

不同厂家注射用盐酸表柔比星制剂的质量比较

宋钰, 都丽萍, 曹雅睿, 张岩, 梅丹*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730

【摘要】目的 结合临床使用现状, 对不同厂家注射用盐酸表柔比星进行质量对比, 为临床使用及标准提升提供参考。**方法** 参考各国药典、相关部门颁发标准和相关文献, 选择临床有意义的指标进行比较, 包括对制剂外观、pH值、复溶时间、有关物质、含量及样品在不同溶媒、不同储存条件下稳定性等指标, 比较市场上3厂家盐酸表柔比星制剂之间的质量差异。**结果** 3厂家9个批次的样品均为橙红色疏松块状物; 在说明书比对中, B、C 2厂家的贮藏条件较A厂家更严格, 增加温度要求; 关于复溶时间, A、C 2厂家产品的复溶时间均<60 s, 符合A厂家的检验标准, 而B厂家的复溶时间平均2 min以上, 且B厂家的检验标准未规定复溶时间; 3厂家各批次样品在不同溶媒中配制成溶液后的百分含量及有关物质方面, A厂家产品中多柔比星酮的含量约是B厂家的2倍, 而C厂家仅第一批次有极少数样品检测出多柔比星酮。**结论** 不同厂家注射用盐酸表柔比星在复溶时间、稳定性、含量及有关物质等方面存在一定差异, 其中有关物质多柔比星和多柔比星酮、粉针剂复溶时间等差异较大, 建议有关厂家从制剂原辅料、制剂工艺等方面入手, 不断提高制剂质量。

【关键词】 注射用盐酸表柔比星; 高效液相色谱法; 质量比较

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)11-0034-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.11.008

Quality comparison of Epirubicin Hydrochloride for Injection from different manufacturers

SONG Yu, DU Li-ping, CAO Ya-rui, ZHANG Yan, MEI Dan*

Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To compare the quality of Epirubicin Hydrochloride Injection from different manufacturers based on the current clinical use, so as to provide reference for clinical use and standard improvement. **Methods** By referring to the pharmacopoeia of various countries, the standards issued by the related ministry of health, the standards issued by the bureau and relevant literature, the clinically meaningful indexes were selected for comparison, including the appearance of the preparation, pH value, resolution time, relevant substances, content and the stability of the sample in different solvent and different storage conditions, etc. The quality differences of Epirubicin Hydrochloride preparation from 3 manufacturers in the market were compared. **Results** A total of 9 batches of samples from 3 manufacturers were all orange-red loose lumps. In the comparison of instructions, the storage conditions of B and C manufacturers were stricter than those of A manufacturers, and the temperature requirements were increased. As per the resolution time, both manufacturers A and C was less than 60 s, which met the enterprise standard of A, while the average resolution time of manufacturer B was more than 2 min, and the enterprise standard of manufacturer B did not stipulate the resolution time. In terms of the percentage content and related substances of each batch of samples from the three manufacturers prepared into solutions in different solvents, the amount of doxorubicin in the products of manufacturer A was about two times as the manufacturer B, while only a few samples of manufacturer C were detected in the first batch. **Conclusion** Different manufacturers of Epirubicin Hydrochloride for Injection have certain differences in the re dissolution time, stability, content and related substances. The redissolution time of related substances doxorubicin,

通信作者: 2018年度首都卫生发展科研专项(首发2018-3-4017); 国家药典委员会药品标准制修订研究课题(CHP-LC-2019002)

*通信作者: 梅丹, E-mail: meidanpumch@163.com

doxorubicin ketone and powder injection are quite different. It was suggested that the manufacturers should continue to improve the quality of the preparation from the aspects of raw and auxiliary materials and preparation technology.

【Key words】 Epirubicin Hydrochloride for Injection; high performance liquid chromatography; quality comparison

表柔比星又称表阿霉素,属蒽环类抗肿瘤药,为细胞周期非特异性抗癌药。它主要通过干扰转录过程,抑制DNA和RNA的合成起到抗肿瘤作用^[1]。临床上主要用于治疗乳腺癌、恶性淋巴瘤、软组织瘤、膀胱癌等,具有广谱高效的优点^[2]。2020年4月发布的《仿制药参比制剂目录(第二十七批)》^[3]中指出,注射用盐酸表柔比星(商品名:法玛新,生产企业:辉瑞制药(无锡)有限公司)作为经审核确定的国外原研企业在中国境内生产的药品被列为参比制剂。查阅不同厂家说明书发现,不同厂家表柔比星粉针所采用的溶媒不同,且临床使用时发现不同厂家药品的溶解性及操作便利性等均存在差异;同时临床时有反馈,表柔比星在用于膀胱癌术后的膀胱灌注治疗中常有局部疼痛、膀胱刺激等不良反应发生,可能与药品生产厂家不同有关。本研究从药剂学角度出发,结合临床使用情况,用体外药物分析的手段,对不同厂家注射用盐酸表柔比星的质量进行对比研究,以期为临床安全用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器与试剂 高效液相色谱仪(DGU-12A在线脱气机、LC-10AD×2泵、RF-10AXL荧光检测器、CTO-10A柱温箱,日本岛津公司),N2000+色谱工作站(赛智科技(杭州)有限公司)。

盐酸表柔比星对照品(生产厂家:中国食品药品检定研究院;生产批号:130560-201803;纯度:95.4%);盐酸多柔比星对照品(生产厂家:中国食品药品检定研究院;生产批号:130509-201603;纯度:98.9%);

多柔比星酮对照品(生产厂家:中国食品药品检定研究院;生产批号:130676-201801);0.9%氯化钠注射液(生产厂家:中国大冢制药有限公司;生产批号:9186F2;规格:100 mL);灭菌注射用水(生产厂家:青岛华仁药业股份有限公司;生产批号:Q1908015;规格:500 mL);乙腈(生产厂家:Sigma-Aldrich公司;生产批号:100269;纯度:>99.9%);磷酸二氢铵(生产厂家:国药集团化学试剂有限公司;生产批号:20160606;优级纯)。

1.1.2 样品信息 共收集可获得的3个生产厂家的注射用盐酸表柔比星制剂,规格均为10 mg/支,其余基本信息见表1。

1.2 方法

《中华人民共和国药典》(2020年版)^[4]简称《中国药典》(2020版)收载了注射用盐酸表柔比星的质量标准,而《美国药典》和《英国药典》收载的为盐酸表柔比星注射液的质量标准。参考各国药典、相关部门颁发标准及国家药品监督管理局2019年10月发布的《已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求(征求意见稿)》(以下简称征求意见稿)^[5]中质量要求与控制技术要求部分的关键质量属性,并结合临床应用中的问题,对制剂外观、pH值、复溶时间、有关物质、含量及样品在不同溶媒、不同储存条件下稳定性等部分项目进行比较研究。

1.2.1 外观检查 参照《中国药典》(2020版)第二部^[4]目视检查方法,以白色白板为背景观察并记录样品的颜色及性状。

1.2.2 pH值 每批次取供试品3瓶,按《中国药典》(2020版)第四部^[6]0631 pH值测定法测定样品pH

表1 不同厂家注射用盐酸表柔比星制剂基本信息

厂家	通用名	批准文号	生产批号	有效期
A	注射用盐酸表柔比星 (速溶)	国药准字H20000496	AR0477;AR0478;AR0479	20230406;20230409;20230412
B	注射用盐酸表柔比星	国药准字H19990280	19013621;19012921;19058321	20210331;20210228;20211031
C	注射用盐酸表柔比星	国药准字H20123260	155190605-2;155190809; 155191001-2	20210531;20210731;20210930

值,记录并计算平均值。

1.2.3 复溶时间 参考局颁标准和征求意见稿^[4],取3厂家9批次注射用盐酸表柔比星各2支,分别用5 mL 0.9%氯化钠注射液、灭菌注射用水振摇至全溶,设置平行实验3次,用秒表记录各样品溶解时间。

1.2.4 稳定性 参考北京协和医院目前临床使用该产品的配制使用方法,泌尿外科膀胱灌注门诊和病房直接配制后即配即灌(从配制到使用时间<3 h)和静脉配液中心统一配制后配送到各病房静脉输注(从配制到使用时间<24 h),取3厂家各批次注射用盐酸表柔比星各2支,分别加0.9%氯化钠注射液、灭菌注射用水溶解至10 mL,制成每1 mL中约含盐酸表柔比星1 mg的供试液,每个批号平行配制3份,各取1份样品分别置于室温不避光、室温避光、4℃冰箱避光条件下保存。将储存于3种条件下的所有样品溶液于0、3、9和24 h定时采样,放置在-60℃冰箱中冻存待测,同时观察各样品的性状,并记录有无不溶性颗粒、沉淀、结晶或者混浊等异常出现。

1.2.5 色谱条件 参考各国药典^[4,7-9]和文献^[10-12]对注射用盐酸表柔比星含量测定方法进行摸索和优化,最终确定色谱条件。Waters Symmetry C18色谱柱(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.01 mol/mL磷酸二氢铵溶液-冰醋酸=28:72:0.2;流速:2.0 mL/min;荧光检测激发波长:480 nm,发射波长:560 nm;柱温:35℃;进样体积:20 μL。

1.2.6 溶液的制备 取盐酸表柔比星对照品10 mg,精密称定,置于10 mL量瓶中,加流动相溶解并定量稀释制成1 mg/mL的溶液作为原液。精密量取原液10 μL于2.0 mL具塞塑料离心管中,加流动相990 μL稀释为10 μg/mL的溶液,作为对照溶液。精密量取1.2.4项下所有冻存待测样品溶液各10 μL于2.0 mL具塞塑料离心管中,加流动相990 μL稀释为10 μg/mL的溶液,作为供试品溶液。

1.2.7 含量测定 精密量取供试品溶液和对照品溶液各20 μL注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算盐酸表柔比星的含量。

1.2.8 有关物质 采用含量测定项1.2.5项下色谱测定结果,每份样品计算多柔比星及多柔比星酮与表柔比星峰面积的比值,其中多柔比星酮的峰面积乘以0.7校正后再求算相应比值。

1.2.9 说明书比较 比较3厂家说明书中注射用盐酸表柔比星的贮藏条件、有效期、膀胱内给药的溶媒、包装等项目。

2 结果

2.1 外观检查及说明书内容比较

3厂家9批次注射用盐酸表柔比星制剂均为橙红色疏松块状物。比较3厂家说明书发现,B、C 2厂家的贮藏条件较A厂家药品更加严格,增加了温度要求;B、C 2厂家的有效期为24个月,为A厂家的一半。关于说明书内膀胱内给药时选用的溶媒,A、C 2厂家选用的是0.9%氯化钠注射液,而B厂家选用的是灭菌注射用水。就制剂包装而言,B厂家未对西林瓶胶塞材料进行描述,A、C 2厂家胶塞材料分别使用氯丁基橡胶塞、溴化丁基橡胶塞。见表2。

2.2 pH值

各生产厂家盐酸表柔比星在不同溶媒中的pH值均在药典要求的4.5~6.0范围内。见表3。

2.3 复溶时间

A和C厂家产品的复溶时间<60 s,而B厂家则都在2 min以上。A厂家在0.9%氯化钠注射液中的复溶速度比灭菌注射用水中快,与说明书中膀胱灌注溶媒选用溶媒一致;溶媒对B、C 2厂家产品的复溶速度无明显影响。见表4。

2.4 含量测定及有关物质检查

2.4.1 方法学结果 取盐酸多柔比星、盐酸表柔比

表2 不同厂家注射用盐酸表柔比星说明书中有关信息

厂家	有效期(月)	贮藏条件	膀胱内给药时的溶媒	包装
A	48	遮光、密封保存	0.9%氯化钠注射液	无色透明玻璃瓶,氯丁基橡胶塞,并用顶盖为聚丙烯塑料的嵌入式铝盖封口
B	24	遮光、密封,在阴凉处(不超过20℃)保存	灭菌注射用水	中硼硅玻璃管制注射剂瓶
C	24	遮光、密封,在阴凉处(不超过20℃)保存	0.9%氯化钠注射液	西林瓶,溴化丁基橡胶塞

表3 不同厂家注射用盐酸表柔比星在不同溶媒中的pH值

厂家	0.9%氯化钠注射液	灭菌注射用水
A		
批次1	5.66±0.01	5.64±0.01
批次2	5.76±0.04	5.70±0.15
批次3	5.64±0.09	5.63±0.08
B		
批次1	5.18±0.06	5.24±0.07
批次2	5.33±0.03	5.27±0.02
批次3	5.30±0.02	5.32±0.07
C		
批次1	4.98±0.04	4.90±0.06
批次2	4.87±0.02	4.84±0.06
批次3	5.06±0.04	5.02±0.09

表4 不同厂家注射用盐酸表柔比星在不同溶媒中复溶时间(min)

厂家	0.9%氯化钠注射液	灭菌注射用水
A		
批次1	0.38±0.07	0.49±0.06
批次2	0.38±0.11	0.43±0.04
批次3	0.37±0.08	0.45±0.04
B		
批次1	2.23±0.10	2.22±0.05
批次2	2.26±0.06	2.25±0.02
批次3	2.26±0.06	2.27±0.04
C		
批次1	0.64±0.04	0.65±0.06
批次2	0.66±0.02	0.66±0.01
批次3	0.64±0.05	0.67±0.05

星和多柔比星酮对照品各适量,加流动相溶解并稀释制成每1 mL中约含盐酸多柔比星30 μg、盐酸表柔比星100 μg和多柔比星酮30 μg的混合溶液,即系统适用性溶液。在本方法色谱条件下,盐酸多柔比星、盐酸表柔比星、多柔比星酮依次洗脱,保留时间分别为4.1、4.8和9.0 min,表柔比星峰与多柔比星峰间的分离度为(4.736±0.099),表柔比星的拖尾因子为(1.238±0.013),结果符合《中国药典》(2020版)中系统适用性要求。精密度考察结果RSD=0.92%。精密称取盐酸表柔比星对照品适量,分别用流动相溶解并稀释成1、5、10、20、50 μg/mL的系列溶液进样,线

性考察结果表明,在1~50 μg/mL浓度范围内,盐酸表柔比星的浓度与峰面积线性关系良好,得到回归方程 $A=171049c+32963$ ($R^2=0.9999$)。连续进样6次10 μg/mL的盐酸表柔比星对照品溶液,RSD=0.92%,表明本色谱方法精密度良好。配制0.80、1.00、1.20 μg/mL的盐酸表柔比星低、中、高浓度对照品溶液,每一浓度样品连续进样3次,测定实际含量,按低、中、高依次为100.37%、100.80%和99.61%,RSD分别为0.59%、1.77%和0.98%。考察1 mg/mL的原液在-60℃条件下放置7、14和28 d后的稳定性;考察10 μg/mL的对照溶液室温放置3、6和9 h的稳定性。稳定性考察结果显示,1 mg/mL的原液在-60℃条件下保存在28 d内稳定,RSD为0.11%;本品在室温放置下9 h内稳定,RSD=0.18%。

2.4.2 含量测定及有关物质检查结果 3厂家各批次样品在不同溶媒中配制成溶液后的百分含量及有关物质检查结果显示,A厂家产品中多柔比星酮的量约是B厂家的2倍,而C厂家仅第一批次有极少数样品检测出多柔比星酮。见表5。

2.5 稳定性考察

3厂家样品在不同溶媒中、不同储存条件下含量及有关物质随时间变化统计结果显示,3厂家9批次的样品在本实验的所有溶媒复配后及所有放置条件下24 h内保持稳定。但A厂家样品中多柔比星酮的量大约是B厂家的2倍,C厂家只有极少数样品中检测出多柔比星酮。关于多柔比星,A厂家样品以0.9%氯化钠注射液复配后在不同条件下储存24 h内未发生明显变化,但以灭菌注射用水复配后增加了约30%;B厂家样品以0.9%氯化钠注射液复配后多柔比星含量比以灭菌注射用水复配后含量增加幅度大;C厂家样品以0.9%氯化钠注射液、灭菌注射用水复配后多柔比星含量均有所升高。见表6~8。

3 讨论

3.1 有关物质检查

表柔比星为多柔比星的同分异构体,疗效与多柔比星相等或略高,但对心脏的毒性较小^[13]。多柔比星酮是多柔比星温和水解得到的无活性代谢产物^[14]。有研究证明多柔比星代谢为多柔比星酮具有较大的

表5 不同厂家注射用盐酸表柔比星及有关物质在不同溶媒中的含量(%)

厂家	0.9%氯化钠注射液			灭菌注射用水		
	表柔比星	多柔比星	多柔比星酮	表柔比星	多柔比星	多柔比星酮
A						
批次1	97.34±2.37	0.88±0.15	0.66±0.05	97.19±0.87	0.96±0.30	0.62±0.01
批次2	95.94±0.30	0.78±0.03	0.65±0.03	97.66±5.12	0.83±0.39	0.62±0.03
批次3	97.54±1.07	0.76±0.05	0.61±0.03	96.08±1.13	0.92±0.42	0.59±0.02
B						
批次1	96.83±1.55	0.79±0.11	0.23±0.02	95.18±1.41	0.64±0.22	0.21±0.01
批次2	95.40±3.74	0.89±0.07	0.36±0.03	95.89±2.91	0.77±0.07	0.36±0.03
批次3	93.68±1.29	0.83±0.01	0.27±0.01	94.62±2.00	0.73±0.09	0.30±0.03
C						
批次1	96.01±2.91	0.66±0.11	0.00±0.00	94.66±1.25	0.65±0.18	0.15±0.25
批次2	101.02±2.90	0.67±0.08	0.00±0.00	96.28±0.30	0.72±0.46	0.00±0.00
批次3	94.05±3.02	0.72±0.18	0.00±0.00	94.15±3.31	0.85±0.33	0.00±0.00

表6 不同厂家注射用盐酸表柔比星在不同溶媒中随环境及时间变化下含量(%)

厂家	0.9%氯化钠注射液			灭菌注射用水		
	室温避光	室温不避光	4℃冰箱	室温避光	室温不避光	4℃冰箱
A						
0 h	97.10±0.84	97.92±2.09	95.80±0.79	99.38±3.41	96.08±1.14	95.47±2.03
3 h	97.39±1.34	95.57±2.55	95.67±0.71	97.21±2.20	98.67±5.66	95.50±2.11
9 h	94.75±1.12	93.73±0.69	95.79±1.06	95.37±1.43	93.27±4.28	95.54±1.51
24 h	93.69±3.31	94.28±3.26	96.03±0.12	95.73±8.09	94.43±2.01	95.56±2.18
B						
0 h	95.66±0.83	94.14±3.69	96.10±2.83	95.05±2.94	95.39±2.34	95.26±1.20
3 h	96.42±3.20	95.86±3.33	94.34±4.35	95.69±2.84	95.03±2.62	95.70±5.22
9 h	94.76±6.64	95.04±1.56	94.93±1.13	96.68±8.13	94.97±1.89	95.03±1.96
24 h	93.68±2.36	94.38±2.52	94.46±4.22	94.00±2.73	94.32±2.08	95.10±2.03
C						
0 h	97.62±5.35	97.08±5.52	96.37±2.14	96.36±1.20	93.43±2.51	95.31±1.41
3 h	96.00±1.94	95.90±2.29	96.36±1.29	98.82±3.57	94.90±2.64	96.57±0.95
9 h	98.62±4.46	94.00±0.74	95.65±0.55	96.36±3.40	95.99±2.24	95.14±1.42
24 h	93.87±7.00	93.57±6.94	95.48±1.40	93.31±1.16	94.20±2.15	96.70±6.85

个体差异^[15]。多柔比星酮的量,直接影响多柔比星的量,进而可能影响活性成分表柔比星的量。这一差异可能对表柔比星疗效产生影响。因此,国家药品质量标准中规定了多柔比星和多柔比星酮的限度。在稳定性实验中,B厂家产品在0.9%氯化钠注射液复配后在所有放置条件下24 h后多柔比星的量均发生了明显升高,甚至超过药典有关物质多柔比星与表柔比星峰面积的比小于1.0%的限度要求,但在灭菌注射用水复配后在所有放置条件下均保持稳定。C厂家

产品在灭菌注射用水、室温的2个条件下多柔比星的量在放置24 h后发生了显著升高,超过药典限度要求(1.0%)。从以上结果可得,本品在使用前注意按照说明书条件贮藏,配液完成24 h内在放置及运输过程中注意避光及阴凉条件。

3.2 复溶时间

各国药典均未对注射用表柔比星的复溶时间作出要求,但在征求意见稿及对注射剂复溶时间进行考察,2011年的局颁标准中也对溶解时限做了规定。

表7 不同厂家注射用盐酸表柔比星在不同溶媒中随环境及时间变化下多柔比星的含量(%)

厂家	0.9%氯化钠注射液			灭菌注射用水		
	室温避光	室温不避光	4℃冰箱	室温避光	室温不避光	4℃冰箱
A						
0 h	0.85±0.17	0.77±0.08	0.73±0.02	0.89±0.11	0.82±0.04	0.77±0.10
3 h	0.76±0.09	0.67±0.06	0.62±0.03	0.68±0.04	0.65±0.08	0.56±0.02
9 h	0.68±0.06	0.81±0.12	0.75±0.05	0.47±0.09	0.80±0.11	0.92±0.07
24 h	0.67±0.04	0.63±0.02	0.65±0.05	0.99±0.14	0.80±0.12	0.85±0.08
B						
0 h	0.78±0.03	0.87±0.04	0.55±0.03	0.55±0.11	0.58±0.17	0.44±0.13
3 h	0.63±0.01	0.70±0.03	0.65±0.03	0.82±0.21	0.72±0.22	0.45±0.08
9 h	0.94±0.21	0.84±0.07	0.77±0.04	1.18±0.14	1.19±0.27	1.20±0.29
24 h	1.40±0.44	1.55±0.05	1.46±0.28	0.90±0.08	0.86±0.03	0.83±0.06
C						
0 h	0.79±0.03	0.86±0.08	0.77±0.12	0.67±0.10	0.74±0.05	0.91±0.34
3 h	0.79±0.07	0.78±0.04	0.79±0.06	0.76±0.02	0.83±0.19	0.89±0.02
9 h	0.80±0.09	0.96±0.05	0.89±0.07	0.61±0.11	0.79±0.10	0.90±0.06
24 h	0.97±0.06	0.99±0.15	1.02±0.13	1.11±0.34	1.14±0.29	0.91±0.32

表8 不同厂家注射用盐酸表柔比星在不同溶媒中随环境及时间变化下多柔比星酮的含量(%)

厂家	0.9%氯化钠注射液			灭菌注射用水		
	室温避光	室温不避光	4℃冰箱	室温避光	室温不避光	4℃冰箱
A						
0 h	0.67±0.05	0.63±0.01	0.61±0.03	0.61±0.04	0.60±0.02	0.62±0.03
3 h	0.61±0.04	0.58±0.04	0.59±0.05	0.60±0.04	0.61±0.05	0.58±0.03
9 h	0.61±0.04	0.60±0.07	0.63±0.06	0.56±0.05	0.61±0.06	0.59±0.04
24 h	0.59±0.02	0.62±0.06	0.60±0.04	0.61±0.05	0.61±0.06	0.60±0.05
B						
0 h	0.29±0.06	0.28±0.06	0.29±0.09	0.29±0.08	0.27±0.05	0.30±0.09
3 h	0.27±0.05	0.30±0.08	0.29±0.06	0.28±0.05	0.33±0.05	0.27±0.03
9 h	0.28±0.05	0.29±0.08	0.31±0.08	0.27±0.05	0.31±0.06	0.30±0.08
24 h	0.30±0.08	0.32±0.08	0.29±0.08	0.31±0.18	0.29±0.05	0.30±0.08
C						
0 h	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.15±0.25	0.00±0.00	0.00±0.00
3 h	0.09±0.15	0.00±0.00	0.00±0.00	0.03±0.05	0.00±0.00	0.00±0.00
9 h	0.00±0.00	0.03±0.06	0.01±0.03	0.01±0.02	0.01±0.02	0.00±0.00
24 h	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00

在该院膀胱镜室和静脉配液中心调研发现,医护人员及药师普遍反映B厂家产品较难溶解,需长时间手动震荡才能完全溶解,远不如A厂家的速溶剂型产品溶解性好、操作容易,且B厂家产品在配液过程中易发生漏液现象,在抽吸后会有液滴附于瓶壁,可能造成患者剂量使用不足,同时也可能增加医护人员的潜在

安全风险,建议B厂家改进生产工艺,同时,医护人员在配制过程中注意做好自身防护。

3.3 外观检查及说明书对比

复溶过程中发现B厂家胶塞的抗穿刺力较大,需用较大的力才能将胶塞刺破,给医护人员配药过程带来诸多不便。适宜的抗穿刺性是医用胶塞应具备的

重要性能。胶塞的抗穿刺性能太差易产生碎屑进入药品,影响用药安全,建议B厂家改进胶塞材质。

综上,本研究对不同厂家注射用盐酸表柔比星制剂外观性状、复溶时间、稳定性、含量及有关物质等指标进行对比,结果表明目前市场上不同厂家的注射用盐酸表柔比星制剂产品在复溶时间、稳定性、含量及有关物质等方面确实存在一定差异。根据研究结果,结合临床调研,建议国产表柔比星制剂生产厂家在包装材质、生产工艺进行认真评估,改善制剂溶解性,同时增加对粉针剂的溶解时限的检查,保证临床用药安全便利。2021年3月23日国内第一家注射用盐酸表柔比星通过仿制药一致性评价,体现了国家质量整体提升,也为临床有效、安全、可及、使用便利提供更多的保障。

【参考文献】

- [1] Onrust S V, Wiseman L R, Goa K L. Epirubicin: a review of its intravesical use in superficial bladder cancer[J]. *Drugs Aging*, 1999, 15(4): 307-333.
- [2] Cersosimo R J, Hong W K. Epirubicin: a review of the pharmacology, clinical activity, and adverse effects of an adriamycin analogue[J]. *J Clin Oncol*, 1986, 4(3): 425-439.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十七批)的通告(2020年第30号)[EB/OL]. (2020-04-30)[2021-05-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuant/ypqxgg/ggzhcfcg/20200430153901926.html>.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 2020版. 第二部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1191-1193.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求(征求意见稿)》《已上市化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价申报资料要求(征求意见稿)》意见[EB/OL]. (2019-10-15)[2021-05-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/zhuant/ypqxgg/ggzhqyj/20191015162301280.html>.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 2020版. 第四部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 84-85, 480-483.
- [7] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia (BP 2020)(S/OL). (2021-07-01)[2021-07-28]. <https://www.pharmacopoeia.com/bp-2021/formulated-specific/epirubicin-injection.html?date=2021-07-01&text=epirubicin>.
- [8] European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care. European Pharmacopoeia (EP 9.0) [S]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare Council of Europe, 2016.
- [9] The United States Pharmacopoeial Convention. U. S. Pharmacopoeia / National Formulary (USP40-NF35) [S]. Washington: The United States Pharmacopoeial Convention, 2015.
- [10] 李晓光, 翟所迪, 李珍, 等. 3种注射用盐酸表柔比星溶液的稳定性考察[J]. *中国药学杂志*, 2013, 48(8): 615-620.
- [11] 杨丽杰, 齐添, 谢良军. RP-HPLC法测定人血浆中盐酸表柔比星的浓度[J]. *中国药房*, 2008, 19(5): 346-347.
- [12] 董梅, 冯奉仪, 傅强, 等. HPLC测定人血浆中表柔比星浓度[J]. *中国药学杂志*, 2001, 36(7): 44-46.
- [13] 李英姿. 多西他赛联合表柔比星、环磷酰胺治疗转移性乳腺癌的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(11): 2242-2243.
- [14] Bachur N R, Steele M, Meriwether W D, et al. Cellular pharmacodynamics of several anthracycline antibiotics [J]. *J MED CHEM*, 1976, 19(5): 651-654.
- [15] 冯文周, 赵香兰. HPLC法测定阿霉素及其代谢物阿霉素醇、阿霉素酮在肿瘤病人中的血浆、细胞内的药代动力学[J]. *中国临床药理学杂志*, 1992, 8(2): 92-101.

收稿日期: 2021-07-28 本文编辑: 杨昕