

中图分类号: R95; R972*.6; TQ460.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)17-0044-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.17.011



基于既定条件与设计空间的非诺贝特胶囊药学变更研究

白秀秀¹, 陈歆宇¹, 王丹², 杜宏伟^{2Δ}

(1. 西安汉丰药业有限责任公司, 陕西 西安 710500; 2. 陕西省药品和疫苗检查中心, 陕西 西安 710065)

摘要:目的 基于既定条件与设计空间探讨已上市药品药学变更管理的路径。方法 根据人用药品注册技术要求国际协调会(ICH) Q系列技术指南Q8和Q12中既定条件与设计空间的定义和要求, 评估变更事项和确定变更研究事项, 并对西安汉丰药业有限责任公司生产的非诺贝特胶囊进行药学变更管理。结果 以非诺贝特胶囊药学变更管理为例, 增加原料药供应商、变更制粒设备、增加整粒工艺步骤。变更前后, 原料药质量一致, 产品质量稳定, 符合非诺贝特胶囊质量标准要求, 且产品溶出行为相似。结论 应用既定条件与设计空间理念指导非诺贝特胶囊原料药供应商、生产工艺和生产设备变更研究, 可为已上市药品的药学变更管理提供参考。

关键词: 非诺贝特胶囊; 药学变更; 既定条件; 设计空间; 溶出曲线

Pharmaceutical Changes of Fenofibrate Capsules Based on Established Conditions and Design Space

BAI Xiuxiu¹, CHEN Xinyu¹, WANG Dan², DU Hongwei²

(1. Xi'an Hanfeng Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710500; 2. Shaanxi Provincial Drug and Vaccine Inspection Center, Xi'an, Shaanxi, China 710065)

Abstract: Objective To investigate the path for pharmaceutical change management of marketed drugs based on established conditions and design space. **Methods** According to the definition and requirements of the established conditions and design space in the Q series Technical Guidelines Q8 and Q12 of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for pharmaceuticals for Human Use (ICH), the change matters were evaluated, the change research matters were determined, and the pharmaceutical change management of fenofibrate Capsules from the Xi'an Hanfeng Pharmaceutical Co., Ltd. was carried out. **Results** Taking the pharmaceutical change management of Fenofibrate Capsules as an example, adding active pharmaceutical ingredients (API) suppliers, changing granulation equipment and increasing the whole granulation process steps. Before and after the

第一作者: 白秀秀, 女, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为药品生产质量管理, (电子信箱)baixiuxiu0105@126.com。

Δ通信作者: 杜宏伟, 男, 大学本科, 主任药师, 研究方向为药品检查, (电子信箱)958060330@qq.com。

品进行质量标准研究, 建立完善的质量标准体系, 并结合炮制工艺的药理作用和临床疗效探索何首乌的炮制机制, 为何首乌九蒸九烘的工业化大生产提供理论依据。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 184.
- [2] 王浩, 杨健, 周良云, 等. 何首乌化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 192-205.
- [3] 吴芳, 崔真真, 郭玲燕, 等. 何首乌炮制与肝毒性研究进展[J]. 药学研究, 2022, 41(6): 391-393.
- [4] 王硕, 钟凌云, 王卓, 等. 何首乌的肝毒性分析及炮制减毒研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(2): 231-237.
- [5] 谢咚, 武超, 陆璐, 等. 何首乌肝毒性及其炮制减毒的探讨[J]. 中药材, 2021, 44(3): 736-740.
- [6] 张涛, 张金莲, 张青, 等. 何首乌炮制历史沿革及现代研究进展[J/OL]. 中成药: 1-7(2022-03-28)[2023-02-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20220325.1801.012.html>.
- [7] 周杨静, 高峰, 卫培峰, 等. 何首乌九蒸九晒历史沿革及主要化学成分变化研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(10): 176-180.
- [8] 邓飞. 炮制对中药化学成分及药性的影响[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(3): 312-315.
- [9] 吴思俊, 王龙, 赵铭威, 等. 中药九蒸九晒炮制技术研究进展[J]. 中南药学, 2022, 20(9): 2015-2022.
- [10] 滕杉杉, 孙震, 邱野, 等. 中药炮制传统工艺九蒸九晒的调研、优化及评价[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(1): 109-113.
- [11] 姜建辉, 夏清, 汤丹丹, 等. 四川不同产地何首乌中二苯乙烯苷和游离蒽醌含量的比较研究[J]. 山西化工, 2022, 42(1): 6-8.
- [12] 高慧宇, 杨建波, 孙华, 等. HPLC测定不同产区生何首乌和不同炮制工艺制何首乌中蒽醌类成分含量[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(5): 522-526.
- [13] 蒲俊安, 张思敏, 刘梦娇, 等. 何首乌九蒸九晒炮制工艺的优化研究[J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2713-2719.
- [14] 曹泽邾, 肖凤霞, 许晓峰, 等. 两种方法测定制何首乌游离蒽醌含量的比较及工艺研究[J]. 中药材, 2020, 43(9): 2228-2231.
- [15] 倪昌荣, 刘史佳, 卢嘉微, 等. 不同产地制何首乌 HPLC 指纹图谱研究及 5 种成分的含量测定[J]. 中医药导报, 2020, 26(9): 29-33.

(收稿日期: 2023-01-05; 修回日期: 2023-03-04)

change, the quality of API was consistent, the quality of the product was stable, which could meet the quality standard requirements of Fenofibrate Capsules, and the dissolution behavior of the product was similar. **Conclusion** Established conditions and design space concepts used for the guidance of the change of API suppliers, production process and production equipment of Fenofibrate Capsules can provide a reference for the pharmaceutical change management in marketed drugs.

Key words: Fenofibrate Capsules; pharmaceutical change; established conditions; design space; dissolution curve

非诺贝特胶囊为氯贝丁酯类调脂药,具有显著降低胆固醇及三酰甘油的作用,用于治疗成人饮食控制疗法效果不佳的高胆固醇血症(Ⅱa型)、内源性高三酰甘油血症、单纯型(Ⅳ型)和混合型(Ⅱb和Ⅲ型)高脂血症,特别适用于以高密度脂蛋白降低和低密度脂蛋白中度升高为特征的血脂异常和2型糖尿病合并高脂血症。人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)Q系列技术指南Q8 R2(ICH Q8 R2)关于变更的表述为设计空间内的变动,不视为变更;超出设计空间的视为变更,应启动上市后的变更申请^[1]。ICH Q12中关于既定条件的定义为确保产品质量所必需的、具有法律约束力的信息,其任何变更都应提交至监管机构^[2],与我国药品注册管理法规^[3]及相关指导原则^[4-5]中对药品上市后变更的原则和要求^[6]一致。随着非诺贝特胶囊临床用量的逐渐增加,原料药供应商的供应能力有限,已不能满足生产需求;另外,制粒设备使用维护烦琐,生产效率低,生产成本较高。为此,本研究中基于既定条件和设计空间的观念进行了非诺贝特胶囊的原料药供应商、生产设备和生产工艺变更,并对变更前后产品的溶出曲线、杂质、关键理化性质等进行分析,为提高产量、降低生产成本提供参考。现报道如下。

1 变更前非诺贝特胶囊生产既定条件与设计空间

1.1 工艺步骤

变更前,非诺贝特胶囊的生产既定条件与设计空间^[7-13]及工艺步骤见表1。

1.2 原辅料

非诺贝特胶囊仅原料药供应商变更,辅料不涉及变更。详见表2。

1.3 产品质量标准、过程控制与生产场地

非诺贝特胶囊质量标准 and 过程控制及生产场地情况见表3。

2 非诺贝特胶囊药学变更合理性评估

本研究中对非诺贝特胶囊产能低、生产成本高的影响因素进行了分析。使用鱼骨图法从人、机、料、法、环5个方面^[14]进行分析,认为制粒设备产量低、生产工艺落后和效率低、原料药供应数量不足是影响非诺贝特胶囊产量、生产成本的主要因素。详见图1。

基于此,对制粒设备、生产工艺、原料药供应商进行优化,将原滚圆机变更为摇摆式颗粒机,原挤出机制粒变更为摇摆颗粒机制粒,增加1家原料药供应商。变更

表1 非诺贝特胶囊(生产工艺)的生产既定条件与设计空间

Tab.1 Established production conditions and design space for Fenofibrate Capsules (production process)

工艺步骤	使用设备	是/否属于既定条件	工艺参数(设计空间)
称量备料	电子台秤	否	
干燥、混粉	流化床多功能制粒包衣机	是	风机频率30 Hz、进风口温度85℃、干燥120 min,进风口温度50℃、干燥30 min,降温至35℃以下出料;干燥的同时对物料进行混合
制软材	高效湿法制粒机	否	搅拌2 min,搅拌转速255 r/min
挤出制粒	挤出机 滚圆机	是	挤出机频率48 Hz 滚圆机频率48 Hz 制粒方式为挤出制粒
干燥	流化床多功能制粒包衣机	是	进风口温度50℃,设置风机频率40 Hz,干燥30 min
总混	三维运动混合机	是	频率38 Hz,混合20 min,混合方式为扩散混合
胶囊填充	全自动硬胶囊充填机	否	每分钟2 700~3 300粒

表2 非诺贝特胶囊(原料及其质量标准)生产既定条件与设计空间

Tab.2 Established production conditions and design space for Fenofibrate Capsules (API and its quality standard)

项目	是否属于既定条件	要求或标准(设计空间)
供应商	是	A 供应商
质量标准	是	2020年版《中国药典(二部)》,2020年版《中国药典(四部)》,进口药品注册标准JF20160055
晶型	是	未研究,目前未知

表3 非诺贝特胶囊(产品质量标准与生产场地)的生产既定条件与设计空间

Tab.3 Established production conditions and design space for Fenofibrate Capsules (product quality standards and production sites)

项目	是否属于既定条件	要求/标准(设计空间)
成品质量标准	是	原国家食品药品监督管理局标准YBH23582005、2020年版《中国药典(二部)》
过程控制	是	非诺贝特胶囊中间产品质量标准TS-ZL-Z204-03
生产场地	是	西安市蓝田县工业园区文姬路15号

后,简化了生产工艺,提高了生产效率,2个原料药供应商完全能满足原料供应。非诺贝特胶囊填充的内容物为白色颗粒,主要质量控制指标为装量差异和溶出度。挤

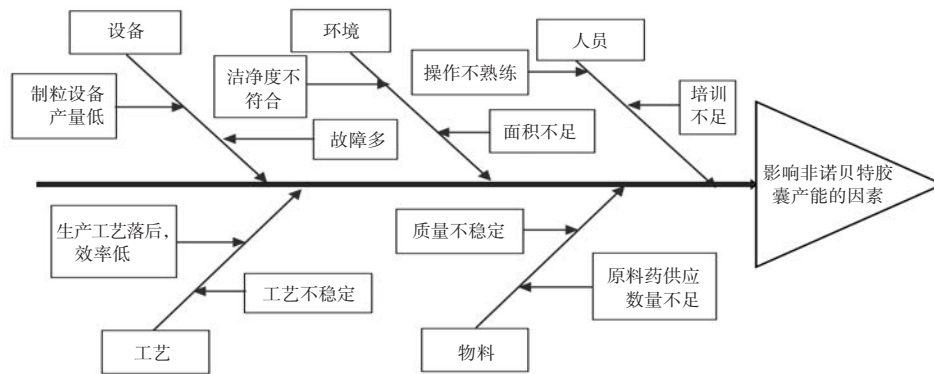


图1 非诺贝特胶囊产量影响因素分析鱼骨图

Fig.1 Fishbone chart of the factors affecting the production of Fenofibrate Capsules

出滚圆制粒具有粒度均匀、颗粒收率高的优势,但产量小、生产效率低;摇摆式颗粒机制粒产量大、生产效率高,制得颗粒较松散。变更后,在满足非诺贝特胶囊质量要求的前提下,极大地提高了生产效率,降低了生产成本。

非诺贝特胶囊原料药供应商、制粒设备、生产工艺均属非诺贝特胶囊生产的既定条件。增加非诺贝特胶囊原料药供应商和制粒设备由挤出机、滚圆机变更为摇摆式颗粒机均超出设计空间,依据我国相关法规评估属中等变更;增加颗粒干燥后的整粒工序超出设计空间,依据我国相关法规评估属微小变更。在变更研究完成后,合并向药品监管部门备案中等变更。

3 非诺贝特胶囊变更事项与质量对比研究项目评估^[7-13]

3.1 非诺贝特胶囊变更事项

非诺贝特胶囊变更事项见表4。

3.2 非诺贝特胶囊变更前后对比

3.2.1 生产工艺

非诺贝特胶囊生产工艺变更前后对比见表5。

3.2.2 生产设备

生产设备变更前后对比结果见表6。离心式制丸机

表4 非诺贝特胶囊变更事项分类

Tab.4 Classification of change matters to Fenofibrate Capsules

项目	变更前	变更后	变更原因	变更评估(是否超出设计空间)	变更类别	
					ICH	中国法规
增加原料药供应商	A供应商	A供应商 B供应商	增加原料药供应商	是	通知	中等
生产设备	挤出机 滚圆机	摇摆式颗粒机	提高生产效率,优化生产工艺	是	通知	中等
生产工艺		干燥后颗粒 整粒	去除颗粒中的松散结块	是	在质量管理体系中管理和记录	微小

结构复杂,操作维护不便,功率小,转速低,产量小,设备使用过程中会发热,可能使物料发生物理变化。摇摆式颗粒机结构简单,操作、维修、拆装、清洗方便,功率大,转速快,产量大,可适应大批量生产。

3.2.3 原料药

原料药质量对比见表7。对A供应商3批原料药、B供应商2批原料药进行检验,结果性状、熔点、鉴别、乙醇溶液的澄清度与颜色、硫酸盐、氯化物、有关物质、残留溶剂、干燥失重、重金属、含量、微生物限度均无差异,炽灼残渣、粒度相当,晶型一致。结果显示,变更前后的

表5 非诺贝特胶囊变更前后生产工艺对比

Tab.5 Comparison of production processes of Fenofibrate Capsules before and after the change

工序	变更前	变更后
称量	按处方量称取原辅料	同变更前
混料、烘料	将称量好的十二烷基硫酸钠等辅料加入多功能制粒包衣机中,设置风机频率、混合、干燥,然后加入非诺贝特,混合、干燥	同变更前
黏合剂配制	将处方量的聚维酮K30溶于纯化水中配制成一定浓度的聚维酮K30水溶液;将处方量的2种辅料加入上述溶液中,配得黏合剂	同变更前
制软材	将已粉碎合格的原辅料加入湿法制粒机,开启搅拌机、制粒桨,按比例加入黏合剂,搅拌,制得软材	同变更前
制粒选粒	制好的软材加入挤出机,加料斗挤压成圆条状,将挤压后物料加入滚圆机滚动制得颗粒,过筛选粒,大颗粒加入软材中再次挤压。选粒过程检查确保筛网完整	将制好的软材用配有一定目数的尼龙筛网的摇摆颗粒机过筛2次 ^[15] ,过筛前后检查筛网完整性,并记录过筛用时
干燥	湿颗粒在多功能制粒包衣机中进行干燥	同变更前
整粒		干燥后的颗粒用配有一定目数的不锈钢筛网的无尘投料筛分装袋系统过筛1次
总混	干燥后的颗粒加入硬脂酸镁,在三维混合机中总混	同变更前
胶囊填充	填充于0号空心胶囊中	同变更前

表6 非诺贝特胶囊变更前后生产设备对比

Tab. 6 Comparison of equipment for producing Fenofibrate Capsules before and after the change

设备名称	设计原理	生产能力	工作原理
离心式制丸机	软材经挤出机制成丝条,丝条置滚圆机的圆盘内;搓圆齿面盘旋转,剪切成均匀的小圆柱体,进行不规则的圆周运动,成为粒径均匀的球体。制得颗粒较密实	挤出机:功率为3 kW,转速为20~110 r/min,生产能力为20~40 kg/h;滚圆机:功率为4 kW,转速为100~400 r/min,生产能力为10~40 kg/h	挤出制粒
摇摆式颗粒机	蜗轮带动曲轴上的齿条上下、往复运动,使与齿轮轴相连的刮粉器正、反方向往复转动,将潮湿的物料从筛网网孔中挤出,从而达到制粒的目的。制得颗粒较松散	功率为6~5.5 kW,转速为960 r/min,生产能力为350~450 kg/h	挤出制粒

表7 非诺贝特胶囊变更前后原料药质量对比

Tab. 7 Comparison of API of Fenofibrate Capsules before and after the change

检验项目	标准	A供应商			B供应商	
		20210506-01	20210511-01	20210601-01	2105003	2009020
炽灼残渣(%)	≤0.1	0.03	0.02	0.06	0.03	0.04
粒度(μm)	<15	8.2	9.3	9.4	7.8	6.5
晶型		一致	一致	一致	一致	一致

2家供应商原料药晶型一致,粒度相当。

3.3 变更前后非诺贝特胶囊质量对比研究项目评估

为保持非诺贝特胶囊变更前后质量的一致性,依据我国相关已上市药品变更管理法规和ICH相关内容,除按表3中产品现行质量标准进行变更前后产品质量对比研究外,还应进行溶出曲线的对比研究^[16-19]。

4 非诺贝特胶囊变更研究事项

4.1 工艺研究

按变更后的工艺,采用B供应商生产的非诺贝特进行预试验(批量4万粒),成品检验结果符合质量标准;随后进行工艺验证(共3批,批量20万粒),并按现行质量标准进行检验,均符合要求。

4.2 变更前后产品质量对比

分别取工艺验证批产品与按原工艺、原供应商生

产的3批产品质量进行对比,结果见表8。

4.3 变更前后溶出曲线对比

溶液制备:取溶出液10 mL,滤过,精密量取续滤液5 mL,置100 mL容量瓶中,用溶出介质稀释并定容,摇匀,即得供试品溶液。取非诺贝特对照品10 mg,精密称定,置100 mL容量瓶中,加无水乙醇10 mL使溶解,用无水乙醇定容,摇匀,精密量取5 mL,置50 mL容量瓶中,用溶出介质稀释并定容,摇匀,即得对照品溶液。

测定方法:取供试品溶液与对照品溶液,照2020年版《中国药典(四部)》通则0401 紫外-可见分光光度法^[20],于289 nm波长处分别测定吸光度,计算每个时间点的溶出量。

溶出曲线:非诺贝特在水中几乎不溶,结合其特点及注册标准、《中国药典》标准、进口注册标准、《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》(简称《指导原则》)^[21],在溶出介质中加入少量十二烷基硫酸钠(0.025 mol/L),采用浆法[转速为50 r/min,介质体积为1 000 mL,温度为(37 ± 0.5)℃]。由于本品溶出较慢,取样点的设置依据产品的溶出量及《指导原则》^[21]将取样点设置为15,30,45,60,90,120 min,标准介质条件设置取样点至90 min。标准介质、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液4种模式下的溶出曲线见图2。

表8 非诺贝特胶囊变更前后产品质量对比

Tab. 8 Comparison of product quality of Fenofibrate Capsules before and after the change

项目	限度	变更前			变更后		
		2101201	2101211	2101221	2107081	2107091	2107101
性状	应为硬胶囊,内容物应为白色或类白色颗粒或粉末	硬胶囊,内容物为白色颗粒	硬胶囊,内容物为白色颗粒	硬胶囊,内容物为白色颗粒	硬胶囊,内容物为白色颗粒	硬胶囊,内容物为白色颗粒	硬胶囊,内容物为白色颗粒
鉴别	于291 nm波长处有最大吸收与对照品溶液一致	有最大吸收一致	有最大吸收一致	有最大吸收一致	有最大吸收一致	有最大吸收一致	有最大吸收一致
有关物质	单个杂质≤0.5%,且总杂质≤1.0%(0.01%以下忽略不计)	均小于定量限	均小于定量限	均小于定量限	0.029%,0.053%	0.045%,0.056%	0.036%,0.061%
溶出度	应符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
装量差异	应符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
微生物限度	应符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
含量测定(%)	含非诺贝特(C ₂₀ H ₂₁ ClO ₄)应为标示量的95.0%~105.0%	100.60	101.52	100.61	100.94	101.32	99.62

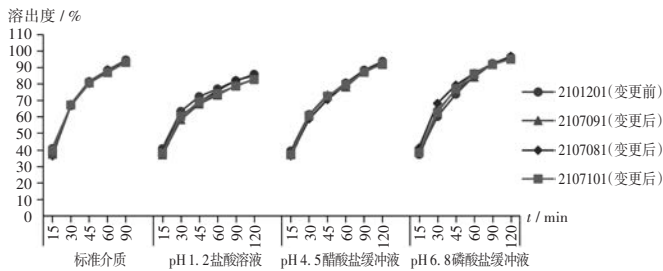


图2 非诺贝特胶囊变更前后的溶出曲线对比

Fig. 2 Comparison of dissolution curves of Fenofibrate Capsules before and after the change

溶出曲线相似性:采用非模型依赖的相似因子(f_2)法评价变更前后的溶出曲线的相似性。依据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》中溶出曲线研究条件的问答^[22],将所设取样点均参与计算,变更后3批非诺贝特胶囊与变更前的溶出曲线 f_2 见表9。 $f_2 > 50$,代表2条曲线具有相似性,提示变更前后具有等效性,溶出行为相似。

表9 非诺贝特胶囊变更前后的溶出曲线的相似因子

Tab. 9 Similarity factors of dissolution curve of Fenofibrate Capsules before and after the change

批号	标准介质	pH 1.2 盐酸溶液	pH 4.5 醋酸缓冲液	pH 6.8 磷酸缓冲液
2107081	81.6	82.4	83.3	67.5
2107091	85.8	69.6	85.6	82.8
2107101	91.0	75.3	88.8	83.1

4.4 稳定性试验

设置长期试验条件的温度为 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$,相对湿度为 $(60 \pm 5)\%$,分别于0,3,6,9,12个月末取样检测。检测项目包括性状、有关物质、溶出度、含量。长期试验结果显示,变更后非诺贝特胶囊样品(批号分别为2107081,2107091,2107101)的长期稳定性考察项目无明显变化,有关物质未见增长,稳定性良好。与变更前非诺贝特胶囊样品(批号分别为2101201,2101211,2101221)的长期稳定性考察结果比较无显著差异;且各检测项目变化趋势一致,无明显不良趋势,变更后的产品稳定性不低于变更前。

5 结语

本研究中非诺贝特胶囊增加原料药供应商、变更制粒设备、增加整粒工艺步骤的变更,变更前后产品质量稳定,符合非诺贝特胶囊质量标准要求;变更前后产品溶出行为相似,达到了变更目的。本次变更事项中有2个中等变更、1个微小变更,合并向药品监督管理部门提出变更备案,并可按变更后条件开始生产。

随着药品上市后企业对产品知识的积累和对生产工艺的理解,以及制药工艺技术、药用辅料、制药设备等的进步与创新,为了提高生产效率等,会不断提出对药品配方、物料供应商、生产设备、生产工艺、质量标

准、包装材料等的变更,但必须保证药品的安全性、有效性、质量可控性不降低。《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》^[4]对上述药学变更提出了原则性要求,给出了部分药学变更事项变更分级、变更研究要求等。但实际工作中变更非常复杂,一个产品可能涉及多个变更,变更之间还可能存在互相影响。ICH相关指导原则给出的变更分类、既定条件、批准后变更管理方案、产品生命周期管理、变更管理等上市后变更管理工具的可操作性强,具有较好的实践指导作用。

参考文献

- [1] ICH. Pharmaceutical Development Q8(R2) [A/OL]. (2018-01-31) [2023-07-26]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.
- [2] ICH. Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12[A/OL]. (2019-11-20) [2023-07-26]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf.
- [3] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[A/OL]. (2020-01-22) [2023-07-26]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)[A/OL]. (2021-02-10) [2023-07-26]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113>.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布已上市化学药品变更事项及申报资料要求的通告[A/OL]. (2021-02-10) [2023-07-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20210210101731196.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 药品上市后变更管理办法(试行)[A/OL]. (2021-01-13) [2023-07-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20210113142301136.html>.
- [7] 徐冰,史新元,乔延江,等. 中药制剂生产工艺设计空间的建立[J]. 中国中药杂志,2013,38(6):924-929.
- [8] 陈桎,李冰韶,王永洁,等. 设计空间法优化红花温浸提取工艺[J]. 中草药,2018,49(19):4544-4551.
- [9] 韩天燕,付亭亭,费文玲. 基于质量源于设计理念的仙曲片薄膜包衣工艺研究[J]. 中草药,2018,49(11):2564-2570.
- [10] 徐立华,连潇嫣,张凌超. 结合ICH Q12草案浅析药品生命周期管理的相关要求[J]. 中国新药杂志,2020,29(3):258-263.
- [11] 张联,颜若曦. 美国化学药品全生命周期变更管理对我国的启示[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(6):788-792.
- [12] 李帅,梅妮,陈桂良. 药品全生命周期中变更的若干特性及变更管理[J]. 中国新药杂志,2022,31(2):165-171.
- [13] 王立杰,翟铁伟. ICH Q12对药品上市后变更管理的启示[J]. 中国药事,2021,35(11):1207-1212.
- [14] 杨鲁杰,司婕,卢来春,等. 基于QbD理念的盐酸吡格列酮格列美脲双层片制备工艺优化[J]. 中国药业,2021,30(12):33-38.