

人用鱼腥草注射液新质量标准的解读与思考

李毅竦, 唐 建, 刁培渊, 杨武宁, 覃雪斌, 何 琼

(广西兽药监察所, 南宁 530001)

[收稿日期] 2012-03-05 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2013) 01-0053-04 [中图分类号] S851.66

[摘 要] 通过对人用鱼腥草注射液新标准的解读, 根据新标准中减少辅料聚山梨酯 80 的用量并通过检测控制其含量; 用专属性较高的薄层鉴别取代理化鉴别并增加对照品至 3 个; 含量测定检测 4 个组分(其中 2 个组分有上、下限控制量); 增加指纹图谱和原料药材贮藏时间不宜超过 24 h 等的具体规定分析, 认为“成分可知可控”已是中药注射液质量标准的努力方向, 提出兽用鱼腥草注射液应借鉴人药的研究成果修订质量标准。

[关键词] 鱼腥草注射液; 质量标准; 指纹图谱

Discussion and Interpretation about the New Quality Specification of Houttuynia Herb Injection for Human

LI Yi-song, TANG Jan, DIAO Pei-yuan, YANG Wu-ning, QIN Xue-bin, HE Qiong

(Guangxi Zhuang Autonomous Region Institute of Veterinary Drug Control, Nanning 530001, China)

Abstract: According to the discussion and interpretation about the new quality specification of Houttuynia Herb Injection, more specifically, in the new quality specification, the less amount of minor ingredient of polysorbate 80, detecting the control content, replacing the physical and chemical identification with thin-layer chromatography with significant specificity, increasing to three reference substances, quantitative analysing four components in two of which exist upper and lower limits quantity, and adding fingerprint and the rule which the medicinal materials storage should not be more than 24 h, etc, this article propose that the conception of which the ingredient should be knowable and controllable is the striving direction of quality specification of Chinese medical injection. This article also considered of the related revision details of the quality specification of Houttuynia Herb Injection, and propose relevant working ideas.

Key words: Houttuynia Herb Injection; quality specification; fingerprint

2006 年底国家药典委员会组织开展的注射剂质量标准提高专项工作, 最近相关单位完成了新的鱼腥草质量标准起草并予以公示, 标准的新增内容为把原料药材的贮藏时间规定在 24 h 之内; 通过检测控制辅料的含量; 用薄层和气相色谱法检验单味药材制剂的 4 个组分; 指纹图谱控制的组分更为广泛(药材 22 个、注射液 22 个特征峰)等等。通过

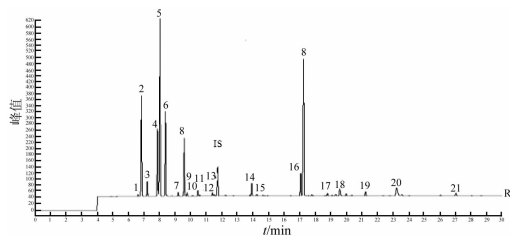
解读人用新的鱼腥草注射液质量标准^[1](下简称为新标准), 看到了中药注射液“成分可知可控”的努力方向, 进而思考兽用鱼腥草注射液质量标准^[2]修订的相关问题。

1 人用鱼腥草注射液新质量标准

1.1 原药材质量控制 新标准增加了原料药材鲜鱼腥草的质量标准^[1], 这标准与现行鲜鱼腥草药

材标准^[3]的区别是薄层鉴别由 1 个对照品增加到 3 个对照品,检测项目增加了指纹图谱、挥发油检查和含量测定,贮藏规定置阴凉通风处放置时间不宜超过 24 h 等,总的评价是增加了成分可知可控的力度。

指纹图谱作为中药的质量控制新技术第一次应用到鱼腥草及其制剂的质量控制中,鲜鱼腥草质量标准指纹图谱为用气相色谱法检测其挥发油所得的标准图谱(图 1)^[1]。标准规定,供试品指纹图谱中应呈现 22 个特征峰,其中 4 个峰应分别与 4-萜品醇对照品、 α -松油醇对照品、乙酸龙脑酯对照品、甲基正壬酮对照品峰保留时间相一致;与甲基正壬酮对照品峰相应的峰为 S 峰,计算各特征峰与 S 峰的相对保留时间,应在规定值的 $\pm 5\%$ 之内。按中药色谱指纹图谱相似度评价系统,供试品指纹图谱与对照指纹图谱经相似度计算,其相似度不得低于 0.90。标准要求供试品指纹图谱中应有 22 个特征峰和相似度不得低于 0.90,这种结果判断的原理与目前药典常用色谱法的 1 个对照品鉴别和含量测定相似。新标准中一味鱼腥草要鉴别和含量测定的组分达 22 个,是用对照药材的薄层色谱鉴别组分最多的黄连、大黄(5 个)的 4 倍还多,而且比薄层色谱鉴别增加了含量限制功能,体现了更严格的质量控制要求。



峰 15: 正十一碳烯; 峰 14: 4-萜品醇; 峰 15: α -松油醇;
峰 16: 乙酸龙脑酯; 峰 S: 甲基正壬酮

图 1 鱼腥草药材对照指纹图谱

贮藏项规定放置时间不宜超过 24 h,这一点具有里程碑的意义。从制定标准的要求看,这需要有足够的实验数据支持才能定这 24 h,同时也可看出这 24 h 对保证产品质量的重要性和必要性。据报道^[4],采用 GC-MS 分析 21 个厂家的鱼腥草注射液指纹图谱发现,采用干草和鲜草生产的注射液的指纹图谱之间存在差异,主要是由于原药材的干燥程度所引起;研究在鱼腥草中含量较多 4 个组分的含量变化趋势,发现其在鲜鱼腥草采收后 2 d 下降

很快,随后基本稳定,而在鲜鱼腥草注射液生产过程中,从药材采集到最后进蒸馏釜蒸馏需要 1~2 d,这个过程刚好类似自然干燥过程,结果导致了这 4 个组分在鲜草注射液中的含量也同干草注射液中一样低,其挥发油含量在干燥环境中的前 2 d 的急剧下降也证实了这个推论。鱼腥草的另一些组分(1-壬醇、正癸酸、石竹烯氧化物)的含量则随着药材干燥时间的延长而增加,通过比较鲜鱼腥草注射液和干草注射液的指纹图谱也发现干草注射液这 3 个组分的含量较鲜草注射液为多。药物的成分是安全和疗效的基础,利用指纹图谱分析出鲜草与自然干燥 2 d 的鱼腥草间的成分变化是鲜、干原料生产的鱼腥草注射液成分差别的关键所在,是鲜鱼腥草质量标准贮藏时间定为 24 h 的依据。

《中国兽药典》2010 版收载^[5]的生姜功能是解表散寒,温中止呕,化痰止咳,而干姜的功能则为温中逐寒,回阳通脉,燥湿消痰,二者分别用于不同的病证,是基于生(鲜)品和干品所含的成分差异;反之鲜、干鱼腥草存在成分差异,也提示其功用不同或增加不良反应,因此鱼腥草注射液新标准的原料药材增加指纹图谱等方法来加强质量控制是非常重要的。

1.2 制法 新标准的制法所用的辅料及工艺与旧标准大体相同,不同的是聚山梨酯 80 由原来 5 g 降至 2.5 g,灭菌温度由原来 100 $^{\circ}\text{C}$,提高至 115 $^{\circ}\text{C}$,灭菌时间由原来 30 min 提高至 32 min。据长期从事药品质量和药品安全研究工作的国家食品药品监督管理局药品评价中心和药品不良反应监测中心主任金少鸿介绍,对 9 个企业、19 批次的鱼腥草注射液进行分析发现,它们使用的辅料聚山梨酯 80 的含量为 0.07%~0.59%,竟然相差 8 倍,说明一些企业在添加聚山梨酯 80 时存在一定的随意性。不含任何植物成分、完全化学合成的新鱼腥草素钠加了聚山梨酯 80 也引起豚鼠不良反应的阳性反应,而加聚乙醇则没有反应,说明引起鱼腥草临床不良反应的主要原因之一就是聚山梨酯 80。孙伟伟等^[6]用聚山梨酯 80 及其配制的鱼腥草注射液致 Beagle 犬类过敏反应实验研究,聚山梨酯 80 灭菌液及鱼腥草注射液的聚山梨酯 80 浓度在 0.05%、0.10%、0.25% 均未导致 Beagle 犬出现典型的类过敏反应及血组胺升高 1 倍以上。综合判定,控制聚山梨酯 80 质量,并将使用浓度限定在 0.3% 或 0.25% 以下,可以在保证药物增溶效果的同时避

免类过敏反应的发生,这可能是新标准聚山梨酯 80 的用量从原来 5 g 降至 2.5 g 的理由。

1.3 注射液质量检测 性状:新标准为无色的澄明液体,旧标准^[7]为微黄色或几乎无色的澄明液体,在原辅料和生产工艺保证符合标准要求的基础上,成品的性状理论上不应有 2 种颜色。旧标准性状允许 2 种颜色存在,说明对原料和生产工艺的要求范围较宽,不利于保证产品质量的均一。

鉴别:新标准用专属性较强的薄层鉴别取代旧标准的 2 个专属性较差的理化鉴别,与现行的薄层鉴别常用 1 ~ 2 个对照品相比较,最大的特点是用甲基正壬酮、 α -松油醇、4-萜品醇 3 个对照品作为对照,突出新标准对多组分的质量控制这个特点。

指纹图谱:新标准增加的检验项目。传统中医药理论常给人以“玄”的感觉,因为无论是气血理论还是阴阳虚实,它们绝非取决于某一单一因素,或某一单一成分的影响,强调的是整体作用,因此必需以多方面、多途径来考虑其作用机制,以多组分的分析来作出说明。指纹图谱可以提供大量的信息作为研究用,以其多组分信息提供理论证明,又能以各组分的相对量来进行量的描述,是迄今为止可供选择的中医关于中药的多靶点、多途径作用的理论研究最为合适的方法,指纹图谱为质量标准所用符合中医药理论,从人用鱼腥草注射液新标准也看到了中医药现代化的发展方向。

检查:新标准增加助溶剂聚山梨酯 80 的含量检查,规定限量不得过 0.27%;增加的检查项目还有炽灼残渣、有关物质、渗透压摩尔浓度、细菌内毒素、溶血与凝聚、过敏试验等,这些均是新标准成分可知可控的体现,符合现行版《中国药典》^[3] 载的中药注射液安全性检查法应用指导原则的相关要求。

含量测定:新旧标准都用气相色谱法,旧标准只测甲基正壬酮一个成分且限量只有下限,新标准检测 α -松油醇、甲基正壬酮、4-萜品醇和乙酸龙脑酯等 4 个成分,而且前 2 种有上、下的限量(1 mL 含 α -松油醇($C_8H_{18}O$)应为 2.0 ~ 10.0 μg ,甲基正壬酮($C_{11}H_{22}O$)应为 6.0 ~ 20.0 μg ,)。新旧标准比较,显而易见新标准的质量控制更符合中药多组分的特点,标准设这 2 种成分的上限,和指纹图谱一起防止不符合要求的投料,从而保证注射液的安全性、有效性。

中药成分复杂,更多的是处于成分不明质量标准失控状态,从人药新旧鱼腥草注射液质量标准比较分析,标准修订的重点是利用现代中药多组分的分析技术,从原辅料、制法到成品的全面质量控制,以求保证影响临床疗效和可能导致发生不良反应的物质基础(组分)在安全、有效之内;虽然成分可知可控程度没有做到全覆盖,但从新质量标准看到了明确的指导方向。

2 关于修订兽用鱼腥草注射液质量标准的思考

2.1 2010 年版《中国兽药典》不再收载鱼腥草注射液,说明兽药典委员会认为 2005 年版《中国兽药典》的鱼腥草注射液质量标准达不到现阶段的兽用中药注射液质量控制要求。在人药领域,因鱼腥草注射液临床有严重不良反应,卫生部列入重点评价和修订质量标准的中药注射剂。兽用鱼腥草注射液虽不上新版药典但乃是法定标准,为保证临床用药的安全有效,建议中国兽药典委员会立项修订兽用鱼腥草注射液质量标准。

2.2 2010 版《中国兽药典》收载的鱼腥草药材^[5]分鲜鱼腥草和干鱼腥草,二者的药用部位不同,鲜鱼腥草用新鲜全草,干鱼腥草用干燥地上部分,而 2005 年版《中国兽药典》收载的鱼腥草注射液^[2]质量标准规定“本品为鱼腥草经水蒸气蒸馏制成的灭菌水溶液”,不明确用鲜鱼腥草或者干鱼腥草投料,原料的药用部位不同会导致鱼腥草注射液组分差异,进而影响到临床用药的安全和有效;另外,从人用鱼腥草注射液的质量控制的研究看,鲜、干的鱼腥草指纹图谱存在着明显差异,用二者为原料生产的鱼腥草注射液的组分种类和含量也明显不同;聚山梨酯 80 等辅料的用量及灭菌的方法、温度与时间,影响临床使用的安全,这些应该是兽用鱼腥草注射液借鉴人药的研究成果修订质量标准的关注点。

2.3 兽用鱼腥草注射液质量标准的用法规定,只用于肌肉注射,未规定可静脉给药^[2]。而在临床上,确有将兽用鱼腥草注射液用于静脉注射的,尤其是宠物用药以静脉点滴居多。以往兽医虽多用人用鱼腥草注射液,也有发生过敏等不良反应的报道^[8]。人用鱼腥草注射液的质量再评价中做了大量的研究工作,如新标准要求用贮藏时间不得超过 24 h 的鲜鱼腥草投料、减少助溶剂聚山梨酯 80 用量等方法提高了产品的安全性,标准因而恢复了静

(下转第 59 页)

Sathuperi and Shamonda viruses of the genus Orthobunyavirus in nature; Implications for their genetic relationship to Schmallenberg virus[J]. Arch Virol, 2012, 157(8): 1611-1616.

[6] Briese T, Bird B, Kapoor V, *et al.* Batai and Ngari viruses: M segment reassortment and association with severe febrile disease outbreaks in East Africa[J]. J Virol, 2006, 80(11): 5627-5630.

[7] Briese T, Kapoor V, Lipkin W I. Natural M-segment reassortment in Potosi and Main Drain viruses: implications for the evolution of orthobunyaviruses[J]. Arch Virol, 2007, 152(12): 2237-2247.

[8] Bilk S, Schulze C, Fischer M, *et al.* Organ distribution of Schmallenberg virus RNA in malformed newborns[J]. Vet Microbiol, 2012, 159(1/2): 236-238.

[9] Update No.9 on Schmallenberg Virus in Northern Europe[EB/OL]. [2012-07-30]. <http://www.defra.gov.uk/animal-diseases/files/poa-schmallenberg-update-120618.pdf>.

[10] Ducomble T, Wilking H, Stark K, *et al.* Lack of evidence for schmallenberg virus infection in highly exposed persons, Germany, 2012[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(8): 1333-1335.

[11] Lasse Dam Rasmussen, Birgit Kristensen, Carsten Kirkeby, *et al.* Culicoids as vectors of Schmallenberg virus[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(7): 1204-1206.

[12] Garigliany M M, Bayrou C, Kleijnen D, *et al.* Schmallenberg virus: A new Shamonda/Sathuperi-like virus on the rise in Europe[J]. Antiviral Res, 2012, 95(2): 82-87.

[13] Muskens J, Smolenaars A J, van der Poel W H, *et al.* Diarrhea and

loss of production on Dutch dairy farms caused by the Schmallenberg virus[J]. [Article in Dutch] Tijdschr Diergeneeskd, 2012, 137(2): 112-115.

[14] Hoffmann B, Scheuch M, Höper D, *et al.* Novel orthobunyavirus in cattle, Europe, 2011[J/OL]. Emerg Infect Dis. [2012-06-20]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1803.111905>

[15] Schmallenberg Virus. "Schmallenbergvirus" in Germany[EB/OL]. [2012-06-20] (2012-01-12). http://ec.europa.eu/food/committees/regulatory/scfcah/animal_health/presentations/11120112_schmallenberg_germany.pdf

[16] New Orthobunyavirus detected in cattle in Germany[EB/OL]. [2012-07-30] (2011-12-09). <http://www.fli.bund.de/en/startseite/current-news/animal-disease-situation/new-orthobunyavirus-detected-in-cattle-in-germany.html>.

[17] Loeffen W, Quak S, De Boer - Luijze E, *et al.* Development of a virus neutralisation test to detect antibodies against Schmallenberg virus and serological results in suspect and infected herds[J]. Acta Vet Scand, 2012, 54(1): 44.

[18] Virus Schmallenberg. [EB/OL] [2012-07-30] (2012-04-11). <http://www.favv-afsa.be/santeanimale/schmallenberg/#d>.

[19] 肖肖. 施马伦堡病, 一种新发现的病毒病[J]. 中国动物检疫, 2012, 29(3): 65-69.

[20] 景志忠, 才学鹏. 一种新发病病毒在欧洲反刍动物中的流行现状及其研究进展[J]. 中国兽医科学, 2012, 42(04): 426-430.

(责任编辑:李文平)

(上接第 55 页)

脉给药。因此,建议兽用鱼腥草注射液通过提高质量标准,增加静脉给药方式。针对我国抗生素滥用所导致的细菌耐药性越来越重的不良状况,国家各部委陆续出台一系列措施对此进行整治。抗菌药物临床应用有减少趋势,鱼腥草注射液一类清热解毒类中药注射剂的替代使用会增加,特别是能静脉使用的鱼腥草注射液市场份额会相应扩大,这对生产兽用鱼腥草注射液的企业也是一个难得的机遇。

2.4 目前,兽药企业生产鱼腥草注射液均以干鱼腥草为原料,若按人药新标准用鲜鱼腥草并在采收后 24 h 用完,以现有的情况来看,兽药企业很难做到,建立符合中药材生产管理规范(GAP)要求的鲜鱼腥草基地,并就近建立挥发油提取车间是解决问题的唯一方法。

3 结 语

随着中药现代化进程的加快,中药注射剂日益受到关注,其在兽医临床上应用越来越广泛。通过对人用鱼腥草注射液新标准的解读与思考,建议应以质量

控制为抓手,把“成分可知可控”作为努力方向,切实提升中兽药注射剂的质量标准水平,改善生产条件,提高产品质量,保证中兽药注射剂的安全、有效。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中药注射液质量标准草案公示[EB/OL]. [2011-07-02]. <http://www.chp.org.cn>.

[2] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典二〇〇五年版二部[S].

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典二〇一〇年版一部[S].

[4] 卢红梅,梁逸曾,伍贤进,等. 分别用鲜草与干草生产的鱼腥草注射液指纹图谱对比研究[J]. 分析化学, 2006, 6: 813-816.

[5] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典二〇一〇年版二部[S].

[6] 孙伟伟,李貽奎,张金艳,等. 聚山梨酯 80 及其配制的鱼腥草注射液致 Beagle 犬类过敏反应实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 1: 90-93.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药成方制剂第十七册(WS3-B-3264-98)[S].

[8] 罗杰. 犬鱼腥草注射液过敏[J]. 中国兽医杂志, 2004, 2: 33.

(责任编辑:陈希)