制剂的知识产权保护，同时促进多平台、多学科技术人员的紧密配合，以实现资源共享和优势互补，这将对中医药的传承发展以及中药新药的研发产生积极作用。

参考文献：

- [1] 任泽兰. 新药开发项目的评价研究[D]. 成都：西华大学，2012.
- [2] 狄国风. 医药行业上市公司研发投入对盈利能力影响的研究[D]. 杭州：浙江大学，2020.
- [3] 胡彦君，钟良才，李柏群. 医院中药制剂发展模式、合理用药及研究方向探讨[J]. 药物评价研究，2019，42（5）：1020-1026.
- [4] 国家药品监督管理局. 局令第20号 医疗机构制剂注册管理办法（试行）[EB/OL].（2005-06-22）[2021-04-17]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2006/content_292146.htm.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告[EB/OL].（2018-02-09）[2021-04-17]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300506.html>.
- [6] 国家中医药管理局. 关于印发加强医疗机构中药制剂管理意见的通知[EB/OL].（2010-08-24）[2021-04-17]. <http://www.satcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3064.html>.
- [7] 中华人民共和国中央人民政府. 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[EB/OL].（2019-10-20）[2021-04-17]. http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm.
- [8] 中华人民共和国中央人民政府. 国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见[EB/OL].（2020-12-21）[2021-04-17]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-12/26/content_5573463.htm.
- [9] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院办公厅印发关于加快中医药特色发展若干政策措施的通知[EB/OL].（2021-02-09）[2021-04-17]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-02/09/content_5586278.htm.
- [10] 陈家润，江映珠，孟兰贞，等. 广东省医疗机构中药制剂注册申报存在问题及对策[J]. 中国药事，2019，33（10）：1097-1101.
- [11] 董逸凡，吴婷婷，张蕊，等. UPLC结合正交实验法优选正骨洗药最佳水煎工艺[J]. 实用药物与临床，2018，21（3）：299-302.
- [12] 毛勇. 正骨洗药治疗手指狭窄性腱鞘炎临床疗效观察[J]. 北京中医药，2010，29（11）：859-860.
- [13] 白洋. 中药知识产权保护的现状及对策[J]. 法制与社会，2020，30：185-187.
- [14] 王大壮. 浅议医疗机构中药制剂知识产权保护[J]. 江苏卫生事业管理，2020，31（2）：141-144.
- [15] 朱莉萍. 论中医药的商业秘密保护[J]. 医学与社会，2018，31（9）：45-48.

（收稿日期 2021年9月4日 编辑 邹宇玲）