

生物药品制剂的无菌工艺现行要求研究

申祎林*, 王振平

(北京生物制品研究所有限责任公司, 北京 102600)

摘要: 随着生物制药技术的飞速发展, 生物药品制剂在医疗领域的应用愈发广泛, 其质量与安全备受关注。生物药品制剂具有成分复杂、稳定性差异大等特性, 对安全性要求极高, 这使得无菌工艺成为保障药品质量的关键环节。本研究聚焦生物药品制剂无菌工艺, 系统梳理了国内外相关标准法规, 涵盖生产环境、工艺流程、质量控制及认证等方面的具体要求, 并深入分析了现行执行标准在应对新技术应用时的优势与局限。研究发现, 虽然现行规范在保障无菌工艺方面发挥了重要作用, 但在新技术不断涌现的背景下, 仍面临着适应性挑战。本研究成果为生物制药行业优化无菌工艺、推动法规完善以及企业提升实际操作水平提供了有价值的参考, 有助于进一步提升生物药品制剂的质量和安全性, 促进生物制药行业的健康发展。

关键词: 生物药品制剂; 无菌工艺; 现行要求; 法规标准

0 引言

在当代医疗领域, 生物制剂凭借其卓越的治疗效果和精确的靶向性, 逐渐成为治疗多种疾病的关键手段。此类制剂通常含有蛋白质、核苷酸、细胞等活性成分, 这些成分结构复杂, 且稳定性不佳, 极易受到外界因素的影响。此外, 生物制剂直接作用于人体, 其质量与安全性至关重要, 任何微生物污染都可能引发严重的不良反应, 甚至危及患者生命^[1]。

无菌工艺是确保生物药物制剂质量和安全的关键环节, 涵盖了从原料采购、生产制造到成品储存的整个流程。通过严格的无菌策略和技术手段, 可以有效阻隔微生物污染, 确保药品在有效期内保持无菌状态^[2]。本研究旨在全面系统地对生物药物制剂的无菌工艺现行规范进行梳理, 并深入剖析相关法规与标准, 探讨其在实际操作中的应用现状。

1 生物药品制剂无菌工艺概述

1.1 生物药品制剂的特点

生物药物制剂在现代医药领域发挥着关键作用, 其特性尤为突出^[3]。首先, 其成分与结构复杂, 以单抗药物为例, 其蛋白质分子具有特定的空间构型和氨基酸序列, 即便是细微的结构元件或编码序列的变化, 也可能对药物的效力产生显著影响。此外, 制剂中辅料组成的多样性, 以

及活性成分之间的相互作用, 进一步增加了其复杂性^[4]。

其次, 生物药物制剂的稳定性问题显著。其生物活性成分对环境条件极为敏感, 在制备、储存和使用过程中, 温度、pH值、光照等外界因素极易造成干扰^[5]。例如, 许多蛋白类药物在高温条件下容易发生变性而失活, 而核苷酸类药物在光照条件下可能发生降解。

1.2 无菌工艺的概念与重要性

无菌工艺是指在药品生产过程中, 通过实施一系列措施以防止微生物污染, 从而确保药品生产符合无菌标准的专业技术^[6]。此工艺涵盖原料选择、生产环境控制、设备清洁与消毒, 以及药品包装密封性的监控等各个环节。

无菌技术在生物药品的生产过程中扮演着核心角色。采用无菌技术, 能够确保药品在有效期内保持其生物活性和药效^[7]。此外, 无菌技术在确保药品质量稳定方面发挥着关键作用, 稳定的生产环境和工艺流程有助于保持药品质量的一致性。因此, 无菌工艺是生物药品生产过程中不可或缺的关键环节, 对于保障药品质量和安全具有决定性意义。

2 生物药品制剂无菌工艺的现行要求

2.1 法规与标准

生物药物制剂无菌工艺的相关法律法规在保障药物的质量和安全方面扮演着重要角色^[8]。我国药品监管机构颁布了针对生物药品无菌工艺技术的一系列法规和标准。

* 通信作者: 申祎林, 助理工程师, 研究方向为疫苗无菌制备。E-mail: SYL19960301@163.com

《药品生产质量管理规范》^[9](GMP)及其附则明确了无菌药品生产过程中的各项要求,包括厂房设备、生产设备、原料采购、认证流程、企业生产管理、质量控制及保质期等方面。企业必须严格执行这些规定,确保生物药品的无菌性和稳定性。

2.2 生产环境要求

2.2.1 洁净区等级划分

生物药物制剂的生产通常在多个不同级别的洁净环境中进行,这些环境通常被划分为A、B、C、D四个等级^[5]。洁净区的级别划分基于生产过程中的风险等级和无菌保障需求^[10]。其中,A级洁净区属于高风险区域,如灌装和无菌配制区,其清洁标准极高,浮尘中的微生物含量极低。B级洁净区作为A级的辅助区域,其洁净度略低于A级。C级和D级洁净区则主要用于辅助操作和原材料的预处理,这些区域的洁净度要求相对较低。

2.2.2 空气净化系统

空气净化系统在确保洁净区环境质量方面扮演着核心角色。该系统通过多级过滤机制,有效去除空气中的尘埃和微生物。通常,系统与初效过滤器、净化空调和高效送回风口相结合,确保进入洁净区的空气达到规定的洁净度标准^[11]。此外,系统软件需对换气频率和压差进行精确调整。适当的换气频率有助于持续更新洁净区内的空气,减少微生物和尘埃的积累。而压差控制策略则有效防止不同级别洁净区之间的交叉污染,确保高级别洁净区空气单向流入低级别洁净区。

2.2.3 人员卫生与着装

洁净区微生物污染的最大安全隐患来源于操作人员。为有效控制风险,人员需要定期对环境进行清洁消毒,并严格遵循规范的着装流程。进入洁净区前,操作人员必须更换为符合洁净区要求的无菌工作服、鞋、帽、手套及口罩等防护装备^[12]。在B+A级洁净区,操作人员还需佩戴防护眼镜和额外的手套,以最大限度地减少皮肤和呼吸道的直接暴露。此外,养成良好的个人卫生习惯亦至关重要,包括定时淋浴、定期修剪指甲以及避免佩戴饰品等措施,这些都有助于进一步降低微生物污染的风险。

2.3 生产工艺要求

2.3.1 原料与辅料的控制

生物药物制剂的生产对原料与辅料的质量控制提出了极高的无菌要求。原料的来源必须确保可靠,必须经过严格的科学检测和认证程序,以确保其无菌状态及质量的可靠性^[13]。特别是生物活性成分,如体细胞和蛋白质,它们不仅需要经过特殊处理和储存以维持其活性,而且使用时必须遵循严格的无菌操作规范。辅料的选择同样至关重

要,必须避免与原料发生反应,并有效防止微生物污染。在投入使用前,所有原料和辅料必须经过微生物和质量检测,只有通过检测的物料才能用于生物药物制剂的生产。

2.3.2 生产设备的清洁与灭菌

为确保生产设备在交付使用前后的卫生安全,必须执行严格的清洁消毒程序。清洁过程旨在去除设备表面的残留物质和微生物,而消毒则是为了彻底消灭所有微生物。常见的消毒方法包括低温消毒、空气干燥消毒和化学消毒等。对于不耐高温的设备或部件,可选用有机化学消毒或辐射消毒等方法^[14]。消毒完成后,必须进行无菌检测,以确保消毒效果符合标准。此外,设备的清洁和消毒流程应经过验证,以验证其有效性和准确性。

2.3.3 无菌操作技术

在生物药物制剂的生产过程中,无菌操作占据核心地位。严格遵循无菌操作规程对于控制微生物污染至关重要。以无菌接种为例,必须确保接种工具的无菌性,并在无菌环境下执行操作,以避免微生物污染。除菌过滤作为一种常见的微生物控制手段,能够有效去除液体中包括细菌和支原体在内的微生物。

2.4 质量控制与验证

(1)微生物检测方法:在生物药品制剂的质量控制领域,微生物检测发挥着关键作用。检测方法主要包括无菌检测、微生物限度检测和细菌内毒素检测。无菌检测是确保药品符合无菌标准的核心步骤,通过将待检样品加入特定培养基中进行培养,并观察微生物生长情况来评估其无菌性。微生物限度检测旨在测定药品中允许的微生物种类和数量,确保其不超过规定的限制标准。细菌内毒素检测旨在确认药品中是否存在细菌内毒素,这种热原性化学物质可能引发发热等不良反应。

(2)工艺验证:工艺验证的核心目标是确保无菌生产工艺的稳定性,从而保障生产出符合质量标准且具备无菌保障的药品。该验证过程涵盖了培养基模拟灌装和灭菌工艺验证等多个方面。在培养基模拟灌装实验中,通过以培养基替代药品模拟无菌生产操作,观察微生物的生长情况,从而评估无菌生产工艺的稳定性^[15]。

3 生物药品制剂无菌工艺的现行要求面临的困境

3.1 新技术应用的适应性

生物制药技术的迅猛发展,尤其是基因治疗与细胞治疗领域展现出的显著潜力,正成为全球业界关注的焦点。然而,这些新兴技术的应用对现有的无菌生产工艺提出了严峻挑战。以基因治疗为例,其流程涉及基因载体的构建和转导等多个环节,所用材料和环境与传统生物药物制剂

存在显著差异^[16]。当前的无菌工艺标准主要适用于传统生物药物, 对于基因治疗中使用的病毒载体等新型生物材料, 缺乏明确的具体规定。

3.2 微生物污染控制的难点

在生物药物制剂的生产过程中, 对于某些特殊或难以控制的微生物污染, 现有的无菌工艺存在局限性。例如, 芽孢杆菌和衣原体等微生物具有较强的耐受性和生存能力, 常规的杀菌方法难以实现彻底根除。目前的无菌工艺在检测和控制这类特殊微生物方面手段有限, 难以迅速且准确地识别和解决潜在的污染风险^[17]。

3.3 法规的更新滞后

随着科技创新的迅猛发展, 生物制药行业的新型工艺技术加速涌现。然而, 现行的法规要求往往具有滞后性, 与新型生物治疗药物的要求显著脱节。以基因编辑技术在生物药物生产中的应用为例, 现行法规在无菌检测操作、产品标准等多个层面存在界定模糊的问题^[18]。因此, 企业缺乏明确的指导, 导致生产风险和合规成本不断攀升。

3.4 国际法规的协调问题

在全球化的背景下, 生物药品制剂的跨国生产和流通日益普遍^[19]。然而, 由于各国和地区在规范与标准上存在差异, 这为制剂的产销过程带来了诸多挑战。以美国、欧洲及中国为例, 各国的无菌工艺标准存在显著差异, 包括洁净室级别、微生物检测方法以及工艺验证要求等方面。跨国公司若要实现产销一体化, 必须遵守各国的政策法规, 这无疑增加了成本和运营的复杂性^[20]。

4 总 结

在现代医药领域, 生物药品制剂占据核心地位, 其无菌工艺技术的严格标准是保障药品质量与医疗安全的关键所在。本研究围绕生物药品制剂无菌工艺展开, 重点研究了现行法规标准与生物制药技术发展之间的关系。研究发现, 现行法规与标准虽为生物制药企业的研发和生产提供了重要指导, 但在生物制药技术迅猛发展的背景下, 暴露出明显的滞后性。随着基因编辑、细胞治疗等新兴生物制药技术的涌现, 现有的无菌工艺标准难以完全适配新技术的要求。此外, 不同国家法规的差异也导致海外生产和商品流通面临诸多挑战。

参考文献

[1] 黄滔, 罗崧, 曾华哲, 等. 无菌药品生产过程中的质量风险管理[J]. 现代药物与临床, 2025, 40(3): 776-779.

- [2] 王璐, 王晓, 宋姝. 辽宁省无菌药品生产企业质量管理调查与分析[J]. 中国药业, 2025, 34(4): 5-10.
- [3] 张方丽, 沈春丽. 无菌药品生产设备排水方式探讨[J]. 广东化工, 2025, 52(2): 113-115.
- [4] 张保梅, 罗俊永, 陆骁骏, 等. 化学药品仿制药眼用制剂质量研究总体要求和关注点探讨[J]. 药学研究, 2024, 43(8): 781-784+814.
- [5] 赵磊, 李珊珊, 许真玉. 《非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则(试行)》的介绍[J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(12): 1621-1626.
- [6] 张帆, 孙洋, 刘福利. 化学药品注射剂的灭菌或无菌工艺现行要求及考虑[J]. 药物评价研究, 2023, 46(12): 2551-2557.
- [7] 阳柳, 韩勇, 申青, 等. 国家重点监控药品处方(医嘱)审核点评规则[J]. 中国药房, 2023, 34(21): 2561-2577.
- [8] 胡敬峰, 明奕, 王金子, 等. 欧盟与我国GMP无菌药品附录差异分析与探讨[J]. 药学研究, 2023, 42(8): 636-640.
- [9] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. (2011-02-12)[2025-02-16]. <http://www.nhc.gov.cn/zwgk/wlwl/201102/e1783dd3c9684f0cb875d71170a96d17.shtml>.
- [10] 唐文燕, 张闯, 颀孙燕. PIC/SGMP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): 499-503.
- [11] 钱佩佩, 曹凯, 兰丙欣. 我院欧盟进口与国产无菌制剂说明书中药品开启或配制后使用期限的对比与分析[J]. 中国药师, 2018, 21(10): 1828-1830.
- [12] 曹鸿雁, 韩莹, 胡敬峰. 山东省无菌制剂生产质量风险分析与探讨[J]. 中国药事, 2018, 32(7): 901-905.
- [13] 王楨文, 高杨. 影响无菌制剂无菌保证水平的因素[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(21): 164.
- [14] 邓婷, 武小赞, 宋丹, 等. 化学药品无菌制剂生产技术转让案例分析[J]. 中国药业, 2016, 25(14): 13-15.
- [15] 朱璇. 无菌制剂生产中的无菌操作技术探讨[J]. 黑龙江科技信息, 2016, (20): 88.
- [16] 张帆, 孙洋, 刘福利. 化学药品注射剂的灭菌或无菌工艺现行要求及考虑[J]. 药物评价研究, 2023, 46(12): 2551-2557.
- [17] 王似锦, 王杠杠, 余萌, 等. 国内外无菌药品生产法规指南中人员的管理[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(8): 1222-1226.
- [18] 田盛举, 张磊, 张颖聪, 等. 疫苗的无菌工艺模拟试验[J]. 甘肃科技, 2022, 38(11): 51-55.
- [19] 黄燕斌. 无菌制剂生产工艺验证研究[J]. 机电信息, 2018, (32): 1-9.
- [20] 李妮勇, 刘智勇. 新版GMP中对无菌工艺验证要求的探讨[J]. 机电信息, 2011, (35): 20-24.