

世界卫生组织药品标准专家委员会 第39次技术报告

世界卫生组织 编
金少鸿 主译

本报告介绍了由WHO召集国际专家组就药品质量保证和原料药及制剂质量标准的相关问题的建议。特别是与药品监督管理机构和制药企业密切相关的建议、国际药典收录的抗逆转录酶病毒药品质量标准、放射药品质量标准、抗结核药品质量标准、青蒿素衍生物质量标准的修订、国际参考物质的质量控制、药品生产质量管理规范（GMP）检查、药品分销和贸易等药品质量保证体系的其他方面以及法律法规方面的问题。本报告都进行了论述。

本报告附有5个附录，包括药品生产质量管理规范的修订、关于起始物料抽样要求的主要原则、药品生产质量管理规范中关于药用注射用水的指导原则、药品及其相关物料的抽样指导原则、固定剂量复方药品的注册指导原则草案。

责任编辑 孙丰年

ISBN 7-5067-3530-X



9 787506 735308 >

ISBN 7-5067-3530-X
定价：48.00元

中国医药科技出版社



中国医药科技出版社



世界卫生组织

世界卫生组织（WHO）创建于 1948 年，作为联合国的一个专门机构，是指导和协调国际卫生事务及公共健康的权威机构。世界卫生组织宪章的宗旨之一就是提供人类健康领域客观、可靠的信息和建议，并通过范围广泛的出版计划履行其部分职责。

本组织寻求通过出版物支持各会员国的卫生战略，提出对全球人口最迫切关注的公共健康问题。根据发展水平不同的会员国的需要，世界卫生组织出版了实用手册、指南和针对特殊领域卫生工作人员的培训资料；国际适用的指导原则和标准；卫生政策、卫生计划和健康研究的综述与分析；为决策者提供技术指导和建议的最新共识报告。这些出版物与疾病的预防与控制、建立以初级卫生保健为基础的公平卫生体系、促进个人与社区的健康水平等世界卫生组织的优先行动紧密联系。为提高所有人群的健康水平，需要在全球范围内传播和交流来自世界卫生组织各会员国的知识和经验，还需要公共卫生和生物医学科学的权威人士之间的合作。

为保证尽最大可能地利用卫生事务方面的权威信息和指导意见，世界卫生组织在全球广泛发行其出版物，并鼓励对世界卫生组织出版物进行翻译和采用。通过在全球范围内促进和保护健康、预防和控制疾病，世界卫生组织的出版物致力于实现本机构的主要目标——人人拥有尽可能高水平的健康。

世界卫生组织技术报告丛书利用不同国际专家组的科研成果，向 WHO 提供范围广泛的医学和公共卫生方面的最新科学和技术指导建议，上述专家组的成员以个人名义而不是政府或其他机构的代表身份为 WHO 服务，专家组成员没有报酬，他们的观点不反映 WHO 的决定或主张的政策。

报告汇集了国际专家组的观点
并不代表世界卫生组织的决定和规定的政策

世界卫生组织技术报告丛书

929

世界卫生组织药品标准专家委员会 第 39 次技术报告

世界卫生组织 编
金少鸿 主译
宁保明 孙 磊
许明哲 金少鸿 译者

中国医药科技出版社



世界卫生组织



图字：01-2006-5276 号

©世界卫生组织 2005

本书为 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-ninth Report, Technical Report Series No. 929 的中文版, 世界卫生组织总干事授权中国药品生物制品检定所负责该报告的中文版翻译出版事宜。

图书在版编目(CIP)数据

世界卫生组织药品标准专家委员会第 39 次技术报告/
世界卫生组织编; 金少鸿译. —北京: 中国医药科技出版社, 2006.9

(世界卫生组织技术报告丛书)

ISBN 7-5067-3530-X

I. 世... II. ①世...②金... III. 药品管理: 质量管理-技术报告-世界卫生组织 IV. R954

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 109944 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 www.cspyp.cn www.mpsky.com.cn

规格 787×1092mm 1/16

印张 10

字数 153 千字

印数 1—3000

版次 2006 年 10 月第 1 版

印次 2006 年 10 月第 1 次印刷

印刷 北京市昌平区百善印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-3530-X/R • 2907

定价 48.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

序

1948 年第一次世界卫生大会批准建立了统一药典的专家委员会 (Expert Committee on the Unification of Pharmacopoeias), 1951 年更名为国际药典专家委员会 (Expert Committee on the International Pharmacopoeia), 1959 年再次更名为药品标准专家委员会 (Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations), 该委员会最初的作用是起草和编纂国际药典。随着世界卫生组织在全球疾病控制和预防方面的协调能力和影响力的不断增强, 尤其是在艾滋病、SARS、禽流感、结核、疟疾等严重威胁人类健康和安全的全球性疾病方面, WHO 更是发挥了不可替代的作用。作为成立最早的委员会之一, 药品标准专家委员会的工作范围也不断扩大, 涉及药品生产质量管理规范 (GMP)、药品管理方面的法规性指导文件 (比如药品的可互换性、规定剂量复方制剂和药品稳定性研究)、假药和劣药的处理。另外, 该专家委员会还制定了大量的有关质量控制和质量保证体系方面的专门指导意见。

本人于 1996 当选为 WHO 药品专家委员会委员, 作为该委员会的现任中国籍委员, 参加了 2001 年以来的历次专家委员会会议, 从 2003 年起 WHO 药品标准专家委员会每年举行一次会议并出版技术报告。

本报告内容包括药品质量保证和原料药及制剂质量标准的相关问题的建议。特别是与药品监督管理机构和制药企业密切相关的建议国际药典收载的抗逆转录病毒药品质量标准、放射药品质量标准、抗结核药品质量标准、青蒿素衍生物质量标准的修订、参考物质的质量控制、药品生产质量管理规范 (GMP) 检查、药品分销和贸易等药品质量保证体系的其他方面以及法律法规方面的问题。

本报告附有 5 个附录, 包括药品生产质量管理规范的修订、关于起始物料抽样要求的主要原则、药品生产质量管理规范中关于药用注射用水的指导原则、药品及其相关物料的抽样指导原则、固定剂量复方药品的注册指导原则草案。

感谢 WHO 授权翻译出版本技术报告的中文版, 供国内药品研发、质量控制和质量保证、药品检验、药品注册和监督人员参考。

金少鸿

2006 年 10 月

目 录

序

1. 前言	(1)
2. 一般政策	(2)
2.1 药品质量保证中的共同问题	(2)
2.2 药典讨论小组	(3)
2.3 人用药品注册技术要求国际协调会议 (ICH)	(3)
2.4 药品管理机构国际会议 (ICDRA)	(3)
2.5 假药	(3)
3. 质量控制——质量标准和检验方法	(4)
3.1 国际药典	(4)
3.2 抗逆转录酶病毒药品的药典质量标准	(6)
3.3 放射药品质量标准	(6)
3.4 抗结核药物的质量标准	(6)
3.5 国际药典中青蒿素类药品质量标准的修订	(7)
3.6 对抗逆转录酶病毒药物的筛查检测方法	(7)
3.7 对抗结核药物的筛查检测方法	(7)
4. 质量控制——国际参考物质	(7)
4.1 国际化学对照品	(7)
5. 质量控制——国家实验室	(8)
5.1 外部质量保证评价行动计划	(8)
6. 质量保证——药品生产质量管理规范	(8)
6.1 起始物料的抽样概念	(8)
6.2 供热、通风和空调	(8)
6.3 植物药的生产	(8)
6.4 验证	(9)

6.5 制药用水.....	(9)
7. 质量保证——检查.....	(9)
7.1 药品和相关物料的抽样.....	(9)
7.2 GMP 检查员的培训模式.....	(9)
8. 与分销和贸易相关的质量保证体系.....	(10)
8.1 药用起始物料的分销与贸易的质量管理规范（GTDP）.....	(10)
8.2 WHO 关于国际贸易中药品质量的认证行动计划.....	(10)
8.3 WHO 关于国际贸易中药用起始物料质量的认证行动 计划.....	(11)
8.4 药品分销质量管理规范.....	(11)
9. 质量保证——风险分析.....	(11)
9.1 GMP 生产和检查的新思路.....	(11)
10. 质量保证——稳定性	(11)
10.1 稳定性试验条件	(11)
11. 质量保证——药品供应.....	(12)
11.1 由 WHO 实施的预认证计划	(12)
11.2 质量检测实验室和采购机构的预认证.....	(12)
11.3 预认证程序的更新.....	(13)
12. 关于多来源药品互换性的管理原则.....	(13)
12.1 关于互换性的主要指导原则	(13)
12.2 免作体内生物等效性研究的药品资格审核.....	(13)
12.3 溶出度试验.....	(14)
12.4 对照药品目录.....	(14)
13. 高传染性疾病的固定剂量复方制剂.....	(14)
13.1 固定剂量复方制剂的注册指导原则.....	(14)
14. 国际非专利名称.....	(15)
15. 小结和建议.....	(15)

15.1	批准并建议使用的新质量标准和指导原则·····	(16)
15.2	应继续工作并在下次专家委员会会议上报告进展情况的内容 ·····	(16)
15.3	新工作领域的建议·····	(17)
附录 1	国际化学对照品和国际红外对照光谱·····	(33)
附录 2	药品生产质量管理规范：起始物料抽样要求(修订)	(46)
附录 3	WHO 药品生产质量管理规范：制药用水·····	(48)
附录 4	WHO 关于药品和相关物料的抽样指导原则·····	(66)
附录 5	固定剂量复方制剂注册指导原则·····	(97)

WHO 药品标准专家委员会

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations

日内瓦, 2004 年 10 月 25~29 日

专家委员会成员 Members*

Professor I. Addae-Mensah, Professor of Chemistry, University of Ghana, Legon, Accra, Ghana

Ms K. Bremer, Director, Pharmaceutical Department, Norwegian Medicines Agency, Oslo, Norway

Dr S. Haghighi, Head, Pharmaceutical and Microbiology Department, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Islamic Republic of Iran

Professor J. Hoogmartens, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Laboratory for Pharmaceutical Chemistry and Drug Analysis, Leuven, Belgium (Chairperson)

Dr R. Jachowicz, Head, Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Medyczna, Kraków, Poland

Professor Jin Shaohong, Deputy Director-General, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Ministry of Public Health, Beijing, People's Republic of China

Dr J.A. Molzon, Associate Director for International Programs, Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA

Ms Metta Treebamroong, Bureau of Drug and Narcotics, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand (Co-Chairperson)

Mr R.W. Tribe, Holder, ACT, Australia (Rapporteur)

* 缺席的专家: Professor Kim Kil-Soo, Chief, Institute of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Ewha Woman's University, Seoul, Republic of Korea; Dr J.-L. Robert, Service du Contrôle des Médicaments, Laboratoire National de Santé, Luxembourg.

其他机构的与会代表 **Representatives of other organizations**[◇]

European Medicines Evaluation Agency (EMA)

Mr B. Cuddy, Inspections Sector, London, England

European Pharmacopoeia/European Directorate for the Quality of Medicines

Dr J.H. McB. Miller, Head of Division III (Laboratory), Council of Europe, Strasbourg, France

International Pharmaceutical Federation (FIP)

Dr A.P. Sam, The Hague, The Netherlands

International Atomic Energy Agency (IAEA)

Dr K. Solanski, Division of Human Health, Department of Nuclear Sciences and Applications, Vienna, Austria

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA)

Mrs J. Ramsbotham, Vice President Global Quality Assurance, Solvay Pharmaceuticals, Weesp, The Netherlands

International Generic Pharmaceutical Alliance (IGPA)

Dr N. Cappuccino, Chair, Science Committee, Sandoz, Inc., Princeton, NJ, USA

International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)

Mr A. Bone, Chair, IPEC Europe, Basingstoke, England

Professor H. de Jong, Vice Chair, IPEC Europe, Servier, Courbevoie, France

Mr F. Milek, Chair, GDP Committee, IPEC Europe, Stuttgart,

[◇]缺席的代表: Argentinian Pharmacopoeia, Buenos Aires, Argentina; Brazilian Pharmacopoeia, Santa Maria RS, Brazil; Chinese Pharmacopoeia, Beijing, People ' s Republic of China; Commonwealth Pharmaceutical Association (CPA), London, England; European Chemical Industry Council (CEFIC), Brussels, Belgium; Indian Pharmacopoeia, New Delhi, India; Japanese Pharmacopoeia, Tokyo, Japan; Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), Geneva, Switzerland; Russian Pharmacopoeia, Moscow, Russian Federation; The World Bank, Washington, DC, USA; United Nations Development Programme (UNDP), New York, NY, USA; United Nations Industrial Development Organization (UNIDO), Vienna, Austria; World Customs Organization(WCO), Brussels, Belgium; World Intellectual Property Organization (WIPO), Geneva, Switzerland; World Self-Medication Industry (WSMI), Ferney-Voltaire, France; World Trade Organization (WTO), Geneva, Switzerland.

Germany Korean Pharmacopoeia

Dr Myoengsin Choi, Department of Drug Evaluation, Korea Food
and Drug Administration, Central Pharmaceutical Affairs
Council, Seoul, Republic of Korea

United Nations Children ' s Fund (UNICEF)

Dr P.S. Jakobsen, Pharmaceutical Quality Assurance Officer,
UNICEF Supply Division, Copenhagen, Denmark

United States Pharmacopeia

Dr T. Cecil, Rockville, MD, USA

秘书处 Secretariat*

Dr R. Balocco, Quality Assurance and Safety: Medicines,
Department of Medicines Policy and Standards, WHO, Geneva,
Switzerland

Dr M. Couper, Quality Assurance and Safety: Medicines,
Department of Medicines Policy and Standards, WHO, Geneva,
Switzerland

Professor T.G. Dekker, Scientific Support, Research Institute for
Industrial Pharmacy, North-West University (Potchefstroom
Campus), Potchefstroom, South Africa (*Temporary Adviser*)

Professor J.B. Dressmann, Biocentre, Institute for Pharmaceutical
Technology, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt am
Main, Germany (*Temporary Adviser*)

Mr P. Graaff, Department of HIV, AIDS Medicines Diagnostics
Service, WHO, Geneva, Switzerland

*缺席人员: Dr J.-M. Trapsida, Regional Adviser, WHO Regional Office for
Africa, Brazzaville, Republic of Congo; Dr R. D' Allesio, Regional Adviser,
WHO Regional Office for America, Washington, DC, USA; Dr M. Binshana,
Regional Adviser, WHO Regional Office for Eastern Mediterranean, Cairo, Egypt;
Dr K. de Joncheere, Regional Adviser, WHO Regional Office for Europe,
Copenhagen, Denmark; Dr K. Weerasuriya, Regional Adviser, WHO Regional
Office for South-East Asia, New Delhi, India; Dr B. Santoso, Regional Adviser,
WHO Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines.

Dr O. Gross, Quality Assurance and Safety: Medicines, Department of Medicines Policy and Standards, WHO, Geneva, Switzerland

Mr J. Hetzke, Department of Medicines Policy and Standards, WHO, Geneva, Switzerland

Dr H.V. Hogerzeil, Director, Department of Medicines Policy and Standards, WHO, Geneva, Switzerland

Dr S. Kopp, Quality Assurance and Safety: Medicines, Department of Medicines Policy and Standards, WHO, Geneva, Switzerland (Secretary)

Dr V.K. Lepakhin, Assistant Director-General, Health Technology and Pharmaceuticals, WHO, Geneva, Switzerland

Dr J. Macdonald, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada (Special Adviser)

Miss Y. Maruyama, Traditional Medicine, Department of Technical Cooperation for Essential Drugs and Traditional Medicine, WHO, Geneva, Switzerland

Dr C. Ondari, Policy, Access and Rational Use, Department of Essential Drugs and Medicines Policy, WHO, Geneva, Switzerland

Ms M.L. Rabouhans, Chiswick, London, England (*Temporary Adviser*)

Dr L. Răgo, Coordinator, Quality Assurance and Safety: Medicines, Department of Medicines Policy and Standards, WHO, Geneva, Switzerland

Dr P. Vanbel, Quality Assurance and Safety: Medicines, Department of Medicines Policy and Standards, WHO, Geneva, Switzerland

Dr A. van Zyl, Quality Assurance and Safety: Medicines, Department of Medicines Policy and Standards, WHO, Geneva, Switzerland

Dr D.J. Wood, Quality Assurance & Safety: Biologicals, Department of Vaccines and Biologicals, WHO, Geneva, Switzerland→

1. 前言

2004 年 10 月 25 日至 29 日，世界卫生组织药品标准专家委员会（The WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations）在日内瓦召开会议。基本药物与药物政策部（Essential Drugs and Medicines Policy, EDM）临时代理干事 Hans V Hogerzeil 博士代表总干事李钟郁博士欢迎各位委员及与会代表。

Hogerzeil 博士在开幕致词中强调了委员会工作的重要性。他指出总干事的一些优先和广泛的政策目标是委员会使命的一部分，这些战略目标包括：

- “3 by 5” 战略，是指到 2005 年底将有 3000 万艾滋病（获得性免疫缺陷综合征 HIV/AIDS）患者得到治疗；
- 能方便地获得治疗艾滋病（HIV/AIDS）、结核（TB）和疟疾的药物；
- 建立基本药物的国际标准；
- 与贸易有关的知识产权协议（TRIPS 协议）及其对获得基本药物的影响。

Hogerzeil 博士指出，顺利实现上述优先战略目标是 WHO 面临的新挑战。其中的一项挑战就是为那些在全球很多地方仍处于专利保护期的药物，建立经国际验证的可获得的公开质量标准和国际化学对照品。另一个挑战就是加强对提供抗艾滋病、抗结核和抗疟药物机构的资质审核计划，包括提供采购方面的指导文件以及通过对资料的联合评审、对药品生产质量管理规范（GMP）检查以及对执行 WHO 规范和标准等途径提高国家能力建设方面的指导文件。Hogerzeil 博士还指出，在国际贸易中心/市场新闻服务部（ITC/MNS）与世界卫生组织、基本药物与药物政策部、药物的获得及合理使用（WHO/EDM/PAR）联合出版的《市场通讯》（Marketing newsletter）中，WHO 建议执行由该委员会建立的新机制，比如贸易和分销管理规范（GTDP）和 WHO 药物起始物料证书计划（SMACS）。

Hogerzeil 博士向委员会通报了世界卫生大会已经要求 WHO 帮助会员国执行并加强法规、统一标准和质量保证计划的情况。他还讲到，在推动区域和全球范围内的药品法规协调方面，WHO 和人类药品注册技术要求国际协调会议的参与，对各会员国已经发挥了帮助作用。

2. 一般政策

2.1 药品质量保证中的共同问题

生物制品

向委员会通报了在该领域承担的工作，包括与下列相关的新动向：

- 建立有关器官移植安全性、质量、疗效和获得途径的指导原则，以及组织的标准化、捐献者筛选和检查方面的指导原则；
- 血液制品的质量和安全性，主要是血液采集中心对 GMP 规范的执行以及提供对该领域人员的培训；
- 对 WHO 于 1992 年生物技术标准化和药品标准专家委员会联合通过的 GMP 规范的修订；
- 疫苗的稳定性试验；
- 建立关于制备二级标准物质的文件；
- 关于征求欧盟（EU）对仅供欧盟以外国家使用的生物制品的学术意见的建议。

疟疾

委员会注意到“击退疟疾计划（Roll-Back Malaria）”的工作以及 2001 年实施该计划以来的进展。向委员会通报了包括一个固定剂量复方制剂在内的正在起草的多种新型抗疟药物质量标准的工作情况。

传统药物

向委员会通报了该计划的如下工作情况：

- 与质量保证和药物安全（QSM）部合作，对传统草药 GMP 规范的更新；
- 对药用植物的质量控制方法（WHO，1998）中某些章节的质量控制标准的更新，比如农药残留及微生物检测；
- 作为传统药物问题之一的假药的应急措施；
- WHO 关于药物警戒系统中植物药安全性监测的指导原则，6 种语言版本；

委员会被告知，根据近期 WHO 的全球调查，有 92 个国家对植物药进行监管。委员会赞赏传统药物部（TRM）和 QSM 部在此领域的共同努力，并同意需要继续上述领域的合作。

2.2 药典讨论小组

向委员会报告了 WHO 与 ICH 中的药典讨论小组（PDG）合作的最新动态。PDG 始于 1989 年，WHO 于 2001 年成为观察员。目前的首要目标是辅料质量标准的建立。列入 PDG 目录的 50 个品种中，已经完成了 28 个品种的药典质量标准。

2.3 人用药品注册技术要求国际协调会议（ICH）

秘书处向委员会通报了 WHO 内部考虑的意见，即由于新任务和资源的限制，WHO 难以发挥作为 ICH 观察员应有的作用。但是，WHO 正在探索获得各会员国支持的可能性，克服资源短缺的问题，在 ICH 会议上具有更好的代表性。委员会鼓励秘书处探索这一途径，保证 WHO 的持续参与并更好地代表其会员国。

2.4 药品管理机构国际会议（ICDRA）

向委员会通报了关于 2004 年 2 月 16 日至 19 日在马德里召开的第 11 届药品管理机构国际会议以及来自会议的建议情况。并告知委员会 ICDRA 将继续作为重要的论坛，因为该国际会议提高药品安全性、有效性、质量以及获得途径的主题，在此框架下 WHO 和各国药品管理机构可以面对面讨论当前药品监管中的问题以及最新进展。下一届 ICDRA 会议将于 2006 年在大韩民国的首尔召开。

2.5 假药

向委员会通报了 2004 年 2 月 13 日至 14 日在马德里召开的第 11 届 ICDRA 前的工作会议情况，包括国际警察组织（Interpol）、世界海关组织（World Customs Organization）、伪造产品情报署（Counterfeiting Intelligence Bureau）、世界知识产权组织（World Intellectual Property Organization）、药品管理机构和制药工业界在内的约 100 名代表参加了该会议，共同交流了日趋严重的假药方面的信息。与会代表建议各国作如下努力：
——采纳 WHO 关于建立打击假药措施的指导原则，将药

品造假作为刑事犯罪进行严厉制裁；

——建立有效的药品监管体系，包括出口药品的监控，建立药品生产、进口、出口、配送、供应、销售等方面的许可证制度，以及药品注册、检查和质量监督体系；

——增强药品监管机构、非政府组织、法律强制机关和制药行业间区域性和国际性合作；

——提高公众和政治家对假药引起的严重危害公共健康的意识；

——建立并执行关于药品分销和配送方面的质量管理规范；

——向用户、健康专业人士和零售商公布并提供药品的相关信息；

——向国家药品管理机构举报任何可疑的假药品种，管理机构应公布并传播该信息；

——将举报假药作为公民的职责和义务；

——提高消费者和政策制定者把假药与有组织犯罪联系起来的意识；

——药品管理机构、法律强制机关、国际组织、制药行业 and 所有利益相关者之间的数据交换。

委员会支持上述推荐意见并强调了实施上述建议的迫切性。

参加上述工作会议的与会者还讨论了建立一个协调国际检测和打击假药的战略性国际公约组织的可能性。根据第 11 届 ICDRA 会议期间的要求和建议，此项动议还将在 2005 年举行的另外一次打击假药的会议上继续讨论，委员会表示有兴趣提供技术支持。一致同意在技术和外交两方面强调上述议题的重要性。

3. 质量控制——质量标准和检验方法

3.1 国际药典

委员会被告知，现有国际药典光盘版提供，还向委员会通报了未来将被国际药典收载品种的起草概况，以及 2004 年 6 月 28 日至 30 日在日内瓦召开的抗艾滋病、抗结核病和抗疟药物实验室检测质量控制会议的协商结果。委员会同意应与有兴趣的国家或组织合作，建立制备二级标准物质的指导原则。另外，还就批准部分附录的建

立和修订的问题进行了讨论。

委员会赞赏下列关于国际药典标准起草的清晰的程序和步骤。

第一步：确定需要建立质量控制标准的药品品种，并得到所有 WHO 相关部门（如 EDM、特殊疾病部和预审计划小组）的确认。

第二步：与有关各方合作，提供生产上述药品的企业详细联系信息。

第三步：与生产企业联系，要求企业提供质量控制标准和样品。

第四步：确定并联系参与协作计划的质量控制实验室（根据第一步确定的药品品种数量，选择 2~3 个实验室），与实验室签订工作合同。

第五步：签署起草标准和开展必要的实验室工作的合同。

第六步：从公开途径检索可以获得的质量控制标准方面的信息。

第七步：进行实验室检测，建立并验证质量控制标准。

第八步：支持 WHO 协作中心建立国际化学对照品。

第九步：按照协商程序，向专家委员会和医学专家们提交质量标准草案，征求意见。

第十步：与合同实验室和 WHO 协作中心实验室讨论反馈的意见和建议。为确认和（或）验证质量标准，再进行实验室检测。

第十一步：召开会议协商并讨论反馈意见和收到的实验结果。

第十二步：再次起草国际药典质量标准并征求意见。

第十三步：重复第十步工作。

第十四步：向 WHO 药品标准专家委员会陈述标准草案，有可能获得正式通过。如果没有获得专家委员会的批准，根据惯例需要重复第十一步到第十三步的工作。

专家委员会签署了供国际药典收录的已经建立的拟定的药品质量标准名单。因为所有的药品同等重要，委员会同意没有必要在名单中列出优先品种，但是服从 WHO 相关部门从医学角度对特殊优先品种的确意见。

专家委员会对现在可以获得第三版国际药典光盘版的消息表示欢迎，有利于国际药典的更广泛的使用。专家委员会鼓励秘书处编纂一本包含各卷内容，以单一合订本的形式出版第四版国际药典。

3.2 抗逆转录酶病毒药品的药典质量标准

向委员会简要介绍了国际药典中抗逆转录酶病毒原料药及其制剂质量标准的制定概况。讨论了抗逆转录酶病毒药物的有关品种，批准了下列原料药的质量标准：

- 去羟肌苷
- 硫酸茚地那韦
- 甲磺酸奈非那韦
- 奈韦拉平
- 利托那韦
- 沙奎那韦
- 甲磺酸沙奎那韦

对于利托那韦质量标准，委员会建议专家工作组对征求意见期内收到的任何建议进行评价后，再予批准。一些标准草案将按照常规程序进行处理，即对这些标准草案进行协商。

3.3 放射药品质量标准

来自国际原子能机构（IAEA）的代表陈述了 WHO 与 IAEA 在放射药品方面共同努力的最新进展，还介绍了 2002 年 12 月 16 日至 17 日在日内瓦举行的放射药品国际药典质量标准协商会议的报告草案。该报告草案的建议已经被委员会在第 38 次会议上接受。委员会同意有必要继续 IAEA 和 WHO 之间的紧密合作，把放射药品个论的质量标准更新并汇总以达到国际水平。由于放射药品在医疗诊断和医学筛查方面发挥越来越大的重要性，委员会强调了开展这方面工作的迫切需要，建议替换已在国际药典和 WHO 药品标准委员会第 25 号报告（WHO Technical Report Series, No 567, 1975, Annex 2）中发表的内容。

3.4 抗结核药物的质量标准

委员会收到了为国际药典收录抗结核药物而开展的药品标准起草情况的汇报。委员会高兴地注意到下列质量标准草案近期已被公布征求意见。

- 利福平片
- 利福平胶囊
- 复方利福平异烟肼片
- 复方异烟肼盐酸乙胺丁醇片
- 复方利福平异烟肼吡嗪酰胺片
- 复方利福平异烟肼吡嗪酰胺盐酸乙胺丁醇片

委员会审阅了目前建立的检测方法，并向秘书处提出了建议和指导意见，以利于此项工作的完成。

3.5 国际药典中青蒿素类药品质量标准的修订

委员会收到了正在开展的国际药典青蒿素类药品标准修订工作的报告。

委员会强调了优先开展这一计划的重要性并建议继续开展此项工作。

3.6 对抗逆转录酶病毒药物的筛查检测方法

委员会收到了关于建立抗逆转录酶病毒药物基础筛查检测方法的报告。

委员会接受了该报告，但提出如下建议：

——鉴别试验应有两个薄层色谱方法(TLC)或者一个 TLC 方法和一个紫外 (UV) 方法；

——鉴别试验一般不应以熔点为基础。

3.7 对抗结核药物的筛查检测方法

委员会收到了关于利用基础化学和TLC方法建立的抗结核药物基础筛查检测的报告。

因为详细的检测方法最近才发送给有关各方征求意见，委员会对目前为止的工作表示赞赏并指出，需要等待最终的草案文本才能作出评述。

4. 质量控制——国际参考物质

4.1 国际化学对照品

WHO 化学对照品协作中心向委员会陈述了 2002 年和 2003 年的工作报告。委员会注意到青蒿素及其衍生物的系列化学对照品的可获得性是报告的重要部分，2004 年 10 月 20 日已经在 WHO 新闻发布会上发表了以“WHO 发放了首批抗疟药国际化学对照品”为题的文章。

委员会建议应批准报告目录中的对照品（附录 1），委员会还建议尽所有的努力继续这一重要项目。

5. 质量控制——国家实验室

5.1 外部质量保证评价行动计划

委员会被告知，来自 6 个 WHO 大区的共 42 个实验室参加这一行动计划，该计划涉及抗 HIV、抗结核和抗疟药物的 5 个不同分析方法。此工作是与欧洲药品质量管理局（EDQM）合作实施的。委员会注意到仍有可能吸收更多成员参加此项行动计划。

6. 质量保证——药品生产质量管理规范

6.1 起始物料的抽样概念

委员会考虑对起始物料抽样的 WHO GMP 规范进行修订的建议。目前的 GMP 要求对每个起始物料的包装进行抽样并进行鉴别检查，这一规定与欧盟的 GMP 指导原则等其他 GMP 文件的要求不一致。欧盟的 GMP 允许在一定条件下可以从起始物料的包装容器中抽取较少的样本。委员会建议基于国际协调的考虑，应采纳关于修订 GMP 的建议（附录 2）。建议的文本允许在限定条件下，可以减少测试样本的数量。

6.2 供热、通风和空调

向委员会提供了关于供热、通风和空调（HVAC）系统的 GMP 补充指导原则的第二版修订草案，该草案已经发布并征求意见。对此文本的需求源自于在不同 WHO 区域对 GMP 检查员举办培训班后的反馈意见。

委员会注意到了第二版文件草案并且对 WHO 在这方面的工作表示赞赏。

6.3 植物药的生产^①

向委员会提交了关于植物药生产的补充指导原则的修订稿草

^① 根据 WHO 其他出版物中使用的术语，将“herbal medicinal products”用“herbal medicines”替代。

案，该草案仍处在征求意见期。

委员会注意到了文件草案并且对 WHO 在这方面的工作表示赞赏。

6.4 验证

向委员会提交了关于验证的 GMP 补充指导原则的修订稿。对此文本的需求源自于对不同 WHO 区域 GMP 检查员举办培训班后的反馈意见。委员会被告知，已经收到了大量关于此文件草案的建议和意见，其中一些建议的观点完全相反。

委员会指出，一个比较稳妥的方法是专门邀请有关专家，召开一次专门会议，对上述意见和建议进行审阅，并从国际协调的角度，注意与其他有关验证的指导原则进行比较，如：关于药品检查合作行动计划（PIC/S）指导原则的有关验证内容。

6.5 制药用水

向委员会提供了制药用水（WPU）的 GMP 指导原则草案的修订稿。委员会审阅了反馈的意见并做了适当的补充。

委员会采纳的文本见附录 3。

7. 质量保证——检查

7.1 药品和相关物料的抽样

向委员会提供了 WHO 关于药品和相关物料抽样的指导原则的修订草案。已经收到了大量的反馈意见，对文件中关于抽样方案的表述，一些专家提出了不同的观点。

委员会对收到的意见进行了详细的审阅并作了适当的补充。

委员会采纳的文本见附录 4。

7.2 GMP 检查员的培训模式

委员会被告知，WHO 以 2001 年颁布的 GMP 基础培训的光盘为教材，已经在各地区范围内举办了数期 GMP 检查员的培训班。

接受培训的人员对 WHO 建立的包括验证、水、HVAC 和质量控制实验室的检查等方面内容的补充培训模式表示了强烈的兴趣。随后制作了包括前三个题目的光盘并于最近已向感兴趣的有关各方

发放。委员会指出，尽管关于质量控制实验室检查的补充培训用光盘已经在制作当中，由于资源的限制，阻碍了此项工作的最终完成。

委员会指出，WHO 关于药品的 GMP 原则已经被修订，因此对 GMP 基础培训的光盘内容也应作相应的变更。

基于此项工作有积极意义，委员会建议调动适当的资源，达到下列目的：

——修订关于 GMP 的技术培训模式的光盘内容，反映 WHO 关于药品 GMP 的最新原则内容；

——完成关于质量控制实验室检查的补充培训模式。

8. 与分销和贸易相关的质量保证体系

8.1 药用起始物料的分销与贸易的质量管理规范（GTDP）

委员会被告知，由于数起涉及二甘醇的事故导致了世界卫生大会决议（WHA52.19）的形成。该决议促成了 GTDP 的制定以及对药用起始物料 GTDP 的建议。该指导原则已经在专家委员会第 38 次会议上被采纳。

委员会被告知，国际辅料协会（IPEC）已经将 WHO 指导原则作为基础，用来建立并扩展到 2005 年对相关工业组织发布的指导文件中，并通过常规研讨会的形式来支持此项工作。委员会赞赏 IPEC 的工作，并注意到 WHO 已被邀请在欧洲化工产品分销协会（FEEC）的年会上就该指导原则进行专题报告。

8.2 WHO 关于国际贸易中药品质量的认证行动计划

向委员会提交了该认证计划的执行情况的最新动态。通报了如下情况：上述认证计划与国际协调相关，一些会员国批评该计划的不可靠性，特别是某些签发证书的会员国缺乏强制执行 WHO GMP(比如验证)的法律规定。另外，一些签发证书的国家并不是行动计划的会员国。委员会敦促各 WHO 会员国确保该计划的正确实施。

委员会建议秘书处应就修订该计划的可能性，包括会员国加入前是否需要对其国家药品管理机构能力进行评估等问题准备一份提议，作为委员会下次会议考虑的问题之一。

8.3 WHO 关于国际贸易中药用起始物料质量的认证行动计划

尽管早在委员会第 38 次会议上，该计划已经被委员会通过，委员会被告知，可能还需要 WHO 的行政管理机构对该计划进行讨论。委员会还被告知，欧洲药品审评局（EMA）已经对 WHO 的文件表示感兴趣，特别是采用文件中的不同证书，用于未来欧洲起始物料生产企业质量控制体系。

8.4 药品分销质量管理规范

向委员会提交了药品分销质量管理规范以及反馈意见，该规范已经被寄出征求意见。委员会关注文件草案并赞赏 WHO 在这方面的的工作。为了讨论收到的建议，同意举行一次商讨会。

9. 质量保证——风险分析

9.1 GMP 生产和检查的新思路

ICH 建立了在 GMP 检查过程中使用参数放行和风险分析的相关文件，在第 38 次会议上，委员会已经对该文件进行了考虑。由于 ICH 对上述文件仍处在建立阶段，有望在年内进入第 2 阶段。

委员会建议，一旦获得 ICH 文件，应向各会员国散发，征求意见，并在下次委员会会议上进行讨论。

10. 质量保证——稳定性

10.1 稳定性试验条件

向委员会提交了来自东南亚国家联盟关于长期稳定性试验条件的文件讨论稿。文件考虑到了该地区的高湿度气候条件。因为，不同于 ICH 和 WHO 关于温度和湿度的规定。WHO 秘书处建议安排由有关各方参加的会议，进一步讨论这一议题以达成协调一致的意见。

委员会建议秘书处应启动此项提议。

11. 质量保证——药品供应

11.1 由 WHO 实施的预认证计划

向委员会提交了关于预认证计划的最新动态。2001 年专家委员会（WHO 第 908 号技术报告，附录 8）原则上通过了对联合国机构采购可接受的药品进行预认证的评估程序。该项目保证了联合国采购部门采购治疗 HIV、疟疾和结核用药品的安全性、质量和有效性等方面。截至现在，已经公布了第 15 版通过预认证的药品目录：包括了 95 个抗 HIV 药物，8 个抗结核药物和 2 个抗疟药物。委员会指出，目前约有 500 个产品的技术文件正在评估中。出于多种原因，比如难于符合 WHO 的 GMP 要求，一些企业已经决定将他们的产品技术文件退出评估过程。

委员会被告知，世界卫生大会已经通过关于公开预认证评估和检查结果的决议，上述结果将在 WHO 网站公布。委员会高兴地注意到 WHO 为了透明度的考虑，公开预认证和检查报告，委员会认为这是一个显著的创新。委员会注意到落实这项计划需要做更多的工作。

委员会被告知，预认证计划最近已经被扩展到药品临床试验管理规范（GCP）检查，由于一些关键项目不符合规定，已经有 5 个产品从名单中删除。委员会欢迎制定新的关于规范合同研究机构（CRO）质量管理的指导原则。

委员会被告知，预认证计划规定每 3 年需要进行复审，到 2004 年底，将完成首批复审工作。由于资源的限制，可能会影响该计划的进度。

委员会建议建立足够多的可利用资源，保证复审计划的实施。

11.2 质量检测实验室和采购机构的预认证

委员会被告知，政府机构间药品协调组织（IPC）已经表示，应当开始对质量检测实验室的预认证工作。但是，由于资源的限制，质量检测实验室的预认证仅限于非洲国家。对表示有兴趣愿意加入这一计划的实验室，WHO 已经在互联网上发布相关的信息（<http://mednet3.who.int/prequal>）。

委员会注意到，药品采购机构的质量保证体系模式的最终草案，已处在编辑的最后阶段。委员会对国际药联（FIP）在此过程中给予的帮助表示感谢。

委员会建议为此项计划建立足够的可利用资源。

11.3 预认证程序的更新

委员会被告知，尽管已经对抗疟药的药物活性成分生产企业进行了一些相关的检查，目前的预认证程序没有对药物活性成分（API）的生产企业需要进行检查的规定。另外，尽管已经由 WHO 对疫苗、诊断试剂和医用装置进行了检查，但目前的程序缺少关于检查合同研究机构、完成评估报告以及公开出版检查报告等费用的规定。

委员会建议秘书处将上述几点意见补充到该行动计划中。

12. 关于多来源药品互换性的管理原则

12.1 关于互换性的主要指导原则

当审批是基于科学性和医学上的合理性，并参考了生物药学分系统（BCS）理论方面的讨论，则必须考虑到需要降低多来源（仿制）药品的审批费用。大约 4 年前，为了建立多来源药品的互换性，WHO 启动了关于药品注册要求指导原则的修订项目。

向委员会报告了该项工作的进展状况。Rein P. Hkila 博士起草了该指导原则的最初草稿，不幸的是 Rein P. Hkila 博士于 2004 年去世。委员会集体默哀 1 分钟，对 Rein P. Hkila 博士及其对 WHO 的贡献表示敬意。委员会还对国际药联的 Midha 博士、Shah 博士以及其他 FIP/WHO 特别工作组的所有成员对本项目的贡献表示感谢。

委员会批准了允许免作生物等效性研究的一般原则的延伸（比如免作体内生物等效性研究）。在制定下一版指导原则的修订草案时，将考虑上述因素。委员会详细审阅了文本草案并向秘书处提出建议，以利于专家工作组起草下一版工作草案。

12.2 免作体内生物等效性研究的药品资格审核

向委员会提交了一项正在进行的工作进展报告，该工作是为 WHO 基本药物参考目录中关于速释固体口服制剂免作体内生物等效性研究要求制定建议。已经完成的工作主要集中在文献调研和实验室测试，目的是确定药品参考目录中可以考虑免作生物等效性研究的品种。已经将建议稿发出征求意见。它将为实施关于药品互换性指导原则修订草案提供实用的工具（见 12.1）。

12.3 溶出度试验

向委员会介绍了根据已经进行的试验结果，建立高溶解性和高渗透性药品（BCS 分类系统第 1 类药品）以及其他类型药品体外溶出度条件的背景资料。委员会建议在修订讨论后批准该文件。该文件应该以附录的形式在国际药典中收载。另外，如果适当的话，在药典个论中可以引用本文件的表述。

12.4 对照药品目录

向委员会提供了关于增加国际对照药品目录的产品指导原则更新情况，目录中的药品用于多来源(仿制)药品互换性的生物等效性评价。由于全球化、企业合并和 WHO 基本药物目录的变更，考虑更新对照药品目录是十分必要的。

委员会建议秘书处作如下工作：

——与国际制药工业协会（IFPMA）等有关各方协作，审阅并更新对照药品目录；

——为修订后的目录征求意见或建议。

13. 高传染性疾病的固定剂量复方制剂

13.1 固定剂量复方制剂的注册指导原则

从公共健康的角度，固定剂量复方制剂（FDCs）的研究正在体现出越来越大的重要性。这些复方制剂正在用于多种疾病的治疗，特别是用于艾滋病、疟疾和结核病的治疗，上述 3 种疾病被认为是当今世界上对人类威胁最大的疾病。南部非洲发展共同体（SADC）、美国卫生和人类服务部、联合国艾滋病规划署（UNAIDS）和 WHO 已经联合举行了重要的会谈，会谈将有助于本指导原则的建立。

向委员会提交了指导原则的修订文本，并通报了目前收到的建

议主要是关于编辑方面。

委员会建议在秘书处进行必要的修订后批准该指导原则（附录5）。

14. 国际非专利名称

向委员会陈述了以往专家委员会会议以来的工作进展报告。目前已有光盘版的国际非专利名称（INN）累积目录以及便于检索的数据库。还向委员会报告，INN 名称的申请可以通过互联网进行，计算机处理过程有助于出版物的进行。此外，报告还提到与最新由主要药典质量标准的汇编所得药典数据库的链接。

向委员会通报了 INN 项目的工作计划、进展情况和未来的挑战。此外，需要继续给予优先发展的支持，用于数据库结构和功能的升级。

秘书处向委员会通报了 WHO 行政部门对 INN 程序的思考，即建立 INNs 名称的更新机制。

15. 小结和建议

专家委员会就大会期间讨论的质量保证方面的多个专门领域提出了多项建议。在相关的报告部分可以找到详细的建议内容。本委员会涉及的领域广泛，包括 GMP、管理性指导原则的文本（比如药品的可互换性、固定剂量复方制剂、稳定性研究）、假药和劣药。建立了质量控制标准和国际化学对照品，主要集中在基本药物以及用于大量人群的疾病治疗但尚未有公开的国际质量标准的药品。

专家委员会强调了为行使 WHO 的核心标准功能而创造足够的可用资源的重要性。足够的资源可以保证 WHO 持续发挥作用并避免全球的重复性工作。在药品标准专家委员会的支持下，建立的指导原则、质量标准和国际命名，可服务于所有会员国和地区并且为包括由总干事李钟郁博士倡导的“3 by 5”等重要计划提供支持并发挥重要的积极作用。

作为国家和区域性药品管理机构，包括全球基金会（Global

Fund)、联合国儿童基金会(UNCIEF)等国际性组织和机构,为上述活动创造可用资源是直接的受益者。为了对全球范围内该领域的需求作出更快的反应,应当更频繁地组织专家委员会会议(比如每年一次)。

药品和实验室(可能包括未来的采购机构)预认证计划的实施,离不开经过严格的磋商程序后,由委员会批准的一系列指导原则、药品标准、限度规定以及新的指导原则文本。从另一个角度,预认证计划向专家委员会提供了有价值的反馈意见。作为使用相关指导原则和质量标准的结果,委员会可以直接收到来自用户的实用的潜在修订建议或者增订指导原则的需要。

预认证计划有价值的另一方面是,通过参加由发达和发展中国家共同参与的联合检查和评估活动,参与的药品管理机构可以获得第一手经验。这种实践经验可以通过随后的培训班传递给相关人员,因此,有更多的同行可以从预认证计划中获益。生产企业和质量控制实验室可以从检查报告的有益指导意见中获益。各国药品管理机构可以从获得的各评估产品的上述检查报告和规范资料中获益。

总之,专家委员会对质量保证领域内的活动进行了指导,为了使有关各方获益,认为应当继续有效、迅速地保证各会员国、国际组织、联合国机构、地区内或地区间的协调努力。如果WHO准备按照宪章精神,在足够高的水平上提供服务,持续上述讨论的行动是关键。

15.1 批准并建议使用的新质量标准和指导原则

1. 可获得的国际化学对照品(ICRS)目录(附录1)。
2. 药品生产质量管理规范(GMP):起始物料的抽样要求(对目前文本的修订,附录2)。
3. 药品生产质量管理规范(GMP):制药用水(附录3)。
4. 药品和相关物料的抽样指导原则(附录4)。
5. 固定剂量复方药品的注册指导原则(附录5)。
6. 供国际药典收录的药品质量标准:
 - 去羟肌苷
 - 硫酸茚地那韦
 - 甲磺酸奈非那韦
 - 奈韦拉平
 - 利托那韦
 - 沙奎那韦

15.2 应继续工作并在下次专家委员会会议上报告进展情况的内容

下列为应继续工作并在下次专家委员会会议上报告进展情况的内容。制定质量标准和指导原则将采用已有的国际协商机制。

国际药典

与国际药典相关的内容如下：

- 继续建立已经在 WHO 基本药物目录中的药品质量标准，主要是需优先考虑的重大疾病的治疗用药品；
- 与 IAEA 合作进行国际药典中放射药品的更替；
- 继续与 TRM 合作就药用植物产品总体质量控制方法予以更新。

管理法规指导原则

管理法规方面的指导原则包括如下内容：

- 建立多来源（仿制）互换性药品注册要求的指导原则（修订，下一版草案起草中）；
- 药品的 GDP（新文件，下一版草案起草中）；
- 努力协调关于药品稳定性研究的要求（进行中）。

检查

检查的工作如下：

- 关于 HVAC 系统的 GMP 补充指导原则（新文件，下一版草案起草中）；
- 关于植物药生产的 GMP 补充指导原则（修订，下一版草案起草中）；
- GMP 补充指导原则：验证（新文件，下一版草案起草中）。

预认证行动计划

委员会强烈建议应创造足够的可用资源保证计划的继续进行、支持产品质量控制实验室的预认证、必要的程序更新以及复审。

15.3 新工作领域的建议

建议开展下列新的工作领域。要求在下次专家委员会会议上陈述进展报告。

- 为便于国际典的广泛使用，以印刷版和电子版（光盘）出版第四版国际药典的合订本。

- 由专家组建议，经专家委员会认可，对国际药典附录进行修订。

- 制定新的二级标准物质的指导原则。

- 更新目前的 GMP 培训模块。

- 组织一次会议讨论建立国际委员会架构的可能性，以协调检测和打击假药的国际战略。

- 研究 WHO 对 ICH 会议的继续参与并更好地代表各会员国意见，ICH 旨在努力促进新药注册要求的地区间协调。

致谢

委员会在此特别感谢世界卫生组织质量保证和药物安全部：药物、药物政策和标准部门的 W Bonny 夫人, A.N.Lo Conte 夫人, S. Kopp 博士, L. R go 博士以及 P. Vanbel 博士, 感谢他们为会议的筹备和召开所作的努力和帮助。

本报告中技术指导原则的出版得到了欧盟的财政支持。

委员会还要感谢对本次会议作出重要贡献的下列机构和人士：

Bureau of Drug and Narcotics, Department of Medical Sciences, Nonthaburi, Thailand; Bureau of Food and Drugs, Department of Health, Muntinlupa City, Philippines; Caribbean Regional Drug Testing Laboratory, Kingston, Jamaica; Central Drugs Laboratory, Calcutta, India; Central Laboratory for Quality Control of Medicines of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine; Central Quality Control Laboratory, Sultanate of Oman; Centre for Quality Assurance of Medicines, Potchefstroom, South Africa; Departamento de Control Nacional Unidad de control de calidad de productos farmacéuticos del mercado nacional (Control de Estantería), Santiago de Chile, Chile; Department for Quality Evaluation and Control, National Institute of Pharmacy, Budapest, Hungary; Drug Analysis Division, National

Pharmaceutical Control Bureau, Sengalor, Malaysia; Expert Analytic Laboratory, Centre of Drug and Medical Technology Expertise, Yerevan, Armenia; Food and Drug Quality Control Center, Vientiane, Lao People's Democratic Republic; Food and Drugs Board, Quality Control Laboratory, Accra, Ghana; Institute for Quality Control of Medicines, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina; Instituto Especializado de Análisis, Universidad de Panamá República de Panama; Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela; Instituto Nacional de Medicamentos, Buenos Aires, Argentina; Laboratoire National de la Santé du Mali, Bamako, Mali; Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, Bab Saadoun, Tunisia; Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, Dakar, Senegal; Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, Rabat Instituts, Rabat, Morocco; Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques, Alger, Algeria; Laboratoire National de Santé Publique et d'Expertise, Niamey, Niger; Laboratorio Control de Productos MSP, Comisión Para El Control de Calidad de Medicamentos, Montevideo, Uruguay; Laboratorio de Análisis y Asesoría Farmacéutica, San Pedro de Montes de Oca, San José Costa Rica; Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos, Caja Costarricense de Seguro Social, Universidad de Costa Rica, San Jose, Costa Rica; LTD Centre for Medicine Quality Control, Tbilisi, Georgia; Medicines Control Authority, Control Laboratory of Zimbabwe, Harare, Zimbabwe; National Drug Quality Assurance Laboratory, Colombo, Sri Lanka; National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing, People's Republic of China; National Institute of Drug Quality Control, Hanoi, Viet Nam; National Laboratory for Drug Quality Control, Phnom Penh, Cambodia; Provincial Quality Control Laboratory of Drug and Food, Yogyakarta, Indonesia; Royal Drug Research Laboratory, Department of Drug Administration, Kathmandu, Nepal; Tanzania Food and Drugs Authority, Dares-Salaam, United Republic of Tanzania; WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances, Apoteket AB, Produktion and Laboratoriet, Centrallaboratoriet Kungens Kurva, Sweden; WHO Collaborating Centre for Drug Quality Control, Therapeutic Goods Administration Laboratories, Woden, Australian Capital Territory, Australia; WHO Collaborating Centre for Drug

Quality Assurance, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Temple of Heaven, Beijing, People's Republic of China; WHO Collaborating Centre for Biopharmaceutical Aspects of Drug Quality Control, Biopharmaceutical Laboratory, University of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; WHO Collaborating Centre for Drug Information and Quality Assurance, National Institute of Pharmacy, Budapest, Hungary; WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Essential Drugs, Central Drugs Laboratory, Calcutta, India; WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Essential Drugs, National Quality Control Laboratory of Drug and Food, Directorate General of Drug and Food Control, Ministry of Health, Jakarta, Indonesia; WHO Collaborating Centre for Regulatory Control of Pharmaceuticals, National Pharmaceutical Control Bureau, Jalan University, Ministry of Health, Petaling Jaya, Malaysia; International Pharmaceutical Federation Sections: Industrial Pharmacy, Laboratories and Medicines Control Services, Military Pharmacy and Community Pharmacy, Netherlands; WHO Collaborating Centre for Drug Quality Assurance, Pharmaceutical Laboratory, Centre for Analytical Science, Health Sciences Authority, Singapore; University for Christian Higher Education, Potchefstroom, South Africa; WHO Collaborating Centre for International Infrared Reference Spectra, Swiss Federal Institute of Technology, Zurich, Switzerland; WHO Roll Back Malaria Initiative, Geneva, Switzerland; WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Geneva, Switzerland; WHO Stop TB Department, Geneva, Switzerland; WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Essential Drugs, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand. Ms N. Abbasi and Ms Z. Abbasi, Department of Pharmaceutics, Royal Danish School of Pharmacy, Copenhagen, Denmark; Professor I. Abdoulaye, Ministère de la Santé Publique, Cotonou, Republic of Benin, Benin; Dr Z. Abeid, Pharmaceutical Department, Ministry of Health and Population, Cairo, Egypt; Dr D. Abhigantaphand, Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences, Nonthaburi, Thailand; Professor I. Addae-Mensah, University of Ghana, Legon, Ghana; Professor J.-M. Aiache, WHO Collaborating Centre for Biopharmaceutical Aspects of Drug Quality Control, University of Clermont-Ferrand,

Clermont-Ferrand, France; Professor A. Agoumi, Medicines and Pharmacy, Ministry of Health, Rabat-Institute, Rabat, Morocco; Mrs S. Ahmed Jaffar, Directorate General of Pharmaceutical Affairs and Drugs Control, Ministry of Health, Muscat, Oman; Dr W. Akarawut, Department of Medical Science, Nonthaburi, Thailand; Professor P.I.Akubue, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Nigeria, Nsukka, Nigeria; Mr A.H. Al-Abdullah, Ministry of Public Health, Doha, Qatar; Dr R.Alexander, Inspection Medicines and Healthcare Products, Regulatory Agency, London, England; Dr A. Al Naamani, Supreme Board of Drugs and Medical Appliances, Ministry of Public Health, Sana'a Yemen; Dr M.I. Al-Hail, Director, Pharmacy and Drug Control Department, Ministry of Public Health, Doha, Qatar; Dr S.L. Ali, Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Eschborn, Germany; Dr R.Allman, Medicines and Medical Devices Safety Authority, Business Unit of the Ministry of Health, Auckland, New Zealand; Dr N. Anand, Lucknow, Uttar Pradesh, India; Dr O. Andriollo, Medicopharmaceutical Humanitarian Centre, Clermont-Ferrand, France; Professor M.K. Anglade, Directeur de la Pharmacie et du Médicaments, Abidjan, Côte d'Ivoire; Dr M. Argenti, National Administration of Medicaments, Food and Medical Technology, Buenos Aires, Argentina; Dr A. Artiges, European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, Strasbourg, France; Professor F. Ballereau, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, France; Dr D.M. Barends, Apotheker, Rijks Instituut voor Volksgezondheid Milieu RIVM, Bilthoven, Netherlands; Ms A.C. Baron, European Chemicals Industry Council/Active Pharmaceutical Ingredients Committee, CEFIC Sector Group, Brussels, Belgium; Dr C. Barnstein, Drug Information Division, United States Pharmacopeia, Rockville, MD, USA; Dr P.M. Bazerque, Secretariat for Policies and Health Regulation, Ministry of Health, Argentina; Dr M.C. Becerril Martinez, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Mexico; Dr M. Bennoson, Meopham, Kent, England; Professor Y.Bensouda, Mohammed V University, Laboratory of Galenical Pharmacy, Rabat, Morocco; Dr D. Bentley, Senior Medicines Inspector, Medicines Control Agency, York, England; Dr S.M. Binti Jaafar, Pharmaceutical Services, Ministry of Health, Bandar Seri Begawan, Brunei Darussalam; Dr C.-E.

Bittes, Altana Pharma AG, Singen, Germany; Ms I. Blanco, GMP Project Department, ROQUETTE Frères, Lestrem, France; Dr Peter Bläuenstein, Paul Scherrer Institute, Villigen PSI, Switzerland; Professor H. Blume, Oberursel, Germany; Dr A. Bonneure, Specialty and Fine Chemical Programme, CEFIC European Chemical Industry Brussels, Belgium; Dr D.L. Boring, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Dr L. Borka, Oslo, Norway; Dr S. Botella, European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, Strasbourg, France; Mr B. Botwe, Food and Drugs Board, Accra, Ghana; Mr G. Bourdeau, ReMed Association, Mereville, France; Dr R. Boudet-Dalbin, Faculty of Pharmaceutical and Biological Sciences of Paris-Luxembourg, René Descartes University, Paris, France; Ms K. Bremer, Norwegian Medicines Control Agency, Oslo, Norway; Dr P.O. Bremer, Isopharma AS, Kjeller, Norway; Dr D. Calam, Wiltshire, England; Mr P. Castle, European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, Strasbourg, France; Mr G. Catto, World Federation of Proprietary Medicine Manufacturers, London, England; Dr B. Chapart, Pharma Review Manager, Global Analytical Development, Aventis Pharma, Anthony, France; Dr E. Charton, European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, Strasbourg, France; Mrs Chen Yan, Center for Certification, State Drug Administration, Beijing, People's Republic of China; Dr A.M. Cheraghali, Food and Drug Department, Ministry of Health, Islamic Republic of Iran; Dr P. Christen, Analytical Pharmaceutical Chemistry Laboratory, University of Geneva, Geneva, Switzerland; Dr W.-K. Chui, Department of Pharmacy, National University of Singapore, Singapore; Dr D. Cockburn, Principal Scientific Administrator, European Medicines Agency, London, England; Miss M. Cone, PJB Publications Ltd, Richmond, England; Dr J. Cordoba, Faculty of Pharmacy, University of Costa Rica, San José Costa Rica; Ms E.M. Cortes Montejano, Ministry of Health and Consumer Affairs, Information for Drugs, Madrid, Spain; Dr P. Cox, Consultant in Nuclear Medicine and Radiopharmacy, Bexhill on Sea, East Sussex, England; Dr P. Cranston, Australian Self Medication Industry, Sydney, NSW, Australia; Dr C.J. Dafforn, Astra Zeneca Global Regulatory Affairs, Cheshire, England; Ms F. Dansereau, Health Products and Food Branch Inspectorate,

National Coordination Center, Ottawa, Ontario, Canada; Mr M.N. Dauramanzi, Medicines Control Authority of Zimbabwe, Harare, Zimbabwe; Dr V.A. Dedrick, Quality and Regulatory Affairs, An International Association for Pharmaceutical and Biopharmaceutical Science and Technology, Bethesda, MD, USA; Professor H. de Jong, International Pharmaceutical Excipients Council, Courbevoie, France; Professor T. Dekker, Research Institute for Industrial Pharmacy, Potchefstroom, South Africa; Dr M. Demesmaeker, Bassins, Switzerland; Dr J. E. De Muth, Information Standards Development, United States Pharmacopeia, Rockville, MD, USA; Mrs L. Déry, International Policy Division, Bureau of Policy and Coordination, Therapeutic Products Programme, Ottawa, Canada; Mr M. Dixon, Corporate Quality Assurance, Eli Lilly and Company, Windlesham, Surrey, England; Ms L. Djukić, Institute of Pharmacy of Serbia, Authorized Institution for Medicines Testing and Control, Belgrade, Yugoslavia; Professor E. Doelker, University of Geneva, Geneva, Switzerland; Dr P. Durr, International Affairs, Swiss Agency for Therapeutic Products, Berne, Switzerland; Professor J. Dressman, Institute for Pharmaceutical Technology, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt am Main, Germany; Dr T. D. Duffy, Lowden International, North Yorkshire, England; Dr A. Dunn, Boots Healthcare International, Nottingham, England; Mr M. Dyrda, Pol-Nil Sp. z o.o., Warsaw, Poland; Dr D.I. Ellsworth, Division of Manufacturing and Product Quality, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Dr E. Eppinger, Office of the Secretary, Office of Global Health Affairs, US Department of Health and Human Services, Washington, DC, USA; Dr T. Eriksen, Sudaththa Liyanaarachchi, Avissawella, Sri Lanka; Mr S. Fairchild, Brentwood, Essex, England; Dr C.J. Fallais, University of Liège and the Free University of Brussels, Brussels, Belgium; Dr A. Farina, Higher Institute of Health, Ministry of Health, Rome, Italy; Dr F.R.Y. Fazli, Ministry of Health Islamabad, Pakistan; Dr E. Fefer, International Affairs, United States Pharmacopeia, Rockville, MD, USA; Mrs S. Fuerst, The United States Adopted Names Council Program, American Medical Association, Chicago, IL, USA; Dr H. Fukuda, Society of Japanese Pharmacopoeia, Tokyo, Japan; Ms D. Gal, International Pharmaceutical Federation, The Hague, Netherlands;

Mr S. Ghani, Division of Pharmaceutical Quality, Therapeutic Products Programme, Ottawa, Ontario, Canada; Ms E. Gomez Munoz, Quality Assurance, Phibro Animal Health, Fairfield, NJ, USA; Dr R. Gooch, Representative of the International Pharmaceutical Federation, Netherlands; Dr. T. Gosdschan, Intercantonal Office for the Control of Medicines, Division of Inspections, Berne, Switzerland; Dr P. Gough, Eli Lilly & Company Ltd., Hampshire, England; Dr B. Graz, Swiss Federal Office of Public Health, Berne, Switzerland; Professor A.A. Haggag, Department of Biochemistry, College of Pharmacy, University of Tanta, Tanta, Egypt; Dr S. Haghighi, Pharmaceutical and Microbiology Department, Institute Pasteur of Iran, Tehran, Islamic Republic of Iran; Ms N. Haji Naim, Pharmaceutical Services, Ministry of Health, Jalan University, Petaling Jaya, Malaysia; Dr N.G. Hartman, The Ottawa Hospital, Division of Nuclear Medicine, Ottawa, Ontario, Canada; Dr K. Hauser, International Regulatory Affairs PhRMA, NW Washington, DC, USA; Mr Y. Hayashi, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo, Japan; Dr P. Helboe, Pharmaceutical Affairs, Danish Medicines Agency, Copenhagen, Denmark; Dr E. Henriksen, Division of Manufacturing and Product Quality, Office of Compliance, US Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Dr Juan Hernández, Test Site of IEA, Gamboa and Corosal Stability Program, University of Panama, Panama City, Panama; Mr H. Hofstetter, Intercantonal Office for the Control of Medicines, Berne, Switzerland; Professor J. Hoogmartens, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium; Dr J. Hoose, Agency for Work, Health and Social Office for Health, Health Department, Hamburg, Germany; Dr M.J. How, MJH International Ltd, Holbeton, Devon, England; Dr H. Ibrahim, DebioPharm SA, Lausanne, Switzerland; Dr J. Idänpään-Heikkilä Council for International Organizations of Medical Sciences, World Council of Churches, Geneva, Switzerland; Dr K.E. Iddir, Direction de la Pharmacie et du Médicament, Tunis, Tunisia; Dr R. Ilyas, National Agency for Drug and Food Control, Jakarta Pusat, Indonesia; Dr E. Izeboud, Organisation des Fabricants de Produits Cellulosiques Alimen, IPEC Europe, DM Leidschendam, Netherlands; Professor R. Jachowicz, Department of Pharmaceutical Technology and

Biopharmaceutics, Jagiellonian University, Kraków, Poland; Dr P. Jacqmain, Inspection Generale de la Pharmacie, Service Publicque Fédéral, Santé publiques, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement, Brussels, Belgium; Dr R. Jahnke, German Pharma Health Fund e.v. Oberursel, Germany; Mr M. Jahnsson, Technical Coordination Unit-Inspections, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, England; Professor Jin Shaohong, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Ministry of Public Health, Beijing, People's Republic of China; Mrs G. Jiragobchaipong, Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand; Dr K.V. Jogi, Central Drugs Testing Laboratories, ESIS Hospital, Thane, India; Dr A. Kakwemeire, National Drug Quality Control Laboratory, National Drug Authority, Kampala, Uganda; Dr K. Kawamura, Japan Parenteral Drug Association, Tokyo, Japan; Dr S. Keitel, Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Bonn, Germany; Mr M. Keller, Intercantonal Office for the Control of Medicines, Division of Inspections, Berne, Switzerland; Dr S. Kennedy, Technical Co-ordination, Inspection Sector, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, England; Professor S. Khomvili, Hoechst Marion Roussel Industry, Thailand; Ms K. Kikule, National Drug Authority, Kampala, Uganda; Dr Kil-Soo Kim, College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul, Republic of Korea; Dr Q.L. Kintanar, Bureau of Food and Drugs, Ministry of Health, Muntinlupa, Philippines; Dr Ari Kiskonen, National Agency for Medicines, Helsinki, Finland; Dr P. Kokkinou, Pharmaceutical Services, Ministry of Health, Lefkosia, Cyprus; Mr J. Konyei, Institute of Isotopes Co., Ltd, Budapest, Hungary; Dr H. Koszegi-Szalai, National Institute of Pharmacy, Budapest, Hungary; Professor M.A. Koupparis, Laboratory of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, University of Athens, Athens, Greece; Dr D. Krause, Secretariat Research, Development & Innovation, Berlin, Germany; Dr R. Krause, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations, Geneva, Switzerland; Professor H.G. Kristensen, Royal Danish School of Pharmacy, Department of Pharmaceutics, Copenhagen, Denmark; Dr P. Kucera, Wyeth Pharmaceuticals, New York, NY, USA; Dr P.B.

Kulkarni, Technical Services Division, Bhabha Atomic Research Centre, Mumbai, India; Mr A. Kumar, Drugs Controller General, Directorate General of Health and Services, Ministry of Health and Family Welfare, New Delhi, India; Dr Kunstantinah, Directorate of Inspection and Certification of Therapeutic Products, National Agency of Drug and Food Control, Jakarta, Indonesia; Dr S. Kuttatharmmakul, Quality Assurance Department, The Government Pharmaceutical Organization, Bangkok, Thailand; Mr R. Kuwana, Medicines Control Authority, Harare, Zimbabwe; Mr J. Lanet, Qualassur, Paris, France; Dr T. Lapnet Moustapha, National Drug Quality Control and Valuation Laboratory, Yaoundé Cameroon; Mr H. Leblanc, Chairman, Active Pharmaceutical Ingredients Committee, Brussels, Belgium; Dr D. LeBlond, Non-Clinical Statistics, Abbott Laboratories, IL, USA; Mr P. Lefèvre, Medicines Agency, Saint Denis, France; Ms E. Leinonen, National Agency for Medicines, Helsinki, Finland; Dr H.-H. Letzner, Letzner Pharma Wasseraufbereitung GmbH, Hückeswagen, Germany; Dr A.C. Lezama, Health Protection Groups, Ministry of Health, Bogotá, Colombia; Dr K.G. Lingner, Standard Department, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland; Dr J. Linn, National Pharmaceutical Administration, Ministry of Health, Merah, Singapore; Professor J. Lipták, Ministry of Health, Budapest, Hungary; Mr J. Lisman, A-CBG, The Hague, Netherlands; Dr H. Lomská, State Institute for Drug Control, Prague, Czech Republic; Ms Low Min Yong, Pharmaceutical Laboratory, Centre for Analytical Science, WHO Collaborating Centre for Drug Quality Assurance, Health Science Authority, Singapore; Dr J. Macdonald, Therapeutic Products Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada; Ms C. Machado, INFARMED, National Pharmacy and Medicines Institute, Lisbon, Portugal; Dr M.K. Majumdar, Damason Consultancy Services, Jadavpur, India; Dr F. Malik, National Institute of Health, Islamabad, Pakistan; Mr B. Mandal, WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Essential Drugs, Calcutta, India; Professor L. Martinec, State Institute for Drug Control, Bratislava, Slovak Republic; Professor A.P. Mazurek, Drug Institute, Warsaw, Poland; Dr A. Mechkovski, Moscow, Russian Federation; Dr M. Mehmandoust, French Health Products Safety Agency, Saint Denis, France; Dr S. Messner, Abbott Laboratories Corporate

Regulatory and Quality Science, Illinois, USA; Ms R. Mikolajczak, Department of Chemical Analysis, Radioisotope Centre, Polatom, Otwock Swielk, Poland; Dr F. Milek, International Pharmaceutical Excipients Council Europe, Good Distribution Practice Committee, Stuttgart, Germany; Ms M. Miljkovic, Institute of Pharmacy of Serbia, Belgrade, Yugoslavia; Dr J.H. McB. Miller, European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, Strasbourg, France; Professor J. Mircheva, AESGP (Representative of WSMI), Brussels, Belgium; Dr A. Mitchell, S & D Chemicals, Harrow, England; Dr A. Mitrevej, Vice-President for Academic Affairs, Pharmaceutical Association of Thailand, Bangkok, Thailand; Mr M. Moester, Inspectorate for Health Care, Rijswijk, Netherlands; Dr G.P. Mohanta, Department of Pharmacy, Annamalai University, Tamil Nadu, India; Dr A. Mohd Moosa, Directorate General of Pharmaceutical Affairs and Drugs Control, Ministry of Health, Muscat, Oman; Professor H. M ller, Central Laboratory of German Pharmacists, Eschborn, Germany; Dr J. Molzon, Associate Director of International Programs, Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Mrs A.B. Moraes da Silva, National School of Public Health (FIOCRUZ), Coordination of Technical Cooperation, Rio de Janeiro, Brazil; Dr O. Morin, Regulatory and Scientific Affairs, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations, Geneva, Switzerland; Dr G. Munro, Head of Inspection and Enforcement, Medicines Control Agency, London, England; Dr S. Myat Tun, Department of Health, Food and Drug Administration, Ministry of Health, Yangon, Myanmar; Dr Myint-Sein, Myanmar Pharmaceutical Industries, Ministry of Industry, Yangon, Myanmar; Dr D.V.S. Narasimhan, Division of Physical and Chemical Sciences, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria; Dr R. Nash, Mahwah, NJ, USA; Dr E. Njau, Arusha, United Republic of Tanzania; Dr K. Nodop, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, England; Dr O.P.D. Noronha, N Dutta Marg, Adheri West, Mumbai, India; Dr C. Ntege, National Drug Authority, National Drug Quality Control Laboratory, Kampala, Uganda; Professor A.A. Olaniyi, Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria; Dr C. Ondari, Department of

Health Sciences, University of Nairobi, Nairobi, Kenya; Dr Kutlan Ozker, Associate Professor, Medical College of Wisconsin, Department of Radiology, Section of Nuclear Medicine, Froedtert Memorial Lutheran Hospital, Milwaukee, WI, USA; Professor T. Paál, National Institute of Pharmacy, WHO Collaborating Centre for Drug Information and Quality Assurance, Budapest, Hungary; Dr P.R. Pabrai, Sarita Vihar, New Delhi, India; Dr M.I. Pacecca, Training and Research Department, National Administration of Medicines, Foods and Medical Technology (ANMAT), Ministry of Health, Buenos Aires, Argentina; Dr C.O. Pannenburg, Sector Leader for Health, Nutrition and Population, Africa Region, The World Bank, Washington, DC, USA; Dr K.B. Park, Radioisotope Department, Korea Atomic Energy Institute, Taejon, Republic of Korea; Dr W. Pathirana, Department of Pharmacology and Pharmacy, Faculty of Medicines, University of Colombo, Colombo, Sri Lanka; Dr I.J. Petersen, Department of Pharmaceutical Affairs, Ministry of Health and Social Security, Reykjavík, Iceland; Dr S. Phanouvong, Drug Quality, Control Global Assistance Initiatives, The United States Pharmacopeia, MD, USA; Dr L.E. Pino Arango, Ministry of Health, Bogotá Colombia; Dr J. Pogány, Consivers Consulting and Translation Group, Budapest, Hungary; Dr W. Pohler, Pharmaceutical Sciences, Aventis Pharma, Frankfurt am Main, Germany; Miss A. Poompanich, Division of Drug Analysis, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand; Dr H. Potthast, Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Bonn, Germany; Ms [BF]M –[BFQ]L Rabouhans, Chiswick, England; Dr P. Rafidison, International Pharmaceutical Excipients Council-Europe, Good Manufacturing Practices/Good Distribution Practice Committee, Global Life Sciences, Dow Corning, Opio, France; Dr F. Rakiás, Head, Radioisotope Department, National Institute of Pharmacy, Budapest, Hungary; Dr N.Ramamoorthy, Board of Radiation and Isotope Technology, Department of Atomic Energy, Mumbai, India; Dr J. Reden, Scientific and Regulatory Affairs, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, Brussels, Belgium; Dr M.M. Reidenberg, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA; Mr G. Requin, Ministry of Health and Quality of Life, Port Louis, Mauritius; Dr S. Roenninger, F. Hóffman La Roche Ltd., Basel, Switzerland; Mr P.

Romagnoli, European Generic Medicines Association, Aschimfarma, Milan, Italy; Dr D. Rumel, Brazilian Health Surveillance Agency, Brasilia, Brazil; Dr B. Sabri, Health Systems and Community Development, Office of WHO Representative, Riyadh, Saudi Arabia; Dr C. Sanchez, Centre for State Control of Drug Quality, Havana, Cuba; Dr Sang Gouwei, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing, People's Republic of China; Dr R. Santos Ivo, INFARMED, National Pharmacy and Medicines Institute, Lisbon, Portugal; Dr J.-M. Sapin, Head, Inspection Unit, AFSSA, Lyon, France; Dr K. Satiadarma, Jl. Cipaganti 172, Bandung, Indonesia; Dr M. Schaffhauser, Intercantonal Office for the Control of Medicines, Control of Manufacture, Berne, Switzerland; Professor J. Schlebusch, Medicines Control Council, Department of Health, Pretoria, South Africa; Ms M. Schmid, Saconnex d Arve, Switzerland; Dr C. Scholten, Coordinator, ICCTA Task Force on Pharmaceuticals and Quality Starting Materials, Germany; Dr H. Schrader, Physikalisch-Technisch Bundesanstalt, Braunschweig, Germany; Dr J. Schrank, Scientific, Technical and Regulatory Affairs, Interpharma, Basel, Switzerland; Mr G. Schwartzman, Sarasota, FL, USA; Dr V. Shah, Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug and Evaluation Research, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Dr N. Sharif, Ministry of Health, Petaling Jaya, Sengalor, Malaysia; Dr G.V. Shashkova, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation; Dr S. Shaw, International Pharmaceutical Federation, the Hague, Netherlands; Dr A. Sheak, Department of Drug Administration, Ministry of Health, Kathmandu, Nepal; Dr M. Sheikh, A/DHS, Syrian Arab Republic; Dr E.B. Sheinin, Information and Standards Development, United States Pharmacopeia, Rockville, MD, USA; Dr P.G. Shrotriya, M.J. Biopharm Pvt. Ltd., New Mumbai, India; Dr M. Siewert, Environmental Health and Safety, Aventis Pharma, Frankfurt am Main, Germany; Ms S. Siiskonen, International Pharmaceutical Federation, The Hague, the Netherlands; Dr G.N. Singh, Central Indian Pharmacopoeia Laboratory, Ministry of Health and Family Welfare, Ghaziabad, India; Dr S. Singh, Department of Pharmaceutical Analysis, Nagar, Punjab, India; Dr S.C. Singhai, Seapharm Forum, World Health House, New Delhi, India; Ms K. Sinivuo, National Agency for Medicines, Helsinki, Finland; Dr L.S.

Slamet, Therapeutic Products, Narcotic Psychotropic and Addictive Substances, National Agency of Drug and Food Control, Jakarta, Indonesia; Dr A.E. Smedstad, Norwegian Association of Proprietor Pharmacists, Oslo, Norway; Dr M. Smíd, State Institute for Drug Control, Prague, Czech Republic; Dr R.J. Smith, Therapeutic Goods Administration Laboratories, Woden, Australian Capital Territory, Australia; Ms J. Solano Galvis, Ministry of Health, Directorate-General for Public Health, Bogotá Colombia; Dr J.-M. Spieser, European Directorate for the Quality of Medicine, Council of Europe, Strasbourg, France; Mrs L. Stefanini-Oresić, Croatian Institute for Medicine Control, Zagreb, Croatia; Dr W. Steiger, Associate Director for International Policy, Office of International Programs, US Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Dr W. Stoedter, Quality and Regulatory Affairs, An International Association for Pharmaceutical and Biopharmaceutical Science and Technology, Bethesda, MD, USA; Dr A. Sulistiowati, Division of Therapeutic Products and Hazardous Substances, National Quality Control Laboratory of Drugs and Food, Jakarta, Indonesia; Dr S. Sur, State Inspection for Quality Control of Medicines, Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine; Dr U. Suvanakoot, Pharmaceutical Technology Service Centre, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand; Mr M. Suzuki, Fuji Public Health Center, Fuji-shi, Japan; Mr P. Svarrer Jakobsen, UNICEF, Freeport, Copenhagen, Denmark; Professor M. Sznitowska, Department of Pharmaceutical Technology, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland; Dr H. Takeda, Senior Managing Director, Society of Japanese Pharmacopoeia, Tokyo, Japan; Dr S.K. Talwar, Central Indian Pharmacopoeia Laboratory, Ghaziabad, Uttar Pradesh, India; Ms Y. Tayler, The World Bank, Washington, DC, USA; Dr J. Taylor, Medicines Control Agency, London, England; Dr W. Taylor, Taylor Enterprises Inc., Libertyville, IL, USA; Dr D. Teitz, Bristol-Myers Squibb Company, NJ, USA; Dr M. ten Ham, Department of Pharmaceutical Affairs, Ministry of Public Health, Welfare and Sport, The Hague, Netherlands; Dr S. Throm, Research and Development, Association of Research Drug Manufacturers, Berlin, Germany; Dr W.D. Torres, Department of Health, Bureau of Food and Drugs, Alabang, Muntinlupa, Philippines; Professor A. Toumi, Directorate of Pharmacy

and Medicines, Ministry of Public Health, Bab Saadoun, Tunisia; Ms M. Treebamroong, Quality Control Coordinator, for the Director of Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences, Ministry of Health, Nonthaburi, Thailand; Mr R. Tribe, Holder, ACT, Australia; Mr R.B. Trigg, British Pharmacopoeia Commission, London, England; Professor Tu Guoshi, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Ministry of Public Health, Beijing, People's Republic of China; Dr J. Turner, Policy and Standards Inspection and Enforcement Division, Department of Health, Medicines Control Agency, London, England; Dr N. Turner, Glaxo Smith Kline, Ware, England; Ms E. Uramis Diaz, National Centre for Biological Products, Havana, Cuba; Mr S. Uzu, Planning Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, Tokyo, Japan; Dr M. Vagt, Hameln Pharmaceutical GmbH, Hameln, Germany; Dr J.G. Valentino, United States Pharmacopeia, Rockville, MD, USA; Professor C. van Boxtel, Afd. Inwendige Geneeskunde F4, Amsterdam Zuidoost, Netherlands; Dr B. van Damme, Military and Emergency Pharmacy Section, Pharmaceutical Inspector BAF, Brussels, Belgium; Mr P. van der Hoeven, Active Pharmaceutical Ingredients Committee, European Chemical Industry Council, Brussels, Belgium; Dr J. van Oudtshoorn-Eckard, Monument Park, South Africa; Dr S. Vasanavathana, Office of Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand; Ms M. Veek, Associate Director for Communications, US Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Dr M. Venkateswarlu, Central Drugs Standard Control Organization, Mumbai, India; Dr H. Vera Ruiz, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria; Dr J.-Y. Videau, Humanitarian Medical and Pharmaceutical Centre, Clermont-Ferrand, France; Mr P.H. Vree, The Inspectorate of Health Care, Maasdam, Netherlands; Mr Wang Ping, Pharmacopoeia Commission of the People's Republic of China, Ministry of Health, Beijing, People's Republic of China; Dr D. Webber, World Self-Medication Industry, Centre International de Bureaux, Ferney-Voltaire, France; Dr K. Weerasuriya, WHO South-East Asia Regional Office, World Health House, New Delhi, India; Dr T. W. Welch, Associate Director for International Policy of International Programs, US Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA; Dr

R. White, Nonprescription Drug Manufacturers Association of Canada, Ottawa, Ontario, Canada; Dr J. Whitwell, Australian Nuclear Science and Technology Organization, Menai, NSW, Australia; Dr S. Wibulpolprasert, Bureau of Health Policy and Planning, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand; Dr L. Wiebe, Dentistry-Pharmacy Building, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; Dr W. Wieniawski, Polish Pharmaceutical Society, Warsaw, Poland; Dr R.L. Williams, United States Pharmacopeia, Rockville, MD, USA; Dr Woo Soo On, Singapore; Dr S. Wyn, GAMP Forum, Llanrwst, Wales; Mr Yang Lahu, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Ministry of Public Health, Beijing, People's Republic of China; Professor Yang Zhong-Yuan, Guangzhou Municipal Institute for Drug Control, Guangzhou, People's Republic of China; Dr E. Yuan, International Health Officer, Office of Global Health Affairs, Rockville, MD, USA; Dr Zhou Haijun, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, WHO Collaborating Centre for Drug Quality Assurance, Beijing, People's Republic of China; Mr Zhu Dan, Shen Zhen, People's Republic of China; Ms A. Zima, State Institute for Drug Control, Prague, Czech Republic; Professor I. Zolle, Ludwig Boltzmann-Institute for Nuclear Medicine, Institute for Biomedical Technology and Physics, Vienna, Austria.→

附录 1

国际化学对照品和国际红外对照光谱¹

1. 可获得国际化学对照品目录

国际化学对照品 (ICRS) 是根据 WHO 药品标准专家委员会 (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations) 的提议而建立的。建立国际化学对照品的首要目的是供国际药典 (International Pharmacopoeia) 中收录或拟定的药品质量标准草案中的物理和化学检测及含量测定用。国际化学对照品的另一主要用途是作为一级标准物质进行二级标准物质的标定。

国际化学对照品在发放时附带有证书, 证书中包括该标准物质的使用说明及该标准物质用于国际药典中相关质量标准时所需的分析数据。

国际化学对照品也可用于国际药典中未收录药品的检查和含量测定。但是, 决定标准物质是否适用的责任完全由标准物质的使用者、药典委员会、或批准该标准物质使用的其他药品管理机构承担。

标准物质一般应避光、干燥保存, 最好在约 5℃ 的条件下保存。如需特殊的贮存条件, 应在标准物质的标签或证书中阐明。建议标准物质用户仅购买足够现用量的标准物质即可。

保存在协作中心的国际化学对照品将定期进行再测试, 以监测其稳定性。必要时, 新的批次将替换已变质的标准物质。中心每年的报告中列出现批标准物质的批号 (控制号), 也可来函索取新目录。

国际化学对照品的订购单应寄送到以下地址:

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances
Apoteket AB
Produktion & Laboratorier
Centrallaboratoriet, ACL
Prismavägen 2

1. WHO 药品标准专家委员会 (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations) 第 39 次会议 (2004 年 10 月 25 日至 29 日) 更新。

SE-141 75 Kungens Kurva
 Sweden
 Fax: +46 8 740 60 40
 E-mail: who.apl@apoteket.se/who
 Web site: <http://www.Apl.apoteket.se/who>
 仅按照以下目录中所列的标准包装提供国际化学对照品。

表 1 可购买到的国际化学对照品

目录号	标准物质	包装规格	现批号
9930375	对乙酰氨基苯 p -acetamidobenzalazine 甲醛吡嗪	25 mg	290042
9930202	乙酰唑胺 acetazolamide	100 mg	186128
9930204	别嘌呤 allopurinol	100 mg	287049
9930206	泛影酸 amidotrizoic acid	100 mg	196205
9930191	2-氨基-5-硝基噻唑 2-amino-5-nitrothiazole	25 mg	186131
9930194	3-氨基-4-甲酰氨基吡唑半硫酸盐 3-aminopyrazole-4-carboxamide hemisulfate	100 mg	172050
9930193	3-氨基-2,4,6-三碘苯甲酸 3-amino-2,4,6-triiodobenzoic acid	100mg	196206
9930208	盐酸阿米替林 amitriptyline hydrochloride	100mg	181101
9930209	盐酸阿莫地喹 amodiaquine hydrochloride	200 mg	192160
9930210	两性霉素 B amphotericin B	400 mg	191153
9930211	氨苄西林（无水物） ampicillin (anhydrous)	200 mg	390001
9930212	氨苄西林钠 ampicillin sodium	200 mg	388002
9930213	氨苄西林三水合物 ampicillin trihydrate	200 mg	274003
9930214	4-差向盐酸四环素 anhydrotetracycline hydrochloride	25 mg	180096
9931408	蒿甲醚 artemether	100 mg	103225
9931406	青蒿素 artemisinin	100 mg	103222
9931407	蒿乙醚 artemotil	100 mg	103226
9931410	双氢青蒿素 artenimol	100 mg	103223

续表

目录号		标准物质	包装规格	现批号
9931409	青蒿琥酯	artesunate	100 mg	103224
9930215	硫酸阿托品	atropine sulfate	100 mg	183111
9930216	硫唑嘌呤	azathioprine	100 mg	172060
9930218	杆菌肽锌	bacitracin zinc	200 mg	192174
9930219	丙酸倍氯米松	beclometasone ipropionate	200 mg	192175
9930225	青霉素钾	benzylpenicillin potassium	200 mg	180099
9930226	青霉素钠	benzylpenicillin sodium	200 mg	280047
9930227	羧苄苄芬宁	bephenium ydroxynaphthoate	100 mg	183112
9930228	倍他米松	betamethasone	100 mg	183113
9930229	倍他米松磷酸钠	betamethasone sodium phosphate	100 mg	196203
9930230	戊酸倍他米松	betamethasone valerate	100 mg	190145
9930233	盐酸布比卡因	bupivacaine hydrochloride	100 mg	289054
9930234	咖啡因	caffeine	100 mg	181102
9930236	亚叶酸钙	calcium folinate (leucovorin calcium)	100 mg	194188
9930237	卡托普利	captopril	100 mg	197214
9930238	卡托普利二硫化物	captopril disulfide	25 mg	198216
9930239	卡马西平	carbamazepine	100 mg	189143
9930240	羧苄西林一钠	carbenicillin monosodium	200 mg	383043
9930241	氯霉素	chloramphenicol	200 mg	486004
9930242	无味氯霉素	chloramphenicol palmitate	1 g	286072
9930243	无味氯霉素 A 晶型	chloramphenicol palmitate (polymorph A)	200 mg	175073
9930199	5-氯-2-甲氨基二苯甲酮	5-chloro-2-methylaminobenzophenone	100 mg	172061
9930245	硫酸氯奎	chloroquine sulfate	200 mg	195201
9930190	2-(4-氯-3-氨基酞苯甲酰)苯甲酸	2-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoyl)benzoic acid	50 mg	181106
9930246	马来酸氯苯那敏	chlorphenamine maleate	100 mg	182109

9930247	盐酸氯丙嗪	chlorpromazine hydrochloride	100 mg	178080
续表				
目录号		标准物质	包装规格	现批号
9930248	氯噻酮	chlortalidone	100 mg	183114
9930249	盐酸金霉素	chlortetracycline hydrochloride	200 mg	187138
9930250	西咪替丁	cimetidine	100 mg	190150
9930256	盐酸环丙沙星	ciprofloxacin hydrochloride	400 mg	197210
9930252	环丙沙星杂质 A	ciprofloxacin by-compound A	20 mg	198220
9930253	脱氟环丙沙星	ciprofloxacin desfluoro-compound	20 mg	198219
9930254	乙二胺环丙沙星	ciprofloxacin ethylenediamine-compound	20 mg	198218
9930255	环丙沙星氟喹啉酸	ciprofloxacin fluoroquinolonic acid	20 mg	198217
9930258	顺铂	cisplatin	100 mg	197207
9930259	枸橼酸氯米芬	clomifene citrate	100 mg	187136
	枸橼酸氯米芬 Z-异构体见珠氯米芬	citrate Z-isomer zuclomifene	see	
9930261	氯唑西林钠	cloxacillin sodium	200 mg	274005
9930262	维生素 D ₃	colecalfiferol (vitamin D ₃)	500 mg	190146
9930263	醋酸可的松	cortisone acetate	100 mg	167006
9930265	氨苯砞	dapsone	100 mg	183115
9930266	醋酸去氧皮质酮	desoxycortone acetate	100 mg	167007
9930267	地塞米松	dexamethasone	100 mg	388008
9930268	醋酸地塞米松	dexamethasone acetate	100 mg	288009
9930269	磷酸地塞米松	dexamethasone phosphoric acid	100 mg	192161
9930270	地塞米松磷酸钠	dexamethasone sodium phosphate	100 mg	192158
9930282	二氮嗪	diazoxide	100 mg	181103

9930283	双氯西林钠	dicloxacillin sodium	200 mg	174071
9930285	双香豆素	dicoumarol	100 mg	178077

续表

目录号	标准物质	包装规格	现批号
9930287	枸橼酸乙胺嗪 diethylcarbamazine dihydrogen citrate	100 mg	181100
9930288	洋地黄毒苷 digitoxin	100 mg	277010
9930289	地高辛 digoxin	100 mg	587011
9930290	盐酸多巴胺 dopamine hydrochloride	100 mg	192159
9930292	盐酸多柔比星 doxorubicin hydrochloride	100 mg	196202
9930294	盐酸依米丁 emetine hydrochloride	100 mg	187134
9930197	盐酸脱水差向四环素 4-epianhydrotetracycline hydrochloride	25 mg	288097
9930295	维生素 D ₂ ergocalciferol (vitamin D ₂)	500 mg	190147
9930296	马来酸麦角新碱 ergometrine hydrogen maleate	50 mg	277012
9930297	酒石酸麦角胺 ergotamine tartrate	50 mg	385013
9930298	红霉素 erythromycin	250 mg	191154
930299	红霉素 B erythromycin B	150 mg	194186
9930300	红霉素 C erythromycin C	25 mg	194187
9930301	苯甲雌二醇 estradiol benzoate	100 mg	167014
9930302	雌酮 estrone	100 mg	279015
9930304	盐酸乙胺丁醇 ethambutol hydrochloride	100 mg	179081
9930305	炔雌醇 ethinylestradiol	100 mg	301016
9930306	炔孕酮 ethisterone	100 mg	167017
9930307	乙琥胺 ethosuximide	100 mg	179088
9930309	氟氯西林钠 flucloxacillin sodium	200 mg	195194
9930310	氟胞嘧啶 flucytosine	100 mg	184121
9930311	醋酸氟胞嘧啶 fludrocortisone acetate	200 mg	195199
9930312	氟尿嘧啶 fluorouracil	100 mg	184122
9930313	盐酸癸氟奋乃静 fluphenazine decanoate dihydrochloride	100 mg	182107
9930314	盐酸庚氟奋乃静 fluphenazine enantate dihydrochloride	100 mg	182108
9930315	盐酸氟奋乃静 fluphenazine hydrochloride	100 mg	176076
9930316	叶酸 folic acid	100 mg	388019

9930195	3-甲酰利福霉素	3-formylrifamycin	200 mg	202149
9930355	硫酸新霉素 B	framycetin sulfate (neomycin B sulfate)	200 mg	193178
续表				
目录号	标准物质	包装规格	现批号	
9930318	呋塞米	furosemide	100 mg	171044
9930322	灰黄霉素	griseofulvin	200 mg	280040
9930323	氟哌啶醇	haloperidol	100 mg	172063
9930324	氢氯噻嗪	hydrochlorothiazide	100 mg	179087
9930325	氢化可的松	hydrocortisone	100 mg	283020
9930326	醋酸氢化可的松	hydrocortisone acetate	100 mg	280021
9930327	氢化可的松琥珀酸钠	hydrocortisone sodium succinate	200 mg	194184
9930188	(-)-3-(4-羟基-3-甲氧苯基)-2-胍基-2-甲基丙氨酸 (3-邻-甲基卡比多巴)	(-)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylalanine (3-O-methylcarbidopa)	25 mg	193180
9930189	(-)-3-(4-羟基-3-甲氧苯基)-2-甲基丙氨酸 (3-邻-甲基甲基多巴)	(-)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methylalanine (3-O-methylmethyldopa)	25 mg	179085
9930328	布洛芬	ibuprofen	100 mg	183117
9930329	盐酸丙米嗪	imipramine hydrochloride	100 mg	172064
9930330	吲哚美辛	indometacin	100 mg	178078
9930331	异烟肼	isoniazid	100 mg	185124
9930332	单硫酸卡那霉素	kanamycin monosulfate	12 mg	197211
9930333	毛花苷 C	lanatoside C	100 mg	281022
9930334	左旋多巴	levodopa	100 mg	295065
9930335	左炔诺孕酮	levonorgestrel	200 mg	194182
9930336	左甲状腺素钠	levothyroxine sodium	100 mg	189144

9930337	利多卡因	lidocaine	100 mg	181104
9930338	盐酸利多卡因	lidocaine hydrochloride	100 mg	181105
9930339	碘甲腺氨酸钠	liothyronine sodium	50 mg	193179

续表

目录号	标准物质		包装规格	现批号
9930340	盐酸洛哌丁胺	loperamide hydrochloride	100 mg	194185
9930341	甲苯达唑	mebendazole	200 mg	195195
熔点标准品(Melting point reference substances)				
9930217	偶氮苯(69℃)	azobenzene (69℃)	1 g	192168
9930438	香草醛(83℃)	vanillin (83℃)	1 g	299169
9930222	偶苯酰(96℃)	benzil (96℃)	4 g	294170
9930201	乙 酰 苯 胺 (116℃)	a cetanilide (116℃)	1 g	297171
9930380	非 那 西 丁 (136℃)	phenacetin (136℃)	1 g	297172
9930221	苯甲酰苯胺(165℃)	benzanilide (165℃)	4 g	192173
9930422	磺胺(166 ℃)	sulfanilamide (166 ℃)	1 g	192162
9930423	磺 胺 吡 啶 (193℃)	sulfapyridine (193 ℃)	4 g	192163
9930286	双 氰 胺 (210℃)	dicyanodiamide (210 ℃)	1 g	192164
9930411	糖精(229 ℃)	saccharin (229 ℃)	1 g	192165
9930235	咖 啡 因 (237℃)	caffeine (237 ℃)	1 g	299166
9930382	酚酞(263 ℃)	phenolphthalein (263 ℃)	1 g	299167
9930345	甲氨蝶呤	methotrexate	100 mg	194193
9930346	甲基多巴	methyldopa	100 mg	179084
9930347	甲睾酮	methyltestosterone	100 mg	167023
9930348	甲氧西林钠	meticillin sodium	200 mg	274024
9930350	甲硝唑	metronidazole	100 mg	183118
9930351	萘夫西林钠	nafcillin sodium	200 mg	272025
9930354	盐酸新霉素(盐 酸新霉素 A)	neamine hydrochloride (neomycin A hydrochloride)	0.5 mg	193177

	硫酸新霉素 B	neomycin B sulfate see framycetin		
	见 framycetin sulfate	sulfate		
9930356	甲硫新斯的明	neostigmine metilsulfate	100 mg	187135
9930357	烟酰胺	nicotinamide	100 mg	200090
续表				
目录号		标准物质	包装规格	现批号
9930358	烟酸	nicotinic acid	100 mg	179091
9930359	硝呋替莫	nifurtimox	100 mg	194189
9930360	尼立达唑	niridazole	200 mg	186129
9930361	尼立达唑一氯 乙基甲酰胺	niridazole-chlorethylcar boxamide	25 mg	186130
9930366	炔诺酮	norethisterone	100 mg	186132
9930367	醋酸炔诺酮	norethisterone acetate	100 mg	185123
9930369	制霉菌素	nystatin	200 mg	300152
9930371	哇巴因	ouabain	100 mg	283026
9930372	苯唑西林钠	oxacillin sodium	200 mg	382027
9930373	土霉素二水合 物	oxytetracycline dihydrate	200 mg	189142
9930374	盐酸土霉素	oxytetracycline hydrochloride	200 mg	189141
9930376	盐酸罂粟碱	papaverine hydrochloride	100 mg	185127
9930377	对乙酰氨基酚	paracetamol	100 mg	195198
9930378	硫酸巴龙霉素	paromomycin sulfate	75 mg	195197
9930383	青霉素 V	phenoxymethylpenicillin	200 mg	179082
9930384	青霉素 V 钙	phenoxymethylpenicillin calcium	200 mg	179083
9930385	青霉素 V 钾	phenoxymethylpenicillin potassium	200 mg	176075
9930387	苯妥英钠	phenytoin	100 mg	179089
9930388	己二酸哌嗪	piperazine adipate	100 mg	197212
9930389	枸橼酸哌嗪	piperazine citrate	100 mg	197213
9930390	吡喹酮	praziquantel	100 mg	194191
9930391	泼尼松龙	prednisolone	100 mg	389029
9930392	醋酸泼尼松龙	prednisolone acetate	100 mg	289030
9930393	泼尼松龙琥珀 酸酯	prednisolone hemisuccinate	200 mg	195196
9930394	泼尼松龙磷酸	prednisolone sodium phosphate	200 mg	194190

钠				
9930395	泼尼松	prednisone	100 mg	167031
9930396	醋酸泼尼松	prednisone acetate	100 mg	169032
9930397	丙磺舒	probenecid	100 mg	192156
9930398	盐酸普鲁卡因	procaine hydrochloride	100 mg	183119
9930399	盐酸丙卡巴肼	procarbazine hydrochloride	100 mg	184120
续表				
目录号	标准物质		包装规格	现批号
9930400	黄体酮	progesterone	100 mg	167033
9930402	盐酸普萘洛尔	propranolol hydrochloride	100 mg	187139
9930403	丙基硫尿嘧啶	propylthiouracil	100 mg	185126
9930404	双羟萘酸（恩波酸）噻嘧啶	pyrantel embonate (pyrantel pamoate)	500 mg	192157
9930405	溴吡斯的明	pyridostigmine bromide	100 mg	182110
9930406	利血平	reserpine	100 mg	186133
9930408	维生素 B ₂	riboflavin	250 mg	382035
9930409	利福平	rifampicin	300 mg	191151
9930410	酞式利福平	rifampicin quinone	200 mg	202148
9930412	泛影酸钠	sodium amidotrizoate	100 mg	198221
9930413	色甘酸钠	sodium cromoglicate	100 mg	188140
9930415	盐酸大观霉素	spectinomycin hydrochloride	200 mg	193176
9930416	硫酸链霉素	streptomycin sulfate	100 mg	197215
9930417	磺胺醋酰	sulfacetamide	100 mg	196200
9930419	磺胺甲恶唑	sulfamethoxazole	100 mg	179092
9930420	磺胺甲氧嗪	sulfamethoxypyridazine	100 mg	178079
9930421	磺胺	sulfanilamide	100 mg	179094
9930424	柳氮磺吡啶	sulfasalazine	100 mg	191155
9930425	枸橼酸他莫昔芬	tamoxifen citrate	100 mg	196208
9930427	庚酸睾酮	testosterone enantate	200 mg	194192
9930428	丙酸睾酮	testosterone propionate	100 mg	167036
9930429	盐酸四环素	tetracycline hydrochloride	200 mg	180095
9930430	氨硫脲	thioacetazone	100 mg	171046
9930196	4,4' -二氨基二苯硫醚 甲状腺	4,4' -thiodianiline thyroxine sodium see	50 mg	183116

	素钠见左旋甲	levothyroxine sodium		
	状腺素钠			
9930431	甲苯磺丁脲	tolbutamide	100 mg	179086
9930432	托萘酯	tolnaftate	100 mg	176074
9930433	邻甲苯磺酰胺	toluene-2-sulfonamide	100 mg	196204
9930434	三甲双酮	trimethadione	200 mg	185125
9930435	甲氧苄啶	trimethoprim	100 mg	179093
续表				
目录号	标准物质		包装规格	现批号
9930440	硫酸长春新碱	vincristine sulfate	9.7mg/ vial	193181
9930439	华法林	warfarin	100 mg	
9930260	珠氯米芬	zuclofemide	50 mg	187137

2. 国际红外对照光谱

除国际化学对照品外，WHO 化学标准物质协作中心还提供 69 个国际红外对照光谱。

国际红外对照光谱订购单应寄到以下地址：

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances

Apoteket AB

Produktion & Laboratorier

Centrallaboratoriet, ACL

Prismavägen 2SE-141 75 Kungens Kurva

Sweden

Fax: +46 8 740 60 40

E-mail: who_apl@apoteket.se

Web site: <http://www.apl.apoteket.se/who>

目前可从该中心获得的国际红外对照光谱目录如下：

水杨酸醋克利定	aceclidine salicylate
乙酰唑胺	acetazolamide
别嘌醇	allopurinol

盐酸阿米洛利	amiloride hydrochloride
盐酸阿米替林	amitriptyline hydrochloride
氨苄西林三水合物	ampicillin trihydrate
丙酸倍氯米松	beclometasone dipropionate
青霉素钾	benzylpenicillin potassium
比哌立登	biperiden
盐酸比哌立登	biperiden hydrochloride
盐酸布比卡因	bupivacaine hydrochloride
咖啡因（无水物）	caffeine (anhydrous)
亚叶酸钙	calcium folinate
卡比多巴	carbidopa
马来酸氯苯那敏	chlorphenamine hydrogen maleate
氯法齐明	clofazimine
氯唑西林钠	cloxacillin sodium
秋水仙碱	colchicine
阿糖胞苷	cytarabine
地塞米松	dexamethasone
醋酸地塞米松（一水合物）	dexamethasone acetate, monohydrate
氢溴酸右美沙芬	dextromethorphan hydrobromide
地西洋	diazepam
库碘铵	dicolinium iodide
双香豆素	dicoumarol
枸橼酸乙胺嗪	diethylcarbamazine dihydrogen citrate
盐酸地芬诺酯	diphenoxylate hydrochloride
琥乙红霉素	erythromycin ethylsuccinate
硬脂酸红霉素	erythromycin stearate
依他尼酸	etacrynic acid
乙硫异烟胺	ethionamide
乙琥胺	ethosuximide
呋塞米	furosemide
戈拉碘铵	gallamine triethiodide
格列本脲	glibenclamide
氟哌啶醇	haloperidol
氢氯噻嗪	hydrochlorothiazide
布洛芬	ibuprofen
盐酸丙咪嗪	imipramine hydrochloride

吲哚美辛	indometacin
异烟肼	isoniazid
利多卡因	lidocaine
盐酸利多卡因	lidocaine hydrochloride
林旦	lindane
甲硝唑	metronidazole
硝酸咪康唑	miconazole nitrate
氯硝柳胺	niclosamide
烟酰胺	nicotinamide
那可丁	noscapine
羟氨喹	oxamniquine
盐酸罂粟碱	papaverine hydrochloride
苯巴比妥	phenobarbital
青霉素 V 钙	phenoxymethylpenicillin calcium
苯妥英钠	phenytoin
磷酸伯氨喹	primaquine phosphate
丙硫氧嘧啶	propylthiouracil
丙硫异烟胺	protionamide
乙胺嘧啶	pyrimethamine
沙丁胺醇	salbutamol
硫酸沙丁胺醇	salbutamol sulfate
磺胺	sulfadimidine
磺胺多辛	sulfadoxine
磺胺甲 唑	sulfamethoxazole
磺胺甲氧吡嗪	sulfamethoxypyridazine
噻苯唑	tiabendazole
盐酸苯海索	trihexyphenidyl hydrochloride
甲氧苄啶	trimethoprim
丙戊酸	valproic acid
盐酸维拉帕米	verapamil hydrochloride

附录 2

药品生产质量管理规范：起始 物料抽样要求（修订）

绪论

WHO 药品专家委员会（WHO Expert Committee on Pharmaceutical Preparations）的第 37 次会议通过了药品生产质量管理规范的主要原则并在该次会议的报告（1）中发布，在第 39 次会议，专家委员会考虑修改 WHO 关于“药物起始物料抽样”的 GMP，因为该 GMP 与其他 GMP 文件要求不一致，比如欧盟的 GMP 允许在特定条件下减少起始物料包装容器的抽样数量。为保证各标准之间的协调性，委员会推荐在 GMP 正文的 17.15 部分采纳修定建议。

在 17.15 部分“应对从每个容器中取出的起始物料样本进行鉴定试验（也可参见 14.14 部分）”中加入了以下内容：

如已建立了经过验证的程序，能够保证装有起始物料的每个容器的标签都正确无误。在这一前提下，选择一定比例的容器进行抽样是允许的。

这个验证程序至少要考虑如下方面：

- 生产企业和供应商的性质和状态，以及他们对 GMP 要求的理解；
- 起始物料生产企业的质量保证体系；
- 起始物料生产和质量控制的生产条件；
- 起始物料的性质以及使用该原料的药品。

在下列情况下，可采用经过验证的程序，免除对每个容器中的起始物料进行鉴定要求：

- 起始物料来自只生产该品种的企业或工厂；
- 起始物料直接来自生产企业，或者封装在生产企业的密封容器内，同时要有诚信记录，另外购买者（药品生产企业）或者官方认可的机构定期对物料生产企业的质量保证体系进行核查。

有下列情况者不能通过验证：

- 起始物料由中介机构（比如代理商）提供，不知道起始物

料的生产企业或者没有对其进行核查；
——用于非肠道给药制剂生产的起始物料。

参 考 文 献

1. Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products, main principles. In: WHO Expert Committee on Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report. Geneva. World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series. No 908). Annex 4.

附录 3

WHO 药品生产质量管理规范： 制药用水

1.	绪论	50
1.1	文件的适用范围	50
1.2	水质要求和使用的背景资料	50
1.3	适用的指导原则	51
2.	制药用水系统的总体要求	51
3.	水质标准	52
3.1	概述	52
3.2	饮用水	52
3.3	纯水	52
3.4	高纯水	53
3.5	注射用水	53
3.6	其他级别的水	53
4.	药品生产用水和制剂用水的应用	53
5.	水的纯化方法	54
5.1	概述	54
5.2	饮用水的生产	55
5.3	纯水的生产	56
5.4	高纯水的生产	57
5.5	注射用水的生产	57
6.	水的纯化、贮存和分配系统	57
6.1	概述	57
6.2	与制药用水系统接触的材料	58
6.3	系统消毒和生物负载（量）的控制	59
6.4	对贮存容器的要求	59

6.5 对分配管道的要求	60
7. 操作注意事项	62
7.1 制水系统的启动和试运行	62
7.2 系统认证	62
7.3 对系统的持续监测	63
7.4 制药用水系统的维护	63
7.5 系统审查	64
8. 制药用水系统的检查	64
参考文献	65

1. 绪论

1.1 文件的适用范围

本文件中的指导原则提供了当前制药用水(WPU)质量标准的相关信息，提供了该指导原则的适用范围比如药物活性成分(APIs)生产用水和制剂生产用水，提供了 GMP 中关于制药用水系统设计、安装和操作的指导原则。虽然本文件的重点是制药用水的有关内容，当其他工业领域或某些特殊用途与该指导原则相关时，也可应用相关的质量标准和规范。

本文件中关于制药用水的 GMP 指导原则是对 WHO 以前发布的药品 GMP 一般指导原则[WHO 药品标准专家委员会，2003 年第 37 次报告（WHO 技术报告第 908 号），附录 4] 的补充。

本文件参考了现有的质量标准，比如：药典和工业界关于散装水的使用、生产、贮藏和运输的指导原则。为了避免引起混淆，本文件没有重复这些内容。

注：本文件不包括通过加水与药品混合后给患者服用时所用的水或药房配制复方制剂时所需的少量用水。

根据具体情况及适用性，可以全部或部分应用本指导原则。

如果与药典质量标准之间存在微小差异，希望企业按照呈报给国家药品管理机构的有关上市许可资料，决定最终采用的标准。

1.2 水质要求和使用的背景资料

在药品的生产、加工和制剂的过程中，水是使用最广泛的材料、原料或起始物料。由于水的极性和氢键，使其具有独特的化学特性。水能够溶解，吸附、吸收或分散很多种不同的化合物。这些化合物包括本身具有危害性的污染物或者能够与所生产的药物原料发生反应从而对人体健康造成危害的污染物。

药品的给药途径决定了所用水质的不同质量要求。有关不同级别制药用水的一个指导原则是欧洲药品审评局 [European Medicines Evaluation Agency (EMA)] 制定的“制药用水质量指导原则 (Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use)(CPMP/QWP/158/01)”。

在水的生产、贮存和运输整个过程中，水质控制（包括微生物方面和化学方面的质量）是主要考虑的问题。与其他药品和中间体不同，水通常是根据需要，从一个系统中取用，而且在使用前不易于检测或按批次发放。所以，保证水的质量符合使用要求是十分必要的。另外，有些微生物检查需要培养时间，由于检查结果很可能会滞后于水的使用，所以最关键的是对制药用水的微生物进行控制。有些类型的微生物有可能在水处理系统的某些环节以及贮藏和运输（分配）系统中繁殖。因此，采用常规的消毒方法和适当的措施防止微生物的繁殖，将微生物的污染降到最低是至关重要的。

1.3 适用的指导原则

除本文件中特别阐述的指导原则外，参考书目中还列出了一些相关的出版物，在规划、安装和使用制药用水系统时，这些出版物可以为我们提供有关的背景资料。

2. 制药用水系统的总体要求

制药用水的生产、贮存和运输（分配）系统应进行适当的设计、安装、试运行、验证和维护，以保证合格制药用水的可靠生产。水的生产应不得超出制药用水系统的设计生产能力。应按照规定防止不能接受的微生物、化学或物理污染（如：灰尘）的生产工艺进行水的生产、贮存和运输（分配）。

制药用水系统安装、试运行和验证完毕以后，对该系统的使用以及任何计划外的维护或改装工作都需事先得到质量保证（QA）部门的批准才能进行。对于得到批准的计划内的预防性维护任务，在上述维护工作完成后就不需再次批准。

要定期对水源和处理过的水进行化学、微生物、以及细菌内毒素（如果需要）污染物的质量监测。还应对水的纯化、贮存和分配系统的运转情况进行监测。监测结果以及采取的任何措施都要进行记录，并保存一定的期限。

当化学消毒作为控制制药用水系统生物污染程序的一部分时，应采用经过验证的方法，保证制药用水系统中的消毒剂能被有效去除。

3. 水质标准

3.1 概述

以下质量要求涉及到散装水的生产、贮存和分配。不包括患者服药时的配伍用水的质量标准。散装水和制剂用水的质量标准在药典中都有收录。

国家药典和国际药典中都收录制药用水的质量标准，同时还给出了制药用水中各种污染物的限度规定。如果制药用水生产企业希望向多个市场供应产品，那么企业设定的质量标准应符合相关药典中最严格的质量要求。

3.2 饮用水

应采用保持持续的正压，并且没有可能导致污染的任何缺陷的管系统供应饮用水。

除了从天然或储存水源中取出的水经过有限的处理后就成为饮用水外，饮用水未经其他处理。天然水源包括泉水、井水、河水、湖水和海水等。水源的具体情况决定了为保证人使用（饮用）安全应该采取的具体水处理措施。典型的处理措施包括软化、去除特定离子、减少微粒以及杀菌处理。饮用水来自公共供水系统，该系统的水源通常是上述多个天然水源的组合。公共供水机构对饮用水进行检测，保证其质量符合饮用水标准也是惯例。

在 WHO 的饮用水指导原则、国际标准化组织（ISO）以及其他地区和国家的相关机构的标准中都阐述了饮用水的质量标准。饮用水的质量应符合由主管机构制定的质量标准规定。

如果在药品生产的某个阶段直接使用了饮用水，或者以饮用水作为原水生产更高质量的制药用水，在使用地点对饮用水定期进行检测，以确保其质量符合饮用水标准。

3.3 纯水

用来生产纯水（purified water, PW）的原水至少要达到饮用水的质量标准。纯水应符合药典质量标准中水的化学纯度和微生物纯度的要求，同时应保证其不被再次污染和出现微生物繁殖。

3.4 高纯水

用来生产高纯水（highly purified water, HPW）的原水至少要达到饮用水的质量标准。高纯水是只在欧洲药典中收录的特殊质量标准。对高纯水的质量要求与注射用水（WFI）相同，包括对内毒素限度的要求。但认为高纯水的处理方法没有蒸馏法可靠。可以通过反渗透法、薄膜超滤法和去离子法几种方法的联用来生产高纯水。

3.5 注射用水

用来生产注射用水（water for injection, WFI）的原水至少要达到饮用水的质量标准。注射用水不是无菌水也不是最终的制剂，它是一个中间原料。注射用水是质量级别最高的制药用水。

作为质量标准的一部分，有些药典在注射用水质量标准中限定了注射用水的纯化技术。如国际药典和欧洲药典都规定最后一步纯化只能采用蒸馏法。

3.6 其他级别的水

当一个特定生产工艺需要特殊的非药典质量级别的水时，应对所用的水进行说明，其质量至少应符合药典中制药用水标准中对制剂水或生产用水的要求。

4. 药品生产用水和制剂用水的应用

药品生产管理机构明确规定了不同剂型的制药用水以及冲洗、制备、合成、生产和处方（制剂）的不同工艺阶段所用制药用水的质量标准。

在决定所用水的级别时，应考虑药物中间体或终产品的用途以及生产环节在整个药品生产过程中所处的阶段。

当药品的生产需要高质量的水时（比如：微生物和内毒素含量很低的水）可以使用高纯水。但高纯水的生产过程或质量要求不受某些药典中关于注射用水规定的生产方法的限制。

注射用水应用于注射用制剂的生产；非肠道用药品给药前的溶解、稀释或配制；无菌注射用水的生产。对那些与注射剂直接接触的设备和器械进行清洁后，应采用注射用水进行最终淋洗。如果一个清洗过程没有加热或化学方法去除热原的后续操作，应采用注射用水进行最后一次淋洗。

当蒸气与注射剂在其最终包装容器中或注射剂的生产设备直接

接触时，应确认蒸气冷凝后的水质符合注射用水的质量标准。

5. 水纯化方法

5.1 概述

在标准（如药典或其他官方文件）中的制药用水质量标准，除注射用水的质量标准(参见 3.5)外，其他制药用水的质量标准对可采用的纯化方法没有明确的表述。

必须根据纯化水的用途来选择相应的纯化方法或纯化步骤，选择水处理方法时，应考虑以下因素：

- 水的质量标准；
- 纯化系统的产量或效率；
- 原水质量以及不同时期的质量变化（比如季节性变化）；
- 水处理设备操作的可靠性和耐用性；
- 水处理设备在市场上的可获性；
- 对纯化设备进行维护和保养的能力；
- 运行成本。

水处理设备、贮水和分配系统的质量标准要求应考虑以下因素：

- 与水接触的材料浸出对水造成污染的风险；
- 与水接触的吸附性材料的反作用（材料中吸附的污染物进入水中）；
- 卫生和消毒设计（如果需要）；
- 耐腐蚀性；
- 无渗漏；
- 整体布局形式要避免微生物的滋生和繁殖；
- 对清洗剂和消毒剂（热力消毒和化学消毒）的耐受性；
- 对系统容量和产量的要求；
- 对所有必需的仪器、检测和取样点进行规范，使整个系统的关键质量参数能够被监测。制药用水的纯化设备、贮水以及分配系统的设计、布局 and 规划应该考虑以下物理因素：
- 可用于安装设备的空间；
- 建筑物的结构负荷；
- 对设备进行良好保养的保障系统；
- 安全处理，可再生和化学消毒物质的能力。

5.2 饮用水的生产

饮用水来源于井水、河水或水库水等原水。目前还没有一个如何将天然或人工水源的原水制成适于饮用的水的指定处理方法。用户工厂或授权供水部门采用的典型水处理过程包括：

- 过滤；
- 软化；
- 消毒（比如用次氯酸钠注射液）；
- 去离子（铁）；
- 沉淀；
- 减少某些特定的无机/有机物。

应对饮用水质量进行日常监测。如果饮用水水源、水处理技术以及供水系统的布局发生了任何的改变，应考虑对饮用水增加额外的检测。如果饮用水的质量发生了显著的变化，应对饮用水直接作为制药用水或作为下一步水处理流程的原水的适用性进行审查，记录审查结果并存档。

如果采用企业内部水处理系统来对原水进行处理生产饮用水，应将所采用的水处理步骤和水处理系统布局记录存档。在质量保证（QA）部门审查完毕并且变动申请得到批准前，不应改变水处理系统或操作。

如果由用户来贮存和分配饮用水，贮存系统必须要保证饮用水的质量在使用前不能下降。在饮用水经过任何形式的贮存以后，都要根据规定的方法对其进行常规的质量检验。对于贮存的饮用水，要保证库存水的及时更新，避免水的长期贮存。

通常认为饮用水系统是“间接影响系统（indirect impact system）”，不需要进行认证。

以水罐的形式将散装饮用水运输给购买者，存在特殊的问题和风险，而管道输送饮用水的方式不存在这些问题和风险。对于罐装饮用水，应与其他任何起始物料一样，要对饮用水的供货商进行评估并进行授权证明，包括对饮用水输送工具的可接受性进行确认。

饮用水生产设备和系统应能够完全排空并进行消毒。贮水罐应密封良好，并有适当保护装置的开口，这样可以对贮罐进行观察，以及进行排空和消毒操作。管路及分配系统也应该能够排空或冲洗以及消毒。

对于砂滤器(sand filter)、活性炭吸附床(carbon bed)和软水处理设备(water softener)，应采取特殊的措施以控制微生物污染。一旦微生

物污染了某个系统，那么微生物就会迅速地形成生物膜并扩散到整个制水系统。可以采用的控制微生物污染的技术有反冲、热力消毒和化学消毒、定期再生等。另外，所有的水处理设备元件内应该保证有持续的水流，这样可以抑制微生物的生长。

5.3 纯水的生产

药典没有规定纯水的具体制备方法。任何适当的经过验证水纯化技术或者一系列技术都可用于制备纯水。典型的制备方法包括离子交换、超滤和反渗透法，也可采用蒸馏法。

在设计规划一个水纯化系统时需要考虑以下因素：

- 原水的质量以及季节变动性；
- 纯水的质量标准；
- 要求的纯化步骤；
- 能源消耗；
- 为保证水最终的纯化，需要进行的前处理程度；
- 生产优化，包括每一步水处理步骤的产量和效率；
- 设计合适的固定采样点，避免潜在的污染。

——采用适当的仪器来对每个单元的处理步骤的流速、压力、温度、电导率、pH 和总有机碳等参数进行测量。室温纯化水系统对微生物污染特别敏感，尤其是在仪器处于静止状态对水的需求量很低或不需要水的期间。微生物控制和消毒机制是关键，可考虑以下几种技术：

- 在任何时候都要保证水纯化仪器设备中水的流动；
- 通过管道热交换或厂房制冷系统控制纯化水系统的温度，降低发生微生物生长的风险（原则上不得高于 25℃）；
- 紫外线消毒装置；
- 选择可以加热消毒的水处理物质；
- 应用化学消毒（包括臭氧等化学物质）。

5.4 高纯水的生产

包括欧洲药典在内的任何一部重要药典，都没有规定高纯水的生产方法。任何适当的经过验证的纯化技术或一系列纯化技术的组合都可用来制备高纯水。典型的方法包括离子交换法、超滤或反渗透法。

5.3 节中所述的纯水指导原则同样适用于高纯水。

5.5 注射用水的生产

药典中规定或限定了注射用水最终生产步骤的纯化技术。首选的纯化技术是蒸馏法，通常认为蒸馏法是以相变为基础的更稳健的水纯化方法，同时在有些情况下，蒸馏法也是对水处理设备的高温处理。

在设计水纯化系统时应该考虑以下几个方面：

- 原水质量；
- 注射用水的质量标准；
- 蒸馏水器的最佳体积，避免过于频繁的启动（停止）水循环；
- 排空和卸载功能；
- 避免微生物的污染的冷却装置。

6. 水的纯化、贮存和分配系统

本部分适用于制药用水系统中的纯水、高纯水和注射用水。水的贮存和输送系统应与纯化水车间综合考虑，保证将水持续地运送到用户端，并保障使水纯化设备处于最佳的运行状态。

6.1 概述

水的贮存和分配系统应是整个水生产系统中的关键部分。在设计水的贮存和分配系统时，应将其与水纯化部分整体考虑。

当采用合适的方法将水纯化以后，生产的纯水可以直接使用，但是通常会被注入到一个贮水罐中，然后再被分配到各个用户端。下面将叙述对水贮存和分配系统的要求。

应合理配置水的贮存和分配系统，以防止纯化后的水再被污染，同时水的贮存和分配系统配置应采用在线和离线的联合监测，以保证水质符合相关标准。

6.2 与制药用水系统接触的材料

本部分适用于制备纯水、高纯水和注射用水生产设备以及配套的水贮存和分配系统。与制药用水相接触的材料，包括管道、阀门、零部件、密封材料、隔膜和仪表均应符合以下条件：

- 相容性：使用的所有材料均应在系统的温度条件下稳定，同时还应对系统中使用的化学物质稳定。
- 防泄漏：所有与制药用水接触的材料应该在工作温度范围之内

不会发生泄漏。

- 防腐：纯水、高纯水和注射用水的腐蚀性都很强。为避免系统被腐蚀或水污染的发生，必须选择适当的材料，必须对管道连接方法进行严格控制，所有的阀门和零部件要与所使用的管道的相容性要好。制药用水系统可以采用符合卫生标准的适宜的塑料材料和不锈钢材料，如果使用不锈钢材料，级别至少要是 316L 级。在系统初始安装完毕或改动以后都要进行钝化处理。如果要对系统进行加速钝化处理，首先进行彻底的系统清洁，然后根据规定的程序文件（步骤）进行钝化处理。

- 内壁抛光处理：水在纯化以后容易受到微生物的污染，如制药用水的贮存和分配在低的温度条件下使用，制水系统就更容易形成微生物膜。制药用水系统的内表面抛光处理可消除管道内壁的粗糙和裂痕。管道内壁有裂痕的部位最容易发生腐蚀，抛光后内表面粗糙度的算术平均值（Ra）不得超过 0.8 微米。如果使用不锈钢，可以采用机械抛光和电抛光技术，电抛光可以增强不锈钢材料的耐腐蚀能力。

- 焊接：系统材料应适宜用规定的焊接方式进行焊接。对焊接工艺的要求应该包括对焊工的资质要求、焊工工艺参数和现场试焊接考核的记录、所有焊接记录以及按规定比例对焊缝进行外观检查结果记录。

- 法兰或接头的设计：如果使用法兰或接头，那么它们必须符合卫生学设计要求。应对管道连接进行检查，以确保密封材料的正确使用以及密封材料的正确安装和密封。

- 记录：系统中所有的元件都要有完整的记录归档，并且要有元件材料质量合格的原始证书或经过核准的证书副本。

- 材料：被认为符合系统卫生消毒要求的材料，包括 316L 型不锈钢（低碳）、聚丙烯、聚二乙烯氟和聚四氟乙烯。其他材料包括非增塑聚氯乙烯（uPVC）等可用于纯度级别较低的水预处理设备，比如离子交换器和软化器。

6.3 系统消毒和生物负载(量)的控制

用于制药用水，高纯水和注射水的处理设备、贮存和分配系统应该具有在正常使用期间便于有效控制微生物的生长和繁殖的特点，同时系统还要具备在系统维护或者改装等干预措施后的灭菌和消毒技术。在设计制水系统时就要考虑所要采取的消毒和灭菌技术，还要考察在系统试车和资格认证过程中消毒和灭菌的效果。

与较低温度条件下的系统相比，通常保持在 70~80℃ 的温度条件下运行的系统不容易发生微生物污染。如果所使用的水处理过程要求较低的温度或者水的使用有温度要求时，就要采取特殊的措施防止微生物污染物的侵入和繁殖（见 6.5.3 部分）。

6.4 对贮存容器的要求

制水系统中的贮水罐有许多重要的作用。贮罐的设计和尺寸应该考虑以下因素。

6.4.1 贮水容量

应根据下列要求确定贮罐的容量。

- 对水处理设备应考虑能在稳态产水条件和潜在的多个用户端的用水量同时发生变化的情况下,都能提供一定的缓冲容量。
- 水处理设备应能够持续运行相当长时间，这样就可以避免因为设备过于频繁的开启和关闭而造成的制水效率低下和对设备的压力。
- 缓冲容量应能够保证在水处理设备出现故障或因为设备消毒或再生循环而停产的情况下能够提供短期储备用水，当确定储备量时，应考虑能够保证提供生产一个批次产品或者一个工作周期或者其他合理需求的一段时间的用水。

6.4.2 污染控制注意事项

为了有效控制系统的污染，需要注意以下几点：

贮水罐水面以上的空间是易发生微生物污染的危险部位，在此部位水滴能够在适合于微生物生长和繁殖的温度条件下与空气接触。水分配循环管道的设计和配置应能够保证贮水罐水面以上的空间能够被水流有效的润湿，应考虑采用喷雾球或分配器来进行润湿。

贮水罐内喷嘴的配置应避免出现死角和盲区，防止微生物的藏匿和繁殖。

贮水罐上要安装空气过滤器以便允许罐内水位的变化。过滤器应该能够过滤除菌并且是疏水性的。过滤器应有合理的配制，以便在原位（在线）就可以对其完整性进行检测，离线检测也是允许的。如果采用有加热功能的空气过滤器，就要注意防止在滤器内发生冷凝，滤器内发生冷凝可引起过滤器堵塞和微生物的生长，导致贮罐的污染。

如果在贮罐上使用了减压阀和防爆膜以防止超压，那么所使用的

减压阀和防爆膜的设计必须符合卫生标准。对于防爆膜，必须要配备一个外部破裂指示器，以防止系统的完整性意外受损。

6.5 对分配管道的要求

应采用持续循环的管道系统进行制药用水、高纯水和注射用水的分配。应对贮水罐和分配管道中的污染物进行控制。在分配循环管道中和用水点出口一般不进行过滤，因为在以上部位进行过滤很容易掩盖制水系统的污染。

6.5.1 温度控制和热交换器

在制药用水系统中如果采用了热交换器来加热或冷却制药用水，需要采取措施防止加热或冷却装置对水的污染。应考虑采用更安全的双管板式或双板式热交换器。如果未采用以上类型的热交换器，可考虑采用替代的方法，在低于制药用水压力的条件下对热交换器进行维护和监测。

如果采用热交换器，这些热交换器应形成系统中连续的循环回路或者次回路，这样可避免系统中不应有的过多静态水。

当生产工艺需要降低水温时，降温的持续时间要尽可能短。在水处理系统进行资格认证时，需要确认冷却循环及冷却时间的适用性。

6.5.2 循环泵

循环泵的设计必须符合卫生标准，要进行适当的密封以防止系统的污染。如果系统还配置了备用泵，那么备用泵的配置和处置要避免在系统中造成死体积（dead zone）。

6.5.3 控制生物污染技术

以下的控制技术可单独使用，更多的情况下是联合使用：

- 水分配系统中应维持持续的“湍流式”循环，阻止生物膜的形成。在验证水处理系统时，指定的系统应能够维持设计的流速，在运行过程中还要监测系统是否能够维持良好的运行状态。在水分配系统的运行过程中，如果不出现停流、倒流或者减压现象，那么短期内的流速波动不会造成污染。

- 系统的设计应使管道的总长度为最短。
- 对于室温系统，系统中的管道应该与周围的热管道分离。
- 在管道的安装过程中，分支管道（deadlegs）应不大于支管道直

径 (branch diameter) 的 1.5 倍。

- 应将压力表与系统用隔膜隔开。
- 使用的阀门应该是卫生隔膜阀。
- 管道应该有一定的坡度，便于排空。
- 可通过以下措施抑制微生物的生长：
 - 在管道中设置紫外线光源；
 - 维持系统的加热（建议温度为 70~80℃）；
 - 采用热水定期对系统进行消毒（建议温度高于 70℃）；
 - 采用过热水或清洁蒸气定期对系统进行灭菌或消毒；
 - 采用臭氧或其他合适的化学试剂对系统进行常规消毒，如

果采取化学消毒方式，一定要保证在用水之前制水系统中的化学消毒剂已经被完全除去，利用紫外线照射可以有效的除去臭氧。

7. 操作注意事项

7.1 制水系统的启动和试运行

有详细计划、规定明确并有详细的记录的成功试运行是制水系统验证成功的重要前提。试运行工作应该包括试车计划，系统设定，操作系统调试和记录系统所有运行参数。如果在进行系统验证工作时希望参考或使用系统试运行时的数据，那么试运行工作的质量、相关数据和文件就要符合验证计划的要求。

7.2 系统认证

制药用水、纯化水、高纯水和注射用水系统被认为是对药品质量有直接影响的关键系统，应对上述系统进行认证。认证工作应按照设计评价或设计验证（design qualification, DQ）、安装验证（installation qualification, IQ）、操作验证（operational qualification, OQ）、运行验证（performance qualification, PQ）的验证规范进行。

本指导原则没有定义进行 DQ, IQ 和 OQ 验证的常规步骤，而是重点强调了那些应该用于制药用水系统运行验证（PQ）的特殊方法，这些方法用来验证制药用水系统运行的稳定性和可靠性。应采用包含三个阶段的方法，满足对制药用水系统在长时间运行后的可靠性和耐用性进行验证的目的。

第一阶段：用 2~4 周的时间对制药用水系统全面的监测。在这一段时间内，制药用水系统应连续运行并且无故障和性能波动。测试方法中应包括以下几个步骤。

- 根据规定的方案进行化学和微生物污染物的检测。
- 每天对原水取样，确认其质量。
- 每天对每一步纯化程序取样检测。
- 每天对每一个用水点以及其他规定的取样点取样检测。
- 建立适当的操作范围。
- 建立并确定操作、清洁、消毒以及维护的程序。
- 对符合质量和数量要求的制药用水的生产和输送的验证。
- 在生产、维护、消毒和故障维修过程中使用并改进标准操作规范。
- 对临时报警和需要采取措施的水平进行确认。
- 建立并改进检测失败的程序。

第二阶段：在圆满完成第一阶段后，应在确立所有改进后的 SOP 的同时进行为期 2~4 周的进一步的全面监测。取样方案与第一阶段基本相同。第二阶段生产的水可以用于药品的生产。

本阶段应该包括以下步骤。

——证明系统在规定范围内运行的可靠性和稳定性。

——证明按照 SOP 运行系统时，生产和输送符合质量和数量要求的制药用水的可靠性和稳定性。

第三阶段：在第二阶段圆满完成后，第三阶段一般要进行一年。第三阶段生产的水可以用于药品的生产，本阶段具有以下目的和特点：

- 证明系统长期运行的可靠性。
- 保证对季节性变化的评价。
- 基于第一和第二阶段建立并证明有效的程序。取样点、取样频率和测试应减少到常规模式所需。

7.3 对系统的持续监测

完成制药用水系统第三阶段的验证项目，应对系统进行综合评价。完成系统评价后，应根据第三阶段的结果建立一个常规监测方案。

应综合运用在线仪器参数监测和离线采样监测手段。在线一起监测的参数包括流速、压力、温度、电导和总有机碳等，离线监测的参数包括水样的物理、化学和微生物污染检测。应在用水点和规定的取样点采集离线水样。用水点的采样方式应与实际生产中该用水点取水方式相同。

应对制药用水进行检测，保证水质符合选定的药典质量标准，适当的检测项目应包括：电导率、pH、重金属、硝酸盐、总有机碳、总活菌数、特定病原体 and 内毒素。

应对监测数据进行趋势分析（trend analysis）。

7.4 制药用水系统的维护

根据受控文件中的维护程序对制药用水系统进行维护时，应考虑以下几点：

- 规定对系统各元素的维护频率；
- 校准程序；
- 指定任务的 SOP；

- 对合格配件的控制；
- 发布明确的维护方案 and 操作方法；
- 在完成系统的维护工作后，对系统的审查和批准使用；
- 记录并核查在维护过程中遇到的问题和错误。

7.5 系统审查

应定期对制药用水（纯水、高纯水和注射用水）系统进行检查。检查组应由工程、质量保证（QA）、操作和维护部门的人员组成。检查应着重考虑以下方面：

- 上次检查后的变动情况；
- 系统的运行情况；
- 系统的可靠性；
- 质量趋势；
- 失败事件；
- 调查；
- 不符合质量标准的监测结果；
- 安装的改变；
- 最新的安装文件；
- 记录本；
- 当前 SOP 目录的状态。

8. 制药用水系统的检查

制药用水（纯水、高纯水和注射用水）系统可能是管理机构经常进行检查的对象。制药用水的用户应对建立的制药用水系统进行常规检查和自检。本 GMP 指导原则可作为系统检查的依据。以下列出了制药用水系统检查的项目以及合理的督查顺序。

- 包括所有取样点的取样和监测计划。
- 监测中需要报警和采取措施的参数设定。
- 监测结果和趋势评估。
- 对系统最近一次年度检查结果的审查。
- 对最近一次检查后系统的所有变更进行审查，并检查是否实施了变更控制（change control）。
- 审查所记录的变动以及对变动进行过的调查。
- 对系统状态和条件的全面检查。

——审查维护、失败和维修记录。

——检查关键仪器设备的校正和校准。

对处于受控状态的已有系统，应证明审查范围的合理性。

对于新系统或不稳定和不可靠的系统，以下项目也需要检查。

——系统运行验证。

——系统操作验证。

——系统安装验证。

参 考 文 献

1. WHO Guidelines for drinking-water quality. 3rd edition. Geneva. World Health Organization, 2003.
2. Water and steam systems. International Society for Pharmaceutical Engineering, 2001. ISPE Baseline TM Pharmaceutical Engineering Guide, volume 4.
3. American Society of Mechanical Engineers. Bioprocessing Equipment Standard. ASME-BPE 2000
4. Biotechnology. Equipment. Guidance on the testing procedures for cleanability. British Standards Publishing Ltd. BS EN 12296.
5. Harfst WH. Selecting piping materials for high-purity water systems. Ultra Pure Water, May/June 1994.
6. Noble PT. Transport considerations for microbial control in piping. Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1994, 48; 76-85.
7. Baines PH. Passivation; understanding and performing procedures on austenitic stainless steel systems. Pharmaceutical Engineering, 1990, 10(6).
8. Guide to inspections of high purity water systems. Maryland. US Food and Drug Administration, 1993.
9. Tverberg JC, Kerber Sj. Effect of nitric acid passivation on the surface composition of mechanically polished type 316 L sanitary tube. European Journal of Parenteral Sciences 1998, 3: 117-124
10. European Pharmacopoeia: Web site for the publishers of the European Pharmacopoeia and supplements;

<http://www.pheur.org/>

11. US Pharmacopoeia: Published annually; see <http://www.usp.org/>
12. European Medicines Evaluation Agency. Note for guidance on the quality of water for pharmaceutical use London. CPMP/QWP/158-01.
13. Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme. PIC/S; Inspection of Utilities; P1 009-1. Geneva, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, 2002.
14. The International Pharmacopoeia, World Health Organization, Geneva; <http://www.who.int/medicines>

附录 4

WHO 关于药品和相关物料的 抽样指导原则

1. 绪论	68
1.1 总体考虑	68
1.2 术语	68
1.3 抽样目的	71
1.4 药品和相关物料的类型和分类	72
1.5 抽样设备	72
1.6 抽样的职责	72
1.7 健康和安全	73
2. 抽样过程	73
2.1 抽样准备	73
2.2 抽样操作和注意事项	74
2.3 贮存和留样	75
3. 管理法规	76
3.1 药品检查	76
3.2 监督计划	77
4.可接受的样本(接受)	77
4.1 起始物料	77
4.2 生产过程的中间体和散装药品	78
4.3 成品	78
4.4 包装材料（内包装和外包装）	79
5.对起始物料，包装材料和成品的抽样计划	80
5.1 起始物料	81
5.2 包装材料	82
5.3 成品	82
参考文献	83
附件 1 抽样工具的类型	84
附件 2 抽样记录	89

附件 3	标准操作程序中需要考虑的步骤	91
附件 4	用于储存起始物料和散装药品样本的容器	94
附件 5	抽样方案例子 • 方案 n, p 和 r	96

1. 绪论

本指导原则主要供药品管理机构（包括药品监督检查机构）、质量控制实验室、海关和公共安全机关等政府机构使用，但其中的一些基本原则也适用于采购机构、生产商和用户。

不论获准销售的药品，还是药房制剂，根据国家对上市药品的质量监督程序，对国内药品市场进行质量调研时，本指导原则具有指导意义。

对抽样计划进行选择时，应该充分考虑到抽样的具体目的，并且还要考虑到选择的抽样计划的风险以及决策失误所导致的后果。对一个目的明确的抽样计划进行论证时应该参考附件中的相关文件。

1.1 总体考虑

抽样就是指根据既定目的，从药品中抽取部分样品所制定的操作过程。（药品的定义见术语）。抽样程序应符合抽样的目的、满足对抽取样品的管理要求、适宜对样本的抽取。抽样程序应有书面文本。

应当使用适宜的设备或工具小心地完成所有与抽样相关的操作，任何灰尘或其它外来物质对样本的污染都会影响后续分析结果的有效性。

1.2 术语

下面给出的定义适用于本指导原则。他们可能在其他文件中有不同含义。

可获样本 (Available sample)

可获样本是指不论数量多少，都可以获得所需的样本。

批 (Batch)

一个药品在给定生产周期内的产量。如果生产程序是连续的，批是指生产条件稳定，没有改变情况下的某段规定时间内的药品量。

合并的样本 (Combined sample)

合并的样本就是将样品的全部样本或两个以上的样本合并得到的样本。

委托加工的产品 (Consignment)

委托加工的产品就是根据特定的要求或订单，由一个制造商生产或一个代理机构一次性提供一定数量的起始原料或药品。委托加工产品可以包括一个或多个标明批次的包装或容器，而且可能由一个以上批次的物料组成。

最终样本 (Final sample)

最终样本就是供检测用的样本。

同质性 (Homogeneity)

当所有样品的来源相同时，该样品就是同质性的物质 (例如来自相同的批号)，当来源不同时，该样品就是非同质的物质。

原始样本 (Original sample)

原始样本是指直接从样品中抽取的样本。

药品 (Pharmaceutical product)

药品就是任何用于人或动物的物质或产品，可以是最终的制剂产品也可以是受到出口国和进口国药品管理法控制的制剂产品的起始物料。

预认证 (Prequalification)

预认证是指针对所需的产品或服务而开展的工作，包括指明所需要的产品或服务；寻找有兴趣提供产品或服务的企业；根据质量标准对提供的产品或服务进行检测；对准备按照常规 GMP 标准生产产品或提供服务的设施和场地进行检查。由经过培训并具有资质的检查人员按照常规标准，对产品、服务及生产设施和场地进行检查。产品一经被批准，而且用于运输指定产品或提供服务的设施也被批准，应将批准的信息告知其他的采购机构。不管其组分是什么、产地在何处、在何处注册，所有的药品都要进行预认证，但是采购代理在对供应商进行评估时，对资料的数量和类型的要求可能会有所不同。

生产 (Production)

生产就是从原料的接收，加工过程，包装和再包装，贴标签和

再贴标签直到最终成品的完成，整个药品制造过程涉及到的所有步骤。

随机样本 (Random sample)

总体中的每一个体都有同等机会被选到样本中，由此得到的样本则称为随机样本。

代表性样本 (Representative sample)

根据一个抽样方案，该方案可以确保抽取的样本按比例地代表同一批次总体的不同部分或一个非均匀样本总体的不同属性，这样的样本就是代表性样本。

留样 (Retention sample)

留样就是选取的原始样本中的一部分样品进行保存，供将来检测使用。留样的数量应该满足至少两次分析的需要，有时某些药品法规要求一份或更多的留样，每份留样应该有独立的标识、包装和签封。

样本(Sample)

样本就是根据给定的抽样程序，从总体中抽取的一部分样品。样本的数量应该足够完成预期的全部检测需要，包括复试和留样所需的样品。如果现有的样本总量不能满足分析和留样需要，检查人员应该在记录中注明抽取的样本就是可以获得的全部样品（见抽样记录），对结果进行评价时应考虑到由于样本数量有限而带来的影响。

抽样员(Sampler)

抽样员就是负责执行抽样工作的人员。

抽样方法(Sampling method)

抽样方法就是抽样程序中规定的关于抽取样本的方法。

抽样方案 (Sampling plan)

抽样方案就是关于抽取样本的地点、单位数和/或应抽取的物料数量以及相关的可接受标准的文字叙述。

抽样程序 (Sampling procedure)

抽样程序就是根据确定的目的对特定样品进行抽样的全部操作，在抽样方案中应有详细的书面抽样程序。

抽样记录 (Sampling record)

抽样记录就是根据确定的目的对特定样品进行抽样的书面操作记录。抽样记录应包括样本批号、抽样日期、地点、采用的抽样方案、容器和被抽样品的描述、对可能的异常情况及观察到的所有相关情况的记录、检查人员的姓名和签字。

抽样单位 (Sampling Unit)

抽样单位是指药品的独立部分，比如一个独立包装、一桶或一个容器的药品。

抽取的样本 (Selected Sample)

抽取的样本就是根据设计的抽样程序从可能具有某种特性的总体样本中抽取的部分个体，抽取的样本中可能包括变质的、被污染的、次品或其它不能接受的极端样本。

均匀性 (Uniformity)

当从不同的层抽取的样本，尽管样本可能不符合标准规定，质量控制检测结果表明样本间没有显著性差异，该起始物料就是均匀的。除非有否定性的证据外，以下的物料被认为是均匀的：有机和无机化学物质；纯化后的天然产物；各种加工后天然产物如脂肪油和精油；植物提取物。如果样品具有同质性，比如同一批次的药品，可以增强对物质具有均匀性的判断准确性。

1.3 抽样目的

抽取样品可能出于不同目的的需要，如预认证、委托样品的接收、出厂检验、生产过程中的控制、专项控制、海关放行检查、变质或掺假检测、抽取留样等。

对样本进行的检测可以有如下项目：

- 对样本的真伪鉴定
- 按照药典或类似质量标准的全项检测
- 专项的或专属性检测

1.4 药品和相关物料的类型和分类

被抽取的样品可能属于下面的分类

- 用于最终药品生产的起始物料
- 生产过程中的中间体（比如片剂或胶囊用颗粒）
- 药品（加工中的半成品、包括包装前后的半成品）
- 内外包装材料
- 清洗剂或消毒剂，压缩气体和其它工艺中需要的试剂

1.5 抽样设备

抽样设备应设计成：

- 可防止对打开后的容器、材料和操作者污染
- 可防止被其它物质，产品和环境交叉污染
- 可保护抽样中的抽样人员

如果可能，应在为抽样而设计的专门区域或场所完成抽样，尽管，当样本需要从生产线上获得时，上述要求是不可能实现的（例如，半成品控制用样品）。抽样的区域应该在抽样记录中记录，一个连续的日志应该持续记录所有样本的抽样地点。

从大容器中抽取起始物料或散装产品的样本会有困难。如果可能，这项工作应该在仓库中被隔离的、封闭空间进行，以降低容器中残留物质或样本导致的污染风险（比如粉尘）以及交叉污染的风险。

有些物料应在特殊的或专用的环境下抽样（比如抽样时应避免环境中的灰尘或微粒对样本的污染，例如气雾剂阀门，激素和青霉素类产品）。通常从药店或医院中抽取原始销售包装作为样本，不存在抽样困难。但是，检查人员应根据分析和留样的需要，确保样本的数量足够多，并且，所有样本个体应来自同一批号，最好从同一地点抽取所有样本。

1.6 抽样的职责

下列几方对抽样过程负责：

政府机构，如药品管理当局（包括监督检查机构）；质量控制实验室；负责对生产或进口

后药品的隔离检疫与通关、以及负责对变质、被污染的、掺假或假冒药品检测的海关和警察机关。

用户，比如涉及药品采购的政府或非政府机构

生产企业，药品生产质量管理规范（GMP）中规定的药品生产

企业。

抽样人员需要在抽样实践中得到充分培训，获得抽样资格，并且应具备足够的药学知识以使他们能有效和安全地完成工作。由于抽样技术本身能引入偏差，对执行抽样的人员，根据采用的抽样技术和抽样程序进行适当的培训是十分重要的。培训应该以文件的方式进行记入个人培训档案中。抽样记录应该清晰地显示抽样时间，被抽容器和抽取该批样本的人员。

一个高度关注细节和清洁度的严谨抽样方案是关键。抽样人员应警惕任何的污染变质或损害的迹象，任何的可疑现象都应详尽记入抽样记录中。

如果政府机构需要在产地抽取无菌或原料药，请工厂的生产人员采用企业内部的程序，来抽取样本可能是最好的选择，政府检查人员监督抽样程序，可减少污染的机会（如对于无菌药品，检察员要在无菌取样区域外，通过玻璃窗观察），也可避免检查人员不慎的操作而造成对剩余药品不可挽回的污染。

1.7 健康和安全

抽样人员有责任在抽样前阅读有关健康和安全的消息（如药品和有关样品的安全数据），上述信息应包括必要的安全注意事项以及对操作者和环境的要求。

抽样人员应该穿着适当的防护服装，如果需要特殊的防护措施，如使用呼吸面具，抽样人员应接受呼吸面具等防护装置的培训。

抽样人员应能安全出入抽样以及存放样本的场所。样本存放地应有适宜的照明、通风良好，并能满足安全要求以及被抽样品性质所需的特殊要求。

应该采取安全措施，防止堆放的容器或固体物料的倒塌。

2. 抽样过程

2.1 抽样准备

产品抽样时，抽样人应配备打开容器的所有工具（如包装，桶及其他），工具应包括刀，钳子、锯、锤子、扳手、除尘器（真空吸尘器更好）、密封包装用材料（如密封胶带）；还包括不干胶标签（self—adhesive labels）用来标识包装或容器中已被取出的内容物，必要时应该在抽样前对被抽取的样品容器进行清洁。

抽取性质均匀的起始物料则不需要复杂的工具，对于低黏度的液体样品，需要各种配有吸耳球的吸液管、杯子或烧杯、取样勺、漏斗。应避免使用玻璃制品。一个适当的惰性材料制成的取样杆可以用于高黏度的液体样品的抽样。粉末和固体颗粒的抽样需要铲子（Spatulas）或铲式取样器（Scoops），无菌药品应在无菌条件下取样，除非有绝对的必要性，应避免无菌被破坏的风险。

对于非均匀物料的抽样较复杂，清洗也较困难。例如下端装有节门取样管可用于圆桶或大容器中液体的抽样，有尖锐底部的开槽管式取样器(Slotted tube)可用于固体样品的抽样。重要的是按照抽样工具生产企业的说明使用工具。

所有的取样工具和器具应采用惰性材料制造，并保持严格的洁净度，在使用后或再次使用前应该用水或适当的溶剂进行彻底清洗并干燥。取样器具应在清洁条件下保存。在取样或取样的附近区域应配备适当的清洗设备，否则抽样人员在每次抽样时需携带独立的清洗设备。所有取样工具和设备的清洗步骤应有程序文件并记录清洗过程。应证明抽样工具清洗程序的适用性，使用一次性抽样工具有明显的优势。

附件 1 中给出了适用于不同物质的抽样工具。

2.2 抽样操作和注意事项

应有书面的取样程序文件，文件应包括抽样中的健康和安全问题的详细说明。应确保取得有代表性的样本，满足按照质量标准检验所需的足够样本。密封和标签应当具有如下性质：即能显示未被授权的样本开启。抽取的样本不能再放回到总体样品中。

抽样过程应有适当的指导和文件记录。（见附件 2，抽样记录表）

抽样程序应有能力判断抽取的样本是否均匀，在抽样过程中，应关注样本不均匀的所有现象。

样本的不均匀特征包括结晶、颗粒或粉末状固体物质在晶型、形状，大小或颜色方面的不同；具有引湿性的物质外表的潮湿程度；液体或半液体药品中出现药物的固体沉淀；液体药品的分层。超时保存或运输过程中暴露在极端温度下会发生上述变化，其中有些变化可能是可逆的。对于发生上述现象的物质，还应从剩余的性状正常物质中再抽取性质相同的样本分别进行检测。应避免将不同部位抽取的样本进行合并，因为这样会掩盖样品的污染、低效价（或含

量)和其他质量问题。

样本的标签应提供包括批号、抽取样本的容器编号(如果已知)、抽样数量和抽样目的等信息。标签应在抽样时贴上。贮存样本的容器也应标示样本类型、样本名称、标识代码、批号、代码、数量、抽样日期、贮存条件、注意事项和容器编号等适当的详细信息。

对药品的成品抽样程序应考虑官方的和非官方检测标准对该制剂(如片剂或注射用制剂)的要求。非官方检测可包括对掺假和伪造药品进行检测。

抽样程序应考虑以往药品或相关物料的经验,以及供应商和抽样数量的经验。

附件3中给出了抽样步骤的实例。

从产品收件人(consignee)控制之外的包装中抽取样本时,应执行下面的防范措施。如果需要破坏包装容器的防盗密封装置(Tamperproof seal)进行抽样,应告知收件人并将容器重新用适当的防盗密封装置进行密封,告知收件该密封装置的类型和标识。如果需要在包装袋上开孔抽样,应将袋子上的孔密封并标明此孔为授权抽样人员留下的抽样孔。应对抽取样本后的容器进行标识,因为,抽取样本后的容器中可能不再装有标签上标识的产品数量。根据各国的法律规定,有时也可以有例外,比如正在进行的相关假冒药品案件的调查期间,可不进行上述操作。

2.3 贮存和留样

用于样本贮存的容器应不与抽取的样本发生相互作用,也不允许污染样本。应根据抽取的药品或相关物料的储存要求,在避光、隔绝空气和防潮的条件下保存样本。作为通用的原则就是容器需要严封并最好有防盗装置。

散装的样品,不论是固体还是液体,应放置在一个或多个洁净的容器中。液体样本应转移至适当的瓶子中,用具有惰性密封垫的螺口盖密封,防止内容物的挥发。在特殊的情况下,可以采用合适的螺口广口瓶放置固体或半固体药品。容器应该是惰性的。对光敏感的物质应使用棕色玻璃容器或金属箔或深色纸包裹的无色玻璃容器。顶部空间应减少到最小以降低可能的样本降解。如充氮等任何特殊的程序应与收件人协商并进行适当的执行。

片剂或颗粒等固体药物制剂,可以将药品完全充满容器或者用适当的物质填充剩余的空间,在药品的运输过程达到保护药品的目的。所有的容器应密封并贴标签,所有的样品应适当地包装和运输

以避免运输过程中的损坏和污染。

对于有破损的容器（比如有螺口盖的广口瓶或者有独立盖子的金属罐等这样的包装），应尽可能通过在容器的不同部位进行标识，避免在打开容器进行检测时各包装之间的混淆。

如果一个样本被分到几个容器中，应在具有样本标识、委托样品的来源，样本量、抽样日期、地点及抽样人员的姓名等识别信息的密封容器中运输。

应确保贮存样本的房间具有安全和适当的贮存条件，应根据各自的活性药物成分、辅料或药品指定的条件进行贮存。用于长期保存的包装材料应与原料药的包装材料类似。

附件 4 所列用于贮存起始物料和原料药的容器类型。

3. 管理法规

当抽样出于对药品监督的目的时，应提供额外的供监督检测和验证用样本（例如供不同的政府实验室以及货物受托人的实验室进行双重检测和平行试验）。应告知产品收件人已经对该产品进行了抽样，如果收件人愿意对供监督用途的抽样自己进行检验，管理当局应向产品收件人提供样本。

出于预认证目的的产品抽样可参照类似的程序。

3.1 药品检查

药品监督人员可以从零售药店、医院药房、生产企业和批发商等处，根据如下理由获得样本（包括药房生产的散装制剂）：

- 常规的监测和质量控制
- 怀疑或者发现有变质、污染、掺杂或者伪造迹象的药品
- 当怀疑某个产品无效或者引起不良反应时

对于变质的制剂产品，样本应由一个或者多个肉眼可见变质现象的零售包装组成。

当收到一个药品的投诉时，样本应包括原始包装容器，如可能，还应有一个或多个装着同批号、同一产品的未开封的容器。管理机构和货物收件人之间应保持良好的沟通，以便处理相关证据以及相应的纠正措施。

3.2 监督计划

国家药品管理机构对该国上市的所有药品以及由法律规定的产

品负有质量监督责任。与对可疑产品的评估不同时，常规药品监督工作的深度与广度取决于以下因素：

- 国家药品检验机构的检测能力
- 在注册之前对该产品质量的评价程度
- 对 GMP 规范的执行程度
- 从国外进口的药品数量

药品质量的监督系统计划应该包括上市药品的抽样，无论是注册销售的药品还是药房制剂的抽样都是必须的。监督计划应对每个产品都进行定期评价（每 2~3 年），但是，对于公众健康具有重大意义的药品、有潜在危险的药品、不稳定的或者难于正确配制的药品，需要给予特殊的关注。

负责监督检验的实验室应制定抽样计划，如果必要，根据药品管理机构的指导原则，每年或者每半年制定一次抽样。这个计划应不仅列出给定时段内的抽样产品名单，还应有抽样程序、样本的大小并考虑留样的需要。抽样计划应规定每个品牌的药品的抽样范围、负责每次抽样的当地管理机构或者检查人员。如果有一个以上的实验室，应说明每个样本送检的实验室名称。这样的抽样计划使各实验室最大限度地发挥自己的设备优势。

4. 可接受的样本 （接受）

4.1 起始物料

应当按照适当的程序对抽取的起始物料样本进行检测。

如果认为起始物料是均匀的，那么可以将物料的任意部分取出作为样本。如果物料不具有物理均匀性，可能需要特殊的抽样工具取出具有代表性的（cross-sectional）物料样本。如果可能的话，可以根据物料的处置过程和生产步骤等信息，采用经过验证的程序，在取样前，恢复物料的均匀性。例如，分层的液体可以通过搅拌解决均匀性问题；液体中的沉淀可以通过温和的升温 and 搅动使溶解。对药品性质没有充分了解以及与货物收件人没有进行充分讨论的情况下，不应尝试上述干预措施。

所有经过部分处理的天然产物，包括动物，草药（干燥后的全植物以及植物的部位）和矿物，应当作本质非均匀的物质处理。考虑到现实情况，需要特殊的程序从上述产品中制备有代表性的样本，包括堆锥四分法抽样以及细粉的处理。可以在国际标准化组织(ISO)

文件中找到适当的详细的操作程序资料（见参考书目）。本指导原则不对上述程序进行进一步叙述。

4.2 生产过程的中间体和散装药品

对提供的药物中间体以及以散装形式提供的药品，可能需要进行检测。这些样品包括液体的和半固体的药品、在大包装容器中运输的固体粉末或者颗粒（需要进一步处理或者直接分装到最终上市包装）、需要重新分装到小包装中的以单剂量（片剂、胶囊剂）形式提供的散装制剂。

散装物料在运输过程中可能有分离或分层(segregation)的风险，在制定抽样计划的时候要考虑上述风险。

当运输方案经过验证后，可以认为该产品是均匀的，前提是物料应符合如下条件：

- 标识有生产企业名称和单一的批号
 - 按照 GMP 规范生产
 - 由生产国按照 WHO 关于国际商业运输中药品质量的认证程序（WHO Certification Scheme）签发的产品质量报告书。
- 在上述情况下，抽取足够进行分析的单一样本是适宜的。

4.3 成品

在进口或者购买药品时，经常需要对药品的质量进行确认。假定物料是均匀的，应该用适当的方法进行必要的抽样。来自于同一生产企业生产、标识为同一批号的委托药品，可认定该药品是均匀的。

根据药品检测分析程序的要求确定所需样本的最小数量。用于重量差异、装量差异和含量均匀度测定可以要求相当数量的样本数，如果进行无菌检查也可要求较多的样本个数。根据物料的类型、药品数量和包装材料的情况，抽取单位包装的样本作为运输的容器。比如：把 20 个样本的薄膜包装或者一盒 20 个样本的包装作为一个运输包装，而不是抽取一个独立的完整包装。由此可从选定的任意一个临时包装容器中选取规定所需的单位剂量样本数。

根据产品生产企业或供应商的经验，抽样和检测方案可以作适当调整。如果样本的批量很大或者对所抽样本的了解很少，进行两次独立的检测可能是严谨的做法。两个独立的分析用最终样本应取自不同的抽样包装单位。反之，当药品由同一生产企业的两个或三个批号的产品组成，如果此前对该产品以及该企业有良好记录和了

解，并且有有效期或其他信息，证明不同批次的产品几乎是同时生产的，每一个批号中取一个样本就可以了。

注意：当抽检成品时，可能需要保留包装材料进行检测。

4.4 包装材料（内包装和外包装）

在抽样过程中有可能将印刷包装材料（printed packaging materials）混淆，因此，每次仅处理一种材料，同样，包装材料的样本不应再退回到货物中。为避免样本的混淆和损坏，应有适当的保护措施（例如可弯曲的金属软管）和标识。

在抽样过程中应充分保护内包装材料，使其免受周围环境的污染。应考虑包装材料的最终用途并在抽样中能起到保护作用（例如注射用安瓿的抽样）。对于以下一些原因，没有必要考虑包装材料的同质性；例如：

- 包装材料在不同的时间生产或由不同的机器制造
- 由同一台机器在不同配置下生产（例如 16 printing dye station 或者 12 moulding stations）
- 采用不同来源的原料生产的包装材料（比如：不同来源的聚乙烯）
- 生产过程中的质量变化（比如：器壁的厚度、颜色变化、文字清晰度或印刷板的更换）

因此，至少要采用随机抽样方法（比如从货物中交叉取样），考虑集中抽样并参考上面所列的因素是关键。

5. 对起始物料，包装材料和成品的抽样计划

如绪论中所述，本指导原则主要供药品管理机构和药品采购部门使用。尽管本指导原则对生产企业可能是有用的，但下列抽样计划并不适用于生产企业。抽样计划的选择应该考虑到抽样的特定目标和由于决策失误的风险及相关后果。需要指出的是不推荐用于起始物料地鉴别试验（参见 Quality assurance of Pharmaceuticals A compendium of guidelines and related materiald. Volume 2, Updated edition. Good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 2004; and WHO Expert Committee on Specifications for pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report.

Geneva, WHO, 2005 (WHO Technical Report Series, No.929, Annex 2).

理想状态下，应检查每个样本个体保证其完整性，同时检查容器是否遭到损坏。应检测内容物的均匀性并进行适当的鉴别确证试验。应从未经混合的样本中，在选定的样本层，从不同的点取样进行均匀性检查。但当理想状态不可能实现或者根据抽样目的进行修订时，应该随机从总体中选取几个样本。打开所有产品的包装容器的做法是不适宜的，因为在临时仓库中，湿度及氧气的影响会导致样本的变质。但是，那些装在破损的包装内的物料，或者发现物料是不均匀的，应当舍弃或单独抽样进行全面的质量控制分析。应舍弃没有标签的样本。

表 1 N 个抽样单位^a的 n, p, r 参数值

n, p, r 的数值	N 值		
	n 抽样计划	p 抽样计划	r 抽样计划
2	小于 3	小于 25 个	小于 2
3	4~6	26~56	3~4
4	7~13	57~100	5~7
5	14~20	101~156	8~11
6	21~30	157~225	12~16
7	31~42		17~22
8	43~56		23~28
9	57~72		29~36
10	73~90		37~44

a 如何采用这些抽样计划的例子详见附件 5

对于随机抽样，每个抽样单位应连续计数，按随机数字表格中数字抽取选定的随机样本单位。

根据不同的假设，确定样本单位的数量，表 1 中列出了三种可能的抽样方法。更详细、深入的基于统计学的抽样方案，请看参考书目。

重要的是要认识到 n-抽样方案不是基于统计学设计，只是一个原则性的指导原则。

5.1 起始物料

当对起始物料进行抽样时，可能会用到下面相关抽样计划的例

子，以便在适当考虑后，决定起始物料的抽样计划。

5.1.1 ~~n 计划~~(The *n* plan)

采用 *n* 计划时要谨慎，只有当抽检的物料被认为是均匀的，并且来源可靠时才能采用 *n* 计划。可以从容器的任意部位取样（通常是最上面的一层）。*n* 计划的公式为 $n=1+\sqrt{N}$ ，*N* 是从货物中抽样的样本单位数，*n* 是计算值的修约值。从容器中抽样时，容器的数量有一个最小值，比如：如果 *N* 小于等于 4，应从每一个容器中抽样。根据这个计划，随机抽取 *n* 个样本单位作为最初的样本，然后将这些样本分别置于不同的容器中。按照相关质量标准，由质控实验室对物料的外观进行检查，并对每个原始样本进行定性鉴别。

如果各个鉴别检测结果相同，可将原始样本合并为最终的混合样本，从混合样本取样制备分析用样本，剩余的作为留样保存。

注意：生产企业的控制实验室，对药品的起始物料进行分析以便决定是否接受该物料时。不推荐使用 *n* 计划。

→

5.1.2 *p* 计划(The *p* plan)

p 计划适用于物料均匀, 来源可靠, 而且抽样的主要目的是对样本进行鉴定时的抽样。*p* 计划的公式为 $p = 0.4 \sqrt{N}$, N 是样本单位的数量。*p* 值就是将计算值修约到下一个最高的整数。按照这个计划, 从 N 个样本单位中分别取样并且分别置于不同的容器中。将原始的样本递交到质量控制实验室。目视检查其同一性 (可以采用简便的方法)。如果检测结果表明各原始样本具有同一性, 将原始样本进行适当的合并后, 形成 *p* 个最终样本。

5.1.3 *r* 计划(The *r* plan)

r 计划适用于当物料的均匀性受到怀疑, 或者样本来源于不知名的企业或公司时的抽样。*r* 计划也适用于作为起始物料的草药制品的抽样。这个计划的公式是 $r = 1.5 \sqrt{N}$, N 是样本单位的数量, *r* 值就是将计算值修约到下一个最高的整数。从 N 个样本单位中分别取样并且分别置于不同的容器中。将这些原始的样本递交到质量控制实验室并进行鉴定。如果鉴别结果表明各原始样本具有同一性, 随机抽取 *r* 个样本并分别检测。如果结果表明各样本相同, 那么将 *r* 个样本合并作为留样。

5.2 包装材料

对于包装材料的抽样应根据规定的抽样标准进行, 如 BS 6001-1, ISO 2859 或 ANSI/ASQCZ1 4-1993.

目的是确保接收的样本不符合规定的概率最小。

5.3 成品

对于包装材料, 成品的抽样计划应该根据 BS 6001-1, ISO 2859 或 ANSI/ASQCZ1 4-1993 等规定的抽样标准进行。

在某些情况下, 用目测检查这样的有限检测就足够了。但如果需要物理和化学的测试, 样本单位应该是一个整包装, 抽样时不应破坏独立的包装。

按照 ISO 2859-1 中的抽样计划, 对成品进行抽样的例子详见附件 3。

参 考 文 献

1. Good practices for national pharmaceutical control laboratories.

- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 902), Annex 3.
- 2.Guidelines on packaging for pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 902), Annex 9.
- 3.Koratochvil B, Taylor JK. Sampling for chemical analysis. *Analytical Chemistry*, 1981, 53:925A.
- 4.Oakland JS. Management tools in the manufacture of chemicals: statistical quality control. *Chemistry and Industry*, 1981, 16:562-567.
- 5.Gy P. Sampling of particulate materials - theory and practice, 2nd edition. New York, Elsevier, 1979.
- 6.Sommer K. Sampling of powders and bulk materials. Heidelberg, Springer-Verlag, 1986.
7. Acceptance sampling plans and procedures for the inspection of bulk materials. Geneva, International Organization for Standardization, 2000. ISO 10725.
8. Sampling procedures for inspection by attributes. Procedures for assessment of stated quality levels. British Standard BS 6001-5:2000. Geneva, International Organization for Standardization, 1999. ISO 2859-4.
9. Sampling procedures for inspection by variables. Specification for single sampling plans indexed by acceptable quality level (AQL) for lot-by-lot inspection. British Standard BS 6002-1. Geneva, International Organization for Standardization, 1993. ISO 3951:1989.
10. Sampling procedures for inspection by attributes. Sampling schemes indexed by acceptance quality limit for lot-by-lot inspection. British Standard BS 6001-1. Geneva, International Organization for Standardization, 1999. ISO 2859-1.
- 11.American National Standards Institute/American Society for Quality. Sampling procedures and tables for inspection by attributes. Washington, DC, American Society for Quality, 1993. ANSI/ASQCZ1 4-1993.
12. Methods for sampling chemical products. Introduction and general principles. British Standard BS 5309-1. London, British Standards

Publishing, 1976.

13. Methods for sampling chemical products. Sampling of liquids.
British Standard BS 5309-3. London, British Standards Publishing,
1976.

14. Methods for sampling chemical products. Sampling of solids.
British Standard BS 5309-4. London, British Standards Publishing,
1976.

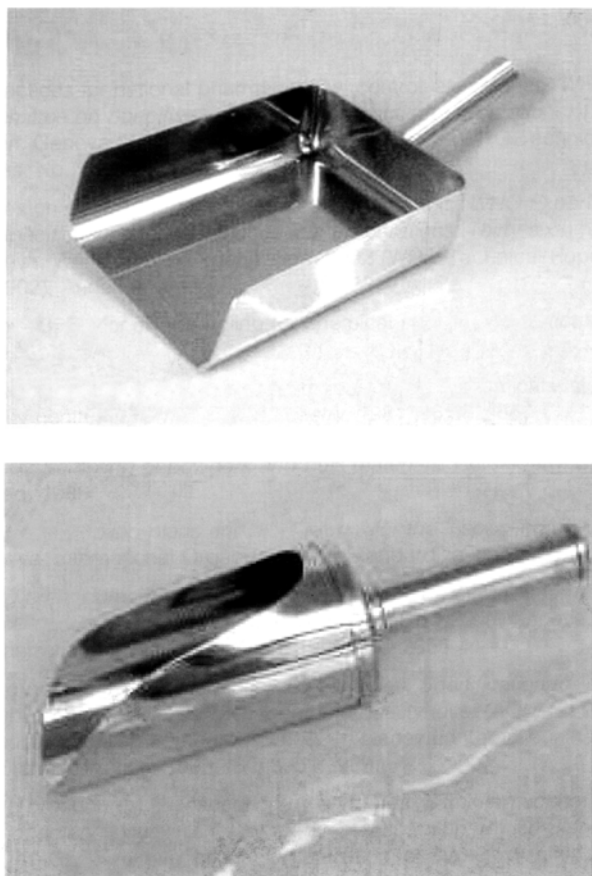
附件 1 抽样工具的类型 (Types of Sampling tools)

铲式取样器 (Scoops)

从小容器中抽取固体样本采用用铲子或铲式取样器是适宜的,将取出的样本混合后就制备了该容器中物料的代表性样本。图 1 为推荐的铲式取样器设计,圆形的取样器更好。

相对于被抽取的样本颗粒,如果铲式取样器太小,由于大颗粒的滚落而未被抽到并可能导致检测结果的偏离。反之,如果铲子太大,会抽取到不必要的过量样本。

图 1 固体样本铲式取样器



每次抽样动作应取到相当于取样器体积的样本并转移至样本容器中。避免在转移药品样本时碰撞铲式取样器，因为这样的动作可能会引起样本的分离。

汲液管(Dip tubes)

液体和外用制剂的抽样应采用汲液管，该取样器应由聚丙烯或不锈钢等惰性材料制成。图 2 所示为典型的汲液管。

图 2 典型的汲液器



加重容器(Weighted containers)

从大的罐或容器中取样，可以用带有重物的容器。容器设计成可以在需要的深度打开，绳索上的标识用来确定取样容器是否达到规定的取样深度，图 3 所示为典型的加重容器。

管式抽样器(Thieves)

当从深容器中抽取固体样本时，可以用该抽样器。典型的抽样器如图 4 所示。

图 3 典型的加重容器

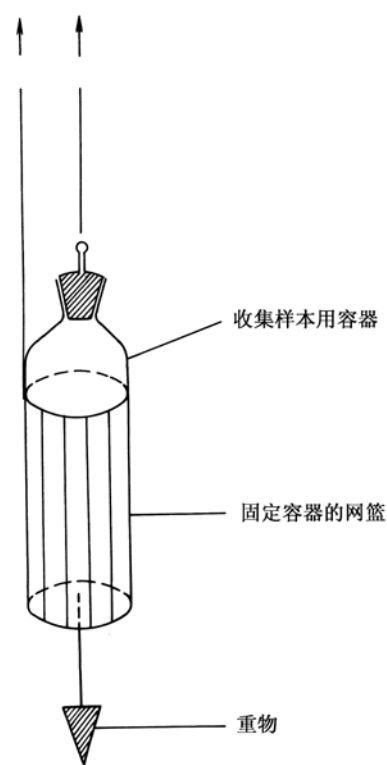
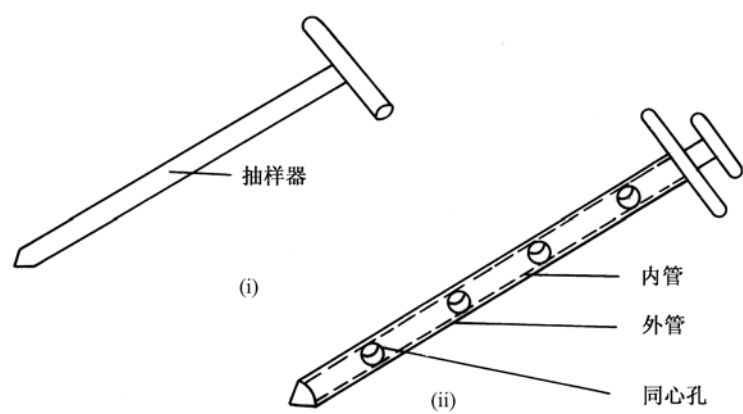


图 4 典型的抽样器



典型的单管抽样器由中空的管子及其尖锐的顶端构成，尖锐的顶端可以使抽样器在关闭状态进入粉末层 (图 4. i)。顶端的几何形状能影响样品的抽取；尖锐的顶端对粉末层的扰动小于钝的探子，因而减少抽样误差。一些抽样器设计有一个锁定装置，可以根据所需样本的重量设定抽样体积，因此减少了从总体抽取的样本重量变化。

套管式抽样器由两个同心的圆管组成;(图 4.ii)；除了收集样本的腔体外，内管为实心。外管是中空带有开孔的，外管上的孔正对内管的储样腔。一个设计良好的抽样器有一个锐利的末端，可将对粉状层的破坏减到最小。当它插入静态粉末中的时候，抽样器将会携带上层药品到底层。影响的程度取决于抽样器被插入时的方式：平稳、快速或扭动。因此，应规定正确的抽样程序，抽样员应接受如何应用适当技术的培训。有时套管式抽样也被称为双管探子。

抽样器进入粉末层的角度也能影响抽样的误差。如果抽样器垂直地进入粉末层，与同样工具以锐角插入的抽样相比，样本的颗粒不同。另外，抽样器的储样腔与粉末层的方向也能影响抽样误差（比如储样腔位于抽样器的顶端，底部或中部）。

抽样器的材质如不锈钢或聚丙烯，由于静电作用，也可能对抽样误差产生影响。

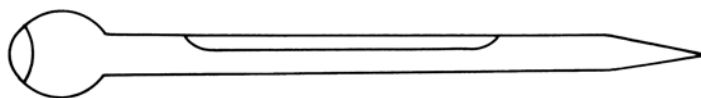
粉末层深度也能影响抽样误差,在静压差的作用下，物料进入抽样器的储样腔。大容器底部的压力远比容器中部或顶端的压力大得多。极可能出现这样得情况，相同的抽样器从顶端或底部抽取得样本的颗粒不同。

简易袋包装取样器（Simple bag-sampling spears）

由于价格相对低廉、简单和便捷，所以简易袋包装取样器是袋装产品最普遍使用的抽样工具。通常取样器最大外部直径有大约 12mm, 但也能达到 25mm 的直径。要获得一个具有良好代表性的样本,抽样器的长度应为 40~45cm。锥型抽样器容易穿透包装袋。典型的抽样器见图 5。

图 5 典型的抽样器

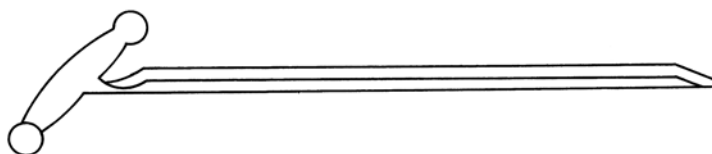
A: 玉米等大颗粒物料抽样用封闭抽样器



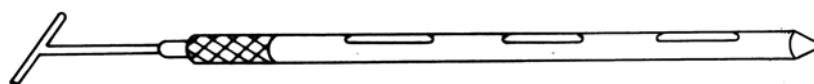
B: 小麦等小颗粒物料抽样用封闭抽样器



C: 开槽式抽样器



D: 套筒式抽样器



附件 2 抽样记录^a

序列号：_____

地点/抽样地点：

地址（如有，包括电话号码、传真号码）：

抽样日期：_____

抽样人员姓名：

1. _____
2. _____

抽样产品名称：

起始物料（活性物质）的名称（国际非专利名称、仿制品名称或学名）及其规格：

剂型（片剂，胶囊等）：_____

批号：_____

生产日期：_____ 有效期：_____

注册证号或许可证号（如有）：_____

生产企业名称：_____

抽样单位数（片剂、胶囊剂等，最少 20 个但不超过 30 个单位）：

^a 抽样记录应一直跟随所抽取的样本。应遵守适当的抽样程序。

样本物理状态/外观的简要描述:

抽样人员签字:

被抽取样本机构代表签字 (可选)

1.

2.

附件 3 标准操作程序中需要考虑的步骤

下面的操作程序是纯粹理论上的操作方式，仅供参考。

散装液体产品 (Bulk liquid products)

当抽取的样本是散装液体产品时，应考虑如下步骤。

1. 阅读并了解需要遵守的安全处置物料的注意事项。
2. 准备所需的抽样工具(抽样管或加重抽样罐，样本瓶和标签)，检查所有物品处于洁净状态。
3. 确定批号。
4. 检查容器是否有批间污染迹象，记录所有缺陷。
5. 检查标签是否有明显的不同和变更迹象包括涂改及错贴标签，记录所有的缺陷。
6. 在抽样前调查并澄清所有缺陷的来源和原因。
7. 选择液体抽样管的大小和口径以适合所取液体样本的黏度。
8. 对液体、混悬液或乳剂等液体样本进行抽样时（如允许，电磁搅拌），将打开的抽样管慢速、垂直向下插入液体，以便收集到每层的样品。
9. 关闭抽样管，从散装液体中取出抽样管，沥干黏附在管外的液体，把管内所有的液体完全转移到贴有标签的洁净样本瓶中。
10. 重复第 8 和 9 步骤直到得到足够分析和留样用的样本。
11. 密封样本瓶。
12. 再次密封已取样的容器，并贴“已取样”标签。
13. 清洗并干燥抽样管,注意有关的安全注意事项。
14. 按照上面的第 8~12 步骤，以相同的方式从选择的容器内抽样。
15. 采用推荐的清洗程序清洗抽样管。
16. 将分析用样本送达实验室并留样。向分析人员或检查人员通报有关抽样的注意事项。
17. 如可行，按照质量标准检查供应者的检验报告书。

起始粉末物料(Powdered starting material)

当抽取的样本是起始粉末物料时，应参考如下步骤。

1. 阅读并了解需要遵守的安全处置物料的注意事项。
2. 准备所需的抽样工具（抽样管，样本瓶和标签），检查所有物品处于洁净状态。

3. 确定物料位置，记录需要抽样的容器数。
4. 检查所有包装是否有明显的不同和破损，记录所有的缺陷。
5. 检查标签是否有明显的不同和变更迹象包括涂改及错贴标签，记录所有的缺陷。
6. 把任何有破损的包装分隔开，对疑遭破坏的内容物进行独立检测。这些事件应作为备注或拒收样本，并根据规定处理这些样本。
7. 将所有批次不同的样本分开，并分别处理。
8. 记录剩余包装数量。
9. 选择适当的抽样计划 (n , p 或 r)。
10. 根据选择的抽样计划，选取被抽样本的容器 (使用随机数字表,卸料批号或随机数字发生器)。
11. 每次打开一个包装，并检查内容物，记录所有的不同。
12. 选择适当的洁净的抽样器并将其投入粉末中 (闭口)，使抽样器的顶端到达容器的底部。
13. 打开抽样器使粉末进入抽样管中，然后再关闭。
14. 撤出抽样器，将内容物转移到已贴标签的样本瓶中。
15. 重复第 12~14 步骤直到获得足够分析用和留样的样本。
16. 封闭样本瓶。
17. 再封闭已取样的包装，并贴“已取样”标签。
18. 清洗并干燥抽样管，注意有关的安全预防。
19. 按照上面的第 12~18 步骤，对选择的每个包装进行抽样。
20. 采用推荐的清洗程序清洗抽样管。
21. 将分析用样本送达实验室并留样。向分析人员或检查人员通报有关抽样的注意事项。
22. 如可行，按照质量标准检查供应者的检验报告书。

包装材料(Packaging materials)

当抽取的样本是包装材料时，应参考如下步骤。

1. 根据相关的文件检查样本。
2. 检查下列各项中转包装，如必要，并报告所有的差异。
 - 2.1 标识是否正确
 - 2.2 密封是否完整
 - 2.3 是否有物理破损
3. 从所需容器中得到规定数量的样本，包装材料的抽样时，应特别关注附件 4.4 部分的内容。
4. 将抽取的样本置于有标识的适当样本容器内。

- 5.标识已取样的货物包装。
- 6.记录所有抽样期间发现的特殊情况（如样本被盗或破损），必要时报告所有观察到的现象。
- 7.连同所有的文件，从抽样区域取出所有的已取样货柜或包装。
- 8.如可行，按照质量标准检查供应者的检验报告书。

成品(Finished products)

当抽取的样本是成品时，应参考如下的步骤。

- 1.确定每批货物的货柜数量。
- 2.依照 ISO 2859-1 表水平 2，计算出实际检查货柜的数量。
 - 2.1 检查货柜情况，外包装是否完整。
 - 2.2 检查货柜中的货物是否清洁。
 - 2.3 检查货柜的标识是否与装箱单一致。
 - 2.4 清点，分类并记录缺陷的数量。
- 3.清点现有的货柜中运输包装的总数，根据装箱单确认其总数。
- 4.根据货柜的数量，采用 ISO 表，计算出抽取运输包装的数量。
 - 4.1 检查包装箱的包装材料是否完整。
 - 4.2 检查包装箱是否清洁。
 - 4.3 检查包装箱的标签是否破损。
 - 4.4 检查包装箱是否破损。
 - 4.5 检查标签的拼写错误。
 - 4.6 检查标签上的生产和有效日期。
 - 4.7 清点，分类并记录缺陷的数量。
- 5.依照 ISO 规定的表格，从所选包装箱的数量计算出需要检查的包装单位的数量。
 - 5.1 检查包装的情况，包装是否完整。
 - 5.2 检查包装是否清洁。
 - 5.3 检查包装的形状和颜色。
 - 5.4 检查包装的标签是否破损。
 - 5.5 检查包装是否破损。
 - 5.6 检查标签的拼写错误。
 - 5.7 检查标签上的生产和有效日期。
 - 5.8 清点，分类并记录缺陷的数量。
- 6.从所选包装的数量，确定进行物理和化学检测和留样的包装数量。
- 7.如可行，按照质量标准检查供应者的报告。

附件 4 用于储存起始物料和散装药品样本的容器样本

图 1 储存样本的袋子

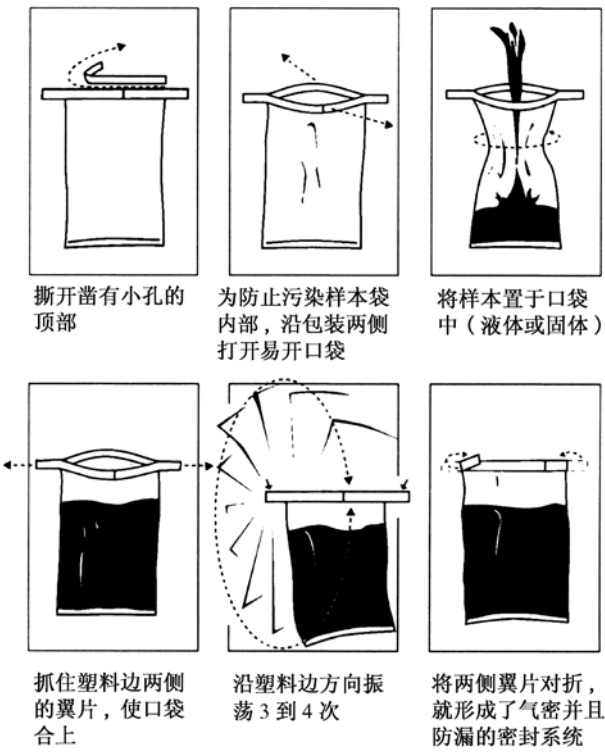
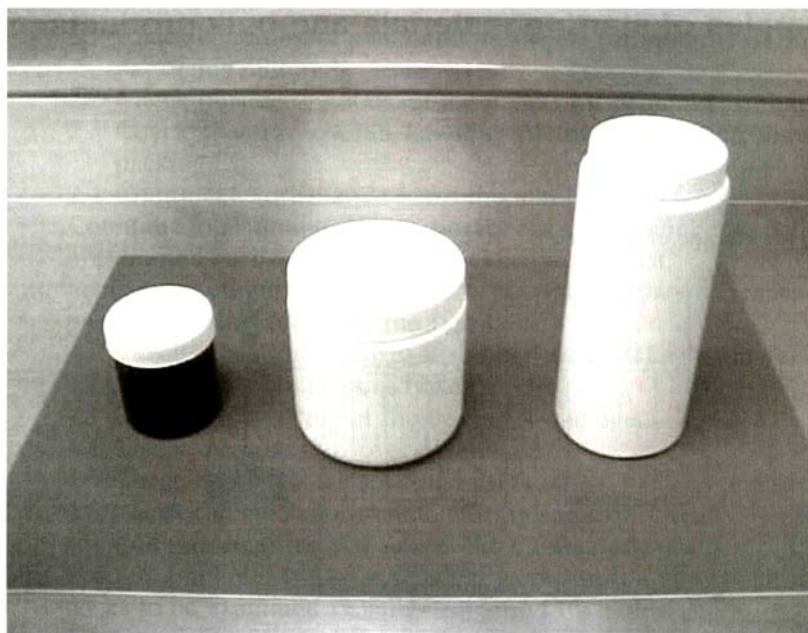


图 2 螺口瓶



附件 5 抽样方案例子. 方案 n , p 和 r

认为起始物料的委托样本的总数为 40 个包装。

n 方案

假定物料是均匀物质，来自具有高信誉度的可靠来源。

采用 n 方案, 应从随机选取的七个容器中抽取样本, 对从七个容器中所取的每个样本进行性状检查和鉴别, 如果结果是一致的, 将七份样本合并成一个混合样本, 准备全检用样本。

p 方案

假定物料是以鉴别真伪为主要目的, 有可靠来源的均匀物质。

使用 p 方案, 应从每个容器中都抽取样本, 检查每个样本进行性状检查和鉴别, 如果结果是一致的, 将样本适当地合并, 形成三份最终留样 (或供全检用样本)。

r 方案

假定物料为不均匀物质或者来自不知名的生产企业或公司。

采用 r 计划, 从每个容器都抽取样本, 对每个样本的进行性状检查和鉴别, 如果结果是一致的, 随机抽取 10 个样本, 逐个进行全检。

附录 5

固定剂量复方制剂注册指导原则

缩写	98
绪论	99
1.适用范围	100
2.总体考虑	100
3.定义	110
4.注册分类	113
5.衡量固定剂量复合剂型的优缺点	113
6.固定剂量复方制剂上市许可所需要的数据	116
7.固定剂量复方制剂产品信息(或产品特点总结)	135
8.上市后研究和上市后的变动	136
参考文献	138
附件 1 组合包装的固定剂量复方制剂指导原则	139
附件 2 判断科学文献数据是否可以接受的原则	140
附件 3 药品研发（或处方前研究）	142
附件 4 优效性、等效性和非劣效性临床试验	144

缩写

缩写	英文全称	中文名称
AIHW	Australian Institute of Health and Welfare	澳大利亚卫生与福利研究所
API	active pharmaceutical ingredient	活性药物成分
BCS	Biopharmaceutics Classification Scheme	生物药学分类系统
BCS #1	Biopharmaceutics class number 1(the most favourable)	生物药学分类系统第一类（受欢迎的一类）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use; see also CPMP	人用医疗产品委员会（参见 CPMP）
CPMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), formerly the Committee for Proprietary Medicinal Products	人用医疗产品委员会 (CHMP), 就是以前的专利药品委员会 (CPMP)
CPP	certificate of pharmaceutical product	药品证书
EMA	European Medicines Agency, formerly the European Medicines Evaluation Agency	欧洲药品局, 前身为欧洲药品评审局
EU	European Union	欧盟
FDA	Food and Drug Administration of the USA	美国食品药品监督管理局
FDC	fixed-dose combination	固定剂量复方治疗(见词汇表)
FD C-FPP	fixed-dose combination finished pharmaceutical product	固定剂量复方药品(见词汇表)
GCP	good clinical practice	药物临床试验管理规范
GLP	good laboratory practice	药物非临床研究质量管理规范
GMP	good manufacturing practice	药品生产质量管理规范
GTDP	good trade and distribution practice	药品贸易和分销管理规范
GSP	good storage practice	药品贮存管理规范
ICH	International Conference on Harmonisation	人用药品注册技术要求国际协调会议
IUTLD	International Union of Tuberculosis	国际抗结核病和肺病联盟

	and Lung Disease	
MIC	minimum inhibitory concentration	最低抑菌浓度
PP	per-protocol (a form of clinical trial design and analysis)	符合方案集（临床试验设计和分析的一种形式）
SPC	Summary of product characteristics	产品特点总结(见词汇表)
TGA	Therapeutic Good Administration	澳大利亚药品管理局
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

绪论

随着固定剂量复方治疗（fixed-dose combinations, FDCs）的发展，它们在保护公众健康方面发挥了日益重要的作用。在很多疾病的治疗过程当中都需要应用 FDCs，在控制当今世界最有威胁力的感染性疾病（人免疫缺陷病毒感染/获得性免疫缺陷综合征、疟疾和结核）的过程中，FDCs 的作用尤为突出。

如果对于特定的病人群体，剂量比例固定的活性成分的联合使用是安全、有效的，而且每个活性成分对整体治疗效果都是有贡献的，在这种情况下使用 FDCs 是很有优势的。另外，使用 FDCs 还可能增加有效性和/或降低不良反应发生率等临床益处，但是上述观点都需要临床数据的支持。

另外，在资源有限的情况下，使用一个固定剂量复方制剂（Fixed-dose combination finished pharmaceutical product, FDC-FPP）可能比同时使用几种药品的费用少，并且简化了药品的流通环节。FDCs 另外可能的优势就是提高病人的依从性和减少在使用抗菌药物时的耐药性，尽管证明耐药性的优势是困难的。

即使有以上潜在的优势，也必须证明 FDCs 对适应证的安全性和有效性，不能想当然地认为效益大于风险。对于任何一个新药来说，都应该界定药物的风险和效益并对其进行比较。

世界卫生组织已经发布了一系列关于制剂（Finished pharmaceutical products, FPPs）上市许可的指导原则（见表 1）。目前还没有专门针对 FDCs 的国际指导原则。一些国家的药品管理机构已经制定了本国的指导原则，其中有些指导原则是专门针对特定类别的药物（见表 2）。本指导原则的目的是为尚未建立指导原则的国家提供建议，同时也为制药企业研发新产品和研究药品注册要求时提供指导。

在本指导原则的起草过程中，我们参考了当前国际上的相关出

出版物和规定，有时直接引用了一些内容。下面各节内容与 2004 年 4 月在博茨瓦纳会议由有关各方通过的《固定剂量复方制剂的科学和技术原则》基本相同。

1. 适用范围

1.1 本指导原则只适用于那些在大部分国家或地区属于处方药的药品。

虽然非处方药注册也需要遵守类似的原则，但是处方药和非处方药的风险—效益评估以及所需的相应资料可能不同。

1.2 本指导原则中的规定也适用于由多种活性成分的化合物和复合物。

1.3 组合包装药品 (co-packaged medicines) 的注册不是本指导原则的主要目的。虽然不同组合包装药品的质量问题是不同的 (见附件 1)，但是在权衡风险—效益方面采取的很多措施是相同的。

2. 总体考虑

2.1 本指导原则不是唯一的。

2.1.1 很多一般指导原则也适用于 FDCs。表 1 列出了一些相关的 WHO 文件 (出版物)。

2.1.2 其他一些专门涉及 FDCs 的国际指导原则和其相关内容的简短注释列于表 2 中。其中一些指导原则与抗高血压等治疗组相关；另一些则与生物利用度等专门题目相关。

2.1.3 表 3 列出了在起草本文件时参考过的其他指导原则。

2.1.4 在起草本文件时，还没有适用的 WHO 指导原则，因此参考了人用药品注册技术要求国际协会议 (ICH) 的一些相关指导原则 (见表 4 和表 5)。

2.1.5 对于在下文或表格中引用的任何指导原则，一般应使用其最新的文件版本。

2.1.6 如果申请者参考了这里没有引用的指导原则，只要申请者能证明这个指导原则的合理性，根据具体情况，采用该指导原则也是可以接受的。

2.1.7 附件 2、3 和 4 中列出了一些不仅仅局限于 FDCs 的指导原则，但是本文件十分重要的部分，关于这些问题 WHO 没有现成合适的指导原则。

2.1.8 表 1~5 中可能没有列出所有的相关指导原则。

2.2 重要的是应避免被不必要的规定延误获得有效的、新 FDCs。本指导原则并不是证明新 FDCs 优缺点的唯一方法。在有些情况下，其他的方法也适用，例如以下情况：

表 1 WHO 有关药品上市许可的指导原则

标题	日期
Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority. A general text with relevant annexes (see below). Also known as “the Bluebook”. ^a	1999
National drug regulatory legislation: guiding principles for small drug regulatory authorities. Blue book, Annex 1.	1999
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 10: Guidelines for Implementation of the WHO Certification Scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce and	1996
Guidelines for implementation of the WHO Certification Scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce. Blue book, Annex 2.	1999
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 9: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability and	1996
Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Blue book, Annex 3. ^a	1999
Model guidelines on conflict of interest and model proforma for a signed statement on conflict of interest. Blue book, Annex 4.	1999
Model contract between a regulatory authority and an external evaluator of chemistry, pharmaceutical and bioavailability data. Blue book, Annex 5.	1999
Model application form for new marketing authorizations, periodic	1999

reviews and variations, with notes to the applicant. Blue book, Annex 6.	
Detailed advice on evaluation of data by the drug regulatory authority. Blue book, Annex 7.	1999
Ethical criteria for medicinal drug promotion. Blue book, Annex 8.	1999
Model marketing authorization letter. Blue Book, Annex 9.	1999
Model list of variations (changes) to pharmaceutical aspects of registered products which may be made without prior approval. Blue book, Annex 10.	1999
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 5: Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms and	1996
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report (WHO Technical Report Series, No. 908) and	2003
Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Blue book, Annex 11 . ^a	1999 (and 2001 rev)
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 4: Good manufacturing practices for pharmaceutical products and inspection: main principles and	2003
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report (WHO Technical Report Series, No. 929, Annex 2) and	2005
Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Volume 2, updated edition.	2004
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical	2004

Preparations. Thirty-eighth report (WHO Technical Report Series, No. 917), Annex 2: Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials.	
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report (WHO Technical Report Series, No. 917), Annex 3: WHO pharmaceutical starting materials certification scheme (SMACS): Guidelines on implementation.	2004
HO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 9: Guide to good storage practices for pharmaceuticals	2003
The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products ^a	2002
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report (WHO Technical Report Series, No. 902), Annex 11: Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products (under revision).	2002
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report (WHO Technical Report Series, No. 902) , Annex 3:Good practices for national pharmaceutical control laboratories.	2002
Handbook: good laboratory practice: quality practices for regulated non-clinical research and development (WHO document TDR/PRD/GLP/01 2,WHO-TDR) in collaboration with the United Nations and World Bank.	2001
Establishing the bioequivalence of rifampicin in fixed-dose formulations containing isoniazid with or without pyrazinamide and/or ethambutol compared to the single drug reference preparations administered in loose combination: model protocol.	1999
Quality assurance: protocol for assessing the rifampicin bioavailability of combined formulations in healthy volunteers: WHO/IUTLD joint statement. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 3, S284-S285.	1999
Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on	1995

pharmaceutical products. In: The use of essential drugs. WHO Technical Report Series, No. 850.

^a 正在进行更新中的出版物

表 2 与固定剂量复方制剂直接相关的国际指导原则

标题，出版者和日期	注释
Fixed dose combination and co-packaged drug products for treatment of HIV. Washington, DC, Food and Drug Administration, May 2004, DRAFT	21 页
Scientific and technical principles for fixed dose combination drug products. Botswana, 22 April 2004, DRAFT	21 页
Part 7. Report on bioavailability of oral dosage formulations of drugs used for systemic effects. Report C. Report on bioavailability of oral dosage formulations, not in modified release form, of drugs used for systemic effects, having complicated or variable pharmacokinetics. Canada, Health Protection Branch, December 1992.	约 400 字。讨论了复方药品生物等效性研究中的相关报告、统计分析和判断标准的问题。
Fixed-combination prescription drugs for humans FDA, 2003 21CFR300.50	约 250 字。主要从安全性和有效性角度讨论了可以在固定剂量复方制剂中加入活性成分的条件。
Estrogen estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar vaginal atrophy symptoms recommendations for clinical evaluation. FDA, Jan 2003 DRAFT	共 10 页。本指导原则不只局限于生物来源的雌激素。 获得批准的两个条件： •如 21CFR300.50 所述，每种成分都有利于提高安全性和有效性。 •固定剂量复方制剂中含有每个活性成分单独使用时的最低剂量。
Conjugated estrogens, USP-LC-MS method for both qualitative chemical characterization and documentation of	共 7 页。该指导原则仅针对生物来源的结合雌激素，通常源自含有多种雌激素的怀孕母马的尿液。仿制这类产

qualitative pharmaceutical equivalence. FDA June 2000 DRAFT	品的等效品曾经很难。此指导原则详细规定了如何证明这类产品的化学等效品。
Fixed-combination medicinal products. CPMP Apr 1996 - CPMP/EWP/240/95, III/5773/94 (formerly known as Testing and licensing criteria for fixed combination medicinal products)	共 4 页: • 每种组合都需进行验证; • 举例说明可以接受固定剂量复方制剂治疗的条件 (安全性和有效性); • 给出适应证的原则; • 需要考虑可能的药物代谢动力学和药效学方面的相互作用; • 需要安全性和有效性证据 (在一定条件下, 允许使用文献数据作为支持性资料); • 关于用药剂量选择的安全性和有效性方面提供证据。 “此指导原则也适用于在体内降解为两种已知的活性成分的新化学物质。” “治疗指数非常窄或剂量范围窄的药物不适用于固定剂量复方制剂。”
Part 7. Fixed combinations in Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension.CPMP Nov 1997 - CPMP/EWP/238/96 Rev1	共 3 页: • 给出了采用固定剂量复方制剂治疗高血压的条件; 和 • 提供了固定剂量复方制剂作为治疗高血压的一线或二线用药的建议。
IV.3. The ratio and/or fixed content of one component of a combination drug product. In: Points to consider on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products. CPMP Jul 2000 - CPMP/EWP/2655/99	共 7 页。此指导原则讨论了血浆药物浓度/时间曲线和临床治疗效果的关系。该文件的IV.3 部分讨论了固定剂量复方制剂中药物剂量比例的选择问题 (约 100 字)。
5.1.5 Fixed combination products. In Note for guidance on the investigation of bioavailability bioequivalence CPMP	约 50 字。指出 FDCs 应与同时服用多个单个活性组分制剂 (新组合) 或已有的药物联合用药的生物利用度和生

July 2001 - CPMP/EWP/QWP/1401/98	物等效性进行总体评价，设计的试验应能检出任何药代动力学方面的药物间相互作用。
Part 6. Fixed combination products in ICH principles document for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. ICH/CPMP/541/00, DRAFT	约 250 字。阐述抗高血压固定剂量复方制剂安全性和有效性试验的两种试验设计，即：
Also issued by CPMP as CPMP/ICH/541/00, DRAFT	•因素分析试验；和 •将对单一给药反应不好的病人作为研究对象。
5.2.1 Fixed-combination products in Australian Guidelines for the Registration of Drugs, Volume 1. Australia, TGA, July 1994.	约 250 字。讨论如何从药代动力学或治疗效果方面判断固定剂量复方制剂中的组合是否合适。

2.2.1 科学的进步使得其他的方法也可以达到相同的目的。

2.2.2 证明适用 FDCs 的条件。

2.2.3 设计可以接受的新方法。

2.2.4 进行了充分的替代研究，虽然与指导原则要求的不是完全相同，但是却满足了质量、安全和有效等方面的标准。

当上述指导原则（或本文中的其他参考指导原则）规定需要证据，申请者可以：提供所需的证据，或者提供可以说明同一问题的其他形式的证明。如使用其他方法，申请者应提供解释和对选用方法的依据。

2.3 并不总是需要提供新的（原始）数据。申请者也可以从具有相当学术水准的科学文献中取得证据（附件 2 列出了判断科学文献中的数据是否可以接受的原则）。

表 3 起草 WHO 指导原则时参考的其他指导原则

标题	出版者	日期
Consort E-checklist. Available at: www. Consort-statement org		2004
The Cochrane Collaboration Available at: http: // www cochrane org/index0 htm		2004

Literature-based submissions: points to consider Available at: http://www.tga.gov.au/docs/html/litbsubs.htm	TGA, Australia	2003
Bioanalytical method validation http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm .	FDA	2001
Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Washington, DC, US Food and Drug Administration Available at: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm	FDA	2000
Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances Available at: http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254	ICH	1999
Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. CPMP/EWP/482/99	CPMP	1999
Points to consider on the choice of non-inferiority margins. EMEA, CPMP/EWP/2158/99, DRAFT	CPMP	1999
Statistical principles for clinical trials. EMEA, CPMP/ICH/363/99, DRAFT	CPMP	1998
Development pharmaceuticals and process validation, Eudralex 3AQ1a, http://pharmacos.eudra.org/	CPMP	1988
Impurities in new drug products (revised). Q3B(R)	ICH	2003

上市许可的申请可以有以下几种组成:

2.3.1 全部的原始数据。

2.3.2 来自文献的所有数据。

2.3.3 既有原始的数据, 又有从文献中获得的数据 (混合型)。

对于固定剂量复方制剂, 提供混合型资料是最常见的方式。

科学文献很难提供足够的经过充分验证的有关质量方面的信息, 所以仅仅从文献中通常不能获得完整的质量数据。特别文献

极少会提供细述完整的处方和生产方法。所以质量数据通常是全部的原始数据或混合型数据。

表 4 可作为指南来源的人用药品注册技术要求国际协调会议临床前实验指导原则

可以从 ICH 官方网站 www.ich.org 下载相关文件。

致癌性试验	
S1A	药物致癌性试验必要性的指导原则
S1B	药物致癌性试验
S1C	药物致癌性试验的剂量选择
S1C(R)	S1C 附件：补充剂量限度和有关注释
遗传毒性试验	
S2A	药物遗传毒性试验的特殊性指导原则
S2B	药物遗传毒性试验标准组合
毒代动力学和药代动力学	
S3A	毒代动力学指导原则：毒性研究中全身暴露的评价
S3B	药代动力学：重复给药的组织分布研究指导原则
毒性试验	
S4	单剂量给药的毒性研究 1991 年，ICH 第一次会议决定取消测定药物半数致死量（LD ₅₀ ）。 这一建议发表在 ICH 第一次会议会刊（184 页）上
S4A	动物慢性毒性试验的周期（啮齿类和非啮齿类）
生殖毒性	
S5A	药品的生殖毒性检测
S5B(M)	关于雄性生育能力毒性的补充（修订指导原则）
药理学试验	
S7A	人用药物安全性的药理学试验
S7B	评价人用药物延迟心室去极性（QT 区间延长）安全性的药理学试验
安全性/有效性的联合（多学科的）话题	
M3(M)	遵守 ICH 临床前安全性试验指导原则，为进行药物临床试验做好准备

2.4 当上述指导原则要求申请者对不符合规定的资料给出解释和/或依据时，应在申报资料中提供适当的答辩文字，讨论复方制

剂的优缺点（见下文），并给出参考的申报资料中的相关数据。

2.5 当申请者不了解注册要求或希望背离指导原则里的某些要求，最好预先向相关政策管理部门咨询。但是，在阅读所有的相关指导原则和 WHO 的《多来源（仿制）药品上市批准：药品管理机构手册（1999）》或之后更新的版本之前，申请者不应提出咨询要求。表 1~5 中的所有指导原则并不都和每一个具体的查询相关；应考虑到个案的特殊性。

2.6 固定剂量复方制剂的风险—效益评估应该包括预期病人群体的所有差异，所以不同国家的药品管理机构对于相同的数据资料可能会给出不同的结论。

表 5 人用药品注册技术要求国际协调会议临床实验指导原则
可在 ICH 的官方网站 www.ich.org 下载相关文件

临床安全性	
E1	人群暴露程度：评价无生命威胁条件下长期治疗药物的临床安全性
E2A	临床安全性资料的管理：速报的定义与标准
E2B/ M2	临床安全性数据的管理维护包括个体病例安全性报告的电子传输维护
E2C	临床安全性资料的管理：上市药品的定期安全性更新报告
E2CA	E2C 附件：上市药品的定期安全性更新报告
E2D	批准后药品的安全性数据管理：速报的定义与标准
E2E	药物警戒计划
临床研究报告	
E3	临床研究报告的结构和内容
量效关系研究	
E4	药物注册所需的量效关系资料
种族因素	
E5	影响接受国外临床资料的种族因素
临床试验管理规范	
E6	临床试验管理规范—简明指导原则
临床试验	
E7	特殊人群的研究：老年医学
E8	临床研究的一般考虑
E9	临床研究的统计学指导原则

E10	临床试验中对照组的选择
E11	儿科人群中的药品临床研究
	不同治疗药物的临床评价原则
E12A	抗高血压新药的临床评价原则
	临床评价
E14	导致 QT/QTc 间期延长和有导致心律失常可能的非抗心律失常药物的临床评价

3.定义

下面给出的所有定义仅适用于本指导原则中涉及的术语。它们在其他文本中可能具有不同的含义。

活性药物成分 (API)

用于生产药物制剂的任何物质或混合物。当使用的 API 变成了下面定义的活性物质 (Active moiety 分子或基团) 时, 英文通常简称为 Active。API 可以是活性物质的盐, 水合物或其他形式, 也可以是活性物质本身。活性物质在疾病的诊断、治愈、缓解、治疗和预防发挥药理活性或其他直接作用, 或者影响机体的结构和功能。

活性物质

活性物质是指在治疗性产品最终配方中具有治疗活性的物质。例如, 如果 API 是盐酸普萘洛尔, 那么活性物质就是普萘洛尔。

申报者

递交新药上市许可申请或申请更新或变更已有上市许可证的人或公司。

药品质量证书

《WHO 关于实施国际贸易中药品质量认证方案的指导原则》(日内瓦, 世界卫生组织, 1998) 中由 WHO 颁发的证书。

对照药品

与固定剂量复方制剂进行比较的一种制剂。这种比较可以通过生物等效性研究或安全性和/或有效性的临床研究来进行。一个研究可以有多个对照药品, 如几种单组分制剂。对照药品也可以是安慰

剂。

组合包装药物（板式药）

将两个或更多独立药品的最终制剂组成一个药品包装，向病人提供的药品。

药品

基于用户利益，用于调节或检查人或动物的生理状态物质和产品。

成品（FPP）

是指已经完成了包括最终包装和贴签等所有药品生产工序的药物制剂，一个成品可以含有多个活性物质。

固定剂量复方治疗（FDC）

将两种或更多活性物质以固定剂量比例，制成的复方制剂。在使用时，一般可以将本术语理解为不考虑处方或品牌的特定活性物质的组合。服用药物时，可以将多个药品同时服用，也可以一个药品的形式服用。

固定剂量复方制剂（FDC—FPP）

含有两种或更多活性物质的制剂成品。

仿制药品

在不同的国家或地区，仿制药品有不同的定义。因此，应尽可能避免使用这一术语，建议采用多来源药品（见下文定义）替代仿制药品。多来源药品可以采用批准的非专利名（通用名称）或商品名（专利名）上市销售。可以与原研发产品不同的剂型和/或规格上市。当采用仿制药品这一术语时，通常意味着该药品与原研发产品具有可互换性，在原研发药厂的专利和专营权到期后，不需要原研发药厂的授权就可以进行生产和销售。不应将本术语与 APIs 的通用名混淆。

微生物学

是研究包括细菌、病毒、立克次体、霉菌、朊病毒等所有类型卫生物的科学分支，其衍生词汇（如微生物学的）也有相近的意思。

多来源（仿制）药品

多来源药品是指药剂学等效的药品，该药品可能疗效相同也可能是疗效不相同的药品，如果多来源药品的治疗效果相同，那么就是可互换的药品。

新化合（或生物）物

在申请国家从未作为人用药品获得上市许可的活性物质。

药剂学等效

药剂学等效的药品是指剂型相同、含有等量相同活性物质，并且符合相同或相当的质量标准，给药途径相同的药品。药剂学等效的药品并不意味着治疗等效性，由于辅料和/或生产工艺和其他方面的差异，药剂学等效的药品在体内的疗效。

关键临床试验

为特定 FDC 药品的风险—利益评价的决定提供明确证据的临床研究。

药品信息

由药品的供应商提供的确保处方者和消费者安全有效地使用药品的信息。如果上述信息是供处方者使用的，也称处方信息。

对照药品

是指在临床实践中，准备用新药替代的药品。对照药品通常是原创药品，该药品的疗效、安全性和药品质量已经确切。如果不能获得原创药品，如果已有上市许可并且其疗效、安全性和产品质量确切并且有良好记录，可以将市场上的主导产品作为对照药品。

产品特点简介(SPC)

产品特点简介是欧盟采用的一个术语。欧盟国家的药品信息或者数据应以批准的 SPC 为基础。

优良药品

应符合如下条件：

- 在实行药品上市后监督的国家已经上市至少 5 年的药品。
- 已经有足够大量的临床病例应用并广泛应用的药品，可以认

定其安全性和疗效是非常明确的。

—在上述上市的国家中，药品的给药途径、规格相同，或者有相近的适应证。

4.注册分类

FDC—FPP 注册申请可以分为如下

4.1 注册分类1 含有与已有 FDC-FPP 产品相同剂量的相同活性物质的新 FDC-FPP 产品；即已有 FDC-FPP 产品的仿制产品；这类药品属于多来源药品。已有产品的质量、安全性和疗效已经被明确。

4.2 注册分类2 含有与已有单组分药品相同剂量的相同活性物质的新 FDC-FPP 产品；并且治疗剂量相同。另外，该类 FDC-FPP 产品也可以是单个药物组分与已有 FDC 的组合，比如，一个单组分制剂与含有两个活性物质的 FDC-FPP 产品的组合。所有上述情况，已有处方应有非常确切的安全性和有效性评价，用于获得临床证据的药品应有良好的质量。

4.3 注册分类3

- 单个活性物质的安全性和有效性已经得到确认，但作为复方制剂从未用于该适应证的新 FDC-FPP 产品。

- 复方的安全性和有效性已经得到确认，但是采用不同治疗剂量的新 FDC-FPP 产品。

4.4 注册分类4 含有 1 个或多个新化合物的新 FDC-FPP 产品。

5. 衡量固定剂量复合剂型（Fixed-dose combination, FDC）的优点

5.1 判断将多个活性物质制成复合剂型是否合理，需要考虑该制剂的疗效、药品质量和生物利用度。

5.1.1 关于药品质量问题，固定剂量复方制剂的质量标准可以与单组分制剂的质量标准一致，难以想象出现单组分制剂的质量标准不适用于复方制剂的情况。

5.1.2 关于医学方面的问题较复杂，有时候甚至互相矛盾。比如提高疗效的同时伴随着毒性的增加。所以，对于注册分类 3 和 4

中的固定剂量复方制剂（FDC-FPP）,在确定是否批准其上市时，要从医学的角度衡量其疗效的优缺点后作出决定。→

5.1.3 在对生物利用度和生物等效性试验结果进行分析时要同时考虑药品质量和疗效。比如由于处方不合理，在制成复方制剂后与原来的单组分制剂相比，生物利用度降低或者出现波动的情况是不能被接受的。但是由于两种单组分之间发生了相互作用而导致复方制剂生物利用度的提高，就是一个优点，在衡量优缺点时应予考虑。

衡量一个新的固定剂量复方制剂的优缺点，应该按照本指导原则成为提交材料中的主要部分。

5.2 属于注册分类 2、3 和 4 的新固定剂量复方制剂的上市许可申请材料中应该包括权衡新复方制剂的优缺点的部分。应列出所有可能的优点和缺点并进行讨论。根据获得的试验数据，按照科学和医学的原则进行讨论。对于欠发达的国家，尤其是那些在运输和分销物流方面有困难的国家，需要考虑以下的问题：

5.2.1 比较复方制剂和单组分制剂的价格。

5.2.2 是否由于新的复方制剂简化了流通过程，从而提高了药品供应的可靠性的证据。相对于将单组分药品简单组合包装在一个包装的形式，固定剂量复方制剂更容易获得，这也许是患者依从性提高的一个原因。

然而，如果仅仅有价格和采购方面的优势，而没有确切的试验数据以及根据科学和医学的原则证明固定剂量复方制剂的安全性和有效性，该制剂是不能获得批准的。

5.3 从科学和医学的角度来说，固定剂量复方制剂如果具有以下几个特点，该制剂就会更有用：

5.3.1 将活性成分制成复方制剂具有医学科学依据。

5.3.2 具备适合于复方制剂治疗的明确的病人群体。病人群体越大，这一点就越重要。对于通常不会同时出现的症状，将那些用于治疗各症状的单个药物活性成分制成复方制剂是不合适的。

5.3.3 在给药剂量相同的情况下，复方制剂的疗效比任何一个组分的疗效都好。

5.3.4 复方制剂比任何一个组分单独给药治疗时的不良反应发生率都要低。比如：因为其中某个组分的剂量有所降低或者某个组分的保护作用，尤其是当该不良反应十分严重时。

5.3.5 对于抗微生物药物，复方制剂可以降低耐药性的发生率。

5.3.6 一个药物作为另外一个药物的增强剂（booster）（比如有

些抗病毒药物)。

5.3.7 各组分之间具有一致的药物代谢动力学和/或药效学特性。见 6.6.2 部分“药物代谢动力学和药效学”项下的规定。

5.3.8 治疗过程得到了简化，尤其是现有的治疗复杂或者繁琐时。(比如需要服用多片药物)。

5.3.9 某个成分的使用可以将其他成分的滥用降到最低(比如：地芬诺酯和阿托品的复方制剂，丁丙诺啡和纳洛酮的复方制剂)。

5.3.10 药物活性成分之间在化学和物理化学特性方面具有相容性。或者采用了特殊的制剂技术，用来解决出现的任何不相容问题。

5.3.11 如果 FDCs 产品和各单组分制剂的给药剂量相同，那么前者相对于后者的潜在优点可能包括以下几点：

5.3.11.1 为医生和病人提供了便利。

5.3.11.2 病人的依从性更好(但是这方面的证据大部分没有科学依据)(参考文献 1 和 Hanynes RB 的个人通信，2003 年)。

5.3.11.3 药品采购和分配过程的简化。

5.3.11.4 降低了成本。

以上这些因素很重要。但是可以不需要证据来支持这些因素；当有特定的证据能够来支持一个特殊的情况时，以上因素也许就会显得更加明显。

5.4 从科学和医学的角度来看，固定剂量复方制剂如果具有以下几个特点，该制剂就很可能没作用：

5.4.1 药物活性成分通常都是单独给药满足病人的需要，因此：

5.4.1.1 对不同的病人来说，每个成分的剂量和/或不同成分之间的比例是因人而异的。

5.4.1.2 在治疗的不同阶段，病人很可能服用不同的剂量(比如初始治疗和长期治疗的剂量不同)。

当一个或多个药物成分的治疗指数窄和/或比较陡的剂量反应曲线时，以上两个特点就会特别明显。

5.4.2 复方制剂比任何一个组分单独给药的不良反应发生率和不良反应的严重程度都要高，或者复方制剂在治疗时产生了在单组分治疗时没有观察到的不良反应。

5.4.3 不同组分之间产生了不利的药物代谢动力学相互作用，比如：一个药物改变了另一个药物的代谢、吸收和排泄。但是，在有些情况下希望发生这种相互作用，请参见 6.6.2 节中“药物代谢动

力学和药效学”项下的规定。

5.4.4 对有些特殊的病人群体来说，有必要进行剂量调整，比如对那些肾功能或者肝功能受损的病人。

5.4.5 药物制剂（片剂或胶囊）的体积太大，病人难以吞咽。

6. 固定剂量复方制剂上市许可所需要的数据

6.1 概述

6.1.1 固定剂量复方制剂上市许可的审批程序与单组分制剂的上市许可相同，并且总结在 WHO 的“蓝皮书”——《多来源药品（仿制药品）上市许可：药品管理机构手册（1999 年）》或者其更新版本中。计划在下一版“蓝皮书”中收载有关新制剂研发的信息，这些信息总结在附录 3 中。

6.1.2 固定剂量复方制剂上市许可申请所需的数据取决于申请的类别（见 4.1~4.4 节）。表 6 总结了申请要求的不同点。然而，需要根据每个申请的具体情况，通过科学的判断和符合逻辑的论据来考虑具体的申请。

6.1.3 对于在 WHO 的基本药物目录中的复方制剂，上市许可所需的数据是相同的，也就是说：不论复方制剂或者其组分是否在 WHO 的基本药物目录中，所需要的数据是相同的。

6.1.4 提交的材料中应该包括该固定剂量复方制剂在其他国家的上市情况介绍。

6.1.5 所有固定剂量复方制剂的注册申请资料应包括起草的“产品说明”或介绍适应证的“产品特点总结”，以及任何的包装信息，宣传材料或病人须知。具体细节见第 7 节。

6.1.6 所有分类注册都需要一套完整的质量数据（见 6.3 节）。

6.1.7 通常，属于注册分类 1 的药品不需要临床前和临床安全性和有效性数据。如果风险-效益评估表明一个固定剂量复方制剂可行，那么就可以根据关键临床试验中的制剂生物等效研究结果，批准一个新的制剂（商标）。

然而，如果提交的申报资料不能使药品管理当局信服，或者药品管理当局没有获得相关数据，就可能会要求申请人建立一个业已经过实践证实可行的风险-效益评价系统。

表 6 各注册分类所需数据小结

本表格是每一个方案中的固定剂量复方制剂上市许可申请最可能需要的数据列表。然而，应该根据每个申请的具体情况，用科学的判断和符合逻辑的论据来确定每个申请所需要的有关的数据。有些数据也可以通过文献研究的形式提供，这种情况的指导原则在正文和附录 2 中有所阐述。

需要提交的数据	注册分类 1	注册分类 2	注册 分类 3	注册 分类 4
建立复方制剂的依据	通常不需要	通常不需要	√	√
衡量复方制剂的优缺点	通常不需要	通常不需要	√	√
在其他国家的上市	√	√	√	√
对递交材料中文献数据的分析	制剂研发有可能需要	制剂研发有可能需要	√	√
制剂研发	√	√	√	√
生产地点的 GMP 认证	√	√	√	√
全套的质量数据	√	√	√	√
生物利用度数据 ^a	通常不需要	通常不需要	有时候需要	√
生物等效性数据	√	√	有时候需要	有时候需要
临床前药理和安全性	通常不需要	通常不需要	有时候需要	√
临床安全性和疗效	通常不需要	通常不需要	√	√
产品信息	√	√	√	√
上市后被动监测计划	√	√	√	√
上市后主动监测计划	通常不需要	通常不需要	√	√
质量保证 ^b	√	√	√	√

√ 需要

^a 通常情况，对新化学物来说是绝对生物利用度，对新剂型来说是相对生物利用度。

^b 申请人应该提供以下保证：

— “没有事先经过_____（这里写药品管理机构的名称）的批准，不会改变该产品的信息，除非是根据更新后的安全性要求，需要进一步的限制本产品的使用的情况。任何有关安全性的

改变应该在实施改变后 5 天之内通知_____（这里写药品管理机构的名称）”；

— “没有经过事先批准，不得对产品作任何改变，除非所进行的改变包含在_____（这里写药品管理机构的名称）所发布的‘不需要事先批准就可以进行的改变’的政策文件中并且符合文件所记述的条件”。

6.1.8 如果固定剂量复方制剂是直接替代已有的单组分制剂，在全面考虑药物活性成分、剂量和适应证的基础上，进行的生物等效性研究就能在安全性和有效性方面提供充足的证据。这是注册分类 2 的固定剂量复方制剂。已有的治疗方案应该有非常明确的安全性和有效性，所有的制剂都应有良好的质量并在生产过程中符合适当的 GMP。如果申报的药品属于此种情况，也许不得不提供要求的资料。

6.2 药品生产质量管理规范（GMP）

6.2.1 采用适当和相关的 GMP 是保证当前和持续药品质量的关键因素。应提供所有制剂生产地点的 GMP 证书，最好也能提供药物活性成分（APIs）生产地点的 GMP 证书。WHO 制定的 GMP 是适宜的药品生产管理规范：包括药品生产和监督检查的主要原则。这两点都在 2004 年 WHO 发布的《药品质量保证-指导原则和相关材料汇编（Quality assurance of pharmaceuticals A compendium of guidelines and related materials）》第二册更新版中以及以后补充并修订的文件中进行了论述，比如《WHO 药品标准专家委员会第 39 次报告的附录 2》（WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 929). Annex 2）。

可以使用 WHO 的认证方案（WHO Certification Scheme），包括 WHO 国际贸易药品质量认证方案实施的指导原则（Guidelines for implementation of the WHO Certification Scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce）和 WHO 药品标准专家委员会第 38 次报告附录 3 中“WHO 关于药物起始物料的认证方案（SMACS）”（WHO pharmaceutical starting materials Certification Scheme (SMACS)(WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report.

Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical Report Series, No. 917), Annex 3)。通过实施上述 WHO 的认证方案，可以方便地保证 GMP 的认证。

6.22 药品的储存和销售地点，包括公司的药品贮存设施，都应该进行 GMP 认证检查。相关的指导原则包括：WHO 药品标准专家委员会第 37 次报告附录 9 中“药品贮存管理规范”(Guide to good storage practices for pharmaceuticals) (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 9)；以及 WHO 药品标准专家委员会第 38 次报告附录 2 中“药物起始物料贸易和分销管理规范”(Good trade and distribution practices for pharmaceuticals starting materials) (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 917), Annex 2)。

6.3 质量

6.3.1 关于药品质量，固定剂量复方制剂和单一成分制剂的质量标准基本相同。但是，和后者相比，复方制剂的成分复杂，需要考虑两个或更多组分而不是一个。这种复方复杂性是主要的，但还不是唯一的，其复杂性还与含量测定、稳定性、物理化学性质（比如：溶出度）和生物利用度/生物等效性相关。因此也有可能与下列方面（和其他方面）相关。

6.3.2 附件 3 的标题为“制剂研发（或处方前研究）”。阐述了关于此类研究的几个总体原则。因为与单组分制剂相比，固定剂量复方制剂在技术上的要求更多，所以制剂研究对固定剂量复方制剂来说特别重要。和固定剂量复方制剂相关的问题包括：

6.3.2.1 固定剂量复方制剂中的不同药物活性成分之间的化学和物理化学相容性，以及药物活性成分与可能采用的辅料之间的相容性。

6.3.2.2 在其他药物活性成分存在的情况下，每个药物活性成分在加速试验条件下的可降解性。

6.3.2.3 在压片（片剂）和灌装（胶囊、袋和混悬剂）之前，每个活性成分的含量均匀度。此项研究可以确定生产过程中的混合是否充分。

6.3.2.4 分析检测方法。在建立制剂中每个活性成分的质量控制（稳定性试验和溶出度试验）分析方法时，必须是该活性成分与其他活性成分共同存在时，对该活性成分的质量控制方法进行验证。在对每个活性成分的质量控制方法验证时，必须是该活性成分与其他活性成分以及相关的合成杂质和潜在的降解产物共同存在的情况下进行验证。如果是采用常用的 HPLC 分析技术进行分析，则通常采用峰纯度检查的方法来控制降解产物对含量测定中主成分的干扰。

6.3.2.5 对于试生产处方中每个活性成分的溶出度。应建立多点取样法，作为每个活性成分溶出度的常规的质量控制方法。对一些固定剂量复方制剂来说，不同活性成分的溶出度测定可以采用不同的溶出介质。

6.3.2.6 对制剂中所有活性成分来说，出于不同的检测目的，可能不同的测定方法进行不同活性成分的检测（比如：溶出度测定和稳定性试验相比，也许溶出度测定更需要采用不同的检测方法）。

6.3.3 如果是固体制剂，对单个活性成分的含量 $\leq 25\text{mg}$ 或者活性成分的含量 $\leq 25\%$ 的制剂标示重量的制剂，都要规定含量均匀度的限度并进行检查。有些药品管理机构允许内容物为溶液的软明胶胶囊可以不进行含量均匀度的检查。通常，任何重量小于或等于 25mg 或重量比例小于或等于制剂总标示重量 25% 的活性成分都要进行含量均匀度检查。

如果一个固体制剂中所有活性成分的含量都大于 25mg 或大于制剂总标示重量的 25% ，就不需要进行含量均匀度检查，应对上述固体制剂进行重量或装量差异检查。

6.3.4 固定剂量复方制剂中杂质含量的限度规定应以产生该杂质的母体药物活性成分的百分含量计算（而不是占该制剂中所有药物活性成分总量的百分含量）。如果两个药物活性成分之间的反应产生了一个杂质，将杂质量与生成该杂质的低含量药物活性成分的百分比作为该杂质的限度。如果可以获得杂质对照品，应该用杂质对照品对降解产物进行定量，计算出降解产物于母体药物活性成分的比例。同样，如果合理，也可以采用 ICH-Q3B(R)(2003) “新药剂中的杂质（修订版）”（Impurities in new drug products (revised) ICH-Q3B(R)(2003)）中记述的其他定量方法。

注：应遵循近似的质量平衡（mass balance）法则。活性成分的百分含量与降解产物占母体药物活性成分百分含量的总和应近似等于该制剂标示量的 100% 。

6.3.5 应该根据制剂中最“不稳定”的药物活性成分来制定制剂的质量标准和药品特性，比如应该根据制剂中最不稳定的药物活性成分的稳定性试验结果来确定制剂的有效期。

6.3.6 在建立质量标准的时候，应该考虑相关的药典质量标准、WHO 指导原则和 ICH 的指导原则。如果没有相关的 WHO 指导原则，ICH 关于《质量标准：新原料药和新制剂的检测方法和限度规定：化学原料药(1999)》(Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances(1999))的指导原则就是合适的参考。

6.3.7 在有些情况下，对药物活性成分来说，有必要增订相关药典质量标准中没有规定的粒度和粒度分布、残留溶剂以及合成过程引入的杂质等检测项目。

6.4 生物利用度和生物等效性

6.4.1 对于两个药剂学等效性（见词汇表）的制剂，当只知其中一个制剂的安全性和有效性数据时，生物等效性数据就为这两个制剂提供了一个“桥梁”。通过证实两个制剂血浆中药时曲线相同，就可以将一个制剂的已知的安全性和有效性数据外推到另一个制剂或者根据不同的处方、采用不同的工艺、在不同的地点生产的同一产品中不同的批次。

6.4.2 同一个制剂在饭前或饭后给药，不同的病人群体给药（比如儿童和成人）或者不同给药途径（比如皮下注射和肌肉注射）等不同的给药情况下的生物等效性数据也是十分重要的。

6.4.3 在这些指导原则内容中，如果符合指导原则所述的所有条件，那么，就有可能根据同时服用多个单组分制剂获得的安全性和有效数据，外推至属于注册分类 2 的固定剂量复方制剂。

6.4.4 对两个药剂学等效的制剂来说，通常在以下两种情况中，很可能需要生物等效性数据：

6.4.4.1 制药公司用某个处方进行的关键临床试验，但希望把另外一个处方投放到市场上（比如因为第二个处方比第一个处方更稳定或更容易上市）；

6.4.4.2 某药品的有关专利已过期，已经研发出了与该药品相当的多来源药品（multisource pharmaceutical equivalent）。

6.4.5 注册分类 1 和分类 2 的制剂需要提供生物等效性证据，注册分类 3 和分类 4 的制剂有时也需要提供生物等效性数据。比如

当两个制剂的处方之间存在重大差异和/或用于关键临床试验的制剂和用于注册的制剂之间的生产工艺有重大差异时。

6.4.6 如果在生物等效性试验中发现两个制剂之间有生物等效性，就可以认为药物活性成分之间的任何的药物代谢动力学相互作用都是相同的。即使是试验中一个治疗组是给药固定剂量复方制剂，而另一组的药物是由不同的单组分制剂组成。

6.4.7 属于注册分类 4 的制剂，通常需要提供绝对生物利用度试验数据。即比较静脉注射制剂和将要投放到市场上的剂型（比如口服片剂^①）给药后的血浆药时曲线下面积。

6.4.8 对于一个固定剂量复方制剂来说，要根据食物对其中每个药物活性成分已知的影响作用和每个单一药物活性成分制剂产品信息中的有关建议，决定是否有必要测试食物对固定剂量复方制剂生物利用度的影响研究。属于注册分类 4 的制剂通常要进行食物的影响作用研究。

6.4.9 在 WHO 的指导原则《多来源（仿制）药品：建立可互换性注册要求的指导原则》（1996 年版，或更新版）（Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (1996, or later updates)）。根据申请国家或地区的不同，可能还需要参考其他相关的指导原则。

6.4.10 在证明生物等效性时，并不总是必须要提供体内试验数据。根据申请的类型和剩余的数据组，需要提供的有关生物等效性证据（数据）也不同^②。

6.4.11 在分析一个固定剂量复方制剂的生物等效性或生物利用度研究试验结果时，需要报告和分析的参数是这些药物活性成分作为单组分制剂进行研究时通常需要的数据，不管是单组分制剂还是固定剂量复方制剂，这些参数的统计置信区间和限度标准都应该是一样的。

^① 当无法制备静脉注射溶液或者制备静脉注射溶液不安全时，参见 WHO 的指导原则《多来源（仿制）药品：建立可互换性注册要求的指导原则》（1996 年版，或更新版）（Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (1996, or later updates)）。

^② 当无法制备静脉注射溶液或者制备静脉注射溶液不安全时，参见 WHO 的指导原则《仿制药品：建立可互换性注册要求的指导原则》（1996 年版，或更新版）（Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (1996,

or later updates))

6.4.12 另外一个近几年来建立的科学的做法是根据生物药学分系统（Biologpharmaceutics Classification Scheme, BCS）对有些制剂可以免做生物等效性试验（biowaivers）。关于这方面（领域）还有待于进一步发展和完善。目前有关的主要出版物是美国 FDA 于 2000 年发布的《根据生物药学分系统，关于口服固体速释制剂免做体内生物等效性和生物利用度试验研究的规定》（Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system）（US Food and Drug Administration(2000)）。目前还没有关于固定剂量复方制剂的明确的指导原则，因为目前还没有指导原则来指导如何考虑不同药物活性成分之间可能发生的化学或药物代谢动力学相互作用，这些作用有可能会影响制剂的生物等效性，所以建议必须要十分慎重对待将生物药学分系统（BCS）来作为免做生物等效性试验研究的唯一判断标准。然而，在某些情况下，BCS 分类系统与固定剂量复方制剂具有相关性，对这种情况，需要考虑固定剂量复方制剂中所有药物活性成分的 BCS 分类系统。比如：

6.4.12.1 对于一个新的多来源药品（multisource product），如果该药品中所有的活性成分都属于 BCS 分类系统中的第 1 类（也就是具有高溶解性和高胃肠道渗透性），而且每个活性成分在规定溶出介质中 30 分钟时的溶出度都不小于 85%，就可以考虑免做生物等效性试验研究。

6.4.12.2 批准一个所有活性成分都属于 BCS 分类系统第 1 类的新规格制剂时。

另外，对于处于 BCS 分类 1 边缘的药物，BCS 分类系统和体外溶出度数据就是很重要的因素。比如当改变了生产地点或生产工艺，或者发生了其他较小的改变后，考虑是否需要进行一次新的研究来说明发生改变的制剂仍然生物等效。

即使其中一个或多个活性成分不属于 BCS 分类系统第 1 类，如果已经建立了体外/体内相关性，那么就可以比较制剂在多种溶出介质中的体外溶出行为来替代生物等效性研究。

6.4.13 生物介质中药物活性成分含量测定方法的验证对于一个成功的生物等效性和生物利用度试验研究是至关重要的。可参见美国 FDA 于 2001 年发布的《生物分析方法验证》（Bioanalytical method validation）（US Food and Drug Administration(2001)）等相关指导原则。

6.4.14 2002 年 WHO 发布的《可互换仿制药品生物等效性评价对照药品选择的指导原则》(Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products) (World Health Organization (2002)) 中阐述了生物等效性研究中适当对照药品的选择。以下列出了几点补充说明:

6.4.14.1 对照药品应有明确的质量、安全性和有效性。

6.4.14.2 对于注册分类 1 的药品上市申请,首先要看同一个制剂是否已有多个品牌产品具有可接受的安全性和有效性,如果只有一个产品具有可接受的安全性和有效性,那么这个品牌的产品就可以作为对照药品。在其他情况下,选择对照药品更困难些,这时候需要有说服力的数据和理由来证明所选择的参比制剂是合适的。2002 年 WHO 发布的《可互换多来源(仿制)药品生物等效性评价对照药品选择的指导原则》(Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products) (World Health Organization (2002)) 也许对选择合适的对照药品有帮助。

6.4.14.3 属于注册分类 2 的药品,如果单组分制剂将被用于关键临床试验。那么相同品牌的单组分制剂将作为对照药品并同时服用这些单组分对照药品。

6.4.14.4 属于注册分类 3 和分类 4 的药品(应提交安全性和有效性的证据),与那些进行关键临床试验的制剂相比,新制剂应该具有生物等效性。

6.4.14.4.1 如果一个固定剂量复方制剂曾用于大多数的关键临床试验,那么就应该将这个品牌的制剂作为对照药品。

6.4.14.4.2 如果一个单组分制剂曾用于大多数的关键临床试验,那么该制剂就应该作为对照药品,但必须是进行关键临床试验的那个品牌的药品。

6.4.14.4.3 如果一个固定剂量复方制剂与单一组分制剂所进行的关键临床试验的数量大致相等,原则上这两种制剂都可以作为参比制剂。但是在决定哪个作为参比制剂时需要考虑某一组研究是否比另一组研究的更严格,或者某一组结论是否更确切。

6.4.14.5 如果对任意注册分类的药品,根据以上建议还不能选择一个对照药品时(如不能获得该品牌的产品),这时候选择就会更加困难,需要有说服力的试验数据和理由来证明所选择的对照药品是合适的。有时候也许需要进行桥接临床实验研究(bridging

clinical studies)。参见 2002 年 WHO 发布的《可互换多来源（仿制）药品生物等效性评价对照药品选择的指导原则》（Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products）（World Health Organization (2002)）。

6.5 临床前药理学和安全性

6.5.1 注册分类 1 和分类 2 的药品一般都不要求临床前数据。但是在有些情况需要临床前数据，比如制剂处方中使用了一种不常用的辅料或者制剂中的杂质情况与对照药品有显著差异。

6.5.2 属于注册分类 4 的新化合物需要临床前数据。所有新化合物临床前数据的判断标准都是一致的。

6.5.3 属于注册分类 3 的药品，如果制剂中所有的活性成分已经按照同样的组合进行了长期广泛的使用，上述活性成分组合后的安全性已经得到了充分的证明，可不需要提供临床前数据。在有些情况下需要进行桥接试验（bridging studies），比如对活性成分之间以新的比例混合的制剂。

6.5.4 如果还没有证明活性成分组合后对人体的安全性（比如注册分类 3 和注册分类 4），就要对药物活性成分按比例混合后的给药开展临床前研究，考察有可能出现的附加毒性或协同毒性作用。

根据已经获得的数据，注册分类 3 和分类 4 中需要的临床前数据也不相同。比如：根据注册分类 3 中的阐述，每个活性成分的安全性和有效性应该已经得到证明，但没有涉及活性成分混合物的安全性和有效性。在注册分类 4 中，也许已经证明了一个或多个活性成分的安全性和有效性，但并不是所有的活性成分或这些活性成分混合物的安全性和有效性得到了证明。

6.5.5 当需要临床前数据时，试验的重点应该是研究制剂（药物活性成分混合物）在临床使用时预期会出现的药理作用和不良反应。

6.5.6 作为一般原则，临床前研究用的活性成分混合物中各成分的比例应该与研发的固定剂量复方制剂中各成分的比例一致，如果不一致，申请者应该解释并证明所采用的比例是合理的。动物和人体全身暴露量（systemic exposures）应该有相关性。

6.5.7 如果缺乏相关的 WHO 指导原则，可以将表 4 中 ICH 的《临床前指导原则》作为指导原则。

6.5.8 临床前试验研究应该遵循相关的药物非临床研究质量管理规范(GLP); 可以参考 2001 年 WHO 发布的《GLP: 药物非临床研究质量管理规范》(Good laboratory practice: Quality practices for regulated non-clinical research and development) World Health Organization(2001)。

6.5.9 临床前微生物学研究

本部分通常适用于注册分类 3 和注册分类 4, 但不适用于注册分类 1 和分类 2。但有一些例外, 比如: 如果遇到了不同的致病原或耐药模式, 分类 1 和分类 2 就需要微生物学试验数据。

6.5.9.1 在注册分类 3 和注册分类 4 中, 当研发一个新的复方制剂用来治疗微生物感染时, 需要进行微生物学研究, 以确定研制的复方制剂对有关的致病原的作用比单一组分的作用更强, 尤其是当在临床试验中采用单一组分制剂进行治疗是不合适或不符合医学伦理的时候。

6.5.9.2 当采用单一组分制剂进行治疗的临床试验是不合适或不符合医学伦理的时候, 固定剂量复方制剂的临床前微生物学研究数据就特别有用。

6.5.9.3 关于复方制剂, 应该要有以下研究项目的试验数据资料:

6.5.9.3.1 对目标致病原的实验室菌株和临床分离菌株(包括地理区域相关菌株)的抑菌或杀菌作用。

6.5.9.3.2 在感染目标致病原的动物模型上的活性作用。

6.5.9.3.3 如果可能, 发现该制剂对目标致病原的协同抑菌或杀菌作用机制。

6.5.9.3.4 不同成分之间可能潜在的拮抗作用。

6.5.9.3.5 诱导目标致病菌产生耐药性的潜在可能性。

6.6 临床有效性和安全性

本部分一般是适用于注册分类 3 和分类 4 的药品, 但不适用于注册分类 1 和分类 2。有些时候对属于分类 3 的药品可以进行桥接试验(bridging studies), 比如各活性成分比例发生改变的新制剂或者治疗周期更长的制剂。

6.6.1 一般原则

6.6.1.1 可采用同时服用多个单组分制剂或者服用一个固定剂量复方制剂的方式, 通过对数据的分析, 完成对一个新复方制剂进

行风险—效益评估。

6.6.1.2 关于一个特定复方制剂的任何理论上的优势都应该根据其疗效的比较进行确认。风险—效益评估不应该单纯根据理论或者根据其他数据外推的结果来进行。

6.6.1.3 如果一个固定剂量复方制剂中的活性成分是用来缓解一个疾病的不同症状，当这些症状通常同时出现，有相当强度的临床表现并能持续一段时间，在这种情况下对这些症状进行同时治疗是适当的。如果这些不同的症状在临床上单独出现的，那么这就不应作为该固定剂量复方制剂的适应证。

6.6.1.4 临床试验的设计是以一定数量的病人群体为研究对象，确定复方制剂是否比每个活性成分单独治疗有优势。试验数据应该说明复方制剂中每个活性成分对该制剂总体疗效都有贡献。

也不必一定要表明每个组分单独给药时都要有治疗效果。比如单独给药克拉维酸时就只有很小或没有抗菌作用，但它可以增强 β -内酰胺类抗生素的抗菌作用。

6.6.1.5 在有些情况下，对照临床试验不可行，比如不适宜采用单组分治疗或者不符合医学伦理时，可以用临床和临床前试验数据来进行替代，这些试验数据包括以下内容：

6.6.1.5.1 过往临床数据，尤其是那些与建议的固定剂量复方制剂具有可比性的暴露值数据。

6.6.1.5.2 药物代谢动力学桥接试验数据（bridging pharmacokinetic data）。

6.6.1.5.3 临床前药理和/或毒理学数据。

6.6.1.5.4 体外试验数据（比如：微生物学研究）。

6.6.1.6 如果一个固定剂量复方制剂有多种规格或多种处方比例，就要对每个规格或处方比例的制剂进行风险—效益评估。

6.6.1.7 需要证明用于安全性和有效性研究的对照药品的选择是合适的。对目标适应证来说，对照药品应该是公认的治疗适应证的药品。应尽量保证对照药品是获得上市许可的产品，其产品质量、安全性和有效性已经得到证明。应避免选择未获批准的或新复方制剂作为对照药品，因为这些制剂会引入新的安全性和毒理学的问题，这样就会使对受试制剂的评价变得复杂。

6.6.1.8 如果是用于长期给药的复方制剂，通常就需要至少 6 个月的患者安全性数据。

6.6.1.9 如果复方制剂中一个或多个活性组分已有的适应证与复方制剂的适应证不相关，必须考虑已有的安全性相关资料，应注

意这两组适应证的相对剂量。

6.6.1.10 临床试验中应该选择那些能够体现复方制剂优点和缺点的指标（end-points）。比如：如果是一个计划用来降低细菌耐药性的复方制剂，试验指标中就应该包括对新药的耐药性频率和总体临床治疗试验结果。

6.6.1.11 证明治疗效果的方法之一就是采用平行对照组。如果条件允许，试验中应该包括一个空白平行对照组，该组病人的应该具有和治疗组相同的症状（适应证）。另外一个方法是多因素试验设计，通过该方法可证明复方制剂优于单组分制剂。

6.6.1.12 有些情况，需要专门设计试验来确定复方制剂的最小有效剂量和常规有效剂量。此时也许需要进行多剂量作用研究（multiple dose-effect studies）。

6.6.1.13 进行药品有效性和安全性试验研究的设计和结果分析时应考虑该复方制剂是作为一线或二线治疗用药。

6.6.1.14 一般来说，复方制剂中所有组分应有相近的作用时间。如果不相同，申请者就要对该复方制剂的合理性进行解释和说明。

6.6.1.15 一般来说，复方制剂中所有组分的药代动力学参数应该一致。如果不相同，申请者就要对该复方制剂的合理性进行解释和说明。

6.6.1.16 如果固定剂量复方制剂的不良反应数量和严重程度都高于单组分制剂单独给药，就要提供充分的试验证据和合理的分析，证明固定剂量复方制剂的优点大于缺点。上述资料可以附在题目为“衡量固定剂量复方制剂的优缺点”的递交材料中。

6.6.1.17 临床安全性和有效性研究中的试验数据应符合 1995 年 WHO 发布的《WHO 关于药物临床试验管理规范（GCP）的指导原则》（WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trial on pharmaceutical products(1995)）。

6.6.2 药物代谢动力学和药效学

本部分一般适用于注册分类 3 和分类 4 的药品，但不适用于分类 1 和分类 2。在分类 1 和分类 2 的注册申请资料中，通常应包括下述信息：

6.6.2.1 一般来说，期望复方制剂中每个组分之间没有药代动力学和药效学相互作用，但是在有些情况下，希望组分之间有相互作用，而且这些相互作用会对治疗效果有所贡献，比如：

6.6.2.1.1 利托那韦（Ritonavir）能够增强蛋白酶抑制剂的活性。

6.6.2.1.2 卡比多巴 (Carbidopa) 和苄丝肼 (Benserazide) 都能够抑制左旋多巴 (Levodopa) 在胃壁上的脱羧作用, 从而降低左旋多巴的给药剂量。

6.6.2.1.3 克拉维酸 (Clavulanic acid) 能够抑制细菌对 β -内酰胺类抗生素的水解作用, 从而提高了抗生素在体内的浓度和延长了抗生素的作用时间。

6.6.2.2 对于药物组分之间任何的药物代谢动力学和药效学相互作用都要通过试验进行评价。可以根据药代动力学和酶学对某些相互作用进行预测, 但还需要通过试验确认。任何相互作用都应该量化, 这样相互作用对安全性和有效性的影响就可以预测或已经在临床试验中进行了考察。这些相互作用包括竞争性代谢作用 (competing metabolic effect) 或者对胃肠道渗透机制的影响, 另外还有对肾脏排泄和再吸收的影响。相互作用包括附加、协同或拮抗作用。

6.6.2.3 如果在药物组分之间有不希望出现的药物代谢动力学相互作用, 就需要说明该复方制剂的治疗优势比由这些相互作用引起的任何缺点都明显。在衡量该复方制剂的优势和缺点这部分应该包括相关的论据和讨论中引用的数据来源或文献, 用以说明该复方制剂利大于弊。

6.6.3 注册分类 3 的附加指导原则

6.6.3.1 对一个新的复方制剂的风险-效益评价, 也许需要 (至少部分需要) 进行复方制剂与其他获得上市许可的药品对相同适应证的临床非劣效性试验。更多信息详见附件 4, 《优效性、等效性和非劣效性临床试验》。

6.6.3.2 通常应选择几个不同的活性组分剂量比例进行新复方制剂的药代动力学研究, 除非申报者能提供不需要这样做的理由。

6.6.4 注册分类 4 的附加指导原则

6.6.4.1 当固定剂量复方制剂中含有一个新化合物时, 需要提供的数据与对新化合物的要求一致。在某些情况下, 比如, 当一个活性物质对制剂的副作用具有保护人体的作用或者活性物质具有协同作用时, 某些临床前和临床的安全性和/或有效性数据可以来自复方制剂而不是单个化合物。

6.6.4.2 除非不将单独使用的新化合物作为活性物质 (比如克拉维酸), 通常在进行复方制剂临床前, 要对新化合物进行单组分治疗的剂量探索研究。如能提供合理的依据, 选择其他方式也是可以接受的。

6.6.4.3 应对所有新化合物的药代动力学和酶谱特征进行全面的评价，如果该新化合物用于儿童（见 6.6.6 节中的儿童用制剂），还应包括预测儿童用药时可能的作用和药代动力学。

6.6.5 优效性试验（superiority trial）和非劣效性试验（non-inferiority trial）以及固定剂量复方制剂

附件 4 中定义了优效性试验（superiority trial）、等效性试验（equivalence trial）和非劣效性试验（non-inferiority trial），同时阐述了以上不同的试验的一般原则。

关于以上试验更多的信息收载在“人用医疗产品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use）（CHMP）”指导原则中（表 3）。

6.6.5.1 在关于固定剂量复方制剂的内容中，等效性试验主要是指生物等效性试验。

6.6.5.2 一个固定剂量复方制剂应直接或间接表现出比单组分制剂单独给药更好的疗效。只有优效性试验才能给出需要的统计置信区间。在递交的材料中应该对试验结果的统计学显著性和临床相关性都要进行讨论。用来证明疗效优越的任何其他形式的证据（比如剂量反应曲线（dose-response surface））都需要用合适的统计置信区间来进行解释和证明其合理性。

6.6.5.3 对用来检验优效性和/或非劣效性的临床试验来说，要慎重选择对照药品，有时候还需考虑医疗和伦理情况。对照药品可以是：

6.6.5.3.1 试验证据充分支持对照药品治疗效果的风险—效益分析，或者至少已经建立对照药品的风险—效益分析。

6.6.5.3.2 参比制剂可以是固定剂量复方制剂中的一个或多个活性组分单独给药治疗的形式。

6.6.5.3.3 安慰剂。

6.6.5.4 根据制剂所声明的临床治疗特点，应该就该制剂的每一个特定的临床疗效来说明优效性或非劣效性。比如制剂声明具有弱的骨髓抑制作用，在治疗作用相同的情况下，就需要证明治疗效果的非劣效性和安全性方面的优效性。

6.6.6 儿童用制剂

6.6.6.1 由于在儿童和成人中药物活性成分的药物代谢动力学和药效学曲线不同，另外由于制剂口感的原因，儿童需要使用不同的固定剂量复方制剂。每个活性成分的儿童用药剂量会更高或更低，而且活性成分之间的比率也会不一样。

注册分类 1 和分类 2

6.6.6.2 在注册分类 1 和分类 2 中，当复方制剂和剂量已经在儿科病人中证明是有效和安全时，如果所有活性组分在两个人群中（儿童和成人）的药物代谢动力学已经很明确，并且已经知道不存在可以影响生物等效性试验结果的因素，那么在成人中进行的生物等效性研究就可以外推到儿童。如果要在不同年龄人群之间外推生物等效性数据，需要根据以上条件来证明其合理性。

注册分类 3 和分类 4

6.6.6.3 如果固定剂量复方制剂用于儿童，但是没有验证该制剂和剂量在儿童中的安全性和有效性，就需要确定适于儿童使用的用药剂量。在有些情况下，需要在不同的年龄组中确定用药剂量（见下表）。

儿科人群	
婴儿	出生不满一个月
幼儿	1 个月~2 岁
儿童	2 岁~12 岁
青少年	12 岁~16 岁

本指导原则中，16 岁以上的个体就作为成年人。

6.6.6.4 应该在固定剂量复方制剂的使用年龄群体中建立每个活性组分的药物代谢动力学曲线。

6.6.6.5 对一个在成人中安全性和有效性已知的固定剂量复方制剂来说，如果可以确定该制剂在成人和儿科群体中的目标血浆浓度，就可以根据该制剂的药物代谢动力学特性，建立该制剂的儿科用药剂量。对于那些在成人和儿科中的目标血浆浓度相同的活性组分来说，更容易建立起儿科的用药剂量，比如那些已经建立最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentrations, MICs）并且在该浓度的安全性已知的抗微生物药物。

6.6.6.6 确定儿科用药人群的目标血浆浓度时，需要考虑浓度一效应关系（concentration-effect relationship）可能出现的差异。

6.6.6.7 如果没有确立固定剂量复方制剂在任何年龄群体中的安全性和有效性，同时不能根据药物代谢动力学数据在不同年龄人群之间进行外推，就需要获得新的临床安全性和有效性数据，可能还需要临床前的安全性和有效性数据。

7. 固定剂量复方制剂产品信息（或产品特点总结）

固定剂量复方制剂的产品信息是由产品的供应者提供的，处方者和消费者安全有效地使用该药品的保证。如果是仅供处方者参考的信息，那么这些信息也可以叫作处方信息。产品特点总结（summary of product characteristics (SPC)）是欧盟（European Union, EU）使用的术语。在欧盟，应该根据获得批准的 SPC 来建立（药品）产品信息或者数据表格。

本节的指导原则适用于所有的注册分类。

7.1 产品信息中应该包含《WHO 关于医药产品推销的伦理标准》（WHO's Ethical criteria for medicinal drug promotion）（见表 1）中列出的所有信息，还要包括以下所述信息。

7.2 产品信息应该是对固定剂量复方制剂的整体评价，而不是每个组分产品信息的汇总。

7.3 应该从复方制剂的角度而不是从每个活性组分的角度来说明使用本药品的合理性。

7.4 产品信息中只包括那些复方制剂中每个活性组分都有治疗作用的适应证。每个适应证应该是一个明确的疾病状态、生理状态的改变、功能失调、症候或病理学实体。

7.5 对每一个适应证，应该说明该复方制剂是一线还是二线治疗药物。

7.6 应该对活性组分之间出现的任何药物代谢动力学或药效学相互作用进行定性描述，尽可能的进行定量分析。

7.7 应该对该复方制剂与其他药物之间的任何相关临床相互作用进行描述，同时还要描述由于相互作用而导致的用药禁忌和注意事项。单个组分的预期已知相互作用以外的任何相互作用都应该强调。

7.8 当对固定剂量复方制剂的安全性了解仅限于与单一组分的比较时，应提供临床试验和上市后监督时该制剂及其每个组分的安全性资料，并且能将这两种安全性资料进行区分。

7.9 如果复方制剂的安全性数据与单个组分的不同，那么这一点需要重点强调。比如氯贝丁酯类药物（fibrate）与他汀类药物（statin）的复方制剂相对于单独给药氯贝丁酯类或他汀类药物，可能会有引起更频繁和严重的横纹肌溶解。

8. 上市后研究和上市后的变动

8.1 对药品管理机构和药品生产者来说，药品的上市后监测是

很重要的一部分工作。在以下两种情况时监测工作显得尤其重要：没有完全解决安全性问题的药品和一个计划广泛使用的新制剂，比如用于治疗结核、疟疾或 HIV/AIDS 的新抗微生物制剂。参见 2002 年 WHO 发布的《药物警戒的重要性：药品的安全性监测》（The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products (2002)）。药品生产企业应该制定有并执行关于药品在批准上市后的安全性和使用情况持续评价的书面操作规范；在 GMP 检查过程中可检查这个标准操作规范。对抗微生物药物来说，耐药性监测是药物警戒的很重要的一部分。需要注意的是不同的饮食、人种、共病（comorbidity）以及其他因素的药物警戒结果也不相同。

8.2 对于注册分类 1 和注册分类 2 的药品，被动监测（自发报告）是可以接受的。对于注册分类 3 和注册分类 4 的药品，应该考虑额外的主动（前瞻性）监测，尤其是当需要特别关注药品的安全性时。更多的信息可以参考 ICH 的指导原则《药物警戒计划》

（Pharmacovigilance planning）草案（见表 5），或者更新版本。

8.3 在批准以后对产品信息提出的任何改变都需要进行验证，验证所遵循的原则与初始申请产品信息时的原则一致。

为保证药品管理机构了解这些关于产品信息的改变，建议在产品的批准上市通知单中应该包括以下声明：

“本产品信息未经批准不得进行任何改动，除非根据更新后的安全性数据，限制了本产品的使用。任何关于此类和安全性相关的变化都应该在改动 5 天之内通知（药品管理机构的名称）。”

来源：1999 年 WHO 发布的《关于多来源（仿制）药品上市许可：药品管理机构工作指南》的附件 9。（Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority (WHO, 1999)

8.4 1999 年 WHO 发布的《关于多来源（仿制）药品上市批准：药品管理机构工作指南》（Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority (WHO, 1999)的第四节和附录 9 中有关于药品上市后变动的内容。注册后的固定剂量复方制剂的变动应该符合上述文件内容。该文件规定有些变动可以不用事先获得批准（“可自我评价”的变化）（“self-assessable” changes），而有些变动需要预先征求药品管理机构的意见。

为了保证药品管理机构了解这些微小变动，建议在产品的批准上市通知单中应该包括以下声明：

“本产品未经批准不得进行任何改动，除非所采取的改动是列在（这里写药品管理机构的名称）关于‘可以不经事先批准就可以进行的改动’（Changes to pharmaceutical aspects which may be made without prior approval）的有关规定中”

来源： 1999 年 WHO 发布的《关于多来源（仿制）药品上市许可：药品管理机构工作指南》的附录 9。（Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority (WHO, 1999).

参 考 文 献

Haynes RB, McDonald HP, Garg AX Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications Cochrane Library: Update software Issue #2, 2002

附件 1

组合包装的固定剂量复方制剂指导原则 (Guidelines for co-packaged fixed-dose combinations)

一个组合包装的药品包括 2 个或更多的单独的制剂，这些制剂组合包装在同一个包装上供病人使用。

1. 组合包装的药品可以是注册分类 1~4 中的任意一类。每个注册分类要求的数据与本附件表 6 中列出的所要求相同。

2. 对于组合包装药品中的所有药品，都要求一套完整的质量数据，那些已经获得上市批准的药品（见下文）除外，只有有限的数据要求。

3. 如果组合包装药品中一个或多个单独的药品已经获得了上市许可，那么用于支持该组合包装产品质量的额外质量数据通常就仅限于这些单独的药品组合包装在一起时的稳定性。但是组合包装产品药品中的每一个药品的生产者应该保证组合包装中的药品在处方和生产工艺上与已经获得上市许可的药品相同。当组合包装中的各药品的生产者与组合包装产品不是一个生产者时，这一点就尤其重要。

4. 组合包装药品的上报材料应该参考 WHO 药品标准专家委员会第 36 次报告的附录 9 中“组合包装药品的指导原则”(Guidelines on packaging for pharmaceutical products)(WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty - sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 902), Annex 9)

附件 2

判断科学文献数据是否可以接受的原则

如果符合以下原则，来自科学文献的有关 FDC 的数据是可以接受的。

1. 如果有原始数据，就不应该用文献中的数据代替。
2. 来自文献的数据的重要性由其质量、数量和结果的一致性决定。
3. 除非申报者另有依据，活性物质的有关文献数据有更长的上市经历。
4. 应提供所有与申请直接相关的文件。
5. 提交的文献数据应包括：
 - 5.1 检索策略的细节，包括所搜索的数据库及其提供者的目录。
 - 5.2 文献检索的日期。
 - 5.3 检索策略的依据，包括采纳或排除文献的判断标准和理由。
 - 5.4 未经编辑的搜索策略及其结果。
 - 5.5 对收集的包括有利和不利的所有数据进行分析；这是含有科学文献数据申请资料中的关键组成部分。
6. 申请者对文献来源的数据分析应包括：
 - 6.1 对如下资料的评价：
 - 6.1.1 数据的质量。
 - 6.1.2 与本申请的相关性（包括文献报道的临床研究用药物与申请上市许可的药物配方和生产方法的比较）。
 - 6.1.3 文献数据与申报资料中的原始数据的一致性和兼容性。
 - 6.1.4 文献数据对 FDC 风险—效益评价的影响。
 - 6.1.5 有利结果和不利结果之间可能存在的矛盾。
 - 6.2 包括所引数据的文献来源和原始数据在申报资料中的位置。
 - 6.3 包括独立的临床，临床前和质量数据三部分。
 - 6.4 包括对信息来源的评价，特别是资料中的数据来自独立的参考文献还是其它来源。

7.如果申报资料中的文献检索和/或文献数据的分析是 6 个月前或更早时间的文献，应在申报资料中对引用的文献和对文献的分析

进行说明，并且还应说明没有引用更新的文献和数据。也可以将申报日期前 6 个月内的最新文献综述附在申报资料后。

8. 申报资料中应附引用的所有参考文献的复印件。如果文件不是审批部门所接受的语言文本，那么除原始文件外，还应附上翻译件。

9. 理论上来说，综述文章也是可以接受的，但是需要考虑文章的水准。

10. 公认的出版物原则上也是可以接受的，但是还需要考虑文章的质量以及是否附有原始数据和文件。

11. 只要符合相关规定，公司或者内部数据库（包括上市后的监督报告）的检索是可以被接受的。如有可能，应该按照年龄和种族将患者分组进行检索。

12. 临床数据的重要性按以下顺序排列：

12.1 对照临床试验

12.2 群体/病例一对照研究

12.3 无对照研究

12.4 病例描述

12.5 专家意见

13. 遵循公认的指导原则（如 Consort、Chchrane 等）进行的临床研究文献一般来说比没有报告所有相关数据（例如安全性数据）的研究更具有说服力。虽然规范的数据报告格式有助于评估，但格式本身并不是衡量数据质量的标准。

14. Peer-reviewed 期刊中的文章对评审机构决定的影响力大于非 Peer-reviewed 期刊文章。

15. 符合当前标准的试验和对照的设计，遵守药品临床试验管理规范的研究更加令人信服。

16. 含有以下内容的临床前研究报告对评审机构的决定影响更大：

16.1 个体动物报告

16.2 遵守国际公认的指导原则进行报告。

16.3 遵守药品非临床研究质量管理规范（GLP）。如 WHO 手册：药品非临床研究质量管理规范（2001）。

附件 3

药品研发（或处方前研究）

药品研发过程包括鉴别，记录和控制处方中活性成分的理化特性，以及影响产品最终质量的生产工艺中的关键参数。如果厂家没有进行上述研究，也未从文献中获得这些信息，结果就是研制了一个差的处方。但是这个差的处方和生产方法仍会诱使厂家延续这个方向走下去，而不是失去时间和竞争力的优势。所以从保证药品质量的角度出发，药品审批机构要求新药注册申请要包括处方前研究结果。

所以药品研发是药品上市申请不可缺少的部分。详尽的文献检索可以提供一些有用信息，通常这部分申报资料是由新数据和文献中已有的数据共同组成。

— 应对活性药物成分、药品的试生产处方和生产工艺进行系统的研究。应对每种药物活性成分进行如下研究：

- 物理化学性质；
- 化学和物理化学稳定性，包括加速稳定性研究（见下）；
- 杂质情况和批间差异；
- 活性药物成分和可能的辅料在加速条件下的化学和物理化学相容性；
- 生产工艺及其关键参数的定义和控制；
- 试生产处方中活性药物成分的溶出度；
- 试生产处方在加速稳定性试验条件和推荐的极端储存条件下的稳定性。

有了以上研究结果，药品才更可能：

- 符合含量测定、杂质检查和溶出度等药品质量标准的规定；
- 批内和批间质量稳定；
- 具有最佳的化学和物理化学稳定性；
- 用最小的生产成本获得符合质量要求的药品；
- 稳定性和生物等效性试验结果符合规定。

考察活性药物成分降解途径的典型试验方案：

活性药物成分的降解途径通常是水解反应、氧化反应、光解反应和/或与酸碱的化学反应。

为实现上述反应，按照表 A1 所示的加速条件配制活性药物成分溶液。对于研究彻底的药物，

在文献中可以找到这方面的相关资料。

试验的目的不是完全降解活性药物成分；而是使一小部分，通常是使 10%~30% 的活性药物成分降解而失去活性。选择这个反应程度是因为此时降解反应已经发生，但是却不足以产生次级产物。因此当活性药物成分对某一加速因子特别敏感时，试验的条件和时间可能会不同。

如果在表 A1 所示的条件下 10 天之后检测不到降解产物，可认为活性药物成分是稳定的。如果有降解物产生但含量远小于 10%，那么就可能需要增加破坏因素、加强破坏条件或破坏时间，以便对降解产物进行鉴别和监测。

也可以考虑固态降解物。将 API 暴露在提高的温度如 60~120℃或低于熔点 5℃~10℃可以得到不同的降解曲线。

表 A1 典型的处方前加速稳定性试验条件

加速因子	条件	活性药物浓度 ^a	时间
热	60℃	与稀释剂 1:1 混合 ^b	1~10 天
湿度	相对湿度 75%或更高	固体	1~10 天
酸	0.1N 盐酸	2:1(盐酸溶液)	1~10 天
碱	0.1N 氢氧化钠	2:1(氢氧化钠溶液)	1~10 天
氧化	3%过氧化氢	1:1(3%过氧化氢)	1~3 天
光解	卤化金属盐, 汞, 氙或 B 荧光紫外灯	与辅料 1:1 混合 ^b	1~10 天
金属离子 (任选)	0.05M Fe ²⁺ , 或 Cu ²⁺	1:1(金属离子溶液)	1~10 天

a 在考察复方中活性药物成分的降解情况时，各活性药物成分的比例应与 FDC 制剂中的比例一致。

b 表中的稀释剂是指与制剂处方中比例相同的一种或多种辅料。采用其他比例的稀释剂也可能是合适的，比如近似按照处方中原料药与辅料的比例配制稳定性试验用样本。

还可以考查固体药品的降解情况，对于活性药物成分，将固体样本置于 60~120℃或者低于熔点 5~10℃的温度条件下，可以获得不同的降解产物信息。上述方法通常是用于考察分析方法对最坏的稳定性情况是否有良好的检测能力。

附件 4

优效性、等效性和非劣效性临床试验

定义

等效性试验

等效性试验的主要目的是评价两种或多种治疗方案量效反应的差异在临床上是否重要。这通常以真正的治疗差异是否在临床上可以接受的等效性上下限之间进行等效性评价。

非劣效性试验

非劣效性试验的主要目的是考察研发产品的临床疗效是否不低于对照药品。对照药品可以是活性成分或安慰剂。此试验的目的是检测新产品是否在很小的指定范围内（非劣区间）不低于对照药品。

优效性试验

优效性试验主要目的是检测研发产品的临床疗效是否优于对照药品。对照药品可以是活性成分或安慰剂。

注释

1. 试验方案应明确研究目的是否是要证明研发药品的非劣效性、等效性或优效性。
2. 如果在非劣效性试验中证明该产品具有优效性，那么通常可以认为该产品具有优效性，但此结论应主要根据意向性治疗分析法。
3. 如果在优效性试验中不能证明该产品的优效性，除非治疗差异置信区间的下限水平超出了研究方案中规定的限度水平，否则不能认为该产品具有非劣效性。如果非劣效性是可以接受的结果，那么谨慎的作法是在研究开始前，方案中制定非劣效性限度。在开始实施研究后也可能不规定非劣效性限度。
4. 在非劣效性试验中，意向性治疗分析法和按方案分析在解释结果方面具有同等的重要作用。
5. 在治疗领域，如果存在含量测定灵敏度低的问题（比如过敏或抑制），不包括安慰剂的非劣效性试验是不可能的。
6. 如果对照药品只有适当的疗效，规定一个非劣效性限度也许是不可能的。因此，如果不允许进行安慰剂对照，能证明疗效的唯一选择就是优效性试验。

其他的阅读材料：可参考下列 CHMP 指导原则

1 . Points to consider on switching between superiority and non-inferiority CPMP/EWP/482/99.

2 . DRAFT Points to consider on the choice of non-inferiority margins. EMEA, CPMP/EWP/2158/99.

3 . DRAFT Statistical principles for clinical trials EMEA, CPMP/ICH/363/99.

→