

T/HEBQIA

团 体 标 准

T/HEBQIA XXXX—XXXX

医疗机构制剂小试工艺规范

(征求意见稿)

2025 - XX - XX 发布

2025 - XX - XX 实施

河北省质量信息协会 发布

目 次

前言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

 3.1 1

 小试工艺 1

 3.2 1

 处方筛选 1

 3.3 1

 关键工艺参数 1

 3.4 1

 质量控制方法 1

 3.5 1

 医疗机构制剂 1

4 小试工艺建立流程 2

 4.1 处方筛选 2

 4.2 工艺路线确定 2

 4.3 关键工艺参数确定 3

 4.4 质量控制方法建立 4

 4.5 稳定性研究 4

5 质量控制 5

 5.1 原材料控制 5

 5.2 过程控制 6

 5.3 成品检验 6

 5.4 质量保证 6

6 记录与报告 6

 6.1 实验记录 6

 6.2 报告撰写 7

前 言

本文件依据GB/T 1.1-2020 《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由首都医科大学附属北京地坛医院提出。

本文件由河北省质量信息协会归口。

本文件起草单位：首都医科大学附属北京地坛医院、XXX。

本文件主要起草人：XXX。

内部讨论资料 严禁非授权使用

医疗机构制剂小试工艺规范

1 范围

本文件规定了医疗机构制剂小试工艺建立流程、质量控制和记录与报告。
本文件适用于医疗机构制剂小试工艺的建立。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

小试工艺

指在实验室条件下进行的初步工艺研究，用于确定制剂的基本工艺路线和关键工艺参数。

3.2

处方筛选

指通过实验确定制剂的最佳配方，包括各药味之间的用量比例和辅料的种类及用量。

3.3

关键工艺参数

指对产品质量有显著影响的工艺参数，如温度、压力、pH值等。

3.4

质量控制方法

指用于检测和控制制剂质量的方法，包括显微鉴别、色谱鉴别等。

3.5

医疗机构制剂

指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自用的固定处方制剂，应当是市场上没有供应的品种。

4 小试工艺建立流程

4.1 处方筛选

4.1.1 目标确定

4.1.1.1 确定制剂研发的具体目标：明确制剂的治疗领域、适应症、目标患者群体等。

4.1.1.2 确定制剂类型：根据临床需求，选择适宜的剂型，如片剂、胶囊剂、颗粒剂、乳膏剂等。

4.1.1.3 确定制剂规格：结合药物剂量、用药频率等因素，设定合理的制剂规格。

4.1.2 文献调研

4.1.2.1 检索国内外相关文献：利用数据库（如 CNKI、PubMed、Web of Science 等）检索药物制剂、药理学、药物化学等相关领域的文献。

4.1.2.2 分析类似制剂的处方和工艺：对比分析已上市类似产品的处方组成、制备工艺、临床应用情况等。

4.1.2.3 关注专利和法规要求：查阅相关专利和制剂注册法规，确保处方设计符合法规要求。

4.1.3 初步筛选

4.1.3.1 筛选辅料：根据药物性质和剂型要求，选择合适的辅料，如填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。

4.1.3.2 设计处方比例：根据药物与辅料的相容性、稳定性等因素，初步设计处方比例。

4.1.3.3 考虑药物释放速率：针对缓控释制剂，设计合适的药物释放速率。

4.1.4 实验验证

4.1.4.1 制备小试样品：按照初步筛选的处方，制备小试样品。

4.1.4.2 稳定性评价：通过影响因素试验、加速试验等方法，评价药品的稳定性。

4.1.4.3 体外释放度测试：针对缓控释制剂，进行体外释放度测试，评估药物释放行为。

4.1.4.4 生物利用度评价：进行动物或人体生物利用度研究，评估处方的有效性。

4.1.5 优化调整

4.1.5.1 分析实验数据：根据稳定性、释放度、生物利用度等实验结果，分析药品存在的问题。

4.1.5.2 调整处方组成：针对问题，调整辅料种类、比例或制备工艺。

4.1.5.3 确定最终配方：经过多轮实验验证和优化，确定最终处方配方。

4.1.5.4 编制药品工艺文件：整理处方筛选过程的相关数据和资料，编制处方工艺文件，为后续放大生产提供依据。

4.2 工艺路线确定

4.2.1 工艺路线设计

4.2.1.1 分析处方特点：根据处方中药物和辅料的物理化学性质，设计适合的工艺路线。

4.2.1.2 确定制备步骤：明确制剂的制备步骤，包括粉碎、混合、干燥、制粒、压片、包衣、封装等。

4.2.1.3 选择合适的设备：根据制备步骤，选择适宜的生产设备，如高速搅拌机、流化床、压片机、包衣机等。

4.2.1.4 考虑工艺参数：初步设定各步骤的关键工艺参数，如混合时间、制粒大小、干燥温度、压片压力等。

4.2.1.5 安全与环保要求：确保工艺路线符合安全生产和环保要求，减少废物产生和能源消耗。

4.2.2 实验验证

4.2.2.1 小试生产：按照设计的工艺路线，进行小规模试验生产，以验证工艺的可行性。

4.2.2.2 工艺参数测试：测定各步骤的实际工艺参数，与预设参数进行对比，评估工艺的稳定性。

4.2.2.3 中间体质量控制：对中间体进行取样分析，确保每一步骤的产品质量符合要求。

4.2.2.4 设备适应性评估：评估现有设备对工艺路线的适应性和生产效率。

4.2.3 优化调整

4.2.3.1 数据分析：收集实验数据，包括生产效率、产品质量、设备运行状况等，进行深入分析。

4.2.3.2 工艺参数优化：根据数据分析结果，调整工艺参数，以提高产品质量和生产效率。

4.2.3.3 工艺流程简化：在不影响产品质量的前提下，简化工艺流程，降低生产成本。

4.2.3.4 风险评估：对优化后的工艺路线进行风险评估，确保工艺安全可靠。

4.2.3.5 确定最终工艺流程：经过多轮实验验证和优化，确定最终的工艺流程。

4.2.3.6 编制工艺规程：根据最终确定的工艺流程，编制详细的工艺规程和操作手册，为生产管理和质量控制提供依据。

4.2.3.7 连续生产验证：进行连续生产验证，确保工艺流程在放大生产中的稳定性和重现性。

4.3 关键工艺参数确定

4.3.1 参数识别

4.3.1.1 分析制剂特性：研究药物和辅料的物理化学性质，以及它们在制剂过程中的相互作用，识别可能影响产品质量的工艺参数。

4.3.1.2 确定关键步骤：根据制剂的制备流程，确定哪些步骤对产品质量具有决定性影响，如混合均匀性、制粒大小、干燥时间、压片压力等。

4.3.1.3 历史数据回顾：回顾历史生产数据和质量问题，识别与产品质量相关的工艺参数。

4.3.1.4 专家咨询：咨询具有丰富经验的工艺工程师和研发人员，获取他们对关键工艺参数的看法和建议。

4.3.2 实验设计

4.3.2.1 选择实验方法：根据参数的特点，选择合适的实验设计方法，如单因素实验、正交设计、响应面法（RSM）、Taguchi 方法等。

4.3.2.2 设定实验范围：为每个关键工艺参数设定合理的实验范围，确保实验结果具有实用价值。

4.3.2.3 制定实验计划：详细规划实验步骤、取样时间点、检测指标和方法，确保实验的严谨性和可重复性。

4.3.2.4 数据收集计划：制定数据收集和记录的标准操作程序，确保数据的准确性和完整性。

4.3.3 参数优化

4.3.3.1 实验执行：按照实验计划执行实验，严格控制实验条件，确保数据的可靠性。

4.3.3.2 数据分析：利用统计学方法对实验数据进行处理和分析，评估各关键工艺参数对产品质量的影响程度。

4.3.3.3 建立数学模型：根据实验数据，建立关键工艺参数与产品质量之间的数学模型，为参数优化提供理论依据。

- 4.3.3.4 参数调整：根据数据分析结果，对关键工艺参数进行微调或大幅度调整，以寻找最优工艺条件。
- 4.3.3.5 验证优化结果：在优化后的工艺参数下进行验证实验，确认产品质量的提升和生产过程的稳定性。
- 4.3.3.6 确定最佳工艺条件：综合实验结果和生产实际，确定最佳的关键工艺参数范围，为生产提供科学依据。
- 4.3.3.7 文档记录：详细记录参数优化的过程和结果，包括实验报告、数据分析报告、优化后的工艺参数等，以便于知识共享和未来的工艺改进。

4.4 质量控制方法建立

4.4.1 方法选择

- 4.4.1.1 分析制剂特性：综合考虑药物的化学性质、剂型特点、辅料组成等因素，确定质量控制的关键指标。
- 4.4.1.2 确定检测项目：根据药品注册要求和生产实际，确定需要控制的检测项目，如含量、有关物质、溶出度、含量均匀性、粒度分布、外观等。
- 4.4.1.3 选择分析方法：根据检测项目的特点，选择合适的分析方法，如高效液相色谱（HPLC）、气相色谱（GC）、紫外-可见光谱（UV-Vis）、质谱（MS）、红外光谱（IR）、原子吸收光谱（AAS）等。
- 4.4.1.4 考虑方法适用性：确保所选方法适用于原料、中间体和成品的不同质量控制阶段。

4.4.2 方法验证

- 4.4.2.1 确定验证指标：根据 ICH Q2(R1) 等国际标准，确定方法验证的关键指标，包括专属性、线性、范围、准确度、精密度（重复性和中间精密度）、检测限、定量限、耐用性等。
- 4.4.2.2 设计验证实验：制定详细的验证方案，包括实验步骤、试剂和标准品准备、仪器参数设置、数据采集和处理等。
- 4.4.2.3 执行验证实验：严格按照验证方案进行实验，确保实验数据的科学性和可追溯性。
- 4.4.2.4 数据分析与评价：对验证实验数据进行统计分析，评价方法的性能是否符合既定的接受标准。
- 4.4.2.5 验证报告编制：整理验证过程的数据和结果，编制方法验证报告，为质量控制方法的实施提供依据。

4.4.3 方法应用

- 4.4.3.1 建立标准操作规程（SOP）：根据验证后的方法，制定详细的标准操作规程，包括仪器操作、样品处理、数据分析等步骤。
- 4.4.3.2 人员培训：对质量控制人员进行方法培训，确保他们能够熟练掌握和应用质量控制方法。
- 4.4.3.3 小试工艺研究中的应用：在小试研究中应用验证后的质量控制方法，对原料、中间体和成品进行严格监控，确保产品质量。
- 4.4.3.4 质量控制体系整合：将新的质量控制方法整合到现有的质量管理体系中，确保质量控制体系的完整性和有效性。
- 4.4.3.5 持续监控与改进：在工艺研究和生产过程中持续监控质量控制方法的表现，并根据实际情况进行必要的改进和优化。

4.5 稳定性研究

4.5.1 稳定性试验设计

4.5.1.1 确定研究目的：明确稳定性研究的目的是为了评估制剂在储存过程中的质量变化，确定保质期和储存条件。

4.5.1.2 选择试验类型：根据 ICH Q1A 指南，设计长期稳定性试验、加速稳定性试验、实时稳定性试验和特殊条件稳定性试验等。

4.5.1.3 确定样品批次：选择具有代表性的样品批次，包括不同的生产日期和批次号。

4.5.1.4 设定试验条件：根据剂型和预期储存条件，设定温度（如 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 等）、相对湿度（ $60\% \pm 5\%$ 、 $75\% \pm 5\%$ 等）、光照（如避光、光照）等试验条件。

4.5.1.5 制定取样时间点：根据原料药与制剂稳定性试验指导原则试验类型，制定合理的取样时间点，以评估不同时间段内的稳定性变化。

4.5.1.6 确定检测指标：根据制剂的特性，确定稳定性试验中的关键检测指标，如含量、有关物质、溶出度、外观、pH 值等。

4.5.2 试验实施

4.5.2.1 样品准备：按照试验设计准备适量的样品，确保样品的代表性。

4.5.2.2 条件控制：在设定的稳定性试验条件下，严格控制环境参数，确保试验的准确性。

4.5.2.3 数据记录：在规定的取样时间点，严格按照预定方案进行取样和检测，详细记录试验数据和任何观察到的变化。

4.5.2.4 质量控制：确保试验过程中使用的仪器设备经过校准，检测方法经过验证，以保证数据的可靠性。

4.5.3 结果分析

4.5.3.1 数据整理：收集所有稳定性试验的数据，进行整理和统计。

4.5.3.2 趋势分析：分析各检测指标随时间的变化趋势，识别制剂质量变化的模式和速率。

4.5.3.3 确定保质期：根据长期稳定性试验结果，结合加速稳定性试验的数据，运用统计方法（如 Q10 法）预测制剂的保质期。

4.5.3.4 储存条件推荐：根据试验结果，推荐最佳的储存条件，包括温度、湿度、光照等，以确保制剂在整个有效期内的质量稳定。

4.5.3.5 不稳定性原因分析：对试验中观察到的任何不稳定现象进行分析，探讨原因，并提出改进措施。

4.5.3.6 稳定性研究报告：编制详细的稳定性研究报告，包括试验设计、实施过程、数据分析、结论和建议，为药品注册和产品质量管理提供依据。

5 质量控制

5.1 原材料控制

5.1.1 质量标准制定：依据药品注册要求和生产工艺需求，制定严格的原材料质量标准，包括原料药、辅料、包装材料等。

5.1.2 供应商审计：对供应商进行质量体系审计，确保其能够持续提供符合质量标准的产品。

5.1.3 进货检验：对所有原材料进行严格的进货检验，检验项目包括但不限于外观、含量、有关物质、粒度、水分、溶解性等。

5.1.4 原材料放行：只有经过检验合格的原材料才能被放行用于生产，不合格的原材料需按照规定程序进行退货或报废处理。

5.1.5 原材料储存管理：建立科学的原材料储存管理制度，确保原材料在储存期间的质量稳定。

5.2 过程控制

5.2.1 关键工艺参数监控：在工艺过程中，实时监控关键工艺参数，如温度、湿度、混合时间、压力等，确保工艺参数在预定范围内。

5.2.2 中间体验检：对生产过程中的关键中间体进行取样检验，确保中间体的质量符合预定标准。

5.2.3 工艺过程记录：详细记录生产过程中的各项操作和数据，以便于追溯和质量问题的分析。

5.2.4 工艺变更管理：对任何工艺变更进行严格评估和管理，确保变更不会对产品质量造成不利影响。

5.3 成品检验

5.3.1 检验计划制定：根据药品注册要求和生产实际，制定全面的成品检验计划，包括检验项目、方法、标准、取样计划等。

5.3.2 成品取样：按照规定的取样方法，从每个生产批次的成品中抽取具有代表性的样品进行检验。

5.3.3 检验实施：严格按照验证的检验方法进行成品检验，检验项目包括含量、有关物质、溶出度、含量均匀性、微生物限度等。

5.3.4 质量评估：根据检验结果，对成品的质量进行全面评估，确保其符合预定的质量标准。

5.3.5 成品放行：只有经过检验合格的成品才能被放行销售，不合格的成品需按照规定程序进行调查、处理。

5.3.6 市场监督：对上市产品进行定期抽检和市场监督，收集产品质量信息，确保产品质量的持续稳定。

5.4 质量保证

5.4.1 质量管理体系建立：建立和完善质量管理体系，确保质量控制活动的有效实施。

5.4.2 内部审计：定期进行内部审计，评估质量控制体系的运行效果，及时发现问题并采取措施。

5.4.3 持续改进：基于质量数据和市场反馈，持续改进产品质量和质量管理水平，提升企业的核心竞争力。

6 记录与报告

6.1 实验记录

6.1.1 实验记录要求：制定实验记录的标准操作程序（SOP），确保所有实验记录的完整性和准确性。

6.1.2 实验设计记录：记录实验的目的、假设、实验设计和预期结果。

6.1.3 实验条件：详细记录实验的日期、时间、地点、环境条件（如温度、湿度）、仪器设备型号和校准状态等。

6.1.4 实验数据和观察：实时记录实验过程中的所有数据和观察结果，包括原始数据、计算过程、图表、照片等。

6.1.5 实验材料和方法：记录使用的所有材料和试剂的批号、来源、浓度、配制方法，以及实验步骤和方法。

6.1.6 结果分析：记录对实验结果的初步分析和解释，包括任何异常现象的描述和可能的成因。

6.1.7 实验者签名：实验记录应由实验者签名，以确认记录的真实性和完整性。

6.2 报告撰写

6.2.1 报告格式：制定标准的研究报告格式，包括封面、目录、摘要、引言、材料和方法、结果、讨论、结论、参考文献、附录等。

6.2.2 报告内容

报告内容包括：

- a) 摘要：简要概述研究的目的、方法、主要结果和结论；
- b) 引言：详细说明研究的背景、目的和重要性；
- c) 材料和方法：详细描述实验材料、实验设计和执行步骤，确保他人能够重复实验；
- d) 结果：呈现实验数据，包括文字描述、表格、图形和图表；
- e) 讨论：分析实验结果，解释观察到的现象，讨论结果的意义，提出可能的局限性；
- f) 结论：总结研究的主要发现，并提出后续研究的建议；
- g) 报告审核：撰写完成的报告需经过相关部门的审核，确保报告内容的准确性、完整性和规范性；
- h) 报告提交：审核通过的报告按照规定程序提交给管理层或注册部门，作为工艺研究和技术转移的依据；
- i) 记录和报告管理：建立记录和报告的管理系统，确保所有实验记录和报告的安全存储、易于检索和长期保存。

参 考 文 献

- [1] 《中华人民共和国药品管理法》
 - [2] 《药品生产质量管理规范》（GMP）
 - [3] 《中华人民共和国药典》（2020版）
 - [4] 《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）
-

内部讨论资料 严禁非授权使用