

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 中国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊

- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 中国药学会系列期刊

本期导读：

近年醇质体制备工艺及制剂研究进展

贺梦媛，丛竹凤，张 兵，高 鹏，高树中

功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展

刘家信，杨硕晔，徐晴晴，张梦玮，张 璐



微信号 :cjph-yygj



主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会

11

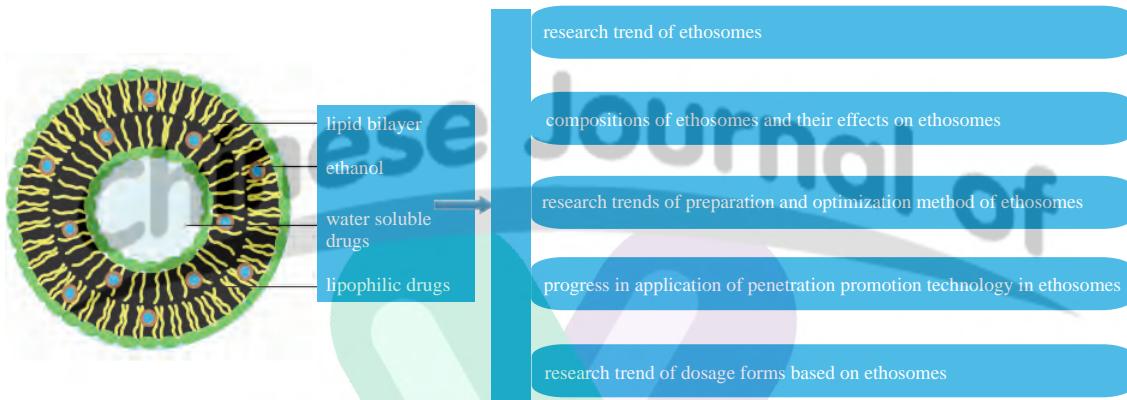
2021年11月

第52卷

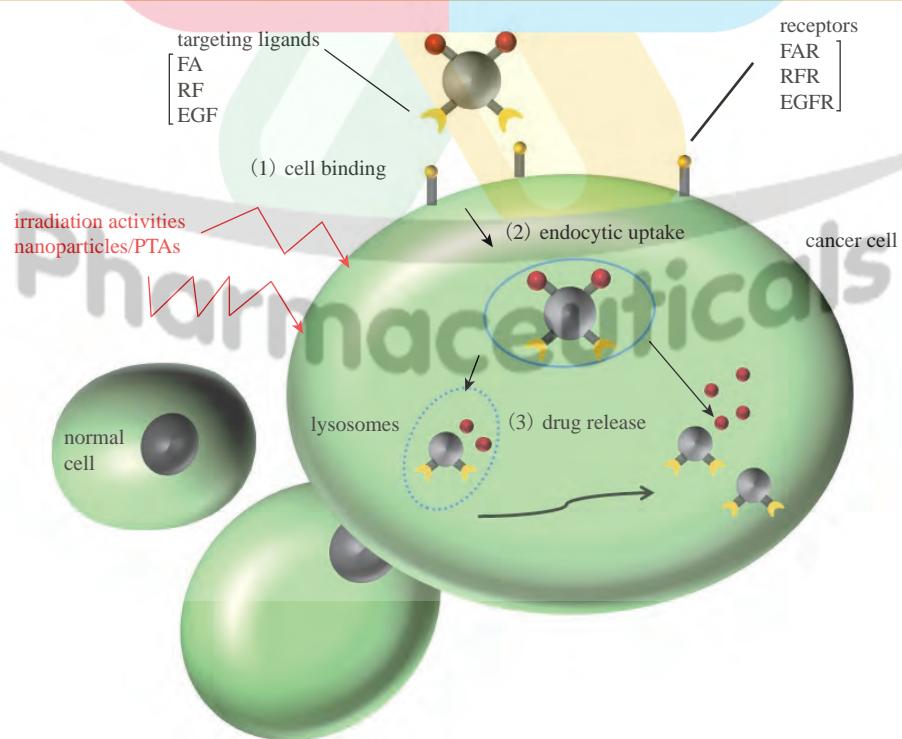
Vol.52 No.11

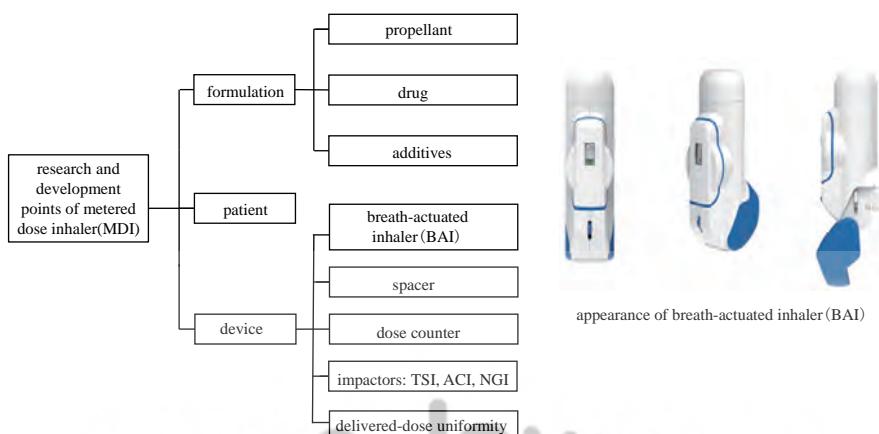
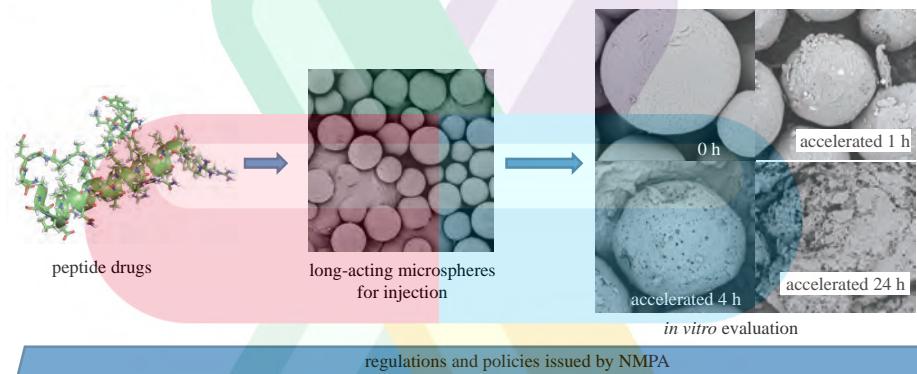
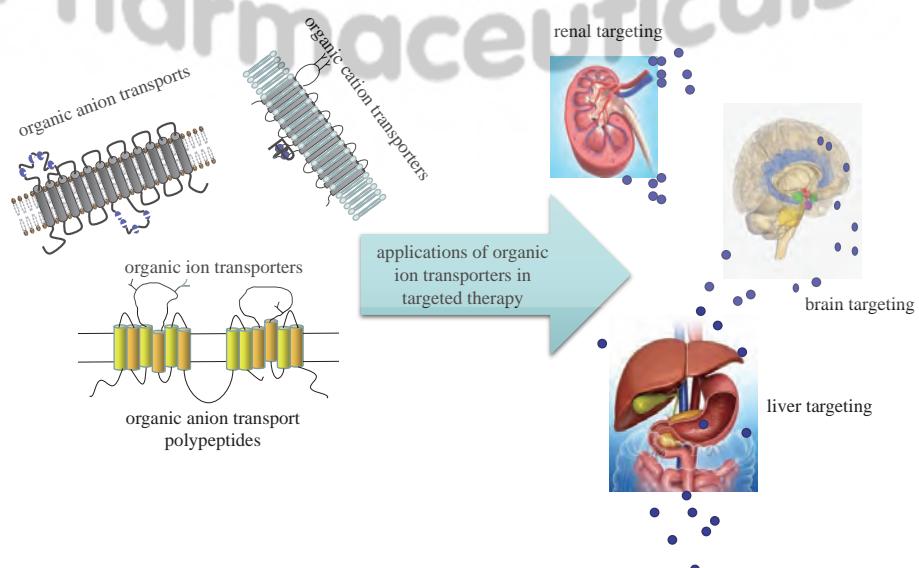
· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 1409 近年醇质体制备工艺及制剂研究进展.....贺梦媛, 丛竹凤, 张 兵, 高 鹏*, 高树中
Research Progress in Preparation and Pharmaceutical Dosage Forms of Ethosomes in Recent Years
.....HE M Y, CONG Z F, ZHANG B, GAO P*, GAO S Z
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.001

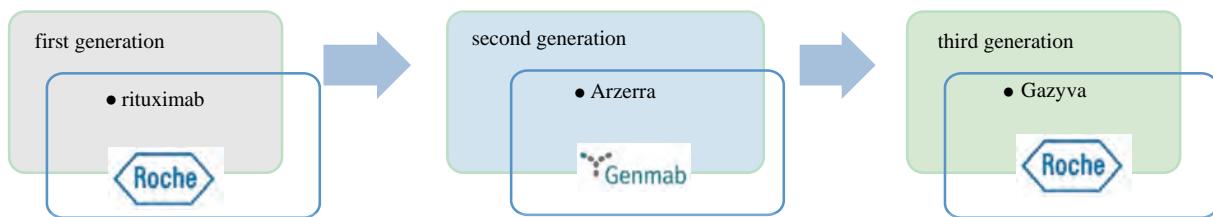


- 1418 功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展....刘家信, 杨硕晔*, 徐晴晴, 张梦玮, 张 璐
Research Progress of Functional Nanomaterials in Application of Photothermal Therapy for Tumors
....LIU J X, YANG S Y*, XU Q Q, ZHANG M W, ZHANG L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.002



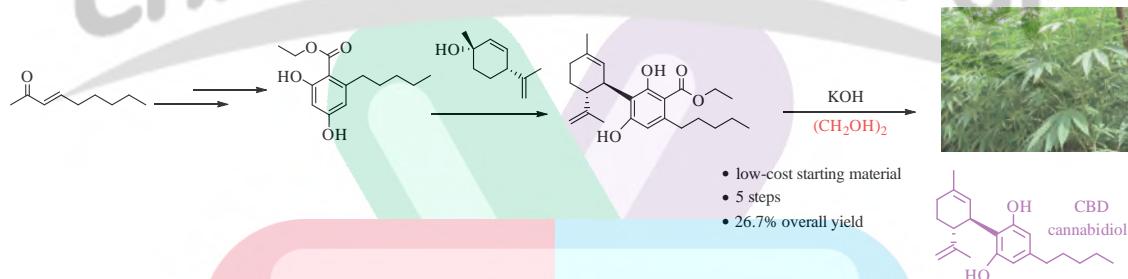
1436 多肽类药物长效微球制剂仿制药研发要点浅析..... 顾玲玲, 吴忠虹, 尹霞, 苏日佳, 徐朋
Introduction to Key Points for Development of Generic Long-acting Microsphere Preparations of Peptide Drugs..... GUL L, WU Z H, YIN X, SUR J, XU P
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.0041444 有机离子转运体相关靶向药物的应用进展..... 王立, 冯俊宇, 任君刚, 王淑静, 张文君
Application Progress of Targeted Drugs Related to Organic Ion Transporters..... WANG L, FENG J Y, REN J G, WANG S J, ZHANG W J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.005

1452 抗 CD20 单克隆抗体药物的研发进展.....郑淑贞, 周逢云, 代虎, 朱建伟*
 Research and Development Progress of Anti-CD20 Monoclonal Antibody Drugs.....ZHENG S Z, ZHOU F Y, DAI H, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.006

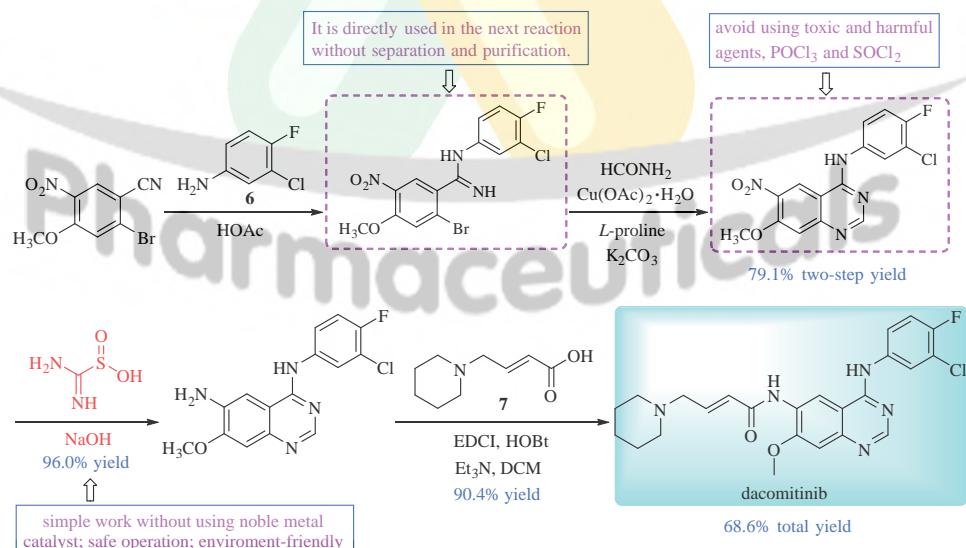


· 研究论文 (Paper) ·

1460 大麻二酚的合成工艺优化.....焦民茹, 黄子依, 彭新艳, 李建其, 张庆伟*
 Improved Synthetic Process of Cannabidiol.....JIAO M R, HUANG Z Y, PENG X Y, LI J Q, ZHANG Q W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.007



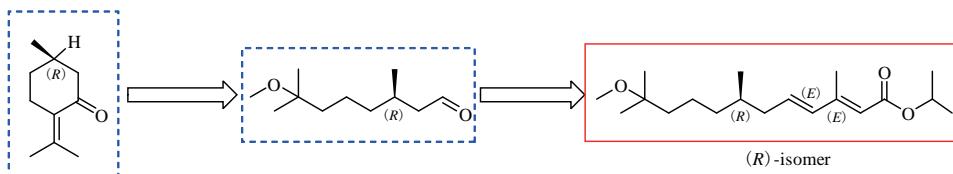
1464 达克替尼的合成工艺改进.....刘长春, 周鑫鑫, 闵沁, 侯跃阳, 陈秋云
 Improved Synthesis of Dacomitinib.....LIU C C, ZHOU X X, MIN Q, HOU Y Y, CHEN Q Y
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.008



1468 甲氧普烯中手性杂质的合成.....蔡建光, 阳 凯, 林塘煥, 王灵辉, 王 冠*

Synthesis of Chiral Impurity in Methoprene....CAI J G, YANG K, LIN T H, WANG L H, WANG G*

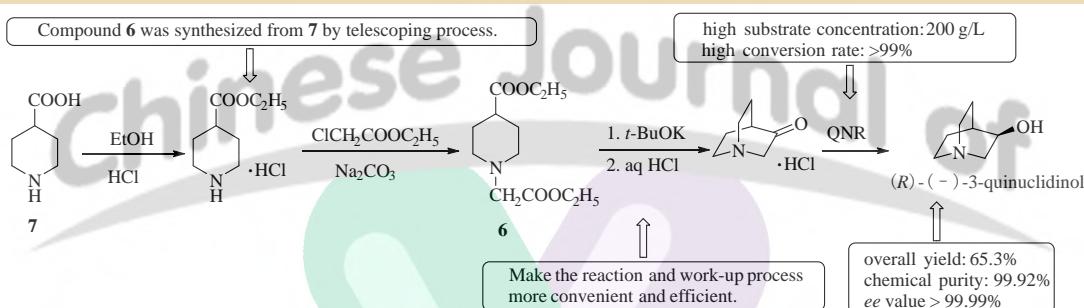
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.009



1472 (R)-(-)-3-奎宁环醇的合成工艺优化.....吴泽农, 蔡青峰, 张福利, 陈少欣, 余 俊*

Process Optimization for Synthesis of (R)-(-)-3-Quinuclidinol.....WU Z N, CAI Q F, ZHANG F L, CHEN S X, YU J*

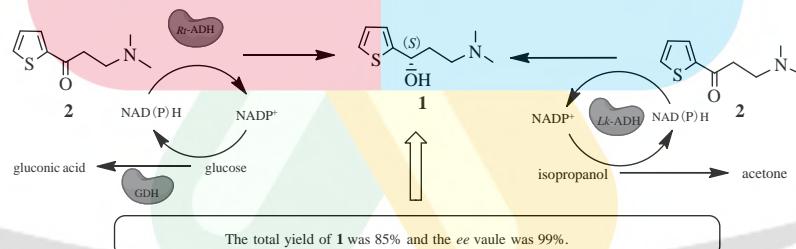
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.010



1476 度洛西汀手性中间体的生物合成.....陈宇涵, 鄢定玉, 阳小姣, 钟国寿

Biosynthesis of Chiral Intermediate for Duloxetine...CHEN Y H, YAN D Y, YANG X J, ZHONG G S

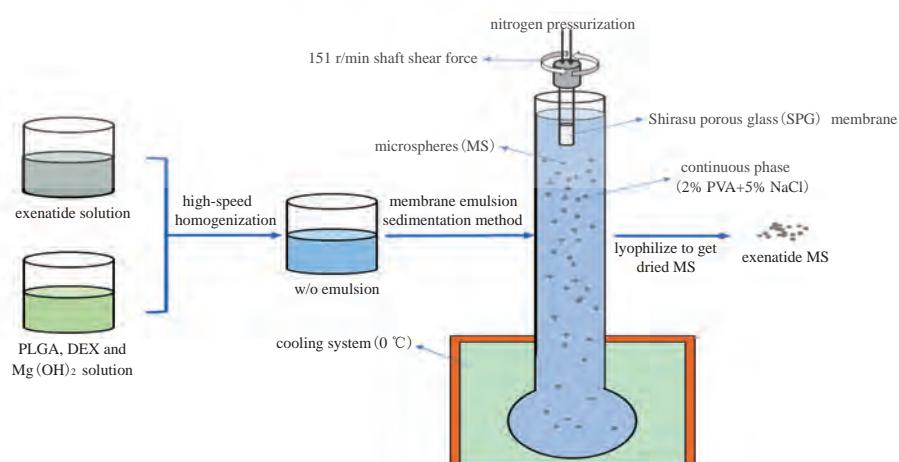
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.011



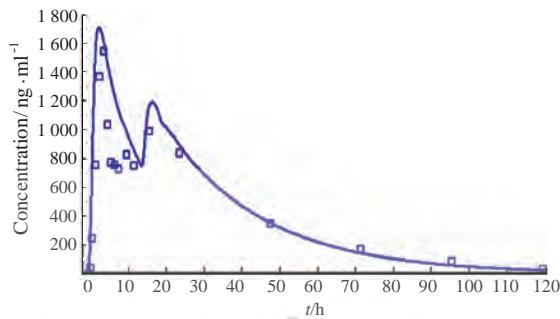
1480 艾塞那肽长效缓释微球的研制.....王 猛, 张宇桐, 郭珍叶, 吴 飞, 金 拓*

Preparation of Exenatide Long-acting Sustained-release Microspheres.....WANG M, ZHANG Y T, GAO Z Y, WU F, JIN T*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.012

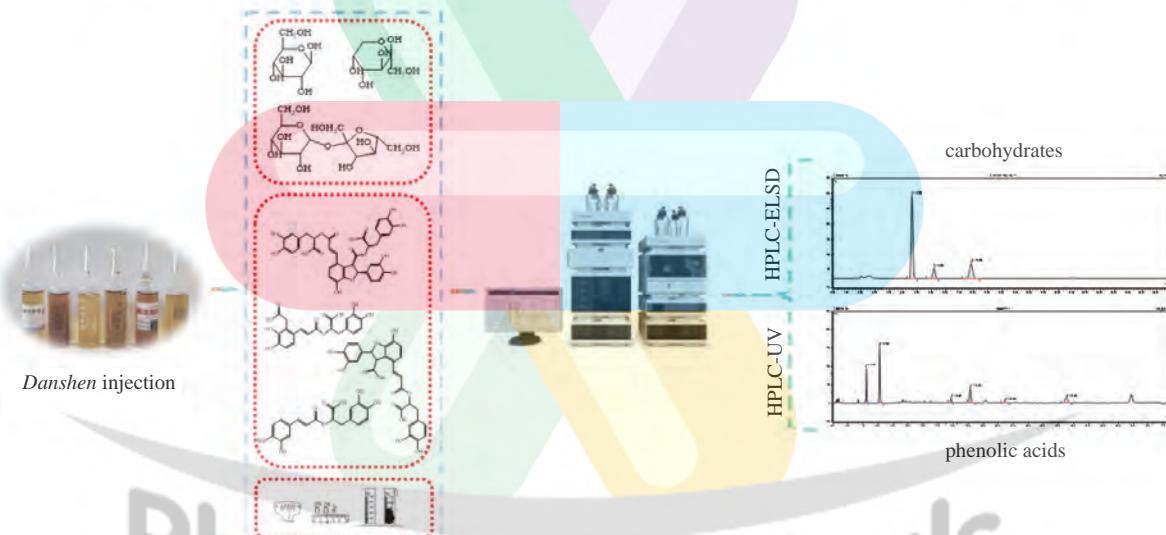


- 1487** GastroPlus 软件在预测甲苯磺酸索拉非尼片生物等效性中的应用.....孙运栋, 王小雷, 曾金, 曹祥, 徐翰林
Application of GastroPlus Simulation in Bioequivalence Study of Sorafenib Tosylate Tablets.....SUN Y D, WANG X L, ZENG J, CAO X, XU H L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.013

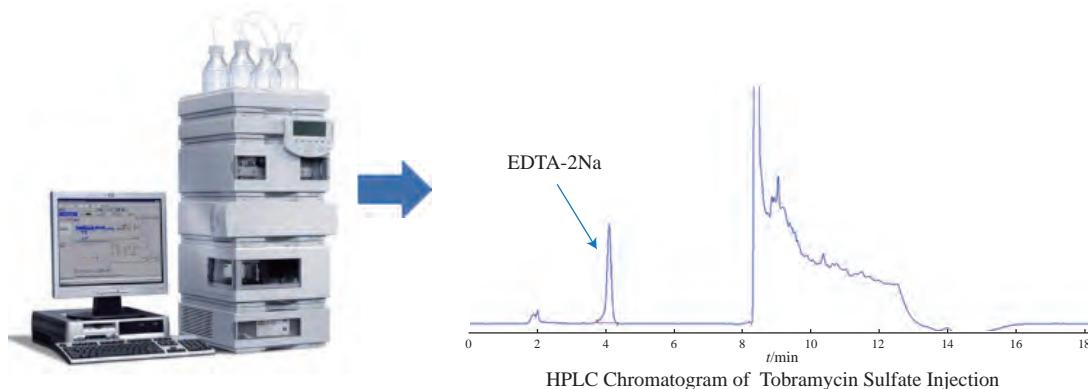


The figure shows drug concentration-time curve of sorafenib tosylate tablets predicted by GastroPlus software, which is basically consistent with the measured values.

- 1495** 市售丹参注射液的质量比较研究.....张蓓, 李默影, 吴彤, 周海凤*
Comparative Study on the Quality of Commercially Available Danshen Injection.....ZHANG B, LI M Y, WU T, ZHOU H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.014

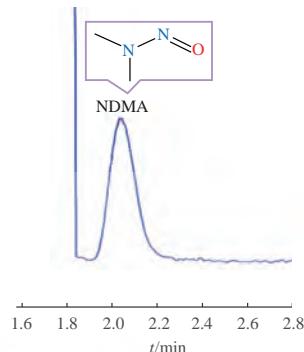


- 1501** HPLC 法测定硫酸妥布霉素注射液中乙二胺四乙酸二钠的含量.....范迪, 赵敬丹, 闻宏亮, 秦峰, 刘浩*
Determination of Edathamil Disodium in Tobramycin Sulfate Injection by HPLC.....FAN D, ZHAO J D, WEN H L, QIN F, LIU H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.015

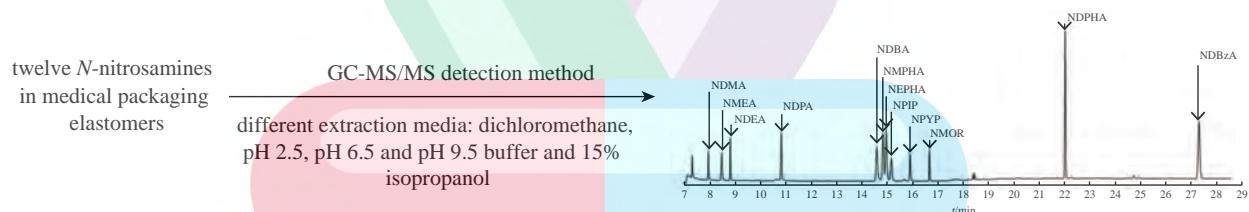


1504 LC-MS/MS 法测定盐酸二甲双胍缓释片中 N-亚硝基二甲胺及其产生原因初探
.....张一平, 鲍梦娟, 贾永娟, 夏学军*
Determination of N-Nitrosodimethylamine in Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets by LC-MS/MS and Preliminary Study on Its Causes.....ZHANG Y P, BAO M J, JIA Y J, XIA X J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.016

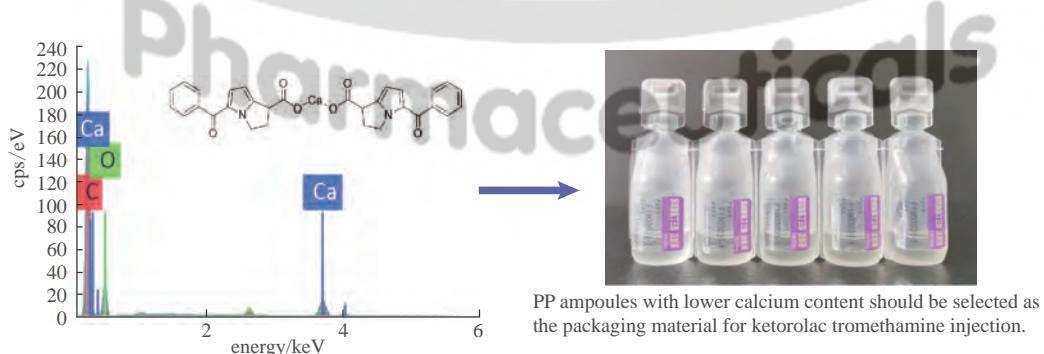
stress conditions	concentration of detected NDMA/ng·ml ⁻¹		
	metformin hydrochloride	pharmaceutical excipients	sustained-release tablets
initial	—	—	—
thermal degradation	—	—	—
photolysis	—	1.7	3.1
acid hydrolysis	—	—	—
alkaline hydrolysis	1.0	0.5	1.2
oxidation	9.8	18.5	38.9



1510 GC-MS/MS 法测定医药包装弹性体中的 12 种亚硝胺
.....张 静, 翟小语, 吴 莹, 林黄静, 张毅兰*
Determination of Twelve Nitrosamines in Medical Packaging Elastomers by GC-MS/MS
.....ZHANG J, ZHAI X Y, WU Y, LIN H J, ZHANG Y L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.017



1516 酮咯酸氨丁三醇注射液中可见微粒的分析及控制
.....郝贵周, 冯 中, 秦士慧, 庞黎玲, 朱 鹏, 张贵民*
Control and Analysis of Visible Particles in Ketorolac Tromethamine Injection
.....HAO G Z, FENG Z, QIN S H, PANG L L, ZHU P, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.018



- 1522 美国 FDA 橙皮书的介绍及启示.....孙 搏, 陈桂良, 宁黎丽*
Introduction and Enlightenment of the US Food and Drug Administration's Orange Book.....
.....SUN B, CHEN G L, NING L L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.019

- 1529 澳大利亚非处方药上市审评分类管理路径研究.....孟思梦, 吴 茹, 蒋 蓉, 邵 蓉*
Investigation on Management Path of Classification Management of Australian Over-The-Counter
Medicines Marketing Review.....MENG S M, WU R, JIANG R, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.020

- 1534 中国医药工业发展现状浅析与未来挑战.....汤 涵, 苗采烈, 林凡钰, 李宗阳, 李彩霞, 柳鹏程*
Development Status Analysis and Future Challenges of China's Pharmaceutical Industry.....
.....TANG H, MIAO C L, LIN F Y, LI Z Y, LI C X, LIU P C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.021

· 其他 ·

广告索引 (1463)

制药工程专业英语特点与实践应用 刘莹 (1545)

制药行业英语教育教学理论与应用研究 姚晓超 (1546)

雷公藤多苷片的提取工艺研究及慢性肾病的改善 王姗姗 (1548)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2021年第52卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.52 No.11 November 10, 2021

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘艺楠	Executive Editor	LIU Yinan
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)		(P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信作者, 如为第一作者则不加“*”号。*To whom correspondence should be addressed.

对文章贡献等同。#These authors contributed equally to this work. 征稿简则刊登于当年第1期

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*140*zh*P*20.00* *21*2021-11

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070



ISSN 1001-8255

1.1>

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-ygyy



微博: weibo.com/cjph

2022 年《中国医药工业杂志》征订信息

《中国医药工业杂志》是由上海医药工业研究院主管，上海医药工业研究院、中国药学会和中国化学制药工业协会主办的全国性医药科技刊物。

《中国医药工业杂志》是我国医药工业领域中办刊历史最长的医药期刊。自 1970 年 11 月创刊以来，《中国医药工业杂志》始终以报道我国医药工业和科研中的成果和经验为宗旨，刊载了大量反映中国医药工业发展水平的论文和论著，积累了丰富的第一手原始资料；同时密切关注国际上制药技术的发展新动向，刊登有指导意义的综述和专论。

《中国医药工业杂志》是全国中文核心期刊，“中国期刊方阵”入选期刊，中国生物医学核心期刊，中国科技核心期刊和中国科学引文数据库来源期刊，国家权威数据库中国知网（CNKI）收录期刊，多次荣获全国优秀科技期刊奖，上海市优秀科技期刊奖，华东地区优秀期刊奖。多年来一直入选“CA 千种表”，并位于全国医药期刊的前列，还被中国生物学文摘，中国药学文摘，中国化学文摘，Analytical Abstracts(分析文摘)，Biological Abstracts(生物文摘) 等中外数据库和文摘所收摘。

读者对象： 医药、生物、化工等行业的生产、科研、教学、经营管理人员以及卫生系统的临床药学人员。

主要栏目： 专论与综述、研究论文(化学药物与合成技术、微生物药物与生物技术、中药与天然药物、药物制剂、药理与临床、药品分析与质控、药物分离与纯化技术、制药装备与包装、实验技术等)、药学管理与信息、有机合成文摘、生物技术文摘和制剂技术文摘等。

本刊为月刊，每月 10 日出版，定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：4-205。

订阅回执单

年 月 日

订阅单位					
详细地址					
收件人		联系电话		邮编	
全年订价	240元	份数		金额	

请将此回执寄回或传真至我刊发行部(复印有效)

邮局汇款 地 址：上海市静安区北京西路1320号，邮编：200040

银行汇款 开户银行：上海银行大通支行

单位名称：上海数图健康医药科技有限公司

帐 号：00002086885

编辑部联系：电话 021-62793151，传真 021-62473200，电子邮箱 cjph@pharmadl.com

发行部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 fxb@pharmadl.com

广告部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 lsj@pharmadl.com

《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编(HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫*(SANG Guowei)

主任编委(EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿*(CHEN Fener)

顾问(CONSULTANT)

白 鹏(BAI Hua)

孔德云(KONG Deyun)

吴晓明(WU Xiaoming)

副主任编委(ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (^常务副副主任编委)

陈代杰[△](CHEN Daijie)

林剑秋(LIN Jianqiu)

王军志*(WANG Junzhi)

张万斌(ZHANG Wanbin)

朱建伟(ZHU Jianwei)

编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

程卯生(CHENG Maosheng)

范代娣(FAN Daidi)

傅 磊(FU Lei)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

金 拓(JIN Duo)

刘东飞(LIU Dongfei)

柳 红(LIU Hong)

陆伟跃(LU Weiyue)

马 璟(MA Jing)

邵 蓉(SHAO Rong)

孙会敏(SUN Huimin)

陶 涛(TAO Tao)

王建新(WANG Jianxin)

王 彦(WANG Yan)

吴 彤(WU Tong)

杨立荣(YANG Lirong)

殷 明(YIN Ming)

张庆伟(ZHANG Qingwei)

张志荣(ZHANG Zhirong)

郑起平(ZHENG Qiping)

周建平(ZHOU Jianping)

庄春林(ZHUANG Chunlin)

陈凯先*(CHEN Kaixian)

李绍顺(LI Shaoshun)

杨胜利*(YANG Shengli)

丁 健*(DING Jian)

沈竞康(SHEN Jingkang)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

陈桂良(CHEN Guiliang)

潘广成(PAN Guangcheng)

杨 超(YANG Chao)

张绪穆(ZHANG Xumu)

胡文浩(HU Wenhao)

唐 岳(TANG Yue)

张贵民(ZHANG Guimin)

周 斌(ZHOU Bin)

侯惠民*(HOU Huimin)

王广基*(WANG Guangji)

李明华(LI Minghua)

王 浩[△](WANG Hao)

张 霏(ZHANG Ji)

周伟澄[△](ZHOU Weicheng)

陈少欣(CHEN Shaoxin)

丁锦希(DING Jinxi)

冯 军(FENG Jun)

干荣富(GAN Rongfu)

何 菱(HE Ling)

黄则度(HUANG Zedu)

李建其(LI Jianqi)

刘新泳(LIU Xinyong)

卢 蕾(LU Yi)

罗一斌(LUO Yibin)

潘卫三(PAN Weisan)

宋秋玲(SONG Qiuling)

孙 逊(SUN Xun)

涂 涛(TU Tao)

王 昱(WANG Min)

魏树源(WEI Shuyuan)

吴 勇(WU Yong)

杨苏蓓(YANG Subei)

张福利(ZHANG Fuli)

张卫东(ZHANG Weidong)

赵文杰(ZHAO Wenjie)

钟大放(ZHONG Dafang)

周一萌(ZHOU Yimeng)

朱建英(ZHU Jianying)

陈笑艳(CHEN Xiaoyan)

董 琳(DONG Lin)

冯 中(FENG Zhong)

古双喜(GU Shuangxi)

何严萍(HE Yanping)

黄志红(HUANG Zhihong)

李三鸣(LI Sanming)

刘 忠(LIU Zhong)

陆伟根(LU Weigen)

吕 扬(LÜ Yang)

朴虎日(PIAO Huri)

苏为科(SU Weike)

汤 磊(TANG Lei)

屠永锐(TU Yongrui)

王全瑞(WANG Quanrui)

吴传斌(WU Chuanbin)

吴勇琪(WU Yongqi)

杨玉社(YANG Yushe)

张启明(ZHANG Qiming)

张英俊(ZHANG Yingjun)

郑高伟(ZHENG Gaowei)

周虎臣(ZHOU Huchen)

朱雪焱(ZHU Xueyan)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员(EDITORIAL STAFF)

总编辑(Managing Editor): 周伟澄(ZHOU Weicheng)

副总编辑(Associate Managing Editor): 黄志红(HUANG Zhihong), 刘玲玲(LIU Lingling)

责任编辑(Editor): 刘玲玲(LIU Lingling)(兼), 王 盈(WANG Ying), 刘艺楠(LIU Yinan), 刘文晗(LIU Wenhan)

美术编辑(Art Editor): 陆燕玲(LU Yanling), 钱苗苗(QIAN Miaomiao), 张丽冰(ZHANG Libing)

编辑助理(Editorial Assistant): 韦旭华(WEI Xuhua)

广告、发行负责(Avertisement Manager): 李朝凤(LI Chaofeng), 金 雷(JIN Lei), 欧阳怡(OUYANG Yi)

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司

多肽类药物长效微球制剂仿制药研发要点浅析

顾玲玲, 吴忠虹, 尹 霞, 苏日佳, 徐 朋

(丽珠医药集团股份有限公司长效微球技术国家地方联合工程研究中心, 广东珠海 519090)

摘要: 长效微球制剂作为特殊注射剂的一种, 工艺复杂, 有较高的技术壁垒, 目前国产化品种仅有注射用醋酸亮丙瑞林微球和注射用利培酮微球。微球制剂具有能延长药物作用时间、提高药效、减轻不良反应、提高患者顺应性等优点, 经济价值巨大。本研究基于国家药品监督管理局已出台的仿制药一致性评价指导原则, 结合剂型特点, 从参比制剂选择、处方研究、制备工艺、质量研究、稳定性考察、非临床研究和临床研究等方面, 探讨多肽类药物长效微球制剂仿制药研发及评价应重点考虑的事项。

关键词: 注射剂; 多肽类药物; 微球; 长效制剂; 一致性评价; 仿制药

中图分类号: R44.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2021)11-1436-08

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.004

Introduction to Key Points for Development of Generic Long-acting Microsphere Preparations of Peptide Drugs

GU Lingling, WU Zhonghong, YIN Xia, SU Rijia, XU Peng

(National Engineering Research Center of Microsphere Technology for Controlled-release Drug Delivery,
Livzon Pharmaceutical Group Inc., Zhuhai 519090)

ABSTRACT: As a kind of special injection, long-acting microsphere preparations have complex processes and high technical barriers. Currently, the only two domestically produced products are leuprorelin acetate microspheres for injection and risperidone microspheres for injection. The microsphere preparations have great economic value due to their advantages such as prolonging the action time of the drug, improving the drug efficacy, reducing the adverse reactions, and improving the patient compliance. Based on the guidelines for the consistency evaluation of generic drugs issued by the National Medical Products Administration, and combined with the characteristics of long-acting microspheres, this paper discusses the key points in the development and evaluation of generic long-acting microsphere preparations of peptide drugs from the aspects of reference preparation selection, formulation research, preparation process research, quality control research, stability investigation, non-clinical research, and clinical research.

Key Words: injection; peptide drug; microsphere; long-acting preparation; consistency evaluation; generic drug

以长效微球制剂为代表的特殊注射剂(微球、温敏凝胶、脂质体、乳剂等)是一种诞生于20世纪末的药物新剂型^[1], 在过去30年中诞生了多个

“重磅炸弹”产品。我国长效微球制剂的基础研发虽紧跟国际步伐, 但因较高的技术壁垒, 如制备过程中关键辅料的筛选, 工艺不能线性放大, 产品质量评估时存在突释效应大、批间差异大、体内外释药模型相关性差等, 也因研发及生产成本高、生产设备受制于进口等情况, 鲜有产品上市, 关键技术依然掌握在欧美日等发达国家手中。现今, 我国医药产业处于转型升级进程中, 我国药品审评步入新阶段, 法规政策频出——新注册分类改革、仿制

收稿日期: 2020-12-30

基金项目: “重大新药创制”国家科技重大专项(2017ZX09201004-016)、广东省“珠江人才计划”引进第六批创新创业团队(2016ZT06Y229)

作者简介: 顾玲玲(1989—), 女, 硕士, 执业药师, 从事药物制剂开发及法规研究。

E-mail: gllzcxzy@163.com

药一致性评价生物等效性(BE)试验备案制、临床60个工作日默许制、我国药品行业标准提升且与国际接轨、国家带量采购等，带来的是仿制药一致性评价研发成本大幅提高而价格大幅度下滑。此背景下，高技术门槛、高附加值的长效微球制剂对于有实力的药企而言，既是机遇又是挑战。

《中华人民共和国药典》2020年版(ChP 2020)四部通则0102中定义注射剂是原料药或与适宜辅料制成的供注入体内的无菌制剂。注射剂通过直接注射进入血管、组织或器官，不通过人体固有的屏障而直接发挥作用，因而风险高^[2]。而特殊注射剂(如微球、脂质体、静脉乳、混悬型注射剂、油溶液、胶束等^[3])因体内行为受处方和工艺的影响较大，与普通注射剂相比更应关注制剂在体内的安全性和有效性。本研究主要结合已出台的政策法规，特别是已发布的特殊注射剂——盐酸多柔比星脂质体注射液和注射用紫杉醇(白蛋白结合型)仿制药的指导原则，探讨长效微球制剂仿制药研发及评价应重点考虑的事项。

1 已发布的关于一致性评价的法规政策

国家推行仿制药一致性评价工作已逾8年，期

间相关政策法規频出。长效微球制剂作为特殊仿制药，其仿制药开发、质量和疗效一致性评价参考政策如表1所示^[4-11]。

2 参比制剂的选择

参比制剂是指用于仿制药质量和疗效一致性评价的对照药品，通常为被仿制的对象，如原研药品或国际公认的同种药物。参比制剂应为处方工艺合理、质量稳定、疗效确切的药品^[12]。截至2021年4月，NMPA已发布仿制药参比制剂目录40批；同月，CDE发布了化学仿制药参比制剂目录(第四十二批)(征求意见稿)。目前，参比制剂目录中长效微球注射剂有8个品种30个品规，详见表2。在仿制微球制剂时，对于已公示的微球品种，应参考已发布的参比制剂；如不适用，则可参考2019年3月NMPA《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》(2019年第25号)^[13]，照2020年10月CDE发布的《关于发布<化学仿制药参比制剂遴选申请资料要求>的通告》(2020年第32号)^[14]，在“申请人之窗”界面的参比制剂遴选平台提交资料。参比制剂首选原研药品，原研药品选择的顺序依次为：国内上市的原研药品、经审核

表1 仿制药一致性评价的法规政策
Tab.1 Regulations and Policies for Generic Consistency Evaluation

序号	发布时间	部门	名称	备注
1	2012年1月20日	国务院	《国家药品安全“十二五”规划》(国发〔2012〕5号)	提出对已上市的化学仿制药进行质量和疗效一致性评价，拉开了仿制药一致性评价的序幕
2	2016年3月5日	国务院	《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(国办发〔2016〕8号)	进一步推进仿制药质量和疗效一致性评价工作的开展
3	2016年5月26日	原国家食品药品监督管理总局	关于落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》有关事项的公告(2016年第106号)	公布2018年底前须完成仿制药一致性评价的品种目录，标志着一致性评价工作全面启动
4	2017年12月22日	国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)	关于公开征求《已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求》意见的通知	首次公开征求
5	2019年10月15日	国家药品监督管理局(NMPA)	公开征求《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求(征求意见稿)》《已上市化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价申报资料要求(征求意见稿)》意见	首次公开征求
6	2019年11月5日	CDE	关于公开征求《化学药品注射剂仿制药(特殊注射剂)质量和疗效一致性评价技术要求(征求意见稿)》意见的通知	特殊注射剂，首次公开征求
7	2020年5月14日	CDE	关于发布《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等3个文件的通告(2020年第2号)	化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求和申报资料要求、化学药品注射剂(特殊注射剂)仿制药质量和疗效一致性评价技术要求的正式稿发布
8	2020年10月22日	CDE	关于发布《盐酸多柔比星脂质体注射液仿制药研究技术指导原则(试行)》和《注射用紫杉醇(白蛋白结合型)仿制药研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第36号)	针对单品种特殊注射剂化学仿制药发布指导原则

确定的国外原研企业在我国境内生产或经技术转移生产的药品、未进口原研药品；如发生原研药品停产或因质量等原因导致原研药品不适当作为参比制剂的情况，可选择在美国、日本或欧盟等药品管理规范的国家获批上市的国际公认的同种药品、经审核确定的在我国境内生产或经技术转移生产的国际公认的同种药品。

3 已进行仿制药一致性评价的微球制剂品种

国产化的微球制剂品种有注射用醋酸亮丙瑞林微球和注射用利培酮微球Ⅱ。其中，山东绿叶制药有限公司的注射用利培酮微球Ⅱ为2021年1月12日批准上市的2.2类化药品种。而注射用醋酸亮丙瑞林微球为国内首个上市的微球制剂品种，生产厂家为上海丽珠制药有限公司和北京博恩特药业有限

表2 NMPA已发布的长效微球制剂参比制剂
Tab.2 Reference Listed Drugs of Long-acting Microsphere Preparations Issued by NMPA

序号 ^①	药品名	英文名	商品名	规格	持证商	备注1	备注2
22-254	注射用醋酸亮丙瑞林微球	leuprorelin acetate microspheres for injection	Enantone (抑那通)	1.88 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内上市的原研药品	
22-255	注射用醋酸亮丙瑞林微球	leuprorelin acetate microspheres for injection	Enantone (抑那通)	3.75 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内上市的原研药品	
22-256	注射用醋酸亮丙瑞林微球	leuprorelin acetate microspheres for injection	-	11.25 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内上市的原研药品	
22-257	注射用醋酸亮丙瑞林微球	leuprorelin acetate microspheres for injection	LUPRON DEPOT/LUPRON DEPOT-PED	7.5 mg	Abbvie Endocrine Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
22-258	注射用醋酸亮丙瑞林微球	leuprorelin acetate microspheres for injection	LUPRON DEPOT-PED	15 mg	Abbvie Endocrine Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
22-259	注射用醋酸亮丙瑞林微球	leuprorelin acetate microspheres for injection	LUPRON DEPOT	22.5 mg	Abbvie Endocrine Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
22-260	注射用醋酸亮丙瑞林微球	leuprorelin acetate microspheres for injection	LUPRON DEPOT/LUPRON DEPOT-PED	30 mg	Abbvie Endocrine Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
22-261	注射用醋酸亮丙瑞林微球	leuprorelin acetate microspheres for injection	LUPRON DEPOT	45 mg	Abbvie Endocrine Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
23-124	注射用醋酸奥曲肽微球	octreotide acetate microspheres for injection	SANDOSTATIN LAR(善龙)	10 mg	Novartis Pharma Schweiz AG	国内上市的原研药品	进口
23-125	注射用醋酸奥曲肽微球	octreotide acetate microspheres for injection	SANDOSTATIN LAR(善龙)	20 mg	Novartis Pharma Schweiz AG	国内上市的原研药品	进口
23-126	注射用醋酸奥曲肽微球	octreotide acetate microspheres for injection	SANDOSTATIN LAR(善龙)	30 mg	Novartis Pharma Schweiz AG	国内上市的原研药品	进口
24-134	注射用艾塞那肽微球	exenatide microspheres for injection	Bydureon(百达扬)	2 mg	AstraZeneca AB	国内上市的原研药品	原研进口
24-135	注射用艾塞那肽微球(预填充笔)	exenatide powder and solvent for prolonged-release	Bydureon	2 mg	AstraZeneca AB	未进口原研药品	欧盟上市
24-136	注射用艾塞那肽微球混悬液(预填充笔)	exenatide prolonged-release suspension for injection	Bydureon(Bcise)	2 mg : 0.85 ml	AstraZeneca AB	未进口原研药品	欧盟上市
24-184	注射用醋酸曲普瑞林	triptorelin acetate for injection	Diphereline(达菲林)	3.75 mg	Ipsen Pharma	国内上市的原研药品	原研进口
24-185	注射用曲普瑞林	triptorelin for injection	Decapeptyl(达必佳)	3.75 mg	Ferring GmbH	国内上市的原研药品	原研进口
24-186	注射用双羟萘酸曲普瑞林	triptorelin pamoate for injection	-	15 mg	Ipsen Pharma	国内上市的原研药品	原研进口
27-192	八氟丙烷脂质微球注射液	perflutren lipid microsphere injection	Definity	6.52 mg/ml (1.5 ml)	Lantheus Medical Imaging Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
35-2	注射用利培酮微球	risperidone for depot suspension	Risperdal Consta(恒德)	25 mg	Janssen-Cilag AG/Janssen Pharmaceutica N.V.	国内上市的原研药品	原研进口
35-3	注射用利培酮微球	risperidone for depot suspension	Risperdal Consta(恒德)	37.5 mg	Janssen-Cilag AG/Janssen Pharmaceutica N.V.	国内上市的原研药品	原研进口

(续表)

序号 ¹⁾	药品名	英文名	商品名	规格	持证商	备注1	备注2
35-4	注射用利培酮微球	risperidone for depot suspension	Risperdal Consta(恒德)	50 mg	Janssen-Cilag AG/Janssen Pharmaceutica N.V.	国内上市的原研药品	原研进口
35-5	注射用利培酮微球	risperidone long-acting injection	Risperdal Consta	12.5 mg	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
35-6	注射用利培酮微球	risperidone long-acting injection	Risperdal Consta	25 mg	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
35-7	注射用利培酮微球	risperidone long-acting injection	Risperdal Consta	37.5 mg	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
35-8	注射用利培酮微球	risperidone long-acting injection	Risperdal Consta	50 mg	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
35-9	注射用利培酮微球	risperidone powder and solvent for depot suspension for injection	Risperdal Consta	25 mg	Janssen-Cilag GmbH	未进口原研药品	欧盟上市
35-10	注射用利培酮微球	risperidone powder and solvent for depot suspension for injection	Risperdal Consta	37.5 mg	Janssen-Cilag GmbH	未进口原研药品	欧盟上市
35-11	注射用利培酮微球	risperidone powder and solvent for depot suspension for injection	Risperdal Consta	50 mg	Janssen-Cilag GmbH	未进口原研药品	欧盟上市
37-8	盐酸米诺环素缓释 微球	minocycline hydrochloride extended powder	Arestin	1 mg	Orapharma Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
38-9	注射用全氟丁烷 微球	perflubutane microspheres for injection	Sonazoid (示卓安)	每瓶中含微球的体积为 16 μl	GE Healthcare AS	国内上市的原研药品	原研进口

注：¹⁾ NMPA 发布的仿制药参比制剂目录中的序号；备注 1：参比制剂所属类别；备注 2：参比制剂具体来源

公司，按原注册分类中的化药 6 类于 2009 年被批准上市。目前，这 2 个品种均在开展一致性评价研究。CDE 药物临床试验登记与信息公示平台显示，上海丽珠制药有限公司已完成注射用醋酸亮丙瑞林微球的人体生物等效性研究，已于 2020 年 10 月 15 日提交补充申请（仿制药一致性评价）；北京博恩特药业有限公司正在开在该品种的人体生物等效性研究。

4 研究内容

4.1 处方研究

仿制药的辅料种类和用量通常应与参比制剂相同，即仿制药辅料用量应为参比制剂相应辅料用量的 95%~105%。

聚乙交酯 - 丙交酯共聚物 (poly lactic-co-glycolic acid, PLGA) 无毒、无刺激性、无免疫原性和无致癌作用，生物相容性好，可生物降解且降解彻底，是目前应用最广泛的注射用微球缓释骨架材料^[15-16]。PLGA 作为长效微球制剂常用的关键辅料，可影响微球制剂的体内溶蚀效果，因此应研究该辅料的结构（如线形、星形等）、摩尔比、相对分子质量等质量属性对微球释放的影响。如辅料

用量相同时，星形 PLGA 的载药量较线形 PLGA 高，更适合制备高载药量品种；PLGA 的降解速度随着共聚物中羟基乙酸比例的增高而加快，不同相对分子质量和摩尔比的 PLGA 在体内的降解速度不同，进而影响微球的体内释放情况。PLGA 作为羧基封端的聚合物，具有极性高、亲水性强的特点，在制备多肽蛋白类药物微球时，多肽蛋白类分子的碱性氨基酸阳离子基团可与 PLGA 的羧基发生相互作用，显著降低药物的突释及释放速度。因此，应通过考察不同类型 PLGA 制备的微球的成球情况、释放情况，选择与参比制剂相同或相似的辅料。

此外，微球在制备过程中用到但最终被去除的有机溶剂，如与参比制剂存在差异，应阐述理由，并研究证明上述不同不会影响仿制药的安全性和有效性。

4.2 制备工艺

微球制备目前常用乳化 - 溶剂挥发法、相分离法、喷雾干燥法和膜乳化法^[17]。因制剂工艺复杂，不同的制备工艺参数可导致产品内外释放行为不同，且同工艺也存在较大的批间差异。在多肽蛋白类药物微球仿制制剂的制备过程中，应根据文献资

料采用与参比制剂相同制备原理的工艺。以乳化-溶剂挥发法制备多肽类药物微球制剂为例，在工艺过程中重点关注以下几点：①乳化过程中剪切速率的控制，该步骤直接对微球粒径产生影响，进而影响微球的释放时间；②内水相-油相的浓度和体积比，该步骤直接对微球的成球性及包封率产生影响；③固化阶段温度和真空度的控制，该步骤直接影响球表面的孔隙，进而影响制剂的突释行为；④由于制剂工艺复杂且关键辅料PLGA的玻璃化转变温度较低，在微球制备过程中应全程采用无菌工艺；⑤由于生产工艺和批量对产品质量可控性的影响较大，注册批和商业批的生产工艺与批量原则上应保持一致。

4.3 质量研究

微球制剂作为特殊注射剂，其仿制药应通过体外表征证明与参比制剂关键质量属性一致。在质量对比研究中，应至少采用3批商业化规模工艺生产的仿制微球制剂与多批次参比制剂进行对比。除注射剂的一般质量属性外，应重点关注如下项目。

4.3.1 粒径和粒度分布

微球粒度分布直接影响药物的释放行为，对含量均匀度、通针性等有较大的影响，是本品的重要质控指标。可按粒度和粒度分布测定法（ChP 2020 四部通则 0982 第三法）测定，通过采用群体生物等效性分析法对粒度分布 [$d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$] 进行对比，仿制药应与参比制剂一致。

4.3.2 载药量

根据 ChP 2020 四部通则 9014 微粒制剂指导原则，微球制剂应对载药量进行测定。通过样品预处理，采用适当的方法进行微球中、微球表面的药物含量测定，再计算仿制药的载药量（载药量 = 微球中所含药物量 / 微球的总量 × 100%），应与参比制剂一致。

4.3.3 溶剂残留

微球制剂的制备过程中会用到有机溶剂，如二氯甲烷、正庚烷等，因此需对工艺中用到的有机溶剂残留量进行控制。有机溶剂残留量的测定应依据 ChP 2020 四部通则 0861 残留溶剂测定法，如未规

定限度者，可参考人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）的相关指导原则，否则应制定有害有机溶剂残留量的测定方法与限度。

4.3.4 释放度

微球制剂仿制药在释放度考察的时间范围内，释放行为应与参比制剂一致。目前上市的微球产品质量标准中的释放度项下，有些采用体内释放试验，有些采用体外释放试验。体外释放模型方案的设计应基于体内数据，设计时可选择不同介质和不同条件模拟药物的体内行为，如通过在释放介质中添加助溶剂、表面活性剂和酶，以及变更 pH 值、离子强度、搅拌速率和温度等对释药模型进行调整，以期建立体内外相关性（*in vitro-in vivo correlation, IVIVC*）。

体外释放试验方法有直接释药法、透析膜扩散法和流通池法等^[18]。直接释药法将微球分散于介质中并于不同时间点取样，采用超速离心或过滤进行分离，然后分析测定药物的释放量。该法的缺点为长时间高速离心可能会破坏给药系统，进而改变药物释放机制。透析法是将混悬液的微球置于透析袋中，药物可通过半透膜扩散至接受池中，然后检测接受池中的药物浓度。该方法的缺点如下：首先是缺乏搅动，分散的微球可能聚集；其次是当药物从微球中的释放速率大于药物经半透膜的扩散速率时，可能不满足漏槽条件。流通池法将微球置于流通池中而又与介质隔离，从接受池中取样进行检测。该法的优点如下：首先是解决了微球与溶出介质分离的问题；其次由于微球与接受介质相互隔离，可对药物的释放情况进行原位监测，从而进行多点分析并描述整个释放曲线的特征；再次，采用流通池法进行试验时，便于更换释放介质，不存在低溶解性药物不符合漏槽条件的问题。综上所述，在缓释微球的释放研究中首推流通池法。

体外释放介质中通常加入表面活性剂助溶或防止微球粘连，释放介质的 pH 值一般选择与体液接近的 pH 7.4，或基于微球进入人体后会引起一定程度炎症反应的考虑，选用模拟体内炎症的偏酸性环境，如 pH 3～7 的缓冲液^[19]。由于微球缓释制剂

的释放时间长（如缓释 1 个月、3 个月和 6 个月等）、药物含量高，药物的突释可能会带来安全隐患，一般要在第一个释放时间点严格控制药物突释量。此外，由于释放介质中表面活性剂的使用，可能导致药物提前释放，从而低估突释量。

由于长效微球制剂释药周期通常持续数周，因而用加速释药试验预测微球的释药速率，对微球制剂的质量控制具有重要意义。通常，通过调节释放介质（如缓冲液组成成分、pH 值、表面活性剂种类和浓度等）、试验条件（温度、搅拌速度、释放介质更换频率）等因素建立加速释药模型，采用非模型依赖法中的差异因子法和相似因子法进行释放结果曲线比较，建立长期释放结果与加速释放结果的相关性。但加速试验可能会改变药物释放机制，如提高释放温度可能会导致微球中药物的释放行为从受降解机制控制变为受扩散机制控制。

目前，由于微球制剂的体内释放环境很难在体外释放介质中得以模拟，上市的微球制剂品种均未在质量标准中建立 IVIVC，仅有少数相关文献报道。例如，SHEN 等基于美国药典 (USP) 装置IV（流通池法）开发的利培酮微球体外释放度方法，其测定结果与体内吸收的 IVIVC 可达 A 级相关^[20]。通过体外释放度与体内吸收建立相关性联系，可更有效地指导处方工艺开发、缩短质量评价周期、快速识别及评判产品质量。

4.4 稳定性考察

应参照 NMPA《关于发布化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》的通告（2015 年第 3 号）^[21]，并结合产品说明书开展常规的稳定性考察。考察指标除普通注射剂的质量属性外，还应包括与微球相关的质量属性（如粒径和粒度分布、载药量、溶剂残留、释放度等）。

此外，应参照 CDE 制定的关于发布《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》和《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》的通告（2020 年第 33 号）^[22]，结合产品特点、稳定性、包材相容性和容器密封性等研究结果来证明包材选择合理。

4.5 非临床研究

目前，已上市微球制剂经肌内、皮下等途径注射，注射后在注射部位形成药物贮库，通过扩散、聚合物的溶蚀降解等机制缓慢释放药物，从而达到长效的目的。相较于常释注射剂，微球制剂可消除多次给药产生的体内药物浓度峰谷现象，获得长时间平稳的有效浓度。仿制药与参比制剂处方和工艺的差异可能导致药物体内药代动力学行为发生改变，从而带来有效性和安全性的变化。因此，应参考 CDE 在 2014 年发布的《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》^[23]，开展仿制药与参比制剂的药代动力学研究。微球制剂与相应的普通注射液相比，达峰时间 (t_{max})、平均驻留时间 (MRT)、生物半衰期 ($t_{1/2}$) 均增加，峰浓度 (c_{max}) 降低。在仿制药开发过程中，通常采用非啮齿类动物进行药代动力学比较研究，采用拟定的临床剂量和给药途径，设置参比制剂组，测定血浆药物浓度（包括负载药物和释放药物的浓度）。通过比较 $t_{1/2}$ 、 c_{max} 、AUC 等主要药动学参数，显示仿制药与参比制剂药代动力学行为的一致性。微球制剂在体内的药代行为可能会受给药位点环境的影响。皮下或肌内注射药品时，微球由于粒径原因会停留在给药位点，影响其体内释药的因素主要有以下几点：流体的黏度和结缔组织；给药位点的脂肪量；给药位点的体液体积；肌肉运动；皮下组织细胞间液的体积、血流速度、渗透压及血浆蛋白；高分子材料的降解；炎症反应。必要时，可进行组织分布研究，以显示仿制药与参比制剂在药效器官分布的一致性。

4.6 人体生物等效性研究

开展药代动力学终点的生物等效性研究时，通常采用单次给药、随机、交叉设计，试验用样品采用商业批样品。对于亮丙瑞林、曲普瑞林等促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动药的长效微球制剂，可参考 2020 年 11 月 CDE 制定的关于发布《GnRH 激动剂用于晚期前列腺癌临床试验设计指导原则》的通告（2020 年第 45 号）^[24]。

5 结语

市场驱动创新，在仿制药一致性评价大洗牌及

药品带量采购导致降价成为必然的背景下，长效微球制剂的高附加值愈见突显。2019年，长效微球制剂的国际市场规模已逾60亿美元，国内上市微球制剂产品的市场规模约34亿元，且在高速增长中。我国微球制剂研发紧随欧美日发达国家，但产业化水平仍有很大差距。近几年来，随着药品上市许可持有人（marketing authorization holder, MAH）制度的执行，极具创新力的研发机构与药品生产企业的联合，将加快国产化长效微球制剂品种的上市步伐。

参考文献：

- [1] SANDERS L M, MCRAE G I, VITALE K M, et al. Controlled delivery of an LHRH analogue from biodegradable injectable microspheres [J]. *J Control Release*, 1985, 2: 187-195.
- [2] 章俊麟, 何 伍. 结合仿制药一致性评价浅谈我国化药注射剂药学要求的提升[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(14): 1688-1692.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 关于发布化学药品注射剂和多组分生化药注射剂基本技术要求的通知(国食药监注[2008]7号) [EB/OL]. (2008-01-10). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20080110120001739.html>.
- [4] 中华人民共和国国务院. 国务院关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知(国发[2012]5号) [EB/OL]. (2012-02-13). http://www.gov.cn/zwgk/2012-02/13/content_2065197.htm.
- [5] 中华人民共和国国务院办公厅. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见(国办发〔2016〕8号) [EB/OL]. (2016-03-05). http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content_5049364.htm.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》有关事项的公告(2016年第106号) [EB/OL]. (2016-05-26). <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzcfg/20160526170401156.html>.
- [7] 仿制药质量与疗效一致性评价办公室. 关于公开征求《已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求》意见的通知[EB/OL]. (2017-12-22). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f8743beb55a0b3f416f60520adf06b5f>.
- [8] 国家药品监督管理局综合司. 国家药监局综合司公开征求《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求(征求意见稿)》《已上市化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价申报资料要求(征求意见稿)》意见[EB/OL]. (2019-10-15). <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20191015162301280.html>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《化学药品注射剂仿制药(特殊注射剂)质量和疗效一致性评价技术要求(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2019-11-05). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/71e485737a9032ca760f519521bcd7f0>.
- [10] 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《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等3个文件的通告(2020年第2号) [EB/OL]. (2020-05-14). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8fea3519bf78a11>.
- [11] 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《盐酸多柔比星脂质体注射液仿制药研究技术指导原则(试行)》和《注射用紫杉醇(白蛋白结合型)仿制药研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第36号) [EB/OL]. (2020-10-22). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/548c025039cadecac94d0a45fce96d1b>.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告(2016年第61号) [EB/OL]. (2016-03-18). <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtgg/tg/20160318210001725.html>.
- [13] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告(2019年第25号) [EB/OL]. (2019-03-28). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtgg/tg/20190328162401710.html>.
- [14] 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《化学仿制药参比制剂遴选申请资料要求》的通告(2020年第32号) [EB/OL]. (2020-10-19). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42ed76af7c115901808048a9dafc71e>.
- [15] HABRAKEN W J E M, WOLKE J G C, MIKOS A G, et al. Injectable PLGA microsphere/calcium phosphate cements: physical properties and degradation characteristics [J]. *J Biomat Sci-Polym E*, 2006, 17(9): 1057-1074.
- [16] GÖPFERICH A. Mechanisms of polymer degradation and

- erosion [J]. *Biomaterials*, 1996, **17**(2): 103-114.
- [17] 姚清艳, 王燕清, 朱建华, 等. 微球制剂的研究进展 [J]. 食品药品, 2018, **20**(5): 382-385.
- [18] 彭芳, 周凤梅, 刘万卉. 注射用缓释微球的体外释放度研究 [J]. 齐鲁药事, 2011, **30**(5): 285-289.
- [19] SHIVE M S, ANDERSON J M. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997, **28**(1): 5-24.
- [20] SHEN J, CHOI S, QU W, et al. In vitro-in vivo correlation of parenteral risperidone polymeric microspheres [J]. *J Control Release*, 2015, **218**: 2-12.
- [21] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则和化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则的通告(2015年第3号) [EB/OL]. (2015-02-05). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggjt/20150205120001100.html>.
- [22] 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《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》和《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》的通告(2020年第33号) [EB/OL]. (2020-10-21). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fb6d17f8e8ed59485c1d>.
- [23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物非临床药代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13). <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=3e1a118fa1599529d3406fe6ee5821a5>.
- [24] 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《GnRH激动剂用于晚期前列腺癌临床试验设计指导原则》的通告(2020年第45号) [EB/OL]. (2020-11-30). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6b1074bf084135603eb564843edfc3c0>.