

文章编号: 1008-1534(2008)03-0162-03

中国原料药国际注册现状

韩文涛¹, 张铁军²

(1. 华北制药集团华胜制药有限公司, 河北石家庄 052160; 2. 华北制药集团维尔康制药有限公司, 河北石家庄 050031)

摘要: 中国是世界原料药生产大国, 中国的药品要走向世界, 必须进行国际注册, 这对原料药生产企业来说具有非常重要的现实意义。对中国原料药国际注册的状况进行了综述, 简要介绍了美国 FDA 认证、欧盟 CEP 认证情况, 并同印度原料药国际注册现状进行了比较。

关键词: 原料药; 国际注册; FDA; CEP

中图分类号: TQ460 文献标识码: A

Present situation of international registration of China's APIs

HAN Wen-tao¹, ZHANG Tie-jun²

(1. Huasheng Pharmaceutical Company Limited, North China Pharmaceutical Group, Shijiazhuang Hebei 052160, China; 2. Welcome Pharmaceutical Company Limited, North China Pharmaceutical Group, Shijiazhuang Hebei 050031, China)

Abstract: With a great production quantity, China's APIs have to be registered internationally so as to enter the world market, which is very important for the APIs enterprises. In this paper, the present situation of international registration of China's APIs is summarized. American FDA verification, European Union CEP verification, and a comparison of present situation between China and India are introduced briefly.

Key words: APIs; international registration; FDA; CEP

中国是世界原料药(active pharmaceutical ingredients, APIs)生产大国, 目前可生产原料药近 1 500 种, 总产量达 130 万 t, 位居世界第二, 仅次于美国^[1]。中国原料药企业通过不断扩大规模来占领市场份额, 市场竞争空前残酷, 利润空间急剧缩小, 扩展海外市场无疑是大多数企业选择的方向^[2]。

中国加入 WTO 后, 制药企业对市场国际化的需求也越来越大, 这对人们来说既是机遇也是挑战^[3]。目前欧美发达国家出于成本与环保因素的考虑, 纷纷将原料药生产基地向亚洲转移, 加上高额的利润和发达的制剂技术, 欧美成为 2 个主要的药品制剂输出地, 这转而成为对原料药的巨大需求, 也给

中国原料药行业带来了新的发展机遇^[1]。原料药企业按照 WTO 的相关规则, 积极参与原料药市场的国际化竞争, 了解原料药国际市场的竞争趋势, 了解主要原料药市场的准入条件, 是企业进入国际市场的重要前提。欧美是两大主要原料药市场, 中国的药品要走向世界, 欧美市场处于举足轻重的地位。因此, 加强美国 FDA (food and drug administration) 认证和欧盟 CEP (certificate of suitability of monographs of the european pharmacopoeia) 认证, 进一步开拓中国原料药国际市场, 对原料药生产企业来说具有非常重要的现实意义。

1 美国 FDA 认证

中国是世界上原料药出口大国, 而美国则是原料药进口大国, 每年约消耗各种原料药费用达 40 亿美元, 占世界原料药市场的 1/3。因此, 美国市场成

收稿日期: 2008-01-11; 修回日期: 2008-03-04

责任编辑: 张士莹

作者简介: 韩文涛(1979), 女, 河北平山人, 硕士, 主要从事原料药国际注册方面的研究。

为中国众多原料药生产企业最具吸引力的市场^[3]。

美国食品与药品推行 FDA 认证。FDA 对原料药及制剂生产、销售的所有方面进行相应的法律监管,以确保这些产品符合联邦食品、药品、化妆品法案的要求。FDA 要求从国外进口的制剂药或原料药厂商必须向 FDA 当局申请 DMF (drug master file) 注册,递交涵盖药品生产全过程 CMC (chemistry, manufacturing and control) 的 DMF 文件,而且根据注册文件对生产现场实施 GMP (good manufacturing practice) 符合性检查^[4]。美国原料药 GMP 标准采用人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 于 2000 年公布的 Q7A (good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients) 标准,此标准由 ICH 推荐欧洲共同体、日本和美国的药政部门共同采用^[5],并很快被 100 多个国家和地区的制药行业所认可采用。大量实践证明,对药品实施 GMP 管理,是保证药品质量的一种行之有效的、科学的、严密的管理制度,是保证药品质量的可靠办法^[6]。

FDA 认证的科学性和严谨性,使其已成为世界公认的标准,是目前国际上对质量要求很高的药品认证之一。通过了 FDA 的认证,标志着企业的 GMP 管理达到了相当高的水平,有能力生产出质量可靠的产品。获得 FDA 认证的药品,不仅打开了进入美国市场的大门,而且取得了进入欧盟市场乃至整个国际市场的通行证^[7,8]。

长期以来,中国众多医药生产企业由于没有通过 FDA 的 GMP 认证,导致企业产品不能直接进入美国,而只能由代理商曲线进入美国;同时,在其他国际市场上产品价格也因此受到影响,这两方面都给企业造成了巨大的损失。在药品市场日趋国际化的今天,企业获得美国 FDA 的 GMP 认证已是大势所趋^[7]。

到 2006 年底,中国原料药企业在美国登记注册的 DMF 文件有效数量达到 345 件,通过 FDA 认证的企业有 70 多家,但地域发展并不平衡。苏、浙、沪沿海地区通过 FDA 认证的制药企业较多,而北方内陆地区通过 FDA 认证的制药企业相对较少;通过 FDA 认证的产品中,非无菌产品较多,无菌产品较少;其中,浙江华海药业是中国医药企业国际注册方面的先行者。

2 欧盟 CEP 认证

中国生产的原料药大约有 50% 用于出口,占全球原料药贸易额的 1/4 左右,由于美国为原料药进

口设置了很高的技术门槛,亚洲属于制药业欠发达的地区,对原料药的需求有限,印度在原料药制造方面又是中国的主要竞争对手,因此欧盟成为中国原料药出口的主要地区^[9,10]。

CEP 认证,通过欧洲药典控制进口药品的质量,这是中国的原料药合法地被欧盟的最终用户使用的一种注册方式。这种注册途径的优点是不依赖于最终用户,可以由原料药生产厂商独立地提出申请。EDMF (european drug master file) 认证,是欧盟药品制剂商为取得上市许可而必须向注册当局提交的原料药的技术性支持文件,由使用该原料药的欧洲终端用户申请。EDMF 与美国 FDA 认证的 DMF 不同,EDMF 主要强调“Chemistry”。EDMF 和 CEP 证书都是原料药进入欧洲市场有效而必需的支持性材料,二者都是用于证明制剂产品中所使用的原料药质量的文件,以便支持使用该原料药的制剂产品在欧洲的上市申请。CEP 证书能够替代 EDMF 文件,用于药品上市申请和原料药来源的变更申请。

2005 年之前,欧洲的制剂厂商购买和使用来自中国、印度等地区的原料药时,只需要向欧盟相关成员国的药品注册机构提交一份相关原料药的技术文件——EDMF (或 CEP 证书),而欧盟各成员国的药品注册机构对原料药是否按照原料药 GMP (ICH Q7A) 的要求生产并没有强制性要求,在 EDMF 的审查中几乎没有发生过针对第三国(即非欧盟和非 EEA (european economic area) 国家) 原料药生产商的现场检查。中国的原料药生产企业仅在 CEP 证书的申请过程中接受过来自欧洲药品质量管理局 (EDQM) 的 GMP 检查。随着欧盟一体化进程的不断推进,欧盟不断通过法规的修订提高原料药的技术门槛。欧盟 GMP 基本要求的第二部分原料药 GMP (ICH Q7A) 部分,要求“作为起始物料使用的原料药必须按照原料药 GMP 的详细指导文件进行生产”,即要求最终制剂生产企业必须使用按照原料药 GMP 的标准生产原料药。一份原产地国家发放的 GMP 证书不是符合 GMP 的充分证明,制剂生产商必须对原料药生产企业进行现场 GMP 检查。由于受到各成员国现场检查力量的限制,对第三国原料药生产商的现场检查与美国 FDA 相比仍然有很大差距。随着美国、欧盟和日本三方在药品注册程序和法规上的相互协调,欧盟在进口的原料药注册中逐步接近美国 FDA 的偏重现场 GMP 检查的办法,今后有可能对每一家提出 CEP 认证的生产厂家进行现场的 GMP 检查。生产厂家应当对此做出充分的准备,以使自身的 GMP 管理状况能够适应

欧盟的检查。

CEP 作为一个地区性的证书程序,其影响已远远超过欧洲地区。CEP 证书不仅被所有欧盟成员国所承认,而且被很多承认欧洲药典地位的国家所认可。美国、加拿大、澳大利亚、日本等国已明确或在事实上承认了 CEP 在原料药质量评价方面的效力。

截至 2004 年底,EDQM 共发放 CEP 证书 1 712 件,其中有关化学药品的证书达 1 084 件,占 43.3%,需进行 TSE 风险评估的生物原料证书 433 件,占 25.3%,两者兼有(即需要进行 TSE 风险评估的化学药品)的 46 件,占 2.69%,被撤销的证书 89 件,占 5.2%,实际有效证书总数为 1 623 件。获得 CEP 证书数目前 10 位的国家见表 1。

表 1 获得 CEP 证书数目居前 10 位的国家

Tab.1 Top ten countries obtained CEP

排名	国家	CEP 证书数目/件
1	美国	265
2	印度	227
3	意大利	180
4	德国	158
5	法国	136
6	西班牙	94
7	荷兰	89
8	瑞士	78
9	日本	64
10	中国	54

从 CEP 证书发放数据来看,中国只获得 54 件 CEP 证书,不到全球颁发证书总额的 3.15%,仅为印度的 1/4,这显然与中国原料药生产和出口大国的地位极不相称,在与印度的竞争中已明显处于下风^[8]。因此,中国原料药生产企业应努力争取在欧盟的注册,取得原料药合法进入欧盟市场的通行证。到 2006 年底,中国原料药企业在欧盟登记注册的 DMF 文件有效数量达到 121 件,获得 CEP 证书的企业约有 60 家。

3 同印度原料药国际注册现状的比较

印度也是世界原料药生产和出口大国。中国制药业与印度制药业相似的地方很多:两国制药业发展速度都比较快,在吸引外资、知识产权保护方面都在与国际接轨,同样面临国际化市场带来的机遇。但与印度制药业相比,中国制药业国际化的水平还有很大的差距^[11-26]。

首先,规模方面,印度前 10 位制药企业中至少有 3 家跨国制药企业,而中国还没有一家制药企业可以归入跨国企业之列。尽管印度国内的市场不到中国的 1/2,但印度药品所占的国际市场份额比中国大得多。

其次,FDA 认证方面,截至 2005 年初,在 FDA 登记注册的药品主控文件系统 DMF 中,印度拥有 450 件左右,且还在迅速增长中;而中国企业仅拥有 200 件;印度已经取得美国 GMP 认证的原料药大约有 260 种,而中国还不足 50 种。印度制药企业通过美国 FDA 认证的工厂达到 70 家,达到国际 GMP 水平的工厂超过 200 家,制剂产品已经可以通过美国 FDA 检查,并且出口欧美,而中国有 6 000 多家制药企业,但通过 FDA 和 GMP 检查的仅 70 多家;迄今只有一家企业——浙江华海药业的制剂通过 FDA 认证,更不用说在美国、欧洲、日本这世界三大药品市场建立销售中心。

最后,成本投入方面,印度企业的研发投入平均占到销售收入的 10% 左右,接近发达国家水平,其人力成本和环保成本投入高于中国;此外,印度政府不断进行产业鼓励和政策支持。中国制药企业平均研发费用占销售收入不足 2%,研发能力不足使得制药企业处于低水平、低利润的混战中,中国仿制药 5%~10% 的平均利润率远远低于国际 40%~60% 的平均利润率。

从印度企业获得 CEP 证书的数目也可以看出,印度制药企业敢闯敢拼的国际化道路远远走在中国企业的前面。

4 结 语

中国是原料药生产大国但还远非强国,虽然产量稳居世界前列,但产品质量、产品结构以及含有高技术附加值的产品都与制药发达国家有很大的差距。面对严峻的形势,中国的制药企业应采取积极的对策。第一,为了适应国际市场竞争的需要,中国的原料药生产企业不能满足于取得中国的 GMP 证书,应当严格按照国际 GMP(ICH Q7A)标准指导生产和质量管理,努力提高产品质量;第二,加强对国际组织 ICH,WHO 及欧洲和美国的医药管理法规的学习和关注,特别应充分理解西方国家的药品注册体系和原料药在药品注册中的地位,只有在对西方国家的这些法规体系充分了解的基础上,才能制订出企业的产品发展战略和努力方向;第三,建立一支国际化的研发队伍,增加研发的资本投入,提高

(下转第 180 页)

- 究[J]. 高电压技术, 2002, 28(12): 47-56.
- [10] GEROFF N, LUTZ W. Radiation induced decomposition of hydrocarbons in water resources[J]. Radiation Physical Chemistry, 1985, 25(1): 21-26.
- [11] 江芳, 韩永忠. 高梯度磁分离技术在废水处理中的应用[J]. 污染防治技术, 2002, 15(3): 17-19.
- [12] 汪学英, 曾小君, 郑 祺. 新型脱色絮凝剂(KD-800)处理印染废水的研究[J]. 工业用水与废水, 2004, 35(3): 189-192.
- [13] 赵宜江, 张 艳, 嵇 鸣, 等. 印染废水吸附脱色技术的研究进展[J]. 水处理技术, 2000, 26(6): 315-319.
- [14] 卢宁川, 府灵敏. 臭氧处理印染废水的方法研究[J]. 江苏环境科技, 2002, 15(2): 1-2.
- [15] 崔淑兰, 王峰云. 铁屑双氧水氧化法处理染料废水[J]. 环境保护, 1990, (12): 10-11.
- [16] HAMOUDI S, LARACH F, SAYARI A. Wet oxidation of phenolic solutions over heterogeneous catalysts: Degradation profile and catalyst behaviour[J]. Catalysis, 1988, 177: 247-258.
- [17] 杜鸿章, 戴锡海, 王 斌, 等. 催化湿式氧化处理碱渣废水的研究[J]. 环境工程, 2001, 19(1): 13-15.
- [18] 秦玉春, 王海涛, 吴凤清, 等. TiO₂ 纳米晶材料光催化降解印染废水的研究[J]. 东北电力学院学报, 2002, 22(4): 45-47.
- [19] 陈 武, 杨昌柱, 梅 平, 等. 三维电极化学方法处理印染废水实验研究[J]. 工业水处理, 2004, 24(8): 43-45.
- [20] 许佩瑶, 王淑娜, 王德洪. 高浓度印染废水的电解-内电解复合处理[J]. 印染, 2004, (8): 26-28.
- [21] 杨 虹, 李道棠, 朱章玉. 不完全厌氧-好氧反应器处理印染废水的研究[J]. 上海环境科学, 1998, 17(12): 31-32.

(上接第164页)

产品的附加值; 第四, 采取积极措施加强行业协调, 严格抵制那些没有任何技术进步而单靠削弱质量保障来进行恶性降价竞争的行为。相信在不久的将来, 中国必能真正成为药品生产和贸易强国, “中国制造”的原料药必将以其优质走在世界制药行业的前列。

参考文献:

- [1] 陈 娜, 冯国忠. 印度非专利药发展模式对我国制药业的启示[J]. 食品与药品, 2006, 8(5): 20-22.
- [2] 顾丽萍, 杨潇潇. 我国化学原料药的出口前景与对策[J]. 上海医药, 2004, 25(1): 15-17.
- [3] 马爱霞, 韩 健. 我国原料药出口状况简析[J]. 昆明理工大学学报, 2004, 4(4): 1-4.
- [4] 刘 征, 苏惠存, 程真真, 等. 美国食品与药品管理局(FDA)简介[J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2005, 3(3): 138-139.
- [5] 温艳华. 原料药 USP 认证与 FDA 认证区别探讨[J]. 医药工程设计, 2007, 28(4): 33-35.
- [6] 周海钧. 药品注册的国际技术要求[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- [7] 冯忠武. 我国兽药行业的发展现状及展望[J]. 中国兽药杂志, 2004, 38(3): 1-6.
- [8] 孔凡忠. 实施药品 GMP 中几个问题的探讨[J]. 中国药事, 2006, 20(9): 561-562.
- [9] 翟铁伟, 韩志伟. 通过美国 FDA 检查我国化学原料药企业的出路[J]. 国际医药卫生导报, 2003, (21): 107-109.
- [10] 郝运杰. 接受 FDA 检查的几点体会[J]. 中国药事, 2002, 16(12): 745-747.
- [11] 陈素红. 中国-印度两国制药业对比分析[J]. 中国药业, 2003, 12(4): 25-26.
- [12] 夏金彪. 国际制药分工给中国药企走出去以新机遇[N]. 中国经济时报, 2006-09-07(2).
- [13] 凌 蕊. 给印度模式添加中国颜色[N]. 中国医药报, 2007-07-23(3).
- [14] 于荣富. 快速发展的印度医药工业[J]. 国际医药卫生导报, 2003, (1): 112-114.
- [15] 王少礼. 印度医药产业的发展及对我们的启示[J]. 上海医药, 2005, 26(8): 343-344.
- [16] 易红焱, 赖俊星. 我国原料药参与国际竞争态势简析[J]. 上海医药, 2003, 24(10): 439-442.
- [17] 唐 玲, 邱家学. 我国非专利药生产企业 SWOT 分析及战略选择[J]. 上海医药, 2005, 26(7): 298-300.
- [18] 徐 蓉, 邵 蓉. 印度药业崛起带给我们的启示[J]. 首都医药, 2003, 10(12): 48-50.
- [19] 姜典才, 林朝霞, 张 洁, 等. 对我国 GMP 发展的几点思考[J]. 中国药事, 2006, 20(4): 244-245.
- [20] 刘忠兴, 侯宝亮. 确保 GMP 制度有效执行的思考[J]. 首都医药, 2007, 14(6): 11-12.
- [21] 燕健增. 药品 GMP 实践中若干问题的讨论[J]. 中国药事, 2006, 20(4): 246-248.
- [22] 高鸿慈. 关于药品 GMP 几个问题的讨论[J]. 中国药事, 2005, 19(1): 55-56.
- [23] 陈广龙. 药品生产实施 GMP 存在的问题及探讨[J]. 中国药事, 2005, 19(1): 53-54.
- [24] 庞健辉. 国际 GMP 认证中一些需要注意的问题[J]. 中药材, 2005, 28(7): 621-623.
- [25] 肖江宜. 药品 GMP 认证现场检查中常见的一些问题[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(5): 323-325.
- [26] 胡廷熹. 国际药事法规[M]. 南京: 中国药科大学出版社, 2003.
- [27] 侯 钰, 李小云. 近年畅销商标名药物的数据分析与市场预测[J]. 河北科技大学学报, 2002, 23(4): 32-38.
- [28] 李 伟, 刘海峰, 靳 红. “药物研究开发知识库”的建立[J]. 河北科技大学学报, 2002, 23(4): 38-41.
- [29] 封春菲. 中国药品市场的需求实证分析[J]. 河北科技大学学报, 2007, 28(1): 70-73.