

# 生产工艺对清开灵注射液不良反应的影响<sup>\*</sup>

李彩霞 王英姿 周海燕 孙秀玉 冯艾灵 段飞鹏 张胜海

北京中医药大学 (北京 100102)

【摘要】清开灵注射液在临床上应用的同时,其不良反应时有发生。本文在清开灵注射液生产工艺优化研究的基础上,从生产工艺角度分析引发清开灵不良反应的潜在原因,并提出相应减少不良反应发生的建议,以期为保障清开灵注射液临床应用安全、有效提供理论基础。

【关键词】清开灵注射液, 不良反应, 生产工艺

【中图分类号】R283;R969.3

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.05.0011

**Effects of production process on the adverse reactions of qingkailing injection** Li Cai-xia, Wang Ying-zi, Zhou Hai-yan, Sun Xiu-yu, Feng Ai-ling, Duan Fei-peng, Zhang Sheng-hai. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

【Abstract】Adverse drug reaction occurred sometimes when qingkailing injection had been used. Based on the study of the process optimization, we analyzed the underlying reasons of the adverse reactions of qingkailing injection. And we made recommendations to reduce the incidence of the adverse reaction in the hope of providing the theoretical foundation to insure qingkailing injection safety and efficacy.

【Key words】Qingkailing Injection, Adverse reaction, Production process

清开灵注射液与其传统剂型相比,具有生物利用度高、起效快、剂量准确等特点,在内外科急症,尤其在上呼吸道感染性疾病及中枢神经系统疾病广泛应用,是国家基本药物目录品种,但清开灵注射液在临床上发挥治疗作用的同时,不良反应时有发生。

## 1 清开灵注射液不良反应的临床表现

国家药品不良反应监测中心 2001 年《药品不良反应信息通报(第一期)》<sup>[1]</sup>通报了清开灵注射液的不良反应,并指出清开灵注射液的不良反应以各种过敏反应为主,其发生具有突发性、偶发性和不确定性等特点。清开灵注射液可引起全身多系统、多器官损害,包括过敏性休克、药物热、水肿等,其中过敏性休克占

严重不良反应表现的 23%,多数患者可治愈,少数患者抢救无效死亡<sup>[2]</sup>。皮肤损害的不良反应较为多见,表现为眼睑水肿<sup>[3]</sup>、大疱表皮松懈型药疹<sup>[4]</sup>、面部皮丘疹<sup>[5]</sup>等;其他尚有神经系统损害、呼吸系统损害、心血管系统损害、泌尿系统损害、消化系统损害等<sup>[6-7]</sup>。呼吸系统损害主要表现为呼吸困难、喉水肿、支气管痉挛等;心血管系统损害主要表现为低血压、心脏停搏、突发性早搏、心力衰竭等;神经系统损害主要表现为抽搐、惊厥、昏迷、四肢麻痹、四肢痉挛、嗜睡、意识障碍等;泌尿系统损害表现为肾衰竭、肾功能异常、血尿、尿失禁等<sup>[8]</sup>;其他损害包括呕吐、腹泻、溃疡性口炎、呕血、血管神经性水肿、溶血等。

清开灵注射液的不良反应危害患者的健康

\* 基金项目:国家“重大新药创制”(No.2010ZX09502-002);北京中医药大学复方中药制药研究创新团队(No.2011-CXTD-13)

通信作者:王英姿 Email:wangyzi@sina.com

与生命,造成了广泛的社会影响,严重影响了其临床应用与推广。因此分析清开灵注射液临床应用中发生不良反应的原因,从根源控制引发不良反应发生的因素,对减少清开灵注射液不良反应,保障临床应用安全、有效具有重要意义。

## 2 清开灵注射液不良反应的原因

引发中药注射液不良反应的原因有很多,如患者体质、有效成分,用药不合理(配伍禁忌),给药剂量,给药速度,辅料和杂质等<sup>[9]</sup>。通过文献及研究分析,发现清开灵注射液产生安全隐患因素主要有 3 个方面:清开灵注射液药品自身的因素;临床应用的因素;患者自身的因素。李江健<sup>[10]</sup>认为清开灵注射液是复合组方,成分复杂,其中未知的组分占有相当的比例,这给清开灵注射液的生产及质量控制带来了很大困难。目前,清开灵注射液生产厂家多,各自工艺与控制参数并未统一,主要成分有明显差异。尽管清开灵注射液有中医药配伍理论的支撑,但其化学成分不可能像化学药一样误差较小,而且也没有科学数据证明在化学成分多大量范围安全有效<sup>[11]</sup>。袁路等<sup>[12]</sup>认为,由于中草药在提取过程中未除尽杂质,如鞣质等残留的杂质输入静脉后可引起过敏反应。清开灵注射液的药品质量问题已成为清开灵注射液的软肋。对清开灵注射液安全性关键技术研究发现,清开灵注射液的生产工艺复杂,其生产过程既有自己的特点(水解、中和等),又涵盖中药注射剂生产的主要环节(提取、精制、配液、灭菌、澄明度检查等)<sup>[13]</sup>。由于清开灵审评较早,其生产设备落后,工艺欠合理,参数的设置通常具有较大的随意性和盲目性,受人为经验因素的影响较大,难以实现精密控制和保障清开灵注射液均一、稳定;此外,清开灵注射液缺少完善、科学、统一的质量评价体系,导致不同厂家生产的清开灵注射液质量不尽相同;再加上各种不合理用药<sup>[14]</sup>,使清开灵注射液不良反应的报道逐渐增多。

## 3 清开灵注射液生产工艺优化过程中存在的问题

### 3.1 缺少药液浓缩的客观评价指标

清开灵注射液制备过程中,板蓝根、栀子、金银花 3 者以提取液形式入药,各提取液的制备均需经浓缩工艺。到目前为止,由于药厂各中间体需要大量提取制备,其浓缩程度完全依靠人工的观察,缺少客观的评价指标,无法精确控制药液质量,造成了醇沉上清液化学组成的批次间稳定性差,进而直接影响到清开灵注射液的安全性、有效性和质量稳定性。

由于所得浓缩液是后续醇沉工艺的原料,浓缩工艺是清开灵注射液制备过程中不可忽视的关键过程,建议以药液相对密度为控制中间体药液浓缩的客观评价指标,以保障成品注射液质量稳定,并节约人力。

### 3.2 缺少醇沉工艺参数的设置

清开灵注射液处方中,各植物药(板蓝根、栀子、金银花)中间体经水提醇沉工艺制备而成,特别是金银花提取液,在制备过程中需要通过 2 次醇沉,进一步提高乙醇浓度及用量,以去除蛋白质、糖等杂质,是整个处方中化学成分较为复杂的部分,也是批次间差异最大的中间体。由于申报时间较早,制备工艺落后,清开灵注射液中间体的醇沉工艺以人工操作的方式为主,药厂生产过程中缺少固定的工艺参数和量化标准,导致各中间体中有效成分含量波动较大,这就难以对清开灵注射液各中间体及其成品的质量和疗效进行严格控制。

醇沉的目的是为了除去杂质,保留药物有效成分,是清开灵注射液生产过程的关键环节。因此,亟需对清开灵注射液醇沉工艺进行改进,如控制浓缩液的比重,控制乙醇的加入量,降低醇沉的温度,增加醇沉次数,增加机械搅拌,并实现工艺参数的实时监控和调节。

### 3.3 清开灵注射液质量标准中缺少钡残留检测项

水牛角、珍珠母水解混合液是清开灵注射液中氨基酸的主要来源。清开灵注射液制备中珍珠母、水牛角分别经硫酸溶液、氢氧化钡溶液水解、中和、乙醇沉淀去除杂质,以水解液形式入药。此种方法容易引起钡残留,目前清

开灵注射液质量标准中未建立钡残留检查,多以含氮量评价水牛角、珍珠母水解混合液质量,但注射液中钡残留的危害不可忽视。研究发现,小鼠静脉注射氯化钡半数致死量( $LD_{50}$ )为  $19.2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,硝酸钡为  $20.1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,醋酸钡为  $23.3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,家兔经皮下注射  $6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  氯化钡时即可引起死亡<sup>[15]</sup>。

因此,为保障清开灵临床应用安全有效,建议增加清开灵注射液的钡残留检测,完善清开灵注射液质量评价体系。

#### 4 清开灵注射液不良反应的生产工艺预防

只有保障清开灵注射液质量的稳定、均一,才能保证其疗效的一致性,否则,清开灵注射液的发展必然受到制约。首先,需要引进先进的生产设备。药厂可采用高精密度称重模块控制原料用量的一致性及准确性;药液 pH 对于清开灵注射液中有效成分的含量至关重要,药厂可采用精密 pH 计同时重复测定药液 pH;采用超滤工艺可在短期内除去大分子物质、微粒及致热原<sup>[16]</sup>,提高清开灵注射液的安全性。

当前,许多药企不能改变生产工艺与产品现状,需要通过质量标准研究提高产品的均一稳定性。对清开灵注射液生产全过程,包括原药材、各中间体及成品注射液,建立以指纹图谱为核心,结合指标成分定量的整体控制体系。除此之外,对清开灵注射液生产过程采用智能化质量控制技术,利用近红外技术可多成分同时检测,大大缩短质量检测时间,实现在线控制<sup>[17]</sup>。加强生产全过程的质量监控和自动化控制,生产工艺参数必须经过验证,控制在最小的波动范围内,保证产品批间的质量均一稳定。

另外,建立生产记录、质量保证、仓储供应链管理体系,加强生产加工过程的可追溯性,这对于实现数据管理一体化,构成一个完整的药品数据管理系统,减少清开灵注射液不良反应具有重要意义。

总之,开展清开灵注射液安全性关键技术的研究,减少或降低清开灵注射液不良反应势在必行。为充分发挥其在抢救危重症方面的

特殊疗效,应对清开灵注射液的安全性、有效性、质量标准、制备工艺等方面进行再评价,弥补上市前研究的不足,注重清开灵注射液生产中不可忽视的关键环节,优化并细化整个生产工艺,去除引起不良反应的物质基础,制定更加科学完善的质量评价体系并探寻更为敏感准确的临床前过敏反应评价方法,从而保障清开灵注射液质优、安全、有效。

#### 【参考文献】

- [1] 山东省药品不良反应监测中心. 清开灵注射液与过敏反应 [EB/OL]. 药品不良反应信息通报 (第一期) (2001.11). <http://www.sdadr.gov.cn/Html/xxtg/xxth/2.html>.
- [2] 岳兴茹, 聂建军. 清开灵注射剂不良反应原因分析及建议 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(20): 72.
- [3] 吴淑华. 清开灵过敏致眼睑水肿 1 例报告 [J]. 医学理论与实践, 2007, 20(3): 256.
- [4] 陈梦云. 清开灵致大疱表皮松解型药疹 1 例护理 [J]. 基层医学论坛, 2008, 12(12): 1147-1148.
- [5] 郭颖. 静滴清开灵致面部皮丘疹 1 例 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2007, 10(11): 1325.
- [6] 王庆文, 李东, 冯志泓. 287 例清开灵注射液致不良反应文献分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(7): 652-654.
- [7] 吴嘉瑞, 张冰. 清开灵注射剂不良反应文献信息的数据挖掘研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(2): 77-81.
- [8] 程伟. 清开灵注射液水牛角水解液质量控制与近红外方法学研究 [D]. 北京中医药大学, 2012: 7.
- [9] 董建平. 中药注射剂产生不良反应的原因分析 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(30): 122-123.
- [10] 李江健. 合理应用中药减少不良反应 [J]. 湖北中医杂志, 2004, 26(7): 53-54.
- [11] 卢建秋, 马双成, 史新元, 等. 清开灵注射剂安全性研究技术 [G]. 全国中药注射剂安全性及产业发展交流研讨会论文集, 2009: 42-44.
- [12] 袁路, 苏桂兰, 胡冠时. 丹参及复方丹参注射液质量分析研究 [J]. 中草药, 1994, 25(6): 299.
- [13] 王志国, 王丹巧, 魏峰. 清开灵注射液不良反应分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(1): 82-85.
- [14] 欣闻. 清开灵注射剂禁与其他药物混合配伍 [N]. 中国医药报, 2009-04-28, <http://www.100md.com/html/200904/2877/2733.htm>.
- [15] 马志中, 赵海英, 于锡山, 等. 钡及可溶性化合物毒性研究进展 [J]. 职业与健康, 2004, 20(12): 26.
- [16] 姜翠莲. 清开灵注射液膜分离技术应用研究 [D]. 北京中医药大学, 2007: 17-19.
- [17] 朱向荣, 李娜, 史新元, 等. 近红外光谱与组合的间隔偏最小二乘法测定清开灵四混液中总氮和栀子苷的含量 [J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(5): 906-911.