· 药咖论坛 ·

浅析美国 505(b)(2) 与我国化药改良型新药的注册要求

嵇元欣[1]，廖美齐[1]，王青松[2]，孙春萌[1*]，涂家生[1**]

（1. 中国药科大学药学院，江苏 南京 210009；2. 南京清普生物科技有限公司，江苏 南京 211112）

[摘要] 近年来，我国化学药品改良型新药逐渐成为创新药物研究领域的重要方向。自 2016 年注册分类改革以来，基于新剂型、新适应证、新复方的改良型新药数量逐年增加，不仅为临床未满足需求提供了重要解决方案，也推动企业逐步转变研发理念、提升研发技术水平。通过调研美国 505(b)(2) 和我国化药改良型新药注册相关法规要求，深入剖析了中美在认定标准、数据引用等方面的异同，并就相关技术要点的优化和细化提出几点思考，以期为改良型新药的立项和研发提供思路与参考。

[关键词] 改良型新药；505(b)(2)；数据引用；桥接试验

[中图分类号] R951 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）03-0164-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250002

A Preliminary Analysis of the Registration Requirements for U.S. 505(b)(2) and China's Modified New Chemical Drugs

JI Yuanxin[1], LIAO Meiqi[1], WANG Qingsong[2], SUN Chunmeng[1], TU Jiasheng[1]

(1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Nanjing Delova Biotech Co., Ltd., Nanjing 211112, China)

[Abstract] In recent years, modified new chemical drugs have gradually become an important focus in the field of innovative drug research in China. Since the registration classification reform in 2016, the number of modified new drugs based on new dosage forms, new indications, and new combinations has been increasing year by year. This not only provides important solutions to unmet clinical needs but also drives enterprises to gradually change their research and development concepts and improve their technical capabilities. By investigating the relevant regulatory requirements for U.S. 505(b)(2) and China's modified new chemical drugs registration, this article deeply analyzes the similarities and differences between China and the U.S. in terms of recognition standards, data citation, and other aspects. The article also offers some thoughts on the optimization and refinement of relevant key technical points, aiming to provide ideas and references for the project-establishment as well as research and development of modified new drugs.

[Key words] modified new drug; 505(b)(2); data citation; bridging study

2015 年，《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44 号）将新药的定义由“未曾在中国境内上市销售的药品”调整为“未在中国境内外上市销售的药品”，同时，根据物质基础的原创性和新颖性，将新药分为创新药和改良型新药。2016 年《化学药品注册分类改革工作方案》明确化学药品注册分类 2 类为中国境内外均未上市的改良型新药，指在已知活性成分的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应证等进行优化，且具有明显临床优势的药品。改良型新药的提出，是鼓励以临床价值为导向的药物创新。2016 年以来，不仅有多个新剂型、新适应证、新复方的新药产品获批准上市，充分满足患者对于疗效、安全性和顺应性的多种需求，也推动了企业逐步转变研发理念、提升研发技术水平，从以往的简单改剂型、改酸根碱基等，转变为立足于临床需求的产品设计，力求解决现有药物在临床应用中存在的问题，同时企业发挥自身优势，打造多种先进的技术平台，形成了多元化的竞争格局，促进了医药产业升级和发展。

2022 年，国家药品监督管理局（National Medical

接受日期：2025-01-04

* 通信作者：孙春萌，教授；

研究方向：药剂学，药用辅料，药品监管；

E-mail：suncmpharm@cpu.edu.cn

** 通信作者：涂家生，教授；

研究方向：药剂学，药用辅料，药品监管；

E-mail：jiashengtu@cpu.edu.cn

Products Administration，NMPA）药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）受理改良型化学药品的新药临床试验申请（investigational new drug application，通常简称为 IND）282 件（168 个品种），新药上市申请（new drug application，NDA）53 件（34 个品种），而在 2023 年，CDE 受理的改良型化学药品 IND 达 410 件（229 个品种），同比增加 45.39%；NDA 达 72 件（46 个品种），同比增加 35.85%[1–2]。改良型新药的研发路径具有极强的灵活性，因此一直是备受关注的话题。从全球范围来看，美国 505(b)(2) 与国内改良型新药有相似之处，通过两者的对比探讨可引发对改良型新药的不断思考和深入理解。本文介绍了美国 505(b)(2) 和我国改良型新药相关的法规指南和案例，旨在为我国改良型新药的立项和研发提供思路与参考。

1 505(b)(2) 简介

505(b)(2) 是美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）的一种新药申请 NDA 路径，于 1984 年《药品价格竞争与专利期限补偿法案》（*Drug Price Competition and Patent Restoration Act*，也称 *Hatch-Waxman Act*）正式确定，此项规定明确允许 FDA 依据非申请人研发的数据批准药品上市[3]，可帮助避免对上市药品已完成的研究进行不必要的重复，也可有效促进竞争、鼓励创新，满足药品的可及性。

505(b)(2) 与 505(b)(1) 共同之处在于均为包含完整的安全性和有效性研究报告的申请，区别在于数据来源及使用权。例如 2017 年批准的地夫可特片（Emflaza®），最初以 505(b)(1) 路径提交 NDA，后由于资料中使用了公开发表的文献支持上市申请，改为 505(b)(2) 路径[4]。505(b)(2) 的研发路径灵活性高，通过该路径提交的注册申请，其安全性与有效性方面的研究内容可能比较系统，接近 505(b)(1)，也可能非常简化，接近 505(j)。可见，不同于我国以注册分类为基础的注册申报体系，美国 FDA 以注册路径 [505(b)(1)、505(b)(2)、505(j)] 作为注册申报体系的基础，而 FDA 的新药申请注册分类码（NDA classification code，NDA 分类码）则是 FDA 在对申请药品与美国已上市或批准的药品之间的关系进行评估后，确定的一种分类标识，不表示特定药品的创新程度或治疗价值，在注册审评期间及批准后均可能发生变化，不影响审评过程[5]。

1.1 505(b)(2) 的标准

505(b)(2) 以是否使用已有数据支持批准为标准，具体包括以下几种情况。1）新化学实体（new chemical entity，NCE）/新分子实体（new molecular entity，NME），如引用公开文献的 NCE、已批准药物的活性代谢物等。在美国首次获批的沙利度胺产品 Thalomid®（1998 年）、FDA 批准的首个氘代产品——氘代丁苯那嗪片 Austedo®（2017 年），NDA 分类码均归属 Type 1 NME，注册路径为 505(b)(2)。2）对已批准药品的改变，例如：①改变剂型或给药途径；②改变规格；③改变处方且超出 505(j) 要求；④改变给药方案；⑤改变活性成分，包括不同的盐、酯、络合物、螯合物、包合物、外消旋体或对映体；⑥全新复方或已有复方中的一种活性成分替换；⑦新适应证；⑧处方药改为非处方药等情形。505(b)(2) 申请不可作为无法满足 505(j) 生物等效性标准、生物利用度差的仿制药的获批途径[3,6]。

1.2 505(b)(2) 的案例探讨

通过 505(b)(2) 路径，申请人可以在不同程度上借助现有的研究数据来支持产品获批，减少了研发的重复性，同时仍有数据保护和加速审评等通道，可以加快药品上市的进程，为患者提供更多的用药选择，促进市场竞争。例如，满足三要素的临床试验即可获得数据排他性：1）申请人自行开展的；2）非生物利用度研究；3）支持批准所必须开展的临床研究[6]。因此，美国 505(b)(2) 产品同样享有数据排他性。数据显示，2010—2020 年间，通过 505(b)(2) 途径获批的 470 个产品中，有 226 个（48.1%）产品获得了数据排他性[7]。

通过 505(b)(2) 路径提交申请需要明确已批准药品（listed drug，LD），LD 是在美国批准上市的新药或仿制药，且未依据第 505(e)(1) 至 505(e)(5) 条或第 505(j)(6) 条被撤销或暂停批准，也未因 FDA 认定的安全性或有效性问题撤市，药品的 LD 身份通过 FDA《经过治疗等效性评价批准的药品》

[*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*，又称橙皮书（Orange Book）] 确定[6]。505(b)(2) 研发的挑战性在于，如何依据申报产品和 LD 的差异，精准定位桥接或补充研究的试验内容，如何确定与产品特点相关的关键指标，聚焦需要研究的关键问题，均需要严谨的逻辑、巧妙的设计以及对 505(b)(2) 路径和法规的深度理解。

例如，可通过引用已有研究数据豁免或减少相关研究。Airsupra® 是一款复方产品，引用了 5 个含有其组分的已上市产品研究数据以及辅料的安全性数据，支持了 2 个活性成分以及 1 种关键辅料的使用，未被要求开展新的非临床药理学或毒理学研究[8]。需要注意的是，数据引用需要确保数据的可靠性与适用性，包括数据是否准确、合规等，且需要建立所引用数据与申报产品之间的逻辑关联，包括适当的桥接试验。2023 年 FDA 批准了一款丁丙诺啡长效注射剂（Brixadi®），用于治疗中度至重度阿片类药物使用障碍。Brixadi® 采用 FluidCrystal® 技术，实现了 2 种缓释周期：8、16、24 和 32 mg 规格为 1 周缓释，64、96 和 128 mg 为 1 个月缓释。对于 Brixadi® 中使用的 2 种辅料——二油酸甘油酯（glycerol dioleate，GDO）和 *N*-甲基吡咯烷酮（*N*-methyl pyrrolidone，NMP），申请人以数据引用和桥接的方式支持了其安全性评价：1）GDO 为全新辅料，申请人引用了甘油二酯（diacylglycerol，DAG）的相关研究支持 GDO 的致癌性、生育和早期胚胎发育影响评估等，以 DAG 中 GDO 含量测算作为引用 DAG 的桥接支持。2）NMP 在该产品中属于以新给药途径使用，申请人提交了一项大鼠经口给药的药代动力学（PK）研究（用于确定大鼠经口给药途径的全身暴露）、一项妊娠大鼠鼻腔吸入的毒代动力学研究（用于确定已发表的大鼠吸入 NMP 的胚胎-胎儿毒性研究中 NMP 的全身暴露情况）、两项皮下注射 NMP 的大鼠生殖毒性研究，建立不同给药途径下系统暴露的相关性，以桥接所引用的文献数据[9]。

又如，对于改变剂型同时不改变给药途径的 505(b)(2)，可通过生物等效性（bioequivalence，BE）研究桥接已上市产品的安全性和有效性数据，此时需注意不同产品的桥接要求可能存在差异。2023 年 FDA 批准了首款用于治疗急性偏头痛的苯甲酸利扎曲普坦的口溶膜制剂 Rizafilm®，其为吞咽困难或因偏头痛产生恶心的急性偏头痛患者提供了一个新的治疗方法。该品种为 Type3 新剂型，以利扎曲普坦口崩片 Maxalt-MLT®（规格：10 mg）为 LD，活性成分和规格与 LD 一致，以一项空腹的生物利用度比较研究进行了桥接，研究结果显示生物等效 [药峰浓度（C_{max}）、AUC 的 90% 置信区间均在 80%～125% 范围内][10]。FDA 基于以下两点同意申请人无需进行食物影响研究。首先，FDA 认为苯甲酸利扎曲普坦属于高溶解度、高渗透性药物（BCS Ⅰ类）：1）利扎曲普坦片剂说明书显示利扎曲普坦在口服后完全吸收；2）苯甲酸利扎曲普坦在 25℃水中溶解度约为 42 $g \cdot L^{-1}$（游离碱），且体外溶出数据表明，口溶膜和口崩片均溶出迅速，15 min 溶出超过 85%。根据食物影响生物利用度研究指南，高溶解度高渗透性药物的速释制剂的药物吸收往往与 pH、位点无关，因此最不可能受到食物影响[11]。其次，利扎曲普坦片剂的说明书显示，与食物同服，利扎曲普坦的血药浓度达峰时间推迟 1 h，但对生物利用度无显著影响，利扎曲普坦的普通片剂和口崩片未对食物摄入进行限制[11]。同样是改变剂型不改变给药途径，Atorvaliq® 是获 FDA 批准的首款也是唯一一款阿托伐他汀钙口服混悬液（规格：4 mg/mL），用于 10 岁及以上人群，相比于片剂方便调整剂量，可改善患者依从性。Atorvaliq® 以辉瑞的阿托伐他汀钙片剂（Lipitor®，规格：10、20、40 和 80 mg）为 LD，申请的适应证与 Lipitor® 相同。由于进食后服用本品会使阿托伐他汀 AUC 和 C_{max} 产生具有临床意义的降低（分别降低 30% 和 63%），该品种最终以一项在健康志愿者中开展的开放标签、随机空腹生物利用度比较研究 [口服混悬液 20 mL（规格：4 mg/mL）与 Lipitor® 80 mg] 获批上市，同时对说明书进行了调整：仅允许空腹（餐前 1 h 或餐后 2 h）服用[12]。

此外，当引用已上市的单方制剂数据支持申报的新复方制剂时，需要阐明药物在复方制剂中的作用机制和相互作用，同时复方的临床研究需与单方进行对比。2023 年，AstraZeneca 与 Avillion 联合申请的 Airsupra® 经 FDA 批准用于 18 岁及以上哮喘患者按

需治疗或预防支气管收缩，并降低病情加重的风险。Airsupra® 是沙丁胺醇（短效 β_2 受体激动剂）和布地奈德（皮质类固醇）的组合产品，也是首个在美国被批准的含有皮质类固醇、可用于缓解哮喘急性症状的产品。该疗法可放松肌肉并减少肺气道炎症，从而降低严重哮喘发作的风险。Airsupra® 根据哮喘症状，以 2 次口服方式给药，每次吸入沙丁胺醇 90 μg 和布地奈德 80 μg 的组合（总剂量为沙丁胺醇 180 μg 和布地奈德 160 μg）。Airsupra® 通过 505(b)(2) 路径申请 NDA，其 LD 包括已批准上市的 Pulmicort Respules®（布地奈德吸入混悬液）、Pulmicort Flexhaler®（布地奈德吸入粉剂）和 Proventil®-HFA（硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂）。作为复方制剂，申请人共提交了 6 项临床药理研究，包含 1 项 PK 相互作用研究、3 项 PK 对比研究、2 项剂量探索研究，证明了两种活性成分之间不会产生 PK 相互影响，以及复方中的布地奈德和沙丁胺醇系统暴露低于已上市产品。由于皮质类固醇未曾被批准用于缓解哮喘急性症状，FDA 同意在大样本量下将复方制剂与沙丁胺醇单方进行对比，作为支持组合物有效性的主要证据 [8]。最终申请人提交了 3 项有效性和安全性临床研究数据，其中一项国际多中心、双盲、随机的关键Ⅲ期临床研究（3 132 例）数据，充分证明了与单独使用沙丁胺醇相比，高剂量组（沙丁胺醇 180 μg 和布地奈德 160 μg）发生严重哮喘加重的风险降低了 26%[13]。

2 对我国改良型新药的思考与探讨

改良型新药以未被满足的临床需求为出发点，首要关注的是临床优势的提出和证明，其次是数据的引用和桥接。CDE 发布的《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》《〈化学药品改良型新药临床试验技术指导原则〉问与答（征求意见稿）》《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）》《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》《化学药改良型新药临床药理学研究技术指导原则（试行）》等指导原则明确了临床优势的定义，提供了明确的改良型新药设计和研究的相关要求和具体案例，为改良型新药研发提供了精准的技术指导。随着实践的不断深入，笔者对改良型新药进行以下思考与探讨。

2.1 改良型新药的标准与基础

改良型新药与 505(b)(2) 均包括已上市药品的化合物新结构、新剂型、新处方工艺、新给药途径、新适应证等情形。改良型新药是在“改”的基础上提出了“具有明显临床优势”的要求，改良型新药定义下的已上市药品更准确的定义是“改良对象”。改良对象不仅是数据引用的基础，也是论证改良型新药临床优势的基础和前提，目前我国尚无明确的改良对象的定义、选择标准或可选范围。

基于改良对象的重要性，笔者认为：改良对象的选择应以国内批准上市的药品为基本范围，对于国外批准而国内未批准上市的药品，由于无法掌握其临床研究的原始数据和真实情形，亦无国内临床应用经验作为基础，改良方向、明显的临床优势是否可以成立存疑，将这类药品选作改良对象时需审慎。一方面，改良型新药的临床优势是国内患者未被满足的临床需求，故而应当将国内的临床研究或国内的临床应用经验作为改良评估的基础。以国内批准上市的药品为基本范围，有助于企业和监管部门基于改良对象的临床研究原始数据和真实情形、国内人群的临床应用经验对改良型新药的临床价值进行评估和判断，实现精准的临床价值评估，同时也有助于我国审评体系独立性的提升。美国 505(b)(2) 路径下的 LD 同样是以美国批准上市为前提。另一方面，改良和创新是循序渐进、不断优化的过程，一款改良型新药的获批也是对这一类产品改良和创新方向的肯定。当下，全球医药研发技术愈发趋于同步，而各国药品的评价标准和上市要求并不相同，中国境外上市药品可能并非优选的改良基础。例如美国 505(b)(2) 产品的优势交给市场判断，获批上市的新药不乏因安全性、有效性或其他原因撤市的情况 [14]，此类情形下获批的新药是否可以作为对比的对象值得商榷。

在以国内批准上市药品为基本范围的基础上，深入分析已上市药品的优劣势，特别是同活性成分、同适应证有多种类型药品上市的情况下，应当基于“优于现有药品”的思路，充分论证拟定改良方向的优势，避免出现只看最差、择劣而改的情形，如此改良后的药品才能具备市场竞争力，进而持续推

动技术进步和药品质量提升。

2.2 数据引用

改良型新药与 505(b)(2) 的相通之处在于：在阐明引用数据与申报产品之间逻辑关联的基础上，可进行数据引用和桥接，进而豁免相关研究。对于改变给药途径和改变制剂处方的非临床研究，可通过新处方/新给药途径和已批准药品进行全面的 PK/吸收（absorption）、分布（distribution）、代谢（metabolism）和排泄（excretion）（ADME）对比，结合体内暴露结果评价已有的全身毒性信息是否充分 [15]。例如静脉注射改良型新药的系统暴露量不高于已上市产品，且辅料安全性依据充分的情况下，可仅考虑开展特殊安全性研究。不改变 PK 特征的新剂型，可通过与改良对象的生物等效性研究，桥接已有的安全性和有效性数据，豁免相关研究。依达拉奉舌下片通过两项健康受试者体内单次、多次给药的安全性、耐受性及药代动力学研究桥接依达拉奉注射液的有效性和安全性数据 [16]；苯磺酸氨氯地平干混悬剂通过空腹和餐后与苯磺酸氨氯地平片在健康成年人群中的生物等效性研究，证明了临床优势的同时，桥接了片剂的有效性和安全性数据 [17]。

数据引用首先需要明确可引用范围和内容，目前我国尚无明确的数据引用规范要求，FDA 的相关规定如下：505(b)(2) 指南明确，可引用的数据包括公开发表的文献和经 FDA 批准上市产品的安全性、有效性数据。这里的“文献”指的是，已发表的、支持安全性或有效性的、有良好对照的研究报告；在《联邦公报》上发表的拟议及最终专论；支持《联邦公报》通告中所述某一产品安全性和 / 或有效性的数据 [3]。一般性、常识性信息的文献支持不在此列（如病因、公认的临床终点等）。FDA 允许引用已上市产品的说明书，也可以引用美国国家毒理学计划（National Toxicology Program，NTP）发布的报告（例如 2014 年批准的 Xartemis® XR 引用 NTP 发布的报告支持非临床研究）等，但不接受只引用缺乏原始数据的综述性文献以及 LD 的审评报告（Summary Basis of Approval，SBA，即 FDA 批准药品数据库中公布的综述）。引用已上市产品的数据，申请人需要获得已上市产品持有人的授权 [6]。例如当申请人认为某药品审评报告中披露的辅料安全性研究数据可以支持其 505(b)(2) 药品的上市申请时，申请人需要获得该药品持有人的引用授权，FDA 方会审阅相关产品的原始报告，以评估是否可以支持该药品的批准。不能获得授权的情况下，申请人可通过自行研究等方式提供完整资料。

对于国内改良型新药，建议可以将国内外公开文献、审评报告、说明书等内容作为数据引用的基本范围，例如可引用公开文献、已上市产品（不限于改良对象）的非临床研究数据支持活性成分、辅料的安全性，在此基础上，需注意引用源的可靠性，包括文献数据需要来自遵从药物非临床研究质量管理规范（Good Laboratory Practice，GLP）开展的研究所获得的数据，已上市产品的说明书和审评报告数据需要来自美国、欧盟国家或日本等管理规范的国家。

3 结语与展望

改良型新药立足于现有临床痛点，在已上市药品的基础上进行改进和优化，推动技术创新的同时，增强产业竞争力，促进医药产业发展。企业需要充分了解临床现状，切实以临床需求为出发点，进行药品的改良设计和验证，突出产品临床优势。在行业经验不断积累的基础上，持续细化改良型新药研发相关标准和要求，必定有助于进一步明确改良目标和规范研发流程。此外，监管部门如能给予改良型新药更多的政策支持，例如将改良型新药研发过程中自行取得且未被披露的、除生物等效性研究以外的临床试验数据纳入数据保护范畴，也将会极大地提高制药企业的研发积极性。

[参考文献]

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心 . 2022 年度药品审评报告 [EB/OL]. (2023-09-06)[2024-11-19]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/849b5a642142fc00738aff200077db11.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心 . 2023 年度药品审评报告 [EB/OL]. (2024-02-04)[2024-11-19]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/9506710a7471174ab169e98b0bbb9e23.

[3] FDA. Applications covered by section 505(b)(2)[EB/OL]. (1999-12-08)[2024-11-19]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/applications-covered-section-505b2.

[4] FDA. Approval date(s) and history, letters, labels, reviews for NDA 208684[EB/OL]. [2025-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=208684.

[5] FDA. Manual of policies and procedures: NDA classification codes[EB/OL]. (2022-12-08)[2024-10-13]. https://www.fda.gov/media/94381/download.

[6] National Archives and Records Administration. Code of Federal Regulations Title 21 Part 314-Applications for FDA approval to market a new drug.[EB/OL]. (2024-11-08)[2024-11-19]. https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314.

[7] Ravula J D, Nirogi R, Janodia M D. Review on 505(b)(2) drug products approved by USFDA from 2010 to 2020 emphasizing intellectual property and regulatory considerations for reformulations and new combinations[J]. *J Pharm Sci*, 2023, 112(8): 2146–2175.

[8] FDA. Approval date(s) and history, letters, labels, reviews for NDA 214070[EB/OL]. (2023-04-28)[2024-11-19]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=214070.

[9] FDA. Approval date(s) and history, letters, labels, reviews for NDA 210136[EB/OL]. [2024-11-19]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=210136.

[10] FDA. Approval date(s) and history, letters, labels, reviews for NDA 205394[EB/OL]. [2024-11-19]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=205394.

[11] FDA. Guidance for industry: food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies[EB/OL]. (2002-12-01)[2024-11-19]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/food-effect-bioavailability-and-fed-bioequivalence-studies.

[12] FDA. Approval date(s) and history, letters, labels, reviews for NDA 213260[EB/OL]. [2024-11-19]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=213260.

[13] Papi A, Chipps B E, Beasley R, *et al*. Albuterol-budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(22): 2071–2083.

[14] 魏利军，雷继锋. 美国 505(b)(2) 路径对我国改良型新药设计与开发的启示 [J]. 中国食品药品监管，2024, 7: 56–67.

[15] 戴学栋，孙涛，黄芳华，等. 改良型新药非临床研究的一般考虑及需要关注的问题 [J]. 中国新药杂志，2017, 26(18): 2121–2127.

[16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 依达拉奉舌下片（CXHS2101030）申请上市技术审评报告 [EB/OL]. (2023-04-18)[2024-11-19]. https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=46b5cb3baacbbeb5add1c6f9d0b7059a.

[17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 苯甲酸氨氯地平干混悬剂（CXHS2200031）申请上市技术审评报告 [EB/OL]. (2024-08-21)[2024-11-19]. https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=196e4e67dcfc4880a2f5d666bdca03da.



[专家介绍] 涂家生：中国药科大学药学院药剂系教授（二级），博士生导师，博士。先后担任第九、十、十一届国家药典委员会委员、执行委员，现任第十二届国家药典委员会执行委员（药用辅料第一专业委员会主任），美国药典委员会委员，中国药学会药用辅料专业委员会副主任委员、工业药剂学专业委员会委员，中国药品监督管理研究会药品辅料与包材监管研究专委会副主任委员，国家药品监督管理局药用辅料工程技术研究重点实验室学术委员会主任委员，国家药用辅料工程技术研究中心专家技术委员会副主任，国家药品监督管理局药品注册审评专家咨询委员会首批专家委员，*Asian J Pharm Sci*，《中国药科大学学报》编委等。从事药用辅料、药物制剂和药物传递技术等领域研究逾 30 年。先后承担国家科技重大专项、国家科技支撑计划、国家自然科学基金、国家药品标准提升计划等课题 100 余项；为《中华人民共和国药典》制修订药典通则、指导原则、通用检测方法等 7 项，药用辅料质量标准 80 余项。先后获美国药典委员会标准制定杰出贡献奖、中国药学发展奖食品药品质量检测技术奖突出成就奖等省部以上奖励或荣誉称号。作为主编或编委，主持和参与《各国药用辅料标准对比手册》等多部国家药典委员会专著的编写工作，参与编写英文论著 5 部；获授权发明专利 23 项，专利转化 7 项；以第一作者或通信作者在国内外高水平学术期刊发表论文 200 余篇。



[专家介绍] 孙春萌：中国药科大学药学院药剂系教授，博士生导师，博士，国家高层次青年人才，入选 6 项省级人才计划。现任中国药科大学发展规划与学科建设处副处长、智库建设管理办公室主任，国家药品监督管理局药物制剂及辅料研究与评价重点实验室副主任；兼任中国药学会药剂专委会委员，中国药学会药用辅料专委会委员，中国药品监督管理研究会药品辅料与包材监管研究专委会委员，*Asian J Pharm Sci*，《中国药科大学学报》编委等。长期从事药用辅料和药物传递技术研究，先后主持国家自然科学基金 4 项，国家药品标准提高计划 13 项，国家科技重大专项子任务、江苏省自然科学基金、校企合作课题等 30 余项；为国家药典委员会、国家药品监督管理局药品审评中心等制修订行业技术指南和指导原则 10 余个。参编《中华人民共和国药典》等专著 4 部、教材 5 部；获授权发明专利 14 项；以第一作者或通信作者在 *Nat Commun*、*Adv Sci* 等国内外高水平学术期刊发表论文 70 余篇。