

国产克林霉素制剂相关信息分析与评价[△]

崔 岚*,尹 芳,杨 丽,颜 铭,邹 顺(昆明医科大学第二附属医院,昆明 650101)

中图分类号 R978.1;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)16-2287-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.41

摘要 目的:了解国产克林霉素制剂的现状及存在的问题,为完善仿制药审批、生产及临床合理应用提供参考。方法:以“克林霉素”为关键词,在国家食品药品监督管理局网站,查询1994—2013年国产克林霉素制剂的名称、批准文号、剂型、规格、生产企业等;从药品说明书原件、生产企业网站,查询储存条件和有效期。将相关信息录入Excel表进行统计、分析。结果:1994—2013年国内批准上市的克林霉素制剂有4种给药途径、18种剂型(注射制剂4种、口服制剂5种、外用制剂4种、阴道用制剂5种)、28个通用名、547个批准文号(注射制剂341个、口服制剂168个、外用制剂28个、阴道用制剂10个)、52个规格、262个生产企业。结论:国产克林霉素制剂剂型、规格过多,一方面让药品生产这一高科技产业蜕化为以低水平重复劳动获取利润的制造业;另一方面,给临床用药的选择带来了较大困难,难以达到合理用药的目的。建议应加强药品批准文号的审批及发放政策研究;进一步完善克林霉素制剂的质量标准,尽量避免因标准之间的偏差而影响药品的质量;进行临床用药的循证研究。

关键词 克林霉素;批准文号;生产企业

Analysis and Evaluation of Related Information of Domestic Clindamycin Preparation

CUI Lan, YIN Fang, YANG Li, YAN Ming, ZOU Shun(The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the status and the problems of the domestic clindamycin preparation, and provide reference for the generic drug approval, manufacture and rational use in the clinic. METHODS: With the keyword of clindamycin, the website of China Food and Drug Administration (CFDA) was entered to inquire the name, approval number, dosage form, specifications, and manufacturers, etc. of domestic clindamycin preparations from 1994 to 2013. The storage conditions and period of validity were researched and the information was input into Excel and statistically analyzed from the original medicine inserts and website of manufacturer. RESULTS: There were totally 4 administration methods and 18 kinds of preparations (4 injectable preparations, 5 oral preparations, 4 external preparations, 5 vaginal preparations) with 28 generic names, 547 approval numbers (341 injectable preparations, 168 oral preparations, 28 external preparations, 10 vaginal preparations) and 52 specifications by 262 manufacturers of approved domestic clindamycin preparation from 1994 to 2013. CONCLUSIONS: Excessive formulations and specifications of domestic clindamycin degenerate the high-tech pharmaceutical manufacturing to a profit-making manufacturing industry characterized by low-level repeated work. On the other hand, it is difficult to achieve the purpose of clinical rational drug use because of difficult clinical selection. The approval and delivery policy of drug approval number should be strengthened to further improve the quality standard of clindamycin preparations, avoid the drug quality effected by the standard deviation and conduct evidence-based research for clinical drug.

KEYWORDS Clindamycin; Approval number; Manufacturers

克林霉素是1966年由Magerlein等以氯离子取代林可霉素分子中第7位羟基而得的半合成衍生物,属于林可霉素类抗生素。因其抗菌活性强(是林可霉素的4~8倍)、抗菌谱广、口服吸收程度高、体内分布广泛,且用药前无需做皮肤过敏试验而广泛应用于临床^[1]。目前已被纳入《国家基本药物目录》(2012年版)及《国家基本医疗保险和工伤保险药品目录》(2004年版)。

克林霉素属于仿制药,原研厂为美国普强公司(即现在的辉瑞制药);1968年率先在瑞士上市,商品名为Dalacin;我国于1994年获批上市(华北制药厂的克林霉素磷酸酯注射液)。2009年《药品不良反应信息通报》第20期发布信息,在国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中,克林霉素注射剂不良反应/事件问题较为严重^[2]。本文拟对1994—2013年国产克林霉素制剂的名称、批准文号、剂型、规格、生产企业、批准日期、药品储存与有效期信息进行分析、评价,以期为我国制剂审批、生产及临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

△基金项目:“十二五”国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

*主任药师。研究方向:医院药学。电话:0871-63402929。E-mail: clyjs@163.com

本栏目协办

四川博文网络科技有限责任公司

地址:四川省遂宁市射洪县滨江花园C栋
电话:0825-6698000 邮编:629200

1.1 资料来源

基本资料来源于国家食品药品监督管理局(CFDA)网站。克林霉素制剂药品说明书来源:(1)药品说明书原件;(2)药品生产企业网站。

1.2 方法

以“克林霉素”为关键词,在CFDA网站,进入数据查询-药品-国产药品栏目,结果共有583条记录,其中36条为原料药、547条为制剂^[3](数据截至2013年12月27日)。剔除原料药后,收集每条记录的药品名称、批准文号、剂型、规格、生产企业、批准日期,录入Excel表进行统计、分析。

2 结果

2.1 克林霉素剂型、通用名和批准文号

1994—2013年,经CFDA批准,在国内上市的国产克林霉素制剂中,注射制剂有341个,口服制剂有168个,外用制剂有28个,阴道用制剂有10个,具体见表1。

表1 国内批准上市的克林霉素剂型、通用名和批准文号信息
Tab 1 Formulation, generic name, and drug approval number information of approved clindamycin preparations in China

注射制剂		口服制剂		外用制剂		阴道用制剂	
通用名	批准文号,个	通用名	批准文号,个	通用名	批准文号,个	通用名	批准文号,个
克林霉素磷酸酯注射液	106	盐酸克林霉素胶囊	154	克林霉素磷酸酯凝胶	15	克林霉素磷酸酯阴道泡腾片	3
注射用克林霉素磷酸酯	91	克林霉素磷酸酯片	6	克林霉素甲硝唑搽剂	7	克林霉素磷酸酯阴道凝胶	2
盐酸克林霉素注射液	74	盐酸克林霉素棕榈酸酯颗粒	4	克林霉素磷酸酯外用溶液	2	克林霉素磷酸酯栓	2
注射用盐酸克林霉素	42	盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片	1	克林霉素磷酸酯外用溶液剂	1	克林霉素磷酸酯阴道片	1
盐酸克林霉素氯化钠注射液	13	盐酸克林霉素片	1	盐酸克林霉素乳膏	1	克林霉素磷酸酯阴道用乳膏	1
克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液	9	克林霉素磷酸酯胶囊	1	盐酸克林霉素凝胶	1	盐酸克林霉素阴道泡腾片	1
盐酸克林霉素葡萄糖注射液	3	盐酸克林霉素棕榈酸酯干混悬剂	1	克林霉素磷酸酯溶液	1		
克林霉素磷酸酯氯化钠注射液	3						

2.2 克林霉素剂型、规格和生产企业

1994—2013年,不同给药途径、剂型、规格和生产企业信息见表2(注:剂型根据《国家基本医疗保险和工伤保险药品目录》分类)。

表2 克林霉素各种剂型、规格和生产企业信息

Tab 2 Formulation, specifications, and manufacturing enterprises information of clindamycin

给药途径	剂型	药品名称	规格	各规格生产企业数量	各品种生产企业数量
注射	普通注射剂	盐酸克林霉素注射液	2 ml:0.15 g	27	38
			2 ml:0.2 g	1	
			2 ml:0.3 g	15	
			2 ml:0.45 g	3	
			2 ml:0.6 g	9	
			4 ml:0.3 g	7	
			5 ml:0.6 g	6	
			8 ml:0.6 g	5	

续表 2

Continued Tab 2

给药途径	剂型	药品名称	规格	各规格生产企业数量	各品种生产企业数量				
注射	普通注射剂	克林霉素磷酸酯注射液	1 ml:0.15 g	3	67				
			2 ml:0.15 g	3					
			2 ml:0.3 g	62					
			3 ml:0.45 g	1					
			4 ml:0.6 g	31					
			5 ml:0.6 g	2					
			5 ml:0.9 g	1					
			10 ml:0.9 g	2					
			注射用灭菌粉末	注射用盐酸克林霉素	0.15 g	4	11		
					0.3 g	11			
					0.45 g	5			
					0.5 g	2			
					0.6 g	10			
					0.75 g	4			
					0.9 g	6			
					注射用克林霉素磷酸酯	注射用克林霉素磷酸酯	0.15 g	2	32
							0.25 g	2	
							0.3 g	28	
			0.4 g	1					
			0.45 g	4					
			0.5 g	3					
			0.6 g	27					
			复方注射剂(含氯化钠)	盐酸克林霉素氯化钠注射液	100 ml:克林霉素0.3 g与氯化钠0.85 g	1	11		
100 ml:克林霉素0.3 g与氯化钠0.9 g	7								
100 ml:克林霉素0.3 g与氯化钠0.9 g	3								
100 ml:克林霉素0.6 g与氯化钠0.9 g	7								
复方注射剂(含葡萄糖)	克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液	100 ml:0.3 g			1	7			
		100 ml:0.6 g			1				
		100 ml:克林霉素0.3 g与葡萄糖5 g			2				
复方注射剂(含葡萄糖)	克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液	100 ml:克林霉素0.3 g与葡萄糖5 g			2				
		100 ml:克林霉素0.3 g与葡萄糖5 g			2				
		100 ml:0.6 g(以克林霉素计)与葡萄糖5 g			2				
		100 ml:克林霉素0.9 g与葡萄糖5 g			1				
		200 ml:克林霉素0.6 g与葡萄糖10 g			1				
复方注射剂(含葡萄糖)	克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液	50 ml:0.6 g(以克林霉素计)与葡萄糖2.5 g			1				
		200 ml:盐酸克林霉素0.9 g与葡萄糖10 g			1				
		口服			普通片剂	克林霉素磷酸酯片	0.15 g	6	6
			0.15 g	1					
			分散片	盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片			0.075 g	1	1
							0.075 g	47	111
			普通胶囊	盐酸克林霉素胶囊			0.1 g	2	
0.15 g	101								
0.3 g	4								

续表2
Continued Tab 2

给药途径	剂型	药品名称	规格	各规格生产企业数量	各品种生产企业数量		
口服	普通胶囊	克林霉素磷酸酯胶囊	0.15 g	1			
			颗粒剂	盐酸克林霉素棕榈酸酯颗粒	0.075 g	2	2
	干混悬剂	盐酸克林霉素棕榈酸酯干混悬剂	2 g:0.075 g	1			
			24 g:0.9 g	1			
			1 g:0.037 5 g	1			
			0.5 g:0.037 5 g	1			
			外用乳膏剂	克林霉素磷酸酯凝胶	1%	1	1
					1%	1	14
					10 g:0.1 g	11	
					10 g:0.1 g	1	
溶液剂	克林霉素磷酸酯溶液	1%	3	3			
		20 g:0.2 g	5				
		1%	3	3			
		20 ml:克林霉素0.2 g与甲硝唑0.16 g	1				
搽剂	克林霉素甲硝唑搽剂	每1 ml含盐酸克林霉素(以克林霉素计)10 mg和甲硝唑8 mg	2	8			
		40 ml	1				
		20 ml	1				
		复方	1				
		未标示	1				
		20 ml:0.2 g	1				
		0.1 g	3	4			
		0.2 g	1				
		0.1 g	1	1			
		5 g:0.1 g	2	2			
5 g:0.1 g	1	1					
0.1 g	2	2					

2.3 克林霉素制剂储存与效期

各种制剂的储存条件与药品有效期信息见表3。

3 讨论

药品批准文号的发放是宏观层面的政策导向,对药品的研发、生产和临床使用具有较为明显的引导作用。经统计表明,我国1994—2013年发放的国产克林霉素制剂批准文号达547个,平均每年54.7个,从一个侧面反映出我国制药企业在这10年内侧重于仿制药生产。当然,新药的研发需要大量的资金和人力投入,也需要经历较长的研发周期,在一定时期内仿制药可尽快适应和满足临床得用药需求。但过多发放同一个仿制药的批准文号,势必会影响制药企业的创新思维和研发新药的积极性,同时也会给临床合理用药增加难度,不利于我国医药行业由制造型向创造型的转变。

据美国FDA、欧洲药物评审组织、加拿大卫生部、日本厚生省、澳大利亚药物管理局等药品审批机构网站查询结果,目前有克林霉素胶囊、注射剂、口服溶液、混悬剂、膜剂、栓剂、颗粒剂等,以及多种复方制剂,但克林霉素作为注射剂的成分均为克林霉素磷酸酯,盐酸克林霉素仅用于口服或外用制剂^[4]。邱波等^[4]通过对国内文献报道的分析表明,盐酸克林霉素注射剂比克林霉素磷酸酯注射剂引起肾毒性的时间早、程度严重,是需要临床密切关注和进一步研究的风险信号。经统计,盐酸克林霉素用于注射剂有132个批准文号,文献报道提示临床使用盐酸克林霉素制成的注射剂时,应密切关注不良反应。

表3 克林霉素制剂储存条件与效期信息

Tab 3 Storage and validity information of clindamycin preparations

给药途径	剂型	药品名称	储存条件	有效期
注射	普通注射剂	盐酸克林霉素注射液	密闭,在阴凉处(不超过20℃)保存	24个月
			密闭,在凉暗处保存	18个月
	克林霉素磷酸酯注射液	遮光,密封保存	暂定24个月	
		遮光,密闭,在阴凉处(不超过20℃)保存	24个月	
		注射用灭菌粉末	密闭保存	24个月
		密闭保存	18个月	
	注射用克林霉素磷酸酯	注射用克林霉素磷酸酯	遮光,密封保存	24个月
			密闭,置阴凉干燥处保存	24个月
			密闭,在阴凉处(不超过20℃)保存	24个月
			遮光,密闭,在阴凉处(不超过20℃)保存	24个月
口服	复方注射剂	盐酸克林霉素氯化钠注射液(含氯化钠)	密闭,在阴凉处保存	24个月
			遮光,密闭,于30℃以下保存	暂定18个月
	克林霉素磷酸酯氯化钠注射液	遮光,密闭,在阴凉处保存	18个月	
		遮光,密闭,在阴凉处保存	18个月	
	复方注射剂	盐酸克林霉素葡萄糖注射液(含葡萄糖)	密闭,在凉暗处保存	暂定12个月
			遮光,密闭,在阴凉处保存	18个月
	普通片剂	克林霉素磷酸酯片	在干燥处密闭保存	24个月
			密封保存	24个月
	普通胶囊	盐酸克林霉素胶囊	密封保存	24个月
			密封保存	24个月
外用凝胶剂	克林霉素磷酸酯凝胶	密闭,在阴凉处保存	24个月	
		密闭,在阴凉处(不超过20℃)保存	36个月	
搽剂	克林霉素甲硝唑搽剂	密闭,在阴凉处(不超过20℃)保存	24个月	
		遮光,密闭保存	36个月	
阴道用	普通片剂	克林霉素磷酸酯阴道片	密封保存	暂定12个月
			遮光,密封,干燥处保存	18个月
	泡腾片	克林霉素磷酸酯阴道泡腾片	遮光,密封,干燥处保存	18个月
			遮光,密闭保存	暂定24个月
	栓剂	克林霉素磷酸酯栓	遮光,密闭保存	暂定24个月
			遮光,密闭保存	暂定24个月
	凝胶剂	克林霉素磷酸酯阴道凝胶	遮光,密闭保存	暂定24个月
			遮光,密闭,在阴凉处保存	暂定24个月
	软膏剂	克林霉素磷酸酯阴道用乳膏	遮光,密闭,在阴凉处保存	暂定24个月
			遮光,密闭,在阴凉处保存	暂定24个月

由表2可见,国产克林霉素制剂剂型、规格过多,同规格、同剂型产品有多家制药企业生产。从临床用药的角度看,较少的药品规格能较准确地判断药品的疗效、用量和所产生的副作用,既达到最佳疗效,又避免副作用带给患者的伤害,既避免资源浪费,又能减轻患者的治疗费用。同一药品复杂的剂型、规格,常给临床用药选择带来较大困难,难以达到合理用药的目的。目前,在临床治疗中出现的抗菌药物不合理使用现象与同一药品剂型、规格过多存在一定的关联。

表2还显示,同一剂型、规格的克林霉素制剂云集了众多企业参与生产。这一现象反映出较多企业热衷于仿制药生产,疏于新药研发。企业更多地专注于改规格、换包装、变名字等,将药品生产这一高科技产业蜕化为以低水平重复劳动获取利润的制造业。

由表3可见,同一品种如注射用盐酸克林霉素,储存条件为:(1)密闭保存;(2)遮光、密封保存;(3)密闭,置阴凉干燥处保存;(4)密闭,在阴凉处(不超过20℃)保存。有效期标示:(1)18个月;(2)24个月。药品制剂的稳定性是保证药品制剂安全、有效的前提,是评价药品质量的主要内容之一。同时,从表3数据还可知,同一品种不同生产企业的药品稳定性存在差异,即药品质量存在差异。

据文献[5]报道,克林霉素注射剂不良反应报道逐年增多。湖北省食品药品监督管理局于2012年对克林霉素注射剂系列产品进行了高风险注射剂专项抽验,结果发现存在

某院降低药占比以促进合理用药的干预效果分析

马佩杰^{1*}, 张妍², 田青¹, 杨爽贞³(1.宝鸡市中心医院, 陕西宝鸡 721008; 2.宝鸡市妇幼保健院, 陕西宝鸡 721002; 3.宝鸡市渭滨区姜谭社区卫生服务中心, 陕西宝鸡 721008)

中图分类号 R969.3; R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)16-2290-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.42

摘要 目的:降低医院药占比,促进临床合理用药。方法:介绍某院为了降低药占比以促进临床合理用药的干预措施及效果。结果与结论:该院实施了明确责权,实行行政干预;制订考核指标;动态监测,实时监控;注重点评,跟踪检查;宣传培训,持续改进等措施。2009—2013年的就诊人次分别较上一年度增长5.02%、8.17%、10.66%、13.79%,增长率呈逐年上升趋势;医院总收入逐年递增,分别较上一年度增长2.01%、2.89%、3.14%、4.77%,增长率也呈上升趋势;药品收入逐年递增,分别较上一年度增长15.22%、13.54%、10.75%、10.23%,但增长率呈逐年下降趋势;药占比各年度分别为40.11%、39.24%、38.57%、37.15%、36.27%,呈逐年下降趋势。这表明干预措施有效,规范了医师的用药行为,提升了临床合理用药水平,值得借鉴。

关键词 药品收入;药占比;降低;干预;合理用药;效果

Analysis of the Intervention Effect of Reducing Medicine Proportion for Promoting Rational Drug Use in a Hospital

MA Pei-jie¹, ZHANG Yan², TIAN Qing¹, YANG Shuang-zhen³(1.Baoji Central Hospital, Shaanxi Baoji 721008, China; 2.Maternal and Child Health Hospital, Shaanxi Baoji 721002, China; 3.Baoji Weibin District Jiangtan Community Health Service Center, Shaanxi Baoji 721008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To reduce medicine proportion and promote rational drug use. METHODS: Intervention and effects of reducing medicine proportion for promoting rational drug use in a hospital were introduced. RESULTS & CONCLUSIONS: The hospital took the assignment of specific responsibilities for administrative intervention, establishment of appraisal index, implementation of dynamic inspection and monitoring at real-time, review prescription drug, tracking inspection, publicity, training and constant improvement, etc. The clinic visits were respectively increased 5.02%, 8.17%, 10.66% and 13.79% than the last year from 2009 to 2013, with increasing growth trend; the total hospital income were respectively increased 2.01%, 2.89%, 3.14% and 4.77% year by year, with increasing growth trend; the drugs income were respectively increased 15.22%, 13.54%, 10.75% and 10.23% year by year, with decreasing growth trend; medicine proportion were respectively 40.11%, 39.24%, 38.57%, 37.15% and 36.27%, with decreasing growth trend. It means intervention measures are effective and standardize the medicine prescription of doctors, improve the level of rational drug use in the clinic and can be used as an example.

KEYWORDS Drug income; Medicine proportion; Reduce; Intervention; Rational drug use; Effect

诸多问题:(1)质量标准多而混乱,一个品种涉及多个标准,不同标准限度相差较大;(2)各生产企业有关物质结果相差较大,产品质量参差不齐,标准亟待统一。

总之,生产企业大量低水平重复申报仿制药,势必出现激烈的价格竞争并陷入恶性循环,甚至出现药品质量下降,影响到患者用药的安全性和有效性,导致抗菌药物不合理应用等问题的发生。为此,笔者提出如下建议:(1)加强药品批准文号的审批及发放政策研究,必要时向自主研发的品种和企业倾斜。作为政策导向,应全面支持与鼓励制药企业改革创新,将工作重心由制造型企业逐步转向创造型企业。(2)进一步完善克林霉素制剂的质量标准,尽量避免因标准之间的偏差而影响药品的质量。(3)加强临床用药的循证研究,根据临床用药需求,科学制定出符合临床应用的成分、规格、剂型等制剂标准,以既有利于合理用药,又避免了资源浪费。

参考文献

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0917-3393049。E-mail:zxymjpj@163.com

- [1] 陈俊苗,王少敏,王玉栋,等.克林霉素及其磷酸酯的临床应用与不良反应[J].中国临床药理学杂志,2011,27(1):55.
- [2] 国家药品不良反应监测中心.警惕克林霉素注射剂的严重不良反应[EB/OL].(2009-03-25)[2013-05-01].http://www.cdr.gov.cn/xxtb_255/ypblfyxxtb/200903/t20090325_2826.html.
- [3] 国家食品药品监督管理局.克林霉素[EB/OL].(2013-12-27)[2013-12-27].<http://appl.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%B9%FA%B2%FA%D2%A9%C6%B7&bcId=124356560303886909015737447882>.
- [4] 邱波,解华,田月洁.盐酸克林霉素和克林霉素磷酸酯致肾损害的比较[J].中国抗生素杂志,2013,38(6):476.
- [5] 陈宁林,张小琼,孙春艳.克林霉素系列注射剂质量和标准现状分析[J].中国药师,2014,17(7):1 208.

(收稿日期:2014-09-01 修回日期:2014-12-25)

(编辑:杨小军)