

## 如何建立方法的分析目标概要

杨美玲<sup>1,2</sup>, 孙佳敏<sup>1</sup>, 韩璐<sup>1,2</sup>, 耿颖<sup>1</sup>, 杜颖<sup>1</sup>, 杭太俊<sup>2</sup>, 谭德讲<sup>1</sup>

(1 国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室, 中国食品药品检定研究院, 北京 102629;

2 中国药科大学, 南京 210009)

**[摘要]** 方法的分析目标概要(ATP)是药品分析方法研发和全生命周期管理中的关键内容,该内容在2022年最新发布的ICH Q14和USP <1220>中明确提出。本文结合国内外对分析方法全生命周期研究的最先进进展,详细探讨了ATP的建立步骤,即:①收集相关先验知识。②根据所需检测的相关关键质量属性(CQA),确定需报告的方法性能特性。③研究并制定相应性能特性的接受标准。④采用回顾性研究方式构建已有方法的ATP。⑤ATP的优化更新。期望本文能为国内外方法学研究者提供参考,为分析方法的建立和全生命周期评估带来便利。

**[关键词]** 分析目标概要;方法生命周期;方法验证;方法确认;方法建立

**[中图分类号]** R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2293-07

## How to develop the analytical target profile of analytical procedure

YANG Mei-ling<sup>1,2</sup>, SUN Jia-min<sup>1</sup>, HAN Lu<sup>1,2</sup>, GENG Ying<sup>1</sup>, DU Ying<sup>1</sup>, HANG Tai-jun<sup>2</sup>, TAN De-jiang<sup>1</sup>

(1 *NMPA Key Lab for Quality Research and Evaluation of Chemical Drug, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China*; 2 *China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*)

**[Abstract]** The analytical target profile (ATP) of analytical procedure is the key content in the development of analytical procedure and even the whole life cycle management, and the content had been explicitly proposed in the latest release of ICH Q14 and USP <1220> in 2022. The steps of establishing ATP were discussed in detail in this paper based on the latest research progress in the whole life cycle of analytical procedure at home and abroad, which included: ① Collect relevant prior knowledge. ② Determine the performance characteristics of the procedure to be reported according to the relevant critical quality attribute (CQA) to be detected. ③ Study and formulate the acceptance criteria of corresponding performance characteristics. ④ Construct the ATP of existed analytical procedure using retrospective research. ⑤ Optimize and update the primary ATP. It is expected that the paper could provide reference for methodological researchers at home and abroad and bring convenience to the development and evaluation for the whole life cycle of analytical procedure.

**[Key words]** analytical target profile; life cycle of analytical procedure; validation of analytical procedure; verification of analytical procedure; analytical procedure development

**[基金项目]** 国家药品标准制修订课题(2022Y09);中国食品药品检定研究院质量安全与能力建设课题

**[作者简介]** 杨美玲,女,硕士研究生,主要从事药品检测、方法学和质量标准研究。E-mail:meilingyang98@163.com。

**[通讯作者]** 谭德讲,男,主任技师,硕士生导师,主要从事药理学、药品质量评价和非临床统计应用研究。联系电话:(010)53851581, E-mail:tandj@nifdc.org.cn。

近年来,随着方法学的研究进展,人们对药品分析方法自身的评估和药品质量的控制方面越来越重视<sup>[1-4]</sup>。美国药典(USP)在通则<1220><sup>[5]</sup>中全面考虑了分析方法生命周期中发生的所有活动,将以往方法生命周期中的设计(design)、验证(validation)、确认(verification)和转移(transfer)、替代(alterna-

tive)以及持续监控等进行重新整合,分为方法设计与建立(analytical procedure design & development)、方法鉴定(procedure performance qualification)和持续方法验证(ongoing procedure performance verification)这3个相互联系、不可分割的模块,并提出方法的分析目标概要(analytical target profile, ATP)是贯穿于方法的全生命周期,为方法是否满足其预期用途提供判定标准的核心配置文件。

ATP作为分析方法生命周期中用于评估方法的一个重要组成部分,早在2013年,USP验证和确认专家委员会(validation and verification expert panel)就在美国药典论坛(PF)上发表的一篇启动性文章中指出其重要性<sup>[6]</sup>,即ATP在分析方法整个生命周期的所有变化中都可以作为评估分析方法适用性的参考标准。经过近10年的充分评估后<sup>[7-10]</sup>,于2022年5月,正式收载于USP<1220>通则中。ICH在2022年3月发布的Q14<sup>[11]</sup>公示稿中也收载了ATP建立的相关内容。但截至目前,在国内分析方法的具体开发中,还未见全面并且系统阐述建立分析方法ATP的通用文件或参考示例。国内一些文献中虽然有提到ATP这一概念,也并未阐述具体建立的原则和步骤等<sup>[12-15]</sup>。除了已发布的USP<1220>和ICH Q14公示稿,在其他指南或药典中,也鲜有ATP如何建立的相关内容。

本文针对目前在方法开发和评估中存在的问题,结合国内外有关方法全生命周期评估的最新进展,包括最新发布ICH法规<sup>[11]</sup>、USP中的指导原则<sup>[5]</sup>和文献<sup>[16-17]</sup>等,对如何建立分析方法ATP问题进行专门的归纳阐述并提出建议,期望能为国内外药品企业和检测方法的方法学研究者提供参考,为分析方法生命周期的建立和评估提供便利。

## 1 ATP的定义、基本内容和作用

ATP是描述分析检测预期目的和相关性能特性及其标准的前瞻性(pro prospective summary/description)汇总文件<sup>[5,11,18]</sup>。ATP这一概念是由1998年提出的“产品质量目标概要(quality target product profile, QTPP)”对应衍生而来的<sup>[19]</sup>,它定义了分析方法与QTPP保持一致时,产生报告值所需的质量。ATP从方法的预期目的出发,着重于给出分析方法关键性能特性及限度标准,也称目标接受标准(target acceptance criteria),并作为分析方法鉴定(qualification)的评估基础,为分析方法在其生命周期内的持续监控做出指导,确保分析方法始终符合该预期

目的<sup>[18]</sup>。

ATP包含的基本内容有:①方法的预期用途,如用于测定产品的主成分含量/效价、有关物质的类型和含量等。②与待分析产品的关键质量属性(critical quality attribute, CQA)相关的信息和方法的检测原理。③需报告的方法特性,特别是性能特性,过去又称验证特性(如准确度、精密度、专属性和可报告范围等),以及其相应的接受标准和理论依据等。

从以上ATP所包含内容可以看出,它与一个产品的质量标准的所包含的内容紧密联系,是用于评估分析方法是否满足预期用途并始终保持一致的“前置标准”。且ATP是分析方法开发的奠基石,贯穿于整个分析方法生命周期,为方法的适用性提供保障。当所用分析方法不满足该ATP要求时,应及时查找原因,并考虑改进或者变更方法。

## 2 方法ATP的确立步骤

作为方法开发的基础,ATP应在方法设计的时候就开始初步建立。根据上文提到的ATP的基本内容,可以将方法的ATP建立大致分为以下几个步骤:①收集相关先验知识。②根据待测产品的CQA和分析目标确定方法需报告的基本性能特性。③研究并制定相应性能特性的接受标准。④采用回顾性研究方式构建已有方法的ATP。⑤ATP的优化和更新。

### 2.1 收集相关先验知识

在开发新的分析方法前,应先全面了解所检测产品的先验知识,进而基于分析的预期目的建立相应的ATP。这些先验知识包括:①待分析产品的物理、化学、生物或微生物的性质/特征的相关知识,如化学结构、稳定性、有关杂质、生物活性和样品处理方法等。②相关标准品和试剂。③来自产品开发或分析的经验知识,如生产工艺、可能用到的分析仪器和设备、环境条件需求以及是否有前人分析过同类或类似性质的样品,该样品采用的是什么分析技术、原理、操作条件以及要注意的事项。④相关法规、指南和接受标准、操作系统等文献信息。⑤若所分析的产品比较新颖,查找不到相关的先验知识或者资料较少,可通过试错法或Plackett-Burman实验设计法来获得相关的知识<sup>[20]</sup>。

收集相关的先验知识是ATP建立中至关重要的一步,通过了解这些先验知识,对产品分析的全过程有个大致的理解,从全局入手,有助于方法ATP

的建立以及整个分析方法的开发。

## 2.2 根据待测产品的 CQA 和分析目标确定核心方法性能特性

产品的 CQA 是指在一定的限度、范围或分布之内的物理、化学、生物或微生物性质或特征<sup>[11]</sup>。关于产品的哪些质量属性需要进行检测以保证产品质量可控,需要根据产品的 QTPP 和风险评估进行确定。该内容在 ICH Q8(R2)<sup>[21]</sup> 和 ICH Q6(A/B)<sup>[22-23]</sup> 已有详细介绍,不再赘述。

了解了产品的先验知识,就可以根据方法的预期用途及待测 CQA 来确定核心方法性能特性。方法分析目标及检测的 CQA 不同,需要控制的方法性能特性也不相同。常见的分析目标可用于产品放行检验、稳定性分析、生产过程的中间产物检测、评价关键试剂等。不同的目标,对方法的性能特性要求不同,如对稳定性分析,要求其适用范围更宽。对不同的 CQA 检测,可按照主成分/辅料的含量/效价类的定量(I类)、有关物质(工艺杂质或降解产物)的定量/限度(II类)方法或确定是否存在的定性鉴别(III类)所规定的要求,选择相应的性能特性,主要包括方法的专属性、精密度、准确度、LOD/LOQ、范围等;具体见 ICH Q2(R1)<sup>[18]</sup> 或《中华人民共和国药典》<sup>[24]</sup> 9101 分析方法验证指导原则中表 1 的对应要求。

注意方法的 ATP 仅包括控制方法质量的核心性能特性,对其他一些方法特性,不要求全部列出,这并不意味着其不重要,如方法的稳健性/耐用性,它一般可在方法操作设计空间(method operable design region, MODR)或以“方法已证接受范围(proven acceptable range for analytical procedure, PAR)”提供即可,不会在 ATP 中出现。

## 2.3 制定相应性能特性限度标准

确定需报告的方法性能特性后,应为这些特性确定出一个合理的范围。该范围一般称为方法性能特性的接受标准(acceptance criteria),也称为方法的性能特性限度标准,指方法的性能特性处于的适当限值、范围或分布内,以便确保测量结果质量。这些接受标准的确立应综合考虑方法的预期用途,并参照相关标准法规和指南规范的要求。

制定方法性能特性的限度标准一般可考虑以下方面:①所分析的产品质量属性的安全/有效性范围或临界点。如检测的质量属性为含量/纯度,当含量/纯度低/高于某个临界点时,产品无/有效。②所分

析的产品质量属性在相关的法规或规范中已规定的可接受范围(关于 CQA 限度标准的确立可参考相关文献<sup>[25-27]</sup>)。③充分考虑所能承担的方法误判风险大小。即当方法出现误判,将不合格报告值判定为合格报告值(II型错误,属消费者风险)或者将合格报告值判为不合格报告值(I型错误,属生产商风险)时,可能产生的误判所导致的临床安全性和有效性风险大小及承受能力等。④决策规则的影响(可以参考“2.3.1”中不同情况下确定准确度和紧密度限度标准的决策规则)。

综合考虑以上因素后,可以保证为分析方法提供适当性能的前提下,将最大允许的各性能特性限定在一定的范围内,分析方法所检测出的可报告值应以一定置信水平落于此范围内。

### 2.3.1 准确度和精密度限值的决策规则

准确度和精密度的目标限度是定量类方法的 ATP 中不可或缺的一部分内容。除方法的专属性外,方法的其他属性,如报告范围、方法总分析误差都与其有直接关系。

准确度和精密度的目标限度标准,需根据方法的测量报告值、分析方法的总分析误差(total analytical error, TAE)和所测产品 CQA 的规格限来进行确立。关于这方面的内容,USP<1220><sup>[5]</sup> 以图示的方式给出了详细的解释:

由于方法自身的变异度,即方法的总分析误差(TAE)的存在,会导致所得的检测结果(报告值)在一个(假定正态)分布的范围内,见图 1。

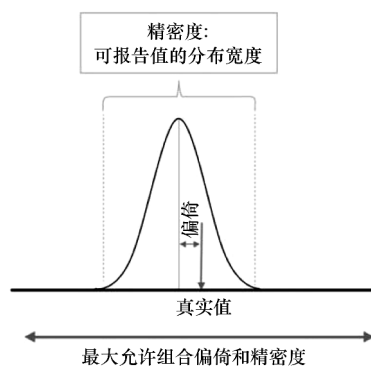


图 1 偏倚、精密度以及最大允许偏倚和精密度之组合间的关系

当报告值与接受上限(或下限)过于接近(该类产品被称为边缘产品,见图 2),此时若仅用该报告值是否符合限度标准进行判断(目前的简单决策规则,即二分法决策规则,将产品的检测结果分成接受

区域和拒绝区域<sup>[28]</sup>),则很有可能导致误判,把不合格判为合格,或合格判为不合格。

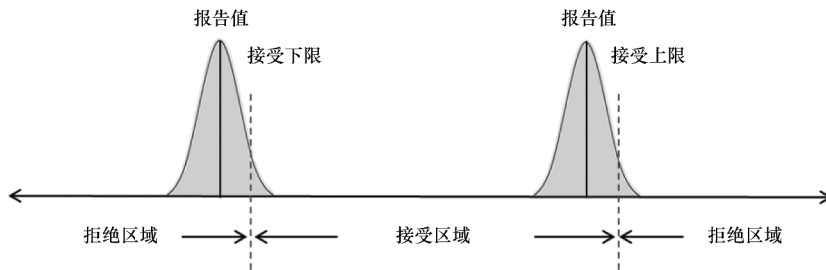


图2 报告值与接受区域关系

为了降低这种误判带来的风险,可以在准确知道产品的安全有效范围的情况下,基于总分析误差的分布,在可接受区与拒绝区的交界设置一个警戒区(guard band),见图3A。当报告值落于警戒区间时,若该产品会导致严重安全/有效风险,可以根据

方法所检测 CQA 的安全性和/或有效性,或工艺变动,适当收紧标准,使用严格接受伴随宽松拒绝的决策方式<sup>[28-29]</sup>,确定出一个能承担起可接受风险大小的接受和拒绝区间(如图3B)。

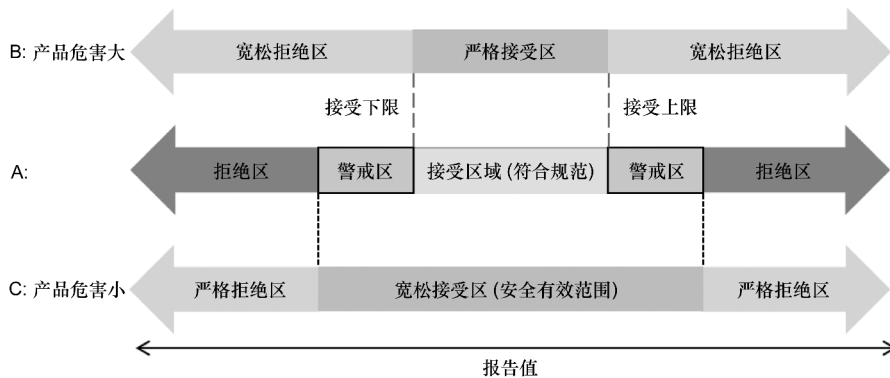


图3 基于总分析误差设置警戒区的决策规则

而对于安全/有效风险不大的 CQA,可以结合其安全性和/或有效性以及工艺变动,在不超出安全有效范围的情况下,适当放宽标准,使用宽松接受伴随严格拒绝的决策方式,拟定出一个合适的接受和拒绝区间(见图3C)。

使用 USP <1220>中的图6(见本文图4)“基于总分析误差设置犹豫不决区(indecision zone)”的决策方式。若报告值落于犹豫不决区,则对分析产品进行多阶段补充抽样的测试计划,并与决策规则综合考虑来判定报告值是否符合规范,由此降低误判风险<sup>[5]</sup>。

若是 CQA 的安全/有效区间尚不清楚,则可以

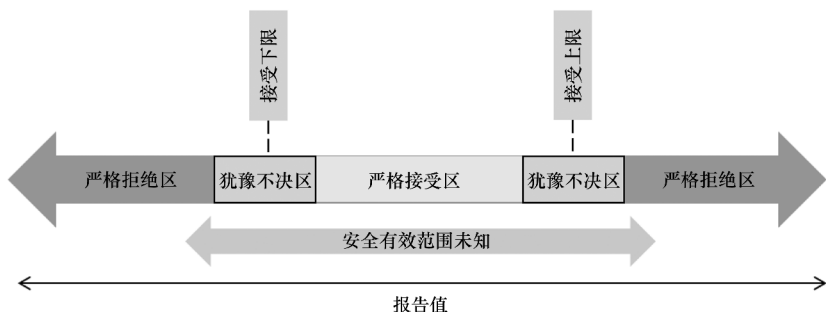


图4 基于总分析误差设置犹豫不决区的决策规则

确定方法性能限度标准时应考虑受 TAE 影响做出错误决策的风险,一般来说,风险越大,相应的标准应更加收紧。对于所检测的 CQA 风险承受能力不同,可通过选用不同的决策规则来确定可接受的方法准确度和精密度,或方法的总分析误差。

**2.3.2 方法变异的表达方式** 通则〈1220〉中提出准确度和精密度的标准在 ATP 中可有 2 种表达方式,一种是分别给出准确度和精密度单独的标准,表达为“在存在 $[x, y, z]$ 的情况下,该分析方法必须能够准确测定分析产品从 $[A \text{ 单位}]$ 至 $[B \text{ 单位}]$ ,且其报告值位于准确度 =  $100\% \pm [D\%]$ ,精密度  $\leq [E\%]$ 的范围内”;另一种是利用总分析误差(total analytical error, TAE)来表达,总分析误差指测试结果由于不准确和不精确而产生的总误差,综合了方法的系统误差和随机检测误差,是准确度和精密度的合成表达<sup>[11]</sup>。该方式一般表达为:“在存在 $[x, y, z]$ 的情况下,分析方法必须能够准确测定供试验品从 $[A \text{ 单位}]$ 至 $[B \text{ 单位}]$ ,其报告值位于总分析误差的  $\pm [C\%]$  范围内。”前者将准确度和精密度分开评估,计算相比于后者更简单直接,也更易于非统计人员评估是否符合 ATP。但这种方法不能通过使用概率和置信度来定量误判风险<sup>[8]</sup>。而后者在统计上更合理,但在建立方法 ATP 时需要应用功能更强大的统计工具进行相对复杂的计算。

## 2.4 利用回顾性研究方式构建已有方法的 ATP

上述方式通常是对新开发方法的 ATP 构建方式。对那些已经历过传统开发的分析方法,可采用回顾性研究方式构建其 ATP,即基于方法的预期目的和所获历史性的方法性能数据、文献报道资料以及随时间收集的全面科学理解信息等定义其 ATP<sup>[16]</sup>。使用该方式构建已有方法的 ATP 更方便、容易,也更有利于强化已有方法满足现代方法学的要求。

## 2.5 ATP 的更新优化

建成的 ATP 并不是一成不变的,随着对分析产品的相关知识了解的深入、方法验证工作的完成以及相关法规的更新发展,ATP 应进行相应的更新和优化。当待分析产品的规格发生改变或者分析方法的性能需要改进时可能触动 ATP 变更,以确保达到分析方法的既定用途。特别是待分析产品为生物制品如疫苗时,为了获得更好的功效,产品经常需要多次更新迭代,此时就可能需要对 ATP 进行变更。方法的 ATP 发生更新后,在保证符合方法预期用途的前提下,还应对现行的分析方法和技术进行评估和验证,并持续监控,确保其能满足更新后的 ATP<sup>[17]</sup>。

## 3 ATP 示例

ICH Q14 中给出了 2 个不同方法的 ATP 示例,这里主要介绍“测定小分子原料药(DS)中作为特定工艺杂质的立体异构体的方法”这一 ATP 示例(见表 1),并阐明其规定的原理。

**表 1** 测定 Sakuratinib Maleate 原料药中立体异构体的方法的 ATP<sup>[11]</sup>

预期用途	用于 Sakuratinib Maleate API 中异构杂质 A ~ F 的放行测定	
检测的 CQA 及其限度标准	对手性纯度的检测,该方法应对 A ~ F 异构体进行分别定量以确证 CQA 总手性纯度 >99.0% 报告值所要求属性及定值	
性能属性	接受标准	原理
准确度	杂质 A ~ E 的加样平均回收率为 80% ~ 120% 杂质 F 的加样平均回收率为 90% ~ 110%	该值根据舍入原则。在质量标准规定 0.1% 的水平下,20% 的偏倚将导致检测结果 0.02% 的差异,这对于放行测定可接受。同理确定精度值。准确度回收率标准根据报告的结果设定,并考虑了任何校正或响应因素
精密度	中间精密度(RSD/%, $n \geq 6$ )要求: 杂质 A ~ E, $\leq 15\%$ ; 杂质 F, $\leq 10\%$	
专属性	方法须证明在化学合成(杂质 G ~ J)和成盐过程中可能诱发的其他过程杂质或降解剂杂质存在的情况下,杂质 A ~ F 的偏倚不超过 0.01%	样品中其他常规成分对特定杂质定量的潜在干扰
报告值范围	对杂质 A ~ E,其范围至少在 0.05% ~ 0.12%; 杂质 F,其范围至少在 0.05% ~ 0.6% 范围	报告阈值到规格限的 120%

首先,了解待测产品的背景并明确建立该方法的预期用途。表中指出建立该方法目的是“用于 Sakuratinib Maleate API 中异构杂质 A~F 的放行测定”,对该产品进行日常的放行检验。

其次,根据方法的分析目标及所需检测的产品 CQA 确定需报告的方法性能特性。表中指出此方法是对所发现的各异构体的手性纯度进行定量测定。为了保证产品的质量,应使手性纯度在一定范围限度内。表中要求该方法应对 A~F 异构体进行分别定量以确证 CQA 总手性纯度大于 99.0%。

第三,根据已有先验知识确立方法性能特性的限度标准。基于所测产品 CQA 的规格限、相关法规质量标准、合适的决策规则及积累的先验知识,确立出上述性能特性的限度标准,如其中准确度的限度标准为“杂质 A~E 的加样平均回收率为 80%~120%、杂质 F 的加样平均回收率为 90%~110%”,并在表格的最后“原理”一栏对其确定原理来由做出了解释:“该值根据舍入原则。在质量标准规定 0.1% 的水平下,20% 的偏倚将导致检测结果 0.02% 的差异,这对于放行测定可接受,同理确定精度值。准确度回收率标准根据报告的结果设定,并考虑了任何校正或响应因素。”

## 4 讨论

### 4.1 ATP 建立的意义

ATP 的建立是方法开发的第 1 个关键步骤,同时也是方法开发的基础,为后续方法的开发提供了许多方便:① ATP 规定了方法性能特性及其限度标准(如准确度和精密度或者 TAE 等),在方法生命周期中可以利用此限度标准验证方法的持续适用性,有利于减轻方法的监管负担。② ATP 的确立有利于驱动对分析技术选择和替代比较(因为许多分析技术可能都符合预期目的,但这些技术未必都符合 ATP 中规定的限度标准,可以根据此限度标准筛选合适或替代不合适的技术,进而更高效、可靠地进行产品分析)。③ ATP 是对质量源于设计(QbD)的实现,将质量构建到方法中,使报告结果更加可信。④ 建立 ATP 为程序变更的风险评估提供了基础,降低由于变更而带来的风险,加强监管机构的信任并促进变更的批准<sup>[17]</sup>。

ATP 的建立为方法的生命周期中的评估提供了分析质量的“标准”,以确保所用分析方法在其生命周期中始终符合预期目的,将 ATP 应用于药品的质量分析中,有利于加强对药品的质量控制,进而保证

药品质量安全、有效并可控。

### 4.2 ATP 和质量目标概要(Quality Target Product Profile, QTPP)的关系

ATP 与 ICH Q8 中定义的产品 QTPP 相当,但又有所区别。一方面,QTPP 与 ATP 的服务对象不同:QTPP 是产品设计和开发的基础,定义了产品的质量特性目标,服务对象为产品,在其制定过程中应用“QbD”的理念,注重于产品的安全性、有效性和质量可控性,最终形成的是“产品的质量目标”。而 ATP 则被定义为描述方法的基本性能特性及其标准,其主要服务的对象为分析方法,相应地,其所应用的理念为“分析质量源于设计(AQbD)”,注重于把握方法的分析质量,最终形成的是“方法质量的标准”。另一方面,QTPP 与 ATP 在建立过程中主要考虑的内容不同:QTPP 主要考虑产品的临床用途、给药途径/系统、剂型、剂量规格;容器密封系统;治疗活性成分的释放或传输,以及影响药动学特性;适合于拟定上市产品的药品质量标准(如无菌性、纯度、稳定性和药物释放)等。而 ATP 需要考虑的是方法的预期用途、待测产品 CQA 相关的知识及检测原理以及方法的基本性能指标等。但无论是 ATP 还是 QTPP,它们都是对药品质量进行控制不可或缺的一部分。

### 4.3 目前在建立 ATP 时存在的问题

ATP 的建立是近几年发展起来的,国内外的相关法规对于如何建立 ATP 的描述并不充分。截至目前,相关法规中对 ATP 的概述较多的是准确度和精密度的限度确立、确定标准时使用的决策规则以及 ATP 的作用,对于如何建立 ATP 中其他性能特性的标准限度的表述还并不完善,一些限度标准只能依靠已有的相关质量标准作为参考,经常可能遇到“无据可依”的情况,这就为 ATP 的建立带来了困难。

另外,建立 ATP 时还可能由于所分析的是新产品,对其安全性、有效性情况未知,能获取的先验知识有限,产品的 CQA 或者需报告的性能特性就可能难以确定,进而无法确立相应 ATP。所以有必要开发一个允许在整个生命周期中跟踪和使用数据而无需大量资源投资的数据库或平台,为 ATP 的建立提供一个数据基础,这样就能极大地方便后面相同产品或者类似结构产品分析方法的建立<sup>[16]</sup>。

### 4.4 分析技术的考量问题

一般情况下,方法的 ATP 与所用分析技术是相对独立的,且通常是先确定方法的 ATP,再根据 ATP

的要求选择合适的技术。ATP 基于方法的预期用途,与产品需分析检测的质量特性和性能参数相关,并不限制于使用某种特定的分析技术。有时多种分析技术都能同时满足方法的 ATP 的性能要求,只要确保能达到方法的预期目的,任何符合方法 ATP 的分析程序和技术都是可以考虑接受的,应结合实际应用环境、成本和维护等因素来选择最适合于方法的技术。

但 ATP 的制定是一个复杂的过程,在确定 ATP 的方法性能特性时,要根据产品所检测的质量属性,大致确定可能使用哪些技术,并根据这些技术帮助确定需报告的方法性能特性。例如:对产品进行杂质的定量测定时,可能会使用 HPLC 技术,所以在制定 ATP 时,应在 ATP 中提供检测限(LOD)或定量限(LOQ)的限度范围。这是一个交互的过程,在确定 ATP 中方法的性能特性时,需考虑可能使用的技术,而在之后的技术选择中,要考虑所使用的技术能否满足 ATP 要求,技术确定后,可能又需要对 ATP 进行修订,ATP 也在这样相互制约的制定过程中不断修葺和完善。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] VOLTA E SOUSA L, GONÇALVES R, MENEZES JC, *et al.* Analytical method lifecycle management in pharmaceutical industry: a review[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, 22(3): 128.
- [2] ERMER J, AGUIAR D, BODEN A, *et al.* Lifecycle management in pharmaceutical analysis: how to establish an efficient and relevant continued performance monitoring program[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 181: 113051.
- [3] 李敏, 常卫红. 生物制品质量标准研究与建立一般原则的探讨[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(16): 1887-1893.
- [4] 戴胜云. 中药 HPLC 分析设计空间的建立与可靠性研究[D]. 北京中医药大学, 2016.
- [5] USP<1220> Analytical Procedure Life Cycle[S]. [2022]. [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M10975\\_02\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M10975_02_01).
- [6] MARTIN GP, BARNETT K, BURGESS C, *et al.* Lifecycle management of analytical procedures: method development, procedure performance qualification, and procedure performance verification[J]. *Pharmacoepial Forum*, 2013, 39(5):820-835.
- [7] BURGESS C, CURRY P, LEBLOND DJ, *et al.* Fitness for use: decision rules and target measurement uncertainty[J]. *Pharmacoepial Forum*, 2016, 42(2):207-217.
- [8] BARNETT K, MCGREGOR PL, MARTIN GP, *et al.* Analytical target profile: structure and application throughout the analytical lifecycle[J]. *Pharmacoepial Forum*, 2016, 42(5):274-283.
- [9] KOVACS E, ERMER J, MCGREGOR PL, *et al.* Stimuli to the Revision Process: Analytical Control Strategy[J]. *Pharmacoepial Forum*, 2016, 42(5):260-273.
- [10] MARTIN GP, BARNETT K, BURGESS C, *et al.* Proposed new USP general chapter: the analytical procedure lifecycle <1220> [J]. *Pharmacoepial Forum*, 2017, 43(1):317-328.
- [11] ICH Q14. analytical procedure development[EB/OL]. [2022]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines.html>.
- [12] 杜颖, 李娜, 韩璐, 等. 生物活性检测方法的方法学研究概述[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(6):924-930.
- [13] 石诚. 基于 QbD 的枸橼酸西地那非清洁残留物的分析方法开发与验证[J]. 广东化工, 2018, 45(12):86-87, 2.
- [14] 张娟娟, 孙巍, 王萍, 等. 基于分析方法质量源于设计(AQbD)的复方丹参滴丸皂苷指纹图谱开发方法初步研究[J]. 中草药, 2017, 48(19):3992-3997.
- [15] 周紫楣, 潘坚扬, 龚行楚, 等. 基于 QbD 理念的生血宝合剂 HPLC-UV-MS 定量分析方法研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21):4248-4254.
- [16] VERCH T, CAMPA C, CHÉRY CC, *et al.* Analytical quality by design, life cycle management, and method control[J]. *AAPS J*, 2022, 24(1):34.
- [17] JACKSON P, BORMAN P, CAMPA C, *et al.* Using the analytical target profile to drive the analytical method lifecycle[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(4):2577-2585.
- [18] ICH Q2. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (R1) [EB/OL]. [2005]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines.html>.
- [19] ICH Q11. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) [EB/OL]. [2012]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines.html>.
- [20] 沈熊, 陆继伟, 梁健, 等. 应用质量源于设计的理念优化大鼠血浆中大黄甙酮的分析方法[J]. 色谱, 2013, 31(6):561-566.
- [21] ICH Q8. Pharmaceutical development (R2) [EB/OL]. [2009]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines.html>.
- [22] ICH Q6A. Specifications; Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [EB/OL]. [1999]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines.html>.
- [23] ICH Q6B. Specifications; Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products [EB/OL]. [1999]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines.html>.
- [24] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:1088.
- [25] 谭德讲, 韩璐, 段丽, 等. 生物效价限度标准的确立要点探讨[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(6):956-961.
- [26] 李敏, 常卫红. 生物制品质量标准研究与建立一般原则的探讨[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(16):1887-1893.
- [27] 李正邦. 浅议有关物质分析方法验证的接受标准[J]. 中国药品标准, 2016, 17(4):246-251.
- [28] 李娜, 马莉, 谭德讲, 等. OOS 的统计判定策略及国内常见问题探讨[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(10):1915-1920.
- [29] 姜绍波, 杨蕾, 魏晓慧. 基于 QbD 方法的精氨酸布洛芬颗粒工艺研究[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(10):1446-1452.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-05-06