·新药注册与审评技术·

《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》解读

刘　涓,任连杰
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要]　为鼓励和促进国内制药企业对于儿童用药品的开发,满足儿童用药需求,国家药品监督管理局于2020年12月正式发布了《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》。本文结合该指南的起草过程以及我国儿童用药品研发现状,对指南进行详细解读,以方便开发者在儿童用药的药学开发过程中更好地理解相关技术要求,促进儿童用药的开发。

[关键词]　儿童用药品;药学开发;技术要求
[中图分类号]　R95　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003-3734(2021)23-2147-06

Interpretation of "Guidance on Pharmaceutical Development of Paediatric Medicines"

LIU Juan, REN Lian-jie
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**]　"Guidance on Pharmaceutical Development of Paediatric Medicines" was issued by National Medical Products Administration on December 2020, aiming to encourage and facilitate the development and accessibility of paediatric medicines. This paper provides a detailed interpretation of the guidance, combined with the drafting process of the guidance and the current state of the pharmaceutical development level in China. The paper is intended to help applicants getting a better understanding of the scientific and technical requirements for pharmaceutical development of paediatric medicines.

[**Key words**]　paediatric medicines; pharmaceutical development; technical requirements

儿童用药品长期以来存在供应不足的问题,同时由于缺少适宜儿童使用的剂型,存在大量将成人用药品超说明书供儿童使用的现象。这些用药现实可能进一步导致儿童用药剂量不准确、生物利用度改变、患者可接受性差等问题。因此,临床上对安全有效的儿童用药品存在着迫切的需求。近年来我国相继出台了各种儿童用药的鼓励政策,但在儿童用药品药学开发的技术指导方面仍为空白。为更好地促进国内制药企业儿童用药的开发,提升儿童用药质量,国家药品监督管理局于2020年12月31日正式发布了《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》[1]。本文旨在结合儿童用药的药学研发特点,对该指导原则主要特点和关键部分进行介绍,供业界同人参考,以便于在开发儿童用药过程中更好地理解和运用该指导原则加快儿童用药的开发。

1　起草背景

第7次全国人口普查数据显示,2020年中国0~14岁人口数约为2.5亿,占全国总人口的17.95%,与2010年相比上升1.35个百分点。然而根据全国工商联的数据显示,截至2019年我国药品生产企业达6 000余家,其中专业生产儿童用药品的企业不足10家;生产儿童用药品但不是专业生产儿童用药品的厂家不足30家,且其中有很多为外资企业。我国3 500余种化学药品制剂中,专供儿童使用的药品品种不足60余种,占比不足2%。国内儿科专用

[作者简介]　刘涓,女,主管药师,主要从事化学药品技术审评工作。联系电话:(010)85242866,E-mail:liuj@cde.org.cn。
[通讯作者]　任连杰,男,主任药师,主要从事化学药品技术审评工作。联系电话:(010)85242856,E-mail:renlj@cde.org.cn。

产品的批准文号数量以及活性成分数量均较少，相对于全国 2.5 亿儿童人口来说远远不够[2]。

随着近年来我国医药卫生体制改革的不断深入，儿童用药保障体系正在逐步完善，然而现实仍存在诸多问题以及挑战，儿童用药的可及性仍较低，主要表现为：① 儿童用药品整体品种数较少，适用于目标年龄儿童的适宜剂型则更加匮乏。② 儿童用药品说明书信息缺失，超说明书用药现象常见等[3-5]。造成这些问题的主要原因包括：儿童用药品质量要求高，非临床和临床试验开展难度大且耗时长，目标年龄儿童受试者招募困难，总体开发所投入的成本高；不同年龄儿童的生理病理特点存在差异，根据目标年龄分层后患者人群将进一步减少，导致与成人用药相比可购买人群减少，利润降低，各类制药企业不愿生产儿童用药品。

我国近年来陆续出台了一系列法规政策、技术指南等，以鼓励和促进国内制药企业对于儿童用药品的开发和生产。为配合新《药品管理法》[6]、《药品注册管理办法》[7]中关于鼓励儿童用药品开发的相关政策贯彻实施，国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）结合国内外法律法规、技术指南、行业规范以及儿童用药品研发现状、国际发展趋势等调研信息，组织起草了《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则》，旨在为儿童用药品的药学开发提供研发思路和技术指导，促进我国儿童用药品的研发，满足儿童用药需求。

2 起草经过

近年来我国陆续发布了一系列鼓励儿童用药研发的相关政策，也相继发布了一系列儿童用药临床和非临床研究的指导原则。最早自 2018 年开始，药审中心即有针对性地对儿童用药的药学开发技术问题开展了专题研究。通过对 ICH，WHO 等国际组织以及美国、欧盟、日本等发达国家和地区的儿童用药相关监管要求及技术规范进行深入学习[8-10]，并以现有儿童用药申报品种审评为依托，结合学术活动和沟通交流等形式对我国儿童用药的临床使用及产品研发现状进行了调研。以前期调研为基础，并充分考虑与国际相关技术要求及发展方向的接轨，组织起草了指导原则初稿，后续多次组织国内外 20 余家儿童用药研发代表性企业对指导原则的撰写思路、适用范围、重点内容等相关问题进行了深入交流，同时对行文用语进行了规范，依据会议共识形成了征求意见稿。后经过药审中心网站对社会广泛征求意见，综合各类反馈进一步修改和完善后，最终于 2020 年底发布该指导原则的试行版。

3 起草思路

本指导原则将国际通行指南作为参考，在遵循成人用药开发整体要求的基础上，总结归纳了国内外儿童用药的药学开发一般流程。同时，结合儿童人群的生理和病理特点，从药学开发各个考虑要点进行分类指导，重点分析、梳理了可能存在的主要风险和关键问题，并根据各类相关指南、文献的调研结果，形成了多个重点信息库附件，作为进一步理解和运用该指导原则的辅助工具。

4 具体解读

4.1 题目及引言

根据新《药品管理法》及《药品注册管理办法》中对涉及儿科用药均称为“儿童用药品”，故本指导原则题目由原“儿科用药”规范为“儿童用药”，即《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则》。

引言部分首先说明儿童用药的开发应遵循 ICH E11 等相关指南的要求，避免儿童接受非必要的临床试验。在开发适用于儿童用药物的过程中应关注各类相关风险，同时基于儿童用药临床研究的复杂性，建议药物开发时应尽早考虑适用于儿童用药的相关研究。

本指导原则适用于指导化学药品各个注册分类的药学开发工作，包括创新药、改良型新药、仿制药、OTC 等，对于部分医院制剂也可参考。本指导原则主要目标在于提供研发思路，并结合中国国情进行有针对性的引导，对于常规药品药学开发的基本原则和基本要求未逐一列明并赘述。

4.2 总体考虑

总体考虑部分是本指导原则针对儿童用药药学开发方面提出的基本要求和总体框架。虽然药物开发的基本考虑在 ICH Q8 中已有详细的表述，但针对儿童这类特殊使用人群开发的药品而言，仍有其与众不同的特点。如何针对这些特殊考虑要点开展研究，对于开发者，特别是国内研发经验尚不足的企业来说更是较大的挑战。基于此，本指导原则按照儿童用药开发的一般流程进行阐述，将开发流程分为 4 个阶段，分别以这 4 个主要开发阶段为出发点，提出了各个阶段需重点评估的要素。

4.3 药学开发考虑要点

基于儿童用药需特殊关注和评估的要点，本指导原则重点从给药途径和剂型选择、原料药、辅料、

包装系统和给药装置、患者可接受性、给药频率、说明书等方面提出了详细的建议，本文则仅对其中重点说明的部分进行解读。

4.3.1 原料药 为了提高药物可接受性，可能对儿童用剂型进行改变，有时需调整原料药的形式（包括如晶型、盐型、光学异构体等）。此时需特别注意，改变原料药形式可能改变药物体内药动学特征，从而影响药品的安全性和有效性。另外，由于在儿童人群中药物的渗透性和溶解性可能与成人存在不同，因此需谨慎评估生物药剂学分类系统（BCS）在目标年龄儿童人群中的适用性[11]。

4.3.2 给药途径和剂型 口服制剂具有适用人群范围广、给药和携带便利、给药剂量灵活等优点。经过对近年来欧美等发达国家新批准儿童用药品的梳理[12]，并结合口服制剂开发的趋势，综合考虑儿童用药的安全性和依从性，初步制定了口服给药剂型决策树（指导原则附件 2），拟对口服给药剂型的选择提供参考和示例。总体而言，随着包装材料、包装设备和技术的进一步发展，近年来儿童用药品愈发趋向于开发单剂量包装形式，在保证给药剂量准确性、提高给药便利性的同时，还减少了不必要的稳定剂（如抑菌剂）等具有一定安全性风险辅料的应用。与此同时，为了提高患者可接受性，掩味技术在口服制剂开发时具有重要作用，在有效掩味的基础上，可灵活地选择固体、液体或半固体等适宜目标年龄儿童人群的口服剂型。

口服制剂中列出的剂型均为儿童用常见制剂类型，对于国内外药典或指导原则中尚无明确定义或统一标准的剂型（如口腔分散片、喷洒胶囊等），暂未列入本指导原则。未列入的剂型不代表为绝对不可用于儿童的剂型，开发者无论选择何种剂型均应提供充分的合理性说明。鼓励基于儿童人群特点，开发适宜儿童使用的新剂型。

微片也有文献称其为迷你片（mini-tablets），随着制剂技术的发展已成为当前儿童用药品开发的热点，具有剂量调整灵活、易于吞服、化学稳定性良好等优点。在不同年龄段的儿童人群中已有众多微片临床试验的相关报道，有报道微片可用于 1 岁甚至 6 个月以下的婴幼儿[13]。然而现有获批上市的微片药品尚不多见，主要是将多个微片装填于胶囊中或者铝塑袋中给药。对于微片的严格定义、尺寸大小、适宜的儿童人群等尚无国际通行的标准。因此，本指导原则初步参考 WHO 相关指南对微片进行了简单介绍。在具体产品的开发过程中，企业应结合国内外相关指南、已上市产品信息、文献专利等，对微片在目标人群儿童中的适宜性、生产和质控要求、包装及给药方式等进行详细的研究和论证。

口腔黏膜制剂通常是由聚合物构成的薄膜材料，通过快速释放到口腔给药，具有剂量准确、口腔中迅速溶解等优点，对于吞咽困难的儿童具有较好的可接受性。目前已有多个口腔黏膜制剂获批上市，但对于儿童人群的适宜性仍需进行相应的评估。口腔黏膜制剂直接接触口腔黏膜，故对产品味道、质地、口感等均具有较高要求。例如，昂丹司琼口溶膜 Zuplenz® 系通过改变原料药盐型（由盐酸盐变为游离碱），降低原料药溶解度，从而改善适口性，提高患者可接受性，其获批用于治疗 4 岁以上儿童呕吐。此外，还应关注产品颜色、外包装可能引入的用药错误风险。

微片、口腔黏膜制剂等新型制剂的开发与普通口服固体制剂相比，给业界和监管机构均带来了一定的挑战，例如生产所用的设备精度和机械稳定性通常要求更高；过程控制（如混合均匀度、含量均匀度）的标准可能需进一步严格；质量控制策略（如溶出度测定方法、崩解时限、融化时限等）可能需要特殊考虑；包装系统/给药装置/计量装置等则给包装技术提出了新的要求。对于这类较为新型的剂型研发和监管要求将随着研究数据和经验的积累而不断完善。

此外，基于前期调研和公开征求意见，儿童医疗机构相关专家提出儿童对于泡腾片的误服可能引起高度安全性风险（有报道因儿童误服导致的窒息死亡案例），因此，尽管泡腾片已有部分产品获批上市，本指导原则删除了原有泡腾片相关内容。若确需开发为泡腾片时，应充分评估目标年龄儿童人群误服可能引起的相关风险，基于风险获益比综合判断该剂型选择的合理性。

注射剂：对于部分特定的儿童人群而言，注射剂是常用的给药剂型。应注意根据儿童的年龄和体重相应调整注射体积，现有文献报道显示不同年龄儿童人群每日常规摄入液体和钠的基本需求存在较大差异，还应特别关注新生儿、早产儿的特殊要求，如可能需要更低的给药体积、给药浓度以及更短的给药时间等。

外用制剂和透皮制剂：对于儿童人群体表面积/体重比与年龄的关系，在不同的文献、指导原则中均

有相关报道,但对于不同人种、不同年龄段儿童,现有研究数据可能存在较大差异,结合儿童医疗机构相关专家的建议,开发者应根据具体品种特性和目标年龄儿童人群皮肤的生理或病理特点,来指导外用制剂和透皮制剂的开发。

调制口服固体制剂:对于口服固体制剂的调制,包括如将药片碾碎、将胶囊打开服用内容物、与食物或饮料混合服用等操作,是国内外儿童用药现状中非常普遍的现象,很多时候都涉及不可避免的超说明书用药。关于口服固体制剂的调制研究是国内企业开发儿童用药时特别容易忽视的部分。本指导原则指出,在儿童用药品开发时,开发者应研究或评估是否需对产品进行调制使用。如果目标儿童人群可能涉及需调制后给药,那么建议应验证调制使用对药品安全性和有效性的潜在影响。验证时应特别关注与食物和饮料的相容性、调制前后制剂的生物利用度的差异等,同时还应关注药剂调制的人员面临的安全性风险等。如果研究或试验证实原料药或剂型特性不适宜经调制后给药则应在说明书中明确说明。

4.3.3 辅料 随着药品开发经验的不断积累,各国监管机构、制药公司和儿童用药行业协会等组织和机构愈发认识到儿童用药中辅料安全性的重要作用。但是,由于辅料种类纷繁复杂,且在儿童人群中使用的安全性与目标年龄儿童的生理和病理特点、给药途径、持续治疗时间等因素密切相关,因此很难建立简单、统一的标准来界定儿童用药品中辅料种类和用量的安全性。EMA 发布的儿童用药品相关指南中制定了儿童用药辅料安全性评估流程决策树,并在《人用药品说明书和包装标签中辅料相关信息的指导原则》[14]中提出了部分辅料在儿童人群中使用时的潜在风险。另外,欧洲儿童用药行业协会(European Paediatric Formulation Initiative,EUPFI)组织创建了 STEP 数据库(Safety & Toxicity of Excipients for Paediatrics)[15],收集了欧洲和美国药品监管机构批准上市的药品中部分常用辅料在儿童人群中的用量,这些信息均对开发儿童用药时辅料种类和用量的选择提供了一定的安全性参考依据。

本指导原则在参考国际通行技术指南的基础上,基于我国食品、药品行业监管背景,制定了辅料安全性评估可参照的决策树,见指导原则附件 3。考虑到国内外食品行业监管要求的不同,删除了 EMA 指南中关于参考食品监管/行业协会/组织等发布相关信息作为辅料安全性依据的内容,强调应基于药品监管官方认可的可靠信息,全面评估儿童用药品处方中各辅料的安全性,必要时考虑提供额外的安全性支持数据。关于儿童用药品安全性研究的相关要求应参照 ICH S11 的相关要求,此外 ICH 也正在考虑制定辅料安全性评估的相关指南,企业也应予以关注。若对于辅料种类和用量安全性存疑时,建议在申报前与监管机构进行提前沟通交流。

本指导原则明确说明在降低风险以及确保产品的功效、稳定性、适口性、微生物控制和剂量均匀性的前提下,辅料应尽可能使用最少种类和最低用量的要求,该原则与 WHO 的建议一致。

指导原则中特别提供了部分辅料安全性风险示例(附件 4),该附件是参考了已上市药品、指导原则、行业协会、文献报道等相关信息。需要说明的是,这些信息仅给出了主要的风险提示信息,对于辅料安全性以及可接受的安全用量范围应根据目标年龄人群生理病理特点、适应证、治疗周期、合并用药等综合进行判断。

需特别关注的是,根据《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告(2019 年第 56 号)》[16]规定,药品制剂所用的部分香精、色素、pH 调节剂等药用辅料可不按照 146 号公告要求进行登记,香精香料、色素(着色剂)应符合现行版食品添加剂相关国家标准[17]。然而对于儿童用药品而言,香精香料、着色剂与成人用药相比,均可能引入额外的安全性风险,例如偶氮染料的致敏性、香精香料对幼龄儿童潜在毒性(食品安全国家标准食品添加剂使用标准 GB2760-2014 规定:凡使用范围涵盖 0 至 6 个月婴幼儿配方食品不得添加任何食品用香料)等。因此这 2 类辅料使用的必要性、辅料安全性、可接受的安全用量范围等均需进行合理的论证,对于辅料的质量控制则应酌情考虑进一步加强,例如香精香料中可能含有醛类遗传毒性警示结构,如果该类辅料用量较大,则对其中可能引入的醛类成分应进行必要的安全性评估和合理的控制。

4.3.4 患者可接受性 患者可接受性的评估包含范围很广,不仅包括外观、适口性、包装及给药装置等直观的指标,还包含给药频率和疗程、实际给药方式及相关疼痛或不适等多种可能影响患者实际用药的因素,对于药学开发和临床开发而言都是不可或缺的重要部分。由于可接受性研究尚无国际统一的

试验方法和评价标准,因此开发者应结合文献、已有知识等,探讨和选择适宜的方法和可接受标准来进行相关的评估。

例如,对于适口性的评估目前国内外常见方法包括人体志愿者试验、仿生味觉系统(电子舌)、动物味觉倾向性测试(如大鼠 BATA 模型)等[18]。其中对于在儿童人群中广泛应用的仿制药/OTC 等,还可考虑采用儿童志愿者进行感官评价。感官分析评价的相关要求目前尚无通行的指导原则,有部分制药企业参考食品行业相关国家标准或 ISO 标准[19-20]等,间接采用成人志愿者开展相关研究。对于具有潜在毒性、毒性未知、临床安全性数据不足等药物,可考虑采用电子舌等模拟方法进行试验和分析。由于尚无统一、规范、准确度高的方法进行口感评价,因此开发时可考虑采用多种方法进行相互确证,以使结果更加真实、准确。

人为因素:本指导原则中提出了患者可接受性研究中应当关注人为因素接受度的相关评估。人为因素属于人类工程学的相关概念,简单来说是指研究人体与某个产品/系统其他因素的相互作用,并运用理论原理、数据和方法对产品/系统进行优化设计,使之更符合人体使用习惯的技术[21]。人为因素自 20 世纪 50 年代开始逐步应用于医疗健康行业,包括医院治疗和护理、医疗器械和器械组合产品的研究和开发等。对于儿童用药品来说,人为因素研究主要强调以目标年龄儿童为中心,结合儿童及其看护者的生理和心理特点,以及实际用药环境等因素,通过优化药品包装系统、量取装置及给药装置设计,使得使用者能简易、便捷地按照说明书的相关要求进行正确给药,尽量减小用药错误的风险,确保药品的安全使用、剂量准确。因此需特别关注使用者能够正确理解说明书中的相关信息,包括用药前准备、给药方法、药品保存、药品弃置以及不良反应发生时应采取何种应急措施等[22]。我国尚未发布关于人为因素研究的相关指南,开发者可参考 WHO 和欧美日等监管机构、行业协会的相关指南和文献进行研究。

4.3.5 说明书 说明书撰写的一般原则应按照相关指导原则的要求。对于儿童用药涉及特殊给药方案时应在说明书中进行详细阐述,并特别关注所需进行的支持性药学研究,如:① 若口服固体制剂实际给药时可能涉及需经调制后服用的,均应按照本指导原则的相关要求验证其对药品安全性和有效性的潜在影响。若研究结果显示该药品不得进行调制给药时(如不得咀嚼、不得压碎等),则应在说明书和标签中提供明确的警告信息。当推荐与食物、饮料或乳汁等混合给药时,应关注药物与混合使用物的相容性和稳定性,以及对生物利用度的潜在影响,并在说明书中对相关关键信息进行提示,例如,不适合混合给药以及应避免同服的食物,混合物若未吃完可能影响药物剂量等。② 若给药时需使用特定的量取装置,应参照相关指南要求对其刻度准确性和度量体积精确性等进行验证,且应在说明书中推荐量取装置的类型及其正确使用方法。③ 对于涉及切割后给药的栓剂、贴剂和药用膏剂等,应关注对生物利用度的影响,并对切割后剂量均匀性和含量一致性进行充分验证。在说明书中需明确切割方法以及切割后剩余药品的处理(继续使用或废弃)方法。

5 结语

随着国内外关于儿童用药相关法律法规、技术指南体系的不断完善,儿童用药相关行业协会的不断发展,越来越多制药企业在开发适用于儿童人群的新剂型、新包装方式、新给药方式等,越来越多辅料的儿童安全性信息获得了不断积累[23-24]。本指导原则从原料药、给药途径和剂型、辅料、包装、患者可接受性、说明书等多个方面阐述了儿童用药开发时需关注的重点,期望能进一步帮助国内企业开发出更多适合儿童用药品。未来还需制药公司、各国监管机构、学术界、医疗从业人员、患者(儿童、父母和其他护理人员)之间更加密切的合作来保证儿童用药的安全性、有效性、合理性和可及性。

[参 考 文 献]

[1] 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)[S]. 2020.

[2] 新领先. 儿童药物市场发展空间巨大[N]. 中国医药报, 2021-03-22(4).

[3] 倪明明,许静,王晓玲, 等. 国内 17 家儿童医院药品短缺现状调研分析及建议[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(17): 1957-1963.

[4] 陈敬, 魏国旭, 柏林, 等. 我国儿童用药立法的必要性和可行性研究[J]. 中国药事, 2020, 34(7): 737-743.

[5] 许淑红, 张绮, 张林琦, 等. 探讨我国儿科用药的发展现状及政策层面的思考[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(12): 1760-1767.

[6] 国家药品监督管理局. 药品管理法[S]. 2020.

[7] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法[S]. 2020.

[8] ICH. E11(R1) addendum to ICH E11: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population[EB/OL]. (2017-08-08). https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf.

[9] WHO. Technical report series, No. 970, 2012. Annex 5: development of paediatric medicines: points to consider in formulation [R]. Geneva: World Health Organization, 2012.
[10] EMA. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use[EB/OL]. (2013-07-31). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf.
[11] ABDEL-RAHMAN SM, AMIDON GL, KAUL A, *et al*. Summary of the national institute of child health and human development-best pharmaceuticals for children act pediatric formulation initiatives workshop-pediatric biopharmaceutics classification system working group[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(11): S11-S24.
[12] STRICKLEY RG. Pediatric oral formulations: an updated review of commercially available pediatric oral formulations since 2007 [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(4): 1335-1365.
[13] 李丰杉, 余勤. 儿童用药研发及儿科临床试验的国际发展和国内现状[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(17):1933-1938.
[14] EMA. Annex to the European Commission Guideline on 'excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668)[EB/OL]. (2019-11-22). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf.
[15] EuPFI. STEP database[DB/OL]. (2017-09-19). https://step-db.ucl.ac.uk/eupfi.
[16] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告（2019年第56号）[EB/OL]. (2019-07-16). https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20190716174501955.html.
[17] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 食品添加剂使用标准: GB 2760-2014[S]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
[18] MOHAMED-AHMED AH, SOTO J, ERNEST T, *et al*. Non-human tools for the evaluation of bitter taste in the design and development of medicines: a systematic review[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(7): 1170-1180.
[19] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 感官分析方法学总论: GB/T 10220-2012 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
[20] International Organization for Standardization. ISO 6658:2005: Sensory analysis-methodology-general guidance[S]. 2005.
[21] WHO. Human factors: technical series on safer primary care [R]. Geneva: World Health Organization, 2016.
[22] FDA. Draft guidance for industry and FDA staff: human factors studies and related clinical study considerations in combination product design and development[EB/OL]. (2016-03-26). https://www.fda.gov/media/96018/download.
[23] 王志鹏, 朱健恩, 刘亮辉,等. 我院分剂量药学门诊对儿科分剂量用药的影响[J]. 今日药学,2020,30(4):272-274,278.
[24] 王瑞丽, 闫聪聪, 张胜男,等. 中国儿童常用药品剂型使用现状分析[J]. 中国现代应用药学,2021,38(17):2124-2127.

编辑:杨青/接受日期:2021-10-26