

唑来膦酸原研药与仿制药质量差异研究

潘雪梅 房德敏* 高颖

天津市天津医院药学部,天津 300211

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016)12-1585-05

摘要: 目的 对唑来膦酸注射液原研药与仿制药进行质量差异考察。方法 选取不同厂家不同批次唑来膦酸原研药与仿制药,参照唑来膦酸注射液的药品标准,从渗透压、不溶性微粒、有关物质检查、含量测定等方面对比药品质量差异。结果 原研药渗透压均近等渗范围,仿制药偏低渗范围,分别为 274 mOsmol/kg、260 mOsmol/kg;仿制药中 $\geq 1 \mu\text{m}$ 的小粒径不溶性微粒显著多于原研药,粒径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 、 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒彼此间差异不大,动态颗粒成像检测技术(FlowCAM)的检测结果普遍略高于光阻法;原研药唑来膦酸含量稳定,仿制药波动较大,分别相当于对照品的 99.10%、103.82%;有关物质检查结果差异不大,杂质种类相同,总杂质含量为 0.13%~0.18%,仿制药中保留时间(RT)7.15 min 杂质高于原研药,RT11.21 min 杂质低于原研药。结论 唑来膦酸原研药与仿制药各项检查项目均符合药品标准,但仿制药在渗透压、 $\geq 1 \mu\text{m}$ 的小粒径不溶性微粒及含量稳定性方面,与原研药仍存在一定质量差异。

关键词: 唑来膦酸注射液;原研药;仿制药;质量差异

Comparative evaluation of the quality of brand and generic zoledronic acid injection

PAN Xuemei, FANG Demin*, GAO Ying

Department of Pharmacy, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Corresponding author: FANG Demin, Email: fdx_wx@126.com

Abstract: Objective To comparatively assess the quality of generic zoledronic acid injection against that of the brand. **Methods** Referring to the drug standard of zoledronic acid injection, to compare the drug quality between the generic and the brand, in terms of osmolality, particulate matter, impurity, mean zoledronic acid content etc. **Results** The brand was all isotonic, but the generic were hypotonic, with osmolalities of 274 mOsmol/kg and 260 mOsmol/kg, respectively. There were little differences between the brand and the generic in the number of particles with diameters of over 10 μm or 25 μm , but the generic had significantly larger number of particles with diameters over 1 μm compared with the brand. The detection result of FlowCAM was generally higher than that of light blockage. Contents of zoledronic acid in the brand were stable, but the generic had larger fluctuation between batches and were 99.10% and 103.82% of the control, respectively. Both the brand and the generic had the same type of impurities, the contents of total impurities were 0.13% - 0.18%. Compared with the brand, the generic had higher content of the impurity of RT7.15 min but lower content of the impurity of RT11.21 min. **Conclusion** The qualities of the brand and the generic both satisfied the drug standard, but the brand was superior in osmolality, particulate matter ($\geq 1 \mu\text{m}$) and content stability.

Key words: Zoledronic acid; Brand; Generic; Quality difference

仿制药是与被仿制药具有相同的活性成分、剂型、给药途径和治疗作用的替代药品,通常用来与原研药互换使用^[1],具有降低医疗支出,提高药品可及性,提升医疗服务水平等重要经济和社会效益。美国 2008 年 65% 以上处方使用仿制药,占当年药品总费用的 20%;2011 年该比例已上升至 80%,市场份额由 1933 年的 13% 增长至 27%^[2]。

但由于仿制药的原料药和辅料来源、辅料种类和配比、制备工艺等不可能和原研药完全一致,因而仿制药和原研药之间仍有可能存在疗效和安全性方面的差异^[3]。我国是仿制药大国,仿制药替代原研药、不同的仿制药间的替代使用,是临床用药过程中的普遍现象。仿制药的质量成为国家、医药企业、医疗机构关注的焦点^[4],开展仿制药质量一致性评价、全面提高仿制药质量是《国家药品安全“十二五”规划》的一项重要任务。2013 年 2

*通讯作者: 房德敏, Email: fdm_wx@126.com

月,国家食品药品监督管理总局发布《国家食品药品监督管理总局关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》,对2007年修订的《药品注册管理办法》实施前批准的仿制药,分期分批进行质量一致性评价。

唑来膦酸是静脉用第3代双膦酸盐制剂,2007年美国食品药品监督管理局批准唑来膦酸原研药密固达用于治疗绝经后妇女骨质疏松症,随后其仿制药陆续上市。唑来膦酸不仅可降低绝经后骨质疏松症妇女新发骨折风险,降低死亡率,且在糖皮质激素相关性骨量丢失的预防和治疗以及骨量减少人群能有效增加骨密度,降低骨转换标记物水平^[5]。临床上唑来膦酸原研药与仿制药并存,而其质量的一致性研究未见报道。本文以市售不同批次唑来膦酸原研药与仿制药为研究对象,参照国家食品药品监督管理总局药品标准,从渗透压、不溶性微粒、有关物质检查、含量测定等方面,考察原研药与仿制药的质量差异,为临床安全用药提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器:天大天发微粒检测仪、FlowCAM自动颗粒成像分析系统(Fluid Imaging Technologies, Yarmouth, ME USA (207) B46-6100)、OSMOMAT 030-D渗透压仪、Dionex液相色谱仪。

1.1.2 药品:市售不同批次唑来膦酸注射液,包括原研药A、B、C与仿制药D、E,所有样品均在有效期内,且运输和贮存过程符合要求。

1.1.3 试剂:渗透压标准液(300 mOsmol/kg)、超纯水、磷酸氢二钠、四丁基硫酸氢铵、乙二胺四乙酸二钠、氢氧化钠溶液(2 mol/L)、甘露醇、枸橼酸钠、乙腈、磷酸标准品(中国药品生物制品检定所,批号100778-200501)。

1.2 方法

1.2.1 渗透压:按照《中国药典》2010年版二部附录XI F 记载的渗透压摩尔浓度测定法要求,采用冰点降低法测定唑来膦酸的渗透压摩尔浓度。以2点校准法对仪器校准,将超纯水校准为0 mOsmol/kg,渗透压标准液校准为300 mOsmol/kg。取渗透压标准液做系统适用性测试,测定值与标准液浓度偏差 $\leq \pm 5$,通过系统适用性测试。然后取样品适量于干燥洁净测试管中进行测定,每批次样品测定3次,取平均值。

1.2.2 不溶性微粒:(1)光阻法。在层流净化台上,分别取待测样品各1瓶置容器内,旋转使可能存在的微粒均匀,静置待气泡消失。按照《中国药典》2010年版二部附录IX C 光阻法检查。由仪器依次测定4次,每次取样5 mL,不得吸入气泡。第一次数据不计,取后续测定结果的平均值。(2)FlowCAM。设定FlowCAM为自动成像模式,恒定速率20 帧/s,放大倍数100(10倍目镜和100 μm 流通池)。取唑来膦酸A样品0.2500 mL,设定流速为0.15 mL/min,进行不溶性微粒检查,分别记录 $\geq 1 \mu\text{m}$ 、 $\geq 10 \mu\text{m}$ 、 $\geq 25 \mu\text{m}$ 微粒图像,并分别计算出单位体积溶液的微粒个数。

1.3 含量与有关物质的测定

1.3.1 溶液和样品制备:(1)空白溶液的制备。取甘露醇4.95 g,枸橼酸钠30 mg,加水制成100 mL,摇匀,即得。(2)系统适用性溶液的制备。取唑来膦酸对照品12.5 mg,置250 mL量瓶中,用空白溶液溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。(3)有关物质对照溶液的制备。分别精密量取唑来膦酸待测样品1 mL,置100 mL量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,即得。(4)唑来膦酸标准品溶液的制备。取唑来膦酸对照品适量,精密称定,加水溶解并稀释制成每1 mL中含唑来膦酸0.05 mg的溶液。(5)唑来膦酸供试品溶液的制备。取唑来膦酸待测样品,作为供试品溶液。

1.3.2 色谱条件与系统适用性试验:(1)色谱条件。色谱柱:Phenomenex Gemini C18 110A柱(250 mm \times 4.6 mm,5 μm);柱温:25 $^{\circ}\text{C}$;流动相:磷酸氢二钠混合溶液-乙腈-乙二胺四乙酸二钠储备液(900:100:2)(用2 mol/L氢氧化钠溶液调节pH值至7.9);流速0.6 mL/min;检测波长:215 nm;进样量:200 μL ;记录时间30 min。(2)系统适用性试验。按照中国药典2010年版二部附录I B 高效液相色谱法,按色谱条件,精密量取系统适用性溶液注入液相色谱仪,记录色谱图,唑来膦酸峰保留时间约8 min,理论板数按唑来膦酸峰计算高于2000,唑来膦酸峰和枸橼酸钠峰的分离度符合要求,唑来膦酸峰拖尾因子小于1.5。

1.3.3 含量测定:精密量取供试品溶液200 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图;另取唑来膦酸标准品溶液同法测定,按外标法以峰面积计算。

1.3.4 有关物质检查:精密量取有关物质对照溶液200 μL 注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰的峰高为满量程的20%~25%,再精密量

取有关物质对照溶液、供试品溶液及空白溶液各200 μL,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的3倍。供试品溶液记录的色谱图中如有杂质峰(扣除空白溶液相应位置的色谱峰),单个杂质峰的峰面积不得大于对照溶液主成分峰面积的1/5,各杂质峰面积之和不得大于对照溶液主成分峰面积的2/5。

2 结果

2.1 渗透压

原研药 A、B、C 与仿制药 D、E 的渗透压检测结果分别为 282 mOsmol/kg、284 mOsmol/kg、283 mOsmol/kg、274 mOsmol/kg、260 mOsmol/kg, RSD 均 ≤2%。

2.2 不溶性微粒

原研药 A、B、C 与仿制药 D、E 的不溶性微粒光阻法与 FlowCAM 检查结果见表 1。

2.3 含量与有关物质的测定

原研药 A、B、C 与仿制药 D、E 的唑来膦酸含量与有关物质测定结果见表 2、图 1。

表 1 不同组别原研药和仿制药使用不同检测方法的不溶性微粒检查结果

Table 1 Determination results of particulate matter in generic and brand zoledronic acid injection using different detection methods

待测样品	光阻法 (粒/mL)	FlowCAM (粒/mL)
原研药 A	≥1 μm	—
	≥10 μm	0.00
	≥25 μm	0.00
原研药 B	≥1 μm	—
	≥10 μm	0.10
	≥25 μm	0.10
原研药 C	≥1 μm	—
	≥10 μm	0.10
	≥25 μm	0.00
仿制药 D	≥1 μm	—
	≥10 μm	2.00
	≥25 μm	0.00
仿制药 E	≥1 μm	—
	≥10 μm	1.30
	≥25 μm	0.10

注:(1)除另有规定外,1 mL 中含有 10 μm 及 10 μm 以上微粒不得超过 25 粒,1 mL 中含有 25 μm 及 25 μm 以上微粒不得超过 5 粒;
(2)FlowCAM: aspect ratio ≥0.85 认为是气泡或硅油滴,不计入微粒中。

表 2 不同组别原研药和仿制药唑来膦酸含量及有关物质测定结果

Table 2 Determination results of the contents and the related substances in generic and brand zoledronic acid injection

待测样品	含量 (%)	单杂			总杂 (%)
		RT 7.15 min (%)	RT 11.21 min (%)	RT 13.05 min (%)	
原研药 A	103.30	0.01	0.10	0.04	0.15
原研药 B	103.05	0.01	0.08	0.04	0.13
原研药 C	103.00	0.01	0.11	0.05	0.17
仿制药 D	99.10	0.05	0.07	0.06	0.18
仿制药 E	103.82	0.04	0.07	0.04	0.15

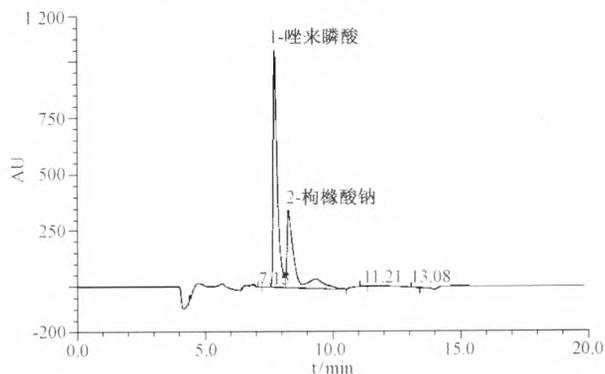


图 1 唑来膦酸含量与有关物质测定色谱图

Fig. 1 Determination chromatograms of the contents and the related substances

3 讨论

本研究显示,5 批次市售唑来膦酸原研药与仿制药,其各项检验指标均符合规定,但仿制药与原研药质量之间存在一些差异。主要为:仿制药渗透压偏低范围;仿制药粒径 ≥10 μm 不溶性微粒仅略多于原研药,而粒径 ≥1 μm 的不溶性微粒仿制药中显著多于原研药;药品含量仿制药较原研药批次间波动较大;有关物质检查 RT7.15 min 杂质原研药低于仿制药,RT11.21 min 杂质原研药品高于仿制药。

渗透压是注射液的重要质控指标,药液与血液不等渗是临床引起溶血、凝血以及药物刺激性等不良反应的主要原因。正常人体液(包括血浆)渗透压摩尔浓度平均为 298 mOsmol/kg,正常范围为 285

mOsmol/kg ~ 310 mOsmol/kg。静脉输液为低渗时,水分子穿过细胞膜进入红细胞,使红细胞胀裂,造成溶血现象;静脉输液为高渗时,红细胞内水分渗出而使细胞萎缩,所以静脉输液的质量要求为等渗或偏高渗^[6]。《中国药典》自 2000 年版在附录中增订渗透压摩尔浓度测定法,并明确规定静脉输液、营养液、电解质或渗透利尿药(如甘露醇注射液)等制剂,应在标签中标明其渗透压摩尔浓度,以便临床医生参考,国外药典也收载此项,各国药典通常采用测量溶液的冰点下降间接测定溶液渗透压摩尔浓度。本研究显示,原研药渗透压摩尔浓度在 282 mOsmol/kg ~ 284 mOsmol/kg 之间,近等渗,而仿制药偏低渗范围,分别为 274 mOsmol/kg、260 mOsmol/kg,存在溶血风险。

不溶性微粒是一种无法被人体代谢循环的外来性污染物质,进入人体可引起血管阻塞、供血不足、静脉炎、血栓、局部组织坏死等疾病,长期大量使用对心、肺、肝、肾等器官均有严重危害,严重时可导致患者死亡^[7-8]。注射用头孢拉定致临床小儿血尿不良反应的研究结果显示^[9],除大剂量药物外,不溶性微粒也是引起和(或)加速血尿发生的不可忽视的重要因素。《中国药典》2015 年版对粒径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 和 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒制定了严格的标准限度。本研究显示,唑来膦酸原研药与仿制药 $\geq 10 \mu\text{m}$ 和 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒均符合药典限度标准,仿制药中粒径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 微粒略多于原研药。

光阻法检测不溶性微粒的准确性受操作过程中多种因素的影响,很大程度上依赖于仪器的正确操作技术^[10],而 FlowCAM 是一种新兴的微粒检测方法,凭借业界领先的成像技术以及自动统计模式识别软件,可同时完成样品内颗粒的成像、计数和分析。FlowCAM 以成像为基础测量,记录颗粒的直径从 $1 \mu\text{m}$ 到 2mm ,对通过流通池的样品中颗粒进行实时拍照,检测颗粒的大小和形状,可清楚识别蛋白质聚集体、硅油液滴、气泡等,单一粒子可提供 30 种以上测量数据,检测结果包括所有的颗粒图像和统计数据,大大提高了微粒检查的准确性。FlowCAM 每分钟可观察数以万计的粒子,并基于自动统计识别模式的筛选功能,可依照用户设定的标准进行颗粒图像的自动分类筛选,极大提高分析效率,减少分析时间。目前,FlowCAM 在国内外部分领域已有较好的应用^[11-13],包括美国 FDA 等药监部门、GSK 等制药企业已经采用 FlowCAM 进行样品中聚焦物和颗粒的检测与表征。本文应用 FlowCAM 技术与光

阻法对比分析唑来膦酸注射液中不溶性微粒,结果显示,FlowCAM 的检测结果普遍略高于光阻法。

婴幼儿的毛细血管内径仅为 $3 \mu\text{m} \sim 5 \mu\text{m}$,人体微血管最细的仅为 $2 \mu\text{m}$,只有粒径在 $2 \mu\text{m}$ 以下的微粒才可能通过肾交换被排出体外,而粒径为 $2 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$ 的微粒无法被排出,可能造成潜伏性的更大危害。研究显示,注射剂中 $1 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$ 的小微粒占总微粒数的 90% 以上^[14-15]。马一星等^[16]考察 23 个厂家 35 批次氟康唑氯化钠注射液的不溶性微粒,均符合药典限度标准,但 $1 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$ 的小微粒数量,各厂家产品间存在显著差异。沙先谊等^[17]考察不同厂家依达拉奉注射剂中不溶性微粒,亦得到同样结果。本文采用 FlowCAM 技术对该粒径小微粒进行考察,结果显示,唑来膦酸原研药中 $\geq 1 \mu\text{m}$ 小微粒显著少于仿制药,相差近 10 倍。而《中国药典》2015 年版并未对该粒径小微粒作严格的限度要求,处于管理上的空白,存在安全隐患。一项关于依达拉奉注射液不溶性微粒对大鼠微循环功能影响的研究显示^[18],不同厂家产品对大鼠微循环功能有不同程度的影响,与粒子数量、粒径存在正相关性,且 $2.5 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒阳性对照组在一定程度上也能够显著影响微循环功能。

唑来膦酸原研药对于骨质疏松症的治疗推荐剂量为 5 mg,每年一次。如此小剂量维持一年的疗效,药品含量高低及批次间稳定则显得更加至关重要。本研究结果显示,5 批次唑来膦酸样品含量均符合规定,原研药含量维持在 103.00% ~ 103.30% 之间,而仿制药较原研药批次间含量波动较大,分别相当于对照品的 99.10%、103.82%。

杂质是药物生产或贮藏过程中引入的化合物,其无治疗作用并可引起不良反应,有些不良反应甚至危及生命。在原研制剂上市时,制药企业会提供活性成分、代谢产物及已知杂质的毒性研究报告。但仿制药由于活性成分的合成路线不同,药物中引入的杂质种类和含量亦可不同。本研究考察 5 批次样品中有关物质,结果显示,各样品中相关物质种类相同,总杂含量差异不大,但 RT7.15 min 杂质原研药低于仿制药,RT11.21 min 杂质原研药高于仿制药。但 RT7.15 min、RT11.21 min 杂质归属及安全性尚不明确,有待进一步研究。

本研究完成期间,可获得的市售唑来膦酸仿制药只有 2 批次,其他批次市场未见销售。因此,本研究只入选 2 批次仿制药样品进行研究。此外,本研究仅从药学物质一致性角度,研究唑来膦酸原研药

与仿制药之间的质量差异,日后将从生物等效性、产品功能一致性方面,进一步研究其质量差异,以更全面地诠释唑来膦酸原研药与仿制药的一致性。

【参 考 文 献】

- [1] WHO. Generic drugs. (2013-12-09) [2016-08-23]. <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/index.html>.
- [2] Garth B, Yao LX, Han L, et al. The US generic drug industry: Lessons from the first 25 years. *Chin J New Drug*, 2012, 21(16): 1849-1860.
- [3] Bora Lichanda. 替米沙坦片仿制药与原研药质量差异研究. 湖南:中南大学, 2013:13-20.
Bora Lichanda. A comparative evaluation of the quality of generic telmisartan tablets with the brand. Hunan: Central South University, 2013:13-20. (in Chinese)
- [4] 李玲珍, 都丽萍, 张钰宣, 等. 仿制药与原研药间可互换性探讨. *中国药学杂志*, 2015, 50(2):178-181.
Li LL, Du LP, Zhang YX, et al. Inter-changeability between generic medicines and brand-name medicines. *Chin Pharm J*, 2015, 50(2):178-181. (in Chinese)
- [5] 陈瑾瑜, 彭永德, 盛正妍. 骨质疏松症治疗新选择——唑来膦酸. *世界临床药物*, 2011, 32(4):252-256.
Chen JY, Peng YD, Sheng ZY. Zoledronic: a new choice for the treatment of osteoporosis. *World Clinical Drugs*, 2011, 32(4): 252-256. (in Chinese)
- [6] 顾立素, 张斗胜, 胡昌勤. 探讨静脉输液渗透压质量控制中存在的问题. *中国药品标准*, 2007, 8(1):19-21.
Gu LS, Zhang DS, Hu CQ. Discussion about the problems in quality control for osmotic pressure of intravenous injections. *Drug Standards of China*, 2007, 8(1):19-21. (in Chinese)
- [7] 韩敏, 张爱琴. 不溶性微粒分析在临床注射剂质量控制中的应用. *中国药学杂志*, 2006, 41(24):1917-1918.
Han M, Zhang AQ. Analysis of insoluble particulates on the quality control of injections. *Chin Pharm J*, 2006, 41(24):1917-1918. (in Chinese)
- [8] 代小平. 输液中微粒的危害及防止. *中国医药指南*, 2008, 6(12):129-130.
Dai XP. Hazards and prevention of particulate matter in injection. *Guide of China Medicine*, 2008, 6(12):129-130. (in Chinese)
- [9] 王琰. 药品质量与药品安全相关性的研究——注射用头孢拉定致临床小儿血尿不良反应的研究. 北京:中国药品生物制品检定所, 2008.
Wang Y. A correlation study on drug quality and safety: A study on clinic children's hematuria adverse drug reaction induced by cefradine injections. Beijing: National Institute For The Control of Pharmaceutical and Biological Products, 2008. (in Chinese)
- [10] 陈如柳, 曲丹丹, 付斌. 光阻法对注射液不溶性微粒检测的准确性影响因素探讨. *天津药学*, 2014, 26(5):76-78.
Chen RL, Qu DD, Fu B. Factors affecting accuracy of light-blockage detection of insoluble particles in injections. *Tianjin Pharmacy*, 2014, 26(5):76-78. (in Chinese)
- [11] Sarah Zölls, Daniel Weinbuch, Michael Wiggenhorn, et al. Flow imaging microscopy for protein particle analysis-A comparative evaluation of four different analytical instruments. *The AAPS Journal*, 2013, 15(4):1200-1211.
- [12] Thuy NT, Lin CT, Juang Y, et al. Temporal variation and interaction of full size spectrum alcyan blue stainable materials and water quality parameters in a reservoir. *Chemosphere*, 2015, 131:139-148.
- [13] 任琳琳. 流式影像术在黄东海浮游植物群落结构研究中的应用. 北京:中国科学院大学, 2013:17.
Ren LL. Application of flow cytometry and microscopy in phytoplankton community structure in the yellow sea and east China sea. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2013:17. (in Chinese)
- [14] 叶小敏, 湛敏, 高秋芳, 等. 小容量注射剂不溶性微粒污染特征的统计学分析. *药物分析杂志*, 2009, 29(6):984-988.
Ye XM, Chen M, Gao QF, et al. Statistical analysis of the particulate matter contamination characteristics of small-volume injections. *Chin J Pharm Anal*, 2009, 29(6):984-988. (in Chinese)
- [15] 崔嵘, 李光辉, 孟颜, 等. 36种注射剂中不溶性微粒的研究. *中国新药杂志*, 2003, 12(11):921-924.
Cui R, Li GH, Meng Y, et al. Studies of the insoluble particulates in 36 intravenous injections. *Chin J New Drug*, 2003, 12(11): 921-924. (in Chinese)
- [16] 马一星, 王成刚, 李文东. 国产氟康唑氯化钠注射液的不溶性微粒考察. *药品评价*, 2015, 12(8):27-30.
Ma YX, Wang CG, Li WD. Insoluble particles study on locally produced fluconazole and sodium chloride injection. *Drug Evaluation*, 2015, 12(8):27-30. (in Chinese)
- [17] 沙先道, 马光磊, 张娜娜, 等. 不同厂家依达拉奉注射剂中有关物质及不溶性微粒的比较. *中国临床药理学杂志*, 2010, 19(5):295-299.
Sha XY, Ma GL, Zhang NN, et al. Related substances and particulate matter comparability of different edaravone injection. *Chin J Clinical Pharmacy*, 2010, 19(5):295-299. (in Chinese)
- [18] 马燕, 陈忻怡, 方晓玲, 等. 依达拉奉注射剂中不溶性微粒对大鼠微循环功能的影响. *中国临床药理学杂志*, 2013, 22(3):138-142.
Ma Y, Chen XY, Fang XL, et al. Effects of particulate matter in edaravone injection on microcirculation in rats. *Chin J Clinical Pharmacy*, 2013, 22(3):138-142. (in Chinese)

(收稿日期:2016-09-14;修回日期:2016-09-26)