

指导原则编号：【H】GPH3-1

# 化学药物杂质研究的技术指导原则

二〇〇五年三月

# 目 录

一、概述	1
二、杂质的分类	2
三、分析方法	3
(一)分析方法的选择	3
1、有机杂质的分析方法	3
2、无机杂质的分析方法	3
(二)分析方法的验证	5
(三)有机杂质的定量方法	6
四、杂质检测数据的积累	7
五、杂质限度的制订	9
(一)有机杂质的限度确定	10
1、创新药物	10
2、仿制已有国家标准的药品	12
3、其它新药	12
(二)无机杂质的限度确定	12
六、临床研究申请与上市生产申请阶段的杂质研究	13
七、结语	13
八、名词解释	14
九、附件	14
附件 1: 原料药的杂质限度	14
附件 2: 制剂的杂质限度	14
附件 3: 决策树	15
十、参考文献	15
十一、著者	16

# 化学药物杂质研究的技术指导原则

## 一、概述

任何影响药物纯度的物质统称为杂质。杂质的研究是药品研发的一项重要内容。它包括选择合适的分析方法，准确地分辨与测定杂质的含量并综合药理学、毒理及临床研究的结果确定杂质的合理限度。这一研究贯穿于药品研发的整个过程。由于药品在临床使用中产生的不良反应除了与药品本身的药理活性有关外，有时与药品中存在的杂质也有很大关系。例如，青霉素等抗生素中的多聚物等高分子杂质是引起过敏的主要原因。所以规范地进行杂质的研究，并将其控制在一个安全、合理的限度范围之内，将直接关系到上市药品的质量及安全性。

本指导原则是在借鉴国外相关指导原则<sup>[1][2]</sup>的基础上，结合我国新药研发的实际情况制定的。目的是为我国的药品研发提供有益的指导，从而提高药品的质量，保证人民的用药安全。由于新药研究的探索性很强，每种药品的具体研究情况差异有可能很大，本指导原则不可能涵盖杂质研究的全部，仅提供了一个基本的研究思路和方法。特殊情况下，研究单位可在科学、合理的基础上，对杂质进行研究，只要能用科学的数据证明药品中存在的杂质可被控制在安全、合理的范围内，就达到了杂质研究的目的。本指导原则涵盖的范围包括新的及仿制已有国家标准的化学原料药及制剂。发酵工艺生产的抗生素类药物一般不包括在本原则的讨论范畴，但如有可能，也建议参考本原则的有关要求。由于我国对临床研究也实行行政审批的管理，所以，本指导原则不仅适用于上述药品的上市生产申请，也

适用于临床研究的申请。

## 二、杂质的分类

药品中的杂质按其理化性质一般分为三类：有机杂质、无机杂质及残留溶剂。按照其来源，杂质可以分为工艺杂质（包括合成中未反应完全的反应物及试剂、中间体、副产物等）、降解产物、从反应物及试剂中混入的杂质等。按照其毒性分类，杂质又可分为毒性杂质和普通杂质等。杂质还可按其化学结构分类，如其它甾体、其它生物碱、几何异构体、光学异构体和聚合物等。

本指导原则主要按照杂质的理化性质分类。

有机杂质包括工艺中引入的杂质和降解产物等，可能是已知的或未知的、挥发性的或不挥发性的。由于这类杂质的化学结构一般与活性成分类似或具渊源关系，故通常又可称之为有关物质。

无机杂质是指在原料药及制剂生产或传递过程中产生的杂质，这些杂质通常是已知的，主要包括：反应试剂、配位体、催化剂、重金属、其它残留的金属、无机盐、助滤剂、活性炭等。

残留溶剂是指在原料药及制剂生产过程中使用的有机溶剂，其研究可参考有机溶剂残留量研究的技术指导原则。

对映异构体杂质属于杂质范畴，有关此类杂质的研究将在手性化合物研究指导原则中另行规定，本指导原则不作重复讨论。

生产过程中引入的外来污染物、原料药的不同晶型不属于本文讨论范畴。

### 三、分析方法

分析方法的选择直接关系到杂质测定结果的专属性与准确性，因此，在进行杂质研究时首要问题是选择合适的杂质分析方法。

#### (一) 分析方法的选择

##### 1、有机杂质的分析方法

有机杂质的检测方法包括化学法、光谱法、色谱法等，因药物结构及降解产物的不同采用不同的检测方法。通过合适的分析技术将不同结构的杂质进行分离、检测，从而达到对杂质的有效控制。随着分离、检测技术的发展与更新，高效、快速的分离技术与灵敏、稳定、准确、适用的检测手段相结合，几乎所有的有机杂质均能在合适的条件下得到很好的分离与检测。在质量标准中，目前普遍采用的杂质检测方法主要为高效液相色谱法 (High Performance Liquid Chromatography; HPLC)、薄层色谱法 (Thin Layer Chromatography; TLC)、气相色谱法 (Gas Chromatography; GC) 和毛细管电泳法 (Capillary Electrophoresis; CE)。应根据药物及杂质的理化性质、化学结构、杂质的控制要求等确定适宜的检测方法。由于各种分析方法均具有一定的局限性，因此在进行杂质分析时，应注意不同原理的分析方法间的相互补充与验证，如 HPLC 与 TLC 及 HPLC 与 CE 的互相补充，反相 HPLC 系统与正相 HPLC 系统的互相补充，HPLC 不同检测器检测结果的互相补充等。

##### 2、无机杂质的分析方法

无机杂质的产生主要与生产工艺过程有关。由于许多无机杂质直接影响药品的稳定性，并可反映生产工艺本身的情况，了解药品中无机杂质的

情况对评价药品生产工艺的状况有重要意义。对于无机杂质，各国药典都收载了经典、简便而又行之有效的检测方法。对于成熟生产工艺的仿制，可根据实际情况，采用药典收载的方法进行质量考察及控制。对于采用新生产工艺生产的新药，鼓励采用离子色谱法及电感耦合等离子发射光谱—质谱（ICP-MS）等分析技术，对产品中可能存在的各类无机杂质进行定性、定量分析，以便对其生产工艺进行合理评价，并为制定合理的质量标准提供依据。

通常情况下，不挥发性无机杂质采用炽灼残渣法进行检测。某些金属阳离子杂质（银、铅、汞、铜、镉、铋、锑、锡、砷、锌、钴与镍等）笼统地用重金属限度检查法进行控制。因在药品生产中遇到铅的机会较多，且铅易积蓄中毒，故作为重金属的代表，以铅的限量表示重金属限度。如需对某种（些）特定金属离子或上述方法不能检测到的金属离子作限度要求，可采用专属性较强的原子吸收分光光度法或具有一定专属性的经典比色法（如采用药典已收载的铁盐、铵盐、硒等的检查法检测药品中微量铁盐、铵盐和硒等杂质）。虽然重金属检查法可同时检测砷，但因其毒性大，且易带入产品中，故需采用灵敏度高、专属性强的砷盐检查法进行专项考察和控制，各国药典收载的方法已历经多年验证，行之有效，应加以引用。

由于硫酸根离子、氯离子、硫离子等多来源于生产中所用的干燥剂、催化剂或pH调节剂等，考察其在产品中的残留量，可反映产品纯度，故应采用药典中的经典方法进行检测。如生产中用到剧毒物（如氰化物等），须采用药典方法检测可能引入产品中的痕量残留物。

对于药典尚未收载的无机杂质（如磷酸盐、亚磷酸盐、铝离子、铬离

子等) 的检测, 可根据其理化特性, 采用具有一定专属性、灵敏度等的方法, 如离子色谱法、原子吸收分光光度法、比色法等。

## (二) 分析方法的验证

杂质检测方法的验证应参照相关的技术指导原则进行, 重点在于专属性和灵敏度的验证。专属性系指在其它成分可能共存的情况下, 采用的方法能准确测定出被测杂质的特性。检测限是反映分析方法灵敏度的一个重要指标, 所用分析方法的检测限一定要符合质量标准中对杂质限度的要求, 最低检测限不得大于该杂质的报告限度。

为验证杂质分析方法的专属性, 对于原料药, 可根据其合成工艺, 采用各步反应的中间体 (尤其是后几步反应的中间体)、立体异构体、粗品、重结晶母液等作为测试品进行系统适用性研究, 考察产品中各杂质峰及主成分峰相互间的分离度是否符合要求, 从而验证方法对工艺杂质的分离能力。

为了考察方法能否有效检测出原料药或制剂中的降解产物, 还可根据药物的化学结构特点、制剂的处方与工艺、储存条件等选用合适的酸、碱、光、热、氧化反应等加速破坏性试验来验证分析方法的专属性, 必要时可采用二极管阵列检测器、质谱检测器等检测峰的纯度。因为在强制降解试验条件下产生的降解产物较药品货架期产生的降解产物复杂、未知杂质多, 分离难度大, 上述分析方法可有效地显示各色谱峰的纯度, 以免因分离度不符合要求, 导致分析结果的不准确。如不具备检测峰纯度的试验条件, 可通过适当调整流动相的组成或比例使各色谱峰的相对保留时间发生改变, 用同一份经加速破坏试验的供试品溶液进样, 然后比较流动相调整前后杂质峰的个数; 也可采用TLC法比较同一份经加速破坏试验的供试品溶液

在不同展开系统下的斑点个数及位置，以此佐证杂质分析方法的专属性。

强制降解试验对于未知杂质的分离度考察是非常必要的，其目的主要是提供关于杂质（特别是降解物）与主成分的分离情况、样品稳定性及降解途径等重要信息。在试验过程中，应注意破坏性试验要适度，应着重考察敏感条件。如产品在一定条件下稳定，则无必要再提高条件的剧烈程度进行重复试验。破坏试验的程度暂无统一要求，一般以强力破坏后主成分的含量仍占绝大部分为宜。此时已产生了一定量的降解产物，与样品长期放置的降解情况相似，考察此情况下的分离度更具有实际意义。要达到这种破坏程度，需要在研究过程中进行摸索，先通过初步试验了解样品对光、热、湿、酸、碱、氧化条件的基本稳定情况，然后进一步调整破坏性试验条件（如光照强度、酸碱浓度、破坏的时间、温度等），以得到能充分反映降解产物与主成分分离的结果和图谱。另外，通过比较试验前后主峰面积的变化，还可粗略估算降解物对主成分的相对响应因子，了解样品在各种条件下的稳定性，为包装及贮藏条件的选择等提供信息。对于性质相对稳定的药品，如有充分的文献依据或试验数据，则可以免做强制降解试验。

### （三）有机杂质的定量方法

有机杂质的检测一般多采用HPLC法，有时也采用TLC、GC等其它方法。

如采用HPLC法，须采用峰面积法，具体定量方法有①外标法（杂质对照品法）、②加校正因子的主成分自身对照法、③不加校正因子的主成分自身对照法、④峰面积归一化法。①法定量比较准确，采用时应对对照品进行评估和确认，并制订质量要求。②法应对校正因子进行严格测定，仅适用于已知杂质的控制。③法的前提是假定杂质与主成分的响应因子基本相



同。一般情况下，如杂质与主成分的分子结构相似，其响应因子差别不会太大。④法简便快捷，但因各杂质与主成分响应因子不一定相同、杂质量与主分量不一定在同一线性范围内、仪器对微量杂质和常量主成分的积分精度及准确度不相同等因素，所以在质量标准中采用有一定的局限性。

有关物质中包括已知杂质和未知杂质。已知杂质对主成分的相对响应因子在0.9-1.1范围内<sup>[3]</sup>时，可以用主成分的自身对照法计算含量，超出0.9-1.1范围时，宜用杂质对照品法计算含量，也可用加校正因子的主成分自身对照法。理想的定量方法为已知杂质对照品法与未知杂质不加校正因子的主成分自身对照法两者的结合。研究人员可根据实际情况选用合适的定量方法。

在选择合适的分析方法时还应考虑生产能力及质量控制的可行性等技术因素。尽管在附件中规定的限度精确到小数点后第二位，但并不意味着在日常的生产质控中所用的分析方法也要如此精确。如经过必要的验证，也可采用薄层色谱法等分析方法。在研发过程中，如果分析方法有改变，则应进行方法改变前后所得分析结果的可比性研究。

对于 TLC 法，通常采用杂质对照品法和主成分自身对照法进行检控制，后者仅限于杂质斑点的颜色与主成分斑点颜色一致的情况下使用。

#### **四、杂质检测数据的积累**

杂质检测数据的积累是制订质量标准中杂质限度的重要依据之一，它包括药品研制过程中所有批次样品（包括用于安全性、临床研究的样品）的杂质检测数据。应该对大于报告限度的各杂质的检测结果进行汇总，各杂质应以编号或保留时间作为标识以便区分识别。

检测结果应提供具体试验数据（如杂质的保留时间及含量），不能笼统地表述为“符合要求”或“合格”等。每批样品中大于报告限度的任何杂质都应在其检测报告中加以体现和说明，如要放宽附件 1 及 2 中杂质的报告限度，则应提供合理的依据。大于报告限度的任何杂质均应统计在内，并计入总杂质中。如杂质含量小于 1.0%，则报告的数据应精确到小数点后第二位；如杂质含量大于 1.0%，则报告的数据可精确到小数点后第一位。建议采用表格的形式，列出每批样品的批号、批量、生产日期与地点、生产工艺、单个杂质及总杂质的含量、产品的用途（如临床研究、稳定性考察等）与所用分析方法有关的参考文献。对于制剂，还应注明所用原料药的批号、制剂的内包装及其封闭物及贮存条件等。

方法学研究中杂质分离度和检测限的图谱、代表性批次的图谱、采用其它杂质检测方法所得的图谱、加速及长期稳定性试验的图谱等，可以辅助说明产品中杂质的概况。如有必要，申报单位还应提供所有批次产品的杂质概况（如色谱图等）。

建议列表说明每一次安全性研究与临床研究用样品的原料药的批号。

药物研发者应将药品在合成、纯化、制剂制备与贮存过程中实际或可能产生的杂质尽量全面地加以总结，还应对合成过程中引入的杂质、可能会由原材料带入成品中的杂质、降解产物、原料药与辅料或内包装材料、封闭物之间的反应产物等做出评估。对合成过程中引入杂质的评估，应仅限于对现有化学反应条件下可能产生的杂质。对检测杂质所做的研究工作，包括小试与中试样品的杂质实测结果、以及为了鉴定样品贮存过程中可能产生杂质而进行的加速破坏降解试验的结果等，均应进行归纳总结，从而

为杂质限度的确定提供参考。此外，还应对整个研发过程中的实验室规模、中试规模样品的杂质情况进行比较，如果杂质的种类、数量及含量不一致，则应进行合理的分析。

对于超过鉴定限度的杂质应作进一步的研究，确定其来源，推测其可能的结构，进而判断该杂质对药物安全性的影响；对于在稳定性研究中产生的超过鉴定限度的降解产物也应做相应的研究。对于未超过鉴定限度的杂质一般不需进行结构研究。对于可能具有特殊的生理活性或毒性的杂质，则应进行结构确证和安全性验证。

在杂质研究时，应根据具体的生产工艺，对原料药制备过程中涉及到的无机物进行检测，根据整个研发过程中的实验室规模、中试规模样品的实测情况，对催化剂、重金属等无机杂质带入成品中的可能性进行评估，就质量标准中是否收载这些无机杂质检测项目进行必要的讨论说明，并提供相关的试验数据和文献依据。

## 五、杂质限度的制订

质量标准中应详细说明各杂质的检测方法及其限度。在制订质量标准中杂质的限度时，首先应从安全性方面进行考虑，尤其对于有药理活性或毒性的杂质；其次应考虑生产的可行性及批与批之间的正常波动；还要考虑药品本身的稳定性。在质量标准的制订过程中应充分论证质量标准中是否收载某一杂质检测项目及其限度制订的合理性。可根据稳定性考察、原料药的制备工艺、制剂工艺、降解途径等的研究及批次检测结果来预测正式生产时产品的杂质概况。当杂质有特殊的药理活性或毒性时，分析方法的定量限及检出限应与该杂质的控制限度相适应。设定的杂质限度不能高

于安全性数据所能支持的水平，同时也要与生产的可行性及分析能力相一致。在确保产品安全的前提下，杂质限度的确定主要基于中试规模以上产品的实测情况，考虑到实际生产情况的误差及产品的稳定性，往往对限度做适当放宽。如果各批次间的杂质含量相差很大，则应以生产工艺稳定后的产品为依据，确定杂质限度。

除降解产物和毒性杂质外，已在原料药质量标准中控制，且在制剂过程中含量没有增加的杂质，制剂中一般不再控制。

### **（一）有机杂质的限度确定**

质量标准中对有机杂质的限度规定应包括：每一个已知杂质、未知杂质及总杂质。共存的异构体和抗生素的多组分一般不作为杂质进行控制，必要时作为共存物质在质量标准中规定其比例。单一的对映体药物，其对映异构体应作为杂质控制。

由于创新药物与仿制药情况不同，在确定杂质限度时，可有所区别，所以本指导原则在此分别予以说明。

#### **1、创新药物**

创新药物是指国内外均未上市的新的化学实体及其制剂。由于在创新药物的研究过程中，需通过一系列的药理毒理及临床研究来验证该药品的安全有效性，而研究所用的样品本身会包含一定种类与数量的杂质，所以如果在这些研究中并未明显反映出与杂质有关的毒副作用，即使有些杂质的含量超出了附件 1 或 2 的质控限度，仍可认为该杂质的含量已经通过了安全性的验证。在此前提之下，如果该杂质的含量同时也在正常的制备工艺所允许的限度范围内，那么根据试验样品中杂质的含量所确定的限度可

认为是合理的。由于动物与人在毒性反应上的差异、临床试验例数的限制，致使在新药申请上市时的安全性数据仍很有限，据此制定的杂质限度尚不能完全保证产品的安全性，故新产品应在上市后继续监测不良反应，并对新增不良反应的原因进行分析。如与杂质有关，则应分析原因，设法降低杂质含量，这样制订出来的杂质限度才能保证产品的安全性。如某杂质同时也是该药物在动物或人体中的主要代谢产物，则对该杂质可不考虑其安全性，但需制订合理的限度。

对于用于某些适应症的药物，可以根据用药人群、剂量、用药周期、临床经验、利弊权衡等，对杂质的限度做适当的调整。当研究证明某些药物中的杂质与不良反应有关，则应在制订该杂质的限度时引起重视，并适当提高限度要求。反之，杂质的限度可适当放宽。由此可见，在特殊情况下，应具体问题具体分析，在保证安全的前提下，可以修改附件 1 或 2 中的限度，并同时提供修改限度的充分理由。

当杂质的限度大于附件 1 或 2 中的规定时，可根据附件 3 中的决策树来考虑下一步的研究。在某些情况下，将杂质的限度降到符合附件 1 或 2 的要求，可能比提供该杂质的安全性数据更为简单。如果能有比较充足的文献数据证明该杂质的安全性，也可不降低该杂质的限度。如果以上两种途径均不可行，则应考虑进行必要的安全性研究，其结果的可靠性与一系列因素有关，如病例数、日剂量、给药途径与疗程等。尽管直接用分离纯化的杂质进行安全性研究比较合适，但也可采用含有杂质的原料药进行研究。

## 2、仿制已有国家标准的药品

对于仿制已有国家标准的药品，可以根据已有的标准制订相应的杂质限度。如果该标准中未规定杂质的限度，应与已上市同品种药品（建议首选原研发企业在有效期内的产品）进行全面的质量对比研究，分析其杂质的种类与含量，根据研究的结果，以及稳定性考察的结果，决定是否需在质量标准中对杂质进行控制。如果难以获得已上市同品种的标准，但有相同原料药的其它剂型上市，则在制订杂质限度时，可参考此上市产品质量标准，对杂质进行控制。

由于工艺或处方的不同导致在研产品与已上市同品种产品的杂质种类不同，仿制产品中新杂质的含量高于附件 1 或 2 规定的合理限度，或在研产品的杂质含量明显高于已上市的同品种产品的杂质实测值。为了保证产品的安全性，应考虑优化产品的处方与制备工艺，将杂质的含量降到规定的质控限度以内。如仍不能达到要求，则应做必要的安全性研究。

## 3、其它新药

改变给药途径的制剂，其杂质限度的确定参照创新药物的要求进行。

对于其它类别的新药，如果能够获得已上市的对照样品，则可按照仿制已有标准的药品的研究思路，在详细的质量对比研究的基础上，确定杂质的限度。如果不能获得对照样品，则应参照创新药物的要求确定杂质限度，或通过详细的安全性试验来证明已有的杂质限度是安全的。

### （二）无机杂质的限度确定

无机杂质的限度主要根据该杂质的毒性、对药品本身质量（如稳定性）的影响及各批次产品的实测结果而定。如果某些产品的无机杂质在放置过

程中会增加，则制订该杂质的限度时，还应综合考虑稳定性考察的结果。

各国药典收载的质量标准及我国已批准上市产品的注册标准中包含有各类无机杂质的限度，在这些限度以内的无机杂质可以认为其安全性已得到了确认。因此，这些限度对于我们确定在研产品的无机杂质限度具有重要的参考价值。要注意根据在研产品的给药途径、适应症、剂量等选择合适的参考标准，确定合理的限度。

## 六、临床研究申请与上市生产申请阶段的杂质研究<sup>[4][5]</sup>

我国对药品的注册审批分为临床研究与上市生产两个阶段。在申报临床研究时，杂质研究工作可从以下几方面考虑。1.为了保证临床研究受试者的安全，在申报临床研究前，应对已有批次产品的杂质进行比较全面的检测，根据安全性研究用样品的杂质含量情况来证明临床研究用药品是安全的。2.由于药品的研发过程是一个不断完善的过程，随着研究的深入，可能会对杂质的分析方法做相应的改进。所以，在杂质含量初步得到控制的前提下，可在临床研究期间对杂质分析方法进行完善。3.对于创新药物，杂质限度的最终确定需根据临床研究结果进行综合权衡。故在申报创新药物临床研究时，可对杂质的限度做一个初步的规定。

临床研究结束后，应将放大生产的样品与临床研究样品中的杂质进行详细比较，如因生产规模放大而产生了新的杂质，或已有杂质的含量超出原有的限度时，同样应根据附件 1 或 2 来判断该杂质的含量是否合理，如不合理，则应参照决策树来考虑下一步的研究工作。

## 七、结语

杂质的研究是药品研究的重要方面，它贯穿于整个药品研究的始终。

药品中的杂质是否能得到合理、有效的控制，直接关系到药品的质量可控性与安全性。在进行杂质研究时应重点关注以下几个方面：1.应注意对杂质检测方法的选择与验证。2.应注意对研究过程中所有批次的样品，包括各种生产规模的样品中的杂质进行完整的记录，这些数据将是制订杂质限度的一个重要依据。3.应特别注意，在确定杂质的限度时，一定要综合考虑杂质的安全性、生产的可行性与产品的稳定性。在确定仿制药品的杂质限度时，应与已上市产品进行质量对比研究，以确保产品的安全性。

## 八、名词解释

**报告限度 (Reporting Threshold):** 超出此限度的杂质均应在检测报告中报告，并应报告具体的检测数据。

**鉴定限度 (Identification Threshold):** 超出此限度的杂质均应进行定性分析，确定其化学结构。

**质控限度 (Qualification Threshold):** 质量标准中一般允许的杂质限度，如制订的限度高于此限度，则应有充分的依据。

## 九、附录

### 附件 1: 原料药的杂质限度

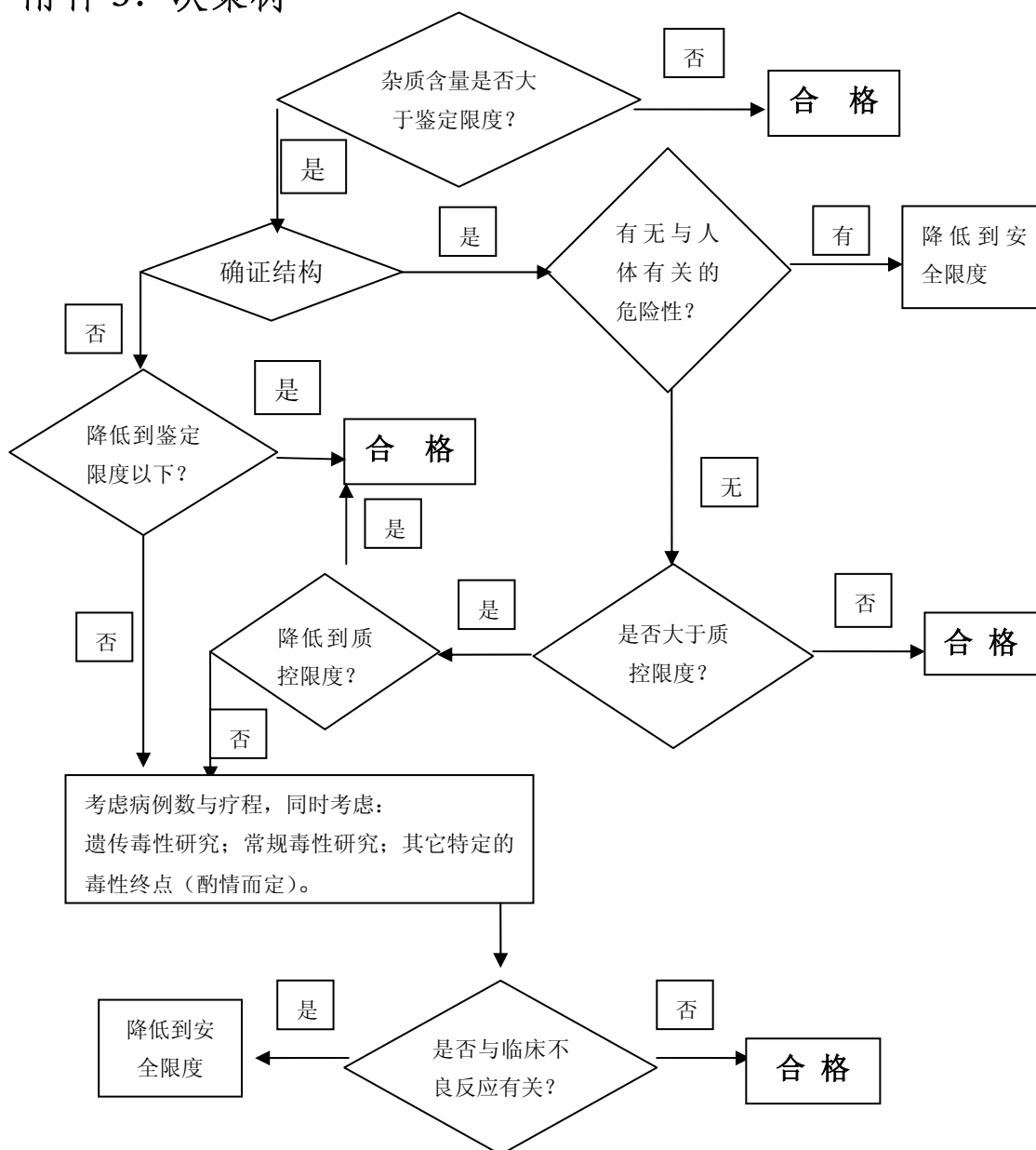
最大日剂量	报告限度	鉴定限度	质控限度
≤2g	0.05%	0.10%或 1.0mg (取最小值)	0.15%或 1.0mg (取最小值)
>2g	0.03%	0.05%	0.05%

### 附件 2: 制剂的杂质限度

报告限度	最大日剂量	≤1g	>1g		
	限度	0.1%	0.05%		
鉴定限度	最大日剂量	<1mg	1mg-10mg	>10mg-2g	>2g
	限度	1.0%或 5μg (取最小值)	0.5%或 20μg (取最小值)	0.2%或 2mg (取最小值)	0.10%
质控限度	最大日剂量	<10mg	10mg-100mg	>100mg-2g	>2g
	限度	1.0%或 50μg (取最小值)	0.5%或 200μg (取最小值)	0.2%或 3mg (取最小值)	0.15%



### 附件 3: 决策树



### 十、参考文献

- 1 . ICH Harmonized Tripartite Guideline: Impurities In New Drug Substances,Q3A(R),7 Feb,2002.
- 2 . ICH Harmonized Tripartite Guideline: Impurities In New Drug Products,Q3B(R),5 Feb,2003.
- 3 . 中华人民共和国药典 2005 年版附录增修订内容汇编, 国家药典委

员会。

4. INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies Chemistry, Manufacturing, and Controls Information

5. Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products

## 十一、著者

《化学药物杂质研究的技术指导原则》课题研究组