

复方制剂的相关概念探讨

王宽^{1*}, 韩晟^{1,2}, 管晓东^{1,2}, 史录文^{1,2#} (1. 北京大学药学院, 北京 100191; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)41-3934-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.41.34

摘要 目的: 梳理与复方制剂相关的概念, 为完善中国复方制剂监管政策提供依据。方法: 对2012年底前国内外与复方制剂有关的文献和指南, 比较分析复方制剂相关概念的内涵。结果与结论: 复方制剂相关的概念国外包括固定剂量复方制剂、多效药片/丸、组合药物、组合包装药品等, 中国有复方制剂、复合药; 在中国复合药是一个笼统称谓, 其实质是西药复方制剂, 并不是法定专有名称; 国外的固定剂量复方制剂有明确的注册分类原则, 而中国复方制剂则没有。

关键词 复方制剂; 复合药; 固定剂量复方制剂; 多效药丸; 组合药物; 组合包装药品; 概念

Discussion on Related Concepts of Compound Preparation

WANG Kuan¹, HAN Sheng^{1,2}, GUAN Xiao-dong^{1,2}, SHI Lu-wen^{1,2} (1. School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China; 2. International Research Center for Pharmaceutical Administration, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To clarify related concepts of compound preparation and provide identifiable ground for the supervision policy of compound preparation in China. METHODS: Domestic and foreign literatures and guidelines about compound preparation by the end of 2012 were analyzed about related concepts of compound preparation comparatively. RESULTS & CONCLUSIONS: Related concepts of compound preparation include fix-dosed combination finished pharmaceutical product, multi-effective tablet/pill, compounding drug, co-packaged medicine, abroad; in China, the concepts include compound preparation and compound drug; compound drug is common name in China, of which the real sense is compound preparation of western drugs but not legal proper name; there are clear classification principles of registration for fix-dosed combination finished pharmaceutical product abroad, which are not available in China.

KEY WORDS Compound preparation; Compound drug; Fix-dosed combination finished pharmaceutical product; Multi-effective pill; Compounding drug; Co-packaged medicines; Concepts

随着对疾病的深入了解及治疗手段的不断完善, 以及单组分药物研发成本和筛选难度的不断增加, 复方制剂已成为药物研发、生产的热点。复方制剂是相对单方药物而言的概念。与单方药物相比, 复方制剂具有改善服用药品依从性、提高药物疗效、减少不良反应、降低用药费用等优点^[1], 但也存在不符合个体化治疗理念、不利于调整药物剂量等缺点。如何能合理地对复方制剂市场进行管理, 鼓励其创新和临床合理使用, 首先要理清复方制剂的概念。本文梳理了国内外复方

制剂的相关概念, 以为完善我国复方制剂监管的相关政策奠定基础。

1 我国复方制剂相关概念

我国传统中医药在复方药物使用上有着悠久的历史, 但对化学药物复方制剂的研究和管理起步较晚。目前, 我国没有法规对复方制剂的概念作出明确定义。2007年7月国家食品药品监督管理局(SFDA)颁布的《药品注册管理办法》(以下简称《注册办法》), 对于我国当前复方制剂的注册分类和相关

.....

2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2007, 24(2): 110.

[26] Leung PS, de Gasparo M. Involvement of the pancreatic renin-angiotensin system in insulin resistance and the metabolic syndrome[J]. *J Cardiometab Syndr*, 2006, 1(3): 197.

[27] Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflamma-

* 硕士研究生。研究方向: 药事管理。电话: 010-82805019。E-mail: kevintcw@163.com

通信作者: 教授, 硕士。研究方向: 药事管理。电话: 010-82805019。E-mail: shilu@bjmu.edu.cn

tion and angiotensin II[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35(6): 881.

[28] Top C, Cingözbay BY, Terekeci H, et al. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary hypertension[J]. *J Int Med Res*, 2002, 30(1): 15.

[29] Hayden MR, Sowers JR. Isletopathy in type 2 diabetes mellitus: implications of islet RAS, islet fibrosis, islet amyloid, remodeling, and oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(7): 891.

(收稿日期: 2013-01-29 修回日期: 2013-04-23)

非临床技术评价作出了规定。

1.1 复方制剂

1985年7月,卫生部颁布的第1版《新药审批办法》,首次将西药复方制剂、中西药复方制剂定为西药3类新药^[2]。1992年5月,卫生部颁布《新药审批办法》有关中药部分的修订和补充规定,将以中药为主的中西药复方制剂列入了中药3类新药^[3]。2002年10月,SFDA发布了《注册办法》,重新对复方制剂的注册进行了分类,并沿用至今。现行2007年版的《注册办法》规定,明确属于复方制剂的有:(1)化学药物:新的复方制剂属“1.5”类新药;已在国外上市销售的复方制剂,和/或改变该制剂的剂型但不改变给药途径的制剂属“3.2”类新药。(2)中药、天然药物:未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂属“1.6”类新药。(3)治疗用生物制品:由已上市销售生物制品组成新的复方制品属“1.6”类新药。

另外,在中药类复方制剂定义上,《注册办法》指出“未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂包括:中药复方制剂,天然药物复方制剂和中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂”“中药复方制剂指在传统医药理论指导下组方,来源于古代经典名方的中药复方制剂、主治为证候的中药复方制剂等;天然药物复方制剂指适应证用现代医学术语表述,在现代医药理论指导下组方的复方制剂;中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂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”。

对于复方制剂上市的非临床技术评价要求,《注册办法》提出了有关药效、毒理、药动学等的要求,以及中药复方制剂中药物标准和生物利用度的要求^[4]。

1.2 复合药

2009年11月国家人力资源社会保障部颁布的《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(以下简称《药品目录》)凡例中提到了“复合药”这一概念:“未列入《药品目录》但由目录内西药品种组成的复合药(包括含药大输液),如果其价格不高于其所组成药品价格之和的,可视同乙类药品按规定予以支付”^[5]。根据国家药典委员会2006年9月颁布的《中国药品通用名称命名原则》(以下简称《命名原则》),在药品命名法则中未提及“复合”这一概念^[6]。在SFDA网站以“复合”为关键词在国产化学药品中进行搜索,查到的复合维生素B片、注射用复合辅酶、复合磷酸氢钾注射液、复合氨基酸注射液等药品,均为营养治疗药物,按照《命名原则》的举例分析,这些药物应属于复方制剂。《药品目录》中的“复合药”本质上是西药复方制剂的一个泛称。

在临床使用中,复合药是指由几种同类别的药物组成的制剂,虽不排除其他种类药物,但主要强调同类药物“复合”;而复方制剂是指几种不同类别的药物混合而成的制剂,各组分的药理作用可能有所区别。以“复合氨基酸”和“复方氨基酸”两种注射剂为例,复合氨基酸的成分主要为18种人体必需与非必需氨基酸,用于需要增强免疫功能、缓解营养不良症状的人群;而复方氨基酸除了含18种氨基酸之外,还含有钾、钙、钠等无机盐及山梨醇,用于应激状态下肌肉分解代谢亢进、消化系统功能障碍、营养恶化及免疫功能下降的患者^[7]。

2 国际上复方制剂相关概念

国外的复方制剂出现于20世纪初期,随着处方药的出现,复方制剂也随之产生。在磺胺类药物的研发中发现了甲氧苄

啉(TMP),将TMP与磺胺药物联用后,既能增强药物疗效,又能减少耐药性的产生,这是国外最早开发的复方制剂。而后经过了长期的探索和发展,国际上针对复方制剂相关概念和注册管理办法逐渐明确。

2.1 固定剂量复方制剂(Fix-dosed combination finished pharmaceutical product, FDC-FPP)

2005年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的929号技术报告《固定剂量复方制剂注册指导原则》(Guidelines for Registration of Fixed-dose Combination Medicinal Products)(以下简称《指导原则》),将固定剂量复合治疗定义为“将两种或更多活性物质以固定剂量比例组合,制成的复方制剂组合进行的治疗”,将固定剂量复方制剂定义为“含有两种或更多活性物质的制剂成品”^[8]。

在固定剂量复方制剂新药的注册类别上,WHO分为4类:(1)新复方制剂是现有复方制剂的仿制药;(2)新复方制剂由已上市的、配伍证明合理的单方药物组成;(3)新的复方制剂中至少有一个单方药物改变适应证或者使用剂量;(4)新复方制剂含有至少一个未上市单方化合物。美国FDA^[9]和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)^[10]对于固定剂量复方制剂的注册分类与WHO类似,均是基于单方药物联用安全性的考虑进行划分。

2010年12月,FDA发布了共同开发两个以上未上市药物为复方的指导原则(*Co-development of Two or More Un-marketed Investigational Drugs for Use in Combination*)。FDA特别规定新开发的复方制剂应有以下特征:(1)以治疗严重疾病和症状为目的;(2)复方制剂与单方制剂相比应有明确的生物活性优势;(3)复方制剂的优势应当体现在该药能在临床上体现“协同”作用或延长作用时间,而不是简单的单方组分“加和”效应;(4)复方制剂的安全性以及可能产生的副作用、单药生物活性的有限性等因素必须严格考虑^[11]。

2.2 多效药片

2002年,有研究阐述了用一种组合药片来预防心血管事件以方便服用的观点^[12];2003年,英国医学杂志有研究阐述了以名为Polypill(中文译为“多效药片/丸”)的复方药片预防心血管疾病的设想,这种多效药丸由一种他汀类降脂药、3种抗高血压药、叶酸和阿司匹林组成,可有效提高患者在服用药物时的依从性、增进疗效,尽管对于相关药物共同使用的副作用还有待研究,但并未表现出较明显的不良反应^[13]。

根据科林斯词典的定义,多效药丸是含有多种成分的复方制剂,用于治疗高血压、结核、疟疾和艾滋病等疾病^[14]。可认为治疗结核、高血压等疾病的多效药丸也是未上市的、处于开发阶段的固定剂量复方制剂^[15]。同时,随着对多效药丸研究的进展深入,许多针对其他严重慢性病,如糖尿病和肿瘤等疾病的药物研究中,也使用“多效药丸”这一俗称^[16]。

2.3 组合药物

组合药物(Compounding drug)是指,医师开具处方后,由药剂师将各种药物成分进行混合或调配制成的一种药剂,主要用于满足患者的个体化用药需求。FDA在当前的《联邦食品、药品和化妆品法》(*Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FD&C Act*)中对于组合药物的安全与生产许可问题作出了相关规定^[17]。目前,组合药物在美国的药房中依然发挥着重要的作用,全美国有一半的药房仍在从事配伍组合药物的工作。

但过去10年里,组合药物出现过数次药害事件,引发了美国各界的批评声音。部分药物成分因为安全原因,FDA限制其在组合药物中使用^[17-18]。

2.4 组合包装药品

组合包装药品(Co-packaged medicines)是与复方制剂相似但不相同的概念。《指导原则》中给出了关于组合包装药品的定义:组合包装药品是指将两个或更多独立的药品的最终制剂组成一个药品包装,包装在一起,以组合包装的形式向患者提供的药品。WHO指出组合包装药品不属于复方制剂,但在处理组合包装药品的风险-效益等问题时,可以参照管理复方制剂的办法和指南。

2004年3月,SFDA颁布了《关于加强药品组合包装管理的通知》,将药品组合包装定义为两种或者两种以上具有独立的适应证和用法用量的药物制剂组成的包装,并规定了药品组合包装的相关事宜,明确指出已有相同活性成分组成的复方制剂不能申请药品组合包装,将组合包装药品与复方制剂区别开来^[19]。

3 讨论与结论

通过梳理国内外有关复方制剂的概念,可发现不同概念之间虽相似但存在区别。我国的概念中,复方制剂是《注册办法》和《命名原则》规定的概念;而复合药则是《药品目录》对于已列入目录的西药品种组成的复方制剂的泛指,其实质就是西药复方制剂,并不是法定专有名称。而在临床使用中,复合药和复方制剂尚有细微差异。

国外的复方制剂相关概念中,固定剂量复方制剂、组合药物和组合包装药品均是指南和法规中明确的概念,多效药丸是科学研究中对于部分固定剂量复方制剂的俗称。国外目前针对固定剂量复方制剂出台了较多的指南和相关规定,这在规范固定剂量复方制剂的注册和使用的同时,也推动了复方制剂在临床上,特别是在治疗慢性、严重疾病上的使用。针对组合药物和组合包装药品,国外也有明确的法案及指南进行了相关问题的规定,与复方制剂进行了区分。

目前我国的复方制剂药物,名称仍存在混乱现象。以复合维生素B片为例:根据《命名原则》的命名规定,该药应属于复方制剂范畴,而同一种药物、不同厂家的产品就有Vitamin B complex tablets, Compound vitamin B tablets, Tabellae vitamin B compositae等英文名称。在注册分类上,《注册办法》指出了一些分类的药物属于复方制剂,但其他注册分类的药物同样可以存在复方制剂,复方制剂的注册分类仍然不够明确。

另外在复方制剂上市的非临床技术评价办法上,国外相关指南结合复方制剂的注册分类,对于非临床试验方案的一般原则、药动学要求、毒理学要求甚至实验动物属种的选择、单方剂量配比和特殊毒理学等要求的具体内容都作了比较详细的规定^[20]。而我国《注册办法》在这方面的规定则比较简单,仅要求西药复方制剂报送基于单药的毒理、药动学材料,中药复方制剂报送有关毒理、药动学、药物标准和生物利用度相关材料。目前,国内大多数情况下缺乏规范的单方联合用药基础资料,对于联合用药组成复方制剂缺乏必要的临床支持。

我国的复方制剂市场与国外相比,存在中西药复方制剂并存、治疗严重疾病与普通疾病复方制剂并存、原研药仿制药

并存的情况,而目前尚无专门针对复方制剂的管理办法和指南出台。针对现有情况,应尽早出台相关法案,完善注册、上市后监管与价格认定等有关政策,为保证复方制剂的临床合理使用奠定政策基础。

参考文献

- [1] 陈鲁原,戴伦,邓君曙,等.单片复方制剂对中国高血压患者血压管理的重要意义[J].中华高血压杂志,2011,6(19):508.
- [2] 卫生部.新药审批办法[S].1985-07-01.
- [3] 卫生部.《新药审批办法》有关中药部分的修订和补充规定[S].1992-05-04.
- [4] 国家食品药品监督管理局.药品注册管理办法[S].2007-07-10.
- [5] 国家人力资源社会保障部.关于印发国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录的通知[S].2009-11-27.
- [6] 国家药典委员会.中国药品通用名称命名原则[S].2006-09-21.
- [7] 徐彦民.用药分清复方与复合[J].医药养生保健报,2006,7(4):1.
- [8] WHO. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products[S].2005-07-04.
- [9] FDA. Guidance for industry nonclinical safety evaluation of drug combinations[S].2005-01-21.
- [10] EMA. Guidance on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products[S].2008-01-24.
- [11] FDA. Co-development of two or more un-marketed investigational drugs for use in combination[S].2010-12-14.
- [12] Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease[J].Lancet,2002,360(9326):2.
- [13] Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80% [J]. BMJ, 2003, 326(7404):1419.
- [14] CollinsDictionary.com.Polypill[EB/OL].(2003)[2012-12-29].<http://www.collinsdictionary.com/dictionary/english/Polypill>.
- [15] 黄世杰.治疗心血管病复方制剂开发中的药学问题[J].国际药学研究杂志,2009,4(36):151.
- [16] 陈可冀,蒋跃绒.多效药片(polypill)的临床应用与中成药的研发[J].中国中西医结合杂志,2009,8(29):677.
- [17] FDA. Compliance policy guidance for FDA staff and industry (CHAPTER 4/460/200 Pharmacy Compounding) [S].2002-05-29.
- [18] 王开贞.对几种复方制剂的质疑[J].齐鲁药事,1985(1):7.
- [19] 国家食品药品监督管理局.关于加强药品组合包装管理的通知[S].2004-03-24.
- [20] 光红梅,胡晓敏.ICH/FDA/EMA/WHO 复方药物非临床试验指导原则比较[J].中国新药杂志,2012,21(20):2356.

(收稿日期:2013-01-25 修回日期:2013-03-13)