

中药注射剂质量标准中安全性检查项目分析

樊 华^{1*}, 康 强¹, 孙 丹¹, 樊 荣², 王秀英¹ (1. 辽宁省药品检验检测院, 沈阳 110036; 2. 中国医科大学基础医学院, 沈阳 110000)

中图分类号 R283.61¹; R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)15-1438-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.15.32

摘 要 目的: 为中药注射剂质量标准中安全性检查项目的提高提供参考。方法: 整理、归纳 117 个中药注射剂品种的质量标准, 对其中 78 个品种有关安全性检查项目进行分类分析。结果: 在已建立安全性检查的品种中, 异常毒性(占比 74%)和热原检查(占比 74%)较为常见, 建议增加过敏反应、细菌内毒素等检查项。结论: 我国中药注射剂质量研究工作正在稳步进行中, 建议全面提高中药注射剂安全性检查质量标准。

关键词 中药注射剂; 质量标准; 安全性检查; 分析

Analysis of the Safety Item in the Quality Standard of TCM Injection

FAN Hua¹, KANG Qiang¹, SUN Dan¹, FAN Rong², WANG Xiu-ying¹ (1. Liaoning Provincial Institute for Drug Test, Shenyang 110036, China; 2. School of Basic Medicine, China Medical University, Shenyang 110000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the improvement of quality and safety test in the quality standard of TCM injection, and to summarize the status quo of the development of TCM injection in China. METHODS: The quality standards of 117 kinds of TCM injections were summarized and classified, and the safety item of 78 kinds were classified and analyzed. RESULTS: In safety examination, abnormal toxicity (74%) and pyrogen test (74%) was common; it is suggested to induce allergic reaction test and bacterial endotoxin test. CONCLUSIONS: The quality study of TCM injection has been carried out steadily in China. It is suggested to improve the quality standard of safety item of TCM injection.

KEYWORDS TCM injection; Quality standard; Safety test; Analysis

目前,我国共有中药注射剂品种约 140 个,对应的国家标准有百余种,其批准时间跨度较大,一个品种多个标准的现象时有发生。近几年,原国家食品药品监督管理局先后通报了双黄连注射剂、鱼腥草注射液、清开灵注射剂、葛根素注射液、穿琥宁注射剂、参麦注射液、莪术油注射液和莲必治注射液的安全性问题,也反映出我国中药注射剂前期研究基础薄弱,亟待开展相对系统、全面的研究工作,特别是药品安全性研究工作。

1 我国中药注射剂质量标准现状

原国家食品药品监督管理局已于 2006 年组织开展中药注射剂质量标准提高以及中药注射剂安全性再评价工作,同年国家药典委员会召开了注射剂质量研究与提高标准工作会议,明确提出注射剂安全性检查项目的制定应参照《注射剂安全性检查生物检定项目制定的指导原则》《中药注射剂生物活性试验的指导原则》(以下统称为《指导原则》)的要求,结合注

射剂原料(药)来源、生产工艺及用法用量设定相应的检查项目,并对产品进行考察后制定相应质量标准。据统计,2010 年至今,已完成修订 16 个中药注射剂品种的质量标准,严格按照《指导原则》制定相关安全性检查项目。同时,2010 年版《中国药典》(一部)收录了灯盏细辛注射液、注射用双黄连、注射用灯盏花素、清开灵注射液、止喘灵注射液等 5 个品种^[1],《国家基本药物目录》(2012 版)共收录中药注射剂 10 种,中药注射剂的质量研究工作正在稳步推进中。

2 中药注射剂质量标准中安全性检查项目分析

2.1 资料来源

查阅 2010 年版《中国药典》(一部)和其他国家标准^[1-3],共收集 117 个常用中药注射剂品种的质量标准,其中有 78 个品种的质量标准中收纳了相关安全性检查项目。

2.2 检查项目

对质量标准中各项目按照异常毒性、热原、溶血与凝聚、

- [4] 朱晓虹. 药品智能存取系统在药房的应用与评价[J]. 中国药业, 2011, 20(7): 42.
- [5] 祝永明, 王亚华. 门诊药房服务流程优化与再造的实践与体会[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(24): 2 114.
- [6] 曹倩, 魏宇宇. 门诊药房整包装自动发药机应用体会[J]. 中国药业, 2011, 20(4): 66.

- [7] 蔡拈, 黄航, 王增寿. 全自动摆药机存在的问题与解决方法[J]. 医药导报, 2012, 8(31): 1 101.
- [8] 徐军, 车京梅, 朱剑敏, 等. 浅析中药饮片小包装的应用情况及建议[J]. 中国药师, 2011, 14(6): 904.
- [9] 崔丽娟, 朱立平, 陆进, 等. 小包装中药饮片在使用过程中的利弊分析[J]. 中医药管理杂志, 2010, 18(4): 340.

(收稿日期: 2013-10-22 修回日期: 2013-12-27)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 药品检验与毒理学。电话: 024-25242739。E-mail: 469345467@qq.com

降压物质和细菌内毒素项进行整理、归类,并进行比较。中药注射剂安全性检查项目统计结果见表1(表中“▲”表示质量标准中包含此项目);未建立安全性检查项目的中药注射剂统计结果见表2。

表1 中药注射剂安全性检查项目统计结果
Tab 1 The statistical results of safety test on TCM injection

序号	药品名称	检查项目					
		异常毒性	热原	溶血与凝聚	过敏反应	降压物质	细菌内毒素
1	薄芝菌注射液	▲					
2	补骨脂注射液	▲					
3	参附注射液	▲	▲	▲	▲		
4	参麦注射液	▲	▲	▲	▲		
5	参芪扶正注射液	▲	▲	▲	▲	▲	
6	柴胡注射液	▲	▲	▲	▲		
7	蟾酥注射液	▲	▲	▲	▲		
8	穿山龙注射液	▲		▲			
9	穿心莲注射液	▲					
10	喘可治注射液	▲	▲	▲	▲		
11	刺五加注射液	▲	▲	▲	▲		
12	丹参注射液	▲	▲	▲	▲		
13	丹红注射液		▲	▲			
14	当归寄生注射液	▲					
15	得力生注射液		▲				
16	灯盏花素注射液		▲				
17	灯盏细辛注射液	▲	▲	▲			
18	地龙注射液			▲			
19	复方半边莲注射液	▲					
20	复方大青叶注射液	▲					
21	复方当归注射液		▲				
22	复方苦参注射液		▲				
23	复方麝香注射液		▲				
24	肝炎灵注射液	▲	▲				
25	瓜蒌皮注射液	▲	▲	▲	▲		
26	冠心宁注射液	▲	▲	▲	▲		
27	红花黄色素氯化钠注射液	▲	▲	▲	▲		
28	红花注射液	▲	▲	▲	▲		
29	红茴香注射液	▲					
30	华蟾素注射液	▲	▲				
31	黄芪注射液		▲	▲			
32	黄瑞香注射液	▲					
33	康艾注射液		▲	▲			
34	苦碟子注射液						▲
35	苦黄注射液		▲	▲			
36	羚羊角注射液	▲	▲				
37	脉络宁注射液	▲	▲	▲	▲		
38	毛冬青注射液			▲			
39	清开灵注射液	▲	▲	▲	▲		
40	热毒宁注射液	▲	▲	▲			
41	人參多糖注射液	▲					
42	生脉注射液	▲	▲	▲	▲		
43	疏血通注射液	▲	▲	▲	▲		
44	舒肝宁注射液		▲				
45	舒血宁注射液	▲	▲	▲	▲	▲	
46	双黄连注射液	▲	▲	▲	▲		
47	痰热清注射液	▲	▲	▲	▲		
48	田基黄注射液		▲				
49	痛安注射液	▲	▲				
50	乌头注射液	▲					
51	喜炎平注射液	▲	▲	▲	▲		

续表1
Continued tab 1

序号	药品名称	检查项目					
		异常毒性	热原	溶血与凝聚	过敏反应	降压物质	细菌内毒素
52	香丹注射液		▲	▲			
53	消癌平注射液	▲	▲	▲	▲		
54	心脉降注射液	▲	▲	▲	▲		
55	醒脑静注射液	▲	▲				
56	雪上一支蒿总碱注射液	▲					
57	血必净注射液	▲	▲	▲	▲		
58	血塞通注射液	▲	▲	▲	▲		
59	血栓通注射液	▲	▲	▲			
60	鸦胆子油乳注射液		▲	▲			
	鸦胆子油乳注射液		▲				
61	野木瓜注射液			▲			
62	茵栀黄注射液		▲				
63	银黄注射液			▲			
64	鱼腥草注射液	▲		▲	▲		▲
65	正清风痛宁注射液	▲			▲		
66	止喘灵注射液	▲					
67	注射用丹参	▲	▲	▲	▲		
68	注射用丹参多酚酸盐	▲	▲	▲	▲	▲	
69	注射用灯盏花素	▲	▲	▲	▲	▲	
	注射用灯盏花素		▲				
70	注射用脑心康		▲	▲			
71	注射用清开灵	▲	▲	▲			
72	注射用双黄连		▲	▲			
73	注射用血塞通	▲	▲	▲			
74	注射用血栓通		▲	▲			
75	注射用益气复脉	▲	▲	▲	▲		
76	康莱特注射液	▲	▲	▲	▲		▲
77	丹香冠心注射液	▲	▲	▲	▲		
78	谷红注射液	▲	▲	▲	▲		

表2 未建立安全性检查项目的中药注射剂统计结果
Tab 2 The statistical results of unfounded safety test on TCM injection

序号	药品名称	序号	药品名称	序号	药品名称	序号	药品名称	序号	药品名称
1	艾迪注射液	9	丁公藤注射液	17	骨痹敌注射液	25	去感热注射液	33	退热解毒注射液
2	白花蛇舌草注射液	10	矾藤痔注射液	18	鸡矢藤注射液	26	热可平注射液	34	夏天无注射液
3	板蓝根注射液	11	复方风湿宁注射液	19	健骨注射液	27	人參茎叶总皂苷注射液	35	消痔灵注射液
4	胆木注射液	12	复方蛤青注射液	20	抗腮腺炎注射液	28	乳腺康注射液	36	雪莲注射液
5	板蓝解毒注射液	13	复方蒲公英注射液	21	苦木注射液	29	桑姜感冒注射液	37	岩黄连注射液
6	柴辛感冒注射液	14	肝净注射液	22	勒马回注射液	30	射干抗病毒注射液	38	野菊花注射液
7	益母草注射液	15	肝欣泰注射液	23	连必治注射液	31	痛可宁注射液	39	谷维素注射液
8	鱼金注射液	16	肿节风注射液	24	土贝母皂苷注射液	32	鹿茸精注射液		

2.2.1 异常毒性 78个品种中有58个制定了异常毒性检查项目,所占比例达74%。其中,55个品种的操作方法基本与《中国药典》一致;穿山龙注射液和当归寄生注射液中关于异常毒性的描述为“安全试验:取17~20 g的健康小白鼠5只,每只腹腔注射本品0.24 ml,72 h内应无死亡”;黄瑞香注射液的质量标准中异常毒性检查项下规定“按腹腔注射法给药”。这3个品种选择的给药方式为腹腔注射,而不同于常用的静脉注射。

2.2.2 热原 78个品种中有58个建立了热原检查项目,所占比例达74%。各品种的质量标准中热原检查方法均与《中国

药典》一致,书写格式均基本规范,如参附注射液中热原检查项目描述为“取本品,依法检查(《中国药典》2010年版附录XⅢA),剂量按家兔体重每1 kg注射2 ml,应符合规定”。

2.2.3 溶血与凝聚 78个品种中有50个建立了溶血与凝聚检查项目,所占比例为64%。各品种的质量标准大多采用试管肉眼观察法来考察溶血情况,但具体操作却各不相同:有的试管使用数量不同(2、5、6、7支);有的供试品加样量不同(0.3 ml两支管、0.1~0.5 ml各一支管);有的恒温箱温育时间不同(2、3 h);有的观察时间点不同(15、30、45、60、120、180、240 min)。此外,刺五加注射液观察凝聚时可应用显微镜观察,其质量标准中描述为“将聚集物放在载玻片上,在盖玻片边缘滴加2滴生理盐水,在显微镜下观察,凝聚红细胞应能被冲散”。另外,注射用蜂毒的质量标准中采用分光光度计测定吸光度进行溶血与凝聚结果判定。

2.2.4 过敏反应 78个品种中有33个建立了过敏反应检查项目,约占比例为42%。均采用豚鼠主动过敏试验方法:取豚鼠6只,隔日每只每次腹腔注射供试品溶液0.5 ml,共3次,进行致敏,然后将其均分为两组,每组3只,分别在首次注射后第14天和第21天由静脉注射供试品溶液1 ml进行激发,观察激发后30 min内动物有无过敏反应症状^[1]。个别品种的具体要求存在一些差别:使用动物数量不同(5、6只);使用溶媒不同(氯化钠注射液、灭菌注射用水);激发时供试品溶液体积不同(1、2 ml);结果观察时间不同(15、30 min);判断结果的动物反应不同:(1)在同一只动物上出现竖毛、发抖、干呕、连续喷嚏3声、连续咳嗽3声、紫癜和呼吸困难等现象中的2种或2种以上,或出现失禁、步态不稳或倒地、抽搐、休克、死亡现象之一者,判定供试品不符合规定;(2)如有竖毛、喷嚏、干呕、连续咳嗽3声和呼吸困难等现象中的2种或2种以上,或出现抽搐、休克、死亡现象之一者,判为供试品不符合规定;(3)如有竖毛、呼吸困难、喷嚏、干呕或咳嗽3声等现象中的2种以上者或有啰音、抽搐、虚脱、死亡等现象之一者,应判为阳性。

2.2.5 降压物质 78个品种中有4个(参芪扶正注射液、舒血宁注射液、注射用丹参多酚酸盐和注射用灯盏花素)增加了降压物质检查,所占比例为5%。它们的试验方法与《中国药典》一致。

2.2.6 细菌内毒素 78个品种中有3个设立了细菌内毒素检查法来考察其热原反应,分别是苦碟子注射液、鱼腥草注射液和康莱特注射液,所占比例约为4%。

3 讨论

在已建立安全性检查的78个品种中异常毒性和热原检查较为常见,且采用的方法和判断标准基本一致,建议推广至每个中药注射剂品种;然而溶血与凝聚检查的选择方法、具体操作要求和判断标准等都略有差别,建议统一标准操作和判断标准,这样可以更准确、客观、有效地评价中药注射剂的用药安全,也可使药品检验更为标准化,减少人为操作的影响。细菌内毒素检查方法替代热原(兔法)检查在化学药品领域已经广泛应用^[4-5],但由于中药注射剂处方药味多、成分不清楚等因素,仍然有很多品种保留了热原(兔法)检查;同时,苦碟子注射液和康莱特注射液率先开辟了细菌内毒素检查并列入质量标准,预示着中药注射剂细菌内毒素方法的建立存在其可行性。近年来,已报道的中药注射剂不良反应中有70%~80%属于过敏反应^[6],其中不乏一些严重病例报道^[7-9]。新近修

订的16个品种的质量标准中都增加了“过敏反应”检查项,通过动物实验来预判和考察产品产生过敏反应的可能性。因此,为了降低中药注射剂临床用药风险,建议所有存在风险的品种都增加考察过敏反应检查项目。

几年前,化学药品质量标准提高工作就已经开展,而中药标准规范工作一直处于滞后阶段。与化学药具有成分较为单一、工艺明确可控、有国外标准参考等优势比较,中药的确存在很多不可控因素:原药材来源多、成分不明、工艺参数把握难,等等。中药尤其是中药注射剂在成分控制以及工艺方面的不确定因素严重制约了其质量标准的制定,所以检验系统、科研院所与企业应建立有效的沟通合作,进一步明确各中药注射剂有效成分、产品工艺一致性,这样才能制定更加切实可行的质量标准。此外,119个品种中还存在同品种有多个现行质量标准,各按各的质量标准评价产品质量的现象,如鸦胆子油乳注射液,该品种全国生产企业为3家,现行两个质量标准。所以,中药注射剂质量标准的现状决定了其需要提高的必然,呼吁相关部门严格按照《指导原则》制定相关安全性检查项目。期待更多品种的完善和统一,使其真正达到安全、有效、可控。

2012年10月,原国家食品药品监督管理局发布了拟淘汰11种中药注射剂品种征求意见。接近7%的中药注射剂品种被选择淘汰,原因可能有很多,但安全性及有效性数据不充分、现有标准难以保证产品质量均一性等原因则是取舍的重要因素。中药质量标准繁杂,却不能有效保证质量,这是一个值得思考和研究的问题。基于国家对中药注射剂质量的高度重视,为保留传统中药品种,相关部门应加强具体品种质量标准和统一工作,为我国传统中药和传统医学的发展做出努力。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:543-1110.
- [2] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂:第1册~第19册[S].北京:中国医药科技出版社,1989.
- [3] 国家药典委员会.国家药品标准新药转正标准:第1册~第88册[S].北京:中国医药科技出版社,2011.
- [4] 蔡彤,张国来,李波,等.84种注射用药品细菌内毒素检查法的方法学研究[J].中国药学杂志,2010,45(2):150.
- [5] 潘卫松,周永标,张讷敏,等.多西他赛脂质体热原和细菌内毒素检查方法的研究[J].药物分析杂志,2013,33(2):326.
- [6] 阎维维.中药注射液不良反应之探讨[J].中国实用医药,2009,4(20):254.
- [7] 吴嘉瑞,张冰.基于病案对照分析的中药注射剂致过敏性休克流行病学特点研究[J].中药新药与临床药理,2008,10(5):404.
- [8] 徐厚明,倪俊杰.225例中药注射剂致过敏性休克病例分析[J].中国新药杂志,2010,19(21):2012.
- [9] 胡永良,朱建华,竞花兰.中药致过敏性休克死亡血清TNF- α 的检测价值[J].中华全科医学,2009,7(10):1118.

(收稿日期:2013-10-30 修回日期:2013-12-25)