

## “质量源于设计”在仿制注射剂处方工艺研究中的应用

蒋煜 杨建红 王亚敏

(国家食品药品监督管理局药品审评中心 北京 100038)

**[摘要]** 由于注射剂给药后直接进入血液系统,各国药监机构均将其视为风险程度最高的产品之一。本文基于“质量源于设计”(QbD)的理念,对注射液质量风险来源进行了分析。本文还从注射剂质量概况(QTPP)、关键质量属性(CQA)、基于关键物料属性(CMAs)等方面对注射剂的处方工艺变量进行了风险分析,探讨了关键工艺参数以及潜在的高风险变量,以及相应的控制策略。

**[关键词]** 质量源于设计;仿制注射剂;处方工艺研究;应用

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** C **[文章编号]** 1003-3734(2014)08-0921-05

## Application of “quality by design” in the formulation and process research of generic injections

JIANG Yu, YANG Jian-hong, WANG Ya-min

(Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China)

**[Abstract]** Injections have been considered highly risky because they are designed to be injected directly into the blood system. Based on the concept of “quality by design (QbD)”, the sources of quality risks in injections were analyzed; “quality target product profile (QTPP)” and the “critical quality attributes (CQA)” of injections were discussed. Besides, risks of injection formulation and process variables were analyzed, and critical process parameters and control strategies were explored on the foundation of critical material attributes (CMAs).

**[Key words]** quality by design (QbD); generic injections; formulation and process research; application

质量可控、安全有效是药物现代评价体系的基本要素。在质量可控方面,近几十年,药品质量管理模式得到了很大程度的提高。由真伪辨别和纯度控制,逐渐发展到“检验决定质量”(quality by testing, QbT),20世纪70年代发展到“质量源于生产”(quality by production, QbP),引入了六大常规系统控制模块,即:质量管理、设备设施、生产、包装与标签、物料管理、实验室管理,形成了现代GMP质量管理体系。

经过多年实践, FDA将药品质量管理的理念进一步前延,延伸至药物研发阶段。要求从药物研发阶段开始,通过透彻理解药物理化性质、在处方工艺设计、工艺参数选择、物料控制等方面通过深入研究,确定最佳的处方工艺,并保证在一定的设计空间内产品质量均能符合要求。基于上述理解, FDA于

**[作者简介]** 蒋煜,男,高级审评员,副主任药师,从事药品审评工作。联系电话:(010)68585566, E-mail:jiangy@ede.org.cn。

2006年率先提出了“质量源于设计”(quality by design, QbD)的理念,在制药行业得到了广泛的认同和发展。ICH等研究发布了一系列相关指导原则,如ICH指导原则Q8-质量源于设计, Q8(R2)-药品研发, Q9-质量风险管理以及Q10-药品质量体系等<sup>[1-4]</sup>,使药品质量管理体系得到了进一步发展。

美国FDA对QbD的描述如下:QbD是cGMP的基本组成部分,是科学的、基于风险的全面主动的药物开发方法,从产品概念到工业化均精心设计,是对产品属性、生产工艺与产品性能之间关系的透彻理解<sup>[5]</sup>。

根据ICH-Q8(R2),基于QbD理念的药品研发内容应包含以下几方面要素:①基于药品预定的临床效果,明确目标药物的质量概况(QTPP),包括临床给药特点、给药途径、剂型、生物利用度、规格、容器密闭系统等方面内容。②明确药物制剂的关键质量属性(CQA)。药品的质量属性范畴较广,包含物理、化学以及生物学的属性,如pH值、溶解度、pK

值、颜色等等,针对具体的制剂,某些质量属性可能并非关键因素,需基于目标制剂确定对产品质量产生影响的关键属性。③ 基于关键物料属性进行处方工艺设计,明确工艺参数以及潜在的高风险变量。④ 确定控制策略。⑤ 将质量风险管理结合到对药品和工艺的深刻理解中,促进工艺的控制和改进。

FDA 仿制药办公室针对固体口服制剂分别于 2011 年和 2012 年发布了 QbD 理念应用于仿制药申报的《缓释剂型示例》和《速释剂型示例》<sup>[6-7]</sup>,并已译成中文。但目前尚未见与注射剂相关的案例分析,本文拟从注射剂入手,分析注射剂的质量风险来源,并基于 QbD 理念对注射液处方工艺研究进行讨论。

### 1 注射液质量风险来源分析

与口服制剂相比,注射剂由于给药后将直接接触人体组织或进入血液系统,因此各国均将注射剂(包括溶液型注射液、乳剂型注射液以及和注射用混悬液等)作为风险程度最高的给药途径以及药物剂型。

从质量风险来源分析,注射剂的质量风险主要来源于以下 5 个方面:① 微生物控制,即通常所说的无菌保证。② 热原或细菌内毒素。③ 由管道、过滤器以及辅料等引入的外源性杂质。④ 包装容器。⑤ 药物的理化性质,如稳定性以及复溶性等。常规情况下,对于注射剂应围绕上述 5 个方面开展处方工艺研究,以尽量降低质量风险。例如,对于微生物,可通过对生产环境、生产设备的控制、药物、辅料、水、空气、氮气等生产过程中涉及的物料控制、灭菌前微生物污染控制、灭菌工艺设计以及灭菌过程控制、包装容器密封性检查等得以实现质量风险控制。而对于包装容器,则应从包装容器应具有的保护性、相容性、安全性与功能性等方面进行质量风险控制。

## 2 基于 QbD 理念进行仿制注射液处方工艺设计

### 2.1 定义目标产品的质量概况(QTPP)

可通过分析原研产品说明书、文献信息,查询临床给药特点、给药途径、剂型、规格、容器密闭系统等信息,进行前瞻性的总结,定义 QTPP。需要注意的是,在仿制某些非原研企业开发且上市时间较早的注射剂时,如果被仿产品缺少系统规范的临床研究数据证明其安全性、有效性,或临床使用中已出现安全性问题,或在临床上已有疗效明确、安全性较好的产品替代,须对此类产品的合理性进行慎重分析。

### 2.2 识别产品关键质量属性(CQA)

药品的质量属性较多,通常可分为关键质量属

性和非关键质量属性。关键质量属性为与产品安全有效性相关的质量属性<sup>[1]</sup>。对于注射剂,根据质量风险来源分析,关键质量属性通常包括以下方面内容:① 无菌保证。② 热原或细菌内毒素。③ 外源性杂质。④ 注射液的稳定性(如 pH 值、颜色、有关物质、含量等)以及复溶性等。

以药物 A 为例,该药物易氧化变色,但在处方工艺控制得当的前提下,注射剂可耐受终端灭菌工艺(无菌保证水平 SAL≤10E-6)。对该药物进行注射剂处方工艺研究时,关键质量属性包括:pH 值、颜色、无菌、细菌内毒素、含量、有关物质、可见异物和不溶性微粒等。其中 pH 值和颜色可反映产品的降解程度,对 pH 值敏感的产品可采用 pH 值缓冲液作为溶剂;对于热原或细菌内毒素,通过对原辅料、注射用水等物料进行控制使其符合设计要求,从而避免在生产过程中使用活性炭的吸附过程(活性炭使用不当,有可能引入外源性杂质)。见表 1。

表 1 药品质量属性及其可能的影响因素

药品质量属性	是否为 CQA	可能的影响因素
气味	否	—
体积	否	—
颜色 <sup>a</sup>	是	处方、灭菌工艺、环境因素,如:光照、热、氧等
pH 值 <sup>a</sup>	是	同上
无菌	是	原辅料、水系统、空气系统、灭菌工艺
细菌内毒素	是	原辅料、注射用水,其他 <sup>b</sup>
含量	是	处方设计、生产工艺、外界因素,如:光照、热、氧、金属离子等
有关物质	是	同上
可见异物 <sup>c</sup>	是	辅料、容器密闭系统、生产管道、过滤系统
不溶性微粒 <sup>c</sup> , 等其他	是	同上

a: 可反映药物的降解程度。b: 目前国内多采用用活性炭吸附的方式予以实现,但该方法可能存在引入外源性杂质的风险。c: 在药品常规的放行标准和货架期标准中,通常不含有外源性杂质检查项,因此必须通过对物料、生产过程以及容器密闭系统进行考察和控制得以实现。对于某些外源性杂质,如由管道、过滤器或容器析出物质在溶液中积聚产生颗粒时,可通过制剂的常规检查项目可见异物和不溶性微粒进行检查,但是对于其他一些外源性杂质,如由生产管道系统、容器密闭系统、过滤器中引入的特定化合物,常规检查项目无法进行检测。因此对于这些外源性杂质,必须通过对物料进行考察和质控,对制剂与生产管道系统、容器密闭系统、过滤器进行相容性试验,并在生产中进行控制得以实现。

### 2.3 识别关键物料属性(CMAs) 对处方工艺变量进行风险评估

#### 2.3.1 关键物料属性 对于注射用的原辅料,关键



属性通常包括:颜色、pKa 值、分配系数、在不同 pH 条件下的稳定性和溶解性、杂质谱、复溶性、微生物和热原等。对于某些不稳定的原料药,晶型不同可能影响原料药稳定性,因此晶型有可能是关键属性;对于其他一些属性,如鉴别、密度、吸湿性、含水量、残留溶剂、以及原料药的工艺杂质等,通常不认为是影响制剂质量的关键质量属性,在注射液的处方工艺研究中可不做详细的考察。

以药物 A 为例,该药物水溶性较好;在酸性溶液中相对稳定,在中性或碱性溶液中易破坏;对光不稳定;水溶液易氧化变色。颜色、pH 值、有关物质等均是关键物料属性。对于处方中使用的注射用水,氧含量是关键物料属性。

**2.3.2 对处方工艺变量进行风险评估** 对于注射剂,首要的质量风险来源为无菌保证。可参考欧盟液体产品灭菌决策树,并结合产品的稳定性特点设计灭菌条件。选择何种灭菌工艺(时间、温度),首先应取决于被灭菌产品无菌保证水平以及药物的热稳定性,而非其他因素,如包装材料等。只要条件允许,应首选过度杀灭灭菌工艺。主要是因为该工艺的无菌保证安全性非常高,对工艺全过程的控制要求相对较低,可确保无菌保证值达到 $\leq 10^{-6}$ ,而不必担心装载的生物负荷和耐热性。残存概率灭菌工艺则是从灭菌前微生物污染控制和灭菌过程控制两方面入手,使得灭菌  $F_0$  值较低的情况下也能确保达到药典规定的无菌保证水平。

产品稳定性是注射剂质量风险的另一个主要来源。对于溶液状态下热稳定的药物,确定处方工艺

相对简单。对于某些在溶液状态下不稳定,或稳定性受 pH 值、光照等因素影响比较大的药物,可通过参比制剂说明书、专利以及其他文献信息,分析被参比制剂的处方,如 pH 值、辅料种类和含量等;并结合药物的化学结构和理化性质分析影响其降解的因素,如溶液 pH 值条件、溶液中氧含量、光照或者其他因素,并进一步分析可能采用何种灭菌工艺,以及在处方中工艺中采用何种保护措施,例如在处方中调节合适的 pH 值、使用抗氧化剂或稳定剂,改变物料的加入方式等等。在处方工艺设计以及包装容器选择得当的前提下,某些不稳定性药物,可以采用过度杀灭的灭菌工艺。

对于前述药物 A,可根据关键质量属性对处方变量和工艺变量进行风险评估。见表 2 3。

表 2 对某热不稳定药物注射液(药物 A)由处方变量引入的风险进行评估

项目	处方变量			
	原料药	pH 值调节剂 用量	抗氧化剂 用量	注射用水
制剂含量	低 <sup>d</sup>	高	高 <sup>e</sup>	高 <sup>e</sup>
降解产物	低 <sup>d</sup>	高	高 <sup>e</sup>	高 <sup>e</sup>
微生物	中 <sup>f</sup>	中 <sup>f</sup>	中 <sup>f</sup>	中 <sup>f</sup>
热原或细菌内毒素	低 <sup>g</sup>	低 <sup>g</sup>	低 <sup>g</sup>	低 <sup>g</sup>
外源性杂质	低 <sup>g</sup>	低 <sup>g</sup>	低 <sup>g</sup>	低 <sup>g</sup>

d: 可通过对原料药进行质量控制得以实现,在制剂中该变量引入的风险较小。e: 该药物 A 易氧化,应注意考察抗氧化剂用量,以及注射用水中氧的不同含量对药物稳定性的影响。f: 细菌等微生物可通过过滤以及灭菌工艺予以除去,原辅料风险因素通常较低,但是本品对热不稳定,可能难以采用过度杀灭法,如果采用残存概率灭菌法,应控制灭菌前溶液的微生物负荷,风险程度为中。g: 对原辅料、注射用水等物料进行质量控制,风险程度低。

表 3 对某热不稳定药物注射液(药物 A)由工艺变量引入的风险进行评估

项目	工艺变量			
	配制	过滤	灌封	灭菌
设备	浓配罐、稀配罐	微孔膜滤器	灌封机	不同设计原理的灭菌器 <sup>j</sup>
工艺及参数	温度、时间,溶液和空间 中氧含量	时间、压力、温度	灌封时间、温度;灌封气体纯度和压力等	水浴中氧含量;灭菌温度、时间、压力
制剂含量	高 <sup>h</sup>	低	高 <sup>i</sup>	高 <sup>j</sup>
降解产物	高 <sup>h</sup>	低	高 <sup>i</sup>	高 <sup>j</sup>
微生物	低 <sup>k</sup>	高 <sup>l</sup>	低	高 <sup>l</sup>
热原或细菌内毒素	低 <sup>k</sup>	低	低	低
外源性杂质	低	中 <sup>m</sup>	中 <sup>m</sup>	中 <sup>n</sup>

h: 该产品 A 不稳定,配制保温的温度、时间、注射用水中氧含量对药物稳定性影响较大。i: 注射液容器液面上方空隙中气体的氧含量可能对注射液稳定性有较大影响,灌封过程中应充填惰性气体。j: 如果注射液采用塑料袋包装,灭菌过程中,塑料袋通透性增加,可能导致注射液中氧含量增加,在高温高压下促使样品降解。对于某些不稳定的产品,需结合产品特点以及不同原理灭菌设备的特点,对灭菌柜进行选择。k: 可通过对原辅料、注射用水、空气系统等进行控制得以实现,该步工艺的影响较小。l: 细菌等微生物可通过过滤以及灭菌工艺予以除去,上述工艺是影响微生物的关键工艺。m: 某些滤膜耐酸碱碱性较差,对某些有机溶剂如丙二醇等的适应性也较差,如果滤膜类型选择不当,可能由过滤设备引入外源性杂质;如果输液玻璃瓶或安瓿的干热灭菌温度过高,可能导致灭菌管道中产生微粒,在灌封时引入外源性杂质;灌封时药液溅起在瓶壁上,封口时形成碳化点。n: 如果注射液采用塑料袋包装,灭菌过程中,塑料袋及其表面印字中的化学成分可能迁移进入药液,引入外源性杂质。



## 2.4 进行处方工艺设计 明确关键工艺参数(CPP), 确定控制策略

在识别关键物料属性、对产品进行风险评估后,可根据上述分析结果,采用单变量法或者多变量法等处方设计模型,设计多种处方,以不同的 pH 值调节剂用量、抗氧化剂用量以及溶液中不同氧含量浓度为考察变量,在不同的灭菌条件下进行考察,以确定最优处方。

在设计和优化生产工艺时,需要深入理解各步生产工艺,考察关键工艺参数的范围,并对工艺参数进行验证,以保证产品的关键质量属性满足要求。通常需考虑如下因素:① 工艺放大时,受灌装速度等因素的影响,大生产样品在配液罐中的保温时间要远远长于小试样品,对热不稳定产品,配制和保温温度以及时间是影响产品质量的关键工艺参数。② 工艺放大时,过滤器与保温状态下药液的接触时间也远远长于小试样品,因此必须进行能体现商业化规模的药液-过滤系统适用性验证试验。③ 工艺放大时,对辅料投料量以及溶液中氧含量的控制精确度往往低于小试。④ 由于设计以及控制等因素影响,生产规模灭菌柜腔室内的热分布水平可能低于小试规模的灭菌柜。

因此,在小试规模摸索处方和工艺条件时,需要考虑到中试规模和生产规模的情况,建立设计空间(design space)在预定的参数基础上寻找可接受的参数上下范围。

以产品 A 为例,由于氧的存在对药物稳定性影响较大,在配液时,须对溶液和注射液瓶内空间中的氧含量进行考察和控制;在灌装时,须对灌装时所用的氮气纯度和压力进行考察和控制,并对注射液瓶内的残余氧气进行控制;在灭菌时,须对不同设计原理的灭菌器进行选择,并对水浴中的氧含量进行考察和控制。其次,该注射液为酸性溶液,对滤芯应有所选择,如果选择不当,在酸性条件下过滤时可能引入外源性杂质。在实际生产中,也发现滤膜选择不当,容易造成溶液澄明度无法满足要求。采用经筛选和优化的处方工艺,该产品最终能够耐受过度杀灭的灭菌工艺。在批准上市后,上述工艺过程中氧含量在设计空间内的任何变化都不会被认为是生产工艺的变化,因此无需提交补充申请。

对不同企业提交的申报资料进行对比,发现该品种的关键工艺参数控制仍然存在不少问题,如:某企业在进行工艺验证时,从 119 °C 平衡至 121 °C 花

费了约 20 min,另一家企业在灭菌降温阶段,温度降低速度极为缓慢,这些信息提示灭菌时水蒸汽系统或者冷却系统的控制存在问题,升温时间过长,热不稳定性药物在高温下暴露时间延长,发生降解的风险越高。某企业选择的灭菌条件为 121 °C 灭菌 10 min,工艺验证时显示热点的  $F_0$  值最高大于 40, $F_0$  值远远超过 12。某企业工艺验证显示灭菌柜内温度波动较大,热点和冷点的  $F_0$  值相差甚远,提示灭菌柜温度控制存在缺陷。这些信息都提示申请人对产品的关键工艺参数以及设计空间的理解并不深刻。需要注意的是,对于热敏感药物,在进行生产工艺验证时,应更加注意在灭菌柜热点位置进行取样检验,以考察热点处样品的降解情况。

在选择包装材料/容器方面,本品属偏酸性溶液,USP 同品种明确建议采用 I 型耐水玻璃瓶。目前,国内企业多用钠钙玻璃安瓿或低硼硅玻璃安瓿,两种玻璃容器耐酸碱能力相对较差,应注意所选用的玻璃安瓿是否存在脱片的可能性,并采用恰当方法对相容性进行研究,推荐采用耐酸碱性更好的玻璃容器。该产品遇光易破坏,可考虑使用着色玻璃安瓿,并避光保存。如果选择塑料包装材料/容器,需注意到半透性材料存在透光性和透湿性,易使产品氧化变色;如采用内外袋组合包装形式,则需考虑内外袋之间是否需填充氮气、内外袋之间在灭菌后水蒸气渗透,以及外袋是否影响灭菌热穿透能力等因素。

## 3 讨论

根据 QbD 理念,在对产品进行合格判定时,样品质量是否符合放行标准并不是唯一的判定依据,要综合生产是否符合设计空间等因素进行合格判断。如果参数范围超出设计空间,即使样品仍然符合质量标准要求,也应判定为不合格。印度仿制药企业 Ranbaxy 两家工厂的 30 多种批准的药品,在美国检验均为合格,但是由于 GMP 执行出现问题,在 2008 年 9 月被 FDA 勒令无限期停产。FDA 在媒体通报会上强调这两家工厂生产的所有药品均检测合格,且没发现有任何安全问题<sup>[8-9]</sup>。该案例清晰地说明, FDA 药品生产质量监管的重心是企业的质量管理体系,而不是药品的质量标准。

注射液或注射用混悬液等注射制剂,由于给药后将直接进入血液系统,各国药监部门均将其视为风险程度最高的品种之一。将药品质量管理的理念前延至设计阶段,要求在进行注射剂处方工艺研究

(下转第 954 页)

环节中发挥更为重要的作用,包括药品研发、生产、厂房、物流和人流的设计、原材料管理、包装、销售、质量管理体系等领域;中国的药品管理系统中也会越来越多地应用 QbD 理念更科学、更有效地控制药品质量管理中的风险。

[ 参 考 文 献 ]

[1] ICH. ICH harmonized tripartite guideline pharmaceutical development Q8[S/OL]. (2009) [2014-03-15]. <http://www.ich.org/products/guidelines.html>.

[2] ICH. ICH harmonized tripartite guideline quality risk management Q9[S/OL]. (2008) [2014-03-15]. <http://www.ich.org/products/guidelines.html>.

[3] ICH. ICH harmonized tripartite guideline pharmaceutical quality system Q10[S/OL]. (2008) [2014-03-15]. <http://www.ich.org/products/guidelines.html>.

[4] PAUL AD, WANG WL, PAUL WS, et al. Clinical relevance of dissolution testing in quality by design [J]. *AAPS J*, 2008, 10(2): 380-390.

[5] SIEGFRIED A, DANIELE S, CHARLES R, et al. An integrated Quality by Design (QbD) approach towards design space definition of a blending unit operation by Discrete Element Method (DEM) simulation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42:106-115.

[6] ANNA G, ANTONELLO AB, DAVIDE F. On the use of mathematical models to build the design space for the primary drying phase of a pharmaceutical lyophilization process [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(1):311-324.

[7] HUIQUAN W, MAURY W, MANSOOR AK. Quality-by-design (QbD): An integrated process analytical technology (PAT) approach for a dynamic pharmaceutical co-precipitation process characterization and process design space development [J]. *Int J Pharm* 2011, 405(1-2):63-78.

[8] VERA L, DIRK L, GABRIELE R, et al. A quality by design study applied to an industrial pharmaceutical fluid bed granulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2012, 81(2): 438-447.

[9] ANASTASIA GL JOHN WM. Evaluation of the microbial growth potential of pharmaceutical drug products and quality by design [J]. *PDA J Pharm Sci Tech* 2011, 65(1):63-70.

[10] LAWRENCE XY. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding and control [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(4):781-791.

[11] FREDERICK GV, ALIREZA SK. Development of quality-by-design analytical methods [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(3):797-812.

[12] KOCHLING J, BRIDGEWATER J, NAJI R. Introducing a science-based quality by design concept to analytical methods development. *Biotechnology: Pharmaceutical Aspects (Pharmaceutical Stability Testing to Support Global Markets)* [M]. Vol 12. New York: Springer, 2010: 169-179.

[13] GAVIN PF, OLSEN BA. A quality by design approach to impurity method development for atomoxetine hydrochloride (LY139603) [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 46(3):431-441.

[14] DAVID F, JACQ K, SANDRA P, et al. Analysis of potential genotoxic impurities in pharmaceuticals by two dimensional gas chromatography with Deans switching and independent column temperature control using a low-thermal-mass oven module [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 396(3):1291-1300.

[15] PUERTOLLANO M, CARTWRIGHT T, AYLOTT M, et al. Assessing an analytical method for the dissolution profile of an extended-release tablet in accordance with QbD [J]. *Tablets and Capsules*, 2009, 7(1):30-39.

[16] KRULL I, SWARTZ M, TURPIN J, et al. A quality-by-design methodology for rapid LC method development, part II [J]. *LC GC N Am*, 2009, 27:48-61.

编辑:王宇梅/接受日期:2014-02-10



(上接第 924 页)

时,首先对目标产品的 QTPP 进行分析并明确产品 CQA,在识别关键物料属性(CMAs)的基础上,明确处方工艺中的高风险变量,在此基础上进行处方工艺研究,明确参数的可接受范围。结合研究工作以及生产过程中的质量风险管理方法,可使注射剂的质量风险得到有效控制,并促进注射剂处方工艺的持续改进。

[ 参 考 文 献 ]

[1] ICH. Q8 pharmaceutical development [S]//药品注册的国际技术要求(质量部分),周海钧主译,北京:人民卫生出版社,2006.

[2] ICH. Q8(R2) pharmaceutical development [S]//药品注册的国际技术要求(质量部分),周海钧主译,北京:人民卫生出版社 2011.

[3] ICH. Q9 Quality Risk Management [S]//药品注册的国际技术要求(质量部分),周海钧主译,北京:人民卫生出版社 2006.

[4] ICH. Q10 Pharmaceutical Quality System[S]//药品注册的国际技术要求(质量部分),周海钧主译,北京:人民卫生出版社,2011.

[5] 陈彬华等. QbD 理念在药品研发、生产、质量控制过程中的应用 [J]. *上海医药*, 2008, 29(10):446-447.

[6] FDA. Quality by design for ANDAs: an example for modified release dosage forms [EB/OL]. (2011-12). <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/hougrsaredevelopandapproved/approvalapplications/abbreviatednewdrugapplication-andgenerics/ucm286595.pdf>.

[7] FDA. Quality by design for ANDAs: an example for modified release dosage forms [EB/OL]. (2012-4). <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/hougrsaredevelopandapproved/approvalapplications/abbreviatednewdrugapplication-andgenerics/ucm304305.pdf>.

[8] 韩亮, Nicholas Buhay, 郑强, 等. 美国 FDA 药品生产质量监管体系 [J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(18):2128-2135.

[9] FDA. FDA Issues Warning Letters to Ranbaxy Laboratories Ltd., and an import alert for drugs from two ranbaxy plants in India [EB/OL]. (2008). <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pres-sannouncements/2008/ucm116949.htm>.

编辑:王宇梅/接受日期:2014-04-09

