

广东省医疗机构化学药制剂注册申报存在的问题及建议^Δ

陈家润^{1*}, 沈小莉², 王晓英¹, 江映珠¹(1. 广东省药品监督管理局审评认证中心, 广州 510080; 2. 广东食品药品职业学院, 广州 510520)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)22-3030-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.22.02

摘要 目的:为保障临床用药安全和促进医疗机构特色化学药制剂发展提供参考。方法:从新制剂注册申报、补充申请申报、再注册申报这3个方面对广东省医疗机构化学药制剂注册申报技术审评过程中发现的问题进行归纳,分析引发上述问题的原因并给出相关建议。结果与结论:医疗机构化学药新制剂注册申报存在立题依据不充分、配制工艺研究缺少关键工艺参数、稳定性考察试验条件不符合药典要求等问题;补充申请申报存在处方组成不合理、内包材与药物发生相互作用、贮藏条件设定不合理等问题;再注册申报存在市场上已有药品供应、申报单位不具备生产条件、原辅料无法购买、注意事项不完整等问题。造成这些问题的主要原因是化学药制剂研究技术指导原则缺失、《医疗机构制剂配制质量管理规范》不完善、《医疗机构制剂注册管理办法》不允许化学药制剂委托配制及部分化学药制剂品种已经不能适应新形势的发展等。完善医疗机构制剂相关法规和以安全有效为标准选择性发展医疗机构化学药制剂品种是解决思路。今后可从制定医疗机构化学药制剂研究技术指导原则、细化成品留样的规定、增加持续稳定性考察的规定、允许已有批准文号化学药制剂委托配制、淘汰不适应新形势发展的医疗机构化学药制剂品种并发展有价值的医疗机构化学药制剂品种等方面入手,为临床提供更多安全、有效的化学药制剂。

关键词 医疗机构化学药制剂;注册;问题;建议

Problems and Suggestions in the Registration and Approval of Chemical Preparations in Medical Institutions of Guangdong Province

CHEN Jiarun¹, SHEN Xiaoli², WANG Xiaoying¹, JIANG Yingzhu¹ (1. Center for Evaluation and Certification, Guangdong Drug Administration, Guangzhou 510080, China; 2. Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou 510520, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for ensuring clinical drug safety and promoting the development of characteristic chemical preparations in medical institutions. METHODS: From three aspects such as registration declaration of new preparations, supplementary application declaration and re-registration declaration, the problems found during the technical review of registration of chemical preparation in medical institutions of Guangdong province have been summed up, the causes of above problems also have been analyzed, and the relevant suggestions have been given at the same time. RESULTS & CONCLUSIONS: There were deficiencies in the registration declaration of new preparations, such as insufficient basis for the title, the lack of key process parameters in the study of preparation process and the failure of stability test conditions to meet the requirements of the Pharmacopoeia, etc. There were deficiencies in the supplementary application declaration, such as the unreasonable formulation of drug, the interaction between the drugs packing material and the drug, and unreasonable setting of storage conditions. There were deficiencies in the re-registration declaration, such as the supply of existing drugs on the market, the lack of production conditions for the formulation unit, the inability to purchase the original excipient materials, and the incomplete attention items. The main reasons were that the lack of technical guidelines for the research of chemical preparations, imperfection of the *Standards for the Quality Management of Pharmaceutical Preparation in Medical Institutions* and authorized preparation of chemical agents not allowed in *Measures for the Registration and Administration of Pharmaceutical Preparation in Medical Institutions*, and some kinds of chemical preparations could not adapt to the development of the new situation. The solutions are to improve the regulations of medicinal preparation in medical institutions and develop chemical preparations selectively based on safety and efficiency. In the future, the problems can be solved by formulating the technical guidelines for the research of chemical preparations in medical institutions, refining the rules for the retention of samples in finished products, increasing the requirements for continuous stability inspections, allowing authorized chemical preparations to be commissioned and prepared, phasing out the chemical preparations that do not adapt to the new situation, and developing valuable chemical preparations, to provide safe and effective chemical preparations for clinical use.

^Δ 基金项目:广东省食品药品监督管理局定向委托课题(No.2016许药01)

* 副主任药师, 硕士。研究方向:药品注册审评、药品注册法规。
电话:020-37885965。E-mail:jiarunchen@163.com

KEYWORDS Chemical preparations in medical institutions; Registration; Problems; Suggestions

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^[1]。该类制剂作为药品的一种特殊形式,也属药品的范畴,在市场上无相应药品供应的前提下,是临床用药的有益补充。长期以来,其因便捷、有效、配制规模灵活等特点,在临床诊疗服务中发挥着重要作用^[2]。医院制剂在生产落后、制药工业不发达时期对群众的健康事业作出过积极贡献^[3]。但是,随着社会的进步以及我国医药工业的蓬勃发展,群众可获取的药品越来越丰富,缺医少药的年代已经一去不复返;与此同时,群众对药品安全性、疗效的要求也越来越高^[4]。医疗机构制剂一般包括化学药制剂和中药制剂,化学药制剂是医疗机构制剂的重要组成部分,其在皮肤科、眼科、耳鼻喉科治疗领域发挥着不可或缺的作用,但部分医疗机构化学药制剂仍存在着质量标准水平较低(如含量测定指标成分数量过少、检测方法专属性较差等)^[5]和制备工艺不符合法规要求^[6]等问题,这些都严重制约了其健康发展。本研究旨在对广东省医疗机构化学药制剂注册申报技术审评过程中发现的问题进行归纳,分析引起问题的原因,并提出对策与建议,为保障临床用药安全和促进医疗机构特色化学药制剂的健康发展提供参考。

1 广东省医疗机构化学药制剂概况

截至2019年3月,广东省医疗机构化学药制剂批准文号数量为612个,约占全省医疗机构制剂批准文号数量的25%,说明化学药制剂在医疗机构制剂中仍处于不可或缺的地位,但是与上一轮再注册周期(2012—2015年)的672个相比,减少了60个,说明医疗机构化学药制剂数量呈减少的趋势^[7]。

广东省医疗机构化学药制剂执行的质量标准主要包括国家法定质量标准和广东省地方质量标准,其中国家法定质量标准包括《中国医院制剂规范(西药制剂)》^[8]和《中国药典》^[9],地方质量标准包括《广东省医疗机构制剂规范》^[10-14]和《广东省医院制剂规范》^[15]等。值得一提的是,复方碘口服溶液较为特殊,该品种主要用于地方性甲状腺肿的治疗和预防等,制剂标准为2005年版《中国药典》^[9](《中国药典》自2010年版后不再收载该品种)。一般而言,被药典收载的品种都有上市药品供应,不需要继续成为医疗机构制剂,但经查询国家药品监督管理局数据查询平台^[16]发现,该品种目前尚无药品批准文号,即市场中并无该品种药品供应,间接反映了该品种成为医疗机构制剂的必要性。

根据广东省食品药品监督管理局审评认证系统提供的相关信息,数据库中收录的化学药剂型有冲洗剂、五官类制剂(滴眼剂、眼膏剂、洗眼剂、滴鼻剂、滴耳剂)、外用制剂(乳膏剂、软膏剂、搽剂、洗剂、涂剂、散剂、糊剂、凝胶剂)、腔道制剂(栓剂、灌肠剂)和口服液体制剂(口服溶液剂、糖浆剂)等18种剂型。

2 广东省医疗机构化学药制剂注册申报技术审评过程中存在的问题

我国《药品管理法实施条例》^[17]第二十三条规定:“医疗机构配制制剂,必须按照国务院药品监督管理部门的规定报送有关材料和样品,经所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准,并发给制剂批准文号后,方可配制”。这表明,医疗机构新制剂文号的获准必须经过注册申报。为规范医疗机构制剂的注册申报,2005年,国家食品药品监督管理局制定了《医疗机构制剂注册管理办法(试行)》^[11](以下简称《办法》)。根据《办法》规定,医疗机构制剂注册申报有新制剂申报、调剂使用、补充申请与再注册申报等4种情形,由于调剂使用情形不需要技术审评,以下仅对需要技术审评的新制剂申报、补充申请与再注册申报等3种情形在技术审评过程中存在的问题进行归纳。

2.1 医疗机构化学药制剂新制剂注册申报存在的问题

通过对广东省医疗机构新制剂注册申报品种工作台账进行统计,笔者发现,2010—2018年,广东省医疗机构共申报了33个化学药新制剂,其中符合《办法》要求、通过审评、取得批准文号的品种共10个,通过率为30.3%。未通过审评的原因主要为立题依据不充分、制剂工艺或质量标准研究不充分、没有按照药典要求开展稳定性研究等。

2.1.1 立题依据不充分 立题目的的撰写一般应包括国内外有关该品种或该品种其他剂型上市销售现状、研发该品种的合理性和临床使用的必需性等内容。笔者在技术审评过程中发现,某单位申报了用于治疗皮肤病的某激素类洗剂,而市面上已经有该品种的乳膏剂型药品供应,该单位仅在申报资料中简单表述该品种具有起效快、耐受性好、安全、有效、使用方便等优点(这些特点对已上市药品同样适用),但未能提供该品种与已上市品种的临床使用对比情况说明,无法表明开发该品种的合理性和必需性。

2.1.2 制剂工艺研究缺少关键工艺参数 根据人用药品注册和医药技术协调会议(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)质量专题“ICH Q8”的相关规定,对于药品生产工艺研发应确认监测或控制关键工艺的参数以确保生产工艺能够可靠地生产出达到预期质量标准产品^[18]。关键工艺参数是对制剂的配制进程或制剂质量影响较大的工艺参数,对关键工艺参数进行全面深入的研究可为制剂配制提供可靠的操作范围,进而提高制剂的配制控制水平,增强配制工艺的耐用性。笔者在审评过程中发现,不少注册申请中对于固体制剂总混工序的混合时间、口服液体制剂灭菌工序中的灭菌温度及时间、滴眼剂除菌工序的过滤前后压差及过滤时长等关键工艺参数都没有明确的筛

选流程或具体的规定,无法保证配制工艺的耐用性和制剂质量的可控性。

2.1.3 稳定性考察试验条件不符合药典要求 2015年版《中国药典》(四部)规定:对于包装在半透性容器(如低密度聚乙烯输液袋、塑料安瓿、眼用制剂容器等)中的药物制剂,加速稳定性试验应在温度 $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(25 \pm 5)\%$ 的条件下进行;长期稳定性试验应在温度 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(40 \pm 5)\%$,或温度 $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(35 \pm 5)\%$ 的条件下进行^[19]。笔者在审评中发现,某申报单位使用低密度聚乙烯塑料瓶盛装洗剂,其开展稳定性试验的条件分别为加速稳定性试验温度 $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(75 \pm 5)\%$,长期稳定性试验温度 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(60 \pm 10)\%$,说明申报单位没有按照《中国药典》中半透性容器必须在低湿度条件下开展稳定性试验的要求进行考察。

2.2 医疗机构化学药制剂补充申请存在的问题

目前广东省医疗机构化学药制剂补充申请事项主要有质量标准修订提高、变更辅料、变更有效期和变更内包材等,其中以质量标准修订提高申请居多。2011—2018年,广东省全面启动医疗机构制剂质量标准修订提高工作,涉及化学药品种约470个^[5]。笔者在质量标准修订提高技术审评过程中发现,申报中存在易降解化学药制剂没有针对性建立有关物质检查项、含量测定指标成分数量不够或者指标成分检测方法专属性不强、冲洗剂灭菌条件不符合(笔者已另文发表),此外还有处方组成不合理、内包材与药物发生相互作用、贮藏条件不符合要求等问题,现在下文重点阐述。

2.2.1 处方组成不合理 制剂的处方组成包含主药和适宜的辅料,其中辅料是制剂中除主药外其他物料的总称,是药物制剂的重要组成部分^[20]。辅料可根据剂型的特点及药品给药途径的需要进行选择,所用辅料不应与主药发生不良相互作用,且不影响制剂的含量测定及有关物质检查^[20]。笔者在技术审评过程中发现,某单位申报的某滴眼液(处方中含维生素C等主药,抑菌剂为醋酸氯己定)在有效期内第1个月时维生素C的含量测定结果比第0月时的含量测定结果下降了10%,在与申报单位的沟通交流中分析其原因,认为可能是抑菌剂醋酸氯己定在低温贮藏条件下析出结晶,使维生素C同时析出,造成主药含量下降。后该申报单位更换抑菌剂为羟苯乙酯后,未再出现此问题,表明该品种的前期处方组成不够合理。

2.2.2 内包材与药物发生相互作用 内包装是药物的承载体,但若其与药物直接接触而发生相互作用也可直接影响药品质量的稳定^[20]。笔者在技术审评过程中发现,某单位申报的某糖浆剂(处方中含有水合氯醛等,内包材为低密度聚乙烯塑料瓶,有效期为12个月)在药检所进行质量标准复核检验时(此时距离该产品配制完成

约2个月),其内包装严重变形,水合氯醛的含量测定结果不合格,且高效液相色谱图中出现许多未知峰。上述现象提示该药液可能已与内包材发生相溶作用,包材中的成分有可能已经渗透入药液。后该申报单位更换内包材为钠钙玻璃瓶后,未再出现此问题,表明该品种以低密度聚乙烯塑料瓶作为内包材不合理。

2.2.3 贮藏条件设定不合理 2015年版《中国药典》(四部)凡例“贮藏”项^[19]的规定系为避免污染和降解而对药品贮存和保管的基本要求,即制剂贮藏条件的设定应避免其受污染和降解。笔者在技术审评过程中发现,某申报单位拟以130%处方量进行过量投料配制某洗剂(该制剂处方中含氯霉素,贮藏条件为常温,制剂有效期为12个月)。该申报单位给出的理由为长期稳定性试验[温度 $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(60 \pm 10)\%$]结果显示,氯霉素极不稳定,其含量于第2个月时就下降至90%以下,为保证该品在12个月内氯霉素含量测定结果符合要求,故以130%处方量进行过量投料。该申报单位以加大投料量的方式来解决氯霉素含量测定结果不合格的做法是不合理的,其并没有找到该品种含量测定结果不合格的根本原因。实际上是因为该品种中氯霉素成分在常温下贮藏极不稳定、易降解,解决的思路应为严格控制本品的贮藏条件以避免氯霉素成分降解。后该申报单位规定贮藏至阴凉处后,长期稳定性试验中氯霉素含量测定合格,表明该品种原有贮藏条件设定不合理。

2.3 医疗机构化学药制剂再注册申报存在的问题

《办法》规定:医疗机构制剂批准文号的有效期为3年^[1],即化学药制剂再注册周期为3年。经查询广东省食品药品监督管理局审评认证系统,2015—2018年广东省医疗机构共申报了677个化学药制剂的再注册,其中获准再注册612个^[7]。笔者在再注册技术审评过程中发现的问题主要为市场上已有药品供应、申报单位不具备生产条件、原辅料无法购买、注意项不完整等。例如,某单位申报的某糖浆剂含盐酸苯海拉明,国家药品监督管理局发布的2018年第4期《药物警戒快讯》指出,“澳大利亚禁止2岁以下儿童使用第一代口服镇静抗组胺药”,其中就包括苯海拉明,原因是此药可能存在潜在的致死性呼吸抑制不良反应^[21],但该糖浆剂申报资料中并未列出“2周岁以下儿童禁用”的注意项。

3 广东省医疗机构化学药制剂注册申报技术审评过程中存在问题的原因分析

3.1 医疗机构化学药制剂注册及相关的法规不完善

3.1.1 “化学药制剂研究技术指导原则”缺失 由于缺乏专门的医疗机构制剂研究技术指导原则,目前《办法》所要求提交的医疗机构制剂注册申报资料,基本上都是参照药品的相关研究技术指导原则而设定的,但是这些指导原则不能充分体现医疗机构制剂的特点,针对性、

操作性不强,无法在处方工艺与质量研究、立题选择等方面给予研究者较好的指导,不利于医疗机构制剂的发展。

3.1.2 《医疗机构制剂配制质量管理规范》不完善 现行版《医疗机构制剂配制质量管理规范》自2001年发布实施以来,为规范医疗机构制剂配制发挥了较大作用,但其距今已有近20年未进行修订,导致实施过程中存在某些不完善的地方,如成品留样、成品稳定性考察规定的缺失等,容易造成医疗机构化学药制剂的相关质量指标在有效期内无法有效监测,导致制剂含量不合格、内包装变形等质量问题。

3.1.3 不允许医疗机构化学药制剂委托配制 现行《办法》仅允许中药制剂进行委托配制,而对于化学药制剂则规定当医疗机构不再具有配制制剂资格或者条件时,其取得的相应制剂批准文号应自行废止,并由省级药品监督管理部门予以注销^[1]。由于医院制剂自身特点决定其无法形成规模效应,在监管日趋严格的形势下,制剂室作为临床辅助科室,其人员、设备、设施、车间、资金等方面的投入也比较有限^[4],很难满足目前《办法》在化学药制剂配制监管方面的要求,其结果就是医疗机构化学药制剂再注册文号逐渐减少。

3.2 部分医疗机构化学药制剂品种已经不能适应新形势的发展

笔者从查阅医疗机构制剂注册资料及与相关人员的交流中获知:有相当部分的医疗机构对制剂的定位及作用的认识不足,认为自有制剂都是使用几十年的“老药”,疗效好、患者认同度高,不需要采用疗效一致甚至更好、安全性更高的市售药品进行替代,这种观念在医疗机构实施“药品零加成”政策以后尤为突出;而且这些制剂品种可能存在安全性风险,如含毒性成分溴化物的镇静药三溴合剂^[15]、含毒性成分四氧化三铅的生肌软膏^[22]等。对于这部分存在安全性风险且市场已有替代品种的制剂品种,医疗机构还在投入大量的人力、物力去研究、申报注册以维持其正常的配制及临床使用,显然已不能适应新形势的发展。

4 对策与建议

4.1 完善医疗机构化学药制剂注册及相关的法规

4.1.1 制定医疗机构化学药制剂研究技术指导原则

针对目前缺少国家药品监督管理部门层面颁布的医疗机构化学药制剂研究相关技术指南或者指导原则,笔者建议,国家药品监督管理部门应尽快出台符合医疗机构化学药制剂特点、操作性强的研究技术指导原则,以指导医疗机构化学药制剂的研究、统一全国医疗机构化学药制剂的审评审批标准。

4.1.2 完善《医疗机构制剂配制质量管理规范》 (1)细化成品留样的规定。根据《药品质量生产管理规范(2010年修订)》(GMP)中关于留样的要求^[23],成品留样

是医疗机构按规定保存的、用于制剂质量追溯或调查的产品样品,而用于持续稳定性考察的样品则不属于留样。笔者建议现行版《医疗机构制剂配制质量管理规范》应参考GMP中“每批药品均应当以与市售包装形式相同的包装形式进行留样至药品有效期后1年,每批留样数量至少为按照注册批准质量标准2倍的全检量(无菌检查和热原检查除外),留样期间每年至少要进行1次目测观察”的规定^[23],细化成品留样要求,原则上每批制剂成品都应当留样,每批制剂留样数量一般至少能够确保按照注册批准的质量标准完成2次全检(无菌检查除外),同时应定期对留样进行目测观察并记录,留样保存期限为有效期后1年。(2)增加持续稳定性考察的规定。根据GMP中关于持续性稳定性考察的要求^[23],化学药制剂持续稳定性考察的目的是在有效期内监控化学药制剂的质量,以发现制剂与配制相关的稳定性问题,并确定制剂能够在标示的贮藏条件下符合质量标准的各项要求。笔者建议《医疗机构制剂配制质量管理规范》可参考GMP中“通常情况下,每种规格、每种内包装形式的药品,至少每年应当进行持续稳定性考察1个批次,若发生重大变更或生产和包装有重大偏差的药品也应列入稳定性考察”的规定^[23],增加持续稳定性考察要求,常规上对每种规格、每种内包装形式的制剂按照注册批准的质量标准每年至少考察1个批次以确保获得制剂质量的评价数据;对于发生关键辅料变更、影响产品质量的工艺变更、内包材变更等重大变更获批后的1~3个批次产品,也应开展持续稳定性考察。

4.1.3 允许已有批准文号的医疗机构化学药制剂委托配制 为保障已有批准文号的医疗机构化学药制剂的临床使用需求,沈小莉等^[24]建议在《办法》中对该类型化药制剂放开委托配制,允许其委托药品生产企业或其他医疗机构制剂中心配制。这样既能解决目前部分制剂室人员、设备、设施、车间、资金等一系列问题,还能够避免医疗机构制剂室的重复建设,降低制剂配制运营的总成本,提高医疗机构制剂的效益,促进其良性发展,同时也利于监督管理部门对制剂进行监管。

4.2 以安全有效为标准选择性发展医疗机构化学药制剂品种

4.2.1 淘汰不适应新形势发展的医疗机构化学药制剂品种 在当今我国医药工业蓬勃发展、人民群众可获取药品日趋丰富的大背景下,比医疗机构制剂疗效更好、安全性更高、质量更优的可替代药品(特别是化学药)可能已经出现,如苯二氮草类和丙泊酚等镇静药物^[25]的出现,使得同样作为镇静药的制剂品种三溴合剂(因含有溴化物等有毒成分、久服能蓄积中毒^[15])将会被淘汰。笔者认为,医疗机构要认清医疗机构制剂的定位及作用,改变传统用药观念,果断淘汰存在安全风险(如三溴合剂、生肌软膏)、疗效差(如复方可的松滴鼻剂,因可的

松本身需代谢为氢化可的松才能起效^[26],作为外用制剂无法发挥疗效)的品种,选择更为安全、有效的药品。

4.2.2 发展有价值的医疗机构化学药制剂品种 据笔者了解,在医疗机构化学药制剂中也涌现了一批如维生素E乳膏、复方尿素乳膏、炉甘石硫洗剂等安全性好、疗效较确切、患者认同度高的外用制剂品种。笔者建议医疗机构应集中精力研究、发展这类型特色制剂,以发挥医疗机构制剂之长而补上市药品之不足。

5 结语

本文从新制剂注册申报、补充申请申报、再注册申报这3个方面对广东省医疗机构化学药制剂注册申报技术审评过程中发现的问题进行归纳,认为医疗机构制剂注册及相关的法规不完善与部分医疗机构化学药制剂品种已经不能适应新形势的发展是引起上述问题的主要原因,同时提出完善医疗机构制剂监管法规和以安全有效为标准选择性发展医疗机构化学药制剂品种的解决思路,今后可从制定医疗机构化学药制剂研究技术指导原则、细化成品留样的规定、增加持续稳定性考察的规定、允许已有批准文号的化学药制剂委托配制、淘汰不适应新形势发展的医疗机构化学药制剂品种并发展有价值的医疗机构化学药制剂品种等方面入手,解决存在的问题。医疗机构化学药制剂在部分医疗领域发挥着至关重要的作用,对其加强监管及安全性评价具有现实意义。但是由于医疗机构及相关监管机构对化学药制剂所发挥的作用并不了解,对其加强监管及安全性评价的研究领域更是鲜有学者涉足,造成目前对医疗机构化学药制剂监管的研究较少,相关安全性评价信息也相对欠缺^[27]。期待有更多的科研工作者加入到医疗机构化学药制剂监管及安全性评价的研究领域中,以提高此类制剂的安全性和有效性为主要目标,继续发掘、发展特色医院制剂,为临床提供更多安全、有效的化学药制剂产品。

参考文献

[1] 国家食品药品监督管理局.医疗机构制剂注册管理办法:试行[S].2005-06-22.

[2] 宋兴发.浅谈医院制剂的现状与今后发展[J].海峡药学,2014,26(9):174-175.

[3] 李颖,纪莎,郑笈.医疗机构制剂管理的问题与对策[J].现代医院,2014,14(1):102-104.

[4] 申琳,陈旭,于震,等.北京市医疗机构制剂现存问题分析及对策研究[J].中国医院,2015,19(4):57-59.

[5] 陈家润,江映珠,王晓英.广东省医疗机构制剂质量标准修订有关问题研究[J].今日药学,2015,25(7):541-544.

[6] 陈家润,江映珠,吴雪龙.广东省医疗机构制剂质量标准修订存在问题及对策[J].中国药事,2016,30(3):209-214.

[7] 广东省食品药品监督管理局.广东省食品药品监督管理局

局审评认证系统数据查询[EB/OL].[2019-02-25].
<https://19.16.196.79:8111/sprz/framework/ums/main.jsp>.

[8] 卫生部药政局.中国医院制剂规范:西药制剂[S].2版.北京:中国医药科技出版社,1995:1-258.

[9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2005年版.北京:中国医药科技出版社,2005:437.

[10] 广东省食品药品监督管理局.广东省医疗机构制剂规范:第1册[S].广州:花城出版社,2014:1-330.

[11] 广东省食品药品监督管理局.广东省医疗机构制剂规范:第2册[S].广州:广东科技出版社,2015:1-271.

[12] 广东省食品药品监督管理局.广东省医疗机构制剂规范:第3册[S].广州:广东科技出版社,2015:1-310.

[13] 广东省食品药品监督管理局.广东省医疗机构制剂规范:第4册[S].广州:广东科技出版社,2016:1-345.

[14] 广东省食品药品监督管理局.广东省医疗机构制剂规范:第5册[S].广州:广东科技出版社,2017:1-303.

[15] 广东省卫生厅.广东省医院制剂规范[S].1985-03.

[16] 国家药品监督管理局.国家药品监督管理局数据查询:国产药品[EB/OL].[2019-02-25].<http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%E5%9B%BD%E4%BA%A7%E8%8D%AF%E5%93%81&bcId=152904713761213296322-795806604>.

[17] 国务院.中华人民共和国药品管理法实施条例[S].2016-02-06.

[18] ICH. *Pharmaceutical development*[S].2009-06.

[19] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:IX-XII,354-356.

[20] 国家药品监督管理局药品审评中心.化学药物制剂研究基本技术指导原则[S].2004-11.

[21] 国家药品监督管理局.澳大利亚禁止2岁以下儿童使用第一代口服镇静抗组胺药[EB/OL].(2018-05-08)[2019-02-25].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2156/227933.html>.

[22] 彭开良,宋明芬,刘芸,等.四氧化三铅亚急性毒性及致突变作用[J].毒理学杂志,2005,19(3):193-194.

[23] 卫生部.药品生产质量管理规范:2010年修订[S].2011-02-12.

[24] 沈小莉,陈家润.对我国医疗机构制剂注册法规的思考[J].广东药学院学报,2016,32(2):235-237.

[25] 中华医学会重症医学分会.中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南[J/CD].中华重症医学电子杂志,2018,4(2):96-97.

[26] 方淑贤,刘云海,方建国.临床药物指南[M].北京:科学出版社,2001:390-396.

[27] 谢婷,王子寿,赵卫权,等.四川省医疗机构制剂发展现状及对策探讨[J].中国药房,2014,25(45):4232-4235.

(收稿日期:2019-03-01 修回日期:2019-08-09)

(编辑:孙冰)