ICS 11.120
CCS C 21

T

团 体 标 准

T/CEATEC XXX—2026

海洋磷脂药用辅料生产质量管理规程

Production quality management regulation for marine phospholipid pharmaceutical excipients

（征求意见稿）

2026-X-XX 发布 2026-X-XX 实施

中国欧洲经济技术合作协会 发 布

目　　次

前言 III
1 范围 1
2 规范性引用文件 1
3 术语和定义 1
4 质量管理体系 1
4.1 总要求 2
4.2 质量方针与质量目标 2
4.3 质量风险管理 2
4.4 变更控制 2
4.5 偏差管理 2
4.6 内部审计与管理评审 2
5 机构与人员 3
5.1 组织架构 3
5.2 关键人员资质 3
5.3 培训 3
5.4 人员卫生与健康 3
6 厂房设施与设备 3
6.1 厂房分区与空气净化 3
6.2 防止交叉污染 3
6.3 设备要求 4
6.4 公用系统 4
6.5 设备清洁与维护 4
7 物料与供应商管理 4
7.1 原料磷虾油 4
7.2 供应商审计与批准 4
7.3 溶剂与加工助剂 5
7.4 包装材料 5
7.5 物料贮存与标识 5
8 生产管理 5
8.1 工艺规程与批记录 5
8.2 关键控制点 5
8.3 过程控制 6
8.4 防止氧化与降解 6
8.5 批次划分与清场 6
9 质量控制 6

9.1 质量标准与检验 6
9.2 批次放行 6
9.3 稳定性考察 7
9.4 留样 7
9.5 检验结果超标处理 7
10 文件与记录管理 7
10.1 文件体系 7
10.2 数据完整性 7
10.3 记录保存 7
11 投诉、召回与持续改进 8
11.1 投诉处理 8
11.2 召回 8
11.3 产品质量回顾 8
11.4 持续改进 8
参考文献 9

前言

本文件按照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。

本文件由中国欧洲经济技术合作协会提出并归口。

本文件起草单位：。

本文件主要起草人：。

本文件为首次编制。

海洋磷脂药用辅料生产质量管理规程

1 范围

本文件规定了海洋磷脂药用辅料生产质量管理的质量管理体系、机构与人员、厂房设施与设备、物料与供应商管理、生产管理、质量控制、文件与记录管理、投诉、召回与持续改进。

本文件适用于以海洋动物（如鱼、南极磷虾等）或海洋微藻为原料提取、精制海洋磷脂药用辅料的生产质量管理。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB 2762 食品安全国家标准 食品中污染物限量

GB/T 19001 质量管理体系 要求

SC/T 3506 磷虾油

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

海洋磷脂 marine phospholipids

以海洋动物或海洋微藻为原料提取获得的磷脂类化合物，主要含有磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇等组分。

3.2

药用辅料 pharmaceutical excipient

生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分以外，为满足药品剂型、处方或工艺要求而加入的物料。

3.3

关键质量属性 critical quality attribute；CQA

为确保海洋磷脂药用辅料符合药用要求而必须控制的物理、化学、生物学或微生物学性质，包括酸值、过氧化值、磷脂酰胆碱含量、元素杂质、多氯联苯、微生物限度等。

3.4

关键控制点 critical control point；CCP

在海洋磷脂生产过程中能够施加控制并使危害或质量风险被预防、消除或降低至可接受水平的步骤或环节。

4 质量管理体系

4.1 总要求

4.1.1 体系框架

生产者应建立、实施并保持覆盖海洋磷脂生产全过程的质量管理体系。该体系应以《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》药用辅料附录为基础框架，并参照 GB/T 19001 的过程方法和风险管理原则构建。

4.1.2 覆盖要素

质量管理体系应涵盖机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、产品发运与召回、合同管理等要素。

4.2 质量方针与质量目标

4.2.1 质量方针

生产者应制定形成文件的质量方针，质量方针应与海洋磷脂作为药用辅料的安全性和功能性定位相一致。

4.2.2 质量目标

质量目标宜至少包括批次放行合格率、关键质量属性检验一次通过率、供应商审计覆盖率、偏差关闭及时率等可量化指标。

4.3 质量风险管理

4.3.1 风险方法

生产者宜采用失效模式与影响分析（FMEA）或危害分析与关键控制点（HACCP）等方法实施质量风险管理。

4.3.2 重点环节

风险管理至少应覆盖：原料磷虾油氧化风险、提取溶剂残留风险、精制过程中磷脂组分降解风险、元素杂质与持久性有机污染物（包括指示性多氯联苯）残留风险、微生物污染风险、包装与贮存过程中的氧化酸败风险。风险等级应基于严重性、可能性和可检测性评定。

4.4 变更控制

4.4.1 变更范围

涉及原料来源、提取或精制工艺、关键工艺参数、质量标准、检验方法、主要生产设备或包装材料的变更，均应纳入变更控制程序。

4.4.2 变更程序与通知义务

变更实施前应评估其对海洋磷脂关键质量属性的潜在影响，必要时进行方法学验证或稳定性考察。变更应有申请、评估、批准、实施和效果确认记录。当变更对制剂可能产生影响时，生产者应当按照相关协议要求及时通知药品上市许可持有人。

4.5 偏差管理

4.5.1 偏差分类

生产或检验过程中出现的偏离批准规程的情况，应按偏差程序调查、分类和处置。影响关键质量属性或批次放行判定的重大偏差，应进行根本原因分析。

4.5.2 纠正预防

偏差处理应采取纠正和预防措施。偏差记录和调查报告应纳入批次放行审核内容。

4.6 内部审计与管理评审

4.6.1 内部审计

生产者应每年至少开展一次覆盖海洋磷脂生产质量管理全要素的内部审计。

4.6.2 管理评审

管理评审应每年至少进行一次。评审输入宜包括内部审计结果、偏差趋势、产品质量回顾、供应商绩效和监管要求变化；输出应包括体系改进措施和资源配置决定。

5 机构与人员

5.1 组织架构

5.1.1 质量独立性

质量管理部门应独立于生产部门，并具有对物料放行、中间产品放行、成品放行和不合格品处置的最终决定权。

5.1.2 职责分离

生产管理部门和质量管理部门负责人不得互相兼任。

5.2 关键人员资质

5.2.1 生产质量负责人

生产管理负责人和质量受权人（或质量负责人）应具有药学、化学、生物学或相关专业本科及以上学历，并具有至少 3 年药品或药用辅料生产质量管理实践经验。

5.2.2 操作人员

从事磷脂提取、精制操作的人员应接受针对海洋磷脂特性的专项培训，内容包括原料磷虾油氧化敏感性、磷脂组分热不稳定性和溶剂安全操作要求。

5.3 培训

5.3.1 上岗培训

所有与海洋磷脂生产、检验和质量活动相关的人员，应在上岗前接受培训并经考核合格。培训内容至少应包括本文件及相关标准操作规程、岗位操作技能、卫生与污染控制、数据完整性要求。

5.3.2 再培训

培训记录应归档保存。年度再培训计划宜结合法规更新和偏差趋势制定。

5.4 人员卫生与健康

5.4.1 卫生规程

进入生产区和质量控制实验室的人员应遵守书面卫生规程。

5.4.2 健康检查

直接接触海洋磷脂原料、中间产品和成品的操作人员应接受年度健康检查。患有传染性疾病或体表开放性损伤的人员，不得从事可能污染产品的操作。

6 厂房设施与设备

6.1 厂房分区与空气净化

6.1.1 功能分区

海洋磷脂生产厂房应按工艺流向和洁净要求合理分区，至少划分为原料接收与贮存区、提取区、精制区、成品处理与包装区、质量控制实验室区和仓储区。

6.1.2 洁净级别

提取和精制过程中暴露于环境的产品及内包材所在区域，空气洁净度级别应不低于 D 级，并符合《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》无菌药品附录的相应要求。称量、配料和成品内包装操作宜在 D 级背景下局部 A 级送风保护下进行。

6.2 防止交叉污染

6.2.1 专用设施

海洋磷脂生产线宜为专用设施。如与其他油脂或磷脂产品共线生产，应采取经验证的清场程序和物理隔离措施。

6.2.2 共线清场

共线生产后的残留检测限度应基于后续产品最大日剂量和毒理学阈值确定。有机溶剂贮存和使用区域应设置通风、防泄漏和防爆设施。

6.3 设备要求

6.3.1 接触材质

与海洋磷脂直接接触的设备表面应采用不与磷脂发生反应、不吸附磷脂组分、不释放或迁移有害物质的材质，如 316L 不锈钢、药用级聚四氟乙烯或硼硅酸盐玻璃。

6.3.2 清洗干燥

设备设计应便于清洗和干燥，避免死角。涉及有机溶剂操作的设备应满足防爆和静电接地要求。

6.4 公用系统

6.4.1 气体系统

与产品接触的氮气或压缩空气应经过除油、除水和除菌过滤。用于防止氧化的氮气保护系统应设置连续氧含量监测，氧含量控制限度宜不超过 1.0%（体积分数）。

6.4.2 纯化水系统

纯化水系统的制备、贮存和分配应进行确认和监控，水质应符合《中国药典》2025 年版四部通则 0261 的要求。

6.5 设备清洁与维护

6.5.1 清洁验证

应制定针对海洋磷脂高黏度、易氧化特性的清洁规程。清洁验证至少应包括目视检查、残留溶剂检测和总有机碳检测。

6.5.2 预防性维护

设备预防性维护计划应覆盖与产品接触的密封件、过滤介质和在线监测传感器。维护后应确认设备状态满足生产要求。

7 物料与供应商管理

7.1 原料磷虾油

7.1.1 符合性要求

用于生产海洋磷脂药用辅料的原料磷虾油应符合 SC/T 3506 的规定，并具有合法来源证明和批次追溯信息。原料中污染物限量还应符合 GB 2762 的规定。

7.1.2 供应商批准与入厂检验

原料磷虾油供应商应经质量管理部门评估和批准，并附有分析证书（CoA）。入厂检验项目至少应包括酸值、过氧化值、磷脂酰胆碱含量、铅和总砷，其他项目可基于质量风险管理确定。

7.1.3 贮存与运输

原料磷虾油应在低温、避光、充氮条件下贮存和运输，避免高温、光照和氧化。具体贮存条件可按 SC/T 3506 和供应商稳定性数据确定。

7.1.4 质量协议与内控

生产者宜与供应商在质量协议中约定药用辅料生产用原料的内控限度。内控限度应基于成品关键质量属性、工艺能力和历史数据制定，必要时包括酸值、过氧化值、PC 含量、铅、总砷、镉、汞等项目。

7.2 供应商审计与批准

7.2.1 首次审计

原料磷虾油供应商首次批准前应接受现场审计，审计内容至少包括原料来源、提取工艺、氧化控制措施、元素杂质和污染物监控体系、检验能力及追溯体系。

7.2.2 定期审计

供应商审计应定期进行，间隔不宜超过 3 年。供应商工艺或产地发生重大变更时，应重新评估或审计。

7.3 溶剂与加工助剂

7.3.1 质量要求

提取和精制使用的乙醇、丙酮、正己烷等有机溶剂，质量应满足药用或分析纯以上级别要求，并符合《中国药典》2025 年版四部通则 0861 的规定。

7.3.2 回收套用

溶剂应密闭贮存、标识清楚，并按先进先出原则使用。回收溶剂套用应经过验证，不得对海洋磷脂氧化稳定性和磷脂组成产生不利影响。

7.4 包装材料

7.4.1 材质要求

直接接触海洋磷脂成品的包装材料应使用符合药用要求的低密度聚乙烯袋、铝箔袋或高阻隔性复合膜，必要时应充氮或真空包装。

7.4.2 检验确认

包装材料使用前应进行检验或供应商审计确认，其氧气透过率和水蒸气透过率应满足产品稳定性要求。

7.5 物料贮存与标识

7.5.1 贮存条件

原料磷虾油应在低温（宜不超过 10 ℃）、避光、充氮条件下贮存。海洋磷脂成品应在密封、避光、低温条件下贮存，具体温度按产品稳定性数据确定。

7.5.2 状态标识

所有物料和产品均应有明确的状态标识（待检、合格、不合格、退货），并实行分区存放。

8 生产管理

8.1 工艺规程与批记录

8.1.1 工艺规程

生产者应制定海洋磷脂生产的书面工艺规程，明确规定提取、分离、精制、浓缩、干燥（如适用）、包装等各步骤的操作参数、中间控制项目和限度。

8.1.2 批记录

每批产品应有批生产记录，涵盖从原料投入至成品入库的全过程，包括实际工艺参数、中间控制结果、异常情况描述及处理措施。批记录应在生产结束后及时审核。

8.2 关键控制点

8.2.1 设置原则

海洋磷脂生产过程中应设置关键控制点，至少包括原料磷虾油氧化状态确认、提取温度与时间控制、精制过程中磷脂组分选择性保留、溶剂脱除彻底性、成品包装前氧含量控制。

8.2.2 控制参数

关键控制点的控制参数和监控频次宜符合表 1。

表 1 生产过程关键控制点及推荐控制参数

序号	关键控制点	控制参数	推荐限度/范围	监控频次
1	原料磷虾油验收	酸值、过氧化值、PC 含量	按 SC/T 3506 及质量协议内控	每批
2	提取工序	提取温度	≤50 ℃	连续记录
		氮气保护氧含量	≤1.0%（体积分数）	连续记录
3	精制工序	精制温度	≤60 ℃	连续记录

序号	关键控制点	控制参数	推荐限度/范围	监控频次
		精制时间	按工艺验证确定，宜尽量缩短	每批记录
4	溶剂脱除	残留溶剂	乙醇、丙酮、正己烷符合《中国药典》2025年版四部通则 0861	每批成品检验
5	包装前	物料温度	≤30 ℃	每批记录
		充氮后顶空氧含量	≤2.0%（体积分数）	每包装批次抽检

8.3 过程控制

8.3.1 中间产品控制

提取液和精制液的磷脂组成可采用薄层色谱法或高效液相色谱法监控。溶剂残留的中间控制应结合工艺验证数据确定合理检测节点。

8.3.2 超限处理

过程控制结果超出预定限度时，应按偏差程序处理。相关批次在原因查明并采取纠正措施前不得进入后续工序。

8.4 防止氧化与降解

8.4.1 工艺措施

提取和精制宜在氮气或真空条件下进行；操作温度宜不超过 60 ℃；精制阶段热处理时间应尽量缩短；应避免与铜、铁等促氧化金属离子接触。

8.4.2 包装措施

成品包装前宜对物料进行充氮置换。包装后的成品应进行过氧化值和酸值放行检验。

8.5 批次划分与清场

8.5.1 批次划分

海洋磷脂批次应按同一原料批、同一生产周期和同一工艺条件划分，同一批次应具有均一性。

8.5.2 清场

生产结束后应进行清场。清场记录应包括设备清洁状态、物料清除情况、文件清理情况和区域状态标识。清场合格后方可进行下一批次生产。

9 质量控制

9.1 质量标准与检验

9.1.1 质量标准

海洋磷脂药用辅料成品应符合经批准的质量标准。质量标准应来源于国家药品标准、注册标准、供需双方质量协议约定的产品技术规范或企业内控标准。

9.1.2 检验

成品放行前应按批准的质量标准全项检验。检验方法应采用质量标准规定的方法；首次使用 GB 标准或《中国药典》通则方法时，应进行适用性确认。质量标准规定的方法不能满足海洋磷脂基质测定要求时，应进行方法学确认或验证，并经质量管理部门批准。

9.1.3 检验记录与报告

检验记录应真实、完整、可追溯，检验报告应由质量管理部门审核。检验结果超标时，应按 OOS 程序调查，不得擅自复检或放行。

9.2 批次放行

9.2.1 放行审核

成品放行前，质量管理部门应审核批生产记录、过程控制数据、全项检验报告、偏差处理情况和变更控制记录，确认符合批准的质量标准和生产工艺要求后，方可批准放行。

9.2.2 放行后监测

放行后的成品应在批准条件下贮存，并按稳定性考察计划定期监测。

9.3 稳定性考察

9.3.1 考察条件

影响因素试验宜考察高温（40 ℃、60 ℃）、高湿（25 ℃/90% RH）和强光照射（按《中国药典》2025 年版四部通则 9001 执行）条件；加速试验宜采用（25 ℃±2 ℃）/（60% RH±5% RH）；长期试验按产品标示贮存条件进行。

9.3.2 考察指标

稳定性考察指标应覆盖批准质量标准中的关键项目，至少包括酸值、过氧化值、磷脂酰胆碱含量、指示性多氯联苯和微生物限度。

9.4 留样

9.4.1 留样量与期限

每批成品应留样，留样量至少为全项检验所需量的 2 倍；留样保存期限应超过产品有效期 1 年。

9.4.2 留样观察

留样应在与产品标示贮存条件一致的条件下保存，定期记录外观和包装完整性。

9.5 检验结果超标处理

9.5.1 调查程序

检验结果超出批准质量标准限度时，应按书面 OOS 程序进行调查。OOS 调查应包括实验室差错排查和扩大调查两个阶段；在调查结论明确前，相关批次不得放行。

9.5.2 处置原则

确认属于产品质量不合格的，应按不合格品程序处理，不得通过复检或重新取样规避不合格判定。

10 文件与记录管理

10.1 文件体系

10.1.1 文件层级

生产者应建立层级清晰的文件体系，至少包括质量手册（或质量管理体系概述）、标准操作规程、批生产记录、批检验记录、质量标准、工艺规程、验证方案与报告、偏差与变更记录。

10.1.2 文件控制

文件的起草、审核、批准、发放、修订和废止应有书面程序控制。

10.2 数据完整性

10.2.1 ALCOA 原则

与海洋磷脂生产和质量相关的所有记录应符合数据完整性要求，即可归属、清晰、同步、原始、准确。

10.2.2 电子数据

电子数据系统应设置审计追踪，审计追踪不得关闭。用于放行决策的检验数据应来自经过确认的分析仪器和经过验证的方法。

10.3 记录保存

10.3.1 保存期限

批生产记录、批检验记录、放行记录、稳定性考察记录和偏差变更记录的保存期限应至少为产品有效期后 1 年，且不少于 5 年。

10.3.2 追溯要求

供应商审计报告和培训记录的保存期限应覆盖相关活动的追溯需要。

11 投诉、召回与持续改进

11.1 投诉处理

11.1.1 处理程序

生产者应建立书面程序接收、调查和回复与海洋磷脂质量相关的投诉。

11.1.2 投诉调查

投诉调查应评估是否涉及批次质量问题、是否需要通知其他客户以及是否启动召回评估。涉及酸值或过氧化值超标、微生物污染、指示性多氯联苯超标或异物投诉的，应进行根本原因分析并采取纠正措施。

11.2 召回

11.2.1 启动条件

已放行批次被确认存在不符合要求或其他可能危害制剂安全性的质量缺陷时，生产者应启动召回程序。

11.2.2 召回程序

召回程序应规定召回分级、通知途径、召回深度和效果检查方法。召回记录和召回产品处置应有完整文件。

11.3 产品质量回顾

11.3.1 回顾内容

生产者应每年对海洋磷脂产品进行产品质量回顾。回顾内容至少应包括批次放行与拒绝数量和原因、关键质量属性趋势、偏差和变更、投诉和召回、稳定性考察结果、供应商绩效。

11.3.2 结果应用

回顾结果应用于识别改进机会并纳入管理评审。

11.4 持续改进

11.4.1 改进来源

生产者应基于偏差趋势、产品质量回顾、内部审计、监管检查和客户反馈，识别改进领域并制定改进计划。

11.4.2 效果跟踪

改进措施的实施效果应进行跟踪确认。宜关注海洋磷脂精制工艺技术进步和功能性相关指标研究进展，适时将成熟控制方法纳入质量管理体系。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2025 年版 四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2025.

[2] 药品生产质量管理规范（2010 年修订）（中华人民共和国卫生部令〔2011〕第 79 号）

[3] 药品生产质量管理规范（2010 年修订）》药用辅料附录、药包材附录（国家药监局公告〔2025〕第 1 号）

[4] 药品生产质量管理规范（2010 年修订）》无菌药品等 5 个附录（国家食品药品监督管理局公告〔2011〕第 16 号）

[5] 药用辅料附录检查指导原则、药包材附录检查指导原则（药监综药管〔2025〕67 号）

T/CEATEC XXX—XXXX

中 华 人 民 共 和 国
团 体 标 准
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
T/CEATEC XXXX－XXXX
*
中国欧洲经济技术合作协会
网址 https://www.ceatec.org.cn/
*
开本 880×1230 1/16 印张 1.5 字数 XXX 千字
2026 年 X 月第一版 2026 年 X 月第一次印刷
*
如有印装差错 由中国欧洲经济技术合作协会调换
版权专有 侵权必究
举报电话：010-64516951

T/CEATEC XXX—2026