

## · 药事管理 ·

## 新医改形势下医院制剂的发展思路

陶 春, 宋洪涛 (原南京军区福州总医院药学科, 福建 福州 350025)

**[摘要]** **目的** 探讨医院制剂在新医改形势下的发展思路。**方法** 分析新机遇和挑战, 探讨医院制剂的发展思路。**结果** 开发新技术和新剂型, 发展中药制剂, 深化制剂委托生产并扩大使用范围, 是实现医院制剂发展的重要突破口。**结论** 在新医改形势下充分把握机遇, 坚持正确的发展思路, 医院制剂有望实现可持续发展。

**[关键词]** 医院制剂; 新医改

**[中图分类号]** R95

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1006-0111(2016)06-0574-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.06.023

## The development of hospital preparation in the new health care reform environment

TAO Chun, SONG Hongtao (Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the development of hospital preparation under the domestic health care reform. **Methods** Research the ideas to further develop hospital preparation by analyzing the opportunities and challenges. **Results** The development of hospital preparation can be achieved through new technologies, new dosage forms, improved preparation of traditional Chinese medicines, expanded contract manufacturing, and broader application of pharmacy compounding. **Conclusion** In the new health care environment, the sustainable development of hospital preparation can be realized. Hospital preparation will continue to grow if strategies are in place to recognize and grasp new opportunities.

**[Key words]** hospital preparation; health care reform

医院制剂是临床用药的重要补充, 可以满足临床、科研和教学等需求, 对医疗机构的发展具有重要作用。根据《药品管理法》规定, 医院制剂是医疗机构根据本单位临床需要, 经批准而配置的自用固定处方制剂, 一般是市场上没有供应的品种, 尤其是利润低、用量少而解决临床必需的制剂。但是, 随着相关法律、法规的逐步完善和医疗体制改革的不断推进, 医院制剂呈现出不断萎缩的趋势。制剂质量标准 and 医院制剂配制质量管理规范(GPP)要求的提高, 使医院制剂的研发和生产难度明显增大。然而, 药品“零加成”等政策的试点实施, 又给医院制剂带来了新的机遇。因此, 在新医改形势下, 医院制剂如何发展值得我们深思。

### 1 医院制剂的机遇和挑战

**1.1 新机遇** 在新医改形势下, 医院制剂迎来了新的发展机遇, 这些机遇主要体现在政策方面。尽管最新的《医疗制剂注册管理办法(征求意见稿)》(2015年1月颁布, 简称《办法》)提高了医院制剂的注册管理要求, 但同时也延长了医疗机构可对医院制剂批准文号的有效期, 由3年延长至5年, 使医疗机构不必频繁应付换证验收。另外, 征求意见稿还放宽了对中药制剂临床试验资料的要求, 降低了中药制剂的申请难度, 有利于其注册申请。

药品零差价是医疗改革的重要环节, 旨在减轻人民群众的医疗负担, 目前已在许多省市开始施行。医院制剂没有被列入“零差价”的范围, 因此, 合理售价范围内的医院制剂有望成为医疗机构新的利润增长点。同时, 医疗机构制剂自主定价的试行, 有利于结束医院制剂亏本销售的窘境。根据国家卫计委规定, 医院制剂的售价按照“保本微利”的原则执行, 其零售价格由制造成本加上不超过5%的利润构成。但是, 由于医院制剂种类多、用量小的特点, 加上人

**[作者简介]** 陶 春, 博士, 主管药师. Tel: (0591) 22859972; E-mail: pleciestao@163.com

**[通讯作者]** 宋洪涛, 博士, 主任药师, 博士生导师. Tel: (0591) 2285459; E-mail: sohoto@vip.sohu.com

工、水电、辅料等各项费用,使得其成本较高,甚至部分医院制剂的成本高于售价。目前,江苏和福建等省份已开始实施医院制剂自主定价,给予医疗机构对制剂自主定价的权力。制剂价格的重新计算和划定,有利于医院制剂利润的增加和地位的提升。

**1.2 面临的挑战** 我国医院制剂的发展状况不容乐观。医院制剂面临的问题很多,包括政策方面的相关要求不断提高,药品市场竞争压力加大,医院管理层的重视程度不够,医院制剂室的设备、软件、人员和场地供应不到位,原料药和辅料的价格上涨等。这些问题导致在过去几年中,医院制剂的种类明显减少,收益下降,一些医院甚至不得不关闭制剂室。

## 2 医院制剂的发展思路

坚持正确的研发思路是医院制剂可持续发展的关键。医院制剂的可持续发展受到众多因素的影响,包括设备、场地、人员和制剂水平等,而各个因素的同步推进存在较大困难。因此,寻找突破口是当务之急。我们认为,应当优先考虑以下3个方面:①利用制剂新技术与新剂型,增强疗效和安全性;②基于传统中医、中药发展中药制剂;③制剂委托生产与扩大使用。

**2.1 采用制剂新技术和新剂型** 市售药品常面临诸多问题。例如,中药材活性成分的提取效率低、杂质偏多;药物溶解度低、半衰期短、生物利用度差;药物治疗窗窄,易产生毒副作用;辅料刺激性或毒性大等。这些问题同样存在于医院制剂中,导致临床治疗效果差强人意,副作用明显,医生和患者均不满意。利用制剂新技术和新剂型来解决此类问题,是促进医院制剂迈上新台阶的重要方法。

对中药材有效成分的提取,采用超临界流体萃取、大孔树脂分离纯化技术、吸附澄清技术和半仿生提取法等<sup>[1]</sup>,可有效提高成分的提取效率。根据不同的中药材和目标提取物,结合具体技术的优缺点进行选择是提高效率的关键。例如,超临界流体萃取有利于保护易挥发成分,但可影响淀粉和蛋白质等大分子的立体结构。利用大孔树脂分离纯化技术和絮凝澄清技术,改良白子草的提取和纯化工艺,总黄酮纯度可由粗提物的2.47%提高到24.2%,并且缩短了生产周期,减少了有机试剂的使用<sup>[2]</sup>。

增溶和缓控释技术常用于治疗窗窄、溶解度低、半衰期短和生物利用度差的药物。常用的增溶方法包括固体分散体、自微乳和环糊精包合技术等,以及乳剂(微乳、纳米乳)和脂质体等新剂型<sup>[3]</sup>。缓控释技术可减缓药物的释放,从而延长药物的半衰期,提

高生物利用度,并且可减轻血药浓度“波谷”现象,使其保持在治疗窗内。西罗莫司是器官移植术后常用的免疫抑制剂,其治疗浓度为4~8 ng/ml<sup>[4]</sup>,浓度过高时易发生高脂血症,市售的西罗莫司纳米结晶片的生物利用度仅为17%。采用自微乳技术,以聚氧乙烯-35-蓖麻油为乳化剂,二乙二醇单乙基醚为助乳化剂,得到西罗莫司的自微乳,改善药物的溶解度;进一步将自微乳固化制成凝胶骨架缓释片,可实现西罗莫司缓释12 h<sup>[5]</sup>,有望降低血药峰浓度,提高其生物利用度。

针对辅料的毒副作用,可筛选辅料或改变剂型。辅料主要包括溶剂、增溶剂、助溶剂、pH调节剂和防腐剂等,其毒副作用来自辅料本身的性质、用量和给药途径。他克莫司滴眼液(商品名:普南扑灵)常用于抑制角膜移植后的免疫排斥。由于他克莫司水溶性差,滴眼液中加入蓖麻油以起到增溶效果,然而蓖麻油对眼部有明显的刺激作用。南京军区福州总医院研制的他克莫司温敏凝胶,不仅刺激性较小,而且可在眼部形成凝胶,减缓药物的释放,并防止药物快速流出眼部<sup>[6,7]</sup>。

**2.2 发展中药制剂** 重视并研究中药制剂,不仅是对传统的继承和发展,也是医院制剂突出重围的一个重要方向。《办法》规定根据中医药理论组方、利用传统工艺配制,且该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,可免报主要资料及文献资料、药物单次给药资料及文献资料、药物重复给药毒性试验资料及文献资料、临床研究方案和临床研究总结。这些内容虽在2010年的《关于加强医疗机构中药制剂管理的意见》中已有表述,但由“意见”升级为“办法”,中药制剂的重要地位得以体现,为发展中药制剂开辟了广阔的前景。

中药制剂独树一帜,常是医疗机构的特色制剂,不仅有良好的经济效益,而且有较强的社会反响。经验方是多年临床经验的总结,具有疗效显著和安全的优点,临床上的经验方是中药制剂的重要来源。本院放疗科的经验方,用于减轻前列腺癌患者内分泌治疗中产生的不良反应及诸多身体不适症状,提高患者生存质量,在临床应用已愈十年,效果显著。在此基础上生产的芪黄扶正颗粒,易携带和储存,性质稳定,溶出和吸收较快,可迅速发挥药效。另外,本院制剂室还研制了特色抗肿瘤辅助治疗制剂,如胃泰颗粒、肺泰胶囊等,特色肝病制剂,如疏肝清脂胶囊和水飞蓟素缓释滴丸等。

**2.3 制剂委托生产和扩大使用** 由于GPP参照《药品生产质量管理规范》(GMP)执行,一些中小型

医院难以达到医院制剂的质量标准和换证验收要求,不得不面临停产,导致这些医院的制剂种类明显减少,甚至部分医院关闭了制剂室。为达到 GPP 和换证验收要求,必须对制剂室进行升级改造。由于各种历史原因,制剂室常存在面积不足和设计不合理等问题。其改建并不能从根本上解决问题,而新建制剂中心牵涉到资金投入、建设周期和产出效益等不可控因素,难以得到医院决策层的同意。基于以上情况,提出以下几点建议。

**2.3.1 制剂委托生产** 委托生产是解决医院制剂质量标准和硬件限制的重要措施之一。根据政策规定,医院制剂可委托给制药企业或其他有条件的医疗机构进行生产,并支付场地、设备使用等费用,即医院借用场地和设备。但是,由于医院制剂种类多、用量少、利润低,导致制药企业生产医院制剂得到的回报率较低,不利于医疗机构和企业之间的合作。另外,条件较好的医疗机构通常拥有种类多、用量大的自制制剂,能够额外承担的制剂委托生产十分有限。在美国,医院制剂的委托生产形式有所不同。美国 FDA 颁布的《联邦食品、药品和化妆品法案之医院和医疗系统制剂工业生产指导草案》建议,医疗机构可向经 FDA 批准的供应商提出需求,供应商购置原料,生产并销售给医疗机构,即委托生产的实质是医疗机构购买医院制剂。

区域性制剂中心被认为是未来医院制剂生产的主要出路之一。整合地区内各家医疗机构的资源,在医院集中区域建立符合 GPP 标准的制剂中心,不仅可以避免重复建设,实现资源利用最大化,而且可以提高机器设备的使用率和制剂的生产效率,降低成本,最终有利于减轻社会的医疗负担。为解决基层医院和卫生队的实际困难,解放军 251 医院建立了一幢 2 500 m<sup>2</sup> 的制剂大楼,作为区域性制剂中心的试点,向基层医院和卫生队提供大输液、小针剂等制剂,在节约生产、降低成本的同时,保证了制剂的质量,并且充分提高了设备的使用率<sup>[8]</sup>。但该中心是建立在部队医院特殊环境的基础上,其功能的实现存在实际困难,包括政策上的制约,以及制剂中心的管理和权责等问题。最终,区域性制剂中心的正式创建仍有赖于国家政策的支持。目前,美国以医院制剂供应商作为区域性制剂中心,经 FDA 审核批准后,供应商生产的医院制剂可在委托方,即医院或同一医疗系统内调配。为保障医院制剂的安全性,其调配仍然局限在特定的医疗系统中,即属于同一机构的医院、诊所、输液中心和长期护理中心,这些从属单位共享患者的用药信息。

**2.3.2 制剂的扩大使用** 医院制剂的使用范围直接决定了其用量规模。大部分医院制剂,包括一些具有显著经济效益和社会效益的特色制剂,其使用范围仍局限在自身医疗机构。《办法》规定,在灾情、疫情和突发事件下,经省(市、区)食药监管部门批准并备案后,可自行在两地之间进行医院制剂的调剂。该规定虽在一定程度上放宽了医院制剂的使用范围,但灾情、疫情和突发事件发生率低,对可调剂的医院制剂的种类也有限制。因此,对安全有效、使用多年的医院制剂,减少对其在区域内的使用限制,是发展增速的重要途径。

另外,将疗效确切、安全性好和质量标准高的医院制剂发展成为药品,是医院制剂更进一步的助力。解放军 302 医院的复方鳖甲软肝片,主要用于治疗肝纤维化和肝硬化,打破了无法治疗肝硬化的窘境。该制剂于 2001 年被收入国家基本药物目录,是临床治疗肝硬化的首选药物。但是,医院制剂的目标并不是新药注册申请,因涉及到经费、周期和生产等问题,一般只有少数优质的特色制剂能够发展成为药品。

综上所述,在新医改的形势下,医院制剂将长期存在。在药品零差价、医院制剂自主定价、中药制剂放宽申请和制剂批准文号有效期延长等有利政策扶持下,有必要加大医院制剂的发展力度,增强其临床疗效,并实现医院制剂的可持续发展。

## 【参考文献】

- [1] 李慧琪.中药有效成分提取技术新进展[J].中华中医药杂志,2016,31(2):581-584.
- [2] 柯小温,陈磊,宋洪涛,等.大孔树脂与 ZTC 联用纯化白子草总黄酮的研究[J].中国中药杂志,2012,37(9):1219-1223.
- [3] 钟慧,朱源,余江南,等.难溶性天然药物增溶方法的研究进展[J].中国中药杂志,2014,39(17):3226-3231.
- [4] 王长希,尚文俊,陈立中,等.肾移植受者应用西罗莫司治疗窗的临床研究[J].中国新药与临床杂志,2005,24(1):41-45.
- [5] 温许,黄爱文,张敏新,等.西罗莫司固体自微乳口服缓释微丸的制备与体外释药考察[J].中国医院药学杂志,2014,34(23):1998-2003.
- [6] 张晶,宋洪涛,杨丽霞,等.他克莫司温度敏感眼用凝胶的体外释放研究[J].药学实践杂志,2010,28(4):267-270.
- [7] 张晶,张梓轩,宋洪涛,等.他克莫司在体温敏感眼用凝胶中的含量测定及兔眼刺激性实验[J].药学服务与研究,2008,8(5):369,375,380.
- [8] 路绪文,刘晋华,苏景轮,等.区域性制剂中心实践 3 年[J].药学实践杂志,1997,15(1):51-53.

[收稿日期] 2016-03-21 [修回日期] 2016-06-12

[本文编辑] 李睿曼