



疏血通注射液的质量工艺与用药安全的相关性

王萌¹, 张健^{2*}

(1. 中国人民大学, 北京 100872; 2. 牡丹江友搏药业有限责任公司, 黑龙江 牡丹江 157011)

[摘要] 疏血通注射液是第1个动物类中药注射剂,主要成分为水蛭、地龙,拥有5项国家发明专利,是公认最强效的中药破血逐瘀剂,也是SFDA批准的药品说明书适应症中唯一明确为脑梗死急性期,临床应用最广泛的急重症抢救中药。其采用了现代生物提取技术制备,整个生产过程中仅采用生理盐水作为溶剂。采用专利工艺,最大限度地保留药效成分和活性,同时去除无效物质和易引起过敏反应的异体蛋白、大相对分子质量物质。物质基础研究已分离、鉴定出疏血通注射液中7类共56种单体化合物,相对分子质量100~1700,主要包括多肽、糖肽、内源性小分子等。

[关键词] 疏血通注射液;质量标准;工艺;物质基础;安全性

随着中药注射剂研发手段、生产设备/工艺、质量标准和质控手段的改进,其应用前景越来越广,但不断出现的严重不良反应或不良事件被停止或暂停使用,引起人们对其安全性的关注。除生使用方法不得当、缺乏上市后再评价机制等原因外,生产工艺落后、质量标准不严格也是倒置中药注射剂存在安全性问题最重要的要因之一。本文将疏血通注射液为例,对中药注射剂的提取工艺和质量控制与用药安全进行初步探讨^[1]。

1 提取工艺直接关系中药注射剂安全性^[2]

提取工艺关系到中药注射剂的有效性,更直接关系到中药注射剂的安全。疏血通注射液彻底摒弃了传统中药的提取分离方法,采用了现代生物提取技术制备。其工艺主要包括“反复冻融”、“分子筛过滤”、“热压处理”等专利技术,最大限度地保留了药效成分和活性,除掉了无效物质和易引起过敏反应的异体蛋白、大相对分子质量物质。而且整个生产过程中仅采用生理盐水作为溶剂,未引入任何有机溶媒,产品中也未添加任何辅料,最大程度上保证了产品安全。疏血通注射液部分工艺步骤的方法及原理如下。

匀浆液制备:为保证提取完全采用了生物提取常用的方法——匀浆。水蛭、地龙用生理盐水浸泡使其表面充分展开后,采用高速组织捣碎机利用高速转动的锋利刀片将组织切割破碎后,再使用匀浆器利用磨沙面相互摩擦将组织磨碎成直径小于0.5 μm的匀浆液。

反复冻融:将匀浆液于-20℃低温条件下冻固后再缓

慢升温使其解融,由于浸透压的变化,使结合水冻结,产生组织的变形,冰片将细胞膜破碎,使蛋白质类可溶性成分溶解于溶液中。如此反复数次可使大部分细胞及细胞内颗粒破坏。同时低温处理也可以使脂蛋白冻结变性,以利于清除。

分子筛过滤:高相对分子质量物质易引起过敏反应,避免不良反应的发生必须严格控制注射液中高相对分子质量物质的含量。在疏血通注射液制备过程中,采用不同相对分子质量的滤柱,进行分级过滤,除去了容易引起过敏反应的大相对分子质量物质,保留了具有生理活性的多糖、小分子多肽、氨基酸等成分,保证了疏血通注射液中大于5800相对分子质量的物质少于1%,使产品安全有效。胰岛素的相对分子质量是5800,而胰岛素为人体自身合成的一种激素类物质,已经在临床应用多年证明其安全性很高,因此其相对分子质量可作为安全范围。

热压处理:高相对分子质量物质已经通过过滤等工艺去除,但有些低聚肽类物质可能会在产品放置过程中聚合,产生大分子物质,为保证产品稳定性这类物质也必须尽可能除去。而多肽类物质中低聚肽的性质与氨基酸相似,既溶于水也溶于醇,且受热不凝固,很难除去。通过大量试验研究,发现在一定温度和压力下进行热压处理后,可使部分低聚肽进一步分解成氨基酸溶于提取液中,另一方面使部分低聚肽凝固析出沉淀以便清除。此外,热压处理也同时达到了除菌的效果。

2 明确物质基础

疏血通注射液自上市以来,按照国家食品药品监督管理局颁布的《中药、天然药物基本技术要求》,先后与美国 Temple 大学,日本东邦大学药学院、中国科学院北京基因组研究所等单位进行合作,对疏血通注射液物质基础进行了深入的研究,在其研究的基础上,建立了新的内控质量标准。采用各种色谱技术、电泳技术、生物技术等分离手段,利用质谱、核磁等鉴定方法,分离、鉴定出疏血通注射液中3类共34种

[稿件编号] 20120715020

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030)“中药上市后评价关键技术研究”

[通信作者] *张健,博士后,研究方向为免疫学相关研究, Tel: 13911127863, E-mail: cde@msn.cn

[作者简介] 王萌,执业药师,研究方向为中药新产品开发与安全性评价, Tel: 18622261805, E-mail: iceangella@126.com



单体化合物,并明确单体化合物含量总和已超过总固量的80%。剩余约不到20%的未知成分,通过消化和酶切等技术手段,已基本确定为寡糖、寡肽、寡糖肽或其片段。目前寡糖、寡肽和寡糖肽以及其可能片段的分离和鉴定工作还在进行,一旦完成,就能够使确定单体化学成分含量的总和超过总固物的98%,在进行疏血通注射液化学成分研究的基础上,同时也在进行活性成分的研究确定工作。

3 不断完善的质量标准

疏血通注射液质量标准是按国家新药要求、由中国药品生物制品检定所生化室完成研究及制定的,在2001年取得生产批件后又与黑龙江省药检所合作对质量标准进行了完善,并将高相对分子质量物质、过敏物质、指纹图谱等项目的检测增加到质量标准中,使疏血通注射液新药标准转正后标准中各类检测项目达到了26项,也使疏血通注射液成为目前国内中药注射液中质量标准最为完善的品种之一。

水蛭、地龙原料和成品的指纹图谱全程检测,从原料、中间品到成品进行跟踪,从而有效地控制了产品批间差异,保证了产品质量的稳定。为了有效控制高相对分子质量物质,减少过敏反应的发生,企业还在质量标准中增加了高相对分子质量物质及过敏反应检查项目。并对总氨基酸与多肽氨基酸、总糖与多糖、次黄嘌呤等进行了含量测定,含量测定总和占总固体的80%以上。检查项除国家药典对注射剂的通用要求外,有pH、高相对分子质量物质、相对密度、炽灼残渣、重金属、砷盐、蛋白质、钾离子、总固体、无菌、热原、过敏

反应、异常毒性、溶血与凝聚试验等,疏血通注射液的质量标准是目前国内中药注射液中质量标准最为完善的品种之一^[3]。

4 结语

疏血通注射液上市10余年来,累计使用量超亿支,应用患者超过1000万例次。经在国家药品不良反应监测中心数据库跟踪检索,仅有部分过敏、发热等反应记录,无严重不良反应的报道。2007年以来国家食品药品监督管理局公布了多批次具有高风险和严重不良反应注射液品种目录,涵盖了99%的中药注射液品种,而疏血通注射液未列其中。2007年疏血通注射液因为产品质量可靠而入选第3届百姓放心药品十大中药注射液之一。2010年企业建立了疏血通注射液系统风险管理体系。这些均源于疏血通注射液不断完善的提取工艺和严格的质量控制。如果国内的中药注射剂都能从源头抓起,采用现代化提取工艺和设备,不断提高质量标准和完善质量保证体系,自然就能经得起屡次中药注射剂事件的考验。

[参考文献]

- [1] 卞兆祥,商洪才,吴秦相,等. 中药注射剂不良反应/不良事件的反思[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(2):116.
- [2] 李绪翠. 中药注射剂质量标准与用药安全的相关性[J]. 药物流行病学杂志,2012,21(1):38.
- [3] 黄丽华. 疏血通药物注射剂的提取工艺和质量控制[J]. 医学信息,2011,24(7):4641.

Relevance between quality craft and safe medication of Shuxuetong injection

WANG Meng¹, ZHANG Jian^{2*}

(1. Renmin University of China, Beijing 100872, China;

2. Mudanjiang Youbo Pharmaceutical Co., Ltd., Mudanjiang 157011, China)

[Abstract] Shuxuetong (SXT) injection is the first animal original injection in traditional Chinese medicine, the main component are the leech and the earthworm. SXT has got five national invention patents, and is recognized as the most potent medicine expelling blood stasis agent, which indication is the only one be clearly approved by SFDA as the acute phase of cerebral infarction. Modern biological extraction technology is adopted to prepare SXT, the entire production process using only saline as a solvent. Patented product process is induced to maximize the retention of medicinal components and activity, as well as to remove invalid substances as variant protein, high molecular weight substances which causes allergic reactions. SXT have been isolated and identified class 7 of 56 compounds, the molecular weight is from 100 to 1 700 Da, mainly including peptides, glycopeptides, endogenous small molecules.

[Key words] Shuxuetong injection; quality standards; process; material basis; safety

doi:10.4268/cjcm20121837

[责任编辑 陈玲]