

发酵化学原料药生产工艺部分注册申报基本要求

章俊麟, 王少戎

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: 与化学合成原料药相比, 发酵化学原料药的生产存在技术上的特殊性。相比传统的化学合成工艺, 发酵工艺的优点包括可利用微生物或其他生物组织特异的代谢途径提高反应的选择性并实现更高通量的生产; 对很多含复杂结构单元的化学药来说发酵仍是获得足量原料药的唯一途径; 由于工艺条件相对温和、所用物料对环境相对友好等特点可提供更高的经济性和可持续性。结合国内外相关法规或指导原则及审评经验, 从菌种管理(菌种来源、菌种鉴定、菌种库的建立和内控标准、菌种稳定性)、物料管理(培养基设计、内控标准)、发酵工艺(生产条件、工艺参数)、提取纯化工艺(产品富集、杂质去除)等方面, 简要介绍与发酵化学原料药生产工艺部分注册申报相关的基本要求, 旨在提高发酵化学原料药生产工艺研发与注册申报的系统性和规范性。

关键词: 发酵化学原料药; 生产工艺; 药品注册; 菌种管理; 提取纯化

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)12-2707-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.12.002

Introduction of basic technical requirements for manufacture of fermentation chemical active pharmaceutical ingredients application

ZHANG Junlin, WANG Shaorong

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

Abstract: Compared with chemically synthesized active pharmaceutical ingredients (APIs), there are technical peculiarities in the production of fermentation chemical APIs. Advantages of fermentation processes over traditional chemical synthesis include the ability to utilize specific metabolic pathways of microorganisms or other biological tissues to improve reaction selectivity and achieve higher throughput; fermentation is still the only way to obtain sufficient quantities of APIs for many chemicals that contain complex structural units; and the process is relatively benign and environmentally friendly, providing greater economy and sustainability. According to the relevant regulations or guidelines and drug-review practice, the basic requirements related to the manufacture part of the application of the fermentation chemical APIs is demonstrated briefly, with respect to the strain management (source, identification, cell bank establishment and specification, stability), material management (microbiological media design and specification), fermentation process (manufacture conditions, process parameters), extraction and purification process (product enrichment, impurity removal) and other aspects in order to improve the R&D and registration of fermentation chemical APIs to a more systematic and standardized level.

Key words: fermentation chemical APIs; manufacture process; drug registration; strain management; extraction and purification

发酵化学原料药是通过发酵或生物合成工艺生产的化学原料药, 通常为生物的代谢产物。其生产工艺流程一般包括种子培养、发酵、分离、提取、精制等步骤, 早期在抗生素类原料药生产中应用较多, 近年来也广泛应用于其他类别的原料药(特别是天然产物及其衍生物)的生产中。相比传统的化学合成工艺, 发酵工艺的优点在于: 首先, 可利用微生物或其他生物组织特异的代谢途径提高反应的

选择性并实现更高通量的生产; 其次, 对很多含复杂结构单元的化学药来说发酵仍是获得足量原料药的唯一途径; 再次, 由于工艺条件相对温和、所用物料对环境相对友好等特点可提供更高的经济性和可持续性。近年来, 凭借生物技术的不断进步, 发酵化学原料药的生产效率和质量较以往得到了进一步提升。随着全球对气候变化重视程度越来越高, 以发酵工艺替代传统化学合成工艺生产原料

收稿日期: 2024-08-09

第一作者: 章俊麟, 女, 副主任药师, 主要从事化学药品技术审评工作。E-mail: zhangjl@cde.org.cn

药也将成为行业发展的一个重要方向。但国内发酵化学原料药行业起步相对较晚,技术储备相对欠缺,相关法规标准及技术要求仍有待完善。在审评过程中发现部分申报资料存在较大缺陷,如提供的研究资料缺项较多,或无法充分证明申报工艺的稳健性,或无法充分证明申报工艺对发酵工艺杂质的清除和控制能力等,继而影响注册申报的进度和结论。本文结合发酵化学原料药国内外相关法规和技术要求^[1-4],以及审评过程中发现的常见问题,对发酵化学原料药生产工艺部分申报资料的基本要求进行了简述,希望为我国发酵化学原料药的研发和监管提供一些有意义的借鉴。

1 发酵化学原料药生产工艺部分注册申报基本要求

与传统原料药化学合成工艺相比,发酵工艺变异性大、可控性低,杂质谱通常更复杂且不易分析,对工艺和生产体系的研究和控制非常重要。因此除应遵循国际人用药品注册技术协调会(ICH)M4Q按照CTD的格式整理申报资料的一般要求外,发酵化学原料药生产工艺的申报建议同时关注以下内容:①不同于化学合成以结构和性质确定的小分子为起始原料,发酵工艺的起始原料往往是生物细胞或组织(通常是菌种),因此在物料控制部分应着重明确菌种的来源与鉴定,菌种库系统的管理、质控和稳定性等的相关信息,并提供证明性文件与支持性研究资料;②结合ICH Q7合理选择工艺起点^[1],一般来说申报工艺应包括菌种库进入发酵阶段的过程,对于杂交或基因工程等技术手段改造的菌种还需将工作菌种库的维护纳入申报工艺;③对具体的发酵工艺和参数、提取分离纯化工艺和参数、过程控制方法、工艺过程中避免受污染的方法等进行详细描述;④提供与工艺相关物料的研究和控制资料,如培养基组分、纯化用物料、回收母液和色谱液的再加工或再利用(如涉及)等;⑤提供详细的发酵工艺和纯化工艺开发研究资料(包括方法、结果和结论)以说明关键工艺步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。部分申报品种曾因缺少菌种控制和发酵工艺的详细资料,从而无法证明发酵工艺的可行性。

另外,对于半合成工艺生产的原料药,若关键中间体的制备工艺为发酵工艺,根据ICH Q11等指导原则^[5-6],一般需要考虑从源物质(如微生物)开始描述生产工艺,提供发酵阶段的工艺资料。如拟从分离得到的发酵产物为起始,则需对关键起始物料选择的合理性进行评估与确认,还建议关注来源于

微生物和其他污染物的风险。将发酵所得中间体作为起始原料并经一步提纯或盐化得到原料药工艺通常不被视为半合成工艺,这种情况下建议以生产菌种作为起始原料进行申报^[7]。如原料药采用外购的发酵中间体经一步成盐反应获得原料药,起始物料的选择则不符合ICH Q11从源头开始全程控制药品质量的要求。

本文从菌种管理、物料管理、发酵工艺、提取纯化工艺几个方面分别对发酵化学原料药生产工艺部分注册申报的基本要求进行了说明。

1.1 菌种管理

菌种是发酵工艺的核心,菌种的来源、菌种的鉴定、菌种库的管理和内控标准、菌种的稳定性均会对发酵工艺产生重要影响。

1.1.1 菌种的来源 传统发酵工艺中菌种均为天然野生来源,或为从天然来源的微生物经自然选育或物理/化学诱变得到的^[8],一般来说选育或诱变的菌株产量会高于野生型菌株,如有报道显示采用UV-LiCl复合诱变方法可使他克莫司产生菌的生产能力提高5倍^[9],因此需详细说明菌种的采集、分离、筛选或诱变的方法。随着生物技术的发展,杂交育种、原生质体融合或基因工程等技术在发酵菌种研究和工业生产中得到越来越多的应用,对于这种方法得到的菌种其控制较传统发酵工艺的菌种更为严格,否则可能会对产品质量带来严重不良影响。如在20世纪80年代末,日本昭和电工株式会社为提高发酵生产色氨酸的产量,曾采用基因改造的工程芽孢杆菌进行生产,但由于未重视对使用工程菌所引入新杂质的研究和控制,最终导致数千例嗜酸性粒细胞过多肌痛综合症病患并导致其中36人死亡^[10]。因此对于使用生物杂交或基因技术得到的菌种用于生产,应事先对其基因毒性和代谢产物指纹图谱特征进行全面的分析和研究,以避免潜在的安全性风险。无论是哪种来源获得的菌种,均需要提供来源证明或证书。

1.1.2 菌种的鉴定 发酵工艺的目的主要是为获得所需目标产物(大多是微生物次级代谢产物),而由于一般情况下无法保证不同种属或同一种属不同菌株均能特异地产生目标化合物并且满足工业化生产的要求,因此菌种的鉴定不仅需要明确到种属,通常建议鉴定至菌株水平。提供菌种已知的表型和基因型的详细信息是非常必要的,其中菌种形态特征、培养特征、生理生化特征等研究资料可用于支持确定生产用菌种的种属,同时建议选择适当

的具有专属性的分子生物学基因分析方法(如16S rRNA核酸序列分析、18S rRNA核酸序列分析、ITS区域核酸序列分析、全基因组核酸序列分析等)在菌株水平对生产用菌种进行鉴定,必要时采用多种方法进行交叉确认。对于核酸序列分析同源性结果的判定,中国药典通则9204和美国药典<1113>微生物鉴定指导原则均比较明确:一般而言,同源性小于或等于97%被认定为不同的属,同源性小于或等于99%被认定为不同的种^[11-12]。另外Chun等^[13]研究了分属22个门的6787个原核生物基因组的成对比较所产生的平均核苷酸一致性值的总体分布情况,结果表明2倍交叉验证统计测试结果显示98.65%的16S rRNA基因序列相似度可作为区分2个物种的阈值。标准设定值偏低的,建议提供相关文献充分说明菌种序列同源性判定标准的确定依据。

1.1.3 菌种库的建立和内控标准 发酵生产用菌种应采用菌种库系统管理。菌种库一般包括原始菌种库、主菌种库和工作菌种库,从原始菌种库传代和扩增后保存的为主菌种库,从主菌种库传代和扩增后保存的为工作菌种库,一般情况下采用工作菌种库用于发酵生产,且其生物学特性应与原始菌种库一致。通常需要提供详细的各菌种库制备的工艺描述和传代方法,并尽量减少传代的次数。具体可参照《中国药典》2020年版三部及2010版GMP等关于菌种库或细胞库管理方面的相关要求^[14-15]。另外,建议结合菌种自身特性及发酵工艺的需要对各菌种库建立合理有效的内控标准,通常包括生长特性、纯度、存活率、生产能力、无污染菌等项目,必要时还包括遗传稳定性分析,并提供分析方法和方法学验证资料及内控标准的确定依据,以确定其适用性。

1.1.4 菌种的稳定性 菌种稳定性包括传代稳定性和保藏稳定性。用于发酵工艺的菌种,无论是经育种或诱变的改良菌种,还是经杂交或基因修饰的工程菌种,都存在回复突变的可能,同时菌种在保藏过程中,由于自发突变的存在,也会出现某些原有优良生产性状的劣化、遗传标记的丢失等现象,因此需提供传代稳定性和保藏稳定性研究资料,以说明多次传代后或长期保存后菌种的生物学特征和产生目标产物的能力未有降低。工作菌株的传代次数通常不超过5代,以防止过度的传代增加变异的风险^[11]。菌种传代稳定性研究建议结合品种实际情况确定菌种自原始菌株至发酵罐培养的可允许传代数,主要应以菌种基因序列的遗传稳定性为指标,同时结合生物学特征、生理生化特征、对

预期产品的生产能力或其他相关的表型或遗传标志等的检测结果予以佐证,必要时可提供生产规模放罐时的末代菌种与原始菌种的比较数据作为支持^[14]。菌种的保藏条件也应进行合理论证,以确保在拟定的保藏条件及保藏期限内菌种不会降低活力或死亡且不会发生变异和退化,同时能够防止可能发生的污染。考虑原始菌种库和主菌种库保藏时间一般较长,注册申报时可基于菌种特性和现有考察结果暂定一个相对较短的时限,在后续长期保藏过程中结合质量跟踪检测结果确定最终的保藏时间。

1.1.5 其他生物细胞或组织 除微生物外,其他生物细胞或组织在发酵化学原料药的生产中也有应用,如有文献报道可以从红豆杉植物细胞培养物出发采用发酵工艺生产紫杉醇^[16],该制备工艺在美国药典和欧洲药典紫杉醇各论中也有相应收载。类似于上文对菌种的相关要求,建议关注所选生物细胞或组织的来源和鉴定、细胞库的建立和保藏方法、内控标准和稳定性研究等的充分性和完整性,并结合生物质的特点评估研究方法的合理性,比如真核细胞的鉴定方法可能有别于原核生物,植物愈伤组织的培养方法也可能有别于微生物培养。

1.2 物料管理

微生物或其他生物细胞和组织的生长和繁殖及后续代谢产物的生物合成需要多种营养物质作为培养基,包括碳源、氮源、无机盐、生长因子等。不同微生物对培养基种类的需求可能存在一定差异,如有报道采用山梨醇作为发酵工艺的补料物料相比葡萄糖能使麦考酚酸发酵后总浓度从 $2.72\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 提高至 $3.26\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[17],建议结合所用菌种的生理生化特征说明培养基配方设计的合理性。同时,还有报道显示某些物料如淀粉可能造成发酵液黏度增加,继而降低发酵过程中的溶氧量,导致他克莫司原料药产量减少,采用蔗糖代替淀粉后可大幅提高发酵产量^[9],因此培养基的选择还需考虑对发酵工艺的潜在影响。除此之外,为了获得目标产物,部分原料药发酵工艺中需要加入一定量的发酵前体,如在西罗莫司发酵过程中加入赖氨酸会显著增加西罗莫司的产生,而苯丙氨酸和蛋氨酸则会减少西罗莫司的形成,其原因在于西罗莫司生物合成过程中的关环反应需要赖氨酸衍生物哌啶醇酸的存在,而苯丙氨酸对西罗莫司前体莽草酸的形成本存在负面影响^[18];同时为消除发酵过程中产生的泡沫,大多数情况下也可能会使用消泡剂等。为确保发酵过程的可控性,各主要物料的来源建议固定与

工艺验证所用的一致,并结合工艺要求拟定合理的物料内控标准(如主要碳源和氮源的标准建议至少包括鉴别和含量项,前体和消泡剂还建议对可能引入的杂质进行控制等)。另外,植物源性的原材料需要关注农药残留和真菌毒素;动物源性的原材料,除需提供不含外源性物质证明性文件外(如TSE/BSE声明等),必要时还需采取一定措施降低外源性物质的传播风险(如对可能含有的病毒进行控制)。

1.3 发酵工艺

由于发酵工艺存在较大的变异性,发酵化学原料药的杂质谱相对化学合成原料药更为复杂,不同批次间杂质谱的一致性与生产工艺的稳健性关联度较高。传统发酵工艺一般包括从菌种库出发的多级培养最终放大至商业化发酵规模的过程,因为发酵获得的产品通常为次级代谢产物,发酵工艺一般分为2个阶段,生产第1阶段目标为积累菌体(使菌体数量达到发酵罐接种量的要求),第2阶段目标为积累产品(使发酵产物达到最大收率)。考虑目前尚无有效手段可监控菌种的代谢过程,因此原料药发酵工艺主要通过对工艺参数和过程的控制为菌种的生长繁殖和目标代谢物的生产提供有利和稳定的培养环境。发酵过程中需要对营养条件(如培养基组成和比例、是否需要补料)和环境条件(如设备及各发酵工艺参数)进行合理控制,控制的项目与参数应结合产品本身的性质和所选择培养工艺的特点进行合理设定。一般来说,较为关键的工艺参数包括各级发酵的培养基组成、培养温度、培养时间、发酵液pH值、培养压力、通气流量、转速/溶氧量、培养基浓度、发酵液黏度、接种量及移种标准、传代代数等,以及最终放罐的控制参数,上述工艺参数以及适宜的生长指标(如菌丝形态、菌体浓度、基质浓度、产物浓度等)在工艺过程中应被持续监测,以确保工艺的稳健性。如使用消泡剂,也建议说明其使用方式。同时需结合代表性批次的发酵曲线,以及申报工艺对产品质量特别是杂质谱影响的详细研究结果,说明各关键工艺参数的确定依据。为使菌种的生长繁殖达到所需的目标发酵周期,部分品种生产工艺中涉及补料过程,如在麦考酚酸工艺优化研究中,将原先的分批发酵工艺变更为补料分批发酵工艺,通过补料使麦考酚酸的浓度从 $3\,712\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 提高至 $5\,786\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [17],在另1项麦考酚酸发酵模式优化研究中也观察到了类似的现象[19],补料的浓度、加入流量、加入方式和时间/频率对后续产出结果均有较大影响,需予以明确。

发酵液若被微生物污染会对收率甚至产品质量产生较大的不利影响,应当在生产过程中采取防止微生物污染的措施。除对培养基做必要的灭菌外,设备和环境微生物的合理控制也可以降低产生污染的系统性风险,必要时还应在工艺过程中适当阶段对微生物、内毒素和/或病毒水平进行相应控制,相关要求可参照GMP相应内容执行[8],并在注册资料中予以详细说明。若已在发酵过程中观察到发酵液被污染,应评估污染程度对产品质量的影响,明确对污染批次的处理措施。

1.4 提取纯化工艺

发酵液中目标产物的浓度通常很低。提取过程的目的主要是富集产物并进行简单纯化,以初步去除菌体细胞或细胞碎片及大部分培养液,同时保护产品免受污染(尤其是微生物污染)和损耗。常采用的方法有酸碱中和、萃取、浓缩、离心、过滤、吸附及膜分离等,可根据发酵液的物理性状,如黏度、固含量、菌体形态等选择合理的分离方式。建议提供详细的工艺描述说明发酵液收集和预处理的过程,明确该过程中所用的物料和生产设备。考虑大部分发酵产物均存在于胞内或以包涵体形式积聚在胞内,因此还建议明确提取产品所必需的破胞工艺或溶解再饱和工艺等。

发酵液纯化工艺与一般的化学合成原料药纯化工艺类似,通常包括多个单元操作,如离心、过滤、色谱纯化、沉淀、结晶等步骤。但与传统化学合成工艺不同的是,发酵工艺的杂质种类繁多,可能涉及培养基成分、宿主细胞蛋白及核酸、其他物料可能带入的工艺杂质(如生长因子、消泡剂、填料相关杂质、组胺等)、有关物质(即副产物)、可能存在的外源性污染物(如微生物、内毒素、病毒等)、降解产物(与原料药稳定性相关)等。在审评中发现,很多申报资料中均未将提取纯化过程的中间产品作为中间体进行控制,对杂质的过程控制也相对不足。考虑发酵工艺杂质谱的复杂性,同时基于“质量源于设计”的理念,有必要提供详细的研究资料说明各纯化步骤对不同种类工艺杂质的去除能力,建议提供多批代表性批次杂质追踪试验数据,以证明纯化工艺的合理性和可控性,并对各步骤存在的主要杂质及清除效果较差的“顽固性”杂质进行合理控制,必要时增加中间体的控制。针对稳定性较差的原料药,建议进行破坏试验,从而确定保证中间产品或原料药质量稳定的关键性因素,并在工艺设计中加以考虑。若在发酵过程中使用了动物来

源的原材料,则需参照相关指南评估申报工艺对病毒的去毒和灭活能力,提供相应的研究和验证资料。各中间体或中间物料若在进一步加工前需暂存,还需明确储存条件和时限并提供确定依据。

需要强调的是,来源于发酵菌株或培养基的大分子蛋白和核酸,以及鱼源物料中引入的组胺会引起较为严重的免疫原性反应,而现阶段申报品种往往对上述杂质的重视程度不足,需提供研究资料以充分说明申报工艺对上述杂质的去除能力和控制策略的合理性,从而证明产品的安全性。通常建议选择合适的分析方法,经全面验证方法的可行性后,在适当的中间产品和成品中检测上述杂质的残留量,提供多批代表性批次的检测结果。杂质的研究限度可参考相关指导原则的要求,例如,美国药典<1130>规定核酸残留限度不得过 $10\text{ ng}\cdot\text{剂}^{-1}$,美国药典<1132>规定蛋白残留限度不得过 1.0×10^{-4} ,欧盟评估报告 EMEA/H/A-5(3)/1468 规定组胺残留限度不得过 8×10^{-6} 等^[12, 20]。

另外,许多品种工艺中涉及对母液或不符合标准的纯化液进行回收或再加工,或对柱色谱用填料(如硅胶、树脂等)和流动相进行回收套用,应参照相关技术指南或 GMP 相关要求来进行合理的验证^[21-22],以支持拟定的回收或再加工工艺。

2 发酵化学原料药生产工艺变更的申报

发酵工艺的变更对成品杂质谱存在较大的影响。我国已发布的《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》并未涉及对发酵化学原料药的生产工艺变更的技术要求^[23],但在欧洲药典发酵产品通则中简述了发酵工艺变更后需要进行的研究工作^[2]:如果用于生产的菌种发生了重大变更(如改用改良的或全新的菌种),导致产品的杂质谱发生显著变化,则应对整个生产工艺进行重新验证,特别是发酵步骤;如果生产工艺的变更导致产品的杂质水平发生显著变化,则应重新验证与杂质水平变化相关的步骤,特别是提取纯化步骤。重新验证的目的在于能够充分证明变更产生的新杂质或所引起杂质谱的变化已得到了充分合理的控制。另外如果主细胞库发生变更,也需要对工艺进行重新验证,以证明未对产品的质量和安全性造成不利影响。如果发酵所用的培养基或工艺参数发生变化,并有可能导致菌种产生突变,则应提供资料重新证明在整个工艺过程中菌种的遗传稳定性。在进行工艺变更时可参照以上基本要求,结合变更实际在风险评估的基础上进行全面的验证。

3 结语

总的来说,发酵化学原料药的研究应符合原料药研究的一般要求,同时要考虑其技术上的特殊性。发酵工艺复杂且可控性低,需要参照 ICH Q11 从源头开始全程控制原料药质量的理念进行全面的风险评估,在充分把握产品关键质量属性的基础上,结合工艺开发和验证最终确定商业化生产工艺。目前发酵化学原料药申报数量与日俱增,但申报资料的质量与审评预期仍存在较大差距。本文结合国内外相关法规和指导原则及笔者在审评中积累的经验,简单介绍了与发酵化学原料药生产工艺部分申报资料的基本要求,但并未面面俱到,且受限于认知范围可能还有尚需深入探讨之处。实际注册申报过程中,申请人应当承担起主体责任,基于对申报品种的全面理解和丰富的知识储备,基于风险评估合理拟定研究方案并提交充分的数据以支持产品上市或变更。希望能通过本文提高发酵化学原料药生产工艺研发与申报的系统性和规范性,促进更多更好的发酵化学原料药上市,惠及广大患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] ICH. Q7: Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients [EB/OL]. (2000-11-10) [2024-11-24]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf>.
- [2] European Pharmacopoeia [S]. 2024.
- [3] PIC/S. Guide to good manufacturing practice for medicinal products part II [EB/OL]. (2023-08-25) [2024-11-24]. <https://picscheme.org/docview/6607>.
- [4] 高天兵, 郑强. 药品 GMP 指南——原料药: 采用传统发酵工艺生产原料药的特殊要求 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2023.
Gao T B, Zheng Q. *Guidance of Good Manufacturing Practices for Drug, Active Pharmaceutical Ingredients, Special requirements for the production of APIs using traditional fermentation processes* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2023.
- [5] ICH. Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) [EB/OL]. (2012-05-10) [2024-11-24]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q11%20Guideline.pdf>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 境外已上市境内未上市化学药品药学研究与评价技术要求(试行)[EB/

- OL]. (2021-03-08) [2024-11-24]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/074024fa15f7d15f5e6f1852104f9da5>. CDE, NMPA. Technical requirements for pharmaceutical research and evaluation of chemical drugs approved abroad and not approved in China [EB/OL]. (2021-03-08) [2024-11-24]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/074024fa15f7d15f5e6f1852104f9da5>.
- [7] EDQM. Content of the dossier for CEP applications for chemical purity and microbiological quality of substances for pharmaceutical use [EB/OL]. (2024-05-01) [2024-11-24]. https://www.edqm.eu/documents/52006/157201/Content+of+the+dossier+for+chemical+purity+and+microbiological+quality%2C+PA_PH_CEP+%2804%29+1%2C+6R%2C+December+2018.pdf/62d7afe3-0224-3820-5c7b-af19706c2b5c?t=1637003008052.
- [8] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范附录2: 原料药, 采用传统发酵工艺生产原料药的特殊要求 [EB/OL]. (2011-02-24) [2024-11-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20110224164501312.html>. NMPA. Good Manufacturing Practices for Drug, Appendix 2: Active Pharmaceutical Ingredients, Special requirements for the production of APIs using traditional fermentation processes [EB/OL]. (2011-02-24) [2024-11-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20110224164501312.html>.
- [9] 朱健, 谢祥茂, 陈俊勇. 他克莫司产生菌的选育和生产工艺研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(4): 207. Zhu J, Xie X M, Chen J Y. Screening of tacrolimus-producing strain and studies on producing of tacrolimus [J]. Chin J Pharmaceuticals, 2005, 36(4): 207.
- [10] Hill Jr R H, Caudill S P, Philen R M, et al. Contaminants in L-tryptophan associated with eosinophilia myalgia syndrome [J]. Arch Environ Contam Toxicol, 1993, 25 (1): 134.
- [11] 中国药典[S]. 四部. 2020. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [12] U.S. Pharmacopeia [S]. 2024.
- [13] Kim M, Oh H S, Park S C, Chun J. Towards a taxonomic coherence between average nucleotide identity and 16S rRNA gene sequence similarity for species demarcation of prokaryotes [J]. Inter J Sys Evol Microbiol, 2014, 64 (2): 346.
- [14] 中国药典 [S]. 三部. 2020. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume III. 2020.
- [15] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范 附录3: 生物制品生产管理 [EB/OL]. (2011-02-24) [2024-11-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20110224164501312.html>. NMPA. Good Manufacturing Practices for Drug, Appendix 3: Biological Products, Production Management [EB/OL]. (2011-02-24) [2024-11-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20110224164501312.html>.
- [16] Tabata H. Paclitaxel production by plant-cell-culture technology [J]. Adv Biochem Eng Biotechnol, 2004, 87: 1.
- [17] Patel G, Biswas K, Patil M D, et al. Bioreactor studies of production of mycophenolic acid by penicillium brevicompactum [J]. Biocheml Engin J, 2018, 140: 77.
- [18] Park S P, Yoo Y J, Ban Y H, et al. Biosynthesis of rapamycin and its regulation: Past achievements and recent progress [J]. J Antibiot, 2010, 63(8): 434.
- [19] Wu Q W, Li M Z, Bilal M, et al. Enhanced production of mycophenolic acid from penicillium brevicompactum via optimized fermentation strategy [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2022, 194(7): 3001.
- [20] EMA. Assessment Report Gentamicin [EB/OL]. (2018-11-15) [2024-11-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/opinion-any-scientific-matter/assessment-report-article-53-procedure-gentamicin_en.pdf.
- [21] 高天兵, 郑强. 药品 GMP 指南——原料药: 物料与溶剂的回收 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2023. Gao T B, Zheng Q. Guidance of Good Manufacturing Practices for Drug, Active Pharmaceutical Ingredients, Material and Solvent Recovery [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2023.
- [22] 高天兵, 郑强. 药品 GMP 指南——质量管理体系: 返工/重新加工 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2023. Gao T B, Zheng Q. Guidance of Good Manufacturing Practices for Drug, Quality Management System, Reprocessing/Rework [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2023.
- [23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-02-10) [2024-11-24]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/162a2f19e0e3d9a9384e7e0423e24fd3>. CDE, NMPA. Technical guideline for post approval change studies of chemical drug products [EB/OL]. (2021-02-10) [2024-11-24]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/162a2f19e0e3d9a9384e7e0423e24fd3>.

[责任编辑 刘东博]