

DB32

江 苏 省 地 方 标 准

DB32/ T XXXX—20XX

动物来源生化药品制法及质量控制
技术规范

Technical specifications of production and quality control on
biochemical drugs of animal sources

(报批稿)

20XX – XX – XX 发布

20XX – XX – XX 实施

江苏省市场监督管理局

发 布

目 次

前 言 III

引 言 IV

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 原材料质量控制 2

 4.1 来源 2

 4.2 性状 2

 4.3 包装、贮存、运输 2

 4.4 人员、厂房与设备 2

5 中间品生产工艺 3

 5.1 工艺描述和流程图 3

 5.2 提取、分离 3

 5.3 初步纯化 3

 5.4 干燥、破碎、混合 3

6 中间品质量控制 3

 6.1 性状 3

 6.2 生物活性 4

 6.3 杂质 4

 6.4 外源因子 4

 6.5 包装、贮存、运输 4

 6.6 人员、厂房与设备 4

7 原料药/原液生产工艺 5

 7.1 工艺描述和流程图 5

 7.2 纯化 5

 7.3 干燥、破碎、混合、包装 5

 7.4 人员、厂房与设备 5

8 病毒安全性控制 6

 8.1 病毒去除/灭活 6

 8.2 产品病毒污染的检测 6

9 原料药/原液质量控制 6

 9.1 性状 6

 9.2 鉴别 7

 9.3 生物活性 7

 9.4 杂质 7

 9.5 纯度 7

 9.6 微生物限度 7

 9.7 安全性指标 7

 9.8 残留溶剂 7

 9.9 元素杂质 7

附录 A（规范性）制法要求..... 8

参 考 文 献 9

前 言

本文件按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由江苏省医药标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：常州千红生化制药股份有限公司、江苏省食品药品监督检验研究院。

本文件主要起草人：陶翎、陆益红、周翔、石蓓佳、裘旭华、李晶晶、张圆、潘莎莎、汪庆燕、吴海燕。

引 言

根据《药品生产质量管理规范（2010年修订）》第三百一十条规定，2017年国家食品药品监管总局发布了生化药品附录，作为《药品生产质量管理规范（2010年修订）》配套文件，对动物来源的生化药品生产质量管理进行全面规范。《中国药典》2020年版四部收载了《动物来源药用辅料指导原则》，相关内容弥补了我国对动物来源药用辅料在技术规范层面的空白，提示了动物来源产品的潜在风险，从规范原材料选择、生产工艺和过程控制、质量研究和稳定性研究、供应商审计等环节作了详细规定，并为加强动物源生化药品全过程管理提供参考。

由于部分生化药品上市较早，标准较为宽泛，传统生化药生产工艺在遵守《药品生产质量管理规范生化药品附录》、《动物来源药用辅料指导原则》，保证全生命周期药品质量安全有效，缺少切合传统生化药生产特点的制法规范。

本文件针对动物来源生化药品的特点，从技术上对原材料、中间品、原料药/原液的质量控制和生产工艺的全流程进行了规范。

动物来源生化药品制法及质量控制技术规范

1 范围

本文件规定了动物来源生化药品原材料、中间品、原料药/原液质量控制及相关生产工艺的技术要求。

本文件适用于动物来源生化原料药/原液的制备。

本文件不适用以动物体液和分泌物为原料的原料药/原液的制备。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB 5009.228-2016 食品安全国家标准食品中挥发性盐基氮的测定

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

动物来源生化药品 biochemical drugs from animal source

从健康动物的器官、组织等中经前处理、提取、分离、纯化等制得的安全、有效、质量可控的药品。

注：主要包括蛋白质、多肽、氨基酸及其衍生物、多糖、核酸、核苷酸及其衍生物、脂、酶及辅酶等（不包括生物制品附录所列产品）。

3.2

原材料 raw materials

用于生化药品生产的动物器官、组织等起始物料，不包括辅料。

3.3

中间品 intermediate products

原材料经破碎、提取、初步纯化，得到的符合特定质量标准的中间体或粗品。

3.4

原料药/原液 active pharmaceutical ingredients/bulk solution

中间品经提取、纯化，各项指标符合药用质量标准规定的产品。

4 原材料质量控制

4.1 来源

4.1.1 动物来源明确，且经检疫合格，采集后应有批号，保证可追溯性。

4.1.2 来源变更时应有充分的评估措施。

4.1.3 原材料采集单位应有合法资质，并根据原料药的质量要求，按照《生猪屠宰管理条例》（国务院2008年第525号令）或者《动物检疫管理办法》（中华人民共和国农业农村部2022年第7号令）的规定，制定检疫制度，建立检疫方法。

4.1.4 对原材料来源中可能影响有效成分的因素，应提出相应的要求，如种属、年龄、采集部位及方法、采集后的保存方法与有效期等，并制订原材料的质控标准。涉及牛源的应取自无牛海绵状脑病地区的健康牛群。

4.1.5 动物来源生化药品制法应按照附录A要求进行。

4.2 性状

根据不同来源的原材料（如器官、组织等）特点，制定不同的性状标准，包含外观、色泽、气味、新鲜度（参考GB 5009.228-2016，针对不同器官来源制定相应标准），必要时采用聚合酶链式反应（PCR）法进行种属鉴定。

4.3 包装、贮存、运输

4.3.1 包装

原材料贮存和运输期间的包装材料或容器不应对其质量产生影响，直接接触原材料的包装材料或容器至少应符合食品包装材料要求。包装材料或容器的供应商和材质应相对固定。最小包装单元应印制或贴有标签，注明原材料名称、采集地点、采集时间、贮存条件、采集批号等内容。

4.3.2 贮存

原材料储存条件、不同条件下的储存期限等应按照既定要求执行，必要时应采取措施确保对存储过程中的温度进行控制。如确需采取额外措施（如杀菌、添加防腐剂等）控制微生物滋生，应确保对最终产品质量不造成负面影响。

4.3.3 运输

根据原材料特性，评估供应链传送时的污染风险，采取相应的防止外源污染和交叉污染措施，并应关注传播性动物疾病，如海绵状脑病等。原材料的运输期间，还应满足贮存的质量要求。

4.4 人员、厂房与设备

4.4.1 人员

从事原材料采集的相关人员，应当根据其采集的物品特性和所从事的生产操作，定期进行相关法律法规、专业知识、卫生及安全防护要求等方面的培训，并定期进行健康体检，建立个人培训和健康档案。

4.4.2 厂房与设备

原材料采集的厂房设施与设备应当满足采集的需要，符合卫生管理和国家相关规定的要求，应当与原料药/原液制备和制剂生产区域分开。

原材料采集单位的上述要求由中间品或原料药/原液生产厂家按照供应商管理要求进行管理。

5 中间品生产工艺

5.1 工艺描述和流程图

设置动物来源的原材料制备中间品的工艺流程，明确工艺过程的关键环节、控制方法和工艺参数，研究并确定参数范围，规定主要生产设备和操作过程，经充分验证后，制定操作规程并严格执行。

根据需要可绘制涵盖所有工艺步骤并标明主要工艺参数的工艺流程图，以便于生产过程的操作和质量控制。

在生产过程中应当根据物料特性和设备情况，评估原材料在传送时的污染风险，采取相应的预防污染措施，并应考虑直接与生产设备接触的物料或中间品（如，可能接触产品的润滑剂）的污染风险。

5.2 提取、分离

通过物理方法（如破碎、剥离、加热等）或化学方法（如酶解、调节酸碱度等）从原材料中提取并分离目标组份。其工艺参数及范围、生产设备（包括设备原理、操作参数）等信息应经过验证或确认，确保原材料中的目标组份得到充分释放。

5.3 初步纯化

通过盐析法、有机溶剂沉淀法、吸附法、等电点沉淀法、结晶等方式对目标组份初步纯化时，工艺参数及范围、生产设备（包括设备原理、操作参数）等信息应当经过验证或确认，如稳定性和工艺一致性容易受到影响时，应对中间品建立适宜的内控质量标准。该步骤是对目标组份的富集，关键点在于收率和活性保护，宜采用有机溶剂过量沉淀和过量树脂充分吸附的策略，在充分富集活性物质的同时去除杂质，并避免外源性杂质引入和微生物污染。

5.4 干燥、粉碎、混合

5.4.1 干燥

通过特定设备去除湿物料中的湿分（水分或其他溶剂），获得干燥物料。中间品最终状态为液体或干燥可能会影响其活性，可不进行该工艺步骤。

5.4.2 粉碎、混合

通过特定设备进行粉碎、混合获得相对均一的中间品。粉碎、混合的工艺参数及范围、生产设备（包括设备原理、操作参数）及性能（如中间品干燥箱的温度分布、混合机的混合均一性）等应当经过验证或确认。如中间品为液体状态，可不进行该工艺步骤。

6 中间品质量控制

6.1 性状

根据中间品特征，制定不同的性状标准，依次对其颜色、外形、气味等进行描述。若气味、性状不能清晰的判定中间品的新鲜度时，参考GB 5009.228-2016对新鲜度进行测定。

6.2 生物活性

制定相应的生物活性测定方法和标准，并对测定方法进行方法学验证。

6.3 杂质

根据原材料的来源，充分评估原材料中潜在的特有杂质，制定相应的内控标准（如肝素中间品多糖类，特有天然来源杂质为硫酸皮肤素、硫酸软骨素；猪胰脏来源的胰激肽原酶，共存于胰脏中对药效起反作用的激肽酶应作为关键杂质加以控制；一般动物来源的中间品还应对脂肪、杂蛋白、核酸进行控制）。同时对有机溶剂类杂质进行监测。

6.4 外源因子

建立原材料溯源制度，在对原材料来源的动物种属进行鉴别时，取样点的设置应具有代表性。由于原材料天然具有的不均一性，对于种属鉴定的取样一般宜选用中间品。

针对原料药或制剂产品的工艺特点，必要时应制定外源病菌控制措施及标准（如胰酶等中间品控制需氧菌、霉菌、酵母菌、大肠埃希菌、沙门菌）。

6.5 包装、贮存、运输

6.5.1 包装

包装材料或容器应具有较好的密封性和防污染性，便于搬运和码放。直接接触中间品的包装材料或容器，至少应符合食品包装材料要求。包装材料或容器的供应商和材质应相对固定。最小包装单元应印制或贴有标签，注明中间品名称、生产时间、批号、有效期、执行标准、贮存条件等内容。

6.5.2 贮存、运输

中间品储存条件、储存期限、运输条件等应按照既定要求执行，必要时应根据中间品的贮存条件，对存储和运输过程中的温湿度进行控制。

6.6 人员、厂房与设备

6.6.1 人员

从事中间品生产、质量保证、质量控制及其他相关人员，应根据生产的产品和所在的工作岗位，定期接受相关法律法规、专业知识、卫生及安全防护要求等方面的培训，并定期进行健康体检，建立个人培训和健康档案。生产过程中，相关人员不得从原材料前处理区域直接穿越到后续其他区域，若必须穿越，应按规定重新更衣。

6.6.2 厂房与设备

生产环境及厂房设施与设备应参照《药品生产质量管理规范》设置，不得对原材料和生产过程造成污染。厂房应设有防止昆虫和其他动物的设施，特别是用于加工处理动物脏器、组织的生产操作区，应采取有效的防虫防鼠措施。原材料前处理和提取、纯化使用的设备、工器具、管道、阀门和容器具、取样器具，应光洁、耐腐蚀、易清洗、方便消毒，并根据产品特性和质量控制要求进行有效的清洁或消毒处理。

7 原料药/原液生产工艺

7.1 工艺描述和流程图

设置原料药/原液提取的工艺流程，明确影响产品质量的关键环节、控制方法和关键操作（工艺）参数及参数范围。经充分验证，不同批次的产品质量达到一致性后，制定操作规程并严格执行。必要时应通过与已上市相关生化药组分的比较研究确定制备工艺和工艺参数。

生产设备的关键性能（如反应罐的温度控制、超滤系统的孔径、冻干机的温度分布、混合机的混合均一性等）应经过验证或确认。

对工艺稳定性进行研究，考察该制备工艺下中间品和终产品质量的稳定情况，包括活性组分的含量、生物活性、活性组分的收率等，保证不同批次产品质量的重现性。

根据需要可绘制涵盖所有工艺步骤并标明主要工艺参数的原料药/原液制备工艺流程图，以便于生产过程的操作和质量控制。

7.2 提取、分离

通过溶解、分离、过滤、氧化等方法去除中间品的相关杂质，减少与活性组织相关的微生物负载，如采用其他方法应当证明其合理性。上市许可或临床试验许可规定的生产阶段，应当去除所用抗生素。常规生产中，可通过离心、过滤等方法去除不溶性杂质；对于化学性质较为稳定的生物分子可采用酸化、氧化等较为剧烈的化学步骤去除微生物及内毒素等污染。

7.3 纯化

通过盐析法、有机溶剂沉淀法、吸附法、等电点沉淀法、结晶和层析法等方式进行活性组分的提纯，工艺参数及范围、生产设备（包括设备原理、操作参数）等信息应经过验证或确认。该步骤应当在洁净区（至少D级）完成，生产操作过程中应当关注卫生学指标（如内毒素、微生物限度等）的控制。

7.4 干燥、粉碎、混合、包装

7.4.1 干燥

通过特定设备去除（如冷冻干燥、减压干燥、喷雾干燥等）湿物料中的湿分，获得干燥物料。

7.4.2 粉碎、混合

通过特定设备进行粉碎、混合获得均一的原料药。

7.4.3 包装

采用恰当的包装形式（该包装形式应能有效阻隔外界污染，并经过稳定性考核研究）进行内外包装。直接接触原料药/原液的包装材料或容器，应不得对原料药/原液的质量产生影响。最小包装单元的包装上，应印制或贴有标签，标签应符合原料药的标签要求。

如产品为原液，则不包括干燥、破碎、混合步骤。

7.5 人员、厂房与设备

7.5.1 人员

管理和操作人员应当具有适当资质（含学历、培训和实践经验），定期接受相关法律法规、技术规范和专业知识培训，并建立个人培训、健康档案。生产管理负责人、质量管理负责人和质量受权人应

具有微生物、生物学、免疫学、药学、生物制药、生物化学等相应的专业知识。从事供应商审计的人员，应了解动物种属、饲养、屠宰、检疫、采集及其原材料贮存运输等方面的相关知识。

7.5.2 厂房 设备

生产环境、厂房设施与设备应当能够最大限度地降低物料或产品遭受污染的风险，应当能够有效防止昆虫或其他动物进入。结合产品潜在风险、不同生产阶段的工艺要求与特点、外部环境状况等设计公用系统。病毒灭活步骤前后的工艺步骤，所用生产设备不能交叉混用。

8 病毒安全性控制

8.1 病毒去除/灭活

8.1.1 工艺验证

去除/灭活病毒的生产工艺应有效并经过验证。当生产工艺发生变更时，应重新评估验证的适用性，必要时（如涉及病毒灭活工艺步骤及参数发生改变时）应重新进行验证。病毒灭活/去除验证研究可采用模拟生产工艺（缩小的工艺）的方法，尽量设计与实际生产工艺相关及合理的病毒灭活/去除研究试验方案，尤其是有效的生产工艺步骤。模拟的工艺在试验参数及控制条件方面，应与实际工艺严格保持一致。

对于经过验证的病毒灭活步骤的工艺参数（温度、时间、膜型号和规格、灭活剂种类和浓度等）和产品验证时的其他条件（溶液的pH、离子浓度、蛋白浓度、保护剂种类和浓度等），应作为关键工艺参数加以严格控制，必须维持在验证时确定的许可范围内。

8.1.2 方法选择

有效工艺步骤包括但不限于以下方法：巴斯德消毒法、低pH孵放法、干热灭活法、有机溶剂处理法、膜过滤法、层析法。以上方法应用于具体产品时，应针对潜在污染病毒的特点进行选择和组合，并结合品种的实际工艺条件进行验证。

生产工艺中至少应包含从机制上可以互补的两种有效工艺步骤。如巴斯德消毒法与低pH孵放法，有机溶剂处理法和干热法等联合步骤。如采用纳米膜过滤法，可以将其作为有效工艺步骤之一，但不能单独使用，应将其与其他灭活工艺步骤联合，如巴斯德消毒法与膜过滤法，低pH孵放法与膜过滤方法等。

8.2 产品病毒污染的检测

根据产品特点和具体生产情况综合分析的结果，设计并选择适宜的潜在污染病毒控制方法，必要时进行检测。检测应尽可能采用先进的技术和方法，以提高病毒检出率。病毒检测为阴性的，并不能完全证明无病毒污染，应排除样品取样量不足、取样方法不对、病毒含量低于检测方法的灵敏度，或检测方法不适用等导致病毒检测结果阴性的情况。对于工艺过程去除病毒污染的能力，需要通过工艺验证证明。病毒污染检测，也可委托具有资质的实验室进行。检出病毒污染的中间品不能用于进一步加工制备，成品不能放行，同时应查找并确认污染来源，采取适当的防控措施。

9 原料药/原液质量控制

9.1 性状

根据样品特征和要求进行准确描述，包括颜色、外形、气味等。

9.2 鉴别

对于多组分生化药，鉴别项目应尽可能对所含组分进行特征性鉴别，如果组成过于复杂，应至少明确所含的起药效的主要成分。如：对于多肽类药物，可采用指纹图谱的方法控制各多肽的种类及与主成分的相对含量；对于肝素等多糖类药物，可采用生物学活性进行鉴别。

9.3 生物活性

采用生物学方法或酶学方法等对原料药/原液中特定成分进行测定。参照《中国药典》和国家药品监督管理部门批准的质量标准，根据原料药/原液的特性制定相应的生物活性测定方法，并对相应的测定方法进行规范的方法学验证确保其适用性。

9.4 杂质

应根据原材料的来源，充分评估原材料中潜在的杂蛋白、核酸、多糖、脂质等特有杂质，并制定相应的限度范围。

9.5 纯度

应根据不同原理的方法，充分评价原料药/原液纯度，保证质量一致性。

9.6 微生物限度

应按照《中国药典》和国家药品监督管理部门批准的质量标准制定相应的微生物限度，对需氧菌、霉菌、酵母菌和控制菌，如：大肠埃希菌、沙门菌等进行检查。

9.7 安全性指标

应根据需要和风险酌情加入安全性指标，如细菌内毒素、过敏物质、降压物质、异常毒性等。

9.8 残留溶剂

应根据原料药/原液生产过程或辅料中含有的溶剂种类（目前动物来源的生化药品常用的有机溶剂为甲醇、乙醇、丙酮等），充分评估成品原料药/原液中未能完全去除的有机挥发物种类，参考《中国药典》和国家药品监督管理部门批准的质量标准制定相应的限度范围。

9.9 元素杂质

应根据生产过程中使用的工艺设备或容器/密闭系统、生产中加入的原辅材料以及工艺介质中可能含有的金属元素（如铅、铬、汞、砷等），充分评估成品原料药/原液中未能完全去除的元素杂质种类，参考ICH Q3D的质量标准制定相应的限度范围。

附录 A
(规范性)
制法要求

A.1 动物来源生化药品应从检疫合格的健康动物（涉及牛源的应取自无牛海绵状脑病地区的健康牛群）组织中采集，通过物理方法（如粉碎、剥离、加热等）或化学方法（如酶解、调节酸碱度等）等步骤提取、分离，经纯化、微生物负荷或细菌内毒素控制等环节制得（具体以国家药品监督管理部门批准的工艺为准）。必要时应对动物来源进行种属鉴别，如对来源种属基因和污染基因进行定性或定量分析。生产过程应符合现行版《药品生产质量管理规范》的要求。

A.2 动物来源生化药品来源于动物，在生产过程中应包含适宜的病毒去除/灭活工艺进行病毒安全性控制。生产工艺应经病毒灭活验证，并能有效去除有害的污染物。

参 考 文 献

- [1] GB 5009.228-2016 食品安全国家标准食品中挥发性盐基氮的测定
 - [2] 中华人民共和国药典 国家药品监督管理局 国家卫生健康委 2020年第78号公告
 - [3] 生猪屠宰管理条例 国务院 2008年第525号令
 - [4] 动物检疫管理办法 中华人民共和国农业农村部 2022年第7号令
 - [5] 药品生产质量管理规范（2010 年修订）生化药品附录 国家药品监督管理局 2017年第29号公告
 - [6] 元素杂质指导原则 ICH Q3D(R1)
 - [7] 多组分生化药注射剂基本技术要求（试行） 国家食品药品监督管理局 2008年 第7号公告
-