

## · 标准研究 ·

# 浅析世界卫生组织《良好的药典质量规范》及对我国药典实践的意义

王晓娟<sup>1</sup>, 曹琰<sup>1</sup>, 马锐<sup>2</sup>, 徐莉<sup>3</sup>, 郭中平<sup>1\*</sup> (1. 国家药典委员会, 北京 100061; 2. 北京天坛生物制品股份有限公司, 北京 100176; 3. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要:** 随着药典在药品监管和其他相关领域中发挥的作用日趋显著, 药典的质量管理规范也越发显现其重要性。在此背景下, WHO 出台《良好的药典质量规范》(Good Pharmacopoeia Practices, GPhP) 具有其特殊的现实意义。本文以 WHO GPhP 最新内容为基础, 结合《中国药典》的具体实践进行初步分析和解读。

**关键词:** 世界卫生组织; 药品标准; 药典; 良好的药典质量管理规范; 药典协调

中图分类号: R921.3; R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)10-1158-007

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.10.011

## Discussion on WHO GPhP and the Significance to the Practice of *Chinese Pharmacopoeia*

Wang Xiaojuan<sup>1</sup>, Cao Yan<sup>1</sup>, Ma Rui<sup>2</sup>, Xu Li<sup>3</sup>, Guo Zhongping<sup>1\*</sup> (1. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China; 2. Beijing Tiantan Biological Products Company LTD., Beijing 100176, China; 3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**Abstract:** Pharmacopoeia plays a more and more important role in drug administration and other related areas. *Good Pharmacopoeia Practices* (GPhP) also increasingly shows its importance. Under the circumstance, GPhP issued by WHO represents special practical significance. This paper made a preliminary analysis and interpretation of the latest contents of WHO GPhP combined with the practical experience of the *Chinese Pharmacopoeia*.

**Keywords:** world health organization (WHO); pharmaceutical standards; pharmacopoeia; *Good Pharmacopoeia Practices* (GPhP); pharmacopoeial harmonization

第50届世界卫生组织(WHO)药品标准专家委员会报告<sup>[1]</sup>于2016年5月30日顺利通过第139届世卫组织执行委员会,完整报告及附件的5个首发技术指导中一个非常重要的内容即为位列第一的《良

好的药典质量规范》(GPhP)<sup>[2]</sup>。药典作为一个国家/地区创建的可获得的公共标准,是对上市药品质量控制的基本要求,对于保障公众用药安全起着至关重要的作用;是推动和促进医药技术的创新与

发展, 构筑国际医药贸易往来的桥梁。

一个国家或地区的药典标准一定是根植于其特定国家或地区的监管环境, 也是由相应监管机构批准的技术要求。全球现有国家/地区药典共49种, 这些药典收录的检测技术和药品品种范围与其他技术要求均存在一定差异。通过药典的全球统一协调, 采用统一的检测方法和一致的可接受标准判定同一种上市药品的质量是否符合要求, 从而不断推动全球医药科学实践的发展, 促进医药供给的全球化, 避免和杜绝假冒伪劣药品的存在。实现以上目标, 需要通过制定一个统一的原则, 指导药典的具体实践来完成, 由此诞生了GPhP。

WHO GPhP的全部内容分为7个部分, 包括: “背景” “目的和范围” “名词术语” “获益” “实施” “各论建立” “分析检测步骤和方法”, 其中以第六部分“各论建立”为核心内容。为便于理解, 以下分别对7个部分的内容进行解读并初步分析《中国药典》具体实践与GPhP的符合情况。

### 1 背景、目的和范围、相关名称术语

此部分通过明确药典的核心任务, 即“通过创建可获得的公共标准来保证药品质量, 进而保护公共健康”, 阐明药典标准“为监管部门对药用物质 (pharmaceutical substances) 及其终产品 (finished pharmaceutical products, FPPs) 和有关物质 (related materials) 的质量控制提供支持, 同时为使用者和采购者提供一种能对药品质量做出独立判断的工具, 从而保护公共健康。”通过展示各国/地区药典建立的基本情况和现状, 引申出药典协调统一的定义和意义, 以及在药典协调统一过程中应具有GPhP要求。

2002年6月, 第十届国际药品监管部门会议<sup>[3]</sup> (ICDRA) 开启了全球范围内对药品质量控制标准国际协调统一的讨论。该次会议的启动及随后各次会议的讨论, 确定了由WHO药品标准专家委员会主持建立GPhP。GPhP的原则是为各国家药典当局 (National Pharmacopoeial Authorities, NPAs) 和地区药典当局 (Regional Pharmacopoeial Authorities, RPAs) 提供指南以促进药典标准的建立、发展和维护, 主要任务是建立药典标准的方法和政策, 并以协调统一为最终目标。

GPhP第三部分内容对其中涉及的关键名词术语

进行了定义和说明, 有助于读者对全文的理解。

### 2 GPhP的获益与实施

GPhP的主旨是通过促进药典间的合作, 使NPAs与RPAs之间共享合作成果, 统一和互认公布标准, 在这个过程中获益包括: 加强了全球药典间的合作; 使药典标准建立和维护过程公开透明, 促进NPAs/RPAs与利益相关方 (如监管机构、制药行业) 的合作; 促进药典标准统一, 减少重复工作; 增加临床优质药品的可及性与可负担性。

尽管GPhP明确各国/地区实施GPhP是自愿的, 但WHO推荐和鼓励各国/地区实施该原则。

### 3 各论建立

本章包括“一般考虑”和“技术指南”两部分。其中: 一般考虑分别对药典标准收载、程序公开透明、协调统一、法律认可、符合药典各论、分析要求、可接受标准进行了阐述; 技术指南则分别描述了药物各论和药品各论建立的相关要求。

#### 3.1 一般考虑

主要包括对药典标准收载内容、来源和标准建立以及应用原则的考虑。明确药典各论为经国家监管部门批准或其他法律允许销售的化学药、生物药和植物药的制剂及其活性成分, 是保证上市药用成分及制剂质量的重要手段; 强调药典协调的要求和对内容捐赠者知识产权的相关说明。其中各论建立包括FPPs和药物成分 (活性药物成分 active pharmaceutical ingredient, APIs和辅料 excipients), 各论是药品或药品成分在保质期内应达到的公共标准; 一种材料应能证明其符合药典各论对其用于制备制剂的要求, 而一种制剂应能证明其在整个保质期内符合已有的各论要求; 各论的建立应避免限制市场准入, 例如通过有利于一个制造商而限制其他制造商的情况。

#### 3.1.1 药典标准收载 (Adoption of pharmacopoeial standards)

药典各论或总论的内容以及药典中引用的参考标准均由药典的专家机构批准。药典收载内容的选择应基于公开的原则和程序, 包括公共协商、应用利益冲突和保密的原则。

#### 3.1.2 过程的公开和透明 (Open and transparent process)

药典制修订全过程的公开和透明, 包括充分、及时的公示及征求意见; 使利益相关者适时参

与标准制修订；使公众获知工作步骤；与利益相关者保持良好的沟通并及时答复用户的询问；药典制修订过程及最终标准的培训和教育；更正已出版药典中的错误；必要时，及时恰当地修订和（或）撤回药典标准。

### 3.1.3 协调一致（Harmonization）

药典应尽可能通过各论和通则使标准协调一致。可采取的方式包括：直接采用或适应现有标准；共同建立一个新的标准（前瞻性统一）；共同修订一个标准（双边或多边一致）；通过协调小组建立或修订标准（如药典讨论小组）。

### 3.1.4 法律认可（Legal recognition）

药典各论的法律地位由适用国家或地区赋予。

### 3.1.5 符合药典各论（Compliance with a pharmacopoeial monograph）

与各论相关的药用物质或FPPs，在其保质期内必须符合药典的所有强制性要求。

药典中的分析和检测技术是药典标准依据的法定方法。检测者也可采用其他替代方法，这取决于国家和地区的法律。替代方法应经验证至少能证明达到药典各论中规定的检测方法的效能。替代检测方法经过批准后可用于常规检测。使用替代方法时，有必要对方法的兼容性、验证数据、药典方法与替代方法检测结果的比较资料加以说明。

发生质疑和争议时，以药典法定方法为仲裁方法。

### 3.1.6 检测要求（Analytical requirements）

药典检测步骤和可接受标准的设置是对药品质量保证的基本要求，而不是作为全面质量保证的要求。

为了从产品检定中获得最大效益，建议在任何可能的情况下，采用多种不同的检测方法，并考虑方法的可行性和负担能力。

### 3.1.7 可接受标准（Acceptance criteria）

可接受标准是数值限度、范围或其他合适的度量值，以获得的分析测试结果来确定药物或产品符合/不符合标准。药典各论中的可接受标准允许其存在分析方法的误差、制造过程中不可避免变异及在实际储存条件下一定程度的可接受的偏差。药用物质和FPPs在整个保质期或使用期内必须符合规定的标准。

## 3.2 技术指南（Technical guidance）

技术指南不是药典必须的内容，是参与协调统一的药典共同认可的最低要求。各国家或地区药典可根据监管需要确定是否在其药典各论中包含这些要求。

### 3.2.1 药用物质各论（Monographs for pharmaceutical substances）

药用物质各论的起草，需要基于一些重要的相关信息，包括物质的来源、必要时需包含的制备方法、物质组成（混合物或单体）、存在方式（如酸、碱或盐）、理化特性（如溶解度，旋光度）、与功能相关的物理形态（如结晶度或多晶型）、异构体形式（光学异构体或同分异构体）、含水状态（如无水、不同的水合物或溶化物）。

对于一组相似药用物质可设计一个总论以描述其共性，总论适用于该组所有相似物质并能识别该组的单一物质。

（1）各论名称（Monograph title）。各国/地区药典可能使用各自的命名原则，这种情况下，只要存在可用的由WHO确立的国际非专利名称<sup>[4]</sup>（International Nonproprietary Name, INN）或改良的国际非专利名称（modified INN, INN<sub>M</sub>），应使用这些名称作为各论通用名。

（2）定义药用物质的一般信息（General information to define the pharmaceutical substance）。药典各论应包含结构式、分子式和相对分子质量、化学文摘登记号（Chemical Abstracts Service, CAS号）（如有）、化学名称、可能存在的同分异构体、光学异构体的绝对构型、水合化或溶剂化状态（包括明确定义的水合物或溶剂化物或溶剂的含量范围、可变量的水或溶剂物质的最大水或溶剂含量、能明确区分的非水合物/非溶剂化物和/或水合物/溶化物两种形式的物质，可被认定为一种物质）有关药物的信息。

使用定义明确的化合物甚至混合物时，需要说明化合物或混合物中每一种成分的化学结构及其组成比例。

（3）含量（Content）。含测限度必须是含量落在的范围。在特定情况下，含量以低限给出，含测限度应考虑方法的精确度及物质的可接受纯度。含测限度通常以干燥物、无水和/或无溶剂物

表示。

在设定原料药 (API) 的含量限度时, 应考虑制备方法 (能否达到所需纯度)、分析方法的精密度和准确度、杂质的最大允许量和分析误差 (如果一个分离技术同时用于有关物质和含量测定时)、储存过程中降解程度的评价 (适用于整个保质期而不仅仅是放行检测)、足够数量的批次 (至少3批) 实验结果 (如可能, 采用不同来源和不同阶段的多批为宜)。

(4) 药用物质的性状 (Qualitative properties of the pharmaceutical substance)。药用物质的性状主要是指药物外观、溶解度、稳定性影响因素、吸湿性、固态特性, 以及必要时的一些其他特性。

(5) 鉴别 (Identification)。在鉴别项下列出的检测方法不是用于对物质的化学结构或组成的完整确证, 而是在可接受的保证程度下, 证明该物质为标签标示的活性成分。鉴别的专属性应能使呈现类似结构的其他物质得以区分。

对极为相似的有关物质的区分及区分被测物质与违规添加 (similar, common, dangerous adulterants) 引入的有机杂质时, 经过适当调整后的纯度测定方法可用于鉴别。此外, 对于相似的药用物质各论, 可增补具有选择性和针对性的试验用于物质型别的鉴别, 以区分类似药物各论群中的各物质。

(6) 杂质及其他检测 (Impurities and other tests)。不同剂型的药物采用特定的检测用于杂质检查, 且限度也不同, 在检测方法中应说明方法或限度的特殊应用。

①有机杂质 (Organic impurities)。有机杂质主要针对化学物质中杂质的控制。

各论应包括杂质的检测方法和可接受的限度标准。有机化学药品的各论有关物质检测项下, 对于相关有机杂质的控制包含中间体、合成的副产品、天然提取药品的共提取物以及降解产物。

药用物质各论对杂质的控制应考虑ICH指南Q3A (R2) (新药物中的杂质)<sup>[5]</sup>确定的原则或类似的指南, 并遵循监管决策。发酵产品和由此派生的半合成产品应限制使用这些相同的原则, 但应符合适用于这些物质的相关要求。同样的原则也适用于辅料。具有特殊效力或毒性的杂质或具有非期待的药理作用的杂质, 应符合遗传毒性杂质的相关要

求; 应针对不同的合成路线和纯化过程, 设计不同杂质的检测要求。

在选择杂质检测方法的具体条件上, 使用分离方法的纯度检测在选择检测系统时应避免不必要的狭窄范围; 当各论采用色谱法进行杂质检测时, 应提供能确定所有特定杂质的可靠方法。

②无机杂质 (Inorganic impurities)。无机杂质包括试剂、配体、催化剂、元素杂质、无机盐以及其他材料, 如助滤剂。应在相应检查项下包括特异的检测方法。

③残留溶剂 (Residual solvents)。任何适用的情况下, 需要对残留溶剂进行控制。如ICH指南Q3C (杂质: 残留溶剂指南)<sup>[6]</sup>所列。

④其他残留物的检测 (Other tests)。至少应考虑的检测项包括: 外源阴离子和/或阳离子、水分 (干燥失重、半微量水分测定、微量水分测定)、硫酸灰分/炽灼残渣/蒸发残渣、无菌/微生物指标、细菌内毒素。

(7) 含量测定 (Assay)。除特定情况外, 在各论中应包括含量测定。

在某些情况下, 有必要进行多项检测, 例如: 两个成分结合组成的物质, 结合的两个成分无需以完全固定的比例存在时, 需分别测定这两种成分的含量。

对于明确定义的盐, 仅对一种成分进行分析就足够了, 尤其对于药物活性成分而言。

### 3.2.2 FPP各论 (Monographs for finished pharmaceutical products)

各论应包括制剂相关通用要求的一般检测项和可接受标准; 专属检测项及其试验步骤, 是证明一种特定药物剂型的FPP质量符合要求的证据。

各论起草必须确定的信息包括: FPP包含的是混合物还是单一成分的药物; FPP是否能通过不同的原料制备 (如酸、碱或盐); 如果药物显现出多晶型, 其实体的晶型在FPP各论中是否应被鉴别; 含多个规格时, 在一个各论下是否能够对所有的规格进行控制。

(1) 各论名称 (Monograph title)。FPPs的各论通用名称是药物活性物质的名称结合药物剂型。药物的名称应采用INN或者国家指定名称 (如无INN或国家指定名称, 应使用常用名)。含一种以上药物成分的FPPs (组合产品), 应在可能的情

况下使用其单独的INN。

(2) 定义FPPs的基本信息 (General information to define the finished pharmaceutical product)。定义FPPs的基本信息可包括原料药相关要素, 含量表述以及剂型的重要特征。与总论相关的适宜对照品可能包含在内。

(3) 含量 (Content)。含测限度系指FPP中药用物质含量落在的范围。包括每种药用物质 (如果含一种以上) 或单一成分的限度。含测限度应合理并应考虑方法的精密度和FPP的规格以及特定FPP中药物活性成分的稳定性。含测限度通常按活性物质的对照品或符合国家或者地区要求的标签标示来表示。

(4) 鉴别 (Identification)。鉴别项下的检测不是用于药物制剂中原料药的化学结构或组成的完整确证。这部分检测的目的在于在可接受的保证程度下, 确定产品中的原料药为标签标示的活性成分。需要特别考虑的是供试品的制备, 以确保原料药从样品基质中被充分提取出来。在检测项目的考虑方面, 应以尽可能少的检测提供尽可能充足的鉴别确证结果为原则。

(5) 杂质及其他检测 (Impurities and other tests)。该部分应包含所有需要用于证明特定FPP质量的特定检测, 以限定FPP中的杂质, 包含FPP在保质期间的降解、制造过程中产生的杂质以及某些情况下FPP在药物合成产生的杂质; 确保FPP各剂量间原料药的同质性; 考虑样品基质限制活性基团在FPP中释放的可能性 (如片剂各论中的溶出度试验); 限定注射剂FPP的热原含量 (如细菌内毒素或者单核细胞激活试验)。

①杂质 (Impurities): 检测项目标题 (title of test(s))。控制特定的或非特定的杂质, 杂质检测项目应为“有关物质”或者“相关化合物”, 或者类似的符合国家或者地区惯例的题目; 控制一种或有限数量的特定杂质, 检测题目应显示控制的该种或者几种杂质。

②有关物质 (Related substances 或者相关化合物 or related compounds)。FPP各论中有关物质检测应考虑药用物质各论对杂质控制部分的相关内容, 包括对检测技术和方法的选择等。

ICH Q3B(R2) 指南<sup>[7]</sup>列出的 (新药产品中的杂质) 原则可作为基础。

(6) 性能测试 (Performance testing)。性能测试取决于剂型, 各论需包含适宜的性能测试。这类测试可包括溶出度 (dissolution) 或雾滴分布试验 (deposition of the emitted dose), 但不限于这些。

(7) 均匀性 (Uniformity)。单一剂量单位的药物制剂应符合特定剂型各论中的检测要求, 可接受标准由各国/地区为特定产品或特定剂型制定。

(8) 其他检测 (Other tests)。至少应考虑无菌、细菌内毒素和微生物指标; 必要时, 还要对赋形剂如抗氧化剂以及抗菌剂进行检测。

(9) 天然来源的产品 (Products of natural origin)。应特别关注降低天然来源产品通过人和动物医疗产品传播动物海绵状脑病因子的风险。

(10) 含量测定 (Assay)。含测是确定FPP中原原料药的含量。也可根据国家或者地区的法规要求确定某些赋形剂的含量, 如防腐剂。如果可能, 使用的方法应与原料药各论一致, 但由于样品基质的原因, 也可采用不同的方法。

所有FPP各论中都包含含量测定, 除非包含了某些与含测类似且具有足够精度的定量试验外 (如在含量均匀度试验中, 单个试验结果的均值被认为是准确的测定值); 含两种或两种以上API的FPP, 应对每种API进行含量测定。

对于抗生素类产品, 含量测定结果可能不足以代表药物的治疗活性, 在这种情况下, 需要通过微生物检定法测定抗生素效价并进行组成成分的分析。

可能的情况下, 应采用特定的含量测定方法 (Specific assays), 如液相或气相色谱法, 以避免辅料 (配制基质formulation matrix) 带来的干扰作用, 这种干扰作用在使用非特定含量测定方法时可能导致显著的错误。

含量测定方法应尽可能采用稳定的分析方法, 通常色谱法是优选。如果采用了非稳定的含量测定方法, 则应包含一个稳定的杂质测定方法。

#### 4 分析检测步骤和方法 (Analytical test procedures and methods)

建立原料药和FPPs的质量方面依赖于分析试验的步骤和方法, 例如鉴别、纯度和含量。药典中特定的分析方法和/或技术的选择应以耐用 (稳健)、可靠、准确、精密、灵敏、专属且有现成的材料和设备可用为原则。

药典提供分析活性成分和FPPs不同类型的方法, 主要包括物理、理化或化学方法以及微生物试验。分析方法的选择取决于药用物质和产品的性质。

方法验证的原则适用于药典中所有类别的分析步骤。然而, 确认某个特定方法是否适用于检测的药物成分或者FPP则是使用者的责任。

各论中描述的分析方法验证应符合现有规定<sup>[8-9]</sup>要求, 例如WHO GMP关于验证的补充指南等。

## 5 《中国药典》具体实践与GPhP原则符合情况的初步分析

《中国药典》<sup>[10-11]</sup>制定和修订工作的完整内容, 在国家药品标准技术规范《国家药品标准工作手册》<sup>[12]</sup>中均有相关说明。整体上看, 包括工作原则、工作程序和技术要求等各方面均符合WHO GPhP 7个部分的内容; 但具体细节有待进一步明确和完善。同时也应看到, 基于我国国民经济和医药工业发展的整体情况与发达国家的差距, 以及国家监管体制的特点, 现阶段, 《中国药典》的具体实践在个别方面与GPhP相比仍然具有一定的特点, 尤其是在“一般考虑”方面, 具体分析如下:

### 5.1 药典标准收载内容/品种遴选方面

与GPhP“6.1一般考虑”中提到的药典内容“捐赠者”的概念存在一定不同。《中国药典》收载内容/品种的选择会考虑涉及的专利保护、利益冲突、保密等问题, 但总体而言, 收载内容/品种的遴选是从监管角度出发, 更多是基于对公众用药安全性的考虑, 而非生产厂商的意志主导。

### 5.2 过程的公开和透明方面

GPhP“6.1.2 过程的公开和透明”涉及的相关原则中, 除“撤回药典标准”的相关内容外, 《中国药典》制修订工作几乎完全覆盖GPhP的相关内容, 但具体细节有待进一步明确和完善。关于“撤回药典标准”在GPhP中没有作具体解释, 从字面理解可包含两个方面的含义: 其一是标准可能存在需进一步完善的内容; 其二是类似我国药品标准管理中“标准废止”的情况。对于《中国药典》而言, 目前对于第一种情况是通过标准提高的方式予以解决的; 第二种情况对“撤回的药典标准”目前在药品监管法规方面尚无明确规定, 国家食品药品监督管理局(CFDA)正在起草的“药品标准管理办法”将会涉及此类问题。

### 5.3 药典标准的协调一致方面

GPhP提出的标准协调一致的4种方式中, 《中国药典》目前更多的是在标准起草过程中直接采用或适应现有先进的国际标准, 以及共同建立一个新的标准(如中药或植物药标准); 同时积极探索共同修订一个标准(双边或多边一致)或通过协调小组建立或修订标准(例如: 药典讨论小组)的方式。

近年来, 我国药品监管面临的新形势以及中国医药产业的快速发展, 对国家药品标准管理提出了新的要求, 践行GPhP原则以促进《中国药典》标准的建立、发展和维护, 对于促进我国医药产业技术创新与发展, 推动《中国药典》与国际先进药品标准的协调一致, 提升《中国药典》的国际地位具有重要意义。

### 参考文献:

- [1] Report on meetings of expert committees and study groups[EB/OL]. [2016-10-10]. [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB139/B139\\_12-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB139/B139_12-en.pdf).
- [2] WHO. Technical Report Series, No. 996 [EB/OL]. [2016-10-10]. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/en/).
- [3] Proceedings of the Tenth International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA) – Hong Kong, China, 24 – 27 June 2002[Z]. 2002.
- [4] International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information Vol. 30, No. 1, 2016 [EB/OL]. [2016-10-10]. <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/innlists/RL75.pdf?ua=1>.
- [5] ICH guideline Q3A (R2) (Impurities in new drug substances) [EB/OL]. [2016-10-10]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3A\\_R2/Step4/Q3A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf).
- [6] ICH guideline Q3C (R5) (Impurities: guideline for residual solvents) [EB/OL]. [2016-10-10]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C\\_R5\\_Step4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf).
- [7] ICH guideline Q3B (R2) (Impurities in new drug products) [EB/OL]. [2016-10-10]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3B\\_R2/Step4/Q3B\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf).

- [8] ICH guideline Q2 ( R1 ) ( Validation of analytical procedures: text and methodology ) [EB/OL]. [2016-10-10]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf).
- [9] WHO. Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 4 Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation[EB/OL]. [2016-10-10]. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43443/1/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43443/1/WHO_TRS_937_eng.pdf).
- [10] 中国药典: 三部[S]. 2015.
- [11] 中国药典: 一部[S]. 2015.
- [12] 国家药典委员会编. 国家药品标准手册[M]. 4版. 北京: 中国医药科技出版社, 2013.

( 收稿日期 2016年11月28日 编辑 王萍 )