

药品技术转移变更研究中存在问题分析

李璇, 陈佩毅, 王爽, 王晓英, 黎依娴, 张一凡, 毕军, 江映珠* (广东省药品监督管理局审评认证中心, 广州 510080)

摘要 目的: 为拟开展技术转移变更研究的申请人提供参考和建议。方法: 收集广东省药品审评认证中心对药品技术转让申请发出的补充资料通知, 结合资料分类和品种类别对补正资料意见进行统计分析。结果: 对59份补充资料通知中的257条补正资料意见进行归纳分析, 其中条数占比最高的前5项为质量标准及分析方法验证(23.7%)、质量对比研究(19.5%)、生产工艺和过程控制(12.8%)、物料控制(10.5%)、设备及验证(8.9%); 对补正资料意见具体内容进行分析, 中药品种存在问题主要集中在生产过程控制、中间体的质量对比研究和稳定性研究部分; 化学原料药的起始物料和关键物料的质量标准、过程控制参数部分的补充资料要求较多; 化学药品在立题合理性、质量研究部分存在较多补充资料要求。结论: 对技术转移变更研究中存在准备不足、研究不充分的问题进行了分析, 按申报品种的不同类别提出了研究建议。拟开展同类变更研究的申请人可以此为参考, 在研究立项之时就应制定全面、规范的研究方案, 提升变更研究的质量和效率。

关键词: 药品; 技术转移; 申报资料; 补正资料意见

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)08-0882-09
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.08.005

Discussions on Existing Problems in the Change Research of Drug Technology Transfer

Li Xuan, Chen Peiyi, Wang Shuang, Wang Xiaoying, Li Yixian, Zhang Yifan, Bi Jun, Jiang Yingzhu* (Center For Certification And Evaluation, Guangdong Drug Administration, Guangzhou 510080, China)

Abstract Objective: To provide references and suggestions for applicants of the change research of drug technology transfer. **Methods:** The supplementary data notifications issued by the Guangdong Drug Evaluation and Certification Center for drug technology transfer applications were collected, and statistical analysis of the opinions on the supplementary data in combination with the data classification and variety category were made. **Results:** 257 supplementary information of 59 requirements were analyzed, and most of which appeared in 5 aspects, namely the quality standards and analytic method validation(23.7%), quality contrast research (19.5%), production technology and process control (12.8%), control of materials(10.5%) and equipment and the validation (8.9%). According to the different classifications of the application varieties, the problems of traditional Chinese medicine (TCM) mainly focus on process control, quality contrast research and stability study of intermediate. Most requirements for Active Pharmaceutical Ingredient (API) were extend to the quality standards of starting

基金项目: 广东省食品药品监督管理局科技创新项目(编号GDFDA KJ01-2018)

作者简介: 李璇, 硕士, 制药工程师; 研究方向: 药品注册审评; Tel: (020) 37886286; E-mail: sandra_112@163.com

通信作者: 江映珠, 主任药师; Tel: (020) 37886279; E-mail: jiangyingzhum@gdga.gov.cn

material, and control parameters of the process. There are many supplementary information requirements for the rationality and quality research of chemicals. **Conclusion:** Aiming at the technology transfer applicants' lack of information and research, this paper offers rational recommendations according to the different classifications of the application varieties. Researchers and applicants that plan to carry out change research of drug technology transfer may take this as a reference, and should make comprehensive and regulated research programs at the establishment of the change research, so as to improve the quality and efficiency of the change research.

Keywords: drug; technology transfer; application materials; requirements of supplementary information

根据《药品技术转让注册管理规定》，目前我国药品技术转让是指药品技术的所有者按照相关要求，将药品生产技术转让给受让方药品生产企业，由受让方药品生产企业申请药品注册的过程^[1]。而在世界卫生组织（WHO）的技术报告系列指南中，技术转移（Transfer of Technology）可出现在大部分产品生命周期的某些阶段，从研发、扩大规模、生产、成品上市，直至批准后阶段^[2]。新药研发成果转化和生产技术的合理流动，药品生产企业为提高竞争力而进行的兼并重组，都伴随着不同程度的技术转移过程。无论是药品上市许可持有人之间的技术转让，还是生产场地之间的技术转移，都应充分评估、验证其给产品带来的影响，进行相应的变更研究。

申请人提出技术转让补充申请，提交申报材料后，药品监督管理部门在技术审评过程中需要申请人补充资料的，将一次性发出补充资料通知（以下简称“发补”）^[3]。通知中提出的补正意见，一定程度上反映了申请人提交的申报材料中存在的问

题。本文对广东省药品监督管理局历年对技术转让补充申请发出的补充资料通知中的补正资料意见进行统计归纳，对申报材料中反映出的申请人在技术转让变更研究中存在的问题进行分析，并根据相关的政策法规提出建议，为拟开展同类变更研究的申请人提供参考。

1 我省历年发补概况

广东省药品监督管理局于2012年11月2日获得授权，对区域内药品生产企业提出的药品技术转让申请进行技术审评和行政审批^[4]。广东省药品监督管理局审评认证中心承担了以上技术审评工作，截至2019年6月，共完成了159个品种的药品技术转让补充申请审评，对其中59个品种（包括中药16个、化学原料药5个、化学药品38个）发出补充资料通知。我国药品注册制度正面临变革，药品证明性资料的提交要求根据不同的政策可能有相应调整，故本文仅对综述和药学研究资料相关的补正意见进行分析，共梳理了257条补正资料意见。见表1。

表1 我省药品技术转让发补情况统计

资料类别	发补条目计数 / 条	占总发补条目比例 / %
综述	13	5.1
处方工艺对比研究	处方	5
	物料控制	27
	生产工艺和过程控制	33
	设备及工艺验证	23
质量研究	质量标准及分析方法验证	61
	质量对比研究	50
	批检验报告	7
	对照品	4

续表 1

资料类别	发补条目计数 / 条	占总发补条目比例 / %
直接接触药品的包装材料和容器	17	6.6
稳定性研究	17	6.6
合计	257	100.0

按补正资料意见条目数量占比排序, 发补最多的前5项为质量标准及分析方法验证(23.7%)、质量对比研究(19.5%)、生产工艺和过程控制(12.8%)、物料控制(10.5%)、设备及验证(8.9%), 反映了申请人在处方工艺和质量研究中存在投入不足、研究不充分的问题, 建

议加以重点关注。

2 审评发补的统计分析

对以上257条补正资料意见按申报品种类别统计, 中药品种补正资料意见68条, 化学原料药20条, 化学药品169条。不同类别品种补正资料意见分项统计情况见表2。

表2 不同类别品种补正资料意见分项计数

药品类别	综述	处方工艺对比研究	质量研究	直接接触药品的包装材料和容器	稳定性	合计
中药	1	25	32	2	8	68
原料药	1	9	8	1	1	20
化学药品	11	54	82	14	8	169
合计	13	88	122	17	17	257

2.1 综述

综述资料部分共有13条补正资料意见, 均为要求补充国内外上市情况和(或)不良反应情况总结报告。我国有些较早获批的品种缺乏系统、规范的临床试验数据证明其安全性、有效性, 有的在临床使用中已发现安全性问题。近年来, 我国和国外药品监督管理部门都陆续发布过高风险品种警示和禁用通知, 因此, 申请人在变更研究开始之前, 应从多方位、多数据评估该品种的合

理性和安全性, 关注药品上市后监测中是否提出或发现过安全性问题, 是否有文献报道严重不良反应; 在整理申报资料时, 应提交尽可能全面的不良反应情况总结报告。

2.2 处方工艺对比研究

处方工艺对比研究资料可分为处方、物料控制、生产工艺和过程控制、设备及工艺验证等项内容, 共涉及88条补正资料意见。不同类别品种各项发补条数见表3。

表3 不同类别品种处方工艺对比研究资料发补量计数

药品类别	处方	物料控制	生产工艺和过程控制	设备及工艺验证	合计
中药	0	10	12	3	25
原料药	0	3	5	1	9
化学药品	5	14	16	19	54
合计	5	27	33	23	88

2.2.1 处方

处方项补正资料要求共5条,涉及品种均为化学药品。技术转让申请要求转让前后处方应保持一致^[1],本部分资料仅需列表说明药品处方的一致性,现发出的补正资料意见均与眼用制剂品种中使用的抑菌剂的抑菌效力验证相关。

由于眼用制剂的特殊性,《中华人民共和国药典》自2010年版对其增加了无菌要求,2015年版又修订了抑菌剂效力检查法^[5-6]。对于早年批准的眼用制剂品种,申请人往往会忽视对其抑菌效力是否符合当前技术要求的验证。建议申请人在立项

之初就重点关注,如处方的抑菌效力不符合相关要求,则还将涉及处方工艺的变更^[7]。

2.2.2 物料控制

物料控制项内容主要包括药材、起始物料/关键物料、原料药和辅料等的来源及质量标准,本项共有27条补正资料意见。其中,关于物料的质量标准的发补条目数量最多;按不同类别品种的总发补条数(详见表2,下同)计算占比,中药、化学原料药该项发补条数合计比例均高于10%;具体内容详见表4。

表4 物料控制项发补情况统计

药品类别	发补内容	条数及占该类别发补比例 / 条 (比例 / %)	合计 / 条 (比例 / %)
中药	未提供中药提取物的来源 / 制备工艺 / 质量标准	3 (4.4)	10 (14.7)
	未明确多基原中药材的基原	2 (2.9)	
	未明确炮制品的具体炮制方法、炮制标准	2 (2.9)	
	未明确着色剂、香精等辅料的级别、质量标准	3 (4.4)	
原料药	起始物料、关键物料的内控标准过低	3 (15.0)	3 (15.0)
化学药品	原料药的来源证明性文件不全	4 (2.4)	14 (8.4)
	未将与制剂质量相关性大的项目列入原料药的内控标准	5 (3.0)	
	未明确辅料的级别 / 质量标准	5 (3.0)	

不同类别品种均有多条关于物料的质量标准的发补条目,这与我国药用辅料行业的发展略为滞后、药用辅料质量标准体系不完善有一定关系^[8];在技术转让过程中,申请人应关注转让方原料和辅料的质量标准合理性,在必要时增加相关检验项目以更好地控制产品质量。

对于中药品种,由于中药材的传承存在着复杂性、变迁性^[9],在技术转让中应重点关注所用中药材的基原、炮制方法与转让方的一致性;如含中药提取物,转让前后其制备工艺、质量标准等应保持一致。对于化学原料药品种,部分申请人没有充

分认识到起始物料、关键物料质量在保证终产品的质量中所起的重要作用;在技术转让中应参考最新的技术要求建立合适的内控标准^[10]。

2.2.3 生产工艺和过程控制

生产工艺和过程控制包括工艺路线、工艺参数、生产过程、生产中质量控制方法等内容,本项共有33条补正资料意见。按不同类别品种的总发补条数计算占比,化学原料药品种该项的发补条数占其总条数的1/4,中药品种该项发补比例也较高;说明审评对此两类别品种的全过程控制更为关注,具体内容详见表5。

表5 生产工艺和过程控制项发补情况统计

药品类别	发补内容	条数及占该类别发补比例 / 条 (比例 / %)	合计 / 条 (比例 / %)
中药	未明确提取浓缩工艺参数范围	6 (8.8)	12 (17.6)
	未提供转让前后浸膏 / 干浸膏的对比研究资料	2 (2.9)	
	中间体内控标准过低	4 (5.9)	

续表5

药品类别	发补内容	条数及占该类别发补比例 / 条 (比例 /%)	合计 / 条 (比例 /%)
原料药	未提供部分工艺参数的制订依据	5 (25.0)	5 (25.0)
化学药品	关键步骤 / 工艺参数对比信息提供不完整	3 (1.8)	16 (9.5)
	未明确过滤步骤的相关参数	3 (1.8)	
	未提供关键参数制订依据	4 (2.4)	
	关键中间体控制项目不足	3 (1.8)	
	滴眼液灯检工序操作的可行性不足	3 (1.8)	

中药品种由于中药材来源的不确定性,工艺操作环节复杂,质量标准存在一定局限,在技术转让过程中,应从药材的前处理、提取纯化、中间体的质量等方面与转让方进行对比^[11]。化学原料药该项5条发补意见均为申报资料中转让前后的投料比、操作参数存在差异且未说明原因。在技术转让过程中,可能出现由于批量放大的放大效应、设备变更、便于规范操作等原因需对部分工艺参数进行调整,申请人应进行研究验证以确认其对中间体及成品质量的影响。近年来,化学药品质量标准在不断地修订完善,但药品质量不能仅依赖于检验,技术转让时应应对生产工艺参数和过程控制进行全面的对比研究,获得规范、可行的工艺过程及控制参数,以保证转移品种未来的顺利生产^[12]。还有一个

值得关注的问题是,目前已上市的滴眼液制剂多采用低密度聚乙烯瓶包装,由于容器不透明,在出厂前无法进行逐一检查^[13],建议申请人通过对内包材的质量控制、对中间产品和灌装过程中半成品的可见异物监测以及对洗瓶、灌装设备的性能确认等多环节对产品的可见异物进行监控,以保证可见异物达到标准要求。

2.2.4 设备及工艺验证

药品技术转让是药品技术产业化的过程,尤其强调生产实现。技术转让过程中应关注生产设备设施性能与工艺要求的适应性,应按拟定上市批量进行工艺验证。本项共有23条补正资料意见,按不同类别品种的总发补条数计算占比,化学药品的发补条数较高,具体内容详见表6。

表6 设备及工艺验证项发补情况统计

药品类别	发补内容	条数及占该类别发补比例 / 条 (比例 /%)	合计 / 条 (比例 /%)
中药	未提供转让双方详细的生产设备信息	2 (2.9)	3 (4.4)
	未提供提取工艺的验证方案及报告	1 (1.5)	
原料药	未说明工艺验证批量与大生产的匹配性	1 (5.0)	1 (5.0)
化学药品	未提供转让双方详细的生产设备信息	2 (1.2)	19 (11.2)
	未说明工艺验证批量与大生产的匹配性	3 (1.8)	
	未进行无菌过滤设备的滤芯相容性验证	14 (8.3)	

本项发补最多的条目为缺少滤芯相容性验证研究。早年批准的无菌药品一般未进行全面的滤芯相容性验证,技术转让过程中应按现行技术要求进行滤芯相容性验证。中药品种的提取和制剂工序分别进行工艺验证的,均应提交工艺验证资料。

2.3 质量研究

质量研究可分为质量标准及方法验证、批检验报告、质量对比研究及对照品4项内容,共涉及122条补正资料意见,不同类别品种各项发补条数详见表7。

表7 不同类别品种质量研究资料发补量计数

药品类别	质量标准及分析方法验证	质量对比研究	批检验报告	对照品	合计
中药	9	20	2	1	32
原料药	4	2	1	1	8
化学药品	48	28	4	2	82
合计	61	50	7	4	122

2.3.1 质量标准及分析方法验证

在技术转让过程中, 申请人应对该品种已批准的质量标准中的检查方法进行验证, 以确证已经建立起来的质量控制方法能有效地控制转让后产品的

质量^[1]。本项共有61条补正资料意见, 在全部发补条数中占比最高(23.7%)。按不同类别品种的总发补条数计算占比, 化学原料药、化学药品的发补条数均达到了20%或以上, 具体内容详见表8。

表8 质量标准及分析方法验证项发补情况统计

药品类别	发补内容	条数及占该类别发补比例 / 条 (比例 %)	合计 / 条 (比例 %)
中药	未对化学成分含量测定方法进行验证	2 (2.9)	9 (13.2)
	未对微生物限度检查方法进行确认	4 (5.9)	
	未开展药品注册批件 / 标准颁布件要求的工作	3 (4.4)	
原料药	未对比有关物质检查方法的检出能力	1 (5.0)	4 (20.0)
	残留溶剂检查项目不足	2 (10.0)	
	活性测定方法未验证	1 (5.0)	
化学药品	未对比有关物质检查方法的检出能力	14 (8.3)	48 (28.4)
	有关物质检查方法学验证不符合要求	20 (11.8)	
	溶出度检查方法学验证不符合要求	8 (4.7)	
	含量测定方法学验证不符合要求	2 (1.2)	
	眼用制剂未增加防腐剂含量测定	2 (1.2)	
	生化药品建议增加分子量分布 / 指纹图谱检查	2 (1.2)	

本项发补条数最多, 主要为质量分析方法的验证相关内容, 原因可能由于技术转让的受让方多数为生产型企业, 未关注国内外药品质量研究趋势, 研发投入不足。部分中药品种, 其药品注册批件或标准颁布件中有提高标准的要求, 在技术转让过程中应进行相应的研究^[14]。目前, 国内对化学原料药、化学药品的杂质研究, 对多组分生化药的成分控制^[15]等的要求不断提高, 申请人在技术转让过程中应按国内外相关技术要求加强检测标准的可控

性, 保障药品质量。

2.3.2 质量对比研究

质量对比研究不是单纯的按照标准进行样品检验, 而是在对质量标准进行全面验证后, 选取合适的对照药品, 与受让方具有代表性的样品进行全面的对比研究。本项共有50条补正资料意见, 按不同类别品种的总发补条数计算占比, 中药品种本项的发补条数接近其总发补条数的30%, 具体内容详见表9。

表9 质量对比研究项发补情况统计

药品类别	发补内容	条数及占该类别发补比例 / 条 (比例 / %)	合计 / 条 (比例 / %)
中药	未提供对照药品的选择依据	3 (4.4)	20 (29.4)
	未提供对照药品的详细信息	2 (2.9)	
	未对中间体进行对比研究	12 (17.6)	
	建议与转让方的工艺过程参数进行对比	3 (4.4)	
原料药	未提供对照药品的详细信息	1 (5.0)	2 (10.0)
	应对含量明显高于对照药品的未知杂质进行鉴定并评估其安全性	1 (5.0)	
化学药品	未提供对照药品的选择依据	11 (6.5)	28 (16.6)
	未确认有关物质检查方法的检出能力	5 (3.0)	
	未提供杂质对比分析的具体数据	5 (3.0)	
	溶出度 / 释放度对比条件不符合相关要求	2 (1.2)	
	对与对照药品有差异的结果进行分析	2 (1.2)	
	对比研究检验项目不足	3 (1.8)	

本项有多条补正资料意见是关于质量对比研究所用对照药品的选择依据的,建议申请人可按照以下顺序进行考虑:转让方样品/原研产品→ICH成员国上市的同品种仿制产品(中药除外)→国内上市的主流产品(不少于2家)。无法获得相应剂型对照药品的,可采用相同给药途径的上述顺序对照药品进行相应研究。

中药制剂由于其复杂的物质体系,仅依靠质量标准进行分析是不够全面的,所以在质量对比研究中,申请人还应对中间体如浸膏、干膏粉等进行对比,包括出膏量、相对密度、鉴别、含量测定等。无转让方样品的,应对转让前后的具体工艺及过程参数进行比较研究及验证。

2.3.3 批检验报告

样品检验报告书为申报注册申请必须提供的文件,本项共有7条补正资料意见(见表7),均为未提交按现行版药典检验符合规定的3批样品检验

报告。该情况主要由于品种技术转让的研究时间横跨了药典版本更新日期,申请人在整理申报资料时应注意检查,避免不必要的发补。

2.3.4 对照品

申报资料应提供药学研究中使用到的所有对照品的信息,药典对照品应提供来源信息,自制对照品应提供标定报告。本项共有4条补正资料意见(见表7),均由于自制对照品的关键信息缺失,如未提供含量、纯度等项目的标定报告,自制杂质对照品未提供结构确证报告等。

2.4 包装材料和容器

转让前后所采用直接接触药品的包装材料和容器(以下简称内包材)的种类、质量标准一般应保持一致。本项共有17条补正资料意见,按不同类别品种的总发补条数计算占比,具体内容详见表10。

表 10 包装材料和容器项发补情况统计

药品类别	发补内容	条数及占该类别发补比例 / 条 (比例 %)	合计 / 条 (比例 %)
中药	未提供转让双方详细的内包材信息	2 (2.9)	2 (2.9)
原料药	未提供转让双方详细的内包材信息	1 (5.0)	1 (5.0)
化学药品	未提供转让双方详细的内包材信息	1 (0.6)	14 (8.3)
	无菌内包材未制订与灭菌方式相应的质控指标	8 (4.7)	
	注射剂使用玻璃包材不符合相关要求	5 (3.0)	

对于使用玻璃材质内包材包装的注射剂品种,如转让方原内包材不符合《关于加强药用玻璃包装注射剂药品监督管理的通知》^[16]相关规定,应重新选择适宜的包装材料,并提供药物与包材的相容性研究资料。另外需要关注的是,早期批准的眼用制剂一般均为非无菌产品,现眼用制剂增加了无菌要求,故所采用的内包材也相应增加了灭菌处理步骤。在技术转让过程中,应关注增加该步骤对产品质量带来的影响。如经环氧乙烷处理的,建议在

内包材检验标准中增加环氧乙烷残留量的检测;采用钴60处理的,应考虑射线对包材材质的影响,必要时进行灭菌后内包材相容性研究。

2.5 稳定性研究

技术转让的受让方应对其生产的具有代表性的3批样品进行稳定性研究,并与转让方药品稳定性情况进行比较。本项共有17条补正资料意见,按不同类别品种的总发补条数计算占比,具体内容详见表11。

表 11 稳定性研究项发补情况统计

药品类别	发补内容	条数及占该类别发补比例 / 条 (比例 %)	合计 / 条 (比例 %)
中药	未提交上市后稳定性承诺和稳定性方案	2 (2.9)	8 (11.8)
	未对中间体(浸膏/干膏粉)进行稳定性考察	3 (4.4)	
	稳定性考察数据汇总部分项目未提供具体数值	1 (1.5)	
	未提交稳定性研究的所有实验图谱	2 (2.9)	
原料药	稳定性考察数据汇总部分项目未提供具体数值	1 (5.0)	1 (5.0)
化学药品	未提交上市后稳定性承诺和稳定性方案	2 (1.2)	8 (4.7)
	未将抗氧化剂/抑菌剂含量纳入稳定考察项目	3 (1.8)	
	含量下降与杂质上升水平不平衡,未分析其原因	1 (0.6)	
	稳定性考察数据汇总部分项目未提供具体数值	1 (0.6)	
	无菌制剂考察终点未进行无菌、细菌内毒素检查	1 (0.6)	

稳定性考察应重点关注药品关键质量属性项目的变化,如处方中使用了抗氧化剂、抑菌剂,则稳定性研究中应增加相关检查项目。中药品种应对中间体如浸膏、干膏粉等进行稳定性考察;化学药品稳定性考察期间应关注含量和有关物质的变化趋势是否相符,必要时重新验证有关物质检查方法的适用性。

2.6 讨论

中药品种,由于中药材存在不可控性,在技术转让过程应更为关注从药材前处理、提取纯化工艺过程参数、中间体(浸膏/干浸膏)控制、制剂工艺的全过程对比研究,以实现生产技术和工艺的产业化;中间体还应纳入质量对比研究和稳定性研究方案。化学原料药应关注起始物料和关键物料质量标准的合理性和适用性,生产批量的可实现性。化学药品在技术转让立项之初就应关注该品种上市后的监测情况,确认其立项合理性;同时,还应关注国内外最新技术要求,如生产过程中的滤器相容性研究、质量研究与与转让方样品的杂质/溶出曲线对比、内包材的相容性研究等。近年来,部分品种的质量要求不断提升,如滴眼剂的无菌要求、多组分生化药的质量控制,申请人应在技术转让过程中按当前技术要求完成相应的研究。

3 结语

药品生产技术的转移,无论是药品上市许可持有人之间的转移,还是生产场地之间的转移,都应开展变更研究并对研究结果进行自我评估。通过梳理广东省药品审评认证中心2013-2019年发出的药品技术转让补充申请补正资料意见,结合资料分类和品种类别进行统计,归纳了申请人在变更研究中容易忽视或方法不当的问题,按申请品种的不同类别特点分析原因并提出研究建议。拟开展同类变更研究的申请人可以此为参考,在变更研究立项之时就制定全面、规范的研究方案,提升变更研究的质量和效率。

参考文献:

[1] 国家药品监督管理局. 国食药监注[2008]255号 关于印

发药品技术转让注册管理规定的通知[S]. 2009.

- [2] World Health Organization. WHO Guideline on Transfer of Technology in Pharmaceutical Manufacturing[S]. WHO Technical Report Series, 2011; No.961.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法[S]. 2007.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于广东省食品药品监督管理局先行先试药品审评审批机制改革的批复[EB/OL]. (2012-11-02) [2019-11-18]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323977.html>.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015.
- [7] 张豹子, 田洁, 宁黎丽. 眼用制剂变更研究的常见问题分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(21): 2479-2481.
- [8] 冯巧巧, 谢纪珍, 孙利民, 等. 药用辅料行业发展现状分析与思考[J]. 中国药事, 2018, 32(1): 54-58.
- [9] 朱忠华, 肖梦媛, 罗超, 等. 基于中国药典中药品种变化的研究[J]. 中药材, 2017, 40(1): 58-63.
- [10] 龚青, 仲宣惟, 田洁, 等. 探讨化学合成原料药中起始原料的相关要求[J]. 中国药事, 2019, 33(8): 864-870.
- [11] 徐冰, 史新元, 吴志生, 等. 论中药质量源于设计[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1015-1024.
- [12] 姜艳春. 药物制剂工艺开发与产业化研究[J]. 生物化工, 2017, 3(2): 66-68.
- [13] 陈运动, 朱琳娇. 可见异物检查方法判断标准探讨[J]. 医药导报, 2008, 27(5): 601-602.
- [14] 赵晓霞, 赵巍, 张永文. 中药制剂关键质量属性确认的思考[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4008-4012.
- [15] 郑璐侠, 史芳亮, 吕晶, 等. 生化药注射剂的质量评价策略与技术要点[J]. 医药导报, 2019, 38(7): 874-879.
- [16] 国家食品药品监督管理局. 食药监办注[2012]132号 关于加强药用玻璃包装注射剂药品监督管理的通知[EB/OL]. (2012-11-08) [2019-11-18]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323931.html>.

(收稿日期 2020年1月20日 编辑 郑丽娥)