

# 国产注射剂中注射用辅料使用现状及问题分析

王 萍<sup>1</sup>, 陈新国<sup>2</sup>, 高正松<sup>2</sup>, 王保成<sup>2</sup>, 宋民宪<sup>1\*</sup>, 张海燕<sup>1\*</sup>

(1. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004; 2. 南京威尔药业集团股份有限公司, 江苏 南京 210009)

**摘要:** 本文对注射用辅料在 2020 年版《中国药典》和国家药品监督管理局药品审评中心药用辅料备案平台中的收载情况进行梳理, 对国产注射剂有使用但无注射用标准的辅料进行归纳, 列举目前注射剂药品说明书中辅料标注存在的不足, 指出注射用辅料需要提高和解决的问题, 并针对这些问题, 依照相关法律法规要求提出思考与建议。目前已有国家标准、备案的注射用辅料占国产注射剂中已经使用的辅料的比例不高, 注射剂药品说明书中辅料标注存在不足, 包括未反映出所使用辅料的级别, 同一品种辅料处方不同, 未使用 2020 年版《中国药典》名称, 未反映出质量区别, 未标注辅料用量, 未对辅料不良反应予以警示等。我国注射用辅料的使用还存在诸多不足, 仍需进一步加强对注射用辅料的管理, 形成全行业良性循环态势。

**关键词:** 国产注射剂; 注射用辅料; 2020 年版《中国药典》; 使用现状

**中图分类号:** R944      **文献标志码:** B      **文章编号:** 1001-1528(2022)10-3393-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.10.063

药智网 (<https://www.yaozh.com/>) 统计结果表明, 国产注射剂中使用辅料约 300 种。本文对注射用辅料在 2020 年版《中国药典》和国家药品监督管理局药品审评中心药用辅料备案平台 (<https://www.cde.org.cn/>) 中的收载情况, 以及国产注射剂有使用但无注射用标准的辅料品种进行归纳梳理, 指出目前注射剂药品说明书中辅料标注存在的不足以及注射用辅料需要解决的问题, 并针对这些问题依照相关法律法规要求提出思考与建议, 以期促进注射用辅料行业的持续健康发展。

## 1 国产注射剂中使用辅料标准收载情况

**1.1 2020 年版《中国药典》收载的注射用辅料** 2020 年版《中国药典》四部收载药用辅料共 335 种, 其中注射用辅料品种共 13 个, 包括注明为“供注射用”的 12 个品种, 分别为大豆油、大豆磷脂、甘油、丙二醇、丙交酯乙交酯共聚物 (5050)、丙交酯乙交酯共聚物 (7525)、丙交酯乙交酯共聚物 (8515)、活性炭、蛋黄卵磷脂、氯化钠、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400, 名称未标注“供注射用”字样的聚山梨酯 80 (Ⅱ), 也为注射级辅料, 与 2015 年版《中国药典》收载的聚山梨酯 80 (供注射用) 仅名称书写上的区别。

**1.2 辅料备案平台收载的注射用辅料** 截至 2021 年 8 月 15 日, 在国家药品监督管理局药品审评中心药用辅料备案平台中查询到已登记注明为供注射用的辅料信息 173 条,

品种总数共 60 种, 参考辅料工具书 [1-2] 和文献 [3-7] 报道, 将其按照药剂学用途进行归纳分类, 结果见表 1。

**1.3 国产注射剂有使用但无注射用标准的辅料** 将药智网上查询到的国产注射剂中使用的辅料, 与药品审评中心辅料备案平台上已备案的注射用辅料以及 2020 年版《中国药典》中收载的注射用辅料进行对比分析, 得到国产注射剂中有使用, 但没有备案且药典未收载的辅料有 170 个, 结果见表 2。

## 2 注射剂药品说明书辅料标注存在的问题

**2.1 未反映出所使用辅料的级别** 2020 年版《中国药典》药用辅料通则<sup>[8]</sup>规定, 《中国药典》收载的药用辅料标准是对其质量控制的基本标准, 对于声称符合《中国药典》的药用辅料必须执行《中国药典》的相应标准。原国家食品药品监督管理局 2008 年 1 月发布的《化学药品注射剂基本技术要求 (试行)》(国食药监注 [2008] 7 号)<sup>[9]</sup>关于上市后药品改变辅料要求“注射剂经批准上市后, 如需更改辅料的相关内容, 例如生产商或质量标准等, 应按补充申请进行申报”。药智网上查询到注射剂的药品说明书中, 除注射用水以外, 其他辅料几乎均未标明为注射用, 例如依达拉奉注射液 [海南先声药业有限公司 (辅料为丙二醇, 焦亚硫酸钠)]。2020 年版《中国药典》及辅料备案平台上的名称为丙二醇 (供注射用), 而说明书为丙二醇, 且在药品审评中也未查到辅料变更的补充申请。

收稿日期: 2021-12-22

基金项目: 四川医药卫生法治研究中心重点项目 (YF21-Z07)

作者简介: 王 萍 (1998—), 女, 硕士生, 从事药物新剂型与新技术研究。Tel: 13688026041, E-mail: 595865618@qq.com

\* 通信作者: 宋民宪 (1954—), 男, 教授, 从事药事法学与药物政策研究。Tel: 13308010826, E-mail: songminxian@aliyun.com

张海燕 (1980—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药学研究。Tel: (0791) 87118658, E-mail: haiyansl@163.com

表 1  备案注射用辅料信息

| 用途               | 数量/个 | 辅料                                                                                                                |
|------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 溶剂和助溶剂           | 17   | <i>N,N</i> -二甲基乙酰胺、苯甲酸苄酯、蓖麻油、丙二醇、茶油、大豆油、甘油、甘油 High Purity、橄榄油、精制蓖麻油、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、聚乙二醇 4000、磷酸三丁酯、麻油、无水乙醇、芝麻油 |
| 增溶剂、润湿剂或乳化剂      | 12   | 大豆磷脂、胆固醇、蛋黄卵磷脂、精制蛋黄卵磷脂、聚山梨酯 20、聚山梨酯 80、聚氧乙烯(35)蓖麻油、卵磷脂、三辛酸甘油酯、油酸、油酸钠、中链甘油三酯                                       |
| 螯合剂              | 1    | 依地酸二钠                                                                                                             |
| 防腐剂              | 1    | 苯甲醇                                                                                                               |
| pH 调节剂和缓冲剂       | 8    | 氨丁三醇、醋酸钠三水合物、枸橼酸钠、琥珀酸、琥珀酸二钠六水合物、琥珀酸钠 (D-160)、琥珀酸钠 (D-161)、磷酸氢二钠                                                   |
| 缓释材料             | 4    | 丙交酯乙交酯共聚物(5050)、丙交酯乙交酯共聚物(7525)、丙交酯乙交酯共聚物(8515)、甲基氧基聚乙二醇-聚( <i>D,L</i> -乳酸)                                       |
| 脂质体膜材            | 7    | 二芥酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰甘油、二油酰基磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰甘油、培化磷脂酰乙醇胺                                               |
| 冻干成形剂、保护剂及渗透压调节剂 | 8    | <i>D</i> -甘露醇(M-109-7)、海藻糖、海藻糖(T-104-5)、海藻糖(无菌)、氯化钠、羟丙基倍他环糊精、乳糖、蔗糖                                                |
| 吸附剂              | 1    | 活性炭                                                                                                               |
| 稳定剂              | 1    | 肌酐                                                                                                                |

表 2  国产注射剂有使用但无注射用标准的辅料

| 用途                  | 数量/个 | 辅料                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 溶剂                  | 8    | 20%乙醇、95%乙醇、花生油、聚乙二醇、聚乙二醇 600、聚乙二醇 6000、乙醇、注射用油                                                                                                                                                                                                                            |
| 助溶剂、增溶剂、润湿剂、助悬剂、乳化剂 | 25   | 山梨醇、泊洛沙姆 188、胆酸、谷氨酸钠、甲基纤维素、精制明胶、聚维酮 K30、聚氧乙烯 40 蓖麻油、聚氧乙烯蓖麻油、明胶、尿素、牛磺酸、羟甲基纤维素钠、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠、水解明胶、水杨酸钠、司盘 85、羧甲基纤维素钠、脱氧胆酸钠、乌拉坦、烟酰胺、氧化镁、乙二胺、乙酰胺                                                                                                                            |
| 螯合剂                 | 5    | EDTA(乙二胺四乙酸)、EDTA 钙钠、二水合乙二胺四醋酸二钠、二乙烯三胺五乙酸、酒石酸钠                                                                                                                                                                                                                             |
| 抗氧化剂                | 24   | BHA(丁基羟基茴香醚)、BHT(二丁基羟基甲苯)、 <i>L</i> -半胱氨酸、 <i>L</i> -半胱氨酸盐酸盐、 <i>L</i> -盐酸半胱氨酸、草酸、反丁烯二酸、核黄素、核黄素磷酸钠、甲醛合次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、焦亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、硫酸氢钠、氯化亚锡、维生素 C、维生素 C 钠、维生素 E、无水亚硫酸钠、无水亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠                                                                           |
| 抑菌剂、防腐剂             | 19   | 苯酚、苯甲酸、苯甲酸钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、甲酚、间甲酚、卡那霉素、硫柳汞、硫柳汞钠、硫脲、硫酸卡那霉素、氯化苯齐松、青霉素钠、三氯叔丁醇、山梨酸、硝酸、硝酸苯汞、亚硫酸                                                                                                                                                                              |
| pH 调节剂和缓冲剂          | 48   | <i>L</i> -苹果酸、氨基丁三醇、氨基乙酸、氨水、苯磺酸、醋酸盐缓冲液、蛋氨酸、二氧化碳、枸橼酸、枸橼酸盐缓冲液、甲磺酸、酒石酸、磷酸、磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、磷酸缓冲液(PB 缓冲液)、磷酸钾、磷酸钠、磷酸氢二钠二水合物、磷酸氢二钠无水合物、磷酸盐、磷酸盐缓冲液(PBS)、硫酸、硫酸铵、脯氨酸、葡甲胺、葡萄糖酸 δ-内酯、氯化钠、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化钠、乳酸、乳糖酸钠、色氨酸、十二水合磷酸氢二钠、顺丁烯二酸、苏氨酸、碳酸胍、碳酸钠、碳酸氢铵、碳酸氢钠、无水碳酸钠、盐酸、盐酸赖氨酸、一水枸橼酸、乙醇胺、乙酸、乙酸钠 |
| 冻干成形剂、保护剂及渗透压调节剂    | 26   | <i>L</i> -谷氨酸、 <i>L</i> -精氨酸、 <i>L</i> -天冬氨酸、 <i>L</i> -组氨酸盐酸盐、α,α-二水合海藻糖、α-环糊精、氨基酸、低分子右旋糖苷、低分子右旋糖苷 40、硫酸鱼精蛋白、氯化钙、氯化钾、氯化镁、麦芽糖、葡萄糖、羟乙基淀粉-40、人血白蛋白、无水葡萄糖、盐酸精氨酸、药用鱼精蛋白、右旋糖苷、右旋糖苷-10、右旋糖苷 20、右旋糖苷 40、右旋糖苷-70、组氨酸                                                               |
| 稳定剂                 | 5    | 氯化锌、葡萄糖酸钙、葡萄糖酸钠、双甘氨酸、氧化锌                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 吸附剂                 | 2    | 氢氧化铝、药用炭                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 增效剂                 | 4    | 结晶氯化铝、三甲基间苯三酚、胃蛋白酶、胰酶                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 特别赋形剂               | 1    | 卡洛酸三钠                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 局部止痛剂               | 1    | 盐酸利多卡因                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 气雾剂抛射剂              | 1    | 氮气                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 疫苗佐剂                | 1    | 角鲨烯                                                                                                                                                                                                                                                                        |

既然有注射用的标准，就应当将非注射级的丙二醇变更为注射级，且注明为供注射用，才能体现注射用标准的意义。

2.2 同一品种辅料处方不同 同一注射剂品种不同企业所用辅料配方不同的情况普遍存在。如注射用水溶性维生素，

20 家生产企业中,有 14 家所用辅料为甘氨酸、乙二胺四醋酸二钠、对羟基苯甲酸甲酯,4 家为甘氨酸、乙二胺四醋酸二钠,1 家为盐酸半胱氨酸、甘氨酸、乙二胺四醋酸二钠、对羟基苯甲酸甲酯,1 家为乙醇、甘露醇、聚山梨酯 80。又如依达拉奉注射液,有 34 份批文,涉及药品上市许可持有人 32 个,检索到的药品说明书来自于 17 个药品上市许可持有人。除海南先声药业有限公司的依达拉奉注射液说明书中标注使用丙二醇,其他企业均未使用丙二醇,如吉林省博大制药股份有限公司,辅料为焦亚硫酸钠、盐酸半胱氨酸,无丙二醇,并且依达拉奉注射液原研厂是日本,辅料中也未使用丙二醇。按照《化学药品注射剂基本技术要求》关于辅料选用的基本原则为①应采用符合注射用要求的辅料;②在满足需要的前提下,注射剂所用辅料的种类及用量应尽可能少;③应尽可能采用注射剂常用辅料<sup>[9]</sup>。因此,海南先声药业有限公司在依达拉奉注射液中使用丙二醇的作用和依据理应说明。

2.3 未使用 2020 年版《中国药典》名称 许多药品说明书中标注的辅料名称未按 2020 年版《中国药典》名称统一规范化书写。如注射用水溶性维生素药品说明书中所示辅料乙二胺四醋酸二钠、对羟基苯甲酸甲酯,均未使用 2020 年版《中国药典》名称,应修改为对应的通用名依地酸二钠<sup>[10]</sup>、羟苯甲酯<sup>[11]</sup>。

2.4 未反映出质量区别 注射用水溶性维生素药品说明书中所用辅料聚山梨酯 80,可分为聚山梨酯 80 和聚山梨酯 80 (Ⅱ),2020 年版《中国药典》已明确区别,聚山梨酯 80 是以油酸山梨坦为原料合成,含油酸应不低于 58.0%,含肉豆蔻酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸分别不得过 5.0%、16.0%、8.0%、6.0%、18.0%、4.0%,无“细菌内毒素”检查项;而聚山梨酯 80 (Ⅱ)(2020 年版《中国药典》)即为聚山梨酯 80 (供注射用)(2015 年版《中国药典》)的更名,是以植物来源油酸山梨坦为原料合成,含油酸应不低于 98.0%,含肉豆蔻酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸均不得超过 0.5%,有“细菌内毒素”检查项,依法检查(通则 1143),每 1 mg 聚山梨酯 80 中含内毒素的量应小于 0.012 EU<sup>[12]</sup>。在注射用水溶性维生素药品说明书中聚山梨酯 80 和聚山梨酯 80 (Ⅱ)未对作进行区分,没有反映出质量区别。

2.5 未标注辅料用量 大部分国产注射剂说明书中未注明辅料的用量。如注射用氯诺昔康,国产注射用氯诺昔康说明书中辅料为甘露醇、氨丁三醇、依地酸二钠,进口注射用氯诺昔康说明书中辅料为 100 mg 甘露醇、12 mg 氨基丁三醇、0.2 mg 乙二胺四乙酸钠。注明辅料的用量能更好的保障药品在临床使用的安全性。研究发现,过度注射含有丙二醇的注射剂会致使丙二醇蓄积,导致患者出现急性中毒及死亡<sup>[13]</sup>。所以药用辅料的使用量和浓度,不良反应和使用禁忌有必要在说明书中体现。

2.6 未对辅料不良反应予以警示 部分注射剂说明书未对

辅料的不良反应予以警示。国家食品药品监督管理局令第 24 号《药品说明书和标签管理规定》<sup>[14]</sup>中第 11 条规定“药品处方中含有可能引起严重不良反应的成分或者辅料的,应当予以说明”。如注射用水溶性维生素,辅料为甘氨酸、依地酸二钠(乙二胺四醋酸二钠)、羟苯甲酯(对羟基苯甲酸甲酯)、盐酸半胱氨酸,说明书中警示内容为对本品中任何成分过敏的患者,使用时均可能发生过敏反应。又如复方盐酸阿替卡因注射液、阿替卡因肾上腺素注射液、盐酸甲哌卡因肾上腺素注射液均使用相同的辅料焦亚硫酸钠,说明书中不良反应均指明,本品含有的焦亚硫酸盐可能引起过敏反应或加重过敏反应。

3 注射用辅料需要提高和解决的问题

3.1 进一步明确注射用辅料的要求 2020 年版《中国药典》四部注射剂通则要求检查项包括“可见异物”“不溶性微粒”“无菌”“细菌内毒素”“热原”等<sup>[15]</sup>,但关于注射用辅料的标准并不系统,如药用辅料通则中仅写道“药用辅料的残留溶剂应符合要求”“药用辅料的微生物限度应符合要求”“用于无除菌工艺的无菌制剂的药用辅料应符合无菌要求(通则 1101)”“用于静脉用注射剂、冲洗剂等药用辅料照细菌内毒素检查法(通则 1143)或热原检查法(通则 1142)检查,应符合规定”。各注射用辅料标注的检查项不相同,如聚山梨酯 80 (Ⅱ)中有细菌内毒素检查,无微生物限度检查;而蛋黄卵磷脂(供注射用)中既有细菌内毒素检查(每 1 g 中含内毒素的量应小于 2.0 EU),也有微生物限度检查(每 1 g 供试品中需氧菌总数不得过 102 cfu,霉菌和酵母菌总数不得过 102 cfu,不得检出大肠埃希菌;每 10 g 供试品中不得检出沙门菌)<sup>[16]</sup>。蛋黄卵磷脂需要做微生物限度检查的原因是其易产生细菌,而例如氯化钠等无机物类辅料,不易产生细菌,则只需做重金属及有害元素残留量等检查。考虑到注射用辅料的特殊性和复杂性,应针对注射用辅料单独列 1 个通则,进一步明确注射用辅料的要求,注明哪些辅料需要进行哪类检查项目。

3.2 有注射用国家标准的必须使用,有备案的有条件使用 必须使用注射用辅料的条件为有药品标准、有备案信息且对备案企业审计符合要求。按《药品管理法》第 45 条<sup>[17]</sup>规定“生产药品所需的原料、辅料,应当符合药用要求、药品生产质量管理规范的有关要求。生产药品应当按照规定对供应原料、辅料等的供应商进行审核,保证购进、使用的原料、辅料等符合前款规定要求”。另外,《化学药品注射剂基本技术要求》<sup>[9]</sup>中规定“使用已批准上市的注射用辅料,应提供辅料来源及质量控制的详细资料,包括生产企业、执行的质量标准、检验报告、购买发票、供货协议等”。故并非备案,就一定要使用,还需进行供应商审核,生产条件、质量保证、产能保证也是必不可少的。

3.3 提高纯度、降低杂质 《化学药品注射剂基本技术要求》<sup>[9]</sup>中规定“对于注射剂中有使用依据,但尚无符合注射用标准产品生产或进口的辅料,可对非注射途经辅料进

行精制使其符合注射用要求，并制定内控标准。申报资料中应提供详细的精制工艺及其选择依据、内控标准的制定依据。必要时还应进行相关的安全性试验研究”。例如氢氧化钠，在注射剂有使用但尚无注射用标准，作为常用的 pH 调节剂，其氯化物检查要求过高，“取本品 0.50 g，依法检查（通则 0801），与标准氯化钠溶液 2.5 mL 制成的对照液比较，不得更浓（0.005%）”<sup>[18]</sup>，但一般药厂不具备该技术，难以纯化，对于酸碱这种难处理的无机物，是否可以考虑使用分析纯或化学纯作为辅料使用。

3.4 依法公开注射剂药品说明书 按照《药品说明书和标签管理规定》（局令第 24 号）<sup>[14]</sup>第 11 条中规定“药品说明书应当列出全部活性成分或者组方中的全部中药药味。注射剂和非处方药还应当列出所用的全部辅料名称。药品处方中含有可能引起严重不良反应的成分或者辅料的，应当予以说明”。

3.5 简化已上市注射剂使用注射级辅料的变更 现有管理制度下，注射用辅料的补充和变更的要求不够清晰，应尽快完善药用辅料变更相关管理制度，以促进制药企业的工艺优化<sup>[19]</sup>。对于已证明可行且处方一样的情况，如有注射用标准也被激活，在注射剂中有应用的辅料，可以简化辅料变更相关流程，提高企业改良的积极性，有利于促进辅料和制剂行业持续健康发展。

#### 4 总结

目前，已有国家标准、备案的注射用辅料占国产注射剂中已经使用的辅料的比例不高，注射剂药品说明书中辅料标注也存在不足，包括未反映出所使用辅料的级别，同一品种辅料处方不同，未使用 2020 年版《中国药典》名称，未反映出质量区别，未标注辅料用量，未对辅料不良反应予以警示等。因此，需进一步加强注射用辅料的管理，明确注射用辅料的要求，依法公开注射剂药品说明书，简化已上市注射剂使用注射级辅料的变更，鼓励企业快速使用注射级辅料，形成全行业良性循环的发展态势。

#### 参考文献：

[ 1 ] 斯沃布里克，博伊兰. 制剂技术百科全书[M]. 王 浩，侯惠民，译. 北京：科学出版社，2009：360-378.

[ 2 ] 舍斯基，韦 勒. 药用辅料手册[M]. 郑俊民，译. 北京：化学工业出版社，2005.

[ 3 ] 马骏威，安 娜. 冻干注射剂中辅料选择的考虑[J]. 中国药学杂志，2020，55(7)：568-572.

[ 4 ] 张 祎，殷 华，李 月，等. 中药注射剂中增溶性辅料聚山梨酯 80 的安全性问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(20)：160-165.

[ 5 ] 高英杰. 中药注射剂常用辅料的作用与安全性分析[J]. 中国医院用药评价与分析，2014，14(7)：640-642.

[ 6 ] 金 勇，刘征宙，顾小焱. 药用辅料分类及其应用[J]. 化学试剂，2013，35(10)：904-906.

[ 7 ] 张美玉，李连达. 注射用辅料羟丙基-β-环糊精的研究进展[J]. 中药药理与临床，2011，27(6)：116-121.

[ 8 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：32.

[ 9 ] 国家药品监督管理局. 关于发布化学药品注射剂和多组分生化药注射剂基本技术要求的通知（国食药监注[2008] 7 号）[EB/OL]. （2008-01-10）[ 2021-10-30 ]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20080110120001739.html>.

[ 10 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：688.

[ 11 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：747.

[ 12 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：808-809.

[ 13 ] Zosel A, Egelhoff E, Heard K.. Severe lactic acidosis after an iatrogenic propylene glycol overdose [ J ]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(2)：219.

[ 14 ] 国家药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定（局令第 24 号）[EB/OL]. （2006-03-15）[ 2021-10-30 ]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20060315010101975.html>.

[ 15 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：3.

[ 16 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：752.

[ 17 ] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. （2019-08-27）[ 2021-10-30 ]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.

[ 18 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：708.

[ 19 ] 阎文君. 国内外药用辅料变更管理制度研究[J]. 中国药物评价，2019，36(2)：156-160.