

哌甲酯类药物治疗注意缺陷多动障碍药理学研究的一般考虑

司晓菲, 孙 昱, 李艳杰, 葛妍秀, 姜典卓*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 注意缺陷多动障碍 (ADHD) 是多发于童年期的临床常见慢性神经发育性障碍, 哌甲酯类药物治疗该病应用较为广泛。结合相关文献, 概述国内外上市的治疗 ADHD 的哌甲酯类药物及其药理学研究的影响因素, 从药理学审评角度分析此类药物的药理学研究关注点, 提出结合药品释药机制等特性进一步加强制剂的溶出度控制、乙醇剂量倾泻和撒拌给药等研究的建议, 以期儿童用药的研发和技术评价提供一定的参考。

关键词: 注意缺陷多动障碍; 哌甲酯类药物; 释药机制; 乙醇剂量倾泻; 儿童用药

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 04-0611-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.002

Pharmaceutical considerations on development of methylphenidate drugs for treatment of attention deficit hyperactivity disorder

SI Xiaofei, SUN Yu, LI Yanjie, GE Yanxiu, JIANG Dianzhuo

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

Abstract: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common neurobehavioral disorders in child, methylphenidate drugs are widely used for treatment of ADHD. This article mainly refers to relevant literature of representative methylphenidate drugs from domestic and foreign market, based on the understanding of CMC review experience, briefly discussed the general consideration on the development of methylphenidate drugs, and proposed some suggestion about dissolution control, alcohol-induced dose-dumplings and sprinkle in combination with drug release mechanisms, in order to provide some reference for pediatric drug research and development units and the technical evaluation.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder; methylphenidate drugs; drug release mechanisms; alcohol-induced dose-dumplings; pediatric drugs

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是一种常见的神经发育性障碍, 主要特征为与发育水平不相称的注意缺陷和(或)多动冲动, 多发病于童年期, 在世界范围内儿童发病率达 7%^[1]。作为一种常见的儿童精神障碍疾病, 患者通常存在一种及以上共患病^[2], 严重影响患者的学习、家庭和社会生活, 并带来沉重的负担。针对 ADHD 的治疗包括药物治疗和非药物治疗, 近年来也出现了神经疗法等研究方法^[3], 目前通常采用药物治疗为主的治疗模式^[4]。但是临床治疗药物非常有限, 主要为中枢兴奋剂和非中枢兴奋剂^[5], 常见的中枢兴奋剂包括盐酸哌甲酯类、安非他明类、匹莫林等, 非中枢兴奋剂中代表性药物包括

选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(如托莫西汀)和 α_2 肾上腺素能受体激动剂(如可乐定、胍法辛)等。

近年来国内监管部门探索完善儿童用药的全生命周期管理, 陆续出台了多项儿童用药的相关法规和指导原则。2019年8月, 新修订的《药品管理法》明确规定: 国家采取有效措施, 鼓励儿童用药的研制和创新, 支持开发符合儿童生理特征的儿童用药新品种、剂型和规格, 对儿童用药予以优先审评审批。2021年6月1日, 国家药品监督管理局药品审评中心在官方网站开通了“儿童用药专栏”, 将儿童用药相关政策法规、指导原则和培训资料等予以集中公开, 开通儿童用药审评审批绿色通道, 提高

收稿日期: 2021-12-02

第一作者: 司晓菲, 女, 主管药师, 研究方向为化学药品技术审评。E-mail: sixf@cde.org.cn

*通信作者: 姜典卓, 男, 副主任药师, 研究方向为化学药品技术审评。E-mail: jiangdzh@cde.org.cn

审评审批效率。

目前我国儿童药研发仍处于早期阶段, ADHD治疗药物的监管仍在不断完善。笔者依据国内外相关文献, 对治疗 ADHD 应用较广泛的哌甲酯类药物国内外上市情况、药学研究关注点进行分析, 并结合药学审评工作的体会, 对哌甲酯类药学研究应注意的问题提出一些建议, 以期为该制剂的研发和有效监管提供参考。

1 哌甲酯类药物上市情况

近年来上市了各种剂型的哌甲酯类药物, 剂型包括普通片、口服溶液、缓释片、缓释胶囊、咀嚼片、透皮贴剂等。本文主要介绍美国、欧洲和日本、中国上市的哌甲酯类药物。

1.1 美国

哌甲酯类是应用最广泛的一线用药, 针对哌甲酯类药物, 美国食品药品监督管理局(FDA)已批准多种制剂上市, 剂型包括普通片、口服溶液、缓释片、缓释胶囊、咀嚼片、透皮贴剂等, 各种制剂较为丰富, 供医务人员和患者选择使用的空间较大。

口服速释片剂通常1日给药2~3次^[6-7], 通常最后1次给药时间是在下午。口服液体制剂则更有利于不方便吞咽完整药片的儿童使用^[8]。2021年FDA批准了复方速释制剂(商品名AZSTARIS), 该胶囊中盐酸右哌甲酯和氯化羟甲基哌甲酯2种药物物质的量比为3:7^[9]。对于调释制剂, 1日给药1次的调释制剂包括缓释片CONCERTA^[10-11]、缓释胶囊METADATE CD、RITALIN LA和FOCALIN XR等, 但是不同调释制剂的释药机制可能明显不同, 药动学数据中的血药浓度达峰时间和药时曲线下面积(AUC)存在不同。

目前上市的缓释胶囊品种较多, 例如METADATE CD胶囊中含30%速释微丸和70%迟释微丸^[12]。RITALIN LA和FOCALIN XR均采用口服小丸药物吸收系统(spheroidal oral drug absorption system, SODASTM)技术^[13-15], 硬胶囊中速释微丸和肠溶包衣的迟释微丸各占1/2, 速释微丸可以口服后迅速释放, 缓释微丸在口服几小时后开始释放(约5 h后释药), 人体药动学显示为双峰释放(bimodal release), 同时具有速释和迟释的效果, 且可以有效减少峰谷血药浓度波动。另外, 也上市了体外给药的透皮贴剂(商品名DAYTRANA), 其FDA说明书^[16]显示此贴剂包括3层, 为背衬层、含药物的压敏胶和保护层, 通常在早上使用, 在起效时间前2 h贴于臀部, 并在使用9 h后移除, 应严格按

照说明书的使用方法使用。

笔者将1955—2019年FDA批准上市的部分哌甲酯类药物的活性成分、剂型、商品名、参比制剂(RLD)或对照标准制剂(RS)编码、特殊给药方式、用法用量等内容归纳出来, 见表1。

1.2 欧洲和日本

欧洲上市的有普通片、缓释片、缓释胶囊等, 通过欧洲药品管理局(EMA)的集中审批程序或者药品局总部(HMA)的互认可程序(mutual recognized procedure, MRP)和分权程序(decentralised procedure, DCP)上市。在欧盟范围内同一产品在各个国家可能有不同的商品名, 主要上市产品包括RITALIN、RITALIN LA、CONCERTA、Equasym、Equasym XL、Medikinet(仿制药)和Rubifen(仿制药)等^[19]。日本药品与医疗器械管理局(PMDA)批准上市的主要为普通片(RITALIN)和缓释片(CONCERTA)^[20-21]。

1.3 中国

中国上市的哌甲酯类药物包括片剂、缓释片和注射用无菌粉末3种剂型, 上市产品相较于FDA的品种略显单一。暂未检索到近3年的哌甲酯类制剂国内申报上市信息, 2016年曾有企业申报盐酸苏右旋哌甲酯缓释胶囊, 故仅汇总了中国已上市哌甲酯类药物, 见表2。盐酸哌甲酯在国内属于第一类精神类药物, 需结合相应管理条例, 实行定点生产制度。目前国内进口的哌甲酯调释药物仅有盐酸哌甲酯缓释片(商品名CONCERTA), 于2015年获批准进口, 规格为18、36 mg。此品种2000年在FDA获批, 规格为18、27、36、54 mg^[10-11]。

2 药学研究的考虑因素

哌甲酯类药物药学研究的考虑因素包括原料药、制剂两个方面。

2.1 原料药

盐酸哌甲酯为白色的结晶性粉末, 文献显示为生物药剂学分类(BCS)I类^[22], 具有高溶解性和高渗透性。其在水或者甲醇中易溶, 在乙醇中溶解。盐酸哌甲酯较为稳定, 在碱性溶液中相对易降解^[23], 主要水解为 α -苯基-2-哌啶乙酸盐酸盐[即《欧洲药典》(EP)的杂质A]。原料药已收载入国内外药典[2020年版《中国药典》(ChP)、第43版美国药典(USP 43)、2021年版《英国药典》(BP)和10.5版EP]。关于关键质量指标有关物质的控制, EP 10.5中采用高效液相色谱(HPLC)方法研究了6个杂质, 其中将杂质A和杂质B作为特定杂质控制。USP 43

表1 FDA批准的部分哌甲酯类药物

Table 1 Some NDA products containing methylphenidate in FDA

上市年	活性成分	商品名	剂型	批文持有者	RLD或RS编码	RS规格	特殊给药方式	用法用量(详见药品说明书)
1955	盐酸哌甲酯	RITALIN	片	NOVARTIS	10187	20 mg	/	6岁以上儿童和青少年:每日2次(早餐和午餐前);成人:每日2或3次
2001	盐酸右哌甲酯	FOCALIN	片	NOVARTIS	021278	10 mg	/	每日2次,间隔4h
2002	盐酸哌甲酯	METHYLIN	口服溶液	SPECGX LLC	021419	5 mg/5 mL, 10 mg/5 mL	/	6岁以上儿童和青少年:每日2次(早餐和午餐前);成人:每日2或3次
2021	氯化羟甲基哌甲酯和盐酸右哌甲酯	AZSTARYS	胶囊	COMMAVE THERAP	212994	52.3/10.4 mg SDX/d- MPH	/	每日1次(早上)
2000	盐酸哌甲酯	CONCERTA	缓释片	JANSSEN PHARMS	21121	54 mg	/	每日1次(早上)
2001	盐酸哌甲酯	METADATE CD	缓释胶囊	LANNETT CO INC	21259	60 mg	存在撒拌给药	每日1次(早餐前)
2002	盐酸哌甲酯	RITALIN LA	缓释胶囊	NOVARTIS	21284	/	存在撒拌给药	每日1次(早上)
2005	盐酸右哌甲酯	FOCALIN XR	缓释胶囊	NOVARTIS	21802	40 mg	存在撒拌给药	每日1次(早上)
2006	哌甲酯	DAYTRANA	缓释透皮贴剂	NOVEN PHA- RMS INC	021514	30 mg/9 h, 3.3 mg·h ⁻¹	提前2h贴于 臀部	/
2012	盐酸哌甲酯	QUILLIVAN TXR ^[17]	口服混悬用 缓释粉末	NEXTWAVE	202100	5 mg/5 mL	使用前配制混 悬液,给药器 给药	6岁及以上每日 1次(早上)
2015	盐酸哌甲酯	QUILLICHE- WER ^[18]	缓释咀嚼片	NEXTWAVE PHARMS	207960	40 mg	/	6岁及以上每日 1次(早上)
2015	盐酸哌甲酯	APTENSIO XR	缓释胶囊	RHODES PHARMS	205831	60 mg	存在撒拌给药	6岁及以上每日 1次(早上)
2018	盐酸哌甲酯	JORNAY PM	缓释胶囊	IRONSHORE PHARMS	209311	100 mg	存在撒拌给药	只能在晚上服用 (18:30—21:30)
2019	盐酸哌甲酯	ADHANSIA XR	缓释胶囊	PURDUE PHARMALP	212038	85 mg	存在撒拌给药	6岁及以上病人每日 1次(早上)

表2 中国上市的部分哌甲酯类药物

Table 2 Some products containing methylphenidate in China

通用名	剂型	批文持有者	规格	状态	用法用量
盐酸哌甲酯缓释片	缓释片	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	18、36 mg	已上市	6岁及以上每日1次(早上)
盐酸哌甲酯片	片剂	通化仁民、苏州第壹制药、 华润双鹤	10 mg	已上市	6岁以上儿童和青少年:每日2次(早餐和午餐前);成人:每日2或3次
注射用盐酸哌甲酯	注射剂	苏州第壹制药	20 mg	已上市	皮下,肌内注射或缓慢静脉注射,每次10~20 mg

则包含2个HPLC方法,方法1控制2个特定杂质(种类同EP特定杂质)、未知单杂和总杂质,方法

2则适用于含工艺杂质哌乙酯或者双哌甲酯的控制。

建议结合该药合成路线的起始物料、不良反应、中间体、降解杂质等,并参考国内外药典对有关物质进行全面的分析。另外,部分制剂需要对原料的粒径进行内控,结合粒径对药品质量影响的研究,酌情订入粒度控制,即颗粒累积分布为10%、50%和90%时的粒径值(D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90})。盐酸右哌甲酯为盐酸哌甲酯的右旋异构体,为主要的药效活性物质。

2.2 制剂

在处方工艺方面,仿制药研究时,首先对参比制剂进行全面的分析,结合释药机制选择合适的辅料,通过处方优化筛选合适的处方。通常需要经过风险评估,对影响制剂质量的关键工艺参数进行控制,拟定合理的参数范围。以代表性的调释制剂为例,阐述相关的关注点。盐酸哌甲酯缓释片(商品名CONCERTA),FDA审评报告中阐述了该制剂的组成情况和示意图^[10],产品为采用渗透泵型控释系统(osmotic-controlled release oral delivery system, OROS)技术的胶囊状多层缓释片,片芯为药物层1、药物层2(药物层2中含更高的药物浓度)和含渗透压物质的推进层,外部为半透膜层、药物包衣层、颜色包衣层和透明包衣层,在半透膜上有1个精确的释药小孔(位置在片剂一端)。制剂到达肠道时包衣层约1 h内溶解,首先使部分药物(约22%)速释,当包衣层溶解后,水分透过半透膜进入内核,推进层中的聚合物辅料吸收水分并扩张,渗透压使药物在一端的释药小孔持续被推出,达到设计的约12 h的调释释药行为。半透膜控制水分进入片芯的速度,进而控制药物的释放。由于独特的设计,药物只能整粒服用,不能咀嚼或者分开使用。相关专利显示生产工艺涉及流化床制粒、多层压片、包衣、打孔等工序,且可以在药物层1和药物层2中加入抗降解剂、在药物包衣层中加入磷酸,使主药成分降解降至最低^[23]。针对OROS技术,已在世界范围内多个上市药品中安全使用,过程控制要求较为严格,存在较高的技术壁垒,目前暂未查询到国内同释药机制的哌甲酯类药物申报上市。

质量控制方面,通常包括性状、鉴别、有关物质、溶出度和含量等。质量标准方面,盐酸哌甲酯普通片载入ChP 2020、USP 43和BP 2021,缓释片载入USP 43,缓释胶囊载入BP 2021。可结合国内外药典收载项目情况和自身产品特性进行研究。

3 哌甲酯类药物药学的几点建议

针对哌甲酯类药物的药学研究应注意的问题,

笔者对存在较多的问题或者研究不够深入的部分进行重点分析,并结合审评工作提出几点建议。

3.1 溶出度控制

溶出度控制是口服调释制剂的关键质量指标,体外释放一定程度可以反映体内药物释放过程。目前存在较多的问题是溶出度方法拟定依据不足(如未能充分结合药物释药机制选择合适的溶出方法)、限度设置不合理和判定依据不明确等。

(1)溶出度研究时建议结合药物性质并参考国内外药典、溶出度数据库等选择合适的溶出装置和溶出方法(溶出介质、转速等)。限度设置可以参考《化学药品口服缓释制剂药学研究技术指导原则》设定取样点和限度^[24]。以哌甲酯类药物为例,FDA溶出度数据库包含片剂、缓释片、缓释胶囊、透皮贴剂等溶出方法。USP 43中收载了盐酸哌甲酯缓释片的12种溶出方法,其中方法1、2和6适用于每24小时给药1次的产品。

(2)溶出度研究也建议结合药物具体的释药机制和产品设计综合考虑。以2018年获FDA批准的盐酸哌甲酯缓释胶囊(商品名JORNAY PM)为例,FDA审评报告和相关专利^[25-26]显示胶囊中的微丸包含3层包衣,从内到外依次为含药层、缓释层和迟释层,迟释层会在肠道中pH大于7的环境中溶解,继而缓释层溶胀,药物层中药物溶解。这样可以使药物在最开始的迟释后按受控的速度释放大概8~10 h。药物设计的独特之处在于夜晚18:30~21:30用药,迟释作用(约8 h)使药物在早晨释放,可以使夜晚的血药浓度较低保证良好睡眠,而在早晨达到充足的血药浓度以便患者早上完成各项任务,同时缓释作用可以持续到下午。说明书显示给药后10 h血药浓度不超过峰浓度5%,血药浓度达峰时间约为14 h。因此药物的体外释放需要严格控制,生产厂制定的溶出方法为3段式控制,溶出介质前2 h在pH为1.0的环境(模拟胃液),后面4 h在pH为6.0的环境(模拟胃后环境),第6~24 h为pH 7.0的环境。同时设置了5个取样点控制标准(2、6、12、14、24 h),对迟释缓释进行充分的研究。

3.2 乙醇剂量倾泻

对于口服固体调释制剂,目前FDA均要求进行乙醇剂量倾泻试验,在适宜的溶出介质中添加不同浓度的乙醇进行体外溶出度试验,以评估乙醇对制剂药物释放及药物的有效性和安全性的影响。在评审中遇到较多的问题是未进行此项试验,或者乙醇添加浓度不合理、溶出曲线评估不全面、溶出数

据提交不完整等。

(1)通常建议参考FDA个药指南及国内法规技术要求进行乙醇剂量倾泻试验研究,乙醇添加浓度一般为0、5%、10%、20%和40%^[27]。提交体外评估乙醇诱导的剂量倾泻期间的完整数据(包括单个数据、平均值、标准偏差、对比图和 t_2 值等)。

(2)建议在进行处方开发时充分结合产品特性评估乙醇对外释放的影响,必要时在药品说明书中写明乙醇的影响。乙醇对不同处方组成和释药机制的调释制剂可能造成不同的影响。以盐酸哌甲酯缓释胶囊为例,不同厂家的产品有明显的差异。盐酸哌甲酯缓释胶囊(商品名ADHANSIA XR)为含多层包衣微丸的胶囊,微丸中20%药物在速释层,80%药物在控释层。其说明书中包含了乙醇影响的说明:各规格制剂在含乙醇浓度5%、20%、40%的释放介质中试验1 h和含乙醇浓度5%、20%释放介质中试验2 h时,无释放增加的情况;但70 mg和100 mg制剂在含乙醇浓度40%介质中试验2 h时,释放速度分别变快71%和61%^[28]。另外在体内乙醇相互作用的研究显示,在禁食的健康受试者中,70 mg制剂与40%乙醇共服可以导致1.4倍达峰血药浓度和1.3倍的吸收程度。而对于盐酸哌甲酯缓释胶囊(商品名APTENSIO XR),FDA审评报告显示产品为含多层包衣微丸的胶囊,微丸包括内部药物层(含60%主药)、缓释层、包衣层和外部药物层(含40%主药)^[29]。当介质中乙醇浓度达到40%时,80 mg规格制剂2 h内主药释放达到96%,有明显的乙醇剂量倾泻情况。

3.3 撒拌给药方式研究

部分药物说明书中存在撒拌给药方式(sprinkle),即对于吞咽困难的患者药物可以撒拌在软质食物上(苹果酱等)进而服药。此种特殊给药方式在国外儿童用药中比较常见。盐酸哌甲酯缓释胶囊(RITALIN LA、METADATE CD)、盐酸右哌甲酯缓释胶囊(商品名FOCALIN XR)等,为常见的含有微丸的缓控释胶囊,也可将微丸撒拌在苹果酱上,不经咀嚼立即服用,具体品种情况可以参考表1中相应内容。FDA出台了指南规范用于撒拌给药的药品的微丸大小^[30-31],指南中推荐适合的最大微丸粒径为2.8 mm(2.5 mm \pm 10%),此大小适合与食物共同吞咽,不会引起咀嚼的冲动,且一般情况下不会引起安全性风险和造成有效性的损失。另外食物可能对制剂生物利用度产生潜在影响,FDA通常推荐额外开展空腹状态下的撒拌试验,评价此

给药方式下与参比制剂的生物等效性^[30]。

目前国内产品较少进行撒拌给药的生物等效性研究,国内药品说明书“用法用量”项下较少见撒拌的特殊给药方式。建议仿制制剂研究时应重点关注参比制剂的微丸大小等关键质量属性和各种给药方式,参考FDA相关的个药指南,进一步对参比制剂进行深入研究,进而对促进仿制制剂设计和质量控制等。

4 结语

ADHD确诊后通常进行药物治疗,结合药品弟的药理学特点、不良反应、药物相互作用等明确治疗策略^[32]。进行哌甲酯类药物药学研究时,建议在充分调研国内外相关文献资料的基础上,确定合理的处方工艺,并建立良好的质量控制策略。

本文首先概述了国内外主要监管机构上市的哌甲酯类药物,对不同剂型的释药机制、用法用量、给药方式等进行分析。(1)汇总结果显示FDA近年来批准了多个通过505b(2)形式申报的新药品种,例如JORNAY PM、ADHANSIA XR等,在已知主成分基础上对其制剂进行优化,该申报形式对应国内的化药药品注册分类中改良型新药的概念。通过开发新型的缓控释制剂,使其具有明显的临床优势。改良型新药可以借鉴已知主成分的研究数据,缩短临床研发周期,且更加符合对个体化用药的趋势要求^[33]。国内目前ADHD用药相对较单一,可以借鉴改良型新药的研发思路进一步研究与申报。(2)针对儿童用药的给药途径和剂型选择方面,考虑儿童用药的安全性和依从性,药物研发时可以参考口服给药剂型决策树选定合理的剂型^[34-35],如胶囊剂考虑使用时是否可将胶囊内容物与食物混合服用,口服液体制剂考虑多剂量包装的稳定性和量取装置的准确性,口服调释制剂考虑被儿童咀嚼的风险等。另外透皮贴剂考虑结合目标年龄和品种特性合理设计制剂的尺寸、形状和使用部位,明确是否涉及切割给药使用等。随着制药界技术水平的提高、药监机构各种政策法规和指导原则的及时发布,国内对儿童用药的监管将更加科学与规范,将极大地促进开发出适宜儿童使用的新剂型药品。

其次,从原料药和制剂方面简要分析了哌甲酯类药物的部分关注点,针对药品审评中发现的问题提出相对应的建议。(1)针对溶出度方法拟定依据不足、限度设置不合理和判定依据不明确等问题,建议结合产品特性,参考国内外药典、溶出度数据

库等选择合适的溶出方法,参考相应的指导原则设定合理的限度。(2)针对口服调释制剂可能未进行研究的乙醇剂量倾泻试验,包括试验设计和数据整理评估方面的问题,建议参考FDA相应的指导原则和个药指南进行充分的研究,避免乙醇剂量倾泻引起的安全性问题。(3)针对存在撒拌给药方式的含有微丸的缓控释胶囊品种,在体内外研究时应加强微丸大小等关键质量属性研究,并参考相关指南酌情提供针对撒拌给药的生物等效性研究,再根据研究结果在药品说明书“用法用量”项下明确是否包含撒拌给药方式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Thomas R, Sanders S, Doust J, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Pediatrics*, 2015, 135: 994-1001.
- [2] 中华中医药学会儿科分会, 中华中医药学会中药临床药理分会. 注意缺陷/多动障碍中药临床试验设计与评价技术指南 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(9): 1830-1836. Pediatric Branch of China Association of Chinese Medicine. Guideline on design and evaluation of clinical trials for chinese medicine in common pediatric diseases: Attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(9): 1830-1836.
- [3] Rubia, K, Westwood S, Aggensteiner P-M, et al. Neurotherapeutics for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A review [J]. *Cells*, 2021, 10: 2156.
- [4] 郑毅, 刘靖. 中国注意缺陷/多动障碍防治指南 [M]. 第2版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015. Zheng Y, Liu J. *Guidelines for Prevention and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in China* [M]. Version 2. Beijing: Chinese Medical Multimedia Press, 2015.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 注意缺陷多动障碍 (ADHD) 药物临床试验技术指导原则 (征求意见稿) [EB/OL]. (2021-09-03) [2021-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/af391ec2a1c7d9fc52559667df52467b>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical Guidance for Clinical Trials of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Drugs (Trial) [EB/OL]. (2021-09-03)[2021-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/af391ec2a1c7d9fc52559667df52467b>.
- [6] FDA. Label of RITALIN [EB/OL]. (2021-06-21) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/010187s0931bl.pdf.
- [7] FDA. Label of FOCALIN [EB/OL]. (2021-06-21)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021278s0291bl.pdf.
- [8] FDA. Label of METHYLIN [EB/OL]. (2021-06-21) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021419s0101bl.pdf.
- [9] FDA. Label of AZSTARYS [EB/OL]. (2021-03-02)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212994s0001bl.pdf.
- [10] FDA. Review of CONCERTA [EB/OL]. (2000-01-08) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21-121_Concerta_medr.pdf.
- [11] FDA. Label of CONCERTA [EB/OL]. (2021-06-25) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021121s0441bl.pdf.
- [12] FDA. Label of METADATE CD [EB/OL]. (2021-06-25) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021259s0321bl.pdf.
- [13] FDA. Label of RITALIN LA [EB/OL]. (2021-06-21) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021284s0431bl.pdf.
- [14] FDA. Review of FOCALIN XR [EB/OL]. (2005-05-26) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021802s000_MedR.pdf.
- [15] FDA. Label of FOCALIN XR [EB/OL]. (2021-06-21) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021802s0391bl.pdf.
- [16] FDA. Label of DAYTRANA [EB/OL]. (2021-06-21) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021514s0321bl.pdf.
- [17] FDA. Label of QUILLIVANT XR [EB/OL]. (2021-06-25) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202100s0181bl.pdf.
- [18] FDA. Label of QUILLICHEW ER [EB/OL]. (2021-06-25) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207960s0121bl.pdf.
- [19] EMA. Methylphenidate — Article 31 referral — Annex I, II, III, IV [EB/OL]. (2007-07-14) [2021-11-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/methylphenidate-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv_en.pdf.
- [20] PMDA. Label of Ritalin Tab. 10mg [EB/OL]. (2021-05) [2021-11-30]. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300242_1179009F1035_1_05.
- [21] PMDA. Label of Concerta Tab [EB/OL]. (2021-05)[2021-11-30]. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/>

- ResultDataSetPDF/800155_1179009G1022_1_18.
- [22] EMA. Methylphenidate Hexal Article-29 referral — Assessment report [EB/OL]. (2013-05-12) [2021-11-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/methylphenidate-hexal-article-29-referral-assessment-report_en.pdf.
- [23] Methods and devices for providing prolonged drug therapy: WO, 9962496 (A1) [P]. 1999-12-09.
- [24] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2007-10-23) [2021-11-30]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=dac5b835d998583987208ad6fef9d01b>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance on development and quality of oral modified release products [EB/OL]. (2007-10-23) [2021-11-30]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=dac5b835d998583987208ad6fef9d01b>.
- [25] FDA. Review of JORNAY PM [EB/OL]. (2018-08-08) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209311Orig1s000ChemR.pdf.
- [26] Lickrish D, Zheng F. Methods and compositions for treatment of attention deficit disorder: WO, 2012129551 (A1) [P]. 2012-09-27.
- [27] FDA. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs -General Considerations [EB/OL]. (2019-02-26) [2021-11-30]. <https://www.fda.gov/media/88254/download>.
- [28] FDA. Label of ADHANSIA XR [EB/OL]. (2021-06-28) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212038s002lbl.pdf.
- [29] FDA. Label of APTENSIO XR [EB/OL]. (2021-06-25) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/205831s006lbl.pdf.
- [30] 刘倩, 南楠, 许鸣镝, 等. FDA对撒拌及经鼻胃管等特殊给药方式的固体口服仿制药生物等效性试验要求的分析 [J]. 中国药师, 2018, 21(8): 1443-1447.
Liu Q, Nan N, Xu M D, et al. Analysis of FDA bioequivalence requirements for solid oral generic drugs labeled for sprinkle or via enteral feeding tubes FDA [J]. China Pharmacist, 2018, 21(8): 1443-1447.
- [31] FDA. Size of Beads in Drug Products Labeled for Sprinkle [EB/OL]. (2012-05) [2021-11-30]. <https://www.fda.gov/media/79676/download>.
- [32] Briars L, Todd T. A review of pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2016, 21(3): 192-206.
- [33] 耿莹, 张豪, 蒋永麟, 等. 浅谈用于治疗精神障碍的化学药品改良型新药在中国的开发 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(10): 1382-1385.
Geng Y, Zhang H, Jiang Y L, et al. Opinion on the development of modified new chemical drugs for treatment of mental disorders in China [J]. Chin J Pharm, 2021, 52(10): 1382-1385.
- [34] 刘涓, 任连杰. «儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)»解读 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(23): 2147-2152.
Liu J, Ren L J. Interpretation of "Guidance on pharmaceutical development of paediatric medicines" [J]. Chin New Drug J, 2021, 30(23): 2147-2152.
- [35] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-02-09) [2021-11-30]. <https://www.cqn.com.cn/ms/att/2021-02/09/8a3ae01f-7d1f-4e1d-af48-8c0a4b9cd2b0.pdf>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance on Pharmaceutical Development of Paediatric Medicines [EB/OL]. (2020-02-09) [2021-11-30]. <https://www.cqn.com.cn/ms/att/2021-02/09/8a3ae01f-7d1f-4e1d-af48-8c0a4b9cd2b0.pdf>.

[责任编辑 李红珠]