

化学药品注射剂灭菌/无菌工艺研究及验证指导原则 的起草和考虑

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年7月

目 录

CONTENTS

- 一 概述
- 二 湿热灭菌工艺的研究和验证
- 三 无菌生产工艺的研究和验证
- 四 小结

无菌药品和无菌保证水平的定义

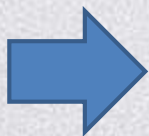
无菌药品是指法定药品标准中列有无菌检查项目的制剂和原料。特定批次物品的无菌保证水平系指无菌药品中存在活微生物的概率。

终端灭菌工艺：不超过一百万分之一。

无菌生产工艺：以培养基灌装零污染为目标。

一、概述

质量
源于
设计



《药品生产质量管理规范》

附录 无菌药品

- 无菌药品的生产必须严格按照**精心设计并经过验证的方法及规程**进行，产品的无菌或其他质量特性绝不能依赖于任何形式的最终处理或成品检验。

《中国药典》2015年版

1421 灭菌法

- 灭菌物品的无菌保证不能依赖于最终产品的无菌检验，而是**取决于生产过程中采用合格的灭菌工艺、严格的GMP管理和良好的无菌保证体系。**

一、概述

《总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的通告（2016年 第80号）》

- 3.2.P.3.5 工艺验证和评价
- 提供无菌工艺步骤的工艺验证报告（编号：--，版本号：--），工艺必须在预定的参数范围内进行。

M4Q（R1）：人用药物注册通用技术文档：药学部分

- 3.2.P.3.5 工艺验证和/或评价（名称、剂型）
- 对于生产工艺中的关键步骤或关键检验项目，应提供验证和/或评价研究的说明、文件和结果（例如灭菌工艺、无菌工艺或灌装的验证）。

《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》

- 1、工艺研究
 - 注射剂灭菌/无菌工艺的研究和选择应参考国内外灭菌/无菌工艺相关的指导原则进行。
- 2、工艺验证：灭菌/无菌工艺验证
 - 对于终端灭菌药品：药品终端灭菌工艺验证。
 - 对于无菌灌装产品：除菌工艺的细菌截留验证；无菌工艺模拟试验验证，并明确试验失败后需要采取的措施。

目的

- 对注射剂的灭菌工艺研究和验证的要点进行阐述。
- 促进现阶段化学药品注射剂的研究和评价工作的开展。

适用范围

- 化学药品注射剂-终产品
 - 湿热灭菌工艺
 - 无菌生产工艺
- 注册申报过程中需要提供的研究及验证内容。
- GMP要求的相关器具、设备等的验证及常规再验证不在本指导原则的范围内。

一、概述

- 化学药品注射剂基本技术要求（试行）-国食药监注[2008]7号
- 药品生产质量管理规范（2010年修订）
- 中国药典

- PDA Validation of Moist Heat Sterilization Processes: Cycle Design, Development Qualification and Ongoing Control Technical Report No. 1 (2007 Revision)
- PDA Process Simulation Testing for Aseptically Filled Products Technical Report No. 22 (2011 Revision)
- PDA Sterilizing Filtration of Liquids Report No. 26 (2008 Revision)

- EU GMP Annex 1 : Manufacture of Sterile Products(2020)
- EMA : Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container(2019)

一、概述

灭菌/无菌工艺的确定需要综合考虑被灭菌产品的性质、灭菌方法的有效性和经济性、灭菌后产品的完整性和稳定性等因素

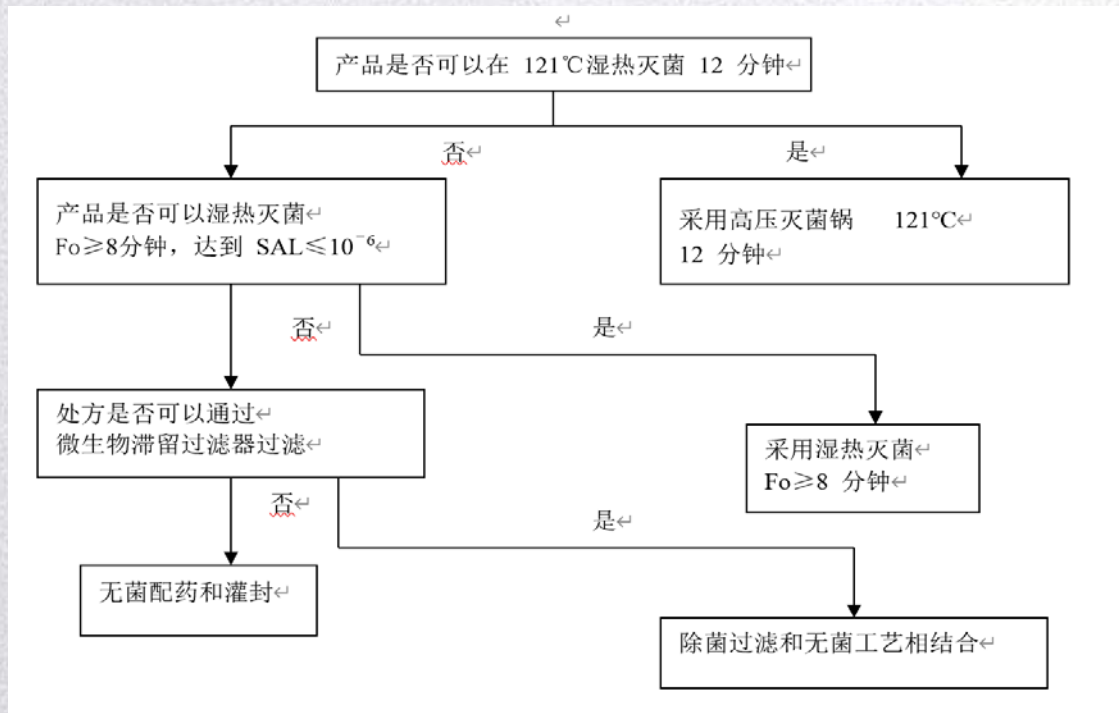
- 湿热灭菌工艺：系指将物品置于灭菌柜内利用高压饱和蒸汽、过热水喷淋等手段使微生物菌体中的蛋白质、核酸发生变性而杀灭微生物的方法。
- 过滤除菌工艺：系利用细菌不能通过致密具孔铝材的原理以去除液体中的微生物的方法
- 无菌生产工艺：系指必须在无菌控制条件下生产无菌制剂的方法，无菌分装和无菌冻干是最常见的无菌生产工艺。

不同工艺流程，有不同的风险因素，进而有不同的风险控制要求和措施

仿制产品的无菌保证水平，通常不应低于参比制剂。

一、概述

灭菌/无菌工艺选择的决策树



目 录

CONTENTS

- 一 概述
- 二 湿热灭菌工艺的研究和验证
- 三 无菌生产工艺的研究和验证
- 四 小结



二、湿热灭菌工艺研究和验证

2008年7号文

- 过度杀灭法： $F_0 \geq 12$
- 残存概率法： $8 \leq F_0 < 12$
- 验证要求：灭菌前微生物污染水平测定，热穿透实验，微生物挑战试验。

PDA TR no1

- 过度杀灭法： $F_0 \geq 12 \text{ min}$ ，可不监控生物负荷。
- 按具体产品特性确定：无具体规定，需监控生物负荷。
- 物理确认 (F_{PHY}) 与生物学确认 (F_{BIO}) 应达到一致。

EMA 2019 Guideline

- 欧洲药典推荐条件： $\geq 121 \text{ }^\circ\text{C}$, $\geq 15 \text{ min}$ 。
- 过度杀灭法： $F_0 > 12 \text{ min}$ ；物理确认 (F_{PHY}) 与生物学确认 (F_{BIO})，可不监控生物负荷。
- 残存概率法： $F_0 \geq 8 \text{ min}$ and process hold temperature $\geq 110 \text{ }^\circ\text{C}$ ；物理确认 (F_{PHY}) 与生物学确认 (F_{BIO})，需监控生物负荷。

二、湿热灭菌工艺研究和验证

湿热灭菌工艺的确定依据

- 活性成分的化学结构特点与稳定性。
- 处方和工艺：充氮、辅料种类和用量、具体的灭菌条件。
- 包材的选择：使用热不稳定、密封性不合格的包装材料，不能作为灭菌工艺选择的依据。
- 制剂总体的稳定性。

过度杀灭法

- 通常没有必要对每一批次的被灭菌产品进行微生物的监控。
- 从控制热原的角度，也应当遵循工艺卫生规范，控制产品的微生物污染。

残存概率法

- 灭菌前生物负荷的控制。
- 灭菌前微生物污染的监测。

二、湿热灭菌工艺研究和验证-物理确认

物理确认

物理确认的前提：

- 测试系统应在验证和/或试验前后校准。
- 已通过设备确认（空载热分布在效期以内）。

热分布试验：

- 体现装载区内的温度分布状况。
- 温度探头的个数和安装位置。
- 最大、最小和生产过程中典型装载量情况。

热穿透试验：

- 确认产品内部也能达到预定的灭菌温度、灭菌时间或 F_0 值。
- 热穿透温度探头置于整个包装中最难灭菌的位置。
- F_0 值最大点位置的稳定性。

数据分析

- 提供关键和重要的操作参数。
- 结合热分布、热穿透、灭菌前污染微生物的生物负荷检测，确定灭菌柜内各个位置的待灭菌产品是否能够达到预期的无菌保障水平。

生物学确认

生物指示剂选用的一般原则

- 常用生物指示剂
- 嗜热脂肪芽孢杆菌：1.5-3.0
- 枯草芽孢杆菌：0.3-0.7
- 凝结芽孢杆菌：0.4-0.8
- 生孢梭菌：0.5-1

生物指示剂的使用和放置

- 生物指示剂接种在待灭菌产品中。
- 直接采用市售的生物指示剂成品。

灭菌

- 按照产品设定的灭菌工艺进行灭菌。

检查和培养

- 根据生物指示剂的生长特性以及验证时的接种方式，采用适当的方法进行检查和培养。

试验结果的评价

- 根据生物指示剂的D值和接种量计算产品在灭菌过程中实际达到的SAL值。

多规格产品的申报/上市后变更----以风险评估为基础

- 设备
 - 设计相似原理相同。
- 处方
 - 耐热性、黏度最大的产品可以涵盖低水平的产品。
 - 高低浓度处方作为代表来确认中间浓度的产品。
- 规格/装量
 - 最大装量的最大容器和最小装量的最小容器作为代表来确认中等规格及中等容器的产品。

目 录

CONTENTS

- 一 概述
- 二 湿热灭菌工艺的研究和验证
- 三 无菌生产工艺的研究和验证
- 四 小结

除菌过滤工艺的研究

- 除菌级过滤器指在工艺条件下每平方厘米有效过滤面积可以截留 10^7 CFU的缺陷假单胞菌的过滤器--0.22 μ m。
- 过滤效能的因素：药液组分和性质、工艺参数、相互作用。
- 微生物负荷。
- 各操作环节的时间控制。

无菌分装工艺的研究

- 原料药、辅料、内包装材料等的质量控制（无菌性、细菌内毒素）。
- 分装步骤的工艺参数控制。

除菌过滤工艺验证

性能确认

- 一般由供应商完成。
- 包括微生物截留测试、完整性测试、生物安全测试、流速测试、水压测试、多次灭菌测试、可提取物测试、颗粒物释放测试和纤维脱落测试等。

细菌截留试验

- 挑战菌：缺陷型假单胞菌。
- 滤膜：必须和实际生产中所用过滤器材质完全相同，多个批次。
- 挑战溶液的选择-生存性实验。
- 细菌截留试验条件应综合确定。

可提取物和浸出物试验

- 来源：滤膜、塑料元件。
- 应先获得最差条件下的可提取物数据。
- 检测方法包括定量和定性两类。
- 对结果进行安全性评估。

化学兼容性试验

- 最长工艺时间、最高温度。
- 应涵盖整个过滤装置，不只是滤膜。

吸附试验

- 采用产品质量标准中所确定的相关检测方法。

三、无菌生产工艺研究和验证—除菌过滤

关于滤膜完整性测试

- 贯穿于细菌截留试验、化学兼容性试验、工艺验证和实际批生产的始终。

滤器重复使用的考虑

- 通常不推荐重复使用滤器。
- 存在多次使用的情况，应进行充分的风险评估。

减菌过滤工艺的验证

- 终端灭菌工艺生产的无菌制剂的灌装前端，或非最终灭菌工艺生产的无菌制剂的除菌过滤工序前端。
- 应进行的验证包括化学兼容性、可提取物/浸出物及吸附试验等。

无菌工艺模拟试验

模拟介质的选择	灌装数量及装量的要求	最差条件及干预操作	培养方式	结果评价
<ul style="list-style-type: none">•培养基：促生长能力、无菌性。•其他模拟介质：无菌粉末。	<ul style="list-style-type: none">•灌装数量与实际大生产批量相关。•灌装体积应考虑微生物生长的需要和容器内表面覆盖。•无菌空气替代惰性气体。	<ul style="list-style-type: none">•人员•时限•灌装速度/分装速度•环境•干预	<ul style="list-style-type: none">•在20°C-25°C培养至少7天，然后在30°C-35°C培养至少7天。	<ul style="list-style-type: none">•少于5000支时，不得检出污染品；•5000~10000支，有1支污染，需调查，可考虑重复试验；有2支污染，需调查后，进行再验证；•超过10000支时，有1支污染，需调查；有2支污染，需调查后，进行再验证。

三、无菌生产工艺研究和验证—模拟试验

注射用冻干粉末的工艺模拟

- 基于风险评估设计模拟冻干过程，应考虑容易导致污染的高风险步骤，如进箱、出箱等。

注射用无菌粉末的工艺模拟

- 无菌粉末分装的生产线与常规液体灌装线不同。
- 将培养基及模拟介质均灌装入容器中。

多规格或变更

- 应进行风险评估选择模拟的容器。
- 选择最小和/或最大尺寸的容器进行培养基灌装模拟试验。

目 录

CONTENTS

- 一 概述
- 二 湿热灭菌工艺的研究和验证
- 三 无菌生产工艺的研究和验证
- 四 小结

无菌步骤的工艺验证是产品研究和申报中重要的部分

- 灭菌/无菌工艺研究和筛选，应该基于质量源于设计的基本理念，结合产品的性质、参考参比制剂的情况，进行完善合理的设计。
- 湿热灭菌工艺验证：包括物理学确认和生物学确认两部分，两者结果应一致。
- 无菌工艺的验证：包括除菌过滤工艺验证、无菌工艺模拟试验验证两大部分，需根据不同的工艺具体设计。

通过研究和验证确定可能影响产品无菌保障的关键因素，并在工艺中加以固定。

- 湿热灭菌工艺：灭菌设备的原理；灭菌程序的温度、时间、F0值；装载方式；残存概率法生产关键步骤的时间/保持时间，微生物负荷控制，等等。
- 无菌工艺：滤膜的型号、材质、连接方式；除菌滤器上下游压差、滤器使用时间/次数、滤器完整性测试；生产关键步骤的时间/保持时间，微生物负荷控制；等等。
- 其他：包材的来源、材质、尺寸、型号。

指导原则初稿将于近期对外公示，请多多关注并提出
宝贵意见和建议。

谢谢