

- Radix Aristolochiae Kaempferi* [J]. *Heilongjiang J Nurs*, (黑龙江护理杂志), 2000, 6(2): 70.
- [10] Wen X Y, Zheng F L, Gao R T, *et al.* Function and mechanism of renal tubule epithelia differentiation induced by AA [J]. *Chin J Nephrol Dialysis Transplant* (肾脏病与透析肾移植杂志), 2000, 9(3): 206-209.
- [11] Mengers U, Stotzem C D. Renal toxicity of aristolochic acid in rats as an example of nephrotoxicity testing in routine toxicology [J]. *Arch Toxicol*, 1993, 67(5): 307.
- [12] Schmeiser H H. Detection of DNA adducts formed by aristolochic acid in renal tissue from patients with Chinese herb nephropathy [J]. *Cancer Res*, 1996, 56: 2025-2028.
- [13] Coyne J P, Jadoul M, Squifflet J P, *et al.* Vrothelial lesions in Chinese herb nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33: 1011-1017.
- [14] Nortier J L, Martinez M C, Schmeiser, *et al.* Vrothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*) [J]. *New Engl J Med*, 2000, 342(23): 1686-1692.
- [15] Qiu Q, Liu Z H, Yin H L, *et al.* Experimental research on carcinoma in rats caused by *Caulis Aristolochiae Manchuriensis* [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2001, 21(4): 291-294.
- [16] Coyne J P, Goebels R M, Liberton V, *et al.* Chinese herbs nephropathy-associated slimming regimen induces tumors in the forestomach but no interstitial nephropathy in rats [J]. *Arch Toxicol*, 1998, 72(11): 738-743.
- [17] Levi M, Guchelaar H J, Woerdenbag H J, *et al.* Acute hepatitis in a patient using a Chinese herbal tea—a case report [J]. *Pharm World Sci*, 1998, 20(1): 43-44.

^{60}Co 辐射灭菌中药制剂有关问题探讨

郭艳丰¹, 杨欣¹, 李秋菲¹, 邓良根^{2*}

(1. 陕西省药品检验所, 陕西 西安 710061; 2. 天诚医药生物工程公司, 陕西 西安 710075)

20 世纪 50 年代以来, 国际上进行了大量辐射灭菌试验, 现在一些国家已经规定了辐射灭菌的药品种类及剂量。我国 20 世纪 70 年代中期由国家科委牵头组织科研、教学生产和检验等部门进行 ^{60}Co 辐射灭菌中药的实验研究。1997 年卫生部发布了《 ^{60}Co 辐射灭菌标准》(内部实行, 后简称标准), 该法简便易行, 是中药制剂达到微生物限度标准的辅助方法之一。近年来随着微生物限度检查载入《中华人民共和国药典》, 很多制药企业为达到标准纷纷采用 ^{60}Co 辐射方法对中成药制剂进行灭菌处理, 但是我们从中发现了一些问题, 并影响到检查的正常进行, 藉此和同仁商榷。

1 中药制剂应用 ^{60}Co 辐射灭菌的现行规定及实施现状

标准^[1]规定: 此方法仅用于供国内流通中药的灭菌, 并指出 ^{60}Co 辐射仅是中药灭菌的辅助手段, 各级卫生行政部门要按照有关法规监督标准的执行, 防止滥用辐射灭菌; 允许辐射灭菌的药材有 203 种, 其中允许低剂量 (3 kGy) 辐射的药材品种有 5 个, 中成药品种 70 个, 多半为药典收载及部颁品种, 不允许辐射的药材品种有 2 个 (含龙胆苦苷的药材如秦艽、龙胆及其制品)。辐照灭菌的最大吸收剂量规定: 散剂、片剂 ≤ 3 kGy; 丸剂 ≤ 5 kGy; 中药原料粉 ≤ 6 kGy。这些数据是基于大量科研试验确认之结果, 也就是说, 不是所有中药品种都能随意辐照灭菌。有资料报道用照射过的食品饲养动物 (如小鼠) 可引起肿瘤^[2]。因此辐照灭菌用于药品或食品都应经过安全试验, 科学地、全面地评价是完全必要的。然而, 近几年许多报批审验新药及其他品种中成药大多采用辐射灭菌, 但其并不都是允许辐射的中药品种, 也未见有经 ^{60}Co 辐射后有效成分及安全试验的材料。

卫生部颁发的《辐照食品卫生管理办法》^[3]对辐照灭菌食品做了详尽的规定。辐照新研制食品必须向卫生部申报取得批准文号, 研制单位需向行政管理部门提供卫生安全性

评价资料, 包括感官性状、营养、毒理及辐解产物、微生物等指标。卫生部组织专家对辐照新产品进行卫生安全性评价工作, 经审核符合规定后发给批准文号。药品是用于体弱患者, 作为一种特殊商品更应建立和实施严格的管理规范。

2 ^{60}Co 灭菌对中药制剂质量的影响

近几年, 藏药、蒙药市场热销, 这些中成药大多来自民间验方, 为天然药物, 工艺独特、成分繁多, 常常细菌数高达十几万甚至数百万, 污染种类繁多。张国满研究发现复方制剂经 ^{60}Co 辐射后比单味制剂更易于变化^[4]。此类产品不是简单的采用 ^{60}Co 灭菌就能解决卫生质量。特别是天然药物, 不能只采用终端灭菌处理, 而要从原料药材、中间生产阶段至成品每一环节采取不同处理方法, 才能保证卫生质量。否则因为初始菌数太高, 在规定的辐照剂量下仍未达到微生物限度标准, 若为达标而加大辐照剂量, 则有可能影响药效。

据报道 ^{60}Co 灭菌会使某些样品颜色改变 (往往加深), 如盐酸麻黄碱和盐酸青藤碱, 变色较明显^[5]。地塞米松片和卡托普利糖衣片经 5 kGy 照射 8 h 后, 两种片剂的颜色由照前的白色变为照后的粉红色, 而且照前无臭, 照后有臭味^[6]。WHO 规定辐射灭菌物品的吸收剂量不得大于 10 kGy。一些研究显示: 有些药物的有效成分受 ^{60}Co 辐射的影响, 且随剂量的加大而增加^[7]。辐射灭菌的剂量超过 10 kGy 时, 对全天麻胶囊的外观有影响^[8]。封秀娥用 2~5 kGy 辐射中药珍珠、天竺黄, 其氨基酸含量未见明显改变, 而用 10 kGy 辐照, 氨基酸的含量大幅度降低; 用 10 kGy 辐射大黄, 有效成分总蒽醌含量明显减少^[9]。经分析认为, 由于辐射引起溶媒 (水) 水解产生高活性的自由基。这些自由基与一些药品中成分发生氧化还原反应, 故而出现上述现象。因此应该合理科学的应用 ^{60}Co 辐照灭菌, 不能盲目使用。

3 影响 ^{60}Co 灭菌效果的因素探究

影响辐射灭菌效果的因素较多,如微生物种群不同,对辐射的抵抗力也不同;在干燥情况下比有水分、潮湿的情况耐辐射。一些蜜丸经辐射灭菌前后菌数仍居高不下,和这些影响因素可能也有关系。我们曾对 15 批某动物原料药做过⁶⁰Co 辐射灭菌前后的细菌数比较,发现该原料药经辐射后部分细菌数降低;有一些细菌生长受到抑制,菌落较小,但数量降低幅度不大;有 6 批样品辐射后金黄色葡萄球菌未再检出,大肠杆菌仍能检出。这些情况说明,同剂量辐射对金黄色葡萄球菌产生的生物效应强,可使细菌致死;而对大肠杆菌的生物效应弱,细胞未被杀死。美国药典也指出对生产的早期和中间阶段进行监测,重点是原料,尤其是动、植物来源和天然矿物质原料,它们往往含有在后期生产过程中不易杀灭的有害微生物。可见,针对不同药物的特性应采用不同的处理方法,不仅对进行⁶⁰Co 辐射灭菌,关键在于对原料、辅料及生产环节中分别采取适宜措施控制卫生质量。滥用⁶⁰Co 辐照灭菌有时不仅达不到灭菌效果反而导致微生物限度检查出现异常,影响检验结果的正确判断。

4 ⁶⁰Co 灭菌中药制剂对微生物检查的影响

近几年由于广泛应用⁶⁰Co 辐射灭菌,导致在微生物限度检查中出现异常情况。据考察,有些无抑菌性的中成药未经辐射前,测定菌数时高低稀释度之间呈正常倍数关系;经辐射灭菌后,细菌数出现高稀释级细菌数多于低稀释级的异常情况(称为“倒置”)。其原因需进一步研究。当出现“倒置”现象后应按照《中华人民共和国药典》2000 年版培养及稀释法重新测定^[10]。该法工作量大,操作烦琐,使原本就冗繁的微生物检验增加了工作量,延长检验周期。众所周知,微生物本身所具有的活体特征以及污染药品的非均匀性和不确定性,使得检验结果本身误差较大,又因辐射后引起上述种种异常,更增加了微生物测定误差。

5 结语

目前,国家已颁发了《药品生产质量管理规范》(GMP),对制药行业实施了 GMP 认证,对中成药强调文明生产,所

用药材使用前按规定首先进行拣选、整理、洗涤等加工,生产过程控制在不同的洁净级别的厂房内,如仍无法降低污染再辅以适宜灭菌方法,这才是保证药品卫生质量的根本途径。综上所述,由于中药来源的特殊性、成分复杂性及理化性质的不确定性,不规范的使用辐射灭菌可能引起严重的不良反应。为确保药品有效性和安全性,建议有关部门在《中华人民共和国药典》一部中收载非强制性灭菌制剂的“灭菌法”,确定灭菌方法,允许采用辐射灭菌的品种、剂量、时间、药效和安全性等;制定⁶⁰Co 辐射灭菌管理办法和实施细则,使依法管理落到实处;采用辐射灭菌的新药在申报时应提供辐射前后的药效、药理对比和安全性评价。

References:

[1] The Ministry of Public Health. *Dosage Standard of Radiation Sterilization with ⁶⁰Co for Pure Chinese Herbal Drug* (⁶⁰Co 辐照中药灭菌剂量标准) (内部试行) [S]. 1997.

[2] Ma X R, Su D M. *Microbiological Test Handbook of Drugs* (药品微生物学检验手册) [M]. Beijing: Science Press, 2000.

[3] The Ministry of Public Health. *Administrative Standard of Radiopreserved Food* (辐射食品卫生管理办法) [S]. 1996.

[4] Chen G M, Yang X Y, Li J, et al. Quality changes of the active principles found in certain Chinese herbal drugs after sterilization with ⁶⁰Co radiation or by heating under pressure [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1982, 13(8): 16-18.

[5] Zhou X S, Huang C, Wang J. Quality changes in certain drugs after sterilization with ⁶⁰Co radiation [J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 1993, 7(5): 318-319.

[6] Chen G M, Tan X H, Luo M. Quality observation of certain Chinese herbal drugs after sterilization with ⁶⁰Co radiation [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1981, 12(12): 13-14.

[7] Zhang Z W. Optimum dosage of sterilization with ⁶⁰Co radiation and its effect on quality and effect change of drugs [J]. *China Pharm* (中国药房), 1998, 9(2): 87-88.

[8] Liu Z. The determination of radiation sterilization dosage for pure *Gastrodia Elate* Capsule and the assay improvement of *Gastrodinum* concentration in *Gastrodia Elate* [J]. *Mod Appl Pharm* (现代应用药学), 1997, 14(3): 13-14.

[9] Fen X E. Studies on *Gypsum Fibrosum*, *Margarita* and *Concretio Silicea Bambusae* treated by ⁶⁰Co radiation sterilization [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 1990, 10(5): 276-279.

[10] *Ch P* (中国药典) [S]. 2000 ed. Vol II.

《中药数字化色谱指纹谱》书讯

中药数字化色谱指纹谱技术是针对中药材及中成药的鉴定和质量控制的新方法、新技术。它针对中药这一复杂对象,运用色谱技术,得到色谱图和一系列实验数据,再通过一定的公式建立参数,将复杂的色谱图转变成直观的数字,从而进行中药的质控和质检。

《中药数字化色谱指纹谱》著者为洪筱坤教授和王智华教授,得到上海市科技专著出版基金资助。书中记载了著者潜心研究近 20 年的成果,介绍了数字化色谱指纹谱技术的原理、建立方法、公式和参数,并以柴胡等中药和麝香保心丸等中成药为例,具体证明了色谱指纹谱技术在质控和质检方面的可信性和可行性。本书可作为医药院校师生的参考书,也适用于科研单位、中药企业、药政管理人员及相关专业人士参考。本书为大 32 开精装本,定价为 38 元,由上海科技出版社出版发行。

联系地址:上海瑞金二路 450 号 上海科技出版社发行科 邮编:200020 电话:021-64459135