

中药注射剂安全性问题分析及对策

刘桂林¹, 张韵慧^{1*}, 王生田², 刘雅莉¹, 晋兴华¹, 张信子³, 张晶晶¹

(1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072; 2. 天津市食品药品监督管理局, 天津 300051;
3. 天津中医药大学, 天津 300193)

摘要:随着中药注射剂的广泛应用, 药品不良反应和药害事件不断发生, 其安全性问题引起越来越多的关注。安全性问题一直是困扰中药注射剂发展的难题, 能否解决这一难题, 关系到中药注射剂的生死存亡。对中药注射剂安全性问题产生的原因进行了深入的分析, 并在此基础上提出了解决这些问题的对策和建议。

关键词:中药注射剂; 安全性问题; 对策

中图分类号: R285.53; R288 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2009)11-附 1-03

Analysis and counter measures on security issues of Chinese materia medica injection

LIU Gui-lin¹, ZHANG Yun-hui¹, WANG Sheng-tian², LIU Ya-li¹,

JIN Xing-hua¹, ZHANG Xin-zi³, ZHANG Jing-jing¹

(1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Tianjin Food and Drug Administration, Tianjin 300051, China; 3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Key words: Chinese materia medica (CMM) injection; security issues; counter measures

2006 年 6 月国家药品监督管理局(SFDA)因安全问题叫停了 7 个鱼腥草注射液; 2008 年 10 月, 刺五加注射液和茵栀黄注射液又先后出现致人死亡的药品不良反应事件, 中药注射剂的安全问题再次引起社会广泛关注。随着中药注射剂的临床应用规模不断扩大, 其不良反应事件也急剧增加, 成为中药产品中不良反应发生率最高的一类制剂^[1]。因安全问题, 中药注射剂受到前所未有的质疑。本文就中药注射剂安全性问题产生的原因进行了分析, 对如何提高中药注射剂的安全性提出一些建议。

1 中药注射剂安全性问题分析

1.1 中药注射剂审批过程中存在的问题: 根据来自 SFDA 网站的数据, 截止 2008 年 10 月, SFDA 总共批准了 138 个品种, 共计 1 358 个批准文号的中药注射剂; 其中 1998 年国家药品监督管理局成立后批准的批准文号为 202 个, 占 14.88%; 地方批准后由 SFDA 换发的批准号为 1 148 个, 占 84.54%, 有 8 个为卫生部批准后由 SFDA 核发的批准文号, 占 0.58%。由此可见中药注射剂大多数是在 1998 年以前由各地省级卫生行政主管部门批准, 而我国的《药品临床前试验质量管理规范》(GLP)和《药品临床试验质量管理规范》(GCP)到 1999 年才开始实施。由于没有统一的标准, 中药注射剂的临床前研究和临床研究存在不科学、不规范的问题, 水平参差不齐的情况就在所难免。没有科学实验作基础, 中药注射剂的安全性、有效性、稳定性和均一性就无法得到保证。

1.2 用于注射剂的中药材质量标准存在的问题: 中药注射剂主要由一种或多种中药材经提取、纯化后配制而成的制剂。中药材作为注射剂的原料药, 对中药注射剂的安全与疗效起着决定性作用。对中药注射剂处方中出现最频繁的 10 种中药材(均收录于《中国药典》2005 年版)质量标准进行了分析, 结果见表 1。

表 1 中药注射剂中 10 种常用药材质量标准

Table 1 Quality standard of ten kinds of traditional Chinese medicinal materials in CMM injection

药材名称	鉴别方法	检查项目	测定方法	组分种类
金银花	薄层色谱法	杂质、水分、总灰份、酸不溶性灰份、重金属及有害元素	HPLC	2 种
黄芩	显微、薄层	水分、总灰份	HPLC	1 种
丹参	薄层(单组分和标准药材)法	水份、总灰份、酸不溶性灰份	HPLC	2 种
连翘	显微及薄层法	杂质、水分、总灰份、酸不溶性灰份	HPLC	1 种
柴胡	薄层法	总灰份	无	—
板蓝根	显微、薄层、紫外法	水分	无	—
黄芪	显微及薄层(单组分和标准药材)法	总灰份、酸不溶性灰份、重金属及有害元素、有机农药残留	HPLC	1 种
栀子	显微及薄层法	水分、总灰份	HPLC	1 种
茵陈	无	无	无	—
红花	显微及薄层法	杂质、水分、总灰份、酸不溶性灰份、红色素吸光度	HPLC	2 种

由表 1 可见, 在《中国药典》收录的中药材质量标准中, 中药材的鉴别只有显微鉴别、薄层鉴别和紫外鉴别 3 种, 前者只能在组织水平上确定中药材的种类和形貌等特性, 而后

收稿日期: 2009-01-15

作者简介: 刘桂林(1978—), 男, 湖北大冶人, 执业药师, 博士生, 研究方向为药事管理。 E-mail: guilinliu88@163.com

* 通讯作者 张韵慧 Tel: (022)27401186 E-mail: yunhui1186@yahoo.com.cn

面 2 种方法只能对一种或数种成分进行粗略的比对,方法的重现性差。检查项目主要是对中药材中的一般杂质进行限量控制,该项目控制范围较窄,对中药材中有害成分无法控制。含量测定项中,10 种中药材用 HPLC 法对两种有效成分进行测定的有 3 种药材,对 1 种成分进行测定的有 4 种中药材,而余下的 3 种中药材没有指标成分的定量。在《中国药典》2005 年版中收录的药材标准对于保证用于制备注射剂的药材质量是远远不够的。鉴于《中国药典》收录的药材标准无法满足中药注射剂对药材的质量要求,在 2000 年 8 月 15 日 SFDA 印发了《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》的通知。该技术要求对于建立药材及制剂指纹图谱的技术研究提出了建议性指南,但未明确该技术要求实施日期,只是原则性要求,而非强制实施要求。再者中药材及其制剂的指纹图谱虽然较传统的方法对于保证中药材及其制剂的安全性有积极意义,但该方法的可靠性和判定标准仍存在争议^[2]。注射剂中药材质量标准上的缺陷,使中药材的质量无法得到保证,也必然会给中药注射剂带来安全性问题。

1.3 生产工艺存在的问题:由于中药注射剂是直接注入人体的药用剂型,对制剂质量要求很高,其中如果含有危害人体的杂质,势必造成较为严重的不良反应。中药注射剂保持了中药应用综合性有效成分治病的特点,有效成分十分复杂,而且物质基础不明确,这在客观上给中药注射剂的生产 and 产品质量控制带来很大的难度,对制剂的生产工艺提出了更高要求。中药材经提取、分离、纯化后制成半成品。半成品的质量直接决定着注射剂的最终质量,其常用制备工艺为水醇法、醇水法、蒸馏法或上述方法的联合应用。上述方法虽然简便易行,但存在生产周期长、易受环境影响、杂质不易彻底除尽、产品稳定性较差、质量不易控制等缺点,无法达到中药注射剂的质量控制体系要求。

1.4 质量标准存在的问题:中药注射剂在有效成分控制上存在以下问题:(1)质量检查科学依据不足。如某些中药注射剂,原料来源和功能主治不同,但含量测定成分却相同;有些则原料来源和功能主治相同,但同一指标成分的量相差较大。(2)测定成分单一,指标成分没有证据证明为有效成分要求或需要控制成分^[3]。

由于指纹图谱仍然存在一些技术问题,国家并没有强制推广此项技术,只是试行。因此,很多企业并没有采用指纹图谱来进行生产中的质量控制^[2]。以现有的质量控制方法很难保证中药注射剂内在质量的均一和稳定,必然给中药注射剂的安全性带来问题。

1.5 企业生产过程中执行 GMP 存在问题:2006 年“齐二药”事件后,SFDA 对药品生产企业执行 GMP 的情况进行了飞行检查,据来自 SFDA 网站上的数据显示,到 2007 年初,SFDA 共依法收回 GMP 证书 157 张。由此可见药品生产企业在生产过程中实施 GMP 存在很大问题。生产企业在认证时,重视硬件建设而忽视软件建设,虽有良好的硬件设施,但在生产管理上远未达到 GMP 要求,存在着管理不到位,

人员素质不高的情况。而中药注射剂由于其本身特性决定了其质量难以控制,生产过程中如不能严格执行 GMP,对药品质量造成的缺陷往往是致命的。

1.6 临床应用存在的问题:由于中药注射剂成分复杂,给临床合理应用带来很大的困难。临床应用过程中主要存在以下问题:配伍不当^[4,5]、给药方法不合理^[6]、过敏试验方法假阴性率过高等。

2 解决中药注射剂安全问题的对策

中药注射剂存在的安全问题既有历史原因(如地标转国标品种存在药品临床前及临床试验标准不统一,把关不严的问题),也有当前企业质量意识不强,药监部门监管不力等原因。客观上还存在当前技术还不能很好地控制中药注射剂质量的问题。尽管如此,中药注射剂在治疗上的优势,使得近年来中药注射剂用量不断增大,市场价值也在高速增长^[7]。为了使中药注射剂能更好地服务于大众健康,必须先解决好中药注射剂的安全性问题。为此,建议从以下几个方面做深入而细致的工作。

2.1 补充新药申报过程中缺少的药理、药效学实验:对目前 SFDA 批准的 138 个品种应该根据其现有的临床前试验和临床试验研究的实际情况,结合当前新药审批的要求,由企业单独或联合补充完整新药审批时所需符合 GLP 及 GCP 要求的实验资料,并要求在规定的期限完成。对不符合要求的品种予以淘汰;对符合要求的品种,给参与实验的企业核发新的批准文号,并给予一定的市场独占期;对未按期进行或参与临床试验的企业,取消其批准文号。只有这样才可以弥补在中药注射剂审批过程中存在的不足,从根本上提高中药注射剂的安全性。

2.2 不断提高中药注射剂生产技术和质量控制水平,鼓励自主创新:企业生产的中药注射剂,理应对其产品质量负责。企业有责任投入更多的人力物力去研究和保证中药注射剂的质量。企业应做好以下几个方面的工作:(1)加强科研投入,增强科研力量。当前的科学技术对于控制成分复杂的中药注射剂还存在许多不足之处,企业应该加大科研投入,增强自身研发能力,提高中药注射剂的生产工艺水平和质量控制水平。通过科学的实验寻找到中药注射剂合理的指标控制组分,发明和创造能快速、准确检测中药注射剂多组分的方法。结合产品的安全性、有效性和均一性,进行相应的质量控制方法研究,如从生物活性检定的角度开展中药注射剂不良反应与质量波动早期预警方法的研究,建立“基于常规检查-化学分析-生物评价贯穿检测的质量控制方法与模式”^[8]。(2)强化质量意识。产品质量是企业的生命线,特别是中药注射剂这种直接注入人体的产品更应该加强质量管理。在生产制造过程中不仅在硬件上要达到 GMP 要求,更重要的是在管理上与 GMP 要求相适应。

同时,相关部门应鼓励企业自主创新,对企业取得的成果可以通过专利保护、数据保密、品种保护和市场独占等多种方式回报企业在科研方面的投入。而对于不积极提高本企业产品质量,安全性无法得到保证的产品则应该制定更苛

刻的淘汰机制。

2.3 对企业实施 GMP 的情况加强监管:中药注射剂的特性决定了其产品质量控制技术的复杂性,属于高危品种。监管部门应对其生产过程中实施 GMP 的情况加强监管,对不按照 GMP 要求进行生产的企业进行严肃查处;并建立一系列抽查检验制度,对不合格产品进行销毁,杜绝其流入市场。另外,应对中药注射剂等高危品种制定专门的法律、法规进行重点监管,使中药注射剂的生产管理得到制度保证。

2.4 加强中药注射剂的上市后再评价,加速不良品种的淘汰工作:由于药品上市前临床评价的局限性,对批准上市后的药品进行再评价,已成国际惯例^[15],中药注射剂不良反应多发,安全隐患较大,应该对其进行重点监控,建立严格的标准来评价中药注射剂的安全性、有效性和稳定性。中药注射剂不良反应发生率最高的是过敏反应,但目前中药注射剂过敏反应评价方法尚不完善和存在诸多缺陷,因此应建立适合中药注射剂的过敏反应非临床评价方法^[10]。及时发现中药注射剂存在的问题,加速那些不良反应多,质量无法得到保证的品种退出市场。

2.5 中药注射剂使用单位应规范用药行为:中药注射剂使用单位应该加强本单位使用品种的管理,规范医护人员的用药行为,及时记录和上报不良反应,并组织相关领域专家编写药迅指导医护人员用药,经常与企业 and 兄弟单位保持联络,交流用药心得。另外要注重对医护人员的培训,提高他们的用药水平,减少用药差错的出现。

3 结语

中药注射剂是古老中医药与现代制药工业技术结合的产物,充分发挥了中药综合施治的特点,同时又克服了中药生物利用度低,起效慢的缺点。近年来中药注射剂临床应用强势增长便是最好的证明。中药注射剂从诞生至今只有短短的 60 多年时间,尽管存在不良反应多、质量不稳定等诸多不足,但不能因其出现的种种问题就否定其作用。相信随着技术的进步、研究的深入、监管的加强,中药注射剂的安全性问题会慢慢被解决,中药注射剂也会迎来美好的前景,为人类的健康事业做出更大的贡献。

参考文献:

- [1] 莫斌斌,姜文. 中药中注射剂不良反应的文献统计分析[J]. 中南药学, 2003, 3(3): 184.
- [2] 韩晔华,霍飞凤. 中药指纹图谱研究的某些进展与展望[J]. 色谱, 2008, 26(2): 142-152.
- [3] 周凡超,徐值灵,林育华. 从含量测定看中药注射剂[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(19): 1652-1655.
- [4] 杜国安,付志荣,陈世明,等. 中药注射剂不良反应的原因及预防对策[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(9): 928-929.
- [5] 邹莉,苏波. 清开灵注射液的不利反应[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(9): 574-575.
- [6] 宫涛,刘洋,张伯礼. 310 例双黄连注射剂不良反应分析[J]. 天津中医学院学报, 2003, 22(1): 49-50.
- [7] 尚云岗. 2007 年中药注射剂预增逾 25% [N]. 医药经济报, 2007-12-14(A4).
- [8] 张倩,金城,肖小河,等. 中药注射剂不良反应与质量波动早期预警方法的商建[J]. 中草药, 2009, 40(3): 337-340.
- [9] 刘平羽. 国外药品上市后再评价制度简介[J]. 上海医药, 2004, 25(5): 208-210.
- [10] 张玉生,史艳秋,王建华,等. 中药注射剂过敏反应非临床评价方法[J]. 中草药, 2009, 40(2): 313-315.

降香挥发油的研究进展

刘海燕¹,范玫玫^{1*},何明珍¹,张小娟¹,冯育林^{1,2},杨世林^{1,2}

(1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心,江西 南昌 330006; 2. 江西中医学院,江西 南昌 330006)

摘要:挥发油是降香药材的主要活性成分,具有行气止痛、活血止血作用,临床上广泛用于冠心病的治疗,利用降香挥发油开发新剂型有很高的社会和经济价值。对降香挥发油化学成分、药理作用、提取工艺、质量研究及临床应用方面的研究进行了综述,对降香油的深入研究和应用提供参考。

关键词:降香挥发油;提取工艺;质量研究

中图分类号:R284.14

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)11-附3-03

Advances in studies on volatile oil from *Lignum Dalbergiae Odoriferae*

LIU Hai-yan¹, FAN Mei-mei¹, HE Ming-zhen¹, ZHANG Xiao-juan¹, FENG Yu-lin^{1,2}, YANG Shi-lin^{1,2}

(1. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

Key words: volatile oil from *Lignum Dalbergia Odoriferae*; extracting technology; quality research

收稿日期:2009-05-06

基金项目:国际科技合作项目(2006DFB330),江西省科技支撑计划项目(赣科发计字[2007]189号)

作者简介:刘海燕(1984—),女,江西人,研究实习员,主要从事中药新药研发方向。

Tel:(0791)7119650 E-mail:liuhy0795@sina.com.cn

* 通讯作者 范玫玫 Tel:(0791)7117101 E-mail:f_mei@163.com