

中药注射剂质量管理研究进展

吴露露^{1*} 陆叶^{2**}

(1. 江苏省食品药品监督检验研究院 南京 210008; 2. 南京企信科技有限公司 南京 210002)

摘要 近年来,随着药品质量安全事故的增多,中药注射剂的质量问题引起了越来越广泛的关注。本文基于文献研究,对我国中药注射剂普遍存在的质量问题进行归纳分析,拟从中药注射剂的研发、生产、流通、使用、监管各环节提出对其加强质量管理的决策建议

关键词 中药注射剂 质量管理 决策建议

中图分类号: R954 **文献标识码**: C **文章编号**: 1006-1533(2015)19-0059-03

Research progress in the quality management of traditional Chinese medicine injections

WU Lulu^{1*}, LU Ye^{2**}

(1. Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210008, China; 2. Nanjing QI XIN Technology Co. Ltd, Nanjing 210002, China)

ABSTRACT In recent years, the quality problems of traditional Chinese medicine injection have increasingly attracted the attention of the world with the increase of the events related to the quality and safety of drugs. Based on the literature review, the quality problems commonly existed in traditional Chinese medicine injection in China were statistically analyzed so as to propose some decision proposals in the research, production, distribution, usage and supervision of traditional Chinese medicine injection.

KEY WORDS traditional Chinese medicine injection; quality management; decision proposal

中药注射剂系我国独有剂型,诞生于20世纪40年代,短短几十年,因其起效快,作用迅速,在危急重症的治疗方面发挥了无可比拟的重要作用,发扬了传统中医药的特色^[1]。但由于中药注射剂本身工艺水平、生产条件等的限制,近年来,在其使用过程中接连出现了一些严重的质量安全事件,如“生脉注射液”、“鱼腥草注射液”、“刺五加注射液”、“双黄连注射液”等甚至发生患者过敏性休克^[2]。据统计,中药注射剂目前共有130余种,占中药制剂的比例不足3%,而中药注射剂的不良反应却占中药不良反应的70%,其不良反应类型以过敏反应为主,其次包括溶血反应、发热反应等其它不良反应。这些深刻的教训引起了人们对中药注射剂质量安全性的关注与争论,本文在参考归纳大量文献的基础上对我国中药注射剂的质量现状进行了描述,重点从研发、

生产、流通存储、临床使用及监管环节入手分析了影响中药注射剂质量的因素,以期从管理的视角对中药注射剂的质量安全问题提出一些策略与展望^[3]。

1 研发环节

我国对知识产权缺乏强有力的保护,新药研究者不能获得应有的回报,企业对新药的研制与开发投入少,仿制多创制少,低水平重复较为严重^[4]。中药注射剂作为一个高风险的品种,本身过敏反应比例高,在研发过程中非临床与临床研究资料不充分,直接对以后的安全使用造成很大隐患。据调查,自1998年国家食品药品监督管理局成立以来,国家对中药注射剂审批越发严格,1998-2007年10年间仅批准14个品种。2007年,国家颁布了《中药、天然药物注射剂基本技术要求》,进一步提升了中药注射剂的技术标准,突出强调了中药注射剂的安全性,至今鲜见批准中药注射剂新品种^[5]。

故对于中药注射剂应慎重立项开发项目,引导控制中药注射剂的研究和应用。要严格遵循《中药注射剂研究的技术要求》,严格执行《药物非临床研究质量管理规

* 作者简介:吴露露,女,硕士研究生。研究方向:公共卫生。E-mail: 87386555@qq.com

** 通讯作者:陆叶,男,主管医师。研究方向:药物安全性评价。E-mail: luye_0050@qq.com

范》(GLP)和《药物临床试验管理规范》(GCP)。本着中药注射剂的开发应根据临床急重症等用药需要及疗效明显、优于其它给药途径的原则,组方宜简不宜繁,降低成分复杂程度,提高质量可控性。有学者提出在申报过程中提供一般药理学、急性毒性、长期毒性、制剂安全性等实验资料,并进行全身主动过敏试验,根据具体药物的作用特点选择适宜的过敏试验方法,控制准入门槛,谨慎审批^[6]。

2 生产环节

2.1 原料药材质量不稳定

中药注射剂所用药材由于受种植条件以及药材基源影响,有效成分往往存在很大差异。目前中药材的生产模式大多数依然停留在农民种植、药商收购的阶段,规模化种植生产所占比例低。农民在采摘药材时几乎完全依靠传统经验,而无统一的具有现代科学技术的标准操作规范,其结果必然导致药材质量参差不齐。原料药材质量的不稳定,容易造成中药注射剂各批次间质量及稳定性存在差异,增加了最终药品使用的安全隐患。

针对药材来源的不稳定可能导致中药注射剂产品质量不稳定的情况,屈建建议采用《中药材生产质量管理规范》(GAP)基地药材或固定药材产地的方法从源头上控制产品的质量^[7]。同时,有人提出对方中各药材采用特征指纹图谱控制技术,保证原料的质量稳定^[8]。李鹏等^[9]建议从发展中药农业入手,对中药材种子资源、种植环境、种植技术等方面进行严格控制和规范管理,减少种植过程的污染,全面提高中药材的品质,确保药材成分的稳定性。

2.2 制备工艺及生产设备落后

我国生产中药注射剂的厂家较多,制药设备和制造水平参差不齐,制备工艺简单粗放,导致中药注射剂容易出现质量不稳定,批次间稳定性差的问题。同时在注射剂生产过程中过量添加的助溶剂、稳定剂等,也是造成注射剂质量问题的原因^[10]。有人指出莲必治注射剂的辅料亚硫酸盐可引起过敏性哮喘样反应,穿琥宁和炎琥宁注射剂的辅料琥珀酸酐可引起上呼吸道感染和胃损伤^[11]。

针对上述工艺及设备落后的情况,建议在统一工艺的同时引入新技术、新方法提高效率,如冷冻干燥技术、微孔滤膜技术、超滤、近红外在线检测等现代先进技术的应用。中药注射剂生产企业在生产过程中应严格执行

《药品生产质量管理规范》(GMP),推广中药提取物投料,探讨对中药注射剂生产全过程进行在线、实时监控和检测的可能性,加强生产过程中各个环节的质量意识,从而实现从药材、半成品到最终产品的全过程的质量控制,以确保产品内在质量的均一性和稳定性。对于设备的改进,可采取分阶段逐步改进的方式,对良莠不齐的生产企业可采取优胜劣汰、合并优化等措施,促进其良性发展。

3 流通存储环节

中药注射剂药味较多、成分复杂,提纯工艺有待提高,很多生物大分子物质、有效成分、赋形剂等会随着环境的变化而不稳定,在贮运过程中可能产生可致敏或导致不良反应发生的物质。另外,包装容器在运输过程中的松动裂痕也会导致微生物的滋生,污染药品,包装材料的不稳定还可能引起活性成分迁移、吸着、吸附,甚至发生化学反应,导致药品失效或产生有毒有害物质。

药品的流通储存环节是药品在使用前的最后一道程序,储存好坏直接决定了药品出库后的质量,企业需严格执行《药品经营质量管理规范》(GSP),选用合格的包装材料,按照药品说明书的要求存储流通,确保出厂后药品的稳定有效。尤其药品经营单位要加大库房基础设施的投入,分类储存保管药品,加强对温度、湿度及光照的监控,比如需冷藏的药品要有冷链不间断保障,需避光的药品要用合格的棕色瓶盛装于暗处。对于高风险度、性质易发生改变的中药注射剂产品,保管过程中应当定期检查,做好记录,发现异样应当立即封存并报告。

4 使用环节

临床上的不合理用药,如超适应证使用、超剂量使用,滴注速度过快,未按说明书先后顺序配药或者配伍不合理等都会导致中药注射剂不良反应的增加^[12],另外,中医治病讲究辨证施治,由西医医师开具的中药注射剂往往药不对证,增加了发生不良后果的可能性。

针对目前中药注射剂的临床使用情况,建议有关部门加大宣传力度,增强预防意识和合理用药观念。医护人员在用药前应仔细询问患者是否为过敏体质及是否有药物过敏史,对有明确过敏史、肝肾功能不全的患者、特殊年龄段的患者应慎用中药注射剂,若必须使用则应按说明书要求规范操作,并加强监控,一有异常立即停药处理。另一方面,需严格规范制药企业对药品的宣传,建议使用中医、西医两种医学术语对中药注射剂药品说明书内容进行

规范化表述,对其适应证、禁忌证、注意事项等逐一说明,以利于临床医师辨证论治、合理使用中药注射剂,减少误用和过量使用等情况引发的不良后果。

5 监管环节

5.1 质量标准不严格、可控性差

目前,我国大部分中药注射剂品种的检测缺乏严格的质量标准,依法定标准检验合格的门槛过低,检验部门无法为产品的日常监管提供强有力的技术支撑。研究发现,不少中药注射剂的鉴别项目专一性不强,有些品种缺乏原料标准,甚至有的没有含量测定,或者只以一两个成分作为多组方制剂的定性定量指标,以致无法严格保证产品安全有效^[13]。

5.2 中药注射剂安全性评价研究匮乏

我国中药安全性评价与研究尚处于初级阶段,病例报告和文献综述较多,科学评述和深入的流行病学研究很少,缺少针对中医药特点的研究。

国家相关部门应适时修订质量标准,提高中药注射剂的质量控制水平,选择适当的先进方法、合理检测指标,规范中药注射剂的质量,提高注射剂品种合格的门槛。监管部门还需加强中药注射剂上市后再评价工作,有学者建议先从临床用量较大,问题较多的中药注射剂品种入手,进行安全评价,再逐步涵盖所有的中药注射剂品种,健全安全使用信息网络,以获得全面、有效的信息,有利于中药注射剂的良性发展及有效控制^[14]。

6 结语

通过对收集的文献资料综合评价及分析,我们发现,中药注射剂是一把双刃剑,要让它发挥应有的治疗优势,政府行政主管部门应督促企业,从药品的研发、生产、流通、使用各个环节设定门槛,保障药品的质量稳定,必须一方面注重研究其有效性和经济性,另一方面更重视其安全性^[15]。由于中药注射剂是我国首创,没有成熟的质量控制技术及管理经验可供借鉴,关于中药注射剂质量管理方面的研究依然是一个有待深入的宏大课题,

中药注射剂的不良反应以过敏反应为主,过敏模型的建立是复杂而又艰难的研究课题,需要我们大家共同努力,探求建立更适合致敏物质的检测方法。相信在众多专家和学者的共同努力之下,中药注射剂必将展现更强大的生命力,更好地为人们的健康服务。

参考文献

- [1] 郭青,吴晓燕,史清水,等.中药注射剂质量评价的有关研究思路、方法和建议[J].药物评价研究,2010,33(5):351-360.
- [2] 田太周.如何解决中药管理中存在的问题[J].科教创新,2009(3):81-82.
- [3] 吴露露,孟国祥.对中药注射剂质量管理问题的探析[J].江苏卫生事业管理,2012,23(3):45-46.
- [4] 井中旭,冯宇飞,董秀华.中药注射剂安全性问题探讨[J].中医药信息,2009,26(6):140-141.
- [5] 任大伟.投入、技术和管理对保障中药注射剂质量的意义[J].中医药管理杂志,2010,18(5):441-443.
- [6] 申俊龙,彭翔.基于管理视角的中药注射剂安全问题探讨[J].南京医科大学学报(社会科学版),2009,9(3):177-182.
- [7] 屈建.中药注射剂的安全性评价[J].中国医院药学杂志,2009,29(2):93-98.
- [8] 王振中,刘涛,凌娅.中药注射剂安全性问题的探讨[J].中国药物警戒,2006,3(4):229-231.
- [9] 李鹞,欧伟文,李毅,等.中药不良反应产生的原因及对策[J].时珍国医国药,2009,20(1):254-256.
- [10] 彭建农.中药注射剂引起不良反应的原因分析[J].中国民康医学,2008,20(15):1770-1773.
- [11] 张冰,吴嘉瑞.关于中药注射剂安全性问题的思考[J].临床药物治疗杂志,2006,4(6):14-18.
- [12] 姜丽丽.137例中药注射剂ADR的综合分析及安全用药对策[J].中国现代应用药学,2009,26(4):340-344.
- [13] 汤瑞瑞,卞鹰,王一涛.论我国中药不良反应的现状及其预防和监管[J].时珍国医国药,2009,20(2):492-494.
- [14] 董晓旭,付京,倪健.中药注射剂安全性再评价研究概述[J].山东中医药大学学报,2014,38(4):406-408.
- [15] 孙丽,曲兆明.中药注射剂安全性问题及解决方法[J].山东中医杂志,2014,33(8):674-676.

(收稿日期:2015-05-25)

扫一扫,加杂志微信公众号

