

无菌制剂制药工艺技术探究

李洪强^{1,2,3} 石林龙^{1,2,3} 章春雯^{1,2,3} 晏娇^{1,2,3} 廖凯^{1,2,3}

1. 华润博雅生物制药集团股份有限公司制造中心；2. 江西省血液制品工程研究中心；3. 国家企业技术中心

摘要：本文全面探讨了无菌制剂制药工艺技术的生产流程、工艺关键点、优化策略与质量控制策略。首先，对无菌制剂在微生物安全性和药物稳定性方面的优势进行剖析，深入研究了原材料处理、配制混合、灭菌过滤及包装储存等工艺阶段对产品质量的影响。其次，结合生产流程图表，详细剖析了洁净环境控制、在线监测技术、无菌隔离技术及电子批记录系统在增强生产规范性和可追溯性中的作用。最后，针对国内外工艺现状对比，指出连续化生产、智能化设备应用及质量控制精细程度方面的欠缺，并提出基于风险评估实现工艺改进、集成新技术以及探索绿色工艺等优化途径，凭借技术创新以及管理升级可有效提高无菌制剂质量，促进该行业朝着高效、智能、环保的方向迈进。

关键词：无菌制剂；制药工艺；灭菌技术；污染控制

无菌制剂是指采用某一无菌操作方法或技术制备的不含任何活的微生物繁殖体和芽孢的一类药物制剂^[1]。其质量标准极高，不仅要求在生产的全阶段遵循严格的无菌操作规范，而且在最终产品检验时，需通过无菌检查法，保证产品中不存在任何微生物个体。无菌制剂分为最终灭菌产品与非最终灭菌产品，最终灭菌产品为采用最终灭菌工艺所生产的制剂，非最终灭菌产品指的是部分或者全部工序采用无菌生产工艺来制作的制剂，这类制剂在医疗领域发挥着不可替代的作用，尤其在重症监护、外科手术等相关场景中，这类制剂微生物安全性直接和患者治疗效果与生命安全相关^[2]。凭借隔离器技术、在线微生物监测等先进手段，现代无菌制剂生产实现了从原料处理直至成品包装全流程的污染防控，提升了产品无菌保障的水平。

作者简介：第一作者李洪强，中级工程师，研究方向为制药工程；通信作者廖凯，研究方向为制药工程。

1 无菌制剂药物的优势

1.1 微生物安全性保障

无菌制剂的生产遵循极其严格的标准，生产环境需达到相应的洁净度等级。根据 GMP 规范，无菌制剂车间被严格界定为百级或万级洁净区，在此环境中，空气净化系统起着十分关键的作用，通常需要借助高效过滤器显著去除空气中的尘埃粒子与微生物，以此保障生产环境的高度洁净。此外，严格的灭菌工艺是无菌保障的核心要点。相比之下，非无菌制剂的生产环境和工艺要求则相对较低，受微生物污染风险较高。

1.2 药物稳定性提升

在无菌制剂制备过程中，无菌不仅是基本的质量控制措施，而且是保证药物稳定性基本要求。首先，其通过严格灭菌程序构建微生物屏障，切实阻断微生物代谢引起的药物分解链式反应。其次，无菌制剂车间配备的智能环境控制系统，能够对温度、湿度等关键参数实施高精度调控，这种稳定状态极大地降低了药物分子热运动及水解反应的速率。针对易氧化药

物的特殊保存需求，无菌环境与惰性气体防护技术的协同展现出明显的协同效果；在 B+A 级洁净度的生产环境中完成灌装以后，运用氮气置换的包装工艺，进一步隔绝氧气，能够大大延长药物的有效期^[3]，这种“无菌屏障+气体隔离”的复合保护策略，不仅降低了微生物污染风险，更通过阻断氧化反应链，延长制剂的有效期。

2 制药工艺技术对无菌制剂质量的关键影响

2.1 洁净环境构成质量保障

洁净环境构成质量保障体系通过空气净化、动态监测与流程管控实现全维度污染防控。洁净车间的空气净化系统如图 1 所示，空气经初效（过滤 $> 5\ \mu\text{m}$ 粒子）、中效（过滤 $1 \sim 5\ \mu\text{m}$ 粒子）、高效（过滤 $\geq 0.3\ \mu\text{m}$ 粒子，效率 99.97%）三级过滤系统处理后，以 $0.36 \sim 0.54\ \text{m/s}$ 的层流风速形成定向气流^[4]，确保自净时间 $\leq 15\ \text{min}$ 。采用尘埃粒子计数器与浮游菌采样器对关键区域（如灌装区、灭菌区）实施

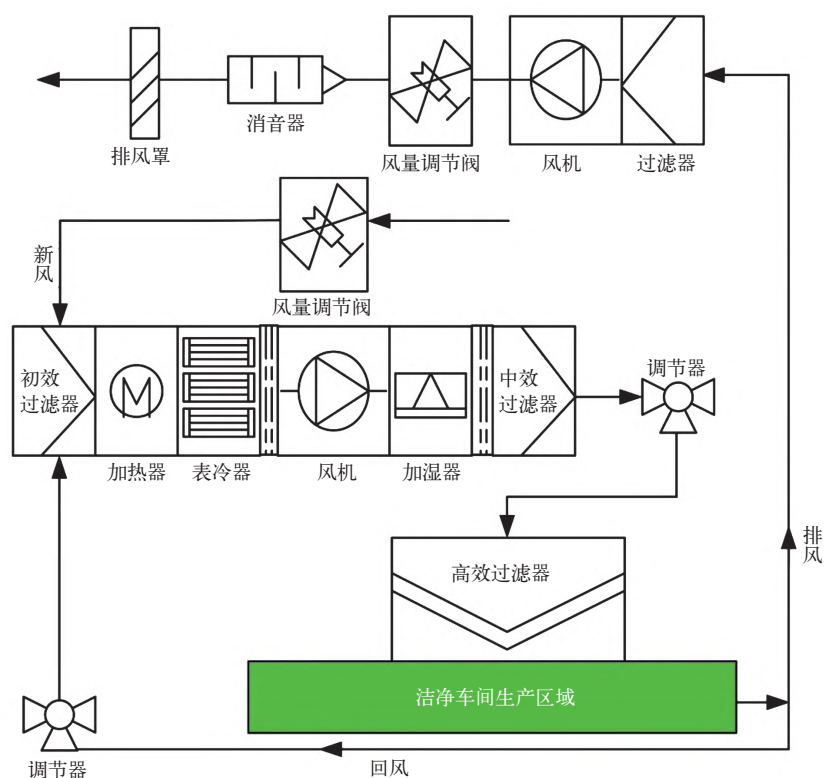


图1 洁净车间空气净化系统

动态监测，数据异常时自动触发警报。车间布局遵循“空气洁净度级别高的洁净室应集中布置，与相邻低级别区域之间设置缓冲设施”原则^[5]，通过压差梯度（ $\geq 10\text{ Pa}$ ）与缓冲气闸间防止污染逆流；人流采用“换鞋→更衣→洗手→风淋”单向通道，物流经传递窗（互锁功能）完成消毒传递。

2.2 原材料处理工艺影响质量基础

在原材料处理阶段，净化和筛选工艺的优劣直接关系到原材料的纯净度。对于无菌注射剂的原料药，如果净化工艺不到位，可能残留不溶性微粒，这些微粒在制剂中可能引发微循环堵塞、血管炎等严重不良反应，影响药品安全性^[6]。筛选工艺若不能精准去除不符合粒径要求的颗粒，会影响药物的溶解速率和稳定性。原材料的灭菌工艺是确保无菌制剂微生物安全性的第一道防线，湿热灭菌法中灭菌温度、时间控制不当，可能无法彻底杀灭原材料中的微生物，导致最终制剂微生物超标。

2.3 配制与混合工艺关乎质量均一性

在无菌制剂的配制过程中，对各种成分的精确称量和配比至关重要。在静脉输液中，若氯化钠等电解质成分的称量出现偏差，可能导致制剂渗透压异常，输入人体后引起细胞脱水或水肿，影响患者的生理机能^[7]。而且，不准确的药物配比会直接影响药物的疗效，无法达到预期的治疗效果。混合工艺决定了制剂中各成分的分布均匀性。在混悬型无菌注射剂中，若混合不充分，会导致药物颗粒分布不均，在抽取注射时，可能出现剂量不准确的情况，部分患者用药剂量不足影响治疗，部分患者用药

过量则可能引发不良反应。

2.4 灭菌与过滤工艺保障无菌质量

灭菌工艺是无菌制剂质量的核心保障。湿热灭菌过程中，蒸汽饱和度充足、压力稳定，能够确保灭菌完全，使制剂中不存在存活的微生物，从而保障患者健康。对于一些不耐热的无菌制剂，采用辐射灭菌时，合理控制辐射剂量，可以避免改变药物的化学结构，有效保证药物的稳定性和疗效^[8]。无菌过滤技术能有效去除药液中的微生物和微粒。选择合适滤材，如孔径适宜，就能有效截留微生物，提高无菌保证水平。同时，在过滤过程中，精准控制压力和流速，可以防止滤材破损，避免微生物穿透进入滤液而污染制剂^[9]。

2.5 内包材与储存工艺维持质量稳定性

内包材的质量和储存工艺关乎无菌制剂的质量稳定性。就某些对氧气敏感的无菌制剂而言，若采用的包装材料透氧率大，药物在储存过程中容易被氧化，引起颜色变动与药效减弱；内包材的灭菌处理不达标，可能将微生物引入制剂，破坏无菌状态。储存工艺涉及温度、湿度、光照等条件，如生物制品类无菌制剂，对温度有苛刻要求，若在储存时温度过高或过低，可能引起蛋白质变性、药物降解，缩短药品有效期，降低药品质量。

3 无菌制剂制药流程

大多数无菌制剂制药企业的生产流程如图2所示。

3.1 原材料处理

原材料无菌检验通常采用薄膜过滤

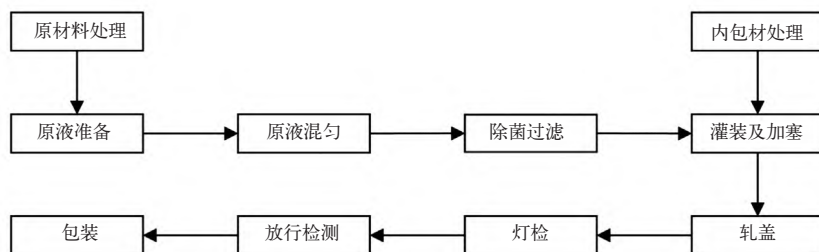


图2 无菌制剂生产流程图

法或直接接种法。薄膜过滤法是将一定量的供试品溶液通过无菌薄膜过滤器，截留微生物，然后将薄膜转移至培养基上培养，观察是否有微生物生长^[10]；直接接种法则是将供试品直接接种到培养基中进行培养。一旦发现原材料无菌检验结果不合格，需立即隔离该批次原材料，并进行标识。同时，追溯原材料源头，通知供应商进行调查整改。针对不合格的原材料实施销毁处理，杜绝其流入生产环节。

3.2 制剂配制与灌装工艺

3.2.1 制剂配制操作要点与质量控制

制剂配制阶段采用多级质量管理体系保证工艺稳定性。首先通过十万分之一精度电子天平完成原料的称量，利用逐级稀释法对微量成分处理以减少误差；溶解阶段采用夹套控温、变频搅拌及在线称重系统（精度 $\pm 0.1\%$ ）控制溶解效率和均一性；在混合工序中采用双螺旋锥式混合机，与在线近红外光谱（NIR）结合实时监测混合的均匀性。在关键参数控制方面，对 pH 敏感型制剂采用 PID 算法开展在线调节，同时借助在线电导率仪对离子浓度变化进行监控。中间产品应采用高效液相色谱（HPLC）测定主药含量（偏差 $\pm 5\%$ ），并开展微生物限度及内毒素检测，经检验合格后方可进入除菌过滤工序。

3.2.2 预过滤与除菌过滤

制剂配制完成后，首先采用 $0.45\ \mu\text{m}$ 滤芯进行预过滤，去除大颗粒杂质以降低主滤芯负荷；接着通过 $0.22\ \mu\text{m}$ 聚醚砜（PES）滤芯双级串联（主滤芯 + 冗余滤芯）实现微粒与热原的高效截留。滤芯使用前、后需通过完整性测试确认无缺陷，同时严格控制流速以避免压力骤升导致滤芯破损。

3.2.3 高速灌装技术与防止污染措施

高速灌装技术通过伺服驱动活塞泵实现 $200 \sim 500$ 瓶/分钟的灌装速度，结合激光测重闭环控制系统保证装量精度处在 $\pm 1\%$ 以内，且凭借设备动态平

衡设计保障连续运行的稳定性。污染防控采用三级屏障体系：（1）在 A 级洁净层流罩（风速 $0.36 \sim 0.54\ \text{m/s}$ ）的环境中进行灌装操作；（2）内包材（安瓿瓶或胶塞 / 铝盖）经隧道烘箱（ 350°C ， $5\ \text{min}$ ）去热原或湿热灭菌（ 121°C ， $45\ \text{min}$ ）处理；（3）采用伺服驱动快速密封技术，实现灌装后 $0.5\ \text{s}$ 内容器完成密封操作，配合机器人自动上料降低人工干预。

3.3 灯检、放行及包装

3.3.1 灯检

灌装后的制剂需在黑色背景、 $2000 \sim 3000\ \text{lux}$ 光照条件下进行可见异物检测，可采用人工灯检或机器视觉系统识别。人工检测由通过视力测试（ $\geq 20/20$ ）的检查员逐瓶目检，重点排查纤维、玻璃屑等异物；机器视觉系统可实现 $\geq 99.9\%$ 的识别率并记录不合格品图像。判定标准为：金属屑、玻璃屑任何可见即不合格；纤维需同时满足直径 $> 50\ \mu\text{m}$ 且长度 $> 200\ \mu\text{m}$ 方视为缺陷^[11]。

3.3.2 放行审核

灯检合格后的待包装品需经法定放行检测，检测项目包括理化指标（含量、pH、渗透压等需符合内控标准）、热原、内毒素及无菌检查。

3.3.3 包装、储存与运输

包装过程中，外包材彩盒需符合药品说明书和标签的管理规定，标签采用激光打码机打印唯一追溯码，确保批号、有效期与批记录完全一致。成品应按稳定性数据设定的温度储存（冷藏 $2 \sim 8^\circ\text{C}$ 或室温 $15 \sim 25^\circ\text{C}$ ），运输过程中使用温湿度记录仪全程监控，冷链运输需符合 GSP 要求，确保产品在储存和物流环节的质量稳定性。

4 无菌制剂制药工艺要点及现状分析

4.1 生产过程中的关键控制点

4.1.1 温湿度

适宜温湿度利于微生物生长，可

能导致微生物滋生，增加药品污染风险。同时，湿度对药品包装材料有影响^[12]，高湿环境下，纸质包装易受潮，影响密封性；对吸湿性强的药物，湿度不当会导致药物潮解。空调系统利用湿度传感器将温湿度控制在合理范围，破坏微生物的生长和繁殖环境^[13]。

4.1.2 压差

不同洁净级别区域保持合理压差至关重要。如无菌生产区相对非洁净区保持正压，防止外界污染物进入。一般相邻洁净区压差控制 $\geq 10\ \text{Pa}$ 。通过调节送风量和排风量维持压差平衡，借助压力传感器实时监测，对通风系统的阀门开度进行调整。

4.2 质量控制体系的建立与完善

4.2.1 在线监测技术应用

在线监测技术采用多维度传感器网络与智能分析系统实现生产过程的全要素管控。（1）温度传感器实时监测生产过程中的温度，如在灭菌设备中，温度传感器持续反馈灭菌温度，确保灭菌过程符合设定参数，保证灭菌效果；（2）压力传感器用于监测管道、反应罐等设备内压力，避免因压力异常引起设备故障或影响生产工艺；（3）悬浮粒子在线监测系统可实时监测生产环境中粒子数量，一旦粒子数量接近或超出警戒值，系统立即报警，以便及时采取应对措施^[14]。

4.2.2 无菌隔离技术应用

无菌隔离技术在无菌制剂生产上有着不可替代的作用，隔离系统借助层流净化罩、隔离舱等设备设立独立密闭空间，通过 $0.2\ \mu\text{m}$ 高效空气过滤系统维持正压环境，将生产区域与外部环境彻底隔离；采用手套操作接口或机器人系统实现非接触式物料传递，协同紫外线或过氧化氢动态灭菌技术，减少人员操作带来的污染风险的关键作用，其核心目的是依靠物理屏障系统切断微生物的污染路径，确保生产环境符合 A 级洁净度标准^[15]。

4.2.3 电子批记录与 QMS (Quality Management System, 质量管理体系) 应用

在产品生产期间,电子批记录与 QMS 深度融合搭建起全流程质量管控的核心架构。电子批记录通过 MES 系统对配料、搅拌、灭菌、灌装等关键工序的数字化记录,包括操作时间、人员工号、工艺参数及工艺指令执行状态,确保生产过程真实性、可追溯性及有效性。此外,QMS 构建实时监控与异常预警机制,采用在线传感器网络与 AI 算法,对设备参数、产品关键指标实行动态监测。当出现参数超限、物料平衡偏差或外观缺陷等异常时,系统自动生成偏差记录并推送至责任人员,记录内容包括问题发生时间、具体工位、偏差类型及实时图像数据。

4.3 国内无菌制剂制药工艺现状

4.3.1 存在不足

与国际先进水平相比,在技术上,国内在连续化生产和新型制剂技术应用方面存在明显差距。国外已将连续化生产技术用于部分无菌制剂的大规模生产^[16],而国内应用较少。同时,研发新型无菌制剂工艺技术难度高,需要大量资金、人才和时间投入,国内企业在技术创新方面面临诸多挑战。在设备上,国内制药企业设备装备水平参差不齐。虽然大型企业设备较为先进,但部分中小企业设备陈旧,自动化和智能化程度低,直接影响了生产效率和产品质量的稳定性。在质量控制上,尽管多数企业建立了质量控制体系,但在质量控制精细化和信息化管理方面,与国际领先企业存在差距。

4.3.2 面临挑战

国内外法规对无菌制剂质量标准不断提高,如在微生物限度、杂质控制等方面的要求更为严格,企业必须投入更多资源以契合法规要求。国际制药巨头凭借先进技术和品牌优势,在全球市场竞争中占据主导地位,让国内企业面

临了极大的竞争压力。

4.3.3 发展机遇

面对上述不足和挑战,国内无菌制剂企业需把握政策给予的支持、市场需求的增长和新技术涌现的机会,加大研发投入,加速技术创新步伐,采用提高生产工艺技术水平、更新设备设施、健全质量控制体系等方式,增强产品的质量及竞争力,逐渐减小与国际先进水平的差距。

5 无菌制剂制药工艺技术优化策略

5.1 基于风险评估改进工艺

5.1.1 运用 FMEA 进行分析

FMEA (Failure Mode and Effects Analysis, 失效模式与影响分析) 是一种有效的风险评估工具^[17]。通过 FMEA 对每个生产环节的潜在失效模式进行评分,包括发生可能性、严重程度和检测难度,从而确定关键风险点。在无菌制剂生产工艺中,必须控制微生物污染,若生产环境中的空气净化系统故障,高效过滤器失效,会造成大量微生物进入生产区域,增加产品受微生物污染的风险。

5.1.2 制定 CCS (Contamination Control Strategy, 污染控制策略)

对于中高风险,需制定针对性的风险控制措施。在污染控制方面,应加强生产环境监控,增加粒子在线监测设备的布点,实时监测生产环境中的粒子数量;定期对空气净化系统进行维护和保养,按照规定周期更换过滤器;对人员操作流程进行优化,减少人员在生产区域内不必要走动及活动,降低人员带入微生物的风险^[18]。

5.2 新技术、新设备的应用与集成

5.2.1 连续化生产技术的优势与实施

连续化生产技术实现了原材料投入后到成品产出的不间断生产,很大程度上缩短了生产周期。与传统间歇式生产相比,连续化生产不用频繁的设备清

洗、调试与批次转换,生产效率可提高数倍乃至数十倍。连续化生产减少了设备闲置时间和人工操作成本,由于生产过程的连续性,原材料利用率更高,减少了浪费,从而降低了生产成本^[19]。连续化生产还能确保工艺参数更稳定,避免了批次间的差异,使得产品质量更加一致,提高了产品的稳定性和可靠性。连续化生产必须实现不同设备彼此间的无菌连接,目前可采用 RTP 阀等快接式无菌连接器^[20],确保连接部位的密封和无菌状态。

5.2.2 智能化设备在制药领域的深度应用

智能制造系统以工业互联网平台为途径实现生产要素的全面互联,为企业生产管理优化提供了全流程技术支撑^[21]。自动化机器人在无菌制剂生产中扮演着日益重要的角色^[22],智能制造系统实时采集和分析生产过程中的各类数据,实现了对生产设备的远程监控和智能调控。依据物料流量和设备运行参数,系统能自动对生产速度、工艺参数作出调整,以保障生产线实现最优运转。大数据分析平台则能够对海量生产数据与质量数据进行深度挖掘,不仅可以预测设备故障,还能优化生产工艺。

5.3 绿色制药工艺的探索

5.3.1 化学试剂减排技术体系

化学试剂减排技术体系通过工艺创新与绿色替代技术,实现污染防治与药品安全的双重优化。采用 QbD (Quality by Design, 质量源于设计) 理念优化反应条件,开发闭环回收系统提升溶剂复用率,同时以低毒试剂替代传统高污染物料,用臭氧灭菌替代环氧乙烷气体灭菌,可将化学残留量控制在 $\leq 0.1 \mu\text{g/g}$ ^[23],既减少对土壤、水体的污染风险,又避免化学残留对患者健康的潜在威胁。

5.3.2 物理替代技术突破

在灭菌与清洗环节,采用物理替代技术实现化学试剂零排放。对热敏性物料实施脉冲强光灭菌或微波灭菌,通过物理能量破坏微生物 DNA 达到灭菌

效果^[24]；同时运用高压水射流清洗（压力 ≥ 200 MPa）替代化学清洗剂，利用空化效应剥离设备表面污染物，水耗降低 40% 以上。

5.3.3 工艺优化路径

通过重构生产流程与设备技术革新实现清洗消毒频次优化。以连续制造为核心整合多步反应，减少中间产物转移需求；采用隔离器技术构建全密闭生产系统^[25]，使物料暴露风险降低 95%；结合 CIP（Clean In Place，在线清洁）系统与 TOC（Total Organic Carbon，总有机碳）监测联动，自动判定清洗终点。通过数字孪生技术模拟全流程，动态优化清洗周期与消毒剂浓度，在保障 GMP 合规性的前提下，实现清洗频次降低 50%。

6 展望

随着技术的不断发展，未来无菌制剂生产将通过人工智能^[26]与物联网^[27]技术构建智能生产体系，最终实现无菌制剂生产全过程的智能化管理。连续化生产技术、绿色制造理念也将赋能企业利用成本优势与质量优势增强市场竞争力，促进制药行业朝着智能化、可持续发展方向迈进，并催生新型产业协作模式及价值创造体系。

参考文献

- [1] 方亮. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [2] 孙海芸, 姚兰. 浅析无菌制剂生产中无菌操作技术的应用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(21):175.
- [3] 汪婷婷. 药物制剂技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2020: 368.
- [4] 中华人民共和国住房和城乡建设部. 洁净厂房设计规范: 50073-2013[S]. 北京: 中国计划出版社, 2013.
- [5] 中华人民共和国住房和城乡建设部, 国家市场监督管理总局. 医药工业洁净厂房设计标准: GB 50457-2019 [S]. 北京: 中国计划出版社, 2019.
- [6] 李广志, 刘彦昌, 韩晶. 对无菌粉针剂生产中不溶性微粒控制的研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(41): 191.
- [7] 中华医学会内分泌学分会电解质紊乱学组, 陈适, 王桂侠等. 低钠血症的中国专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39 (12): 999-1009.
- [8] 谭琳, 万鑫浩, 王学成, 等. 新质生产力视角下的中药绿色数字化制造实现路径研究 [J]. 中草药, 2025, 56(05):1782-1792.
- [9] 刘洋志. 陶瓷膜过滤器过滤过程的数值模拟 [D]. 重庆: 重庆交通大学, 2021.
- [10] 陈圣广, 雷媛媛. 用薄膜过滤法检测牙膏膏体用纯净水微生物的商榷 [J]. 口腔护理用品工业, 2024, 34(04):51-53.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (四部) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 通则 0904.
- [12] 宋佳丽. 浅析药品包装材料对药品质量的影响 [J]. 黑龙江科技信息, 2016, (04):3.
- [13] 安柳, 胡江浩. 无菌制剂生产过程中的无菌保障策略与工艺优化 [J]. 中国科技期刊数据库工业 A, 2024(5):0099-0102.
- [14] 王登峰, 侯国旭, 高帅. 无菌制剂生产中无菌操作技术的应用浅析 [J]. 中国科技期刊数据库工业 A, 2023(3):152-155.
- [15] 吕刚, 胡元元. 隔离操作技术与制药机械之间的关键点分析 [J]. 生物化工, 2024, 10(2):165-168.
- [16] 黄燕斌. 无菌制剂生产工艺验证研究 [J]. 机电信息, 2018, (32):1-9.
- [17] 苏娟, 周易, 朱衍志. 生物制剂全研发阶段质量管理体系的建立与实施 [J]. 质量与认证, 2025, (03):111-113.
- [18] 钱杨华. 非最终灭菌无菌制剂的污染控制策略 [J]. 流程工业, 2024, (02):32-37.
- [19] 关志宇, 刘星宇, 姜晟, 等. 中药连续化生产的必要性与可行性探讨 [J]. 中草药, 2022, 53(12):3573-3580.
- [20] 宋勋. 药品生产中的隔离操作技术 [J]. 机电信息, 2011, (02):23-28.
- [21] 周华. 智能工厂建设及典型案例 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2023: 376.
- [22] Fumagalli F. 未来的制药工具: 机器人技术 [J]. 流程工业, 2023, (10):54-55.
- [23] 申小磊, 马玉姣, 周宏浩, 等. 无菌医疗器械环氧乙烷灭菌残留影响因素分析 [J]. 当代化工研究, 2024, (15):8-10.
- [24] 王陈龙, 胡龙飞, 龙军, 等. 脉冲紫外强光杀菌技术的作用机理及应用前景 [J]. 中国消毒学杂志, 2016, 33(11):1104-1107.
- [25] 余春. 全封闭式智能化生物生产系统及生产方法: CN108641953A [P]. 2018-10-12.
- [26] 张学博, 马征远, 袁银池, 等. 人工智能驱动下的制药产业变革 [J]. 竞争情报, 2024, 20(05):28-36.
- [27] 卢浩荣, 樊亮, 孙博, 等. 基于节能与先进技术的制药行业灯塔工厂研究 [J]. 价值工程, 2024, 43(33):56-58.