

通用技术文件格式的申报资料中制剂主要研究信息汇总表的撰写

许真玉*, 蒋煜(国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3457-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.01

摘要 目的:对药物制剂通用技术文件(CTD)格式的申报资料中主要研究信息汇总表的总体要求和部分模块的撰写要求进行讨论,供药品注册申请人参考。方法:以原国家食品药品监督管理局颁布的主要研究信息汇总表撰写要求为基础,结合笔者日常的技术审评工作经验,通过举例的方法对重点模块的撰写进行示例。结果与结论:通过对主要研究信息汇总表的总体要求和重点模块,如“2.3.P.2 产品开发”部分的“处方开发过程”和“生产工艺的开发”模块、“2.3.P.3 生产”部分的“关键步骤和中间体的控制”和“工艺验证和评价”模块、“2.3.P.5 制剂的质量控制”部分的“分析方法的验证”和“杂质分析”模块的示例讨论,可帮助药品注册申请人解决撰写主要研究信息汇总表时存在的问题,有助于提升注册申报资料的质量。

关键词 药物制剂;通用技术文件;主要研究信息汇总表;撰写

Summary Sheet Writing of Main Research Information in CTD Format Dossier of Pharmaceutical Products

XU Zhen-yu, JIANG Yu (Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the general requirements of the summary sheet of main research information in Common technical documents (CTD) format dossier of pharmaceutical products and writing requirements of some modules, and to provide reference for drug applicants. METHODS: Based on previous writing requirements of the summary sheet of main research information issued by China Food and Drug Administration, combined with the daily review experience of author, the writing of important modules were demonstrated by the way of example. RESULTS & CONCLUSIONS: In this article, it helps the applicants to solve the problems and improve the quality of the registration dossier by discussing the general requirements of the summary sheet of main research information and the important modules, including “formulation development” and “manufacturing technology development” in “2.3.P.2 product development”, “manufacturing process control of critical steps and intermediates” and “process validation and evaluation” in “2.3.P.3 manufacture”, “validation of analytical procedures” and “impurity analysis” in “2.3.P.5 quality control of the pharmaceutical products”.

KEYWORDS Pharmaceutical products; Common technical documents; Summary sheet of main research information; Writing

为了统一不同国家和地区对药品注册申报资料的格式要求与技术要求,人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)起草了注册申报资料的通用技术文件(Common technical documents, CTD)^[1]。目前,美国、日本、加拿大、澳大利亚、欧盟、世界卫生组织等国家与组织均已推荐采用CTD格式提交药品注册申报资料。为了提高我国药品研发的质量和水平,逐步实现与国际接轨,原国家食品药品监督管理局于2010年9月发布了《关于按CTD格式撰写化学药品注册申报资料有关事项的通知》^[2](简称《通知》),在ICH的CTD基础上,结合我国药物研发的实际情况,制订并颁布了《化学药品CTD格式申报资料撰写要求》,鼓励国内注册申请人在进行化学药品注册分类3、4、5和6的生产注册申请时,按照CTD格式整理提交药学部分申报资料。在《通知》发布至今的3年多时间里,已有越来越多的注册申请人按照CTD格式整理提交注册申报资料。在“通知”中规定的我国CTD格式申报资料中,主要研究信息汇总表是一份非常重要的文件,相当于ICH的CTD文件模块2的质量部分概要(Quality overall summary)^[3]。笔者在日常的技术

审评工作中发现,国内注册申请人提交的主要研究信息汇总表存在较多问题。现结合日常技术审评工作经验,以及国内注册申请人的制剂CTD格式申报资料主要研究信息汇总表的提交情况,对该份文件的总体要求和目前存在问题较多的部分模块的撰写进行讨论分析,希望引起国内注册申请人的关注,不断提升主要研究信息汇总表的提交质量。

1 制剂CTD格式申报资料主要研究信息汇总表的总体要求

CTD格式申报资料主要研究信息汇总表是采用简明、结构化方式的文件,对药物研发信息进行全面的总结,体现研究逻辑和研究过程,呈现产品质量控制体系。在撰写主要研究信息汇总表时,需要遵守以下基本要求。

1.1 信息的一致性

主要研究信息汇总表作为注册申报资料中的文件之一,其各项内容和数据均来源于注册申报资料,必须与注册申报资料保持一致。

1.2 格式的固定性

“通知”中列出了主要研究信息汇总表的统一格式,汇总表的目录、项目、编号等都不能随意更改。对于某些注册申请

* 副主任药师,博士。研究方向:药品技术审评。电话:010-68585566。E-mail: xuzhy@cde.org.cn

品种,即便主要研究信息汇总表的某些项目没有相关内容,也需注明“无相关内容”或“不适用”,而不能随意删除该项目。统一的格式要求有利于规范文件的撰写,有利于各方的沟通和讨论,有利于避免遗漏或误解。例如,对于某些固体口服制剂,“2.3.P.2.5 相容性”模块下无相关内容,这时可注明“无相关内容”或“不适用”,但不能删去“2.3.P.2.5 相容性”模块。

1.3 内容的关键性

主要研究信息汇总表是对药物研发信息和注册申报资料的总结,是对药物整个质量控制体系中关键内容的呈现,需要注意突出重点。主要研究信息汇总表中每个项目的撰写,需要呈现该项目的研究思路、主要研究方法、关键研究数据和研究结论,完整、具体的研究资料可以在注册申报资料中体现,而不必在主要研究信息汇总表中体现。

2 制剂CTD格式申报资料主要研究信息汇总表部分模块的撰写要求与示例

制剂CTD格式申报资料主要研究信息汇总表共包含7个模块,每个模块又包含若干个小模块。在“通知”中,对每个模块的填写内容进行了详细的说明,这里结合日常的审评工作,对几个重要的、也是注册申请人撰写问题比较多的几个模块进行讨论。

2.1 “2.3.P.2 产品开发”模块

“2.3.P.2 产品开发”模块包括处方组成、制剂研究、生产工艺的开发、包装材料/容器、相容性等5个小模块。现对部分容易出现问题的模块进行讨论。

2.1.1 目标产品质量概况。在具体撰写上述5个小模块前,建议首先概述在研产品的研发目标。在ICH“Q8 药品研发”中,提出了目标产品质量概况(QTPP)^[4]的概念,是指为了保证实现药品预期的质量可控性要求和安全性、有效性要求,而对药品质量特性作出的前瞻性概述,是整个药品研发的设计基础。对于注册分类3~6类化学药品,QTPP就是基于对被仿制产品(原研品)的质量属性的全面分析而预先设定的在研产品开发目标。产品开发模块的5个方面的研究,都将围绕产品开发目标进行。所以,在“2.3.P.2 产品开发”项下,建议首先简述产品开发目标,以统领这个模块下的各部分内容。

2.1.2 “2.3.P.2.1 处方开发过程”。制剂处方开发研究可以按照国家食品药品监督管理局(CFDA)颁布的相关指导原则进行,如《化学药物制剂研究基本技术指导原则》^[6]等。在主要研究信息汇总表中的这一模块下,需要简述处方的研发过程和确定依据,列表说明不同开发阶段(小试、中试、大生产)处方组成的变化、原因以及支持变化的验证研究。

很多注册申请人在撰写这部分时,比较关注不同开发阶段处方组成变化的列表分析,但容易忽略处方研发过程小结,缺失比较严重。实际上,处方研发是整个产品研发的基础,也是实现产品开发目标的基础,直接体现出注册申请人在对研产品的整体认知水平和控制能力,以及对产品研发目标的执行情况。处方研发小结应该清晰地反映注册申请人处方研究的整体思路和试验设计,突出重点考察指标和重要试验结果,全面展示处方形成过程和依据。

以某普通片剂为例,处方研发小结如下:参考原研产品说明书,结合原辅料相容性试验情况,选择了辅料的基本种类;参考原研产品片质量和片剂大小、以及各辅料常用量,确定了辅料用量范围;以xxx为考察指标,对xxx的种类和用量进行了比较筛选,对xxx个处方进行了研究,以原研产品为已上市对照品,结果显示xxx,根据以上研究确定了初步的处方;在以上

研究基础上,进行了影响因素稳定性考察,与原研产品进行了全面质量对比,进行了放大生产研究,批量放大过程中对xxx的用量进行了微调,确定了最终的处方。

2.1.3 “2.3.P.2.3 生产工艺的开发”。制剂处方开发研究可以按照CFDA颁布的相关指导原则进行,如《化学药物制剂研究基本技术指导原则》^[6]等。在主要研究信息汇总表中的这一模块下,需要简述生产工艺的选择和优化过程,列表说明从小试到中试直至放大生产过程的变化(包括批量、设备、工艺参数等的变化)及相关的支持性验证研究。

同“2.3.P.2.1 处方开发过程”一样,很多注册申请人在撰写这部分时,比较关注不同开发阶段工艺变化的列表分析,而容易忽略工艺选择优化过程小结,缺失比较严重。实际上,生产工艺的开发和处方开发是密不可分的两部分研究内容,生产工艺的开发同样是整个产品研发的基础,是实现产品开发目标的基础。工艺研发过程小结,应该清晰地反映注册申请人工艺研究的整体思路,通过研究分析重点试验及试验结论,展示生产工艺确定过程及其依据。这部分研究工作的设计和实施也能够充分体现注册申请人对生产工艺、生产过程控制的理解,反映注册申请人对研发目标的执行情况。

以采用湿法制粒压片工艺的某片剂为例,工艺研究小结如下:根据原研产品说明书中xxx等辅料信息,结合原料药xxx等理化性质,同时结合自身生产经验和生产设备等情况,选择湿法制粒压片工艺进行了研究;小试研究时,在xxx试验基础上,结合生产经验,确定了xxx等生产工序的参数控制;根据小试工艺研究结果,结合生产设备的大生产经验,进行放大生产研究,确定xxx等生产工序的参数控制;对放大生产样品的xxx等主要质控项目进行了测定,与原研产品进行了比较研究,通过批内溶出度均一性、批间溶出度重现性以及与原研产品的溶出曲线比较初步考察放大生产工艺的稳定性,确定最终生产工艺。

2.2 “2.3.P.3 生产”模块

“2.3.P.3 生产”模块包括生产商、批处方、生产工艺和工艺控制、关键步骤和中间体的控制、工艺验证和评价等5个小模块,这里对其中的关键步骤和中间体的控制、工艺验证和评价2个小模块进行讨论。

2.2.1 “2.3.P.3.4 关键步骤和中间体的控制”。在这一模块下,需要列出所有关键工艺步骤及其工艺参数控制范围,简述关键工艺步骤和工艺参数控制范围的确定依据,简述中间体的质量控制情况。

关键工艺参数(CPP)是指与产品关键质量属性密切相关、一旦波动就会直接影响产品关键质量属性的工艺参数^[9]。关键工艺参数通过设计良好的工艺研究和工艺验证确定,并要在商业生产过程中给予良好的控制,以确保能够生产出合格的产品。

目前,很多注册申请人在撰写这一模块时,最易出现的问题是缺乏对关键工艺步骤和工艺参数的总结和确定依据,简单地将所有生产步骤和工艺参数都列为关键工艺步骤和工艺参数。这类问题的出现,表明注册申请人还没有真正掌握关键工艺步骤和工艺参数的内涵,对生产过程控制的理解和实施还存在较大缺陷。加强对这一模块的理解和实施,有利于更好地保证生产过程的可控性。

例如,某片剂采用直接压片工艺,通过工艺筛选研究和工艺验证研究,拟定将总混步骤的混合时间和混合速度、压片步骤的压力和速度作为关键工艺步骤和工艺参数进行控制。在

主要研究信息汇总表中,采用表格方式小结见表1。

表1 关键生产工艺步骤及工艺参数小结示例

Tab 1 Example of summary for critical process steps and parameters

生产步骤	工艺参数	制定依据	中间体控制
总混	混合时间: $\times\times\times$ min 混合速度: $\times\times\times$ r/min	影响终产品的含量均匀度	性状、水分、含量
压片	压力: $\times\times\times$ kg 速度: $\times\times\times$ 片/min	影响终产品的崩解情况	性状、硬度、片质量差异、溶出度、有关物质、含量测定

2.2.2 “2.3.P.3.5 工艺验证和评价”。在这一模块下,需要列出对生产工艺验证情况的小结。对于无菌制剂,还需要列出对灭菌工艺验证情况的小结。很多注册申请人在撰写这一模块时,往往仅简单地说明已进行了生产工艺验证或者灭菌工艺验证,而未对验证情况进行总结,缺失比较严重。通常,生产工艺验证和灭菌工艺验证小结可从验证工作设计思路,验证样品的基本信息,验证工作的主要项目、取样计划、考察指标、控制标准、试验结果,偏差分析,验证结论等方面进行。

例如,对于采用湿法制粒压片工艺的某普通片剂,其对生产工艺验证情况进行小结如下: $\times\times\times$ 年 $\times\times\times$ 月 $\times\times\times$ 日至 $\times\times\times$ 日在 $\times\times\times$ 进行3批 $\times\times\times$ 片(批号: $\times\times\times$, $\times\times\times$, $\times\times\times$)的工艺验证,批量为 $\times\times\times$ 片,对预混制粒工序(混合时间和混合均匀性)、烘干工序(不同烘干时间的水分检测)、总混工序(混合时间、水分、堆密度和休止角)、压片工序(压片过程中片质量差异、硬度、溶出度、脆碎度的监测)、包衣工序(包衣后样品的溶出度)、铝塑包装工序等工艺步骤进行验证。结果显示各工艺参数监测结果均符合要求,生产过程中无偏差,按照此工艺条件生产的3批样品的各项检验结果符合要求。

例如,某注射液采用终端灭菌工艺,对灭菌工艺验证情况进行小结如下:本品采用 $\times\times\times$ 灭菌柜,灭菌工艺为 $\times\times\times$,灭菌工艺验证包括热分布、热穿透、生物指示剂试验。验证采用的样品为 $\times\times\times$,规格 $\times\times\times$, $\times\times\times$ 包装,装载方式为 $\times\times\times$,共设置 $\times\times\times$ 个温度探头,分布位置为 $\times\times\times$ 。空载热分布试验结果显示冷点为 $\times\times\times$,热点为 $\times\times\times$,各点温度波动范围为 $\times\times\times$,各点与平均温度之差最高为 $\times\times\times$,符合 $\times\times\times$ 的要求。满载热分布试验结果显示冷点为 $\times\times\times$,热点为 $\times\times\times$,各点温度波动范围为 $\times\times\times$,各点与平均温度之差最高为 $\times\times\times$,符合 $\times\times\times$ 的要求。热穿透试验结果显示 F_0 值为 $\times\times\times$,各点 F_0 值波动范围为 $\times\times\times$,各点与平均 F_0 值之差最高为 $\times\times\times$,符合 $\times\times\times$ 的要求。生物指示剂试验采用 $\times\times\times$ 菌,规格为 $\times\times\times$,来源为 $\times\times\times$,试验结果为 $\times\times\times$ 。

2.3 “2.3.P.5 制剂的质量控制”模块

“2.3.P.5 制剂的质量控制”模块包括质量标准、分析方法、分析方法的验证、批检验报告、杂质分析、质量标准制定依据等6个小模块,这里对其中2个小模块进行讨论。

2.3.1 “2.3.P.5.3 分析方法的验证”。各项检测方法的方法学验证可以按照CFDA颁布的相关指导原则进行,如《化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》^[6]、《化学药物杂质研究的技术指导原则》^[7]等。在主要研究信息汇总表中的这一模块下,需要逐项提供各检测方法的方法学验证总结。需要注意的是,既要对照质量标准中收载项目的各项检测方法的方法学进行验证总结,也要对未列入质量标准但在质量研究或者稳定性研究中使用的各项检测方法的方法学进行验证总结。

有些注册申请人在撰写这一模块时,在对检测方法进行总结时,容易遗漏方法学研究中的—些重要内容,如有关物质检查项容易遗漏专属性、各个已知杂质的定位方法和定量方

法等内容。采用表格的方式举例某注射液对已知杂质A的方法学验证小结见表2(如果存在多个已知杂质,可一并列表)。

表2 已知杂质方法学验证小结示例

Tab 2 Example of summary for validation of known impurity methodology

项目	验证结果
专属性	与主成分、辅料、其他杂质分离度符合要求
线性	在 $\times\times\times\sim\times\times\times\mu\text{g/ml}$ (相当于供试品的 $\times\times\times\%\sim\times\times\times\%$)范围内线性关系良好
灵敏度	检测限为 $\times\times\times\mu\text{g/ml}$ (相当于供试品的 $\times\times\times\%$) 定量限为 $\times\times\times\mu\text{g/ml}$ (相当于供试品的 $\times\times\times\%$)
准确度	高、中、低浓度水平的回收率为 $\times\times\times\%$ 、 $\times\times\times\%$ 和 $\times\times\times\%$
校正因子	采用标准曲线法测定相对校正因子为 $\times\times\times$
相对保留时间	$\times\times\times$
耐用性	考察了色谱柱品牌、流动相组成比例、pH、检测波长、柱温等微调时,对杂质A分离度、校正因子、相对保留时间的影响,结果显示 $\times\times\times$
定量方法	通过加校正因子的主成分自身对照法和外标法比较,结合耐用性方法学研究,确定采用外标法

2.3.2 “2.3.P.5.5 杂质分析”。制剂杂质的来源包括活性成分引入的杂质,生产和贮藏过程中产生的降解杂质等,可以结合活性成分的制备工艺、结构特点、降解途径、制剂的处方工艺、国内外药典等参考文献等,综合进行杂质谱分析。在主要研究信息汇总表中,可以采用表格的方式对杂质谱分析结果进行小结,需要列明产品中可能含有的各种杂质的相关信息,包括杂质名称、杂质结构、杂质来源、杂质控制限度、是否列出质量标准及其依据等。某片剂杂质谱分析示例见表3。

表3 杂质谱分析示例

Tab 3 Example of impurities spectrum analysis

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	是否列出质量标准	依据
杂质A	$\times\times\times$	主成分引入的杂质(反应副产物)	$\leq 0.3\%$	是	
杂质B	$\times\times\times$	主成分引入的杂质(主成分合成起始原料)	$\leq 0.2\%$	否	原料药质量标准中已进行有效控制,制剂生产和贮藏过程中无变化趋势
杂质C	$\times\times\times$	主成分水解反应降解产生	$\leq 0.5\%$	是	
杂质D	$\times\times\times$	主成分水解反应降解产生	$\leq 1.0\%$	是	
杂质E	$\times\times\times$	主成分高温降解产生	$\leq 0.5\%$	是	

3 讨论

主要研究信息汇总表是注册申请人在全部药学研究基础上,对整体研究思路和研究内容的梳理,对关键研究信息和研究结果的汇总分析,既能够反映注册申请人的研究工作是否全面完整,也能显示注册申请人对整个产品关键控制点的认知和控制能力。本文结合日常技术审评工作经验和注册申请人制剂主要研究信息汇总表提交情况,对该文件总体撰写要求和部分易出现问题的模块,包括“2.3.P.2 产品开发”部分的“处方开发过程”和“生产工艺的开发”模块,“2.3.P.3 生产”部分的“关键步骤和中间体的控制”和“工艺验证和评价”模块,“2.3.P.5 制剂的质量控制”部分的“分析方法的验证”和“杂质分析”模块进行了讨论和示例,希望引起注册申请人的关注,以不断提升注册申报资料的质量。

参考文献

- [1] ICH. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: quality-M4Q (R1) quality overall summary of module 2 module 3: quality [EB/OL]. (2002-09-01) [2014-04-15]. <http://www.ich>.

辽宁省原料药生产企业新版GMP认证检查缺陷分析与对策

张春蕾^{1*}, 刘智勇², 田丽娟^{1#}(1.沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016; 2.辽宁省药品认证中心, 沈阳 110003)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3460-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.02

摘要 目的:为原料药生产企业实施《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(简称新版GMP)和提高生产管理水平提供参考。方法:采用回顾性方法,对2011年3月至2013年12月辽宁省12家原料药生产企业在新版GMP认证检查中的缺陷项目进行统计分析。结果与结论:12家企业共发现有161个缺陷项目,其中质量控制与质量保证、文件管理、物料与产品部分存在的缺陷项目最多,分别有36、31、18个,占总缺陷项目数量的比例为22.36%、19.25%、11.18%。主要体现在质量控制实验室管理不规范;文件控制缺乏有效性和缺少重要的控制数据或记录;原辅料管理、不合格中间产品和原料药处理不符合要求等方面。建议各生产企业应深入理解新版GMP内容,全面贯彻质量风险管理和生产全过程管理的理念;加强硬件系统的改造,推进新版GMP的实施;重视软件系统的建设,建立强有力的质量管理体系;提高培训的针对性和有效性,以最大限度地降低药品生产过程中的风险,提高原料药生产管理水平。

关键词 原料药生产企业;药品生产质量管理规范;认证检查;缺陷

Analysis and Countermeasures on the Certification Inspection Defects of the New Version of GMP for Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturers from Liaoning Province

ZHANG Chun-lei¹, LIU Zhi-yong², TIAN Li-juan¹(1.School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2.Liaoning Center for Drug Certification, Shenyang 110003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for active pharmaceutical ingredient (API) manufacturers to implement the *Good Manufacturing Practice* (2010 revision)(hereinafter referred to as the new version of GMP) and to improve the level of production management. METHODS: By retrospective analysis, the defective items of 12 API manufacturers in the new version of GMP certification inspection from Liaoning province during the period of Mar. 2011—Dec. 2013 were analyzed statistically. RESULTS & CONCLUSIONS: A total of 161 defects have been found in 12 companies, and most of them were quality control and quality guarantee, document management, materials and production, which were 36, 31 and 18 items, and accounted for 22.36%, 19.25% and 11.18%. The main issues reflected that the management of the quality control laboratory was not standardized; document control was lack of effectiveness and important control data or record; raw material management, the disposal of unqualified immediate product and API were not up to the standard, etc. Enterprises should deeply understand the new version of GMP, fully implement the concepts of quality risk management and production process management, strengthen the construction of hardware systems, and promote the implementation of GMP; pay attention to the construction of software system, establish forceful quality management system; improve the relevance and effectiveness of training, so as to minimize the risk of drug manufacturing process to the utmost and improve the production and management of raw material.

KEYWORDS Active pharmaceutical ingredient manufacturers; *Good Manufacturing Practice*; Certification inspection; Defects

- org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.关于按CTD格式撰写化学药品注册申报资料有关事项的通知[EB/OL].(2012-09-15) [2014-04-15].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/54391.html>.
- [3] ICH. *The CTD triangle*[EB/OL].(2002-09-01)[2014-04-15]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/CTD_triangle.pdf.
- * 硕士研究生。研究方向:药品生产质量管理规范。E-mail: zhangchunlei1012@163.com
- # 通信作者:副教授,硕士研究生导师,博士。研究方向:药物政策、药事法规、合理用药。电话:024-24517422。E-mail: tianlijuan_8@126.com
- [4] ICH. *Pharmaceutical development Q8(R2)*[EB/OL].(2009-08-01) [2014-04-15].http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
- [5] 国家食品药品监督管理总局.化学药物制剂研究基本技术指导原则[EB/OL].(2005-03-18)[2014-04-15]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1616/83417.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理总局.化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则[EB/OL].(2005-03-18)[2014-04-15]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1616/83418.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局.化学药物杂质研究的技术指导原则[EB/OL].(2005-03-18)[2014-04-15]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1616/83416.html>.
- (收稿日期:2014-04-25 修回日期:2014-07-07)