奥扎格雷不同盐型注射剂药学特性的综合评价

Comprehensive Evaluation on Pharmaceutical Characteristics of Ozagrel Injections with Different Salt Forms

刘家伟[1]，陈 婧[2]，冯佳佳[1]，程 虹[3]，秦海强[4]，章军建[5]，彭小祥[6]，胡 欣[7*]

（1. 武汉大学医院管理研究所，湖北武汉 430071；2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部，湖北武汉 430030；3. 武汉大学中南医院药学部，湖北武汉 430071；4. 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心，北京 100075；5. 武汉大学中南医院神经内科，湖北武汉 430071；6. 湖北省第三人民医院，湖北省脑卒中防治中心，湖北武汉 430033；7. 北京医院药学部，国家老年医学中心，中国医学科学院老年医学研究院，北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室（北京医院），北京 100730）

LIU Jiawei[1], CHEN Jing[2], FENG Jiajia[1], CHENG Hong[3], QIN Haiqiang[4], ZHANG Junjian[5], PENG Xiaoxiang[6], HU Xin[7*]

(*1. Wuhan University Hospital Management Institute, Wuhan 430071; 2. Dept. of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030; 3. Dept. of Pharmacy, Central South Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071; 4. Dept. of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100075; 5. Dept. of Neurology, Central South Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071; 6. Stroke Prevention and Treatment of Hubei, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033; 7. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital; National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Lab. of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730*)

摘要：奥扎格雷是临床上用于抗血栓形成的一线用药。为了给临床合理用药提供参考依据，该研究对奥扎格雷不同盐型注射剂的药学特性维度，如成分结构、药理和毒理作用、药代动力学、药物相互作用和药品质量等进行了综合评价。结果显示，已上市的 2 种奥扎格雷盐型注射剂，奥扎格雷钠和奥扎格雷氨丁三醇的代谢过程和药理毒理作用相同，但奥扎格雷氨丁三醇注射剂的 pH 值近中性，溶解度更高、包材相容性更好。药品抽检结果显示，奥扎格雷钠注射剂的部分批次存在可见异物问题，尚无奥扎格雷氨丁三醇注射剂的全国抽检通告。上述结果说明奥扎格雷钠注射剂的药品质量控制有待提高，而奥扎格雷氨丁三醇注射剂的质量控制具有一定优势，可降低临床使用的安全性风险。

关键词：奥扎格雷钠；奥扎格雷氨丁三醇；药学特性；综合评价

中图分类号：R944.1^{+}1；R973^{+}.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)03-0417-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.015

缺血性卒中的发病率、致残率、复发率和死亡率高，是危害我国国民健康的重大疾病[1]。奥扎格雷（ozagrel）为选择性血栓素合成酶抑制剂，但水溶性很差，制成钠盐可显著改善其水溶性。奥扎格雷钠注射剂于 1988 年在日本获批上市，1999 年在中国获批上市。2021 年，基于奥扎格雷钠的改良型新药奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液在中国获批上市。目前，基于奥扎格雷的注射剂已有数 10 年临床应用经验，已成为临床上用于抗血栓形成的一线用药。

为保障临床用药安全，需进行药品临床综合评价。国家出台了具体的评价方法及相关指导文件，如《药品临床综合评价管理指南（2021 年版 试行）》[2] 与《中国药品综合评价指南参考大纲（第二版）》[3] 中提示药品的成分、理化性质、药理作用及其机制、药代动力学、药物相互作用和药品质量等药学特性是综合评价的重要组成部分，与合理用药及药物的临床表现密切相关。

本研究通过系统检索文献和权威出版物，利用循证医学等基本方法，对已上市的不同盐型奥扎格

收稿日期：2023-12-03

作者简介：刘家伟（1994—），男，助理研究员，从事药品综合评价，临床路径等领域研究。

通信作者：胡 欣（1962—），男，博士，主任药师，从事医院药学研究和医院药事管理工作。

E-mail：huxinbjyy@126.com

雷注射剂进行了药学特性综合评价研究，以期为奥扎格雷注射剂的临床合理用药提供参考。

1　资料获取

参考《药品临床综合评价管理指南（2021年版试行）》和《中国药品综合评价指南参考大纲》，采用文献综合检索方式对不同盐型奥扎格雷注射剂进行药学特性综合评价。

以“奥扎格雷”为关键词，检索中国知网和万方数据库；以“ozagrel”为关键词，检索PubMed、Embase、Web of Science平台数据库。除上述文献资料外，补充检索药品说明书、药典、奥扎格雷相关药品质量标准和全国药品抽检通告等，并纳入生产企业提供的经NMPA批准的质量标准和国家药品检验机构出具的药品检验报告书等文件资料。最终获得92篇相关文献；其中，1篇关于成分结构，40篇关于药理和药效，3篇关于毒理学，5篇关于药代动力学，16篇关于药物相互作用，27篇关于质量研究。

2　奥扎格雷的研究现状

检索结果显示，我国已上市的奥扎格雷注射剂可分为2类：以奥扎格雷钠为主要成分的注射剂和以奥扎格雷氨丁三醇为主要成分的注射剂。前者主要包括注射用奥扎格雷钠、奥扎格雷钠注射液，后者为奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液。

2.1　成分结构和理化性质

奥扎格雷及其成盐成分的结构和理化性质如表1所示。由于氨丁三醇的3个羟基具有较强的亲水性，奥扎格雷氨丁三醇在水中的溶解度较奥扎格雷钠有大幅度提高。

2.2　制剂特征

奥扎格雷钠和奥扎格雷氨丁三醇的制剂特征如表2所示。

原国家食品药品监督管理总局发布的《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》[4]指出，高pH值（>8.0）环境会影响玻璃内表面耐受性。药用浓度的奥扎格雷钠溶液碱性较强，存在破坏玻璃网状结构、产生玻璃屑或脱片等风险。

2.3　药理作用及机制

奥扎格雷钠和奥扎格雷氨丁三醇进入血液后，均通过游离出的有效成分奥扎格雷而发挥药效。奥扎格雷能抑制血栓烷A_2（thromboxane，TXA_2）的生成，同时促进前列环素（prostacyclin，PGI_2）的生成，改善两者间的平衡失调，从而在不影响凝血酶生成的情况下[5—6]抗血小板聚集和扩张血管。奥扎格雷能抑制脑血管痉挛、提高脑血流量、改善脑内微循环障碍和能量代谢异常、改善蛛网膜下腔出血术后患者的脑缺血所致的神经功能缺损症状，以及改善脑血栓（急性期）患者的运动失调[7—11]。动物试验[12—14]表明，奥扎格雷能促进血小板内皮细胞黏附分子-1的表达，从而抑制线粒体介导的细胞凋亡过程；还能抑制促凋亡基因caspase-3的表达，抑制凋亡级联反应的激活、增强凋亡抑制基因Bcl-2的表达，从而抑制脑缺血后的细胞凋亡。奥扎格雷还能直接抑制TNF-α表达和NF-κB激活，调节脑缺血后脑组织中降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，

表1　奥扎格雷及其成盐成分的结构和理化性质

Tab.1　Structures and Physicochemical Properties of Ozagrel and Its Salt-forming Components

项目	奥扎格雷	奥扎格雷钠	奥扎格雷氨丁三醇
分子式	$C_{13}H_{12}N_2O_2$	$C_{13}H_{11}N_2O_2Na$	$C_{13}H_{12}N_2O_2·C_4H_{11}NO_3$
相对分子质量	228.25	250.25	349.38
性质	有机弱酸	弱酸强碱盐	弱酸弱碱盐
溶解度	极微溶	溶解	易溶
pH值	4.5～5.5（饱和溶液）	8.0～9.5（5 g/L溶液）	7.0～8.0（22.4 g/L溶液）

表2　奥扎格雷钠和奥扎格雷氨丁三醇的制剂特征

Tab.2　Characteristics of Ozagrel Sodium and Ozagrel Aminobutanetriol Injections

项目	奥扎格雷钠注射剂	奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液
辅料	注射用水、氢氧化钠、盐酸、甘露醇和枸橼酸等	注射用水
包装材料	多为低硼硅玻璃安瓿	中硼硅玻璃安瓿
pH值	7.5～9.0	7.0～8.0
无菌水平	$F_0 \geqslant 8$	$F_0 \geqslant 15$
有效期	12～30个月不等	18个月

CGRP）的水平，间接增加 IL-6 分泌，从而减轻脑组织的神经损伤[15—20]。研究[21—23]显示，奥扎格雷也可调控 Rho/Rho 激酶信号通路相关因子，调控 cGMP、PKG、PKA 蛋白水平，促进脑梗死大鼠神经功能的恢复。奥扎格雷的作用靶点与常用抗血小板聚集药阿司匹林等不同，在药理机制上能填补阿司匹林不能满足的部分临床需求。

2.4 毒理作用

奥扎格雷钠和奥扎格雷氨丁三醇的生殖毒性无明显区别，毒性主要表现为体质量抑制、高剂量下胚胎发育畸形和死亡。在特殊安全性方面，注射用奥扎格雷钠的研究和奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液的临床前动物试验均提示无明显血管刺激性[24]。

2.5 药代动力学

一项由健康志愿者参与的临床试验[25]中，随机静脉注射奥扎格雷钠（80 mg）或奥扎格雷氨丁三醇（112 mg，相当于奥扎格雷钠 80 mg），单次和连续多次给药后健康志愿者体内奥扎格雷的药动学参数如表 3 所示。

2.6 药物相互作用

2.6.1 药动学相互作用

研究[26]显示，多剂量静脉给予大鼠奥扎格雷钠或奥扎格雷氨丁三醇对大鼠肝药酶 CYP450 的总体活性无明显影响。但一项 ddY 小鼠试验[27]结果显示，奥扎格雷对小鼠肝微粒体的单加氧酶系统存在抑制作用，在小鼠肝体外试验中对部分肝药酶的抑制作用与西咪替丁相似。另一项 Wistar 大鼠试验[28]指出，奥扎格雷钠对参与心律失常药、β- 受体阻滞药、抗高血压药、三环类抗抑郁药等代谢的 CYP2D6 亚型酶存在短期抑制而长期诱导活性的现象。不排除奥扎格雷与经该亚型酶代谢的药物发生相互作用的可能性。目前，关于奥扎格雷与经其他亚型酶代谢的药物之间相互影响的研究仍较为缺乏。

2.6.2 药效学相互作用

奥扎格雷与抗血小板制剂、血栓溶解剂及其他抗凝药具有协同作用，可能诱发出血倾向，应慎重合用。法舒地尔与奥扎格雷联用能增强内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric-oxidesynthase，eNOS）的磷酸化，维持血管舒张，减少 ddY 小鼠脑梗死的面积和体积[29]。三七总皂苷与奥扎格雷联用时能显著降低大鼠血清 TXA_2 的含量[30]。人参与奥扎格雷联用能显著提高大脑中动脉闭塞大鼠的神经元细胞存活率和神经学评分[31]。依达拉奉与奥扎格雷联用能明显减少全脑缺血再灌注损伤大鼠海马区细胞的 caspase-3 表达，抑制缺血区的细胞凋亡，同时还能抑制血管平滑肌增厚，能在一定程度上预防动脉粥样硬化的进展[32—33]。阿司匹林与奥扎格雷联用，在卒中后 14 d 的临床疗效显著优于单用阿司匹林，提示阿司匹林与奥扎格雷具有协同作用[34]。

2.7 药品质量

药品质量评价主要包括药品质量控制体系的评

表 3 健康志愿者单次和连续多次给药后奥扎格雷的药动学参数[1)]

Tab.3 Pharmacokinetic Parameters of Ozagrel in Healthy Volunteers after Single and Multiple Administration

参数	单次给药		连续多次给药	
	奥扎格雷钠	奥扎格雷氨丁三醇	奥扎格雷钠	奥扎格雷氨丁三醇
$t_{1/2}$/h	1.27±0.23	1.24±0.31	1.35±0.38	1.37±0.47
t_{max}/h	1.83±0.33	1.75±0.34	1.75±0.26	1.79±0.26
c_{max}/(ng·mL^{-1})	1 025.59±152.35	928.41±104.12	911.24±128.50	856.95±108.81
AUC_{last}/(ng·mL^{-1}·h)	2 157.34±308.19	2 029.74±268.98	1 915.49±277.41	1 863.29±264.21
AUC_{INF}/(ng·mL^{-1}·h)	2 160.30±309.00	2 033.40±269.00	1 918.60±278.00	1 866.40±264.00
Cl/(L·h^{-1})	34.42±4.84	36.49±4.94	38.75±5.07	39.85±5.41
MRT_{INF}/h	0.79±0.15	0.76±0.14	0.79±0.16	0.76±0.15
蓄积指数	—	—	0.89±0.09	0.92±0.09
12 h 尿液中药物累积排泄量/%	36.98±10.51	33.66±11.44	32.66±8.55	33.59±8.60

注：[1)] 表中数据均以奥扎格雷计。

价和药品质量结果指标的评价，具体包括药品的质量标准、药品检验机构的质量抽检信息、上市后的质量评价文献等内容。下面主要从质量标准、质量抽检和配伍稳定性 3 个方面进行介绍。

2.7.1 质量标准

奥扎格雷与奥扎格雷钠的原料药均被收录入 ChP 2020 年版二部，因此其质量标准应依据药典规定。奥扎格雷钠注射剂和奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液尚未被收录入 ChP，其质量标准可依据企业提供的和互联网可查阅的国家药品监督管理局药品注册标准。

在原料药的杂质限度方面，《日本药局方》和 ChP 中对奥扎格雷钠和奥扎格雷氨丁三醇的限度要求分别为单杂含量≤ 0.2%、总杂含量≤ 0.5%和单杂含量≤ 0.10%、总杂含量≤ 0.3%。奥扎格雷氨丁三醇原料药及其注射用浓溶液的注册需满足 ICH 指导原则的要求，对奥扎格雷降解产物和异构体等特定杂质以及杂质总量的要求更为严格。

2.7.2 质量抽检

在 NMPA 官方网站检索“奥扎格雷”，结果显示 11 个批次奥扎格雷钠注射剂抽检不合格的通告，不合格项目均为可见异物 [35—38]。未检索到奥扎格雷氨丁三醇制剂抽检不合格的通告。暂未检索到分析奥扎格雷钠制剂中可见异物具体成分的报道。鉴于奥扎格雷钠为弱酸强碱盐，在 pH 值较高 (>8.0) 的条件下会影响玻璃内表面的耐受性，低硼硅玻璃对碱溶液的耐受性更差，因此不排除可见异物为药品侵蚀玻璃容器产生的玻璃脱片或微粒 [39—40]。目前暂未检索到奥扎格雷氨丁三醇制剂的上市后质量再评价文献。

2.7.3 配伍稳定性

奥扎格雷钠溶液呈碱性，部分制剂需与其他溶液配伍才能使用。在 6 h 内，奥扎格雷钠在转化糖、果糖、果糖氯化钠和木糖醇的注射液中较稳定 [41—42]；在 24 h 内，奥扎格雷钠与 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液和 10%葡萄糖注射液均具有良好的配伍稳定性 [43]；奥扎格雷钠与 2%氯化钙注射液配伍时，24 h 内溶液中的不溶性微粒浓度在标准范围内，但会随时间延长而增加 [44]；奥扎格雷钠与血管扩张剂盐酸法舒地尔配伍时，8 h 内的溶液性状与有效成分均无明显变化 [45]。

奥扎格雷氨丁三醇溶液近中性。研究 [46] 表明，24 h 内奥扎格雷氨丁三醇在 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液中稳定性良好；奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液可耐受短期环境温度的较大波动，由此推断该药稳定性可满足临床需求。

3 总结

综上所述，2 种已上市的奥扎格雷注射剂具有相似的药理、毒理和药代动力学等药学特性。其中，奥扎格雷氨丁三醇在药用浓度下的 pH 值更接近中性，在水中的溶解度更高，与玻璃包材的相容性更好，且其注射剂型的辅料仅为注射用水，成分简单，对杂质控制的要求更严格，更有利于增加临床使用的安全性。

NMPA 抽检报告提示，可见异物为奥扎格雷钠注射剂较易出现的质量不合格项目，临床使用时应注意观察，避免因药品质量问题引起不良事件。目前尚无奥扎格雷氨丁三醇注射剂的全国抽检通告。

致谢：奥扎格雷不同盐型注射剂药学特性综合评价专家组其他成员——陆林，北京大学第六医院；崔丽英，中国医学科学院北京协和医院；董强，复旦大学附属华山医院；赵志刚，首都医科大学附属北京天坛医院；丁玉峰，华中科技大学同济医学院附属同济医院；黄欣，山东第一医科大学第一附属医院（山东省千佛山医院）；胡文，武汉大学中南医院；乐健，上海市食品药品检验研究院；陈震，郑州大学；靳英辉，武汉大学中南医院；林丽开，武汉大学医院管理研究所。以上人员均对文章撰写提供了支持和帮助。

参考文献：

[1] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发中国脑卒中防治指导规范 (2021 年版) 的通知 [EB/OL]. (2021-08-27)[2023-10-19]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/202108/50c4071a86df4bfd9666e9ac2aaac605/files/674273fa2ec049cc97ff89102c472155.pdf.

[2] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委办公厅关于规范开

展药品临床综合评价工作的通知［EB/OL］.（2021-07-28）［2023-08-15］. http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml.

［3］ 朱 珠. 中国药品综合评价指南参考大纲（第二版）第三章 体内药学特性评价指南［J］. 药品评价, 2015, **12**(8): 11-12.

［4］ 国家药品监督管理局. 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）［EB/OL］.（2015-07-28）［2023-08-15］. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/MjAxNcTqtdo0MLrFzai45ri9vP4uZG-9jeA==.docx.

［5］ HIRAKU S, TANIGUCHI K, WAKITANI K, *et al*. Pharmacological studies on the TXA2 synthetase inhibitor (*E*)-3-[*p*-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl) phenyl]-2-propenoic acid (OKY-046)［J］. *Jpn J Pharmacol*, 1986, **41**(3): 393-401.

［6］ UYAMA O, NAGATSUKA K, NAKABAYASHI S, *et al*. The effect of a thromboxane synthetase inhibitor, OKY-046, on urinary excretion of immunoreactive thromboxane B_2 and 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ in patients with ischemic cerebrovascular disease［J］. *Stroke*, 1985, **16**(2): 241-244.

［7］ KOMATSU H, TAKEHANA Y, HAMANO S, *et al*. Beneficial effect of OKY-046, a selective thromboxane A_2 synthetase inhibitor, on experimental cerebral vasospasm［J］. *Jpn J Pharmacol*, 1986, **41**(3): 381-391.

［8］ YOKOT M, TANI E, FUKUMORI T, *et al*. Effects of subarachnoid hemorrhage and a thromboxane A_2 synthetase inhibitor on intracranial prostaglandins［J］. *Surg Neurol*, 1991, **35**(5): 345-349.

［9］ 郑 匡, 钟 鸣, 谭显西, 等. TXA_2 和 PGI_2 在实验性蛛网膜下腔出血迟发性血管痉挛中的作用［J］. 中风与神经疾病杂志, 2009, **26**(1): 52-54.

［10］ 张惠光, 商玉洁, 宁树君. 奥扎格雷钠对应激诱发大鼠血小板聚集性、血浆血栓素 B_2 和 6- 酮 - 前列腺素 $F_{1\alpha}$ 变化的影响［J］. 海南医学, 2008, (12): 18-19.

［11］ ICHIKAWA K, TAZAWA S, HAMANO S, *et al*. Effect of ozagrel on locomotor and motor coordination after transient cerebral ischemia in experimental animal models［J］. *Pharmacology*, 1999, **59**(5): 257-265.

［12］ 朱海英, 朱海燕, 侯殿龙, 等. 奥扎格雷钠对大鼠局灶性脑缺血血小板内皮细胞黏附分子 -1、Bcl-2、Bax 表达的影响［J］. 中国实用神经疾病杂志, 2009, **12**(11): 1-4.

［13］ 赵 晴, 于挺敏, 邬英全, 等. 奥扎格雷钠减低大鼠急性全脑缺血再灌注损伤后 Caspase-3 表达及细胞凋亡的研究［J］. 中风与神经疾病杂志, 2003, (4): 81-82.

［14］ 赵 晴, 于挺敏, 方 乐, 等. 奥扎格雷钠对大鼠急性全脑缺血再灌注损伤后 Bcl-2 表达及抑制细胞凋亡的研究［J］. 中国老年学杂志, 2003, (7): 457-458.

［15］ BHATIA P, KAUR G, SINGH N. Ozagrel a thromboxane A_2 synthase inhibitor extenuates endothelial dysfunction, oxidative stress and neuroinflammation in rat model of bilateral common carotid artery occlusion induced vascular dementia［J］. *Vascul Pharmacol*, 2021, **137**: 106827.

［16］ 罗祖明, 郝玉曼. 奥扎格雷钠对大鼠脑缺血耐受作用及核因子 -κB 表达的影响［J］. 中华老年医学杂志, 2005, (2): 53-55.

［17］ 程 林, 闵连秋, 可 红. 奥扎格雷钠对局灶性脑缺血大鼠的神经保护作用［J］. 中国脑血管病杂志, 2007, (5): 228-233.

［18］ 马 瑛, 靳学婷, 方艳秋, 等. 奥扎格雷钠对缺血再灌注大鼠脑海马区细胞保护作用的研究［J］. 中国老年学杂志, 2009, **29**(17): 2207-2209.

［19］ IIJIMA T, SAWA H, SHIOKAWA Y, *et al*. Thromboxane synthetase inhibitor ameliorates delayed neuronal death in the CA1 subfield of the hippocampus after transient global ischemia in gerbils［J］. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1996, **8**(3): 237-242.

［20］ IMAMURA T, KIGUCHI S, KOBAYASHI K, *et al*. Effect of ozagrel, a selective thromboxane A_2-synthetase inhibitor, on cerebral infarction in rats. Comparative study with norphenazone, a free-radical scavenger［J］. *Arzneimittelforschung*, 2003, **53**(10): 688-694.

［21］ 张亚琼, 姬冬林. 奥扎格雷钠对癫痫小鼠应激、神经损伤程度和神经功能重建相关因子及凝血指标的影响［J］. 陕西医学杂志, 2022, **51**(7): 787-790.

［22］ 高 飞, 姚淑芳, 陶有亮. 基于 cGMP-PKG/PKA 信号通路探究奥扎格雷对 ACI 模型大鼠认知功能的干预机制［J］. 广东医学, 2022, **43**(2): 174-178.

［23］ 李琳峰, 高红雨, 平会娜. 奥扎格雷钠对脑梗死大鼠的治疗作用研究［J］. 神经损伤与功能重建, 2020, **15**(9): 528-529.

［24］ 唐靖雯, 姚 强, 潘 梅, 等. 注射用奥扎格雷钠家兔血管刺激性实验研究［J］. 中国药房, 2009, **20**(10): 752-753.

［25］ 曾 韵, 阳国平, 裴 奇, 等. 氨丁三醇奥扎格雷注射液在健康人体的药代动力学研究［J］. 中国临床药理学杂志, 2019, **35**(1): 31-35.

［26］ 黄清庭, 张芸榕, 李笑晓, 等. 改变奥扎格雷钠碱基对大鼠肝微粒体蛋白浓度和 CYP450 酶含量的影响［J］. 华西

药学杂志 , 2017, **32**(3) : 270-272.

[27] MORITA K, ONO T, SHIMAKAWA H. Effects of ozagrel(OKY-046), a thromboxane synthase inhibitor, on oxidative drug-metabolizing enzymes in mouse hepatic microsomes [J]. *J Pharmacobiodyn*, 1988, **11**(7) : 519-525.

[28] 于卫江 , 黄丽军 , 刘　艳 , 等. 奥扎格雷钠对大鼠 CYP2D6 亚型酶的影响 [J]. 中国药理学通报 , 2007, (1) : 67-72.

[29] KOUMURA A, HAMANAKA J, KAWASAKI K, *et al*. Fasudil and ozagrel in combination show neuroprotective effects on cerebral infarction after murine middle cerebral artery occlusion [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, **338**(1) : 337-344.

[30] 武慧超 , 白　洁 , 黎丹奇 , 等. 三七总皂苷联合奥扎格雷钠对血栓素 A_2 合成酶的抑制作用及相互影响 [J]. 中华中医药杂志 , 2015, **30**(5) : 1693-1695.

[31] PARK S I, JANG D K, HAN Y M, *et al*. Effect of combination therapy with sodium ozagrel and *Panax ginseng* on transient cerebral ischemia model in rats [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, **2010**: 893401.

[32] 吴秋义 , 徐　庶 , 丁新生. 依达拉奉联合奥扎格雷钠对大鼠缺血再灌注损伤后的脑保护作用 [J]. 现代中西医结合杂志 , 2011, **20**(10) : 1185-1188.

[33] YAMAGUCHI T, OISHI K, UCHIDA M, *et al*. Edaravone, a radical scavenger, may enhance or produce antiproliferative effects of fluvastatin, amlodipine, ozagrel, GF109203X and Y27632 on cultured basilar artery smooth muscle cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, **26**(12) : 1706-1710.

[34] AN G H, SIM S Y, JWA C S, *et al*. Thromboxane A_2 synthetase inhibitor plus low dose aspirin: can it be a salvage treatment in acute stroke beyond thrombolytic time window [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2011, **50**(1) : 1-5.

[35] 国家药品监督管理局. 河南省食品药品监督管理局关于 10 批次抽检不合格药品的通告 (2018 年第 13 期)[EB/OL]. (2018-11-19)[2023-08-15]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypchj/ypdfgg/hnss/20181119000001723.html.

[36] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于 25 批次药品不符合规定的通告 (2020 年第 50 号)[EB/OL]. (2020-07-23)[2023-08-15]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypchj/ypgjjgg/20200723172801752.html.

[37] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于 25 批次药品不符合规定的通告 (2020 年第 55 号)[EB/OL]. (2020-08-20)[2023-08-15]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypchj/ypgjjgg/20200820172832135.html.

[38] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于 18 批次药品不符合规定的通告 (2020 年第 73 号)[EB/OL]. (2020-10-29)[2023-08-15]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypchj/ypgjjgg/20201029175130109.html.

[39] 李　烨 , 张毅兰. 通过加速试验考察不同介质对药用玻璃容器形成脱片的影响 [J]. 中国医药工业杂志 , 2015, **46**(3) : 293-298.

[40] 李　烨 , 张毅兰. 药用玻璃容器内表面耐受性研究现状 [J]. 中国医药工业杂志 , 2014, **45**(12) : 1186-1191.

[41] 王成湖 , 易林高. 注射用奥扎格雷钠与含果糖注射液的配伍稳定性考察 [J]. 中国药房 , 2016, **27**(2) : 191-192.

[42] 宋士卒 , 王兰香 , 韩静文. 奥扎格雷钠在转化糖等三种注射液中的稳定性考察 [J]. 安徽医药 , 2011, **15**(12) : 1603-1604.

[43] 李太平 , 刘玉华 , 高　健. 奥扎格雷钠在 3 种输液中的稳定性 [J]. 中国医院药学杂志 , 1996, (6) : 266-267.

[44] TANGE M, YOSHIDA M, HAZEKAWA M, *et al*. Prediction of compatibility between ozagrel sodium preparation for injection and calcium on the basis of the solubility product [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2013, **61**(5) : 567-571.

[45] 付秀娟 , 朱大胜 , 刘玉梅 , 等. 盐酸法舒地尔与奥扎格雷钠注射剂体外配伍稳定性考察 [J]. 中国药师 , 2011, **14**(6) : 827-828.

[46] 姚贺东 , 吴思琴 , 邢晓峰 , 等. 奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液使用中及低温冻融稳定性研究 [J]. 食品与药品 , 2024, **26**(1) : 1-6.