

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

刘倩¹ 南楠¹ 许鸣镛¹ 孙娴¹ 张广超¹ 朱嘉² (1. 中国食品药品检定研究院 北京 100050; 2. 上海市食品药品监督管理局认证审评中心)

摘要 研究美国食品药品监督管理局(FDA)对撒拌及经鼻胃管等特殊给药方式的固体口服仿制药如何开展生物等效性试验的要求及相关指导原则,针对该类仿制药关键质量属性、生物等效性试验的设计、体外鼻胃管对比试验等多个方面对 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,为企业研发该类仿制药产品及开展相关品种的一致性评价工作及提供借鉴和帮助。

关键词 撒拌研究;鼻管给药;胃管给药;关键质量属性;生物等效性试验;仿制药质量和疗效一致性评价

中图分类号:R951 **文献标识码:**A **文章编号:**1008-049X(2018)08-1443-05

Analysis of FDA Bioequivalence Requirements for Solid Oral Generic Drugs Labeled for Sprinkle or via Enteral Feeding Tubes

Liu Qian¹, Nan Nan¹, Xu Mingdi¹, Sun Xian¹, Zhang Guangchao¹, Zhu Jia² (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection)

ABSTRACT The requirements and guidelines of bioequivalence test for solid oral generic drug products labeled for sprinkle or via enteral feeding tubes in FDA were analyzed. FDA issued guidance on bioequivalence recommendations for specific products were analyzed from multiple aspects including critical quality attributes, study design and *in vitro* feeding tube comparison test etc. The guidelines may have important inspiration for the agreement evaluation of generic drug products in China.

KEY WORDS Sprinkle test; Nasogastric tube; Gastric tube; Critical quality attributes; Bioequivalence study; Consistency evaluation of quality and efficacy for generic drug products

近几年一些含有微丸的控释胶囊或混悬颗粒的原研药品说明书中,在用法用量项下新增了相关内容,对于吞咽药品困难的患者可以将药物撒拌在软质食物(如苹果酱)上,不经咀嚼直接吞下;对于不能吞咽的患者,可将药品溶于水中并通过鼻管或胃管给药。美国食品药品监督管理局(FDA)在 2015~2018 年也针对撒拌及经鼻胃管等特殊给药方式的固体口服仿制药的生物等效性指南进行了相应的修订^[1]。本文就 FDA 对撒拌及经鼻胃管等特殊给药方式的固体口服药物关键质量属性的要求及 FDA《单项品种的生物等效性指导原则》对该类品种生物等效性试验进行的修订内容进行如下介绍和分析。

1 国内外监管机构对撒拌及经鼻胃管等特殊给药方式的仿制药关键质量属性的要求

通常,新药申请(new drug application, NDA)产品有撒拌(sprinkle)使用指示时, FDA 会要求将药物撒在软质食物如苹果酱上进行空腹生物等效性研究。当原研产品的使用方法中允许将胶囊中的药物微丸洒在苹果酱上时,对于仿制药的批准通常也会要求这样的研究。在研发该类仿制品时微丸大小很重要,微丸不应该大到引起咀嚼的冲动,并且在撒拌的给药方式下应与参比制剂保持生物等效^[2]。FDA 于

2012 年 5 月发布了一项指南《行业指南:标签说明用于撒拌的药品微丸大小(Guidance for Industry Size of Beads in Drug Products Labeled for Sprinkle)》,为制药企业研发可用于吞咽困难或不能吞咽患者的口服固体制剂需要重点考虑的质量属性提供指导^[3,4]。FDA 为这些类型的药品提供了所容许的微丸粒径的建议,确定适合的最大微丸粒径为 2.8 mm(2.5 mm ± 10%)。对于可通过鼻管或胃管服用的药品,在提交 CTD 格式申请中应在 3.2. P. 2(药物开发)部分或 3.2. P. 5.6(说明规范)部分中,围绕该给药方法提供相应的研究数据。

除原研地产化品种外,目前我国上市的口服固体制剂药品,在说明书中的用法用量项下均无撒拌及经鼻胃管等特殊给药方式,对于撒拌及经鼻胃管等特殊给药方式的固体口服药物的研发和关键质量属性,我国目前尚未有相关指导原则进行明确要求。

2 FDA 公布的生物等效性指导原则

截止 2018 年 3 月 1 日, FDA 在其网站中已公布了 1 445 个单项品种的生物等效性指导意见^[3],其中涉及撒拌及经鼻胃管给药方式的药物指导原则约有 30 个品种规格,见表 1 和表 2。以药品有效成分(API)作为统计标准,涉及我国进

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

通讯作者:南楠 Tel: (010) 67095204 E-mail: nannan@ nifdc. org. cn

表 1 FDA 收录的撒拌给药方式口服品种规格

药品名称	剂型	进行 BE 试验的剂量	可申请生物豁免的剂量
阿莫西林/克拉维酸钾 ^[4]	混悬颗粒	600mg/42. 9mg/5ml	200mg/28. 5mg/5ml
艾司美拉唑镁 ^[5]	迟释胶囊	40mg	20mg
艾司美拉唑锍 ^[6]	迟释胶囊	40mg 埃索美拉唑(相当于 49. 3mg 埃索美拉唑锍)	20mg
苯丙胺天冬氨酸、硫酸苯丙胺、蔗糖右旋安非他命、硫酸右旋安非他命 ^[7]	缓释胶囊	7. 5mg, 7. 5mg, 7. 5mg, 7. 5mg	四个成分均为 1. 25mg, 2. 5mg, 3. 75mg, 5mg, 6. 25mg
对乙酰水杨酸 ^[8]	迟释颗粒	4mg	不适用
卡比多巴、左旋多巴 ^[9]	缓释胶囊	61. 25mg/245mg	23. 75mg/95mg, 36. 25mg/145mg, 48. 75mg/195mg
卡马西平 ^[10]	缓释胶囊	300mg	100 和 200mg
兰索拉唑 ^[11]	迟释胶囊	30mg	15mg
磷酸卡维地洛 ^[12]	缓释胶囊	40mg	10, 20, 、80mg
硫酸吗啡 ^[13]	缓释胶囊	100mg, 200mg, 10mg	20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 130mg, 150mg
泮托拉唑钠 ^[14]	迟释混悬颗粒	40mg	不适用
羟考酮 ^[15]	缓释胶囊	36mg	9mg, 13. 5mg, 18mg, 27mg
双丙戊酸钠 ^[16]	迟释微丸胶囊	125mg	不适用
托吡酯 ^[18]	缓释胶囊	200mg	25mg, 50mg, 100mg, 150mg
盐酸地尔硫革 ^[19]	缓释胶囊	420mg	120mg, 180mg, 240mg, 300mg, 360mg
盐酸多奈哌齐、盐酸美金刚胺 ^[20, 21]	缓释胶囊	10mg, 28mg	10mg, 14mg
盐酸多西环素 ^[22]	迟释片	EQ200mg	50mg, 75mg, 80mg, 100mg, 150mg
盐酸美金刚 ^[23]	缓释胶囊	28mg	7mg, 14mg, 21mg
盐酸哌甲酯 ^[24, 25]	缓释胶囊	60mg	10mg, 20mg, 30mg, 40mg
盐酸维拉帕米 ^[26]	缓释胶囊	360mg	120mg, 180mg, 240mg
盐酸维拉帕米 ^[27]	缓释胶囊	300mg	100mg, 200mg
盐酸右哌甲酯 ^[28]	缓释胶囊	40mg	5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, 30mg, 35mg
右旋兰索拉唑 ^[29]	迟释胶囊	60mg	30mg
重酒石酸硫基乙胺 ^[30]	迟释胶囊	600mg(8 片 × 75mg)	25mg

行仿制药质量和疗效一致性评价的首批 289 品种的有:阿莫西林/克拉维酸钾、卡马西平、硫酸吗啡、盐酸多西环素、盐酸维拉帕米、盐酸地尔硫革等。

2.1 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》推荐的撒拌及经鼻胃管给药方式口服品种,其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。对于其中的一些高变异性品种如埃索美拉唑镁迟释胶囊、埃索美拉唑锍迟释胶囊、兰索拉唑迟释胶囊和右旋兰索拉唑迟释胶囊,可采用参比制剂校正的平均生物等效性方法。如果使用这种方法,申请人应提供生物等效性参数 *AUC* 和 (或) *C*_{max} 在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盐酸多奈哌齐/盐酸美金刚胺缓释胶囊也可采用平行试验设计。对于窄治疗窗的品种如卡马西平缓释胶囊、双丙戊酸钠迟释微丸胶囊和盐酸哌甲酯缓释胶囊,建议采用全重复四周期的实验设计。对于在饮酒的情况下服用药品可能引起剂量倾泻的品种,如卡比多巴/左旋多巴缓释胶囊、磷酸卡维地洛缓释胶囊、硫酸吗啡缓释胶囊、盐酸多奈哌齐/盐酸美金刚胺缓释胶囊、盐酸哌甲酯缓释胶囊、盐酸美金刚胺缓释胶囊、盐酸右哌甲酯缓释片和重酒石酸硫

基乙胺迟释胶囊,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。

2.2 生物等效性试验类型

对于撒拌及经鼻胃管给药方式口服品种,FDA 通常推荐除了空腹和餐后体内生物等效性试验,需额外开展空腹状态下的撒拌试验。推荐的具体方法为:将一汤匙苹果酱放入空碗中,打开药品胶囊壳将胶囊中的颗粒全部倒入苹果酱中,将颗粒与果酱混合后快速吞服,不得保存供以后服用。不应使用热的果酱,果酱应足够柔软到无需咀嚼直接吞服,颗粒不应咀嚼或压碎。应使用与其他关键性空腹和餐后状态下体内生物等效性试验同样严格的统计学分析方法分析数据,使用平均生物等效性方法和 90% 置信区间,来评价与参比制剂的等效性。

2.3 生物等效性试验检测物质及生物等效性评价依据

FDA 指南中要求检测代谢物和其他非原形药检测物质的品种有:(1)复方药物苯丙胺天冬氨酸、硫酸苯丙胺、蔗糖右旋安非他命、硫酸右旋安非他命缓释胶囊,检测 *D*-苯丙胺和 *L*-苯丙胺(*D*-amphetamine and *L*-amphetamine);(2)磷酸卡维地洛缓释胶囊,检测消旋体卡维地洛(carvedilol) (the racemate of parent drug) 外消旋体及 4-羟基卡维地洛(4-

hydroxyphenyl-carvedilol); (3) 硫酸吗啡缓释胶囊, 检测吗啡及吗啡-葡萄糖苷酸(morphine-6-glucuronide); (4) 羟考酮缓释胶囊, 检测羟考酮及 6-羟基羟考酮(6-OH-oxymorphone); (5) 双丙戊酸钠迟释微丸胶囊, 检测丙戊酸(Valproic acid); (6) 盐酸地尔硫 草 缓释胶囊, 检测地尔硫 草、代谢物(desacetyldiltiazem and desmethyldiltiazem); (7) 盐酸维拉帕米缓释胶囊, 检测维拉帕米及去甲维拉帕米(norverapamil); (8) 替格瑞洛片, 检测替格瑞洛及代谢物 AR-C12490XX。

有些品种对检测指标还有具体要求, 如盐酸哌甲酯缓释胶囊和盐酸右哌甲酯缓释片, 明确要求在空腹试验中, 对数变换后受试制剂/参比制剂(T/R)的 $C_{\max}$, AUC_{0-3} , AUC_{3-7} , AUC_{7-12} , $AUC_{0-\infty}$ 等参数以及餐后试验中, 对数变换后受试制剂/参比制剂(T/R)的 $C_{\max}$, AUC_{0-4} , AUC_{4-8} , AUC_{8-12} , $AUC_{0-\infty}$ 等参数, 90% 置信区间必须满足可接受的限度(80.00% ~ 125.00%); 其中 $AUC_{t_1-t_2}$ 为从第 t_1 h 到第 t_2 h 取样时间点的曲线下面积; $AUC_{0-\infty}$ 为 0 到无穷的曲线下面积; $C_{\max}$ 为最大血药浓度。复方制剂苯丙胺天冬氨酸、硫酸苯丙胺、蔗糖右旋安非他命、硫酸右旋安非他命缓释胶囊, 在空腹、餐后及撒拌试验中要求对数变换后的 AUC_{0-5} , AUC_{5-1} , $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{\max}$ 等参数满足统计学要求。

2.4 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 BE 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 BE 试验可被予以豁免^[34]。(1) 这些药物属同种剂型中的不同剂量; (2) 与已通过体内的 BE 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 BE 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 BE 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 BE 试验。对于多种规格同时存在的品种, 如何选择适当的规格进行 BE 试验见表 1。此外, 美国 FDA《单项品种的生物等效性指导原则》明确提出泮托拉唑钠迟释混悬颗粒和双丙戊酸钠迟释微丸胶囊不适合申请豁免。

2.5 生物等效性试验的其他注意事项

对于硫酸吗啡缓释胶囊、羟考酮缓释胶囊等有成瘾性风险的品种, 应当使用纳曲酮阻断以消除阿片药物相关不良反应的风险。纳曲酮应提前给药以最大程度阻断阿片受体。通常的方法是按照下列时间点给予 50 ~ 100mg 的纳曲酮: (1) 给药前 12h; (2) 同时给药; 以及 (3) 最后一次给药后 12h。

乙酰水杨酸迟释颗粒热不稳定, 在试验过程中应注意样品保持低温; 双丙戊酸钠迟释微丸胶囊应在试验前检测受试者的肝功能; 托吡酯具有一定的致畸性, 只选用健康男性受试者。盐酸多奈哌齐盐酸美金刚胺缓释胶囊最常见的不良反应是恶心和呕吐, 在体内生物等效性中可能需要联合使用止吐药。需确保止吐药与受试药物之间没有相互作用, 并且不会干扰多奈哌齐或美金刚胺的血浆浓度的生物分析方法。

此外, 在研究协议中应包括适当的安全预防措施, 包括对生命体征的充分监测、不良事件、停止标准, 对不良事件的正确评估和管理。确保研究者在识别和管理任何不可接受的临床或实验室情况时保持警惕。

2.6 体外鼻胃管对比试验

对于需经鼻管或胃管给药的口服固体制剂, 如果参比制剂说明书声明, 本药品可通过鼻管(nasogastric tube, NG)或胃管(gastric tube, G)给药, 则仿制药申请者应使用相应规格的鼻管或胃管进行体外对比试验, 以比较受试制剂与参比制剂的给药效果, 从而为鼻管或胃管管给药提供支持。由于不同类型的水(如蒸馏水、无菌水和自来水)的 pH 介于 5.0 ~ 8.5 之间, 使用口腔注射器或 NG 管在不同 pH 的水中分散药品可能会对肠溶衣完整性产生不利影响, 因此建议在体外鼻胃管研究中使用 pH 不同(pH 5.5, 6.5 和 7.5)的水。FDA 建议围绕沉降试验、粒径分析试验、回收试验和耐酸试验四方面开展研究^[3]。

2.6.1 沉降试验 使用各 12 个制剂单位的受试制剂和参比制剂确定沉降高度比(沉淀物体积)和颗粒分散粒径, 具体步骤如下: ①准备一支导管式接头注射器, 将注射器柱塞拔出, 拆开药品包装, 将一袋药包中的内容物全部倒入注射器中。插入注射器柱塞, 根据相应的规格吸取水, 然后剧烈震荡注射器 15 s。在混合分散颗粒前后分别测定水的 pH; ②将注射器垂直于实验台放置, 尖头朝上, 然后立即记录沉降高度(0 min)。拔出注射器柱塞, 确定注射器内颗粒的粒径; ③使用另一组 12 个制剂单位的药品重复步骤①中所述操作以制备颗粒分散液, 然后孵育 15 min, 记录沉降高度, 确定颗粒粒径。使用另一组 12 个制剂单位的药品在每种 pH(pH 5.5, 6.5 和 7.5)的水中重复上述操作, 然后记录沉降高度并确定颗粒粒径。提供 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} 水平下的所有粒径数据。可利用注射器上的刻度记录沉降高度。提供定性描述, 例如, 颗粒凝聚情况和黏附到注射器壁上的颗粒数量。整个试验过程中以不同的间隔对注射器内容物进行拍照记录。使用激光衍射法或任何具有出色重现性和灵敏度的方法确定粒径。

2.6.2 粒径分析试验 使用各 12 个制剂单位的受试制剂和参比制剂制备颗粒分散液, 配合使用注射器和相应管径的鼻管或胃管将颗粒分散液送入容器中后, 在 0 和 15 min 处测定颗粒分散液的粒径比, 具体步骤如下: ①按照制造商的说明准备鼻管。重复“2.6.1”项下步骤①中所述操作制备颗粒分散液; ②将注射器与鼻管相连接, 然后使用注射器柱塞将颗粒分散液经由注射器和鼻管推入收集容器中; ③从鼻管上取下注射器, 吸取一些水后轻轻摇晃注射器, 使液体经由鼻管推入容器对系统进行冲洗。测定起始状态下水的 pH, 以及通过 NG 管将分散颗粒液送入容器后水的 pH。对收集到的液体进行粒径分析; ④使用另一组 12 个制剂单位的药品重复上述试验。但按照步骤①中将药包内容物制成混悬液后, 需要先等待 15 min, 然后再将内容物注入鼻管中。

2.6.3 回收试验 对不同管径的鼻管或胃管中的分散颗粒液进行回收率对比试验。使用各 12 个制剂单位的受试制剂

和参比制剂,在不同 pH 下(pH 5.5,6.5和7.5)按规格分散于水中,按照“2.6.2”项下操作步骤进行试验。采用经验证的分析方法,测定 0 和 15 min 时管出口处的药物剂量相对于受试制剂(T)和参比制剂(R)的初始剂量的回收率。应当计算 T/R 回收率比以及 T/R 回收率比的 90% 可信区间。如果观察到高变异性,则可增加试验所用制剂单位的数量。

2.6.4 耐酸试验 在 0 和 15 min 时使用各 12 个制剂单位的受试制剂和参比制剂以及不同 pH(pH 5.5,6.5和7.5)的水,配合使用 NG 管完成回收试验后进行耐酸稳定性对比试验。方法如下:①制备颗粒分散液,在管出口处收集颗粒分散液内容物。测定起始状态下水的 pH,以及通过 NG 管将分散颗粒液送入容器后水的 pH;②将颗粒分散液内容物转移至含有 300 ml 0.05 mol · L⁻¹ HCl 的溶出杯中(温度维持在 37 ± 0.5℃);③加入一定量的水冲洗 NG 管并将所有残余内容物转移至上述溶出介质中;④耐酸试验应使用美国药

典(USP)溶出法 2 法在 75 r · min⁻¹转速下进行。在 120 min 时,测定药物并分析缓释微丸所释放的药物剂量;⑤使用另一组 12 个制剂单位的药品重复上述试验并静置 15 min。分别在不同 pH(pH 5.5,6.5和7.5)的水中重复上述试验。

体外鼻胃管对比试验需提交以上沉降试验、粒径分析试验、耐酸试验和回收试验的标准操作步骤。提交内容中应包括以下详细信息:每次试验所用的管路和注射器(如材质、品牌、规格等)以及每次试验的管路固定位置、震荡方式、分析场地和日期等。以 Excel 文件的形式提交每次试验的各项数据、平均值、标准偏差和变异系数(CV%)。申请人应提交照片来支持观察现象和结果。提供试验前和试验中的分析方法验证报告。

针对不同的临床应用情况,体外鼻胃管对比试验中不同规格药品采用的鼻胃管管径及试验体积和溶液介质也不相同,表 2 中对进行该项试验的品种及特殊材料要求进行归纳。

表 2 FDA 收录的进行体外鼻胃管对比试验的品种列表

药品名称	剂型	药品规格	鼻胃管的管径	试验体积
埃索美拉唑镁 ^[5]	迟释胶囊	2.5mg,5mg	NG 管(6Fr)	5ml 水
		10mg,20mg,40mg	NG 管(8Fr)	15ml 水
埃索美拉唑 ^[6]	迟释胶囊	20mg,40mg	NG 管(16Fr)	50ml 水
兰索拉唑 ^[11]	迟释胶囊	15mg,30mg	NG 管(16Fr 或以上)	40ml 苹果汁
硫酸吗啡 ^[13]	缓释胶囊	10mg,100mg,200mg	G 管(16Fr)	10ml 水
泮托拉唑钠 ^[14]	迟释混悬颗粒	40mg	NG 管或 G 管(16Fr 或以上)	10ml 苹果汁
羟考酮 ^[15]	缓释胶囊	36mg	NG 管(6Fr)或 G 管(12Fr)	15ml 水
右旋兰索拉唑 ^[28]	迟释胶囊	30mg,60mg	NG 管(16Fr 或以上)	20ml 水
重石硫酸巯基乙胺 ^[29]	迟释胶囊	75mg	G 管(14Fr 或以上)	内容物分散于 4 盎司苹果酱后,用 10ml 果汁(葡萄汁除外)试验
阿哌沙班 ^[30]	片	5mg	NG 管(8Fr)	60ml 水或含有 5% 的右旋葡萄糖水溶液
利伐沙班 ^[31]	片	20mg	NG 管或 G 管(16Fr 或以上)	50ml 水
替格瑞洛 ^[32]	片	90mg × 2 片	NG 管(8Fr)	50ml 水
naloxegol oxalate ^[33]	片	25 mg	NG 管(8 Fr)	60 ml 水

注:Fr 为管径单位 French 的简称,1 French = 0.33 mm。

3 小结

针对撒拌及经鼻胃管等特殊给药方式的固体口服仿制药,FDA 收录的单项品种生物等效性指南进行了相应修订,清晰地表明了创新药制造商如何继续研究产品以通过逐步提高批准的标准来为自己的产品提供额外保护,以防止仿制药竞争。在我国开展的仿制药质量与疗效一致性评价工作中,仿制药品需与参比制剂生物等效并且说明书应与参比制剂相同,建议我国的仿制药企业在研发相应品种时,对这类品种参比制剂的关键质量属性特别是微丸的粒径大小及释放机制等进行深入研究,以应对相应的技术壁垒。本文就 FDA 对撒拌及经鼻胃管等特殊给药方式的固体口服药物关键质量属性的要求及 FDA《单项品种的生物等效性指导原则》对该类品种生物等效性研究相关内容进行如下介绍和分析,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。

参 考 文 献

1 US FDA. Bioequivalence Recommendations for Specific Products[EB/

OL]. (2012-05-28)[2018-03-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075207.htm>

2 Peyron MA, Mishellany A, Woda A. Particle size distribution of food boluses after mastication of six natural foods[J]. J Dent Res. 2004, 83(7):578-582

3 US FDA. Guidance for Industry Size of Beads in Drug Products Labeled for Sprinkle. [EB/OL]. (2012-05-01)[2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm240243.htm>

4 US FDA. Guidance for Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. [EB/OL]. (2002-12-01)[2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070241.htm>

5 US FDA. Draft Guidance on Esomeprazole Magnesium [EB/OL]. (2018-02-01)[2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm086251.pdf>

6 US FDA. Draft Guidance on Esomeprazole Strontium [EB/OL]. (2014-07-01)[2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/Guidance->

- ComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm 406265. pdf
- 7 US FDA. Draft Guidance on Amphetamine Aspartate; Amphetamine Sulfate; Dextroamphetamine Saccharate; Dextroamphetamine Sulfate [EB/OL]. (2012-09-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm 319975. pdf>
- 8 US FDA. Draft Guidance on Aminosalicic Acid [EB/OL]. (2008-07-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm088707. pdf>
- 9 US FDA. Draft Guidance on Carbidopa; levodopa [EB/OL]. (2008-07-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm460981. pdf>
- 10 US FDA. Draft Guidance on Carbamazepine [EB/OL]. (2015-03-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm083284. pdf>
- 11 US FDA. Draft Guidance on Lansoprazole [EB/OL]. (2014-07-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm162431. pdf>
- 12 US FDA. Draft Guidance on Carvedilol Phosphate [EB/OL]. (2010-02-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm199626. pdf>
- 13 US FDA. Draft Guidance on Morphine Sulfate [EB/OL]. (2018-02-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm088709. pdf>
- 14 US FDA. Draft Guidance on Pantoprazole Sodium [EB/OL]. (2018-02-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm194659. pdf>
- 15 US FDA. Draft Guidance on Oxycodone [EB/OL]. (2018-02-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm533407. pdf>
- 16 US FDA. Draft Guidance on Divalproex Sodium [EB/OL]. (2016-12-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm085641. pdf>
- 17 US FDA. Draft Guidance on Topiramate [EB/OL]. (2015-03-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm436865. pdf>
- 18 US FDA. Draft Guidance on Diltiazem hydrochloride [EB/OL]. (2008-02-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm085621. pdf>
- 19 US FDA. Draft Guidance on Donepezil hydrochloride; Memantine hydrochloride [EB/OL]. (2015-06-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm452734. pdf>
- 20 US FDA. Draft Guidance on Donepezil hydrochloride; Memantine hydrochloride [EB/OL]. (2015-06-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm452737. pdf>
- 21 US FDA. Draft Guidance on Doxycycline [EB/OL]. (2015-06-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm162404. pdf>
- 22 US FDA. Draft Guidance on Memantine hydrochloride [EB/OL]. (2014-12-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm 296903. pdf>
- 23 US FDA. Draft Guidance on Methylphenidate hydrochloride [EB/OL]. (2015-03-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm088707. pdf>
- 24 US FDA. Draft Guidance on Methylphenidate hydrochloride [EB/OL]. (2016-01-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm 320005. pdf>
- 25 US FDA. Guidance on Verapamil Hydrochloride [EB/OL]. (2008-05-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm 091262. pdf>
- 26 US FDA. Guidance on Verapamil Hydrochloride [EB/OL]. (2008-05-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm 091263. pdf>
- 27 US FDA. Draft Guidance on Dexmethylphenidate hydrochloride [EB/OL]. (2015-03-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm296744. pdf>
- 28 US FDA. Draft Guidance on Dextansoprazole [EB/OL]. (2018-02-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm261519. pdf>
- 29 US FDA. Draft Guidance on Dextansoprazole [EB/OL]. (2018-02-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm460993. pdf>
- 30 US FDA. Draft Guidance on Apixaban [EB/OL]. (2017-05-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm358108. pdf>
- 31 US FDA. Draft Guidance on Rivaroxaban [EB/OL]. (2015-09-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm461150. pdf>
- 32 US FDA. Draft Guidance on Ticagrelor [EB/OL]. (2016-04-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm436863. pdf>
- 33 US FDA. Draft Guidance on Naloxegol oxalate [EB/OL]. (2018-02-01) [2018-03-02] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances /ucm 452840. pdf>
- 34 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 (2018-04-04 收稿 2018-05-07 修回)