

• 药事管理 •

FDA 对咀嚼片生物等效性要求的分析

刘 倩¹, 南 楠^{1*}, 许鸣镛¹, 陈德俊², 张广超¹, 孙 娴¹

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

2. 山东省食品药品检验研究院, 山东 济南 250101

摘 要: 研究国内外药品监管机构对咀嚼片仿制药品种的关键质量属性及生物等效性试验的要求及相关指导原则, 为企业开展相关品种的一致性评价工作提供借鉴和帮助。从试验设计、检测物质选择、受试者选择、给药条件、豁免条件、体外溶出试验等多个方面对 FDA 发布的《单项品种的生物等效性指导原则》中相关内容进行详细分析, 以指导我国咀嚼片仿制药质量与疗效的一致性评价。

关键词: 咀嚼片; 关键质量属性; 生物等效性试验; 生物等效性豁免; 一致性评价

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)03-0696-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.055

Analysis on bioequivalence requirements of chewable tablets by FDA

LIU Qian¹, NAN Nan¹, XU Ming-di¹, CHEN De-jun², ZHANG Guang-chao¹, SUN Xian¹

1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

2. Shandong Institutes for Food and Drug Control, Jinan 250101, China

Abstract: To study regulatory considerations including critical quality attributes and bioequivalence guidelines of generic chewable tablets from different countries, in order provide reference and help for the consistency evaluation of related varieties. "Bioequivalence Recommendations for Specific Products" issued by FDA were analyzed from multiple aspects, including study design, selection of detectable substance and e subjects, dosage, conditions of to administration and exemption, dissolution tests, etc. These guidelines may have important inspiration of the consistency evaluation on quality and effect of generic chewable tablets in China.

Key words: chewable tablets; critical quality attributes; bioequivalence study; bioequivalence immunity; consistency evaluation

咀嚼片是指于口腔中咀嚼后吞服的片剂, 具有无崩解过程、药物溶出迅速、吸收快、生物利用度高、质量稳定及服用方便等特点, 适合老人、小孩及脑卒中、吞服困难、胃肠功能差的患者服用。咀嚼片的不良反应包括患者整片吞咽或不完全咀嚼导致的胃肠道阻塞, 引起食道刺激以及片剂过硬导致牙齿损伤和假牙破损^[1]。咀嚼片的关键质量属性包括硬度、崩解时限、溶出度以及其他影响生物利用度和生物等效性的因素。另外, 片剂的形状、厚度、脆碎度和味道都会影响患者服用咀嚼片的依从性。

美国食品药品监督管理局(FDA)于2016年6月16日发布了一份咀嚼片质量控制指南草案^[2], 为制药企业研发咀嚼片时需要重点考虑的质量属性提供指导, 也为制药企业向FDA提交咀嚼片的研发、生产及药品标签等有关资料时需要包含的具体信息做出了推荐。咀嚼片应具备以下4大特征: 一是易咀嚼; 二是味道可口(掩味或可接受的味道); 三是尺寸及形状适中; 四是易崩解, 以有利于药片破碎和活性成分溶出^[3-7]。欧洲药品局(EMA)在儿科用药研发指南^[4]中强调对于适应人群为儿童的咀嚼片,

收稿日期: 2018-02-02

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项资助项目(2017ZX09101001)

作者简介: 刘 倩, 女, 副研究员, 主要从事药检药理研究。Tel: (010)67095626 E-mail: liuqian@nifdc.org.cn

*通信作者 南 楠, 女, 主任药师, 主要从事化学药品检验研究。Tel: (010)67095204 E-mail: nannan@nifdc.org.cn

要求申请人应专注于患者的用药体验,如味道和口感,以及满足生物等效性前提下的患者咀嚼依从性。

我国已上市的咀嚼片共有 131 个品种,《中国药典》(2015 年版)共收载对乙酰氨基酚咀嚼片等 7 个咀嚼片品种。《中国药典》(2015 年版)通则【0101】片剂中规定^[9],咀嚼片一般应选择甘露醇、山梨醇、蔗糖等水溶性辅料作填充剂和黏合剂,咀嚼片的硬度应适宜。收录的所有品种均需进行含量测定,但均未对硬度、溶出度等进行要求。本文重点对 FDA《单项品种的生物等效性指导原则》中对咀嚼片生物等效性研究相关内容进行分析,以指导我国咀嚼片仿制药质量与疗效的一致性评价。

1 FDA 公布的咀嚼片生物等效性指导原则

1.1 FDA 公布的口服咀嚼片品种规格

生物等效性是指在相似的试验条件下单次或多次给予相同剂量的试验药物后,受试制剂中药物的吸收速度和吸收程度与参比制剂的差异在可接受范围内^[10]。生物等效性评价是药动学的一项重要应用,目的是保证临床替代用药的安全性和有效性,是证实两制剂治疗等效性最合适的方法。

截止 2018 年 1 月 1 日, FDA 在其网站中已公布了 1 412 个单项品种的生物等效性评估指导意见^[11],其中涉及咀嚼片剂型的药物指导原则有 25 个品种规格,见表 1。以药品有效成分作为统计标准,

表 1 FDA 收录的口服咀嚼片仿制药品种规格

Table 1 Varieties and specifications of oral chewable tablet generic drugs embodied by FDA

药品名称	剂型	进行生物等效性试验的剂量	可申请生物豁免的剂量	参考文献
阿苯达唑	咀嚼片	400 mg (200 mg×2 片)	不适用	12
阿莫西林克拉维酸钾	咀嚼片	250、62.5 mg	125、31.25mg	13
阿莫西林克拉维酸钾	咀嚼片	400、57 mg	200、28.5 mg	14
碳酸钙、法莫替丁、氢氧化镁	咀嚼片	800、10、165 mg	不适用	15
头孢克肟	咀嚼片	200 mg	100、150 mg	16
盐酸西替利嗪	咀嚼片	10 mg	5 mg	17
炔雌醇、炔诺酮	咀嚼片	0.035、0.4 mg	不适用	18
炔雌醇、炔诺酮	咀嚼片	0.025、0.8 mg	不适用	19
炔雌醇、炔诺酮	咀嚼片	0.02、1 mg	不适用	20
炔雌醇、醋酸炔诺酮	咀嚼片	0.01、1 mg	不适用	21
炔雌醇	咀嚼片	0.01 mg	不适用	22
拉莫三嗪	咀嚼片	50 mg (2 片×25 mg)	2、5 mg	23
碳酸铜	咀嚼片	1 000 mg	500、750 mg	24
盐酸洛哌丁胺	咀嚼片	8 mg (4 片×2 mg)	不适用	25
氯雷他定	咀嚼片	5 mg	不适用	26
甲苯咪唑	咀嚼片	100 mg	不适用	27
盐酸美克洛嗪	咀嚼片	DESI	25 mg	28
盐酸哌甲酯	咀嚼片	10 mg	2.5、5 mg	29
盐酸哌甲酯	咀嚼片	40 mg	20、30 mg	30
孟鲁司特钠	咀嚼片	5 mg	4 mg	31
奥美拉唑、碳酸氢钠、氢氧化镁	咀嚼片	40、600、700 mg	20、600、700 mg	32
苯妥英	咀嚼片	300 mg (6 片×50 mg)	不适用	33
雷特格韦钾	咀嚼片	100 mg	25 mg	34
磷酸盐结合剂	咀嚼片	体外试验	不适用	35
二甲磺酸赖右苯丙胺	咀嚼片	60 mg	10、20、30、40、50 mg	36

涉及我国进行仿制药质量和疗效一致性评价的首批 289 品种的有阿苯达唑、阿莫西林克拉维酸钾、氯雷他定、苯妥英。

1.2 生物等效性试验设计方案

美国 FDA《单项品种的生物等效性指导原则》推荐的咀嚼片等效性试验设计大部分为单次给药、双向交叉体内试验设计。对于咀嚼片中一些高变异性的品种如阿苯达唑咀嚼片,可采用参比制剂校正的平均生物等效性方法^[12]。如果使用这种方法,申请人应提供生物等效性参数药时曲线下面积(AUC)和/或峰值浓度($C_{\max}$)的生物等效性研究中具有高变异性的证据(即个体内变异>30%)。对于长半衰期的品种如苯妥英咀嚼片建议采用四周期全重复试验设计,清洗期至少 14 d^[33]。碳酸镧咀嚼片是通过在胃肠道形成高度不溶的磷酸络合物来抑制磷酸盐的吸收,最终降低血磷水平^[24]。因为其在胃肠道很难被吸收,疗效与全身吸收量之间的关联度很低,所以以尿液中磷酸盐减少量作为药效学终点来评价其生物等效性。对于甲苯咪唑咀嚼片,除了可以使用生物等效性方法,也可以感染寄生虫的患者为受试者开展以临床实验为终点的随机、安慰剂对照、三盲、平行的临床试验^[27]。对于磷酸盐结合剂咀嚼片,建议采用体外平衡结合试验和体外动力学结合试验^[35]。对于盐酸哌甲酯咀嚼片,由于在饮酒的情况下服用本药品可能引起剂量倾泻,FDA 目前要求

在溶出介质中添加不同浓度的乙醇进行额外的溶出度试验^[29-30]。

1.3 生物等效性试验类型

FDA 通常推荐需要进行空腹和餐后体内生物等效性试验,但是当参比制剂说明书中明确说明该药物仅可空腹服用(饭前 1 h 或饭后 2 h 服用)时,则不考虑进行餐后试验;对于调释制剂,《食物对生物利用度的影响以及餐后生物等效性研究技术指导原则》和《以药动学为终点评价指标的仿制药生物等效性研究指导原则(草案)》均推荐进行空腹和餐后 2 种生物等效性研究。

部分药物只推荐空腹体内进行生物等效性试验,如奥美拉唑/碳酸氢钠/氢氧化镁咀嚼片^[32]。部分药物只推荐餐后体内进行生物等效性试验,如甲苯咪唑咀嚼片^[27]。咀嚼片生物等效性试验对服药的方法有严格规定。对于碳酸钙/法莫替丁/氢氧化镁咀嚼片^[15]、甲苯咪唑咀嚼片^[27]、雷特格韦钾咀嚼片^[34]、苯妥英咀嚼片^[33]和孟鲁司特钠咀嚼片^[31]要求整片吞服。对于阿苯达唑咀嚼片^[12]、头孢克肟咀嚼片^[16]、盐酸洛哌丁胺咀嚼片^[25]和二甲磺酸赖右苯丙胺咀嚼片^[36]要求咀嚼后 240 mL 水送服。咀嚼片生物等效性试验中特殊用药方式的品种见表 2。

1.4 受试者选择

美国 FDA 对生物等效性试验受试者的选择一

表 2 咀嚼片生物等效性试验中特殊用药方式

Table 2 Special administration methods in bioequivalence test of chewable tablets

药品名称	特殊给药方式	受试者选择
碳酸钙、法莫替丁、氢氧化镁咀嚼片	整片吞服	
苯妥英咀嚼片	整片吞服	
甲苯咪唑咀嚼片	整片吞服	也可选择感染寄生虫的患者,以临床实验为终点的生物等效性试验
雷特格韦钾咀嚼片	直接吞服, 240 mL 水送服	
孟鲁司特钠咀嚼片	整片吞服	
头孢克肟咀嚼片	咀嚼后 240 mL 水送服	受试者是否对 β 内酰胺类过敏
盐酸洛哌丁胺咀嚼片	咀嚼后 240 mL 水送服	
二甲磺酸赖右苯丙胺咀嚼片	咀嚼完全后水送服	
阿苯达唑咀嚼片	咀嚼完全后吞咽	

般应符合以下要求:年龄在 18 岁以上(含 18 岁);应涵盖一般人群的特征,包括年龄、性别和种族;如果药物拟用于两种性别,那么研究入选的男性和女性应占相似的比例;如果药物主要适用于老年人群,那么入选受试者应尽可能多地选择老年人(60 岁以上的人);入选受试者的例数应足以使生物等效性评价具有足够的统计学效力。单项品种的生物等效性指导原则一大部分咀嚼片的受试者做了进一步的规定,见表 2。

1.5 检测物质

美国 FDA 一般推荐测定原形药物,而不是代谢产物。原因是代谢产物的药时曲线主要反映代谢物的生成、分布和消除,而原形药物的药时曲线比代谢产物能更灵敏地反映制剂的变化。FDA 同时规定,如果由从原形药物产生的主要代谢产物满足以下两点,则可作为生物等效性试验的检测物质:代谢产物基本上产生于进入机体循环系统以前,如首过效应、肠壁细胞内、肠道内代谢等。代谢产物显著影响药物的安全性和有效性。美国 FDA《单项品种的生物等效性指导原则》中,要求检测代谢物和其他非原形药检测物质的咀嚼片品种有:(1)氯雷他定咀嚼片^[26],检测血浆中的氯雷他定及代谢物去羧乙氧基氯雷他定;(2)阿苯达唑咀嚼片^[12],检测血浆中的阿苯达唑及代谢物阿苯达唑亚砷;(3)二甲磺酸赖右苯丙胺咀嚼片^[36],检测血浆中的酸赖右苯丙胺及代谢物右旋苯异丙胺。盐酸拉莫三嗪咀嚼片^[23]建议使用经验证的分析方法如 LC-MS/MS,以准确地测量血浆中的拉莫三嗪浓度,并推荐 10 ng/mL 的定量下限,以充分体现 50 mg 剂量的药动学特征。

1.6 生物等效性试验豁免

同一药物不同剂量如果某种药物有多种剂量,且其中某种剂量的药物已通过体内的生物等效性试验,如其另外不同剂量的药物符合如下 3 个条件,则这些其他剂量的药物在体内的生物等效试验可被予以豁免^[37]。(1)这些药物属同种剂型中的不同剂量;(2)与已通过体内的生物等效试验的药物相比较,其他不同剂量的药物在活性成分及辅料成分上,都与已通过体内的生物等效试验研究的药物处方成相似比例;(3)各规格制剂在不同 pH 介质中体外溶出曲线相似。一般选择药物的高规格剂量进行体内生物等效性试验,成相似比例的低剂量可申请豁免,但有些品种因为安全性或其他原因,选择较低

浓度剂量进行体内生物等效性试验。对于咀嚼片的一些品种会研发含有不同矫味剂的不同口味品种,在处方及除矫味剂之外的成分不变的情况下,可进行生物等效性豁免。对于多种规格同时存在的品种,如何选择适当的规格进行生物等效性试验见表 1。此外,FDA《单项品种的生物等效性指导原则》明确提出有 8 种咀嚼片不适合申请豁免,包括阿苯达唑咀嚼片、碳酸钙法莫替丁氢氧化镁咀嚼片、炔雌醇炔诺酮咀嚼片、炔雌醇咀嚼片醋酸炔诺酮咀嚼片、炔雌醇咀嚼片、盐酸洛哌丁胺咀嚼片、氯雷他定咀嚼片和甲苯咪唑咀嚼片。

2 FDA 溶出数据库收录的咀嚼片情况

FDA 溶出曲线数据库^[38]中共收录了 27 个咀嚼片品种的溶出方法,要求采用 12 个单位受试制剂进行分析,受试制剂和参比制剂产品均需进行相应的试验,提供两种制剂单个剂量单位的释放度测定结果、均值、各时间点的释放度范围和变异系数的数据。根据品种的特性,溶出方法、实验体积、缓冲液、转速、采样点均有所不同。溶出曲线数据库中收录的咀嚼片溶出方法见表 3。建议申办者在进行新的仿制药申请和已上市品种再评价时,进行体外溶出试验可参考现有方法,在至少 4 种介质中进行,如水、pH 1.2、pH 4.5 和 pH 6.8 的缓冲液等。

目前开展的仿制药一致性评价工作中,已经有头孢羟氨苄咀嚼片、阿莫西林克拉维酸钾咀嚼片、碳酸钙咀嚼片、氯雷他定咀嚼片、对乙酰氨基酚咀嚼片、头孢克肟咀嚼片、铝镁加咀嚼片 7 个品种进行参比制剂备案。国内尚无专门针对咀嚼片的质量控制指南和生物等效性研究指导原则,因此仿制药质量与疗效一致性评价工作中涉及咀嚼片生物等效性研究需要更加深入的研讨。建议国内咀嚼片仿制药研发和生产企业参考 FDA 相关指导原则,深入剖析参比制剂的关键质量属性,围绕硬度、崩解时限、溶出度以及其他影响生物利用度和生物等效性的因素进行对比研究分析,在开展体内生物等效性试验时,根据药物特点设计实验方案、严格控制服药方法、重点关注试验过程中可能产生的不良反应。本文从试验设计、检测物质选择、受试者选择、给药条件、豁免条件、体外溶出试验等多个方面对 FDA 发布的《单项品种的生物等效性指导原则》中相关内容进行详细分析,希望对我国仿制药质量与疗效一致性评价工作的顺利开展提供借鉴和帮助。

表3 FDA 溶出数据库收录的咀嚼片溶出方法

Table 3 Dissolution method of chewable tablets embodied by FDA dissolving database

药品名称	剂型	溶出方法	转速/(r·min ⁻¹)	溶出介质	体积/mL	取样点/min
阿苯达唑	咀嚼片	桨法	50	0.1 mol/L HCl	900	10、15、20、30、45
阿莫西林、克拉维酸钾咀嚼片				参考 USP		
奥美拉唑、碳酸氢咀嚼片	咀嚼片	桨法	150	pH 7.4 磷酸缓冲液 (含 0.5% SDS)	900	15、30、45、60、90
钠、氢氧化镁						
奥美拉唑、碳酸氢咀嚼片	咀嚼片	桨法	150	0.029 mol 磷酸缓冲液 (含 0.5% SDS, pH 7.4)	900	15、30、45、60
钠、氢氧化镁						
苯妥英	咀嚼片			参考 USP		
布洛芬	咀嚼片	桨法	50	0.05 mol 磷酸盐缓冲液, pH 7.2	900	10、20、30、45
法莫替丁	咀嚼片	桨法	50	0.1 mol 磷酸缓冲液, pH 4.5	900	10、20、30、45、60
甲苯咪唑	咀嚼片	桨法	75	0.1 mol/L HCl (含 1% SDS)	900	15、30、45、60、90、120
甲苯咪唑	咀嚼片	桨法	75	0.1 mol/L HCl (含 1% SDS)	900	5、10、15、30、45、60
卡马西平	咀嚼片	桨法	75	1% SDS 水溶液	900	15、30、45、60、90
拉莫三嗪	咀嚼片	桨法	50	0.1 mol/L HCl	900	5、10、15、20、30
雷特格韦钾	咀嚼片	桨法	50	水 (脱气)	900	5、10、15、20、30
磷酸盐结合剂	咀嚼片	桨法	50	0.1 mol/L HCl	900	10、15、20、30、45、60
氯雷他定	咀嚼片	桨法	50	0.1 mol/L HCl	500	15、30、45、60
孟鲁司特钠	咀嚼片	桨法	50	0.5% SDS 的水溶液	900	5、10、20、30
去羟肌苷	咀嚼片	桨法	75	水 (脱气)	900	10、20、30、45
炔雌醇、醋酸炔诺酮咀嚼片	咀嚼片	桨法	75	0.025 mol 醋酸钠缓冲液 (含 0.15% SDS(pH 5.0)) (脱气)	500	10、15、20、30、45
炔雌醇、醋酸炔诺酮咀嚼片	咀嚼片	桨法	75	0.025 mol 醋酸钠缓冲液 (含 0.15% SDS(pH 5.0)) (脱气)	600	10、15、20、30、45
炔雌醇、炔诺酮	咀嚼片	桨法	75	0.1 mol/L HCl (含 0.09% SDS)	500	10、15、20、30、45
碳酸铜	咀嚼片	往复桶法	10	0.25 mol/L HCl	900	10、20、30、45
头孢克洛	咀嚼片			参考 USP		
头孢克肟	咀嚼片	桨法	25	磷酸缓冲液, pH 7.2	900	10、15、20、30、45
盐酸洛哌丁胺	咀嚼片	桨法	50	0.2 mol 醋酸缓冲液, pH 4.7	500	5、10、15、20、30
盐酸美克洛嗪	咀嚼片	篮法	100	0.01 mol/L HCl	900	10、20、30、45、60
盐酸哌甲酯	咀嚼片	篮法	100	水	900	15、30、45、60
盐酸哌甲酯	缓释咀嚼片	桨法	75	0.4 mol KH ₂ PO ₄ 溶液 (脱气)	900	0.25、0.5、1、2、3、4、6、8 h
盐酸西替利嗪	咀嚼片	桨法	50	水 (脱气)	900	10、20、30、45

参考文献

- [1] 徐翔, 陆莹, 姜彤, 等. 咀嚼片的药理与临床应用研究进展 [J]. 延边大学医学学报, 2007, 40(2): 152-154.
- [2] FDA. Quality attribute considerations for chewable tablets guidance for industry (draft guidance) [EB/OL]. (2016-06-16) [2018-01-25]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm507098.pdf>.
- [3] FDA. Size, shape, and other physical attributes of generic tablets and capsules guidance for industry [EB/OL]. (2015-06-18) [2018-01-25]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm377938.pdf>.
- [4] David S T, Augsburger L L. Flexure test for determination

- of tablet tensile strength [J]. *J Pharm Sci*, 1974, 63(6): 933-936.
- [5] Ambros M C, Podczec F, Podczec H, *et al*. The characterization of the mechanical strength of chewable tablets [J]. *Pharm Dev Tech*, 1998, 3(4): 509-515.
- [6] Lanz M, Baldischweiler J, Kriwet B, *et al*. Chewability testing in the development of a chewable tablet for hyperphosphatemia [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(12): 1623-1631.
- [7] Gupta A, Chidambaram N, Khan M A. An index for evaluating difficulty of chewing index for chewable tablets [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 41(2): 239-243.
- [8] European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [EB/OL]. (2012-06-15) [2018-01-25]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf.
- [9] 中国药典 [S]. 四部. 2015: 附录 3-4.
- [10] CFDA. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2016-6-25) [2018-01-25]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.Html>.
- [11] FDA. Bioequivalence recommendations for specific products [EB/OL]. (2014-05-28) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075207.htm>.
- [12] FDA. Draft guidance on albendazole [EB/OL]. (2016-04-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm494846.pdf>.
- [13] FDA. Draft guidance on amoxicillin; clavulanate potassium [EB/OL]. (2008-01-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm082506.pdf>.
- [14] FDA. Draft guidance on amoxicillin; clavulanate potassium [EB/OL]. (2008-01-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm082513.pdf>.
- [15] FDA. Draft guidance on calcium carbonate; famotidine; magnesium hydroxide [EB/OL]. (2015-06-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm452721.pdf>.
- [16] FDA. Draft guidance on cefixime [EB/OL]. (2014-07-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm406251.pdf>.
- [17] FDA. Guidance on cetirizine hydrochloride [EB/OL]. (2008-05-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm083302.pdf>.
- [18] FDA. Draft guidance on ethinyl estradiol; norethindrone [EB/OL]. (2014-07-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm406268.pdf>.
- [19] FDA. Draft guidance on ethinyl estradiol; norethindrone [EB/OL]. (2012-03-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm296893.pdf>.
- [20] FDA. Draft guidance on ethinyl estradiol; norethindrone [EB/OL]. (2010-07-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm118251.pdf>.
- [21] FDA. Draft guidance on ethinyl estradiol; norethindrone acetate [EB/OL]. (2016-01-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm481822.pdf>.
- [22] FDA. Draft guidance on ethinyl estradiol; norethindrone [EB/OL]. (2014-07-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm406268.pdf>.
- [23] FDA. Guidance on lamotrigine [EB/OL]. (2008-05-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm086282.pdf>.
- [24] FDA. Draft guidance on lanthanum carbonate [EB/OL]. (2017-05-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm270541.pdf>.
- [25] FDA. Draft guidance on loperamide hydrochloride [EB/OL]. (2015-03-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm436839.pdf>.
- [26] FDA. Draft guidance on loratadine [EB/OL]. (2009-03-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm118331.pdf>.
- [27] FDA. Draft guidance on mebendazole [EB/OL]. (2009-02-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm088648.pdf>.
- [28] FDA. Draft guidance on meclizine hydrochloride [EB/OL]. (2010-04-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm209232.pdf>.
- [29] FDA. Draft guidance on methylphenidate hydrochloride [EB/OL]. (2009-12-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm194638.pdf>.
- [30] FDA. Draft guidance on methylphenidate hydrochloride [EB/OL]. (2016-10-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/>

- Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm520241.pdf.
- [31] FDA. Draft guidance on montelukast sodium [EB/OL]. (2008-07-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm088707.pdf>.
- [32] FDA. Draft guidance on omeprazole, sodium bicarbonate; magnesium hydroxide [EB/OL]. (2008-02-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm089247.pdf>
- [33] FDA. Draft guidance on phenytoin [EB/OL]. (2017-05-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm089482.pdf>.
- [34] FDA. Draft guidance on raltegravir potassium [EB/OL]. (2014-12-01)[2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm428217.pdf>.
- [35] FDA. Draft guidance on sucroferric oxyhydroxide [EB/OL]. (2015-03-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm436861.pdf>.
- [36] FDA. Draft guidance on lisdexamfetamine dimesylate [EB/OL]. (2017-10-01) [2018-01-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm436861.pdf>.
- [37] 刘倩, 南楠, 朱凤昌, 等. 美国食品药品监督管理局单项品种的生物等效性指导建议介绍 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(14): 1630-1635.
- [38] FDA. FDA-recommended dissolution methods [EB/OL]. (2017-07-20) [2018-01-02]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.