

# 第八章 质量源于设计

---

第一节 概述

第二节 “质量源于设计”的核心策略

第三节 “质量源于设计”与化学制药工艺研发

## 第二节 “质量源于设计”的核心策略

项目	QbT法	QbD法
方法方式	<ul style="list-style-type: none"> <li>●主要靠经验；</li> <li>●每次通常改变一个变量。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●对与制剂产品CQAs相关的原材料属性和工艺参数进行系统的、相关机制的理解；</li> <li>●进行多维实验以全面理解产品和工艺；</li> <li>●建立设计空间；</li> <li>●使用过程分析工具。</li> </ul>
生产工艺	<ul style="list-style-type: none"> <li>●固定；</li> <li>●主要依据初始时的全规模产品进行工艺验证；</li> <li>●偏重于工艺的优化和重现性。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●在设计空间内调整；</li> <li>●在整个生命周期内进行工艺验证，最理想的是进行持续工艺验证；</li> <li>●偏重于控制策略和工艺的粗放型；</li> <li>●采用统计的工艺控制方法。</li> </ul>
工艺策略	<ul style="list-style-type: none"> <li>●工艺过程检验主要用于确定工艺是否继续进行；</li> <li>●离线分析。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●使用过程分析工具，进行适宜的前瞻式和反馈式控制；</li> <li>●对工艺操作进行追踪和趋势分析，以支持审评后的持续改进工作。</li> </ul>
控制策略	<ul style="list-style-type: none"> <li>●制剂产品的质量主要通过工艺中间体和终产品检验控制。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●制剂产品的质量通过风险控制策略实现；</li> <li>●质量控制提前至上游，有可能实现实时放行检验或减少终产品检验的必要性。</li> </ul>
产品质量标准	<ul style="list-style-type: none"> <li>●主要控制方式；</li> <li>●依据注册时的批数据制订。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●整个质量控制策略的组成部分；</li> <li>●依据所需产品的性能制订。</li> </ul>
全生命周期管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>●应急式。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●预防性措施；</li> <li>●有助于质量的持续改进。</li> </ul>

# 一、风险评估

---

风险是危害发生的可能性及其严重性的集合体。风险评估就是对风险进行识别、分析、评价和控制。

- **风险识别**：可以确认风险的潜在根源，包括历史数据、理论分析、实验数据和实践经验等；
- **风险分析**：可以对这些来源的危害程度和可检测能力进行估量；
- **风险评价**：借助概率论和数理统计等方法，与给定的风险相比较，可以对这些风险进行定量或定性的评价，确定风险的危害和重要程度；
- **风险控制**：通过减轻、避免风险的发生，把风险降低到可接受的程度。

# 一、风险评估

---

## 1. 风险排序

风险排序的核心思想是对风险概率和风险影响集成效应的量化评估，从一定程度上看，评估结果越高，风险排序位次越高，其管控的重要性和紧迫性越强。

# 一、风险评估

---

## 2. 决策树模型

类似于事件树，决策树开始于初因事项或是最初决策，同时由于可能发生的事项及可能做出的决策，它需要对不同路径和结果进行建模。

# 一、风险评估

---

## 3.失败模型与效应分析

该方法适用于常用过程参数，是基于控制策略的风险评估分析，包括相关因素的严重性、发生质量问题的可能性即可检测性。

## 例如：某原料药的酸化工艺的风险评估

---

该酸化结晶工艺是将上一工序的料液搅拌降温至 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下后，用盐酸调节pH为 $2.0\sim 3.0$ ，搅拌料液至浑浊。然后进入结晶工序，控制温度为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，搅拌速率为 $50\pm 10\text{ r/min}$ ，搅拌时间为 $6\text{ h}\pm 0.5\text{ h}$ 。

## 例如：某原料药的酸化工艺的风险评估

---

- 1) 进行工艺风险评价和排序。
- 2) 确定关键控制点及限制值。
- 3) 进行风险控制，建立监控程序和控制措施。
- 4) 建立验证程序，制定良好的标准操作规程，做好记录并形成文件后妥善保存。



## 二、控制策略

---

### 1. 实时放行检验（Real Time Release Testing）

- 实时放行检验根据工艺过程数据评价和确保生产过程和（或）成品质量的能力，通常包括已测得的物料属性和工艺过程控制的有效组合。

## 二、控制策略

---

1. 实时放行检验（Real Time Release Testing）
  - 如果所有与实时放行检验相关的产品关键质量属性（CQAs）均通过工艺过程参数监测和（或）物料检验来保证，则批放行决策可能就不需要终产品检验。
  - 但产品仍要建立质量标准，并在被检测时可以通过。

## 二、控制策略

---

### 2. 过程分析技术（Process Analytical Technology）

- 过程分析技术（PAT）是通过使用一系列的工  
具，结合生产过程中的周期性检测、关键质  
量参数的控制、原材料和中间体的质量控制  
以及生产过程，来确保最终产品品种达到标  
准的方式。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/066003012142011013>