

- correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes[J]. JAMA, 1998, 280(19):1690-1691.
- [20] NOBLE P W, ALBERA C, BRADFORD W Z, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials[J]. Eur Respir J, 2016, 47(1):243-253.
- [21] HUANG H, DAI H P, KANG J, et al. Double-blind randomized trial of pirfenidone in chinese idiopathic pulmonary fibrosis patients[J]. Medicine, 2015, 94(42):e1600.
- [22] RICHELDI L, DUBOIS R M, RAGHU G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(22):2071-2082.
- [23] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6):427-432.
- [24] PORTE F, COTTIN V, CATELLA L, et al. Health economic evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis in France[J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34(10):1731-1740.
- [25] 李惠萍, 王思勤, 周建英, 等. 国产吡非尼酮治疗特发性肺纤维化 II 期临床研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(3):229-235.
- [26] 李忠芳, 吴健鸿, 陈汇, 等. 创新药吡非尼酮胶囊在中国健康人体耐受性和安全性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(8):786-790.
- [27] LOVEMAN E, COPLEY V R, COLQUITT J L, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2014, 15(1):63.
- [28] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final appraisal determination—nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis [EB/OL]. (2016-01-27) [2019-05-21]. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA379/documents/final-appraisal-determination-document>.
- [29] WU B, CHEN H, SHEN J, et al. Cost-effectiveness of adding rh-endostatin to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer in China[J]. Clin Ther, 2011, 33(10):1446-1455.
- [30] WU B, LI T, CHEN H, et al. Cost-effectiveness of nucleoside analog therapy for hepatitis B in China: a Markov analysis[J]. Value Health, 2010, 13(5):592-600.
- [31] LUPPI F, SPAGNOLO P, CERRI S, et al. The big clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2012, 18(5):428-432.

分剂量药品质量一致性研究

何晓静, 李晓冰, 管凌燕

(中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004)

摘要 目的 考察口服药品分剂量质量准确性, 为临床合理使用分剂量药品提供参考。方法 对中国医科大学附属盛京医院口服摆药中使用量大、分剂量规格多且有代表性的 9 种药品 36 种分剂量规格进行一致性研究, 依据《中华人民共和国药典》2015 年版药品质量标准判断分剂量药品的质量是否合格。结果 9 种分剂量药品的 36 种分剂量规格, 仅有酒石酸美托洛尔片和比索洛尔片 1/2 分剂量规格符合《中华人民共和国药典》2015 年版药品质量要求, 其余药品分剂量规格的质量均不合格。结论 分剂量药品质量基本不能满足《中华人民共和国药典》2015 年版对口服用药的质量要求。临床亟需多剂型、多剂量规格药品满足安全用药需求。

关键词 药片分剂量; 质量一致性; 安全用药

中图分类号 R95 文献标识码 B 文章编号 1004-0781(2020)11-1557-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.11.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Study on the Quality Consistency of Divided Tablets

HE Xiaojing, LI Xiaobing, JIAN Lingyan (Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

ABSTRACT Objective To evaluate the accuracy of divided tablets and to provide references for reasonable application of divided tablets in clinic. **Methods** Quality analysis was performed in 9 kinds of tablets (36 divided tablets in total) which have various divided specification and often administer for patients. According the standard of Chinese Pharmacopoeia, we determine whether the quality of divided drugs meet the qualification. **Results** Among the 36 divided tablets, only metoprolol tartrate tablets and bisoprolol tablets half-tablets meet the standard of 《Chinese pharmacopoeia》, other divided tablets all failed.

Conclusion Divided tablets can not meet the quality standard of the 《Chinese Pharmacopoeia》. More types of dosage forms to meet the needs of patients with safe medication.

KEY WORDS Divided tablets; Quality consistency; Drug safety

临床治疗中,由于个体差异,患者对疾病的易感风险、药物治疗干预的疗效和不良反应都存在异质性。个体差异要求临床医师和药师量体裁衣、因人而异地为患者选择个体化治疗方案^[1-2]。研究显示,我国儿童专用药品不足成人用药的5%,且90%药物缺乏可供儿童安全方便使用的规格,即使在医疗水平较发达的美国,也有超过75%的药品缺少儿童用药规格^[3]。近年来,随着越来越多儿童罹患高血压、糖尿病和冠心病等,儿童用药缺乏问题显得更加突出。因为缺乏儿童专用规格的药物,医师只能根据患儿体重、年龄或体表面积与成年人的比例折算给药剂量。新生儿、婴幼儿折算后的实际给药剂量仅为成人剂量的1/18~1/5。为满足儿童治疗需求,临床多通过对成人用片剂进行分剂量操作,但很难准确满足剂量要求^[4]。药品分剂量后给药剂量是否准确,直接影响药物有效浓度。研究显示,剂量不准确是儿童给药错误最常见的原因^[5]。

朱婉贞等^[6]研究显示,8种药片分剂量后,有56.25%分剂量质量不符合《中华人民共和国药典》2015年版要求。我院是大型综合性三级甲等医院,年诊治患者近300万例,其中儿童患者约130万例。临床治疗实践中,患儿分剂量用药情况较普遍。笔者探索我院临床实践中不同规格常用分剂量口服药品的质量差异,分析分剂量药品质量是否符合国家相关法律要求,探讨患者使用分剂量药品的合理性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 药品的选择 收集2016年3月1—31日,中国医科大学附属盛京医院住院患者在院期间口服用药数据,统计分析各临床科室口服药品分剂量品种、规格和数量等数据。

根据分剂量药品外观形状、使用量和分剂量规格等因素,分别在圆形片剂、椭圆形片剂和异形片剂中选取使用量大、分剂量规格多且临床治疗常用的药物,最终确定地高辛片、酒石酸美托洛尔片、酒石酸美托洛尔缓释片、螺内酯片、氢氯噻嗪片、卡托普利片、辛伐他汀片、氯沙坦钾片和比索洛尔片(不同分剂量规格)进行分剂量药品质量一致性研究。

1.2 设备 Sartorius BSA系列电子天平(德国赛多利斯公司,感量:0.01 mg)、Yuyama切药器(日本汤山公

司)、16 cm直尖手术剪刀和10 cm直有齿眼科镊。

1.3 不同分剂量规格的确定与质量判断方法 将上述药物临床常用的口服分剂量规格作为本研究中分剂量药品的测试规格。依据2015年版《中华人民共和国药典》中对片剂质量差异的检查方法,对不同分剂量规格药品质量进行判定。按2015年版《中华人民共和国药典》中对片剂质量差异检查方法的要求取供试品20片,精密称定总质量,求平均片质量。再分别精密称定每片的质量,每片质量与平均片质量比较。结果判定方法:①每片质量均未超出允许片质量范围;或与平均片质量比较,均未超出质量差异限度;或超出质量差异限度的药片不多于2片,且均未超出限度1倍;均判为符合规定。②每片质量与平均片质量比较,超出质量差异限度的药片多于2片;或超出质量差异限度的药片不多于2片,但其中1片超出限度的1倍;均判为不符合规定。

按照平均片质量分类,对于平均片质量 <0.3 g,质量差异限度为 $\pm 7.5\%$;对于平均片中 ≥ 0.3 g,质量差异限度为 $\pm 5\%$ 。每片质量超过平均片质量差异限度百分比上限的为超质量片,低于百分比下限的为低质量片。

1.4 不同分剂量规格药品的称量 药品分剂量操作,由我院住院药房口服摆药室5名经过口服摆药分剂量操作统一培训且有较丰富工作经验的药师完成。药品分剂量时,按照剂量要求,分别利用专业切药器或手术剪刀完成。每人分别切取每个品种、不同分剂量规格药片4片,共20片。采用精密电子天平,准确称量各品种药品整片(20片)和分剂量药品的质量并记录。

1.5 数据的统计分析 利用Excel表格进行数据统计分析,求算各药品整片质量平均值。根据各药品不同分剂量规格,求算各药品不同分剂量操作后的理论质量值。每片药品分剂量操作后的实际称量值与该药品分剂量的理论值比较,并根据2015年版《中华人民共和国药典》对片剂质量进行判断,分析分剂量质量是否合格。

当实际称量值超过理论值的质量差异限度时,计为超质量片;当实际称量值低于理论值的质量差异限度时,计为低质量片。计算每个药品不同分剂量规格的合格率、低质量数目、低质量率、超质量数目和超质量率。

2 结果

2.1 口服摆药机药品外观分析 目前,我院全自动口服摆药机内常规摆药229种。按照外观形状,可分为圆形片剂、胶囊剂、椭圆形片剂和异形片。其中,普通圆形片剂品种最多,占全部摆药品种的近50%,详见表1。

收稿日期 2018-12-10 修回日期 2019-01-22

作者简介 何晓静(1973-),女,辽宁沈阳人,主任药师,在读博士,主要研究方向:个体化用药及药物不良反应机制研究。ORCID:0000-0001-9586-6250,电话:18940256605,E-mail:hexj@sj-hospital.org。

表 1 口服摆药机药品形状分析

Tab.1 Analysis of drug shape in automatic dispensing system for oral drugs

| 外观 | 品种数量 | 比例/% |
|-------|------|-------|
| 圆形片剂 | 114 | 49.8 |
| 胶囊剂 | 63 | 27.5 |
| 椭圆形片剂 | 37 | 16.2 |
| 异形片 | 15 | 6.6 |
| 合计 | 229 | 100.0 |

2.2 口服摆药机药品使用情况分析 见表 2。全自动口服摆药机内,螺内酯等 10 种药品分剂量规格多且用量较大。由于片剂外观影响分剂量操作的准确性。根据口服用药分剂量规格及数量,笔者选择圆形片剂螺内酯片、琥珀酸美托洛尔缓释片(商品名:倍他乐克缓释片)、酒石酸美托洛尔片(商品名:倍他乐克片)、地高辛片和氢氯噻嗪片,椭圆形片剂卡托普利片(商品名:开博通片)和辛伐他汀片(商品名:舒降之片),异形片氯沙坦钾片(商品名:科素亚片)和比索洛尔片(商品名:康忻片),进行药品分剂量质量一致性研究。

表 2 口服摆药机内药品分剂量规格及数量

Tab.2 Specification and amount of divided tablets in automatic dispensing system for oral drugs

| 外观与药品名称 | 使用总量/片 | 常用分剂量规格 |
|------------|--------|---------------------------------|
| 圆形片 | | |
| 螺内酯片 | 3660 | 1/2,1/4,3/10,1/5,3/20,3/25,1/10 |
| 琥珀酸美托洛尔缓释片 | 3597 | 1/2,1/4 |
| 酒石酸美托洛尔片 | 2726 | 3/4,1/2,1/4,1/5 |
| 地高辛片 | 1206 | 1/2,1/4,1/5,1/10 |
| 氢氯噻嗪片 | 1090 | 1/2,1/4,3/10,1/5,3/20,3/25,1/10 |
| 椭圆形片 | | |
| 卡托普利片 | 1116 | 1/2,1/4,1/5,3/25,1/10 |
| 辛伐他汀片 | 191 | 1/2,1/4 |
| 异形片 | | |
| 比索洛尔片 | 901 | 3/4,1/2,1/4,1/5 |
| 氯沙坦钾片 | 756 | 1/2,1/4 |

2.3 不同外观及规格的分剂量药品质量分析

2.3.1 圆形片剂分剂量的质量分析 由表 3~7 可见,螺内酯片、琥珀酸美托洛尔缓释片(倍他乐克缓释片)、酒石酸美托洛尔片(倍他乐克片)、地高辛片和氢氯噻嗪片 5 种圆形片剂,最大分剂量为 1/2 片,最小分剂量为 1/10 片。随着分剂量规格减小,药品分剂量质

量差异逐渐增大。由本研究结果可见,只有酒石酸美托洛尔片(商品名:倍他乐克片)的 1/2 分剂量质量符合 2015 年版《中华人民共和国药典》口服药品质量要求。

表 3 地高辛片分剂量质量一致性

Tab.3 Quality consistency of divided digoxin tablets

| 规格 | 合格数 | 合格率/% | 低质量数 | 低质量率/% | 超质量数 | 超质量率/% |
|--------|-----|-------|------|--------|------|--------|
| 1/2 片 | 16 | 80 | 1 | 5 | 3 | 15 |
| 1/4 片 | 12 | 60 | 2 | 10 | 6 | 30 |
| 1/5 片 | 5 | 25 | 10 | 50 | 5 | 25 |
| 1/10 片 | 2 | 10 | 10 | 50 | 8 | 40 |

表 4 酒石酸美托洛尔片(倍他乐克片)分剂量质量一致性

Tab.4 Quality consistency of divided metoprolol tartrate tablets (Betaloc)

| 规格 | 合格数 | 合格率/% | 低质量数 | 低质量率/% | 超质量数 | 超质量率/% |
|-------|-----|-------|------|--------|------|--------|
| 3/4 片 | 16 | 80 | 1 | 5 | 3 | 15 |
| 1/2 片 | 18 | 90 | 1 | 5 | 1 | 5 |
| 1/4 片 | 10 | 50 | 6 | 30 | 4 | 20 |
| 1/5 片 | 7 | 35 | 10 | 50 | 3 | 15 |

表 5 琥珀酸美托洛尔缓释片(倍他乐克缓释片)分剂量质量一致性

Tab.5 Quality consistency of divided metoprolol succinate sustained-release tablets (Betaloc ZOK)

| 规格 | 合格数 | 合格率/% | 低质量数 | 低质量率/% | 超质量数 | 超质量率/% |
|-------|-----|-------|------|--------|------|--------|
| 1/2 片 | 15 | 75 | 2 | 10 | 3 | 15 |
| 1/4 片 | 13 | 65 | 3 | 15 | 4 | 20 |

表 6 螺内酯片分剂量的质量一致性

Tab.6 Quality consistency of divided spiro lactone tablets

| 规格 | 合格数 | 合格率/% | 低质量数 | 低质量率/% | 超质量数 | 超质量率/% |
|--------|-----|-------|------|--------|------|--------|
| 1/2 片 | 12 | 60 | 3 | 15 | 5 | 25 |
| 1/4 片 | 7 | 35 | 4 | 20 | 9 | 45 |
| 3/10 片 | 7 | 35 | 6 | 30 | 7 | 35 |
| 1/5 片 | 8 | 40 | 6 | 30 | 6 | 30 |
| 3/20 片 | 9 | 45 | 8 | 40 | 3 | 15 |
| 3/25 片 | 7 | 35 | 9 | 45 | 4 | 20 |
| 1/10 片 | 9 | 45 | 7 | 35 | 4 | 20 |

2.3.2 椭圆形片剂不同规格分剂量后质量分析 由

表 8~9 可见,卡托普利片(开博通片)和辛伐他汀片(舒降之片)两种椭圆形片剂,各分剂量规格超出质量差异限度的数量均多于 2 片,不符合 2015 年版《中华人民共和国药典》规定。

表 7 氢氯噻嗪片分剂量质量一致性

Tab7 Quality consistency of divided hydrochlorothiazide tablets

| 规格 | 合格数 | 合格率/% | 低质量数 | 低质量率/% | 超质量数 | 超质量率/% |
|--------|-----|-------|------|--------|------|--------|
| 1/2 片 | 15 | 75 | 2 | 10 | 3 | 15 |
| 1/4 片 | 11 | 55 | 5 | 25 | 1 | 20 |
| 3/10 片 | 13 | 65 | 6 | 30 | 1 | 5 |
| 1/5 片 | 8 | 40 | 10 | 50 | 2 | 10 |
| 3/20 片 | 5 | 25 | 8 | 40 | 7 | 35 |
| 3/25 片 | 11 | 55 | 7 | 35 | 2 | 10 |
| 1/10 片 | 6 | 30 | 10 | 50 | 4 | 20 |

表 8 卡托普利片分剂量质量一致性

Tab.8 Quality consistency of divided captopril tablets

| 规格 | 合格数 | 合格率/% | 低质量数 | 低质量率/% | 超质量数 | 超质量率/% |
|--------|-----|-------|------|--------|------|--------|
| 1/2 片 | 14 | 70 | 4 | 20 | 2 | 10 |
| 1/4 片 | 8 | 40 | 6 | 30 | 6 | 30 |
| 1/5 片 | 7 | 35 | 7 | 35 | 6 | 30 |
| 3/25 片 | 6 | 30 | 3 | 15 | 11 | 55 |
| 1/10 片 | 10 | 50 | 4 | 20 | 6 | 30 |

表 9 辛伐他汀片分剂量质量一致性

Tab.9 Quality consistency of divided simvastatin tablets

| 规格 | 合格数 | 合格率/% | 低质量数 | 低质量率/% | 超质量数 | 超质量率/% |
|-------|-----|-------|------|--------|------|--------|
| 1/2 片 | 17 | 85 | 2 | 10 | 1 | 5 |
| 1/4 片 | 10 | 50 | 4 | 20 | 6 | 30 |

2.3.3 异形片不同规格分剂量后质量分析 对两种异形片不同规格分剂量后的质量进行称量,只有比索洛尔片(康忻片)的 1/2 分剂量规格达到《中华人民共和国药典》2015 年版分剂量质量要求,结果详见表 10~11。

表 10 氯沙坦钾片分剂量质量一致性

Tab. 10 Quality consistency of divided losartan potassium tablets (Cozaar)

| 规格 | 合格数 | 合格率/% | 低质量数 | 低质量率/% | 超质量数 | 超质量率/% |
|-------|-----|-------|------|--------|------|--------|
| 1/2 片 | 10 | 50 | 6 | 30 | 4 | 20 |
| 1/4 片 | 5 | 25 | 8 | 40 | 7 | 35 |

表 11 比索洛尔片分剂量质量一致性

Tab.11 Quality consistency of divided bisoprolol tablets

| 规格 | 合格数 | 合格率/% | 低质量数 | 低质量率/% | 超质量数 | 超质量率/% |
|-------|-----|-------|------|--------|------|--------|
| 3/4 片 | 17 | 85 | 1 | 5 | 2 | 10 |
| 1/2 片 | 18 | 90 | 1 | 5 | 1 | 5 |
| 1/4 片 | 9 | 45 | 9 | 45 | 2 | 10 |

2.4 不同规格分剂量与药品质量一致性 见图 1。

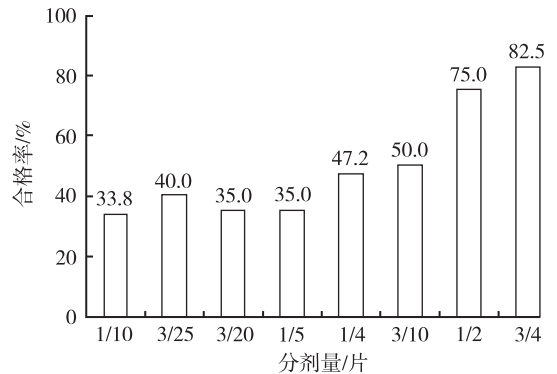


图 1 不同规格分剂量药品质量合格情况

Fig.1 Quality of different specifications of divided tables

分析不同外观药品不同规格的药品质量一致性可见,随着分剂量规格减小,分剂量药品质量合格率降低。3/4 规格分剂量片的合格率最高,为 82.5%;1/10 规格片质量合格率最低,仅为 33.8%。

3 讨论

3.1 影响分剂量药品质量合格率的因素 ①分剂量规格影响分剂量药品的质量合格率。从本研究结果可见,分剂量药品的质量合格率为分剂量规格相关,分剂量规格越大,质量合格率越高。相同的药品,分剂量规格在 1/2 以上的片剂合格率高,其原因主要是与分剂量规格较大时,比较易操作有关。②药品外形影响分剂量药品的质量合格率。分剂量药品的质量合格率为药品形状相关,圆形片剂合格率(64.5%)>椭圆形片剂合格率(61.25%)>异形片剂合格率(52.5%);分剂量药品的质量合格率为药品是否有刻痕相关,有刻痕的片剂合格率(54.44%)>无刻痕的片剂合格率(47.22%)。③其他影响分剂量药品质量合格率的为因素。分剂量药品的质量合格率为药品的自重和质地紧密程度相关,药片的自重会影响分剂量的质量误差范围,质地松软的药品在分剂量过程中易在分割处形成碎屑,增加质量误差。综合以上因素,在分剂量药品的选择上,应尽可能选择自重偏大、表面有刻痕、质地紧密的圆形片剂;分剂量规格最好选择为 1/2 分剂量规

格。

3.2 分剂量过程中需重视的其他问题 美国医院药师药学会已将药品分剂量操作定义为一种不规范的药学实践^[7]。药片在分剂量过程中,存在剂量损耗,影响质量一致性^[8-9]。临床工作中,相同或相似成分的应该优先选用其溶液剂、糖浆剂、混悬剂或颗粒剂等易分剂量剂型;若无合适的剂型可供选择,分剂量规格最好选择 1/2 片;对于分剂量后质量差异大、剂量准确度要求高的药品,建议采用二次调配方法。目前,台湾大学附属医院提供可供儿童使用的临用制剂调配,包括磨粉成包和临用液体制剂(由片剂磨粉或胶囊倾出内容物后加入液体辅料)。所选药品由医师及药师共同研制,多为市场无供应、临床必需的儿童制剂,包括利尿药和抗高血压药等。如规格为 25 mg 螺内酯片,医院处方磨粉包装成每包 8.3 mg(1/3 片)、5 mg(1/5 片)、3.1 mg(1/8 片)和 2.5 mg(1/10 片)。采用这种方法可以在一定程度上避免分剂量操作带来的质量误差,提高用药安全性。

与传统人工摆药模式相比,全自动口服摆药机具有高效、安全、方便的特点^[10],尽管在一定程度上脱离了传统摆药的弊端,但仍有一些遗留问题不容忽视:药品分剂量需经过多个处理环节,在去掉外包装和进行切割的过程中,操作者卫生防护工作做得不够,易导致药品受到人体以及分装容器、处置工具的污染。有研究显示,一项对药剂科 48 把药匙进行的细菌污染检查调查,结果显示全部被污染,污染药匙的大多数细菌是条件致病菌,且多为耐药菌^[11],这些都是导致药品受

污染的直接原因。目前,国内亟需建立药品分剂量操作相关的法律法规,以确保患者用药安全。

参考文献

- [1] 尼古拉斯·罗斯.个体化医疗:一种新医疗范式的承诺、问题和危险[J].北京大学学报(哲学社会科学版),2011,48(6):116-123.
- [2] 王锡民.未来医学的先进模式-自然-生物-心理-社会系统医学模式[J].未来与发展,2011,12:19-22.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·临床用药须知·化学药和生物制品卷[M].北京:中国医药科技出版社,2010:622-64.
- [4] CAI Z B, LIN Y, WANG J, et al. Investigation of the extemporaneous compounding drug use in pediatric inpatients[J]. Chin Pharm J, 2009, 44(14): 1114-1115.
- [5] BROUSSARD L. Small size, big risk: preventing neonatal and pediatric medication errors [J]. Nurs Womens Health, 2010, 14(5): 405-413.
- [6] 朱婉贞,周伊燕.不能忽视病区药房对口服药品质量的影响[J].中国药业,2007,16(5):42.
- [7] 左申存.探讨中心摆药过程中存在的问题和改进方向[J].安徽医药,2009,13(11):1434-1435.
- [8] 李扛华,曾佳,杨焯,等.药师配发的分剂量药片缺乏剂一致性[J].中国医院药学杂志,2007,27(3):408-409.
- [9] 丁英儿,张东萍,毛敏莉,等.对掰分药片重差异及微生物污染的考察[J].中国药房,2005,16(19):1511-1512.
- [10] 马国辉,邢颖,毛璐,等.口服摆药新模式带来的问题及策略分析[J].药物与临床,2012,9(5):30-32.
- [11] 翁海涌,王恩智,颜海斌,等.药剂科药匙细菌污染调查及消毒效果分析[J].中国药房,2001,12(8):505.