

拉美国家药品注册法规的发展对中国药品出口的影响

裴艳梅（华药国际医药有限公司，河北 石家庄 050015）

摘要：本文以巴西、哥伦比亚为例，介绍拉美国家近10年药证法规的变化，分析法规变化对我国药品出口的影响，提出了企业在全球药品注册及监管法规日趋统一的形势下，如何提升自我，在药品出口市场占有一席之地，为我国制药企业国际化提供参考意见。

关键词：药品出口；制药；拉美

1 拉丁美洲医药市场基本情况

拉丁美洲共有三十四个国家和地区，其中巴西是最发达的经济体，是南美洲面积最大并且人口最多的国家，医药工业是目前巴西优先发展的重要工业，进入21世纪以来，巴西以年均120亿美元的医药销售总额领跑拉美地区，2019年巴西医药市场份额460亿美元。哥伦比亚在拉美属于中度发达国家，有本土药品生产企业，从中国和印度进口原料用于制剂生产，也从中国药企采购制剂补充国民用药需求。拉美其他国家，如危地马拉、巴拿马、多米尼加、智利等，暂时不需要现场GMP审计，产品注册后可以直接出口。

2 拉美国家药品注册及监管要求的变化

2.1 巴西药品注册及监管要求的变化

巴西本土的医药产品仅占国内市场的30%左右，大量的原料药来自进口，主要进口国为中国和印度。2020年11月30日，巴西卫生监管局（ANVISA）正式加入PIC/S（PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION, PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME），成为其成员国，是继墨西哥后拉丁美洲的第二个PIC/S成员，意味着巴西将会和其他PIC/S成员互认GMP审计状态。

近10年来，巴西原料进口相关法规要求的变化主要包括以下三个关键阶段：

第一阶段，根据法规（RESOLUTION-RDC n° 57, -17/11/2009）要求：所有用于药品生产的原料必须经制剂持有人在ANVISA注册后才能用于药品生产；

第二个主要变化的阶段是根据法规（Normative instruction No.3, 07/28/2013）要求：自2016年1月1日起，所有生产阿奇霉素、青霉素、头孢氨苄、头孢噻吩、头孢他啶、头孢曲松等类企业必须经过ANVISA的GMP认证，方可在巴西境内生产或者进口；

第三个阶段是2020年8月3日，ANVISA公布几个新的原料药相关法规：① RESOLUTION-RDC No.359, 27/3/2020，指明了原料药主文件（DMF）的编写要求和如何获得原料药实用性证书（CADIFA）；② RESOLUTION-RDC No.361, 27/3/2020，修订补充了前两个决议，提出药品注册时提交DMF文件的程序和文件组成要求；③ RESOLUTION-RDC No.362/2020，规定了原料药生产GMP相关要求；④ CADIFA Guidance No.01, 08/03/2020（API适用性证书的申请程序）：原料药生产厂家即使在巴西没有代理和分公司，也可以直接将DMF文件提交到ANVISA。当巴西制剂生产商申报制剂注册时，有效的CADIFA和原料的GMP证

书是必备条件。

新的法规与ICH的相关要求更加协调一致。同时原有法规RDC 57/2009于2021年3月1日起作废。

2.2 哥伦比亚药品注册及监管要求的变化

INVIMA是哥伦比亚的食品药品监督部门，从属于哥伦比亚卫生部。从1995年开始，除了美国、欧盟成员国及日本的制药企业，和已经获得FDA、EMA、TGA颁发的GMP证书的制药企业，INVIMA对其他凡是出口药品至哥伦比亚的制药企业都要进行GMP审计。

INVIMA GMP的检查依据是WHO的技术报告，同时参考USP中关于验证、关键辅助系统和无菌工艺的部分，此外还有哥伦比亚国内相关法规和指令。当前指南是WHO reports 37（TRS908），从2021年4月起，将采用WHO reports 45（TRS961）作为审计指南。

工厂通过INVIMA的GMP/GLP审计后才能进行产品注册，值得注意的是哥伦比亚按照气候带划分为IV B区，即高温高湿区，因此产品注册时稳定性研究条件为30+2℃/75%+5%RH，产品稳定性考察时要考察产品正、倒置条件。

3 拉美国家药品注册法规的发展对中国药企产品出口的影响

拉美国家药品注册法规的发展过程，就是法规要求与规范市场、ICH要求日趋统一的过程，对我国医药产品出口的影响包括正反两方面：法规要求的逐渐提升有利于淘汰落后产能，企业在接受一轮轮的GMP审计和准备产品注册的过程中，员工素质逐渐提升，将ICH、PIC/S、以及各个国家和地区法规要求与药品研发、生产、上市后管理相结合，从侧面推动了企业的GMP水平、产品质量和服务质量的提升；不利影响主要是法规要求的日趋严格造成企业研发成本、制造成本和人员培训成本的提高，对于一些发展水平较低的中小型企业，尤其是一些以外贸制剂加工为主企业来说，如不积极改善，将面临退市风险。

4 在法规要求日趋严格、统一的形势下，中国药企要想将过剩的产能转移出去，须在整体上持续做好提升

4.1 工厂GMP水平提升

及时了解目的国的法规要求变化，对企业GMP现状进行差距分析，结合企业现状进行利益风险平衡后，寻找符合实际的解决措施。

4.2 产品质量对标分析

将ICH关于产品质量、安全、有效性以及产品注册统一要求与产品研发、生产过程控制、临床研究等工作切实结合起来，做到老品种新研究，新品种在诞生之时就按照国际通用的标准要进行研究和上市，避免（下转第11页）

转矩使阀密封更加牢固。第二，更换密封；

②保证系统与外部系统完全隔离，这里主要是指与排污系统的隔离。在每次在线检定前必须通过打盲板的形式保证系统与外部系统完全隔离。

2.3 标定球

标定球是一种体积管中被经常性使用的变流器，起到在标准体积管工作过程中位移、传动、密封和清管等作用。重要的是标定球与管筒应该始终保持良好的密封，一旦做不到这点，校准的仪表将难以纠正校准的体积，而且会使液体滑过校准球。标定球应防止工作流体的泄漏，并在工作条件下尽量保持其机械性能（特别是弹性）。球的直径应比体积管内径大2~4%，不圆度不应超过1mm。

2.4 温度对流量计检定数据的影响

在检定过程中，因为是在线形式而且标准体积管配有高精度的温变和压变，正常情况下温度发生变化（包括油温和室温）不会影响到检定结果。但根据相关规定检定时油温应保持在5°C~30°C之间，环境温度变化不能大于1°C/h。

为了能够减少外界温度不稳定对流量计读数的影响，
(上接第9页)

综上所述，想要从根源上防止油库发生恶性污染或者是出现安全事故，首先就需要对油库中负责安全管理的专业人员进行相关培训，通过一系列科学、规范的培训工作来提高他们的专业水平以及安全管理意识，尽量降低人为因素而诱发安全事故的概率；其次，随着当今社会技术水平的不断发展，在实际工作中完全可以采取相应措施对油品进行处理，规避油品本身的不安全风险，比如可以预防油气聚集等问题的发生；最后，管理层人员应当根据实际情况不断调整完善油库管理的规章条例，提高仪器设备检修的频率及细节化处理，以便能够随时掌握设备状态，及时应对故障。除此之外，员工们也应该掌握相应的应急预案，确保一旦发生危险事故后，能够有条不紊地对事故进
(上接第7页)因为产品标准的不统一，给产品出口带来不利影响。

4.3 差异化管理

虽然各个国家和地区之间的法规要求趋于统一，但是法规和所需文件的详细程度仍然存在差异，比如哥伦比亚和秘鲁，现场GMP审计的指南同样是WHO的技术报告系列，但是检查官对指南的理解和实际要求的严格程度有所差别，这些对于企业来说是风险也是机遇。

4.4 企业在准备做国际市场开拓时，还需要重点关注以下方面

首先，与目的国药监机构保持密切联系，充分了解当地药监机构对于现场检查的要求；其次，充分了解注册数据的具体要求：如产品稳定性条件、临床试验、BE研究条件等；第三，充分了解当地的医保政策，提前制定产品营销方案。

总之，随着拉美国家药品注册法规的日趋严格和统一，无论是原料还是制剂，对出口的要求越来越严格。企业在国际化的进程中，在法规变化的推动下，研发能力、GMP水平与国际要求逐渐接轨，员工通过持续的培训，专业技

主要应用如下方法：在油温和体积管室温出现较大波动的情况下，需要对体积管采取保暖，对流量计采取重新检定的方式，使油温和流量始终处于稳定状态，再按相关要求采集数据。

2.5 电气干扰对检定数据的影响

电气干扰主要是指，外界电磁环境对流量计产生的脉冲频率信号的干扰。采取较为有效的措施是做到接地良好、信号电缆屏蔽、加装光电或继电器隔离、加装双重的脉冲发生和计数系统。

总之，体积管在线检定质量流量计的工作不是啥复杂和繁重的工作，但对操作的规范、条件的确认检查以及基础数据的收集、整理等方面要求甚严。出现问题的点广、隐蔽、牵扯的相关事宜较多、后果也较为严重。因此想干好这项工作远比看上去难度大。本文是个人在实际工作中发现问题和处理问题时的一些经验和个人看法，在查阅相关资料和规程、标准后总结的一些经验和教训。

作者简介：

肖飞（1972-），男，汉族，安徽固镇县人，主要从事现场计量工作。

行紧急处理，避免事故范围扩大化，尽量从根源消除安全事故的各种诱因，推动整个行业得以安全、稳定地发展。

参考文献：

- [1] 温华平. 基于风险理念的油库安全管理[J]. 中国石油和化工标准与质量, 2019(24):90-91.
- [2] 廖苍松. 浅谈油库安全管理现状及提升性措施[J]. 中国石油和化工标准与质量, 2020(10):94-95.
- [3] 赵强, 孙林朋. 浅论现阶段成品油库安全管理模式的转变[J]. 石化技术, 2020(02):317-318.
- [4] 董韬, 赵磊. 浅谈油库安全管理[J]. 科技创新导报, 2019(27): 167+169.
- [5] 张立. 提高油库设备设施运行安全性的有效措施[J]. 化工管理, 2020(10):138-139.

能有了持续的提升。2017年6月，中国国家药品监督管理总局正式加入ICH，并参与了ICH的26个工作组。此外，药监局在多个领域与WHO不断深化合作，可以说，药品注册及监管的协调一体化是当前药企国际化坚强推动力，推动企业在产品出口道路上由低成本竞争阶段向高质量发展。此外，随着中国药企仿制药一致性评价工作的进展，国内已上市药品的质量再研究工作也陆续展开，为药品出口注册资料的完备提供了基础和后续支持。中国医药企业与国际监管逐渐接轨、中国药企的国际化道路正在推动中国制药企业由制药大国向制药强国转变。

参考文献：

- [1] CADIFA Guidance for Administrative Procedures, CADIFA Guidance n° 01, 1st Version 08/03/2020.
- [2] 中国医药保健品进出口商会, 科睿唯安. 2020 中国医药产业国际化蓝皮书 [Z].

作者简介：

裴艳梅（1973-），女，民族：汉，籍贯：黑龙江省明水县，学历：大学本科，所在单位：华药国际医药有限公司，职称：高级工程师，研究方向：国际注册认证。