基于统计过程控制的单抗注射液过量灌装体积优化研究

胡裕迪，张 凡
（杭州奕安济世生物药业有限公司，浙江杭州 310018）

摘要：抗体药物注射液的过量灌装体积对药品质量、生产成本及临床用药安全影响显著，是药品研发、生产和注册审评过程中需要重点关注的问题。该研究以 Osemitamab 单抗注射液（标示装量 7.5 mL）为对象，通过黏度、密度测定明确药液性质，并模拟临床操作进行保留体积试验（*n*=90），利用统计过程控制图分析，确定西林瓶 + 注射器保留体积变异性的控制上限（UCL）为 0.39 mL。结合灌装生产线精度（变异性 2%），计算得到过量灌装体积为 0.54 mL，目标灌装体积为 8.04 mL，灌装量控制范围为 7.89 ～ 8.19 mL。与传统方法（目标灌装体积 8.22 mL）相比，优化方法可节约药液 2.2%，显著降低生产成本，为生物制品灌装策略的制定提供实践指导和参考依据。

关键词：单抗注射液；过量灌装体积；保留体积；可抽取体积；统计过程控制；工艺优化
中图分类号：R917；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)12-1553-07
引用：胡裕迪，张 凡．基于统计过程控制的单抗注射液过量灌装体积优化研究［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(12)：1553-1559．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.12.008

Optimization of Overfill Volume in Monoclonal Antibody Injections Using Statistical Process Control

HU Yudi, ZHANG Fan
(*Hangzhou HJB Co., Ltd., Hangzhou 310018*)

ABSTRACT: The overfill volume of monoclonal antibody injections significantly affects drug quality, production costs, and clinical safety, making it a critical consideration during drug development, production, and regulatory review. This study used Osemitamab monoclonal antibody injection (labeled as 7.5 mL) as the object. The properties of the drug solution were determined by viscosity and density measurements, and hold-up volume tests were conducted by simulating clinical operations (*n*=90). The upper control limit (UCL) for the variability of hold-up volume of penicillin bottles and syringes was determined to be 0.39 mL using statistical process control chart analysis. Based on the accuracy of the filling production line (with a variability of 2%), the excess filling volume was calculated to be 0.54 mL, the target filling volume was 8.04 mL, and the filling volume control range was 7.89 – 8.19 mL. Compared with the traditional method (target filling volume of 8.22 mL), the optimized method can save 2.2% of the drug solution and significantly reduce production costs, which provided practical guidance and references for the formulation of biological product filling strategies.

Key Words: monoclonal antibody injection; overfill volume; hold-up volume; withdrawable volume; statistical process control; process optimization

抗体药物注射液的过量灌装研究是药品研发、生产和注册审评过程中需要重点关注的问题。注射液过量灌装是指每个容器中药品的灌装体积需略微超过标签的标示量，以确保实际给药剂量满足标示量的要求[1—4]。

应根据过量灌装体积计算生产中注射液的灌装范围[2,5]。注册申请人需要对灌装范围进行合理论证，

收稿日期：2025-08-11
作者简介：胡裕迪，硕士，从事抗体、抗体偶联药物和小核酸治疗药物的制剂工艺开发。

以支持产品的临床疗效和安全性。若注射液的灌装量较小，不足以完成标示量的递送，那么将导致用药剂量不足或需使用额外一支注射液补充递送。若灌装量较大，含有显著超出标示量的体积，则可能误导医护人员或患者采取不当操作，例如违规将单剂量瓶中保留的药液合并以获得单次剂量，导致用药错误，增加微生物污染和患者间血源性疾病传播的风险[1—3,5]。因此，在注射液质量标准中，需要分别制定可抽取体积和总装量这 2 个检查项目和对应的接受标准，以保证产品质量。

近几十年来，单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb）及其衍生的生物制剂已在恶性肿瘤、自身免疫疾病和传染病等多个治疗领域取得了显著成功。然而，mAb 产品价格高昂，每 1 g 可达 2 000 美元，是限制其在全球范围内更广泛应用的主要障碍。在 mAb 的生产成本中，原料药成本是决定性因素，而制剂产品的成本相对较低，但过量灌装体积较高时也会显著增加总体生产成本[6]。

综上所述，过量灌装体积应确保可以抽取出标示量的药液，并尽可能最小化，以防止临床不安全操作和药品浪费。关于过量灌装体积或灌装量的具体计算，目前有下列几种方法。① 2024 年药品审评中心发布的《化学仿制药注射剂过量灌装研究技术指导原则》[2] 中明确，注射液的灌装量范围为：灌装量下限 = 标示装量 + 过量体积；灌装量上限 = 标示量 × 合理论证的系数 + 过量灌装体积。其中，合理论证的系数包括但不限于灌装精度、产品特点等，但未明确系数的论证方法。② 2022 年 FDA 发布的员工政策与程序手册 MAPP 5019.1[5] 提出，注射液的灌装量范围为：灌装量下限 = 标示装量 + 过量体积；灌装量上限 = 总装量检查的可接受标准上限。灌装量的上限不应过大或不合理。③ DASNOY[7] 提出了一种基于保留体积试验结果和灌装精度总变异性的预测模型，用于确定瓶装液体注射液的灌装量，如图 1 所示。总的来说，过量灌装体积的设置需要遵循 ChP 2025 年版四部通则 0102《注射液》和 USP<1151> 的要求，并且应基于可抽取体积检查方法的精密度、西林瓶和注射器的保留体积、灌装生产线精度的试验数据，以证明设定值的合理性[1—3,7]。

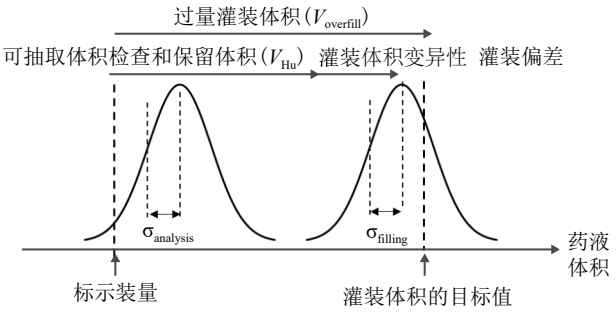


图 1　过量灌装体积定义的示意图[7]

Fig.1　Diagram of the Definition of Overfilled Volume[7]

本研究旨在以 Osemitamab 单抗注射液为例，通过保留体积试验和统计过程控制（statistical process control，SPC）分析方法，建立一种科学的过量灌装体积和灌装量控制范围计算方法，在保证临床用药安全性和有效性的前提下，最大限度减少药液浪费，降低生产成本。

1　仪器与试药

ML204T 型分析天平、Densito 型手持式密度仪［梅特勒 - 托利多国际贸易（上海）有限公司］；5 mL 移液器［艾本德（上海）国际贸易有限公司］；m-VROC 型微流体黏度计（锐欧森科技深圳有限公司）；20 mm 型电动轧盖器（DWK 生命科学公司）。

Osemitamab 单抗注射液［创胜集团创胜生物医药（上海）有限公司，GMP 生产批次原液，批号 TST001 CP1DS-21004］；Type Ⅰ 10 mL 西林瓶［肖特玻璃科技（苏州）有限公司，批号 6106523102］；20 mm 氯化丁基覆膜胶塞（批号 D000152947）、20 mm 抗生素瓶用铝塑组合盖（批号 I000015312）［西氏医药包装（中国）有限公司］；10 mL 注射器（批号 351456）、21G 注射器针头（批号 0171107）［碧迪医疗器械（上海）有限公司］。

2　方法与结果

2.1　药液性质测定

2.1.1　黏度测定

用黏度计在 25 ℃下测量药液黏度。先检测纯化水的黏度，与理论值（水在 25 ℃的黏度为

0.890 mPa·s）进行比较来判断系统准确性。使用0.5 mL玻璃注射器进行上样，测试参数中输入至少3个不同的剪切速率，测试时间设置为自动，根据最小斜率拟合决定系数（Min Slope Fit Rsqrd）值是否大于0.99判断结果的可靠性。将测得的表观黏度值与实测剪切速率进行对比和校准，得到真实黏度。结果显示，Osemitamab单抗注射液的黏度为1.528 mPa·s，属于低黏度流体。

2.1.2 密度测定

用密度仪在25 ℃下测量药液密度。先检测纯化水的密度，与理论值（水在25 ℃的密度为0.997 05 g/mL）进行比较来判断系统准确性，若误差超出0.000 2 g/mL，需要进行校正。然后测量Osemitamab单抗注射液在25 ℃的密度。平行测量3次，取均值。结果显示，Osemitamab单抗注射液的密度为1.040 8 g/mL。

2.2 过量灌装体积的初步设定

Osemitamab单抗注射液的标示装量为每瓶7.5 mL，包装容器为10 mL中硼硅西林瓶和20 mm覆聚乙烯-四氟乙烯膜氯化丁基胶塞。参照ChP 2025年版四部通则0102和USP<1151>中针对不同水平标示装量和黏度（分为易流动液和黏稠液）产品推荐的注射液过量灌装体积，初步确定Osemitamab单抗注射液的过量灌装体积为每瓶0.50 mL。因此，在本试验中，手动灌装的目标灌装体积（标示装量+过量灌装体积）为每瓶8.00 mL，灌装生产线的目标灌装体积［标示装量×1.03（系数）+过量灌装体积］为每瓶8.22 mL。根据文献[7]描述，上述2种目标灌装体积的微小差异不会显著影响过量灌装体积的计算。

2.3 保留体积试验的方法

2.3.1 设计依据

保留体积是指临床配药过程中药液在容器密封系统和抽取装置中的损耗。Osemitamab单抗注射液的包装材料为西林瓶+胶塞铝盖组合，用于单剂量给药，在临床使用时通过注射器从西林瓶中抽取出一定体积的药液，然后与基础输液配伍后静脉输注给药。保留体积试验参考USP<697>、ChP 2025年版四部通则0942《最低装量检查法》和可提取体积试验的相关操作。例如，所选注射器的规格不应超过测量体积的3倍，注射器针头内径应为21G且长度不小于2.5 cm（即1 inch）。为运用SPC方法进行分析，由3名实验员分别进行30次操作，共90次，以记录足够多的关键称量数据。注射液从冰箱取出后，应恢复至室温再使用，以避免温度较低导致的黏度升高，影响操作。

2.3.2 操作流程

试验操作流程如图2所示，具体过程如下。取干净的西林瓶、胶塞和铝盖，称定并记录为“西林瓶、胶塞和铝盖的质量（m_1）”。用移液枪往西林瓶中分装Osemitamab单抗注射液约8.00 mL，“去皮”模式下称定并记录为“灌装质量（m_2）”，再加胶塞和轧盖，上下颠倒西林瓶6次。取1个干净的10 mL注射器，与21G注射针头（带针头帽）进行组装，称定并记录为“注射器质量（m_3）”。模拟临床配药操作，将药液从西林瓶中尽可能全部转移至注射器中。取已抽取药液的注射器，称定并记录为“抽取药液后注射器质量（m_4）”；取用毕的西林瓶、胶塞和塑料盖，称定并记录为“西林瓶保留药液质量（m_5）”。排除注射器内药液的气泡，转移至另1个干净的西林瓶中，“去皮”模式下称定，并记录为“可抽出药液质量（m_6）”。称定使用后的注射器（带针头和针头帽）质量，记录为“注射器保留药液质量（m_7）”。

关于称量操作的准确性，需注意以下几点。①称量“m_3”时，需排除注射器针筒内的空气，否则会影响称量结果；②涉及液体的称量操作要及时，避免水分蒸发造成影响；③试验耗材，包括注射器、注射器针头、西林瓶和西林瓶胶塞，只能使用1次，以免影响结果准确性；④排气泡操作时，应确保在所有空气从注射器排出之前，任何从针头流出的液体都被收集到称量容器中；⑤称量结果的记录精确到小数点后4位数字，计算时不要四舍五入，直接保留2位小数，过量灌装体积最终结果的计算值精确到0.01 mL。

2.3.3 计算公式

西林瓶保留体积（V_{HUV}），注射器保留体积（V_{HUS}），西林瓶和注射器的保留体积（V_{HU}），注射器排气泡损失体积（V_{gas}）的计算公式如下。

$$V_{HUV}=(m_5-m_1)/\rho$$

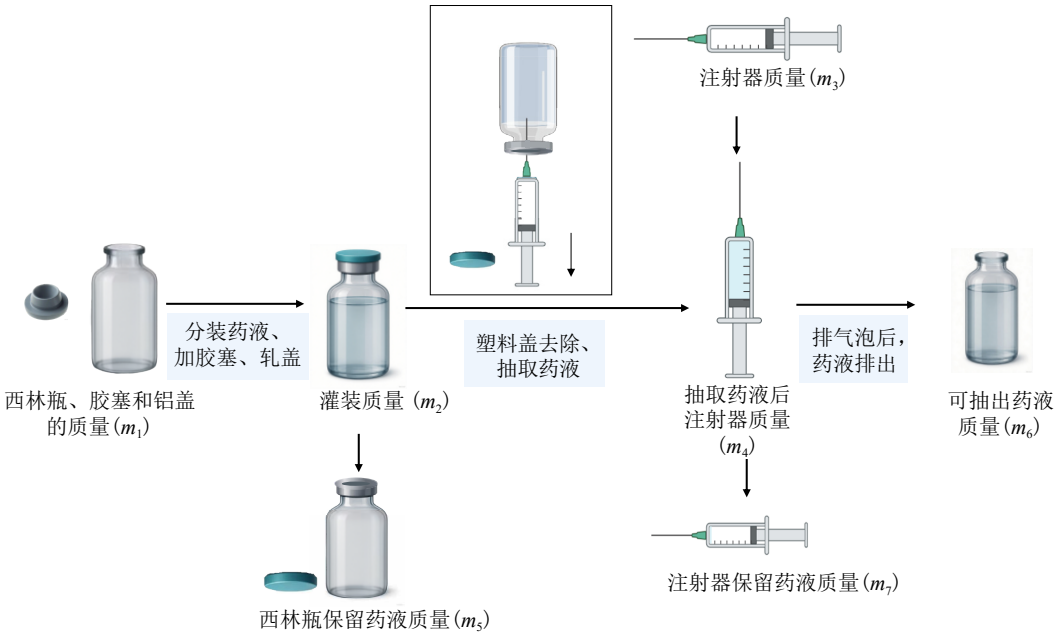


图 2　西林瓶和注射器的保留体积试验

Fig.2　Hold-up Volume Study of Vial and Syringe

$$V_{HUS}=(m_7-m_3)/\rho$$

$$V_{HU}=(m_5+m_7-m_1-m_3)/\rho$$

$$V_{gas}=(m_2-m_6)/\rho-V_{HUV}-V_{HUS}$$

式中：ρ 为药液密度。

2.4　保留体积试验的数据分析

对数据进行描述性统计（均值、SD 值、最小值和最大值）、方差分析（评估操作人员差异）、SPC 图分析［参数设置：3σ，过程能力指数（Cpk）>1.3，sigma>3］。

2.4.1　描述性统计分析

具体数据如表 1 所示：西林瓶保留体积为（0.20±0.03）mL，注射器保留体积为（0.09±0.01）mL，排气泡损失体积为（0.07±0.04）mL，西林瓶和注射器保留体积为（0.28±0.04）mL。

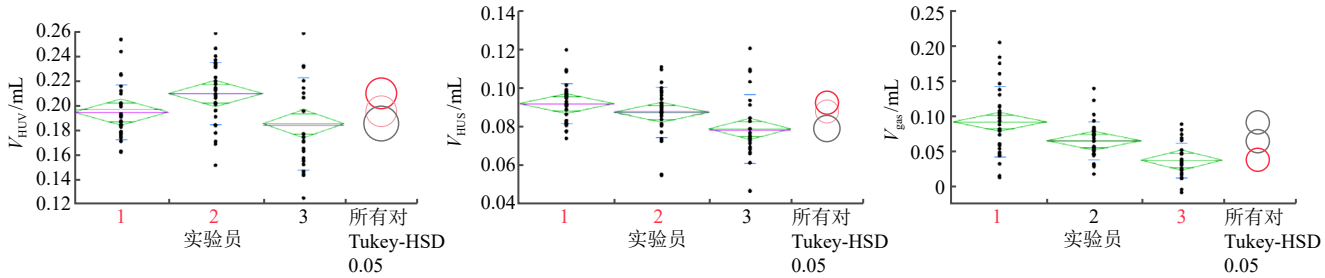
2.4.2　方差分析

通过 JMP 软件（版本 16.0）的单因素方差分析方法，判断 3 个实验员的试验操作是否对西林瓶保留体积、注射器保留体积和排气泡损失体积的测量结果具有显著影响，结果如图 3 所示。均值检定的标准选择“Tukey HSD”显著差异方法（α=0.05）。结果表明，不同实验员操作的结果有显著性差异（P<0.05）。排气泡损失体积的平均值 0.07 mL，比经验值 0.02 mL 明显偏多。推测原因是：排气泡操作时，未将所有从针头流出的液体都收集到称量容器中。由此可见，本次试验的实际排气泡操作损失了比预期多的药液。

表 1　单抗注射液保留体积试验结果 /mL

Tab.1　Test Results of Hold-up Volume of Monoclonal Antibody Injection/mL

项目	统计参数	实验员			总计
		1	2	3	
V_{HUV}	均值	0.194 7	0.209 7	0.185 4	0.197 1
	SD 值	0.022 4	0.025 2	0.037 6	0.030 0
	最小值	0.162 4	0.151 7	0.125 3	0.125 3
	最大值	0.253 3	0.258 5	0.258 6	0.258 6
V_{HUS}	均值	0.091 9	0.087 4	0.078 8	0.086 4
	SD 值	0.010 3	0.012 9	0.018 0	0.014 7
	最小值	0.073 9	0.054 8	0.046 6	0.046 6
	最大值	0.119 6	0.110 8	0.120 4	0.120 4
V_{gas}	均值	0.093 4	0.066 1	0.038 0	0.067 2
	SD 值	0.051 0	0.027 7	0.025 0	0.042 9
	最小值	0.013 0	0.017 8	－0.008 7	－0.008 7
	最大值	0.208 3	0.141 5	0.089 9	0.208 3
V_{HU}	均值	0.286 2	0.294 3	0.274 6	0.283 5
	SD 值	0.027 0	0.030 7	0.060 2	0.042 4
	最小值	0.240 1	0.210 6	0.196 7	0.196 7
	最大值	0.350 4	0.348 7	0.406 7	0.406 7



A B C

注：各图最右侧的不同颜色、粗细圆环是 Tukey HSD 检验显著性标识，用于可视化呈现组间是否存在显著差异；红色圆环与灰色圆环代表两类组间存在显著性差异（α=0.05 水平下）。

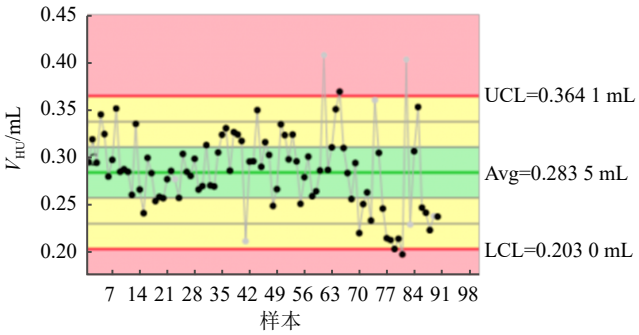
A—西林瓶保留体积（P=0.008 9）；B—注射器保留体积（P=0.003 5）；C—排气损失体积（P<0.001）。

图 3 不同实验员所得试验结果的单因素方差分析结果

Fig.3 Results of One-way ANOVA for Test Results Obtained by Different Analysts

2.4.3 SPC 图分析

应用统计学中的 3σ 原理对保留体积参数进行控制和评估，以保证工艺稳定可控和产品质量符合要求。该过程为统计过程控制，包括绘制 SPC 图和过程能力分析两部分。首先，对服从正态分布的西林瓶 + 注射器保留体积测试数据使用 JMP 软件（版本 16.0）的 SPC 图功能进行分析。参数设为 3Ksigma，可接受标准为 Cpk>1.3 和 sigma>3，SPC 图如图 4 所示：西林瓶 + 注射器保留体积的平均值为 0.28 mL，控制上限（upper control limit，UCL）为 0.36 mL，控制下限（lower control limit，LCL）为 0.20 mL。其次，过程能力分析。根据 SPC 分析结果，将西林瓶 + 注射器保留体积（V_{HU}，即保留体积变异性）的可接受标准设为 0.39 mL（略高于控制上限的 0.36 mL），此时 CpK=1.322>1.3，失败率为 0.003 7%，sigma=5.465>3，符合预期的统计学标准。综上所述，西林瓶 + 注射器保留体积的变异性值为 0.39 mL。



注：红色块表示过程均值偏离控制中心的程度最大，需要立即采取纠正措施；绿色块表示过程均值在可接受的范围内，过程处于统计控制状态；黄色块表示过程均值偏离控制中心的程度中等，需要关注并进一步调查。

图 4 西林瓶 + 注射器保留体积的控制图

Fig.4 Statistical Process Control Chart of Vial+Syringe Hold-up Volumes

2.4.4 可抽取体积分析

3 名实验员的净灌装体积（$V_{net\ fill}$）和可注射体积（$V_{deliverable}$）的数据汇总结果如表 2 所示。可见，3 名实验员进行 30 次可抽取体积试验，测定结果的均值为 7.73 mL，最小值为 7.62 mL，均大于标示装量 7.5 mL。

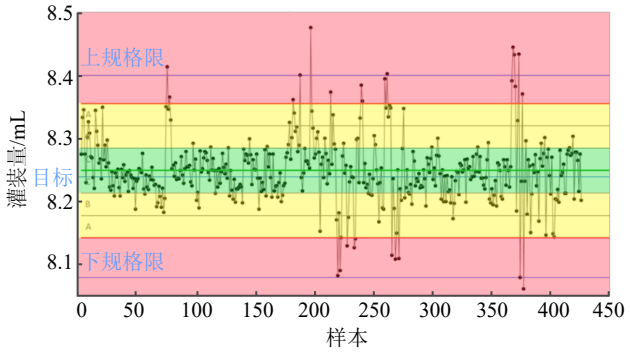
2.5 灌装工艺变异性分析

灌装工艺的变异性分析是通过使用来自 4 批注射液生产报告中的质量值来估计的（按照 2% 的过程控制抽样比例）。计算所有灌装数据的均值，并与标示量比较，得到灌装量偏差为 0.11%。将所有灌装量数据通过 JMP 软件（版本 16.0）绘制 SPC 图，结果如图 5 所示。控制限标准选择 3σ，得注射液灌装量的控制限偏移率为 1.8%；当将 2.0%（即灌装体积变异性）作为规格限时，计算得到 Cpk 为 1.417（大于标准值 1.3），表示灌装量的规格限设定为 2%时工艺控制能力较强。如图 5 所示，优化前的过量灌装体积目标值为 8.22 mL，上规格限为 8.40 mL。

表 2　西林瓶的净灌装体积和可抽取体积测定结果

Tab.2　Determination Results of Net Fill Volumes of Vials and Extractable Volumes

项目	公式	统计参数	实验员			总计
			1	2	3	
$V_{net\ fill}$	$V_{net\ fill}=m_2/\rho$	均值	7.994 6	8.000 4	8.059 6	8.016 2
		SD 值	0.010 1	0.002 3	0.056 6	0.042 5
		最小值	7.973 2	7.997 1	7.926 6	7.926 6
		最大值	8.011 4	8.005 7	8.143 2	8.143 2
$V_{deliverable}$	$V_{deliverable}=m_6/\rho+V_{gas}$	均值	7.708 1	7.703 3	7.795 4	7.732 7
		SD 值	0.030 5	0.026 7	0.077 4	0.063 5
		最小值	7.642 1	7.651 2	7.617 0	7.617 0
		最大值	7.754 1	7.752 7	7.915 3	7.915 3



注：红色块表示过程均值偏离控制中心的程度最大，需要立即采取纠正措施；绿色块表示过程均值在可接受的范围内，过程处于统计控制状态；黄色块表示过程均值偏离控制中心的程度中等，需要关注并进一步调查。

图 5　不同批次注射液灌装量的控制图

Fig.5　Statistical Process Control Chart of Filling Volume of Different Batches of Injection

2.6　灌装量的控制范围分析

根据图 1 所示，过量灌装体积（$V_{overfill}$）= 保留体积变异性（V_{HU}）+ 灌装体积变异性 + 灌装偏差，因为灌装偏差的贡献可以忽略不计（标示体积的 0.11%），将其移除后得到一个更简单的模型，即 $V_{overfill}$= 保留体积变异性（0.39 mL）+ 灌装体积变异性（7.5 mL×2%）=0.54 mL；灌装体积的目标值 = 标示体积（7.5 mL）+ 过量灌装体积（0.54 mL）=8.04 mL。灌装量下限 = 标示装量（7.5 mL）+ 保留体积变异性（0.39 mL）=7.89 mL；灌装量上限 = 总装量检查的可接受标准上限 = 灌装体积的目标值（8.04 mL）+ 灌装体积变异性（7.5 mL×2%）=8.19 mL。与传统方法计算得到的灌装体积目标值相比（即该项目采用药典推荐的 0.5 mL 过量灌装体积和灌装蠕动泵理论精密度 3%计算，7.5+0.5+7.5×3% =8.22 mL），可以节约 2.2%药液。

3　讨论

本研究开展了 Osemitamab 单抗注射液的灌装量优化研究，通过保留体积试验和 SPC 方法证实了保留体积变异性（0.39 mL）是科学、可靠的；结合灌装精度，计算出的过量灌装体积（0.54 mL）和目标值（8.04 mL）也是合理的。在保障临床可抽取剂量满足标示量要求及用药安全的前提下，该灌装范围实现了灌装体积的精准控制与优化。

保留体积试验的难点在于需要精密称定。通过方差分析，发现实验员的操作对结果有显著影响，特别是注射器排气泡损失，由此反映出试验过程中严格遵循操作规程的重要性。排气泡操作时，药液损失较多，有下列可能原因。①注射器从西林瓶抽取药液时，为了克服密闭容器内的负压，需要将注射器内的空气打入容器顶部空腔，若操作不当，容易产生气泡；②赶气泡时，将注射器的针头朝上，轻轻敲击注射器的筒壁，将气泡全部驱赶至顶端。推动注射器推杆以排出注射器内部的气泡，直到注射器针尖处出现液滴。若操作太快，力度较大，会使液体滴落而损失产品。

生产过程采用 SPC 方法对各阶段的工艺参数变量进行评估和监控，可以建立并保持工艺过程处于可接受且稳定的水平，保证产品质量符合要求。SPC 应用 3σ 原理通过代表性的样本数据来绘制分析用 SPC 图，即服从或近似服从正态分布的统计量中，

大约有 99.73％的数据点会落在上下控制限（μ±3σ）之间。根据小概率原则，界限之外的数据点可判为异常点。若该过程能力符合要求（Cpk>1.3，sigma>3），则可将分析用 SPC 图转为控制用 SPC 图，通过定期抽样，判断工艺过程中参数变异的波动是由偶然因素还是由异常因素导致的。本研究应用 SPC 分析证明了保留体积试验和灌装生产过程的稳定性，为灌装量控制范围的确定提供了统计学基础。

传统的过量灌装体积采用药典推荐的固定体积和灌装生产线的固定精密度，不能完全满足产品的定制化需求和适应生产线设备的具体使用情况。注射液包装容器的种类、西林瓶的瓶底直径和瓶口结构设计、药液黏度、生产用灌装泵的种类、灌装线的维护等多种因素都会影响灌装量。本研究借鉴了变异性预测模型[7]的思想，通过具体的保留体积试验和 SPC 分析来量化灌装体积的变异性，使灌装量范围的控制策略更贴合实际，节省了约 2.2％药液。该保留体积试验和 SPC 分析相结合的方法为过量灌装策略制定和灌装量控制提供了重要的理论依据和实践指导，可推广应用于其他高价值生物注射剂和其他初级包装（如预灌封、卡式瓶）的过量灌装研究。为了支持通过保留体积试验和 SPC 分析得到的灌装量控制范围的正确性，未来还需通过验证批及后续生产批的灌装量过程控制检查、成品可抽取体积检查、总装量检查等进行工艺性能确认，从而进行验证和持续改进。

参考文献：

[1] 董晨欢, 姜喜凤, 龚　青, 等. 化学仿制药注射剂过量灌装药学研究探讨 [J]. 药学研究, 2024, **43**(11): 1096-1100.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学仿制药注射剂过量灌装研究技术指导原则》[EB/OL]. (2024-07-03) [2025-08-06]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/be4028124f5503cb1459f8140dddb591.

[3] U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for industury: allowable excess volume and labeled vial fill size in injectable drug and biological products [EB/OL]. [2025-08-11]. https://www. fda. gov/media/88138/download.

[4] 黄翠苹, 王玉青, 张　娜, 等. 小容量注射剂过量灌装限度的分析与讨论 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(12): 1713-1717.

[5] Office of Pharmaceutical Quality, FDA. MAPP 5019.1 Rev. 1. Allowable excess volume/content in injectable drug and biological products [EB/OL]. (2022-01-28) [2025-08-11]. https://www. fda. gov/media/155066/download.

[6] CHEN C. Cost and supply considerations for antibody therapeutics [J]. *MAbs*, 2025, **17**(1): 2451789.

[7] DASNOY S. A predictive modeling approach to support the overfill volume definition of liquid-in-vial drug products [J]. *PDA J Pharm Sci Tech*, 2022, **76**(5): 384-394.