

文章编号: 1672-3384 (2007) -03-0026-04

## 舒血宁注射液质量评价研究

【作者】 王京辉 杜小伟 张小茜 傅欣彤  
北京市药品检验所 (北京 100035)

【中图分类号】 R282.72; R917

【文献标识码】 B

银杏叶制剂因其含有特殊的化学成分, 具有独特的药理作用, 被广泛用于治疗和预防心脑血管疾病, 在世界范围内从研制、开发、生产到临床各个环节都处于天然植物药的领先地位, 其中以德国 Schwabe 制药公司生产的 TEBONIN (金纳多) 和法国博福-益普生 (Beaufour-Ipsen) 制药公司的 TANAKAN (达纳康) 较为著名, 在我国心血管药品市场占有一定的地位。我国 20 世纪 60 年代开始研制生产银杏叶注射液, 曾取名 6911 注射液, 后更名为舒血宁注射液, 经过几代人的奋斗和努力, 已经形成一定的生产规模, 在我国北方占有一定的市场份额。在全国范围内先后有 7~8 个生产厂家仿制生产, 由于原料来源不同, 生产工艺有差异, 产品质量和安全性参差不齐。目前我国中药注射液在质量控制、临床疗效和使用安全性方面存在很多问题, 因此对中药注射液的安全性、稳定性、有效性的严格控制显得尤为重要。指纹图谱可用于中药从原料、中间体到制剂成品过程中的质量控制和检测, 可以很好地解决产品均一稳定的问题, 因此指纹图谱的建立可以帮助较好地控制批间差异, 有效评价产品质量。在科技部和国家药典委员会的资助下, 对舒血宁注射液的质量标准进行了全面提高, 建立了指纹图谱。对国内 6 个生产厂家的产品进行了评价研究, 同时与国外产品进行了比较研究。

### 1 黄酮类化合物指纹图谱

黄酮类化合物是银杏叶制剂中的主要活性成分之一, 已有的研究结果表明黄酮类化合物是银杏叶

制剂发挥疗效的重要成分。为了更全面地检测制剂中的黄酮类化合物, 有效地控制质量, 在现有条件的基础上, 建立了指纹图谱。

#### 1.1 色谱条件及测定

色谱柱: Inertsil, ODS-3, C<sub>18</sub>, 250mm×4.6mm, 5μm; 以流动相 A: 水-乙腈-异丙醇-柠檬酸 (1000: 470: 50: 6.08) 与 B: 水-乙腈-异丙醇-柠檬酸 (1400: 200: 30: 6.88), 按梯度进行洗脱; 流速为 1.0mL/min; 检测波长为 360nm; 柱温 30℃。理论板数按芦丁峰计算应不低于 10 000。

将样品注入液相色谱仪, 测定, 记录 0~100min 的色谱峰, 根据指纹图谱中出现的 14 个共有峰, 以其中 9 个色谱峰为标记, 采用中药色谱指纹图谱相似度评价系统软件进行计算。

#### 1.2 批间差异评价

将 A 厂近期生产的 14 批样品进行了自身评价, 即通过相似度软件计算两两之间的差异, 结果相似度在 0.947~1.000 之间, 说明该厂批间差异较小, 产品质量较为稳定, 其他厂家批间相似性, 即产品的稳定均一性均略逊于 A 厂。测定结果见表 1、2。

#### 1.3 不同厂家产品的评价

将收集到的 47 批次的舒血宁注射液按指纹图谱方法检测, 得到的色谱图经相似度评价系统软件计算, 其中有 7 个批次的样品与其他批次样品相差较远, 因此将它们列为不符合规定样品, 而将相似度高于 0.88 的 40 个批次的样品采用相似度评价系统软件生成对照指纹图谱 1; 将收集到的 5 个批次

注: 科技部科技攻关课题“中药注射液指纹图谱研究”——“舒血宁注射液指纹图谱研究”子课题

表 1 A 厂批次间指纹图谱比较结果

	319024	041221	041222	041223	319023	319033	319043	319053	319073	319083	319093	319113	319123	319133	对照指 纹图谱
319024	1.000	0.982	0.982	0.982	0.984	0.986	0.986	0.986	0.985	0.986	0.989	0.985	0.986	0.986	0.987
041221	0.982	1.000	1.000	1.000	0.947	0.949	0.947	0.949	0.948	0.948	0.950	0.949	0.949	0.948	0.951
041222	0.982	1.000	1.000	0.999	0.946	0.948	0.947	0.949	0.948	0.948	0.949	0.949	0.948	0.948	0.950
041223	0.982	1.000	0.999	1.000	0.947	0.948	0.947	0.948	0.949	0.947	0.950	0.950	0.948	0.947	0.950
319023	0.984	0.947	0.946	0.947	1.000	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	1.000	0.999	0.999	0.999
319033	0.986	0.949	0.948	0.948	0.999	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	0.999	0.999	1.000	1.000	1.000
319043	0.986	0.947	0.947	0.947	0.999	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	0.999	0.999	1.000	1.000	1.000
319053	0.986	0.949	0.949	0.948	0.999	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	0.999	0.999	1.000	1.000	1.000
319073	0.985	0.948	0.948	0.949	0.999	0.999	0.999	0.999	1.000	0.999	1.000	1.000	0.999	0.999	0.999
319083	0.986	0.948	0.948	0.947	0.999	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	0.999	0.999	1.000	1.000	1.000
319093	0.986	0.950	0.949	0.950	0.999	0.999	0.999	0.999	1.000	0.999	1.000	1.000	0.999	0.999	0.999
319113	0.985	0.949	0.949	0.950	1.000	0.999	0.999	0.999	1.000	0.999	1.000	1.000	0.999	0.999	0.999
319123	0.986	0.949	0.948	0.948	0.999	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	0.999	0.999	1.000	1.000	1.000
319133	0.986	0.948	0.948	0.947	0.999	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	0.999	0.999	1.000	1.000	1.000
对照指 纹图谱	0.987	0.951	0.950	0.950	0.999	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	0.999	0.999	1.000	1.000	1.000

表 2 各厂家批次间相似度比较结果

厂家	批次 (批)	相似度范围
A	14	0.947~1.000
B	8	0.785~1.000
C	10	0.816~0.934
D	5	0.932~1.000
E	5	0.911~1.000
F	5	0.955~1.000

表 3 舒血宁注射液相似度计算结果

厂家	批号	对照指纹图谱 1	对照指纹图谱 2
A	319024	0.984	0.980
A	041221	0.971	0.977
B	04072322	0.982	0.982
B	03060922	0.851	0.806
C	030415	0.955	0.953
C	040706	0.835	0.878
D	0310151	0.932	0.895
D	040506	0.942	0.915
E	030901	0.949	0.906
E	041001	0.993	0.984
F	040701	0.988	0.976
F	040802	0.961	0.932

的银杏叶提取物注射液（德国产）按指纹图谱方法检测，采用相似度评价系统软件生成对照指纹图谱 2。将所有收集到的样品分别与之比较，把具有代

表性样品的比较数据列于表 3 中，从多批样品测定结果可以看出，A 厂产品质量稳定，与国外产品相似度高，其他厂家的产品稍有差距，见图 1。

2 有害物质银杏酚酸的限量检查

银杏酚酸类成分是银杏叶中具有致敏性、细胞毒性和免疫毒性的主要毒性物质，德国卫生部规定 Egb761 中银杏酸的含量必须小于 5mg/kg，《中国药典》2005 年版一部银杏叶提取物项下规定“含总银杏酸不得过百万分之十”。现行的舒血宁注射液质量标准（国家食品药品监督管理局国家药品标准 WS<sub>3</sub>-B-3707-98-2004）中采用薄层色谱鉴别，以白果对照药材为对照的限量检查，方法缺乏准确性，故将其修订为高效液相色谱法，以总银杏酸定位，白果新酸为对照品，在痕量范围内（即每 1mL 含总银杏酸不得过 20ng）测定总银杏酸的含量，以达到对其有害物质的严格控制。

测定了 6 个生产厂家 37 批样品，其中仅 C 厂家 1 批样品测定结果为 14ng/mL，其他批样品均为未检出。说明国产舒血宁注射液在总银杏酸这一安全性检查项目上均能达到国际先进水平。

3 内酯含量测定

以往国内舒血宁注射液质量标准中，银杏内酯

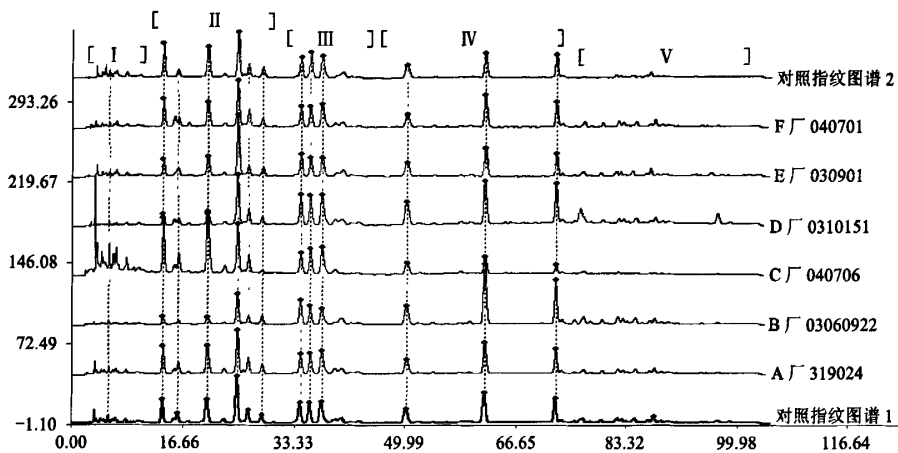


图 1 不同厂家舒血宁注射液指纹图谱比较

含量测定采用示差检测器测定银杏内酯 A 的含量，在指标成分的选择、前处理方法含量测定限度等方面，受制定方法时检测条件的限制，方法的选择有一定的缺陷，课题研究过程中将其修订为用蒸发光散射检测器测定银杏内酯 A、B、C 及三者的总量。在制订含量测定限度时，考虑到舒血宁注射液质量标准已

经属于较为复杂的质量标准，若规定了黄酮类化合物的指纹图谱，再规定内酯类化合物的指纹图谱，质量标准就显得更为繁琐，因此我们分别规定了银杏内酯 A、B、C 及三者之和的含量限度，使其间接起到指纹图谱的控制作用。部分含量测定结果见表 4。从表中数据可以看出，国内产品内酯含量均能达到合格，而

表 4 样品萜类内酯测定结果

厂家	批号	银杏内酯 C <sup>1</sup> (mg/mL)	银杏内酯 A <sup>2</sup> (mg/mL)	银杏内酯 B <sup>3</sup> (mg/mL)	三者之和 <sup>4</sup> (mg/mL)
国外 A	1561102	0.054	0.072	0.028	0.154
	0010801	0.048	0.139	0.027	0.214
	1980602	0.049	0.158	0.028	0.235
	2050603	0.049	0.157	0.024	0.230
国内 A	319024	0.041	0.087	0.031	0.159
	041221	0.066	0.077	0.040	0.183
	020306	0.087	0.111	0.055	0.253
	319023	0.064	0.095	0.056	0.215
	319043	0.072	0.099	0.062	0.233
	319123	0.077	0.123	0.061	0.261
国内 B	03061022	0.027	0.672	0.184	0.883
	04072322	0.039	0.081	0.032	0.152
国内 C	030418	0.065	0.101	0.037	0.203
	0312131	0.229	0.228	0.129	0.586
国内 D	0310151	0.038	0.427	0.104	0.569
	040506	0.025	0.083	0.036	0.144
	040415	0.037	0.073	0.016	0.126
国内 E	030901	0.043	0.482	0.432	0.957
	040901	0.039	0.113	0.044	0.196
	041001	0.060	0.086	0.015	0.161
国内 F	040701	0.039	0.074	0.016	0.129
	040802	0.028	0.106	0.040	0.174

注：1 限度 0.02；2 限度 0.07；3 限度 0.01；4 限度 0.12

国外产品内酯化合物各成分比例相对稳定,总含量批间差异不大,国内产品只有A厂家可以与其媲美,其他厂家的产品含量忽高忽低,各色谱峰比例差异较大,产品的均一稳定性与国外产品有一定差距,因此国内产品的质量有待进一步提高。

综上所述,通过从黄酮类成分、指纹图谱、有害成分银杏酚酸的限量检查、内酯类成分的含量测定等三个角度对舒血宁注射液质量标准进行了提高,利用提高后的标准,进行了同品种考察及与国外产品的比较,结果可以看到国内产品在黄酮类成分指纹图谱、有害成分银杏酚酸的限量检查两项检

测指标方面与国外产品差别不明显,但在内酯类成分的组成及含量稳定性指标方面,大部分国内产品均弱于国外产品,因此国内企业仍有必要在产品原料、中间体、生产工艺等方面加以严格控制,生产出合格优质的产品,保障人民用药的安全有效。

#### 【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 北京: 化学工业出版社, 2005, 281
- [2] 国家药典委员会. 中药注射剂色谱指纹图谱实验研究技术指南(试行), 2002
- [3] 谢培山. 中药色谱指纹图谱. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 175

(上接第41页)

患者日记评价症状(消化道疼痛、消化不良、烧心、反流和抗酸药使用),分为无、轻、中、重四个级别。结果在症状改善方面,奥美拉唑20mg、40mg同兰索拉唑15mg、30mg之间无差别,但都优于对照药。

1项研究应用胃肠症状评分量表和 Nottingham 健康量表评价生活质量。基于胃肠道症状评分量表,奥美拉唑在整个量表的评分、以及反流和腹泻的评分上都优于米索前列醇。尽管评分改善上20mg奥美拉唑优于40mg奥美拉唑,但无统计学意义。Nottingham健康量表评分仅报道了睡眠的评分,也显示奥美拉唑20mg优于米索前列醇,但未报道奥美拉唑40mg的评分。

2.7 在预防NSAID引起的消化道溃疡中,进行一对一比较,不同PPI相对有效性

无一对一比较的研究。

2.8 在预防NSAID引起的消化道溃疡中,通过PPI和H<sub>2</sub>-RA的比较,不同PPI相对有效性

一个近期的质量较好的系统评价探讨了这一问题。文献检索从1966年到2000年(MEDLINE 1966到2000, EMBASE到1999, Cochrane 临床对照研究资料库1973到1999)。找到5个随机对照研究,评价奥美拉唑20mg到40mg在预防NSAID引起的消化道副作用方面的效果。上述研究均未评价PPI在预防严重溃疡并发症(出血、穿孔、死亡)方面的效果。这篇系统评价显示奥美拉唑优于H<sub>2</sub>-RA,

但未提供其他PPI的数据。

除上述系统评价所纳入的5项研究外,还有4项更近期发表的研究,此外还有两项治疗性研究包括预防阶段。这些研究都不是一对一比较,在治疗方案和随访方式上有很重要的差异,因此不可能在不同研究之间进行比较。一个研究只纳入Hp阴性的患者,并随机分为安慰剂组、米索前列醇800mg、兰索拉唑15mg或30mg,随访1、2和3个月。另一项研究将病人随机分为泮托拉唑40mg组和安慰剂组,随访3个月。第三项研究纳入Hp阳性的患者以及连续应用低剂量阿司匹林后一个月以上出现溃疡并发症的患者,溃疡治愈、Hp清除后,病人随机分为兰索拉唑30mg和安慰剂组,并都每天服用阿司匹林100mg。最后一项研究中,Hp阳性,但未患过溃疡的患者被分配入4个治疗组中的一个:奥美拉唑20mg、克拉霉素500mg加阿莫西林1g共1周,之后用安慰剂或奥美拉唑每天20mg连续4个星期;奥美拉唑每天20mg共5周;安慰剂5周。在纳入Hp阴性患者的研究中,兰索拉唑在预防胃溃疡方面不如米索前列醇。3个月时,胃溃疡的发生率为米索前列醇组7%,兰索拉唑15mg组20%,兰索拉唑30mg组18%,在不同剂量之间无显著性差异。然而,如出现不良反应也作为治疗失败,3个治疗组的失败率均为31%。

(未完待续)

(北京大学第三医院 刘芳编译 姚伟审校)