

## 药品质量标准中杂质的限度确定方式探讨

孙佳敏<sup>1,2</sup>, 杨美玲<sup>2</sup>, 杜颖<sup>2</sup>, 耿颖<sup>2</sup>, 韩璐<sup>2</sup>, 刘万卉<sup>1</sup>, 谭德讲<sup>2</sup>

(1 烟台大学药学院, 烟台 264003; 2 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)

**[摘要]** 杂质限度范围的确立是药品质量标准建立的关键环节之一,合理的杂质限度对于药品的安全性和可控性至关重要,关系着药品的质量。本文以几种典型杂质为实例,系统阐述和演示了药品中杂质的每日最大暴露量(permitted daily exposure, PDE)的确定方式、在具体药品中的换算方式以及在产品中的限度确定方式,可更好地理解 and 实施 ICH 相关规范,为药品研发者对产品质量标准的制定提供参考。

**[关键词]** 杂质限度;每日允许暴露量;残留溶剂;元素杂质;有害物质;最小能观察到效应/不良反应的药物剂量;最大无效应/不良反应的药物剂量

**[中图分类号]** R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)21-2129-05

## Discussion on the determination of impurity limits in drug specification

SUN Jia-min<sup>1,2</sup>, YANG Mei-ling<sup>2</sup>, DU Ying<sup>2</sup>, GENG Ying<sup>2</sup>, HAN Lu<sup>2</sup>, LIU Wan-hui<sup>1</sup>, TAN De-jiang<sup>2</sup>

(1 School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264003, China; 2 NMPA Key Lab for Quality Research and Evaluation of Chemical Drug, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**[Abstract]** The establishment of impurity limits is one of the key factors in the establishment of drug product specifications. Reasonable impurity limits are very important for the safety and controllability, and closely related to the drug quality. Taking several typical impurities as examples, this paper systematically expounds and demonstrates the determination approach of the maximum daily exposure dose (PDE), the conversion method in specific drugs, and the limit determination of impurities in products, which can help better understand and implement ICH-related guidelines. This paper provides reference for drug developers to formulate product specification.

**[Key words]** limit of impurities; permitted daily exposure; residual solvents; elemental impurities; harmful impurities; LOEL/LOAEL; NOEL/NOAEL

药品的质量标准(specification)是确保原料药和制剂质量和一致性的质控体系的重要组成部分,也是日常对产品进行科学监管的基本切入点。它有

一系列能反映药品安全性和有效性的检测项目(产品的关键质量属性)、参考的分析方法和认可标准组成,这些认可限度(标准)以限度值、范围和其他描述来表达<sup>[1]</sup>。

各国和国际组织对产品质量标准的制定科学性问题都非常重视<sup>[1-4]</sup>。ICH Q6(A/B)是1999年美国、日本、欧洲三方形成的基本共识<sup>[1,5]</sup>,在这2个关于化学药品和生物技术产品质量标准的指导原则中,对影响产品的安全性、有效性的主要产品属性进行了纲领性汇总介绍。然而,在如何制定所包含产品属性的限度标准(acceptance criteria,也称为认可标准或接受标准)上并没有给出更多详细的解释,

**[基金项目]** 国家药品标准制修订课题(2022Y09);中检院质量安全与能力建设项目

**[作者简介]** 孙佳敏,女,硕士研究生,主要从事药品检测和质量标准研究。E-mail: suenjiamin@163.com。

**[通讯作者]** 刘万卉,男,教授,硕士生导师,主要从事新药质量控制研究及标准的制定、长效缓释制剂研究、药物代谢及药动学研究。联系电话:(0535)3946254, E-mail: wanhuiliu@ytu.edu.cn。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。

特别是关于主成分限度标准方面的阐述。近些年来,随着多学科的融合和方法学研究的深入,一些国内外学者对产品质量限度标准的制定进行了深入阐述<sup>[6-11]</sup>。其中,谭德讲等<sup>[6]</sup>结合生物技术产品的效价详细分析了其质量限度标准制定过程中应综合考虑的因素。马莉等<sup>[7-8]</sup>也结合 ICH Q 系列的相关指导原则和自己的研究,对国内现有质量标准中限度标准制定的不足进行了分析,并利用统计学原理提出了具体限度标准制定中的方法。在对药品中杂质的质量控制研究中,ICH 通过 Q3<sup>[12-16]</sup> 和 M7<sup>[17]</sup> 系列指导原则给出了较为详细的定义、评价和限度确定方式,然而在限度标准的日常使用中,对杂质的每日最大暴露量(permitted daily exposure, PDE)的计算及如何通过 PDE 值来换算并合理制定药品杂质限度标准仍存在计算等疑惑。

本文作为药品质量标准探讨的系列内容,主要结合 ICH 对杂质的分类、限度制定决策树和 PDE 等理念,以化学药品中各类杂质的限度制定为例,探讨药品中含量限定的意义、限度制定规则和具体制定方法。

## 1 对药品中杂质进行限度控制的意义

药品中的杂质不是药品所需的物质,包括有机

杂质、无机杂质和残留溶剂。有机杂质可能是在原料药的生产过程或储存期间产生,包括起始物料、副产物、中间体、降解产物、试剂、配体、催化剂等;无机杂质一般源自生产过程,包括试剂、配体、催化剂、重金属或其他残留金属、无机盐、其他物质(例如助滤剂、活性炭等)<sup>[12]</sup>;残留溶剂是在原料药或辅料的生产中以及制剂制备过程中使用或产生的有机挥发性化合物<sup>[14]</sup>。

对杂质类物质进行控制主要是基于安全性和工艺稳定可靠性角度。有些杂质本身对人体具有一定的毒性,属于有害杂质,如元素类杂质和近年来受到广泛关注的基因毒性杂质,这是导致药品在临床上产生不良反应的重要原因之一。有些杂质可能没有明显毒性,但对药品本身而言不具有任何意义,其过量影响产品的工艺稳定性,也应对其作为工艺稳定性指标进行限定控制。总之,对杂质含量的限度控制是对药品安全性和质量可控性的重要内容。

## 2 杂质控制的决策树规则

ICH Q3A 详细给出了杂质按照限度的通用划分要求,见表 1<sup>[12]</sup>。报告限度:高于规定量需要报告的杂质;鉴定限度:高于规定量需要鉴定杂质结构;界定限度:高于规定量需要界定其生物安全性。

表 1 杂质限度

每日最大剂量 <sup>a</sup>	报告限度 <sup>b,c</sup>	鉴定限度 <sup>c</sup>	界定限度 <sup>c</sup>
≤2 g·d <sup>-1</sup>	0.05%	0.01% 或每天摄入 1.0 mg(取限度低者)	0.15% 或每天摄入 1.0 mg(取限度低者)
>2 g·d <sup>-1</sup>	0.03%	0.05%	0.05%

a:每天摄入的新原料药的量;b:更高的报告限度需要进行科学的评估;c:如果杂质的毒性很大,应当降低限度值;此表来自 ICH Q3A R2

已知限度要求后,结合 Q3A 的决策树规则<sup>[12]</sup>,对杂质进行逐一确定,以保证药品中杂质能降低到安全范围。

决策树规则以杂质不高于鉴定限度为合格,高于鉴定限度的杂质需对其进行结构鉴定,并考察其安全性:如对人体产生危害,应降至安全水平;如果没有安全性问题又不高于界定限度,即为合格;如果高于界定限度,则应开展临床安全性试验;如有临床不良反应,应降至安全水平,没有不良反应则合格。杂质的限度是在包括了安全性研究在内的研究基础上科学确定的。开展临床前安全性实验时要全面考虑杂质的毒性,一般的毒理性研究要采用最能反映该毒性的种属,可导致突变的基因毒性也要充分考虑;如果该杂质还具有特殊毒性,应考虑设置更低的

限度,即使该杂质浓度不高于界定限度。

ICH Q3A 是对杂质限度标准概括性的叙述。在具体的实施过程中总有特例存在于基本规则的适用范围之外,例如,最新修订的 ICH Q3D R2<sup>[18]</sup> 增加了质量风险管理的内容,提供了一种主动方法来识别和控制开发、生产过程中潜在的质量问题,从而进一步确保为患者提供高质量的药物(医药)产品<sup>[19]</sup>。而对于如何具体地制定某一杂质的限度标准,ICH 系列文件没有详细的表述,下文将对具体杂质限度标准的制定方法进行论述。

## 3 杂质 PDE 的确定方式与在药品中的剂量换算

杂质限度的合理界定将取决于许多因素,包括病例数、每日剂量、给药途径与疗程等<sup>[14-15]</sup>。从安全性方面考虑确定杂质限度时,一般都首先通过人

PDE 指标进行确定,该指标是指持续给药过程中不对人体产生危害的每日允许最大剂量。

PDE 值的确定需要有毒理学数据的支撑,参考大多数相关动物研究中未观察到效应的水平 (no observable effect level, NOEL) 或观察到效应的最低水平 (lowest observed effect level, LOEL), 然后用数学模型外推来建立暴露限度, 公式如下:

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{体重调节}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5} \quad \text{公式(1)}$$

公式中的体重调节,常用 50 kg 的标准体重,有些成年患者体重小于 50 kg,在确定 PDE 时,对这些患者应考虑对固有的安全因子进行调整。如果专供儿童使用的处方中含有溶剂,针对较轻的体重需要进行调整<sup>[14]</sup>。

公式中的 F1 ~ F5 是指将数据与人体关联起来的校正因子:F1 是调节不同物种之间差异的校正因子,从不同物种外推到人分别为:大鼠到人取 5、小鼠到人取 12、犬到人取 2、家兔到人取 2.5、猴到人取 3、其余未提到的物种到人取 10;F2 是调节不同个体之间差异的校正因子,取 10,基于风险的方法,将 F2 细分为药动学和药效学的次因子<sup>[18]</sup>;F3 是调节持续用药时间不同的校正因子,研究时间为动物寿命一半及以上的,涵盖整个器官形成期的生殖研究的取 1、时间为 6 个月的啮齿动物研究和 3.5 年的非啮齿动物研究的取 2、时间为 3 个月的啮齿动物研究和 2 年的非啮齿动物研究取 5、其他持续研究时间更短的取 10;F4 是调节非遗传毒性致癌性、神经毒性或致畸性等严重毒性的校正因子,与母体毒性有关的胎儿毒性取 1、无母体毒性的胎儿毒性和有母体毒性的致畸反应取 5、无母体毒性的致畸反应取 10;F5 是调节无 NOEL 数据时的校正因子,在有 LOEL 可用时,应考虑对风险的承受能力,已观察到毒性效应的数据,要使用校正因子来降低风险,杂质毒性严重程度较高时校正因子最高可取 10,确保此时 PDE 值较低。

PDE 的制定要注重对风险的评估,ICH Q3D R2 修改了已有的 PDE 修正系数,以改善与预期用途的一致性;用更相关的研究取代(基于暴露持续时间或给药途径)用于定义 PDE 的研究<sup>[18]</sup>。

无论何种给药途径,在所有 PDE 的计算中均假定全身暴露量为 100%。需要确定某种杂质的限度时,首先要得到该杂质可信赖的动物毒理学数据,将此杂质在动物身上观察到的 NOEL 或 LOEL 数值通

过 F1 校正因子外推到人类,得到在人体的 NOEL 或 LOEL 数据;然后考虑到个体之间有差异,通过 F2 校正因子校正;其次考虑到持续用药的时间不同以及严重的毒性反应,通过 F3, F4 进行校正;最后考虑没有 NOEL 的数据而选择采用 LOEL 数据时,根据毒性反应的大小,通过 F5 进行校正。

在制定某种杂质的限度标准时,首先要获得该杂质的 PDE 值,获得具体杂质的 PDE 值之后即可根据所生产药品的规格、用法及用量,结合所求得的 PDE 值得到该杂质在药品规格中的具体限度标准,具体的计算实例如下。

#### 4 计算实例

**4.1 残留溶剂计算实例** 乙腈能溶解多种有机、无机物质,是药品生产过程中常用的一种优良的有机溶剂,但对人体毒性较大,是一种需要控制的残留溶剂。通过查阅已有的小鼠中乙腈毒性研究<sup>[14]</sup>,研究时间为 13 周,NOEL 为  $50.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,由此,乙腈的 PDE 计算如下:

$$PDE = \frac{50.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 50 \text{ kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} \quad \text{公式(2)}$$

公式中,体重调节采用 50 kg 的标准体重;校正因子中 F1 = 12,是从小鼠外推到人,如果本实验的研究对象为大鼠,那么 F1 要取 5;F2 = 10,是考虑不同人之间个体差异,是固定的校正因子;F3 = 5,因为研究的持续时间只有 3 个月,如果研究持续时间为小鼠寿命的一半(1~2 年),那么 F3 可取 1,如果研究的持续时间少于 3 个月,校正因子可取 10,对小鼠研究持续越短,校正因子取值越大,反之越小;F4 = 1,因为未发现严重毒性,如果发现可导致畸形的严重毒性,校正因子要取 5 或 10;F5 = 1,因为已知 NOEL 值。

假设乙腈是存在于某片剂药物的生产过程中的残留溶剂,若该药物的规格为  $1 \text{ g} \cdot \text{片}^{-1}$ ,以每日服用 3 次、每次 2 片的用法用量,那么乙腈在该药物当中的杂质限度标准如下。

$$\text{该药物每日服用剂量:规格} \times \text{用法用量} = 1 \text{ g} \cdot \text{片}^{-1} \times 3 \text{ 次} \times 2 \text{ 片} = 6 \text{ g} \quad \text{公式(3)}$$

$$\text{杂质限度} = \frac{PDE}{\text{服用剂量}} = \frac{4.22 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}}{6 \text{ g}} \approx 0.703 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1} \quad \text{公式(4)}$$

也就是说,乙腈在该药物中的限度标准为:每克(片)该药物中,乙腈的含量不得超过 0.703 mg。

**4.2 元素杂质计算实例** 铈元素对人体的危害很大,可破坏组织的新陈代谢,损害心脏、肝脏、肾脏及神经系统,在药品中需要对铈元素的含量进行控制。已知小鼠和大鼠的铈口服暴露限度数据<sup>[20-22]</sup>,美国国家毒理学规划处(NTP) Lynch 等对 Poon 等<sup>[22]</sup>的数据进行了再评价,以大鼠进行 90 d 的研究,得到的毒理学实验结果与之前 Schroeder 等<sup>[21]</sup>的报道一致。因此,确定铈元素最低 NOEL 值为 50 ppm(相当于  $\text{Sb } 6.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),以此计算口服途径的 PDE 值。

$$\text{PDE} = 6\,000 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 1\,200 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1} \quad \text{公式(5)}$$

此例中,  $F_1 = 5$ , 考虑从大鼠外推到人;  $F_2 = 10$ , 考虑人的个体差异;  $F_3 = 5$ , 考虑是啮齿动物持续 3 个月的研究时间;  $F_4 = 1$ , 考虑未出现严重毒性反应;  $F_5 = 1$ , 基于 NOEL 值的计算。如果是注射或者吸入途径的 PDE 可根据口服生物利用度的校正因子来计算,口服生物利用度  $< 1\%$ , 除以校正因子 100; 口服生物利用度  $\geq 1\%$  且  $< 50\%$ , 除以校正因子 10; 口服生物利用度  $\geq 50\%$  且  $< 90\%$ , 除以校正因子 2; 口服生物利用度  $\geq 90\%$ , 除以校正因子 1<sup>[15]</sup>; 在无口服生物利用度数据或吸入暴露限度的情况下,以口服 PDE 值除以校正因子 100 来计算吸入 PDE<sup>[23]</sup>。

假设铈元素是存在于某胶囊剂当中的元素杂质,该药品的规格为  $1 \text{ g} \cdot \text{粒}^{-1}$ ,用法用量为每日 3 次,每次 1 粒,那么铈元素在该药物当中的杂质限度标准为:

$$\text{该药物每日服用剂量: 规格} \times \text{用法用量} = 1 \text{ g} \cdot \text{粒}^{-1} \times 3 \text{ 次} \times 1 \text{ 粒} = 3 \text{ g} \quad \text{公式(6)}$$

$$\text{杂质限度} = \frac{\text{PDE}}{\text{服用剂量}} = \frac{1\,200 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}}{3 \text{ g}} = 400 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \quad \text{公式(7)}$$

也就是说,铈元素在该药物中的限度标准为:每克(粒)该药物中,铈元素的含量不得超过  $400 \mu\text{g}$ ,控制阈值(ICH Q3D R2<sup>[18]</sup>指出元素杂质限度标准的制定是远低于 PDE 水平的,一般不超过 PDE 的 30%,即控制阈值)为  $120 \mu\text{g}$ 。

**4.3 内毒素计算实例** 内毒性又称之为“热原”,存在于细菌当中,可造成人体发热、微循环障碍等,是生物技术制品中需控制的有害杂质,其 PDE 为  $5 \text{ EU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{人}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

假设某注射剂的规格为  $2 \text{ mL} \cdot \text{支}^{-1}$ ,用法用量为每日注射 2 次,每次 1 支,患者为体重  $50 \text{ kg}$  成年

人,那么该注射剂的内毒素限度标准为:

$$\text{该药物每日使用剂量: 规格} \times \text{用法用量} = 2 \text{ mL} \cdot \text{支}^{-1} \times 2 \text{ 次} \times 1 \text{ 支} = 4 \text{ mL} \quad \text{公式(8)}$$

$$\begin{aligned} \text{杂质限度} &= \frac{\text{PDE}}{\text{使用剂量}} \\ &= \frac{5 \text{ EU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{人}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 50 \text{ kg}}{4 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}} \\ &= 62.5 \text{ EU} \cdot \text{mL}^{-1} \quad \text{公式(9)} \end{aligned}$$

所以该注射剂内毒素的杂质限度标准为不超过  $62.5 \text{ EU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,或不超过  $125 \text{ EU} \cdot \text{支}^{-1}$ 。

## 5 讨论

**5.1 药品的安全性考虑** 药品中各组分的限度标准制定应根据具体质控要点和风险进行具体确定<sup>[19]</sup>。本文是从安全性的角度考虑杂质限度标准的制订,主要以化学药品为讨论对象;生物技术制品中关于内毒素等的要求可以参考文中杂质限度标准的确定方法,是从安全性的角度考虑;但对于宿主蛋白质、DNA 等的杂质,其限度标准的制订要复杂得多,仅参考化学药品的杂质限度标准是不够充分的。同时,对于质量标准中主成分限度标准的制定,也是从安全性加上有效性的角度进行考虑,设置了上限和下限,其下限保证了药品的有效性,其上限保证了药品的安全性,主成分超出上限的将可能导致药品出现毒副作用。

**5.2 改进工艺与杂质限度** 通常,通过改进工艺降低杂质含量使其低于限度要比提供杂质的安全性数据来得简单。当文献资料对某一杂质的安全性数据比较充分时,可用于界定该杂质的限度。如果无法获得安全性数据,杂质限度应尽量采用可降低杂质含量的拟上市工艺<sup>[12]</sup>,使其不超过 ICH 规定的杂质限度标准。只有当工艺改进成本太高时,才不得不考虑进行额外的安全性评估试验。

**5.3 PDE 与控制阈值** ICH Q3D R2<sup>[18]</sup>在基于风险评估的控制策略中提到“控制阈值(control threshold)”这一概念,定义为 PDE 的 30%。建议元素杂质限度不超过控制阈值。当超过控制阈值时,需要增加控制措施以确保其杂质水平不会超过 PDE。这是考虑到元素杂质具有蓄积性,从风险角度考虑可以更好地保证其安全性。对于其他杂质,特别当得到杂质的 LOEL(即发现其毒性)时,采用控制阈值而不是直接使用 PDE 推算其产品的限量,可以更好地保证其安全性。该概念对毒性反应个体差异大,或具有蓄积毒性的杂质是一个值得关注的指标。

关于 LOEL,可使用敏感动物实验的 1% 的致死剂量(LD1)作为剂量水平,或者以出现所关注的不良症状的最低剂量;而 NOEL 是指在动物实验中未出现不良反应的最大给药剂量。

**5.4 剂型、规格和用量对杂质限度的影响** 在杂质限度标准的换算过程中,必须根据剂型<sup>[15]</sup>、规格和用量等具体确定。杂质限度标准的确定不是一劳永逸,在药品规格发生变化或者已知的 PDE 发生改变,杂质限度应随之进行调整。如果生产的药品规格和用量发生变化,杂质的限度标准要随之变动。如果药品的规格或者用量变大,杂质的限度应随之减小;如果药品的剂型发生变化,可能导致 PDE 的改变。

**5.5 对杂质含量限度的再评估** 随着对具体药品生产经验和上市后监控数据的增多,可对产品质量限度标准进行再评估工作。如可以根据企业对产品中杂质含量限度的值,通过逆推算得到所依据的 PDE,然后与通过安全性获得或法规规定的 PDE 进行对照,从而评估其限度标准是否合理;可以根据上市后的真实世界数据对 LOEL 或 NOEL 值重新计算并获得更加可靠的 PDE<sup>[18]</sup>。

#### 5.6 对于校正因子和 LOEL 或 NOEL 值的考虑

在实际的生产过程中,对于校正因子的选取还是要从风险的角度考虑,如对于慢性疾病应使用比急性致命性疾病风险更低的药品;对儿童也应使用风险更低的药品,这些都必须从严把握,使相关校正因子 F4 和 F5 的取值最大为宜;但对急性致命性疾病,特别在无可替代药品的情况下,可适当放宽要求。对于 LOEL 或 NOEL 值的选择从两方面来考虑,首先,在众多实验室数据中,应选择可信度高的权威实验室或官方实验室的数据作为 LOEL 或 NOEL 值;其次,应考虑不同药物用途和作用靶器官,选择与人类机能最相近的种属动物的相关数据作为 LOEL 或 NOEL 值,例如透皮吸收的制剂应选择与人类皮肤组织最接近的猪皮肤的相关数据。

#### [参 考 文 献]

[1] ELDER D. ICH Q6A-Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances[S]. 1999.  
[2] WHO. WHO\_TRS\_937-Annex4 Supplementary Guidelines for Validation[S]. 2006.  
[3] Quality management systems-Fundamentals and vocabulary: ISO 9000[S]. 2015.

[4] FDA. USA:current Good Manufacturing Practice[S]. 2005.  
[5] ICH. Q6B:Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biological Products[S]. 1999.  
[6] 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.  
[7] 马莉,杨化新,谭德讲,等. 药品质量标准中限度范围确立方式探讨[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(5): 523-527.  
[8] 马莉,李娜,谭德讲. 我国医用产品监管标准现存问题及对策浅析[J]. 中国食品药品监管, 2021(2): 32-37.  
[9] 王贺,钱利武,阚红卫. 药用辅料监管法规、质量标准现状分析及应对措施[J]. 中南药学, 2022, 20(8): 1937-1941.  
[10] NEWBERRY KM, COLLING A. Quality standards and guidelines for test validation for infectious diseases in veterinary laboratories[J]. *Rev Sci Tech*, 2021, 40(1): 227-237.  
[11] MO JL, WANG HN, YUAN B. Learning from ICH Q6B: quality control ideas to improve the quality standards of Chinese herbal slices[J]. *J AOAC Int*, 2019, 102(3): 695-698.  
[12] ICH. Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances[S]. 2006.  
[13] ICH. Q3B(R2): Impurities in New Products[S]. 2006.  
[14] ICH. Q3C(R5): Impurities: Guideline for Residual Solvents[S]. 2011.  
[15] ICH. Q3D: Impurities-Guideline for Metal Impurities[S]. 2013.  
[16] ICH. Q3E: Guideline for Extractables and Leachables (E&L)[S]. 2020.  
[17] FRÖTSCHL R, MÜLLER L. ICH M7: guideline for the assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit carcinogenic risk[S]. 2014.  
[18] ICH. Q3D R2:Elemental Impurities[S]. 2015.  
[19] ICH. Q9:Quality Risk Mangement[S]. 2005.  
[20] SCHROEDER HA, MITCHENER M, BALASSA JJ, et al. Zirconium, niobium, antimony and fluorine in mice: effects on growth, survival and tissue levels[J]. *J Nutr*, 1968, 95(1): 95-101.  
[21] SCHROEDER HA, MITCHENER M, NASON AP. Zirconium, niobium, antimony, vanadium and lead in rats: life term studies[J]. *J Nutr*, 1970, 100(1): 59-68.  
[22] POON R, CHU I, LECAVALIER P, et al. Effects of antimony on rats following 90-day exposure via drinking water[J]. *Food Chem Toxicol*, 1998, 36(1): 21-35.  
[23] BAILL D, BLANCHARD J, JACOBSON-KRAM D, et al. Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation[J]. *Toxicol Sci*, 2007, 97(2): 226-236.  
[24] 胡向青,郝福,李志刚,等. 药物中杂质及有害物质控制限度的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(9): 953-964.  
[25] 王靖,张志新. 药品元素杂质控制政策解读: 超出 PDE 的可接受限度的建立[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(56): 196-197.  
[26] 张哲峰. 我国药物研发中杂质研究面临的挑战与思考[J]. 药品评价, 2010, 7(18): 12-19.  
[27] 美国药典委员会. USP35-NF30[S]. 附录<231>. Heavy Metal, 2012: 145-146.  
[28] 美国药典委员会. USP35-NF30[S]. 第二增补版. 附录<232>. Elemental Impurities-Limits, 2012: 5633-5634.  
[29] EMEA. Questions and Answers on the Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities[S]. 2010.  
[30] RILEY C, ROSANSKE TW, RILEY S. Specification of drug substances and products: development and validation of analytical methods[M]. Amsterdam: Elsevier Science Ltd., 2013.

编辑:毕晓帆/接受日期:2023-03-06

