



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》的通告（2022年第37号）

发布日期：20221102

为进一步鼓励儿童用药研发生产，满足儿童用药需求，保障儿童用药安全，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心
2022年10月28日

相关附件	
序号	附件名称
1	《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》.pdf

儿童用药口感设计与评价的技术指导原则

（试行）

2022 年 10 月

目 录

一、概述.....	3
二、口感设计与评价的总体原则	4
(一) 良好口感设计.....	4
(二) 评价结论的外推	5
(三) 与常规开发流程的关系	6
三、口感设计与评价的基本思路	6
(一) 准确把握目标治疗人群特征和临床应用条件.....	6
(二) 合理安排研究时机与过程	7
(三) 不同剂型的口感特点及评价思路	9
(四) 调制口服固体制剂的评价考虑.....	11
四、口感评价相关的研究方法.....	12
(一) 易吞咽性评价方法	12
(二) 适口性评价方法	14
1. 药学掩味技术.....	14
2. 体外味觉评价.....	15
3. 动物偏好实验和短暂摄取味觉测试.....	16
4. 成人口尝试验.....	16
5. 儿童口尝试验.....	17
6. 临床试验中依从性和觅药行为评价.....	20
五、参考文献.....	20

一、概述

口服给药是目前临床最常用的给药方式，除吞咽困难情况之外，口服也常是临床首选的给药方式。口感是影响口服制剂临床应用的因素之一，不良口感可能对患者的服药依从性产生影响，导致理想治疗效果难以达到或维持，还有可能导致体内药物暴露量不稳定，从而带来安全隐患。因此，口感评价通常作为药品研发环节中的一项特殊研究内容。

口感并非儿童用药所特有的评价内容，所有通过口服途径给药的制剂均应考虑其口感问题，特别是那些将被用于慢性疾病长期治疗的药品。但是，儿童因其生理和心理发育特点，在不良感觉的耐受性方面有别于成人，口感不佳所导致的不良用药行为风险也相应增高，因此，相比于成人用药，儿童用药口感评价具有更强的临床意义与价值，也逐渐成为该类药品临床价值综合评价的重要内容。

在 2020 年 12 月发布的《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》中，就儿童患者对制剂的可接受性进行了阐述，提出了口感评价在儿童用药研制中的重要意义。为进一步明确相关研究要求，制定本指导原则。

在本指导原则中，将“口感”界定为与制剂的剂型、质地、容积或体积（大小和形状）、气味、味道、余味等相关，涉及易吞咽性和适口性两个核心评价维度。本指导原则所指

儿童用药泛指在我国研发的专用于儿童的药品或可用于儿童的药品（同时具有儿童和成人适应症）。

应用本指导原则时，应同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的与研发儿童用药相关的技术指导原则。

本指导原则仅代表药品监管机构当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、口感设计与评价的总体原则

（一）良好口感设计

儿童用药口感设计的目的是在良好服药体验与误用风险之间建立平衡。在努力减少儿童患者服药期间的不舒适感受的同时，还应尽可能避免由于良性感受刺激过强而可能导致的自主觅药行为所带来的误用风险。

目前，我国尚未就儿童用药所涉及的口感偏好形成统一标准。现阶段仍将儿童用药的良好口感定位在具有中性味道（可以理解为没有特殊味道或无味道）或具有普遍可接受的味道，易于吞咽，并且与服药相关的口腔残留感受持续时间

短且不会引起明显不适。

对儿童具有明显诱惑力的口感，例如提供像糖果一样的口感体验，可能增加误用风险，因此，通常不被认为是儿童用药口感设计的目标。

（二）评价结论的外推

现阶段，针对儿童使用的新颖口感设计通常不被独立认可为制剂创新性的体现。延续已被广泛接受和认可的良好口感设计且外推口感评价结论仍是目前常用的策略。

如果已有用于相同目标治疗人群的口服制剂上市，且满足良好口感设计标准时，新研发制剂可以采用相同的口感设计并外推一致的口感评价结论。例如，开发与已上市的儿童用片剂具有相同大小、形状、味道、质地的片剂，用于同年龄段人群不同适应症时，如果已上市儿童用片剂的口感设计已被广泛接受和认可，则新片剂通常无需重复开展儿童直接参与的口感评价研究。

已上市的成人用药扩展儿童应用时，也应在原口感基础上进行儿童服用时可接受性的评估，充分利用已有研究资料进行评价，尽可能避免仅以评估口感为目的而开展儿童直接参与的研究。

（三）与常规开发流程的关系

在儿童用药研发中可能涉及的口感设计与评价不可逾越临床需求价值和制剂开发原则。为满足所谓理想口感，而影响部分年龄段儿童的用药可及性、影响剂型设计的合理性，或导致必要的临床研究流程无法推进，是不可取的策略。例如，针对成人和儿童共患病开发的药品，在缺乏参考信息或研究证据的前提下，仅以制剂口感不适合儿童为由，不进行儿童临床研究或拒绝开发儿童应用，是无法被接受的。

反之，应充分认识到口感设计与评价在儿童用药开发中的必要性，重视儿童用药良好口感设计与评价过程中可能涉及到的改变制剂的药学性质或临床特征而需要额外开展的制剂学研究、体外研究、生物利用度研究或临床安全性和有效性研究，并同样以科学和严谨的态度设计实施。

三、口感设计与评价的基本思路

（一）准确把握目标治疗人群特征和临床应用条件

目标治疗人群特征和临床应用条件是制剂研发立项阶段需掌握的重要内容，也是影响口感设计与评价的基础要素。

不同年龄段的儿童患者因其生理和心理发育程度不同，对口感的耐受性也存在差异。即使是同一年龄段的儿童患者，在使用不同剂型的口服制剂时，口感耐受性能力的差异也可能较大。另外，临床应用条件也会影响对制剂口感的要求，

例如，对于疾病导致躯体状态不佳，口服配合度差的患儿，对制剂的易吞咽性要求可能更高，而对于长期慢性疾病每日多次给药的制剂，良好的适口性需求可能更为突出。因此，充分了解目标治疗人群的生理和心理发育特点及临床应用条件是进行制剂口感设计与评价的首要任务。

在开发相同目标治疗人群的新口服制剂时，已上市口服制剂口感设计与评价研究资料及其上市后实际临床应用中收集的口感评价信息，有助于提高对目标治疗人群特征和临床应用条件的把握。在没有已上市口服制剂的资料可参考时，建议针对目标治疗人群特征和临床应用条件进行调研，以支持口感设计的合理性及后续口感评价研究计划的制定。

（二）合理安排研究时机与过程

儿童用药与成人用药的口感评价思路并无本质差异，均遵循以下一般原则：以制剂矫掩味策略及其相应体外试验结果、成人口感评价结果为基础，以动物味觉实验结果等作为支持性依据或补充，以目标治疗人群为受试者开展的口感评价结果来验证良好口感设计的合理性。

评价过程大致如下：首先，在药物处方开发期间，如在辅料选择时即考虑选择合适的矫掩味技术，例如，甜味剂或矫味剂的使用，制剂包衣等，使用体外评估方法（如电子舌）和/或成人口尝试验对成分搭配的感官特性进行考察，也可

以考虑在非临床研究中开展动物偏好实验或短暂摄取味觉测试等，初步达到避免制剂明显不良口感的目的。然后，在临床研究阶段，在目标治疗人群中进行直接口感评估（单独设计试验或在常规临床试验中开展），同时，可以在目标治疗人群参与的常规临床试验中收集依从性和觅药行为数据等，验证口感设计的合理性。

开发儿童专用的口服制剂时，较为理想的策略是，尽早启动口感设计与评价工作，在保证安全性的前提下，口感设计与初步评价（包括成人口尝试验）尽量在进入疗效确证性试验前完成，以确保与不良口感相关的问题不会影响确证性试验中的依从性，也能尽量保证确证性试验中儿童受试者可以使用到满足良好口感设计的最终制剂形式，利于口感设计与评价结果的验证。

开发可用于儿童的口服制剂时（同时具有儿童和成人适应症），应在制剂药学开发阶段即考虑在满足成人口感要求的基础上达到儿童口感的可接受性。在考虑进入儿童临床研究阶段前，最好已经获得了支持初步评估的体外味觉评价结果或成人口尝试验结果，儿童口尝试验作为儿童临床研究计划的一部分。

已上市成人用药扩展儿童应用时，应考虑制剂口感对于儿童患者的可接受性。如果已上市成人用药计划扩展目标治疗人群年龄段至 12 岁及以上儿童，在没有证据证明该制剂

在成人中存在明显口感不良问题而影响服药行为的前提下，可不再针对儿童应用进行额外口感评价。如果已上市成人用药计划扩展目标治疗人群年龄段至不满 12 岁儿童，应提供该制剂的口感适合于目标治疗儿童患者的证据，若证据充分可靠，则无需针对儿童应用进行额外口感评价，否则，需在相应的目标治疗儿童患者中开展口感评价。

对于通过豁免儿童临床试验获得批准的品种，若支持良好口感的证据不足，可能涉及在上市后临床研究中收集儿童口感评价数据。

（三）不同剂型的口感特点及评价思路

在《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》中针对不同剂型开发的口感特点及评价思路已有阐述，并且基于已有文献和技术指导原则的相关信息，在附表中列举了不同年龄段儿童对于部分给药途径和剂型的可接受性调研结果，供申请人参考。在开发儿童用药时，建议首先基于《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》，根据目标治疗人群年龄特点选择适宜的制剂剂型，然后针对具体剂型考虑合理的口感评价思路。

儿童（尤其是低龄儿童）的吞咽功能不健全，在服用片剂或胶囊剂等常规剂型时，可能存在吞咽困难，因此，为满足儿童（尤其是低龄儿童）使用而研发的制剂常常涉

及将吞咽前状态（包括经溶剂或唾液分散溶解后状态）设计为真溶液或混悬型溶液，以解决易吞咽性问题，但是，由于这些剂型在服用时会与口腔味蕾充分接触，适口性评价问题就变得较为突出。可见不同剂型制剂的口感特点有别，相应的口感评价思路也有差异。

对于吞咽前状态为片剂或胶囊剂的制剂，其口感评价的重点为易吞咽性评价，适口性可不作为评价内容。对于需在吞咽前进行咀嚼的制剂，需进行易吞咽性评价和适口性评价。对于吞咽前状态（包括经溶剂或唾液分散溶解后状态）为真溶液剂或混悬型溶液剂的制剂，其口感评价的重点为适口性评价，易吞咽性可不作为评价内容。

不同剂型的口感特点及评价思路

剂型 ¹	口感特点 ²	口感评价思路	
		易吞咽性	适口性
糖浆、溶液、滴剂、乳剂	● 吞咽性问题较少 ● 存在适口性问题	无需评价	需评价
混悬剂、颗粒剂、泡腾片（口服溶液用）、分散片 ³ 、散剂、口崩片 ³ 、口溶膜	● 吞咽性问题较少 ● 存在适口性问题 ● 可能有砂砾感	无需评价	需评价
片剂、胶囊（硬胶囊、软胶囊）、微片 ⁴	● 存在吞咽性问题 ● 适口性问题较少	需评价	无需评价
咀嚼片	● 存在吞咽性问题	需评价	需评价

	● 存在适口性问题		
--	-----------	--	--

- 1: 仅例举目前临床常见剂型，不覆盖可能存在的所有剂型，也不作为评价儿童用药剂型合理性的依据。
- 2: 表格中描述的口感特点仅围绕本指导原则中“口感”界定范围所涉及的易吞咽性和适口性两个核心评价维度。
- 3: 对于药品说明书中明确表述为“允许直接吞咽”的分散片和口崩片应进行易吞咽性的评价。
- 4: 根据 WHO《Development of paediatric medicines: points to consider in formulation》，mini-tablet: A tablet of no more than 4mm diameter. 微片系指直径不大于 4mm 的片剂。

（四）调制口服固体制剂的评价考虑

虽然在儿童用药研发中，鼓励针对目标治疗人群开发适宜的剂型和规格，以尽可能避免或减少分剂量问题或吞咽性问题。但是由于实际给药环境、地域文化差异、照料习惯等客观条件的影响，儿童使用的口服固体制剂仍可能面临分割、碾碎、打开服用内容物、分散或溶解在液体中等改变原有给药方式的情况，进而需要考虑调制口服固体制剂的口感评价问题。

对于在临床使用中涉及到分割、碾碎、分散或溶解在液体中的片剂，需额外进行适口性评价。对于在临床使用中涉及到打开服用内容物的胶囊，可能直接口服，也可能分散或溶解在液体中，需额外进行适口性评价。

在已有证据证明无法进一步改进或开发儿童适宜剂型

的情况下，且确定混合方式属于改善制剂口感的可接受方式时（写入说明书中的给药方式），可以采用与食物、饮料或乳汁等混合的方式改善口感，并需进行混合后状态的口感评价。由于可能涉及定量不准确，搭配种类不固定等问题，导致对药物安全性和有效性的影响，因此，除非临床需求明确，否则与食物、饮料或乳汁等混合的方式不应作为口感设计的首选。

四、口感评价相关研究方法

口感评价的具体研究方法应由研发单位参考以上评价思路进行选择与设计，并论证方法的合理性和可行性。以下列举部分易吞咽性和适口性评价方法，作为开展相关研发工作的参考：

（一）易吞咽性评价方法

对于儿童用药，易吞咽性评价是吞咽前状态为片剂或胶囊剂的制剂口感评价的重点内容，咀嚼片也涉及易吞咽性评价。

制剂的易吞咽性通常与药品属性（如大小、性状、质地等）相关，也受到儿童主观服药意愿的影响。由于目前尚未确立满足儿童易吞咽性的药品属性标准，难以通过固定的标准衡量和判断制剂的易吞咽性，因此，在缺乏可供外推的易吞咽性结论的情况下，可考虑进行儿童易吞咽性评估试验。

在试验中应尽可能避免主观服药意愿对结果判定的影响。

儿童易吞咽性评估试验应以制剂的目标治疗人群为受试者。最常用的方法是直接观察，在给药后检查儿童的口腔。易吞咽性评估可以“完全吞咽”为指标采用两分法。首先，根据目标治疗人群的疾病特征、服药配合度、服药情境或条件（如有无医护人员或看护者辅助）等设置“完全吞咽”的标准，对制剂放置位置、送服溶剂性质和容积（或体积）、完成吞咽所需的时间、有无窒息反射或呛咳等进行具体规定。针对不同使用人群和使用条件开发的药品，“完全吞咽”的标准可能有差异，能否满足目标治疗人群的实际治疗目标是判断“完全吞咽”标准合理性的主要依据，例如，针对吞咽功能已发育完全的患儿且疾病本身不影响吞咽功能时，单次温水送服成功作为“完全吞咽”标准具有合理性，而2次及以上温水送服成功作为“完全吞咽”标准时，其合理性需要讨论。然后，以“是”或“否”达到完全吞咽标准为判断进行评估。

可接受的研究设计包括：在目标治疗人群参与的临床试验中增加易吞咽性评估指标作为次要终点评估，或者在独立开展的儿童口尝试验中增加易吞咽性评估指标。无论采用何种设计，试验数据应至少包括20例可评价样本，可以根据目标治疗人群年龄段跨度适当增加及合理分配样本。建议采用同一受试者不同时点单次给药重复测量的方法，以减少偏倚。

例如，在儿童参与的临床试验的首次给药和第二次给药时，对同一受试者分别进行一次单次给药评估。通常，单次给药足以满足易吞咽性评价要求，长期服药制剂（包括每日多次给药或每日一次给药连续数日）无需进行连续给药评估。

当满足“完全吞咽”标准的受试者比例达到 90%以上，且无受试者发生窒息反射或咳嗽，两次重复测量结果具有一致性时，可视为易吞咽性良好。

（二）适口性评价方法

制剂的适口性评价是一种相对主观的评价维度，评价的主体是儿童对于制剂口服过程的体验和偏好。如果仅以儿童主观感受进行描述，由于个体差异影响，将给适口性评价结果带来变异性和不确定性，同时，对于上市后更广泛人群的应用来说，小样本的个体偏好结果本身也缺少临床实际意义。因此，为了提高适口性评价的科学性和效率，通常以前期的药学掩味技术、体外适口性评价、成人口尝试验、动物实验结果，以及已知的人体适口性情况（如已上市其他制剂信息）等为基础。

1. 药学掩味技术

绝大多数药物在研发过程中均采用了掩味技术，以掩盖原料药或制剂的不良味道，或防止溶解的活性药物成分与口

咽部的味觉受体相互作用。常用的掩味技术可分为物理、化学和生理方法。物理方法涉及但不限于在药物或制剂中使用物理或分子屏障，阻止口腔中的药物溶解。化学方法涉及但不限于通过使用盐、共晶或改变 pH 值来改变药物溶解度。生理方法涉及但不限于使用添加甜味剂或调味剂或改变粘度以掩盖味道或减弱味蕾的敏感性。应充分结合体外释放特征和给药特性，合理选择适宜的矫掩味技术。

2. 体外味觉评价

2.1. 基于分析方法的味道定量评价/体外溶出试验

基于分析方法的味道定量评价/体外溶出试验与确定药物释放的方法相似，主要基于在短时间内检测水性介质中的药物成分（例如不超过 3ml 的模拟唾液），间接评估掩味技术是否达标，如在固定时间区间内（例如前 30 秒）未检测到药物成分或检测到的药物分量低于可识别其不良味道的阈值。通常，此种体外研究方法的结果会用于评估掩味技术水平，而不用直接评价制剂的口感。

2.2. 使用味觉传感器定量评价味道/电子舌技术

电子舌又称味觉传感器，可以类似于人类味觉的方式检测味觉感觉。目前有多种不同检测原理的电子舌，比如可检测味觉物质引起的脂质/聚合物膜表面电荷密度变化和/或传感器膜表面附近的离子分布，不同响应电势反映不同味觉

品质的物质，味觉感觉信息以膜电势模式进行模拟。

电子舌技术用于制剂口感评价时，其检测结果具有较好的客观性，检测速度也相对更快，可以避免人体口尝试验中受试者个体差异和主观因素的影响，以及对受试者的潜在安全风险，因此，适合在大量样品的处方筛选阶段使用。其不足之处在于，目前电子舌的传感器尚不能完全模拟人舌的全部味觉受体，也无法评价除味觉之外的特征（例如砂砾感），因此，电子舌技术主要适用于前期口味筛选，其结果不适合直接作为口感评价的结论。

3. 动物偏好实验和短暂摄取味觉测试

动物偏好实验通常采用双瓶偏好法或单瓶摄取法，将两种或多种受试物同时或交替提供给动物，观察并记录动物在特定实验周期内对不同受试物的摄取量，并观察动物饮水后的反应。短暂摄取味觉测试是在动物摄取少量的受试物后立刻观察动物的行为反应，如口面部运动反应，通过比较接受反应和排斥反应的次数，评价受试物的口感情况。

评估动物实验结果与人类味觉测试结果的吻合度是合理使用此类方法的关键。

4. 成人口尝试验

成人口尝试验通常包括但不限于伦理审查、受试者的筛

选与训练、方法学研究（如重复性、重现性、参比样品的标化、盲法的可操作性等）、数据采集、处理和分析等步骤，可快速而直观地反映受试者对制剂在口腔内的真实感受。

在设计成人口尝试验时，可参考食品行业中广泛应用的标准化感官分析技术，结合具体的研发需求选择适宜的评价方法。常见的口尝评价方法包括但不限于：排序评分法（integrated score evaluation method, ISEM）、模糊数学综合评价法（fuzzy synthetic evaluation method, FSEM）、视觉模拟评分法（Visual Analog Scoring, VAS）、单一样品对照评价法、苦度值等级评价法、多因素调查评价法、量度匹配幅度标记评价法等。应充分利用成人逻辑思维成熟，表达能力强的特点，对适口性进行综合性评价，必要时可联合使用多种口尝评价方法。

成人口尝试验通常作为药学处方开发阶段进行口感设计时的研究方法。在评价成人口感试验结果时，需要基于成人与儿童之间在味觉感知及偏好方面可能存在的差异进行分析。

5. 儿童口尝试验

通常选择目标治疗人群作为受试者进行儿童口尝试验，采用 0-100 VAS 评分方法进行测评。根据目标治疗人群的理解力、感受力和表达能力等，可以在 0-100 的 VAS 评分中给

予相应等级的表情图示或语言描述，以使得受试者能够相对准确的做出选择。目前，在儿童口尝试验中较常见的 VAS 评分采用 5 等级划分，即非常差（0 分）、差（20 分）、不好不差（50 分）、好（80 分）、非常好（100 分）。

对于吞咽前状态（包括经溶剂或唾液分散溶解后状态）为真溶液剂的制剂，在儿童口尝试验中可对适口性进行整体评估，即 VAS 评分反应制剂的整体适口性情况，但需要事先对适口性的评估内容予以明确，例如，适口性包括味道、余味、气味。

对于吞咽前状态（包括经溶剂或唾液分散溶解后状态）为混悬型溶液剂的制剂，在儿童口尝试验中除了对适口性进行整体评估之外，还应评估砂砾感。砂砾感评估也可以采用 VAS 评分，需要事先对砂砾感的评估内容予以明确。

对于需在吞咽前进行咀嚼的制剂，在儿童口尝试验中除了对适口性进行整体评估之外，还应至少增加咀嚼体验评估和砂砾感评估。咀嚼体验评估和砂砾感评估也可以采用 VAS 评分，需要事先对咀嚼体验和砂砾感的评估内容予以明确。

在实施测评前，应对受试者进行测评方法的详细解释说明，确保受试者已准确理解方法及 VAS 所示含义，以确保测评结果的可靠性。在不影响测评结果的前提下，儿童口

尝试验可以选择将试验药物咽下或吐出。

可接受的研究设计包括但不限于：在目标治疗人群参与的临床试验中增加儿童口尝试验评估指标作为次要终点评估，或者开展独立的儿童口尝试验。无论采用何种设计，试验数据应至少包括 20 例可评价样本，可以根据目标治疗人群年龄段跨度适当增加及合理分配样本。建议采用同一受试者不同时点单次给药重复测量的方法，以减少偏倚。例如，在首次给药和第二次给药时，对同一受试者分别进行一次评估。通常，单次给药足以满足适口性评价要求，长期服药制剂（包括每日多次给药或每日一次给药连续数日）无需进行连续给药评估。

对于儿童专用药品，儿童口尝试验中VAS评分大于等于50分（包括不好不差、好、非常好）的受试者比例达到90%以上，两次重复测量结果具有一致性时，可视为儿童适口性良好。对于可用于儿童的药品（同时具有儿童和成人适应症），儿童口尝试验中VAS评分大于等于50分（包括不好不差、好、非常好）的受试者比例达到70%以上，两次重复测量结果具有一致性时，可视为儿童适口性可接受。

对于理解能力与表达能力无法满足评估操作要求的低龄儿童或特殊疾病儿童，可以采用自主评分与面部表情分析系统软件相结合的方式，对服药后的面部表情进行录制与分析，辅助进行适口性评价。

6. 临床试验中依从性和觅药行为评价

通过对儿童参与的临床试验中受试者依从性和觅药行为数据的记录和分析，可以验证儿童适口性评估结果。与成人临床试验不同，当儿童临床试验结果提示依从性差时，需要考虑是否与制剂口感不良存在相关性，相反，觅药行为导致的误用或过量发生时，也需要考虑是否存在良性口感刺激过强的情况。

多数情况下，临床试验中依从性和觅药行为评价结果并不足以推翻前期获得的儿童适口性评估结果，但是其数据可以为说明书中与口感相关的注意事项信息（如误服）提供依据。

五、参考文献

- [1] CDE. 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）. 2020年12月
- [2] CDE. 国家药监局药审中心关于发布《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）》的通告（2021年第38号）. 2021年9月
- [3] ICH E11 (R1): Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in The Pediatric Population. July, 2017.
- [4] Ternik R, Liu F, Bartlett JA, et al. Assessment of swallowability and palatability of oral dosage forms in children: Report from an M-CERSI pediatric formulation workshop [J]. Int J Pharm. 2018 Feb 5; 536 (2): 570–581.
- [5] Mistry P, Batchelor H; SPaeDD-UK project (Smart Paediatric Drug Development – UK). Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review[J]. J Pharm Pharmacol. 2017 Apr; 69 (4): 361–376.

- [6] 苏敏. 儿童药物的剂型设计[J]. 药学进展, 2019, 43(9): 655-666.
- [7] 陈鑫, 卢安, 王向宇, 等. 儿童口服液体药物制剂的技术难点及研发策略分析[J]. 药学学报, 2021, 56(1): 130-137.
- [8] 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.
- [9] Thompson C, Lombardi D, Sjostedt P, et al. Best Practice Recommendations Regarding the Assessment of Palatability and Swallowability in the Development of Oral Dosage Forms for Pediatric Patients. Ther Innov Regul Sci. 2015 Sep; 49(5): 647-658.
- [10] 王鑫, 张定堃, 林俊芝, 等. 口腔给药系统中口感的评价方法研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(14): 2167-2172.
- [11] 赵玥瑛, 王昌海, 张泽康, 等. 口服制剂口感评价方法的应用进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 358-366.
- [12] Peng Y, Zhang H, Gao L, et al. Palatability Assessment of Carbocysteine Oral Solution Strawberry Taste Versus Carbocysteine Oral Solution Mint Taste: A Blinded Randomized Study[J]. Front Pharmacol. 2022 Feb 28; 13: 822086.
- [13] 刘瑞新, 张杏芬, 李学林, 等. 3 种口尝评价方法用于药物苦度评价的比较[J]. 中国实验方剂学杂志. 2013. 19(20): 118-122.