

化学仿制药口服溶液剂的药学研究关注点

姜喜凤, 张新房, 龚青, 马坤*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: 化学仿制药口服溶液剂是可能豁免人体生物等效性研究的口服给药剂型, 其药学研究关注点与口服固体制剂、注射剂等剂型均有一定差异, 但目前国内尚未出台相关药学研究技术指导原则。简要介绍了化学仿制药口服溶液剂药学研究中需要关注的问题, 包括处方工艺、质量研究、稳定性研究等方面, 重点关注了微生物控制方面的内容, 结合审评实践提出了研究建议; 同时在国内相关法规要求的基础上, 探讨了豁免人体生物等效性研究的相关要求。旨在为后续化学仿制药口服溶液剂的药学研究提供更多参考。

关键词: 化学仿制药; 口服溶液剂; 药学研究; 微生物控制; 生物等效性豁免

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)11-2295-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.11.002

Concerns on pharmaceutical study of oral solution generic drugs

JIANG Xifeng, ZHANG Xinfang, GONG Qing, MA Kun

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: Oral solution generic drugs is an oral dosage form that the *in vivo* bioequivalence study may be waived, and its concerns on pharmaceutical study is different from oral solid generic drugs or injection, but there is no guideline for pharmaceutical study of oral solution in China. The concerns of the pharmaceutical study of oral solution generic drugs were briefly introduced, including formulation and manufacturing process, quality and stability studies, microbial control was focused in addition. Some suggestions were put forward based on the review practice, and the related requirements of biowaiver were discussed. In order to provide more references for the follow-up study on pharmaceutics of oral solution generic drugs.

Key words: chemical generic drugs; oral solution; pharmaceutical study; microbial control; biowaiver

口服溶液剂系指原料药溶解于适宜溶剂中制成的供口服的澄清液体制剂^[1]。该剂型通常具有体内吸收快速高效、患者顺应性好、给药剂量灵活等优点, 尤其适用于吞咽困难的老人、儿童等患者, 因此在临床使用中具有独特的优势; 但同时也存在易发生降解、微生物污染风险高、储存和携带不便等问题^[2-3]。随着我国老龄化趋势的加剧和生育政策的调整, 对于口服溶液剂的需求日益增加; 同时, 化学仿制药口服溶液剂在特定条件下可能豁免人体生物等效性研究^[4-5], 可显著降低研发成本, 加快上市进度, 因此口服溶液剂的开发可获得较大的社会效益和经济效益。

与口服固体制剂相比, 口服溶液剂在微生物控制和稳定性研究等方面更需要重点关注, 美国食品

药品管理局(FDA)曾因微生物污染、稳定性等原因多次召回口服溶液剂相关产品^[6]。可见, 充分且完善的药学研究是保障口服溶液剂安全有效和质量可控的重要前提。虽然口服溶液剂在各国药典中均有收载, 但国内尚无此剂型相关的药学研究技术指导原则发布。本文对化学仿制药口服溶液剂药学研究中需要关注的问题进行简要总结, 结合审评经验提出了研究建议^[7-8], 并探讨了豁免人体生物等效性研究的相关要求, 以期后续相关制剂的药学研究提供更多的参考。

1 处方与生产工艺

化学仿制药口服溶液剂的处方和生产工艺应在对参比制剂进行充分研究的基础上合理确定, 同时对原料药的关键理化性质[如生物药剂学分类系

收稿日期: 2023-05-11

第一作者: 姜喜凤, 女, 硕士, 研究方向为化学药药学审评。E-mail: jiangxf@cde.org.cn

*通信作者: 马坤, 男, 副主任药师, 主要从事药品审评相关工作。E-mail: mak@cde.org.cn

统(BCS)、溶解度等]、稳定性、原辅料相容性等进行研究,对可能影响产品质量的关键工艺参数进行控制,并通过生产验证确认处方和生产工艺的可行性。

1.1 处方研究

口服溶液剂中的溶剂一般为水,根据需要可加入的辅料包括缓冲剂、增溶剂、抑菌剂、抗氧化剂、pH调节剂、矫味剂和着色剂等。仿制药申请人应结合参比制剂说明书、相关专利文献、逆向工程研究结果等,并在处方筛选优化的基础上合理确定处方组成和用量。如拟申请生物等效性豁免,应关注仿制药处方与参比制剂的差异,对于可能影响药物吸收或生物利用度的辅料建议与参比制剂保持一致。辅料的质量应符合中国药典标准或食品添加剂标准,用量应符合安全性要求。

适口性是影响口服溶液剂顺应性的重要因素,特别是适用人群包括儿童患者时更应特别关注。适口性通常取决于原辅料的特性和制剂的处方工艺,建议仿制药的口感与参比制剂保持一致,必要时结合《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》^[9]等的相关要求,采用客观、科学的口感评价方法对自制制剂与参比制剂进行对比研究,如采用体外溶出试验、味觉传感器(电子舌)等对口味进行定量评估,在对比研究的基础上制定适宜的控制措施^[10]。

口服溶液剂相对于口服固体制剂受微生物污染的风险更大,尤其是多剂量包装产品或当处方中含有糖类甜味剂时。从处方的角度考虑,调节pH值、降低营养物质含量、加入表面活性剂或抑菌剂等均有利于防止微生物生长^[11]。仿制药申请人可基于参比制剂的处方组成合理确定抑菌剂的种类和用量。因抑菌剂的抑菌效力在贮存过程中可能因药物成分或包装容器等因素的影响而发生变化,因此,应验证成品制剂的抑菌效力在效期内不因贮藏条件而降低。

1.2 工艺研究及过程控制

口服溶液剂常规的生产工艺为配液、过滤和(或)灭菌、灌装工艺,如采用非常规生产工艺,需说明其合理性,关注包装材料对工艺的耐受性。

口服溶液剂的常规生产工艺中,一般应对原辅料加入顺序、搅拌速度、溶解温度和时间、灌装量、灌装速度和时间等工艺参数进行研究,根据工艺参数对产品关键质量属性的影响情况合理确定关键工艺参数的控制范围。通常需将灌装前药液作为中间体控制,质控项目包括性状、pH值、含量测定

等,并需对中间体存放条件和时限进行研究。

口服溶液剂在生产过程中发生微生物污染的可能性高,需要在工艺开发中特别关注。微生物限度检查同无菌检查一样,存在微生物分布不均匀性、检验误差较大等问题,因而不能过于依赖微生物限度检查方法;同时,抑菌剂的使用不能用于替代药品生产质量管理规范(GMP)管理,也不能作为降低微生物污染的唯一途径。因此,建议严格执行GMP管理,从人员、环境、原辅包(关注天然组分)、生产设备、过程控制等各个方面制定合理的微生物污染风险控制策略,尤其关注水系统的设计和控制。对于生产过程中采取的降低微生物污染的各项措施,应通过验证来确证其有效性。

2 质量研究

口服溶液剂除应符合《中国药典》2020年版四部通则“0123口服溶液剂”项下有关的各项规定(装量、装量差异、微生物限度)外,质量标准中一般还可包括性状、鉴别、pH值、相对密度、有关物质、溶液澄清度与颜色、抑菌剂含量、抗氧化剂含量、含量测定等项目。此外,还需要对微生物控制、给药剂量准确性和包材相容性等进行研究。

2.1 微生物控制

口服溶液剂除应进行常规的微生物限度检查外,还应重点关注其他特定微生物可能对药品安全性产生的影响。根据FDA发布的“行业指南:非无菌药品生产中的微生物质量考量”草案^[12],口服溶液剂可能被洋葱伯克霍尔德菌群(BCC)污染,从而导致药品降解和患者感染,并且已经发现其可能与一系列严重不良事件有关。国家药品监督管理局药品审评中心2023年2月发布的《非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则(试行)》(2023年第11号)^[13]中指出,对于吸入用途的非无菌制剂以及口服、黏膜、皮肤和鼻腔给药的水性基质非无菌制剂,应参照相关技术要求对BCC进行风险管理和控制研究,制定相应的控制策略。因此,建议参考《美国药典》通则<60>“非无菌产品微生物检查——洋葱伯克霍尔德菌群测试”等对口服溶液剂中的BCC进行研究,关注货架期内和使用过程中的微生物繁殖情况,必要时列入放行标准或注册标准,以确保患者用药安全。

2.2 给药剂量准确性

多剂量包装产品在分剂量使用时可能存在误差,且口服溶液的物理性质特别是黏度和表面活性等会影响使用时量取体积的精密度,因此,建议根

据说明书中规定的用药方法,进行给药剂量准确性研究。同时,给药剂量准确性也是开发儿童用药的重要考虑因素之一,但目前儿童用药仍存在给药剂量与给药装置不匹配等问题,急需研究并开发定量包装与给药装置,以满足不同年龄段儿童给药剂量的需要,保障用药安全性和有效性^[14]。

2.3 相容性

口服溶液剂与工艺组件和包装材料等的相容性风险高于口服固体制剂,因此,建议仿制药所用包材、给药器具的性能不低于参比制剂。参照《中国药典》2020年版四部通则<9621>等指导原则,应结合药品处方工艺、生产组件和包材材质等信息,并在风险评估的基础上,提供药品与包材、工艺组件(如滤膜、密封件等)及给药器具(如量杯或药勺等)的相容性研究资料,考察过程中应注意使药品与包装容器充分接触(如直立、倒置、平放),确保药包材及相关组件不会给药品安全造成额外的风险。

3 稳定性研究

化学仿制药口服溶液剂的稳定性研究工作应根据相关指导原则开展,关注性状、pH值、溶液澄清度、有关物质、含量、抑菌剂/抗氧化剂含量(如有)、微生物等指标的变化情况,且仿制药的稳定性应不低于参比制剂。因有些微生物可使抑菌剂降解,如检出特定致病菌或总微生物计数有上升趋势,应调查抑菌剂有效性降低的可能性。

若口服溶液剂采用多剂量包装,在使用过程中需要重复多次打开封口使用,则需提供使用中稳定性研究资料。应尽可能模拟药物实际使用过程,研究项目包括微生物性质、理化性质等,研究结果应能支持产品开启后最差使用条件和最长使用期限。

4 生物等效性豁免的药学考虑

口服溶液剂在体内一般无溶出过程,因此,仿制药在特定条件下可能豁免人体生物等效性研究。经检索国家药品监督管理局(NMPA)及其他权威监管机构[如FDA、欧盟药品管理局(EMA)和世界卫生组织(WHO)]相关指南,对口服溶液剂的生物等效性豁免的相关要求和可能需要注意的事项进行了总结。

4.1 国内外监管机构的要求

4.1.1 NMPA 2016年3月发布的《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》中指出:对于口服溶液、糖浆等溶液剂型,如果不含可能显著影响药物吸收或生

物利用度的辅料,则可以豁免人体生物等效性试验。

4.1.2 FDA 对于口服溶液、酞剂、糖浆、酞剂或其他溶液型制剂,如果其体内生物等效性显而易见,则可豁免人体生物等效性试验。例如,对于口服溶液剂,如果与参比制剂的剂型、活性成分及浓度相同,且不含有可能显著影响药物吸收或生物利用度的辅料,则可以豁免人体生物等效性试验^[15]。

4.1.3 EMA 如果产品在给药时为口服水溶液,并且与已批准的口服溶液具有相同浓度的活性成分,则可以豁免人体生物等效性试验。然而,如果辅料可能影响胃肠道转运、吸收、体内溶解性或活性物质的体内稳定性,则应进行生物等效性研究,除非这些辅料用量的差异可通过其他数据得到充分论证。如果口服溶液剂拟申请与其他口服常释制剂生物等效,则需要进行生物等效性研究^[16]。

4.1.4 WHO 当仿制药是口服溶液(如,糖浆、酞剂、酞剂)或在服用时为口服水溶液,与参比制剂具有相同摩尔浓度的活性成分,且仿制药与参比制剂含有相似浓度的相同功能性辅料(若原料药是BCS I类)或相似浓度的相同辅料(若原料药是其他BCS分类),可考虑豁免人体生物等效性研究。^[17]

综上所述,NMPA和FDA、EMA均明确不含有可能显著影响药物吸收或生物利用度的辅料的化学仿制药口服溶液剂可豁免人体生物等效性试验,但对于含有这类辅料的情形,NMPA和FDA均未予以具体阐述,EMA指出可对这类辅料用量的差异进行充分论证;WHO则强调了不同BCS分类的药物在申请人体生物等效性豁免时对辅料的要求不同,申请人应证明辅料种类相同,浓度相似。

实际研发过程中,由于参比制剂解析结果的差异、辅料型号和可及性等问题,经常出现仿制药处方中辅料种类、用量与参比制剂不一致的情形,此时,如何判断辅料是否影响药物吸收、生物利用度或辅料的功能性,以及该类辅料用量差异有多大才可被监管机构接受,是该类品种研究的重点和难点。例如,某口服溶液的参比制剂处方中含有较大用量的麦芽糖醇作为矫味剂,若仿制药处方中无该辅料或采用其他辅料代替,则可能无法支持仿制药生物等效性豁免的申请。又如,某仿制药处方中含泊洛沙姆4 mg时,与参比制剂生物不等效,当泊洛沙姆用量减少到2 mg时,则与参比制剂生物等效,说明表面活性剂泊洛沙姆用量的微小变化也可能影响药物的生物利用度^[18]。

4.2 可能影响药物吸收或生物利用度的辅料种类

一般认为药物中的辅料是惰性的,但实际上很多辅料均可影响药物的吸收或生物利用度。申请人可采用基于机制和风险的方法证明辅料的差异不会影响活性成分的吸收。具体来说,需考虑辅料对体内吸收各方面的可能影响,如溶解性、胃肠动力、与活性成分相互作用(如络合作用)、肠道渗透性(如与膜转运蛋白的相互作用)等,进而识别可能影响生物利用度的辅料。现有文献显示,山梨醇和甘露醇可能影响胃肠道转运;维生素E可能增加生物利用度;麦芽糖醇可能影响吸收;环糊精与药物形成包合物后,通过增加药物的生物利用速度和程度、增加黏膜通透性或增加药物稳定性等来提高生物利用度;聚山梨酯80具有较低的临界胶束浓度,通过形成可溶性胶束而减少渗透性;十二烷基硫酸钠具有较高的临界胶束浓度,月桂基阴离子可与药物阳离子之间形成不溶性复合物而减少渗透性^[9]。

另外,如所用辅料为混合物,还应关注辅料中其他可能影响药物吸收或生物利用度的成分含量。如70%山梨醇溶液在《中国药典》2020年版四部中的名称为“山梨醇溶液”,药典标准显示“本品为山梨醇、少量的单糖、多糖及其他麦芽糖醇、甘露醇等的混合物,系部分水解淀粉经氢化制得;本品含D-山梨糖醇(C₆H₁₄O₆)不得少于45.0%(g/g)(非结晶山梨醇溶液);含D-山梨糖醇(C₆H₁₄O₆)不得少于

64.0%(g/g)(结晶山梨醇溶液)”。可见非结晶山梨醇溶液中D-山梨醇的含量并不是70%,而是含有约70%的干物质,实际山梨醇含量仅约50%。因此,申请人除了对比自制制剂与参比制剂中山梨醇的含量外,还应关注其中所含甘露醇、麦芽糖醇等的含量差异。

4.3 可能影响药物吸收或生物利用度的辅料用量

EMA发布的“生物等效性研究指南”指出,如果制剂中含有可能影响药物吸收或生物利用度的辅料,则需要满足相关用量要求才可能支持人体生物等效性豁免的申请。口服溶液的辅料相似性要求同生物豁免一致,即,无论是BCS I类还是III类药物,通常应使用常规用量的常用辅料,并讨论可能影响药物生物利用度和(或)溶解性的相互作用。

目前,中国的法规中尚未明确规定口服溶液剂生物等效性豁免中可能影响药物吸收的辅料用量差异的可接受标准。表1列出了中国现行相关指导原则中与生物等效性豁免相关的其他剂型的辅料用差异的可接受标准,包括人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)。

经对比,中国针对不同剂型的生物等效性豁免情形或处方一致性要求中,对可能影响药物吸收的辅料用量差异的要求主要包括±5%和±10%两种,这在口服溶液剂的相关研究中也有一定的参考价值。

表1 中国现行相关指导原则中与生物等效性豁免相关的辅料用量差异要求

Table 1 Acceptable criteria for difference of excipients quantity in relation to biowaiver in China

指导原则名称	适用范围	辅料用量差异的具体要求
ICH M9	仅适用于将药物输送至体循环的普通口服固体剂型或混悬剂	对于BCS I类药物,可能影响吸收的辅料应种类相同且用量相似,即用量在参比制剂辅料用量的±10%范围内,且各种可能影响吸收的辅料的累计差异应在±10%范围内 对于BCS III类药物,所有辅料应种类相同且用量相似(薄膜包衣或胶囊壳辅料除外),可能影响吸收的每种辅料不应超出参比制剂中辅料用量的10%,可能影响吸收的辅料差异总和不应超出参比制剂中辅料用量的10%
已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)	中等变更情形(一般不需要进行生物等效性研究)	非无菌半固体制剂:各辅料用量的变更超过微小变更的范围,但不超过原批准用量的10%。所有辅料用量的变更总和不超过10% 口服缓释控释剂、肠溶制剂:释药控制性辅料用量的改变,按其占原批准处方中所有释药控制性辅料总质量的百分比计算,超过微小变更的范围,但不超过10%
皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)	皮肤外用化学仿制药	辅料的用量相同是指仿制药辅料用量为参比制剂相应辅料用量的95%~105%。对于外用真溶液型的仿制药,如果仿制药与参比制剂的辅料种类(Q1)和用量(Q2)均一致,且至少3批仿制药与多批参比制剂的关键质量属性(CQAs)达到一致,则可提出豁免临床试验的申请
化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求	化学药品注射剂仿制药	辅料的用量相同是指仿制药辅料用量为参比制剂相应辅料用量的95%~105%

在参考国内外相关指导原则的基础上,还可查阅相关文献资料对可能影响药物吸收的辅料用量的合理性进行论证。糖醇类辅料是口服溶液剂中常用的可能影响药物吸收的辅料之一,已有多篇文献对该类辅料的用量对药物生物利用度的影响进行了研究和探讨^[20-22]。根据文献可知,与高渗透性药物相比,低渗透性药物的生物利用度受该类辅料的影响更大;且仿制药与参比制剂中该类辅料用量差异对生物利用度的影响程度还可能受该类辅料含量、药物的种类和半衰期等多种因素的影响。因此,引用相关文献时应进行深入透彻的分析,必要时提供相关支持性研究资料。

4.4 研究建议

对于化学仿制药口服溶液剂,如拟申请豁免人体生物等效性试验,首先,应在对参比制剂进行深入研究的基础上,准确识别出处方中可能影响药物吸收或生物利用度的辅料;其次,仿制药处方研究时,可能影响药物吸收或生物利用度的辅料种类和用量均应与参比制剂保持一致,如无法达到用量一致,建议至少应符合ICH M9的相关要求;最后,根据产品特点及与辅料的作用机制等对辅料用量的合理性进行充分论证,以支持生物等效性豁免申请。

需要说明的是,本文所述的口服溶液剂均为常规小分子溶液,对于复杂大分子、原辅料发生特殊相互作用等特殊情形,则需要视具体情况进行综合考虑。

5 结语

随着我国药品审评审批制度改革的不断深化和一致性评价工作的持续推进,仿制药的质量逐步提升,有效满足了国内患者的用药需求。口服溶液剂作为可能豁免人体生物等效性研究的一类剂型,其药学研究更是重点内容,但目前申请人提交的申报资料质量参差不齐,例如有的申请人按照注射剂的思路开展研究,容易导致过度研究,造成资源浪费;有的申请人则按照口服固体制剂的研究思路,没有抓住剂型特点进行针对性研究。此外,随着科学技术的进步,又对口服溶液剂的药学研究提出了更多要求,如BCC的研究等。因此,为提高我国化学仿制药口服溶液剂的质量,更好地实现仿制药对原研品的替代,一方面,监管机构应及时出台相关指导原则,以更好地指导企业进行研发和申报;另一方面,申请人应在对参比制剂进行全面深入了解的基础上,基于风险控制的理念开展深入细致的药学研究,以确保仿制药的质量与参比制剂一致并符

合当前技术要求。

本文从处方工艺、质量研究和稳定性研究等方面对化学仿制药口服溶液剂药学研究中需要关注的问题进行了总结分析;同时,汇总了国内外法规中对于口服溶液剂豁免人体生物等效性研究的相关要求,结合我国现有相关法规要求提出了研究建议。申请人在提出BE豁免申请时,需按照国内外相关指导原则进行充分评估与研究,必要时需与监管机构进行沟通交流。

以上仅为个人观点,如与国家药品监督管理局后续发布的指导原则或技术要求相悖,应以国家药品监督管理局的要求为准。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 四部, 2020. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV, 2020.
- [2] 方亮. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 105. Fang L. *Pharmacy* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016: 105.
- [3] 吴一凡, 刘福利, 王亚敏. 儿童用口服溶液剂研发及审评中的药学关注问题[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(11): 1579-1580. Wu Y F, Liu F L, Wang Y M. Pharmaceutical concerns in development and evaluation of oral solution for pediatric use [J]. *Chin J Pharm*, 2022, 53(11): 1579-1580.
- [4] 国家药品监督管理局. 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]. (2016-03-08) [2023-02-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>. National Medical Products Administration. Guidance for Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Generic Drugs [EB/OL]. (2016-03-08) [2023-02-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [5] FDA. Guidance for Industry: Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA [EB/OL]. (2013-12-04) [2023-02-08]. <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
- [6] FDA. Oral Solutions and Suspensions [EB/OL]. (2014-11-17) [2023-06-04]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/oral-solutions-and-suspensions-894>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物制剂研

- 究基本技术指导原则 [EB/OL]. (2005-03-18)[2023-08-14]. <https://www.cde.org.cn/zdyy/domesticinfo?page?zdyyIdCODE=d1eca1ff7bff465d77f8048b8d270b5b>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Basic Technical Guideline for the Study of Chemical Pharmaceutical Preparations [EB/OL]. (2005-03-18)[2023-08-14]. <https://www.cde.org.cn/zdyy/domesticinfo?page?zdyyIdCODE=d1eca1ff7bff465d77f8048b8d270b5b>.
- [8] ICH. Q8: Pharmaceutical Development [EB/OL]. (2009-08-01) [2023-08-16]. <https://ich.org/page/quality-guidelines>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》的通告(2020年第67号) [EB/OL]. (2020-12-31) [2023-02-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance on Pharmaceutical Development of Pediatric Medicines (Trial) Released by NMPA CDE (No.67,2020) [EB/OL]. (2020-12-31)[2023-02-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>.
- [10] 张威风, 王晓玲, 翟光喜, 等. 儿童用药口感评价方法研究进展 [J]. 中国医药, 2021, 16(9): 1407-1411. Zhang W F, Wang X L, Zhai G X, et al. Research progress on taste evaluation methods for pediatric drug products [J]. China Med, 2021, 16(9): 1407-1411.
- [11] The United States Pharmacopeial Convention 2023 [S]. 2023.
- [12] FDA. Microbiological Quality Consideration in Non-sterile Drug Manufacturing Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-09-29) [2023-02-08]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/microbiological-quality-considerations-non-sterile-drug-manufacturing>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则(试行)》的通告(2023年第11号) [EB/OL]. (2023-02-21)[2023-06-26]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b522b0ea49412b5edc52f002a1d1036a>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guideline on microbial limit studies of non-sterile chemical drugs and raw materials Released by NMPA CDE (No. 11, 2023) [EB/OL]. (2023-2-21)[2023-06-26]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b522b0ea49412b5edc52f002a1d1036a>.
- [14] 李能进, 冯亚茹, 王若宁, 等. 儿童中药制剂常用剂型及共性技术应用研究现状及思考 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(9): 780-789. Li N J, Feng Y R, Wang R N, et al. Review on the application of common formulations and generic techniques of children's Chinese medicine preparations [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2022, 38(9): 780-789.
- [15] FDA. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs-General Considerations [EB/OL]. (2014-12-17)[2023-02-08]. <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
- [16] EMA. Guideline on the Investigation of Bioequivalence [EB/OL]. (2010-08-01) [2023-02-08]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
- [17] WHO. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Fifty-first report. Technical Report Series No. 1003; Annex 6: Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability [S]. 2017.
- [18] García-Arieta A. Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: Impact on bioequivalence [J]. Eur J Pharm Sci, 2014, 65: 89-97.
- [19] Jackson K, Young D, Pant S. Drug-excipient interactions and their affect on absorption [J]. Pharm Sci Technol Today, 2000, 3(10): 336-345.
- [20] Yamane M, Matsui K, Sugihara M, et al. The provisional no-effect threshold of sugar alcohols on oral drug absorption estimated by physiologically based biopharmaceutics model [J]. J Pharm Sci, 2021, 110(1): 167-477.
- [21] Matsui K, Takeuchi S, Haruna Y, et al. Transvers comparison of mannitol content in marketed drug products: Implication for no-effect dose of sugar alcohols on oral drug absorption [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2020, 57: 101728.
- [22] Chen M L, Straughn A B, Sadrieh N, et al. A modern view of excipient effects on bioequivalence: Case study of sorbitol [J]. Pharm Res, 2007, 24(1): 73-80.

[责任编辑 李红珠]