

药品共线生产中的清洁验证与风险管控

汪达

广东大翔制药有限公司

摘要：药品共线生产是制药企业普遍采用的生产方式，其在提升资源利用率、降低生产成本的同时，也带来了污染与交叉污染等质量风险。随着药品上市许可持有人制度的推进和委托生产的普及，共线生产的质量管理日益成为行业关注的焦点。本文结合《药品共线生产质量风险管理指南》及相关研究，从基本原则、风险评估、清洁验证等方面探讨共线生产中的关键控制点，并提出实施建议，旨在为企业规范共线生产、保障药品质量提供参考。

关键词：共线生产；交叉污染；清洁验证；质量风险管理；药品生产质量管理规范

1 共线生产的基本原则与法规依据

药品共线生产是指多个药品品种共用同一生产线、设备或厂房进行生产的模式。其核心是在保障药品质量的前提下，实现资源的高效利用。我国《药品生产质量管理规范》第四十六条明确规定，企业应当综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素，评估多产品共线的可行性，并形成书面报告^[1]。

共线生产的最大风险在于交叉污染，尤其是口服固体制剂生产过程中粉尘的产生与扩散^[2]。因此，风险识别是共线质量管理的首要环节，持有人应对共线生产的可行性和风险控制承担主体责任，特别是在委托生产模式下，需对受托方的共线评估报告进行严格审核^[3]。

《药品共线生产质量风险管理指南》的发布，为企业提供了系统性的技术指导，明确了“基于风险、全程管控、科学验证”的基本原则，细化了共线生产的评估要素与控制要求^[4]。

2 共线生产风险评估的关键要素

共线生产的风险评估应涵盖药品

特性、工艺特点、厂房设施、设备清洁等多方面因素。《湖南省药品监督管理局关于加强药品共线生产监督管理的通知》明确指出，企业应对所有共线品种（包括研发样品、临床试验用药等）进行全面排查，特别是高毒、高活、中药与化药共线等特殊情形^[5]。

2.1 药品特性的评估

应根据药品的毒性、活性、致敏性、溶解性等属性，识别其在不同共线场景下的风险等级。部分企业在共线评估中未对高毒高活药品（如抗肿瘤药）进行专门识别与控制，存在较大隐患^[6]。

2.2 工艺与用途的考量

对于研发品种与商业化产品共线、中药与化药共线、最终灭菌与非最终灭菌产品共线等情形，应制定针对性的控制策略。如研发品种应在固定生产线或阶段性生产后进行全面清洁确认；中药与化药共线时应重点评估化药对中药的污染风险；若最终灭菌产品与非最终灭菌产品共线生产，应按更高标准执行无菌控制^[4]。

2.3 厂房与设备的设计

合理的空间布局与模块化设计是有效控制交叉污染的重要手段。例如，口

服固体制剂车间可采用“制粒-干燥-压片-包装”的模块化分区方式，并利用垂直布置减少物料转运^[2]。此外，产尘岗位应配备负压操作间和高效除尘系统，以防止粉尘扩散。

3 清洁验证与残留限度控制

清洁验证是共线生产的核心环节，其目的是证明清洁工艺能够将活性成分、清洁剂等污染物去除至可接受水平。清洁验证中存在的主要问题包括残留限度设定不合理、检测方法不验证、清洁范围不全面等^[3]。

3.1 残留限度计算方法

传统的残留限度计算方法包括：1/1000 最低日治疗剂量法、10 ppm 法等。近年来，基于毒理学的允许日暴露量（PDE）或基于健康的暴露限度（HBEL）方法被广泛推荐。欧盟 EMA 及 ICH Q3C 均提供了 PDE 的计算方法，其公式为：

$$PDE(mg/d) = \frac{NOAEL(mg/kg) \times \text{人体重量}(kg)}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

式中，NOAEL 为无可见有害作用水平；F1 ~ F5 为各种修正因子。

3.2 清洁验证实例

清洁验证中活性物质残留限度的计算直接影响清洁效果的判断,确定活性物质残留限度是清洁验证计划中的关键要素。参照PDA技术文件,限度应该务实、可确认、可达到且科学合理。在1/1000最低日治疗剂量、10 ppm等传统方法基础上,规范增加了基于毒理学的暴露限度(如PDE值)的可接受标准,但未列明具体计算方法。

清洁验证活性物质残留限度计算举例说明(仅供参考):Ld为最大允许残留;B为下一批产品,批量为3000 L;LDD为每日最多使用制剂数,为2 L;SA为与活性成分直接接触设备面积,为160000 cm²;F为安全因子,本次验证计算取10;MF2为修正因子,本次验证计算取1000;NOAEL为无可见作用水平,为600 g。默认限度10 ppm标准计算:

$$Ld = \frac{10 \text{ ppm} \times B}{SA \times F} = 10 \text{ mg/L} \times 3000 \text{ L} / (160000 \text{ cm}^2 \times 10) = 18.75 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$$

基于毒性的暴露限度标准计算:

$$Ld = \frac{NOAEL \times B}{MF^2 \times LDD \times SA \times F} = 600 \times 10^6 \text{ } \mu\text{g} \times 3000 \text{ L} / (1000 \times 2 \text{ L} \times 160000 \text{ cm}^2 \times 10) = 562.5 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$$

将两者计算结果综合进行对比,选择限度较低的18.75 μg/cm²作为清洁验证可接受标准。基于毒理的残留限度计算方法可以参考欧盟公布的“在共用设施中生产不同药品使用风险辨识建立健康暴露限度指南”。

企业应在产品研发阶段就收集毒理学数据,为后续清洁验证提供科学依据^[6]。

4 共线生产的持续改进与监管建议

共线质量管理应贯穿药品全生命周期。持有人应定期开展共线生产回顾分析,及时识别新风险,更新控制策略^[5]。此外,监管部门应在许可检查、日常检查中加强对共线评估报告、清洁验证记录、清场操作等内容的审查。

企业还应加强人员培训,确保操

作人员熟悉共线管理制度与清洁程序,避免因人为因素导致污染或混淆。

5 结论

药品共线生产在提升经济效益的同时,也带来了复杂的质量风险。企业应在《药品共线生产质量风险管理指南》的框架下,建立科学的共线评估体系,完善清洁验证方法,落实持有人主体责任,并通过持续改进与监管协同,确保共线生产的药品质量安全可控。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 卫生部令第79号. 2011.
- [2] 杨军. 药品共线生产的风险及控制[J]. 山东化工, 2018, 47(11): 116-120.
- [3] 楼双凤, 曹辉, 张闯. 药品共线生产问题分析及建议[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(7): 1062-1065.
- [4] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 关于发布《药品共线生产质量风险管理指南》的通告[EB/OL]. (2023-03-06). <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/15186.html>.
- [5] 湖南省药品监督管理局关于加强药品共线生产监督管理的通告[EB/OL]. (2024-02-08). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20230306174925137.html>.
- [6] 陈航, 姚炜凯, 吴声杨, 等. 福建省药品上市许可持有人委托生产中共线生产的存在问题分析[J]. 中国药事, 2023, 37(10): 1115-1119.

FLYGER®
弗莱戈阀门

致力于生物制药行业
阀门应用及解决方案



无论您面临何种工况,
我们承诺为您提供完善的阀门应用及解决方案!

英国FLYGER弗莱戈阀门一直致力于先进流体控制阀门的设计、制造和服务,始终秉承“阀门应用专家,有价值的服务”的价值服务理念;关注并深刻理解客户需求,针对性定制生物制药行业阀门应用及解决方案;为用户提供卓越品质阀门产品和专业的流体控制解决方案。并不断以卓越的产品和价值服务,成就FLYGER和客户的共同价值生态。

球阀 蝶阀 调节阀 隔膜阀 止回阀 截止阀 闸阀
刀闸阀 陶瓷阀 衬氟阀 釜底放料阀 执行机构
特殊定制阀门



销售总部

地址: 上海市七莘路1839号
财富108广场北楼20层
电话: +86-21-60712361
传真: +86-21-60712363

成都工厂

地址: 四川省成都市经济技术开发区
(龙泉驿) 南二路309号
电话: +86-28-85156020
传真: +86-28-85151711

资阳工厂

地址: 四川省资阳市高新区兴城大道10号
电话: +86-28-88428198
传真: +86-28-26838136
邮箱: flygersh@flyger.cn
咨询热线: 18802108887



官方网站



微信公众号

阀门应用专家 有价值的服务

广告