

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.01.002

某院 137 个集采药品药品说明书中药用辅料标注情况分析*

刘 迅¹, 邹莉萍², 罗 艳¹, 叶春燕³, 陈 力^{4△}

(1. 四川省成都市第七人民医院, 四川 成都 610041; 2. 四川省成都市公共卫生临床医疗中心, 四川 成都 610016;
3. 四川省人民医院, 四川 成都 610072; 4. 四川大学华西第二医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 为修订《药品说明书和标签管理规定》提供参考。方法 选取某院 2021 年 12 月使用的集中招标采购(简称集采)药品 137 个,包括国家集采品规 126 个和省集采品规 11 个,查找其药品说明书标注的药用辅料信息,并与 3.4.3.0 版美康合理用药系统收录的原研制剂电子版药品说明书相关信息(截至 2022 年 3 月)进行比较。结果 137 个集采药品中,90 个品规未标注药用辅料信息,包括 82 个口服制剂、7 个注射剂和 1 个雾化吸入剂。与原研制剂剂型及规格相同的集采药品 96 个,其中集采药品与原研制剂均未标注药用辅料信息的 55 个(包括 1 个雾化吸入剂和 54 个口服制剂),标注一致的 15 个,标注不一致的 26 个。结论 药品说明书中辅料标注的相关法律法规及技术指南体系尚需进一步完善。建议我国相关法律法规强化药用辅料的标注,以确保用药安全。

关键词: 药品说明书;药品集中采购;药用辅料;安全性

中图分类号:R95;R979.9

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)01-0005-07

Labeling of Pharmaceutical Excipient Information in the Instructions of 137 Drugs Through Centralized Bidding and Procurement in a Hospital

LIU Xun¹, ZOU Liping², LUO Yan¹, YE Chunyan³, CHEN Li⁴

(1. Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu, Sichuan, China 610016; 3. Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610072; 4. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To provide a reference for the revision of the Provisions on the Administration of Drug Instructions and Labels.

* 基金项目:四川省科技计划项目[2019JDR0163]。

第一作者:刘迅,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床合理用药,(电子信箱)7858022@qq.com。

△通信作者:陈力,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学与合理用药,(电子信箱)microcl@sina.com。

- 善国家医保谈判药品“双通道”管理机制的指导意见[EB/OL]. (2021-05-10)[2022-04-23]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/5/10/art_37_5023.html.
- [6] 赵振基. 非常态 新进化 2020~2021 年度中国药店价值榜解析[J]. 中国药店, 2021(4):42-81.
- [7] 国家药品监督管理局执业药师资格认证中心. 2020 年 12 月全国执业药师注册情况[EB/OL]. (2021-01-13)[2022-04-23]. <http://www.cqplp.org/info/link.aspx?id=4490&page=1>.
- [8] 国家药品监督管理局. “十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划[EB/OL]. (2021-12-30)[2022-04-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjzh/20211230192314164.html>.
- [9] 蒋 茜. 我国取得执业药师资格人数已达 128 万[N]. 工人日报, 2021-04-28(4).
- [10] 李朝辉. 我国执业药师队伍建设探讨及立法建议[J]. 中国药业, 2019, 28(6):69-72.
- [11] 周 玥, 许 龙. 我国执业药师立法的思考与建议[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(1):29-33.
- [12] 李朝辉, 张启钧. 九省药品零售企业药学技术人员现状分析[J]. 中国药业, 2021, 30(20):13-15.
- [13] 周 玥, 王 平, 李朝辉, 等. 以执业药师注册数据为基点分析我国社会药店发展变化[J]. 中国合理用药探索, 2018, 15(3):64-67.
- [14] 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)[2022-04-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [15] 上海市药品监督管理局. 关于印发《关于促进上海市药品零售行业健康发展的若干意见》的通知[EB/OL]. (2021-09-29)[2022-04-28]. <https://yj.j.sh.gov.cn/zx-yp/20210928/c30da006eef047e1af10f760f3e54702.html>.
- [16] 国家医疗保障局. 国家卫生健康委办公厅 国家医保局办公室关于印发长期处方管理规范(试行)的通知[EB/OL]. (2021-08-13)[2022-04-28]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/8/13/art_37_5778.html.
- [17] 国家医疗保障局. 国家医疗保障局办公室关于切实做好当前疫情防控医疗保障工作的通知[EB/OL]. (2021-03-21)[2022-04-28]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2022/3/21/art_37_7962.html.
- [18] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院办公厅关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见[EB/OL]. (2018-04-03)[2022-04-28]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2018-04/03/content_5279546.htm.

(收稿日期:2022-06-20;修回日期:2022-08-24)

Methods A total of 137 drugs through the centralized bidding and procurement (hereinafter referred to as centralized procurement) used in December 2012 were selected, including 126 national and 11 provincial centralized – procurement drug specifications. The pharmaceutical excipient information labeled in the the drug instructions were found out and compared with the relevant information (up to March 2022) in the electronic drug instructions of the original – patented preparations recorded in the MCDEX (V 3.4.3.0). **Results** Among the 137 centralized – procurement drugs, 90 drug specifications were not labeled with the pharmaceutical excipient information, including 82 oral preparations, seven injections and one aerosol inhalation agent. There were 96 centralized – procurement drugs with the same dosage forms and specifications as the original – patented preparations. Among them, 55 centralized – procurement drugs, like the original – patented preparations, were not labeled with the pharmaceutical excipient information (including one aerosol inhalation agent and 54 oral preparations), there were 15 centralized – procurement drugs labeled the consistent information of pharmaceutical excipients with the original – patented preparations, and there were 26 centralized – procurement drugs labeled the inconsistent information with the original – patented preparations. **Conclusion** The relevant laws, regulations and technical guidance system for the labeling of excipient information in the drug instructions need to be further improved. It is suggested that the relevant laws and regulations of China should strengthen the labeling of pharmaceutical excipient information to ensure the safety of drug use.

Key words: drug instruction; centralized bidding and procurement of drug; pharmaceutical excipient; safety

《药品说明书和标签管理规定》(局令第 24 号)自 2006 年 6 月 1 日起开始施行以来,至今无新修订版本颁布,仍是所有药品说明书必须遵循的法律依据。其中,第十一条规定:“注射剂和非处方药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份或者辅料的,也应当予以说明。”我国关于药品说明书和标签标注辅料的要求较低,随着 2019 年新修订《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第 27 号)的颁布,以及仿制药一致性评价、国家组织药品集中招标采购政策的推行,药品说明书辅料标注不规范问题日益凸显。本研究中比较了某院集中招标采购(简称集采)药品与原研制剂药品说明书中药用辅料的标注情况,总结了我国药品说明书辅料标注存在的问题。现报道如下。

1 资料与方法

选取某院 2021 年 12 月使用的集采药品 137 个,其中国家集采品规 126 个、省集采品规 11 个,查找其药品说明书标注的药用辅料信息,并与同剂型、同规格的原研制剂药品说明书的辅料标注情况进行比较。137 个集采药品说明书辅料标注信息依据该院纸质的药品说明书,原研制剂药品说明书辅料标注信息依据 3.4.3.0 版美康合理用药系统(截至 2022 年 3 月)收录的电子版药品说明书。其中,13 个集采药品未通过一致性评价,41 个(包括 8 个未通过一致性评价的药品)集采药品未在美康系统查询到品规相同的原研制剂。详见表 1 和表 2。

2 结果

2.1 整体情况

137 个集采药品中,口服制剂 99 个,注射剂 35 个,

表 1 未通过一致性评价的集采药品
Tab.1 Centralized – procurement drugs that failed to pass the consistency evaluation

序号	药品名称	规格 (支/片)	生产厂家	
			集采药品	原研制剂
1	蔗糖铁注射液	5 mL:100 mg	成都天山台制药有限公司	DT Biologika GmbH
2	玻璃酸钠注射液	2.5 mL:25 mg	华熙生物科技股份有限公司	生化学工业株式会社高萩工厂
3	复方甘草酸苷片	25 mg	北京凯因科技股份有限公司	Akiyama Jozai Co., Ltd.
4	注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸	0.5 g	浙江震元制药有限公司	FAMAR L'AIGLE
5	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	40 mg	天津金耀药业有限公司	Pfizer Manufacturing Belgium NV
6	注射用更昔洛韦	0.25 g	武汉普生制药有限公司	
7	醋酸钙片	0.667 g	贵州维康子帆药业股份有限公司	
8	注射用二氯醋酸二异丙胺葡萄糖酸钠	40 mg	重庆药友制药有限责任公司	
9	注射用环磷腺苷葡胺	30 mg	瑞阳制药股份有限公司	
10	注射用兰索拉唑	30 mg	江苏金丝利药业股份有限公司	
11	胞磷胆碱钠注射液	2 mL:0.25 g	辰欣药业股份有限公司	
12	注射用托拉塞米	10 mg	瑞阳制药股份有限公司	
13	注射用托拉塞米	20 mg	瑞阳制药股份有限公司	

表 2 未在 3.4.3.0 版美康系统查询到与原研制剂品规相同的集采药品(除 8 个未通过一致性评价的药品)
Tab. 2 Centralized – procurement drugs without the same specifications as the original – patented preparations in the MCDEX (V 3.4.3.0), excepting for eight drugs that failed to pass the consistency evaluation

序号	药品名称	规格(片/支/粒/袋)	生产厂家	序号	药品名称	规格(片/支/粒/袋)	生产厂家
1	盐酸二甲双胍片	0.25 g	重庆科瑞制药(集团)有限公司	18	注射用头孢唑林钠	1.0 g(按 C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₄ S ₃ 计)	石药集团中诺药业(石家庄)有限公司
2	缬沙坦片	40 mg	常州四药制药有限公司	19	米格列醇片	50 mg	四川维奥制药有限公司
3	多西他赛注射液	1 mL:40 mg	齐鲁制药有限公司	20	单硝酸异山梨酯缓释胶囊	40 mg	珠海润都制药股份有限公司
4	盐酸度洛西汀肠溶胶囊	20 mg	上海上药中西制药有限公司	21	奥沙利铂注射液	50 mg	四川汇宇制药股份有限公司
5	格列齐特缓释片	30 mg	北京福元医药股份有限公司	22	注射用头孢唑林钠	0.5 g(按 C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₄ S ₃ 计)	石药集团中诺药业(石家庄)有限公司
6	坎地沙坦酯片	4 mg	天地恒一制药	23	右佐匹克隆片	3 mg	成都康弘药业集团股份有限公司
7	氟康唑氯化钠注射液	100 mL:0.2 g	扬子江药业集团有限公司	24	维生素 B ₆ 片	10 mg	东北制药集团沈阳第一制药有限公司
8	羟苯磺酸钙片	0.5 g	南京长澳制药有限公司	25	碳酸氢钠片	0.5 g	天津力生制药股份有限公司
9	美洛昔康片	7.5 mg	扬子江药业集团有限公司	26	氯氮平片	25 mg	万邦德制药集团有限公司
10	蒙脱石散	3 g	湖南华纳大药厂有限公司	27	甲钴胺片	0.5 mg	卫材(中国)药业有限公司
11	硫酸氢氯吡格雷片	25 mg	深圳信立泰药业股份有限公司	28	卡托普利片	25 mg	重庆科瑞制药(集团)有限公司
12	恩替卡韦分散片	0.5 mg	苏州东瑞制药有限公司	29	聚乙二醇 4000 散	10 g	马应龙药业集团股份有限公司
13	盐酸右美托咪定注射液	2 mL:0.2 mg	扬子江药业集团有限公司	30	阿莫西林胶囊	0.25 g	石药集团中诺药业(石家庄)有限公司
14	氯化钾缓释片	0.5 g	上海海虹实业集团今辰药业有限公司	31	福多司坦片	0.2 g	四川科伦药业股份有限公司
15	盐酸文拉法辛缓释片	75 mg	成都康弘药业集团股份有限公司	32	阿卡波糖胶囊	50 mg	四川绿叶制药股份有限公司
16	乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液	100 mL:0.5 g	湖南科伦制药有限公司	33	甲硝唑片	0.2 g	远大医药(中国)有限公司
17	比卡鲁胺胶囊	50 mg	山西振东制药股份有限公司				

滴眼剂 2 个,雾化吸入剂 1 个。99 个口服制剂中,82 个(82.83%)未标注辅料信息;35 个注射剂中,7 个(20.00%)未标注辅料信息,分别为注射用环磷腺苷葡胺(30 mg)、胞磷胆碱钠注射液(2 mL:0.25 g)、蔗糖铁注射液(5 mL:100 mg)、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(100 mL:0.5 g)、注射用头孢唑林钠(1 g)、注射用头孢唑林钠(0.5 g)、注射用更昔洛韦(0.25 g);1 个(100.00%)雾化吸入剂[吸入用硫酸沙丁胺醇溶液(2.5 mL:5 mg)]未标注辅料信息。

2.2 辅料标注信息一致

96 个与原研制剂品规有相同剂型及规格的集采药品中,55 个药品均未标注辅料信息,除雾化吸入剂吸入用硫酸沙丁胺醇溶液外,其余均为口服制剂;另外 41 个药品中,标注辅料信息的有 15 个。详见表 3。

2.3 辅料标注信息不一致

26 个集采药品的药品说明书中辅料信息与原研制剂标注不一致,其中 7 个集采药品未标注辅料,7 个原研制剂未标注辅料,12 个药品(7 个注射剂和 5 个口服固体制剂)的辅料信息标注不一致。详见表 4。

研究表明,制剂中的辅料对药物的理化性质有影响,并最终影响药物的安全性与有效性^[1]。2020 年 5 月 14 日,国家药品监督管理局药品审评中心发布的《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》《化学药品注射剂(特殊注射剂)仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》《化学药品注射剂仿制药质量和和疗

效一致性评价申报资料要求》均明确指出,抑菌剂、缓冲剂、pH 调节剂等化学药品注射剂仿制药可与参比制剂不同,但需提供相关研究证明这些不同对结果不会产生影响^[2]。表 4 中,注射用胸腺法新原研制剂填充氮气,可提高药物的稳定性;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg)原研制剂(辉瑞制药有限公司)为双室瓶,而集采药品为普通的西林瓶,但使用的辅料和辉瑞制药有限公司的 500 mg 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠一致。

3 讨论

3.1 存在问题分析

美国食品药品监督管理局(FDA)将活性药物成分(API)定义为提供所需药物效应的化合物。相反,非活性成分被定义为“药品中除活性成分之外的任何成分”^[1]。通过添加这些非活性成分改变制剂的物理性质,以促进吸收或改善稳定性、味道、外观等^[2]。我国将药品中的非活性成分统称为辅料,包括崩解剂、填充剂/稀释剂、润滑剂、乳化剂、调味剂、着色剂、防腐剂、防黏剂等^[3]。Pillbox 数据库的信息显示,42 052 种口服固体剂型共包含了 354 597 种非活性成分,其中 596 种口服固体剂型含有 20 种或更多不同的非活性成分,平均每片药片或每粒胶囊含有 8.8 种非活性成分;美国最常用的 18 种口服制剂中,每个 API 平均有 82.5 种替代配方可供选择^[1],强调了相同药物可用辅料的多样性。如 43 个不同厂家生产了 140 种辅料不同的左旋甲状腺素制剂,用以治疗甲状腺功能减退症。

表 3 与原研制剂辅料标注信息一致的集采药品

Tab. 3 Centralized – procurement drugs labeled the consistent information of the excipients with the original – patented preparations					
序号	药品名称	规格 (片 / 支 / 瓶)	生产厂家		辅料标注信息
			集采药品	原研制剂	
1	氯雷他定片	10 mg	扬子江药业集团上海海尼药业有限公司	拜耳医药(上海)有限公司	乳糖、玉米淀粉、硬脂酸镁
2	碘海醇注射液	100 mL:35 mg	北京北陆药业股份有限公司	通用电气药业(上海)有限公司	氨丁三醇、依地酸钙钠、盐酸(调 pH)、注射用水
3	注射用头孢曲松钠	1 g	石药集团中诺药业(石家庄)有限公司	深圳华润九新药业有限公司	本品不含其他辅料
4	盐酸奥洛他定滴眼液	5 mL:5 mg	浙江尖峰药业有限公司	S. A. Alcon Couvreur N. V.	磷酸氢二钠、氯化钠、浓盐酸 / 氢氧化钠(调节 pH)、蒸馏水
5	醋酸阿比特龙片	0.25 g	正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司	Patheon, Inc.	乳糖、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮(K29 / K32)、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素、胶态二氧化硅、硬脂酸镁
6	注射用比伐芦定	0.25 g	海南双成药业股份有限公司	Patheon Italia S. P. A.	每瓶中含辅料甘露醇 125 mg, 用氢氧化钠调 pH 至 5~6 (约相当于 12.5 mg 钠)
7	苯磺顺阿曲库铵注射液	5 mL:10 mg	南京健友生化制药股份有限公司	Glaxosmithkline Manufacturing S. P. A.	苯磺酸溶液、注射用水
8	注射用头孢唑肟钠	0.75 g	广州白云山天心制药股份有限公司	Glaxosmithkline Manufacturing S. P. A.	处方中无辅料
9	注射用头孢他啶	1 g	浙江巨泰药业有限公司	Glaxosmithkline Manufacturing S. P. A.	无水碳酸钠
10	脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液	1440 mL	四川科伦药业股份有限公司	Fresenius Kabi AB	精制蛋黄卵磷脂、甘油(无水)和注射用水、适量冰醋酸调节氨基酸注射液 pH、适量氢氧化钠调节脂肪乳注射液 pH
11	注射用培美曲塞二钠	500 mg	四川汇宇制药股份有限公司	Eli Lilly & Company	甘露醇、盐酸、氢氧化钠
12	注射用盐酸吉西他滨	0.2 g	仁合照德隆药业有限公司	Eli Lilly & Company	甘露醇、醋酸钠、盐酸、氢氧化钠
13	注射用培美曲塞二钠	100 mg	四川汇宇制药股份有限公司	Eli Lilly & Company	甘露醇、盐酸、氢氧化钠
14	盐酸莫西沙星氯化钠注射液	250 mL:0.4 g	天津红日药业股份有限公司	Bayer AG	氯化钠、盐酸、氢氧化钠、注射用水
15	盐酸罗哌卡因注射液	10 mL:100 mg	瑞阳制药有限公司	AstraZeneca AB	氯化钠、盐酸 / 氢氧化钠、注射用水

表 4 与原研制剂辅料标注信息不一致的集采药品

Tab. 4 Centralized – procurement drugs labeled the inconsistent information of the excipients with the original – patented preparations					
序号	药品名称	规格 (片 / 粒 / 支)	生产厂家		辅料标注信息
			集采药品	原研制剂	
1	阿托伐他汀钙片	10 mg	福建东瑞制药有限公司	辉瑞制药有限公司	碳酸氢钙、微晶纤维素、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、聚山梨酯 80、羟丙基纤维素、硬脂酸镁、欧巴代白色 YS-1-7040(羟丙甲纤维素、聚乙二醇、滑石粉、二氧化钛)、二甲基硅油乳液、小烛树蜡
2	苯磺酸氨氯地平片	5 mg	浙江京新药业股份有限公司	辉瑞制药有限公司	微晶纤维素、无水磷酸氢钙、乙醇淀粉、硬脂酸镁
3	盐酸坦索罗辛缓释胶囊	0.2 mg	江苏恒瑞医药股份有限公司	安斯泰来制药(中国)有限公司	结晶纤维素、甲基丙烯酸共聚物 LD、三乙酸甘油酯、硬脂酸钙、滑石粉、明胶空心胶囊
4	非布司他片	40 mg	江苏万邦生化医药集团有限责任公司	Teijin Pharma Limited Iwakuni Pharmaceutical Factory	乳糖水合物、部分预胶化淀粉、羟丙基纤维素、交联羟甲基纤维素钠、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、聚乙二醇 6000
5	蔗糖铁注射液	5 mL:100 mg	成都天山台制药有限公司	IDT Biologika GmbH	氢氧化钠、注射用水
6	瑞格列奈片	1 mg	北京福元医药股份有限公司	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	无水磷酸氢钙、微晶纤维素、玉米淀粉、波拉克林钾、聚乙烯吡咯烷酮、85%甘油、硬脂酸镁、葡甲胺、泊洛沙姆 188、氧化铁
7	琥珀酸索利那新片	5 mg	齐鲁制药有限公司	Astellas Pharma Europe B. V.	乳糖水合物、玉米淀粉、羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、欧巴代黄色 03F12967
8	盐酸曲美他嗪片	20 mg	江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂	施维雅(天津)制药有限公司	甘露醇、玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮 K30、硬脂酸镁、滑石粉、薄膜包衣预混剂、聚乙二醇 6000
9	玻璃酸钠注射液	2.5 mL:25 mg	华熙生物科技股份有限公司	生化学工业株式会社高萩工厂	磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、氯化钠、注射用水
10	奥美拉唑肠溶胶囊	10 mg	山东罗欣药业集团股份有限公司	阿斯利康制药有限公司	甘露醇、无水乳糖、微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、羟丙纤维素、十二烷基硫酸钠、无水磷酸氢二钠、羟丙甲纤维素、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物水分散体、聚乙二醇 6000、滑石粉、明胶空心胶囊

续表 4 与原研药品辅料标注不一致的集采药品信息

Continued Tab. 4 Centralized – procurement drugs labeled the inconsistent information of the excipients with the original – patented preparations

序号	药品名称	规格 (片/粒/支)	生产厂家		辅料标注信息	
			集采药品	原研制剂	集采药品	原研制剂
11	左氧氟沙星滴眼液	5 mL:24.4 mg	中山万汉制药有限公司	Santen Pharmaceutical Co., Ltd. Noto Plant	氯化钠、苯扎氯铵(0.0025%)、盐酸、氢氧化钠、注射用水	
12	盐酸乐卡地平片	10 mg	安徽宏业药业有限公司	Recordati S. P. A.	微晶纤维素、乳糖、羧甲淀粉钠、聚乙烯吡咯酮K30、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)	
13	吉非替尼片	0.25 g	正大天晴药业集团股份有限公司	Kagamiishi Plant, Nipro Pharma Corporation	乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯酮、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、胃溶型薄膜包衣预混剂[聚乙烯醇、二氧化钛、滑石粉、磷脂(大豆磷脂)]	
14	复方甘草酸苷片	25 mg	北京凯因科技股份有限公司	Akiyama Jozai Co., Ltd.	乳糖、碳酸钙、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、滑石粉、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯酮K30、薄膜包衣预混剂	
15	布洛芬缓释胶囊	0.3 g	上海信谊天平药业有限公司	中美天津史克制药有限公司	蔗糖、玉米淀粉、糊精、硬脂酸、聚乙烯吡咯酮K30	糖、淀粉、硬脂酸、聚乙烯吡咯酮
16	注射用胸腺法新	1.6 mg	海南双成药业股份有限公司	意大利培森药厂	甘露醇、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、注射用水	甘露醇、磷酸二氢钠一水合物、磷酸氢二钠七水合物、注射用水、氮气
17	多潘立酮片	10 mg	四川维奥制药有限公司	西安杨森制药有限公司	乳糖、预胶化淀粉、低取代羟丙纤维素、聚乙烯吡咯酮K30、十二烷基硫酸钠、二氧化硅、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂	玉米淀粉、氢化棉籽油、乳糖、硬脂酸镁、微晶纤维素、聚乙烯吡咯酮K90、预胶化淀粉、十二烷基硫酸钠
18	盐酸氨溴索片	30 mg	山东裕欣药业有限公司	上海勃林格殷格翰药业有限公司	乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、羧甲淀粉钠、滑石粉、硬脂酸镁	乳糖、淀粉、胶态二氧化硅、硬脂酸镁
19	紫杉醇注射液	5 mL:30 mg	扬子江药业有限公司	Hospira Australia Pty Ltd	聚氧乙烯(35)蓖麻油、无水乙醇、无水枸橼酸	聚氧乙烯-35-蓖麻油、无水柠檬酸、乙醇
20	注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸	0.5 g	浙江震元制药有限公司	FAMAR L'AIGLE	附带注射用溶剂,组分为盐酸赖氨酸、氢氧化钠和注射用水	注射用溶剂,组分为L-赖氨酸、氢氧化钠和注射用水
21	多索茶碱注射液	10 mL:0.1 g	浙江北生药业汉生制药有限公司	Biologici Italia Laboratories S. R. L	盐酸、氢氧化钠、注射用水	注射用水
22	草酸艾司西酞普兰片	10 mg	四川科伦药业股份有限公司	H. Lundbeck A/S	硅化微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、滑石粉、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)	滑石粉、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联无水硅胶、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、聚乙二醇400、二氧化钛
23	盐酸西替利嗪片	10 mg	扬子江药业集团有限公司	UCB Farchim SA	微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、二氧化硅、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)	单水乳糖、微晶纤维素、微粉硅胶、硬脂酸镁和欧巴代
24	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	40 mg	天津金耀药业有限公司	Pfizer Manufacturing Belgium NV	碳酸氢钠、磷酸二氢钠(一水合物)、磷酸氢二钠	本品40 mg规格,每只1 mL双室瓶中,上室含稀释液(苯甲醇9 mg及注射用水),下室为甲泼尼龙琥珀酸钠及辅料[一水磷酸二氢钠、磷酸氢二钠(无水)、乳糖、10%氢氧化钠溶液和注射用水]
25	注射用洋托拉唑钠	40 mg	杭州中美华东制药有限公司	Takeda GmbH Production site Singen	甘露醇、枸橼酸钠、依地酸二钠、1%氢氧化钠	依地酸二钠、氢氧化钠
26	注射用帕瑞昔布钠	40 mg	成都百裕制药股份有限公司	Pharmacia & Upjohn Company LLC	磷酸氢二钠(十二水合物)、磷酸和/或氢氧化钠(用于调pH)	磷酸氢二钠无水合物、磷酸和/或氢氧化钠(用于调pH)

99个集采口服制剂中,82个(82.83%)未标注辅料信息,且我国尚无法律法规明确要求口服制剂必须标注辅料信息。35个注射剂中,7个(20.00%)注射剂未标注辅料信息,但我国2006年版《药品说明书和标签管理规定》明确要求注射剂和非处方药应列出所用全部辅料名称。1个雾化吸入制剂未标注辅料信息。据不完全统计,我国制剂使用的药用辅料品种达1582种^[4]。药用辅料标注应遵循2020年版《中国药典(四部)》对药用辅料的相关要求,其中共收录335个药用辅料品种(规格),远不能覆盖已上市制剂中的药用辅料品规。《美国

药典》收录了500余个药用辅料各论,且同一辅料的不同规格均收载于同一各论中,故实际收载的品规数是《中国药典》收载的数倍。集采药品标注辅料而原研制剂未标注辅料的7个药品中,除玻璃酸钠注射液和复方甘草酸苷片外,其余均通过一致性评价,表明国家对仿制药一致性评价的重视,有助于促进生产厂家对辅料标注规范性的重视^[4]。

对于注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸辅料,集采药品使用盐酸赖氨酸,原研制剂使用L-赖氨酸。赖氨酸在该药品中用作填充剂,按光学活性分为L型、D型和DL型

3种构型。*D*型和*L*型赖氨酸的吸收效率不同,*D*-赖氨酸几乎不能被吸收利用,仅*L*型具有生物活性,主要是*L*-赖氨酸。虽然通常所说的赖氨酸即指*L*-赖氨酸,但在药品说明书的辅料标注中应遵循具体的技术指南和规范要求。药用辅料苯甲醇可能在婴儿及不超过3岁的儿童中引起毒性反应和过敏样反应,发生毒性的最低量尚不可知。有研究表明,苯甲醇暴露可能与危重患者死亡风险增加有关^[5],故早产儿或足月新生儿不得使用苯甲醇;除非医师或药师建议使用,但3岁以下儿童使用时间不得超过1周^[6]。注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg)原研制剂采用双室瓶结构,上室使用苯甲醇作为溶剂,禁止用于儿童肌肉注射;而集采注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg)采用普通的西林瓶,未通过或还未参与仿制药一致性评价,采用的辅料和辉瑞制药有限公司的500 mg注射用甲泼尼龙琥珀酸钠一致,不含有苯甲醇,可用于新生儿及幼儿。对于配制后的稳定性,集采注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg)药品说明书标注配置后的溶液在48 h内物理和化学性质保持稳定,而原研制剂(辉瑞制药有限公司)500 mg单剂量包装的药品说明书要求配制后立即使用。

3.2 需标注的药用辅料信息应有具体的技术指南和规范

本研究结果发现,集采药品和原研制剂药用辅料标注信息有差异。有研究发现,很多体外物理和化学性质稳定的辅料,进入体内后对药物转运蛋白和/或代谢酶显示出影响;API的吸收、分布、代谢和排泄可能会因为掺入的药用辅料而使药品的转运和代谢调节发生改变^[7-8]。在辅料选择方面,为了与参比制剂一致,企业通常选用进口辅料,且与原研制剂保持一致。但受近年来的国际贸易摩擦、新型冠状病毒肺炎疫情等的影响,企业易受进口辅料成本和辅料生产国的限制,除了成本因素外,能否及时供应的风险也较高,在进口辅料提价或供应量不足时,企业将处于被动地位。对于国产辅料与进口辅料,建议对比其影响制剂关键质量属性的因素及差异,确定特定指标,并修正辅料内控标准^[9]。

药用辅料在药品中起着重要作用,影响药物的有效性和安全性。高敏人群可能对多种辅料产生不同程度的高敏反应^[10-11];老年患者可能因服用多种药物而导致辅料服用过量及辅料间的不良相互作用^[12-13];新生儿由于对辅料的药代动力学与成人不同^[5],可能导致严重后果。药用辅料的多样性、复杂性、部分可替换性及国家现行法律法规有待完善等多方面原因,导致药品说明书的药用辅料信息标注不规范。

药用辅料是药品生产中不可或缺的组成部分,制药行业高质量发展的需求势必会波及药用辅料产业。我国药用辅料产业因历史发展的局限性,与制药发达

国家尚有一定差距。目前,药用辅料从注册审批制转变为关联审评审批制,关联审评审批制以制剂需求为核心,推动了辅料供应商自主登记备案进程。但诸多与辅料相关的政策法规、管理文件、技术指南等仍有空缺,如辅料生产管理、变更、供应商审计等。关于药品说明书和标签管理规定的法规不能满足现阶段我国药品实现高质量发展的需求,有完善的法律法规,才能有法可依,以确保药品的安全性和有效性。

3.3 建议

本研究中通过分析某院137个集采药品药品说明书辅料标注信息发现,药用辅料在药品说明书中的标注情况存在一些问题,故关于药用辅料标注的相关法律法规及技术指南体系尚需进一步完善。建议我国相关部门做好顶层设计和统筹谋划,进一步明确药用辅料的定义和标注范围,制订相应的技术指南,促进药品说明书辅料信息的规范标注;在临床药物使用及药物综合评价中,医院和药品生产企业要关注辅料相关的问题;可开发相关综合工具或数据库^[14-15],收集药品常见辅料的体内代谢动力学特征及相互作用,促进临床药物的安全使用。

参考文献

- [1] REKER D, BLUM SM, STEIGER C, et al. "Inactive" ingredients in oral medications[J]. *Science Translational Medicine*, 2019, 11(483): eaau6753.
- [2] 张兰平,王寅,陈俊辰. 化学仿制药注射剂一致性评价研究要点解析[J]. *中国医药工业杂志*, 2021, 52(10): 1386-1395.
- [3] PUGA AM, LOPEZ-OLIVA S, TRIVES C, et al. Effects of drugs and excipients on hydration status[J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 669.
- [4] YANG Y, HU RH, GENG X, et al. The impact of national centralized drug procurement policy on the use of policy-related original and generic drugs in China[J]. *The International Journal of Health Planning and Management*, 2022, 37(3): 1650-1662.
- [5] ROUAZ K, CHICLANA-RODRÍGUEZ B, NARDI-RICART A, et al. Excipients in the paediatric population: A review[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(3): 387.
- [6] SRIDHARAN K, HASAN HM, AL JUFAIRI M, et al. Possible effects of excipients used in the parenteral drugs administered in critically ill adults, children, and neonates[J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2020, 19(12): 1625-1640.
- [7] PATEL R, BARKER J, ELSHAER A. Pharmaceutical excipients and drug metabolism: A mini-review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8224.
- [8] CHRISTIANSEN A, BACKENFELD T, DENNER K, et al. Effects of non-ionic surfactants on cytochrome p450-mediated metabolism *in vitro*[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 78(1): 166-172.
- [9] 罗国良,徐秀卉,宋远征,等. 企业开展仿制药一致性评价的