

## 化学药品注射剂直接接触药品包材的除热原工艺及验证

王璐, 胡延臣, 王亚敏\*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

**摘要:** 为了保证化学药品注射剂的安全性, 需加强对所用直接接触药品包材的热原的有效控制。通过对国内外相关法规及指南的汇总比较, 结合审评工作实践, 对包材除热原常用工艺及相关验证要求进行探讨。企业应基于包材类型及材料的性质, 对除热原工艺进行研究和验证, 证明其去除热原的能力满足要求。常见的玻璃包材除热原工艺为干热处理, 常见的胶塞除热原工艺为冲洗除热原, 塑料包材通常通过粒料内毒素控制、高温吹塑工艺及生产环境来保障细菌内毒素符合要求。在除热原验证中, 应合理选择内毒素指示剂并制订除热原验证标准, 标准通常为内毒素至少下降3个对数单位。

**关键词:** 化学药品注射剂; 直接接触药品包材; 除热原工艺; 除热原验证; 除热原能力

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 02-0256-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.02.005

## Depyrogen and verification of chemical injection in direct contact with drug packaging materials

WANG Lu, HU Yanchen, WANG Yamin

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

**Abstract:** In order to ensure the safety of chemical injections, it is necessary to strengthen the effective control of pyrogen in direct contact with drug packaging materials. Based on the summary and comparison of domestic and foreign regulations and guidelines, combined with the review practice, the common process of pyrogen removal of packaging materials and related verification requirements are discussed in this paper. The process used to remove pyrogen from packaging materials mainly depends on the types and properties of materials. The process of depyrogenation should be studied and verified to prove that the ability of depyrogenation meets the requirements. The common depyrogenation process of glass packaging materials is dry heat treatment, the common rubber plug depyrogenation process is washing, and plastic packaging materials are usually controlled by granule endotoxin, high temperature blow molding process and production environment to ensure that the bacterial endotoxin meets the requirements. In the verification of depyrogenation, endotoxin indicators should be reasonably selected and the verification criteria for depyrogenation should be established. The usually acceptable standard is a decrease of at least 3 logarithmic units of endotoxin.

**Key words:** chemical injections; packaging material in direct contact with the drug; process of depyrogenation; validation of depyrogenation; ability of depyrogenation

热原系指注射后能引起人体体温异常升高的致热物质<sup>[1]</sup>。含有热原的注射剂进入人体, 会使人体出现发冷、寒战、体温升高、身痛、出汗、恶心呕吐等不良反应; 有时体温可升至40℃, 严重者出现昏迷、虚脱, 甚至有生命危险<sup>[2]</sup>。注射剂中热原引入的途径包括注射用水, 原辅料, 生产过程中所用容器、用具、管道和装置, 制备过程和生产环境, 输液器具等。

为了保障药品安全性, 在《药品生产质量管理规范(2010年修订)》附录1“无菌药品第3条”中明确指出“无菌药品的生产须满足其质量和预定用途的要求, 应当最大限度降低微生物、各种微粒和热原的污染”<sup>[3]</sup>。随着注射剂一致性评价工作的启动和开展, 2020年5月国家药品监督管理局药品审评中心发布了《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》<sup>[4]</sup>, 其中提到为了有效控制热

收稿日期: 2023-09-04

第一作者: 王璐, 女, 硕士, 研究方向为化学药品技术审评。E-mail: wanglu@cde.org.cn

\*通信作者: 王亚敏, 男, 研究方向为化学药品技术审评。E-mail: wangym@cde.org.cn

原(细菌内毒素),需加强对原辅料、生产过程等的控制,并且该技术要求明确提出应提交直接接触药品的内包材的除热原验证或供应商出具的相关证明资料。

直接接触药品的内包材,是化学药品注射剂的组成部分之一,是由1种或多种材料制成的包装组件组合而成,应具有良好的安全性、适应性、稳定性、功能性、保护性和便利性,在药品的包装、贮藏、运输和使用过程中起到保护药品质量、安全、有效、实现给药目的的作用<sup>[5]</sup>。本文通过对美国、欧洲以及国内相关法规及指南的汇总比较,结合审评工作实践,对包材除热原常用的工艺及相关验证要求进行探讨,除热原所用的工艺主要取决于容器类型和密封件材料的性质,企业应对除热原工艺进行研究和验证,证明其去除热原的能力满足要求。希望能够助力于企业实现对产品热原水平的有效控制,保障注射剂安全性。

### 1 直接接触药品内包材除热原工艺的要求

注射剂直接接触药品的内包材按材质分类可分为玻璃类、橡胶类、塑料类和其他类等,可以由2种或2种以上的材料复合或组合而成。常用的玻璃类药包材有中硼硅管制注射剂瓶、中硼硅玻璃安瓿、钠钙玻璃输液瓶等;常用的橡胶类药包材有注射液用卤化(氯化、溴化)丁基橡胶塞、注射用冷冻干燥用卤化(氯化、溴化)丁基橡胶塞等;常用的塑料类药包材有聚丙烯输液瓶、聚丙烯直立软袋、聚乙烯安瓿等<sup>[5]</sup>。

对于直接接触药品的内包材来说,除热原所用的工艺主要取决于容器类型和密封件材料的性质,如玻璃器材和其他耐热材料最常见的除热原工艺是干热处理,热不稳定材料常用除热原工艺是清洗处理。

#### 1.1 玻璃类内包材除热原

在化学药品注射剂的生产中,玻璃容器一般通过输送机械进行自动流转,采用一体化的清洗设备和隧道烘箱,对容器进行清洗和除热原。清洗玻璃容器通常是洗灌封联动生产线上的第1步,清洗过程能有效去除微粒、化学污染物以及热原。清洗程序一般包括:玻璃容器装水后浸入水浴,通过超声对杂质进行机械分离;纯化水或注射用水通过喷嘴喷淋容器内表面和外表面;用注射用水喷淋至少1次;通入无菌过滤的压缩空气将容器吹干;转运至隧道烘箱灭菌干燥。其中冲淋速度和工艺循环次数是清洗的关键工艺参数。清洗后重点关注洗涤

后玻璃容器的可见异物、不溶性微粒。通过细菌内毒素挑战实验,验证清洗程序对除热原的有效性。

玻璃包材的干热灭菌通常是洗灌封联动生产线上的第2步,最常见的干热灭菌设备为隧道烘箱,对玻璃包材进行除热原和干燥。最典型的干热除热原工艺条件是将材料放在250℃条件下至少30 min。汇总《欧洲药典》《美国药典》《中国药典》关于干热除热原条件的描述,具体如下:(1)《欧洲药典》11.2“5.1.2 注射剂生产中所用材料除热原”章节中写道“常见的干热除热原循环包括将材料放在温度250℃条件下至少30 min,亦可使用与其他温度(高于170℃)和时长组合”<sup>[6]</sup>;“2.6.14 细菌内毒素检查法”章节中写道“使用经过验证的工艺,在热风烘箱中对所有玻璃器皿和其他热稳定性设备进行除热原处理。通常使用的最低温度和最短时间为250℃、30 min”<sup>[7]</sup>。(2)《美国药典》2023年版“85 细菌内毒素检查法”章节中写道“使用经过验证的工艺,在热风烘箱中对所有玻璃器皿和其他热稳定性设备进行除热原处理。通常使用的最低温度和最短时间为250℃、30 min”<sup>[8]</sup>。(3)《中国药典》2020年版“1143 细菌内毒素检查法”章节中写道“试验所用的器皿需经处理,以去除可能存在的外源性内毒素。耐热器皿常用干热灭菌法(250℃、30 min以上)去除,也可采用其他确证不干扰细菌内毒素检查的适宜方法”<sup>[9]</sup>。

#### 1.2 橡胶类内包材除热原

药品包装常用的橡胶材料主要有:聚异戊二烯橡胶、丁基橡胶、卤化(氯化、溴化)丁基橡胶、硅橡胶、三元乙丙橡胶等。化学药品注射剂最常用的橡胶类内包材为卤化丁基橡胶塞。根据洁净度卤化丁基橡胶塞通常分为4类:需洗涤的胶塞、需漂洗的胶塞、免洗胶塞(RFS)和即用胶塞(RFU)<sup>[10]</sup>。

**1.2.1 需洗涤的胶塞** 在使用前需要药品生产企业开展的处理工序较多,包括清洗和硅化等操作。此类胶塞含有较多杂质,如颗粒、纤维、微生物、热原等。在清洗时需要使用清洗剂 and 大量清洗用水。此类胶塞目前国内外均较少使用。

**1.2.2 需漂洗的胶塞** 胶塞生产企业已经对胶塞进行了清洗和初步灭菌,质量标准中订入细菌内毒素检查项,并完成了细菌内毒素的出厂检验。药品生产企业用适量热注射用水漂洗,再进行烘干灭菌即可使用。

**1.2.3 RFS** 又称待灭菌胶塞或免洗胶塞,胶塞生产企业对胶塞进行了预润滑,且有效去除了细菌内

毒素、微粒,药品生产企业拆开胶塞包装后只需进行灭菌操作即可使用。此类胶塞由胶塞生产企业对热原、微生物进行控制、检验,并对除热原方法进行验证。

**1.2.4 RFU** 此类胶塞是在满足RFS胶塞的全部要求的基础上,胶塞生产企业完成了灭菌处理,并确保胶塞处于无菌状态。药品生产企业拆开包装即可使用。

对于需要洗涤或漂洗的胶塞,一般采用洗塞机进行清洗。清洗程序需要根据胶塞的种类(冻干胶塞、小容量注射剂胶塞、输液胶塞等)和数量来研究和确定,该程序需要进行验证。胶塞清洗机采用水力冲洗或者机械搅动的方式清除胶塞上粘附的微粒物质,并且避免微粒在其他胶塞上再次沉积。洗涤过程应使用纯化水进行初始冲洗,使用热注射用水进行最终冲洗。再对清洗过后的胶塞进行灭菌和干燥。通常经多次热的注射用水冲洗后能够去除热原。各个步骤的时间间隔应进行规定,不宜过长。避免过程中由于胶塞上的残留水导致微生物生长和内毒素的再次生成。在最短时间内,在高效过滤器过滤过的空气中完成胶塞的灭菌和干燥。

### 1.3 塑料类内包材除热原

药用塑料容器一般是由热塑性塑料粒料或材料成型加工而成的中空容器,成型工艺包括挤出吹塑成型、注射注吹、注拉吹成型、多层共挤吹塑成型等。药用塑料材料和容器单独或与其他材料组合成包装系统后可用于包装所适用的药品。也可以采用吹灌封(BFS)工艺直接生产药品<sup>[11]</sup>。

塑料包材通常通过粒料的内毒素控制、高温吹塑工艺,以及在符合生产洁净厂房标准要求的环境中生产和组装,来保证其细菌内毒素满足相关国家药包材标准<sup>[12]</sup>中的控制要求。

## 2 直接接触药品内包材除热原验证的要求

### 2.1 除热原验证的总体要求

一般通过在确定的最难除热原的位置添加合适的内毒素指示剂来进行验证除热原工艺的有效性。采用清洗方式除热原时,可根据包材特性评估其最难清洗的位置(如胶塞与药品接触的部分),并涂抹内毒素指示剂。采用干热灭菌除热原时可通过热分布和热穿透研究,确定设备中最难加热位置,并在该位置添加内毒素指示剂。

部分包材的除热原操作由包材生产企业完成,如RFS和RFU,药品生产企业不需再进行清洗和除热原,但是仍有责任保证内包材的质量符合要求。

如果药品生产企业不对每批内包材进行热原、内毒素检测,应当复核和评估供应商验证方案和最终验证报告,并定期检测确立供应商检测结果的可靠性,并提供相关证明性文件。

### 2.2 内毒素指示剂

内毒素指示剂由纯化的细菌内毒素(脂多糖)组成。使用者应明确以下信息:生产商名称、指示剂的成分、内毒素来源微生物种属、内毒素的活性单位、贮存条件和有效期、批号等信息。细菌内毒素挑战试验所用的细菌内毒素一般为大肠埃希菌*Escherichia coli*内毒素。

根据除热原的材料属性不同(如玻璃、橡胶、塑料),在除热原工艺验证中使用适当的内毒素指示剂。常见的内毒素指示剂分为即买即用型内毒素指示剂和内毒素标准品溶液。

即买即用型内毒素指示剂以安瓿瓶、西林瓶或其他包材作为载体,接种了已知数量的内毒素,可用于测量内毒素减少量。材料不同可能除热原工艺的效果亦不同,因此所用载体类型必须能代表除热原的材料。内毒素标准品溶液可直接接种在材料表面,在干燥之后,将接种的材料用于测量除热原工艺中内毒素减少量。建议关注涂布内毒素溶液的效价、稀释溶液体积和干燥方式。内毒素与接触的材料表面存在吸附或结合作用,内毒素溶液的效价通常应大于1 000 EU[1 EU与1个内毒素国际单位(IU)相当],体积应 $\leq 0.1$  mL,以减少干燥时间并有助于固定<sup>[13]</sup>。

在除热原工艺前后均应使用经过验证的方法对内毒素水平进行评估。每份指示剂中的内毒素水平和用于测试的指示剂数量必须足够确保在除热原工艺减少内毒素之后,仍能准确测量出内毒素的量。内毒素应进行样品的回收试验,回收率通常不低于25%<sup>[10]</sup>。

### 2.3 除热原验证标准

在除热原验证中,一般将不小于1 000 IU的细菌内毒素加入待除热原的物品中。若采用烘箱干热灭菌对包材除热原,则应该在烘箱中不少于10个温度探头(包括从烘箱负载温度分布研究中确定的最冷点)附近至少每个位置取5个样品,进行细菌内毒素检查。若采用隧道烘箱对包材除热原,应在隧道中每个温度探头(包括负载温度分布研究中确定的最冷点)附近至少取5个样品,进行细菌内毒素检查<sup>[12]</sup>。通常验证的标准为可回收内毒素减少至少3个对数值。

欧洲、美国、中国均制定了除热原工艺验证标准,汇总如下:(1)《欧洲药典》11.2“5.1.2注射剂生产中所用材料除热原”章节中明确指出“工艺验证的标准为可回收内毒素减少至少3个对数值”<sup>[6]</sup>。(2)FDA发布的《无菌工艺生产的无菌药品-现行药品生产质量管理规范》“VI.成分和容器/密封件”章节中明确指出“验证研究数据应证明该操作减少内毒素含量至少99.9%(3个对数)”<sup>[14]</sup>。(3)《美国药典》2023年版中关于除热原工艺验证标准的观点有所不同,“1228 干热除热原”<sup>[15]</sup>和“1228.4 冲洗除热原”<sup>[15]</sup>章节认为应在充分了解产品和除热原工艺能力的基础上,确定适当的内毒素对数减少量和产品的内毒素限度要求,例如干热除热原要求不超过0.1 EU;弹性体密封件通常很少或没有检测到内毒素,其冲洗除热原可接受下降2个对数单位;对于本身内毒素很高的材料减少3个对数单位的限度则可能仍是远远不够的。(4)国内发布的《药品GMP指南:无菌药品》<sup>[10]</sup>和《中国药典》2020年版中“1421 灭菌法”章节中均明确指出“一般将不小于1 000 IU的细菌内毒素加入待除热原的物品中,证明该除热原工艺能使内毒素至少下降3个对数单位”<sup>[16]</sup>。

#### 2.4 除热原再验证

当设备、工艺、包材发生变更时,应对变更进行评估,以确定这些变更的潜在影响,并应证明变更后除热原能力仍满足要求。通过对设备、工艺、包材变更的评估,来确定是否需要再验证<sup>[10]</sup>。

### 3 结语

目前,随着化学药品注射剂一致性评价工作的不断推进以及相关指南陆续发布,直接接触产品内包材除热原研究及验证逐步成为注射剂研发及审评的重要关注内容之一。与此同时,审评工作中也发现,申请人在开展包材除热原研究验证时仍存在问题。例如,部分企业对包材除热原验证的重要性认识不足,在申报资料中未提交包材除热原的相关研究验证资料,或提交《生产工艺信息表》缺少包材除热原工艺的关键工艺描述及相关参数;部分企业未根据相关法规及指南要求提交验证资料,对仅提供除热原设备验证报告,未结合申报品种及包材特性对除热原工艺进行有针对性的评估和分析,未提供合理的验证方案和报告;部分企业未提供充分的证明性材料,如采用的包材的除热原操作由包材供应商完成,但未提供由供应商出具的除热原相关验证资料及检验结果。

为了保证化学药品注射剂的安全性,企业应充

分重视直接接触药品包材热原的控制。企业应根据相关法规及指南,基于包材类型及材料的性质,选择合适的除热原工艺,并对除热原工艺进行验证。为了验证除热原工艺的有效性,一般通过在确定的最难除热原的位置添加合适的内毒素指示剂来进行验证。验证中应合理选择和应用内毒素指示剂,同时制定合理的除热原验证标准。此外,在生产中通过对原辅料的有效控制、生产过程控制等其他除热原措施的合理制定,最终实现产品热原水平的有效控制,保障注射剂安全性。

以上仅为笔者个人观点,具有一定局限性。除欧美相关法规要求外,可持续关注全球其他监管机构以及行业协会对直接接触药品内包材除热原工艺的最新要求和进展,选择科学合理的除热原及验证方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products [EB/OL]. (2022-08-22)[2023-07-19]. [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf).
- [2] 崔福德. 药剂学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 52.  
Cui F D. *Pharmaceutics* [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002: 52.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010年修订)附录1 无菌药品 [EB/OL]. (2011-02-24)[2023-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20110224164501312.html>.  
National Medical Products Administration. Good manufacturing practice for pharmaceuticals (revised in 2010) Appendix 1: Sterile Drugs [EB/OL]. (2011-02-24)[2023-07-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20110224164501312.html>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求 [EB/OL]. (2020-05-14)[2023-07-19]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8fba3519bf78a11>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Quality and efficacy consistency evaluation requirement for chemical injection product [EB/OL]. (2020-05-14) [2023-07-19]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8fba3519bf78a11>.

- org. cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11.
- [5] 中国药典 [S]. 四部. 9621 药包材通用要求指导原则. 2020.  
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 9621 Guidelines for general requirements for pharmaceutical packaging materials. 2020.
- [6] European Pharmacopoeia [S]. Depyrogenation of items used in the production of parenteral preparations. 2023.
- [7] European Pharmacopoeia [S]. Bacterial endotoxins. 2023.
- [8] The United States Pharmacopeial [S]. Bacterial Endotoxins Test. 2023
- [9] 中国药典 [S]. 四部. 1143 细菌内毒素检查法. 2020.  
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 1143 Bacterial endotoxin test. 2020.
- [10] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心组. 药品GMP指南: 无菌药品 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.  
Center Group for Drug Certification Administration, State Food and Drug Administration. *Guidance of Good Manufacturing Practices for Drug: Premises, Sterile Drugs* [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2011.
- [11] 国家药典委员会. 药用塑料材料和容器通则国家药包材标准 [EB/OL]. (2019-09-30) [2023-07-19]. <https://www.chp.org.cn/#/business/standard>.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. General rules for pharmaceutical plastic materials and containers National standard for pharmaceutical packaging materials [EB/OL]. (2019-09-30)[2023-07-19]. <https://www.chp.org.cn/#/business/standard>.
- [12] 国家药包材标准 [S]. 2015.  
National Standard for Pharmaceutical Packaging Materials [S]. 2015.
- [13] PDA. Technical Report No.3(Revised 2013) Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and Sterilization [EB/OL]. (2013-09) [2023-07-19]. <https://www.pda.org/publications/pda-technical-reports>.
- [14] FDA. Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice [EB/OL]. (2004-09) [2023-07-19]. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/pharmaceutical-qualitymanufacturing-standards-cgmp>
- [15] The United States Pharmacopeial [S]. Depyrogenation. 2023.
- [16] 中国药典 [S]. 四部. 1421 灭菌法. 2020.  
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV.1421 sterilization. 2020.

[责任编辑 李红珠]