

· 药物评价 ·

药 品 的 质 量

N Simmons 等 (英国牛津地区卫生局技术药师)

钱 隽译 张紫洞校

提要: 许多开业医生和公共药师已对有关生物不等效性的问题表示关切。全部通用名药物虽然是获得产品许可证而生产的, 但是否仍有某些内在问题呢? 本文论述了有关产品的责任问题, 同时在有关潜在不等效性的附表中说明当改变了少数产品的来源时必须谨慎处理。

对1987年《消费者保护条例》第一款的补充规定从1988年3月1日起生效, 它扩大了一种产品的生产商或制造商的责任。以前, 制造商只对其保证的产品或对药品生产过程中的疏忽负有责任。这在生产者与最终使用者之间并无契约上的联系。对于劣质而非假药的产品不一定是制造商的责任; 最终使用者不得不依据1979年《商品销售条例》向卖方或供应者提出索赔。

引进严格的责任制并没有取消对疏忽的法律, 上述两种条例必须结合加以理解。1987年条例中指出, 生产者(在某些情况下又是供应者)要对其产品中出现并继续对人身和财产造成损害的缺陷负责。无论生产者是否疏忽或知道这些缺陷, 这个条例都有效。

索赔需具备的条件

根据条例想要索赔成功, 原告必须证明:

- a. 引起损害的品种是一种“产品”。
- b. 被告是生产者或供应者。

很可能也有必要证明其因果关系, 亦即说明损害是由产品造成的。“产品”这个词是广义的, 它包括任何商品, 不管它们是一种组成或是原料。就药理学范畴而论, 原料的制

造商要对被生产单位用作一种成分的原料存在的任何缺陷和可能出现的任何继发性损害负责。这就设想生产单位可以表明在使用时没有缺陷。1987年条例只适用于已通过“工业制造过程”的产品(参见该项), 但这很可能包括重新包装和纯粹制造。

任何合同、声明或其它条款都不能否定这种责任。如不能确认一种产品的制造商, 那就意味着供应商要对缺陷造成的损害负有责任。因此, 有关记录保存的问题已得到公众如此多的注意。请记住, 有必要权衡一下费用与风险, 亦即把保存必要记录的费用与由于损害而向生产者提出索赔的风险(和费用)相比较。目前对强加的财政限制能否用来作为合法的保护任何索赔已有争论; 严格的责任制可以排除这种保护。

索赔的限制

1. 任何索赔的提出时间应在事故发生的三年之内或已知损害将会发生的三年之内。
2. 一种产品的缺陷索赔必须在生产者首次供应其产品的十年之内, 而不是按供给消费者的日期为准。这个时间限制是绝对的。
3. 索赔对任何人都不例外。

谁是生产者?

- a. 制造这些商品的人。
- b. 对于不经过生产、但需进行提炼或提取的物质——生产者就是进行提取它的人。
- c. 对于不经过制造、提炼或提取，但其基本性质在进行“工业生产过程”中已改变成为结果的物质——生产者就是进行该过程的人。

一种“工业生产过程”必须是：大规模的；能改变产品的性质；拥有机器。

对产品的任何更动可减轻制造商的责任——包括重新配制、混和添加及全静脉营养(TPN)配制。

谁是供应者? 定义包括：a. 卖、租或借出商品的人。b. 履行任何有关提供商品之劳动和材料的合同的人。c. 提供具有任一法定功效商品的人。

什么是缺陷? 一般说来，如果产品不能达到预期标准就说明存在缺陷。根据《消费者保护条例》，制造商仅因为商品的质量低劣是不需承担责任的，尽管他也许犯了疏忽的过错。该条例对安全性的评价作出如下指导：

- a. 产品以何种方式生产、为何目的而生产，以及有关使用的任何说明或防止误用的警告。
- b. 产品合理适用于何种情况。
- c. 生产者向别人供应的时间。
- d. 有关同一或其他生产者所制造的该产品和别的类似产品现有知识的水平。

建 议

1. 生产(包括重新包装、重新配制和混合添加)应该只在药房的指定区域内进行，同时要有相应的质量控制和质量保证。因此允许药师和配方医师仅可按指名的病人加以供应。

2. 在缺乏任何固定的国家准则情况下，建议生产单位必须制定一般最低水平的

记录保存制度。地区或单位的总管理者应了解这一观点，并要求提出进一步的预防措施。

3. 生产单位应对其生产的所有药品清楚地标明：性状、批号、贮藏条件等等。应考虑是否需要附上原来制造商的名称及详细批号，对于重新包装的品种尤要注意。

4. 生产单位对其产品应考虑作出合乎规定的说明，包括试验限制和预定用途的适用性。对于将产品用于非生产者同意的那些目的，也可制订否认的声明。

5. 应研究将上述某些或全部内容加至包装说明书或标签上的可行性。

药物的生物利用度

最近几年已清楚地知道，不同厂家生产的化学上等效的相同制品之间在治疗方面会有差异(治疗的不等效性)。虽然这种差异的原因还不完全清楚，但主要是源出于药物对人体生物利用度的不同，这与以下因素有关：

药物的物理性质：光学同分异构现象；多形性；颗粒大小不同水合程度不同。

配方不同应考虑到以下因素：剂型中其它物质的特性；编订配方中所采用的制造程序如片剂的冲压；药物与其它赋形剂的相互作用。

制造商和医院质量控制部门常规使用溶出度测试仪器来测绘出药物从剂型中释放的溶出特征。表1列举了一些药物由于制品不同而已报道不等效性的资料。许多情况下，疗效的差别可能是被其它可变因素所掩盖，而药物制品证明有不等效性特别突出的是：氯霉素、地高辛、吠喃妥因、土霉素、苯苄二酮、保泰松、四环素、茶碱和甲苯磺丁脲。大多数不等效性的实例是片剂和胶囊剂。不过也包括一些缺乏效力的注射用和非口服剂型在内。药师们将要时时有意识改换供给他们的药品来源。这时重要的是要伴同此种改变对新产品的质量控制作出评价。

表1

市售多种药物剂型潜在的不等效性

药 物	效 应 类 型	可 能 原 因
乙酰唑胺	溶出速率不同	赋形剂
乙酰水杨酸	有一例使用阿司匹林肠溶片治疗类风湿性关节炎无效。另一商品产生水杨酸中毒症状。阿司匹林按其服用形式的不同如游离酸、水溶或不溶性盐或缓冲型而表现不同的作用。	可为无定型或晶型 存在杂质
氨茶碱	溶出速率不同	肠溶衣→溶出差异
氨苄青霉素	口服含无水氨苄青霉素的制剂后的血清浓度据报告要高于三水合物	两种意见： • 无水物具有最高的溶出度和生物利用度 • 可能由于配方不同，因无水物和三水合物不应是吸收的限速因素
卡马西平	应用通用代替品曾报道不能控制癫痫发作，出现意外的毒性。使用通用产品观察到具有较低的稳态血浓度、较快的吸收和较高的峰浓度	吸收取决于颗粒大小和溶出速率
鹅去氧胆酸	溶出速率不同	多形性
氯霉素	一次服用不同牌号的500mg剂量就导致血浓度相差4倍。每6小时给予1g药量时，血浓度达到可检出浓度的时间随牌号不同而需1到15小时不等。体外释放速率因产品而异。二种通用产品的吸收稍慢于商标名称的药品	颗粒大小 三种多形性制剂中只有一种有效
利眠宁	溶出速率不同	多形性
氯丙嗪	溶出速率不同	多形性
氯噻嗪	溶出速率不同	多形性
地高辛	自从1972年6月起临床上使用Lanoxin的吸收比起从1970年到1972年5月间临床使用的Lanoxin片剂要高得多。这是由于溶出速率不同所致	颗粒大小
硫氮卓酮	病人服用一种普通牌号的药品片剂没有变化就排出，病人因此产生突发性心绞痛	配方不同 赋形剂可能影响溶出速率
红霉素	溶出速率不同	配方——不同酯的包衣的溶出速率不同
硫酸亚铁	溶出速率不同	配方——吸附到辅料上的化学相互作用
灰黄霉素	微粉化片剂增加其在血清中浓度，因而剂量需要减半	降低颗粒大小，增加表面积与增加溶出速率
氢氯噻嗪	与氨苯喋啶合用，发现片剂比胶囊剂能产生更高的血浓度	颗粒大小。被认为在胶囊剂生产过程中不施加压力，因而更易控制
盐酸丙咪嗪	血浓度可变	溶解与稳定
咪唑美辛	胶囊剂的吸收血浓度较高，且不良反应发生率低（英国只供应SR片剂）	配方——片剂生产有很多可变因素；胶囊剂更为可靠

锂	缓释配方具有不同的释放机制	配方不同
林可霉素	溶出速率不同	赋形剂
安官黄体酮	口服类固醇微粉化片剂可使吸收提高15~17倍。对于吸收较差的病人,非微粉化制剂在临床上很可能无效	颗粒大小
眠尔通	添加淀粉和尿素已表明可减慢溶出速率	配方不同
甲基强的松龙	溶出速率不同	多形性(见强的松)
吠喃妥因	微晶片增加吸收	颗粒大小
土霉素	16种不同的胶囊中有7种血药浓度低于通常最低治疗浓度,11种胶囊的7种与原药相比,血浓度极低或有变化	颗粒大小和配方因素,如磷酸二钙与四环素络合妨碍吸收
苯苄二酮	临床疗效与溶出速率随牌号而有变化	颗粒大小
苯巴比妥	24种英国制造商的产品,其溶出速率有很大差异	赋形剂的类型和含量及压片
保泰松	比较23种牌号产品的血浓度及溶出速率,有5种达不到最低药典要求。3种血浓度较低	赋形剂
苯妥英	一种牌号产品在病人体内的血浓度较高可能会产生毒性	将赋形剂硫酸钙换成乳糖能提高溶出速率存在杂质
强的松	经测试四种牌号的产品有二种其含量规定不符合英国药典标准	溶出度差异可能与制粒过程和颗粒压片有关许多类固醇作为溶质,与其无水形式的溶出速率不同大部分类固醇是以各种多形态存在,不易溶解
丙戊酸钠	已报道有二例病人在替换了一种类似的进口药后,癫痫不能控制	外观和溶出速率不同
螺内酯	粉末微粒化使吸收增加10~12倍	减小颗粒大小使溶出速率增加
他莫昔芬	三苯乙烯衍生物有两种形式。生产的最后工序包括从雌激素同分异构体中分离出抗雌激素性类固醇	可能是生产有困难,但尚未找出确定原因
四环素	四种通用四环素之中体外溶出速率不尽相同,因而不能达到最佳的抗微生物效果	同土霉素
茶碱	已报道有治疗不等效性	缓释的口服茶碱制品释放机制不同
甲状腺素	四种牌号产品中有效成分的含量有很大不同	存在二种同分异构体 主要问题是溶出速率不同
甲苯磺丁脲	糖尿病人更换另一牌号药品使病情失去控制。不同牌号产品的溶出速率有很大不同。有牌号产品和通用产品间相比,血清药物浓度和对血糖的影响具有3倍以上的差异	改变赋形剂的用量,使原来就低的溶出速率进一步降低
华法林	已经证明,如果华法林钠在制粒前先溶于水或乙醇,溶出速率就会提高。 七种不同制品的溶出速率有很大不同	溶出速率受pH的影响——在片剂溶解前,一些赋形剂需要经过胃酸的消化