

T/HEBQIA

团 体 标 准

T/HEBQIA XXXX—XXXX

医疗机构制剂质量稳定性技术要求

(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

 质量稳定性 1

 3.2 1

 有效期 1

 3.3 1

 加速试验 1

 3.4 1

 长期试验 1

 3.5 1

 医疗机构制剂 1

4 质量稳定性要求 2

 4.1 物理稳定性评估 2

 4.2 化学稳定性评估 2

 4.3 生物学稳定性评估 3

 4.4 微生物学稳定性评估 4

5 稳定性试验 4

 5.1 加速试验 4

 5.2 长期试验 5

 5.3 试验项目 5

6 储存条件 5

 6.1 温度 5

 6.2 湿度 5

 6.3 其他 5

7 有效期确定 5

 7.1 加速试验结果分析 5

 7.2 长期试验结果分析 6

 7.3 综合评估 6

8 标签和说明书 6

 8.1 有效期标注 6

8.2 储存条件	6
----------------	---

内部讨论资料 严禁非授权使用

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

医疗机构制剂质量稳定性技术要求

1 范围

本文件规定了医疗机构制剂的质量稳定性要求、稳定性试验、储存条件、有效期确定和标签和说明书。

本文件适用于所有在医疗机构内部制备、储存和使用的制剂。

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

质量稳定性

制剂在规定的储存条件下，在其有效期内保持其物理、化学、生物学和微生物学特性的能力。

3.2

有效期

制剂在规定的储存条件下，能够保持其质量稳定性的时间期限。

3.3

加速试验

在高于正常储存温度和湿度的条件下进行的稳定性试验，用于预测制剂的长期稳定性。

3.4

长期试验

在正常储存条件下进行的稳定性试验，用于验证制剂的实际储存期限。

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 质量稳定性要求

4.1 物理稳定性评估

4.1.1 外观稳定性

4.1.1.1 颜色：制剂在储存过程中应保持其原有的颜色，不得出现褪色、变色等现象。颜色变化可能是由于药物降解、光照、氧化等因素引起的，需定期进行颜色对比分析。

4.1.1.2 澄清度：制剂应保持澄清透明，不得出现沉淀、浑浊、悬浮物等。澄清度的变化可能是由于药物析出、微生物污染或 pH 值变化等原因导致。

4.1.1.3 分层现象：对于多相体系如乳剂、混悬剂等，制剂应保持均匀分布，不得出现分层、油水分层等现象。

4.1.2 粒度稳定性

4.1.2.1 粒度分布：混悬剂和乳剂中的粒子大小及其分布应满足规定要求，粒度变化可能导致药物释放速度、生物利用度等方面的改变。

4.1.2.2 粒子形态：粒子应保持原有形态，不得出现团聚、破碎等现象，以免影响制剂的稳定性和疗效。

4.1.3 粘度稳定性

4.1.3.1 粘度范围：液体制剂的粘度应在规定的范围内，以保证制剂的流动性和给药准确性。

4.1.3.2 粘度变化：在储存过程中，液体制剂的粘度不得有明显变化。粘度变化可能是由于温度、剪切力、微生物污染等因素引起。

4.1.4 其他物理稳定性指标

4.1.4.1 体积变化：制剂在储存过程中，体积变化应控制在一定范围内，避免因体积变化导致包装破损、药物浓度改变等问题。

4.1.4.2 密度：制剂的密度应在规定范围内，密度变化可能影响制剂的稳定性和给药准确性。

4.1.4.3 折射率：折射率的变化可用于监测药物含量的变化，确保制剂在储存过程中的稳定性。

4.1.4.4 介电常数：对于某些制剂，介电常数的变化可反映其稳定性的变化，需定期监测。

4.2 化学稳定性评估

4.2.1 活性成分含量稳定性

4.2.1.1 含量范围：制剂中活性成分的含量应在标示量的 95%–105% 之间，以确保药物的治疗效果符合预期。含量的准确度是衡量制剂化学稳定性的重要指标。

4.2.1.2 含量均匀性：对于多剂量制剂，如片剂、胶囊等，各个单位剂量的活性成分含量应均匀一致，避免因含量不均导致的治疗效果波动。

4.2.1.3 含量变化趋势：在加速稳定性和长期稳定性研究中，应监测活性成分含量的变化趋势，以预测制剂的有效期和储存条件。

4.2.2 杂质限度稳定性

4.2.2.1 已知杂质：制剂中的已知杂质含量不得超过药典或相关法规规定的限度。这些杂质可能来源于原料药、生产工艺或储存过程中的降解产物。

4.2.2.2 未知杂质：应对制剂中的未知杂质进行定性和定量分析，确保其含量不会对人体健康造成影响，并符合相关规定。

4.2.2.3 杂质监测方法：应采用高效液相色谱（HPLC）、气相色谱（GC）、质谱（MS）等高灵敏度分析技术，以确保杂质检测的准确性和可靠性。

4.2.3 pH 值稳定性

4.2.3.1 pH 范围：液体制剂的 pH 值应在规定的范围内，以保持药物的化学稳定性和生物活性。pH 值的变化可能影响药物的溶解度、降解速率和生物利用度。

4.2.3.2 pH 值变化：在储存过程中，液体制剂的 pH 值不得有明显变化。pH 值的变化可能是由于药物降解、微生物活动或缓冲体系失衡等原因引起。

4.2.3.3 pH 值对稳定性的影响：某些药物在特定的 pH 值范围内更稳定，因此需要通过添加缓冲剂或其他手段来维持适宜的 pH 环境。

4.2.4 其他化学稳定性指标

4.2.4.1 降解产物：监测药物在储存过程中可能产生的降解产物，包括主要降解途径和次要降解途径的产物，确保其含量不会超过安全限度。

4.2.4.2 氧化还原电位：对于易氧化的药物，监测氧化还原电位的变化，以评估药物在储存过程中的氧化稳定性。

4.2.4.3 水分含量：对于固体剂型，水分含量的变化可能影响药物的化学稳定性，需控制在适宜的范围内。

4.2.4.4 溶解度：监测药物在储存过程中的溶解度变化，以确保药物在体内的释放和吸收不受影响。

4.3 生物学稳定性评估

4.3.1 无菌稳定性

4.3.1.1 无菌状态维持：注射剂、眼用制剂、外科手术用制剂等无菌制剂在生产、储存和使用过程中应保持无菌状态。这要求从原料处理、生产过程、环境控制到最终产品的包装均需遵循严格的无菌操作规程。

4.3.1.2 微生物检测：采用适宜的方法，如膜过滤法、培养法等，对无菌制剂进行微生物限度检查，确保产品中不得检出任何微生物，包括细菌、真菌、支原体和病毒。

4.3.1.3 无菌保证水平（SAL）：无菌制剂的无菌保证水平应达到至少 10^{-6} ，即每百万单位产品中不得含有超过一个活的微生物。

4.3.2 细菌内毒素稳定性

4.3.2.1 内毒素控制：注射剂等制剂中的细菌内毒素含量需严格控制，不得超过药典或相关法规规定的限度。细菌内毒素主要来源于革兰氏阴性细菌，可引起人体发热、休克等不良反应。

4.3.2.2 检测方法：通常采用鲎试剂法（LAL 测试）来检测细菌内毒素的含量。该方法灵敏、快速，适用于生产过程中的质量控制。

4.3.2.3 限度标准：根据不同类型的注射剂和使用途径，药典规定了不同的细菌内毒素限度标准。例如，静脉注射剂的细菌内毒素限值通常更为严格。

4.3.3 其他生物学稳定性指标

4.3.3.1 热原控制：注射剂在生产和储存过程中需控制热原污染，热原是引起人体发热反应的物质，通常来源于细菌内毒素。

4.3.3.2 抗原性和过敏性：对于蛋白质类药物和生物制品，需评估其在储存过程中抗原性和过敏性变化，确保产品的安全性。

4.3.3.3 生物活性保持：对于生物制药，如重组蛋白、抗体等，需监测其生物活性的稳定性，确保治疗效力的维持。

4.3.3.4 免疫原性：对于某些生物制品，监测免疫原性的变化，以评估可能引起的免疫反应。

4.3.3.5 病毒安全性：对于采用人或动物来源的材料生产的生物制品，需进行病毒去除和灭活工艺的验证，并定期检测产品中的病毒污染。

4.4 微生物学稳定性评估

4.4.1 微生物限度稳定性

4.4.1.1 微生物限量标准：非无菌制剂，如口服液、外用制剂等，其微生物限度应符合国家药典或相关法规的规定。这些标准通常包括总微生物数、耐热菌数、大肠埃希菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等特定微生物的限量。

4.4.1.2 微生物检测方法：采用适宜的微生物检测方法，如平皿法、膜过滤法、定量培养法等，对制剂中的微生物进行定量分析，确保微生物数量不超过规定的限度。

4.4.1.3 微生物质量控制：在生产过程中，应实施严格的微生物质量控制措施，包括原料、生产环境、操作人员、设备等的微生物监控，以减少产品污染的风险。

4.4.2 抑菌剂含量稳定性

4.4.2.1 抑菌剂作用：含有抑菌剂的制剂，如眼药水、鼻用喷雾剂等，抑菌剂的作用是抑制微生物的生长，防止产品在使用过程中的微生物污染。

4.4.2.2 抑菌剂含量标准：抑菌剂的含量应经过科学的优化和验证，确保其在制剂中既能有效抑制微生物生长，又不会对使用者造成不良影响。含量应在药典或注册批准的范围内。

4.4.2.3 抑菌剂稳定性监测：在产品的整个生命周期中，应定期监测抑菌剂的含量，以评估其在储存过程中的稳定性，包括抑菌剂的含量变化和活性保持。

4.4.2.4 抑菌剂兼容性：评估抑菌剂与其他制剂成分的兼容性，确保抑菌剂在制剂中稳定存在，不会与药物或其他辅料发生不利反应。

4.4.3 其他微生物学稳定性指标

4.4.3.1 微生物挑战试验：对制剂进行微生物挑战试验，以评估其在模拟使用条件下的微生物稳定性，确保产品在预期的使用和储存条件下不会发生微生物污染。

4.4.3.2 储存条件对微生物稳定性的影响：研究不同的储存条件（如温度、湿度、光照等）对制剂微生物稳定性的影响，以确定最佳储存条件。

4.4.3.3 包装系统对微生物稳定性的影响：评估包装系统的密封性、阻菌性能等，确保其在储存和使用过程中能够有效防止微生物污染。

5 稳定性试验

5.1 加速试验

加速试验旨在模拟产品在恶劣条件下的稳定性，以预测产品在常规储存条件下的长期稳定性。

- 条件：试验应在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度和 $75\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ 的相对湿度下进行；
- 时间：加速试验的持续时间通常为 6 个月；
- 频率：检测频率应设定为 0 个月（即初始时间点）、1 个月、2 个月、3 个月和 6 个月。如有必要，可根据初步结果调整检测频率。

5.2 长期试验

长期试验模拟产品在实际储存条件下的稳定性，以确定产品的有效期；

- a) 条件：试验应在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度和 $60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ 的相对湿度下进行；
- b) 时间：长期试验的持续时间通常为 12 个月，根据产品的特性和稳定性数据，可以延长至 24 个月或 36 个月。
- c) 频率：检测应在 0 个月、3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月进行，之后每 6 个月进行一次检测，直至达到预定的有效期或直至产品稳定性出现问题。

5.3 试验项目

以下为稳定性试验中应包含的检测项目：

- a) 外观：定期观察制剂的颜色、澄清度、是否存在沉淀、浑浊或分层等现象；
- b) 活性成分含量：采用适当的分析方法，如高效液相色谱（HPLC）、紫外-可见光谱（UV-Vis）等，测定制剂中活性成分的含量，确保其在标示量的 95%-105% 之间；
- c) 杂质限度：通过 HPLC、气相色谱（GC）、薄层色谱（TLC）等方法测定制剂中杂质的含量，确保不超过药典规定的限度；
- d) pH 值：对于液体制剂，使用 pH 计测定其 pH 值，确保其在规定的范围内；
- e) 微生物限度：对于非无菌制剂，采用微生物检测方法，如平皿法、膜过滤法等，测定制剂中的微生物数量，确保不超过药典规定的限度；
- f) 无菌检查：对于无菌制剂，通过无菌检查法，如直接接种法或膜过滤法，确保产品无菌；
- g) 细菌内毒素：对于注射剂，使用细菌内毒素检测法，如凝胶法或显色基质法，测定细菌内毒素的含量，确保不超过药典规定的限度。

6 储存条件

6.1 温度

应储存在阴凉、干燥、避光的地方，温度控制在 25°C 以下。

6.2 湿度

相对湿度控制在 60% 以下。

6.3 其他

避免阳光直射和高温环境。

7 有效期确定

确定制剂的有效期是一个复杂的过程，涉及对稳定性数据的深入分析和对产品特性理解的综合评估。

7.1 加速试验结果分析

7.1.1 数据收集：收集加速试验期间各时间点的稳定性数据，包括活性成分含量、杂质含量、pH 值、微生物限度、无菌检查和细菌内毒素等。

7.1.2 质量变化趋势：分析制剂在加速条件下的质量变化趋势，识别任何异常或非线性变化。

7.1.3 预测模型：运用统计工具和预测模型，如 Q1Q2 法、Arrhenius 方程、Peppas 模型等，根据加速试验数据预测制剂在室温条件下的长期稳定性。

7.1.4 安全系数：在预测过程中应用适当的安全系数，以考虑数据的不确定性和潜在的风险。

7.2 长期试验结果分析

7.2.1 数据整合：整合长期试验期间收集的稳定性数据，与加速试验结果进行对比。

7.2.2 稳定性一致性：评估加速试验预测结果与长期试验实际结果之间的一致性，以验证预测模型的准确性。

7.2.3 质量标准符合性：确认长期试验中制剂的各项质量指标是否符合预先设定的质量标准。

7.3 综合评估

7.3.1 稳定性数据：综合考虑加速试验和长期试验的稳定性数据，评估制剂在整个预期有效期内的质量保持情况。

7.3.2 质量标准：确保制剂在有效期内始终符合注册批准的质量标准。

7.3.3 法规要求：根据药品监管机构的要求，如 ICH Q1E、FDA、EMA 等，确定有效期的设定是否合规。

7.3.4 储存条件：考虑制剂的实际储存条件，如温度、湿度、光照等，对有效期的影响。

7.3.5 包装影响：评估包装材料对制剂稳定性的保护作用，以及包装密封性对有效期的影响。

7.3.6 患者使用习惯：考虑患者的使用习惯和产品在实际使用中的稳定性。

7.3.7 风险评估：进行风险评估，考虑任何可能影响产品稳定性的未知因素。

8 标签和说明书

8.1 有效期标注

8.1.1 有效期：在药品标签和说明书上明确标注制剂的有效期，通常以“有效期至”或“Exp.”开头，后跟日期。该日期应按照 YYYY-MM 或 YYYY-MM-DD 的格式标注，以确保全球范围内的清晰理解。

8.1.2 有效期依据：说明有效期的确定是基于加速试验和长期稳定性试验的结果。

8.1.3 开封后的有效期：对于开封后仍可使用的药品，应标注开封后的使用期限或推荐的使用期限。

8.2 储存条件

8.2.1 温度：明确药品的储存温度范围，如“储存于 2℃至 8℃”、“储存于室温（15℃至 25℃）”或“储存于不超过 30℃”。

8.2.2 湿度：如果药品对湿度敏感，应标注推荐的相对湿度范围，如“储存于相对湿度不超过 65%”。

8.2.3 光照：对于需要避光或遮光的药品，应注明“避光储存”或“遮光储存”。

8.2.4 防潮：如果药品需要防潮，应注明“请保持干燥”或“请置于防潮容器中”。

8.2.5 其他特殊条件：对于需要特殊储存条件的药品，如避氧、防冻等，应详细说明。

参 考 文 献

- [1] 《中华人民共和国药典》（2020版）
 - [2] 《药品生产质量管理规范》（GMP）
 - [3] 《医疗机构制剂配制质量管理规范》
 - [4] 《药品稳定性试验指导原则》
-

内部讨论资料 严禁非授权使用