



【明辩】原研药与仿制药存质量差异 辅料难逃其咎

2015-04-26 E药经理人

药典委员会专家形象地比喻说，原研药可能需要用玻璃做辅料，但是我们没有玻璃，只能凑出类似玻璃的材料来做辅料。“这样为了模拟而凑出来的产品，在临床疗效上就会和原研药有比较明显的差异。”

CFDA2013年发布《关于2013年度仿制药质量一致性评价方案研究任务的通知》，规定国内首批75个仿制药品将与跨国药企的原研发药品展开质量比对，并于9月30日前全部完成上报。这一通知或将真正解决我国仿制药与原研药之间质量一致性的问题。

此前，外资原研药与本土仿制药之间存在质量差异一直备受诟病。而这种质量差异，很大程度上是由国内外药品中的药用辅料质量差异所致。

尽管如此，我国药品研发生产中还是对药用辅料不甚重视。

国家药典委员会的一位不愿透露姓名的专家说：“农民工做了城市中最重要的工作，但是却得不到认可，甚至受到歧视。辅料就是药品中的‘农民工’。”对药品“农民工”的忽视，在很大程度上导致了“铬超标胶囊”事件、“齐二药”事件等的发生。

我国为何多年对药用辅料重视不足？药用辅料的“农民工”待遇是否获得了改善？

至少在眼下看来，这些问题的答案让人难以乐观。

质量存在差异

来自临床的反馈表明，服用国外原研药和国内厂家仿制的兰索拉唑肠溶片，治疗效果有差异。

这种差异引起了中国食品药品检定研究院研究员金少鸿的注意。

兰索拉唑系水难溶性药物，其口服制剂的关键是生物利用度，因此提高制剂的溶出度是生产工艺的关键。针对原研药与仿制药，金少鸿开展了检测和分析。

结果显示，国外原研厂的产品及部分国内好的仿制品在pH6.8的缓冲液中，20分钟内平均释放

度达到80%以上。

但其他一些仿制品，尽管符合45分钟内释放度达到标示量75%的要求，但前15分钟基本为零释放，由此可能导致临床上疗效的差异。

其实，兰索拉唑肠溶片并非个例，许多国内仿制药临床疗效都不如原研药。

而仿制药和原研药存在差异，原因是多种多样的，仿制药厂与原厂所采用辅料的不同是其中最重要的影响因子之一。

药典委员会专家形象地比喻说，原研药可能需要用玻璃做辅料，但是我们没有玻璃，只能凑出类似玻璃的材料来做辅料。

“这样为了模拟而凑出来的产品，在临床疗效上就会和原研药有比较明显的差异。”该专家说。

研究缺乏重视

2006年，鱼腥草注射液因过敏性休克、全身过敏反应和呼吸困难等严重不良反应，并伴有死亡病例发生，被要求暂停使用和审批，这是药品行业曾出现的又一件标志性事件。**该案例的背后，反映的现实则是，别把辅料研究不当回事儿。**

其实，鱼腥草本身并不会引起过敏反应，但是只要在其中加入1%助溶剂聚山梨酯80，马上就会起阳性反应，而加其他的助溶剂则不起反应。

实验证明，引起鱼腥草临床不良反应的主要原因就是随意使用聚山梨酯80。

经对9个企业、19批次的鱼腥草注射液进行分析发现，它们使用辅料聚山梨酯80的含量为0.07%~0.59%，竟然相差8倍。“这说明，一些企业在添加聚山梨酯80时存在一定的随意性。”金少鸿说。

据了解，有些药品的辅料成分可能比原料的更加复杂，而药品企业对于辅料的检测却简单粗放。

中科院上海药物研究所研究员甘勇认为，辅料往往是高分子材料，有一定分子量分布，而非单一的成分，很难用简单的含量指标来检测。因此，同一种名称的辅料，各个企业的产品可能差别很大。

“目前国内辅料现有检测标准往往比较简单。比如对于常用辅料之一的淀粉，通过现行的药典标

准进行检测，检测机构只能确定该物质为淀粉，但对淀粉的分子量分布等精细的特性参数并无检测，而这些精细的特性参数实际上就可能显著影响药品的质量。”甘勇说。

据甘勇介绍，国外药品生产企业在选用某厂家的辅料时，往往会提出具体的内控要求，对辅料分子量、粒度等都有明确要求，而这个内控标准通常是保证药品质量稳定性的关键所在。

国内药品生产企业则缺乏相应的辅料研究和内控标准。

国外药企之所以如此重视辅料研究，是因为一些辅料品种中会出现一种或几种特定的杂质。杂质本身在使用环境下会产生不确定的药理作用，从而给产品的安全性带来隐患。同时，杂质间还会相互发生化学反应，产生不确定的新杂质，这些新的杂质进一步与药物或杂质再发生新的作用，加剧产品的安全隐患。

为此，金少鸿强调，药用辅料虽然是药品中的配角，但其重要性和原料一样。对于辅料研究的重视程度要像对待原料研究重视程度一样，并且要研究原料与辅料之间的相互作用。这对企业药品检测和研发能力提出了新的要求。

“中国制药企业一直为仿制而仿制，太简单化了。制剂研究走捷径，只求形似导致疗效差别很大。”金少鸿说，企业未把精力放在辅料和制剂工艺的选择上，这种情况必须改变。

所幸，国家食品药品监督管理总局从2011年开始陆续出台各类药用辅料相关政策，而且严格程度逐年提高。

2013年2月1日正式实施的《加强药用辅料监督管理有关规定》，强调了药用辅料生产企业必须强制执行药用辅料GMP标准。《医药工业“十二五”规划》首次将药用辅料纳入五大重点发展领域。

政策推进艰难

今年以来，李建新感到压力很大。

作为鲁抗制药的研发人员，他从1982年起投身药品研发，至今兴趣不减。

但是今年，他的压力——也是药品企业共有的压力——来源于一项新政可能带来的巨大影响。

去年年底，《仿制药质量一致性评价工作方案（征求意见稿）》出台。该方案提出，由于早期批准的仿制药医药学研究基础相对薄弱，部分仿制药质量与被仿制药差距较大，尚不能达到被仿制药的临床疗效。《国家药品安全“十二五”规划》明确提出要用5~10年时间，对在2007年修

订的《药品注册管理办法》实施前批准上市的仿制药，分期分批与被仿制药进行全面比对研究，使仿制药与被仿制药达到一致。

药典委员会药剂专业委员会主任委员周建平教授表示，从市场驱除低质量药品，提高我国药品整体质量水平是开展一致性评价的出发点。

对于企业来说，一致性评价是个“甜蜜的负担”。

理论上，仿制药疗效如果接近或者等同于原研药，将会获得更大市场认同。但是，对于企业来说，评价本身相当于重新研发，需要耗费大量资源。“辅料的差异对药效有一定的影响，如果将药品与原研药进行比较，产品研制就必须要选择好的辅料，要和国外原研产品等同，才能保证品质一致。”李建新说。

所以，虽然在年初召开的全国食品药品监管工作会上，国家食品药品监督管理总局局长尹力明确提出了今年仿制药一致性评价的工作目标，但是时间已经进入了下半年，还没有一个药通过一致性评价。

底价暗藏风险

企业对一致性评价持观望态度，还有其他原因。

5月17日，广东省药品集中采购工作领导小组办公室下发《关于征求广东省药品交易相关规则（征求意见稿）修订意见的通知》。“最低价中标，质量标占10分、商务标占90分”引起强烈反弹。

部分业内人士认为，新规则“重价格、轻质量”，将会导致企业竭泽而渔——药企要么由于价格太低亏不起，中标后不提供产品；要么偷工减料，本来就不受重视的辅料，则可能暗藏更多风险。

“目前药品定价和招标只考虑药品生产成本，这是不科学的。”金少鸿认为，国外药品制定价格时，其真正生产成本可能并不高，高于成本千百倍的销售价格来自于研发的成本和专利的占有。

此外，无论是仿制新药，还是对已上市药品重新进行一致性评价，对于企业来说都需要收集国内知名厂家的原料和辅料，进行预研。“不同原料和辅料排列组合，开发周期变长，原来3年开发，现在需要5年，成本自然进一步增加。”李建新说。

在成本不断增加的现实之下，药品价格却不断降价，难免会加剧偷工减料的现象。辅料首当其

冲，“**齐二药**”事件的出现，就与利润过度压缩不无关系。

严管阻碍创新

相比企业，**研究机构**的郁闷事儿也不少。

最近，**甘勇**课题组正在研究的一个一类新药，迫不得已要走“**回头路**”，导致已经做过的研发工作有近一半要重新来过。

原来，由于该新药**口服生物利用度**非常不好，课题组需要采用一种在国外已经上市的辅料来提高生物利用度。

“相关管理很严，尤其对于注射剂来说，如果采用的**辅料**拿不到进口许可证，即使高端先进制剂产品，也不会批准上市。”**甘勇**说。

所以，问题出现了。

研究完成了，即将进入临床研究，辅料却尚未获得许可证。

“前期研发效果很好，但是现在不得不开发新的处方。”**甘勇**说，由于该药物已经申请了一类新药化合物专利，而专利保护只有**20年**，如果花费时间来等辅料的许可，损失将会很大。

同时，**如果变更辅料，现在则至少还需要8个月进行重新研究。**

“国家对于辅料，尤其是进口辅料管得太死。应尽快实行辅料的备案制。”**甘勇**说。

据了解，在美国，凡是“公认为安全的物质”都可以作为药用辅料。

而我国药典中规定的药用辅料只有132种，相比之下，2011年全球药用辅料品种已超过1200种。

国外在开发新型辅料的同时，还十分注意辅料配方及其应用的研究，不仅推广了主辅料，还同时推广应用了配方中的其他辅料，结合生产实际，寻找制剂最佳复合辅料，如**avicel**系列（含有不同比例的微晶纤维素和羧甲基纤维素）和**suppeiye**（复合栓剂基质）等。

“我们现在仿制完全可以使用新的工艺和辅料，但是国家却限定过死。”周建平认为，这会扼杀创新。