

· 专 论 ·

化学药品标准物质的研制与使用

冯艳春¹, 裴文莉¹, 宁保明¹, 史继峰^{2*}

(¹ 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; ² 北京凯因科技股份有限公司, 北京 100176)

摘要 化学药品标准物质是化学药品研发和质量监控过程中重要的物质基础。本文介绍了化学药品标准物质的定义、分类;详细梳理了制药企业和权威标准物质发放机构对于化学药品标准物质研发、生产、管理和使用的国内外相关法规和指导原则;化学药品标准物质原料常用的制备方法和关键技术以及不同类型化学药品标准物质对于原料选择的技术要求。除此之外,本文还介绍了候选标准物质原料经过化学结构确证、理化性质分析、均匀性评估、稳定性监测、赋值之后成为化学药品标准物质的常规研制流程和数据要求,并对经典的赋值方法——质量平衡法进行了详细的介绍,从而为国内化学药品标准物质的使用者以及新药的开发者提供化学药品标准物质研制、使用和管理相关的技术参考。

关键词 化学药品; 标准物质; 研制

中图分类号 R927 文献标志码 A

文章编号 1000-5048(2024)05-0715-06

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023122402

引用本文 冯艳春, 裴文莉, 宁保明, 等. 化学药品标准物质的研制与使用 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 715–720.

Cite this article as: FENG Yanchun, PEI Wenli, NING Baoming, et al. Development and application of chemical reference materials[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(5): 715–720.

Development and application of chemical reference materials

FENG Yanchun¹, PEI Wenli¹, NING Baoming¹, SHI Jifeng^{2*}

¹National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629; ²Beijing Kawin Technology Share-Holding Co., Ltd., Beijing 100176, China

Abstract Chemical reference material (CRM) is an important material basis in the process of chemical drug research and development and quality control. This paper introduces the definition and classification of CRMs; the domestic and international regulations and guidelines for the research and development, production, management and use of CRMs by pharmaceutical companies and authoritative CRM issuing organizations; the common preparation methods and key technologies of CRM raw materials; and the technical requirements for the selection of raw materials for different types of CRMs. In addition, this paper also introduces the routine development process and data requirements for the candidate raw material to become a CRM after chemical structure verification, physical and chemical property analysis, homogeneity assessment, stability monitoring, and assignment. It also introduces the classical assignment method, mass balance method, in detail, to provide users of CRMs and the developers of new drugs with some technical references related to the development, application and management of CRMs in China.

Key words chemical drugs; reference materials; development

This study was supported by the Project on Discipline Construction of Key Laboratory of Chemical Drug Control Institute, National Institutes for Food and Drug Control (2024HYZX20)

收稿日期 2023-12-24 *通信作者 Tel: 010-67871133 E-mail: shififeng@kawin.com.cn

基金项目 中国食品药品检定研究院化学药品检定所重点实验室学科建设课题 (2024HYZX20)

药品标准物质系指药品标准中物理和化学测试及生物方法试验用,具有确定的特性或量值,用于校准设备、评价测量方法、给供试药品赋值或鉴别用的物质,应具备均匀、稳定和准确的特性。药品标准物质依据不同的分类标准,有多种分类方式。如按照测定方法和使用对象不同分为标准品、对照品、对照提取物、对照药材和参考品 5 类。《中华人民共和国药典》(简称 ChP)凡例对于标准品和对照品有明确定义。对照品即通常所说的化药药品标准物质,系指采用理化方法进行鉴别、检查或含量测定时所用的标准物质,其特性量值一般按纯度(%)计,主要用于化学药品、抗生素、部分生化药品、药用辅料、中药材(含饮片)、提取物、中成药、生物制品(理化测定)等检验仪器及仪器校准,由此可见药用辅料相关检验标准中所涉及使用的国家药品标准物质也属于对照品^[1]。各药用辅料标准中所使用的对照品主要有鉴别用、检查用、系统适用性用及含量测定用等几个用途,根据药用辅料结构及组成不同,又可将其分为小分子药用辅料对照品、混合物药用辅料对照品以及大分子药用辅料对照品。化学对照品是药品标准物质中占比最大的一类^[2]。化学对照品按照使用范围不同可以分国际化学对照品、国家化学对照品以及工作化学对照品。国际化学对照品由世界卫生组织(WHO)指定专门的协作研究中心负责制备,经 WHO 的专家委员会讨论通过后,由 WHO 总干事颁布,这些对照品至少在 WHO 成员国之间相互承认^[3];国家化学对照品通常由某一个国家或组织根据需要在其国内或成员国间自行建立,应用于对应的药品标准,如各国药典中收录的标准物质。工作化学对照品是指药品生产企业或其他实验室根据自身使用的需要建立的化学标准物质,且往往是以上述两种化学对照品为基准而建立的,通常为解决企业在进行新药申报注册时无法获得国际或国家对照品之难题,或者企业为节约成本用于内控检验^[4]。值得指出的是,当采用工作对照品得到的检测结果存在异议时,应使用具有法律地位的国家或国际标准物质进行确证。总之,药品标准物质的使用主要是为了保证药典以及药品质量控制检测结果的准确性和重现性,因此无论是创新药还是仿制药研发,标准物质的正确使用都是实现科学检测的必要条件,标准物质的制备都是药品质量研究中最重要的一环。

1 国内外标准物质管理和使用的法规要求

1.1 制药企业研制和使用标准物质的法规要求

药品研发生产机构是药品标准物质的主要使用者之一,为了规范制药企业药品标准物质的使用,各国药品管理机构均有相应的要求和法规。比如在新药注册阶段,人用药品注册技术要求国际协调会(International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 简称 ICH)在其指导原则 Q6A 新化学原料药和制剂的检测方法和验收要求 2.11 中指出,标准物质无论是新原料药还是已知杂质,须有一定相对其用途的质量要求,用于新原料药含量测定的标准物质,对其杂质应进行严格的鉴定和控制,其纯度应采用定量分析方法测定。Q6B 的 2.2.1 部分对于生物技术产品及生物制品中使用的标准物质有更加详细的介绍。美国食品药品监督管理局(FDA)在其发布的《化学药品与生物制品分析程序与方法验证指南 (Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics)》中也对标准物质做出了明确的要求:申请者要确保所有的标准物质适合于其实验目的与用途;申请者要严格遵守标准物质存贮和使用条件及处理要求,避免改动和污染;申请者应该在申报资料中提供标准物质适合于其用途的支持信息,这些支持信息应包括确认试验报告和检验报告(如稳定性试验方案、报告、相关已知杂质概述资料);从其他来源获得的标准物质应根据程序进行确证,包括常规测试和 ICH Q6B 中要求的超出常规放行测试的项目。申请者应考虑采用正交的方法对标准物质进行确认。附加测试可包括对标准物质适用性的确定,这可能在原料药或药品放行测试中不易被发现(例如更全面的结构确证和效价、纯度和杂质的正交测试);新的标准物质(官方或自制)均应采用现行的标准物质对其进行确认/校正。我国于 2016 年 5 月施行的原国家食品药品监督管理总局组织制定的《化学药品新注册分类申报资料要求(试行)》中,对不同注册分类的药品包括原料和制剂,对在研制过程中使用的对照品也有明确的要求,且与 FDA 的要求相似,即需提供药品研制过程中使用的所有对照品(包括主成分对照品和杂质对照品)的相关资料。对于药典对照品,不仅需提供批号、纯度、说明书等详细信息,还要提供来源证明;研制过程中如

果使用了外购对照品或自制对照品, 除需提供来源证明外, 还需提供结构确证、质量标准以及含量标定过程等信息。

在药品生产阶段, ICH 在其指导原则 Q7 原料药生产质量管理规范(Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients)中不仅给出了 一级标准物质和二级标准物质的术语释义, 并明确指出: 必要时, 原料药生产应采用合适的一级标准物质, 一级标准物质均应有可溯源的记录文件, 应按供货商的建议储存和使用一级标准物质并作相应的记录。由官方认可的渠道得到的一级标准物质, 只要储存条件与供货商要求的一致, 通常无需测试即可使用; 无法从官方认可的货源获得一级标准物质时, 应该制备一个“内部一级标准物质”, 并进行必要的测试, 以完全确定该物质的结构和纯度, 测试记录应予保存; 二级标准物质应采用适当的方法进行制备、鉴别、测试、批准并储存。每一批二级标准物质在第一次使用前, 应当与一级标准物质进行比较, 以确定其适用性; 且应制定书面方案, 定期重新进行标定。欧盟和美国 GMP 的相应部分与 ICH Q7 基本一致。我国自 2011 年 3 月起施行的《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》第 227 条, 对药品生产过程中标准品或对照品的管理也有明确要求: 规定这些标准物质需按照规定进行贮存和使用, 且有适当标识, 内容至少包括名称、批号、制备日期(如有)、有效期(如有)、首次开启日期、含量或效价、贮存条件。另外规定企业如需自制工作标准品或对照品, 应当建立工作标准品或对照品的质量标准以及制备、鉴别、检验、批准和贮存的操作规程; 每批工作标准品或对照品应当用法定标准品或对照品进行标化, 并确定有效期; 还应当通过定期标化证明工作标准品或对照品的效价或含量在有效期内保持稳定, 标化的过程和结果应当有相应的记录。

1.2 权威发放机构对于标准物质生产、管理和使用的法规要求

此外, 药品标准物质通常由国家(或区域性组织的)药典委员会或者药品管理机构授权的质量控制实验室制备并发放, 如 WHO 化学对照品协作标化中心(WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances), 欧洲药品质量管理局(European Directorate for the Quality of Medicines,

EDQM)、美国药典委员会(The United States Pharmacopeial Convention)等。根据《中华人民共和国药品管理法》(2019 年 12 月 1 日实施)和《药品注册管理办法》(局令第 28 号, 自 2007 年 10 月 1 日起施行)的规定, 中国药品生物制品检定所(现为中国食品药品检定研究院)负责标定中国的国家药品标准物质。为了规范标准物质的制备、管理和使用, 这些组织或机构在发售标准物质的同时, 也出台了一系列的指导原则。最早制定化学对照品指导原则的机构是 WHO 药品标准专家委员会(Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations), 该委员会于 1975 年制定了《关于化学对照品的建立、管理和销售的一般原则(General Guidelines for the Establishment, Maintenance and Distribution of Chemical Reference Substances)》, 旨在促进各国或区域性组织负责化学对照品工作的相关机构间进一步合作和协调^[5]。该指导原则经过几版修订和补充, 现行版本为 2007 发行的修订版本。该指导原则对于化学对照品的建立、管理和销售提出了明确的要求, 主要包括以下几个方面: 评估建立化学对照品的必要性, 原料的选择, 不同类型化学对照品的标定要求, 标定方法与赋值, 标准物质的上市管理、销售和使用等。继 WHO 的指导原则出台后, EDQM 作为负责欧洲药典质量标准起草及标准物质制备的机构于 2004 年在欧洲药典论坛上发布了欧洲药典标准物质指导原则草案, 并于 2006 年生效正式收录在《欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)》附录(5.12. Reference standards)中^[6]; 现行欧洲药典为 11.0 版(EP11.0), 在该版药典的 5.12 章节中, 对标准物质的定义、分类、用途、制备、生产、标签、存储和销售以及再检测程序等方面详细阐述了 EDQM 的观点和程序。随后, 各国药典委员会纷纷出台了相应的指导原则。在现行《美国药典(The United States Pharmacopeia, USP)》(USP43 S1)中, 通则<11>USP REFERENCE STANDARDS(USP 标准物质指导原则)对 USP 标准物质进行了系统的分类, 明确了其法律地位、适用范围和用途, 同时对 USP 标准物质的装量、标签以及贮存方法等进行了说明^[7]。值得注意的是, 该指导原则还给出了 USP 标准物质使用的注意事项, 如针对说明中标注有不同用法的标准物质——即用(As-is)、用前干燥(Dry Before Use)、

使用时用滴定方法测定水分 (Determine Water Content Titrimetrically At Time of Use) 均给出了具体操作方法。《日本药典》(以下简称 JP) 对标准物质的介绍方式与其他药典不同, JP17 版首先在试验通则 (General Tests, Processes and Apparatus) 部分的 9 章节 (9. Reference Standards; Standard Solutions; Reagents, Test Solutions; Measuring Instruments, Appliances, etc) 给出了 JP 涉及到的全部标准物质目录, 同时给出了标准物质的定义、适用范围以及制备单位等; 然后在基本信息 (General Information) 部分的 G9 章节 (G9 Reference Standards) 详细介绍了 JP 中所使用标准物质的术语、分类、命名原则、使用注意事项等; 同时该章节还详细列出了制备不同类型标准物质的前提条件以及需要进行的检验项目。ChP(2015 年版) 将过去药典各部的附录整合为药典四部, 其中对国家药品标准物质的定义、分类、建立以及使用等给出了具体的要求, 列于《0291 国家药品标准物质通则》中^[8]。本部药典还对标准物质制备工作的细节: 原料的选择、制备、标定以及稳定性考察等给出了指导原则——《9901 国家药品标准物质制备指导原则》。

综上所述, 各国或组织对于国家标准物质的使用主要有如下要求。第一, 每个对照品都是根据发放机构为特定分析目的而制备的, 如超出规定范围使用, 由用户自己承担风险。第二, 应按说明书规定的条件妥善保存与使用, 溶液需临用前配制, 否则用户需自己证明其适用性; 对于已开启的标准物质, 其是否能继续使用(是否适用于其既定用途, 赋值是否能保持不变, 不确定度是否改变等)由用户负责确认。第三, 根据引湿性和含水量的特性, 不同的化学对照品通常规定有具体的使用方法, 包括: (1) 使用前无需处理, 可直接使用; (2) 样品有引湿性, 建议开启后一次使用完毕; (3) 每瓶样品含水量不均匀, 用前在规定条件下干燥后立即使用, 或使用时用滴定法测定水分。第四, 目前所有国际/国家标准物质均未设有效期^[9], 当新批次的标准物质批准发放后, 公告给出上一批次标准物质的有效使用日期 (EP, USP 和 ChP); 或不给出标准物质的具体使用期限, 建议用户购买后立即使用 (JP)。第五, 一般供鉴别、检查用的标准物质不能用于含量测定, 红外鉴别用对照品使用时应注意与样品在晶型上的差异, 必要时可采用相同的方法对样品和对照

品同时进行重结晶处理。

2 标准物质制备的常见方法与关键技术

标准物质不能作为药品使用, 主要用于对药品的质量控制及测量方法的评价等。因此, 其制备过程要考虑其溯源性。对于药品活性成分, 候选标准物质通常可选择正常生产中质量较优的原料, 必要时, 可以对原料作进一步的精制, 具体精制方法包括重结晶、蒸馏、打浆、升华、色谱分离等。除特殊情况外, 理化检测用标准物质的原料特性应满足其使用要求, 原料的均匀性、稳定性以及特性量值范围应与其用途相适应^[10–11]。化学对照品的纯度要求与该对照品的用途相关^[12], 拟作为鉴别用的化学对照品, 通常对其纯度没有特别的要求, 因为少量的杂质对鉴别实验通常并没有显著影响, 如供红外鉴别用的标准物质, 用于鉴别或杂质纯度分析的有关物质检查用对照品。对定量用的杂质对照品, 检验方法不同, 其纯度要求也不尽相同^[13], 如薄层法, 对照品纯度应至少达到 90%; 液相或气相色谱法, 纯度应不低于 95.0%, 此时, 杂质对照品的含量可以按 100.0% 计, 通常不会对实际测定结果产生较大的影响。但由于技术水平和工艺等原因无法获得高纯度的杂质原料, 如果用于液相或气相定量分析的杂质对照品的含量低于 95.0%, 通常要给出具体值。对于含量测定用化学对照品原料纯度一般应不低于 99.5%, 小分子药用辅料对照品一般应不低于 98.0%, 但对于不稳定或难以纯化的样品, 如抗生素类药品, 有时也需要视具体情况而定。如该产品有多种生产工艺, 应根据产品的理化性质选择纯度最高且最稳定工艺的产品。对于混合物及大分子药用辅料对照品应选择具有至少五年生产经验的厂家征集, 要求其产品相对分子质量分布、组成比例等的批间变化率应不超过 10%^[14]。对于杂质标准物质, 很难从实际生产中直接获得, 应根据其理化性质, 设计相应的制备方法和工艺流程, 同时防止特性量值的变化以及被污染。少量杂质可以直接利用制备色谱富集; 不能直接富集的杂质, 如一些降解杂质, 可以在充分认识杂质的降解机制后, 直接通过强制降解的方法获得, 再进一步分离纯化; 大部分杂质可以根据其结构设计合成路线直接合成。EP11.0 规定当某个杂质对照品的量不能满足标准物质制备需要时, 可以制备含有目标杂质和其

他化合物或其他杂质的混合物作为标准物质, 也可以制备明确含有特定多个杂质的混合物作为标准物质。如果上述杂质对照品还用于特定杂质的含量测定, 要通过适当的分离方法对其含量进行测定, 并在对照品中给出该单个杂质的含量。另外标准物质在制备过程中还应考虑均匀性问题, 通常需进行均匀性检查, 对于不稳定的候选标准物质, 在制备过程中应考察影响稳定性的因素, 并采取必要的措施保证其稳定性, 并选择合适的储存条件。

3 标准物质标定赋值的常用方法

化学对照品以含量测定用居多。个别杂质标准物质仅用于液相色谱中的定位鉴别, 不需要给出具体含量, 纯度要求也可适当降低。化学对照品定值时应考虑到其相关药品标准及预期的用途, 原则上应根据质量平衡原理定值, 即一个化学对照品的主成分、水分、有机溶剂、无机杂质和有机杂质含量的总和应为 100.0%^[14]。为保证定值结果的准确性, 一般应再选用原理不同的可靠方法, 如高效液相外标法、滴定法、差示扫描量热法或者定量核磁共振法等对质量平衡法的结果进行确证。企业自制的工作标准品或对照品, 在无法获得国家标准物质时可采用质量平衡法赋值, 如可获得国家标准物质, 《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》第 227 条规定“每批工作标准品或对照品应当用法定标准品或对照品进行标化”。

4 标准物质标化要求和数据处理

对候选标准物质是否符合要求, 需研制机构对其进行科学的评价, 通常需要采用多种不同的分析手段对该物质进行检测, 并对检测数据进行全面的分析, 才能最终确定其质量是否能满足使用的要求, 对候选标准物质的质量研究要求取决于该化学对照品的用途, 通常包括结构确证、理化性质分析、均匀性和稳定性评估以及定值等^[15-16]。

4.1 化学结构确证

首批标准物质, 无论是活性成分还是杂质, 通常需提供全套的核磁数据、质谱、紫外和红外光谱, 综合解析确证结构; 如果化合物为已知结构, 需提供相关文献及对比数据, 如是新化合物, 对其结构确证需要格外仔细。对换批标准物质, 结构确证过程可以相对简单, 但仍需要提供与文献或者与官方

对照品测定谱图的对比数据。对于非单体化合物、与化学结构不相关或不能用精确的物理和化学测量方法确定的标准物质, 应选用适当的方法对其组分或特性进行确证。如对于混合物及大分子药用辅料对照品, 应根据不同样品特性, 选择考察其相对分子质量分布、组成比例等相关项目, 以保证批间的一致性^[17]。

4.2 理化性质分析

应根据研制标准物质的使用目的及特性确定需要检验的项目。如含量用标准物质, 除需进行有机杂质、水分、残留溶剂、无机杂质的含量等与纯度相关的测定, 还应进行辅助证明其质量的检查如性状、熔点、比旋度等的测定。对于 HPLC 方法定量用杂质对照品, 最好确定其与主成分的校正因子。当化学对照品用于非色谱方法如比色法、紫外分光光度法的测定时, 应考察杂质的相对反应强度或紫外吸收强度的影响。对候选对照品原料通常不需要进行无菌或细菌内毒素项目的检测。

4.3 均匀性评估

为了判定最小包装单元(瓶、支、片等)间特性量值的均匀性, 保证其特性量值的变动在可接受范围, 凡成批制备并分装成最小包装单元的候选标准物质必须进行均匀性检查。通常认为来源于同一批次的化学原料药是均匀的, 进行均匀性评估主要目的是检测制备过程中意外出现的问题: 如在包装独立单元时不均匀的吸湿、原料受到不均匀的污染或制备过程中被分析物在溶剂中未完全溶解或未达到平衡等等。如果原料来源于不同的生产批, 则必须检验混合后的均匀性(或对每批分别赋予特性值)。

4.4 稳定性监测

如化学对照品在货架期发生了变质, 将会影响检验结果的准确性, 因此需要通过定期对其进行稳定性监测。如果其某个属性发生了显著性的改变, 应立即取消该批次化学对照品的使用。根据化学对照品的不同用途, 对“显著性改变”也有不同的判断标准, 但应预先设定允许限度。对于鉴别用化学对照品, 即使有几个百分点的降解产物生成, 可能也不会影响该对照品的使用。然而含量测定用化学对照品, 即使少量杂质通常也是不能被接受的。负责化学对照品制备和管理的实验室, 应建立定期的再检测体系, 对库存产品进行监测, 根据需要可以调整再检测的频率和周期。值得注意的是专门

制备的化学对照品,其稳定性可能并不总是与相同的市售原料一致。用于稳定性监测的方法也取决于该对照品的属性和用途。通常应采用快速、灵敏且库存消耗少的方法,广泛使用的为色谱方法。一个仅供鉴别的化学对照品,通常只需要证明该物质是否仍然满足使用要求即可。在多数情况下,稳定性监测主要是来确认对照品是否明显吸收了环境中的水分,吸收水分后由于水解作用会导致降解从而使含量降低。

另外,对于国际/国家标准物质的赋值通常需要多个独立的实验室进行协作标定,具体要求可以参见相应的指导原则。如 ChP(2020 年版)四部《0291 国家药品标准物质通则》中规定:国家药品标准物质的标定须经 3 家以上国家药品监督管理部门认可的实验室协作完成。参加标定单位应采用统一的设计方案、统一的方法和统一的记录格式,标定结果应经统计学处理(需要至少 5 次独立的有效结果)。国家药品标准物质的标定结果一般采用各参加单位标定结果的均值表示。

References

- [1] National Institutes for Food and Drug Control. *Testing Technology for Pharmaceutical Excipients and Packaging Materials* (药用辅料和药品包装材料检验技术)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2019: 77-78.
- [2] Tan LY, Cai T, Wang Y. Research progress in quantitative analysis methods for chemical reference substances[J]. *Chin J Pharmacov* (中国药物警戒), 2023, 20(11): 1209-1216.
- [3] Ning BM, Huang HW, Zhang QM et al. Introduction of WHO general guidelines for the establishment maintenance and distribution of chemical reference substances[J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2010, 30(1): 166-172.
- [4] Chen GL, Xu XY, Wang YT. The determination of pharmaceutical reference materials during new drug development and research[J]. *Shanghai Measurement Test* (上海计量测试), 2002, 29(2): 18-20.
- [5] Chen YF, Xiao XY, Li B. Introduction of quality management of international pharmaceutical reference materials and their implication in China[J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2013, 27(12): 1258-1261.
- [6] Ning BM, Yan J, Zhang QM, et al. Introduction of guideline for establishment of European pharmacopoeia reference standard[J]. *Drug Stand China* (中国药品标准), 2006, 7(4): 74-79.
- [7] Wang XC, Zhang XY, Li C, et al. USA Chemical reference standard materials' management overview and analysis[J]. *Chin J Vet Drug* (中国兽药杂志), 2018, 52(10): 16-21.
- [8] Zhu HJ. Brief introduction of pharmaceutical reference materials[J]. *Chem Reagents* (化学试剂), 2017, 39(4): 379-384.
- [9] Niu JZ, Ning BM, Zhang QM. Application and study on chemical reference substances[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2011, 46(11): 877-880.
- [10] Xie JX, Wang Q, Liu ML, et al. Risk management and countermeasures of collection of raw materials of national pharmaceutical standard[J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2022, 53(12): 1814-1819.
- [11] Chen YF, Sun Y. Discussion on procurement and management of pharmaceutical candidates of reference standard[J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2014, 28(3): 251-254.
- [12] Li Y, Yin LJ, Zhu JJ, et al. Standardized management and use of pharmaceutical standard materials[J]. *Chin Pharm* (中国药业), 2021, 30(17): 24-27.
- [13] Li X, Hu SG. Discussion on requirement of reference substances in chemical drug development[J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2013, 44(4): 420-423.
- [14] Chen YF, Li XD, Liu ML, et al. Quality management requirements for pharmaceutical reference standards on essential characteristics and production specification[J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2017, 31(2): 134-138.
- [15] Chen YF, Liu ML, Xie JX, et al. On management of pharmaceutical reference standards and quality control for research and production[J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2018, 32(11): 1505-1510.
- [16] Han NN, Zhao FH, Wang L, et al. Comparative study of management mode and development technology on Chinese veterinary pharmaceutical reference standards and domestic or foreign drug reference standards[J]. *Chin J Vet Drug* (中国兽药杂志), 2022, 56(4): 31-36.
- [17] Li Y, Liu YL, He RL, et al. Establishment of the first national reference standard of polyacrylic resin II[J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2013, 33(3): 514-516.