

世

界

卫

生

组

织

专家委员会第

34

次报告

药品制剂备规范

林跃 主译

中国医药科技出版社

WHO 技术报告丛书第 863 号

WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS THIRTY-FOURTH REPORT

世界卫生组织总干事授权中国医药科技出版社译成中文版,出版社对译著负责。

世界卫生组织药品制备规范专家委员会 第 34 次报告

世界卫生组织 编

林跃 主译 尤启冬 校对

参加翻译人员

陈沅 张惠斌 朱颐申 韦龙静 朱瑶瑾 刘鑫 梁会刚

中 国 医 药 科 技 出 版 社

登记证号: (京) 075 号
图字: 01 - 1999 - 1900 号

图书在版编目 (CIP) 数据

世界卫生组织药品制备规范专家委员会第 34 次报告/世界卫生组织编; 林跃主译.
- 北京: 中国医药科技出版社, 1999.9
ISBN 7 - 5067 - 2107 - 4

I. 世… II. ①世… ②林… III. 药物 - 制备 - 规范 - 技术报告 IV. TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 29312 号

内容提要

本书是由世界卫生组织召集国际专家组针对药品质量保证和药用物质规格而推荐的报告。报告中讨论了国际药典进一步发展的有关工作、简单试验方法、剂型的稳定性、GMP、国家药品立法机构在法律和管理方面的职责, 以及供应体系中的质量保证。本书收入了大量的附录, 包括化学分子的图形表示法指导原则, 国际化学品参照物质和国际标准红外图谱目录, 药物分析中红外图谱制备和应用的总体建议, 药品稳定性试验指导, 就有关 GMP 条文对临床试验用药品和草药产品的生产过程认证提供的指导。还包括一些专家委员会采用和承认的指导原则, 如确定多来源药品可互换的注册要求, 国际贸易流通中药品质量 WHO 认证计划的执行, 草药的评价, 以及药品的进口程序等。

书中内容对于制定药物法规的部门尤为重要, 对从事药品开发研究、生产、贸易等广大药学工作者具有积极的指导意义。

*

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

河北满城县印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787 × 1092mm^{1/16} 印张 12^{3/4}
字数 250 千字 印数 1 - 4000
1999 年 8 月第 1 版 1999 年 8 月第 1 次印刷

定价: 24.00 元

目 次

1. 引言	1
2. 国际药典及其相关活动	1
2.1 药物和制剂的质量规范	1
2.2 试验方法学	1
2.3 药用物质的国际非专有名	2
2.4 国际化学品参照物质和国际标准红外图谱	2
3. 简单的检验方法学	3
4. 剂型的稳定性	3
4.1 含有确定药用物质的药品稳定性试验指导原则	3
4.2 WHO/UNICEF 在发展中国家对选定的药物进行药物物质 量的联合研究	3
5. 药品生产质量管理规范(GMP)	3
5.1 补充指导原则的确立	3
5.2 有关 GMP 的进一步要求	4
6. 国家药品管理机构在法律和管理方面的作用	4
6.1 多来源(通用名)药品:确定可互换的注册条件的指导原则 ...	4
6.2 国际贸易流通中药品质量的 WHO 认证方案	4
6.3 制定国家药品法规的指导原则	5
6.4 药剂师的作用	5
6.5 为处理伪劣药品修定国家法律条文的标准法律条款	5
6.6 其他指导	5

6.7 培训活动	6
7. 供应体系中的质量保证	6
7.1 药品进口程序指导原则	6
7.2 药物销售渠道的检查指导原则	6
8. 术语	6
致谢	7
参考文献	9

附件 1

化学结构图形表示法指导原则	11
---------------------	----

附件 2

国际化学品参照物质目录	39
-------------------	----

附件 3

国际标准红外图谱目录	45
------------------	----

附件 4

药物分析中红外光谱的制备及应用	48
-----------------------	----

附件 5

含有确定药物的常规制剂稳定性试验指导原则	52
----------------------------	----

附件 6

药品生产质量管理规范:生产过程认证指导原则	67
-----------------------------	----

附件 7

药品生产质量管理规范:人体临床研究用药品生产的补充指导原则 81

附件 8

药品生产质量管理规范:草药产品生产的补充指导原则 89

附件 9

多来源(通用名)药品:确定可互换的注册条件的指导原则 93

附件 10

国际贸易流通中药品质认证方案的指导原则 121

附件 11

草药评价指导原则 141

附件 12

药品进口程序指导原则 145

1. 引言

世界卫生组织(WHO)药品制备规范专家委员会于1994年11月28日至12月2日在日内瓦举行会议。这次会议由副总干事 F. S. Antezana 博士以总干事的名义主持。他强调专家委员会在处理有关药品全面质量保证的众多问题中所起的广泛作用,并注意到专家委员会除了为国际药典制订和修订适当的标准并使其规范化的重要工作以外,还进行着旨在帮助 WHO 成员国其他方面的工作,尤其是对发展中国家,这些工作包括:加强国际贸易流通中药品质量的 WHO 认证方案,为药品检验实验室的建立和管理提供意见,以及对小型药物管理机构的作用和结构提出建议。

1994年5月,世界卫生大会通过了与药物和药物制备有关的 WHA47.11 ~ WHA47.17 决议。这次会议再次确定了专家委员会的文件中有关小型国家药物管理机构和 WHO 认证方案的作用和职责,会议还通过了药品质量管理规范方面的文件,要求总干事继续进行其规范化工作,提供标准以保证药品和生物制品的质量、安全性和有效性。关于这一点,Antezana 博士提到要注意多来源药品注册这一复杂的问题。他相信委员会应该能够为许多国家药事管理机构在这一领域提供建议。

委员会确定了其活动范围的总体目标,即为成员国建立药品质量保证的综合方法提供一个基本原则。它认为该机构的作用是向成员国提供技术上可靠而又灵活的模式,作为一个目标和立法活动的框架。成员国当然也需要使这一特定模式适应其本国具体情况,一般是逐步实行各项指导方针较为适宜。对于特殊管理系统的建立阶段、地区的限定和优先情况,可给予适当的考虑。委员会强调指出,其目的是为了帮助成员国发展合适的质量认证机构,以使现有条件得到最佳利用。应该鼓励国际和地区组织提供适当的地方性培训,以协助世界卫生组织执行 WHO 指导(发展策略,修改指导原则),并协助执行 WHO 方案。

2. 国际药典及其相关活动

2.1 药物和制剂的质量规范

委员会对 1994 年国际药典第 4 卷英文版的出版深感欣慰,并将尽力促进出版 WHO 其他官方语言的版本,以尽可能地提高其使用价值。从用户调查表的初步反馈表明,出版的药典得到广泛应用。促进了秘书处继续收集和分析有关国际药典应用方面的信息,以求达到更加准确地制定规范的目标。

委员会考虑了药用物质、医药用气体和片剂方面的专论,并推荐将其纳入以后的卷本中。为避免这些专论在出版过程的延误,应考虑经常发行专论的小合订本。

对世界卫生组织基本药物参照目录^[1]中的药物和相关剂型所编制的附加专论,已取得进展。对委员会第 29 次报告^[2]及国际药典第 3 卷^[3]提到的试验中指定的试剂,委员会进一步确定了要适当注意这些试剂毒性的原则。

2.2 试验方法学

关于溶出实验,委员会批准在国际药典中采用的转篮法和浆法方案。由于收到的评论意见相当多,对有关建议性意见的评议会还需要时间。但是,应当采用细致的方法,符合国际药典有关片剂和胶囊的每一专论中的溶出度要求。任何进一步的考虑应以秘书处编制出版的规范中的可比资料为基础。

对初步的讨论稿进行研究后,委员会认为在国际药典中的细菌内毒素实验内容是适当的。但是该内容的最终定稿应等到对动议者在国家和地区药典项目中实行细菌内毒素试验(和方法学)的追踪得出的结果。尤其希望能扩展该方法,以适应世界不同地理区域使用的各种生物体的溶解产物。同时,委员会希望促进在实验室应用细菌内毒素试验,以代替热原的兔子试验,如果证明某种合适的细菌内毒素试验能符合一种特定产品要求的话。

至于秘书处准备的关于无需灭菌的药品染菌问题的有价值的讨论稿,委员会建议对这一产品质量重要方面的工作应继续进行下去,并于下次会议时提出具体方案。

委员会认识到,一种切实有效的评价注射剂微粒污染的方法会被国际药典优先采纳,鼓励秘书处继续开发那些欧洲药典委员会正在考虑的基于可视检查方法的必要条件。

2.3 药用物质的国际非专有名

委员会了解到药用物质国际非专有名^[4]目前所起的作用。并认可了“化学分子式图形表示法指导原则”(附件1),这一指导原则将促进结构式表达趋于统一。

2.4 国际化学品参照物质和国际标准红外图谱

2.4.1 参照物质的确定

根据第32次报告^[5]中所提的程序,委员会确定了14个新的国际化学品参照物质¹。据记录,早先贮备的标准品4-表四环素铵盐用完后,便由4-表四环素盐酸盐代替。

目前收集的标准品有166个国际化学品参照物和12个熔点参照物(附件2)。

委员会关注地看到用户调查表统计出的参照物使用的最新信息,并建议WHO化学品参照物质协作中心应继续进行类似的调查。尤其重要的是要弄清参照物质直接作为工作标准品使用的程度,而不是想要使用的,即作为主要标准品用于校准地方的工作标准品。同时建议要引起订购者注意这些方面的使用情况。委员会对WHO化学品参照物质协作中心的工作表示感激,同时也向瑞典国家药学会对WHO在国际化学品参照物质计划的实施中不断提供经济支持表示谢意。

2.4.2 标准红外图谱

自委员会前次会议建立的图谱以后,又增加了6种国际标准红外图谱²,现列于附件3中的图谱可从瑞典斯德哥尔摩的世界卫生组织化学品参照物质协作中心获得。据消息,最近已批准了许多增加的红外图谱。每一个参照图谱都配有该图谱制备的精确指导。有关药物分析中红外图谱的制备和使用的建议(包括

1 盐酸氨酚喹,杆菌肽锌,二丙酸倍氯米松,磷酸地塞米松,地塞米松磷酸钠,盐酸多巴胺,硫酸新霉素B,(-)-3-(4-羟基-3-甲氧苯基)-2-胍基-2-甲基丙氨酸,碘塞罗宁钠,盐酸新霉素A,丙磺舒,噻啉啉双苯酸盐,盐酸大观霉素,硫酸长春新碱。

2 秋水仙碱,红霉素硬脂酸酯,格列本脲,沙丁胺醇,硫酸沙丁胺醇,磺胺多辛(周效磺胺)。

对照图谱)也获得委员会的批准(附件 4)。

位于瑞士苏黎世负责标准图谱制备工作的 WHO 标准红外图谱协作中心,考虑到傅里叶变换红外光谱仪的广泛使用价值,建议以后标准红外图谱应采用色散光谱仪和傅里叶变换红外光谱(FTIR)仪二者记录。这一建议得到委员会的支持。订购图谱者有必要说明所需图谱的类型。为了便于数据交换和计算机光谱检索,委员会建议傅里叶变换红外光谱的计算机文件应该按照与原子分子特性结合委员会推荐的格式贮存。

3. 简单试验方法学

委员会注意到,除了 WHO 出版的《药品物质基本试验》及《药物剂型基本试验》两本书中已有的试验方法外,又不断出现了不少新方法^[6,7]。建议这些出版物译成各种联合国官方文字,这样可以显著增加其使用价值。委员会强调,这些试验是经过专门设计的,使需用的试剂和设备达到最小量。因此,不稳定的、具有腐蚀性的、昂贵的或者难以获得的试剂均排除在外。委员会批准出版那些已确定的试验方法,并对如何加速试验过程提供了一些建议。同时提出,为了及时得到实验信息,应该考虑更频繁地发行实验方法集。委员会建议在下期出版物中扩大基础试验范围,包括与实验有关的信息、参考资料,及其他简单的试验方法学。药物法规有关分析的思考^[8]的讨论文章可作为这一补充部分有价值的介绍。委员会意识到需要考虑各国药品检验室的侧重点和所处的不同发展阶段,并且协助它们充分利用可得到的资源。

有关简单试验方法学的建议和资料条文补充了委员会在药典规范方面的工作,而后者是独立评价总体产品质量的一个必要部分,简单试验是有效的初步筛选工具,对检测假冒伪劣产品起重要作用。作为简化的分析技术的例子,委员会赞同使用的薄层色谱(TLC)试剂盒、参照片剂以及相关材料^[9],这些已被一些 WHO 成员国评价过。

4. 剂型的稳定性

4.1 含有确定药用物质的药品稳定性试验指导原则

委员会考查了最初由秘书处准备、后经广泛商议的稳定性试验的文件草案。由于认识到稳定性试验反映了在最终容器中药物配方的评价,委员会认为不论有效成分是否为确定的药物都应对所有产品采用这一基本评价方法。因此,只要能获得有关有效成分化学稳定性的充足资料,就应考虑设计简单的试验方案。为了更清楚地表达这一原则,并考虑到委员会提出的建议,对该草案进行了一些修订,这些指导原则已被采纳(见附件 5)。由于他们提供的产品稳定性试验的建议是要在许多发展中国家较为极端的气候条件下应用的,所以这些指导原则的适用性是非常重要的。这些建议在别的指导原则中,如国际协调委员会(ICH)所制定的指导原则中是没有的。

4.2 WHO 和 UNICEF(联合国儿童基金会——译者注)在发展中国家对选定的药物进行药物质量的联合研究

委员会注意到这一非常有价值的研究^[10]的初步结果,对迄今为止研究的小抽样产品有较高偏差率(达到 10.8%)表示关注。除了建议对所得结果进行更详细分析和扩大研究外,尤其是对抗生素制品,委员会建议要以偏差率不超过 1% 为目标,这才能与充分重视产品的设计与开发、药品生产质量管理规范(GMP)和正确的采购及贮存相一致。

5. 药品生产质量管理规范(GMP)

5.1 补充指导原则的确立

委员会采用了3个附件作为对第32次报告^[5]中附件1关于GMP主要指导原则的补充。这些文件对生产过程(附件6)、人体临床研究用产品的生产(附件7)和草药产品的生产(附件8)的认证提供了进一步的建议。

5.2 对GMP的进一步要求

委员会很高兴注意到在主要的指导原则中所定义的药用辅料和“授权人”职责等方面的进一步内容正在准备之中。这些文件将提供适宜于包含在GMP指导原则中的普遍意见。

委员会考察了由儿童疫苗动议组织拟定并经WHO生物标准化专家委员会审核的增补GMP指导。生物制品生产检验指导草案将为检验提供一个良好的框架并有助于弄清在GMP主要指导原则中所涉及的某些问题。

建议将所有这类文件汇总在WHO的GMP纲要和相关的技术指导中。这一综合性指导的合订本将是一个非常有价值的工具。它避免了出现片面理解的倾向,并为协调相关文件提供了机会。

6. 国家药品管理机构在法律和管理方面的作用

6.1 多来源(通用名)药品:确定可交换的注册条件的指导原则

在实施这些指导原则(附件 9)过程中,委员会注意到对第 33 次会议所提建议采取了广泛磋商的形式^[11]。很高兴看到这些指导原则已被许多 WHO 成员国改写以适应本国需要,并收到了特别是关于指导原则灵活性和通俗易懂性方面的反馈意见。他们制定了在特定注册体系发展阶段所需要的逐步实施方法和符合国家卫生权力机构的需求以及优先考虑的事情。指导还打算帮助药品管理机构和国际组织采购药品和向制造商提供所需资料。委员会认识到这些指导原则是第一步;需要在贯彻实行中通过培训和建议加以支持。国际组织的应用对于指导原则的传播起着关键作用。建议应进一步考虑建立一个国际参照品系统的可行性。

6.2 国际贸易流通中药品质量的 WHO 认证方案

委员会为实行扩充后的 WHO 认证方案,采用了修订后的指导原则(附件 10)。作为委员会第 32 次报告^[5]附件 3 中提出的指导和出版的有关文件,已被许多 WHO 成员国在现场实验中加以完善,并在两年一次的国际药物管理机构会议的第 6、7 次会议期间讨论。这一认证方案的重要性已被第 45 次世界卫生大会在 WHA45.29 决议中认可。在其修订版本中,该认证方案打算通过对可靠信息的有效交换来提供更严格的控制方式。委员会强调该认证方案的达标程度有赖于 WHO 成员国操作的完整性,尤其有赖于出口成员国能完全达到合格标准,以及进口成员国是否按认证方案进行采购。若生产的产品专供出口,认证机构则必需确认其质量标准符合在出口国中销售的产品质量标准。

委员会考虑到,WHO 在与药物管理机构讨论时可以采取进一步措施加强和促进该认证方案的实施,委员会意识到进口成员国对该计划的实施需要获得

更多的建议和培训。

通过和进口国机构密切接触有助于对药物进口时认证方案价值的正确评价。委员会非常感谢 WHO 在该方案执行中的所起的积极作用,并建议有关该方案应用的近期研究结果^[12]可在今后的活动中应进一步引导 WHO 促进和支持该方案的实施。作为今后讨论的基础,委员会建议应鼓励所有应用该方案的机构向 WHO 汇报应用中所出现的任何问题,然后对所提出的投诉进行调查研究,和核对可能要制裁的信息,例如向世界卫生组织通报该认证方案被严重滥用的问题。

委员会重申,1988 年第 41 次世界卫生大会 WHA41.18 决议通过的经扩大和修订的认证方案中包括了对活性药用物质的认证。并已获悉,一旦制成品指导原则的实施最终被世界卫生大会所采纳,第 33 次报告中所涉及的有关提案即刻将被显现出来。

6.3 制定国家药物法规的指导原则

委员会认真考虑了为标准立法体制的形式提供指导的两个文件草案,和一个为适合小型国家药品管理机构对药剂师和药房管理的法律草案。委员会断定这些指导方针对那些仍处于建立药品管理和法规系统过程中的许多国家可产生立竿见影的效果,而且别的国家也可以从这一管理结构中获益。委员会指出管理机构应注意改革一些行之有效的体系和程序。对这两个文件草案的介绍性意见应予以扩充,以便能向咨询的人进行更清楚地解释,说明如何适应各国的需要。因此,委员会应该继续进行该文件的工作,并建议刊登在 WHO 期刊上,扩大商讨过程,并且译成几种语言。

6.4 药剂师的作用

委员会获悉,根据 1988 年在新德里和 1993 年在东京举行的两次全球性 WHO 会议的报告^[13],有关药剂师作用的 WHA47.12 决议已在 1994 年被 WHA 采用,这是对 WHO 修订药品策略的支持。委员会感谢国际制药联合会 (FIP) 对于 1993 年 FIP 会议^[14]通过的社区和医院药房领域中药房管理规范 (GPP) 文件的关注。委员会对 FIP 这一行动表示欢迎,这至少为执行 WHA47.12 决议中所隐含的一些原则奠定了基础。然而,若文件要被委员会采用,还需扩大范围,以反映当前重点是药品在整个销售链中药剂师对保证药品质量负有的特殊责任。特别应该引起注意的是最近在某些国家市场上低于标准和伪劣产品盛行的现象。

6.5 为处理伪劣药品修定国家法律条文的标准法律条款

委员会意识到该问题的重要性和紧迫性,对为处理伪劣药品提供标准法律条文起草了一个初步文件表示满意。它建议该草案应在专家、信息官员和非政府组织中的关心人士之间进行讨论,请他们对技术和法律方面提些意见。已认识到有必要对“伪劣产品”和相关术语确定一个合法的定义。为防止伪劣产品渗入市场,采取可能的法规行为提出建议也是很重要的。

6.6 其他指导

WHO 于 1991 年发行了“草药评价指导”作为非出版文件,委员会对其进行评价,并已注意到这一文件被广泛地分发到 WHO 成员国,并于 1991 年在加拿大渥太华举行的第六届国际药物管理机构会议上进行了讨论。委员会认识到该文件的实用性,决定采用该文件(附件 11)。

委员会对最近出版的两本赞同 WHO 质量保证策略的手册表示欢迎,它们是:《FIP 药品采购指导》^[15]和《发展中国家药物购买、贮存和分销管理手册》的新修订版^[16],是由 FIP 的工业药剂师组和德国药物健康基金会一同编写的。

由泰国公共卫生部医学科学司起草的《质量保证管理手册》也受到重视。委员会认为制定质量保证指导的原则不仅适用于质量检验实验室,也适用于所有药品管理工作。委员会认识到泰国的管理手册和药物检查协会(PIC)编制的供 GMP 质量检查员使用的质量系统要求的指导草案在一起,可为发展国家和(或)国际公约加强药品管理机构的能力打下基础。

一些有关基本药物的 WHO 出版物和文件作为资料被介绍给委员会。

6.7 培训活动

委员会获悉,与国家药品管理机构职责相关的培训活动有广泛的多样性。从上次委员会会议以来,由 WHO 的药品管理和政策署参与的这些活动,内容包括如下:

- 培训使用标准软件包,这是为支持药品注册过程而设计的,由 WHO 在获得德国和意大利政府经济支持下开发。到现在,这一系统已安装好,并对 20 多个 WHO 成员国提供现场培训。一个重要的目标是推动发展中国家间的技术合作,在国家当局中选择一地区作为基地建立培训机构。已选中古巴、危地马拉、突尼斯、委内瑞拉和津巴布韦作为基地。

- 由德国国际发展基金会 (DSE) 组织的、以地区和地区以下人员为对象的药品检验管理方面的培训课程。

- 由 WHO 和国际制药厂商协会联合会 (IFPMA) 发起的药品质量保证研讨会。

- 联合主办和参加的检查人员、药物管理人员培训以及其他 WHO 和联合国规划, 著名的“WHO 对于滥用药物的规划”, “联合国国际药品管理规划”, “UNDP/UNFPA/WHO/世界银行特别研究规划”, “人类繁殖的发展与研究培训”, “WHO 基本药物行动规划”等。

- 创建药品质量检验实验室的培训和协作活动, 尤其是在非洲地区。

- 由英国 Bradford 大学提供的为期 12 个月的全面培训课程, 主要针对发展中国家的在公共部门工作的药剂师和前苏联独联体国家的药剂师。

- 在匈牙利的“WHO 药物信息质量保证合作中心”进行的检查人员 GMP 方面的培训; 可根据需要而确定。

除了上述内容外, 还有 IFPMA 和“世界大众药厂商联合会 (WFPMM)”为药物管理部门工作的分析、检查人员提供的培训规划, 和 WHO 通过其药品管理和政策部门协调要继续进行的培训规划。

7. 供应体系中的质量保证

7.1 药品进口程序指导原则

考虑到发展中国家的需要和现有条件, 委员会认可了附件 12 中的药品进口程序指导原则, 为有效控制药品进入特定口岸提供一个框架, 也为当事人之间的合作提供了一个根据。

7.2 药品销售渠道的 checks 的指导原则

委员会注意到在销售体系中检查工作所取得的成就, 鼓励秘书处继续对这方面事务进行商讨。

8. 术语

委员会注意到 WHO 已在准备收集与药品质量保证相关的术语及其定义。术语协调方案得到支持。然而, 感觉到所有相关术语的全球性协调将是一项非常艰巨的任务。关键术语与其定义一览表将有助于 WHO 出版物和文件中使用的术语得到标准化。在以后阶段, 这些关键术语在翻译成其他 WHO 官方语言时将有利于这些术语的推广和理解。

致谢

委员会特别感谢委员会的 M. Schmid 小姐, 瑞士日内瓦 WHO 质量保证部的 S. Kopp-Kubel 博士, 和药物管理与政策署的 J. Idanpaan-Heikkita 博士对会议的筹备和进行所起的作用。

委员会还要感谢下列研究机构和个人作出的宝贵贡献:

WHO Collaborating Centre for Drug Quality Control , Therapeutic Goods Administration Laboratories, Department of Community Services and Health, Woden, Australian Capital Territory, Australia; WHO Collaborating Centre for Drug Quality Assurance, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Temple of Heaven, Beijing, China; WHO Collaborating Centre for Biopharmaceutical Aspects of Drug Quality Control, Biopharmacy Laboratory, Faculty of Pharmacy, University of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; WHO Collaborating Centre for Stability Studies of Drugs, Regional and University Hospital Centre, Nantes, France; WHO Collaborating Centre for Drug Information and Quality Assurance of Essential Drugs, Central Drugs Laboratory, Government of India, Calcutta, India; WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Essential Drugs, The National Quality Control Laboratory of Drug and Food, Directorate General of Drug and Food Control, Ministry of Health, Jakarta, Indonesia; WHO Collaborating Centre for Drug Quality Control, State Research Institute for the Standardization and Control of Drugs, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation; WHO Collaborating Centre for Drug Quality Assurance, Pharmacy Laboratory, De-