

注射用复合辅酶降压物质检查法研究*

张菊, 吕晓君**, 周大庆, 沈佳特, 何开勇

(湖北省药品监督检验研究院, 湖北省药品质量检测与控制工程技术研究中心,
国家药品监督管理局血液制品质量控制重点实验室, 武汉 430064)

摘要 目的:观察注射用复合辅酶静脉给药对猫的急性降压作用,建立其降压物质检查法。**方法:**采用猫血压法比较 10 批注射用复合辅酶与组胺对照品引起的血压下降程度,确定其降压物质检查法的限值,按照该限值对 22 批样品进行降压物质检查。**结果:**注射用复合辅酶降压物质检查的限值拟定为 $3 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ (按辅酶 A 计),22 批注射用复合辅酶中有 2 批不符合规定。**结论:**注射用复合辅酶按拟定限值检查,方法可行,建议注射用复合辅酶质量标准中增加降压物质检查。

关键词:注射用复合辅酶;猫血压法;组胺;限值;降压物质;质量标准

中图分类号:R 921.2 文献标识码:A 文章编号:1009-3656(2024)01-0072-04

doi:10.19778/j.chp.2024.01.012

Investigation on the depressor substance tests method of coenzyme complex for injection

ZHANG Ju, LÜ Xiaojun, ZHOU Daqing, SHEN Jiata, HE Kaiyong

(Hubei Institute for Drug Control; Hubei Engineering Research Center for Drug Quality Control,
NMPA Key Laboratory of Quality Control of Blood Products, Wuhan 430064, China)

Abstract Objective: To observe the acute hypotensive effect of compound coenzyme for injection on cats, and to establish a method for examination of depressor substance. **Methods:** Ten batches of compound coenzyme for injection and histamine depressor substance were compared by cat blood pressure method to determine the limit value of depressor substance test method. According to the limit value, 22 batches of samples were tested for depressor substance. **Results:** The limit of compound coenzyme for injection was $3 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ (calculated by coenzyme A). Two batches of 22 batches of compound coenzyme for injection did not meet the requirements. **Conclusion:** The method of compound coenzyme for injection is feasible according to the proposed limit value. It is suggested that the quality standard of compound coenzyme for injection should be added with the examination of depressor substance.

Key words: compound coenzyme for injection; feline blood pressure method; histamine; limits; depressor substance; quality standard

注射用复合辅酶是用新鲜食用酵母为原料提取精制所得的多种辅酶和生物活性物质的复合物,主

要含有辅酶 A、辅酶 I、三磷酸腺苷、还原型谷胱甘肽和核苷酸等生物活性物质。其主要用于急性或慢性

* 基金项目:2019 年国家药品抽检国药监药管[2019]1 号

第一作者简介:张菊,药师;硕士;研究方向:药理毒理。Tel:027-87271327;15623048910;E-mail:995609748@qq.com

** 通讯作者简介:吕晓君,副主任药师;硕士;研究方向:药理毒理。Tel:027-87271327;13476118549;E-mail:lvxiaojunwhu@foxmail.com

肝炎、原发性血小板减少性紫癜、化疗及放疗引起的白细胞和血小板减少,也可用于用于冠状动脉硬化、慢性动脉炎、心肌梗死、肾功能不全引起的少尿、尿毒症等的辅助治疗^[1]。注射用复合辅酶临床应用中时有出现不良反应的报道^[2-5],主要有低血压、寒战、高热、皮疹等过敏样反应。国内目前仅有北京双鹭药业股份有限公司一家生产,该品种现行质量标准为国家食品药品监督管理局国家药品标准 WS-XG-010-2002-2006,该标准仅对异常毒性、热原的安全性检查项目进行了限值规定及要求,未设立降压物质检查项。考虑到其为多组分生化药,且临床用于静脉滴注,本实验研究依据《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)2015年版四部附录9301注射剂安全性检查法应用指导原则规定^[6]和国家食品药品监督管理局(SFDA)颁布的《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》要求^[7],对注射用复合辅酶的降压作用进行了初步研究,建立其降压物质检查方法并确定限值。

1 材料

1.1 供试品

注射用复合辅酶32批,均为北京双鹭药业股份有限公司生产,样品序号、批号、规格见表1。

1.2 试剂

磷酸组胺标准品,批号1501510-200112,由中国食品药品检定研究院提供;肝素钠溶液($1\ 000\ \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$),江苏万邦生化药物集团有限公司,批号51803106;戊巴比妥钠,德国分装,批号 Lot-No. ws20080118;苯巴比妥钠,北京芳草医药研制公司,批号861223。

1.3 仪器

MedLab-U14CS生物信号采集处理系统(南京美易科技有限公司)、ML303电子天平(德国 Sartorius 仪器公司)、XS6001s动物秤(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司)。

1.4 实验动物

家猫3只,雌雄兼用,体重2 kg以上。

2 方法与结果

2.1 麻醉动物与手术

按5%戊巴比妥钠 $15\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 及10%苯巴比妥钠按 $120\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量进行腹腔注射猫,分离一侧颈动脉,插入充有抗凝液的动脉插管连接生理记录仪。在一侧股静脉内插入静脉插管供注射药液

用,手术完毕后开启动脉夹,待血压稳定后方可进行试验。

表1 注射用复合辅酶样品信息表

Tab. 1 Complex coenzyme for injection sample information sheet

序号 (serial number)	规格 (specification)	批号 (lot number)
1	辅酶 A200 单位,辅酶 I0. 2 mg	20181203
2	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201812062
3	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201812032
4	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201811092
5	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201812140
6	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	20181214
7	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201811042
8	辅酶 A200 单位,辅酶 I0. 2 mg	20181210
9	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201811161
10	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	20170913
11	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201811072
12	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201812181
13	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201811011
14	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201805012
15	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201811091
16	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201811202
17	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	20180411
18	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201812211
19	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201709031
20	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201810011
21	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201811192
22	辅酶 A200 单位,辅酶 I0. 2 mg	20181018
23	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 2 mg	201811231
24	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201812181
25	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	20180205
26	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	20181222
27	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201811171
28	辅酶 A200 单位,辅酶 I0. 2 mg	20181011
29	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201801072
30	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201903052
31	辅酶 A200 单位,辅酶 I0. 2 mg	20190309
32	辅酶 A100 单位,辅酶 I0. 1 mg	201903061

2.2 灵敏度测定

分别将三个不同浓度的磷酸组织胺对照品 $0.2\ \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 从静脉插管给药(剂量为 0.05 、 0.10 、 $0.15\ \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$),每次给药后立即注入 $2\ \text{mL}$ 氯化钠注射液,将药液冲入体内,相邻两次给药间隔 $4\ \text{min}$,重复2次,记录相应各剂量血压下降的平均值,如 $0.1\ \mu\text{g}$ 剂量所致的血压下降值均不小于 $2.67\ \text{kPa}$,同时相应各剂量所致反应的平均值有差别,可

认为该动物的灵敏度符合要求。

2.3 给药方法和结果判断

分别依次从股静脉注入 $0.10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组胺标准溶液 (d_s)、供试品溶液 (d_T)，供试品溶液 (d_T)、 $0.10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 磷酸组胺标准溶液 (d_s)，记录血压下降值。 d_T 与 d_s 的注入体积应相等。比较第一个 d_s 与第二个 d_T ，第二个 d_s 与第一个 d_T 所致反应值，如 d_T 所致反应值均不大于 d_s 所致反应值的一半，判定该剂量供试品符合规定。否则应按上述次序继续注射一组 4 个剂量，并按相同方法分别比较 2 组内各对 d_s 、 d_T 剂量所致反应值；如 d_T 所致的反应值均不大于 d_s 所致的反应值，仍认为药物的降压物质检查符合规定；如 d_T 所致的反应值均大于 d_s 所致的反应值，即认为药物的降压物质检查不符合规定；否则，应另取动物复试。如复试的结果仍有 d_T 所致的反应值均大于 d_s 所致的反应值，即认为药物的降压物质检查不符合规定。

2.4 降压物质检查剂量考察

按照注射用复合辅酶说明书，本品临床最大用量为每日 2 次，每次 2 支，人一天用的最大剂量为 $800/60 = 13.3 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ （按辅酶 A $200 \text{ U} \cdot \text{支}^{-1}$ 计算，人按 60 kg 计算）。《注射剂安全性检查法应用指导原则》推荐降压物质限值为临床用药剂量的 $1/5 \sim 5$ 倍，体积在 $0.2 \sim 1 \text{ mL}$ ，参考上述要求，设定注射用复合辅酶 1.5 、 3 、 6 、 $12 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ 4 个剂量（相当于人临床用量的 0.112 、 0.225 、 0.45 、 0.9 倍）进行限值研究。随机选取 10 批供试品，用 0.9% 氯化钠注射液配制成浓度为 7.5 、 15 、 30 、 $60 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液。取灵敏度符合要求的实验用猫 2 只，分别依次 d_s 、 d_T 、 d_T 、 d_s ，记录血压下降值，观察不同剂量注射用复合辅酶对猫血压的改变。结果表明，4 个浓度的供试品溶液均有一定的降压作用，且导致的血压下降程度呈剂量正相关性，见表 2。10 批供试品中， $60 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($12 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的供试品溶液所致血压下降值 (d_T) 均大于磷酸组胺标准溶液所致的血压下降值 (d_s)； $30 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($6 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的供试品溶液中，有 2 批 $d_T > d_s$ 、7 批 $1/2 d_s < d_T < d_s$ 、1 批 $d_T < 1/2 d_s$ ； $15 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($3 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的供试品溶液中，有 3 批 $1/2 d_s < d_T < d_s$ 、7 批 $d_T < 1/2 d_s$ ； $7.5 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($1.5 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的供试品溶液 d_T 均小于 $1/2 d_s$ 。根据上述试验数据及“注射剂安全性检查法应用指导原则”，将注射用复合辅酶的降压物质检查剂量确定为 $3 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ （约为临床人用量的 $1/5$ 倍）较为合理。

表 2 注射用复合辅酶不同剂量降压物质检查结果

Tab. 2 Test results of different doses of antihypertensive substances with compound coenzymes for injection

序号 (serial number)	批号 (lot number)	剂量 (dosage)/ ($\text{IU} \cdot \text{kg}^{-1}$)	人用量倍数 (multiples of dosage for people)	d_T 与 d_s 降压程度比较 (comparison of d_T and d_s depressurization)
5	201812140	1.5	0.112	-
			0.225	-
			0.45	±
			0.9	+
20	201810011	1.5	0.112	-
			0.225	-
			0.45	±
			0.9	+
23	201811231	1.5	0.112	-
			0.225	-
			0.45	±
			0.9	+
25	20180205	1.5	0.112	-
			0.225	±
			0.45	±
			0.9	+
26	20181222	1.5	0.112	-
			0.225	-
			0.45	-
			0.9	±
27	201811171	1.5	0.112	-
			0.225	-
			0.45	±
			0.9	+
28	20181011	1.5	0.112	-
			0.225	-
			0.45	±
			0.9	+
29	201801072	1.5	0.112	-
			0.225	±
			0.45	+
			0.9	+
31	20190309	1.5	0.112	-
			0.225	±
			0.45	+
			0.9	+
32	201903061	1.5	0.112	-
			0.225	-
			0.45	±
			0.9	+

注 (note): “+”表示 d_T 所致的反应值 $>$ d_s 所致的反应值 (indicates the response value caused by $d_T >$ the reaction value caused by d_s); “±”表示 $1/2 d_s$ 所致的反应值 $<$ d_T 所致的反应值 $<$ d_s 所致的反应值 (indicates the reaction value due to $1/2 d_s <$ the reaction value due to $d_T <$ the reaction value due to d_s); “-”表示 d_T 所致的反应值 $<$ $1/2 d_s$ 所致的反应值 (indicates the response value due to $d_T <$ the reaction value due to $1/2 d_s$).

2.5 降压物质检查

取灵敏度符合要求的实验用猫 1 只,根据拟定的降压物质检查限值($3 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$),按《中国药典》2015 年版四部通则 1145 降压物质检查法对剩余的 22 批注射用复合辅酶进行检查,其中 11 批供试品注射一组 4 个剂量, d_T 所致反应值均不大于 d_S 所致反应值的 1/2,判定降压物质检查符合规定,占检验样品的 50%;9 批供试品注射两组 8 个剂量, d_T 所致反应值均大于 d_S 所致的反应值的 1/2,但小于 d_S 所致的反应值,判定降压物质检查符合规定,占检验样品的 41%,总合格率为 91%;2 批 d_T 所致的反应值均大于 d_S 所致的反应值,规格均为 100 IU 的供试品,批号分别为 20180411、201805012,判定降压物质检查为不合格,不合格率为 9%。所以注射用复合辅酶降压物质检查限值确定为 $3 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ 较为合理。

3 讨论

注射用复合辅酶的现行质量标准为国家食品药品监督管理局国家药品标准 WS-XG-010-2002-2006,其安全性检查项目有:异常毒性、热原、无菌。根据《中国药典》2015 年版四部附录“注射剂安全性检查法应用指导原则”,注射剂的安全性检查项应该包括有降压物质检查、过敏反应,注射用复合辅酶为多组分生化药,是用新鲜食用酵母为原料提取精制所得的多种辅酶和生物活性物质的复合物,提取过程中,酵母中存在的组胺及部分氨基酸脱羧形成的胺类物质、类组胺物质或过敏原物质均可能进入提取液或进入成品中,所以注射用复合辅酶极有可能含有导致血压下降和过敏反应的成分^[8]。临床上出现的不良反应主要有低血压、寒战、高热、皮疹等过敏样反应,但现行质量标准中生物安全性检查项目(热原、异常毒性)无降压物质检查项,因此本实验对其进行了降压物质检查研究。研究结果也证实了注射用复合辅酶中的确含有导致血压下降的成分,建议在其质量标准中增加降压物质检查项,以控制产品中降压物质的量,从而保障临床用药安全。降压物质检查限值确定为:取本品,剂量按猫体质量每

1 kg 静脉注射 3 IU(按辅酶 A 计)。按拟定方法检查 22 批供试品,有 2 批不符合规定,方法可行。

4 结论

建议注射用复合辅酶检验标准中增加降压物质检查法,对产品中降压物质的量进行有效控制,从而保障临床用药安全。

参考文献

- [1] 袁忠烈. 术中使用注射用复合辅酶的医保管理干预效果评价[J]. 中国药业, 2014, 23(22): 92.
YUAN ZL. Evaluation of the intervention effect of intraoperative use of compound coenzyme for injection in medical insurance management[J]. China Pharm, 2014, 23(22): 92.
- [2] 郭庆英, 陈扬, 王振华. 静脉滴注复合辅酶致不良反应 4 例[J]. 中国药师, 2009, 12(7): 950.
GUO QY, CHEN Y, WANG ZH. Adverse reactions caused by intravenous infusion combined with coenzyme in 4 cases[J]. China Pharm, 2009, 12(7): 950.
- [3] 赫立恩, 宋浩静, 张党馨, 等. 复合辅酶与门冬氨酸钾混合滴注不良反应 6 例[J]. 中国医院药学, 2017, 12(7): 570.
HU LE, SONG HJ, ZHANG DX, *et al.* Adverse reactions of mixed instillation of compound coenzyme and potassium aspartate in 6 cases[J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 12(7): 570.
- [4] 尹航, 于倩, 张尔驰. 注射用复合辅酶致皮疹 1 例[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(6): 864.
YIN H, YU Q, ZHANG EC. Rash caused by compound coenzyme for injection: 1 case[J]. Chin J Hosp Drug Eval Anal, 2016, 16(6): 864.
- [5] 林仁标, 冯斐, 陈赛贞. 注射用复合辅酶的临床应用及不良反应[J]. 世界临床医学, 2015, 9(4): 144.
LIN RB, FENG F, CHEN SZ. Clinical application and adverse reactions of compound coenzymes for injection[J]. World Clin Med, 2015, 9(4): 144.
- [6] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015: 400.
ChP 2015 Vol IV[S]. 2015: 400.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 药物刺激性 过敏性和溶血性研究技术指导原则[S]. 2014.
State Food and Drug Administration. Technical guidelines for the study of drug irritation, allergy and hemolysis[S]. 2014.
- [8] 冷炜. 药品的生物检定[M]. 北京: 气象出版社, 1995: 182.
LENG W. Beijing: China Meteorological Press, 1995: 182.

(收稿日期: 2023-10-09)