

生物制品生产设备检查要点探析

颜若曦

国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100076

摘要: 近年来, 在国内外生物制品生产现场检查中发现生产设备方面的问题较为突出。对生物制品生产设备的检查是基于药品生产质量管理规范(GMP)标准规定开展的, 因此对无菌生物制品原液生产设备、制剂生产设备和一次性使用系统的检查要点进行总结和分析, 并列举了国内外生物制品检查典型问题, 探讨在各类检查和自查中如何提高对生物制品生产设备的检查实效, 同时也为生物制品行业进一步加强生产设备的管理提供参考。

关键词: 生物制品; 生产设备; 一次性使用系统; 原液; 制剂; 检查要点

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)02-0497-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.040

Analysis of key inspection points for biological product production equipment

YAN Ruoxi

Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100076, China

Abstract: In recent years, prominent issues have been found in the production equipment during on-site inspections of biological products at home and abroad. The inspection of biological product production equipment is based on the provisions of Good Manufacturing Practice (GMP) standards for drug production. This article summarizes and analyzes the inspection points of sterile biological bulk and finished product production equipment, formulation production equipment, and single-use system, and lists typical problems in biological product inspection at home and abroad. It explores ways to improve the inspection effectiveness of biological product production equipment in various inspections and self-inspections, and also provides reference for further strengthening the management of production equipment in the biological product manufacturers.

Key words: biological product; production equipment; single-use system; bulk; finished product; key inspection points

生物医药产业是关系国计民生、国家安全的战略性新兴产业, 其创新发展是健康中国建设的重要内容。生物制品与化学药品、中药相比, 其生产质量管理的特殊性主要集中在生产工艺、生产设备、分析检测等生物相关专业技术内容^[1], 其中生产设备是生物制品生产必不可少的要素, 涉及到所有的生产和包装工序, 也是特殊性较凸显的方面。近年来, 随着生物工程技术、一次性使用系统的快速发展和应用, 生物制品生产设备也展现出了新的变化和特点, 特别是欧洲药品管理局、药品检查合作计划(PIC/S)和世界卫生组织新修订的无菌药品附录发布后, 对生产设备污染控制要求进行了进一步提升和细化^[2]。无论是人工操作的简单设备, 或是由

计算机化系统控制的自动化复杂设备, 其生产设备必须符合药品生产质量管理规范(GMP)的要求, 必须符合其预定用途, 且不对药品质量产生任何不利影响, 其设计、制造、安装和改造必须能防止对药品的污染和交叉污染, 并便于维护和清洁。国内外生物制品 GMP 规定对生物制品生产设备的核心要求可以概括为 4 个方面: 一是生产设备设计和安装必须符合其预定用途, 且便于清洁和维护; 二是生产设备被正确的安装, 且在其设计标准范围内运行、使用; 三是制定了预防性维护和校准活动计划, 且按计划开展, 并在标准操作规程中予以规定; 四是生产设备不会对生物制品带来毒害物质(如一次性使用系统的可提取物和浸出物研究、设备的润

收稿日期: 2023-10-20

作者简介: 颜若曦(1983—), 男, 主任药师, 硕士, 从事药品质量管理、药品检查研究。E-mail: sssyrx@163.com

滑剂、冷却剂等),且在运行使用(包括维护、校准)中能防止对产品的污染。

近年来,在国内外生物制品生产现场检查中发现生产设备方面的问题较为突出,对世界卫生组织生物制品检查的缺陷统计显示涉及生产设备的缺陷居于首位^[3],这体现出在生物制品行业中一些生产企业在生产设备生命周期管理中存在的不足。对生物制品生产设备的检查是基于 GMP 标准规定开展的,检查内容主要包括生产设备管理与程序规定、设计与选型、确认与校准、使用与监测、维护与维修(即预防性维护、纠正性维护)、清洁、标识、数据和记录、退役管理等方面。从生产设备生命周期角度进行考虑,结合近年来检查中的常见问题^[1-3,4],本研究从药品检查角度对生物制品生产设备进行分析,通过以疫苗、抗体类药物为代表的无菌生物制品常用生产设备的要点和问题的研究,重点从生产设备符合其预定用途、有效防止污染和交叉污染两个核心角度对无菌生物制品原液生产设备、制剂生产设备和一次性使用系统的检查要点进行总结和分析,并列出了国内外生物制品检查典型问题,探讨在各类检查和自查中如何提高对生物制品生产设备的检查实效,同时也为生物制品行业进一步加强生产设备的管理提供参考。

1 生物制品原液生产设备检查分析

目前较典型的疫苗、单克隆抗体等生物制品原液生产通常由上游工艺(如菌毒种复苏和扩增、工作细胞复苏、细胞扩增、发酵培养和收获等)、下游工艺(如离心、深层过滤、亲和色谱、病毒灭活、离子交换色谱、纳滤、超滤浓缩等)和原液制备工艺(如配制、除菌过滤、灌装等)组成,其中常见生产设备包括培养箱、生物反应器、离心机、深层过滤系统、色谱系统、病毒灭活设备、除病毒过滤系统、超滤系统、除菌/减菌过滤系统。针对液体除菌/减菌过滤系统的要求在原液、制剂阶段基本一致,原液生产中需要额外注意的是不能忽视对培养基、缓冲液除菌过滤系统的验证、使用、监测和评估。

1.1 培养箱

主要用于生物制品生产早期阶段菌毒种、细胞的复苏、扩增,重点关注内容考虑:(1)设备确认是否包括适宜的空载和满载温度分布试验、满载热穿透试验、振摇速度、CO₂浓度(适用时);(2)设备使用过程中的温度、振摇速度、CO₂浓度监测和

记录。参考缺陷:规定每3年对细胞复苏用培养箱进行一次确认缺少依据和合理评估;在设备确认或常规监测中均未进行过CO₂的测量和记录。

1.2 生物反应器

对于生物发酵工序(包括分批、补料和灌流培养),关键参数和指标通常包括温度、pH值、培养时间、空气/气体喷射速度(溶氧值)、搅拌转速(波浪式生物反应器为摇摆角度、速度)、进料/灌流成分和速度、目标种子/细胞密度、膜尺寸(对于灌流培养)、质量或体积、密封性。重点关注内容考虑:(1)对关键参数和指标的校准、确认、监测和记录,其中注意监测、取样可能导致污染的控制;(2)清洁和灭菌,包括验证、程序规定、实施情况和效果。参考缺陷:确认存在多项不足,包括未对灭菌后保压性能进行确认、喷淋球覆盖效果确认照片(核黄素荧光下)显示仅覆盖部分内表面、生物指示剂未放置于末端管路。

1.3 离心机

离心是收获阶段常用方式之一,主要用于自细胞基质中分离产品,从操作方式上一般包括间隙式离心机、连续流离心机两类。重点关注内容考虑:(1)离心时间/进料速度、离心间隔/排放间隔、离心转速、离心温度等参数的监测和确认;(2)离心机清洁、消毒、污染和交叉污染控制,包括对离心操作中可能形成气溶胶的控制措施和评估。参考缺陷:碟片离心机清洗验证未对设备内部叶片等最难清洗位置进行检查和确认;收获间现场标识已清洁的2台落地离心机转子内部仍残留少量菌泥。

1.4 深层过滤系统

通常采用分子大小、分子间相互作用原理在生物制品发酵后去除细胞、碎片等杂质,重点关注内容考虑:(1)过滤膜包的管理,包括验收、使用、清洁和对应的验证;(2)过滤参数设置和过程监测。参考缺陷:深层滤板的清洗程序描述不详细,如未详细规定氢氧化钠浸泡后深层滤板的冲洗方式、未规定最终冲洗用冷注射用水温度;清洁验证中未规定最终冲洗水的细菌内毒素标准,且缺少评估。

1.5 色谱系统

主要用于分离、富集所需产品,一般包括分子排阻色谱、亲和色谱、离子交换色谱、反相色谱和疏水色谱。重点关注内容考虑:(1)色谱柱填料,包括填料类型、填料体积、装填过程的体积流量和压力、可浸出物检测情况、纯化曲线一致性、单产

品单工序专用情况、使用次数的验证和评估；(2) 日常使用、清洁和维护, 包括色谱关键参数标准(如上样体积、线体积流量、洗脱体积流量、填料高度、柱高度、梯度、温度等)和收集标准, 色谱系统的准备、拆卸、使用前对填料和色谱柱检查的程序文件, 清洁程序和清洁验证, 清洁后贮存条件, 部件检查和预防性更换等^[5]。参考缺陷: 多产品共用色谱柱缺少防止交叉污染风险的支持性证据和风险评估; 清洁验证中未考虑离子交换色谱、分子筛色谱使用后清洁前后的保持时限; 针对填料凝胶最大使用次数的验证不充分, 未评估不同使用次数凝胶间洗脱曲线的一致性, 未设置蛋白去除率的可接受标准。

1.6 病毒灭活设备

目前常用的病毒灭活方法一般包括低温甲醛灭活法、低 pH 值孵放法、 β -丙内酯法等, 灭活设备主要是提供灭活场所并保证灭活条件。重点关注内容考虑: (1) 病毒灭活设备关键参数(包括 pH 值、时间、温度等)的确认和监测; (2) 病毒灭活前后交叉污染控制措施的有效性, 包括必要的转罐、传输软管的灭活、设备使用后的清洁和消毒等。参考缺陷: 灭活罐性能确认未规定具体模拟物料, 仅描述为 1 200 L 液体; 用于 37% 甲醛灭活的设备未确认搅拌速度(影响混合均匀性)和灭活温度。

1.7 除病毒过滤系统

是指通过分子大小原理在生物生产工艺中去除病毒的设备, 其核心为过滤器, 通常包括直流/常规过滤、分流过滤, 作为生物制品下游生产的工序之一, 一般属于低生物负载的非无菌操作^[6]。重点关注内容考虑: (1) 过滤器的选择、验证和验收, 如流体与过滤器兼容性、颗粒物、可浸出物、可提取物、毒性测试、病毒/噬菌体挑战测试、最差情况的病毒滞留能力、吸附性、滤过条件(如体积流量或压差、切向流超滤压力降、滤过终点)、过滤器灭菌等内容的验证或评估; (2) 完整性测试, 包括测试方法的适用性、使用前及/或后进行测试要求、测试记录和异常情况处理等。参考缺陷: 未对除病毒过滤滤芯进行吸附性研究和验证。

1.8 超滤系统

一般用于病毒灭活后中间产品的纯化, 采用加压膜分离技术, 基于分子大小进行进一步纯化。重点关注内容考虑: (1) 超滤关键参数的确认和/或监测, 如膜包(包括截留相对分子质量、膜包面积、

完整性检测、水通量测试、重复使用次数等)、跨膜压(进/出滤过液压力)、体积流量、压力增量、温度、缓冲液组成和用量等; (2) 超滤系统的清洁和保存, 特别是使用前后的清洗、使用后膜包的保存条件、保存液种类和更换频率。参考缺陷: 超滤系统清洁验证中仅进行淋洗水取样, 未采用擦拭法, 且未进行取样回收率研究; 超滤膜包更换前仅进行了水通量检测, 未进行完整性检测, 未规定达到最大使用次数时的检测要求。

1.9 培养基/缓冲液配制系统

在生物制品原液生产阶段, 涉及到大量培养基、缓冲液的配制和使用。重点关注内容考虑: (1) 培养基、缓冲液配制准确性保证, 涉及质量、体积、搅拌速度、温度等参数控制; (2) 配制后灭菌、取样、储存和运输等环节的污染控制。参考缺陷: 配制罐清洁验证取样点未包括最难清洁位置。

2 生物制品制剂生产设备检查分析

无菌生物制品制剂生产设备与常规无菌制剂生产设备基本一致, 涉及中间产品配制、灌装、轧盖、灯检等工序, 生物制品制剂阶段常见生产设备包括: 除菌过滤系统、洗瓶机、隧道式灭菌干燥机、灌装加塞机、冷冻干燥机、轧盖机、全自动灯检机、脉动真空灭菌柜等。由于生物制品本身、行业高速创新发展的特殊性等因素, 在检查关注要点和发现问题方面与其他药品相比仍存在一些差异。

2.1 除菌过滤系统

重点关注内容为除菌过滤验证是否能代表实际的过滤参数、过滤器完整性检测、过滤器的灭菌和使用等。一些典型缺陷, 如未进行除菌过滤验证或验证不充分, 存在试验或确认项目不完整、已完成验证不能代表实际待过滤介质和实际工艺; 完整性检测操作不规范, 对异常情况调查处理不充分; 最终除菌过滤系统没有最大程度地接近灌装线、没有最大程度地减少最终除菌过滤后和灌装之间所需的无菌连接次数等^[7]。需要注意的是: 在生物制品生产中, 通常会使用气体除菌过滤器, 对于参与生产工艺的关键气体过滤器(即过滤与中间产品直接接触的气体, 如灌装阶段的氮气、冻干机真空后补气、吹-灌-封设备用气等), 注意重点关注其无菌要求和灭菌影响、完整性检测的时间和频次; 对于非关键气体或排气过滤器(如培养罐进气和排气、设备清洁后干燥用压缩空气等), 注意其使用期间压差监测和定期的完整性检测, 特别是需长时间安

装的气体过滤器，在安装时和更换前进行完整性测试，并基于风险确定最长使用时间和过程监测项目。

2.2 洗瓶机

主要用于去除玻璃小瓶的细菌内毒素、化学物质和颗粒物。重点关注内容：(1) 针对不同规格小瓶清洗参数规定和定期检查，如清洗程序设计、清洗压力、洗瓶速度、洗瓶温度和时间、针头深度、针头中心位置、清洗针完好情况监测、过滤器完整性检测、清洗过程取样监测等，同时关注运输、卸载、装载、清洗过程中对玻璃小瓶损害和污染的风险控制^[8]；(2) 设备确认，特别是对清洗效果的确认以及与实际清洗参数一致性。参考缺陷：设备确认报告和记录无法证明有效的关键清洁参数（压力、体积流量、针头位置等）的范围或设置值；未对小瓶清洁进行适宜的验证，设备确认范围未覆盖程序文件规定的全面参数范围（如超声波：0.4~0.9 kW，压缩空气压力：0.2~0.6 MPa，注射用水压力：0.1~0.6 MPa，循环水压力：0.2~0.6 MPa，循环水温度：40~60℃）；设备确认未考虑进行生物负载的测试。

2.3 隧道式灭菌干燥机

主要用于去除清洗后玻璃小瓶的细菌内毒素和微生物。重点关注内容：(1) 设备确认的充分性，特别是在运行确认、性能确认中是否包括过滤器完整性、悬浮粒子、风速、气流平衡和压差、传送速度（暴露时间）、装载模式和最差装载条件（足够空间以保证空气流通）、温度分布（空载、满载和负载）、最差操作条件（最短时间、最低温度设定、最大单位面积质量的容器等）、探头位置、热穿透试验（包括对离开隧道烘箱物品温度已冷却至对产品安全温度的确认）、细菌内毒素挑战试验（细菌内毒素水平下降 3 个对数单位）、生物指示剂试验（微生物残存概率不低于 1×10^{-6} ）、清洗速度与传送速度、灌装速度的关系等项目的确认；(2) 使用、监测和维护方面，关注实际生产中传送速度等关键参数是否包括在确认范围内，预热段、加热段和冷却段之间压差梯度、温度监测，高效过滤器完整性测试频率（如每半年）和更换周期的合理性，冷却段清洁和灭菌方式的有效性（尤其是在干预操作后），设备夜间模式和正常模式对内部洁净环境保护能力的评估（特别是正常模式时冷却段与设备房间之间的压差），设备维护中对传送带磨损程度、门密封性等项目的检查。参考缺陷：除设备确认外，生产时未对属于 A 级区域的冷却段进行尘埃粒子监测；设备

确认中未充分评估和控制隧道式灭菌干燥机与灌装间、清洗间压差可能导致的风险（特别是冷区段与清洗间之间）。

2.4 灌装加塞机

用于在 A 级洁净环境下对生物制品进行分装和加塞。重点关注内容：(1) 设备确认与使用中的关键参数和项目（如灌装速度、装量精度、加塞效果、必要时的充氮或抽真空效果等），以及在理瓶、传输全过程对玻璃小瓶造成损害的风险；(2) 除生产设备本身外，还需关注整个灌装线设计布局（包括 RABS、传送轨道、操作空间等）和生产过程可能导致的潜在污染风险，如 A 级区、延展层流洁净环境确认和监测^[9]、气流烟雾试验、设备的清洁和消毒、无菌工艺模拟试验^[10]、RABS 手套完整性检测和更换、最终的除菌过滤器是否尽可能的接近灌装点等。参考缺陷：无菌灌装过程中，每小时检查一次装量（每个灌装针头一瓶），但该企业常规批量为 45 万瓶，不能从小样本中得出灌装一致性的结论，应充分证明分装体积的均一性和分装过程控制的合理性；未评估不锈钢针头可能对玻璃小瓶造成损害的风险；未基于使用风险确定合理的灌装机对应 RABS 手套灭菌和完整性检测频次；对无菌工艺模拟试验中灌装发生碎瓶的事件未进行偏差记录、调查和处理。

2.5 真空冷冻干燥机

用于生物制品的冷冻干燥。重点关注内容：(1) 针对预冻、一次干燥（升华）和二次干燥（解吸附）等冻干程序的关键功能、关键参数和关键指标的确认，如真空泄漏量、搁板升降速率、搁板温度均匀性和控温精度、冷凝器降温性能和捕水能力、波纹管完整性测试、抽真空能力和真空控制测试、在线清洗覆盖率、在线灭菌效力、冻干曲线以及产品均匀性、外观、水分、溶液浊度、装量差异、复溶效果等；(2) 污染控制措施和潜在风险，包括在线灭菌（SIP）和在线清洗（CIP）的确认和实际应用、进出料系统或操作、洁净环境和布局、与其余关联设备的交互逻辑功能、冻干与 SIP/CIP 计算机化系统和电子数据管控情况等。参考缺陷：针对真空冷冻干燥机使用前的 SIP，未能提供可靠数据和实际执行证据；现场发现冻干机软件按时区显示时间为 17:34，而不是实际的 11:34，导致产生的数据与产品实际冷冻干燥活动时间不一致；规定每 2 年对冻干机进行一次再确认（包括蒸汽灭菌、温度分布等

项目), 缺少文件证明和合理理由; 冻干机确认未显包括探头位置的证据来证明生产中使用的负载模式的有效灭菌, 确认标准中未考虑平衡时间。

2.6 轧盖机

用于西林瓶包装生物制品最终的无菌密封操作。重点关注内容: (1) 设备是否包括轧盖前后剔废(如缺塞、翘塞、胶塞高度异常、无盖、挂盖异常等)、负压抽风捕尘等功能, 设备确认是否包括轧盖头压力范围、轧盖速度等关键参数、是否包括自动挂盖成功率、爆瓶率、剔废功能和剔废成功率、轧盖缺陷率、密封完整性测试等项目, 并能证明符合预期用途; (2) 污染控制措施是否进行了针对性的评估和设计, 如振荡盘的清洁消毒方式, 环境监测位置、项目和频次。参考缺陷: 除轧盖速度外, 其他关键参数未经过确认和评估; 西林瓶轧盖机的再确认中未对胶塞位置检测和剔除功能进行确认; 扭矩测试仪确认报告中未将西林瓶轧盖后扭矩检测数值标准与微生物挑战试验或轧盖压力衰减试验进行关联, 也未与轧盖机“刀头”数量进行关联。

2.7 自动灯检机

主要用于无菌密封后生物制品的可见异物、外观缺陷、容器完整性检测。针对目前常见的无菌生物制品包装方式预灌装注射器和玻璃瓶-胶塞-铝盖包装, 使用自动灯检设备时, 重点关注内容: (1) 设备确认是否能证明其等同于或优于人工检查(KNAPP 测试大于或等于 100%^[11]), 对于同时负责完整性检测的设备(如高压检漏)还需关注其适用性确认(注意包括阳性对照样品孔径、制作方式); (2) 设备使用阶段, 关注是否在设备启动之前进行确认, 是否使用代表性缺陷样品挑战设备的性能, 注意对代表性缺陷样品的管控、设备灯检不合格产品的处置、各类灯检缺陷限度标准规定等。参考缺陷: 对于首次灯检不符合的小瓶再次复检的操作在性能确认报告中缺少对应支持性数据, 设备检测的准确性存疑; 性能确认参数不完整, 如未包括设备配备的摄像头数量和分辨率、分辨率传感器格式和数据存储等; 使用从人工灯检发现的缺陷样品对自动灯检机进行校准, 但没有关于所选缺陷样品类型的规范, 以更好地控制自动目视检查的拒收水平。

2.8 脉动真空灭菌柜

生物制品生产过程中极少使用湿热灭菌的方式对产品进行灭菌操作, 但对生产中有关工器具、洁净服、缓冲液、稀释剂等的灭菌仍是主要的灭菌

设备, 对于脉动真空灭菌通常包括预热、脉动、升温、灭菌、干燥和冷却等环节。重点关注内容: (1) 设备确认的充分性和有效性、与实际灭菌操作的一致性^[12]; (2) 使用和维护中, 重点包括对灭菌物品装载方式、灭菌关键参数监测、灭菌效果监测项目和频次(如 BD 测试、化学指示卡)、关键维护项目和频次等内容。参考缺陷: 分装车间脉动真空灭菌柜确认中温度探头、生物指示剂未放在蒸汽较难穿透的硅胶管内中间位置, 确认报告中显示装载方式与分装车间现场的装载方式示意图不一致, 现场灭菌装载规定不完善(如未明确分装工器具在不锈钢桶内的具体摆放位置、硅胶管缠绕方式等); 企业共 14 种脉动真空灭菌装载方式, 但针对每种具体的装载方式未根据风险评估结果确定确认时温度探头和生物指示剂的位置; 规定 BD 测试每年随验证做 1 次, 未基于有效风险评估确认该测试频次的合理性; 确认用生物指示剂, 未确认或评估其孢子数量。

3 一次性使用系统检查分析

一次性使用系统是一种生产工艺设备解决方案, 通常由聚合材料组件装配而成。近年来, 随着单克隆抗体、疫苗等生物制品的持续发展, 一次性使用系统技术也迅速升级, 在生物制药领域(包括单克隆抗体药物、疫苗、血液制品、细胞治疗产品等)已经有了较广泛的应用, 如细胞培养、发酵、收获、离心、纯化、混合、储存、冷冻、解冻、滤过等生物制造工序中。基于一次性使用系统的特殊性^[13-14], 检查中需要重点关注的内容主要包括一次性使用系统对生物制品和对应工艺的适用性验证和评估(如工艺验证、产品兼容性、吸附、颗粒物、可提取物、可浸出物等)、针对供应商发起变更对生物处理系统及其验证状态影响的变更控制程序和执行情况(包括必要的再验证)、供应商资质确认(包括无菌保证能力)和质量协议、一次性使用系统接收质量标准和使用前检查标准、使用过程中与使用前一次性使用系统完整性检查、在极端条件和复杂操作下(如冻融、热合、机械密封、组装、人工搬运、取样等)的完整性和对产品的影响。

在生物制品生产现场检查中涉及一次性使用系统的一些典型问题: (1) 企业未基于工艺需求和实际使用情况对一次性使用系统袋子和组件的完整性测试方法进行充分的确认, 在缺少合理理由和证明的情况下仅按供应商提供的信息进行测试; (2) 关于一次性使用系统组装的泄漏检测限值和标

准缺少记录和证明；(3) 未基于无菌连接设备的预期用途进行充分验证，没有适当的措施来确保无菌连接中使用组件的完整性，尽管生产中对所用一次性使用系统储液袋使用后进行了完整性测试，然而对一次性使用系统未按照预期用途进行测试；(4) 原液一次性使用系统储液袋未进行风险评估，未开展供应商现场审计，也未制定入厂检验标准并开展入厂检验，进厂时仅核对生产商提供的合格证书，使用后未进行必要的完整性检测，针对可浸出性研究仅进行了 12 个月（低于原液储存时间 18 个月）；(5) 对于一次性使用系统储液袋泄漏的偏差调查处理未能找到根本原因并制定有效控制措施。

4 结语

当前，生物医药已成为全球新一轮科技变革中科技含量高、创新密集、投资最活跃的领域，生物医药产业的创新发展是落实创新驱动发展战略的重要组成部分，是健康中国建设的重要基础^[15]。生物制品不仅仅成为保护人类健康的产品，也成为出国家间科技、经济和综合实力角逐的体现^[16]。生物制品生产设备作为生物制品生产关键要素之一，在实现产品、确保质量、提高生产效率、保障安全和追溯性等方面都具有不可或缺的重要作用。除生物技术外，生物制品生产设备还涉及药机工程行业，属于多技术、多专业的交叉科学，技术专业性和复杂性较高。本研究从检查视角，基于“污染控制策略”中设备、组件部分的内容^[17]，结合近年来国内外生物制品检查发现的问题、趋势、风险等因素对无菌生物制品常见生产设备检查的重点关注内容进行探讨，希望为检查员在对设备系统的检查中提供借鉴，从“系统性”和“专业性”两方面进一步提高检查实效，更好地助力我国生物制品行业的健康发展。生物制品生产企业可参考关于生产设备的重点内容和问题分析，结合法规指南要求、产品和工艺特点进一步优化完善生物制品生产设备的使用寿命管理，尽可能在设计选型阶段最大限度地降低可能的问题和潜在风险，更好地保证产品质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 颜若曦. 基于药品生产六大系统的检查实践研究 [J]. 中国药物评价, 2022, 39(5): 431-435.

[2] 唐文燕, 张闯, 颀孙燕. PIC/S GMP 无菌药品附录对我国无菌药品检查的影响 [J]. 中国药事, 2023, 37(5): 491-498.

[3] 颜若曦. 世界卫生组织生物制品检查要点与典型问题研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(7): 1049-1055.

[4] 曹琳琳, 钱雅婷, 张青松, 等. FDA 发给中国药品生产企业 cGMP 警告信的分析与启示 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(6): 950-956.

[5] PIC/S. Aide-Memoire: Inspection of Biotechnology Manufactures [EB/OL]. (2021-01-01) [2023-10-6]. https://picscheme.org/en/publications#selSection_Aide-Memoires.

[6] PDA. Virus Filtration (Revision) [EB/OL]. (2022) [2023-10-6]. <https://www.pda.org/publications/pda-technical-reports>.

[7] 颜若曦. 液体除菌过滤技术检查要点探析 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(6): 613-617.

[8] PDA. Current Best Practices for Pharmaceutical Glass Vial Handling and Processing [EB/OL]. (2021) [2023-10-6]. <https://www.pda.org/publications/pda-technical-reports>.

[9] 颜若曦. 药品生产洁净环境监测要点的研究与分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(10): 29-35.

[10] 颜若曦. 无菌工艺模拟试验中常见问题和检查要点分析研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2135-2141.

[11] PDA. Generalized Methodology For Evaluation of Parenteral Inspection procedures [EB/OL]. (1980) [2023-10-5]. <https://www.pda.org/publications/pda-technical-reports>.

[12] PDA. Validation of Moist Heat Sterilization Processes: Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control [EB/OL]. (2007) [2023-10-04]. <https://www.pda.org/publications/pda-technical-reports>.

[13] PDA. Application of Single-Use Systems in Pharmaceutical Manufacturing [EB/OL]. (2014) [2023-10-6]. <https://www.pda.org/publications/pda-technical-reports>.

[14] EMA. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use-Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products [EB/OL]. (2022-8-25) [2023-10-03]. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

[15] 毕井泉: 推进医药健康产业高质量发展加强原创性新药研发 [EB/OL]. (2022-11-05) [2023-10-5]. <https://business.sohu.com/a/707206752120131748>.

[16] 刘雅丹, 项新华, 黄维金, 等. 2020 年国家级疫苗检测能力验证的结果与分析 [J]. 中国药学杂志, 2021, 56(13): 1099-1103.

[17] 颜若曦. 无菌药品污染控制策略要点探析 [J]. 医药导报, 2023, 42(9): 1424-1429.

【责任编辑 解学星】