

## 化学药品注射剂的灭菌或无菌工艺现行要求及考虑

张帆, 孙泮, 刘福利\*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

**摘要:** 化学药品注射剂是临床上应用较广的一类无菌药品, 鉴于其较高的安全性风险, 确保注射剂的无菌性尤为关键。结合中国、美国和欧盟对注射剂的无菌保障监管及药品生产质量管理规范(GMP)指南的现行要求, 进一步探讨化学药品注射剂的灭菌或无菌工艺控制。目前, 我国化学药品注射剂的灭菌或无菌工艺选择要求与欧美国家基本一致, 美国和欧盟对于湿热灭菌注射药品已实施参数放行。通过阐述注射剂灭菌或无菌工艺的评估及研究, 为制药企业化学药品注射剂无菌保障控制策略及无菌风险管控的不断完善提供参考, 以更好地提高注射剂的无菌保障。

**关键词:** 无菌药品; 注射剂; 药品生产质量管理规范(GMP); 湿热灭菌; 无菌工艺

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)12-2551-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.009

## Considerations and current requirements for sterility assurance of parenteral drug

ZHANG Fan, SUN Feng, LIU Fuli

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

**Abstract:** Parenteral drug was a kind of sterile products and widely used in clinical. Based on highly safety risk, it was particularly important to ensure the sterility assurance. To discuss the sterilizing or aseptic process control requirements of parenteral drug, compared China, the United States and the European Union. The requirements with those countries were similar, the United States and the European Union implemented parametric release of parenteral drug terminally sterilized by moist heat. With the evaluation and research on sterilizing or aseptic process, this paper provided reference for pharmaceutical to improve the strategy for parenteral drug, and strengthen the sterility of products.

**Key words:** sterile products; parenteral drug; good manufacturing practices for drug (GMP); sterilized by moist heat; aseptic processing

化学药品注射剂是一类广泛应用于临床的无菌药品, 常用剂型包括注射液和注射用无菌粉末等。注射剂通过静脉或肌肉注射快速进入体循环, 具有临床起效迅速等特性, 因此也成为安全风险较高的剂型, 2022年度国家药品不良反应监测报告显示注射给药不良反应事件报告占比高达55.1%<sup>[1]</sup>。美国食品药品监督管理局(FDA)关于注射剂的无菌保障缺陷曾发出多起警告信<sup>[2]</sup>, 注射剂的无菌保障一直是国内外药品监管机构审评和核查的重点。

2020年中国公立医疗机构化药注射剂销售规

模超过5 000亿元, 全面提升我国注射剂质量, 规范注射剂生产过程的无菌保障, 确保化学无菌注射剂的安全性至关重要。国家药品监督管理局药品审评中心2020年发布的《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》和《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(试行)》<sup>[3-4]</sup>, 提出了化学药品注射剂评价的研究思路和灭菌或无菌工艺相关技术要求。国家药品监督管理局食品药品审核查验中心于2023年出版了《药品生产质量管理规范(GMP)第2版》<sup>[5]</sup>, 无菌制剂分册新增脂

收稿日期: 2023-09-29

第一作者: 张帆, 博士, 主要从事化学药品技术审评工作。E-mail: zhangf02@cde.org.cn

\*通信作者: 刘福利, 主审审评员, 主要从事化学药品技术审评工作。E-mail: liufl@cde.org.cn

质体和预灌装注射剂产品、一次性使用技术和免洗物料等内容。美国FDA及欧盟委员会(EC)关于药品的无菌保障已发布并实施相关法规及GMP要求, EC于2022年8月更新了GMP《附录1:无菌药品的生产》<sup>[6]</sup>等。本文通过梳理中国、美国和EC对注射剂无菌保障的现行要求,进一步探讨化学注射制剂的灭菌或无菌工艺要求及控制要点,为国内制药企业合理制定化学药品注射剂无菌保障的控制策略提供参考。

## 1 化学药品注射剂的灭菌或无菌工艺要求

注射液一般由原料药和适宜辅料经配制、过滤、灌装、灭菌等工艺步骤制备而成。注射用无菌粉末一般采用无菌分装或冷冻干燥法制得。严格来讲包括注射剂在内的无菌药品应不含任何活的微生物,药品的无菌检测无法真实反映产品的无菌保证水平,注射剂的无菌性需要通过合理的灭菌或无菌工艺设计及工艺验证予以保证。注射剂的灭菌或无菌工艺是制剂无菌保障的关键,药品灭菌后微生物存在的概率则采用无菌保证水平(SAL)来表征,该值越小表明产品中微生物存在的概率越低<sup>[5]</sup>。

### 1.1 美国

FDA于1976年颁布大容量注射剂制造、加工、包装或储存的生产质量管理规范,首次提出对注射剂生产过程尤其是灭菌工艺开展验证。2004年FDA发布了通过无菌工艺生产无菌药品的《现行药品生产质量管理规范》(cGMP)<sup>[7]</sup>,指出无菌药品的生产主要通过终端灭菌或无菌工艺,其中终端灭菌采用湿热灭菌法、放射法或环氧乙烷法。由于无菌检验的局限性,制药行业及药品监管部门实施参数放行的探索,2012年FDA发布《湿热终端灭菌注射药品的参数放行指南》<sup>[8]</sup>,中国目前暂未实施参数放行。参数放行是依靠过程控制代替成品检验的放行方法,以无菌保证的控制策略可靠性为基础,该方法不适用于通过过滤除菌、辐射、干热或环氧乙烷灭菌的产品,同时参数放行法要求生产企业具备良好的无菌保障控制并且该产品需获得FDA上市批准且市场在售。

现行《美国药典》(USP)通则<sup>[9]</sup>“1211:无菌保障”明确无菌药品的生产工艺包括终端灭菌、无菌工艺或无菌工艺后终端灭菌,终端灭菌工艺需要达到非无菌概率(PNSU) $\leq 1 \times 10^{-6}$ 的要求。此外USP通则“1229:药品的灭菌方法”对蒸汽灭菌、水溶液湿热灭菌、干热灭菌、辐射灭菌、生物指示剂等提供了详细的阐述。“1222:终端灭菌产品的参数放行”

指出放行参数需要对灭菌关键质量属性和过程参数进行控制,包括过滤器的完整性、溶液配制和灌装保持时间、原辅料和包材等的生物负荷、容器密封性等,另外需要基于风险评估制定关键参数,以确保每个生产批次均能达到所需的SAL。

FDA的cGMP<sup>[7]</sup>详细阐述了无菌工艺及验证等内容,指南说明仅当终端灭菌不可行时才可采用无菌工艺生产无菌药物,同时说明培养基模拟灌装应结合生产线潜在的污染风险进行综合评估。FDA建议结合最差生产条件对无菌生产操作进行模拟,并且在生产线初始确认期间至少进行3次连续的验证,随后每条生产线开展常规半年度确认以评估无菌工艺的控制状态,将有代表性的每次轮班和转换班的活动及干预纳入半年度确认方案,每次产品或生产线的变更都应进行无菌评估。培养基模拟灌装研究需要将无菌操作持续时间列为主要考虑因素,操作模拟的持续时间通常应不少于实际生产过程,尽可能模拟操作者产生的污染危险。对于具有冷冻干燥的工艺操作,指南建议在模拟过程中将未密封的容器暴露在不完全打开的腔室。对于灌装量通常可接受的数量为5 000~10 000支,当灌装量低于5 000支时,培养基模拟灌装的数量应至少等于生产线的最大生产批量。另外微生物培养基一般选用胰酪大豆胨液体培养基,在特殊环境中可考虑使用厌氧菌生长培养基(如硫乙醇酸盐流体培养基),培养温度通常不超出20~35℃,培养时间应不少于14 d。对于除菌过滤法应开展最差生产条件下的微生物挑战及滤器完整性实验。生产工艺的控制应最大限度减少未过滤药品的微生物负载,过滤除菌通常选用0.2 μm的滤器、采用缺陷假单胞菌*Brevundimonas diminuta* ATCC 19146(平均直径0.3 μm)进行挑战研究等。

美国注射剂协会(PDA)于2023年2月发布了第90号技术报告《药品生产中的污染控制策略开发》<sup>[10]</sup>,该报告对无菌药物、低生物负荷原料药和易受污染的非无菌药物生产中的污染控制实践进行了阐述,为确保工艺性能和产品质量对微生物、热原和微粒制定了控制措施。对于无菌药品需通过对设施、设备和生产工艺的设计和确认,以控制微生物负荷;制定污染控制包括人员和物料进入生产区、人员着装、设施清洁和消毒、设备消毒等;检测设备等的日常检查等;同时终端灭菌的SAL为 $1 \times 10^{-6}$ ;最终过滤点应尽可能靠近灌装针;避免增加无菌待包装药品污染风险(如贮存在低分类区域或保持时

间较长等);除菌过滤器的完整性测试;开展弹性密封组件和玻璃容器可见异物检测及药品包装完整性测试等。

## 1.2 欧盟

欧洲药品管理局(EMA)2019年发布了《药品、活性物质、辅料和内包材灭菌指南》<sup>[11]</sup>,该指南为无菌药品选择灭菌方法提供了指导,同时指南更新了灭菌决策树。EMA指南指出灭菌方法的选择应基于风险评估,终端灭菌提供的无菌保障性优于过滤除菌法,建议采用终端灭菌法进行灭菌,对于活性成分、辅料及包材的灭菌应尽可能在完成包装步骤后再灭菌,以降低污染的风险。

该指南明确对于过度杀灭法的灭菌需要温度 $\geq 121\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,标准灭菌时间( $F_0$ ) $>12\text{ min}$ ;湿热灭菌要求最低 $F_0\geq 8\text{ min}$ 和 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的最低工艺保持温度,保证 $\text{SAL}\leq 1\times 10^{-6}$ ,同时说明灭菌前的生物负荷需要满足相应要求。对于除菌过滤法需使用 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 或更小孔径的过滤器,滤器的截留能力、与溶液的相容性及滤器完整性均应进行验证,同时应确保过滤前每100毫升药液的生物负荷不超过10菌落形成单位(CFU)。无菌生产工艺应确认药液灌装前的放置时限和灌装时限,如超过24 h建议开展风险评估并提供支持性依据;同时应采用无菌内包装材料,采用吹灌封技术的产品还应确认容器的无菌性,并且提供容器制造材料的生物负荷控制资料。

欧洲药典(EP)通论指出无菌药品的 $\text{SAL}$ 应 $\leq 1\times 10^{-6}$ ,灭菌工艺的选择应尽可能选择无菌保障能力高的终端灭菌,对于无法进行终端灭菌的可采用除菌过滤法。另外说明采用经充分验证的湿热、干热或电离辐射灭菌的终端灭菌方法可进行参数放行<sup>[12]</sup>。

EC在1971年首次颁布无菌GMP附录,2022年8月发布更新的GMP《附录1:无菌药品的生产》<sup>[6]</sup>,并于2023年8月25日实施生效。该指南为无菌药品的生产提供指导,体现了EC监管当局对于无菌保障的现行要求,相较之前的版本以及中国和美国的要求更加全面和细化。EC指南指出无菌产品的生产应尽量降低微生物、微粒和内毒素或热原污染的风险。对于成品应使用经验证且受控的灭菌工艺进行最终灭菌,灭菌工艺参数需进行控制、监测和记录。对于产品灭菌方法未纳入现行药典或非单一水溶液产品的灭菌方法,应尽量选择加热灭菌法。灭菌工艺应结合最大装载和最小装载进行验证,应基于风险评估进行灭菌工艺验证周期的确

认,同时做好灭菌记录。对于灭菌后的物料如果未在灭菌后立即使用,则应采用适当密封的包装贮存,并应确定最长放置时间。采用湿热灭菌法,当从灭菌柜中取出所有装载的物品时应确保干燥,并作为灭菌工艺的内容。对于能够进行预真空灭菌循环的高压灭菌釜,应在整个灭菌过程中记录腔室排水口的温度,在线蒸汽灭菌系统,应记录灭菌过程冷凝水排放点的温度。同时最终灭菌产品的灌装应至少在C级环境中进行,当污染控制策略确定环境对产品污染的风险比较大时,例如灌装速度慢,容器宽口径、或需暴露数秒后方可封装,则产品应在至少C级背景的A级下灌装。污染控制策略的考虑因素包括厂房和工艺的设计、设备、人员、原辅料的控制、产品的密封性、工艺风险、工艺验证、清洁消毒、系统监测等。另外,明确目检不能作为容器完整性的检查方法,应对包括吹灌封(BFS)、成型灌装(FFS)、小容量注射用和大容量注射用软袋、玻璃安瓿瓶或塑料安瓿瓶等熔融密封的包材完整性进行有效控制和监测,其中熔融密封的玻璃安瓿瓶、BFS单元和小容量容器( $\leq 100\text{ mL}$ )应使用经验证的方法进行100%完整性检查。此外在真空条件下密封的容器应在放行前以及货架期内进行真空度维持测试。

另外,对于不能采用终端灭菌的产品采用过滤除菌法,在生产工艺过程中建议使用多个预过滤器或除菌级过滤器,以确保液体在经过最终除菌过滤器之前生物负荷低且受控。由于除菌过滤工艺相较于终端灭菌工艺具有潜在的额外风险,应考虑除菌过滤器靠近灌装位置。同时进行过滤器的完整性测试及压差检测等,并合理设置过滤参数。EC指南明确除菌级过滤器应在单个批次使用后更换,同一过滤器不应连续使用超过1个工作日。无菌工艺模拟应尽可能模拟日常无菌生产工艺,需要模拟正常无菌生产中断(如空转、换班、配药容器填料、引入额外设备等);对于无菌生产过程存在惰性气体,除需要模拟厌氧条件,否则应在模拟过程中用空气代替惰性气体。对于无菌原料药,应有充足的批量,模拟验证日常操作及模拟最差情况下的干预操作,并覆盖可能与无菌产品的所有接触。无菌验证需要开展3个连续批次的验证,每个灌装线每半年进行1次验证,如产品停产应在启动生产前重新进行验证。对于采用冻干工艺的产品应确保冻干设备的无菌性并进行验证,同时需要明确冻干机的装载方式,冻干设备及器具的灭菌周期依据污

染风险开展评估。

此外,GMP《附录17:实时放行检测和参数放行》<sup>[13]</sup>说明风险管理是实施参数放行的必要条件,工艺开发过程中应进行风险评估,需要通过合理的生产环境和工艺设计以尽量减少产品的生物负荷,评估内容包括良好的设计、详细且有效的清洁、消毒规程;使用除菌过滤器;加强人员卫生和适当着装控制的操作规范;原料药、中间体和加工助剂(例如气体)的微生物质量标准等。

### 1.3 中国

《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>阐述了注射剂常用的灭菌工艺,即湿热灭菌为主的终端灭菌工艺和无菌生产工艺。湿热灭菌法是利用饱和蒸汽、过热水喷淋等手段使微生物菌体中的蛋白质、核酸发生变性从而杀灭微生物。该指南明确注射剂的湿热灭菌工艺应首选过度杀灭法,即F0值>12 min的灭菌工艺;对热不稳定的药物,可以选择残存概率法,即F0值>8 min的灭菌工艺。如经充分的研究(包括处方工艺研究、质量控制研究等)证实产品无法耐受终端灭菌工艺,则可考虑采用包含除菌过滤的无菌工艺或无菌分装的全无菌工艺。采用无菌分装工艺所涉及的物料均应经过灭菌或无菌验证,同时需要对各物料的无菌性、细菌内毒素水平等进行严格控制。任何商业上的考虑均不能作为不采用具有最高无菌保证水平的终端灭菌工艺的理由。化学仿制注射剂选择的灭菌或无菌工艺,应能保证其无菌保证水平不低于参比制剂。同时说明与过度杀灭法相比,残存概率法的热能较低,为不降低产品的无菌保证水平,除了需要对灭菌过程本身进行严格的控制以外,还需要合理的工艺设计来降低微生物污染,并采用适当的方法对微生物污染水平和耐热性进行监测。目前,我国化学药品注射剂的灭菌或无菌工艺选择要求与欧美国家基本一致。

GMP指南是药品监督管理的重要措施,也是药品生产企业质量管理体系提升的重要工具。中国2010年修订的GMP指南于2011年启动实施,第2版GMP目前由国家药品监督管理局食品药品审核查验中心负责修订,无菌制剂分册非常详细地阐述了无菌制剂的生产、无菌、控制等。

第2版GMP《附录:无菌药品》<sup>[5]</sup>明确指出产品的无菌或其他质量特性绝不能只依赖于任何形式的最终处理或成品检验(包括无菌检查),灭菌或无菌工艺及其验证是保证灭菌制剂无菌性的重要环

节。无菌制剂应优先选择最终灭菌工艺,包括湿热灭菌和干热灭菌。(1)常见的湿热灭菌程序包括脉动真空灭菌程序(或称预真空灭菌程序)、混合蒸汽-空气灭菌程序和过热水灭菌程序等。湿热灭菌验证建议通过风险评估方式确定温度探头的数量和位置(如蒸汽最难或最易达到的位置、空气最难或最易移除的位置),一般至少选择10个温度探头,编号后固定在水平向和垂直向有代表性的空间内,几何中心和角落应有代表性位点,另外在与温度控制传感器相连的冷凝水排放口(低温点)放置探头,连续重复3次测试应符合要求。同时说明必须放置探头的位置为冷点附近、设备自带温度探头附近、冷凝排水口附近。验证过程中无论使用有线传感器还是无线温度探头,探头必须周期性校验,热电偶探头用于验证前应进行校正,热电阻探头应定期进行校正,各探头校准偏差建议应小于±1.0℃。微生物挑战实验为各位置的杀灭效率提供必要的证据,通常和热穿透测试同时进行,在过度杀灭法中,通常选择菌种嗜热芽孢杆菌 *Geobacillus stearothermophilus* 或其芽孢,也可采用其他对湿热灭菌耐热性强的微生物。在残存概率法中典型的生物指示剂包括生孢梭菌 *Clostridium sporogenes*、史式芽孢杆菌 *Bacillus smithii* 和枯草芽孢杆菌 *Bacillus subtilis*。另外指出当生物指示剂所处的溶液或载体对生物指示剂的耐热性有影响时,例如葡萄糖溶液中、橡胶胶塞的表面(胶塞表面是多孔性材质,会导致微生物耐热性增加),应在验证实验中对实际条件下生物指示剂的耐热性进行评估。(2)干热灭菌法则是利用高温使微生物或脱氧核糖核酸酶等生物高分子产生非特异性氧化而杀灭微生物的方法。按照热传递方式可以划分为对流传热、传导热、辐射热3种传热形式。干热灭菌适用于耐高温物品的灭菌,如玻璃、金属设备、器具,不需湿气穿透的油脂类,耐高温的粉末化学药品等,但不适用于橡胶、塑料及大部分药品的灭菌,同时干热也可用于除热原。对于非最终灭菌产品的过滤除菌法其待过滤料液的微生物污染需更严格的控制,除菌过滤前待过滤料液的微生物污染水平不高于每100毫升10 CFU。最终的除菌过滤器应当尽可能接近灌装点。除菌过滤器使用后,必须采用适当的方法立即对其完整性进行检查并记录,常用的方法有起泡点实验、扩散流实验或压力保持实验。另外过滤膜材质的选择主要考虑构成过滤膜材质的物理化学性质是否符合实际工艺的要求,除菌过

滤器不得脱落纤维,严禁使用含有石棉的过滤器。滤膜材质分为亲水性膜材和疏水性膜材,亲水性膜材一般用于液体过滤,如亲水性聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚醚砜(PES)、尼龙、纤维素酯等;疏水性膜材一般用于气体过滤和有机溶媒过滤。

第2版GMP指南新增脂质体和预灌封注射器等内容,预灌封注射器是将药物储存和注射功能融为一体的剂型。通常预灌封注射器采用即用型免洗免灭菌的内包材,制药企业需要关注包材的灭菌效果、灭菌残留、运输完整性验证等质量要点。无菌脂质体制剂采用除菌过滤工艺居多,需要关注滤芯堵塞、颗粒截留、过滤时间延长、过滤后料液均匀性改变等风险。

## 2 化学药品注射剂的无菌保障控制要点

### 2.1 质量风险管理

为最大程度降低无菌药品生产过程中引入污染的风险,确保化学药品注射剂的无菌性,生产企业必须具有高度的质量风险管理意识。对生产各环节引入污染的风险进行识别及评估,需要考虑的要素包括厂房和设施、人员、空气和水系统、原辅料的控制、产品容器密封性、无菌或灭菌生产工艺及验证、清洁和消毒、日常监测、纠正和预防措施等。应基于对产品和工艺等的全面理解建立预防污染控制措施,制定质量管理体系,并进行定期监测与更新<sup>[6]</sup>。

其中对于灭菌或无菌工艺应考虑的因素包括但不限于成品最终灭菌工艺的选择、灭菌设备的选择及装载方式、灭菌物料应在使用前检查包装完整性、灭菌柜排水口的温度记录、除菌过滤器使用后完整性测试、灌装和密封操作的控制和监测、冻干机的定期灭菌及验证、冻干机真空或检漏测试频率等<sup>[6]</sup>。

### 2.2 灭菌或无菌工艺验证

灭菌或无菌工艺是无菌保障的关键要素,化学药品注射剂的灭菌或无菌工艺需要开展工艺验证,以进一步确认灭菌或无菌工艺是否能够达到预期的无菌保证水平。

采用湿热灭菌工艺的验证,一般分为物理确认和生物学确认两部分,物理确认包括热分布实验、热穿透实验等,生物学确认主要是微生物挑战实验。物理确认和微生物挑战实验结果应一致,两者不能相互替代。生产企业基于实际需求和风险考虑灭菌柜的装载模式,所有装载均需要经过验证。装载热分布实验需要考虑最大、最小和生产过程中

典型装载量情况,实验时应尽可能使用待灭菌产品,待灭菌产品的装载方式和灭菌工艺等各项参数的设定应与正常生产时一致,应采用适宜的方式描述产品的装载方式,并评估探头放置是否合理。热穿透实验用于考察灭菌器和灭菌程序对待灭菌产品的适用性,应采用足够数量的温度探头,同时热穿透温度探头应满足置于药液中最难或最迟达到灭菌温度的点、或F0值最低的点。通常情况下,热分布实验的保温阶段内温度波动应在 $\pm 1.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以内,升、降温过程的温度波动可通过总体F0值来反映。湿热灭菌工艺的微生物挑战实验是指将一定量已知微生物耐热参数(DT)值的耐热芽孢(生物指示剂)在设定的湿热灭菌条件下进行灭菌,以验证设定的灭菌工艺是否确实能使产品达到预定的无菌保证水平。使用市售生物指示剂时,应确保生物指示剂的DT值和总芽孢数等主要质量参数的准确性。生物指示剂的接种量(即初始芽孢数)需要根据生物指示剂在待灭菌样品中的耐受性和灭菌工艺条件来确定,应符合挑战性实验的要求,并且灭菌设备的冷点处必需放置生物指示剂。热分布、热穿透实验及生物指示剂挑战实验均需要至少连续进行3次。

采用无菌生产工艺的验证,主要包括除菌过滤工艺验证及无菌工艺模拟实验。除菌过滤工艺的产品应进行除菌过滤工艺验证及无菌工艺模拟实验,无菌分装工艺的产品应进行无菌工艺模拟实验。除菌过滤工艺验证一般包括细菌截留实验、化学兼容性实验、可提取物或浸出物实验、安全性评估和吸附评估等。除菌过滤器通常不推荐重复使用。无菌工艺模拟实验采用培养基或其他介质,模拟制剂生产中无菌操作的全过程,评价该工艺无菌保障水平,应结合产品特点及实际工艺中的最差条件进行研究。对于注射用无菌粉末其分装所用的生产线与常规液体灌装线不同,进行无菌工艺模拟实验时需要将培养基及模拟介质均灌装入容器中,模拟方法通常包括使用无菌粉末分装设备将液体培养基和模拟介质进行一步灌装;或加装特殊设备灌装液体培养基;或先在线灌装无菌液体培养基到容器中,然后再在生产线上进行无菌粉末的分装模拟;或先在生产线上进行无菌粉末的分装,然后再灌装无菌液体培养基到容器中;或其他方式。空气净化系统、生产用设备、无菌生产工艺及人员重大变更,或设备的重大维修后,应通过风险评估进行无菌工艺再验证。

对于预灌封注射剂的无菌工艺模拟实验还需要关注培养基模拟灌装的数量,如远小于实际生产批次的数量,在模拟过程中考虑到拆外包装和拆内包装工序会带来微生物污染的风险,在培养基模拟灌装中需要进行风险评估和模拟设备的运行。对于使用真空加塞的预灌封注射剂,由于真空加塞可能会导致预灌封注射剂内部不存在空气,在无菌工艺模拟实验中如果预灌封注射器中没有充足的空气,有可能导致培养基生长出现失败。为了避免这种情况,在无菌工艺模拟实验中应考虑降低真空度、适当减少培养基灌装的体积,确保预灌封注射器内的空气体积能够满足微生物生长的需要。

另外,对于注射剂包装容器的完整性可依据《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》<sup>[14]</sup>等指导原则开展研究及验证。

### 3 结语

化学药品无菌注射剂的全生命周期中,应基于科学和风险建立全面的无菌生产和质量控制策略,赋予产品足够的无菌保障。笔者在审评工作中发现部分申请人递交的申报资料存在对于注射剂灭菌或无菌工艺的选择未提供研究依据、灭菌或无菌工艺验证内容不全面等问题。制药企业应基于产品特性合理选择并评估化学药品注射剂的灭菌或无菌工艺,确定关键工艺参数及过程控制,并结合生产实际情况开展相应的灭菌或无菌工艺验证。同时,应严格执行GMP规范,对生产各环节潜在的污染风险进行评估,建立质量管理体系及风险控制策略,确保制剂的无菌水平,以实现对产品无菌的最大保障,以提升我国制药行业的整体水平,推进我国向制药强国迈进,保护公众健康。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2022年) [EB/OL]. (2023-03-24)[2023-07-20]. [https://www.cdr-adr.org.cn/drug\\_1/aqjs\\_1/drug\\_aqjs\\_sjbg/202303/t20230324\\_50019.html](https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/202303/t20230324_50019.html).
- [2] Center for Drug Reevaluation, NMPA. Annual Report on Drug Reevaluation (2022) [EB/OL]. (2023-03-24)[2023-07-20]. [https://www.cdr-adr.org.cn/drug\\_1/aqjs\\_1/drug\\_aqjs\\_sjbg/202303/t20230324\\_50019.html](https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/202303/t20230324_50019.html).
- [3] FDA. Takeda Pharmaceutical Company Limited [EB/OL]. (2020-06-16) [2023-07-20]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/takeda-pharmaceutical-company-limited-603596-06092020>.
- [4] 国家药监局药审中心. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求的通告(2020年第2号) [EB/OL]. (2020-05-14)[2023-07-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.
- [5] Center for Drug Evaluation, NMPA. Guidance for quality and efficacy technical requirements of parenteral drug (NO.2[2020]) [EB/OL]. (2020-05-14)[2023-07-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.
- [6] 国家药监局药审中心. 化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(试行)的通告(2020年第53号) [EB/OL]. (2020-12-30) [2023-07-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1c258dea8798a6c6d6c1e0a14d1c1f>.
- [7] Center for Drug Evaluation, NMPA. Guidance for sterilizing/aseptic research and validation of parenteral drug(trial) [EB/OL]. (2020-12-30) [2023-07-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1c258dea8798a6c6d6c1e0a14d1c1f>.
- [8] 国家药监局食品药品审核查验中心. 药品生产质量管理规范指南第二版 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.
- [9] Center for Food and Drug Inspection of NMPA. *The 2<sup>nd</sup> Guidance of Good Manufacturing Practices for Drug* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2003.
- [10] European Commission. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products [EB/OL]. (2022-08-25)[2023-07-20]. [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en).
- [11] FDA. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice [EB/OL]. (2004-10) [2023-07-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/sterile-drug-products-produced-aseptic-processing-current-good-manufacturing-practice>.
- [12] FDA. CPG Sec. 490.200 Parametric Release of Parenteral Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat [EB/OL]. (2012-07)[2023-07-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cpg-sec-490200-parametric-release-parenteral-drug-products-terminally-sterilized-moist-heat>.
- [13] The US Pharmacopeia [S]. General chapters. 2023.
- [14] PDA. Contamination Control Strategy Development in Pharmaceutical Manufacturing [EB/OL]. (2003)[2023-07-20]. [https://849364ddf2a1c16b9b3c-d2fc8da97f4d917d0e12a6d71ff7e4b1.ssl.cf2.rackcdn.com/PDA/Technical%](https://849364ddf2a1c16b9b3c-d2fc8da97f4d917d0e12a6d71ff7e4b1.ssl.cf2.rackcdn.com/PDA/Technical%20)

- 20Report%20Portal/index.html.
- [11] EMA. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container [EB/OL]. (2019-08-03) [2023-07-20]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container_en.pdf).
- [12] European Pharmacopoeia 11.0 [S]. Methods of preparation of sterile products (5.1.1). 2023.
- [13] European Commission. Annex 17: Real Time Release Testing and Parametric Release [EB/OL]. (2022-08-25) [2023-07-20]. [https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-06/2018\\_annex17\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-06/2018_annex17_en_0.pdf).
- [14] 国家药监局药审中心. 化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行) [EB/OL]. (2020-10-21) [2023-07-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>. Center for Drug Evaluation, NMPA. Guidance for package integrity evaluation of parenteral drug(trial) [EB/OL]. (2020-10-21)[2023-07-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.

[责任编辑 李红珠]