

中药注射剂质量控制的研究进展

刘睿

(天津中医药大学中药学院, 天津 300193)

【摘要】 中药注射剂是我国独创的新剂型,其药效迅速、疗效提高,在危重急病、疑难重症等治疗上应用广泛。然而,随着中药注射剂的广泛应用,临床不良反应频繁出现,安全性问题越来越突出。本文系统查阅近年来中药注射剂质量控制方面的相关文献,并从原料药材因素、制剂工艺因素、中药注射液质量标准体系的建立三个层面对中药注射剂质量控制的研究情况进行综述。

【关键词】 中药注射剂;质量标准;不良反应

doi: 10.3969/j.issn.1672-5433.2013.03.010

Research Progress of the Quality Control of Traditional Chinese Medicine Injections

Liu Rui (College of Traditional Chinese Medicine of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT Traditional Chinese Medicine (TCM) injections are the new kinds of preparations originally created in China and have been widely used in the treatment of some severe and acute diseases with rapid and high curative effects. With the extensive application of TCM injections, the clinical adverse reactions occurred frequently, therefore safety issues are becoming more and more prominent. On the basis of the literature review of the quality control of TCM injections, an introduction was made in this paper of the research progress of the quality control of TCM injections and the factors of traditional Chinese herbs, the preparation technology and the establishment of quality control standards of TCM injections were described.

KEY WORDS TCM Injections; Quality Standard; Adverse Reaction

中药注射剂是在中医药理论的指导下,采用现代科技,从天然药物的单方或复方中提取有效物质制成的可供注入体内的灭菌制剂。中药注射剂发扬了中医药的特色,在心脑血管、恶性肿瘤、呼吸系统等领域应用广泛,特别是用于危重急病、疑难重症的治疗,具有药效迅速、作用可靠、疗效提高、生物利用度高等特点。据统计,包括中药、化药、生物制药在内的所有品种中,我国单品销售额超过 10 亿美元的前 10 个品种里中药注射剂占据了 7 席^[1],已成为我国民族制药支柱产业,也是

制药产业开拓未来国际市场独具优势的项目之一。

随着中药注射剂的广泛应用,临床不良反应频繁出现,如鱼腥草注射液、双黄连注射液、清开灵注射液等,使中药注射剂的发展面临严峻挑战,对社会造成了极大的影响^[2]。这些不良反应的发生大多与中药注射剂制备不规范,临床使用不适当密切相关。为降低其安全性风险,必须加强质量控制。2008 年,国家食品药品监督管理局针对中药注射剂存在的安全性隐患启动了中药注射剂安全性再评价工作。完善中药注射剂的质量控制

基金项目:天津市高等学校科技发展基金计划项目(20110215),教育部高等学校博士学科点专项科研基金项目(20121210120001)

作者简介:刘睿,女,博士,讲师。研究方向:中药注射剂安全性再评价。E-mail:lr_8000@163.com

体系的管理,能够避免对人体的不良反应,有利于临床应用。本文从原料药材因素、制剂工艺因素、中药注射剂质量标准体系的建立 3 个方面对近年来中药注射剂质量控制的研究进展进行综述。

1 原料药材因素

中药材是中药注射剂生产的原料药材,其品质的优劣直接影响注射剂的质量,是导致其不良反应的主要因素。处方中的原料药材要根据《中国药典》,选择同科、同属、同种的动物和植物药材,才能获得比较一致的疗效。

首先,中药材的质量受品种、产地、采收季节的影响很大,土壤、温度、气候、生长环境、采摘时间、存放时间等不同,造成药物有效成分的含量和毒性也不同。例如,鱼腥草注射液质量标准规定的原料药材应采用鲜鱼腥草,药材从采收到提取之间的时间要求严格控制,如果缺乏质量控制,可能造成药材发霉、变质,带来微生物及毒素等污染,导致严重的不良反应^[3]。

其次,我国药用资源丰富,地域辽阔,容易出现同品种中药由于产地不同而导致同名异物及品种混乱等问题,原料药材选用不当容易发生不良反应。例如,金钱草在《中药大词典》中为唇形科植物活血丹的全草,而在《中国药典》中为报春花科植物过路黄的干燥全草^[4]。因此,应逐步统一和稳定中药注射剂原材料的质量要求,规范生产环节,提高质量控制标准。

第三,应严格执行中药材生产质量管理规范(Good Agricultural Practice, GAP)。为了提高中药注射剂的质量,除了按照药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP)要求生产外,目前大型中药注射剂生产企业,先后建立了 GAP 基地,保证药材的可靠性和稳定性,从源头上为中药注射剂质量提供保障。例如,步长制药生产的主打产品丹红注射液中的丹参和红花均来自于企业的 GAP 基地,严格控制种植条件,因此,丹红注射剂的不良反应发生率很低^[5]。

2 制备工艺因素

2.1 制备工艺

中药注射剂的制备工艺是否合理直接影响其

安全性。中药材的来源、产地和化学成分十分复杂,即使经过分离和纯化,其中的有效成分有待明确,是中药注射剂制备工艺中的难点。不同生产厂家、不同生产批号的中药注射剂之间,各个生产步骤的工艺条件不同,批间操作一致性差,缺乏高效可控且统一的原辅料质量控制标准,导致中药注射剂质量难以保证均一稳定。对目前 12 个厂家生产的双黄连注射剂质量分析研究结果表明,同一厂家不同批号注射液的总固形物、绿原酸、黄芩苷、连翘苷含量不统一;不同厂家之间的主要控制物差异较大,固型物中非有效成分含量较多,绿原酸和连翘苷的含量差距较大,黄芩苷和汉黄芩苷的含量也不同,黄芩苷与过敏反应有关,汉黄芩苷与毒性有关^[6]。

2.2 中药注射剂成分复杂

中药注射剂在临床使用中引起过敏反应的原因可能与其残留的蛋白质、鞣质、有机酸、色素、挥发油、淀粉等致敏成分以及用药是否对症、特殊患者个体差异等因素密切相关^[7]。

2.2.1 残留物质 中药注射剂的药效物质是从中药材中提取的,每种中药材中含有很多不同类型的化学物质,成分之间常发生理化反应。有些中药注射剂纯度不高,除了有效成分外,还有蛋白质、鞣质、有机酸等多种成分难于剔除,其中有多种致敏成分一旦入血,刺激机体产生抗体或致敏淋巴细胞,当再次接触该抗原即发生过敏反应。

中药注射剂在提取制备工艺中,一些异性植物蛋白的沉淀能否完全去除与不良反应的发生有关。例如,清开灵注射液中的水牛角提取物含有蛋白质,可能刺激机体产生相应的抗体,引起过敏反应^[8]。鞣质进入机体后极有可能作为半抗原与血浆蛋白的氨基结合成更大分子的复合物,引起机体的变态反应。鞣质化学性质活泼,水溶液放置后会发生氧化和聚合作用生成沉淀,影响中药注射剂的长期稳定性。刘涛等^[9]研究发现《中国药典》(2010 年版)一部附录制剂通则中,中药注射液中鞣质的控制方法可能存在一些问题。可以采用定性和定量的方法对市售中药注射液和自制样品中的鞣质进行检查,并与现行的规定标准进行比较。

此外,一些有机酸类成分也会产生过敏反应。例如双黄连注射液、鱼腥草注射液、清开灵注射液等,其抗菌和抗病毒的有效成分均为绿原酸和异绿原酸。现代研究表明^[10],绿原酸和异绿原酸是高致敏的抗原物质,作为抗原进入机体后,与人类血清蛋白的结合产物可产生高致敏反应。

2.2.2 辅料因素 中药注射剂在生产过程中,为了提高有效成分的稳定性和溶解度,减少临床使用时的疼痛,通常加入增溶剂、抗氧化剂、局麻剂等,这些辅料在进入机体后可能与中药成分发生反应形成致敏原,产生局部刺激、增加溶血和过敏等不良反应的发生率。部分药用辅料的纯度不符合注射级别的规定,也增加了临床用药的安全风险。

据统计^[11],在70种中药注射剂的标准中,标明含有添加剂的仅有41种,其中24种注射剂含有增溶剂聚山梨酯-80(Tween80),17种注射液含有止痛剂苯甲醇。Tween80是通用的增溶剂,对中药注射剂中的无效成分也可能产生增溶效果。在制备工艺中的加热环节会产生毒性降解产物,如2-氯乙醇、甘二醇等^[12]。Tween80的用量不一,用量较大时可能产生过敏反应,为鱼腥草注射液的致敏原^[13]。对抽检的42种中药注射剂采用硫氰酸钴铵法进行鉴别,结果表明Tween80含量为0.07%~0.59%^[14]。对其溶血作用的研究表明^[15],当浓度为0.1%时,家兔静脉注射及体外实验均无溶血现象,浓度达0.25%时,体外实验开始出现溶血,体内实验在静脉注射5d后出现溶血现象。何永亮等^[16]对Beagle犬前肢静脉滴注含有或不含0.3% Tween80的生理盐水和热可宁注射液,观察犬的过敏反应、体温变化和心电图变化。结果显示,含0.3% Tween80的生理盐水组和含0.3% Tween80的热可宁注射液组中,受试犬均出现3级以上过敏反应,并伴有体温下降和心率加快的症状,停药后100~300min内过敏症状消失,表明Tween80可致犬过敏。目前,市售的Tween80缺少静脉注射用的国家标准,质量难以保证,极易产生明显致敏活性,引起不良事件的发生。

2.2.3 残留物质因素 中药注射剂在制备工艺过程的残留物质,如未完全过滤而残存的,久置后

凝聚形成的高分子量物质及转化形成的有关物质等都可直接引起热原反应。赖宇红等^[17]对注射用丹参进行分析,结果表明,是否经过Sephadex G₁₀柱色谱的批间差异非常明显,两批注射剂发生的临床反应明显大于其他批次,豚鼠急性毒性实验的结果与此类似。残留溶剂是在注射剂制备过程中使用的有机挥发性化合物,增加药物的毒副作用,影响制剂的长期稳定性。例如,参芪扶正注射液在生产过程中使用乙醇作为溶剂,残留的乙醇极易产生过敏反应,必须严格控制其残留量。

2.2.4 不溶性颗粒 中药注射剂鞣质、淀粉、蛋白质等以胶态形式存在于药液中,药物与输注液体配伍后发生氧化、聚合反应,或由于酸碱度改变,使生物碱、皂苷等析出,产生大量的不溶性微粒,导致热原阈值提高,人体输液后产生热原反应,出现寒颤、发热现象。谭晓安等^[18]对8种常用中药注射液的不溶性颗粒进行了考察。结果表明,原药的不溶性颗粒检查合格,但原药经过稀释处理后,不溶性颗粒的含量大幅增加,可能是注射剂中添加的某些助溶成分在稀释后使药物的溶解性发生了变化,或是在稀释后发生了水解或氧化反应而导致颗粒含量的增加。因此,生产过程中在确保疗效的基础上,应重点控制带入杂质及产生微粒,有效除去杂质和热原,产品澄明度才会显著提高。

2.2.5 注重成品检查 中药注射剂成品必须完成《中国药典》(2010年版)一部附录制剂通则中规定的十余项检查,还应将安全性检查放在突出位置,如异常毒性、溶血、刺激性试验、过敏性实验等。其中,过敏性试验值得特别重视,应该找出最佳浓度及过敏反应防治措施,才能达到中药注射剂质量安全、有效、可控的基本要求。

2.3 中药注射剂的运输和贮藏 中药注射剂除对生产工艺、生产质量等严格要求外,产品质量在贮藏运输过程中容易受到外界温度、湿度、强光等环境因素的影响,运输和贮藏的任何环节出现问题都可能造成不良事件。例如,在储存和运输过程中由于强烈碰撞导致破碎、密闭不严等现象引起外源性细菌的进入,可产生严重的不良事件。

因此,应该对包装、运输、贮藏等各个环节进行质量保证和监控。

3 中药注射剂质量标准体系的建立

20世纪90年代后,国家食品药品监督管理局先后颁发了《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》、《加强中药注射剂质量管理》等一系列法规文件,全面开展中药注射剂生产及质量控制的风险排查,切实消除安全隐患。近年来,大量的先进设备、生产工艺、现代分析手段等应用到中药注射剂的生产和质量控制中,促进了产品质量的提高。

3.1 新生产工艺的应用

采用水煮醇沉等传统方法从药材中提取有效成分,不能适应不同处方中有效成分的特性,鞣质、蛋白质等杂质难以除去,影响注射剂澄明度。目前,以微孔滤膜、超滤技术等新工艺生产中药注射液,能够解决制剂中的各种微粒、细菌、热源、大分子溶质的问题,大大提高产品的质量。采用截留分子量为1万~3万Da的超滤膜,基本保证有效成分的通过,将分子量数万的杂质和热原阻截,达到去除杂质、保留有效成分的目的,具有有效成分破坏少、能量消耗少、工艺流程短等优点。近年来,近红外光谱技术中药注射剂在线质量控制方法得到应用,针对生产中的水解、提取、精制、配液等关键环节,将传感器、计算机信息处理、光谱等多种技术集成于中药注射剂生产中,采用高效的分析方法,对生产的各关键环节、中间体以及成品进行快速质量分析检测,实现在线质量控制,有利于提高产品质量。

3.2 指纹图谱技术的应用

中药指纹图谱指某些中药材或中药制剂经适当处理后,采用一定的分析手段,得到能够标识其化学特征的色谱图或光谱图,最显著的特点是整体性和可模糊性,适用于中药及其制剂的多组分复杂体系的整体描述和评价^[19]。2000年,原国家食品药品监督管理局颁发了《中药注射剂指纹图谱研究技术指导原则(试行)》,提出了中药注射剂要求建立指纹图谱检测标准,促进生产和质量控制水平的提高。近年来,对红花、黄芪、三七等多种常用中药材及黄芪注射液、血塞通注射液等多种

中药注射剂指纹图谱的系统研究,使中药注射剂的质量提高到崭新水平,特别是常规分析手段及色谱联用技术的出现,为中药注射剂中微量成分的检测提供了可靠的分析方法保证。

3.2.1 薄层色谱法(Thin-Layer Chromatography, TLC) TLC指纹图谱用固定波长对薄层展开的各斑点进行扫描,所得的扫描图谱具有快速、经济、可靠、操作简便、适用范围广、重现性好等优点。张丽艳等^[20]用TLC法对贵州余庆采收的12批吴茱萸药材的薄层色谱图进行研究。结果表明,12批吴茱萸药材的薄层色谱图十分相似,均有6个斑点和对应的6个峰,各峰在峰强度上有差异,说明不同产地吴茱萸所含化学成分的含量有所差别,该方法操作简单,可用于药材采购以及生产中的质量检测。

3.2.2 高速逆流色谱法(High Speed Countercurrent Chromatography, HSCCC) 随着逆流色谱技术的迅猛发展,HSCCC已经应用到中药指纹图谱研究中,控制中药材的品质,具有分离效率高、溶剂用量少、样品回收率高、分析成本低等优点。顾铭等^[21]以丹参脂溶性成分为模式物,利用国产高速逆流色谱有效地分离纯化了3批样品,分别得到12个洗脱组分,不同样品中洗脱峰具有良好的对应性,洗脱图谱可以表现出不同产地丹参的差别。

3.2.3 气相色谱法(Gas Chromatography, GC) 对于含有挥发性成分的中药材鉴别,GC具有独特的优点。孙玲等^[22]运用毛细管气相色谱法建立柴胡挥发油的指纹图谱,对不同批次道地产区的柴胡挥发油进行指纹图谱分析,结果从6批道地药材产区的柴胡挥发油GC指纹图谱中确定16个共有峰,并进行不同产区柴胡相似度的比较,相似度均大于0.9,该方法灵敏度高、样品用量少、分析速度快,可用于柴胡挥发油的质量控制。

3.2.4 全二维气相色谱法(Comprehensive two-dimensional Gas Chromatography, GC×GC) GC×GC实现了真正的正交分离,具有峰容量大、分辨率高、灵敏度高、分析时间短等优势,是迄今为止能够提供最高分辨率的分离技术^[23]。王楠等^[24]将GC×GC和飞行时间质谱联用,分析不同产地的川芎挥发油含量,建立了川芎挥发油的GC×GC

指纹图谱,并应用偏最小二乘法判别分析,对4个产区的样品进行区分,找出了20种差异最大的化合物,结合抗氧化实验,找出不同产区样品生化活性的差异。结果发现,苯酚类物质对川芎挥发油样品的生产地区差异影响最大。

3.2.5 高效液相色谱法 (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) HPLC 是以经典液相色谱法为基础,引入 GC 的理论及实验方法发展而成的分析方法。对于挥发性低、热稳定性差、分子量大的高分子化合物、离子型化合物,具有分辨率高、分析速度快、重现性好的特点,非常适合构建中药指纹图谱。孙国祥等^[25]建立了色谱指纹图谱的双定性双定量相似度评价法,应用于银杏达莫注射液 HPLC 指纹图谱的评价,采用反相 HPLC,以芦丁为参照物峰,确定了 41 个共有峰,建立了银杏达莫注射液对照指纹图谱。

3.2.6 超高效液相色谱法 (Ultra Performance Liquid Chromatography, UPLC) UPLC 是在 HPLC 基础上发展起来的,弥补了 HPLC 的不足,增加了分析通量和峰容量,提高了柱效和灵敏度,缩短了分析时间。刘卉等^[26]采用 UPLC 指纹图谱建立了快速评价香丹注射液相似度的方法,测定了 10 批香丹注射液 UPLC 指纹图谱,比较各批次的色谱图,考察指纹图谱的相似度。结果表明,采用色谱指纹图谱能够在一定程度上反映注射液的质量变化信息,结果与采用峰面积的分析方法差异不大,为快速中药质量评价和生产工艺监控提供可靠依据。

3.2.7 核磁共振法 (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) NMR 图谱具有单一性、全面性、定量性、易辨性的特点。从有机化合物的核磁共振谱 (HNMR) 中可获得的结构信息,包括各类质子的化学位移、数量和耦合关系,是鉴定有机化合物结构的常规方法和重要手段。植物中药特征性化学成分很多,表现为特征性成分组,其特征性标准提取物 HNMR 图谱是其中各种成分的 HNMR 图谱的叠加。仇熙等^[27]运用 NMR 技术对复方人参注射液的中间体和成品进行指纹图谱研究,建立了复方人参注射液 NMR 指纹图谱。

3.2.8 X 射线衍射法 (X-Ray Diffraction, XRD) XRD 是研究物质的物相和晶体结构的主要方法,具有快速简便、图谱稳定可靠、指纹性强,并能立即得知样品组分的特点。仇熙等^[28]采用粉末 XRD 测定药材、中间体和注射液的衍射图谱,对所得到的图谱进行特征峰指认和对比分析,建立了复方人参注射液粉末 XRD 指纹图谱。

3.2.9 联用技术 联用技术是新兴技术结合的产物,是目前的研究热点。将色谱良好的分离能力与光谱或波谱特有的结构鉴别能力相结合,并借助近年来发展起来的化学计量学技术和已有的光潜波谱标准库,完全可能对大部分中药的化学成分进行定性和相对定量的研究,如超高效液相色谱-质谱 (UPLC-Mass Spectrography, UPLC-MS)、气相色谱-质谱 (GC-MS)、高效液相色谱-质谱 (HPLC-MS)、毛细管电泳-质谱 (Capillary Electrophoresis-Mass Spectrography, CE-MS) 等联用。张燕等^[29]采用 UPLC-MS 方法,对 15 批康艾注射液样品进行检测,建立了 UPLC-MS 指纹图谱并标示了 8 个共有指纹峰。

4 结语

中药注射剂是中药发展过程中产生的一种新剂型,在危急重症治疗领域发挥了传统中药剂型不可替代的作用,许多品种成为急诊的基本药物。随着现代制药技术的发展,临床应用越来越广泛。然而,强药效常与高风险并存,中药注射用药比口服给药风险增加。中药注射剂的使用应明确临床定位,严格按照药品说明书使用,加强用药监测,强化风险管理、提高用药安全。中药注射剂安全性问题十分复杂,涉及研发、生产、贮运、使用等各个环节。如何在充分发挥中药注射剂自身优势的前提下减少不良反应的发生,事关整个中医药现代化进程。目前,国家食品药品监督管理局开展的中药注射剂安全性再评价工作具有重大的社会意义。相信在探索和实践的基础上,通过未来的不断积累,一套成熟的质量控制方法将逐渐形成,为中药注射剂的健康发展创造良好的契机。■

参考文献:

[1] 张伯礼. 中药注射剂质量控制与合理应用[J]. 中国食品药品监

- 管,2012(6):64-65.
- [2] 程芳,刘兆平. 中药注射剂安全性评价与关键技术的研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(8):1052-1054.
- [3] 吴毅,梁成罡,金少鸿,等. 鱼腥草类注射液临床严重不良反应的原因研究[J]. 药物分析杂志,2007,27(5):782-785.
- [4] 刘红宇,廖建萍,刘绍贵. 常用中药注射剂不良反应及其成因、对策分析[J]. 中国药业,2011,20(16):53-54.
- [5] 林洪生,张英. 中药注射剂的相关问题的探讨及对策[J]. 中国新药杂志,2009,18(18):1701-1704.
- [6] 李连达,李贻奎,张金艳. 中药注射剂安全性研究的关键问题[J]. 河南中医,2008,28(1):1-5.
- [7] 屠鹏飞,史社坡,姜勇. 中药物质基础研究思路与方法[J]. 中草药,2012,43(2):209-215.
- [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:北京中医药大学,2012.
- [9] 刘涛,苟小军,徐玉玲,等. 中药注射液中鞣质控制方法再评价研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(8):2097-2098.
- [10] 陈小峰,林久茂,郑良朴. 双黄连注射液对小鼠血清组胺升高的影响[J]. 福建中医学院学报,2005,15(3):31-34.
- [11] 闫位娟,王建农,邵立. 42种中药注射剂中聚山梨酯-80定性定量测定[J]. 第四军医大学学报,2009,30(21):2366-2370.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2010年版)二部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:87-88.
- [13] 谭瑾,宋民宪,傅超. 中药注射剂标准中辅料的使用及含量测定指标的统计[J]. 华西药学杂志,2008,23(3):376-377.
- [14] 吴毅,梁成罡,金少鸿,等. SEC-ELSD法测定中药注射液中聚山梨酯80的含量[J]. 药物分析杂志,2008,28(1):12-15.
- [15] 王庆利,彭健. 聚山梨酯80的安全性研究进展[J]. 毒理学杂志,2006,20(4):262-264.
- [16] 何永亮,易勇,王红星,等. 含吐温80中药注射液对犬致过敏的研究[J]. 中国药理与临床,2005,21(1):55-58.
- [17] 赖宇红,董惠贞,张肖群,等. 注射用丹参分子排阻色谱及指纹图谱差减分析[J]. 中药新药与临床药理,2009,20(4):376-379.
- [18] 谭晓安,肖克岳,贺书武. 8种常用中药静脉注射液微粒情况考察[J]. 中南药学,2007,5(1):47-50.
- [19] 马丽娜,张岩,陶遵威,等. 色谱分析技术在中药指纹图谱研究中的应用[J]. 药物评价研究,2012,35(1):58-62.
- [20] 张丽艳,罗君,李健,等. 吴茱萸药材薄层色谱指纹图谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(12):72-75.
- [21] 顾铭,张贵峰,苏志国,等. 高速逆流色谱技术在丹参指纹图谱中的应用[J]. 中国药品标准,2005,6(6):7-12.
- [22] 孙玲,杨倩,王金虎,等. 柴胡挥发油毛细管GC指纹图谱研究[J]. 中国药物警戒,2011,8(8):462-465.
- [23] 邱涯琼,路鑫,许国旺. 全二维气相色谱在药物分析中的应用[J]. 药物分析杂志,2008,28(3):498-505.
- [24] 王楠,张艺,李响,等. 全二维气相色谱/飞行时间质谱分析不同产地的川芎挥发油[J]. 色谱,2010,28(4):329-335.
- [25] 孙国祥,任培培,毕雨萌,等. 双定性双定量相似度法评价银杏达莫注射液的高效液相色谱指纹图谱[J]. 色谱,2007,25(4):518-523.
- [26] 刘卉,姚卫峰,张丽,等. 基于超高效液相色谱指纹图谱轮廓的香丹注射液相似度快速评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(12):48-50.
- [27] 仇熙,贾晓斌,陈廉,等. 复方人参注射液核磁共振指纹图谱研究[J]. 中成药,2004,26(3):173-174.
- [28] 仇熙,贾晓斌,叶宇达,等. 复方人参注射液粉末X-射线衍射指纹图谱研究[J]. 中药材,2003,26(8):552-554.
- [29] 张燕,杨钊. 康艾注射液UPLC/MS指纹图谱研究[J]. 中国药师,2011,14(6):805-807.

(收稿日期:2012-10-08)

◆医药快讯◆

FDA 批准 Cabozantinib 上市

美国 FDA 于 2012 年 11 月 29 日批准美国 EXELIXIS INC 的 Cabozantinib(商品名:Cometriq)胶囊上市,用于治疗进展期转移性甲状腺髓样癌(MTC)。

体外生物化学实验或细胞实验表明,本药可抑制一系列酪氨酸激酶的活性,包括 RET、MET、血管内皮生长因子受体(VEGFR)-1、VEGFR-2、VEGFR-3、KIT、酪氨酸激酶受体 B(TrkB)、FLT3、AXL、TIE2。上述受体酪氨酸激酶参与正常细胞功能和病理学过程(如肿瘤的形成和转移、肿瘤的血管生成、肿瘤微环境的维护)。

临床试验中,接受本药治疗的患者中有 3%和 1%分别出现了消化道穿孔和消化道瘘,有 3%出现严重出血(有时是致命的),包括咯血和胃肠道出血。若在治疗过程中出现消化道穿孔或消化道瘘应停止本药治疗。治疗过程中应监测患者的出血症状和体征,严重出血者不得使用本药。妊娠期妇女使用本药可能导致胎儿损伤。临床试验中常见的不良反应包括腹泻、口腔炎、掌足红肿综合征(PPES)、体重下降、食欲减退、恶心、疲乏、口腔疼痛、头发颜色改变、味觉障碍、高血压和腹痛等。■

(来源: <http://www.fda.gov>)