

对中药外用制剂改剂型新药研发与评价的思考

韩玲, 王停, 金芳 (国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038)

摘要 本文根据中药外用制剂的特点, 提出申报改剂型新药的研发阶段应注意的几个问题, 以避免改剂型后可能对有效性和安全性的影响。

关键词 中药; 改剂型新药; 研发; 评价

中图分类号: R944

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2006)06-0362-02

随着现代制剂技术的不断发展, 新辅料的广泛应用, 以及中药外用制剂在临床发挥作用的不断扩大, 已有越来越多的外用制剂及新剂型出现。近年来, 改剂型新药不断增多, 因其剂型的多样性、给药剂量使用的不确定性、以及不同主治病证功能主治的治疗针对性等问题, 使得外用制剂中药新药, 尤其是申报改剂型新药的问题增多。本文仅就申报改剂型的中药外用制剂研发及评价中应关注的几点问题进行探讨。

1 中药外用制剂的特点

中药外用制剂是指不经口服、注射给药, 直接用于皮肤、黏膜或腔道的中药制剂。

1.1 中药外用制剂多数为复方制剂 其成分多样、复杂, 且有效成分或有毒成分尚不明确, 使得质量控制难度增大。如国务院列入毒剧药管理的 28 种中药材中有许多见于外用制剂, 例如, 生马钱子、生川乌、生草乌、生附子、生半夏、生南星、斑蝥、闹洋花、雪上一枝蒿、蟾酥、洋金花、轻粉、红粉、雄黄等。此外, 还有其他的有毒药材, 如含马兜铃酸的药材、朱砂、红丹等。但许多均因毒性成分的基础研究薄弱等原因, 尚缺乏毒性成分的含量测定及含量限度检查。

但尽管如此, 随着中药外用制剂发挥作用的不断增大, 其质量标准研究也随之有所提高。单从不断更新的《中国药典》中的外用制剂品种及制剂类型的增多即可反映出这种改变, 如 1995 年版《中国药典》收载中药外用制剂 29 种; 1990 年版收载 31 种; 1995 年版收载 39 种, 其中仅 5 种制剂列有含量测定方法; 2000 年版收载外用制剂 43 种, 其中有薄层色谱鉴别的有 22 个制剂, 有含量测定的有 9 种制剂; 2005 年版药典一部中药成方外用制剂新增 8 个品种, 均有鉴别项和含测项, 其中含有马钱子和生草乌的制剂还增加了土的宁和乌头碱的检查项。可见, 尽管中药复方外用制剂有效成分的复杂及不确定性的存在, 但其质量标准仍在不断地提高。涉及

到申报改剂型中药外用制剂的新药, 在制定质量标准时, 不应仅仅局限于原剂型或原标准的基础上, 对原标准未建立质控标准的情况, 特别是含有毒性药材或化学药物的制剂, 应建立相关的含量测定或含量限度检查项, 使其质量标准有所提高。

1.2 中药外用制剂剂型的多样性 这是剂型互改的前提, 但不应成为其唯一的立题依据。从 2005 年版《中国药典》一部附录可以看到, 中药外用制剂的剂型也较多, 包括贴膏剂(橡胶膏剂、巴布膏剂、贴剂)、酊剂、膏药(黑膏药、白膏药)、凝胶剂、软膏剂(油脂性、水溶性、乳剂形)、露剂、搽剂、散剂、洗剂、涂膜剂、栓剂、鼻用制剂、眼用制剂、气雾剂、喷雾剂等。近年申报改剂型的中药外用制剂新药的类型基本包括了上述剂型的互改, 如洗剂改软膏, 橡胶膏/贴膏改软膏/巴布膏、搽剂改喷雾剂、酊剂改喷雾剂、油剂改喷雾剂、酒剂改喷雾剂、软膏改喷雾剂、油剂改软膏剂、乳膏改凝胶剂、橡胶膏改贴剂等。这些剂型的互改无疑使临床应用剂型的选择增多, 但也应该考虑改剂型的立题依据, 即在研发初期就应更多地思考改剂型的合理性。如应思考不同的剂型是否适合于临床适应证的不同分期、不同阶段病情的不同需要。由于其外用制剂使用时剂量的不确定性, 应思考含毒性药材改剂型后是否会影响使用的安全性等。

2 中药外用制剂改剂型研发中应关注的问题

2.1 关注工艺的变化 生产工艺应包括提取、纯化工工艺及成型或制剂工艺, 因此改变剂型后工艺是否有质的改变, 这包括两层含义, 一是“制剂所含药物成分应没有明显改变”, 二是“制剂所含成分的吸收利用不因制剂因素的改变而发生明显改变”。在申报工艺无质的改变的外用制剂改剂型新药注册时, 一般也应遵循上述原则。

按照中药、天然药物注册分类 8 申报的制剂是指在给药途径不变的情况下改变剂型的制剂。若在改变剂型时, 提取工艺发生了明显改变, 按照《药品

注册管理办法》的相关要求,应提供新制剂与原制剂在制备工艺、剂型、质量标准、稳定性、药效学及临床等方面的对比试验资料以及毒理学的研究资料。但目前申报的品种多数是按照生产工艺无质的改变申报,申请减免药理毒理和临床研究的品种。但考虑到中药外用制剂中含毒性药材的情况,考虑到中药外用制剂改剂型时所具有的复杂性和特殊性,因此,强调应掌握“具体问题,具体分析”的原则。即在立题时就应关注改变剂型后基质或辅料的变化是否对药物吸收利用产生明显影响,是否仍适宜于原适应证或功能主治,是否影响了药物的安全性和有效性等等。

2.2 关注对有效性和安全性的影响 当基质无明显变化时,也应关注所改剂型的处方成分。特别是应关注处方中是否含有国务院列入毒药管理的28种中药材及其他大毒药材的情况,如用于风湿、骨科等领域疾病治疗的制剂中多含有上述毒性药材,其中生川乌、生草乌、生半夏、生马钱子等等可在许多外用制剂中见到。考虑到中药多以复方制剂的形式发挥疗效,其处方组成的复杂、发挥作用的有效成分及产生毒性的物质均不甚清楚,影响到透皮吸收等因素,因此,在上述情况的剂型互改时,即使基质无显著改变也应对其安全性予以高度关注。

当基质有明显变化时,更应关注其所改剂型对其有效性和安全性的影响。基质发生明显变化可能涵盖多种情况,其中包括:①不同形态制剂之间的互改,如固体状态制剂(如黑膏药、散剂、锭剂等)、半固体状态制剂(如软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂等)和液体状态制剂(如洗剂、搽剂、气雾剂、喷雾剂、酊剂、涂膜剂等)之间的变化;②相同状态、不同性质制剂之间的互改,如亲水性和亲脂性基质之间的变化;③基质成分发生显著变化,如为改善透皮吸收而增加了透皮吸收促进剂,或应用了新基质或新辅料等。这些因素的变化可能导致药物在局部停留时间发生明显变化,或引起药物吸收利用改变,或针对不同用药部位、不同适应证病期产生不同作用等。因此,需要通过相关的研究加以验证。

2.2.1 关注处方药味 如有些处方中含有刺激性较强的药味或光敏性物质等,还有些处方中含有化学药物,如苯甲酸、水杨酸甲酯、硫酸软骨素等。考虑到外用制剂用法用量的不确定性,即日用生药量的不明确,因此对处方中含有上述药味的改剂型品种应关注其有效性方面的变化及安全性方面的担忧,尤其是应关注当基质发生了明显改变,又有透皮吸收促进剂存在的含毒性药材的制剂。

2.2.2 关注原适应证 应考虑剂型改变后是否适合于原适应证的治疗。有的中药外用制剂适应证较宽泛,包括多部位不同疾病的治疗,改剂型后可能对其中的某些适应证或用药部位不适合。如原剂型是应用于黏膜、腔口周围及颜面部等特殊部位,在改基质时就应考虑到新剂型对这些部位的疾病是否适用,如改用乙醇等具有刺激性作用的基质后,就已不适用于这些部位适应证的治疗;此外,还应考虑到基质的改变是否适合不同病期疾病的治疗,如改用乙醇等具有刺激性作用或油状基质的剂型后,可能就已不适用于急性期伴有糜烂、渗出的皮肤病症的治疗。

2.2.3 关注新制剂的局部安全性 申报改剂型的中药外用制剂,无论工艺是否有质的改变,因考虑到其基质或辅料的改变可能影响到对用药部位的局部安全性,因此,应提供新制剂的局部安全性试验资料,包括对用药部位如皮肤过敏性试验、完整及破损皮肤的刺激性试验等。

2.2.4 其他 中药外用制剂多数是通过局部作用而发挥疗效的,但也有的外用制剂是用于治疗全身性疾病或非用药部位疾病的治疗,如穴位贴敷用于预防和治疗冠心病心绞痛的贴剂,其透皮吸收问题、以及是否能发挥疗效的问题是必须加以考虑的。

总之,考虑到中药外用剂型制剂因素的复杂性,在其改剂型的立题阶段,就应充分考虑剂型选择的必要性和合理性,考虑改剂型后各种因素可能对有效性和安全性产生的影响。应针对具体品种做具体分析,以避免盲目的为改剂型而改剂型的现象出现。

收稿日期:2006-10-08

浅谈“军字一号”工程在住院药房管理中的应用

周松,陈腾(武警广东省总队医院药剂科,广东广州510507)

作者简介:周松(1981-),男,学士、药师。Tel:(020)31677781,
E-mail: isamocho@21cn.com.

摘要 住院药房工作站系统是“军字一号”工程的医院信息管理系统中的重要组成部分,通过对“军字一号”工程的住院药房工作站系统在我院住院药房应用情况