

## EMA对说明书中辅料乳糖和环糊精安全性资料的最新要求

张 明, 萧惠来\*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 欧洲药品局(EMA)于2017年10月发布了“有关人用药品辅料环糊精的问答”文件, 该文件回答了环糊精作为人用药品辅料使用中的安全性等问题。2018年11月EMA又发布了“人用药品辅料乳糖的包装说明书资料(草案)”文件, 详细评价了乳糖的安全性。介绍上述2个文件中有关说明书中新的辅料乳糖和环糊精安全性资料撰写要求的内容, 期望我国生产厂家借鉴欧盟的做法, 在含有辅料乳糖和环糊精的说明书中提供乳糖和环糊精的安全性信息, 确保用药者的安全。

**关键词:** 欧洲药品局; 乳糖; 环糊精; 药用辅料; 安全性资料; 药品说明书

**中图分类号:** R951      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2019)08-1498-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.002

## Latest requirements of EMA for safety data of lactose and cyclodextrins used as excipients in package leaflet

ZHANG Ming, XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** EMA released the document "Questions and answers on cyclodextrins used as excipients in medicinal products for human use" in October 2017. EMA released the document "Information for the package leaflet regarding lactose used as an excipient in medicinal products for human use (Draft)" in November 2018. The safety of lactose was evaluated in detail in this document. The document answered questions about the safety of cyclodextrin as an excipients in medicinal products for human use. This paper introduces the new requirements for safety data of lactose and cyclodextrins used as excipients in the package leaflet. It is hoped that Chinese manufacturers will learn from the practice of the European Union and provide safety information of lactose and cyclodextrins used as excipients in the package leaflet to ensure the safety of drug users.

**Key words:** EMA; lactose; cyclodextrins; pharmaceutical excipient; clinical safety data; package leaflet

乳糖是药品、维生素制剂和甜味剂生产中自然产生的还原性双糖, 尤其容易出现在牛奶中, 由半乳糖和葡萄糖形成。乳糖在片剂和胶囊中被广泛用作填充剂或稀释剂, 在包括皮质类固醇和疫苗在内的一些肠外制剂中被广泛使用, 并用于干粉吸入剂的散装粉, 制造一些顺势疗法产品中乳糖通常被用作制造粉末的赋形剂。环糊精(CDs)是由许多( $\alpha$ -1,4)连接的 $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖单元组成的环状低聚糖, 这些环状结构包括亲脂性中心腔和亲水性的外部机构, 在医药工业中主要用作络合剂, 提高难溶于水的活性物质的水溶性, 以便提高其生物利

用度和稳定性<sup>[1]</sup>。

作为药品常用辅料, 乳糖和环糊精受到各国药品监管机构的关注。欧洲药品局(EMA)于2017年10月发布了“有关人用药品辅料环糊精的问答”<sup>[2]</sup>, 并于2018年11月发布了“人用药品辅料乳糖的包装说明书资料(草案)”<sup>[3]</sup>。这两个文件根据收集的大量文献(78篇), 对乳糖和环糊精的安全性做了全面而详细地评价。我国目前还没有国家权威机构发布的类似文件, 本文仅介绍该文件中对说明书中新安全性资料的撰写要求及其密切相关的内容。期望对我国辅料乳糖和环糊精的安全合理使用、说

收稿日期: 2019-03-23

第一作者: 张 明, 男, 主管药师, 主要从事药品审评工作。E-mail: zhangm@cde.org.cn

\*通信作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

说明书中相关信息的准确描述以及药政管理部门的监管有益。

## 1 乳糖与环糊精的安全性

### 1.1 乳糖

乳糖对健康人无毒,然而对于有疾病的患者可能发生不良反应。消化后的乳糖被乳糖酶水解为葡萄糖和半乳糖而被吸收,如果肠道乳糖酶活性较低或不存在,则未消化的乳糖可引起乳糖不耐受症状。而且水解产物半乳糖是遗传性半乳糖血症患者的风险因素。葡萄糖和半乳糖都可能对遗传性葡萄糖-半乳糖吸收不良患者构成危险。糖尿病患者应了解含有大量葡萄糖的药物。乳糖通常来自牛奶,因此可能含有微量的牛奶蛋白,这可能会使牛奶过敏患者引起严重的过敏反应。

乳糖已经被列入2017年的“人用药品标签和包装说明书辅料”指导原则的附件中,但其包装说明书的信息仅涉及口服给药途径,需要更新,以便包括肠外和吸入产品。此外,超敏反应、半乳糖血症、葡萄糖-半乳糖吸收不良及糖尿病等有关安全性问题的包装说明书描述,亦已经予以审核。

基于上述情况,在修订欧洲联盟委员会“人用药品标签和包装说明书中的辅料”指导原则附件<sup>[4]</sup>的背景下编写了“人用药品辅料乳糖的包装说明书资料(草案)”。

### 1.2 环糊精

环糊精是由6、7或8个葡萄糖单元组成(分别为 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -CD),即所谓的母体环糊精。 $\alpha$ -和 $\beta$ -CD欧洲药典名称为alfadex和betadex。环糊精与疏水性药物分子相互作用,形成包合物,可用于提高药物分子的水溶性。对于水溶性相对较低的 $\beta$ -CD来说,取代任何氢键形成的羟基,甚至通过亲脂功能,都可显著提高衍生物的水溶性。作为药物辅料的 $\beta$ -CD衍生物有 $\beta$ -CD的磺丁基醚 $\beta$ -环糊精(SBE- $\beta$ -CD)、 $\beta$ -CD的羟丙基衍生物(HP- $\beta$ -CD)和随机甲基化 $\beta$ -CD(RM- $\beta$ -CD)。

环糊精可降低药物的游离浓度,从而显著改变活性物质的药动学/药效学。此外,环糊精还可用于降低或防止胃肠道和眼部刺激,减少或消除不良气味或味道,防止进入身体前制剂内的药物-药物或药物添加剂相互作用(所有这些性质都是基于溶液中游离药物的减少),或将油状和液体药物转化为微晶或无定形粉末<sup>[5]</sup>。

由于环糊精的应用种类繁多,许多药品都含有环糊精,在片剂、注射用水溶液、鼻喷雾剂和滴眼液

中使用。在欧洲市场上使用环糊精的例子有:西替利嗪片和西沙必利栓中的 $\beta$ -CD,米诺地尔溶液中的 $\gamma$ -CD,以及 $\beta$ -环糊精衍生物的例子有:静脉注射抗真菌药伏立康唑中的磺丁基醚- $\beta$ -环糊精(SBE- $\beta$ -CD),抗真菌伊曲康唑静脉和口服溶液中的羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)和17 $\beta$ -雌二醇替代激素治疗鼻喷雾剂中的甲基- $\beta$ -环糊精(RM- $\beta$ -CD)。在德国和日本市场上有输液产品,其中含有前列地尔(前列腺素E1)与 $\alpha$ -环糊精( $\alpha$ -CD)。

## 2 对包装说明书中新安全性资料的建议

对包装说明书中有关不同给药途径的辅料乳糖和环糊精安全性资料描述的新建议(包括阈值),根据文件“有关人用药品辅料环糊精的问答”<sup>[2]</sup>、“人用药品辅料乳糖的包装说明书资料(草案)”<sup>[3]</sup>,分别总结为表1、2。

## 3 与包装说明书有关的安全性信息

### 3.1 乳糖

乳糖不被认为对健康人有毒或有害。然而,不良反应可能发生在已患有吸收障碍、半乳糖血症、糖尿病或过敏的患者。

摄入的乳糖被肠道乳糖酶水解为葡萄糖和半乳糖而被吸收,如果乳糖酶活性低或不存在,未消化的乳糖可引起乳糖不耐受症状。乳糖不耐受者产生症状的阈值剂量差异很大。在一项盲法、随机、安慰剂对照研究,发现400 mg乳糖并不会引起参与者的症状<sup>[6]</sup>;欧洲食品安全局(EFSA)<sup>[7]</sup>2010年的评价表明,大多数患者每天能耐受6~12 g的剂量。而阈值每次400 mg乳糖,被谨慎地定为口服产品包装说明书警告的内容。

葡萄糖-半乳糖吸收障碍是一种非常罕见的、可能危及生命的遗传性疾病,可通过低葡萄糖-半乳糖饮食治疗。阈值为0,对于口服给药的葡萄糖-半乳糖吸收障碍的警告是合适的。鉴于通过吸入给药的乳糖基本上经口吸收,这一警告也应适用于吸入途径。半乳糖血症是罕见的严重遗传性半乳糖代谢紊乱,但可通过限制半乳糖饮食及尽可能消除饮食中的乳糖而控制。鉴于此,谨慎的阈值,对半乳糖血症的警告是必要的,并且阈值为0,对口服和吸入给药途径都合适。

对于糖尿病患者来说,了解他们的葡萄糖摄入量很重要,目的是适当地控制病情。摄入的每克乳糖可产生0.5 g葡萄糖。在2017年的指导原则中,建议有关糖尿病的警告采用口服药物乳糖阈值>5 g,这一阈值被保留。

表1 对包装说明书中乳糖新资料的建议

Table 1 Proposal for lactose new information in package leaflet

给药途径	阈值	包装说明书的信息	注释
所有	0	本药每<剂量单位><单位容积>均含有 X mg 乳糖,相当于 X mg/<质量><容积>。	这相当于每个<剂量单位><单位容积>中, X/2 mg 半乳糖和 X/2 mg 葡萄糖。
口服、吸入	0	乳糖是葡萄糖和半乳糖的来源。如果你患有罕见的遗传病、半乳糖血症或葡萄糖-半乳糖不耐受症,或先天性乳糖酶缺乏症在服用本药前,你必须告诉你的医生或药师。本药可能含有微量牛奶蛋白。如果你对牛奶过敏,服用本药前,请告诉你的医生或药师。每剂少量乳糖不太可能引起乳糖不耐受症成人的症状。	先天性乳糖酶缺乏症、半乳糖血症或葡萄糖-半乳糖不耐受症的患者,除非特别必要,否则不得服用本药。只有当该药物含有牛源性乳糖时,才需要与牛奶过敏有关的描述。如药物含有无牛乳蛋白的合成乳糖,则可不包括这种描述。
	400 mg/次	如果你的医生告诉你,你对乳糖不耐受,那么在你服本药前,请告诉医生或药师。	在低于400 mg/次,才采用这种包装说明书用语。包括可能吞咽的口腔黏膜产品。
口服	5 g/次	如果你有糖尿病,你应该考虑葡萄糖在本药中的含量(每个<剂量单位> X g)。	
注射	0	如果你对牛奶过敏或可疑过敏,你就不要使用本药,因为它可能含有微量牛奶蛋白。	只有在药物含有牛源性乳糖时,才需要这种描述。如药物含有无牛乳蛋白的合成乳糖,则可不包括这种描述。

表2 对包装说明书中环糊精新资料的建议

Table 2 Proposal for cyclodextrins new information in package leaflet

给药途径	阈值	包装说明书的信息	注释
所有给药途径	20 mg/(kg·d)	本药每一<剂量单位><单位容积>中含有 X mg 环糊精,相当于 X mg/<质量><容积>。除非你的医生推荐,否则不要用于2岁以下儿童。	环糊精(CDs)是可影响活性成分和其他药物性质(如毒性或皮肤渗透性)的辅料。在制剂的开发和安全性评估期间,应考虑CDs的安全性,并在SmPC中清楚地描述。CDs对2岁以下儿童影响的信息不足。因此,应逐案评价患者的风险/受益。据动物研究和人体经验,预计CDs低于20 mg/(kg·d),没有有害作用。
口服	200 mg/(kg·d)	环糊精可引起消化功能紊乱,如腹泻。	环糊精高剂量可引起动物可逆性腹泻和盲肠膨大。
注射	200 mg/(kg·d), 使用2周以上	如果您患有肾脏病,使用本药之前,请告诉您的医生。	2岁以下儿童,肾小球功能较低可耐受肾毒性,但可导致环糊精血液水平较高。中、重度肾功能不全患者可发生环糊精蓄积。

药用级乳糖可能含有微量牛奶蛋白。有证据表明,牛奶过敏患者暴露于含有乳糖的药物,特别是静脉注射产品,可发生严重的过敏反应。因此,对牛奶过敏患者的警告建议为0阈值。

### 3.2 环糊精

**3.2.1 口服产品** 环糊精的口服利用度很低。与维生素或其他营养物的不利相互作用是不可预料的<sup>[8]</sup>。在高剂量[>200~1 000 mg/(kg·d)],环糊精可引起动物可逆性腹泻和盲肠膨大,因此,在人体也可引起某种程度的类似状况<sup>[9]</sup>。口服Hp-β-CD高达2 000 mg/(kg·d),约4周的研究,对幼年大鼠的毒性没有超过成年大鼠<sup>[10]</sup>。2岁以下儿童口服含量高

达200 mg HP-β-CD/(kg·d)伊曲松唑溶液2周的不多的数据显示耐受良好并认为是安全的。HP-β-CD口服利用率低于1%<sup>[11-12]</sup>。

**3.2.2 鼻腔和肺部用产品** 环糊精经黏膜吸收较差,但在高剂量可通过对黏膜的直接作用,而增加鼻和肺部药物的渗透性,并促进自身的吸收。它们还能强烈地增强亲脂性吸收促进剂的作用。

低于10% HP-β-CD或RM-β-CD溶液以及低于1.5%β-CD溶液不引起大鼠组织损伤,能保持鼻黏膜完整性<sup>[13]</sup>。

**3.2.3 直肠用产品** 环糊精可以作为包括自身在内的药物的直肠吸收促进剂;在较高的环糊精用量

下,较高比例的环糊精被吸收。大鼠可吸收高达5%的 $\beta$ -CD和26%的HP- $\beta$ -CD。高达230 mg  $\beta$ -CD和12% Hp- $\beta$ -CD的栓剂对人体和家兔的直肠黏膜无刺激性。然而, $\alpha$ -CD可引起上皮细胞层损害,但市场上没有 $\alpha$ -CD的直肠用产品<sup>[13]</sup>。

**3.2.4 皮肤用产品** 环糊精单独很难经皮吸收,但与促吸收剂合用, $\beta$ -CD、RM- $\beta$ -CD和Hp- $\beta$ -CD的渗透率分别为12%、43%和53%。 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -CD的浓度高达0.1%被认为是安全的。

抗原性、致突变性和局部刺激性研究已证明,HP- $\beta$ -CD与目前在香水和化妆品中使用的材料一样安全<sup>[14]</sup>。

**3.2.5 眼用产品** 环糊精促进药物渗入眼睛。4%  $\alpha$ -CD和5% RM- $\beta$ -CD对兔角膜上皮有毒性作用。10% SBE- $\beta$ -CD和12.5% Hp- $\beta$ -CD溶液对兔眼无毒性或刺激性<sup>[9]</sup>。

**3.2.6 注射产品** 静脉注射CDs迅速从全身循环消失,并以原型经肾排除,半衰期( $t_{1/2}$ )20~100 min,但RM- $\beta$ -CD除外,后者 $t_{1/2}$ 为7 h<sup>[9]</sup>。

与其他环糊精相比,注射给药后 $\alpha$ -CD、 $\beta$ -CD和RM- $\beta$ -CD的动物肾毒性剂量相对较低(>150 mg/kg),因此很少用于静脉注射的药品。大剂量( $\geq 600$  mg/kg)  $\gamma$ -CD仅显示可逆性的大鼠肾小管上皮空泡<sup>[13-14]</sup>。

在动物体内,高剂量(>300 mg/kg)的Hp- $\beta$ -CD和SBE- $\beta$ -CD可引起肾小管细胞空泡,但不影响肾功能。这种顶浆大泡数量的短暂增加也是对葡萄糖、甘露醇和右旋糖酐等渗透剂在极高浓度[如3 g/(kg·d)甘露醇]排泄的适应性反应,在人体则表明渗透性肾病变和肾脏损伤<sup>[15]</sup>。较长时间的治疗可引起大部分可逆作用,在较低剂量的SBE- $\beta$ -CD和HP- $\beta$ -CD,暴露持续时间可能很重要。Hp- $\beta$ -CD和SBE- $\beta$ -CD较高剂量被认为是安全的,并且在注射产品中应用最广泛。Hp- $\beta$ -CD高达400 mg/(kg·d),幼年大鼠约4周的体内研究没有显示其毒性超过成年大鼠<sup>[10]</sup>。根据对当前已批准产品的评估,250 mg/(kg·d)给与21 d(HP- $\beta$ -CD)或6个月(SBE- $\beta$ -CD)时,发现在2岁以上的人群是安全的。理论上,2岁以下儿童因其肾小球滤过率基线较低,而较不易受肾毒性的损害。然而,这可导致环糊精血液水平较高,并可能引起肾外效应。环糊精在幼儿使用的数据有限。在少数病例报告中,新生儿和幼儿使用高剂量HP- $\beta$ -CD和SBE- $\beta$ -CD的静脉产品并没有产生毒性体征<sup>[9,16-17]</sup>。

尽管环糊精的口服利用率很低,但高剂量[>200~1 000 mg/(kg·d)]可导致动物可逆性腹泻和盲肠膨大,而且可能在某种程度上引起人体腹泻。

环糊精可影响化合物跨膜渗透性,这与化合物类型和所涉及的环糊精数量和类型有关,因此局部给药(鼻腔、直肠、皮肤、眼部)也可影响(其他)活性物质的生物利用率。

某些环糊精(如 $\alpha$ -和 $\beta$ -CD)在高剂量全身暴露时,可引起动物肾毒性效应,而 $\beta$ -CD衍生物(如,HP- $\beta$ -CD和SBE- $\beta$ -CD)或 $\gamma$ -CD对动物肾脏或肾功能的不良作用较小。到目前为止,还没有证据表明影响人体肾脏;然而,2岁以下儿童的数据却很少。

总之,对含有大量环糊精辅料的产品,应查阅其包装说明书中的安全信息。由于环糊精作用复杂,在具体药物产品的开发和安全评估过程中,应考虑安全性,并且应在产品特性摘要(SmPC)中清楚地说明。由于没有足够的CD对2岁以下儿童影响的资料,应逐案评估患者的风险/受益。

#### 4 结语

EMA对药品说明书中辅料乳糖和环糊精安全性资料提出了内容和规范用语的新要求。概括来讲就是牛源性乳糖在口服、吸入或注射给药时应描述可能会发生的过敏反应,并提醒患有半乳糖血症及半乳糖不耐受等病症的患者如口服或吸入辅料乳糖时,应在医生指导下用药;环糊精在口服给药时应描述可能引起消化功能紊乱,在注射给药时应提醒肾脏疾病患者谨慎使用。

$\beta$ -环糊精在天然产物制剂中的应用逐渐增多<sup>[18]</sup>,但我国现有相关药品说明书在这方面还有缺陷。如硫酸氢氯吡格雷片<sup>[19]</sup>、地衣芽孢杆菌活菌胶囊<sup>[20]</sup>、左炔诺孕酮片<sup>[21]</sup>说明书中都没有关于辅料乳糖的安全性资料;伊曲康唑口服液<sup>[22]</sup>、 $\beta$ -环糊精吡罗昔康片<sup>[23]</sup>中都没有关于环糊精的安全性资料。因此,建议药品监管部门制定相应法规和指导原则,并加强这方面的监管力度。另外建议参考EMA对说明书中辅料乳糖和环糊精安全性资料的要求,修订国家药品监督管理局药品审评中心“常用药用辅料数据库”<sup>[24]</sup>中乳糖和环糊精的安全性项目的内容。

虽然我国目前对药品说明书中辅料乳糖和环糊精的安全性资料还没有明确要求,从长远考虑,建议相关药品生产厂家参考EMA的上述要求,在含有辅料乳糖和环糊精制剂的药品说明书中,提供乳糖和环糊精的安全性资料,提高用药者对辅料乳糖和环糊精的安全性危害的防范意识,以确保用药

者的安全。

#### 参考文献

- [1] 杨建文,任晓亮,戚爱棣.环糊精及其衍生物在中药提取中的应用研究进展[J].药物评价研究,2015,38(2):208-213.
- [2] EMA. Questions and answers on cyclodextrins used as excipients in medicinal products for human use [EB/OL]. (2017-10-09) [2019-03-07]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/10/WC500235905.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/10/WC500235905.pdf).
- [3] EMA. Information for the package leaflet regarding lactose used as an excipient in medicinal products for human use (Draft) [EB/OL]. (2018-11-19) [2019-03-07]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-lactose-used-excipient-medicinal-products-human-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-lactose-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf).
- [4] EMA. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668) Excipients and information for the package leaflet [EB/OL]. (2017-10-09) [2019-01-20]. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf).
- [5] Brewster M E, Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2007, 59(7): 645-666.
- [6] Montalto M, Gallo A, Santoro L, et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms [J]. Alim Pharmacol Ther, 2008, 28(8): 1003-1012.
- [7] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Scientific Opinion on lactose thresholds in lactose intolerance and galactosaemia [J]. EFSA J, 2010, 8(9): 1777.
- [8] The Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies related to the safety of alpha-cyclodextrin [J]. EFSA J, 2007, 5(8): 1-21.
- [9] Stella V J, He Q. Cyclodextrins [J]. Toxicol Pathol, 2008, 36(1): 30-42.
- [10] De Schaepdrijver L, Mariën D, Rhimi C, et al. Juvenile animal testing of hydroxypropyl-β-cyclodextrin in support of pediatric drug development [J]. Reprod Toxicol, 2015, 56: 87-96.
- [11] De Repentigny L, Ratelle J, Leclerc J M, et al. Repeated-dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in infants and children [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(2): 404-408.
- [12] Grigull L, Kuehlke O, Beilken A, et al. Intravenous and oral sequential itraconazole antifungal prophylaxis in paediatric stem cell transplantation recipients: A pilot study for evaluation of safety and efficacy [J]. Pediatr Transplant, 2007, 11(3): 261-266.
- [13] Irie T, Uekama K. Pharmaceutical applications of cyclodextrins III Toxicol Issues Safe Evaluat [J]. J Pharm Sci, 1997, 86(2): 147-162.
- [14] Donaubaue H H, Fuchs H, Langer K H, et al. Subchronic intravenous toxicity studies with γ-cyclodextrin in rats [J]. Regul Toxicol Pharm, 1998, 27: 189-198.
- [15] Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch M J. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes [J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51: 491-503.
- [16] Gould S, Scott R C. 2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-beta-CD): a toxicology review [J]. Food Chem Toxicol, 2005, 43(10): 1451-1459.
- [17] Abdel-Rahman S, Jacobs R, Massarella J, et al. Single-dose pharmacokinetics of intravenous itraconazole and hydroxypropyl-β-cyclodextrin in infants, children, and adolescents [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(8): 2668-2673.
- [18] 赵芳,杨云汉,赵雪秋,等.延胡索乙素与β-环糊精及其衍生物的包合行为研究[J].中草药,2018,49(15):3609-3618.
- [19] Sanofi Winthrop Industrie. 氢氯吡格雷片说明书 [EB/OL]. (2016-03-19) [2019-03-11]. <http://www.docin.com/p-1495545014.html>.
- [20] 东北制药集团沈阳第一制药厂(中国).地衣芽孢杆菌活菌胶囊 [EB/OL]. (2016-03-19) [2019-03-11]. <http://yp.120ask.com/manual/16159.html>.
- [21] 北京紫竹药业有限公司.左炔诺孕酮片说明书 [EB/OL]. (2017-10-31) [2019-03-11]. <https://jingyan.baidu.com/article/ae97a646adb4a1bbfd461d84.html>.
- [22] 比利时杨森制药公司.伊曲康唑口服液说明书 [EB/OL]. (2016-03-19) [2019-03-17]. <http://yp.120ask.com/manual/9827.html>.
- [23] Chiesi Farmaceutici S.p.A. β-环糊精吡罗昔康片说明书 [EB/OL]. (2016-03-19) [2019-03-17]. <http://yp.120ask.com/manual/113151.html>.
- [24] 国家药品监督管理局药品审评中心.常用药用辅料数据库 [EB/OL]. (2012-03-06) [2019-03-11]. <http://www.cde.org.cn/drugInfo.do?method=init&frameStr=1>.