

我国无菌兽药GMP应向欧盟学习什么?

2022年,欧盟发布了新修订的GMP无菌药品附录,在管理理念和技术要求上发生了较大的变化,对国内外无菌药品生产质量管理产生了很大影响。本文从发布的规范性文件的整体结构、适用范围、风险管理、污染控制、环境监测以及人员要求等方面,对比分析了欧盟无菌药品与我国无菌兽药GMP管理要求的主要差异,以期为进一步完善我国兽药GMP法规制度,提升无菌兽药管理水平提供有益借鉴。



□陈莎莎 周晓翠 安洪泽
张玟 宫爱艳 吴涛

无菌药品是指法定药品标准中列有无菌检查项目的制剂和原料药,一般包括注射剂、眼用制剂、无菌混悬剂及无菌原料药等,由于直接进入人体血液循环(如注射剂)、生产过程复杂、质量控制难度大以及污染风险高等特点,属于高风险类药品。2022年8月,欧盟正式发布新修订《人用和兽用药品生产质量管理规范指南》(药品GMP)附录1《无菌药品生产》(简称2022版欧盟无菌药品管理要求),是欧盟药品GMP的重要组成部分,其要求适用于人用药品和兽药的无菌生产。2022版欧盟无菌药品附录在整体结构和内容方面均有较大的调整,这也是该附录自2008年以来的首次全面更新,由欧洲药品管理局(EMA)、国际药品检查合作组织(PIC/S)、世界卫生组织(WHO)共同修订,该附录的发布代表着国际统一认可的无菌药品生产要求。为了了解国际无菌药品生产质量管理的最新发展趋势和监管要求,本文对比分析了2022版欧盟无菌药品与我国无菌兽药GMP管理要求的主要差异点,以期为进一步完善我国无菌兽药生产相关法规,提升无菌兽药质量管理水平提供参考。

对比分析

我国现行兽药GMP管理规定是2020年发布实施的《兽药生产质量管理规范》,包括正文和5个附录,其中附录1《无菌兽药生产质量管理的特殊要求》(以下简称无菌兽药管理要求)共有15

章81条,包括范围、原则、洁净度级别与监测、隔离操作技术、吹灌封技术、人员、厂房、设备、消毒、生产管理、灭菌工艺、灭菌方法、无菌兽药的最终处理、质量控制和术语等章节,与2008版欧盟无菌药品管理要求的结构和内容基本一致。

修订后的2022版欧盟无菌药品管理要求共11章295条,整体结构上有较大的改动,新增了制药质量体系(PQS)、公用设施章节,更系统地整合了质量风险管理(QRM)、制药质量体系(PQS)和污染控制策略(CCS)理念,明确区分了洁净室分级确认与日常环境监测要求,并将无菌制备和加工、灭菌方法、成型—灌装—封口(FFS)和吹灌封(BFS)技术等内容归入生产与具体技术章节。

适用范围

2022版欧盟无菌药品管理要求规定,“无菌产品的生产涵盖多种无菌产品类型(原料药、辅料、内包装材料 and 成品制剂),包装规格(单剂量到多剂量),工艺(从高度自动化系统到手工生产工艺系统和密闭系统)”,其修订后的适用范围从“无菌药品”拓展到了“无菌产品”,将辅料、内包装材料纳入了该附录管理,适用范围更加广泛。我国无菌兽药管理要求第二条规定“本要求适用于无菌制剂生产全过程以及无菌原料药的灭菌和无菌生产过程”,明确其适用对象为兽用无菌制剂和无菌原料药。

制药质量体系

欧盟GMP要求制药企业应当建立全面的制药质量体系(PQS),以确保所有活动得到有效控制。2022版欧盟无菌药品管理要求更强调了适用于无菌

产品的制药质量体系的具体要求:将有效的风险管理系统纳入产品生命周期的各个方面;污染控制策略(CCS)的制定和维护中使用风险管理,以识别、评估、减少/消除及控制污染风险;生产商具备充分的知识和专业技能;高级管理层应对整个产品生命周期的受控状态进行有效监督;产品放行前须对所有不合格情况进行充分调查等,这些要求体现出欧盟在药品质量管理体系方面的严格性和全面性。我国兽药GMP虽未直接引用“质量管理体系”一词,但其核心要求已通过相应条款体现了质量管理体系的原则和要素,要求企业建立质量保证系统,涵盖从物料采购到产品放行的全过程控制,其内涵与ISO质量管理体系中的“质量保证”核心要素一致;规定高层管理者对质量目标的制定和实施所负的责任,与质量管理体系中“领导作用”原则相对应;要求企业对偏差、投诉等情况采取纠正和预防措施,并持续跟踪有效性,体现了质量管理体系中“持续改进”和“基于风险的决策”的核心原则。此外,兽药GMP对厂房设施、设备确认、物料管理、文件控制等各环节的要求,形成了闭环的质量管理网络。

污染控制策略

防止污染和交叉污染是GMP管理的核心之一。2022版欧盟无菌药品管理要求提出了污染控制策略(CCS)的理念,它是基于对产品和工艺的理解,为确保工艺性能和产品质量,建立的一套针对微生物、内毒素热原和微粒的计划控制措施。CCS是一个系统性、整体性的控制策略和机制,通过风险评估,涵盖厂房设施、设备、人员、公用系统、物料、产品和工艺、环境监测等与生产过程密切相关的所有要素来实现全面的污染控制。

我国兽药GMP条款中也提出了一些污染控制要求,如正文第九章第二节“防止生产过程中的污染和交叉污染”、第一百九十一条“应当定期检查防止污染和交叉污染的措施并评估其适用性和有效性”、无菌兽药要求第四十六条“生产的每个阶段(包括灭菌前的各阶段)应当采取措施降低污染”等,可见污染控制策略并非是一个全新的要求,而是要求制药企业专门针对污染控制,整合已有的控制措施,建立一个全面系统的控制策略。

洁净室确认(包括分级)与环境监测

2022版欧盟无菌药品管理要求中对洁净室分级标准与日常环境监测进

行了区分,第四章对洁净室的分级标准、监控和管理提出了详细的要求,明确洁净室分级的主要依据是空气总粒子浓度(包括0.5μm和5μm颗粒),须分别在“静态”和“动态”条件下进行。环境监测的内容则体现在第九章(适用于持续的常规监测),要求建立全面的环境监测计划,洁净室和人员的日常监测在“动态”条件下进行,且贯穿所有关键阶段(包括设备组装),并强调了数据的实时分析和趋势管理。我国兽药GMP取消了原30万级的洁净级别,改为A、B、C、D4个级别,并首次规定了“动态”条件下的净化等级要求。国际GMP体系均引用ISO14644-1《洁净室及相关受控环境第1部分:按粒子浓度划分空气洁净度等级》定义的洁净级别,兽药GMP参考2015版ISO14644-1更新了空气悬浮粒子标准,与此次2022版欧盟洁净室分级标准基本一致。在微生物监测方面,欧盟A级区微生物监测标准为“无生长”,明确不允许有活性微生物,我国的微生物标准为小于1,标准上略有差异。

公用设施

2022版欧盟无菌药品管理要求中分设公用设施章节,对水系统,灭菌用纯蒸汽,气体和真空系统,加热、冷却和液压系统等提出了具体要求,规定注射用水(WFI)系统应包含连续监测系统,强调总有机碳(TOC)和电导率连续监测的重要性;明确灭菌用纯蒸汽的质量要求和检测指标。我国兽药GMP设备章节中将制药用水内容单设为一节,规定不同使用范围的制药用水应符合《中华人民共和国兽药典》的质量标准及相关要求,同时对水系统的材质选择、安装运行、贮存分配以及水质监测等均提出了明确规定,对蒸汽发生器、真空系统等设施要求未有详细的说明。

人员要求

2022版欧盟无菌药品进一步强化了人员培训及资质确认的要求,提出人员培训还应特别关注洁净室实践、污染控制、无菌技术以及无菌产品的保护(针对进入B级洁净区和/或对A级进行干预的操作员工),培训水平应基于人员工作的岗位和区域的关键性;强调无菌更衣程序的验证和监控,确保操作人员进入洁净区时的无菌状态,并对被取消进入洁净区工作资格人员的再培训和资格再确认进行了明确规定,对人员的准入资质实行动态管理。我国无菌兽药管理要求中对生产人员的卫生、培训及资质确认、洁

区人员行为规范和管理、更衣管理以及人员监测等也有相应规定。

除菌过滤器的完整性测试

除菌过滤系统是无菌过滤工艺的重要环节,除菌过滤器的完整性失效可能会导致微生物穿透,影响产品的无菌性。2022版欧盟无菌药品管理要求提出,除用于进行液体除菌的除菌级过滤器应当在使用后进行无破坏的完整性测试外,除菌级过滤器还必须在使用前灭菌后进行完整性测试(PUPSIT),用以检查由于灭菌过程造成的损坏和完整性损失,保证过滤器在使用前保持完整的过滤性能,但PUPSIT的执行也会增加系统设计和人员操作的复杂性。目前我国无菌兽药生产仅要求“无菌兽药的除菌过滤器使用后,应采用适当的方法立即对其完整性进行检查并记录”。

其他

除了上述变化,2022版欧盟无菌药品管理要求还细化了培养基模拟灌装(APS)的要求,明确了干预操作的设计要点、试验方案制定时需要考虑的因素以及灌装单元剔除原则等内容,对隔离器(Isolators)和限制进入屏障系统(RABS)的设计、验证、操作和维护也提出了详细要求,目前我国无菌兽药管理要求中还没有RABS的具体规定。同时,为顺应无菌药品生产技术的不断发展,欧盟还增加了一次性使用系统(SUS)、成型—灌装—封口(FFS)等生产技术的相关要求。

思考与启示

强化风险管理,完善质量管理体系

质量风险管理的目的在于识别、评估和控制质量风险,通过对可能性和严重性的综合评价来确定质量风险,确保风险在整个生命周期中的质量和安全。我国兽药GMP提出,企业应当根据科学知识与经验对质量风险进行评估,质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在风险的级别相适应。修订后的欧盟无菌药品管理要求更强调了质量管理体系以及基于风险的系统化管理。

商业化生产阶段的质量风险管理应以科学为基础,对供应商管理、设施设备管理、环境监测、生产工艺控制、变更管理、检验检测等各个环节可能出现的风险进行预判和监测,通过采取适当的控制措施,有效防控质量风险。质量风险管理在我国兽药行业应用时间不长,现阶段部分企业在风险识别、风险评估以及风险控制等方面

仍存在很多不足,使用时容易生搬硬套,还需要进一步理解质量风险管理的内涵,科学应用风险管理方法,对兽药生产全过程进行监督和控制。

从整体出发,建立有效污染防治措施

近年来国内外药品检查中无菌产品污染控制方面存在的问题相对较多,2022版欧盟无菌药品管理要求率先提出CCS的概念,响应了无菌药品生产质量控制的提升要求,很快成为国内外关注的热点。

根据欧盟新要求,制药企业应当建立污染控制体系,将原本分散在厂房、设备、人员、生产工艺和环境等方面的控制措施进行关联评估,形成一系列有计划的控制措施,并通过定期回顾/持续更新,不断提高无菌保障能力。目前我国兽药生产企业还没有形成系统性的无菌保证策略,在GMP执行过程中还存在在人员操作不规范,污染和交叉污染控制措施不足,培养基模拟灌装试验没有充分考虑最差条件等问题,反映出国内兽药生产企业仍需提高主体责任意识,学习借鉴CCS理念和要求,做好无菌产品的污染控制。

现场检查更关注企业实施的“有效性”

我国兽药GMP(2020年修订)发布实施已近5年,无菌兽药检查关注点应由“有没有”向“是否有效”进行转变,着重关注企业质量风险评估、变更控制与偏差处理系统、产品质量回顾系统等是否有效。如PIC/S《质量风险管理实施评估备忘录》对企业质量风险管理实施情况提出了检查要点,包括质量风险管理质量管理体系的整合度;是否建立质量风险管理政策和方法的受控文件;对特定领域的实施要求,如是否对高风险物料的供应商进行动态风险评估,是否根据风险级别对偏差进行分类等。通过深入细致的检查引导企业质量体系向“真正有效”转变,促使企业不断提高生产质量管理水平。

2022版欧盟无菌药品管理要求的发布,体现了欧盟药品监管的与时俱进,PIC/S和WHO先后参考其标准更新出台了相应的无菌药品要求,三者的核心内容基本一致。通过对欧盟无菌药品管理要求的学习与分析,有助于我们及时掌握国内外药品管理趋势,为规范我国无菌兽药生产提供新的思路 and 方向。

【作者单位:中国兽医药品监察所(农业农村部兽药评审中心)】

肉牛饲养中的豆粕减量替代路径

□刘志华 王建钦 曹杰 林琳

豆粕减量替代行动方案和实施养殖业节粮行动的意见,均明确要求豆粕用量比重应逐步降低,因此应大力开发蛋白饲料资源,持续增加优质饲草供给。文章基于氨基酸平衡理论,提出可充分利用非常规饲料和非蛋白氮资源,持续推广低蛋白日粮、精准饲料配方、精细加工等关键技术措施,以最大限度减少肉牛养殖对豆粕的依赖。

目前饲用豆粕消费中生猪及禽类养殖占比达80%以上,其余用于水产、反刍等肉类消费。尽管肉牛等反刍动物养殖豆粕消费量不高,但减量替代意义重大。

蛋白质平衡理论与低蛋白质日粮技术

肉牛蛋白质平衡理论指精准满足肉牛在不同生理阶段和生产目标下对可吸收氨基酸的需求平衡。肉牛是反刍动物,其瘤胃中的微生物(细菌、原虫、真菌)可以利用日粮中的氮源(包括非蛋白氮如尿素)和能量源合成微生物蛋白(MCP)。瘤胃蛋白包括瘤胃降解蛋白(RDP)和瘤胃非降解蛋白(RUP),牛本身所需氨基酸来自MCP和RUP在小肠消化后释放的氨基酸。低蛋白质日粮技术是蛋白质平衡理论在实践中的直接应用,在保证肉牛最佳生产性能的前提下,通过精准营养调控来显著降低日粮中粗蛋白质(CP)的水平。通过添加瘤胃保护性氨基酸(如过瘤胃赖氨酸、过瘤胃蛋氨酸)和高RUP饲料,可直接补充小肠中缺乏的特定氨基酸而不增加瘤胃的降解负担,从而降低饲料成本、减少氮排放,并可维持或改善肉牛的生产性能,提高其增重速度、饲料效率和胴体品质,还可改善瘤胃健康,有效利用饲料资源,进而减少对大豆等

植物蛋白进口的依赖。利用氨基酸合成技术、现代生物技术、酶制剂生产技术等,可显著提高饲料蛋白利用率和配合饲料的转化效率。

非常规饲料原料的开发与利用方式

首先应开源节粮,深入拓展蛋白饲料资源的开发利用。应充分挖掘动植物、微生物资源潜力,加快传统饲料生产方式的替代,进一步挖掘非常规蛋白资源,探索生物发酵技术,降解难以消化的成分,消除抗营养因子,合成有益代谢产物,改善饲料适口性,充分挖掘蛋白饲料替代资源。

其次,应重视糟渣类资源的开发利用。糟渣资源主要是各种食品加工中产生的下脚料,如各种酒糟、醋糟、味精渣、酱油糟、马铃薯渣、果渣、玉米、淀粉工业下脚料、甘蔗渣、苹果渣、糖蜜、甜菜渣等,其特点是水分含量高、营养价值低,且含有抗营养因子,易结块、酸碱差异大,因此通常不直接饲喂,添加,一般都是通过烘干、发酵、青贮、生产单细胞蛋白等方法提高其饲用价值。

此外,膨化尿素、糊化玉米蛋白粉、糊化大豆蛋白粉等蛋白质含量非常高,也是很好的非蛋白氮资源,使用时添加糖蜜及维生素A、D、E等,可提高非蛋白氮利用率。

非蛋白氮饲料添加剂的应用

非蛋白氮饲料添加剂在畜牧业,尤其是在反刍动物饲养中广泛应用,主要用于补充瘤胃微生物合成蛋白质所需的氮源,以替代或部分替代价格昂贵的真蛋白饲料(如豆粕、鱼粉),且饲料中蛋白质在瘤胃中的分解减少,使饲料中的优质蛋白质能更好地发挥作用。非蛋白氮类饲料添加剂主要有尿素、铵

盐、液氨等,其中尿素为最常使用的非蛋白氮类饲料添加剂,其含氮量高(约46%),相当于粗蛋白当量的288%(100克尿素≈288克粗蛋白质),但在使用过程中用量不宜过多,否则易导致肉牛中毒。

肉牛日粮中粗蛋白含量在9%—12%时,适当提高饲料能量可达到最佳效果。通过物理或化学方法(如脂肪包被、聚合物包被)控制尿素在瘤胃中的释放速度,提高安全性和利用效率,是当前研发和应用的热点。尿素在用于低蛋白或能量充足的基础日粮时,常与玉米青贮、秸秆、干草、玉米、大麦等能量高但天然蛋白质含量低的饲料混合使用;还需要保证日粮中有充足的可发酵碳水化合物(淀粉、糖),为瘤胃微生物利用合成蛋白质提供能量;同时,应补充适量的硫、钴等矿物质和维生素,这是微生物合成蛋白质所必需的辅助因子。当前应发挥我国氨基酸工业和因用酶制剂生产的优势,提效节粮,扩大实施低蛋白日粮推进行动,大力推广畜禽低蛋白、低豆粕多元化日粮生产技术规范,推广分阶段精准饲喂和精准营养供给方案,持续促进豆粕的减量替代。

持续实施增单节粮行动

2015年起,国家启动了粮改饲政策,推动种植业结构调整和畜牧业节本提质增效,推进农业供给侧结构性改革,促进农牧业降低成本,实现一二三产业融合发展。调结构节粮,高效推进优质饲用作物扩大种植。充分挖掘部分地区的盐碱地等土地资源潜力,推进耐盐碱作物新品种选育和示范,开展饲用大豆盐碱地适用性试验。继续实施粮改饲,积极发展牛羊规模化养殖,深入推动种养结合,引导畜禽养殖向粮食

主产区等土地承载潜力大的区域转移,鼓励粪肥就近还田,不断扩大“以草待料”规模,实现种养双向增效。在进行全株玉米青贮时可添加发酵促进剂(如酶制剂等)、发酵抑制剂、营养性添加剂等,如尿素作为营养性添加剂,每吨青贮可添加4.5千克尿素,同时加入0.8千克硫酸钙,氮硫比例小于15:1,这种做法的优点一是可使青贮饲料粗蛋白含量从8.3%提高至12.3%,二是青贮适口性好,三是开窖后青贮饲料不易二次发酵。粮改饲政策延续至今,对牛产业提升质量、降低成本、增加效益等发挥了重要作用。

展望

豆粕减量替代行动不是简单的杂粕、杂饼原料替代,而是一项涉及国家粮食安全战略、产业技术升级、资源环境可持续发展的系统工程,依靠畜禽饲料精准营养配方和大力研发推广多元化蛋白资源开发利用技术,系统考虑饲料营养、成本核算、效率提高、安全保障、环境生态、市场需求等要素。

今后应重点加强对现有油厂的技术研发和设备更新改造,不仅要提高油料作物的出油率,而且还要考虑到花生、油菜、芝麻、黄豆、棉籽等的制油体系,制油和饼粕生产同等重要。应兴建一批制油设备先进、加工工艺科学、饲料配方精准的新型饲料加工厂。还应重塑我国饲料蛋白原料供给新格局,以确保我国粮食安全,推动畜牧业绿色低碳转型升级,进一步提高畜牧业产业链的社会、经济和生态效益。

【刘志华单位:河南省南阳市方城县畜牧发展中心;王建钦 曹杰单位:河南省南阳市畜牧发展中心;林琳单位:河南省信阳市畜牧兽医技术服务中心】

牧场奶厅管理的关键点及常见问题

奶厅是牧场的重要部门之一,只有挤出更多优质的牛奶后才能实现牧场的效益。奶厅管理涉及以下三个因素:挤奶设备、人和奶牛配合、节水。看起来很简单,但管理起来却很难,每个牧场或多或少都会存在一定的问题。

一、挤奶设备

1、奶衬与乳头大小匹配性以及奶衬材质软硬度都会对乳头末端健康造成较大影响,牧场应定期进行乳头末端健康评分,以及结合真空压、度推荐挤奶情况等因素综合排查分析,选用合适的奶衬产品;2、前药浴时间不充分,药浴液作为化学消毒剂,除了选定合适的浓度以外,还必须保证其有充分的作用时间,才能确保其杀菌效果;3、乳头擦拭不充分,尤其是乳头孔处,该问题几乎所有牧场都存在,当其他乳房炎风险因素都控制较好时,该风险比都会表现明显;4、套杯时间间隔不当,目前公认的推荐范围是60—120秒,但需结合牧场挤奶次数、产奶量、两分钟产奶量占比等参数综合考虑,选择适合该牧场的最佳时间间隔;5、过度挤奶问题可通过检测脱杯后的各乳区剩余奶来判断,