

华北制药产品研讨会 学术报告及产品介绍



华北制药

湖南省药学会
华北制药集团有限责任公司
湖南省制药工业公司新特药部

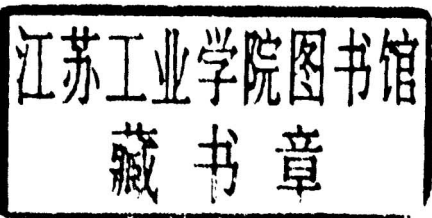
华北制药

华北制药

华北制药

华北制药

华北制药产品研讨会
学术报告及产品介绍



湖 南 省 药 学 会
华北制药集团有限责任公司
湖南省制药工业公司新特药部
1998 年 6 月 25 日

前 言

抗生素的发明与不断更新,为治疗感染性疾病提供了强有力的武器,但如果使用不当,也会造成不良后果,如过敏性休克、二重感染、细菌耐药性,特别是 MRSA 菌株的增加,使得许多感染性治疗陷于失败。因此,抗生素的合理使用,是当今临床医学和临床药学面临的一个重大问题。

华北制药是我国最大的抗生素生产营销基地,“人类健康至上,质量永远第一”是企业宗旨。为了更好促进抗生素的临床应用,防止滥用,特与湖南省药学会,湖南制药工业公司新特药部联合召开了“抗生素临床应用学术研讨会”,同时将研讨会的内容及华北制药集团的几种主要产品汇编成册,供同道们参考。

我们殷切期望同道们能在临床实践中不断总结经验,不断发现问题,使抗生素的临床应用更趋于规范,更趋于合理,更上一个新台阶。

湖南省药学会理事长

许树梧

98年6月25日

华北制药集团有限责任公司简介

华北制药集团有限责任公司(简称华北制药)是 1996 年 1 月 1 日改制成立的国有独资公司,其前身是国家特大型企业——华北制药厂。

华北制药是我国“一五”期间的重点建设项目,于 1958 年建成投产,由此结束了我国青、链霉素依赖进口的历史。迄今近四十年来,华北制药一直是我国最大的抗生素生产营销基地。其主要产品包括青霉素、链霉素、土霉素、四环素、林可霉素、半合成青霉素、头孢菌素等抗生素原料药、制剂以及维生素 C、维生素 B₁₂ 等,此外还生产淀粉葡萄糖系列产品、生化制品、药用玻璃制品、有机溶剂等三百多种产品。其抗生素产量约占全国总产量的十分之一,其中青霉素产量居亚洲第一、世界第二。

华北制药以“人类健康至上,质量永远第一”为企业宗旨,建立了完整的质量管理体系和严格的质量管理标准。20 个主要品种采用国际标准或国外先进标准组织生产,6 个主要产品获国家优质产品金质奖牌 3 枚、银质奖牌 3 枚,28 个品种获得省级以上优质产品称号。1986 年华北制药在全国医药行业中首家荣获国家质量管理奖荣誉。在历年的国家监督性质量抽查中,华北制药产品合格率均为 100%。“华北”牌产品以卓著的信誉畅销全国各地并远销世界三十多个国家和地区。

华北制药经营业绩优良。企业累计上交国家利税五十多亿元,是国家建厂投资的七十多倍。九十年代以来,华北制药

进入高速发展时期,主要经济指标每年以两位数百分率递增,销售额连年居中国同行业之首,1996 年达 31 亿元。华北制药以优良的业绩先后荣获国家级各类奖励一百多项,连续多年跻身于全国 500 家最大工业企业和最佳经济效益工业企业行列。

华北制药坚持以科技求发展,技术力量雄厚。工程技术人员达 1700 多名,占职工总数的 10% 以上,其中约三分之一人员从事技术开发工作。华北制药设科研、质检、教育和计算机管理四个中心,其中华北制药集团新药研究开发中心是国家认定的企业技术中心,新产品开发能力强。华北制药主要产品的生产技术指标国内领先,有的接近或超过国际水平,新产品、新品种不断涌现。企业先后获国家发明奖 5 项、国家科技进步奖 16 项、省部级科技进步奖 62 项,“六五”、“七五”、“八五”连续获国家级技术进步先进企业奖。

进入九十年代,华北制药不断深化企业改革,发展规模经济,企业实业不断壮大。近年来,华北制药兼并控股的国内企业达 11 家,新增资产近 5 亿元,另外分别与日本、德国、美国、香港企业联手,建立了 16 家合资合作公司,引进外资达 7000 万美元。目前,华北制药已形成拥有 43 家子公司、分公司的母子公司体制,国有净资产 16 亿元,职工 16000 余人。A 股上市公司华北制药股份有限公司是其中最大的子公司。

华北制药作为中国医药行业的龙头企业,受到党和国家的亲切关怀,得到各级政府的大力支持。华北制药被国务院确认为 57 家试点企业集团之一,被列为中国医药行业的“50 强”之一,被河北省政府列为大型支柱性企业之一,被国家经贸委和中国人民银行列为重点扶持的 300 家国有企业之一。

“九五”期间,华北制药将有更大的发展。到本世纪末,华北制药的青霉素系列产品生产规模将居世界第一位,成为具有国际竞争力的优势产品;抗生素粉针制剂产量将继续保持国内第一;链霉素、林可霉素、维生素 B12、半合抗及生物技术产品将在世界市场占重要地位。在以药业为主的同时,华北制药还追求多元发展,向集科研、工业、商贸、金融为一体的大型企业集团目标迈进。到 2000 年,华北制药的销售额和实现利税将分别达到 110 亿元和 22 亿元,在国内同行业保持第一并跻身世界医药百强行列。

华北制药集团有限责任公司董事长 陈贤丰

华北制药集团有限责任公司总经理 吕渭川

地址:中国河北省石家庄市和平东路 388 号

电话:(0311)5051133 5051131

传真:(0311)6672430

邮编:050015

目 录

1. 前言	
2. 华北制药集团有限责任公司简介	
3. 研讨会报告	(1)
4. 华北制药主要产品目录	(33)
5. 几个重点产品介绍:	(39)
(1)克磷霉素磷酸酯注射剂	(39)
(2)安灭菌	(41)
(3)盐酸去甲万古霉素	(45)
(4)青霉素 V 钾片	(47)
(5)头孢噻肟钠	(49)
(6)阿莫西林	(50)
(7)单硝酸异山梨酯	(51)
(8)田可	(53)
(9)吉姆欣	(56)
(10)(洛伐他汀)罗华宁	(58)

抗生素学术研讨会

主持人:湖南省药学会理事长许树梧

各位领导各位专家:

华北制药集团公司是我国最大的抗生素生产基地,他成立于 1958 年,华北制药厂的建成与投产结束了我国青霉素,链霉素依赖进口的历史,这是我国制药工业进步的重要标志,此后我国使用的四环素、土霉素、青霉素、链霉素都是从华北制药厂生产的。到目前为止,经过四十多年发展,华北制药集团公司已经能够生产 300 多个品种,除了常规的青霉素、氨苄青霉素,羧氨苄青霉素、安灭菌这些抗生素以外,还有克林霉素磷酸酯、头孢菌素。头孢菌素主要有第一代和第三代。除此以外最近他们还开发了一些新品种:比如说环胞素口服液、青霉素 V 钾片,还有降血脂的洛伐他丁等。总而言之,现在华北制药集团公司是我国的重点企业,是红旗单位,年销售额达 30 亿元以上。为了更好地促进抗生素的管理、应用,今天,华北制药集团公司和湖南省药学会在这里联合召开了抗生素临床应用学术研讨会。我们有幸请到了北京医科大学的孙忠民教授来这里作学术报告。孙教授从事抗生素的研究已有二十多年,后来由于工作需要,在北京医科大学附属第一医院担任药剂科主任。他是卫生部进口药品评审委员会委员,中国药学会北京分会理事,中华医院管理学会药事专业委员会委员,是英国皇家医学会会员,我相信今天下午孙教授会作一个很精彩的报告。希望在座的各位能够自始至终认真地听讲,在会后有什么问题可以提出讨论。这次报告对我们湖南省医

药同行正确合理使用抗生素将会起到很大的、有益的促进作用。下面先请华北制药集团销售有限公司彭总经理给大会致辞。

彭总讲话：

各位领导、各位专家、女士们、先生们：

首先请让我代表华北制药集团公司和华北制药集团销售有限公司向湖南省医药界的朋友们多年来对华药的支持表示最诚挚的感谢,对积极筹办此次抗生素临床应用学术研讨会的湖南省制药工业公司新特药部及湖南省药学会致以诚挚的感谢,对出席此次会议的孙忠民教授表示最热烈的感谢和欢迎。

我们华北制药集团公司即原来的华北制药厂,是国有特大型医药联合企业,1958 年建成投产至今,已经经历了四十个春秋,在党和国家政府的关怀下,在全国人民的支持下,华北制药厂从年产抗生素 82.5 吨发展到目前的年产 4000 吨、及淀粉、葡萄糖、维生素和粉针 23 亿支、水针 5 亿支、各种胶囊片剂 21 亿片规模的包括 300 多个品种的全国最大的医药企业。1997 年,华北制药集团公司销售收入 30 亿元,利税 4.7 亿元。抗生素粉针——青霉素粉针占全国产量的 40%,在全国医药行业居首位。华北制药厂于 1996 年改制为集团公司,目前有 43 家子公司,16000 多职工,是全国第一个获得国家质量管理奖的医药企业,是首家制订 GMP、GRP、GSP 实施细则的医药企业。1997 年又被国家经贸委确定为 6 家国家级技术创新企业之一。我们的奋斗目标是在 2010 年进入世界 500 强。“质量永远第一,人类健康至上”是我们公司的经

营宗旨,企业制订了高于中国药典的企业内控标准,制剂产品全优出厂。我公司是唯一的一家使用具有国家最先进水平的制剂生产设备生产各种粉针的厂家。这些符合美国 FDA 标准的设备,加上严格的 GMP 管理,可为全国人民提供质量最优的制剂产品。1997 年面对激烈的市场竞争,我公司把产品开发、市场开发作为公司发展的战略重点。1997 年我们成立了销售公司,提出了“彻底改变观点、全面走向市场”的发展战略。我们将充分发挥华北制药集团公司品牌、质量、规模、成本的优势,做好产品的售前、售中、售后服务,为全国人民提供最好、最优质的产品。我们愿意与全国医药卫生系统——今天在会的湖南省医药卫生系统密切配合,为发展我国的医药事业作出贡献。最后,我借用朱镕基总理在记者招待会上说的一句话,尽管医药事业发展的道路充满曲折,坎坷不平,但我们华北制药集团公司将义无反顾,不畏艰险勇往直前,为全国人民提供最好的产品,以为全国人民提供最优产品为己任,鞠躬尽瘁,死而后已。谢谢大家。

许理事长讲话:

刚才彭总对华北制药集团公司作了简单介绍,也向我们在座的各位作了一个质量承诺与保证。我相信,今后华药药品肯定在湖南会用得更好。为了让大家更了解华北制药集团,下面请看录相片:

下面请孙忠民教授作“抗生素临床应用学术报告”。

孙教授报告:

各位来宾、各位专家大家好:

今天很高兴参加华北制药集团公司与湖南省药学会在这里举办的抗生素临床应用研讨会。大会请我介绍一下抗生素的临床合理应用情况。我过去从事抗生素的研究工作,以后作为药剂科主任,在临床又接触了许多实例。下面我就所见到和理解的问题,跟大家作一个简单的交流。由于时间关系,我只能把目前在临床上几种常用的抗生素和主要问题,或者一些新动向和新观点,跟大家作一个简单的介绍。目前,在临床用得广泛的、比较常用的主要有这么几大类:

第一大类: β -内酰胺类抗生素

第二大类:氨基糖苷类抗生素

第三大类:喹诺酮类药物

第四大类:大环内酯类抗生素

一、 β -内酰胺类抗生素

这里包括青霉素、头孢菌素。头孢菌素又分为一、二、三代。这类药应该说是目前临床上感染比较严重的病人抢救治疗的有效药物。

为什么把青霉素、头孢菌素称作 β -内酰胺类抗生素,这是因为在化学结构上它们有相似的 β -内酰胺环。它是青霉素的基本结构,也是头孢菌素的基本结构。这两类药都有一个共同的 β -内酰胺环,这个环是这两类药的重要的活性基团,也就是说它们的抗菌活性,包括不良反应,有可能跟这环有一定的关系。如果这环被破坏,也就是说通过理化或酶的作用把环破坏后,药物就失去了药理作用。现在临床遇到的很多的耐药问题,就是由于 β -内酰胺酶把 β -内酰胺环水解以后使药失去了活性。我们在临床接触到的不管是青霉素,半合成青霉

素,氨苄青霉素,羧苄青霉素还是氧哌嗪青霉素,都是在这个结构基础上,在侧链上加上不同的化学基团。形成新的半合成青霉素。同样,头孢菌素也是在这两个位置上加上不同基团,就形成了一、二、三代头孢菌素。这两类药物的抗菌作用和不良反应等很多方面,包括抗菌作用机制也是相似的。所以便把这两类药归结为 β -内酰胺类抗生素。

1. 青霉素类抗生素

(1) 半合成青霉素类

β -内酰胺类抗生素的第一大类就是我们下面要介绍的青霉素类药物。自从 40 年代第一个青霉素应用于临床,一直用到 50 年代末,由于临床上耐药菌的不断产生及化学等各方面技术的开发,在青霉素的母核开发出以后,于 60 年代形成了半合成青霉素开发的鼎盛时期。现在使用的邻氯青霉素、氨苄青霉素等半合成青霉素,均是在 60 年代末至 70 年代初开发的。为什么叫半合成青霉素呢?就是因为它们的原料是从天然青霉素里分离出母核,再通过人工方式加上侧链,就构成了现在所提到的异恶唑类——包括苯唑青霉素、邻氯青霉素和双氯青霉素。这类青霉素主要特点是对耐青霉素 G 的金葡菌有效,而对其它耐药菌如大肠杆菌是无效的,这几个品种中,邻氯青霉素是较好的品种,因为苯唑青霉素在临床已用了很长一段时间了,耐药的金葡菌对它们的敏感性已有所下降。目前国际上对邻氯青霉素的评价是很高的。因为它的耐药菌发展较慢,临床还是非常有效的。氨苄青霉素也是半合成的,应该提到的是,氨苄青霉素在临床的应用是很广泛,但从 60 年代初应用于临床至现在,已经有 30 多年历史了。氨苄青霉素作为广谱但不耐酶的抗生素——许多耐药菌产生的 β -内酰

胺酶均可破坏它。此外,它对绿脓杆菌也是无效的。——这类抗生素的代表就是氨苄青霉素和羟氨苄青霉素。根据北京、上海等大城市实验室中分离到的革兰氏阴性杆菌(包括大肠杆菌),对氨苄青霉素的耐药比例是相当高的。如大肠杆菌对氨苄青霉素的耐药株可达 60—80%。故在北京的大医院,氨苄青霉素的针剂已很少应用。氨苄青霉素在我们北京医大附属一院主要是用于口服。羟氨苄青霉素的抗菌作用与氨苄青霉素基本上是一致的,但它口服吸收远远强于氨苄青霉素。在吸收过程中,氨苄青霉素约有 50—80% 被胃酸破坏,而羟氨苄青霉素则很少被破坏,肠道吸收也很好。因此临床上羟氨苄青霉素口服制剂是合理的剂型。而氨苄青霉素的口服剂则不太合理。关于氨苄青霉素值得一提的是,由于它们广泛使用,用药剂量已在不断增大。有一种用法便是将青霉素 G 与氨苄青霉素联合使用。应该这么来评价它:关于联合用药,是这样一种用法,用窄谱的青霉素与广谱的青霉素合用。在 70 年代,日本有这样一个产品——烷西林,它的主要成分是氨苄青霉素加邻氯青霉素的复合制剂。当时,它的根据是邻氯青霉素对耐药金葡菌有很好的抗菌活性,氨苄青霉素则是广谱抗生素,对革兰氏阴性的大肠杆菌也有很好的作用。所以从抗菌谱来说,包括了革兰氏阴性杆菌、革兰氏阳性杆菌。另外,从体外敏感实验看,邻氯青霉素与氨苄青霉素对大肠杆菌有协同作用,也就是说它能增强氨苄青霉素对大肠杆菌的作用。刚才提到的青霉素 G 与氨苄青霉素这个联合可能也有这种情况。但这个方案是在 60 年代末~70 年代采用的。当时,革兰氏阴性杆菌与金葡菌对氨苄青霉素都还是比较敏感的。而现在,耐药比例相当高,在这种情况下,如果再选用

这样的联合来治疗比较严重的感染,就不太恰当了。因为这种联合效果不一定好,特别对较重的感染。对耐药菌,这种联合是无效的。所以我们只能针对较轻感染(或高度怀疑病菌含有革兰氏阳性球菌,而且是对青霉素敏感的球菌,另外,也可能有少量的革兰氏阴性杆菌)的感染,这样的联合还是可用的。但作为常规治疗比较严重的感染,这样的联合用药可能会耽误病情。所以有的大夫会问“有时候抗生素治疗为什么会失败”,就是因为我们在感染初期判断的失误。以至于在用药时间内耽误了治疗。所以氨苄青霉素在临床上尤其是针剂的使用,应注意到革兰氏阴性杆菌耐药菌比例较高的问题。

另外,把氨苄青霉素加青霉素 G 作为常规的联合使用时,还是不尽合理的,应是有所选择的。还有一类是广谱的、同样也是不耐酶、容易受到革兰氏阴性杆菌产生的 β -内酰胺酶破坏、但对绿脓杆菌有效的青霉素。这类的代表药是羧苄青霉素、氧哌嗪青霉素,在临床上应用较多。应该提出的是,羧苄青霉素耐药菌很多,但是在很多地方,治疗绿脓杆菌还是选择它作为常规用药。这是应该注意的问题。在 60 年代时,羧苄青霉素治疗绿脓杆菌,用量为 8g/d,至 70 年代为 16g/d,80 年代,推荐的治疗剂量为 24g/d,至 90 年代,有的教科书提到庆超过 32g/d。就是说绿脓杆菌对羧苄青霉素的耐药性发展很快,其用药量也是很大的。氧哌嗪青霉素是很好的青霉素,它对常见的革兰氏阴性杆菌大肠杆菌、变形杆菌及其它的肠杆菌,作用一般是比较好的。它的耐药菌虽然有,但不是很多,而且它对绿脓杆菌也有比较好的作用,在青霉素类中来说,它的抗绿脓杆菌作用是最强的,也是非常出色的。另外它的价格也很便宜。它在临床上,目前是很受欢迎的。在各大

医院,对住院病人,它也是一个经常选用的药物。

(2)天然青霉素及青霉素类抗生素的皮试问题

刚才介绍的均是半合成药,对天然青霉素又该怎么评价呢?北京的儿科医生也非常关心这个问题。儿科医生在六、七十年代非常喜欢使用青霉素 G,对儿科来说,它对急性感染效果非常好,而且不良反应率也低。可是到了现在,却用得越来越少了。这不是因为青霉素 G 不好了,也不是因为它的抗菌作用弱了,而是因为一些社会原因,比如说青霉素的皮试问题——这个问题一直在困扰各医院。在北京各大医院,皮试的阳性率高达 80—90%,甚至达 100%。这里有很多原因:其一是皮试阳性的判断问题,另外是皮试的做法问题,如怎么打“皮丘”。到底有多少人对青霉素过敏呢?在七十年代初,周总理关心青霉素链霉素工作,提出了作临床考察。当时在华北药厂的支持下,全国的青、链霉素协作组通过 10 万例青霉素皮肤过敏试验(当时有严格的操作和剂量标准、阳性结果的判断标准),最后统计的 10 万病例里,真正的皮试阳性者只有 2%。估计长沙市皮试阳性者为 50—80%,这就是因为假阳性率太高。假阳性率的存在,影响了一系列的青霉素,包括半合成青霉素甚至头孢菌素在临床上的使用。所以现在的问题是,青霉素还需不需要皮试,大量的青霉素与头孢菌素该怎么对待这个问题呢?从我国的法规上来说,注射、口服(包括半合成青霉素)均要求作皮试。但现在引进了许多新品种,如三代头孢菌素,药典上并没有明确规定这些药物在使用前是否作皮试,但根据我国药典规定,氨苄青霉素、羟氨苄青霉素等半合成青霉素在使用前必须做青霉素 G 皮试。而对头孢菌素,国家则没有明确表示一定要做皮试。而进口药品说

说明书往往回避这一问题。有的也只有笼统地提一下——对 β -内酰胺类抗生素有过敏史者禁用,或只提示:本品与青霉素类药物交叉过敏。怎么对待这一现象呢?北京的情况如下:有不少医院,对一些口服青霉素如氨苄青霉素、羟氨苄青霉素、头孢 V 号、头孢 VI 号等,简单询问一下病史,如果病人用过此类药而无过敏史,就不做皮试而直接使用它,但在处方上都要写上“免皮试”。因为要防止药房不给药——药房规定这类药必须做皮试,不写“免皮试”,药房就不会发药。这样处理有时也会出现问题,因为有的病人在不同时期对青霉素的过敏可能有变化,有的病人过去用青霉素不过敏,而现在却过敏了。所以这个问题要通过皮试的结果才能决定是否可以用药。否则,很多药都不可以用就会影响临床的治疗。但如果不做皮试而直接用药,一旦出现了过敏休克现象甚至死亡,则会出现医疗纠纷。有的病人有青霉素过敏史,但在大夫询问病史时,由于某些原因而并没有说,怎样评论这种情况呢?应该说这是一个医疗差错。为什么呢?因为病人在病历上记载了有青霉素过敏史,但是病人在询问病史时并没有说有过敏现象,他认为头孢菌素不用皮试,这一旦出现问题,这些事就不好说了。这个问题,我国药政管理部门没有明确的答复。据了解,卫生部是这样提出的:我们当时提出了药品需做皮肤过敏试验,是根据临床考察大量病例后,才作出决定的。那现在我们要撤消这个规定,也得有临床方面的根据,而不能随便撤。因此,卫生部在最近几年先后组织了约 6~7 万例的临床观察。比如说,对国药生产的口服青霉素 V 钾片,这是一个老药,过去国外有,国内也有生产。在组织对这个药的免皮试而直接服用的调查中,先后观察了美国、德国的两家,荷兰的一家药

厂和华北制药集团公司的国产的青霉素 V 钾片。针对这些产品先后作了 5 万例实验,结果发现临床过敏反应是很少的,也没有严重的过敏休克,只有不到 1% 左右的皮肤过敏现象。因此卫生部同意这五家公司的青霉素 V 钾片可以免皮试服用。这些药品,在说明书上有这么一句:“经卫生部批准,本品可不作皮试”。象这类药就可以不作皮试而放心地使用。这里有个前提,需临床大夫对病人询问其本人有没有青霉素过敏史,另外,病人是否对很多药有过敏史。此外,哮喘病人使用时也应慎用。因此,不是说,卫生部发了可不作皮试的批文,便什么样的病人都可用。作为大夫,应该想办法把已知过敏的病人除外。不然,假如病人有过敏休克史,口服此类药后有可能造成过敏性休克。这一点在工作中应有清楚的认识。当前,其它药物如一、二、三代头孢菌素,对有青霉素过敏史的病人,不管是皮肤过敏还是过敏休克,在使用中还是应该慎重。如果能避开同类药,则尽量不用,如果病情发展确实需要这些药,则应该采取一些措施。比如说想用三代头孢菌素,最好是先配制 500 微克/毫升的皮试液,并作好抢救准备,先作皮试,呈阴性则可在医生的密切监视下给药。第二、三次则可由护士执行了。否则,便很容易出问题。华北制药集团公司生产的国产口服青霉素 V 钾片,通过了万例临床免皮试实验。当时我参加了评审,觉得华药这个品种还是相当不错的。里面的高分子杂质含量是很低的。国内象东北制药总厂也生产口服青霉素 V 钾,她的原料是由荷兰引进的。但是在评审过程中,他们的质量是波动的,有几个批号其高分子杂质含量差别很大。而华北制药集团公司生产的口服青霉素 V 钾,从实验结果上看,还是很稳定的。所以华北制药厂生产的青霉