

# 化学药品注射剂灭菌工艺选择及工艺验证常见问题

张昌松

(贵州天地药业有限责任公司 贵州 兴义 562400)

**[摘要]**在注射剂质量与用药安全方面,灭菌是不可或缺的重要环节,同时,无菌也是化学药品注射剂重要控制对象,在这一背景之下,我国现阶段注射剂灭菌工艺变更申请数量大幅度增加。基于此。本文将主要针对化学药品注射剂实际灭菌工艺在选择与验证方面的常见问题展开探讨。

**[关键词]**化学药品; 灭菌工艺; 工艺验证

**[DOI]** 10.12252/j.issn.2096-6288.2021.06.2173

注射剂的灭菌过程是保证制剂质量和用药安全的关键因素,有效且经过认证的灭菌工艺、优良的无菌保证体系、严格的《药品生产质量管理规范》(GMP)管理是实现注射剂无菌的主要保证。

## 一、研究背景

注射剂是由药物和适宜的溶剂制成导入体内的制剂,在医疗使用过程中,注射液会立即注入人体细胞、人体器官或血液,无菌是注射剂的质量控制项目之一,有效且经过认证的灭菌工艺和优良的无菌保证体系是实现注射剂无菌的主要保证。近年来,随着注射剂灭菌工艺认知的逐步推进,注射剂产品研发和生产企业不断完善注射剂灭菌工艺和生产工艺管理,药品审评审批机构也发布了许多相关文件,注射灭菌工艺变更的申请总数猛增。但是,由于制造企业在灭菌工艺变更的研究过程中还存在一些不足,导致很多注射灭菌工艺变更无法顺利进行。

## 二、选择灭菌工艺的方法

灭菌工艺应根据活力化学成分的溶解工艺、可靠性、结构类型来选择,并以其色调、内部化学物质、成分和pH值等为主要调节指标值,在选择过程中必须特别注意产品是否能承受高温。进行冷湿灭菌工艺的初选,保证SAL小于 $10^{-6}$ 。如果还能进行这种灭菌过程,还需要引入复合氯化钠、水、氧化钠等液体。此类产品具有稳定性好,即使遇到高温也不会溶解的特点,因此,这类方法是首选。如果科研人员不按照相应的规范选择灭菌工艺,而只选择无菌生产工艺,产品质量和安全就难以保证。因为这个过程会添加一些化学物质如某些类型的注射剂,而且由于产品没有相对稳定的特性,所以很难整合冷湿灭菌过程的实际操作。因此,在制造过程中仅采用无菌生产技术。如果某些产品不能承受冷湿灭菌过程的相关解决方案,可以尝试对其进行灭菌,在选择和使用终端设备类型的灭菌工艺时,关键是微生物测试、渗透测试、微生物负载测试等,其中,热渗透试验和热渗透试验过程中,保证灭菌过程可行和安全运行的关键,在解决病菌之前,即在检测微生物菌株负荷水平之前,选择相应的实验样品,并覆盖整个生产过程中的象征性样品,并在灭菌前将对象中的微生物菌株去除,给出数据监测。包括耐温试验和环境污染菌负荷水平试验,微生物菌种过滤过程中能否合理选择灭菌工艺,都是选择工艺时必须特别注意的内容。

## 三、工艺验证常见问题

### (一)提交的灭菌工艺验证资料不全面

部分申请人进行了工艺认证,但仅提供灭菌工艺材料,没有工艺认证计划和报告;或信息内容不全面,如:①终端设备选择灭菌工艺,未给出灭菌工艺认证的初始温度数据信息,如不同温度数据统计和灭菌。每个采样点的时间段;②灭菌工艺资料表明进行了全热扩散和热渗透,但工艺认证测试产品不能使灭菌设备满载,监控和运输进行热渗透和热渗透测试尚未成立;③选用无菌制造工艺,无菌过滤装置适应性认证材料未由授权经销商进行,只展示了原材料相关精简内容,并没有给出

认证计划和报告;④未给出灭菌过程中的曲线图、报告等重要参数,这种情况使得验证人员无法区分现行标准的灭菌工艺是否能够保证产品的安全性、合理性和质量可控性。

### (二)灭菌工艺验证不全面或不规范

#### 1. 过度杀灭法灭菌工艺验证

过度消除法理论上可以彻底消除微生物菌株,从而赋予较高的无菌保证,但从控制热原的角度来看,还应遵循工艺环境卫生标准来控制产品的细菌环境污染水平。因此,在设备灭菌过程认证中,有必要在灭菌前检测微生物菌株的环境污染水平。

#### 2. 替代研究

进行运装载渗透和热渗透实验时,应尽量使用待灭菌的产品,如果选择相似的物质,应综合产品的热特性进行适当的风险评估。如果申请人在申请时选择500mL10%葡萄糖水注射液代替500mL复合氨基酸注射液进行灭菌工艺认证热渗透和热渗透实验,两种产品的热特性存在差异,热穿透实验可能会导致测试数据信息出现较大差距。

#### 3. 除菌过滤系统适应性验证试验

对于具有无菌生产制造工艺的产品,应进行详细的培养基模拟灌装试验和灭菌过滤装置适应性认证实验。部分申请人未进行产品与滤纸的相容性及滤纸拦截生物的能力测试。在这种情况下,验证人员无法评估滤纸与药物的相容性,进而导致产品验证不通过。

#### 4. 工艺验证中的时限要求

工艺认证应确保生产设备符合工艺要求,比如工艺认证大批量20000瓶,自动灌装机速度更高,达到3000瓶/h。目前的自动灌装机不能满足工艺的要求。过滤后规定6h的处理周期,直至批量实现,如果中间产品从液体制备到投产的储存期的认证时间最多只有49分钟,那么工艺技术规范中的6h储存期的依据不足。

## 结语

综上所述,药品质量法规以安全性、合理性和质量控制为最终目标。注射剂的灭菌过程是保证制剂质量和用药安全的关键环节,应引起申请人的高度重视。在本文中,在回顾迄今已开展的药物转移技术中讨论了技术转移过程中遇到的化学注射剂灭菌工艺选择和认证的难题,预计申请人会从中获得一些收获,以防止验证周期增加和未能通过验证。

## 参考文献:

- [1]杨灿,杨玉军,艾庆蕊,等.注射剂灭菌工艺的探讨研究[J].山东化工,2020,v.49;No.376(06):113-114.
- [2]陈晓蓉.药品生产灭菌工艺优化方式与相关问题研究[J].中国化工贸易,2019,011(035):89.
- [3]吴爽,王晓龙.药品灭菌工艺研究现状及问题分析[J].华东科技(综合),2019(8):0446-0446.
- [4]满树建,赵云英,付宝明,等.维生素B12注射液灭菌工艺稳定性研究[J].北方牧业,2019,572(04):26-27.